Teorie neutrální evoluce

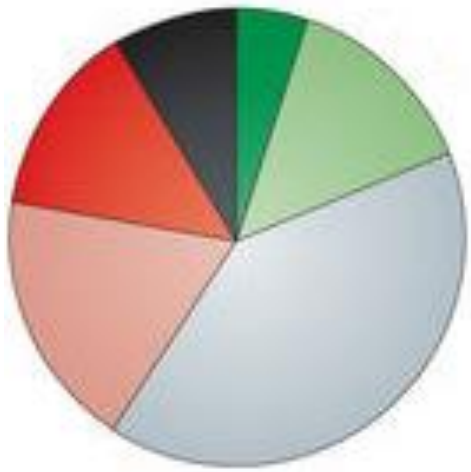
Teorie neutrální evoluce

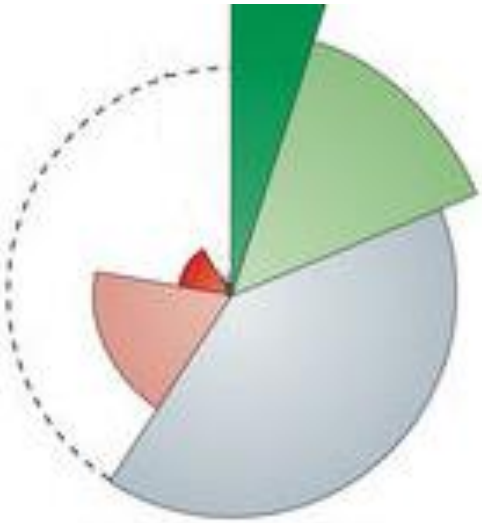
Konec 60. a začátek 70. let 20. stol.

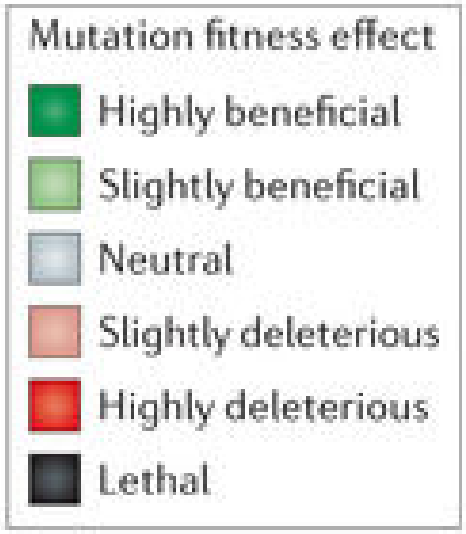
- Ukazuje jak bude vypadat genetická variabilita v populaci a jaká bude rychlost evoluce v případě, že mutace jsou neutrální a působí na ně pouze genetický drift.

Mottoo Kimura

Mutační vs. substituční rychlost







Mutační rychlost

Rychlost s jakou nové mutace vznikají.

Substituční rychlost

Rychlost s jakou se mutace fixují v populaci.

Substituční rychlost

= počet nových mutací x pravděpodobnost jejich fixace

Pro neutrální mutace platí:

$$k = 2N_e\mu \frac{1}{2N_e} = \mu$$

N_e … efektivní velikost populace
μ … mutační rychlost

pravděpodobnost fixace nové mutace

počet nových mutací v populaci

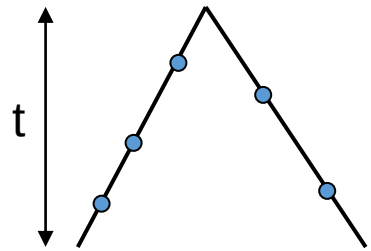
Substituční rychlost pro neutrální mutace je daná pouze mutační rychlostí. Nezávisí na efektivní velikosti populace. Za předpokladu neměnné mutační rychlosti se je substituční rychlost v čase také konstantní. **Molekulární hodiny.**

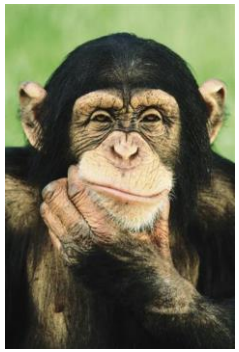
Genetická divergence

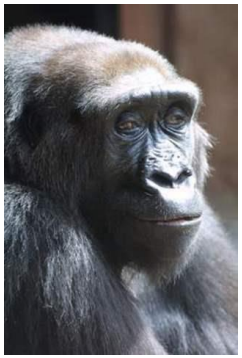
= substituční rychlost x čas

$$D = 2\mu t$$

- Počet mutací, kterými se liší dva taxony.
- Pro neutrální sekvence vzrůstá genetická divergence lineárně s časem.







Odhad genetické divergence

sekvence druhu 1 AGTGAGTCGTCAGTACTGCTG
sekvence druhu 2 ACTTAGCCGTGAGTACAGCTA

$$D = \frac{6}{21} = 0{,}2857\ (28{,}57\%)$$

Proporce nukleotidových míst, které se liší mezi dvěma sekvencemi DNA (p-distance).

AGTGAGTCGTCAGTACTGCTG
sekvence druhu 1 ACTGAGTCGACAGTACTGCTG
AGTGACTCGTCAGTACTGCTG

ACTTAGCCGTGAGTACAGCTA
sekvence druhu 2 ACTTAGCGGTGAGTACAGCTA
ACTTAGCCGTGAGTACAGCAA

Dxy, průměrná divergence (avergage pairwise divergence)

Saturace sekvence DNA

- Po určité době substituce přestanou stoupat lineárně s časem. Je to kvůli mnohočetným substitucím ve stejné pozici. Došlo k **saturaci**.

