

The roles of sexual selection and sexual conflict in shaping patterns of genome and transcriptome variation

Nicole M. Tosto, Emily R. Beasley, Bob B. M. Wong, Judith E. Mank, Sarah P. Flanagan



03/02/20 © Alex Hyde / ianomal.com






Uvod

- spolna selekcija \neq prirodna selekcija - Darwin
- sekundarna spolna obilježja – veći reproduktivni fitness, veći trošak energije
- spolni konflikt – različiti evolucijski interesi dviju jedinki iste vrste različita spola
- spolna selekcija – prekopulatorna, postkopulatorna, velik utjecaj na evoluciju



Spolni dimorfizam

- uzroci spolnog konflikta: spolna selekcija, stopa reprodukcije, ekološki faktori i uvjeti okoliša
- intralocus konflikt – rješenje evolucija spolnog dimorfizma
- razmjer dimorfizma ovisi o udaljenosti od optimuma svojstva
- intralocus konflikt – pr. *Drosophila melanogaster* i gen za rezistenciju na pesticide
- interlokus konflikt – 2 lokusa, 1 ili 2 spola razlika od optimuma



Spolno specifična selekcija i evolucija transkriptoma

- dimorfizam – kodiran na spolnom kromosomu, ekspresija sex-biased gene na istom lokusu
- sex-biased ekspresija – kvantitativna razlika, spolno specifična ekspresija
- spolna selekcija i konflikt -> utjecaj na molekularne aspekte sex-biased gena
- 2 hipoteze: 1. selekcija gena uklanja varijacije, 2. selekcija muških osobina > selekcija ženskih/zajedničkih osobina



Spolno specifična selekcija i evolucija transkriptoma

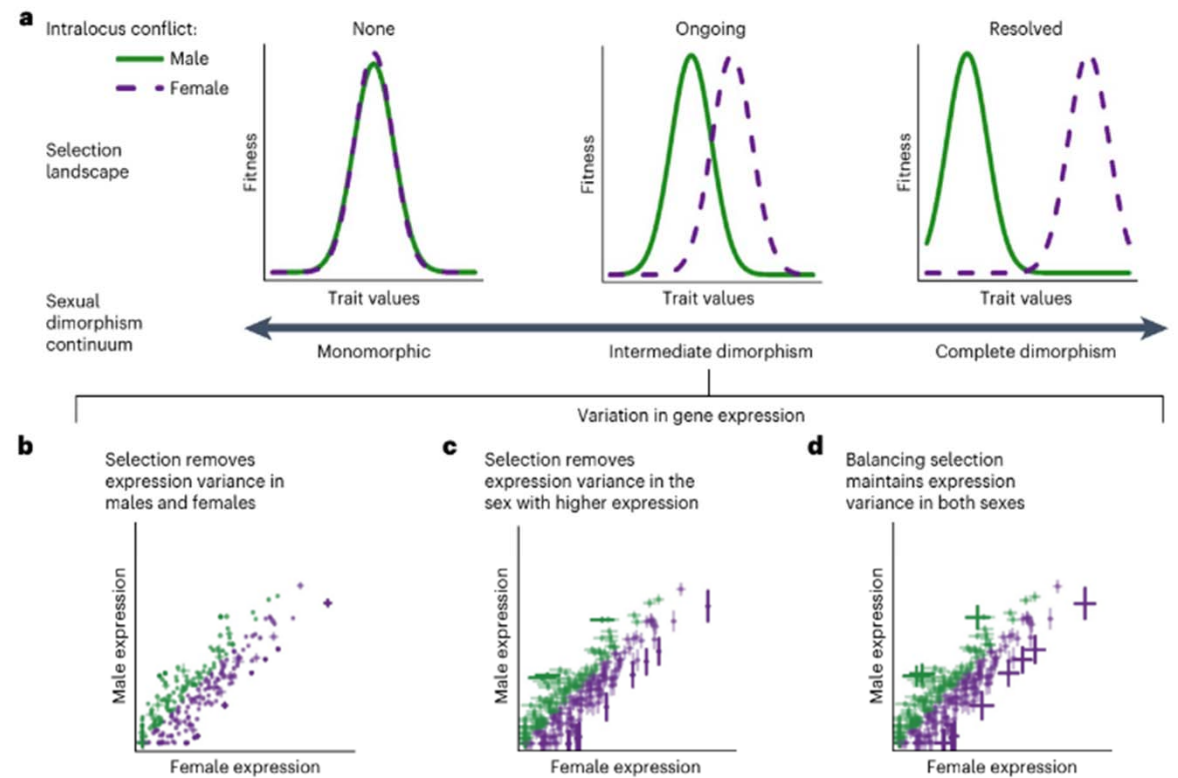
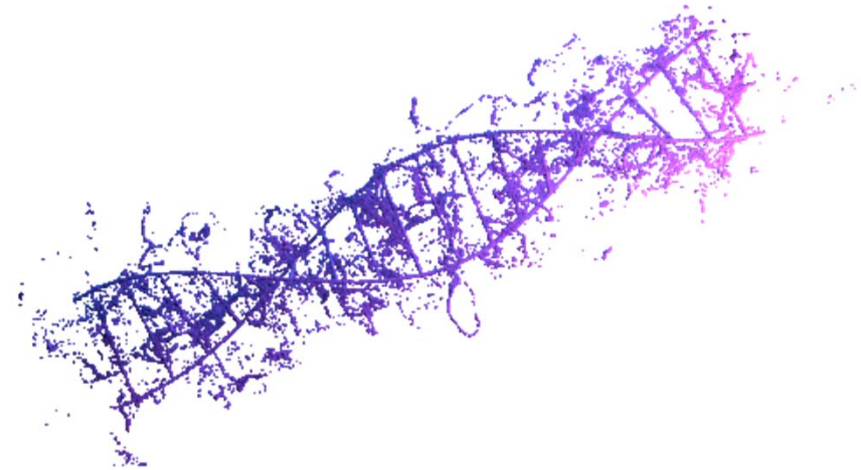


Fig. 1 | The relationship between intralocus sexual conflict, sex-specific selection landscapes, sexual dimorphism and some predictions for how variation in male-female gene expression might be impacted by ongoing intralocus conflict. **a.** Top left, monomorphic traits do not experience sexual conflict and the traits do not differ between males and females (for example, the spleen in Box 4). Middle, assuming the traits in males and females share a genetic basis, conflict arises once males and females experience diverging selection landscapes. When sex-biased expression only partially resolves conflict, the population displays intermediate sexual dimorphism (for example, the skin in Box 4). Top right, conflict is resolved when males and females reach separate, non-overlapping trait optima. In all cases, some genes will be able to evolve sex-specific expression but most will be expressed in both sexes and

their expression is likely to be correlated. **b-d.** When sexual conflict is ongoing, we can devise three potential hypotheses for how sex-specific selection will shape variance in gene expression (bars represent standard errors around mean expression for each sex). **b.** We might expect selection to reduce variation in expression in both sexes, equivalent to how selection on a sex-specific allele will reduce genetic variation in both sexes in many cases. **c.** Sexual antagonism at loci expressed in both sexes could result in reduced variance in expression in the sex with higher expression, owing to selection being stronger on that sex, but high between-individual variation in the opposite sex because that sex experiences weaker selection and fewer constraints on those genes. **d.** Balancing selection could maintain variation in gene expression in both sexes with ongoing conflict.

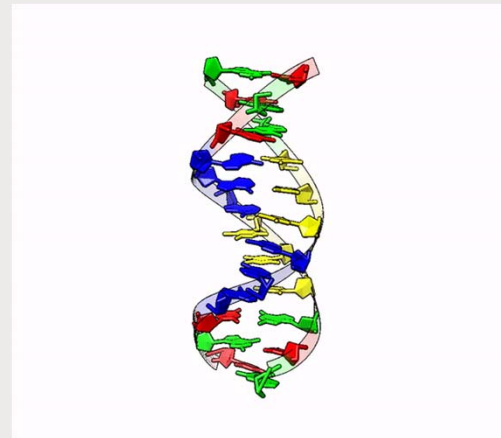
Evolucija sex-biased gena



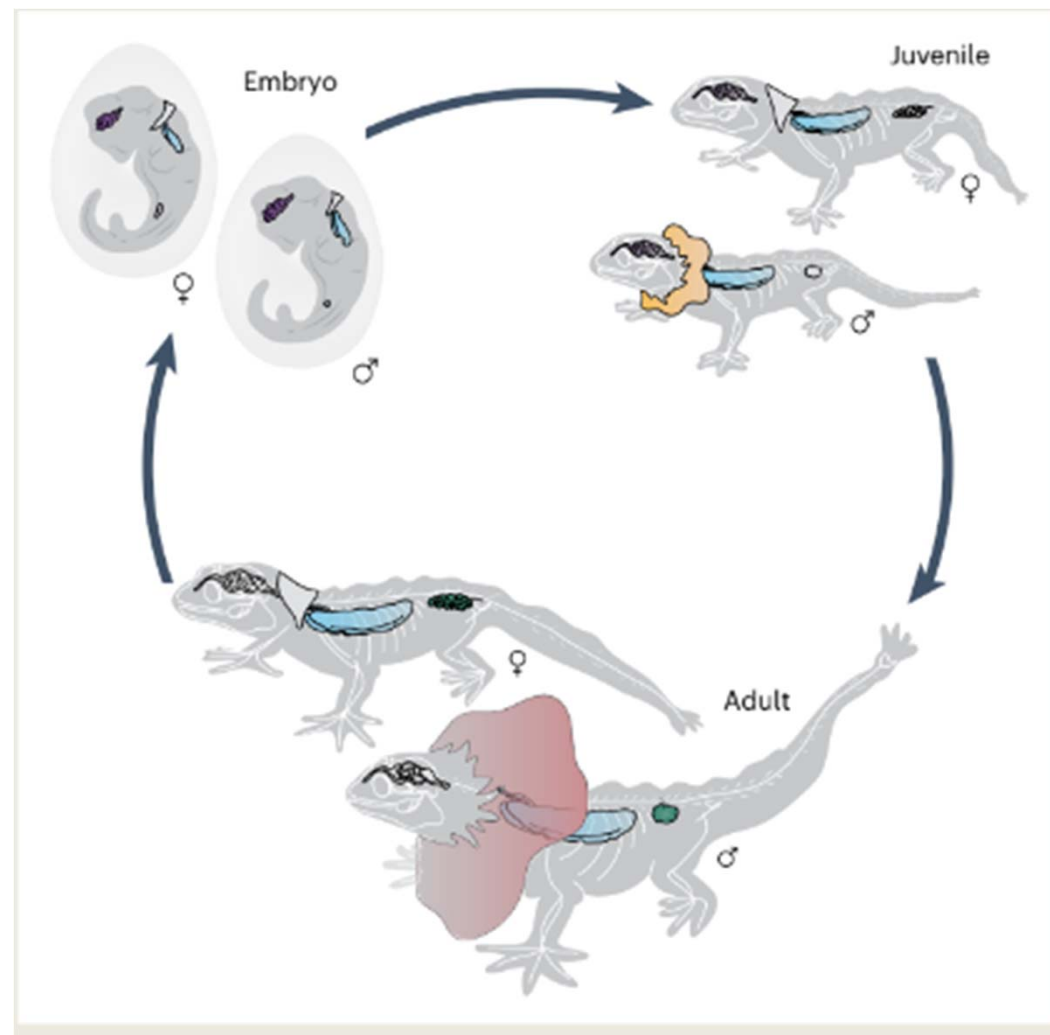
- promjene sekvence muških sex-biased gena – smanjenje intenziteta selekcije, genetički drift
- nema intralokus konflikta – gen se eksprimira samo kod jednog spola, viša stopa mutacije, veća podložnost selektivnom pritisku
- visoki postotak evolucije sekvenci – spolna selekcija
- 2X spolno determinirajućih gena
- selekcija – samo 1 spol, spolno vezani geni – ekspresija u manje tkiva
- metode

Evolucija sex-biased gena

- rezultati istraživanja – selekcija djeluje primarno na mehanizme regulacije
- mužjaci ose – 800X luče više od ženki
- alternativno prekranje – fenotipski dimorfizam



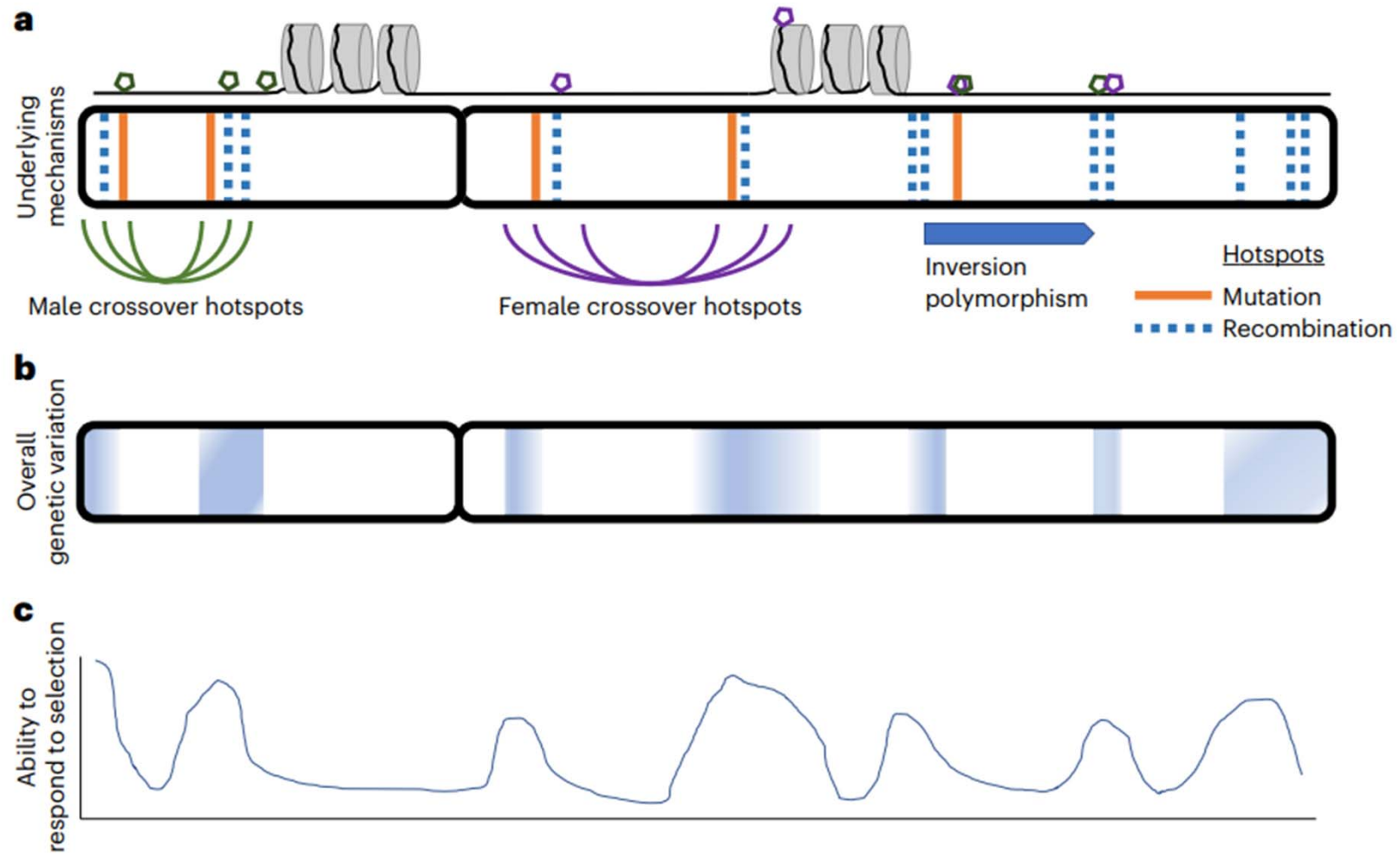
Hipotetsko biće




Genetska raznolikost i seks-biased geni

-
- Intralocus konflikt → fiksacija alela → neg. utjecaj na populaciju
 - Ravnotežna selekcija – spolno specifični dominantno obrnuti geni (SDSR)
 - A_1 = alel koristan za muški rod
 - A_2 = alel koristan za ženski rod
 - A_1A_2 ♂ = fitness kao A_1A_1
 - A_1A_2 ♀ = fitness kao A_2A_2






Shematski prikaz mehanizama koji olakšavaju genetsku varijaciju, transkripcijsku varijaciju i sposobnost odgovora na selekciju



Genetska raznolikost i sex- biased geni

- Selekcija na temelju kromosoma
 - „hot-spots”, metilacija DNA, mutacije
 - Selekcija na temelju interakcije i specifičnosti tkiva
 - Jačina i uzorak sex-biased ekspresije se razlikuje za različita tkiva
 - Razvitak i trenutak selekcije
 - Otkrivanje sex-bias gena tijekom razvoja nam daje mogućnost rješavanja konflikta
- 



Zaključak

- Regulacija sex-biased gena i spolno specifična genetska arhitektura su često u interakciji zbog rješavanja konflikta, gdje ravnotežna selekcija zadržava polimorfizme samo u nekim slučajevima.

The Major Features of Macroevolution

Luka Ferenčak

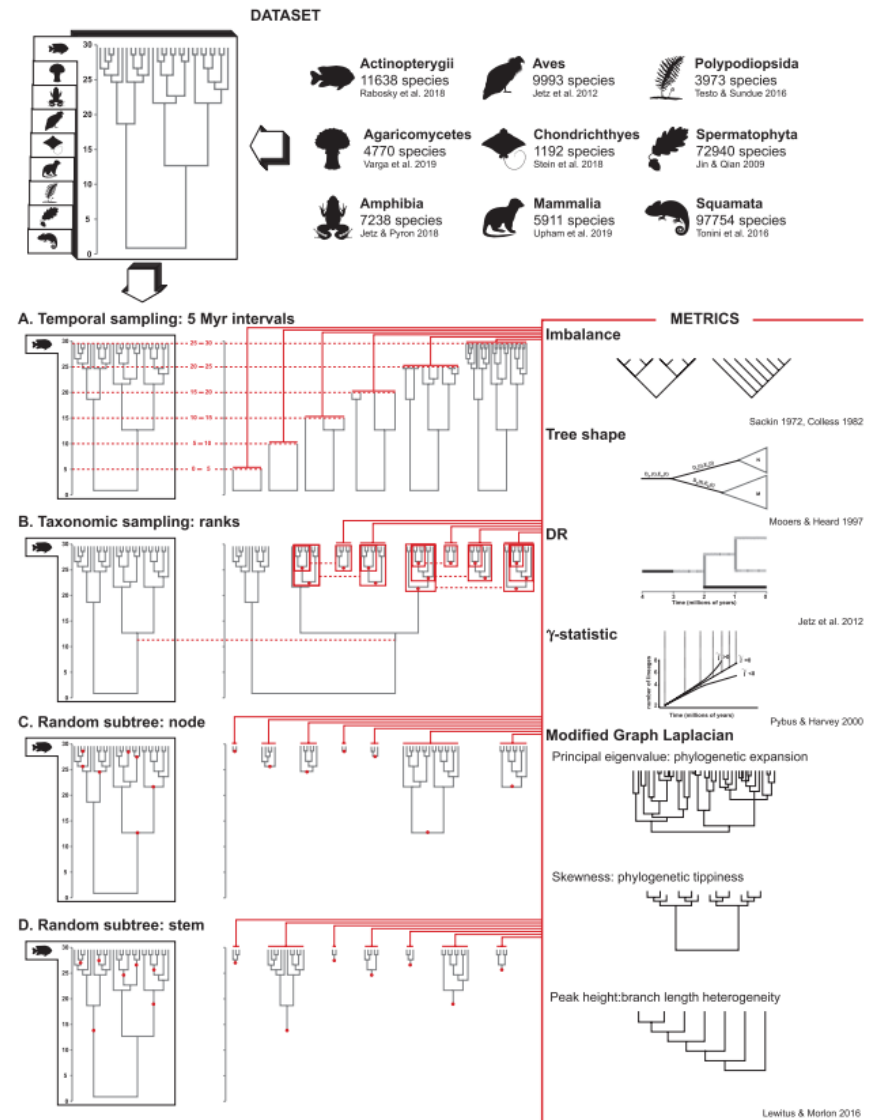


Uvod

- Istraživanja su našla neke trendove u obliku filogenetičkog stabla
- Mlađe skupine imaju u prosjeku kraće grane

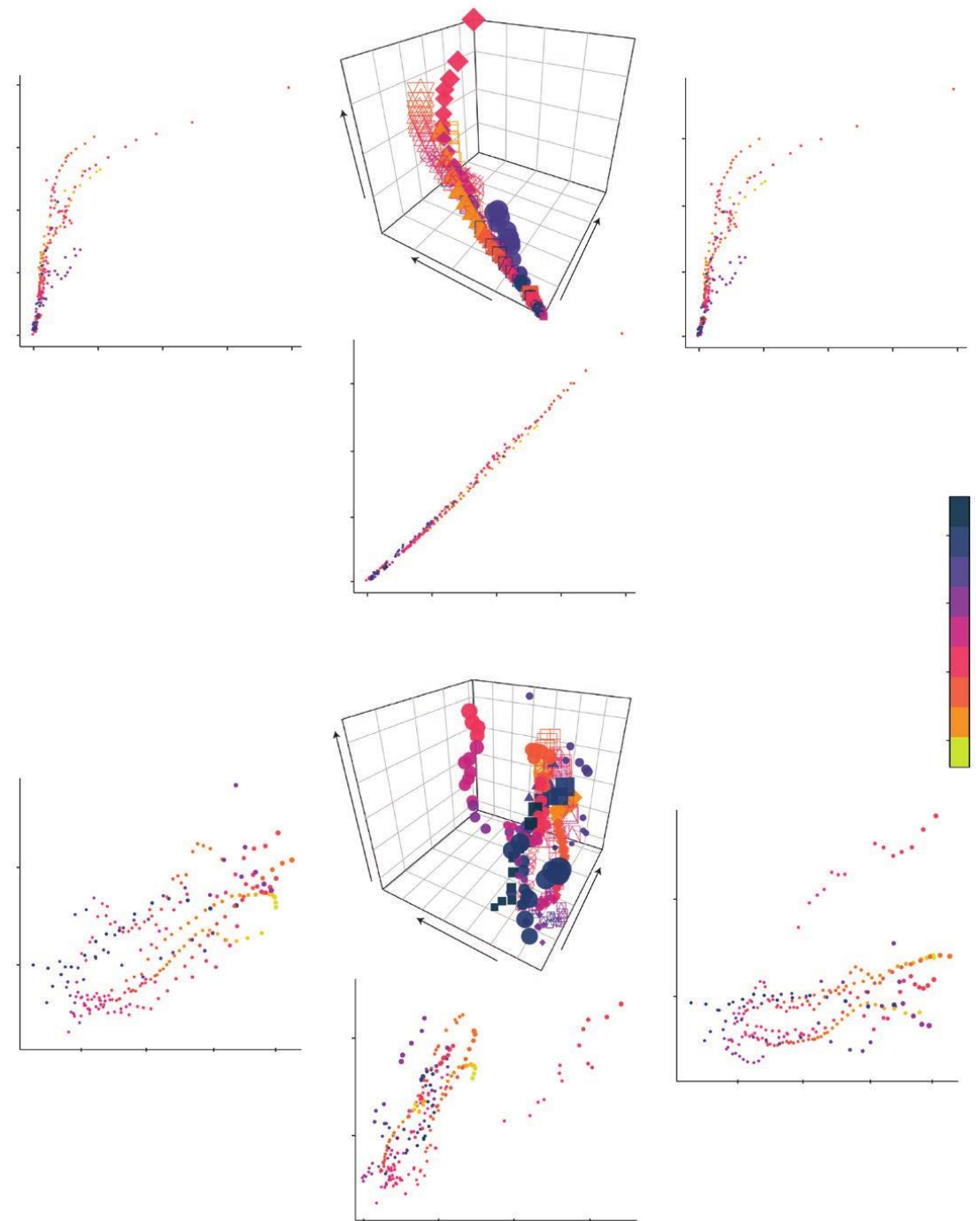
Materijali i metode

- Uzorkovanje – vremensko, taksonomsko i nasumično



Rezultati

- Oblik ovisi o vremenu, ne o skupini
- Stabla su manje balancirana nego očekivano
- Stabla su manje balancirana što su bliže sadašnjosti



Rezultati

- Oblik isti za imenovane skupine i neimenovane skupine
- Imenovane skupine imaju dulje grane



Rezultati

- Oblik stabla neovisan o skali

Potencijalni problemi

- Izumrle vrste nisu bile uključene u istraživanje

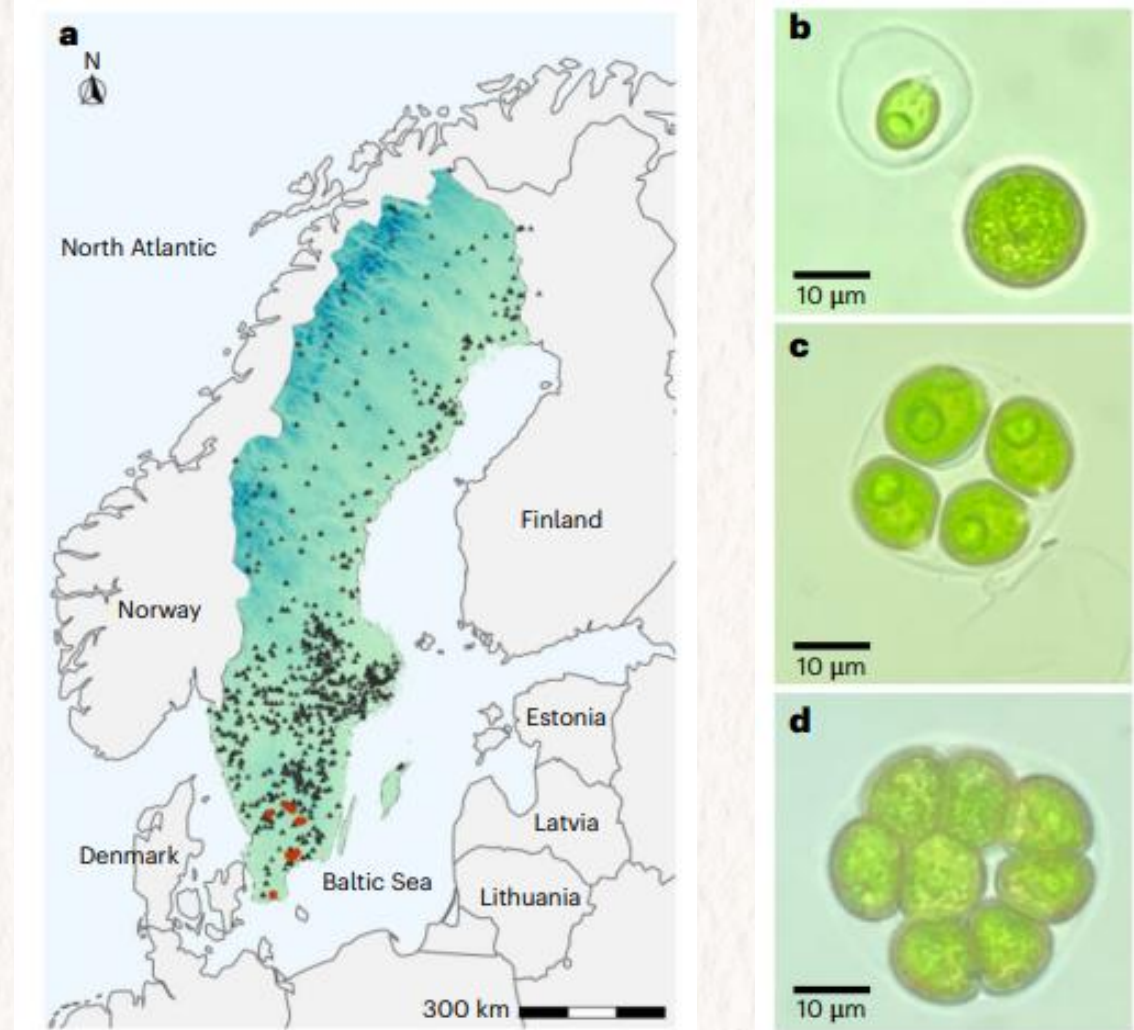
Single-cell adaptations shape evolutionary transitions to multicellularity in green algae

Nika Selaković, Ana-Marija Glavan i Lana Tekić,
3. god. preddipl. studij Biologija,
PMF

Uvod

- evolucija višestaničnog života © ključna uloga u oblikovanju biološke raznolikosti
- **Koji su prirodni uvjeti okoliša pogodovali formiranju višestaničnih skupina?**
- istraživanje o utjecaju kombinacije ključnih čimbenika okoliša na stvaranje višestaničnih skupina (35 divljih jednostaničnih sojeva zelenih algi; 19 vrsta Chlorophyta)
 - predatorstvo
 - turbulencija dušika i vode

- mjesto uzorkovanja: u blizini obale 20 švedskih jezera (Slika 1.a)
- vrijeme uzorkovanja: srpanj i kolovoz, 2016. godine
- pribor: Apsteinova mreža 15 × 50 cm s veličinom oka 10 μm
- **KLJUČNE RIJEČI:**
 - **pallmeloid** = stadij životnog ciklusa u kojem se 2-4 stanice kćeri zadržavaju unutar stanične stijenke majke nakon mitoze
 - **ECM** = extracellular matrix; izvanstanični matriks



Slika 1. **a** Mjesto uzorkovanja (crvene točkice prikazuju jezera u kojima su prikupljeni korišteni uzorci). **b** Jednostanični oblici algi korištenih u eksperimentu sa i bez ECM-a. **c** Četiri stanice zadržane u pallmeloid formaciji nakon stanične diobe. **d** Višestanična skupina koju čine jednostanične vrste kao odgovor na uvjete okoliša.

Metode

- približno određene vrste algi (GenBank): *Chlamydomonas monadina*, *C. moewusii*, *C. reinhardtii* i *C. noctigama*
 - konačno filogenetsko stablo generirano pomoću šest različitih softvera (BEAST, Tracer...) i obuhvaćeno pomoću LogCombiner-a
- dvije faze istraživanja: manipulacija okolišnim uvjetima i manipulacija razine predatorstva
- manipulacija sojeva (N=35) sumirala se u osam tretmana:
 - 1) bez predatorstva, visoka razina nitrata i mirna voda (bez turbulencije)
 - 2) predatorstvo, visoka razina nitrata i mirna voda (bez turbulencije)
 - 3) bez predatorstva, niska razina nitrata i mirna voda
 - 4) predatorstvo, niska razina nitrata i mirna voda
 - 5) bez predatorstva, visoka razina nitrata i turbulentna voda
 - 6) predatorstvo, visoka razina nitrata i turbulentna voda
 - 7) bez predatorstva, niska razina nitrata i turbulentna voda
 - 8) predatorstvo, niska razina nitrata i turbulentna voda
- broj stanica i veličina stanica u višestaničnim grupama mjeren na samom početku eksperimenta (t0), nakon 48 sati (t2) i tijekom 14-15 dana (t14) kada su kulture dosegnule stacionarnu fazu

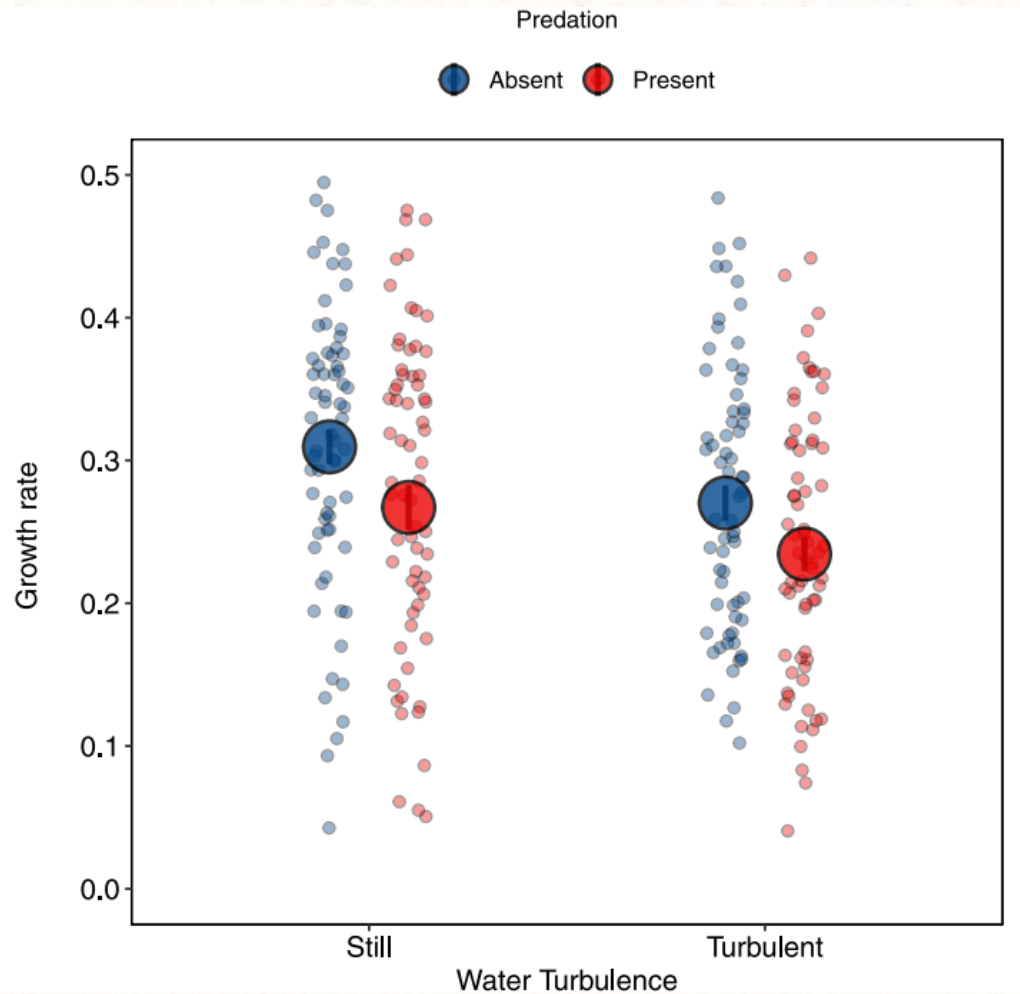
- drugi dio eksperimenta baziran na razini predatorstva kojoj su kulture bile izložene (nakon inicijalnog dijela); tri razine:
 - 1) bez predatorstva
 - 2) niska stopa predatorstva (oko 15 jedinki ml-1)
 - 3) visoka stopa predatorstva (oko 50 jedinki ml-1)
- formula izračuna stope rasta populacija:

$$\text{Specific growth rate per day (SGR)} = \frac{\log_2(N_{t1} - N_{t0})}{t_1 - t_0}$$

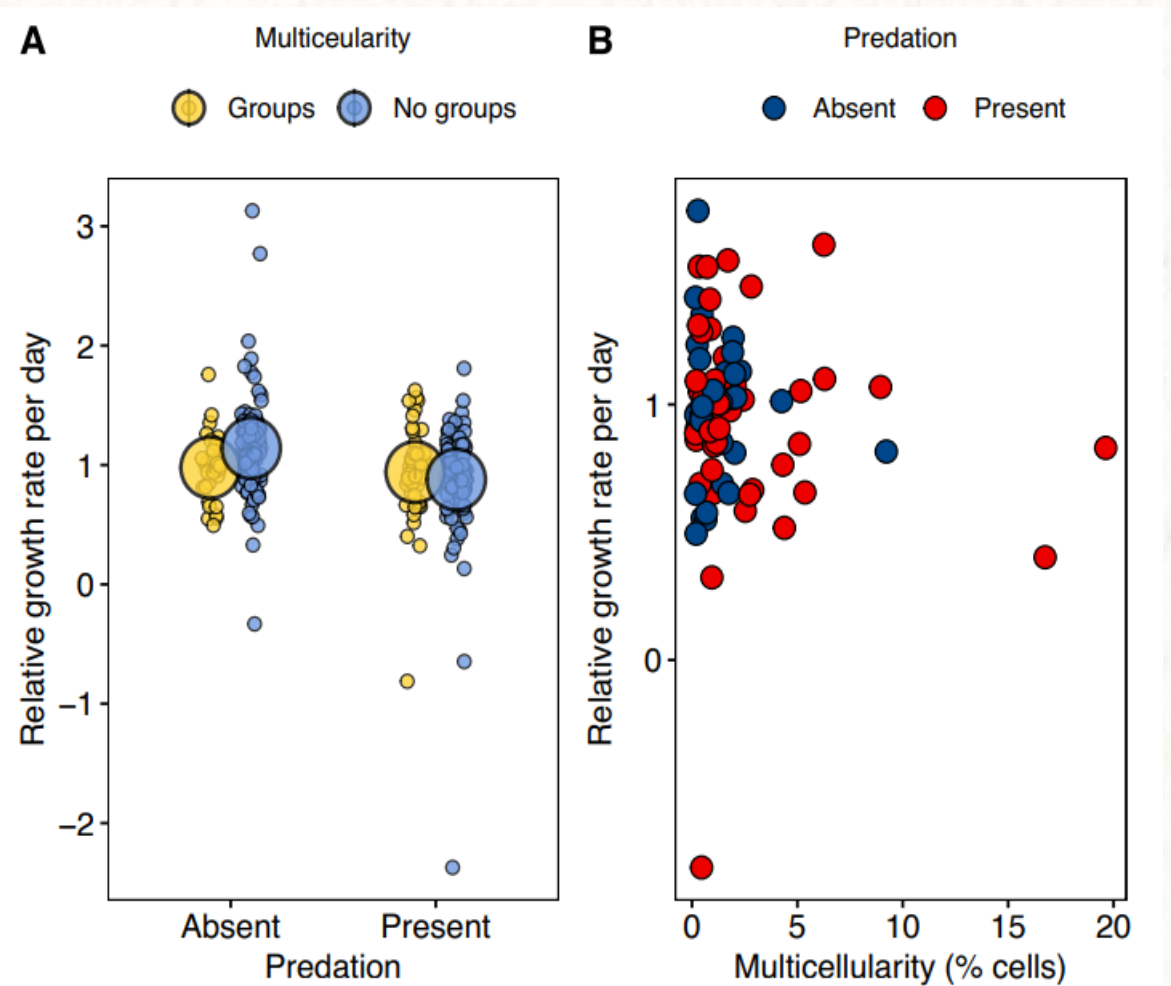
- analiza podataka: **R**; **BPMM** sa **MCMC** estimacijom
- isplata pogodnosti višestaničnosti se analizirala na četiri načina:
 - 1) Kako razlike u višestaničnosti utječu na rast populacije među sojevima
 - 2) Kako stope rasta variraju unutar sojeva u odnosu na promjene u višestaničnosti
 - 3) Utjecaj postotka stanica u višestaničnim skupinama na rast populacije algi pod različitim intenzitetom predacije
 - 4) Ispitati posljedice varijacije višestaničnosti za populacije predatora

Rezultati istraživanja

- predatorstvo je povećalo postotak stanica u višestaničnim skupinama
- turbulencija vode i razine nitrata
- **mirni uvjeti**
- **turbulentni uvjeti**
- *niski uvjeti nitrata* poništili su učinke grabežljivaca na višestaničnost, a *uvjeti s visokim sadržajem nitrata* promicali su višestaničnost
- usporedba podataka za sve tretmane okoliša © gotovo svi sojevi (91%) formiraju višestanične skupine pod barem jednim izmijenjenim okolišnim uvjetom
 - ! **ALI** postotak stanica unutar višestaničnih skupina vrlo varijabilan među sojevima (povezano s filogenetskom analizom)
- predatorstvo i turbulencija
- višestaničnost - zaštita od predatora?
- višestaničnost nije bila povezana na stopu rasta populacije pod bilo kojim od uvjeta okoliša



Slika 2. Smanjenje stope rasta uzrokovano turbulentnim vodenim uvjetima i predatorstvom.



