NENÁHODNÉ PÁROVÁNÍ GAMET

PŘÍBUZENSKÉ KŘÍŽENÍ (INBREEDING)

= oplození mezi biologicky příbuznými jedinci

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

$\rightarrow$ 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

$\Rightarrow$ <u>všichni</u> sdílíme společné předky

Vliv příbuzenského křížení na frekvence genotypů:

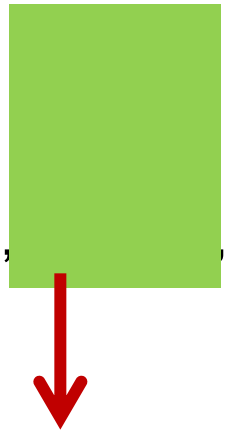
Př.: opakované samooplození (autogamie, samosprašnost):

výchozí generace – HW rovnováha:

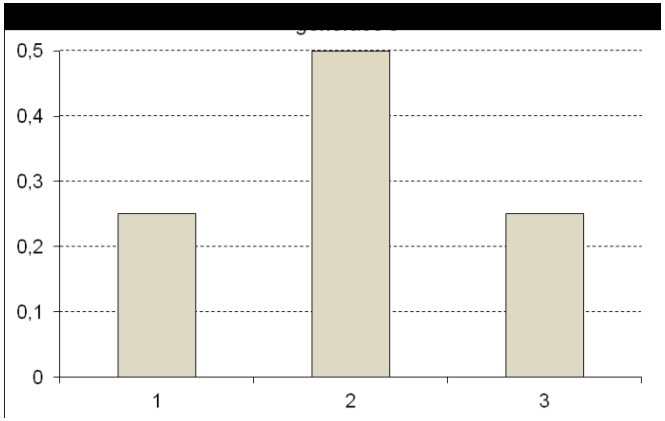
0. generace autogamie: 1/4 *AA*, 1/4 *aa*

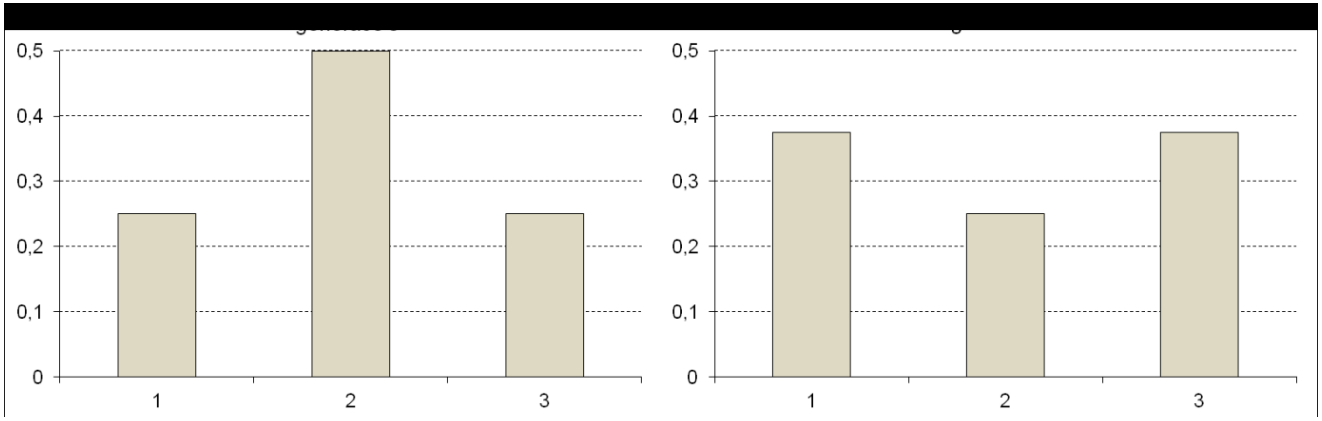
1. generace autogamie: 3/8 *AA*, 3/8 *aa*

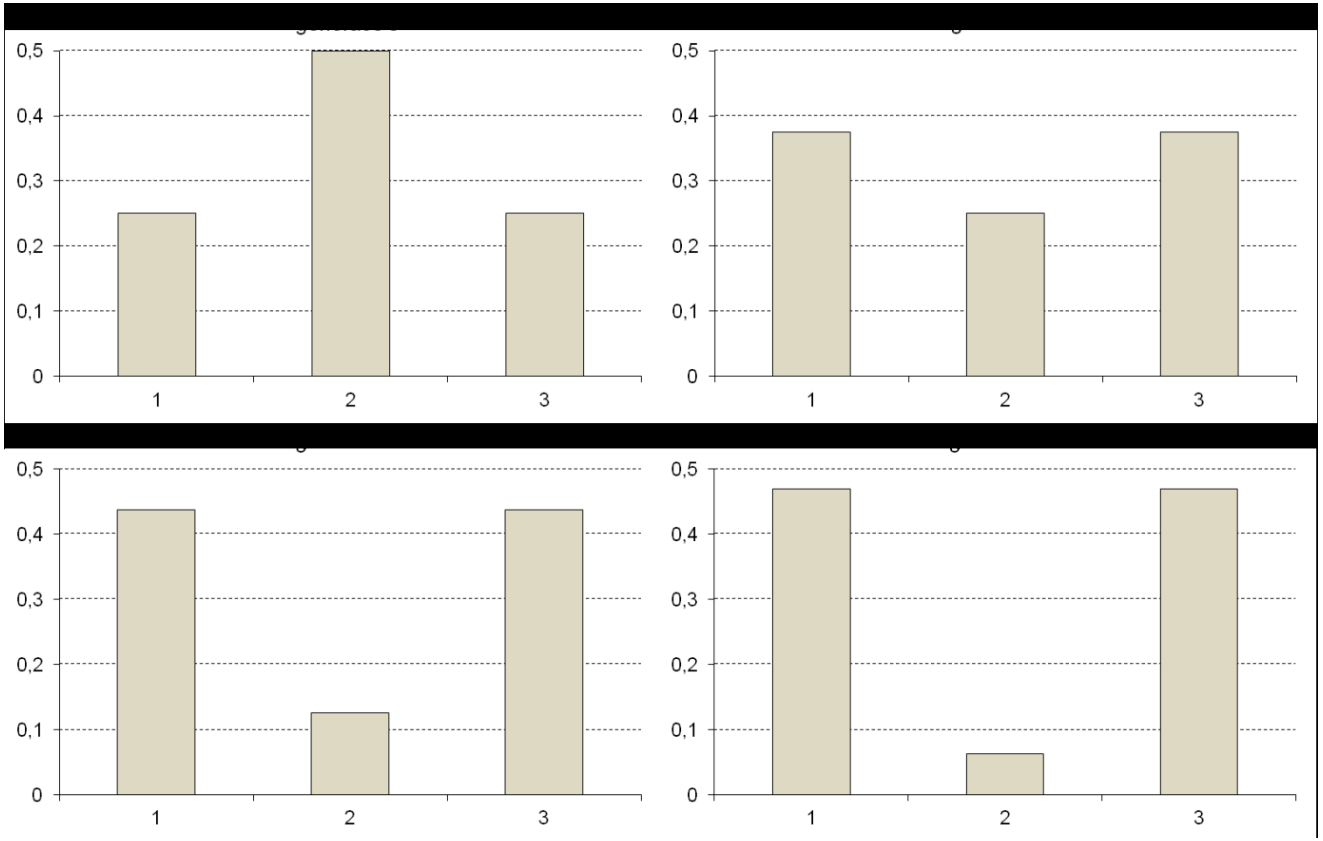
2. generace autogamie: 7/16 *AA*, , 7/16 *aa*

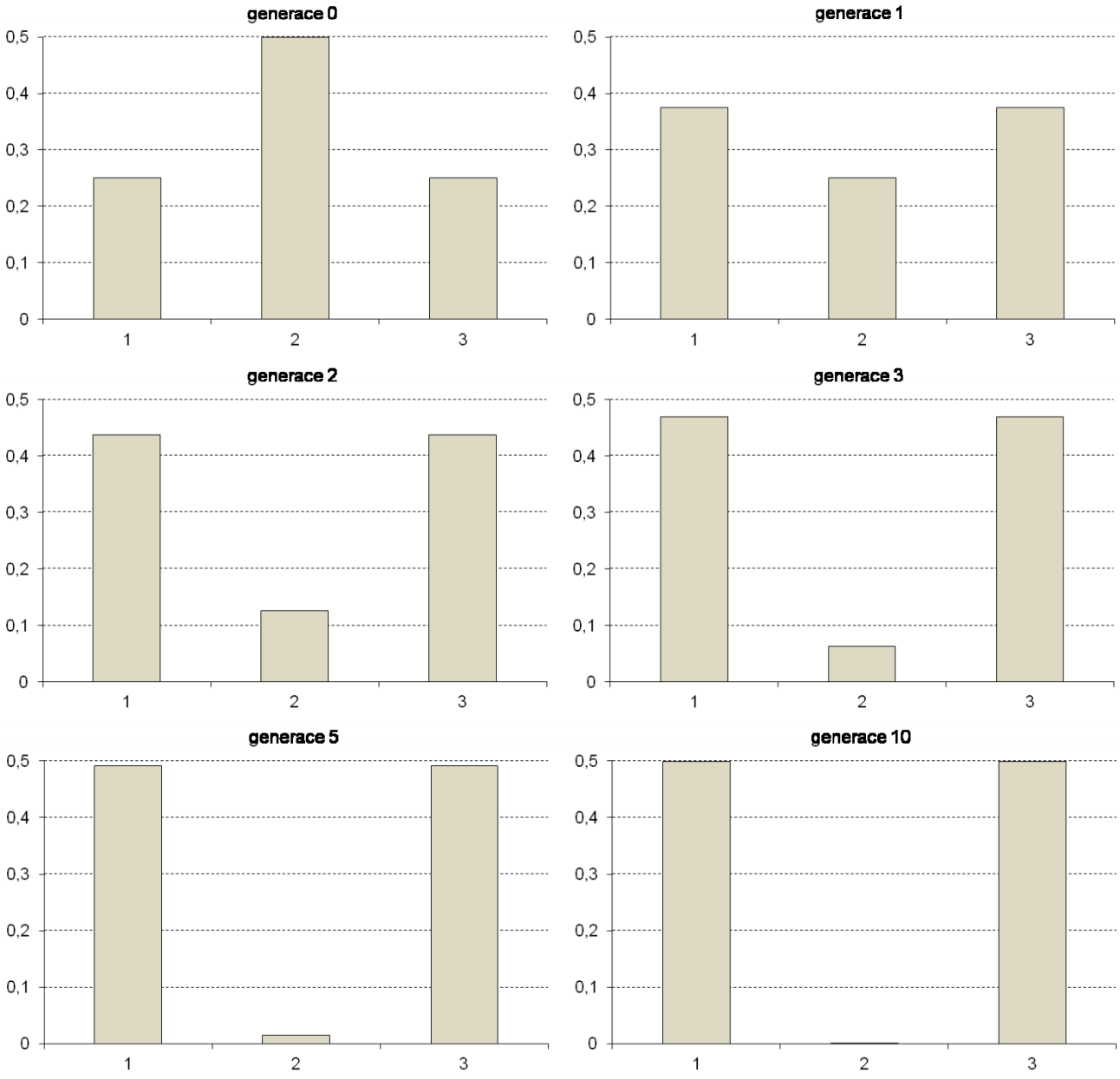


$1/2 \rightarrow 1/4 \rightarrow 1/8 \rightarrow 1/16 \ldots \Rightarrow$ v každé generaci o ½ méně


0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3


0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3


0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3


generace 0
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3
generace 1
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3
generace 2
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3
generace 3
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3
generace 5
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3
generace 10
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
1
2
3

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

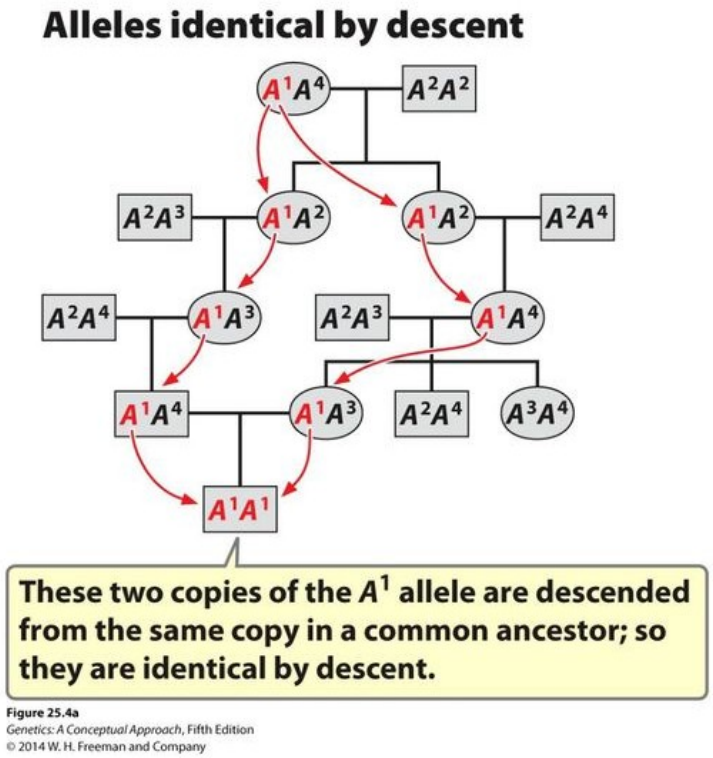


Figure 25.4a
Genetics: A Conceptual Approach, Fifth Edition
© 2014 W. H. Freeman and Company

1. Rodokmenový inbreeding:

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

alozygotnost:
buď heterozygot, nebo homozygot – v tom případě jsou alely identické stavem (*identical by state*, IBS)

alely vznikly nezávisle konvergencí

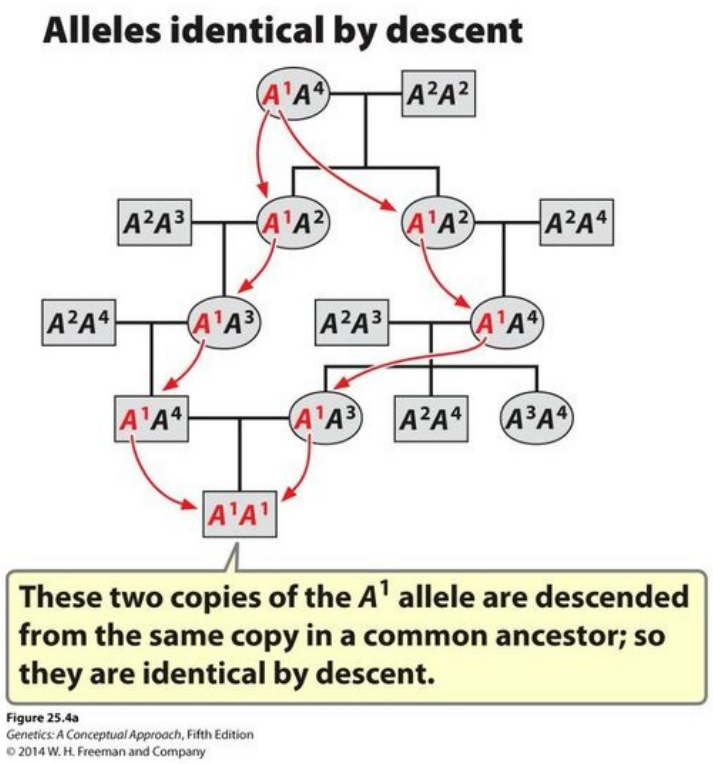


Figure 25.4a
Genetics: A Conceptual Approach, Fifth Edition
© 2014 W. H. Freeman and Company

