

MOLEKULÁRNÍ EVOLUCE

Drift nejen v malých populacích (nebo při bottlenecku resp. efektu zakladatele)

Nově vzniklé mutace:

nová mutace většinou v 1 kopii u 1 jedince

mutace modelovány Poissonovým procesem

Jaká je pravděpodobnost, že mutant nezanechá mutantní potomstvo?

= Pr., že mutantní jedinec má i potomků = $e^{-2}2^i/i!$ [Poissonovo rozdělení]

× Pr., že u těchto i potomků není mutantní alela = $(1/2)^i$ [Mendel]

tedy:

$$\text{Pr}[0 \text{ kopií}] = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{e^{-2}2^i}{i!} \left(\frac{1}{2}\right)^i = e^{-2} \sum_{i=0}^{\infty} \frac{1}{i!} = e^{-1} = \underline{0,37}$$

Takže ~ 1/3 nových mutací je ztracena v první generaci v důsledku driftu bez ohledu na velikost populace!

Vliv pouze mutace a driftu.

Vliv měnící se velikosti populace:

$k > 2 \Rightarrow$ růst; $k < 2 \Rightarrow$ pokles

$$\sum_{i=0}^{\infty} \frac{e^{-2} 2^i}{i!} \left(\frac{1}{2}\right)^i = e^{-2}$$

$$\text{Pr}[0 \text{ kopií}] = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{e^{-k} k^i}{i!} \left(\frac{1}{2}\right)^i = \dots = e^{-k/2}$$

např. při $k = 4$ se pravděpodobnost ztráty sníží z 0,37 na 0,14

S růstem populace roste i pravděpodobnost přežití nově vzniklé alely

Founder-flush model:

drift → ztráta některých starých („přebottleneckových“) alel

pokud rychlý růst → nové mutace vzniklé v době růstu mají vyšší šance v populaci zůstat

⇒ při bottlenecku ztráta variability, ale při následném růstu rychlé znovunabytí variability
(+ možná interakce se selekcí)

ALE: pokud bezprostředně po bottlenecku nedojde k růstu populace, důsledky bottlenecku se dále prohloubí

⇒ kromě systému páření (inbreeding, as. páření, DA páření) a rekombinace mají na výsledek bottlenecku nebo FE výrazný vliv i následné demografické jevy

NEUTRÁLNÍ TEORIE MOLEKULÁRNÍ EVOLUCE

Wright, 1920's: drift neutrálních alel v malých populacích

Sanger et al., 1955: sekvence inzulinu

1960's: sekvence dalších aminokyselin
elektroforéza proteinů (1966)

sekvence AA α -řetězce hemoglobinu 6 druhů obratlovců:

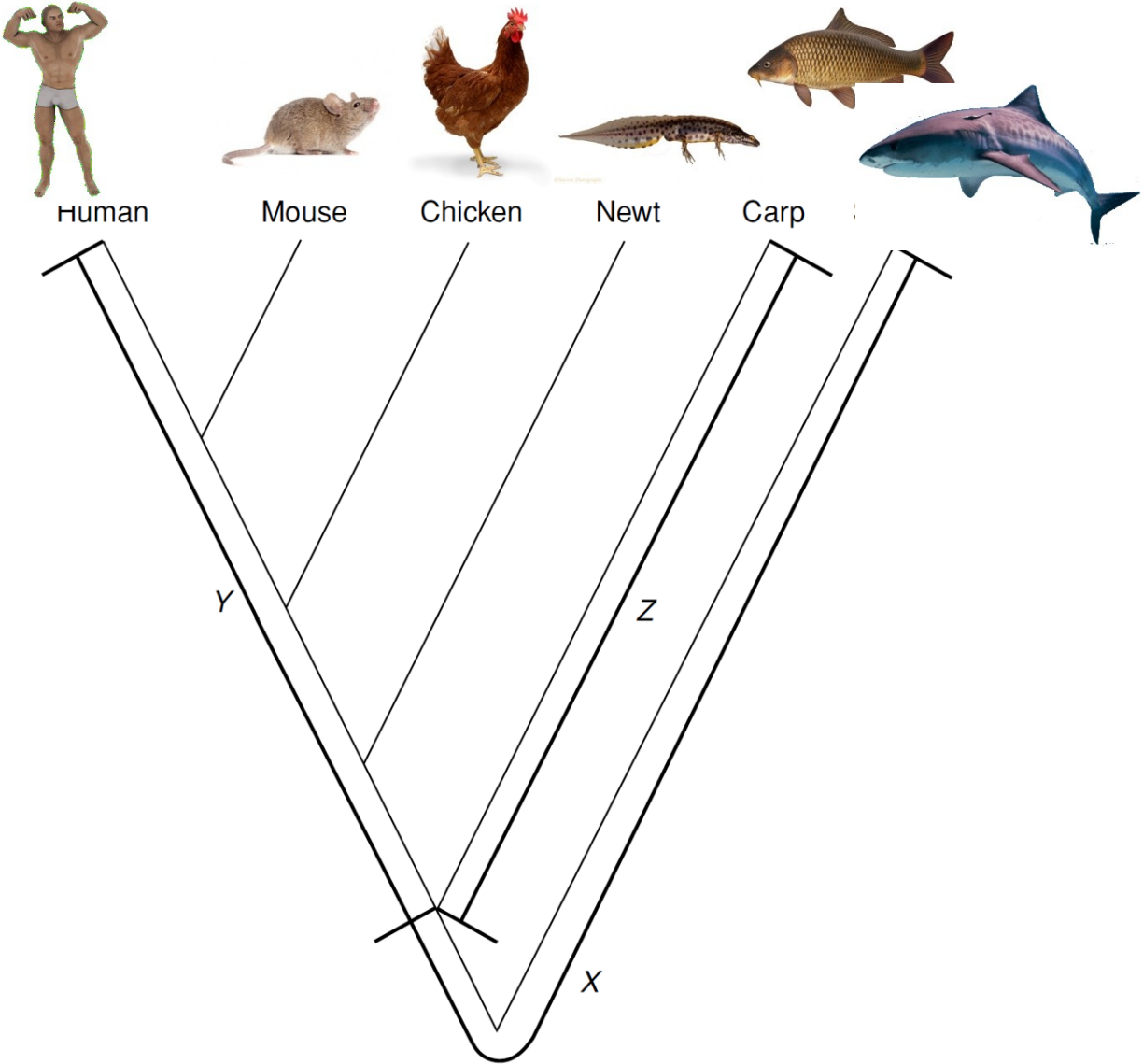
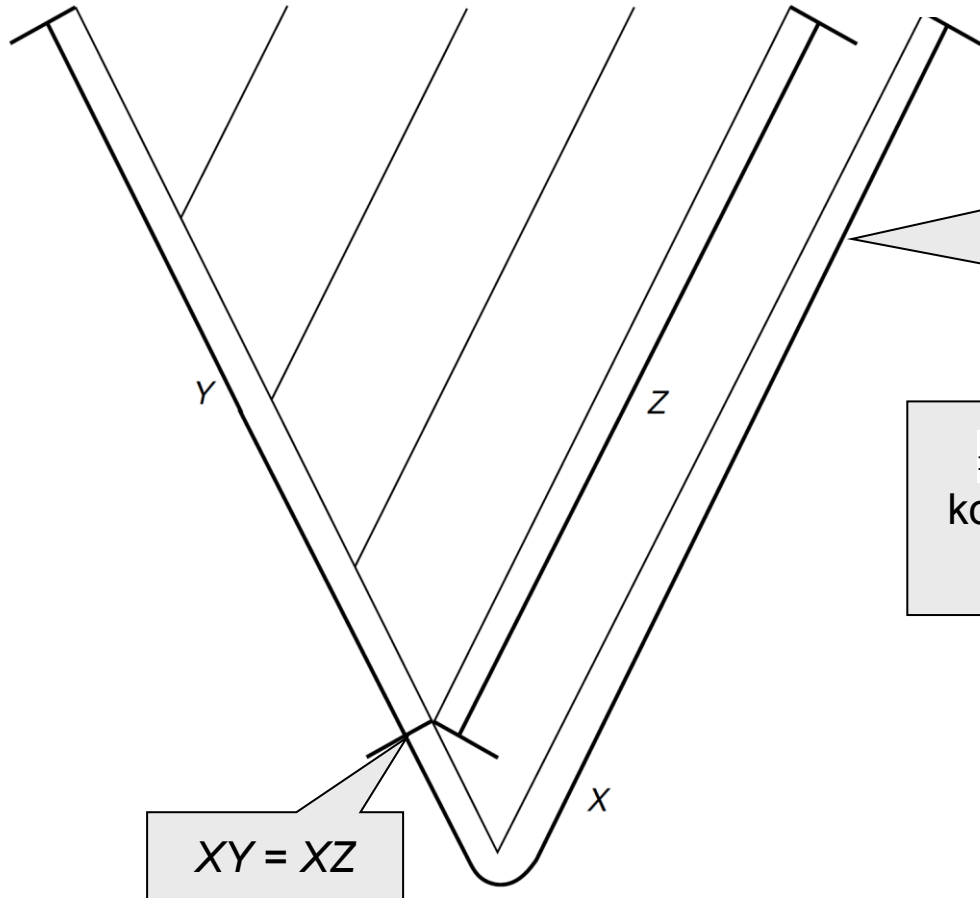
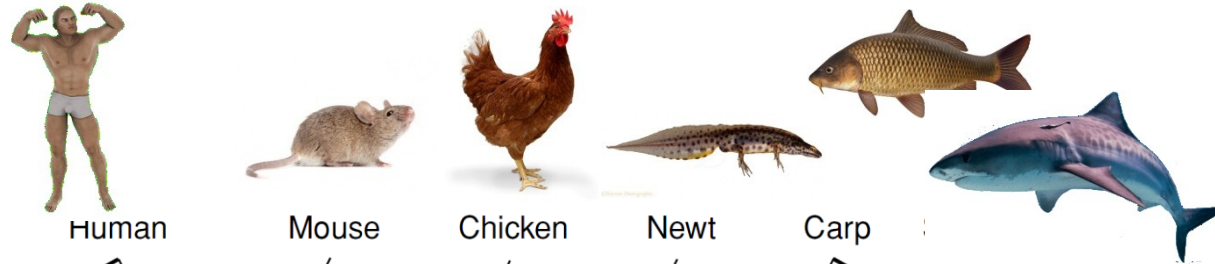


