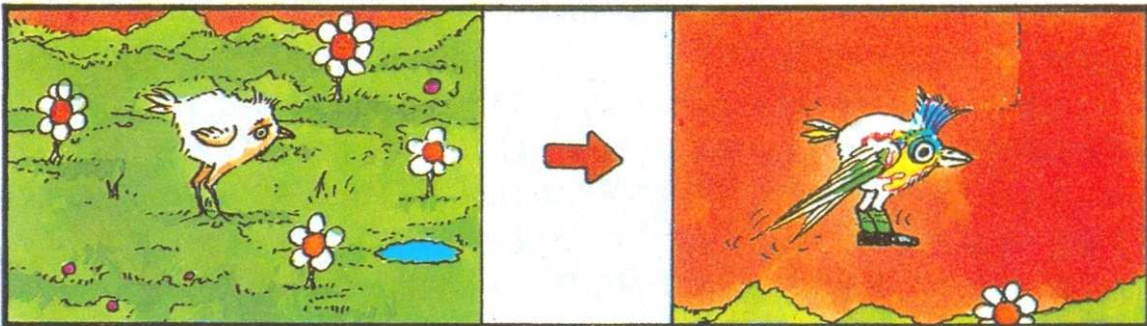
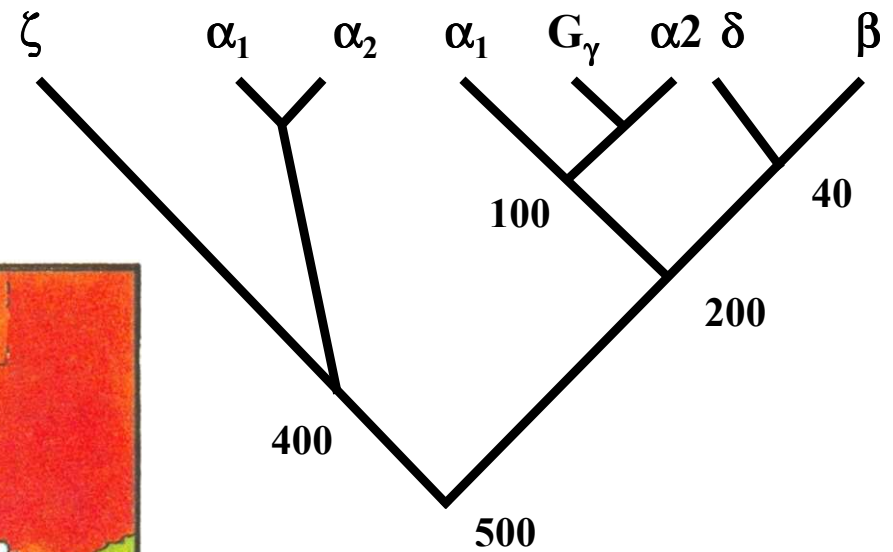
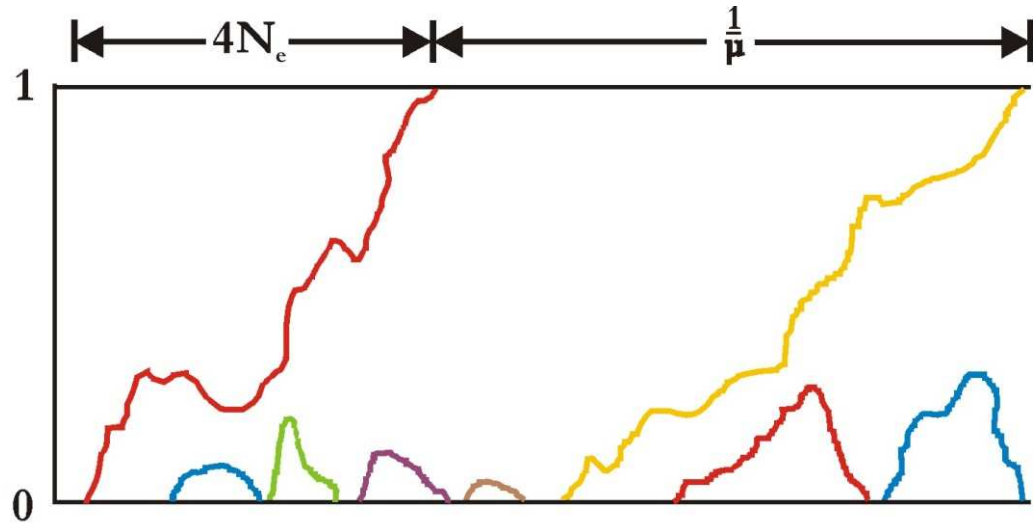


MOLEKULÁRNÍ EVOLUCE



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.

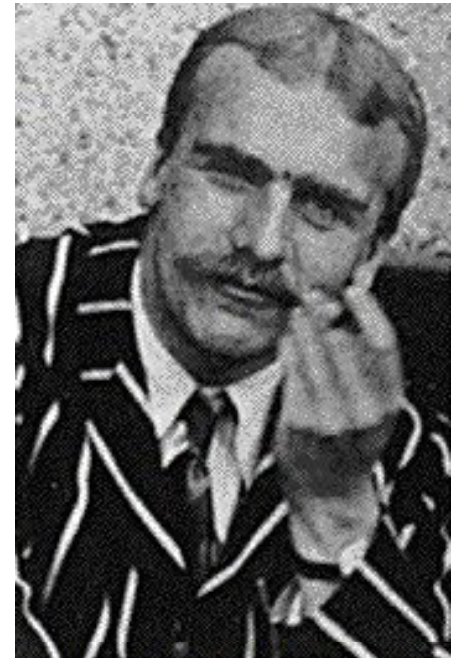
- mutační zátěž
- substituční zátěž
- segregační zátěž

