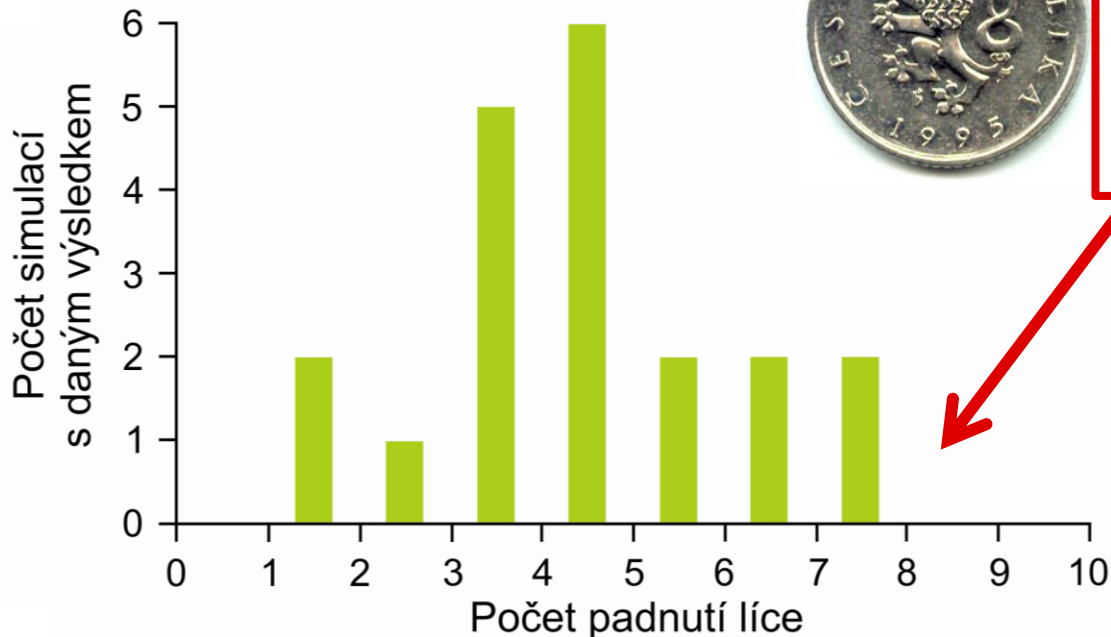


**NÁHODNÝ
GENETICKÝ
POSUN**

HW model: nekonečně velká populace \Rightarrow pravděpodobnost jevu
(frekvence alel/genotypů) = frekvence jevu (frekvence alel/genotypů)
[p^2 , $2pq$, q^2 jsou ve skutečnosti pravděpodobnosti – viz Hardyho
odvození]

× velikost populace většinou omezená

Př. 20 hodů 10 mincemi*) ($\sim N = 5$):

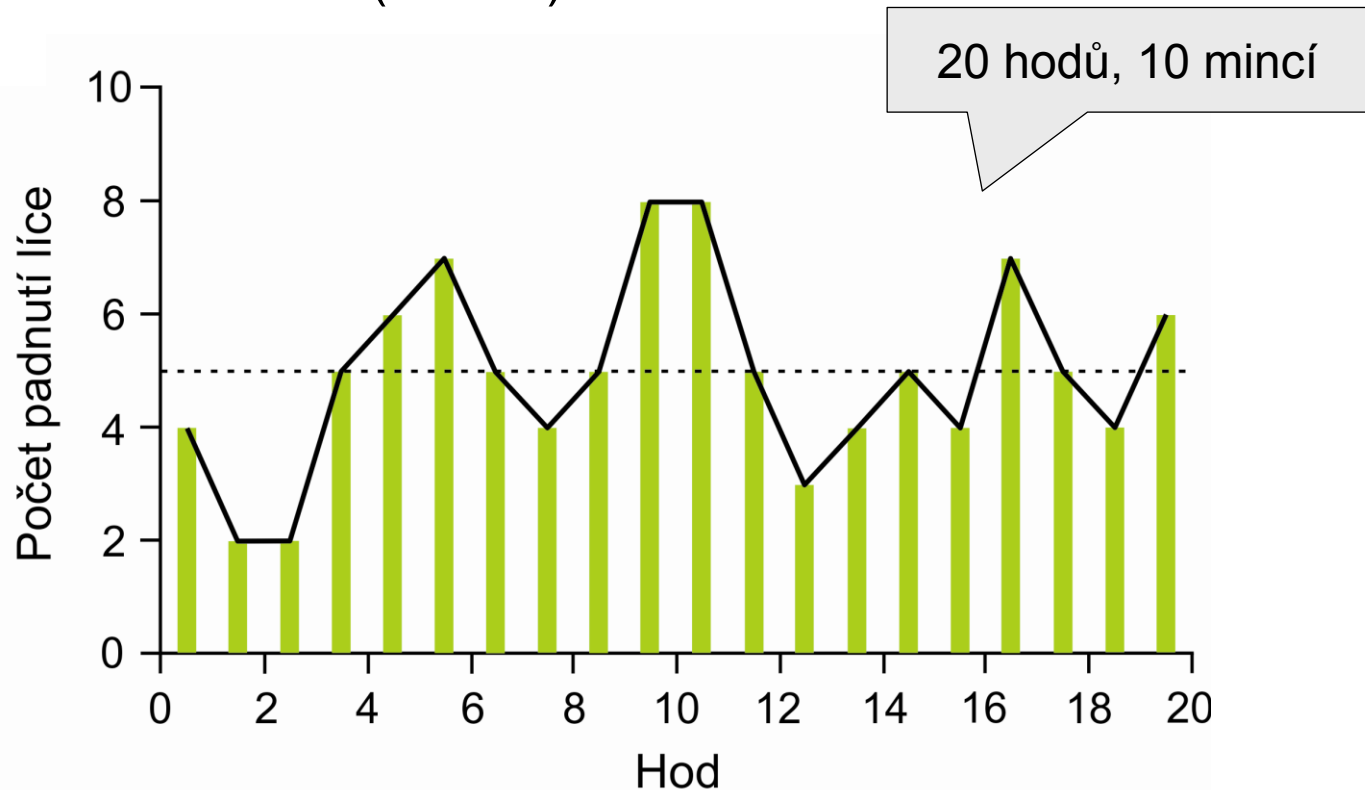


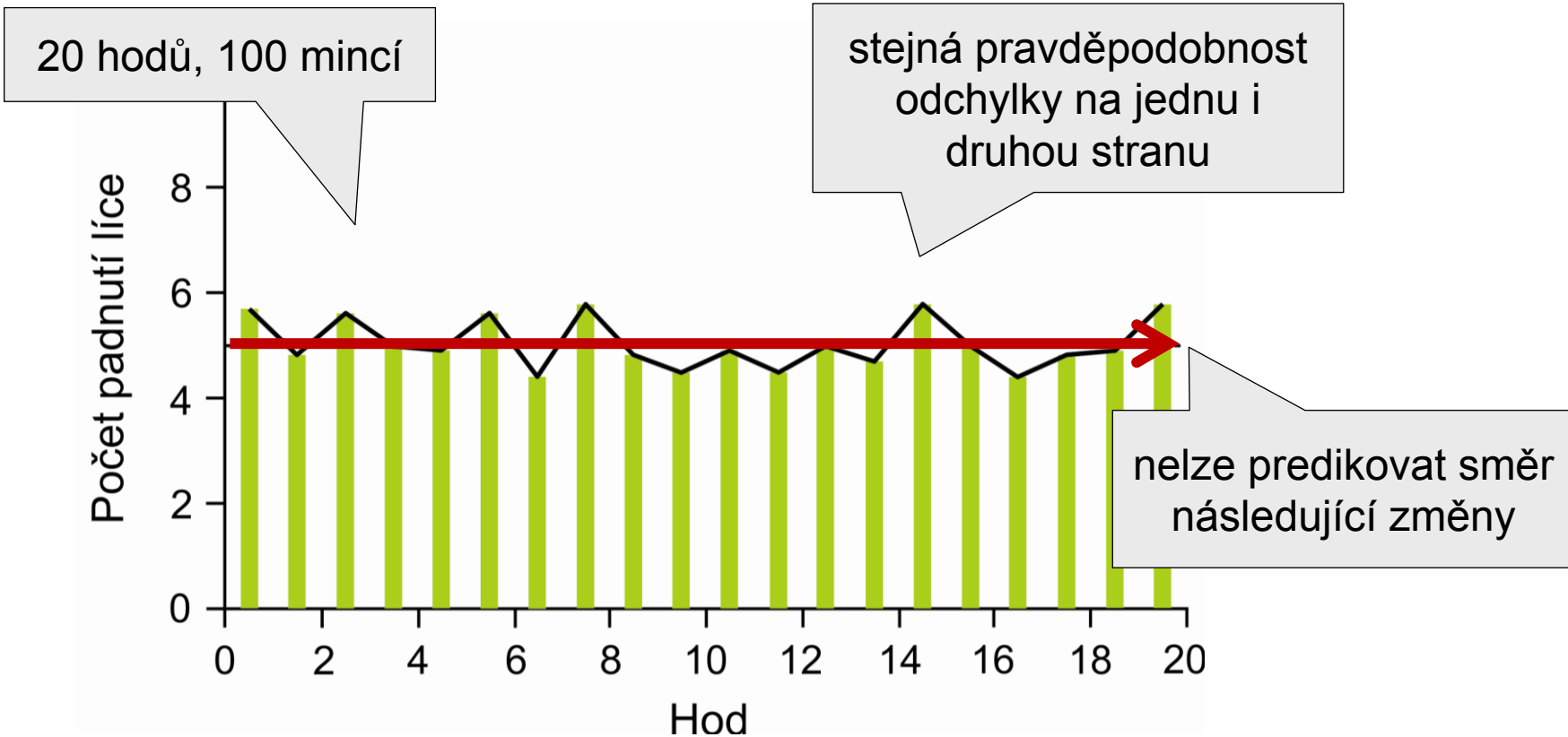
*) www.random.org/coins

HW model: nekonečně velká populace \Rightarrow pravděpodobnost jevu
(frekvence alel/genotypů) = frekvence jevu (frekvence alel/genotypů)
[p^2 , $2pq$, q^2 jsou ve skutečnosti pravděpodobnosti – viz Hardyho
odvození]

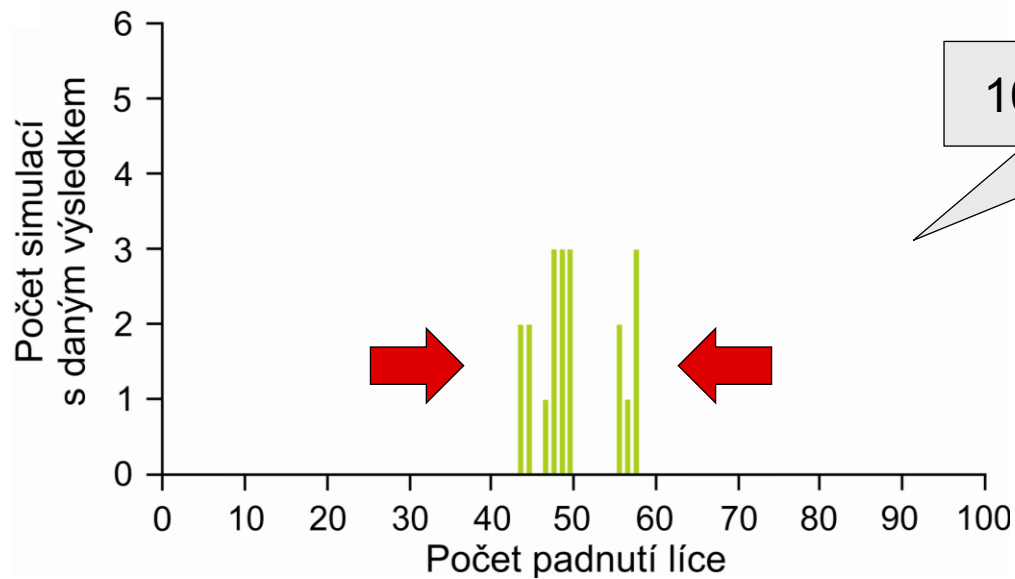
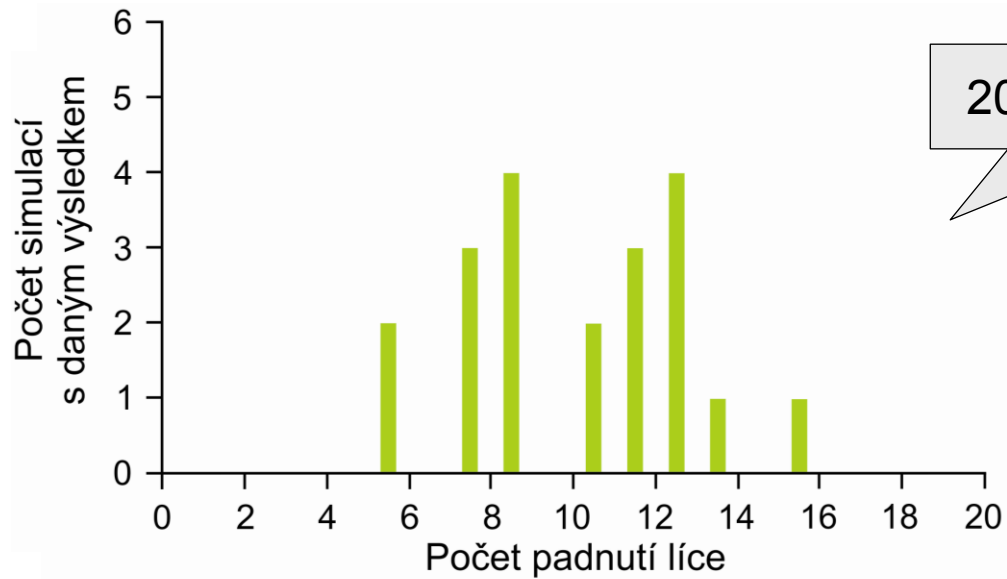
× velikost populace většinou omezená

Př. 20 hodů 10 mincemi ($\sim N = 5$):





S větším počtem mincí menší rozptyl kolem očekávané hodnoty



S větším počtem mincí menší rozptyl kolem očekávané hodnoty

Simulace hodu mincí: pravděpodobnost, že padne hlava, stále 0,5
× pokud v jedné generaci změna např. $p = 0,5 \rightarrow p' = 0,6 \Rightarrow \underline{\text{Pr}(H) > 0,5}$

Simulace pomocí generátoru náhodných čísel*):

$0 - 4 = A, 5 - 9 = a$

1059946850 AAaaaAaaaA $0,4 \Rightarrow 0 - 3 = A, 4 - 9 = a$

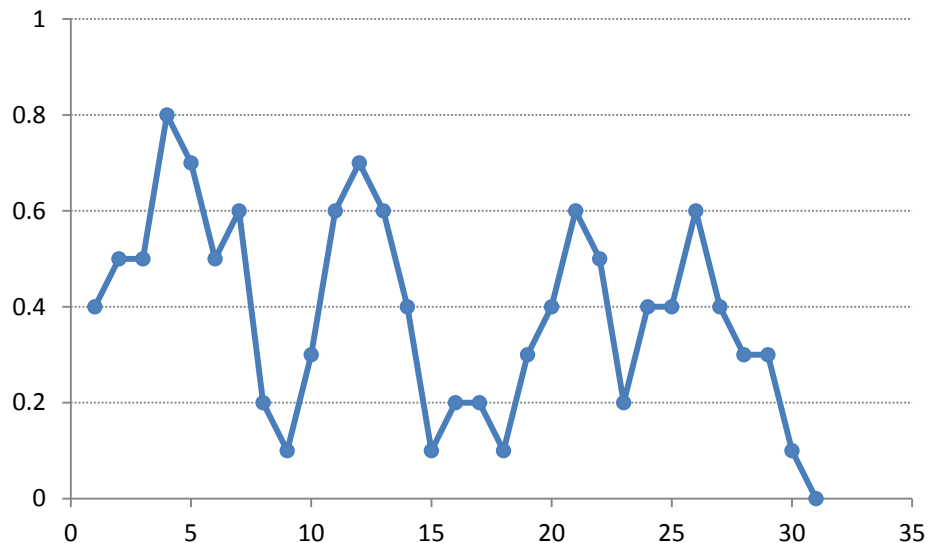
*) www.random.org/integers

sled čísel

odpovídající
alely

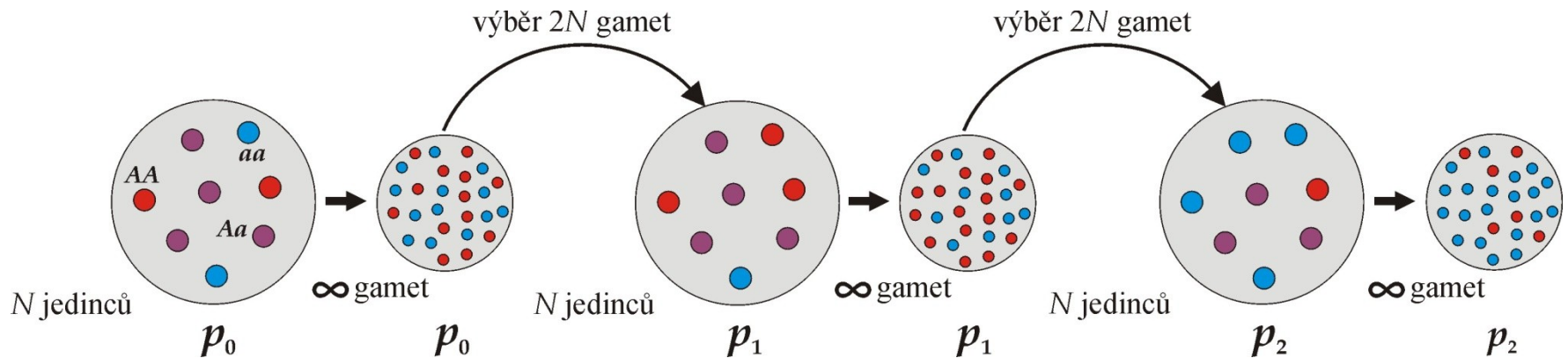
frekvence
alely A

1059946850	AAaaaAaaaA	0,4
1308412485	AAAaaAAaaa	0,5
7932671349	aaAAaaAAAA	0,5
3015411710	AAAaAAAaAA	0,8
1807423994	AaAAAAAaaaA	0,7
7920758357	aaAAaAaAAa	0,5
3736600091	AaAaaAAAAA	0,6
7746986550	aaAaaaaaaaA	0,2
6415792763	aaAaaaaaaa	0,1
0550960346	AaaAaaAaaa	0,3
9141250151	aAaAAaAAaA	0,6
7247370152	aAAaAaAAAA	0,7
1265391999	AAAAAaAaaa	0,6
7528893189	aAAaaaAAaa	0,4
8697754963	aaaaaaaaaA	0,1
4246054033	aaaaAaaAaa	0,2
9015865577	aAAaaaaaaa	0,2
2861449386	aaaAaaaaaa	0,1
0749401709	AaaaaAaaAa	0,3
2518902498	AaAaaAAaaa	0,4
9119225932	aAAaAAaaAA	0,6
7579923803	aAaaaAAaAA	0,5
5187887539	aAaaaaaaaAa	0,2
2213381050	aaAaaaAAaA	0,4
1998528127	AaaaaAaAAa	0,4
1158952112	AAaaaaAAAA	0,6
6740719861	aaAAaAaaaA	0,4
9972582077	aaaAaaAAaa	0,3
6786720729	aaaaaAAaAa	0,3
9876634982	aaaaaaaaaA	0,1
5993693231	aaaaaaaaaa	0,0



Po 31 kolech žádná alela A

Náhodný výběr gamet z genofondu (= *sampling error*):



viz také např: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Random_sampling_genetic_drift.gif



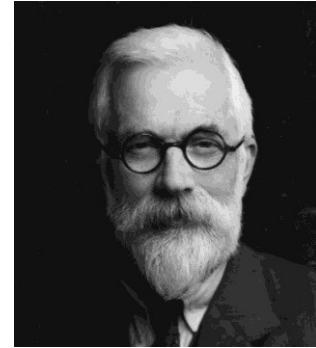
Výsledkem náhodného výběru je kolísání frekvencí mezi generacemi
= **náhodný genetický posun** = genetický drift (*random genetic drift*)

Wrightova-Fisherova populace:

~ HW populace – kromě omezené velikosti
žádné fluktuace N

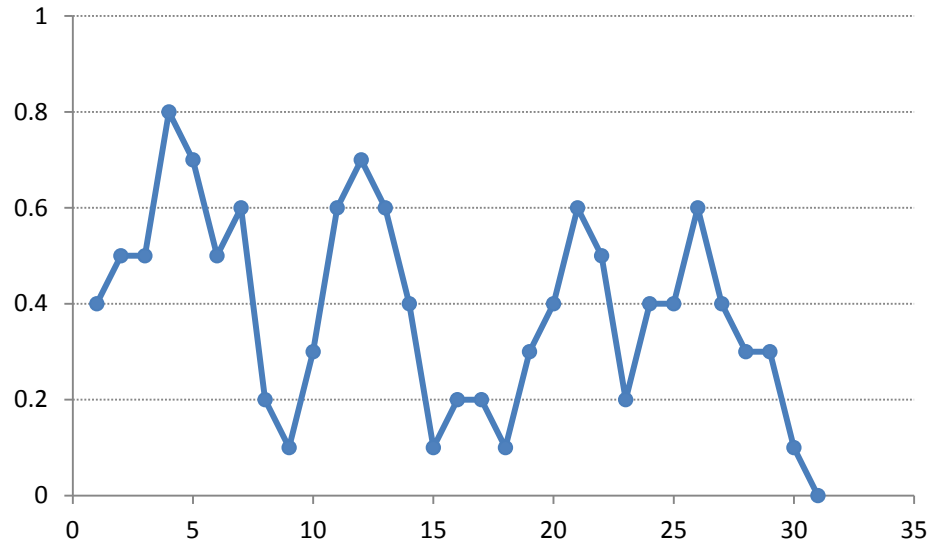


S. Wright



R.A. Fisher

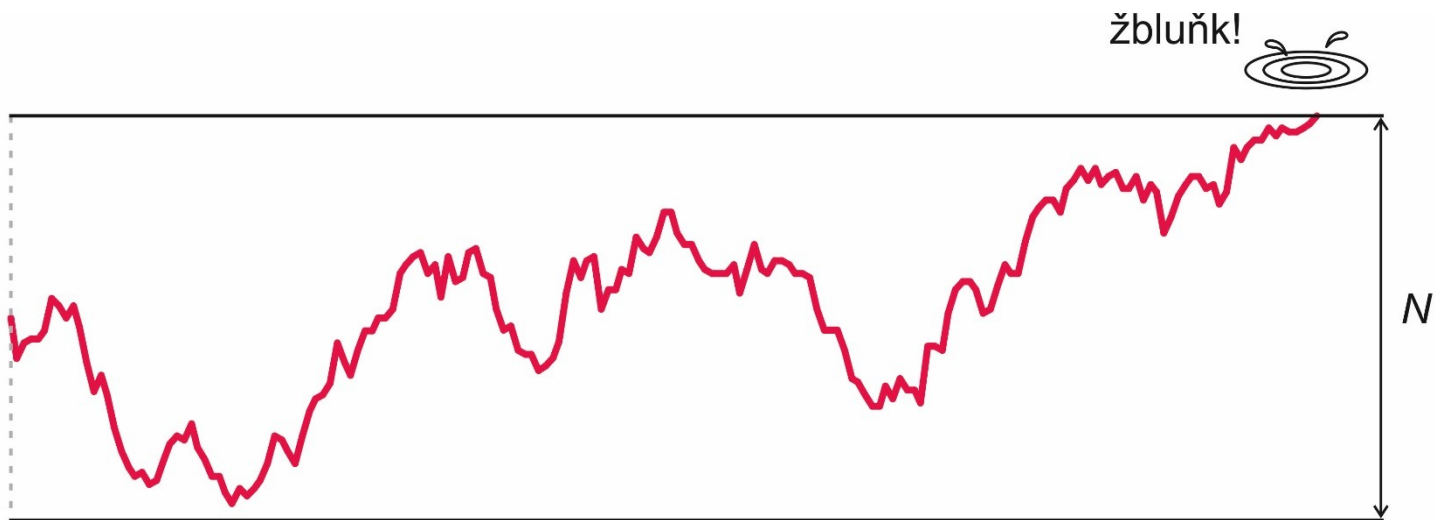
+ náhodné oplození, kompletní izolace (žádný tok genů), diskrétní generace (žádná věková struktura), žádná selekce

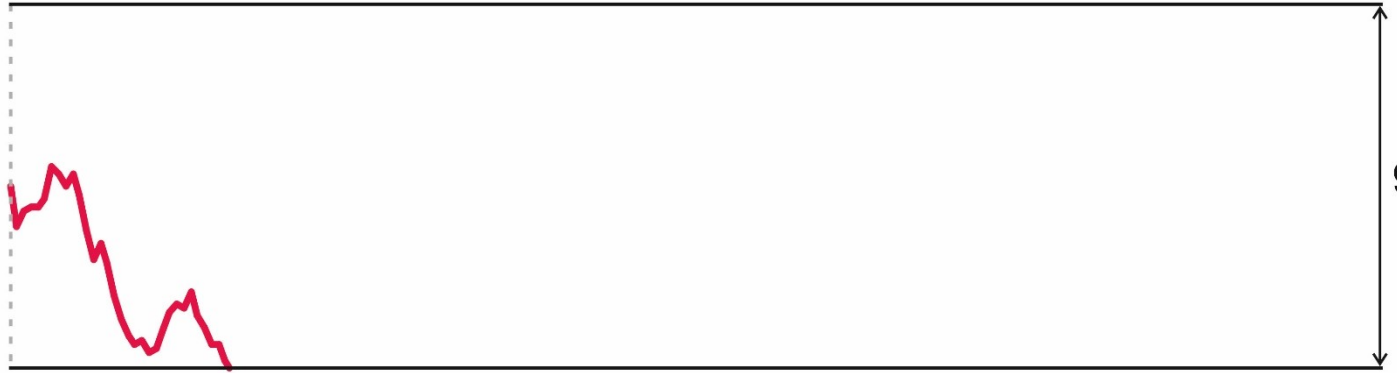
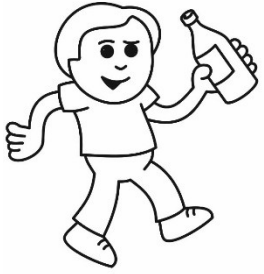


Závěr 1: Kolísání frekvencí alel je nepřímo úměrné velikosti populace.