Slika 3. Prikaz nepovezanosti višestaničnosti s relativnom brzinom rasta ni u kakvim eksperimentalnim uvjetima. Prisutnost višestaničnih skupina (A) i postotak stanica u višestaničnim skupinama (B) nisu bili povezani s relativnim stopama rasta populacije algi u odsutnosti ili prisutnosti predatora.

- postotak stanica u višestaničnim skupinama nije se odnosio na populaciju stope rasta
- rast populacija predatora i postotak stanica u višestaničnim skupinama
- **Zašto se višestanične skupine lako formiraju pod specifičnim uvjetima okoliša?**
- istraživanja na jednostaničnim algama pokazala da se replikacijski ciklus može zaustaviti
 - mitotička podjela matične stanice u stresnim uvjetima okoliša
 - nemogućnost nastanka zigospora
- moguće da uvjeti okoliša koji induciraju stanični stres mijenjaju cikluse replikacije stanica @ višestanične skupine kao nusprodukt
- ispitivanje odnosa između formiranja palmelloida i višestaničnosti:
 - snažan pozitivan odnos između postotka stanica u palmelloidima i postotka stanica u višestaničnim skupinama
 - veći postoci stanica u palmelloidima u turbulentnim uvjetima s visokim sadržajem nitrata, slično obrascima višestaničnosti
 - **! ALI** predatorstvo nije povećalo stope formiranja palmelloida (čak ih je smanjilo)


- veza između palmelloida i višestaničnih algi
- ECM – važan kod obligatno višestaničnih organizama
- Objasnjavaju li ECM varijacije u zadržavanju stanica unutar palmelloida?
 - od 35 sojeva, 28 je proizvelo ECM
 - proizvodnja ECM-a povećava broj stanica zadržanih unutar palmelloida i stvaranje višestanične skupine
- dokazano da formiranje palmelloida može povećati prisutnost ECM-a
- niži rast populacije – sojevi s ECM-om
- varijacije u ECM-u i retenciji palmelloida također su povezane s filogenetskom poviješću
- mali učinak ECM-a i formiranja palmelloida na relativne stope rasta
- dugoročna baza podataka o obilju fitoplanktona i kemiji jezera:
 - omogućeno utvrditi proizvode li vrste pronađene u jezerima tipično ECM (80% vrsta) i jesu li inače višestanične (58% vrsta)
 - veći postoci stanica pronađeni su u palmelloidima – višestanične strukture

Zaključak

- ključni čimbenik @ zadržavanje stanica unutar palmelloida koje su bile povezane s ECM-om
- ECM i stope formiranja palmelloida utjecali na rast populacije sojeva
- višestaničnost
- povezanosti između ECM-a, dušika i višestaničnosti
- jednostanične zelene alge s ECM-om lakše formiraju višestanične skupine

- ECM proizvode i jednostanični i višestanični organizmi u svim glavnim linijama eukariota
- proizvodnja ECM-a od strane jednostaničnih vrsta pod stresnim uvjetima može usporiti oslobađanje stanica kćeri nakon replikacije stanica
- moguće prilagodbe na stvaranje višestaničnih životnih ciklusa

- ECM se može koristiti za pohranjivanje ili dobivanje dušika
- mogući utjecaj interakcije između ECM-a i bakterija koje fiksiraju dušik
 - ECM može olakšati hvatanje bakterija koje fiksiraju dušik (*Azotobacter chroococcum*) i pretvaraju nitrit/nitrat u amonijak (*Methylobacterium spp.*)



Great ape cognition is structured by stable cognitive abilities and predicted by developmental conditions

Autori: Manuel Bohn, Johanna Eckert, Daniel Hanus, Benedikt Lugauer, Jana Holtmann, Daniel B. M. Haun

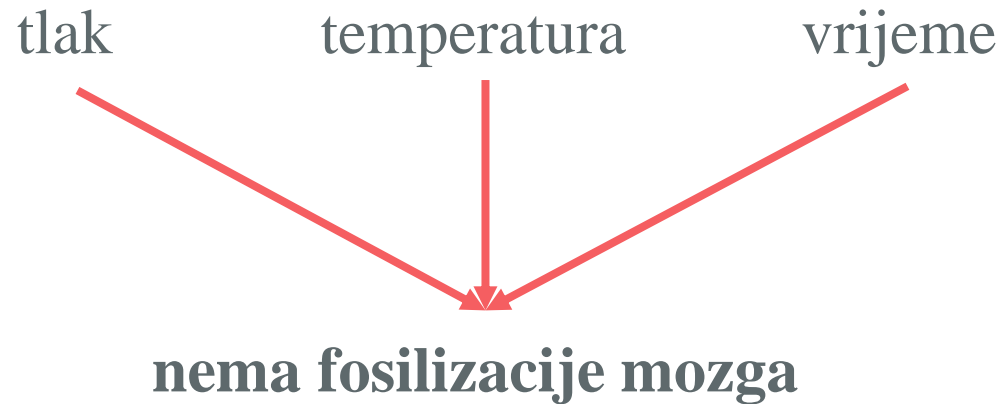
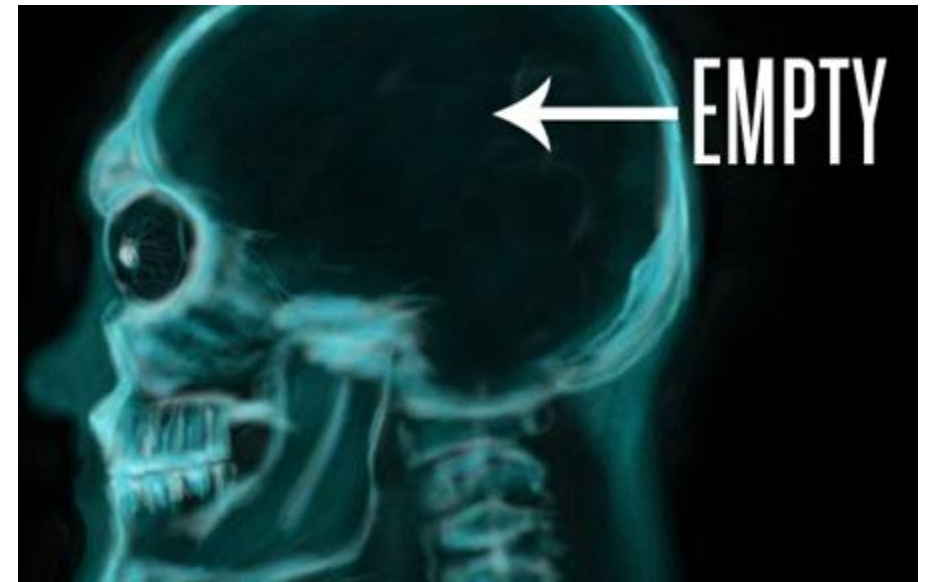
Prezenter: Leonard Janković, Lucija Lesjak, Ariana Papiga

PMF biologija

13.12.2023.

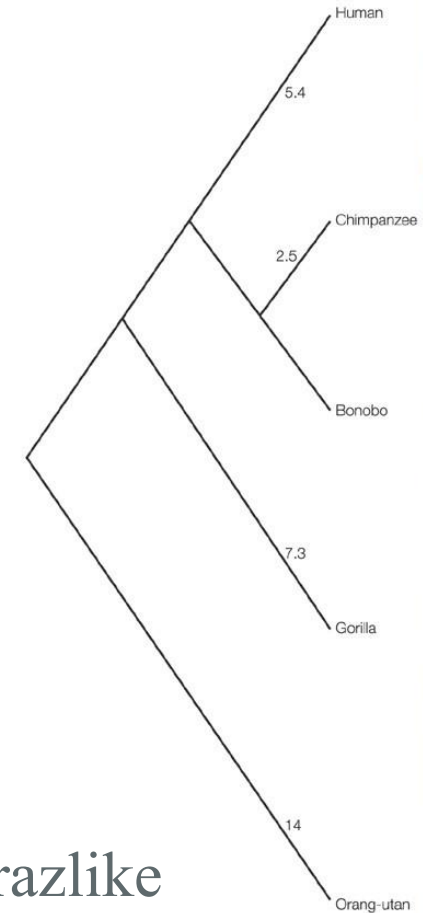
Great ape cognition

- istraživanje evolucije kognitivnih sposobnosti → **problem**



Usporedna metoda

- Filogenetski informirana usporedba
- Sličnosti i razlike između vrsta → zaključci o evolucijskom putu



Nature Reviews | Genetics

Types of Cognitive Processes



Attention



Language



Learning



Memory



Perception



Thought

Spoznaja

- Kognitivne sposobnosti
 - računaju na individualne razlike
 - podložne selekcijskim pritiscima
- Varijeteti u ponašanju

- utječu li individualne karakteristike (dob, grupa, iskustvo) ili situacijski čimbenici (društvenost, načini testiranja) na evoluciju spoznaje?
- Empirijski odgovori na 3 pitanja:

Dobivamo li
robustne rezultate ?

Možemo li iz metoda
pouzdana uočiti razlike
među jedinkama ?

Koji okolišni i
društveni čimbenici
utječu na spoznaju ?



Gorilla gorilla



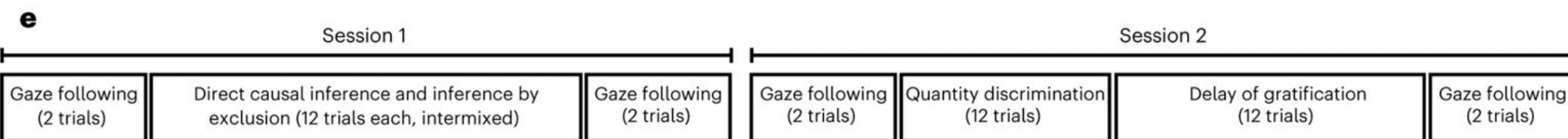
Pongo Paniscus



Pan troglodytes

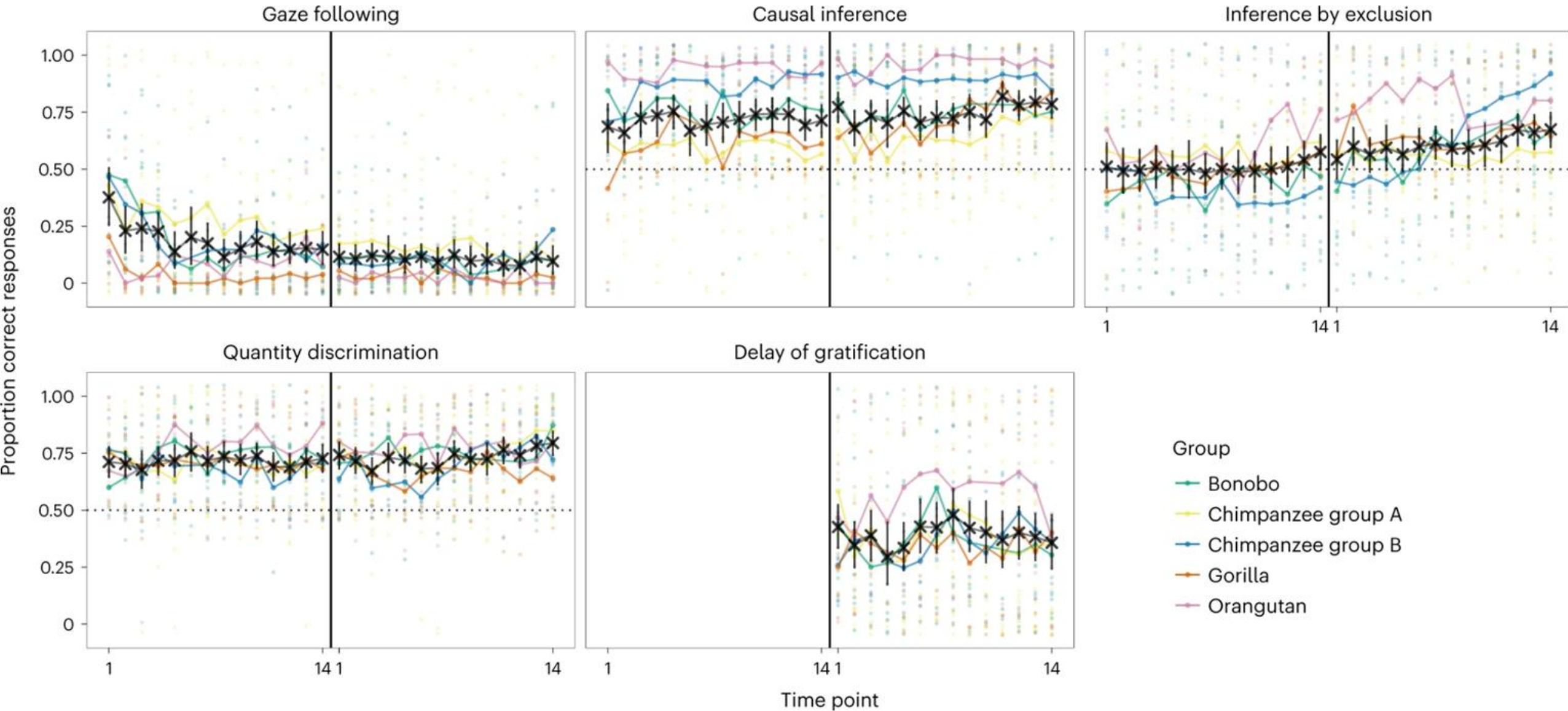
Materijali i metode

- 1,5 godina, svaka 2 tjedna
 1. test socijalne spoznaje – „gaze following”
 2. procjena sposobnosti uzročnog zaključivanja - zadatak izravnog zaključivanja i zaključivanja isključivanjem
 3. numerička spoznaja - kvantitativna diskriminacija
 4. test izvršnih funkcija - zadatak odgode zadovoljstva

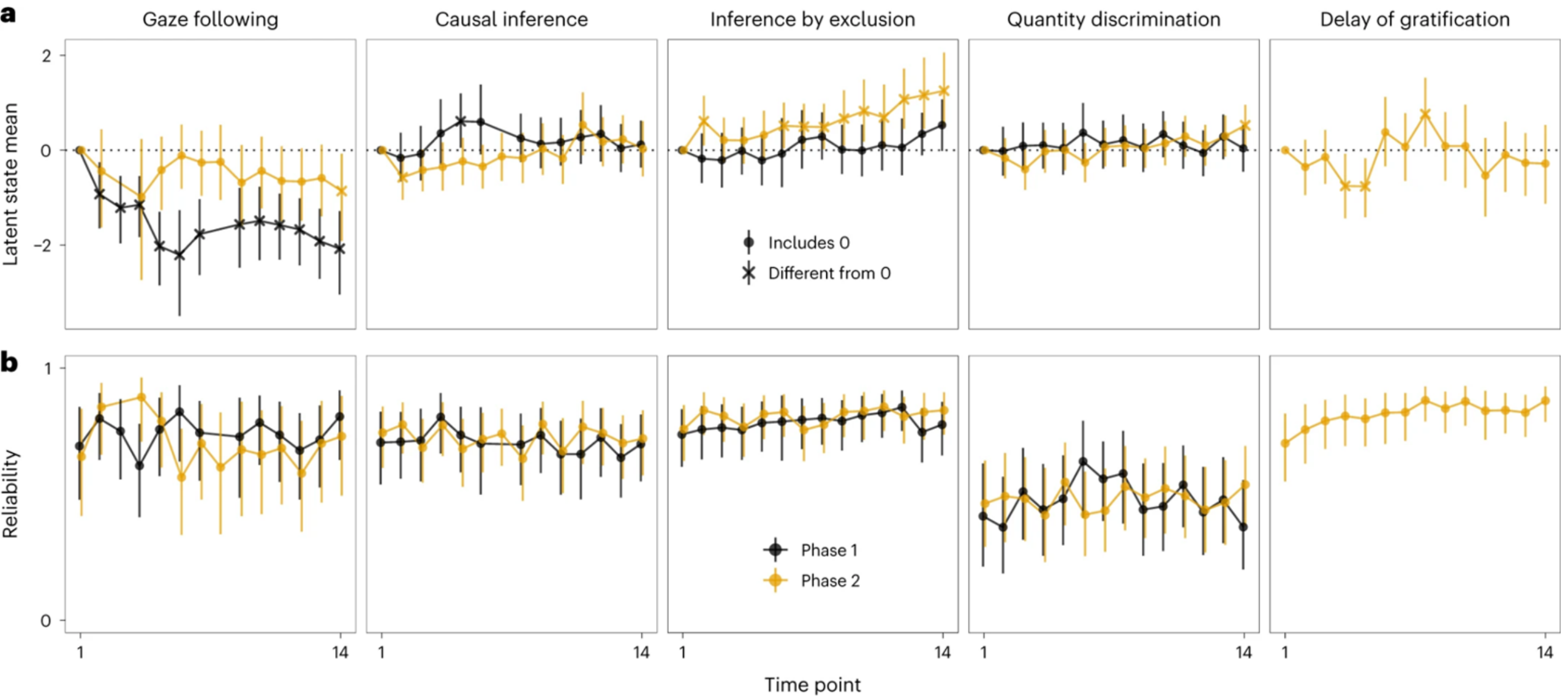


Rezultati

Rezultati pet kognitivnih zadataka kroz vremenski period



Procjene stabilnosti i pouzdanosti temeljene na modelima latentnog stanja



Zaključak

- izvedba na razini zadatka općenito stabilna tijekom vremena
- uspješnost: razlike u osobinama između pojedinaca
- kognitivne sposobnosti su povezane = zajednički kognitivni procesi
- individualne karakteristike važnije od situacijskih čimbenika
- Great ape cognition je strukturirana stabilnim kognitivnim sposobnostima koje odgovaraju različitim (ali koji se ponekad preklapaju) razvojnim uvjetima



Global patterns and rates of habitat transitions across the eukaryotic tree of life

Matej Čief

Kristian Večerić

Anamarija Panić

KOLEGIJ: BIOLOŠKA EVOLUCIJA

1. UVOD

- Sposobnost prilagođavanja novom okolišu – predstavlja temeljnu ulogu u evoluciji života
- Solna barijera – jedan od najtežih uvjeta prijelaza (potaknulo evoluciju različitih morskih i ne morskih zajednica) – slabo proučavani kod mikrobnih eukariota
 - Mikroorganizmi (visoka sposobnost prilagodbe i rasprostranjivanja)
- Neke skupine su pokazale relativno visoke stope prijelaza (gljive, dinoflagelati) – solna barijera je premostiva (evolucijske prilagodbe)
- Istražena je promjena staništa (eukariotsko stablo) – set podataka (duga i kratka čitanja sekvencirane DNA), eukariotske linije koje bolje savladavaju barijeru



- Provedeno je 10 milijuna dugih čitanja sekvenci (4 500 bp – rDNA) iz okoliša (21 uzorak)
- Duga čitanja (razumijevanje raznolikosti obzirom na okolišne uvjete) + kratka čitanja – razumijevanje učestalosti, smjera i vrijeme prijelaza između različitih okoliša tijekom evolucije eukariota
- Morske i ne morske mikrobne zajednice – filogenetski različite, prijelazi su se dogodili u oba smjera u gotovo svim glavnim linijama



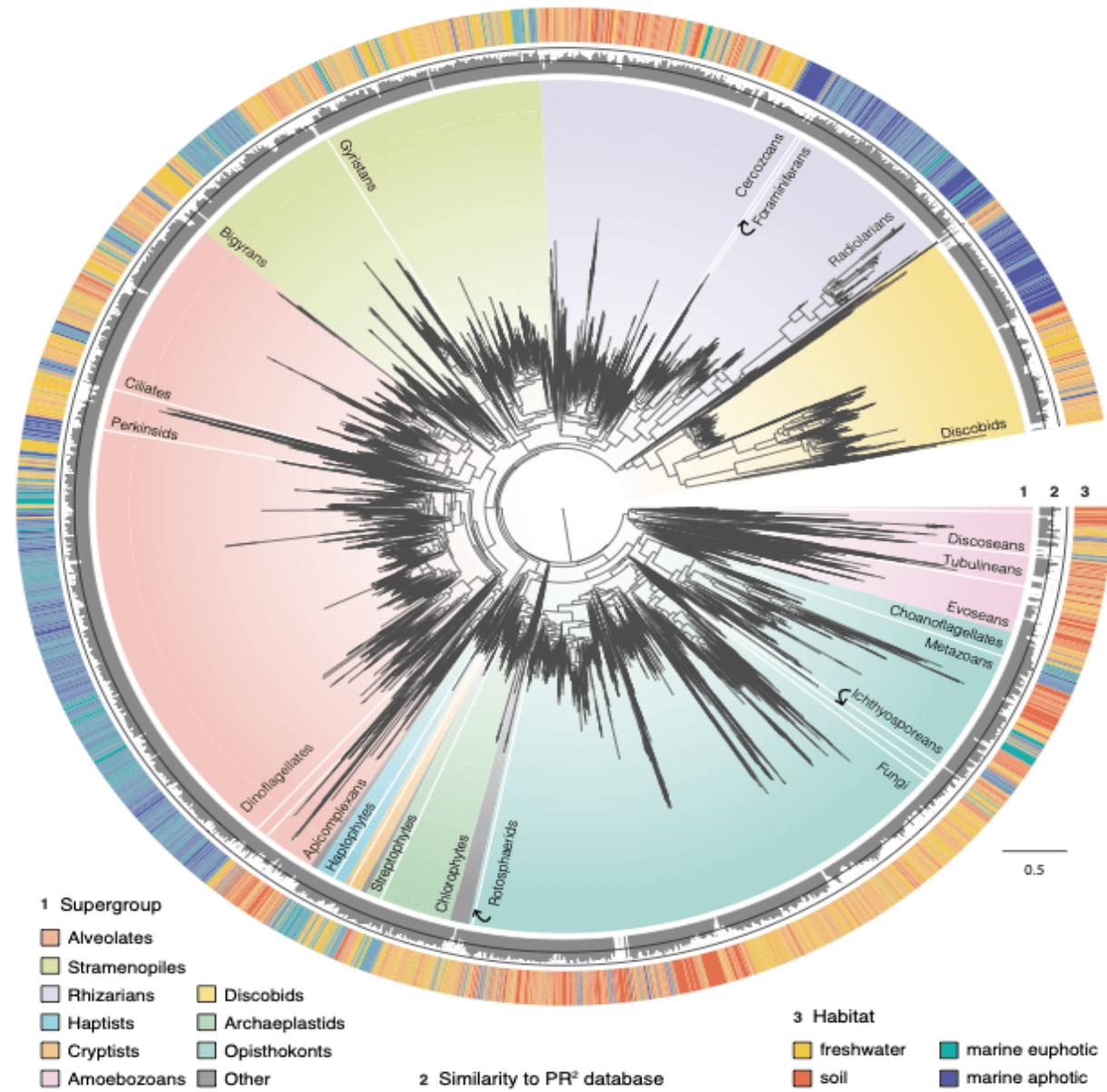
2. REZULTATI

- Uzorci su sekvencirani sa PacBio (Sequel II) – metabarkodiranje sa dugim očitanjima
- 21 uzorak – morski (eufotiča i afotička zona), slatkovodna jezera i ribnjaci, tlo tropskih i borealnih šuma
- Sekvence su grupiranje u operativne taksonomske jedinice (97% sličnosti)
- Usporedba sa illumina podacima (kratka očitavanja) – identifikacija eventualnih razlika u detekciji različitih skupina (relativno slični)



Evolucijski odnosi – analiza 18S 28S

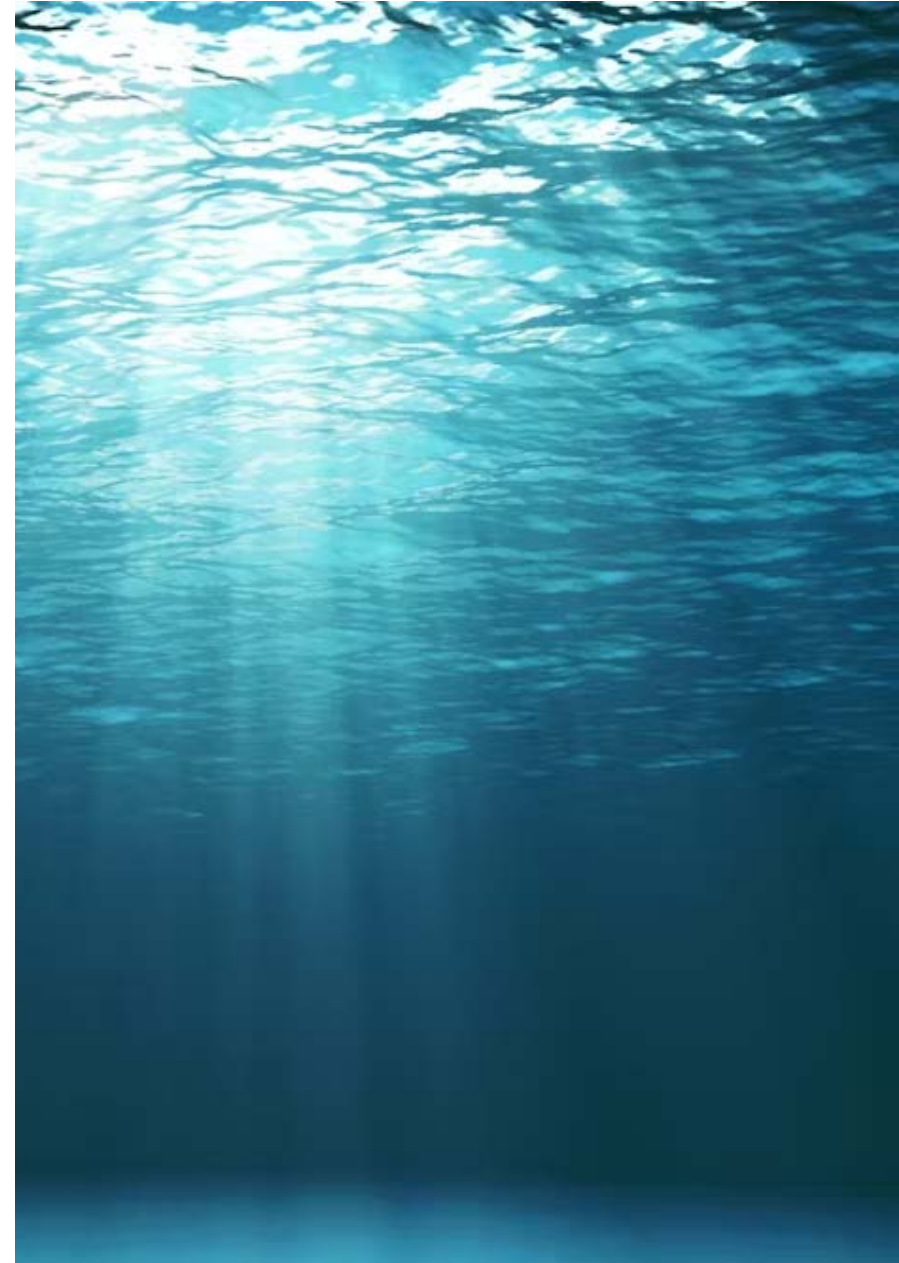
16,821 (21 uzorka)



Habitat transition rates vary across major eukaryotic clades

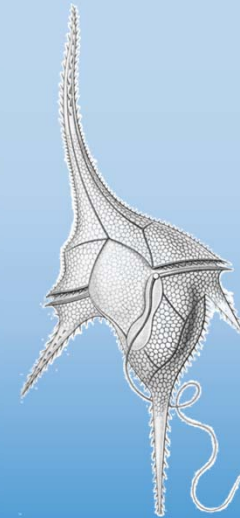
- (1) koliko često su se prijelazi između morskih i kopnenih staništa događali tijekom evolucije
- (2) koje eukariotske linije su češće prelazile ovu barijeru
- (3) u kojem smjeru?

