

# **MOLEKULÁRNÍ EVOLUCE**

# NEUTRÁLNÍ TEORIE MOLEKULÁRNÍ EVOLUCE

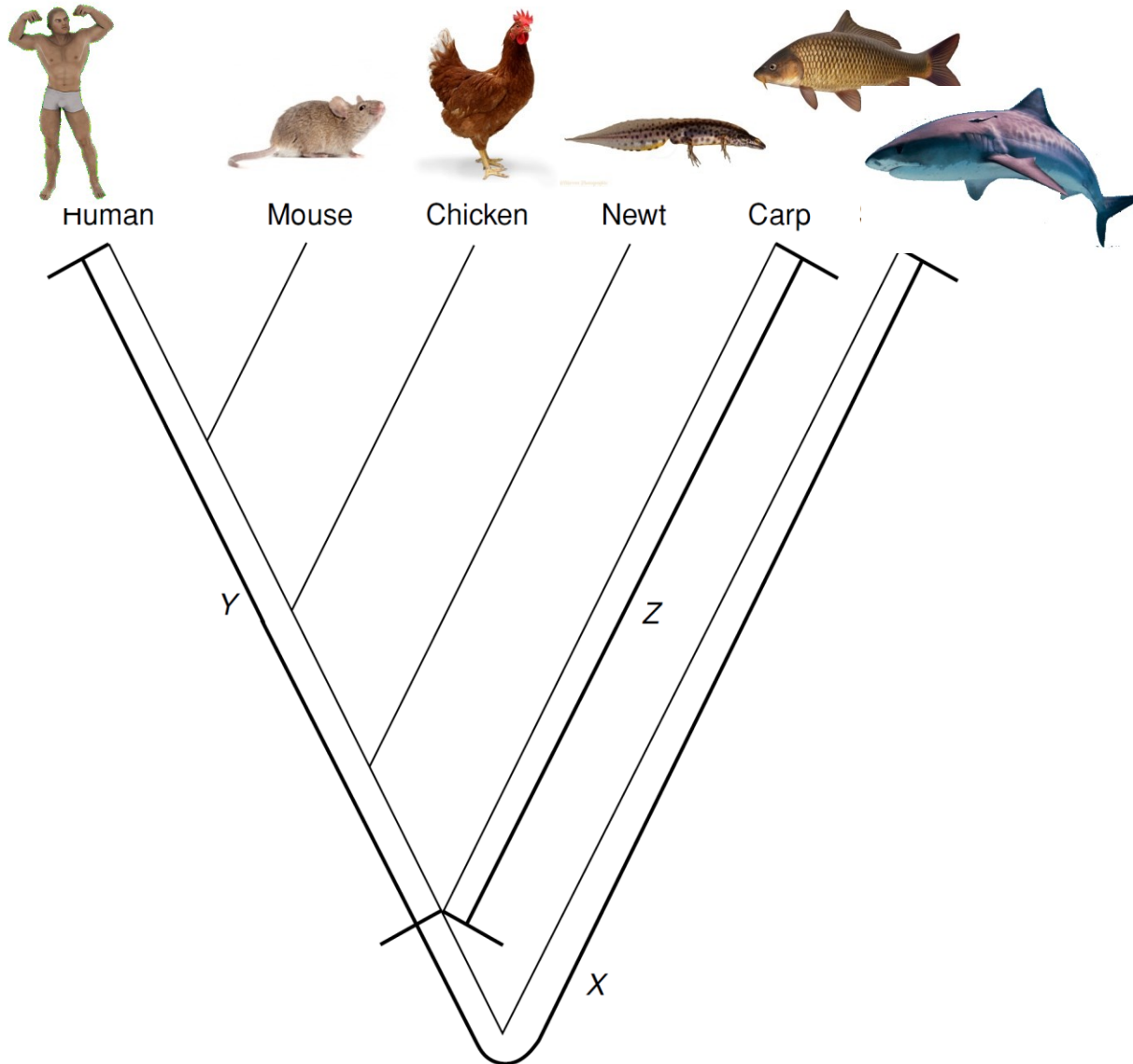
Wright, 1920's: drift neutrálních alel v malých populacích

Sanger et al., 1955: sekvence inzulinu

1960's: sekvence dalších aminokyselin →  
divergence mezi druhy

elektroforéza proteinů (1966) →  
vnitrodruhový polymorfismus

sekvence AA  $\alpha$ -řetězce hemoglobinu 6 druhů obratlovců:

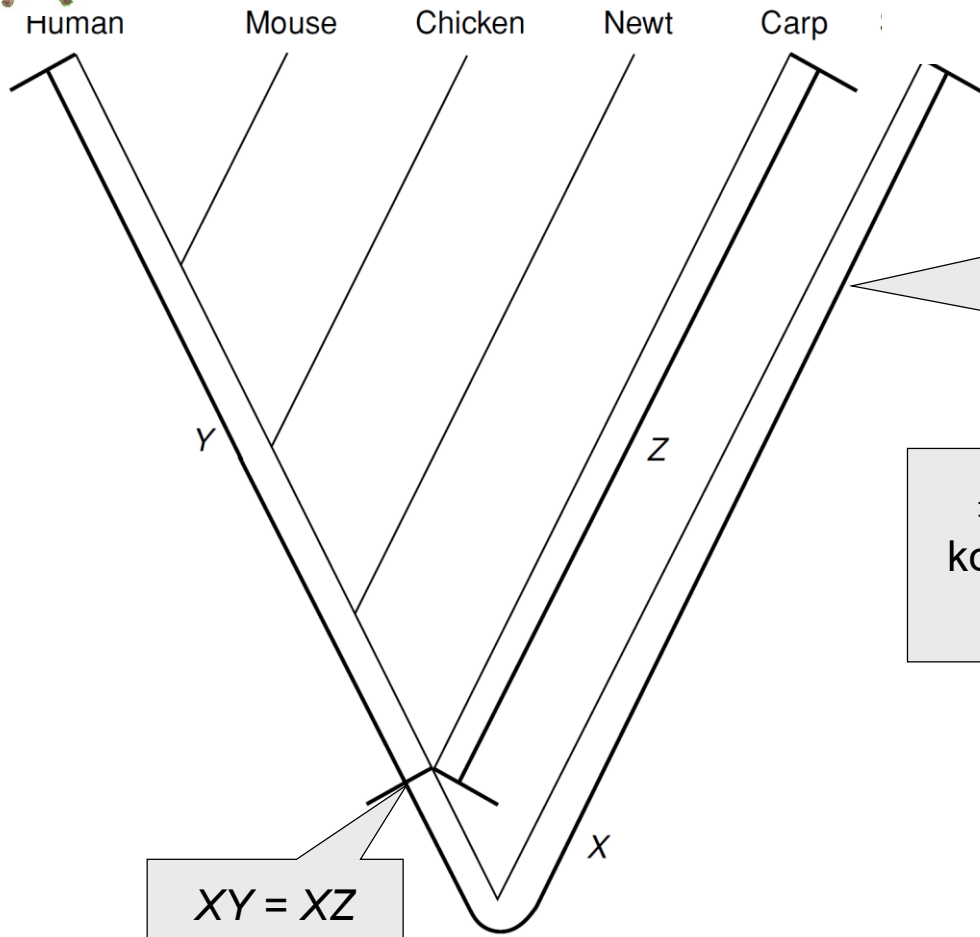
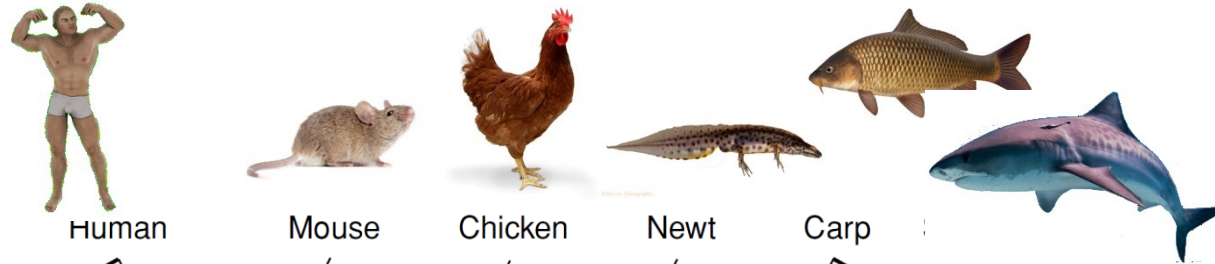


**Table 5.1. Pairwise Amino Acid Sequence Differences in  $\alpha$  Chain of Hemoglobin in Five Vertebrate Species**

	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.

