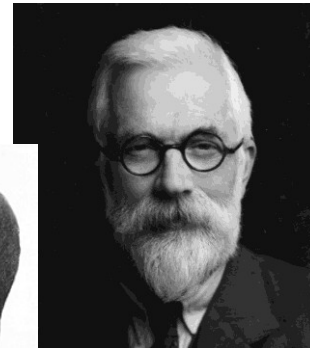
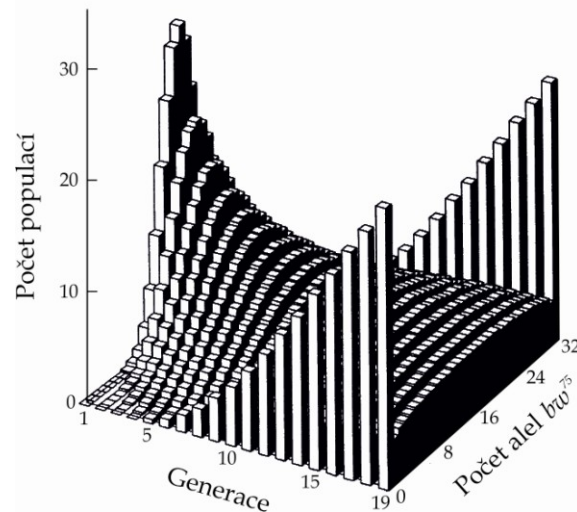
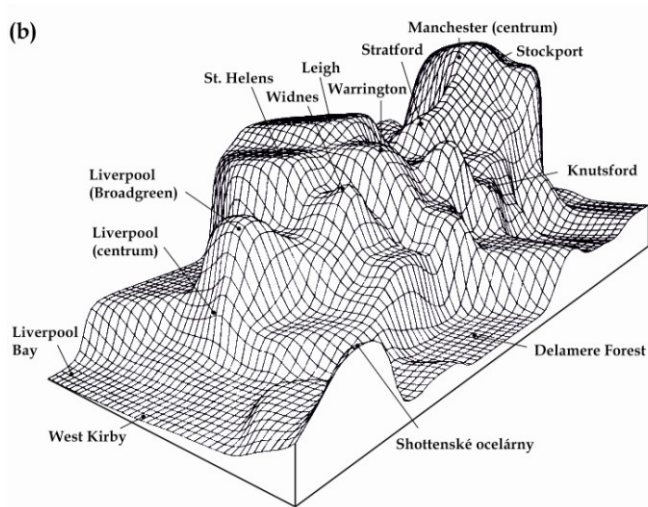


# MECHANISMY MIKROEVOLUCE



Mikroevoluce = vznik a osud genetické variability na druhové a nižší úrovni → děje a mechanismy v populacích

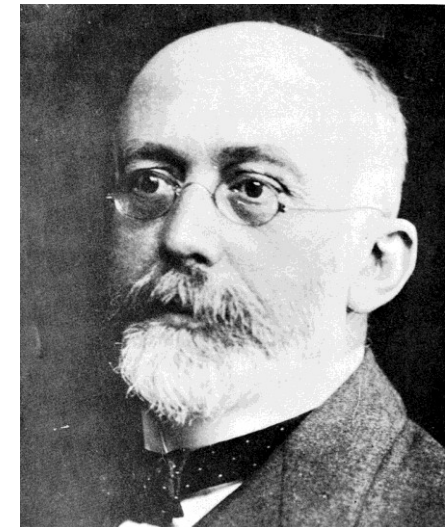
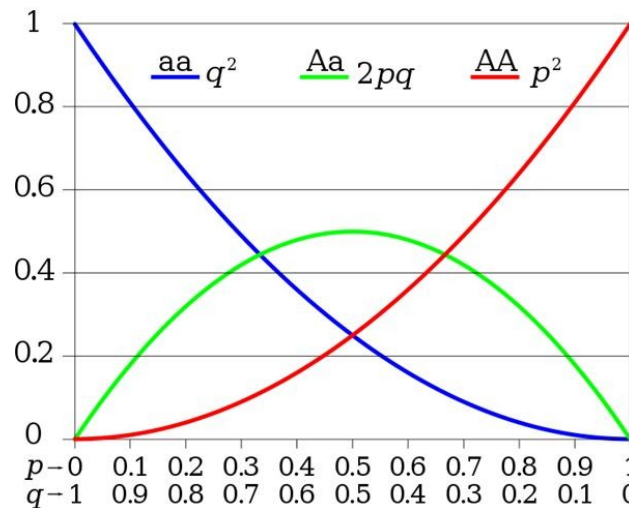
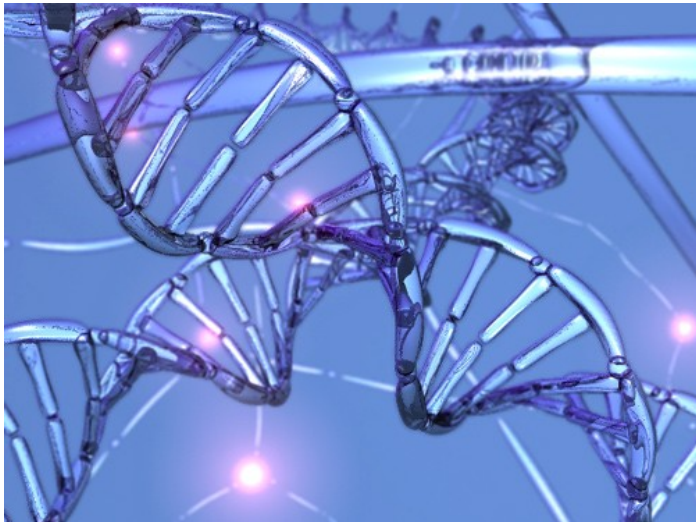
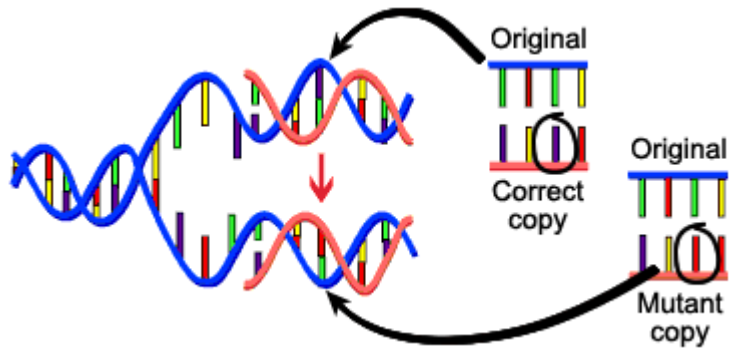
Evoluce = genetická změna populací v čase a prostoru

