

SELEKCE A JEJÍ INTERAKCE

základní rovnice selekce

$$\Delta p = \frac{p}{\bar{w}} a_A + \Delta p(\blacklozenge)$$

evoluční změna způsobená jiným mechanismem

Pokud $\Delta p(\blacklozenge) \neq 0$, evoluční dynamika odlišná od předpokladů pouze na základě selekce

+ změna selektivní rovnováhy \rightarrow *rovnováha* mezi selekcí a dalšími faktory (poměr $\Delta p(\blacklozenge)/a_A$):

$$\hat{p} = -w \frac{\Delta p(\blacklozenge)}{a_A}$$

Pokud je populace blízko selektivní rovnováhy, $a_A \rightarrow 0 \Rightarrow \Delta p(\blacklozenge) \rightarrow \infty$

\Rightarrow **i mechanismy, které samy o sobě mají malý evoluční dopad, v kombinaci se selekcí můžou mít silné účinky**

Interakce selekce a mutace

rekurentní mutace A (frekvence q) $\rightarrow a$ (frekvence $p = 1 - q$), rychlost μ

např. > 300 mutací deficiencie G6PD

podobně ~ 80 mutací α -talasémie, > 200 β -talasémie

prakticky zanedbáváme zpětnou mutaci

evoluční změna pouze mutací: $\Delta q = p\mu \rightarrow$ jediná rovnováha $\hat{q} = 1$

změna pomalá

Je-li alela a škodlivá, bude $\hat{q} = 0$, tj. mutační a selekční rovnováhy jsou přesně opačné

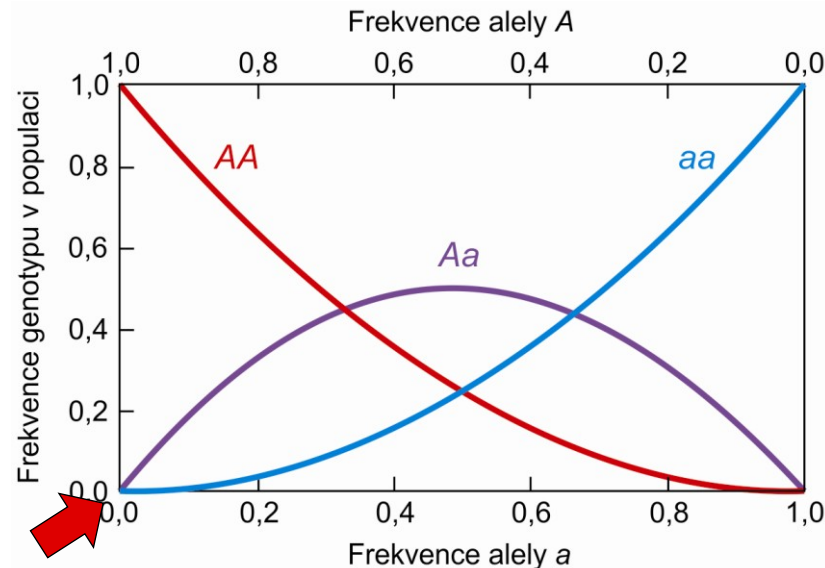
recesivní škodlivé mutace:

$$\hat{q} = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$$

Protože při $x \ll 1$ je $\frac{1}{x} \approx \frac{1}{x}$, recesivní škodlivá alela se bude v populaci kumulovat, dokud nedosáhne rovnovážné frekvence, která je mnohem vyšší než mutační frekvence

Např. $s = 1$, $\mu = 10^{-6} \rightarrow$ rovnovážná frekvence = 0,001

Důvodem nemožnost selekce eliminovat alely v heterozygotním stavu



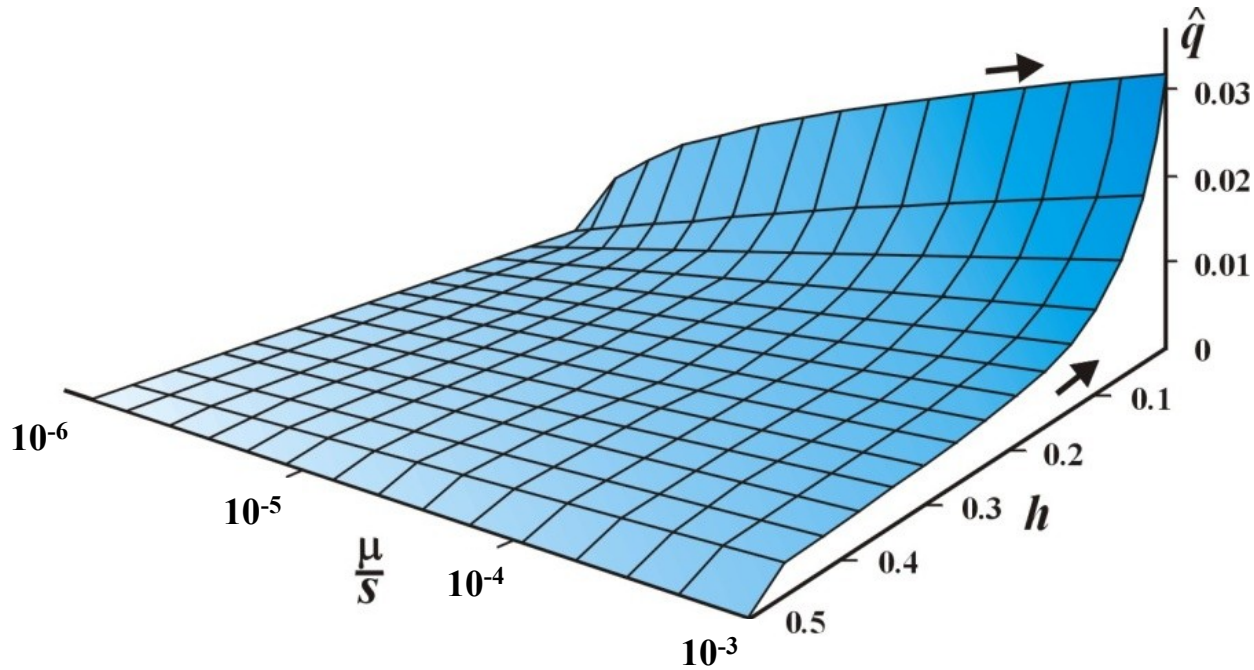
dominance:

$$\hat{q} = \frac{\mu}{hs} \quad h = 1 \Rightarrow \text{úplná dominance}$$

Např. $s = 1$, $\mu = 10^{-6}$ a $h = 0,01 \rightarrow$ rovnovážná frekvence = 0,0001

\Rightarrow při 1% redukci fitness u heterozygotů je rovnovážná frekvence 10× nižší, než při úplné recesivitě

Z hlediska rovnováhy mezi selekcí a mutací není důležité, jestli je fitness homozygota snížena o 1% nebo 100%, evoluční rovnováha je ovlivněna především redukcí fitness heterozygotů.



Haldaneův-Mullerův princip:

Bez ohledu na dominanci/recesivitu škodlivé mutace, její vliv na snížení fitness populace je nezávislý na tom, do jaké míry je škodlivá.

Vliv systému páření

recesivní škodlivá alela:

$$\hat{q} = \frac{\mu}{F_{IS}s}$$

$s = 1, \mu = 10^{-6} \rightarrow$ při náhodném oplození $\hat{q} = 0,001 (\sqrt{\mu/s})$

mírná odchylka od HW, např. $F_{IS} = 0,01 \Rightarrow \hat{q} = 0,0001$

tj. 1% odchylka od náhodného oplození znamená 10-násobné snížení rovnovážné frekvence recesivní letální alely v populaci

Díky inbreedingu se v populaci kumuluje daleko méně letálních recesivních alel než při náhodném páření.

Př. Tamilové v Indii: silná preference sňatků mezi bratranci a sestřenicemi
 \rightarrow absence letálních alel (\times v Evropě 5–8 na osobu)

Inbreeding neovlivňuje jen selekci proti letálním alelám:

Genotype	Phenotypic Attributes	Fitness in Nonmalarial Environment	Fitness in Malarial Environment
AA	Malarial susceptibility	1.00	0.89
AS	Malarial resistance	1.00	1.00
SS	Hemolytic anemia	0.20	0.20
AC	Malarial susceptibility	1.00	0.89
SC	Hemolytic anemia	0.71	0.70
CC	Malarial resistance	1.00	1.31

např. malárie

počáteční podmínky:

