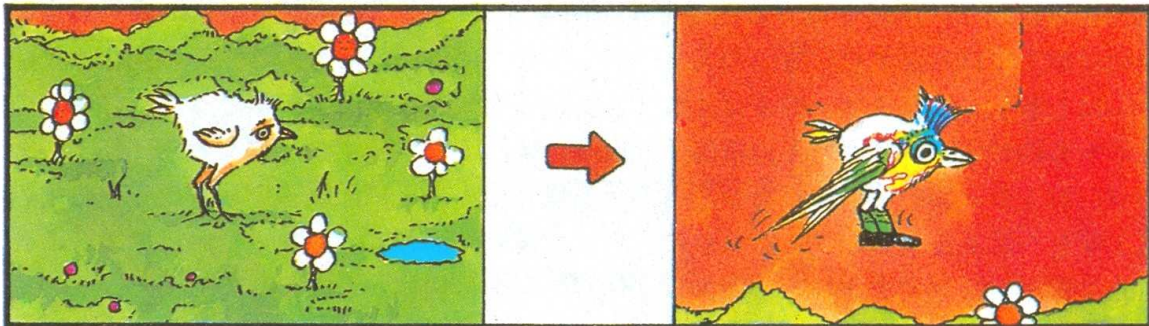
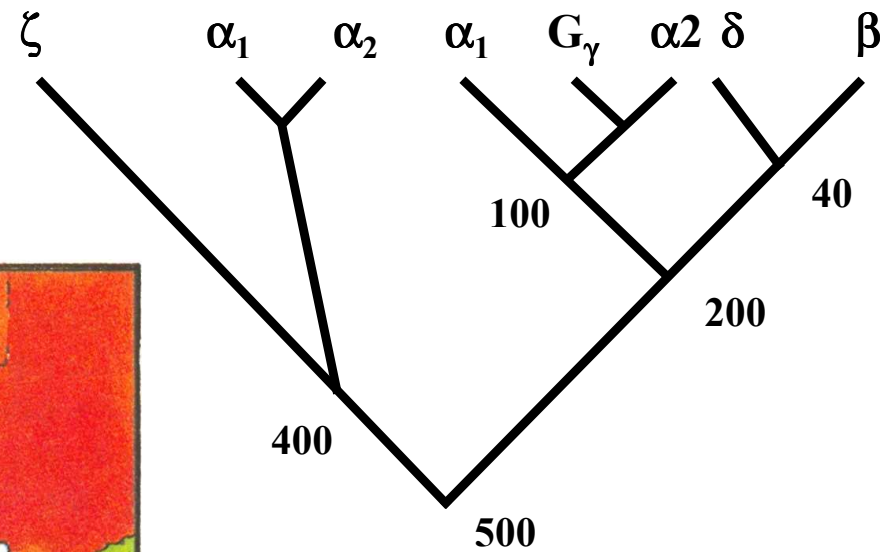
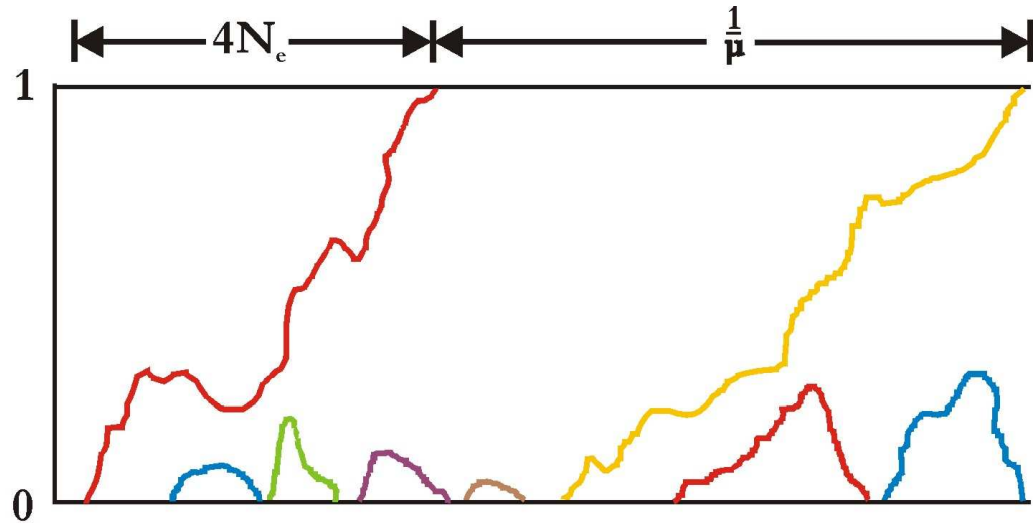


MOLEKULÁRNÍ EVOLUCE



NEUTRÁLNÍ TEORIE MOLEKULÁRNÍ EVOLUCE

Genetická zátěž a selekční náklady

- jestliže ne všichni jedinci v populaci mají optimální fitness, $w_{av} < w_{max}$
genetická zátěž populace $L: L = 1 - w_{av}$
- jestliže $w_{av} = w_{max}$, $L = 0$
- měří, do jaké míry je průměrný jedinec v populaci méně zdatný než nejlepší genotyp
- vyjadřuje pravděpodobnost, že průměrný jedinec zemře před svou reprodukcí
- jestliže se jedinec během svého života nerozmnoží, označujeme to jako jeho **genetickou smrt**

Genetická zátěž může mít několik forem, např.

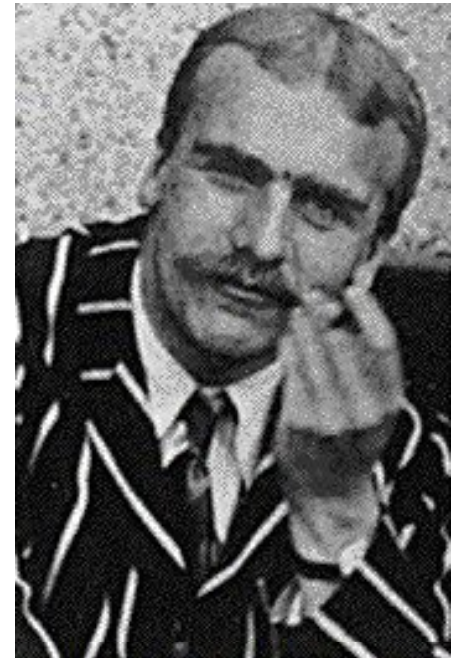
- **mutační zátěž**
- **substituční zátěž**
- **segregační zátěž**

Substituční zátěž

- **Haldane (1957):**
- **prospěšná mutace → fixace výhodné alely a nahrazení alely nevýhodné**
- **dokud původní alela existuje v populaci, průměrná fitness nižší než fitness optimální**

$$L = \frac{w_{\max} - \bar{w}}{w_{\max}}$$

- **jestliže $w_{\max} = 1$, $L = 1 - \bar{w}$**



J.B.S. Haldane

Selekční náklady:

- Předpokládejme osud substituce během 3 generací: genetická smrt všech jedinců bez výhodné mutace během prvních dvou generací (kromě jednoho v 1. generaci, aby se mutantní jedinec mohl rozmnožit), ve 3. generaci genetická smrt všech jedinců bez obou výhodných alel) \Rightarrow vysoká zátěž

- A (p , $w = 1$), A' (q , $w = 1-s$) \rightarrow poměr nepřeživších/přeživších v každé generaci =

$$sq/(1 - sq)$$

\Rightarrow potomstvo navíc, např. jestliže poměr 0,1/0,9 každý přeživší \rightarrow 1 1/9 potomstva, ale jestliže poměr 0,999/0,001 \rightarrow 1000 potomstva navíc

- celkové selekční náklady = suma přes všechny lokusy: $C = \sum \frac{sq}{1 - sq}$

Horní limit selekčních nákladů:

- Haldane: substituce 1 genu/300 generací

Segregační zátěž:

- superdominance (zvýhodnění heterozygotů) \rightarrow náklady na homozygoty

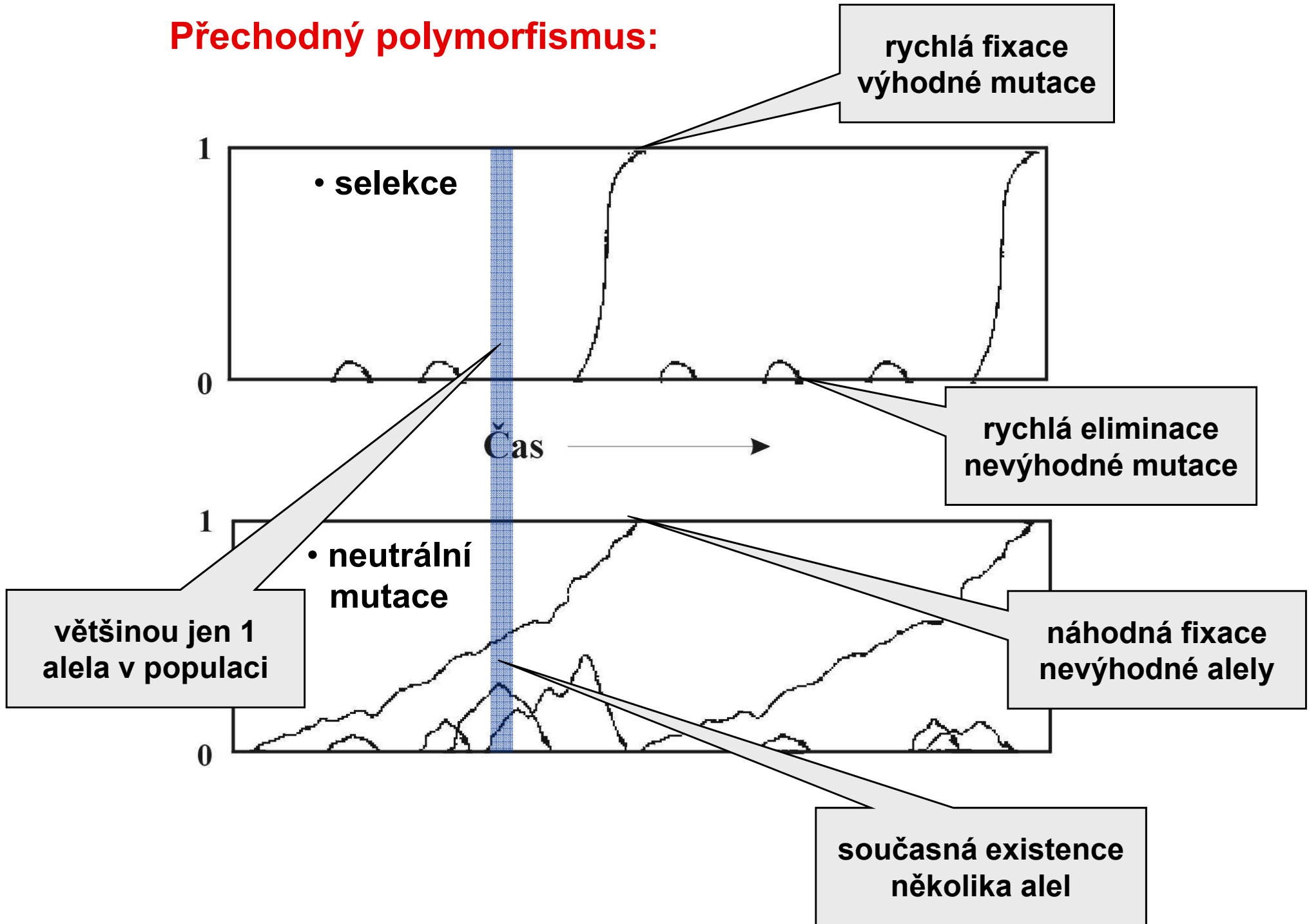
Neutrální teorie molekulární evoluce

- Moderní syntéza, debata selekce vs. drift
- začátek 60. let 20. stol. → sekvence AA
- 1966: **Lewontin & Hubby** - *D. pseudoobscura*; **Harris** - člověk → rozsáhlý polymorfismus



- Rychlost molekulární evoluce příliš vysoká (vysoké selekční náklady)
- Rozsah genetické proměnlivosti v populacích příliš vysoký (vysoká substituční zátěž ⇒ polymorfismus neudržován selekcí – **přechodný polymorfismus**)
- Konstantnost molekulární evoluce
- Vyšší evoluční rychlost u funkčně méně důležitých částí molekuly

Přechodný polymorfismus:



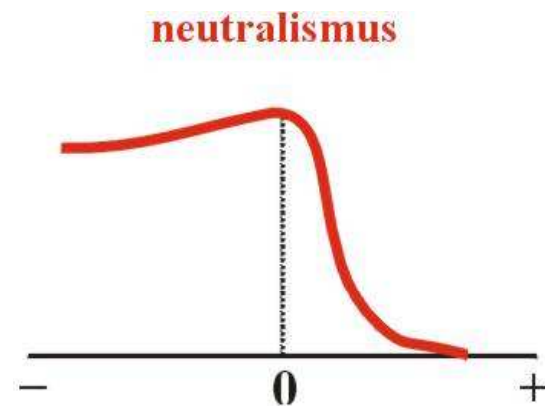
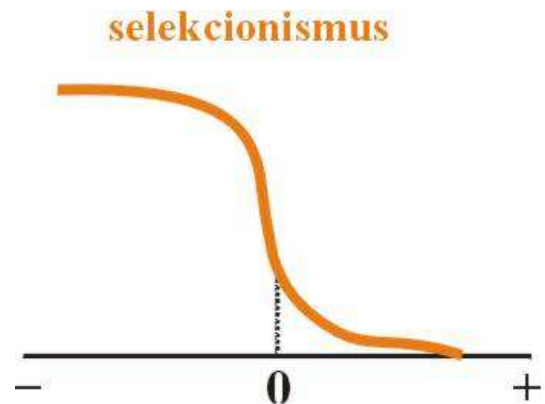
- Motoo Kimura (1968)
- J.L. King & T.H. Jukes (1969)

