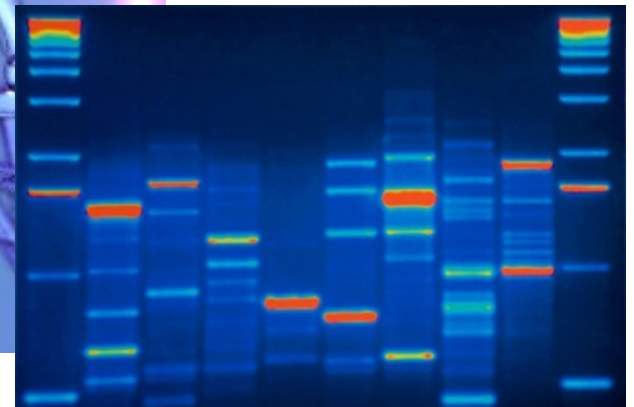
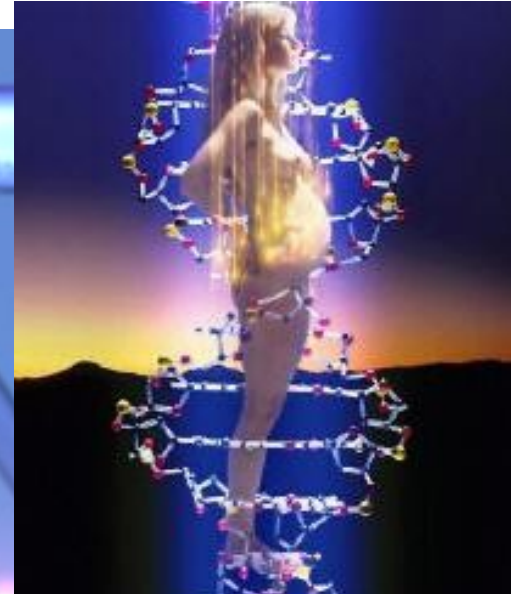


# VZNIK GENETICKÉ PROMĚNLIVOSTI



## Důsledek H-W principu:

při platnosti předpokladů H-W populace k udržení polymorfismu  
stačí náhodné oplození a mendelovská dědičnost



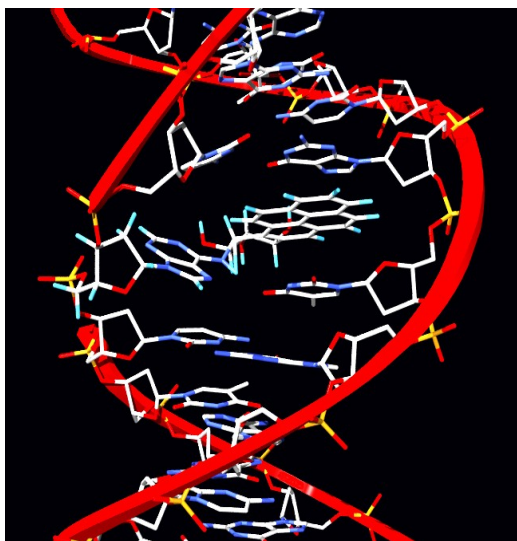
## ALE!

reálné populace se od modelové situace zpravidla liší:

- velikost populace omezená
- oplození nemusí být náhodné
- migrace
- selekce
- vznik nových alel mutací

# HLAVNÍ MIKROEVOLUČNÍ MECHANISMY:

- mutace
- (transpozice)
- rekombinace
- migrace (tok genů)
- nenáhodné křížení
- přírodní výběr (selekce)
- náhodný genetický posun (drift)  
(bottleneck, efekt zakladatele)
- molekulární tah (molecular drive)



# MUTACE



- spontánní × indukované
- v zárodečných buňkách × somatické
- podle škodlivosti/prospěšnosti účinku:
  - prospěšné
  - škodlivé
  - neutrální

# MUTACE

## Podle rozsahu

- genové (bodové)
- chromozomové
- genomové

## Bodové

- **substituce** (tranzice, transverze)

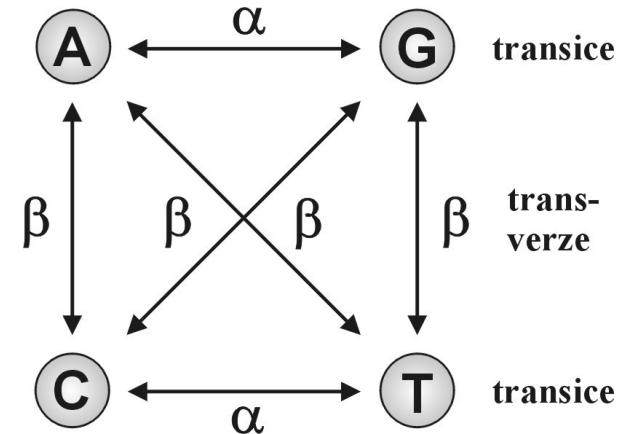
**synonymní**

GTC → GTA  
Val → Val

GTC → TTC  
Val → Phe  
AAG → TAG  
Lys → *ochre* (stop)

**nesynonymní (záměnové)**

měnící smysl (missense)  
nesmyslné (nonsense)



## Bodové

- **inzerce**      ACGGT → AC**A**GGT
  - **delece**      A**C**GGT → AGGT
- } **indels** → posunutí čtecího rámce

