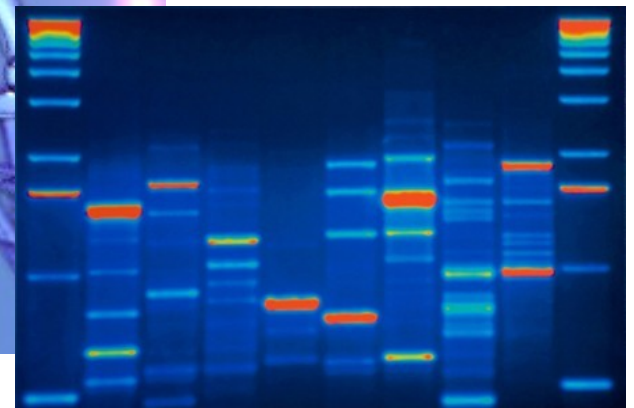
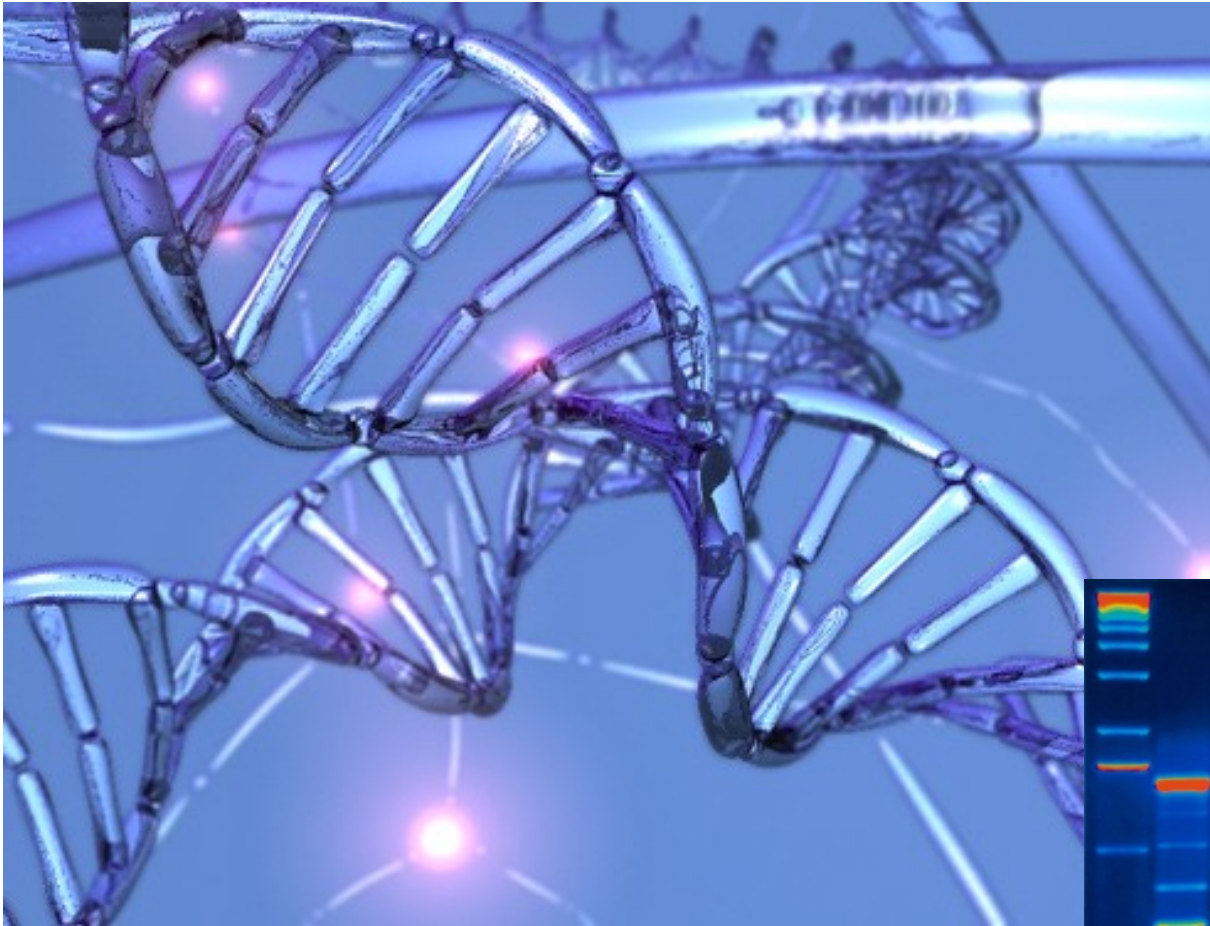


# VZNIK GENETICKÉ PROMĚNLIVOSTI



## 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

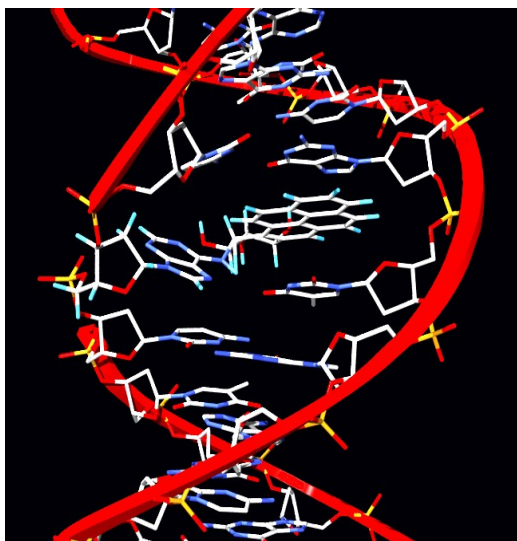
migrace (tok genů)

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)

