

# **NENÁHODNÉ PÁROVÁNÍ GAMET**

# PŘÍBUZENSKÉ KŘÍŽENÍ (INBREEDING)

= oplození mezi biologicky příbuznými jedinci

Jestliže každý z nás má 2 rodiče, pak má 4 prarodiče, 8 praprarodičů...

→ obecně  $2^n$  předků

tj. po 10 generacích  $2^{10} = 1024$ , po 30 generacích = 1 073 741 824

pokud 1 generace  $\approx$  25 let, pak před 1000 lety (40 gen.) by každý z nás měl mít  $> 1000$  mld. předků

⇒ všichni sdílíme společné předky

## Vliv příbuzenského křížení na frekvence genotypů:

Př.: opakované samooplození (autogamie, samosprašnost):

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

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

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

Kvantifikace inbreedingu → koeficienty inbreedingu

Pozor, tyto alternativní přístupy měří odlišné jevy a mohou být nekompatibilní!

# 1. Rodokmenový inbreeding:

autozygotnost:

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

alozygotnost:

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

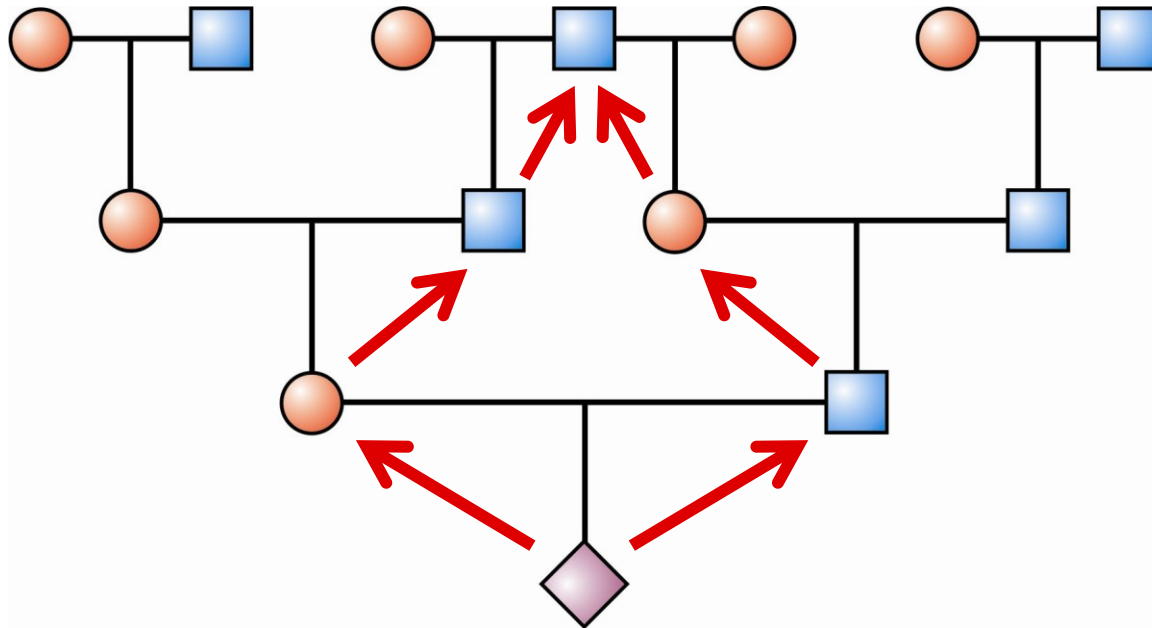
## Rodokmenový koeficient inbreedingu $F$

$F$  = pravděpodobnost, že potomstvo je homozygotní v důsledku autozygotnosti na náhodně vybraném autozomálním lokusu