Závěr 2: Genetický drift nemá směr.

Závěr 3: Při driftu neexistuje žádná tendence vrátit se k původnímu stavu. Změny se v čase kumulují.





90% N

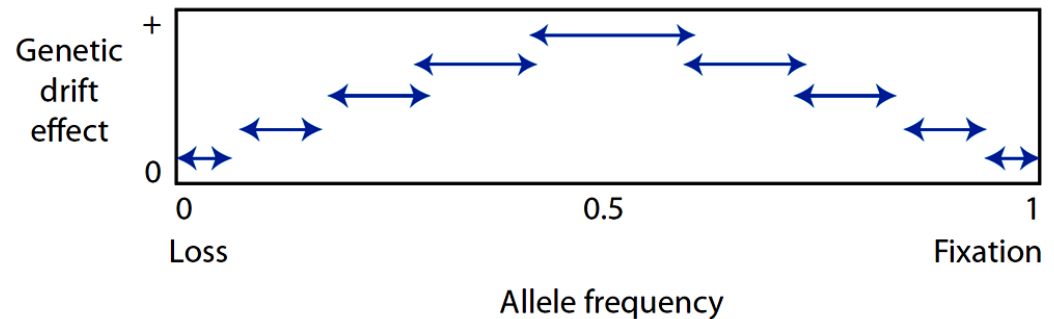
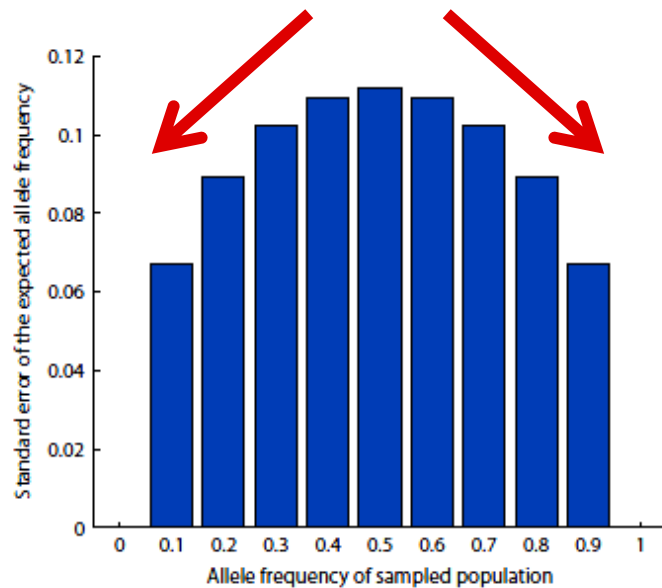


žbluňk!

Modelování driftu:

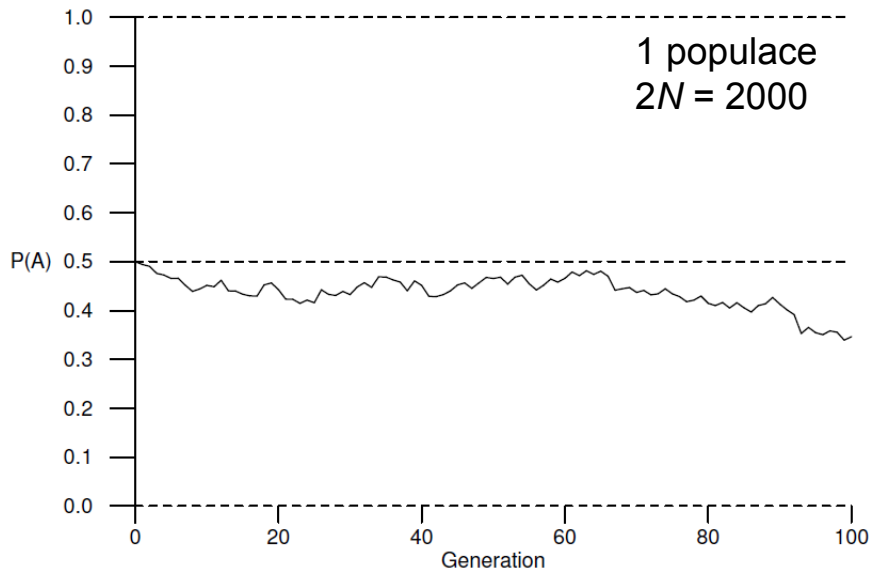
2 alely \rightarrow binomické rozdělení: $P_{(i=A)} = \binom{2N}{i} p^i q^{2N-i}$, kde

$$\binom{2N}{i} = \frac{2N!}{i!(2N-i)!}$$

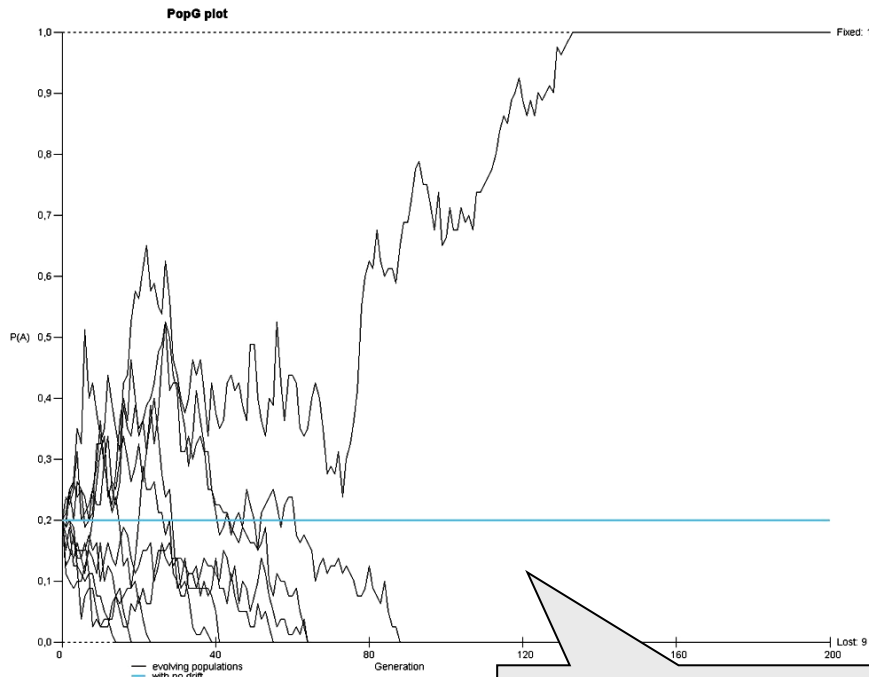


Závěr 4: Změny frekvencí alel jsou největší při $p = q = 0,5$.

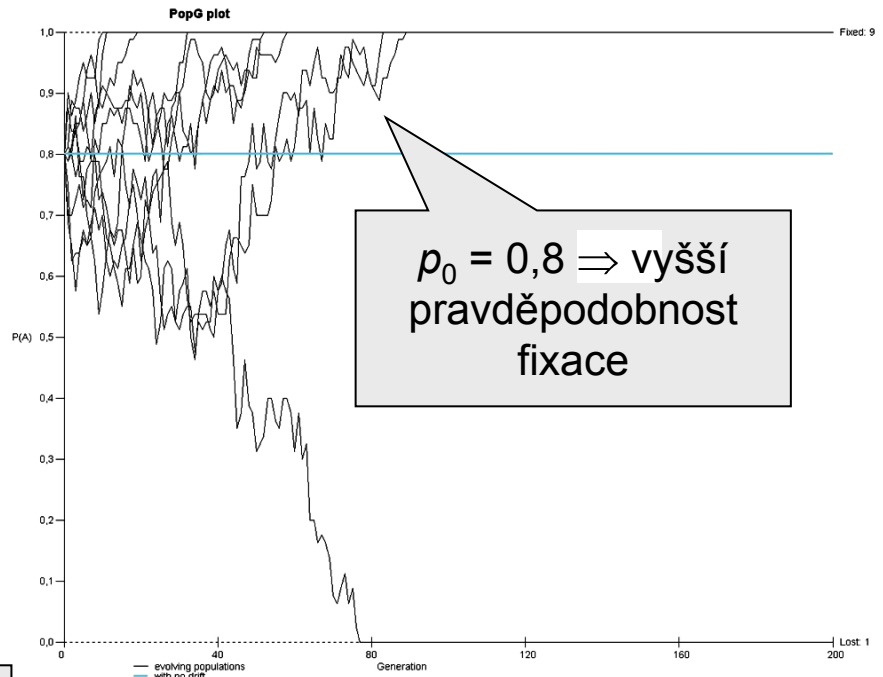
Modelování driftu:



**Závěr 5: Konečným výsledkem driftu je buď fixace,
nebo extinkce alely.**



$p_0 = 0,2 \Rightarrow$ vyšší pravděpodobnost extinkce

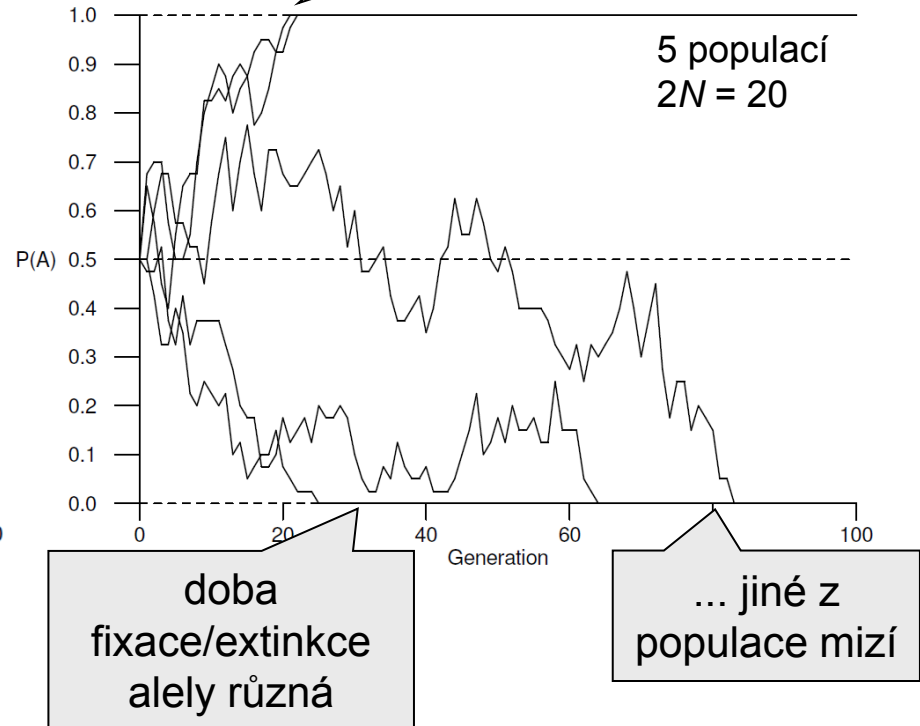
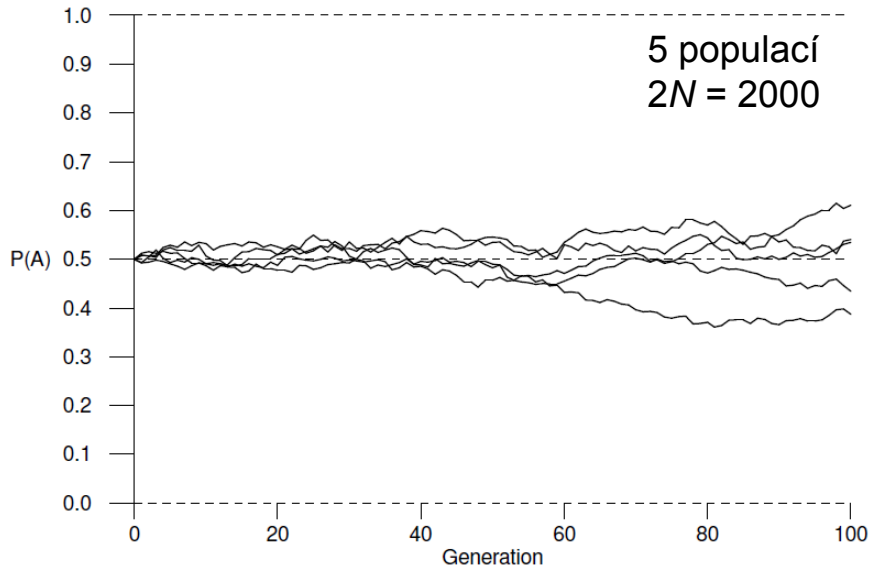


$p_0 = 0,8 \Rightarrow$ vyšší pravděpodobnost fixace

Závěr 6: Pravděpodobnost fixace alely je rovna její frekvenci.

\Rightarrow pravděpodobnost fixace nově vzniklé alely u diploidů = $1/(2N)$

Modelování driftu:



Jaká je průměrná doba fixace/extinkce?

Průměrná doba fixace (Kimura & Ohta 1969): $\bar{t}_{fix} = \frac{-4N(1-p)\ln(1-p)}{p}$

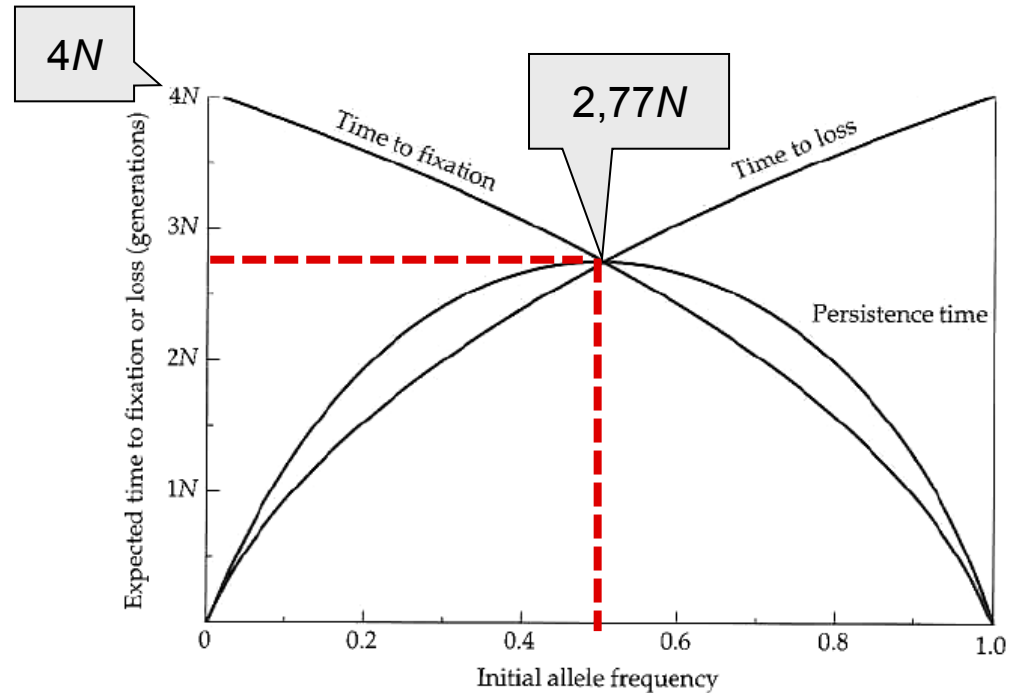
Průměrná doba extinkce: $\bar{t}_{ext} = \frac{-4Np\ln(p)}{(1-p)}$

pro $p = 0,5$:

$$\bar{t}_f = \bar{t}_e = 2,77N$$

pro $p \rightarrow 0$:

$$\bar{t}_f \approx 4N$$



Závěr 7: Průměrná doba fixace nové mutace $\approx 4N$.

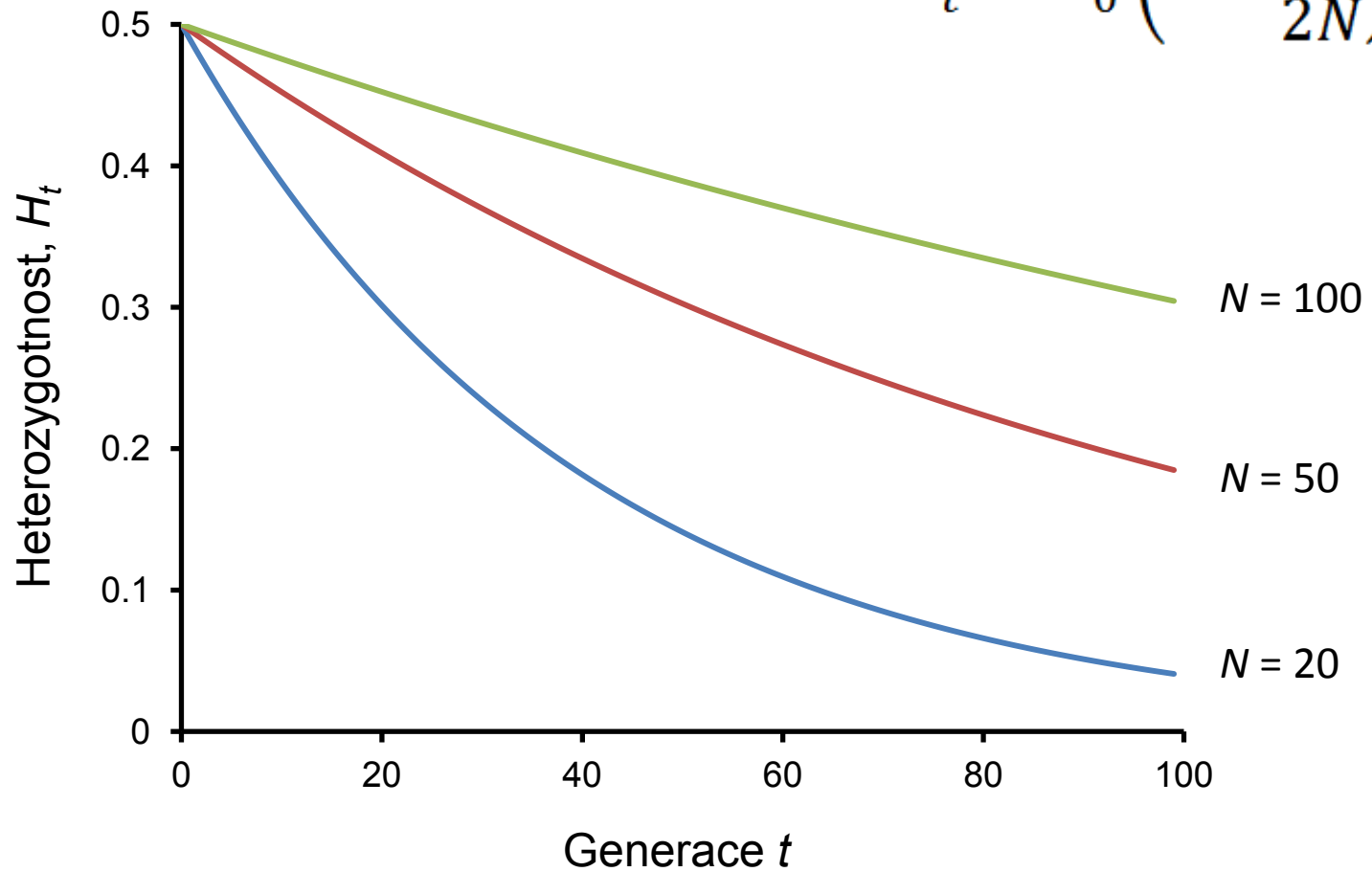
Závěr 8: Důsledkem driftu je ztráta variability v démech.