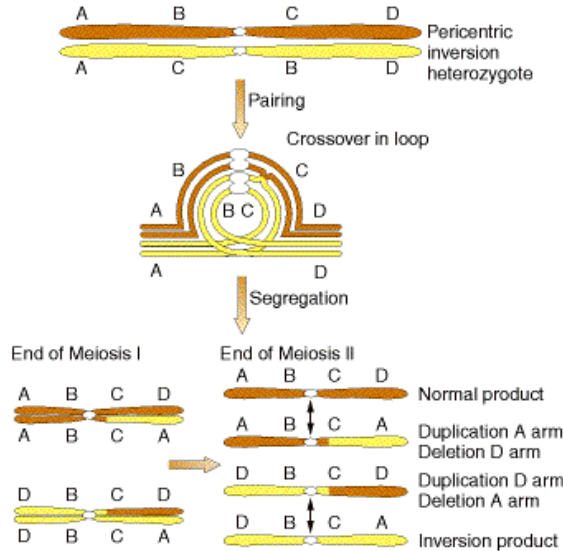
- **zpětné mutace**: frekvence zpravidla 10× nižší
- **rekurentní (opakované) mutace** → **mutační tlak**:  
např. při frekvenci alely  $A_1 = 0,500$ :  
po 1. generaci → zvýšení na 0,5000495  
~70 000 generací → 0,750 ... dalších ~70 000 generací → 0,875

⇒ **změna četnosti alely mutací velmi pomalá**



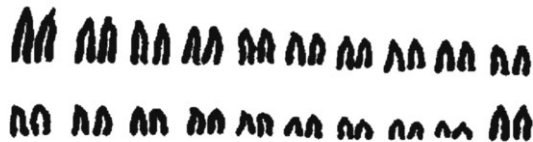
# Chromozomové (chr. přestavby)

- **inverze**  
pericentrické  
paracentrické

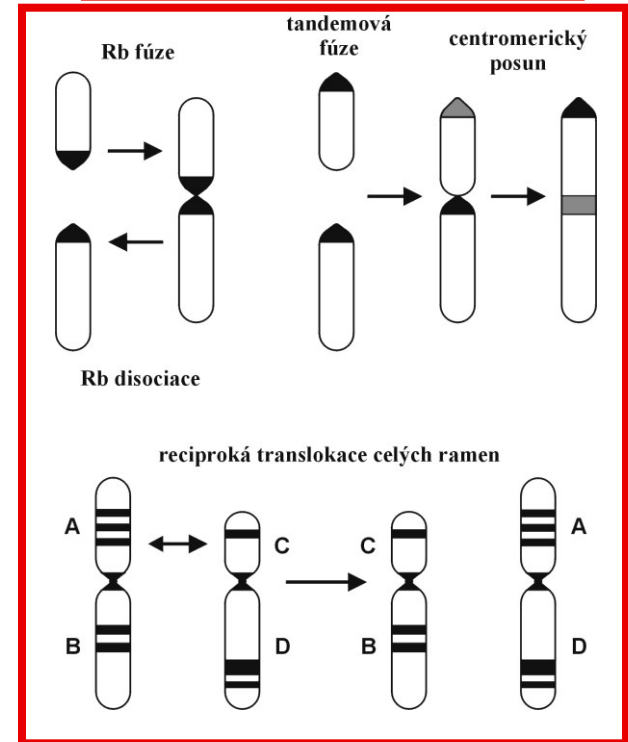
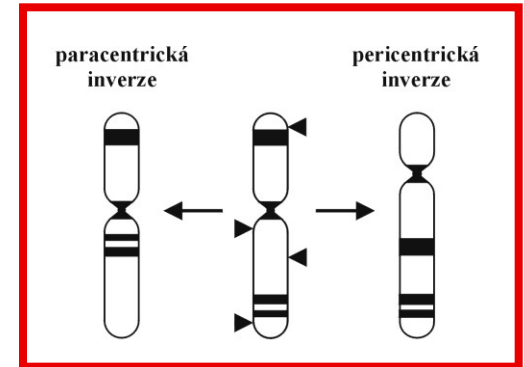


- **translokace**

- **fúze a disociace**  
(robertsonské translokace)  
reciproké translokace celých ramen (WART)

