



# אבולוציה כללית ומולקולרית

סיכום החומר בקורס "אבולוציה כללית ומולקולרית"  
בטכניון

סיכום: אור גלעד

המרצים: ד"ר רם רשף וד"ר איתי ינאי

מסמך זה הורד מהאתר <http://www.underwar.co.il>

אין להפיץ מסמך זה במדיה כלשהי, ללא אישור מפורש מאת המחבר.

מחברי המסמך עשו כל שביכולתם למנוע טעויות. עם זאת, מחברי המסמך אינם אחראיים לכל נזק, ישיר או עקיף, שיגרם עקב השימוש במידע המופיע במסמך, וכן לנכונות התוכן של הנושאים המופיעים במסמך.

הבהרה: מסמך זה מסתמך במידה רבה על הקורס "אבולוציה כללית ומולקולרית" בטכניון, אך אינו חומר רשמי של הקורס, אלא סיכום אישי בלבד. המקורות לכתובת המסמך הם הרצאות הקורס, והזכויות שמורות לפקולטה לביולוגיה בטכניון ולמוריה.

## אבולוציה – סיכום החומר למבחן (אביב תשס"ח)

### מבוא

מדע האבולוציה הוא מדע אבסטרקטי, כאשר הרבה פרטים לא מתבססים על הוכחות אלא על הגיון והיקשים לוגיים, היות ואין על מה לבסס. מצד שני, כמות ההיקשים הלוגיים שהצטברו היא כל כך גדולה עד שהדבר כבר עובדת.

ענבר שנוצר משרף של עצים מחטניים מהווה הוכחה בלתי אמצעית לאבולוציה, היות והוא מכיל יצור שנכלא בו לפני עשרות מיליוני שנים (ניתן לכימות לפי איזוטופים רדיואקטיביים) ושנשמר כמעט בשלמותו, כולל צורה חיצונית (בהשוואה למאובנים, שמכילים רק את העצמות של היצור). ניתן להשוות אותו ליצורים חיים היום ולמצוא לאיזה מין הוא משמש כאב קדמון.

**ארטרופודנטרי** – גישה המעמידה את האדם במרכז החיים בראש העץ האבולוציוני. הגישה הזו אינה מדויקת לגמרי היות והאדם הוא רק חלק מהמארג הענקי של הטבע (הגנום האנושי מכיל 24 אלף גנים, ואילו בגנום של אורז יש 50 אלף). האדם מסוגל לבצע שינויים במערכת האקולוגית ולגרום לטבע לצאת משליטה כנגדו.

**דוגמא** – בשנות ה-50 פיזרו חומר קטלני והרגו את כל הגרבילים והנברנים בשדות. הרעל גרם לכך שהחיוואים (עיט נחשים) אכלו את הגרבילים המורעלים ומתו, וזה הביא לעלייה בכמות נחשי הצפע באזור וכמות ההכשות עלתה פי 10.

תורת האבולוציה התחילה מקלסיפיקציה של עולם החי שנבנתה לפי אלמנטים מורפולוגיים (לינאוס, 1728). הקלסיפיקציה היום מחלקת את עולם החי לפי הסדר הבא:

- ממלכה.
- מערכה.
- מחלקה.
- סדרה.
- סוג.
- מין.



הקלסיפיקציה נקבעת לפי המכנים המשותפים בין כל יצור ויצור. ככל שמצמצמים מכנים משותפים, גם הקבוצות מצמצמות.

**דוגמא** – הריאות של היונקים התפתחו מבלוטת הציפה של הדגים ולא מהזימים, היות והבלוטה הזו יודעת לשחרר גז לתוך החלל ולספוג בחזרה (דבר המאפשר לדג לעלות ולרדת במים). בדפנות הבלוטה יש רשת של כלי דם המסוגלת לספוג חמצן ועוזרת לנשימת הזימים הרגילה.

כל דבר שנחקר נמצא בתהליך כלשהו, וכל דבר שנחקר הוא חלק מתהליך כלשהו. כשעוצרים ומסתכלים עליו, למעשה "מקפאים" אותו, היות והאבולוציה לא נעצרת. תהליכים אבולוציוניים מציגים את ההשתנות עם הזמן, לאו דווקא השתפרות, וזה מעיד על אקראיות התהליך.

### ראשית התעופה

ב-1860 התגלה מאובן של *Archaeopteryx lithographica* קרוב לעיר ברנו בצ'כיה. היצור מזכיר במבנהו מצד אחד דינוזאור לפי הגולגולת המכילה שיניים של זוחלים, ומצד שני כנפיים שכל הנראה הכילו נוצות וגפיים תחתונות שהכילו טופרים. בנוסף, לייצור יש זנב ארוך ונוצות על הגפיים התחתונות. המאובן תוארך כבן 140 מיליון שנים, כאשר ראשית העופות מתוארכת בכ-180 מיליון שנה. ההשערות מדברות כי הייצור הזה מהווה את החוליה המקשרת בין הדינוזאורים והציפורים.

משערים שהתעופה התחילה מדאייה כאשר יצור טיפס על עץ וקפץ ממנו לעץ הבא, ואז התפתחו אמצעים שעוזרים לאותם יצורים להמריא. תיאוריה אחרת גורסת כי התעופה התפתחה אצל יצורים שיכלו לרוץ מהר, לנתר ואז לרפרף בגפיים דמויי כנפיים על מנת לגלוש בגובה נמוך. לפי ההנחה הזו, השוו את המימדים ואת מרכזי המסה של הארכיאופטריקס מול ציפורים ודינוזאורים. מיקום מרכז המסה שלו מאפשר לו לרוץ ולהתרומם באוויר, כאשר הריצה גורמת להפחתת היציבות ולהזזת מרכז הכובד ואז הוא יכל להמריא.

**אמבריוולוגיה משווה** – דרך שבה משתמשים בתהליכי אונתוגנזה (השוואה בין יצורים מאותו מינים) כדי להשוות את השינויים בפנוטיפים שלהם.

### ראשית החיים והתפתחות התיאוריה

תיאוריית המפץ הגדול גורסת כי לפני כ-20-13 מיליארדי שנים, כל החומר ביקום היה מרוכז בנקודה סינגולרית קטנה מאוד שבה המצב האנרגטי היה גבוה מאוד. בשלב מסוים הנקודה התחילה להתפשט ולהתרחב ומתוך האנרגיה הזו התחיל להיווצר חומר, חלקיקי אטומים ואטומים במרחב. כ-400 אלף שנים אחרי המפץ הגדול התחילה הקרינה הקוסמית, שהיא קרינה של חומר בטמפר' קרובה ל-(-270°C) והיא מהווה תופעת לוואי של המפץ הגדול. מערכת השמש שלנו נוצרה לפני כ-4.56 מיליארד שנה, ואחרי מיליארד שנים התחילו החיים הראשונים על פני כדור הארץ.

ניסוי היווצרות החיים של סטנלי מילר (1953) – ניסוי שהדגים יצירה של חומצות אמינו בתנאים דומים לאלו ששררו על פני כדה"א לאחר היווצרותו. המערכת הכילה מים שחוממו וברז שדרכו נכנס מימין, מתאן ואמוניה. אדי המים לקחו איתם את הגזים למיכל שיש בו אלקטרודות עם הבזקי חשמל, ולאחר מכן החומר עבר קונדנסציה וחזר להתחלה. לאחר מספר סיבובים של המערכת התגלות בסיס של חומצות אמינו ובסיס של חומצות גרעין.

בערך לפני 600 מיליון שנים התרחש המפץ הקמבריוני, שבו קפצה כמות המינים בכמה סדרי גודל. משערים שמה שגרם לכך זו התייצבות של רמות החמצן באטמוספירה, דבר הדרוש לכל תהליכי מעברי האנרגיה.

**אמפדוקלס** – פילוסוף יווני מהמאה ה-5 לפנה"ס שחי בזמן שהתפיסה הדתית טענה שהעולם נברא ע"י אל ומאז הוא סטטי. הוא קבע מספר קביעות:

1. המקור הטבעי לחיים הוא חומר דומם.
2. אורגניזמים לא נוצרו כצורתם היום אלא קדמו להם יצורים אחרים.
3. קיימת ואריאציה מתמדת בטבע שיוצרת שונות באופן אקראי והיא אינה תלויה בתוצאה.
4. קיימים תהליכי הכחדה שאינם אקראיים.

עליית הנצרות חסמה את הגישה הזו והמחשבה לגבי התפתחות העולם לאורך מאות של שנים עד לראשית המהפכה המדעית בימי הביניים (המאה ה-16). המיון הסיסטמטי הראשון של המינים נערך ע"י Lamarck במהלך המאה ה-18. ההשוואות שהוא ערך גרמו להגדרת מונח של אב קדמון וקירבה בין יצורים. זה הוביל להשוואות אנטומיות בין יצורים וגילוי של איברים שרידיים (איברים שאין להם תפקיד פעיל בגוף אבל הם דומים לאיבר של חיה אחרת). לאור הממצאים האלו, למארק קבע מספר עקרונות בתיאוריה שלו:

1. אנו נמצאים בתהליך מתקדם של השתנות (פרוגרסיביות).
2. קיים קשר בין האורגניזם וסביבתו.
3. עקרון המוצא המשותף – ניתן לראות אב קדמון משותף לכמה יצורים.