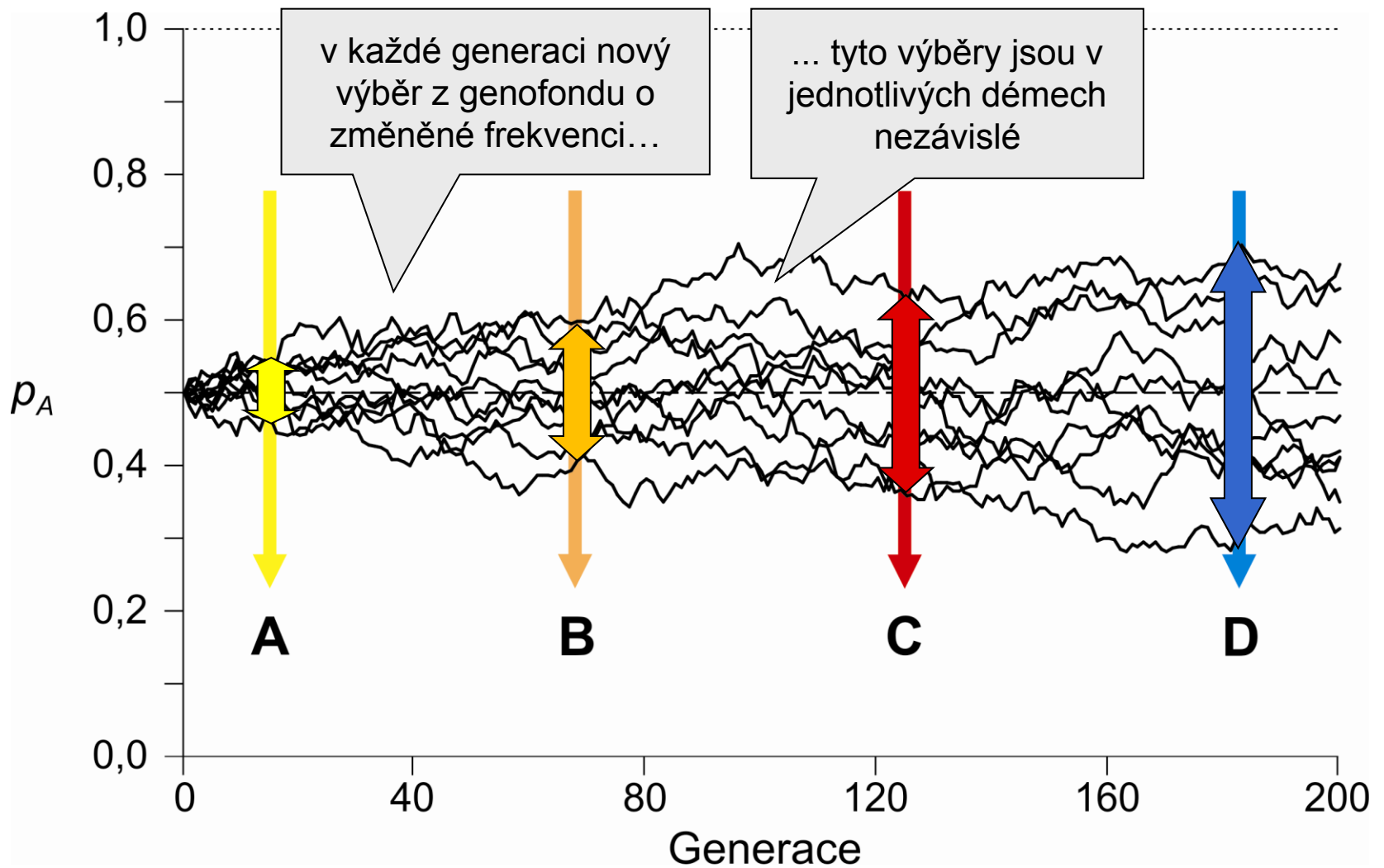
drift \approx tunel s lepkavými stěnami



Ztráta heterozygotnosti po t generacích:

$$H_t = H_0 \left(1 - \frac{1}{2N}\right)^t$$

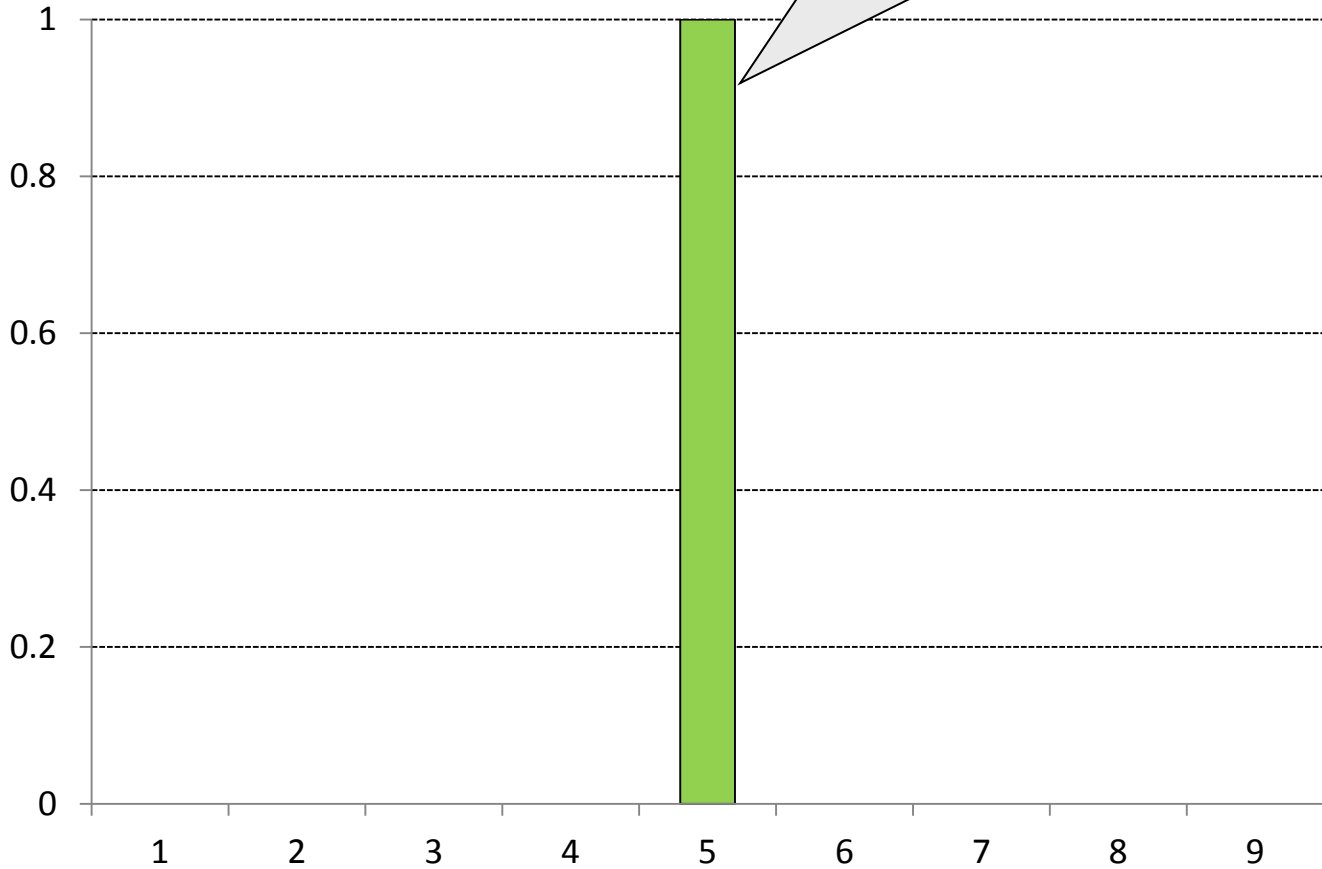




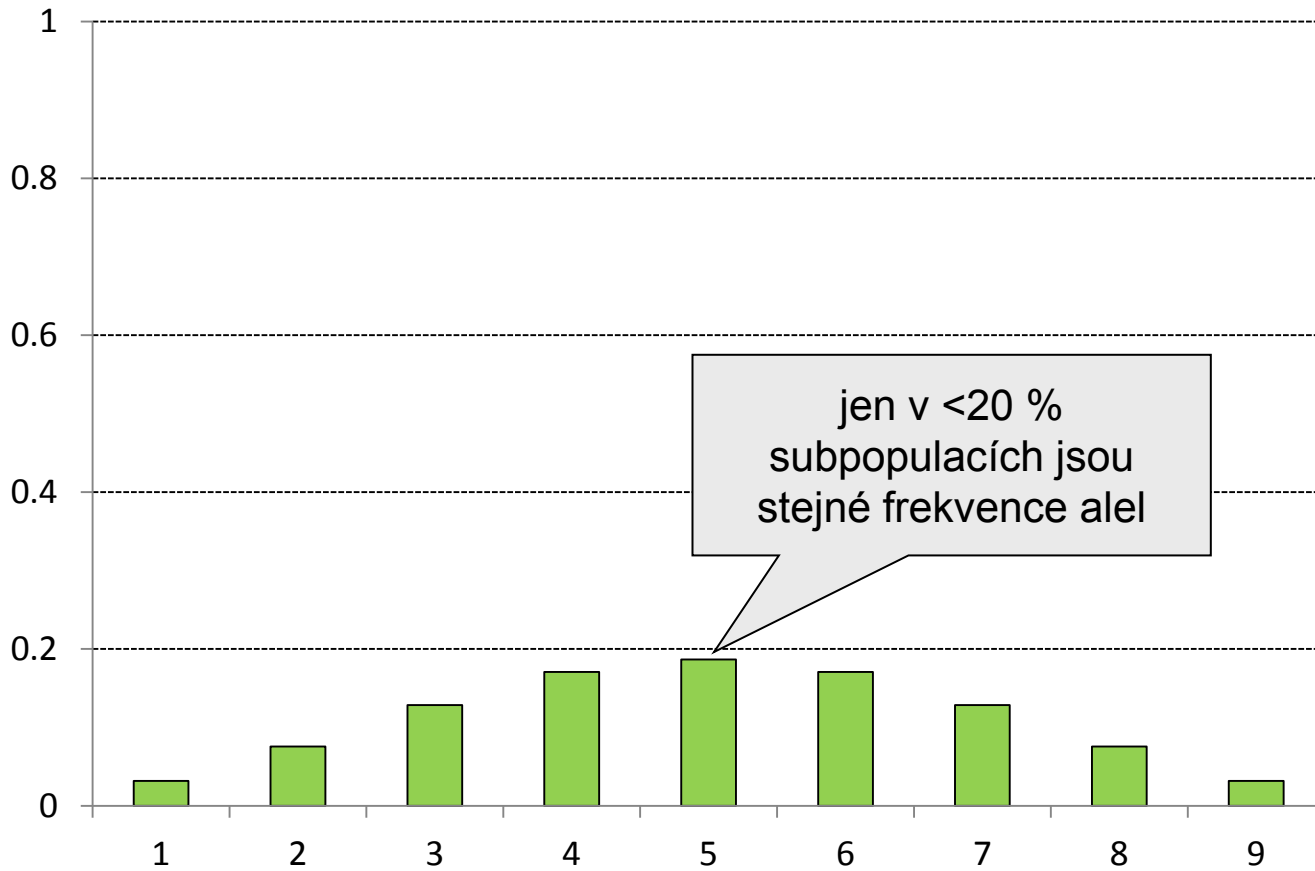
Závěr 9: Drift vede k divergenci mezi dèmey.

generace 0: $p = q = 0,5$

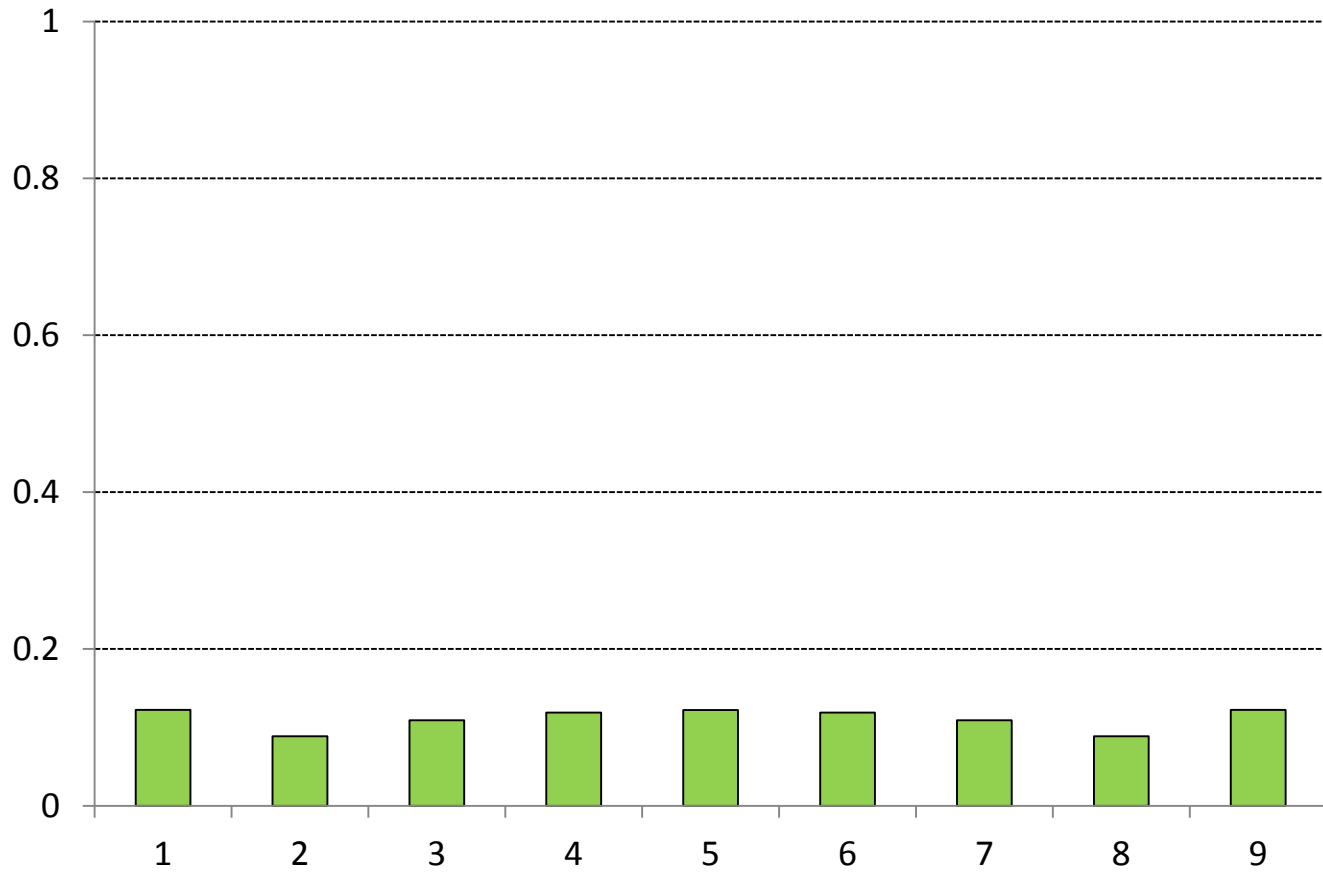
všechny subpopulace
mají stejné frekvence
alel: 50% A, 50% a...



