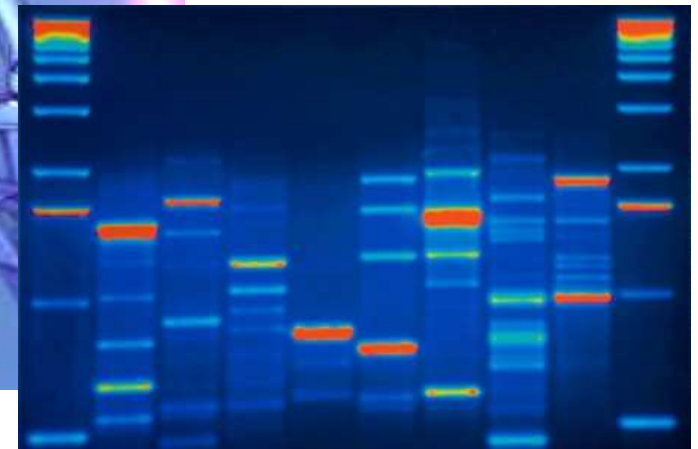
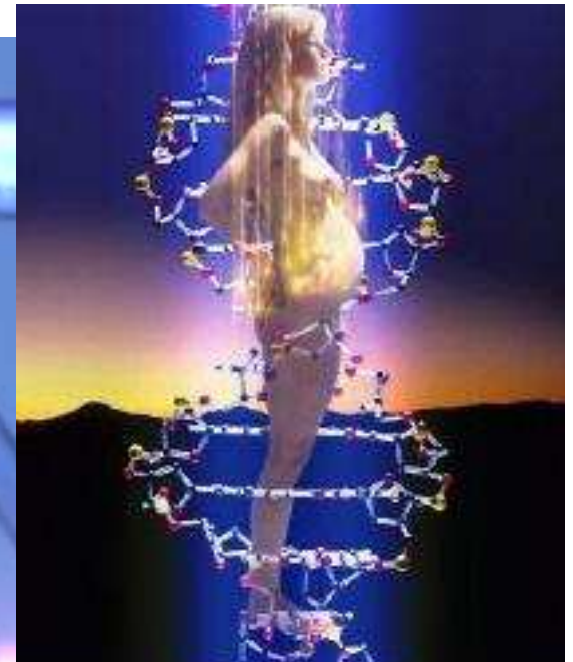
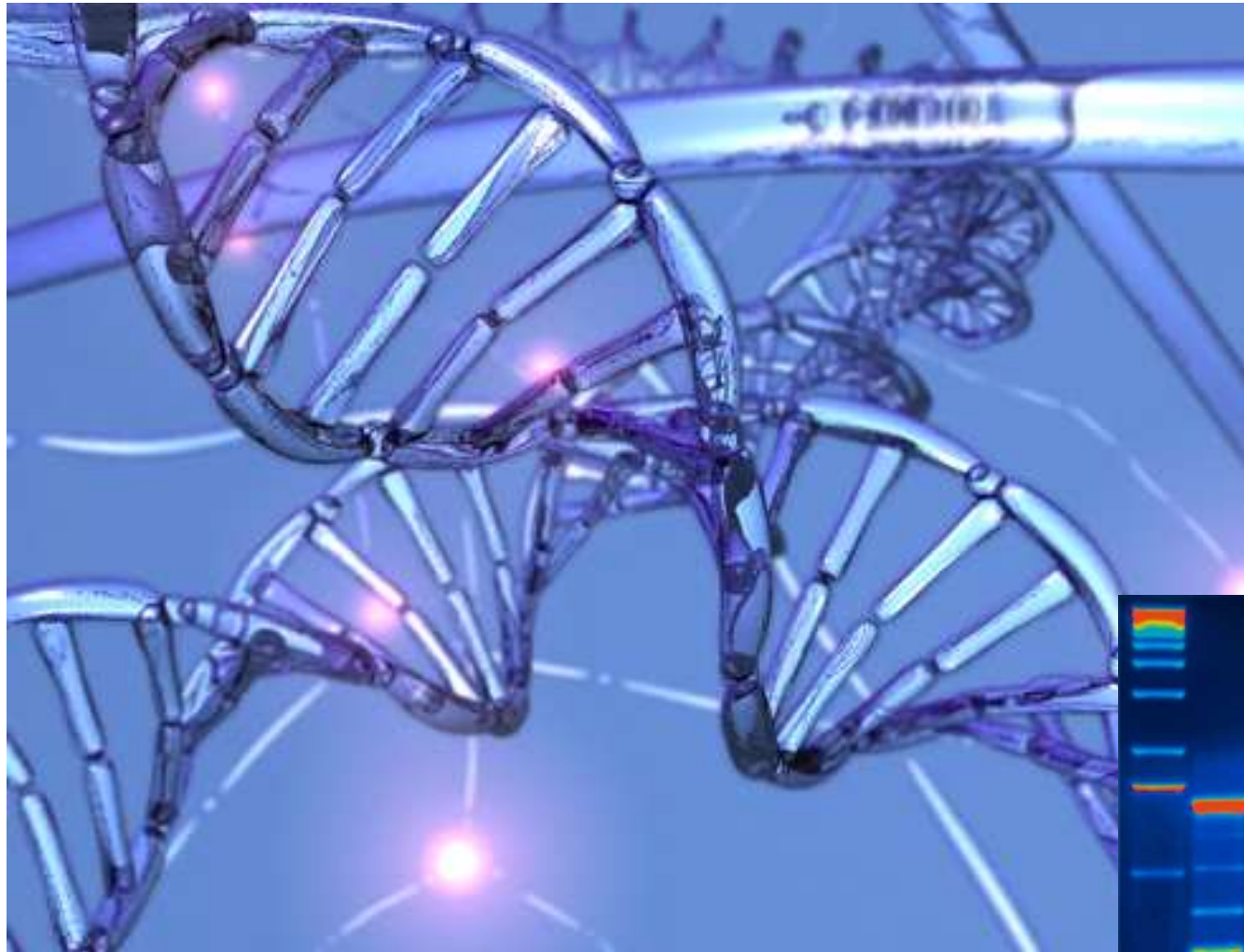
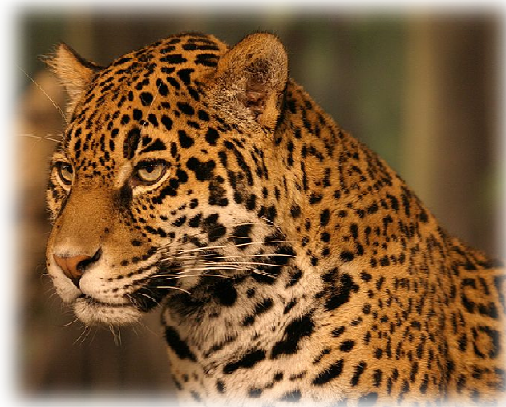


VZNIK GENETICKÉ PROMĚNLIVOSTI



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

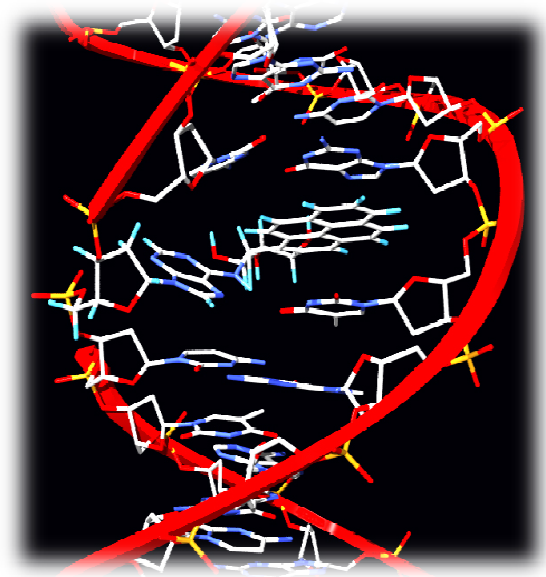
migrace (tok genů)

nenáhodné oplození

přírodní výběr (selekce)

náhodný genetický posun (drift) + bottleneck, efekt zakladatele

molekulární tah



MUTACE



spontánní × indukované

v zárodečných buňkách × somatické

podle škodlivosti/prospěšnosti účinku:

prospěšné
škodlivé
neutrální

Podle rozsahu

genové (bodové)
chromozomové
genomové

Bodové mutace:

substituce (tranzice, transverze)

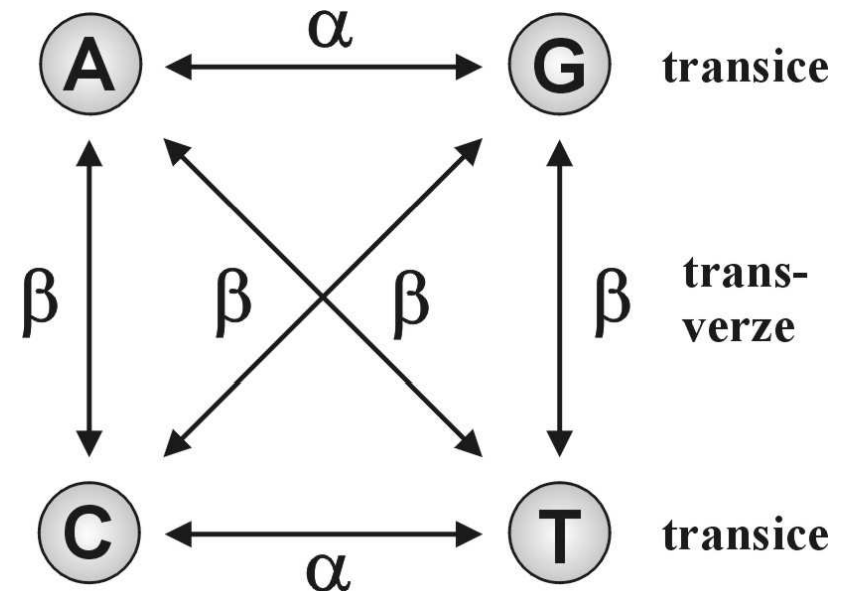
synonymní

GTC → GTA
Val → Val

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

nesynonymní (záměnové)

měnící smysl (missense)
nesmyslné (nonsense)



inzerce

ACGGT → ACAGGT

delece

ACGGT → AGGT

}

indels → posunutí čtecího
rámce

zpětné mutace: frekvence zpravidla 10× nižší

rekurentní (opakované) mutace → mutační tlak:

např. při frekvenci alely $A = 0,5$; $2N = 2000$:

po 1. generaci → $p(A) = 1001 \Rightarrow$ zvýšení frekvence na 0,5005

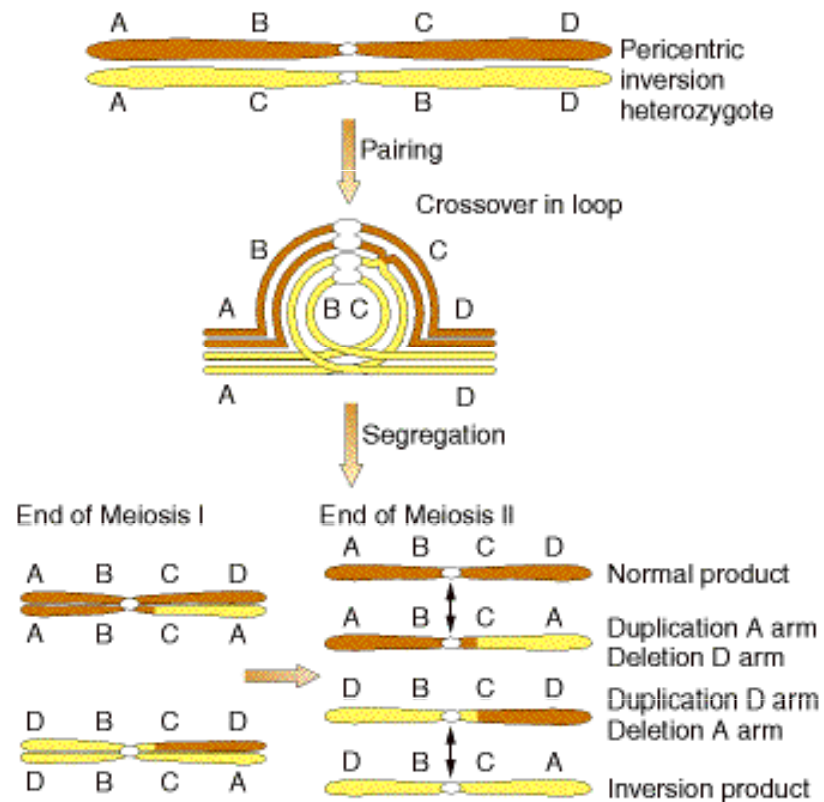
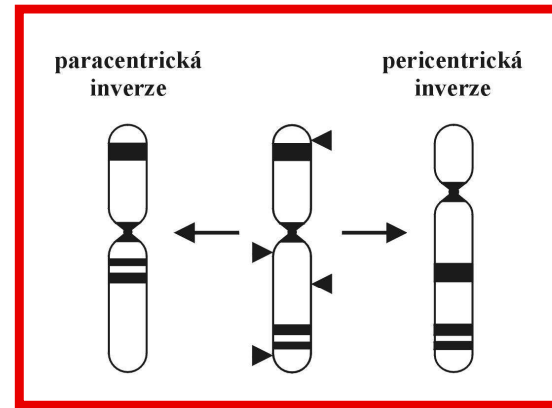
100 generací → 0,55 ...

