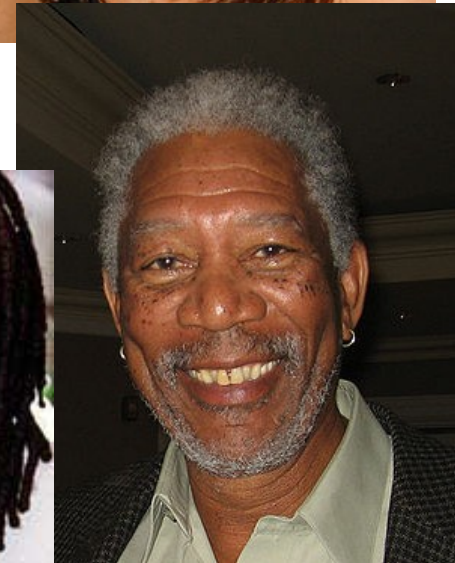
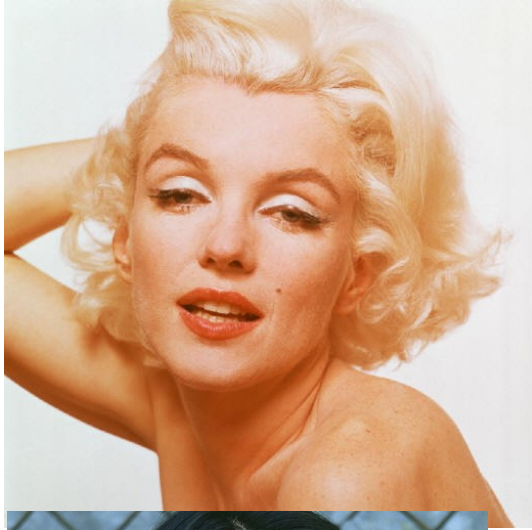


GENETICKÁ A FENOTYPOVÁ PROMĚNLIVOST

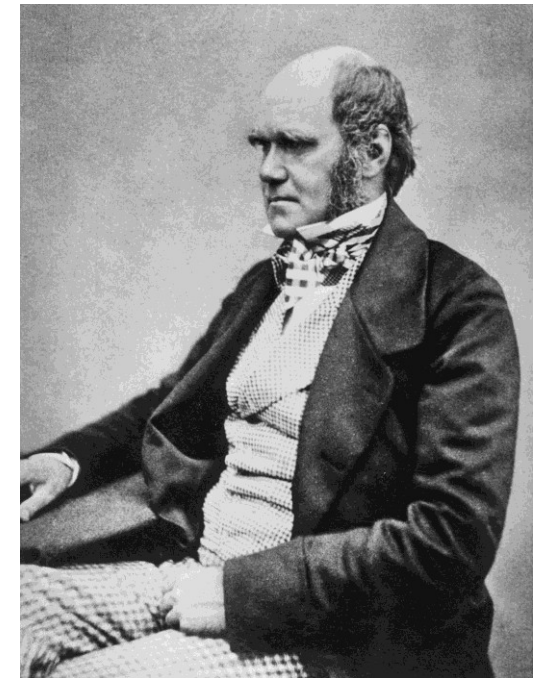


Evolve jako dvoustupňový proces:

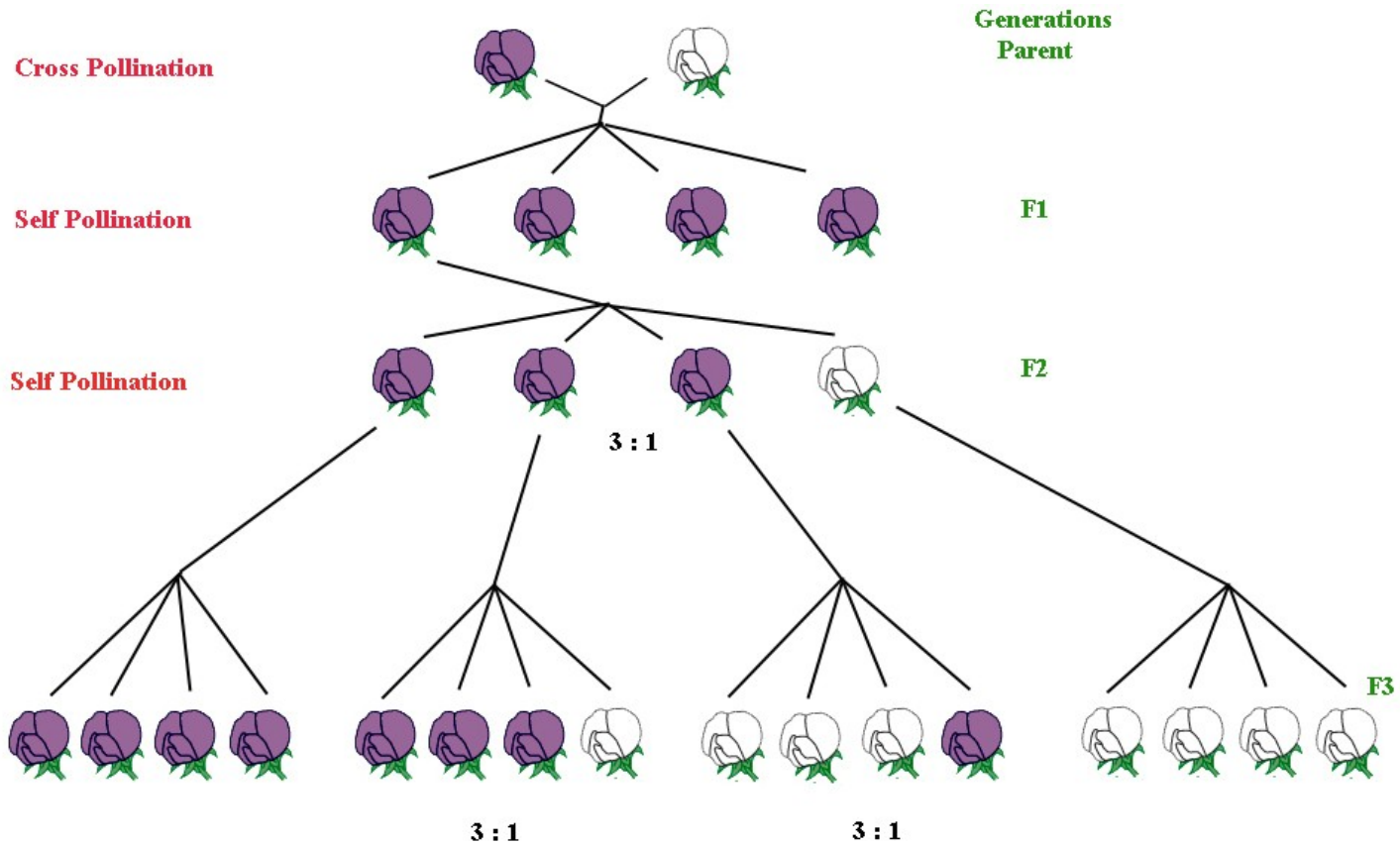
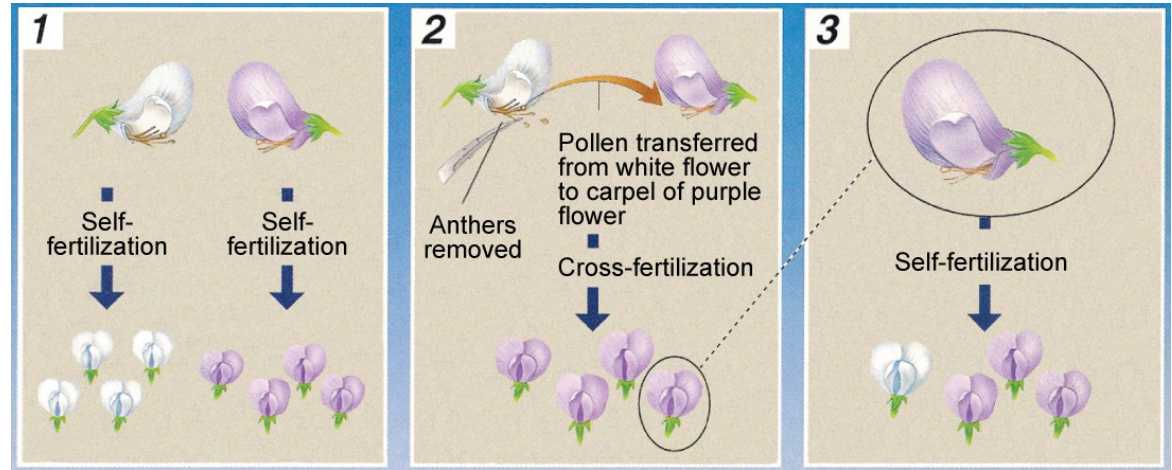
1. proměnlivost mezi jedinci v populaci
2. změny v zastoupení jednotlivých variant z generace na generaci

