

Selekce

Přírodní výběr (selekce)

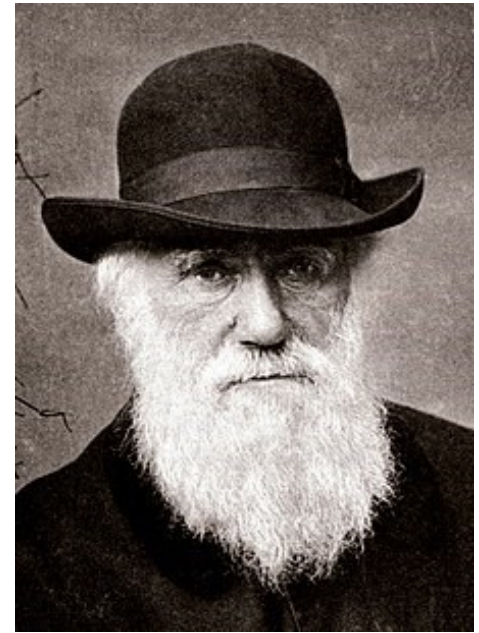
- Hnací silou biologické evoluce
- Vede k vytváření účelných vlastností organismů (adaptace).

Biologická zdatnost (fitnes)

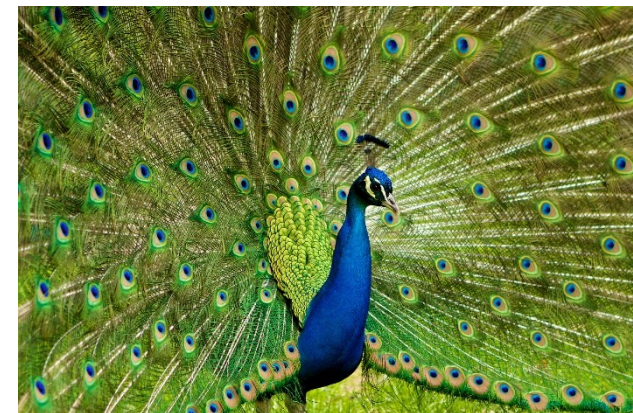
Vyjadřuje schopnost jedince přenést své geny do dalších generací (tj. přežít a rozmnožit se)

Pohlavní výběr

Vysvětluje existenci excesivních znaků, které evidentně snižují svým nositelům životaschopnost.



Charles Darwin



Lamarck vs. Darwin

cílené mutace

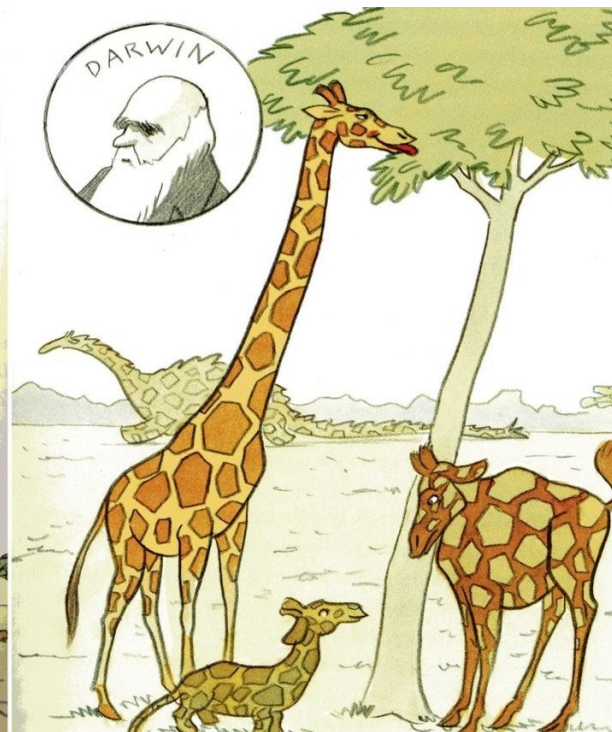
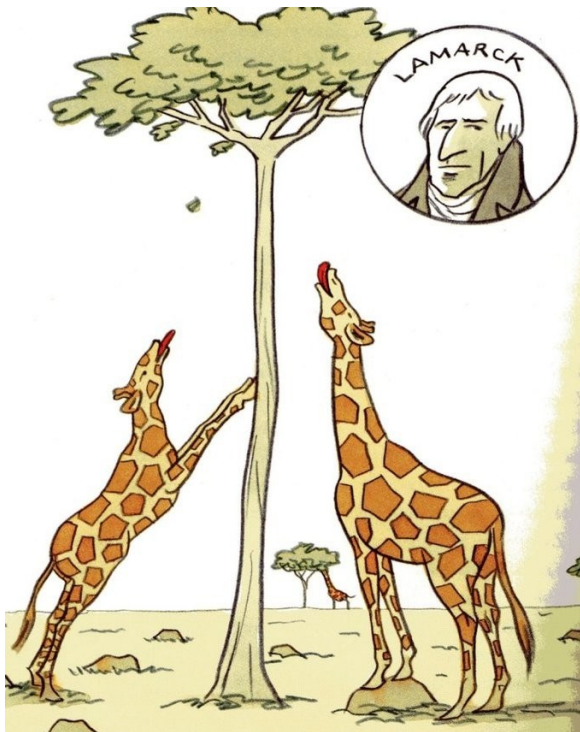
náhodné mutace

selekce

adaptace

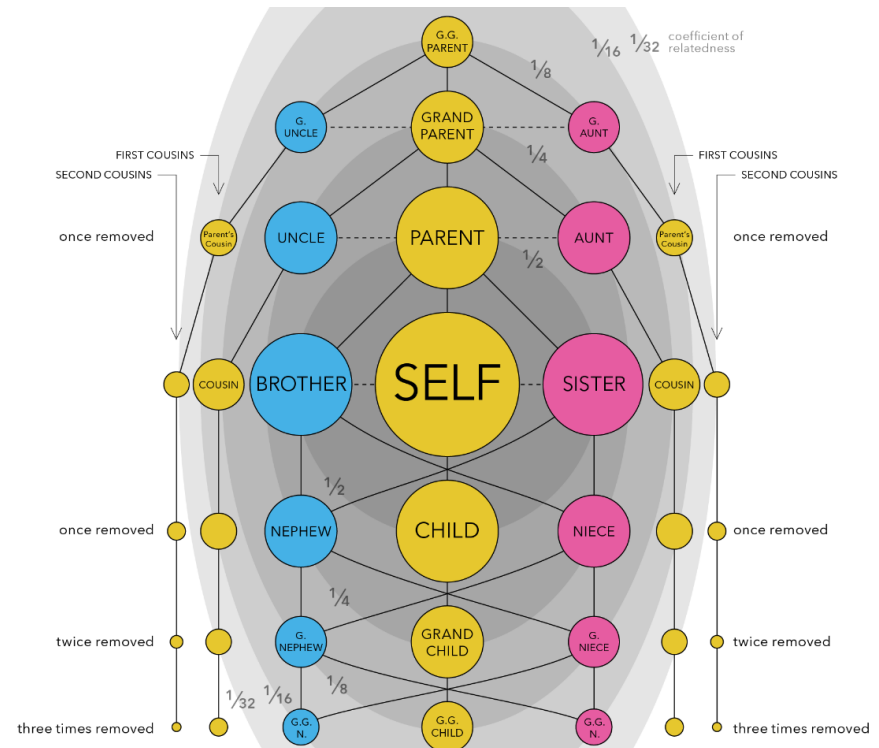
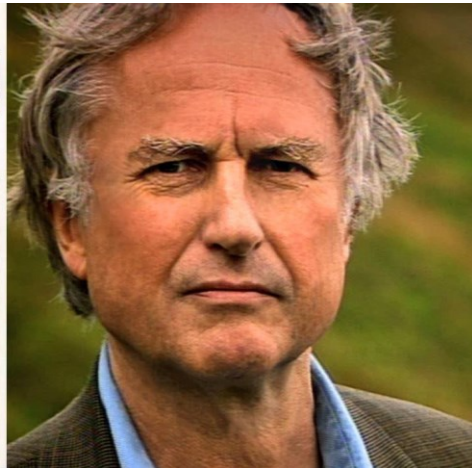
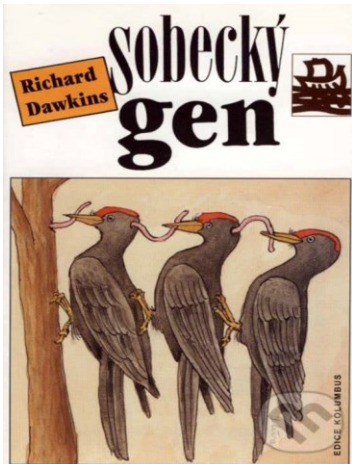


Jean Baptiste Lamarck



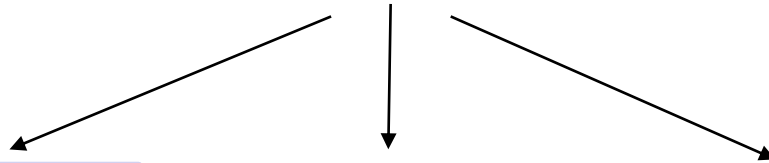
Neodarwinismus a teorie sobeckého genu

- Genocentrický pohled na evoluci.
- Soupeří při něm jednotlivé varianty genů (alely), o to, která se více rozšíří v populaci.
- Dokáže vysvětlit jevy, které se jen těžko vysvětlí klasický Darwinismus.
- Příbuzenský altruismus
 - exklusivní zdatnost** – zdatnost jedince
 - inkluzivní zdatnost** – zdatnost jedince a jeho příbuzných dle koeficientu příbuznosti (sourozenci a rodiče: $1/2$, sestřenice, bratřenci: $1/8$)



Selekce

mutace



škodlivé



negativní selekce

neutrální



genetický drift

výhodné



pozitivní selekce

Populačně genetické modely selekce

Relativní fitness (w)






- Relativní rozdíly ve fitness mezi jednotlivými genotypy.
Genotyp s maximální fitness, $w = 1$.
Genotyp s minimální fitness (letální), $w = 0$.

Selekční koeficient (s)

- Udává pokles ve fitness genotypu
Letální mutace, $s = 1$.
Neutrální mutace, $s = 0$.