ההבדל המרכזי היה במכניזם: החיים הם עץ מסודר ומיצורים עתיקים התפצלו יצורים חדשים יותר. היצורים משתנים בגלל הסביבה ויש תכונות נרכשות שמועברות קדימה. בנוסף, הוא טען שקיים אלמנט ויטאלי שנוצר מתוך כוחות רצון של היצור לבצע את השינויים.

### **צ'רלס דרווין (1809-1882)**

אבי תורת האבולוציה. עיקרי התורה מתחילים אצלו כאשר הוא מצטרף לצוות הביגל, ספינה שיצאה מאנגליה לכיוון דרום אמריקה, איי גלפגוס, אוסטרליה, דרום אפריקה, ברזיל ובחזרה ללונדון. הוא הביא איתו מהמסע קרוב ל-20 מחברות כתובות, יומנים וחומר גיאולוגי ובוטני רב.

איי גלפגוס – קבוצת של 40 איים באוקיינוס השקט, מול חופי דרום אמריקה שנוצרו לפני 5 מיליוני שנים בעקבות תזוזת הפלטות משערים שהצמחים היו אלו שהגיעו אליהם ראשונים בעזרת הרוחות, ואחריהן התחילו להופיע הציפורים (עפו לשם) וזוחלים (על גבי רפסודות). יונקים יבשתיים הגיעו לשם רק בעקבות האדם. דרווין אסף באיים סוגים שונים של פרושים (אחד ממיני הציפורים) ושלח אותם לבדיקה אצל אורניתולוג. הוא גילה שלמעשה יש באיים 13 מינים שונים של פרושים על פני שטח מאוד מצומצם.

באותה תקופה הוא קורא ספר בכלכלה שעוסק בקצב גידול האוכלוסייה. הספר טוען שקיים יחס בין קצב גידול האוכלוסייה לבין קצב ייצור המזון, דבר שמוביל למגפות ולמלחמות על המזון ויקטין את האוכלוסייה ויחזיר את שיווי המשקל שבו כמות המזון יכולה לספק את האוכלוסייה. הממצאים מגלפגוס והספר שהוא קרא גורמים לו להסיק שקיימת תחרות מאוד גדולה על מזון בין אוכלוסיות עד שכתוצאה מאיזו שהיא וריאציה בתכונות, פרט מסוים לא צריך להתחרות על מקור המזון ומצליח להשתלט עליו. ככל שהמלחמה על המזון תהיה חזקה יותר, הסלקציה תגרום להיווצרות של מינים חדשים ומותאמים יותר.

התיאוריה של דרווין טוענת שיש מוצאים משותפים וקירבה בין בעלי חיים שמצטמצמת למכנים משותפים המעידים על אבות משותפים. התהליך הוא הדרגתי ושינוי נרכש או שמתרחש באקראיות שגורמת ליצור לשרוד בצורה טובה יותר בסביבתו (הברירה הטבעית).

איברים הומולוגיים – איברים בשני יצורים שונים בעלי מקור משותף. להבדיל מאיברים אנלוגיים שאלו איברים בעלי אותו סוג של שימוש אבל ההתפתחות שלהם הייתה שונה. דרווין האמין שכל איבר התפתח מאיברי ביניים עם פונקציונליות דומה, כאשר כל שלב נועד לבצע שכלול מסוים. כיום, לאחר הבנה של כל התהליכים המולקולריים, לא ניתן להכריע האם תהליכים מסוימים (כמו יצירת עיניים) הם הומולוגיים או אנלוגיים. הקסקדה שיוצרת את העיניים בזבובי הדרוזופילה ובבני אדם פועלת על אותם סיגנלים וגן עיקרי שמפעיל ומפקח על הקסקדה, אולם התוצאה שונה לגמרי מבחינה מבנית.

לאחר דרווין, הביולוג הגרמני אוסקר וייסמן ערך ניסוי בו הוא חתך לעכברים במשך 300 דורות את הזנב וכל פעם מחדש גדל זנב חדש בדור הבא. הוא הסיק מכך שההשפעה על מופע התכונה צריכה להשפיע גם על התכונה עצמה כדי שייוצר שינוי כלשהו, ולכן אין תכונות נרכשות.

### **עיקרי התיאוריה – הסינתזה המודרנית**

1. הפנוטיפ שונה מהגנוטיפ משום שהבדלים בפנוטיפ בין פריטים יכולים לנבוע מהבדלים גנטיים או מהשפעה ישירה של הסביבה.
2. הסביבה פועלת רק על הפנוטיפ ולא משפיע על הגנים. היא יכולה להשפיע על ביטוי הגנים.
3. הורשה נעשית דרך גנים, גורמים השומרים על זהותם כשהם עוברים לדורות הבאים ולא מתערבבים עם גנים אחרים.
4. גנים עוברים שינויים דרך מוטציות אקראיות המתרחשות בקצב איטי. השונות הגנטית גדלה בזכות רקומבינציות המתרחשות בין האללים באתרים שונים בזמן חלוקת הפחיתה.
5. גורמים סביבתיים קיצוניים עלולים להשפיע על שינוי קצב המוטציות.

6. שינוי אבולוציוני מתרחש על פני אוכלוסיה וניתן לנסח זאת בשינוי בתדירות של פרטים הנושאים גנוטיפ שונה. במשך הדורות התדירות של הגנוטיפ תעלה עד להשתלטות על האוכלוסייה.
7. קצב המוטציות איטי מידי בשביל ליצור שינוי אבולוציוני (2 מוטציות ללוקוס למיליון שנה). השינויים בפרופורציה מתרחשים באמצעות מנגנון של סחיפה גנטית אקראית (בעיקר על אללים ניטרליים עד להשגת יתרון) או באמצעות שינויים לא אקראיים הנובעים משרידות גבוהה או יכולת הורשה של תכונות שגבוהה ביחס לפרטים אחרים (ברירה טבעית).
8. ברירה טבעית שעשויה לגרום לשינוי מהיר בתכונה מועדפת ולקיבועה, ותביא ליתרון של פרט על פני האחר. היא נמדדת ביכולת להביא צאצאים ולהתרבות.
9. הסלקציה יכולה לשנות אוכלוסיות מעבר לשונות הרגילה הקיימת באופן טבעי בעזרת הגדלה הפרופורציה של האללים באמצעות רקומבינציה ליצירת פנוטיפ חדש.
01. אוכלוסיות טבעיות מכילות שונות גנטית גדולה כתוצאה ממוטציות מתמשכות.
11. אוכלוסיות שונות של אותו המין החיות באזורים גיאוגרפיים נפרדים, שונים בתכונות שיש להם בסיס גנטי.
21. הברירה הטבעית מתרחשת על אוכלוסיות טבעיות בכל זמן נתון ויכולה לפעול ברמות אינטנסיביות שונות.
31. כל הזמן מתקיים תהליך רציף של דיפרנציאציה בין אוכלוסיות המתבטא בשונות פנוטיפית וברמות שונות של בידוד רבייתי. מינים שונים נוצרו באופן רציף והדרגתי ע"י צבירת שינויים קטנים ממין מוצא אחד ולא ע"י קפיצה חדה שהיא תוצאה של מוטציה יחידה.
41. רקורד המאובנים, כשהוא שלם, מראה רצף של התפתחות אבולוציונית הדרגתית. הוא אינו יכול לתת הסבר למכניזם דרכו התרחשו השינויים.

### נדידת היבשות

- קרומ כדור הארץ אינו בנוי ממקשה אחת, אלא הוא דינמי ובנוי מפלטות כאשר בגבול של כל פלטות יש פריקה של לחצים כתוצאה מהשכבות הפנימיות. הפלטות זזות בעזרת חומר מפנים כדה"א שנדחק למעלה. מצד שני, קיים חומר שנכנס פנימה בעת התנגשות של לוחות.
- לפני 200 מיליון שנים כל היבשות היו מחוברות בגוש אחד שנקרא פנגיאה. בשלב הראשון חלה שבירה בין צפון אמריקה ואירו-אסיה (יבשות לאורסיה וגונדוונה), לאחר מכן אוסטרליה ואנטרקטיקה נפרדו מאפריקה (עד להפרדה ביניהן), הודו נפרדה מאפריקה והתחילה לנדוד לכיוון אסיה וגם דרום אמריקה נפרדה מאפריקה ונדדה מערבה לכיוון צפון אמריקה.
- נדידת היבשות גרמה ליצירה של מינים דומים ברחבי העולם שמשערים שיש להם אב קדמון משותף. *דוגמא*: היען, ציפור שאינה עפה אלא רצה, חיה רק באפריקה. במהלך השנים, היא התקבעה לחיים על הקרקע ולכן נשארו שרידי כנפיים. מצד שני, בדרום אמריקה חי הננדו, יצור דומה מאוד מבחינת הגודל והצורה, אולם יש לו כפות רגליים שונות (3 אצבעות מול 2 של היען). באוסטרליה חיה ציפור האמו, שגודלה כגודל היען והננדו, אולם יש לה 4 אצבעות (שגורמות לה לרוץ פחות טוב). משערים שלכולם יש אב קדמון משותף שחי על יבשת גונדוונה ובשלב מסוים הם נפרדו.