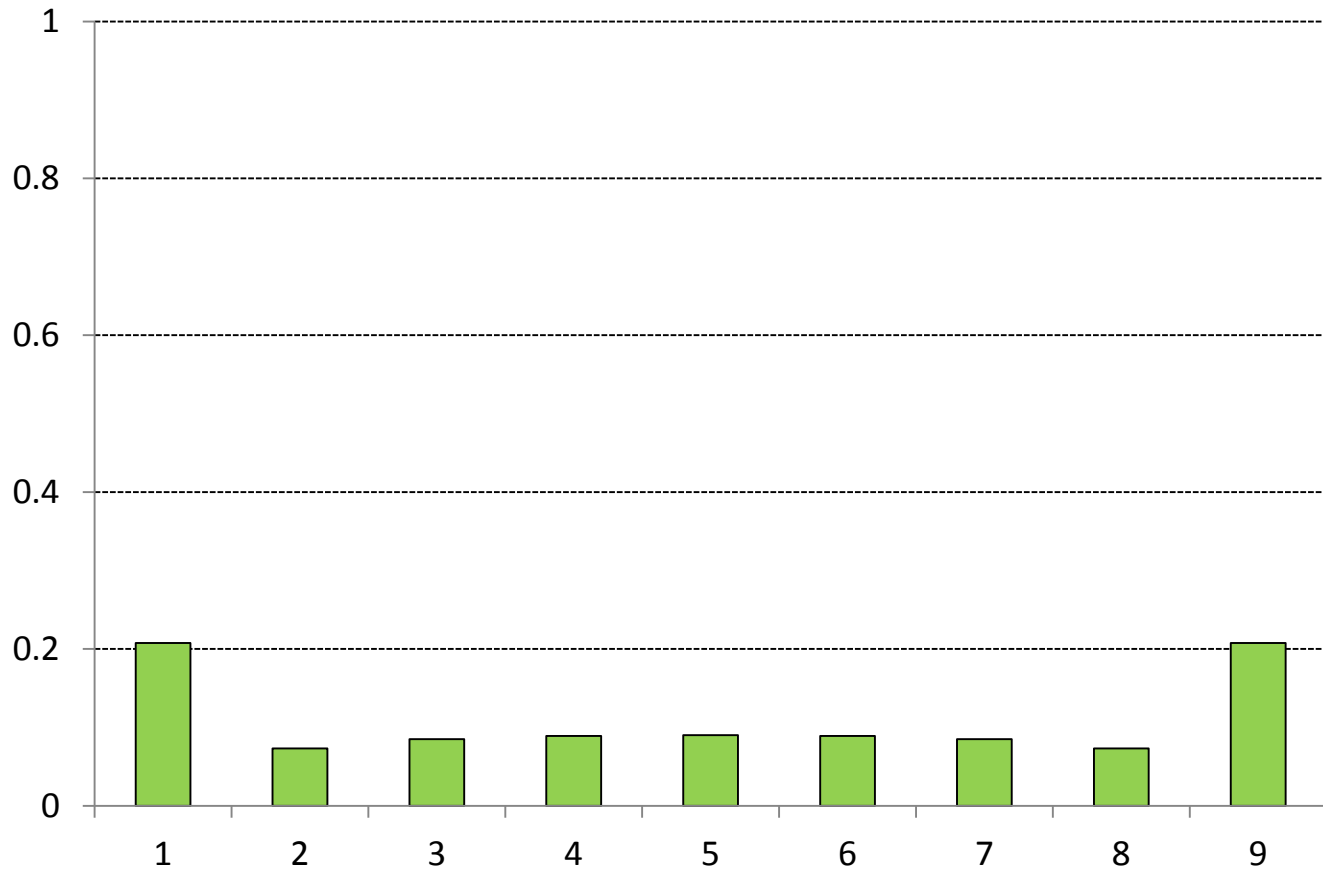
generace 1



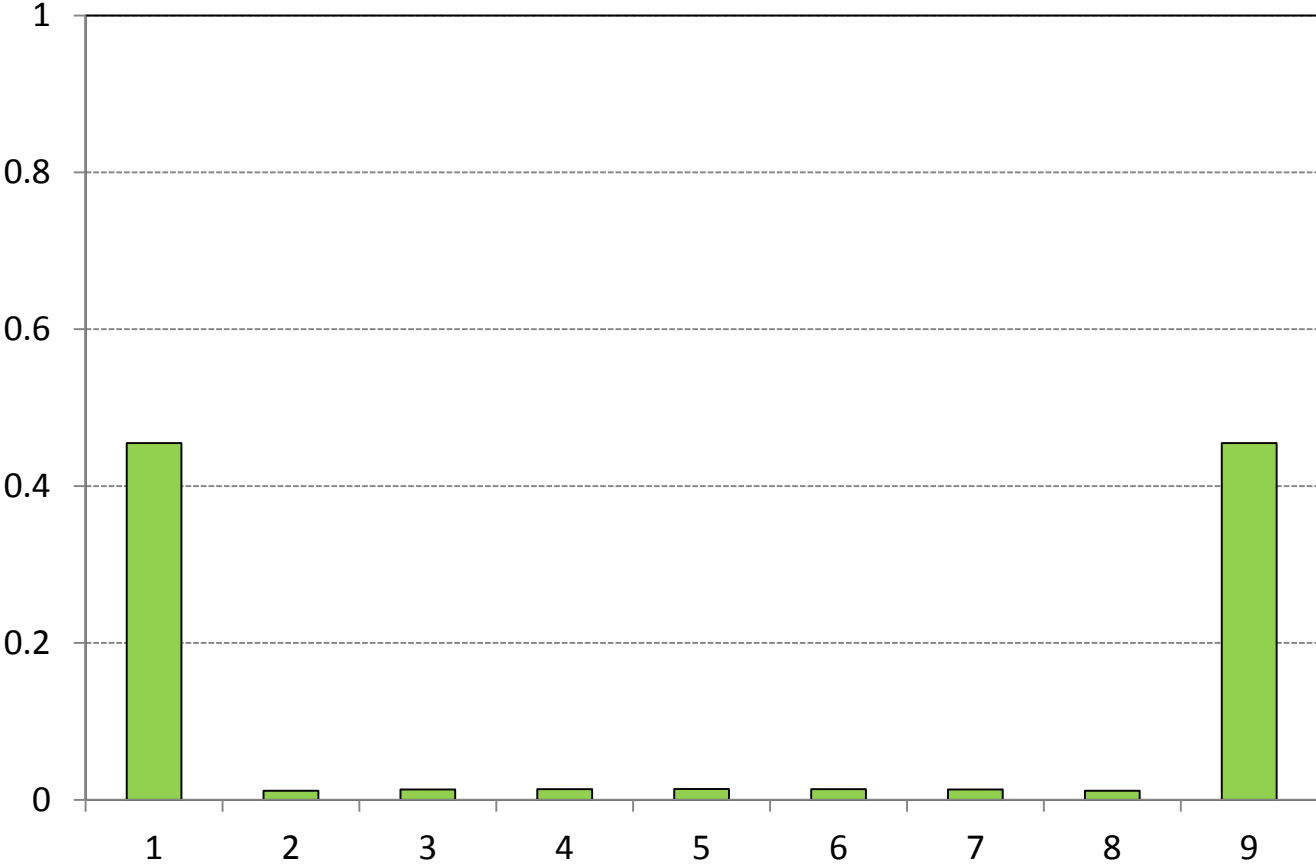
generace 2



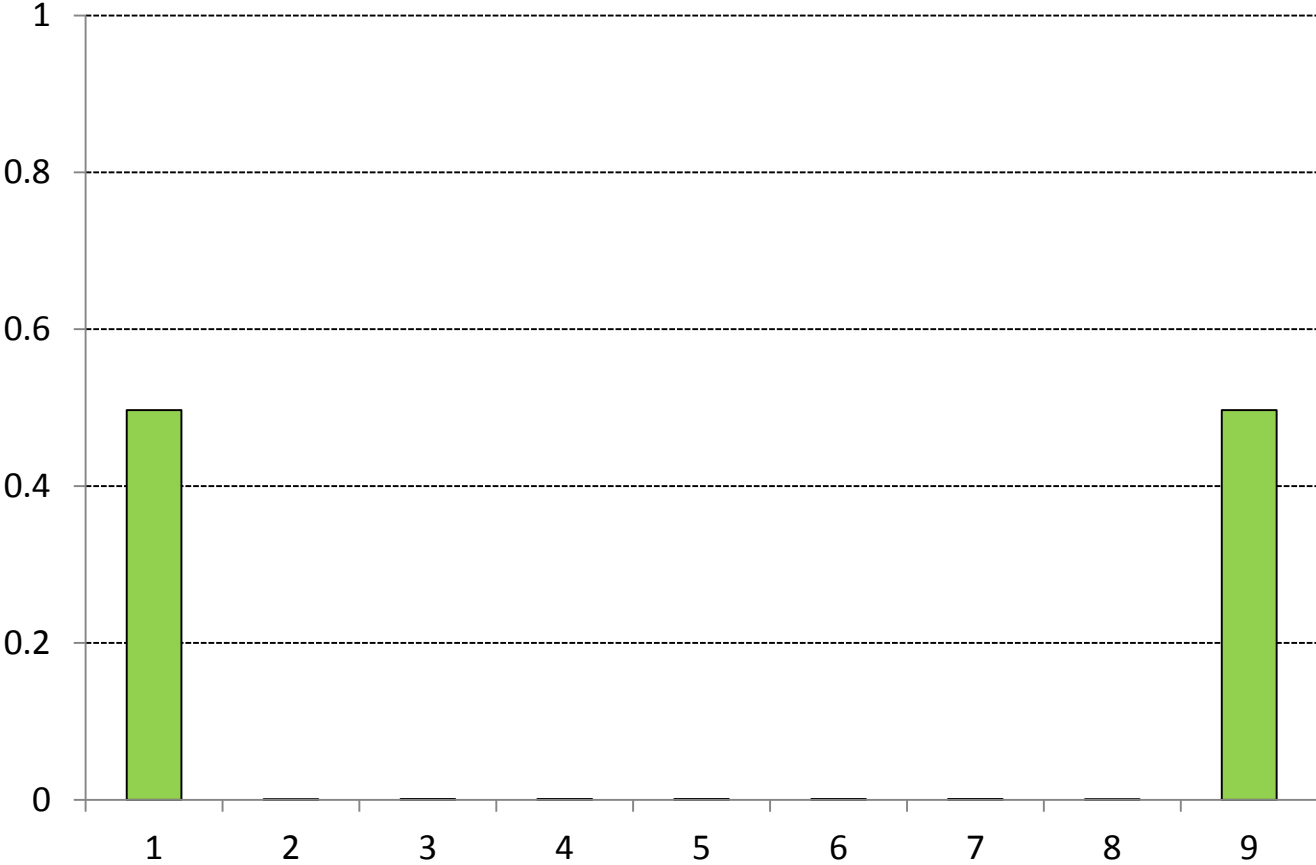
generace 3



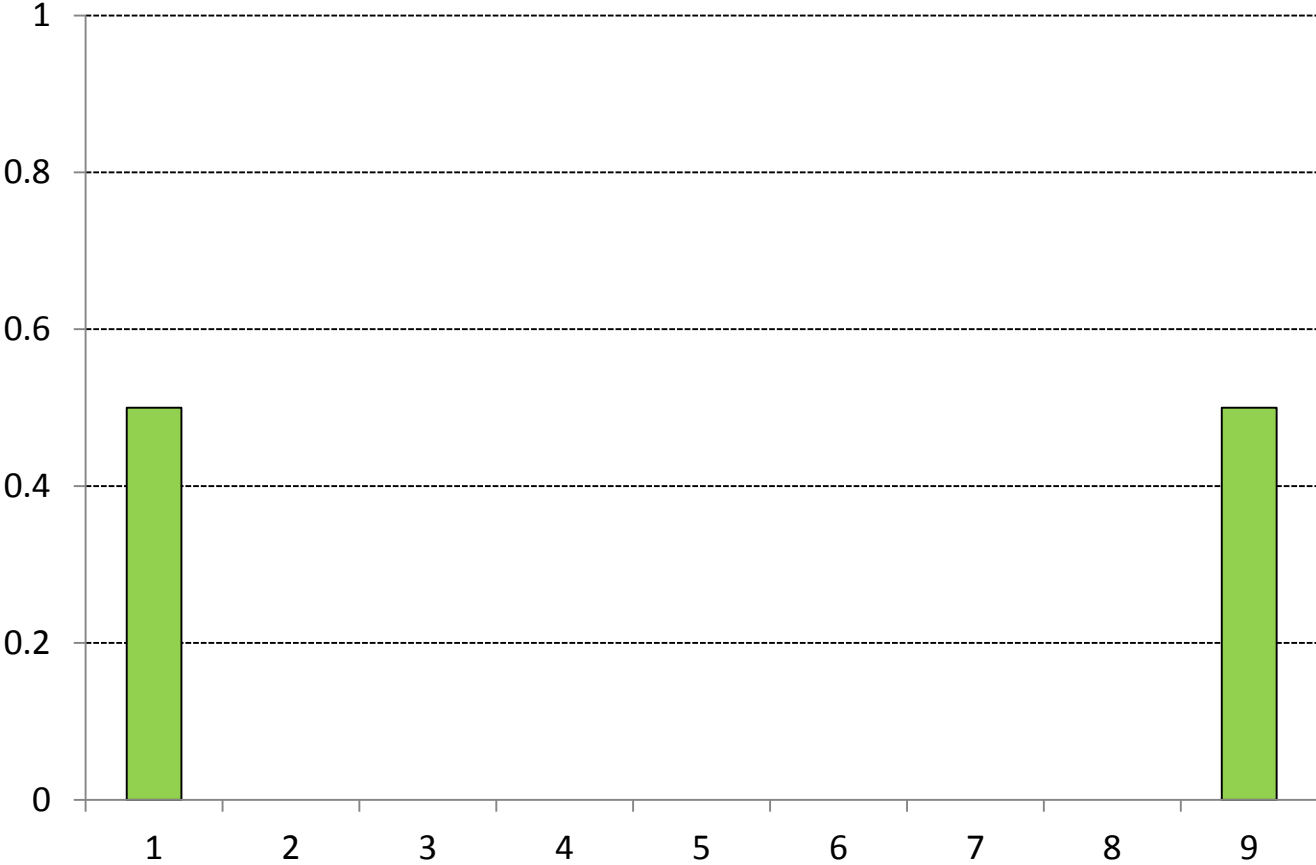
generace 10

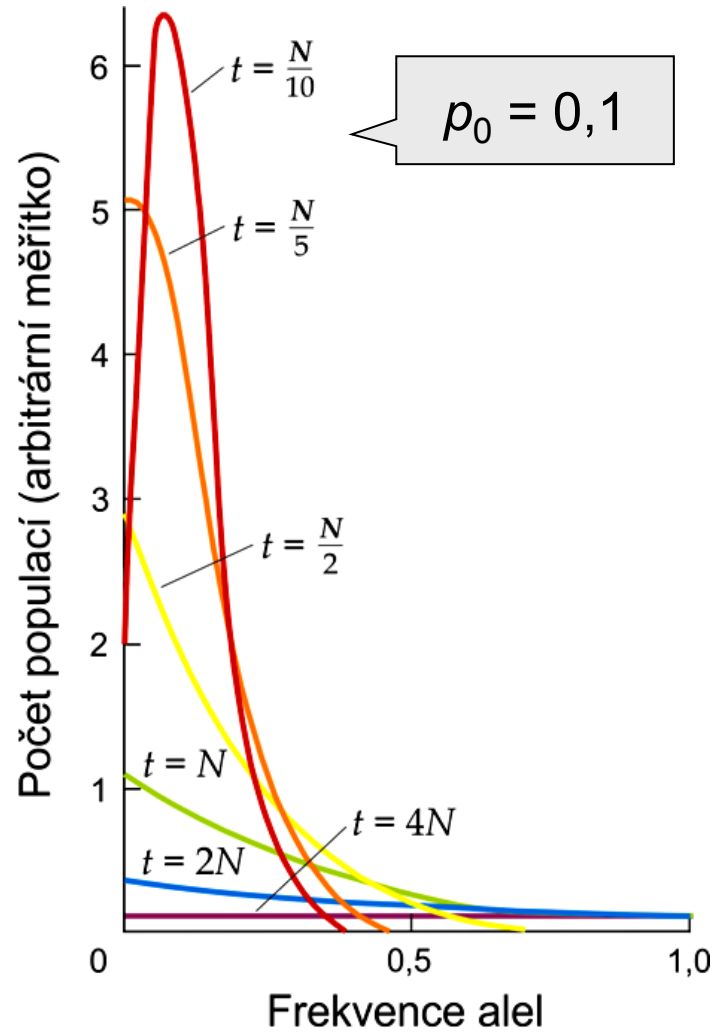
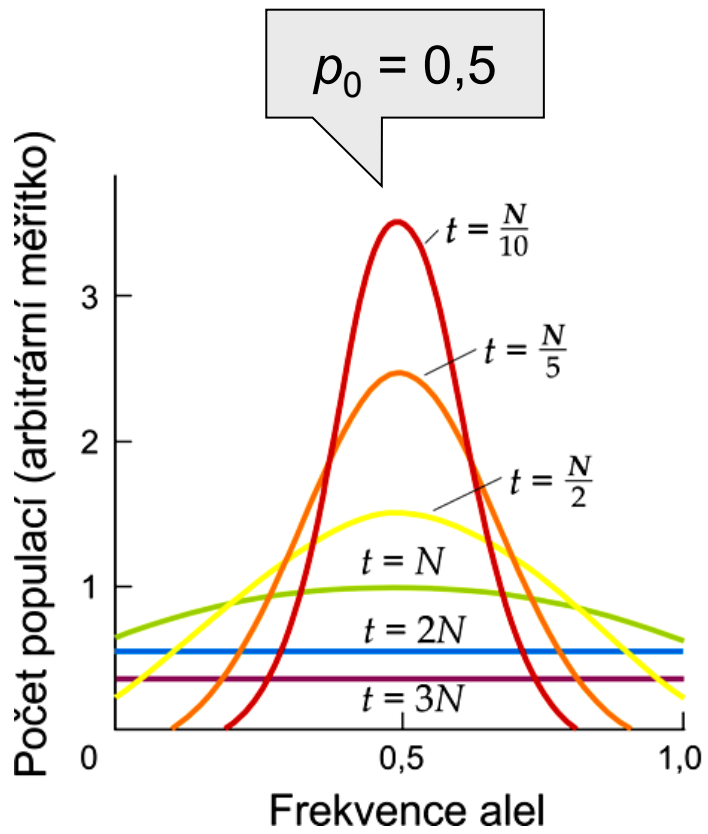


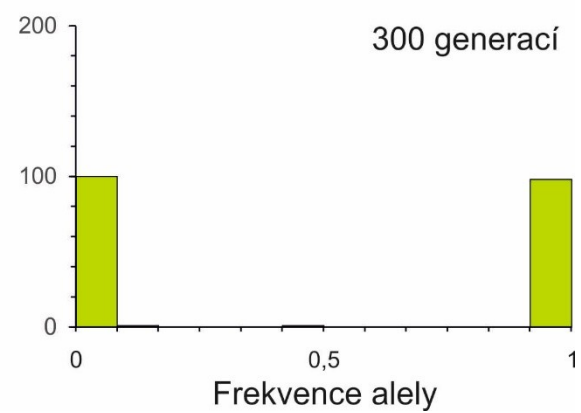
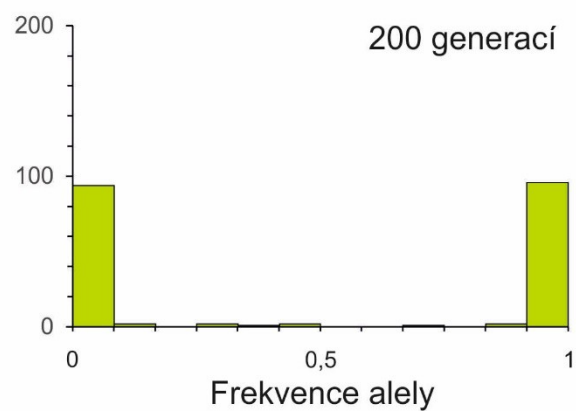
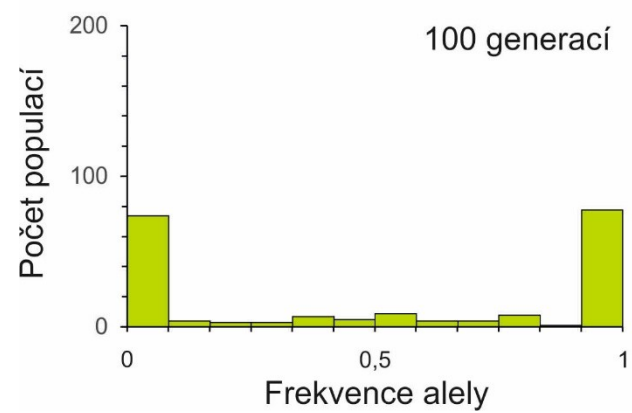
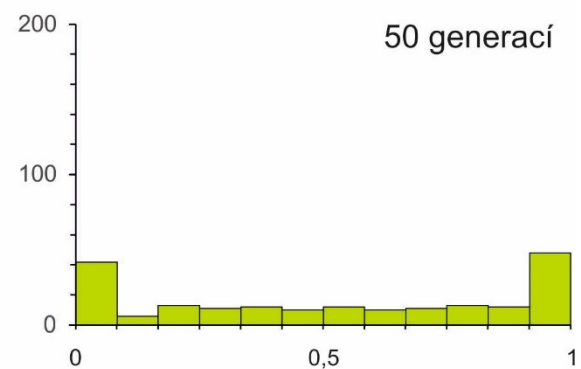
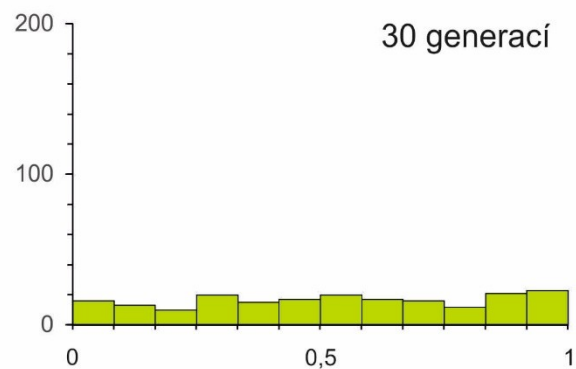
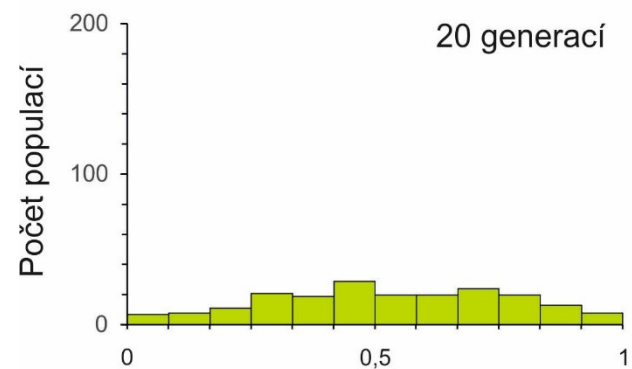
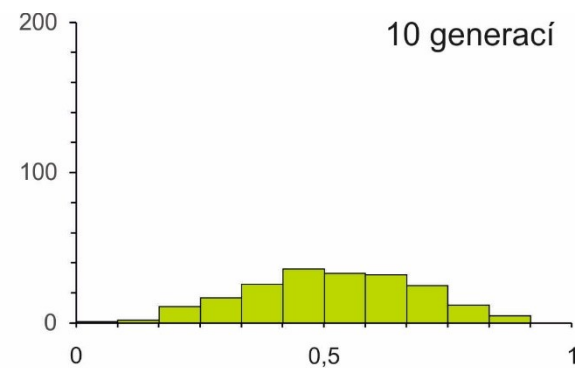
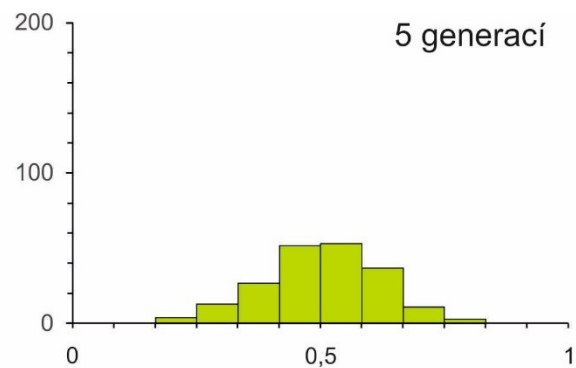
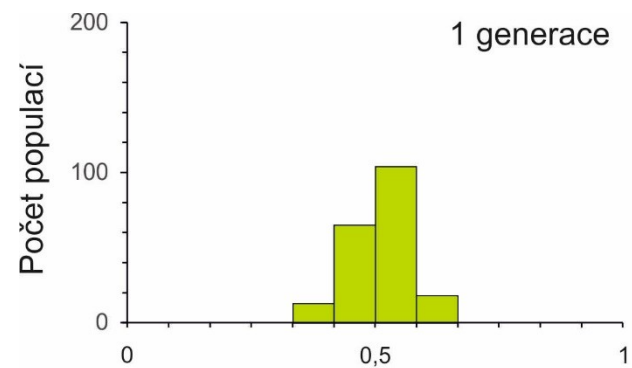
generace 20



generace 40







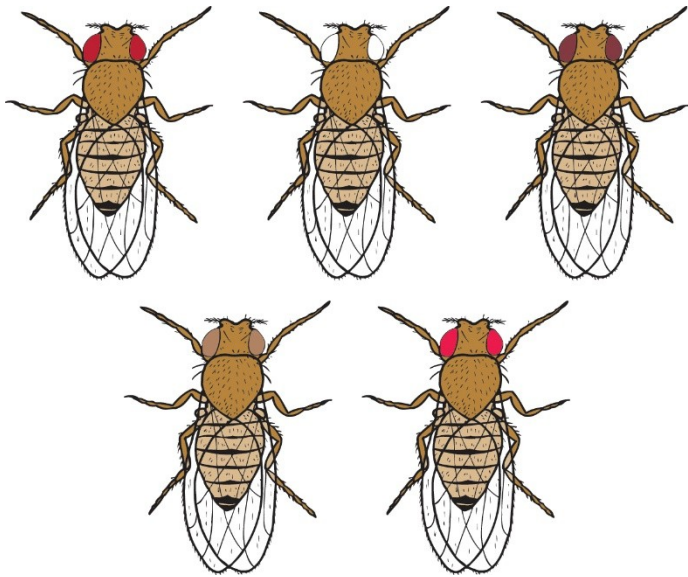
Peter Buri (1956):

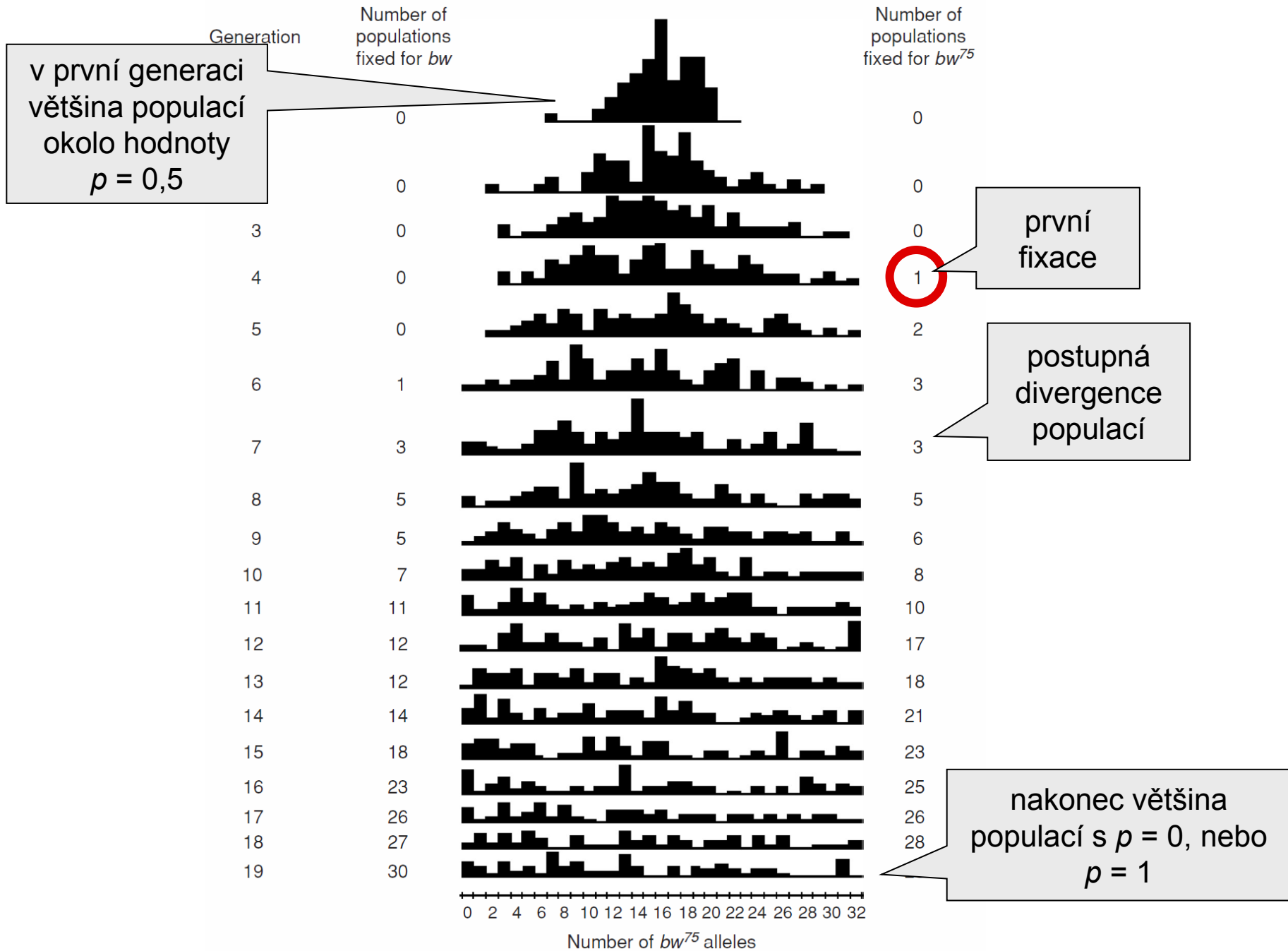
107 a 105 populací *D. melanogaster*

nulová generace: 16 heterozygotických jedinců bw^{75}/bw (brown eyes) v každé populaci