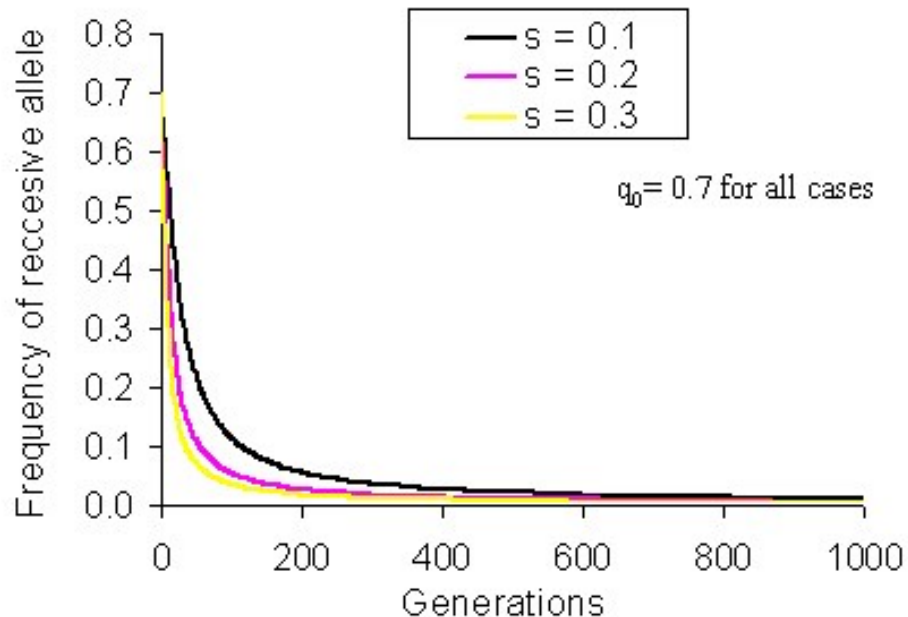
Koeficient dominance (h)

- Udává míru dominance mezi alelami.
 $h = 0$ či 1 úplná dominance.
 $0 < h < 1$ neúplná dominance.

| | | |
|---|---|---|
| AA | Aa | aa |
|  |    |  |
| $w = 1$ | $1 - hs$ | $1 - s$ |

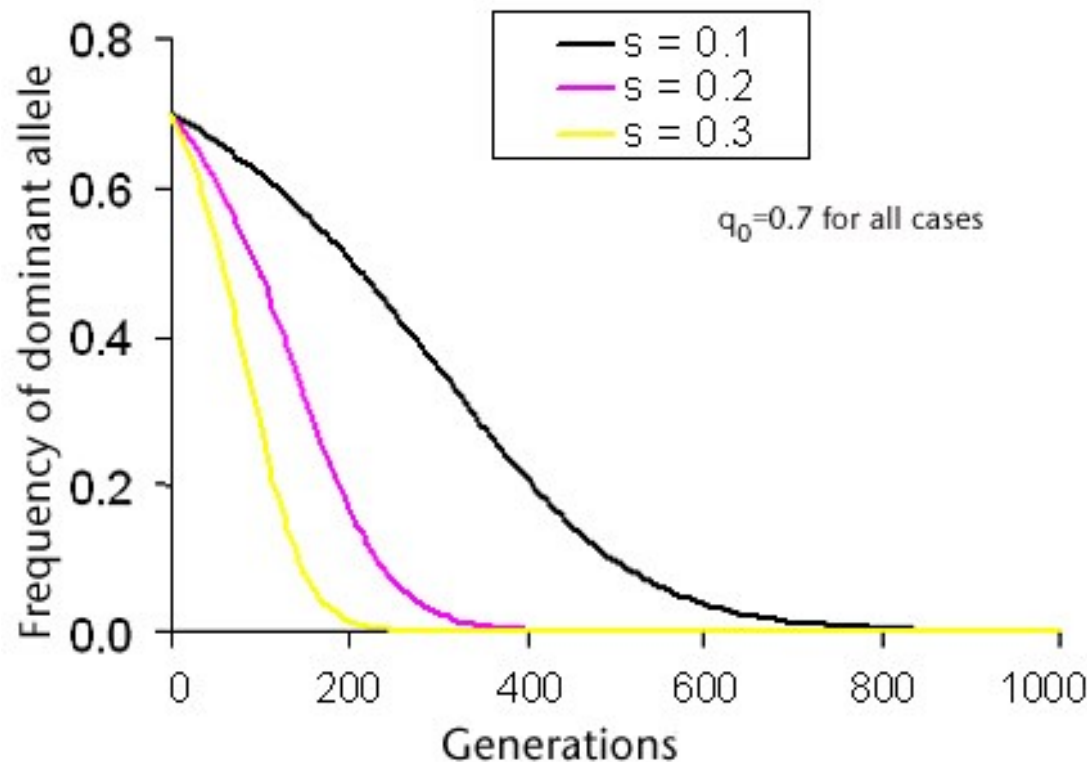
Negativní selekce proti recesivní mutaci

- Vede ke snížení frekvence škodlivé recesivní alely. Nedojde však k jejímu vymizení z populace.
- Recesivní alela je chráněna proti vymizení z populace tím, že je při nízké frekvenci ukryta v heterozygotech.
- Lidské choroby často způsobeny recesivními mutacemi (např. cystická fibróza, fenylketonurie atd.)

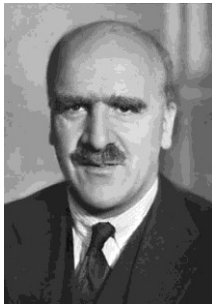
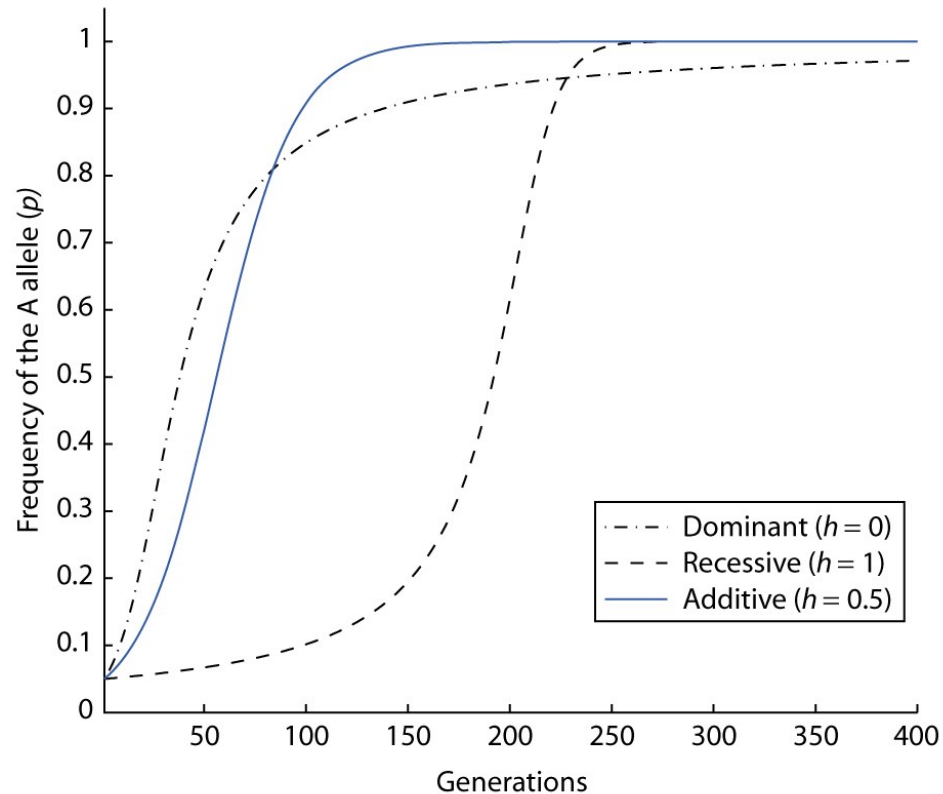


Negativní selekce proti dominantní mutaci

- Vede k úplnému vymizení dominantní alely A z populace.
- Letální dominantní choroby jsou vzácnější než recesivní. Většinou se projevují v pozdějším reprodukčním věku, tzn. neovlivňují fitness nositele (př. Huntingtonova choroba).



Pozitivní selekce ve prospěch dominantní, recesivní a neúplně dominantní mutace



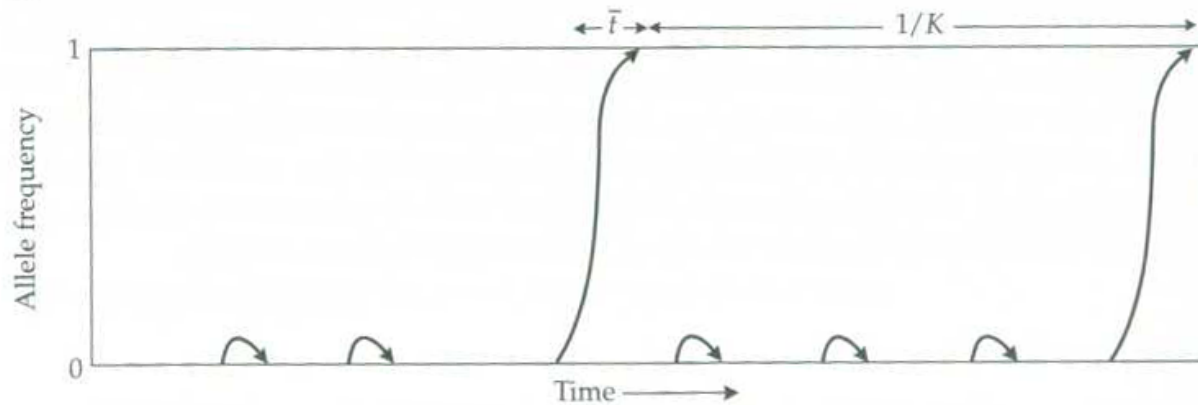
Haldaneovo síto.

Většina výhodných mutací v populaci je dominantní.
Snadněji se zafixují.