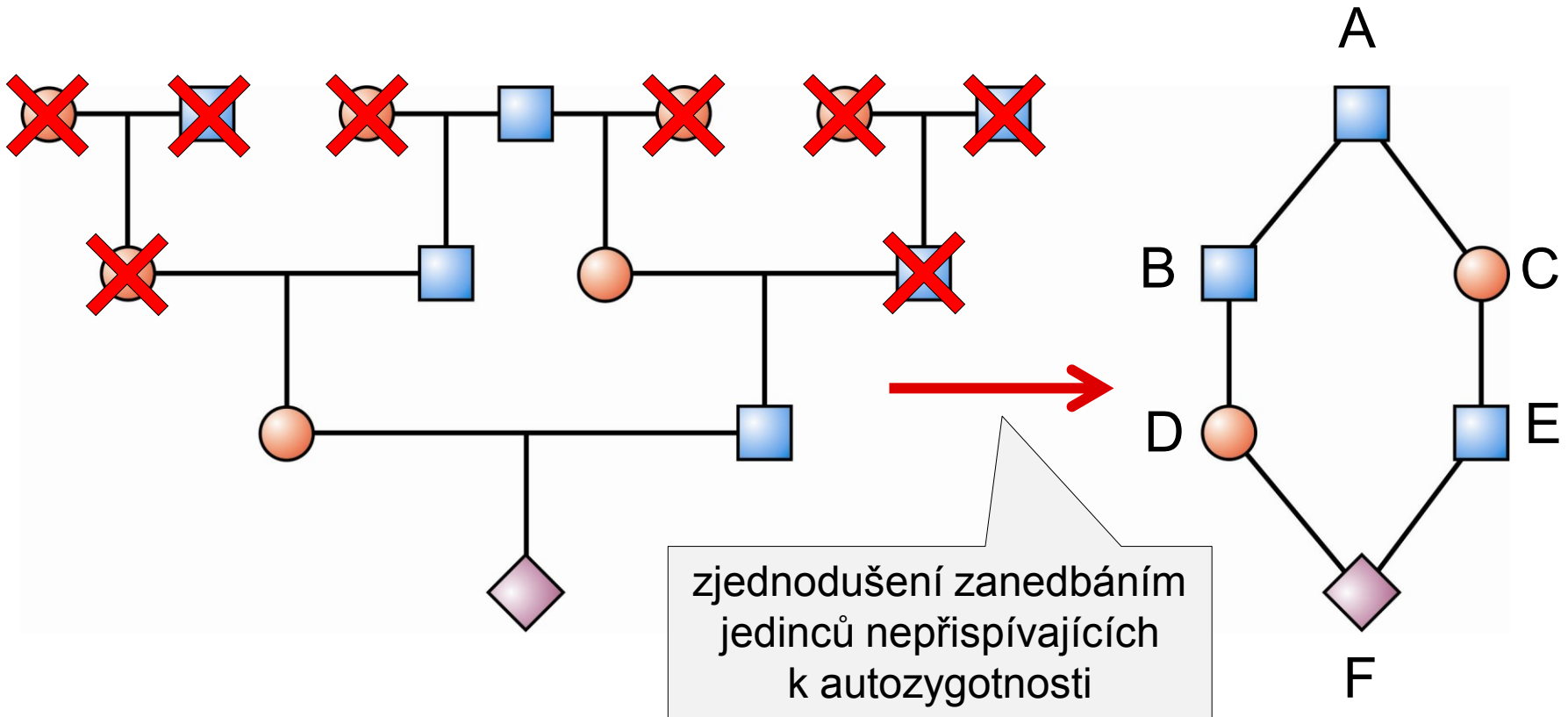
$$0 \leq F \leq 1$$

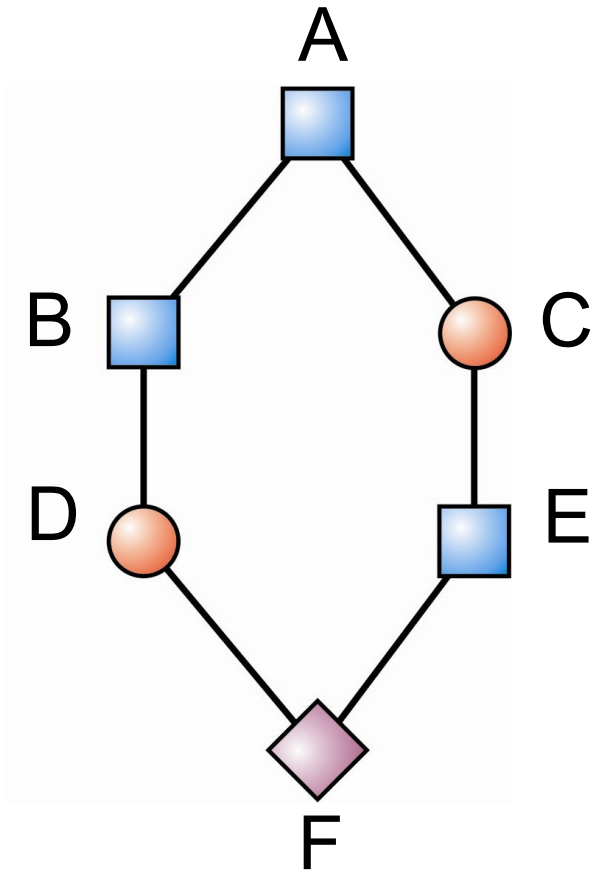
Inbrední populace = taková, u níž pravděpodobnost autozygotnosti v důsledku křížení mezi příbuznými  $>$  v panmiktické populaci

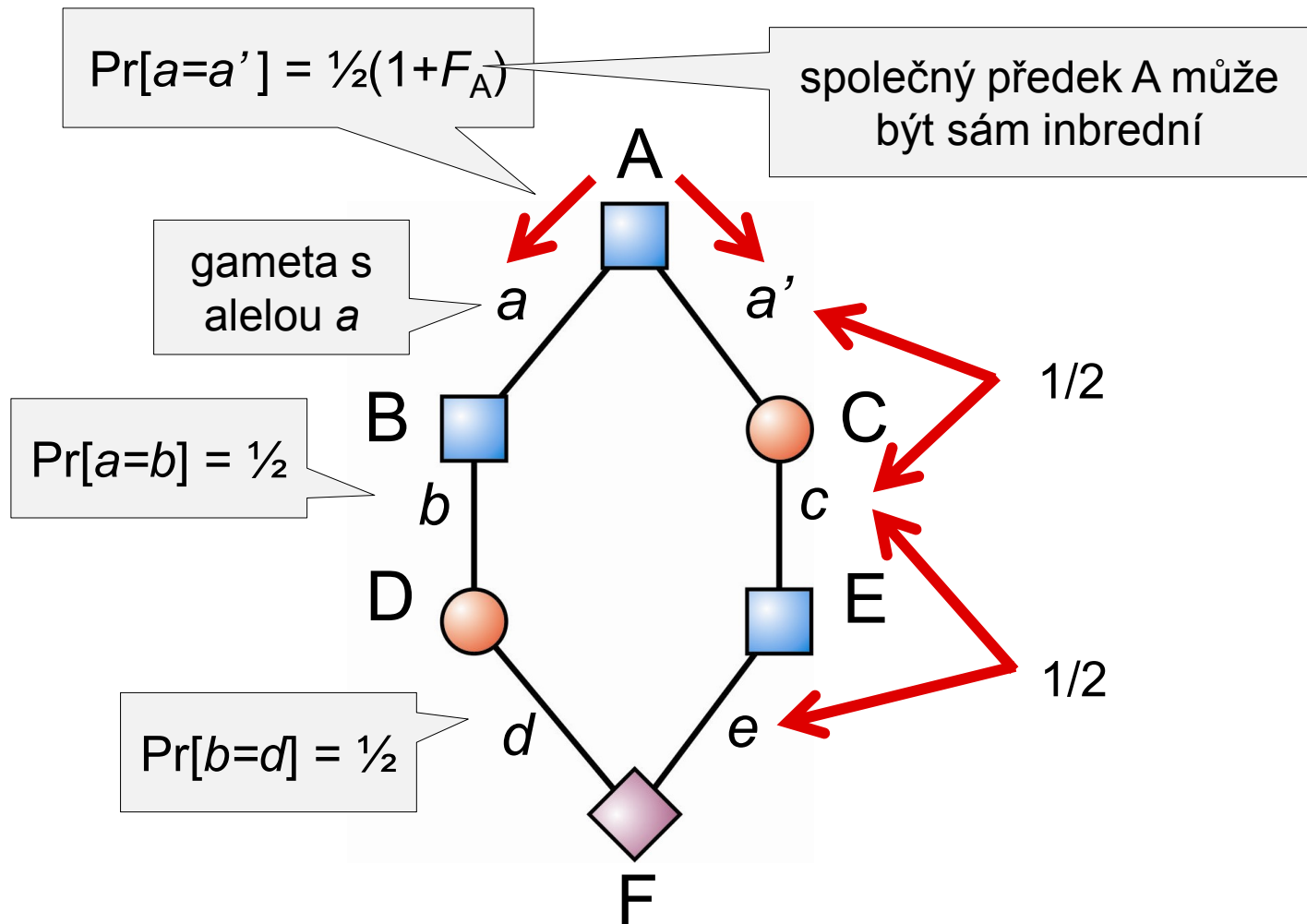
*F* lze vypočítat pro daného jedince aplikováním 1. Mendelova zákona o segregaci na jeho rodokmen