$$p_A \approx 1; p_S \approx 0; p_C \approx 0$$

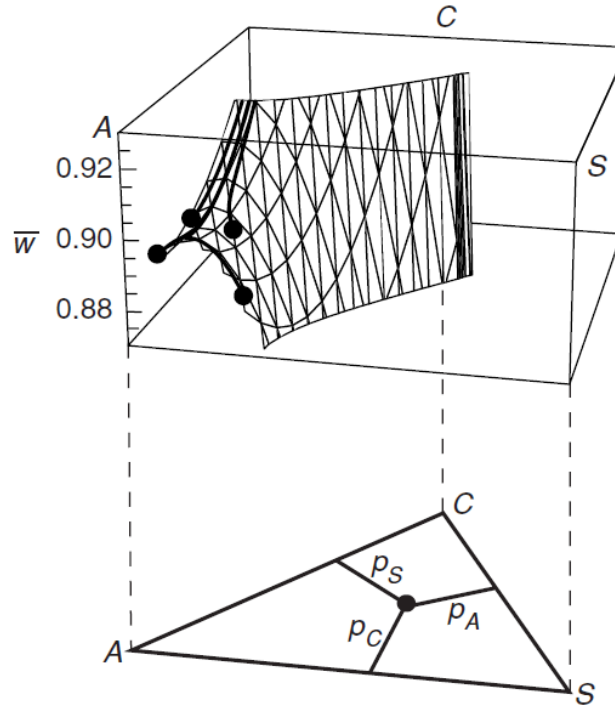
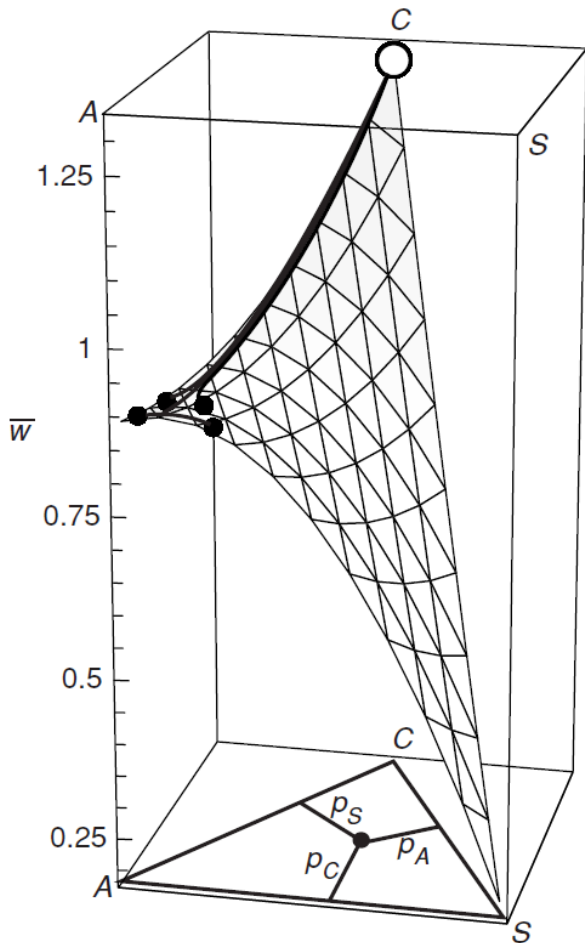
$$\text{při } F_{IS} = 0 \rightarrow a_C = 0 \text{ a } a_S = 0,11$$

při $F_{IS} > 0,11/0,8 = 0,14$ bude selekce eliminovat S a fixovat C

jestliže $0 < F_{IS} < 0,14 \Rightarrow$ snížení adaptivního vrcholu pro polymorfismus A/S ve srovnání s náhodným oplozením

\Rightarrow podmínky pro fixaci alely C se rozšíří

Př. $F_{IS} = 0,04$

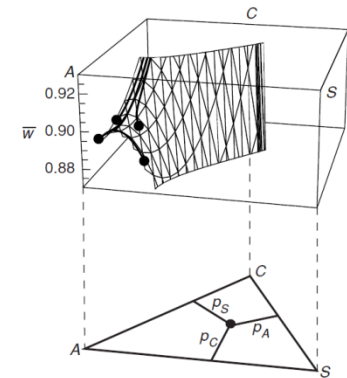
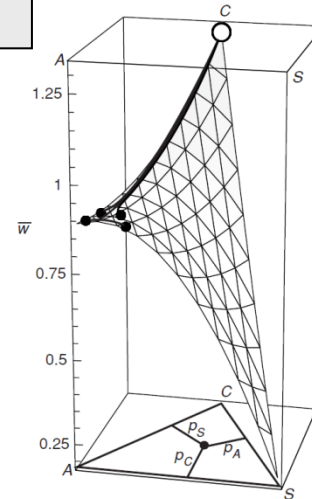
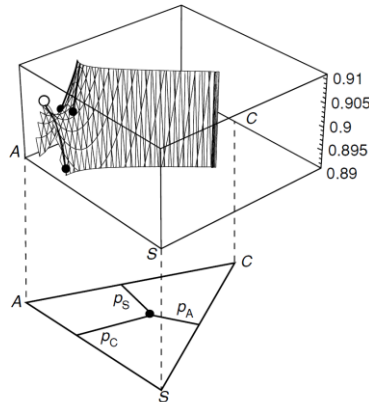
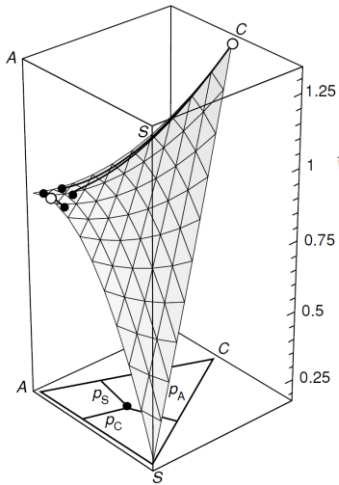


Genotype	Phenotypic Attributes	Fitness in Nonmalarial Environment	Fitness in Malarial Environment
AA	Malarial susceptibility	1.00	0.89
AS	Malarial resistance	1.00	1.00
SS	Hemolytic anemia	0.20	0.20
AC	Malarial susceptibility	1.00	0.89
SC	Hemolytic anemia	0.71	0.70
CC	Malarial resistance	1.00	1.31

Při inbreedingu častěji SS (velmi škodlivé) a CC (velmi prospěšné)

Adaptaci nelze vysvětlit pouze z hlediska reprodukčních zdatností jednotlivých genotypů.

v obou případech stejné w
genotypů \times různé výsledky




Ani úplná znalost fitness každého jedince nestačí k predikci dopadu selekce – potřebujeme znát i populační strukturu.

⇒ Výsledek adaptivní evoluce je určen interakcí mezi rozdíly ve fitness a populační strukturou.

Interakce selekce a toku genů

tok genů → příliv nových alel + změna jejich frekvencí

symetrický tok: $\Delta p_1 = -m (p_1 - p_2)$

$$\Delta p = \frac{p}{\bar{w}} a_A + \Delta p(\blacklozenge) \quad \longrightarrow \quad \Delta p_1 = \frac{p_1}{\bar{w}} a_A - m (p_1 - p_2)$$


směr změny v důsledku toku genů: $p_1 \square p_2$

směr změny v důsledku selekce v dému 1: frekvence alel, systém páření, fitness genotypů

⇒ selekce a tok genů nemusí mít stejný směr

Přírodní výběr působí jako selektivní filtr zpomalující/blokující tok některých genů a napomáhající šíření jiných genů.

Interakce selekce a driftu

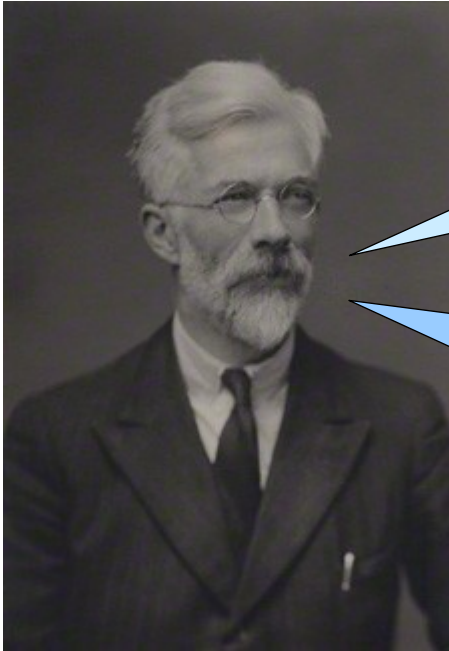
$$\Delta p = \frac{p}{\bar{w}} a_A + \Delta p(\blacklozenge)$$



na rozdíl od toku genů směr změny kolísá z generace na generaci

⇒ neexistuje konzistentní zesilování, nebo zpomalování účinků selekce

Interakce selekce a driftu



Selekce ovlivňuje evoluci konzistentním způsobem, uchovává rovnováhu.

Naopak drift způsobuje náhodné odchylky od selektivní trajektorie, které mají tendenci se z dlouhodobého hlediska vzájemně rušit.

⇒ drift nemá v adaptivní evoluci dlouhodobý význam

Interakce selekce a driftu

Za určitých podmínek
může drift směr adaptivní
evoluce silně ovlivnit
interakcí se selekcí.