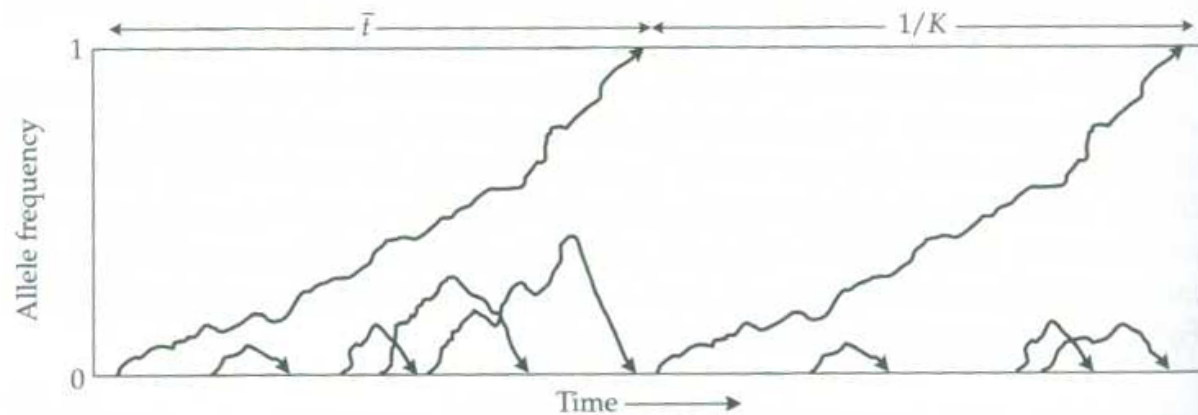
Doba fixace výhodné mutace

$$t = (2/s)\ln(2N) \text{ generací}$$

(a) Advantageous mutations

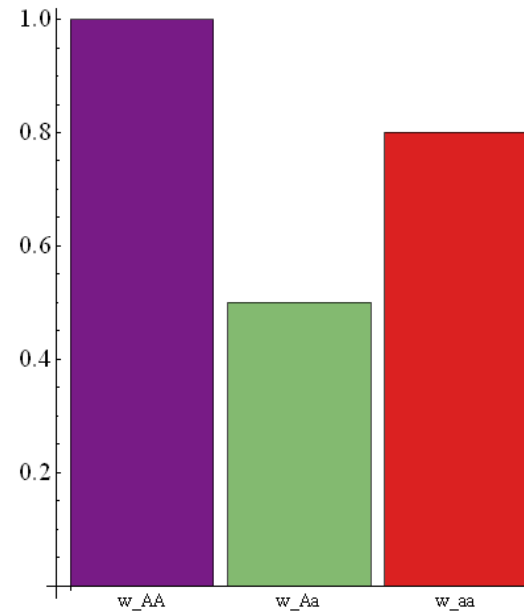
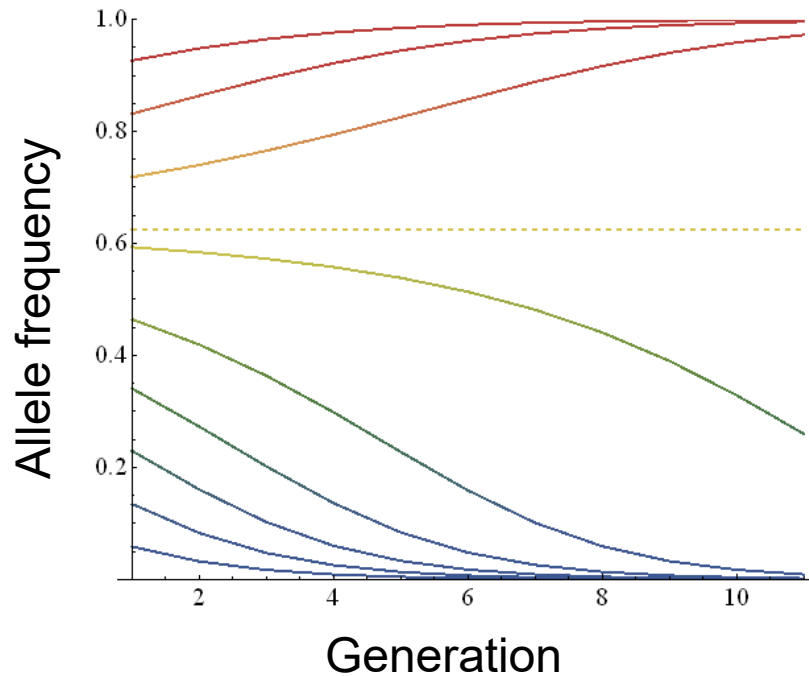


(b) Neutral mutations

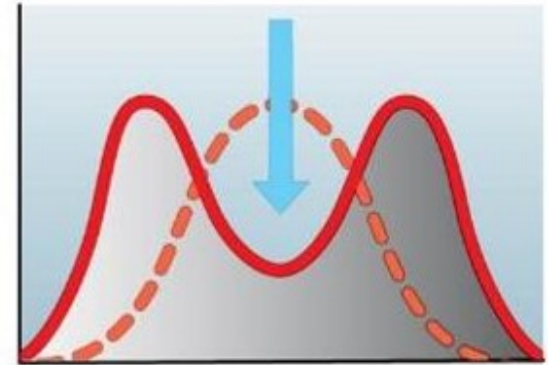
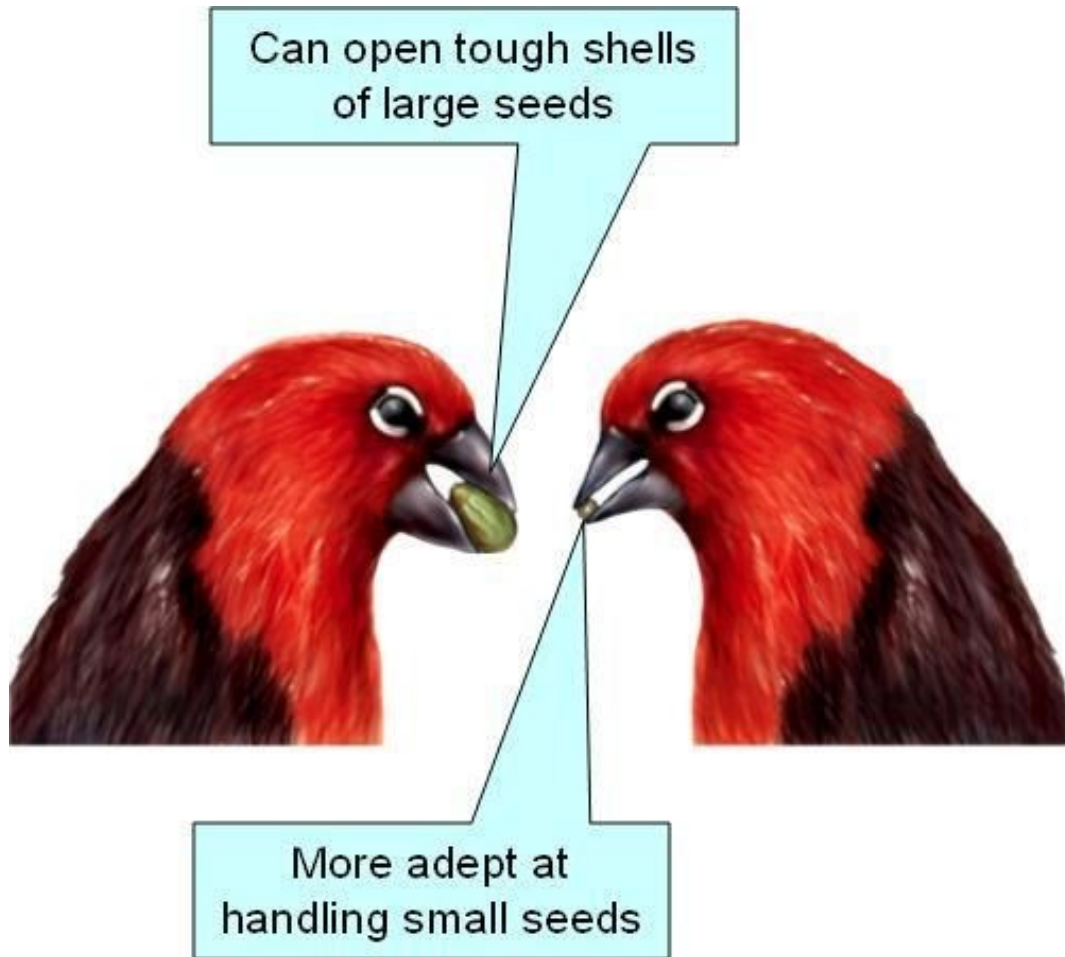


Selekce proti heterozygotům (underdominance)

- Vede fixaci jedné či druhé alely dle frekvence alel v populaci a fitness homozygotních fenotypů.



Disruptivní selekce



Pokud se spojí s
výběrovým párováním,
může vést ke speciaci.

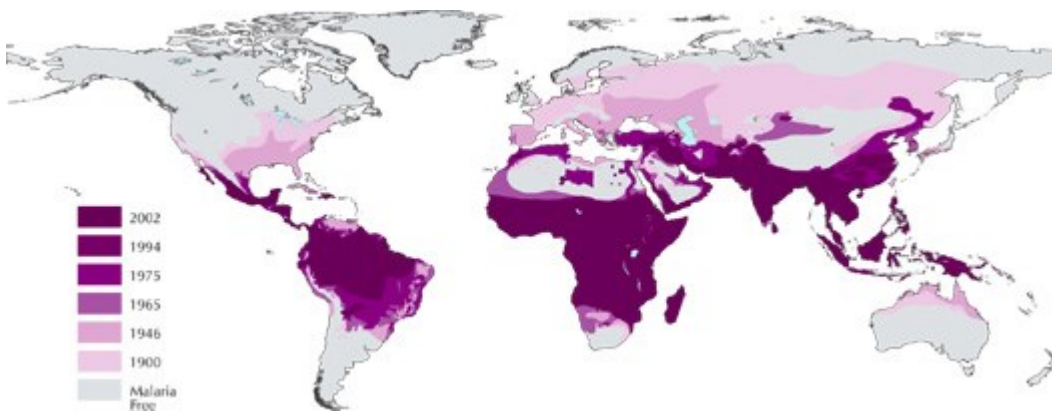
Black-bellied seedcrackers (*Pyrenestes ostrinus*)

Rezistence vůči malárii

- Mutace v hemoglobinu mohou způsobit resistenci vůči malárii.
- Srpkovitá anémie. Způsobena recesivní mutací. Recesivní homozygoti nepřežijí. Heterozygoti jsou v pořádku, navíc jsou imunní proti malárii. Proto častý výskyt této choroby v tropické Africe.