Table 5.1. Pairwise Amino Acid Sequence Differences in α Chain of Hemoglobin in Five Vertebrate Species

	Mouse	Chicken	Newt	Carp	Shark
Human	16	35	62	68	79
Mouse		39	63	68	79
Chicken			63	72	83
Newt				74	84
Carp					85

Note: Each entry represents the number of amino acid positions at which the two species differ in this protein. The columns are ordered by evolutionary relatedness such that the species at the top of any column is equally distant in evolutionary time from all species listed to its left.

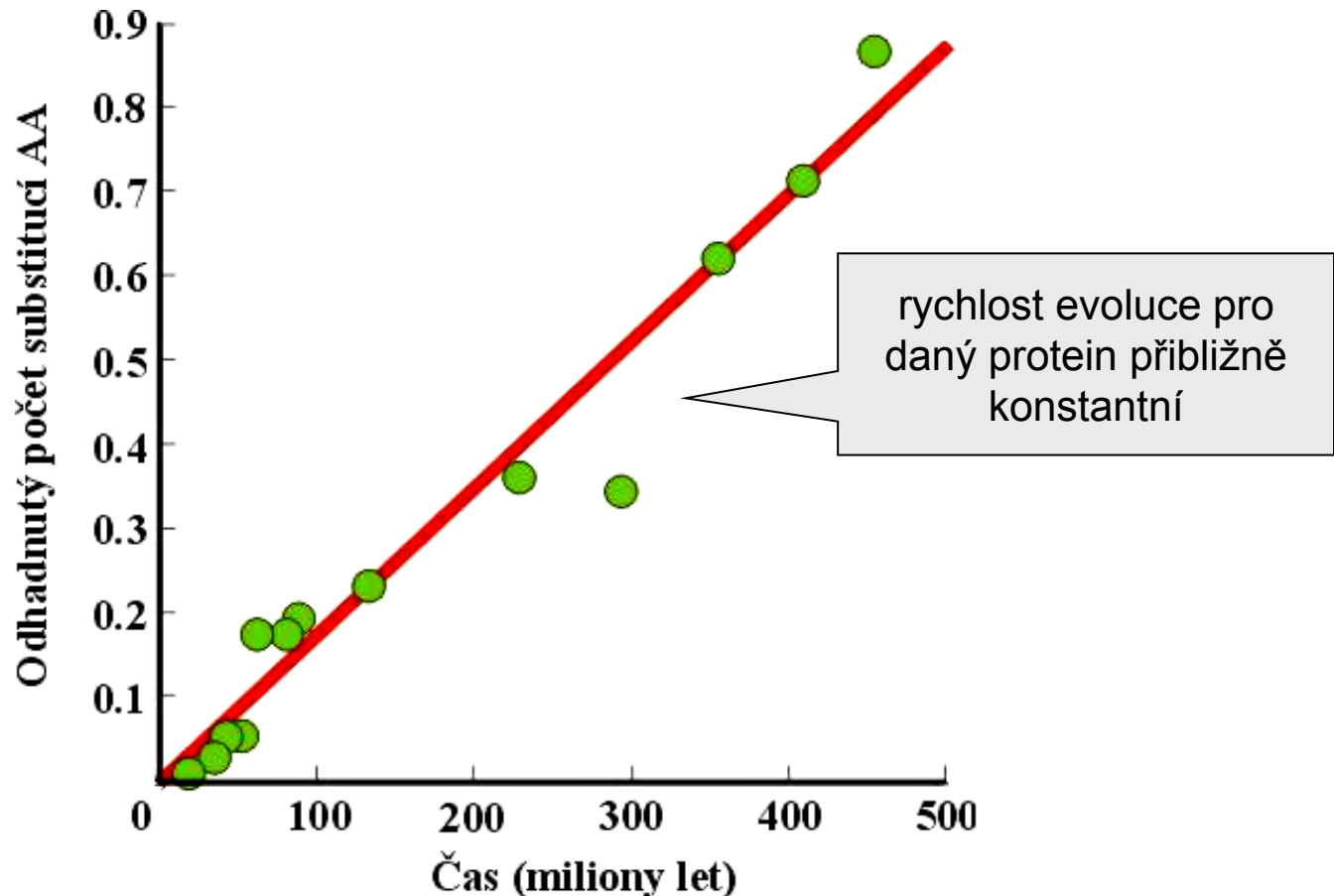
sekvence AA α -řetězce hemoglobinu 6 druhů obratlovců:



přestože kapr a žralok morfologicky podobnější, žralok je stejně vzdálen od kapra jako od člověka

⇒ rozdíly v AA se kumulují konstantně v čase bez ohledu na fenotypovou evoluci

... do té doby přesvědčení, že fenotypová a molekulární variabilita musí odrážet změny prostředí nebo šířku ekologické niky