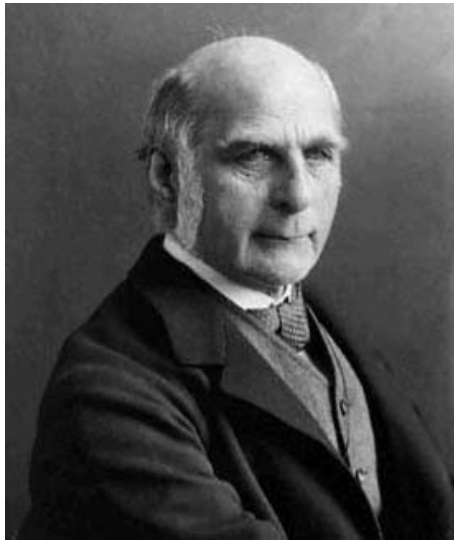


R.A. Fisher



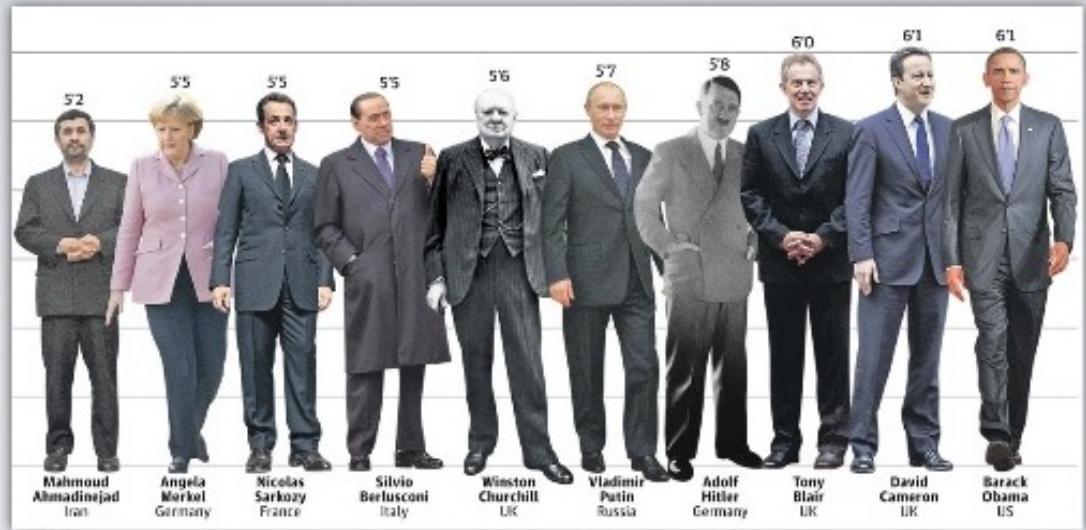
Míra zvýšení reprodukční zdatnosti libovolného organismu v libovolném čase je rovna jeho genetické proměnlivosti v tomto čase.





F. Galton

Continuous And Discontinuous Variation



CVHS GCSE POWERPOINT SHARE

Biometrikové: kontinuální proměnlivost

mnoho genů

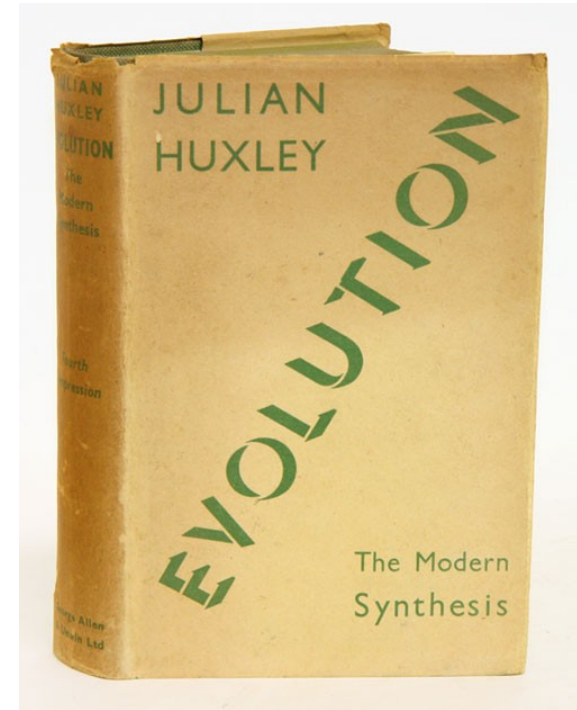
často silný vliv prostředí

Zdroje fenotypové proměnlivosti:

rozdíly v genotypu

rozdíly v podmínkách prostředí

maternální vlivy (paternální vlivy)



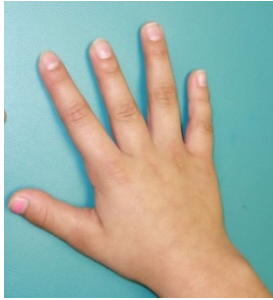



Paradox:

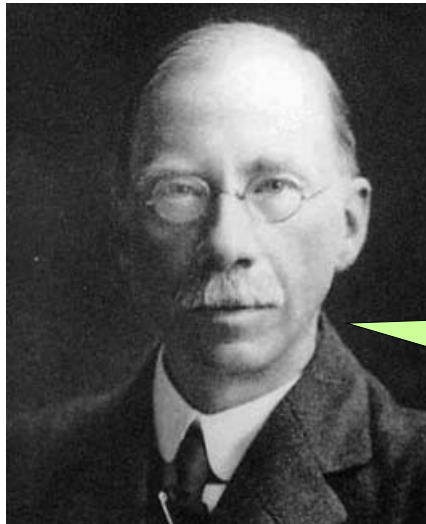
pro evoluční biology důležité studovat fenotypové projevy

pro genetiky snazší studovat přímo molekuly



Reginald C. Punnett: brachydaktylie

	B	b
B	 BB	 Bb
b	 Bb	 bb



George Udny Yule

Proč v populacích
nepozorujeme
poměr 3:1?



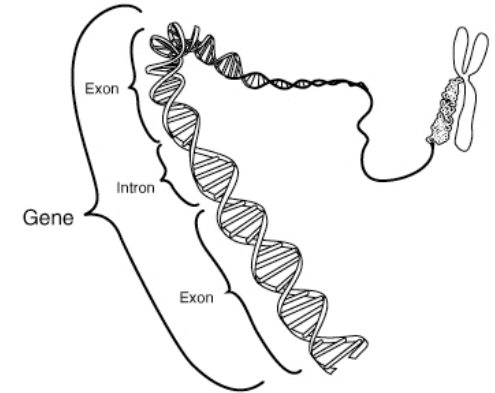
Co je to gen?