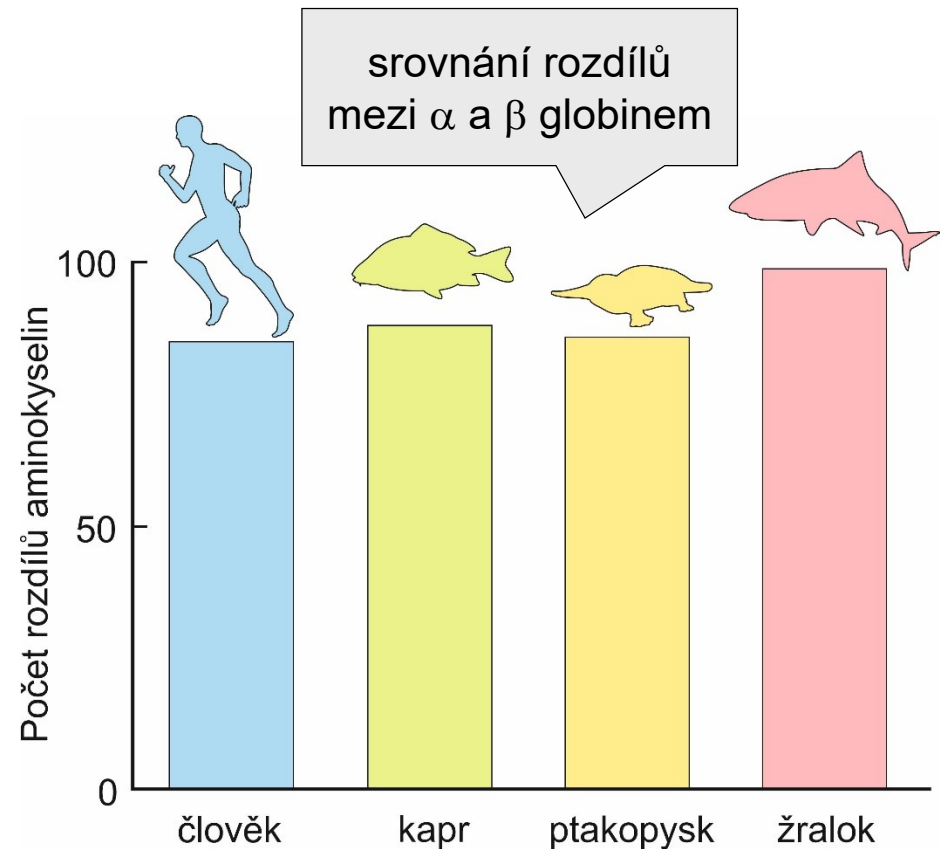
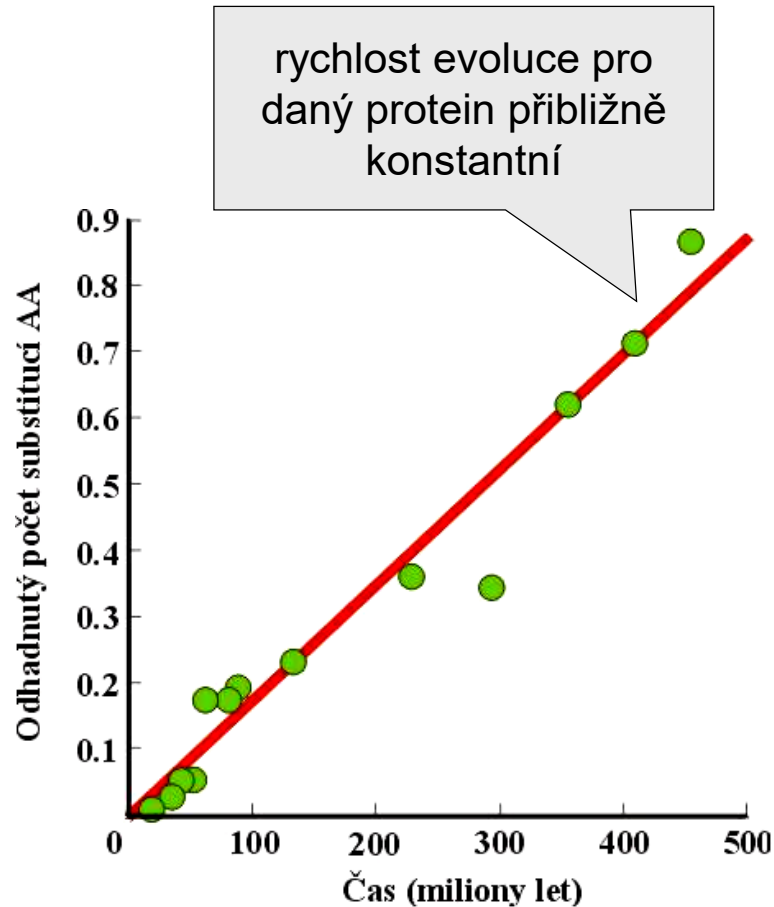
# sekvence AA $\alpha$ -řetězce hemoglobinu 6 druhů obratlovců:



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

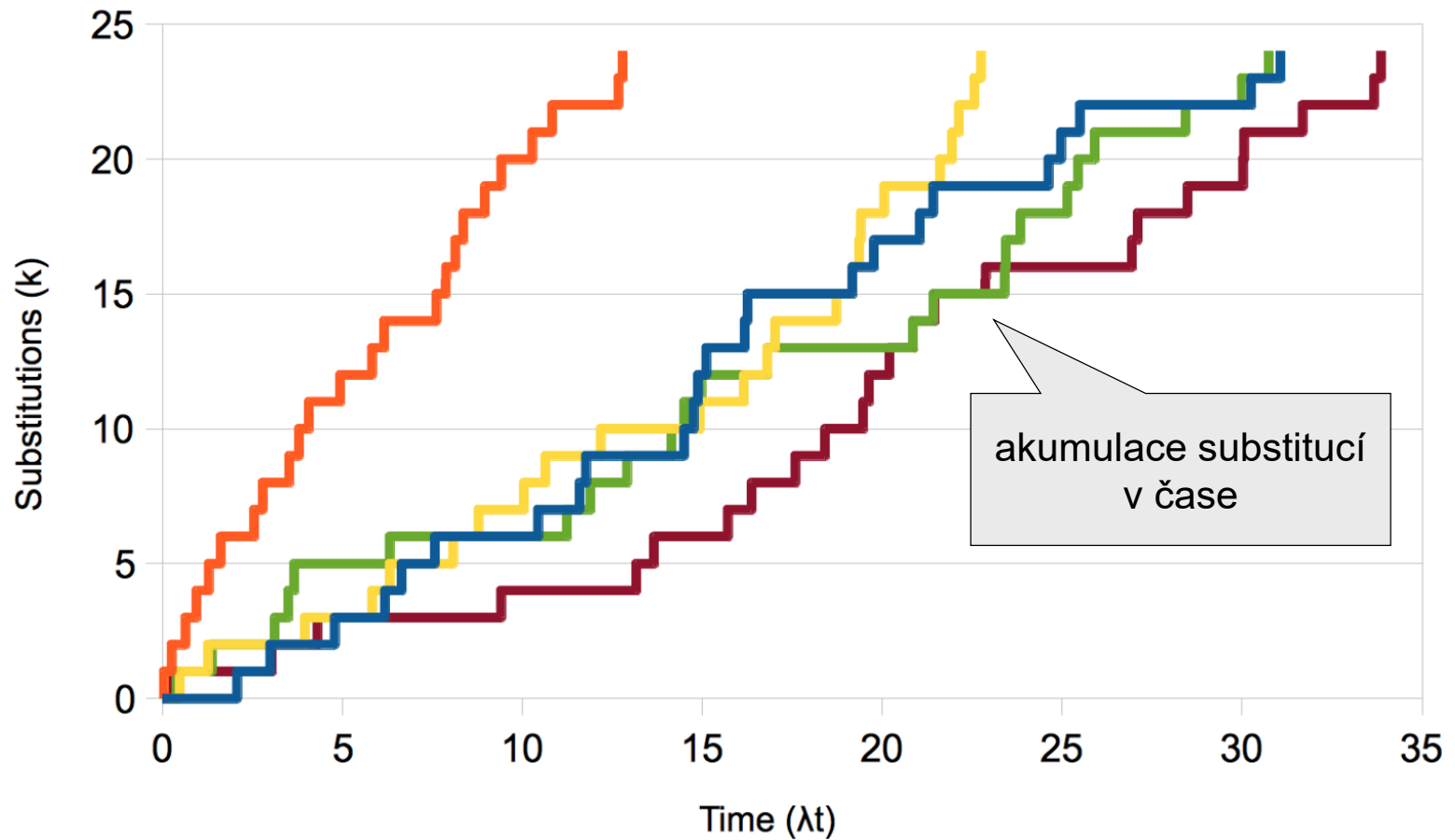
... do té doby přesvědčení, že fenotypová a molekulární variabilita musí odrážet změny prostředí nebo šířku ekologické niky



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

# Pozor: molekulární hodiny nejsou metronom!

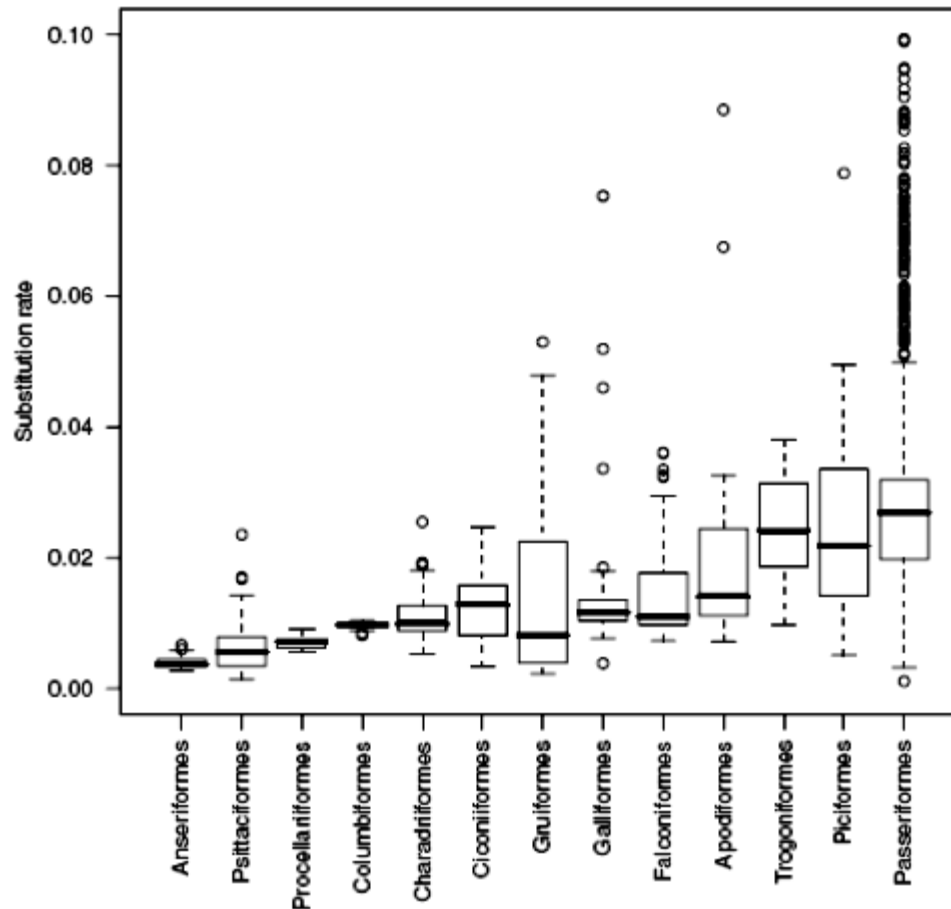
5 nezávislých realizací Poissonova procesu:



