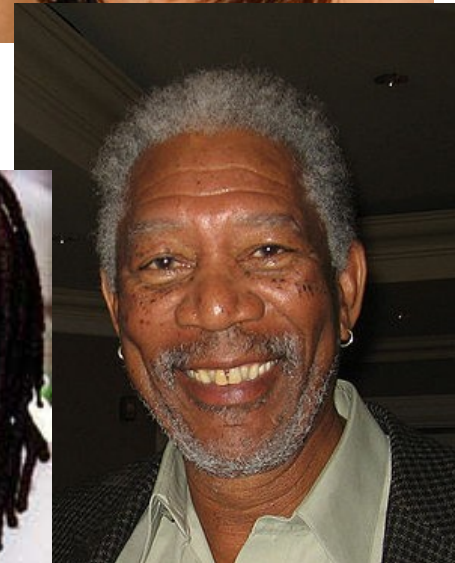
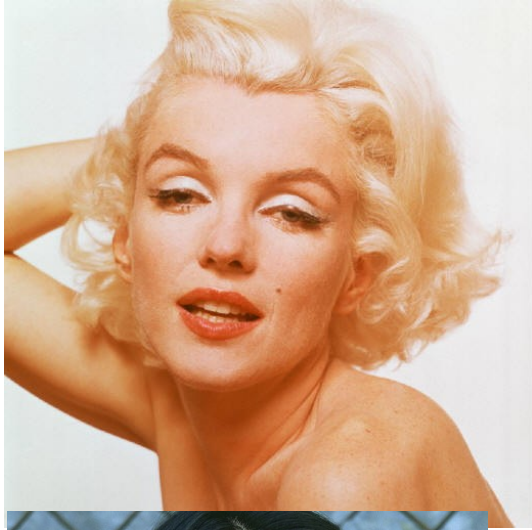


# GENETICKÁ A FENOTYPOVÁ PROMĚNLIVOST

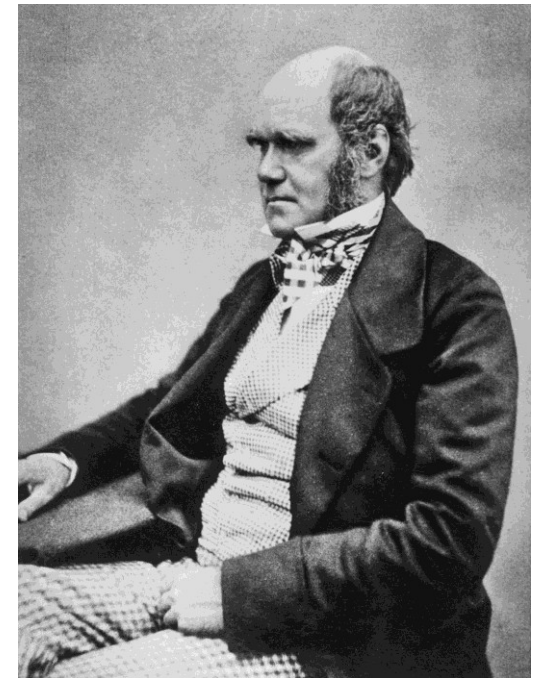


## Evoluce jako dvoustupňový proces:

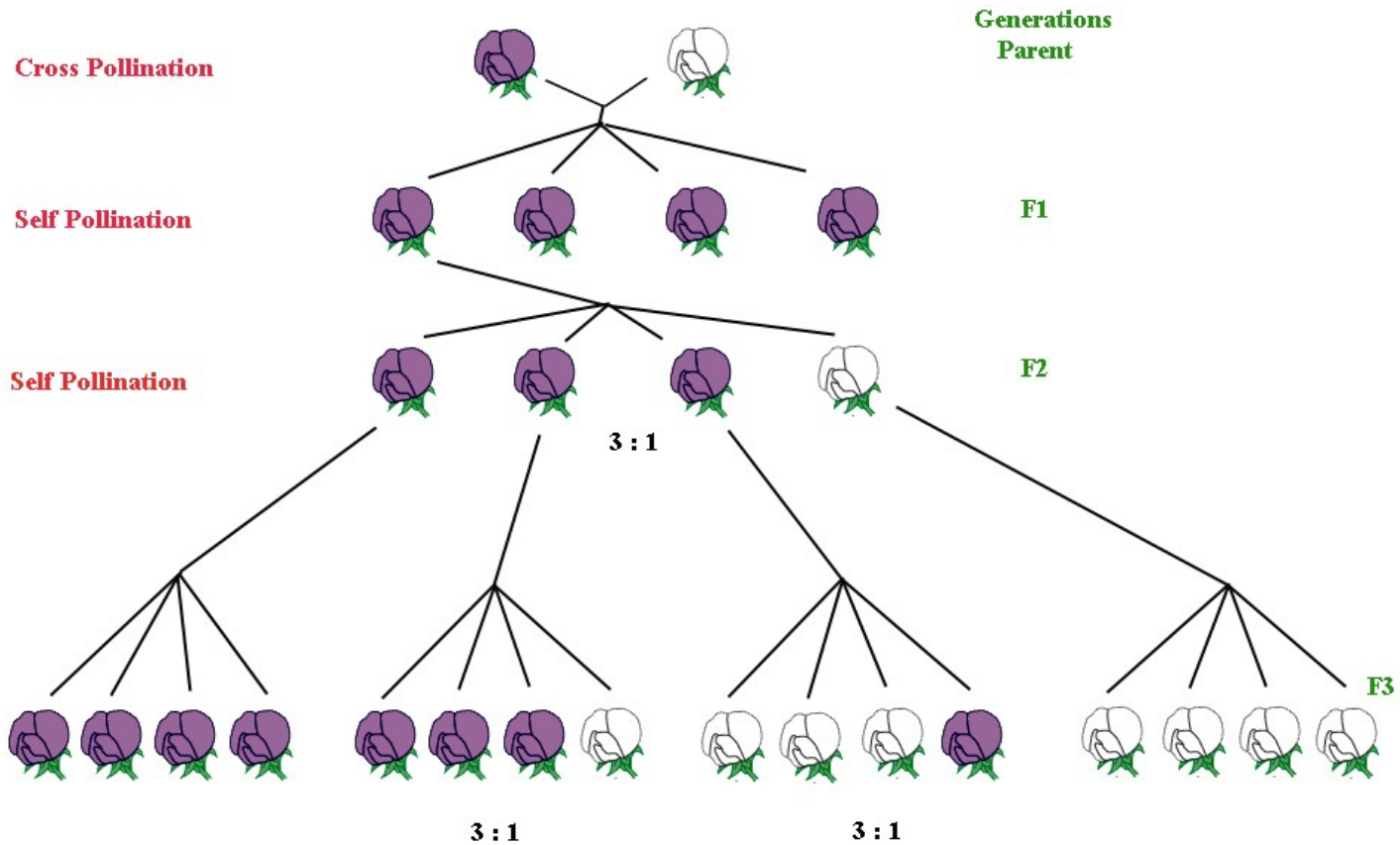
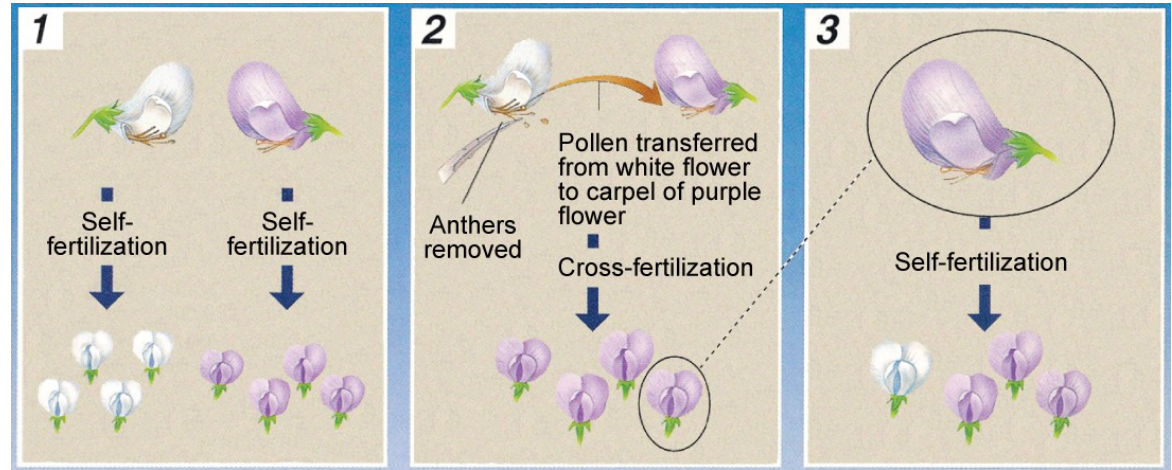
1. proměnlivost mezi jedinci v populaci
2. změny v zastoupení jednotlivých variant z generace na generaci