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 „znovuobjevení“. Zásahu o založení nového oboru jim však po právu cizinci nepřestali částečně asi i proto, že tehdy ieš-

**VLADIMÍR
VONDREJS**



gen ... dodnes problém s vymezením

lokus ... zde = gen

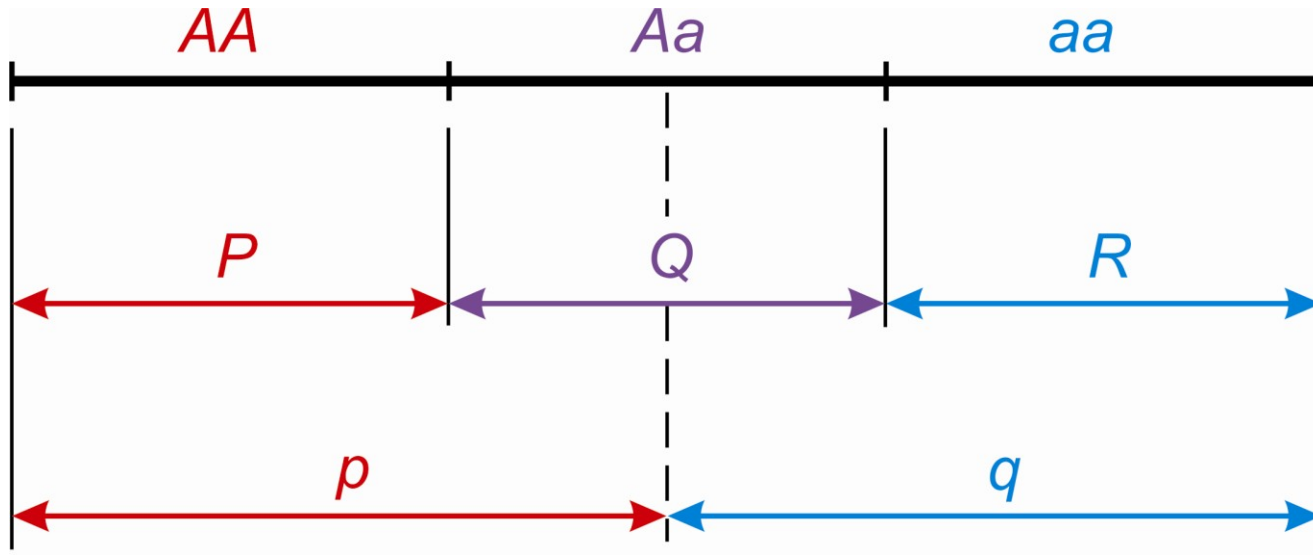
alely = alternativní formy genu (dnes širší význam – úsek DNA)

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 (f_{AA}), Q (f_{Aa}), R (f_{aa})

alelové (genové): p (A), q (a)

$$P + Q + R = 1$$

$$p + q = 1$$

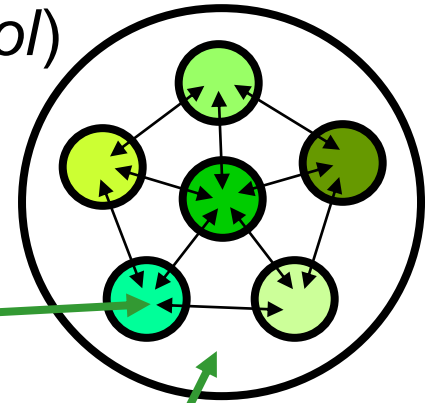
Evolve probíhá v populacích...

T. Dobzhansky, E. Mayr:

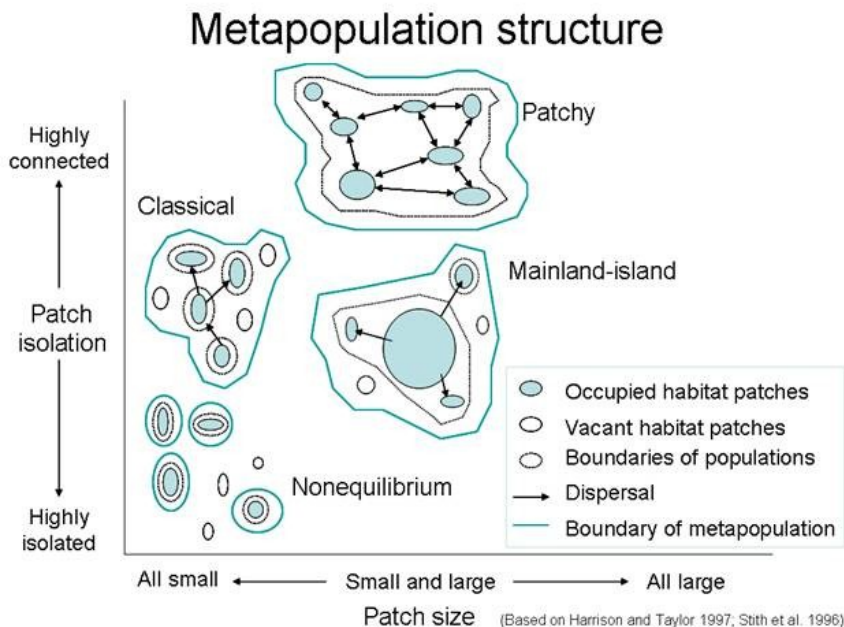
populace jako společný **genofond** (*gene pool*)

≈ soubor sdílených alel nebo gamet

lokální populace (subpopulace, děmy)



globální populace, metapopulace



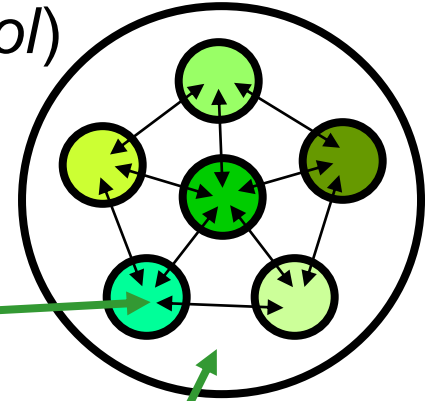
Evolve probíhá v populacích...

T. Dobzhansky, E. Mayr:

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

≈ soubor sdílených alel nebo gamet

lokální populace (subpopulace, démy)



globální populace, metapopulace

Lokální populace sdílejí i **system páření/párování** (*system of mating*)

populace přírodní, experimentální, zemědělské,
modelové

Modelové populace – Hardy-weinbergovská p.

Vlastnosti:

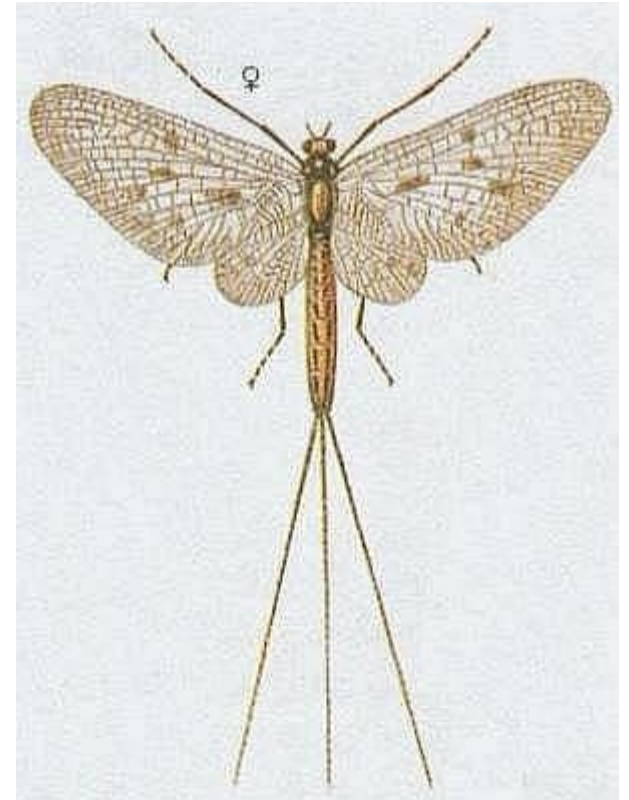
diploidní

pohlavní rozmnožování

diskrétní generace

2 alely, segregace 1:1

stejná frekvence alel u obou pohlaví



Modelové populace – Hardy-weinbergovská p.

Vlastnosti:

náhodné oplození (panmixie)

opak: asortativní páření, příbuzenské křížení

velmi velká (efektivně nekonečná) velikost

žádná migrace

žádná mutace

žádná selekce

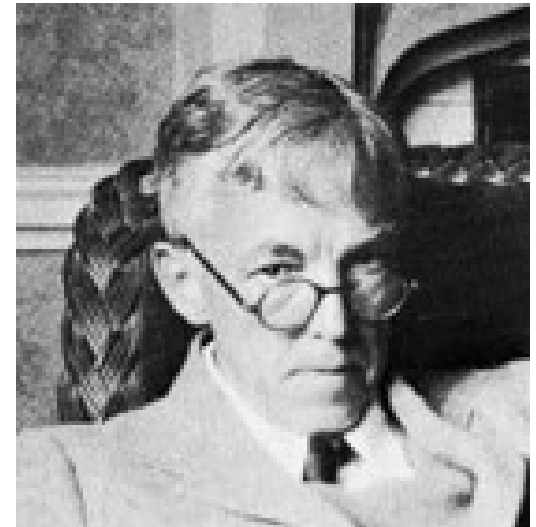
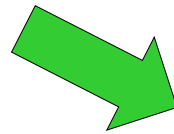
Proč v přírodě nepozorujeme mendelovské poměry 3:1?