# Molekulární hodiny „netikají“ u různých skupin stejně

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

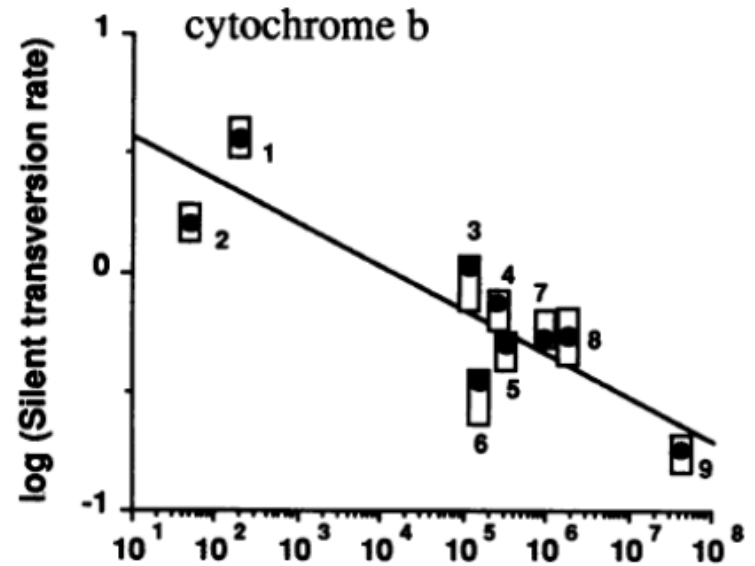
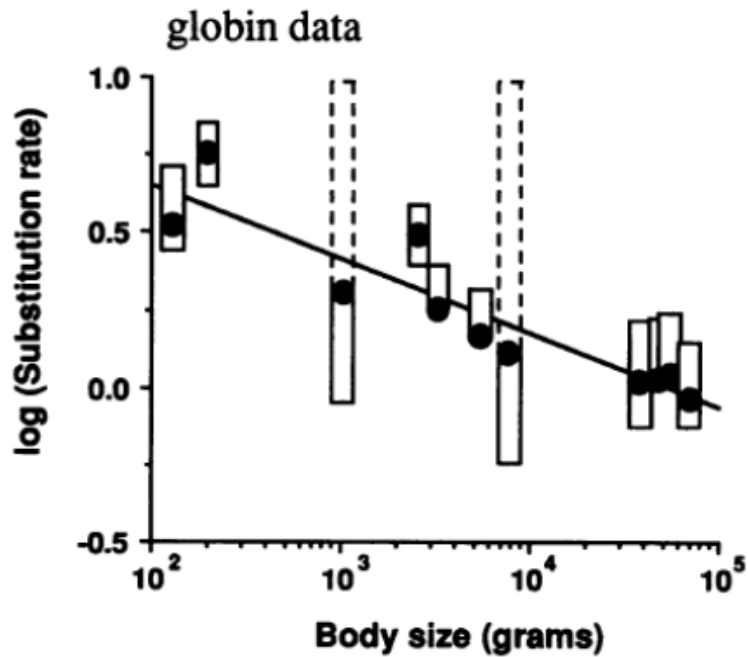
ptáci:





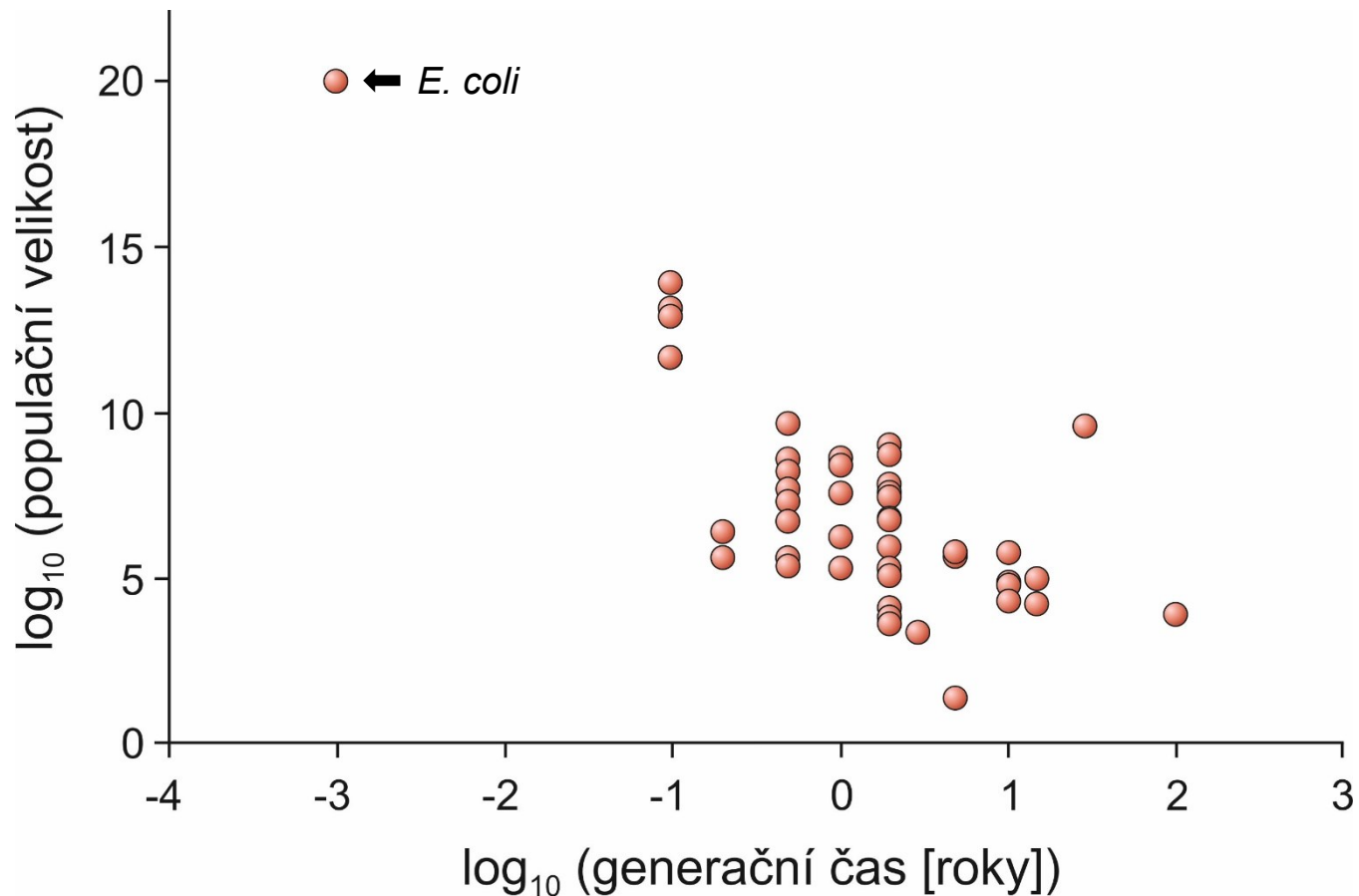
Rozdíly v rychlosti „tikání“ hodin

velikost těla? generační doba?

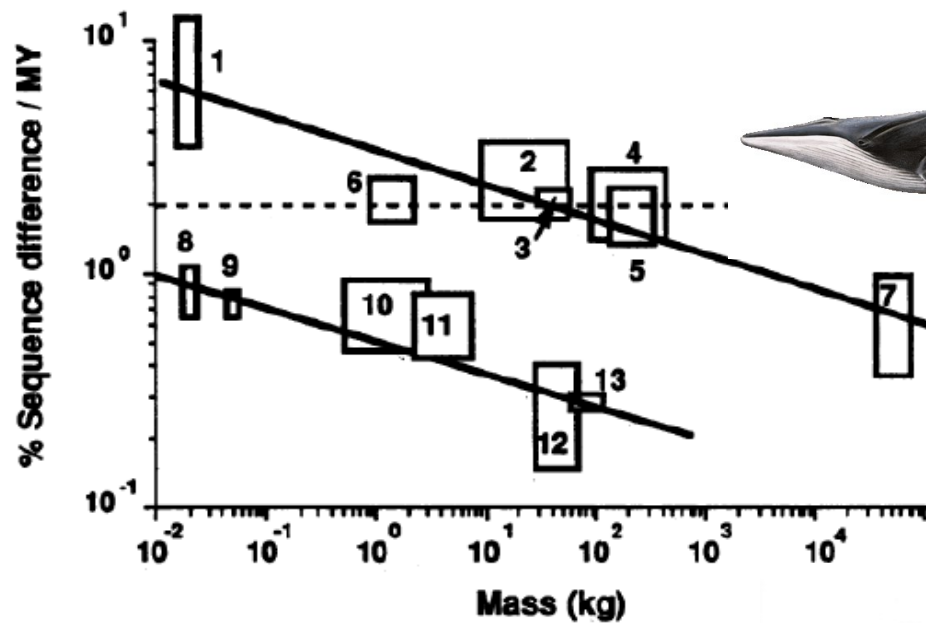


# Rozdíly v rychlosti „tikání“ hodin

velikost populace? ... souvisí s velikostí těla



# Rozdíly v rychlosti „tikání“ hodin



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

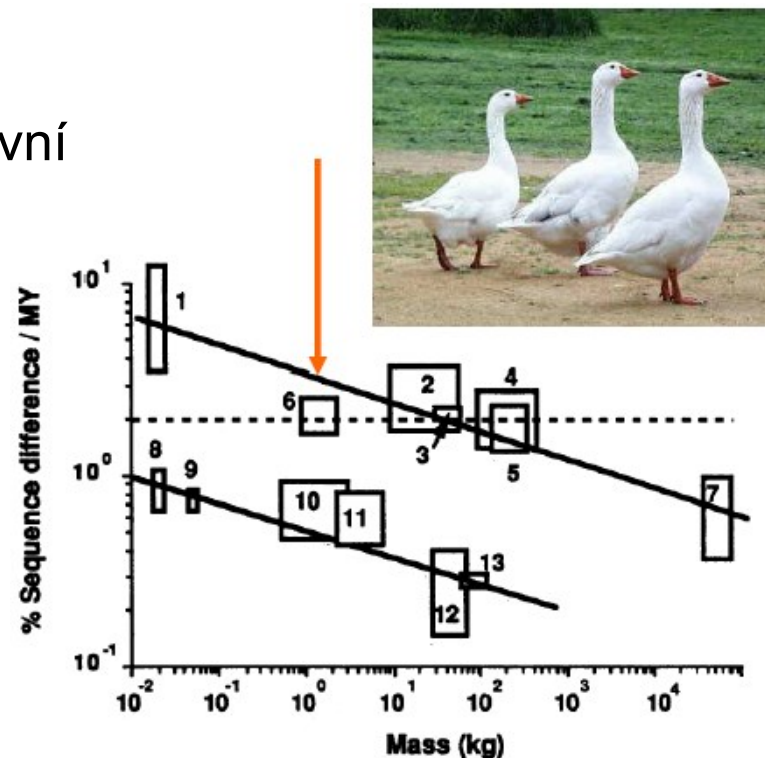
# Rozdíly v rychlosti „tikání“ hodin

## 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

Gillooly et al. (2005): hodiny vztaženy na jednotku metabolické energie adjustované na hmotnost

