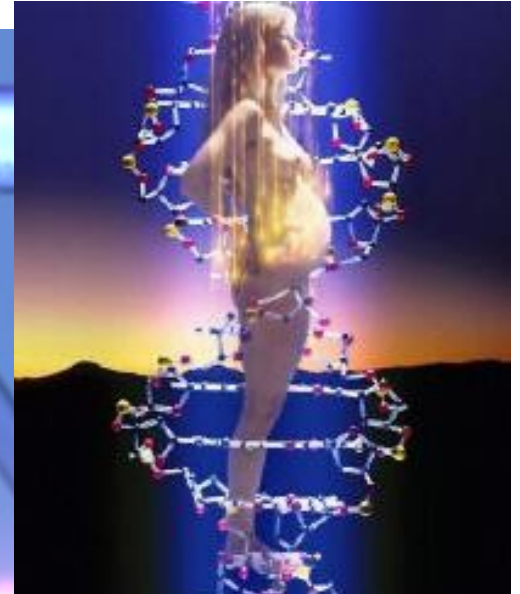
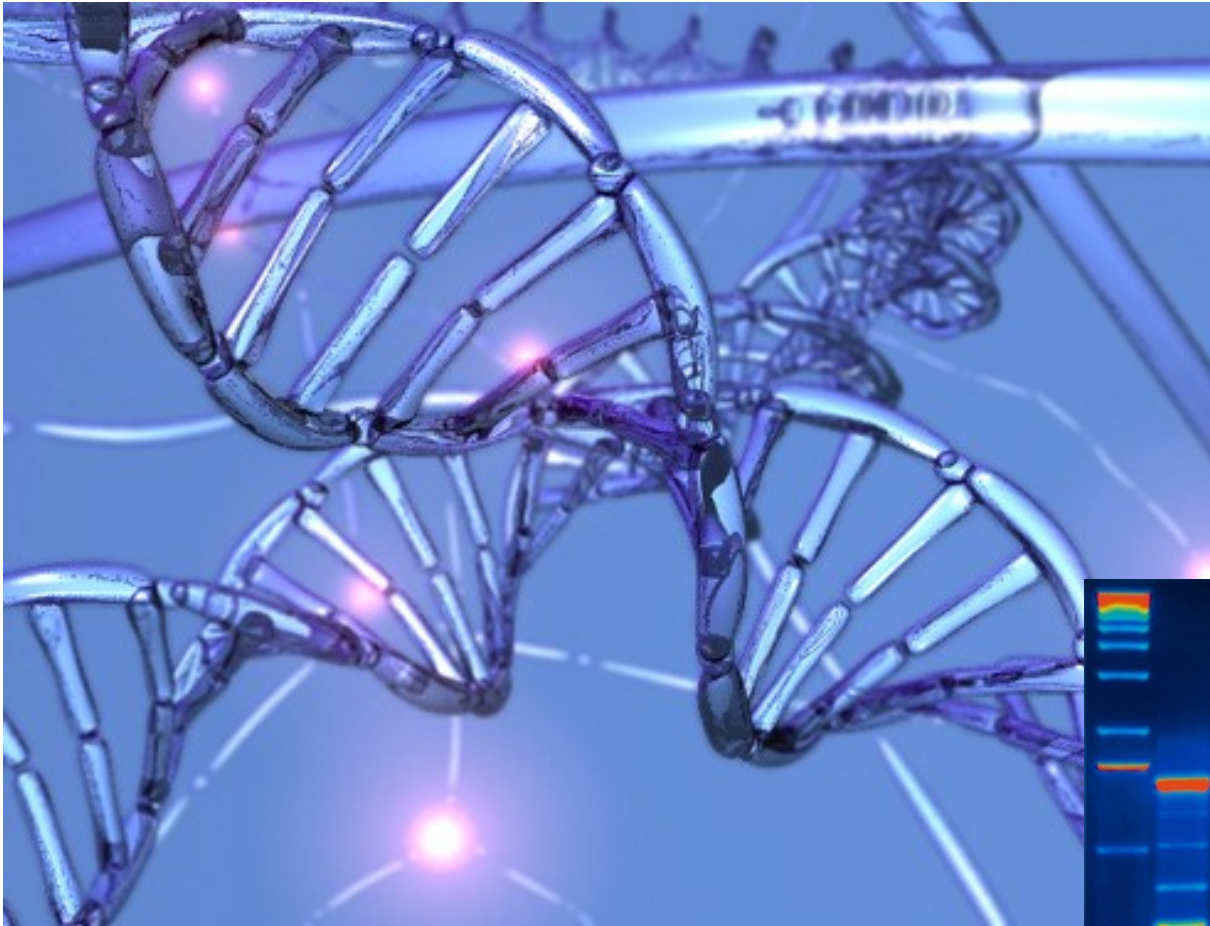


VZNIK GENETICKÉ PROMĚNLIVOSTI



Důsledek H-W principu:

při platnosti předpokladů H-W populace k udržení polymorfismu
stačí náhodné oplození a mendelovská dědičnost



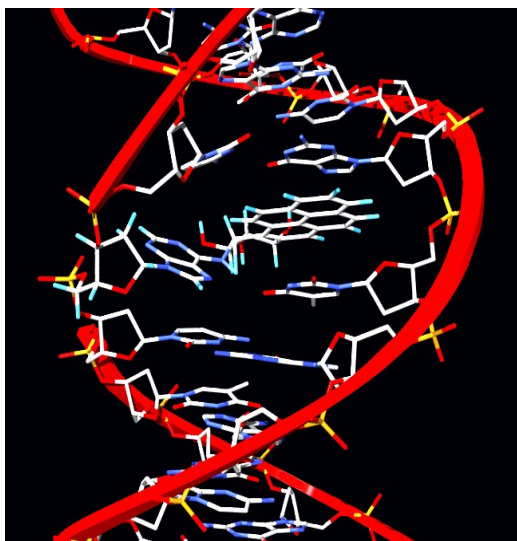
ALE!

reálné populace se od modelové situace zpravidla liší:

- velikost populace omezená
- oplození nemusí být náhodné
- migrace
- selekce
- vznik nových alel mutací

HLAVNÍ MIKROEVOLUČNÍ MECHANISMY:

