

4. Vznik a dynamika genetické proměnlivosti

Jak bylo zmíněno v předchozí kapitole, jedním z důsledků Hardyho-Weinbergova zákona je skutečnost, že za určitých restriktivních podmínek stačí pouhý proces náhodného oplození a mendelovská dědičnost k udržení genetické proměnlivosti v populaci. Ovšem reálné situace jsou pochopitelně do větší či menší míry tomuto idealizovanému modelu vzdáleny. Například populace jsou většinou omezeně velké a často vnitřně strukturované, dochází mezi nimi k migraci jedinců, vznikají nové alely, může působit přírodní výběr atd. Mezi nejdůležitější (mikro)evoluční mechanismy patří **mutace**, **rekombinace**, **migrace**, **příbuzenské křížení**, **přírodní výběr** a **náhodný genetický posun (genetický drift)**.

4.1 ZDROJE GENETICKÉ PROMĚNLIVOSTI

Evoluce by nemohla probíhat bez existence genetické proměnlivosti. Jednotlivé populace a druhy by s největší pravděpodobností vyhynuly, protože by bez vzniku nových variant nemohly reagovat na změny prostředí. Viděli jsme, že rozsah genetické proměnlivosti v populacích je skutečně výrazný. V následujícím přehledu se zaměříme na procesy, které proměnlivost do populace vnášejí, především na mutaci, rekombinaci a migraci. K těmto mechanismům můžeme přiřadit rovněž horizontální přenos genetické informace pomocí transpozabilních elementů (transpozici).

4.1.1 Mutace

Termín **mutace** můžeme chápat ve dvou významech, buď jako samotný proces změny struktury genu, chromozomu či genomu nebo jako konečný produkt tohoto procesu. Oba tyto významy jsou v zásadě rovnocenné a většinou je z kontextu zřejmé, který z nich máme na mysli.

Termín mutace nebyl vždy používán ve stejném významu jako dnes (rámeček 4.1). Před rozmachem molekulární biologie byly pojmem mutace označovány změny odrážející se ve fenotypu daného jedince, například v rozdílné morfologické struktuře, chování, fyziologii, fyzické kondici apod. Na základě fenotypových změn jsou dodnes nové mutace detekovány, charakterizovány a pojmenovávány. Avšak jak uvidíme dále, ne všechny mutace ovlivňují výsledný fenotypový projev.

Z evolučního hlediska je nutno rozlišovat mutace vznikající v somatických buňkách (**somatické mutace**) a mutace vznikající v gametách, neboť v evoluci se uplatňují jen ty změny, které jsou přenášeny do dalších generací. Somatické mutace se mohou předávat do následující generace u některých druhů rostlin a živočichů, kteří se rozmnožují vegetativně. Naopak u organismů, u kterých se zárodečné linie oddělují v raných fázích ontogenetického vývoje, se nové mutace mohou dědit pouze pokud vznikají v zárodečných buňkách. Pravděpodobnost, že gameta ponese novou mutaci, je závislá na počtu buněčných dělení. Například u člověka dochází k většímu počtu dělení během spermatogeneze než během oogeneze, takže četnost mutací je u spermií vyšší než ve vajíčkách.

Mutace lze rozdělovat podle několika kritérií. Například podle příčiny vzniku se mutace rozlišují na **spontánní** a **indukované**. Je známa celá řada fyzikálních a chemických faktorů (mutagenů), které v organismech mohou vyvolat vznik mutací (radioaktivní záření, volné radikály apod.). Na rozdíl od indukovaných mutací je vymezení spontánních mutací méně zřetelné. Je to způsobeno tím, že tyto mutace mohou být indukovány vlivy vnějšího prostředí, které neznáme nebo nedokážeme detekovat. V poslední době se však ukázalo, že existují i mutace, které nejsou vyvolány žádným zásahem zvenčí. K takovým mutacím dochází například zařazením nesprávného nukleotidu při replikaci. Ačkoli většina z těchto replikačních chyb je odstraněna působením DNA polymeráz, některé mutace se opravit nepodaří a stávají se součástí DNA.

Rámeček 4.1 Historie pojmu mutace

Význam pojmu „mutace“ prošel určitým vývojem. Například v 17. století byly jako mutace označovány jakékoli zásadní změny v anatomii organismů (např. ve fosilním záznamu). Za duchovního otce tohoto termínu je však považován holandský botanik a jeden ze spoluobjevitelů Mendelova díla, Hugo DeVries, který se počátkem 20. století zabýval problémem vzniku nových druhů. Jeho experimentálním objektem byla pupalka *Oenothera lamarckiana*. DeVries našel v potomstvu tohoto druhu několik kvalitativně odlišných rostlin, schopných dalšího rozmnožování, a tyto variety nazval mutacemi. Domníval se, že tyto „mutantní“ rostliny představují nové druhy, které vznikly náhle, v jediném kroku, bez přispění přírodního výběru či vlivu vnějšího prostředí. Společně s některými dalšími biology pokládal darwinovskou selekci za zbytečnou, nebo alespoň za vedlejší či podpůrný mechanismus. Tento evoluční směr, známý jako mutacionismus, byl rozšířený především mezi genetiky a svůj vliv ztratil až ve 20. a 30. letech se vznikem populační genetiky a Syntetické teorie evoluce. Pro úplnost je třeba dodat, že ony „mutace“, které DeVries pozoroval u pupalky, známé svým neobvyklým systémem chromozomů, byly většinou produkty ojedinělých rekombinací několika genů.

O další významový posun pojmu mutace se zasloužil americký genetik Thomas Hunt Morgan, zakladatel slavné genetické školy, který ho použil pro nejrůznější aberace pozorované v populacích octomilek („bar“, „curly“, „white“ atd.). Ačkoli Morgan byl až do smrti přesvědčeným mutacionistou, mutace podle něj nemusely nutně znamenat vznik nového druhu, byly spíše spontánní změnou struktury genu. Avšak teprve Moderní syntéza změnila mutačně-individualistický způsob myšlení na populačně orientovaný přístup, ve kterém mutace a selekce tvoří vzájemně neslučitelné alternativy, ale naopak se vzájemně doplňují. Díky práci Ronalda Fishera, Sewalla Wrighta a dalších začalo být jasné, že procesem mutace může vznikat nejen diskrétní, ale i kontinuální proměnlivost a že téměř zanedbatelné a naopak velmi dramatické účinky mutací jsou pouhými extrémy celé škály možných dopadů na organismus. Ačkoli jsou známy i případy vzniku „genetických monster“, tyto *makromutace* se v evoluci příliš neuplatňují a z hlediska vzniku nových druhů či vyšších taxonů nemají velký význam. Jak matematicky odvodil R. A. Fisher, čím menší účinky daná mutace vyvolává, tím větší má evoluční význam. Případy náhlého vzniku zcela nových organismů patří do oblasti sci-fi nebo kreslených filmů. Navíc je nutno zdůraznit, že i ty nejdrastičtější mutace mohou měnit pouze již existující znaky. Mohou například změnit ontogenetické procesy, nemohou však změnit vývojové základy, které neexistují. Vznik koní nebo dokonce lidí s křídly tak nutně patří do říše naší fantazie. (J. B. S. Haldane kdysi na toto téma poznamenal, že lidé se nikdy nemohou vyvinout v anděly, protože postrádají genetickou kapacitu jak pro křídla, tak pro morálku.)

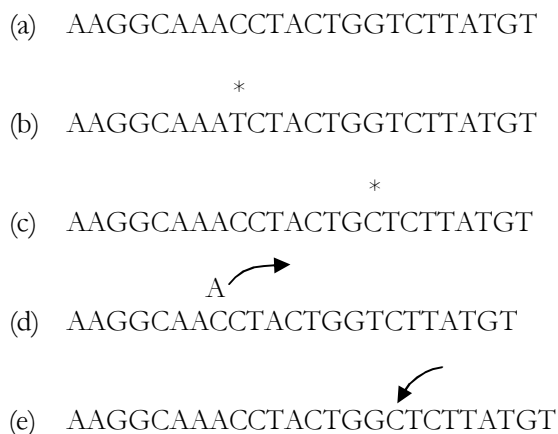
Rozvoj molekulární biologie a rozluštění struktury nukleových kyselin pomohly odhalit molekulární bázi mutací. Současně se ukázalo, že některé mutace nemusí mít žádný fenotypový efekt a dokonce se nemusí projevit v sekvenci aminokyselin v proteinu.

Dalším možným kritériem, na základě kterého lze mutace rozlišovat, je jejich vliv na organismus. Podle toho, zda mutace svému nositeli škodí, nebo naopak prospívají, je rozdělujeme na **prospěšné (pozitivní)**, **škodlivé (negativní)** a **selekčně neutrální**. Toto členění je však nutně relativní a záleží na tom, v jakém konkrétním kontextu daná mutace vznikla. Prospěšná mutace může být za jiných podmínek škodlivá a naopak. Pozitivních mutací je zdaleka nejméně, přesto však mají pro evoluci organismů obrovský význam. Zatímco se biologové shodují na tom, že prospěšné mutace hrají prvořadou roli v optimalizaci vztahu živých systémů a jejich životního prostředí, četnost a význam neutrálních mutací jsou předmětem přes tři desetiletí trvajícího sporu. Vzhledem k tomu, že tyto mutace se neprojevují ve fenotypu organismu, jsou pro přírodní výběr „nedosažitelné“ a jejich další evoluční osud bude záviset na náhodných procesech jako je například genetický drift (viz kap. 6 a 7).

Genové mutace

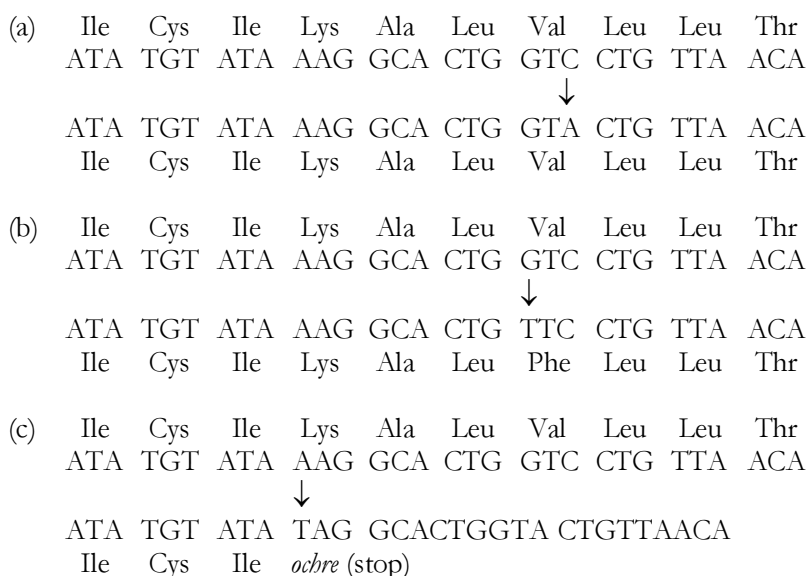
Podle rozsahu můžeme mutace rozlišovat na **genové**, **chromozomové** a **genomové**. Jak název napovídá, genové mutace se projevují na úrovni jednotlivých genů. Obecně je lze definovat jako *změnu sekvence DNA*

(*u RNA virů RNA*). Jestliže jsou mutace omezeny na jediný nukleotid, říkáme jim **mutace bodové**. Nejčastějším typem bodové mutace je **substituce** (záměna) jednoho nukleotidu za jiný. Jestliže dochází k záměně báze stejného typu (purinová za purinovou, $A \leftrightarrow G$, pyrimidinová za pyrimidinovou, $A \leftrightarrow T$), jde o **transice** (obr. 4.1b), záměny purinu za pyrimidin a naopak označujeme jako **transverze** (obr. 4.1c). K těmto dvěma typům substitucí nemusí docházet se stejnou pravděpodobností (např. v mitochondriální DNA některých organismů dochází k transicím až desetkrát častěji než k transverzím).



Obr. 4.1 Typy mutací: (a) původní sekvence, (b) transice C→T, (c) transverze G→C, (d) delece A, (e) inserce C.

Dalšími typy genových mutací jsou **delece** (obr. 4.1d) a **inzerce** (obr. 4.1e), často souhrnně nazývané **indels**. Tyto mutace se mohou vyskytovat jak na úrovni jednotlivých nukleotidů, tak i krátkých řetězců DNA. Na rozdíl od substitucí je jejich dopad na výsledný fenotyp většinou mnohem dramatičtější. Začlenění nebo naopak delece jednoho nukleotidu totiž způsobí změnu čtení všech následujících kodonů a tedy i *změnu všech následujících aminokyselin* v proteinu, který se tak většinou stává nefunkčním. Tyto mutace se proto často označují jako **mutace posunující čtecí rámec**. K delecím a insercím může dojít několika způsoby, například nerovnoměrným crossing-overem nebo sklouznutím nukleotidového řetězce během replikace.



Obr. 4.2 Typy substitucí v kódujících oblastech: (a) synonymní, (b) měnící smysl, (c) nesmyslná.

Nukleotidové substituce, ke kterým dochází v genech kódujících proteiny, lze rozdělit i podle svých účinků na konečný translační produkt, protein. Jako **synonymní** neboli **neprojevující se** substituci (silent substitution) označujeme mutaci, která nezpůsobuje změnu v primární struktuře proteinu (obr. 4.2a). Naopak, jestliže mutace takovou změnu vyvolá, jde o substituci **nesynonymní** neboli **záměnovou**. Nesynonymní mutace lze dále rozdělit na substituce **měnící smysl** (missense) a **nesmyslné** (nonsense). V prvním případě záměnou jednoho nukleotidu za jiný dochází ke vzniku kodonu, kódujícího odlišnou aminokyselinu (obr. 4.2b). Ve druhém případě mutací vzniká jeden z terminačních kodonů (obr. 4.2c), takže translace se v tomto místě zastaví a vzniká zkrácený proteinový řetězec.

Každý z 61 kodonů, které kódují některou z aminokyselin, se může jedinou substitucí změnit na 9 jiných kodonů. Například kodon CCU, kódující prolin (Pro) může být potenciálním objektem šesti nesynonymních substitucí: na UCU (Ser), ACU (Thr), GCU (Ala), CUU (Leu), CAU (His) nebo CGU (Arg) a tří synonymních mutací (na CCC, CCA, CCG). Celkově tedy existuje $61 \times 9 = 549$ možných nukleotidových substitucí. Jestliže předpokládáme, že k záměnám nukleotidů dochází náhodně a že všechny kodony jsou v kódujících sekvencích zastoupeny rovnoměrně, můžeme vypočítat předpokládaný podíl jednotlivých typů substitucí (tab. 4.1). Z tabulky je patrné, že k synonymním záměnám dochází především na třetím místě kodonu (70%) a naopak téměř všechny substituce na prvním místě a všechny substituce na druhém místě kodonu jsou nesynonymní.