Srpkovitá anémie



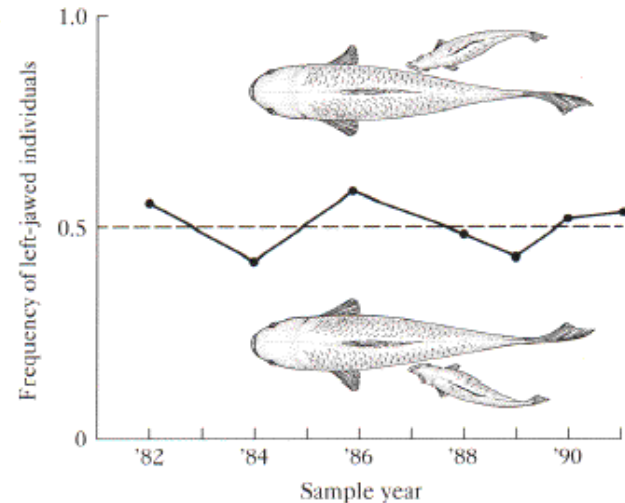
Distribuce malárie 1900 - 2002

Selekce udržující polymorfismus v populaci (balancing selekce)

- Selekcce ve prospěch heterozygotů
- Frekvenčně závislá selekce
- Selekcce proměnlivá v čase (cyklická selekce) či v prostoru

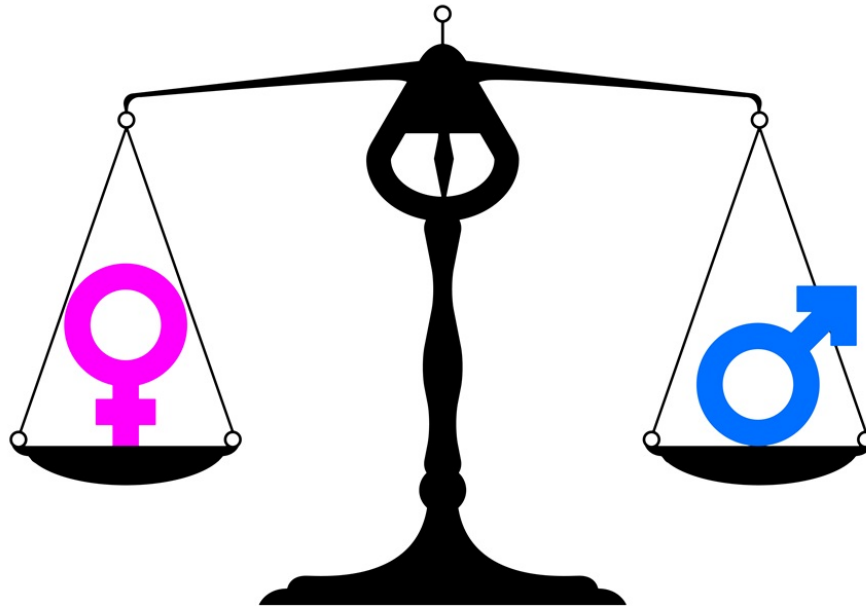


Křivka obecná (*Loxia curvirostra*)
zobák překřížený na obě strany k otevření
levotočivých a pravotočivých šišek



Cichlida (*Perissodus microlepis*)
tlamu natočenou napravo či nalevo podle
toho, ze které strany ožírá šupiny ryb

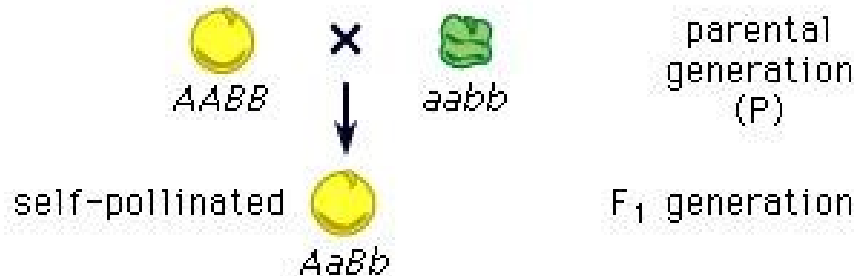
Frekvenčně závislá selekce udržuje poměr pohlaví 1:1



2. Mendelův zákon

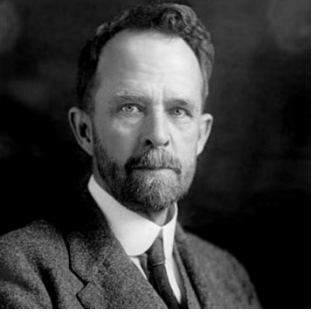
Zákon o volné kombinovatelnosti alel

Alely odlišných genů se dědí nezávisle.



| ♀ \ ♂ | | pollen | | | |
|--------|----|--------|------|------|------|
| | | AB | Ab | aB | ab |
| ovules | AB | AABB | AABb | AaBB | AaBb |
| | Ab | AABb | AAbb | AaBb | Aabb |
| | aB | AaBB | AaBb | aaBB | aaBb |
| | ab | AaBb | Aabb | aaBb | aabb |

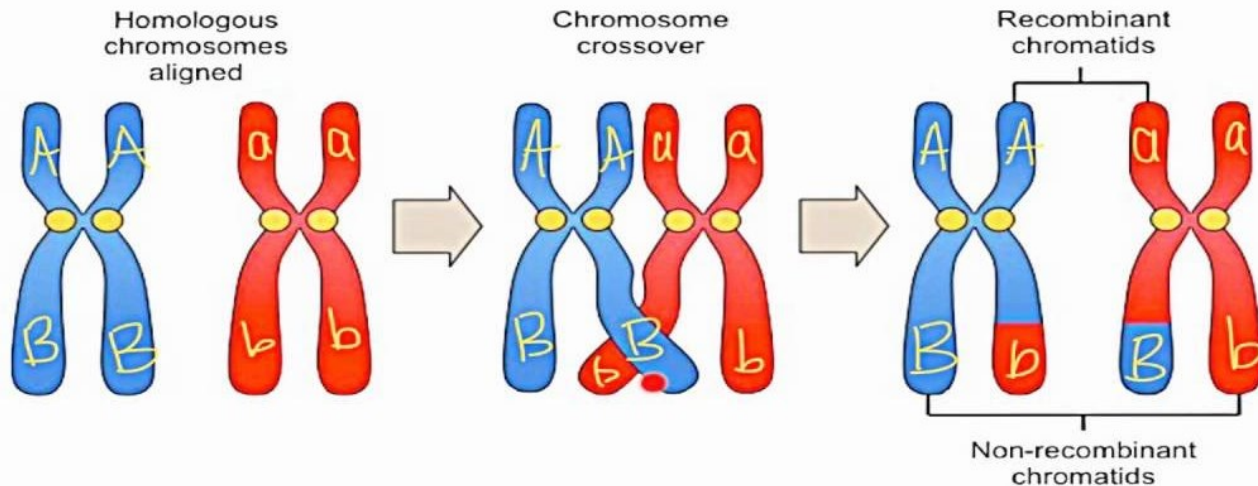
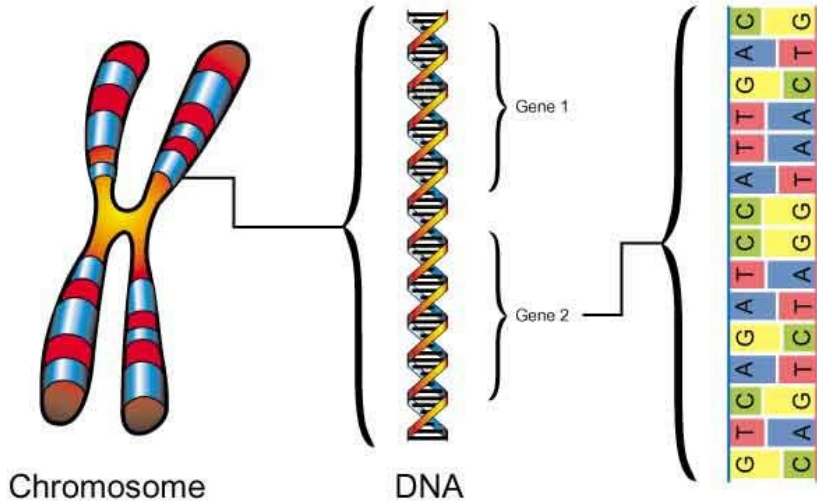
F₂ generation



Thomas Morgan

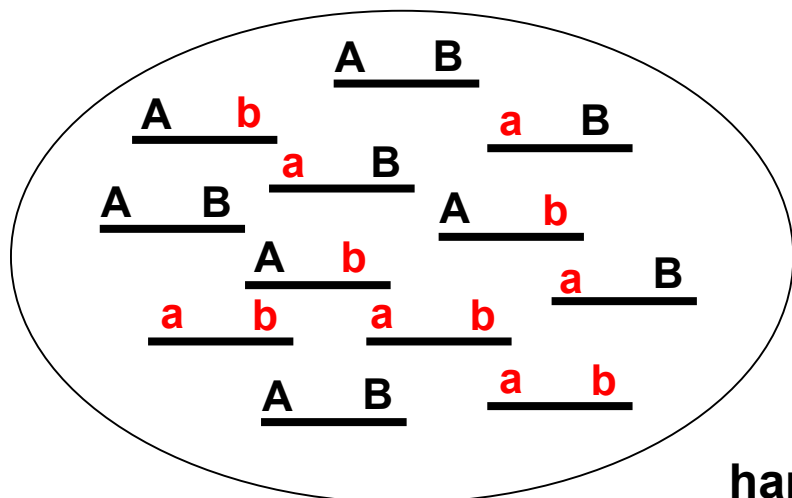
Vazba genů

- Geny upořádané v lineárním pořadí na chromosomu.
- Alely na stejném chromosomu se častěji dědí pospolu.
- Rekombinace.
1cM = 1% rekombinantních genotypů
- 1 cM odpovídá přibližně 1 Mbp u lidí, 2 Mbp u myši



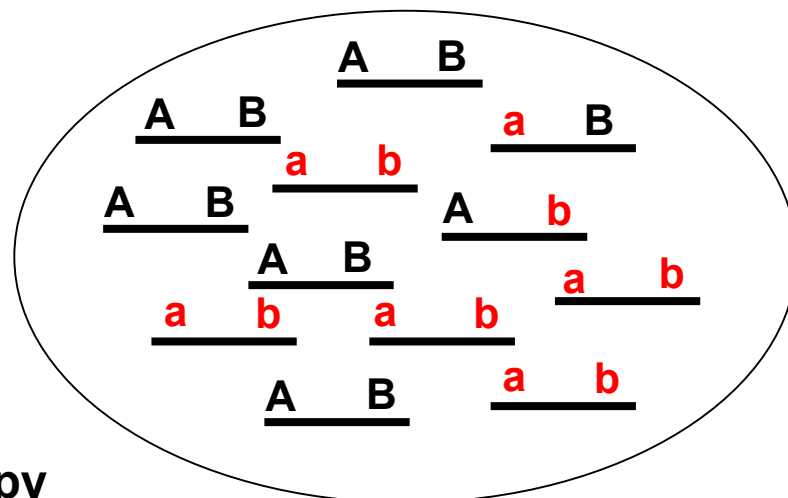
Vazebná nerovnováha (linkage disequilibrium)

- Vyjadřuje skutečnost, že se určité kombinace alel ve dvou či více lokusech v populaci vyskytují častěji či méně často než by odpovídalo jejich náhodné kombinaci.