F lze vypočítat pro daného jedince aplikováním 1. Mendelova zákona o segregaci na jeho rodokmen







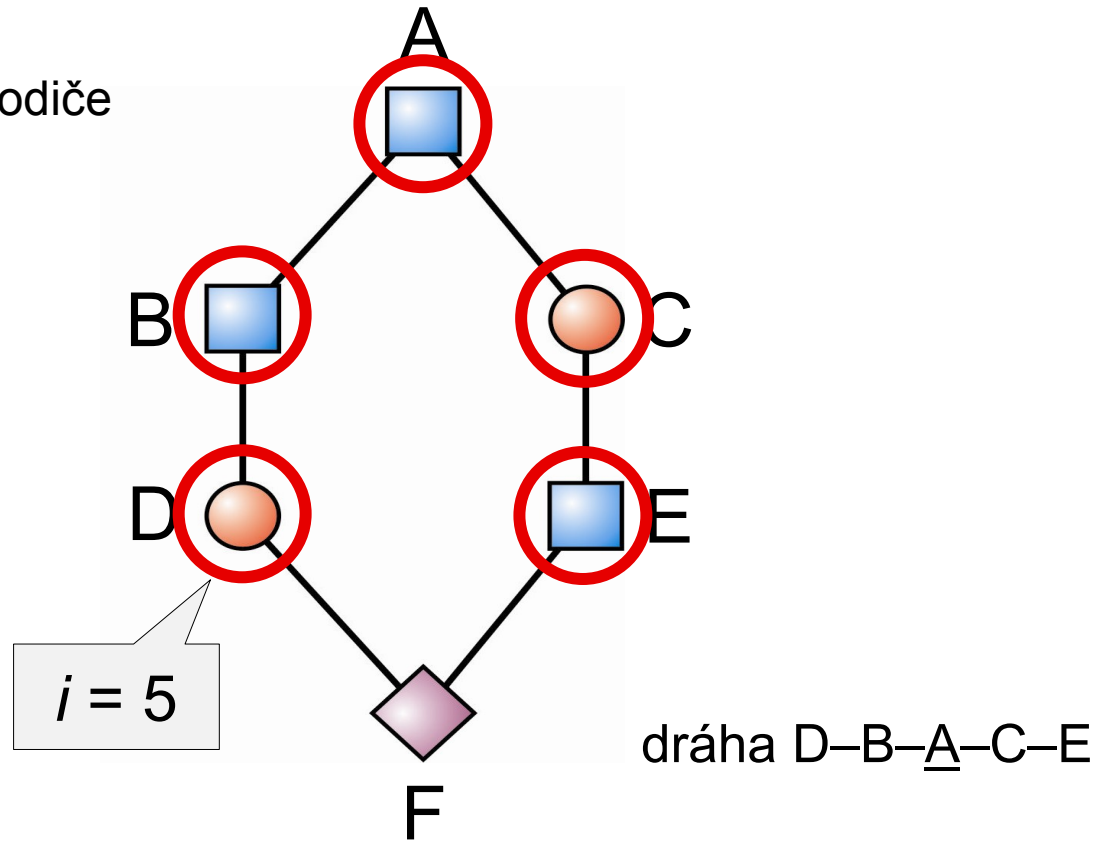
Protože přenosy gamet jsou nezávislé, platí:

$$\begin{aligned}
 \Pr \text{ autozygotnosti } F &= \Pr[b=d] \times \Pr[a=b] \times \Pr[a=a'] \times \Pr[a'=c] \times \Pr[c=e] = \\
 &= \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2}(1+F_A) \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \left(\frac{1}{2}\right)^5 (1+F_A)
 \end{aligned}$$

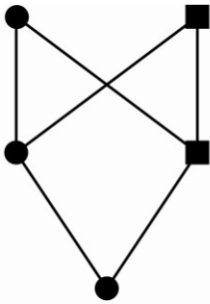


$$F = (1/2)^i (1 + F_A),$$

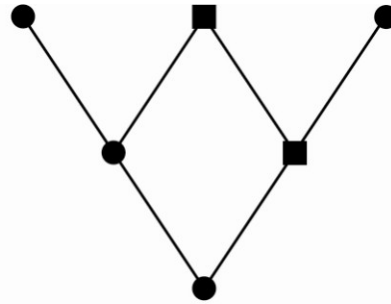
kde  $i$  = počet předků  
v dráze od jednoho rodiče  
ke druhému



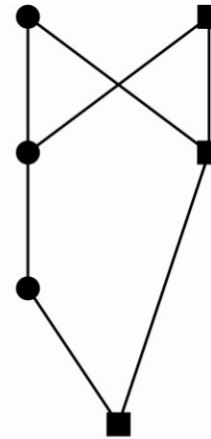
$F_A$  většinou neznáme  $\Rightarrow$  předpoklad, že  $F_A = 0$



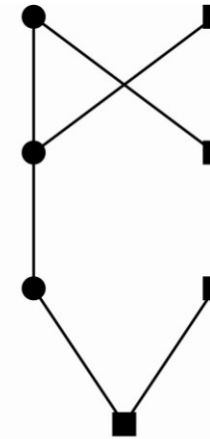
sourozenci  
 $F = 1/4$



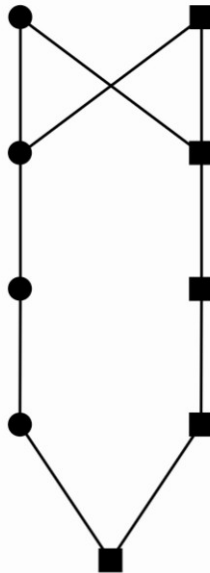
sourozenci  
sdílející jen otce  
 $F = 1/8$