Frekvence genových mutací je většinou velmi nízká, u eukaryot většinou 10^{-9} na nukleotidovou bázi za rok, tedy ročně přibližně 10^{-5} až 10^{-6} na jeden lokus. U některých organismů jako například u octomilky, nebo u jiných typů genomu (např. mitochondriální DNA) jsou frekvence mutací o něco vyšší, nejvyšších hodnot pak dosahují u lytických RNA virů (např. virus poliomyelitidy, chřipky, HIV), kde roční četnosti substitucí dosahují 10^{-3} až 10^{-2} na jednu bázi. Četnosti **zpětných mutací** jsou obecně o řád nižší (zpětné mutace mění „mutantní“ alelu na alelu původní). Z toho vyplývá, že *změna v četnosti alely pouhou mutací je velmi pomalá*. Jestliže například uvažujeme, že alela A_1 s četností p se mutací mění v alelu A_2 o četnosti $q = 1-p$ frekvencí u , bude se tímto procesem, který se označuje jako **mutační tlak**, četnost alely A_2 zvyšovat v řadě $1/2N, 2/2N, 3/2N, \dots$. Pokud je početnost populace N velká (např. 10^6), je tento růst skutečně velmi pomalý. Vyjádřeno matematicky, jestliže označíme změnu četnosti alely A_2 mezi dvěma generacemi jako Δq , bude

$$\Delta q = up = u(1-q) \quad (4.1)$$

Představíme-li si, že četnost A_2 je $q=0,5$, potom se její četnost v následující generaci zvýší na $q' = q + \Delta q = 0,5000495$. Tímto tempem bude trvat zhruba 70 000 generací, než se četnost mutantní alely A_2 zvýší na $q=0,75$ a dalších 70 000 generací, než vzroste na $q=0,875$. Navíc musíme předpokládat stále stejnou změnu na tomtéž nukleotidu, proces tzv. **rekurentní** neboli opakované **mutace** (recurrent mutations). Protože je však pravděpodobnost stejné mutace na jediném nukleotidu velmi nízká, periodické mutace se většinou týkají větších genetických změn, zahmujících celý gen nebo úsek chromozomu.

Vzhledem k těmto extrémně nízkým hodnotám by se mohlo zdát, že jestliže se mutace vyskytují tak ojedinelé, nemohou hrát v evoluci významnější roli. Musíme si však uvědomit, že počet genů v genomu je velmi vysoký (kolem 10 000 u octomilky a přibližně 150 000 u člověka). Z toho vyplývá, že *téměř každá gameta obsahuje někde ve svém genomu novou mutaci*. V populaci o 500 000 jedincích se objeví každou generaci na jeden milion nových mutací. I když jen malá část z nich je výhodných, je tento „stavební materiál“ pro adaptaci významný, zejména vezmeme-li v úvahu časové rozpětí milionů let. Evoluční důsledky kumulace mutací během dlouhých časových úseků jsou tedy dalekosáhlé.

Frekvence mutací se dají odhadovat různými způsoby, buď přímo, počítáním počtu mutací za určité období v laboratorních podmínkách, nebo nepřímo, srovnáváním nukleotidových či aminokyselinových sekvencí homologických genů u různých druhů. Nejlepší nepřímé odhady mutačních frekvencí na úrovni nukleotidových sekvencí byly získány mezidruhovým srovnáváním pseudogenů (tj. genů, které ztratily v důsledku jedné či více mutací svou funkci) a dalších netranslatovaných sekvencí, které nejsou vystaveny působení přírodního výběru. Například srovnání sekvencí DNA mezi šimpanzem a člověkem ukázalo průměrnou frekvenci $1,3 \times 10^{-9}$ na nukleotidové místo za rok (při předpokládané době divergence obou taxonů 7 mil. let). Vezmeme-li v úvahu průměrný generační čas 15-20 let, dostaneme hodnotu zhruba 2×10^{-8} mutací za generaci. Tato hodnota se nám může zdát velmi nízká, avšak uvažíme-li, že lidský genom

má kolem 6×10^9 párů bází, dojdeme k výsledné hodnotě 120 nových mutací na genom během jediné generace.

Mutace se neobjevují na různých místech genomu se stejnou pravděpodobností. Některá místa jsou k mutacím náchylnější – někdy se jim proto říká „mutační horká místa“ (mutation hotspots). Jedním z takových míst je dinukleotid 5' – CG – 3', u kterého často dochází k metylaci cytosinu a jeho nahrazení thyminem: 5' – TG – 3'. Dinukleotid 5' – TT – 3' je mutačním horkým místem u prokaryot, avšak zřídka u eukaryot. U bakterií jsou místy s obzvláště vysokou četností mutací tzv. palindromy (tj. protilehlé komplementární sekvence, např. 5' – GCCGGC – 3', nebo 5' – GGCGCC – 3'). Podobně v genomu eukaryot mohou být místem častých delecí a inzercí krátké tandemové repetice.

Tabulka 4.1 Relativní četnosti jednotlivých typů substitucí v náhodné protein kódující sekvenci.

Typ substituce	Počet	Procenta
Všechny kodony celkem	549	100
synonymní	134	25
nesynonymní	415	75
měníci smysl	392	71
nesmyslné	23	4
První místa celkem	183	100
synonymní	8	4
nesynonymní	175	96
měníci smysl	166	91
nesmyslné	9	5
Druhá místa celkem	183	100
synonymní	0	0
nesynonymní	183	100
měníci smysl	176	96
nesmyslné	7	4
Třetí místa celkem	183	100
synonymní	126	69
nesynonymní	57	31
měníci smysl	50	27
nesmyslné	7	4

Mutace jako náhodný proces

Mutace vznikají *náhodně*. Je ovšem mimořádně důležité chápat, co tato náhodnost znamená a hlavně co neznamená. V předchozím textu jsme si ukázali, že zdaleka ne všechny typy mutací jsou stejně časté a že frekvence mutací je na různých místech genomu různá. Stejně tak nelze tvrdit, že vnější prostředí nemá na výskyt mutací žádný vliv – existence desítek či stovek fyzikálních a chemických mutagenů svědčí o opaku.

Jestliže tvrdíme, že mutace jsou náhodné, máme na mysli náhodnost ve dvou významech. Za prvé, přestože můžeme stanovit pravděpodobnost, že k určité mutaci dojde, nemůžeme předpovědět, na kterém z mnoha genů k této mutaci dojde. Mutace je *stochastický*, nikoli *deterministický* proces. Mnohem důležitější je však význam druhý: výskyt konkrétní mutace není ovlivněn tím, zda se organismus nachází či nenachází v prostředí, ve kterém by nová mutace byla pro organismus výhodná. Jinými slovy, *prostředí nevyvolává adaptivní mutace*. Z molekulárního hlediska je obtížné si představit mechanismus, kterým by vnější prostředí dokázalo řídit mutační proces určováním, na kterém páru bází dojde ke zcela určitému typu mutace (tzv. **směřované mutace**). Tento mechanismus by rovněž umožňoval lamarckovskou dědičnost získaných vlastností, která odporuje ústřednímu dogmatu molekulární biologie (kap. 2.2.2). Silný argument proti

neolamarckismu přinesly ve 40. a 50. letech experimenty s bakterií *E. coli*, které prokazovaly náhodnost mutací (viz rámeček 4.2). Koncem 80. let sice byly zveřejněny výsledky některých testů, které zdánlivě dokazují možnost směřovaných mutací, jejich interpretace však byla zpochybněna (viz rámeček 4.3). Přestože existenci směřovaných mutací dnes většina biologů odmítá, spor mezi jejich zastánci a odpůrci není zdaleka vyřešen.

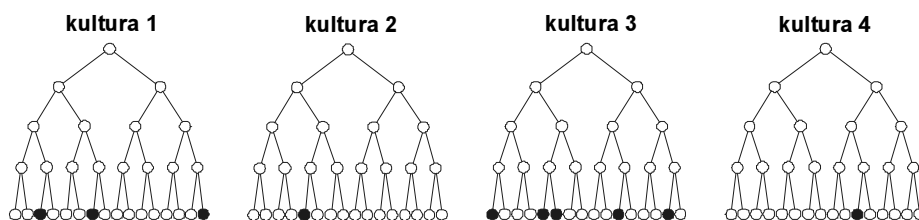
Je mutační proces adaptivní?

Byla frekvence mutací během evolučního vývoje minimalizována na nejnižší možnou míru, nebo se naopak ustálila na optimální hranici? Na mutace bylo tradičně pohlíženo jako na poškození DNA, které nestačily reparační enzymy opravit. Některé experimenty však naznačují, že evoluce „vyladila“ frekvenci mutací tak, aby nebyla příliš vysoká a vyvolala v populaci zbytečně vysokou mutační zátěž, ani příliš nízká, aby znemožnila druhu se dále vyvíjet a reagovat na změny vnějšího prostředí. (Z toho by vyplývalo, že

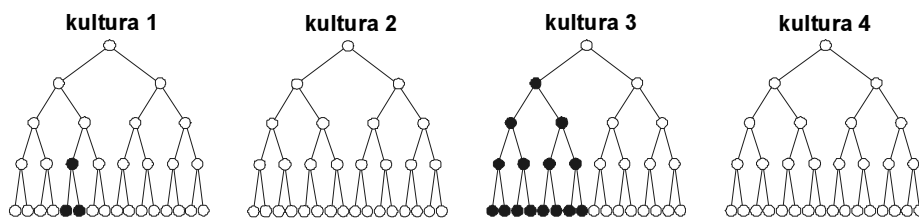
Rámeček 4.2 Flukтуаční test

Salvador Luria a Max Delbrück vyšli při svém známém experimentu (1943) z následující úvahy. Představme si velké množství geneticky identických bakteriálních kolonií, přičemž každá z nich vznikla z jediné bakterie a poté, co dosáhla velikosti N jedinců, byla vystavena selektivnímu prostředí. Pokud toto prostředí vyvolává adaptivní mutaci (rezistence vůči selektivnímu faktoru), budou mezi jednotlivými koloniemi existovat rozdíly v počtu rezistentních buněk – počet kolonií s 0, 1, 2, ... až k rezistentními buňkami bude sledovat Poissonovo rozdělení (obr. a). Naproti tomu jestliže rezistentní mutace vznikla spontánně *předtím*, než byly kolonie vystaveny selekci, některé kolonie budou obsahovat mnoho mutantních buněk, zatímco jiné jen málo nebo žádné, takže rozdíly mezi koloniemi v počtu rezistentních buněk v době vystavení selektivnímu prostředí budou větší, než předpokládá Poissonovo rozdělení (obr. b). Luria a Delbrück provedli tento *flukтуаční test* s bakterií *E. coli* a jako selektivní agens použili bakteriofág T1. Proměnlivost v počtu rezistentních buněk mezi koloniemi bakterií odpovídala predikci spontánních mutací před setkáním s bakteriofágem. Následně, v roce 1952 dokázali Joshua a Esther Lederbergovi, že výhodné mutace vznikly bez vystavení vlivu prostředí, ve kterém by přinášely organismům výhodu.

(a) mutace vyvolané prostředím



(b) náhodné mutace



přírodní výběr působí ve prospěch populace nebo dokonce celého druhu, nikoli ve prospěch jednotlivých jedinců. V tomto pojetí by selekce byla skupinová, nikoli individuální. Skupinová selekce a problémy s ní spojené budou podrobně probrány v kapitole x.x.) Například jestliže se kolonie bakterií dostane do stresové situace (hladovění apod.), dojde u jednotlivých bakterií k tzv. *SOS reakci*, při které se výrazně zvýší frekvence mutací a to dokonce ve zcela určitých oblastech genomu. Tím se zvýší pravděpodobnost vzniku

mutace, která v daném prostředí umožní organismu stres překonat. Podle tohoto pojetí je *tedy mutační proces sám o sobě adaptací*.

Rámeček 4.3 Směřované mutace?

Klasické experimenty Lurii a Delbrücka a Lederbergových dokazují, že některé mutace vznikají spontánně, avšak nemohou vyloučit možnost, že jiné mutace mohou být vyvolány prostředím. Navíc tyto experimenty byly kritizovány proto, že použitý selektivní faktor, bakteriofág, byl vysoce letální a nedokázal proto vyvolat vznik rezistentní mutace. V roce 1988 publikovali John Cairns se svými kolegy a Barry Hall výsledky svých pokusů, které interpretovali jako důkaz vzniku směrovaných mutací pro metabolické vlastnosti. Cairnsova skupina umístila lac^- bakterie (tj. neschopné využívat laktózu) na laktózové médium a kontrolovali výskyt lac^+ mutantů. Došli k závěru, že k těmto mutacím docházelo s menším rozptylem, než kdyby vznikaly spontánně, a že se vyskytly až s velkým zpožděním (tj. že mutace nebyly v buňkách přítomny již v okamžiku vystavení selektivnímu agens). Podobně Hall umístil bakterie na médium se salicinem, který mohly využít jen v případě vzniku dvou mutací v galaktosidázovém operonu (mutace v regulátorové oblasti [R] a vyštěpení transpozonu [IS⁻] ze strukturního genu), které umožní jeho funkci. Hall dokazoval, že k IS⁻ mutaci došlo před R mutací, že IS⁻ mutace nedokázaly samy o sobě zajistit využívání salicinu a že kombinace IS⁻ a R mutací se vyskytly mnohem častěji než bylo lze očekávat. Jeho závěry naznačovaly nejen existenci směrovaných mutací, ale dokonce i „anticipační“ mutace.

Několik autorů publikované výsledky kritizovalo a současně poskytlo alternativní vysvětlení uvedených pokusů. Například zpoždění ve výskytu mutantů schopných růstu na médiu stejně jako nízký rozptyl mohly být způsobeny tím, že nebyly detekovány některé mutace, poskytující určitou schopnost růstu, takže populace zůstala dostatečně početná, aby mohlo dojít k mutacím umožňujícím rychlý populační růst. Frekventovaný výskyt dvojitých mutantů v Hallově experimentu by bylo možno vysvětlit, jestliže IS⁻ vyštěpení bylo vyvoláno spíše hladověním než samotným salicinem, pokud IS⁻ mutanti jsou ve skutečnosti schopni růst i v přítomnosti salicinu a jestliže k R mutacím dojde ve velkých výsledných populacích. Některé údaje tuto hypotézu opravdu potvrzují a zdá se, že zatím všechny případy směrovaných mutací je možno vysvětlit z pozic neodarwinismu.