- **neutrální teorie:**

1. většina mutací, které se projeví v evoluci, je neutrální (⇒ drift)

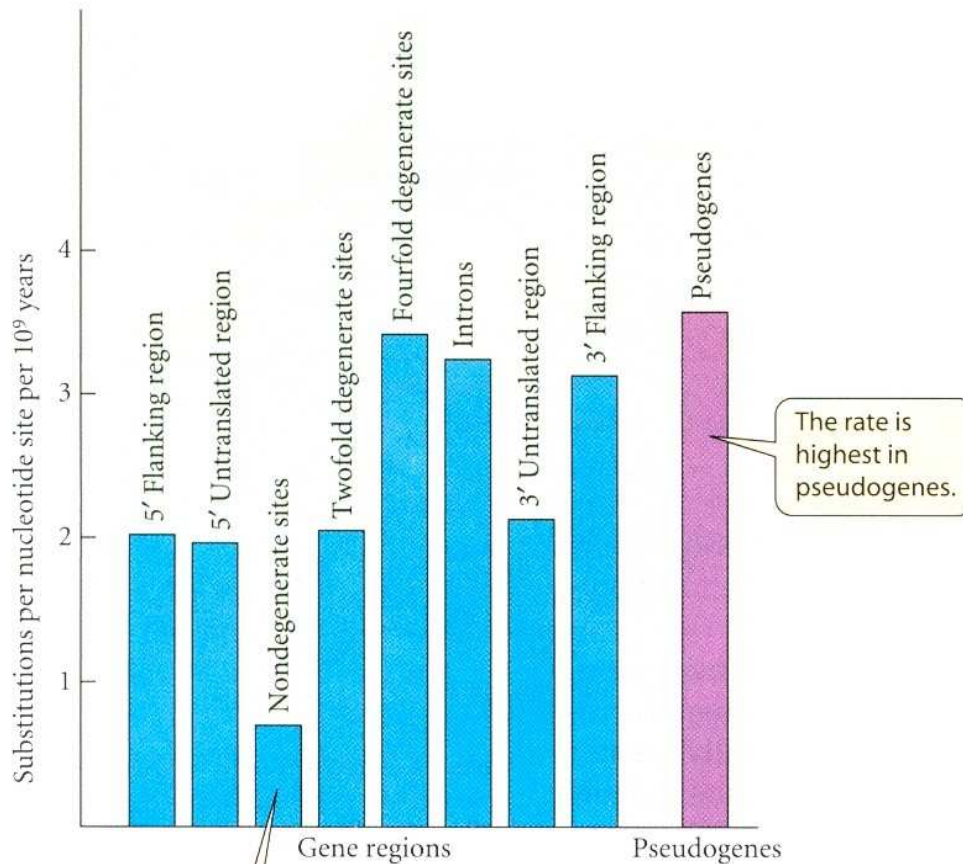


M. Kimura



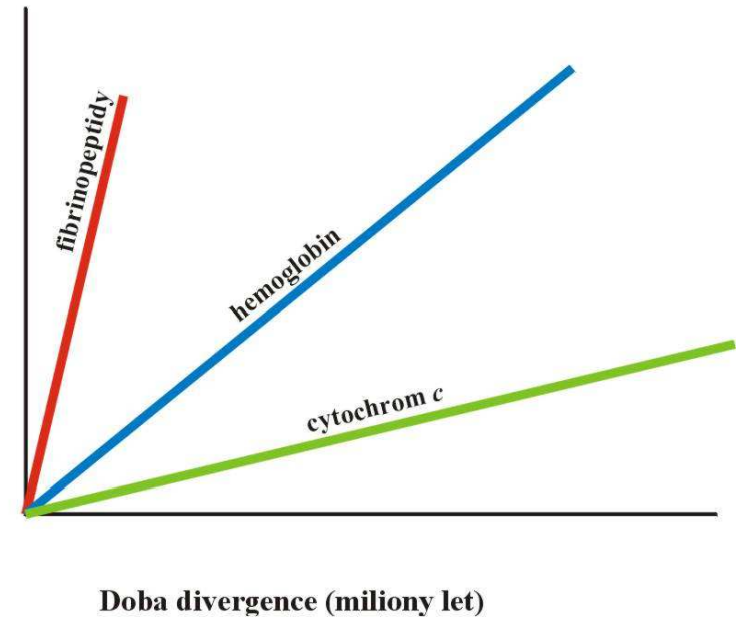
• **neutrální teorie:**

2. rozdílná evoluční rychlost u různě důležitých proteinů



Nucleotide substitution rates are lowest at nondegenerate nucleotide positions, in which any mutation alters the amino acid specified.

Počet substitucí aminokyselin na 100 molekul



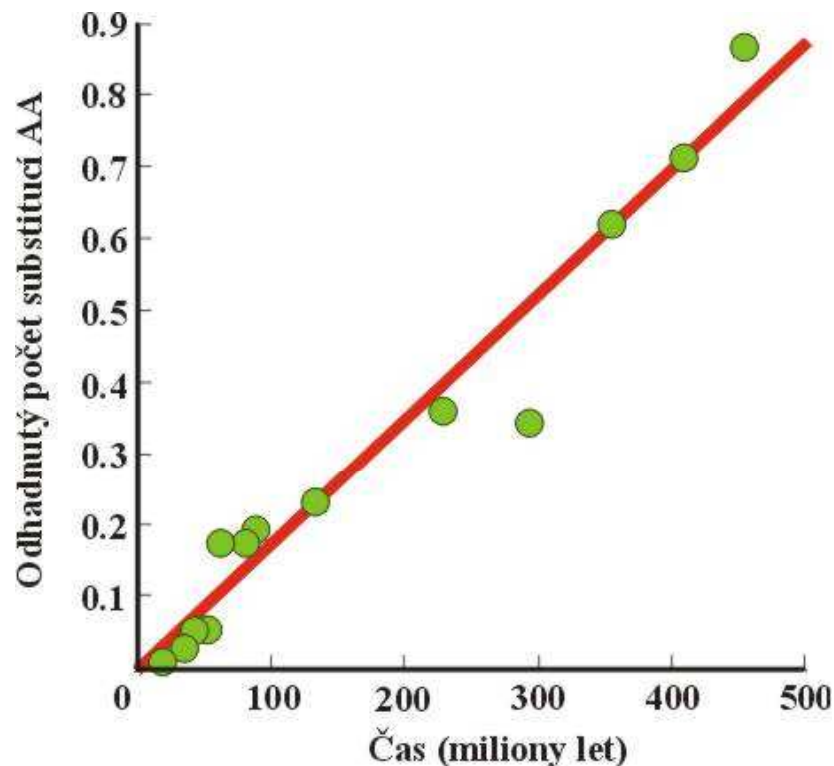
fibrinopeptidy	8,3
pankreatická ribonukleáza	2,1
lyzozym	2,0
alfa-globin	1,2
inzulin	0,44
cytochrom c	0,3
histon H4	0,01