**קונוורגנציה (Convergence)** – מושג שמלמד איך כוחות הסלקציה הסיבתיים מעצבים בע"ח שונים לאותן התכונות. בעזרת המושג הזה ניתן להסביר את ההבדלים בצורת ההתפתחות השונות של מינים דומים באזורים שונים בעולם או את הדרך שבה מין מסוים משתלט על אזור שלם.

### היכחדות

מחפירות פלאונטולוגיות שונות, זיהו שכבות של קרקע המכילות מאובנים, אולם לעיתים מזהים שכבת ביניים שלא מכילה אף מאובן לפחות במחזוריות של מיליון שנה. אחת לכמה תקופות מזהים עליה גדולה מאוד בכמות ומיד לאחריה נפילה חדה. להכחדות כאלו קוראים mass extinction.

הכחדה ראשונה (המונית) זוהתה לפני 450 מיליון שנים והיא חיסלה כ-30% מהמינים ו-60% מהסוגים בעולם, והיא מיוחסת לשני מחזורים מאוד גדולים של תקופות קרח (יש עדויות לשרידי קרח בשכבות גיאולוגיות).

ההכחדה השלישית ההמונית הייתה הגדולה מכולם והתרחשה לפני 225 מיליון שנים. נכחדו כ-50% מהמינים ו-70% מהסוגים בעולם, והיא חופפת לתקופה של היפרדות גדולה של היבשות עם פעילות וולקאנית גדולה בסיביר שהרימה אפר וולקאני רב לאוויר ושפגע גם בים. ההכחדה ההמונית האחרונה התרחשה לפני 65 מיליון שנה, בסוף תקופת הקרטיקון (K-T boundary). נכחדו כ-50% מהמינים בעולם, ובהם כל הדינוזאורים ששלטו עד אז. ההכחדה נגרמה כתוצאה מאירוע מסיבי אחד, וגילו כי קיימת שכבת פיח בקוטר מטבע שעשירה מאוד במתכת הכבדה אירידיום (הרבה יותר משאר השכבות) ומתוארכת לתקופה של 65 מיליון שנים. מקור האירידיום הוא החלל החיצון (מופיע בכל מכתשי המטאוריטים) ומשערים שמטאור ענקי חדר לאטמוספירה והתנגש בים באזור מפרץ מקסיקו, דבר שגרם להרמה של המון חומר לשמים והוביל לשרשרת של אירועים שפגעה בכל המערכות האקולוגיות על פני הפלנטה.

## Sexual selection

קיימות מספר דרכים שבעזרתן יצורים מתרבים בטבע, כאשר כל היצורים מתרבים ברבייה א-מינית (בעיקר חיידקים שמתחלקים כל פעם לשניים) או מינית (יצורים רב תאיים).

## דוגמא – Botrylloides Leachi

יצור מקבוצת המיתרנים מתת מערכה של מיתרני זנב, יצור ימי חסר חוליות החי במים רדודים מתחת לסלעים או על דפנות של אוניות. הוא גדל במושבה משותפת, כשלכל מושבה יש פתח כניסה ופתח יציאה משותף והם מחוברים ביניהם ברשת דם חיצונית. לכל פרט במושבה יש לב שגורם לזרימה של הלב מצד אחד של המושבה לצד השני, כאשר כל הלבבות מפמפמים ביחד לצד אחד, ואז לצד השני. פעמיים במהלך הקיץ הוא מפריש גמטות (פעם אחת זכריות ופעם שניה נקביות) ומתרחשת הפריה חיצונית במים בין שתי מושבות שונות. העובר גדל ללרווה שנראית כמו ראשן שמסתובב עד שהוא נדבק לסלע ועובר מטמורפוזת, מאבד את הזנב והמיתר, מתכסה בטוניקה ומגיע לבגרות. מיד לאחר מכן הוא מתחיל לבצע רבייה א-מינית ומנץ מתוך עצמו פרטים חדשים שגדלים והוא עצמו עובר אפוסטוזיס. כל התהליך חוזר על עצמו במשך שבוע ולבסוף מתקבלת מושבה משותפת גדולה, ואז חוזרים על תהליך הרבייה המינית.

קצב המוטציות הרגיל (2 מוטציות ללוקוס למיליון שנה) לא מספיק לשונות גנטית, ולכן לא ניתן להסתמך לגמרי על רבייה א-מינית. מצד שני, רבייה מינית יכולה לייצר מוטציות לא טובות שלא יצליחו להסתגל לסביבה. יצירה של מערכת של רבייה מינית מחייבת מחיר אנרגטי עצום בייצור המערכת וחיפוש הפרטנר המתאים לזיווג. בעלי החיים בדרך כלל בוחרים לפי מראה חיצוני שיעיד על תכונות שרירותיות גבוהות. הדבר גרם להתפתחות של מופעי ראווה שנעשים ע"י הזכרים, היות והנקבות מייצרות פחות גמטות מהזכרים, ולכן יש חשיבות גדולה אצלה לכל גמטה ולבחירת הזכר המתאים. התחרות שנוצרת בין הזכרים מביאה למלחמות ביניהם על המסלול.

עקרון ההכבדה – עיקרון שלפיו זכר מסוים לוקח על עצמו דברים נוספים כדי להוכיח לסביבתו (לנקבות ולזכרים האחרים) שהוא הכי חזק, הכי טוב וזה שהכי כדאי להזדווג איתו. דוגמאות שניתנו:

- זנבנים שחיים במשפחות עם היררכיה בין הזכרים, כאשר זכר מספר 1 עומד כל הזמן בראש העץ על המשמר ורק מדי פעם יורד לאכול ולהכות את הזכרים האחרים כדי להבהיר להם שהוא השליט ורק הוא יכול להזדווג עם הנקבות.

- זכרים של ציפורים מסוג סוכתיים בונים במהלך עונת החיזור מבנים דמויי סוכה, והנקבות עוברות מסוכה לסוכה ובחרות את הזכר שקישט את הסוכה הכי טוב ומהמקומות הכי מרוחקים ואת הזכר שיכול לרקוד את ריקוד החיזור הכי טוב למרות העייפות מבניית הסוכה.
- שקנאים מגדלים כפל עור על העיניים שמסתיר להם את הראיה, ובצורה הזו הם נבחנו מול הנקבות על תפיסת דגים.
- טווסים זכרים מגדלים בעונת הרבייה זנב באורך פי 2 מאורך הגוף, דבר שמכביד ומפריע לו ומקשה עליו לברוח מטורפים. ככל שמניפת הזנב גדולה יותר, סימטרית יותר ומכילה יותר עיניות, ככה יותר טוב.

ההכבדה תלך ותעצים את עצמה עד שהברירה הטבעית תגביל אותה והזכרים לא יוכלו לשרוד כתוצאה מכך.

### התפתחות אבולוציונית

נושא מרכזי בבולוגיה. עבודות שונות שנעשו בעשורים האחרונים הראו כי אותם סוגים של גנים פועלים ביצורים מממלכות שונות.

בשלב העוברי המאוד מוקדם, כל החולייתנים נראים מאוד דומה וקיימות תבניות מאוד דומות להתפתחות הלאה. החל משלב מסוים חלה הפרדה מוחלטת ובולטת בין היצורים, וניתן לראות גראדיאנט שמסדר את כל ההבדלים. ההנחה היא שכל החולייתנים עובדים תחת אותם חוקים וכלם התפתחו מאב קדמון משותף שהתווה את הדרך מהזיגוטה עד ללידה. תוכנית ההפעלה של הזיגוטה זהה בין פרטים שונים מאותו יצור ויש תוכנות שהן זהות בין כל היצורים מבחינה התפתחותית.

החוק הביוגנטי של הקל – האונתוגנזה (תהליך התפתחות פרטי) מייצגת את הפילוגנזה (התהליך ההיסטורי שמגלגל את המינים מאחד לשני מהזיגוטה), והקשר ביניהם הוא לא חיצוני ושטחי אלא עמוק ונובע מהטבע.