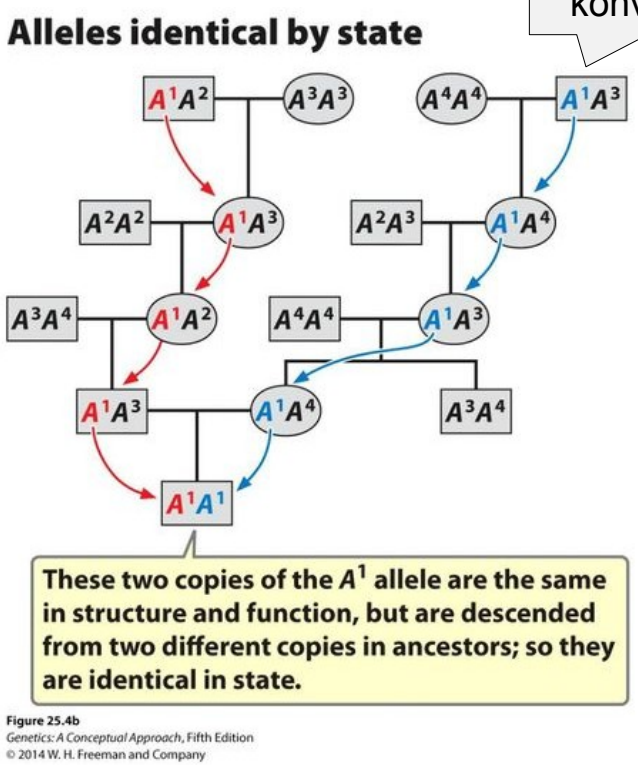


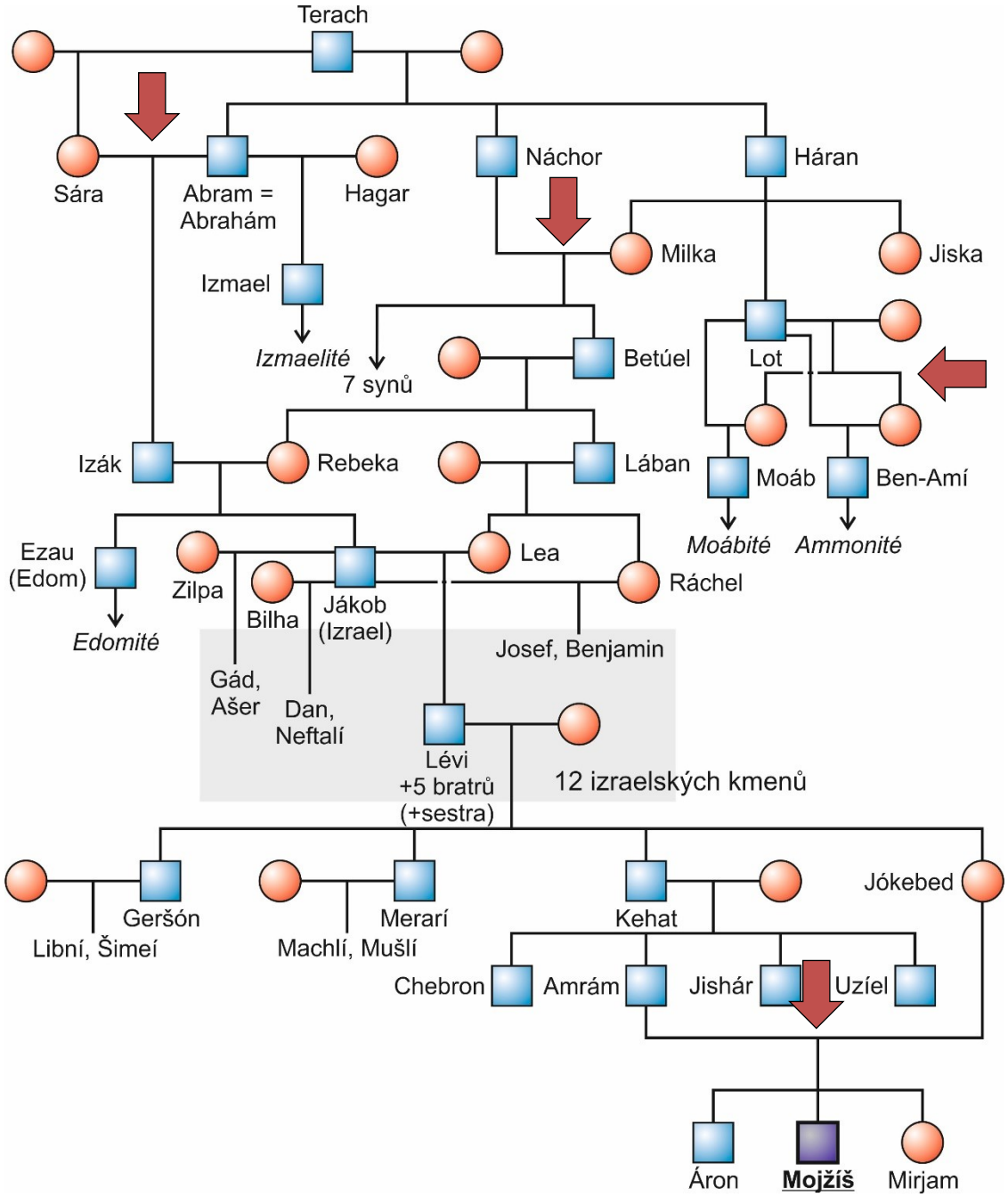
Figure 25.4b
Genetics: A Conceptual Approach, Fifth Edition
© 2014 W. H. Freeman and Company

