



# Molekuláris evolúció: az afrikai ősanya és más történetek

*(Sex sells: Volt-e közük eleinknek  
a Neandervölgyiekhez?)*

Meszéna Géza

ELTE Biológiai Fizika Tanszék

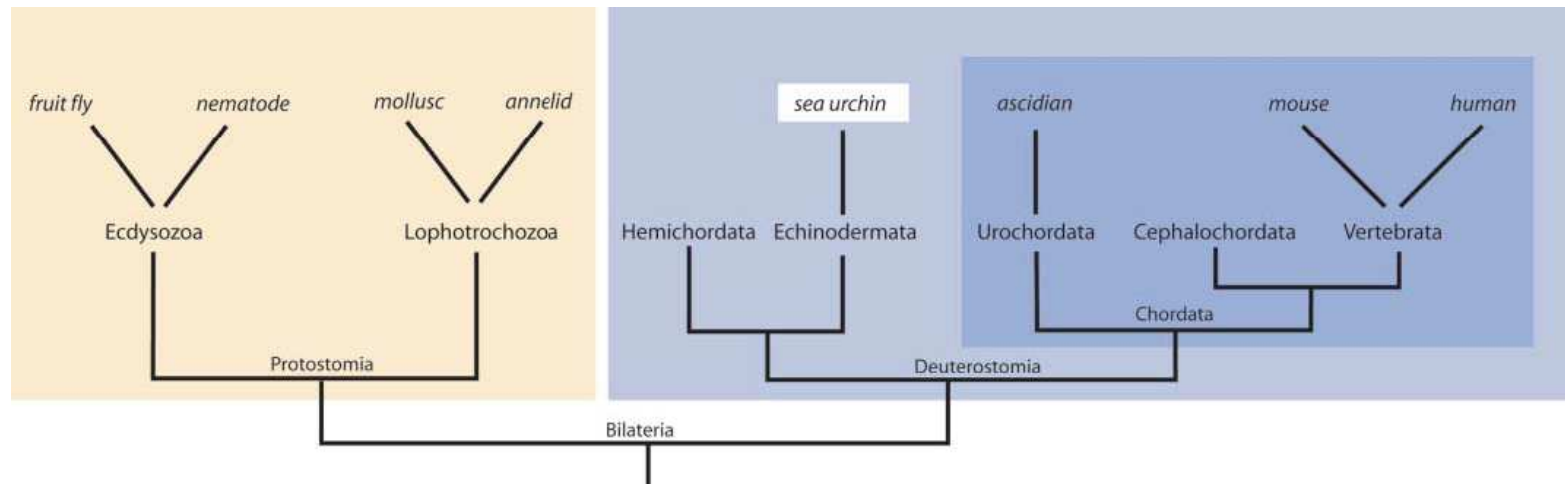


# Bevezetés: a tengeri sün genomja



Science, 2006. nov. 10.:  
teljes genom szekvencia  
tanulságok:

- igen fejlett immunrendszer
- gerincesekétől eléggé különböző váz



# Fokker-Planck egyenletek

Bolyongó koordináta: a mutáns gén részaránya a populációban

$\Phi(p, x, t)$ :  $t$  idő alatt  $p$ -ből  $x$ -be kerülés valószínűsége

$$\frac{\partial \Phi(p, x, t)}{\partial t} = \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} (D(x) \Phi(p, x, t)) - \frac{\partial}{\partial x} (M(x) \Phi(p, x, t))$$

$$\frac{\partial \Phi(p, x, t)}{\partial t} = \frac{1}{2} D(p) \frac{\partial^2}{\partial p^2} \Phi(p, x, t) + M(p) \frac{\partial}{\partial p} \Phi(p, x, t)$$

Feltevés:

a géнарány egy generáció alatt nem változik nagyot.

Azaz: gyenge szelekció, nem túl kicsi populáció.