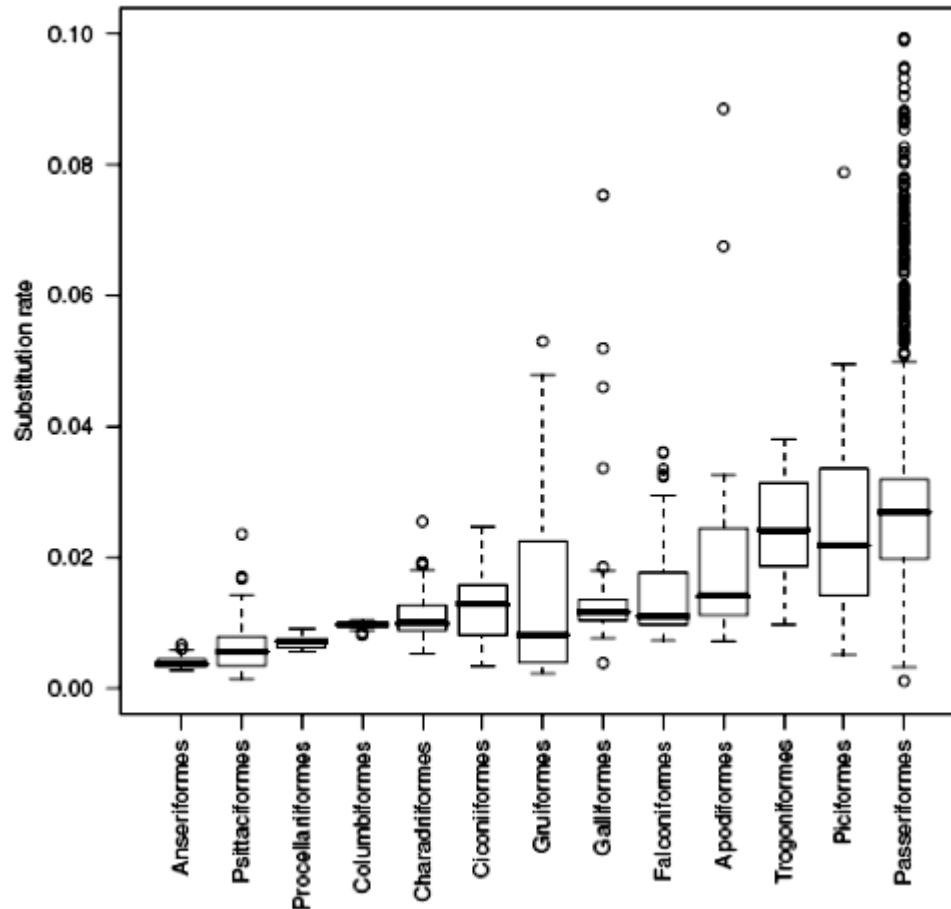


Zuckerlandl and Pauling (1962, 1965): **molekulární hodiny**

Molekulární hodiny „netikají“ u různých skupin stejně

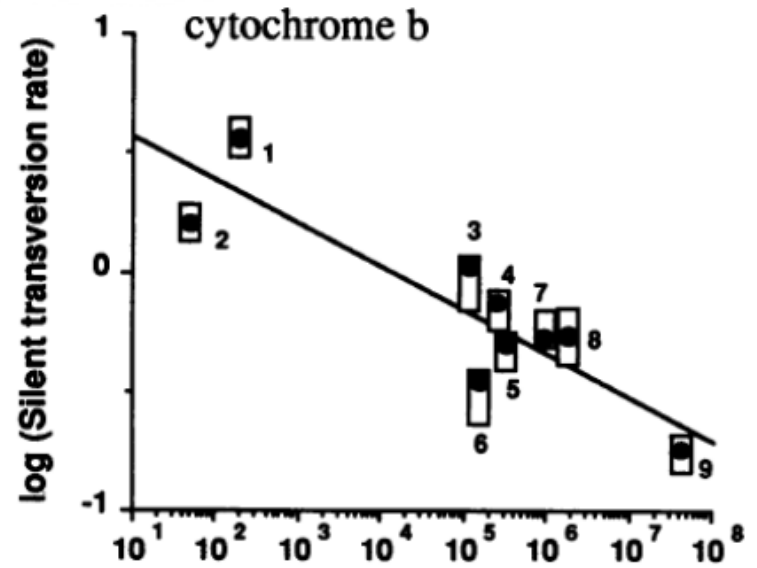
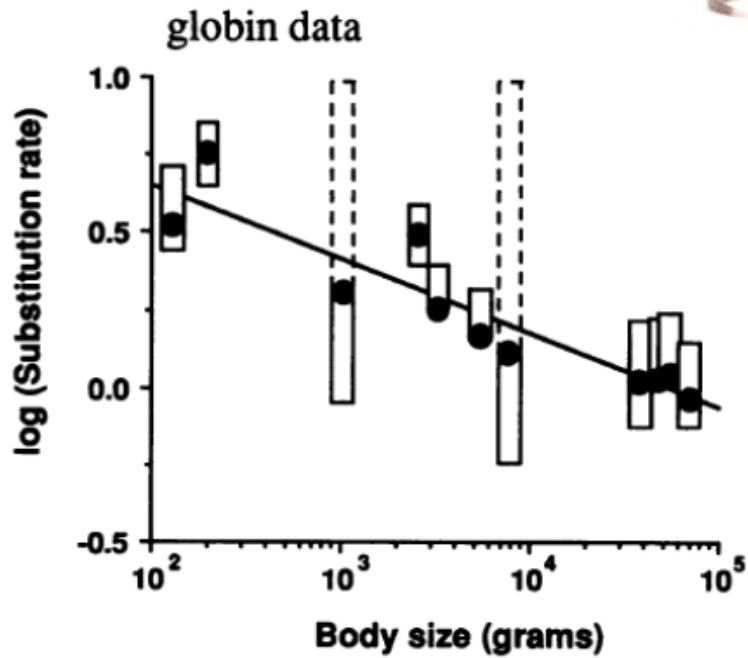
např. kytovci < „sudokopytníci“ < primáti < myšovití hlodavci
u primátů opice Starého světa > „lidoopi“ > člověk

ptáci:



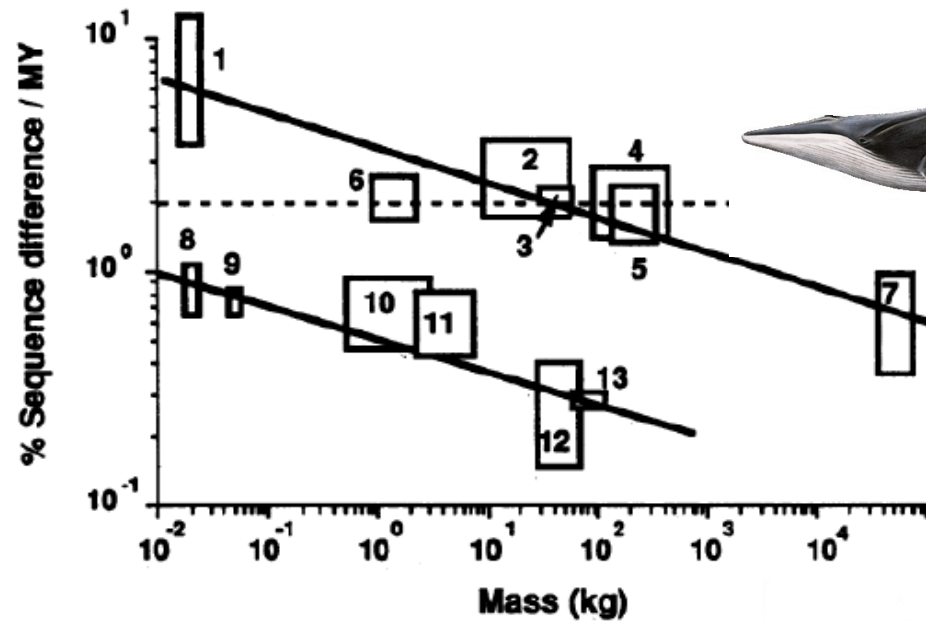
Rozdíly v rychlosti „tikání“ hodin velikost těla?

velikost těla?



Rozdíly v rychlosti „tikání“ hodin

generační doba?