Evoluce = změna frekvence alel v populacích

### 3 základní premisy populační genetiky:

1. DNA se replikuje
2. DNA mutuje a rekombinuje
3. Fenotypy vznikají interakcí DNA a prostředí

# GENETICKÁ ARCHITEKTURA



## Genetická architektura:

počet lokusů (popř. jejich pozice v genomu)

počet alel na lokus

frekvence mutací (mutační rychlost)

způsob a pravidla dědičnosti

jeden lokus – např. autozom, X, Y, mtDNA

více lokusů – smíšený zp. dědičnosti, z. kombinace alel, rekombinace

# Co je to vlastně populace?

T. Dobzhansky, E. Mayr:

populace jako společný **genofond** (*gene pool*)

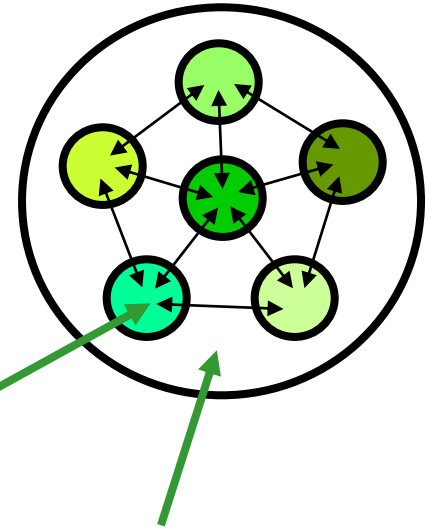
1. soubor sdílených genů
2. soubor potenciálních gamet produkovaných všemi příslušníky populace

lokální populace (subpopulace, démy)

globální populace, metapopulace

populace přírodní, experimentální, zemědělské, modelové

Kromě genů/gamet lokální populace sdílejí i **system páření/párování** (*system of mating*)





# Co je to gen?

## 1. Počátky vývoje pojmu gen

*Za vznik nového vědeckého oboru se obvykle pokládá formulace několika základních zákonů a vytvoření základních pojmů, které rozdělí ve-*

*později „znovuobjevní“. Zásahu o založení nového oboru jim však po právu cizinci nepřestili, částečně asi i proto, že tehdy ieš-*

**VLADIMÍR  
VONDREJS**

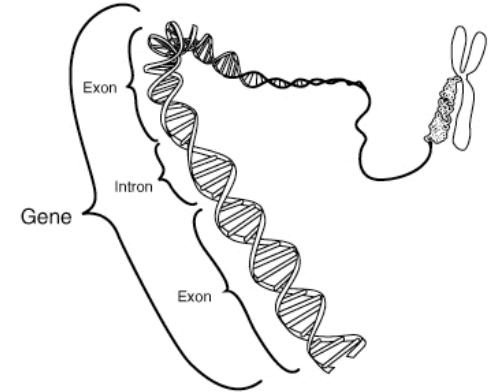
**gen** ... dodnes problém s vymezením  
**lokus** ... zde = gen

**alely** = alternativní formy genu (dnes širší význam)

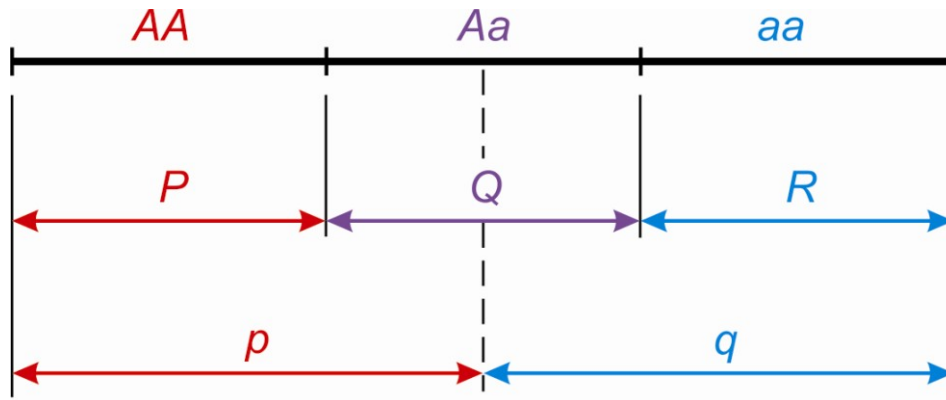
**genom** = soubor všech genů jedince (jaderný, mitochondriální...)

**genotyp** = soubor alel jednoho nebo více genů jedince

**haplotyp** (**haploidní genotyp**) = kombinace alel na různých částech sekvence DNA, které jsou přenášeny společně



# Genotypové a alelové frekvence



Relativní četnosti = frekvence: genotypové:  $P$  ( $G_{AA}$ ),  $Q$  ( $G_{Aa}$ ),  $R$  ( $G_{aa}$ )

alelové (genové):  $p$  ( $A$ ),  $q$  ( $a$ )

$$P + Q + R = 1$$

$$p + q = 1$$

Genotyp	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$	Celkem
Četnost	$n_1$	$n_2$	$n_3$	$N$
Frekvence	$P = n_1/N$	$Q = n_2/N$	$R = n_3/N$	
	$p = (2n_1 + n_2)/2N$		$q = (n_2 + 2n_3)/2N$	