דוגמאות:

- זימים בדגים דומים מאוד לסדקי זימים באדם.
- מבנה הכליות באדם מזכיר את המבנה של הכליות בדג מבחינת מבנה הצינורות שבתוכה.

כל יצור בהתפתחות שלו עבור דרך שלבי התפתחות בהיסטוריה שלו, אולם זה לא ממש נכון. כדי להבין את תהליך ההתפתחות של פרט יש צורך להסתכל עליו כתהליך אבולוציוני ארוך טווח ולראות את התמונה הכללית.

תהליך ההתפתחות מתחיל מיצירת וריאציה גנטית. בקצה השני של התהליך יש פנוטיפ שנמצא באינטראקציה עם הסביבה ואז מתקבלת החלטה אם הגן יתבטא או לא, אבל חסר כאן המנגנון שלוקח את הווריאציה הגנטית והופך אותה לפנוטיפ. כדי להבין את התהליך ההתפתחותי, יש צורך להבין הן את התהליך עצמו והן את ההתפתחות האבולוציונית שהובילה לתהליך הזה.

קיימים שני סוגים של גנים:

1. **גנים סטרוקטורליים** – גנים שבונים ומפעילים את הגוף.
2. **גנים רגולטורים** – הגנים שמנהלים ומפקחים את כל התהליכים. הם אלו שקובעים איך הגנים הסטרוקטורליים יתבטאו ואיך הייצור יראה ויתפקד.

כל מערכת ההתפתחות מורכבת מדו שיח בין ביטויי הגנים שקובעת איך הדברים יתמיינו ויסתדרו ביניהם, והיא מנוהלת ע"י הרגולציה של הגנים הרגולטורים. ייתכן והברירה הטבעית פועלת על קבוצה מאוד קטנה של גנים רגולטורים ומשפיעה עליהם לכאן או לכאן. משחקים ברגולציה של גן אחד יכול לגרום לשינוי דרמטי בביטוי הסופי בפנוטיפ.

### **יחס בין מסת שריר/עצם באבולוציה של חולייתנים**

בתוך סביבה מימית, יצור צריך יותר מסה שרירית כדי להצליח להזיז את עצמו בגלל הצמיגות של המים, ופחות יזדקק למסת שלד חזקה וגדולה היות והוא מיוצב מספיק. לעומת זאת, יצורים יבשתיים צריכים יותר ייצוב כדי להסתדר במרחב ולכן יפתחו שלד רחב יותר, אבל הוא צריך להשקיע פחות אנרגיה ולכן תהיה לו פחות מסת שריר.

במהלך ההתפתחות העוברית נוצרים מסביב לצינור העצבים סומיטים שמהם מתפתחים העור, השלד, הגידים והשרירים. אם נשווה בין סומיט מפותח של בעל חיים ימי ושל בעל חיים יבשתי, נקבל כי קיים יחס הפוך בין ה-Myotome (ממנו מתפתח השריר) ובין ה-Schelerotome (ממנו מתפתח השלד).

**היפותזה** – שינויים בגנים הרגולטורים שקובעים איך יראה השדה הסומיטי (איזה דומיננים יהיו במרחב), התרחשו במהלך האבולוציה והם הגורמים שאחראים על השינוי ביחס שריר-עצם בין היצורים.

בשדה הסומיטי (כל הרקמות בסומיט) פועלים פקטורים מורפוגנטיים שמיוצרים בצינור העצבים ודוחפים לכל ההתמיינות של תאי הסומיט מהחלקים השונים (הדרוזאלי, הוונטראלי והלטראלי). בתוך השדה יש 4 שכבות: דרמיס (העליונה), מיוטום, גידים וסקלרוטום. יש אינטראקציות שונות בין הפקטורים השונים התלויים בריכוזים שלהם, וזה משפיע על הביטוי הכללי.

הפקטורים הדרוזאליים הם גנים ממשפחה של אונקוגנים הנקראים Wnt, והם נתגלו בדרוזופילה (חסר בגנים גרם להתפתחות זבוב חסר כנפיים). בבני אדם יש כ-20 גנים מהמשפחה, והם קשורים אקטיבציה של השרירים.

בחלק הוונטראלי יש גן הנקרא Shh (Sonic Hedgehog) שאחראי על יצירת העצמות. בנוסף, הוא מבקר את האקטיבציה של השרירים ובלעדיו, ה-Wnt לא יעבדו (למעשה הם מהווים אנטגוניסטים אחד לשני, והיחסים ביניהם יקבעו את הפעולה).  
בחלק הלטראלי קיים פקטור הנקרא BMP שמשלים את יצירת העצמות (Shh זקוק לו לצורך השלמת התהליך). בנוסף, הוא מעכב את התפתחות השרירים. קיימים כ-10 BMPs בחולייתנים.  
הפקטור הרביעי נקרא Noggin והוא נקשר ל-BMP ומונע ממנו להיקשר לרצפטור שלו.

היחסים בין כל המרכיבים ישפיעו על השדה המורפוגנטי של הסומיט ועל יצירת השריר והעצם. ההשפעה שלו תגרום לביטוי של דומיין מסוים במרחב שבו תאים כבר מתארגנים במרחב ליצירת רקמה. הראו שכאשר מוסיפים תאים שבם Wnt מתבטא באזור ההשפעה של Shh, ניתן להבחין איך הפקטורים מתבטאים ומשפיעים אחד על השני. כדי לייתר שריר צריך יחס מדויק בין כל ארבעת הפקטורים, וזה קורה רק במקום ספציפי בו אמור להיווצר שריר.  
התוכנית השרירית מופעלת בשלב מוקדם בהתפתחות העוברית. גורם מסוים מאקטב את התוכנית המיוגנית בשלב מוקדם, אולם יש חסימה עד שהאורגניזם משחרר אותה. בעזרת החסימה ותזמון השחרור שלה ניתן לשלוט בקצב הפרשה של הפקטורים כדי שיתפתחו יותר שרירים באותו מקום (הסרת החסימה בשלב מוקדם יחסית ע"י שימוש ב-Wnt וסילוק BMP עם Shh ברמות נמוכות) או שהיחס יוטה לכיוון התפתחות של שלד (הסרת החסימה בשלב מאוחר, Shh ברמות גבוהות, אי יצירת Noggin שלא מעכב את BMP).

### **מאקרו-אבולוציה**

**מיקרו-אבולוציה** – השינויים בחומצות אמינו שגרמו למוטציות.

**מאקרו-אבולוציה** – הסתכלות על שינויים בתכונות גדולות של יצורים במהלך האבולוציה.

**איברים רודימנטים** – איברים שאין להם תפקיד מסוים אולם הם נשמרו באבולוציה ולא נעלמו. לא בטוחים אם יש או הייתה להם פונקציונליות מסוימת.

**ה-Recapitulation של Heckel** – החזרה במהלך האונטוגנזה על הפילוגנזה. מתייחסים לתופעה הזו לבדיקת המשמעות של האלמנטים האלו במהלך ההתפתחות, מה גורם למה והאם השלכות הכרחיות לקיום השלב הבא. עיקר השינויים יתרחשו בשלב המאוחר של התהליך, היות ושינויים בהתחלה יהיו דרמטיים יותר מבחינת התוצר הסופי, דבר שיקשה על היצור לשרוד. לכן, רוב השינויים שייקרו יתרחשו בשלב הפוסט-גסטרוולציה, כשהגוף כבר קיבל צורה או מבנה מסוים.

**The hopeful monster** – ביטוי שנטבע על יצורים ששונים מהנורמה אולם יש להם יכולת שרידותית גבוהה. היצורים האלו יכולים להיראות כמו מפלצות מבחינה חיצונית, אולם הם מותאמים בצורה מיטבית לסביבתם. המוטציות שלהם התרחשו בשלב מוקדם מאוד בהתפתחות העוברית שגרמה לו לחפש את הדרכים הטובות ביותר כדי לשרוד (התאמת אורח החיים לשינוי הגנטי). השינויים האלו מחייבים שינויים בהתנהגות של היצור, ולכן דרוש תהליך של פרה-אדפטציה ע"י תהליכים אחרים שכבר היו קיימים, ואז הגיע השינוי שיצר "קפיצה" ועזר ליצור לשרוד בתנאים האלו. *דוגמא*: לכלבי תחש יש רגליים קטנות מאוד אולם האדם נעזר בהם לצורך ציד בתוך מחילות ולכן עזר להם לשרוד ולהתאים את עצמם לתנאים האלו.

### התפתחות חוסר הגפיים בנחשים

נחשים התפתחו ככל הנראה מלטאות, והם איבדו את הגפיים שלהם ככל הנראה לפני כ-140 מיליון שנים. אצל הנחשים החנקיים ניתן להבחין בניצנים של גפיים אחוריות, אולם הם חסרי כל פעילות פונקציונלית.