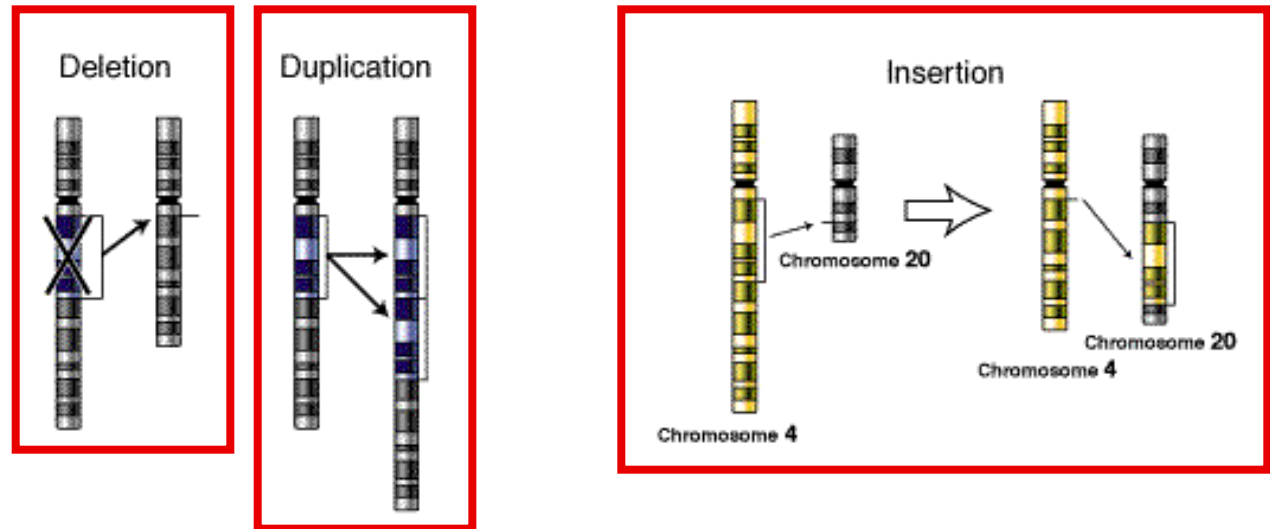


myš domácí



## Chromozomové (chr. přestavby)

- **delece**
- **duplikace**
- **inzerce**



## Genomové

- **-zomie (monozomie, trizomie)**
  - většinou neslučitelné se životem
  - **monozomie:** jediná životaschopná = X0 (Turnerův syndrom)
  - **trizomie:** nerovnováha dávky genů (zvýšená exprese trizomického páru)
  - životaschopné trizomie : XXY, XXX, XYY, Patau syndrom (chr. 13), Edwardsův s. (chr. 18), Downův s. (chr. 21)



# Genomové

- **-ploidie (polyploidie)**

- především rostliny
- u živočichů méně (bezobratlí, ryby, obojživelníci)
- během evoluce obratlovců došlo ke 2 kolům duplikace celého genomu (2R-hypotéza)
- poluploidní jedinci zpravidla větší (zvýšený objem buněk)
- liché násobky genomu → problémy v meióze ⇒ reprodukční bariéra

**autopolyploidie:** kombinace dvou stejných genomů

- fúze buněk
- endoreplikace
- abortivní buněčný cyklus

**alopolyploidie:** kombinace dvou různých genomů

- fúze diploidních gamet
- polyspermie

## Náhodnost a rychlost mutací ( $\mu$ )

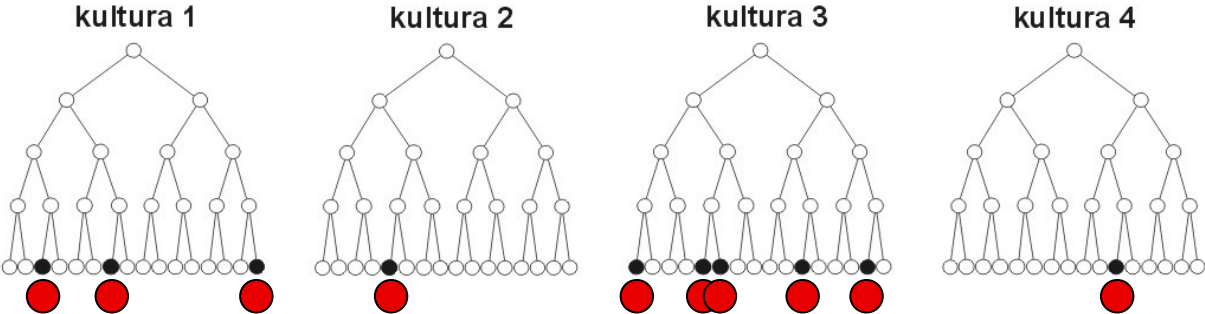
- **mutace náhodné co do účinku, nenáhodné co do pozice a rychlosti**
- tranzice > transverze
- mutační „hotspots“: CpG u živočichů (metylovaný C  $\rightarrow$  T); TpT prokaryot „SOS reakce“ bakterií, minisatelity (VNTR), mikrosatelity (STR)
- mtDNA > jad. DNA
- pohlavní chromozomy > autozomy: Y > Z > A > X > W
- vliv blízkosti počátku replikace, centromery, telomery, repetitivních sekvencí, intenzity transkripce
- studenokrevní živočichové: > t  $\Rightarrow$  >  $\mu$
- RNA viry (HIV)
- parazité
- protilátky, imunoglobuliny  
>  $\mu$  somatických mutací
- samci > samice: člověk 6x, hlodavci, liška: 2x ... více buněčných dělení v zárodečných buňkách

# Adaptivní (směřované) mutace?

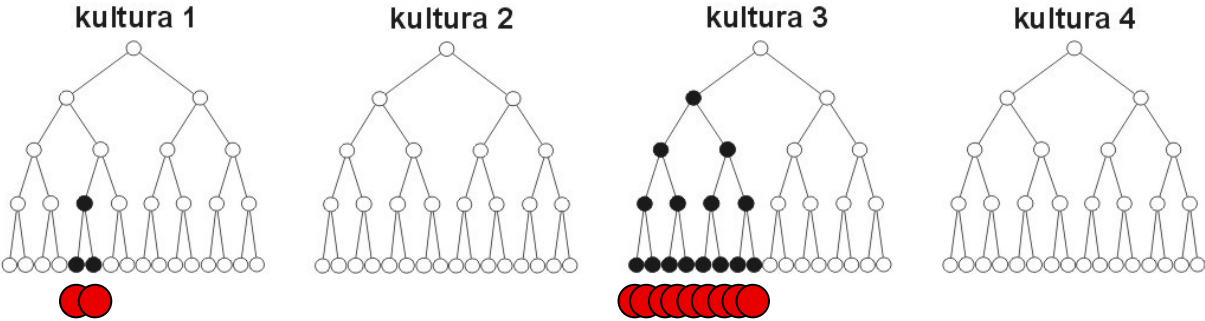
Max Delbrück, Salvador Luria (1943):  
flukтуаční test