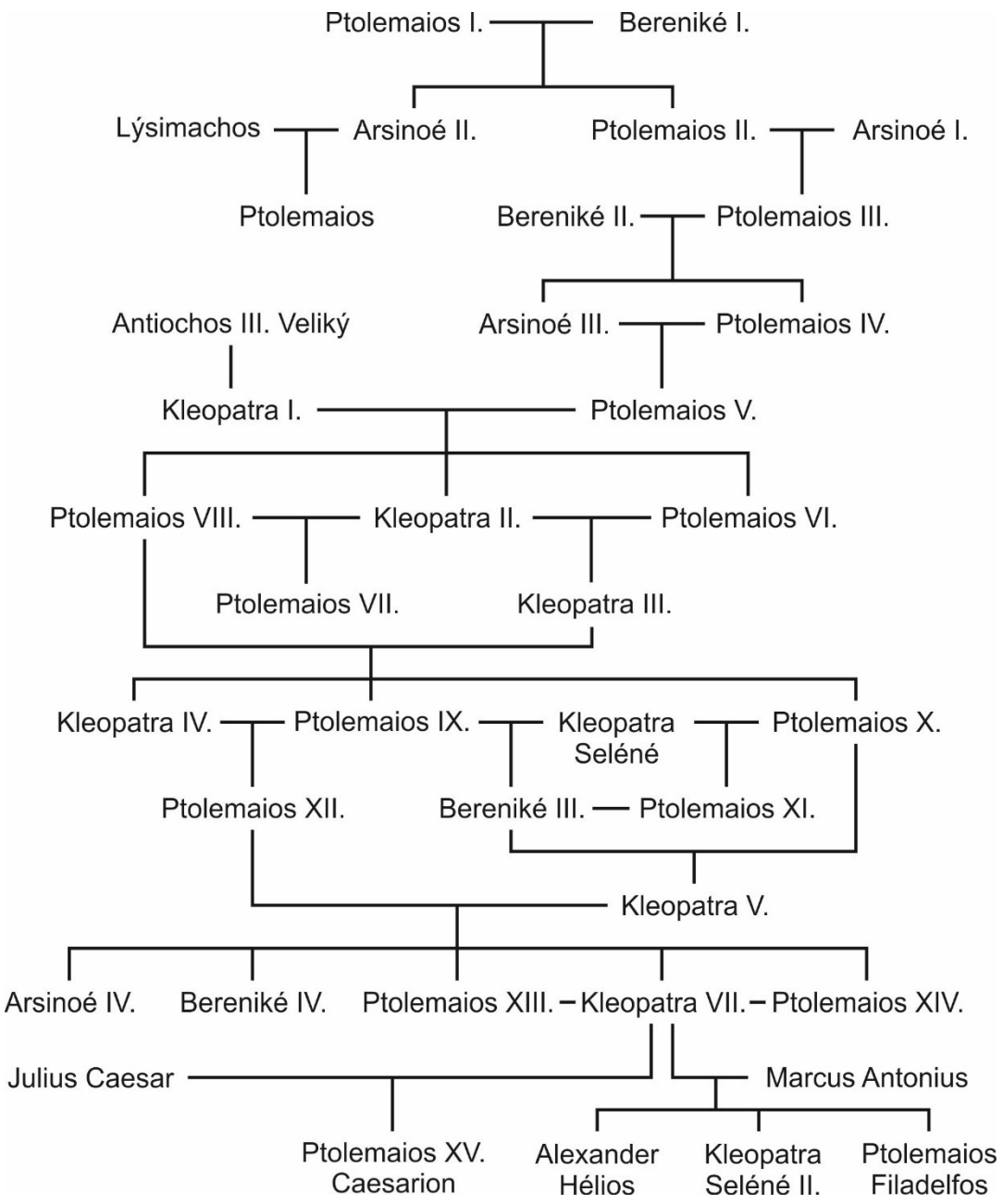
Rodokmenový koeficient inbreedingu *F*

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

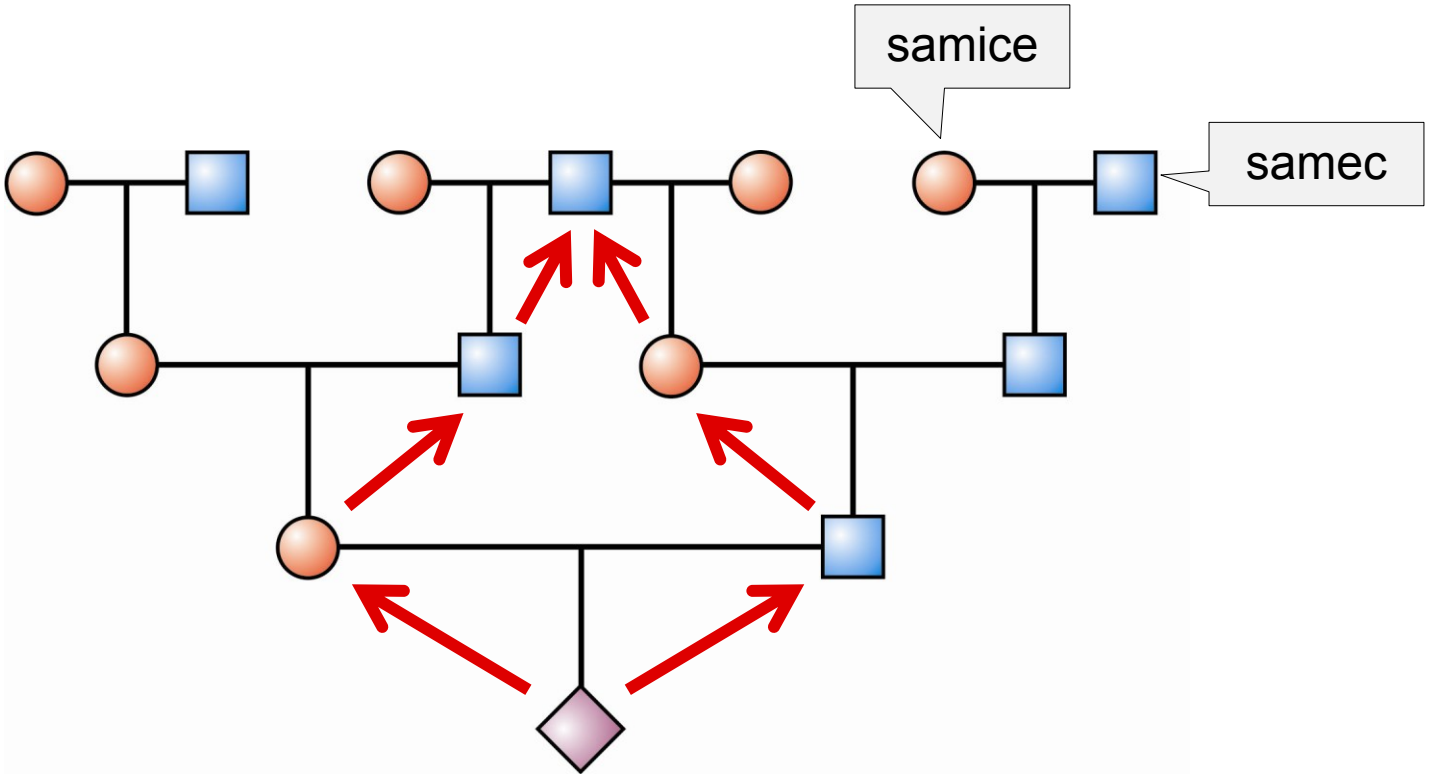
$0 \leq F \leq 1$

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

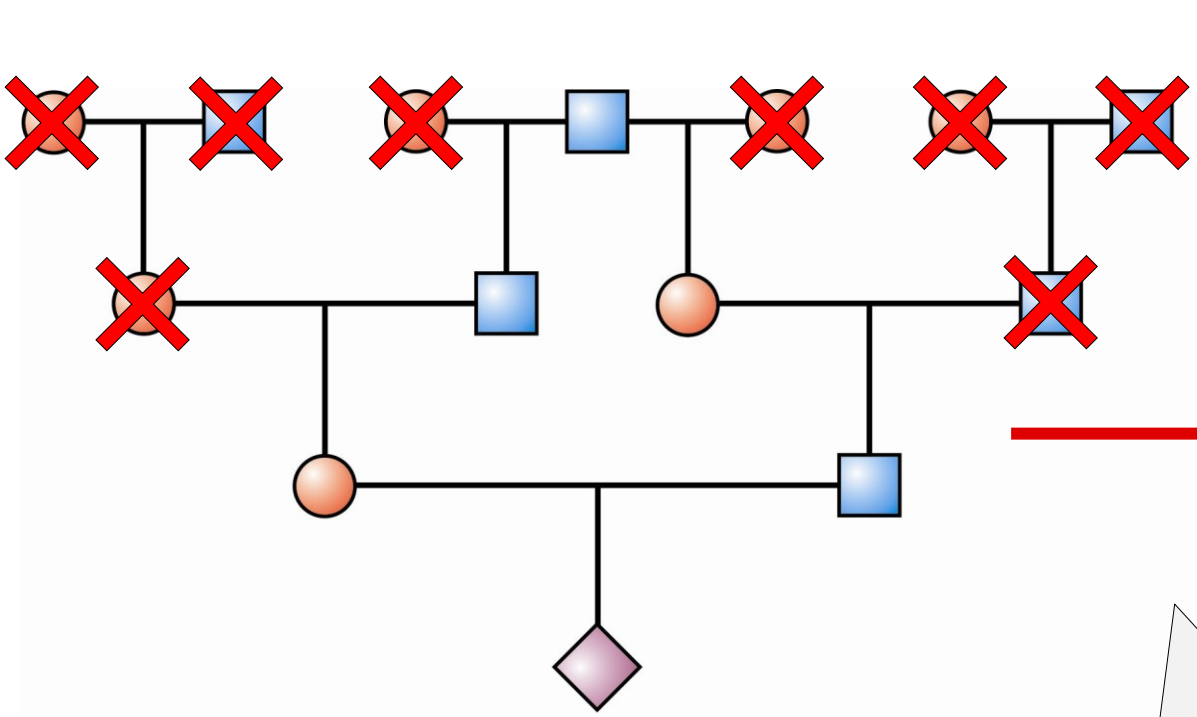

Terach
Sára
Abram = Abrahám
Hagar
Izmael
Izmaelité 7 synů
Náchor
Háran
Milka
Jiska
Betúel
Lot
Izák
Rebeka
Lában
Moáb
Ben-Ami
Moábité
Ammonité
Ezau (Edom)
Edomité
Zilpa
Bilha
Jákob (Izrael)
Lea
Ráchel
Josef, Benjamin
Gád, Ašer
Dan, Neftalí
Lévi +5 bratrů (+sestra)
12 izraelských kmenů
Geršón
Libní, Šimeí
Merarí
Machlí, Mušlí
Kehat
Jókebed
Chebron
Amrám
Jishár
Uzíel
Áron
Mojžíš
Mirjam

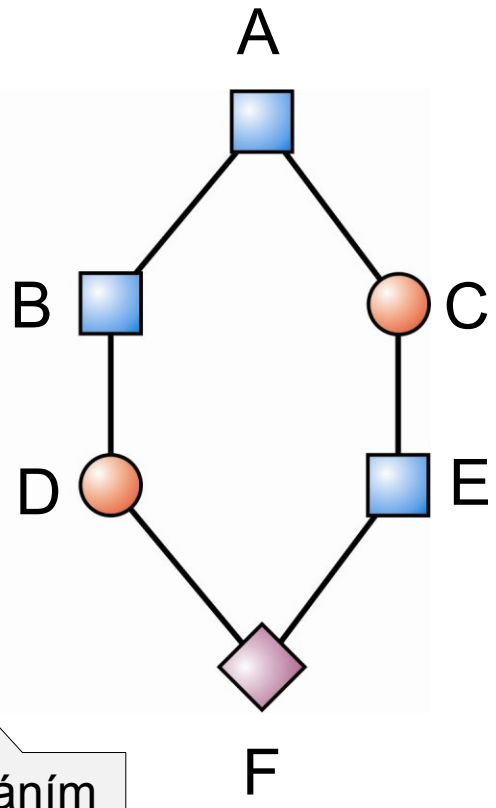

Ptolemaios I.
Bereniké I.
Lýsimachos
Arsinoé II.
Ptolemaios II.
Arsinoé I.
Ptolemaios
Bereniké II.
Ptolemaios III.
Antiochos III. Veliký
Arsinoé III.
Ptolemaios IV.
Kleopatra I.
Ptolemaios V.
Ptolemaios VIII.
Kleopatra II.
Ptolemaios VI.
Ptolemaios VII.
Kleopatra III.
Kleopatra IV.
Ptolemaios IX.
Kleopatra Seléné
Ptolemaios X.
Ptolemaios XII.
Bereniké III.
Ptolemaios XI.
Kleopatra V.
Arsinoé IV.
Bereniké IV.
Ptolemaios XIII.
Kleopatra VII.
Ptolemaios XIV.
Julius Caesar
Marcus Antonius
Ptolemaios XV. Caesarion
Alexander Hélios
Kleopatra Seléné II.
Ptolemaios Filadelfos

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

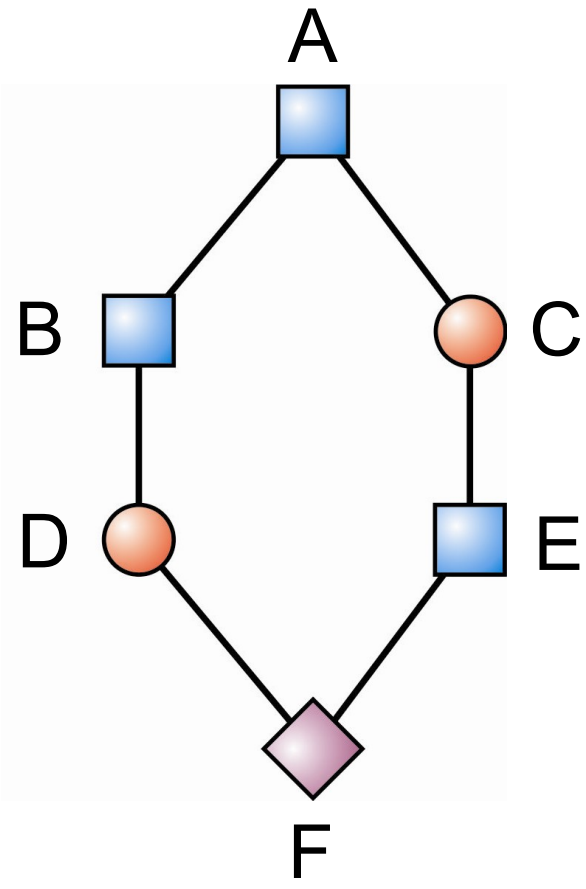


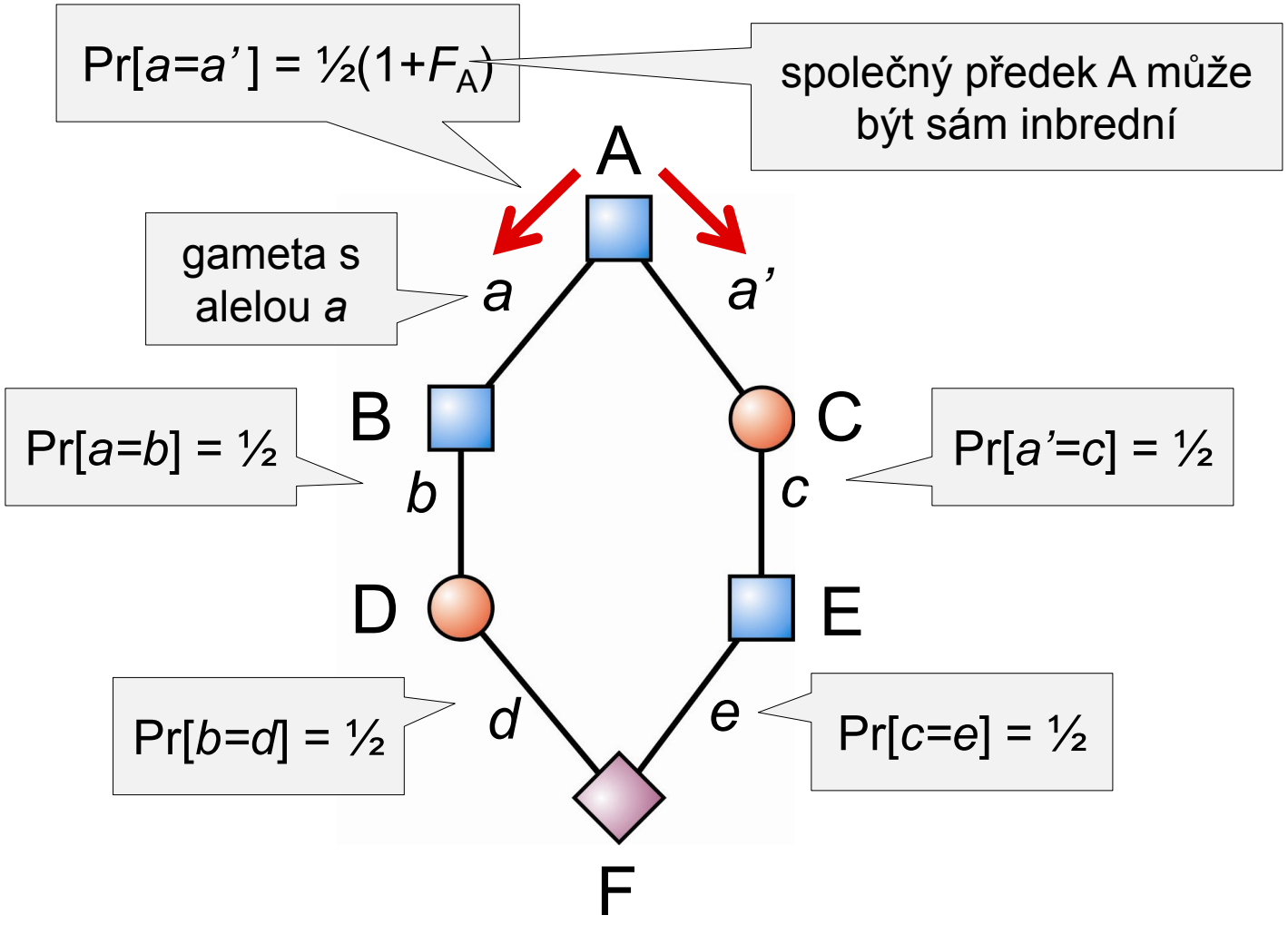
F lze vypočítat pro daného jedince aplikováním Mendelova zákona o segregaci na jeho rodokmen





zjednodušení zanedbáním jedinců nepřispívajících k autozygotnosti


A
B
C
D
E
F



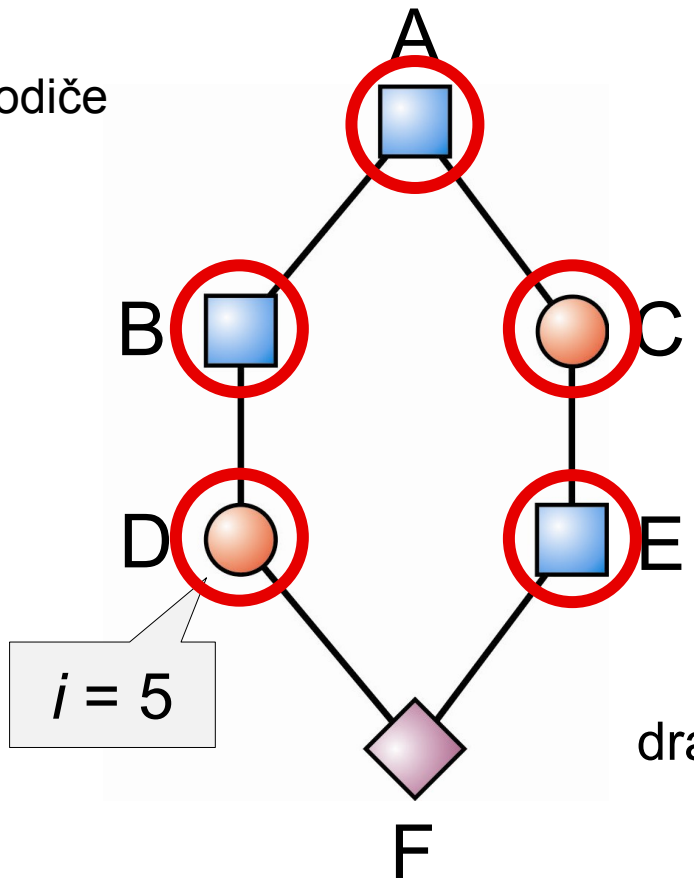
Protože přenosy gamet jsou nezávislé, platí:

Pr autozygotnosti F = Pr[b=d] Pr[a=b] Pr[a=a'] Pr[a'=c] Pr[c=e] =

= ½ ½ ½(1+F_A) ½ ½ = (½)^5(1+F_A)

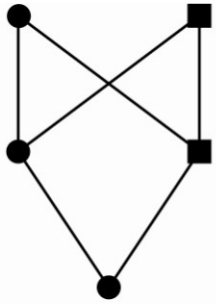
$F = (1/2)^i (1+F_A)$,

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

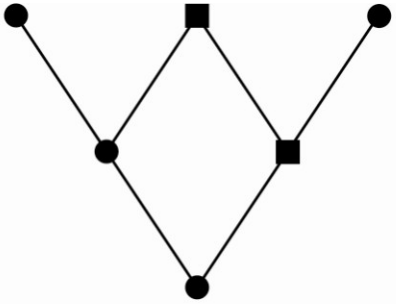


dráha D–B–A–C–E

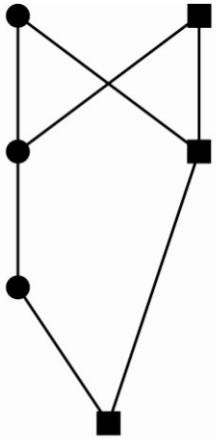
F_A většinou neznáme $\Rightarrow$ předpoklad, že $F_A = 0$



