

# **SELEKCE A JEJÍ INTERAKCE**

Základní rovnice selekce při známém genotypu:

$$\Delta p = \frac{p}{\bar{w}} a_A$$

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

evoluční změna  
způsobená jiným  
mechanismem

Pokud  $\Delta p(\text{NS}) \neq 0$ , evoluční dynamika odlišná od předpokladů založených pouze na působení selekce

Navíc změna selektivní rovnováhy  $\rightarrow$  *rovnováha* mezi selekcí a dalšími faktory (poměr  $\Delta p(\text{NS})/a_A$ ):

$$\hat{p} = -\bar{w} \frac{\Delta p(\text{NS})}{a_A}$$

Pokud je populace blízko selektivní rovnováhy,  $a_A \rightarrow 0 \Rightarrow \Delta p(\text{NS})$  roste

$\Rightarrow$  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  $\mu$

např.  $> 300$  mutací deficiencie G6PD

podobně  $\sim 80$  mutací  $\alpha$ -talasémie,  $> 200$   $\beta$ -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

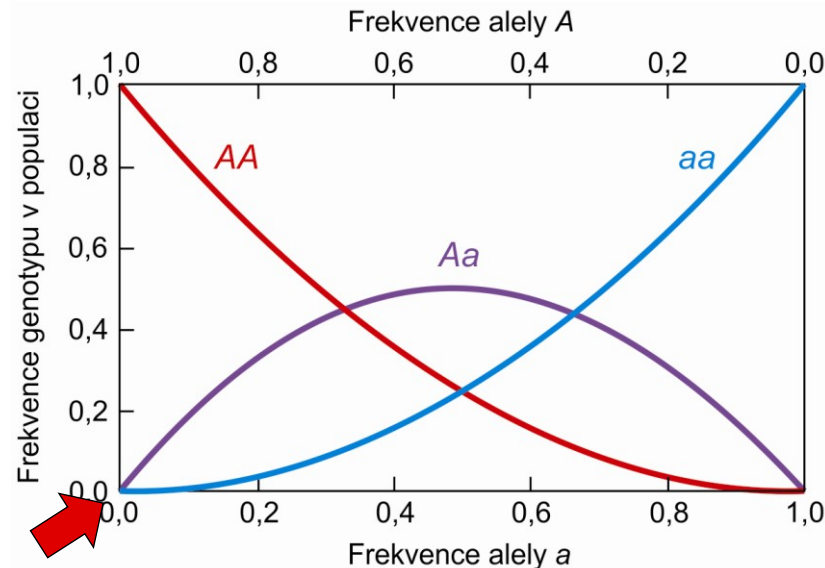
recesivní škodlivé mutace:

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

Protože druhá odmocnina malého čísla je vždy mnohem větší než původní číslo, frekvence recesivní škodlivé alely dosáhne mnohem vyšší rovnovážné frekvence než mutační rychlost

Např.  $s = 1$ ,  $\mu = 10^{-6} \rightarrow$  rovnovážná frekvence = 0,001, tj. o 3 řády vyšší

Důvodem nemožnost selekce eliminovat alely v heterozygotním stavu



dominance:

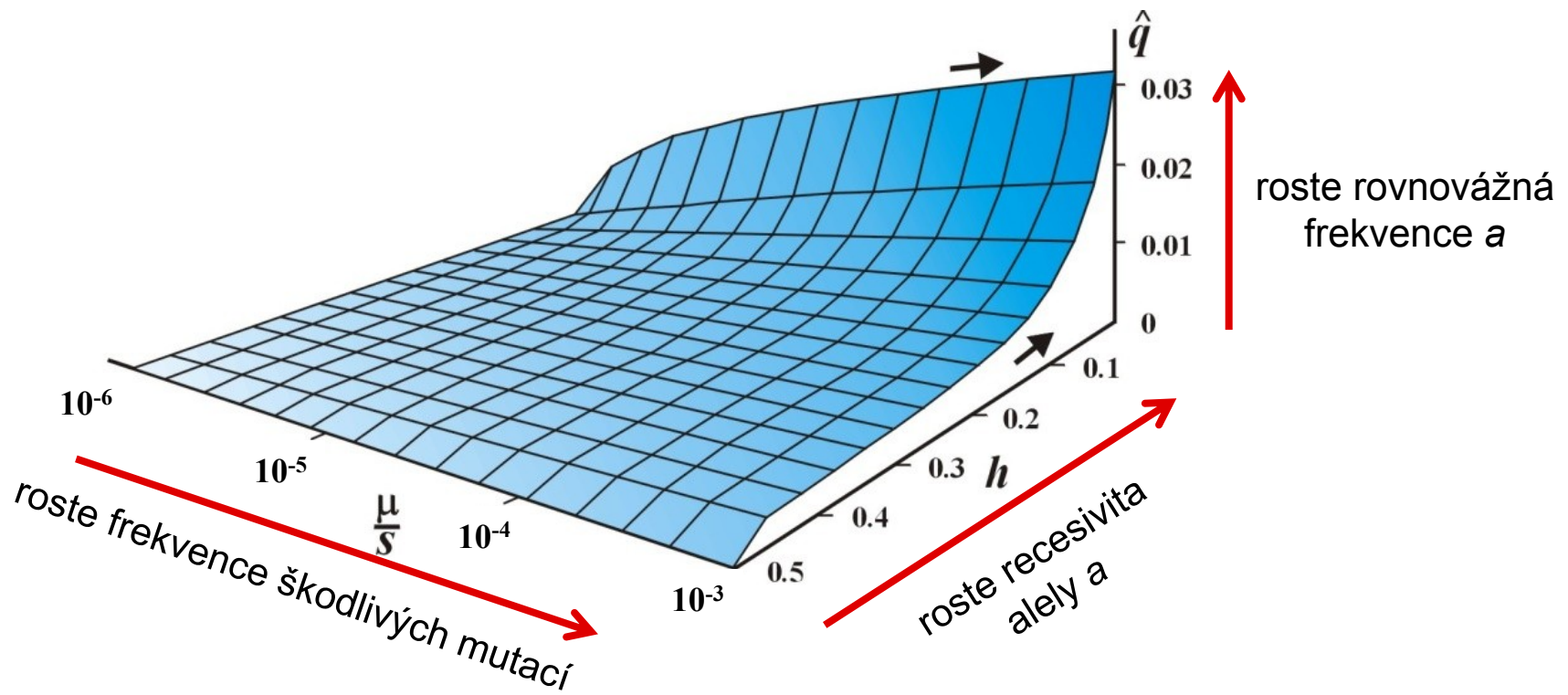
$$\hat{q} = \frac{\mu}{hs} \quad h = 1 \Rightarrow \text{úplná dominance alely } a \text{ nad } A$$

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

$\Rightarrow$  při 1% redukci fitness u heterozygotů oproti homozygotům AA 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.

Důvodem opět skutečnost, že při nízkých frekvencích se alely vyskytují téměř výhradně v heterozygotním stavu



## 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  $\hat{q} = 0,001$  ( $\sim \sqrt{\mu/s}$ )

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 vždy eliminovat S a fixovat C

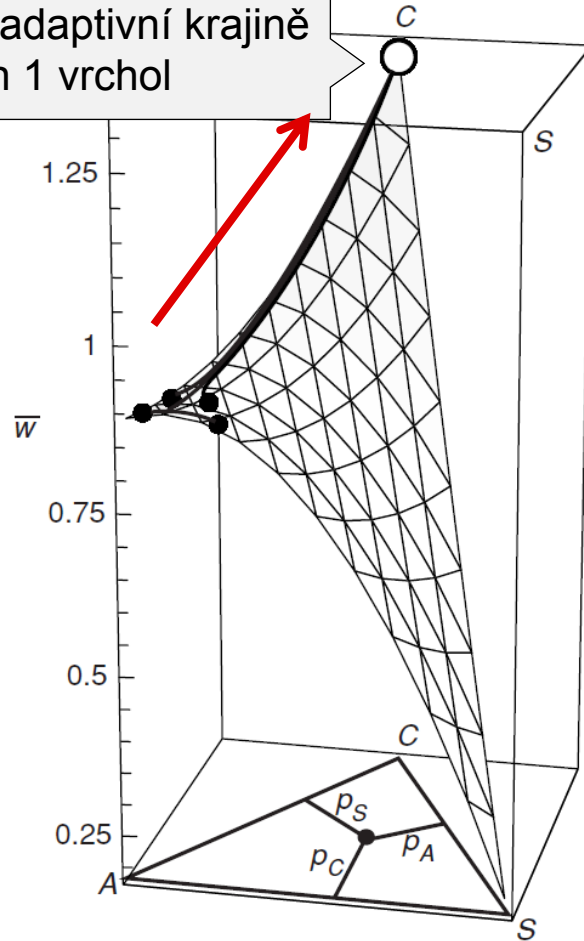
jestliže  $0 < F_{IS} < 0,14 \Rightarrow$  snížení adaptivního vrcholu pro polymorfismus A/S ve srovnání s náhodným oplozením