Nedokáže ale vysvětlit, proč substituční rychlost obecně vyšší u teplotokrevných organismů

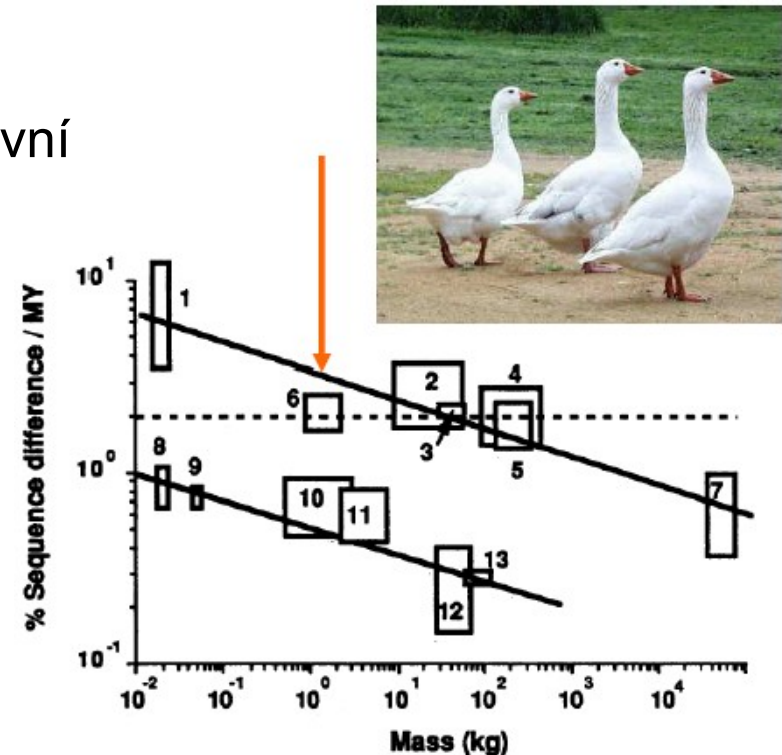
Rozdíly v rychlosti „tikání“ hodin

metabolismus?

mutační (a tím i substituční) rychlost dána především rychlostí metabolismu (rychlejší metabolismus \Rightarrow vyšší oxidativní stres) \Rightarrow menší druhy = rychlejší metabolismus = rychlejší hodiny

Vysvětluje, proč teplokrevní mají vyšší substituční rychlost než studenokrevní

výjimky: např. ptáci mají na svou velikost nízkou substituční rychlost



Rozdíly v rychlosti „tikání“ hodin

délka života?

Dlouhověké druhy si vyvinuly mechanismy, jak se bránit oxidativnímu stresu \Rightarrow méně mutací \Rightarrow nižší substituční rychlost

Tikají molekulární hodiny v souladu s absolutní, nebo generační dobou?

hodiny DNA \rightarrow spíš generační čas

hodiny AA \rightarrow spíš absolutní čas

Při změně funkce genu nebo po jeho duplikaci se mění rychlost hodin

Pozor při využívání molekulárních hodin:

Rozdíly v substitučních rychlostech mezi skupinami organismů

Správná kalibrace: např. pro Metazoa často jen jeden kalibrační bod – savci-ptáci

Intervaly spolehlivosti často velmi široké

Kromě mezidruhové variability (sekvence AA) i

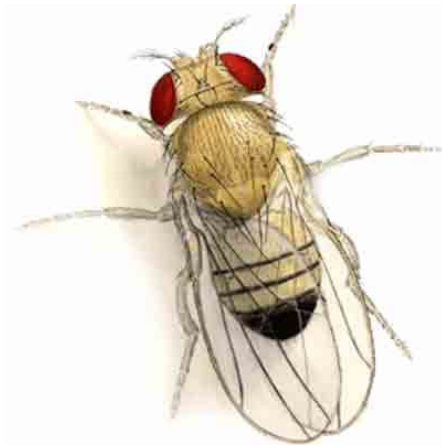
vnitrodruhová variabilita (elektroforéza proteinů)

do 60.-70. let 2 školy:

Thomas Henry Morgan, Hermann J. Muller: „**klasická škola**“

inbrední kmeny *D. melanogaster*, var. ovlivňující morfologické znaky
(barva očí, struktura křídelní žilnatiny)

→ variabilita omezená



T.H. Morgan



H.J. Muller

Alfred Sturtevant, Theodosius Dobzhansky: „rovnovážná škola“

přírodní populace octomilek, struktura proužků obřích chromozomů
(chrom. inverze)

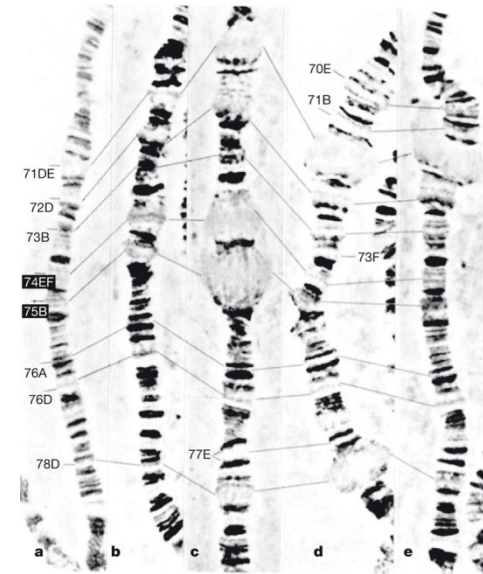
→ rozsáhlá diverzita, balancující selekce



A. Sturtevant



T. Dobzhansky



1966: Harris – člověk

Lewontin and Hubby – *D. pseudoobscura*

Johnson et al. – *Drosophila*



20–30 % lokusů
polymorfních

Oboje pozorování – vysokou úroveň variability a molekulární hodiny – se snaží vysvětlit **neutrální teorie molekulární evoluce**

Motoo Kimura (1968)

J.L. King a T.H. Jukes (1969)



M. Kimura

Kimura ukázal, že evoluce neutrálních genů nezávisí na velikosti populace → jak je to možné?

Důvodem to, že NT nepojednává jen o driftu, ale o rovnováze mezi driftem a mutací

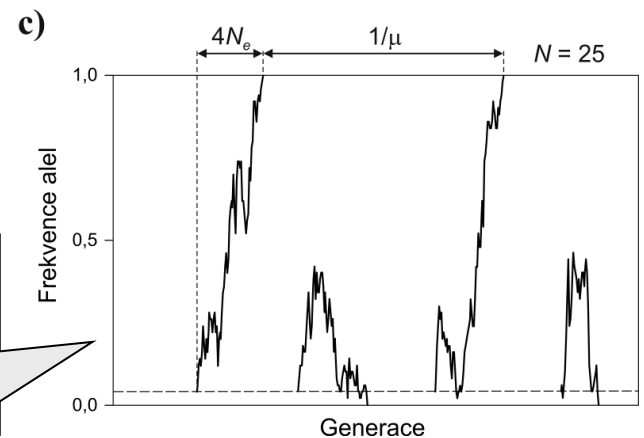
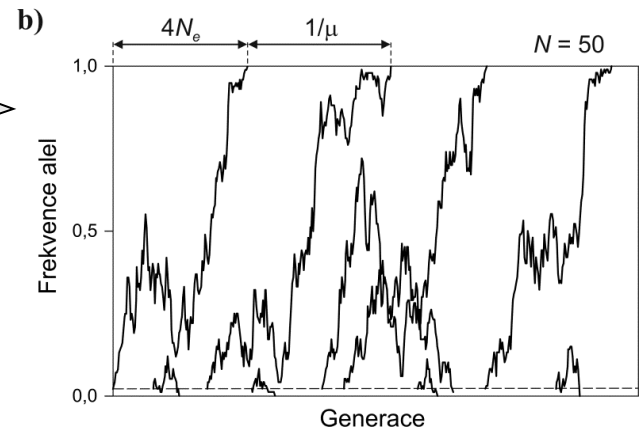
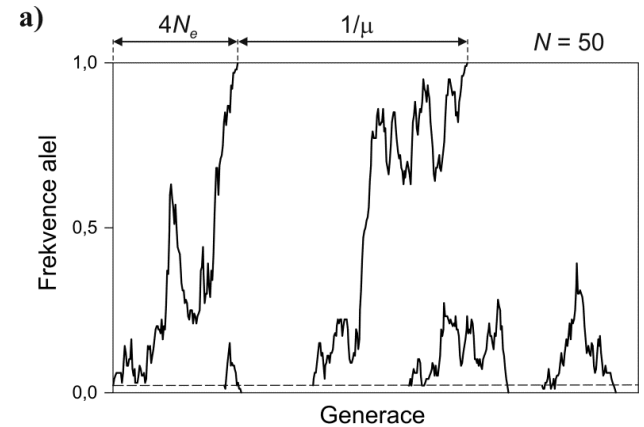
Průměrná doba fixace nové mutace
 $= 4N_e$