Ponecháme-li v tomto okamžiku stranou problém skupinového výběru, ptáme se, jakým způsobem evoluce ovlivňuje mutační frekvenci uvnitř populací. Představme si lokus (kódující např. reparační enzym), tzv. modifikátor, který ovlivňuje četnost mutací na ostatních genech. Situaci si můžeme dále zjednodušit tak, že alely modifikátoru neovlivňují přímo zdatnost organismu, ale účinkují nepřímou skrze mutace, které vyvolávají, nebo naopak potlačují. Přírodní výběr působící tímto způsobem se nazývá selekce druhého řádu.

Jedním z takových modifikátorů by mohla být mutace *mutT* u *Escherichia coli*, která způsobuje zvýšení četnosti mutací v celém genomu této bakterie. Výsledky jednoho experimentu, při kterém byly společně pěstovány bakterie s mutací *mutT* i bez ní, ukázaly, že se četnost *mutT* postupně zvyšovala až k fixaci. Jestliže *mutT* zvyšuje počet jak škodlivých, tak i prospěšných mutací, pak škodlivé mutace budou rychle eliminovány selekcí, zatímco četnost výhodných mutací se bude zvyšovat. Vzhledem k tomu, že *E. coli*, stejně jako ostatní bakterie, se v převážné většině rozmnožuje nepohlavně a tedy bez rekombinace, budou oba geny, *mutT* i nová mutace, ve vazbě, takže četnost modifikátoru se bude zvyšovat spolu s prospěšnou mutací.

Uvažujme však nyní organismy s pohlavním rozmnožováním a tedy s rekombinací. Jestliže bude nově vzniklá mutace prospěšná, začne se v populaci šířit a s ní i modifikátor (řekněme *M*), ovšem jen po několik generací, než bude vazba mezi oběma geny přerušena rekombinací. Většina mutací je však škodlivých. To znamená, že škodlivá mutace bude rychle eliminována selekcí a s ní i vázaná alela *M* (i kdyby nedošlo k její extinkci ještě než bude její vazba se škodlivou mutací přerušena rekombinací, pravděpodobnost, že by její četnost dosáhla fixace, je velmi malá). *Selekce tudíž bude mít v pohlavně se rozmnožujících populacích tendenci eliminovat jakoukoli alelu, která by zvyšovala mutační frekvenci jiných genů, jinými slovy frekvence mutací se bude vyvíjet směrem k nejnižší možné úrovni.* Tento proces bude pravděpodobně mnohem rychlejší, než tempo, jakým by došlo k vymření celé populace v důsledku nedostatku potřebné genetické proměnlivosti. Přestože jsou tedy mutace nezbytné z hlediska dlouhodobého přežití druhů, budou se jejich frekvence ve skutečnosti blížit nule. *Zdá se proto pravděpodobnější, že alespoň u organismů s pohlavním rozmnožováním není existence mutací adaptací, ale spíše nevyhnutelným důsledkem fyzikálně-chemických vlastností replikace DNA.*

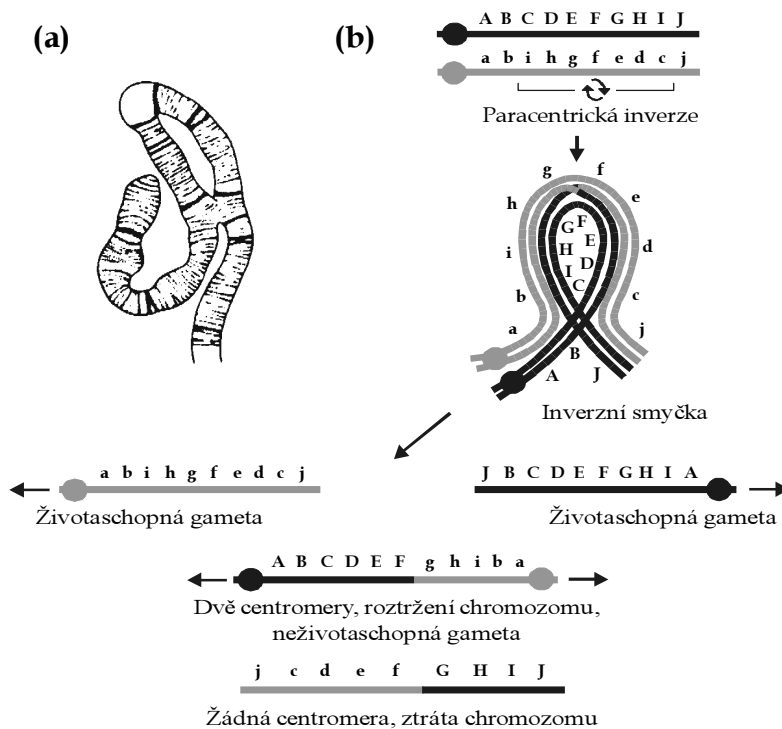
Chromozomové mutace

Chromozomové mutace zasahují větší úseky chromozomů. Většinou jsou pro ně typické zlomy chromatid a jejich opětovné spojení v novém uspořádání (proto se někdy označují jako **chromozomové přestavby**). Ne všechny chromozomové mutace však nutně musí být spojeny s procesem zlomů. Radíme sem inverze, translokace, fúze a disociace chromozomů, delece a duplikace (adice).

Inverze Představme si nukleotidovou sekvenci ABCDEFGHIJ. Jestliže tento úsek vytvoří smyčku a na místě překrytí dojde ke zlomům obou částí řetězce a opětovnému spojení protilehlých konců, vzniká nová, „převrácená“ neboli invertovaná sekvence, například ABIHGFE DCJ (podtržená oblast vymezuje inverzi). Jestliže úsek vymezený oběma zlomy obsahuje centromeru, jde o **pericentrickou inverzi**, jestliže centromeru neobsahuje, jedná se o inverzi **paracentrickou**. V důsledku pericentrické inverze často dochází ke změně tvaru chromozomu (např. z metacentrického chromozomu může vzniknout chromozom subtelocentrický nebo akrocentrický apod.).

Vznik inverze v linii zárodečných buněk vyvolává poruchy meiotického dělení. Párování homologických genů během meiotické synapse vede ke vzniku inverzní smyčky, kterou je často možno sledovat i pod světelným mikroskopem (obr. 4.3a). Jestliže uvnitř této smyčky, vzniklé v důsledku paracentrické inverze (např. mezi geny F a G, obr. 4.3b), dojde ke crossing-overu, dvě ze čtyř gamet budou nevyvážené: zatímco jedna z nich bude postrádat centromeru, druhá bude mít centromery dvě, oběma pak bude chybět část genetického materiálu (obr. 4.3b). V případě pericentrických inverzí sice všechny gamety obsahují po jedné centromerě, přesto je polovina z nich nevyvážená.

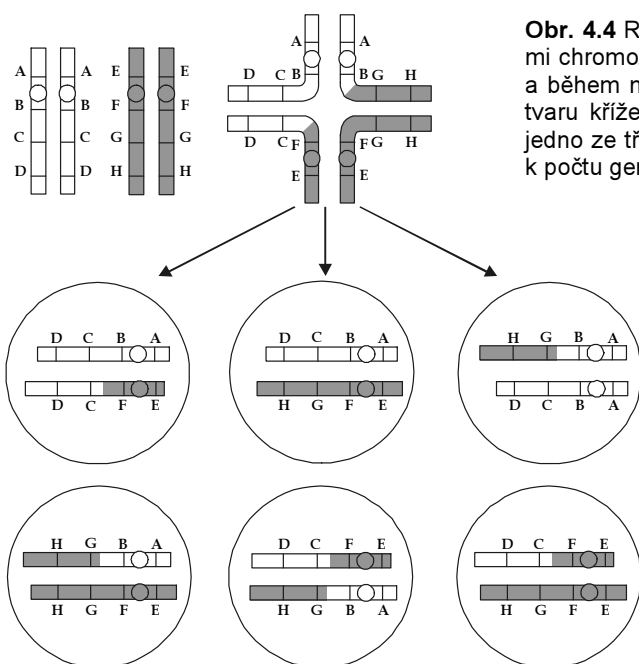
Důsledky pericentrických i paracentrických inverzí jsou dvojí: jedinci heterozygotní pro inverzi mají nižší fertilitu a v oblasti odpovídající invertovanému úseku dochází k potlačení (supresi) rekombinace vzhledem k tomu, že gamety nesoucí rekombinantní chromozomy nejsou životaschopné. Jak snížená plodnost, tak potlačení rekombinace mají z evolučního hlediska významné důsledky. Zabránění crossing-overu a rekombinace vede ke vzniku kompaktních komplexů navzájem vázaných genů, které nemohou volně segregovat a do další generace přecházejí jako jeden gen („supergen“). Snížená fertilita může znamenat účinnou reprodukční bariéru mezi dvěma populacemi a hrát tak významnou roli při vzniku nových druhů. Naopak populace polymorfní pro jednu či více inverzí se vyskytují poměrně vzácně. Výjimkou jsou četné populace octomilek a dalších druhů dvojkřídlých. U *Drosophila pseudoobscura* bylo například popsáno více než 20 forem třetího chromozomu, lišících se různými paracentrickými inverzemi.



Obr. 4.3 (a) Synapse polytenních chromozomů z buňky slinné žlázy larvy *Drosophila pseudoobscura*, heterozygotních pro paracentrickou inverzi. (b) Schéma inverzní smyčky. Crossing-over mezi nesesterskými chromatidami uvnitř inverzní smyčky (mezi geny F a G) vyvolává vznik nevyvážených a tedy neživotaschopných gamet (s chybějící centromerou, resp. se dvěma centromerami a se ztrátou části genů). Jedinci heterozygotní pro tento typ chromozomové mutace mají proto sníženou plodnost. Dalším genetickým důsledkem tvorby defektních gamet je potlačení crossing-overu v oblasti inverzní smyčky.

Tyto inverze sehrály důležitou roli jak v populačně-genetických, tak i fylogenetických studiích. Existence polymorfismu je umožněna tím, že během meiózy se nevyvážené rekombinantní chromozomy samic, heterozygotních pro paracentrickou inverzi, dostávají přednostně do polárních tělísek, takže plodnost těchto samic není snížena (v případě pericentrických inverzí však dochází k redukci samičí fertility u dvojkřídlých stejně jako u ostatních organismů, zatímco plodnost samců není narušena, protože u samců dvojkřídlého hmyzu se rekombinace běžně nevyskytuje).

Translokace Pokud ke zlomům a jejich opětovnému spojení dochází současně u dvou chromozomů, může mezi nimi dojít k výměně vyštěpených segmentů, neboli k **recipročné translokaci**. Jestliže tato výměna není vzájemná, tj. dochází pouze k přemístění fragmentu z jednoho chromozomu na druhý, jde o translokaci **nereciprokou**. Jak ukazuje obrázek 4.4, výsledkem synapse chromozomů heterozygotních pro reciprokou translokaci je jejich zvláštní křížové uspořádání, vedoucí k jednomu ze tří možných výsledných typů gamet. Dva z nich obsahují nevyvážené sady genů a nevedou proto ke vzniku životaschopného

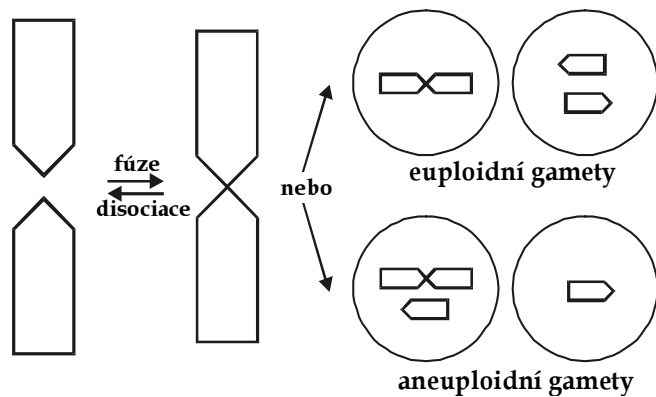


Obr. 4.4 Reciproká translokace mezi dvěma nehomologickými chromozomy vede ke vzniku translokačního heterozygota a během meiotické synapse k vytvoření zvláštní struktury ve tvaru kříže. Redukčním dělením vznikají gamety obsahující jedno ze tří možných uspořádání, z nichž dvě jsou vzhledem k počtu genů nekompletní.

potomstva. Proto je translokační polymorfismus v přírodě poměrně vzácný. Diferenciální barvení chromozomů (tzv. proužkování) však v některých případech ukázalo, že oblasti určitých chromozomů mohou mít původ v částech jiných chromozomů, ať už stejného druhu, nebo i druhů jiných. Za extrémní případ translokací lze považovat fúzi dvou jednoramenných chromozomů, nebo reciproké translokace celých ramen, označované jako WART (whole arm reciprocal translocations), které budou popsány níže.

Fúze a disociace Fúzí chromozomů rozumíme spojení dvou nehomologických jednoramenných chromozomů za vzniku jednoho chromozomu dvouramenného. Disociace (štěpení) znamená proces opačný, kterým vznikají z dvouramenného chromozomu dva jednoramenné (obr. 4.5). Během meiózy vzniká u jedince heterozygotního pro jednu fúzi (tj. obsahujícího např. dva akrocentriky A a B a jeden metacentrik AB) trivalent A-AB-B, který může způsobit problémy při rozchodu jednotlivých elementů k opačným pólům, tzv. nondisjunkci chromozomů, vedoucí k tvorbě aneuploidních gamet (obr. 4.5 vpravo) a tedy k redukci fertility. Toto snížení plodnosti však většinou není příliš vysoké, četnost aneuploidních gamet se pohybuje mezi 5 až 25%, někdy však může být i vyšší (problém je často v tom, že není vždy možno oddělit vliv fúze od důsledků snížené genetické kompatibility dvou genových výbav, ke které mohlo dojít např. postupným genetickým rozrůzněním díky geografické izolaci).

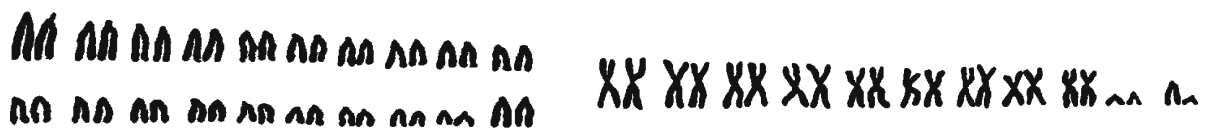
Pro přesnost je třeba dodat, že proces fúze, ilustrovaný na obrázku 4.5, je pouze jedním z možných typů spojení dvou jednoramenných chromozomů – v tomto případě hovoříme o **centrické fúzi**. Dalším možným způsobem spojení je **tandemová fúze**, při které dochází ke spojení centromery jednoho chromozomu s telomerou druhého, přičemž tato centromera se během procesu buď ztrácí, nebo následně inaktivuje (podobně jako u centrické fúze). Někdy se tyto přestavby souhrnně označují jako **robertsonské translokace** (robertsonské fúze resp. disociace) podle britského cytologa W. M. Robertsona, který tento typ přestaveb poprvé popsal roku 1916 u rovnokřídlého hmyzu.