$\Rightarrow$  podmínky pro fixaci alely C se rozšíří

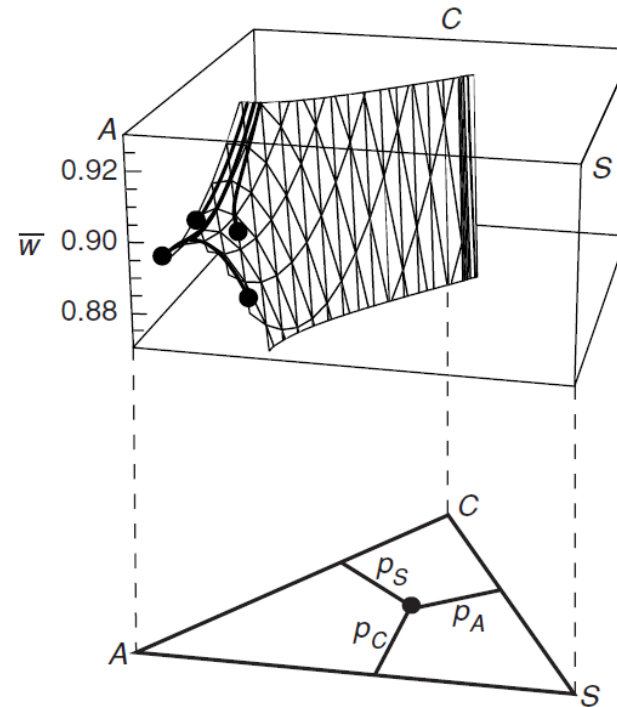


Př.  $F_{IS} = 0,04$

Při  $F_{IS} = 0,04$  a fitness v tabulce v adaptivní krajině jen 1 vrchol



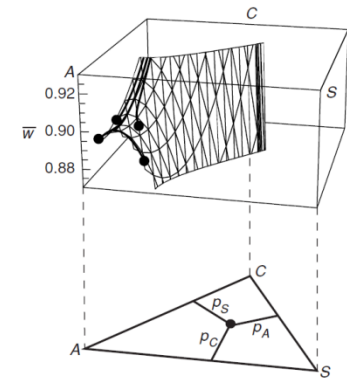
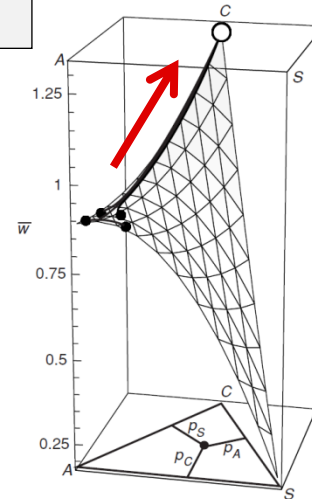
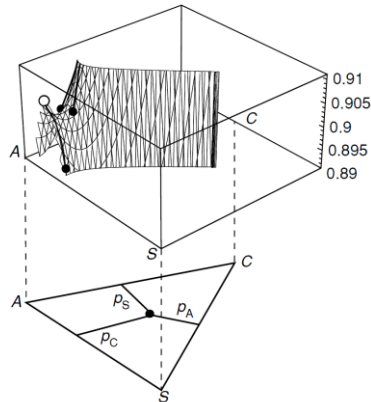
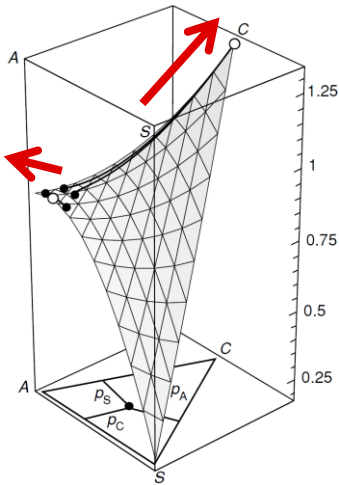
| Genotype | Phenotypic Attributes   | Fitness in Nonmalarial Environment | Fitness in Malarial Environment |
|----------|-------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| AA       | Malarial susceptibility | 1.00                               | 0.89                            |
| 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



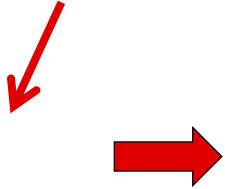
Ani úplná znalost fitness každého jedince nestačí k predikci dopadu selekce – potřebujeme znát i populační strukturu.

⇒ 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:  $\Delta p_1 = -m (p_1 - p_2)$

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


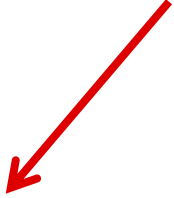
směr změny v důsledku toku genů:  $p_1 \neq p_2$

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.**

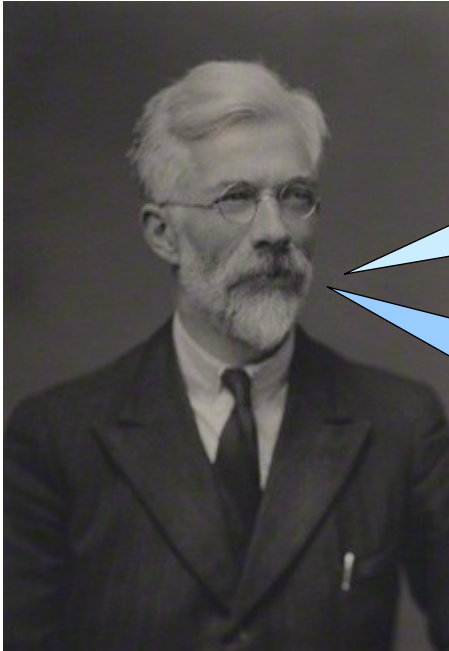
## Interakce selekce a driftu

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


Na rozdíl od toku genů směr změny  $\Delta p$  způsobené driftem z generace na generaci kolísá

⇒ neexistuje konzistentní zesilování, nebo zpomalování účinků selekce

## Interakce selekce a driftu

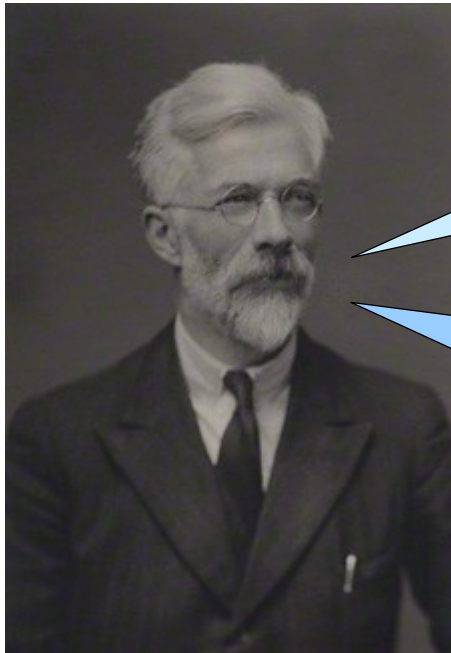


R.A. Fisher

Drift může hrát  
v adaptivní evoluci roli  
pouze je-li populace  
extrémně malá...

... nebo jde-li o nově  
vzniklou mutaci.

## Interakce selekce a driftu



R.A. Fisher

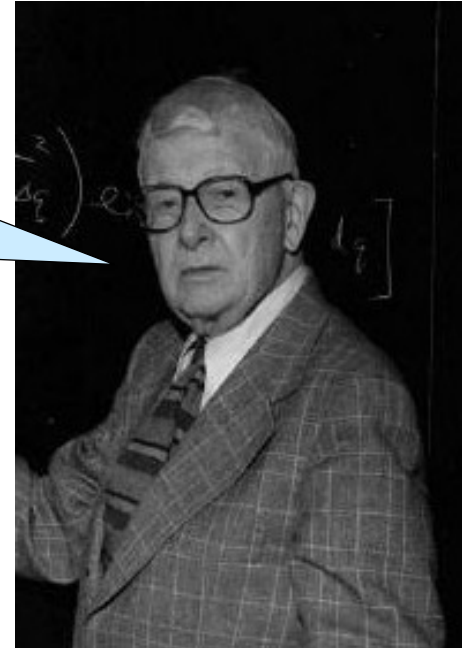
Selekce ovlivňuje evoluci konzistentním způsobem, uchovává rovnováhu.