# $M$ , mint szelekció

A mutáns szelekciós előnye:  $s \ll 1$

Determinisztikusan számolt géнарány a következő generációban:

$$x' = \frac{x(1+s)}{x(1+s) + (1-x)} = \frac{x(1+s)}{1+xs}$$

$$\delta x = x' - x = \frac{xs(1-x)}{1+xs} \approx sx(1-x)$$

Időegység: generáció

$$M(x) = \langle \delta x \rangle = sx(1-x)$$

# *D*, mint sodródás

Feltevés: az utódgeneráció a (szelektált) szülőgeneráció véletlen mintája

Következmény:  
az utódgeneráció géнарánya binomiális eloszlást követ,  
szórásnégyzete:

$$D(x) = \langle \delta x^2 \rangle = \frac{x(1-x)}{N}$$

# Fixálódási valószínűség

$$u(p) = \Phi(p, 1, \infty), \quad u(0) = 0, u(1) = 1$$

$$\frac{1}{2}D(p)\frac{d^2u}{dp^2} + M(p)\frac{du}{dp} = 0$$

megoldás:

$$u(p) = \frac{\int_0^p G(x)dx}{\int_0^1 G(x)dx}$$

ahol

$$G(x) = e^{-2 \int_0^x \frac{M(x')}{D(x')} dx'}$$

# Fixálódási valószínűség

$M$  és  $D$  alakját beírva,  $s \ll 1$ :

$$u\left(p = \frac{1}{N}\right) = \frac{1 - e^{-2Nsp}}{1 - e^{-2Ns}} = \begin{cases} 2s, & \text{ha } Ns \gg 1 \\ \frac{1}{N}, & \text{ha } Ns \ll 1 \end{cases}$$

Tanulságok:

- Az előnyös mutáns tipikus sorsa a kihalás!
- Ha a szelekciós előny  $1/N$  alatt van:  
véletlenszerű elterjedés,  $1/N$  valószínűséggel.

# Neutrális evolúció



Állandó rátával érkező neutrális mutánsok!

Neutrális mutáció valószínűsége egy egyedben:

$$\mu$$

a populációban:

$$\mu N$$

Azon neutrális mutáció valószínűsége a populációban,  
amely fixálódik:

$$\frac{1}{N} \mu N = \mu$$

A neutrális helyettesítések rátája független a populációmérettől!!!

⇒ Genetikai óra ~ molecular clock





# Neutrális elmélet



Motoo Kimura (1968):

- A hátrányos mutánsok kiesnek és nem látjuk őket.
- Az előnyös mutánsok nagyon ritkák.
- Biokémiai okokból nagyon sok neutrális mutáns van.

⇒ A szekvenciaváltozások zöme neutrális, tehát állandó sebességű!

Bizonyíték:

Minél "kényesebb" egy pozíció, általában annál lassabban evolválódik.

Kivétekként láthatóak szelekció okozta gyors evolúciós folyamatok.

# Fixálódás ideje 1.

$$v(p, t) = \Phi(p, 1, t), \quad T(p) = \int_0^\infty t \frac{\partial v(p, t)}{\partial t} dt$$

A fixálódás várható ideje:

$$\bar{t}(p) = \frac{T(p)}{u(p)}$$

Fokker-Planck  $v$ -re:

$$\frac{\partial v(p, t)}{\partial t} = \frac{1}{2} D \frac{\partial^2 v(p, t)}{\partial p^2} + M \frac{\partial v(p, t)}{\partial p}$$

$$\int_0^\infty \frac{\partial^2 v(p, t)}{\partial t^2} t dt = \frac{1}{2} D \frac{\partial^2}{\partial p^2} T(p) + M \frac{\partial}{\partial p} T(p)$$

$$\int_0^\infty \frac{\partial^2 v(p, t)}{\partial t^2} t dt = \underbrace{\left[ t \frac{\partial v(p, t)}{\partial t} \right]_0^\infty}_0 - \int_0^\infty \frac{\partial v(p, t)}{\partial t} dt = -u(p)$$