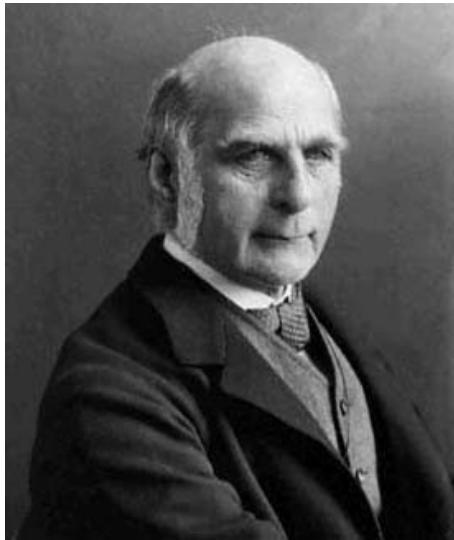


R.A. Fisher



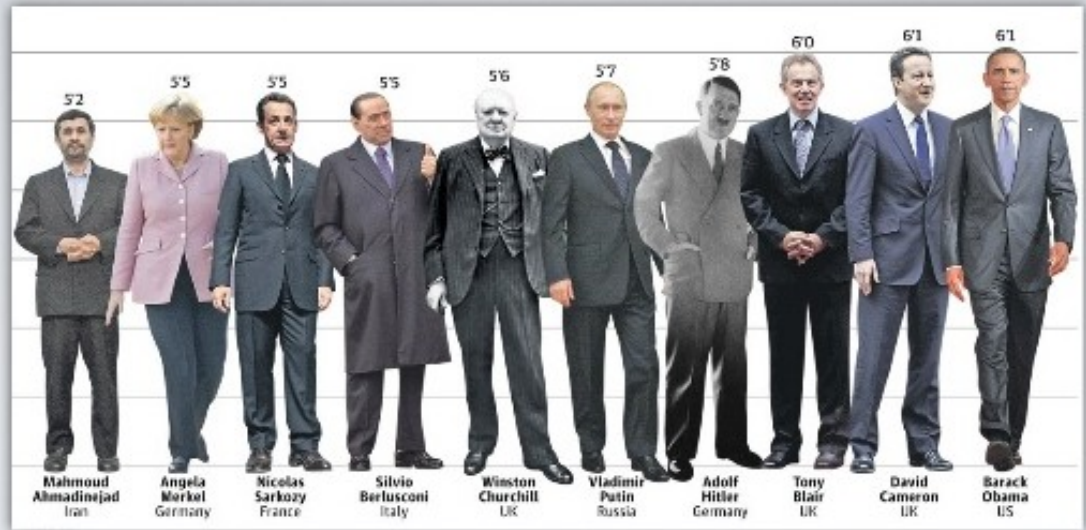
Míra zvýšení reprodukční zdatnosti libovolného organismu v libovolném čase je rovna jeho genetické proměnlivosti v tomto čase.





F. Galton

## Continuous And Discontinuous Variation



CVHS GCSE POWERPOINT SHARE

**Biometrikové: kontinuální proměnlivost**

mnoho genů

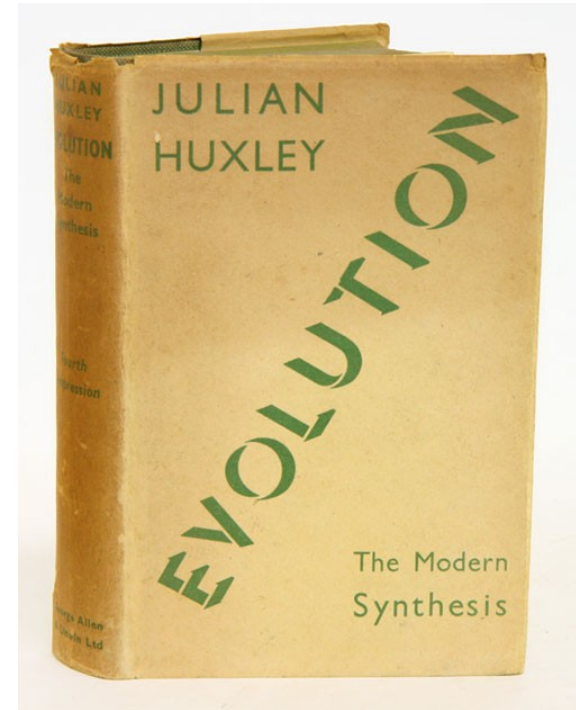
často silný vliv prostředí

## Zdroje fenotypové proměnlivosti:

rozdíly v genotypu

rozdíly v podmínkách prostředí

maternální vlivy (paternální vlivy)



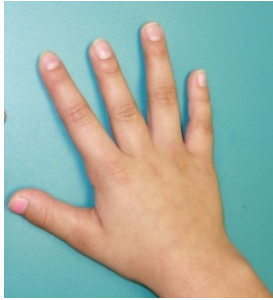



## Paradox:

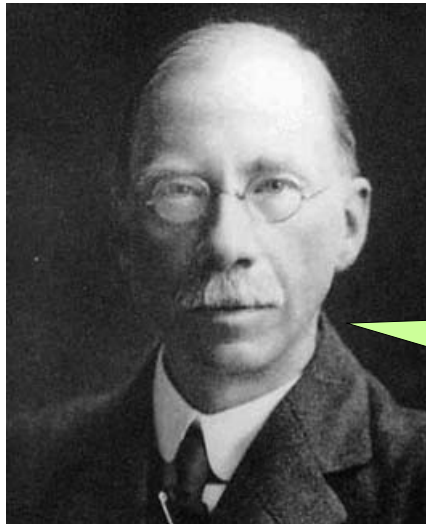
pro evoluční biology důležité studovat fenotypové projevy

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?