- Bayes-ova statistička analiza + Markov model
- (qM-NM) i obratno (qNM-M) za sve eukariote



Habitat transition rates vary across major eukaryotic clades

- Varijacije u prijelazima između skupina
- Gljive su imale daleko najveći broj prijelaza, ~80
- Nakon gljiva najveća tendencija: kriptofita, parožine, dinoflagelati i algašice
- Promjenom staništa, dolazi do minimalnih evolucijskih promjena u sekvencama rDNA
- Manja tendencija prijelaza: heterotrofni stramenopili i apikompleksa



a

log global rate

b

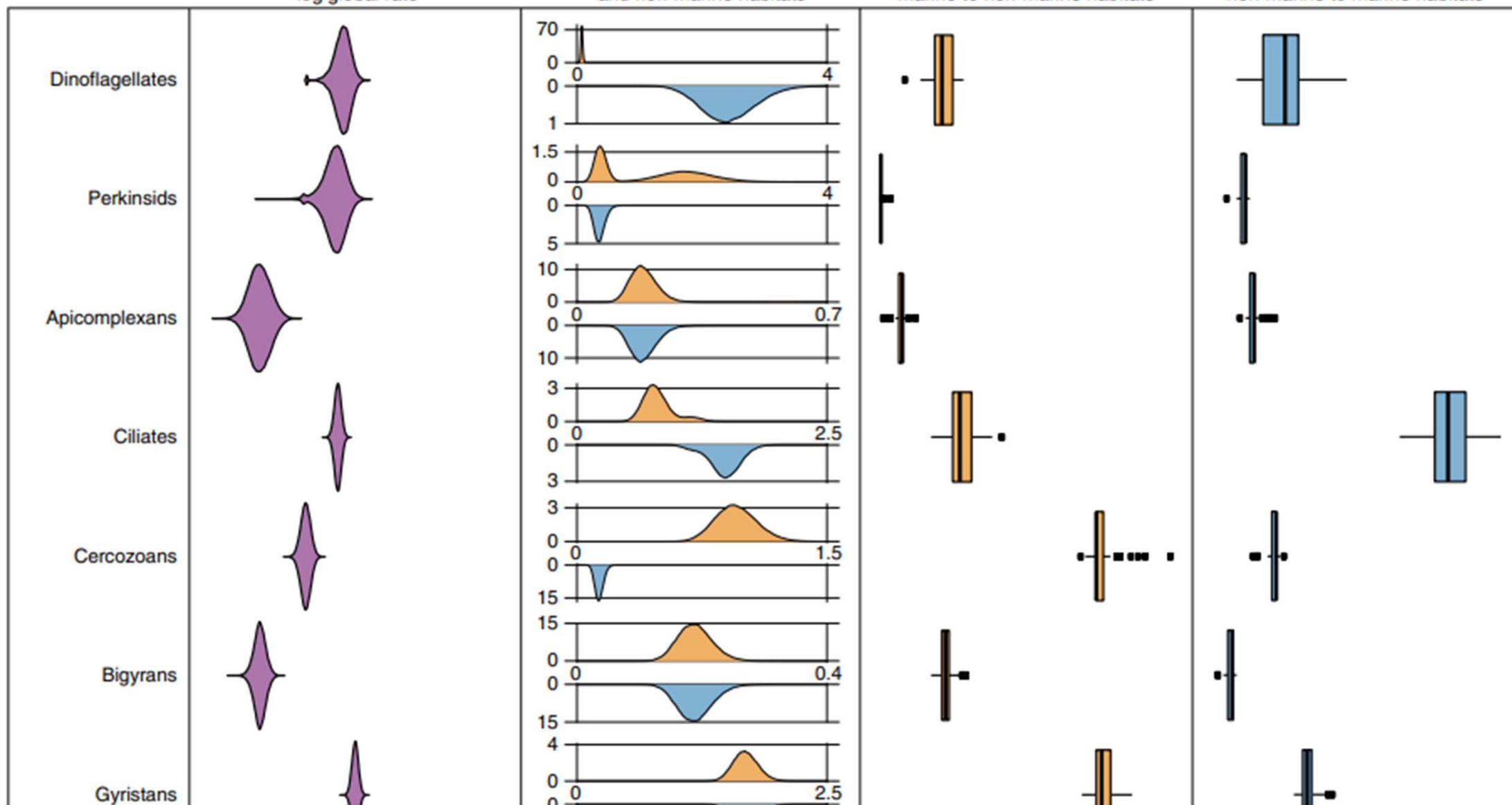
Transition rate between marine and non-marine habitats

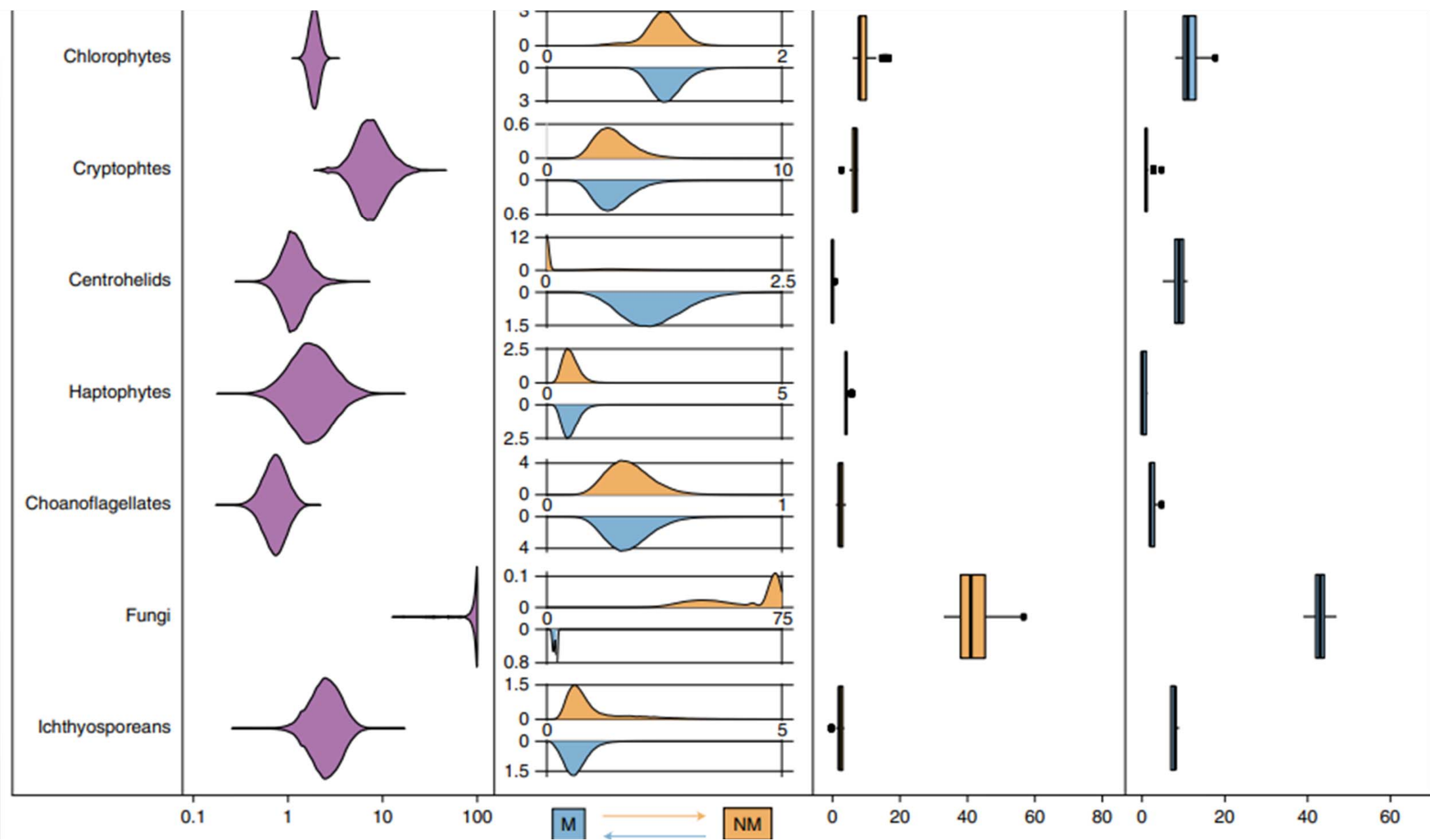
c

Number of transitions from marine to non-marine habitats

d

Number of transitions from non-marine to marine habitats





Habitat transition rates vary across major eukaryotic clades

- Ustanovili su da su sve proučavane skupine imale stope prijelaza različite od nule u oba smjera
- Iznimka – Centrohelidi 73% vremena nema kolonizacije kopna
- Neke skupine su imale simetrične stope prijelaza
- Apikopleksa, heterotrofni stramenopili, klorofiti, haptofiti
- Preferenciju za morem su imali dinoflagelati
- Preferenciju za kopno su imale gljive
- Heterogena tranzicija – GLJIVE (askomikota (M), dikarya (NM))

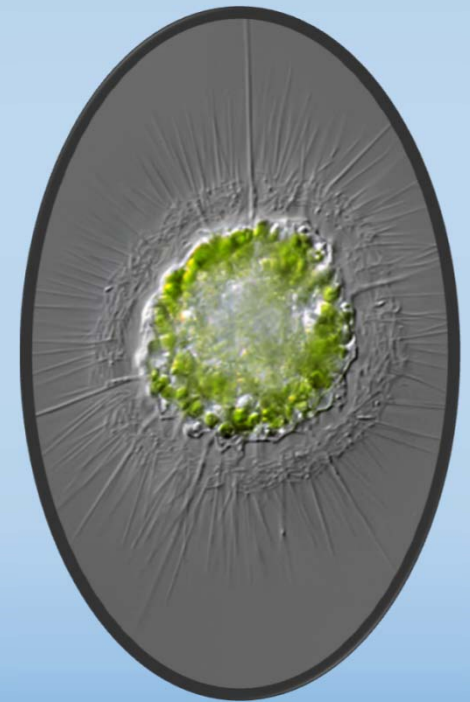
Maximum-likelihood method

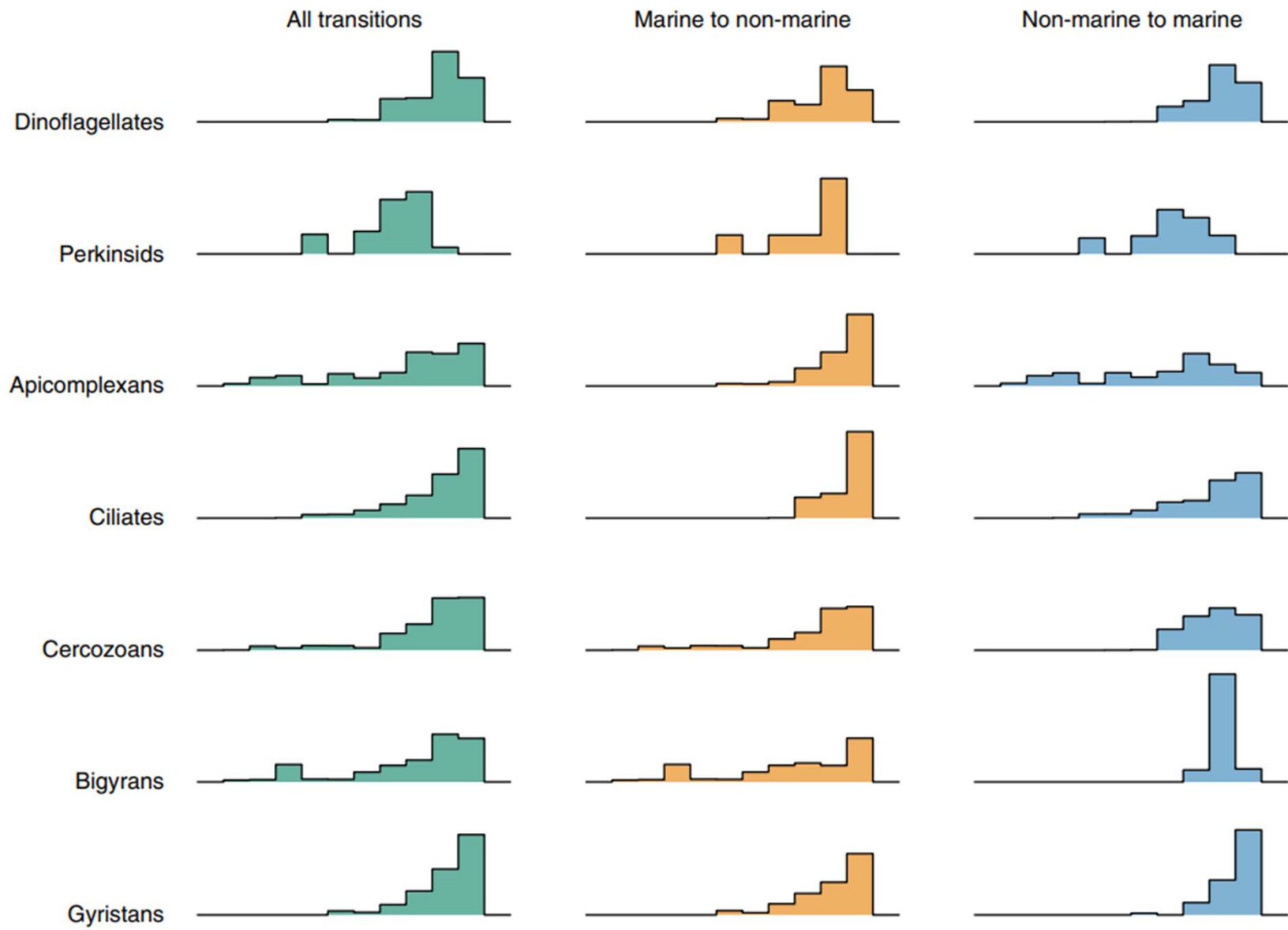
- Brojali su se migracije min. dva taksona unutar glavne skupine
- Zabilježeno 350 tranzicija tijekom evolucijske povijesti
- Gljive su prolazile slanu barijeru 72 puta

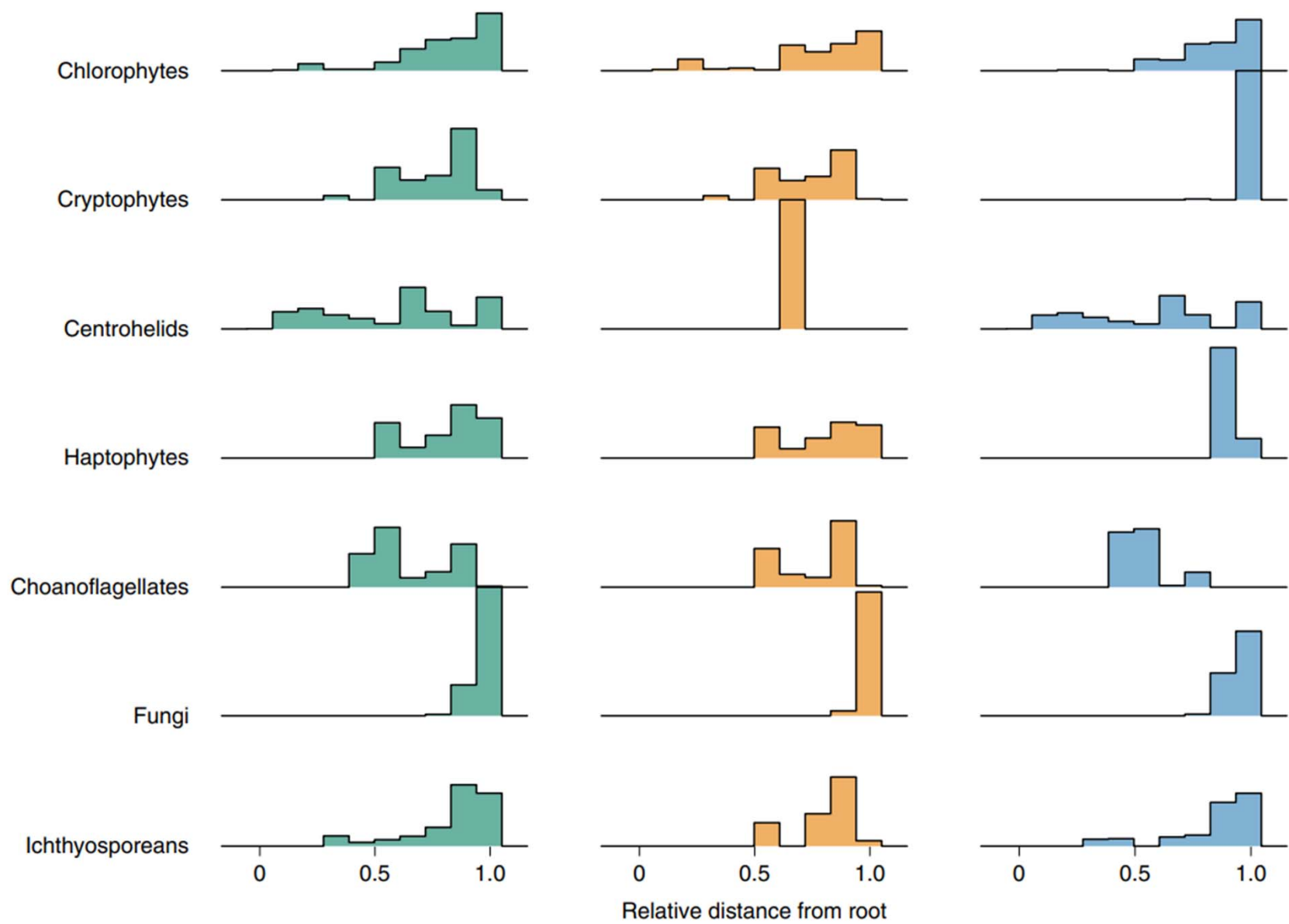


Relative timing of habitat transitions

- Za svaki pretpostavljeni prijelazni događaj, mjerili su duljinu grane od prijelaza do korijena skupine
- Općeniti trend je da se većina prijelaza dogodila relativno nedavno u povijesti grupa
- Kod gljiva u posljednjih 10% vremena (63 prijelaza u 100 mil. godina)
- Rani prijelazi u evoluciji (M) – centrohelidi, apikompleksa
- Rani prijelazi u evoluciji (NM) - heterotrofni stramenopili, klorofiti



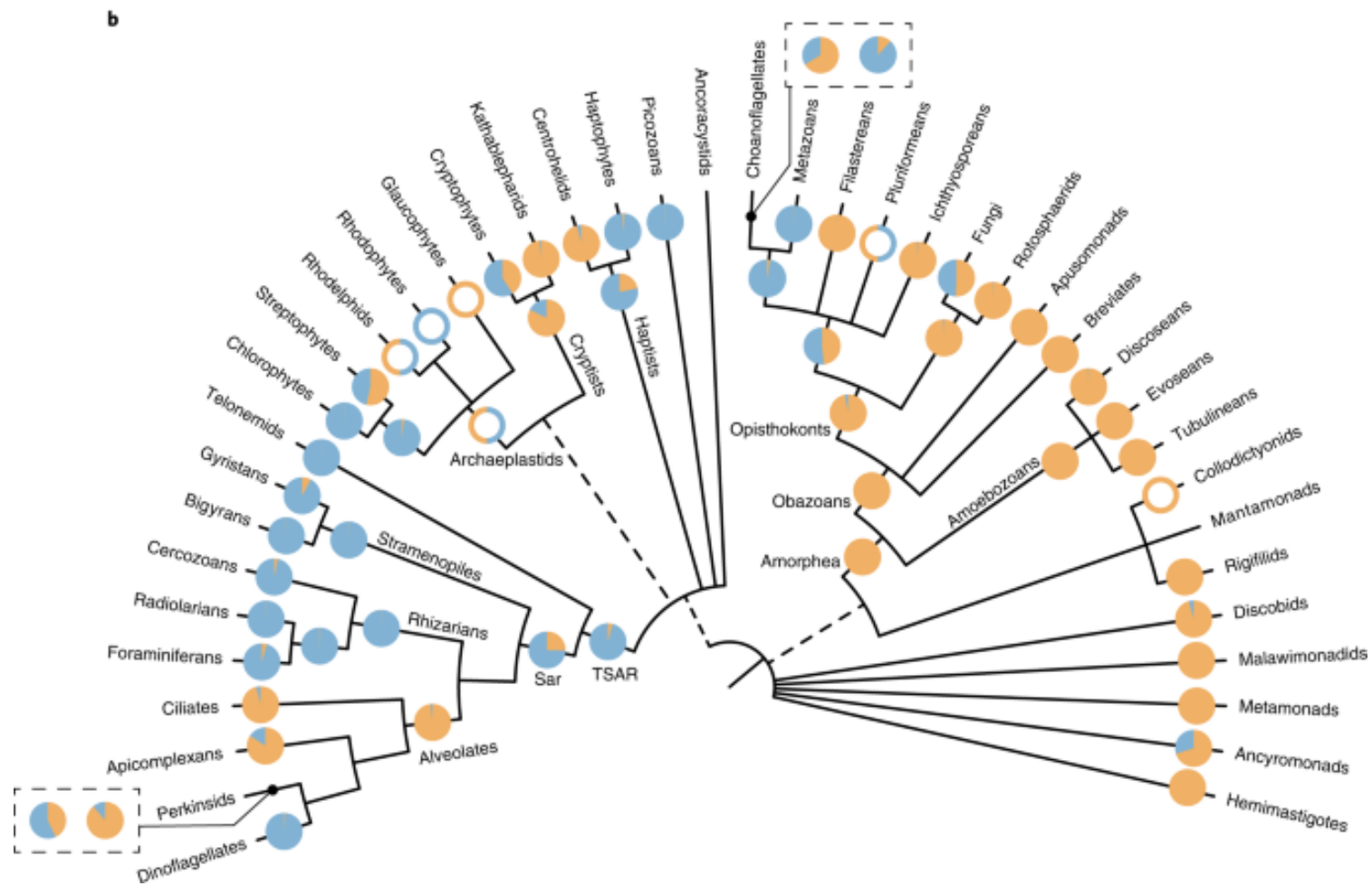
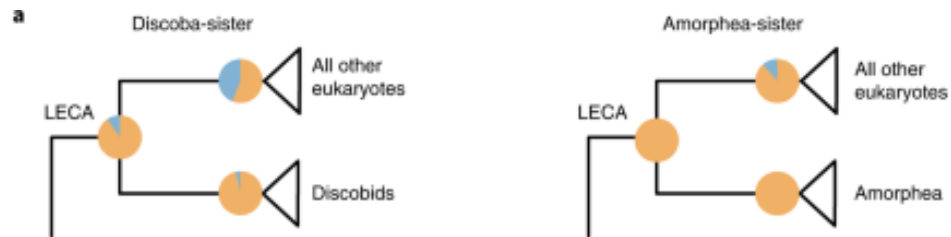




Ancestor habitat reconstruction

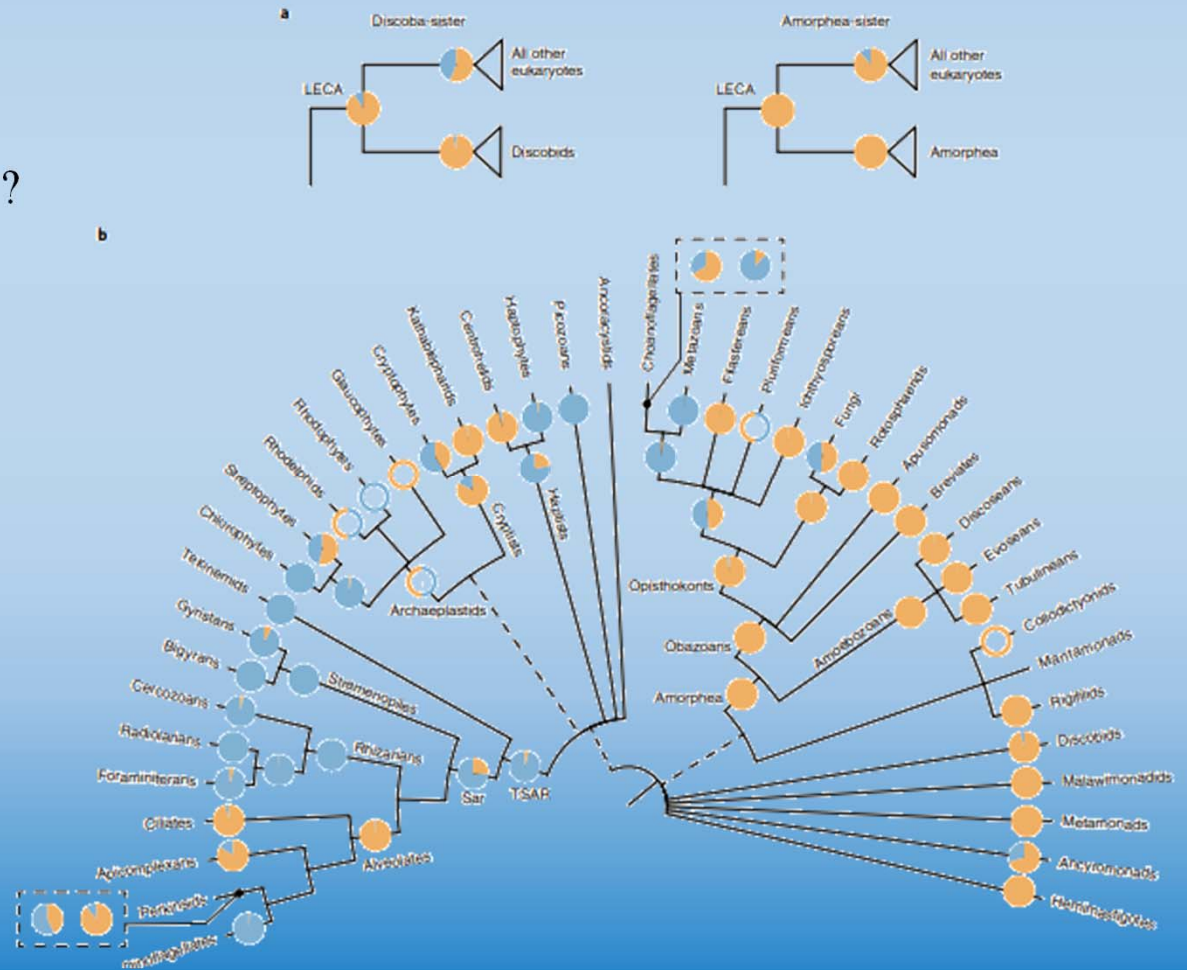
- Iako nije sigurno koje su skupine prvo evoluirale od LECA, oba od danas najprihvaćenijih slučaja ukazuje da je stanište LECA bilo NM
- Predviđena staništa predaka većine grupa preklapa se s njihovim današnjim staništima





Ancestor habitat reconstruction

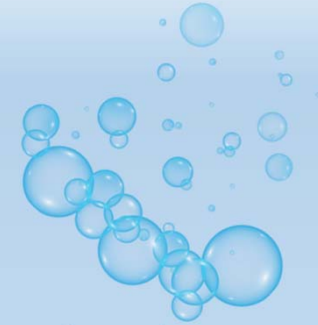
- Amorphea – NM
 - Predak Metazoa i Choanoflagelatea - ?
 - Metazoa - M
 - Predak gljiva - ?
- TSAR – M
 - Alveolata - NM





3. DISKUSIJA:

- **Detektirano 350 prijelaza** – vjerojatno minimum
 - Izostanak izumrlih vrsta iz analize
 - Sva staništa nisu bila uključena u analizu
 - Zbog vrste analize ne detektiraju se prijelazi slane barijere unutar klastera
- **57% detektiranih prijelaza se dogodilo u zadnjih 10% povijesti evolucije**
- Fosili eukariota u uvjetima niskog saliniteta prije 1 milijarde godina
- Dokazi za život eukariota u uvjetima niskog saliniteta prije 2 milijarde godina tijekom prve pojave plastida



- **Nedostaci**

- Nisu snalizirani geni eukariota s ekstremnih staništa
 - Npr. – morski sediment, anoksična staništa, hidrotermalni izvori, hiperslana jezera, ...

- **Gljive – najuspješniji eukariotski kolonizatori**

- Preferiraju kolonizirati NM staništa, gdje su dominantne

- **Velika razlika između gena M algi i NM algi**

- **Lateralni prijenosi gena – potencijalno jedan od glavnih sistema prijelaska slane barijere među staništima**

- dijatomeje i askomicete - jedne od grupa koje najčešće prijelaze staništa i kojima se lateralni prijenos gena se pokazao kao vrlo važan evolucijski proces

4. ZAKLJUČAK:

- Eukarioti su vjerojatno nastali u NM staništu
- Sve proučavane skupine imale stope prijelaza različite od nule u oba smjera
- Dvije najveće grupe eukariota, Amorphea i TSAR, nastali su na različitim staništima
- Neke skupine su imale (a)simetrične stope prijelaza
- Prijelaz slane barijere povezan je s nastankom raznovrsnih skupina eukariota

Genomic inference of a severe human bottleneck during the Early to Middle Pleistocene transition

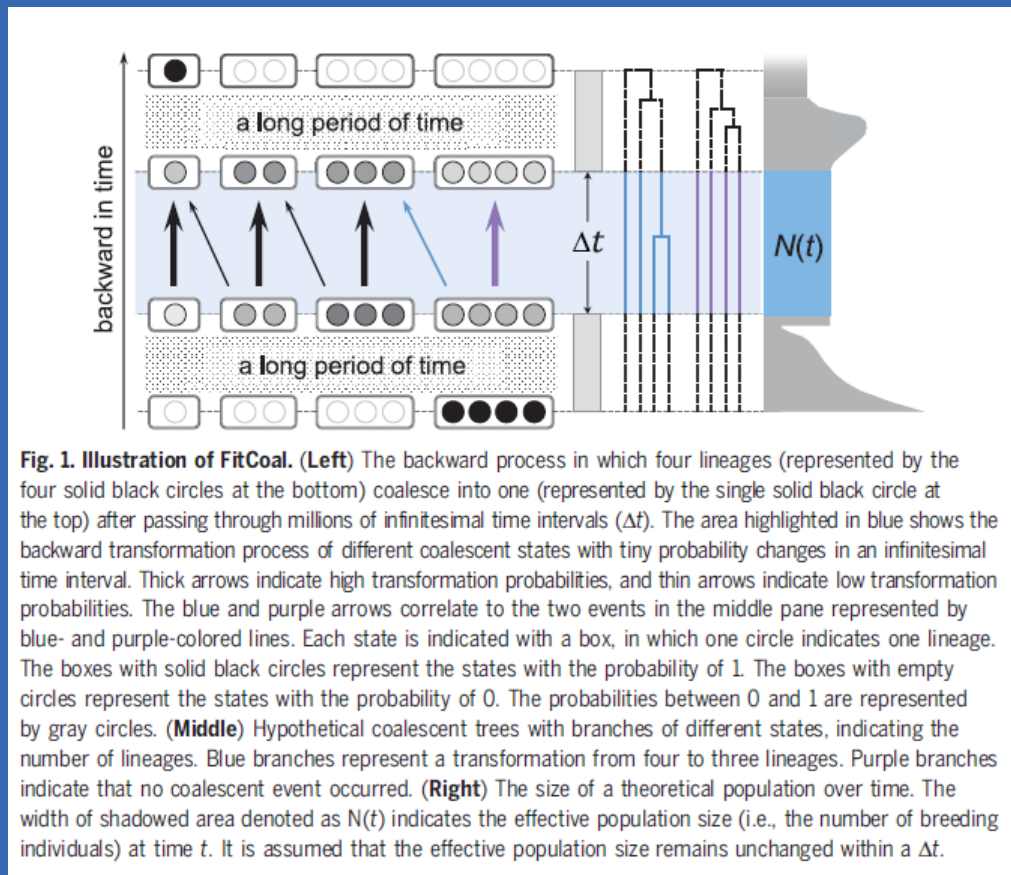


Uvod

- malo se zna o veličini populacija roda *Homo* na prijelazu iz srednjeg u kasni pleistocen
- malo uzoraka iz tog vremena
- razvijene metode koje koriste polimorfizam današnjih gena za uvid u populacijsku prošlost

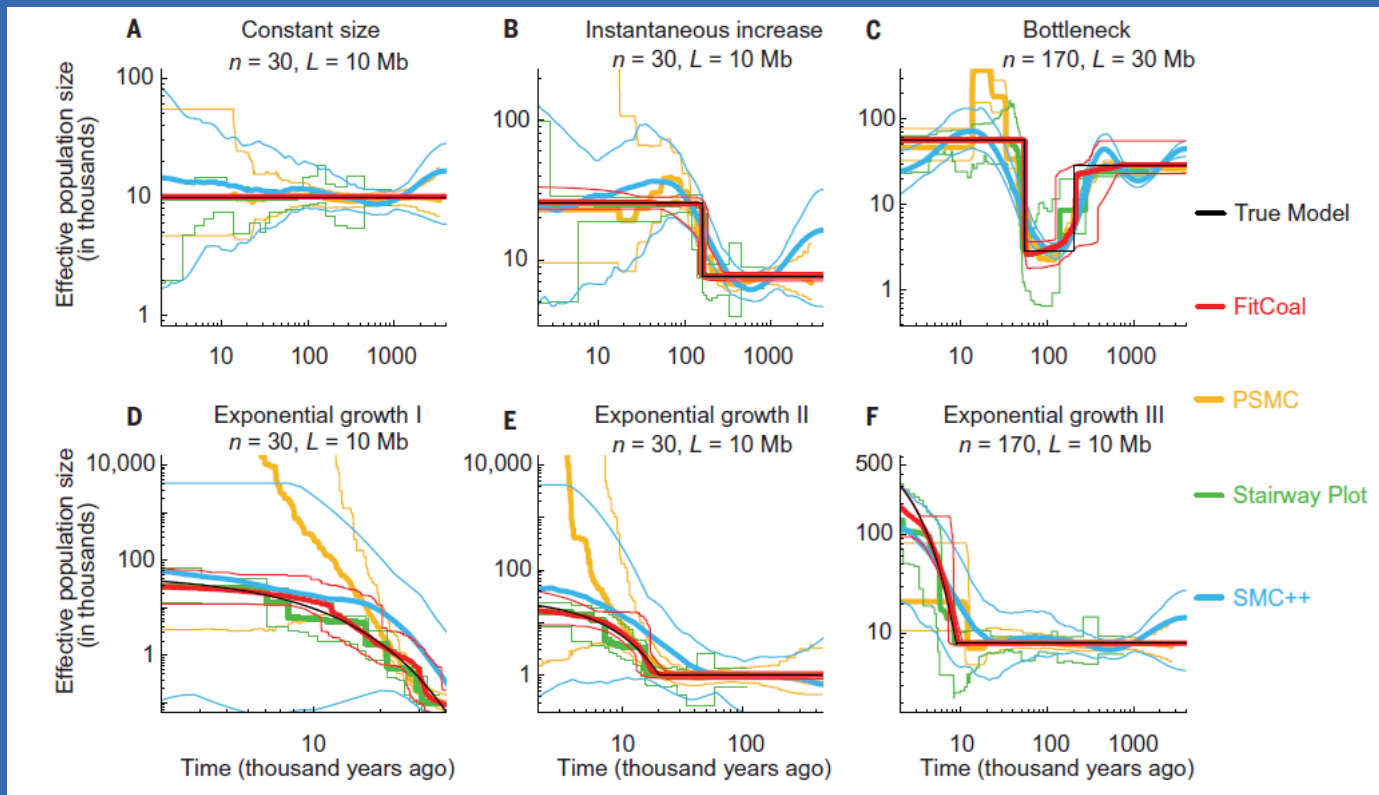
FitCoal - fast infinitesimal time coalescent process

- koalescencija
- stopa koalescencije - daje uvid u veličinu populacija i utječe na SFS
- SFS (site frequency spectrum) - distribucija učestalosti alela u sekvencama
- prednosti metode: može zanemariti velik dio SFS-a i time reducirati hitchhiking efekt i greške sekvenciranja, prepoznaje trenutne i dugoročno eksponencijalne promjene populacije



Slika 1. Ilustracija FitCoal-a

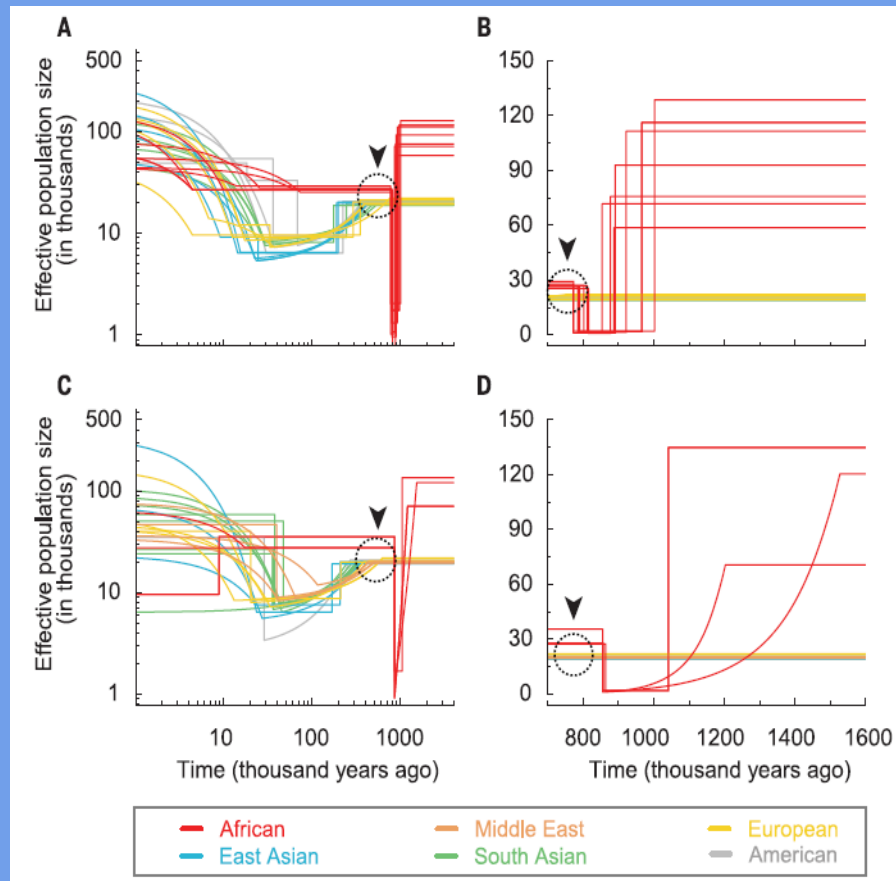
Točnost FitCoal metode



Slika 2. Demografski podaci dobiveni iz simuliranih uzoraka metodama FitCoal, PSMC, Stairway Plot i SMC++

Povijest veličine Afričkih populacija

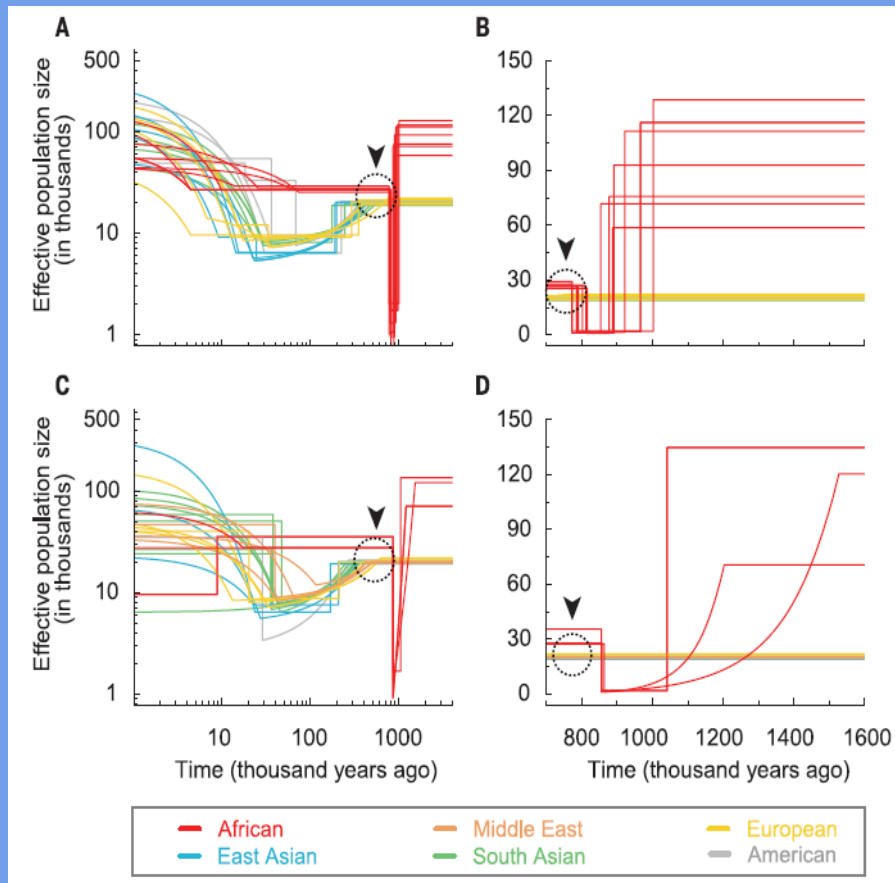
- bottleneck effect - naglo smanjenje populacije i njezine genske raznolikosti gdje je preživljavanje nasumično
- analizirano 10 populacija
 - sve su prošle kroz bottleneck
- bottleneck trajao 117 tisuća godina
- preživjelo 1,3% ukupne populacije
- izgubljeno 65% genske raznolikosti



Slika 3. Povijest ljudskih populacija određena metodama FitCoal, PSMC, Stairway Plot i SMC++

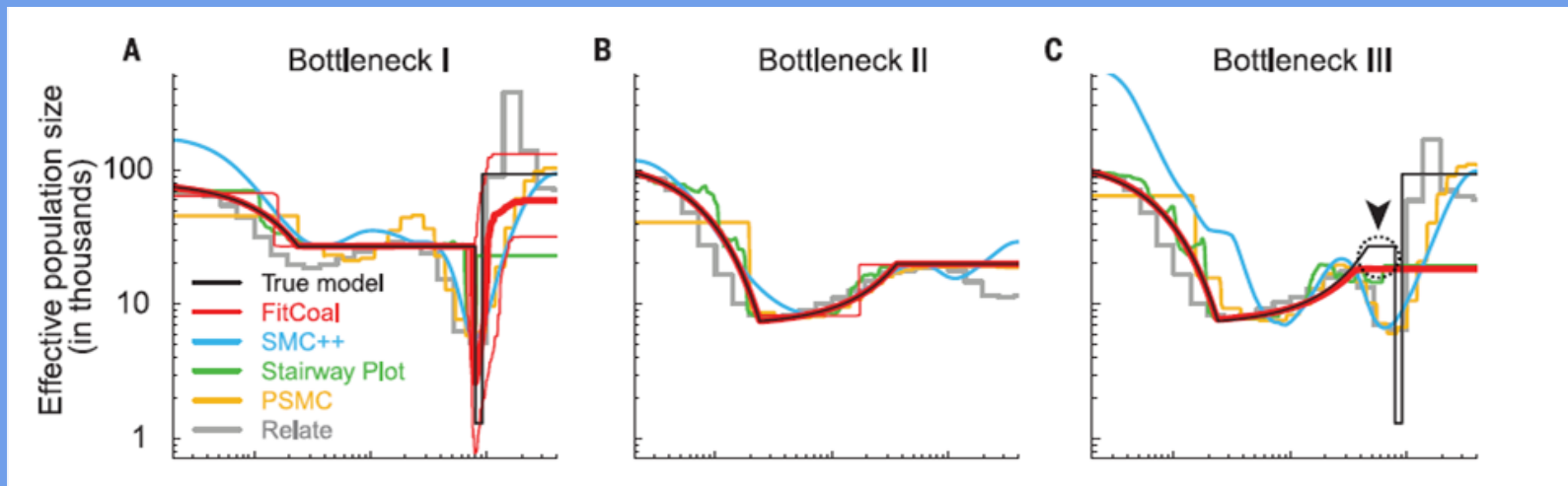
Ostale populacije

- analizirano 40 populacija
- nije uočen bottleneck

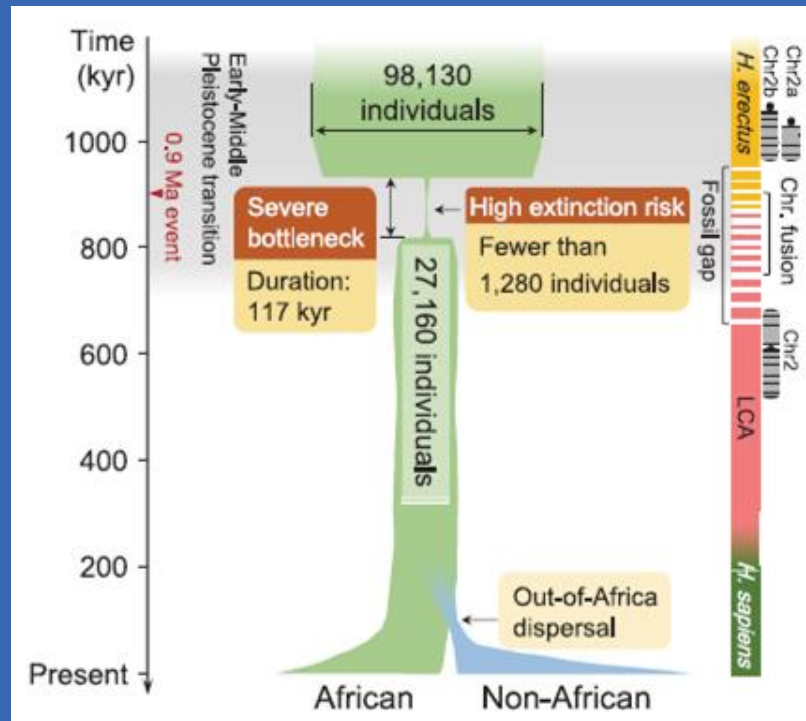


Slika 3. Povijest ljudskih populacija određena metodama FitCoal, PSMC, Stairway Plot i SMC++

Daljnja istraživanja



Slika 4. Demografski modeli za daljnja istraživanja bottlenecka



Slika 5. Shematski dijagram povijesti veličine ljudske populacije

- bottleneck - trajanje: 117 tisuća godina
- opstalo 1280 pojedinaca
- inbreeding i smanjenje genske raznolikosti
- nedostatak fosilnih nalaza
- nastanak 2. kromosoma
- pojava posljednjeg zajedničkog pretka

?