# Proč v přírodě nepozorujeme mendelovské poměry 3:1?



William E. Castle



Reginald C. Punnett



brachydaktylie



G. H. Hardy



**1908**



**Godfrey Harold Hardy**  
(1877-1947)



**Wilhelm Weinberg**  
(1862-1937)

# Hardyho-Weinbergův model

## Mechanismy produkce gamet (genetická architektura):

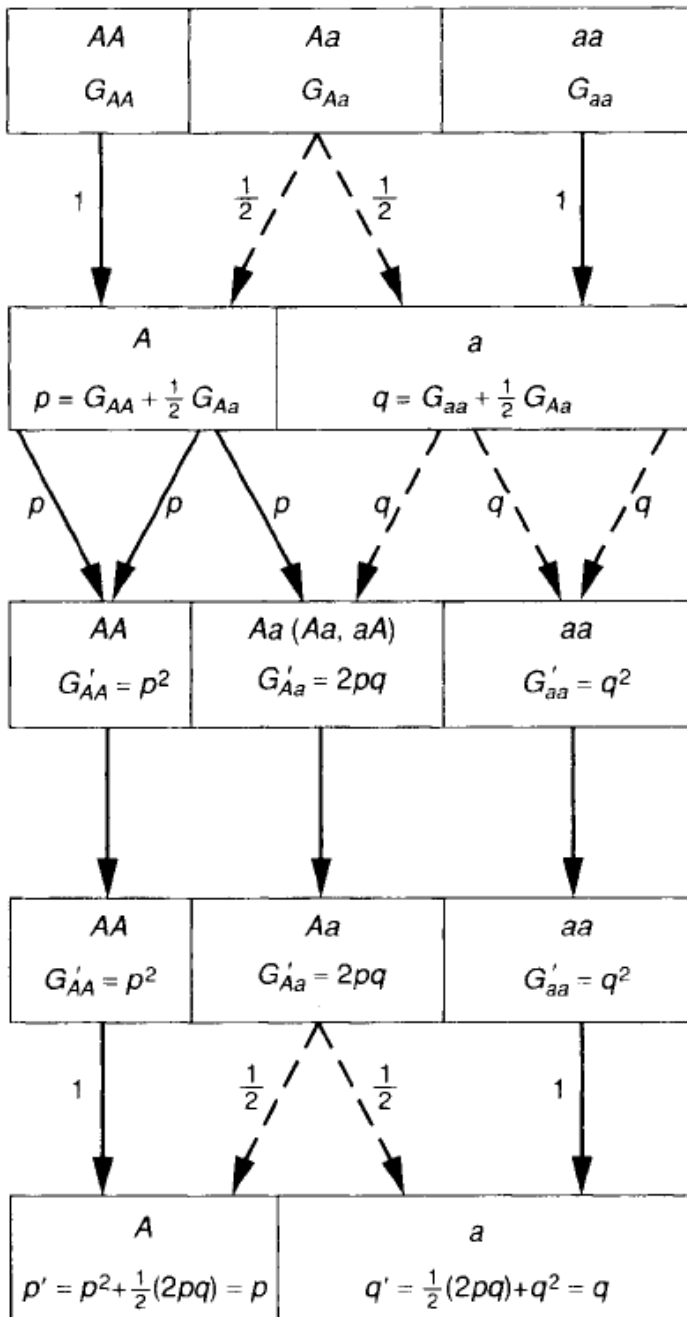
- diploidní organismy
- jeden autozomální lokus
- 2 alely
- žádné mutace
- mendelovská segregace (1:1)

## Mechanismy spojování gamet (populační struktura):

- system páření - náhodné oplození (panmixie)
- velikost populace - nekonečná
- genetická výměna - žádná (absence toku genů)
- věková struktura - žádná (diskrétní generace)

## Mechanismy vývoje fenotypů:

- všechny genotypy mají stejné fenotypy z hlediska schopnosti replikace DNA (absence selekce)



Adultní populace

mechanismus produkce gamet (z. o segregaci)

Genofond (pop. gamet)

mechanismus spojení gamet (náhodné oplození)

Populace zygot

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

Adultní pop. další generace

mechanismus produkce gamet (z. o segregaci)

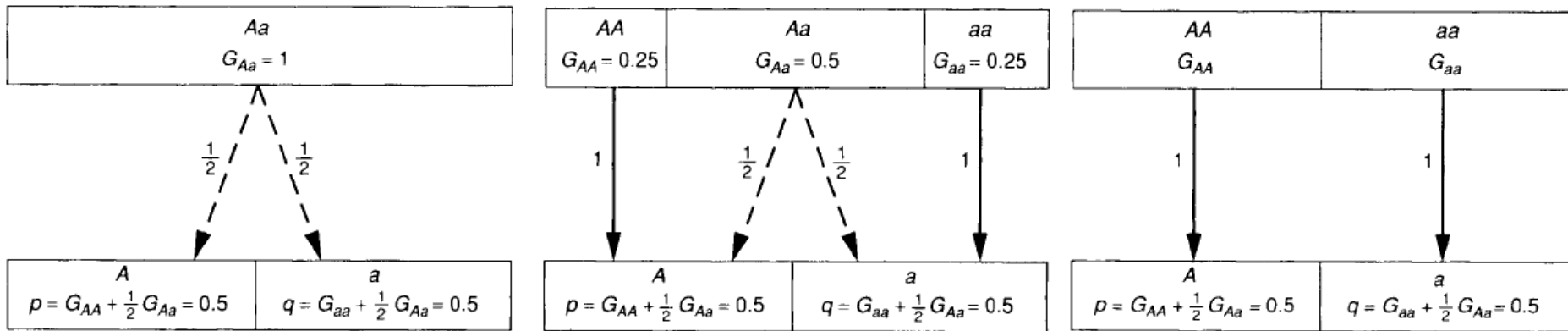
Genofond příští generace

$$g_j = \sum_{\text{genotypy}} \text{Pr.}(\text{produkce gamety } j \text{ genotypem } k) \times \text{frekvence genotypu } k$$

frekvence gamety  
typu  $j$  v genofondu

známe-li zákony dědičnosti, z frekvencí  
genotypů můžeme vypočítat frekvence alel

Pr. produkce gamety  $A$  z  $AA = 1$  ... z  $Aa = \frac{1}{2}$  ... z  $aa = 0$   
Pr. produkce gamety  $a$  z  $AA = 0$  ... z  $Aa = \frac{1}{2}$  ... z  $aa = 1$







různé adultní populace mohou  
produkovat stejný genofond gamet

⇒ genotypové frekvence  
*nejsou* jedinečně určeny  
frekvencemi gamet

⇒ musíme přidat další  
informaci → populační  
struktura (panmixie)!

# Hardyho odvození:

		Samčí gamety	
		Alela	Frekvence
Samičí gamety	Alela	A	a
	Frekv.	p	q
A	p	 AA $p \times p = p^2$	 Aa $p \times q = pq$
	q	 aA $q \times p = qp$	 aa $q \times q = q^2$

Frekvence  
v zygotech:

$$AA: G_{AA}' = p^2$$

$$Aa: G_{Aa}' = pq + qp = 2pq$$

$$aa: G_{aa}' = q^2$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Pop. gamet efektivně nekonečná  $\Rightarrow$  výběr 1. gamety neovlivní výběr 2. gamety

V nekonečné pop. pravděpodobnost jevu = frekvence tohoto jevu

## Weinbergovo odvození:

při náhodném párování Pr. 2 genotypů v páření = součin jejich frekvencí

Párování	Frekvence páru	Pravděpodobnost zygot		
		AA	Aa	aa
AA x AA	$G_{AA} \times G_{AA} = G_{AA}^2$	1	0	0
AA x Aa	$G_{AA} \times G_{Aa} = G_{AA} G_{Aa}$	1/2	1/2	0
Aa x AA	$G_{Aa} \times G_{AA} = G_{Aa} G_{AA}$	1/2	1/2	0
AA x aa	$G_{AA} \times G_{aa} = G_{AA} G_{aa}$	0	1	0
aa x AA	$G_{aa} \times G_{AA} = G_{aa} G_{AA}$	0	1	0
Aa x Aa	$G_{Aa} \times G_{Aa} = G_{Aa}^2$	1/4	1/2	1/4
Aa x aa	$G_{Aa} \times G_{aa} = G_{Aa} G_{aa}$	0	1/2	1/2
aa x Aa	$G_{aa} \times G_{Aa} = G_{aa} G_{Aa}$	0	1/2	1/2
aa x aa	$G_{aa} \times G_{aa} = G_{aa}^2$	0	0	1

$$G'_{AA} = G_{AA}^2 + 1/2[2G_{AA}G_{Aa}] + 1/4G_{Aa}^2 = [G_{AA} + 1/2G_{Aa}]^2 = p^2$$

$$G'_{Aa} = 1/2[2G_{AA}G_{Aa}] + 2G_{AA}G_{aa} + 1/2G_{Aa}^2 + 1/2[G_{Aa}G_{aa}] = 2[G_{AA} + 1/2G_{Aa}][G_{aa} + 1/2G_{Aa}] = 2pg$$

$$G'_{aa} = 1/4G_{Aa}^2 + 1/2[2G_{Aa}G_{aa}] + G_{aa}^2 = [G_{aa} + 1/2G_{Aa}]^2 = q^2$$

