

NENÁHODNÉ PÁROVÁNÍ GAMET

PŘÍBUZENSKÉ KŘÍŽENÍ (INBREEDING)

= oplození mezi biologicky příbuznými jedinci

Jestliže každý z nás má 2 rodiče, pak má 4 prarodiče, 8 praprarodičů...

→ obecně 2^n předků

tj. po 10 generacích $2^{10} = 1024$, po 30 generacích = 1 073 741 824


pokud 1 generace \approx 25 let, pak před 1000 lety (40 gen.) by každý z nás měl mít > 1000 mld. předků

⇒ všichni sdílíme společné předky

Vliv příbuzenského křížení na frekvence genotypů:

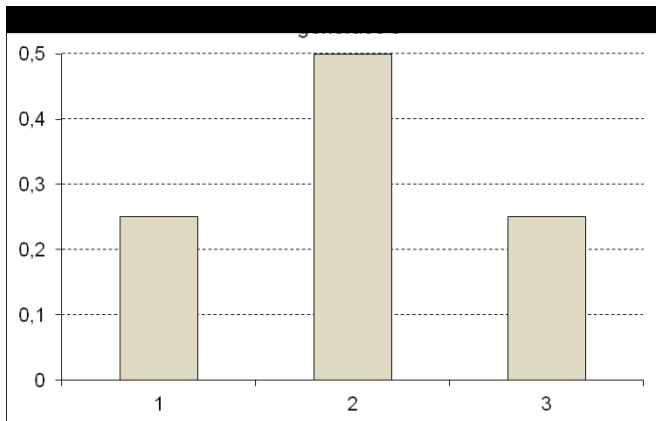
Př.: opakované samooplození (autogamie, samosprašnost):

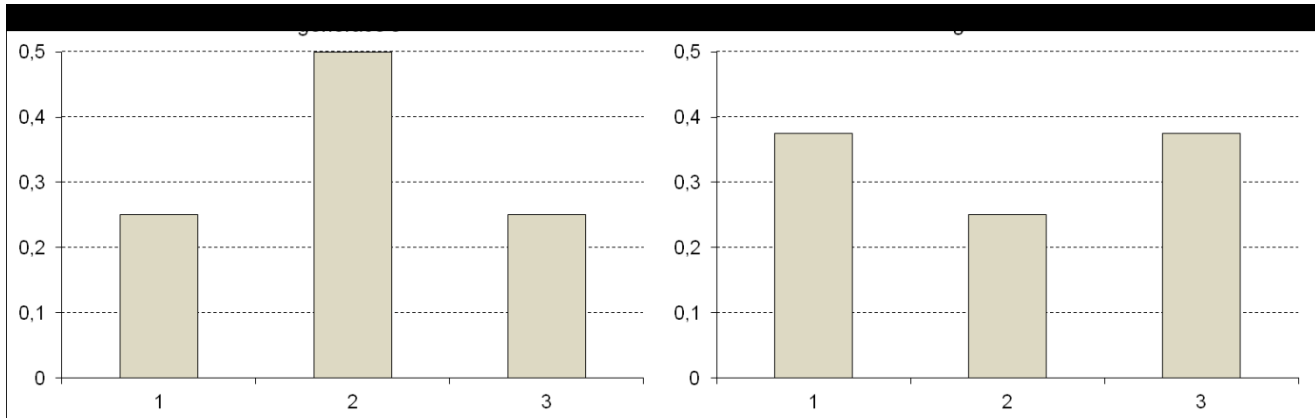
výchozí generace – HW rovnováha:

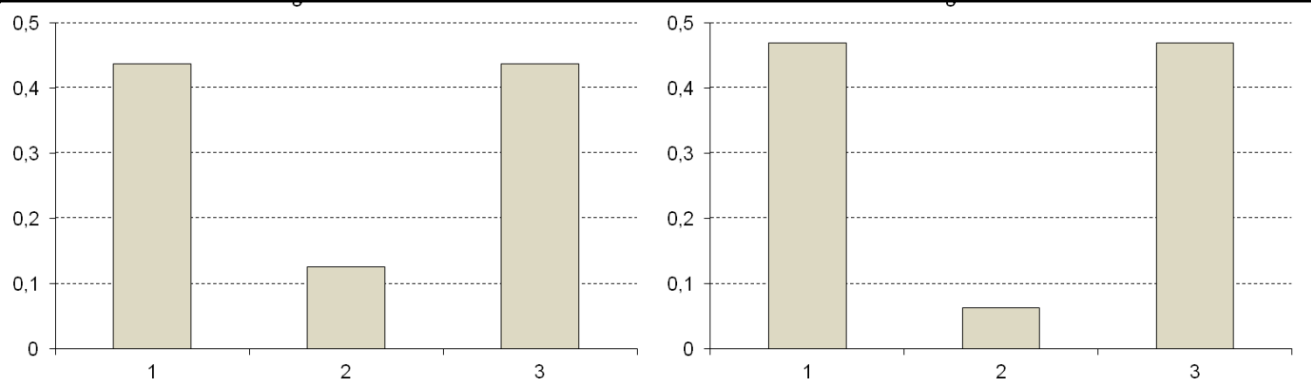
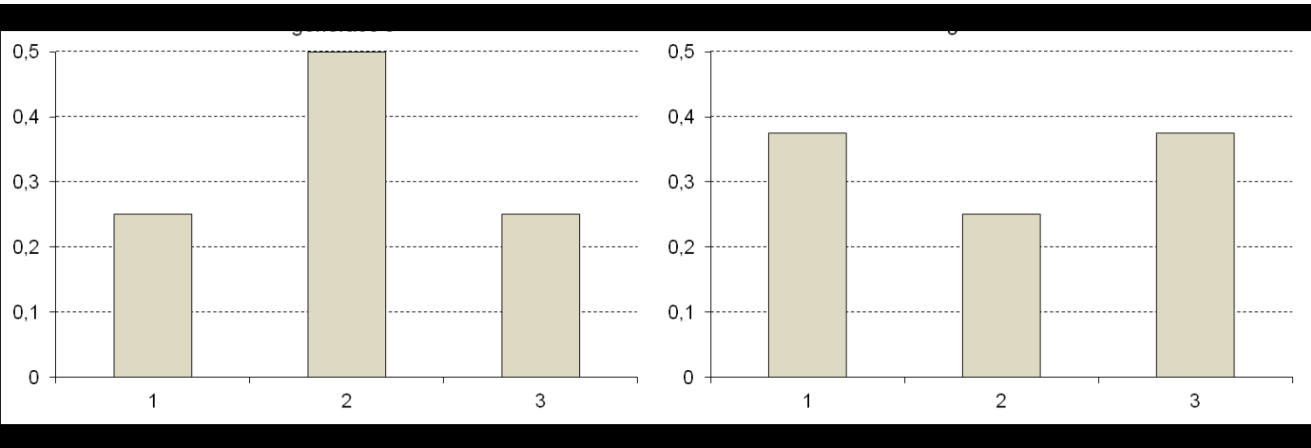
| | | |
|-----------------------------------|---|-----------|
| 0. generace autogamie: $1/4$ AA, |  | $1/4$ aa |
| 1. generace autogamie: $3/8$ AA, | | $3/8$ aa |
| 2. generace autogamie: $7/16$ AA, | | $7/16$ aa |