⇒ změna frekvence alely mutací velmi pomalá

Chromozomové mutace (chr. přestavby)

inverze

pericentrické
paracentrické



translokace

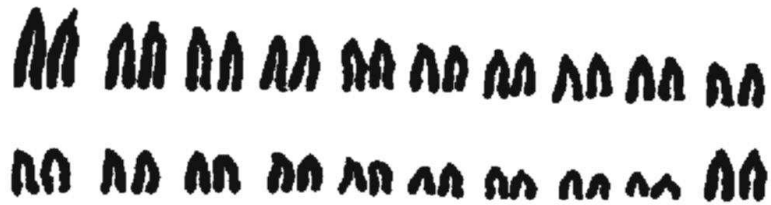
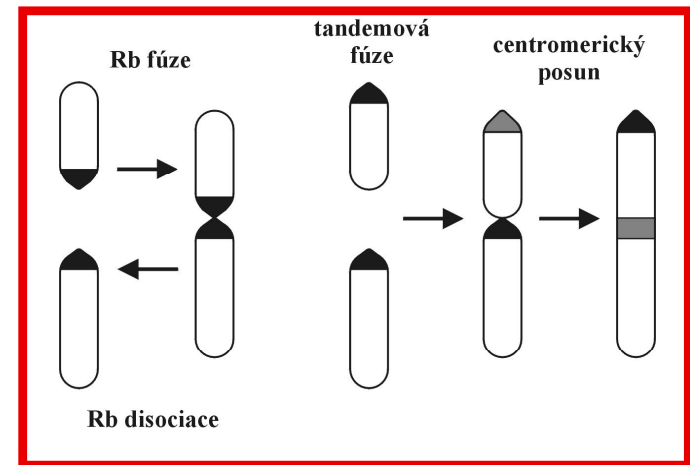
fúze a disociace

(robertsonské translokace)

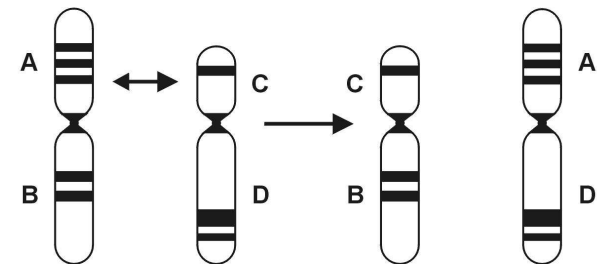


myš domácí

Miloš Anděra www.naturfoto.cz



reciproká translokace celých ramen



Rapid chromosomal evolution in house mice on the island of Madeira

One population of mice introduced to island in 1400s

Two populations evolved different sets of Robertsonian translocations, hybrid offspring are sterile

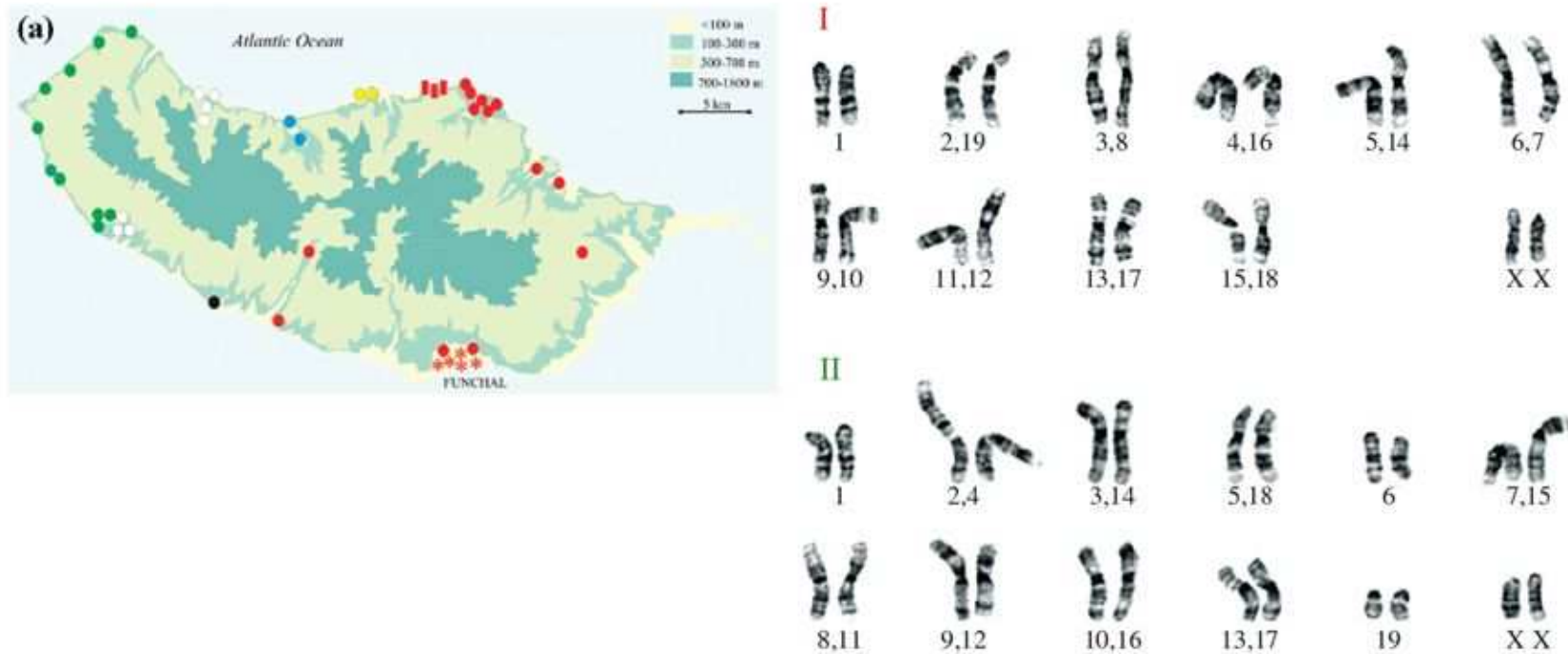


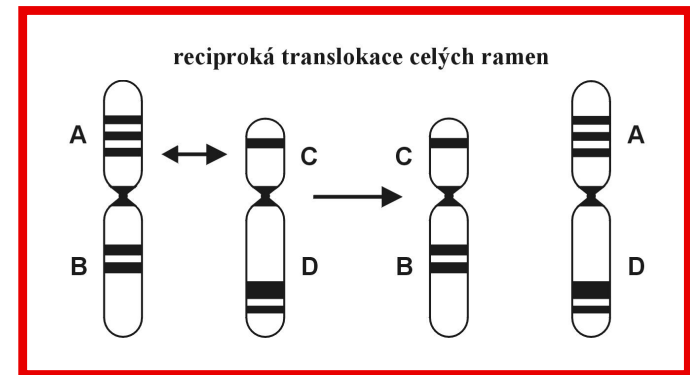
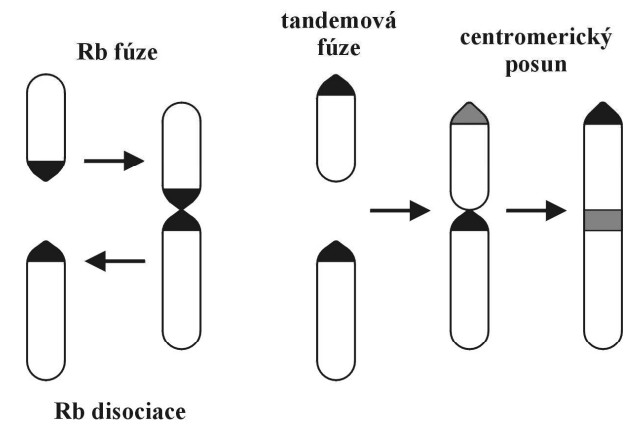
Fig. 13.30

translokace

fúze a disociace

reciproké translokace celých ramen (WART)

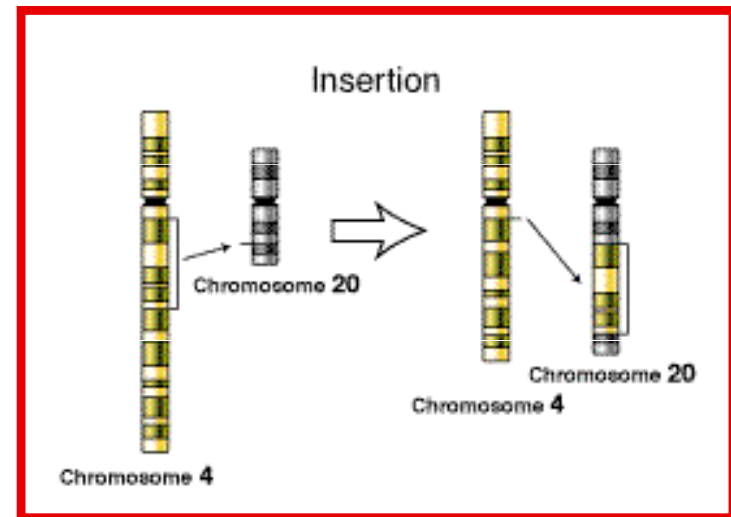
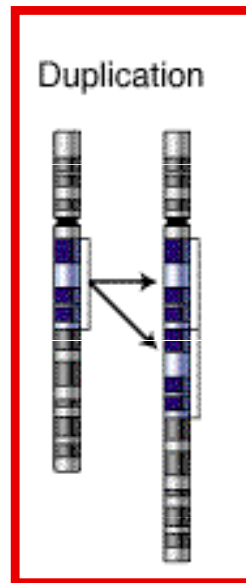
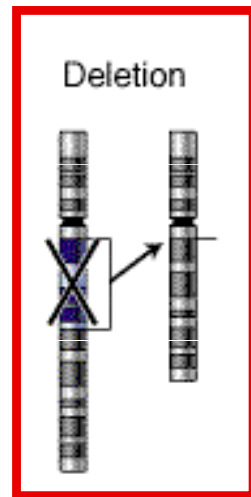
myš domácí



delece

duplikace

inzerce



Genomové mutace

-somie (monosomie, trisomie)

většinou neslučitelné se životem

monosomie: jediná životaschopná = X0 (Turnerův syndrom)

trisomie: nerovnováha dávky genů (zvýšená exprese trizomického páru)

životaschopné trizomie : XXY, XXX, XYY, Patau syndrom (chr. 13), Edwardsův s. (chr. 18), Downův s. (chr. 21)

-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 (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

vliv blízkosti počátku replikace, centromery, telomery, repetitivních sekvencí,
intenzity transkripce

studenokrevní živočichové: > teplota \Rightarrow > μ

RNA viry (HIV)

paraziti

protilátky, imunoglobuliny

> μ somatických mutací

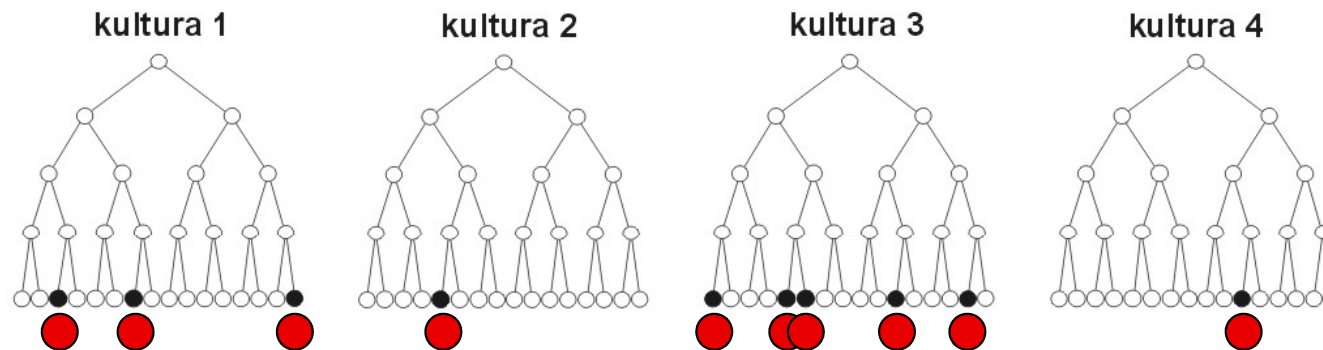
samci > samice: člověk 6x, hlodavci, liška: 2x ... více buněčných dělení
v zárodečných buňkách

Adaptivní (směřované) mutace?