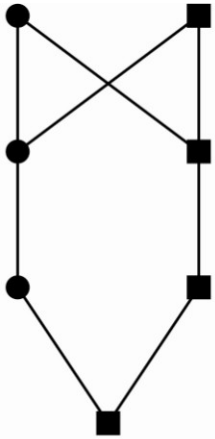
sourozenci
F = 1/4



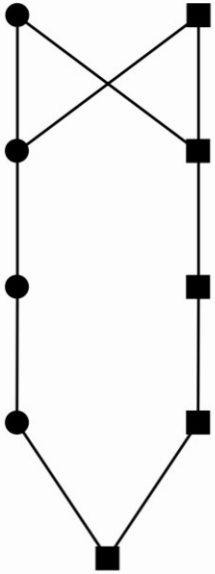
sourozenci
sdílející jen otce
F = 1/8



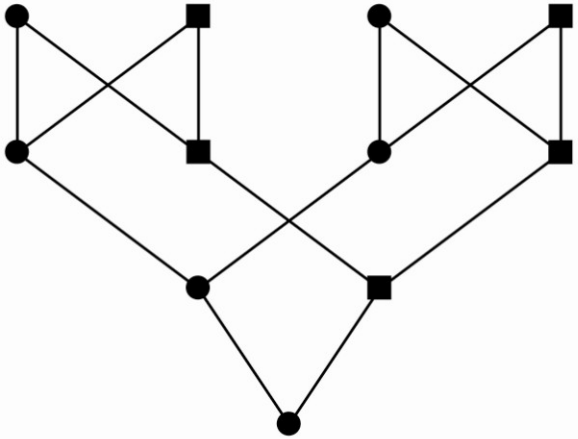
strýc-neteř
F = 1/8



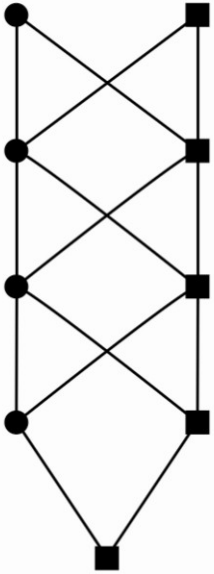
bratranec-sestřenice
F = 1/16



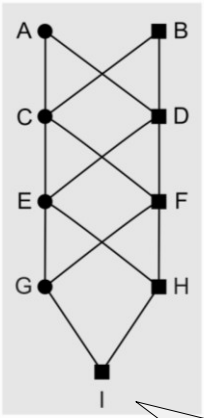
o generaci vzdálenější
bratranec-sestřenice
F = 1/64



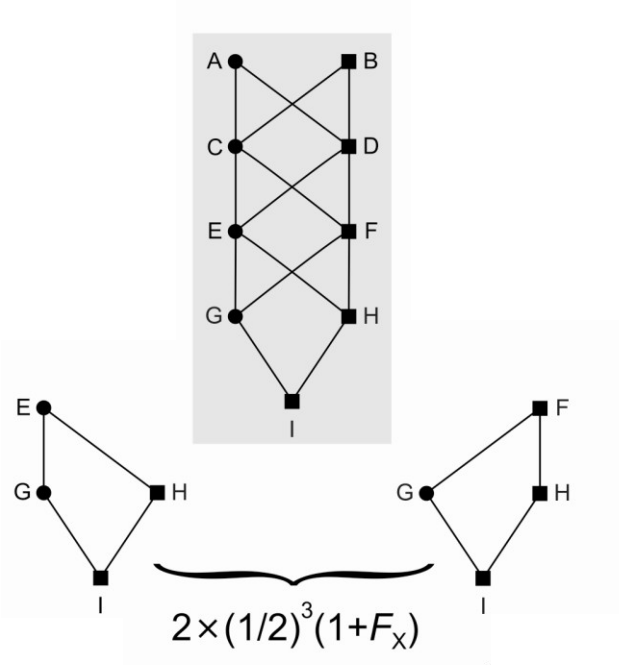
dvojnásobní
bratranec-sestřenice
F = 1/8

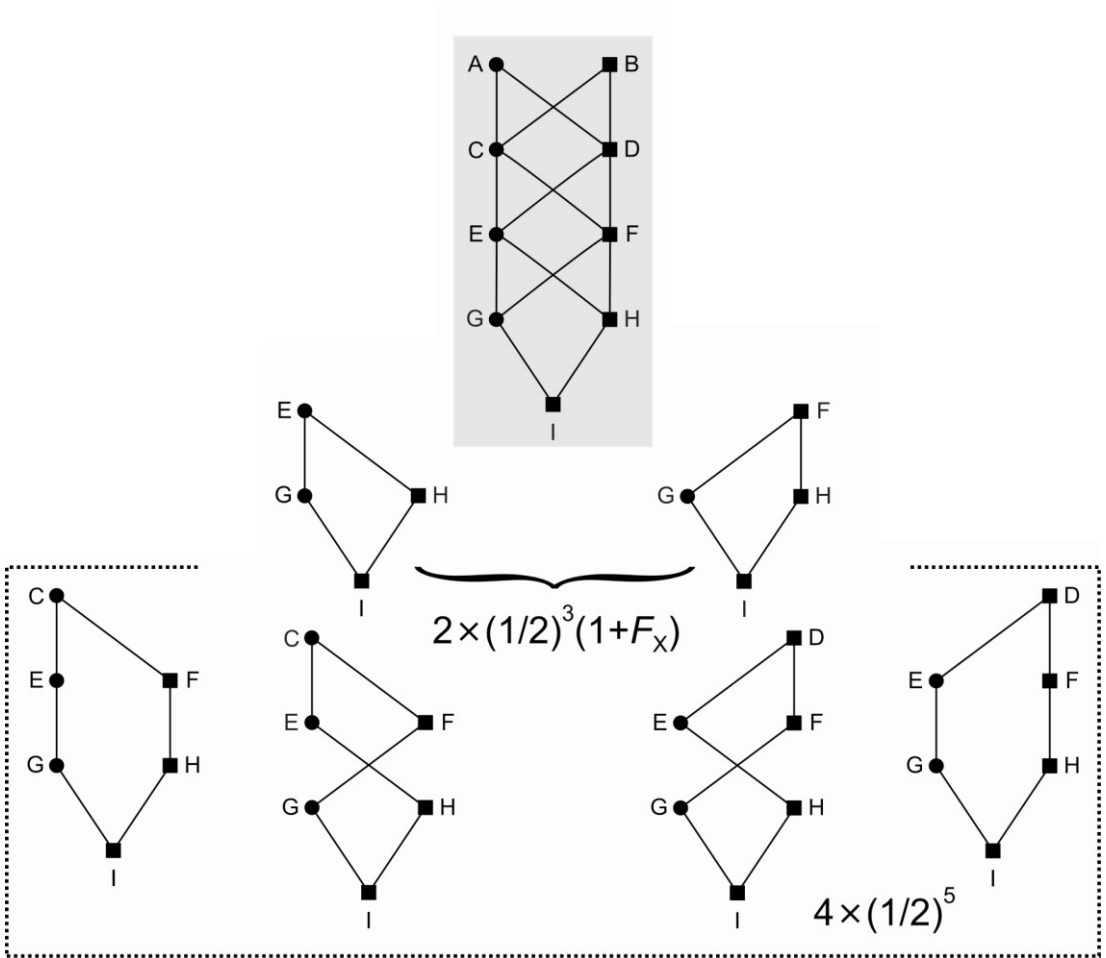


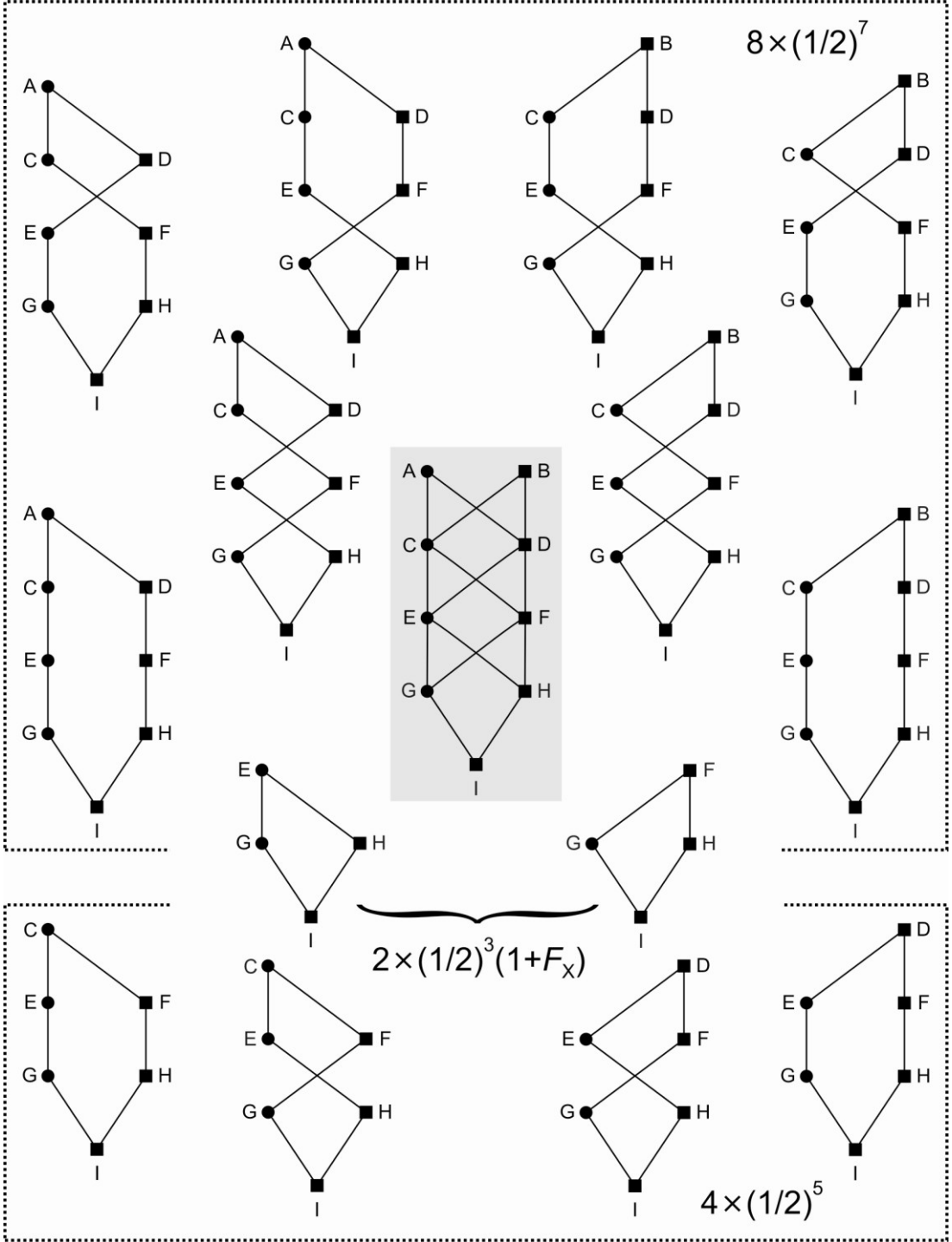
tři generace
striktního inbridingu



jaký je koeficient inbreedingu jedince I?

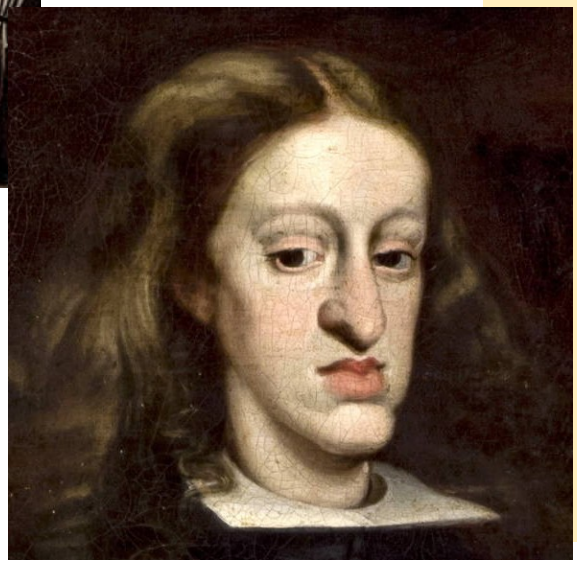

A
B
C
D
E
F
G
H
I
E
G
H
I
F
G
H
I
$2\times(1/2)^3(1+F_X)$

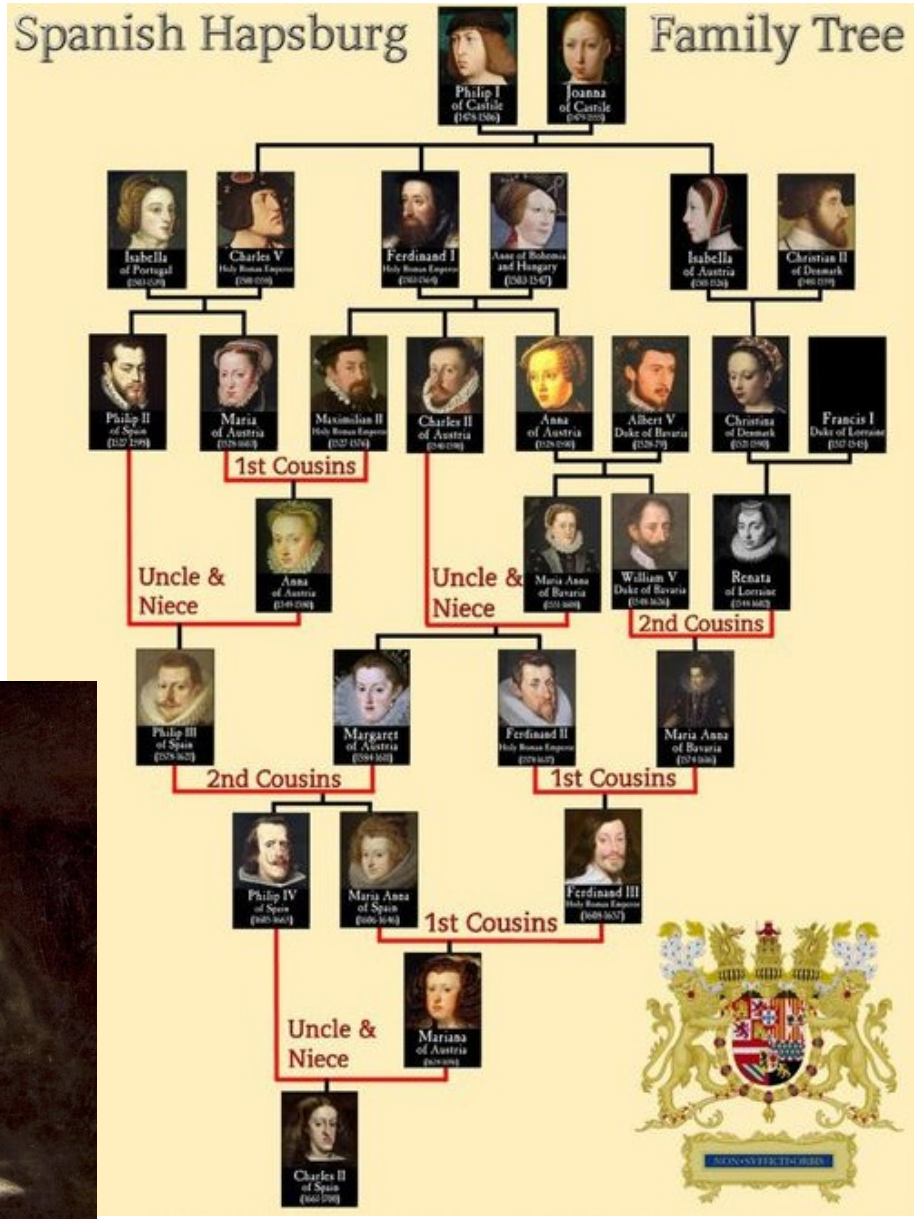

A
B
C
D
E
F
G
H
I
E
G
H
I
F
G
H
I
$2\times(1/2)^3(1+F_X)$
C
E
F
G
H
I
C
E
F
G
H
I
D
E
F
G
H
I
D
E
F
G
H
I
$4\times(1/2)^5$