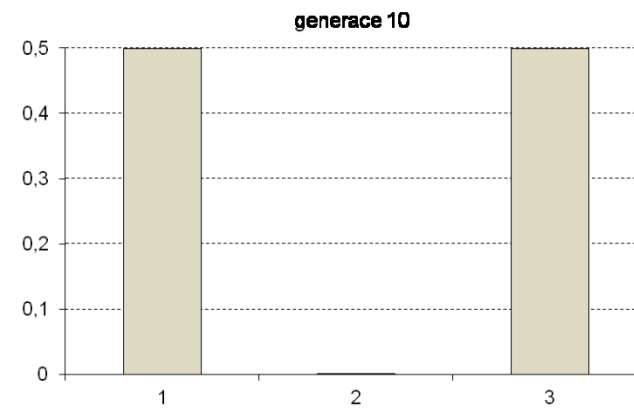
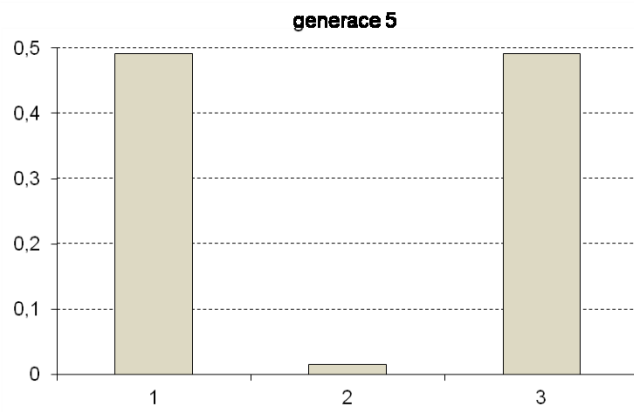
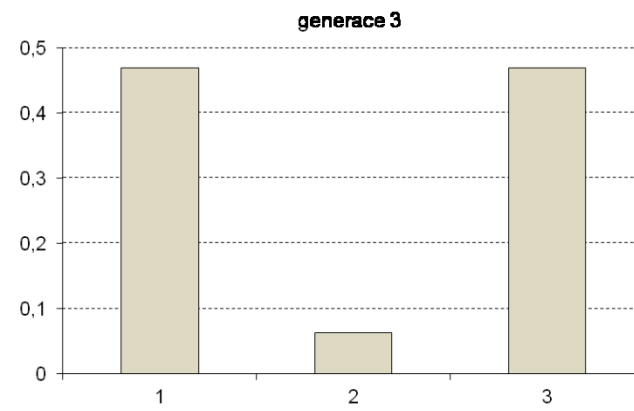
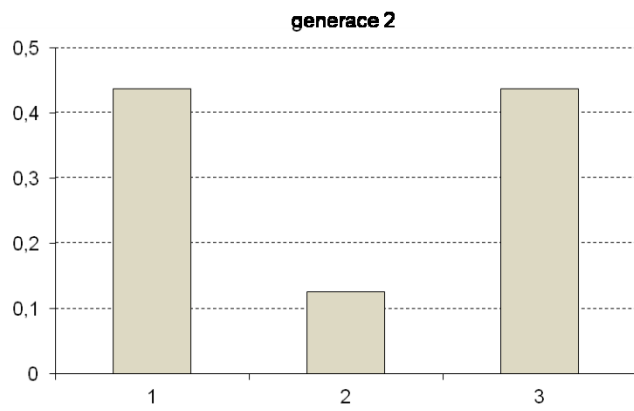
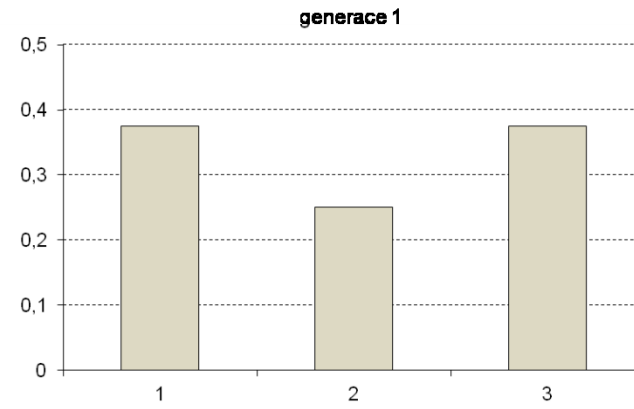
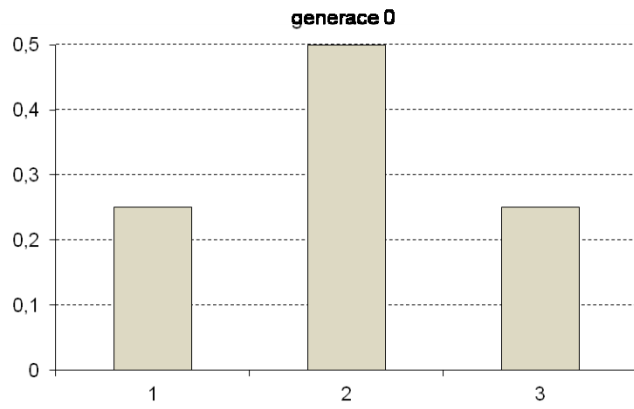


$1/2 \rightarrow 1/4 \rightarrow 1/8 \rightarrow 1/16 \dots \Rightarrow$ v každé generaci o $1/2$ méně









Kvantifikace inbreedingu → koeficienty inbreedingu

Pozor, tyto alternativní přístupy měří odlišné jevy
a mohou být nekompatibilní!

1. Rodokmenový inbreeding:

autozygotnost:

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

alozygotnost:

buď heterozygot, nebo homozygot – v tomto případě kde alely vznikly nezávisle = jsou identické stavem (*identical by state*, IBS)

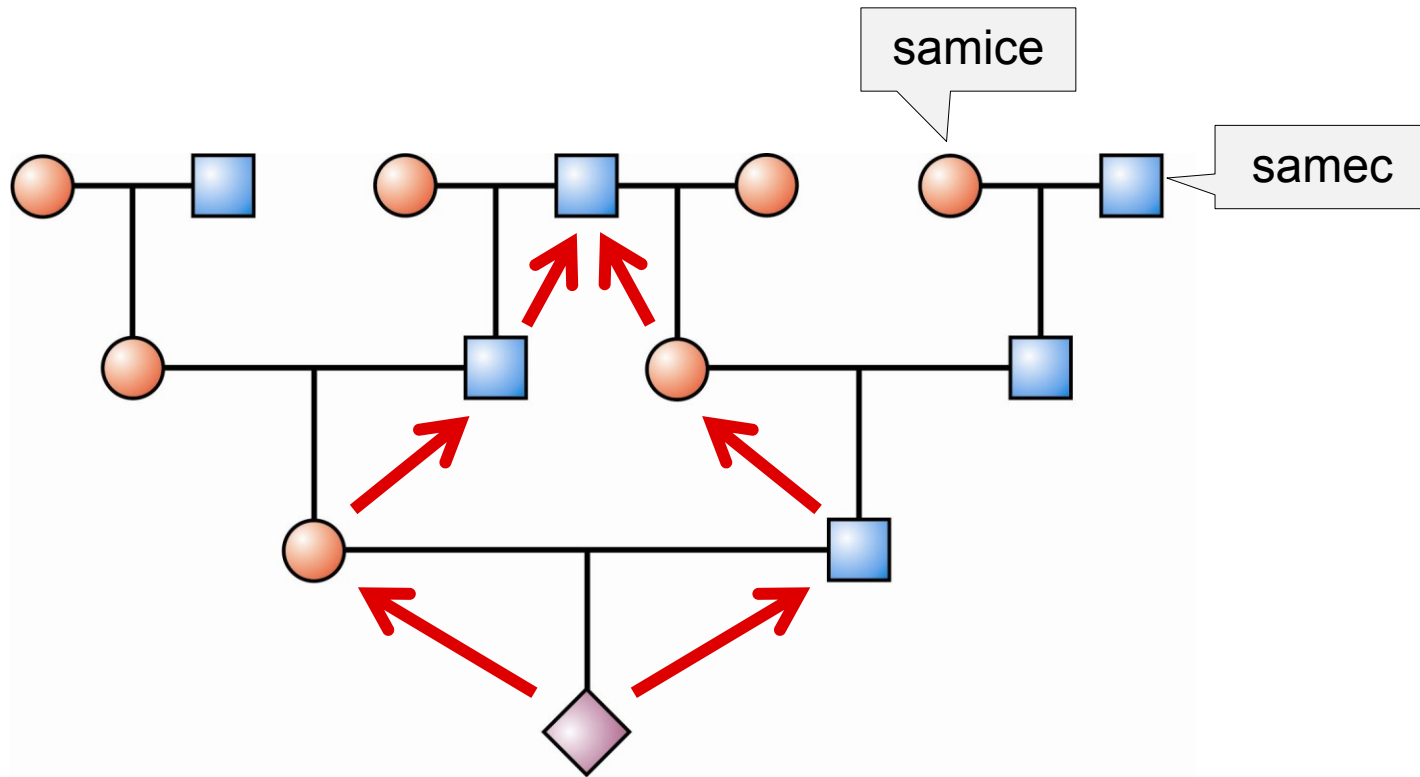
Rodokmenový koeficient inbreedingu F

F = pravděpodobnost, že potomstvo je homozygotní v důsledku autozygotnosti na náhodně vybraném autozomálním lokusu