AGTGAGTCGTCAGTACTGCTG

↓ 4 substituce

ACTAAGTCGACAGTACTGCTA

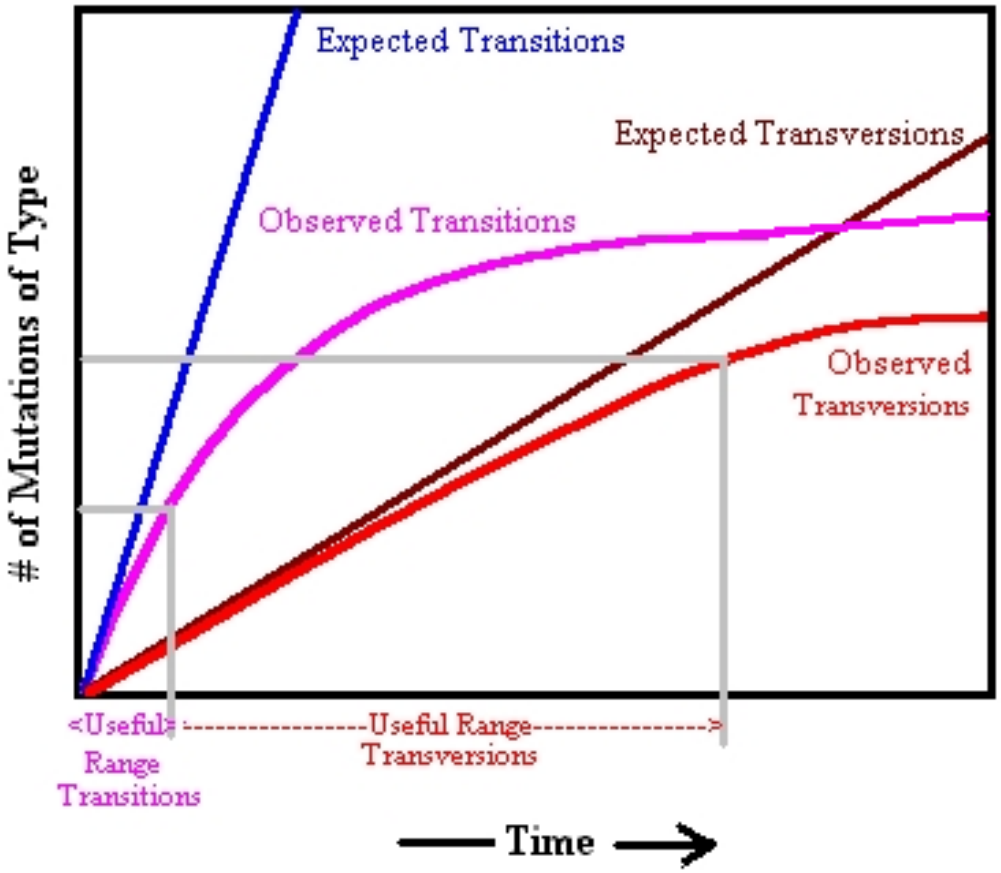
↓ 5 substitucí

ACTTAGCCGTGAGTACAGCTA

6 substitucí

Saturace sekvence DNA

- Odhad divergence vzdálených sekvencí je podhodnocený. Nutno korigovat pomocí **nukleotidových substitučních modelů**.



Nukleotidové substituční modely

Umožňují korekci na mnohonásobné substituce a odhad skutečné divergence.

Jukes & Cantor (1 parameter) model
-Nejjednodušší jednoparametrový model
-Předpokládá, že všechny možné substituce stejnou pravděpodobnost (α)
a všechny nukleotidy mají stejnou frekvenci.

Kimura (2 parameter) model
-Pravděpodobnost tranzic větší než pravděpodobnost transverzí

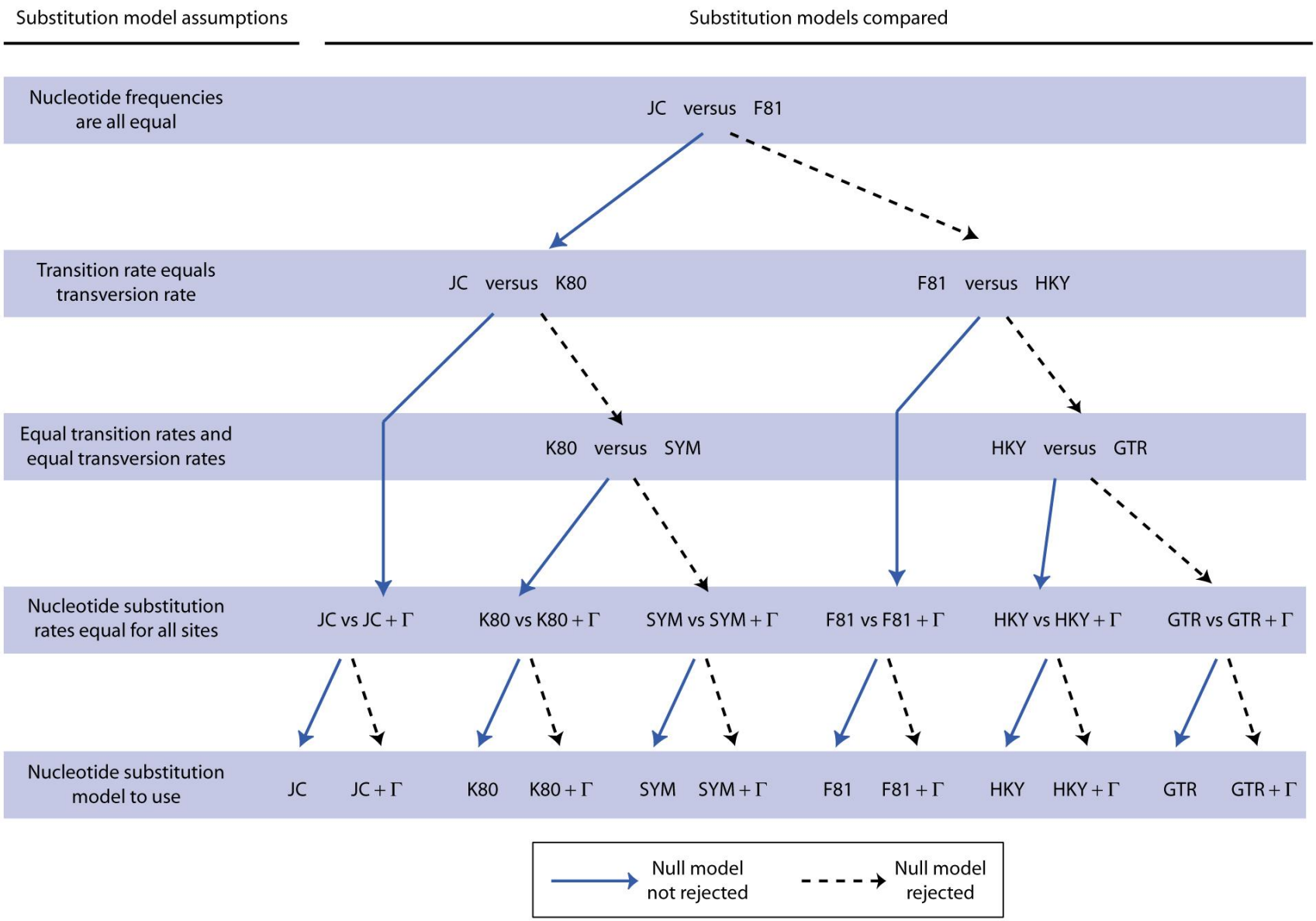
Felsenstein 81 (4 parameter) model
-Umožňuje nastavit různé frekvence nukleotidů