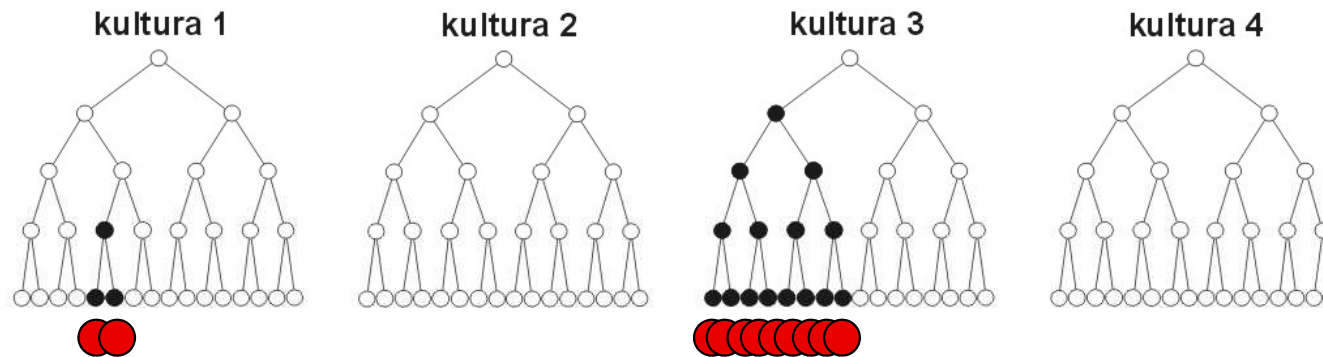
Max Delbrück, Salvador Luria (1943):
flukтуаční test



(a) mutace vyvolané prostředím



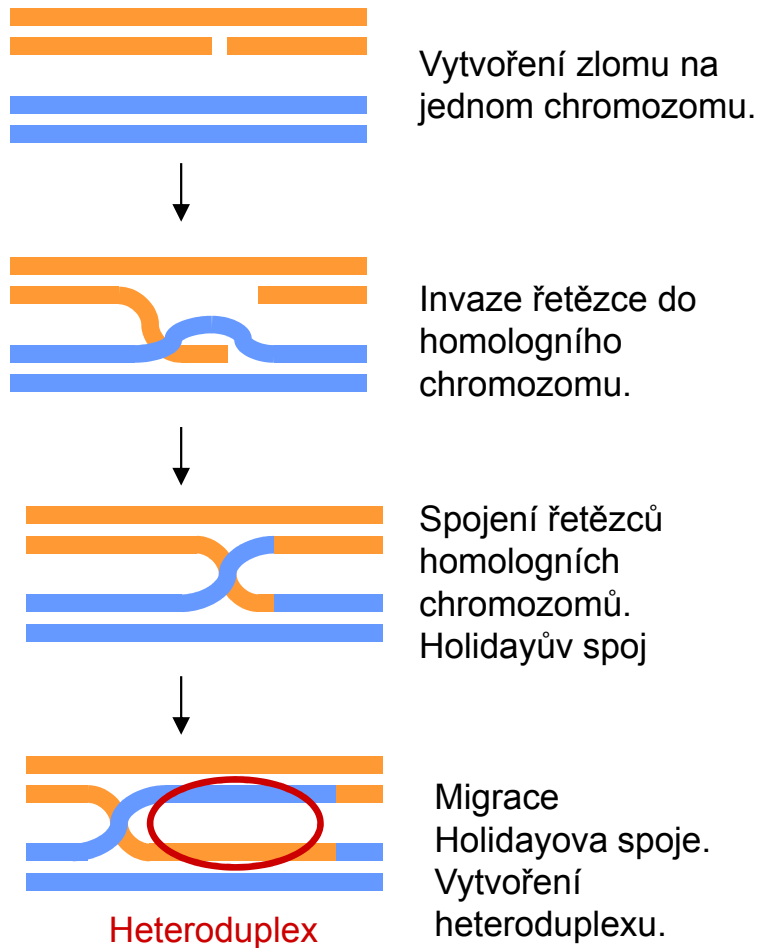
(b) náhodné mutace



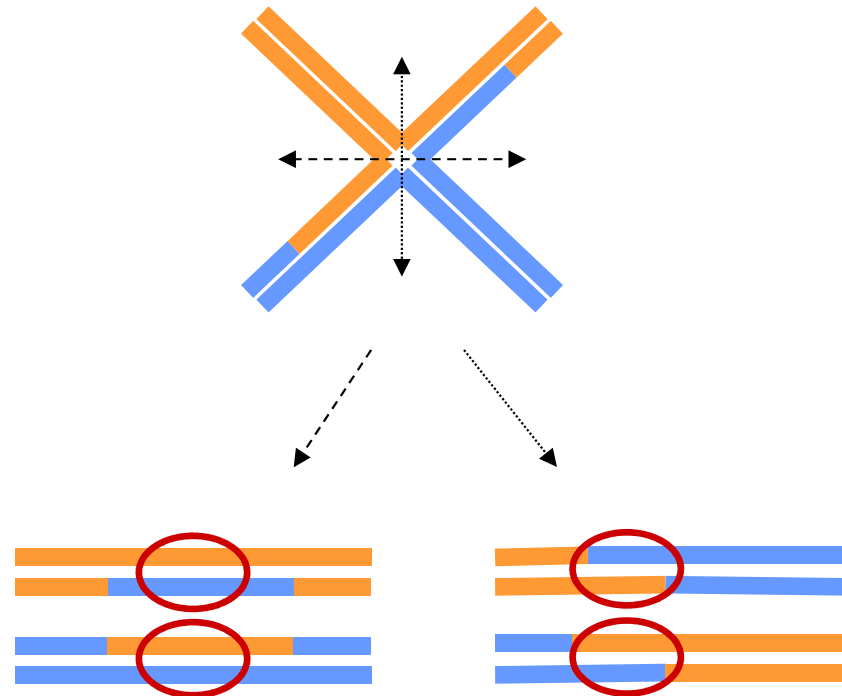
REKOMBINACE

mutace → nové alely

rekombinace → nové genotypy (výjimkou vnitrogenové rekombinace)



Štěpení Holidayova spoje



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

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

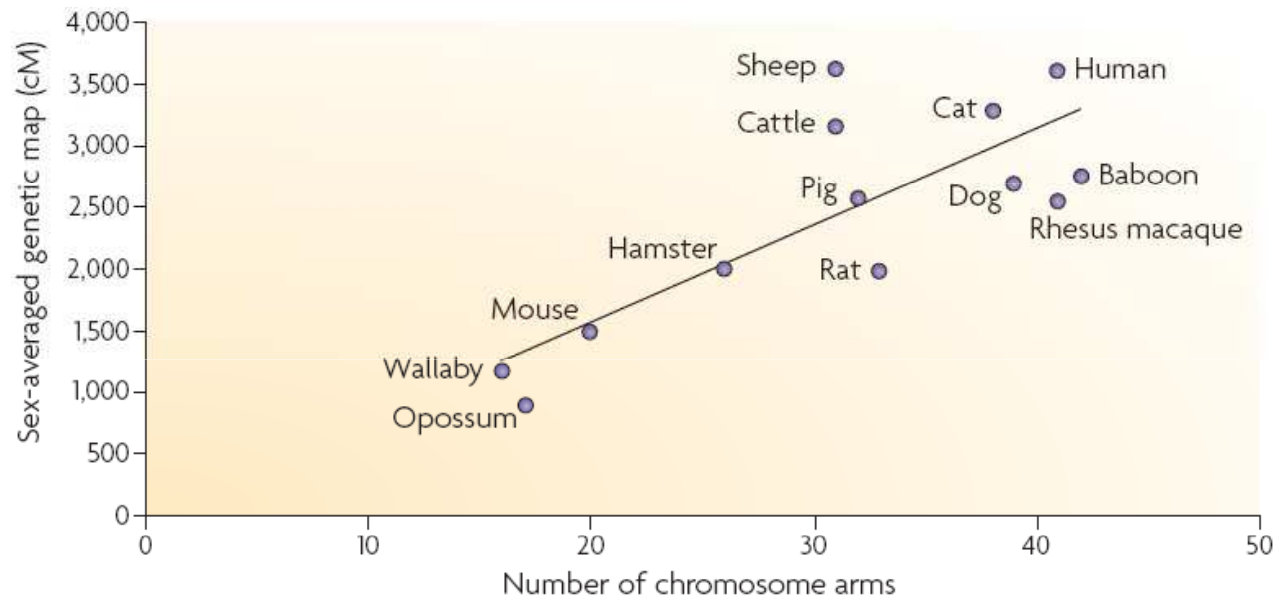
zánik 1 místa často kompenzován zvýšenou aktivitou sousedního místa

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:

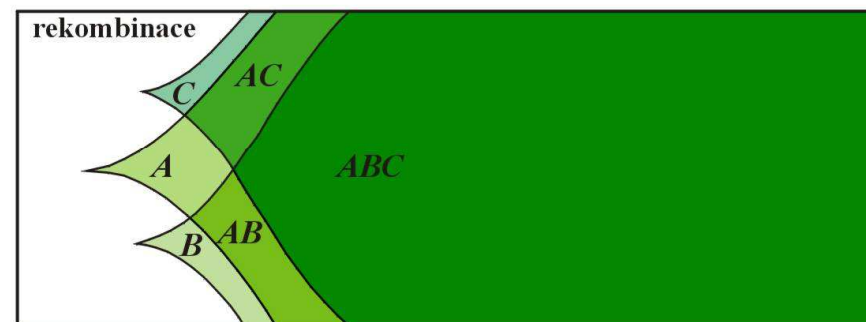
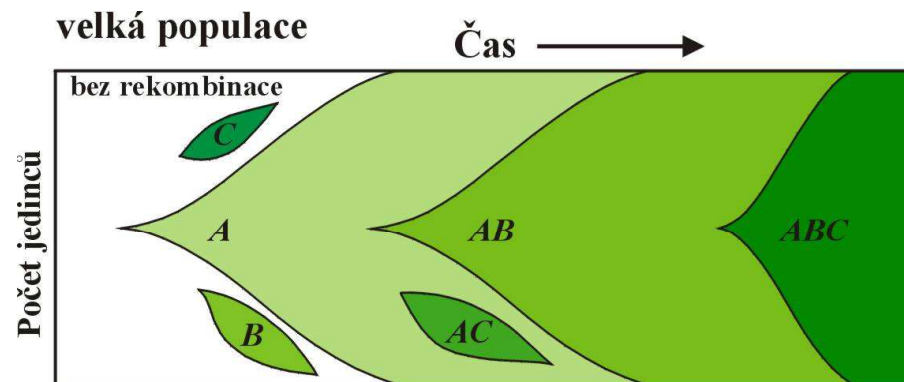
- druhy s více malými chromozomy \rightarrow více rekombinací než druhy s menším počtem velkých chromozomů
- korelace s počtem ramen: více rekombinací v karyotypech s velkým množstvím chrom. ramen (aspoň 1 c-o/rameno, aby nedocházelo k aneuploidii?)



EVOLUČNÍ DŮSLEDKY REKOMBINACE:

Rekombinace
a polymorfismus:

absence rekombinace
⇒ **vazbová nerovnováha**



malá populace



EVOLUČNÍ DŮSLEDKY REKOMBINACE:

Rekombinace a polymorfismus:

pozitivní selekce: *selective sweep* (selekční smetení)
hitchhiking (draft)

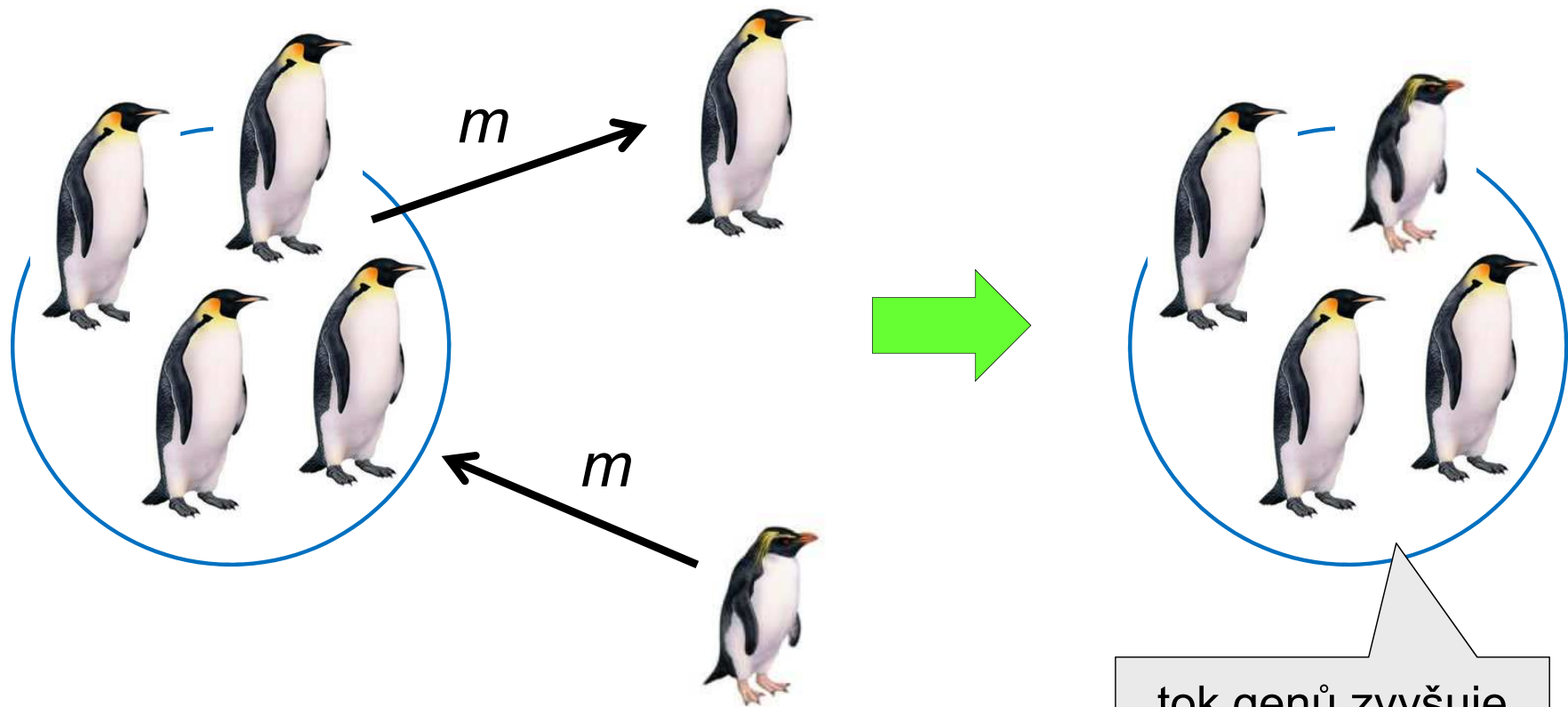
častější výskyt vzácných alel

negativní selekce: *background selection*

→ ztráta polymorfismu

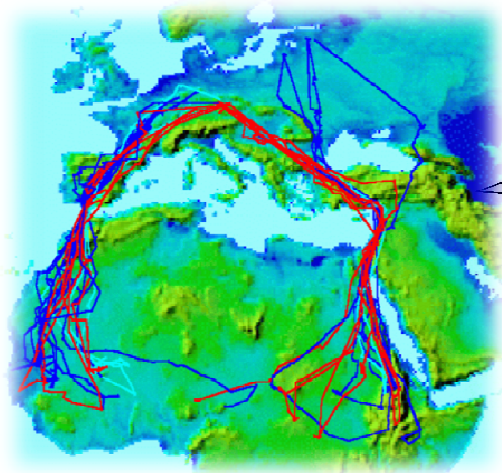
MIGRACE (TOK GENŮ)