Pro Fishera i Wrighta má drift velký dopad na osud
nově vzniklé alely

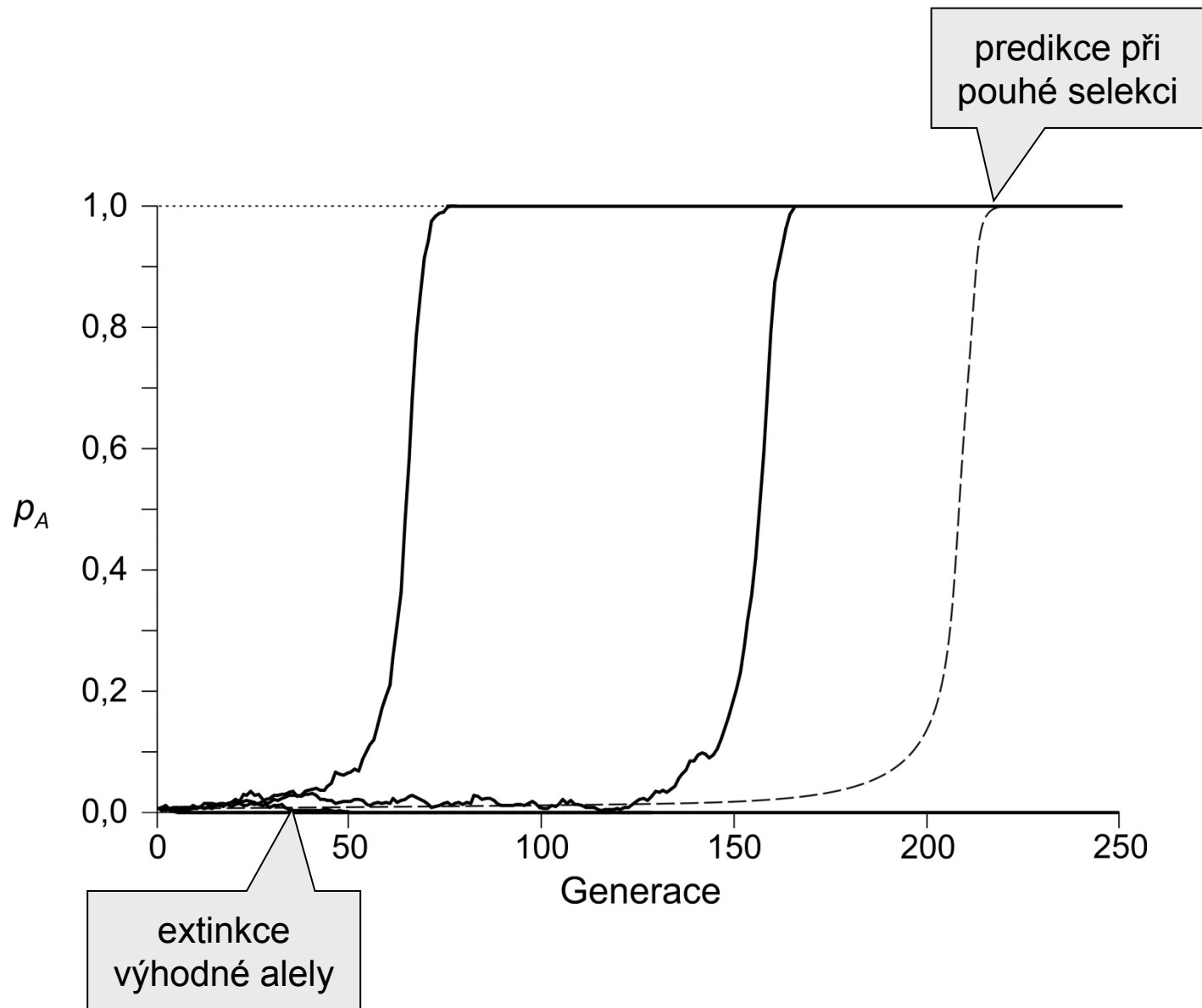
Pravděpodobnost fixace nově vzniklé alely:

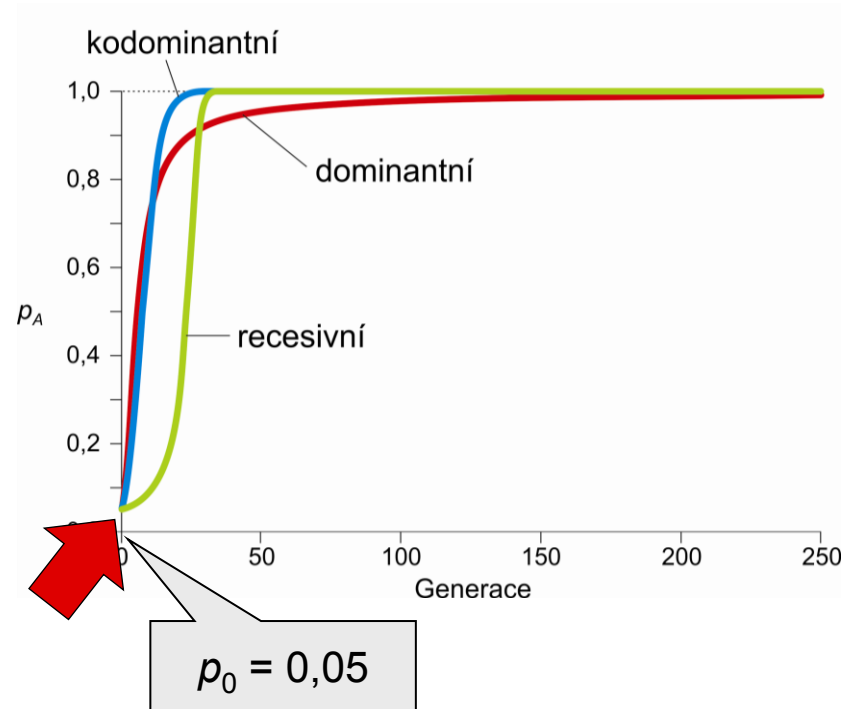
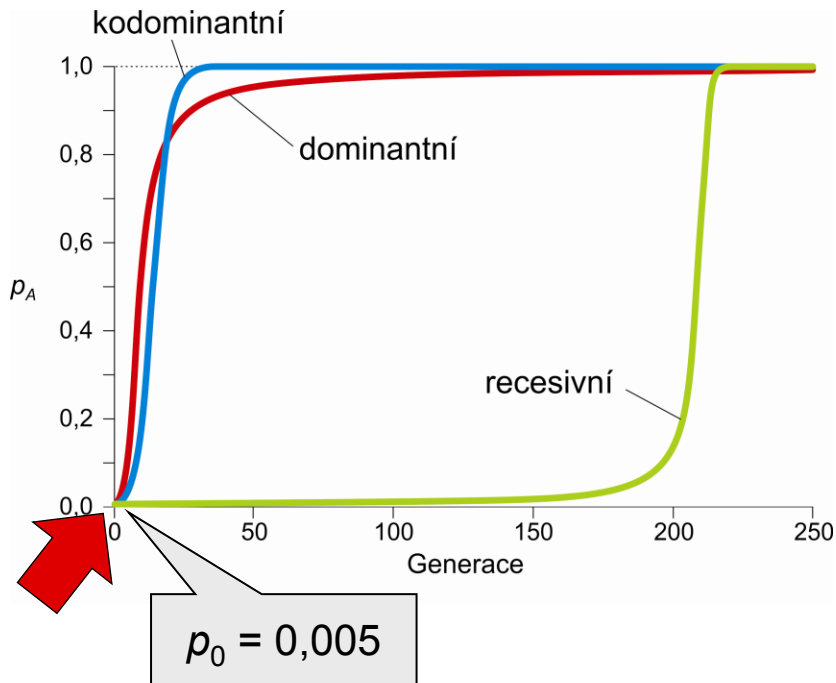
neutrální alela: $P_{\text{neutr}} = 1/(2N)$

selekce: nově vzniklá prospěšná alela A : $w_{AA} = 1+2s$, $w_{Aa} = 1+s$, $w_{aa} = 1$

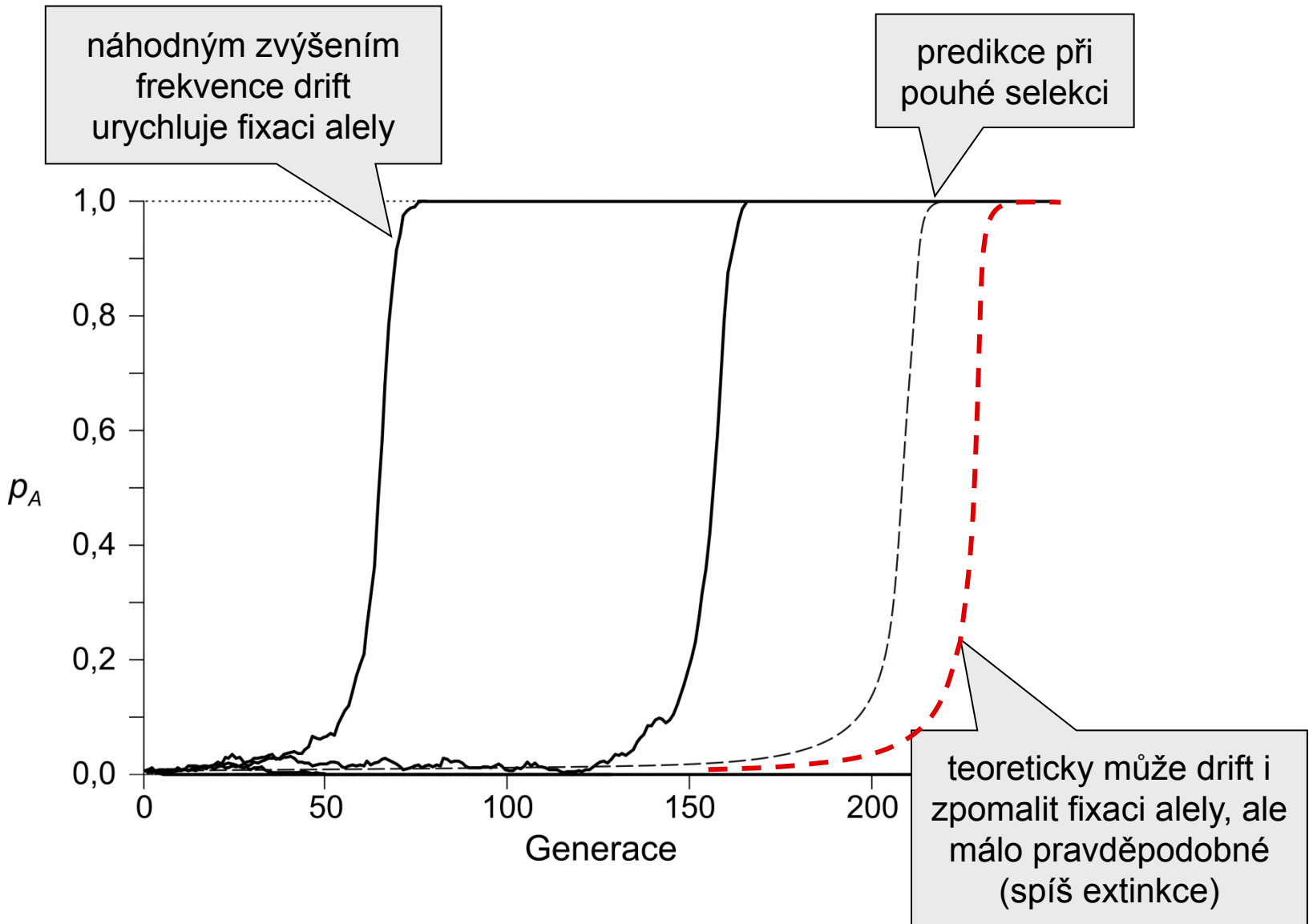
\Rightarrow pro $p > 0$ bude $a_A > 0 \Rightarrow$ frekvence A poroste