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.



S. Wright

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

## Pravděpodobnost fixace nově vzniklé alely:

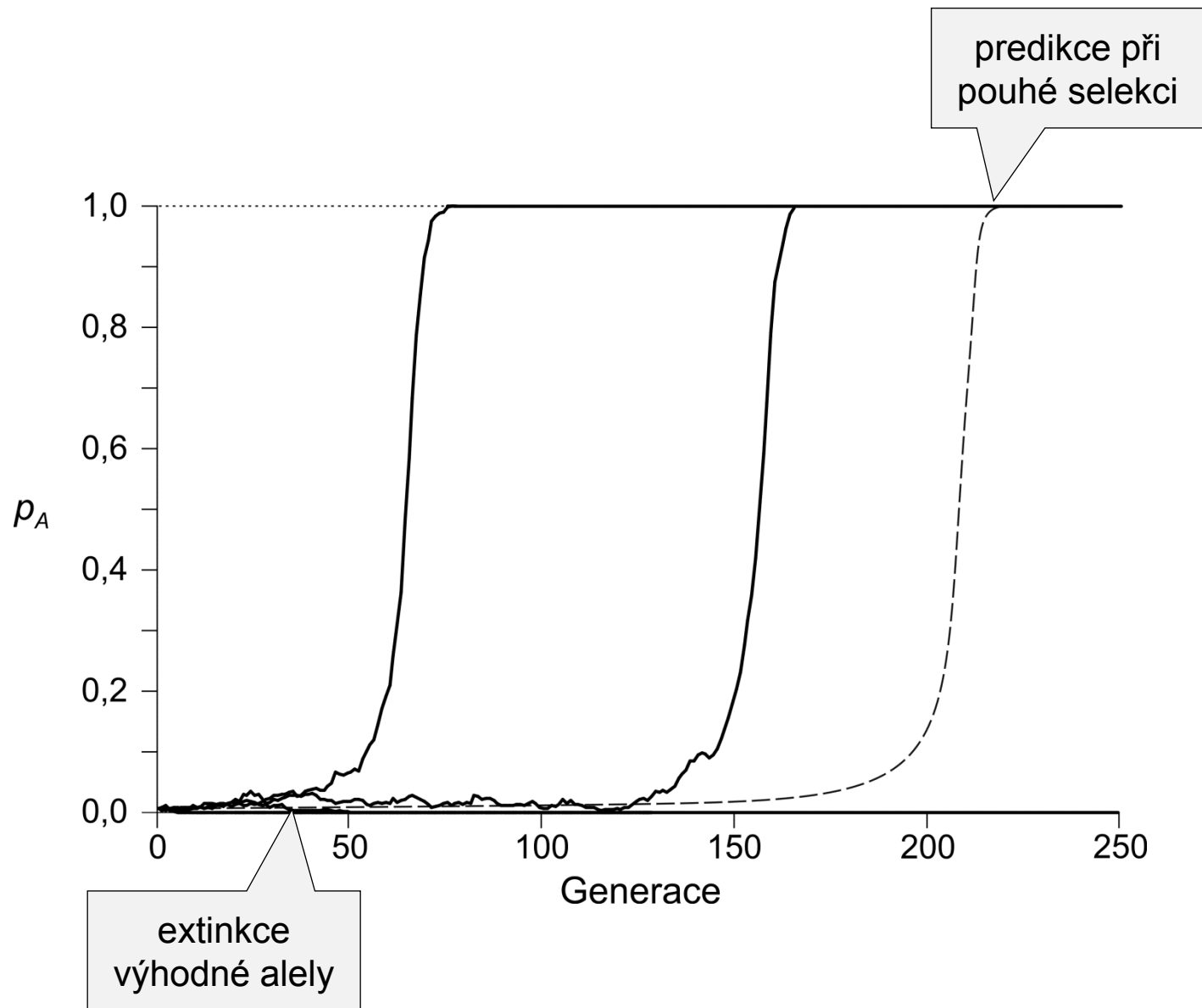
neutrální alela:  $P_{\text{neutr}} = 1/(2N)$

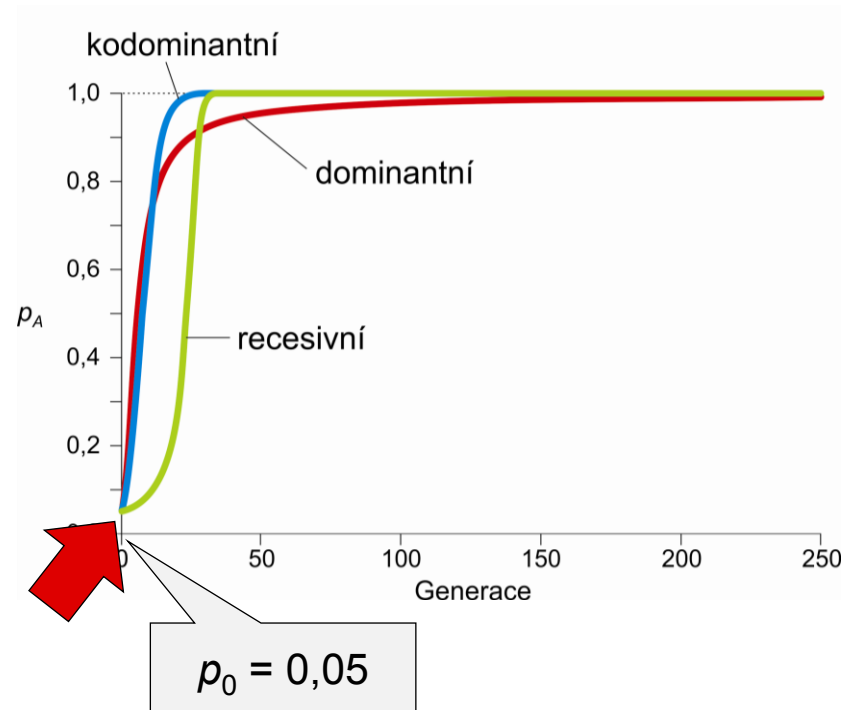
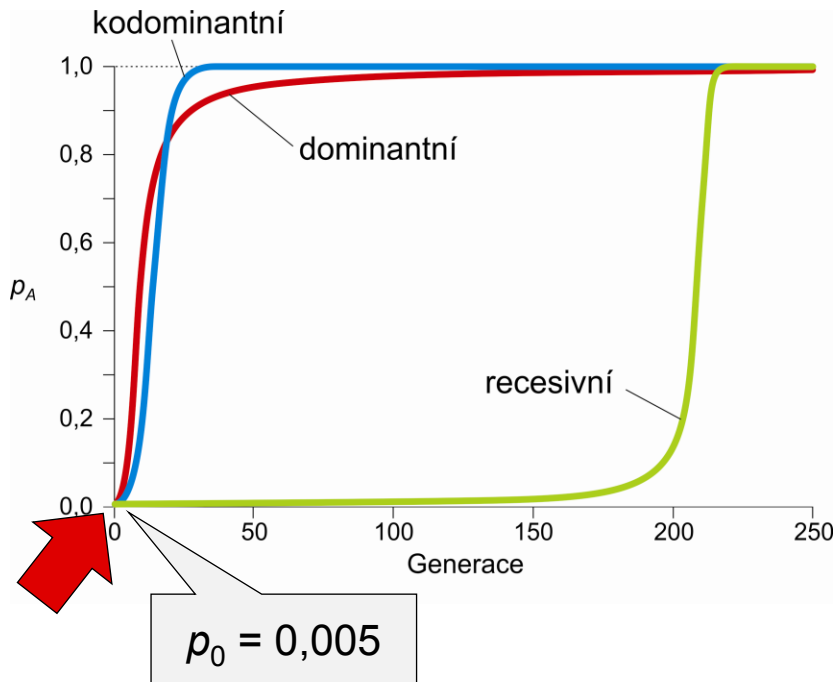
selekce: nově vzniklá prospěšná alela  $A$ :  $w_{AA} = 1+2s$ ,  $w_{Aa} = 1+s$ ,  $w_{aa} = 1$