AB.... 25%
 ab.... 25%
 aB.... 25%
 Ab.... 25%

VAZEBNÁ ROVNOVÁHA



AB.... 40%
 ab.... 40%
 aB.... 10%
 Ab.... 10%

VAZEBNÁ NEROVNOVÁHA

haplotypy

Vazebná nerovnováha (D)

$D = \text{pozorované} - \text{očekávané frekvence kombinace alel (haplotypů)}$

Očekávané frekvence kombinace alel (tj. náhodné kombinace) jsou dané pouze frekvencí alel v populaci.

| haplotyp | očekávané frekvence | |
|----------|---------------------|------------|
| AB | p_1q_1 | 8% |
| ab | p_2q_2 | 48% |
| Ab | p_1q_2 | 32% |
| aB | p_2q_1 | 12% |

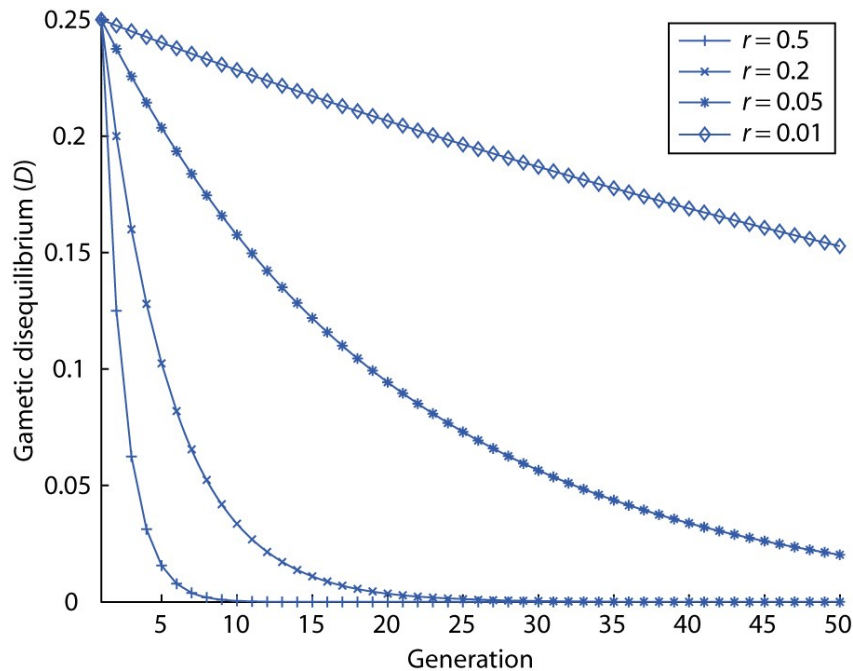
p_1 ... frekvence alely A **40%**
 p_2 ... frekvence alely a **60%**
 q_1 ... frekvence alely B **20%**
 q_2 ... frekvence alely b **80%**

$D = 0$ vazebná rovnováha
 $D > 0$ či $D < 0$ vazebná nerovnováha

$D' = D / D_{\max}$ mezi 0 a 1

Vazebná nerovnováha (D)

- Míra vazebné nerovnováhy závisí nepřímoúměrně na míře rekombinace (r) a efektivní velikosti populace (N_e).
- Vazebná nerovnováha způsobená vzájemnou vazbou genů po čase v populaci vymizí.

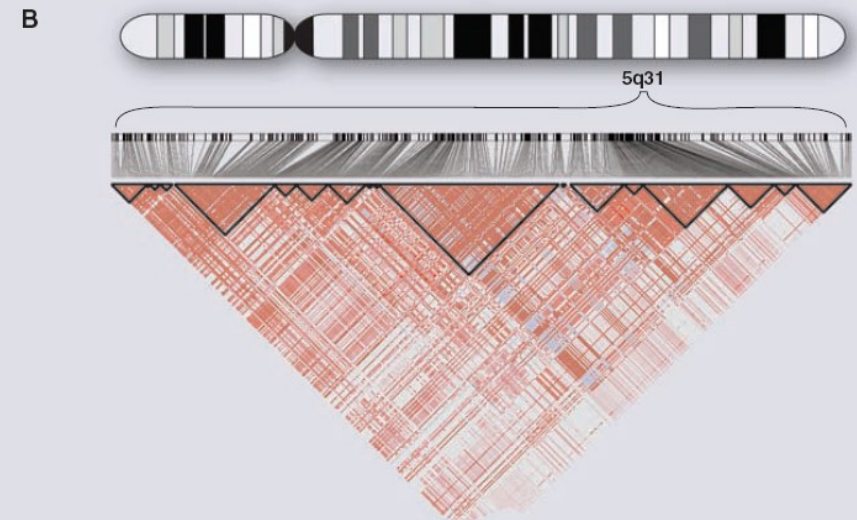
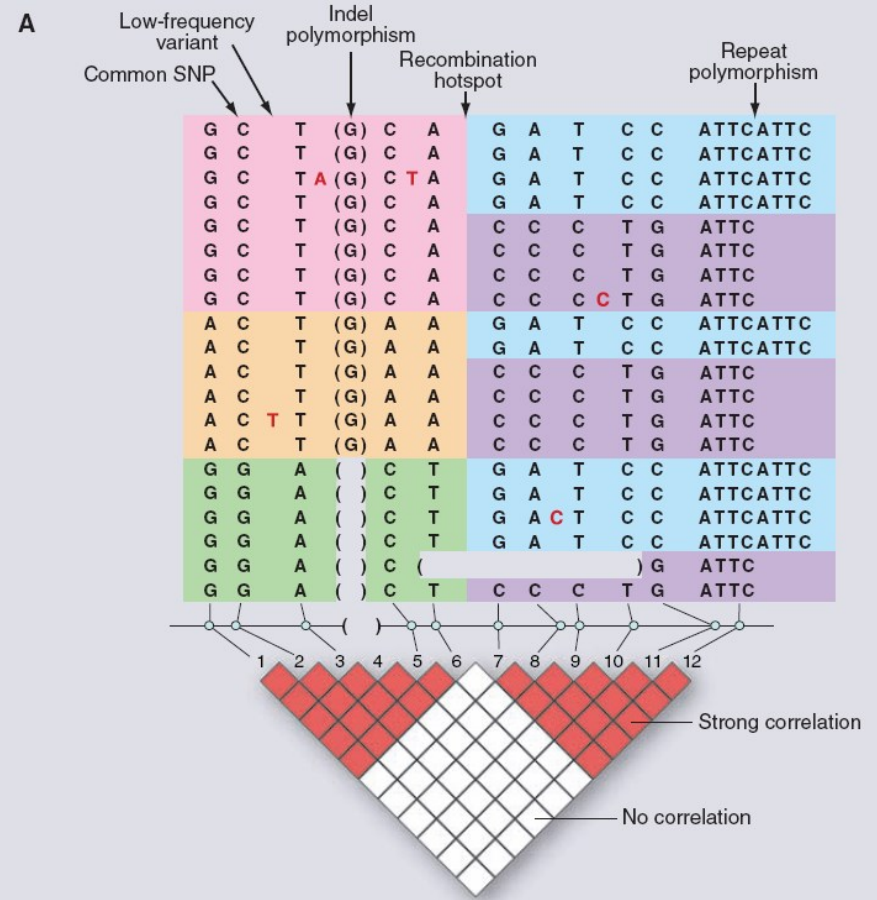


$$D = \frac{1}{4N_e r}$$

Populační rekombinační rychlost

Haplotypová mapa lidského genomu (HapMap projekt)

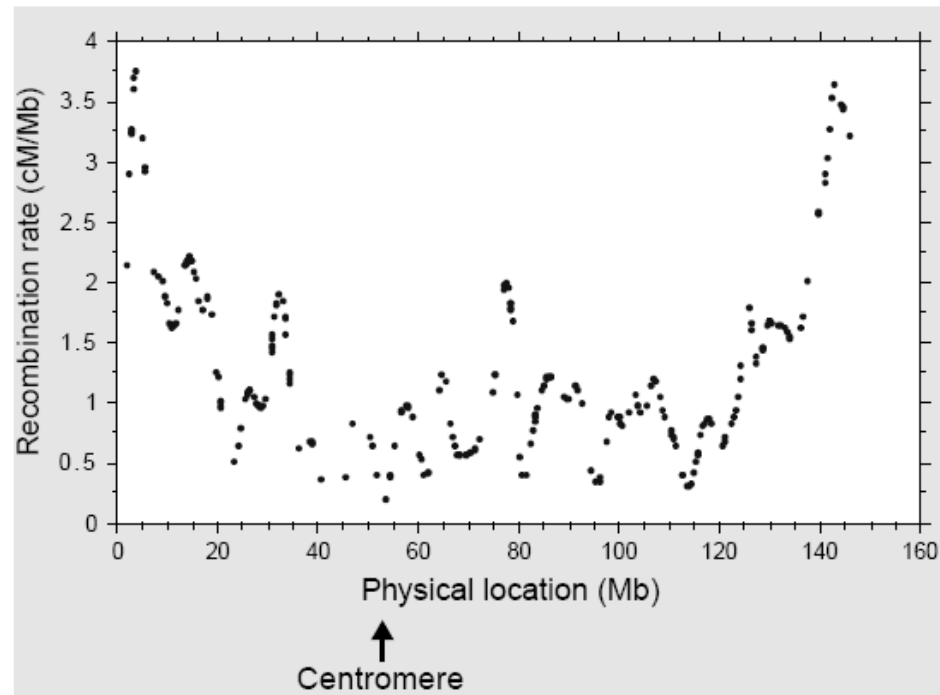
- genom je rozdělen do bloků (haplotypů) s vysokým LD. Hranice mezi jednotlivými bloky korelují mezi populacemi a odpovídají rekombinačním hotspotům.
- LD mezi nukleotidy vzálenými v průměru cca méně než 100 kb. Nad 100 kb se LD vytrácí.



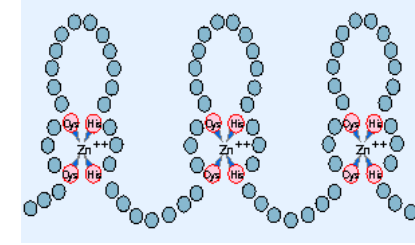
Míra rekombinace (r)

Liší se v různých částech genomu

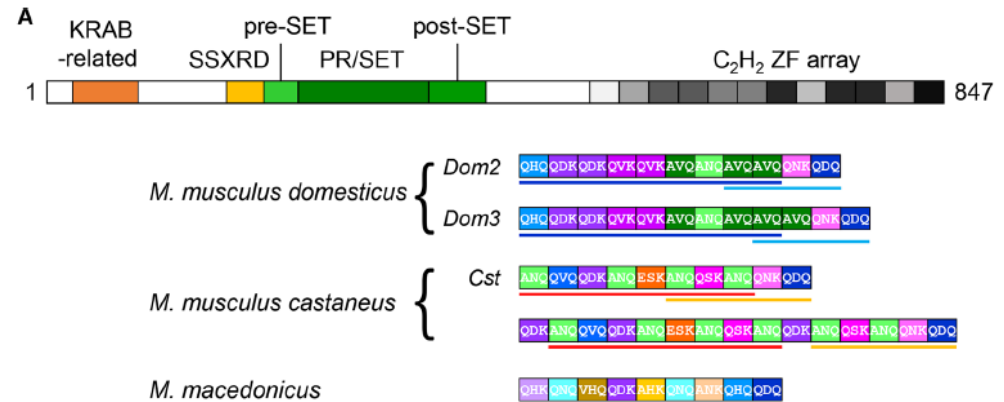
- Častější na koncích chromosomů (telomery) a méně častá u centromer.
- Větší míra rekombinace na malých chromosomech než na velkých.
- Horká místa rekombinace (recombination hotspots).
Nejsou u *Drosophily* či *C. elegans*.
- Crossing-over interference. Obvykle jen 1 crossing-over na chromosom. Max. 3.