× díky driftu může být změna záporná – při nízké frekvenci může vést až k extinkci A





při 10x vyšší počáteční frekvenci je fixace alely mnohem rychlejší
patrné zejména pro recesivní alely



náhodným zvýšením frekvence drift urychluje fixaci alely

predikce při pouhé selekci

p_A

Generace

teoreticky může drift i zpomalit fixaci alely, ale málo pravděpodobné (spíš extinkce)

Ve skutečnosti pravděpodobnost fixace alely není ani 1 (jen selekce), ani $1/(2N)$ (jen drift), ale

$$P = \frac{1 - e^{-2(N_{eV}/N)s}}{1 - e^{-4N_{eV}s}} \quad (\text{Crow and Kimura 1970})$$

pokud $N_{eV} = N$:

$$P = \frac{1 - e^{-2s}}{1 - e^{-4Ns}}$$

při $s \rightarrow 0$ rovnice konverguje k $1/(2N)$, tj. alela se chová jako efektivně neutrální (srv. T. Ohtová a *slightly deleterious mutations*)

Pravděpodobnost fixace prospěšné alely při $s = 0,01$:

N	P	P_{neutr}	rozdíl od P_{neutr}
10	0,061	0,050	22 %
50	0,023	0,010	129 %
100	0,020	0,005	300 %
∞	0,020	0,000	--

pravděpodobnost se ustálí na 20 %

tzn. prospěšná alela bude ztracena v 98 % případů!

s rostoucím N roste vliv selekce

$$P = \frac{1 - e^{-2s}}{1 - e^{-4Ns}}$$

S tím, jak $N \rightarrow \infty$, jmenovatel konverguje k 1 $\Rightarrow P \approx 1 - e^{-2s}$

pro malá s je $(1 - e^{-2s}) \approx 2s \Rightarrow$ pro $s = 0,01$ bude $P = 0,02$

I ve velmi velkých populacích nejpravděpodobnějším osudem selektivně prospěšně alely je její ztráta!

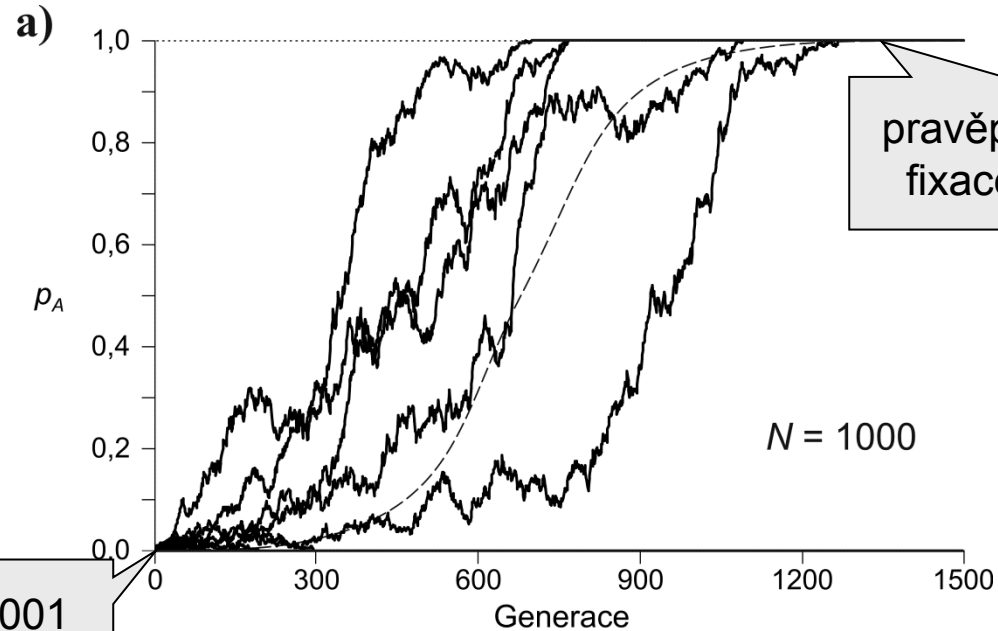
100 populací

kodominantní
prospěšná alela:

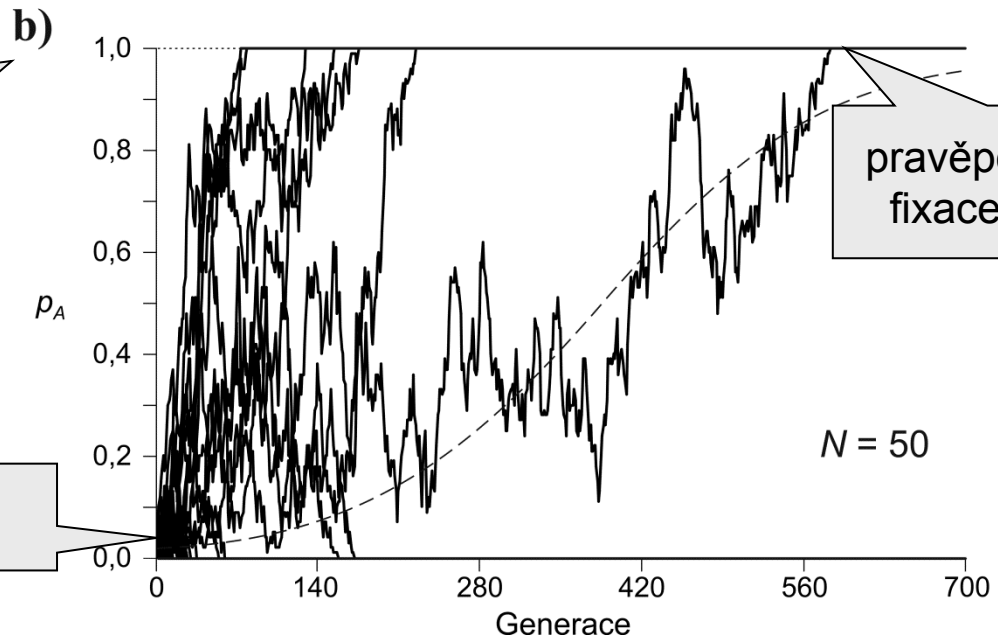
$$W_{AA} = 1$$

$$W_{Aa} = 0,99$$

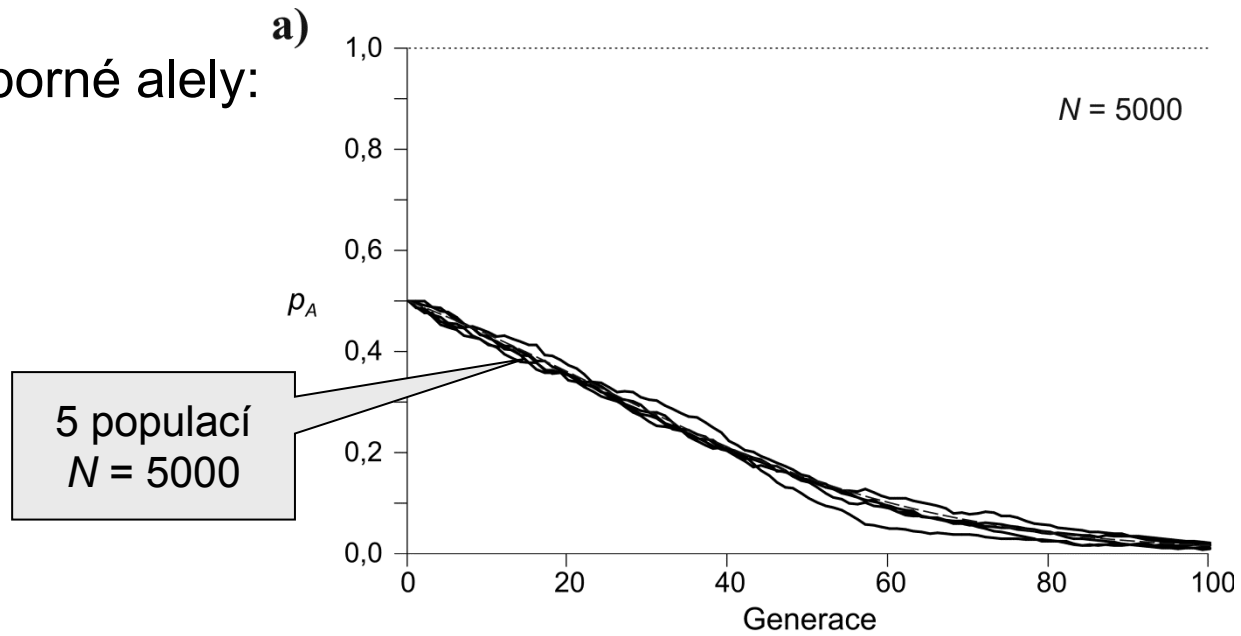
$$W_{aa} = 0,98, \text{ tj. } s = 2 \%$$



v obou případech
většina nových alel
ztracena!