Míra toku genů (*migration rate*), m = podíl genových kopií, který se do populace dostal v dané generaci imigrací z jiných populací



tok genů zvyšuje
variabilitu v děmu

MIGRACE (TOK GENŮ)



migrace na velké vzdálenosti × žádný tok genů



tok genů × žádná migrace

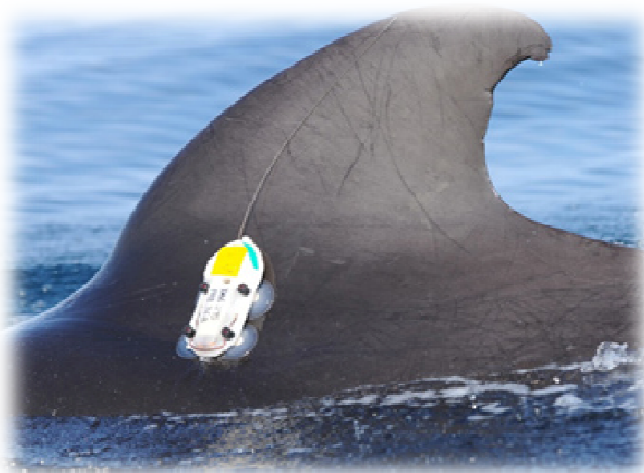


METODY ODHADU TOKU GENŮ:

1. přímé

zpětný odchyt (*capture-mark-recapture, CMR*)

stříhání prstů, speciální barvy, tetování, štítky, kroužky, límce, genetické značení



1. Přímé metody

dálkové sledování pohybu – telemetrie

vysílačky, antény; GPS systémy

... nákladnější, časová náročnost



Riziko podhodnocení toku genů!!

2. Nepřímé metody

molekulární markery

modely toku genů

programy s využitím maximální věrohodnosti (maximum likelihood)
nebo bayesiánského přístupu

disperze (*dispersal*): vzdálenost rodičů a potomků

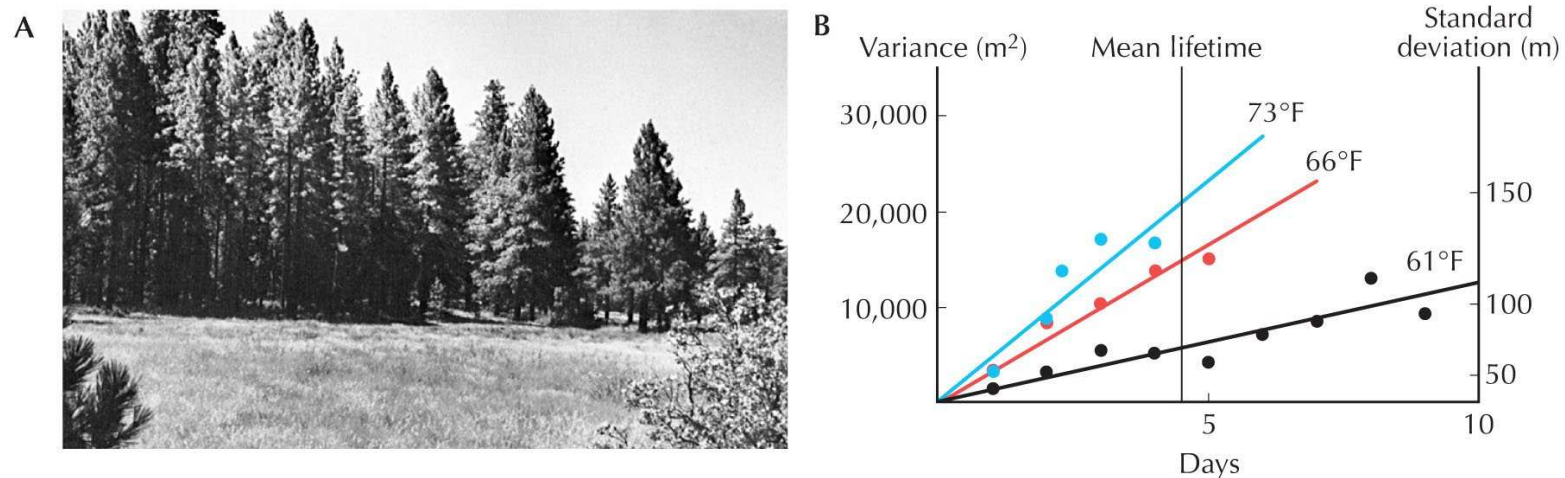
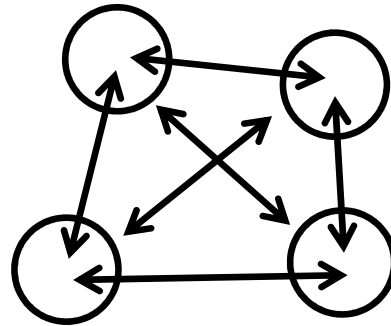


FIGURE 16.4. Dobzhansky and Wright (1943) measured the rate of dispersal of *Drosophila pseudoobscura* by releasing marked flies at sites in the Sierra Nevada, California (A). Over the following days, flies were caught in a series of traps. The graphs (B) show how the variance of the distribution of marked flies increased over time. The three sets of points show results from experiments at different times during the summer: Rates of movement increase strongly with temperature. The rate of diffusion of genes is estimated by assuming a mean lifetime of 4.5 days (vertical line).

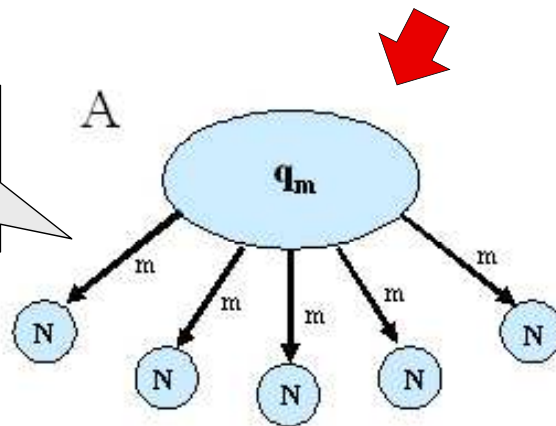
A) Ostrovní model (*island model*)



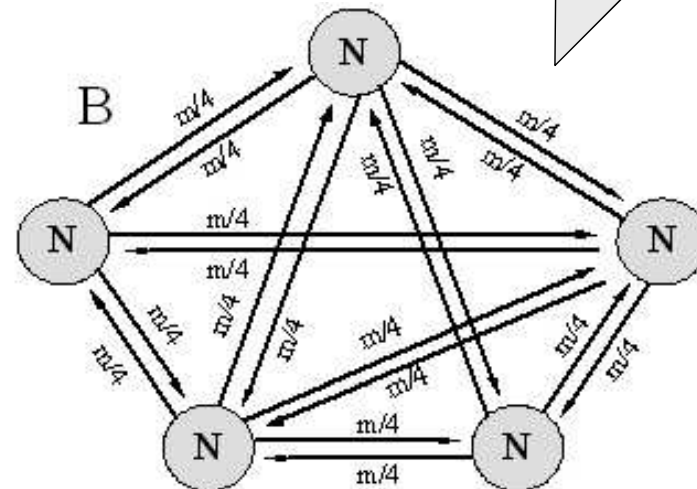
S. Wright (F-statistika): $F_{ST} = 1/(4Nm + 1) \Rightarrow Nm = (1/F_{ST} - 1)/4$
 ... Nm = počet migrantů na generaci

Ostrovní model může být i asymetrický:

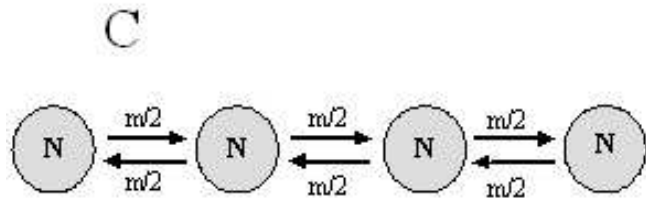
continent-island model



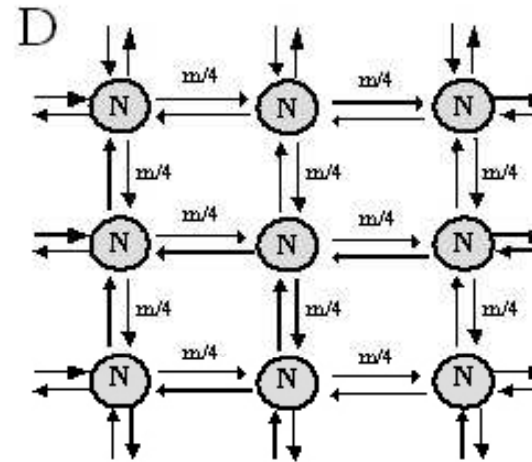
island model



B) Modely izolace vzdáleností (isolation by distance) diskontinuální = *stepping stone model*



1D stepping-stone model



2D stepping-stone model



B) Modely izolace vzdáleností (isolation by distance) kontinuální

Linanthus parryae (jirnicovité, Polemoniaceae), Mohavská poušť (Kalifornie)
T. Dobzhansky, Sewall Wright



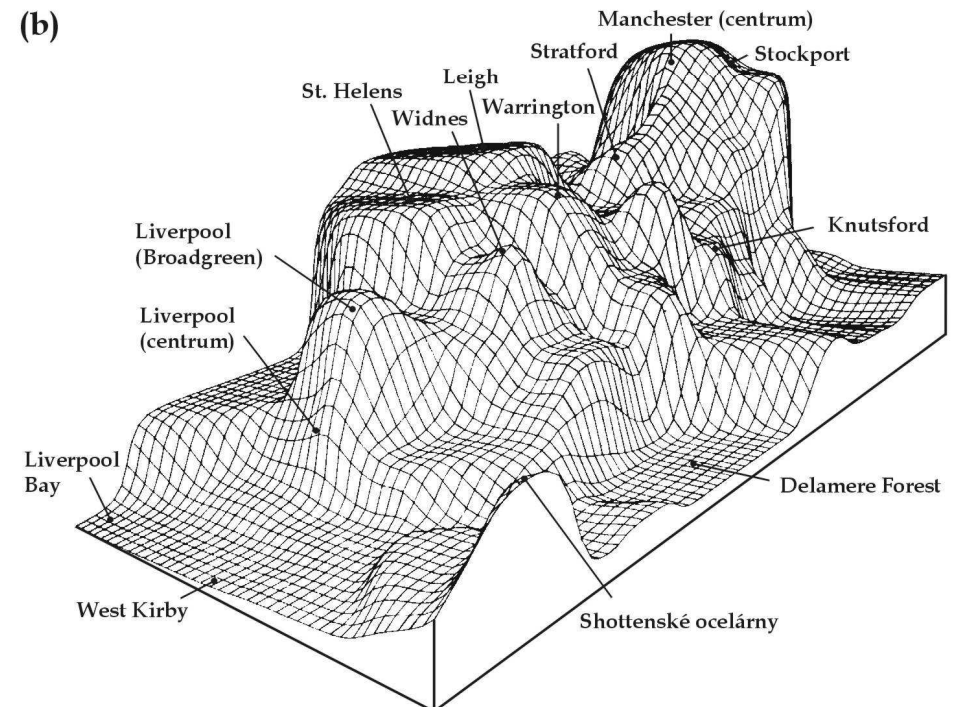
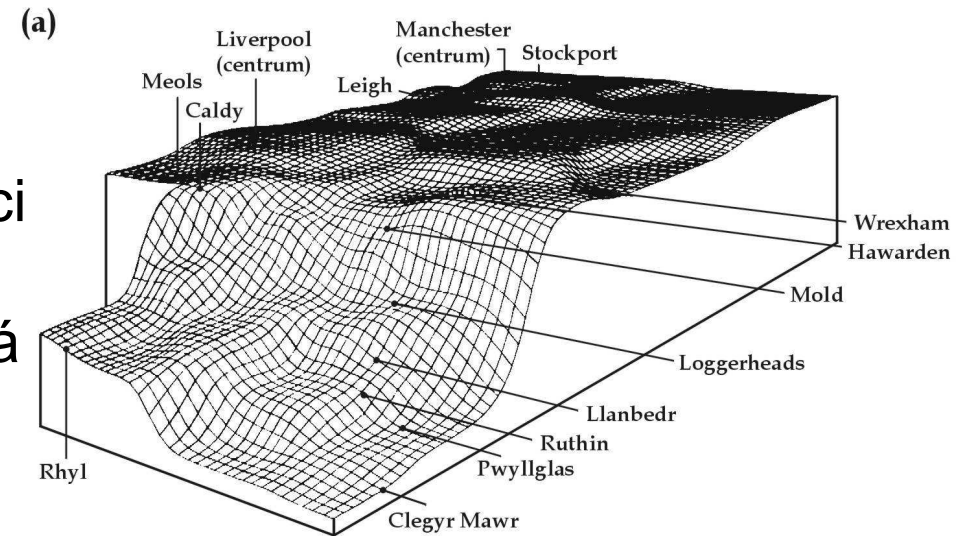
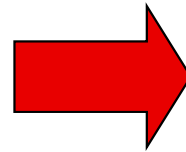
L. parryae