HKY-Hasegawa,Kishino,Yano (5 parameter) model
-Zohledňuje odlišnou pravděpodobnost transic a transverzí i různé frekvence nukleotidů

HKY + Γ
-Gama parametr umožňuje modelovat odlišnou rychlost substitucí v různých nukleotidových pozicích

Program ModelTest: vybere model, který nejlépe sedí na data

Nukleotidové substituční modely

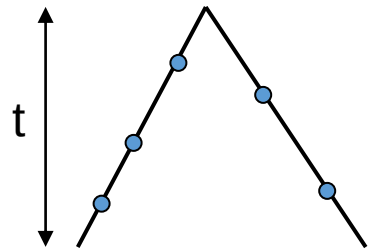


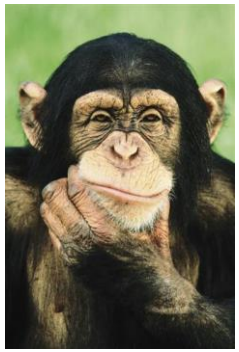
Molekulární hodiny
a datování doby divergence

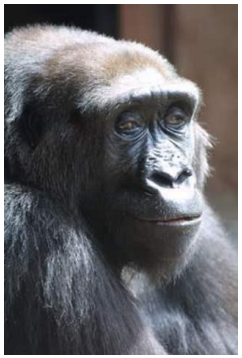
$D = 2\mu t$

$t = D/2\mu$

- Pokud známe genetickou divergenci (D) a substituční rychlost (μ) pro daný lokus, lze spočítat dobu divergence (t).