(a) mutace vyvolané prostředím

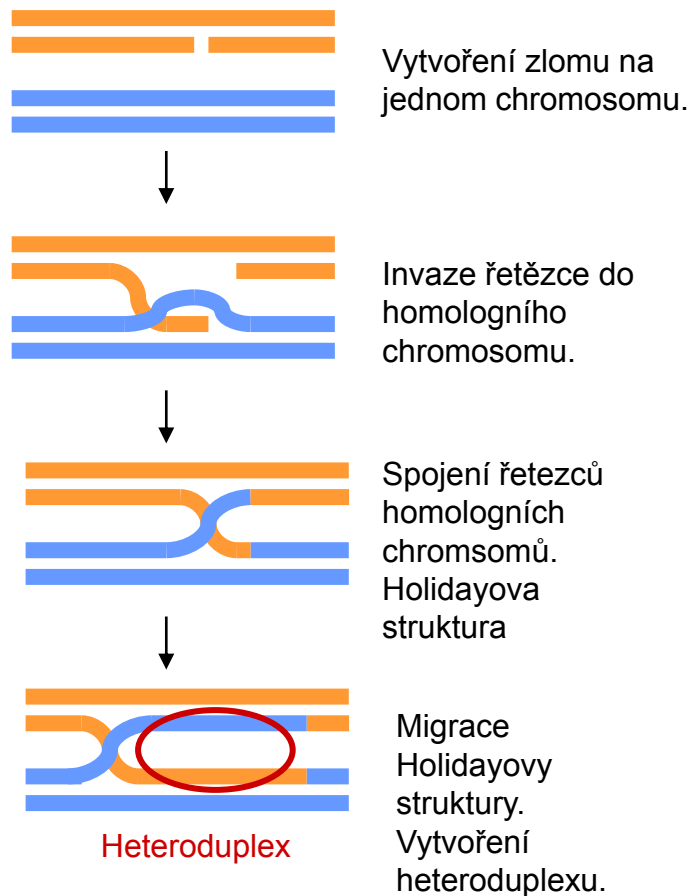


(b) náhodné mutace

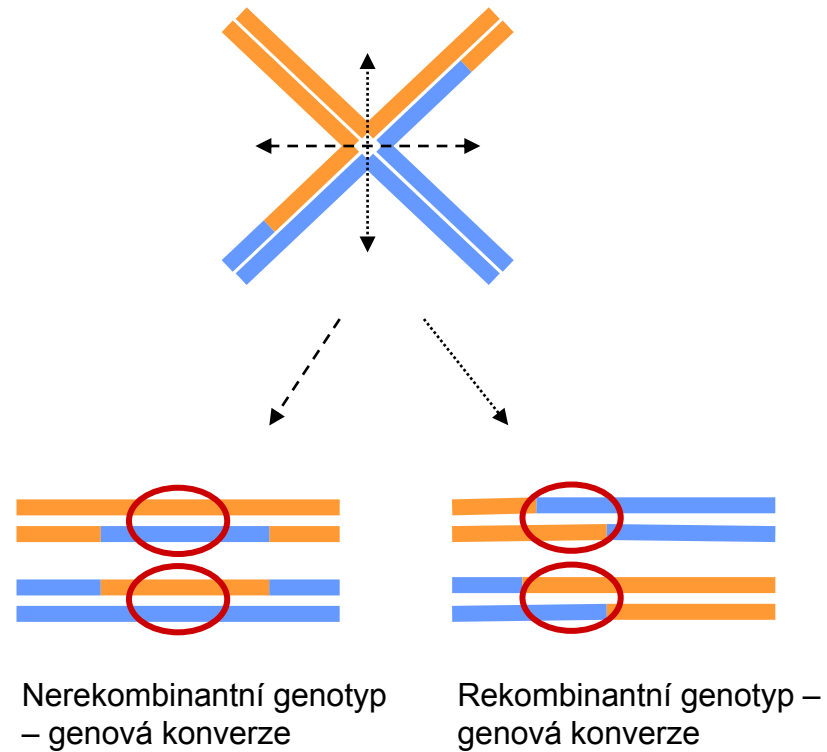


# REKOMBINACE

- mutace → nové alely
- rekombinace → nové genotypy

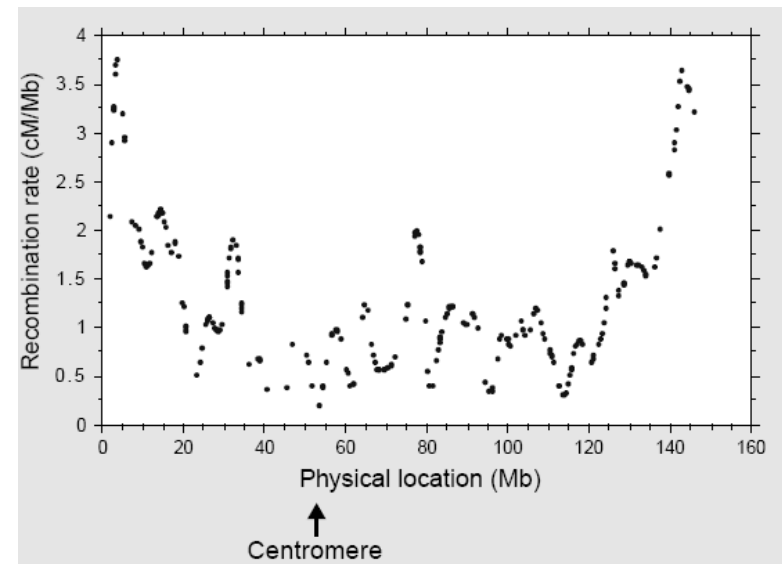


Štěpení Holidayovy struktury



# REKOMBINACE

- u mnoha organismů crossing-over důležitý pro správný průběh meiózy (aspoň 1 c-o na chromozom, jinak vznik aneuploidií)
- ženy s  $>$  c-o  $\rightarrow$   $>$  dětí
- děti starších žen  $\rightarrow$   $>$  rekombinací
- obecně častější u centromery, méně u telomer (neplatí pro všechny chr., druhové rozdíly – např. u cibule naopak)
- malé chromozomy:
  - $>$  frekvence rekombinací
- rekombinační „hotspots“:
  - u člověka  $\sim$ 25 000
  - chybí u *Drosophila* a *Caenorhabditis elegans*
  - častý vznik a zánik
  - zánik 1 místa často kompenzován zvýšenou aktivitou sousedního místa