- mutace
- (transpozice)
- rekombinace
- migrace (tok genů)
- nenáhodné oplození
- přírodní výběr (selekce)
- náhodný genetický posun (drift)
(bottleneck, efekt zakladatele)
- molekulární tah (molecular drive)



MUTACE



- spontánní × indukované
- v zárodečných buňkách × somatické
- podle škodlivosti/prospěšnosti účinku:
 - prospěšné
 - škodlivé
 - neutrální

MUTACE

Podle rozsahu

- genové (bodové)
- chromozomové
- genomové

Bodové

- **substituce** (tranzice, transverze)

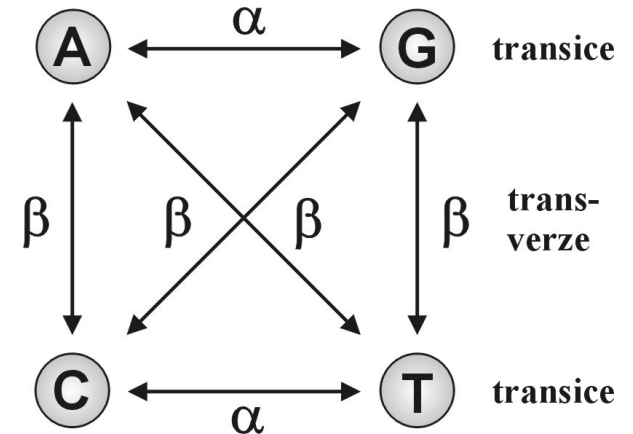
synonymní

GTC → GTA
Val → Val

GTC → TTC
Val → Phe
AAG → TAG
Lys → *ochre* (stop)

nesynonymní (záměnové)

měnící smysl (missense)
nesmyslné (nonsense)



Bodové

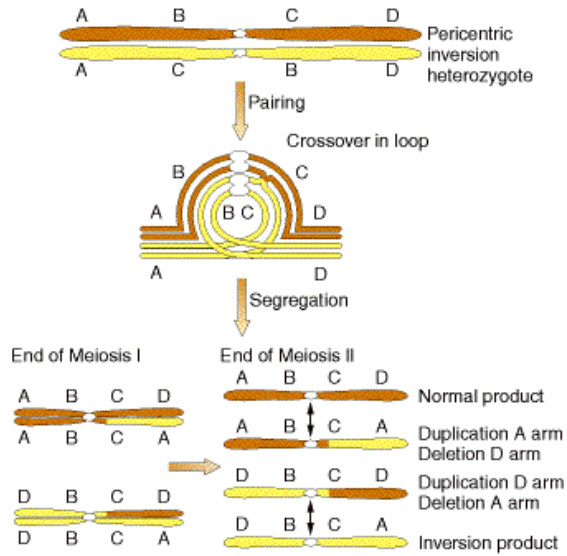
- **inzerce** ACGGT → AC**A**GGT
 - **delece** A**C**GGT → AGGT
- } **indels** → posunutí
čtecího rámce

- **zpětné mutace**: frekvence zpravidla 10× nižší
- **rekurentní (opakované) mutace** → **mutační tlak**:
např. při frekvenci alely $A_1 = 0,500$:
po 1. generaci → zvýšení na 0,5000495
~70 000 generací → 0,750 ... dalších ~70 000 generací → 0,875

⇒ **změna frekvence alely mutací velmi pomalá**

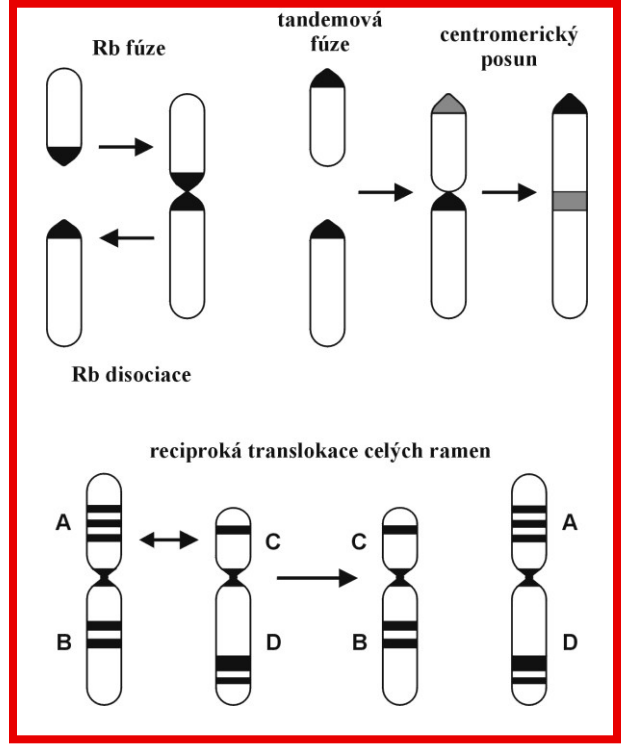
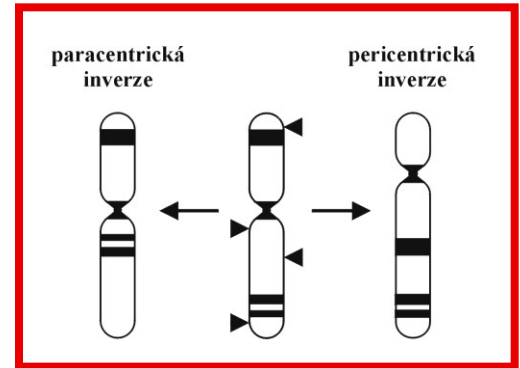
Chromozomové (chr. přestavby)