Obr. 4.5 Schematické znázornění robertsonské (centrické) fúze a disociace. Vpravo dva možné výsledky meiotického procesu.

Centrické fúze způsobují snížení diploidního počtu chromozomů ($2N$), zatímco počet chromozomových ramen (NF , z francouzského *nombre fondamental*) se nemění (u tandemových fúzí se snižuje i počet ramen). Disociace naopak počet chromozomů v sadě zvyšují. Srovnávací cytogenetické studie ukázaly, že jak karyotypové rozdíly mezi populacemi a druhy, tak i vnitropopulační polymorfismus, způsobené robertsonskými translokacemi, jsou v přírodě poměrně rozšířené. Extrémním příkladem karyotypových rozdílu mezi dvěma blízce příbuznými, avšak fenotypově velmi podobnými taxony, jsou dva druhy indických muntžáků (čeleď jelenovití, Cervidae): karyotyp muntžáka malého (*Muntiacus reevesi*) obsahuje 46 akrocentrických chromozomů, zatímco příbuzný

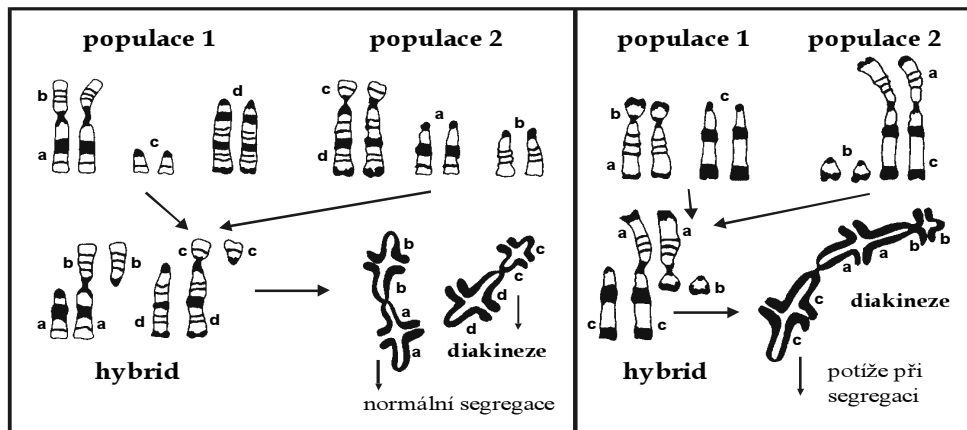
muntžák červený (*M. muntjak*) je typický nejnižším u savců známým diploidním počtem $2N=8$ (samci mají dokonce pouze 7 chromozomů, neboť u nich chybí chromozom Y). Různé kombinace robertsonských fúzí odlišují rovněž jednotlivé druhy rejsků ze skupiny *Sorex araneus-arcticus*. Tato skupina je charakterizována přítomností trivalentu pohlavních chromozomů XY_1Y_2 u samců, kde metacentrický chromozom X vznikl spojením původního akrocentrického chromozomu X (v odborné terminologii označovaný písmenem e) s jedním z autozomů (rameno d), zatímco zbylý autozom vytvořil chromozom Y_2 . Pouze chromozom Y_1 představuje původní heterochromozom (rameno s).



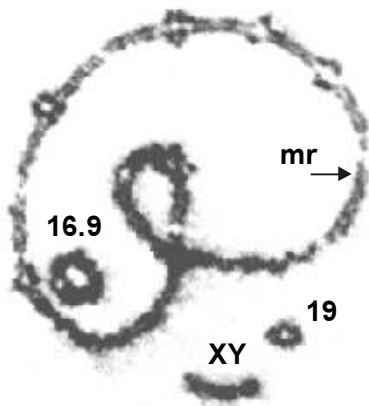
Obr. 4.6 Dva karyotypy *Mus domesticus*, (a) původní (ancestrální) karyotyp, obsahující 40 akrocentrických chromozomů, je typický pro populace z většiny areálu druhu i pro ostatní druhy podrodu *Mus*; (b) chromozomy charakterizující jednu z robertsonských populací téhož druhu z centrálních Apenin – populace „Campobasso“, CB ($2N=22$). Všimněte si, že počet ramen (FN) zůstal nezměněn.

Nejznámějšími a nejvíce prostudovanými případy rozsáhlého robertsonského polymorfismu u savců jsou chromozomové rasy rejska obecného (*Sorex araneus*) a robertsonské populace myši západoevropské (*Mus domesticus*). U rejska bylo dosud objeveno více než 50 chromozomových ras, které se vzájemně liší počtem chromozomů i kombinací ramen. Na rozdíl od rejska je proces fúzí u myši pravděpodobně mnohem mladšího data a proto se dosud vyskytují (ve skutečnosti jsou nejvíce rozšířeny) populace, mající původní karyotyp se 40 akrocentrickými chromozomy (obr. 4.6 vlevo). V určitých oblastech areálu druhu na bázi tohoto původního (ancestrálního) karyotypu vznikly robertsonské populace, charakterizované různě sníženým diploidním počtem ($2N=38-22$) a různými kombinacemi fúzovaných ramen (obr. 4.6 vpravo). Kromě pohlavních chromozomů jediným párem autozomů, který nebyl nikdy v přírodě nalezen ve fúzovaném stavu, je pár č. 19¹.

¹ Tato informace, opakovaná ve všech souhrnných statích zabývajících se touto problematikou, není zcela přesná. V roce 2000 totiž shrnula v časopise Nature francouzská biologička Janice Britton-Davidian z univerzity v Montpellier spolu se svými kolegy výsledky genetického výzkumu myši na ostrově Madeira, prováděný společně portugalským, francouzským a britským týmem: na 50km dlouhém a 20km širokém ostrově našli celkem 6 samostatných robertsonských chromozomových ras, z nichž hned dvě obsahovaly chromozom 19 ve fúzovaném stavu – 2.19 a 11.19.



Obr. 4.7 (nahore) (a) Příklad křížení dvou populací, obsahujících různé fúze, mezi nimiž neexistuje monobrachiální homologie. Homologní ramena se vyznačují stejným tvarem a vzorem proužků. V meióze hybridů mezi oběma rodičovskými populacemi dochází ke vzniku trivalentů, které však nezpůsobují výrazné snížení fertility; (b) Monobrachiální homologie mezi dvěma dvouramennými chromozomy: oba elementy mají jedno rameno společné (zde rameno označené jako a), zatímco ve druhém rameni se liší (b vs. c). V tomto případě vznikají u hybridů během meiózy tetravalenty, které způsobují chybnou segregaci v diakinezi.



Obr. 4.8 Diakineze u samčího hybridu CBxCD. Multivalentní kruh je tvořen 16 metacentrikou, mezi nimiž je monobrachiální homologie. Kromě této struktury vidíme bivalent metacentriků, vzniklých fúzí autozomů 9 a 16 (tato fúze je oběma populacím společná), bivalent autozomů 19. páru a konečně bivalent pohlavních chromozomů.

Je zřejmé, že čím více fúzovaných chromozomů karyotyp obsahuje, tím vyšší bude četnost výskytu aneuploidních gamet u hybridního potomstva, vzniklého křížením s jedinci s normálním karyotypem. V případě křížení „normálních“ myši ($2N=40$) s populací CB ($2N=22$) vzniká při prvním meiotickém dělení celkem devět trivalentů (plus jeden autozomální bivalent a jeden bivalent pohlavních chromozomů, obr. 4.7a). Ani takovéto výrazné rozdíly však nevedou k úplné ztrátě plodnosti hybridů. Naopak jestliže se v karyotypu dvou populací nachází jedna či více fúz, které mají jedno rameno společné, zatímco druhé je v každé z nich jiné (tj. jestliže mezi oběma chromozomy existuje tzv. **monobrachiální homologie**), dochází při jejich vzájemné hybridizaci ke vzniku více či méně dlouhých řetězů nebo kruhů vzájemně spojených chromozomů (obr. 4.7b). Tyto konfigurace vážně narušují rozchod homologických chromozomů do dceřinných buněk a způsobují drastické snížení plodnosti nebo dokonce sterilitu. Na obrázku 4.8 je ukázán kruh chromozomů vzniklý během metafáze I meiotického dělení u hybridu mezi dvěma apeninskými populacemi, CB (Campobasso) a CD (Citaduale, $2N=22$). Hybridi vzešlí z tohoto křížení jsou většinou zcela sterilní.

Duplikace a delece Mutace těchto typů mění množství DNA – při duplikaci (adici) dochází k zmožení určitého úseku chromozomu, při deleci naopak k jeho ztrátě. Existuje několik mechanismů duplikace a delece, z nichž k nejdůležitějším patří nerovnoměrný crossing-over, díky kterému se jeden z chromozomů tandemově zmnoží, na druhém se naopak část genetického materiálu ztratí. Zatímco deletování většího segmentu je většinou pro organismus škodlivé, duplikace jsou často výhodné a v evoluci sehrály důležitou roli, například při vzniku genových rodin. Jestliže je určitý úsek již tandemově

zduplikován, je výskyt dalších duplikací usnadněn. Proto jsou mutace tohoto typu běžné v nekódujících oblastech genomu, především v tzv. repetitivní DNA, která je tvořena dlouhými úseky tandemových repeticí. Variabilita v délce repetitivní DNA mezi populacemi, v rámci jedné populace a dokonce i u jednotlivých jedinců je proto v přírodě poměrně běžná. Na rozdíl od duplikací a delecí v kódujících oblastech však zpravidla nemá žádný vliv na životaschopnost či fertilitu celého organismu.

Genomové mutace

Do této kategorie patří mutace, které se týkají buď celých chromozomů, nebo chromozomových sad. Na rozdíl od předchozích typů mutací nejsou způsobeny chybnou replikací nebo reparací DNA, ani zlomy a spojováním chromatid, ale poruchami procesu buněčného dělení. Genomové mutace jsou v zásadě dvojí: jestliže dojde ke zmnožení či ztrátě jednoho chromozomu, hovoříme o tzv. „somiích“, například o nulisomii, monosomii, trisomii apod. Snad nejznámějším příkladem mutace tohoto typu u člověka je trisomie 21. autozomálního páru, která vyvolává mentální poruchy (tzv. Downův syndrom). Jestliže dojde ke zmnožení celé sady chromozomů, jde o „ploidie“, například tetraploidii (zkřížením tetraploidního a diploidního organismu vzniká triploid, který je většinou sterilní díky poruchám meiotického dělení), obecně pak hovoříme o **polyploidii**. Většina polyploidii je způsobena splynutím dvou chromozomových sad při hybridizaci dvou odlišných druhů – tento případ se označuje jako **alopolyploidie**, na rozdíl od **autopolyploidie**, která vzniká splynutím dvou neredukovaných gamet téhož druhu. Autopolyploidie se však vyskytuje vzácněji.

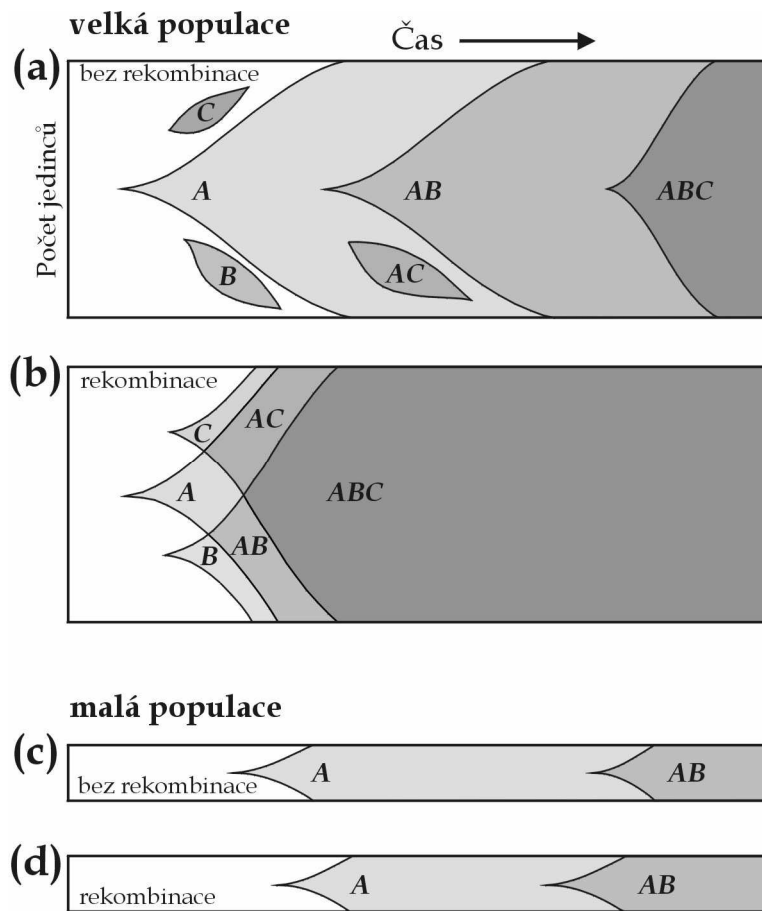
Polyploidie jsou časté zejména mezi rostlinami, mezi živočichy pak u ryb a obojživelníků. Vzhledem k vysokému počtu chromozomů u některých hlavních skupin rostlin se lze důvodně domnívat, že vznikly několikanásobnou polyploidizací. Odhady četnosti polyploidních druhů rostlin se pohybují od 30% až po 50-70%. Například kosatec *Iris versicolor* má diploidní počet chromozomů $2N=108$ a biologové se proto domnívají, že vznikl hybridizací *I. virginica* se 72 chromozomy a *I. setosa* se 36 chromozomy. Základní počet chromozomů u jejich předka byl pravděpodobně $2N=18$ – *I. virginica* tedy obsahuje čtyři základní sady a *I. versicolor* šest.

4.1.2 Rekombinace

Jestliže se dva lokusy nacházejí na stejném chromozomu, segregace jejich alel není nezávislá. V kontextu genetické proměnlivosti je proto třeba chápat význam rekombinace jako mechanismu, který umožňuje vázaným alelám kombinovat se mnoha různými způsoby. *Zatímco mutace přináší do populace nové alely, rekombinace přináší nové genotypy.* Tento výklad je však poněkud zjednodušující: v nízké četnosti se totiž vyskytují tzv. **intragenové rekombinace**, díky kterým mohou vznikat nové sekvence DNA. Přestože z molekulárního hlediska intragenové rekombinace nejsou mutacemi, nová sekvence se může fenotypově projevit a být tudíž detekována jako nová alela – například rekombinací mezi sekvencemi kódujícími aminokyselinové řetězce Val-Thr-Arg-Leu a Glu-Thr-Arg-Gly může vzniknout nový polypeptidový produkt Val-Thr-Arg-Gly. Od roku 1969, kdy byl tento typ sekvenčních změn popsán u 6-fosfoglycerát-dehydrogenázy kura japonského, byla objevena celá řada nových haplotypů, vzniklých intragenovou rekombinací.