# HARDYHO-WEINBERGŮV ZÁKON

1. Frekvence alel z generace na generaci stálé  
= Hardyho-Weinbergova rovnováha
2. HW rovnováhy dosaženo už po 1 generaci náhodného křížení

## Zobecnění:

geny vázané na X:

$$\text{samice: } p^2 + 2pq + q^2$$

$$\text{samci: } p + q$$

více alel:

$$3 \text{ alely: } p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr$$

$$\text{obecně } p_i^2 + 2p_{ij}$$

# HARDYHO-WEINBERGŮV ZÁKON

Punnett



brachydaktylie

$p^2 + 2pq : q^2$   
není důvod pro poměr  
postižených/nepostižených  
= 3:1

Recesivní letální alela  $a$  → 2 fenotypové kategorie:

$AA + Aa$  → bez projevu choroby

$aa$  → choroba se projeví

⇒ nemůžeme určit, kolik jedinců je nositelem choroby

ale předpokládáme-li HW, pak frekvence nemocných (můžeme spočítat) je  $q^2$  a

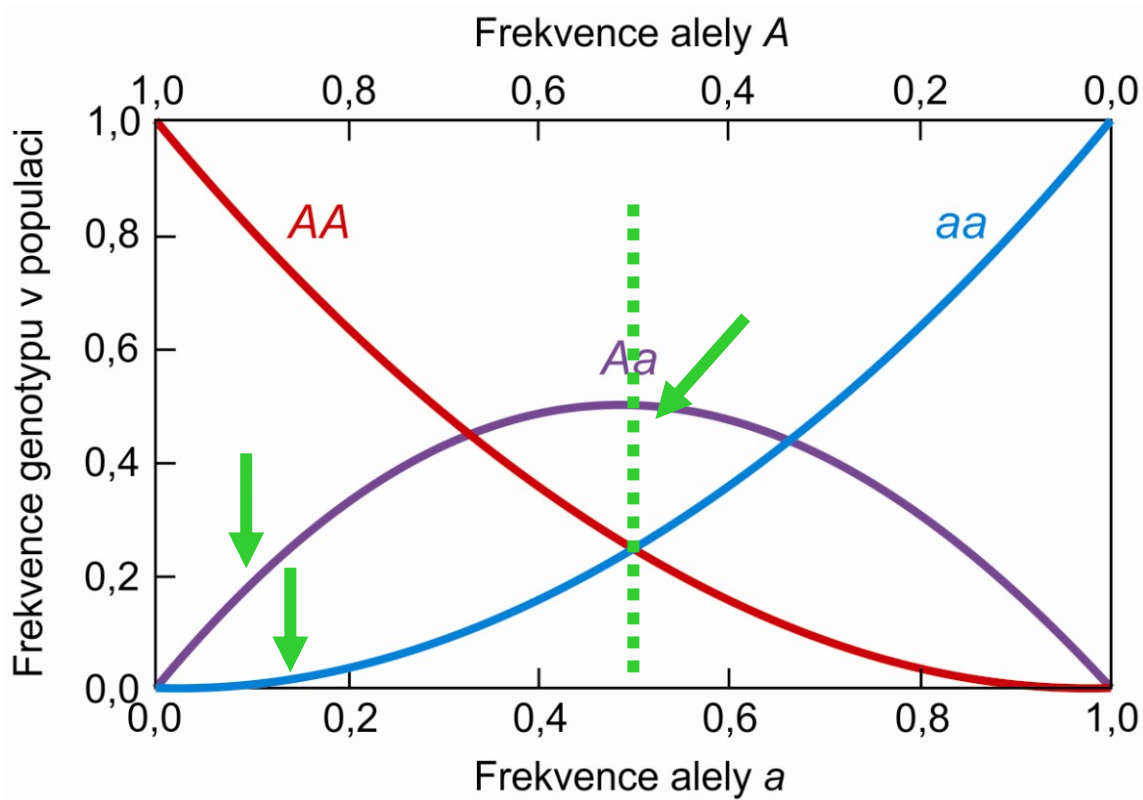
$$\hat{q} = \sqrt{G_{aa}}$$

⇒ frekvence nositelů choroby =

$$2(1 - \hat{q})\hat{q}$$



## Frekvence vzácných alel:



heterozygoti nejfrekventovanější při  $p = q = 0,5$

$Q (G_{Aa})$  se snižuje rychlostí  $2pq$

$R (G_{aa})$  rychlostí  $q^2 \Rightarrow$  zvyšování  $Q/R \rightarrow$  vzácná alela „schována“  
v heterozygotním stavu

## Příčiny neplatnosti H-W rovnováhy:

### Metodické příčiny:

nulové alely  
„allelic dropout“

### Neplatnost některého z předpokladů H-W modelu:

#### Snížení heterozygotnosti:

selekce proti heterozygotům  
nenáhodné páření (inbreeding, asortativní páření)  
strukturovanost populace (rozdílné frekvence alel, Wahlundův efekt)

#### Zvýšení heterozygotnosti:

selekce podporující heterozygoty  
nenáhodné páření (outbreeding, negativní asortativní páření)  
migrace  
mutace

# H-W NA VÍCE LOKUSECH

blízkost lokusů = **vazba**

**frekvence rekombinací  $r$**

místo 3 genotypových kategorií → 10

1 lokus → jedinec může předat jen gamety získané od rodičů

více lokusů → může předat i jiné, např:

rodiče  $AB \times ab \rightarrow AB/ab \dots$  gamety  $AB, ab$  s  $\text{Pr.} = \frac{1}{2}(1 - r)$   
ale i gamety  $Ab, aB$  (s  $\text{Pr.} \frac{1}{2}r$ ), které se u rodičů nevyskytují

⇒ 2 definice genofondu (1. = soubor genů sdílených v populaci,  
2. populace potenciálních gamet produkovaných všemi adultními jedinci)  
*nejsou v případě rekombinace ekvivalentní*

nutno znát, jak  
je genofond  
definován!