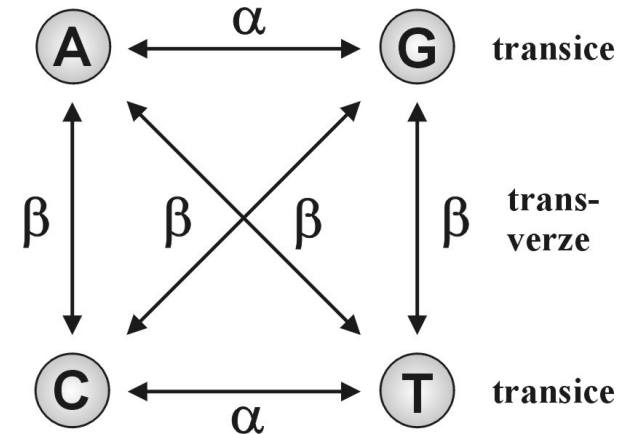
**synonymní**

GTC → GTA  
Val → Val

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

**nesynonymní (záměnové)**

měnící smysl (missense)  
nesmyslné (nonsense)



## Bodové mutace

**inzerce**  
**delece**

ACGGT → AC**A**GGT  
AC**G**GT → 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

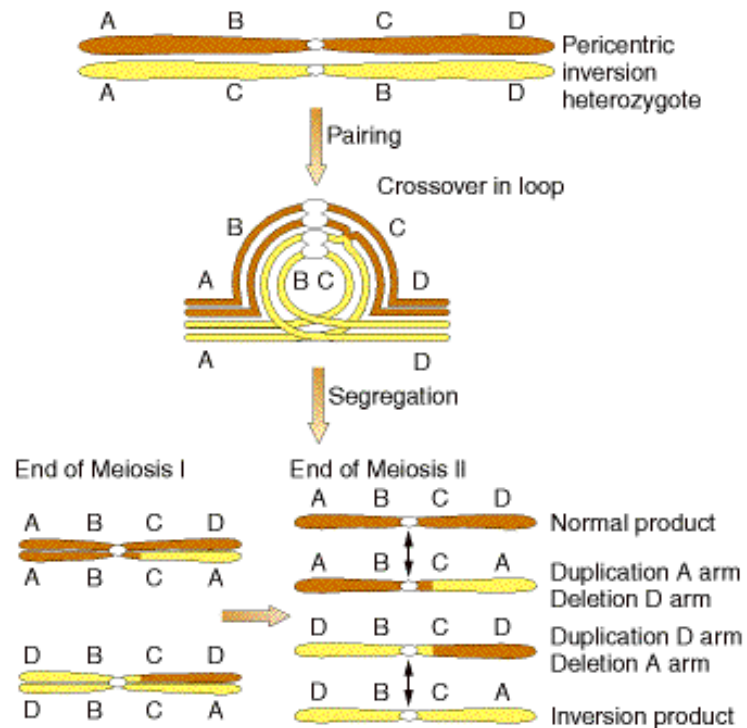
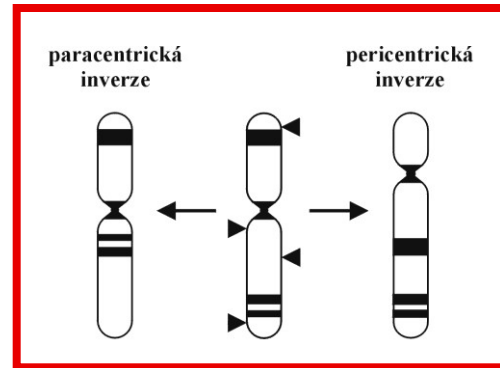
~70 000 generací → 0,750 ... dalších ~70 000 generací → 0,875

⇒ **změna frekvence alely mutací velmi pomalá**

# Chromozomové mutace (chr. přestavby)

## inverze

pericentrické  
paracentrické





# Chromozomové mutace (chr. přestavby)

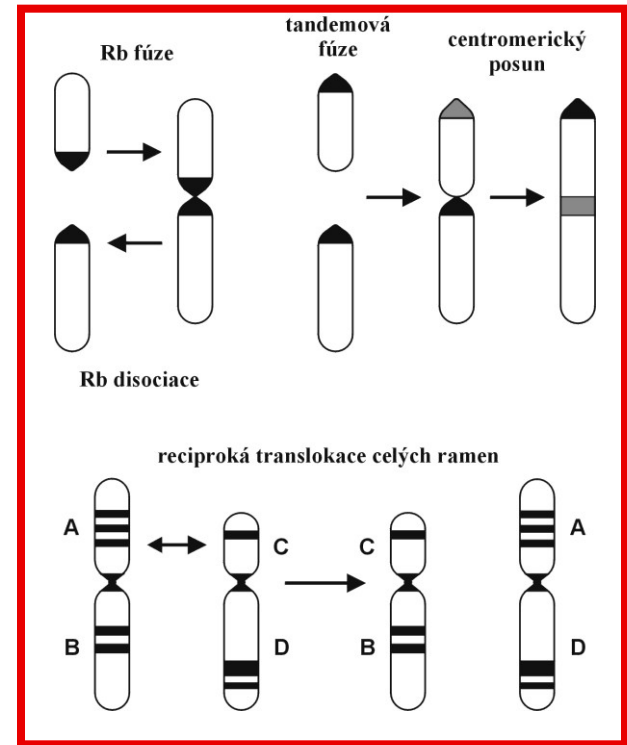
## translokace

## fúze a disociace

(robertsonské translokace)

reciproké translokace celých ramen (WART)