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

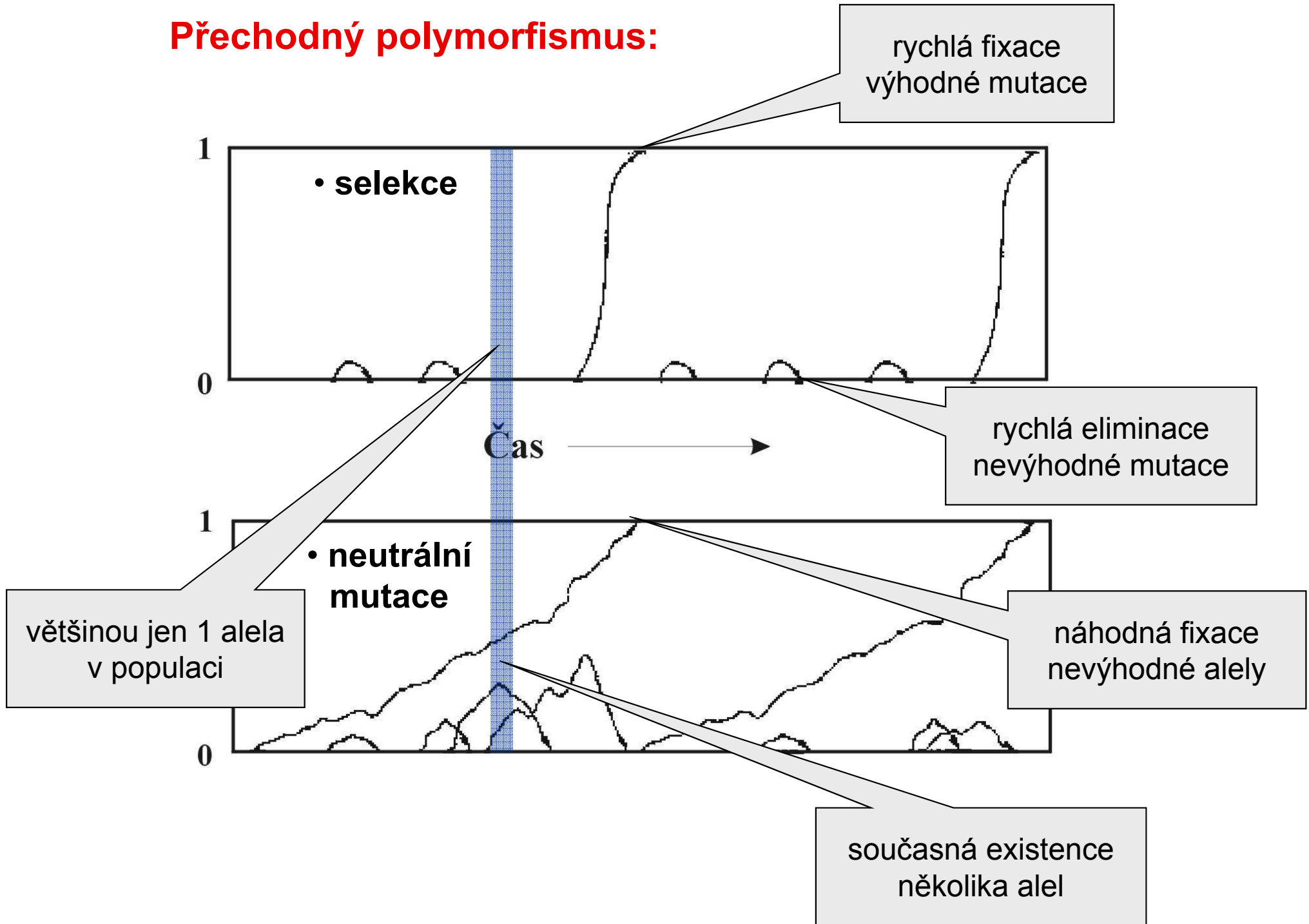
Neutrální teorie molekulární evoluce

- 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:



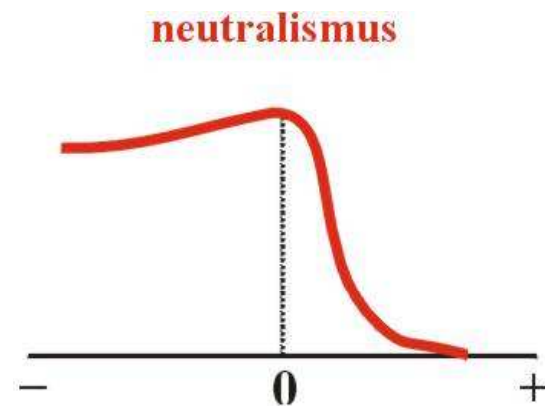
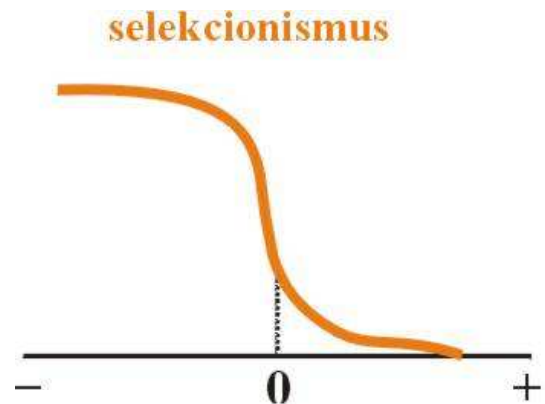
- Motoo Kimura (1968)
- J.L. King & T.H. Jukes (1969)