**Může dojít k evoluci?**

## H-W NA VÍCE LOKUSECH

Př.: frekvence gamety  $AB$  v počátečním genofondu ( $g_{AB}$ ) a následující generaci ( $g'_{AB}$ ):

$$g'_{AB} = g_{AB} - rD \quad \text{kde } D = g_{AB}g_{ab} - g_{Ab}g_{aB} = \text{vazbová nerovnováha}$$

... podobně i pro ostatní typy gamet

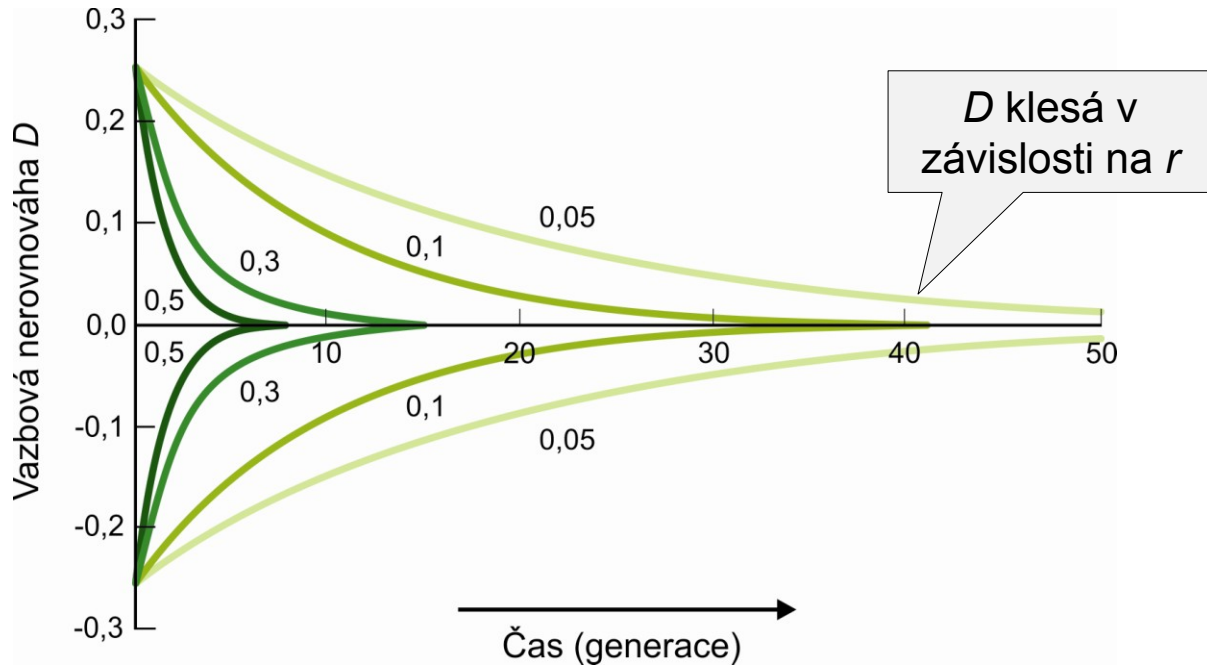
jestliže  $r > 0$  (tj. dochází k rekombinaci) a  $D \neq 0$  (existuje vazba)

pak platí  $g_{xy} \neq g'_{xy} \Rightarrow$  **dochází k evoluci!**

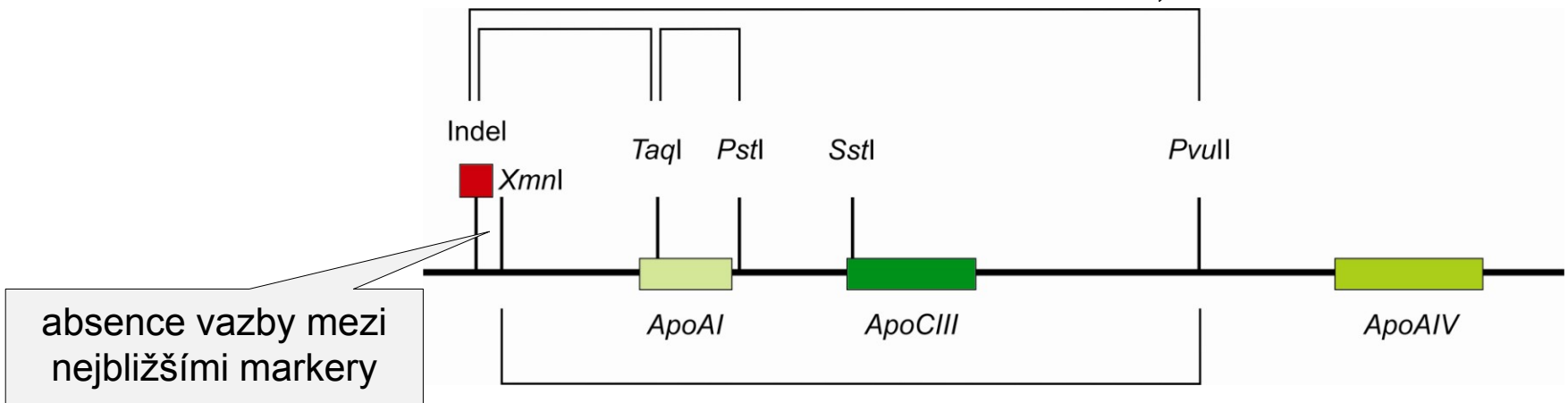
naopak při  $r = 0$  multilokusový model = jednolokusový

k rekombinaci může dojít i *uvnitř* genu ~ jako mutace (tj. vznik nové alely)

## vztah $D$ a rekombinace $r$ :



vazba mezi nejvzdálenějšími markery



# PROMĚNLIVOST NA VÍCE LOKUSECH

## Příčiny vazbové nerovnováhy:

absence rekombinace (např. inverze)

nenáhodnost oplození

selekce

recentní mutace

vzorek směsí 2 druhů s různými frekvencemi

recentní splynutí 2 populací

omezená velikost populace (náhodné kolísání frekvencí alel)

vazbová nerovnováha  
nemusí být mezi lokusy na  
stejném chromozomu!