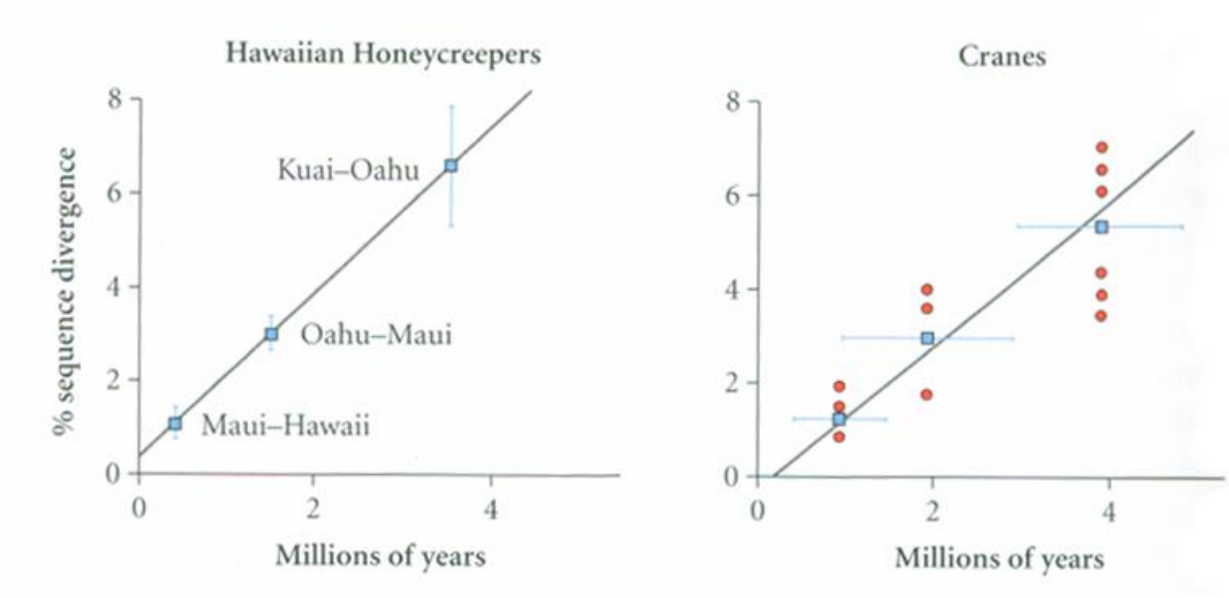






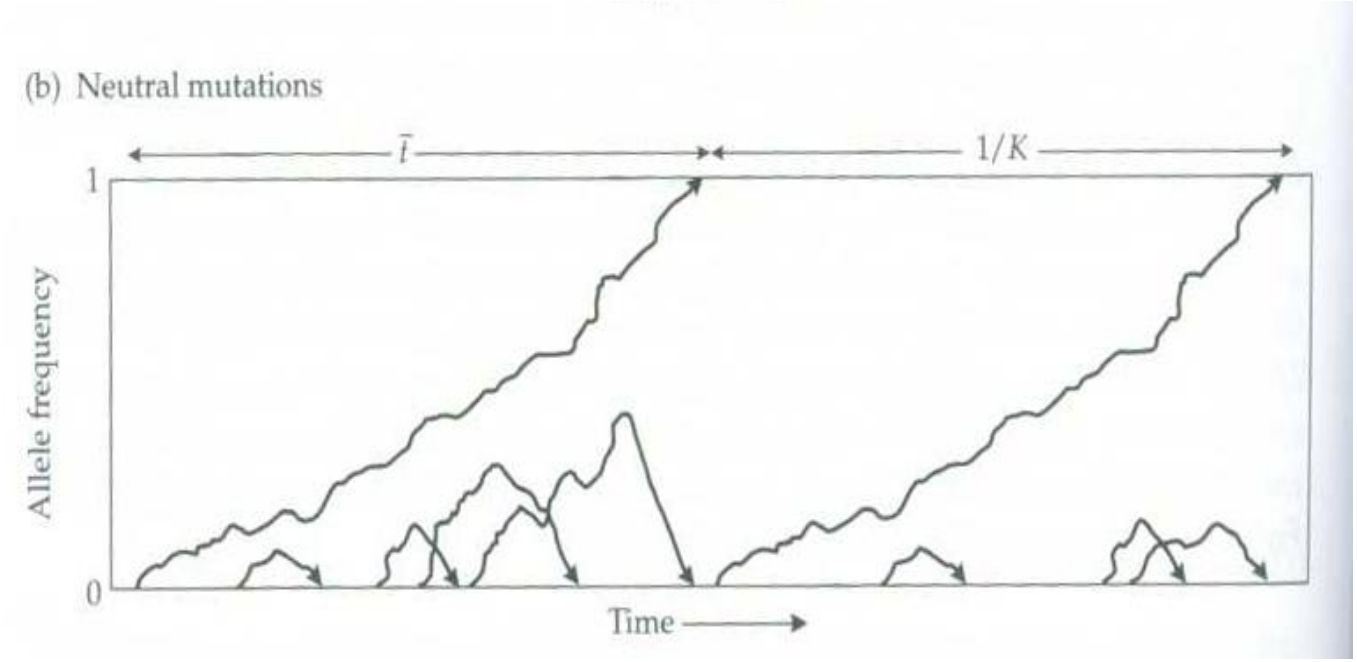
Molekulární hodiny
a datování doby divergence

- Odhad substituční rychlosti (**kalibrace molekulárních hodin**).
- Kalibrace pomocí fosilních nálezů, geologických událostí
- Nejčastěji se používá sekvence cytochromu b (mt DNA), která má u savců a ptáků substituční rychlost cca 0,01.
  Tzn. **2% divergence ~ 1 mil let.**



