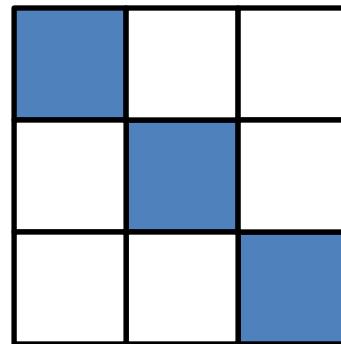


אבולוציה ומוטציה בעתות עקה

yoav ram

כנס מחזוריים

7 יולי 2016



github.com/yoavram/Reunion2016

מי אני?

- יואב רם, אוגוסט 2002
- היתי כמעט בכל הצוותים...
- מפקד קורס Mai 2005
- אב לשלושה, מתגורר בפרדס חנה
- תואר ראשון ביולוגיה ומתמטיקה אונ' ת"א 2010
- דוקטורט בבiology תיאורטית וחישובית 2016
- הוראה: תכנות בפייטון, מדעי המחשב, אבולוציה
בקרוב: פוסטדוק בטנספורד
- הדרכות פייטון מדעי למהנדסים, אלגוריתמאים וכולם

ביולוגיה ומתמטיקה

FIELDS ARRANGED BY PURITY

→
MORE PURE

SOCIOLOGY IS
JUST APPLIED
PSYCHOLOGY

PSYCHOLOGY IS
JUST APPLIED
BIOLOGY.

BIOLOGY IS
JUST APPLIED
CHEMISTRY

WHICH IS JUST
APPLIED PHYSICS.
IT'S NICE TO
BE ON TOP.

OH, HEY, I DIDN'T
SEE YOU GUYS ALL
THE WAY OVER THERE.



SOCIOLOGISTS



PSYCHOLOGISTS



BIOLOGISTS



CHEMISTS



PHYSICISTS



MATHEMATICIANS

גנטיקה של אוכלוסיות Population Genetics

אבולוציה מתמטית, חישובית ותיאורטית

$$\sqrt{\heartsuit} = ?$$

$$\cos \heartsuit = ?$$

$$\frac{d}{dx} \heartsuit = ?$$

$$[\cdot]^\heartsuit = ?$$

$$F\{\heartsuit\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} f(t) e^{it\heartsuit} dt = ?$$