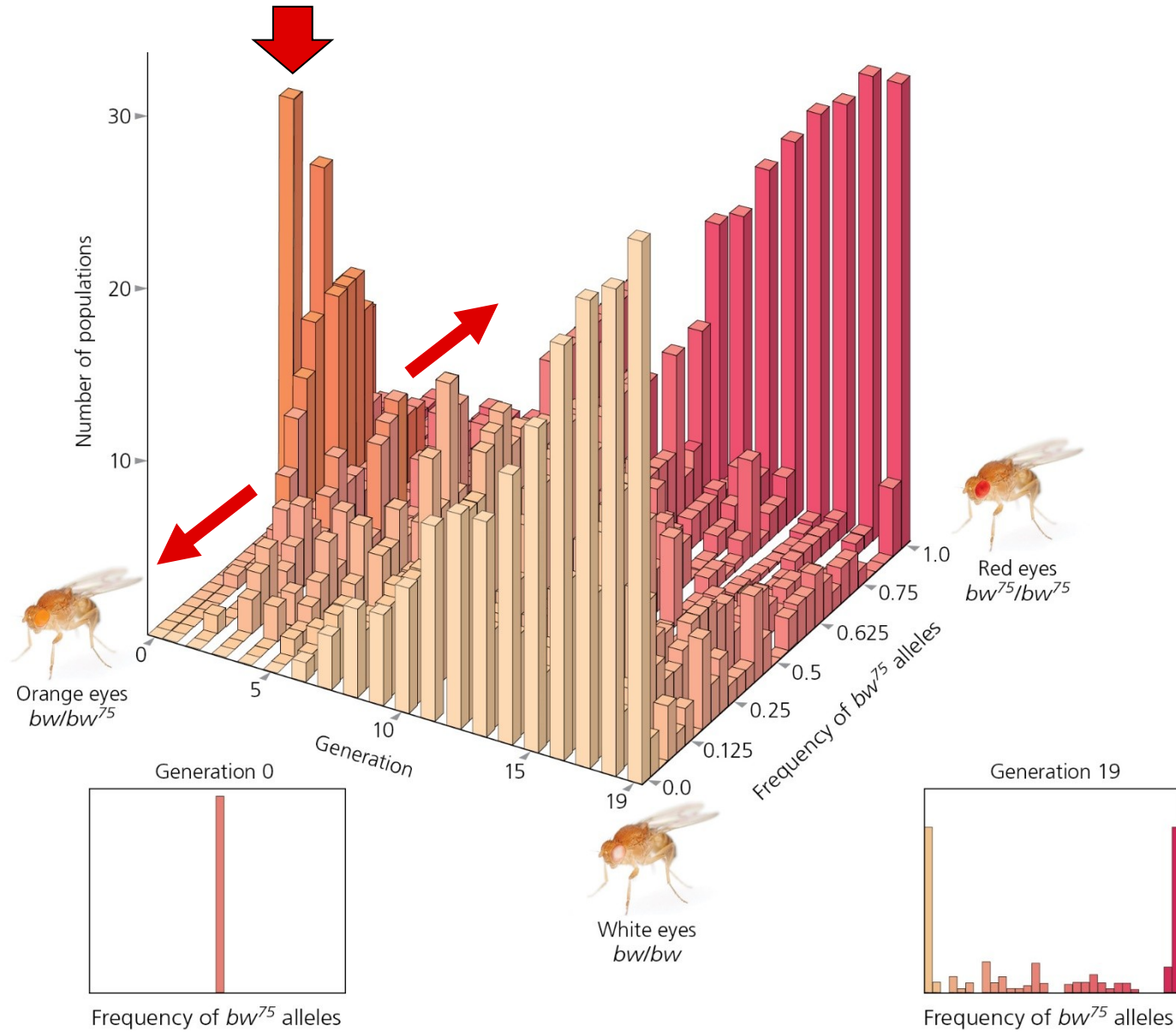
v každé generaci náhodný výběr 8 samců a 8 samic

19 generací

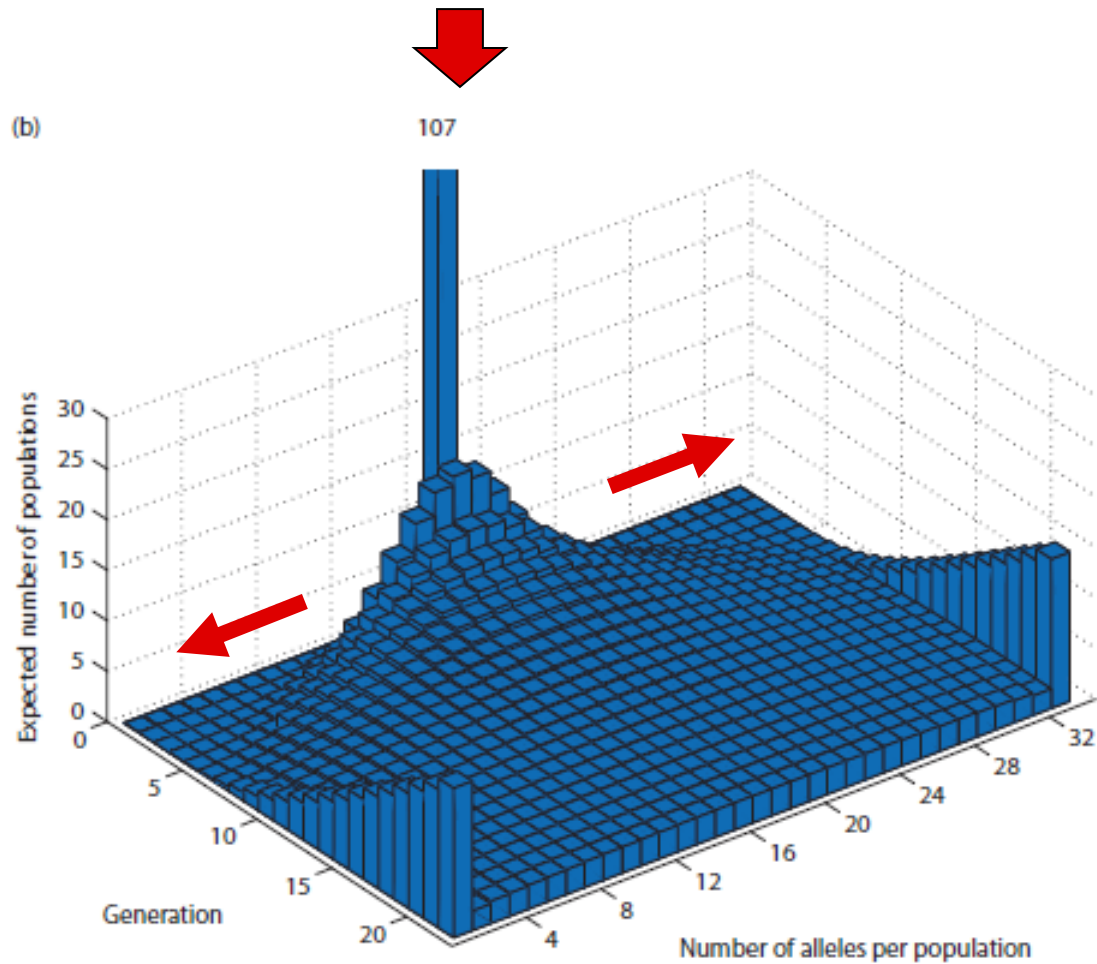




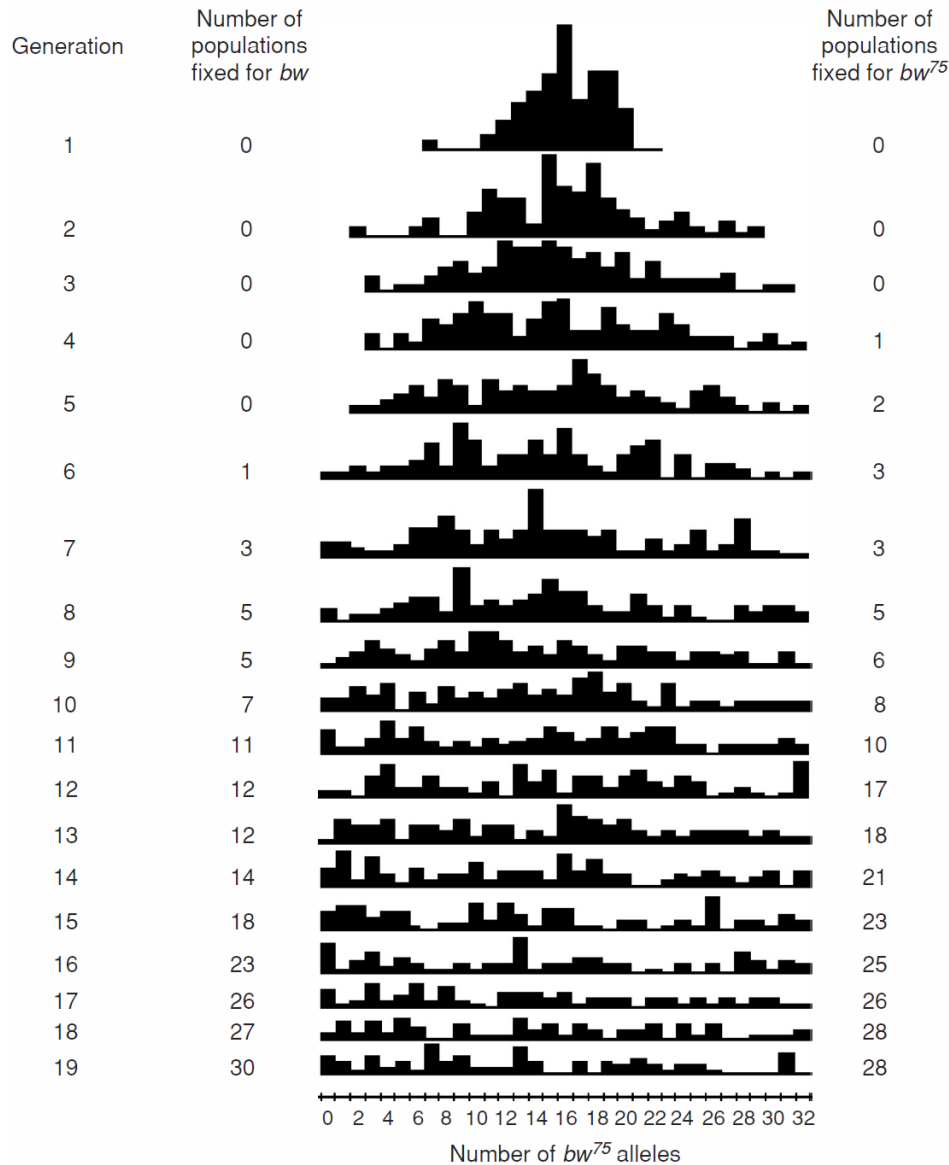
Buri (*Evolution*, 1956):



Buriho data souhlasí s teoretickou predikcí

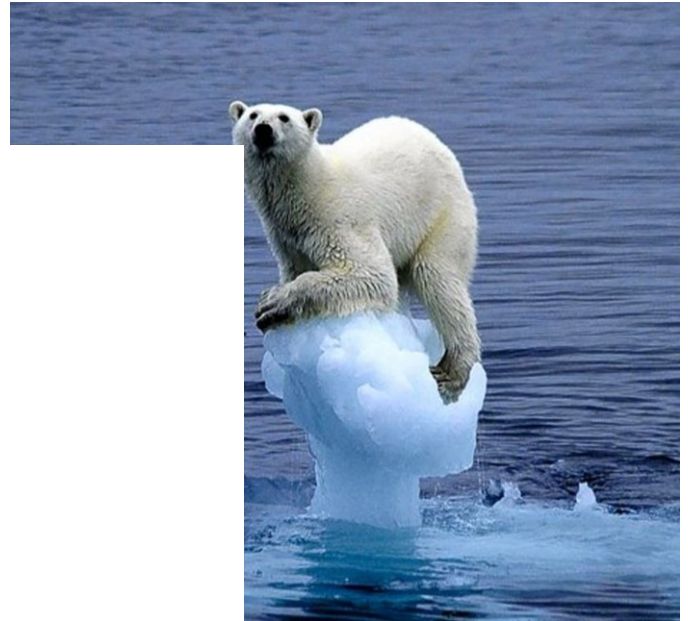
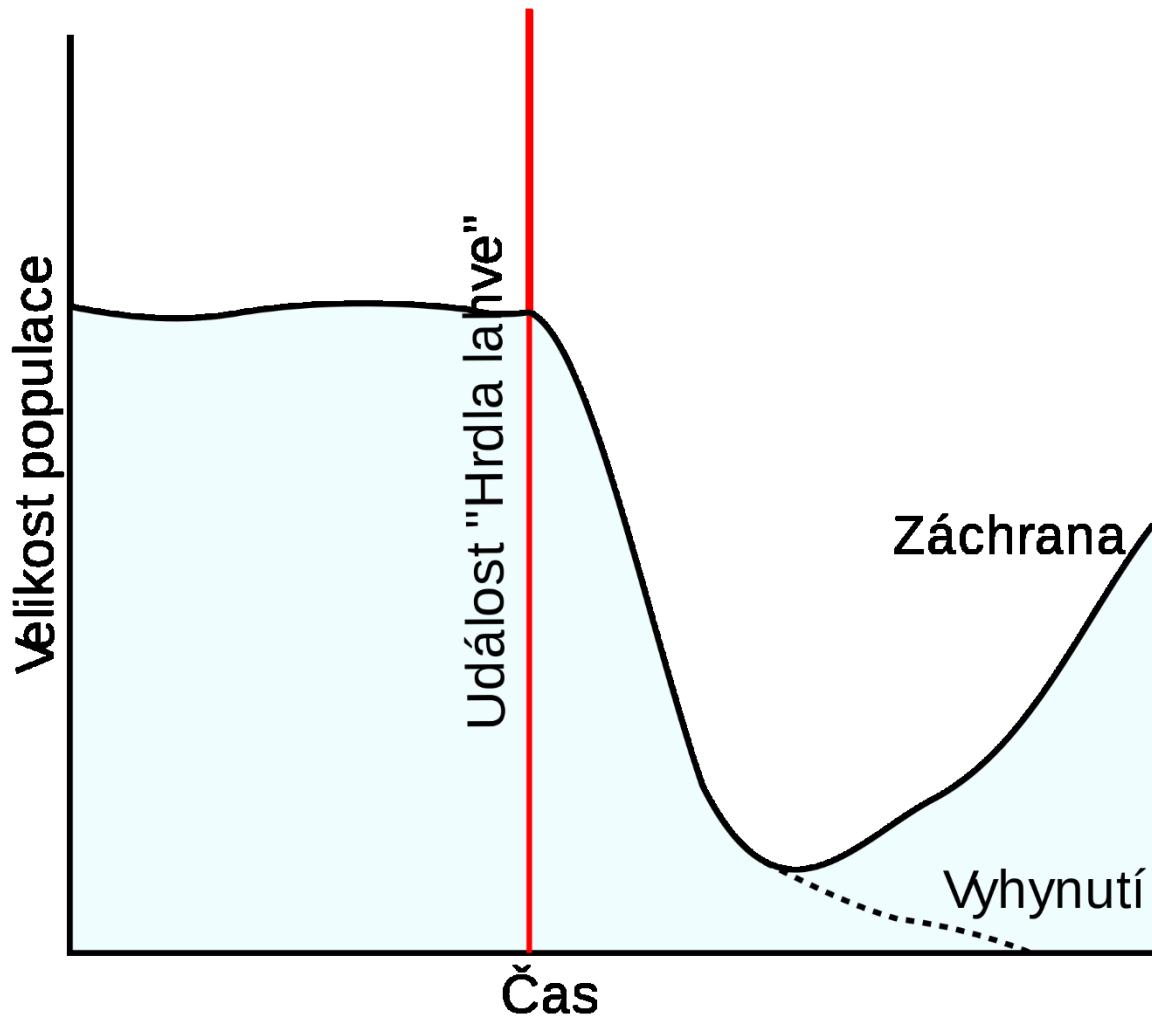


Buri (1956):



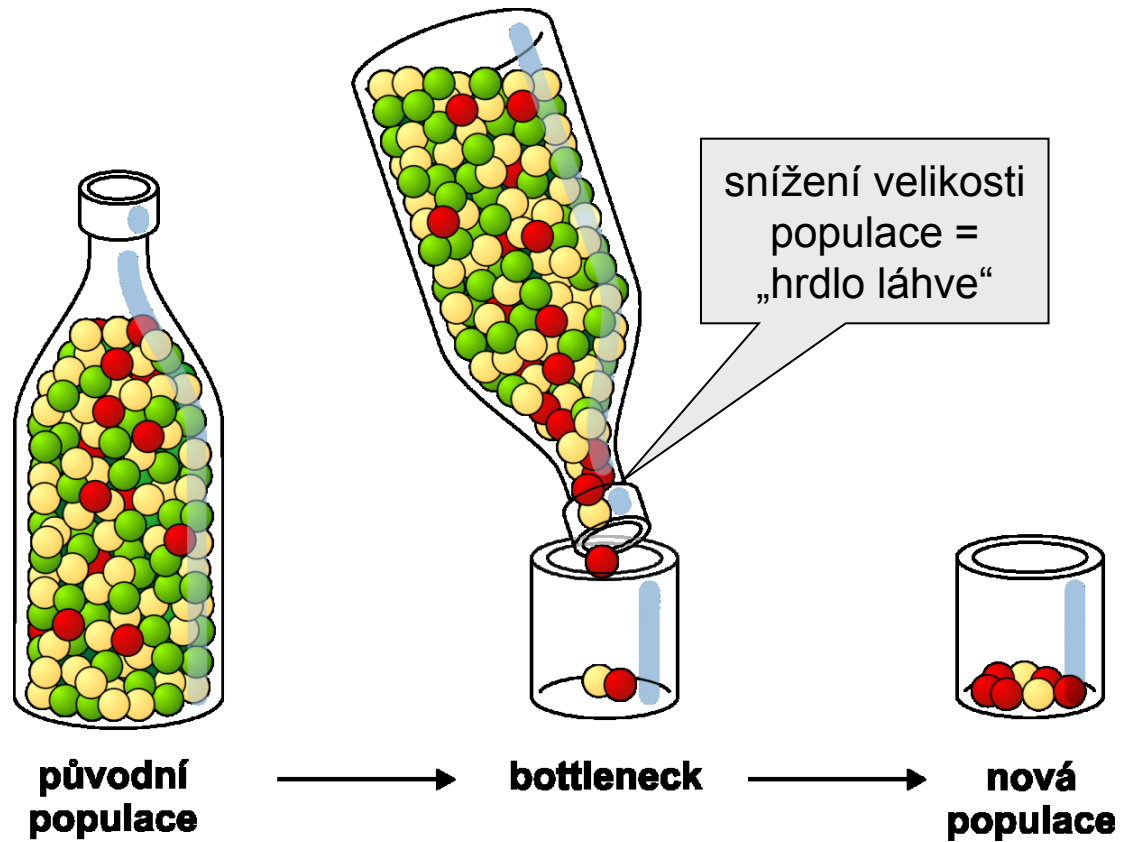
- průměr p_{bw} přes 107 populací stejný → **drift nemá směr**
- odchylka od $p_{bw} = 0,5$ roste → **změny driftem se kumulují**
- v 19. generaci ve > 50 % populací fixace jedné z alel → **drift způsobuje ztrátu variability v lokálních populacích**
- **drift způsobuje růst autozygotnosti (IBD) v populaci**
- v 19. generaci 30 děmů fixováno pro alelu bw a 28 pro bw^{75} → **drift způsobuje divergenci mezi děmy**

Efekt hrdla láhve a efekt zakladatele



Bottleneck

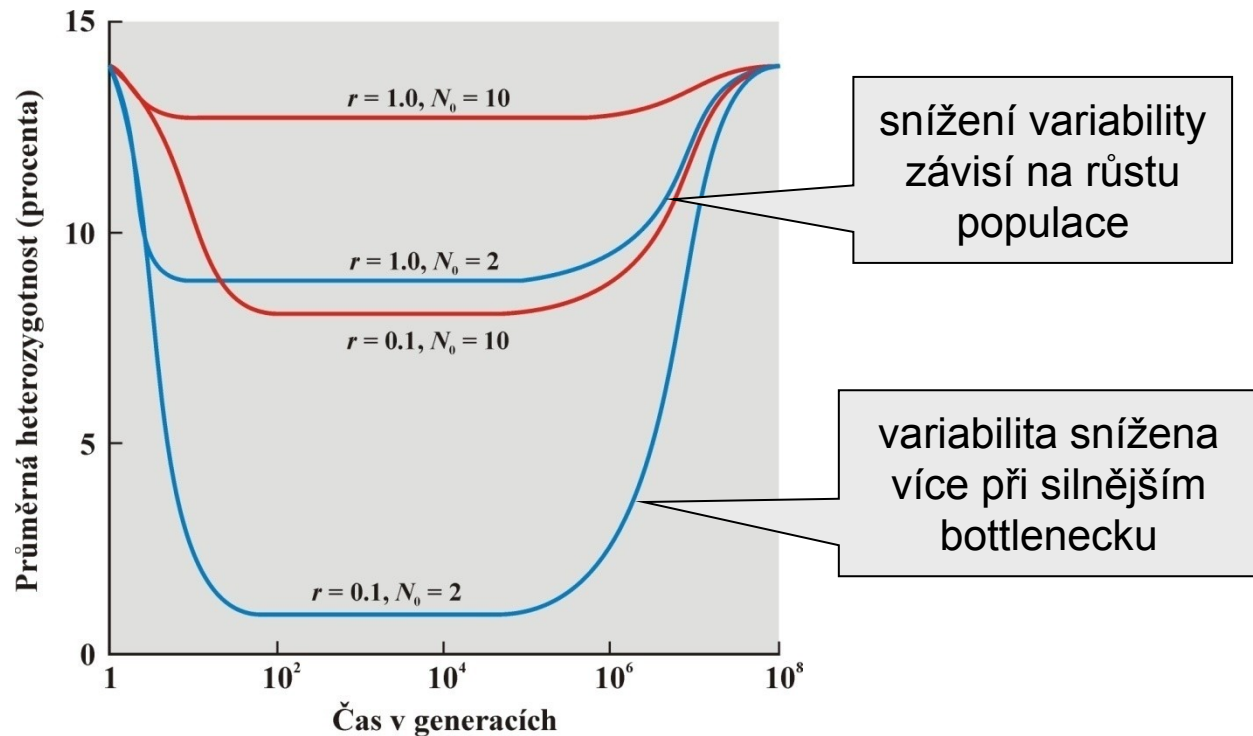
drift v malých populacích × i velké populace se občas mohou zmenšit
→ během tohoto období výrazná evoluční změna