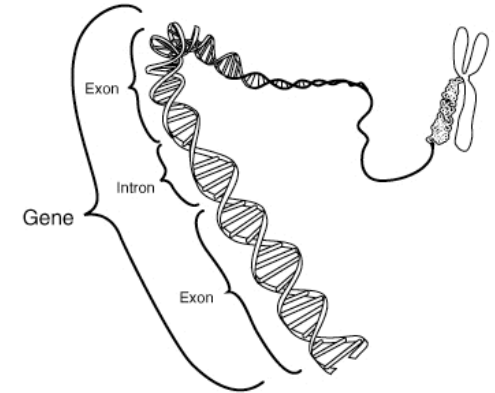
# Co je to gen?

## 1. Počátky vývoje pojmu gen

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

*později „znovuobjevní“. 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 nebo jakýkoli molekulární znak

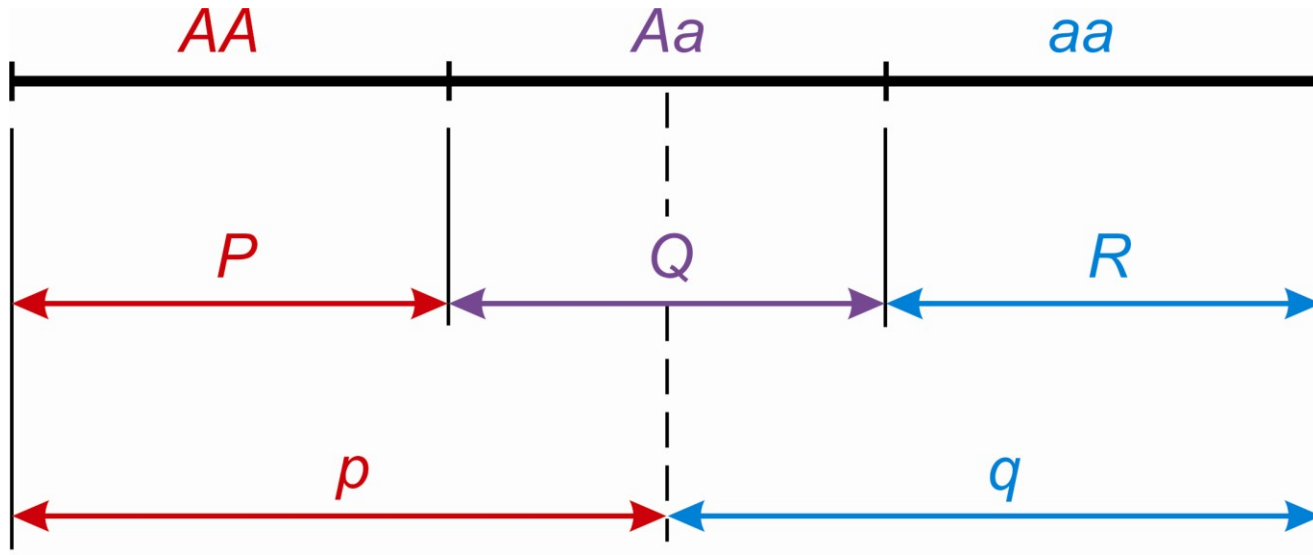
**alely** = alternativní formy genu (dnes širší význam – úsek DNA)

**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):  $p$  ( $A$ ),  $q$  ( $a$ )

$$P + Q + R = 1$$

$$p + q = 1$$



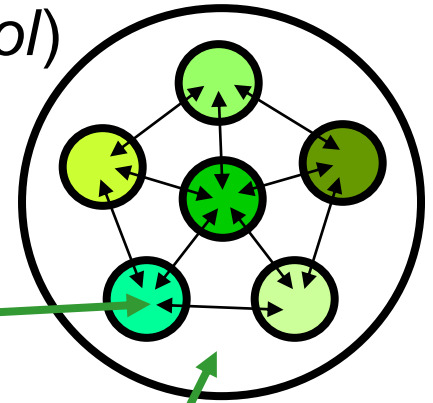
# Evolve probíhá v populacích...

T. Dobzhansky, E. Mayr:

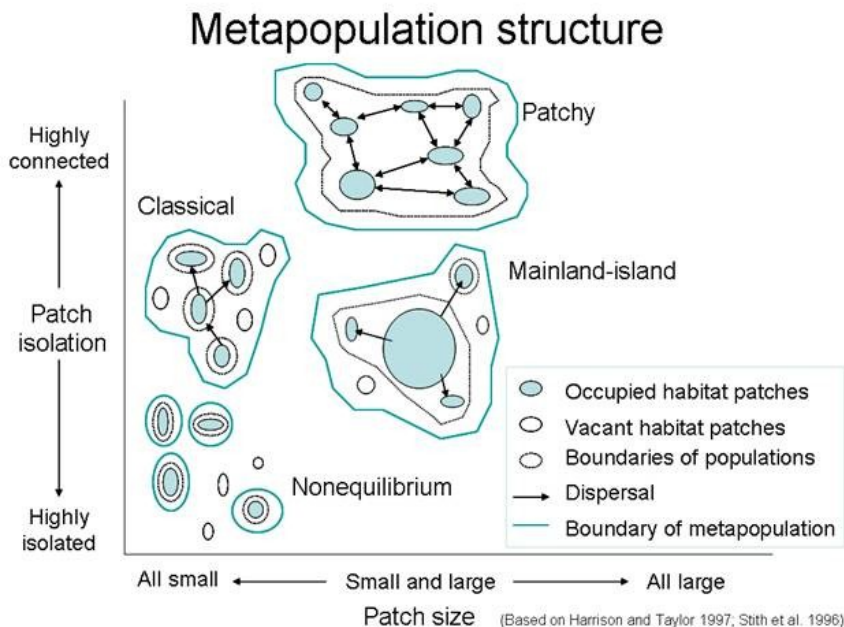
populace jako společný **genofond** (*gene pool*)

≈ soubor sdílených alel nebo gamet

lokální populace (subpopulace, děmy)



globální populace, metapopulace



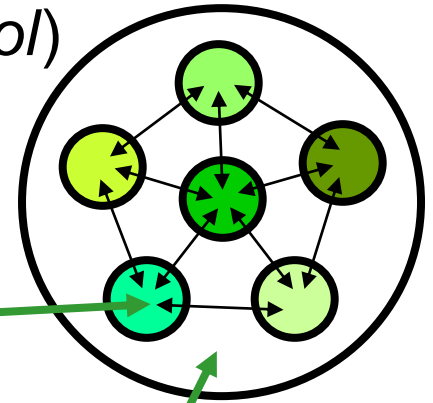
## Evolve probíhá v populacích...