*My normal approach
is useless here.*

תורת הסתברות

תורת המשחקים

מערכות דינמיות

מערכות סטוכסטיות

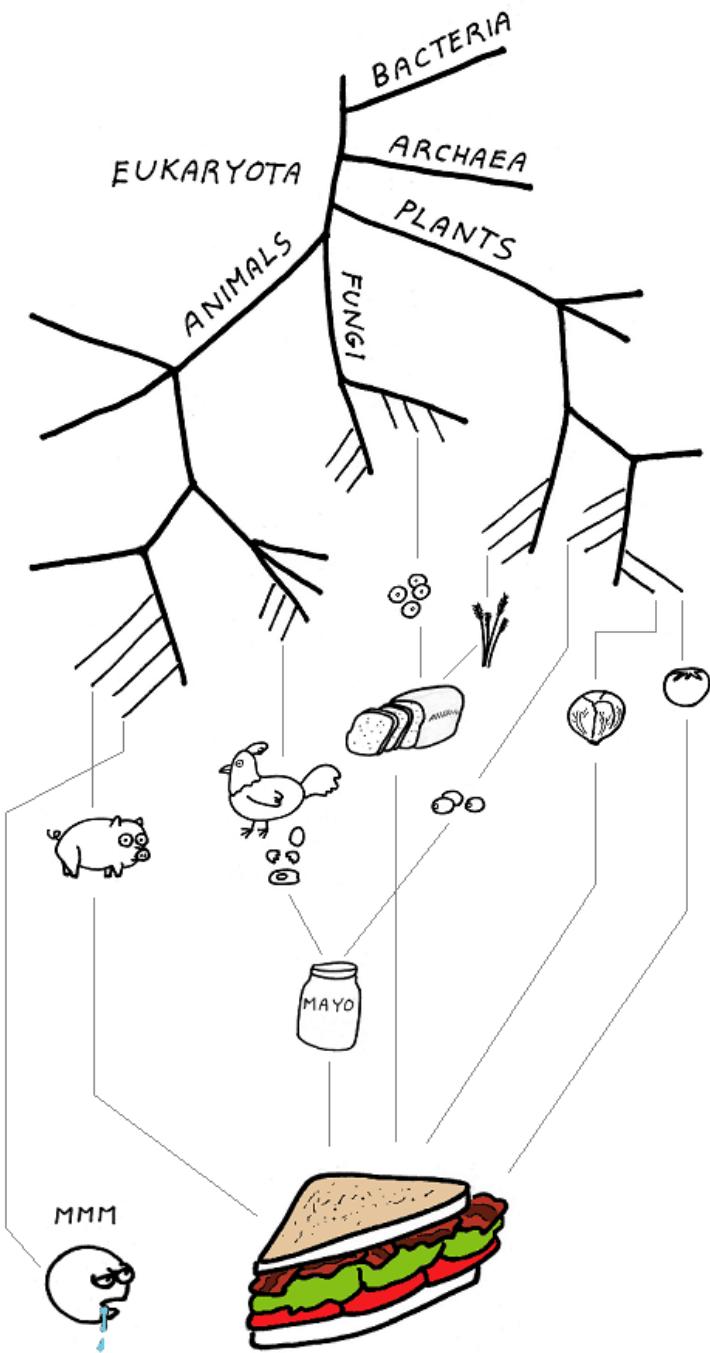
סימולציות מחשב

סטטיסטיקה

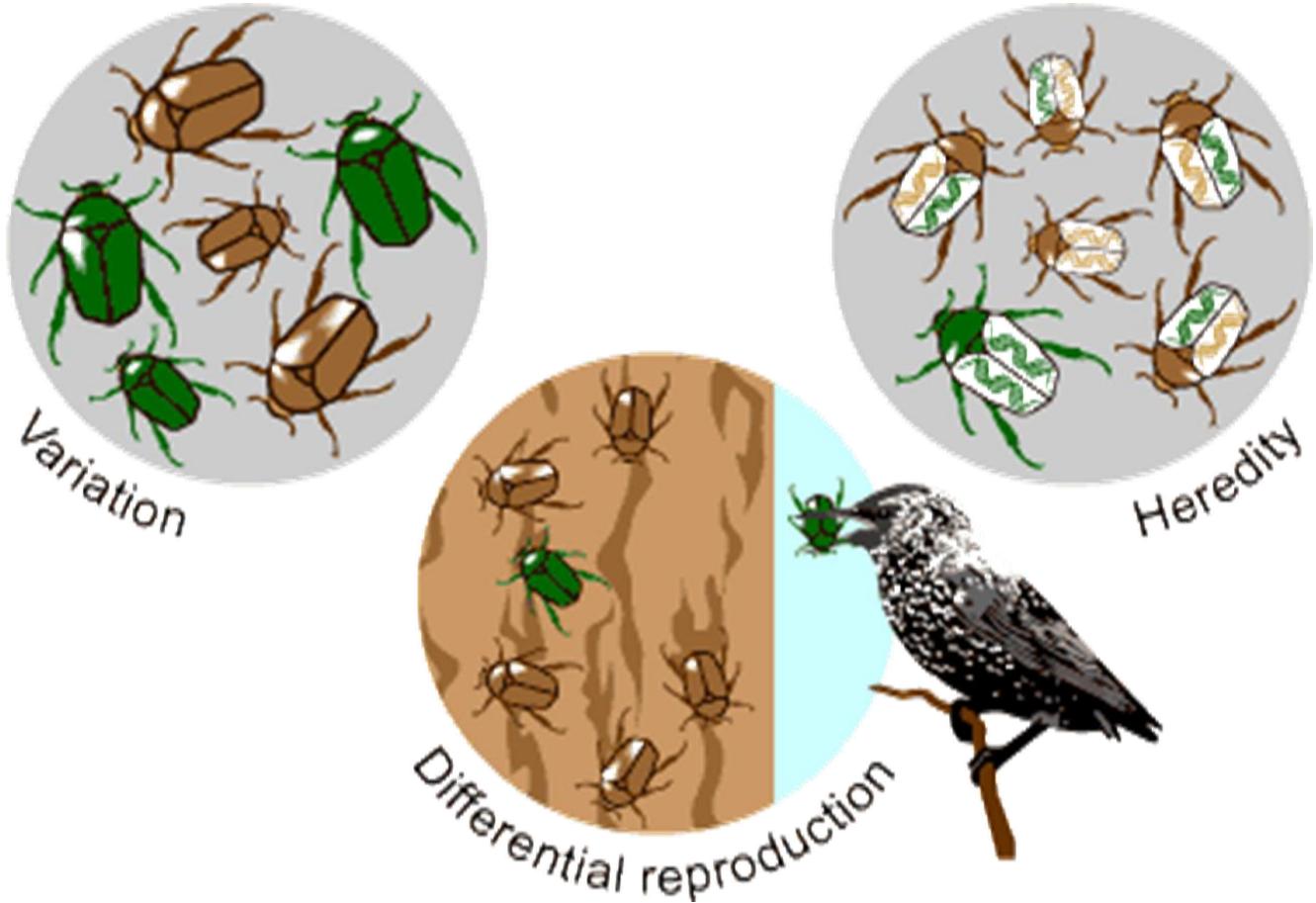
אבולוציה

ע"פ גנטיקה של אוכלוסיות

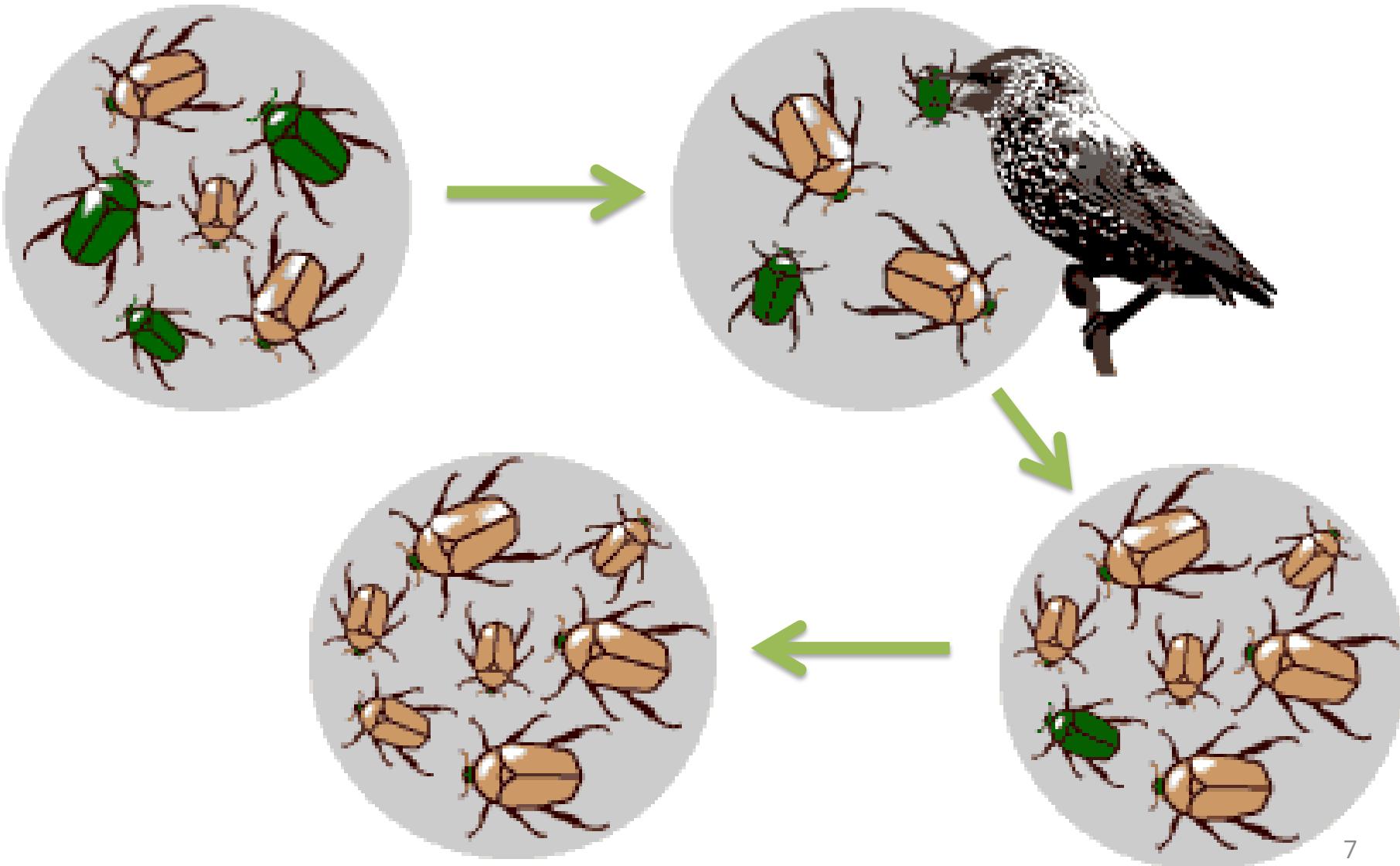
- שינוי בשכיחות תכונות שעוברות בהורשה בתהיליך רב-דורי
- הכוחות המרכזיים:
 - **ברירה** selection
 - **מוטציה** mutation
 - **רבייה מינית** sexual reproduction
 - **סחיפה אקראית** random drift



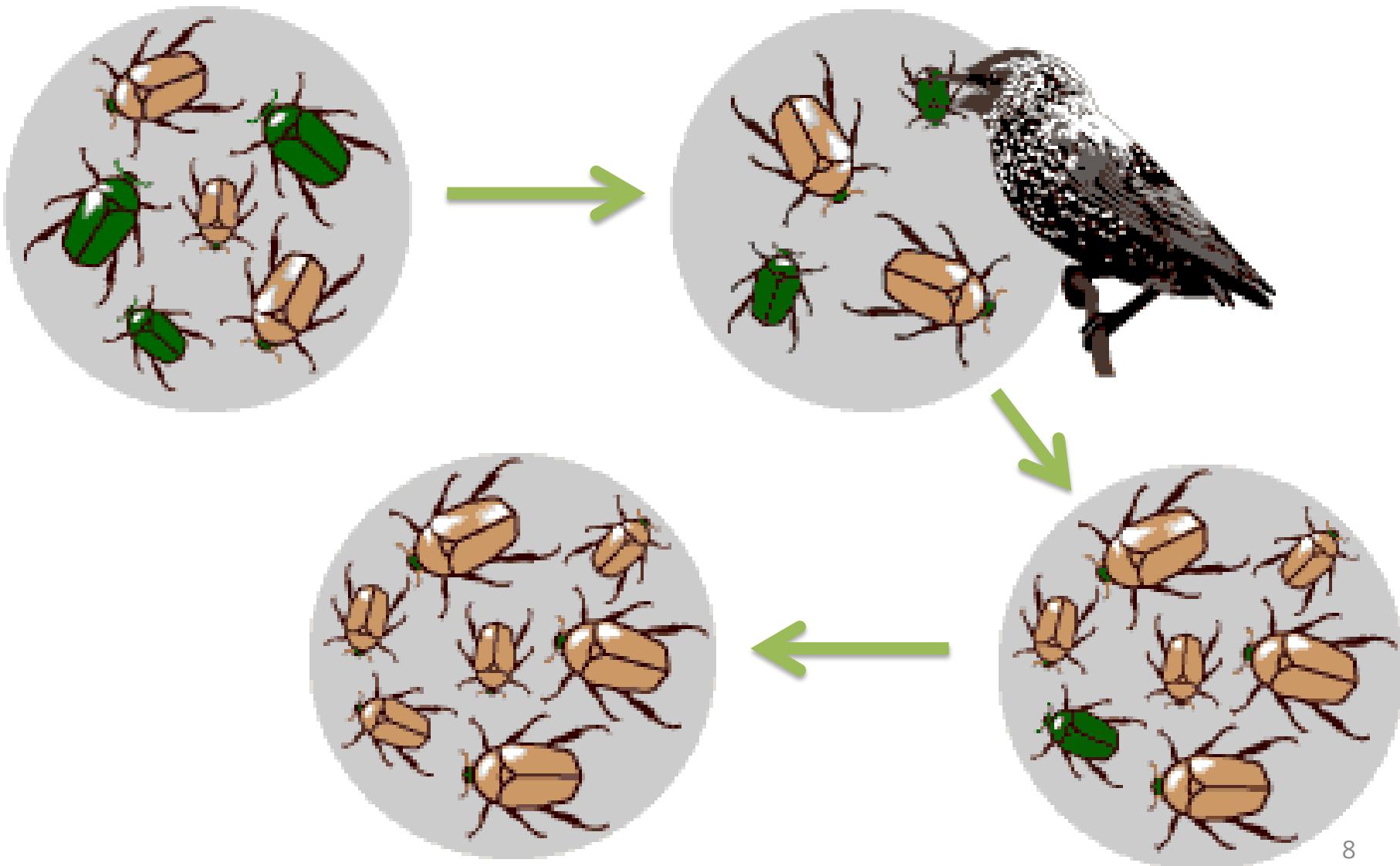
אבולוציה



אבולוציה ע"י ברירה טבעית

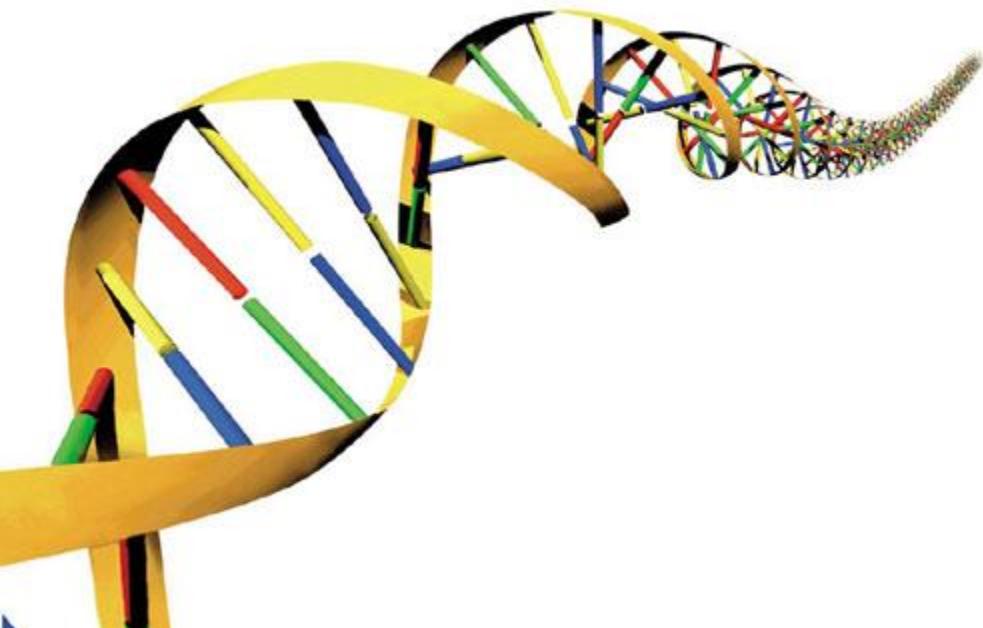


כיצד נוצרת השונות הגנטית?