Důsledky toku genů:

genetická homogenizace subpopulací,
zabraňující jejich genetické divergenci

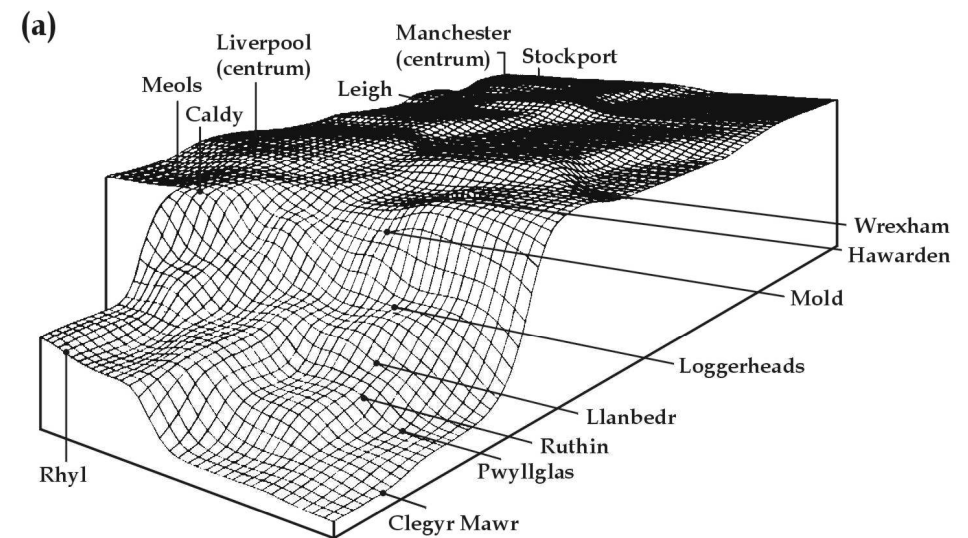
u mnoha druhů migrace velmi omezená

Př.: výskyt melanických forem
můr v Anglii

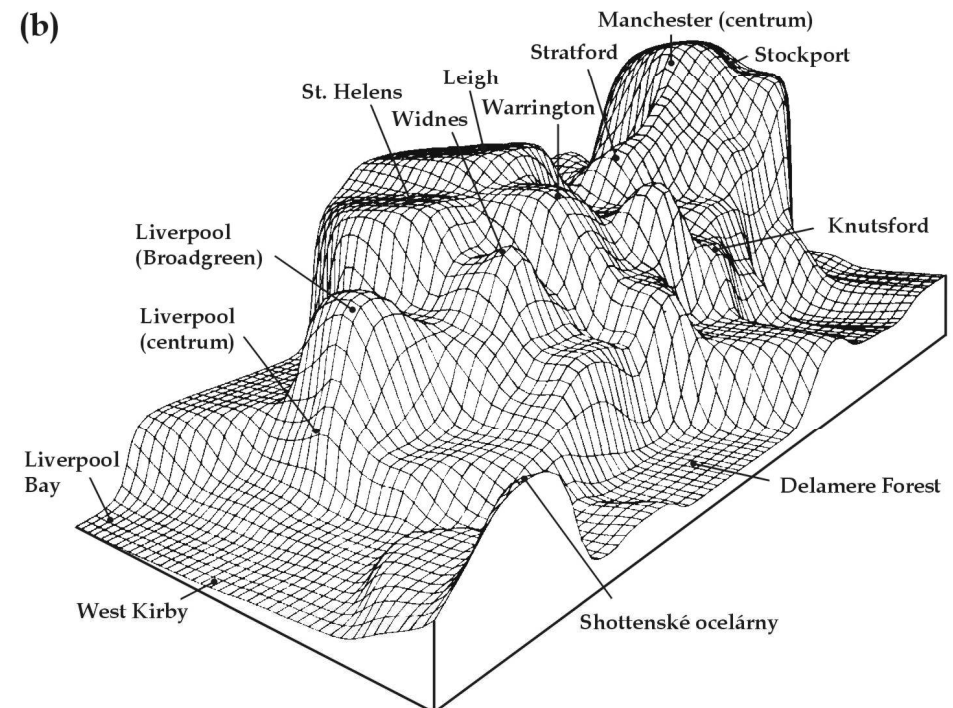




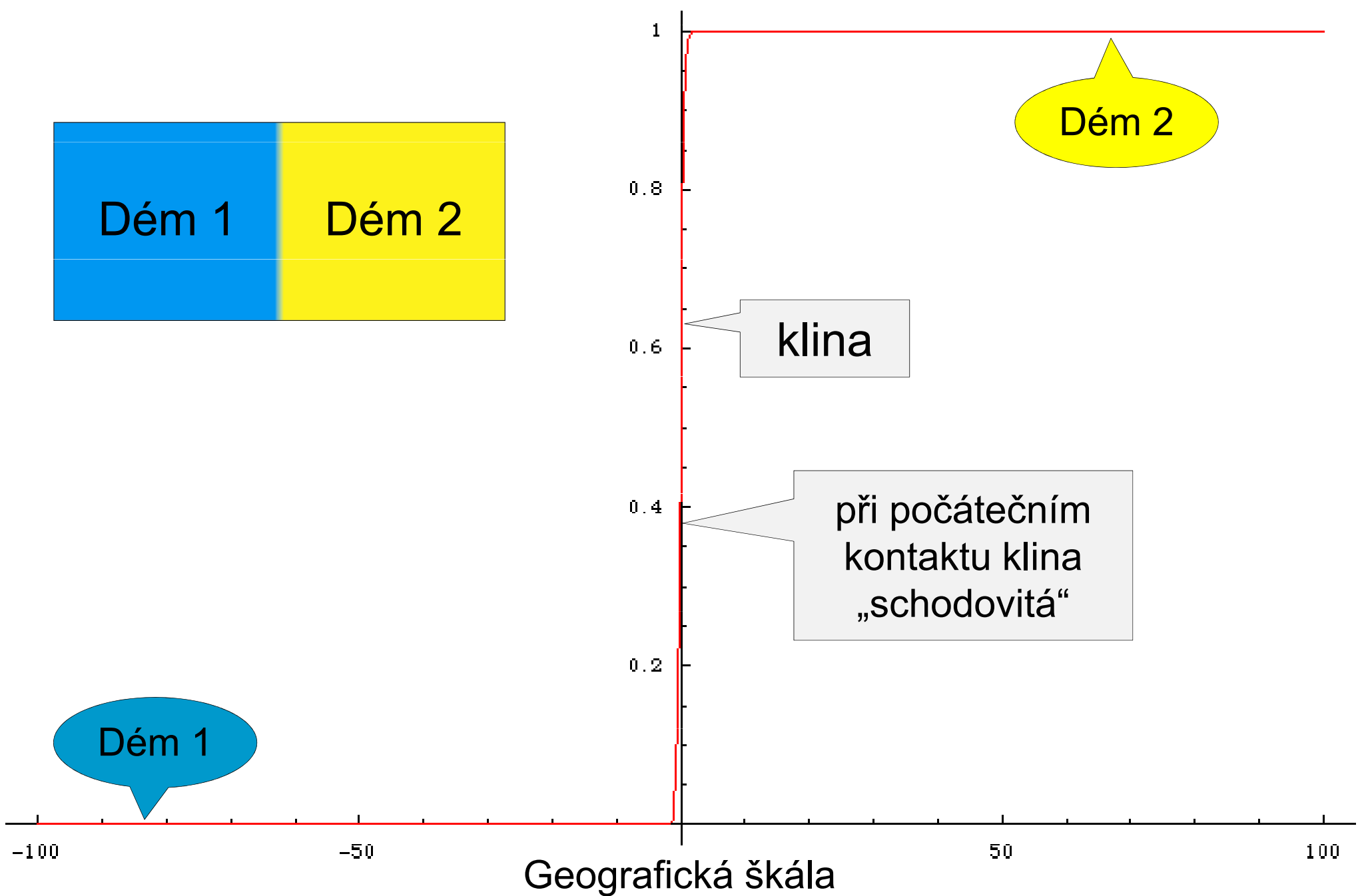
drsnokřídlec březový (*Biston betularia*)

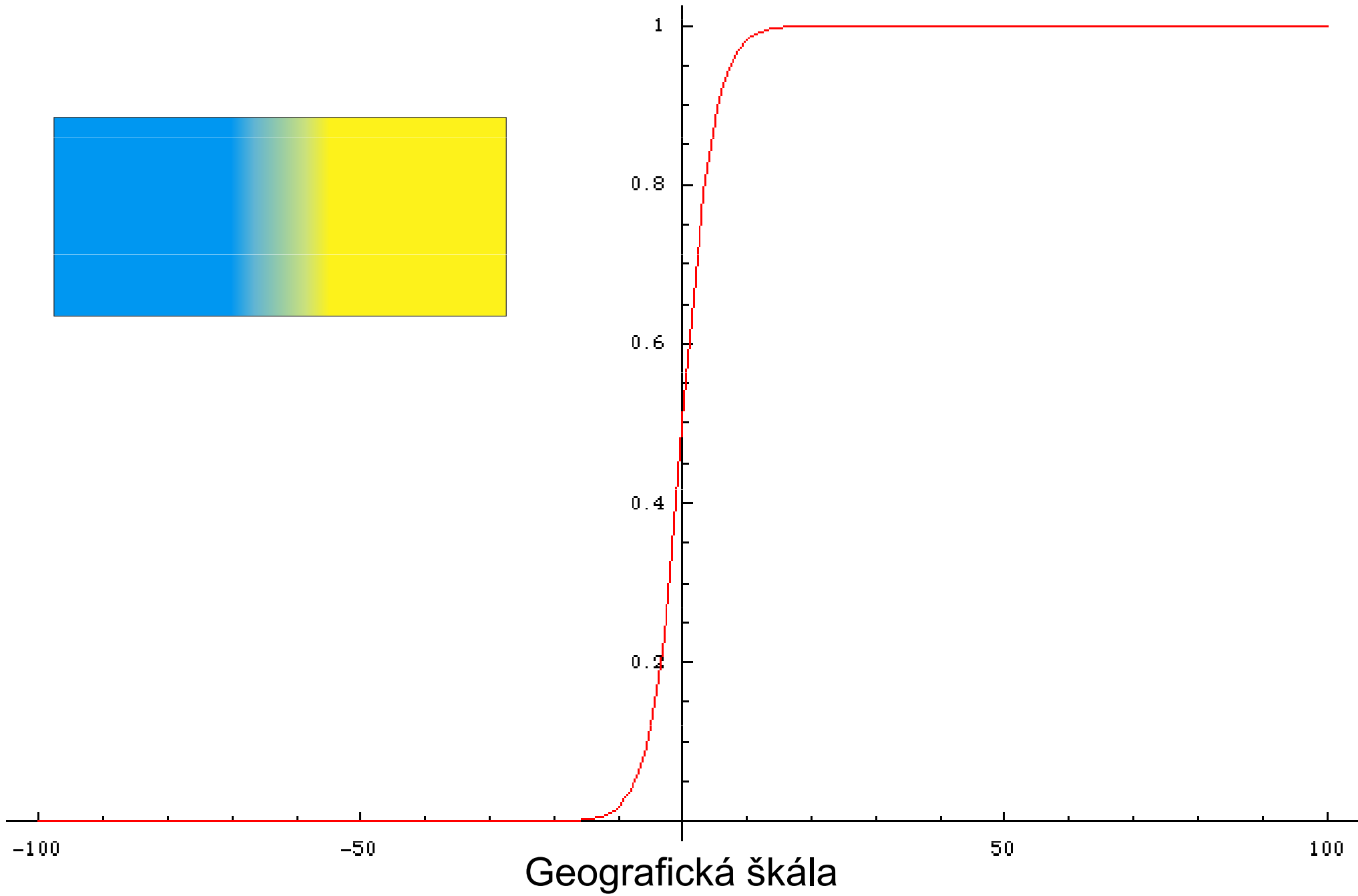
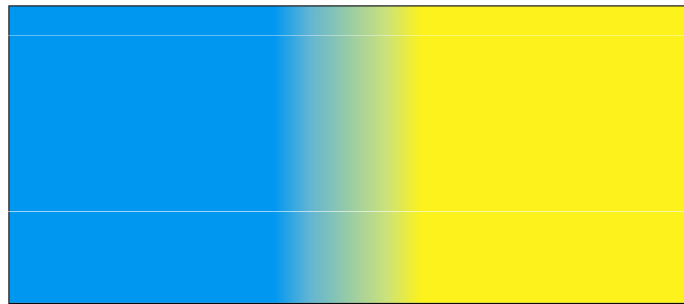