# REKOMBINACE

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

ženy s > c-o → > dětí

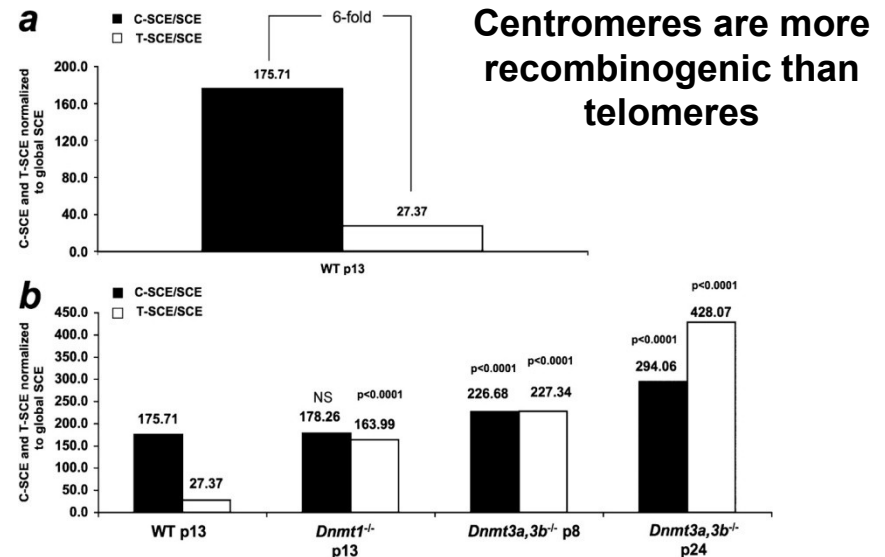
děti starších žen → > rekombinací

obecně častější u centromery, méně u telomer (neplatí pro všechny chromozomy,  
druhové rozdíly – např. u cibule naopak)

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

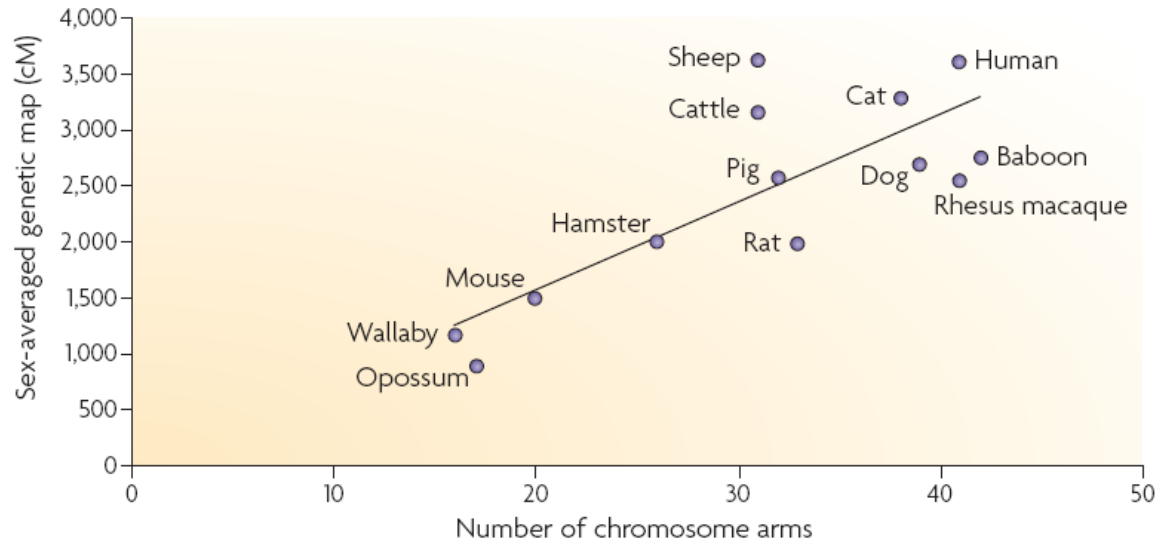


## rozdíly v míře rekombinace mezi pohlavími:

- **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 aneuploidím?)





# Rekombinace a polymorfismus:

absence rekombinace  $\Rightarrow$  **hitchhiking** (genetický draft)

Důsledkem je buď

**selekční smetení** (*selective sweep*)

pozitivní selekce

častější výskyt vzácných alel

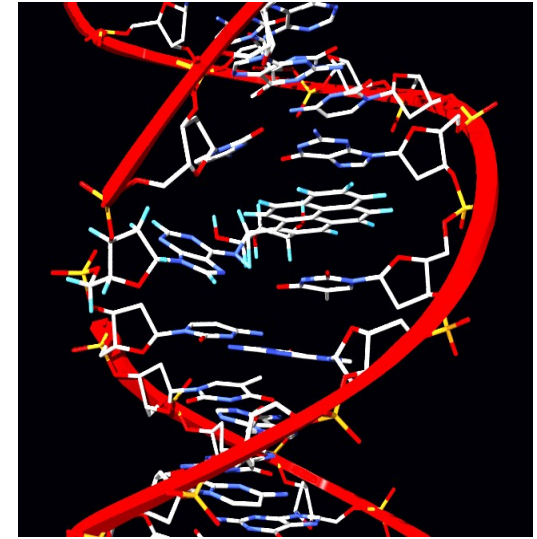
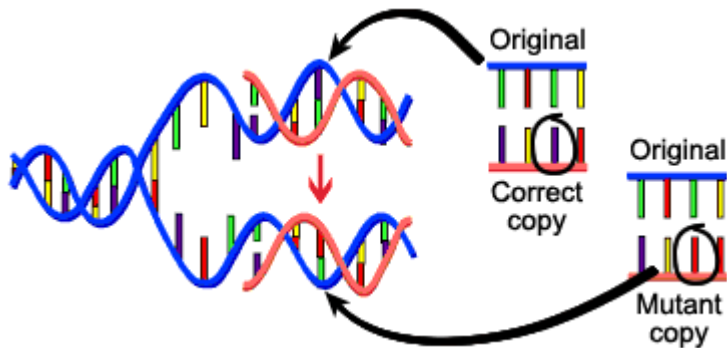
nebo

**selekce na pozadí** (*background selection*)

negativní selekce

$\Rightarrow$  lokální ztráta polymorfismu

# MUTACE



podle škodlivosti/prospěšnosti účinku:

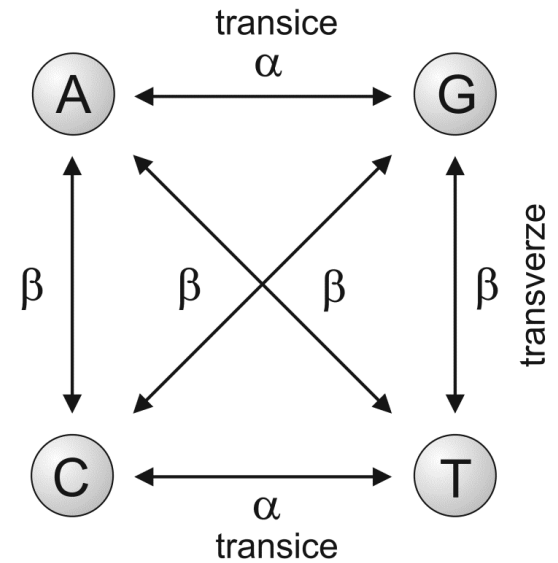
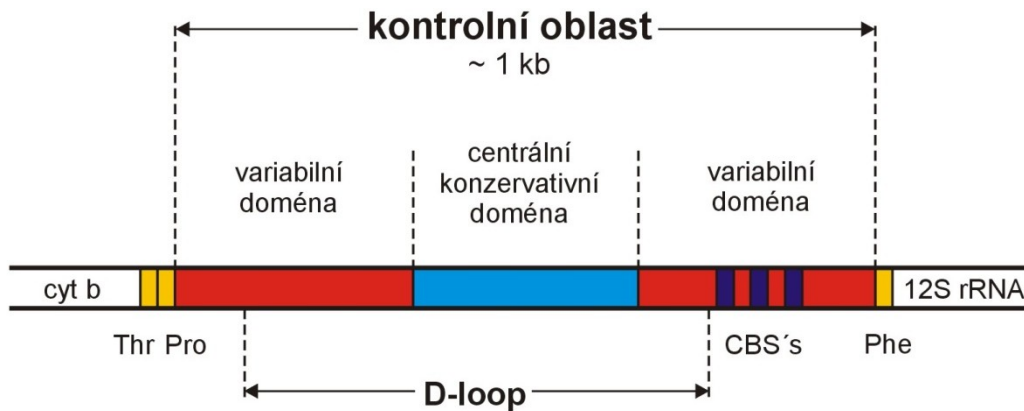
prospěšné  
škodlivé  
neutrální