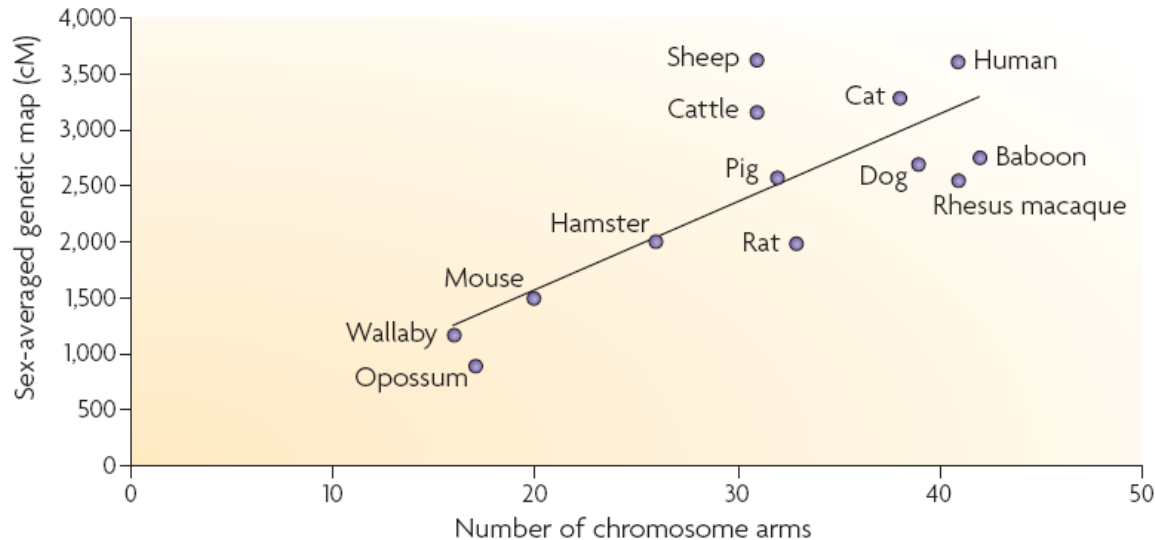


- **rozdíly v míře rekombinace mezi pohlavími:**

- **Haldaneovo-Huxleyovo pravidlo:** pokud jedno pohlaví nerekombinuje, jde o pohlaví heterogametické
- pokud rekombinují obě pohlaví, u samic většinou  $>$  rekombinací (člověk 1,7x, myš 1,3x)

- **rozdíly mezi druhy:**

- druhy s více malými chromozomy  $\rightarrow$  více rekombinací než druhy s menším počtem velkých chromozomů
- korelace s počtem ramen: více rekombinací v karyotypech s velkým množstvím chrom. ramen (aspoň 1 c-o/rameno, aby nedocházelo k aneuploidii?)



# Evoluční důsledky rekombinace:

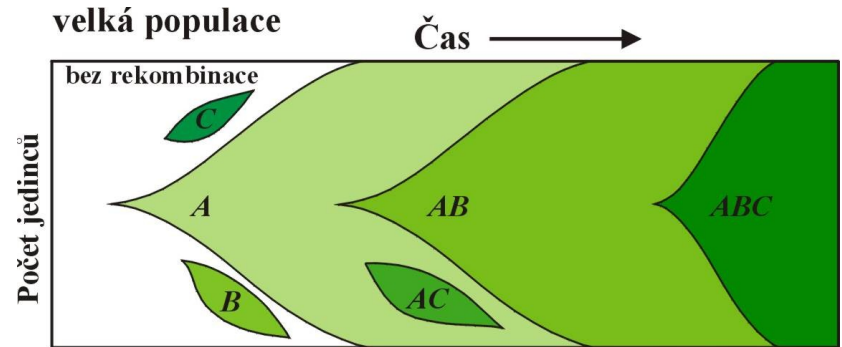
## Rekombinace a polymorfismus:

absence rekombinace

⇒ vazbová nerovnováha

- selective sweep; hitchhiking  
- častější výskyt vzácných alel
- background selection

→ ztráta polymorfismu



malá populace





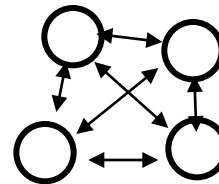
# MIGRACE (TOK GENŮ)

## Míra toku genů, $m$ :

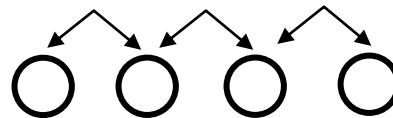
= podíl genových kopií, který se do populace dostal v dané generaci imigrací z jiných populací

### Modely:

- **ostrovní model**  
(island model)



- **stepping stone**
  - jednorozměrný
  - dvourozměrný



- **isolation by distance**  
*Linanthus parryae*



# MIGRACE (TOK GENŮ)

## Metody odhadu:

### 1. přímé

- zpětný odchyt (capture-mark-recapture, CMR)  
„toe clipping“, speciální barvy, genetické značení  
... podhodnocení, nezachycení dálkových migrací
- **dálkové sledování pohybu – telemetry**  
vysílačky, antény  
... nákladnější, časová náročnost