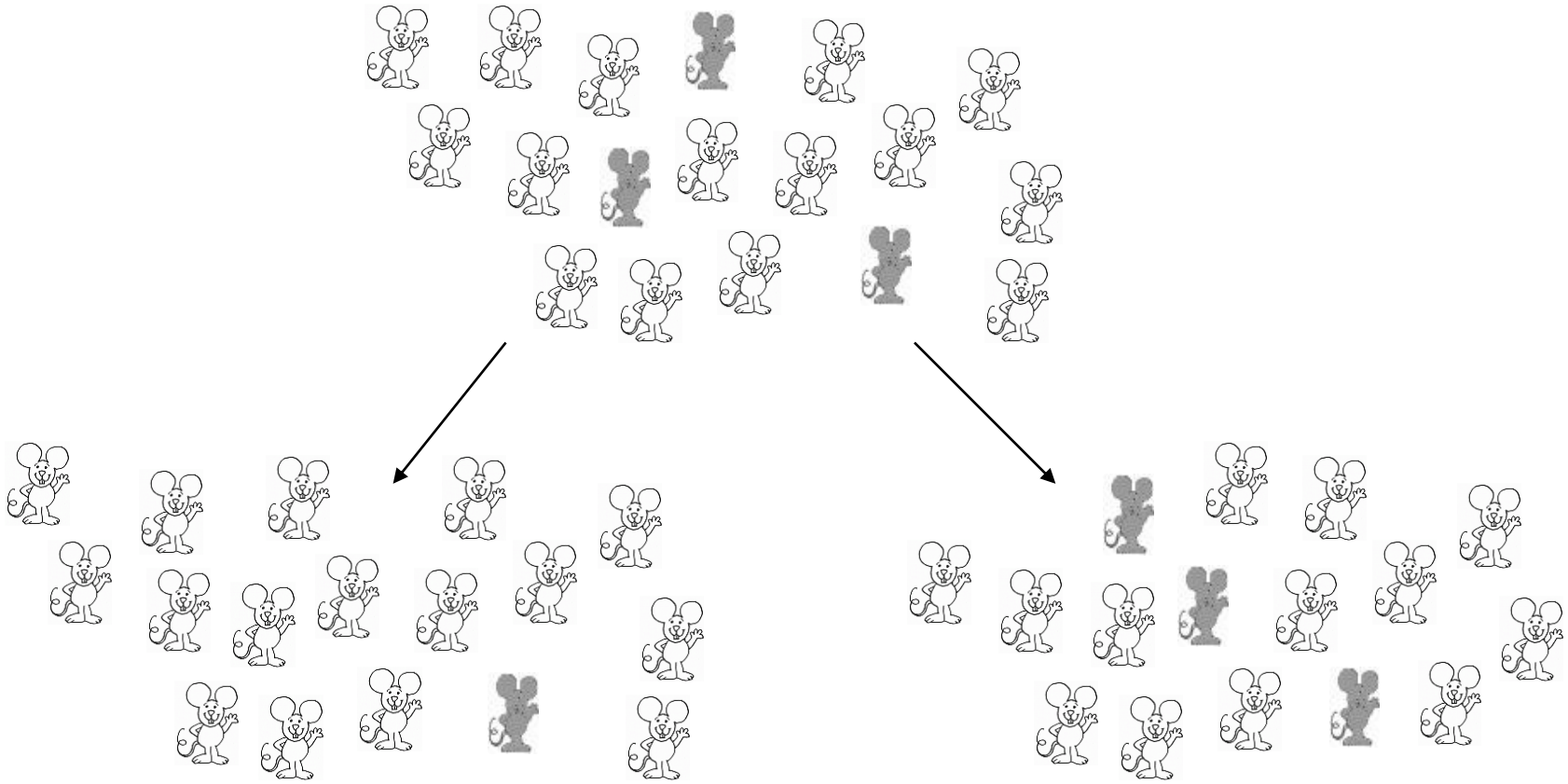
Doba fixace mutace

- Průměrná doba fixace nové neutrální mutace
- **$t = 4N_e$ generací** (pro chrX: $3N_e$, pro chrY, mt DNA: $1N_e$)
- Doba fixace má ale velký rozptyl.

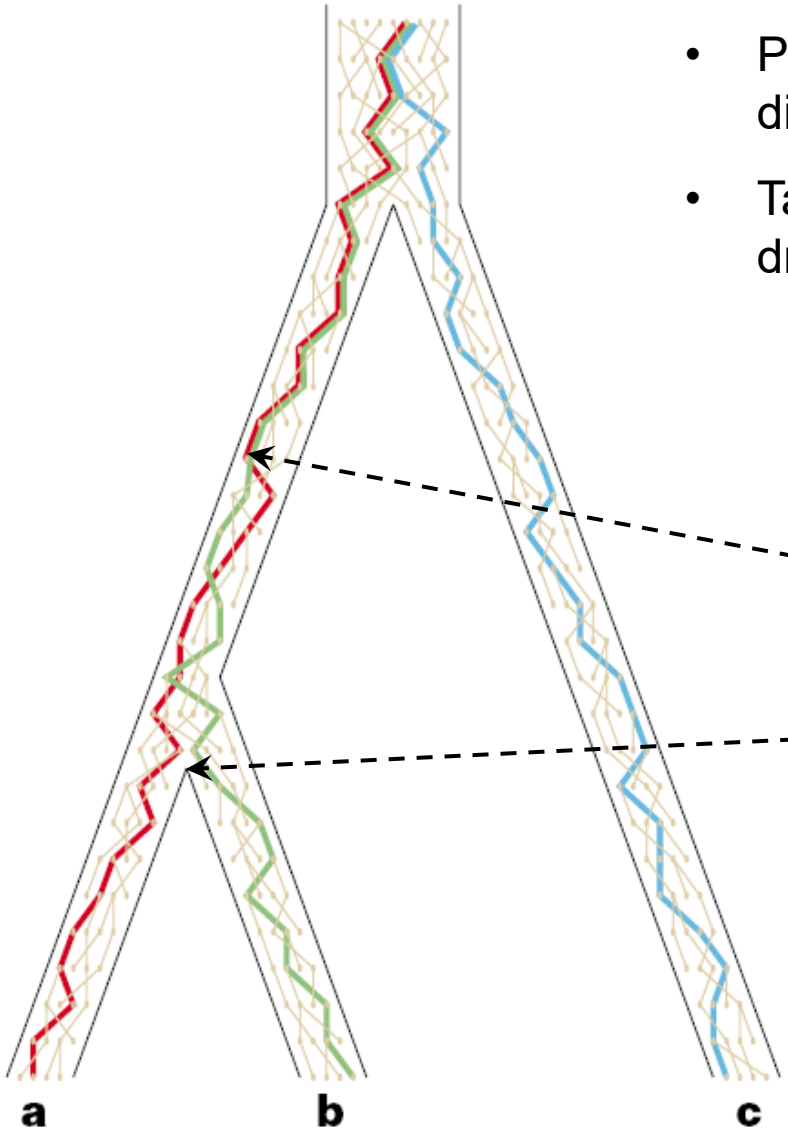


- U druhů s velkou efektivní velikostí populace může přetrvávat neutrální polymorfismus několik milionů let. Vysvětluje proč je ve velkých populacích velké množství polymorfismu.

- Dva příbuzné druhy mohou sdílet polymorfismus, který zdědily od společného předka (**ancestrální polymorfismus**).