- **neutrální teorie:**

3. rozdílná evoluční rychlost na různých částech proteinu (vazebná místa × strukturní oblasti)

4. rozdílná evoluční rychlost na jednotlivých místech kodonu

5. rychlost evoluce daného proteinu u různých druhů přibližně konstantní



- převážně se netýká morfologických, fyziologických a behaviorálních znaků
- nemůže vysvětlit vznik adaptací
- mnoho škodlivých mutací, ty však rychle eliminovány selekcí
- selekce působí i na molekulární úrovni, avšak většina mutací má velmi malý účinek na fitness ⇒ důležitá role driftu

Haldaneův odhad selekčních nákladů nadhodnocený:

- selekce většinou *měkká*
- *frekvenčně závislá* selekce místo superdominance
- selekce *nepůsobí* na jednotlivé lokusy *odděleně*

Teoretické principy neutrální teorie:

1. Pravděpodobnost fixace nové mutace = $1/(2N_e)$

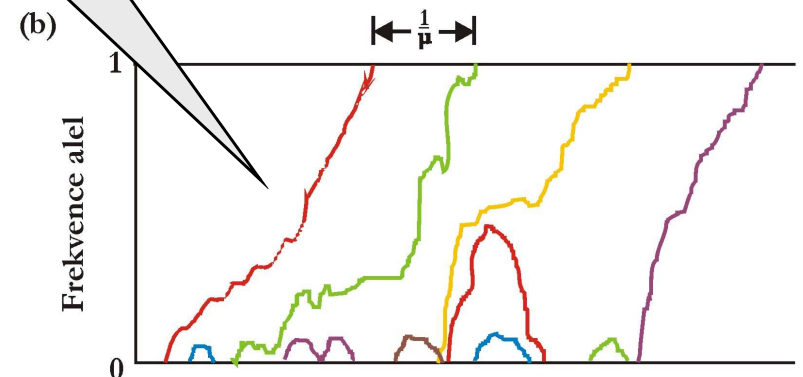
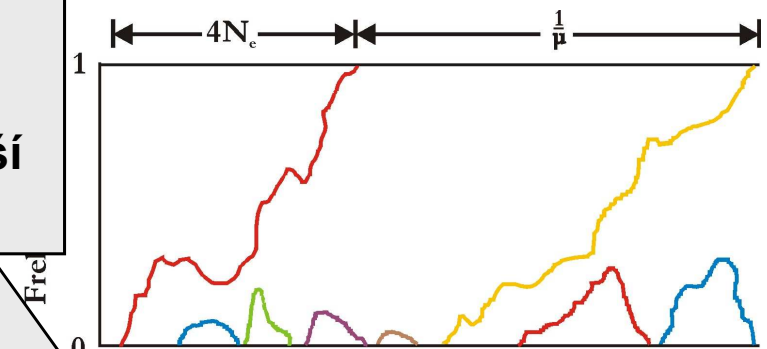
2. Frekvence substitucí:

- pravděpodobnost fixace \times průměrný počet neutrálních mutací:

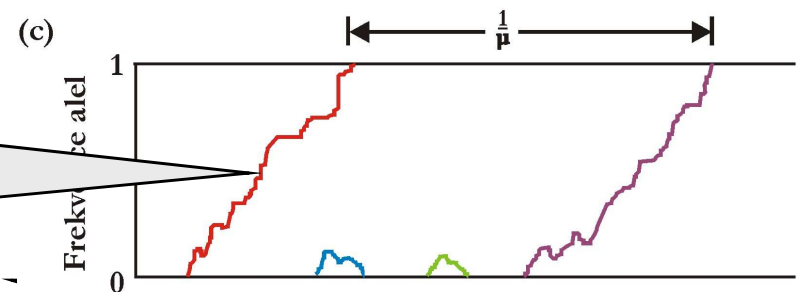
$$1/(2N_e) \times 2N_e\mu = \mu$$

\Rightarrow rychlost neutrální evoluce
nezávisá na N_e , ale jen na μ !

středně velká
populace:
frekventovanější
mutace



malá populace:
mutace málo
frekventované



Teoretické principy neutrální teorie:

3. Průměrná doba mezi následujícími neutrálními mutacemi = $1/\mu$

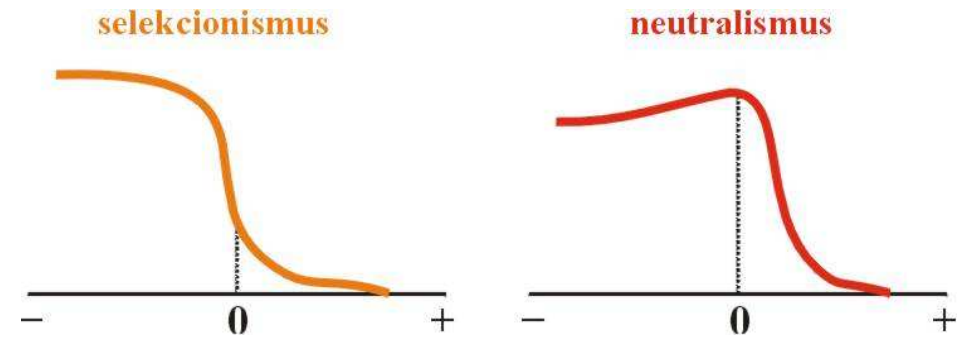
4. Doba fixace = $4N_e$ generací

5. Průměrná rovnovážná heterozygotnost: $\frac{\theta}{\theta + 1}$, kde $\theta = 4N_e\mu$

- větší populace \Rightarrow vyšší heterozygotnost
- neustálý vznik nových mutací \Rightarrow zvýšení proměnlivosti \times její eroze driftem \Rightarrow neustálé nahrazování jedné alely za druhou