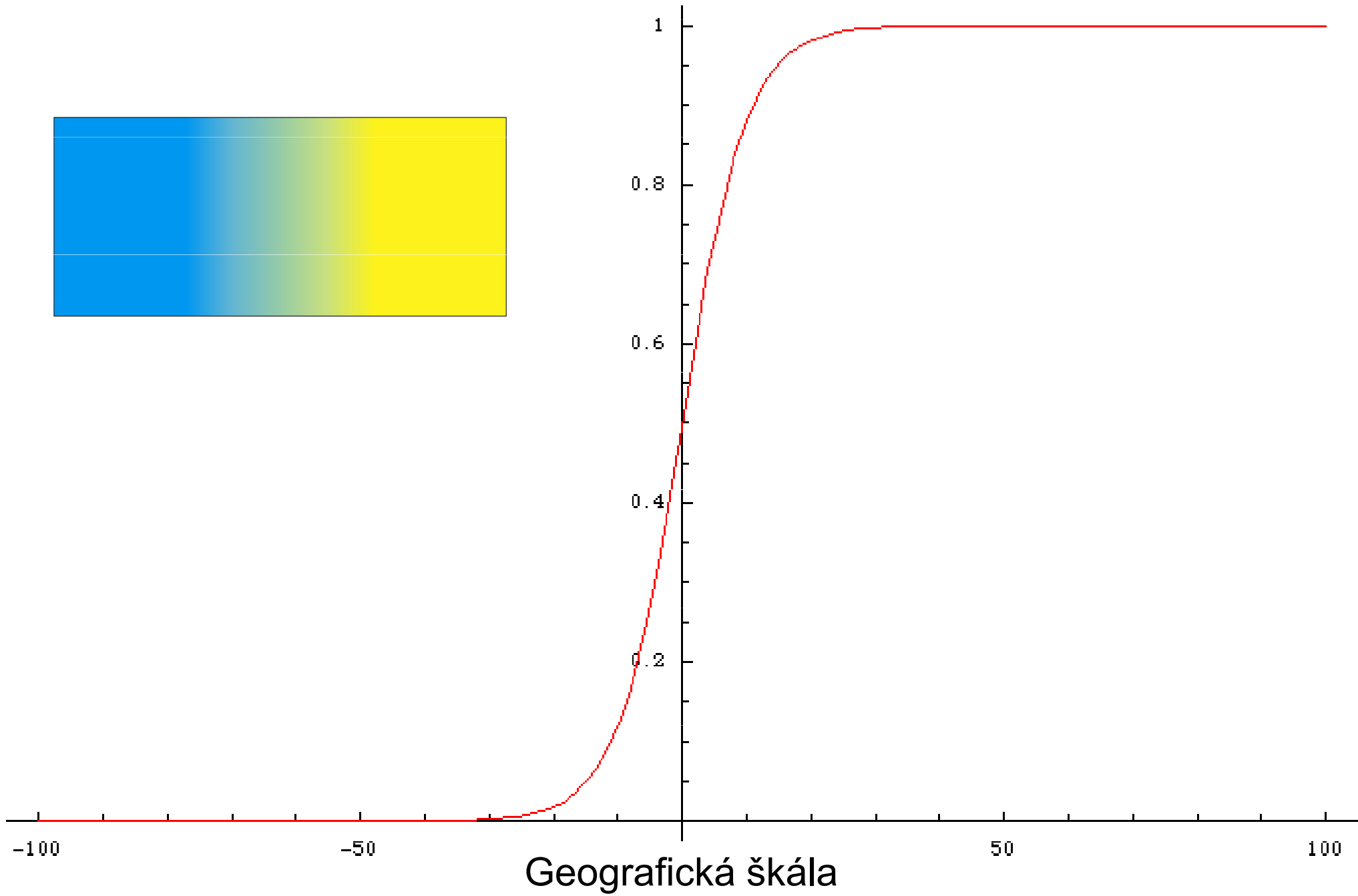
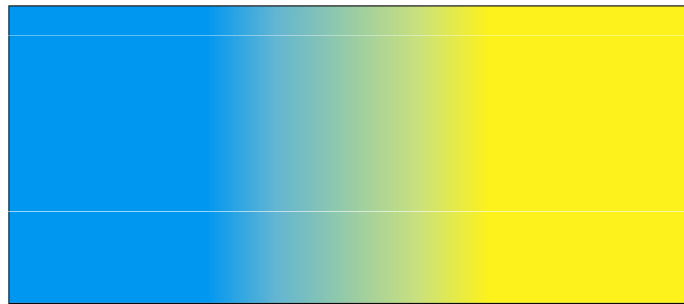
zejkovec dvojjzubý
(*Odontoptera [Gonodontis] bidentata*)

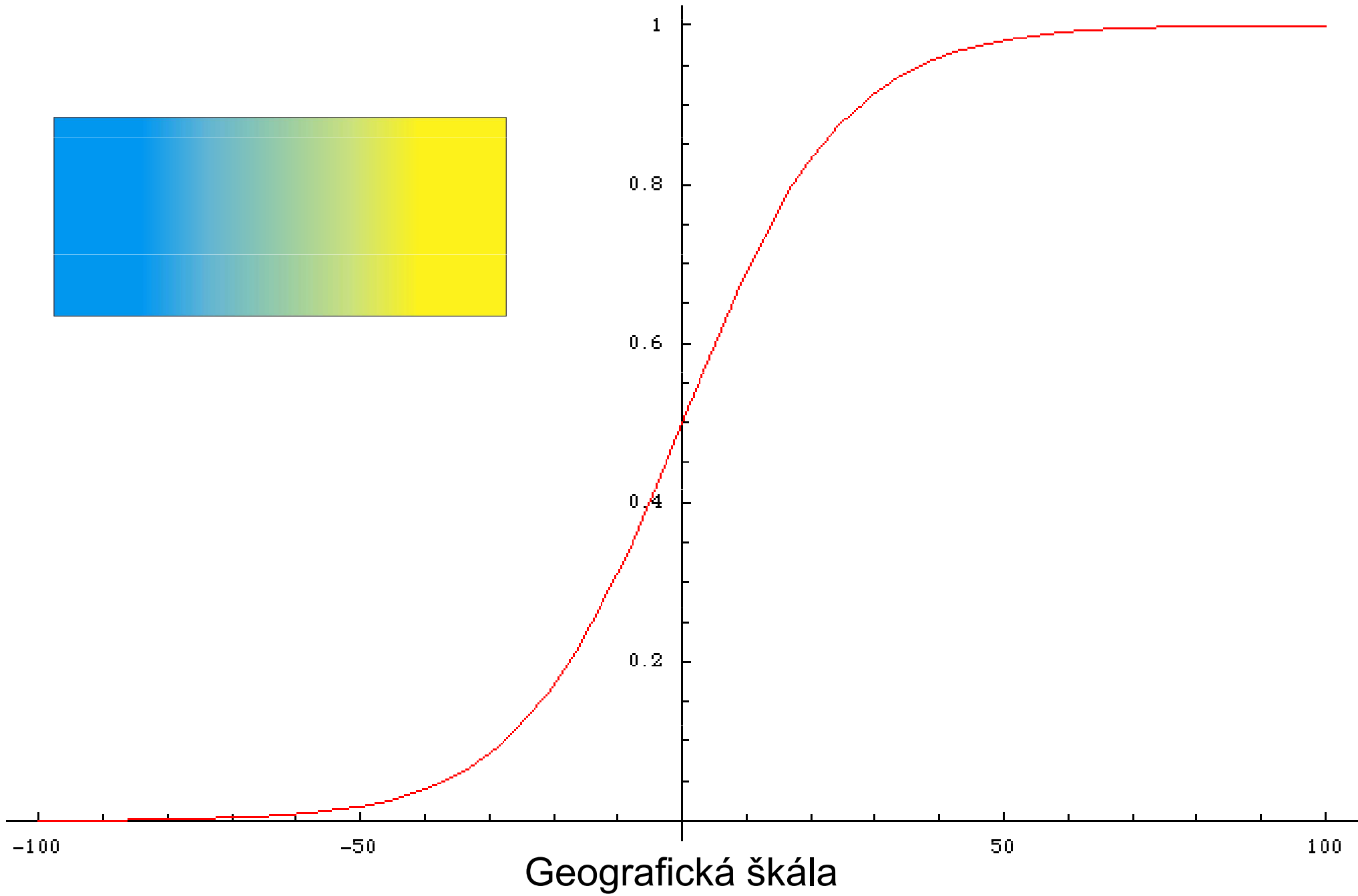
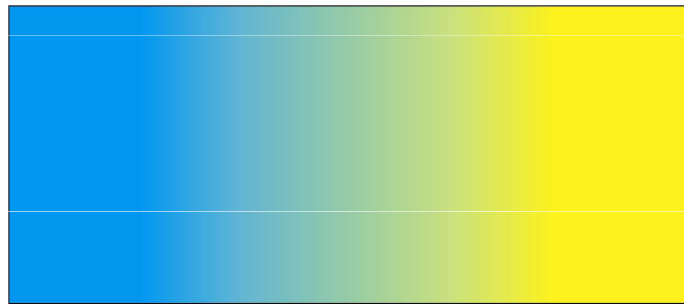


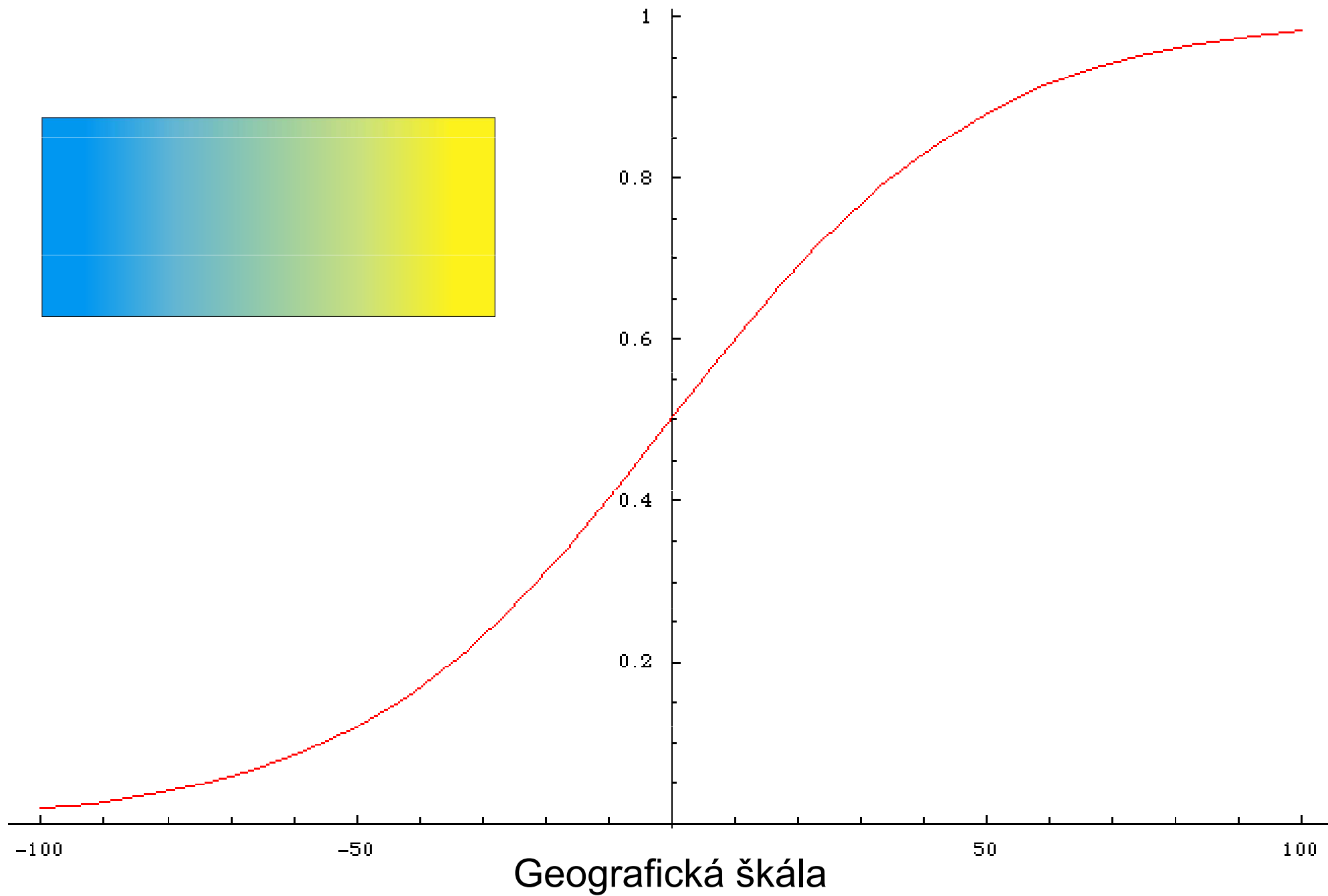
Difúze neutrálních alel v důsledku toku genů mezi démy