podle rozsahu: genové/bodové  
chromozomové  
genomové

zpětné mutace: frekvence zpravidla 10× nižší

# Bodové mutace

## 1. substituce (transice, transverze)



2x méně možných transicí,  
ale ve skutečnosti mnohem  
víc (2–10x) než transverzí

nekódující oblasti

synonymní

GTC → GTA  
Val → Val

} = „tiché“ (*silent*) substituce

nesynonymní (záměnové)

měnící smysl (*missense*)

nesmyslné (*nonsense*)

GTC → TTC

Val → Phe

AAG → TAG

Lys → ochre (stop)

## Bodové mutace

2.  
inzerce  
delece

ACGGT → ACAGGT  
ACGGT → AGGT

} = indels → posunutí čtecího rámce

rekurentní (opakované) mutace → mutační tlak:

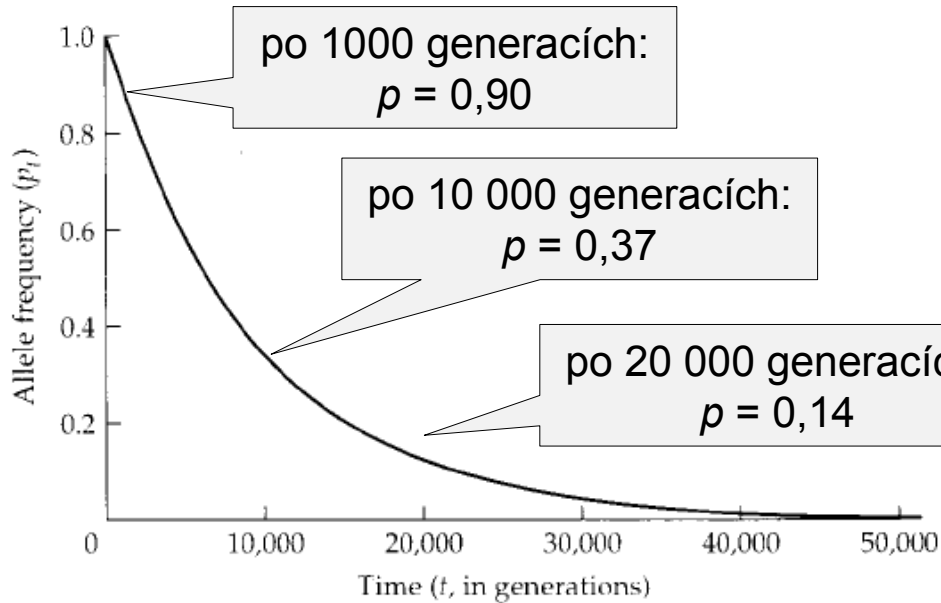
např. při frekvenci alely  $A = 0,5$  a  $N = 10\ 000$ :

po 1. generaci → zvýšení na 0,50005

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

⇒ změna frekvence alely mutací velmi pomalá

## rekurentní (opakované) mutace → mutační tlak:



počáteční frekvence  $A = p_0 (= 1)$

mutace  $A \rightarrow a$

frekvence  $A$  v čase  $t = p_t$

mutační rychlost =  $\mu$  (např.  $10^{-4}$ )



$$p_t = p_0 (1 - \mu)^t$$

doba nutná ke snížení frekvence  $A$  na polovinu  $t_{1/2}$

$$t_{1/2} = \ln(1/2) / \ln(1 - \mu) \approx 0,6931 / \mu$$

⇒ při  $\mu = 10^{-4}$   $t_{1/2} \approx 6931$  generací; při  $\mu = 10^{-5}$   $t_{1/2} \approx 69\,310$  generací;

při  $\mu = 10^{-6}$   $t_{1/2} \approx 693\,100$  generací atd.

# Chromozomové mutace (chr. přestavby)

## inverze

pericentrické  
paracentrické

## translokace

## fúze a disociace

(robertsonské translokace)  
reciproké translokace celých ramen (WART)

## delece

## duplikace

## inzerce

# Genomové mutace

## -ploidie (polyploidie)

především rostliny

u živočichů méně (bezobratlí, ryby, obojživelníci)

během evoluce obratlovců došlo ke 2 kolům duplikace celého genomu (2R-hypotéza)

polyploidní jedinci zpravidla větší (zvýšený objem buněk)

liché násobky genomu → problémy v meióze ⇒ reprodukční bariéra  
(ne vždy – např. triploidní skokani)

**autopolyploidie:** kombinace dvou stejných genomů

fúze buněk

endoreplikace

abortivní buněčný cyklus

**alopolyploidie:** kombinace dvou různých genomů

fúze diploidních gamet

polyspermie

# Genomové mutace

## -zomie (monozomie, trizomie)

- většinou neslučitelné se životem
- **monozomie**: jediná životaschopná = X0 (Turnerův syndrom)
- **trizomie**: nerovnováha dávky genů (zvýšená exprese trizomického páru)
- životaschopné trizomie : XXY, XXX, XYY, Patau syndrom (chr. 13), Edwardsův s. (chr. 18), Downův s. (chr. 21)



