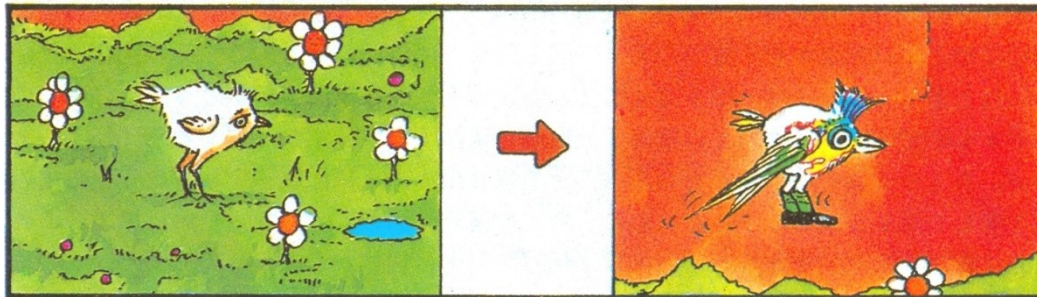
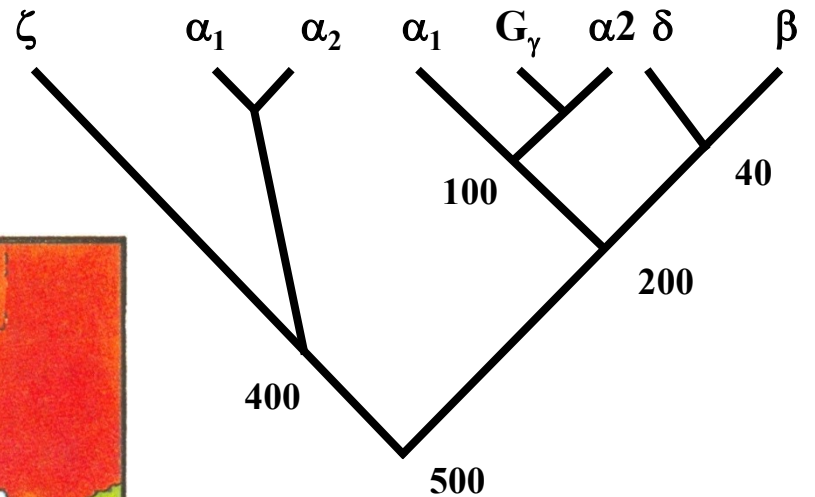
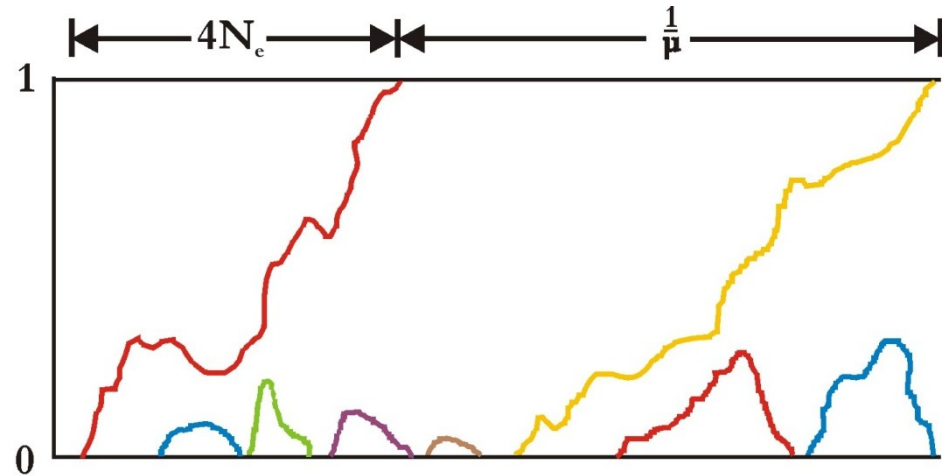


MOLEKULÁRNÍ EVOLUCE



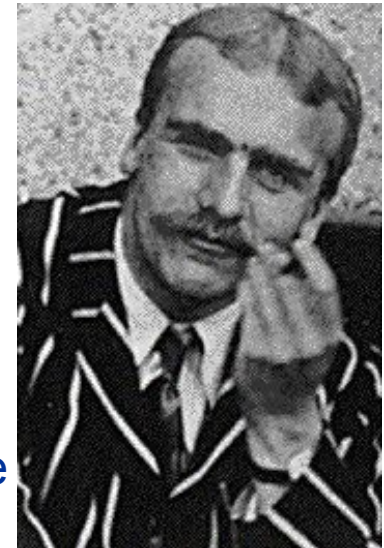
Substituční zátěž a selekční náklady

substitute = nahrazení jedné alely jinou (tj. fixace nově vzniklé alely)

jestliže se jedinec během svého života nerozmnoží, označujeme to jako jeho genetickou smrt

J.B.S. Haldane (1957):

prospěšná mutace → fixace výhodné alely a nahrazení alely nevýhodné dokud původní alela existuje v populaci, průměrná fitness nižší než fitness maximální

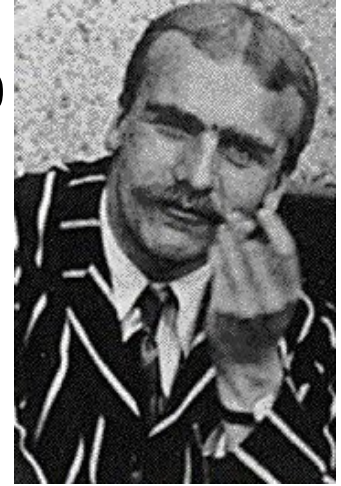


J.B.S. Haldane

substituční zátěž^{*)}: $L = 1 - \bar{w}$; pokud $\bar{w} = w_{\max}$, $L = 0$

obecně

$$L = \frac{w_{\max} - \bar{w}}{w_{\max}}$$



měří, do jaké míry je průměrný jedinec v populaci méně zdatný než nejlepší genotyp

vyjadřuje pravděpodobnost, že průměrný jedinec zemře před svou reprodukcí

^{*)} mutační zátěž: vznik nevýhodné alely; segregační zátěž: náklady na homozygoty při superdominanci (zvýhodnění heterozygotů)

Selekční náklady:

Nahrazení jedné alely v populaci za druhou si můžeme představit jako „selektivní smrt“ původní alely

Čím je intenzita selekce vyšší, tím větší množství původní (nevýhodnější) alely je v každé generaci z populace vyřazeno („zemře“)

Pokud by selekce byla příliš silná, mohla by způsobit extinkci celé populace \Rightarrow nutná nadprodukce potomstva

např. jestliže poměr nepřeživších a přeživších alel 0,1/0,9 každý přeživší jedinec by musel vyprodukovat o 1/9 potomků navíc,
ale jestliže poměr 0,999/0,001 \rightarrow ~1000 potomků navíc!

Haldane: horní limit selekčních nákladů \approx substituce 1 genu/300 generací

\Rightarrow **evoluce nemůže probíhat moc rychle, selekční náklady by byly příliš vysoké**

NEUTRÁLNÍ TEORIE MOLEKULÁRNÍ EVOLUCE

Moderní syntéza: debata selekce vs. drift

začátek 60. let 20. stol. → sekvence aminokyselin v proteinech

1966: elektroforéza proteinů

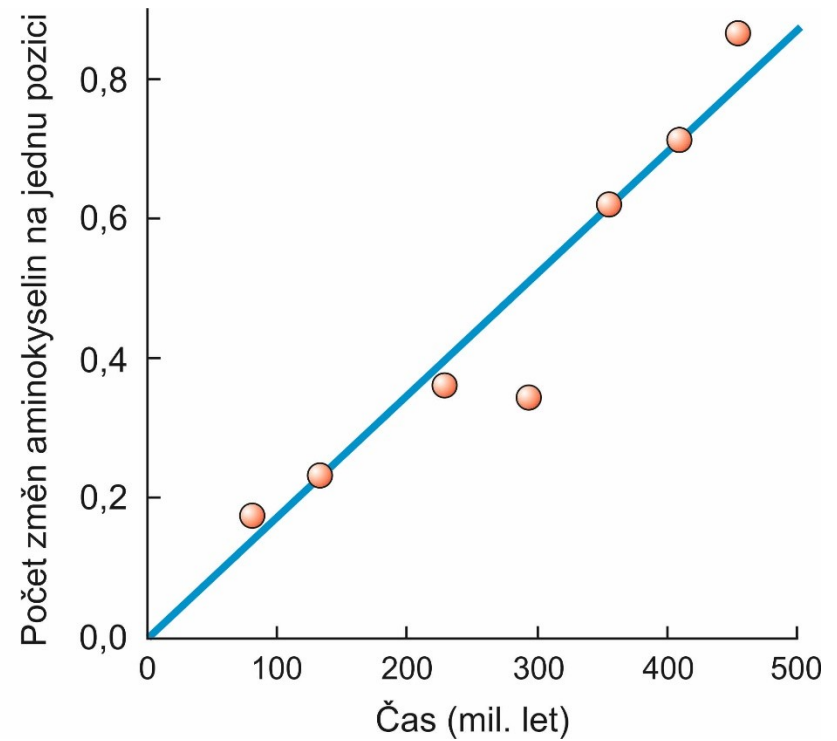
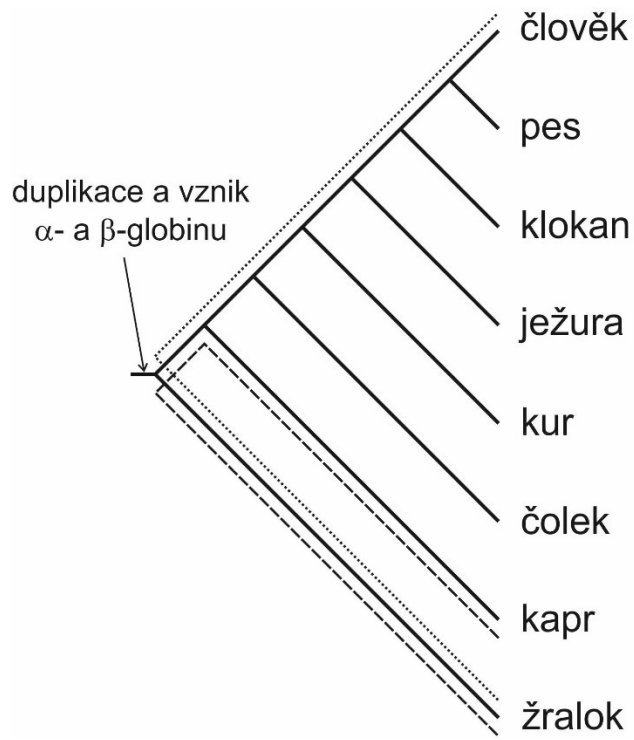
Richard Lewontin a Jack Hubby - *Drosophila pseudoobscura*;

Harry Harris - člověk

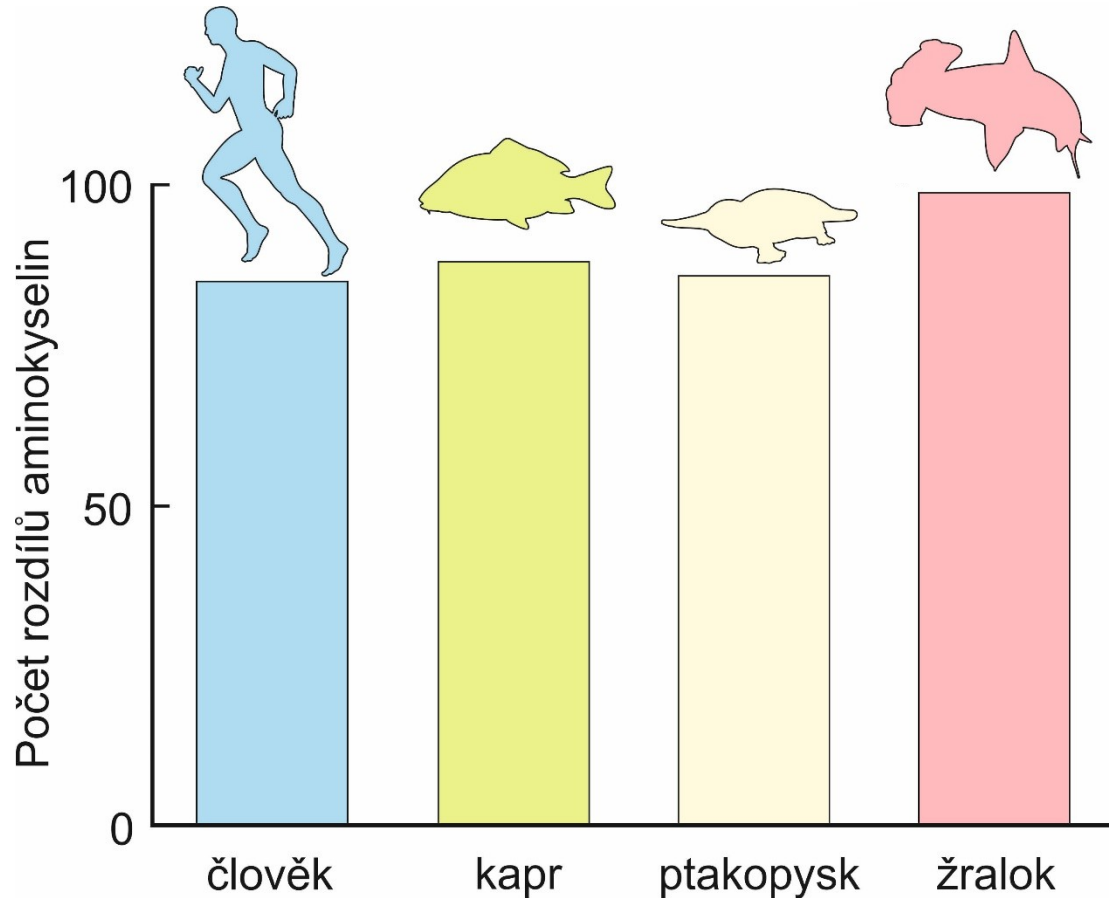
→ polymorfismus v přírodních populacích

Data získaná do konce 60. let naznačovala, že:

Evoluce na molekulární úrovni probíhá konstantním tempem



Evoluce na molekulární úrovni probíhá konstantním tempem



srovnání rozdílů AA mezi α - a β -globinem

Data získaná do konce 60. let naznačovala, že:

Rychlost molekulární evoluce je relativně vysoká

Rozsah genetické proměnlivosti v populacích je příliš vysoký

... obojí by vyžadovalo vysoké selekční náklady ⇒
polymorfismus nemůže být udržován selekcí

Proč v populacích tak velký polymorfismus?