Evoluční důsledky rekombinace

Rekombinace je z hlediska evoluce velmi významná, neboť urychluje proces vzniku výhodných genových kombinací. Tato situace je ilustrována na obr. 4.9a: zatímco u asexuálního druhu bez rekombinace musí dojít k začlenění výhodných mutací *A*, *B*, a *C* sekvenčně, jedné po druhé, u pohlavně se rozmnožujícího druhu se mohou tyto mutace vyskytnout prakticky současně. V prvním případě je celý proces velmi pomalý, protože v okamžiku vzniku nové výhodné mutace musí být předchozí výhodná mutace téměř fixována. Naopak při existenci rekombinace tento problém odpadá a prospěšná trojnásobně mutantní kombinace *ABC* je začleněna do genomu velmi rychle. Výhoda rychlejší evoluce se však ztrácí v případě, že velikost populace je omezená, protože pravděpodobnost, že v malé populaci se vyskytnou tři pozitivní mutace současně, je nízká. Z tohoto důvodu fixace výhodných mutací probíhá v malých sexuálních populacích postupně stejně jako v populacích asexuálních (obr. 4.9b).



Obr. 4.9 Účinek rekombinace na rychlost evoluce. *A*, *B* a *C* jsou mutace, které jsou výhodné ve vzájemné kombinaci. Ve velké asexuální populaci (a) musí k těmto mutacím dojít sekvenčně, navíc vždy až poté, co předchozí mutace dosáhla v populaci dostatečně vysoké četnosti, aby se nově vzniklá mutace vyskytla na odpovídajícím genetickém pozadí. Díky rekombinaci (b) se mutace *A*, *B*, *C* mohou vyskytnout současně a výhodná kombinace *ABC* se objeví velmi rychle. Tato výhoda rekombinace se však neprojeví ve velmi malých populacích (d), kde je současný výskyt několika výhodných mutací málo pravděpodobný.

Rekombinace a polymorfismus

Rekombinace eroduje vazbovou nerovnováhu mezi vázanými geny. Protože jsou však rekombinace mezi dvěma sousedními nukleotidy ojedinělé, bude vývoj nukleotidů, nacházejících se v bezprostřední blízkosti, spojený. Rozsah genetického polymorfismu je tak úzce spjat s četností rekombinací a současně je korelován s polymorfismem vyskytujícím se u sousedících sekvencí. Oblasti genomu s redukovanou rekombinací (např. poblíž centromery nebo telomer) se proto vyznačují i omezeným rozsahem polymorfismu. Redukci polymorfismu v oblastech s těsnou vazbou lze teoreticky vysvětlit dvěma zcela odlišnými mechanismy: první mechanismus je založen na fixaci výhodných mutací, druhý naopak na eliminaci mutací škodlivých. Oba mechanismy se liší svými důsledky na charakter polymorfismu v těsně vázaných oblastech a lze je proto experimentálně rozlišit.

Proces fixace výhodné mutace v populaci se nazývá **selektivní smetení** (selective sweep; představte si koště, které smete všechno, co leží na zemi, včetně věcí, které jsme zamést nechtěli). Během zvyšování četnosti preferované alely dochází také k rostoucímu zastoupení neutrálních (nebo i mírně škodlivých) sekvencí s dostatečně silnou vazbou na tuto alelu. Tento mechanismus se nazývá **jízda autostopem (hitchhiking)** a v evoluci má velký význam. Důsledkem stopování je to, že malá oblast v okolí selekcí podporované alely bude v populaci početnější, budeme tedy očekávat přebytek ojedinělých genetických variant. Předpokládejme nyní účinky škodlivé mutace. Při absenci rekombinace je osud každého chromozomu závislý na tom, zda obsahuje či

neobsahuje škodlivé mutace – jestliže tyto mutace obsahuje, bude celý chromozom dříve či později z populace odstraněn selekcí a nebude se tedy podílet na genetickém složení vzdálených generací. Tyto účinky škodlivých mutací, které označujeme jako **selekce pozadí** (background selection), jsou obdobou redukce velikosti populace s tím, že se netýkají celého genomu, ale pouze oblasti bezprostředně sousedící se selektovaným lokusem. Čím bude vazba mezi tímto genem a okolními sekvencemi těsnější, tím větší bude redukce polymorfismu. Na rozdíl od selektivního svezení však selekce pozadí nezpůsobuje zvýšený výskyt vzácných variant, protože pouze odstraňuje z populace některé chromozomy respektive části chromozomů. Přestože dosud nemáme k dispozici přesvědčivé důkazy, zdá se, že model selekce pozadí poskytuje lepší vysvětlení experimentálních údajů, získaných studiem octomilky: Tyto studie odchylky ve výskytu vzácných variant, předpokládané modelem selektivního smetení, totiž neukazují.

4.1.3 Transpozice

Až do poměrně nedávné doby se mělo všeobecně za to, že všechny geny zaujímají na chromozomu pevně dané místo, vyjma případů chromozomových mutací jako jsou například inverze či translokace (viz kap. 4.1.1). Přestože již ve 40. letech popsala americká genetička Barbara McClintock u kukuřice (*Zea mays*) několik genů, u kterých často docházelo ke změně jejich umístění a které proto nazvala „skákající geny“, její práce zůstala nedoceněna až do 80. let, kdy se ukázalo, že sekvence schopné měnit místo se vyskytují prakticky u všech organismů. Tyto úseky se nazývají **transpozabilní elementy (TE)** a proces jejich začlenění na nové místo v genomu se označuje jako **transpozice**.

Podle mechanismu jejich transpozice si můžeme transpozabilní elementy rozdělit do tří kategorií (obr. 4.10):

Transpozabilní elementy I. třídy (retroelementy)

(a) retrotranspozony



(b) retropozony

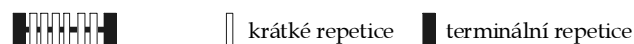


Obr. 4.10 Schematické znázornění různých typů transpozabilních elementů; LTR = dlouhá terminální repetice (Long terminal repeat); AAAAAA = poly(A) konec.

Transpozabilní elementy II. třídy (DNA elementy)



MITE (Miniature inverted-repeat transposable elements)



1. **TE I. třídy**, neboli **retroelementy**. Rozšiřují se pomocí mezifáze RNA, tedy DNA→RNA→DNA pomocí enzymu reverzní transkriptázy (tento proces se nazývá retrotranspozice). Tím se podobají retrovirům, tedy RNA virům, které pomocí reverzní transkriptázy vytvářejí a do genomu hostitele začleňují DNA kopie sebe sama a tyto jsou posléze transkribovány do dalších virových kopií RNA, napadajících další buňky. Na rozdíl od retrovirů však retropozony hostitelskou buňku neopouštějí a rozšiřují se pouze s buněčným dělením.

Retroelementy se dále dělí na dvě podskupiny, **retrotranspozony** a **retropozony**. Retrotranspozony mají na obou koncích tzv. dlouhou terminální opakující se sekvenci (long terminal repetition, LTR), proto se jim někdy říká LTR-retrotranspozony. Příkladem takového retroelementu je *copia* element u

D. melanogaster. Do druhé podskupiny patří retroelementy, které postrádají LTR, zato mají na 3'-konci poly(A) sekvenci (proto se někdy označují jako non-LTR- nebo poly(A)-retrotranspozony). Od retrovirů i elementů předchozího typu se liší způsobem použití reverzní transkriptázy. Nejznámějším typem retrotranspozonů jsou **LINE** (long interspersed nuclear elements), které tvoří hlavní složku pozitivních G-proužků savčích chromozomů. Jsou 6-8kb dlouhé a jsou přítomny v mnoha tisících kopiích (např. elementy skupiny *L1* se u člověka vyskytují v 590 000 kopiích a tvoří tak 17% jeho genomu, to znamená, že představují o jeden řád více DNA než všechny kódující oblasti dohromady!).

Jinou velmi známou skupinou, vzdáleně podobnou retroelementům, jsou **SINE** (short interspersed nuclear elements), často se vyskytující v negativních G-proužcích (resp. pozitivních R-proužcích) savčích chromozomů. Avšak na rozdíl od LINE neprodukují reverzní transkriptázu (přestože se rovněž přemísťují přes mezifázi RNA) a nejsou proto pravými retroelementy. Jsou poměrně malé, 130-300bp, a počet jejich kopií v genomu kolísá od 50 000 do jednoho milionu. Nejznámějšími SINE elementy jsou *Alu* sekvence, které tvoří kolem 12% celkového množství DNA člověka.

2. **TE II. třídy**, neboli **DNA elementy**. Ke své transpozici nepotřebují fázi RNA. Jejich pohyb po genomu je zajišťován enzymem transpozázou, který kódují. Na rozdíl od předchozí skupiny jsou kratší (méně než 100bp) a jejich mutační rychlost je nižší. K nejznámějším transpozabilním elementům tohoto typu patří *Ac/Ds* elementy u kukuřice, objevené jako první TE ve 40. letech Barbarou McClintock, *mariner* elementy u živočichů a především *P* elementy u *Drosophila*.
3. **TE III. třídy**, neboli **MITE** (miniature inverted-repeat transposable elements). Jsou 100-400bp dlouhé a způsob jejich rozšiřování není dosud znám. Příkladem elementů tohoto typu jsou *Stowaway* u široku (*Sorghum*) a *Tourist* u kukuřice.

Transpozabilní elementy mohou mít na genom hostitele mnoho účinků, mezi něž patří:

1. Zvětšení celkové velikosti genomu replikativní transpozicí.
2. Změna exprese genů hostitele insercí transpozabilního elementu buď do kódující oblasti (čímž může dojít ke ztrátě funkce genu), nebo do kontrolní oblasti (což může vést až k nádorovému bujení). Excize (vystřížení) transpozabilního elementu je často nepřesná a vede proto k delecí či adicím krátké sekvence DNA hostitele, bezprostředně s ním sousedící.
3. Zvýšení mutační frekvence genů hostitele.
4. Horizontální přenos genetického materiálu mezi příbuznými i nepříbuznými organismy.
5. Rekombinace mezi dvěma transpozabilními elementy umístěnými na různých místech genomu může způsobit chromozomovou inverzi či delecí sekvence mezi nimi. Mnohé kopie transpozabilních elementů vyvolávají nestejnou měrný crossing-over, vedoucí k delecím či duplikacím DNA hostitele.
6. Retroelementy mohou vytvářet a do genomu hostitele začleňovat nejen DNA kopie své vlastní RNA, ale i RNA transkripty jeho genů. Pozměněný transkript („retrogen“) postrádá sekvence odpovídající intronům genu i jeho kontrolních oblastí a lze ho tak sekvencováním DNA snadno rozpoznat.

4.1.4 Migrace (tok genů)

Přírodní populace zpravidla nejsou vzájemně zcela izolovány, protože mezi nimi dochází k pohybu a vzájemné výměně jejich členů. Tento pohyb se označuje jako **migrace**. Migrace by však sama o sobě neměla žádný význam, pokud by se nově přichodící (imigrantní) jedinci v nové populaci nerozmnožili. Sezónní migranti (příkladem mohou být migrující ptáci) se rozmnožují až po návratu do své původní populace a proto k toku genů tímto způsobem nepřispívají. Z genetického hlediska není podstatné, zda je pohyb genů zprostředkován migrujícími jedinci (ať už jde o celé živočichy, nebo pouze o semena a spory), nebo pohlavními buňkami (pylem či gametami mnoha mořských organismů). Někdy se proto můžeme setkat s pojmem **efektivní migrace**, přesnější je ovšem označení **tok genů** (gene flow).

Předpokládejme velkou skupinu populací, mezi kterými dochází k výměně migrantů o stejném počtu a to se stejnou pravděpodobností. **Míra toku genů**, m , je podíl genových kopií, který se do populace dostal v dané generaci imigrací z jiných populací. Představme si, že četnost alely A v populaci i je p , kdežto průměrná četnost této alely ve všech ostatních populacích je \bar{p} . Stejná bude i průměrná četnost alely A ve skupině imigrujících genových kopií m . Jako $1-m$ označíme podíl genů, které neimigrovaly (a jejichž četnost je tedy p). V příští generaci bude nová četnost alely A rovna p' , kde

$$p' = p(1 - m) + \bar{p}m, \quad (4.2)$$

změna četnosti je potom dána vztahem

$$\Delta p = p' - p = m(p' - p) \quad (4.3)$$

Rovnovážné četnosti bude v dané populaci i dosaženo v okamžiku, kdy $\Delta p = 0$ a tedy $p = \bar{p}$. Jinými slovy, ve všech populacích nakonec dojde k vyrovnání alelových četností, jejichž hodnota bude rovna (váženému) průměru počátečních hodnot všech četností. *Pokud ostatní evoluční faktory nepůsobí protichůdně, tok genů zpravidla představuje velice silný faktor genetické homogenizace populací v rámci druhu, zabráňující jejich genetickému rozrůzňování neboli divergenci* (obr. 4.11).

Zajímavým případem toku genů je **extinkce a rekolonizace**. Jestliže jeden z démů dospěje k extinkci (tedy zaniká), uprázdněný prostor se stane lákavým cílem pro příslušníky ostatních démů. Pokud noví imigranti pocházejí z několika zdrojů, může být nově vzniklá subpopulace geneticky ještě rovnoměrněji „namixovaná“ než v případě, kdy se na změně alelových četností v populaci podílí několik málo migrujících jedinců. Jestliže je však nová kolonie založena jedinci pocházejícími z jediné zdrojové populace, proces extinkce a rekolonizace bude genetickou diferenciací mezi populacemi naopak zvyšovat.

Modely toku genů

Modely, snažící se ve zjednodušené míře postihnout tok genů mezi lokálními populacemi, vycházejí z předpokladu, že tyto populace jsou buď diskrétní (např. jako ostrovy či jezera), nebo naopak kontinuální. Nejjednodušším diskrétním modelem je **ostrovní model** (island model), ve kterém jsou jednotlivé lokální populace (subpopulace) v prostoru rozmístěny podobně jako ostrovy v souostroví, přičemž k výměně migrantů mezi kterýmikoli z nich dochází se stejnou pravděpodobností.