$8\times(1/2)^7$
$2\times(1/2)^3(1+F_X)$
$4\times(1/2)^5$

Alvarez et al. (2009): španělská větev Habsburků mezi lety 1516–1700

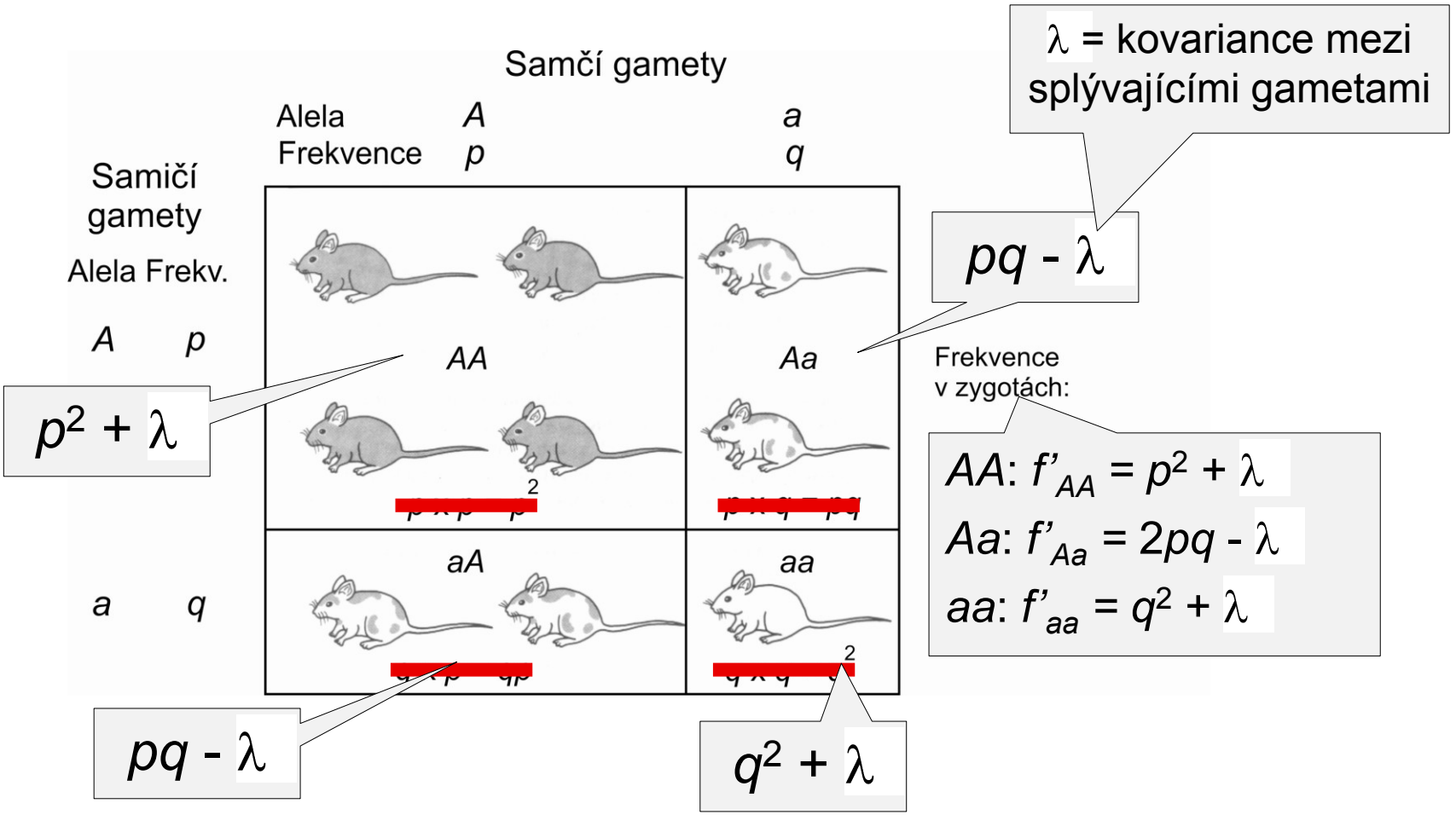
průměrný F = 0,129
(0,025 – 0,254)





2. Démový inbreeding:

= inbreeding jako odchylka od HW rovnováhy



Démový koeficient inbreedingu F_{IS}

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}:

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

víme, že:

$f'_{Aa} = H_o$

pozorovaná heterozygotnost v dému

$2pq = H_e$

heterozygotnost očekávaná na základě HW

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

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

Rozdíly mezi F a F_{IS}:

G. spekei

Gazella spekei, St. Louis ZOO:

1 + 3 (1969-1972) z Afriky

1982: všechny původně odchycené gazely mrtvé

protože zakladatelem stáda jen 1 samec, všichni potomci nutně inbrední bez ohledu na systém páření (chovný program)

průměrný F = 0,149 $\Rightarrow$ indikace silného inbreedingu

$\times$ průměrný F_{IS} = -0,291 $\Rightarrow$ indikace silného outbreedingu!

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 ⇐ $\Rightarrow$ historický kontext hraje významnou roli

Rozdílné vlastnosti rodokmenového a démového koeficientu inbreedingu:

Vlastnost	F	F_{IS}
Data k výpočtu	rodokmen vybraných jedinců	genotypové frekvence pro daný lokus v dému
Typ matematické míry	pravděpodobnost	korelační koeficient
Rozmezí hodnot	$0 \leq F \leq 1$	$-1 \leq F_{IS} \leq 1$
Aplikace na:	jedince	démy
Biologický význam	očekávaná Pr. IBD na náhodně vybraném autozomálním lokusu jedince způsobená příbuzností mezi jeho rodiči	systém páření dému 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)

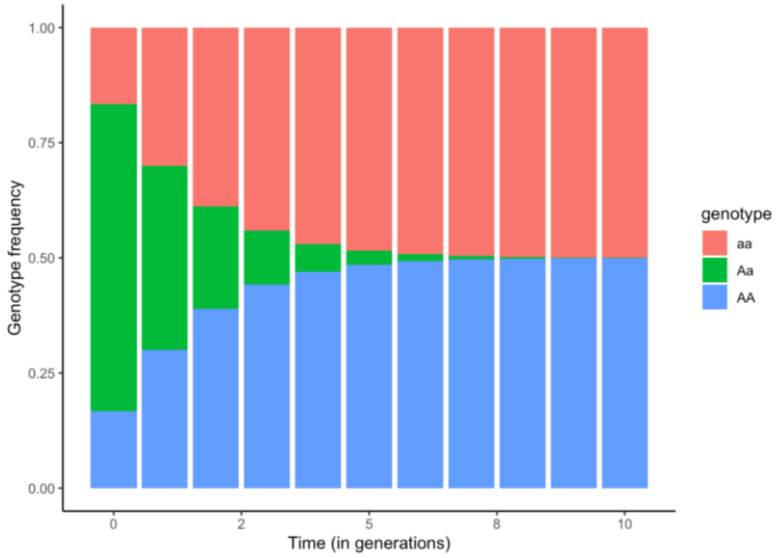
Genetické důsledky inbreedingu:

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

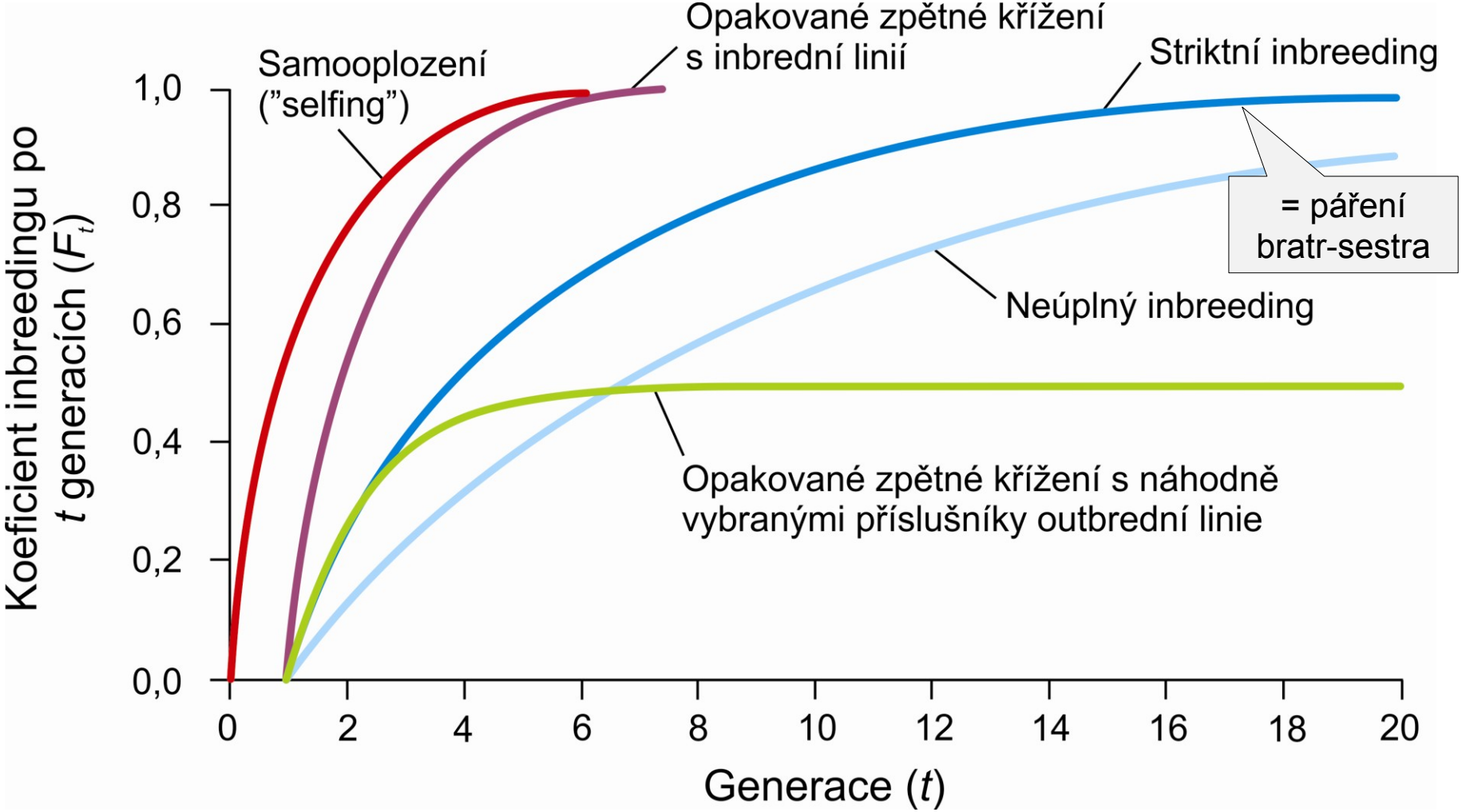
inbreeding postihuje všechny lokusy

zvýšení rozptylu fenotypového znaku

může vzniknout vazebná nerovnováha



*) v případě 1 lokusu nedochází k evoluci!


Opakované zpětné křížení
s inbrední linií
Striktní inbreeding
Samooplození
(”selfing”)
= páření
bratr-sestra
Neúplný inbreeding
Opakované zpětné křížení s náhodně
vybranými příslušníky outbrední linie
Koeficient inbreedingu po
t generacích (F_t)
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
Generace (t)

Inbrední kmen: min. 20 generací striktního inbreedingu

20. generace → v genomu každého jedince 98,7% genů homozygotních

v každé následující generaci + 19,1 %

30. generace: 99,8%

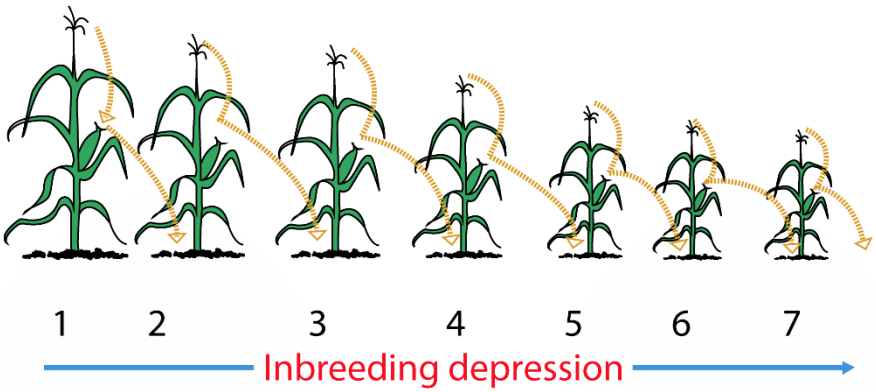
40. generace: 99,98 %

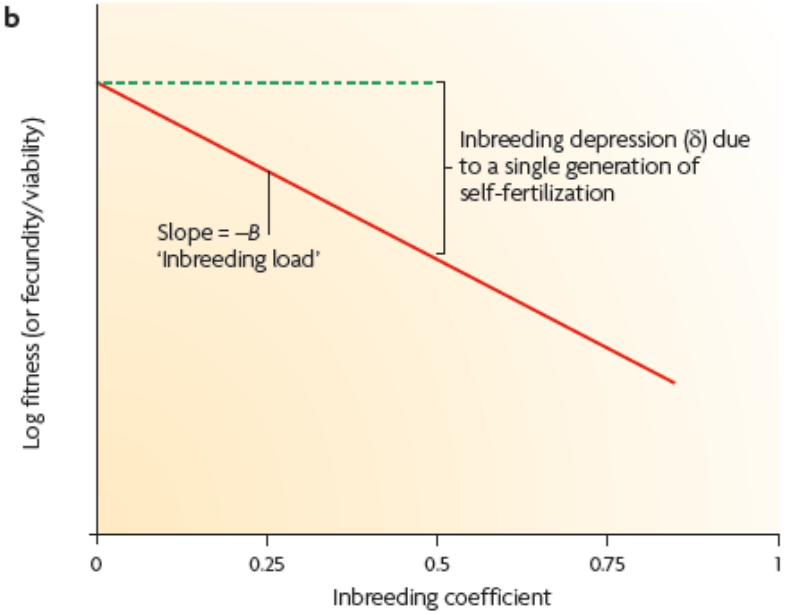
atd.