Motoo 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



M. Kimura

M. Kimura (1968)

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



neutrální teorie
molekulární evoluce

AS EXEMPLIFIED BY THE TYPE OF ALCOHOL DRINKER

SO LONG AS IT ISN'T BAD 酒飲みに例えれば ONLY THE BEST

悪いものでなければ



良いものだけを

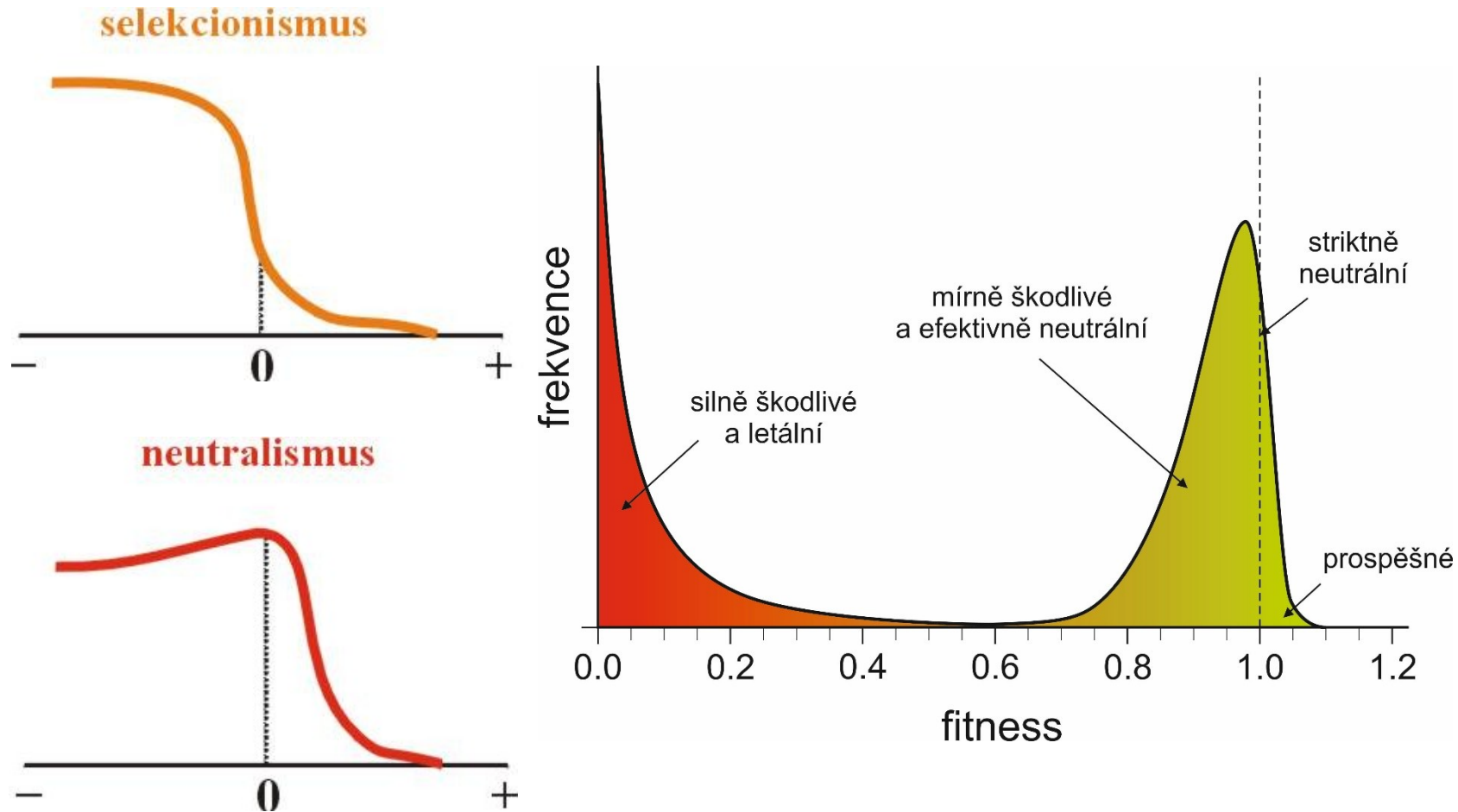


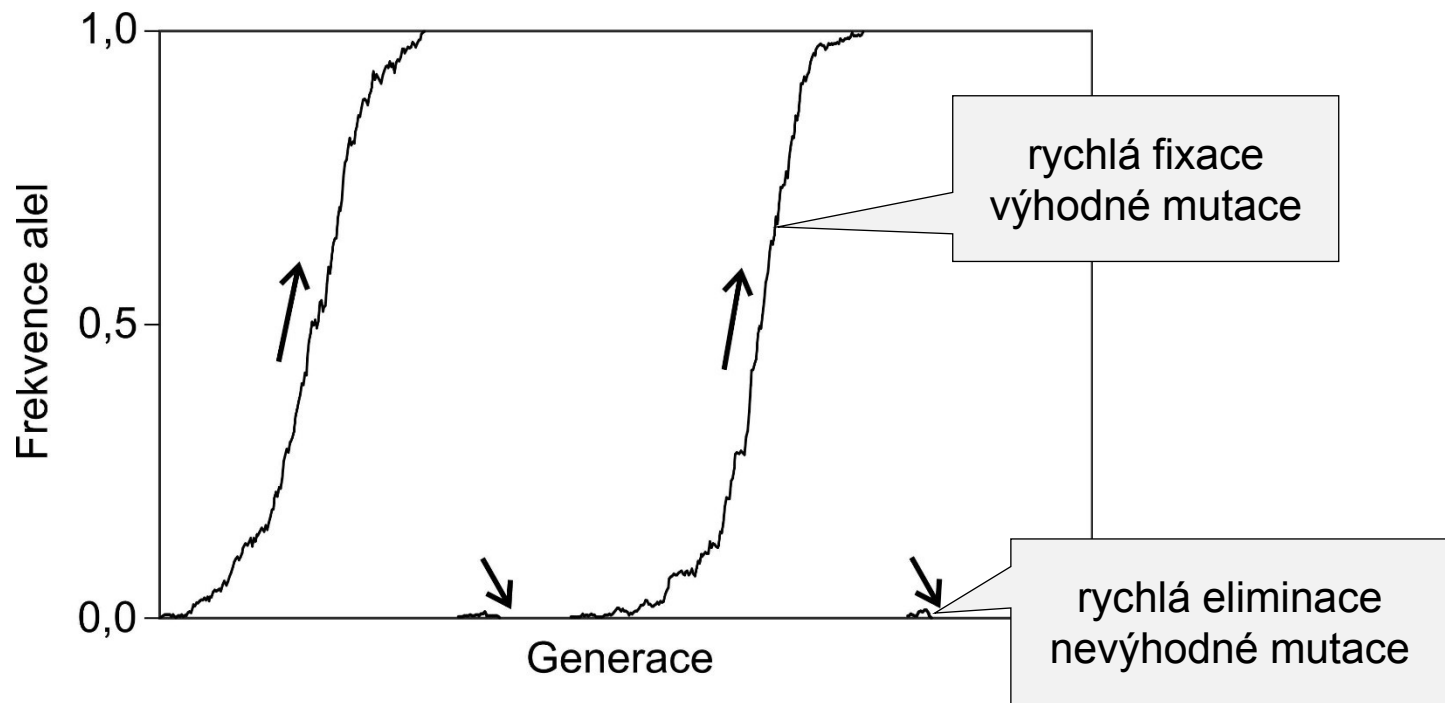
<中立説>
THE NEUTRAL THEORY

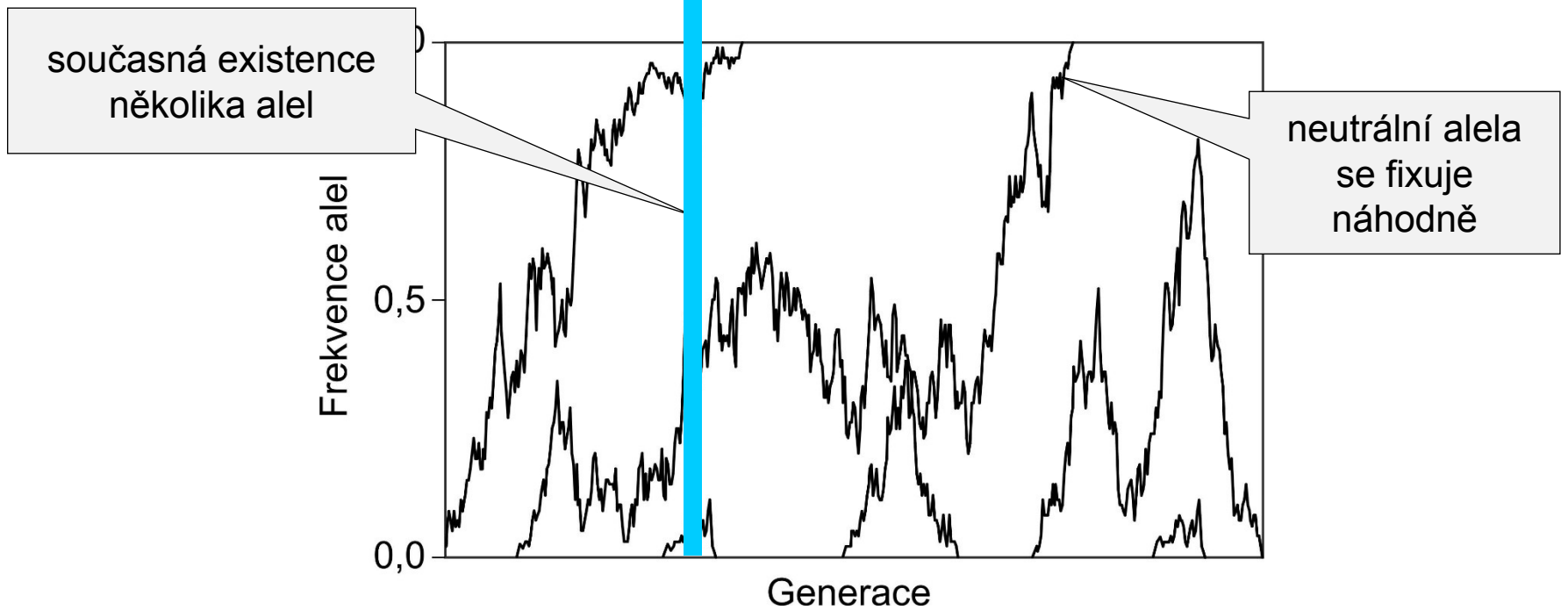
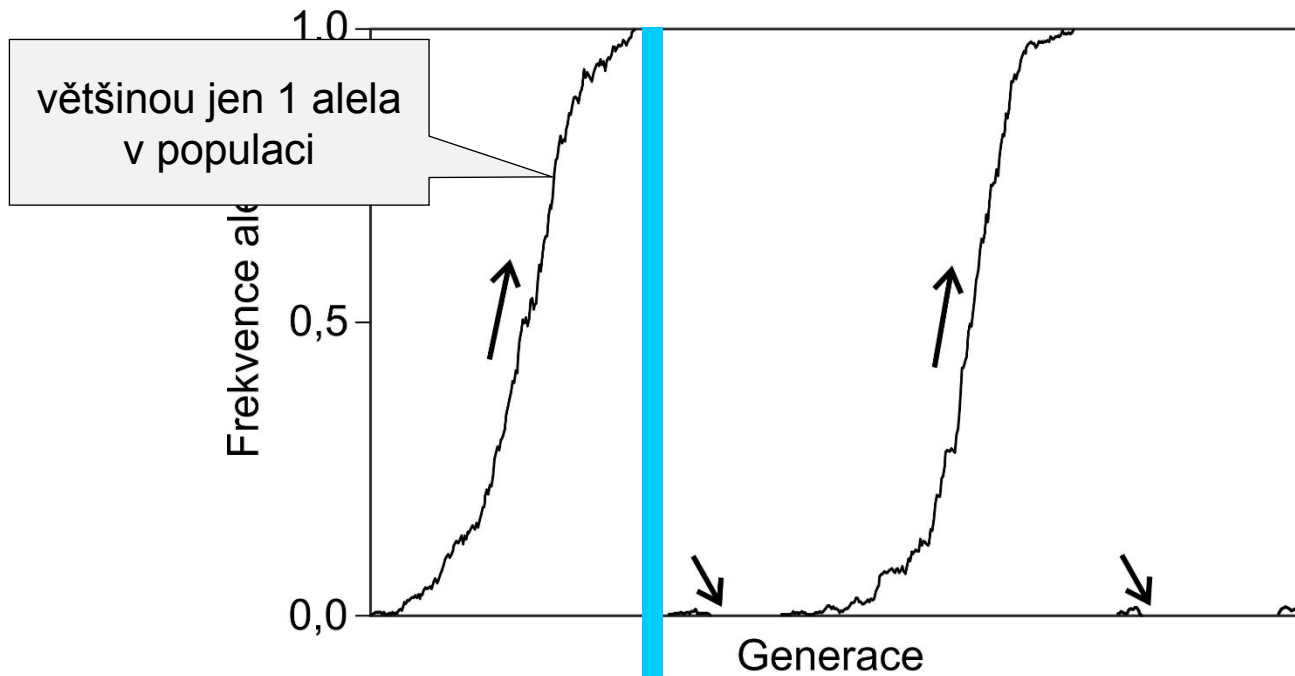
<ダーウインの進化論>
DARWINIAN THEORY