- **inverze**
pericentrické
paracentrické



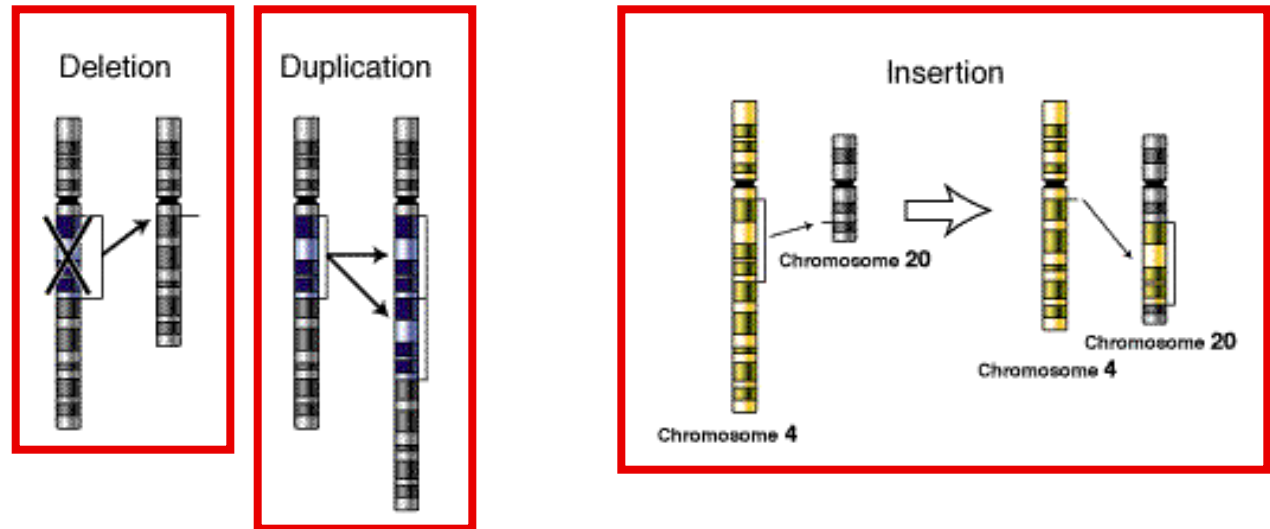
- **translokace**

- **fúze a disociace**
(robertsonské translokace)
reciproké translokace celých ramen (WART)



Chromozomové (chr. přestavby)

- **delece**
- **duplikace**
- **inzerce**



Genomové

- **-zomie (monozomie, trizomie)**
 - většinou neslučitelné se životem
 - **monozomie:** jediná životaschopná = X0 (Turnerův syndrom)
 - **trizomie:** nerovnováha dávky genů (zvýšená exprese trizomického páru)
 - životaschopné trizomie : XXY, XXX, XYY, Patau syndrom (chr. 13), Edwardsův s. (chr. 18), Downův s. (chr. 21)

Genomové

- **-ploidie (polyploidie)**

- především rostliny
- u živočichů méně (bezobratlí, ryby, obojživelníci)
- během evoluce obratlovců došlo ke 2 kolům duplikace celého genomu (2R-hypotéza)
- polyploidní jedinci zpravidla větší (zvýšený objem buněk)
- liché násobky genomu → problémy v meióze ⇒ reprodukční bariéra (ne vždy – skokani)

autopolyploidie: kombinace dvou stejných genomů

- fúze buněk
- endoreplikace
- abortivní buněčný cyklus

alopolyploidie: kombinace dvou různých genomů

- fúze diploidních gamet
- polyspermie

Náhodnost a rychlost mutací (μ)

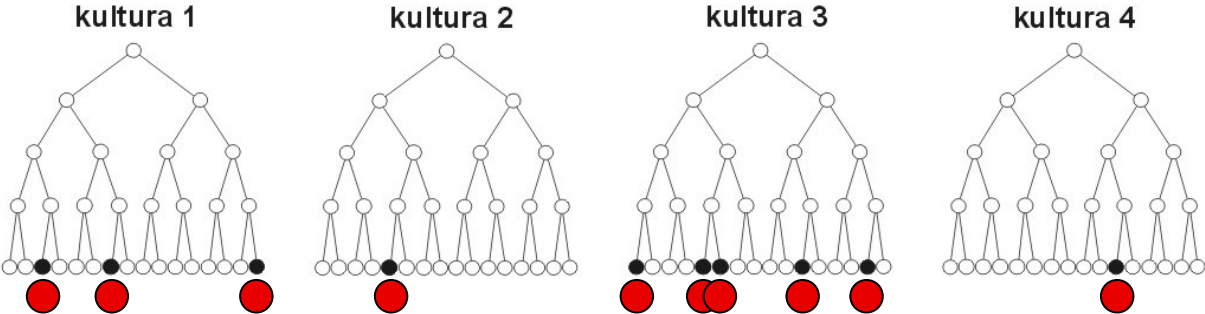
- **mutace náhodné co do účinku, nenáhodné co do pozice a rychlosti**
- tranzice > transverze
- mutační „hotspots“: CpG u živočichů (metylovaný C \rightarrow T); TpT prokaryot „SOS reakce“ bakterií, minisatelity (VNTR), mikrosatelity (STR)
- mtDNA > jad. DNA
- pohlavní chromozomy > autozomy: Y > Z > A > X > W
- vliv blízkosti počátku replikace, centromery, telomery, repetitivních sekvencí, intenzity transkripce
- studenokrevní živočichové: > t \Rightarrow > μ
- RNA viry (HIV)
- parazité
- protilátky, imunoglobuliny
- > μ somatických mutací
- samci > samice: člověk 6x, hlodavci, liška: 2x ... více buněčných dělení v zárodečných buňkách

Adaptivní (směřované) mutace?

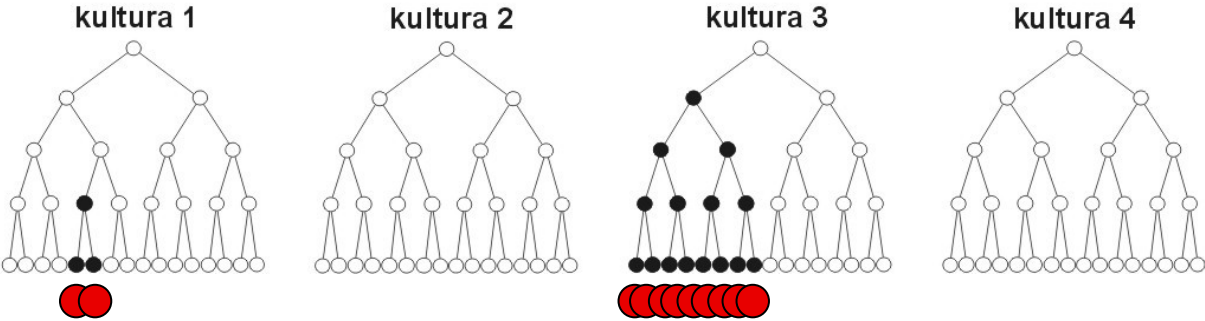
Max Delbrück, Salvador Luria (1943):
flukтуаční test