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:

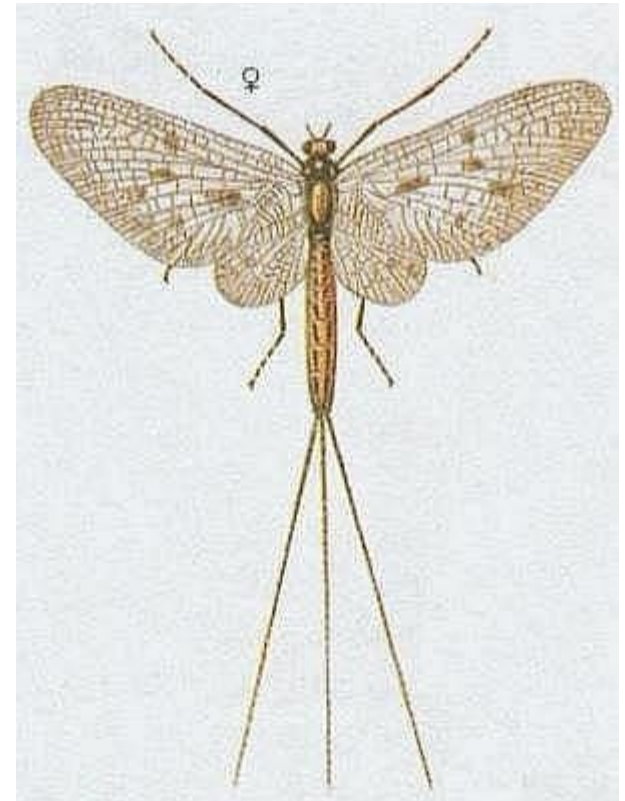
diploidní

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

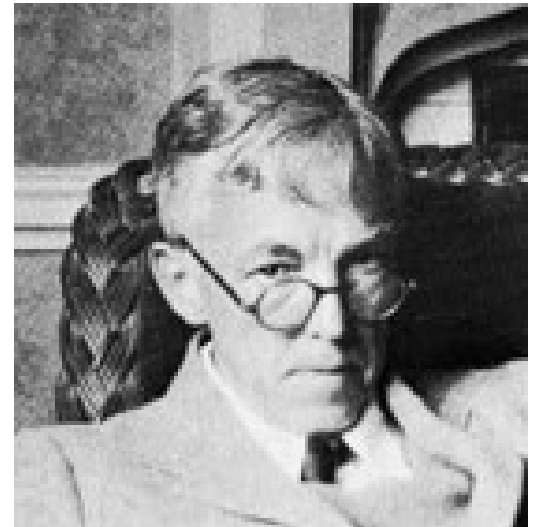
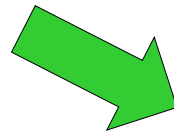
# Proč v přírodě nepozorujeme mendelovské poměry 3:1?



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 zygotech:

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

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

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

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



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:

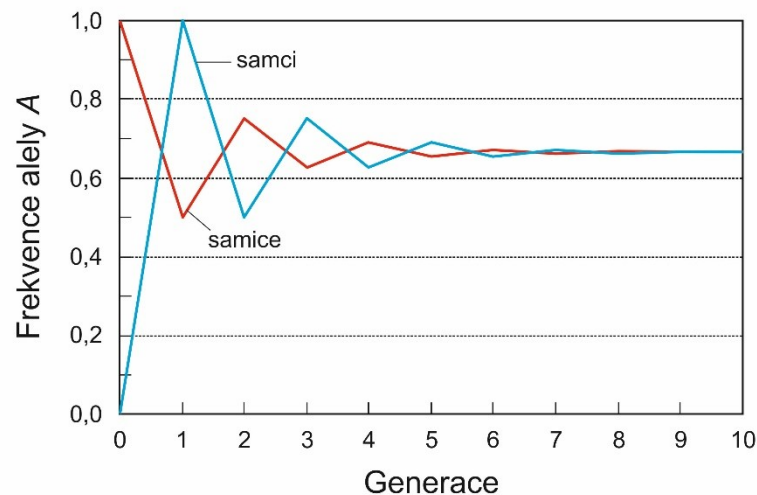
$$\text{samice: } p^2 + 2pq + q^2$$

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

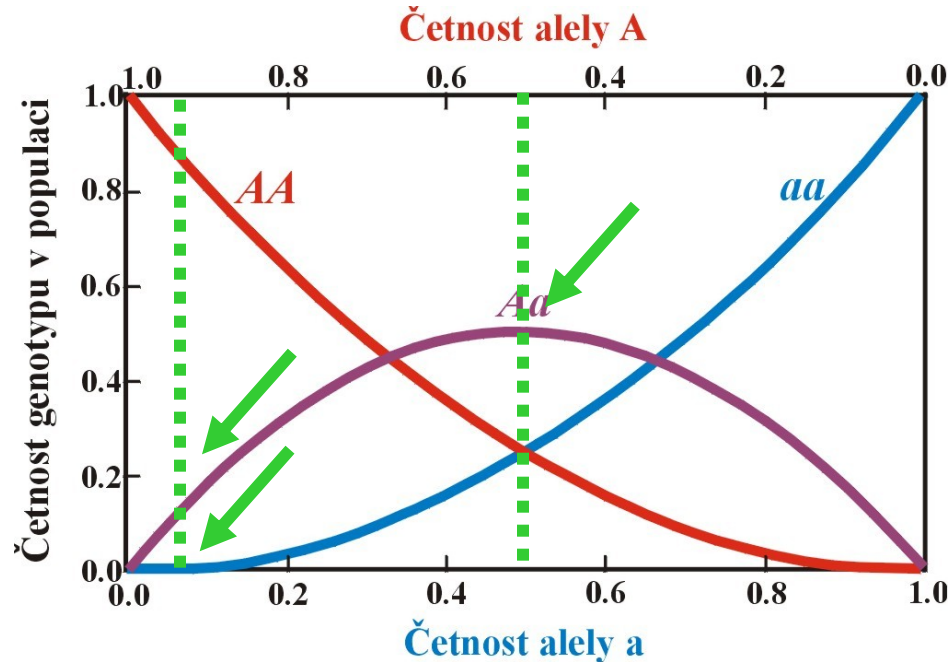
více alel:

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

$$\text{obecně } p_i^2 + 2p_{ij}$$



# 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:

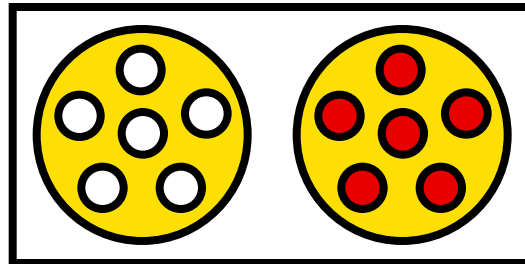
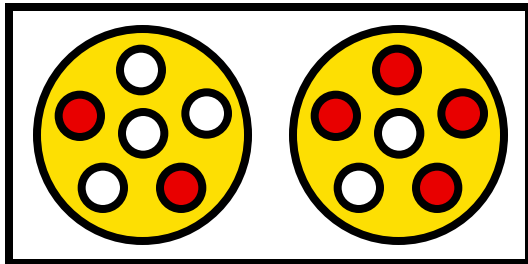
elektroforéza proteinů

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 ( $\theta$ )

nukleotidová diverzita ( $\pi$ )

# GENETICKÁ PROMĚNLIVOST V PŘÍRODNÍCH POPULACÍCH

Otázka rozsahu proměnlivosti v přírodních populacích:



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



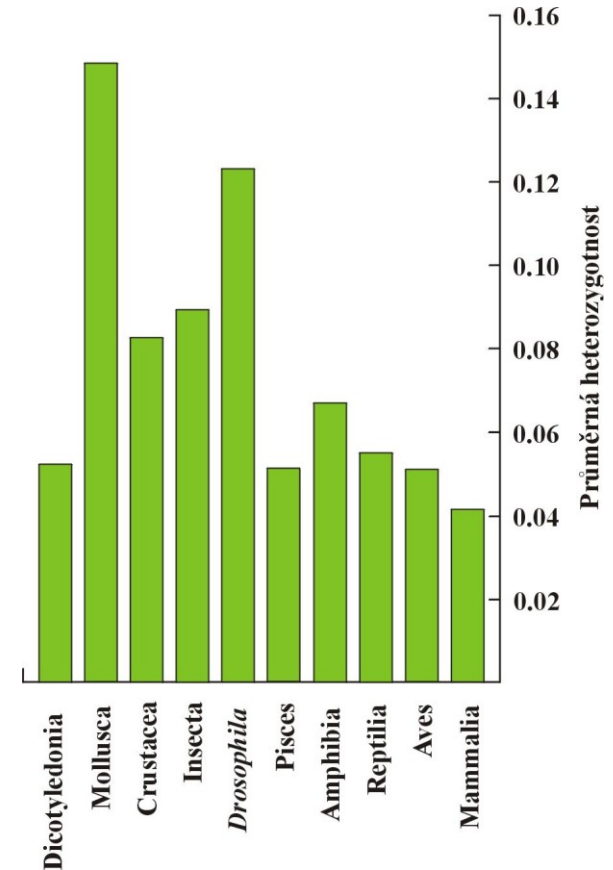
A. Sturtevant, T. Dobzhansky:  
„rovnovážný“ model  
proměnlivost normou