- **neutrální teorie:**

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

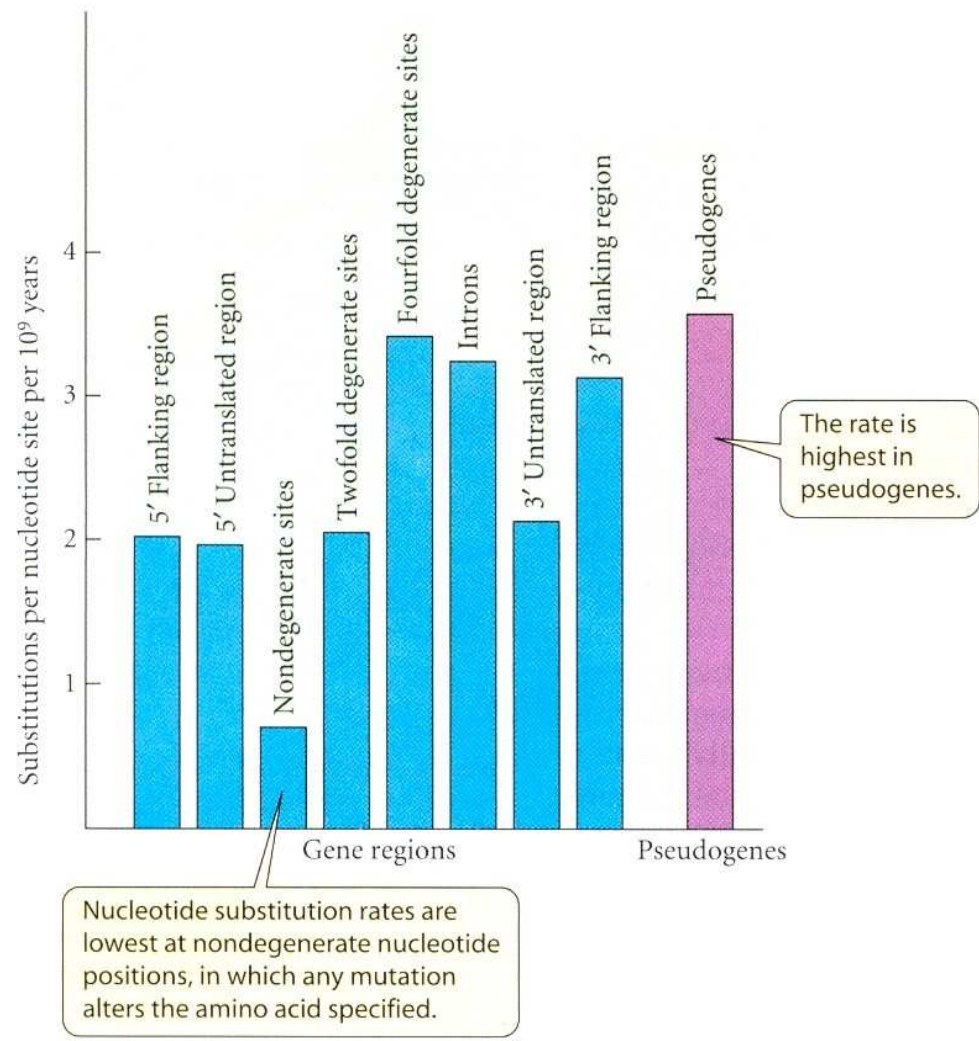


M. Kimura

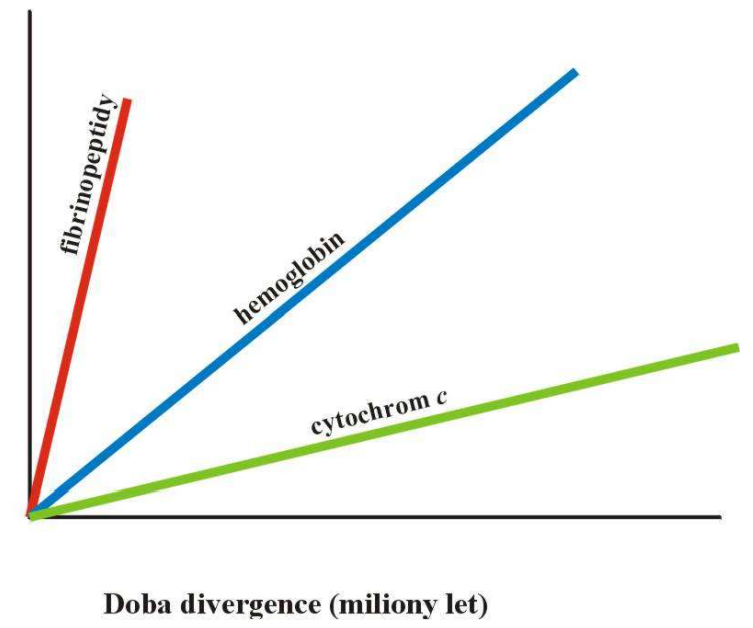


• **neutrální teorie:**

2. rozdílná evoluční rychlost u různě důležitých proteinů



Počet substitucí aminokyselin na 100 molekul



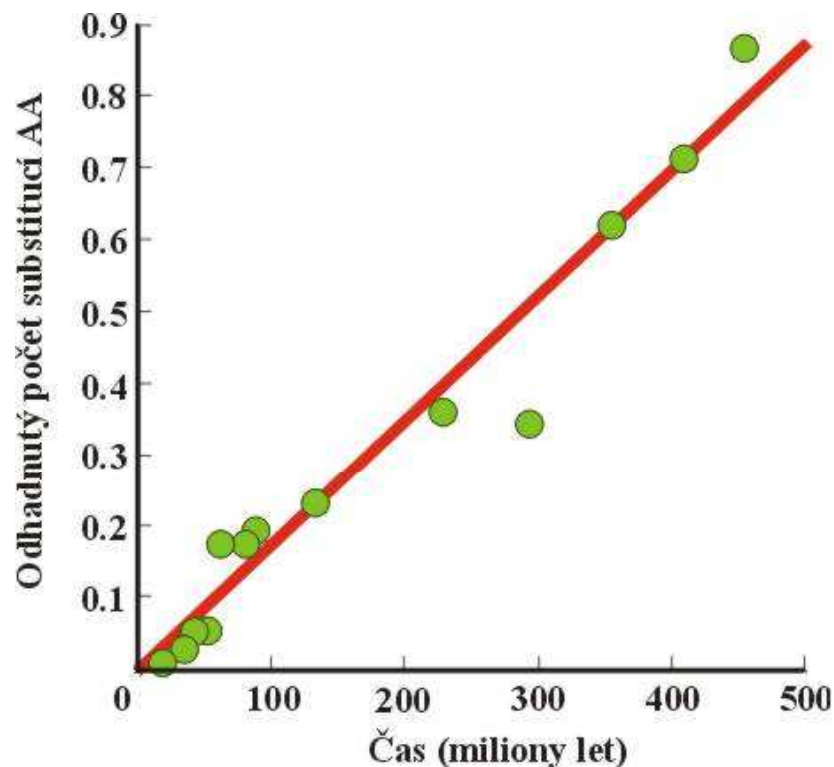
fibrinopeptidy	8,3
pankreatická ribonukleáza	2,1
lyzozym	2,0
alfa-globin	1,2
inzulin	0,44
cytochrom c	0,3
histon H4	0,01

- **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 \Rightarrow 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 = $1/(2N_e)$

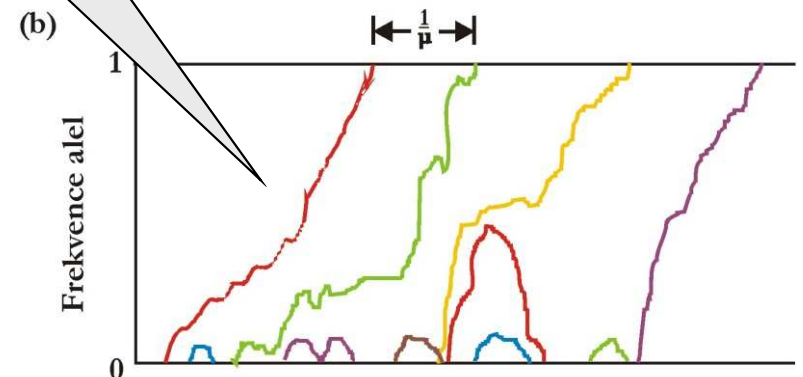
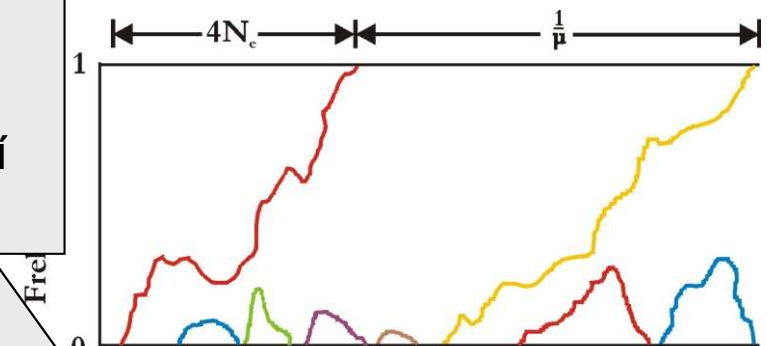
2. Frekvence substitucí:

- pravděpodobnost fixace \times průměrný počet neutrálních mutací:

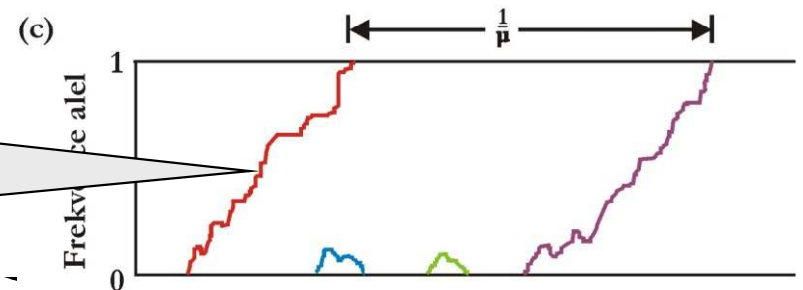
$$1/(2N_e) \times 2N_e\mu = \mu$$

\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 = $1/\mu$

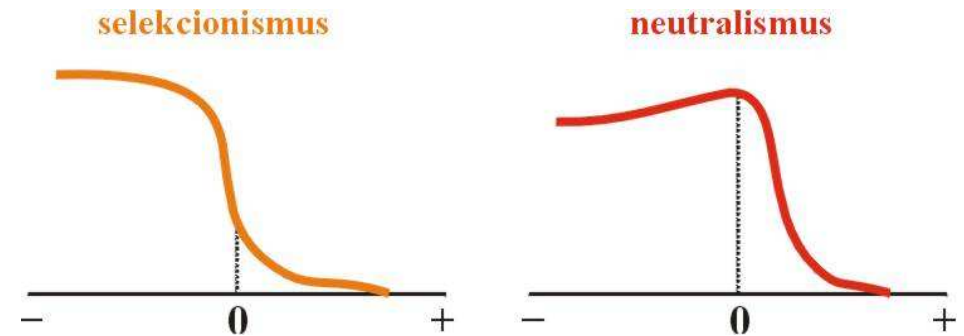
4. Doba fixace = $4N_e$ generací

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

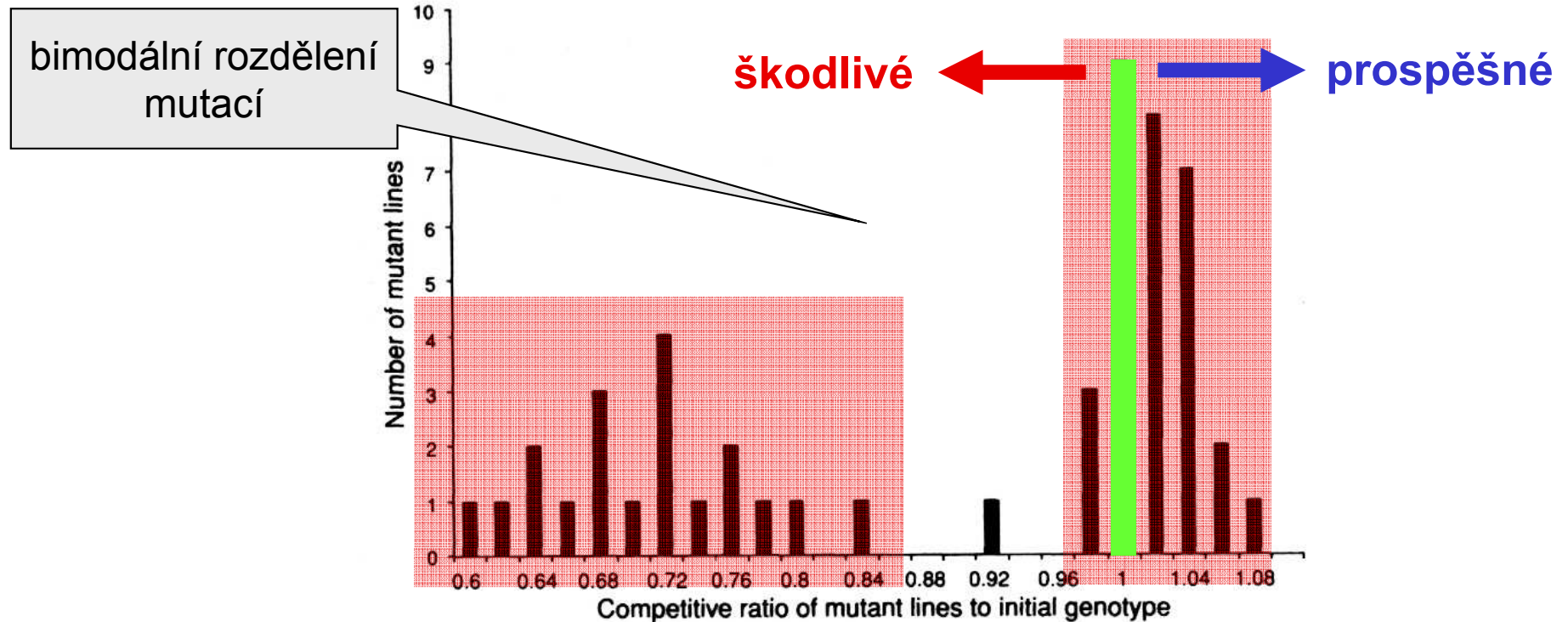
\rightarrow rovnováha mutace a driftu \Rightarrow polymorfismus
(na rozdíl od rovnováhy mutace a selekce je **přechodný**)

Frekvence neutrálních mutací:

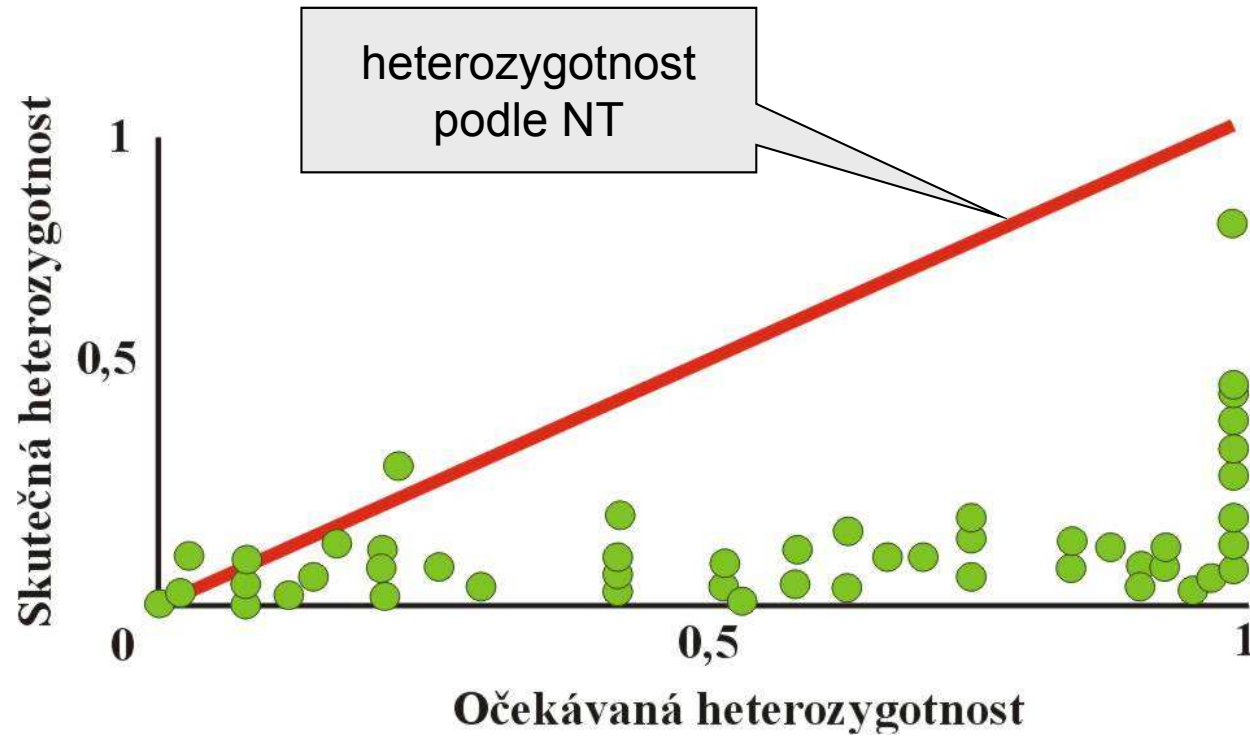


Zeyl & DeVisser (2001):

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

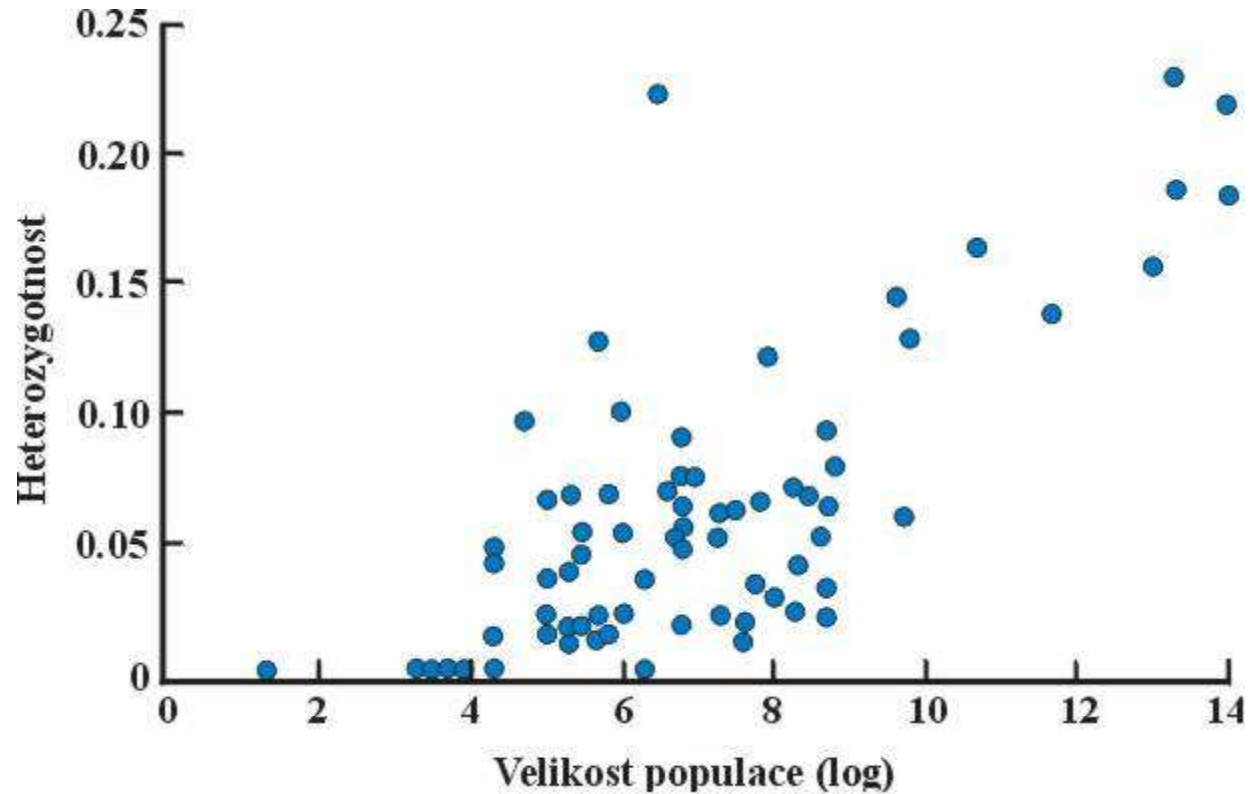


Test neutrální teorie: rozsah heterozygotnosti



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

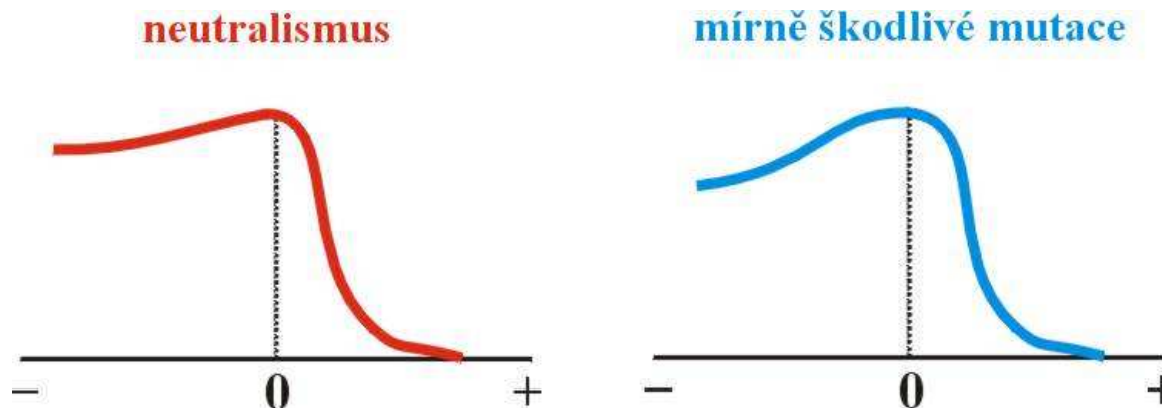
Test neutrální teorie: rozsah heterozygotnosti