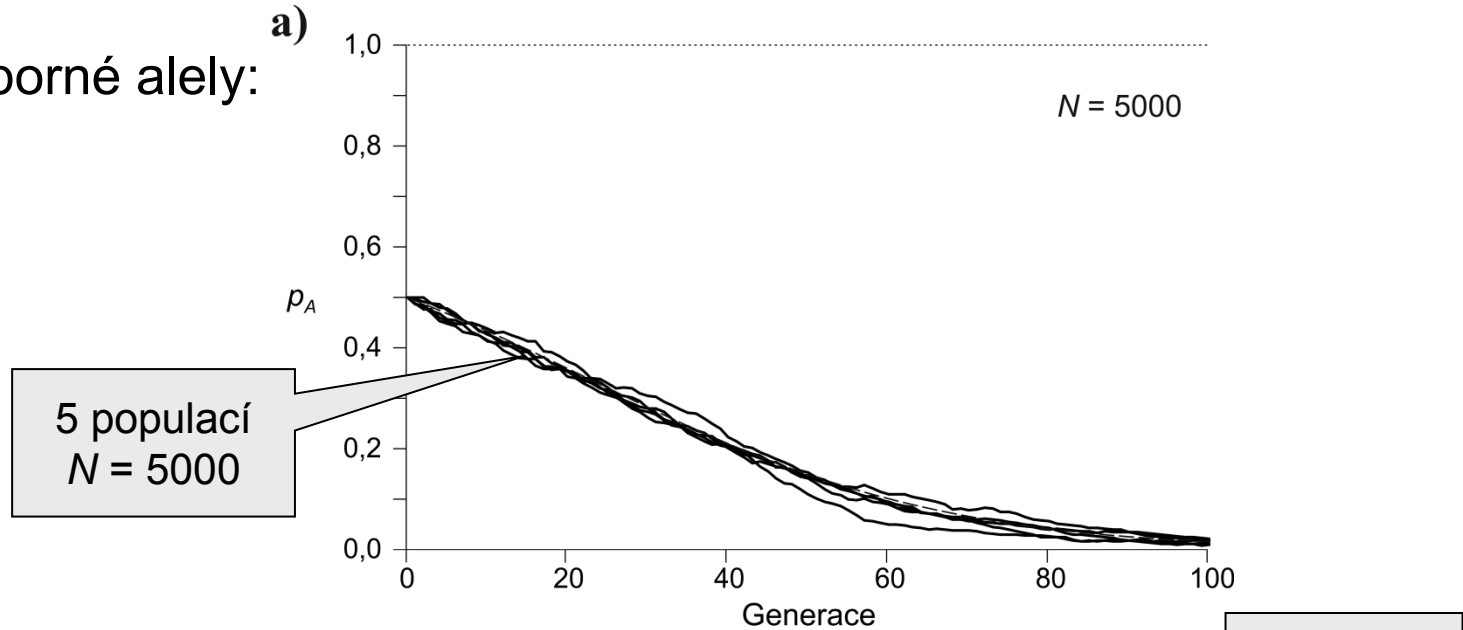


a)
Fixace záporné alely:

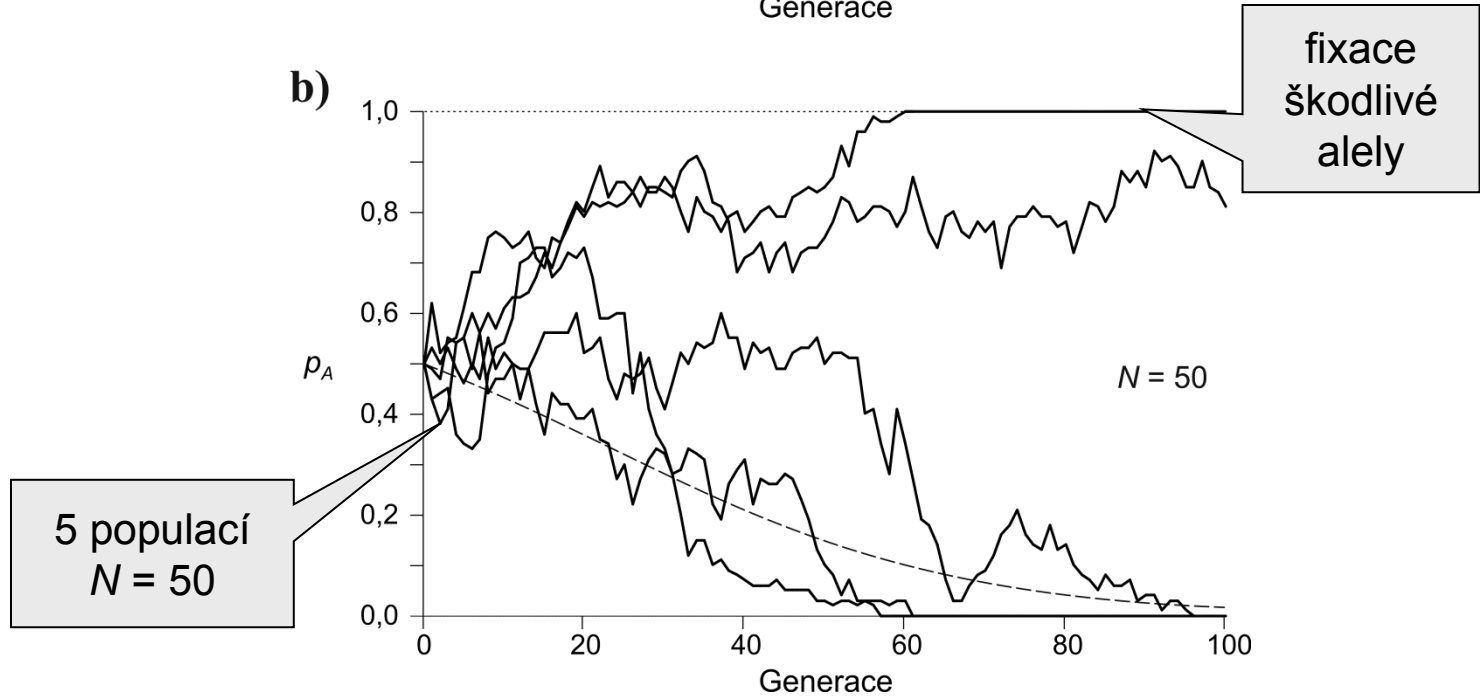


Fixace záporné alely:

a)



b)



Pravděpodobnost fixace nově vzniklé škodlivé alely:

neutrální alela: $P_{\text{neutr}} = 1/(2N)$

selekce: nově vzniklá škodlivá alela A : $w_{AA} = 1-2s$, $w_{Aa} = 1-s$, $w_{aa} = 1$

\Rightarrow pro $p > 0$ bude $a_A < 0 \Rightarrow$ frekvence A bude klesat

× díky driftu se může alela A zafixovat

$$P = \frac{e^{2s} - 1}{e^{4Ns} - 1}$$

pro všechna konečná N je P kladné \Rightarrow v konečně velkých populacích existuje určitá pravděpodobnost fixace škodlivé alely

Pravděpodobnost fixace škodlivé alely při $s = 0,01$:

N	P	P_{neutr}	rozdíl od P_{neutr}
10	0,041	0,050	-18 %
50	0,003	0,010	-68 %
100	0,00038	0,005	-92 %
∞	0,000	0,000	--

konverguje
k 0

Na rozdíl od prospěšné mutace zde konvergence k účinku samotné selekce, tj. k eliminaci nové škodlivé alely.

V tomto případě selekce a drift působí ve stejném směru.

Z hlediska neutrální teorie molekulární evoluce:

ve velkých populacích hraje mnohem větší roli selekce

čím se škodlivost alely blíží nule, tím větší může být populace, ve které se může fixovat (drift převýší negativní selekci)

a naopak, čím je selekce proti škodlivé mutaci silnější, tím menší musí být populace, aby drift hrál určující roli

⇒ v malých populacích se mírně škodlivé mutace chovají jako efektivně neutrální



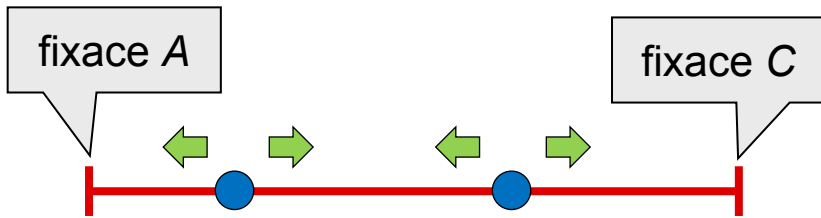
Tomoko Ohta

Fisher: drift snižuje rozsah variability, která je k dispozici selekci
důležitý jen v počátečních fázích po vzniku alely