Průměrný interval mezi fixacemi
 $= 1/\mu$

středně velká
populace:
frekventovanější
mutace

V malé populaci rychlejší fixace, ale
delší interval mezi fixacemi:

malá populace:
mutace málo
frekventované



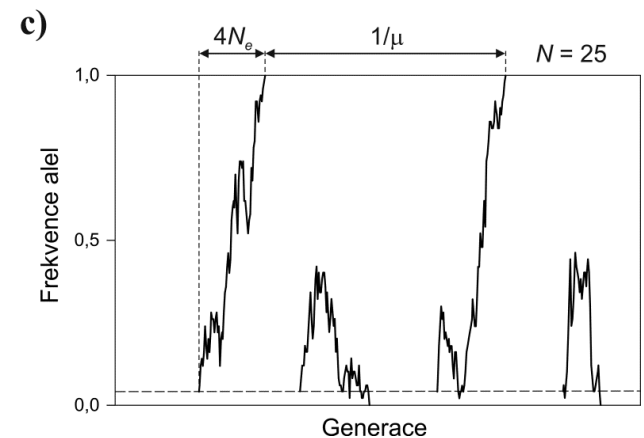
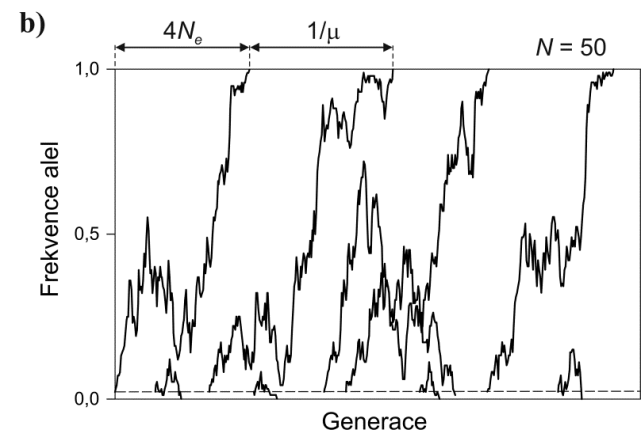
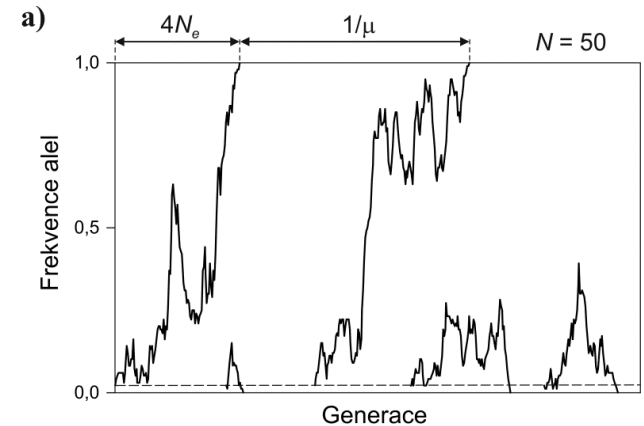
Pravděpodobnost fixace nové mutace
 $= 1/(2N_e)$

Průměrný počet neutrálních mutací
 $= 2N_e\mu$

Frekvence substituce (nahrazení jedné
alely za jinou v populaci):