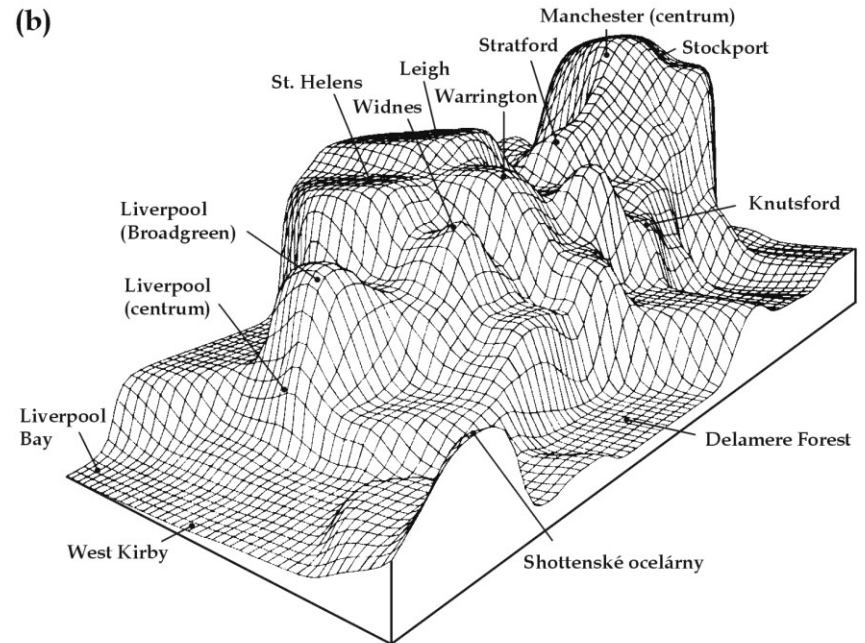
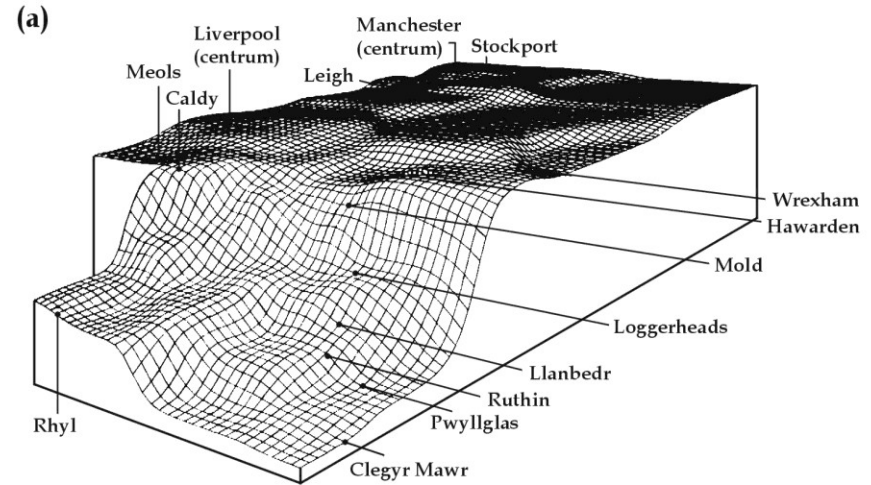
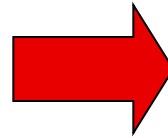
### 2. nepřímé

- **molekulární markery, populačně-genetické modely**  
Sewall Wright – F-statistika:  $F_{ST} = 1/(4Nm + 1) \Rightarrow Nm = (1/F_{ST} - 1)/4$   
...  $Nm$  = počet migrantů na generaci  
maximum likelihood

## Důsledky toku genů:

- **genetická homogenizace subpopulací**, zabraňující jejich genetické divergenci (× u mnoha druhů migrace velmi omezená)

Př.: výskyt melanických forem můr v Anglii

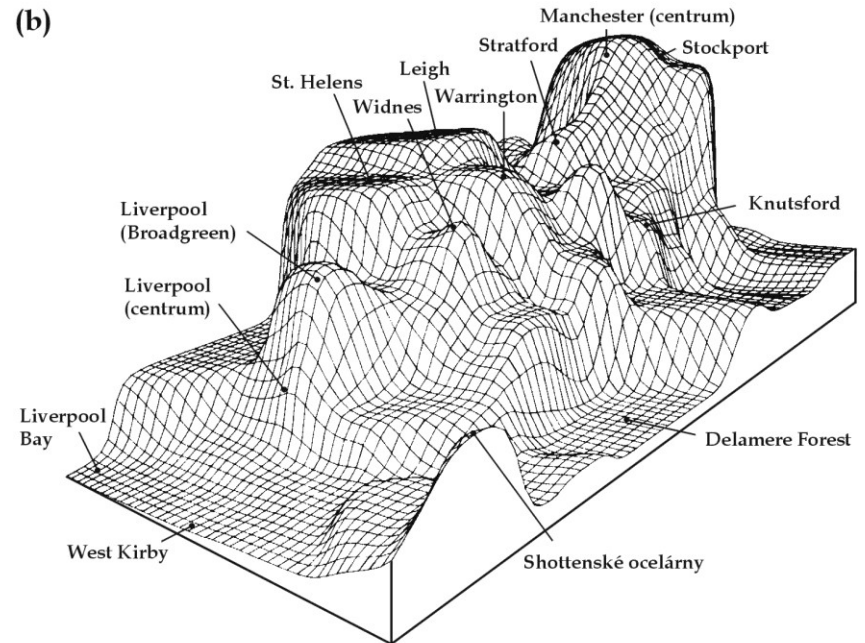
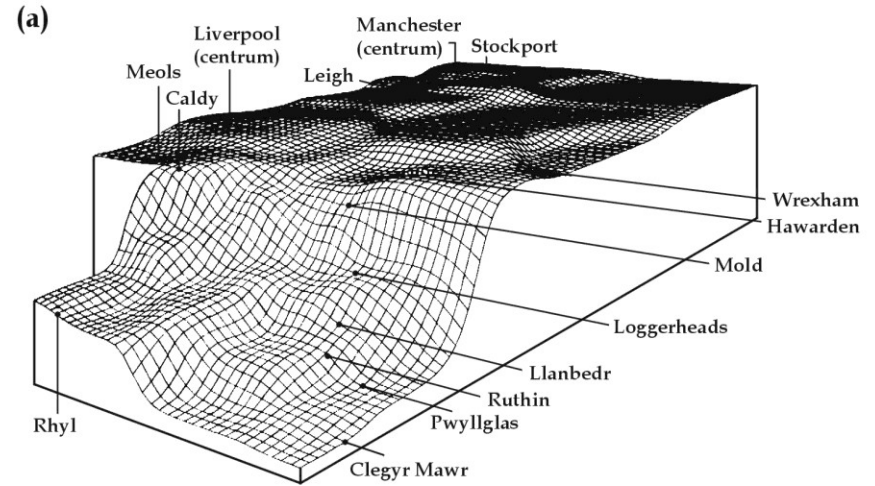