myš domácí



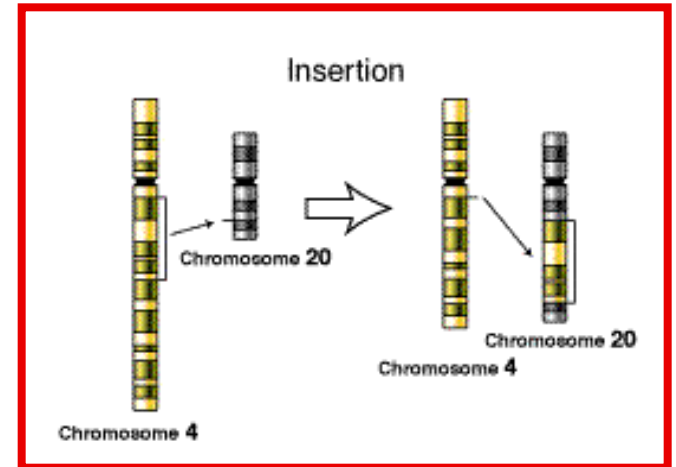
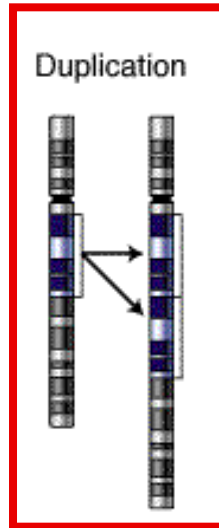
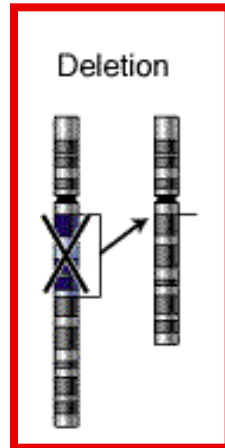


# Chromozomové mutace (chr. přestavby)

delece

duplikace

inzerce



# Genomové mutace

## -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 mutace

## -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 – např. triploidní 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 ( $\mu$ )

**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  $\Rightarrow$  >  $\mu$

RNA viry (HIV)

paraziti

protilátky, imunoglobuliny

>  $\mu$  somatických mutací

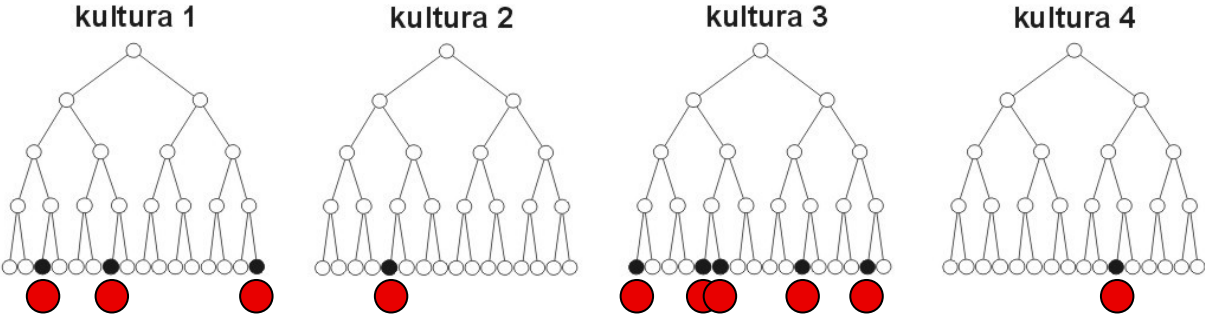
samci > samice: člověk 6x, hlodavci, liška: 2x ... více buněčných dělení  
v zárodečných buňkách

# Adaptivní (směřované) mutace?

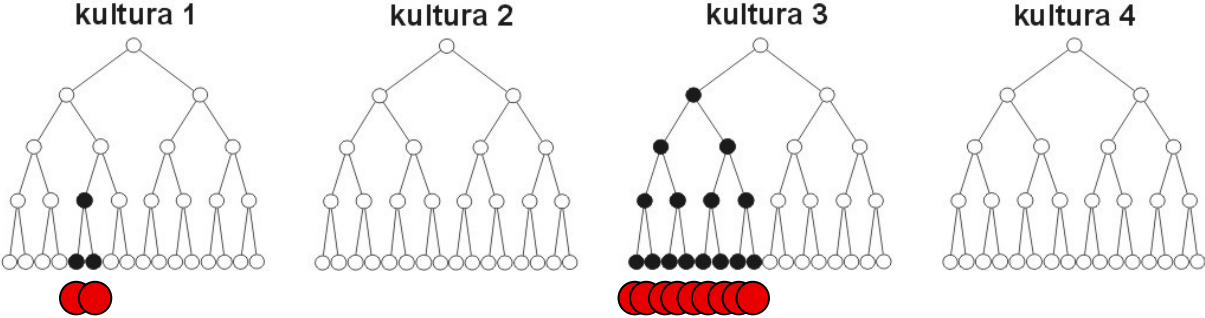
Max Delbrück, Salvador Luria (1943):  
flukтуаční test



(a) mutace vyvolané prostředím



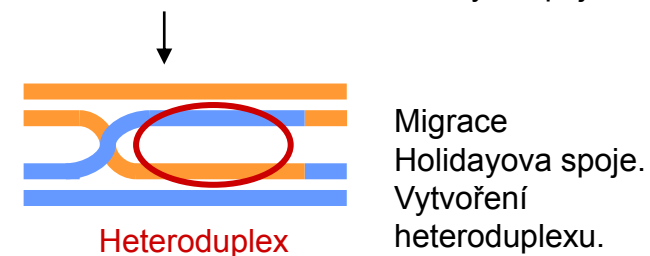
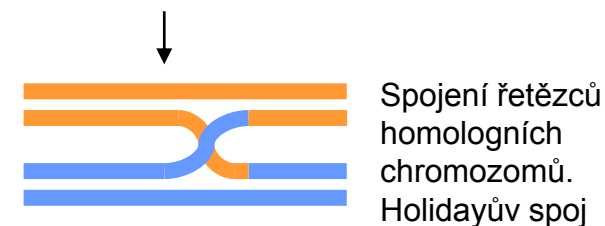
(b) náhodné mutace