- gdje su se nalazili nakon procesa uskog grla
- kako su nadvladali klimatske promjene
- kako je tako mala populacija opstala toliko dugo



EVOLUCIJA I IMPLIKACIJA DE NOVO GENA KOD LJUDI

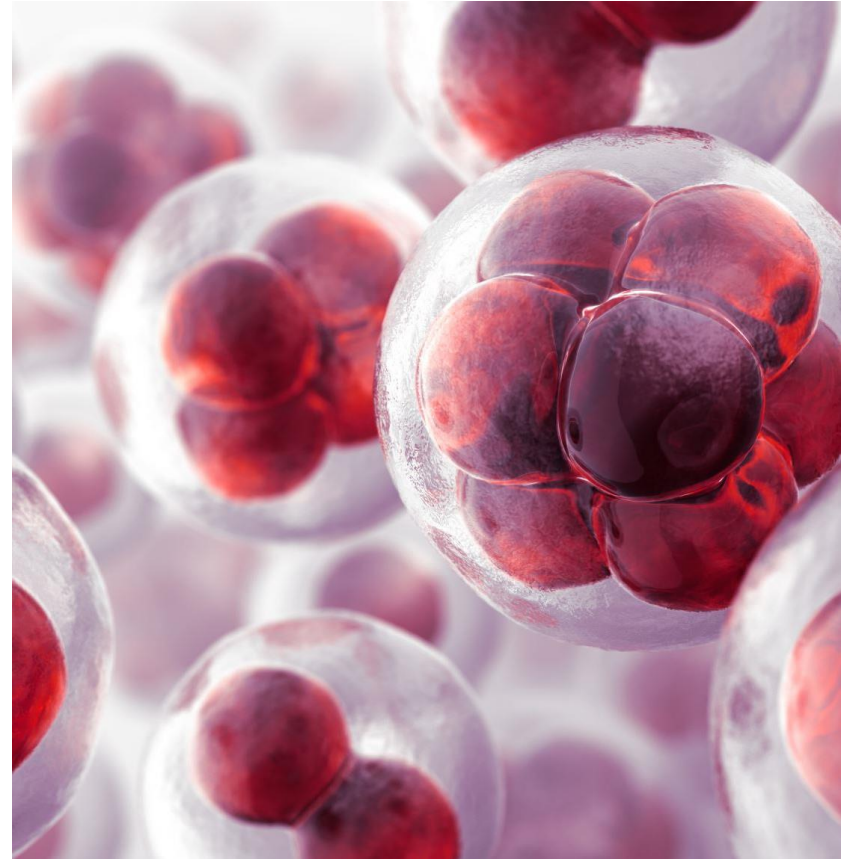
Daniela Gašpar, Iva Macan i Dora Šmit

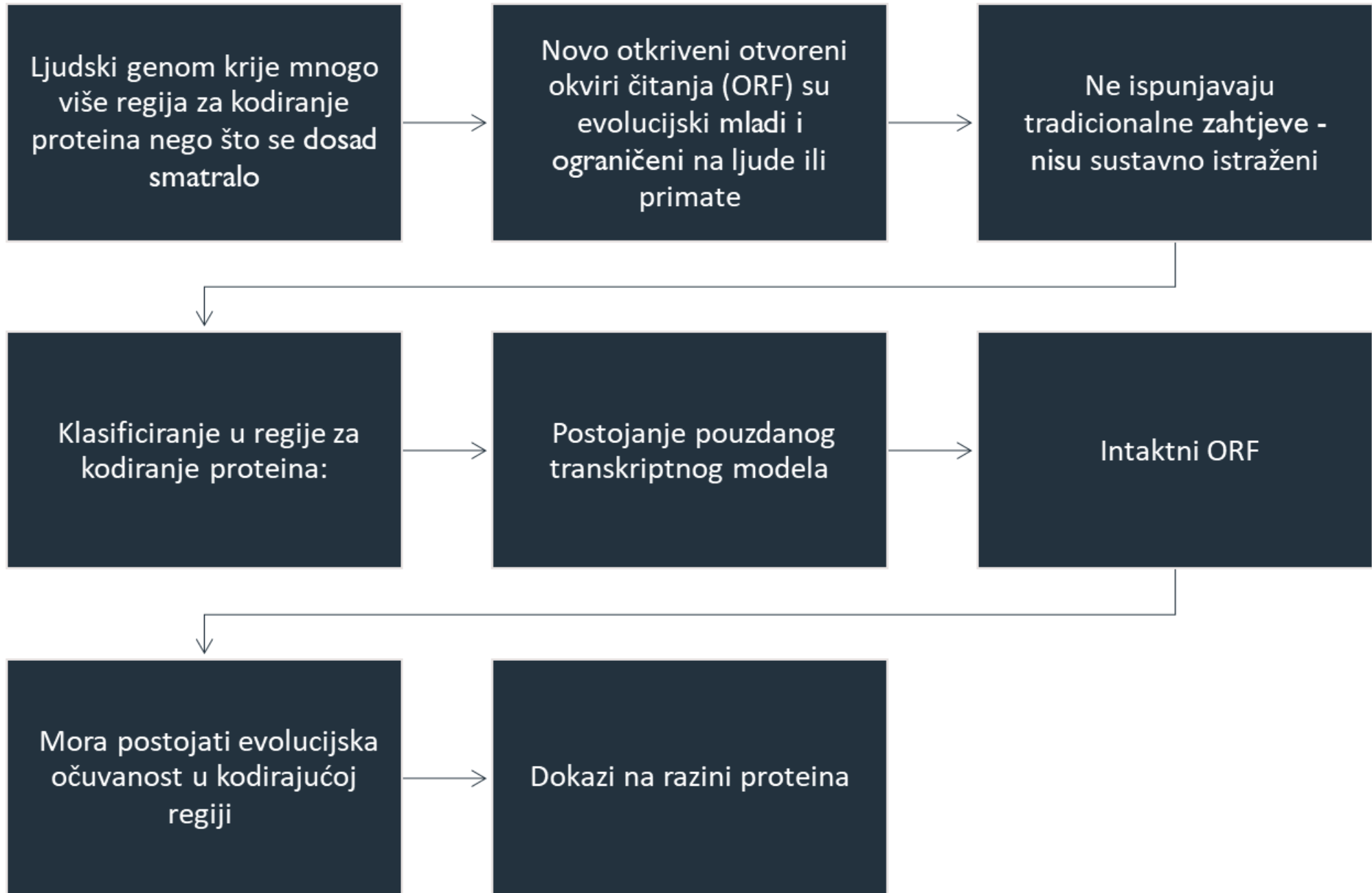
6. prosinca 2023. godine

Prirodoslovno – matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu

UVOD

- Geni se mogu razviti kroz procese koji ne zahtijevaju dupliciranje/reorganizaciju gena predaka - **de novo geni**
- De novo evolucija gena - novo stjecanje gena (za kodiranje proteina) iz prethodno nengenske DNA
- Glavna uloga u evolucijskom napretku, pružaju vrstama nove mogućnosti za adaptaciju

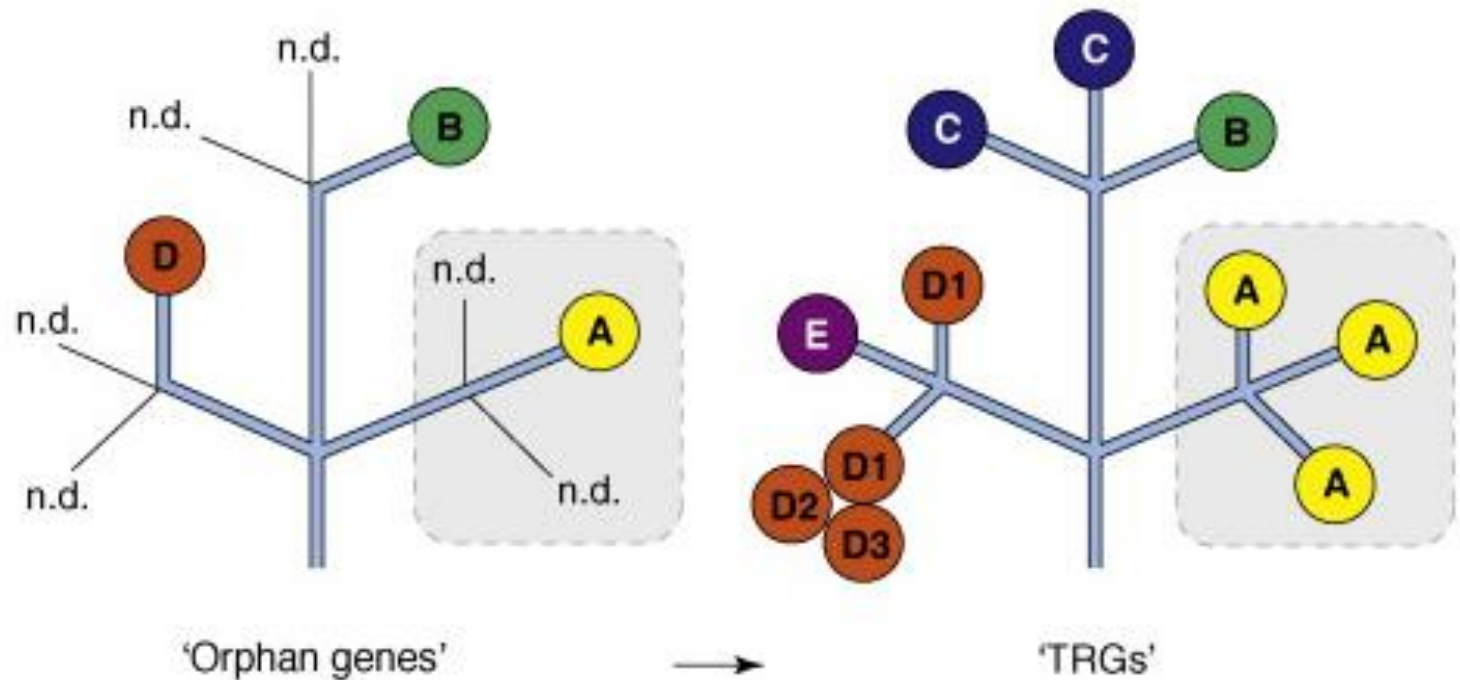






GENI KOJI NASTAJU IZ NULE

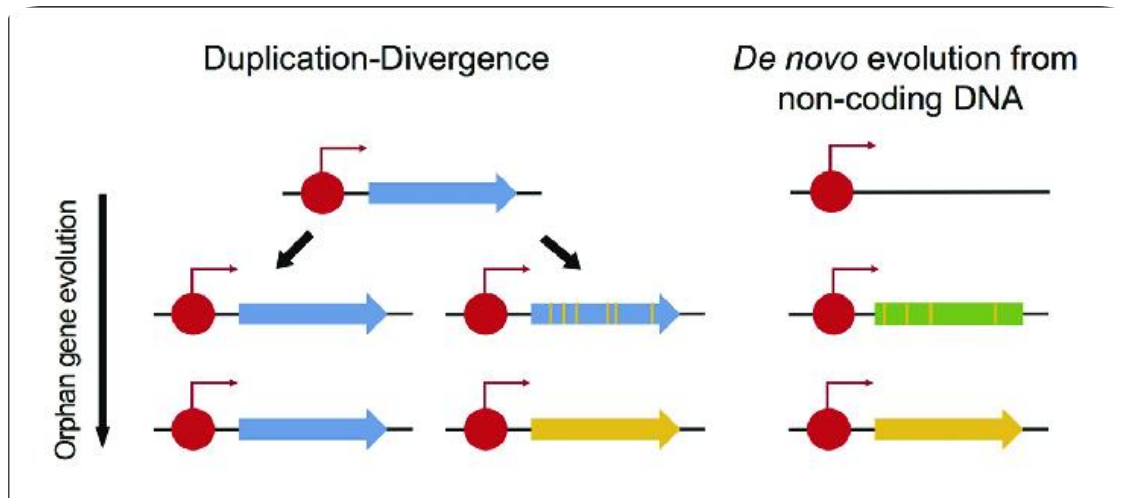
- Vrlo mala vjerojatnost nastanka gena drugim mehanizmima osim reorganizacijom postojećeg genetskog materijala
- Nastanak de novo gena mogao se dogoditi u bilo kojem trenutku u evolucijskoj povijesti organizma



TRENDS in Genetics

- Usredotočenost na mlade gene, taksonomski ograničene gene (TRG) koji su prisutni u jednoj vrsti ili liniji, uključujući takozvane gene siročad - gene kojima nedostaje bilo kakav prepoznatljiv homolog

GENI SIROČAD



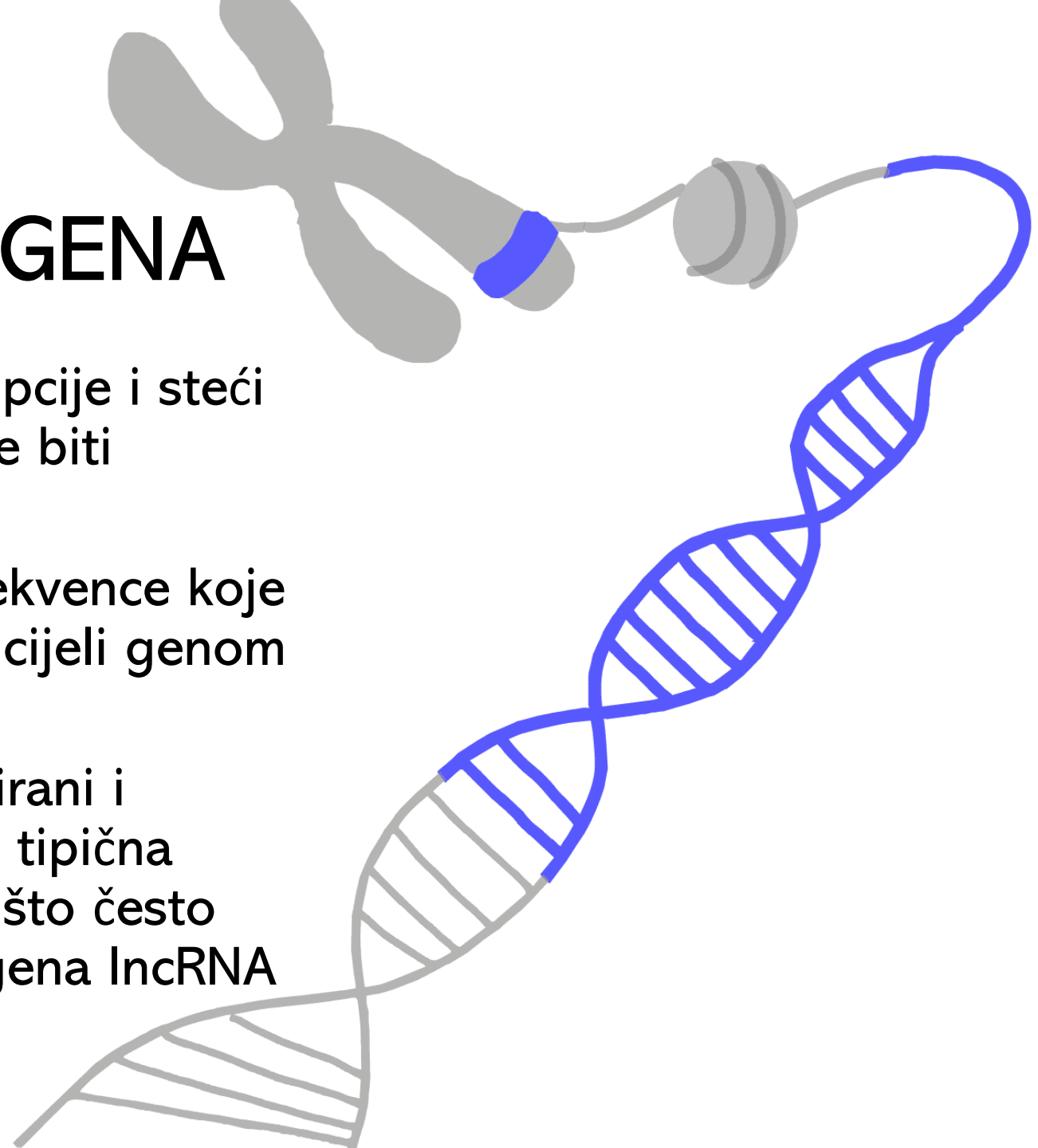
- Geni nepoznatog podrijetla prvi su put spomenuti kao geni siročad u kvascu

Dva su moguća objašnjenja za postojanje ovih gena:

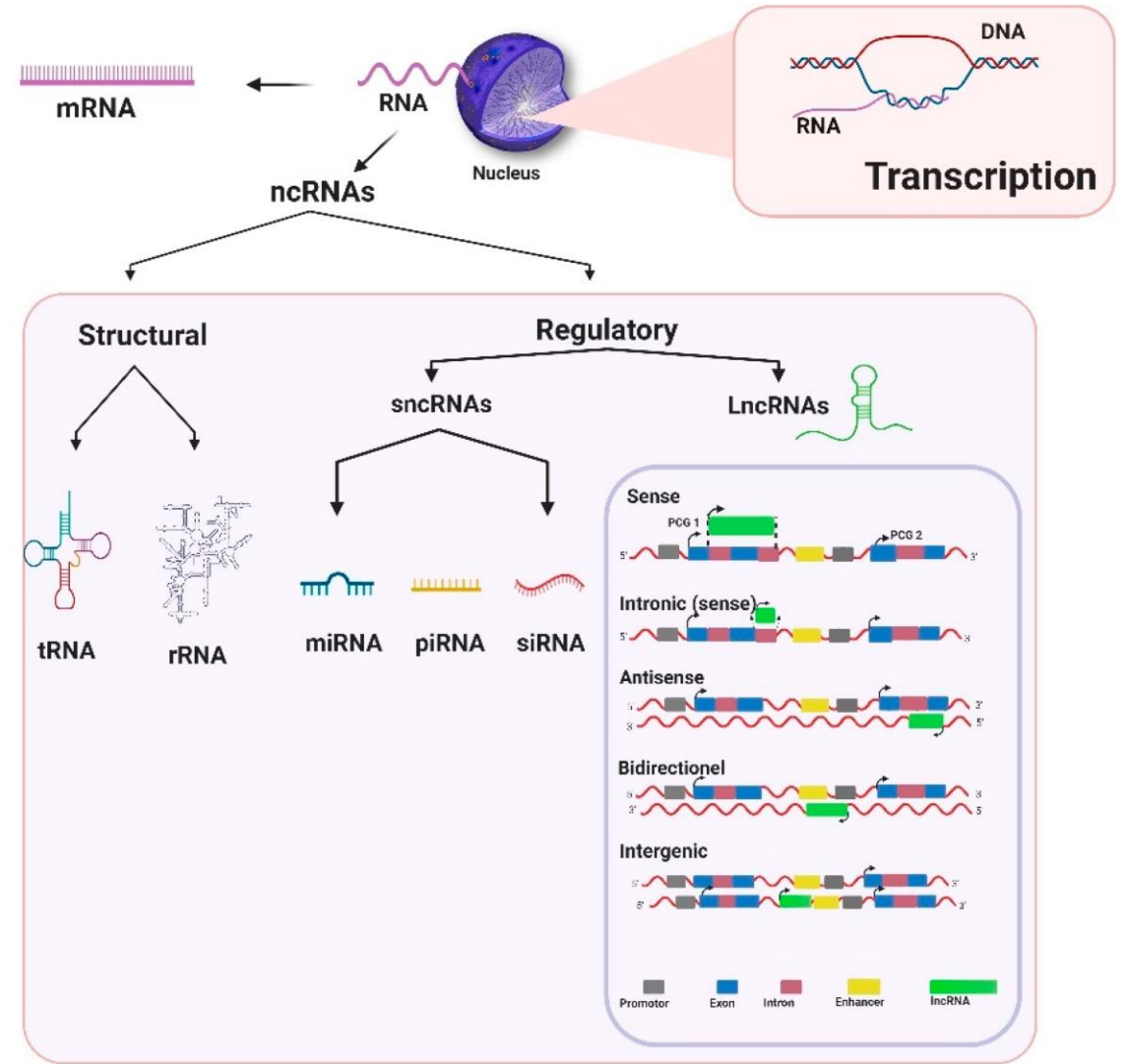
1. Dupliciranje i brza divergencija → rezultiralo neuspjehom otkrivanja ortologa
2. Evolucija de novo → ne postoji gen predak

KORACI POTREBNI ZA EVOLUCIJU DE NOVO GENA

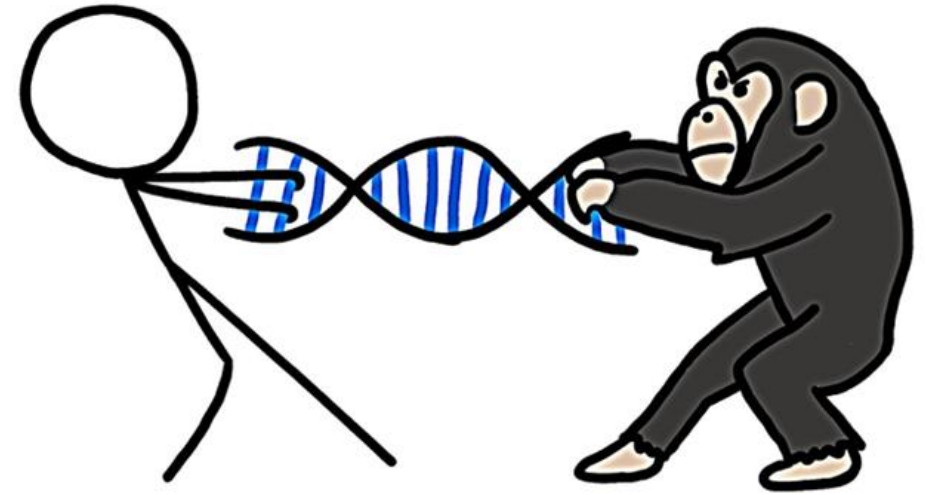
- Gen treba dobiti mogućnost transkripcije i steći otvoren okvir čitanja (ORF) koji može biti preveden
- 1-2% ljudskog genoma kodira za sekvence koje kodiraju proteine, transkripcija kroz cijeli genom je sveprisutna
- Rezultirajući prijepisi često nisu kodirani i nedostaju ili homologija sekvence ili tipična svojstva RNA za kodiranje proteina, što često dovodi do njihove klasifikacije kao gena lncRNA (long non-coding RNA)



- Izraženi lncRNA može poslužiti kao RNA intermedijer za nove protein-kodirajuće gene
- Veliki udio lncRNA može se lokalizirati u citosolu i fizički se povezati s ribosomima slično kao mRNA koje kodiraju proteine



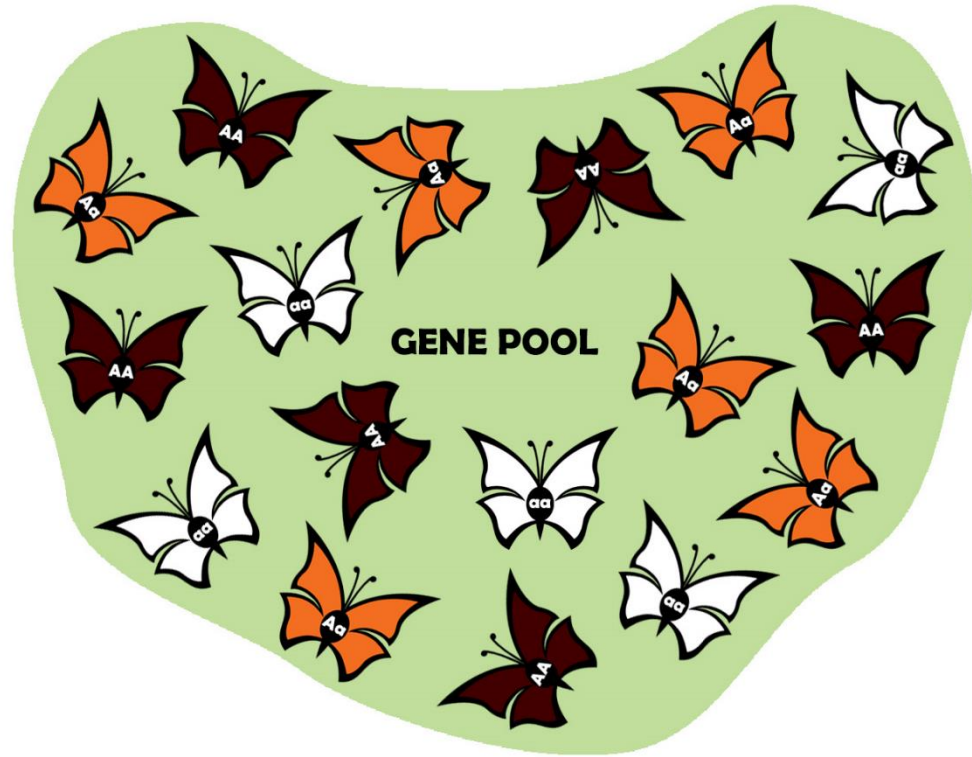
- Istraživanje ljudskih de novo gena dobilo je zamah u posljednjih nekoliko godina
- 15 specifičnih gena za primata i 3 gena specifična za čovjeka
- Genomske analize transkripata dokazale su kod ljudi i čimpanza da je više od 5000 transkripcijskih događaja bilo jedinstveno za svaku vrstu
- Riža - mutacije indela pomaka okvira
- *Drosophila melanogaster* - de novo ORFs koji su se pojavili prije nego što je transkript RNA domaćina stekao sredstva da postane prepisan
- Riba bakalar - glikoproteini protiv smrzavanja (afgps)



Očuvanje, selekcija i značajke de novo gena

Ako postoji otvoreni okvir čitanja (ORF, eng. open reading frame) i može se transkribirati, postavlja se pitanje:

Kako translaterani otvoreni okvir čitanja postaje novi protein-kodirajući gen?
Koliko često se taj proces događa nasumično?



Odgovor:

- sve te ekspresije otvorenih okvira čitanja (ORFs) rezultiraju **bazenom proto-gena** (eng. „pool”) → vremenom se evolucijskim pritiskom odabiru korisni otvoreni okviri čitanja
- *Saccharomyces cerevisiae* → 1000 gena koji ne postoje kod bliskih srodnika

Modeli evolucije de novo gena

1. Continuum model

- postupni prijelaz s ne-genske regije prema transliranom lokusu s transliranom kodirajućom regijom

2. Preadaptation model

- geni prolaze kroz „sve ili ništa” tranziciju → moraju postojati karakteristike gena koji su prije postojali ili će stanica bilo koji prijelazni oblik smatrati toksičnim nusproduktom

Značajke de novo gena

- Usporedba aminokiselinskih sekvenci proto-gena i sintetiziranih proteina koji imaju jednaki redoslijed aminokiselina i jednake su duljine
- Kraća duljina i manji broj eksona
- Duljina gena i duljina otvorenih okvira čitanja (ORF) raste sa starošću
- Stariji i dulji gen → veća ekspresija (*Escherichia coli*)

Produživanje de novo proteina → način na koji se de novo geni integriraju u postojeću „mašineriju“ stanice

Konstruktivna neutralna evolucija

Kako je moguće da neutralni peptidi i dalje postoje unatoč selekciji?

→ ti peptidi mogu prolaziti kroz rapidne promjene koje s vremenom mogu biti odabrane ako bi budući produkt bio koristan stanici

Kako odrediti je li nedavno nastao de novo gen postigao razinu biološke aktivnosti koja bi klasificirala gen kao funkcionalan?