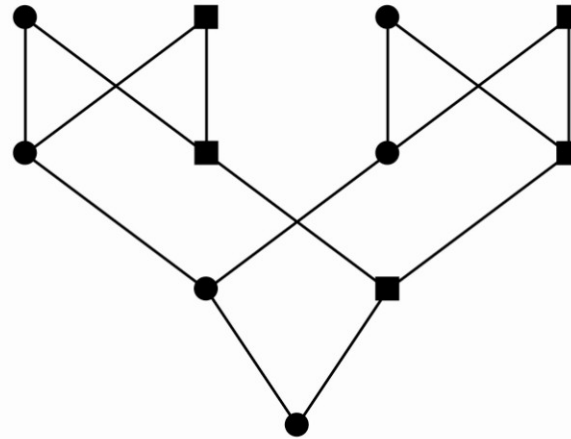
strýc-neteř  
 $F = 1/8$



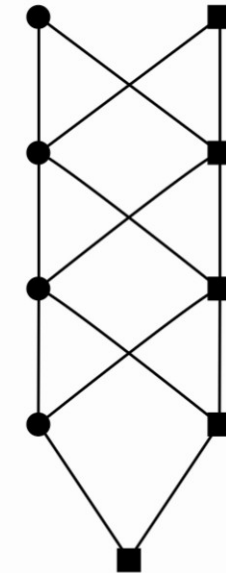
bratranec-sestřenice  
 $F = 1/16$



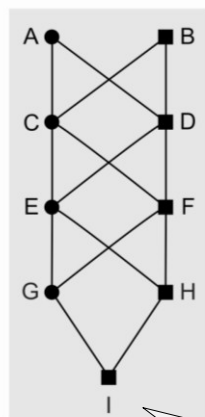
o generaci vzdálenější  
bratranec-sestřenice  
 $F = 1/64$



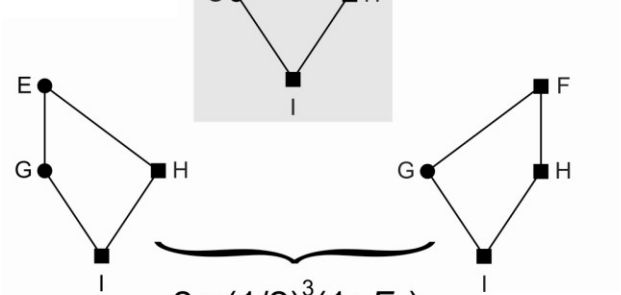
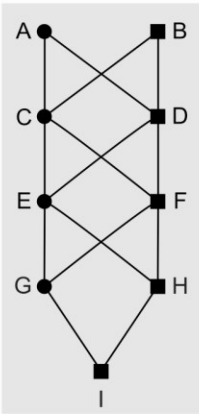
dvojnásobní  
bratranec-sestřenice  
 $F = 1/8$



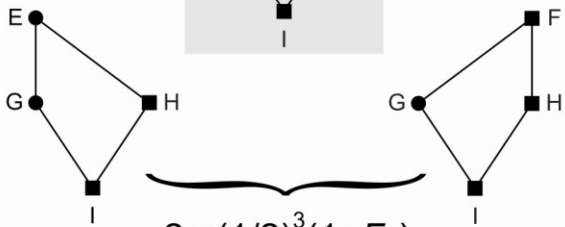
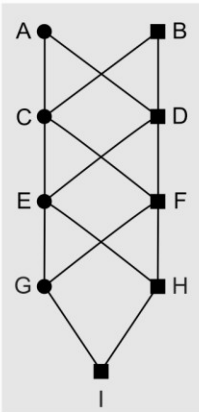
tři generace  
striktního inbridingu



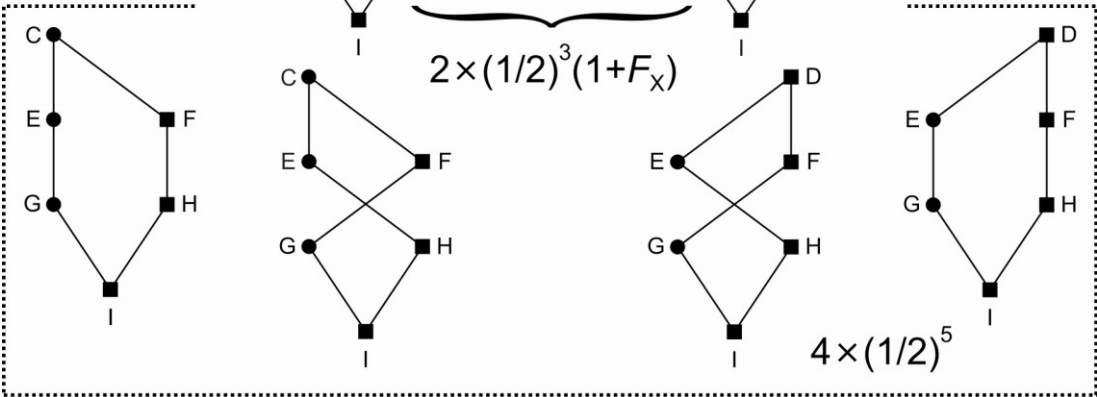
jaký je koeficient  
inbreedingu jedince I?