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

Odchyšky 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 $P \rightarrow 0$

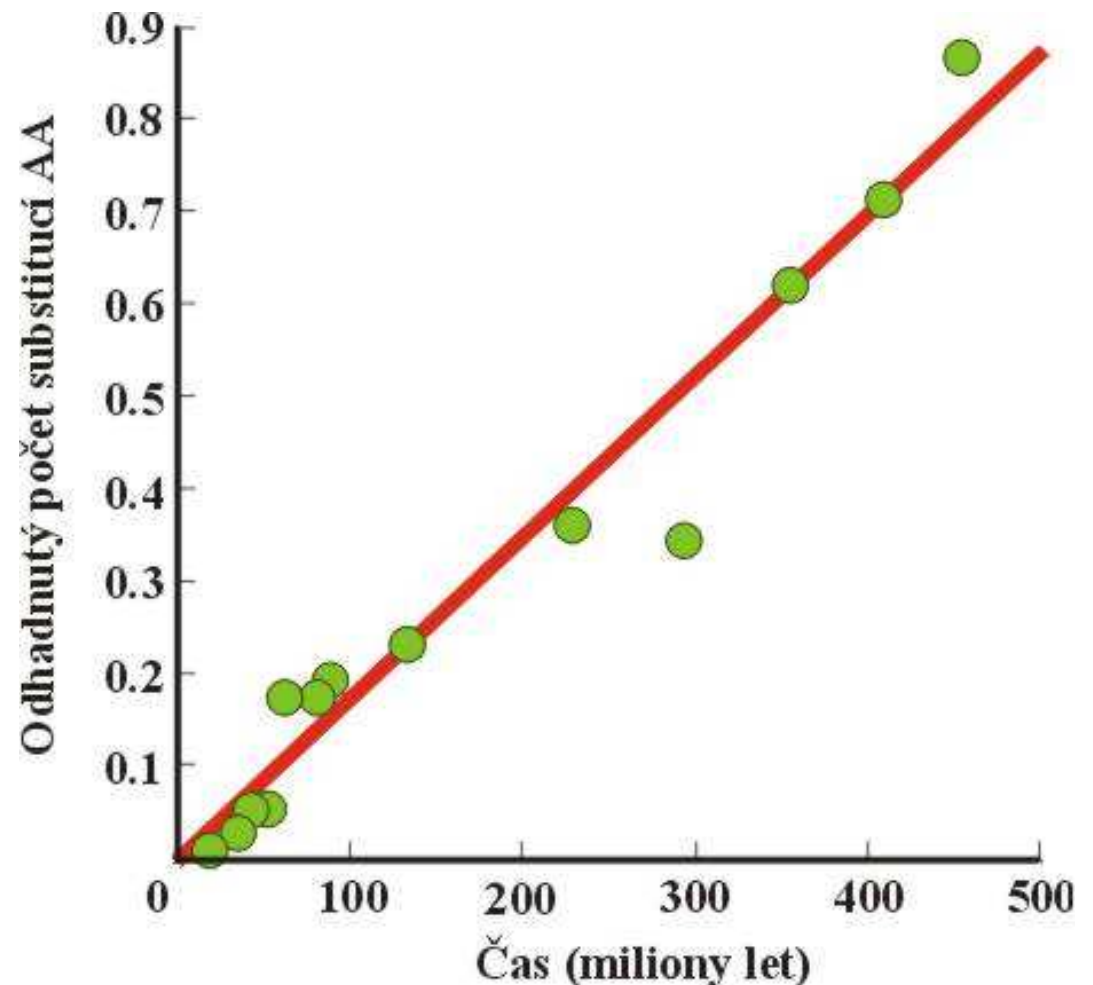
Z uvedeného plyne:

- 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**

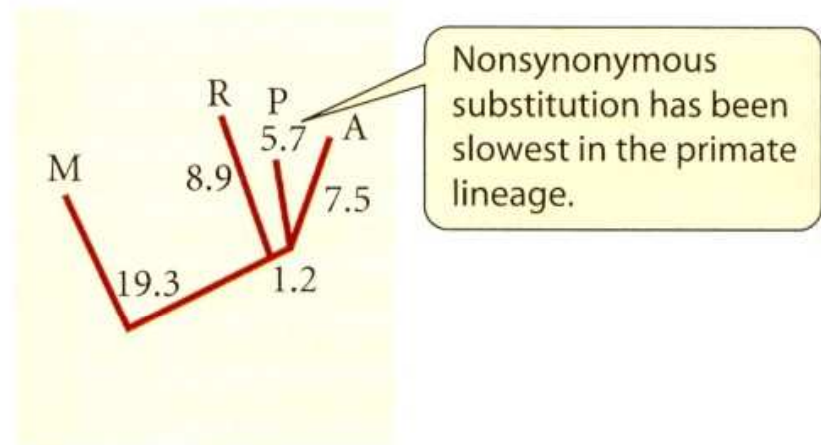
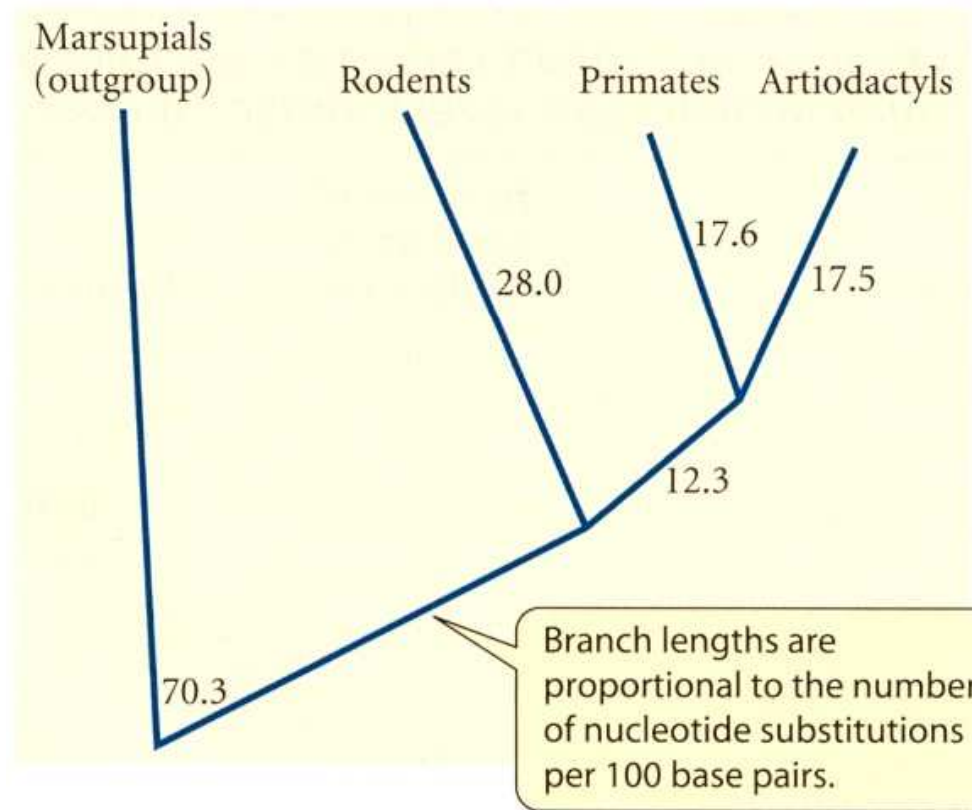
Molekulární hodiny