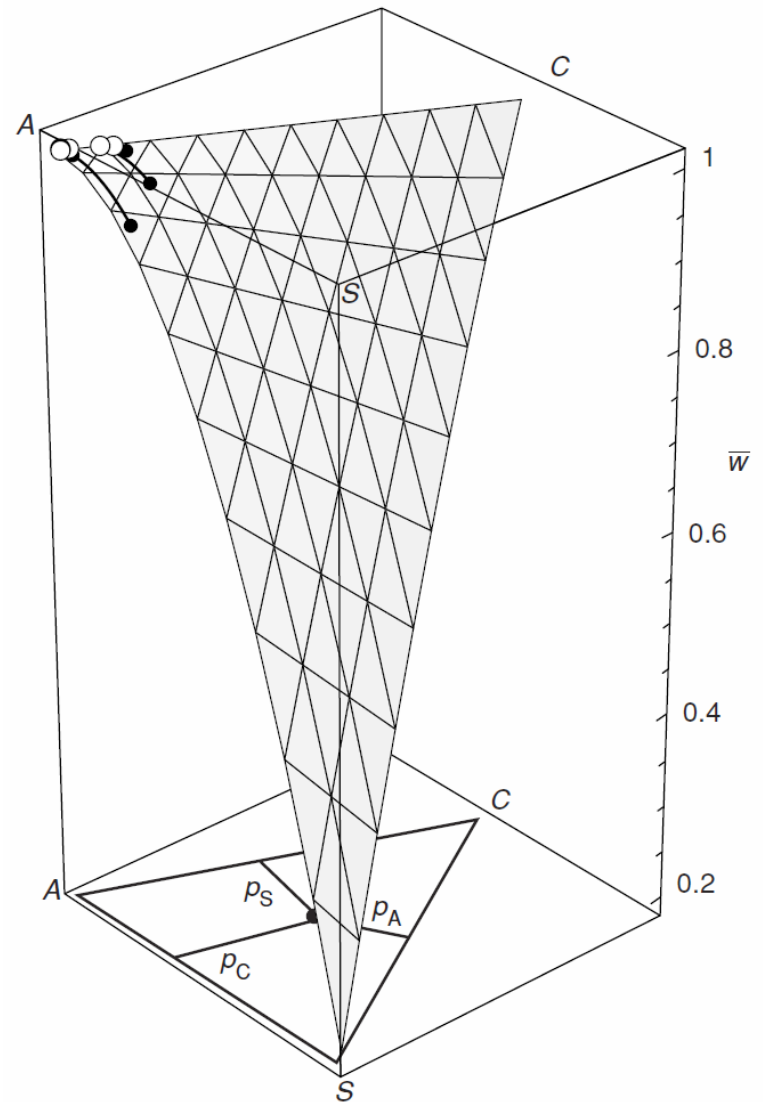
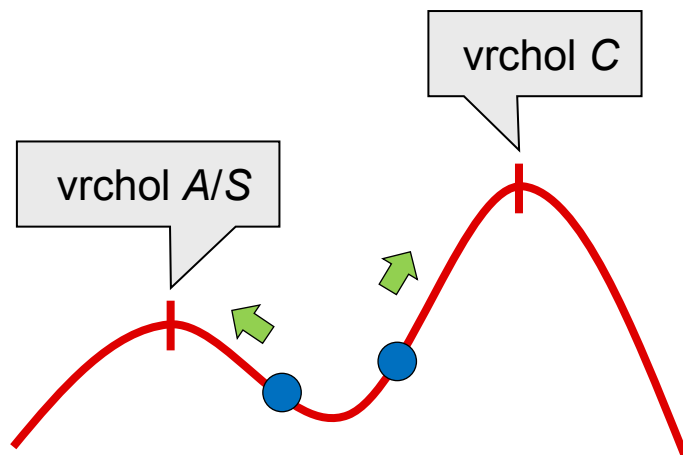
Wright: drift důležitý nejen v počátečních fázích; pokud v adaptivní krajině
existuje více vrcholů, drift hraje důležitou roli

1. při určení počátečních podmínek, ze kterých selekce bude vycházet
(tj. v oblasti kterého vrcholu se populace bude nacházet)
2. při přechodu populace z jednoho vrcholu na druhý (*peak shifts*)

nemalarické prostředí:



malarické prostředí:



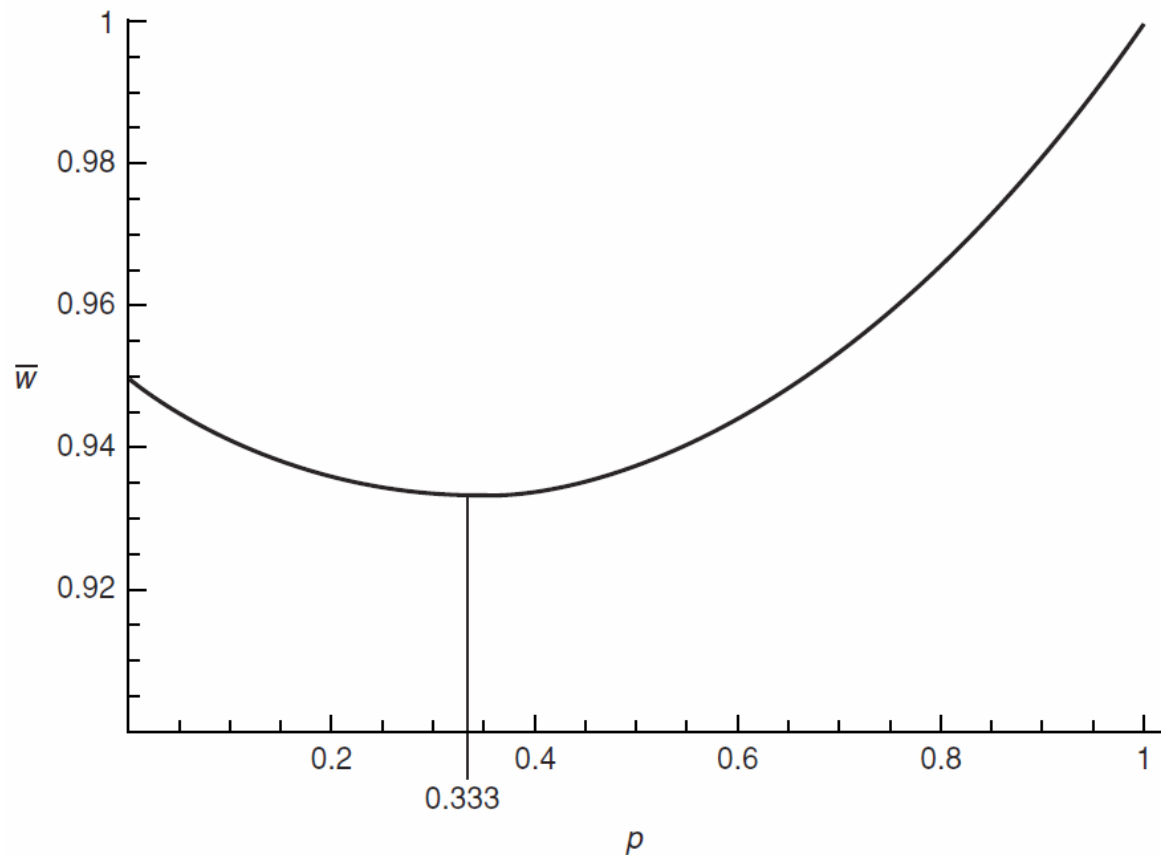
Přesun z jednoho vrcholu na druhý:

$w_{AA} = 1; w_{Aa} = 0,90; w_{aa} = 0,95 \Rightarrow 2$ adaptivní vrcholy: $p_A = 1$ a $p_A = 0$

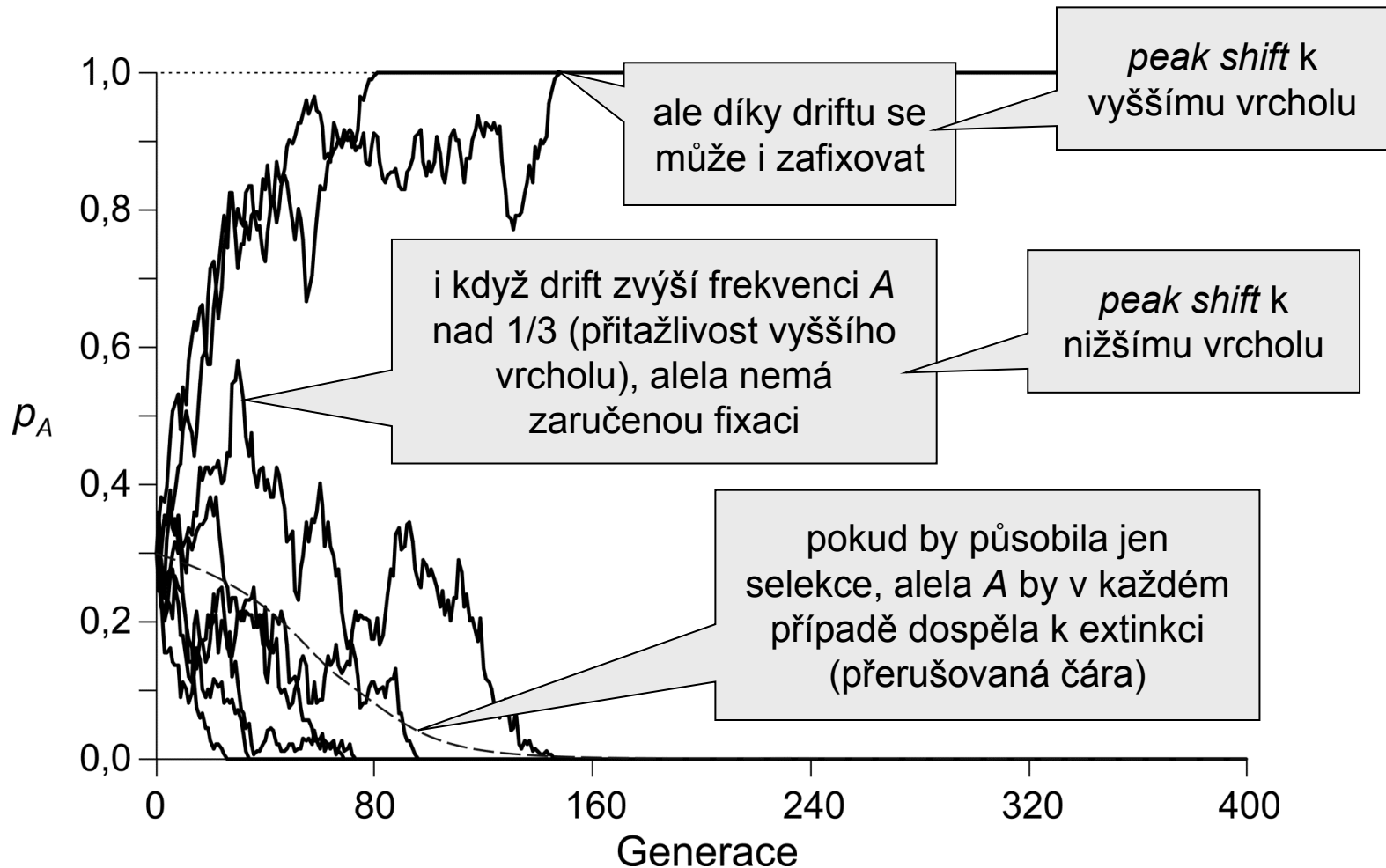
3. rovnovážný stav = polymorfismus $A/a \rightarrow a_A = a_a$:

$$a_A = p(1) + (1 - p)(0,9) - \bar{w} = p(0,9) + (1 - p)(0,95) - \bar{w} = a_a$$

$\Rightarrow p = 1/3$



Pokud bude počáteční frekvence alely A $p = 0,3 \dots$



... \Rightarrow jestliže bude druh rozdělen do několika lokálních populací, některé z nich se dostanou na vyšší vrchol

Interakce selekce, driftu a toku genů

Jestliže je populace rozdělena do několika lokálních subpopulací, v každé z nich snižená variabilita, ale na globální úrovni může být variabilita vyšší než ve stejně velké panmiktické populaci

→ nutná správná úroveň toku genů ($Nm \approx 1^*$)

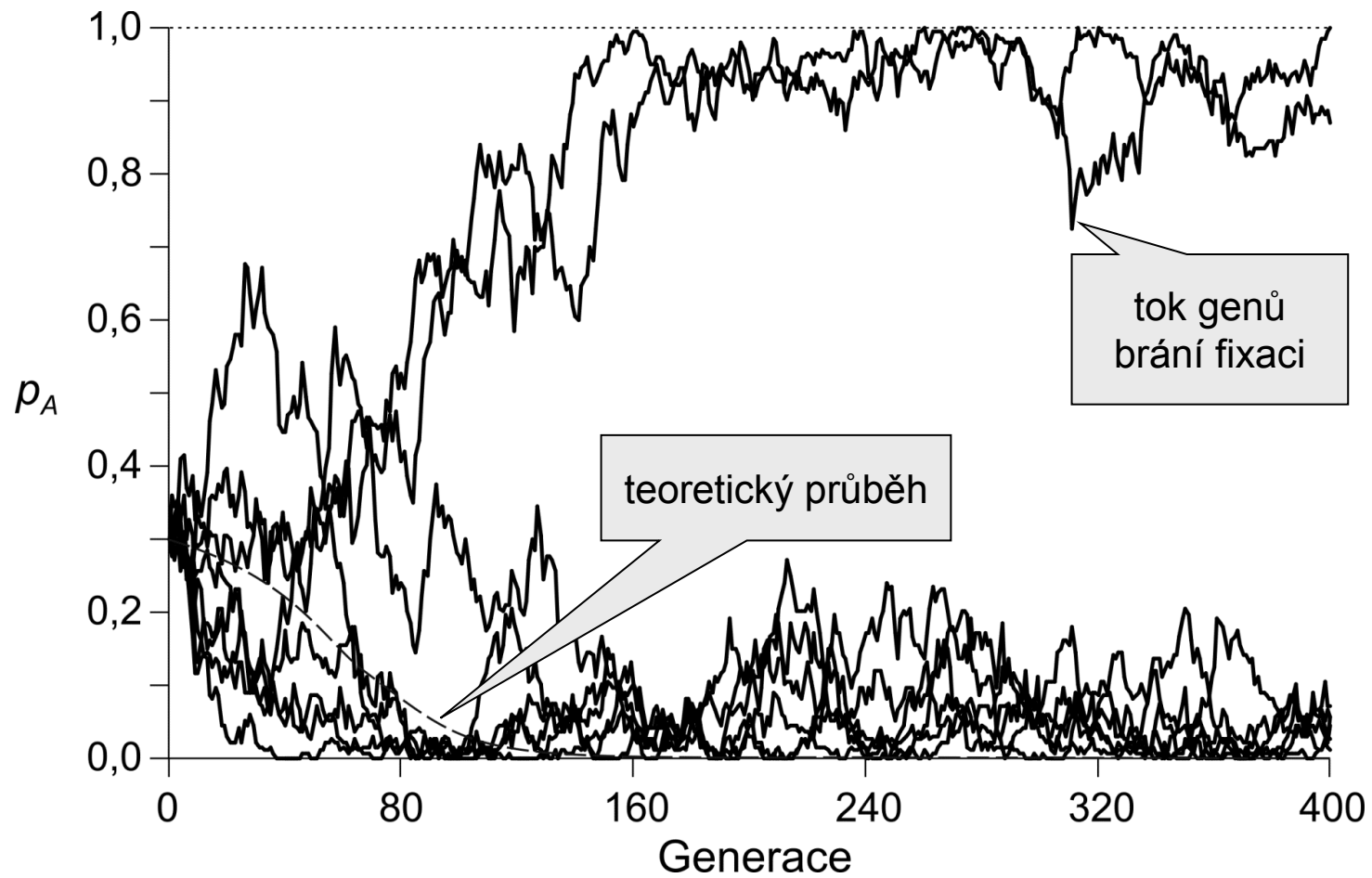
Př.:

$N_{eV} = 100$; ostrovní model toku genů: $m = 0,01$ (tj. $Nm = 1$)

$w_{AA} = 1$; $w_{Aa} = 0,90$; $w_{aa} = 0,95$

předpokládáme celkovou frekvenci alely A $p = 0,1 \Rightarrow$ níž než rovnovážná frekvence $1/3 \Rightarrow$ tok genů by měl působit ve směru nižšího vrcholu

*) podle Bartona a Rouhaniho (1993) by Nm mělo být mírně pod 1



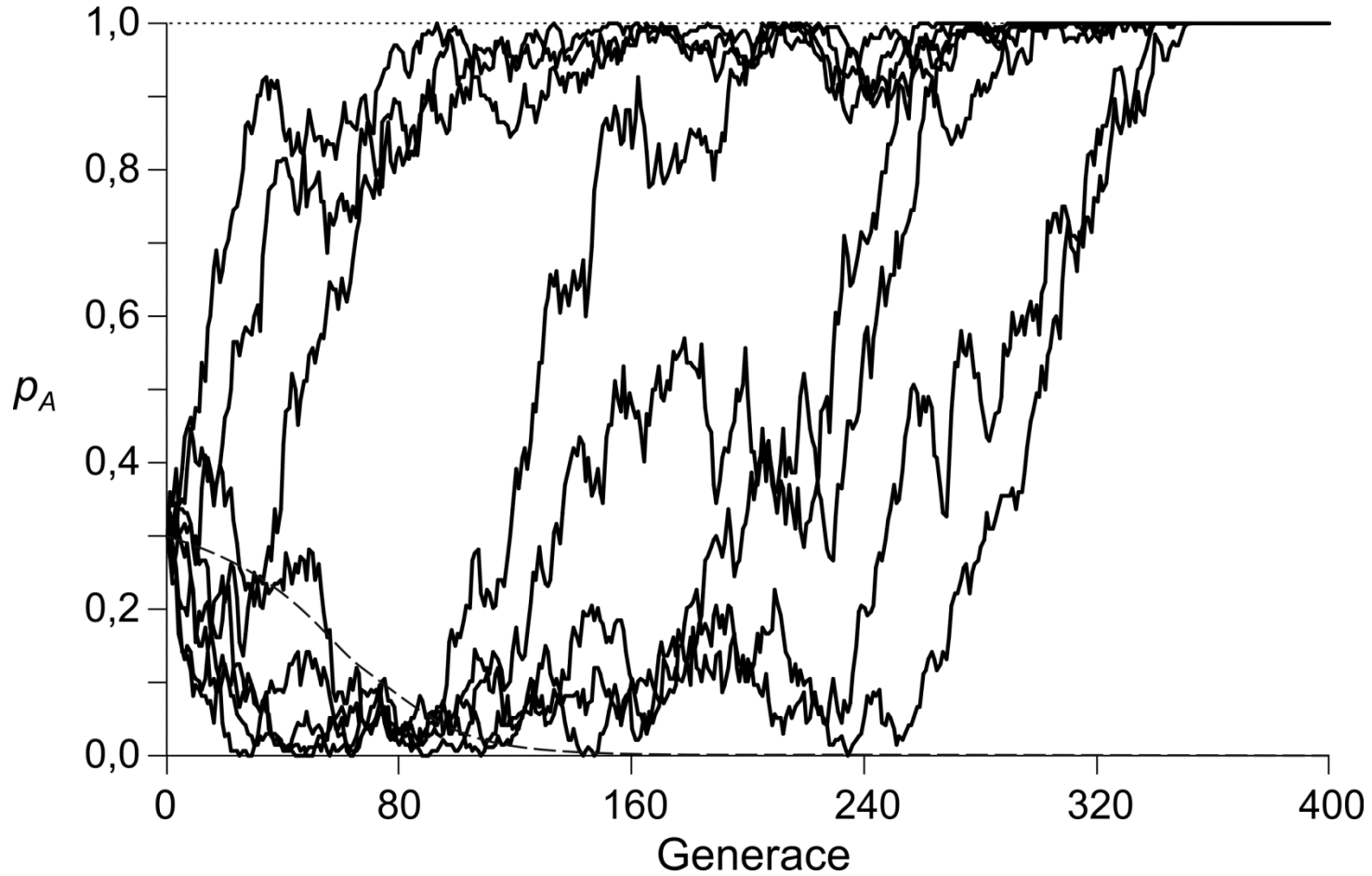
přestože tok genů neustále snižuje frekvenci alely A , přesun na jiný vrchol je stále možný