PŘÍBUZENSKÉ KŘÍŽENÍ (INBREEDING)

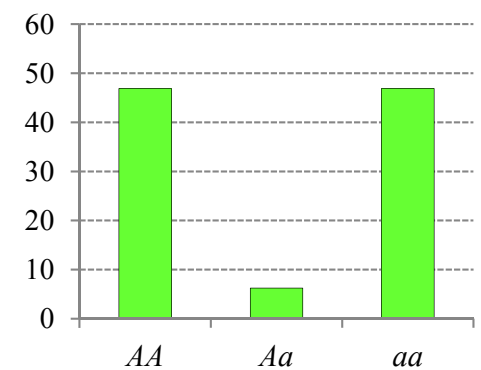
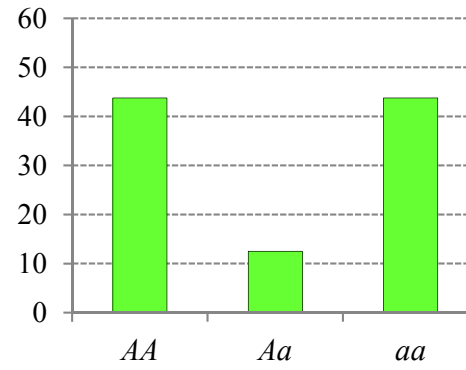
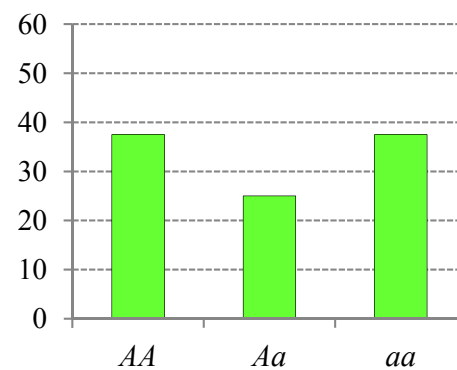
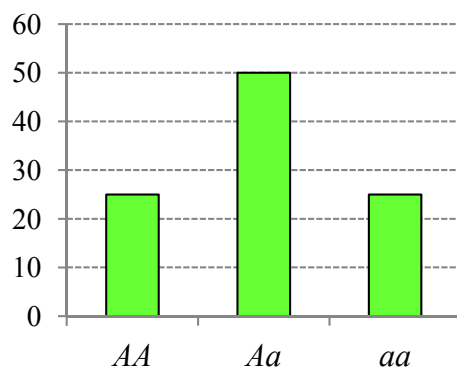
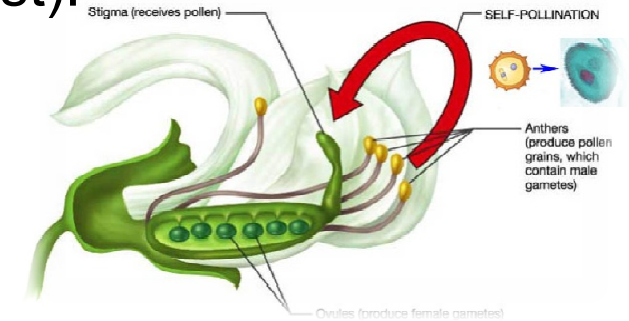
Př.: opakované samooplození (např. samosprašnost):

výchozí gen. (HWE): $1/4 AA$, $2/4 Aa$, $1/4 aa$

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

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

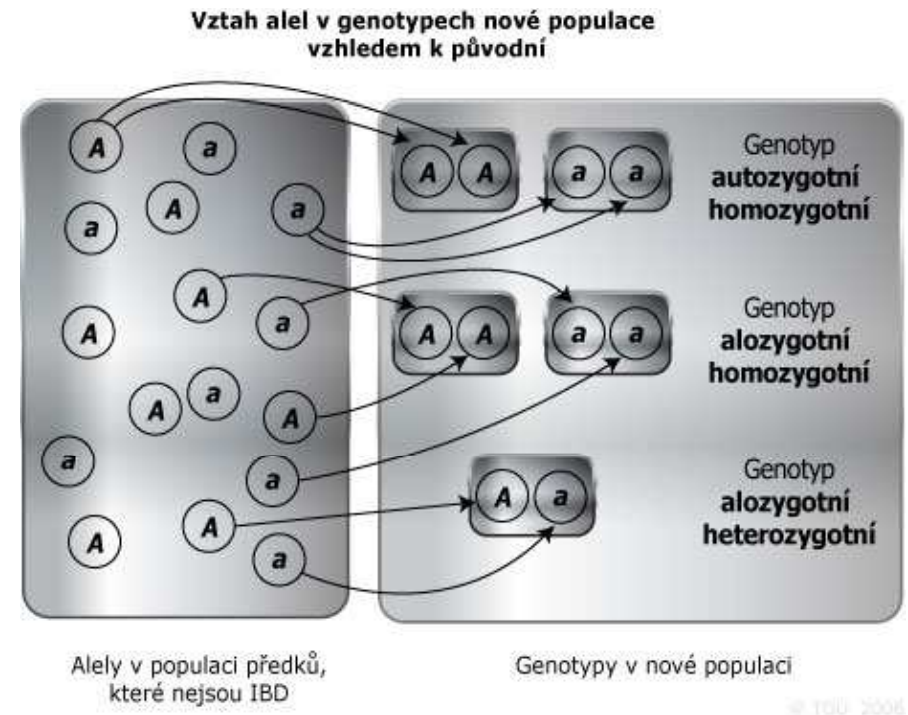
3. gen. samooplození: $15/16 AA$, $2/32 Aa$, $15/16 aa$



KOEFICIENTY INBREEDINGU

1. Rodokmenový, F :

= pravděpodobnost autozygotnosti



autozygotnost:

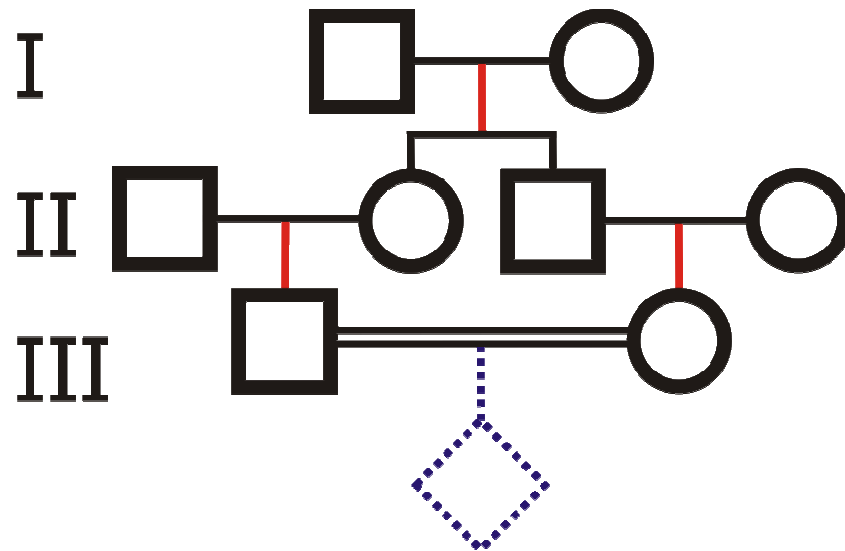
alely identické původem (identical by descent, IBD), vždy homozygot

alozygotnost:

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

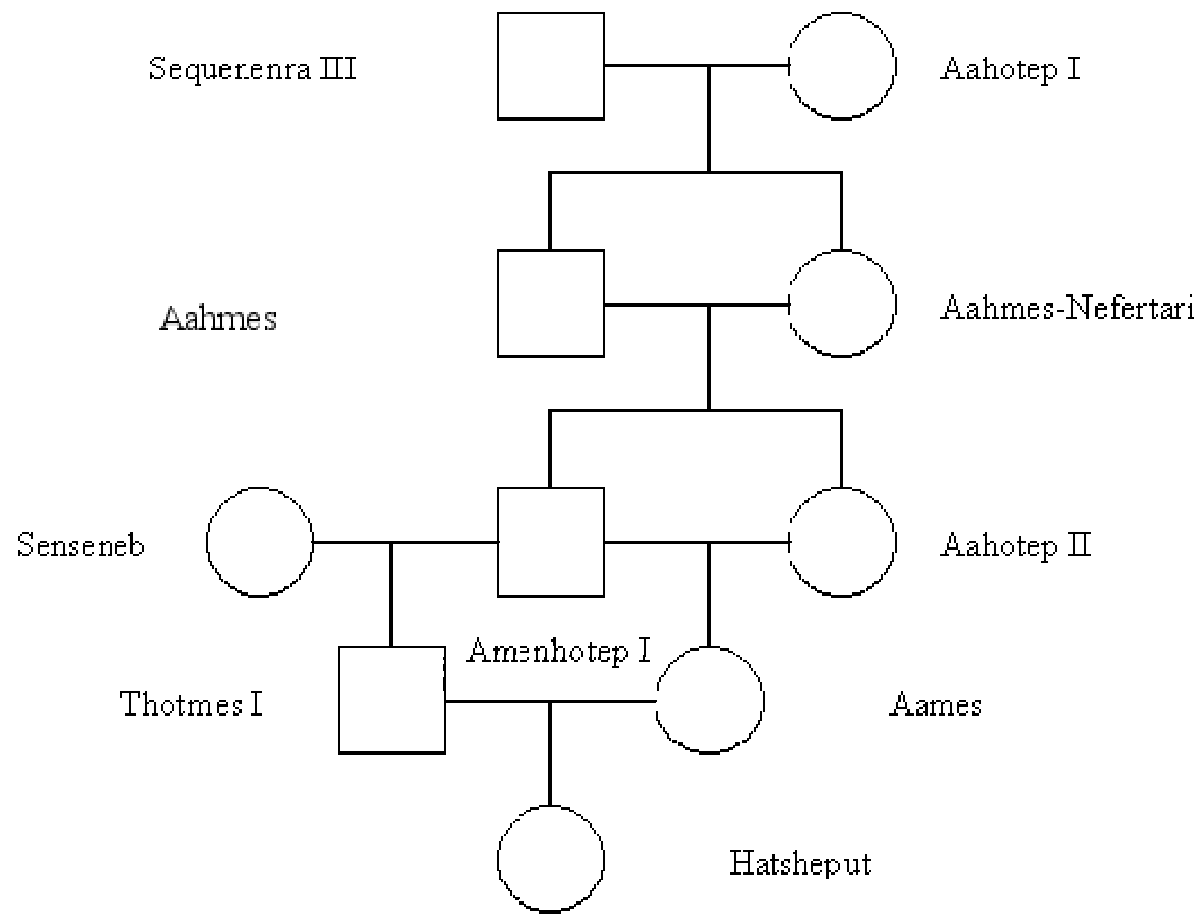


$$F = (1/2)^{n+1} (1 + F_A)$$

$$0 \leq F \leq 1$$

n = počet kroků v genealogii

$$F = (1/2)^{3+1} = 1/16$$



- | | |
|---|-------|
| a) Amenhotep I. a Ahotep II. | 25% |
| b) Ames | 37.5% |
| c) Hatšepsut | 25% |
| d) Ostatní v rodokmenu nejsou inbrední, tj. $F = 0$ | |

2. Démový koeficient inbreedingu, F_{IS} :

= odchylka od HW rovnováhy

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

H_o = skutečná heterozygotnost

H_e = očekávaná heterozygotnost

Pozor, F a F_{IS} neměří totéž!

F je individuální, F_{IS} je skupinový



Př.: hutterité (anabaptisté = novokřtění) z Velkých plání v USA a Kanadě

navzdory striktnímu dodržování tabu incestu jde o jednu z nejvíce inbredních skupin lidí ($F = 0,0255$)

příčinou malý počet zakladatelů (protestanti z Tyrolska a Korutan, 16. st.)