drsnokřídlec březový (*Biston betularia*)



zejkovec dvojjzubý  
(*Odontoptera [Gonodontis] bidentata*)



# PŘÍBUZENSKÉ KŘÍŽENÍ (INBREEDING)

- Př.: opakované samooplození (samosprašnost):

výchozí generace - HW rovnováha:  $1/4 AA$ ,  $1/2 Aa$ ,  $1/4 aa$

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

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

- inbreedingem se mění frekvence *genotypů*, frekvence *alel* se *nemění*
- inbreeding postihuje *všechny lokusy*
- vzniká *vazbová nerovnováha*

## Koeficienty inbreedingu, $F$

### 1. rodokmenový $F$

pravděpodobnost autozygotnosti

### 2. démový $F$

snížení heterozygotnosti (i. jako odchylka od panmixie)



# 1. Rodokmenový inbreeding:

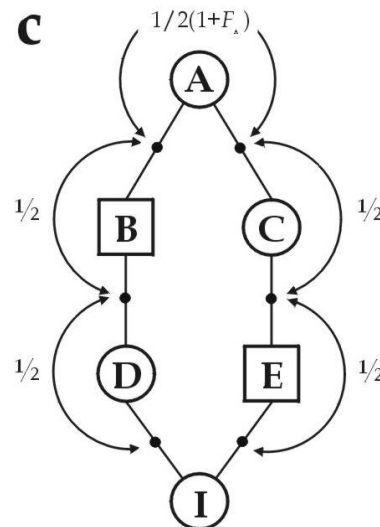
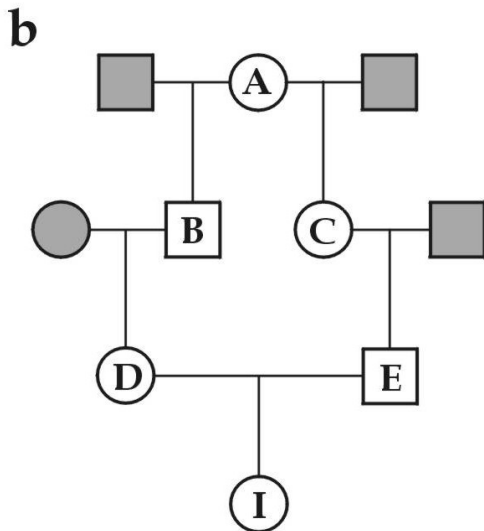
autozygotnost:

- 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



$$F = (1/2)^i (1 + F_A)$$

$$0 \leq F \leq 1$$

## 2. Koeficient inbreedingu jako odchylka od panmixie:

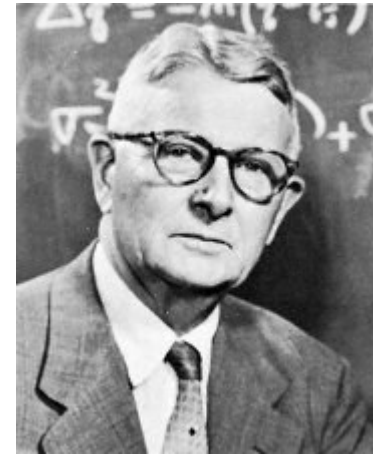
$$F_{IS} = 1 - H_o/H_e \quad -1 \leq F_{IS} \leq +1$$

### F-statistika:

- koeficient inbreedingu

snížení HZ v subpopulaci v důsledku příbuzenského křížení

$$F_{IS} = (H_S - H_I)/H_S \quad -1 \leq F_{IS} \leq +1$$

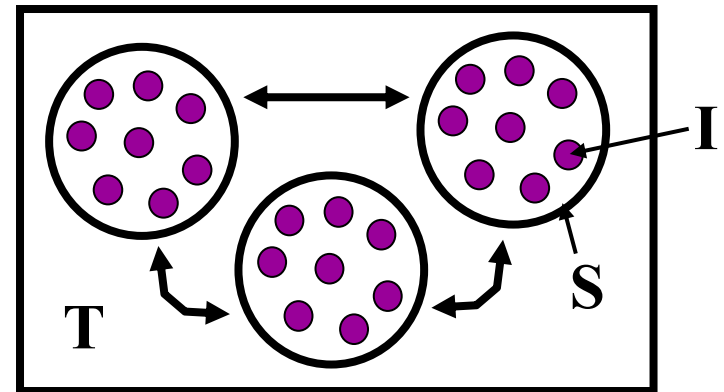


S. Wright

- fixační koeficient

snížení HZ v důsledku strukturace populace

$$F_{ST} = (H_T - H_S)/H_T \quad 0 \leq F_{ST} \leq +1$$



- snížení HZ v celé populaci

$$F_{IT} = (H_T - H_I)/H_T \quad (1 - F_{IS})(1 - F_{ST}) = 1 - F_{IT}$$



## Rozdíly mezi $F$ a $F_{IS}$ :

- $F$  je *individuální*,  $F_{IS}$  je *skupinový*

### *Gazella spekei*, St. Louis ZOO:

- 1M + 3F (1969-1972) z Afriky
- 1982: všechny původní gazely mrtvé
- protože zakladatelem stáda jen 1 samec, všichni potomci nutně inbrední bez ohledu na systém páření
- prům.  $F = 0,149 \Rightarrow$  **indikace silného inbreedingu**
- $\times$  prům.  $F_{IS} = -0,291 \Rightarrow$  **indikace silného vyhýbání se inbreedingu!**