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 divergence (sekvence AA) i

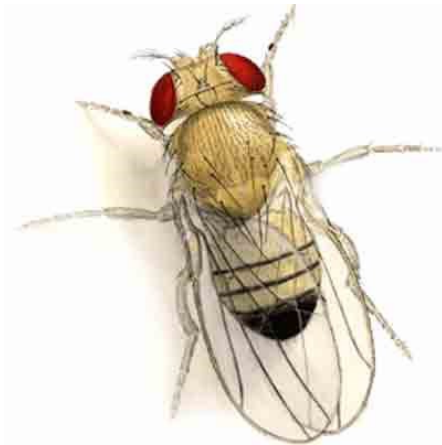
**vnitrodruhová variabilita** (elektroforéza proteinů)

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)

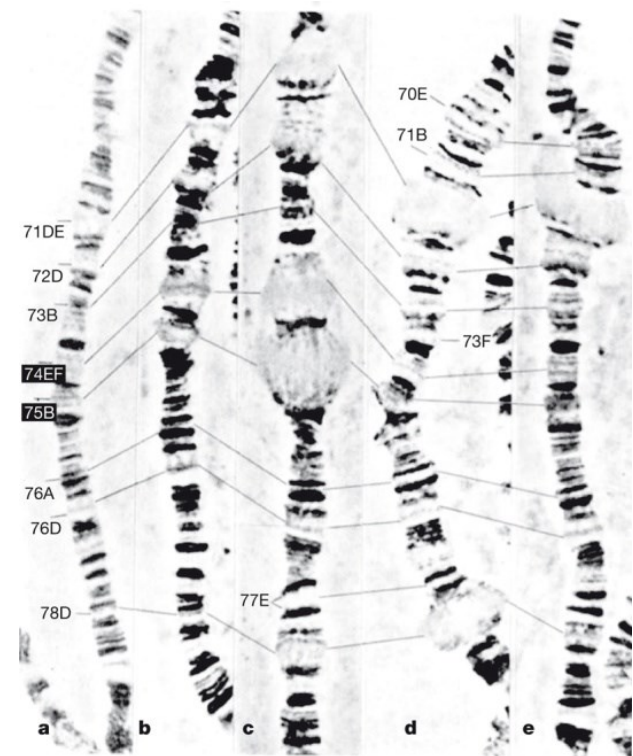
→ vysoká variabilita, balancující selekce



A. Sturtevant



T. Dobzhansky



1966: Harris – člověk

Lewontin and Hubby – *D. pseudoobscura*

Johnson et al. – *Drosophila*

} 20–30 % lokusů  
polymorfních

Oboje pozorování – vysokou úroveň vnitrodruhové variability a rychlou a konstantní evoluci mezi druhy (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

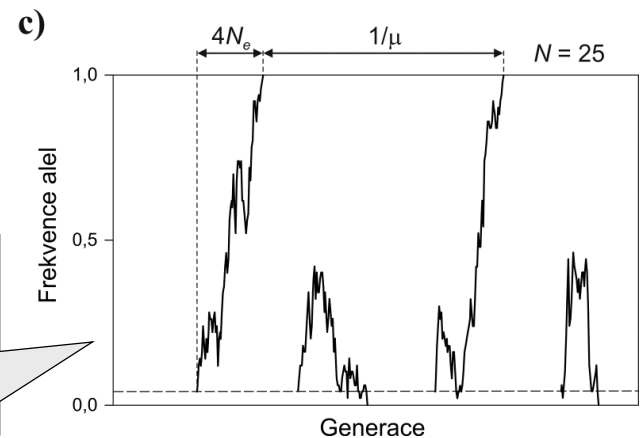
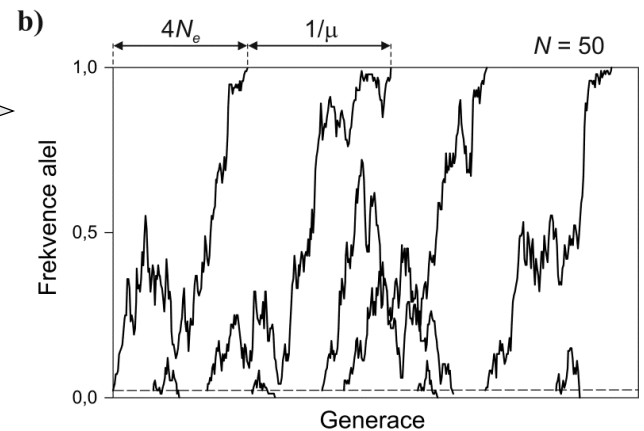
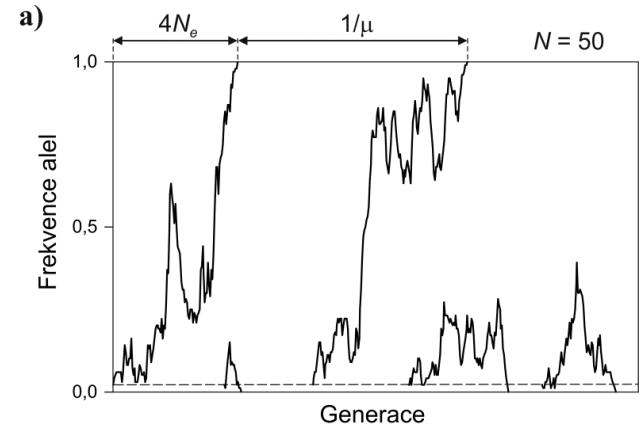
Průměrná doba fixace nové mutace  
 $= 4N_e$

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



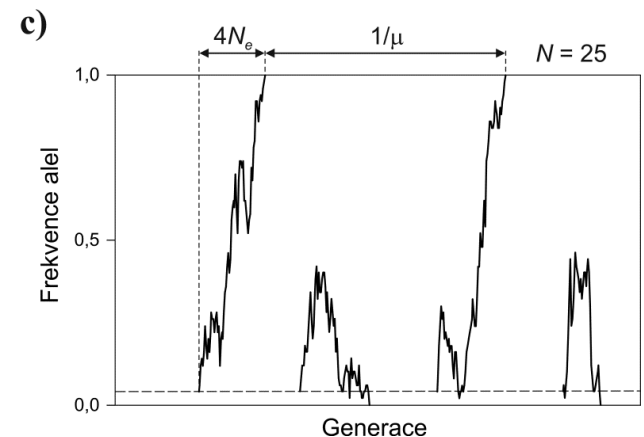
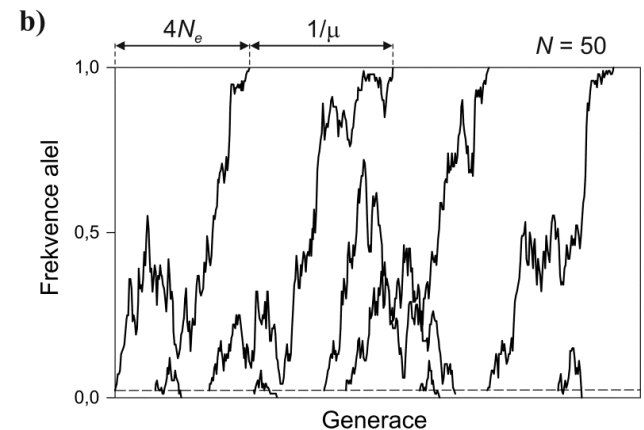
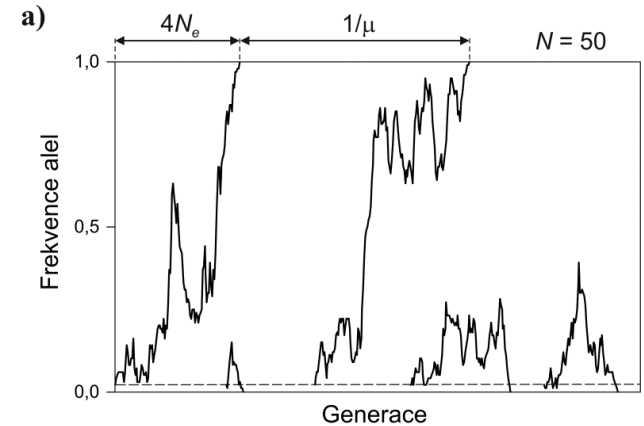
Pravděpodobnost fixace nové mutace  
 $= 1/(2N_e)$