החולייתנים התחילו להתפתח מהדגים, ברגע שאצלם התחילו להתפתח החוליות והשיניים. ניתן לראות שהגפיים התפתחו במקום הסנפירים הפקטורליים והאלונגטיים, ושהסנפירים התפתחו מקבוצת עצמות שמחוברת לגוף דרך ציר של עצמות המרכיבות את הסנפיר. התיאוריה הבזאלית טוענת שהעצמות העיקריות שמרכיבות את היד הגיעו מאותן עצמות סנפיר, ואילו עצמות כף היד הן פיתוח אבולוציוני חדש יחסית.

באדם קיימים 4 גנים שונים שאחראים על יצירת הגפיים (Hox genes), כאשר הם מורכבים מ-13 clusters כאשר לא כולם יושבים על כל גן, אולם הם מופיעים ומתבטאים באותו הסדר ע"י הפעלה לפי שרשרת של אירועים. ה-cluster הראשון אחראי על החלק הקדמי של הגוף והאחרון על החלק האחורי ואת הגפיים מרכיבים בעיקר 9-13 clusters (גם הקדמיות וגם האחוריות, שהתפתחו קודם כדי לתת תנועה קדימה בתוך המים).

המפתח של קידוד יצירת האיברים נקבע לפי הקידוד של ה-hox genes. אם סגמנט מסוים יזוז, הוא יכול להפוך מקדמי לאחורי ולהיפך, והתופעה הזו מכונה קו-ליניאריות. מחקר הראה שאם נזיז ביטוי של hox אחורי לאזור קדמי יותר, נקבל שינוי בביטוי ובצורה של הגוף.

ביטוי הגנים בגוף המתפתחת יוצר דומיינים שמורכבים מעירוב של כמה הוקסים ביחד. בחלק הפוסטריורי יש דומיין הנקרא ZPA שיוצר פולריזציה בציר האנטריורי-פוסטריורי המאפשר התפתחות של האצבעות. אם לוקחים ZPA מעובר אחד ומשתילים אותו באזור האנטריורי של עובר אחר (בנוסף לזה שכבר יש לו), מקבלים דופליקציה ויצירה של אצבעות נוספות. הגן שאחראי על הציר הזה הוא Shh בחפיפה מוחלטת עם ZPA. אף אחד מהצירים לא יכול להתפתח בלי אינטראקציה עם הצירים האחרים.

ציר ההתפתחות המרכזי נקרא AER, והוא רכס תאים ספציפי המפריש את הפקטור FGF בשלב התפתחותי מסוים, ואם מוציאים אותו מהעובר, אין הפרשה של הפקטור ואין גדילה של הגף.

ניתן לראות אצל נחש פיתון מבנה של 300 חוליות, שניתן להשוות אותן מבחינת מבנה לבית החזה של האדם (שמורכב מ-29 חוליות בלבד). ייתכן וביטוי מסוים של הוקסים גרם להתבטאות נרחבת ויצר גוף שלם. חלק מהחוליות מזכירות את חוליות הצוואר ומשמשות לצורך התנועה של הראש. מיד אחריהן מופיעות חוליות בית החזה, ובקצה נמצאים ניצנים של חוליות גפיים ליד איזור אברי המין שלהם.

בהשוואה עם מבנה הגוף של תרנגולות, התגלה כי אותם ההוקסים שמקודדים לבית החזה של

התרנגולת מופיע בכל הגוף אצל הנחשים, אולם לא קיימים אזורים מקבילים של AER. ניסוי אחר הראה ש-Shh מתבטא בנוטוקורד ובצינור העצבים של הנחש בדיוק כמו אצל החולייתנים, אולם משהו גרם להפסקת ההתבטאות באזור שבו היו הגפיים אמורות להתפתח. בניסוי לקחו חלק מהגף של הנחש שאין בו ביטוי של Shh והשתילו אותו בעובר תרנגולת וראו שיש שם ביטוי חלש מאוד של הגן ולכן הסיקו כי הנחשים יכולים ליצור גפיים נוספות אולם חסר להם AER. אצל החולייתנים יש פקטורים שקובעים שהגף תיווצר ותגדל, אבל בנחשים הקידוד של בית החזה השתלט על כל הגוף וכמעט גם על אזור הגפיים האחוריות ולכן כמעט ביטוי של Shh. מחקר המאובנים ניתן להסיק כי בשלב מסוים ההוקסים של בית החזה השתלטו על כל הגוף ומנעו את התפתחות הגפיים.

## אבולוציה מולקולרית

### פולימורפיזם

**הגדרה** – מצב שבו יש יותר מסוג אחד באוכלוסיה, כאשר מדובר בתכונות גנטיות שנקבעות ע"י גן בודד.

**דוגמא:** צבע עיניים (הצבעים הבהירים הם הרצסיביים, הכהים הם הדומיננטיים) וקבוצות הדם. תכונות כמו גובה ומשקל נקבעות ע"י יותר מגן אחד ולכן הן לא נופלות תחת ההגדרה הזו. פולימורפיזם אומר שהקבוצות מאוד נפוצות באוכלוסיה, ולכן מחלות גנטיות נדירות כמו המופיליה ופנילקטונוריה לא נחשבות כפולימורפיזם.

קיימות מספר שיטות כדי להבחין אם התרחשה מוטציה:

- **רמת הקודון** – משווים בין חומצות האמינו לגילוי שינויים.
- **רמת החלבון** – בודקים את ההבדלים במבנה החלבון המתורגם. משתמשים במספר שיטות:
  - **SDS-page** – הרצת החלבון בג'ל לפי הגודל שלהם (יכול לפרק את החלבון).
  - **Starch gel** – הרצת החלבון בג'ל לפי המטען שלו. הג'ל מורכב מעמילן ולכן לא מפרק את החלבון.

כשמסתכלים על אוכלוסיה מסוימת לא ניתן לקבוע רק מהסתכלות אם תכונה מסוימת היא דומיננטית או רצסיבית. בעזרת הכלאות וחוקי מנדל ניתן למצוא את הגנוטיפים של כל תכונה ולראות כמה גנים מעורבים בתהליך. כדי לחשב את התדירות של כל אלל, סוכמים את כל המופעים של כל אלל בכל המקרים ומחלקים במספר הפרטים הכולל. סכום התדירויות השונות חייב להיות 1.

**חוק הארדי-ויינברג** – חוק המגדיר את היחסים הגנטיים ואת התדירויות של כל אלל באוכלוסיה. נסמן את התדירות של אלל אחד (A) כ-p ואת התדירות את האלל המקביל לו (A') כ-q, כך שיתקיים כי  $(p + q)^2 = 1$  וכן  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , כל עוד שיווי המשקל הגנטי נשמר. הריבוע נובע מהדיפולואידיות.

התנאים לקיום שיווי משקל:

- אוכלוסיה גדולה.
- זיווגים אקראיים.
- אין שינויים גנטיים כתוצאה ממוטציה.
- אין הגירה בשום כיוון.
- אין ברירה טבעית.

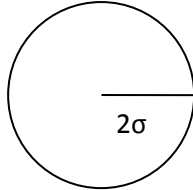
**דוגמא:** אחוז הלבקנים באוכלוסיה מסוימת הינו 0.12 (לבקנות היא תכונה רצסיבית המתבטאת בגלל חוסר במלנין). נחשב:

$$q^2 = 0.12 \Rightarrow p^2 + 2pq = 0.88$$

$$q = \sqrt{0.12} = 0.346$$

$$p = 1 - q = 0.654$$

**שכונה (Neighborhoods)** – מונח שנקבע לפי עד כמה האורגניזמים התפזרו מנקודת המוצא המקורית שלהם בסביבה. הדבר נקבע בעזרת dispersal rate המסומן ע"י  $\sigma$ .



השכונה לא גורמת לשינוי בתדירות האללים אבל כן גורמת לשינוי בתדירות בגנוטיפים מסוימים (למשל: הטרוזיגוטים נהפכים לנדירים וההומוזיגוטים משתלטים). חוק הארדי-ויינברג לא מתקיים אם מתרחשים זיווגי קרובים שגורמים לסחיפה גנטית מקומית. גודל השכונה פחות משמעותי ממספר הפרטים בה.

#### דוגמא: קבוצות הדם

קיימות 4 קבוצות דם עבור בני אדם: A, B, O, AB. כשמערבבים סרום השייך לסוג דם אחד עם תאי דם אדומים מסוג אחר, מתקבלות התוצאות הבאות (C – חלה קרישה, N – לא חלה קרישה):

AB	B	A	O	סרום תאים
C	C	C	N	O
C	C	N	N	A
C	N	C	N	B
N	N	N	N	AB

בנוסף, ידוע כי:

סוג דם	נוגדנים בסרום	אנטיגנים על גבי תאי הדם האדומים
<b>A</b>	anti B	A
<b>B</b>	anti A	B
<b>AB</b>	אין נוגדנים	B, A
<b>O</b>	anti A, anti B	אין אנטיגנים

ההשערה הראשונית הייתה שמדובר כאן בשני גנים שונים (A ו-B) שיכולים לתת לנו את ארבעת הפנוטיפים האפשריים. את התדירות של האלל a סימנו ב-x ואת התדירות של b סימנו ב-y (ובהתאמה את אלו של A ו-B הדומיננטיים).