$$1/(2N_e) \times 2N_e\mu = \underline{\mu}$$

⇒ rychlost neutrální evoluce
nezávislá na N_e , ale jen na μ



Z toho plyne, že

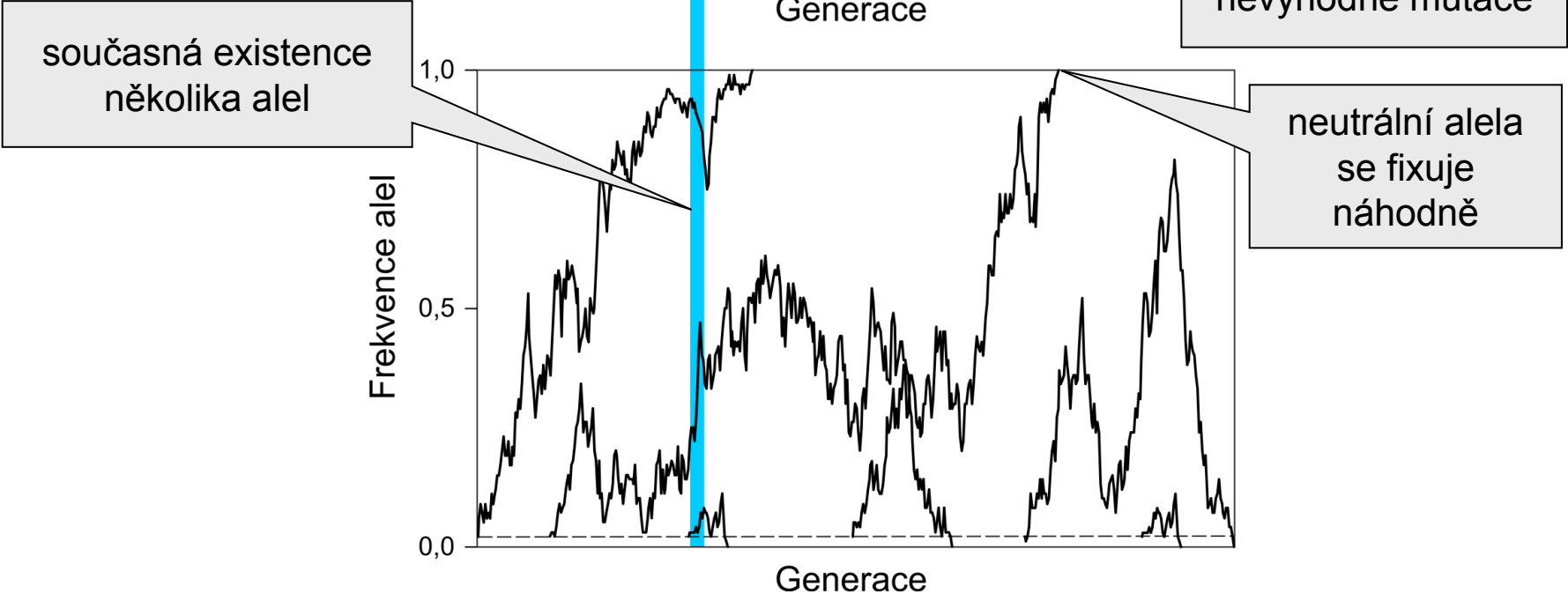
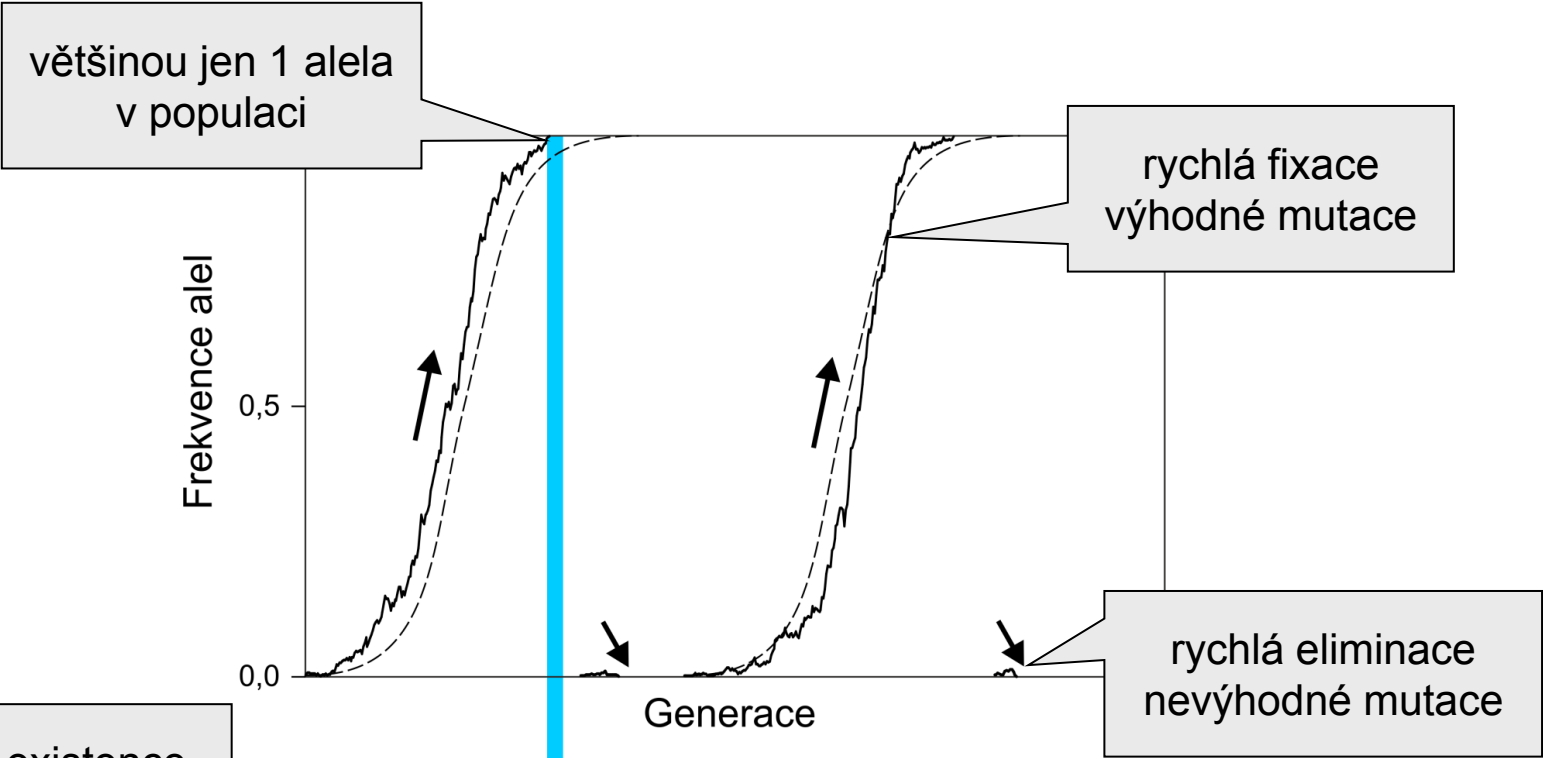
drift je důležitým evolučním mechanismem nejen v malých, ale i ve velkých populacích

Proč v populacích tak velký polymorfismus?

Kimura: protože jsou alely neutrální, trvá mnoho generací, než nová mutace dospěje k fixaci – během té doby je populace nutně polymorfní = přechodný polymorfismus

Často během přechodu k fixaci dojde v dané alele k další mutaci ⇒ v dostatečně velké populaci bude v každém okamžiku velké množství variability.

Populace je v rovnováze driftu a mutace



Rovnovážná heterozygotnost:

mutace: **model nekonečných alel** (*infinite-alleles model*) – každou mutací vzniká zcela nová alela

v tomto modelu identity by descent (IBD) = identity by state (IBS)
(stejná alela nemůže vzniknout 2× nezávisle)

k výpočtu pravděpodobnosti autozygotnosti (viz Inbreedingová efektivní velikost populace [Drift II, snímek 7]) přidáme mutaci

jediná možnost, jak být IBD nebo IBS = žádná mutace: $(1 - \mu)$
2 gamety $\Rightarrow (1 - \mu) \times (1 - \mu) = (1 - \mu)^2$

\Rightarrow prům. Pr. [IBD v gen. t] = Pr. [IBD s driftem] \times Pr. [0 mutací v obou gametách]:

$$\bar{F}(t) = \left[\frac{1}{2N} + \left(1 - \frac{1}{2N}\right) \bar{F}(t-1) \right] (1 - \mu)^2$$

Časem rovnováha drift–mutace → drift zvyšuje IBD, mutace snižuje
v reálných populacích místo $N \rightarrow N_{eF}$

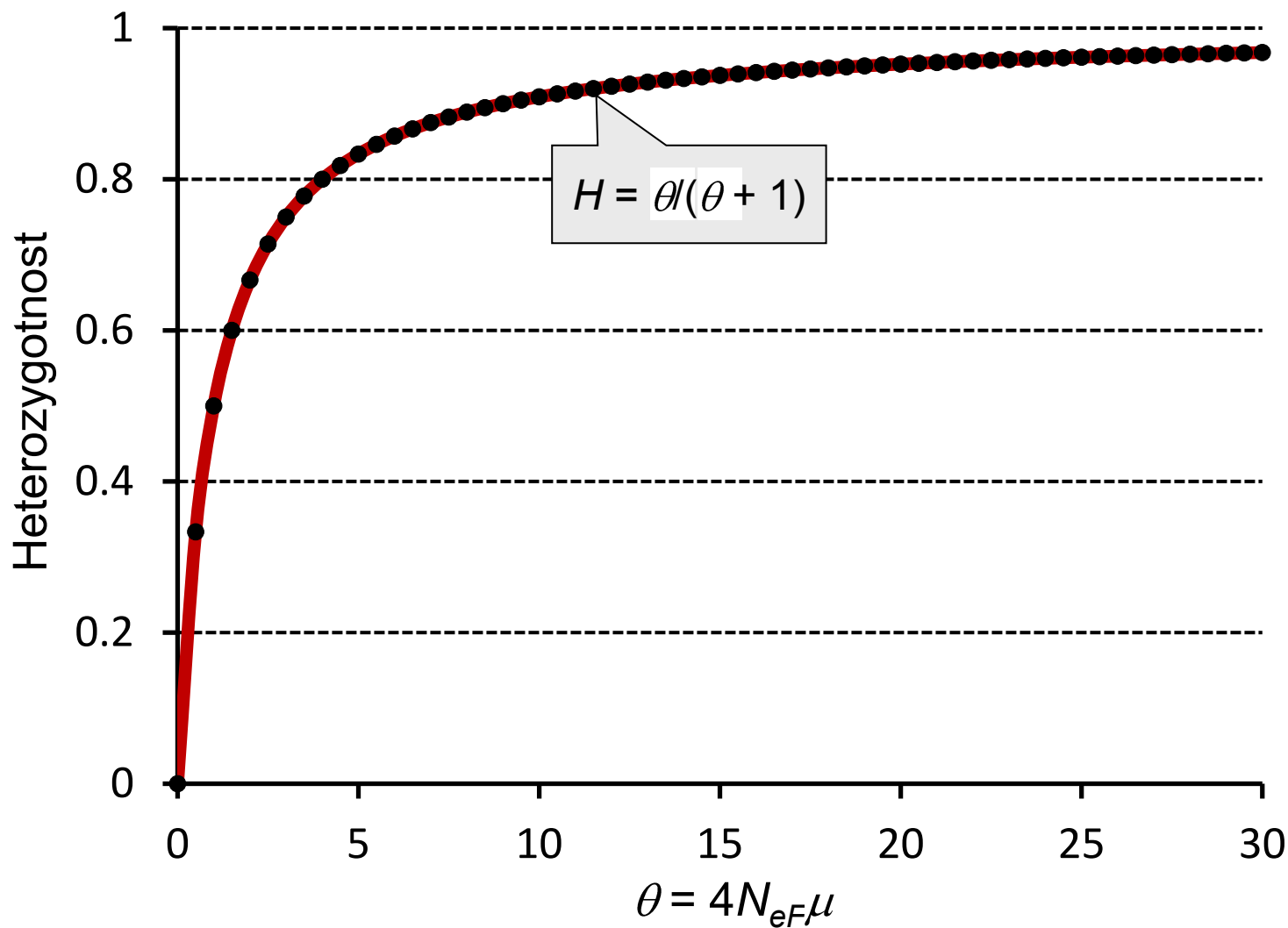
$$\hat{F} \approx \frac{1}{4N_{eF}\mu + 1}$$