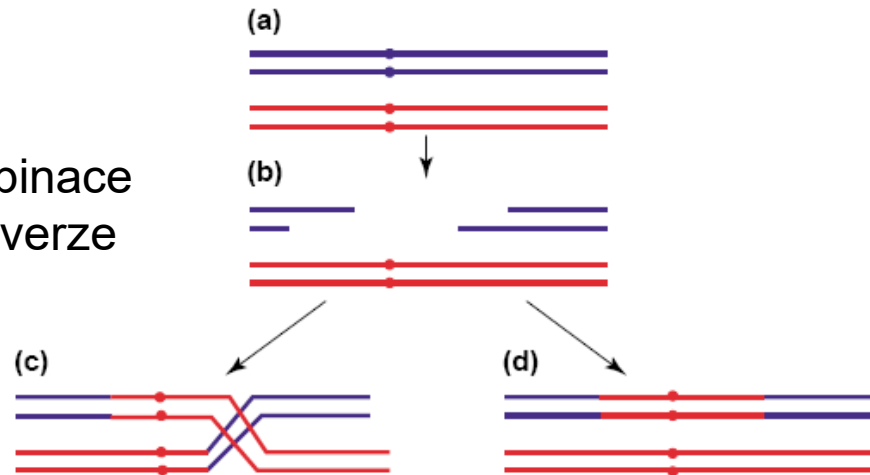
Prdm9 a horká místa rekombinace u savců



- U člověka identifikováno ~ 25 000 horkých míst
- Pozice horkých míst rekombinace velmi odlišná mezi druhy
- Psovitě šelmy nemají Prdm9



Zánik horkého místa rekombinace prostřednictvím genové konverze

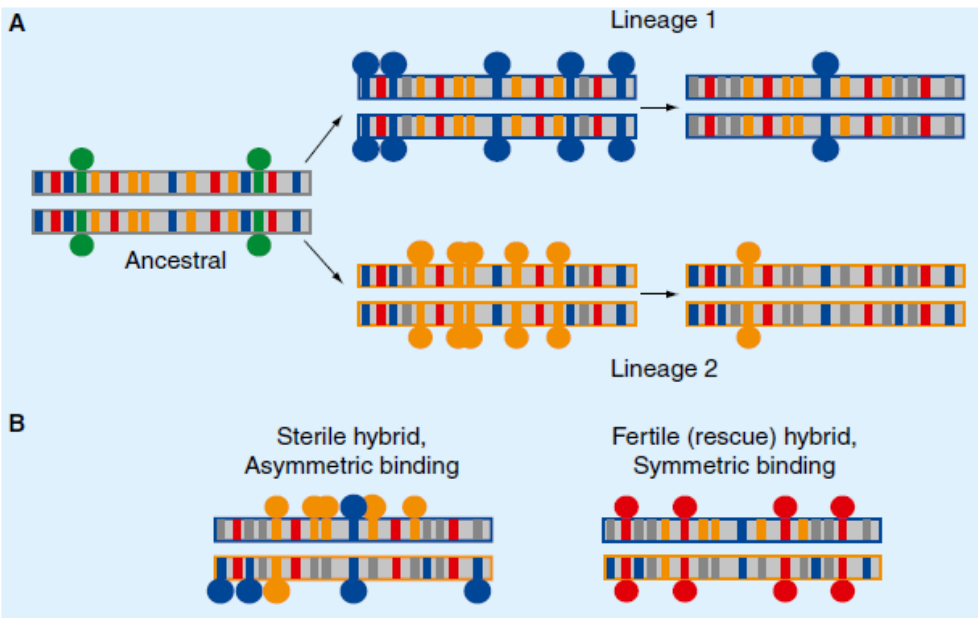


Prdm9 způsobuje sterilitu u mezidruhových hybridů

A Mouse Speciation Gene Encodes a Meiotic Histone H3 Methyltransferase

Ondrej Mihola,^{1*} Zdenek Trachtulec,^{1*} Cestmir Vlcek,¹ John C. Schimenti,² Jiri Forejt^{1†}

www.sciencemag.org **SCIENCE** VOL 323 16 JANUARY 2009



Referát: Prdm9 a hybridní sterilita



RESEARCH ARTICLE



Modulation of *Prdm9*-controlled meiotic chromosome asynapsis overrides hybrid sterility in mice

Sona Gregorova^{1†}, Vaclav Gergelits^{1†}, Irena Chvatalova^{1†},
Tanmoy Bhattacharyya^{1§}, Barbora Valiskova^{1,2}, Vladana Fotopulosova¹,
Petr Jansa¹, Diana Wiatrowska¹, Jiri Forejt^{1*}

¹Institute of Molecular Genetics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Vestec, Czech Republic; ²Faculty of Science, Charles University, Prague, Czech Republic

Stable recombination hotspots in birds

Sonal Singhal,^{1,2*†} Ellen M. Leffler,^{3,4*} Keerthi Sannareddy,³ Isaac Turner,⁴
Oliver Venn,⁴ Daniel M. Hooper,⁵ Alva I. Strand,¹ Qiye Li,⁶ Brian Raney,⁷
Christopher N. Balakrishnan,⁸ Simon C. Griffith,⁹ Gil McVean,⁴ Molly Przeworski^{1,2†}

20 NOVEMBER 2015 • VOL 350 ISSUE 6263

sciencemag.org **SCIENCE**



Míra rekombinace (r)

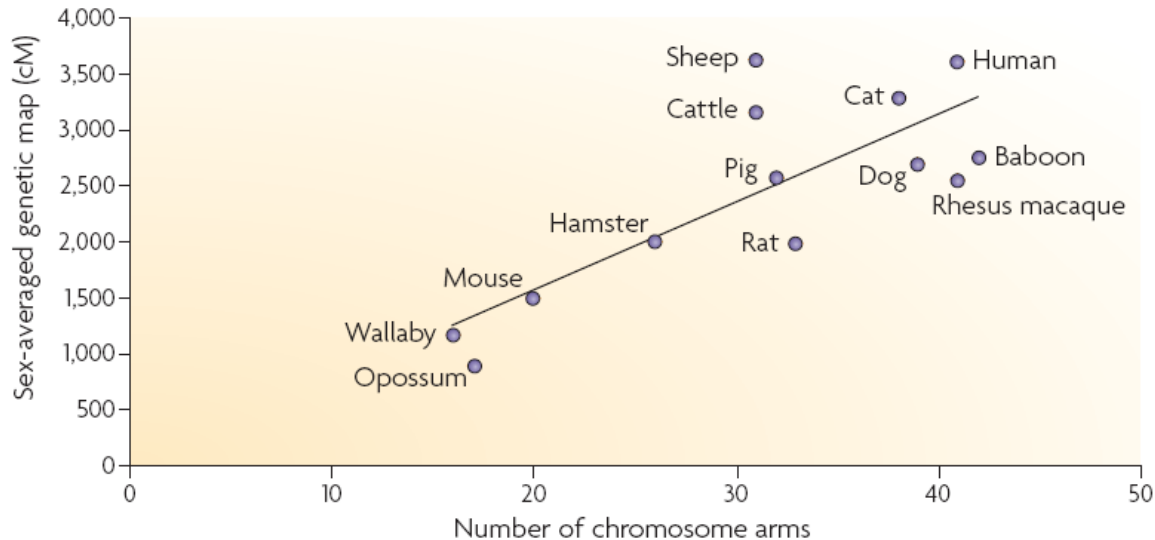
Liší se mezi pohlavími

- **Haldane-Huxley pravidlo.** Pokud jedno pohlaví nerekombinuje vůbec, pak je to vždy pohlaví heterogametické (např. *Drosophila*, *Bombyx*). Vedlejší produkt omezení rekombinace pohlavních chromosomů?
- Pokud rekombinují obě pohlaví, pak obvykle víc samice než samci.
u člověka: 1,7 x krát; u myši 1,3 x krát
- Rekombinace není na nepárovém pohlavním chromosomu (Y,W).
Snížena i na párovém pohlavním chromosomu (X,Z) – rekombinace na tomto chromosomu pouze v homogametickém pohlaví.



Míra rekombinace (r)