Základní postuláty neutrální teorie:

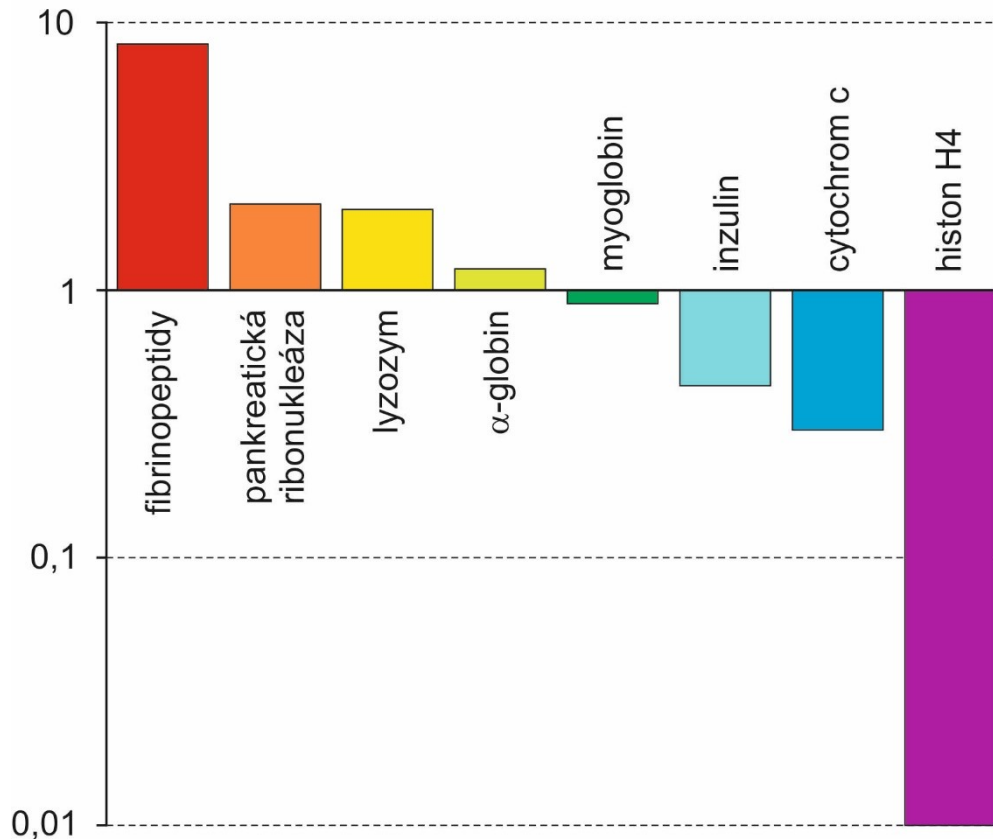
1. většina substitucí alel v populaci je neutrální (\Rightarrow drift)



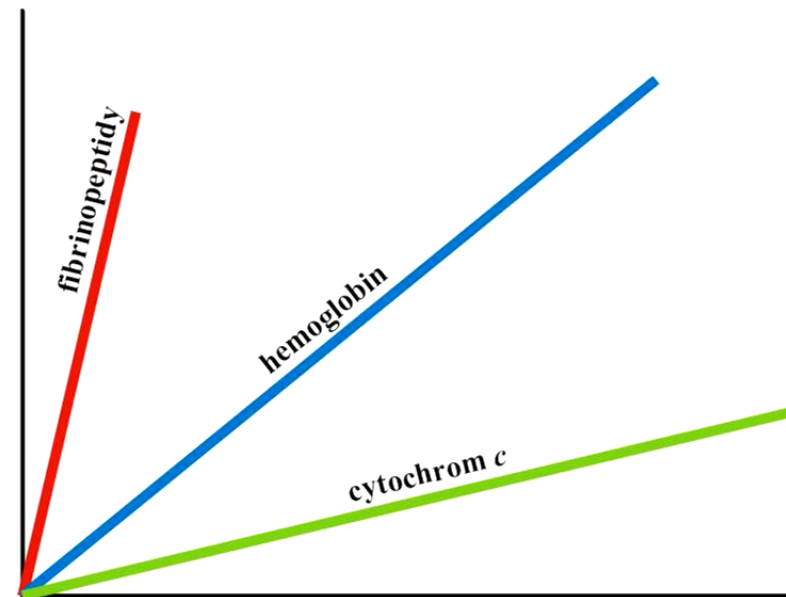




2. evoluční rychlost u různě důležitých proteinů se liší

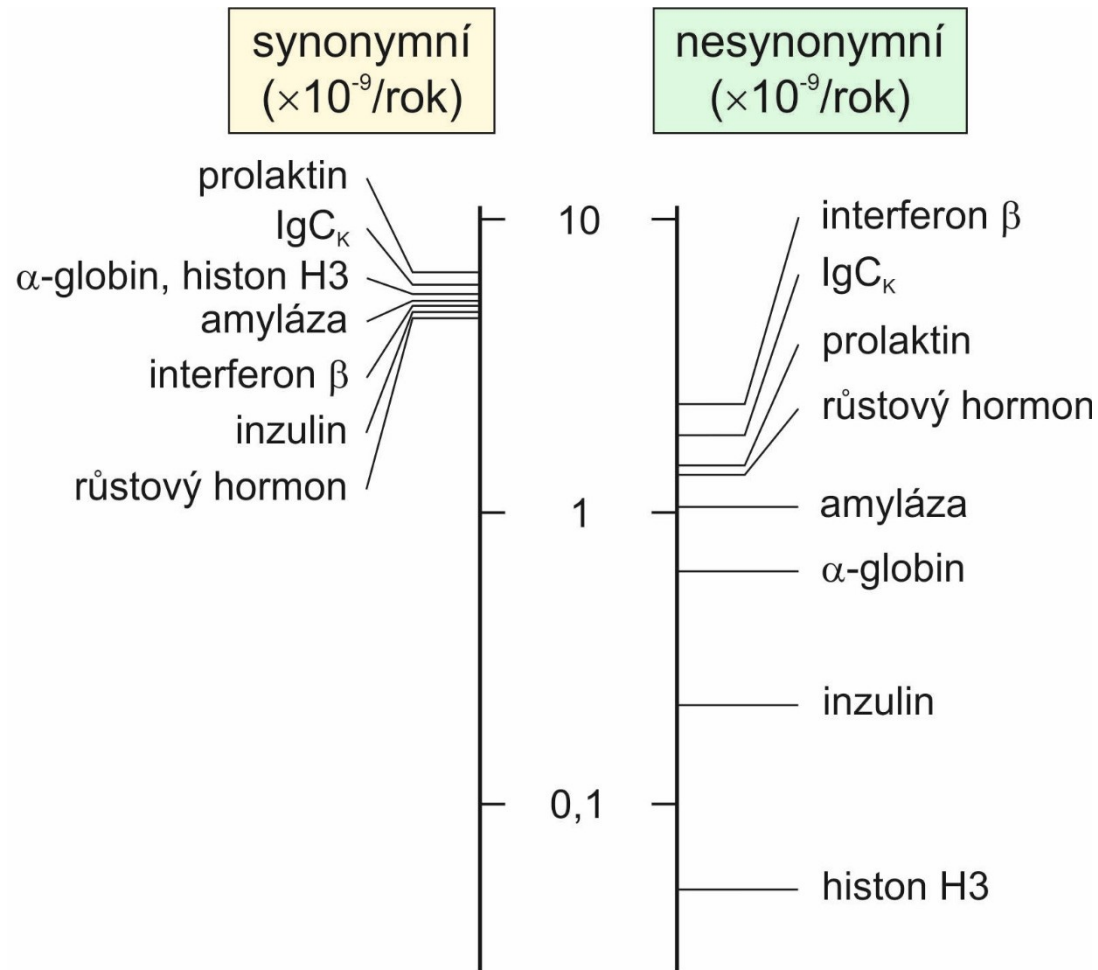


fibrinopeptidy	8,3
pankreatická ribonukleáza	2,1
lyzozym	2,0
alfa-globin	1,2
inzulin	0,44
cytochrom c	0,3
histon H4	0,01



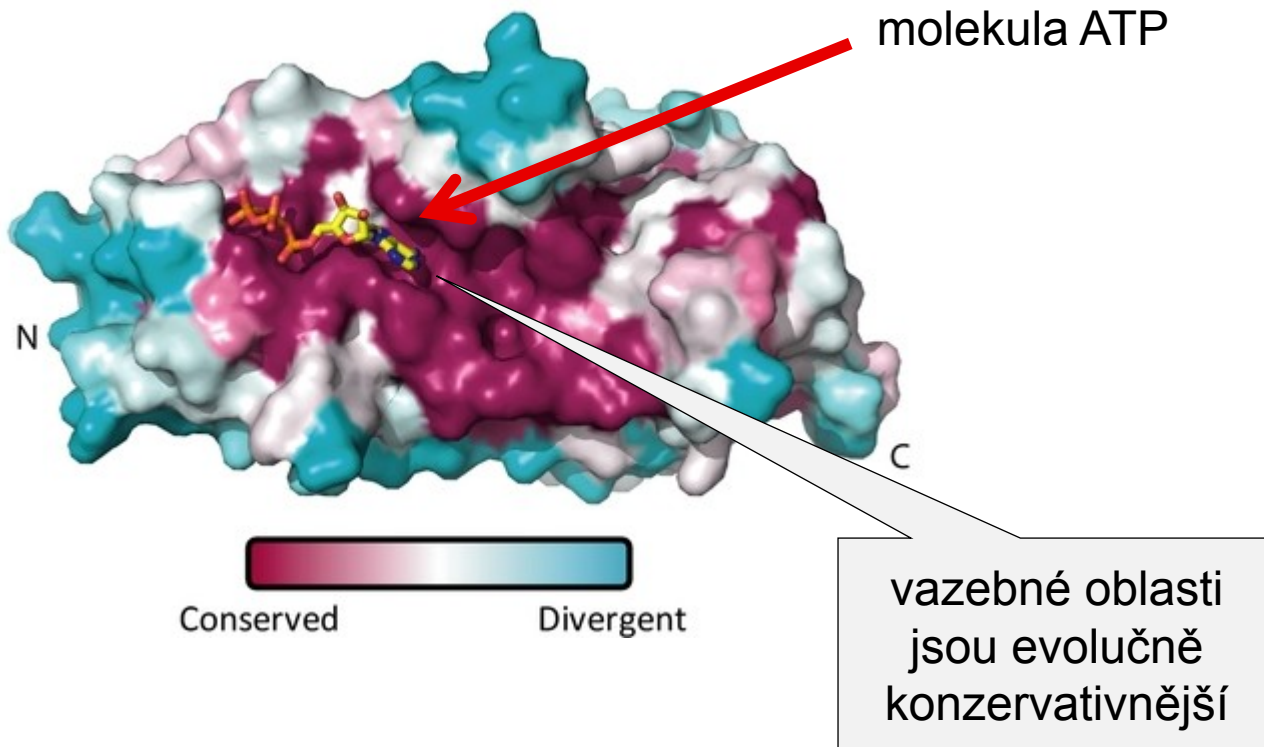
Doba divergence (miliony let)

2. evoluční rychlost u různě důležitých proteinů se liší



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

Př.: transient receptor potential vanilloid (TRPV) channel protein:



4. rozdílná evoluční rychlost na jednotlivých místech kodonu...