Problémy molekulárních hodin

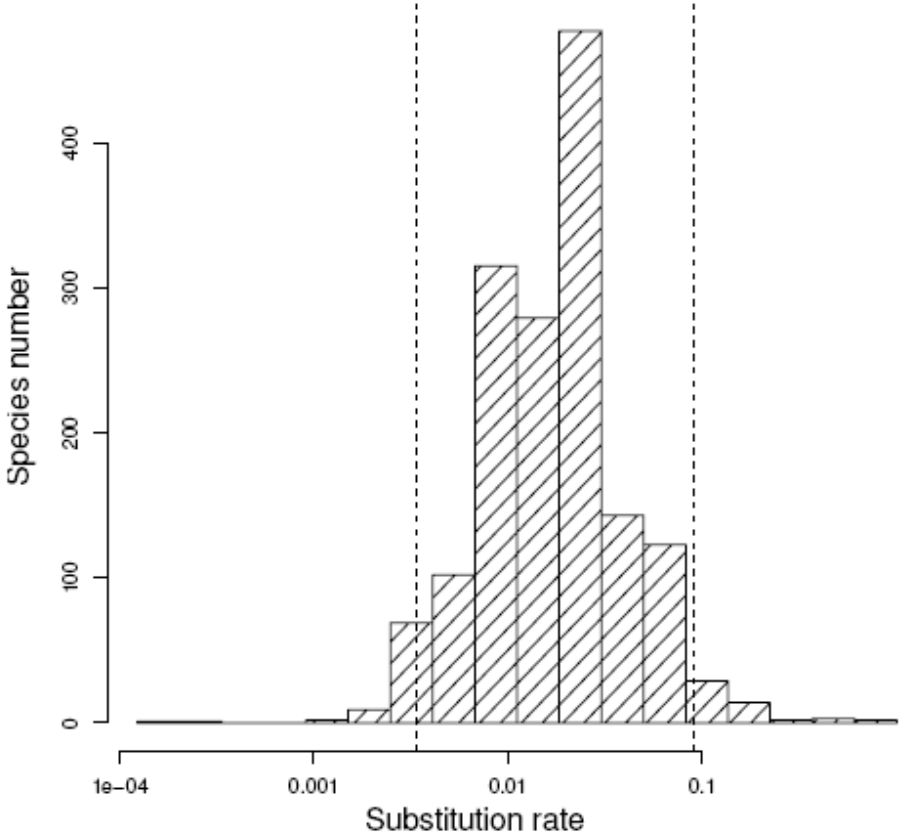


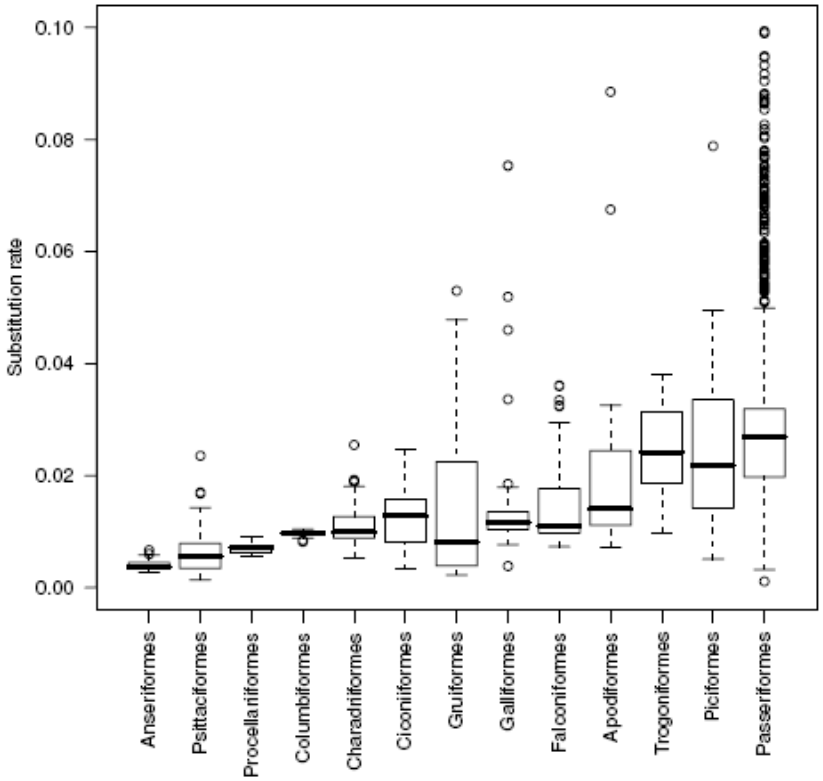
- Pomocí molekulárních hodin odhadujeme dobu divergence sekvencí.
- Ta může být výrazně nadhodnocená pokud u druhů přetrvává **ancestrální polymorfismus**.

divergence sekvencí

divergence druhů

Substituční rychlost se liší mezi taxony





Substituční rychlosti pro cytochrom b u ptáků.

Pravidlo 2% divergence ~ 1 mil let, neplatí!