Rovnovážná průměrná Pr. IBD = očekávaná homozygotnost při
náhodném oplození ⇒ očekávaná rovnovážná heterozygotnost
 $H = 1 - F$

$\theta = 4N_{eF}\mu$ = poměrná síla mutace (μ) ve vztahu k driftu ($1/N_{eF}$):

$$\hat{H} = 1 - \hat{F} = 1 - \frac{1}{\theta + 1} = \frac{\theta}{\theta + 1}$$

Vztah mezi rovnovážnou očekávanou heterozygotností podle modelu nekonečných alel a poměru rychlosti neutrálních mutací a genetického driftu (θ)



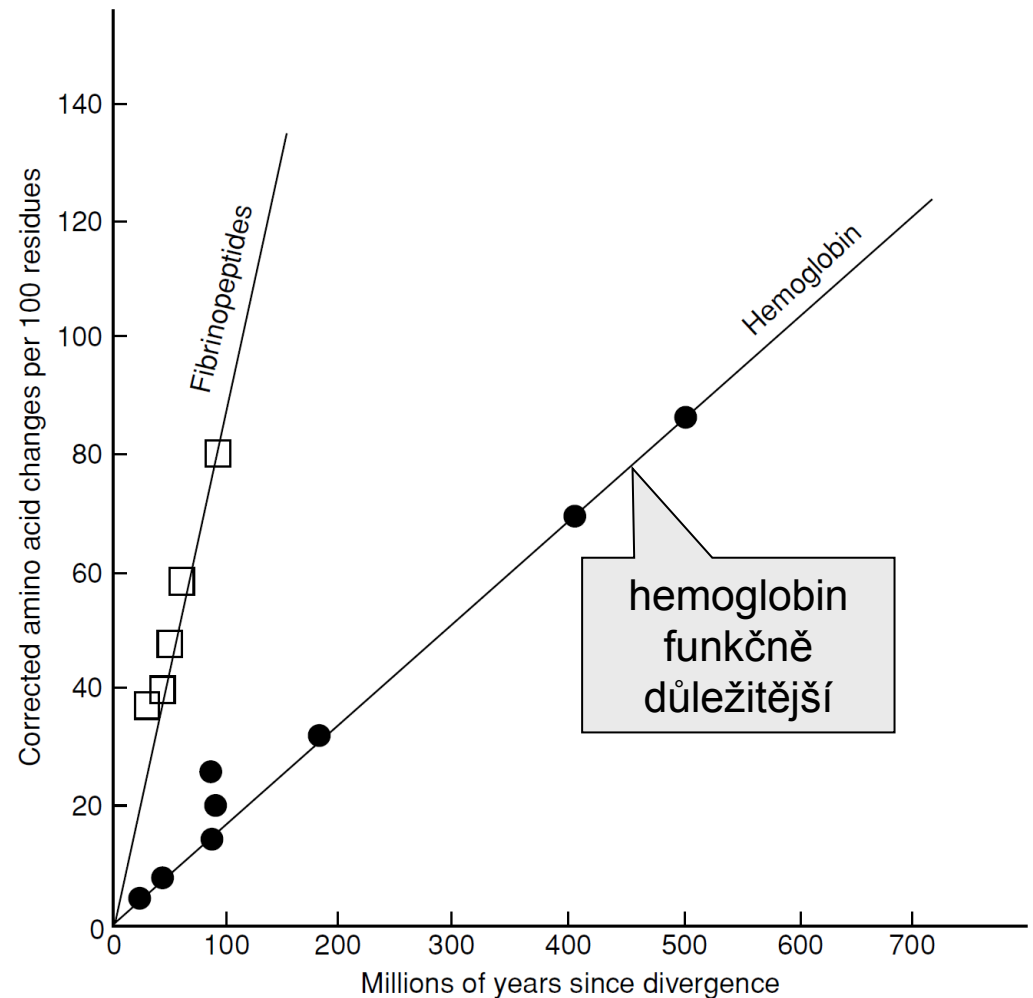
rozdílná evoluční rychlost různých proteinů

rozdílná evoluční rychlost na různých částech proteinu (vazebná místa
× strukturní oblasti)

rozdílná evoluční rychlost
na jednotlivých místech
kodonu

mutační rychlost na jednu
bázi je konstantní

× různá míra omezení
mění rychlost
neutrálních mutací



ALE: toto předpovídá i teorie selekce!!

Problémy neutrální teorie:

70.–80. léta: problém s důkazem NT – absence dat

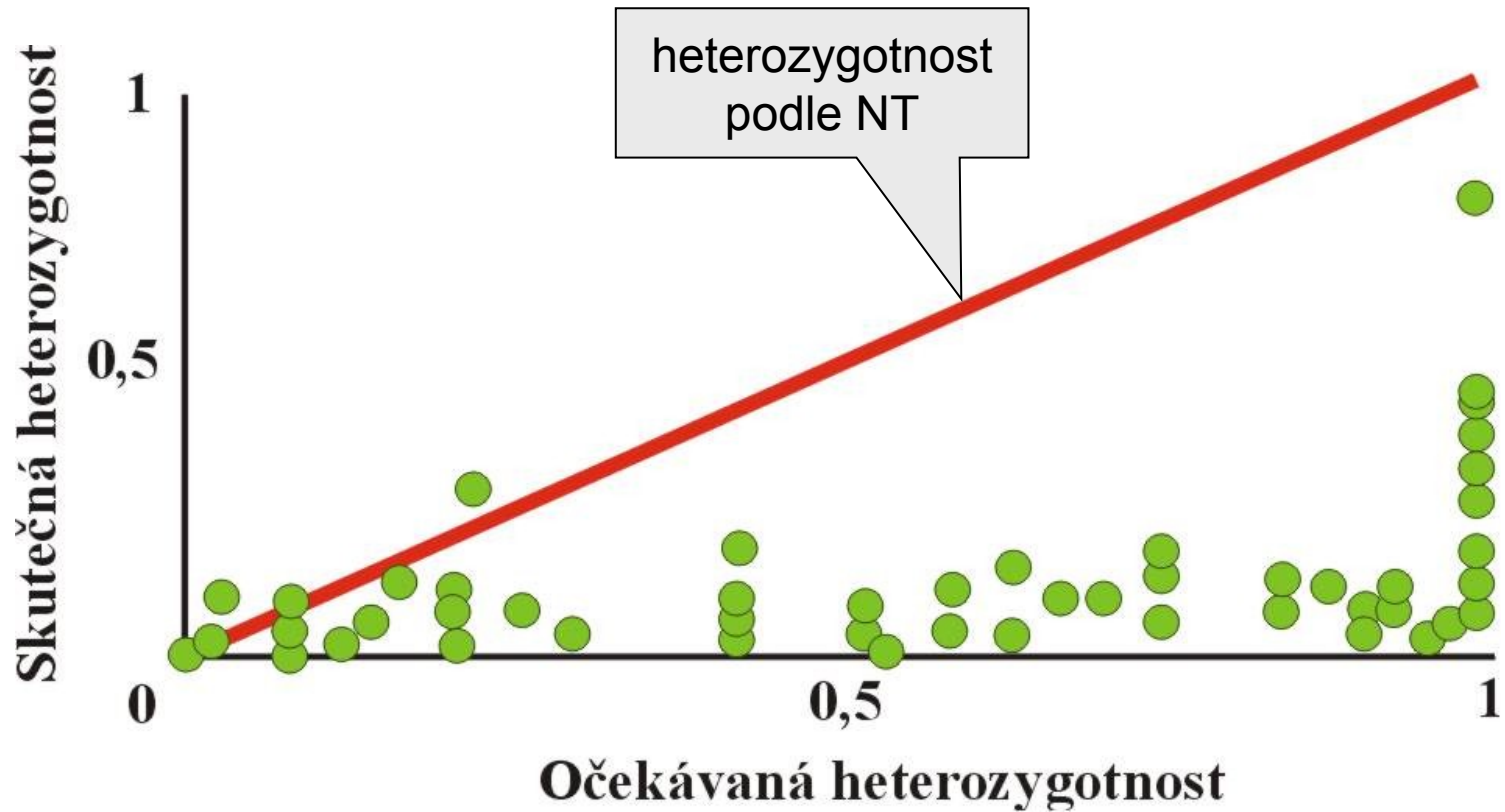
problém odhadu N_{eF}

problém odhadu (normální) mutační rychlosti – ještě horší pro frekvenci neutrálních mutací!

⇒ možnost nastavení hodnot μ a N_{eF} tak, aby bylo možno vysvětlit jakoukoli rychlost mezidruhové evoluce nebo vnitrodruhové variability za předpokladu neutrality

⇒ NT bylo obtížné testovat → viz Fisher (1930's): čím menší účinek mutace má, tím vyšší pravděpodobnost, že bude pozitivní

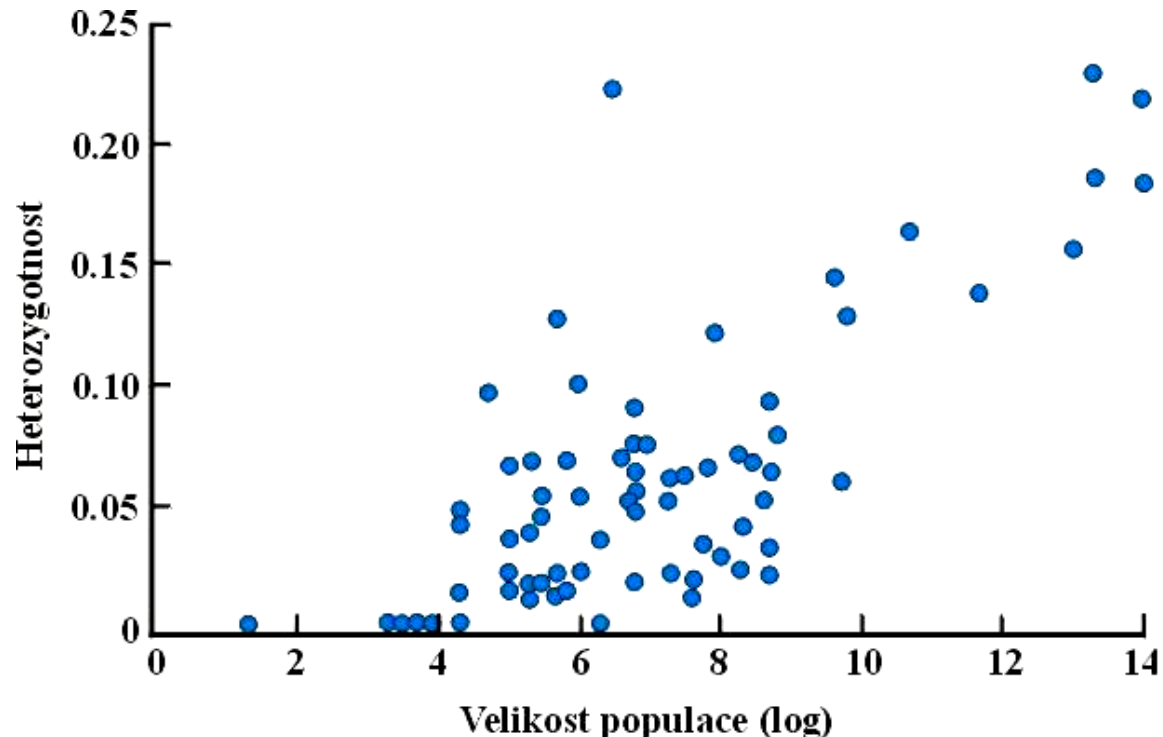
Rozsah heterozygotnosti:



Skutečná heterozygotnost nižší, než předpokládá NT

Rozsah heterozygotnosti v závislosti na N_{eF}

Predikce NT: protože μ konstantní, veškerá proměnlivost očekávané heterozygotnosti by měla být vysvětlena efektivní velikostí populace



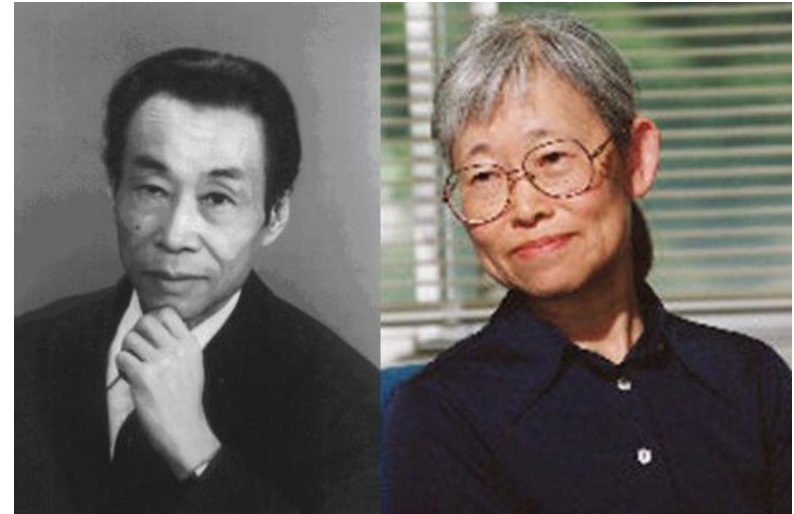
Vzhledem k obrovskému rozsahu populačních velikostí je rozsah heterozygotností příliš malý

Klíčovým parametrem NT je frekvence neutrálních mutací...
... ale co je to vlastně „neutrální mutace“?

Tomoko Ohtová:

mírně škodlivé mutace
(*slightly deleterious mutations*)

jestliže $|s| < \frac{1}{2} N_{eF}$, bude o jejich osudu
rozhodovat více drift než selekce



Tomoko Ohta

Mírně škodlivé mutace se v malých
populacích chovají jako
efektivně neutrální



Nepřímá úměra mezi škodlivostí mutace a velikostí populace:

čím se škodlivost alely blíží nule, tím větší může být populace, ve které se může fixovat a naopak, čím je selekce proti škodlivé mutaci silnější, tím menší musí být populace, aby drift hrál určující roli

.... blíž v přednášce o selekci!

Téměř neutrální teorie evoluce a rychlejší evoluce chromozomu X?

menší N_{eF} pro chr. X než pro autozomy