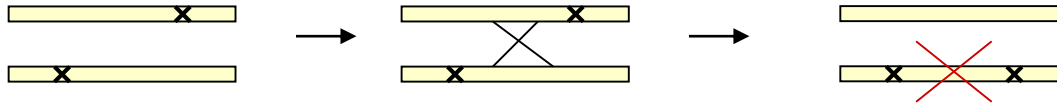
Je odlišná u různých organismů



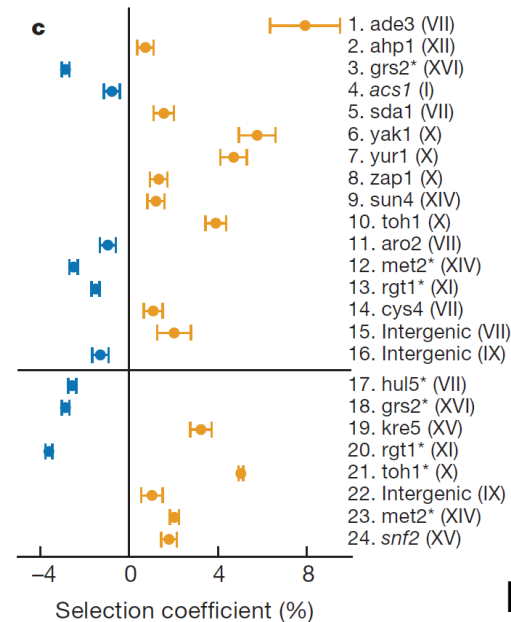
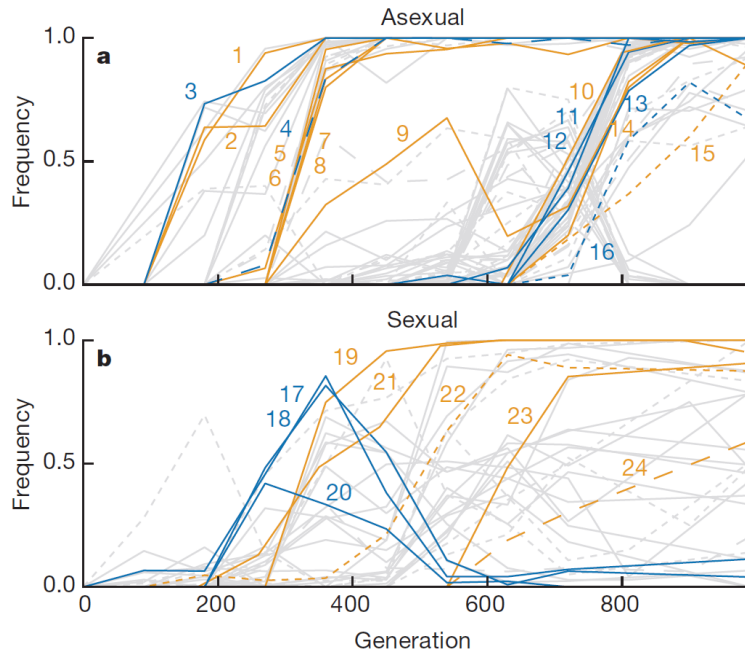
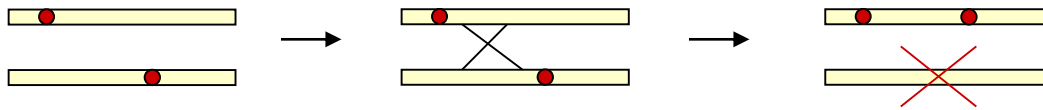
- Druhy s velkým počtem malých chromosomů rekombinují více než druhy s malým počtem velkých chromosomů.
- Vyjadřuje nutnost min. jednoho crossing-overu na chromosom, aby bylo zabráněno aneuploidii?

Evoluční význam rekombinace

- Odstraňuje z genomu škodlivé mutace. Mullerova rohatka – př. chromosom Y.

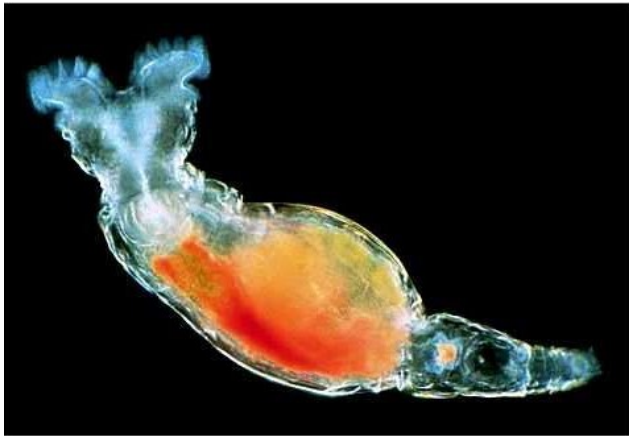


- Umožňuje kombinovat výhodné mutace na jednom genetickém pozadí. Urychlení adaptivní evoluce.



Pijavenky (Bdelloidea) – evoluční skandál

- Třída kmene vířníci stará 40 mil. let. 18 rodů, 360 druhů
- celá třída se rozmnožuje výhradně nepohlavně
- Velmi častý horizontální genový přenos – přijímají DNA z prostředí, přednostně DNA podobnější té vlastní. Dá se považovat za určitou formu rekombinace.





Supergeny

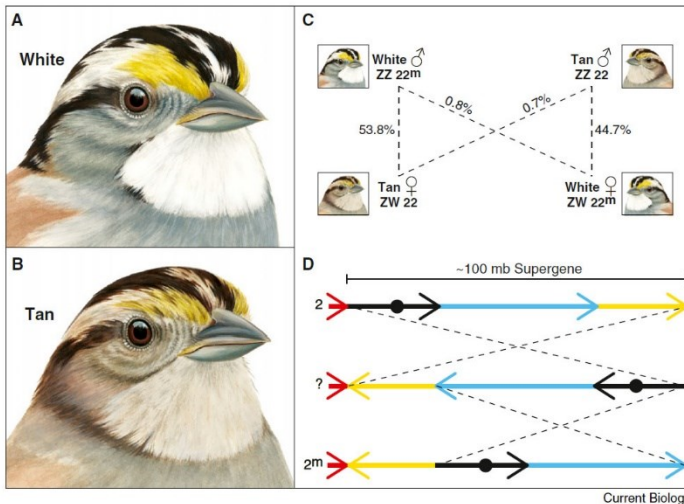
- Soubory koadaptovaných genů podmiňujících komplexní znak, které se dědí jako jeden gen.
- Obvykle v inverzi.



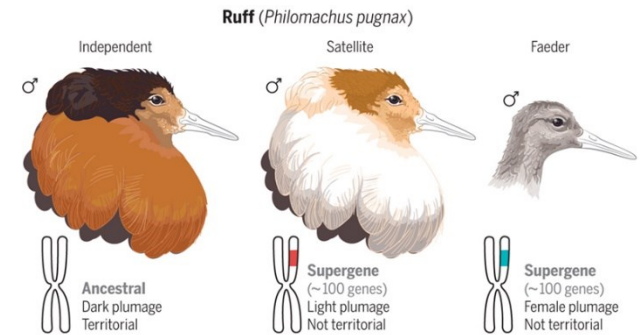
Heterostylie u prvosenky bezlodyžné (*Primula vulgaris*)



Jespák bojovný

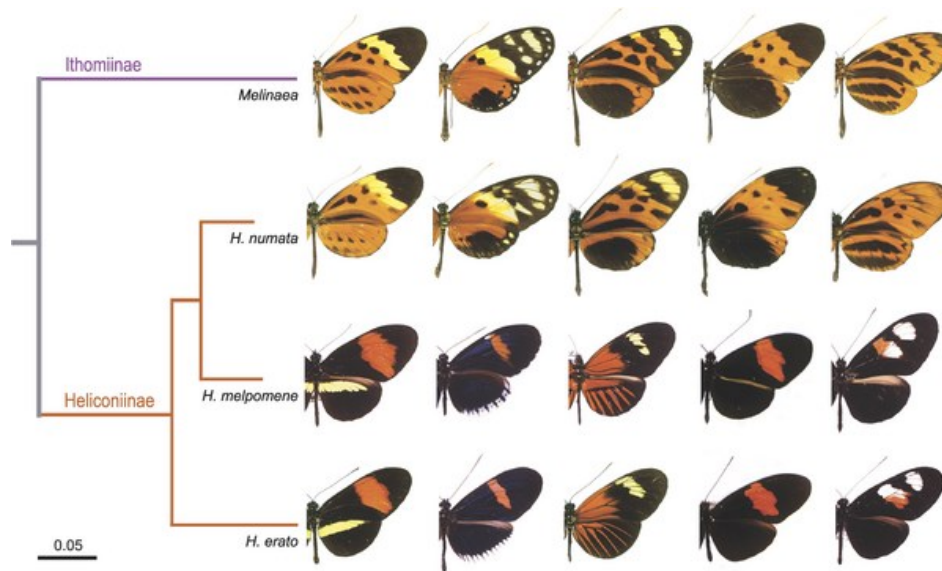


Tuttle et al. 2016 Curr. Biol.



Kupper et al. 2016 Nat. Genet.

Referát: Mimetický polymorfismus u *Heliconius numata*



Report

Current Biology

Supergene Evolution Triggered by the Introgression of a Chromosomal Inversion

Polymorphism at a mimicry supergene maintained by opposing frequency-dependent selection pressures

Mathieu Chouteau^{a,1}, Violaine Llaurens^b, Florence Piron-Prunier^b, and Mathieu Joron^a

^aCentre d'Ecologie Fonctionnelle et Evolutive, UMR 5175 CNRS-Université de Montpellier, École Pratique des Hautes Études, Université Paul Valéry, 34293 Montpellier 5, France; and ^bInstitut de Systématique, Evolution, Biodiversité, UMR 7205 CNRS-École Pratique des Hautes Études, Muséum National d'Histoire Naturelle, Université Pierre-et-Marie-Curie, 75005 Paris, France

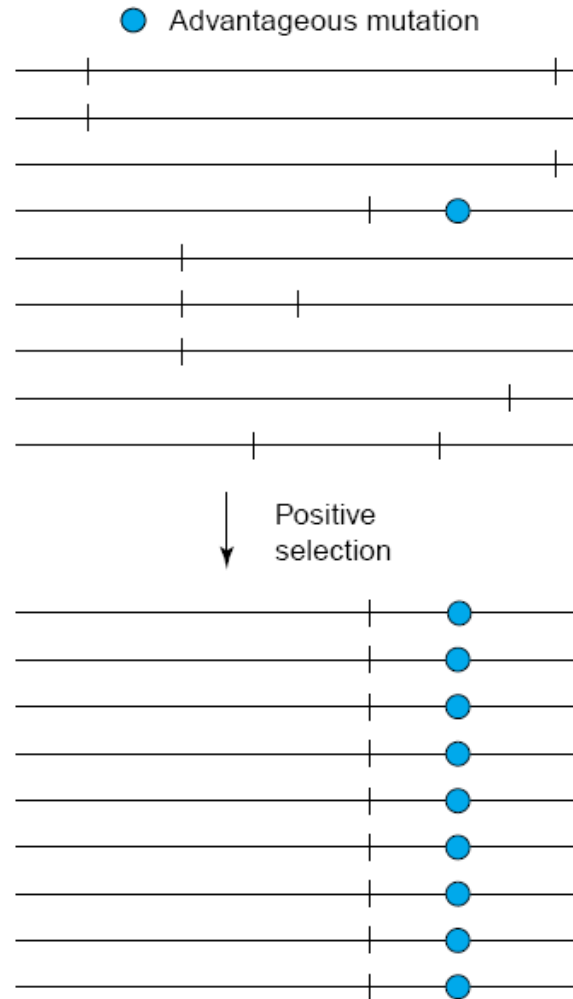
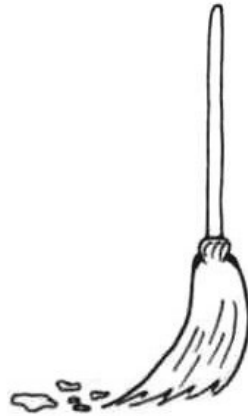
Genetický draft (genetic hitchhiking)

- Evoluční osudy genů ležících na stejném chromosomu nejsou nezávislé. Vzájemně se ovlivňují.
- Změna ve frekvenci alely v populaci díky genetické vazbě s jinou alelou (výhodnou či nevýhodnou).