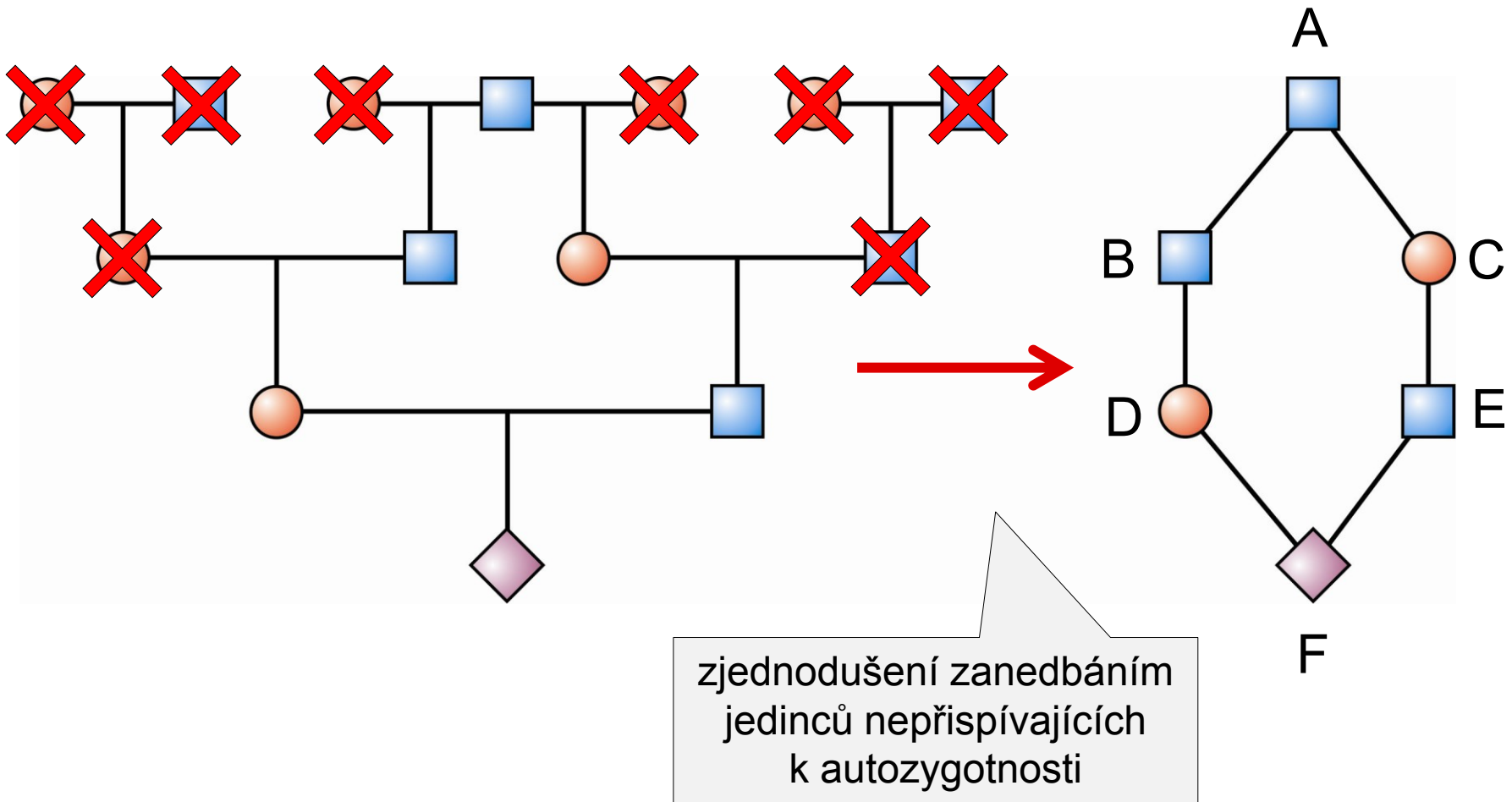
$$0 \leq F \leq 1$$

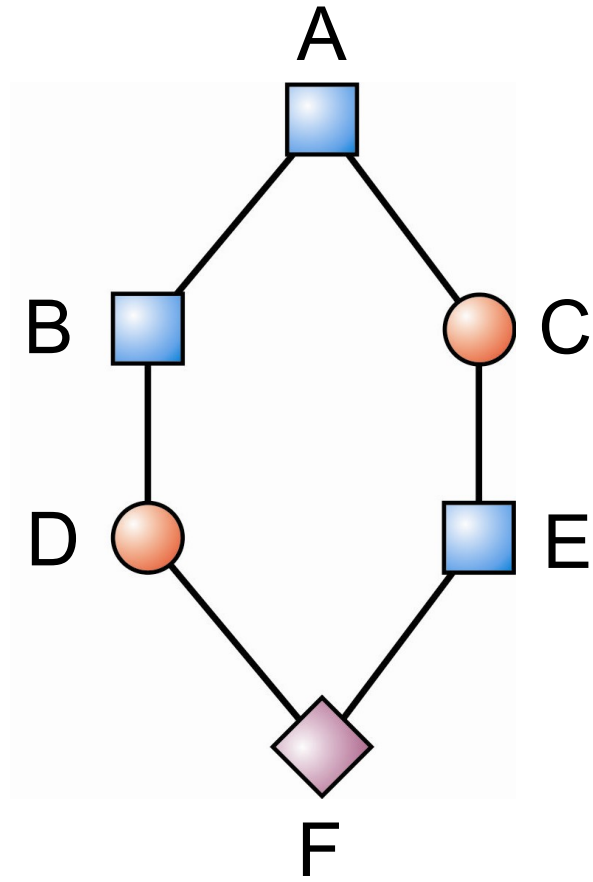
Inbrední populace = taková, u níž pravděpodobnost autozygotnosti v důsledku křížení mezi příbuznými $>$ v panmiktické populaci

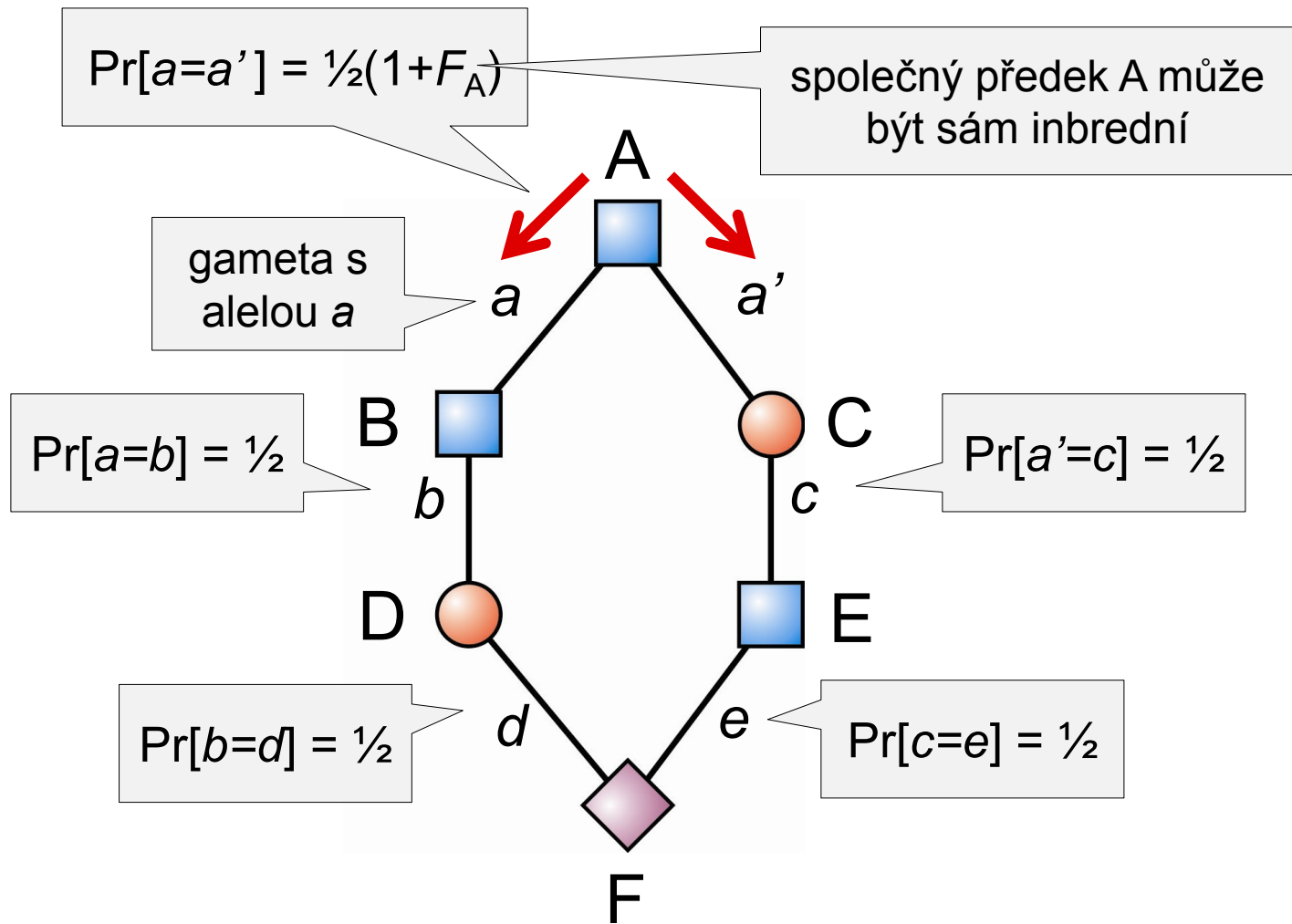
F lze vypočítat pro daného jedince aplikováním Mendelova zákona o segregaci na jeho rodokmen



F lze vypočítat pro daného jedince aplikováním Mendelova zákona o segregaci na jeho rodokmen





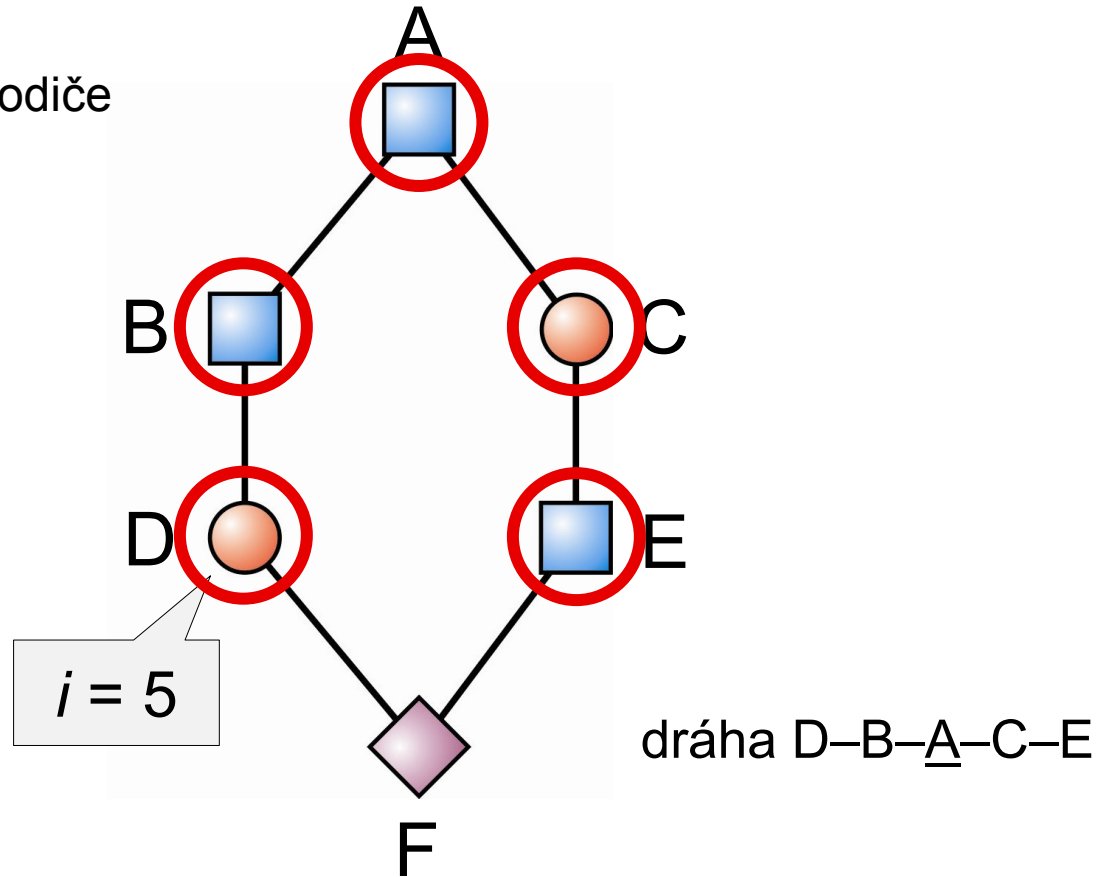


Protože přenosy gamet jsou nezávislé, platí:

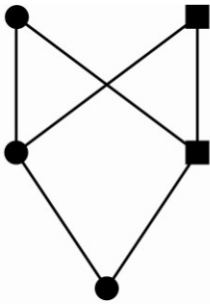
$$\Pr \text{ autozygotnosti } F = \Pr[b=d] \Pr[a=b] \Pr[a=a'] \Pr[a'=c] \Pr[c=e] = \\
 = \frac{1}{2} \frac{1}{2} \frac{1}{2}(1+F_A) \frac{1}{2} \frac{1}{2} = \left(\frac{1}{2}\right)^5(1+F_A)$$

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

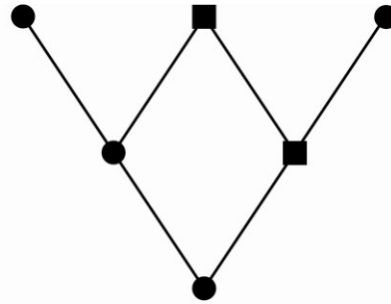
kde i = počet předků
v dráze od jednoho rodiče
ke druhému



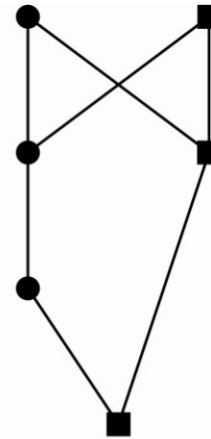
F_A většinou neznáme \Rightarrow předpoklad, že $F_A = 0$



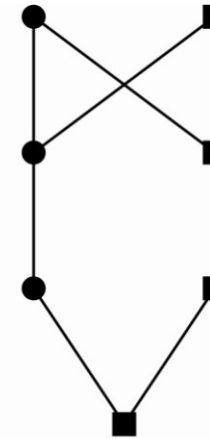
sourozenci
 $F = 1/4$



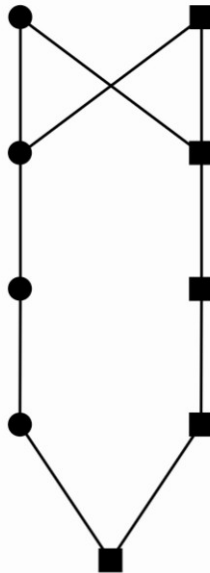
sourozenci
sdílející jen otce
 $F = 1/8$



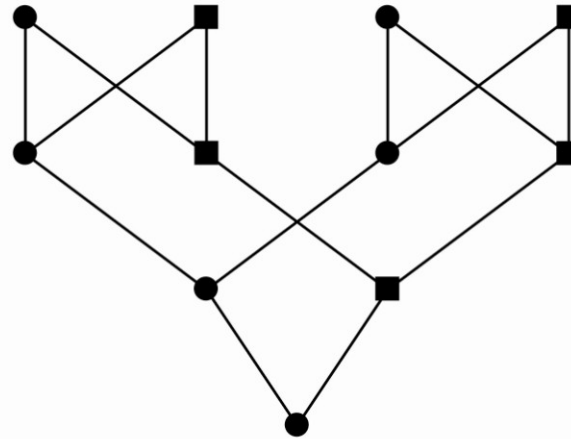
strýc-neteř
 $F = 1/8$



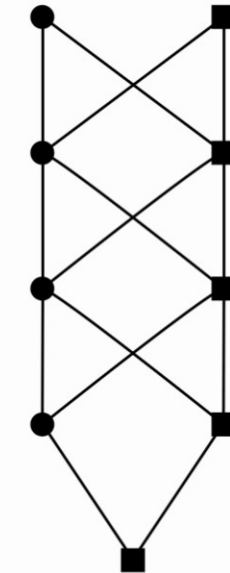
bratranec-sestřenice
 $F = 1/16$



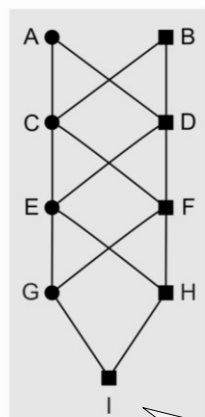
o generaci vzdálenější
bratranec-sestřenice
 $F = 1/64$



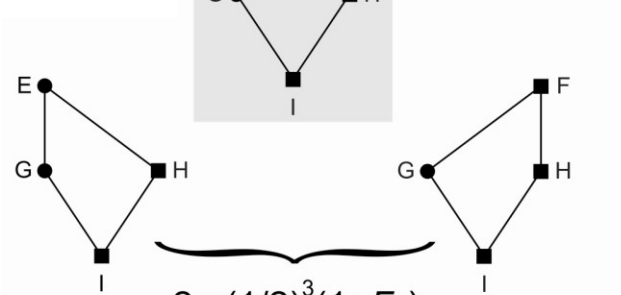
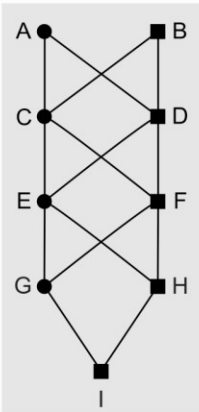
dvojnásobní
bratranec-sestřenice
 $F = 1/8$



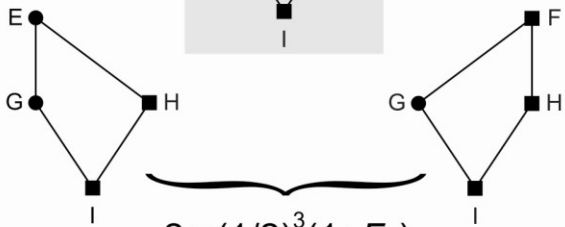
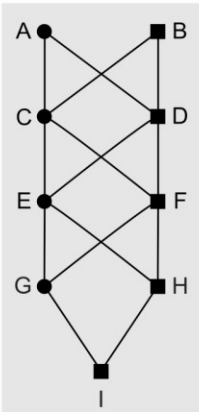
tři generace
striktního inbridingu



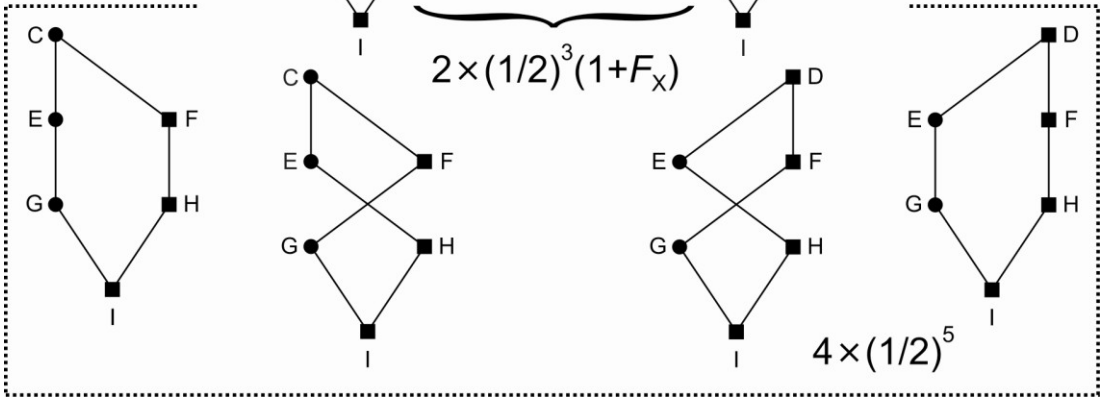
jaký je koeficient
inbreedingu jedince I?