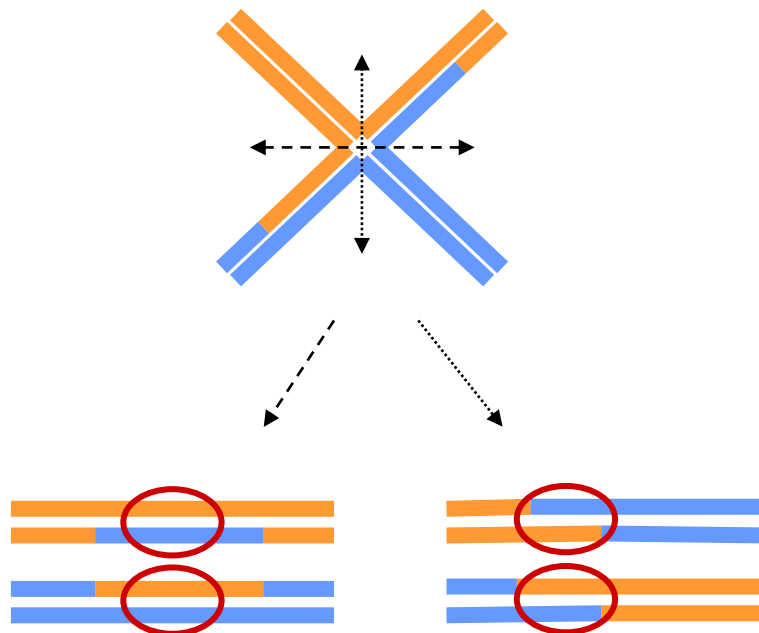
# REKOMBINACE

mutace → nové alely

rekombinace → nové genotypy (výjimkou vnitrogenové rekombinace)



Štěpení Hollidayova spoje



# REKOMBINACE

u mnoha organismů crossing-over důležitý pro správný průběh meiózy  
(aspoň 1 c-o na chromozom, jinak vznik aneuploidí)

ženy s > c-o → > dětí

děti starších žen → > rekombinací

rozdíly v různých částech chromozomu (poblíž centromer a telomer apod.,  
rozdíly mezi organismy)

malé chromozomy > frekvence rekombinací

**rekombinační „hotspots“:**

- u člověka ~25 000
- chybí u *Drosophila* a *Caenorhabditis elegans*
- častý vznik a zánik
- zánik 1 místa často kompenzován  
zvýšenou aktivitou sousedního místa

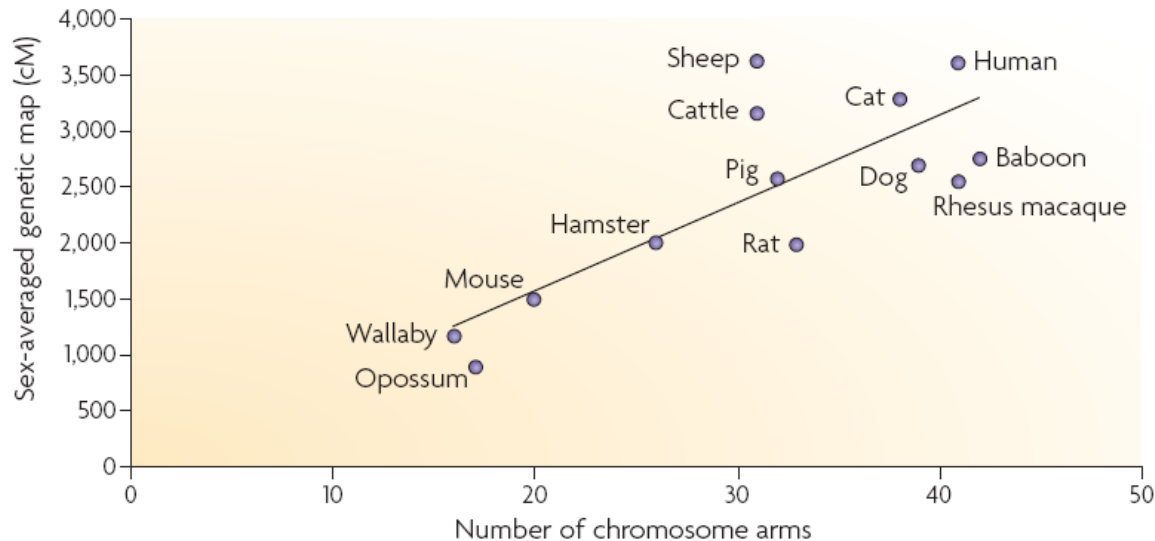


## rozdíly v míře rekombinace mezi pohlavími:

- **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 aneuploidiím?)



# Evoluční důsledky rekombinace:

## Rekombinace a polymorfismus:

absence rekombinace

⇒ **vazbová nerovnováha**

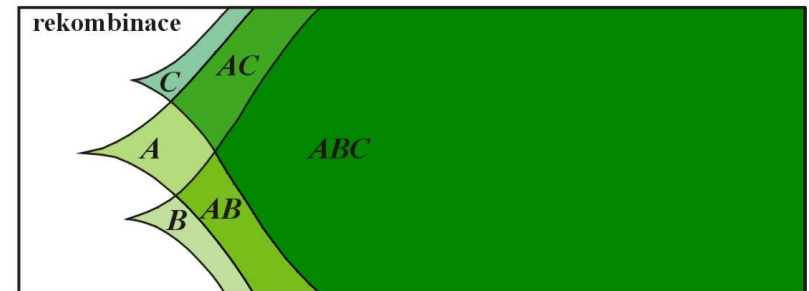
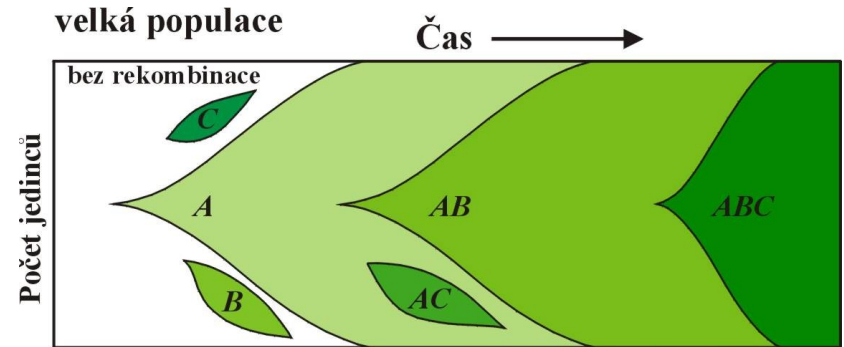
selective sweep (selekční smetení)