(a) mutace vyvolané prostředím

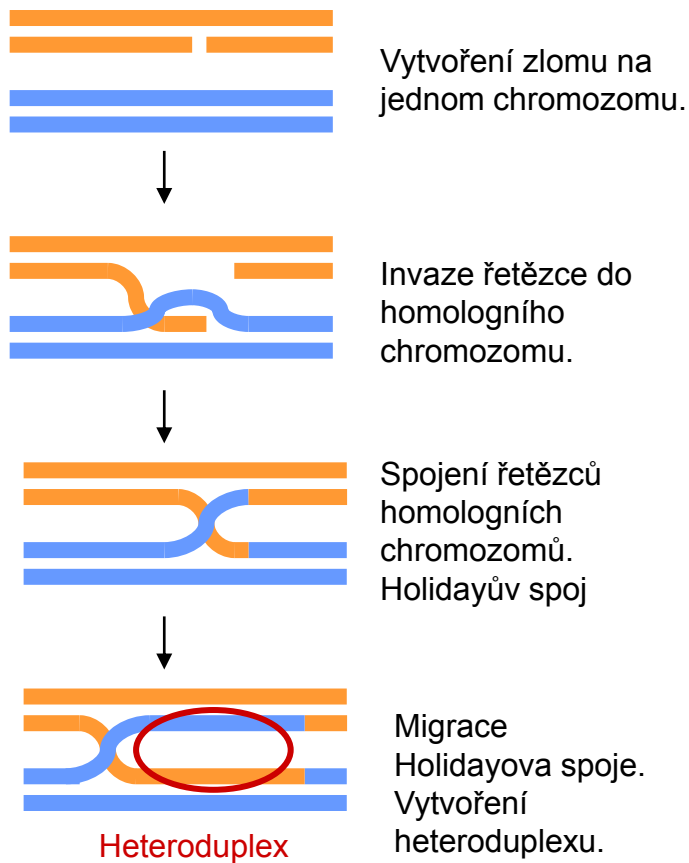


(b) náhodné mutace

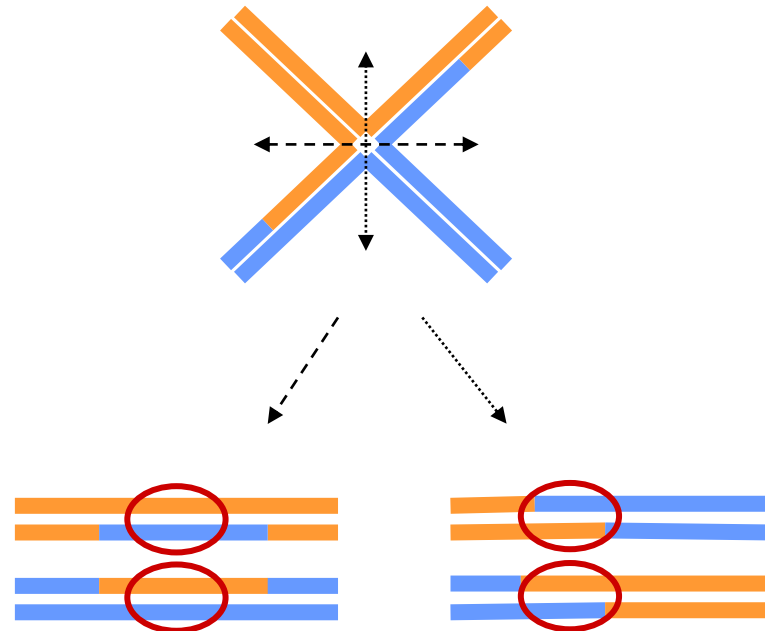


REKOMBINACE

- **mutace** → nové **alely**
- **rekombinace** → nové **genotypy** (výj. vnitrogenomové rekombinace)

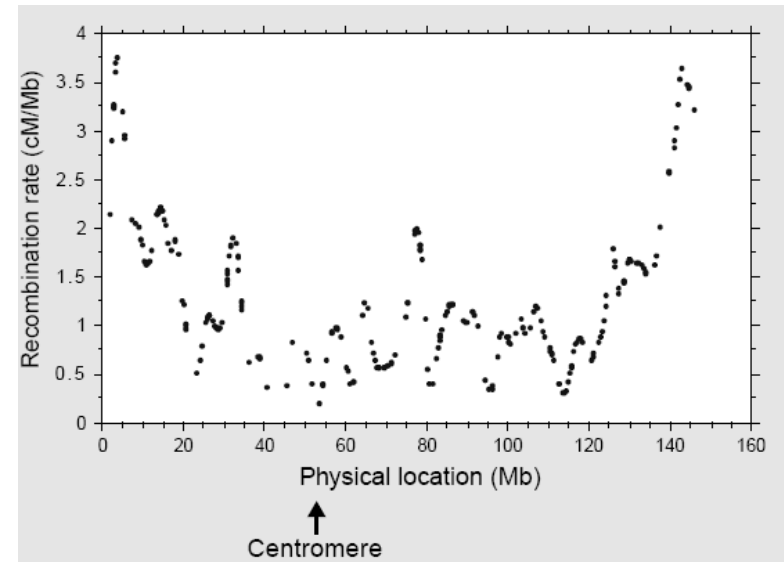


Štěpení Hollidayova spoje



REKOMBINACE

- u mnoha organismů crossing-over důležitý pro správný průběh meiózy (aspoň 1 c-o na chromozom, jinak vznik aneuploidií)
- ženy s $>$ c-o \rightarrow $>$ dětí
- děti starších žen \rightarrow $>$ rekombinací
- obecně častější u centromery, méně u telomer (neplatí pro všechny chr., druhové rozdíly – např. u cibule naopak)
- malé chromozomy $>$ frekvence rekombinací
- rekombinační „hotspots“:
 - u člověka \sim 25 000
 - chybí u *Drosophila* a *Caenorhabditis elegans*
 - častý vznik a zánik
 - zánik 1 místa často kompenzován zvýšenou aktivitou sousedního místa