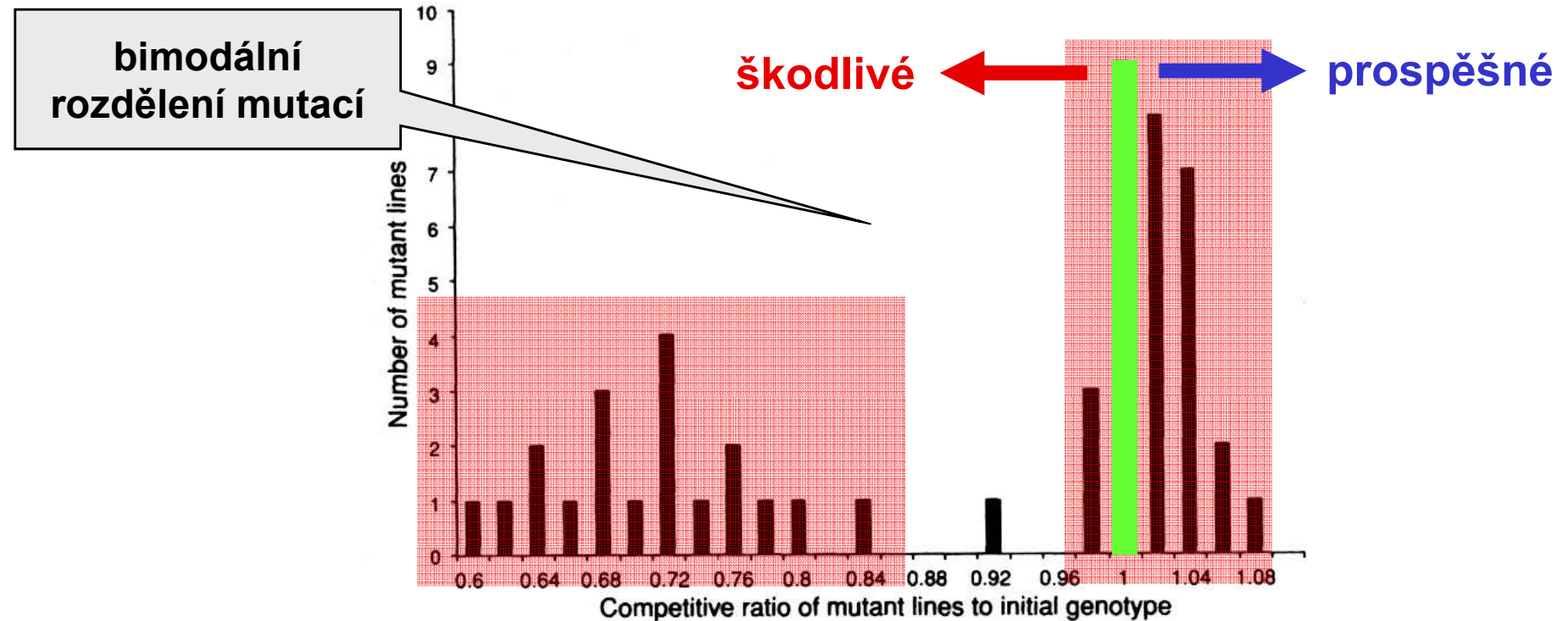
**\rightarrow rovnováha mutace a driftu \Rightarrow polymorfismus
(na rozdíl od rovnováhy mutace a selekce je přechodný)**

Frekvence neutrálních mutací:

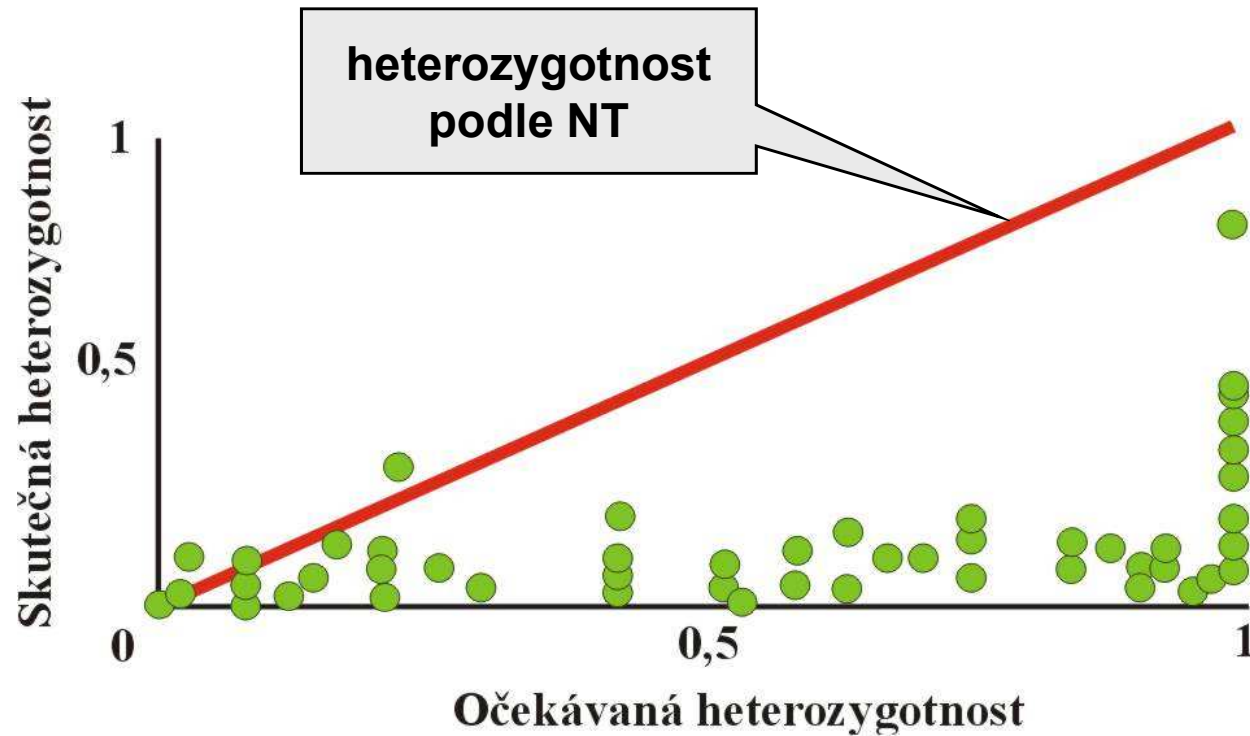


Zeyl & DeVisser (2001):

- kvasinka *Saccharomyces cerevisiae*
- 50 replikací populace
- experiment nezachycuje extrémně škodlivé mutace