- hitchhiking

- častější výskyt vzácných alel

background selection

→ **ztráta polymorfismu**



malá populace



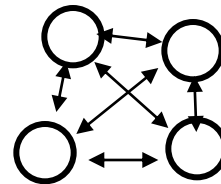
# MIGRACE (TOK GENŮ)

## Míra toku genů, $m$ :

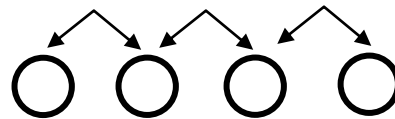
= podíl genových kopií, který se do populace dostal v dané generaci imigrací z jiných populací

## 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)

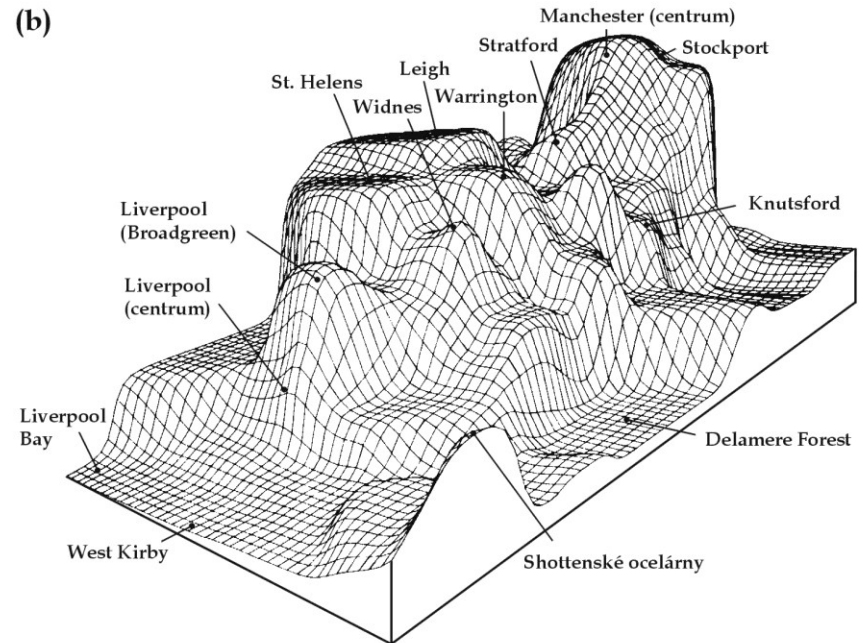
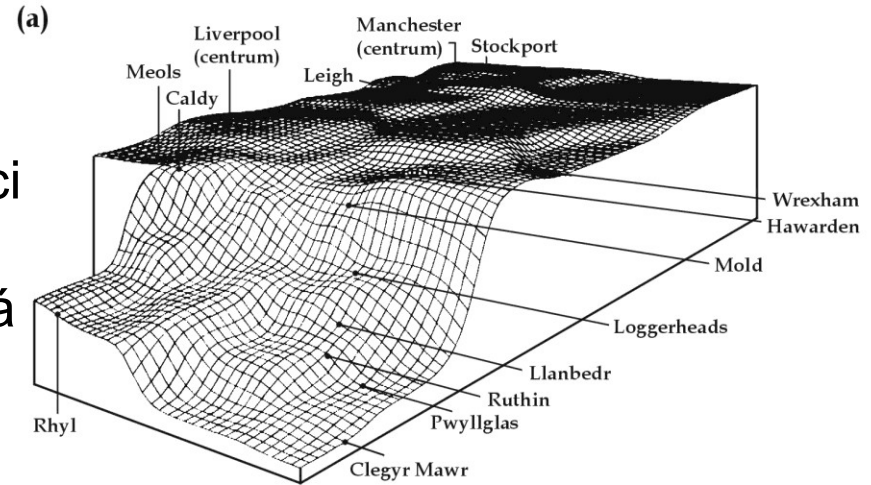
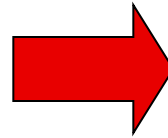
nebo bayesiánského přístupu