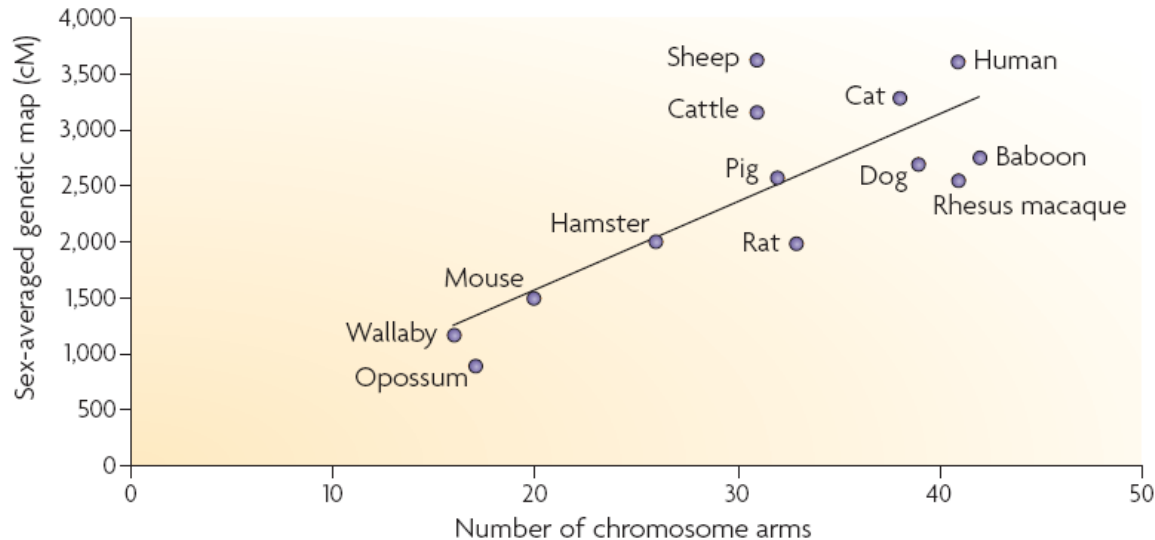


- **rozdíly v míře rekombinace mezi pohlavími:**

- **Haldaneovo-Huxleyovo pravidlo:** pokud jedno pohlaví nerekombinuje, jde o pohlaví heterogametické
- pokud rekombinují obě pohlaví, u samic většinou $>$ rekombinací (člověk 1,7x, myš 1,3x)

- **rozdíly mezi druhy:**

- druhy s více malými chromozomy \rightarrow více rekombinací než druhy s menším počtem velkých chromozomů
- korelace s počtem ramen: více rekombinací v karyotypech s velkým množstvím chrom. ramen (aspoň 1 c-o/rameno, aby nedocházelo k aneuploidii?)



Evoluční důsledky rekombinace:

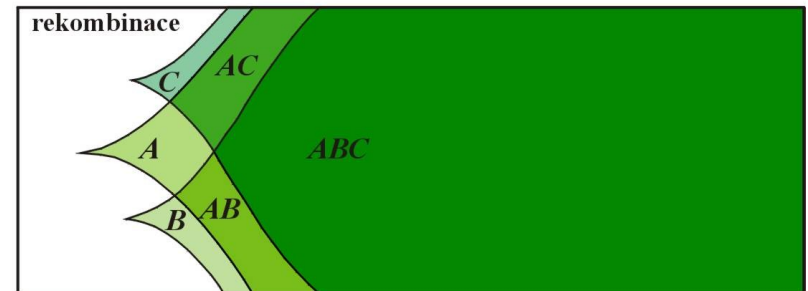
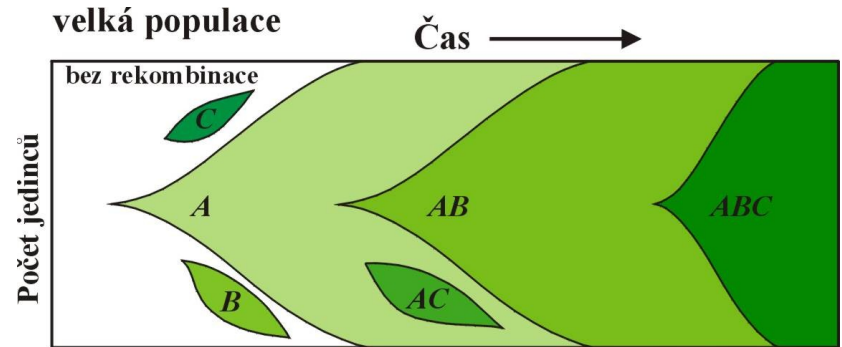
Rekombinace a polymorfismus:

absence rekombinace

⇒ vazbová nerovnováha

- selective sweep; hitchhiking
- častější výskyt vzácných alel
- background selection

→ ztráta polymorfismu



malá populace



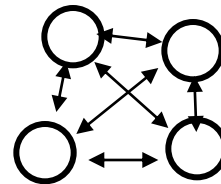
MIGRACE (TOK GENŮ)

Míra toku genů, m :

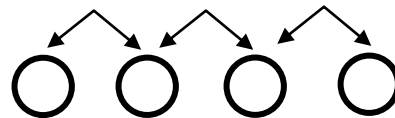
= podíl genových kopií, který se do populace dostal v dané generaci imigrací z jiných populací

Modely:

- **ostrovní model**
(island model)



- **stepping stone**
 - jednorozměrný
 - dvourozměrný



- **isolation by distance**
Linanthus parryae



MIGRACE (TOK GENŮ)

Metody odhadu:

1. přímé

- zpětný odchyt (capture-mark-recapture, CMR)
„toe clipping“, speciální barvy, genetické značení
... podhodnocení, nezachycení dálkových migrací
- dálkové sledování pohybu – telemetrie
vysílačky, antény; GPS systémy
... nákladnější, časová náročnost