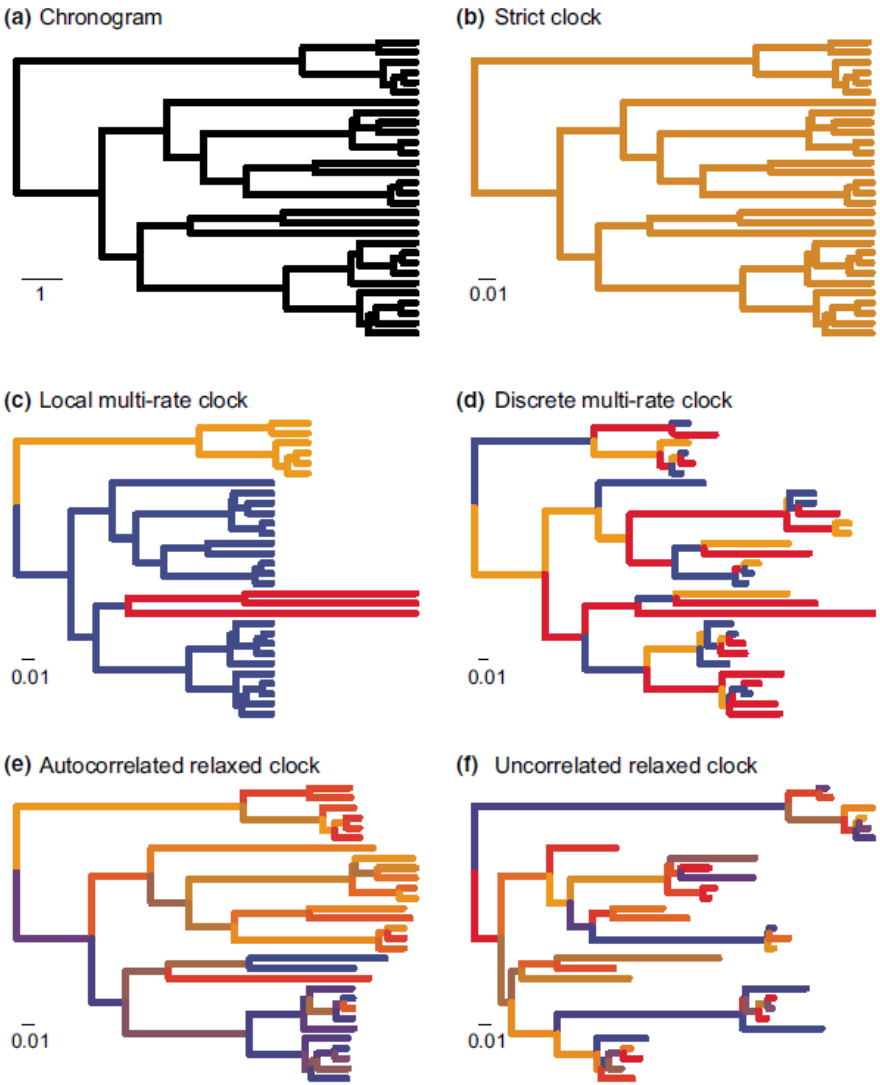
Molekulární hodiny

Striktní molekulární hodiny

- Substituční rychlost homogenní napříč fylogenezí.

Relaxované molekulární hodiny

- Berou v potaz možnou variabilitu v substituční rychlosti mezi liniemi.

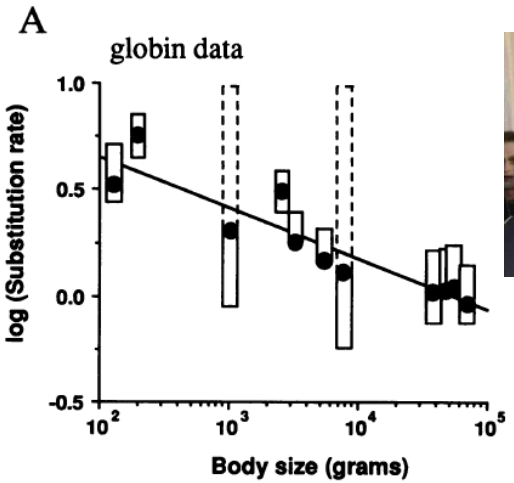


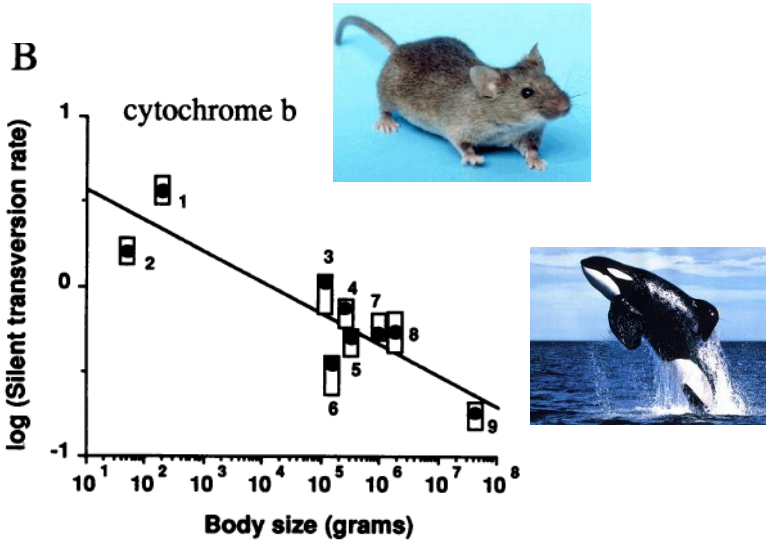
Ho and Duchene, 2014

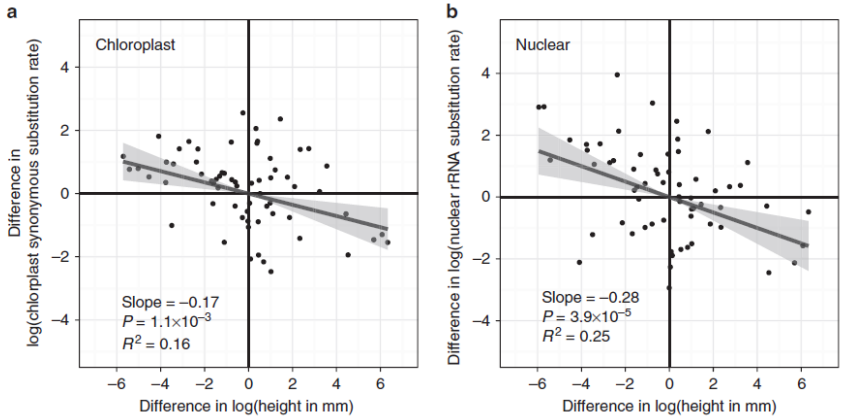
Jaké jsou příčiny variability v substituční rychlosti?