סוג דם	גנוטיפים אפשריים	תדירויות לפי הארדי-ויינברג
<b>A</b>	A-bb	$y^2(1-x^2)$
<b>B</b>	aaB-	$x^2(1-y^2)$
<b>AB</b>	A-B-	$(1-x^2)(1-y^2)$
<b>O</b>	aabb	$x^2y^2$

לפי התוצאות, הסיכוי של  $O \times AB$  שווה לסיכוי של  $A \times B$ . בפועל, נמצא שהמספרים שונים לגמרי ולכן התיאוריה נפלה. בנוסף, התיאוריה הזו טוענת כי הכלאה של  $O \times AB$  יכולה לתת צאצא בעל סוג

דם 0, אולם בפועל מצב זה אינו אפשרי. סברה אחרת הייתה שמדובר בגן בודד עם שלושה אללים:  $i$  (רצסיבי),  $i^A$ ,  $i^B$ . נסמן כל אלל באות כאשר  $p + q + r = 1$  וכן  $(p + q + r)^2 = p^2 + 2pq + 2pr + q^2 + 2qr + r^2 = 1$ .

סוג דם	גנוטיפים אפשריים	תדירויות לפי הארדי-ויינברג
A	$i^A i^A, i^A i$	$p^2 + 2pr$
B	$i^B i^B, i^B i$	$q^2 + 2qr$
AB	$i^A i^B$	$2pq$
O	$ii$	$r^2$

התדירויות האלו דומות מאוד לתוצאות מתוך אוכלוסייה שנמצאת בשיווי משקל הארדי-ויינברג.

הבסיס המולקולרי לקבוצות הדם:

- האלל  $i$  הינו רצסיבי ואינו מייצר אנזים פעיל. במקום מסוים יש לו חסר של אחד הבסיסים שגורם להסתת מסגרת הקריאה וליצירה של חלק לא פעיל בחלבון.
- האלל  $i^A$  מקודד לאנזים שמוסיף סוכר X על הכדוריות.
- האלל  $i^B$  מקודד לאותו אנזים שמוסיף סוכר Y על הכדוריות.
- ההבדלים בין הקידודים לשני החלבונים מצויים ב-4 חומצות אמינו בלבד.

### מיקרואבולוציה

**הגדרה** – השינוי בתדירות האללים לאורך דורות עוקבים. השינוי יכול להיות כלפי מעלה או למטה.

קיימים 4 כוחות אבולוציוניים שאחראים על השינויים בתדירות:

1. מוטציות.
2. הגירה אל ומתוך האוכלוסייה.
3. ברירה טבעית.
4. סחף גנטי.

שני הראשונים גורמים לשונות, ושני האחרונים יוצרים סדר.

### סחף גנטי

סחף גנטי הוא היכולת של אחד האללים להשתלט על האוכלוסייה לאחר מספר דורות. הגורמים להשתלטות תכונה על אוכלוסייה:

- **Founder effect** – מי שמגיע ראשון עם תכונה מסוימת לאזור שאין בו אחרים מאותו סוג, גורם להשתלטות התכונה על האזור.
- **Small isolated** – באוכלוסיות קטנות ומבודדות סחף גנטי יכול לגרום להשתלטות תכונה על האוכלוסייה לאחר מספר דורות. ככל שהאוכלוסייה גדולה יותר, הדבר קשה יותר.
- **צוואר בקבוק** – בעקבות אירוע מסוים ייתכן וחלק מהאוכלוסייה הצטמצם וחלה התקרבות ביחס בין הגן הדומיננטי לרצסיבי. אחרי זמן מסוים הדומיננטי יחזור לשלוט.

**אורתוגנזה (Orthogenesis)** – מוטציות ורקומבינציות מחדשות את החומר הגנטי ויוצרות שונות נוספת מעבר להתפתחות האבולוציונית. בשלב מסוים, צריך שיהיה בידוד, אחרת התכונה המוטנטית יכולה להיעלם. מדען בשם ג'ון קייירנס (Cairns) טען שלאבולוציה יש גם כיוונית כך שהסלקציה מתרחשת כנגד התכונות הלא טובות. הוא גידל חיידקי E.Coli מסוג  $Lac^-$  על מצע של לקטוז והראה שמי שגדל שם הם חיידקים שעברו בכוונה מוטציות כדי להצליח לגדול שם.

### דוגמאות לסתף גנטי

- בקליפורניה יש אזור שמגדלים בו ברושים בקבוצות. בתוך כל קבוצה אין שונות בין הפרטים אולם היא קיימת בין הקבוצות.
- בסן דייגו גדלים עצי Torrey Pines. קבוצה דומה של עצים גדלה גם על אי מערבית לסן דייגו במרחק של 250 ק"מ, כאשר אין הבדלים בתוך הקבוצות אבל יש שונות ביניהן.
- מצאו בגרינלנד קבוצה של אסקימואים מבודדת מהעולם במשך כמה דורות, והתברר שאחוז של האלל  $i$  בסוג הדם שלהם הוא מאוד גבוה. משערים שאם הם היו ממשיכים בבידוד, שאר האללים היו נעלמים.

### Sex diploidy

לרוב היצורים העילאיים יש 2 סטים של כרומוזומים (דיפלואידים), ואילו לחיידקים, וירוסים ופטריות יש רק סט בודד (האפלואידי). אוכלוסיית החיידקים גדולה מאוד ושיעור ההתרבות שלהם גבוה מאוד, אולם שיעור הרקומבינציה שלהם נמוך מאוד ולכן אין אצלם הרבה שונות גנטית.

קיימות מספר סיבות עיקריות לקיום רבייה מינית דיפלואידית:

1. רקומבינציה מעלה את אחוז השונות ע"י יצירה של תכונות חדשות. מצד שני, היא לא תבטיח שהתכונות הטובות יועברו בשלמותן לדור הבא (שמירה על ה-fitness).
2. כמות השונות בין הפרטים גדולה יותר וגורמת ליצירת הבדלים בין הפרטים ולהגדלה של היכולת לשנות תכונות בהתאם לסביבה (בעיקר בגלל שזמן הדור ארוך יותר בצורה משמעותית). מצד שני, הדבר יכול לגרום להופעה של תכונות רצסיביות שיכולות לפגוע ביצור.
3. אם יצורים עילאיים היו האפלואידיים, מוטציה בגן הייתה יכולה לגרום למוות של רקמה שלמה או של כל היצור (בגלל התלות בין התאים). בצורה הזו נוצר "מיסוך" על התכונה הרצסיבית (או הלתאלית).

### מוטציות וסלקציה

#### סוגי מוטציות

- **Missense** – החלפת חומצת אמינו.
- **Nonsense** – הופעה של קודון סיום במקום לא נכון.
- **Frameshift** – הסטת מסגרת הקריאה.
- **Deletions** – החסרה של מקטע שלם. רוב המוטציות הן מהסוג הזה.
- **Duplications** – הכפלה של מקטע מסוים.

#### דוגמא: פנילקטונוריה

מחלה אוטוזומלית רצסיבית בבני אדם, כאשר החולים אינם מעמידים צאצאים. השאלה היא למה האלל הרצסיבי לא נעלם עם הזמן.

האללים	AA	Aa	Aa
בזמן הלידה	$p^2$	$2pq$	$q^2$
העמדת צאצאים	$p^2$	$2pq$	0

$$A \xrightarrow{u} a \quad \text{gain of } a = up$$

$$a \xrightarrow{v} A \quad \text{loss of } a = vq$$

היות והאוכלוסייה בשיווי משקל, האובדן שווה לתוספת ולכן  $up = q^2 + vq$ . הסיכוי לתיקון מוטציה בגן כדי לקבל חלבון תקין קטן בהרבה מהסיכוי של יצירת מוטציה בגן תקין,

ולכן ניתן להזניח את  $vq$ . בנוסף, הערך של  $s$  קרוב מאוד לאחד ולכן נקבל כי  $q^2 = u$ , כלומר השיעור שבה המוטציה מעבירה מ-A ל-a זהה לשיעור של המחלה באוכלוסייה.

נגדיר את  $s$  להיות מקדם הסלקציה (כמות החולים שלא העמידו צאצאים מתוך סה"כ החולים), כאשר אם אף פרט לא העמיד צאצאים  $s=1$ , ואם כולם העמידו צאצאים  $s=0$ . הערך של אובדן האלל הוא  $sq^2$ .

נגדיר את ערך ה-fitness להיות  $w = 1 - s$ . הערך הזה נמדד לפי כמות הצאצאים, ומתקבל השוויון הבא:  $sq^2 = wp$ .