tok genů sám o sobě brání přesunu, současně ale pomáhá driftu účinněji „prozkoumat“ adaptivní krajinu, protože pomáhá uchovat lokální genetickou diverzitu

bez toku genů jakmile populace dospěje na nižší vrchol, nelze se z něj dostat (výj. mutace)

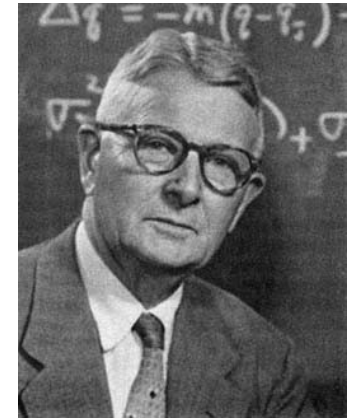
přestože na lokální úrovni je směr přesunu náhodný, na globální úrovni je pravděpodobnost přesunu na vyšší vrchol než naopak

⇒ globální frekvence A se zvýší – např. $0,1 \rightarrow 0,3$ ⇒ tok genů je nyní jen mírně vychýlený ve prospěch vyššího vrcholu:



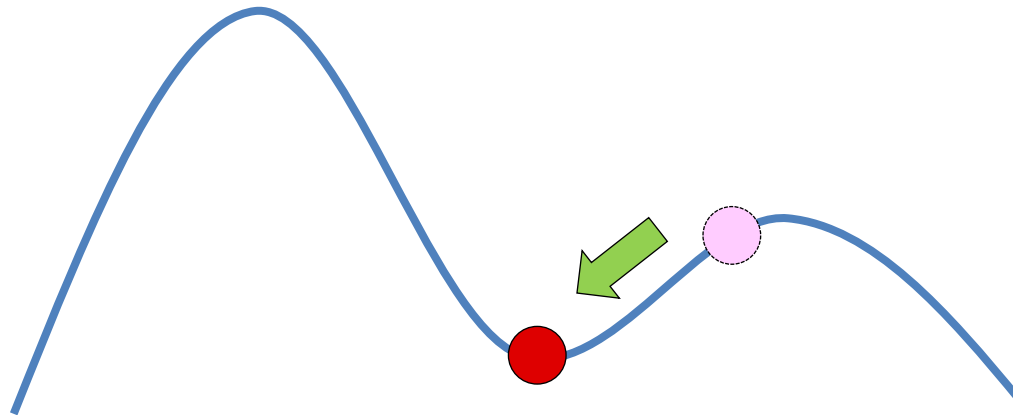
→ stále více děmů směřuje k vyššímu vrcholu a globální frekvence A dále roste

Teorie přesouvajících se rovnovah (*shifting balance theory*)

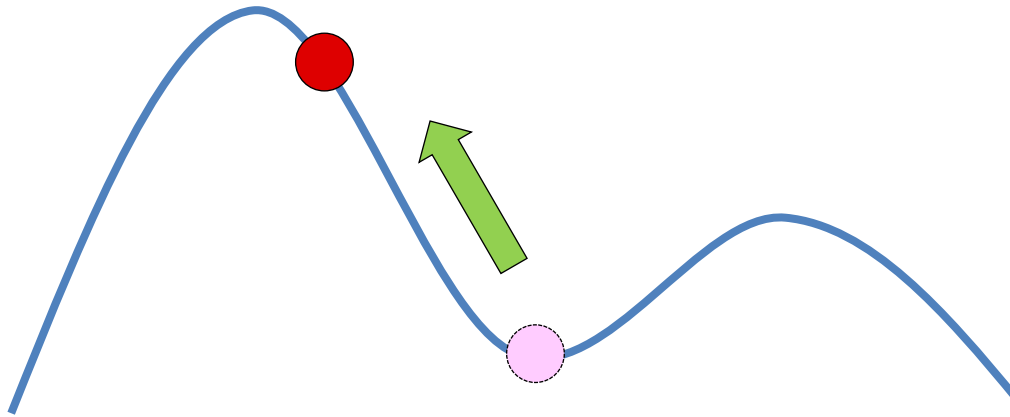


3 fáze SBT:

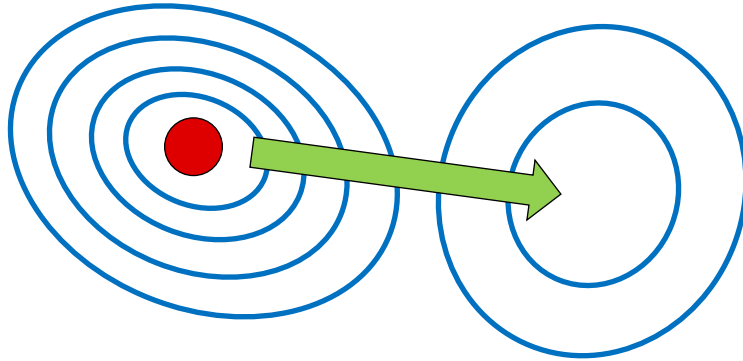
1. dočasné snížení fitness vlivem driftu v lokální populaci
→ možnost přiblížení do oblasti atrakce vyššího vrcholu



2. intradémová selekce → „tažení“ populace směrem k novému vrcholu



3. interdémová selekce → šíření příslušníků dému na vyšším vrcholu do ostatních démů



Celý proces viděn jako vychylování rovnováhy mezi driftem, tokem genů a selekcí

rozdělení populací?

prostorová nebo časová heterogenita, alespoň částečně $Nm \approx 1$
(např. člověk)

přesuny mezi vrcholy podporovány častou extinkcí a rekolonizací
(zejména pokud rekolonizace spojena s opakovanými efekty
zakladatele); rekolonizace také usnadňuje šíření lepších adaptací
v démech, zvláště pokud extinkce častější v případě méně zdatných
démů

genetická architektura?

pro SBT nutná existence více vrcholů v adaptivní krajině → role
epistáze

účinky alel na fitness závislé na kontextu (např. alela *S* výhodná v prostředí
vysoké frekvence alely *A* × škodlivá v prostředí vysoké frekvence *C*)

Fisherova metafora adaptivní hyperkoule:

místo více vrcholů pouze jedno optimum

místo rozeklanosti adaptivního povrchu hladký vztah mezi optimem a dalšími body v prostoru → stupeň adaptace populace jednoduchou klesající funkcí vzdálenosti populace od optima

poloměr hyperkoule = vzdálenost populace od optima

díky selekci populace blízko optima – jediným důvodem, proč ne přímo v optimu, je absence vhodné mutace

⇒ jediným náhodným mechanismem při prohledávání adaptivního prostoru mutace, žádná role driftu

mutace: čím větší důsledek, tím menší pravděpodobnost a naopak (max. hodnota $\frac{1}{2}$ pro mutace s velmi malým účinkem)

všechny geny s aditivním účinkem (ne epistáze – viz také podhodnocení epistatické složky rozptylu kvantitativního znaku), alely mají stále stejné fenotypové účinky (nezávislé na kontextu)

epistáze v jednolokusových systémech?

srpkovitá anémie: velká variabilita klinické závažnosti u SS homozygotů

např. populace v Řecku: vysoká frekvence S, ale mírné klinické příznaky
→ perzistence fetálního hemoglobinu, který snižuje negativní účinky srpkovité anémie

podobně polymorfismus na některých místech genu $G\gamma$ (jeden z dvojice genů pro fetální hemoglobin) v Saúdské Arábii a Indii → stejně jako v Řecku

⇒ v některých lidských populacích není srpkovitý fenotyp ve skutečnosti jednolokusový, ale jde o koadaptovaný genový komplex, jehož alelové frekvence jsou adjustovány tak, aby výsledkem byla co nejvyšší fitness

protože geny pro β -Hb a γ leží vedle sebe, můžeme mluvit o tzv. supergenu

epistáze v jednolokusových systémech?

třírozměrná adaptivní krajina alel *A*, *S* a *C* je ve skutečnosti čtyřrozměrná
⇒ jestliže ignorujeme epistázi, dospějeme k chybnému závěru, že populace Bantu, S. Arábie a Řecka dospěly k rezistenci vůči malárii stejným způsobem (*A/S* vrchol bez ohledu na perzistenci fetálního hemoglobinu)

ve skutečnosti mnohem složitější (epistáze s dalšími lokusy, např. *G6PD*, talasémií, *ACP-1*, *ADA* atd. atd.)