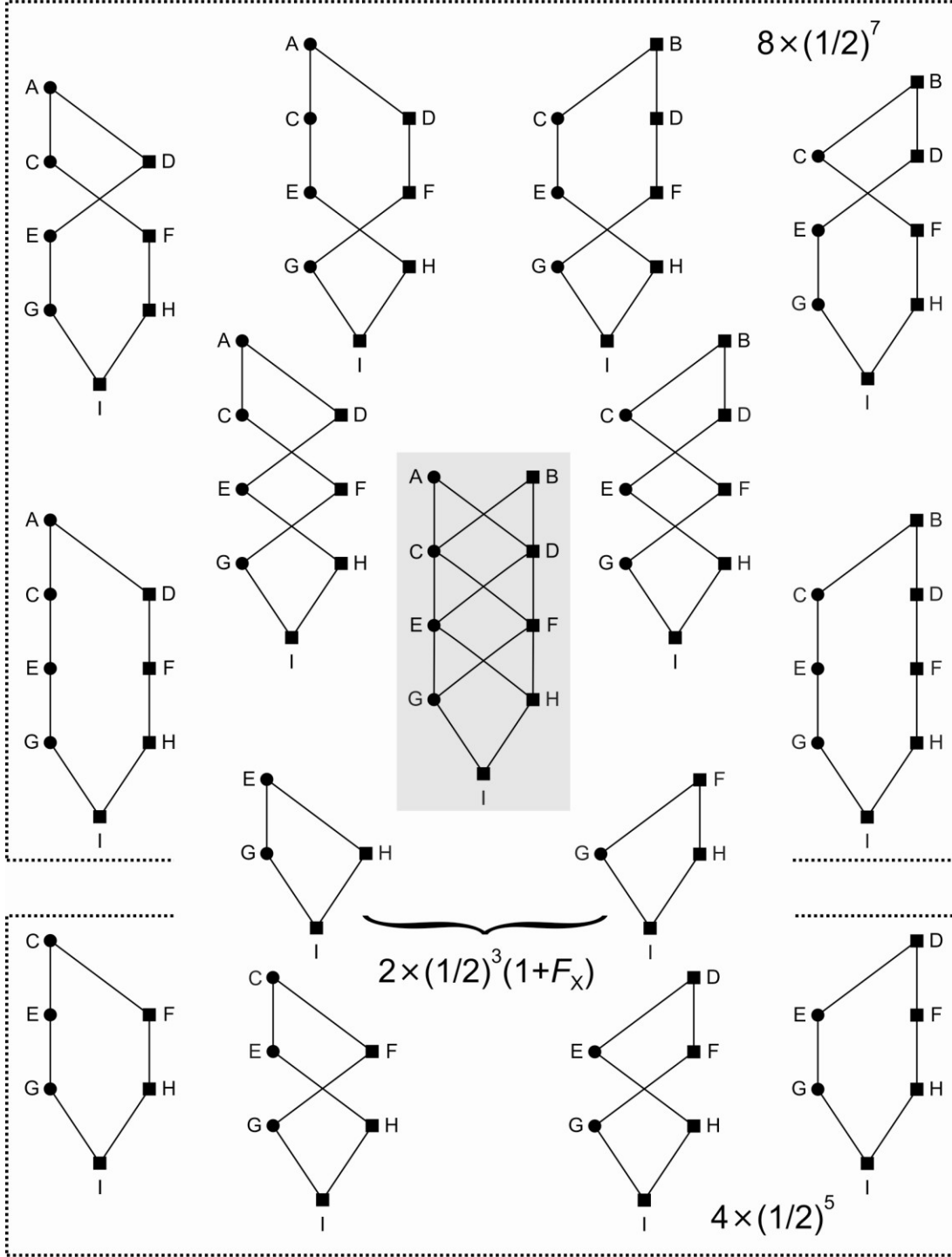


$$2 \times (1/2)^3 (1 + F_x)$$



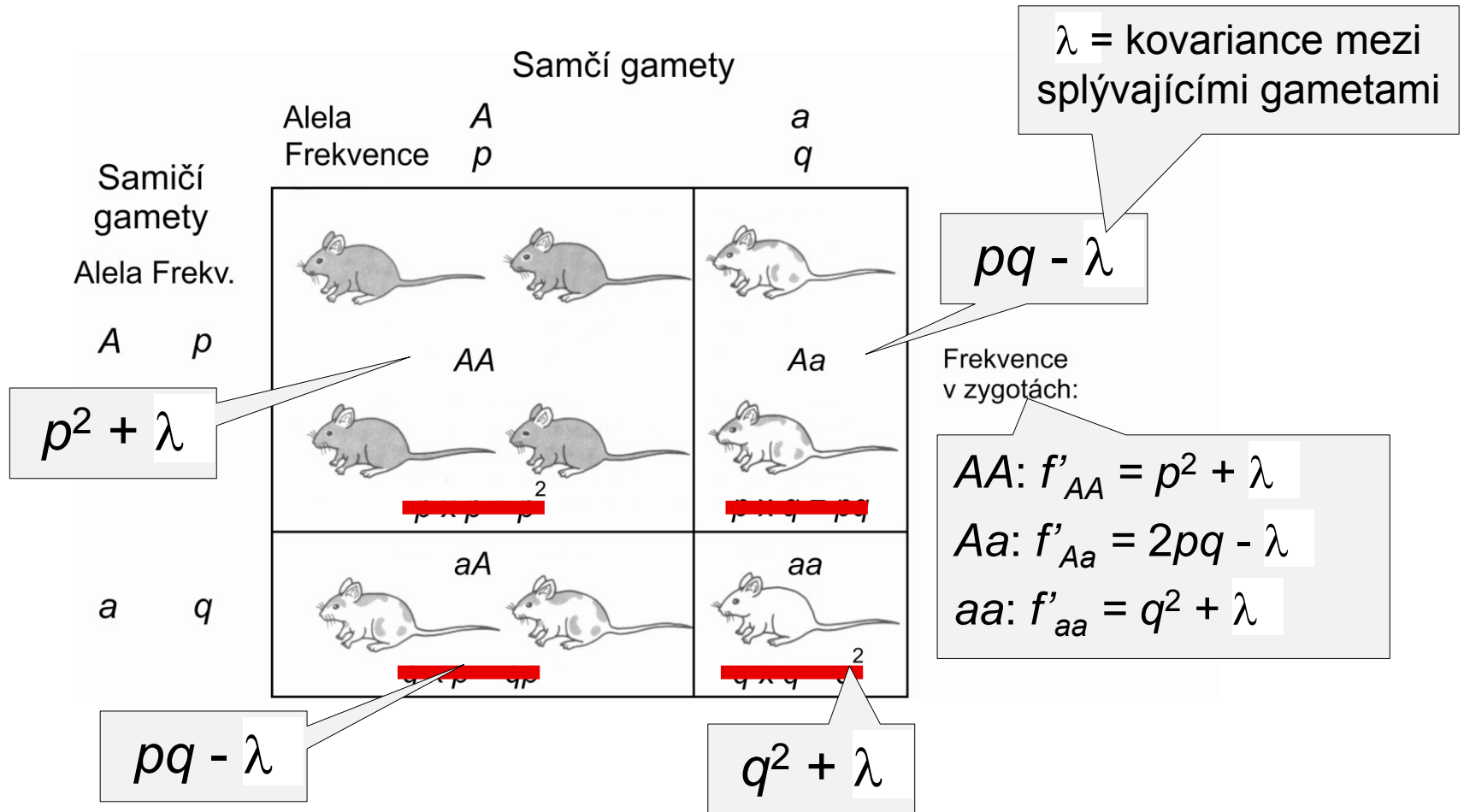
$$2 \times (1/2)^3 (1 + F_X)$$





2. Démový inbreeding:

= inbreeding jako odchylka od HW rovnováhy



vhodnější měřit odchylku od HW jako *korelaci* mezi splývajícími gametami v dému než jako kovarianci

korelace $F_{IS} = \lambda/pq$: $-1 \leq F_{IS} \leq 1$

$$AA: f'_{AA} = p^2 + \lambda = p^2 + pqF_{IS}$$

$$Aa: f'_{Aa} = 2pq - \lambda = 2pq(1 - F_{IS})$$

$$aa: f'_{aa} = q^2 + \lambda = q^2 + pqF_{IS}$$

Alternativní interpretace F_{IS} :

víme, že $f'_{Aa} = H_o$ a $2pq = H_e$

$$\Rightarrow H_o = H_e(1 - F_{IS})$$

pozorovaná
heterozygotnost v
dému

$$F_{IS} = 1 - \frac{H_o}{H_e} = \frac{H_e - H_o}{H_e}$$

heterozygotnost
očekávaná na
základě HW

Rozdíly mezi F a F_{IS} :

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 outbreedingu!**



G. spekei

hutterité (anabaptisté = novokřtění) 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

\Rightarrow historický kontext hraje významnou roli

Rozdílné vlastnosti rodokmenového a děmového koeficientu inbreedingu:

| Vlastnost | F | F_{IS} |
|----------------------|--|---|
| Data k výpočtu | rodokmen vybraných jedinců | genotypové frekvence pro daný lokus v děmu |
| Typ matematické míry | pravděpodobnost | korelační koeficient |
| Rozmezí hodnot | $0 \leq F \leq 1$ | $-1 \leq F_{IS} \leq 1$ |
| Aplikace na: | jedince | děmy |
| Biologický význam | očekávaná Pr. IBD na náhodně vybraném autozomálním lokusu jedince způsobená příbuzností mezi jeho rodiči | system páření děmu měřený jako odchylky od očekávaných frekvencí genotypů při náhodném oplození |

$\Rightarrow F$ je *individuální*, F_{IS} je *skupinový*

(pokud třeba pracovat s populací, F nutno brát jako populační průměr)

Genetické důsledky inbreedingu:

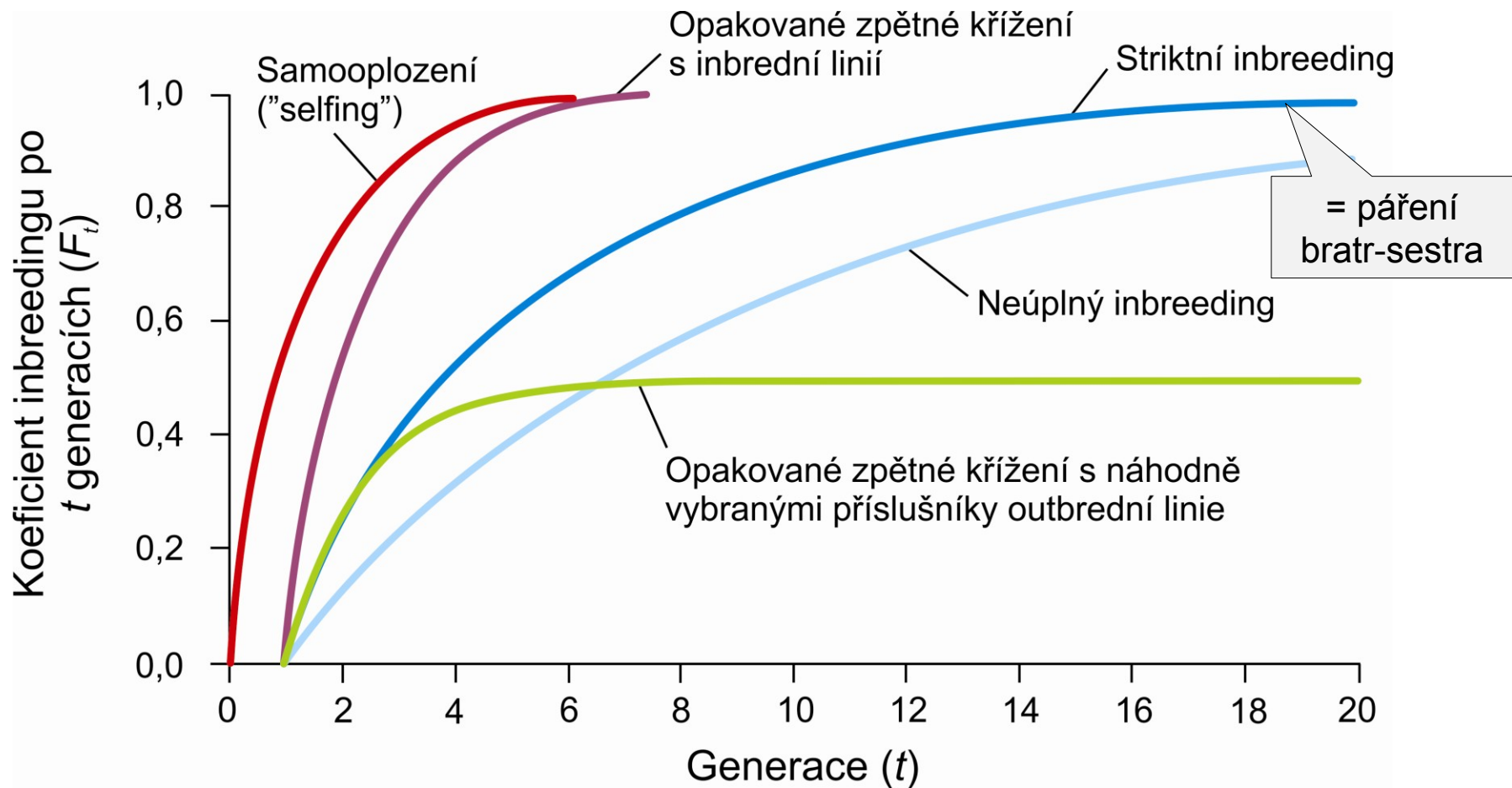
změna frekvencí *genotypů* (zvýšení frekvence homozygotů)
frekvence *alel* se *nemění **)

inbreeding postihuje *všechny lokusy*

zvýšení rozptylu fenotypového znaku

vzniká *vazebná nerovnováha*

**) v případě 1 lokusu nedochází k evoluci!*

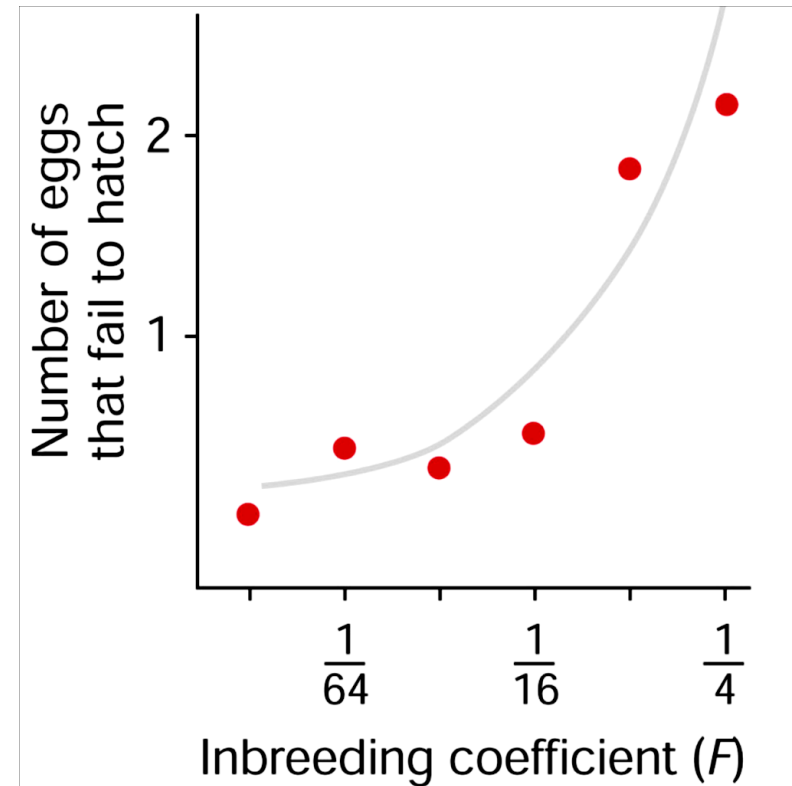
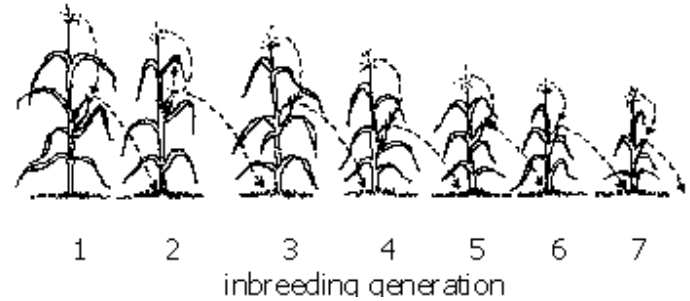


Inbrední kmen: min. 20 generací striktního inbreedingu → v genomu každého jedince 98,7% genů homozygotních; v každé následující generaci + 19,1%, takže např. ve 30. generaci = 99,8%, ve 40. generaci = 99,98% atd.

Fenotypové důsledky inbreedingu:

Inbrední deprese

výskyt chorob, snížení plodnosti
nebo životaschopnosti



Vysvětlení inbrední deprese:

dominance

superdominance

inbrední deprese u člověka:

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

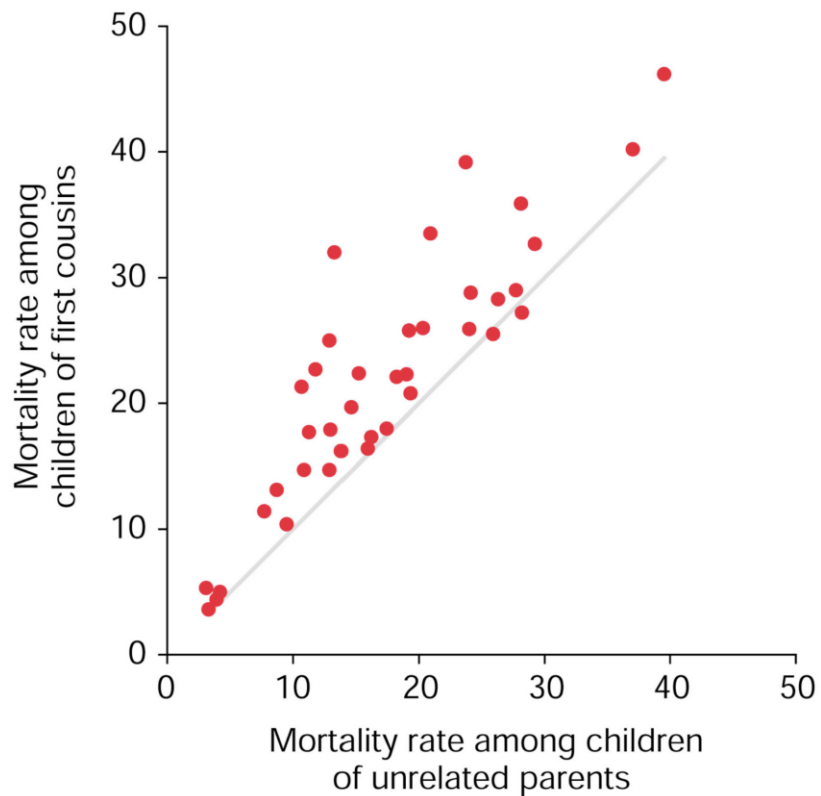
kmen Vandoma, Zimbabwe („Pštrosí lidé“): ektrodaktylie