МОטציה

- "МОטציות... מספקות את חומר הגוף לאבולוציה" – דובז'נסקי, גנטיקה ומוֹצָא המינים 1937
- "МОטציות הן המקור הבסיסי לשונות שעה פועלת הברירה הטבעית" – לינץ', 2007
- עברית - תשנית



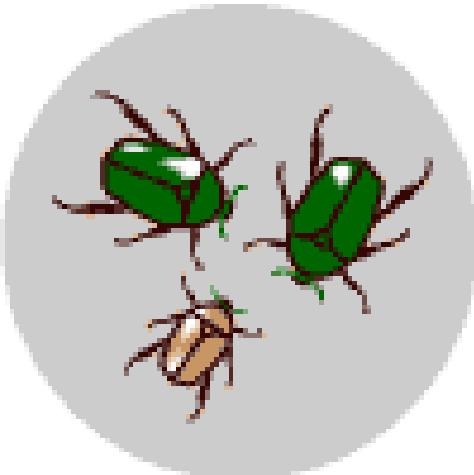
מוציה: חיפושיות

הורים ירוקים -

CGTCGACGTGCA**A**ATTTGGGCTGGCA

צאצא חום -

CGTCGACGTGCA**T**ATTTGGGCTGGCA

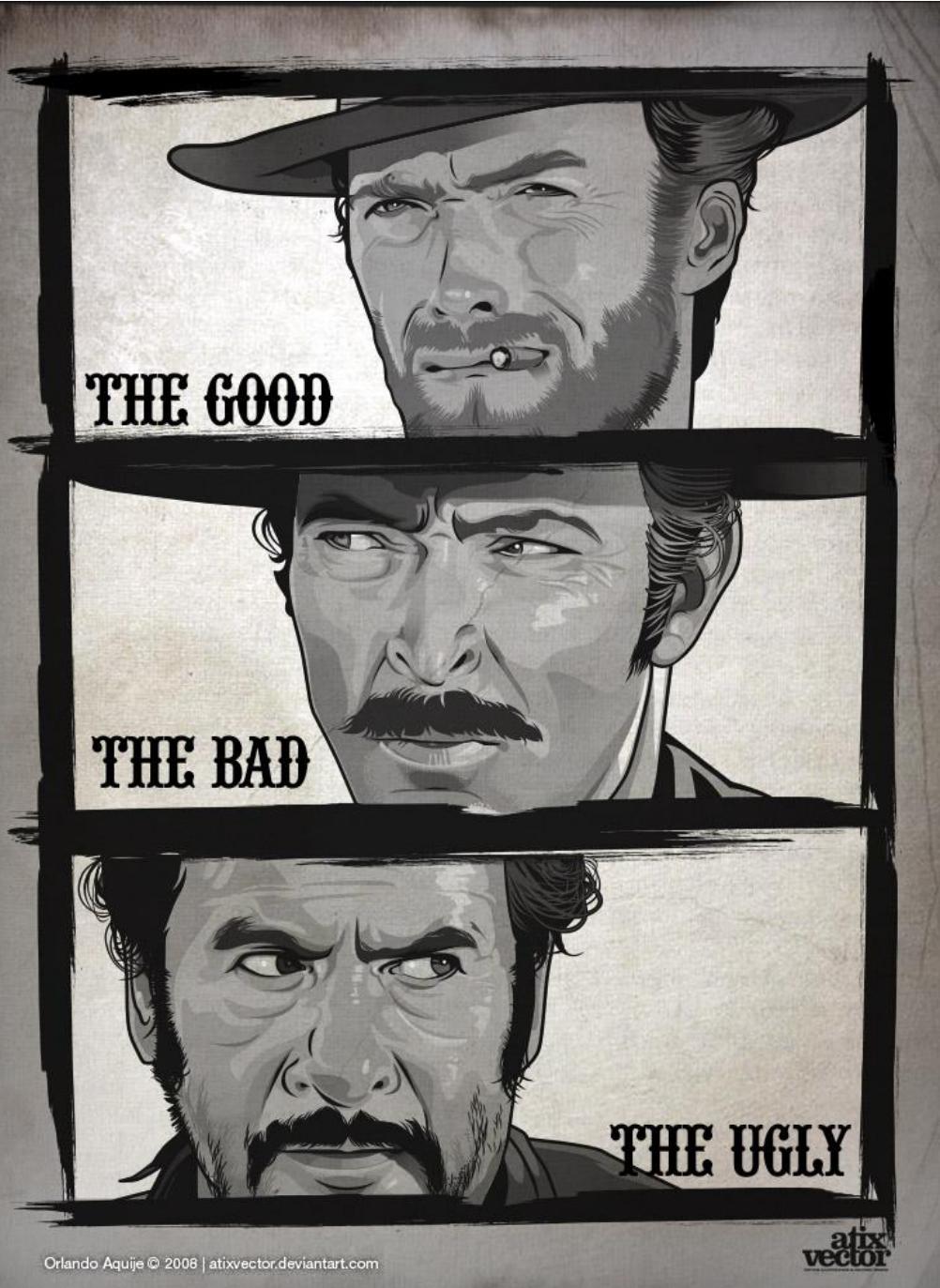


מווטציה: אנטיה חרמשית

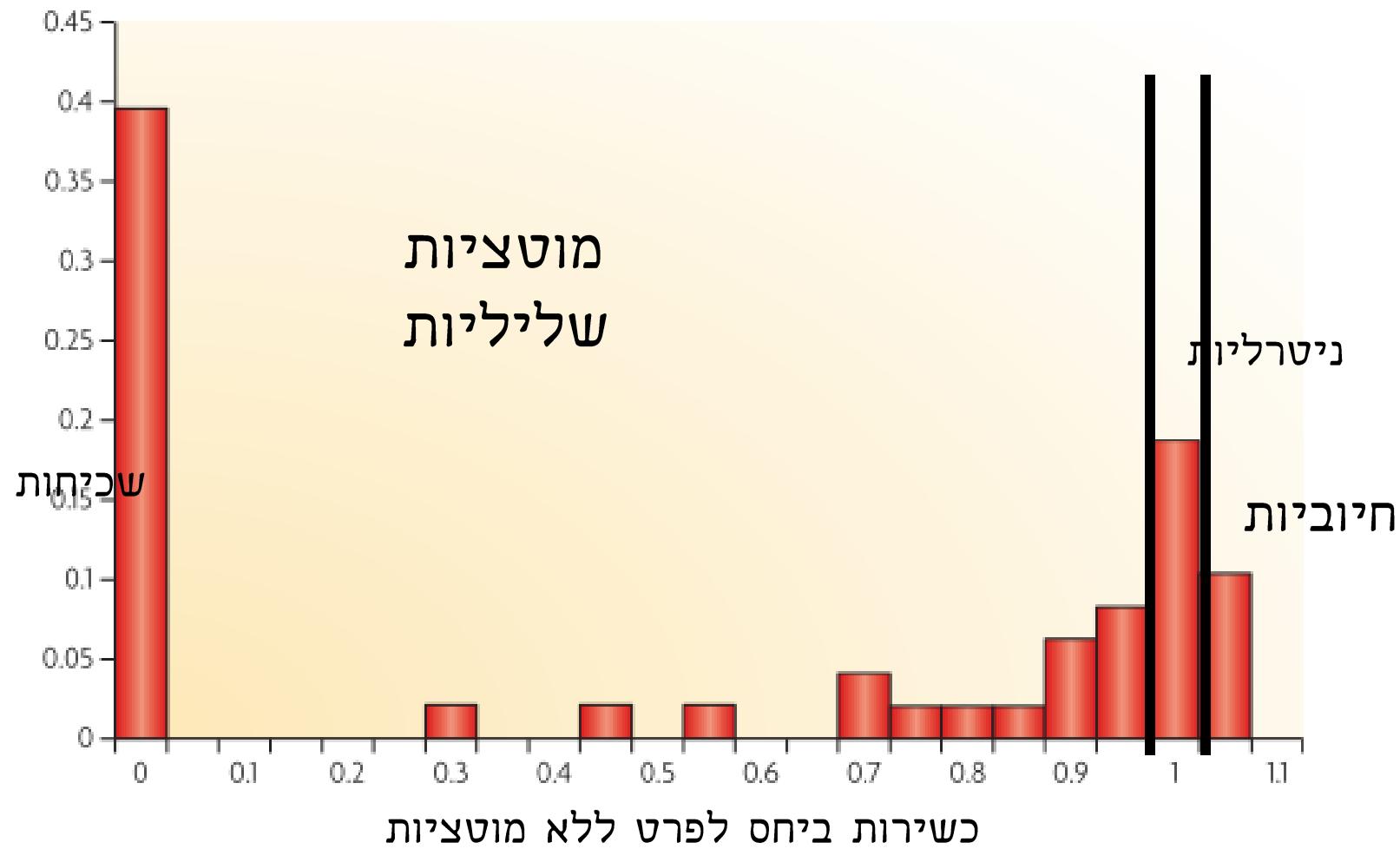


- מווטציה נקודתית בגן להלבון המוגלובין
- $\text{CTC} \rightarrow \text{CAC}$
- מחליפה את חומצת האמיןו *valine* ב-*glutamic acid*
- המוגלובין תקין באדם
- המוגלובין חרמשי בכטום