# Fixálódás ideje 2.

$$T''(p) + \frac{2M}{D}T'(p) + \frac{2u(p)}{D} = 0$$

Neutrális:  $M = 0$ ,  $u(p) = p$ ,  $D = \frac{p(1-p)}{N}$ :

$$T''(p) = -\frac{2p}{\frac{p(1-p)}{N}} = -\frac{2N}{1-p}$$

$$T' = 2N \ln(1-p) + c_1$$

$$T = -2N((1-p)(\ln(1-p) - 1)) + c_1p + c_2$$

A  $T(0) = T(1) = 0$  határfeltételekből:

$$T(p) = -2N(1-p) \ln(1-p)$$

# Fixálódás ideje 3.

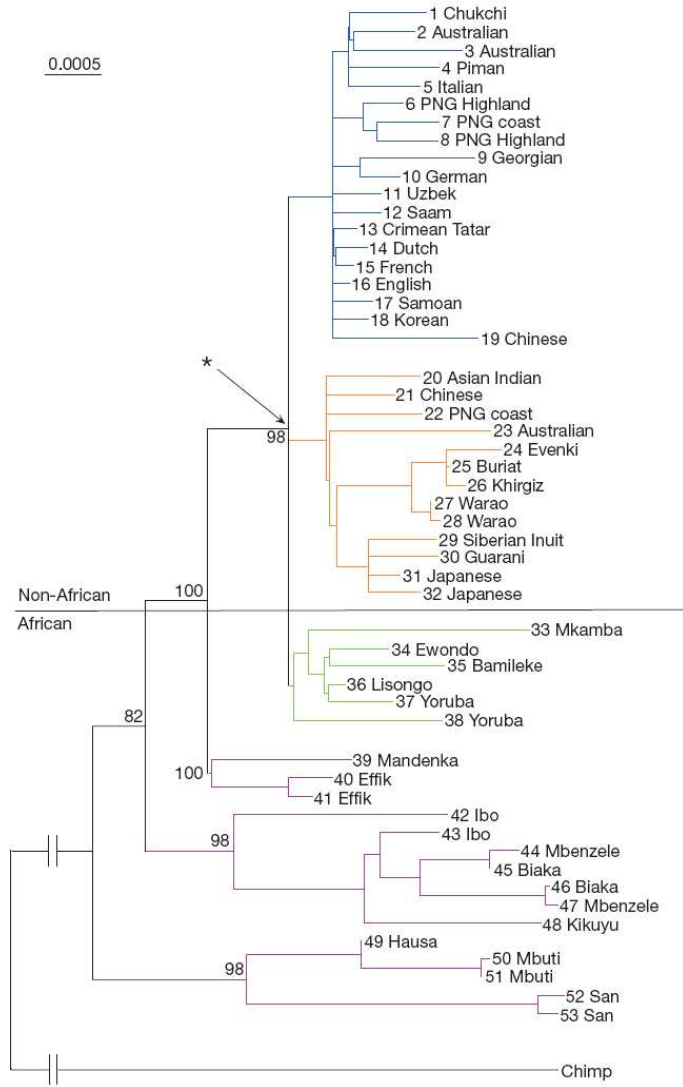
Végeredmény kis  $p$ -re:

$$\bar{t}(p) = \frac{T(p)}{u(p)} = \frac{-2N(1-p)\ln(1-p)}{p} \rightarrow 2N \text{ generáció}$$

Populációmérettel arányos fixálódási (coalescence) idő!  
Diploid populáció: Még egy 2-es szorzó!

Mai emberi populációméretek mellett a genetikai sodródás irreleváns!