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

amazonští indiáni

šlechtické rody

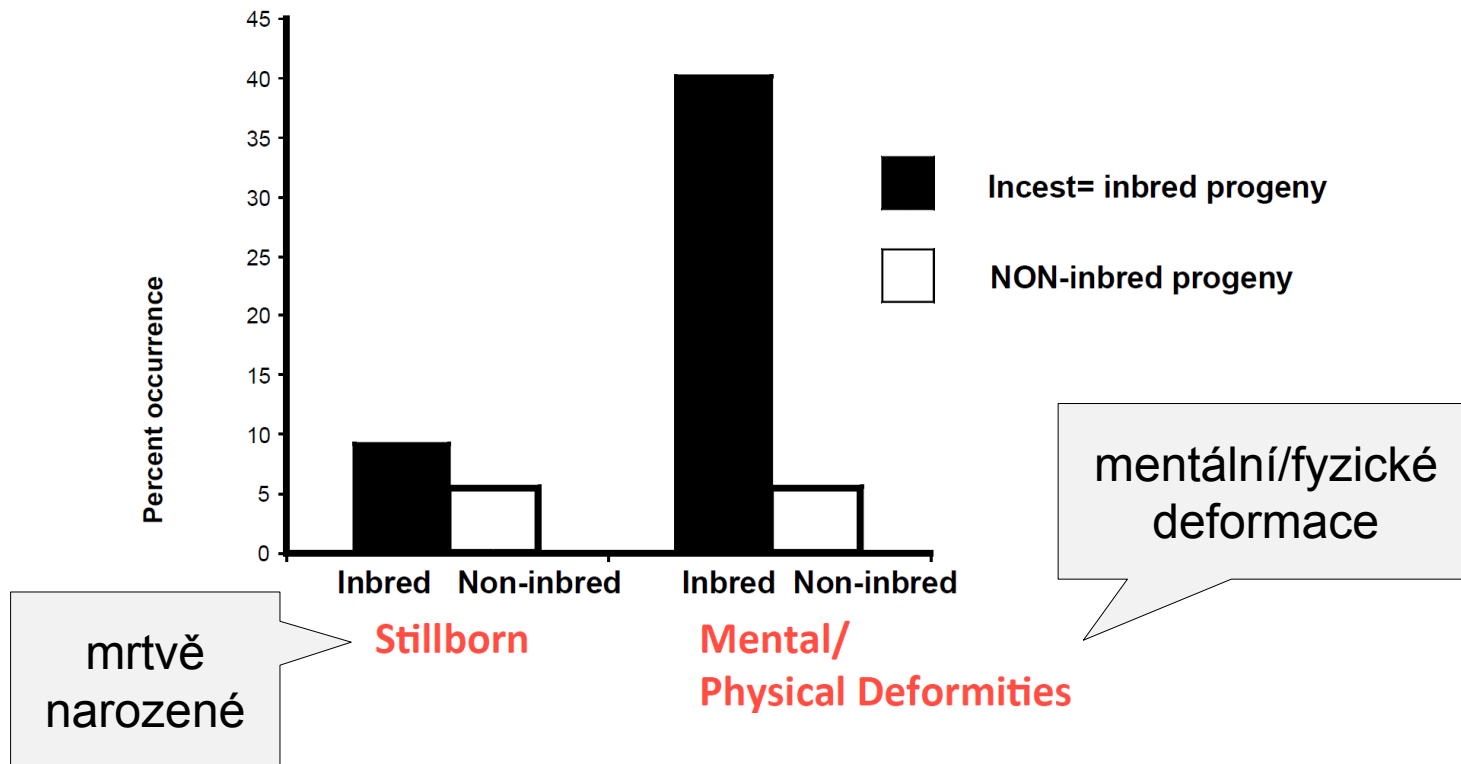




| Mortality rates in: | Period | Children of first cousins | Children of non-relatives |
|----------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| Young children (US) | < 1858 | 22% | 16% |
| Children <20 (US) | 18th-19thC. | 17% | 12% |
| Children <10 (US) | 1920-1956 | 8.1% | 2.4% |
| Children <1 (France) | 1919-1950 | 9.3% | 3.9% |
| Children (France) | 1919-1950 | 14% | 10% |

Bittles a Neel (1994)

Důsledky incestu s otcem, bratrem nebo synem – studie 161 československých žen (Seemanová 1971):



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

(*assortative mating*)

= vyšší pravděpodobnost páření mezi jedinci se stejným fenotypem

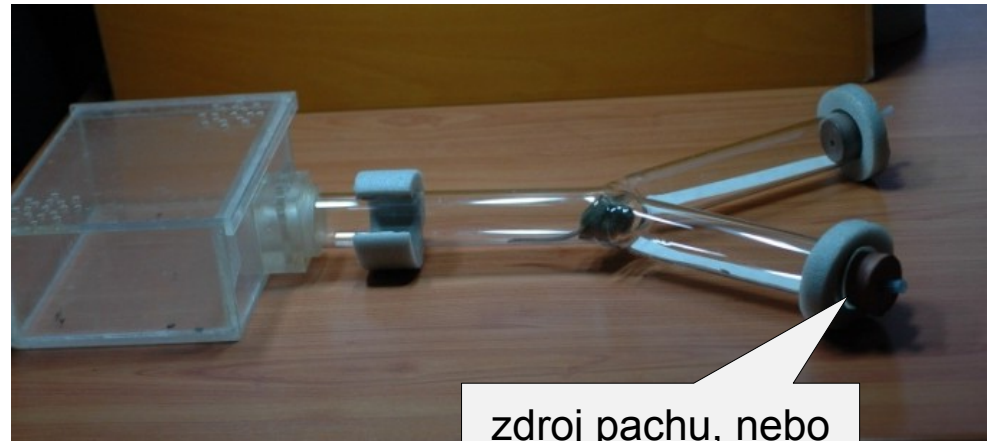
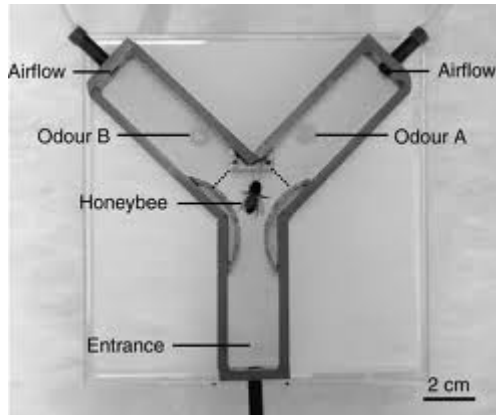
příčinou může být preference partnera se stejným fenotypem, ale mohou existovat i jiné příčiny (např. fytofágní hmyz – jedinci žijící na různých druzích hostitelské rostliny můžou dospívat v odlišnou dobu ⇒ častější páření jedinců se stejným fenotypem (život na hostiteli) **bez aktivní preference partnera**

⇒ jde pouze o pozitivní **fenotypovou korelaci**

Rhagoletis pomonella

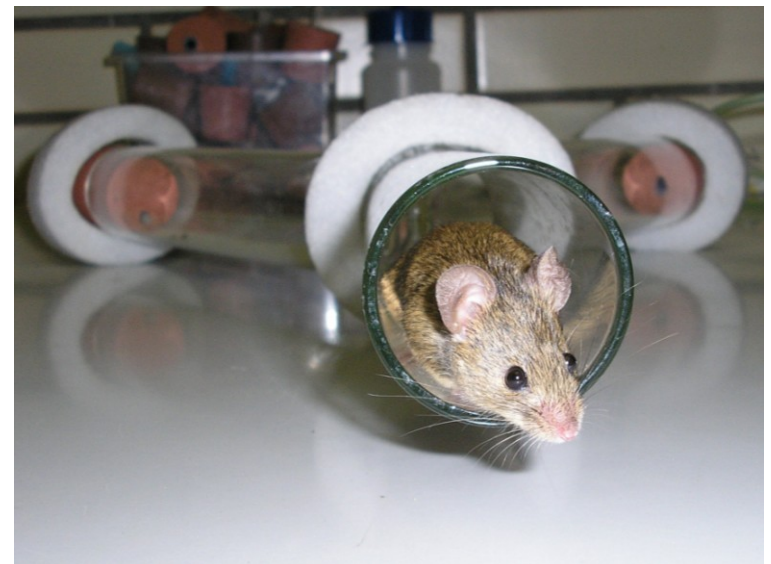


Test pachové preference: „Y-maze“



zdroj pachu, nebo box s živou myší

proud vzduchu

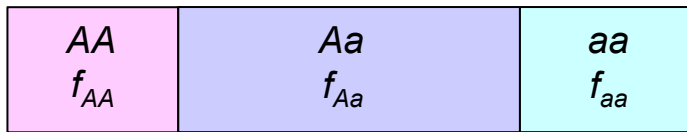


Model:

1 autozomální lokus, alely A , a

vztah genotyp-fenotyp = 1 : 1, každý genotyp → odlišný fenotyp

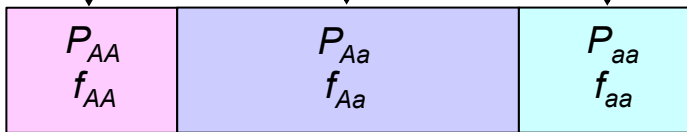
100% asortativní páření (tj. oplození pouze mezi jedinci se stejným fenotypem)



Populace zygot

mechanismus vývoje fenotypu (žádný účinek na viabilitu, reprodukční úspěšnost nebo fertilitu)