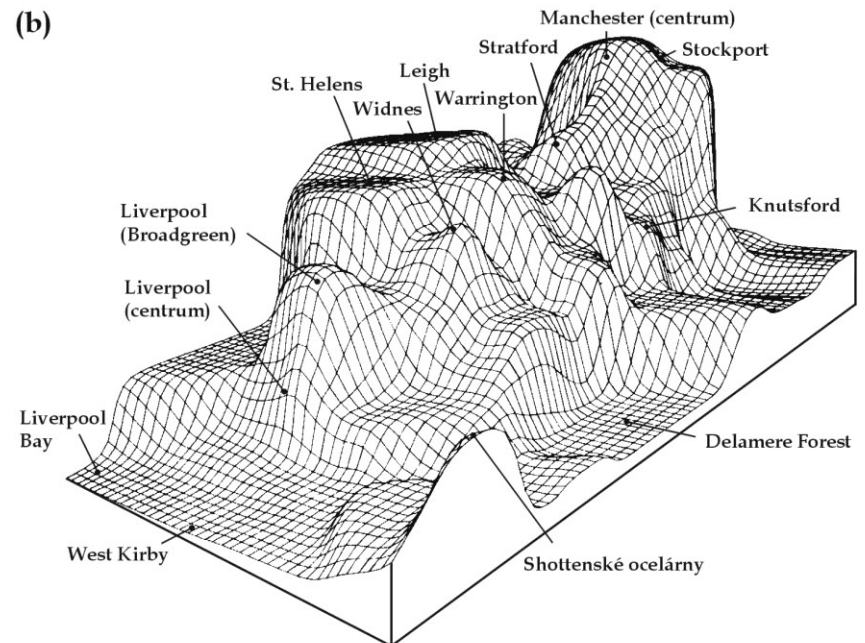
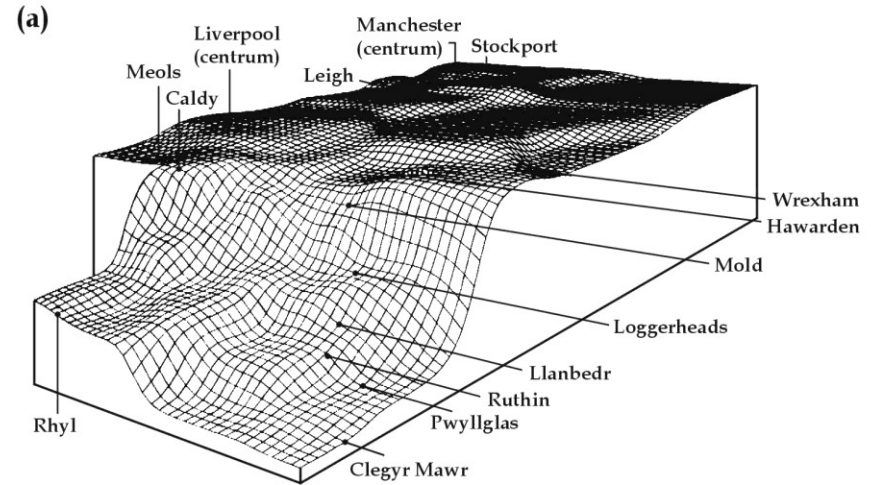
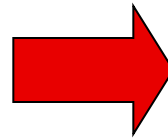
2. nepřímé

- molekulární markery, populačně-genetické modely
Sewall Wright – F-statistika: $F_{ST} = 1/(4Nm + 1) \Rightarrow Nm = (1/F_{ST} - 1)/4$
... Nm = počet migrantů na generaci
programy s využitím maximální věrohodnosti (maximum likelihood)
nebo bayesovského přístupu

Důsledky toku genů:

- **genetická homogenizace subpopulací**, zabraňující jejich genetické divergenci (× u mnoha druhů migrace velmi omezená)

Př.: výskyt melanických forem mûr v Anglii

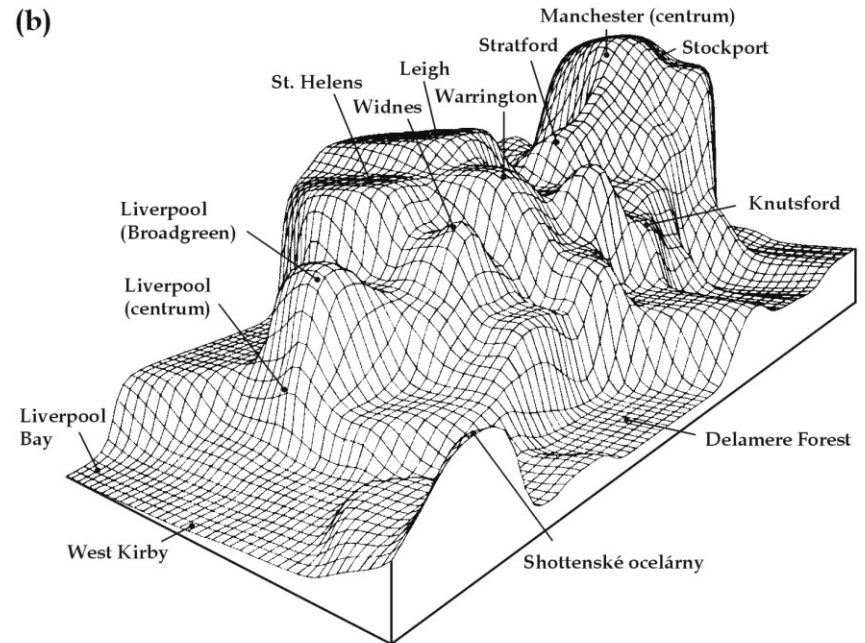
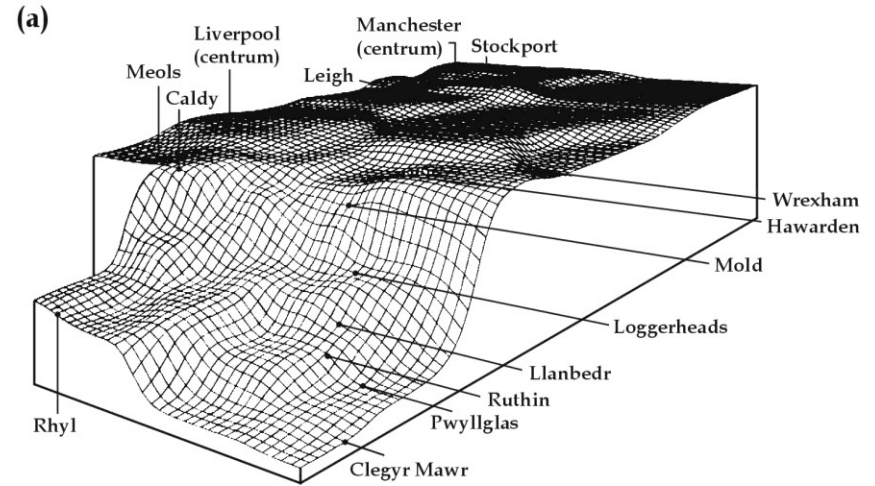




drsnokřídlec březový (*Biston betularia*)



zejkovec dvojjzubý
(*Odontoptera [Gonodontis] bidentata*)