# Humán mitokondriális törzsfa



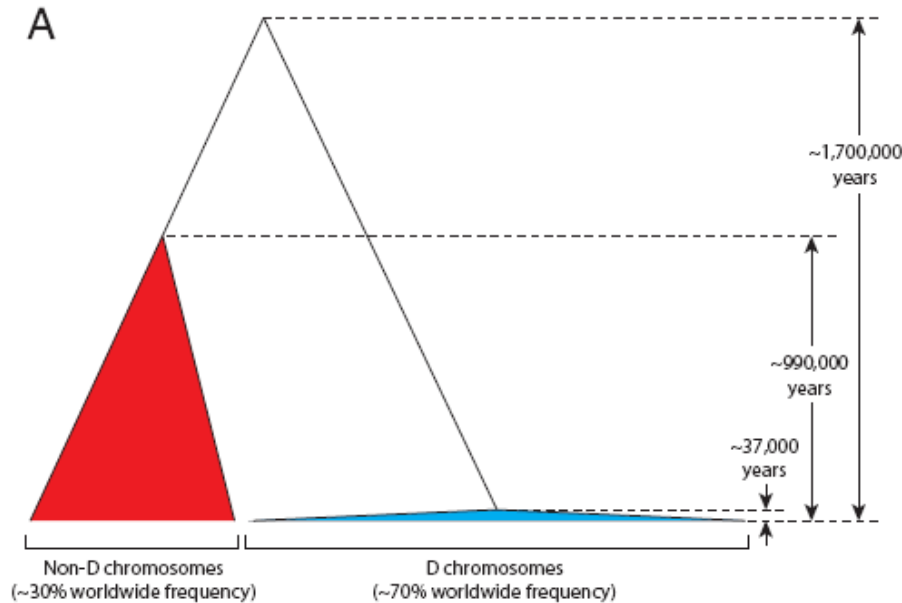
Közös anyai ős:  
 $170 \pm 50$  ezer éve

Effektív populációméret:

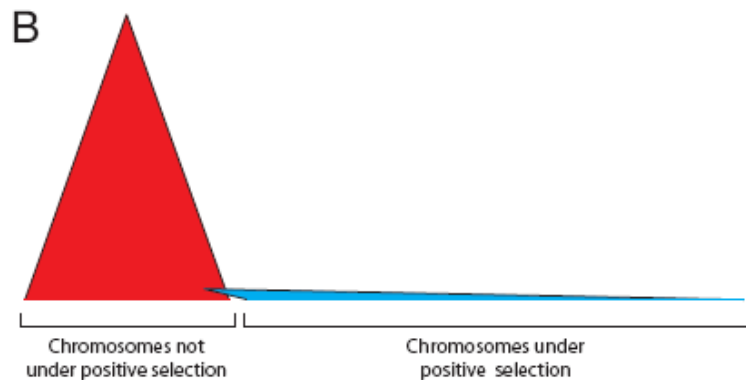
$$\frac{170 \text{ ezer év}}{20 \text{ év} \times 2} = 4250 \text{ nő}$$

Ingman, Kaessmann, Pääbo  
& Gyllenstein, Nature (2000)