R. C. Punnett



1908



Godfrey Harold Hardy

HARDYHO-WEINBERGŮV PRINCIP

		Gamety otce	
		Alela: A	a
Gamety matky	Alela: A	p $p \times p = p^2$ AA	q $p \times q = pq$ Aa
	a	p $q \times p = qp$ Aa	q $q \times q = q^2$ aa

Frekvence genotypů v zygotách:

$$f_{AA} = p^2$$

$$f_{Aa} = pq + qp = 2pq$$

$$f_{aa} = q^2$$

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



Godfrey Harold Hardy
(1877-1947)



Wilhelm Weinberg
(1862-1937)

HARDYHO-WEINBERGŮV PRINCIP

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

Zobecnění:

geny vázané na X:

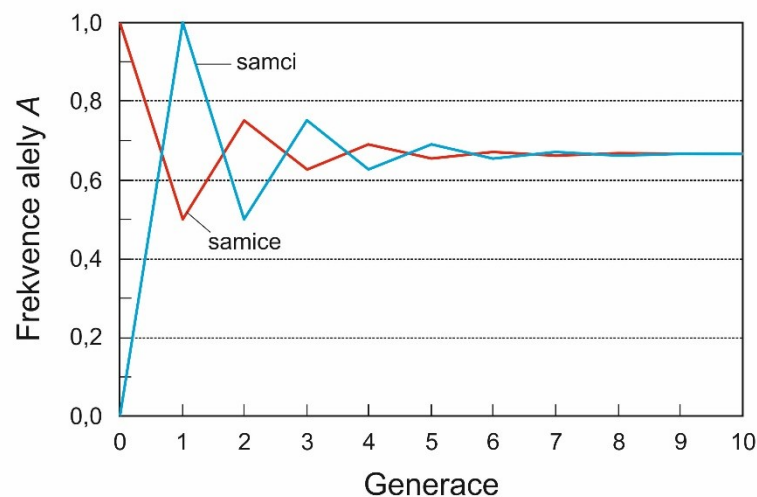
$$\text{samice: } p^2 + 2pq + q^2$$

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

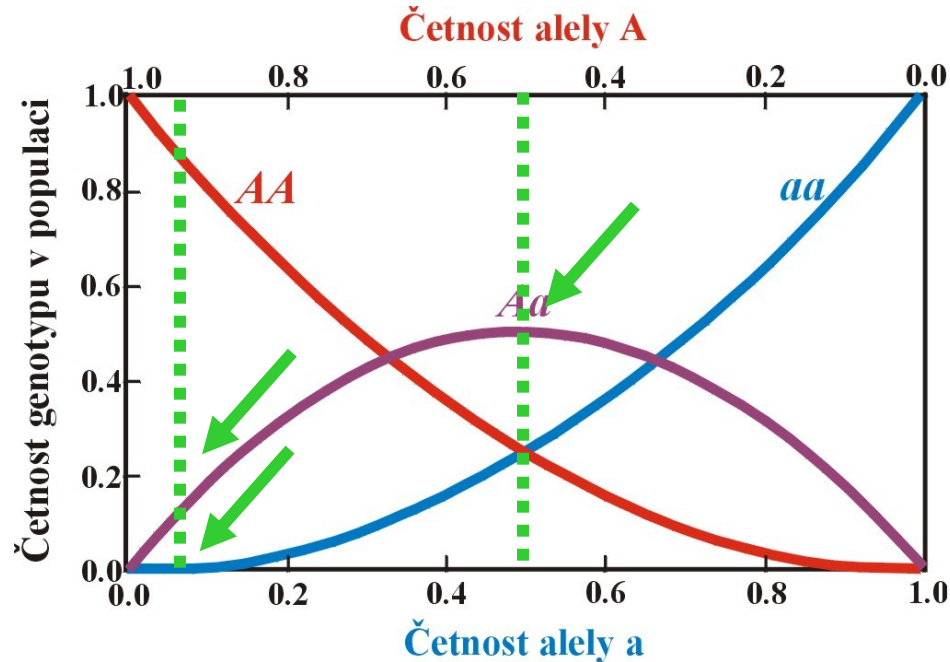
více alel:

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

$$\text{obecně } p_i^2 + 2p_{ij}$$



Frekvence vzácných alel



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

f_{Aa} se snižuje rychlostí $2pq$

f_{aa} rychlostí $q^2 \Rightarrow$ zvyšování $f_{Aa}/f_{aa} \rightarrow$ vzácná alela „schována“
v heterozygotním stavu

Možné příčiny neplatnosti H-W rovnováhy:

Metodické příčiny:

nulové alely, *allelic dropout*

Neplatnost některého z předpokladů H-W populace:

Snížení heterozygotnosti:

selekce proti heterozygotům

nenáhodné křížení (inbreeding, pozitivní asortativní páření)

strukturovanost populace (rozdílné frekvence alel, srv. Wahlundův efekt)

Zvýšení heterozygotnosti:

selekce podporující heterozygoty

nenáhodné křížení (outbreeding, negativní asortativní páření)

migrace

mutace

GENETICKÁ PROMĚNLIVOST V POPULACÍCH

Metody studia genetické proměnlivosti:

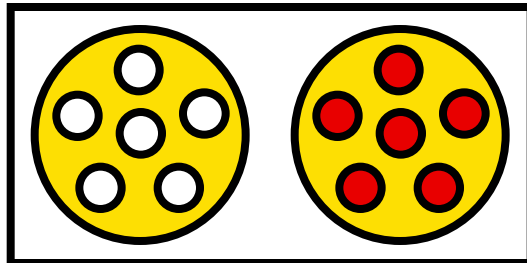
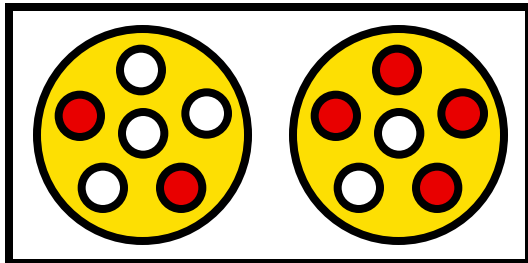
elektroforéza proteinů

analýza restrikčních fragmentů
(Southern blotting, RFLP, DNA fingerprinting)

PCR, sekvenování, NGS, mikrosatelity ...



Polymorfismus a polytypie



Polymorfismus:

podíl polymorfních lokusů (P)

velikost populačního vzorku většinou omezená \Rightarrow

hranice 5% ($P_{0.05}$) nebo 1% ($P_{0.01}$)

počet alel na lokus (A ; allele diversity, allele richness)

průměrná skutečná heterozygotnost (H_o)

průměrná očekávaná heterozygotnost (H_e) = genová diverzita

nukleotidový polymorfismus (θ)

nukleotidová diverzita (π)

GENETICKÁ PROMĚNLIVOST V PŘÍRODNÍCH POPULACÍCH

Otázka rozsahu proměnlivosti v přírodních populacích:



T.H. Morgan, H. Muller:
„klasický“ model
proměnlivost omezená



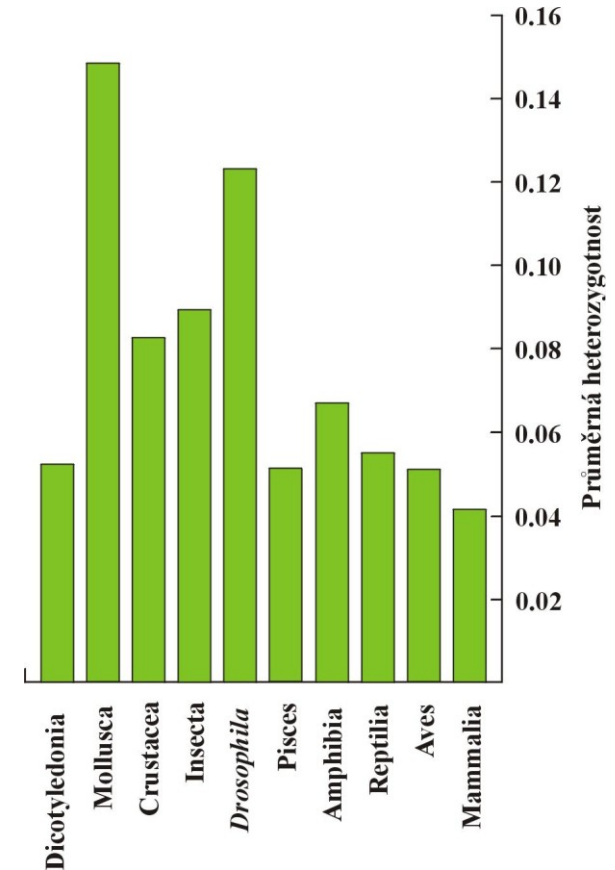
A. Sturtevant, T. Dobzhansky:
„rovnovážný“ model
proměnlivost normou