## Důsledky toku genů:

genetická homogenizace subpopulací,  
zabraňující jejich genetické divergenci

u mnoha druhů migrace velmi omezená

Př.: výskyt melanických forem  
můr v Anglii



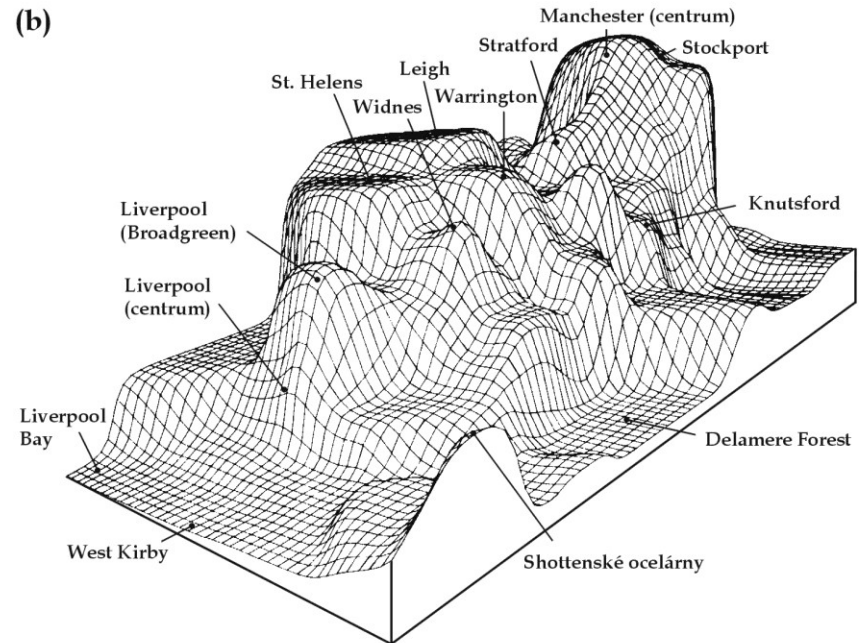
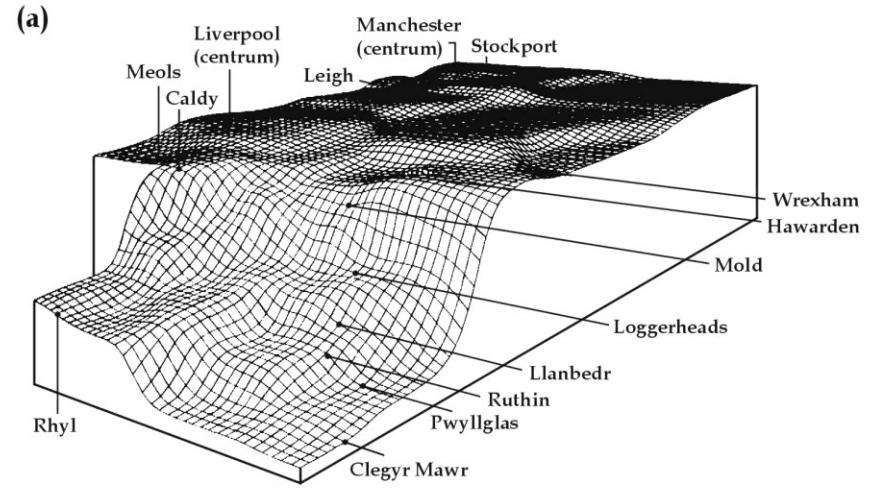




drsnokřídlec březový (*Biston betularia*)



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)



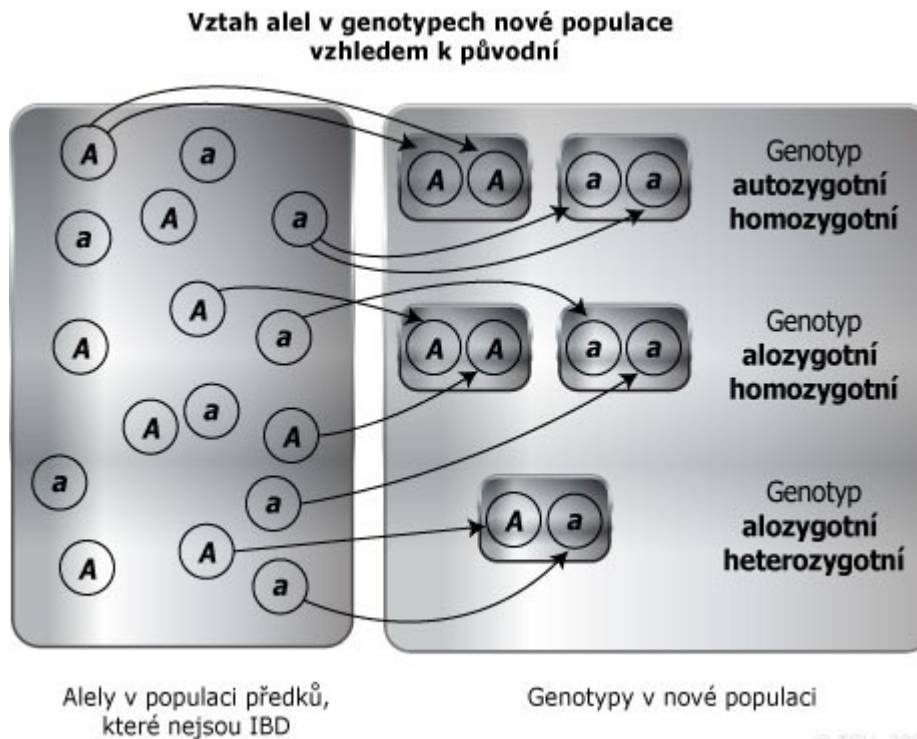
# 1. Rodokmenový inbreeding:

**autozygotnost:**

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

**alozygotnost:**

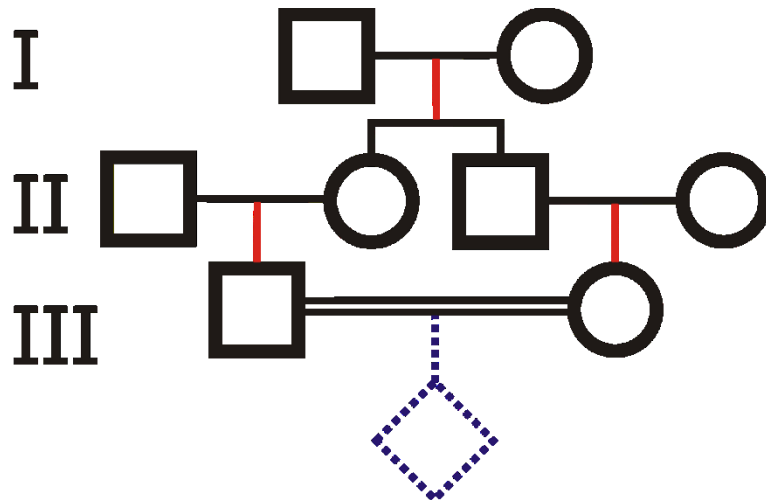
buď heterozygot, nebo homozygot, kde alely identické stavem (identical by state, IBS)



# 1. Rodokmenový inbreeding:

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

$F$  = pravděpodobnost, že jedinec zdědil obě alely téhož genu od jednoho předka (má obě alely IBD)