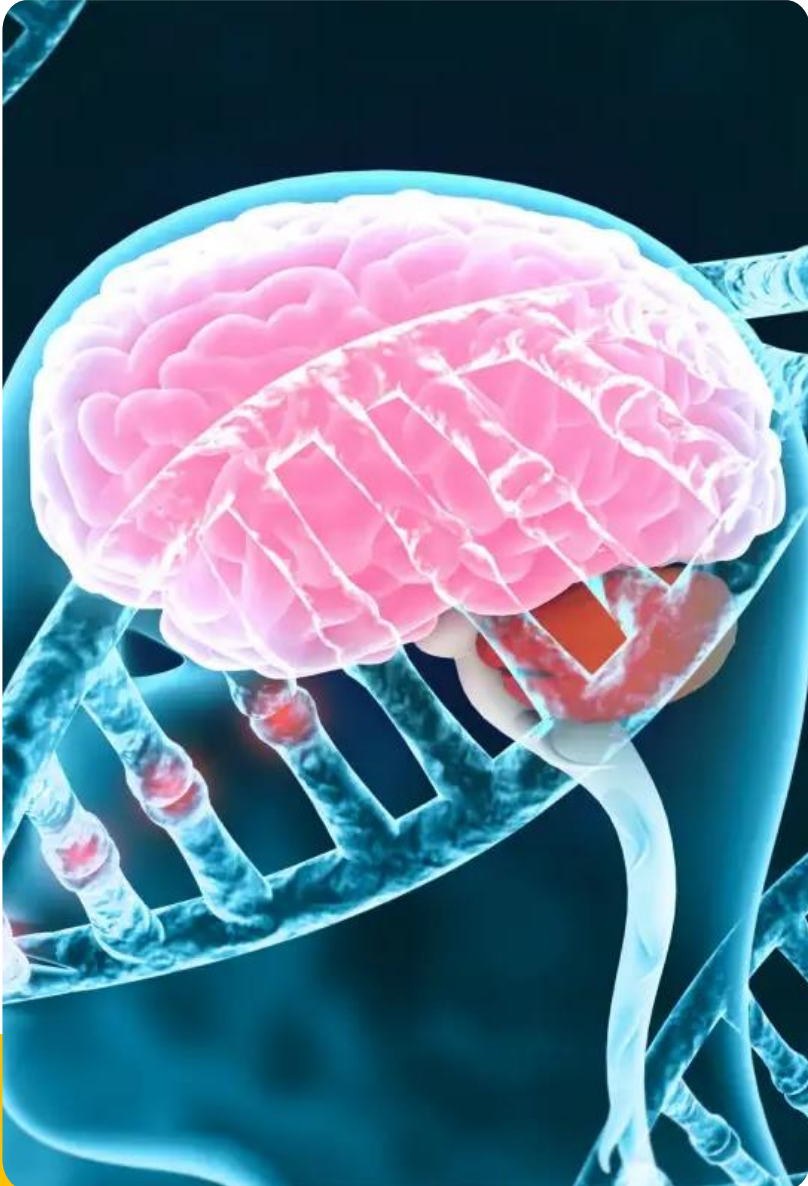
- Istraživanja na primatima i ljudima
- Postoji 155 translahiranih otvorenih okvira čitanja (ORF) nastalih de novo u evolucijskoj liniji sisavaca
- Eksperimenti s ugašenim verzijama tih gena
- Zaključak: to nisu geni na nekodirajućoj RNA, nego geni na protein-kodirajućim sekvencama



Popis de novo protein-kodirajućih sekvenci kod ljudi


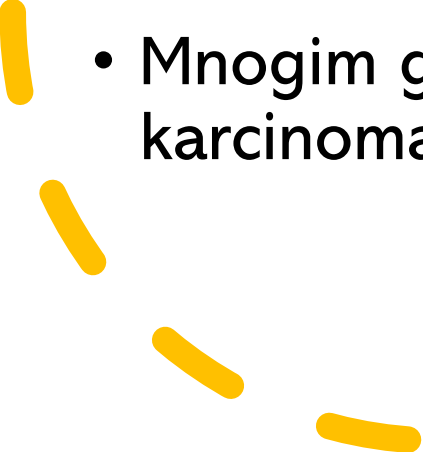
Detaljno istraženo → 82 → većina
dosad smatrana lncRNA (long non-
coding RNA)

Otmica promotora → više od 50%
de novo gena preklapa se s nekim
drugim genom



DE NOVO GENEZA U LJUDSKOJ FIZIOLOGIJI I RAZVOJU KARCINOMA

- Obradena 82 ljudska gena (priznati kao de novo ili se smatra da su tako nastali)
- Ekspresija u mozgu (24/82)
 1. Mozak je „privilegirano tkivo” što se tiče imunološkog sustava
 2. Varijabilna kromatinska pristupnost tijekom neurogeneze
- Dva de novo gena -> uloga u proširenju korteksa tijekom razvoja ljudskog mozga
- Naše povećane kognitivne sposobnosti - moguće podrijetlo u de novo genima koji su izazvali evolucijski nedavne morfološke promjene u cerebralnom neokorteksu

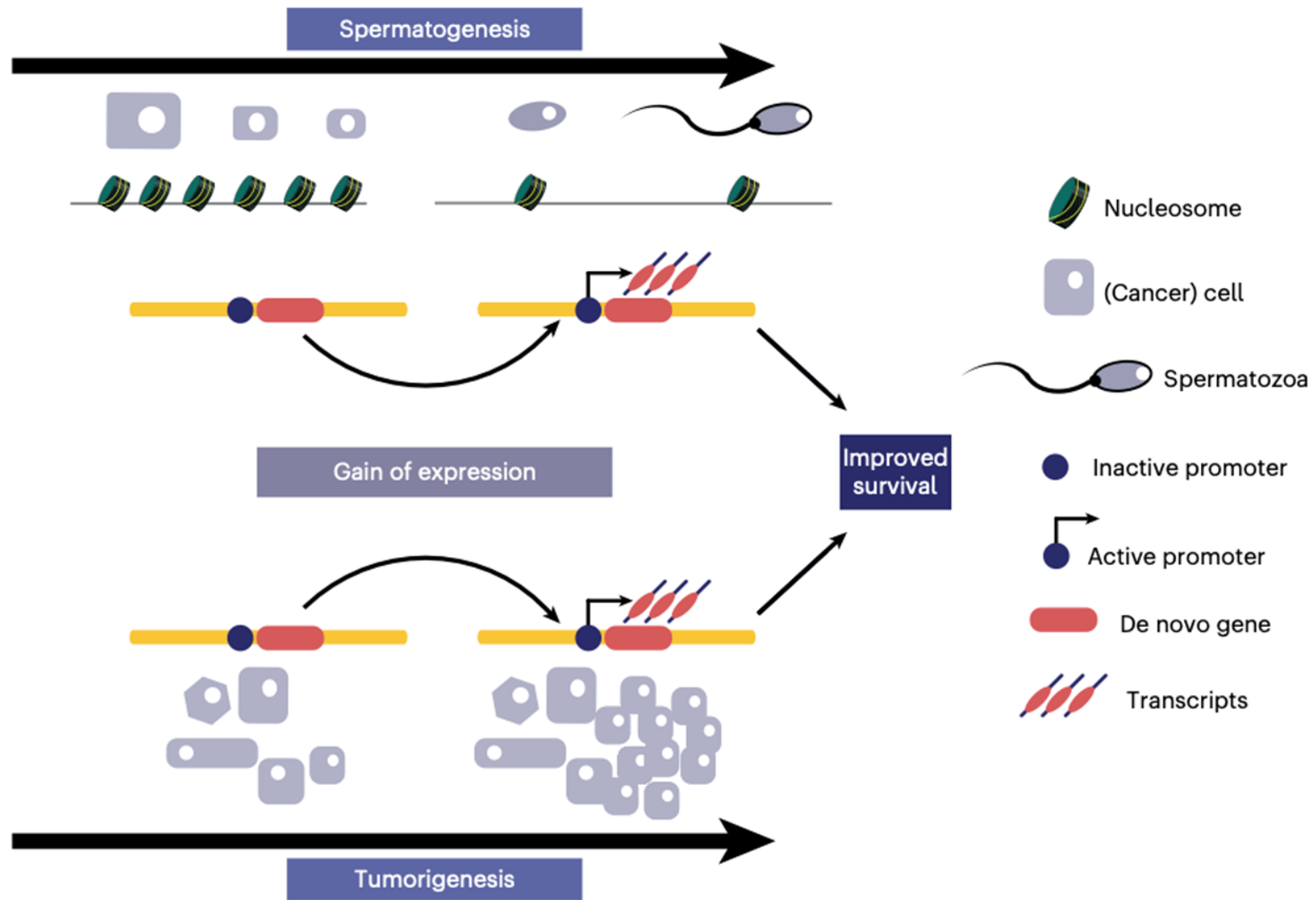
- 
- Ekspresija u testisima (19/82)
 - Istraženo kod *D. melanogaster*, ali istinito i za mlade gene kod ljudi „out-of-testis” hipoteza
 - Kod spermatoocita i spermatoocida kromatin u otvorenom stanju povećana transkripcija DNA do čije transkripcije vjerojatno ne bi došlo u drugim tkivima
 - Mnogim genima nije poznata uloga, ali neki su povezani s nastankom karcinoma
- 

Geni vezani uz rak
pozitivno selektirani
(?)

Geni vezani uz
spermatogenezu
(potiskuju apoptozu
u spermatocitima -
omogućavaju
njihovo bolje
preživljavanje)
POZITIVNA
SELEKCIJA

Ti isti geni u drugim
tkivima dovode do
tumorigeneze

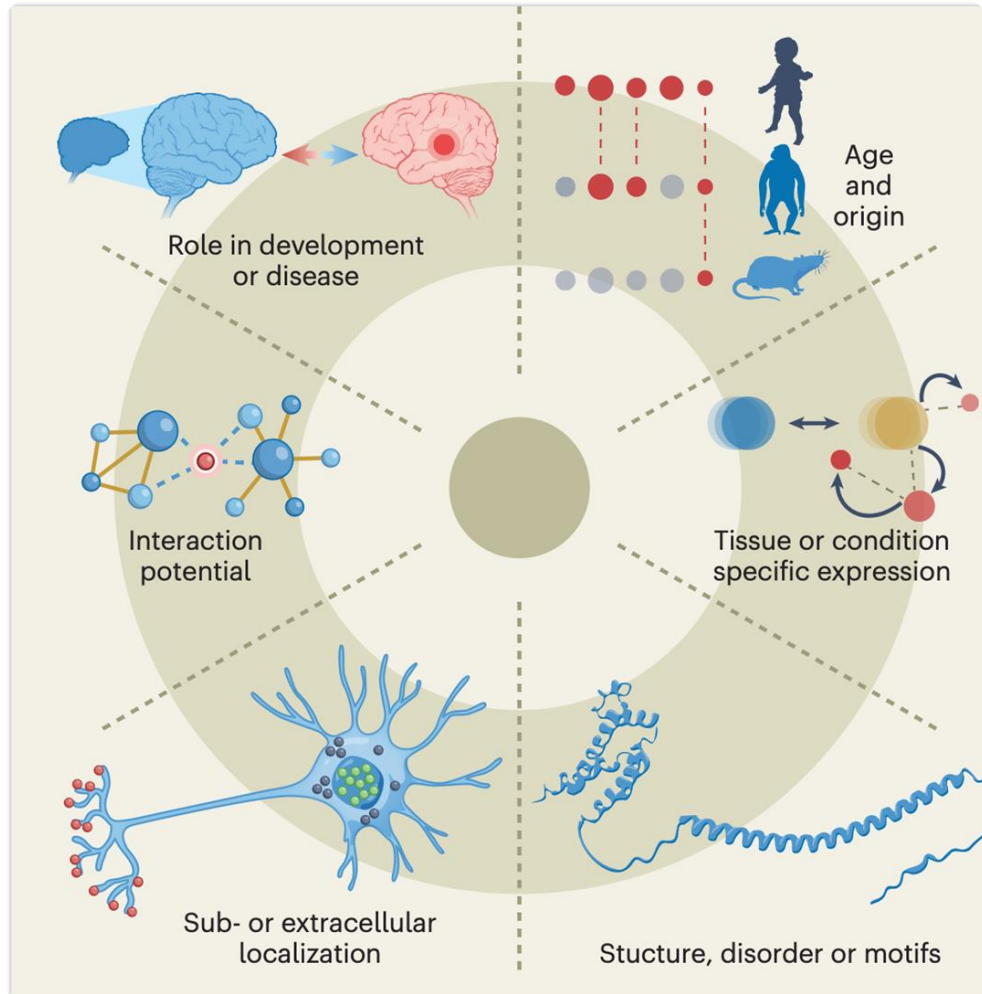
Primjer toga je
NCYM protein kod
miševa (normalna
ekspresija u
testisima, a
povezani s različitim
oblicima karcinoma)



BUDUĆA ISTRAŽIVANJA DE NOVO GENA

- Mnogi mladi geni ili proto-geni s dokazima translacije u potencijalne proteine -> teško odrediti jesu li protein-kodirajući ili nekodirajući
 - Pronađeno da kod karcinoma disregulirane mnoge duge nekodirajuće RNA -> i RNA bi mogla imati funkciju kod razvoja raka*
- *dvostruka uloga RNA transkripta de novo gena
- Zbog toga bitno istraživati i kodirajuće i nekodirajuće funkcije gena
 - Samo 7 od 82 priznato kao protein-kodirajući geni -> problem kod sistematizacije zbog kompliciranih kriterija, radi se na usklađivanju

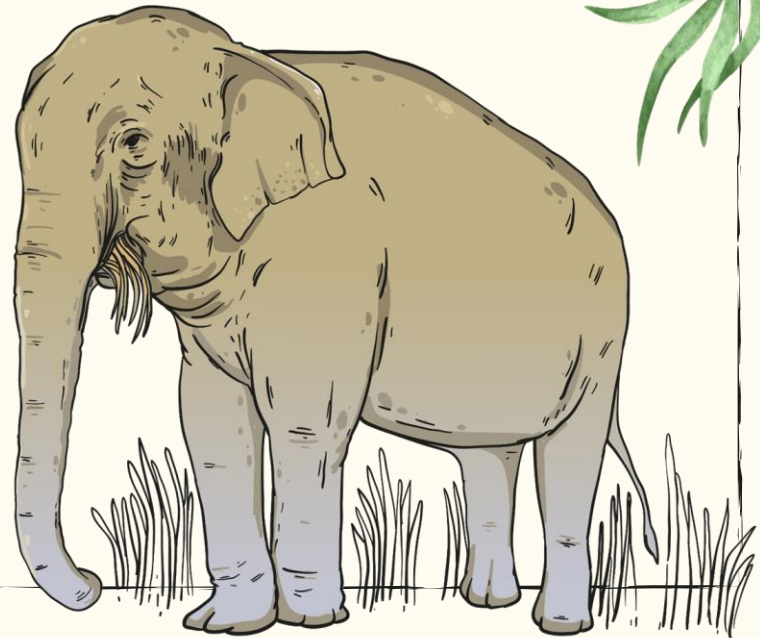
OTVORENA PITANJA




1. Gdje, kada i zašto nastali?
2. Kada i pod kojim uvjetima dolazi do ekspresije?
3. Kakve strukture/motive tvore?
4. Imaju li ulogu u nedavnim adaptacijama specifičnim ljudima (razvojni proces – neokorteks)?
5. Uloga u bolestima?


Elephants as an animal model for self - domestication

Lea Kanjuh, Hana Jurković, Hanna Jandrašek;
3. Godina preddiplomskog studija Biologija





Human self – domestication hypothesis (HSD)

- Ljudi su jedina vrsta koja je razvila složene osobine
 - **HSD hypothesis** – složene ljudske osobine su rezultat evolucijskog procesa samopripitomljavanja kojim ljudi postaju manje agresivni i prosocijalni
 - **Samopripitomljavanje vs. pripitomljavanje**
 - promjene u okolini i unutarnji pritisci favoriziraju prosocijalnost nad agresivnosti **vs.** umjetna selekcija od strane ljudi
 - Unutargrupna prosocijalnost vs. prosocijalnost prema drugoj vrsti
- 

Bonobo majmun

- 2. primjer samopripitomljavanja – **bonobo majmun**
- Manja agresivnost s obzirom na srodnu čimpanzu
- karakteristike kao rezultat samopripitomljavanja:
 - Smanjenje lubanje/mozak
 - Smanjenje dlakavosti
 - Povećana zaigranost
 - Smanjena pigmentacija (usne, koža...)...



Bonobo majmun (*Pan paniscus*)

Slonovi

- Najveće kopnene životinje
- 3 vrste
- Jedini živi članci svog reda
- **Život u kompleksnim skupinama** - odrasle ženke surađuju u obrani skupine, podizanju mladunaca i traženju hrane

Carstvo: Animalia

Koljeno: Chordata

Razred: Mammalia

Red: Proboscidea

Porodica: Elephantidae






Elephas maximus



Loxodonta africana




Loxodonta cyclotis



Slonovi kao novi animalni model samopripitomljavanja

Značajke koje dovode do pojave samopripitomljavanja:

- **smanjena agresivnost – pokretač samopripitomljavanja**
 - **socijalno osjetljive razine kortizoola**
 - **produljeno juvenilno razdoblje i pojačana zaigranost**
 - **razvitak složenih komunikacijskih sustava**
- 

SMANJENA AGRESIVNOST I PROSOCIJALNO PONAŠANJE

SMANJENA AGRESIVNOST

- upozoravanje
- društvena tolerancija

PROSOCIJALNO PONAŠANJE

- društvena svijest
- zaštita
- pomoć



SOCIJALNO OSJETLJIVE RAZINE KORTIZOLA

- povećana razina u stresnim situacijama
- socioekološke smetnje
- PTSP simptomi



PRODULJENO JUVENILNO RAZDOBLJE I POJAČANA ZAIGRANOST

PRODULJENO JUVENILNO RAZDOBLJE

- više mogućnosti učenja, umjesto urođenog znanja
- ponašanje društveno preneseno

POJAČANA ZAIGRANOST

- manja sklonost dominaciji
- veća ravnopravnost i suradnja
- društvena i nedruštvena igra



SOFISTICIRAN KOMUNIKACIJSKI SUSTAV

- kratka komunikacija na velike udaljenosti
- opsežni vokalni repertoar
- svakodnevni timski rad
- višeosjetilni sustav





MOLEKULARNE EVOLUCIJSKE ZNAČAJKE

-genetski dokazi

➤ **HIPOTEZA:** geni povezani za pripitomljavanje su tijekom evolucije opstali u slonovima pozitivnom selekcijom

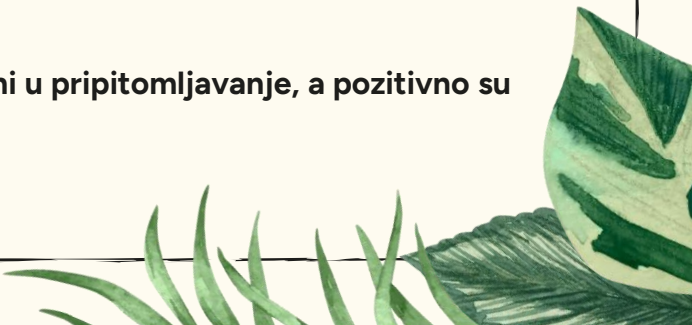
➤ **TESTIRANJE HIPOTEZE:**

-ABSREL- metoda

-Postoje li biološki putevi u kojima su pozitivno odabrani geni prekomjerno zastupljeni?


→ socijalizacija, upravljanje agresijom, obrambeni mehanizmi...

-Pronađeni su dokazi o nekoliko gena koji su bili prethodno uključeni u pripitomljavanje, a pozitivno su selektirani kod slonova






Uzroci samopripitomljavanja:

1. Manjak predatora i velika dostupnost hrane
 2. Loši životni uvjeti
 3. Efekt osnivača
- 



Zaključak

- Niša koja je omogućila kompleksnost ponašanja slonova rezultat je kognitivnih promjena i promjena u ponašanju koje su dovele do smanjenja agresije
 - Potrebna daljnja istraživanja kako bi se otkrilo kada je ovaj proces u slonova započeo
 - Promjene u putevima neurotransmitera povezanih s agresijom utječu na ponašanje slonova i samim time na samodomedifikaciju
 - Moguće da je ovakav obrazac ponašanja prisutan i u ostalih visoko inteligentnih vrsta, s razvijenom društvenom inteligencijom
- 

Eighty milion years of rapid evolution of the primate Y chromosome

Petra Bilić, Sara Držaić, Antonia Čvek

Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu

Prosinac, 2023.

Sadržaj

01

UVOD

02

STRUKTURALNE
VARIJACIJE U Y
KROMOSOMU

03

POMICANJE PAB-A
TIJEKOM EVOLUCIJE
SPOLNIH KROMOSOMA

04

EVOLUCIJSKI SOJEVI
KROMOSOMA
PRIMATA

05

GENOMSKO
PREUREĐENJE KOD
SIMIIFORMES

06

EVOLUCIJSKA
DINAMIKA NA Y
KROMOSOMU

07

ZAKLJUČAK

• UVOD

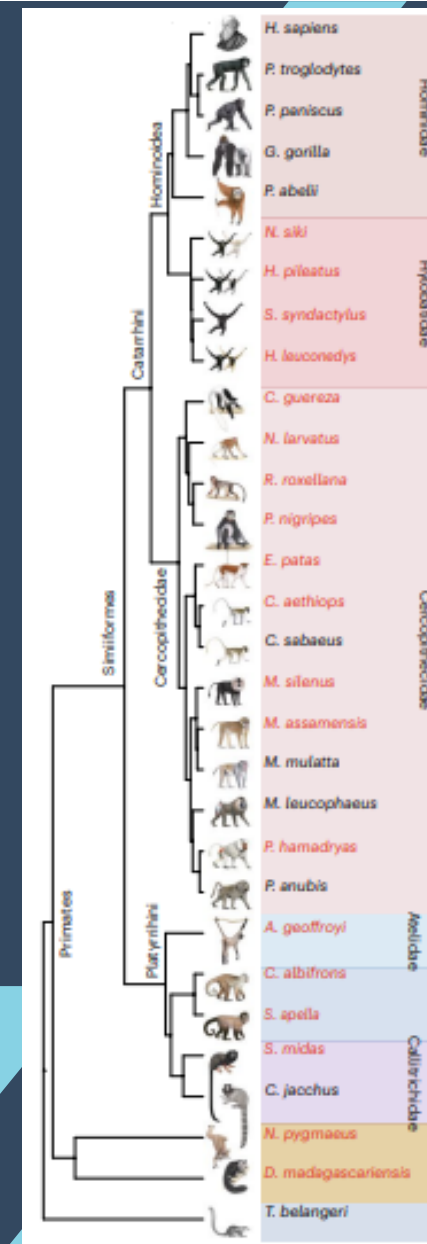
Y kromosom igra ključnu ulogu u određivanju muškog spola.

Sadrži pseudoautosomalnu regiju (PAR), koja je doživjela velik gubitak gena u usporedbi s drugim genomskim regijama.

Različite loze primata doživjele su različite stope gubitka gena i strukturne promjene kromatina na njihovim Y kromosomima.

Sekvence 29 vrsta primata na temelju kojih su se uspjele identificirati promjene u konzerviranim regijama.

Slika 1. Vrste primata iz istraživanja



• STRUKTURALNE VARIJACIJE U Y KROMOSOMU

Identifikacija razlika između X i Y kromosoma tehnikom 'long-read sequencing'.

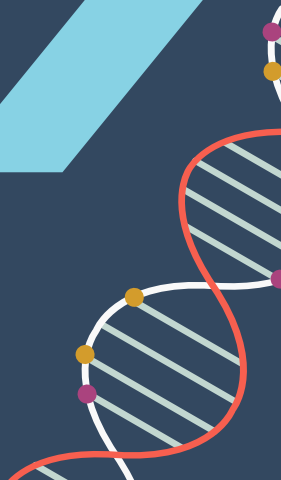
Ljudski Y kromosom sastoji se od četiri glavne klase sekvenci - **X-degenerirana, X-transponirana, amplikonska i heterokromatinska regija.**

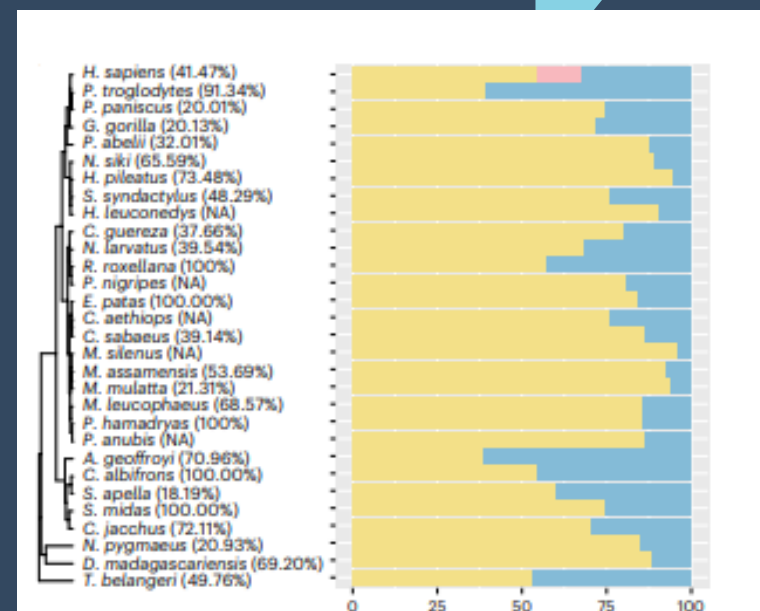
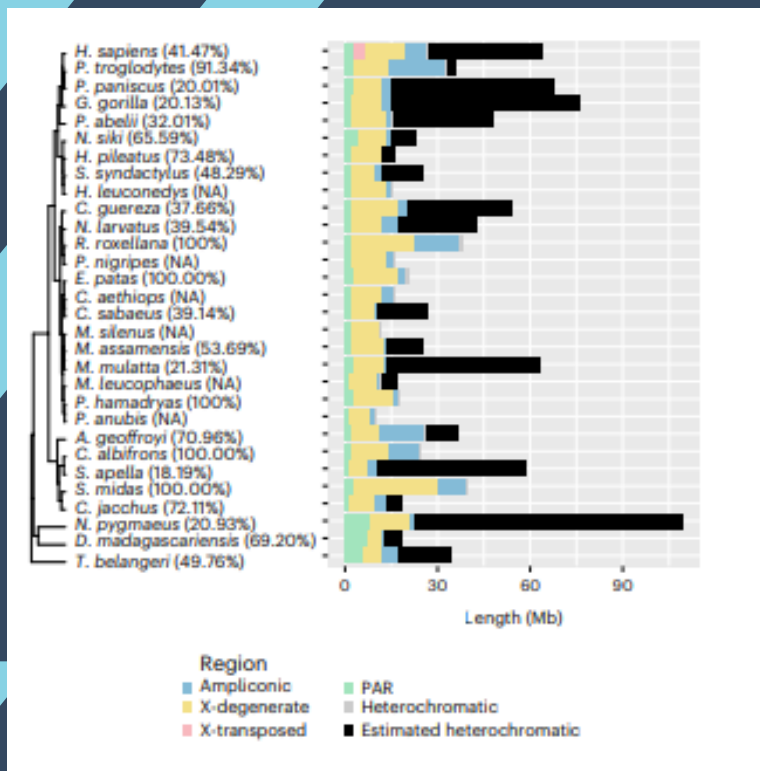
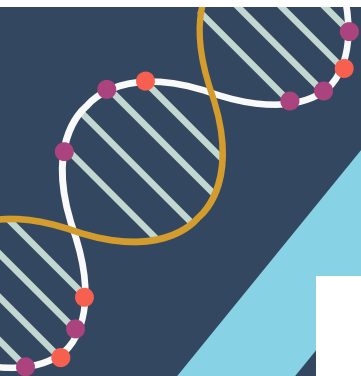
Amplikonske regije sadrže kopije gotovo identičnih sekvenci, koji su često raspoređene u palindromsku strukturu.

Heterokromatska regija sadrži sekvence koje su zbijene tijekom stanične diobe i obogaćene satelitskim sekvencama.

X-transponirana regija vrlo je identična svom X parnjaku i smatra se da je nastala preko X/Y divergenciju u trans- položaj nakon razdvajanja čovjeka i čimpanze.

Varijacije u veličini Y kromosoma primata su uglavnom posljedica varijacije u veličinama heterokromatskih i amplikonskih regija.





Slika 2. i 3. Duljina i omjeri regija Y kromosoma kod svake od vrsta

• POMICANJE PAB-A TIJEKOM EVOLUCIJE SPOLNIH KROMOSOMA

Definiran je PAB u svakoj vrsti i pronađene su velike varijacije u promjeni duljine PAR-a.

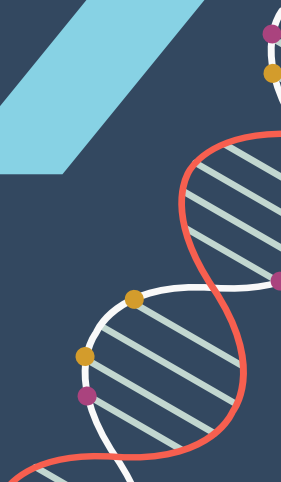
Strepsirrhini pokazuje najduži PAR , dok *Callithrix jacchus* pokazuje najkraći PAR.

Kod svih vrsta se PAB **pomaknuo najmanje šest puta** u čvorovima predaka ili pojedinačnim linijama.

PAR2, specifičan za ljude, sadrži tri gena za kodiranje proteina (SPRY3, VAMP7 I IL9R).

IL9R **translociran** na X kromosom kod zajedničkog pretka primata -> translokacija u **Simiiformes**.

VAMP7 i IL9R su X-specifični kod svih vrsta primata, osim kod zelenog majmuna (*Chlorocebus sabaues*).



• EVOLUCIJSKI SOJEVI KROMOSOMA PRIMATA

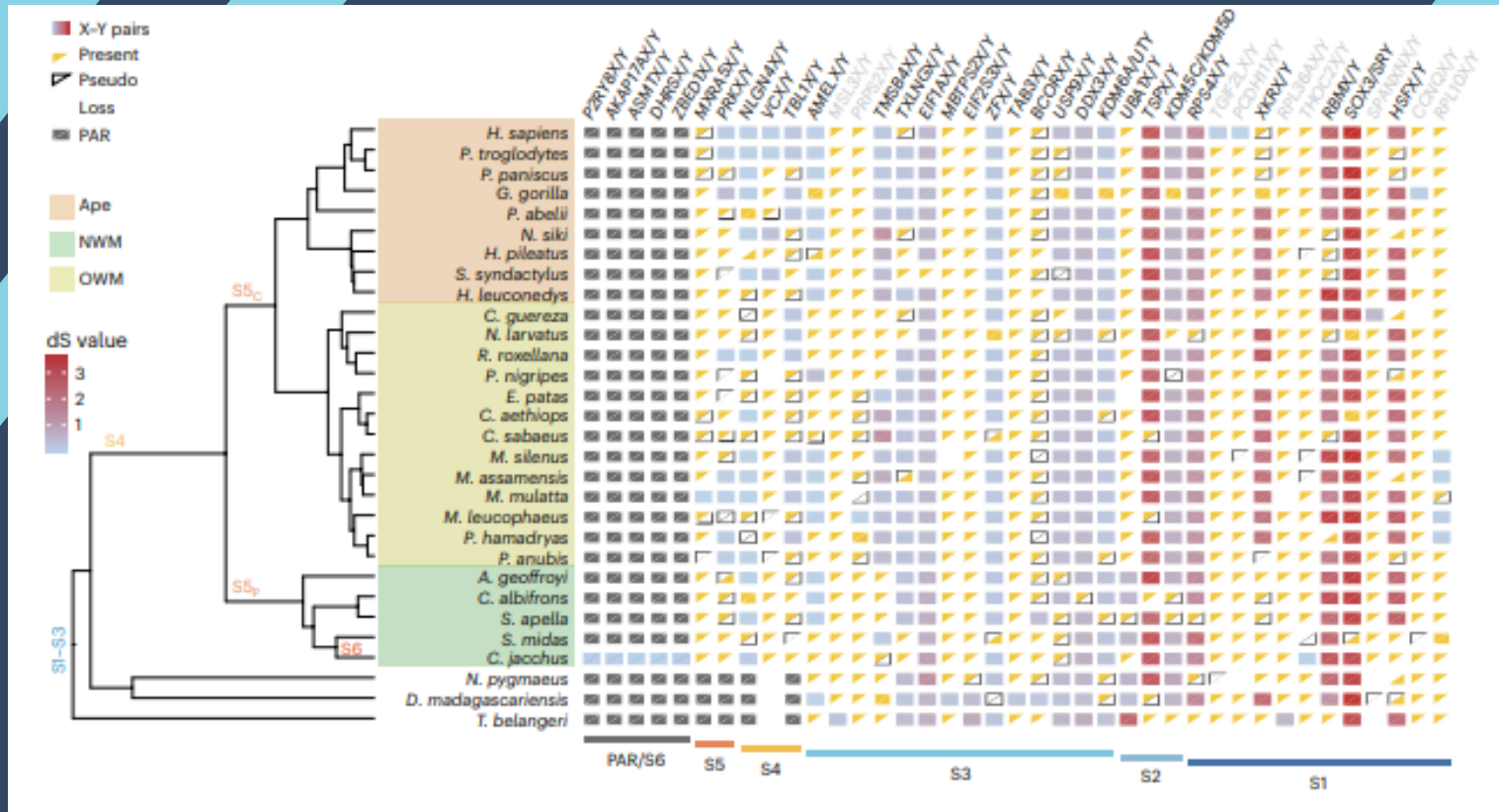
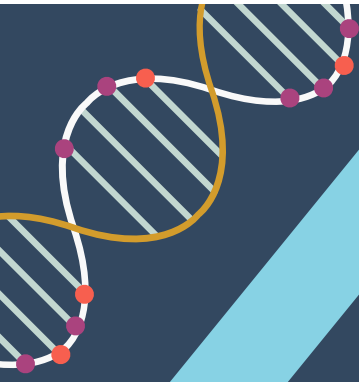
Kombinacija gametološke filogenije i parnih sinonima stopa supstitucije (dS) parova gametologa u svakoj vrsti, je potvrdilo da svi primati dijele **tri predačka soja (S1–S3)**, koji se razvio u zajedničkom pretku Eutheria.

PAB pomak u Simiiformes MRCA doveo je do pojave **S4**, dok se kod Platyrrhini i Catarrhini neovisno razvio još jedan novi stratum (**S5**).

Stope supstitucije između X i Y gametologa povećavaju se sa starošću sloja, ali omjer dN/dS najveći je za najmlađe slojeve, što ukazuje na manje ograničenu evoluciju za ove gene.

Među 29 primata, zaključili smo da je 20 predaka gametolognih parova u S1–S3 uključujući tri (MBTPS2X/Y, TAB3X/Y i BCORX/Y) **novootkrivene** ovdje.



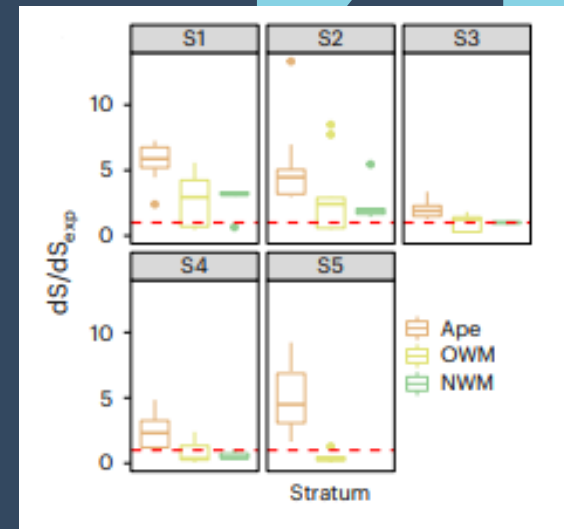


Slika 4. X/Y gametoloci i gdje su locirani u slojevima

• EVOLUCIJSKI SOJEVI KROMOSOMA PRIMATA

Uspoređene su dS vrijednosti svakog sloja s očekivanjima dS_{exp} koja se temelji na procijenjenim stopama mutacije roditelja i potomaka.

Omjer dS/dS_{exp} kvantificira promjenu mutacije na cijelom genomu.



Slika 5. Stopa mutacije kod različitih slojeva

• GENOMSKO PREUREĐENJE KOD SIMIIFORMES

Postoje strukturne varijacije između X i Y kromosoma koje doprinose supresiji rekombinacije između njih.

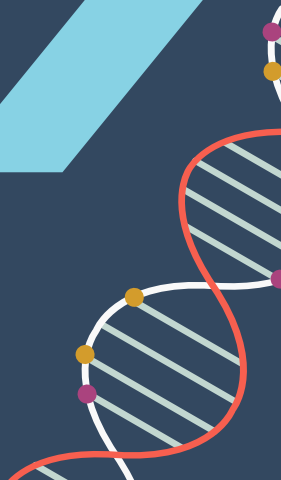
X kromosom – visoki stupanj sintetije.

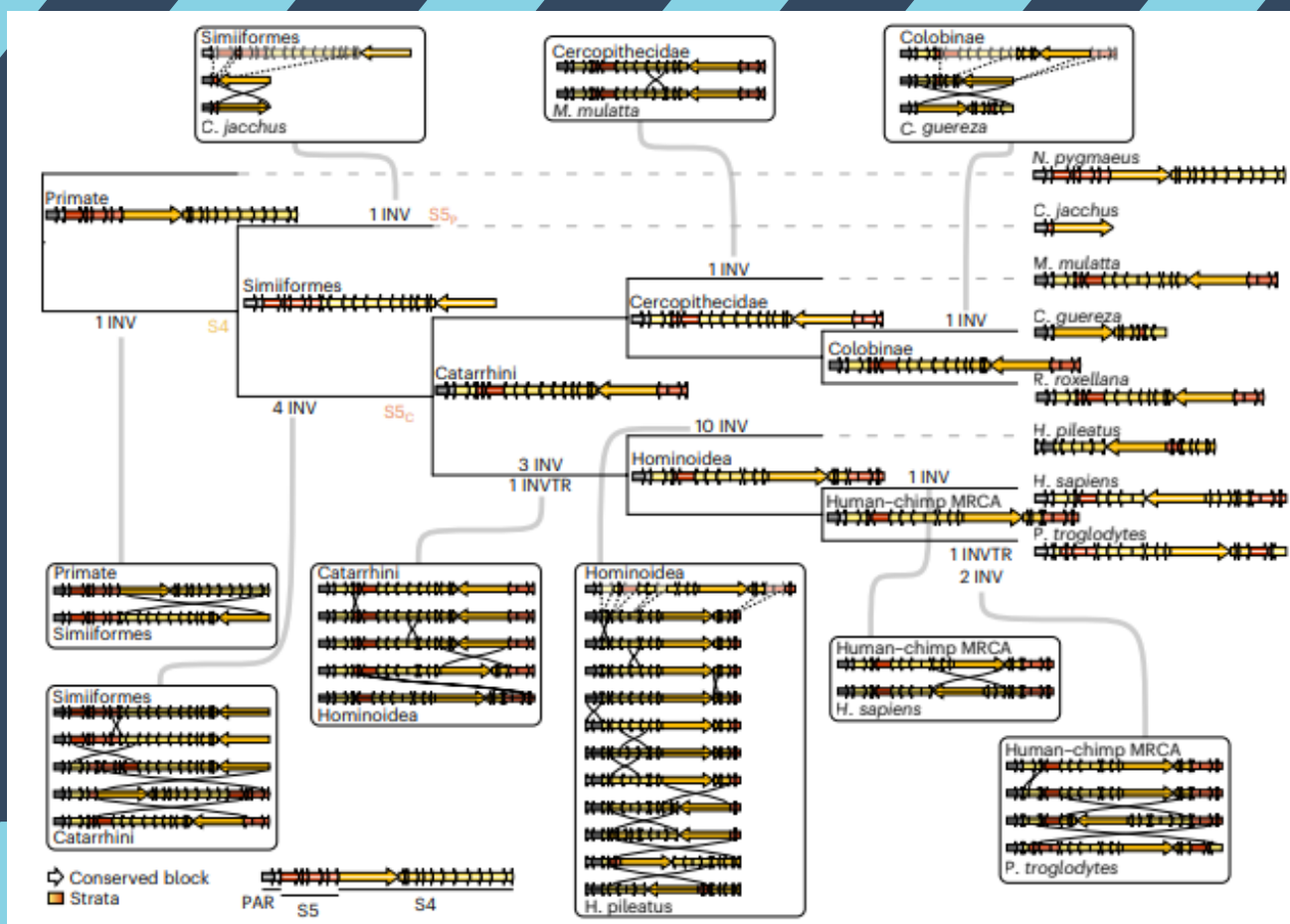
Y kromosom – više strukturnih promjena kroz vrijeme.