# Adaptív evolúció: *microcephalin*



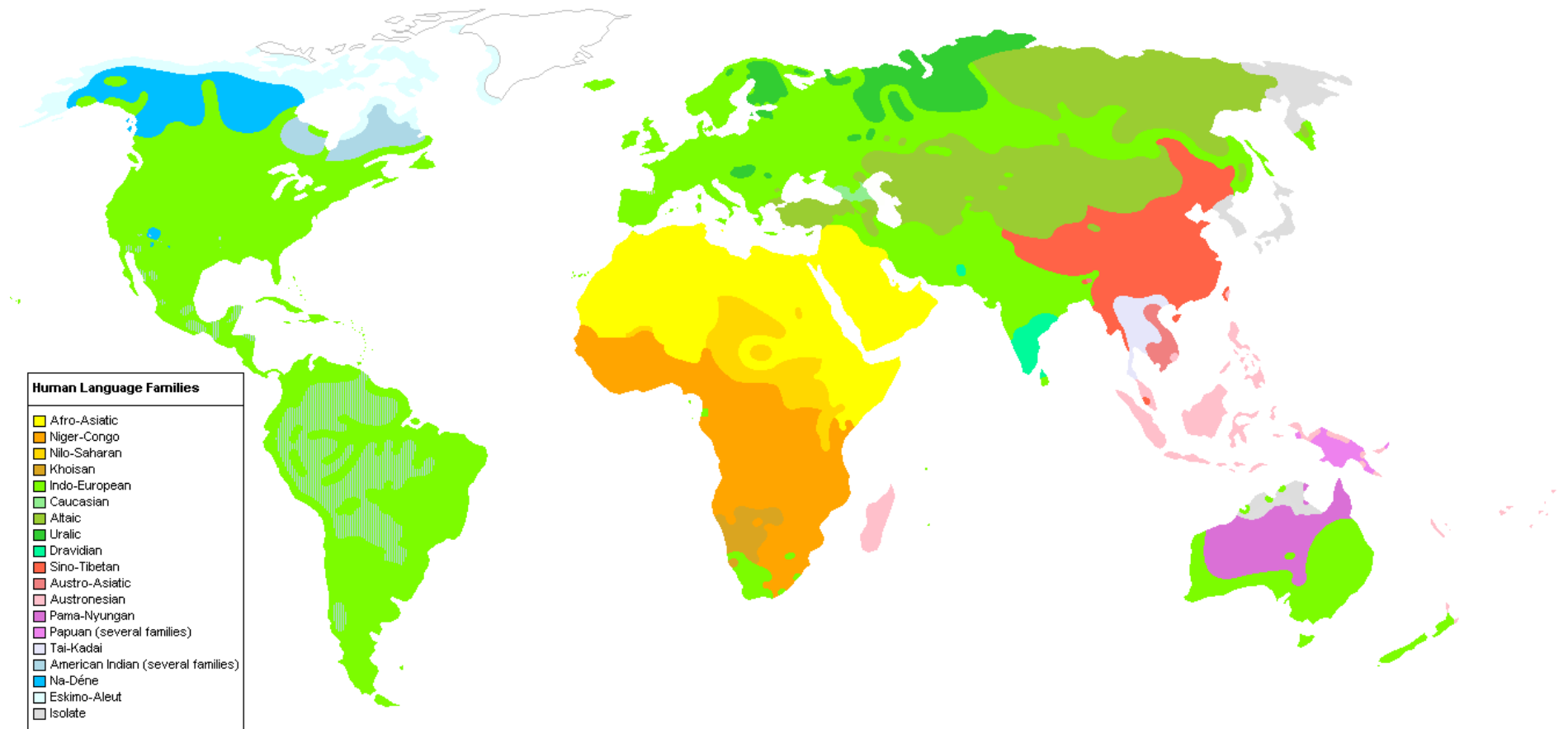
A D típusú allél  
látványosan másutt  
volt hosszú ideig!!