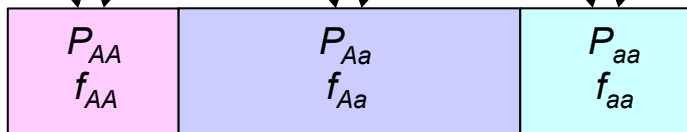
žádná selekce



Fenotypy adultní populace

mechanismus spojení gamet (asortativní páření)

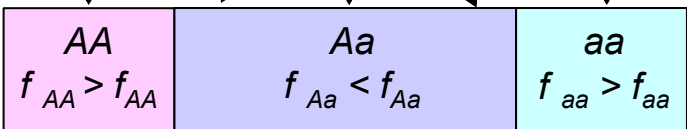
výběr pouze v rámci téže fenotypové třídy



Populace po rozmnožení

mendelovská dědičnost

z páření Aa x Aa vzniká
 $\frac{1}{4}$ AA a $\frac{1}{4}$ aa



Populace zygot následující generace

Výsledek (striktního) asortativního páření:

frekvence heterozygotů každou generaci sníženy na polovinu \Rightarrow děm postupně míří k rovnováze, kde **pouze homozygoti AA, aa**

pomocí F_{IS} můžeme kvantifikovat dopad asortativního páření na populaci:

pokud na počátku populace v HW rovnováze, $f_{Aa} = 2pq$ a $F_{IS} = 0$

v populaci zygot následující generace $f'_{Aa} = \frac{1}{2}(2pq)$ a $F_{IS} = \frac{1}{2}$

v konečné rovnováze (0 heterozygotů) $F_{IS} = 1$

pokud bychom sledovali jen 1 lokus, výsledek stejný jako výsledek inbreedingu pro 1 lokus \Rightarrow nazývat F_{IS} koeficientem inbreedingu může být zavádějící – *v tomto případě vůbec nejde o příbuzenské křížení!*

(\Rightarrow přesnější termín by byl „koeficient odchylky od náhodného páření“)

stejně jako v případě inbreedingu, na úrovni 1 lokusu asortativní páření nezpůsobuje žádnou evoluci (nemění se frekvence alel)

Více lokusů a vazebná nerovnováha:

100% asortativní páření

vztah genotyp-fenotyp = 1 : 1, každý genotyp → odlišný fenotyp

2 autozomální lokusy, alely A, a a B, b ; rekombinace mezi nimi r →
→ každá „velká“ alela (A, B) přispívá do fenotypu +1, „malá“ alela (a, b) 0
⇒ fenotyp $AB/AB = +4$, $ab/ab = 0$

→ 10 genotypů, které mohou být při asort. páření spárovány 18 možnými způsoby (55 při náhodném oplození)

→ frekvence AB/AB a ab/ab mohou jen růst, kdežto ostatní klesají, kromě heterozygota Ab/Ab^* , nebo aB/aB^{**}) (ale ne obou!)

→ výsledkem jsou 2-3 potenciální rovnováhy, přičemž počáteční frekvence alel A a B určují, která z nich nastane

historický
kontext!

*) při $p_A > p_B$

***) při $p_A < p_B$

Obecné důsledky asortativního páření:

1. zvýšení frekvence homozygotů na úkor heterozygotů
2. existuje více rovnováh, záleží na počátečním stavu genofondu (⇒ historické faktory jsou důležitým determinantem evolučních výstupů – platí tím spíše pro komplexnější modely)
3. Asort. páření může vytvořit a udržovat vazebnou nerovnováhu ⇒ v gametách alely různých genů s podobnými fenotypovými účinky

Z toho plyne, že na úrovni více lokusů je asortativní páření velice silným mikroevolučním mechanismem

... při extrémním asortativním páření → **reprodukční izolace**
(pohlavní výběr, cichlidy v riftových jezerech!)

Rozdíly mezi inbreedingem a asortativním pářením:

působí **pouze na lokus(y) spojené s preferovaným fenotypem***)

× inbreeding ovlivňuje všechny lokusy

na multilokusové úrovni je as. páření **mocnou evoluční silou**
(silná vazebná nerovnováha mezi alelami s podobným fenotypovým účinkem)

× inbreeding pouze zesiluje LD tam, kde byla už na počátku, a to jen v případě samooplození, v ostatních případech „závod“ mezi rekombinací a inbreedingem → rekombinace „úspěšnější“, populace směřuje k vazebné rovnováze, i když pomaleji než při panmixii

*) + okolní geny (sekvence), pokud mezi nimi není rekombinace

Asortativní výběr může být na základě genetických i negenetických znaků, např. u člověka:

barva kůže, náboženská orientace, sociální či ekonomické postavení, povolání, intelektuální schopnosti, vzdělání, věk, obličejové rysy, čichové schopnosti atd.

I negenetický assortativní výběr může dlouhodobě udržovat rozdíly ve frekvencích alel – stačí, když je fenotyp spojen s různými historickými populacemi:

např. Amišové: výběr na základě náboženství, jiný historický původ (Švýcarsko, 16. stol.) ⇒ dodnes rozdílné frekvence na mnoha lokusech



Komplikace pro forenzní analýzy:

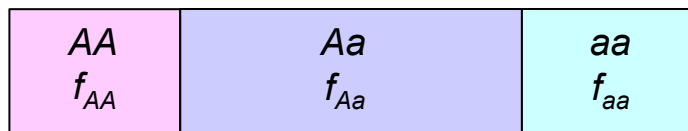
Pr. shody s podezřelým = $p^2 \Rightarrow$ vzácné alely vhodnější

Pr. při asortativním páření = $p^2 + 2pqF_{IS}$,
genotypové frekvence spojené se vzácnou alelou však více
ovlivněny F_{IS} (i nízkými hodnotami!)

situace komplikovanější pro víc lokusů, protože asortativní oplození
způsobuje silnou vazebnou nerovnováhu mezi lokusy

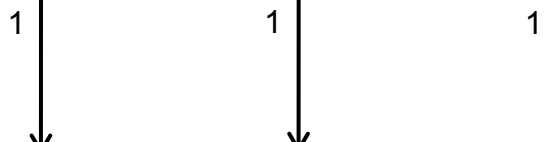
DISASORTATIVNÍ PÁŘENÍ
= NEGATIVNÍ AS. PÁŘENÍ
(disassortative mating)

= preference partnera s odlišným fenotypem

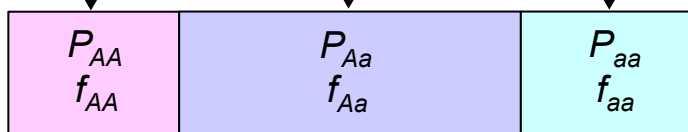


Populace zygot

mechanismus vývoje fenotypu



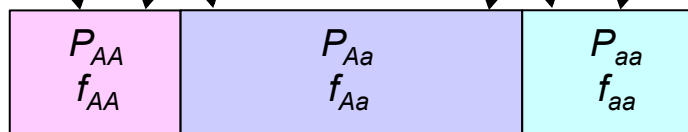
žádná selekce



Fenotypy adultní populace

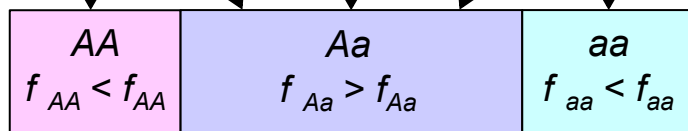
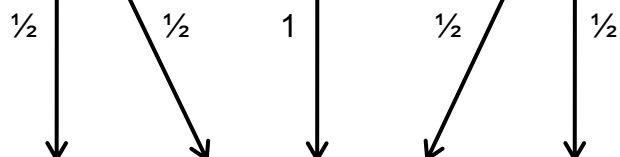
mechanismus spojení gamet
(disasortativní páření)

preferenze jiných fenotypů



Populace po rozmnožení

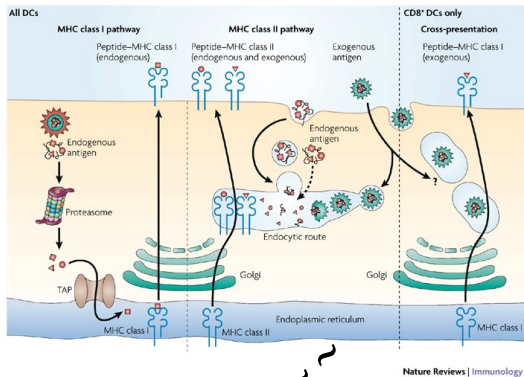
mechanismus produkce zygot



Populace zygot následující generace

výsledkem disasortativního páření jsou **intermediární frekvence alel**

Př. preference samců s odlišným MHC (myš, člověk) – důvodem snaha o co nejvariabilnější imunitní systém



Vzhledem k intermediálním alelovým frekvencím → **udržování polymorfismu** × různé počáteční podmínky vedou k odlišným stabilním rovnováhám

$$F_{IS} < 0$$

mění frekvence alel i na úrovni jednoho lokusu ⇒ **evoluce!**

× rozdíl od asortativního páření: protože LD je redukováno rychlostí, která závisí na frekvenci dvojitych heterozygotů a disasort. páření zvyšuje frekvenci heterozygotů, bude naopak **zesilovat účinky rekombinace a LD zeslabovat**

× na rozdíl od asort. páření **opačné účinky na genetickou divergenci lokálních populací (genetická homogenizace)**

outbrední deprese

MHC: transspecifický polymorfismus

MHC (sekvence promotoru genu *DQA1*):