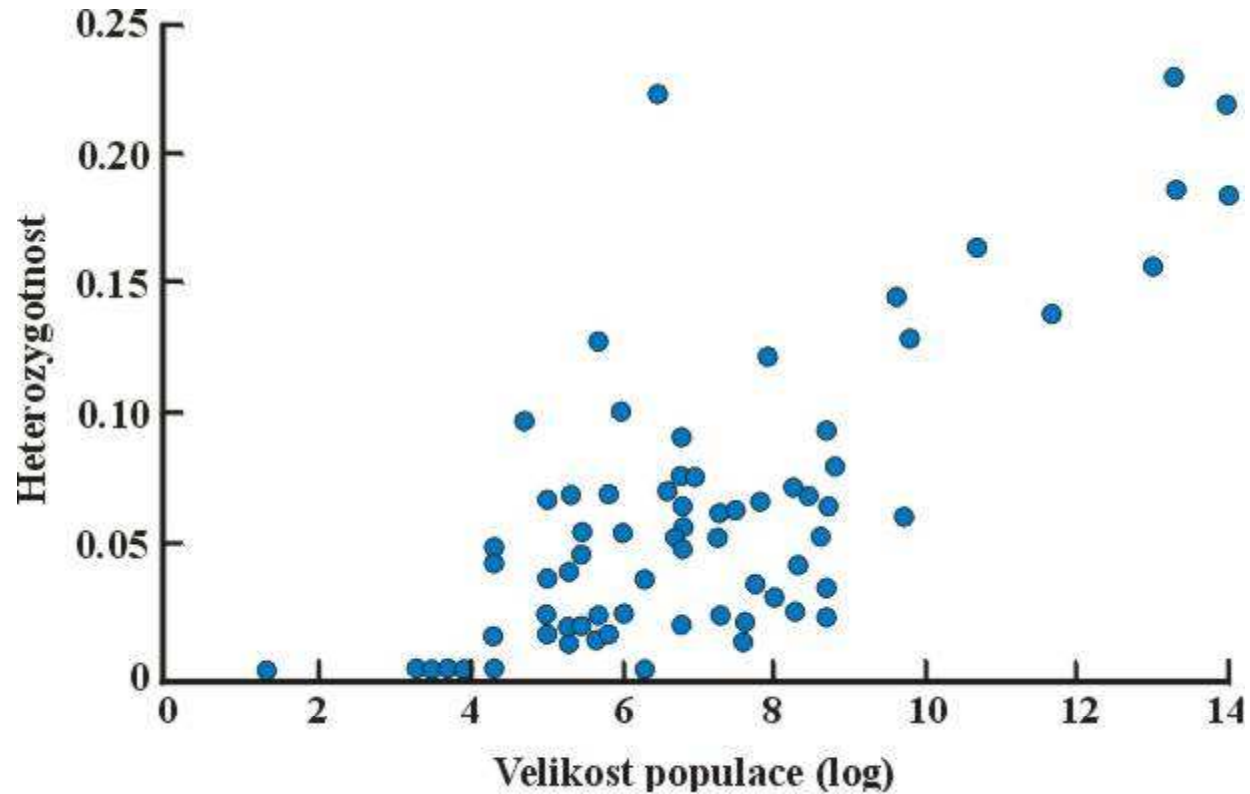


Test neutrální teorie: rozsah heterozygotnosti



- Skutečná **heterozygotnost nižší**, než předpokládá NT

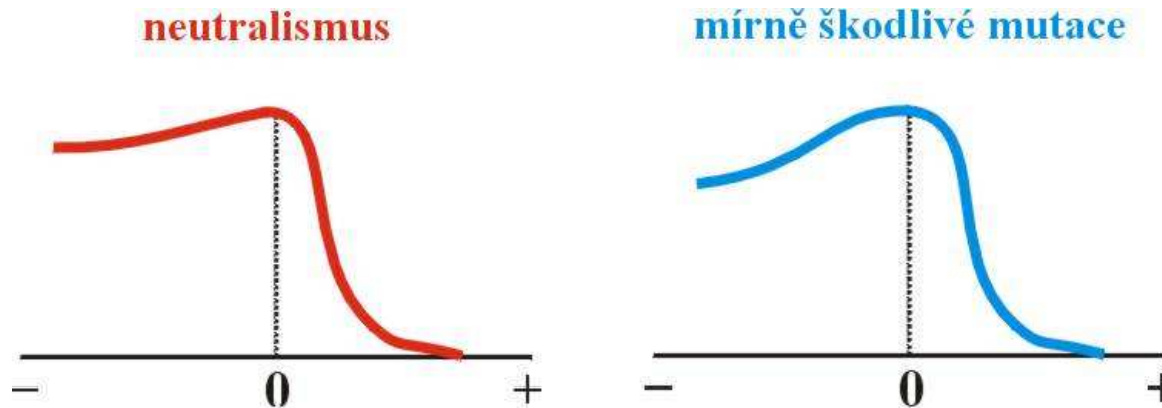
Test neutrální teorie: rozsah heterozygotnosti



- Vzhledem k obrovskému rozsahu populačních velikostí, **rozsah heterozygotností příliš malý**

Odchytky měření rozsahu heterozygotnosti od predikcí se snažila vysvětlit **Tomoko Ohtová**:

- mírně škodlivé mutace (slightly deleterious mutations, SDM): v malých populacích se chovají jako neutrální (= efektivně neutrální alely)



Pravděpodobnost fixace neutrální, výhodné a škodlivé mutace:

$$P = \frac{1 - e^{-4N_e s q}}{1 - e^{-4N_e s}}$$

- q = frekvence alely, s = selekční koeficient
- pravděpodobnost fixace neutrální mutace = q nebo $1/(2N)$ v době vzniku
- pravděpodobnost fixace výhodné mutace ve velké populaci $\approx 2s$

Př.: Jaká je pravděpodobnost fixace mutace v populaci o $N_e = 1000$?

- neutrální mutace ($s = 0$): $P = 0,05\%$
- výhodná mutace ($s = 0,01$): $P = 20\%$
- výhodná mutace ($s = 0,001$): $P = 2\%$
- škodlivá mutace ($s = -0,001$): $P = 0,004\%$

čím víc $s \rightarrow 0$,
tím vyšší
„neutralita“

Z toho plyne, že

- všechny výhodné mutace nemusí být v populaci zafixovány
- i škodlivé mutace mohou být s malou pravděpodobností zafixovány

Př.: Jaká je pravděpodobnost fixace mutace v populaci o $N_e = 10\ 000$?

- neutrální mutace ($s = 0$): $P = 0,005\%$
- výhodná mutace ($s = 0,01$): $P = 20\%$
- výhodná mutace ($s = 0,001$): $P = 2\%$
- škodlivá mutace ($s = -0,001$): $P = 2 \cdot 10^{-17}\%$

ve velké populaci je P
výhodné alely stejná jako
v malé, ale pro škodlivou
alelu $P \rightarrow 0$