Većina regija koje se mogu poravnati između X i Y kromosomi nalaze se S4 i S5.

Razlike između X i Y kromosoma su **posljedica promjena na Y kromosomu.**

Povezanost između promjene epigenetske modifikacije i heterokromatinizacije tijekom evolucije Y kromosoma.





Slika 6. Strukturna i kromatinska promjena konfiguracije kod S4 i S5

● EVOLUCIJSKA DINAMIKA GENA NA Y KROMOSOMU

Većina Y-vezanih gena u S1–S3 izgubljena prije Simiiformes (81 milijun godina), S4 i S5 trpe brži gubitak gena u prosjeku između 84,79% i 94,93% (do prije 42 milijuna godina).

Gen **NLGN4Y** (S4), na Y kromosomu muškaraca bio prisutan u više od polovine postojećih Simiiformesa – autizam?

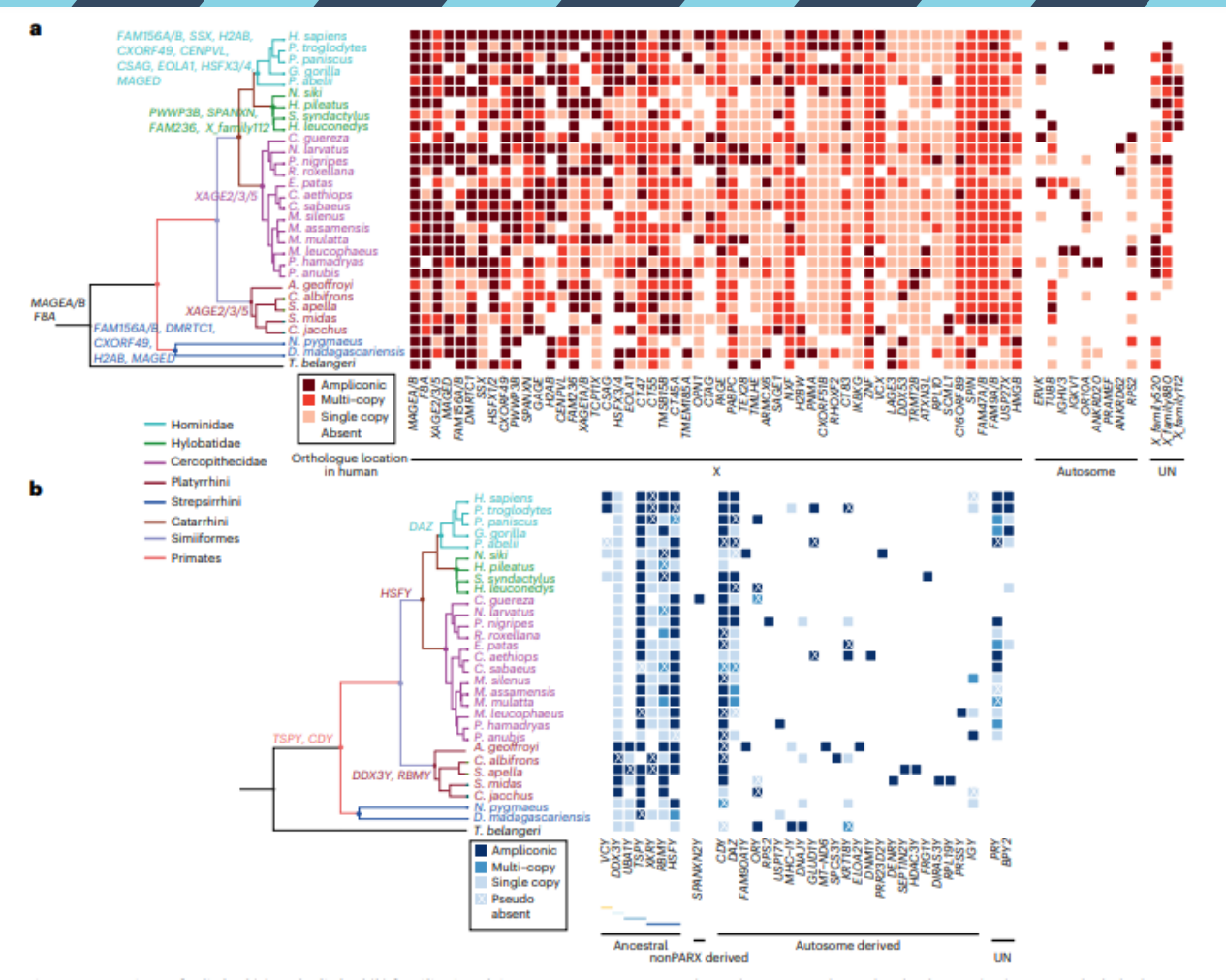
Korelaciju između dN/dS vrijednosti nekoliko Y-vezanih gena i muških razvojnih osobina - dob spolne zrelosti mužjaka, morfologija spermija, veličina testisa.

AG geni – visoko ponavljajuće sekvence, eksprimirani u testisima, važni za plodnost.

Nađeno 178 X-vezanih AG gena, 32 Y-vezanih gena.

TSPY, **HSFY** and **CDY** pronađeni kod više od polovine primata.

Ko-amplificirani geni na X i Y kromosomima – **HSFX/Y** i **VCX/Y**, u nekoliko loza primata.



Slika 7. a. X-vezani AGs-ovi i b. Y-vezani AGs-ovi kod primata

• ZAKLJUČAK

U usporedbi s X kromosomom, dinamička promjena je brža na Y kromosomu

Dva mlada sloja (S4 i S5) su se razvila u predcima Simiiformes i Catarrhini, poprilično neovisno i imali različite stope divergencije kod različitih vrsta.

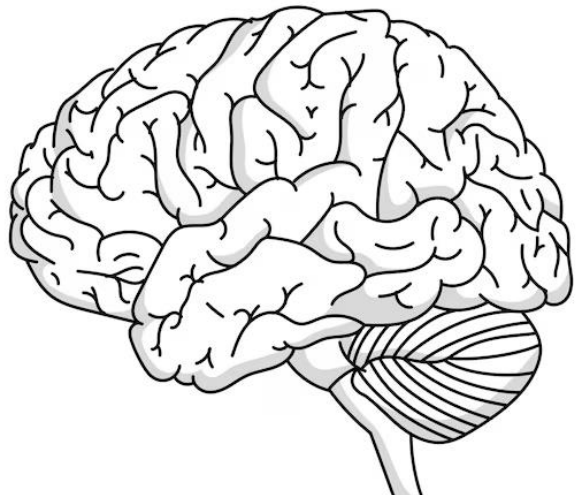
Primate konstantno proširuju X-degenerirane regije, nakupljaju nove gena kopiranjem ili translokacijom iz ostatka genoma ili pojačavaju Y-vezane gene.

U AG porodici gena dominiraju geni specifični za testise – selektivna prednost.

Još uvijek nemamo potpuno indeksirane amplikonske i palindromske dijelove Y kromosoma, ali ovim radom objašnjene su mnoge ključne evolucijske značajke Y kromosoma primata.



De novo genes with an lncRNA origin encode unique human brain developmental functionality

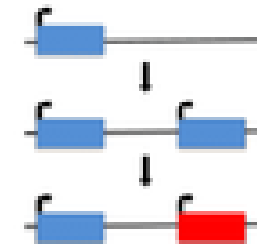


Ni A. An, Jie Zhang, Fan Mo², Xuke Luan, Lu Tian, Qing Sunny Shen, Xiangshang Li, Chunqiong Li, Fanqi Zhou, Boya Zhang, Mingjun Ji, Jianhuan Qi, Wei-Zhen Zhou, Wanqiu Ding, Jia-Yu Chen, Jia Yu, Li Zhang, Shaokun Shu, Baoyang Hu & Chuan-Yun Li

2 January 2023

UVOD

- De novo geni** → duplikacija postojećih gena ili iz lncRNA lokusa
→ ekspresija i prekrajanje slično ortolognim lncRNA
→ povećana ekspresija u mozgu



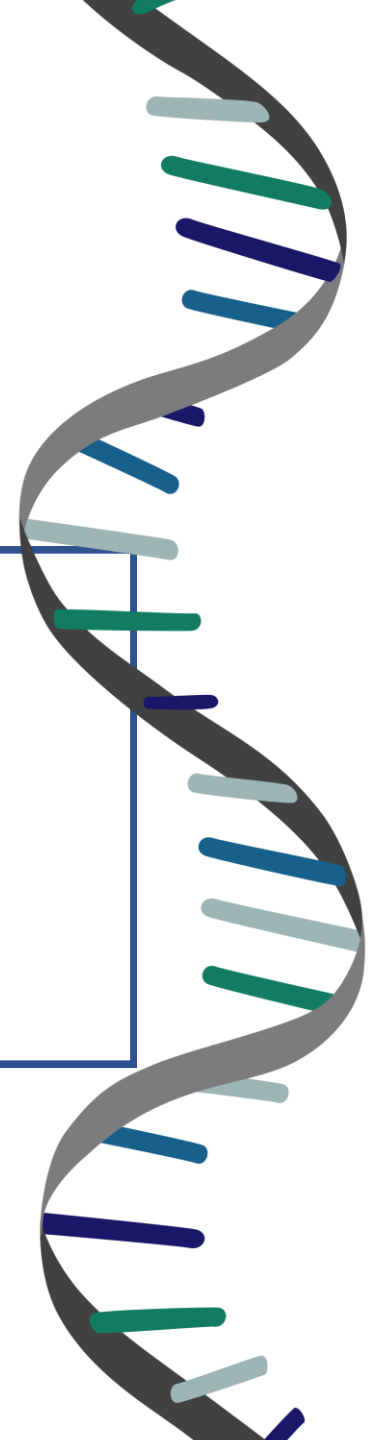
PITANJA:

1. Događaju li se promjene u lokalizaciji istovremeno s nastankom de novo gena?
2. Koji faktori imaju najveći utjecaj na izlazak molekula iz stanica?
3. Na koji način de novo geni dobivaju biološku funkciju?

HIPOTEZE

CONTINUUM MODEL → de novo geni biološku funkciju dobivaju korak po korak

PRE-ADAPTATION MODEL → prekursori de novo gena imaju karakteristike potrebne za izvršavanje biološke funkcije



ISTRAŽIVANJE

74 gena specifična za ljude/hominide - komparativna genomika s makaki majmunima

→ objašnjenje procesa nastanka de novo gena iz lncRNA, predložili izlazak RNA iz nukleusa kao selekcijsku granicu u stvaranju de novo gena i istaknuli važnost de novo gena u razvoju ljudskog mozga



Slika 1. *Macaca mulatta*

REZULTATI

cis-elementi za jezgreni izvoz RNA

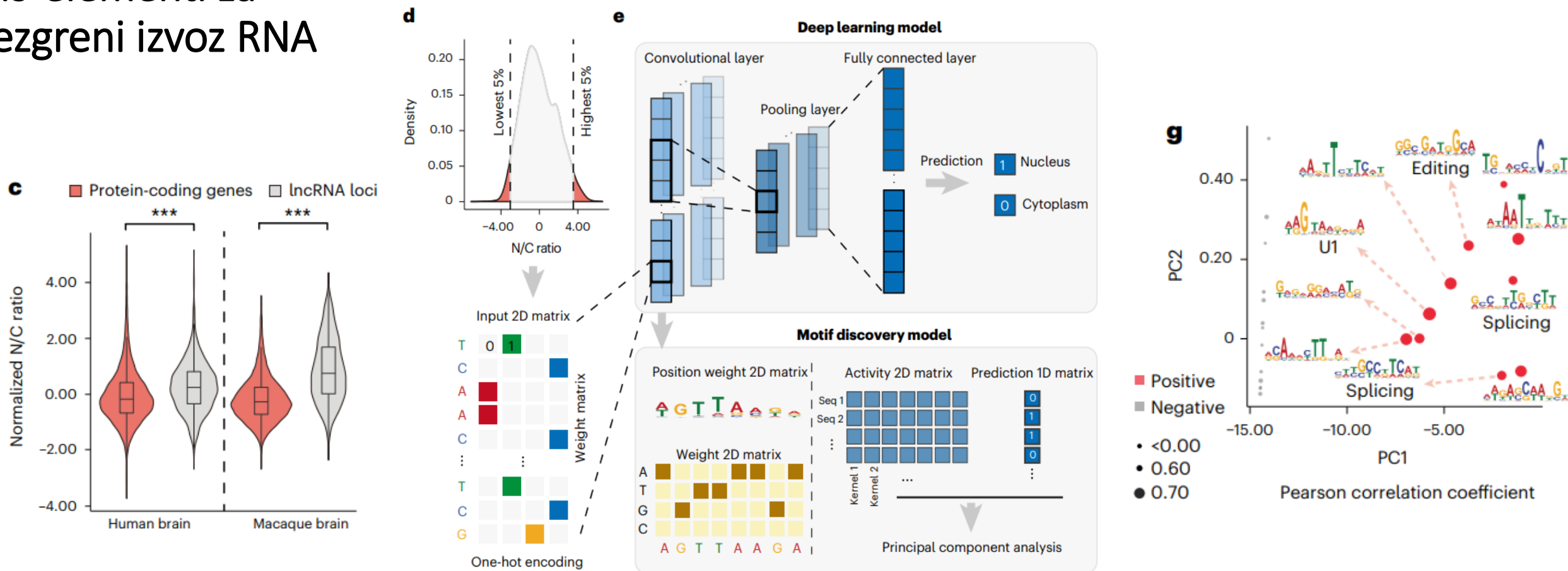


Fig. 1. U1 sekvenca kao ključna značajka za predviđanje zadržavanja RNA u jezgri.

c, Raspodjela normaliziranih N/C omjera mRNA i lncRNA u tkivu mozga. **d**, Sekvence velike učestalosti u jezgri ili citoplazmi. **e**, Model za istraživanje ključnih cis elemenata koji podupiru raznoliku aktivnost jezgrenog izvoza. **g**, Ključni cis elementi za jezgreni izvoz.

REZULTATI

promjena ključnih karakteristika u nastanku de novo gena

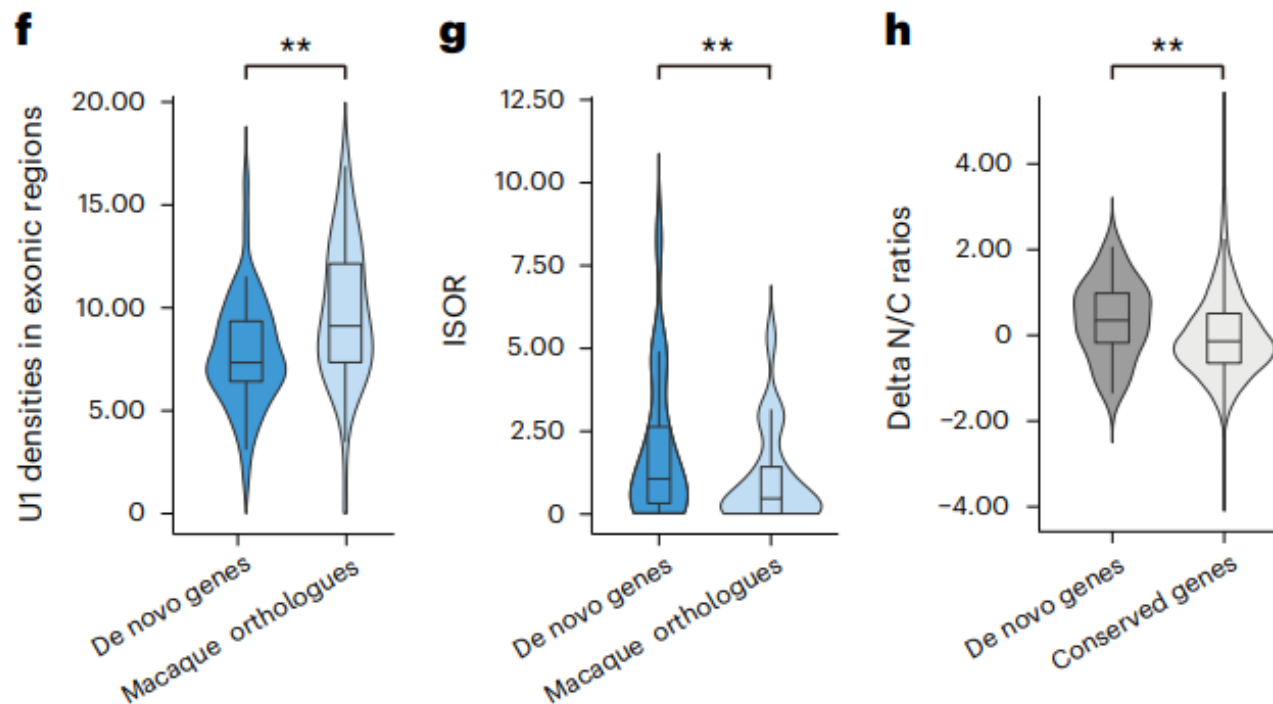


Fig. 2. Promjena ključnih značajki tijekom nastanka ljudskih de novo gena.

f,g, Distribucija gustoće svih mjesta vezivanja U1. **h,** Razlika N/C omjera između de novo gena i njihovih lncRNA ortologa u moždanim tkivima.

REZULTATI

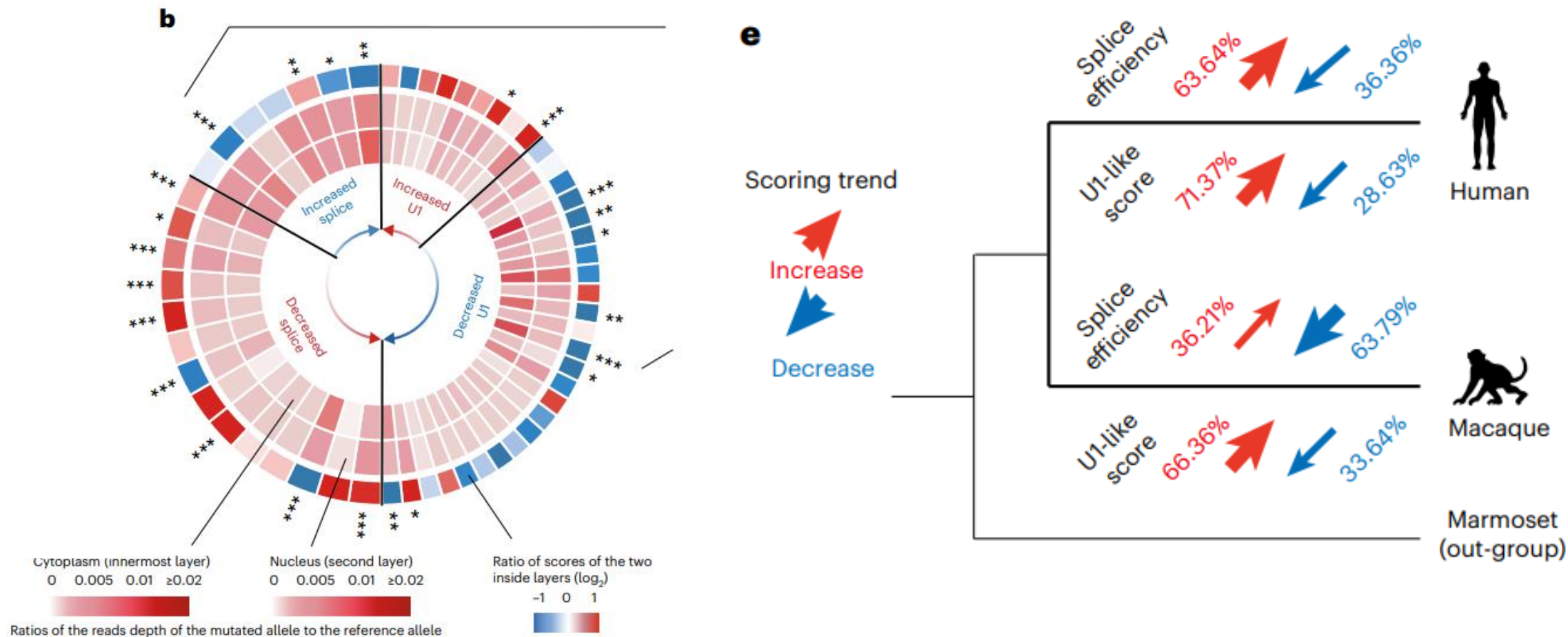


Fig. 3. Egzonski U1 elementi izravno reguliraju nuklearni izvoz kod ljudi.

b, Mutacije identificirane u U1/mjestima prekranja i njihovi učinci na jezgenu/citoplazmatsku distribuciju odgovarajućih transkripata. **e**, Statistički prikaz nakon razilaženja čovjeka i rezus makakija vezan za podrijetlo de novo gena.

REZULTATI

lncRNA lokusi vs. de novo geni

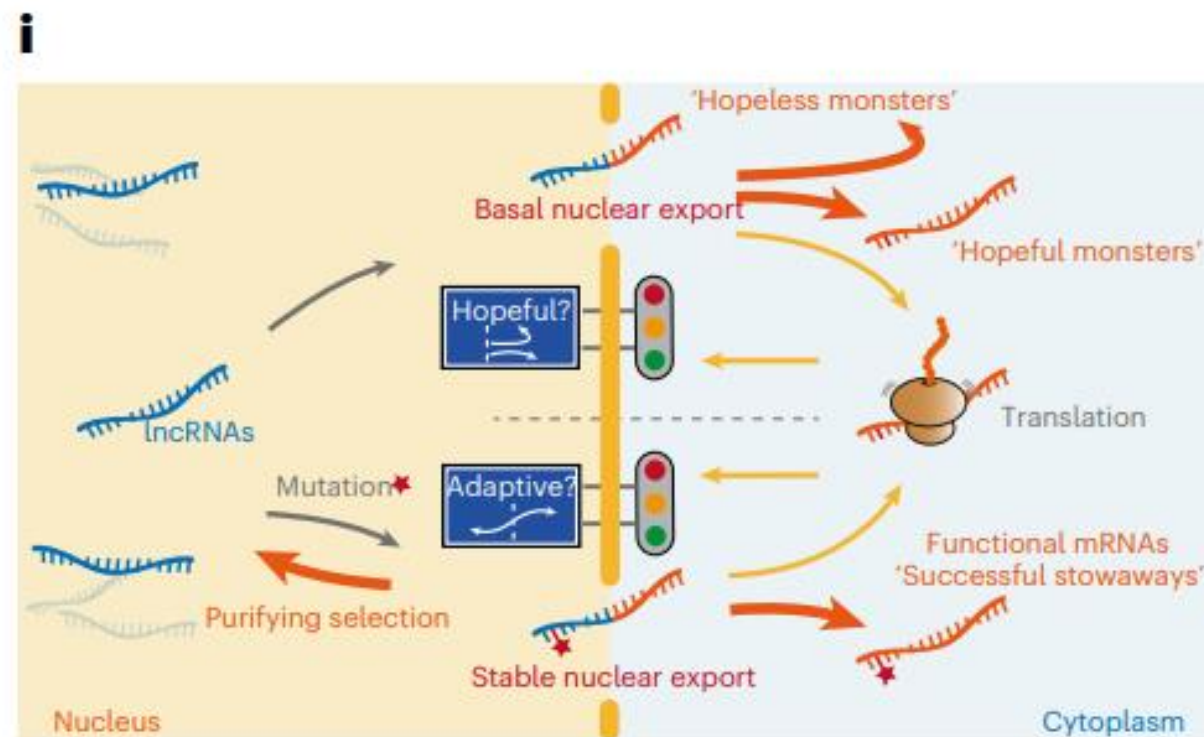
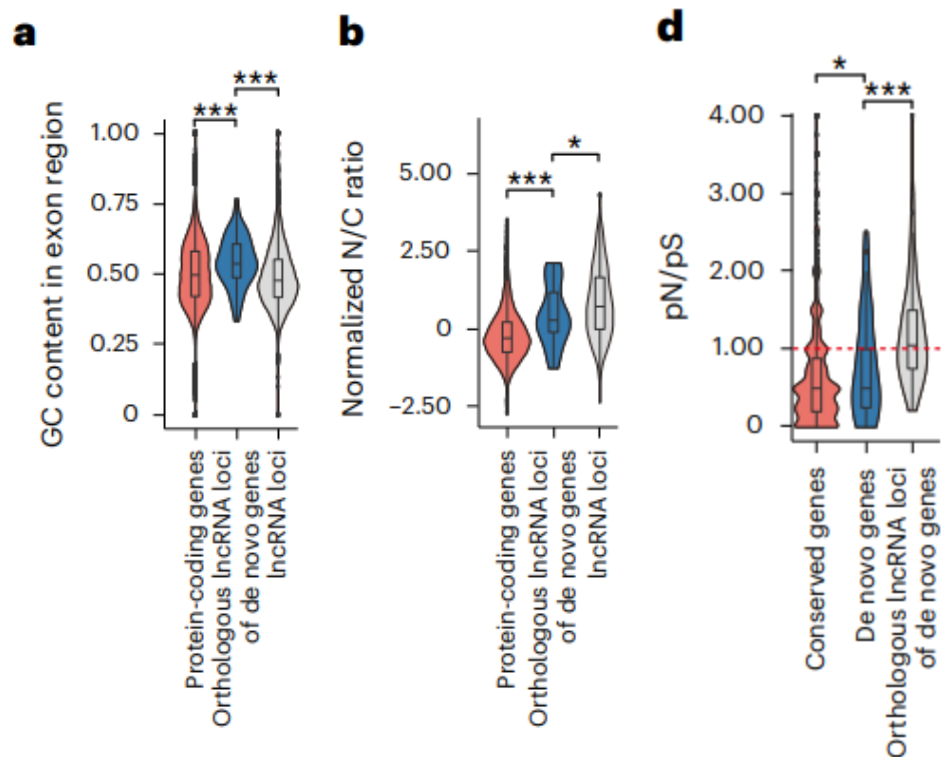


Fig. 4. Jezgrena izvoz je selektivna granica koja razlikuje mRNA iz lncRNA.

a,b, Procijenjene značajke predačkih lncRNA za de novo gene identificirane korištenjem njihovih ortologa makaka koji kodiraju lncRNA. **i**, Model nastanka de novo gena kao „slijepih putnika“.

REZULTATI

de novo gen regulira razvoj ljudskog korteksa

specifični de novo
gen *ENSG00000205704*

→ protein u ljudskim neuralnim
progenitorskim stanicama (hNPCs)

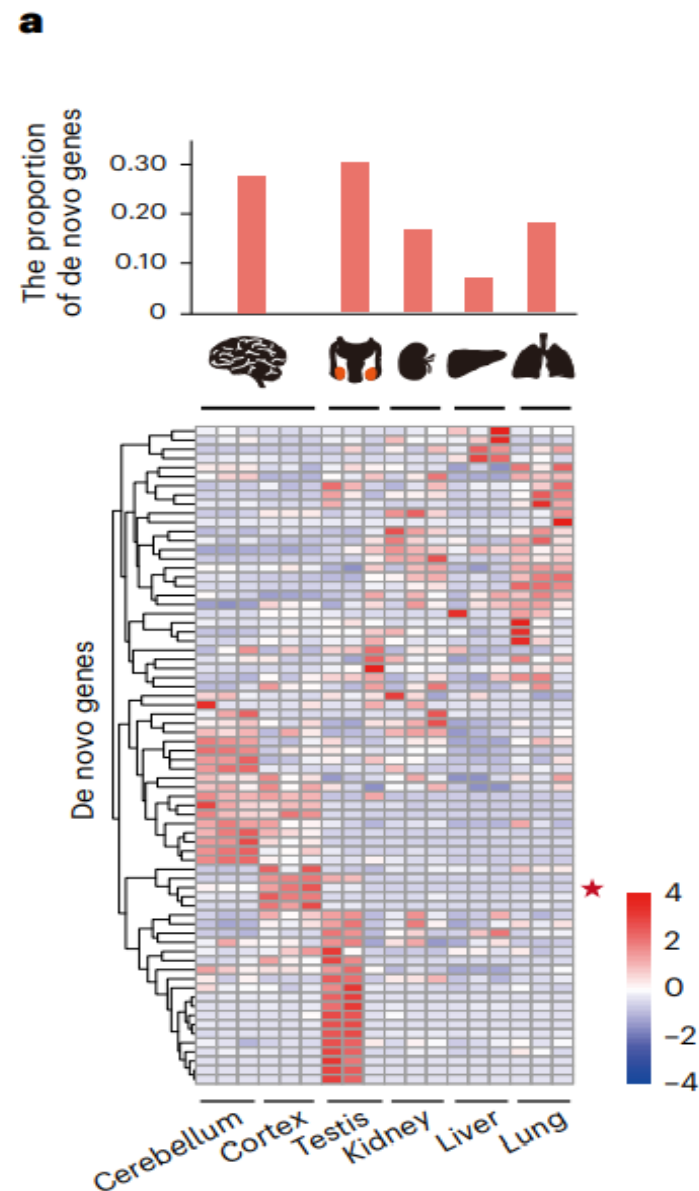


Fig 5. Novonastali de novo geni moduliraju ljudski mozak.
a, ekspresija de novo gena u 6 vrsta ljudskih tkiva.

REZULTATI

de novo gen regulira razvoj ljudskog korteksa

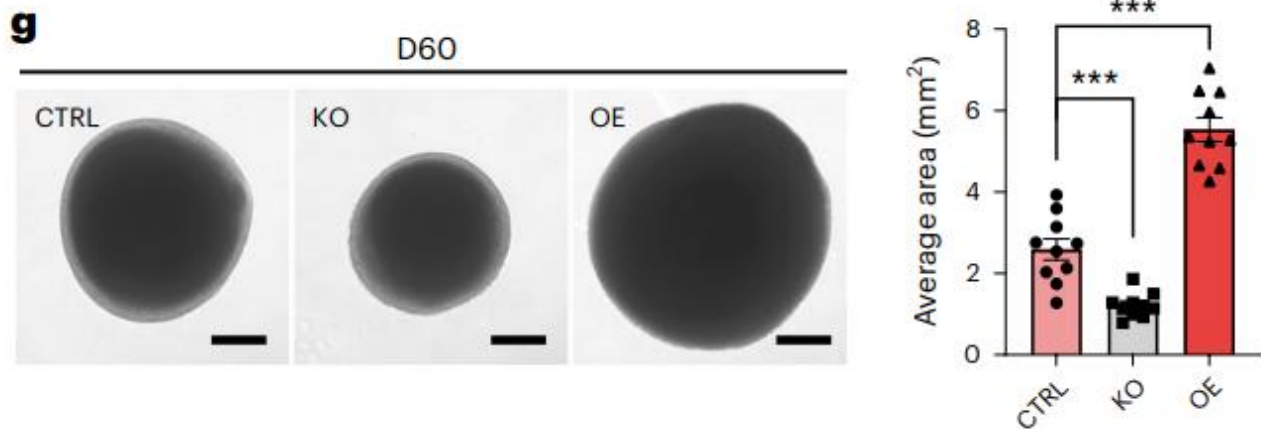


Fig.6. Hominoidno specifičan de novo gen regulira sazrijevanje neurona.

g, Veličine organoida kontrolne skupine, knock-out i pojačane ekspresije.

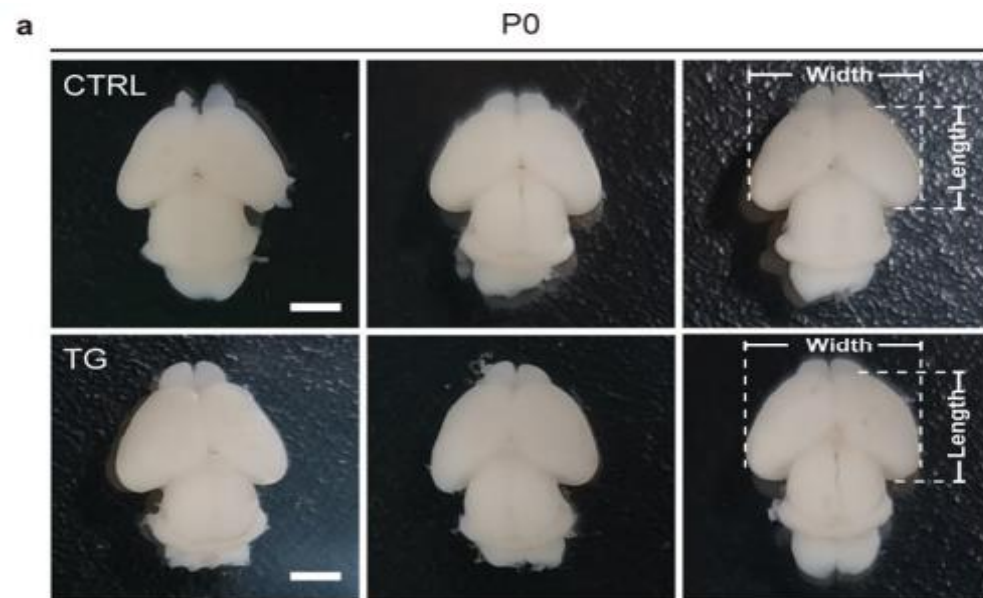


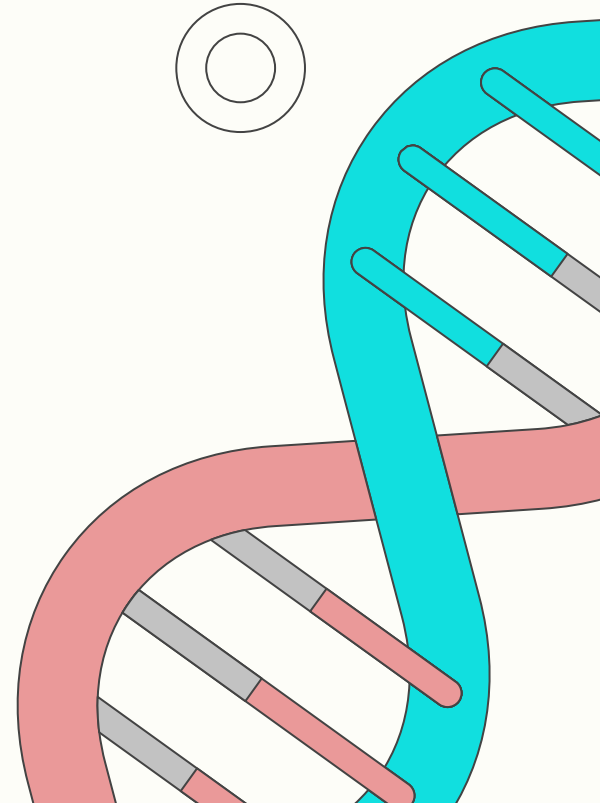
Fig. 10. *In vivo* funkcija *ENSG00000205704* u kortikalnom razvoju.

a, Slike mozgov miševa divljeg tipa (CTRL) i transgenih miševa s pojačanom ekspresijom *ENSG00000205704* (TG).