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

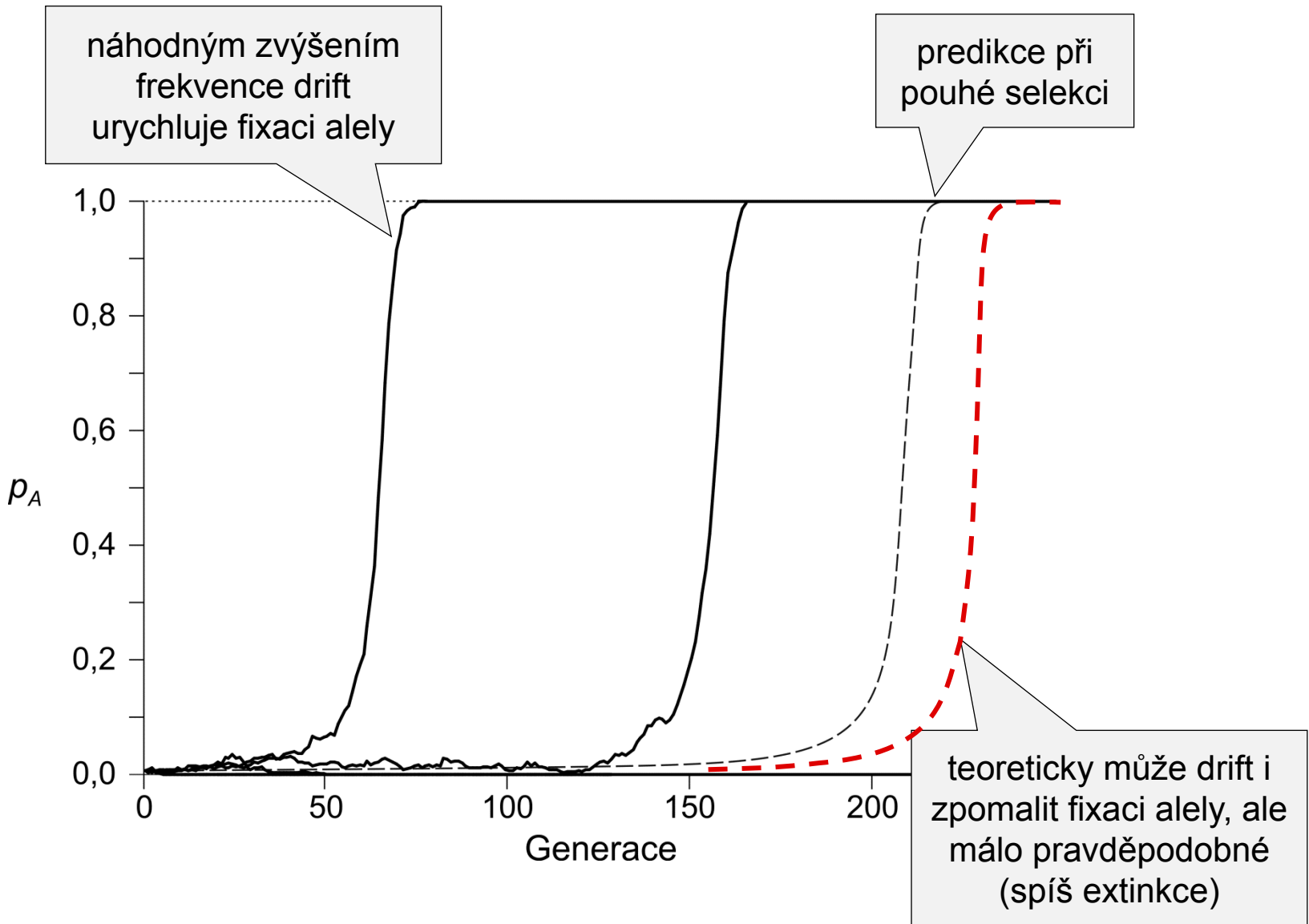
× díky driftu může být změna záporná – při nízké frekvenci může vést až k extinkci  $A$







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



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*)

\*) Taylorův teorém:  $s \rightarrow 0 \Rightarrow \frac{1 - e^{-2s}}{1 - e^{-4Ns}} \approx \frac{2s}{4Ns} = \frac{1}{2N}$

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

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

pravděpodobnost se ustálí na 2 %

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!**

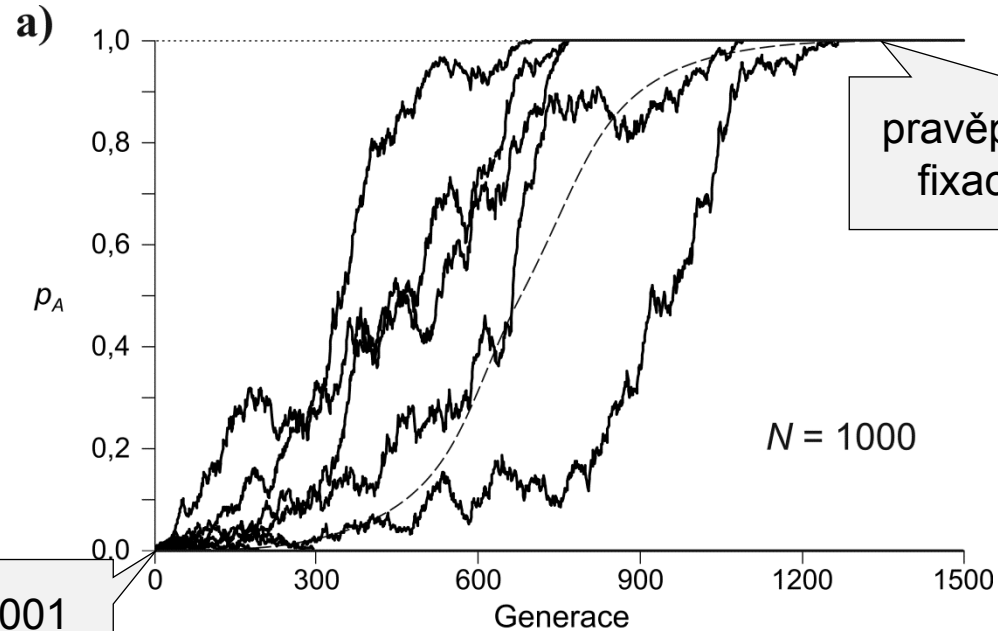
100 populací

kodominantní  
prospěšná alela:

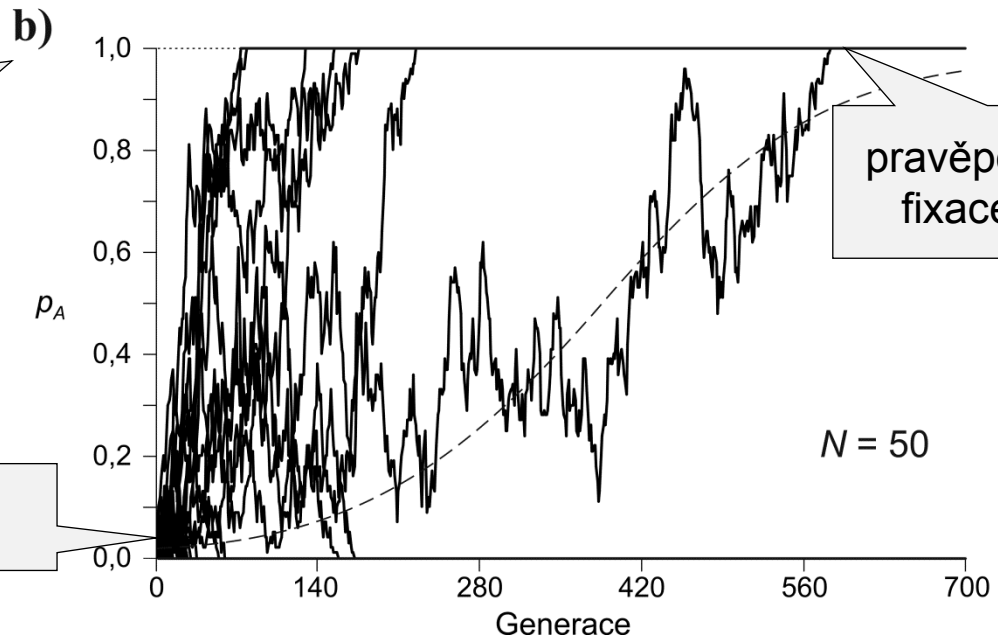
$$W_{AA} = 1$$

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

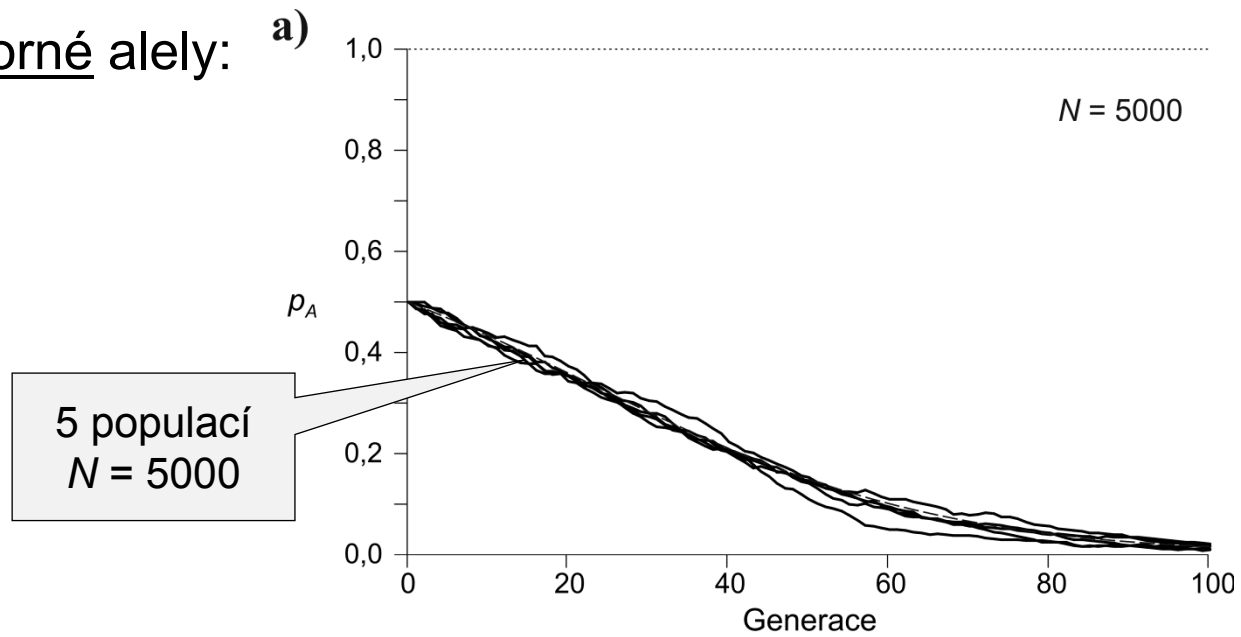
$$W_{aa} = 0,98, \text{ tj. } s = 2 \%$$



v obou případech  
většina nových alel  
ztracena!



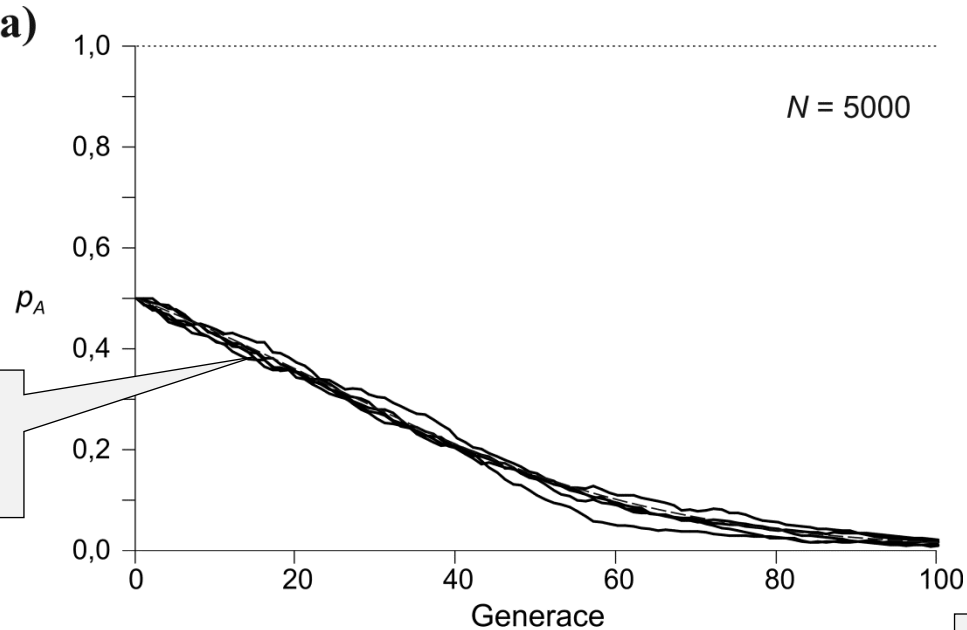
Osud záporné alely: a)



Osud záporné alely: a)

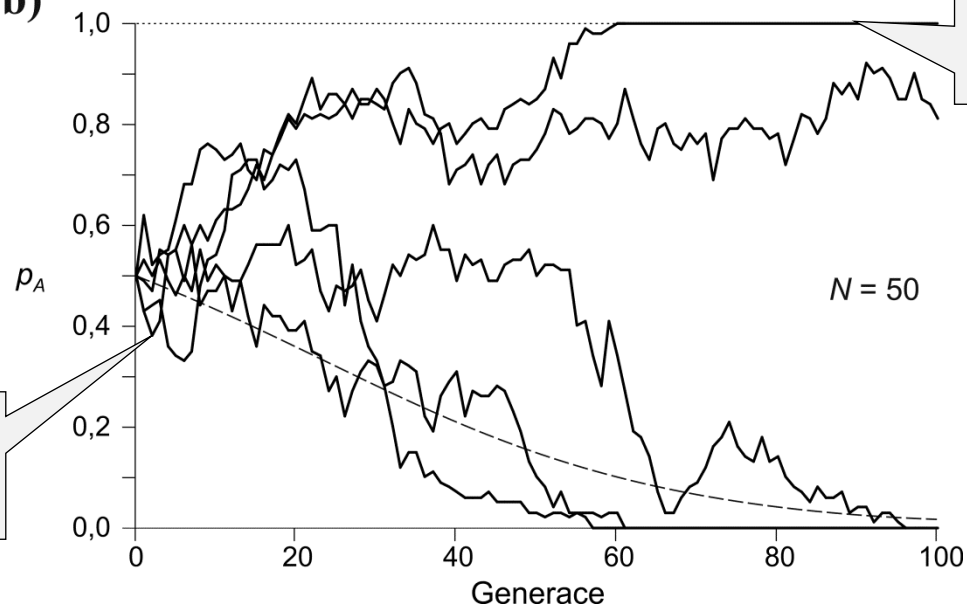
$s = 0,05$  proti  
dominantní  $A$

5 populací  
 $N = 5000$



b)

5 populací  
 $N = 50$





## 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  $s = 0,01$ :

| $N$      | $P$     | $P_{\text{neutr}}$ | rozdíl od $P_{\text{neutr}}$ |
|----------|---------|--------------------|------------------------------|
| 10       | 0,041   | 0,050              | -18 %                        |
| 50       | 0,003   | 0,010              | -68 %                        |
| 100      | 0,00038 | 0,005              | -92 %                        |
| $\infty$ | 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.

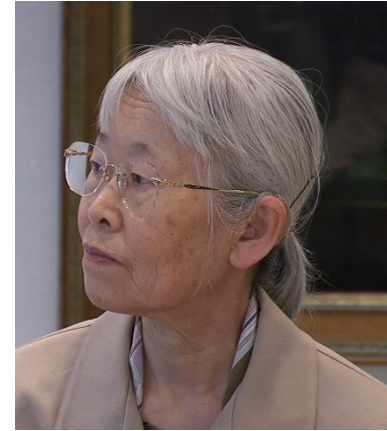
## Z hlediska neutrální teorie molekulární evoluce:

ve velkých populacích hraje mnohem větší roli selekce

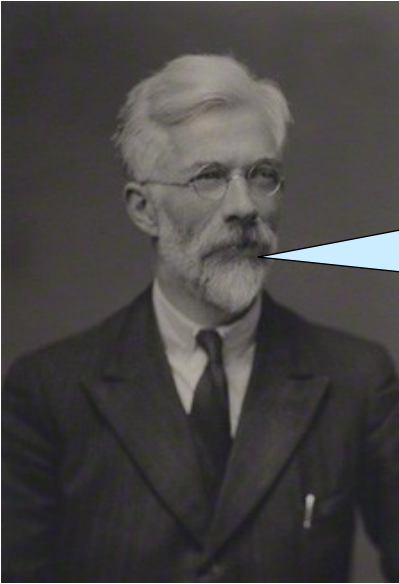
čím se škodlivost alely blíží nule, tím větší může být populace, ve které se může fixovat (drift převýší negativní selekci)