V tomto modelu předpokládáme, že četnost dané alely (v našem případě A) mezi migranty je rovna průměrné četnosti \bar{p} mezi subpopulacemi. Míra toku genů, m , opět vyjadřuje pravděpodobnost, že náhodně vybraná alela v kterékoli subpopulaci pochází od migranta. V generaci t bude v dané subpopulaci četnost alely A rovna p_t . Pravděpodobnost, že v generaci t bude náhodně vybraná alela pocházet z téže populace v generaci $t-1$, je rovna $1-m$, pravděpodobnost, že je touto náhodně vybranou alelou alela A , je potom rovna p_{t-1} . Naopak pravděpodobnost, že alela pochází od migranta v generaci $t-1$, je m a v případě alely A je tato pravděpodobnost \bar{p} . Četnost alely A v generaci t je potom dána vztahem

$$p_t = p_{t-1}(1-m) + \bar{p}m$$

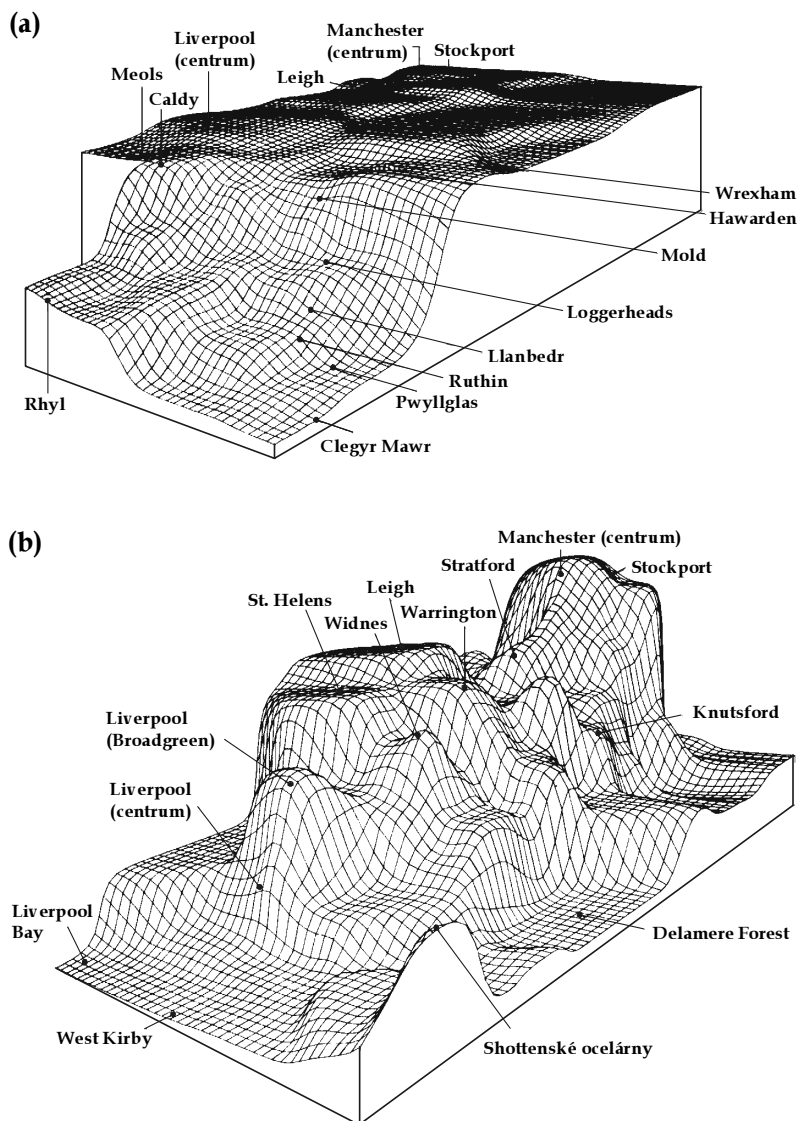
Tato rovnice je matematicky podobná vztahu vyjadřujícího četnost alely následkem mutací, z biologického hlediska je však mezi nimi rozdíl: jelikož míra toku genů je obvykle mnohem vyšší než četnost mutací, četnosti alel se budou zpravidla měnit mnohem rychleji v důsledku migrace.

Poněkud realističtější model toku genů mezi diskrétními populacemi je **model kamenů přes řeku** (stepping-stone model), ve kterém se pohyb migrujících jedinců uskutečňuje jen mezi sousedními populacemi. Může být buď jednorozměrný, kdy populace jsou rozmístěny v jedné linii (podobně jako kameny, po kterých se můžeme dostat suchou nohou na druhý břeh vodního toku), nebo dvourozměrný. **Model izolace vzdálenosti** (isolation-by-distance model) bere v úvahu druhy, u kterých jsou jedinci v prostoru rozmístěni kontinuálně (jako např. květiny na palouku). V tomto případě se každý jedinec nachází v centru tzv. *sousedství* (neighborhood), ve kterém pravděpodobnost splnutí gamet klesá se vzdáleností od tohoto centra. Celá populace se skládá z mnoha překrývajících se sousedství.

Metody odhadu toku genů

Na míru toku genů můžeme usuzovat buď na základě přímých metod (např. sledování pohybu jedinců), nebo nepřímých odhadů, založených na matematických modelech, vycházejících z rozdílů v četnostech alel mezi populacemi. Obě kategorie metod mají své výhody i nevýhody. Často je například obtížné odhalit migrace na dlouhé vzdálenosti, ojedinělé epizody masivního toku genů, nebo procesy extinkce a

rekolonizace. Navíc jak bylo zmíněno výše, ne každá migrace s sebou nese přenos genetického materiálu. Naproti tomu nepřímé metody odhadu toku genů vycházejí ze zjednodušených modelů a jsou tedy závislé na tom, zda jsou splněny určité vstupní podmínky a omezení. Nakolik se jednotlivé modely blíží reálné skutečnosti, je často sporné.



Obr. 4.11 Četnosti melanických forem (a) drsnokřídlece březového (*Biston betularia*) a (b) zejkovce dvojjzubého (*Gonodontis [= Odontoptera] bidentata*) v průmyslové oblasti Velké Británie v okolí Liverpoolu a Manchesteru (pohled z Walesu). Obrázek (b) zahrnuje menší oblast, ale viděnou ze stejné perspektivy. Z obou obrázků je zřetelně patrný rozdílný rozsah genetického rozrůznění mezi jednotlivými populacemi u obou druhů: u drsnokřídlece je populační hustota nízká, takže samečci jsou nuceni létat za samičkami na poměrně dlouhé vzdálenosti; vysoká míra toku genů homogenizuje četnosti alel i genotypů, takže povrch grafu víceméně plochý. Naopak zejkovec je typický vysokou populační hustotou a slabou migrací a proto i mezi sousedními populacemi existuje značná míra genetické diferenciace. Za povšimnutí stojí rozdíl ve výskytu melanických forem v průmyslovými imisemi silně znečištěných oblastech (horní části grafů) a v relativně čistých oblastech mimo průmyslovou zónu (spodní části grafů).

Přímé metody odhadu jsou většinou používány pro živočichy charakteristické malou **disperzí**¹ (např. plži, bezkřídlý hmyz, někteří hlodavci), avšak mohou být s úspěchem aplikovány i na živočichy velmi

¹ Pojem disperze má v různých kontextech různý význam, v populační genetice je tento pojem chápán jako pohyb jedinců. Disperze je zde definována jako *vzdálenost* od vlastního děmu jedince, na kterou se rozšíří jeho vlastní geny.

pohyblivé (např. ptáci, velcí savci) pomocí moderní elektronické techniky (telemetrie, „radiotracking“). Nejpoužívanější metodou stanovení úrovně migrace, oblíbenou zejména v populační ekologii, je metoda označení a vypuštění odchyceného zvířete a jeho opětovného odchycení (**capture-mark-recapture**). U mnoha druhů byla touto metodou zjištěna překvapivě nízká disperze, omezená často jen na několik málo metrů. Odhady jsou však v tomto případě zpravidla podhodnoceny vzhledem k tomu, že nejsou zaznamenáni jedinci migrující mimo sledovanou oblast a neberou tudíž v úvahu migrace na větší vzdálenosti. Jednotlivé odchycené živočichy lze označit různým způsobem, například odstřížením prstů u drobných hlodavců, barvou, identifikačními štítky apod. Zajímavou metodou je označení zvířete fluorescenční barvou a jeho sledování v terénu (ať už jedince samotného, nebo jeho stop) v UV světle.

Značení se však nemusí omezovat jen na exteriér zkoumaného objektu – v současné době se ke slovu dostávají genetické markery, především molekulární (mikrosatelity, molekulární otisky prstů), které jsou však většinou technicky náročné. V případech, že není nutno používat individuální identifikace, však může být tento přístup metodicky poměrně jednoduchý. Například u nevelké skupiny octomilek *D. pseudoobscura*, charakterizovaných mutací pro oranžové oči, která byla vypuštěna do populace normálních octomilek v kalifornských lesích, byla velikost sousedství odhadnuta jako kruh o poloměru 250 m. Hustota populace činila ve sledovaném období 5 jedinců na hektar, což znamená, že každá octomilka se mohla v průměru setkat s 500-1000 dalšími muškami.

V roce 1982 vypustil R. J. Berry se svým týmem 77 myši (*Mus domesticus*) z ostrova Eday v Orknejském souostroví do volně žijící populace myši na asi 2 km dlouhém a 0,5 km širokém ostrově Isle of May v ústí zátoky Firth of Forth u Edinburghu. Populace z ostrova May byla charakteristická homozygotností na všech 71 zkoumaných lokusech, kdežto myši na Eday byly průměrně heterozygotní na 5% z 80 lokusů. Skupinka imigrantů z Eday se navíc od původní populace z Isle of May lišila rozdílnými alelami šesti genů pro krevní proteiny i tím, že byla homozygotní pro tři robertsonské fúze (jejich karyotyp proto obsahoval $2N=34$ chromozomů namísto standardních $2N=40$). Myši byly kontrolovány každý rok na začátku a na konci rozmnožovací sezóny až do roku 1988. Již po šesti měsících byli jedinci hybridní pro jednotlivé lokusy nalezeni na všech místech 57-hektarového ostrova. V průběhu 18 měsíců se zvýšilo zastoupení metacentrických chromozomů z původních 8% na téměř 50%, přičemž všechny tyto chromozomy se nacházely v Hardyho-Weinbergově rovnováze. Rovnovážné četnosti, která se pohybovala na hranici 65% pro všechny tři typy fúzí, bylo dosaženo na podzim 1986. Všechny tyto údaje naznačují, že populace na ostrově May se chovala jako kontinuální, panmiktická jednotka, ve které probíhal volný tok genů. Tento závěr byl do jisté míry překvapující, neboť synantropní populace myši jsou typické rozdělením populace na malé a poměrně izolované děmy, které jsou tvrdě bráněny proti pronikání vetřelců, především samců.

U rostlin je sledování míry toku genů obtížnější než u živočichů. Většinou je sledována disperze semen. Zatímco u některých druhů stromů dopadají semena v bezprostřední blízkosti rodičovského stromu, u jiných druhů, u kterých rozšiřování semen zprostředkovávají například plodožraví živočichové (ptáci, kaloni), se semena dostávají do značných vzdáleností. Poněkud snadnější metodou je sledování disperze pylu. Podobně jako v případě semen existují mezi jednotlivými druhy velké rozdíly: přestože v některých případech jsou pylová zrna unášena (např. větrem) na velké vzdálenosti, většinou dochází k opylení pouze mezi sousedními rostlinami. V jednom z pokusů byl tok genů zkoumán u kukuřice (*Zea mays*) tak, že bylo počítáno potomstvo homozygotních rostlin pro recesivní alelu, které byly umístěny v různé vzdálenosti od rostlin homozygotních pro dominantní alelu. Výsledky ukázaly, že již ve vzdálenosti 12-15 metrů mělo pouhé necelé jedno procento rostlin původ v pylu homozygotů s dominantní alelou.

Nepřímé metody odhadu toku genů vycházejí z rozdílu alelových četností mezi populacemi. Jeden z nejčastěji používaných způsobů je založen na vztahu mezi tzv. fixačním indexem, F_{ST} (viz kap. 4.2), a tokem genů:

$$F_{ST} = 1/(4Nm + 1), \quad (4.4)$$

ze kterého plyne

$$Nm = (1/F_{ST} - 1)/4, \quad (4.5)$$

kde Nm představuje počet migrantů za jednu generaci. Tento model vychází ze dvou předpokladů. Za prvé, alely musí být selektivně neutrální, tj. jejich četnosti nejsou ovlivňovány přírodním výběrem. Jestliže by jednotlivé alely byly úspěšnější v různých prostředích, došlo by k podhodnocení míry toku genů,

naopak pokud by tatáž alela byla úspěšná v kterémkoli prostředí, tok genů by byl nadhodnocen. Za druhé, výše uvedená rovnice je založena na předpokladech ostrovního modelu migrace a proto v situacích, které se od tohoto modelu odchyľují, je její použitelnost sporná.

Závěrem lze konstatovat, že ačkoli jsou některé druhy charakteristické vysokou mírou toku genů mezi populacemi a to i na velké vzdálenosti, u převážné většiny druhů je tento tok značně omezen, někdy dokonce na velmi krátkou vzdálenost. Z toho vyplývá, že lokální populace jsou zpravidla do nezanedbatelné míry vzájemně izolovány a proto může docházet k jejich postupné divergenci vlivem genetického driftu, nebo naopak adaptací na rozdílné místní podmínky. Genový tok i jeho omezení tak hrají významnou roli v teoriích o vzniku nových druhů i o mechanismech a průběhu adaptačních procesů v makroevolučním časovém měřítku.

4.2 VLIV STRUKTURY POPULACE

Jak bylo uvedeno v kapitole 3, globální populace bývají většinou rozděleny na tzv. lokální populace (subpopulace neboli démy). Mezi těmito subpopulacemi takřka nevyhnutelně musí docházet ke genetické diferenciaci, tj. k rozrůžňování jejich alelových četností. Příčinou této diferenciaci může být buď přírodní výběr, který v různých subpopulacích, obývajících rozdílná prostředí, zvýhodňuje rozdílné genotypy, nebo náhodný posun četností jednotlivých alel (drift), či nenáhodné křížení v důsledku sociální hierarchie mezi členy subpopulace. Struktura mezi subpopulacemi může být ovšem poměrně komplikovaná, kdy tyto lokální jednotky jsou součástí větších subpopulací atd., podobně jako známé ruské matriošky. Taková populační struktura se nazývá **hierarchická**.