Comparative single-cell transcriptomic analysis of primate brains highlights human-specific regulatory evolution

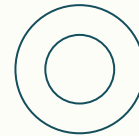
Ines Marija Bilinovac, Lovro Čeliković, Mia Žuvela
PDS – Biologija, 3.godina





Uvod

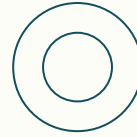
- Pretpostavka: poboljšana kognitivna funkcija kod ljudi rezultat je kortikalne ekspanzije i povećanja stanične raznolikosti
- Mehanizmi slabo istraženi
- Jednostanična ekspresija gena! → MTG kao izvor stanica



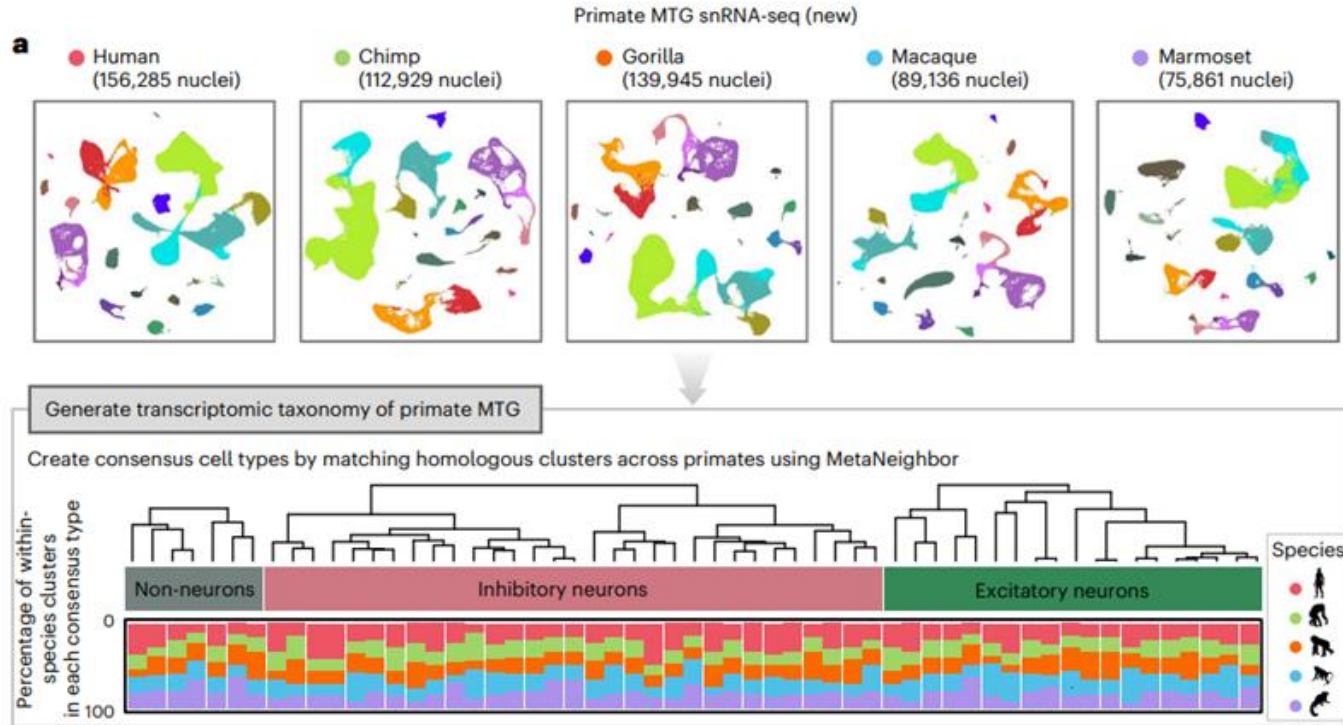


Metode

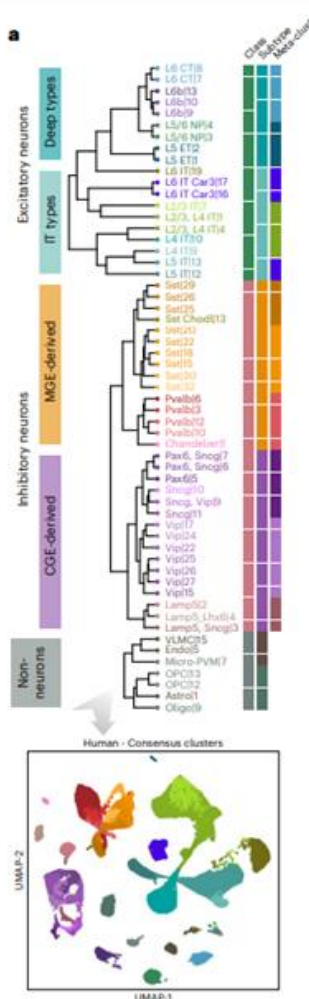
- Banke gena → DNA podatci čovjeka, gorile, čimpanze, makakija i marmozeta
- Sekvence podijeljene u tri klase:
 1. inhibitorški neuroni
 2. ekscitacijski neuroni
 3. ne-neuroni
- Expressolog → ekspresijska sličnost različitih gena prilikom njihovog uspoređivanja
- Ortologni geni → geni s homolognim sekvencama koji potječu od iste predačke linije, s manjim razlikama zbog specijacije



Rezultati



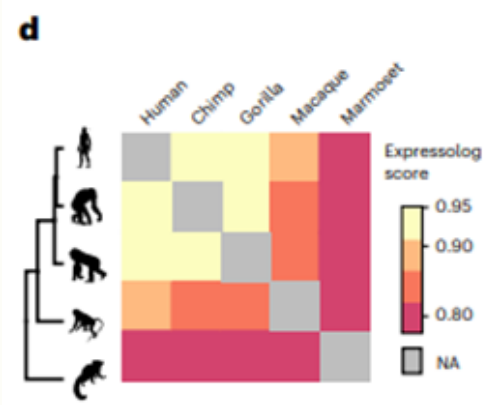
Slika 1. Prikaz generiranih transkriptomičkih mapa; udio pojedinih tipova stanica kod pojedinih vrsta primata



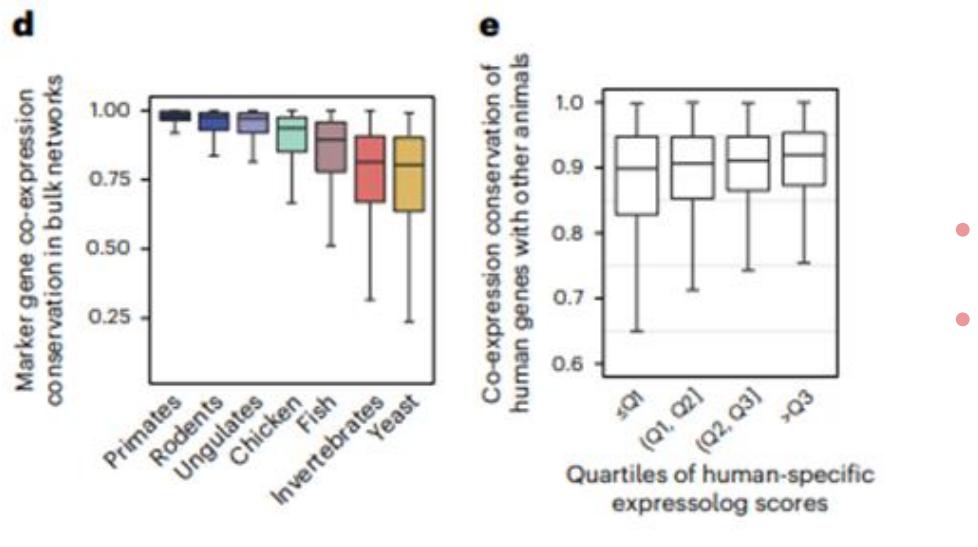
Slika 2. Dendrogram 57 homolognih tipova stanica

- Program MetaNeighbour
- Mapirano 594 klastera u pet vrsta primata + 87 klastera neprimatskih vrsta
- 57 zajedničkih klastera → homologni tipovi stanica

- Homologni tipovi stanica organizirani u hijerarhiju na temelju transkriptomičke sličnosti
- Odnos hijerarhijskog položaja i podrijetla stanica
- Visoko konzerviran molekularni krajolik MTG regija primata

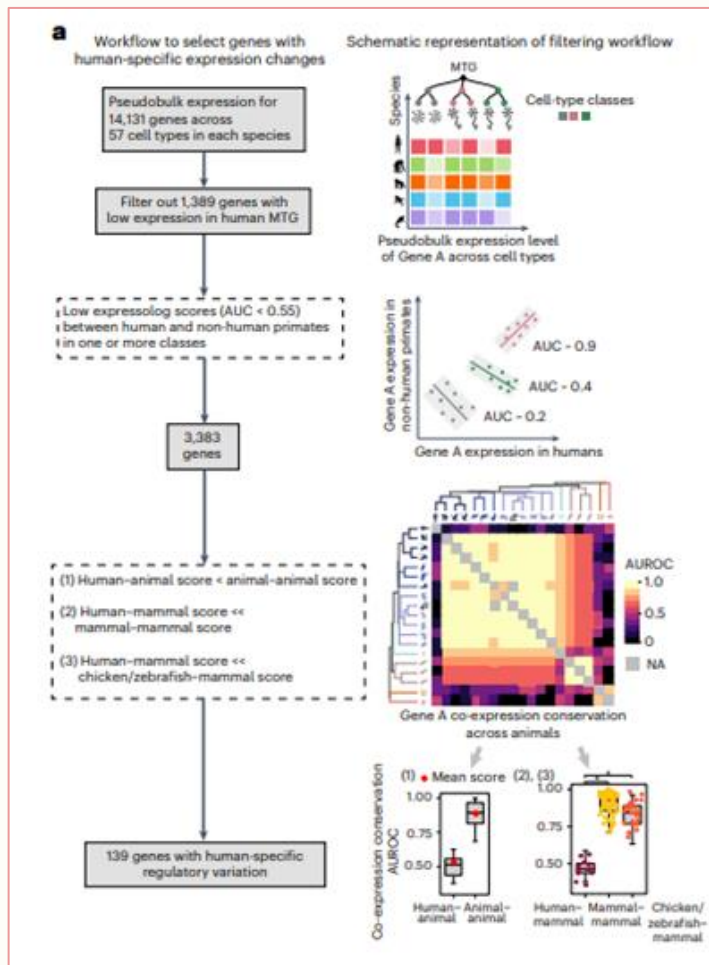


Slika 3. Ekspresolog dobivenih rezultata



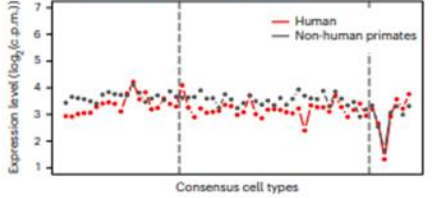
- Neokorteks → svojstvo specifično za sisavce
- Regulatorne komponente na kojima se temelje funkcionalne promjene razvile su se prije evolucije sisavaca

Slika 4. Boxplotovi usporedbe konzervacije koekspresije za markerske gene između ljudi i 21 druge vrste

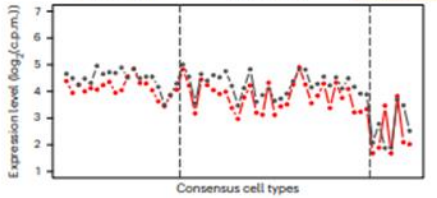


Slika 5. Shematski prikaz pristupa identifikacije gena s regulatornim promjenama specifičnim za ljude

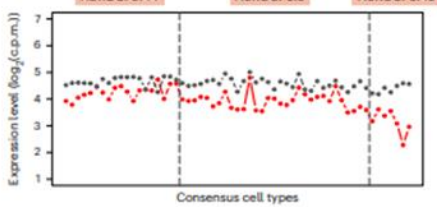
b *NHEJ1* expression profile across 57 cell types
Excitatory neurons AUROC: 0.49 Inhibitory neurons AUROC: 0.54 Non-neurons AUROC: 0.67



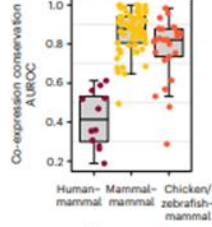
d *C2* expression profile across 57 cell types
Excitatory neurons AUROC: 0.71 Inhibitory neurons AUROC: 0.92 Non-neurons AUROC: 0.48



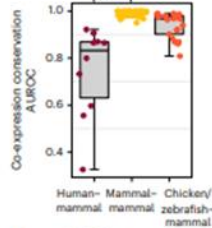
f *GTF2H2* expression profile across 57 cell types
Excitatory neurons AUROC: 0.44 Inhibitory neurons AUROC: 0.5 Non-neurons AUROC: 0.49



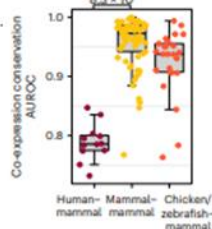
c *NHEJ1* co-expression conservation across animals
 1.8×10^{-4}
 9.9×10^{-4}



e *C2* co-expression conservation across animals
 3.7×10^{-3}
 1.8×10^{-4}



g *GTF2H2* co-expression conservation across animals
 1.6×10^{-4}
 6.3×10^{-4}



Pronađena su tri kandidata gena koji pokazuju devijaciju u profilu ekspresije kod ljudi u neuronima (NHEJ1), ne-neuronima (C2) i svim staničnim skupinama (GTF2H2).

- NHEJ1 – gen za popravak DNA za koji se zna da je pod pozitivnom selekcijom isključivo u ljudskoj lozi
- GTF2H2 – gen transkripcijskog faktora s visokom interindividualnom varijabilnošću
- C2 – imunološki uzrokovan gen u signalizaciji interferonom i ima ekspresiju specifičnu za mikrogliju u središnjem živčanom sustav čovjeka. Poznato je da C2 posreduje u interakcijama između mikroglija i neurona, njegova regulacija u mikroglijama povezan je sa starenjem.

• Gen BBS5

Slika 6. Primjeri gena koji iskazuju diferencijalnu koekspresiju specifičnu za ljude

The slide features several decorative elements: a red circle in the top left, a cyan circle in the bottom left, and a cyan circle in the bottom right. There are also concentric circles in the top left and top right, and a dotted line in the top right and bottom right. A thin black line with a cyan dot at its end extends from the left side towards the first bullet point.

Upamti!

- Kod ljudi je posebno izražena raznolikost glija stanica, čak i više nego kod hominida.
- Identificirano je 139 gena s ekspresijom specifičnom za ljude, oni su mlađi, kraći u dužini i nastali pod uvjetima opuštenih mutacijskih ograničenja, a tek nekoliko njih nastalo je pozitivnom selekcijom
- Primjeri gena specifičnih za ljude: NHEJ1, C2, GTH2H2 (potencijalno i BBS5)
- Geni karakteristični za primat jako su konzervirani i otporni na inaktivaciju

Zaključak

- Većina jednostaničnih komparativnih studija usmjerena je na diferencijalnu ekspresiju gena među vrstama → funkcionalna posljedica različitog izražavanja nije uvijek očita, minimalna preklapanja gena komplicira meta-analizu!
- Primati su se tek nedavno razvili iz svog posljednjeg zajedničkog pretka
- Promjene u ekspresiji gena mogu biti izazvane drugim faktorima, kao što su okoliš ili prehrana

Kako veličina tijela
i način života
određuju
povijesnu
biogeografiju
tetrapoda

Borna Brezak

Marija Maja Brezak

Klara Vergles



- Želi se ispitati veza između svojstava (veličina tijela i životna povijest) tetrapoda i njihove biogeografske rasprostranjenosti

ŽIVOTNA POVIJEST

- Objašnjava opće značajke životnog ciklusa
- Raznolikost strategija života

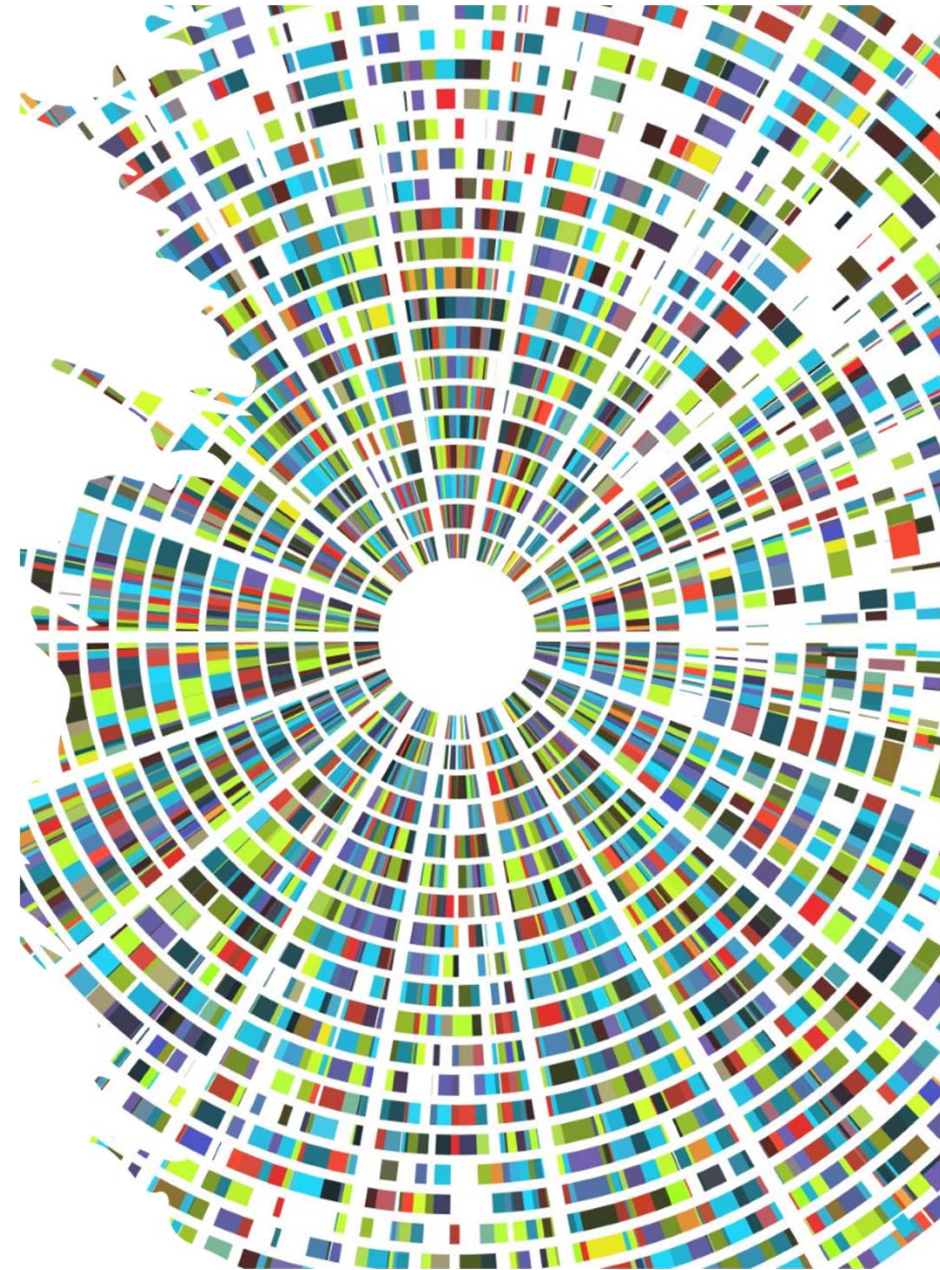
TETRAPOD

- Svi četveronožni kralježnjaci
- Beznošci, zmije

BIOGEOGRAFIJA

- Biološka disciplina koja proučava geografsku rasprostranjenost populacija, vrsta i viših sistematskih kategorija

- U većini slučajeva veliko tijelo i brza životna povijest olakšavaju uspjeh kod rasprostranjenosti vrsta
- Vrste manjeg tijela i/ili spore životne povijesti ili one prosječnih svojstava, su u manjini
- Uspješni prelasci populacije preko/kroz veliku geografsku prepreku, utječu na važnost rasprostranjenosti života na Zemlji
- Primjer: majmuni Novog svijeta, kameleoni



- Odabir taksona -> odabrane skupine za koje postoje dostatni podaci
- 56 skupina: vodozemaca (10), gmazova (17), ptica (14) i sisavaca (15)
- Za procjenu biogeografske rasprostranjenosti kroz povijest korišten model iz programa BioGeoBEARS -> za svaku skupinu ustanovljena relevantna biogeografska barijera



- Rekonstruiranje pomicanja biogeografskih regija -> GPlates

Phylogenetic factor analysis (PFA): - metoda koja daje uvid kako su vrste evoluirale preko genetskih promjena; procjena povezanosti današnjeg organizma s njegovim pretkom

različitim taksonomskim grupama (**diskretna svojstva**)

povijest) za sve skupine

povijest može varirati od skupine do skupine te su provedeni biogeografski modeli na razini skupina

sisavce, zajedno za gmazove i ptice -> određivanje varijabilnosti za pojedine skupine

- program **BEAST**

- Izrada stabala i odabir onih koji najbolje odražavaju set podataka
- Izabrano 10 stabala za jednu skupinu vodozemaca, gmazova i sisavca
- Za skupinu ptica analizirano stablo koje sadrži podatke za izumrli rod *Vegavis*



1) **filogenetski podatci** (srodstvo među vrstama)

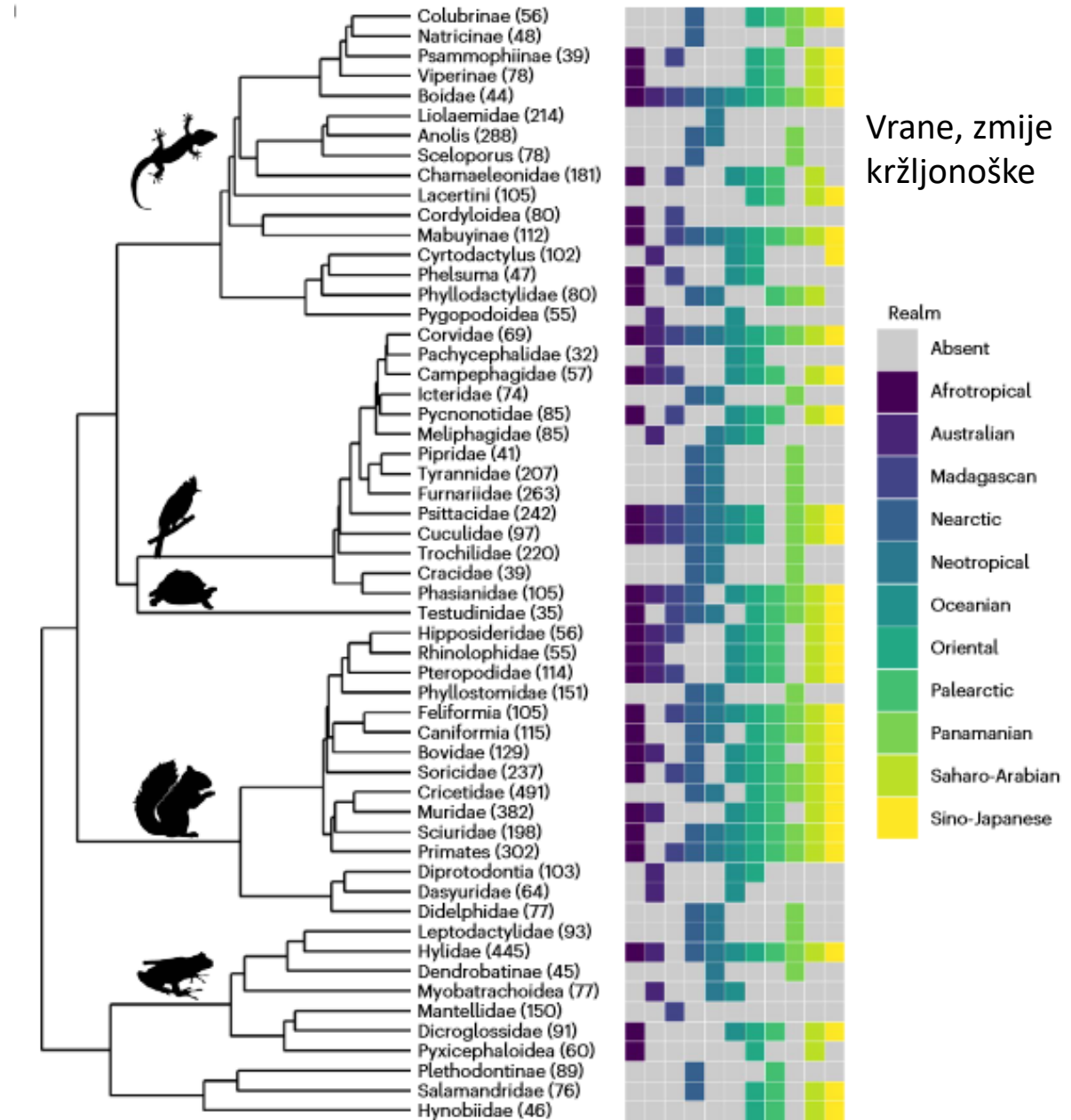
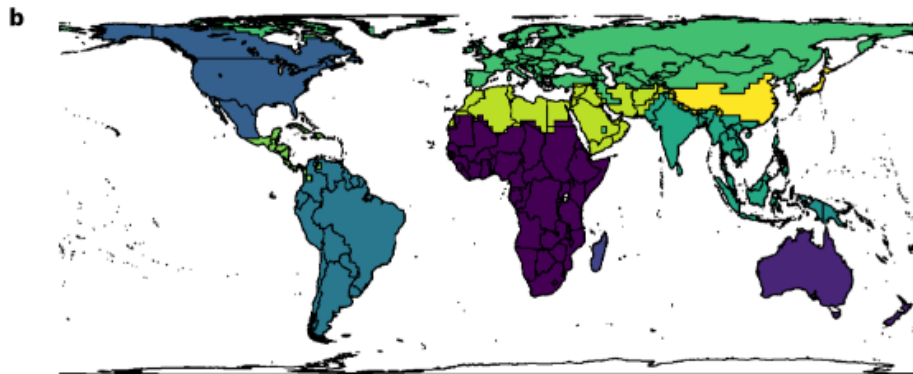
2) podatci o **rasprostranjenosti** vrsta

3) svojstva **za 7009 vrsta**

(56 skupina tetrapoda za koje je bilo dovoljno podataka)

(u prosjeku 125 vrsta po skupini, minimalno: 32 vrste, maksimalno: 491 vrsta)

10 skupina vodozemaca, 15 skupina sisavaca, 17 skupina gmazova i 14 skupina ptica



Svojstva u biogeografskim modelima

BODY SIZE

- veće/manje tijelo
- potrebe za hranom
- otpornost na stres u nedostatku hrane

/ veliko tijelo

\ malo tijelo

U ekstremno (jako veliko/malo)

∩ umjereno/srednje

- **LIFE HISTORY** (strategija načina života, preživljavanja)
- Rast, razvoj, razmnožavanje (BRZO/SPORO)
- Brzo/sporo doseganje reproduktivne dobi/juvenilno razdoblje
- Veća/manja genetska varijabilnost u populaciji u vrem.razdoblju

/ brzoživuće

\ sporoživuće

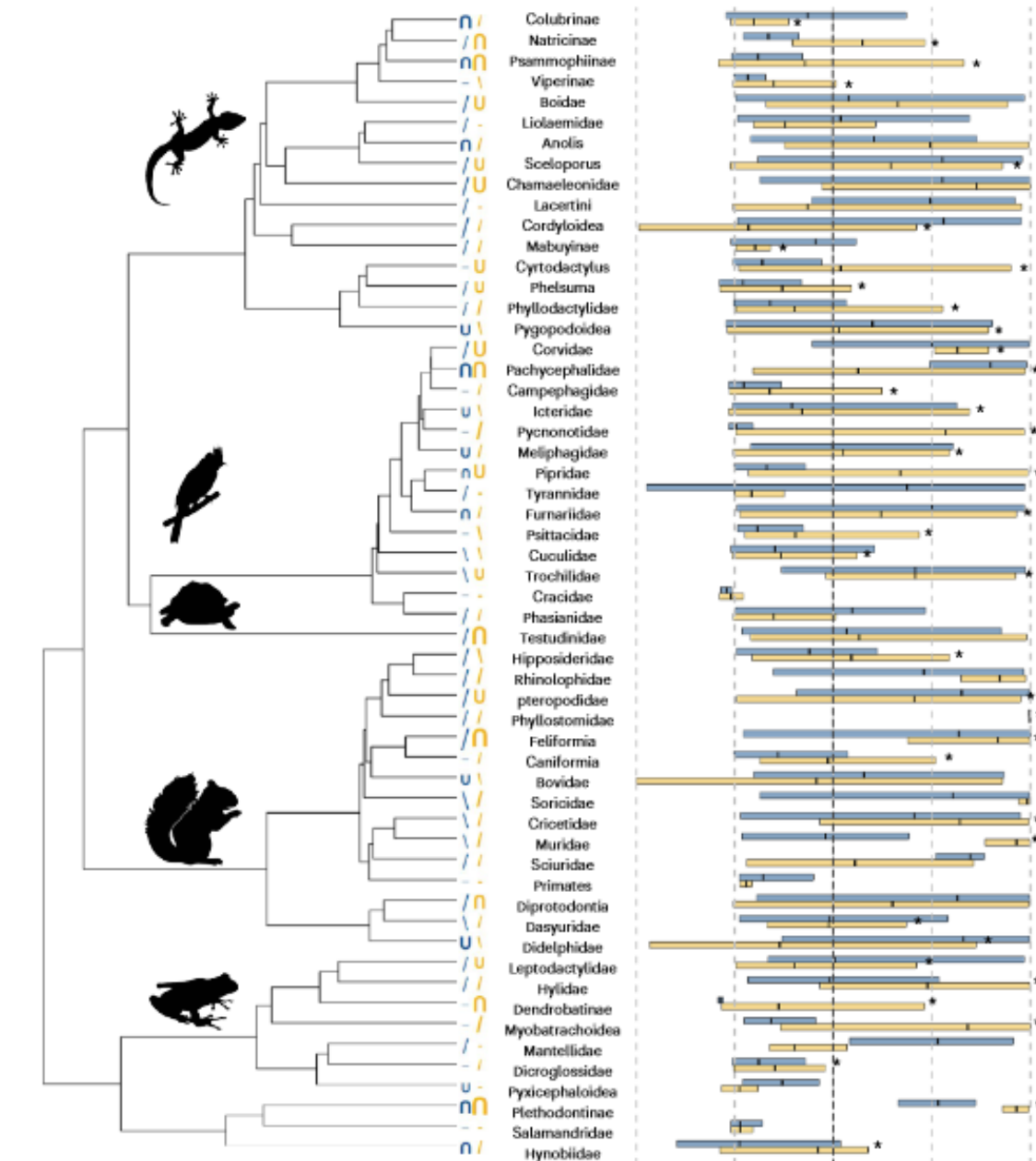
U ekstremno

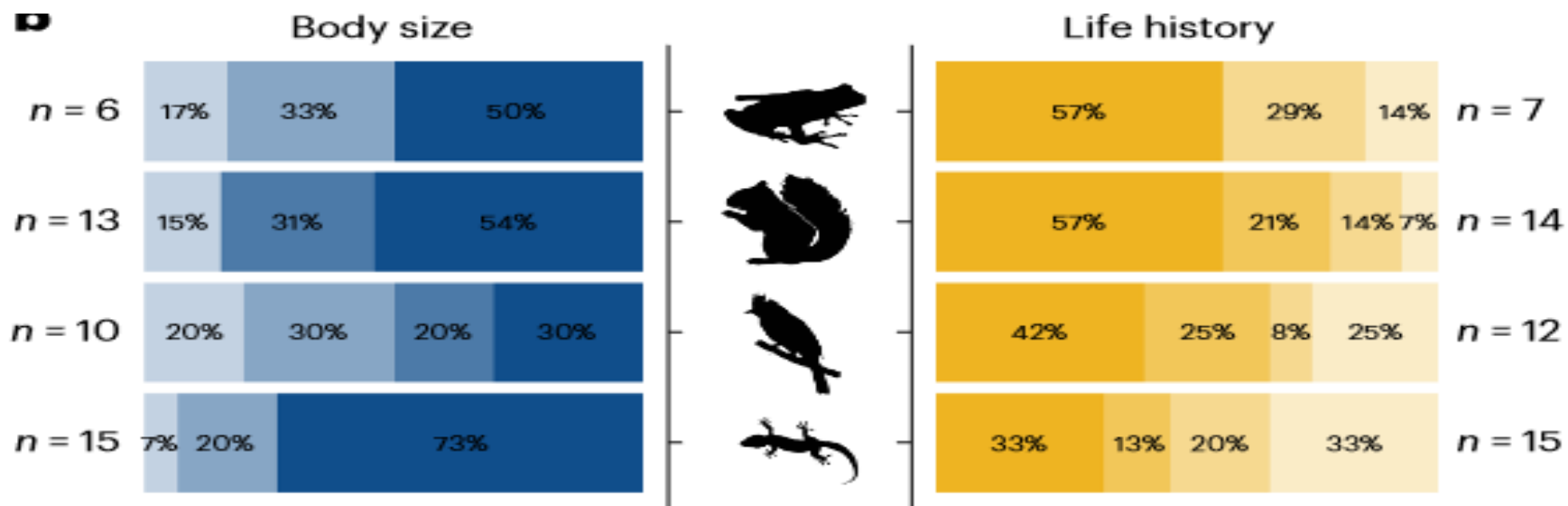
∩ umjereno

OSOBINE USPJEŠNOG RASPROSTRANJIVANJA

- 4 različita odnosa osobine – stopa rasprostranjivanja :

- 1) **Pozitivni** – veliki + brzoživi → bolje rasprostranjeni od manjih/sporoživi
- 2) **Negativni** - manjih/sporoživi su bolje rasprostranjeni
- 3) **U oblik** → **ekstremne** osobine bolje rasprostranjeni od umjernih
- 4) **Oblik zvona** → umjernih osobine bolje rasprostranjeni od ekstremne





Disperser characteristics

- / Large body size/fast life history
- \ Small body size/slow life history
- ∩ Intermediate body size/life history
- ∪ Extreme body size/life history

55% ukupnih odnosa su pozitivni – a to je najjače izraženo kod gmazova (73%) i sisavaca (54%)
17% prosječnih svojstava je bolje rasprostranjeno
14 % malih/sporoživućih (negativni odnos) (manje ektotermne životinje nikada nisu imale prednost u rasprostranjivanju, dok kod endotermnih ima negativnih odnosa)

- **Brzoživuće vrste su bolje rasprostranjene od sporih (44% skupina)**
- **Ekstremni (jako spori ili jako brzo u 23% skupina bolje rasprostranjeni)**
- **Spori u 18% skupina**
- **Prosječni 15%**

Prednost disperzije dviju strategija ne pojavlje se istovremeno u istim skupinama

U nekim skupinama, velike vrste s ekstremnom životnom strategijom bolje su se rasprostranjivale

Vrste s brzim životnim strategijama, ali malom veličinom tijela bolje su se rasprostranjivale

Višestruke značajke mogu međusobno interagirati u svom utjecaju na biogeografsku disperziju.