		Second position					
		U	C	A	G		
First position (5'-end)	U	UUU <i>phe</i>	UCU	UAU <i>tyr</i>	UGU <i>cys</i>	U	
		UUC	UCC <i>ser</i>	UAC	UGC	C	
		UUA	UCA	UAA <i>Stop</i>	UGA <i>Stop</i>	A	
		UUG	UCG	UAG <i>Stop</i>	UGG <i>trp</i>	G	
C	CUU <i>leu</i>	CCU	CAU <i>his</i>	CGU	U		
	CUC	CCC <i>pro</i>	CAC	CGC <i>arg</i>	C		
	CUA	CCA	CAA <i>gln</i>	CGA	A		
	CUG	CCG	CAG	CGG	G		
A	AUU	ACU	AAU <i>asn</i>	AGU <i>ser</i>	U		
	AUC <i>ile</i>	ACC <i>thr</i>	AAC	AGC	C		
	AUA	ACA	AAA <i>lys</i>	AGA <i>arg</i>	A		
	AUG <i>met</i>	ACG	AAG	AGG	G		
G	GUU	GCU	GAU <i>asp</i>	GGU	U		
	GUC <i>val</i>	GCC <i>ala</i>	GAC	GGC <i>gly</i>	C		
	GUA	GCA	GAA <i>glu</i>	GGA	A		
	GUG	GCG	GAG	GGG	G		

AUG Initiation
 UAA, UAG, UGA Termination

64 kodonů...

... ale 20 aminokyselin

Table 4. Relative frequencies of different types of mutational substitutions in a random protein-coding sequence.

Substitution	Number	Percent
Total in all codons	549	100
Synonymous	134	25
Nonsynonymous	415	75
Missense	392	71
Nonsense	23	4
Total in first position	183	100
Missense	166	91
Nonsense	9	5
Total in second position	183	100
Missense	176	96
Nonsense	7	4
Total in third position	183	100
Missense	50	27
Nonsense	7	4

všechny nesynonymní!

... a v různých částech genomu

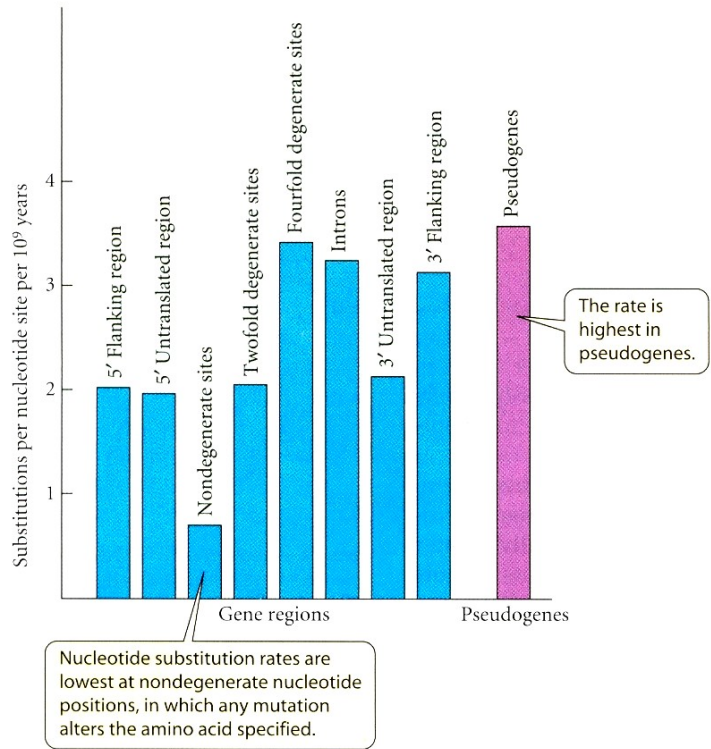
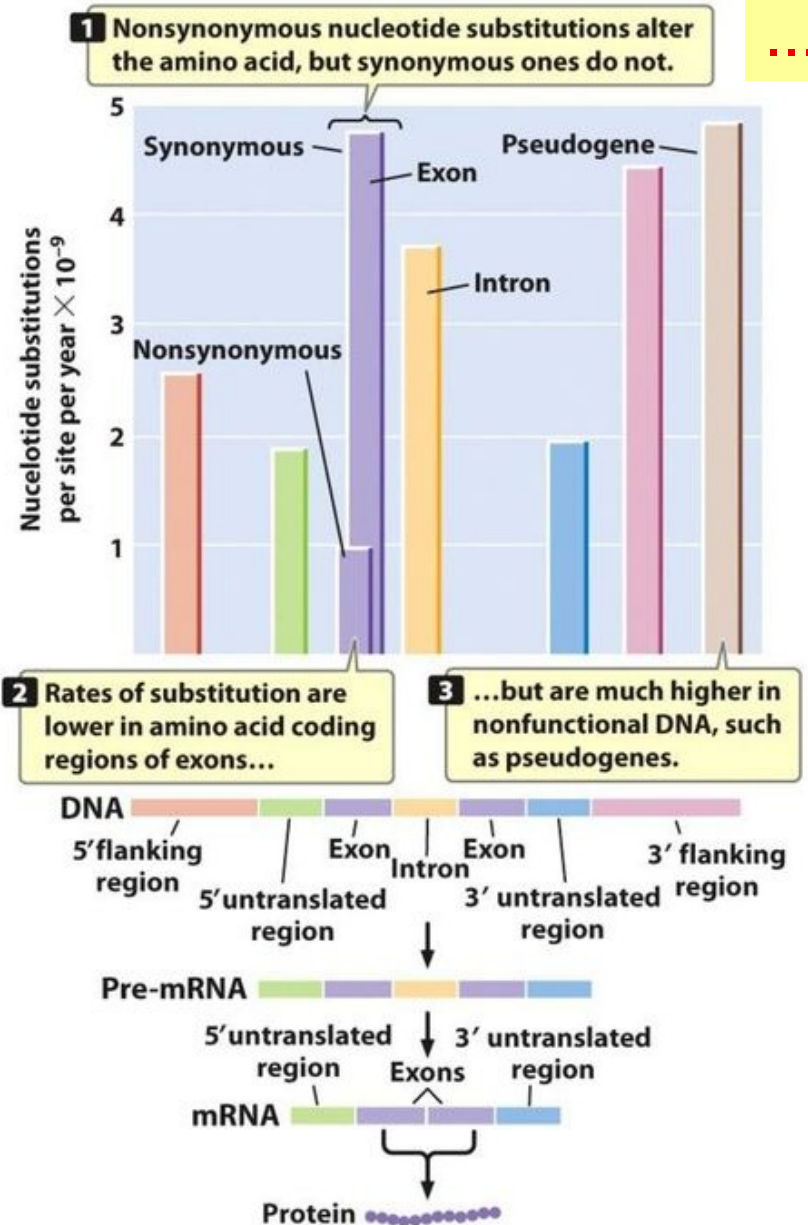


Figure 26.15
Genetics: A Conceptual Approach, Fifth Edition
 © 2014 W. H. Freeman and Company

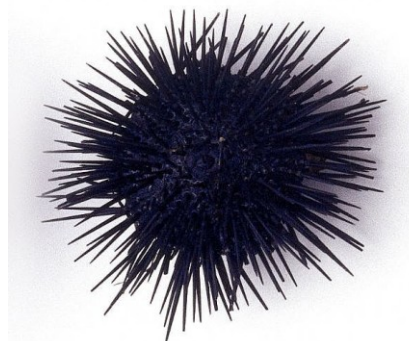
nadbytek synonymních nukleotidových záměn → hlavně na 3. pozici

M. Kimura (1977): sekvence mRNA člověka a králíka →
z 53 nukleotidových pozic 6 rozdílů, z nich jen 1 nesynonymní
× teoreticky by pouze 24 % rozdílů mělo být synonymních



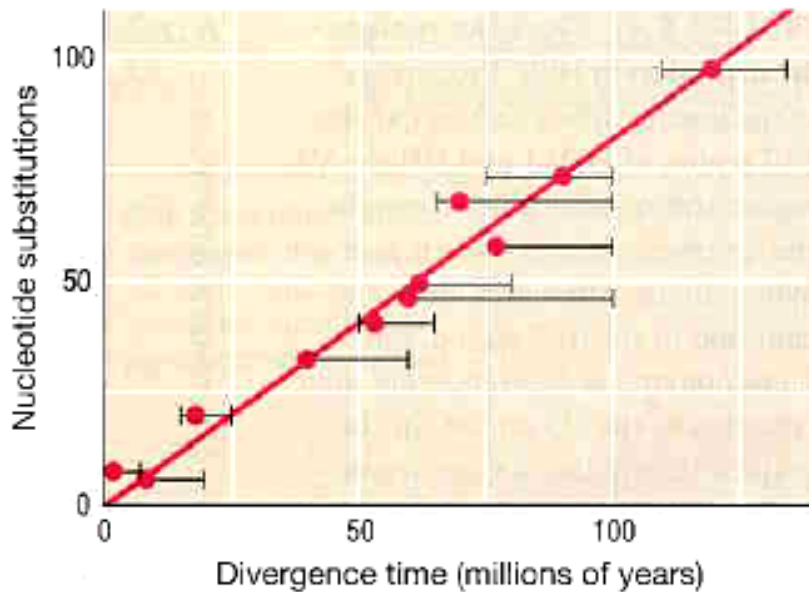
podobně M. Grunstein (1976):

evoluční rychlost histonu H4 u 2 druhů mořských ježovek
84 bp mtDNA → 9 z 10 rozdílů synonymních

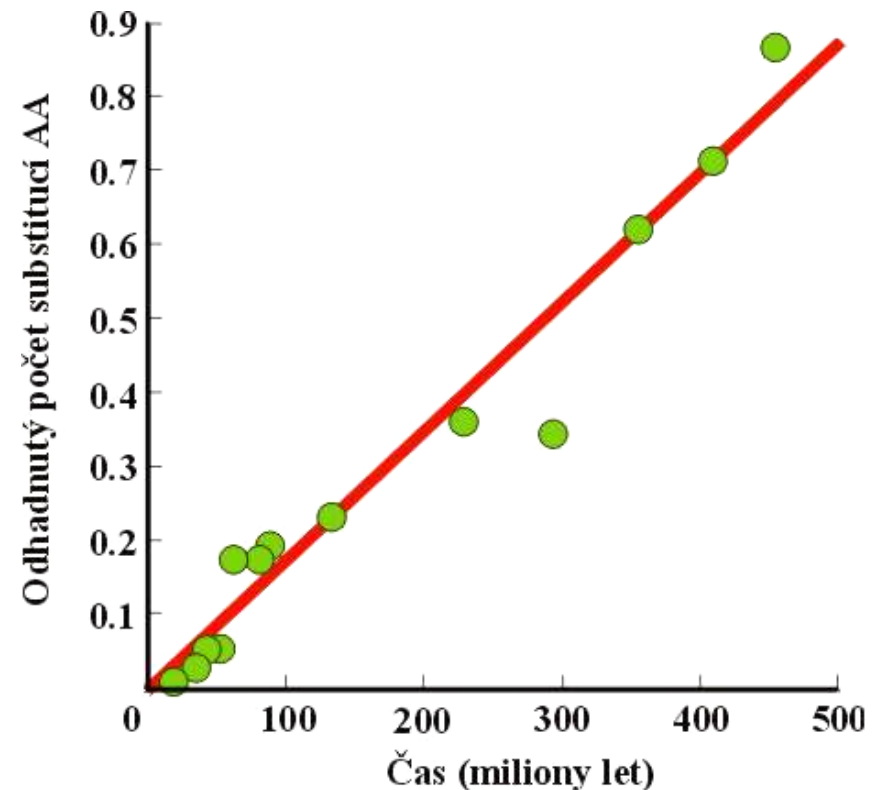


5. rychlost evoluce daného proteinu u různých druhů přibližně konstantní

Wilson (1977), savci, 7 proteinů:



Kimura (1983), obratlovci, α -globin:



převážně se netýká morfologických, fyziologických a behaviorálních znaků

nemůže vysvětlit vznik adaptací

mnoho škodlivých mutací, ty však rychle eliminovány selekcí

selekce působí i na molekulární úrovni, avšak většina mutací má velmi malý účinek na fitness \Rightarrow důležitá role driftu

Haldaneův odhad selekčních nákladů je nadhodnocený:

selekce většinou měkká, ne tvrdá

frekvenčně závislá selekce místo superdominance

selekce nepůsobí na jednotlivé lokusy odděleně (epistáze)

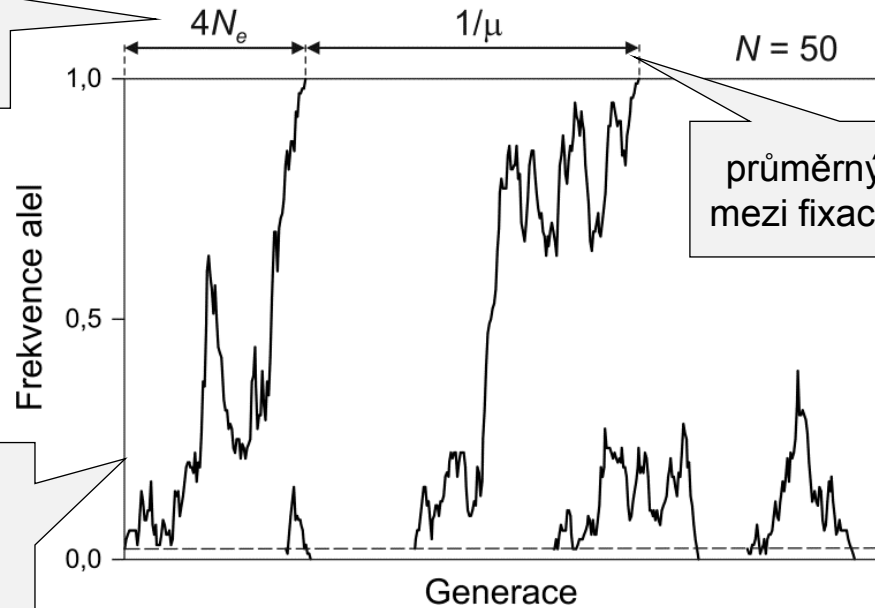
Rychlost molekulární evoluce:

Podle neutrální teorie rychlost molekulární evoluce závisí jen na rychlosti neutrálních mutací μ , ne na velikosti populace

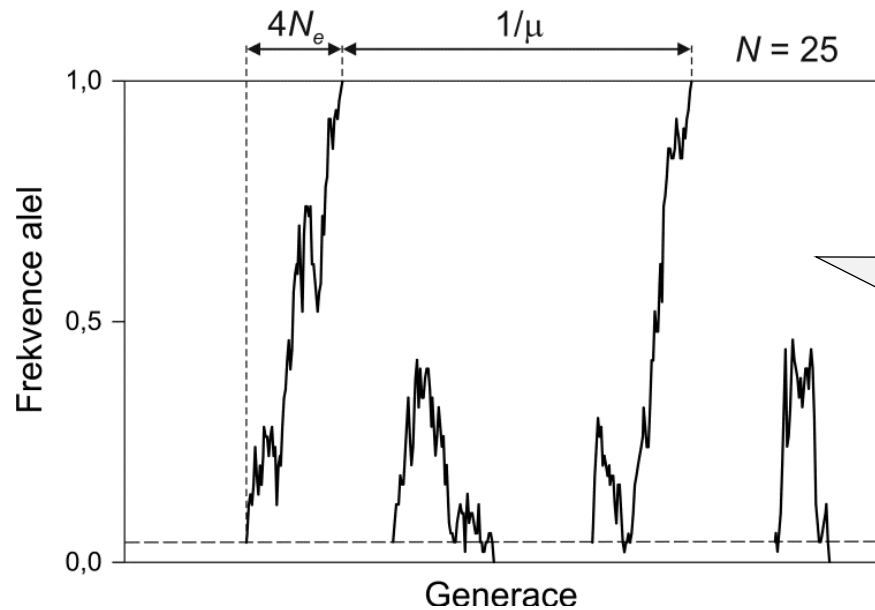
Jak je to možné?

V malé populaci rychlejší fixace, ale menší počet mutací
 \Rightarrow delší interval mezi fixacemi

průměrná doba
fixace = $4N_e$



větší populace:
za generaci větší
počet mutací, ale
fixace pomalejší



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

Průměrný počet neutrálních mutací/generaci = $2N_e\mu$

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

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

⇒ rychlost neutrální evoluce není závislá na N_e , ale jen na frekvenci neutrálních mutací μ

Průměrná rovnovážná heterozygotnost:

$$\frac{\theta}{\theta + 1}, \text{ kde } \theta = 4N_e\mu$$

větší populace
⇒ vyšší heterozygotnost

neustálý vznik nových mutací ⇒ zvýšení proměnlivosti

× její eroze driftem

⇒ neustálé nahrazování jedné alely za druhou

Dochází k rovnováze mutace a driftu ⇒ polymorfismus
(na rozdíl od rovnováhy mutace a selekce) je přechodný

Frekvence neutrálních substitucí:

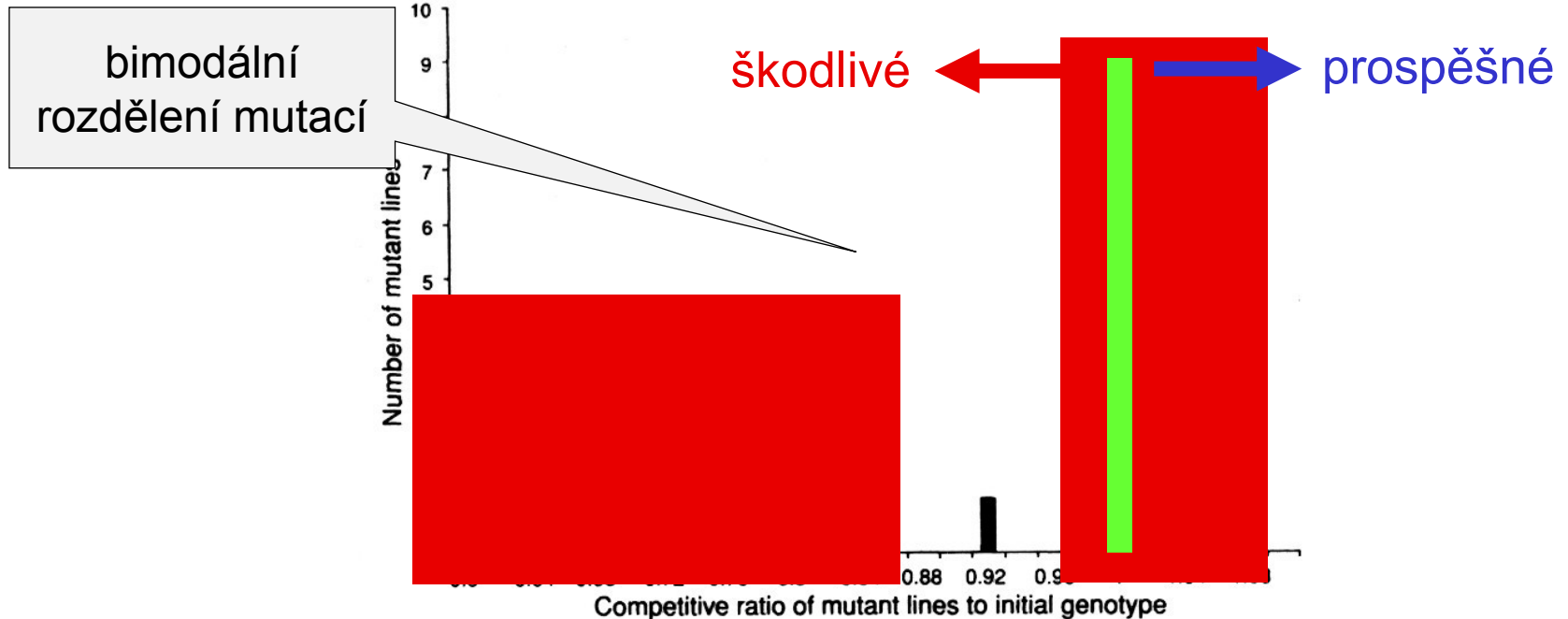
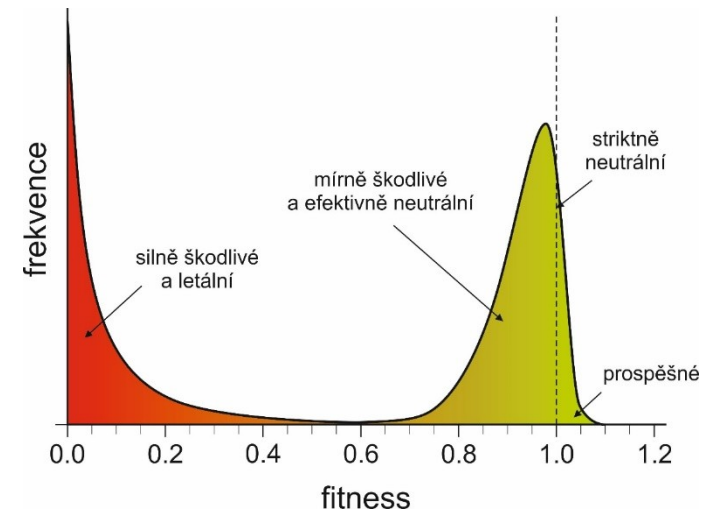
Zeyl & DeVisser (2001):

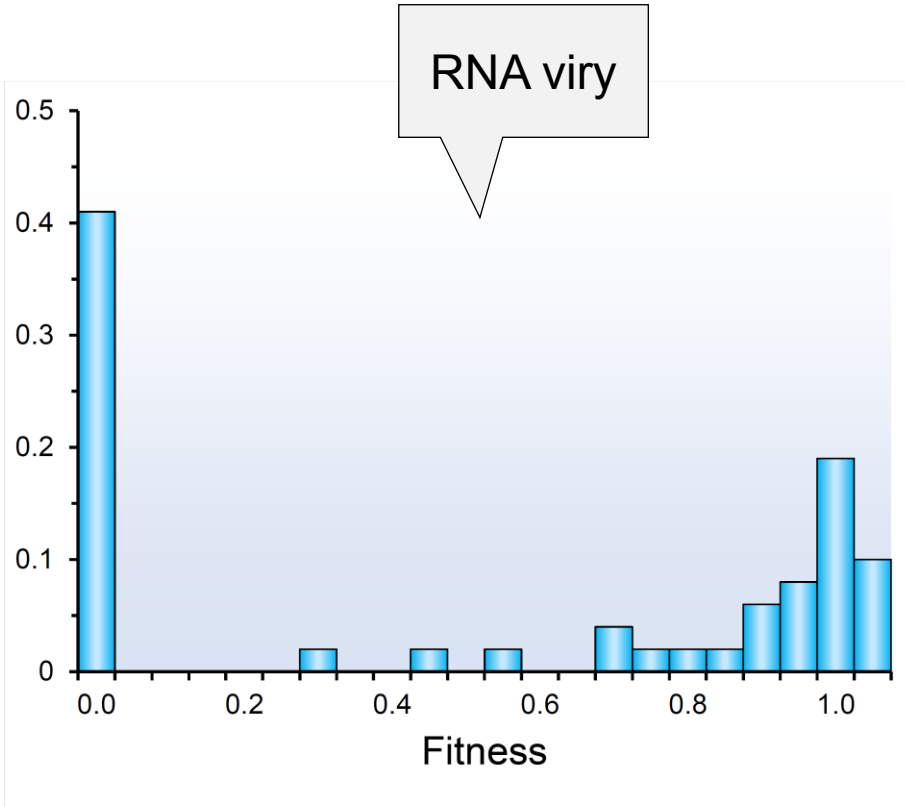
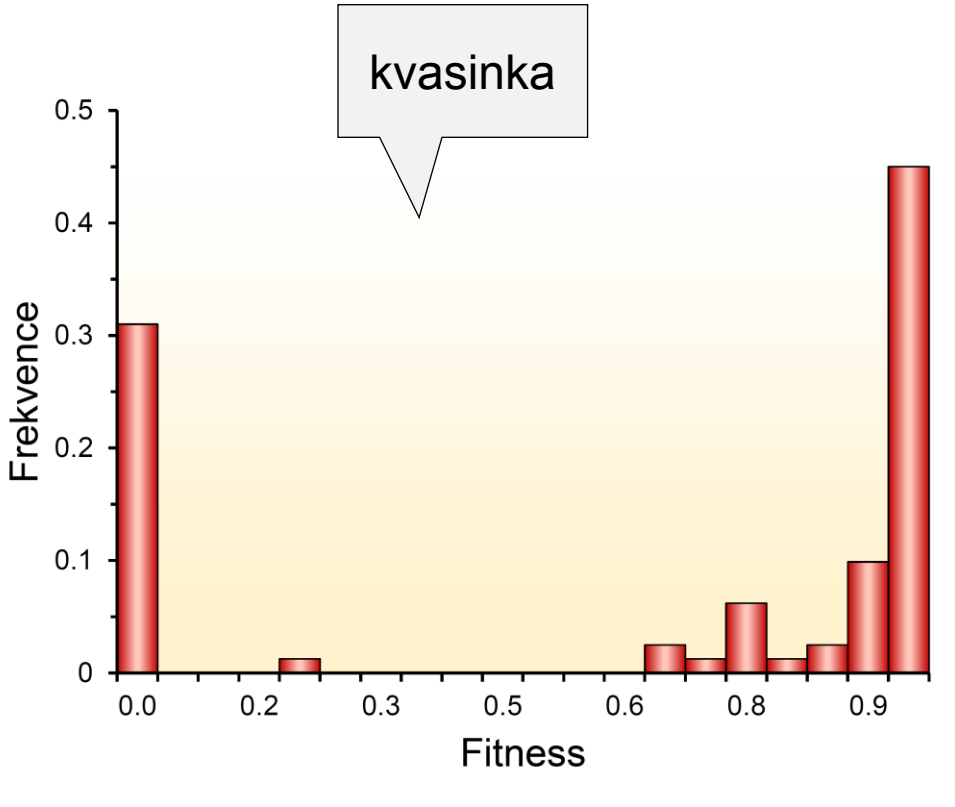
kvasinka *Saccharomyces cerevisiae*