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  $\mu$



Z toho plyne, že

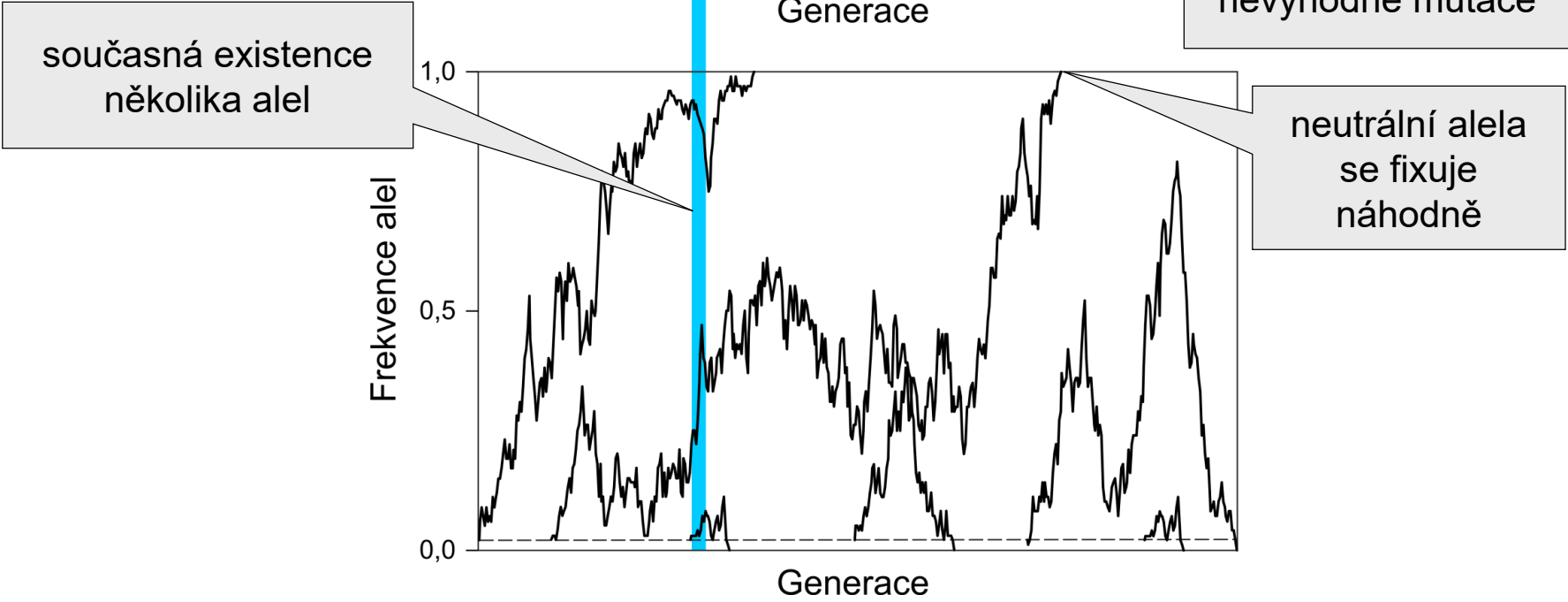
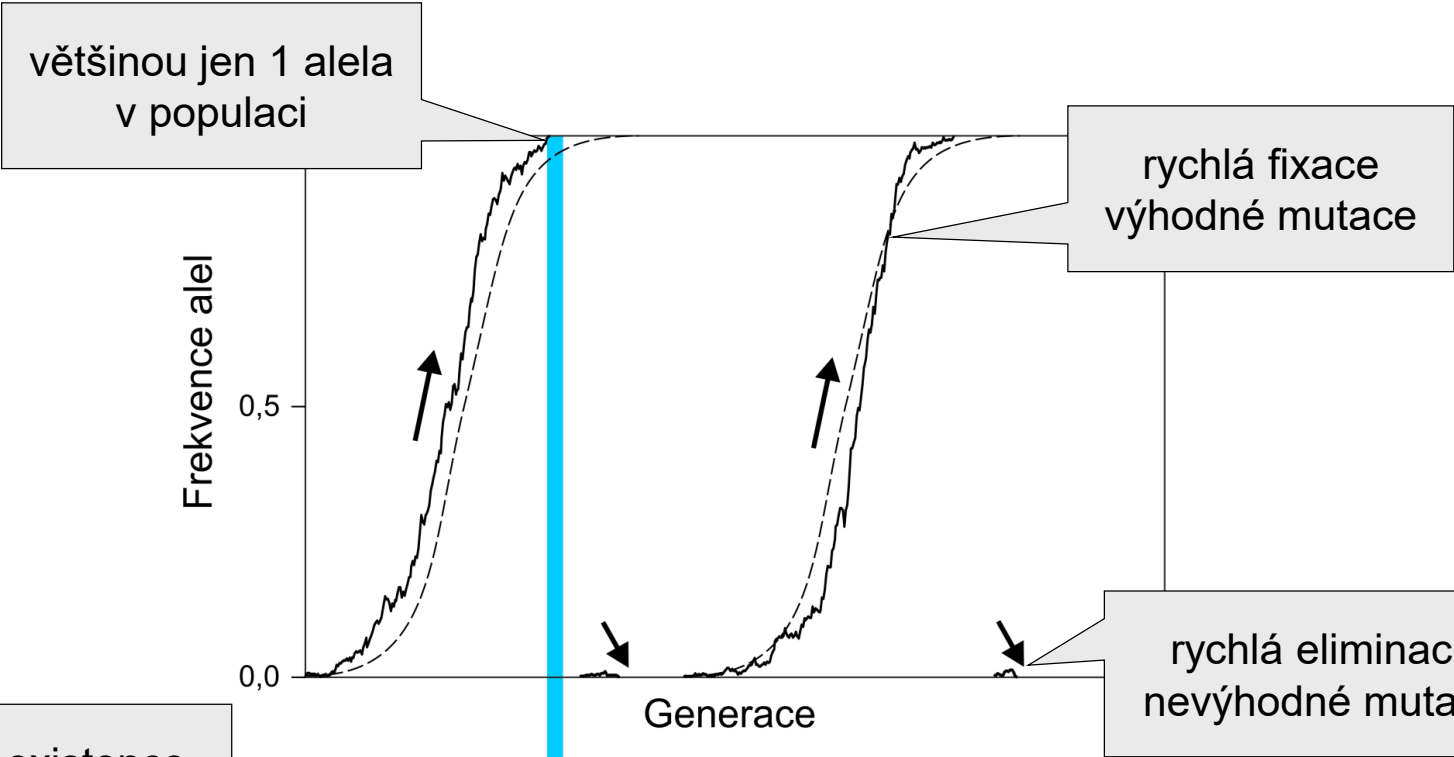
drift je důležitým evolučním mechanismem nejen v malých, ale i ve velkých populacích

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, snímky 6 a 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  $N \rightarrow N_{eF}$

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

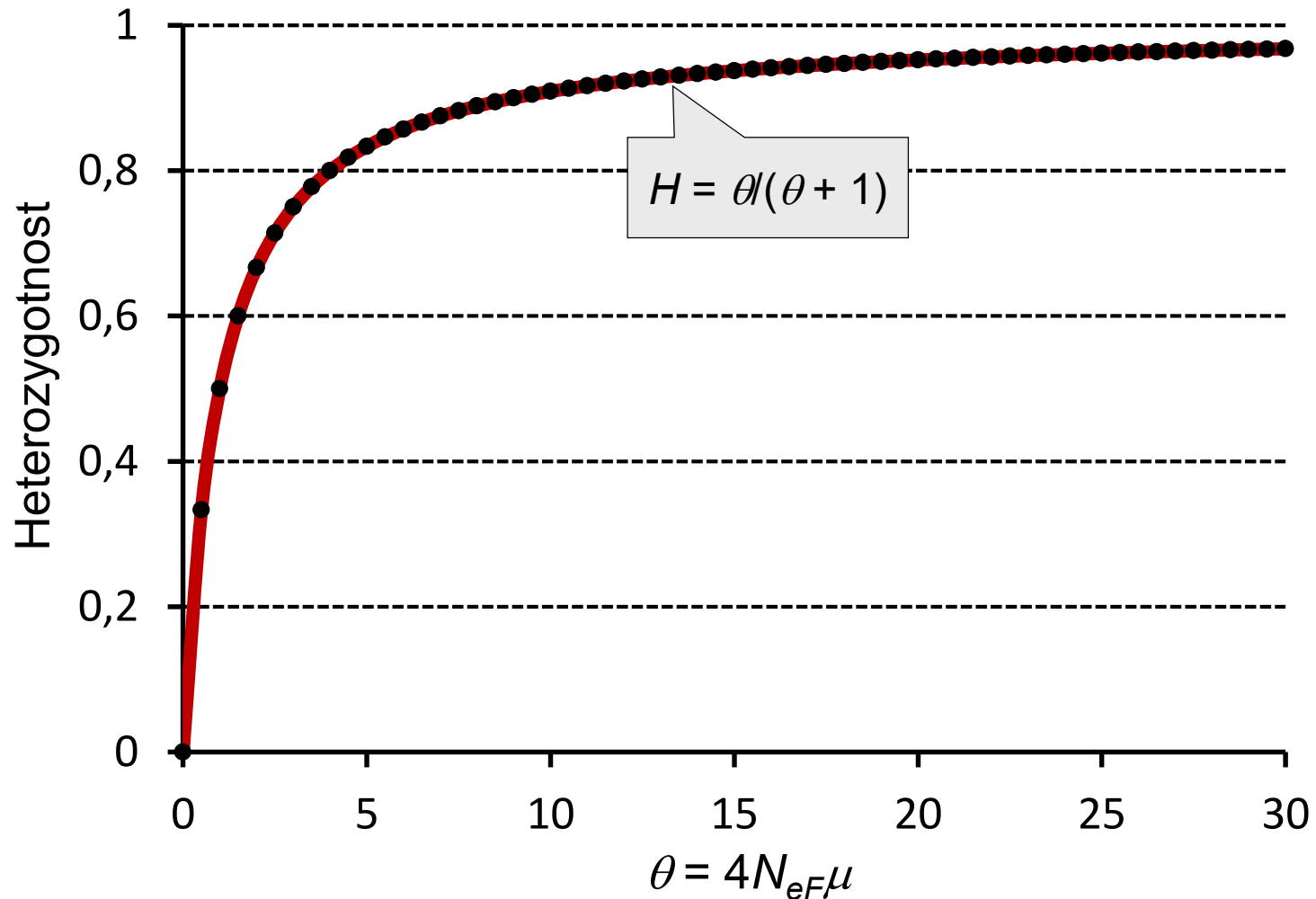
Rovnovážná průměrná Pr. IBD = očekávaná homozygotnost při  
náhodném oplození ⇒ očekávaná rovnovážná heterozygotnost  
 $H = 1 - F$