# GENETICKÁ PROMĚNLIVOST V PŘÍRODNÍCH POPULACÍCH

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

Taxon	Počet zkoumaných druhů	Podíl lokusů polymorfních	Průměrná heterozygotnost
<b>Bezobratlí</b>			
nořští plži	5	0.175	0.083
suchozemští plži	5	0.457	0.150
ostatní nořští bezobratlí	9	0.587	0.147
haplodiplovní 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
<b>Obratlovcí</b>			
ryby	51	0.152	0.051
obojživelníci	13	0.269	0.079
plazi	17	0.219	0.047
ptáci	7	0.150	0.047
hrochovi	26	0.202	0.054
savci	46	0.147	0.036
obratlovci celkem	135	0.173	0.049
<b>Rostliny celkem</b>	473	0.505	–



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

# PROMĚNLIVOST NA VÍCE LOKUSECH

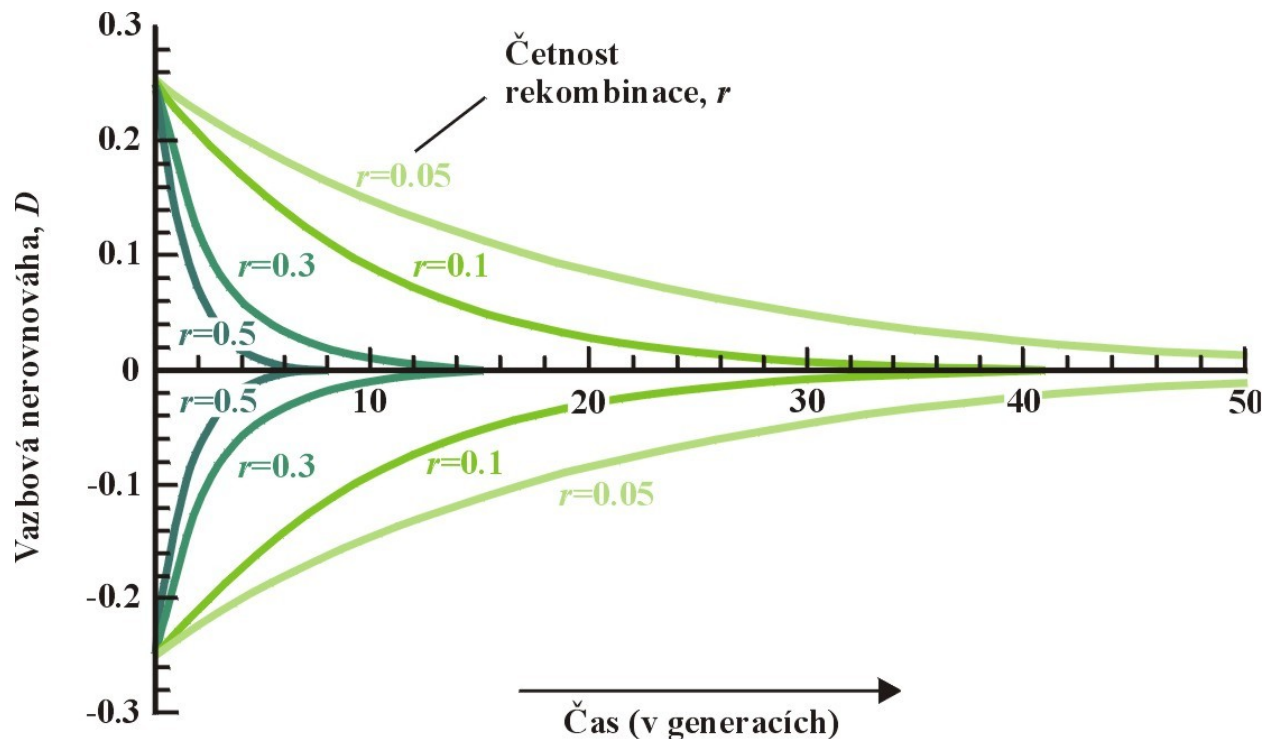
blížkost lokusů = **vazba**

platnost předpokladů H-W  $\Rightarrow$  ustavení vazebné rovnováhy

tento proces může být pomalý  $\Rightarrow$  do té doby **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)

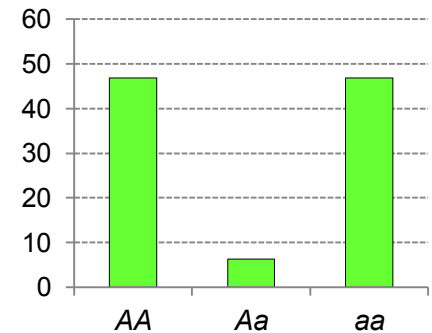
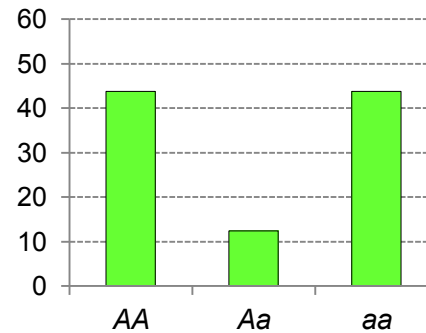
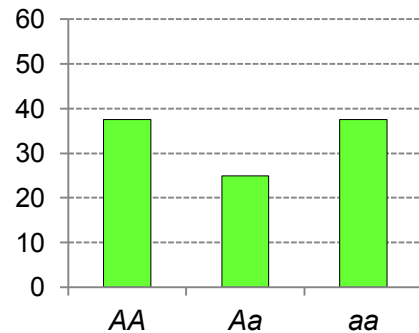
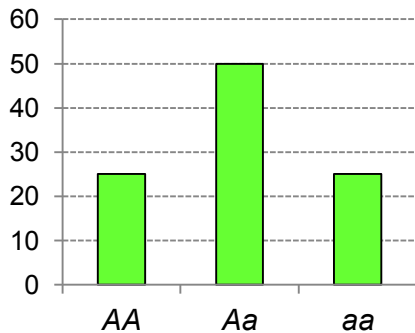
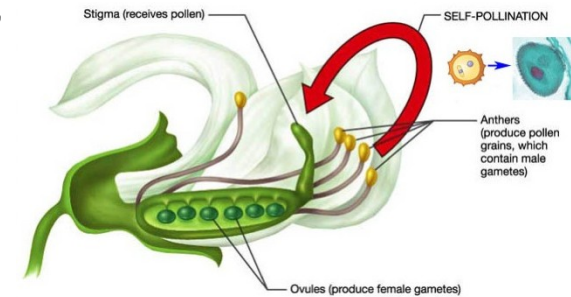
Př.: opakované samooplození (např. samosprašnost):