50 populací,

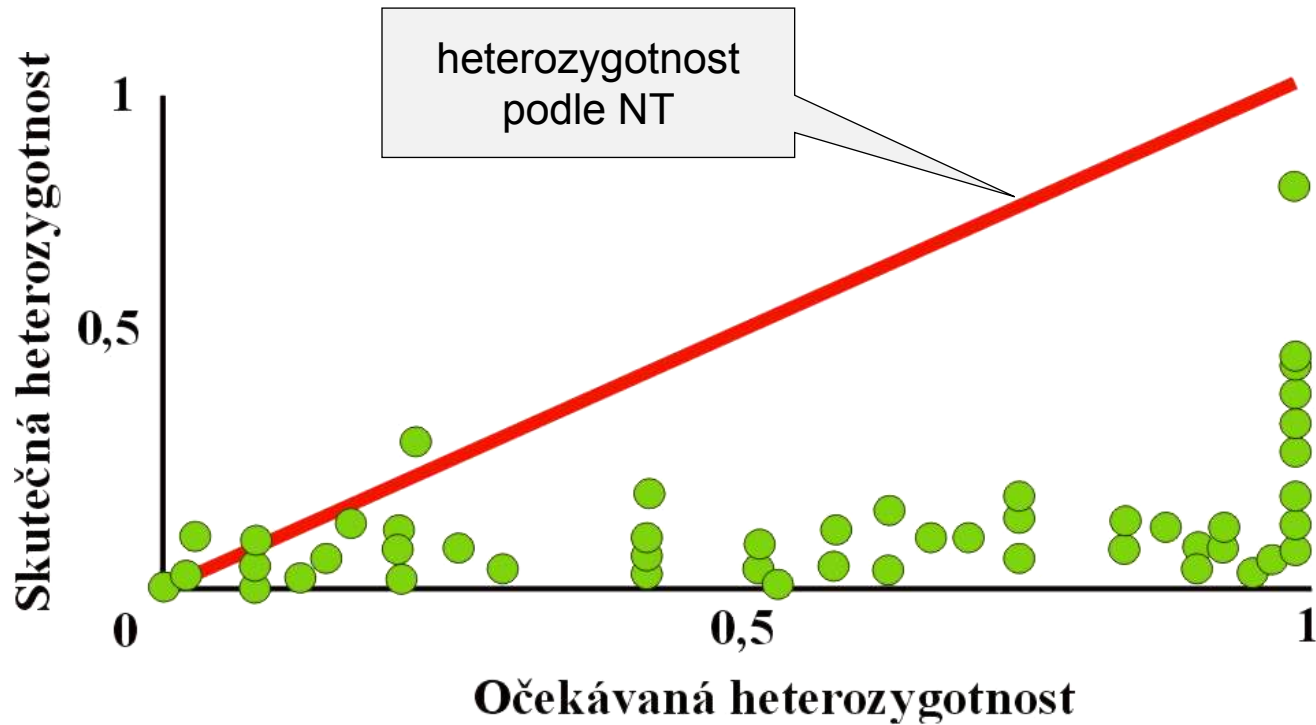
1 jedinec v každé generaci

experiment nezachycuje extrémně škodlivé mutace (letalita)



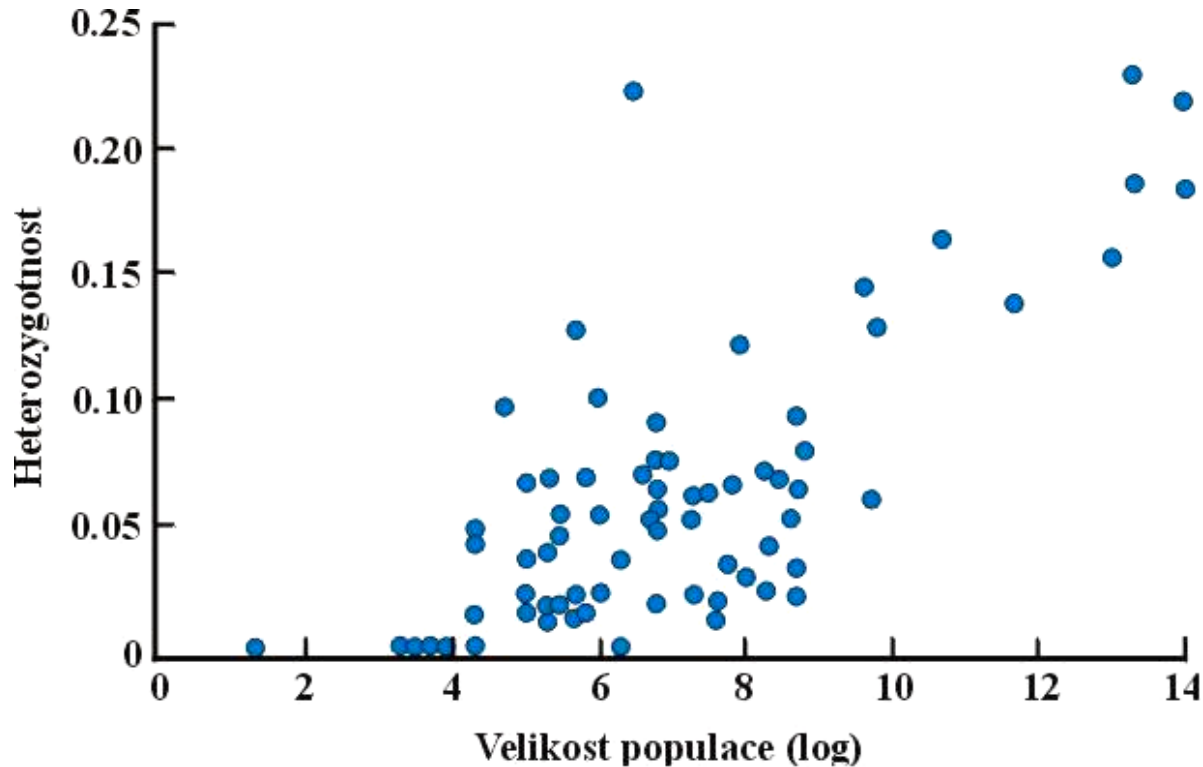


Test neutrální teorie: rozsah heterozygotnosti



Skutečná heterozygotnost nižší, než předpokládá NT

Test neutrální teorie: rozsah heterozygotnosti



Vzhledem k obrovskému rozsahu populačních velikostí je rozsah heterozygotností příliš malý

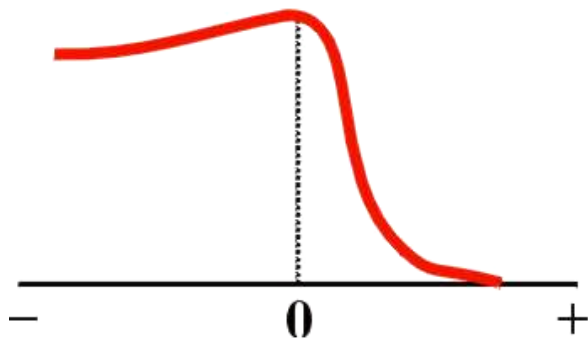
Odchyly měření rozsahu heterozygotnosti od predikcí se snažila vysvětlit **Tomoko Ohtová**:

mírně škodlivé mutace
(*slightly deleterious mutations, SDM*)

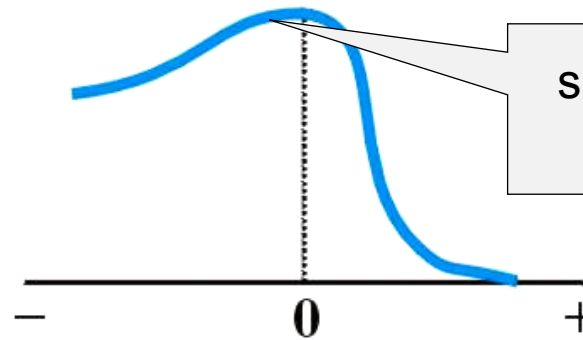


v malých populacích
se chovají jako efektivně
neutrální alely

neutralismus



mírně škodlivé mutace



substituce i mírně
škodlivých alel

Pravděpodobnost fixace neutrální, výhodné a škodlivé mutace:

Př.: Jaká je pravděpodobnost fixace mutace v populaci o $N_e = 1000$?

neutrální mutace ($s = 0$): $P = 0,05 \%$

výhodná mutace ($s = 0,01$): $P = 2 \%$

výhodná mutace ($s = 0,001$): $P = 0,2 \%$

škodlivá mutace ($s = -0,001$) $P = 0,004 \%$

čím víc $s \rightarrow 0$,
tím vyšší
„neutralita“

Z toho plyne, že

- 1) všechny výhodné mutace nemusí být v populaci zafixovány
- 2) Naopak s malou pravděpodobností mohou být zafixovány i škodlivé mutace

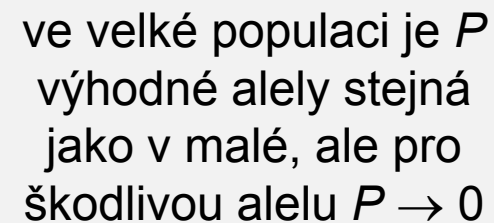
Jaká je pravděpodobnost fixace mutace v populaci o $N_e = 10\,000$?

neutrální mutace ($s = 0$): $P = 0,005 \%$

výhodná mutace ($s = 0,01$): $P = 2 \%$

výhodná mutace ($s = 0,001$): $P = 0,2 \%$

škodlivá mutace ($s = -0,001$): $P \approx 0 \%$



ve velké populaci je P
výhodné alely stejná
jako v malé, ale pro
škodlivou alelu $P \rightarrow 0$

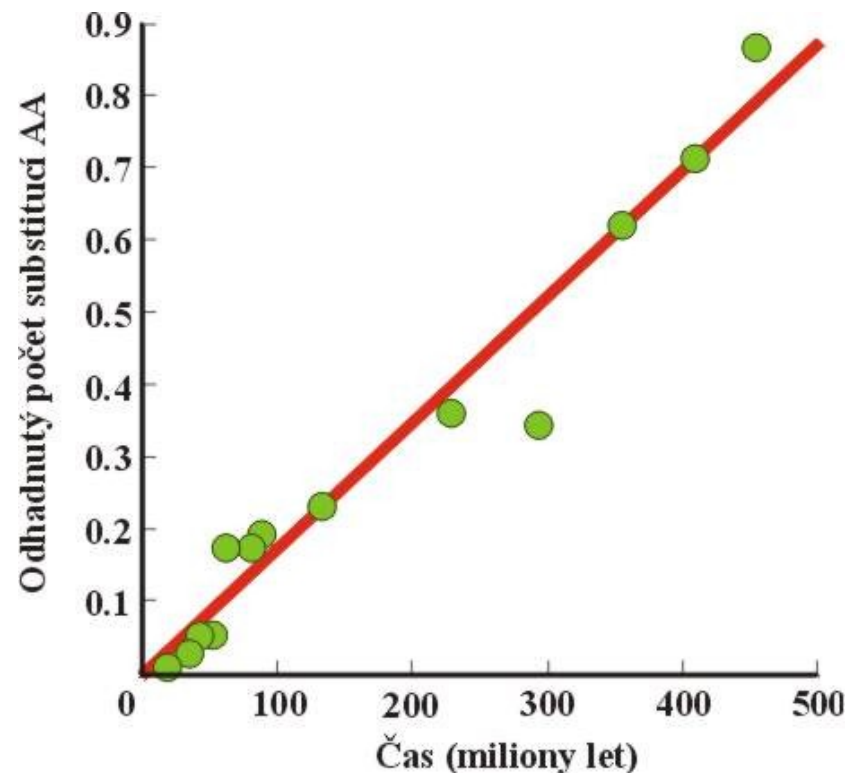
Závěr:

- 1) ve velkých populacích hraje mnohem větší roli selekce a naopak s klesající velikostí roste relativní význam driftu
- 2) existuje nepřímá úměra mezi škodlivostí mutace a velikostí populace: 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
- 3) To znamená, že v malých populacích se mírně škodlivé mutace chovají jako efektivně neutrální

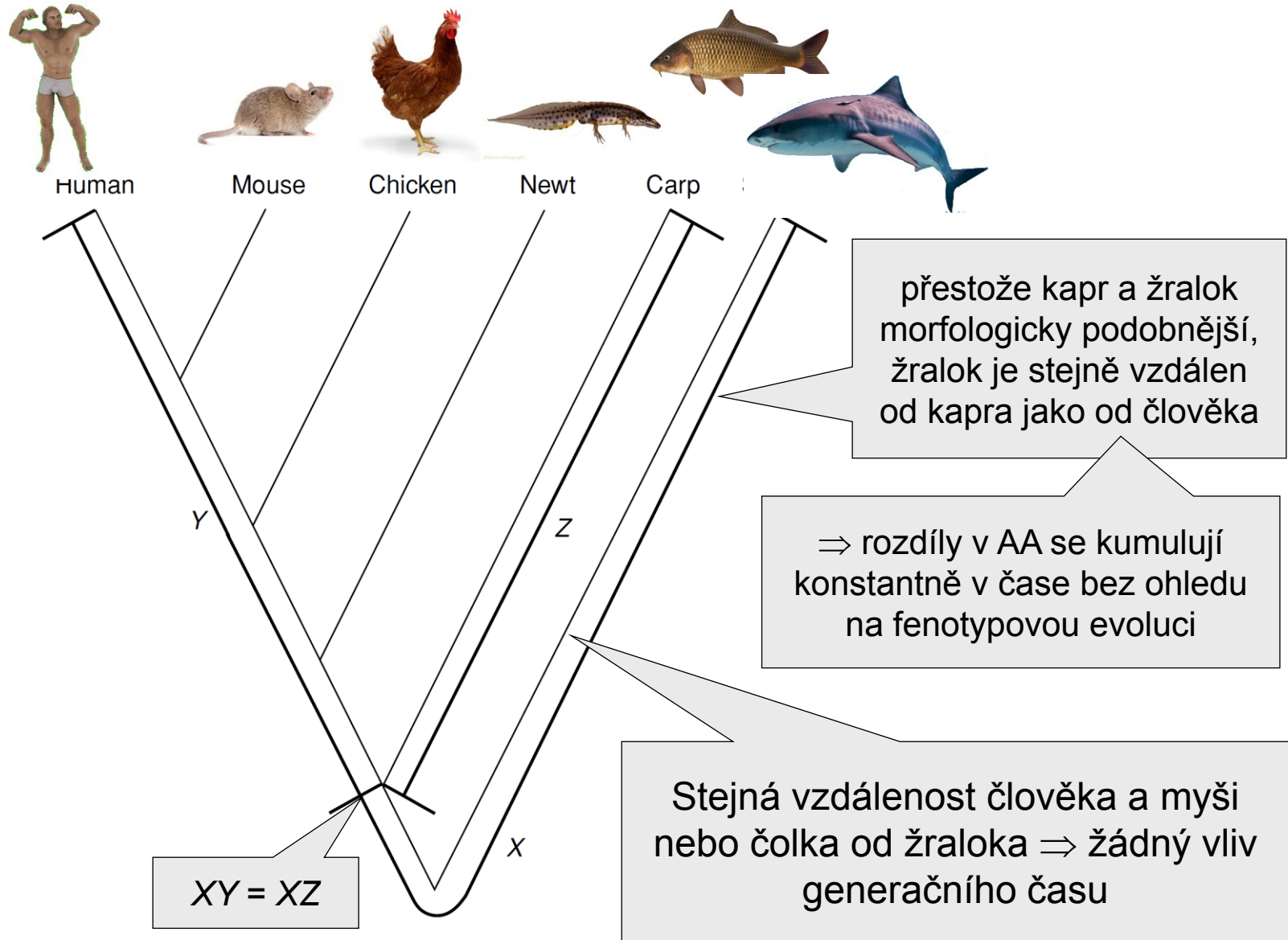
MOLEKULÁRNÍ HODINY

Zuckerlandl & Pauling (1962-65)