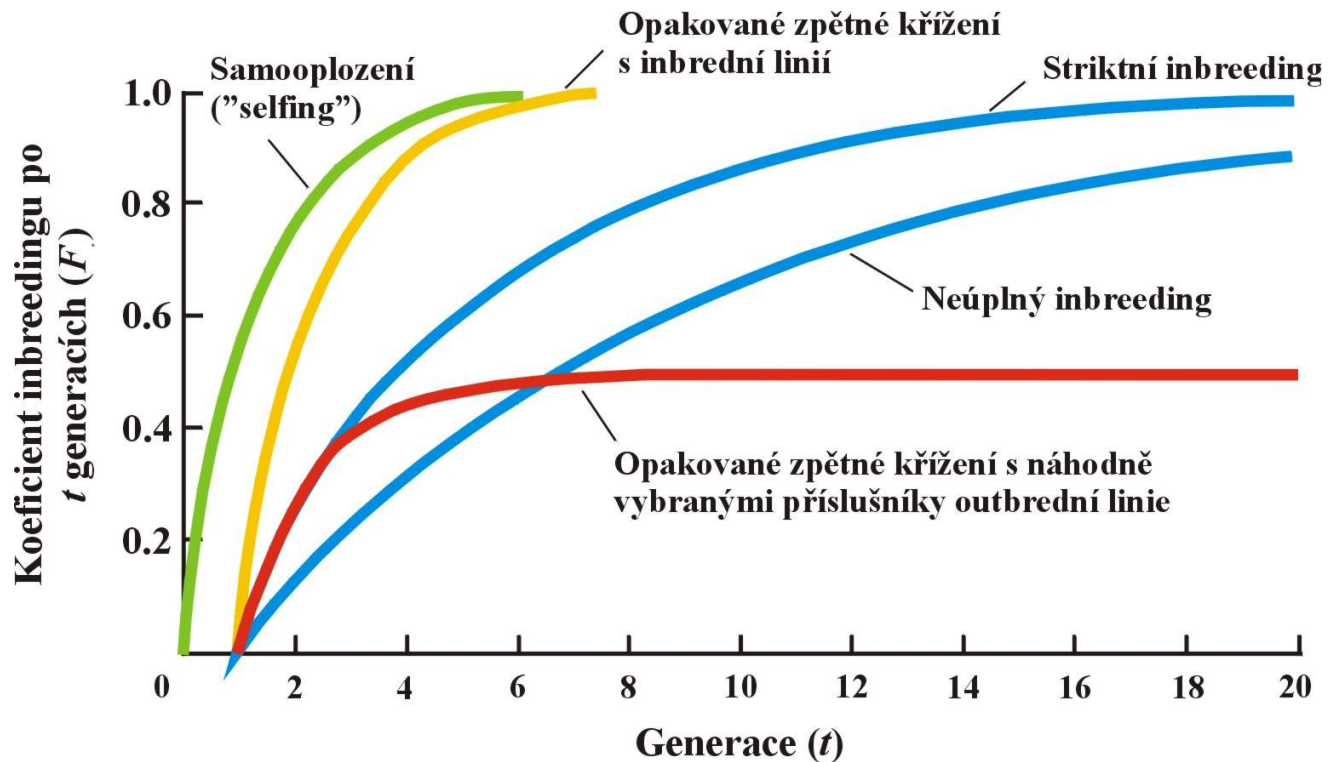
*G. spekei*

### anabaptisté z Velkých plání (USA):

- malá skupina protestantů z Tyrolských Alp
- **navzdory striktnímu dodržování tabu incestu**  
 $F = 0,0255 \Rightarrow$  **jedna z nejvíce inbredních známých skupin lidí**
- příčinou malý počet zakladatelů

## Genetické důsledky inbreedingu:

- zvýšení frekvence homozygotů
- zvýšení rozptylu fenotypového znaku
- vazbová nerovnováha



## Genetické důsledky inbreedingu:

- **inbrední deprese**

výskyt chorob, snížení plodnosti  
nebo životaschopnosti  
šlechtické rody, uzavřené sekty  
(Amišové), Indiáni, ostrovy ...



Rudolf II.



*Leavenworthia  
alabamica*

- **“hybrid vigour”  
(heteróze)**



Marie Terezie

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.

# ASORTATIVNÍ PÁŘENÍ

= 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 ⇒ častější páření jedinců se stejným fenotypem (život na hostiteli) **bez aktivní preference partnera**
- ⇒ jde pouze o pozitivní **fenotypovou korelaci**
- asortativní páření způsobuje úbytek heterozygotů
- asortativní páření způsobuje **vazbovou nerovnováhu (LD)**

# ASORTATIVNÍ PÁŘENÍ

## 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** a **vazbová nerovnováha**
- př. preference samců s odlišným MHC (myš, člověk) – důvodem zřejmě snaha o co nejvariabilnější imunitní systém