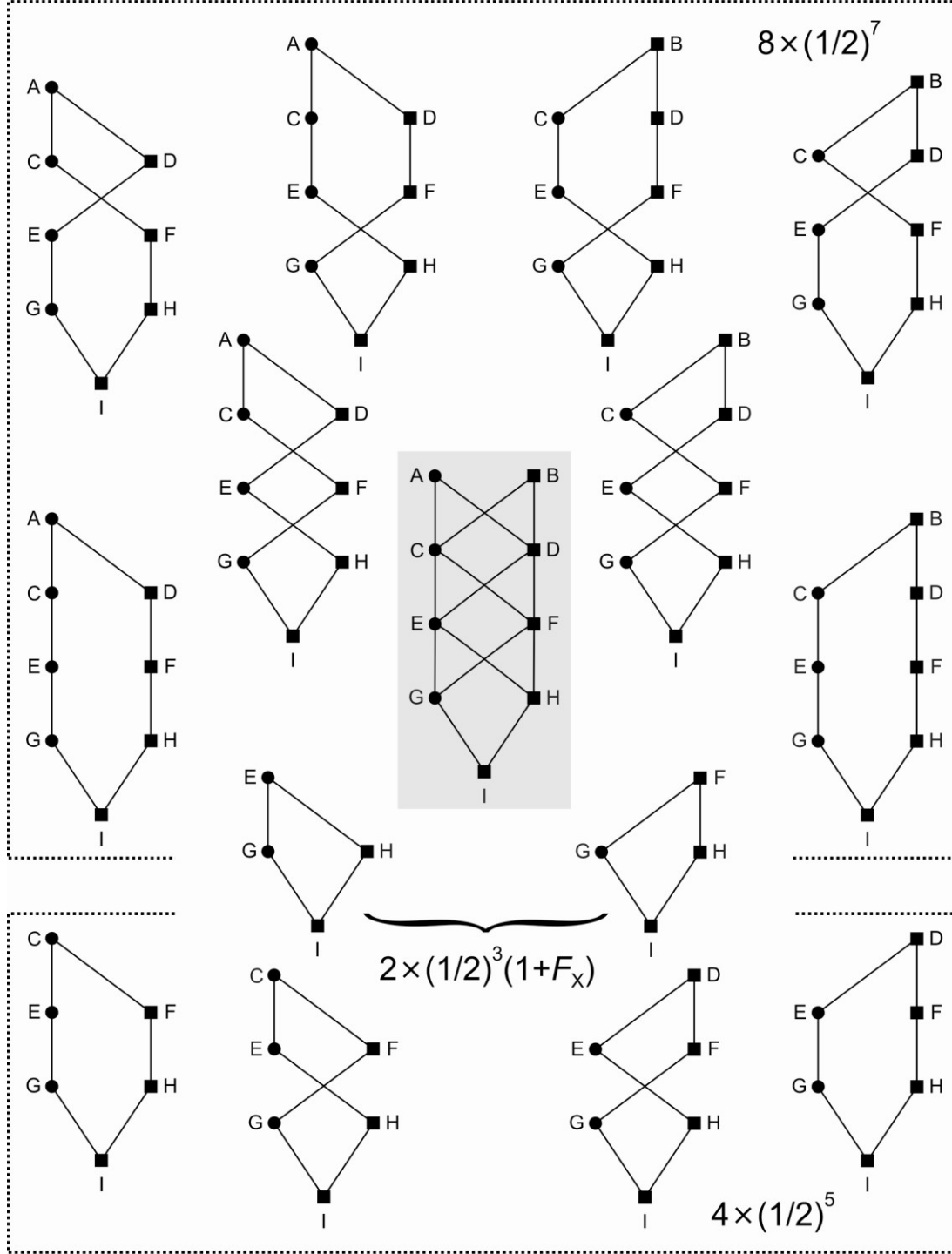


$$2 \times (1/2)^3 (1 + F_x)$$



$$2 \times (1/2)^3 (1 + F_X)$$





## 2. Démový inbreeding:

= inbreeding jako odchylka od HW rovnováhy

		Samčí gamety	
		Alela	Frekvence
Samičí gamety	Alela	A	a
	Frekv.	p	q
Samičí gamety	Alela	A	a
	Frekv.	p	q
		AA	Aa
		aA	aa

$p^2 + \lambda$

$pq - \lambda$

$pq - \lambda$

$q^2 + \lambda$

$\lambda =$  kovariance mezi splývajícími gametami

$pq - \lambda$

Frekvence v zygotech:

$AA: f'_{AA} = p^2 + \lambda$   
 $Aa: f'_{Aa} = 2pq - \lambda$   
 $aa: f'_{aa} = q^2 + \lambda$

vhodnější měřit odchylku od HW jako *korelaci* mezi splývajícími gametami v děmu než jako kovarianci

korelace  $F_{IS} = \lambda/pq$ :  $-1 \leq F_{IS} \leq 1$

$$AA: f'_{AA} = p^2 + \lambda = p^2 + pqF_{IS}$$

$$Aa: f'_{Aa} = 2pq - \lambda = 2pq(1 - F_{IS})$$

$$aa: f'_{aa} = q^2 + \lambda = q^2 + pqF_{IS}$$

Alternativní interpretace  $F_{IS}$ :

$$F_{IS} = 1 - \frac{H_o}{H_e} = \frac{H_e - H_o}{H_e}$$

pozorovaná  
heterozygotnost v  
děmu

heterozygotnost  
očekávaná na  
základě HW



## Rozdíly mezi $F$ a $F_{IS}$ :

*Gazella spekei*, St. Louis ZOO:

1 + 3 (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**

× prům.  $F_{IS} = -0,291 \Rightarrow$  **indikace silného outbreedingu!**



*G. spekei*

hutterité (anabaptisté = novokřtělci) z Velkých plání v USA a Kanadě:

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

$\Rightarrow$  historický kontext hraje významnou roli

## Rozdílné vlastnosti rodokmenového a děmového koeficientu inbreedingu:

Vlastnost	$F$	$F_{IS}$
Data k výpočtu	rodokmen vybraných jedinců	genotypové frekvence pro daný lokus v děmu
Typ matematické míry	pravděpodobnost	korelační koeficient
Rozmezí hodnot	$0 \leq F \leq 1$	$-1 \leq F_{IS} \leq 1$
Aplikace na:	jedince	děmy
Biologický význam	očekávaná Pr. IBD na náhodně vybraném autozomálním lokusu jedince způsobená příbuzností mezi jeho rodiči	system páření děmu měřený jako odchylky od očekávaných frekvencí genotypů při náhodném oplození

$\Rightarrow F$  je *individuální*,  $F_{IS}$  je *skupinový*

(pokud třeba pracovat s populací,  $F$  nutno brát jako populační průměr)