GENETICKÁ PROMĚNLIVOST V PŘÍRODNÍCH POPULACÍCH

1966: Harry Harris – člověk; Richard Lewontin, John Hubby – *D. pseudoobscura*

Taxon	Počet zkoumaných druhů	Podíl lokusů polymorfních	Průměrná heterozygotnost
Bezobratlí			
nořští plži	5	0,175	0,083
suchozemští plži	5	0,457	0,150
ostatní nořští bezobratlí	9	0,587	0,147
haplodiploidičtí blanokřídlí	6	0,243	0,062
<i>Drosophila</i>	43	0,431	0,140
ostatní hmyz	23	0,329	0,074
bezobratlí celkem	93	0,397	0,112
Obratlovcí			
ryby	51	0,152	0,051
obojživelníci	13	0,269	0,079
plazi	17	0,219	0,047
ptáci	7	0,150	0,047
hločavci	26	0,202	0,054
savci	46	0,147	0,036
obratlovci celkem	135	0,173	0,049
Rostliny celkem	473	0,505	–



mikrosatelity, minisatelity → vysoké mutační tempo, vysoká variabilita
otázka reprezentativnosti

PROMĚNLIVOST NA VÍCE LOKUSECH

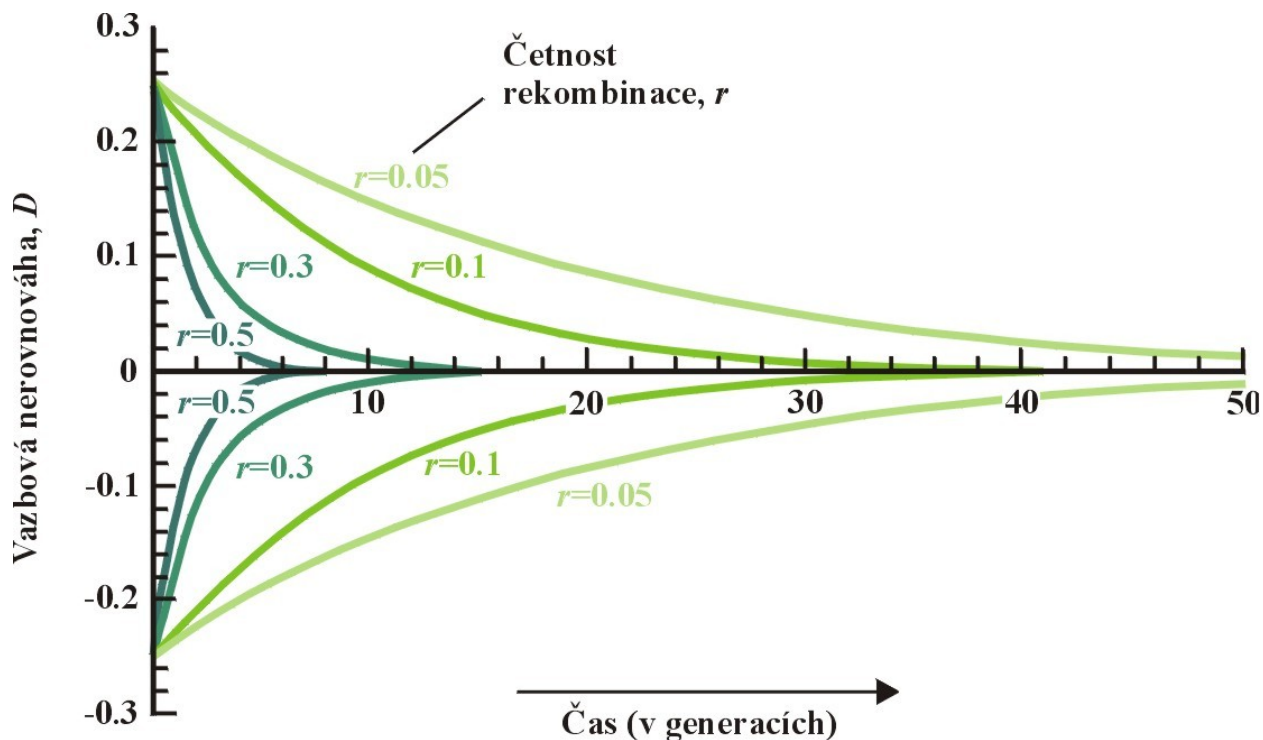
blížkost lokusů = **vazba**

platnost předpokladů H-W \Rightarrow ustavení vazebné rovnováhy

tento proces může být pomalý \Rightarrow **vazebná nerovnováha**

koeficient vazebné nerovnováhy D

vztah D a rekombinace r :



Příčiny vazebné nerovnováhy:

vazebná nerovnováha nemusí být mezi lokusy na stejném chromozomu!

absence rekombinace (např. inverze)

nenáhodnost oplození

selekce

recentní mutace

vzorek směsí 2 druhů s různými frekvencemi

recentní splynutí 2 populací

náhodný genetický posun (drift)

PŘÍBUZENSKÉ KŘÍŽENÍ (INBREEDING)

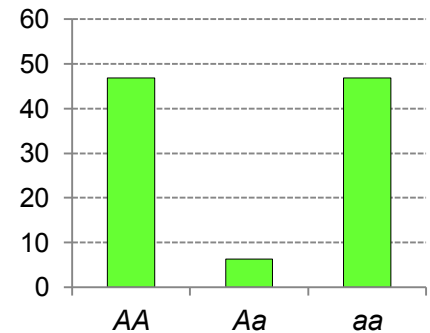
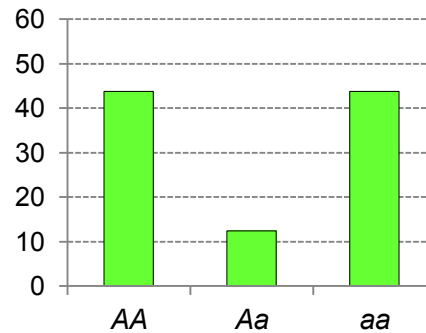
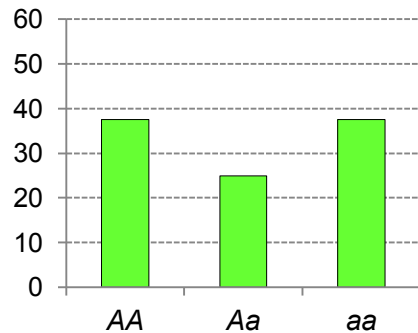
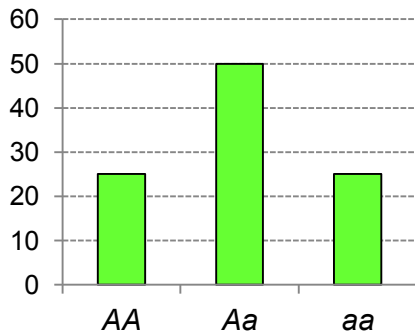
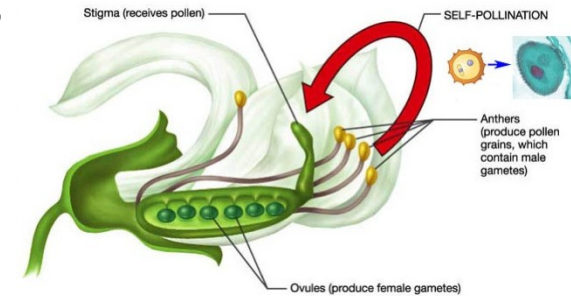
Př.: opakované samooplození (např. samosprašnost):