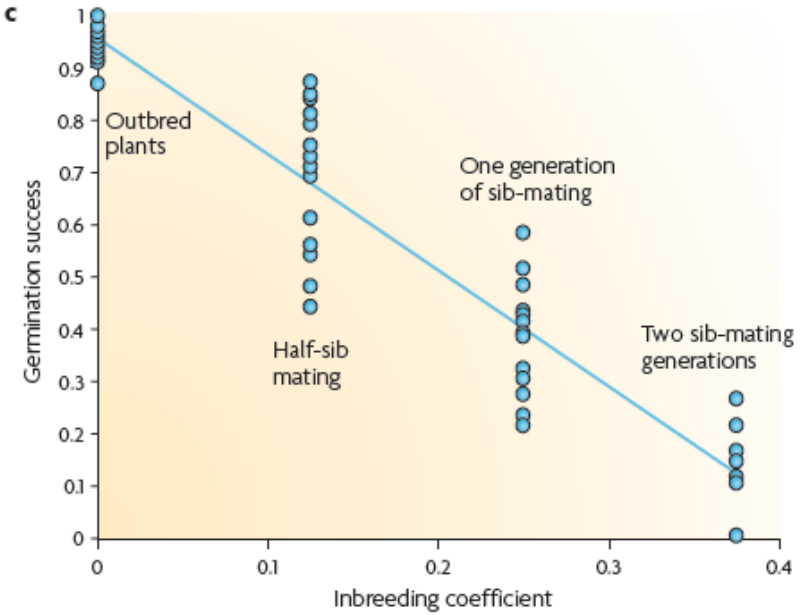
Fenotypové důsledky inbreedingu:

Inbrední deprese

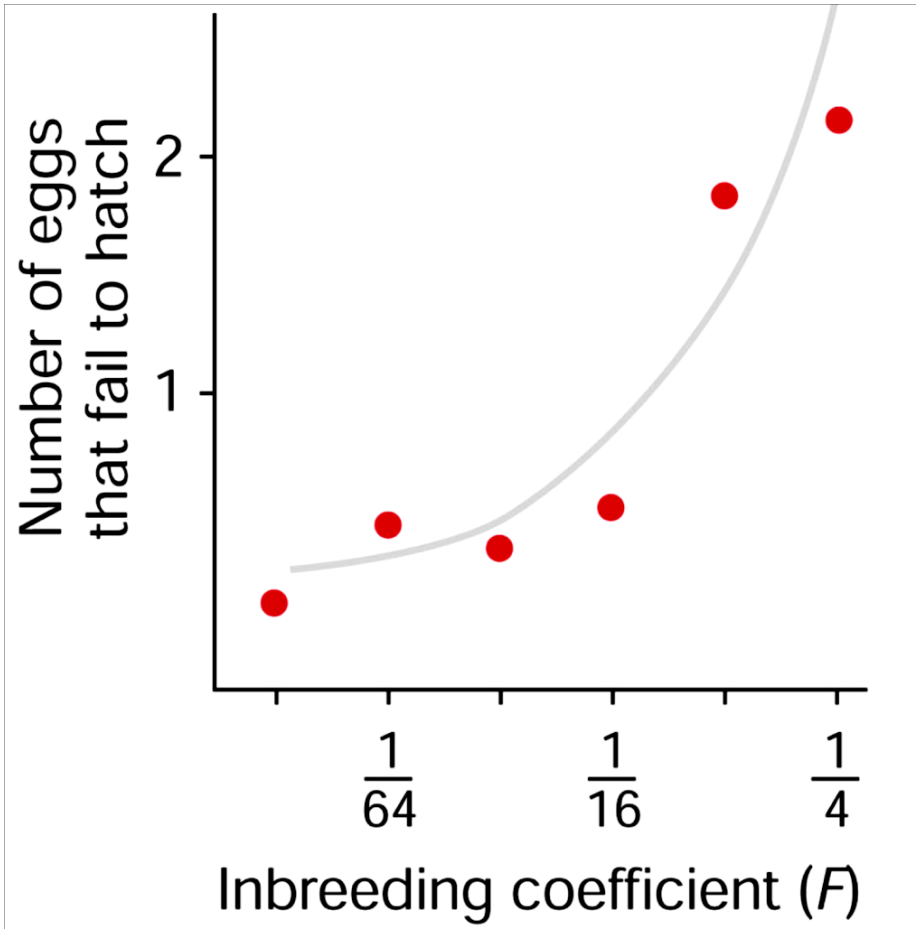
výskyt vzácných chorob
snížení plodnosti
snížení životaschopnosti







van Noordwijk a Scharloo (1981)



Vysvětlení inbrední deprese:

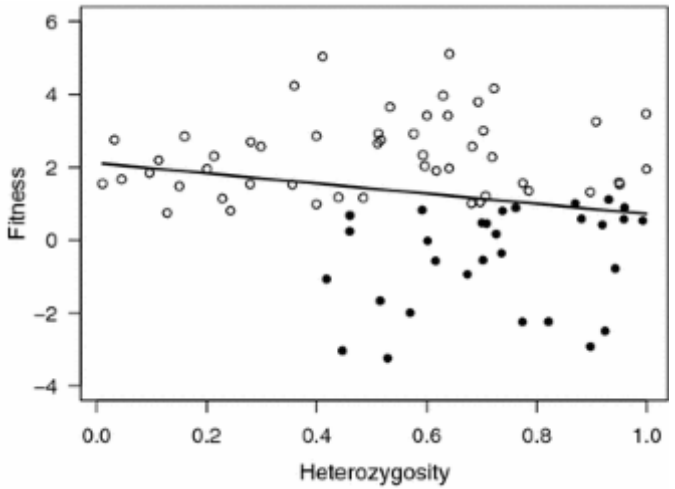
hypotéza dominance: homozygotnost recesivních letálních alel

hypotéza superdominance: nízká heterozygotnost

nedokáže vysvětlit např. absenci letálních alel v genomu (vysoce inbredních) Tamilů

$\Rightarrow H_o$ jako náhrada za F

$\Rightarrow$ nemusí fungovat!



Inbrední deprese u člověka:

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

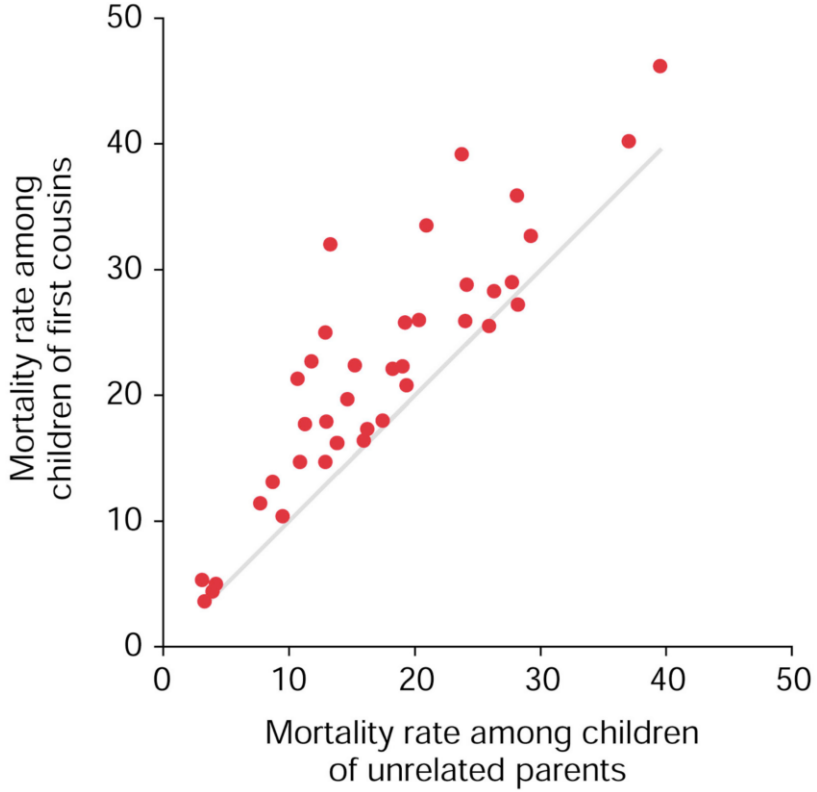
kmen Vandoma, Zimbabwe („Pštrosí lidé“): ektrodaktylie

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

amazonští indiáni

šlechtické rody

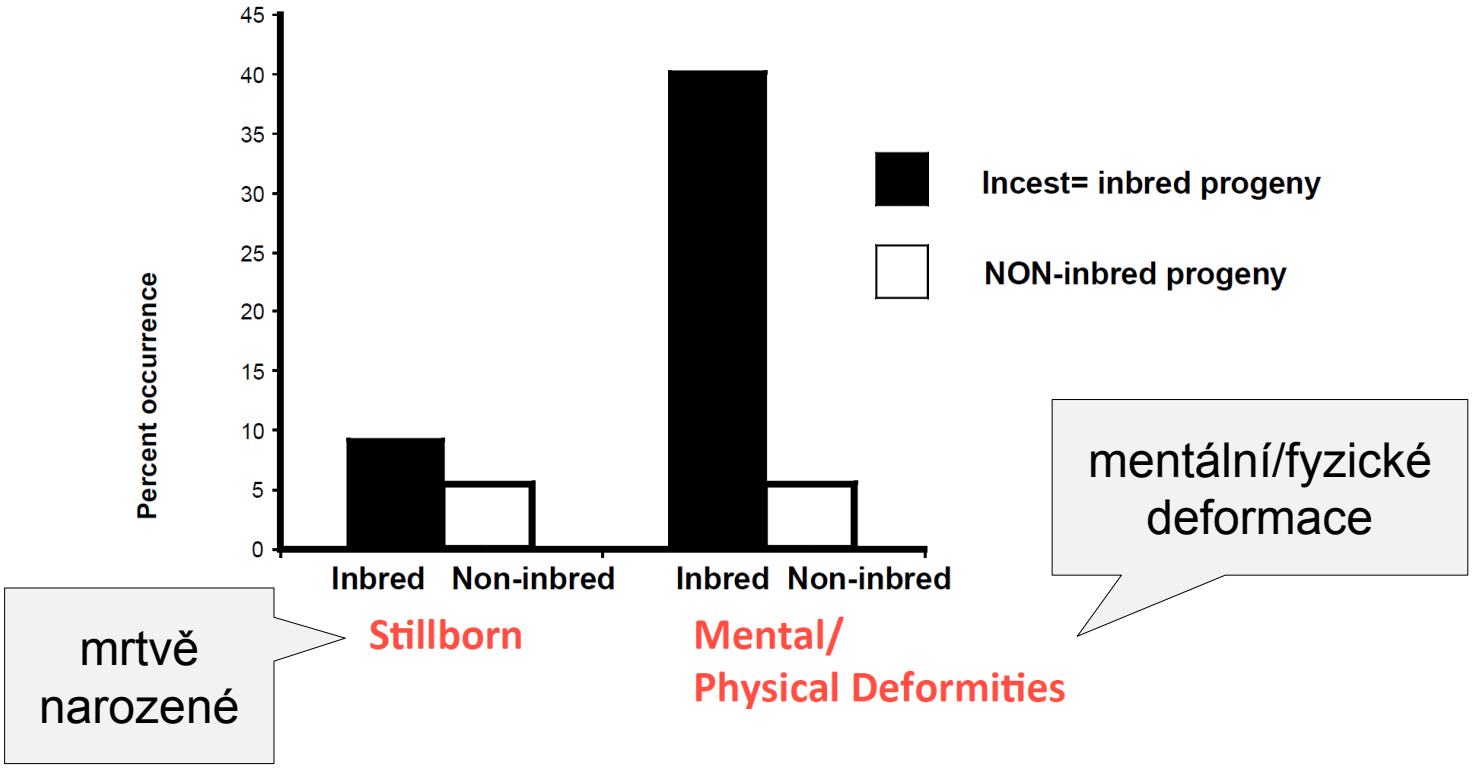
"No, it's just that the royal inbreeding makes me look like a frog."



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)

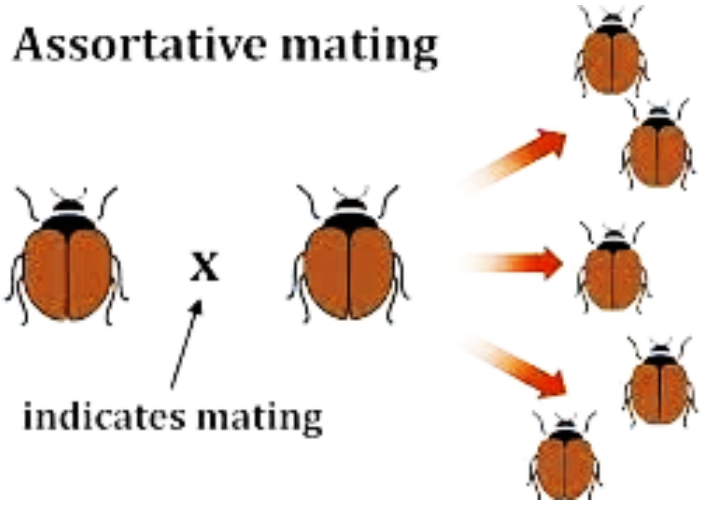
Důsledky incestu s otcem, bratrem nebo synem –
studie 161 československých žen (Seemanová 1971):



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



... vyšší pravděpodobnost páření mezi jedinci se stejným fenotypem

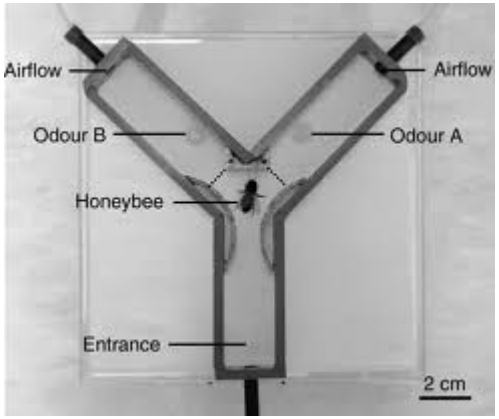
příčinou může být preference partnera se stejným fenotypem, ale mohou existovat i jiné příčiny (např. fytofágní hmyz – jedinci žijící na různých druzích hostitelské rostliny můžou dospívat v odlišnou dobu