Zašto se karakteristike najboljeg rasprostranjivanja razlikuju između skupina

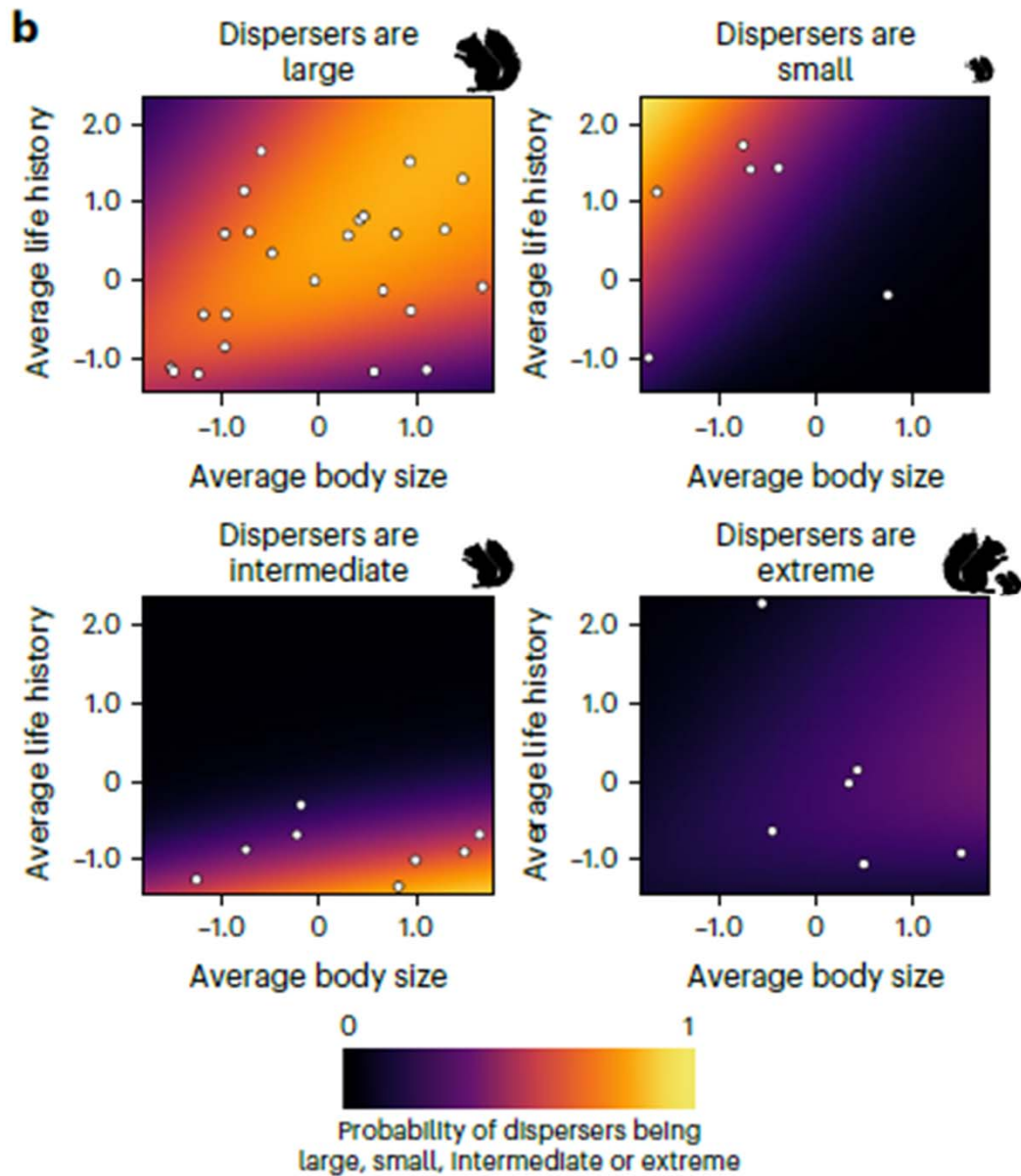
Apsolutne vrijednosti obježja su važnije nego relativne vrijednosti unutar skupina

Varijabilnost osobina unutar skupina

Udio promatranih događaja disperzije koji su oceanski

Broj vrsta unutar skupine

Pokrivenost podacima o svojstvima



Rezultati

Mala veličina bila je prednost disperzije u skupinama s malim prosječnim veličinama tijela i brzom životnom poviješću

Do sada nije pokazano da se mali tetrapodi rasprostiru na velike udaljenosti

Mala veličina je prednost u oceanskom rasprostranjivanju

Mala veličina uglavnom se odnosi na uspješno širenje u skupinama ptica i sisavaca

Srednje veličine tijela bile su u prednosti unutar skupina s ukupno velikim veličinama tijela i sporom životnom poviješću

Male šanse da se nekoliko velikih jedinki pasivno rasprši odjednom


Vrste sa sporom životnom poviješću imaju općenito spore stope rasta populacije

Zaključak

Postoji značajna varijacija u odnosima svojstva i disperzije između skupina te u odnosima veličine tijela i disperzije

Male vrste imale su disperzijsku prednost u samo dvije skupine ektoterma i u mnogo većem udjelu sisavaca i ptica

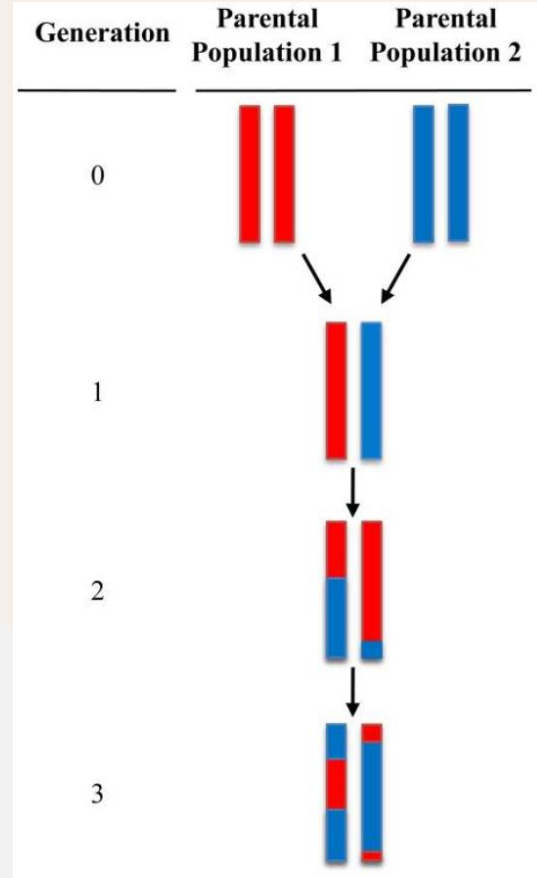
Oblici odnosa veličine tijela i disperzije bile su povezane s prosječnom veličinom tijela i životnom poviješću cijele skupine

The background features abstract, overlapping shapes in shades of green and orange. There are several small, solid-colored dots (green, orange, and black) scattered across the page. A thin, wavy orange line is visible in the upper left quadrant.

Admixture has obscured signals of historical hard sweeps in humans

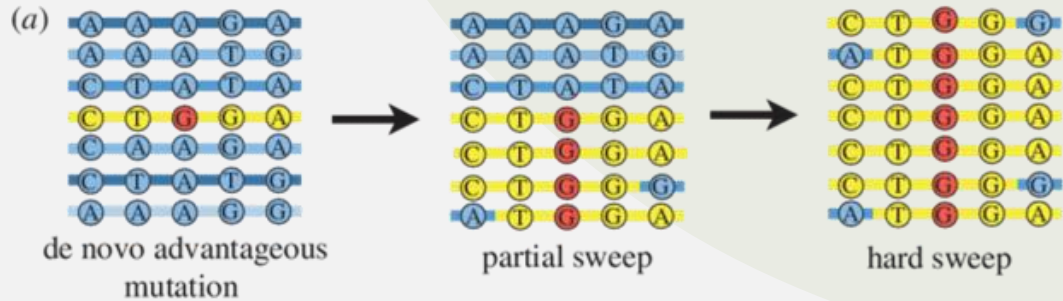
Divna Grabarević, Ana Petrović i Iva Kuštović

Međupopulacijsko miješanje



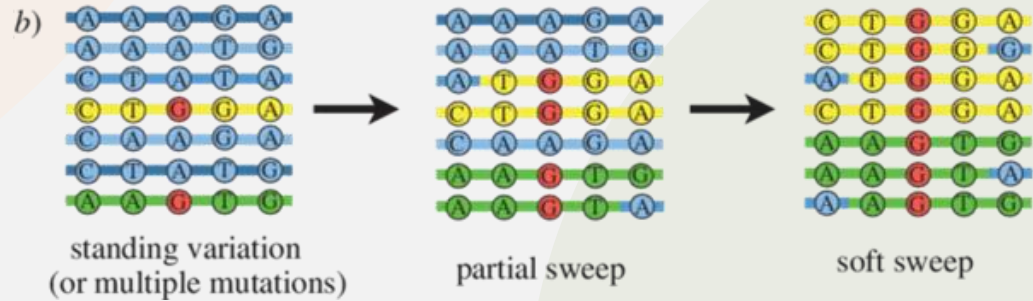
Hard sweep

- *de novo* poželjna mutacija
- 100% učestalost



Soft sweep

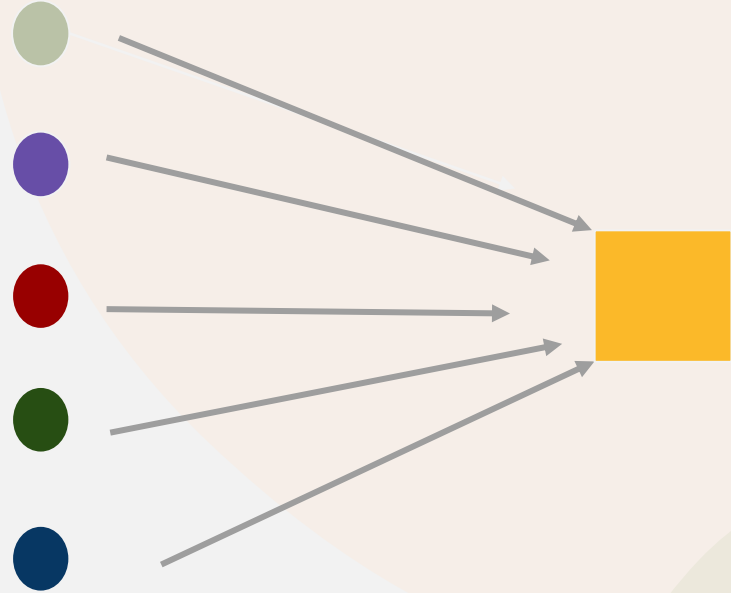
- postojeći alel
- različita učestalost



2

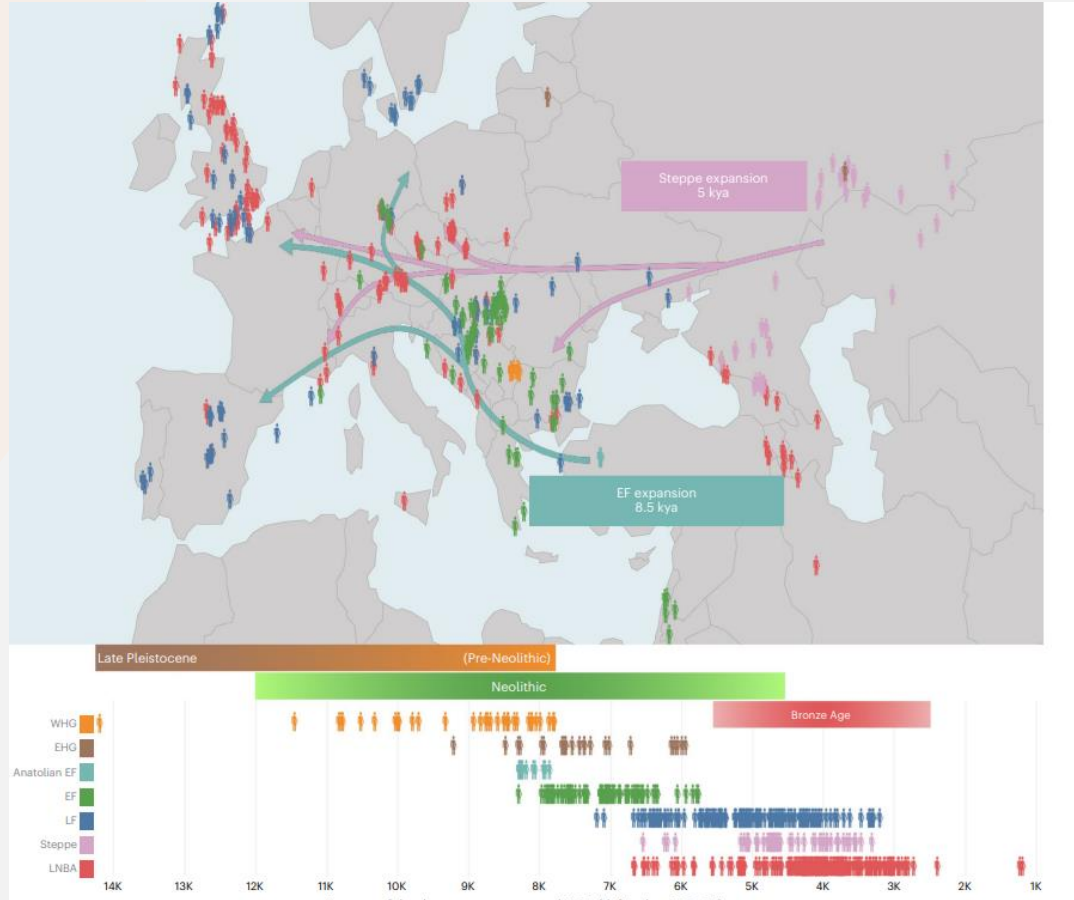
Poligenenska adaptacija

- više gena zajedno doprinose jednom svojstvu



Holocensko miješanje

- Anatolijski rani poljoprivrednici
- Zapadni lovci-sakupljači
- Rani europski poljoprivrednici
- Kasni europski poljoprivrednici
- Stepski pastiri
- Kasni neolitik
- Rano brončano doba



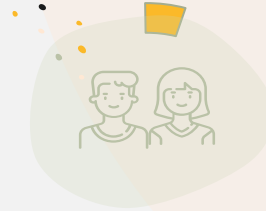
Broj hard sweep-ova



57



drevne populacije

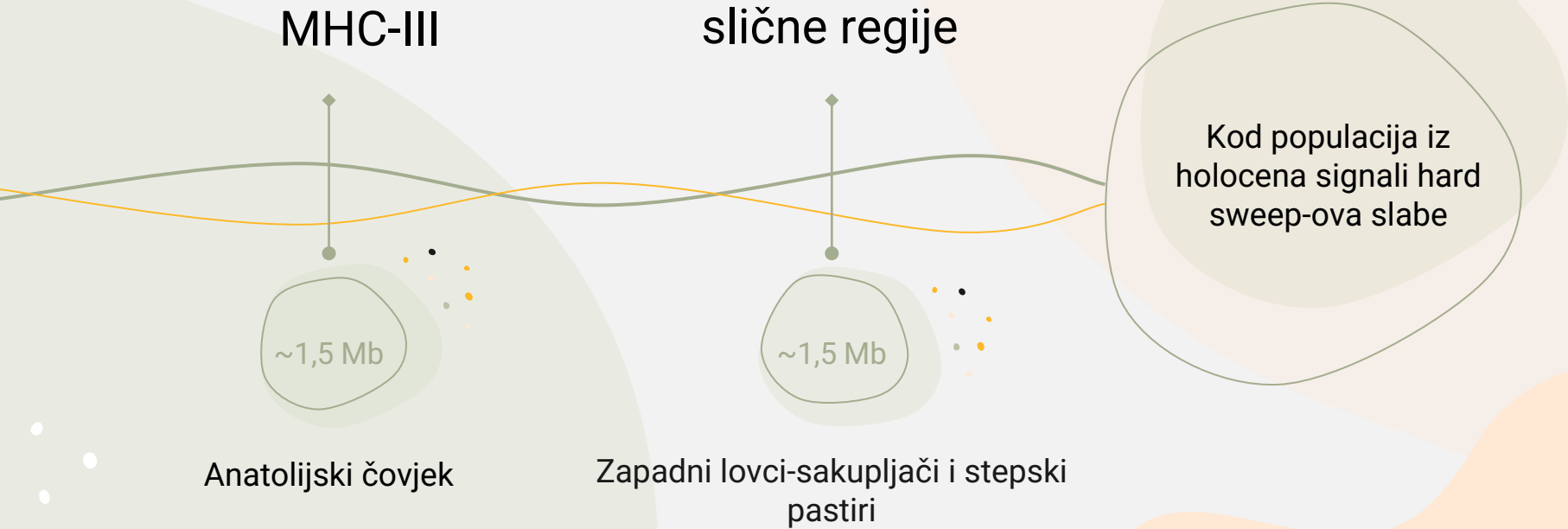


2



suvremene
populacije

Hard sweep u MHC-III regiji



Miješanje može prikriti hard sweepove



Pet pojedinaca

- Iz gornjeg paleolitika
- Hard sweepovi otkriveni prije i nakon miješanja u holocenu



Noviji odabrani lokusi

- Značajno su se razlikovali među drevnim populacijama

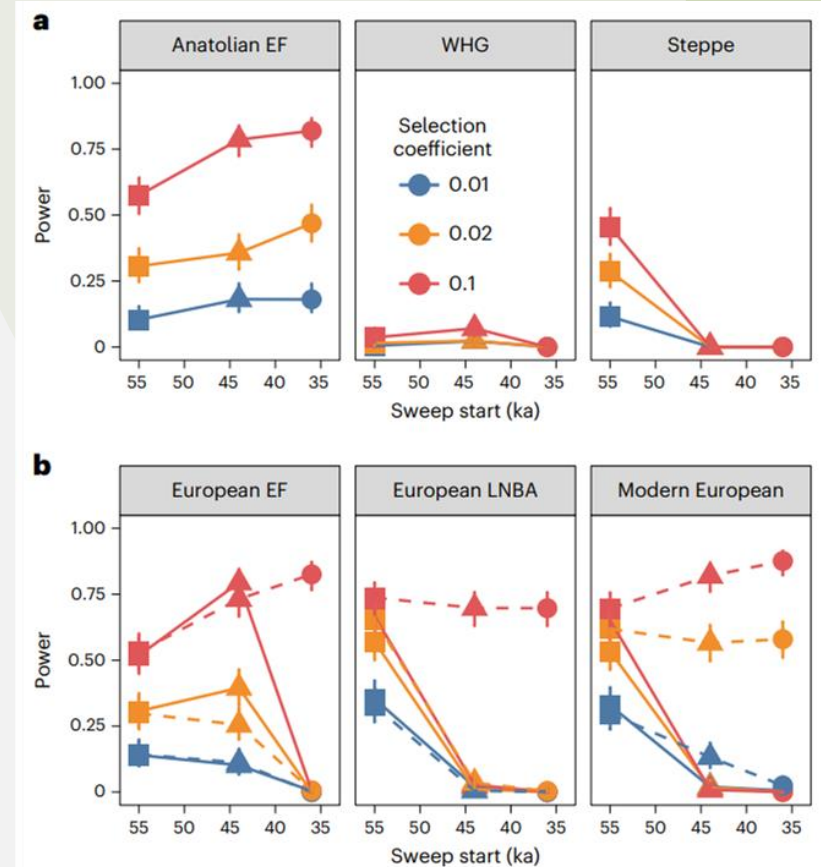


Primjesa može iskriviti signale

- Haplotipovi se pogrešno tumače kao rezultat selekcije

Evolucijski scenariji

- SLiM3
- Korisne mutacije uvedene prije i nakon diverzifikacije temeljne euroazijske populacije
- Model u kojem je selekcija aktivna duž svih grana populacije
- Prostorno-vremenske promjene u selekcijskim pritiscima
- Hard sweep-ovi nakon diverzifikacije moćniji



Temeljni selekcijski pritisak trajao je nakon holocenske faze primjesa.
Signali hard sweep-ova trebali bi biti prisutni u modernim europskim
populacijama.



Mutacijska osnova

korisna mutacija i
promjena okoliša



SGV je možda osnova za
hard sweep-ove

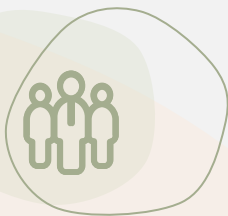
seleksijski pritisci tijekom
ranih faza



Promjena okoliša se
poklopila sa smanjenjem
populacije

Selekcija iz de novo
mutacija i SGV-ova se
dogodila

Metode



Označavanje stanovništva

Svi drevni pojedinci korišteni u ovom istraživanju pridruženi su povjesnim populacijama na temelju objavljenih analiza njihovih genetskih odnosa.



Prikupljanje i obrada podataka

Uzeli su 1162 genomskih baza. Filtrirali su ih, poravnali, sortirali, analizirali i usporedili gene.



Bioinformatičke metode

SweepFinder2, R biomaRt package, SLiM3

Rasprava

- **57 hard sweepova** u populacijama ranog holocena do srednjeg holocena
- miješanje u holocenu je bio **primarni čimbenik koji ublažava** povijesne sweepove
- **holocen** → nove tehnologije i prehrana, stabilna topla klima i novi životni uvjeti
- **LCT gen**
- uvođenje **novih izvora predaka** nakon brončanog doba

- tri populacije izravnih predaka današnjih Europljana **međusobno su se miješale** (zapadni lovac/sakupljač, anatolijski rani farmer i stepski pastir)
- moderni genomske podatci su često nedostatni za utvrđivanje prošlih miješanja
- rezultati naglašavaju uključivanja povijesne strukture populacije i događaja admixturea u nulte modele selekcijskih testova

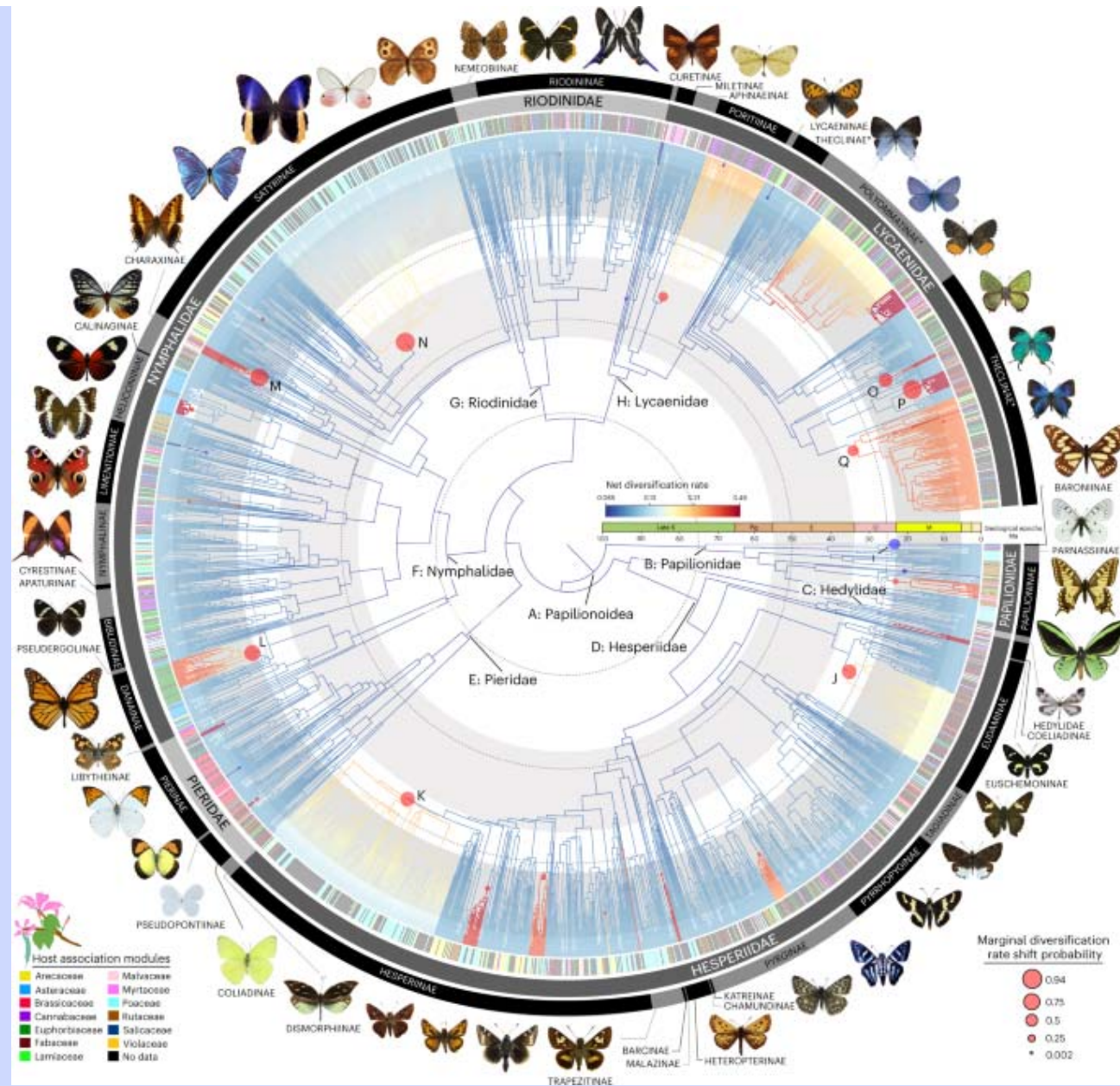


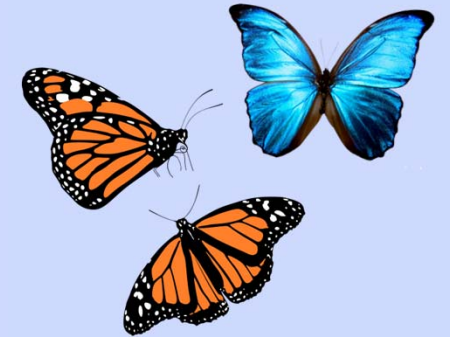
A global phylogeny of butterflies reveals their evolutionary history, ancestral hosts and biogeographic origins

Nature Ecology & Evolution | Volume 7 | June 2023 |
903–913

Akito Y. Kawahara, Caroline Storer, Ana Paula S. Carvalho, David M. Plotkin, Fabien L. Condamine, Mariana P. Braga, Emily A. Ellis, Ryan A. St Laurent, Xuankun Li, Vijay Barve, Liming Cai, Chandra Earl, Paul B. Frandsen, Hannah L. Owens, Wendy A. Valencia-Montoya, Kwaku Aduse-Poku, Emmanuel F. A. Toussaint, Kelly M. Dexter, Tenzing Doleck, Amanda Markee, Rebeccah Messcher, Y-Lan Nguyen, Jade Aster T. Badon, Hugo A. Benítez, Michael F. Braby, Perry A. C. Buenavente, Wei-Ping Chan, Steve C. Collins, Richard A. Rabideau Childers, Even Dankowicz, Rod Eastwood, Zdenek F. Fric, Riley J. Gott, Jason P. W. Hall, Winnie Hallwachs, Nate B. Hardy, Rachel L. Hawkins Sipe, Alan Heath, Jomar D. Hinolan, Nicholas T. Homziak, Yu-Feng Hsu, Yutaka Inayoshi, Micael G. A. Itliong, Daniel H. Janzen, Ian J. Kitching, Krushnamegh Kunte, Gerardo Lamas, Michael J. Landis, Elise A. Larsen, Torben B. Larsen, Jing V. Leong, Vladimir Lukhtanov, Crystal A. Maier, Jose I. Martinez, Dino J. Martins, Kiyoshi Maruyama, Sarah C. Maunsell, Nicolás Oliveira Mega, Alexander Monastyrskii, Ana B. B. Morais, Chris J. Müller, Mark Arcebal K. Naive, Gregory Nielsen, Pablo Sebastián Padrón, Djunijanti Peggie, Helena Piccoli Romanowski, Szabolcs Sáfaián, Motoki Saito, Stefan Schröder, Vaughn Shirey, Doug Soltis, Pamela Soltis, Andrei Sourakov, Gerard Talavera, Roger Vila, Petr Vlasanek, Houshuai Wang, Andrew D. Warren, Keith R. Willmott, Masaya Yago, Walter Jetz, Marta A. Jarzyna, Jesse W. Breinholt, Marianne Espeland, Leslie Ries, Robert P. Guralnick, Naomi E. Pierce & David J. Lohman

- 391 gen
- oko 2300 vrsta leptira
- 90 država
- 28 zbirki uzoraka
- 92% svih rodova

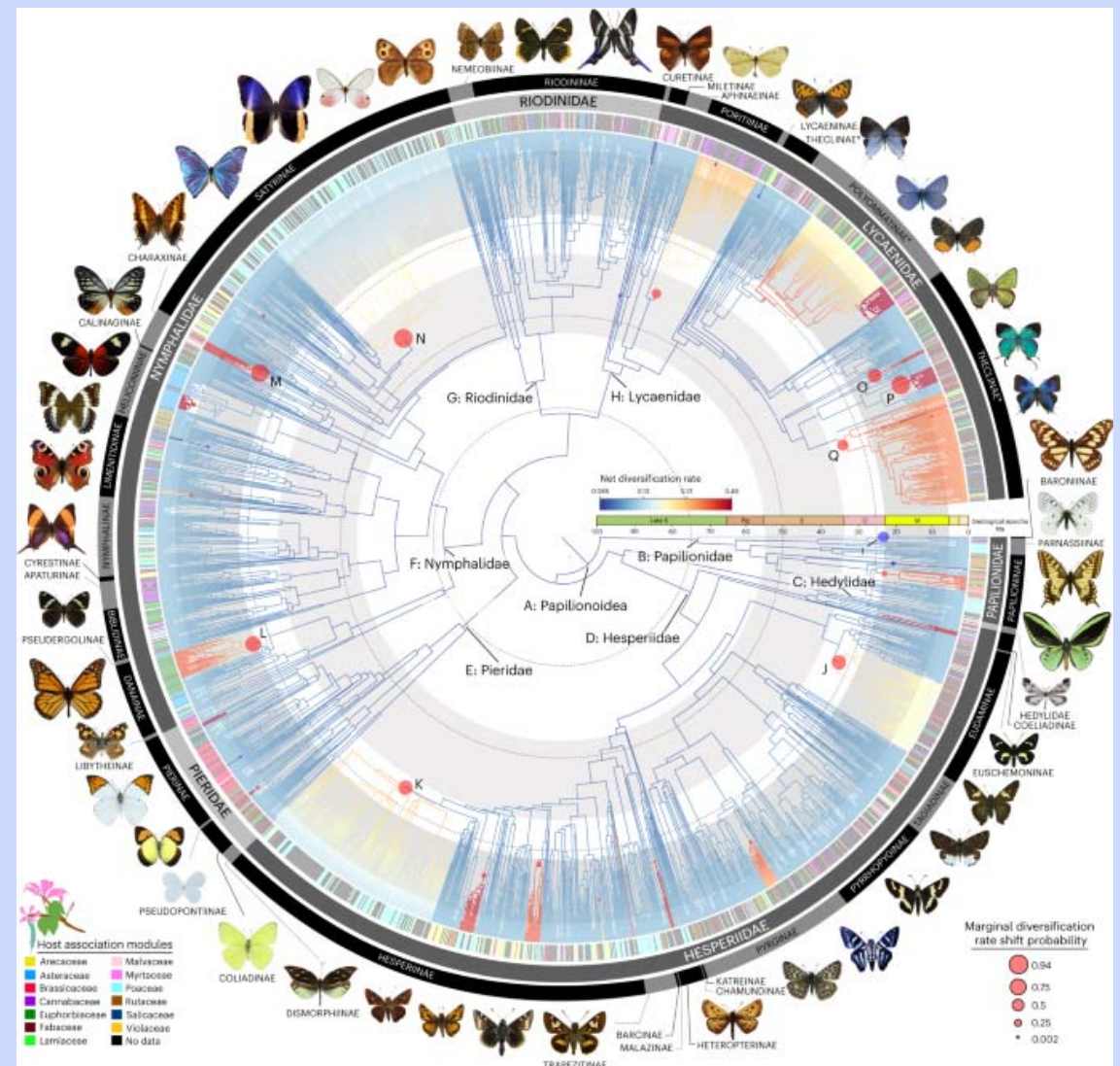




1. Potječu li leptiri sa sjeverne (Laurasia) ili južne (Gondwana) hemisfere?
2. Kojim se biljkama hranio predak leptira?
3. Jesu li prehrambene preferencije vrsta i klada leptira ograničene filogenijom domaćina (biljaka)?

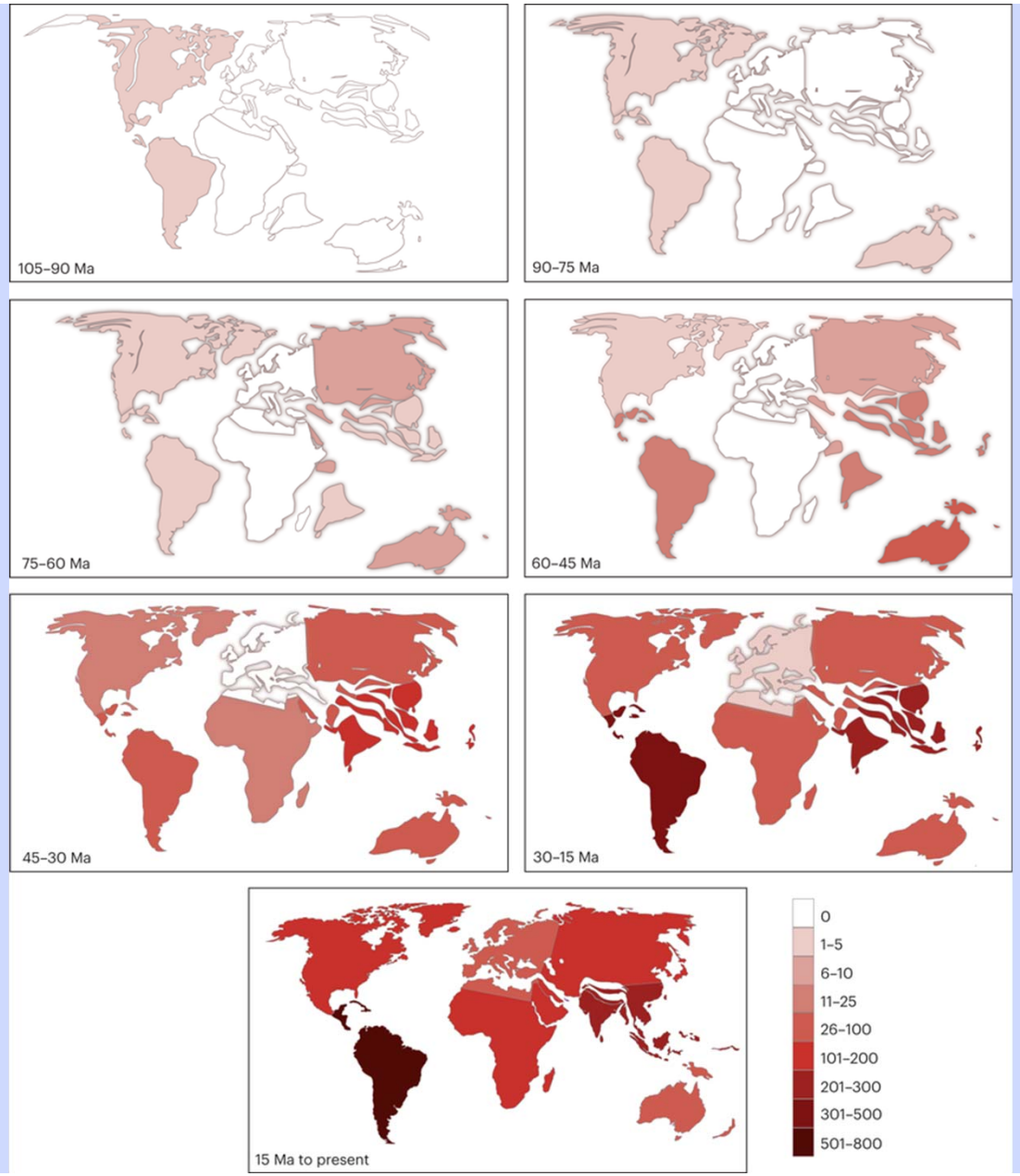
MATERIJALI I METODE

- 2,248 leptirskih uzoraka
- 92% svih leptira
- filogenetička analiza
- stopa diverzifikacije





- biogeografija
- biljke domaćini





REZULTATI

- 391 genska regija (161 166 nukleotida i 53 722 aminokiselina)
- 2244 vrste leptira - nove sekvence
- revizija klasifikacije
- predak leptira noćni biljojedni moljac
- kreda
- zapadna Sjeverna Amerika ili Srednja Amerika
- kasni eocen- prisutni na svim kontinentalnim kopnenim masama
- srodni leptiri hrane se srodnim biljkama

ZAKLJUČAK



- čvrsta osnova za buduće studije koji se temelje na sličnim modelima proučavanja kukaca
- leptiri su nastali u Americi u kasnoj kredi, 100 milijuna godina nakon podrijetla kritosjemenjača
- prvo su se hranili mahunarkama
- biljke koje su domaćini ličinkama igraju važnu ulogu u evoluciji leptira
- molekularni podaci, podaci o biljkama domaćinima i geografski podaci služe kao osnova za buduće komparativne analize leptira