נחשב כעת את הערך המקסימלי של  $q$  שייתן לנו את השינוי הגדול ביותר בין הדורות (כלומר סלקציה גדולה יותר).

האללים	AA	Aa	Aa
הארדי-ויינברג	$p_0^2$	$2p_0q_0$	$q_0^2$
ויאביליות	1	1	1-s

חצי מההטרוזיגוטים →

$$q_1 = \frac{p_0q_0 + q_0^2 - sq_0^2}{1 - sq_0^2} = \frac{(1 - q_0)q_0 + q_0^2 - sq_0^2}{1 - sq_0^2} = \frac{q_0 - sq_0^2}{1 - sq_0^2}$$

$$\Delta q = q_1 - q_0 = \frac{q_0 - sq_0^2 - q_0 + sq_0^3}{1 - sq_0^2} = \frac{-sq_0^2 + sq_0^3}{1 - sq_0^2}$$

כדי למצוא את הנקודה, נגזור את  $\Delta q$  ונמצא נקודת קיצון:

$$(\Delta q)' = -2sq_0 + 3sq_0^2 = 0$$

$$q_0 = \frac{2}{3}$$

קיבלנו כי למקדם הסלקציה  $s$  אין השפעה על ערך התדירות המקסימלי.

**אאוגניקה** – שיפור המין האנושי ע"י הכלאות. תוך כמה זמן ניתן להעלים תכונה מסוימת?

האללים	AA	Aa	Aa
הארדי-ויינברג	$p_0^2$	$2p_0q_0$	$q_0^2$
Fitness	1	1	0

$$q_1 = \frac{p_0q_0}{1 - q_0^2} = \frac{(1 - q_0)q_0}{1 - q_0^2} = \frac{q_0}{1 + q_0}$$

$$q_2 = \frac{q_1}{1 + q_1} = \frac{\frac{q_0}{1 + q_0}}{1 + \left(\frac{q_0}{1 + q_0}\right)} = \frac{q_0}{1 + 2q_0}$$

$$\Rightarrow \boxed{q_n = \frac{q_0}{1 + nq_0}}$$

כלומר, אם יש לנו תכונה שיש לה תדירות של 10% באוכלוסייה, נצטרך לפחות 90 דורות כדי להוריד את כמות האלל ל-1%.

**דוגמא: אנמיה חרמשית**

מחלה גנטית הפוגעת בתת יחידה  $\beta$  של ההמוגלובין. נגרמת ע"י 2 אללים:  $Hb^A$  (wt) ו- $Hb^S$  (sickle cell allele).

- $Hb^A Hb^A$  – הגן תקין והאדם בריא.
- $Hb^A Hb^S$  – האדם בריא, ובנוסף בעל עמידות בפני מחלת המלריה.
- $Hb^S Hb^S$  – האדם חולה באנמיה חרמשית, לא שורד מעבר לגיל 6.

ב-1949 הוכח ע"י פאולינג (Pauling) כי המוטציה לא מורידה או מבטלת לגמרי את החלבון אלא רק משנה את פעילותו. הרצף של הגן כמעט פלינדרומים ומזוהה ע"י אנזים רסטריקציה שחותך ב-3 מקומות שונים. האלל הפגוע נחתך רק פעמיים ואז ניתן לזהות אותו בהרצה בג'ל לפי ההבדלים באורך של המקטעים.

העמידות הנוספת למחלת המלריה יוצרת כאן סלקציה נוספת.

האללים	AA	AS	SS
הארדי-ויינברג	$p^2$	$2pq$	$q^2$
Fitness	$1-s_1$	1	$1-s_2$
Loss	$s_1 p^2$		$s_2 q^2$

בשיווי משקל, אובדן האלל A צריך להיות שווה לאובדן של האלל a ולכן  $s_1(1-q)^2 = s_2 q^2$ .

**Rh**

הנוגדנים לסוג דם Rh התגלו כשערבבו דם מקוף רזוס וערבבו אותו עם סרום של ארנבת וקיבלו קרישה. לאחר מכן, ערבבו דם של בני אדם עם פלזמה של ארנבת וראו שהקרישה נעשית רק בחלק מהמקרים. זה הוביל להשערה שמדובר בגן כלשהו שסומן  $Rh^+/rh^-$ . בנוסף, אובחנה מחלה שגורמת לתינוקות להיוולד כחולים בגלל חוסר בחמצן. גילו שלאם יש  $rh^-$  ואילו אצל התינוק מתבטא האלל  $Rh^+$  (כלומר המחלה רצסיבית). כדוריות הדם של האם מייצרות נוגדנים כנגד  $Rh^+$  במהלך הלידה (הסתברות של 1 ל-40 לידות) ואז כל התינוקות הבאים של אותה אם יחלו במחלה. בנוסף, האם יכולה לייצר נוגדנים אם קיבלה עירוני דם מתורם בעל  $Rh^+$  או מחיסון המכיל גמא גלובולין. הנוגדנים של האם יתקפו את כדוריות הדם של התינוק ויגרמו לו למחסור בחמצן. תופעה דומה מתרחשת לגבי סוג הדם, אולם הנוגדנים בדרך כלל לא מצליחים לעבור את השלייה ולפגוע בעובר (אחרת תתרחש הפלה).

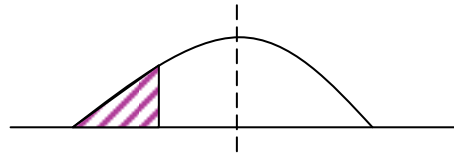
החוקרים שיערו שמדובר כאן ב-6 אללים ל-Rh (C,D,E,c,d,e), אולם רק d מייצר נוגדנים ל- $Rh^+$ .

גנוטיפ	אנטיגנים
CDe/cde	C, c, D, e
CDe/CDe	C, D, e
cde/cde	c, e

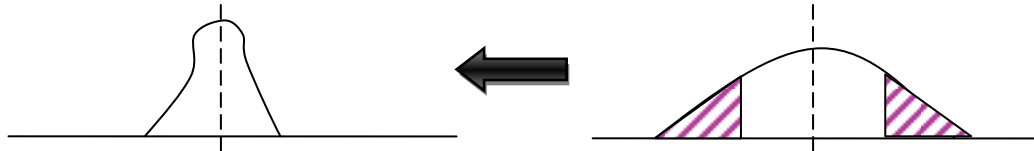
הסתבר בסופו של דבר כי מדובר רק בגן אחד שיוצר את האללים על ממברנת התא וכל האללים שפונים החוצה שונים מעט ולכן הם יכולים להיקלט ע"י מספר חלבונים שונים. האלל d יוצר את החלבון השלם ואילו c יוצר את החלבון פחות אחת הלולאות החוץ תאיות וזה מה שגורם להבדל בין  $Rh^+$  ל- $rh^-$ . אם החלבון בכלל לא מיוצר, תתרחש אנמיה חמורה ותאי הדם האדומים יהיו מאוד שברים.

## סוגי סלקציה

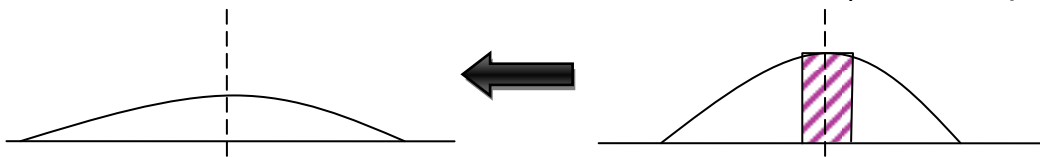
1. **Directional** – הורדה של צד אחד דוחפת את האוכלוסייה לכיוון מסוים.



2. **Stabilizing** – דחיפה לכיוון הממוצע. אחרי כמה דורות מקבלים רק יצורים שמאוד קרובים לממוצע.



3. **Disruptive** – הסלקציה מגדילה את הסטייה מהממוצע.



## ניסויים בסלקציה

סוג הסלקציה	שם החוקר	מה עשה
<b>Directional</b>	Lerner and Dempster	בדקו אורכי רגלי תרנגולות, כאשר הם בחרו רק את אלו מעל הממוצע. האורך הממוצע גדל עד לנקודה שבה ה-fitness הכריע.
<b>Directional</b>	Johannsen	גידל שעועית ומכל תוצר הוא בחר את הכי כבדים והכליא ביניהם ואת הכי קלים והכליא ביניהם. המשקל הממוצע נשאר זהה בשני הניסויים בגלל ששני הסוגים היו הומוזיגוטיים.
<b>Stabilizing</b>	Prout	ערך ניסויים בדרוזופילה, וכל פעם הכליא רק בין הזבובים שזמן הגדילה שלהם מביצה לבוגר היה הכי קרוב לממוצע. לאחר כמה דורות השונות של זמן ההתפתחות ירדה והאוכלוסייה הייתה יותר יוניפורמית.
<b>Disruptive</b>	Thoday	ערך ניסויים בדרוזופילה, כאשר הוא זיווג בין זבוב עם המספר הגבוה ביותר של זיפים יחד עם זבוב בעל המספר הנמוך ביותר של זיפים. ממוצע הזיפים לא השתנה, אבל השונות גדלה.