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

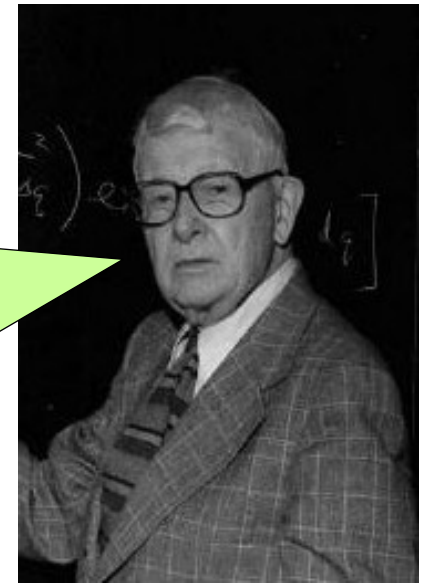


Tomoko Ohta

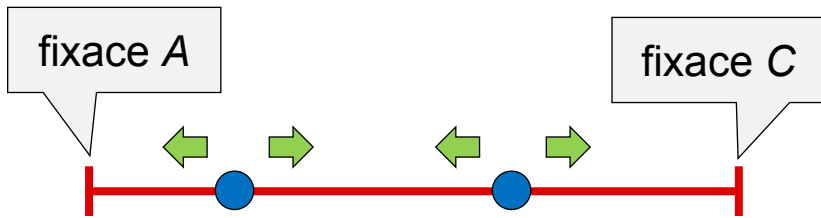


Drift snižuje rozsah variability, která je k dispozici selekci; je důležitý jen v počátečních fázích po vzniku alely.

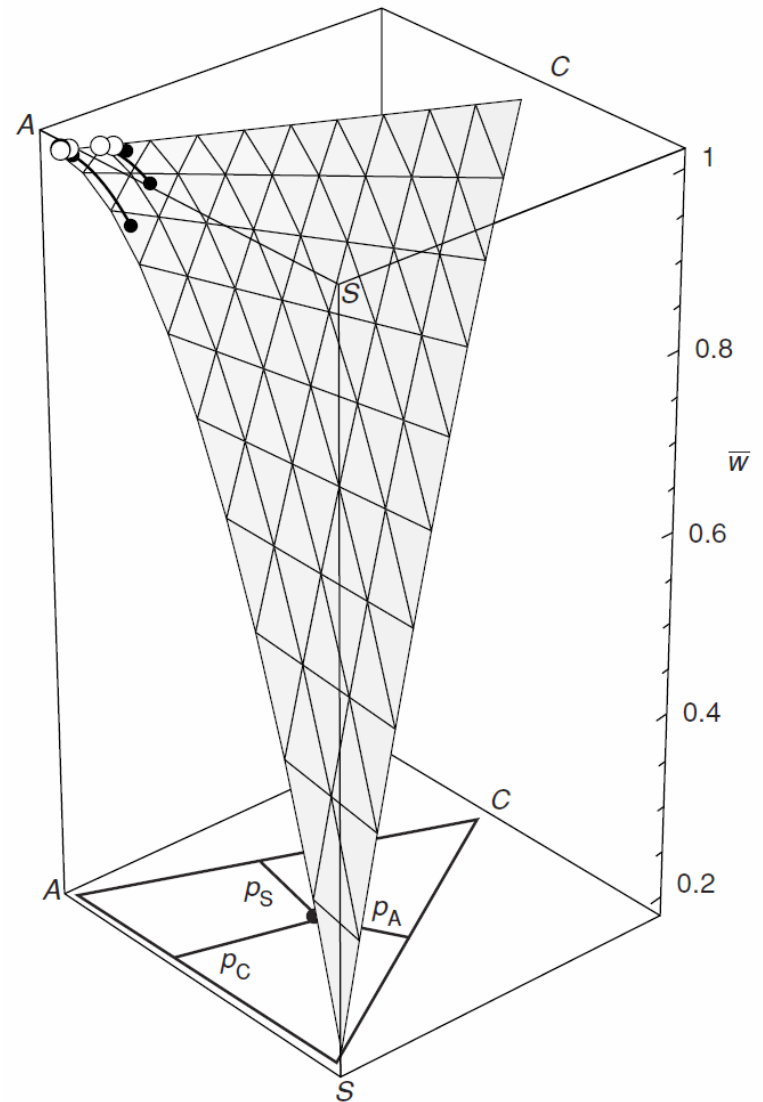
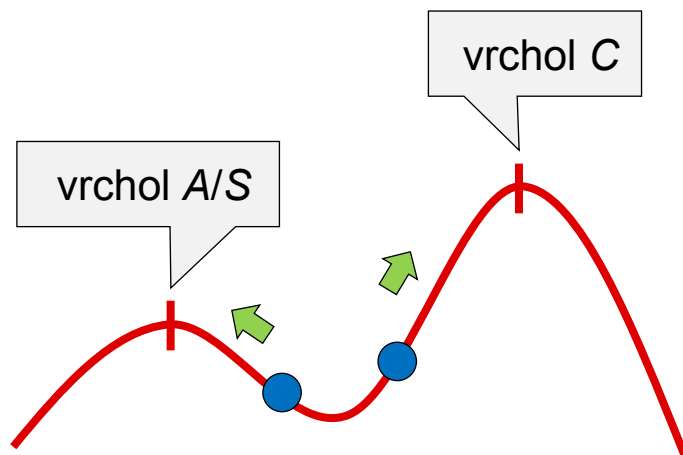
Drift důležitý nejen v počátečních fázích; pokud v adaptivní krajině existuje více vrcholů, drift hraje důležitou roli při určení počátečních podmínek, ze kterých selekce bude vycházet (tj. v oblasti kterého vrcholu se populace bude nacházet), a při přechodu populace z jednoho vrcholu na druhý (*peak shifts*)



nemalarické prostředí:



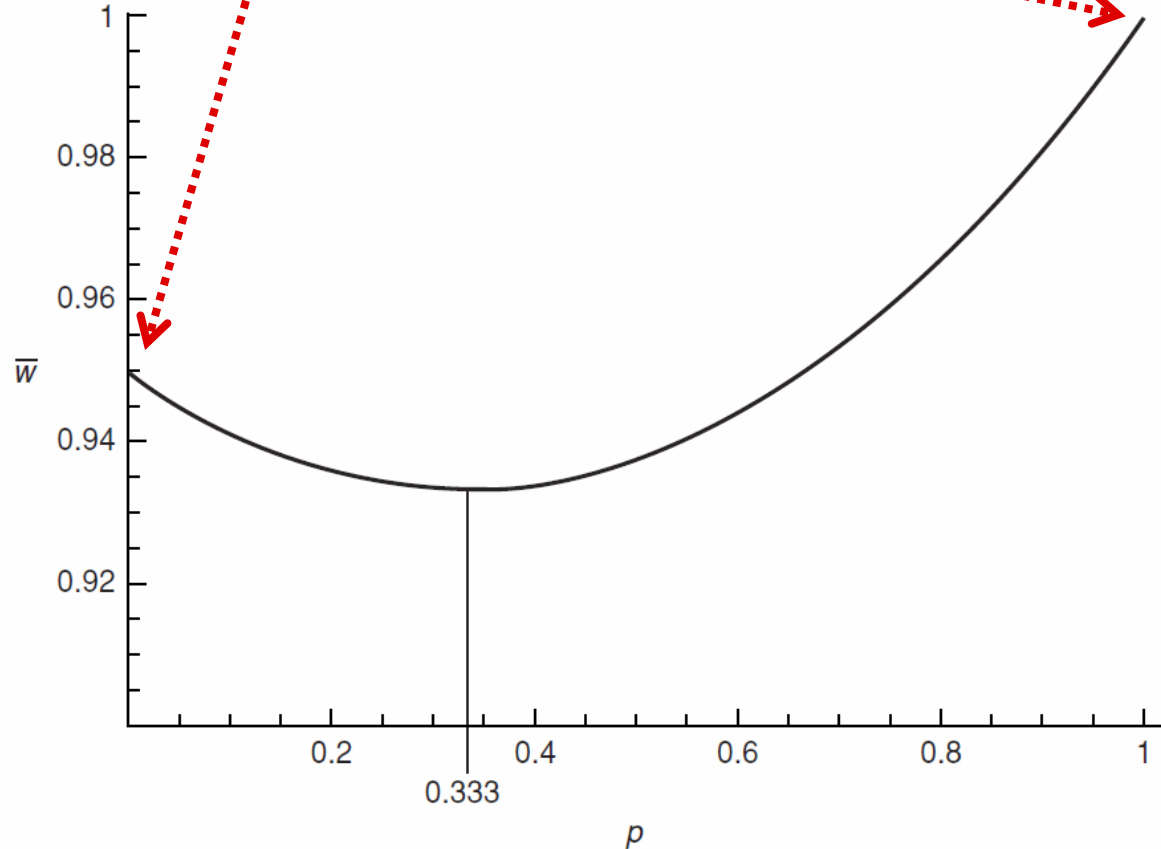
malarické prostředí:



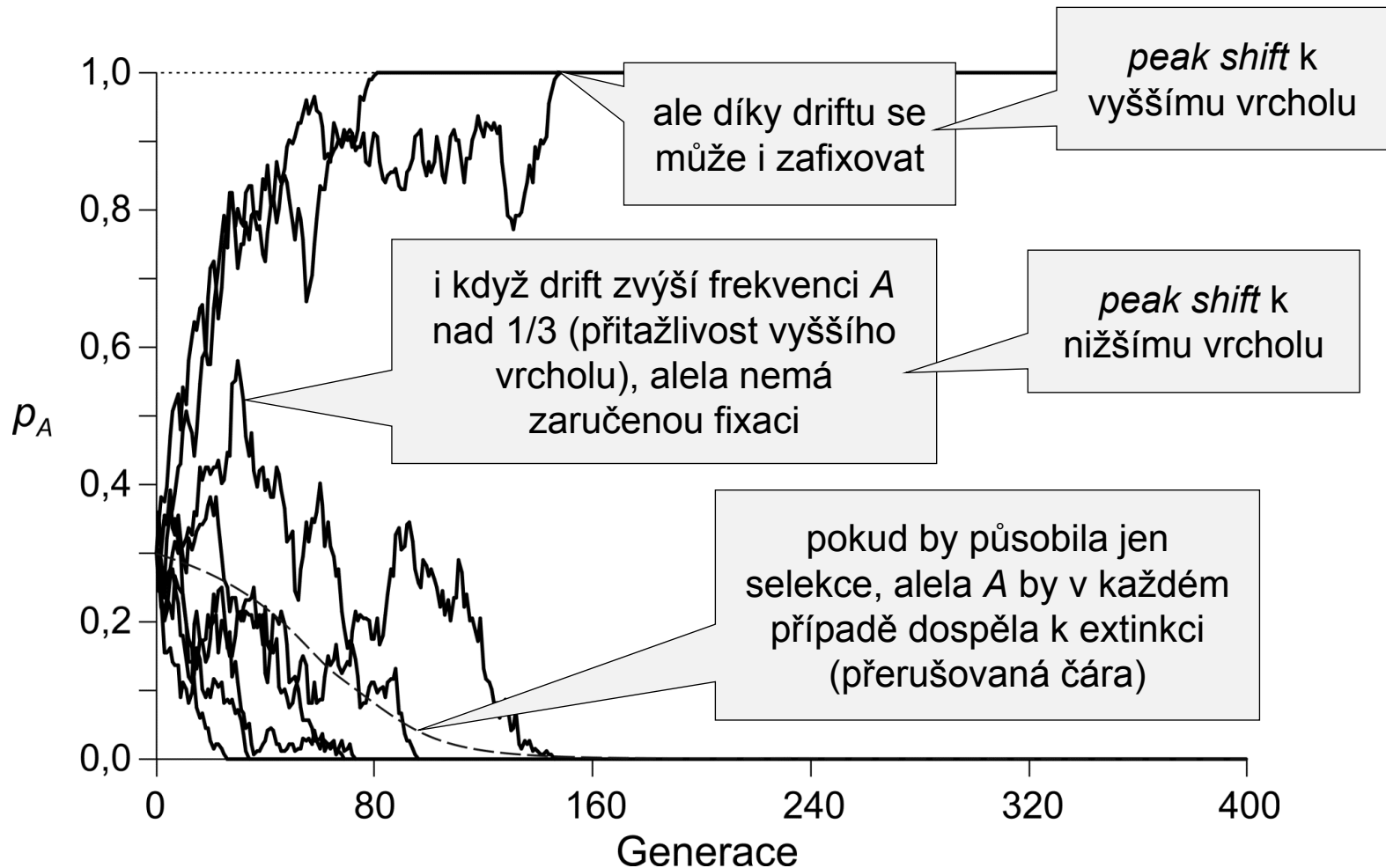
Přesun z jednoho vrcholu na druhý:

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

3. rovnovážný stav = polymorfismus  $A/a \rightarrow a_A = a_a: p = 1/3$



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.:

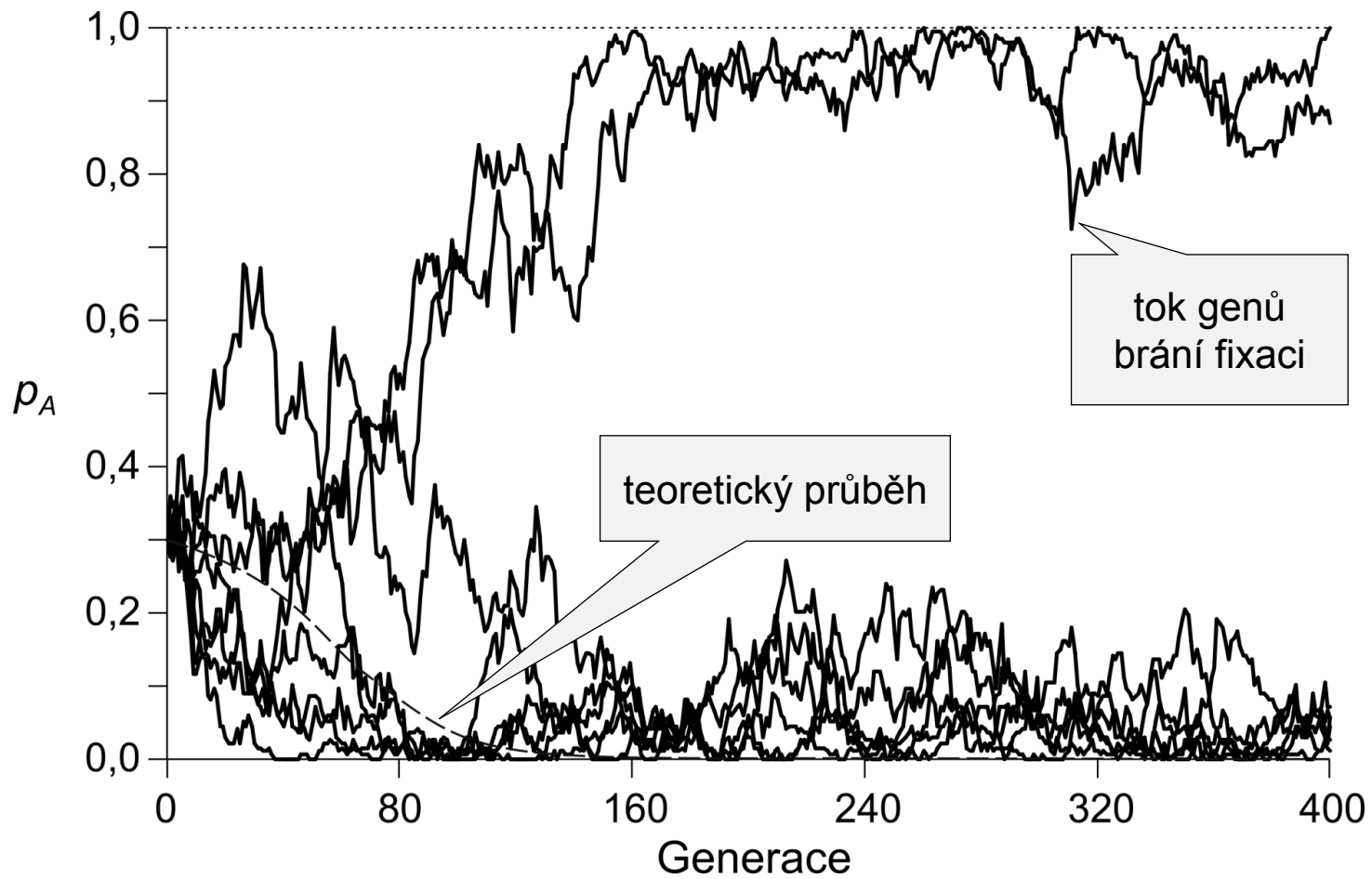
$N_{eV} = 100$ ; ostrovní model toku genů:  $m = 0,01$  (tj.  $Nm = 1$ )