Bottleneck

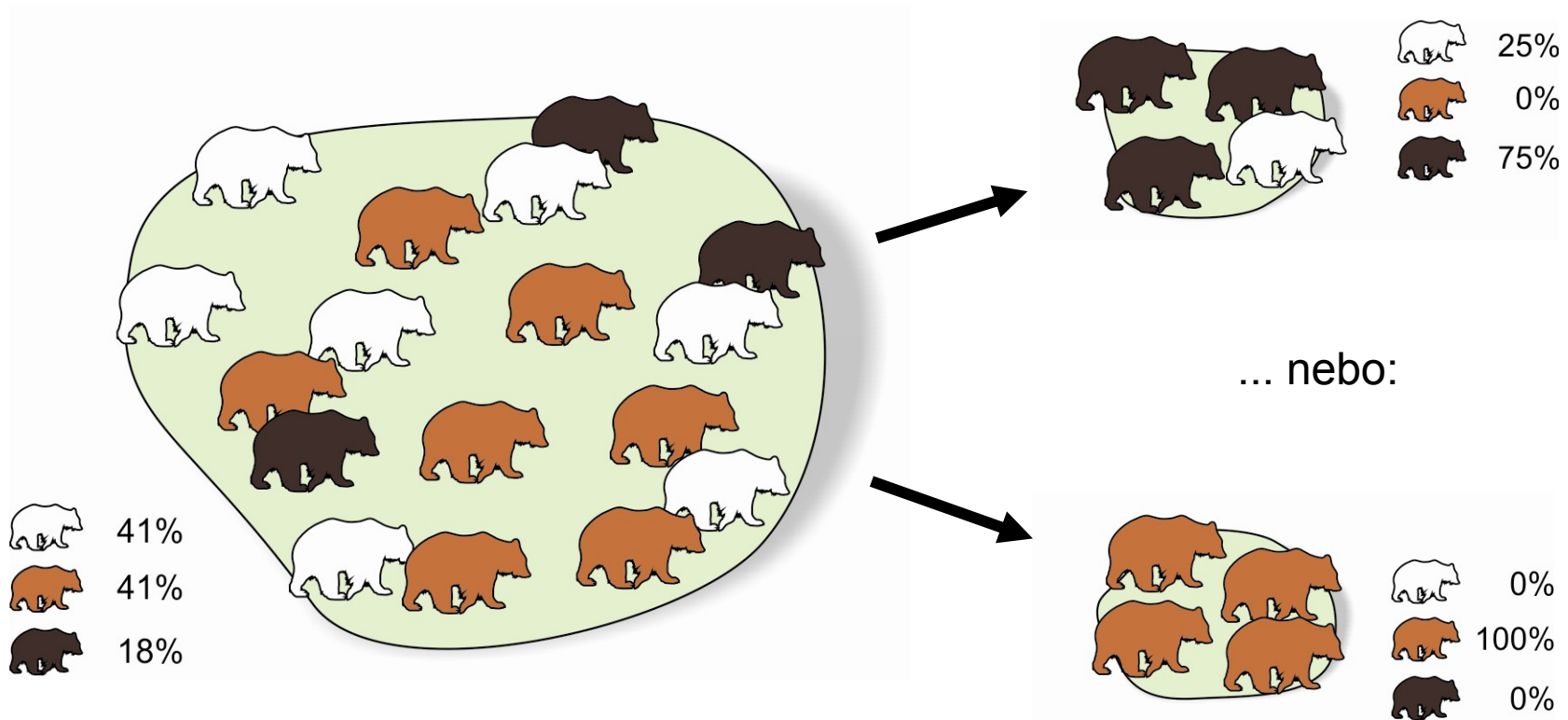
vlivem bottlenecku se sníží variabilita

rozsah této redukce závisí na snížení N_e a délce trvání bottlenecku

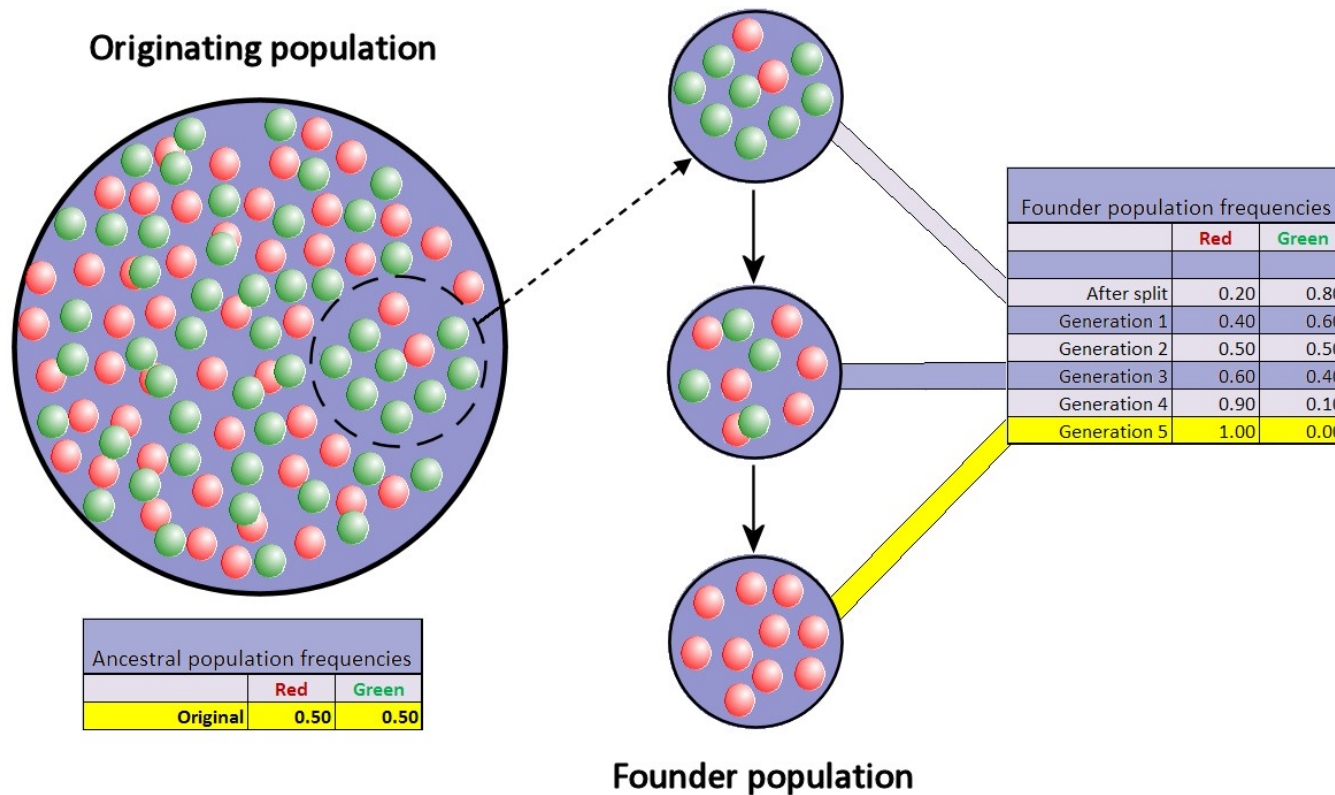


míra snížení variability odlišná pro různé genetické znaky (autozomy, mtDNA, Y...) – různá N_e !

Efekt zakladatele:

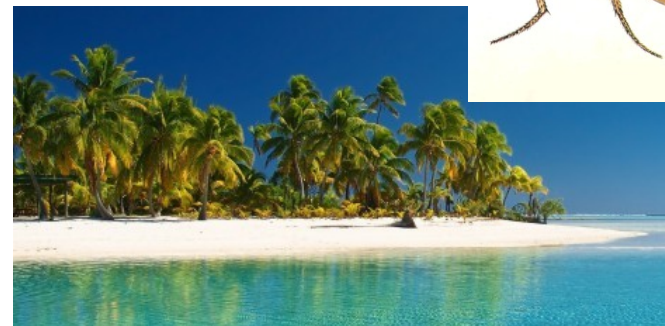
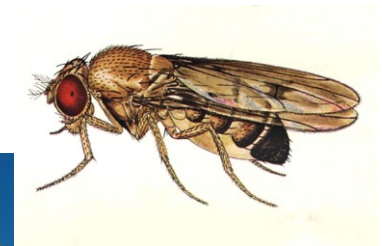


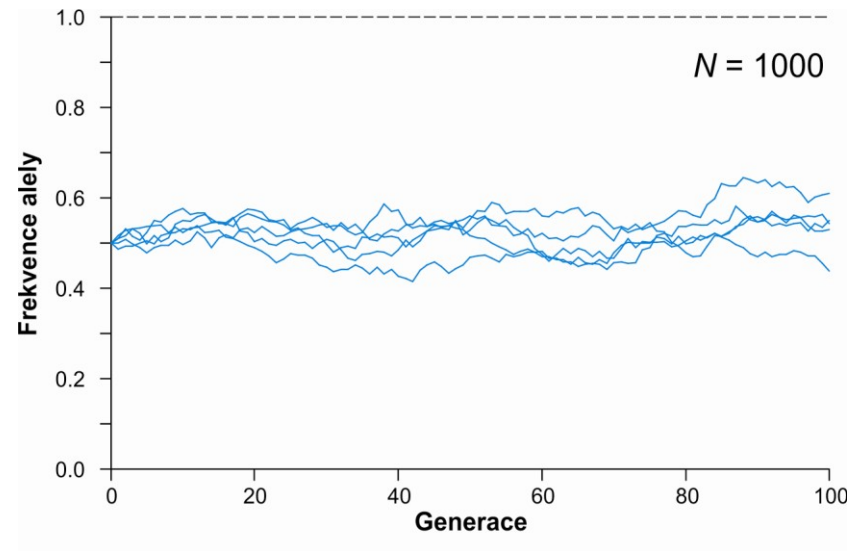
kolonizace nového území (např. ostrova), nebo
izolace na okraji areálu po snížení populační velikosti

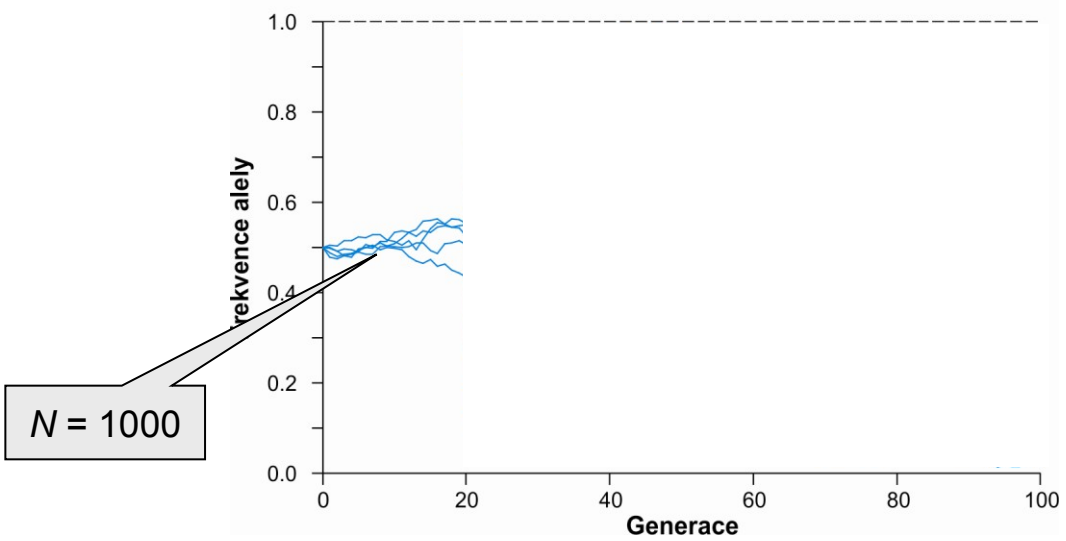
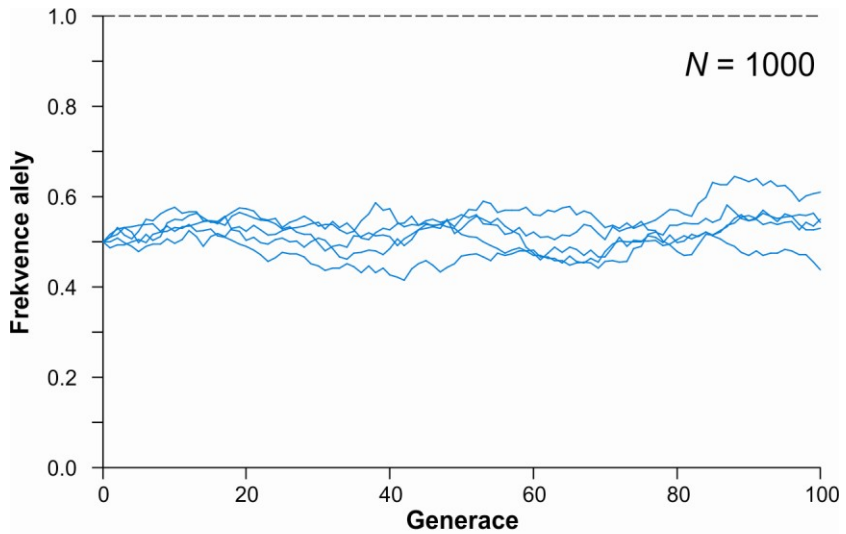


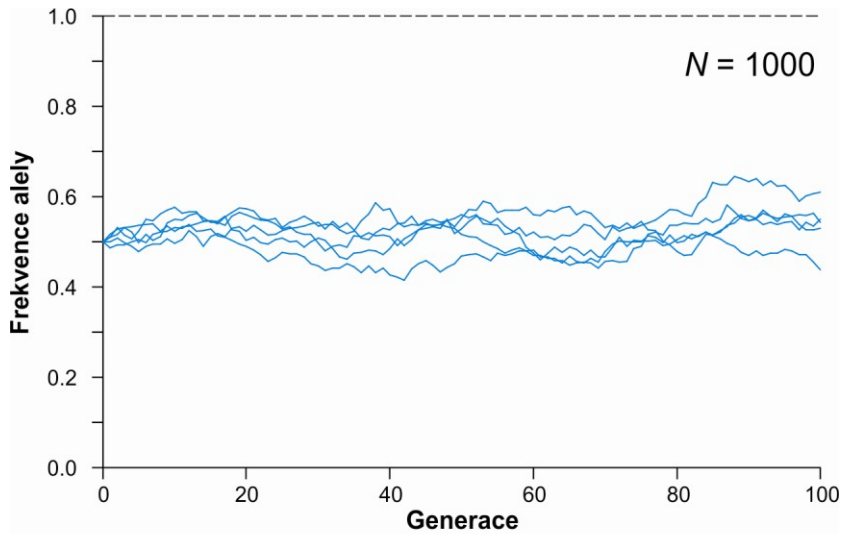
vlivem nízkého počtu zakladatelů (i jedna březí samice)
 → náhodný posun ve frekvencích alel
 → snížení variability

jiné podmínky prostředí → speciace

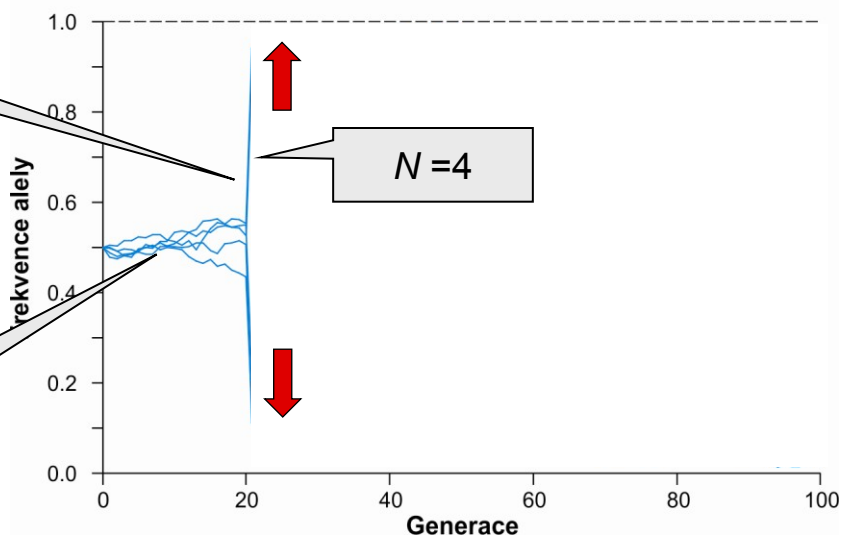






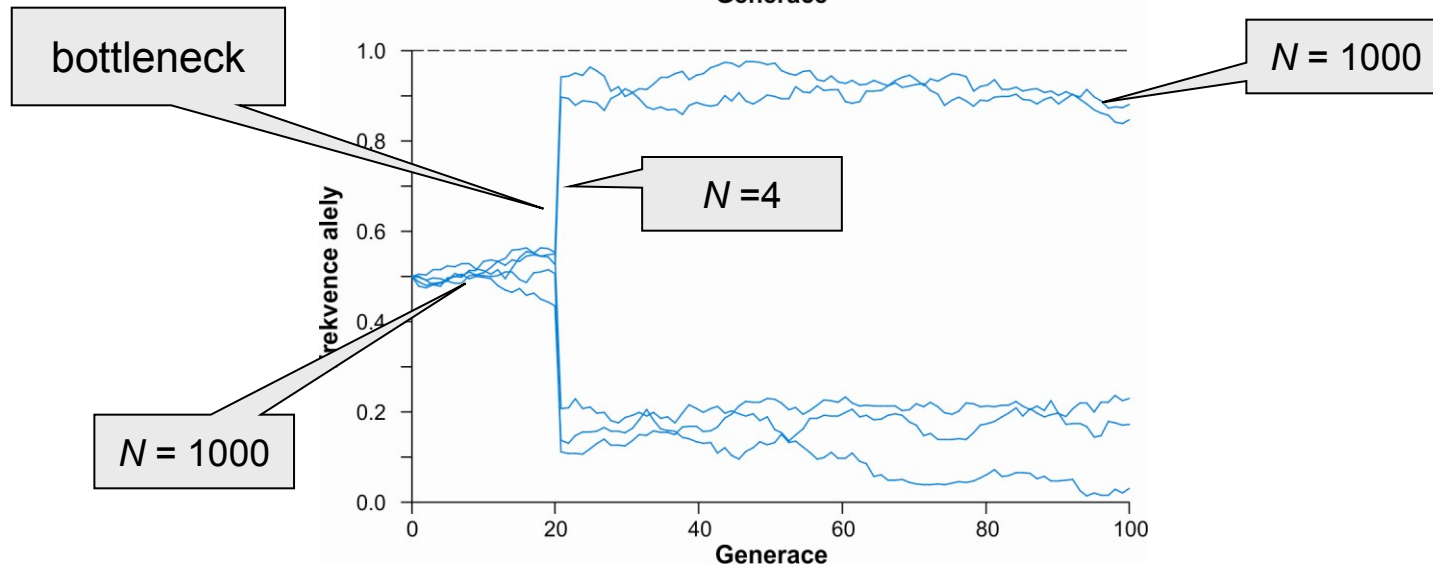
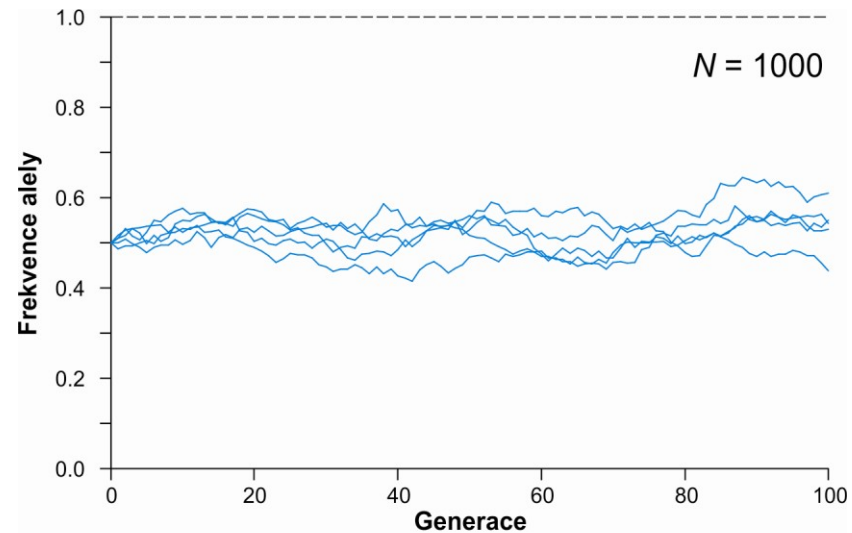


bottleneck



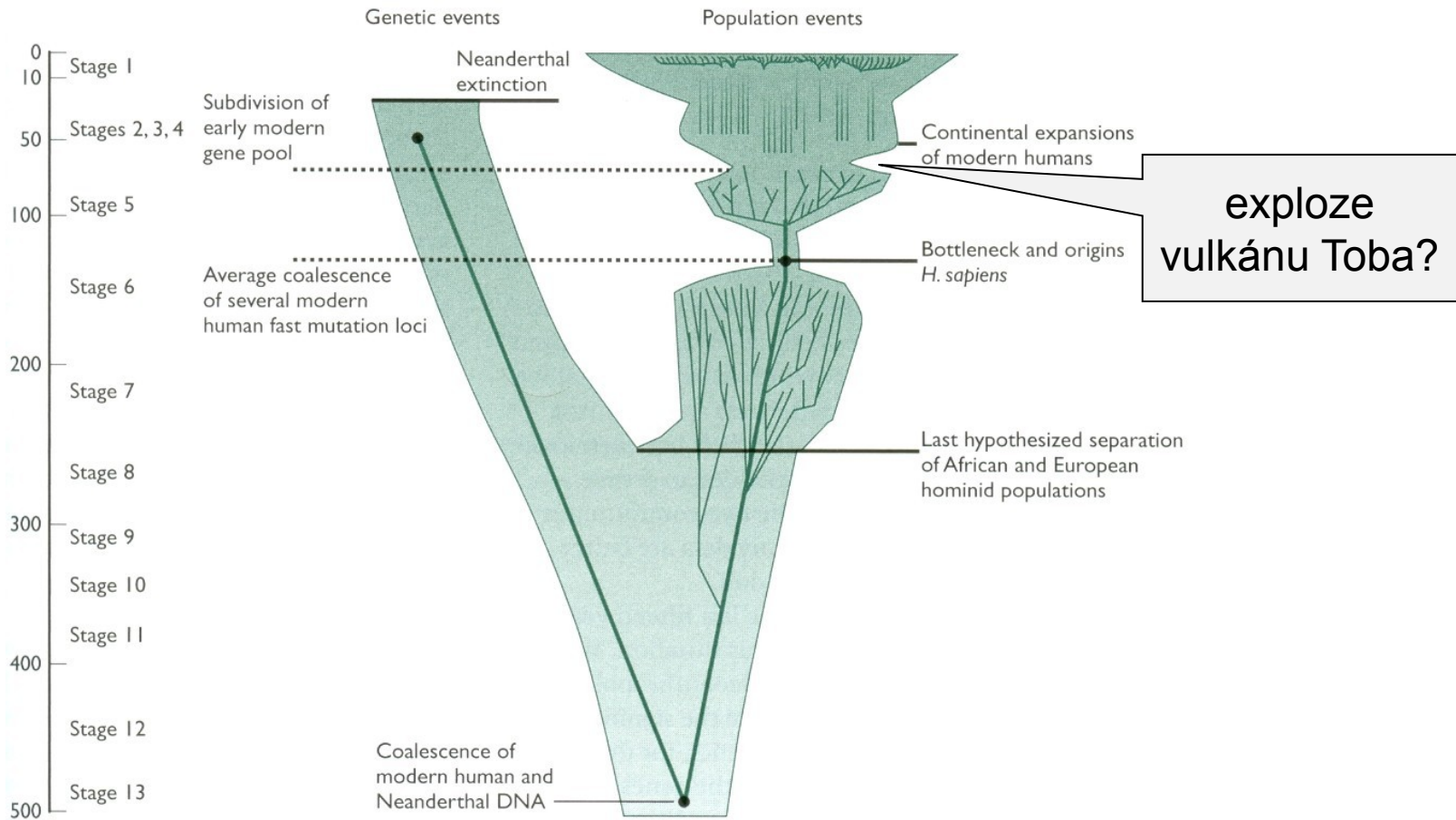
$N = 1000$

$N = 4$



Jestliže velikost populace rychle vzroste, vliv driftu klesne \Rightarrow změny, ke kterým dojde během redukce populace, jsou „zmrazeny“

Expanze a bottlenecky u člověka:

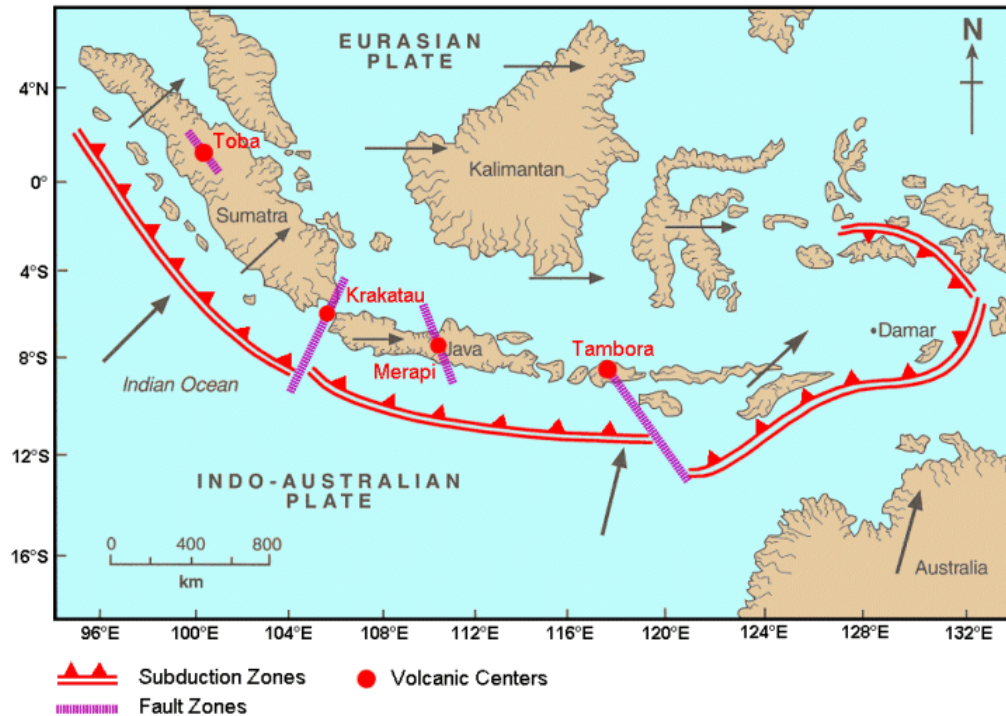


Expanze a bottlenecky u člověka:

vulkán Toba 73 000 let

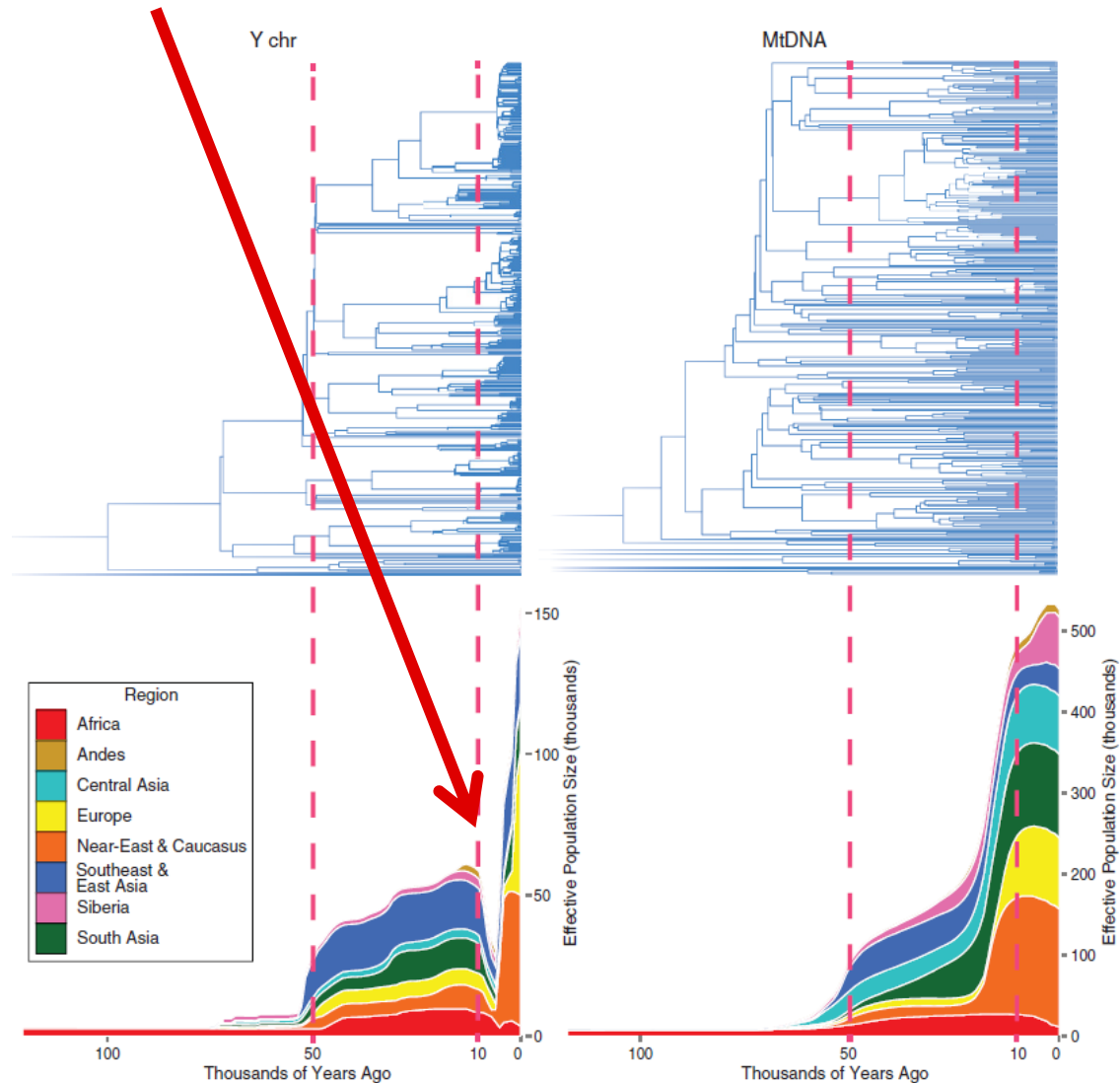
2800 km³ ~ 7×10¹⁵ kg magmatu (z toho 800 km³ sopečného popela)
(Tambora 80 km³, Krakatoa 18 km³)

~ 10 000 jedinců



„*long bottleneck*“ hypotéza: v subsaharské Africe během 100 000 let periodické snížení N na 2000

Karmin et al. (2015): bottleneck před 5 000 lety, ale jen na chr. Y



Tristan da Cunha:

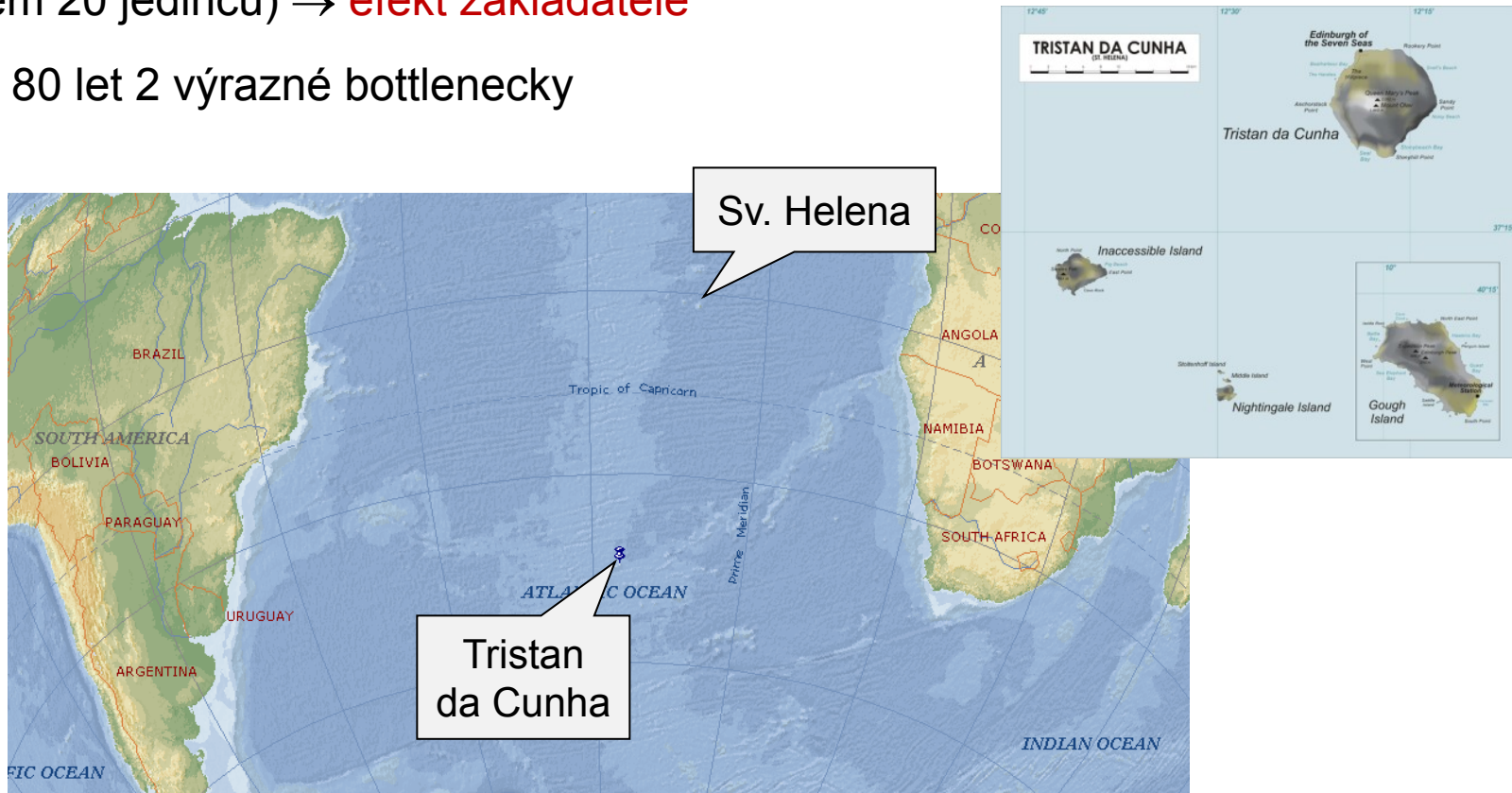
1506 admirál Tristão da Cunha, ale první stálé osídlení největšího ostrova (ostatní ostrovy zůstávají dodnes neobydleny) až 1810

1816 anexe britským námořnictvem, vojenská posádka

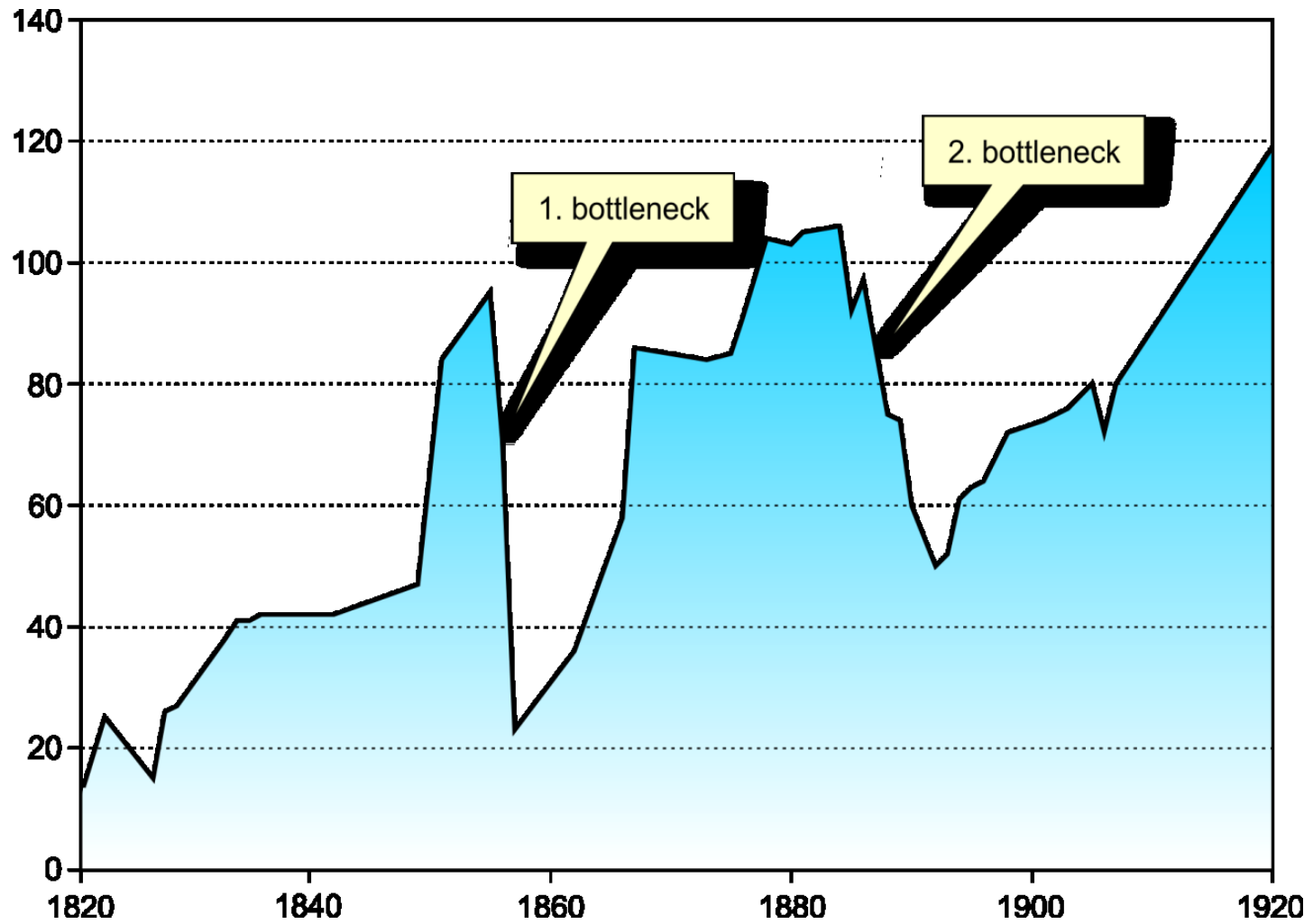
1817 posádka zrušena;

skotský desátník **William Glass** zakládá se svou rodinou malou kolonii (celkem 20 jedinců) → **efekt zakladatele**

během 80 let 2 výrazné bottlenecky



Tristan da Cunha:

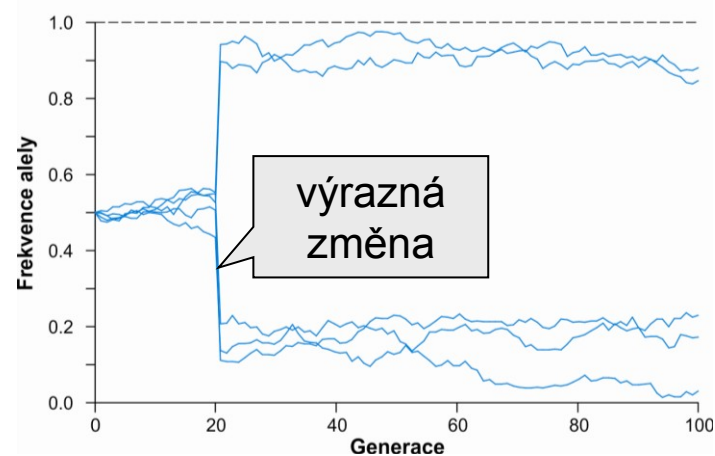
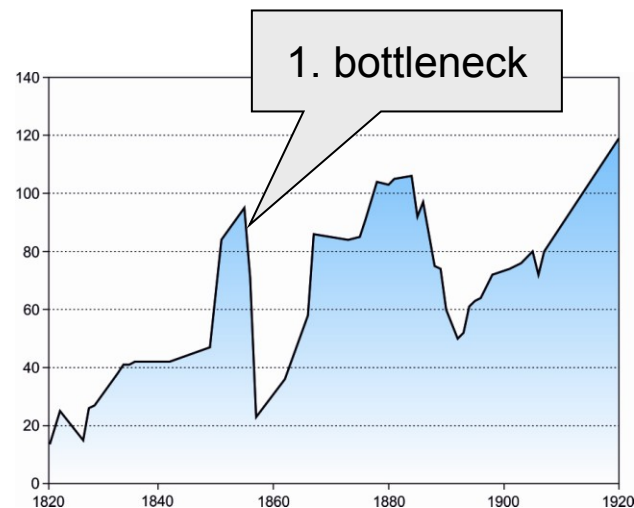
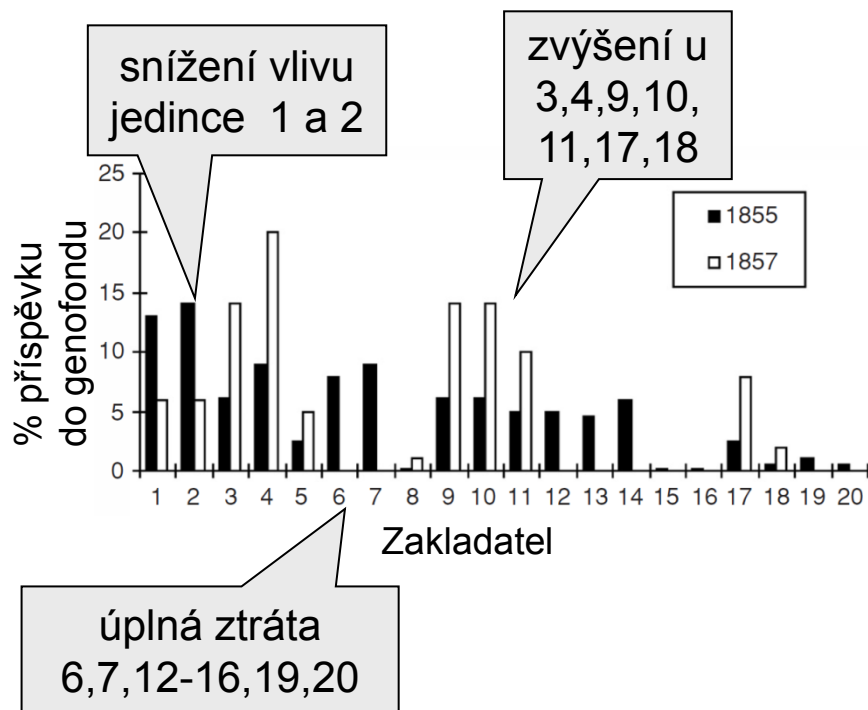


1851: příjezd misionáře

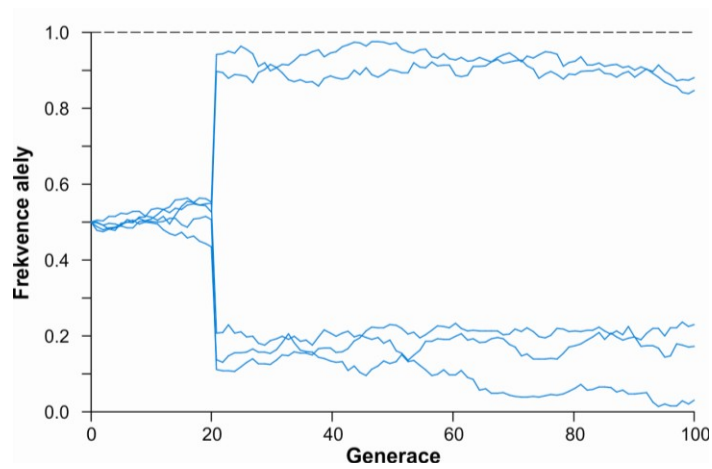
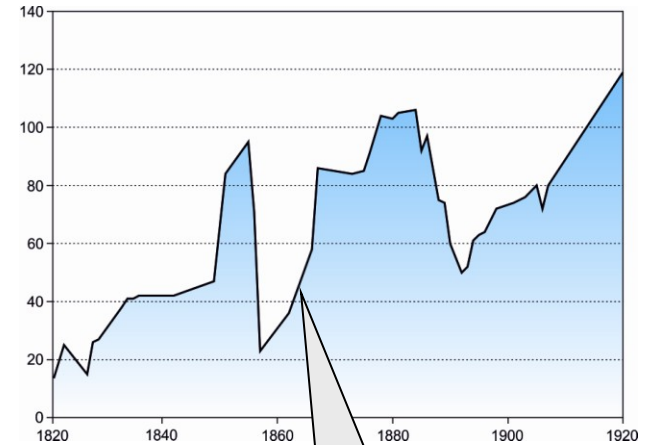
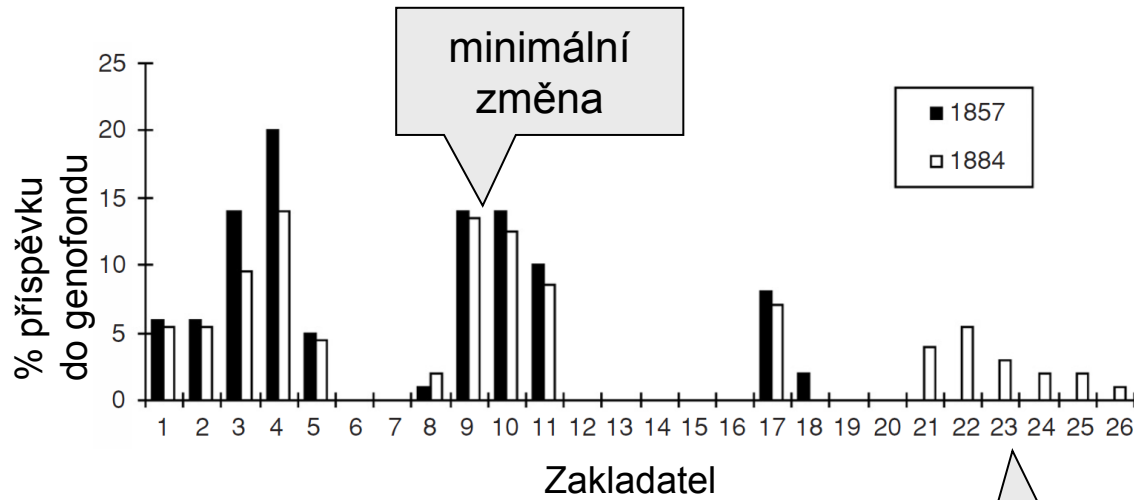
1853: Glassova smrt

1856: odplutí 25 Glassových potomků do Ameriky, odjezd dalších 45 lidí s misionářem

⇒ 103 jed. (1855) → 33 (1857) ... **1. bottleneck**



1857–1884: růst populace ⇒ konzervace změn vyvolaných předchozím bottleneckem → méně změn během 27 let než během 2 let 1855–1857