PŘÍBUZENSKÉ KŘÍŽENÍ (INBREEDING)

- Př.: opakované samooplození (samosprašnost):

výchozí generace - HW rovnováha: $1/4 AA$, $1/2 Aa$, $1/4 aa$

1. generace samooplození: $3/8 AA$, $2/8 Aa$, $3/8 aa$

2. generace samooplození: $7/16 AA$, $2/16 Aa$, $7/16 aa$

- inbreedingem se mění frekvence *genotypů*, frekvence *alel* se *nemění*
- inbreeding postihuje *všechny lokusy*
- vzniká *vazbová nerovnováha*

Koeficienty inbreedingu, F

1. rodokmenový F

pravděpodobnost autozygotnosti

2. démový F

snížení heterozygotnosti (i. jako odchylka od panmixie)

1. Rodokmenový inbreeding:

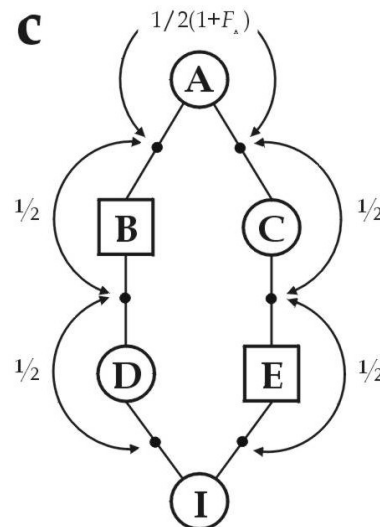
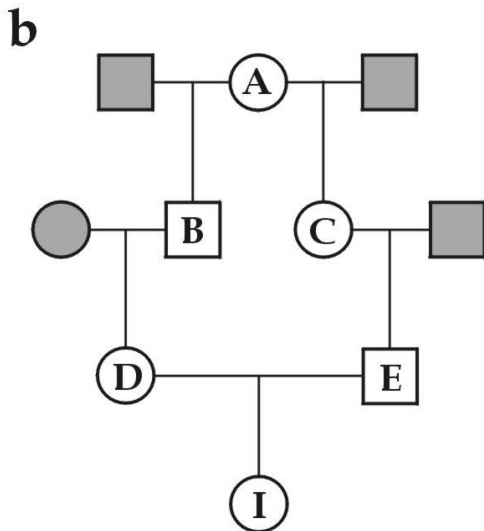
autozygotnost:

- alely identické původem (identical by descent, IBD)
- vždy homozygot

alozygotnost:

- buď heterozygot, nebo homozygot, kde alely identické stavem (identical by state, IBS)

Inbrední populace = taková, u níž pravděpodobnost autozygotnosti v důsledku křížení mezi příbuznými > v panmiktické populaci



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

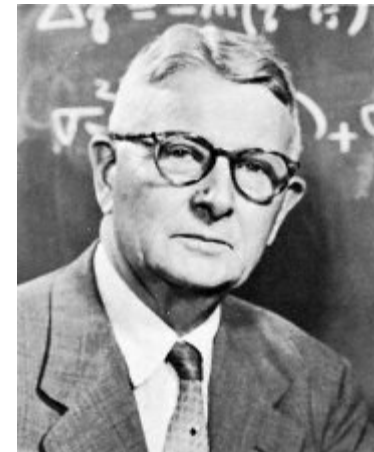
$$0 \leq F \leq 1$$

2. Koeficient inbreedingu jako odchylka od panmixie:

$$F_{IS} = (H_e - H_o)/H_e$$

$$-1 \leq F_{IS} \leq +1$$

H_o = skutečná heterozygotnost
 H_e = očekávaná heterozygotnost



S. Wright

F-statistika:

- koeficient inbreedingu

snížení HZ v subpopulaci v důsledku příbuzenského křížení

$$F_{IS} = (H_S - H_I)/H_S$$

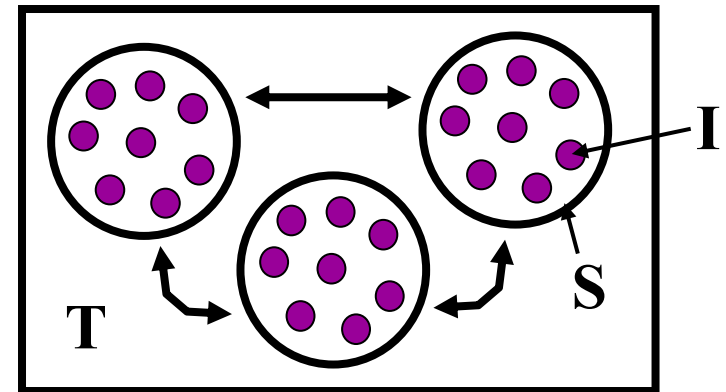
$$-1 \leq F_{IS} \leq +1$$

- fixační koeficient

snížení HZ v důsledku strukturace populace

$$F_{ST} = (H_T - H_S)/H_T$$

$$0 \leq F_{ST} \leq +1$$



- snížení HZ v celé populaci

$$F_{IT} = (H_T - H_I)/H_T$$

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

Rozdíly mezi F a F_{IS} :

- F je *individuální*, F_{IS} je *skupinový*

Gazella spekei, St. Louis ZOO:

- 1♂ + 3♀ (1969-1972) z Afriky
- 1982: všechny původní gazely mrtvé
- protože zakladatelem stáda jen 1 samec, všichni potomci nutně inbrední bez ohledu na systém páření
- prům. $F = 0,149 \Rightarrow$ **indikace silného inbreedingu**
- \times prům. $F_{IS} = -0,291 \Rightarrow$ **indikace silného vyhýbání se inbreedingu!**



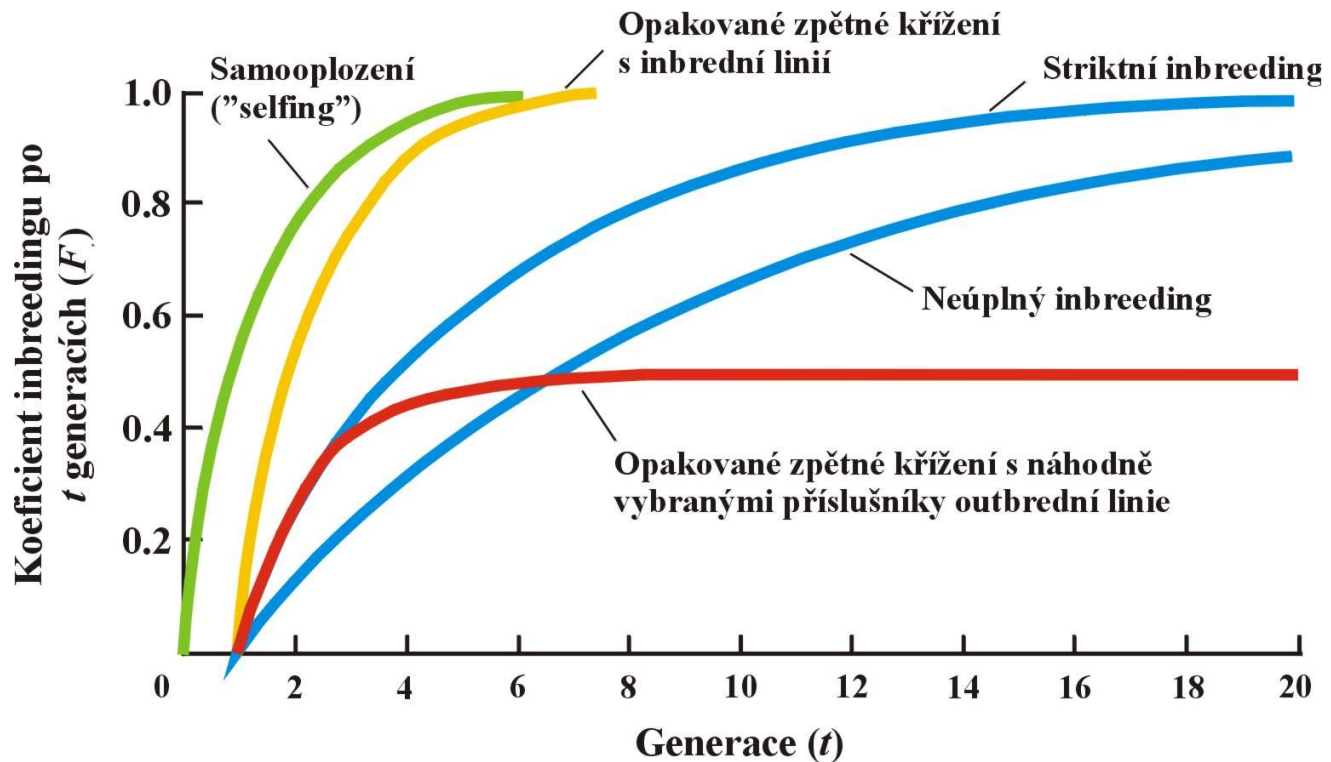
G. spekei

anabaptisté z Velkých plání (USA):

- malá skupina protestantů z Tyrolských Alp
- **navzdory striktnímu dodržování tabu incestu**
 $F = 0,0255 \Rightarrow$ **jedna z nejvíce inbredních známých skupin lidí**
- příčinou malý počet zakladatelů

Genetické důsledky inbreedingu:

- zvýšení frekvence homozygotů
- zvýšení rozptylu fenotypového znaku
- vazbová nerovnováha



Genetické důsledky inbreedingu:

- **inbrední deprese**

výskyt chorob, snížení plodnosti
nebo životaschopnosti
šlechtické rody, uzavřené sekty
(Amišové), Indiáni, ostrovy ...



Rudolf II.



*Leavenworthia
alabamica*

- **“hybrid vigour”
(heteróze)**



Marie Terezie

Pozor! Ne vždy musí být inbreeding škodlivý (např. řada druhů vyšších rostlin je samosprašná). Navíc důsledky inbreedingu se mohou lišit v rámci jednoho druhu v závislosti na vnějším prostředí.

ASORTATIVNÍ PÁŘENÍ

= vyšší pravděpodobnost páření mezi jedinci se stejným fenotypem

- příčinou může být preference partnera se stejným fenotypem, ale mohou existovat i jiné příčiny
př.: fytofágní hmyz – jedinci žijící na různých druzích hostitelské rostliny mohou dospívat v odlišnou dobu ⇒ častější páření jedinců se stejným fenotypem (život na hostiteli) **bez aktivní preference partnera**
- ⇒ jde pouze o pozitivní **fenotypovou korelaci**
- asortativní páření způsobuje úbytek heterozygotů
- asortativní páření způsobuje **vazbovou nerovnováhu (LD)**

ASORTATIVNÍ PÁŘENÍ

Rozdíly mezi inbreedingem a asortativním pářením:

- působí **pouze na lokus(y) spojené s preferovaným fenotypem** × inbreeding ovlivňuje všechny lokusy
- as. páření je **mocnou evoluční silou** (silná LD na více lokusech) × inbreeding pouze zesiluje LD tam, kde byla už na počátku, a to jen v případě samooplození (samosprašnosti), v ostatních případech rekombinace „úspěšnější“ → redukce LD

NEGATIVNÍ ASORTATIVNÍ (DISASORTATIVNÍ) PÁŘENÍ

- = preference partnera s odlišným fenotypem
- výsledkem **intermediární frekvence alel** a **vazbová nerovnováha**
- př. preference samců s odlišným MHC (myš, člověk) – důvodem zřejmě snaha o co nejvariabilnější imunitní systém