výchozí generace (HWE): $1/4 AA$, $2/4 Aa$, $1/4 aa$

1. gen. samooplození: $3/8 AA$, $2/8 Aa$, $3/8 aa$

2. gen. samooplození: $7/16 AA$, $2/16 Aa$, $7/16 aa$

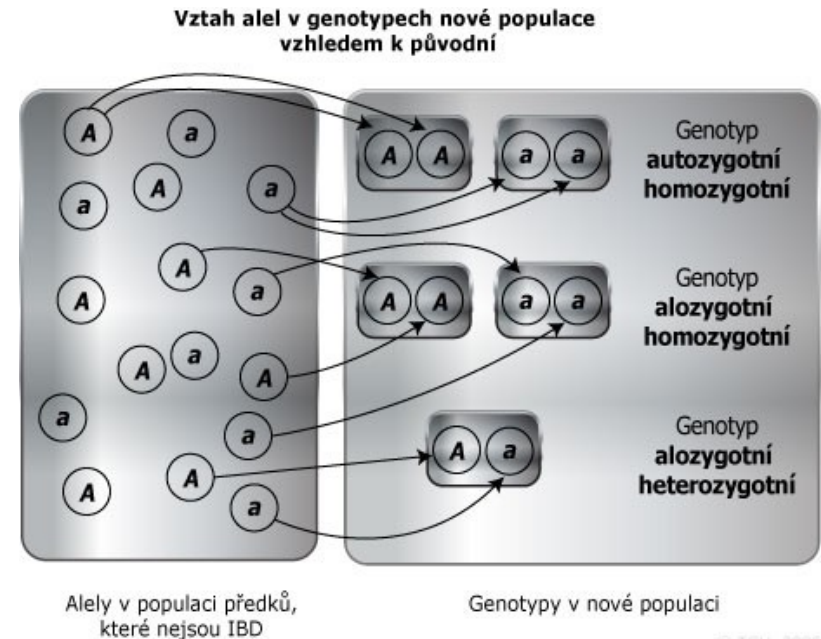
3. gen. samooplození: $15/16 AA$, $2/32 Aa$, $15/16 aa$



KOEFICIENTY INBREEDINGU

1. Rodokmenový, F :

= pravděpodobnost autozygotnosti



autozygotnost:

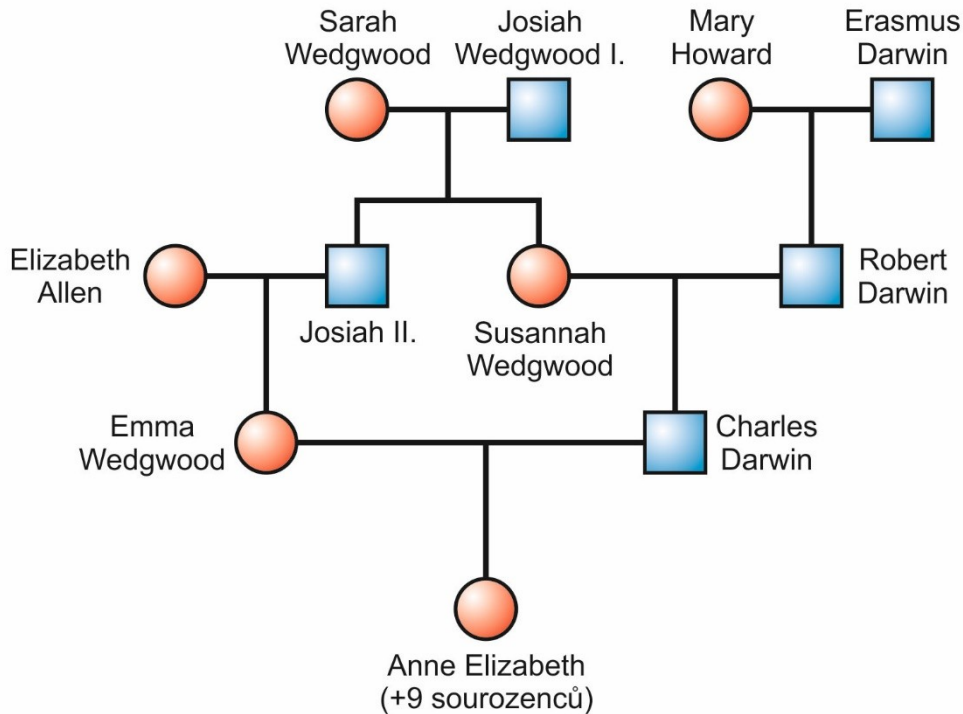
alely identické původem (*identical by descent*, IBD), vždy homozygot

alozygotnost:

buď heterozygot, nebo homozygot, kde alely identické stavem (*identical by state*, IBS)

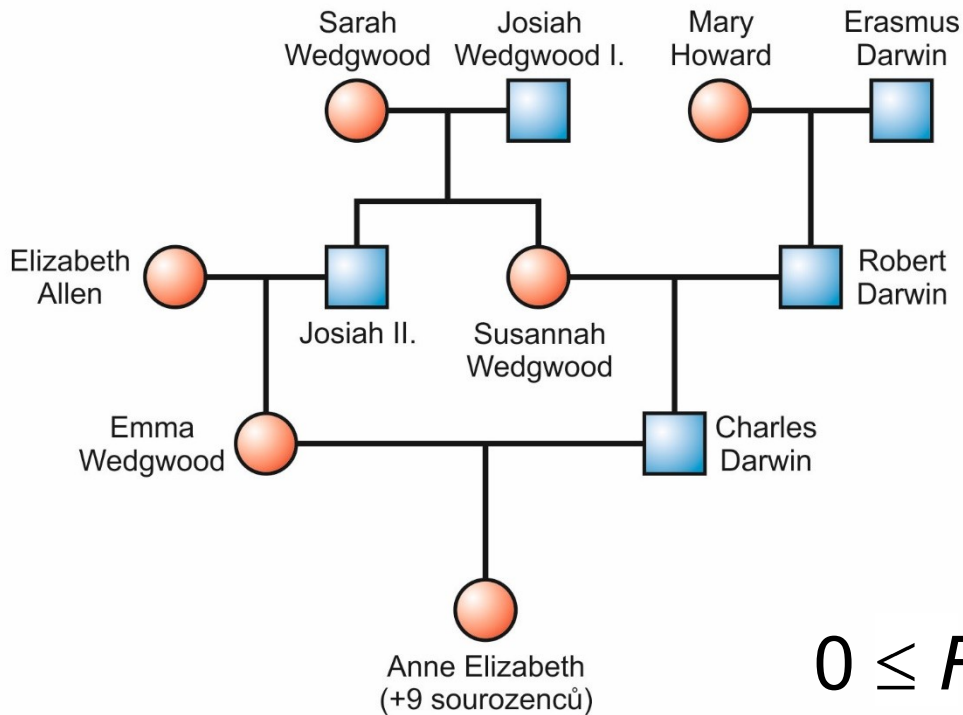
Inbrední populace = taková, u níž pravděpodobnost autozygotnosti v důsledku křížení mezi příbuznými > v panmiktické populaci

F = pravděpodobnost, že jedinec zdědil obě alely téhož genu od jednoho předka (má obě alely IBD)