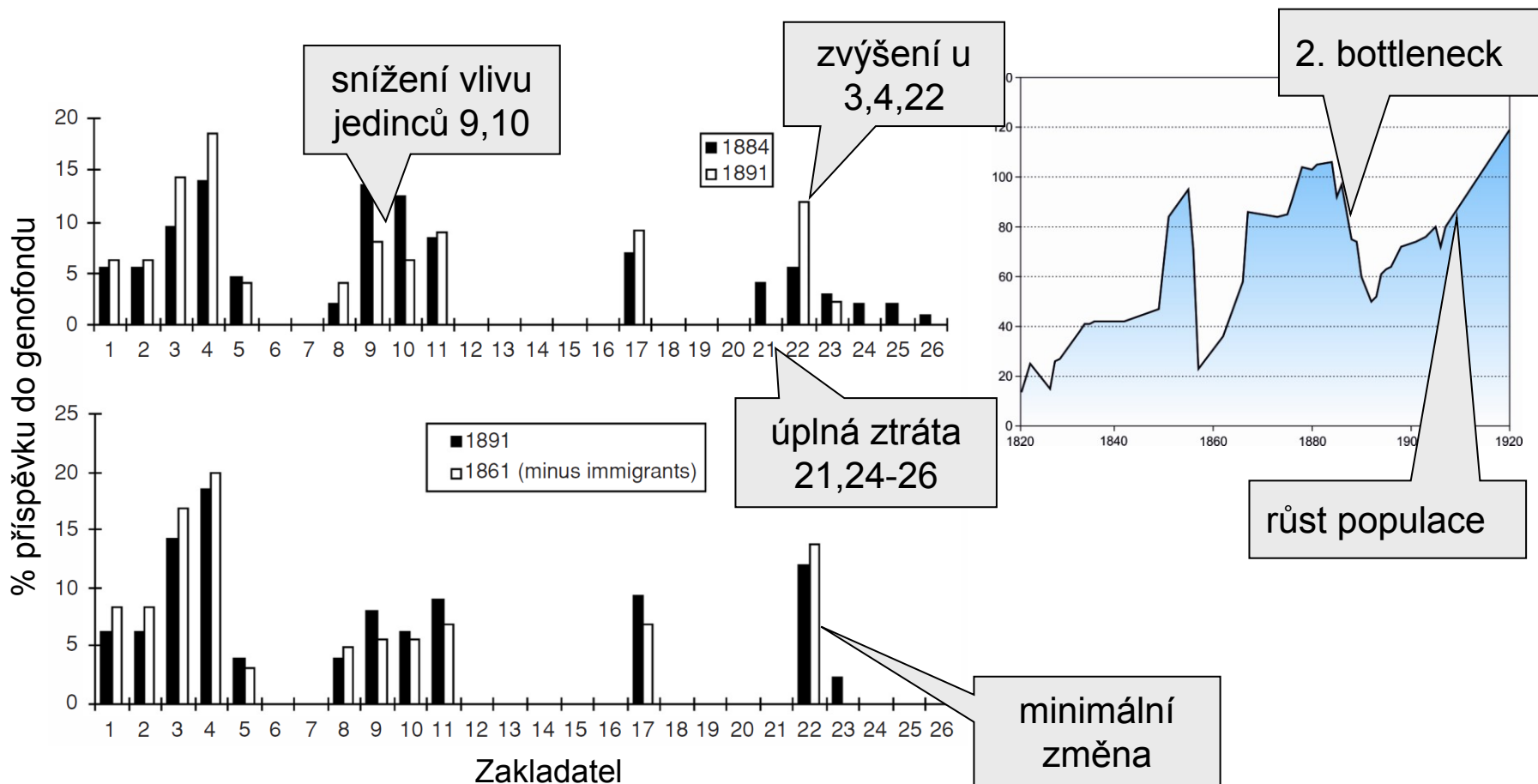
noví
zakladatelé
21-26

růst
populace

minimální
změna

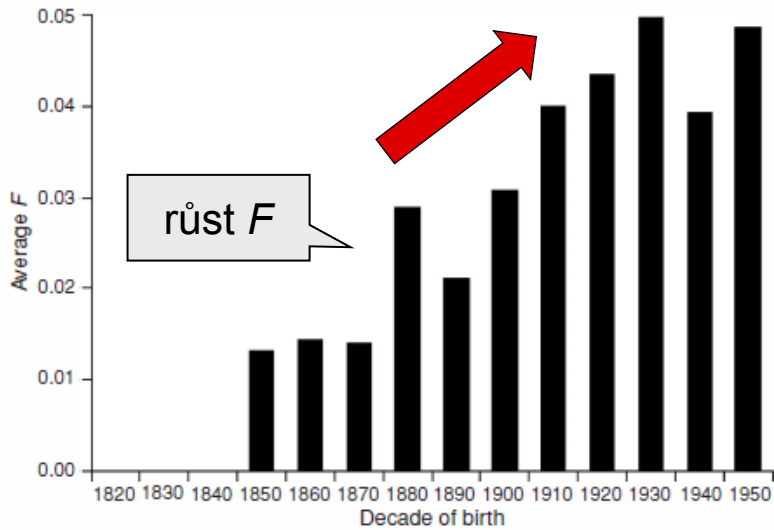
1884–1891: utonutí 15 mužů, zbyli pouze 4 dospělí, z nich 2 velmi staří („Island of Widows“) → odplutí mnoha vdov s dětmi

⇒ 106 jed. (1884) → 59 (1891) ... **2. bottleneck**



následující růst opět „konzervoval“ změny

Inbreeding na Tristan da Cunha:

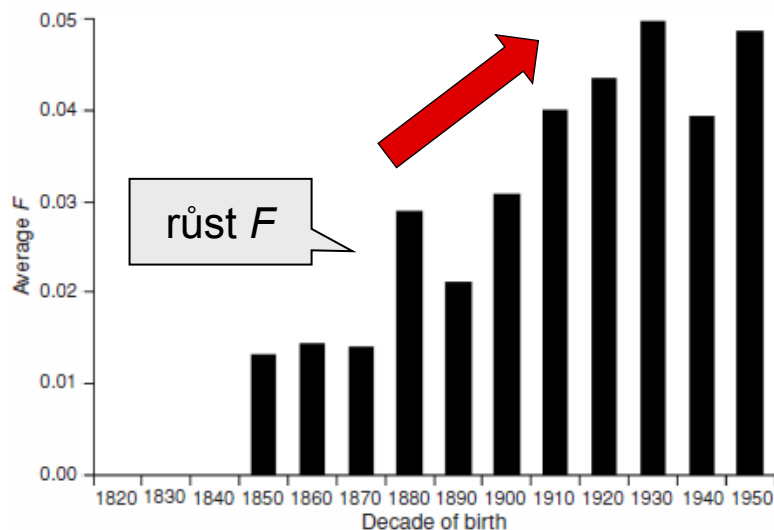


Přes výběr nejméně příbuzného partnera (tabu incestu), tj. $F_{IS} < 0$, míra autozygotnosti (F) rostla



Gazella spekei

Inbreeding na Tristan da Cunha:



Přes outbreedingovou strategii (výběr nejméně příbuzného partnera), tj. $F_{IS} < 0$, míra autozygotnosti (F) rostla



Table 3.3. First Eight Marriages between Biological Relatives on Tristan da Cunha Showing Date of Marriage, Number of Available Women of Marriageable Age,^a and Number of Available Women Not Related to Groom

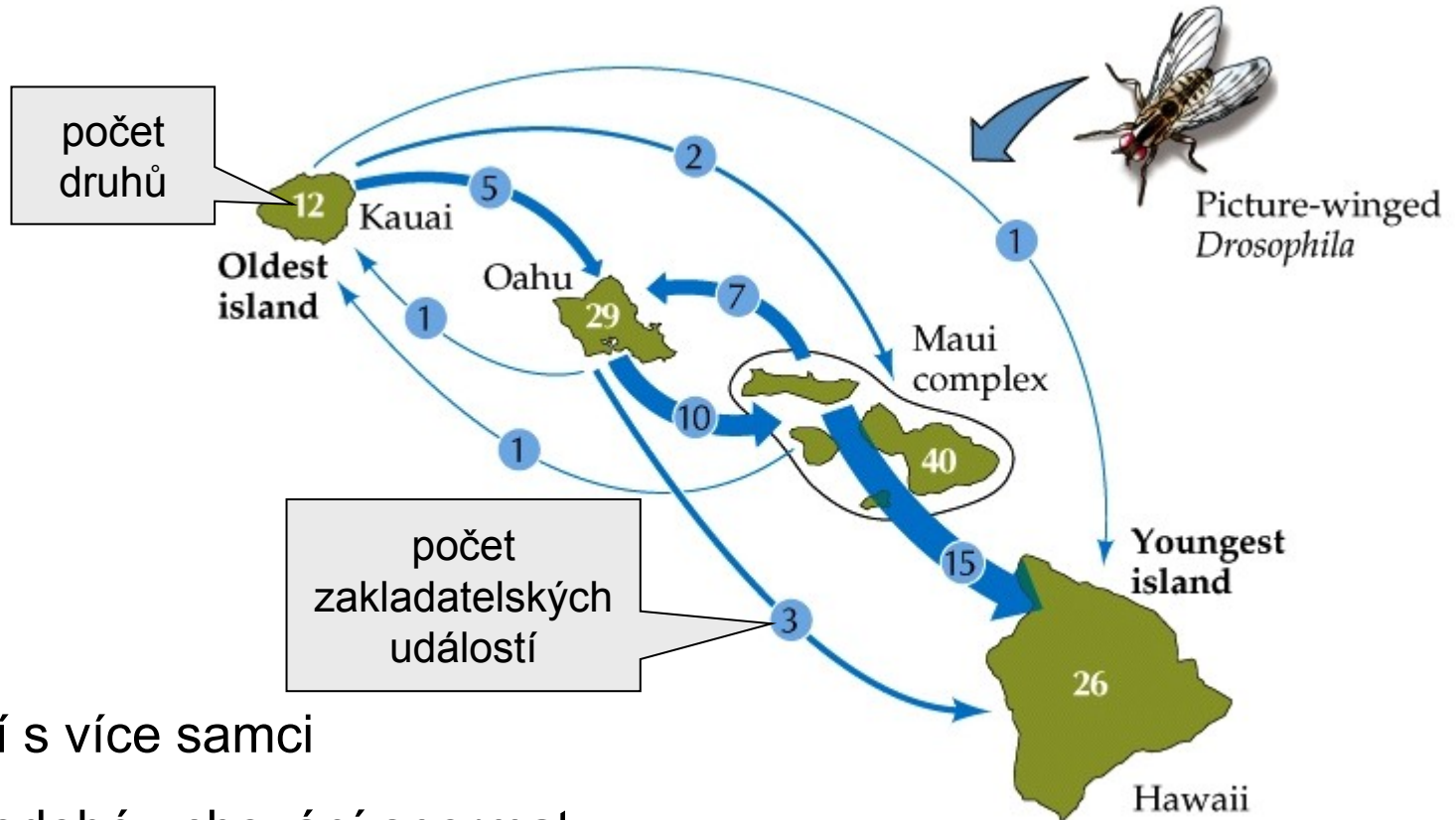
Marriage between Relatives	Date of marriage	Number of available women	Number of non relatives
1	1854	7	3
2	1856	9	2
3	1871	1	0
4	1876	1	0
5	1884	7	1
6	1888	8	0
7	1893	3	0
8	1898	1	0

k dispozici žádná nepříbuzná žena!

^a Sixteen years and over, single, and not a sister of the groom.

Efekt zakladatele:

Drosophila - Havaj



© 2001 Sinauer Associates, Inc.

páření s více samci

dlouhodobé uchování spermatu

disperze větrem

⇒ velikost zakladatelské populace ~ max. 4

volná nika → 10–100-násobný růst populace

Efekt zakladatele:

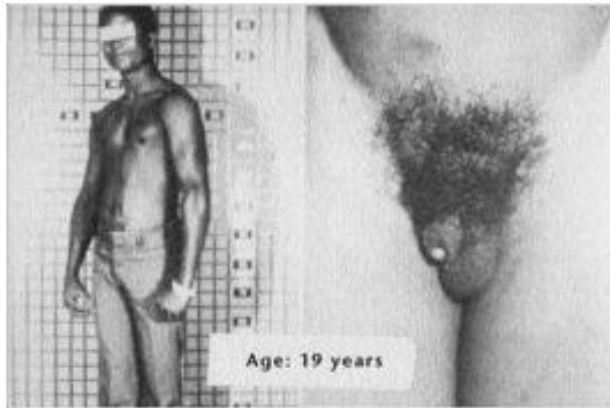
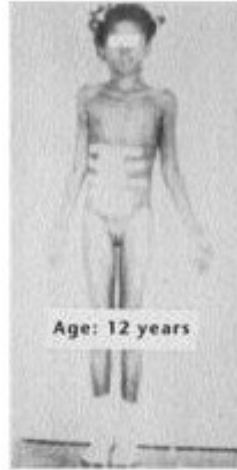
Julianne Imperato-McGinley et al. (*Science* 1974):

Las Salinas, Dominikánská republika

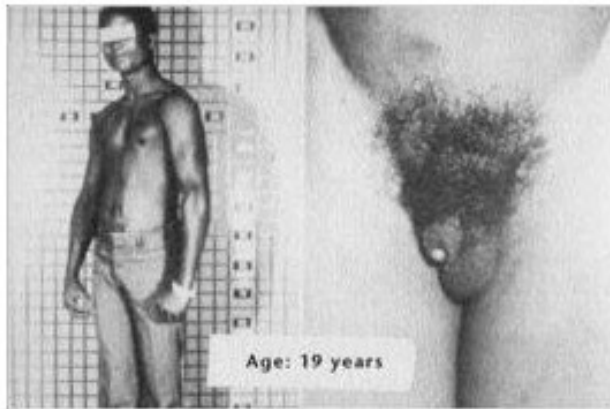
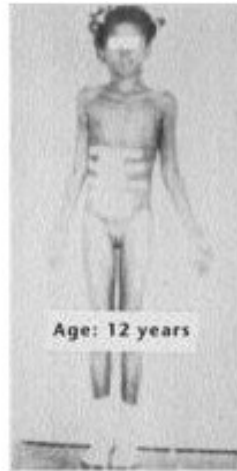
vysoká frekvence výskytu endokrinnologické poruchy → *guevedoces*
(= „koule ve 12“), *machihembras* (= „ženomůž“).



guevedoces:

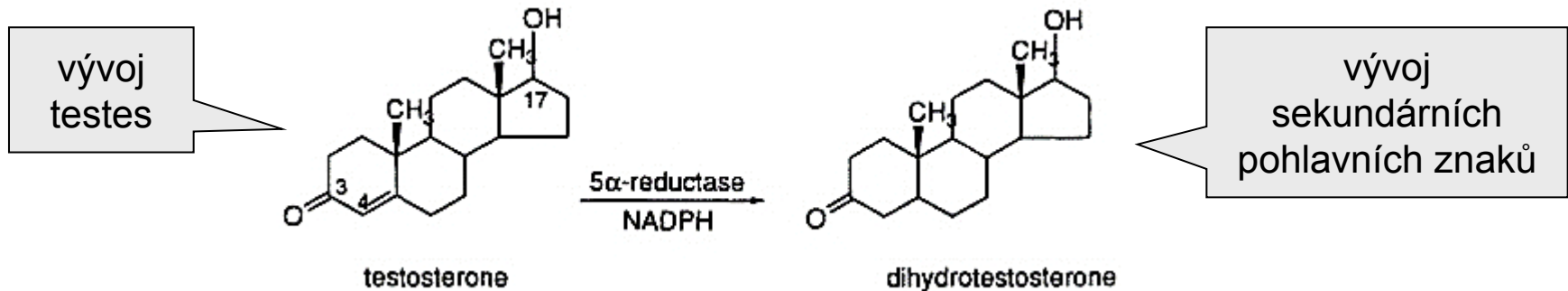


guevedoces:



enzym 5- α -reduktáza 2:

katalýza změny testosteronu na dihydrotestosteron (DHT):



substituce T \rightarrow C v 5. exonu \Rightarrow TGG (Trp) \rightarrow CGG (Arg) na 246. pozici

\Rightarrow nízká aktivita mutantního enzymu

\Rightarrow homozygotní chlapci mají testes, ale ostatní znaky dívčí

v pubertě zvýšená produkce testosteronu \Rightarrow změna v muže

Altagracia Carrasco: heterozygotní pro substituci

\rightarrow několik potomků minimálně se 4 muži

Drift a vazebná nerovnováha:

zvýšení rodokmenového koeficientu inbreedingu (F)

stejně jako změny frekvencí alel i změny multilokusových frekvencí gamet

čím více lokusů, tím více kategorií gamet \Rightarrow větší chyba výběru

driftem vzniká náhodná vazebná nerovnováha

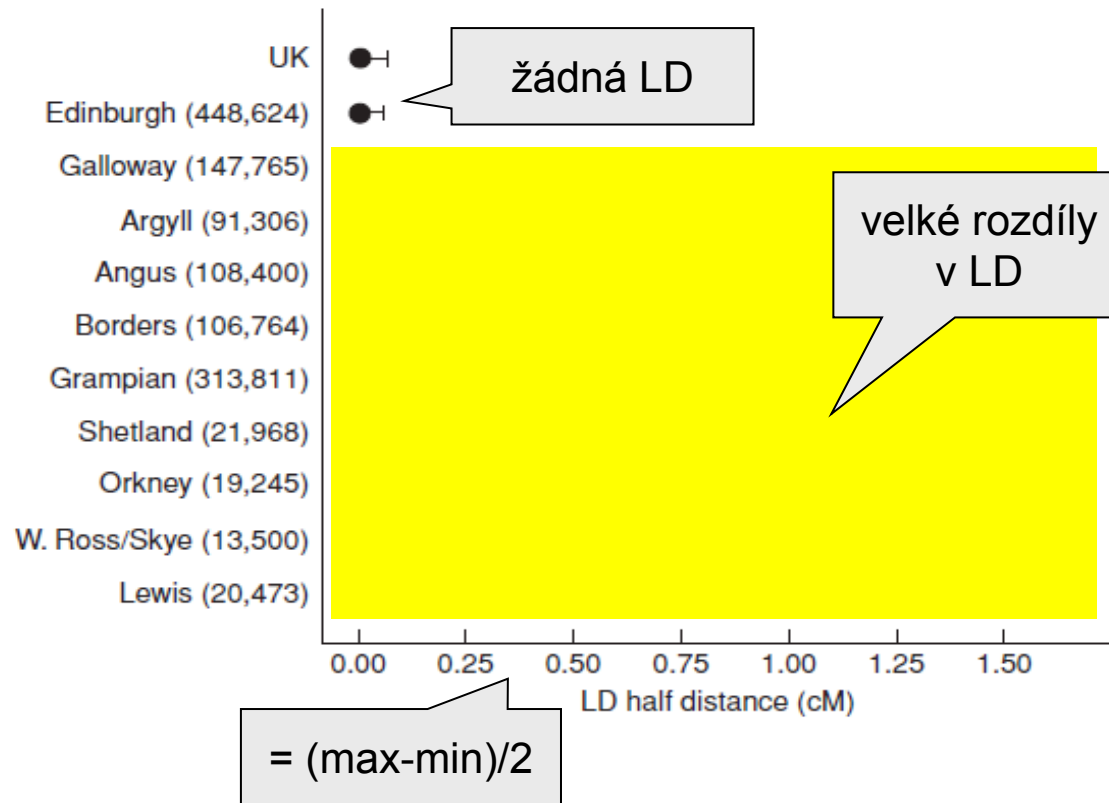
Př. 1: 34 mikrosatelitů, chr. X

UK včetně 10 oblastí ve Skotsku (venkov: menší populace, větší izolace)

→ malé rozdíly frekvencí alel

→ velké rozdíly LD ve vesnických oblastech

⇒ velké rozdíly v LD i tam, kde žádné rozdíly ve frekvencích alel



Př. 2: 3 Mb telomerická oblast chr. X u člověka, Kalábrie:

izolace oblasti, efekt zakladatele

lokus *G6PD*: cca. 400 mutací → nedostatečná aktivita enzymu

lokus *Med1* → unikátní deficience → hemolytická anémie u hemi- a homozygotních jedinců

G6PD a *Med1* deficientní muži → neschopnost rozeznat červenou a zelenou

⇒ vazebná nerovnováha mezi *G6PD*, *Med1* a skupinou genů barevného vidění na X



Sardinie: také FE u *G6PD* (fénická kolonizace ostrova v 5. stol. př.n.l.)

× prakticky úplná absence barvosleposti u mužů s nedostatečností enzymu *G6PD*

V obou případech LD mezi *G6PD* a geny pro barevné vidění, ale v opačných směrech!

Protože na mnoha místech Itálie žádná LD a navíc v Kalábrii a na Sardinii LD v opačném směru ⇒ v rámci Itálie jako celku bychom žádnou LD nedetekovali

Drift způsobuje LD náhodně ⇒ asociace např. mezi chorobou a molekulárním markerem nemá univerzální platnost!
(jen pro danou lokální populaci)



Drift a nenáhodné oplození:

Asortativní páření → 3 různé rovnováhy: AB/AB , ab/ab , Ab/Ab (aB/aB)

Jestliže existuje více rovnovážných stavů, drift může mít velký vliv na budoucí evoluční trajektorii

Drift hraje roli hlavně zpočátku × blízko rovnovážného stavu jeho role minimální, významnější roli má assortativní páření

Disasortativní páření → udržuje polymorfismus, snižuje LD

Možná silná interakce s LD vyvolanou driftem, zejména po FE nebo bottlenecku

Příklad:

Drosophila melanogaster:

disasortativní páření pro feromonový fenotyp, několik málo lokusů rozptýlených v genomu

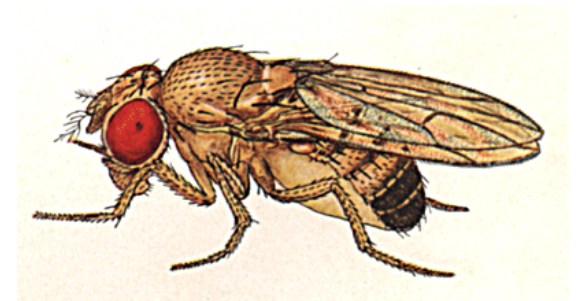
výsledkem udržování heterozygotnosti pro tyto lokusy

DA páření redukuje LD s těmito „feromonovými“ lokusy \Rightarrow ve velké populaci nebude mít DA na těchto lokusech vliv na ostatní lokusy

u samců žádná a u samic minimální rekombinace \Rightarrow při FE nebo bottlenecku dočasná LD mezi „feromonovými“ a ostatními lokusy

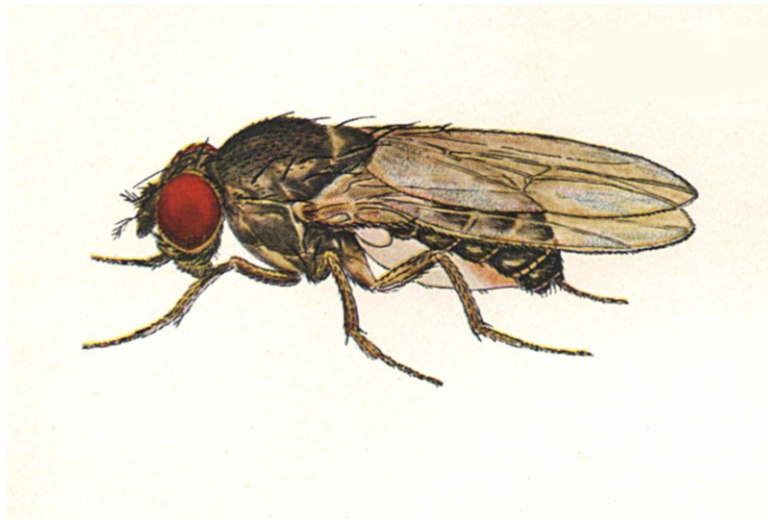
\rightarrow i když LD postupně zmizí, pokud snížení populční velikosti netrvá příliš dlouho, kombinace DA páření a dočasné LD minimalizuje ztrátu variability v důsledku FE nebo bottlenecku

\Rightarrow *D. melanogaster* je „pufrována“ proti ztrátě variability během období bottlenecků



× *D. pseudoobscura*: rekombinace, žádné DA páření

⇒ evoluční dopad FE/bottlenecku se může výrazně lišit i mezi příbuznými druhy



**Evoluční výstup zřídka určen jedním mechanismem,
ale interakcí více mechanismů**
(zde drift + rekombinace + systém páření)