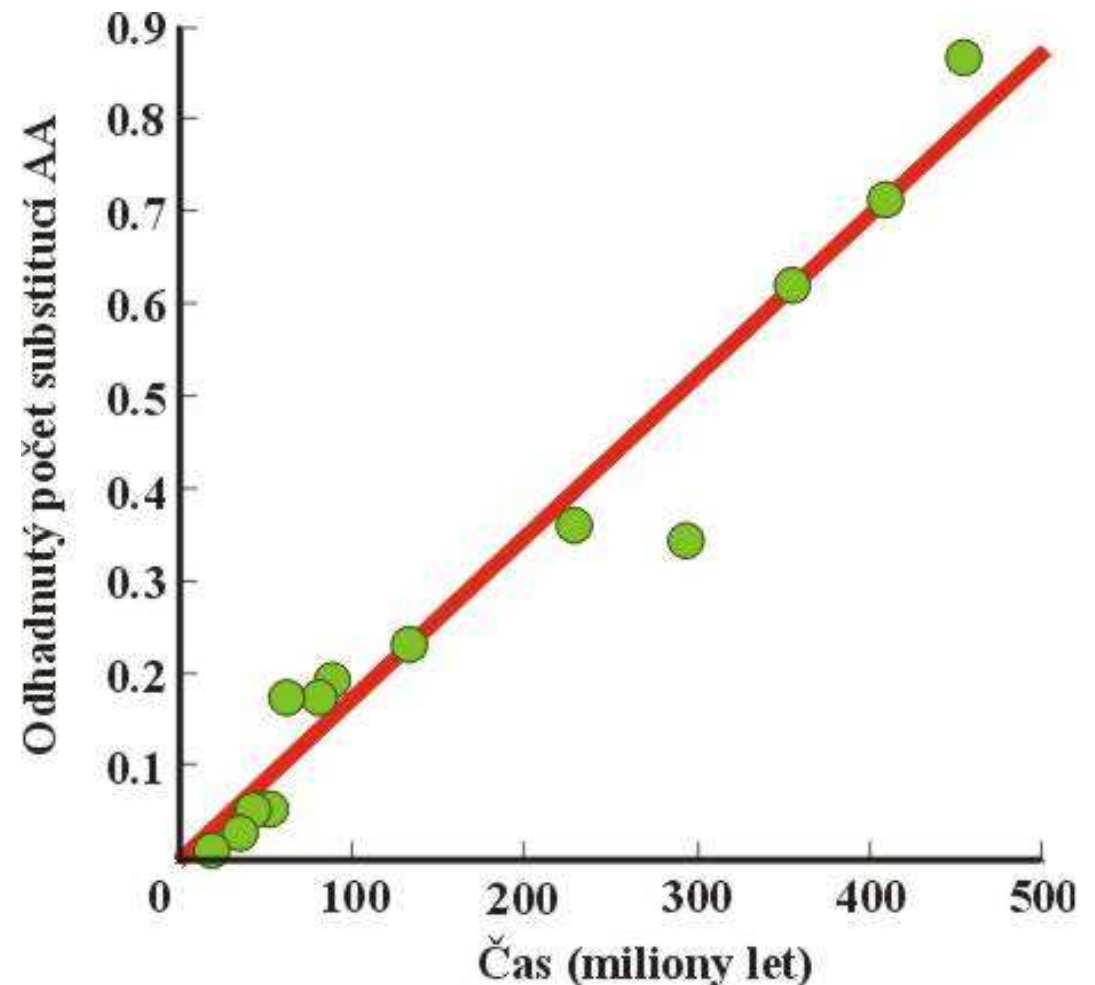
Z uvedeného plyne:

- **ve velkých populacích hraje mnohem větší roli selekce**
- **existuje nepřímá úměra mezi škodlivostí mutace a velikostí populace: čím se škodlivost alely blíží nule, tím větší může být populace, ve které se může fixovat (drift převýší negativní selekci) a naopak, čím je selekce proti škodlivé mutaci silnější, tím menší musí být populace, aby drift hrál určující roli**
- **v malých populacích se mírně škodlivé mutace chovají jako **efektivně neutrální****

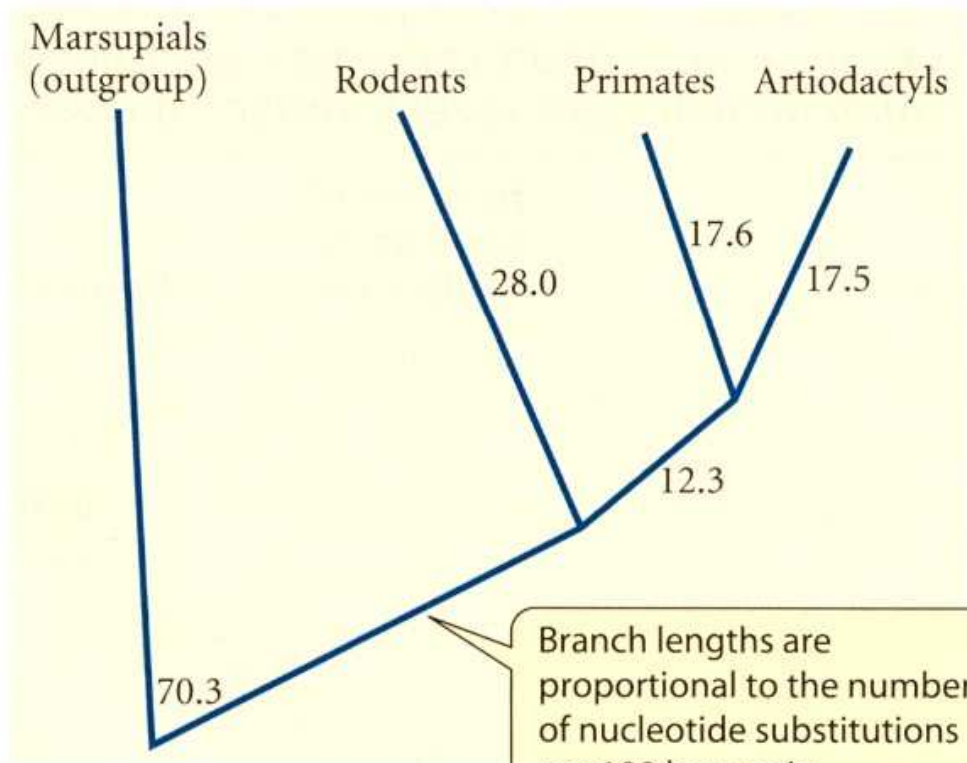
Molekulární hodiny

Zuckermandl & Pauling (1962-65)

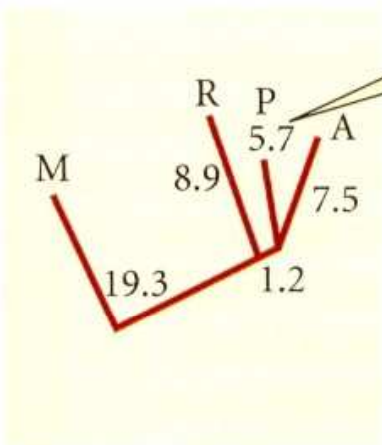
- rychlost substitucí AA nebo nukleotidů je konstantní
- efekt generační doby: závislost na absolutním nebo generačním čase?



Molekulární hodiny



Branch lengths are proportional to the number of nucleotide substitutions per 100 base pairs.



Nonsynonymous substitution has been slowest in the primate lineage.

EVOLUCE GENOMU

Velikost genomu a cytoplazmatický poměr (C-value):
C-value = množství DNA v haploidním genomu (pg, bp)

Prokaryota:

- $6 \times 10^5 - 10^7$ (20×)
- nejmenší: *Mycoplasma* (celkem ca. 400 genů)
- největší: někt. G+ bakterie, sinice

Eukaryota:

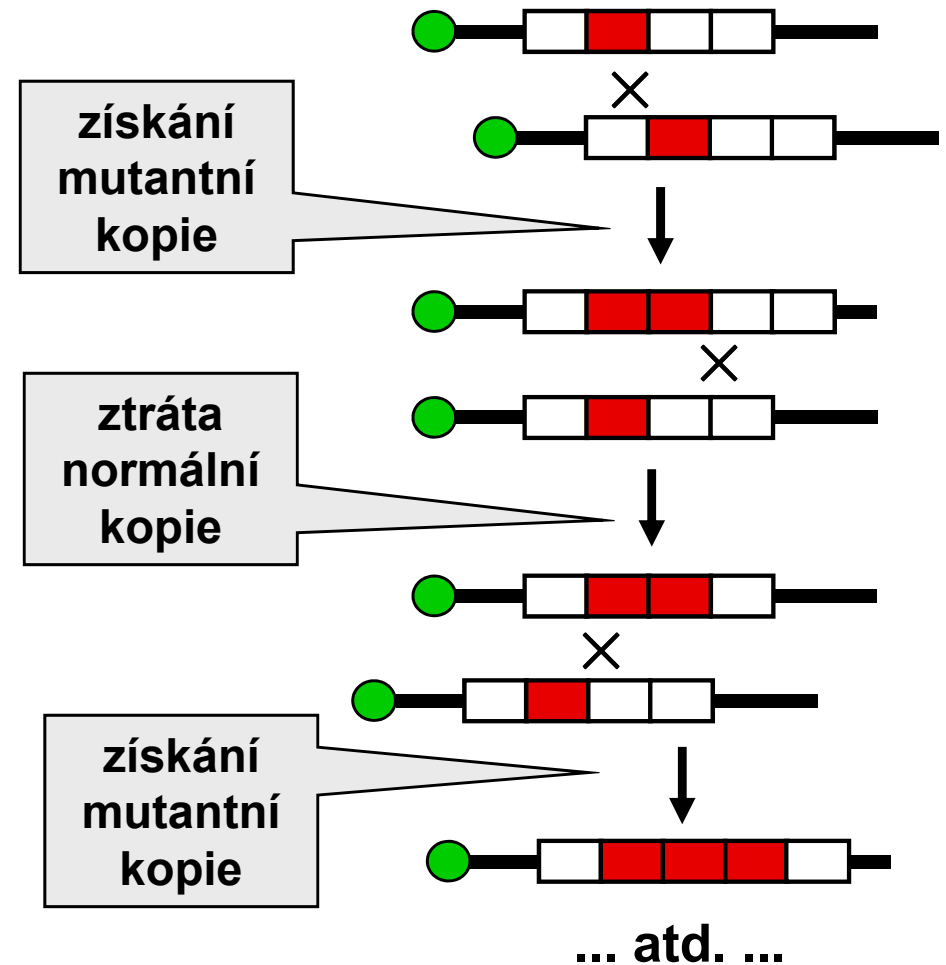
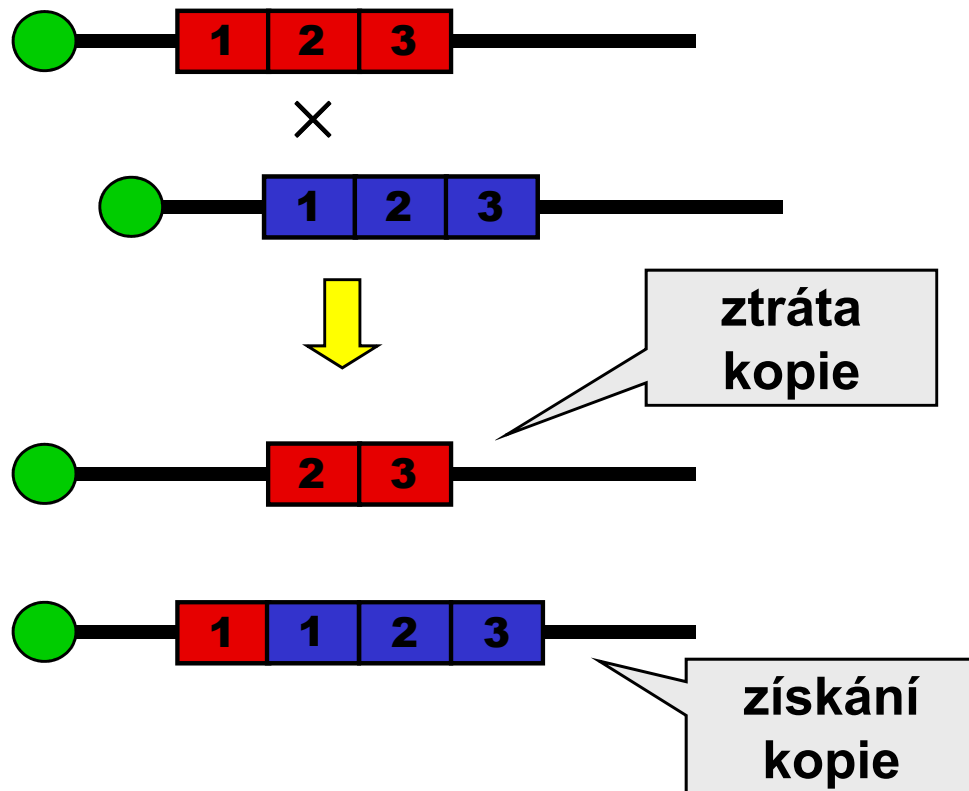
- $8,8 \times 10^6 - 6,9 \times 10^{11}$ (80 000×)
- žádný vztah ke složitosti organismu nebo počtu genů
- velké rozdíly i u příbuzných organismů:
Paramecium caudatum (8 600 000 kb) × *P. aurelia* (190 000 kb)

Gabriel Dover (1982): Molekulární tah (molecular drive)

- mechanismus odlišný od selekce a driftu

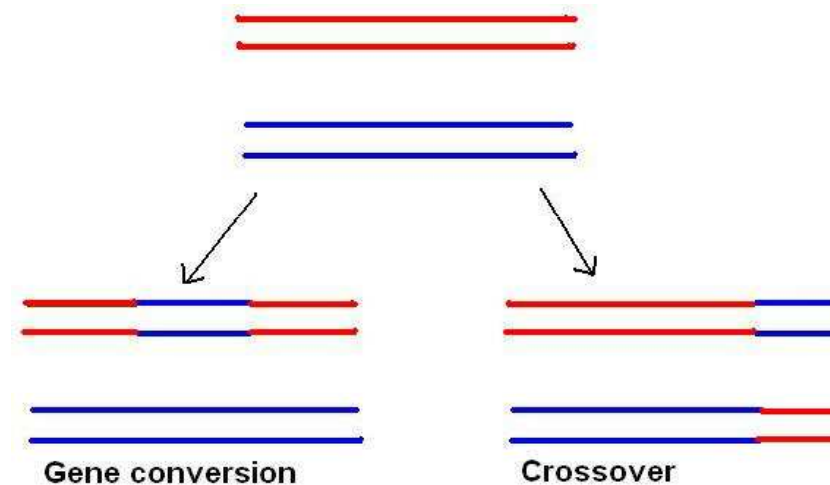
Mechanismy spřažené evoluce:

1. nestejný crossing-over



2. sklouznutí nukleotidového řetězce (slippage)

3. genová konverze



Závěr:

- důsledkem nestejnomyšného crossing-overu a sklouznutí řetězce je **změna počtu kopií**
- důsledkem nestejnomyšného c-o a genové konverze je **homogenizace sekvencí**

Repetitivní DNA:

1. Vysoce repetitivní = satelitní
2. Středně repetitivní = minisatelity, mikrosatelity
3. Transpozabilní elementy, retroelementy (SINE, LINE)

Proč existuje repetitivní DNA?

- nějaká funkce
- Doolittle a Sapienza, Orgel a Crick (1980):
sobecká DNA (selfish, junk)