## Genetické důsledky inbreedingu:

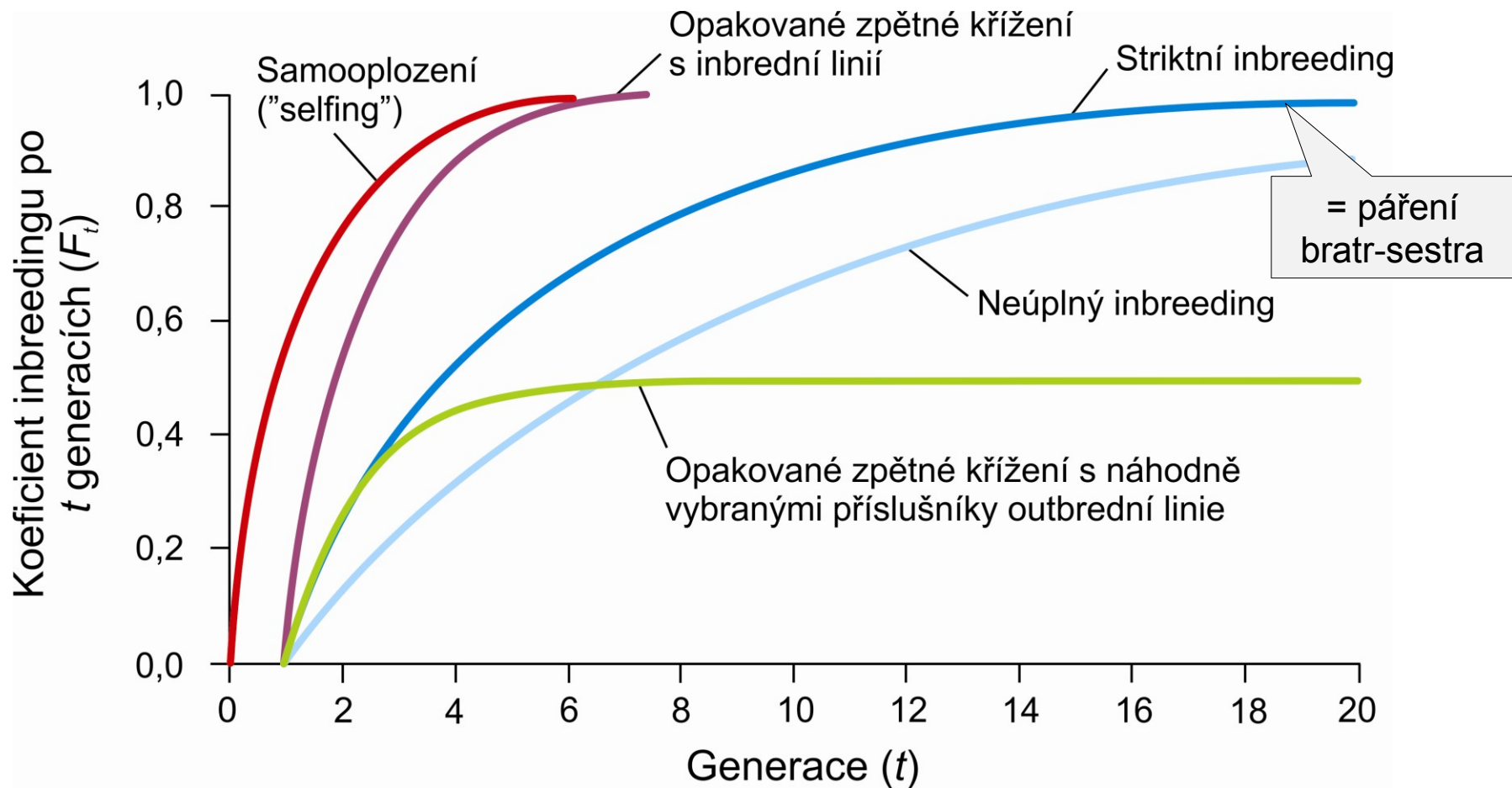
změna frekvencí *genotypů* (zvýšení frekvence homozygotů)  
frekvence *alel* se *nemění* \*)

inbreeding postihuje *všechny lokusy*

zvýšení rozptylu fenotypového znaku

vzniká *vazbová nerovnováha*

\*) v případě 1 lokusu nedochází k evoluci!

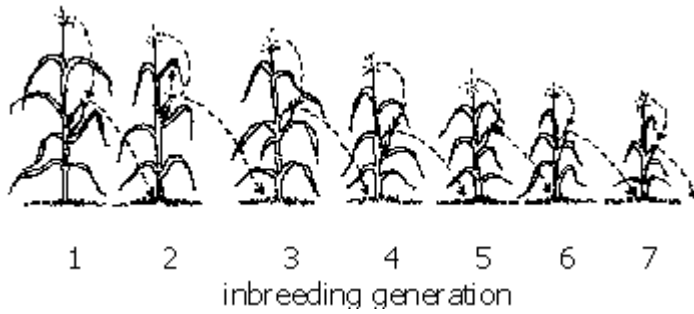


Inbrední kmen: min. 20 generací striktního inbreedingu → v genomu každého jedince 98,7% genů homozygotních; v každé následující generaci + 19,1%, takže např. ve 30. generaci = 99,8%, ve 40. generaci = 99,98% atd.

# Fenotypové důsledky inbreedingu:

## inbrední deprese

výskyt chorob, snížení plodnosti  
nebo životaschopnosti



## 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



**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

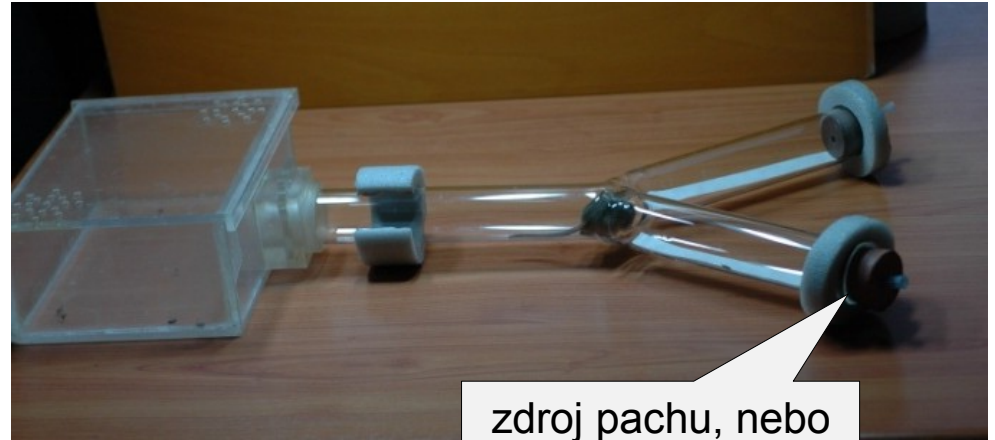
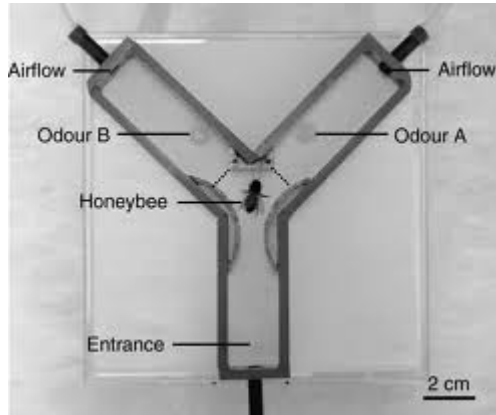
(*assortative mating*)