rychlost substitucí AA nebo nukleotidů je konstantní



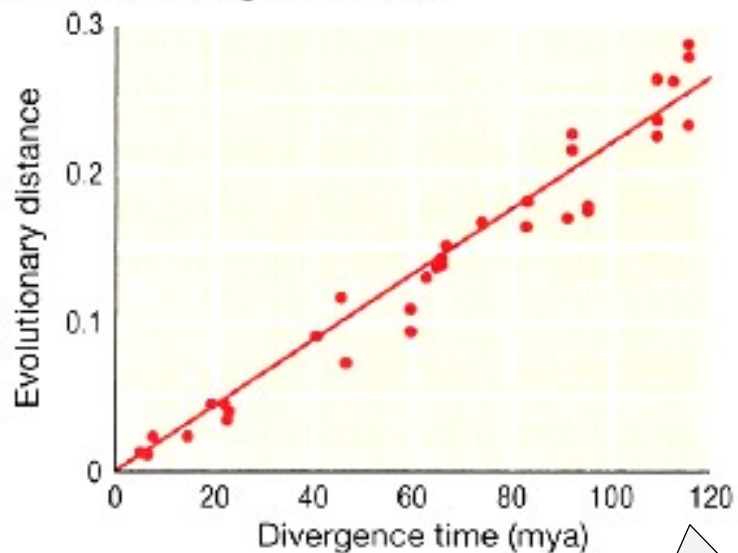
sekvence AA α -řetězce hemoglobinu 6 druhů obratlovců:



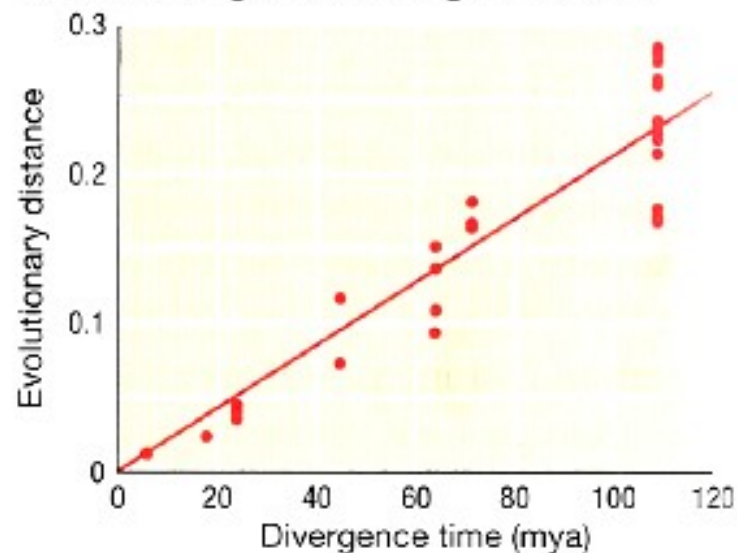
Generační, nebo absolutní čas?

Akumulace neutrálních substitucí u placentálních savců:

A Fossil divergence dates

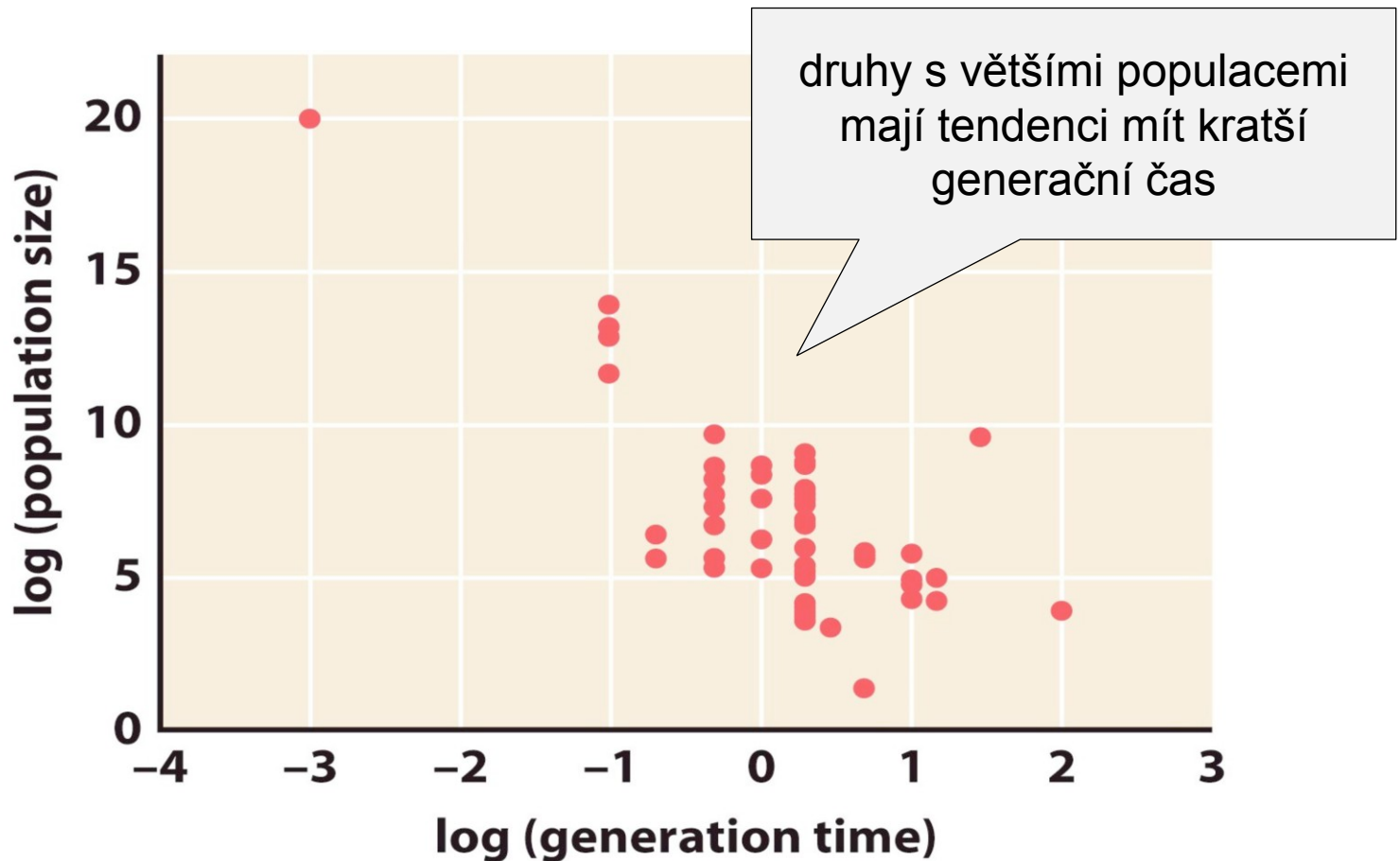


B Molecular genetic divergence dates



obě datovací metody ukazují
téměř konstantní tempo
nezávislé na generačním
čase

Velikost populace a generační čas:

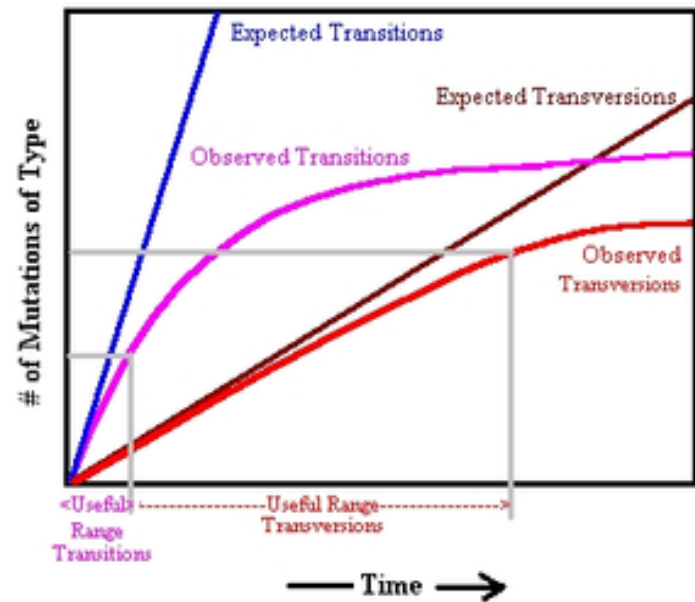
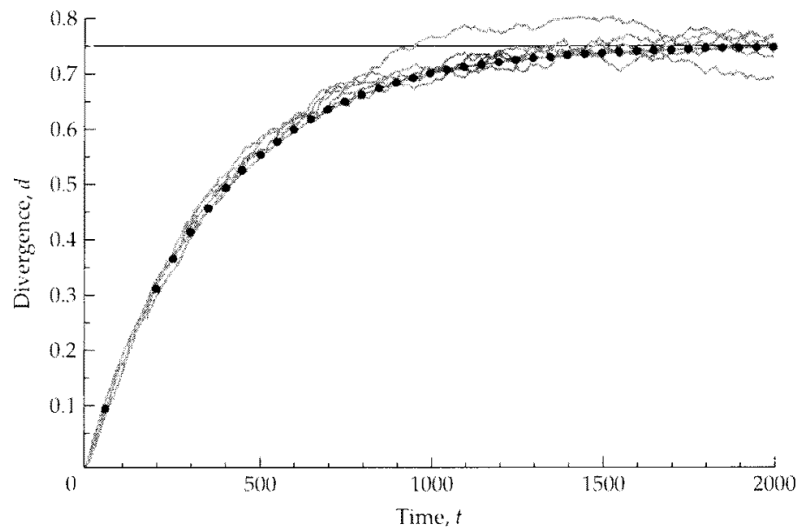


⇒ možné vysvětlení závislosti na absolutním čase: v menších populacích dochází k substituci i mírně škodlivých alel