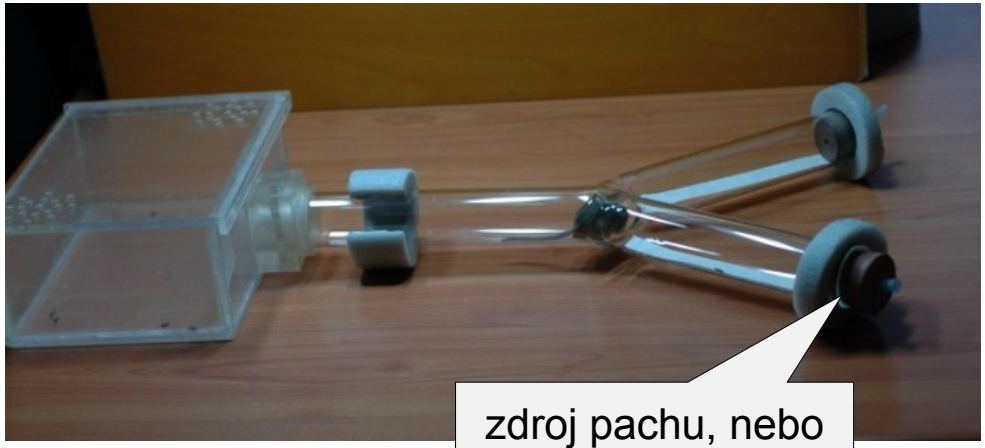
⇒ častější páření jedinců se stejným fenotypem (život na hostiteli) bez aktivní preference partnera

⇒ jde pouze o pozitivní fenotypovou korelaci

Rhagoletis pomonella

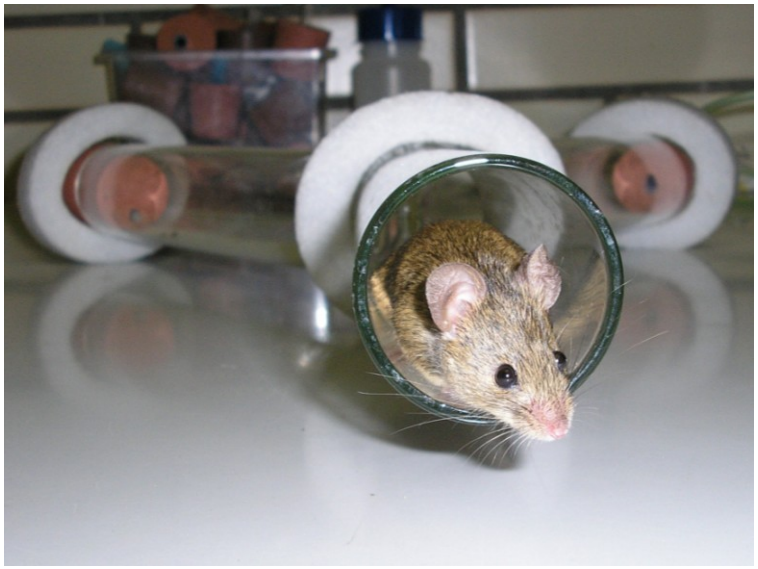
Test pachové preference: „Y-maze“





zdroj pachu, nebo box s živou myší

proud vzduchu

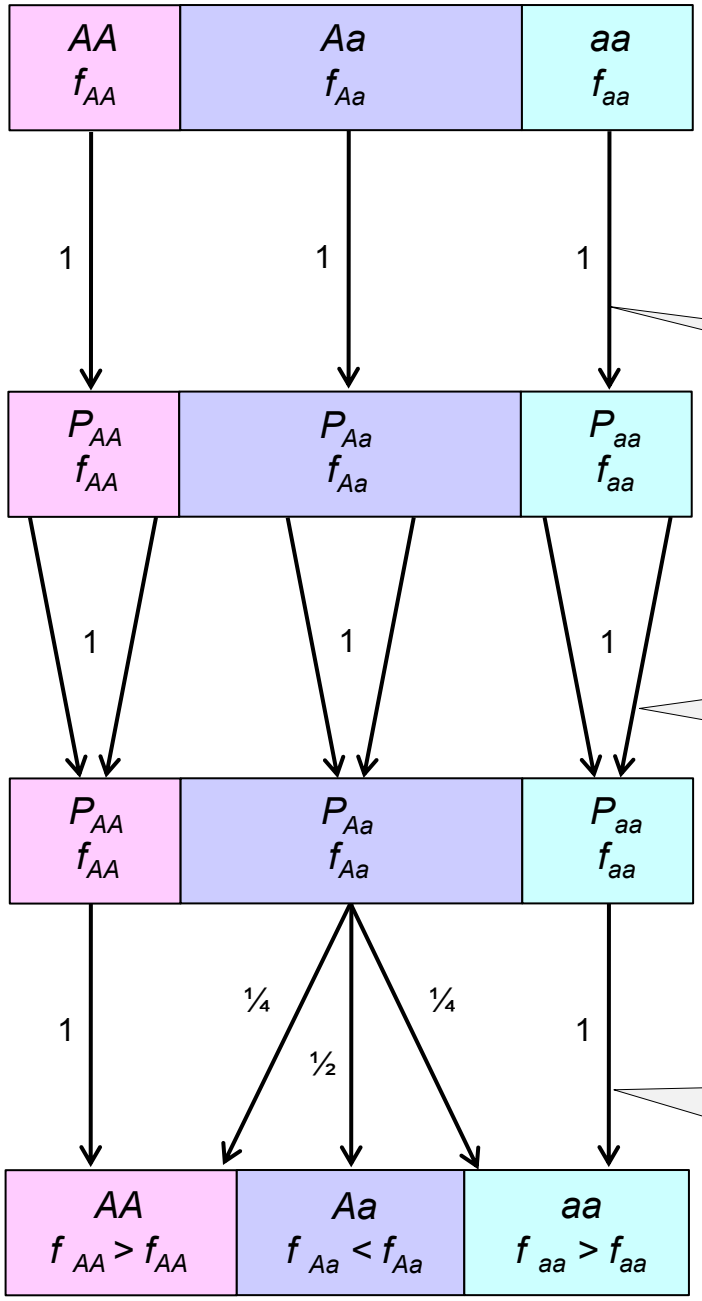


Model:

1 autozomální lokus, alely *A*, *a*

vztah genotyp-fenotyp = 1:1, každý genotyp $\rightarrow$ 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 ¼ *AA* a ¼ *aa*

Populace zygot následující generace

Výsledek (striktního) asortativního páření:

frekvence heterozygotů každou generaci sníženy na polovinu ⇒
dém 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 $f'_{Aa} = ½(2pq)$ a $F_{IS} = ½$

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

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

(⇒ 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 $\rightarrow$ odlišný fenotyp

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

$\rightarrow$ 10 genotypů, které mohou být při asortativním páření spárovány
18 možnými způsoby (55 při náhodném oplození):

AB×*AB, Ab*×*Ab, aB*×*aB, ..., ab*×*ab*

Více lokusů a vazebná nerovnováha:

→ 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!

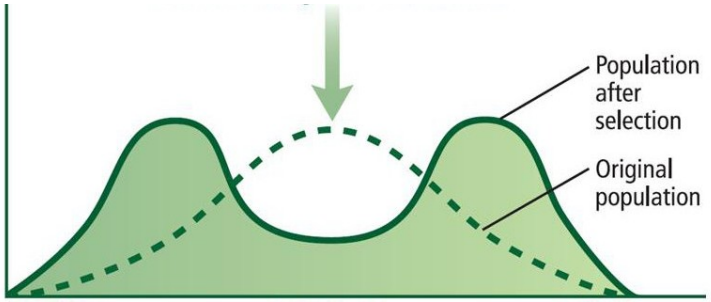
[*)] při $p_A > p_B$ [**)] při $p_A < p_B$

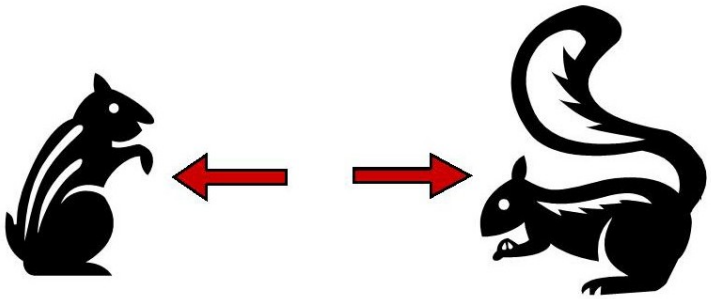
Obecné důsledky asortativního páření:

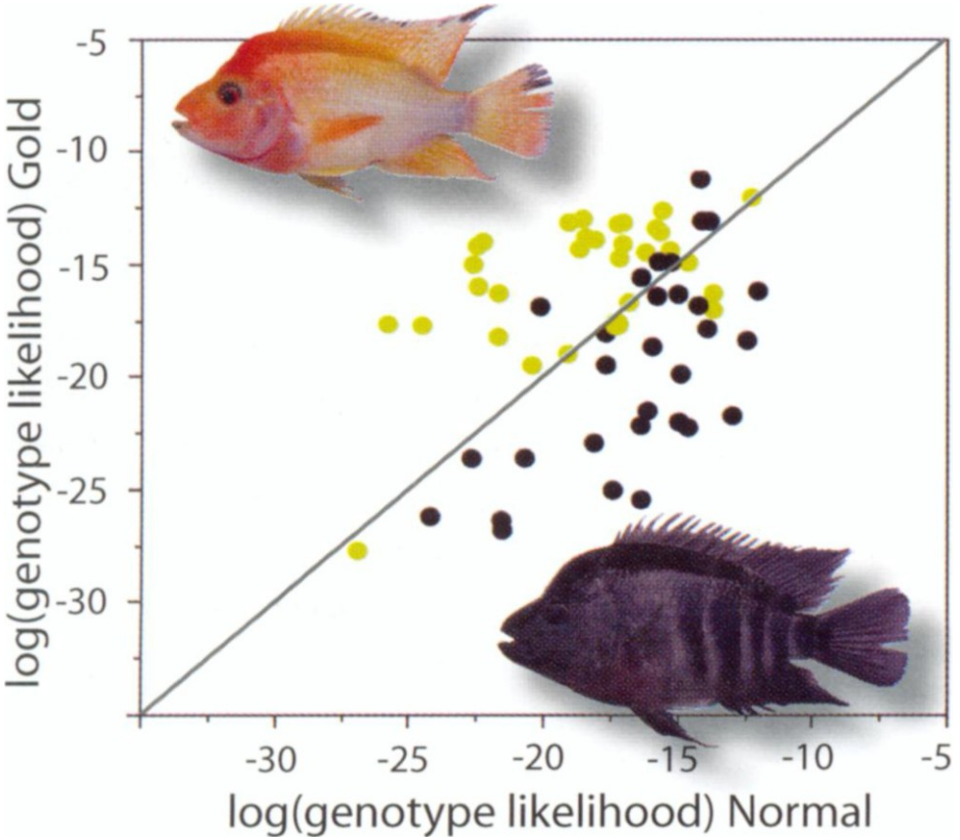
1. zvýšení frekvence homozygotů na úkor heterozygotů
2. existuje více rovnovah, záleží na počátečním stavu genofondu ($\Rightarrow$ historické faktory jsou důležitým determinantem evolučních výstupů – platí tím spíše pro komplexnější modely)
3. Asort. páření může vytvořit a udržovat vazebnou nerovnováhu $\Rightarrow$ 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 afrických riftových jezerech!)







Rozdíly mezi inbreedingem a asortativním pářením:

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

× inbreeding ovlivňuje všechny lokusy

na multilokusové úrovní je asortativní 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 asortativní 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.) $\Rightarrow$ dodnes rozdílné frekvence na mnoha lokusech

Komplikace pro forenzní analýzy:

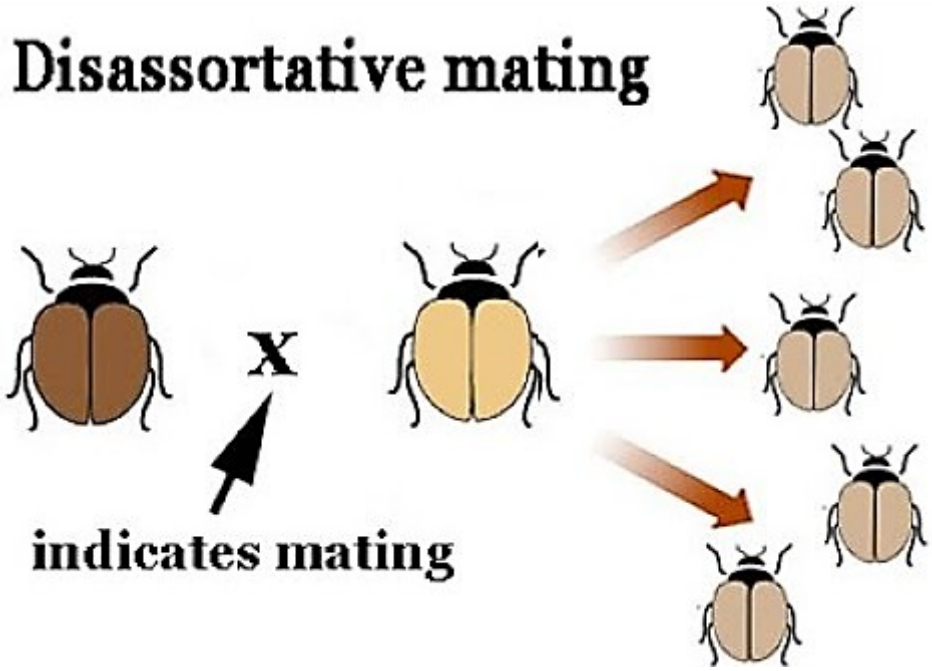
Pr. shody s podezřelým = $p^2 \Rightarrow$ vzácné alely vhodnější

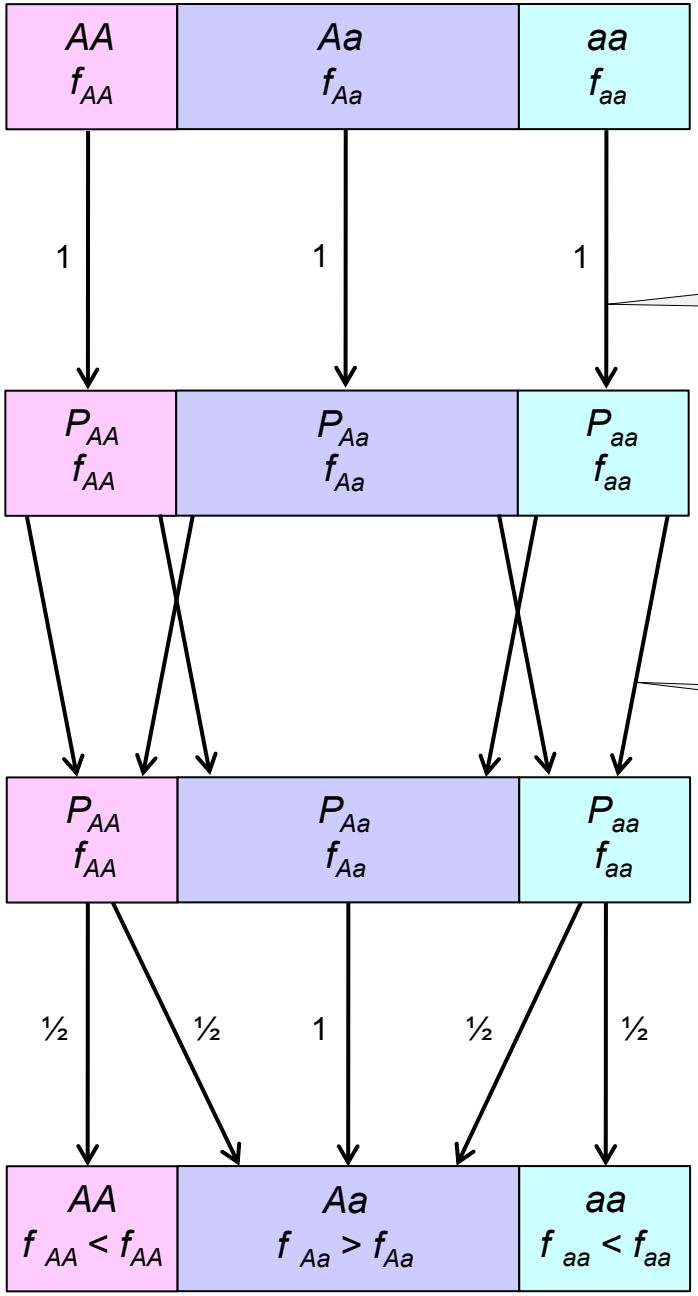
Pr. při asortativním páření = $p^2 + 2pqF_{IS}$,
genotypové frekvence spojené se vzácnou alelou však více ovlivněny F_{IS} (i nízkými hodnotami!)