= vyšší pravděpodobnost páření mezi jedinci se stejným fenotypem

příčinou může být preference partnera se stejným fenotypem, ale mohou existovat i jiné příčiny (např. 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**

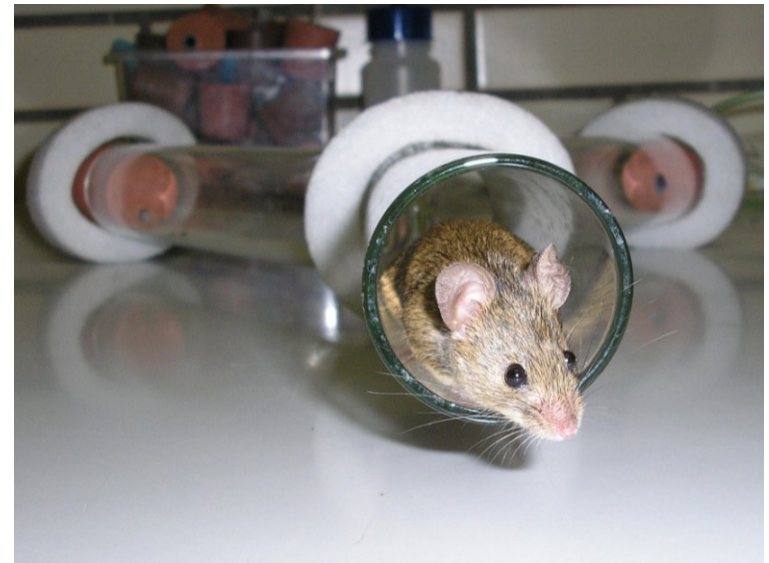
⇒ jde pouze o pozitivní **fenotypovou korelaci**

# Test pachové preference: „Y-maze“



zdroj pachu, nebo  
box s živou myší

proud  
vzduchu



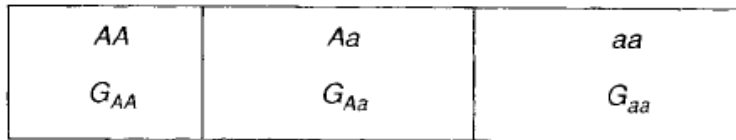


## Model:

1 autozomální lokus, alely  $A$ ,  $a$

vztah genotyp-fenotyp = 1 : 1, každý genotyp → odlišný fenotyp

100% asortativní páření (tj. oplození pouze mezi jedinci se stejným fenotypem)



Populace zygot

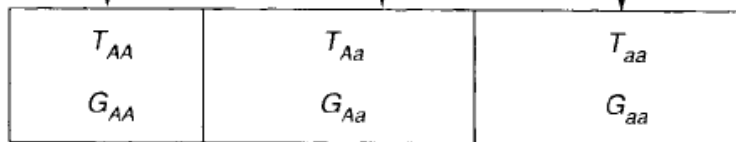
1

1

1

mechanismus vývoje fenotypu (žádný účinek na viabilitu, reprodukční úspěšnost nebo fertilitu)

žádná selekce



Fenotypy adultní populace

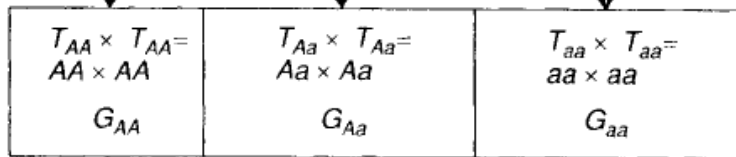
1

1

1

mechanismus spojení gamet (asortativní páření)

výběr pouze v rámci téže genotypové třídy



Populace po rozmnožení

1

$\frac{1}{4}$

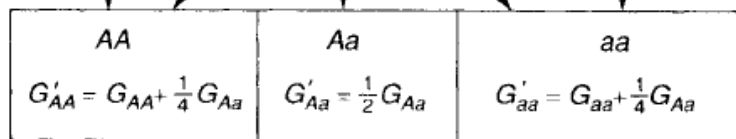
$\frac{1}{2}$

$\frac{1}{4}$

1

mechanismus produkce zygot

z páření Aa x Aa vzniká  $\frac{1}{4}$  AA a  $\frac{1}{4}$  aa



Populace zygot následující generace

## Výsledek asortativního páření:

frekvence heterozygotů každou generaci sníženy na polovinu  $\Rightarrow$  děm postupně míří k rovnováze, kde **pouze homozygoti  $AA$ ,  $aa$**

**pomocí  $F_{IS}$  můžeme kvantifikovat dopad asortativního páření na populaci:**

pokud na počátku populace v HW rovnováze,  $f_{Aa} = 2pq$  a  $F_{IS} = 0$

v populaci zygot následující generace  $f'_{Aa} = \frac{1}{2}(2pq)$  a  $F_{IS} = \frac{1}{2}$

v konečné rovnováze (0 heterozygotů)  $F_{IS} = 1$

pokud bychom sledovali jen 1 lokus, výsledek stejný jako výsledek inbreedingu pro 1 lokus  $\Rightarrow$  nazývat  $F_{IS}$  koeficientem inbreedingu může být zavádějící – *v tomto případě vůbec nejde o příbuzenské křížení!*

( $\Rightarrow$  přesnější termín by byl „koeficient odchylky od náhodného páření“)

**stejně jako v případě inbreedingu, na úrovni 1 lokusu asortativní páření nezpůsobuje žádnou evoluci (nemění se frekvence alel)**

## Více lokusů a vazbová nerovnováha:

100% asortativní páření

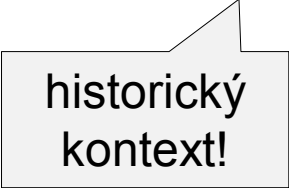
vztah genotyp-fenotyp = 1 : 1, každý genotyp → odlišný fenotyp

2 autozomální lokusy, alely  $A, a$  a  $B, b$ ; rekombinace mezi nimi  $r$  →  
→ každá „velká“ alela ( $A, B$ ) přispívá do fenotypu +1, „malá“ alela ( $a, b$ ) 0  
⇒ fenotyp  $AB/AB = +4$ ,  $ab/ab = 0$

→ 10 genotypů, které mohou být při asort. páření spárovány 18 možnými způsoby (55 při náhodném oplození)

→ frekvence  $AB/AB$  a  $ab/ab$  mohou jen růst, kdežto ostatní klesají, kromě heterozygota  $Ab/Ab$ , nebo  $aB/aB$  (ale ne obou!)