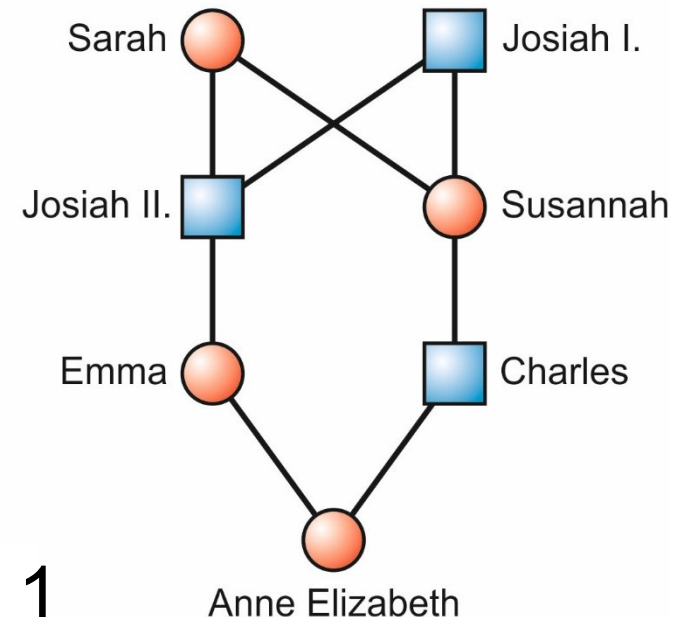


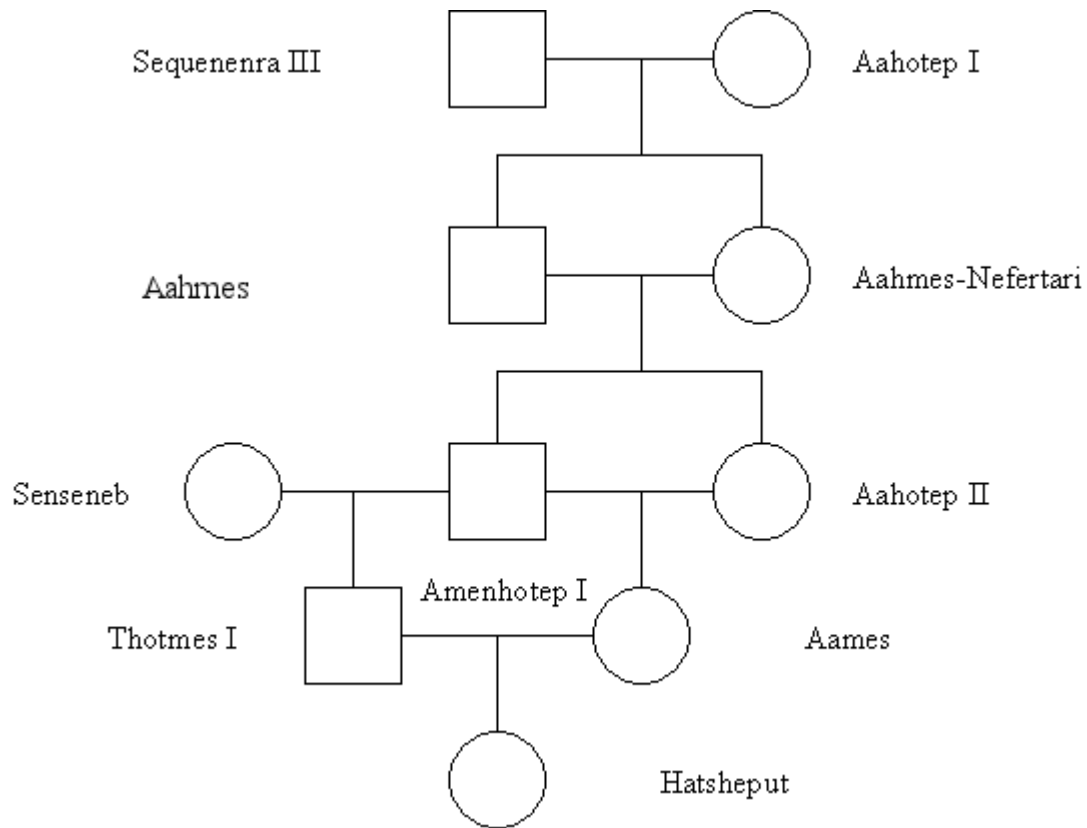
Inbrední populace = taková, u níž pravděpodobnost autozygotnosti v důsledku křížení mezi příbuznými > v panmiktické populaci

F = pravděpodobnost, že jedinec zdědil obě alely téhož genu od jednoho předka (má obě alely IBD)



$$0 \leq F \leq 1$$





- | | |
|---|-------|
| a) Amenhotep I. a Ahotep II. | 25% |
| b) Ames | 37.5% |
| c) Hatšepsut | 25% |
| d) Ostatní v rodokmenu nejsou inbrední, tj. $F = 0$ | |

2. Démový koeficient inbreedingu, F_{IS} :

= odchylka od HW rovnováhy

$$F_{IS} = (H_e - H_o)/H_e \quad -1 \leq F_{IS} \leq +1$$

H_o = skutečná heterozygotnost

H_e = očekávaná heterozygotnost

Pozor, F a F_{IS} neměří totéž!

F je individuální, F_{IS} je skupinový



Př.: hutterité (anabaptisté = novokřtění) z Velkých plání v USA a Kanadě

navzdory striktnímu dodržování tabu incestu jde o jednu z nejvíce inbredních skupin lidí ($F = 0,0255$)

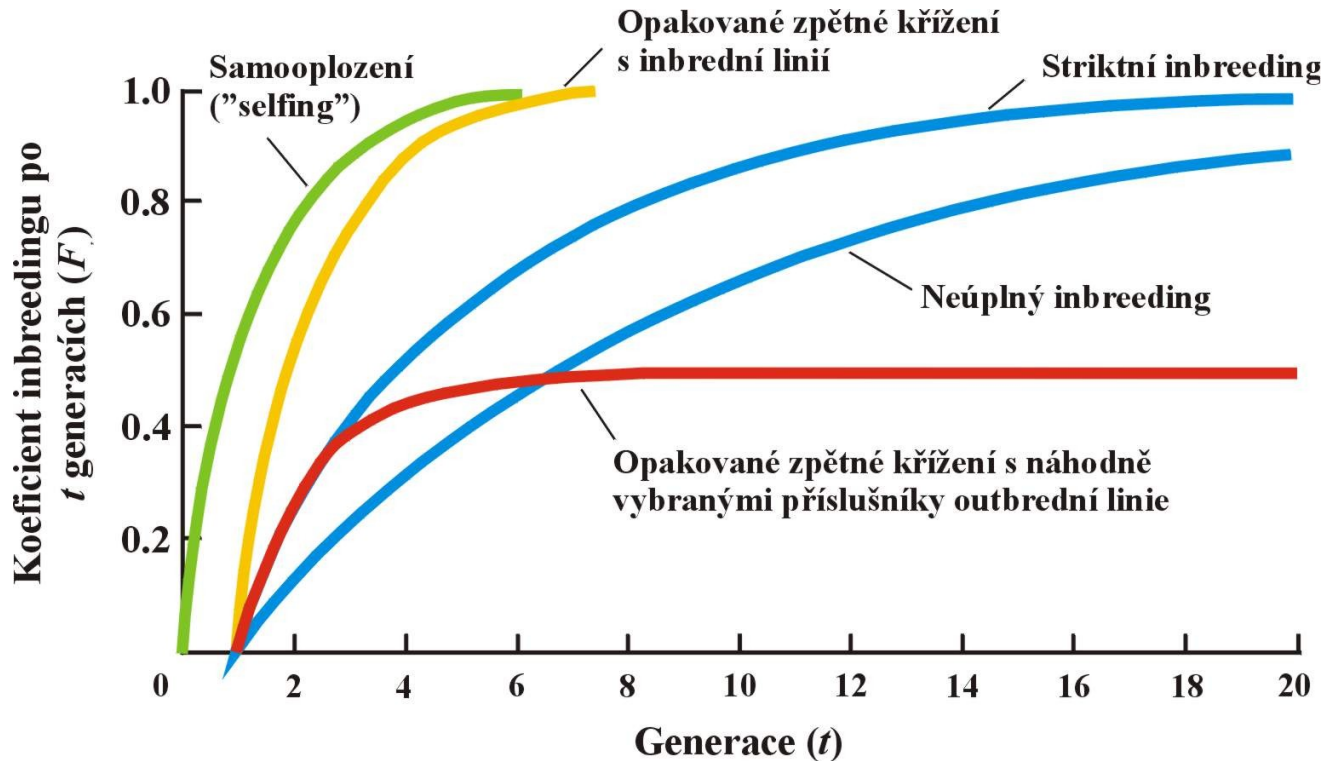
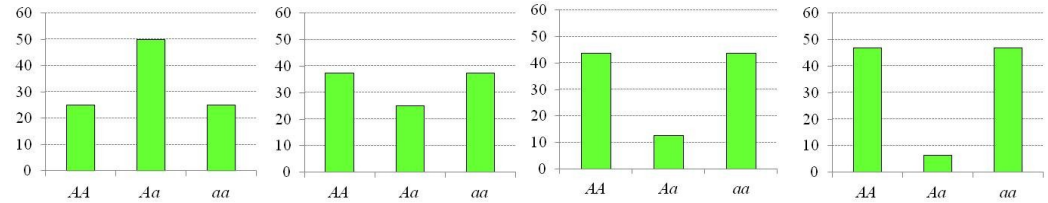
příčinou malý počet zakladatelů (protestanti z Tyrolska a Korutan, 16. st.)