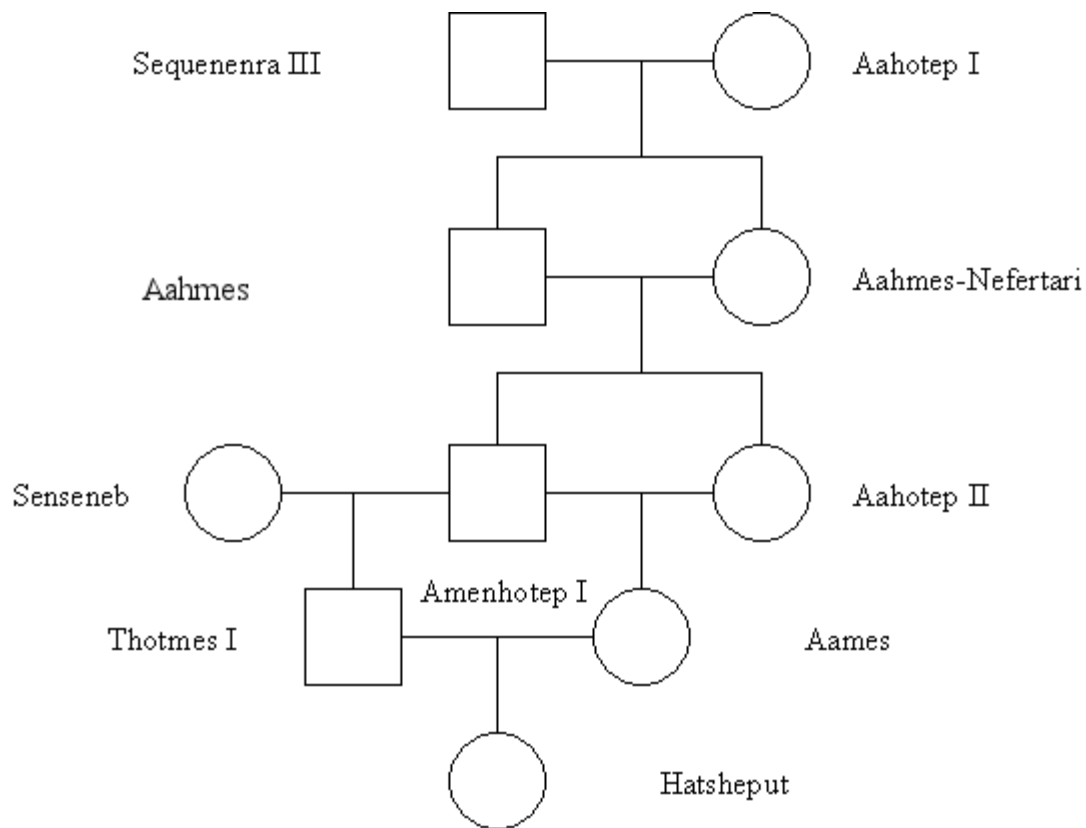
$$F = \left(\frac{1}{2}\right)^{3+1} = 1/16$$

$$F = \left(\frac{1}{2}\right)^{n+1} (1 + F_A)$$

$$0 \leq F \leq 1$$

$n$  = počet kroků v genealogii

# 1. Rodokmenový inbreeding:



a) Amenhotep I. a Ahotep II.

25%

b) Ames

37.5%

c) Hatšepsut

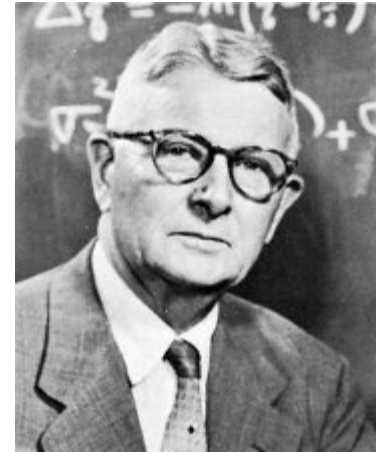
25%

d) The rest of the individuals in the pedigree are not inbred, i.e.  $F = 0$ .

## 2. Koeficient inbreedingu jako odchylka od panmixie:

$$F_{IS} = (H_e - H_o)/H_e \quad -1 \leq F_{IS} \leq +1$$

$H_o$  = skutečná heterozygotnost  
 $H_e$  = očekávaná heterozygotnost



S. Wright

### F-statistika:

koeficient inbreedingu  $F_{IS}$

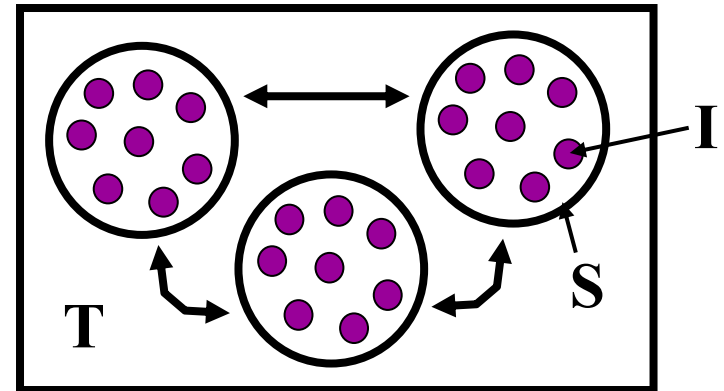
snížení HZ v subpopulaci v důsledku příbuzenského křížení

$$F_{IS} = (H_S - H_I)/H_S \quad -1 \leq F_{IS} \leq +1$$

fixační index  $F_{ST}$

snížení HZ v důsledku strukturace populace

$$F_{ST} = (H_T - H_S)/H_T \quad 0 \leq F_{ST} \leq +1$$



snížení HZ v celé populaci

$$F_{IT} = (H_T - H_I)/H_T \quad (1 - F_{IS})(1 - F_{ST}) = 1 - F_{IT}$$

## 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**

× prům.  $F_{IS} = -0,291 \Rightarrow$  **indikace silného vyhýbání se inbreedingu!**