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:  $15/16 AA$ ,  $2/32 Aa$ ,  $15/16 aa$

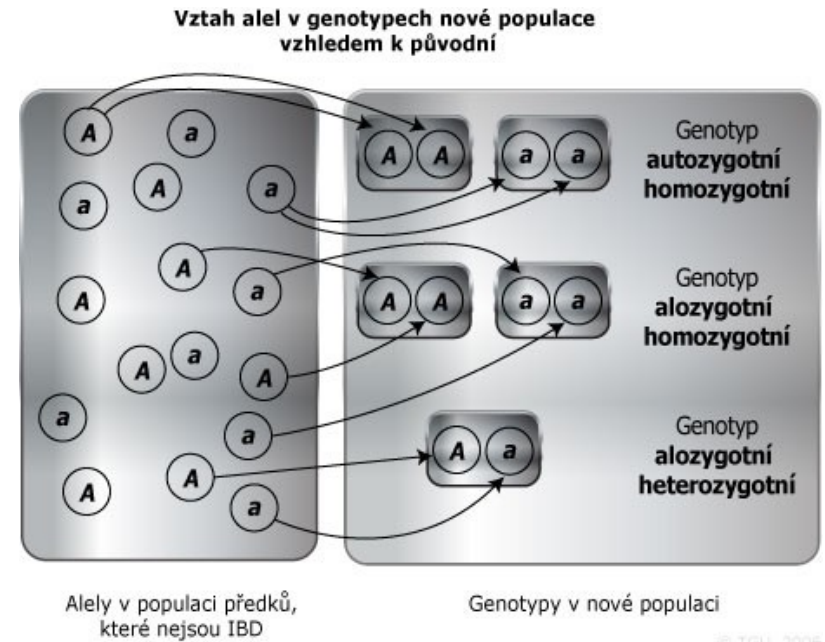




# KOEFICIENTY INBREEDINGU

## 1. Rodokmenový, $F$ :

= pravděpodobnost autozygotnosti



**autozygotnost:**

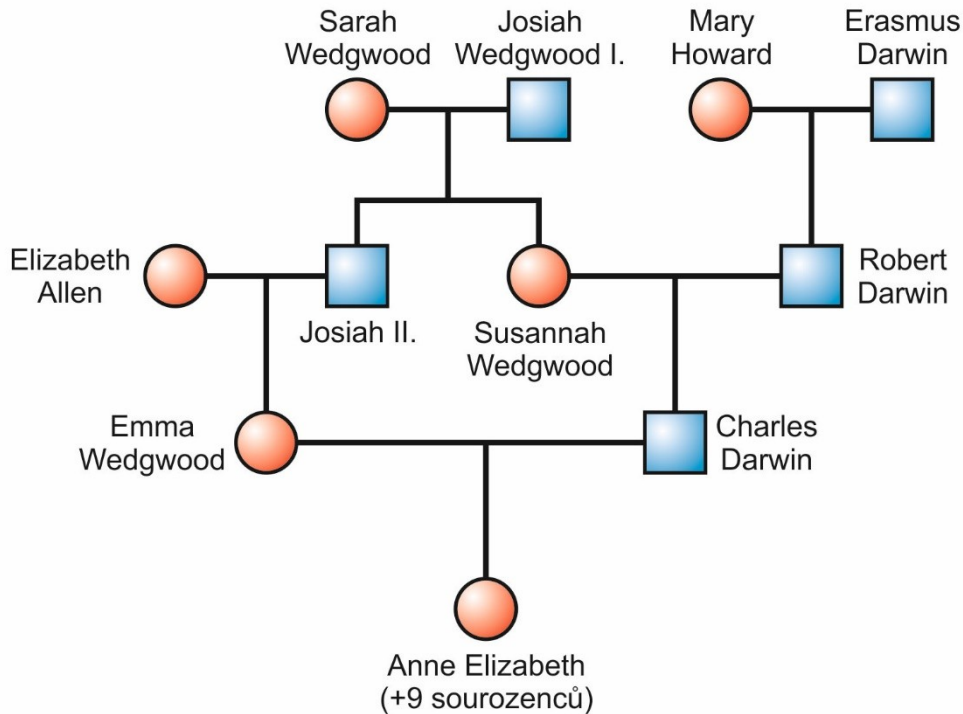
alely identické původem (*identical by descent*, IBD), vždy homozygot

**alozygotnost:**

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

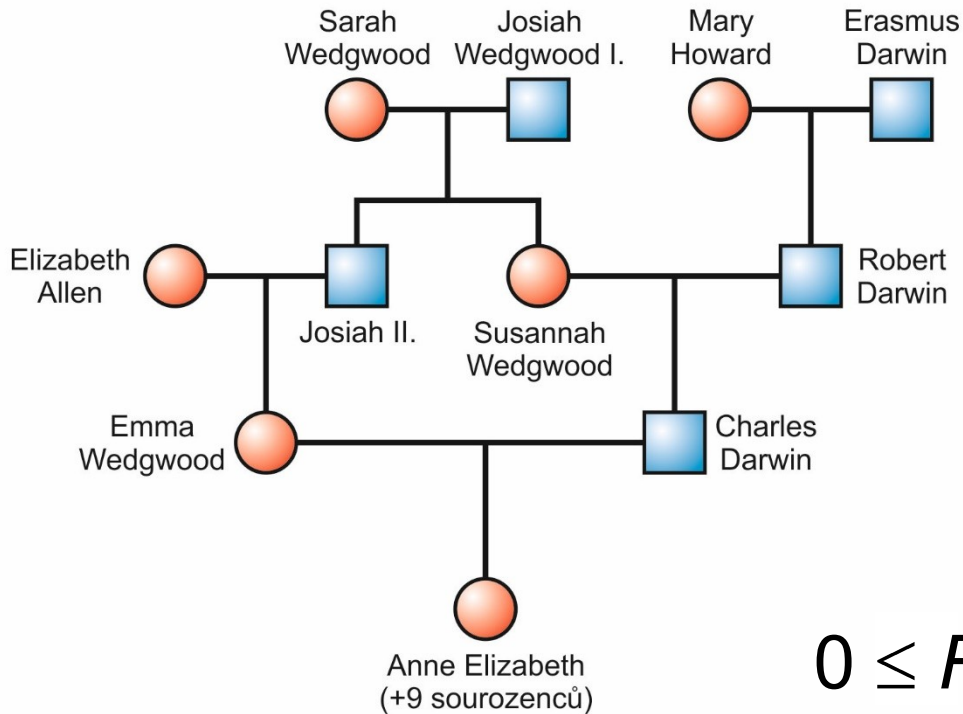
**Inbrední populace** = taková, u níž pravděpodobnost autozygotnosti v důsledku křížení mezi příbuznými > v panmiktické populaci