Genetické důsledky inbreedingu:

inbreedingem se mění frekvence genotypů (zvýšení frekvence homozygotů)

× frekvence alel se nemění

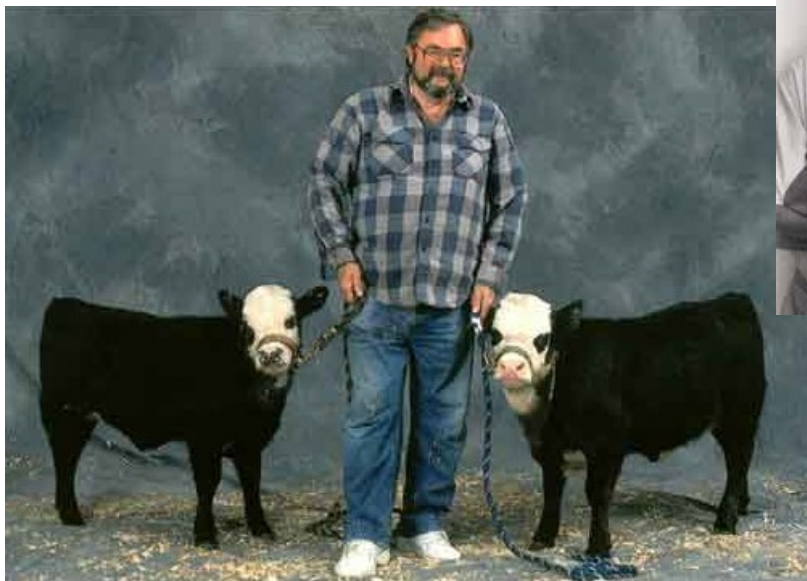
postihuje všechny lokusy



Fenotypové důsledky inbreedingu:

inbrední deprese

výskyt chorob, snížení plodnosti
nebo životaschopnosti



Leavenworthia alabamica



Pozor! Ne vždy musí být inbreeding škodlivý (např. řada druhů vyšších rostlin je samosprašná). Navíc důsledky inbreedingu se mohou lišit v rámci jednoho druhu v závislosti na vnějším prostředí.

Inbrední deprese u člověka:

amišové: hemofilie B, anémie, pletencová dystrofie, Ellis-Van Creveldův syndrom (zakrslost, polydaktylie), poruchy vývoje nehtů, defekty zubů

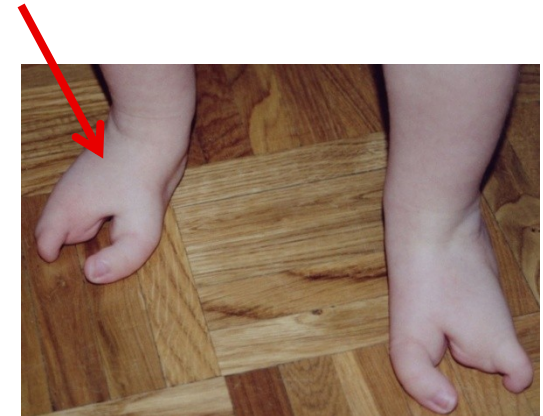


kmen Vandoma, Zimbabwe (tzv. „Pštrosí lidé“): ektrodaktylie

mormoni v Hilldale (Utah) a Colorado City (Arizona)

amazonští indiáni

šlechtické rody



Inbrední deprese u člověka:

Karel II. Španělský:

nepřirozeně velká hlava, deformovaná čelist,
slabé tělo, potíže s chůzí a další defekty,
mentální a psychické poruchy, impotence, neplodnost



František I.:

u některých potomků mentální retardace, hydrocefalie, záchvaty,
některé nebyly schopny samostatného života

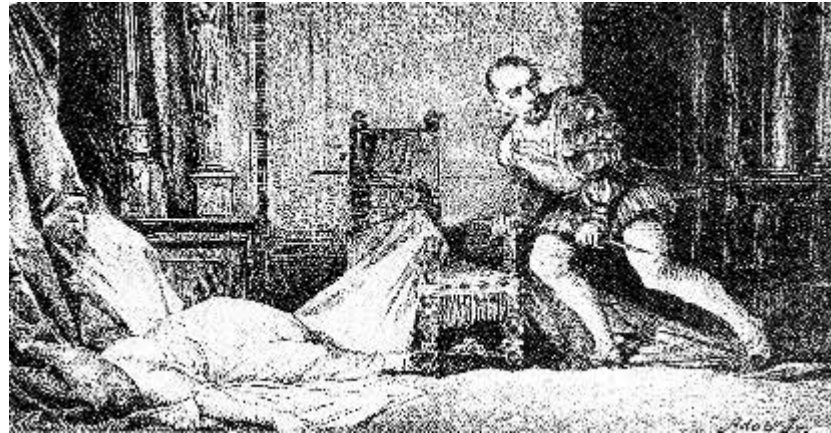


Inbrední deprese u člověka:

Rudolf II. × hraběnka Kateřina Stradová → Julius Caesar (Juan d'Austria)



schizofrenie, deviace, násilné sklony (včetně vražd)





Marie Terezie



František Štěpán Lotrinský

“hybrid vigour”
(heteróze)

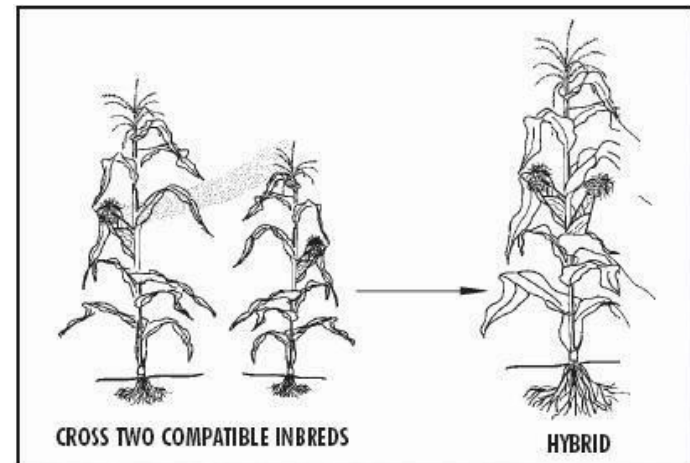


Figure 6. Cross pollination of two inbreds to produce a vigorous hybrid.

ASORTATIVNÍ PÁŘENÍ (*assortative mating*)

= vyšší pravděpodobnost páření mezi jedinci se stejným fenotypem

příčinou může být preference partnera se stejným fenotypem, ale mohou existovat i jiné příčiny

Př.: fytofágní hmyz – jedinci žijící na různých druzích hostitelské rostliny mohou dospívat v odlišnou dobu \Rightarrow častější páření jedinců se stejným fenotypem (život na hostiteli) bez aktivní preference partnera

\Rightarrow jde pouze o pozitivní fenotypovou korelaci

asortativní páření způsobuje úbytek heterozygotů

asortativní páření způsobuje vazebnou nerovnováhu (LD)

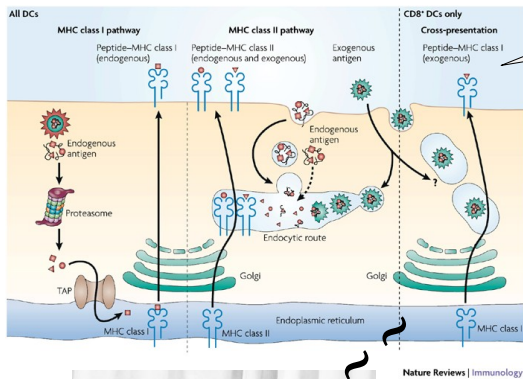
Rozdíly mezi inbreedingem a asortativním pářením:

působí pouze na lokus(y) spojené s preferovaným fenotypem inbreeding
ovlivňuje všechny lokusy

as. páření je mocnou evoluční silou (silná LD na více lokusech)
× inbreeding pouze zesiluje LD tam, kde byla už na počátku, a to jen
v případě samooplození (samosprašnosti), v ostatních případech
rekombinace „úspěšnější“ → redukce LD

NEGATIVNÍ ASORTATIVNÍ (DISASORTATIVNÍ) PÁŘENÍ

= preference partnera s odlišným fenotypem
výsledkem intermediární frekvence alel, zeslabování vazebné nerovnováhy
př. preference samců s odlišným MHC (myš, člověk)



MHC