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

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





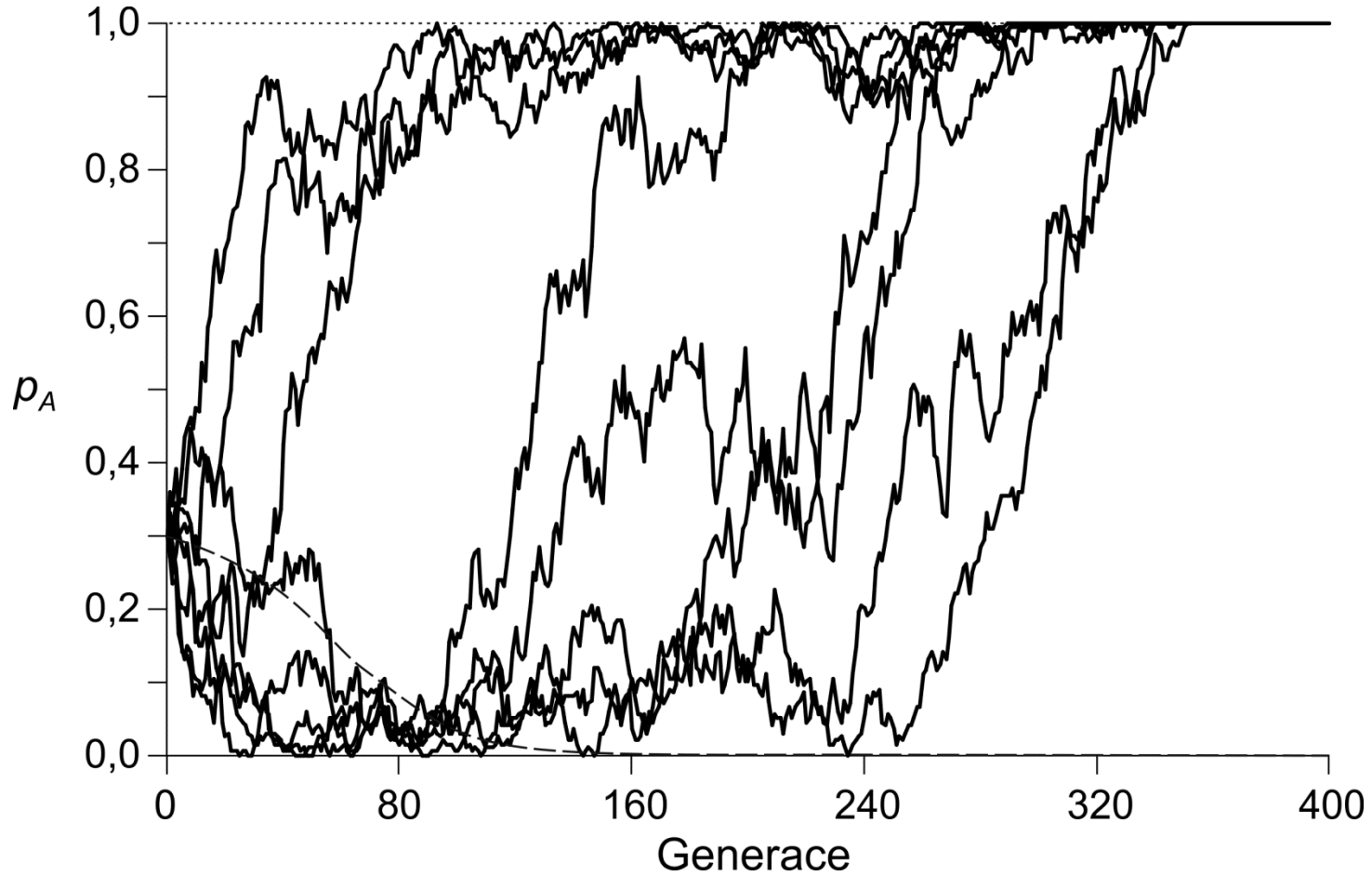
přestože tok genů neustále snižuje frekvenci alely  $A$ , přesun na jiný vrchol je stále možný

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 (výjimkou mutace)

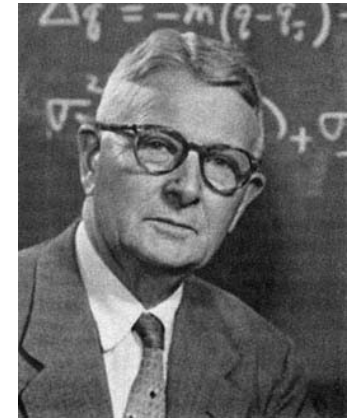
přestože na lokální úrovni je směr přesunu náhodný, na globální úrovni je pravděpodobnější přesun na vyšší vrchol než naopak

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



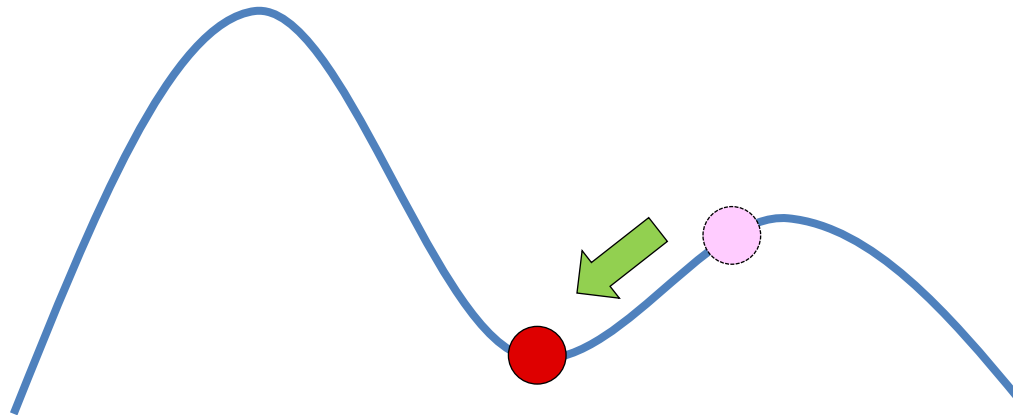
→ stále více děmů směřuje k vyššímu vrcholu a globální frekvence  $A$  dále roste

# Teorie přesouvajících se rovnovah (*shifting balance theory*)

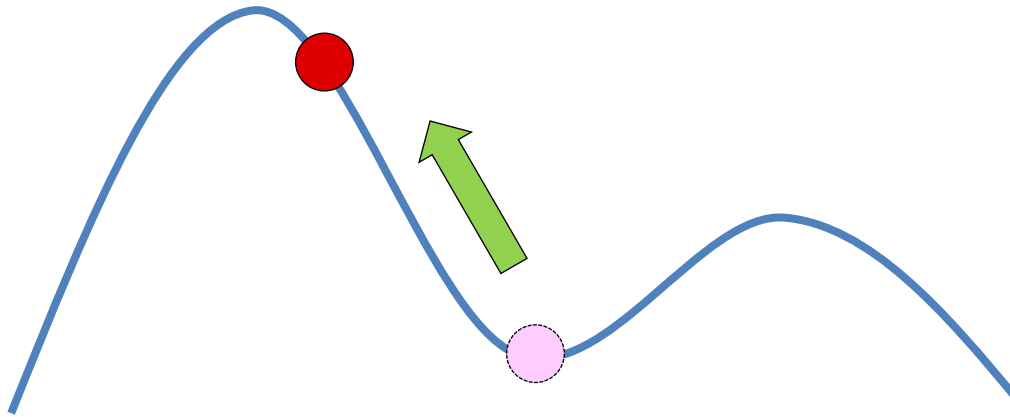


## 3 fáze SBT:

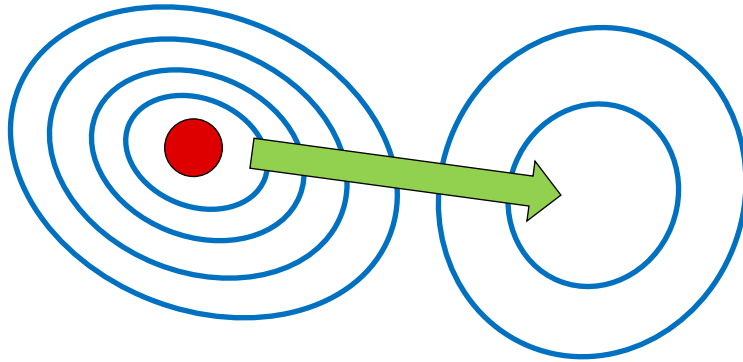
1. dočasné snížení fitness vlivem driftu v lokální populaci  
→ možnost přiblížení do oblasti atrakce vyššího vrcholu



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  $\beta$ -Hb a  $\gamma$  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.)