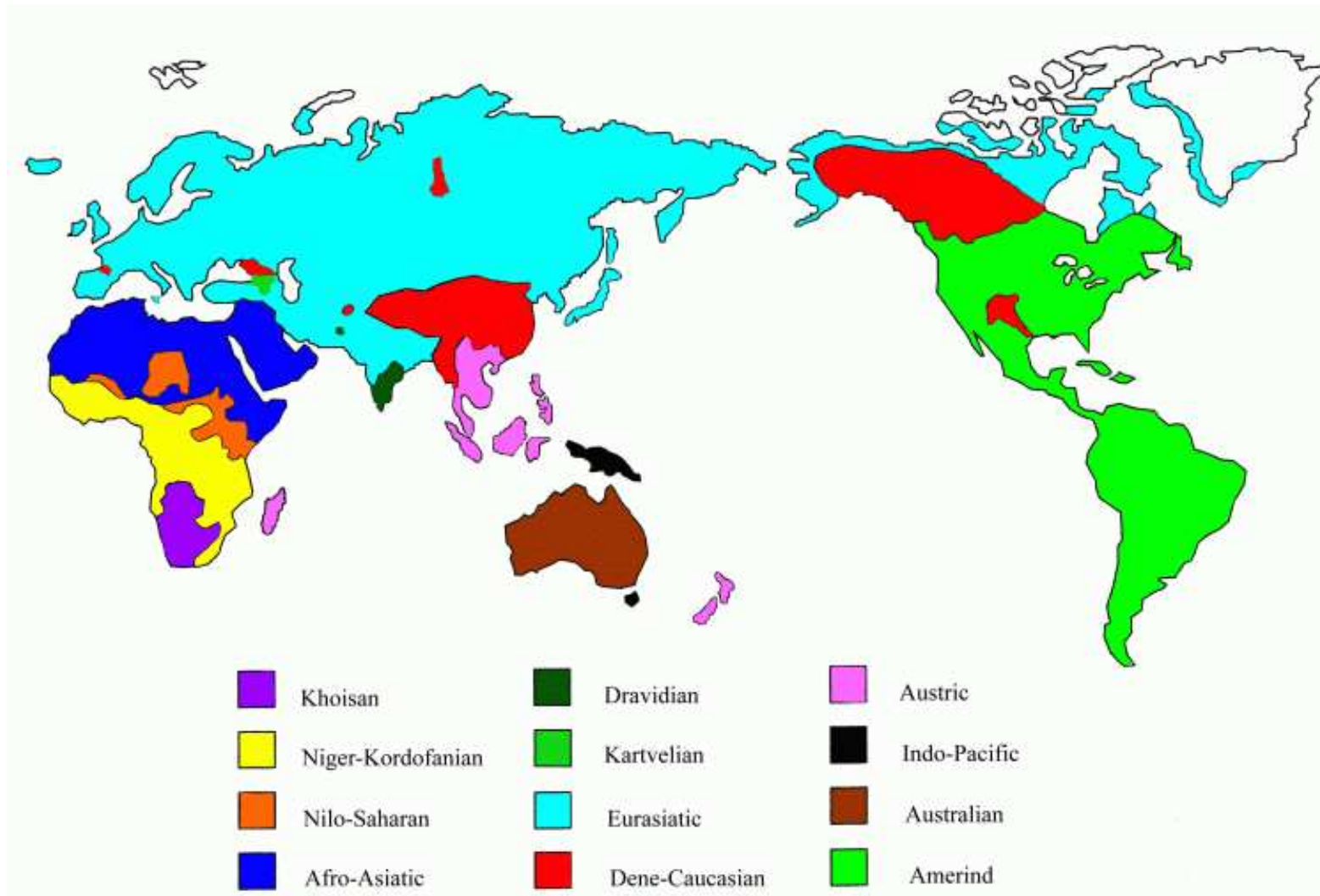
Így nézne ki,  
ha a *H. Sapiensen* belül  
alakult volna ki a D!

Evans, Merkel-Bobrov, Vallender, Hudson & Lahn, PNAS (on-line)

# Nyelvcsaládok - klasszikusan



# Greenberg - Ruhlen





# Közös ősi nyelv?



TABLE 10 Language Families Around the World

Language	Who?	What?	Two	Water	One/ Finger	Arm <sub>1</sub>	Arm <sub>2</sub>	Bend/ Knee	Hair	Vagina/ Vulva	Smell/ Nose	Seize/ Squeeze	Fly (v.)
A	!kú	ma	/kam	k''ā	/kɔnu	//kú	#hā	//gom	//ū	!kwai	čū	xom	d'wa
B	na	de	ball	nki	tok	kani	boko	kutu	sum	buti	čona	kaŋkam	par
C	nani	ni	bala	engi	dike	kono	boko	boŋgo		butu		kama	pere
D	k(w)	ma	bwVr	ak''a	tak	ganA		bunqe	somm	put	sunā	km	pyaRR
E	min	ma	yor	rt''q'a	ert	t'ot'	qe	muql	toma	put'	sun	sxwerp'	p'er
F	yāv	yā	iraŋtu	nīru	birelu	kaŋ	kay	meŋda	pūta	počcu	čuŋtu	kamV	parV
G	k''i	mi	pālā	ak''ā	tik	konV	bhāghu(s)	bük(ā)	punče	p'ut'V	snā	kamu	parV
H	k''i	ma	gnyis	?ox''a	tok	kan	boq	pjut	t''hām	put'i	suŋ	k'ēm	phur
I	o-ko-e	m-anu	?(m)bar	namaw	nto?	xeen	baŋa	buku	šyām	betik	ijunŋ	ŋgam	apir
J		mina	boula	okho	dik	akan	ben	buku	utu		sinna		paru
K	ŋaani	minha	bula	gugu	kuman	mala	pajing	buŋku		puda	mura	maan	
L	kune	mana	p'āl	akwā	dik'i	kano	boko	buka	summe	butie	čuna		ta?



# Konklúzió

---



Nemsokára érteni fogjuk az evolúciót.