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

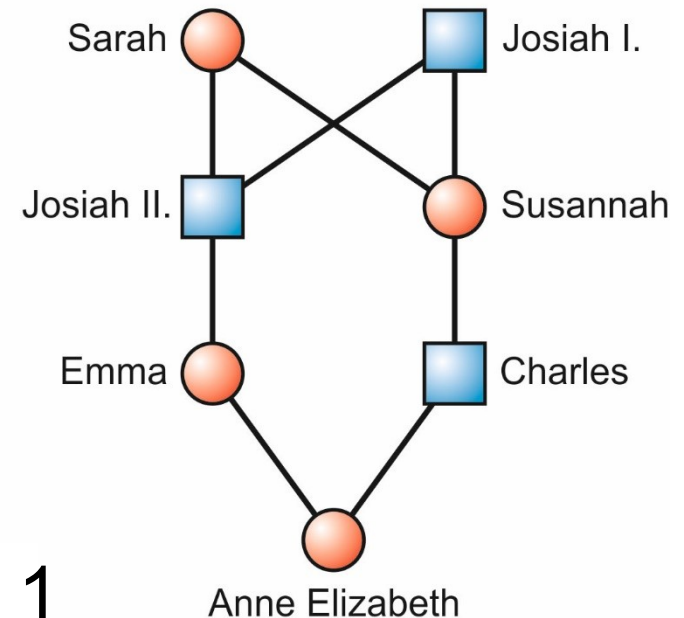


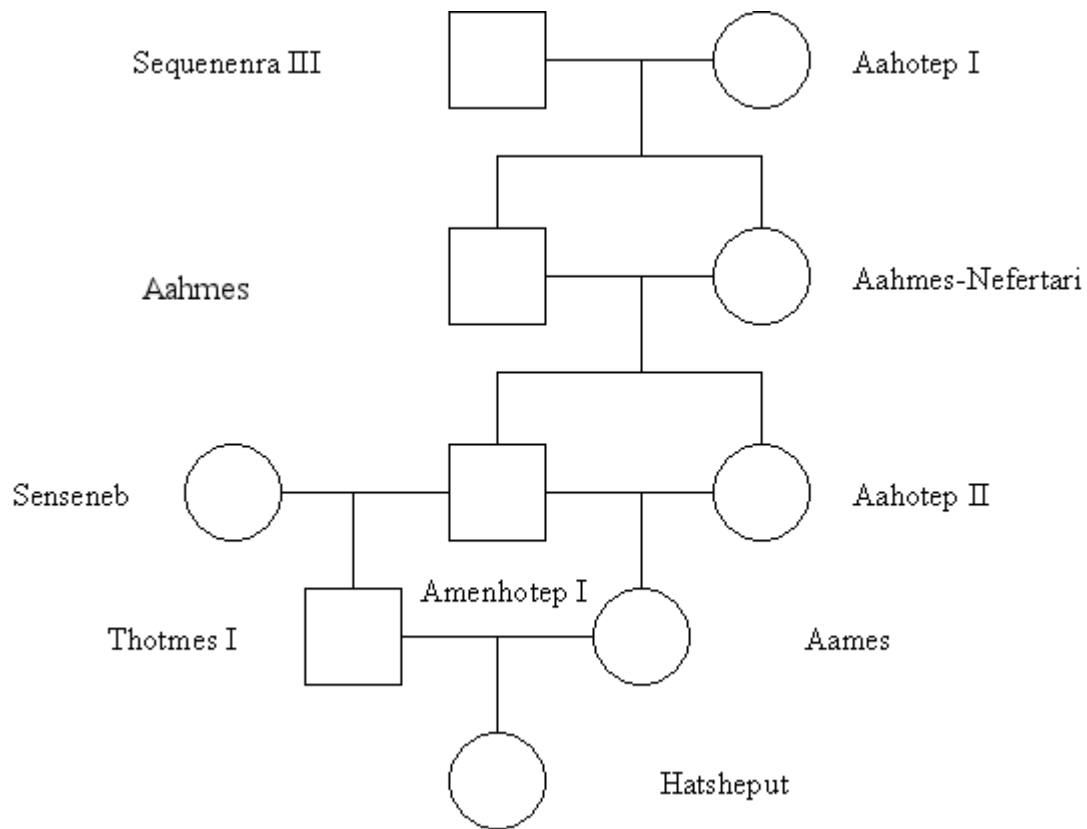
**Inbrední populace** = taková, u níž pravděpodobnost autozygotnosti v důsledku křížení mezi příbuznými > v panmiktické populaci

**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 ( $F = 0,0255$ )

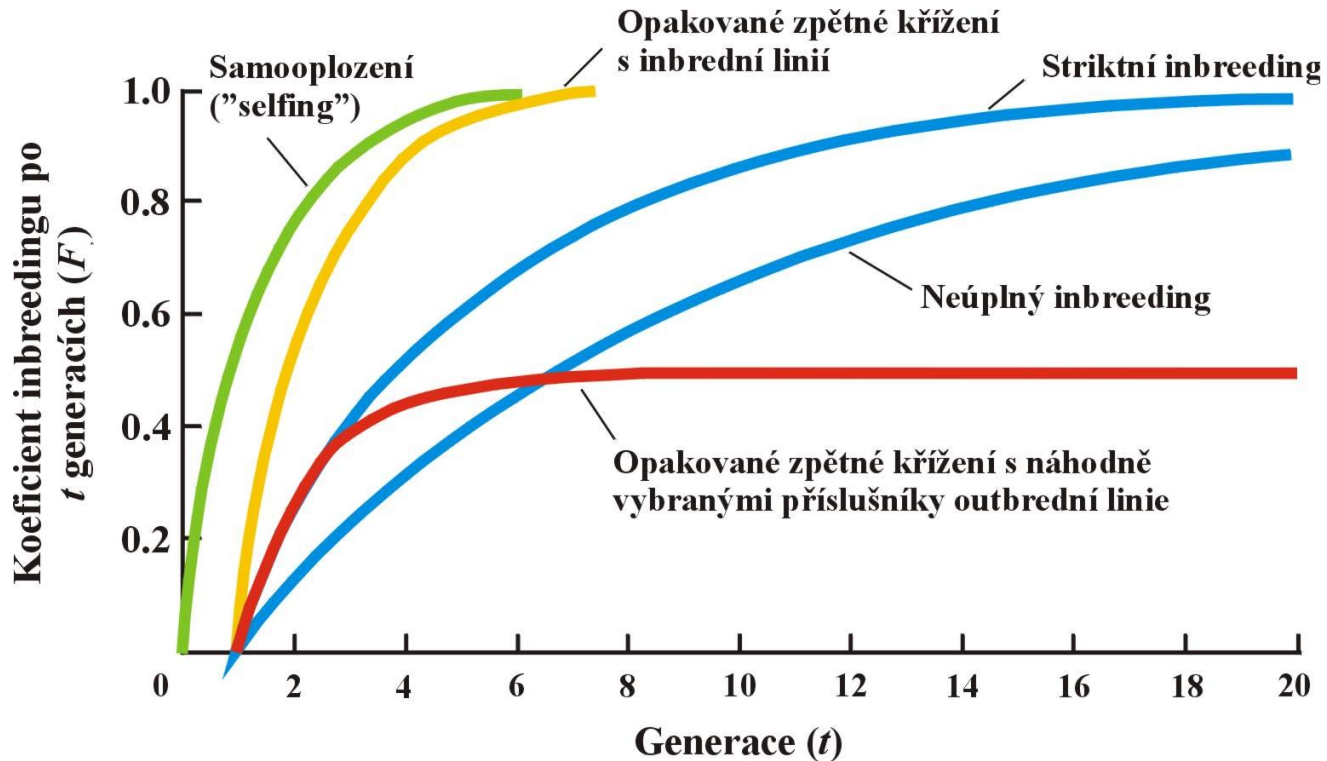
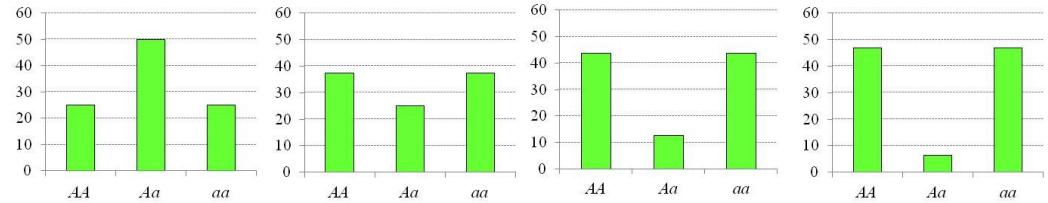
příčinou malý počet zakladatelů (protestanti z Tyrolska a Korutan, 16. st.)