הטוב הרע והניטרלי



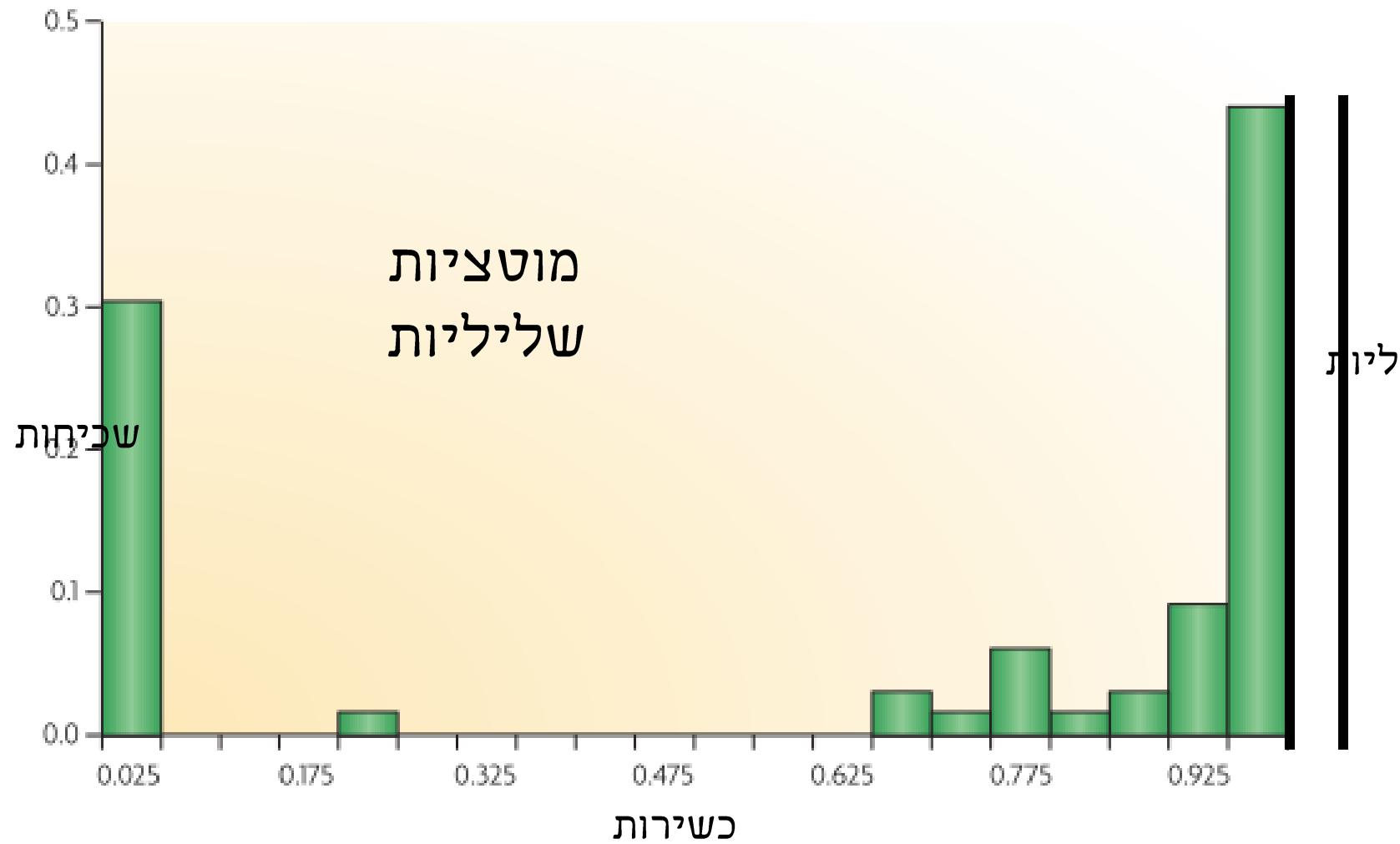
הטוב הרע והניטרלי



התפלגות הCESSRN של מוטציות בוירוס VSV

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17637733>

הטוב הרע והນיטרלי



התפלגות הנסיבות של מוסכימות בשמר האפייה

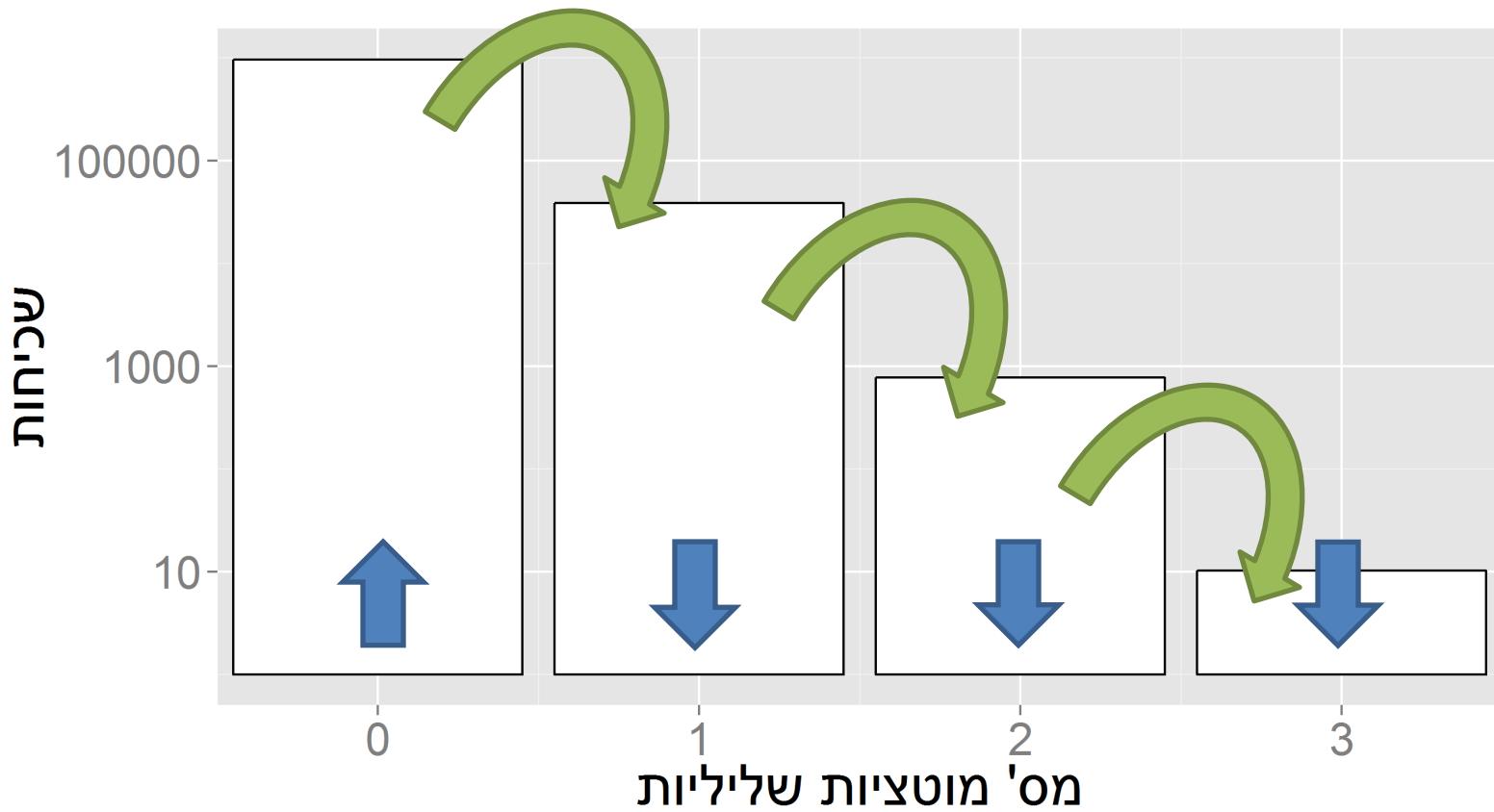
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17637733>

אבלוציה בסביבה קבועה



aboluzia בסביבה קבועה

- אין שינוי בכיוון הפעולה של הברירה הטבעית
- שיווי משקל בין ברירה טבעית ומווציאה



מודל מתמטי פשוט

- נתמקד בגן אחד בעל שני אללים (גרסאות)
- האל הטבוי A בעל כשירות גבוהה יותר מהאל המוטנט B
- המודל מתר את השינוי בשכיחות האל A
 - מדור לדור: $freq_A$

$$freq_A(t+1) = \frac{freq_A(t) \cdot Prob(\text{no mutation})}{\text{average fitness @ time } t}$$

מציאת שיווי משקל

שיווי משקל הוא מצב בו אין שינוי מדור לדור:

$$freq_A(t+1) = freq_A(t)$$

ולכן אנחנו מקבלים:

$$freq_A^* = \frac{freq_A^* \cdot Prob(\text{no mutation})}{\text{stable average fitness}}$$

ועל ידי הכפלה בכシリות המוצעת וחלוקת בשכיחות A
 $\text{stable average fitness} = Prob(\text{no mutation})$

כשירות ממוצעת בשינוי משקל

תוצאת המודל הפשוט והקלאסי הייתה
stable average fitness
 $= \text{Prob}(\text{no mutation})$

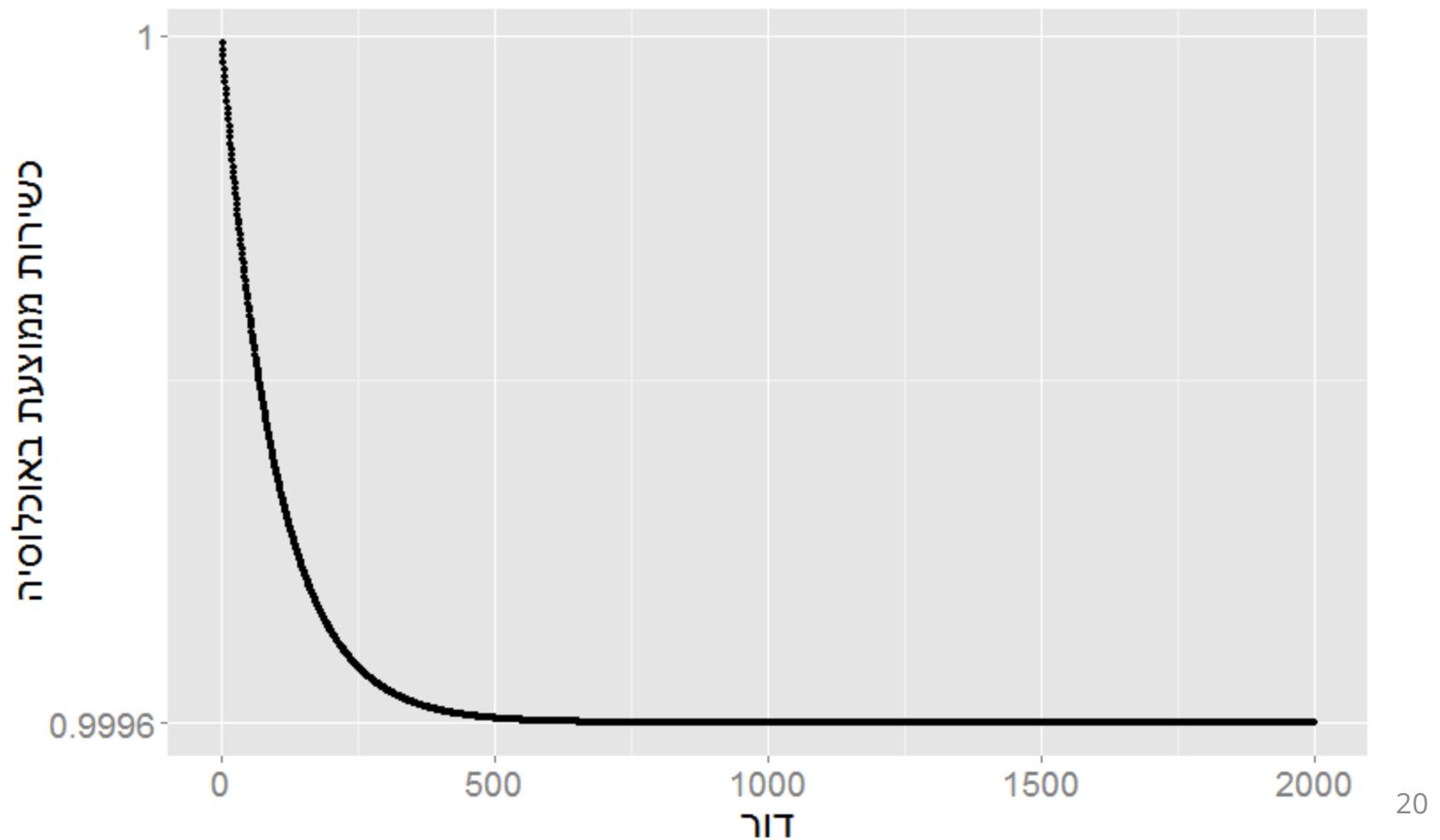
או במלים:

"**הכשירות הממוצעת באוכלוסייה שווה להסתברות
שמוטציות אינן מתרחשות**"

כלומר קצב מוטציה גבוה מוביל לכשירות נמוכה...