→ výsledkem jsou 3 potenciální rovnováhy, přičemž počáteční frekvence alel  $A$  a  $B$  určují, která z nich nastane



historický  
kontext!

## Obecné důsledky asortativního páření:

1. zvýšení frekvence homozygotů na úkor heterozygotů
2. existuje více rovnováh, záleží na počátečním stavu genofondu (⇒ historické faktory jsou důležitým determinantem evolučních výstupů – platí tím spíše pro komplexnější modely)
3. Asort. páření může vytvořit a udržovat vazbovou nerovnováhu ⇒ v gametách alely různých genů s podobnými fenotypovými účinky

**Z toho plyne, že na úrovni více lokusů je asortativní páření velice silným mikroevolučním mechanismem**

... při extrémním asort. páření → **reprodukční izolace**  
(pohlavní výběr, cichlidy v riftových jezerech!)

## Rozdíly mezi inbreedingem a asortativním pářením:

působí **pouze na lokus(y) spojené s preferovaným fenotypem** \*)

× inbreeding ovlivňuje všechny lokusy

na multilokusové úrovni je as. páření **mocnou evoluční silou**

(silná vazbová nerovnováha mezi alelami s podobným fenotypovým účinkem)

× inbreeding pouze zesiluje LD tam, kde byla už na počátku, a to jen v případě samooplození, v ostatních případech „závod mezi rekombinací a inbreedingem → rekombinace „úspěšnější“, populace směřuje k vazbové rovnováze, i když pomaleji než při panmixii

\*) plus okolní geny (sekvence), pokud mezi nimi není rekombinace

Asortativní výběr může být na základě genetických i negenetických znaků, např. u člověka:

barva kůže, náboženská orientace, sociální či ekonomické postavení, povolání, intelektuální schopnosti, vzdělání, věk, obličejové rysy, čichové schopnosti atd.

I negenetický assortativní výběr může dlouhodobě udržovat rozdíly ve frekvencích alel – stačí, když je fenotyp spojen s různými historickými populacemi:

např. Amišové: výběr na základě náboženství, jiný historický původ (Švýcarsko, 16. stol.) ⇒ dodnes rozdílné frekvence na mnoha lokusech



## Komplikace pro forenzní analýzy:

Pr. shody s podezřelým =  $p^2 \Rightarrow$  vzácné alely vhodnější

Pr. při asortativním páření =  $p^2 + 2pqF_{IS}$ ,  
genotypové frekvence spojené se vzácnou alelou však nejvíc  
náchylné k  $F_{IS}$  (i k nízkým hodnotám!)

situace komplikovanější pro víc lokusů, protože asort. oplození  
způsobuje silnou vazbovou nerovnováhu mezi lokusy



**DISASORTATIVNÍ PÁŘENÍ**  
**= NEGATIVNÍ AS. PÁŘENÍ**  
*(disassortative mating)*

= preference partnera s odlišným fenotypem

AA $G_{AA}$	Aa $G_{Aa}$	aa $G_{aa}$
----------------	----------------	----------------

Populace zygot

1

1

1

žádná selekce

mechanismus vývoje fenotypu

$T_{AA}$ $G_{AA}$	$T_{Aa}$ $G_{Aa}$	$T_{aa}$ $G_{aa}$
----------------------	----------------------	----------------------

Fenotypy adultní populace

mechanismus spojení gamet  
(disortativní páření)

preferance jiných genotypů

$T_{AA} \times T_{Aa} = AA \times Aa$ $G_{AA}G_{Aa} / \text{SUM}$	$T_{AA} \times T_{aa} = AA \times aa$ $G_{AA}G_{aa} / \text{SUM}$	$T_{Aa} \times T_{aa} = Aa \times aa$ $G_{Aa}G_{aa} / \text{SUM}$
--	--	--

Populace po rozmnožení

mechanismus produkce zygot

Populace zygot následující generace

$\frac{1}{2}$

$\frac{1}{2}$

1

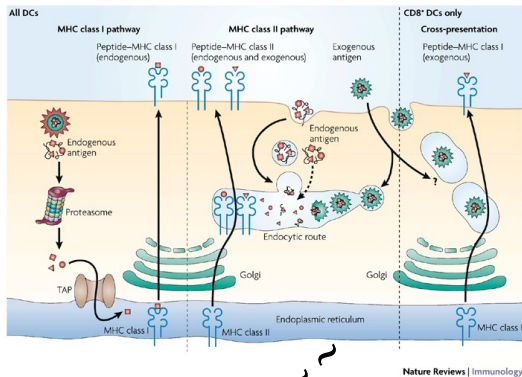
$\frac{1}{2}$

$\frac{1}{2}$

AA $G'_{AA} = \frac{1}{2} \frac{G_{AA}G_{Aa}}{\text{SUM}}$	Aa $G'_{Aa} = \frac{G_{AA}G_{aa} + \frac{1}{2}G_{AA}G_{Aa} + \frac{1}{2}G_{Aa}G_{aa}}{\text{SUM}}$	aa $G'_{aa} = \frac{1}{2} \frac{G_{Aa}G_{aa}}{\text{SUM}}$
---	---	---

výsledkem disasortativního páření jsou **intermediární frekvence alel**

Př. preference samců s odlišným MHC (myš, člověk) – důvodem zřejmě snaha o co nejvariabilnější imunitní systém



Vzhledem k intermediálním alelovým frekvencím → **udržování polymorfismu** × různé počáteční podmínky vedou k odlišným stabilním rovnováhám

$$F_{IS} < 0$$

mění frekvence alel  $i$  na úrovni jednoho lokusu  $\Rightarrow$  **evoluce**

- × rozdíl od asortativního páření: protože LD je redukováno rychlostí, která závisí na frekvenci dvojitých heterozygotů a disasort. páření zvyšuje frekvenci heterozygotů, bude naopak **zesilovat účinky rekombinace a LD zeslabovat**
- × na rozdíl od asort. páření **opačné účinky na genetickou divergenci lokálních populací (genetická homogenizace)**