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

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

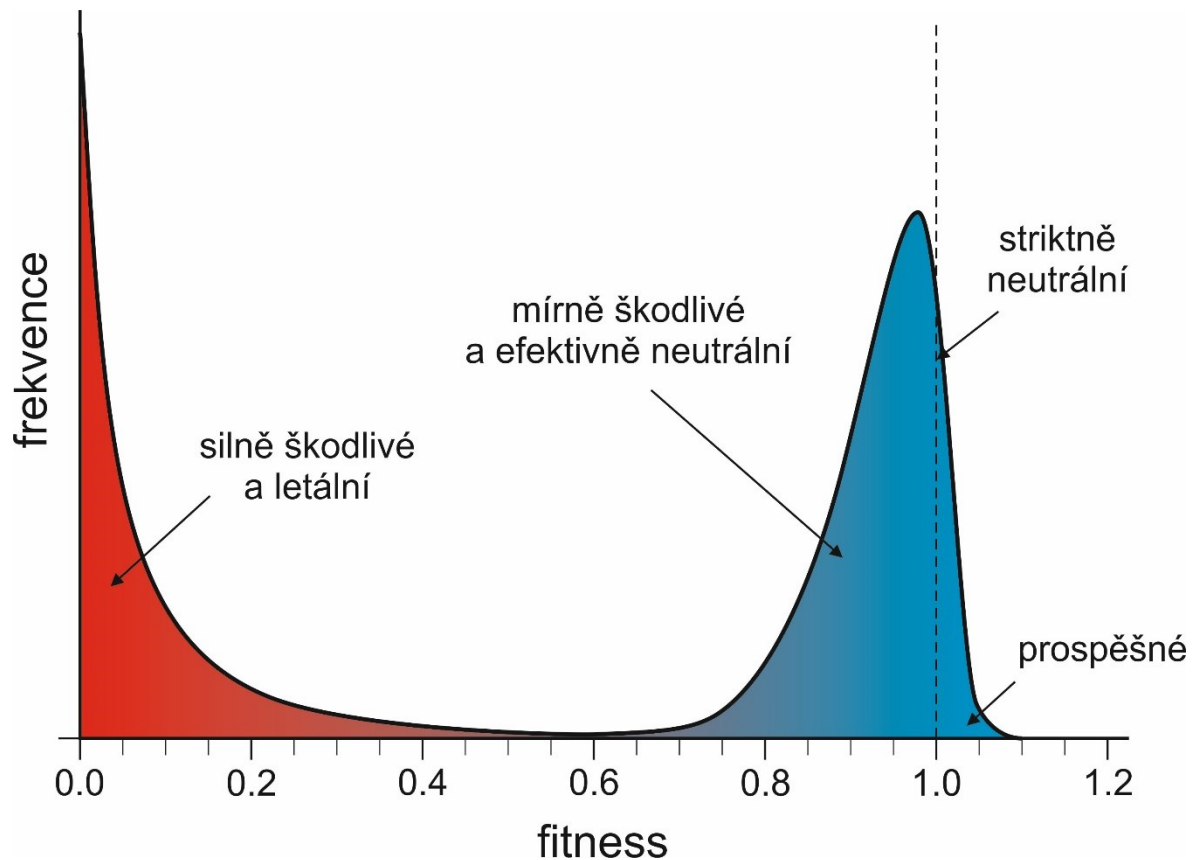


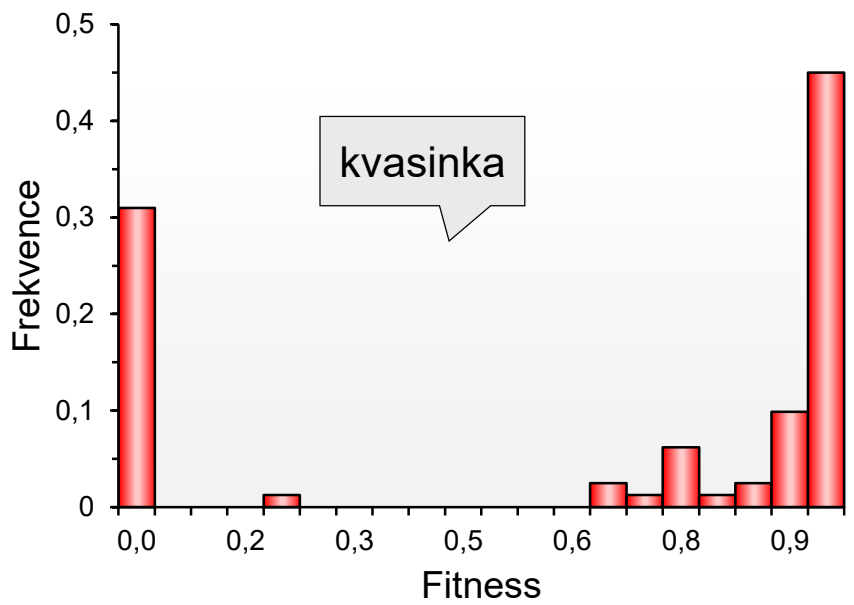
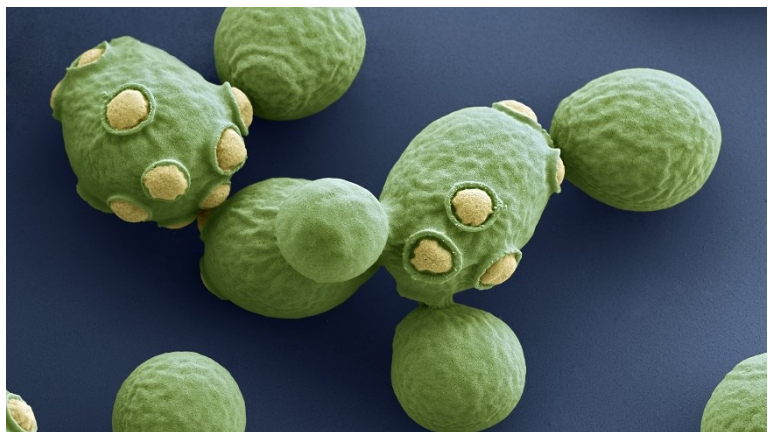
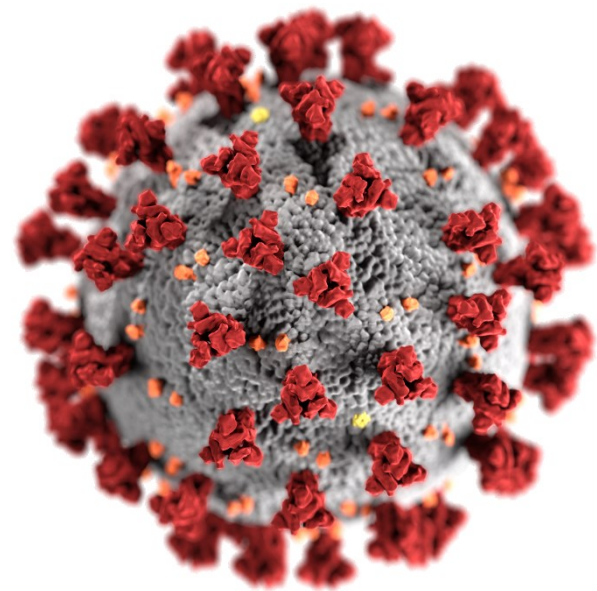
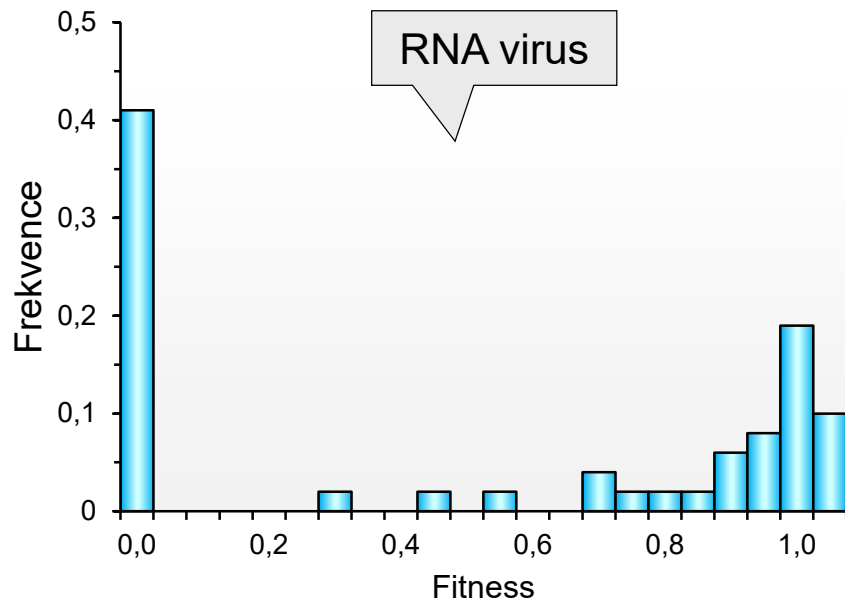
Vztah mezi rovnovážnou očekávanou heterozygotností podle modelu nekonečných alel a poměru rychlosti neutrálních mutací a genetického driftu ( $\theta$ )



## Mutační rychlost podle neutrální teorie:

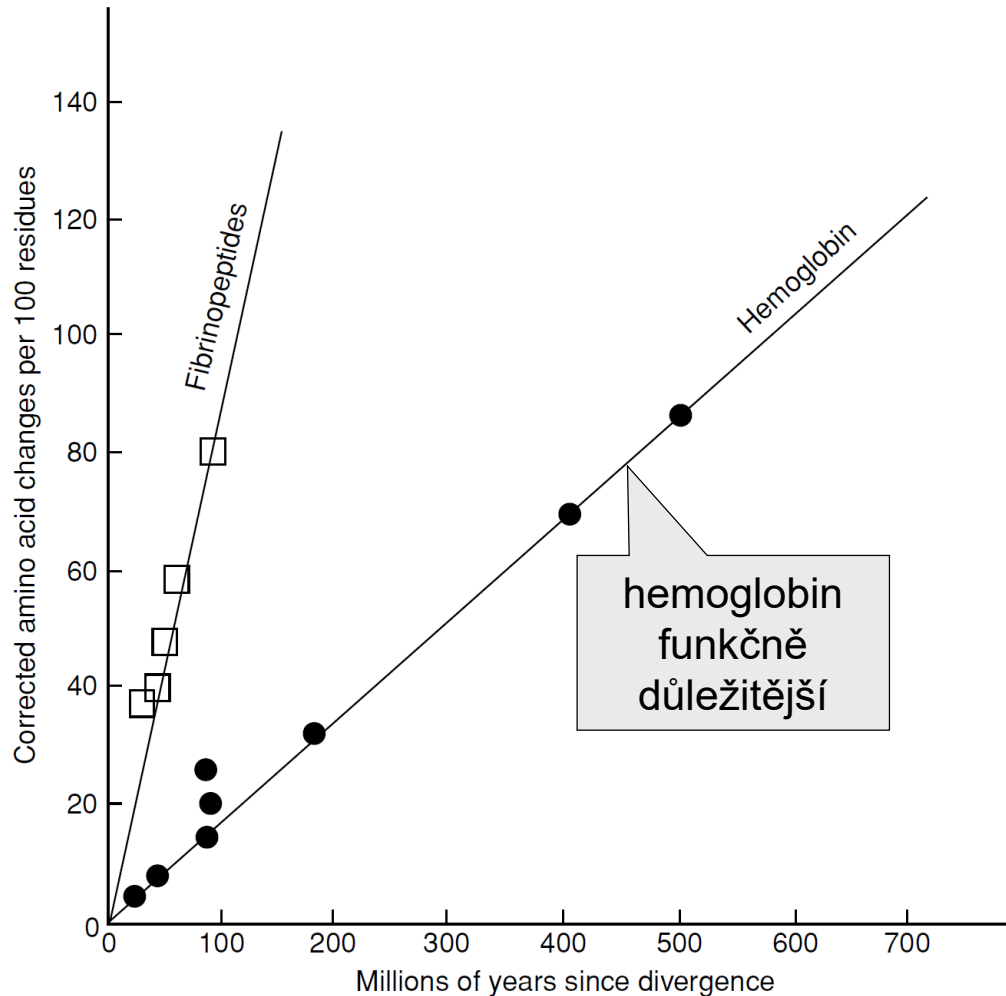
Velká část mutací škodlivých/letálních ( $\rightarrow$  eliminace selekcí)  
občas pozitivní ( $\rightarrow$  eliminace selekcí), zbytek neutrální:



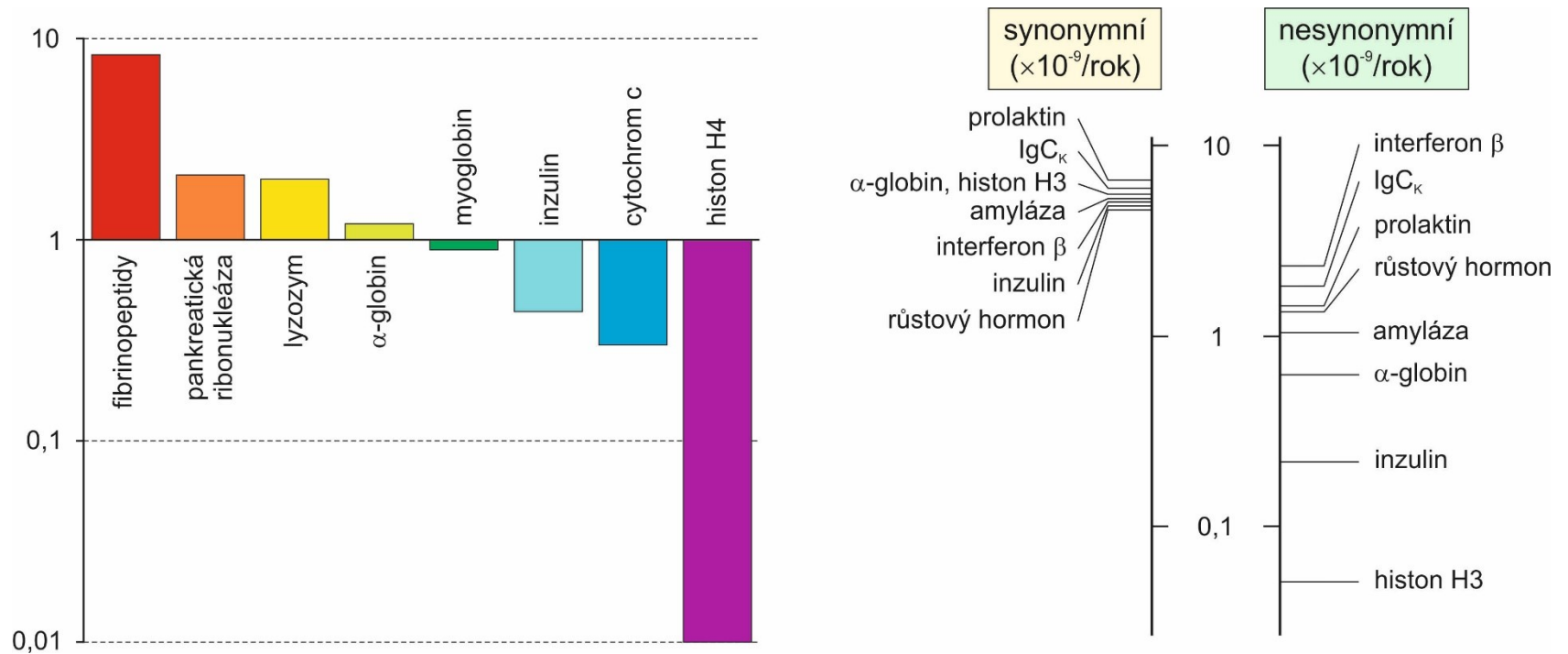


# Mutační rychlost podle neutrální teorie:

Rozdílná mutační rychlost různých proteinů:



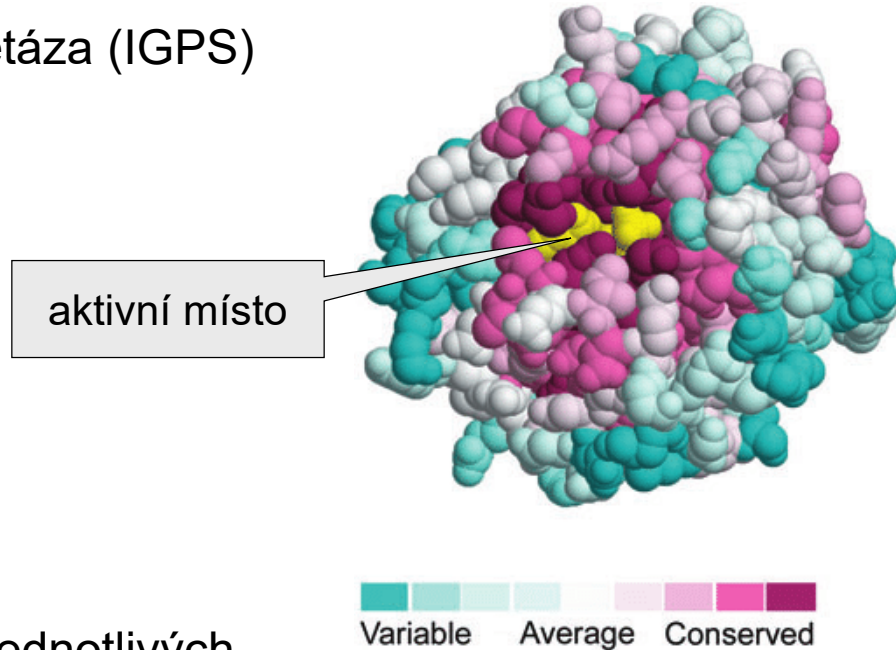
# Rozdílná mutační rychlost různých proteinů:



## Mutační rychlost podle neutrální teorie:

Rozdílná evoluční rychlost na různých částech proteinu (vazebná místa × strukturální oblasti)

Př.: indol-3-glycerolfosfát syntetáza (IGPS)



Rozdílná evoluční rychlost na jednotlivých místech kodonu

Nimrod et al., Bioinformatics (2004)

**Problém: toto předpovídá i teorie selekce!!**

## Mutační rychlost podle neutrální teorie:

Rozdílná evoluční rychlost  
na jednotlivých místech kodonu

Substitution	Number	Percent
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

mutační rychlost na jednu bázi je konstantní

× různá míra omezení mění rychlost neutrálních mutací

**Problém: 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!

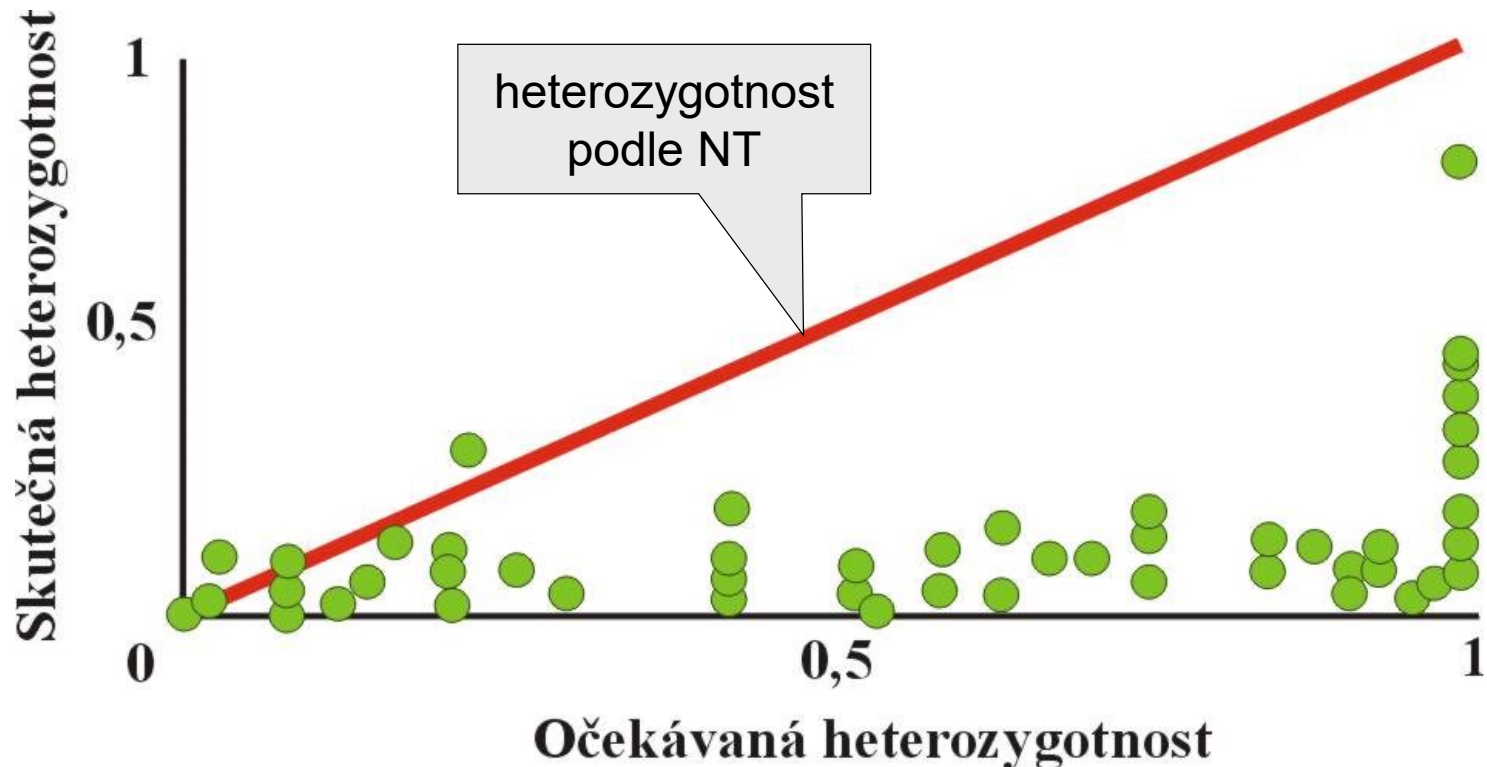
⇒ možnost nastavení hodnot  $\mu$  a  $N_{eF}$  tak, aby bylo možno vysvětlit jakoukoli rychlost mezidruhové evoluce nebo vnitrodruhové variability za předpokladu neutrality