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)

preference jiných fenotypů

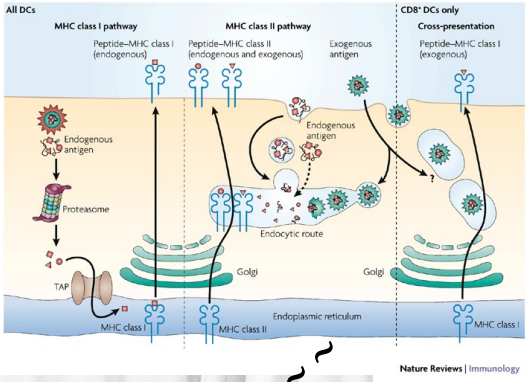
Populace po rozmnožení

mechanismus produkce zygot

Populace zygot následující generace

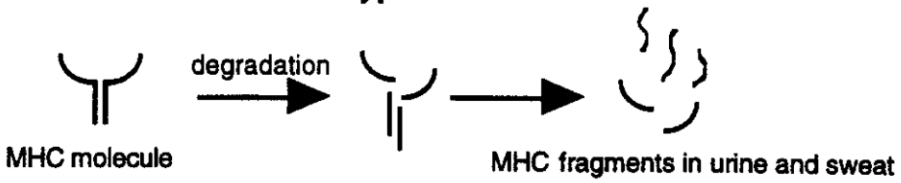
výsledkem disasortativního páření jsou intermediární frekvence alel

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

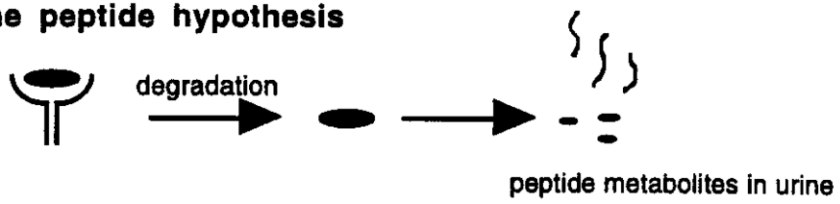


1. *MHC molecule hypothesis*: molekuly nebo fragmenty MHC jsou samy o sobě odoranty
2. *Peptide hypothesis*: peptidy navázané na molekuly MHC jsou prekurzory volatilních odorantů
3. *Microflora hypothesis*: MHC geny ovlivňují individuální komenzální mikroflóru
4. *Carrier hypothesis*: během degradace jsou MHC molekuly přeměněny z peptidy-prezentujících molekul na přenašeče vázající se na aromatické molekuly produkované komenzálními střevními mikroby
5. *Peptide-microflora hypothesis*: MHC molekuly mění dostupný „pool“ peptidů, z jejichž metabolických produktů mikroflóra utvoří volatilní látky (kombinace peptidové a mikroflórové hyp.)

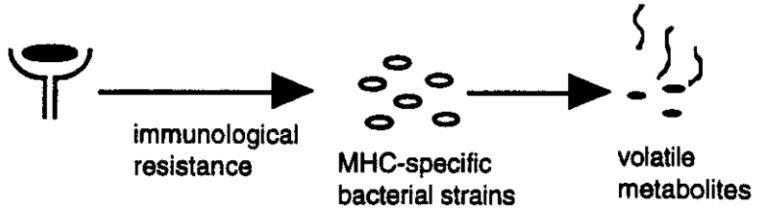
(1) The MHC molecule hypothesis



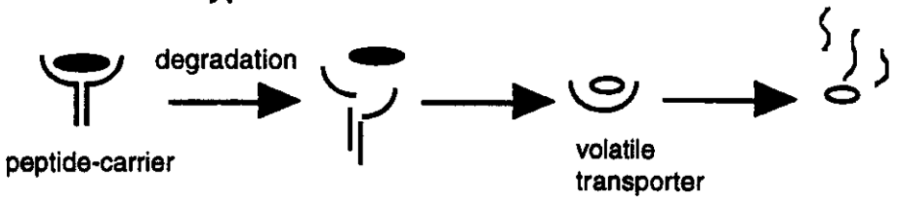
(2) The peptide hypothesis



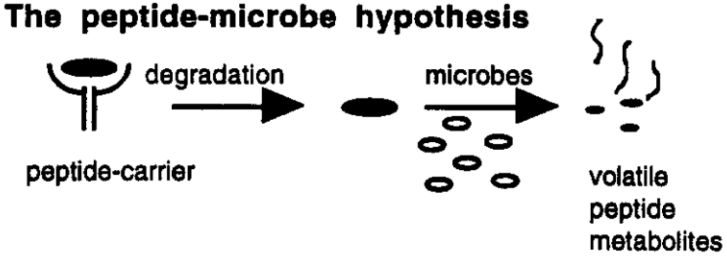
(3) The microflora hypothesis



(4) The carrier hypothesis



(5) The peptide-microbe hypothesis



Vzhledem k intermediálním alelovým frekvencím $\rightarrow$ udržování polymorfismu $\times$ různé počáteční podmínky vedou k odlišným stabilním rovnováhám

$F_{IS} < 0$

mění frekvence alel i na úrovni jednoho lokusu $\Rightarrow$ evoluce!

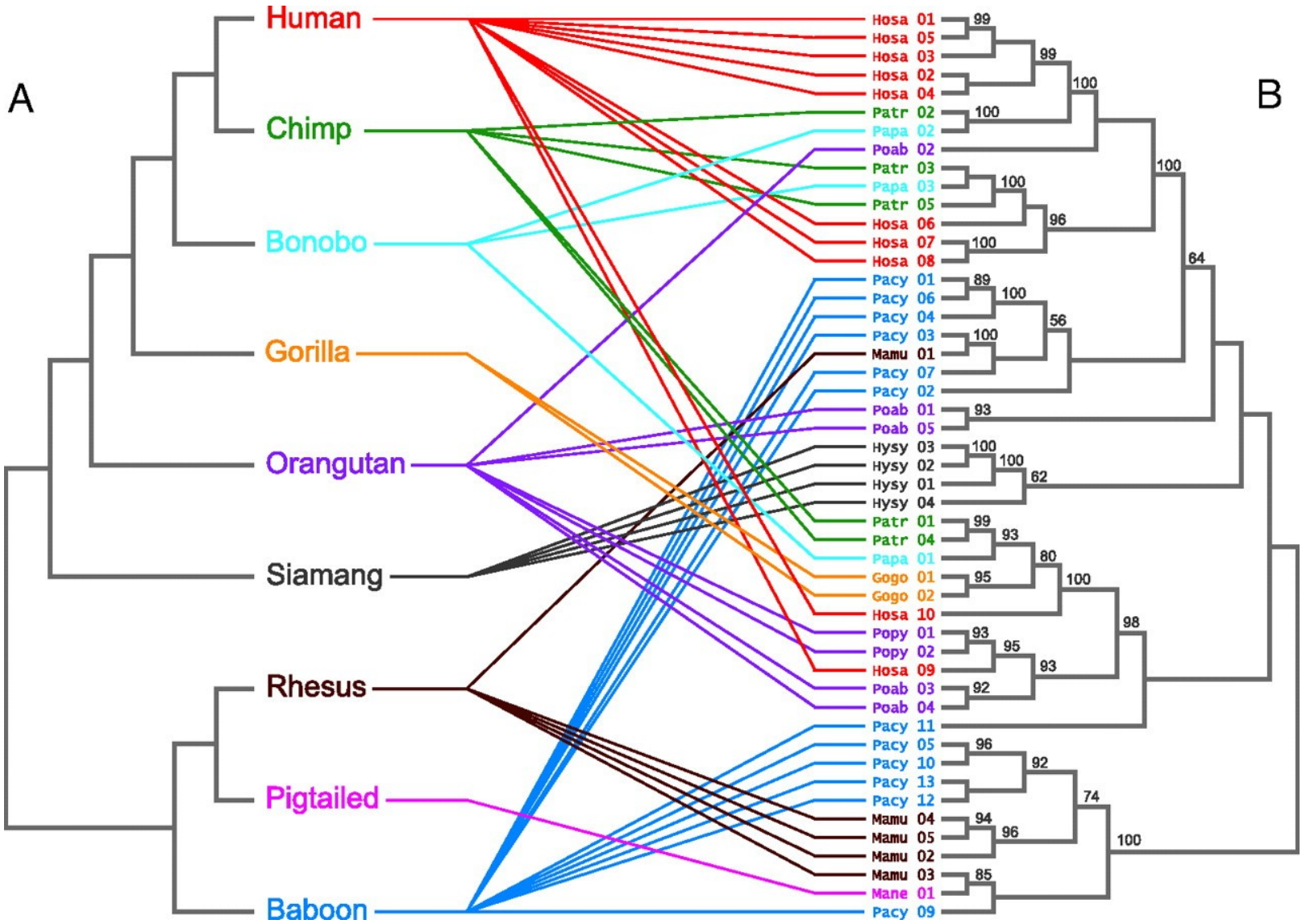
$\times$ rozdíl od asortativního páření: protože LD je redukováno rychlostí, která závisí na frekvenci dvojitých heterozygotů a disasort. páření zvyšuje frekvenci heterozygotů, bude naopak zesilovat účinky rekombinace a LD zeslabovat

$\times$ na rozdíl od asort. páření opačné účinky na genetickou divergenci lokálních populací (genetická homogenizace)

MHC: transspecifický polymorfismus

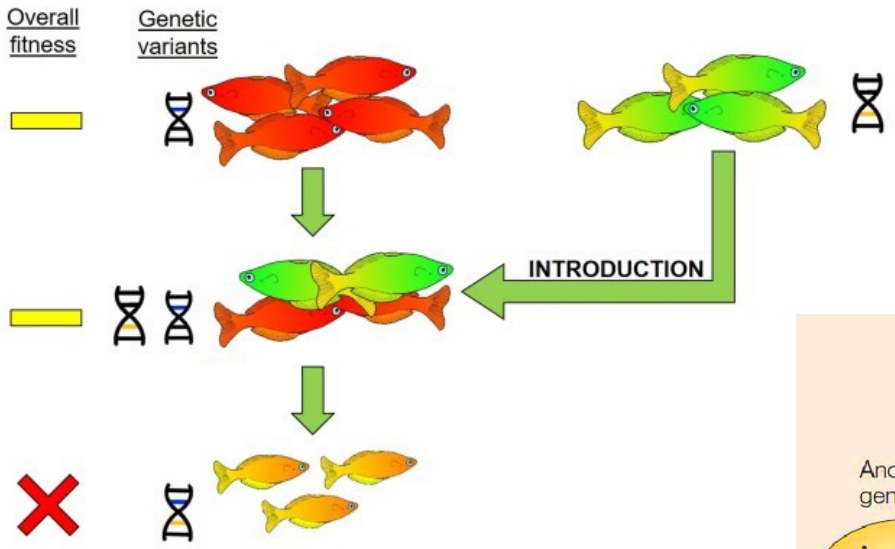
riziko outbrední deprese $\Rightarrow$ disasortativní výběr má své limity

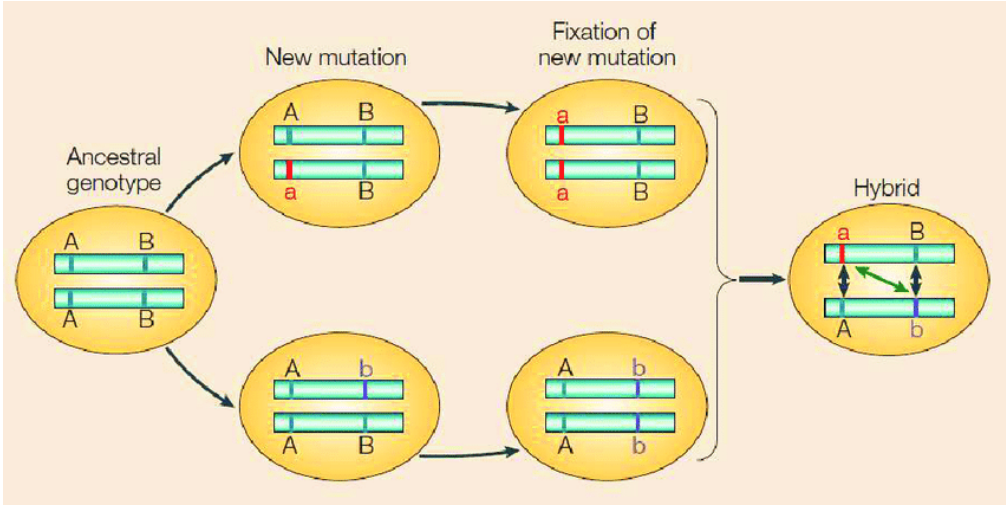
MHC (sekvence promotoru genu *DQA1*):



Outbrední deprese:

vnější (*extrinsic*) příčiny: hybridizace mezi populacemi adaptovanými na odlišná prostředí → hybridi neadaptovaní ani na jedno





vnitřní (*intrinsic*): inkompatibilita mezi koadaptovanými genomy → nezávisí na prostředí (*Dobzhansky-Muller incompatibility*)