Jako extrémní případ genetické diferenciaci si můžeme představit dvě komory, obývané domácími myši. Vzhledem k dostupnosti potravy a přístřeší a naopak nedostupnosti obou komor pro predátory se myším dobře daří, obě subpopulace jsou však vzájemně zcela izolovány pro ně nehostinným, nepřekonatelným prostorem. Myši v první komoře jsou homozygotní pro alelu A_1 , zatímco myši ve druhé jsou homozygotní pro alelu A_2 . Přesto jsou genotypy v rámci obou subpopulací v Hardyho-Weinbergově rovnováze. Rozdílná situace ovšem nastane, vezmeme-li v úvahu celkovou populaci, zahrnující obě komory: v tomto případě se setkáme s naprostou absencí heterozygotů, přestože podle teoretických předpokladů bychom očekávali přítomnost 50% jedinců s heterozygotním genotypem. Tento paradoxní jev poprvé popsal švédský statistik Sten Gösta William Wahlund (1901-1976), podle nějž byl rovněž nazván. **Wahlundův princip** neboli Wahlundův efekt bývá někdy chápán v souvislosti s eliminací subpopulačního rozdělení (např. umělou fúzí dvou či více subpopulací), které označujeme jako **prolomení izolace**. Jakmile k tomuto prolomení dojde, průměrná homozygotnost se sníží, zatímco průměrná heterozygotnost se stejnou měrou zvýší. V humánní genetice je Wahlundův princip často citován v souvislosti se snížením výskytu vážných genetických poruch v důsledku míšení lokálních lidských populací.

4.2.1 Příbuzenské křížení (inbreeding)

Uvnitř lokálních populací se ovšem gamety jejich členů mohou spojovat nenáhodným způsobem. Jedním ze způsobů, jak toho dosáhnout, je častější křížení mezi příbuznými jedinci, než mezi nepříbuznými. Tento jev se nazývá **příbuzenské křížení** neboli **inbreeding**. Je ovšem třeba říci, že inbreeding nemusí znamenat spojení mezi dvěma blízkými příbuznými. Určitá míra příbuzenského křížení je nezbytným jevem v malých a do jisté míry izolovaných lokálních populacích, protože jejich členové většinou sdílejí recentní či vzdálenější společné předky. Extrémním případem inbreedingu je autogamie. U rostlin jde o samosprašnost, která se může vztahovat buď na opylení téhož květu, nebo jiných květů téže rostliny (což má stejné genetické důsledky) – v tomto případě však většinou dochází k opylení květů i jiných rostlin, takže výsledný způsob (systém) rozmnožování je směsí samosprašnosti a cizosprašnosti. U živočichů hovoříme o hermafroditismu, který je obvyklý především u některých skupin plžů. Vysoká míra inbreedingu je typická i pro parazitické a parasitoidní organismy, například některé druhy vos a roztočů (extrémním případem je roztoč *Acarophenax tribolii*, u něhož dochází k oplození mezi potomky ještě v těle matky – viz kap. 13).

Četnosti genotypů při inbreedingu

Jak jsme si ukázali výše, hlavním důsledkem strukturování populace je snížení průměrné heterozygotnosti mezi subpopulacemi ve srovnání s četností, očekávanou při náhodném křížení *v celkové populaci*. Podobně hlavním účinkem příbuzenského křížení je snížení četnosti heterozygotů ve srovnání s jejich četností, očekávanou při náhodném křížení *v téže subpopulaci*. Toto snížení heterozygotnosti si můžeme ilustrovat na následujícím příkladu s opakovaným samooplozením. Jestliže bude mít populace samosprašných rostlin počáteční četnosti jednotlivých genotypů $1/4 A_1A_1$, $1/2 A_1A_2$ a $1/4 A_2A_2$ (populace je tedy v Hardyho-Weinbergově rovnováze), po jedné generaci samooplození budou genotypové četnosti následující:

$$A_1A_1: \quad 1/4 \times 1 + 1/2 \times 1/4 = 3/8$$

$$A_1A_2: \quad 1/2 \times 1/2 = 1/4 = 2/8$$

$$A_2A_2: \quad 1/4 \times 1 + 1/2 \times 1/4 = 3/8$$

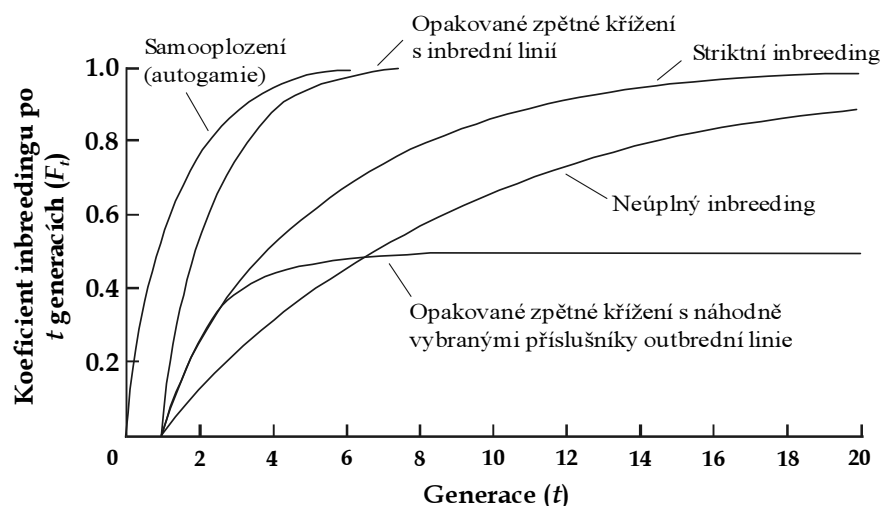
Populace, respektive jednotlivé genotypy přestaly být v Hardyho-Weinbergově rovnováze. Důvodem pro změnu četností je to, že díky samooplození produkují genotypy A_1A_1 a A_2A_2 pouze potomstvo téže genotypové třídy, zatímco potomstvo heterozygotního genotypu bude segregovat opět v poměru $1/4 A_1A_1$, $1/2 A_1A_2$ a $1/4 A_2A_2$. Po druhé generaci samooplození bude úbytek heterozygotů ještě markantnější: $7/16 A_1A_1$, $2/16 A_1A_2$ a $7/16 A_2A_2$. Příbuzenské křížení tedy mění genotypové četnosti, avšak četnosti alel zůstávají stejné:

$$\text{v původní populaci je četnost alely } A_1: \quad p = 1/4 + 1/2 \times 1/2 = 1/2$$

$$\text{po jedné generaci samooplození:} \quad p = 3/8 + 1/2 \times 2/8 = 1/2$$

$$\text{po druhé generaci samooplození:} \quad p = 7/16 + 1/2 \times 2/16 = 1/2$$

Inbreeding ovšem nepostihuje pouze jeden lokus, jak tomu bylo v našem modelovém příkladě. Z teoretických předpokladů i empirických důkazů vyplývá, že *příbuzenské křížení ovlivňuje stejným způsobem všechny lokusy, způsobuje tedy vazebnou nerovnováhu* (viz kap. 3.3.2). Jedním z předpokladů konstantnosti alelových četností při inbreedingu je ovšem stejná pravděpodobnost přežití a reprodukce všech genotypů. Jinými slovy, předpokládáme absenci přírodního výběru.



Obr. 4.12 Teoretický růst koeficientu inbreedingu, F , pro některé obvyklé systémy rozmnožování: samooplození (autogamie), striktní inbreeding (křížení bratr-sestra), neúplný inbreeding (mezi příbuznými, ne však striktně mezi sourozenci) a dva typy zpětného křížení. Ve všech uvedených případech byla počáteční hodnota koeficientu inbreedingu rovna nule.

Pro kvantifikaci rozsahu příbuzenského křížení se používá **koeficient inbreedingu, F** , který může nabývat hodnot od 0 (náhodné křížení, žádný inbreeding) po 1 (populace plně inbrední). Teoretický růst koeficientu inbreedingu pro různé rozmnožovací systémy je znázorněn na obr. 4.12. Z grafu je patrné, že F narůstá nejrychleji při samooplození a opakovaném zpětném křížení s inbrední linií, kdy limitní hodnoty dosáhne během několika generací, kdežto při striktním křížení bratr-sestra je této hodnoty dosaženo po dvou desítkách generací.

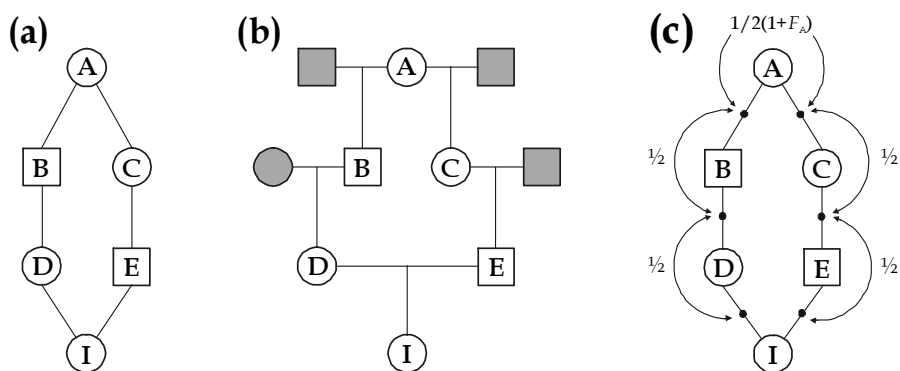
Koeficient inbreedingu můžeme definovat buď jako pravděpodobnost, že jedinec náhodně vybraný z populace je autozygotní, nebo jako relativní snížení heterozygotnosti v porovnání s heterozygotností při náhodném oplození.

Koeficient inbreedingu jako pravděpodobnost autozygotnosti

Představme si ancestrální populaci, ve které jsme mohli nějakým způsobem označit každou kopii určitého genu. Takto bychom mohli snadno sledovat osud každé z těchto kopií v následujících generacích. Jestliže si označíme jednu z kopií alely A_1 jako A_1^* , mohou v následující generaci bratr a sestra zdědit od jednoho z rodičů tuto kopii s pravděpodobností $0,5^2=0,25$. Jedna čtvrtina potomků vzešlých z křížení bratra a sestry, z nichž oba jsou heterozygotní pro A_1^* , bude mít genotyp $A_1^*A_1^*$. Tito jedinci budou **autozygotní**, tj. homozygotní pro kopie, které jsou **identické původem** (*identical by descent*, IBD). Jako **alozygotní** označujeme jedince, kteří jsou buď heterozygotní, nebo homozygotní pro alelu, jejichž kopie nejsou identické původem. Z toho vyplývá, že dvě alely, přestože jsou totožné, nemusí být nutně identické původem (anglicky se označují jako *identical by state*, IBS). Z výše uvedeného lze inbrední populaci definovat jako *skupinu jedinců, u nichž pravděpodobnost, že jsou autozygotní v důsledku křížení mezi příbuznými, je vyšší než v panmiktické populaci*.

V genetické praxi je koeficient inbreedingu často odvozován ze známého rodokmenu. Konvenční vyjádření rodokmenu je znázorněno na obr. 4.13b, jeho zjednodušená forma, vhodná pro výpočet F , je ukázána na obr. 4.13a. Koeficient inbreedingu potomka I, který označíme jako F_I , je pravděpodobnost, že I je autozygotní pro alely daného autozomálního genu. K výpočtu F_I z rodokmenu je dále nutno zjistit všechny společné předky a vystopovat dráhu předávání gamet od jednoho z rodičů jedince I ke společnému předkovi a zpět ke druhému z rodičů. V rodokmenu na obr. 4.13 existuje pouze jediný společný předek, A, a dráha alely tohoto předka, která se stává autozygotní u potomka I, je DBACE. Výpočet pravděpodobnosti autozygotnosti této alely u jedince I je znázorněn na obr. 4.13c, kde černými body jsou znázorněny alely, předávané podél jednotlivých gametických drah.

Vzhledem k mendelovské segregaci je v každém kroku (kromě společného předka) pravděpodobnost



Obr. 4.13 Některé obvyklé způsoby znázornění jednoduchého rodokmenu (v tomto případě jde o křížení bratranců a sestřenic): a, prezentace rodokmenu vhodná pro výpočet koeficientu inbreedingu: čtverce znázorňují samce, kroužky samice; b, konvenční zobrazení téhož rodokmenu: jedinci označení šedou barvou jsou v rodokmenu a vynechání, protože nepřispívají k příbuzenskému křížení jedince I; c, stejný rodokmen jako a, ukazující pravděpodobnost, že alely, znázorněné černými body, jsou identické původem. Každá smyčka je nezávislá na ostatních a proto se jednotlivé pravděpodobnosti násobí. Koeficient inbreedingu je tedy v tomto případě $F_I=(1/2)^5(1+F_A)$, kde F_A je koeficient inbreedingu společného předka A.

rovna $1/2$ a protože v každé generaci je přenos nezávislý na ostatních krocích, tyto pravděpodobnosti se násobí. Situace u společného předka A je poněkud složitější, neboť záleží také na pravděpodobnosti, že samotný předek A je autozygotní. Tato pravděpodobnost je z definice dána koeficientem inbreedingu u tohoto jedince, tedy F_A . Odtud plyne, že pravděpodobnost autozygotnosti jedince I v tomto kroku je $1/4 + 1/4 + 1/4 F_A + 1/4 F_A = 1/2 + 1/2 F_A = 1/2 (1 + F_A)$ (tj. $1/2$ homozygotů a $1/2$ "heterozygotů", u nichž to, zda jsou obě alely v nich obsažené identické původem, je dáno pravděpodobností F_A). V našem případě, zachyceném na obr. 4.11, je $F_I = (1/2)^5 (1 + F_A)$. Pokud by společný předek A nebyl inbrední, tj. $F_A = 0$, F_I by bylo rovno $1/32$. Obecně platí, že při i krocích je koeficient inbreedingu dán vztahem

$$F = (1/2)^i (1 + F_A) \quad (4.6)$$

kde i je počet jedinců v obou liniích rodokmenu, vedoucích ke společnému předkovi.