*G. spekei*

hutterité (anabaptisté = novokřtěnci) z Velkých plání v USA a Kanadě:

malá skupina protestantů z Tyrolských Alp

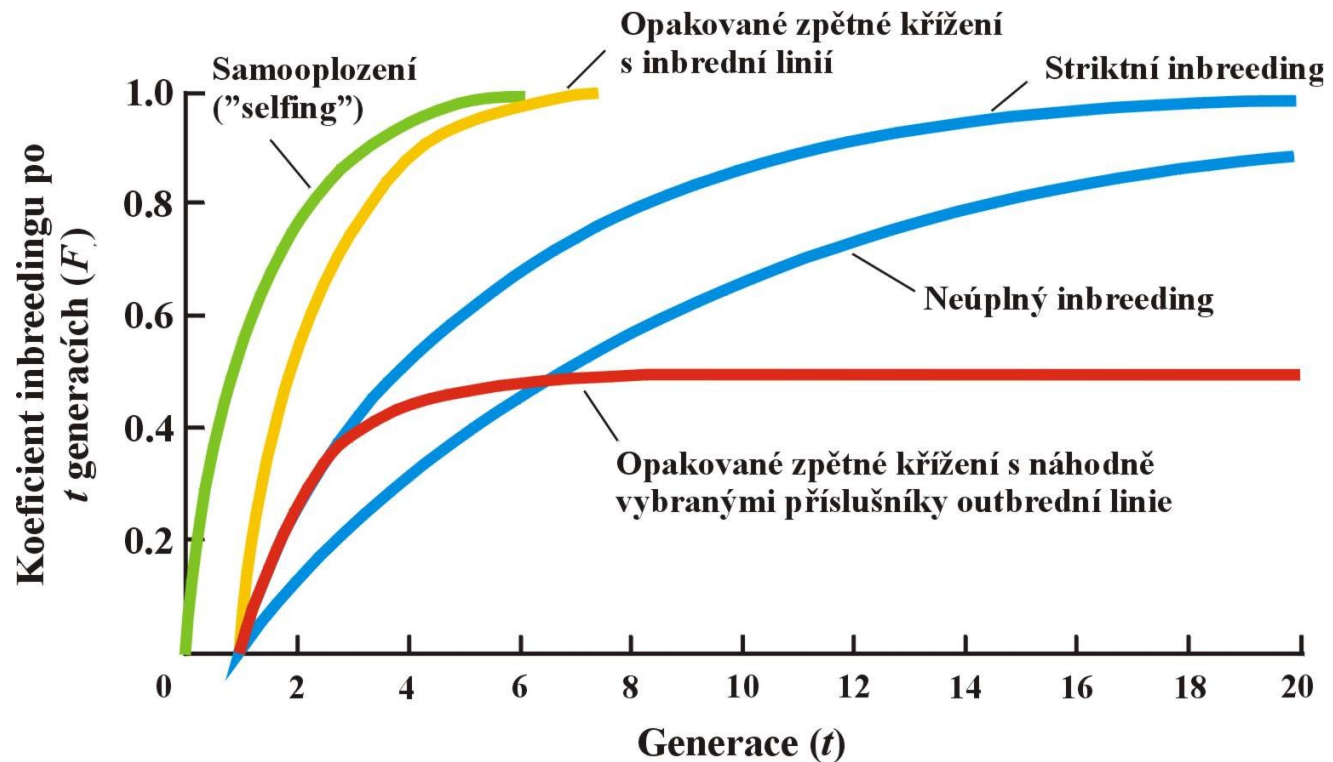
**navzdory striktnímu dodržování tabu incestu**  $F = 0,0255 \Rightarrow$

**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



*Leavenworthia alabamica*



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.



## inbrední deprese u člověka:

amišové: hemofilie B, anémie, pletencová dystrofie, Ellis-Van Creveldův syndrom

(zakrslost, polydaktylie), poruchy vývoje nehtů, defekty zubů

kmen Vandoma, Zimbabwe (tzv. „Pštrosí lidé“): ektrodaktylie

mormoni v Hilldale (Utah) a Colorado City (Arizona)

amazonští indiáni

šlechtické rody



Rudolf II. a jeho syn Julius Caesar, markýz d'Austria



## inbrední deprese u člověka:

amišové: hemofilie B, anémie, pletencová dystrofie, Ellis-Van Creveldův syndrom (zakrslost, polydaktylie), poruchy vývoje nehtů, defekty zubů

kmen Vandoma, Zimbabwe (tzv. „Pštrosí lidé“): ektrodaktylie

mormoni v Hilldale (Utah) a Colorado City (Arizona)

amazonští indiáni

šlechtické rody



Karel II. Španělský



František I.



Karel II.: nepřírozeně velká hlava, deformovaná čelist, slabé tělo, potíže s chůzí a další defekty, mentální a psychické poruchy, impotence, neplodnost

František I.: u potomků mentální retardace, hydrocefalie, záchvaty, některé nebyly schopny samostatného života



Marie Terezie



František Štěpán Lotrinský

“hybrid vigour”  
(heteróze)

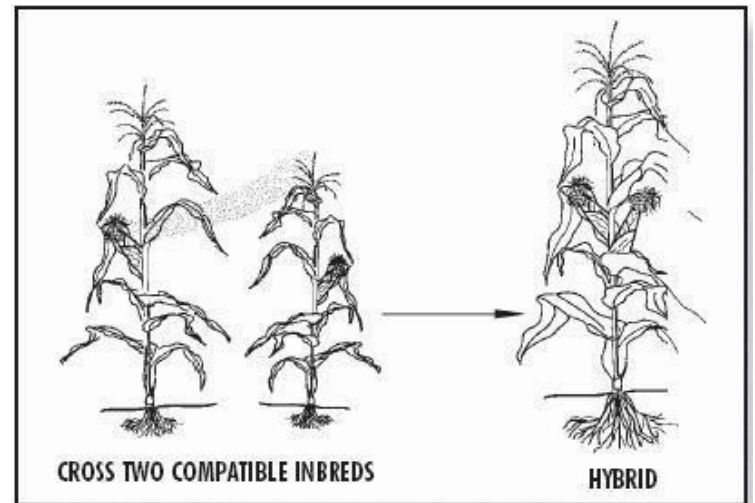


Figure 6. Cross pollination of two inbreds to produce a vigorous hybrid.

# 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 můžou 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