Molekulární hodiny ale „netikají“ u různých skupin stejně

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

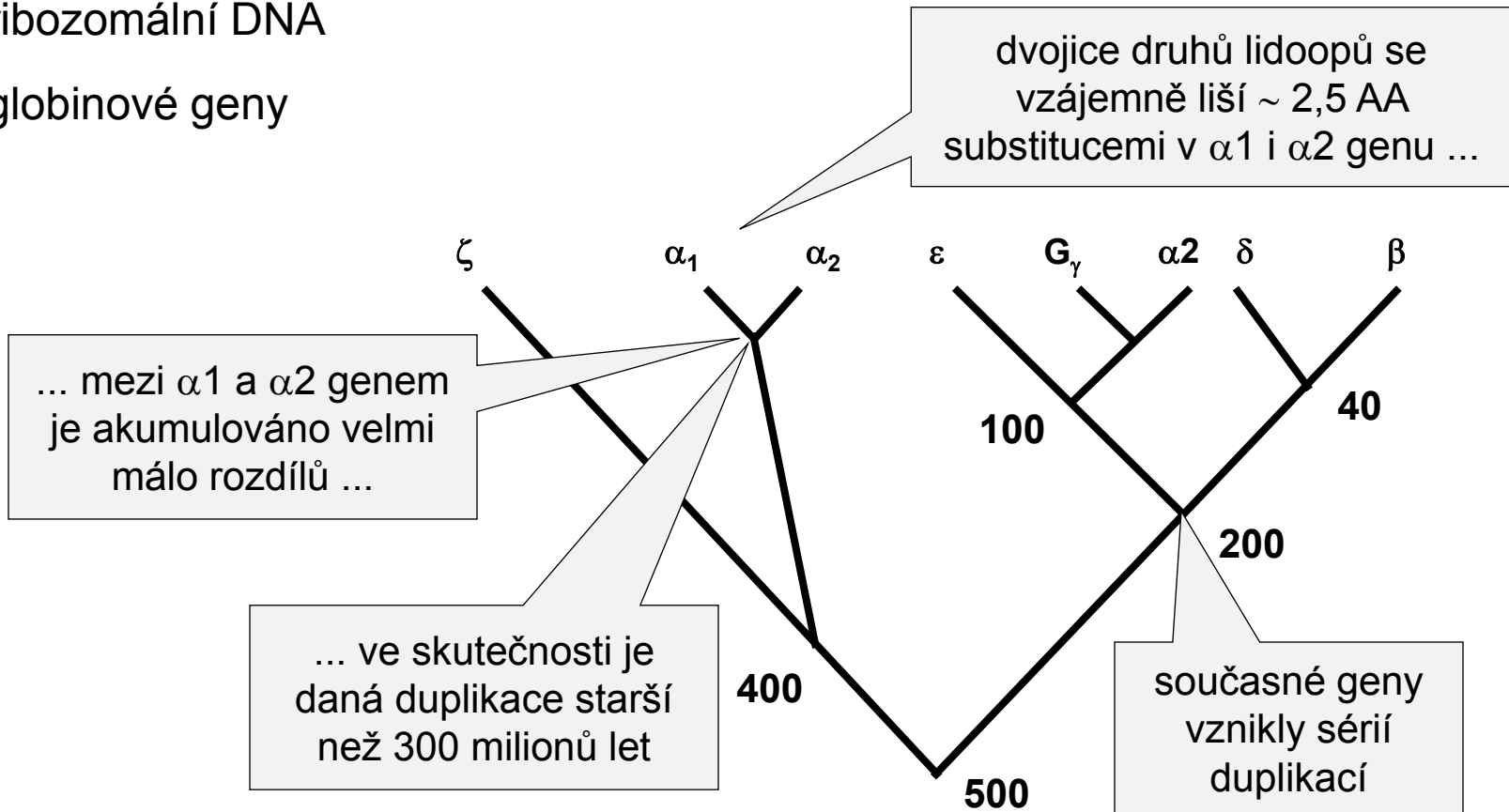
Problém saturace sekvencí:



→ použití vhodného evolučního modelu („narovnání“ křivky)
metoda relaxovaných molekulárních hodin

SPOJENÁ EVOLUCE A MOLEKULÁRNÍ TAH

ribozomální DNA
globinové geny

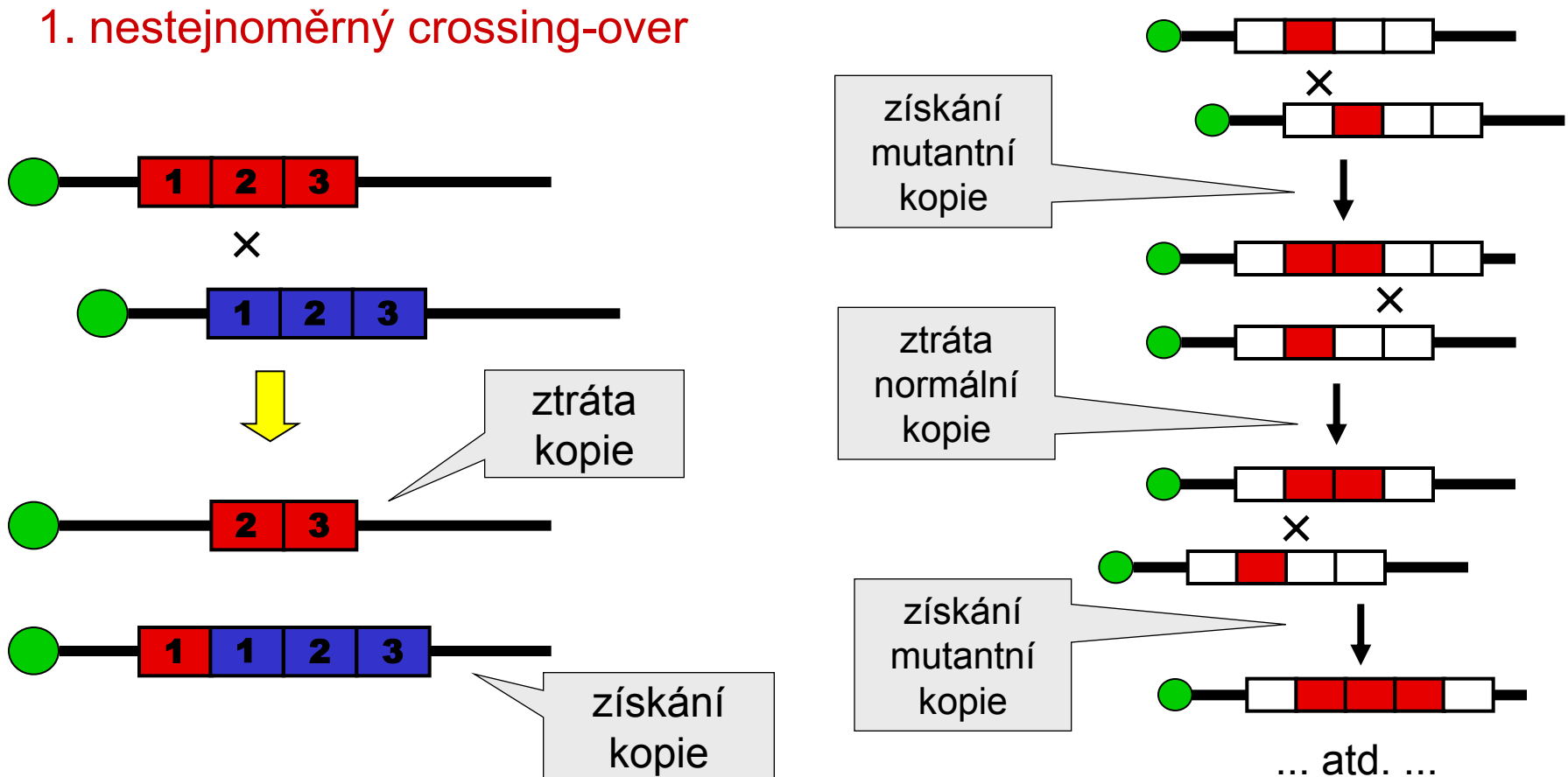


⇒ molekulární hodiny v tomto případě neplatí, geny se nevyvíjí nezávisle – evoluce je spojená

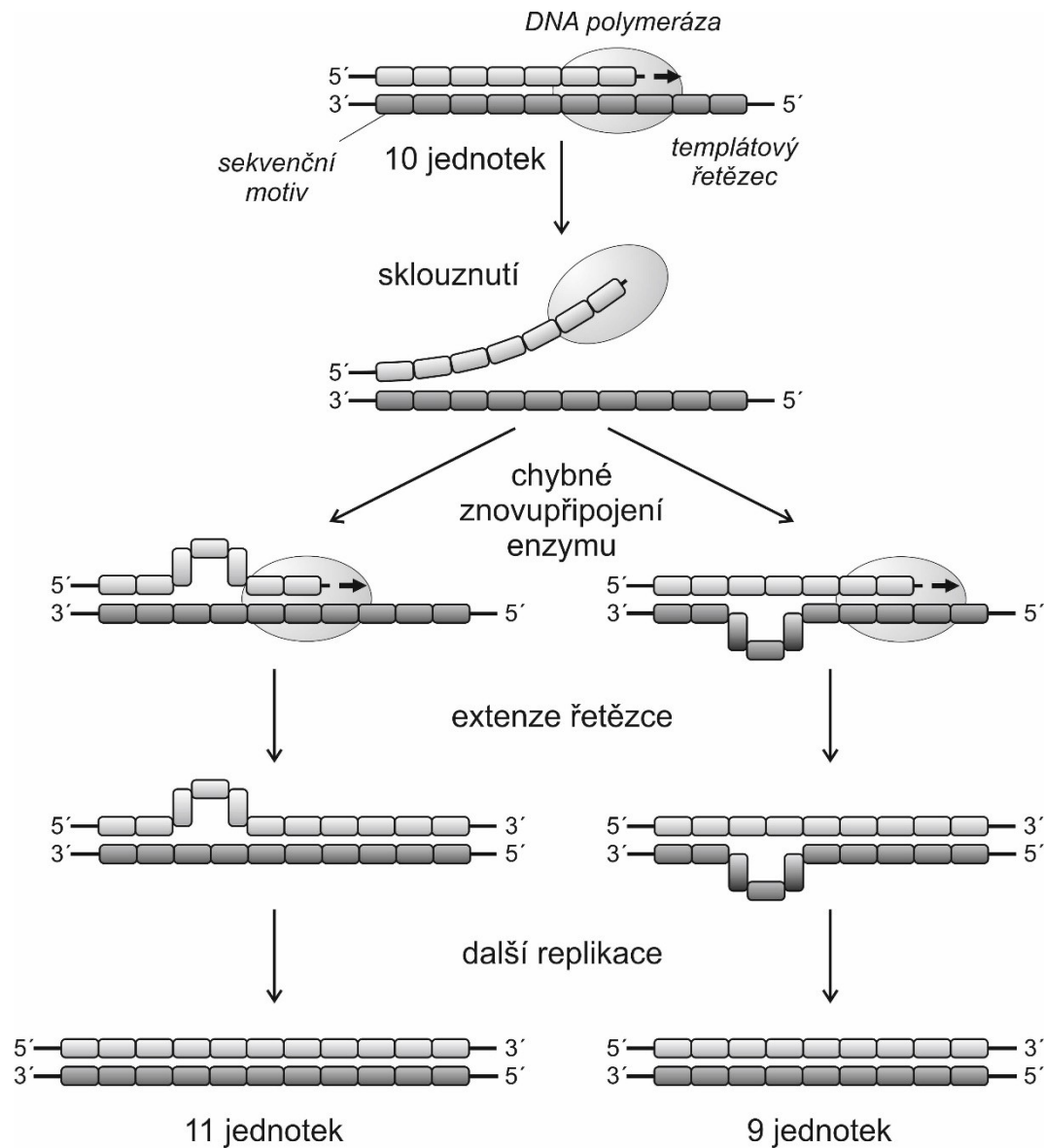
Gabriel Dover (1982): **Molekulární tah** (*molecular drive*)
mechanismus odlišný od selekce a driftu

Mechanismy spojené evoluce:

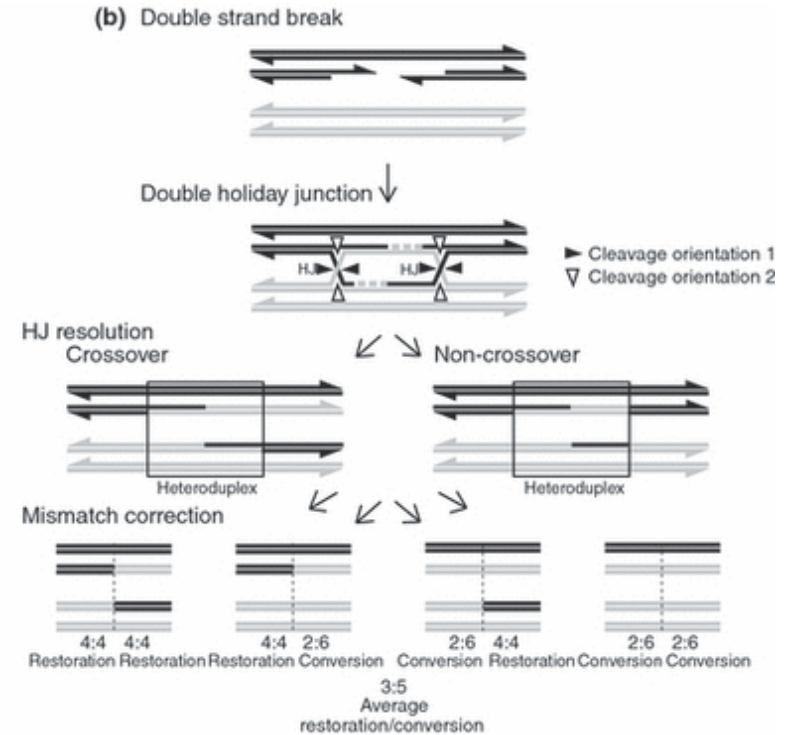
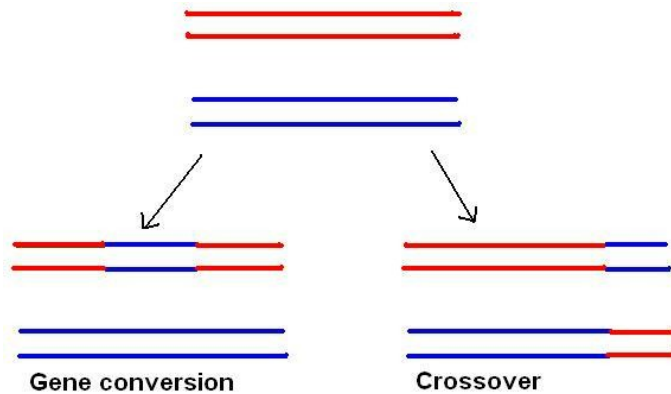
1. nestejný crossing-over



2. sklouznutí nukleotidového řetězce (slippage)



3. genová konverze



Závěr:

důsledkem nestejnoměrného crossing-overu a sklouznutí řetězce je změna počtu kopií

důsledkem nestejnoměrného c-o a genové konverze je homogenizace sekvencí