# Genetické důsledky inbreedingu:

inbreedingem se mění frekvence genotypů (zvýšení frekvence homozygotů)

× frekvence alel se nemění

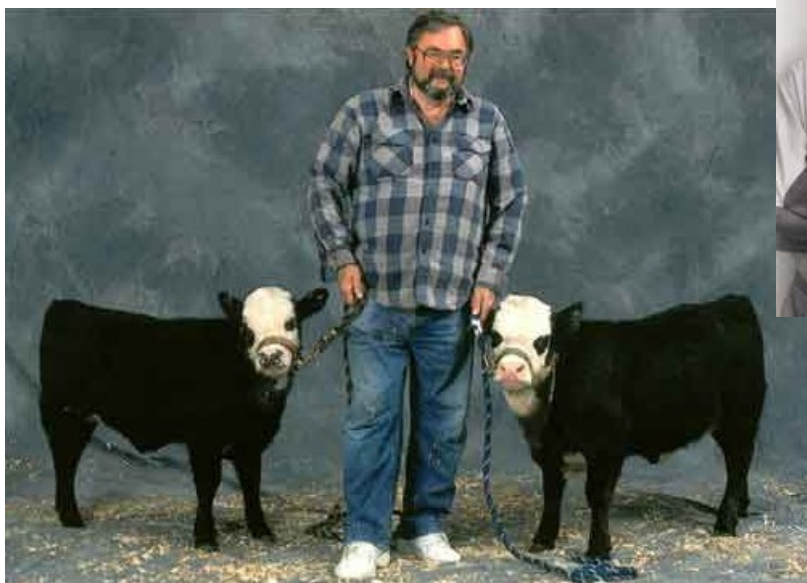
postihuje všechny lokusy



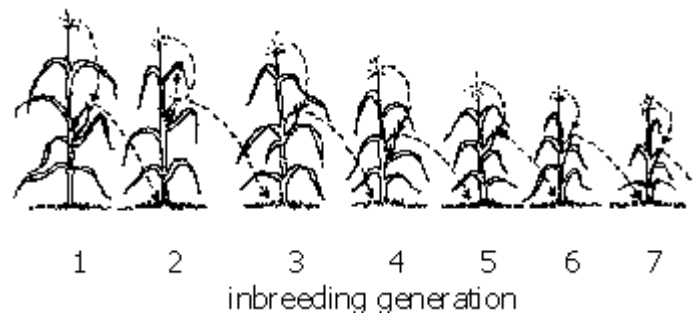
# Fenotypové důsledky inbreedingu:

## 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

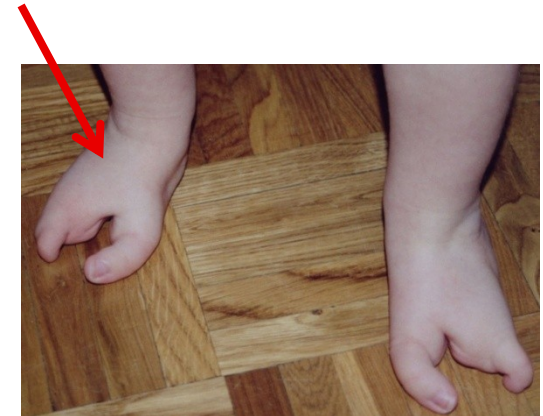


kmen Vandoma, Zimbabwe (tzv. „Pštrosí lidé“): ektrodaktylie

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

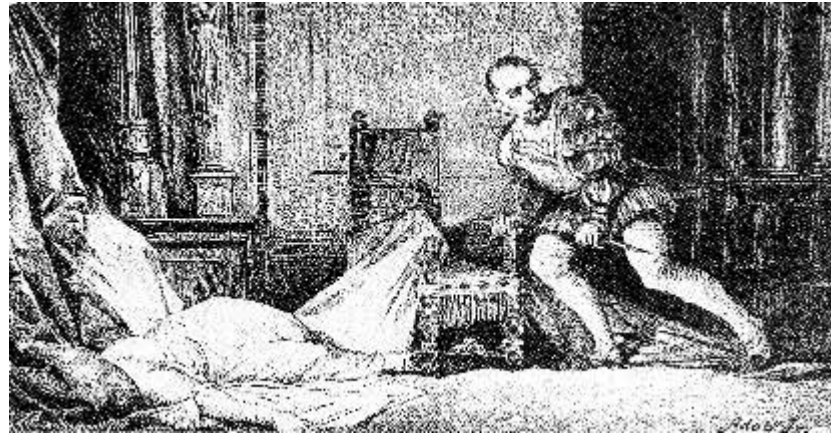


## Inbrední deprese u člověka:

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



schizofrenie, deviace, násilné sklony (včetně vražd)





Marie Terezie



František Štěpán Lotrinský

*“hybrid vigour”*  
(heteróze)

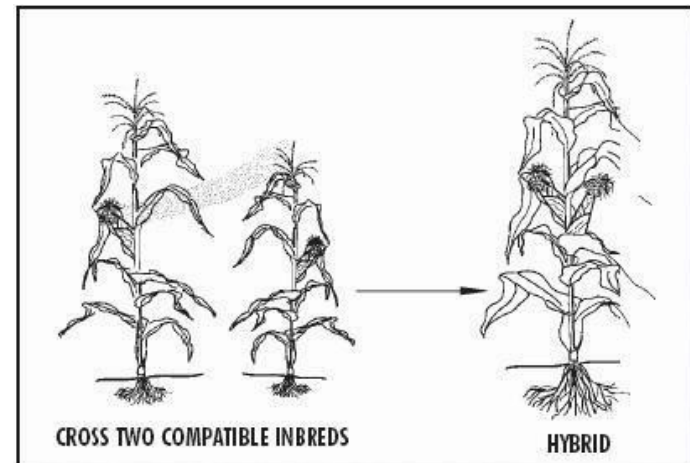


Figure 6. Cross pollination of two inbreds to produce a vigorous hybrid.

# 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

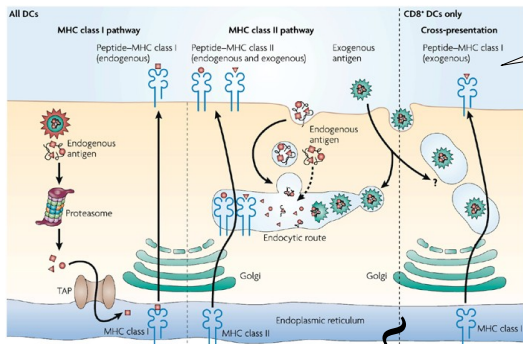
as. páření je mocnou evoluční silou (silná LD na více lokusech)  
× inbreeding pouze zesiluje LD tam, kde byla už na počátku, a to jen  
v případě samooplození (samosprašnosti), v ostatních případech  
rekombinace „úspěšnější“ → redukce LD

# 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



Nature Reviews | Immunology