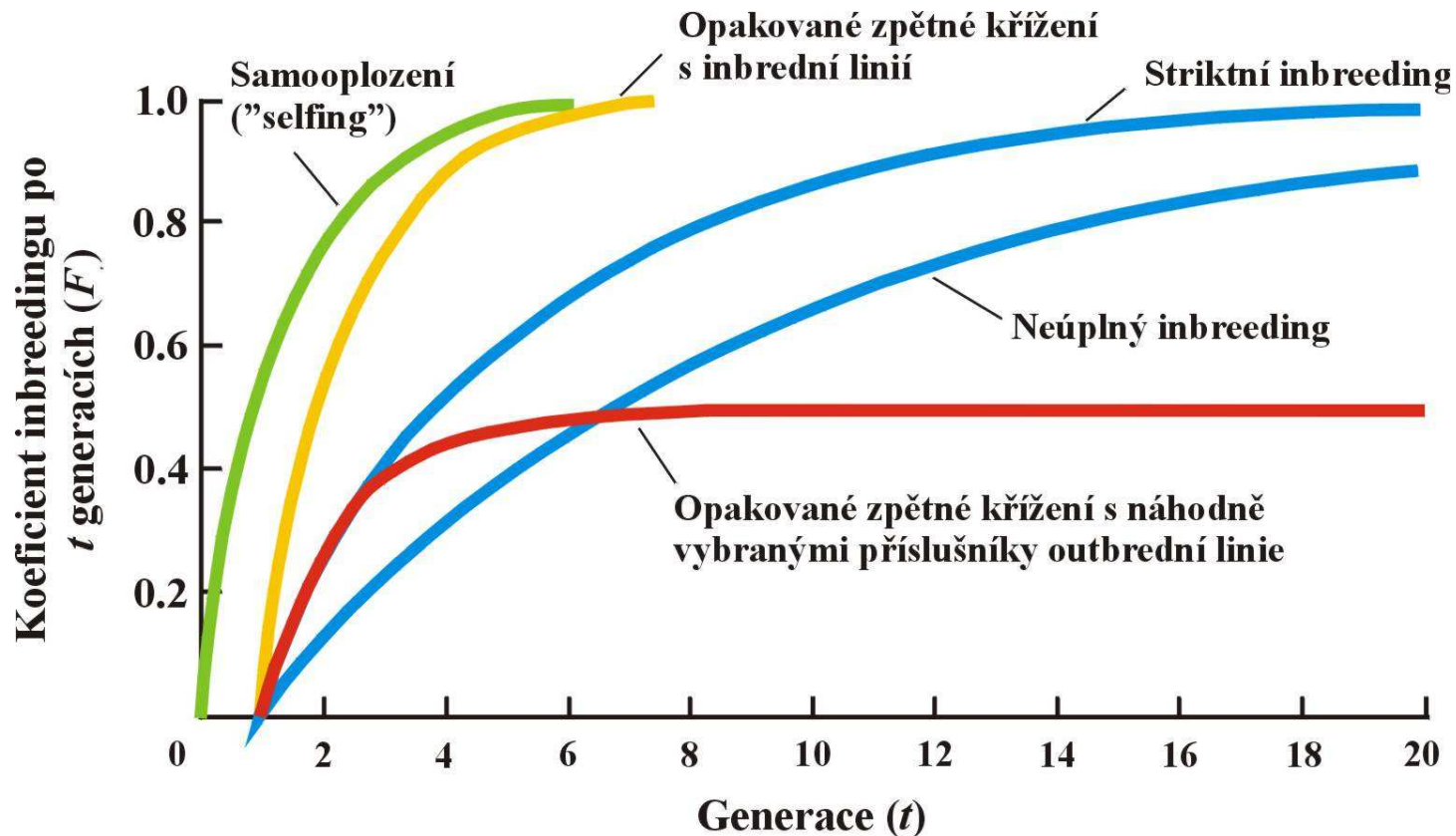
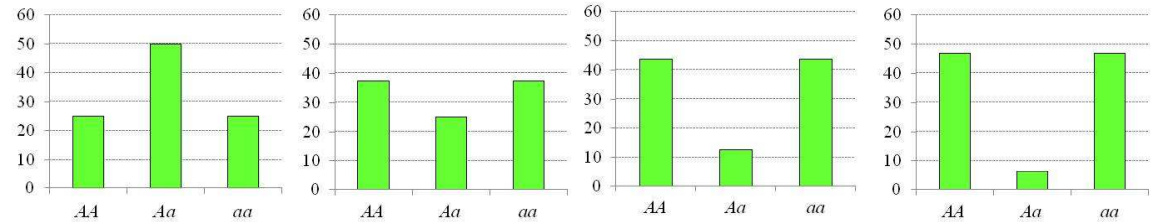
Genetické důsledky inbreedingu:

inbreedingem se mění frekvence genotypů (zvýšení frekvence homozygotů)

× frekvence alel se nemění

postihuje všechny lokusy

vzniká vazbová nerovnováha



Fenotypové 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



Inbrední deprese u člověka:

Karel II. Španělský:

nepřirozeně velká hlava, deformovaná čelist,
slabé tělo, potíže s chůzí a další defekty,
mentální a psychické poruchy, impotence, neplodnost



František I.:

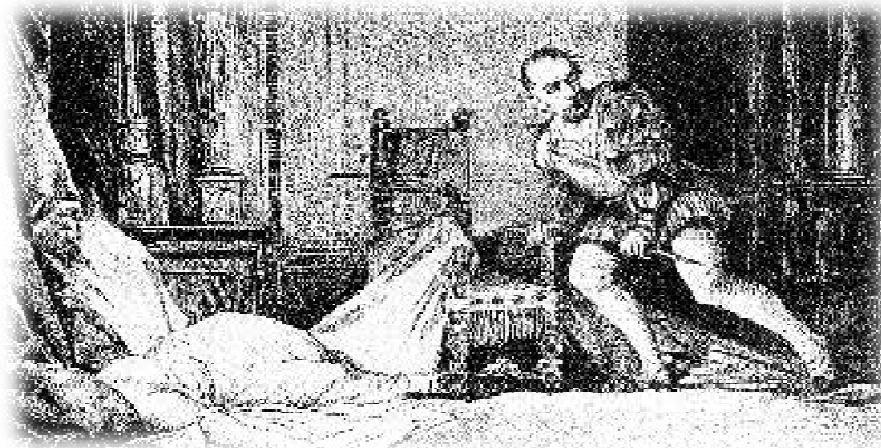
u potomků mentální retardace, hydrocefalie, záchvaty, některé nebyly
schopny samostatného života



Inbrední deprese u člověka:

Rudolf II. × hraběnka Kateřina Stradová → Julius Caesar (Juan d'Austria)

schizofrenie, deviace, násilné sklony (včetně vražd)





Marie Terezie



František Štěpán Lotrinský

“hybrid vigour”
(heteróze)

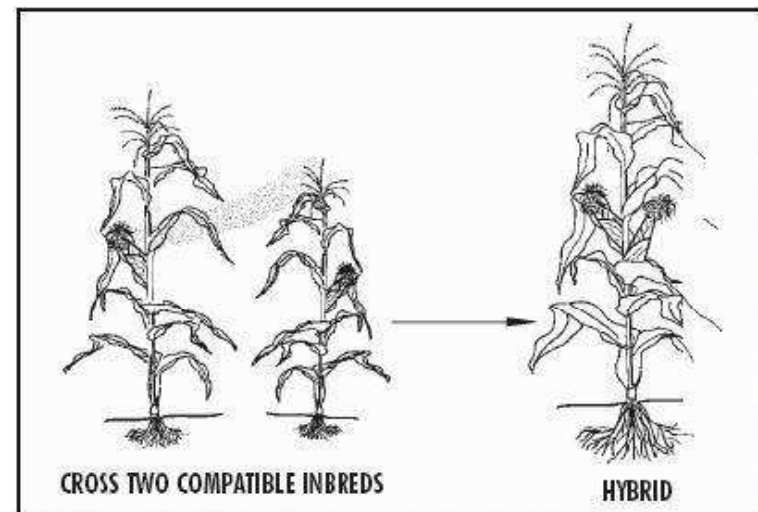
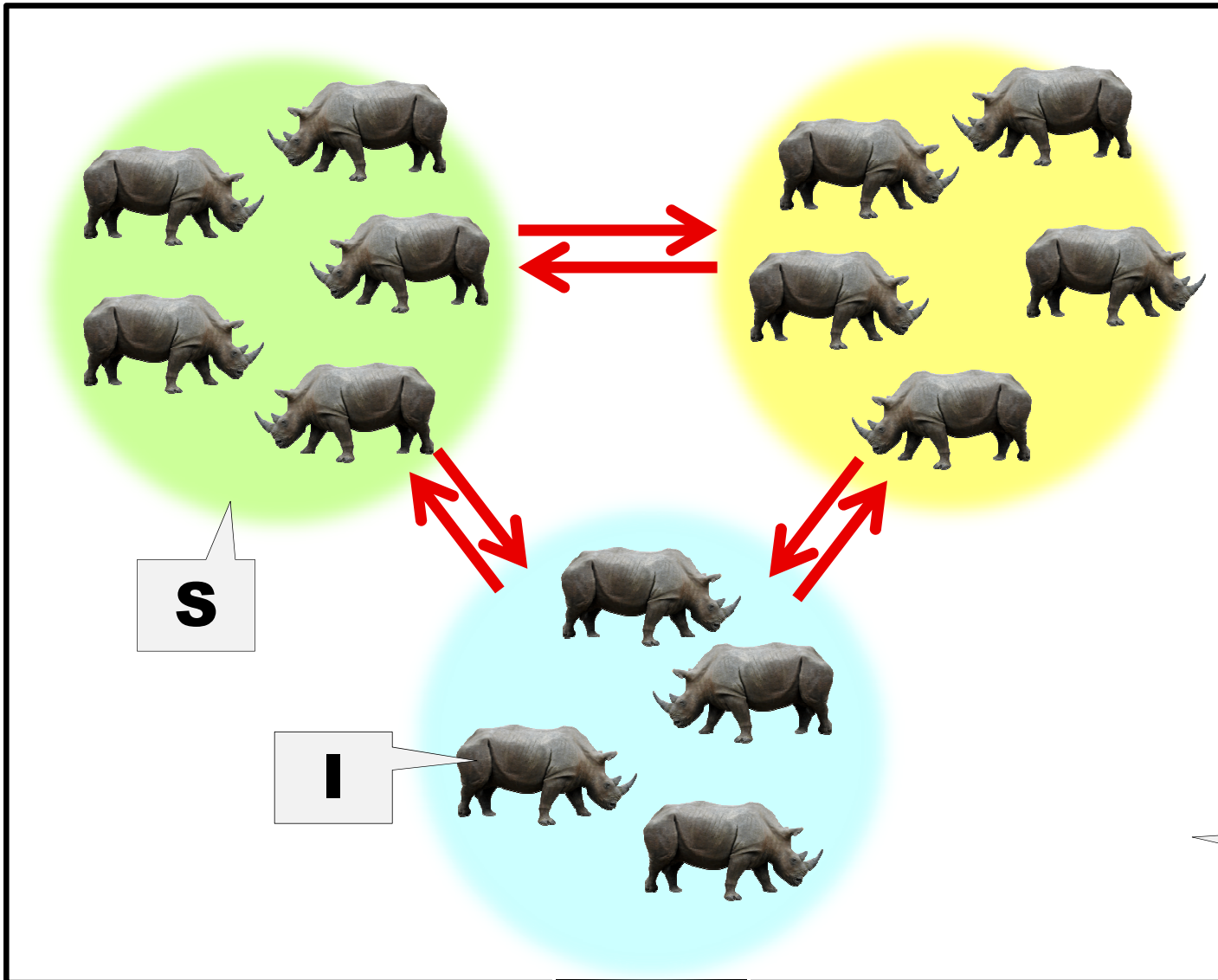


Figure 6. Cross pollination of two inbreds to produce a vigorous hybrid.

Sewall Wright - F-statistika:





F_{IS} (= koeficient inbreedingu)

→ snížení HZ v subpopulaci v důsledku příbuzenského křížení

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

F_{ST} (= fixační index) → snížení HZ v důsledku strukturování populace

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

F_{IT} → snížení HZ v důsledku strukturování populace i inbreedingu

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

ASORTATIVNÍ PÁŘENÍ (*assortative mating*)

= 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 \Rightarrow častější páření jedinců se stejným fenotypem (život na hostiteli) bez aktivní preference partnera

\Rightarrow jde pouze o pozitivní fenotypovou korelaci

asortativní páření způsobuje úbytek heterozygotů

asortativní páření způsobuje vazbovou nerovnováhu (LD)

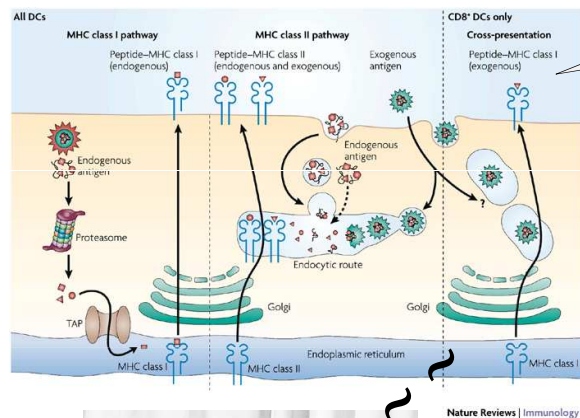
Rozdíly mezi inbreedingem a asortativním pářením:

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, zeslabování vazbové nerovnováhy
př. preference samců s odlišným MHC (myš, člověk)



MHC