## Canalization

**הגדרה** – תופעה בה גנוטיפים מסוימים "מתועלים" לאותו מסלול התפתחותי בו מבוטא פנוטיפ יחיד. רק כשיוצאים מהתעלה ניתן לראות שונות פנוטיפית לפי הגנוטיפים השונים. ניסויים שהראו את התופעה:

- **Waddington** – ביצע ניסויים בדרוזופילה, שלהם יש cross veins על הכנפיים. הוא נתן מכת חום לביצים במהלך הגדילה וקיבל שמספר מועט מהם גדלו ללא CV. הוא הכליא אותם שוב, ושוב חזר על הניסוי וקיבל עוד מספר זבובים ללא CV, כאשר אחוז הזבובים ללא CV עולה. בשלב מסוים הוא בחר זבובים והכליא אותם ללא נתינת מכת חום, אבל גם כאן הוא קיבל זבובים ללא CV. מכת החום גרמה לתזוזה של האוכלוסייה לכיוון ביטוי של התכונה.
- **Fraser** – לדרוזופילה רגיל יש 4 זיפים על הגב, והחוקרים חיפשו מוטנטים בעלי 5 זיפים. הם הכליאו אותם בינם לבין עצמם, ולאט לאט עלה מספר הזבובים בעלי 5 זיפים. לאחר מספר דורות הופיעו גם 6, 8 ו-13, והממוצע עלה ל-8 זיפים. לאחר מכן התבצעה סלקציה כאשר נבחרו הורים עם מעט זיפים, אולם הממוצע נשאר 8.

**מטען גנטי**

חלק מהגנים ההומוזיגוטים הינם לתלים, דבר שיכול להעלות את כמות ההטרוזיגוטים באוכלוסייה. מטען גנטי מוגדר להיות כמות מקרי המוות כתוצאה ממחלות גנטיות הקיימות באוכלוסייה דיפלואידית.

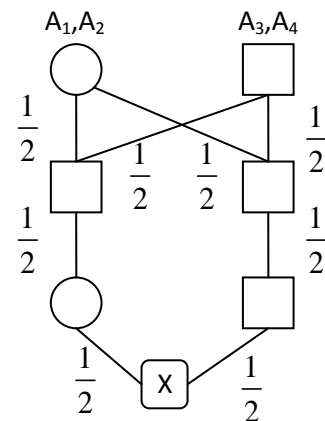
**Kimura Natural Alleles** – היפותזה שטוענת שרוב האללים ניטרליים ביצור דיפלואידי, דבר שבעצם גורם ליותר שונות גנטית ביצורים האפלואידים. בפועל, אין הרבה שונות בין זנים שונים של חיידקים, ומשערים שכל כמה זמן החיידק מבצע "החזרת שעון" ויוצר super bug (לכל מין נפרד) בתהליך של genetic shift. מתרחש תהליך של ביטול המוטציות וחזרה למצב הקודם.

כדי למדוד את המטען הגנטי, השתמשו בזבובי פירות (דרוזופילה) ע"י שינוי הסידור של חלק מהגנים על פני אחד הכרומוזומים. לאחר מכן, הכליאו נקבות ששינו להן את סדר הגנים עם זכרים "רגילים" (אין רקומבינציה אצל זכרים) כדי לראות אם יש צאצאים, כולל מבחינת היחסים. חזרו על הניסוי מספר פעמים כדי למצוא גנים שגורמים ללתליות. מתוך הנתונים האלו, ניתן לחשב כמה אקוויולנטים לתלילים קיימים בגנום. באדם, יש בממוצע 7 אקוויולנטים לתלים הגורמים ל-12%-15% הפלות טבעיות לאחר השבוע הרביעי להריון.

**הכלאות בין קרובים – Consanguinity**

מונח המתאר הכלאות בין קרובי משפחה, דבר המעלה את ההומוזיגוטיות. אצל בני אדם בדרך כלל מדובר בנישואין בין בני דודים מדרגה ראשונה או שנייה.

מה הסיכוי להומוזיגוטיות?



הסיכוי ש-X יהיה הומוזיגוט לאחת מ-4 האללים הוא:

$$\begin{aligned}
 A_1A_1 & \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{64} \\
 A_2A_2 & \left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{64} \\
 & \vdots \\
 \text{Total } F & = \frac{1}{16}
 \end{aligned}$$

הערך של F מוגדר להיות דרגת הקרבה של ההורים – הסיכוי שהילד יהיה הומוזיגוט אם הוריו קרובים. ככל שלאורגניזם יש יותר גנים, ככה הסיכוי שלצאצא יהיו יותר גנים הומוזיגוטים והסיכוי למחלה יעלה.

נסתכל על אוכלוסיה בשיווי משקל הארדי-ויינברג:

	AA	Aa	aa
P	0.25	0.5	0.25
F1	0.375	0.25	0.375
F2	0.4375	0.125	0.4375

הסבר: AA נותן רק ל-AA, Aa נותן 0.25 ל-AA, 0.5 ל-Aa ו-0.25 ל-aa ואילו aa נותן רק ל-aa. כדי לחשב את התדירות של AA בדור F1, מוסיפים רבע מה-0.5 של Aa ל-0.25 ש-AA תורם לעצמו ומקבלים את התוצאה. העודף של הומוזיגוטים בכל דור מוגדר ע"י  $0.5pq$ . הערך של F מתקבל מחלוקה של העודף בהומוזיגוטים במכפלה של  $p$  ו- $q$ , כלומר:

$$F = \frac{p \cdot q}{\text{excess of homozygote}}$$

### Nature vs. Nurture

לא יודעים האם המקור של כל תכונה הוא גנטי, או שהוא סביבתי. לא ניתן לערוך ניסויים גנטיים עם בני אדם (זמן דור ארוך מדי) ולכן פיתחו את נוסחת דאלברג (Dahlberg) שמשווה בין הערכים האלו. ניתן להשתמש בה רק עבור מחלות גנטיות רצסיביות.

$$D = \frac{c(1+15q)}{16q + c(1-q)}$$

כאשר  $q$  מוגדר להיות תדירות האלל כפי שחושב מחוק הארדי-ויינברג, ואילו  $c$  הוא התדירות של נישואי בני דודים מדרגה ראשונה באוכלוסייה. המספר שיתקבל מייצג למעשה לכמה מהילדים החולים יש הורים שהם בני דודים מדרגה ראשונה. המשוואה תיתן לנו את היחס הצפוי אם המקור המחלה הוא גנטי, ואילו שימוש בערך של  $c$  בלבד ייתן לנו את היחס הצפוי אם המקור הוא סביבתי. השוואה של שני הערכים לתוצאות בפועל תיתן את ההסבר.

### האבולוציה של האדם

ניתן להתייחס למחקר על האבולוציה של האדם משני כיוונים:

- חקר המאובנים כדי לקבל תמונה ברורה יותר של מי היו האנשים שחיו בתקופות שונות וכיצד התפתחה הציוויליזציה.
- האספקט המולקולרי שמתעסק בחקר האוכלוסיות הקיימות היום והשוואה ביניהן. התחום עוסק בין השאר במורפולוגיה כדי לעשות סדר באוכלוסיות האדם על מנת לבנות עצים פילוגנטיים.

בעזרת השוואות בין גנומים, גילו שהשוני המולקולרי בין אדם ושימפנזה עומד רק על 1.3% (400 גנים). כמות כזאת של גנים היא מאוד גבוהה בשביל לעשות שינויים (אחוז מוטציות קטן מאוד) ומשערים שחלקם לא פעיל. לפני כ-5 מיליוני שנים חלה ההיפרדות מהשימפנזה והתחיל תהליך ההיווצרות של האדם. העצמות הראשונות שנמצאו הראו שהאבות הקדמונים הלכו זקופים, דבר שהקנה להם יתרון בסוואנות של

אפריקה. בשלב מסוים חלה הפרדה בין קבוצה שהגדילה את המוח מול קבוצה שהגדילה את הלסת על חשבון המוח, דבר שבסופו של דבר הוביל להיעלמותה. אצל הקבוצה המפותחת יותר מצאו שרידים של ייצור כלים וגילוי האש, והם אלו שהתחילו בהתפשטות אל מחוץ ליבשת אפריקה. לאחר מכן, הופיעו הניאנדרטליים, ולא הרבה זמן אחר כך הופיע ההומו-ספייאנס. לניאנדרטליים היה מוח גדול יותר, אולם זה לא עזר להם לשרוד טוב יותר, וההומו-ספייאנס השתלט על כל העולם.