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



## Rozsah heterozygotnosti:

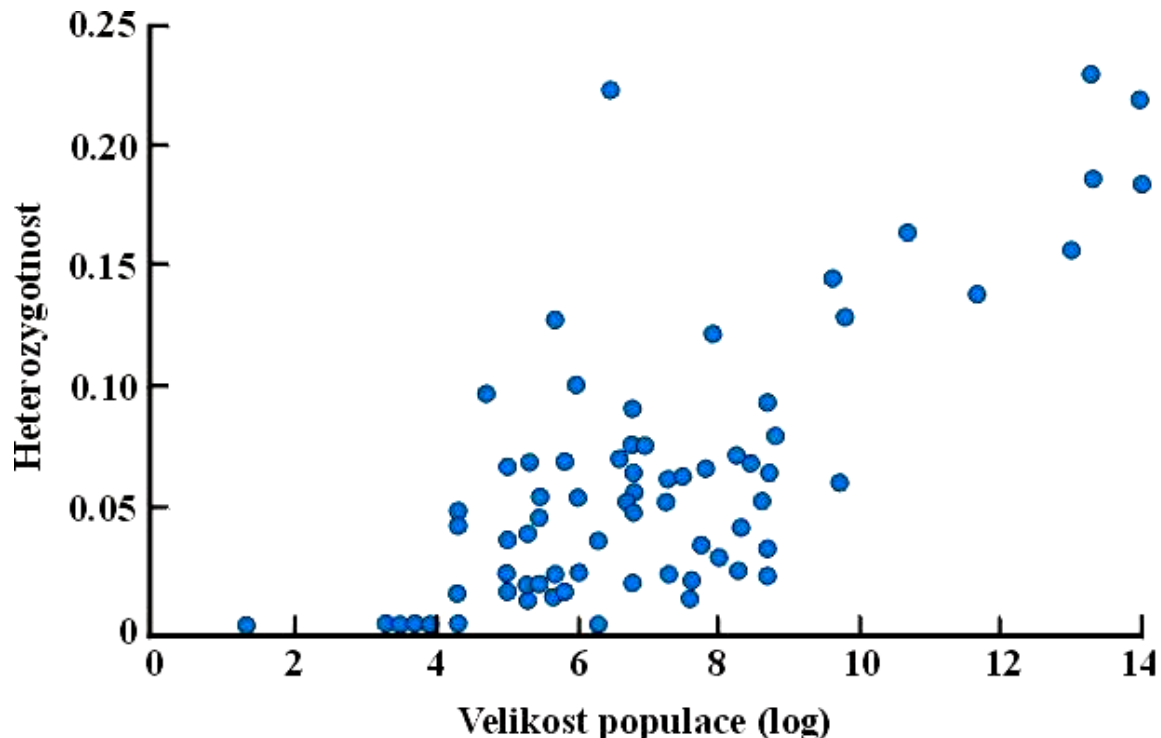
Predikce NT: skutečná heterozygotnost je stejná jako očekávaná



Skutečná heterozygotnost nižší, než předpokládá NT

## Rozsah heterozygotnosti v závislosti na $N_e$

Predikce NT: protože  $\mu$  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“?

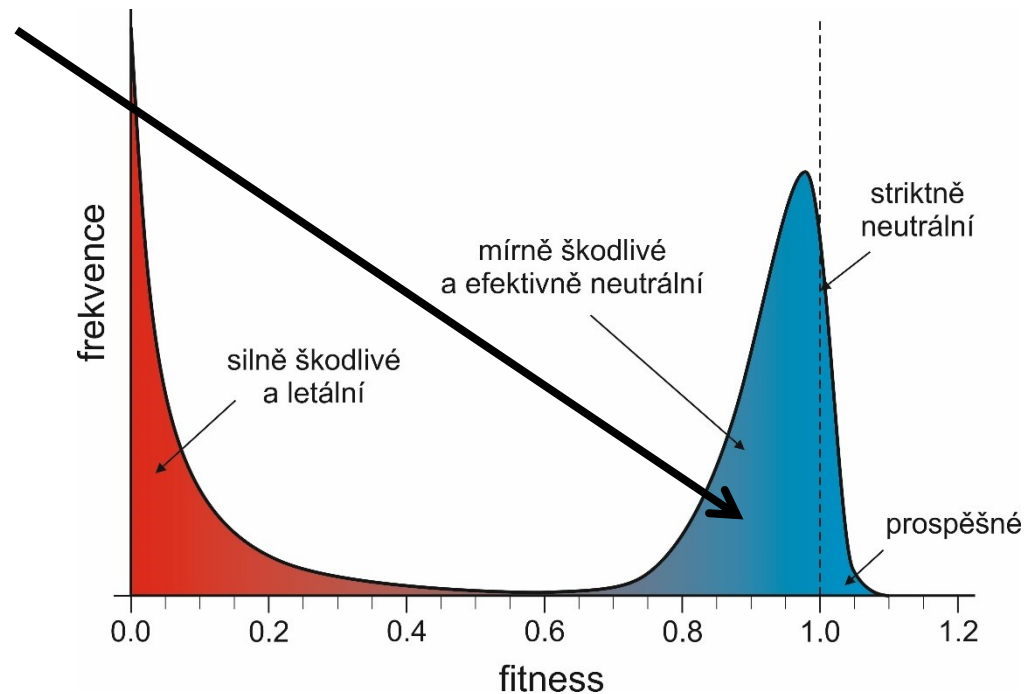


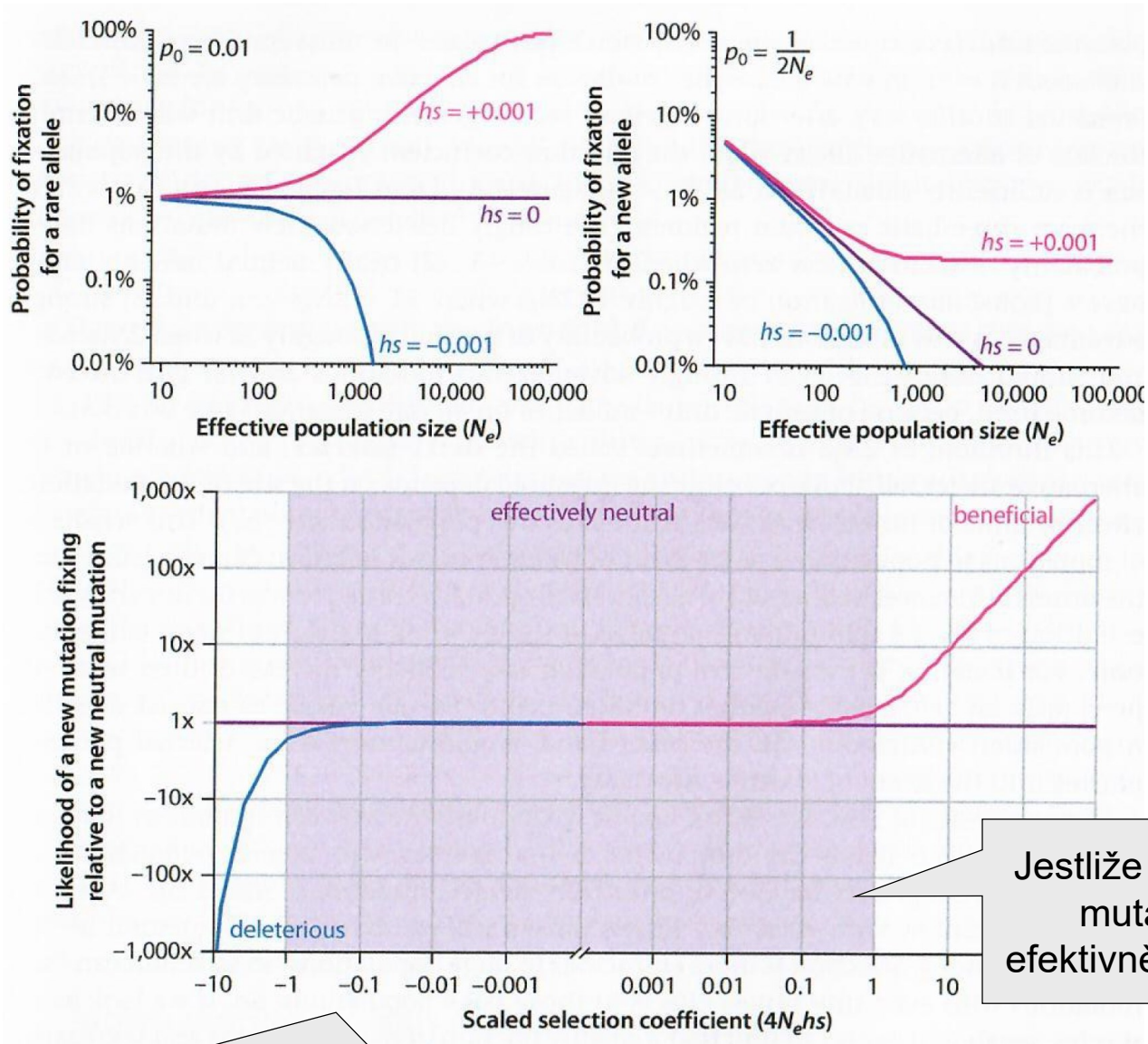
Tomoko Ohtová:

mírně škodlivé mutace  
(*slightly deleterious mutations*)

jestliže  $|s| < 1/(2N_e)$ , bude  
o jejich osudu rozhodovat  
více drift než selekce

= *Nearly neutral theory*





Jestliže  $4N_e s < 1$ ,  
mutace je  
efektivně neutrální

Pr. fixace alely ve vztahu k Pr. fixace neutrální alely driftem

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

Mírně škodlivé mutace se v malých populacích chovají jako efektivně neutrální

.... blíž v přednášce o selekci!

Téměř neutrální teorie evoluce a rychlejší evoluce chromozomu X?

menší  $N_e$  pro chr. X než pro autozomy