Selekční vymetení (selective sweep)

- snížení genetické variability v okolí výhodné mutace.
- Zároveň dojde ke zvýšení míry vazebné nerovnováhy v okolí výhodné mutace.



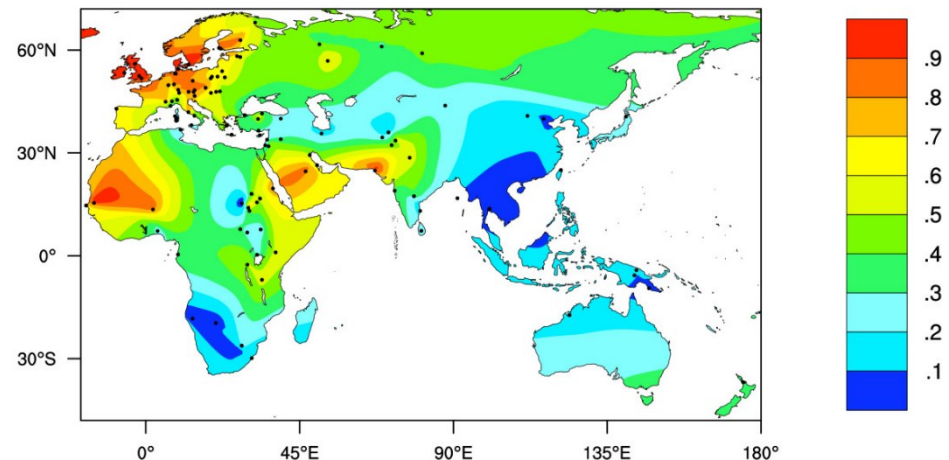
„Selective sweeps“ v lidské populaci

Laktázová persistence

- V lidské populaci vzniklo nezávisle několik mutací v LCT genu (kóduje laktázu), které umožňují trávit mléko i v dospělosti.
- Souvisí s rozšířením pastevectví.
- $s = \sim 1,4-15\%$ (jeden z nejsilněji selektovaných lokusů v lidském genomu).

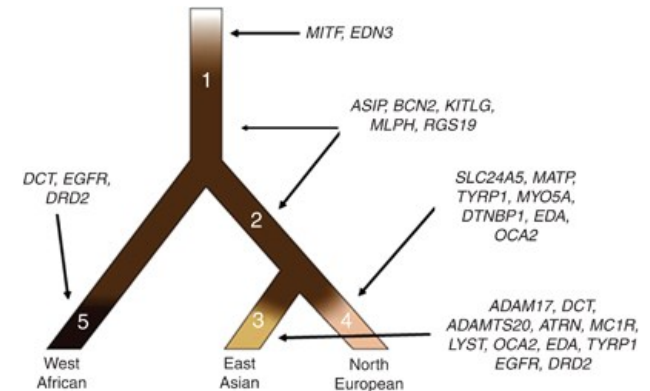


Výskyt laktázové perzistence

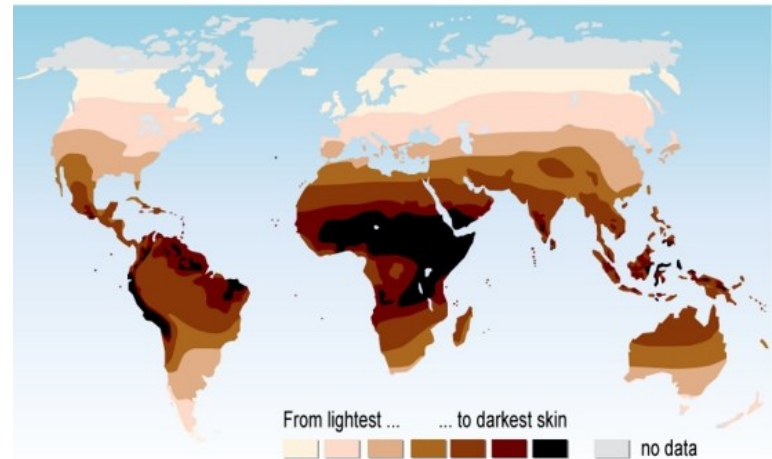


Zbarvení pleti

- Geny ovlivňující zbarvení pleti u lidí: HERC2, SLC45A2, TYR
- Silná selekce ve prospěch světlejší pleti v Evropě.
- Selekcční koeficient 2–10% na generaci.



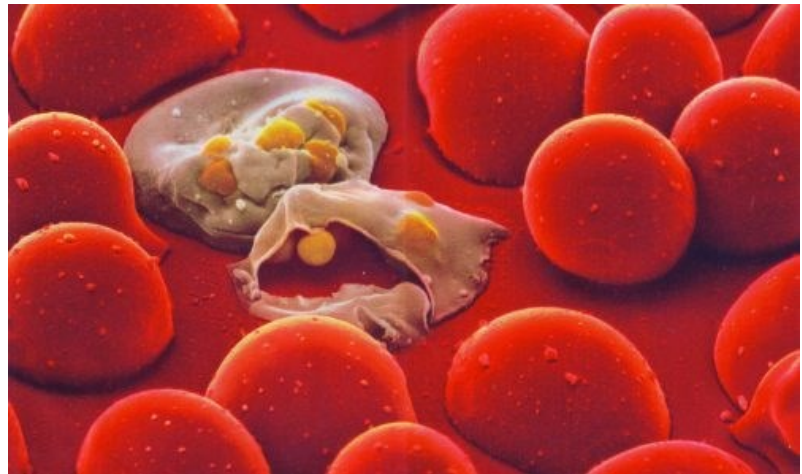
Skin colour map for indigenous people
Predicted from multiple environmental factors



Source: Chaplin G.®, *Geographic Distribution of Environmental Factors Influencing Human Skin Coloration*, *American Journal of Physical Anthropology* 125:292–302, 2004; map updated in 2007.

Rezistence vůči malárii

- Mutace v genech GYPA and GYPB – strukturální přestavby v této oblasti spojené se selective sweeps.
- Kódují receptory na červených krvinkách skrz které se do nich dostává *Plasmodium falciparum*.



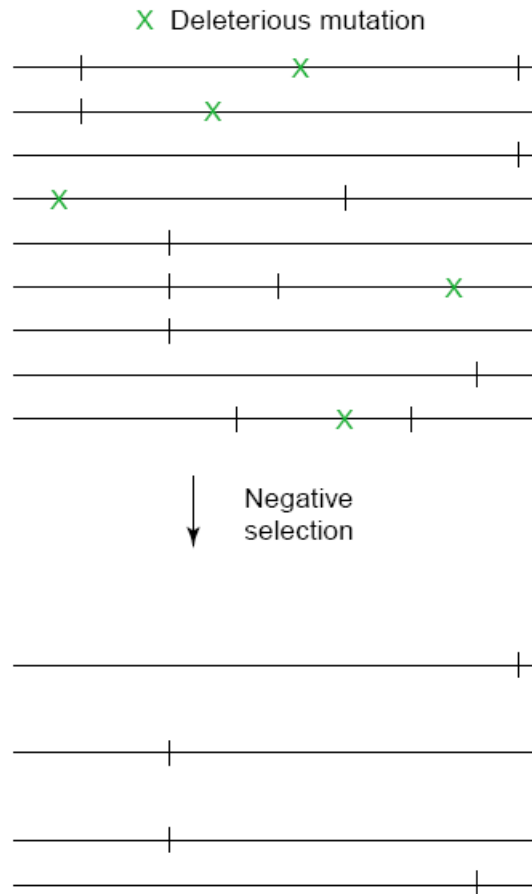
Inuité v Grónsku

- Život v nízkých teplotách, potrava bohatá na proteiny a tuky.
- Selective sweeps v oblasti genů *FADS1*, *FADS2*. Desaturázy, uplatňují se v metabolismu mastných kyselin.

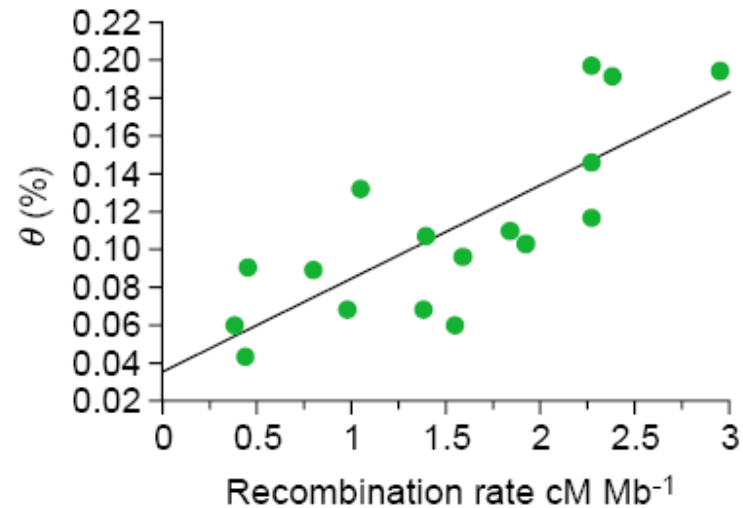
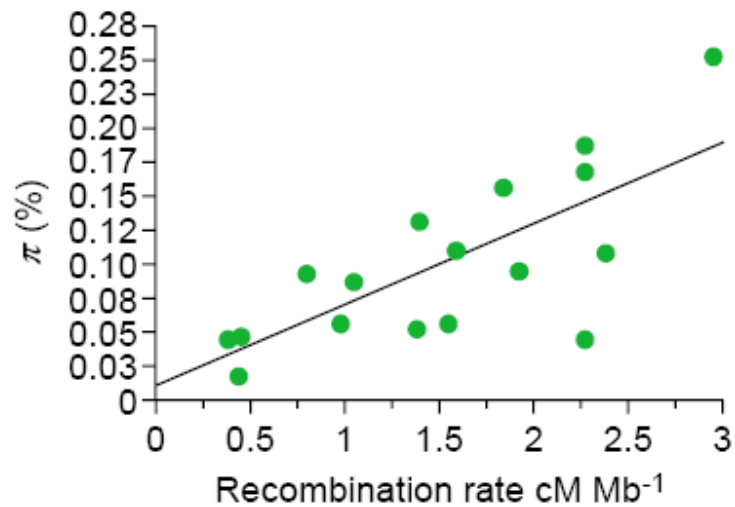


Selekce na pozadí (background selection)

- Odstranění alel z populace díky genetické vazbě s nevýhodnou mutací.
- Vede ke snížení genetické variability, není však tak výrazné, jako u selekčního vymetení.



Míra rekombinace pozitivně koreluje s lokální genetickou diverzitou



V oblastech se sníženou rekombinací silnější efekt selektivního vymetení i selekce na pozadí.

Referáty

Prdm9 a hybridní sterilita

Mimetický polymorfismus u *Heliconius numata*