Koeficient inbreedingu jako vyjádření redukce heterozygotnosti

U volně žijících a v mnoha případech i umělých populací bohužel neznáme genetickou historii toho kterého jedince. Vycházíme proto z účinků příbuzenského křížení na četnost heterozygotních genotypů a koeficient inbreedingu definujeme jako *proporční redukci heterozygotnosti v populaci vzhledem k heterozygotnosti při náhodném oplození*:

$$F = \frac{H_0 - H_I}{H_0} \quad (4.7)$$

Protože $H_0 = 2pq$, četnost heterozygotních genotypů v inbrední populaci můžeme napsat jako

$$H_I = H_0 - H_0 F = H_0(1 - F) = 2pq(1 - F). \quad (4.8)$$

Vztah (4.2) má úzkou souvislost s tzv. **F-statistikou**, zavedenou ve 30. letech S. Wrightem, který se snažil kvantifikovat účinek inbreedingu v hierarchicky uspořádaných populacích. V nejjednodušším případě vycházíme z předpokladu, že celková populace (T) o heterozygotnosti H_T je rozdělena na lokální subpopulace (S) o heterozygotnosti H_S , které jsou obývány jednotlivci (I) s individuálními heterozygotnostmi H_I . Na těchto třech úrovních můžeme vyjádřit příslušné koeficienty inbreedingu F_{IS} , F_{ST} a F_{IT} :

$$F_{IS} = \frac{H_S - H_I}{H_S} \quad (4.9)$$

kde F_{IS} vyjadřuje heterozygotnost jedinců ve vztahu k heterozygotnosti subpopulace, kterou obývají, v důsledku nenáhodného křížení mezi nimi. Jestliže nabývá kladných hodnot, je tato heterozygotnost snížena následkem inbreedingu, záporná hodnota ukazuje na negativní výběrové páření;

$$F_{ST} = \frac{H_T - H_S}{H_T} \quad (4.10)$$

kde F_{ST} vyjadřuje heterozygotnost v subpopulacích ve vztahu k celkové populaci v důsledku náhodného posunu četností alel (genetického driftu) v jednotlivých subpopulacích, popřípadě jejich alternativní fixaci. Proto se F_{ST} většinou označuje jako **fixační index** a dosahuje vždy jen kladných hodnot od 0 (žádné rozdělení celkové populace) do 1 (jednotlivé subpopulace zcela izolovány a fixovány pro alternativní alely);

$$F_{IT} = \frac{H_T - H_I}{H_T} \quad (4.11)$$

kde F_{IT} je heterozygotnost jedinců ve vztahu k heterozygotnosti celkové populace. Tento index bere v úvahu jak účinek nenáhodného křížení uvnitř jednotlivých subpopulací (F_{IS}), tak účinek rozdělení celé

populace na lokální subpopulace (F_{ST}). Z rovnic 4.3, 4.4 a 4.5 vyplývá následující vztah mezi jednotlivými indexy:

$$(1 - F_{IS})(1 - F_{ST}) = 1 - F_{IT} \quad (4.12)$$

Genetické důsledky příbuzenského křížení

Mezi nejdůležitější genetické důsledky inbreedingu patří:

1. *Změna genotypových četností*, tj. zvýšení zastoupení homozygotů na úkor heterozygotů a tím odchýlení od teoretických předpokladů Hardyho-Weinbergovy rovnováhy. Četnosti alel se však působením samotného inbreedingu nemění. (Ovšem s tím, jak se mění heterozygotní genotypy na homozygotní, mohou být recesivní alely účinněji eliminovány přírodním výběrem, čímž se jejich četnosti mohou výrazně změnit.)
2. *Genetická variance fenotypového znaku se působením příbuzenského křížení v rámci populace obvykle zvyšuje*. Tento závěr se zdá nelogický, avšak pouze při povrchním pohledu. Rozptyl (variance) znaku je totiž určen jako průměr druhých mocnin odchylek od průměru. Představme si dvě alely, A_1 a A_2 , které ovlivňují výsledný znak aditivně tak, že vzhledem k heterozygotům bude mít průměrný fenotyp homozygota A_1A_1 hodnotu $+a$ jednotek a průměrný fenotyp A_2A_2 $-a$ jednotek. Četnosti alel jsou stejné, tedy $p=q=0,5$. V Hardyho-Weinbergově rovnováze (tj. při nulovém inbreedingu) se polovina populace skládá z heterozygotů ($2pq=0,5$), jejichž fenotyp je roven populačnímu průměru, tedy nule, takže jen homozygotní genotypy přispívají k fenotypové proměnlivosti. V inbrední populaci je proto tento příspěvek vyšší: zatímco v panmiktické populaci je $V_0=2pq\sigma^2$, v inbrední populaci je $V_F=2pq\sigma^2(1+F)$.
3. **Inbrední deprese**, tj. snížení průměru fenotypového znaku v důsledku vysoké četnosti homozygotů pro recesivní alely. Řečeno evolučními pojmy, inbrední deprese je *redukce komponent reprodukční zdatnosti (fitness; viz kap. 5.1.1)*, jako například přežívání či plodnost, *vlivem příbuzenského křížení*. Ve velké a panmiktické populaci se škodlivé mutace fenotypově vyjádří jen velmi zřídka, protože se nacházejí většinou v heterozygotním stavu (viz také kap. 3.2). Vlivem inbreedingu se ovšem zvýší počet recesivně-homozygotních genotypů pro nevýhodné alely a proto dojde ke snížení průměrné fitness populace. U člověka k běžným jevům patří mentální retardace, zvýšená úmrtnost a naopak snížená plodnost, nižší IQ a vysoká incidence jinak vzácných genetických poruch, známých u některých izolovaných skupin a náboženských sekt a z historie zejména u některých šlechtických rodů.
4. *Vznik vazbové nerovnováhy*, tj. nenáhodného spojení alel na různých lokusech. V případě dvou lokusů o dvou alelách o vazbové nerovnováze mluvíme tehdy, jestliže některé kombinace, například AB a ab , se v gametách vyskytují častěji, než bychom očekávali na základě náhodné kombinace alel (viz 3.3.2). Tato nerovnováha je snižována rekombinací (viz také 4.1.2), která u dvojnásobných heterozygotů AB/ab vytváří gamety s kombinacemi Ab a aB . A protože příbuzenské křížení četnost heterozygotů snižuje a tím redukuje možnost rekombinací, podporuje současně vznik vazbové nerovnováhy.

Vzhledem k nepříznivým důsledkům hybridní deprese se většinou rostliny i živočichové nadměrnému inbreedingu brání (u lidí např. pomocí tabu incestu). U rostlin se vyvinula řada mechanismů, které podporují cizosprašnost, například asynchronní aktivita samčích a samičích pohlavních orgánů, oddělené samčí a samičí květy na téže rostlině (jednodomost), oddělená pohlaví, tj. samostatné samčí a samičí rostliny (dvojdomečnost), nemožnost oplození vlastní rostliny (inkompatibilita vlastního gametofytu, viz kap. 5.1.3), heterostylie (viz obr. 3.14). Nejjednodušším způsobem redukce inbreedingu u živočichů je oddělené pohlaví, avšak i u hermafroditů často dochází k oplození mezi dvěma různými jedinci (např. u hlemýžďů). Další možností je negativní výběrové páření (disassortative mating, viz 3.1.1) nebo disperze jedinců. Podobně jako u myši byla prokázána preference samců s odlišným genetickým složením hlavního histokompatibilitního komplexu (MHC), u šimpanzů (*Pan troglodytes*) se po dosažení pohlavní dospělosti mění sociální orientace a ke kopulaci mezi sourozenci nebo mezi rodiči a potomky proto nedochází.

Hybridní deprese byla dlouho známa pěstitelům a chovatelům domácích zvířat. Stejně tak byl dlouho znám účinek opačného procesu, hybridizace dvou inbredních linií, který většinou poskytoval zdatnější jedince než rodičovské linie. Tento jev se nazývá **heteróze** neboli **hybridní vitalita** (hybrid vigour), vzhledem k tomu, že pro křížence je charakteristický mohutnější vzrůst čili jakási vyšší „vitalnost“.

Ovšem jak ukázal v roce 1941 R. A. Fisher, *částečná* samosprašnost rostlin může mít selektivní výhodu nad striktní cizosprašností. Částečně samosprašná rostlina totiž může rozšiřovat svoje geny trojím způsobem (vlastním semeníkem, samosprašením vlastním pylem a vlastním pylem, který oplodní cizí

rostlinu), zatímco cizosprašná rostlina může svoje geny předávat jen vlastním semeníkem a pomocí vně směřujícího pylu, což znamená 50% selektivní výhodu pro částečně samosprašný genotyp. Další výhodou samosprašnosti je tzv. *reprodukční jistota*: taková rostlina totiž má jistotu, že vyprodukuje alespoň několik semen i přes nedostatek opylovačů, nízkou populační hustotu a další nepříznivé podmínky. To znamená, že obligátní cizosprašnost musí přinášet výhody, převyšující 50% nevýhodu vzhledem k částečné samosprašnosti. Nejdůležitější výhodou je právě to, že při cizosprašnosti nedochází k inbrední depresi.

SOUHRN

1. Základními mikroevolučními mechanismy jsou mutace, rekombinace, migrace, příbuzenské křížení, přírodní výběr a genetický drift.
2. Mutace je změna ve struktuře chromozomu nebo genomu, která podléhá další replikaci a která není způsobena rovnoměrným crossing-overem. Mutace mohou být spontánní, nebo indukované, mohou vznikat v kterýchkoli buňkách, ale pouze mutace vznikající v zárodečných buňkách se předávají do dalších generací a mohou mít proto evoluční roli. Podle charakteru účinku lze mutace rozlišit na prospěšné (pozitivní), škodlivé (negativní) a neutrální. Podle rozsahu změny se mutace dělí na genové, chromozomové a genomové.
3. Genové mutace vznikají na úrovni genů. Jestliže změna postihuje jednotlivé báze, hovoříme o mutacích bodových. Existují tři základní typy genových mutací: substituce, inserce a delece. Substituce je záměna jednoho nukleotidu za jiný – jde-li o záměnu bází téhož typu (purin za purin, pyrimidin za pyrimidin), jde o transici, v opačném případě jde o transverzi. Při synonymní substituci nedochází ke změně primární struktury proteinu, při nesynonymní (záměnové) substituci je původní aminokyselina nahrazena jinou. Nesynonymní substituce se mohou dále rozlišovat na měnící smysl a nesmyslné.
4. Frekvence genových mutací, detekovatelných na základě změny fenotypového projevu, je řádově 10^{-4} - 10^{-6} na jednu gametu, u zpětných mutací (tj. mutací, kterými se mutovaná sekvence mění zpět na sekvenci původní) je přibližně o jeden řád nižší. Frekvence mutací na jednom páru bází je asi 10^{-9} .
5. Přestože k mutacím nedochází na různých místech genomu se stejnou pravděpodobností, z hlediska predikce, ve kterém konkrétním místě genu, chromozomu či genomu k nim dojde, jsou mutace náhodné. Podobně přestože změny vnějšího prostředí mohou vyvolat zvýšenou frekvenci mutací ve specifických oblastech genomu, možnost vyvolání zcela určitého typu selektivně výhodné (adaptivní) mutace dosud nebyla přesvědčivě prokázána (tj. pravděpodobnost, že k určité mutaci dojde, nezávisí na tom, zda je pro organismus prospěšná či nikoli).
6. Chromozomové mutace (přestavby) se týkají celých chromozomů, nebo jejich částí. Dělíme je na inverze (pericentrické – s centromerou, paracentrické – bez centromery), translokace (reciproké a nereciproké), fúze, disociace, duplikace a delece. Genetickým důsledkem chromozomových mutací je většinou snížená plodnost nebo životaschopnost heterozygotů. Genomové mutace mohou být buď „-somie“ (např. trisomie), nebo „-ploidie“ (např. tetraploidie, obecně polyploidie). Mutace druhého typu mohou dát vznik novým druhům (nejčastěji u rostlin).
7. Rekombinací vznikají nové genotypy. Potenciálně může tento mechanismus vytvářet téměř nekonečné množství genových kombinací a u pohlavně se rozmnožujících organismů způsobuje mnohem vyšší genetickou proměnlivost než mutace. Díky rekombinaci se mohou nové alely na různých genech, jejichž kombinace je pro organismus výhodná, vyskytnout takřka současně, aniž by bylo nutno čekat na sekvenci po sobě jdoucích mutací a postupné zvýšení jejich četnosti v populaci. Rychlost evoluce je proto u sexuálních organismů s rekombinací rychlejší než u asexuálních (tato výhoda však odpadá ve velmi malých populacích). Současně se však rekombinací rozrušují výhodné kombinace genů.
8. Genetická variabilita může vznikat rovněž transpozicí, tj. replikací, nebo vyštěpením segmentu DNA (RNA) a jeho začleněním na jiném místě genomu. Důsledky transpozice mohou být rozmanité, od

vyvolání některých typů mutací, přes horizontální přenos genetické informace mezi organismy až po změny v regulaci genové exprese a nádorové bujení.

9. Migrace neboli tok genů většinou zvyšuje genetickou proměnlivost v populaci (teoreticky ji však může i snížit). Hlavním důsledkem je však genetická homogenizace lokálních populací, jinými slovy postupné srovnávání rozdílů v alelových četnostech (snižování genetické divergence) mezi nimi. Tok genů lze buď měřit přímo, sledováním pohybu jedinců nebo jejich gamet, nebo nepřímou odvodit z četností alel v jednotlivých subpopulacích. Empirické výzkumy ukázaly, že rozsah toku genů výrazně kolísá mezi různými organismy, ve velmi mnoha případech je však překvapivě nízký.
10. Příbuzenské křížení (inbreeding) snižuje četnost heterozygotních genotypů v populaci. Tento jev je obzvláště výrazný při autogamii (především u samosprašných rostlin). Míra inbreedingu je vyjádřena pomocí koeficientu inbreedingu, F , který lze stanovit buď jako pravděpodobnost autozygotnosti (tj. že obě alely jsou identické původem) na základě znalosti příslušného rodokmenu, nebo ho vyjádřit jako proporční redukci heterozygotnosti ve srovnání s panmixií. V tomto případě má koeficient inbreedingu úzkou souvislost s tzv. Wrightovou F -statistikou, která zkoumá odchylky od očekávaných hodnot heterozygotnosti následkem rozdělení celkové populace na lokální subpopulace (démy) a příbuzenského křížení uvnitř těchto démů. Mezi genetické důsledky inbreedingu patří kromě redukce heterozygotnosti vyvolání vazbové nerovnováhy, zvýšení genetické variance (rozptylu) fenotypového znaku a především inbrední deprese, definovaná jako snížení komponent reprodukční zdatnosti v důsledku příbuzenského křížení. Jestliže dojde ke zkrřížení dvou inbredních linií, již v první generaci hybridů se projeví heterózní efekt, zpravidla vyjádřený větším vzrůstem, vyšší plodností apod.

DOPORUČENÁ LITERATURA

- Crow, J. F., Kimura, M. 1970. *Introduction to population genetic theory*. Harper & Row, New York. [Obsahuje mj. i podrobný výklad inbreedingu.]
- Hartl, D. L., Clark, A. G. 1997. *Principles of population genetics*. 3rd ed. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts.
- Li, W. H., Graur, D. 1991. *Fundamentals of molecular evolution*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts. [Úvod do molekulární biologie, stručně pojednávající o genových mutacích.]
- Relichová, J. 1997. *Genetika populací*. Masarykova univerzita Brno. [Vysokoškolská skripta.]
- Wright, S. 1969. *Evolution and the genetics of populations. Volume 2: The theory of gene frequencies*. University of Chicago Press, Chicago. [Druhý díl Wrightova stěžejního díla, ve kterém autor rozebírá mj. modely toku genů a F -statistiku.]