## Mutační rychlosti ( $\mu$ )

mutace náhodné co do účinku, nenáhodné co do pozice a rychlosti

transice > transverze

mutační „hotspots“: CpG u živočichů (metylovaný C  $\rightarrow$  T); TpT prokaryot  
„SOS reakce“ bakterií, minisatelity (VNTR), mikrosatelity (STR)

mtDNA > jad. DNA

pohlavní chromozomy > autozomy: Y > Z > A > X > W

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

studenokrevní živočichové: > t  $\Rightarrow$  >  $\mu$

RNA viry (HIV), paraziti

protilátky, imunoglobuliny

>  $\mu$  somatických mutací

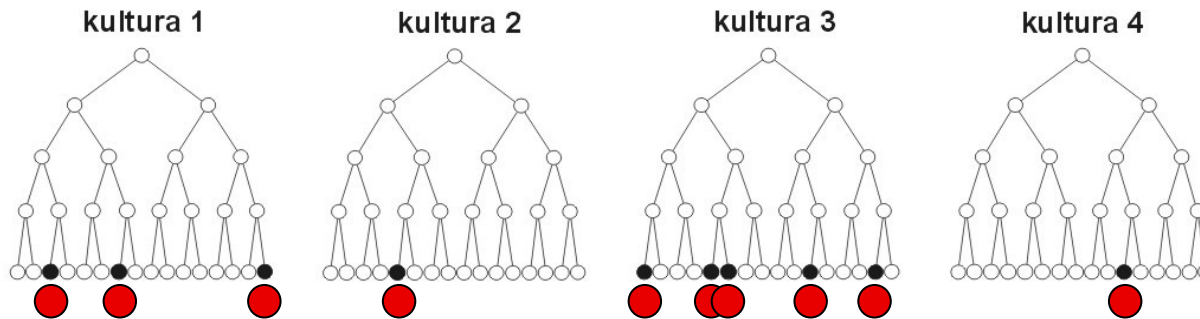
samci > samice: člověk 6x, hlodavci, liška: 2x ... více buněčných dělení  
v zárodečných buňkách

# Adaptivní (směřované) mutace?

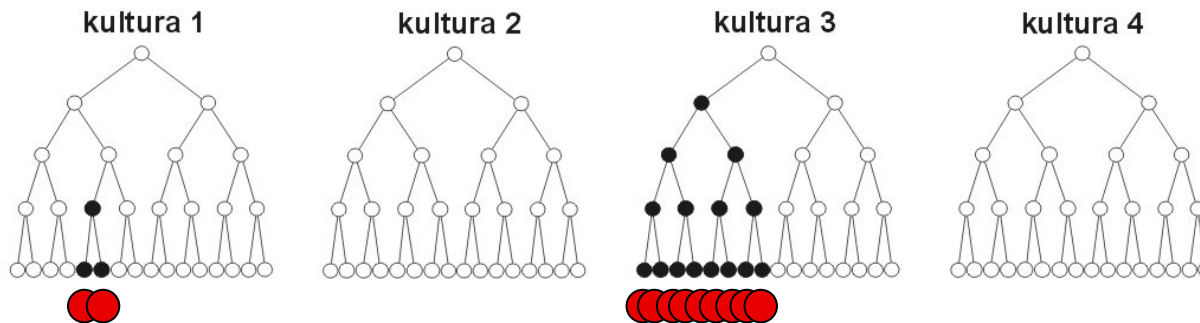
Max Delbrück, Salvador Luria (1943):  
flukтуаční test



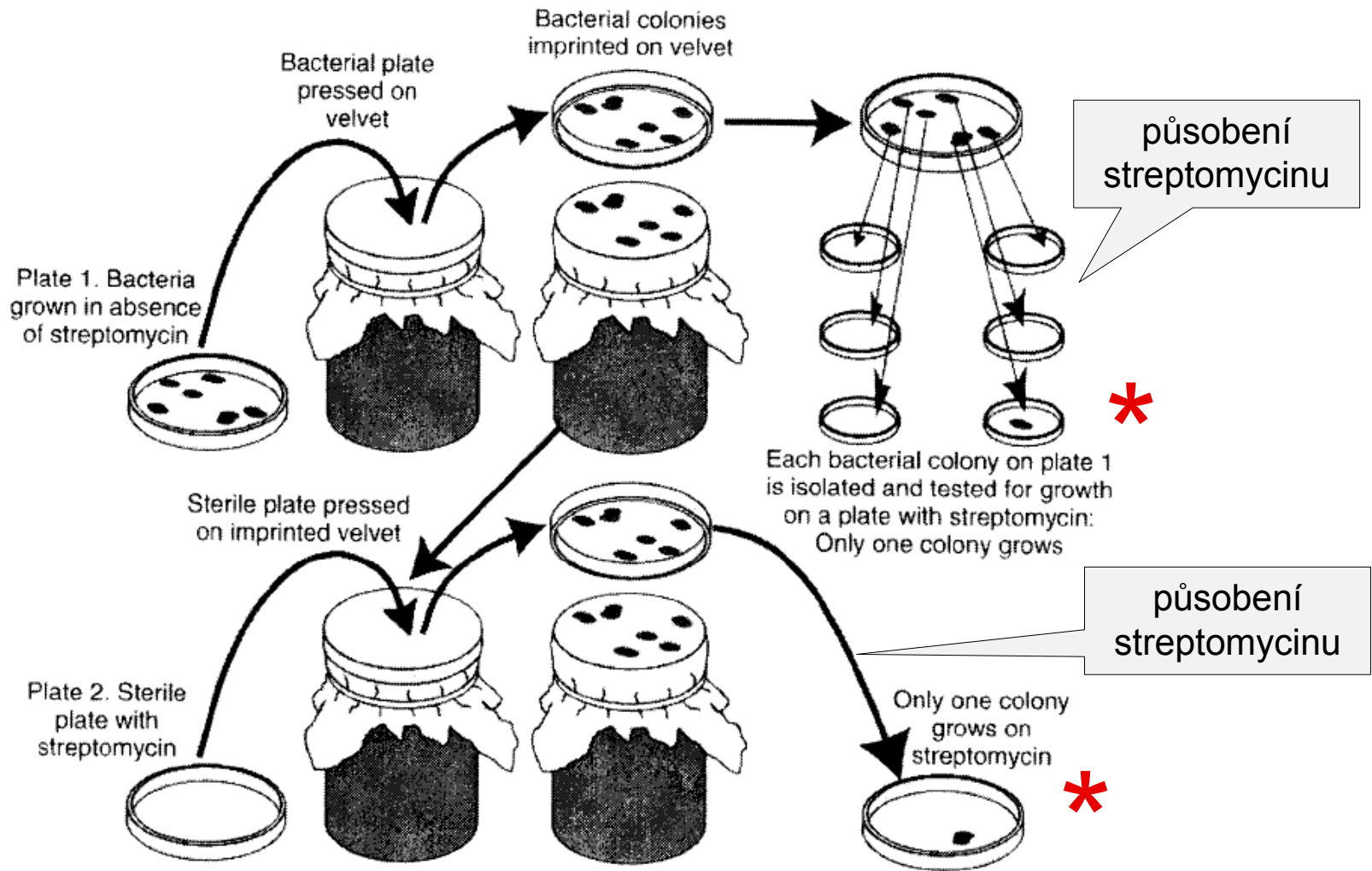
(a) mutace vyvolané prostředím



(b) náhodné mutace



# Joshua a Esther Lederberg (1952): *replica plating*



\* = kolonie s odpovídající si polohou na původní misce