שיעור משקל בין מוציאה לברירה הטבעית

תוצאות של סימולציות



קצב המוציאה בסביבות קבועות

- "הקשריות המומוצעת באוכלוסייה שווה להסתברות שMOTEZIOT אינן מתרחשות"
- הברירה הטבעית תוריד את קצב המוציאה
- קצב המוציאה יתиיצב על הרף התיכון שלו
מבחן פיזיולוגית / פיזיקלית (קימורה, 1967)

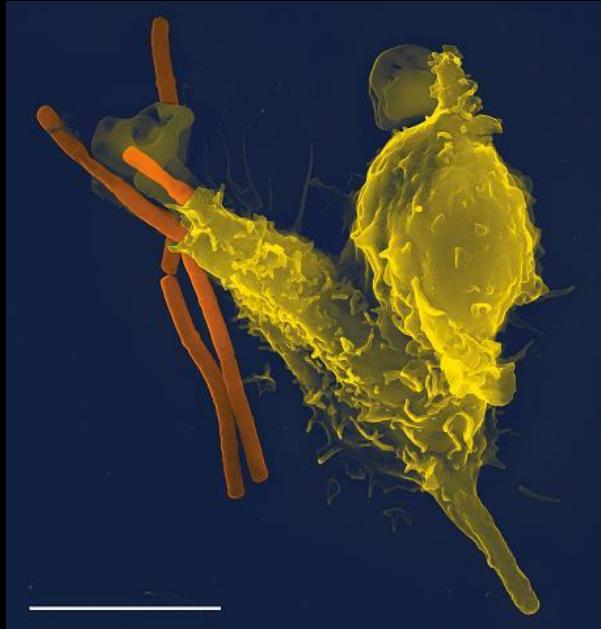


אבולוציה בסביבה משתנה

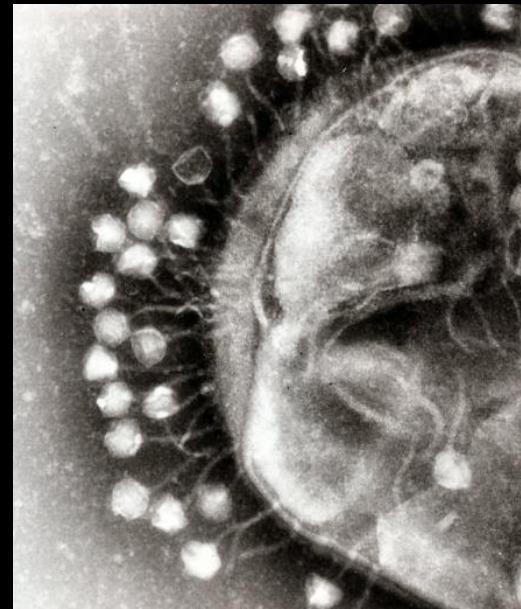


- בסביבות משתנות יש יתרון למי שיכל לעבור התאמה (أدפטציה) מהירה
- יש לאזן בין הצורך להתאמה מהירה ובין הנזק שנגרם ע"י מوطציות שליליות

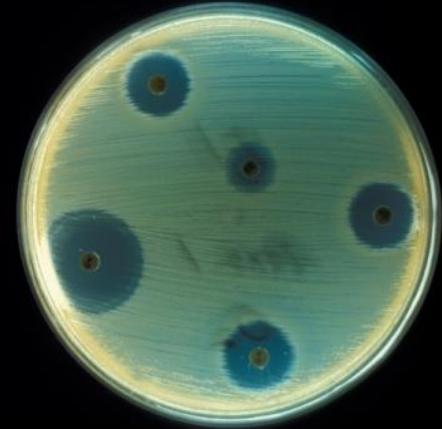
אתגרים לחידקים



חידק האנטרקס מותקף ע"י
מערכת החיסון



ווירוסים תוקפים חידק



סטפלוקוקוס אוראוס
על צלחת עם
אנטיביוטיקה

כשהחאים נתונים לך לימוןים

- קצב מوطציה גבוהה מאפשר התאמה מהירה יותר לאתגרים סביבתיים
- לראשונה שימוש במوطציה הנכונה יש את הסיכוי הטוב ביותר ביותר להשתלט על האוכלוסייה