Zuckermandl & Pauling (1962-65)

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



Molekulární hodiny



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

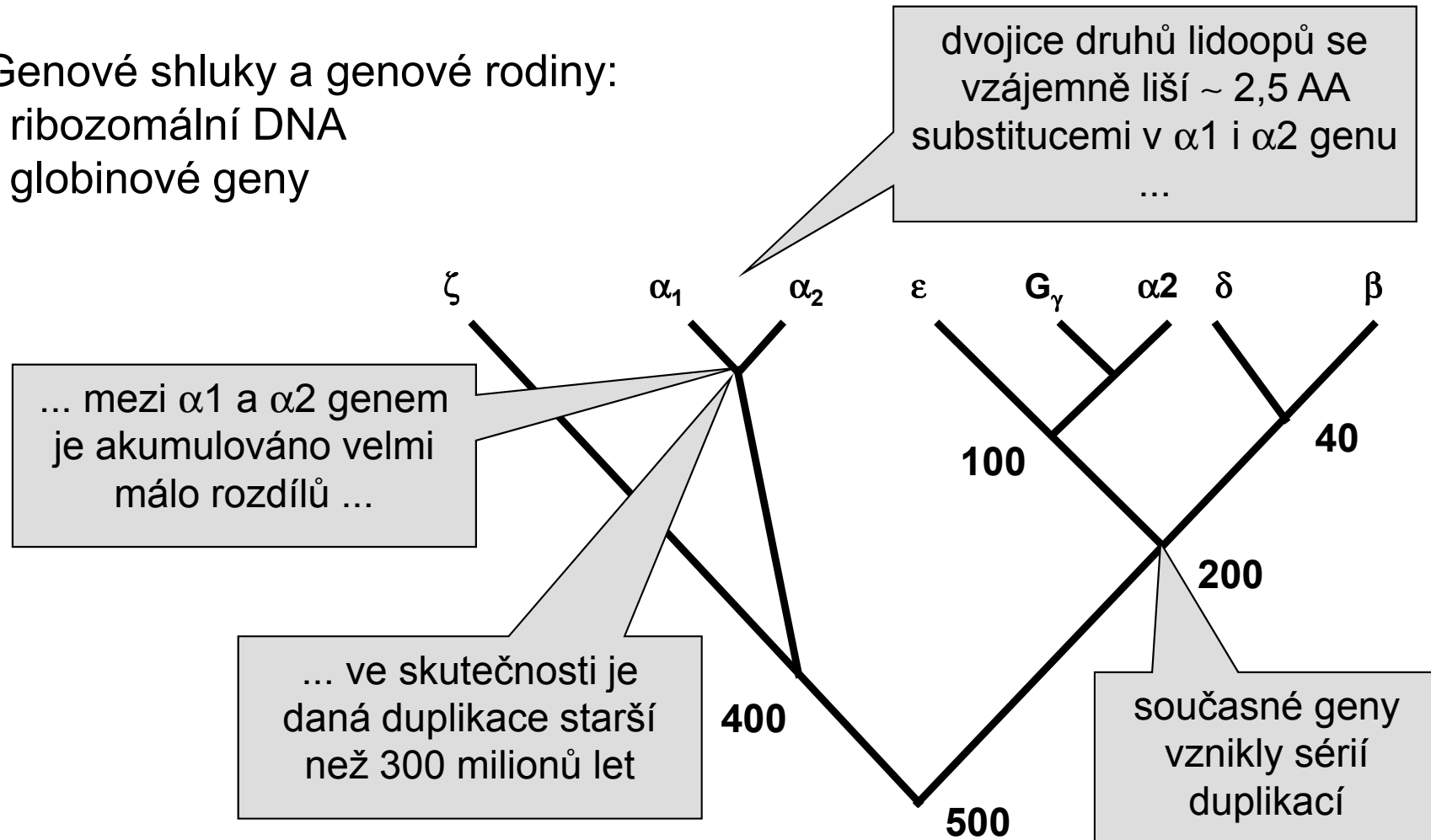
Eukaryota:

- $8,8 \times 10^6 - 6,9 \times 10^{11}$ (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)

Spojená evoluce a molekulární tah

Genové shluky a genové rodiny:

- ribozomální DNA
- globinové geny



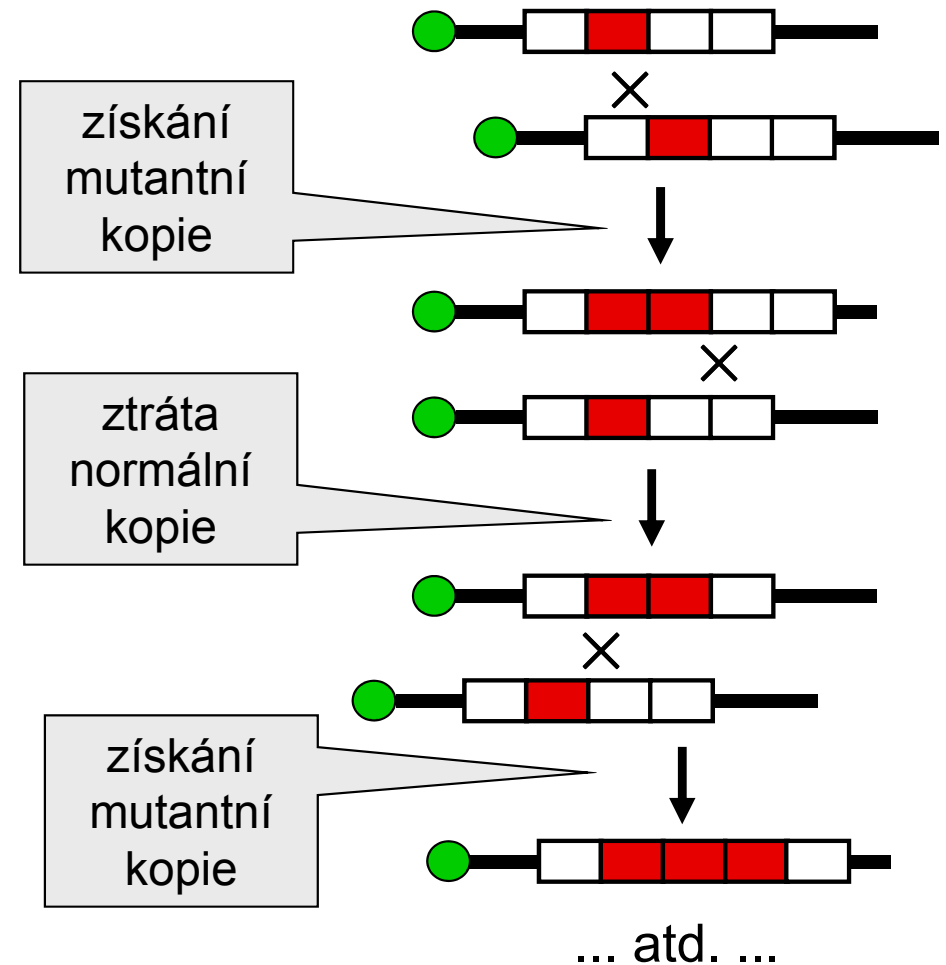
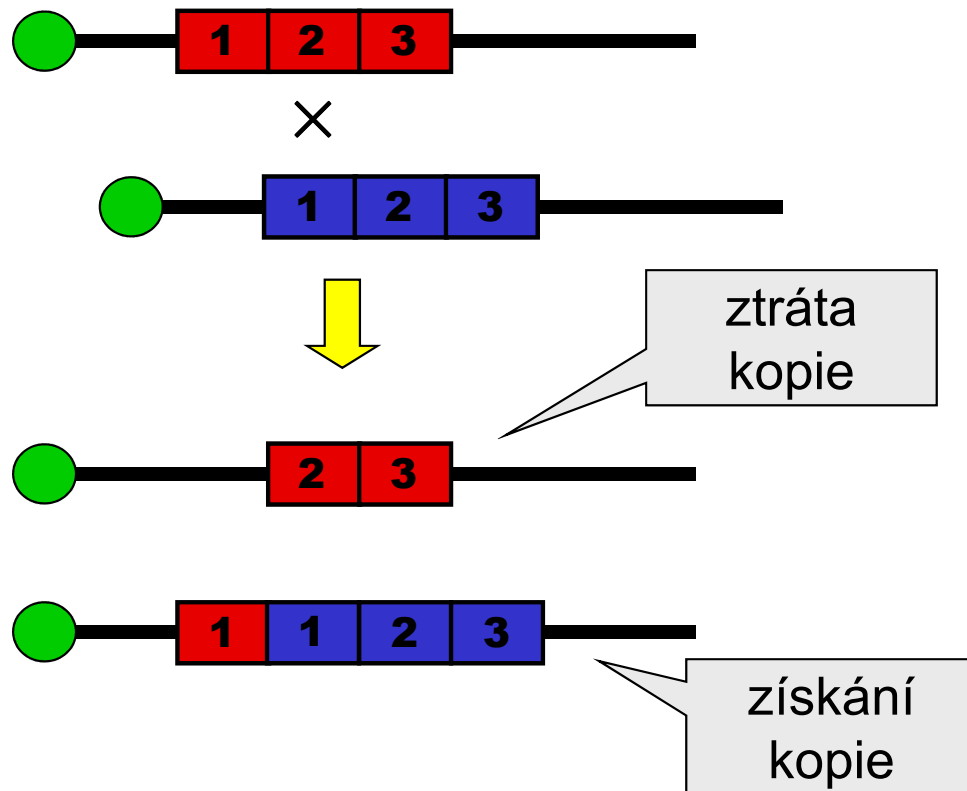
⇒ molekulární hodiny v tomto případě neplatí, geny se nevyvíjí nezávisle – evoluce je **spojená**

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

- mechanismus odlišný od selekce a driftu

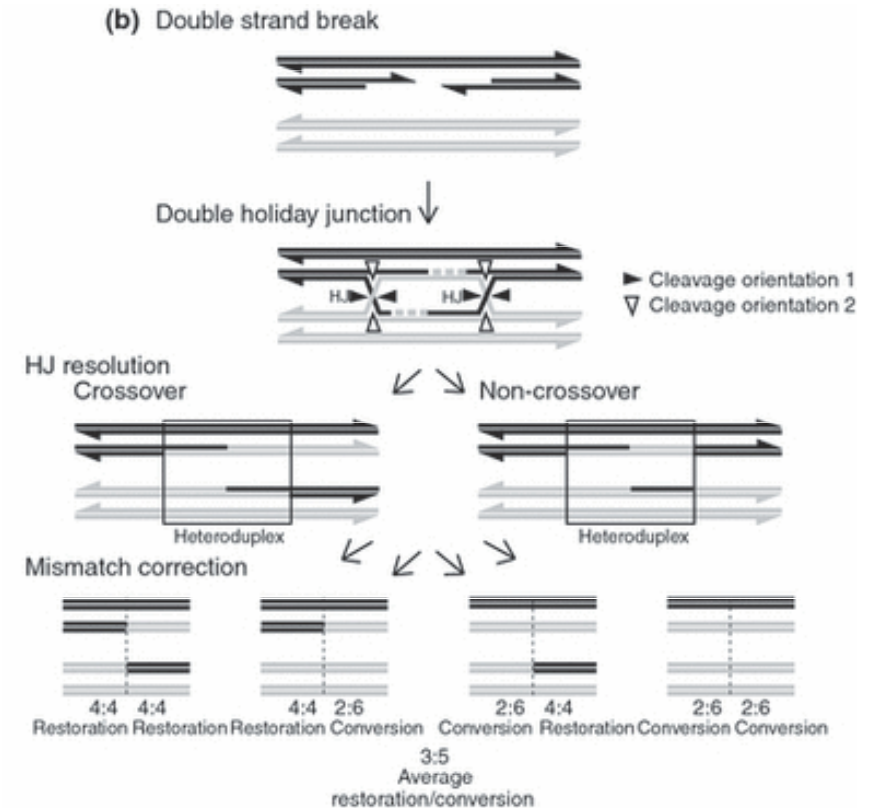
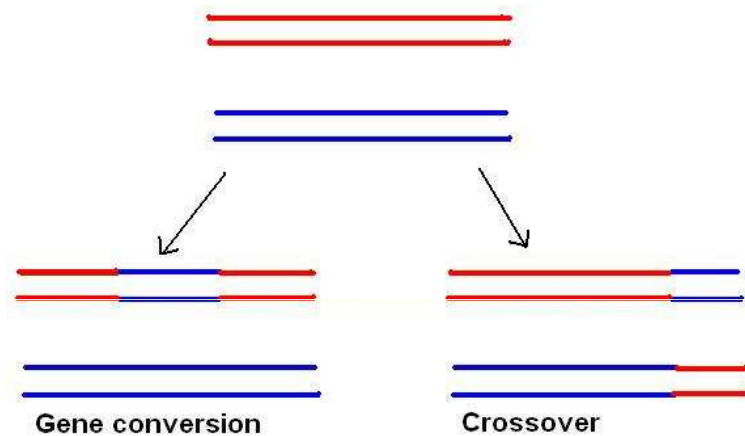
Mechanismy spojené evoluce:

1. nestejný crossing-over



2. sklouznutí nukleotidového řetězce (slippage)

3. genová konverze



Závěr:

- důsledkem nestejněměrného crossing-overu a sklouznutí řetězce je **změna počtu kopií**
- důsledkem nestejněměrného 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)