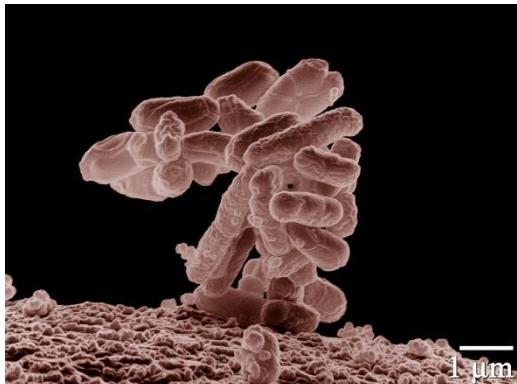


שונות בקצב המוטציה

בין מינים

הקצבים מתוארים במספר המוטציות הממוצע לדור שנייתן למדוד

חידקים: 0.0004
Wielgoss 2011



זבובים: 0.455
Keightley et al. 2009

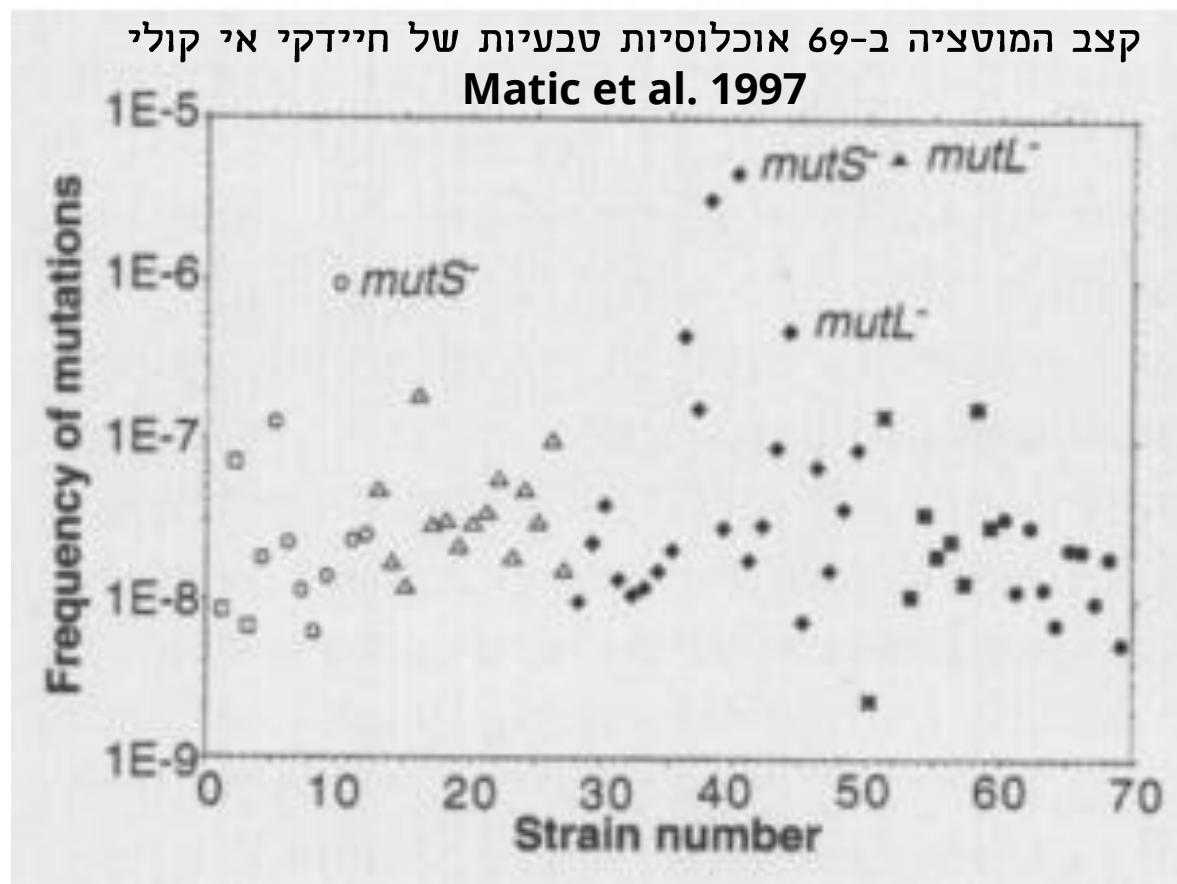


בני אדם: 41
Lynch PNAS 2010



שונות בקצב המוטציה

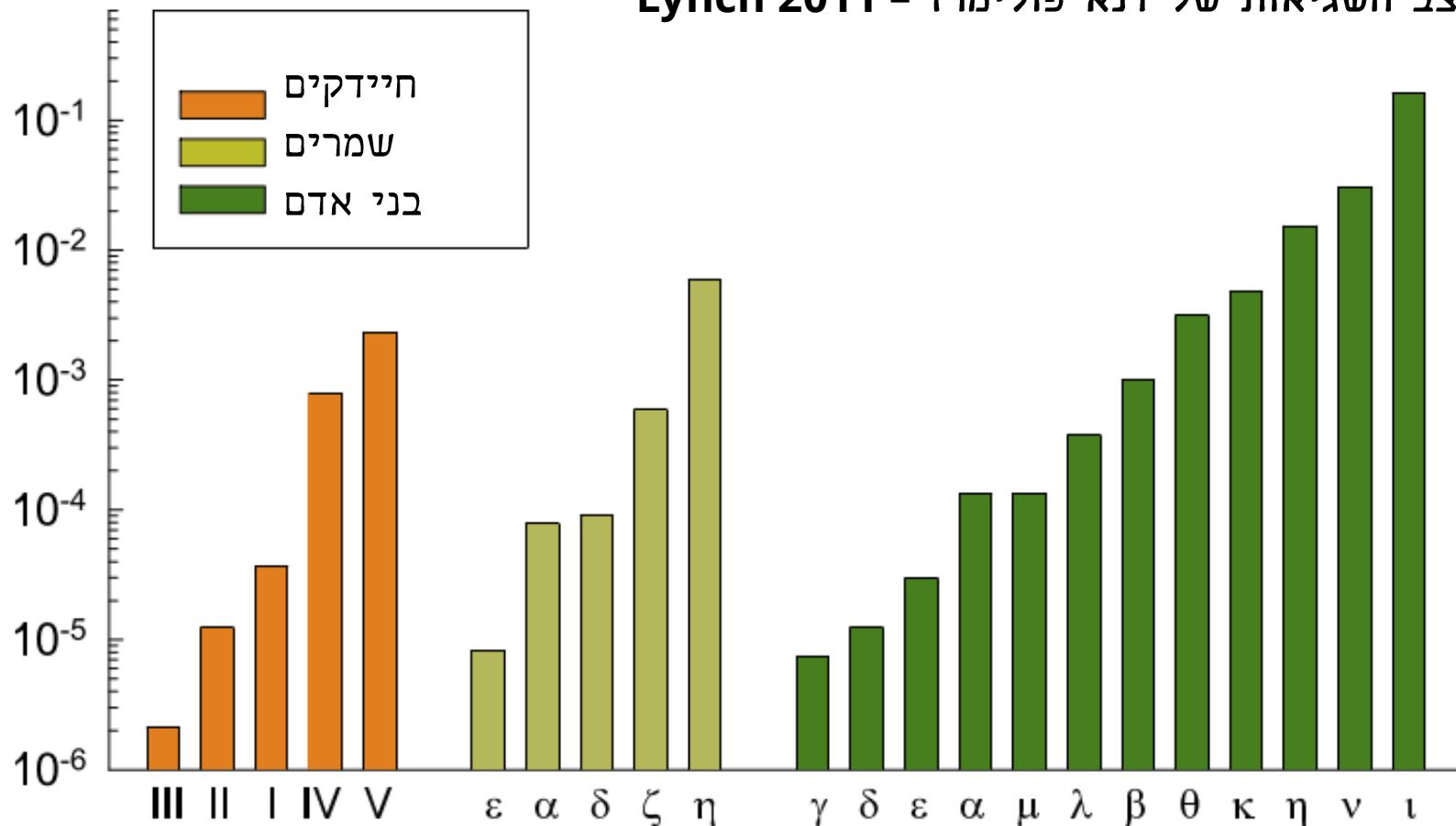
בין אוכלוסיות



שונות בקצב המותציה

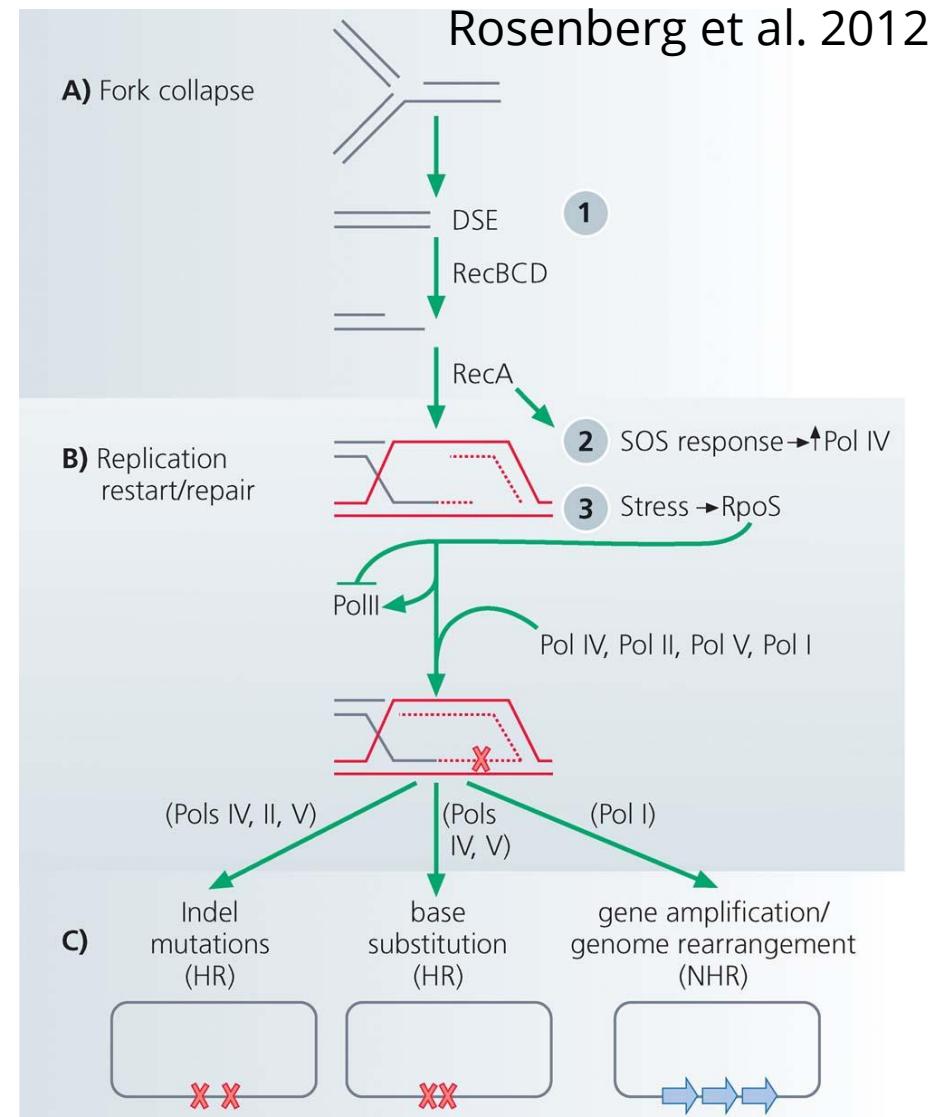
בתוך הפרט

קצב השגיאות של דנא פולימר – Lynch 2011



МОטציה מושרית עקה

באי קולי:
דנא פולימרז שנוטה
לשגיאות מופעל ע"י
תגובה עקה:
– תגובה SOS
– רעב
– נזק ל-DNA

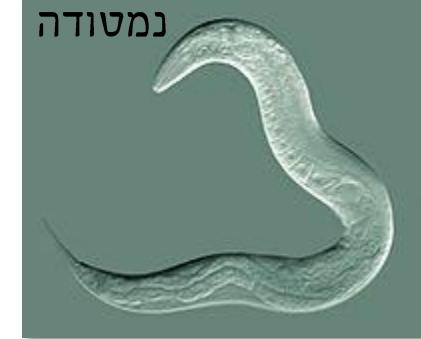


אצה ירוקה



עדויות

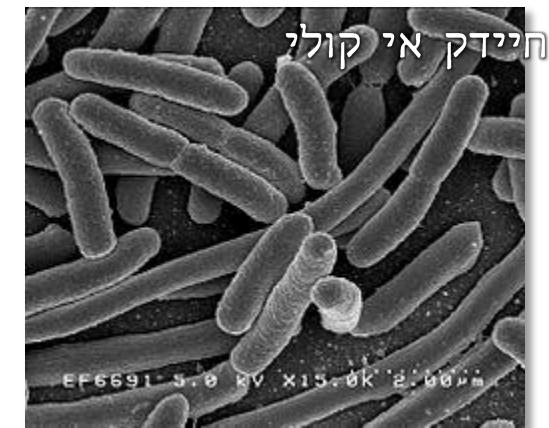
נמטודה



חידק בצלום



תא סרטן השד



חידק אי קולי



חידק השחפת

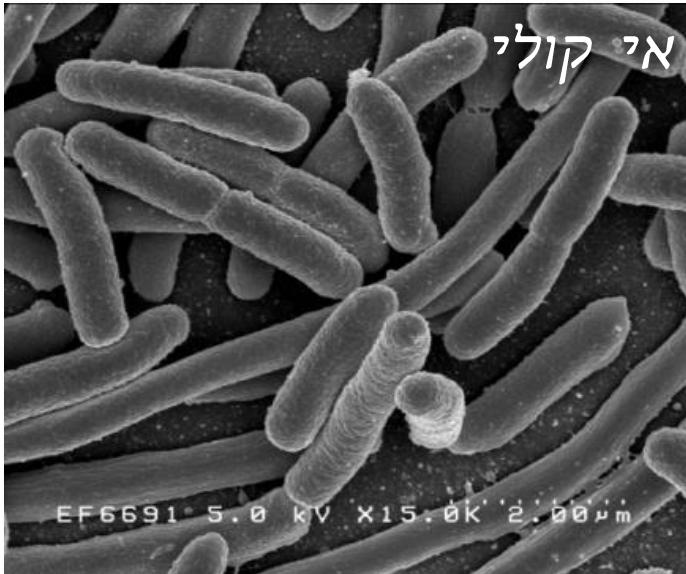


חידק הליסטריה

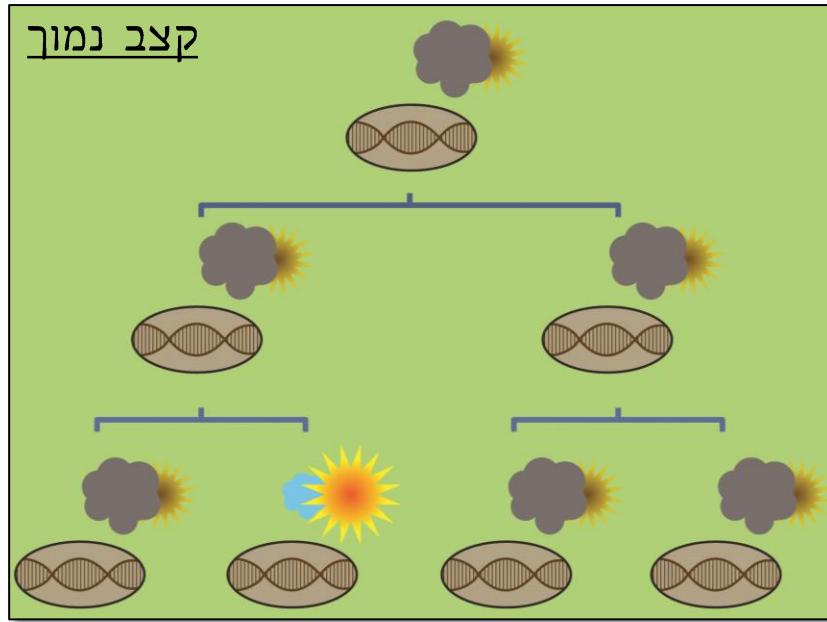
האבולוציה של מוטציה מושרית עקה

- השערת האפס: מוטציה היא תוצר לוואי של עקה
- השערה אלטרנטיבית לא-אדפטיביות:
מחיר שכפול דנא בナンנות גבואה
- ההשערה האדפטיבית:

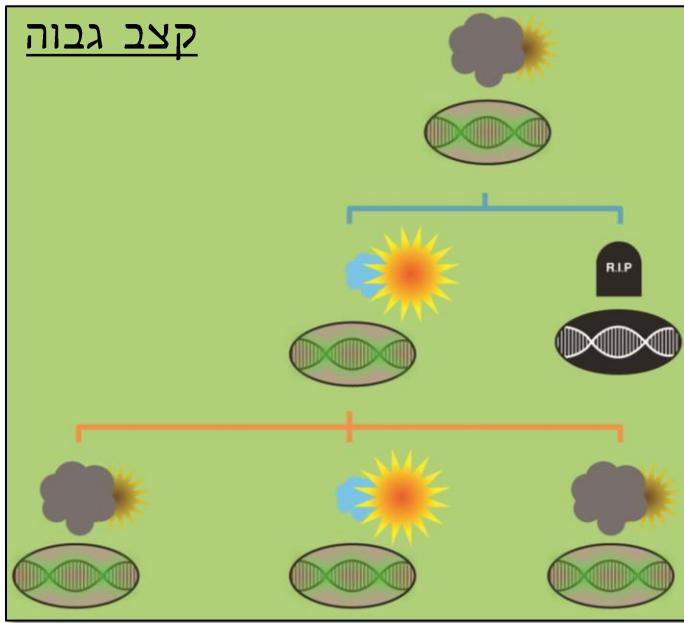
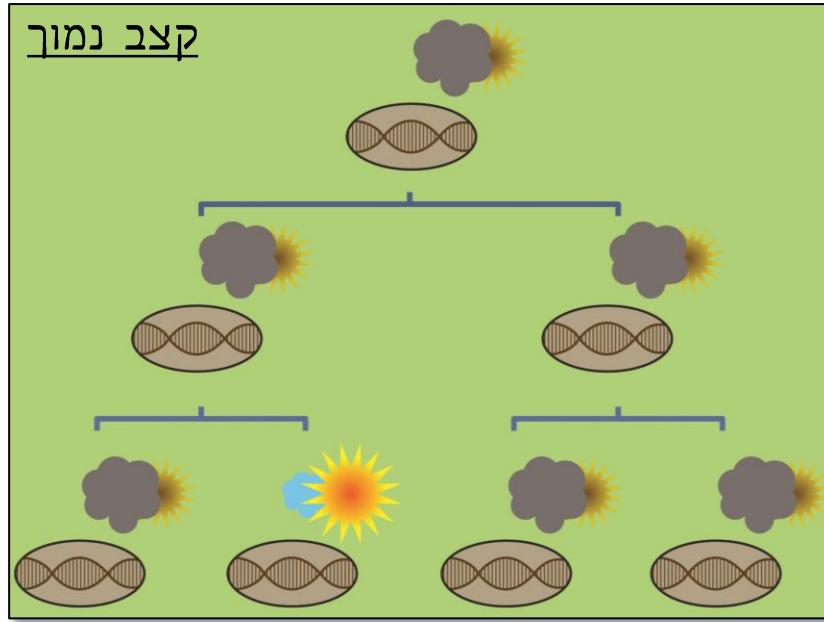
מוטציה מושרית עקה מתפתחת כי
היא מאפשרת לפרטים ואוכלוסיות
להתאים במהירות לסביבות חדשות



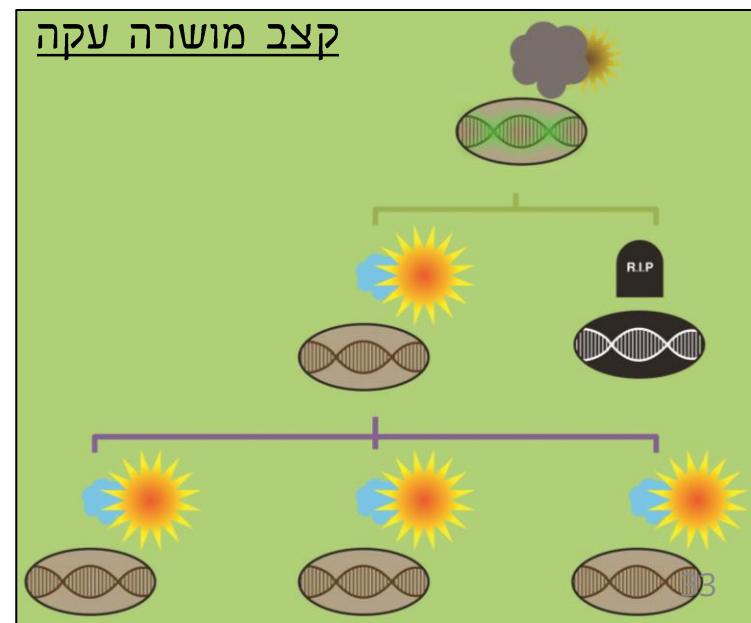
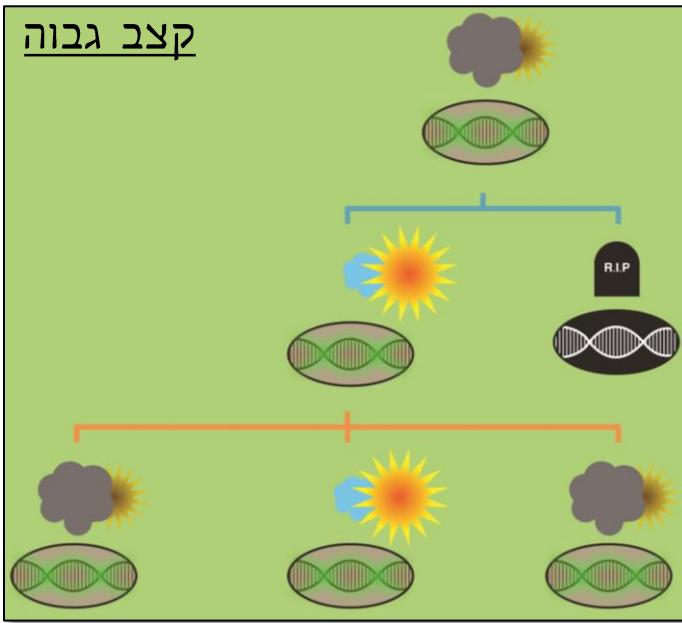
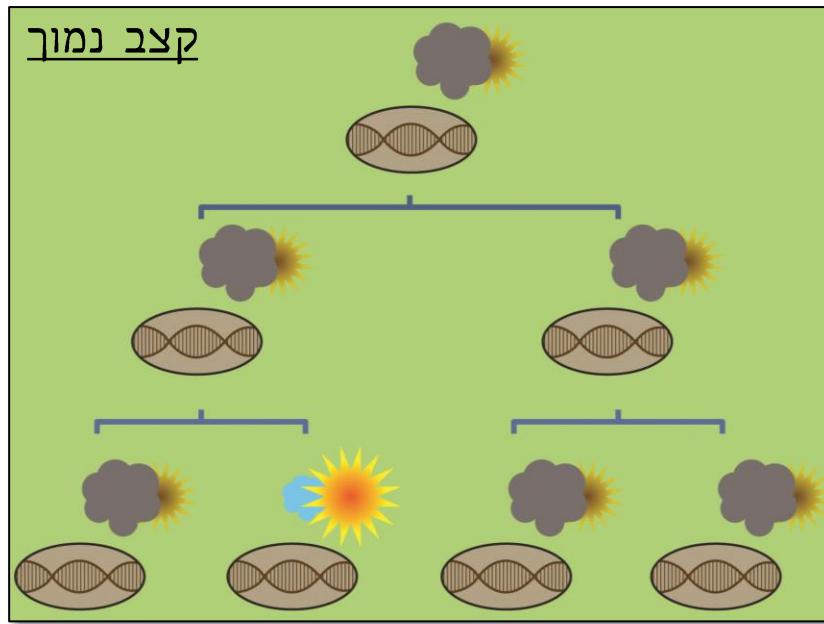
השערה האדפטיבית



השערה האדפטיבית



השערה האדפטיבית



סביבות קבועות – מודל מתמטי

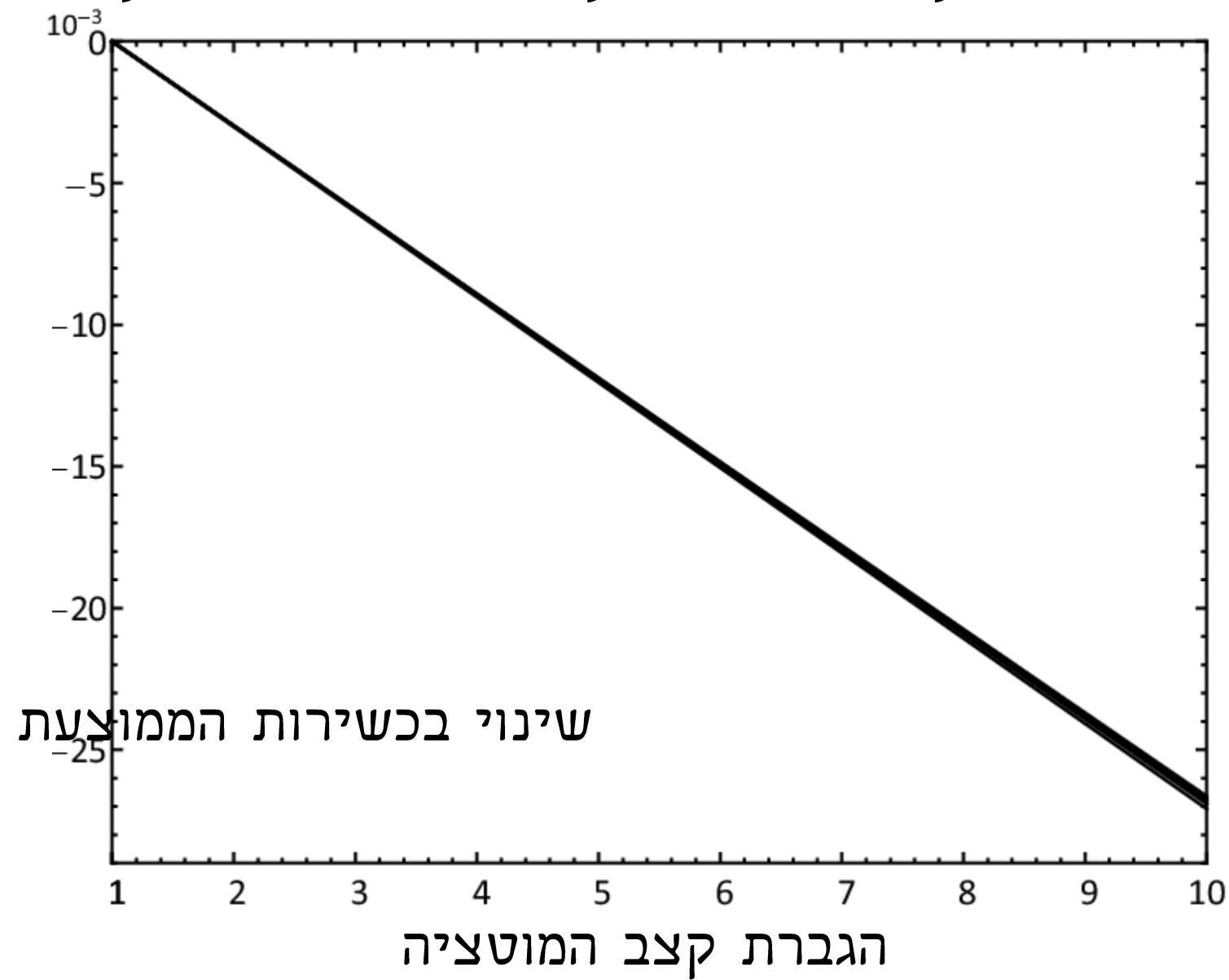


הפתרון הכללי של מערכת המשוואות של הקשרות בשינוי משקל בין מוציאה וברירה טבעית:

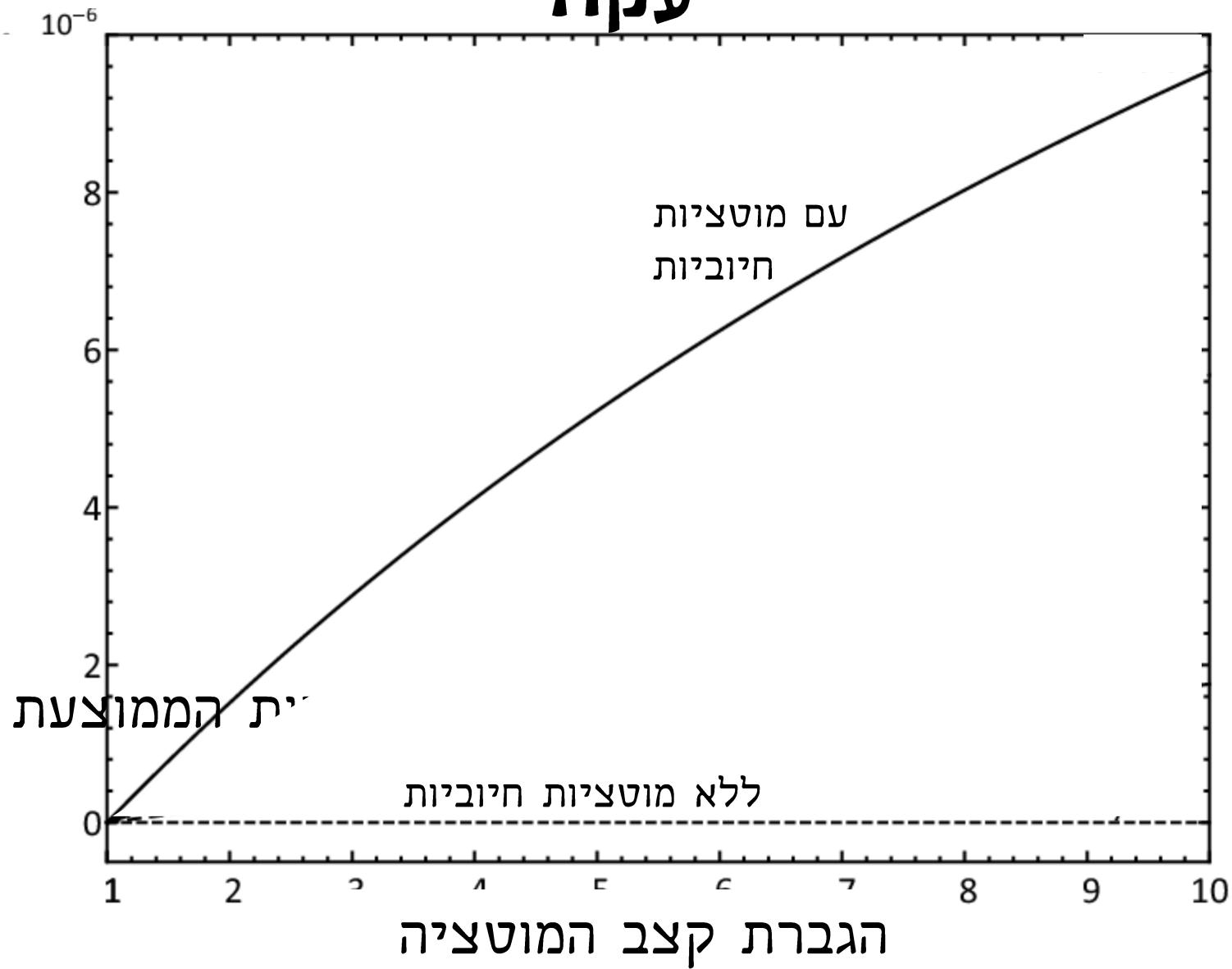
$$sign \frac{\partial \bar{\omega}}{\partial m_x} = sign (\bar{\omega} - \omega_x)$$

"הגברת קצב המוציאה של פרטים עם כשרות מתחת לממוצע מגדילה את הקשרות הממוצעת באוכלוסייה"

סביבות קבועות - קצב מוציאה קבוע



סבירות קבועות – קצב מוציאה מושה עקה



Cambia todo cambia



מרסס סוסה, 1935-2009, זמרת
ארגנטינאית

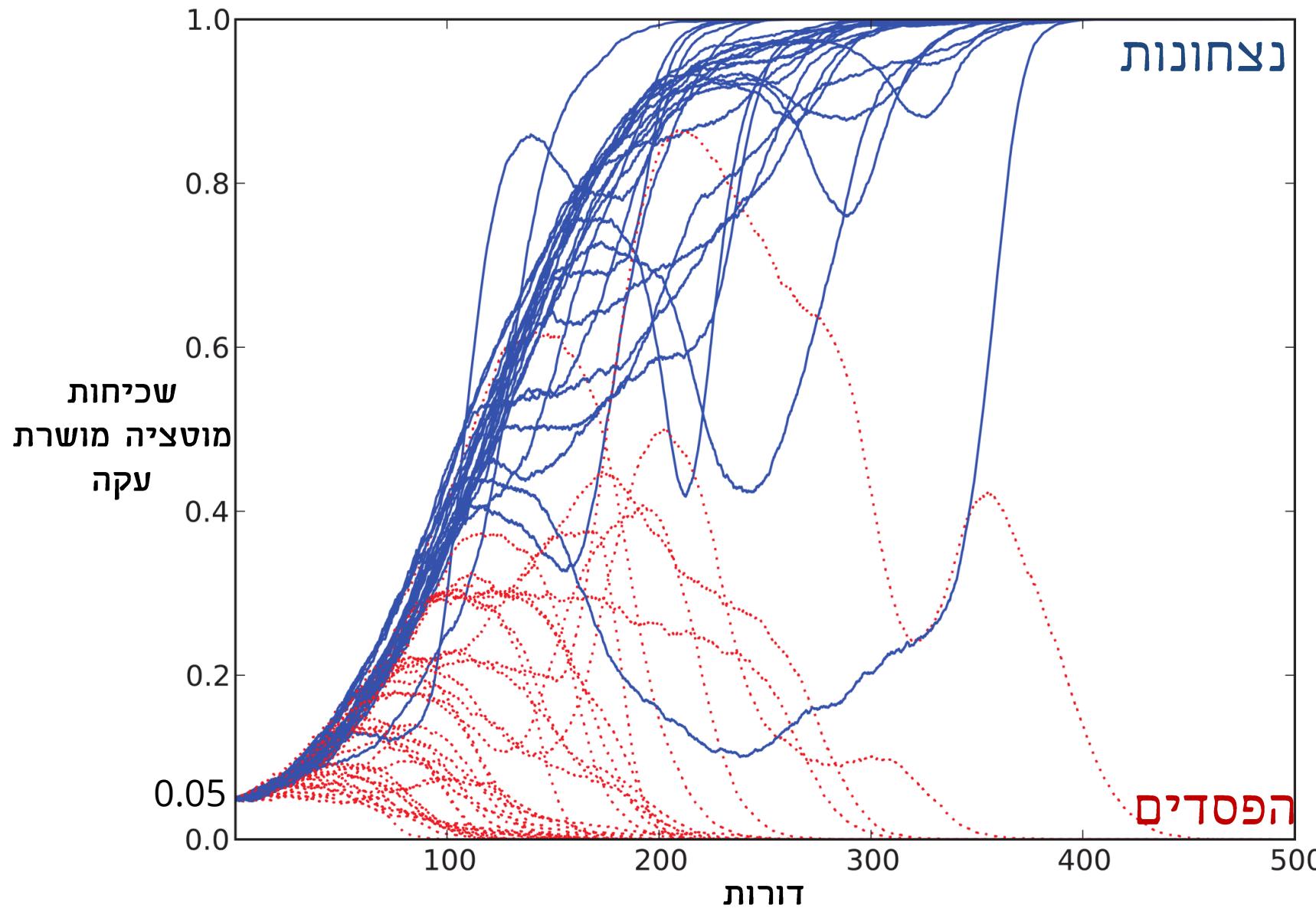


המלכה האדומה, מתוך "מעבר למראה
ומה אליס מצאה שם" / לואיס קרול,

סביבות משתנות - סימולציות מחשב



קצב מוציאה מושרת עקה מנצת קצב קבוע



סיכום: הגורמים האבולוציוניים

- קצב **מוטציה** מושרה עקה מועדף על פני קצב קבוע ע"י **הברירה הטבעית**
- גם בסביבות קבועות וגם בסביבות משתנות
- בגלל ההשפעה על היכולת לעבור התאמה לסביבה - **evolvability**
- **תמיכה בהשערה האדפטיבית**



תודה!

מצגת:

github.com/yoavram/Reunion2016



- ✉ yoav@yoavram.com
- 🐦 [@yoavram](https://twitter.com/yoavram)
- 🐙 github.com/yoavram
- 🏡 www.yoavram.com
- 🐍 python.yoavram.com