Velikost těla

Druhy s menší velikostí těla mají vyšší substituční rychlost.

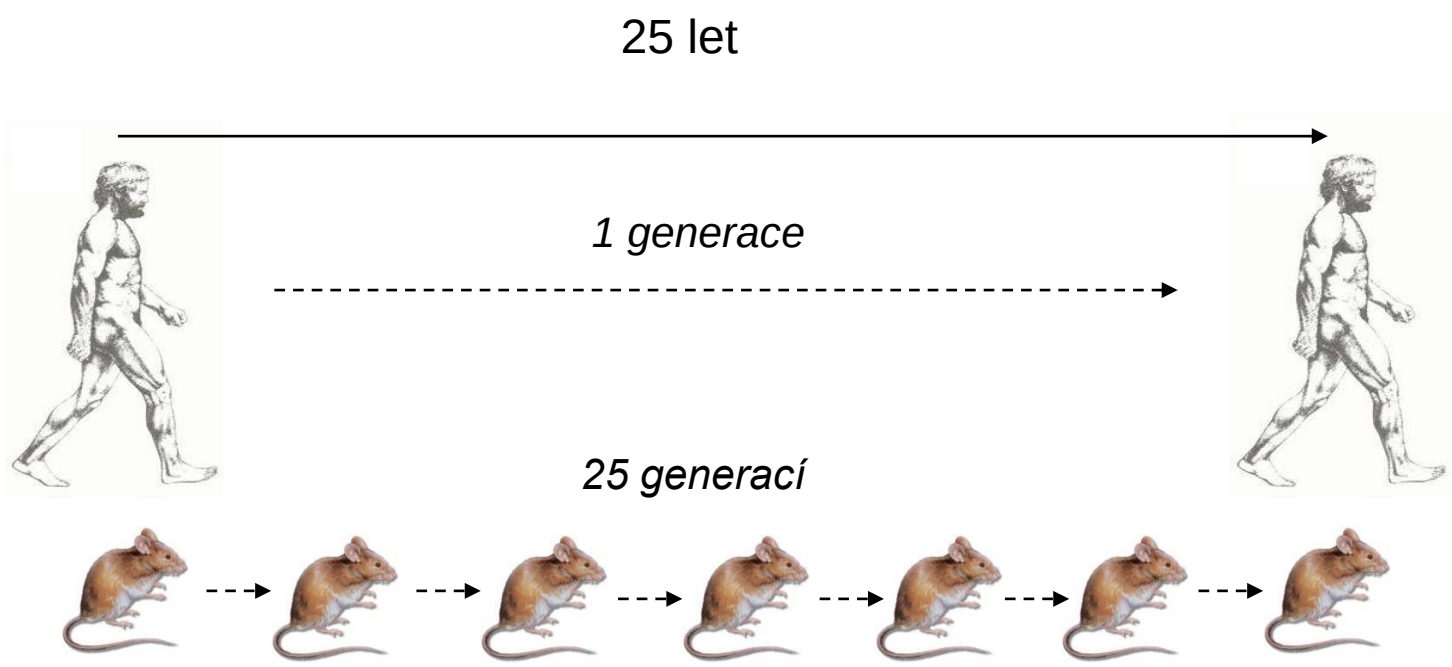






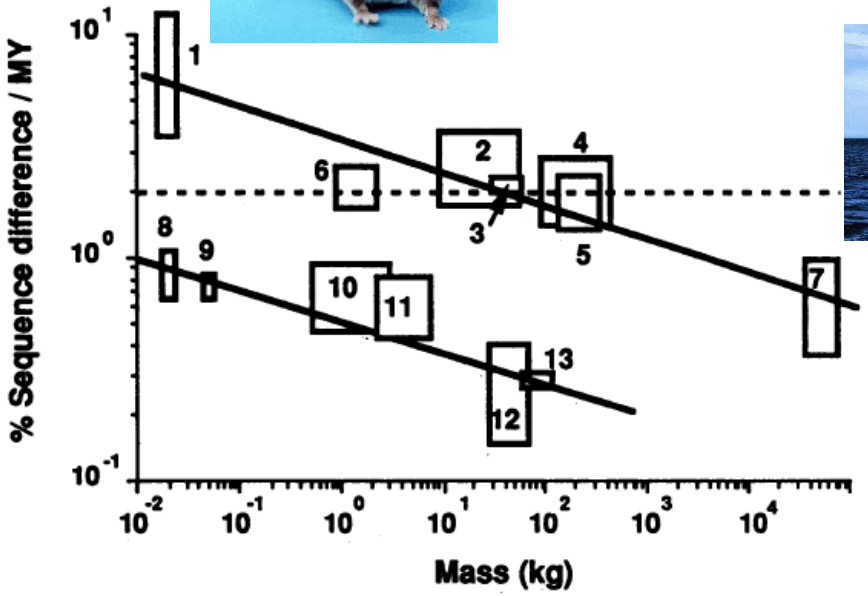
Generační doba

- Druhy s kratší generační dobou (obvykle menší velikost těla) mají vyšší substituční rychlost (na rok). Probíhá u nich více buněčných dělení v germinální linii za jednotku času -> vyšší mutační rychlost.
- Druhy s delší generační dobou, ale mají vyšší i substiituční rychlost vztaženou na generaci. Druhy s delší generační dobou produkují delší dobu gamety -> více buněčných dělení -> vyšší mutační rychlost.



Metabolická rychlost

- Druhy s vyšší metabolickou rychlostí (tj. s menší velikostí těla) mají vyšší substituční rychlost.
- Vysvětlí i proč teplokrevní mají vyšší substituční rychlost než studenokrevní.



Délka života

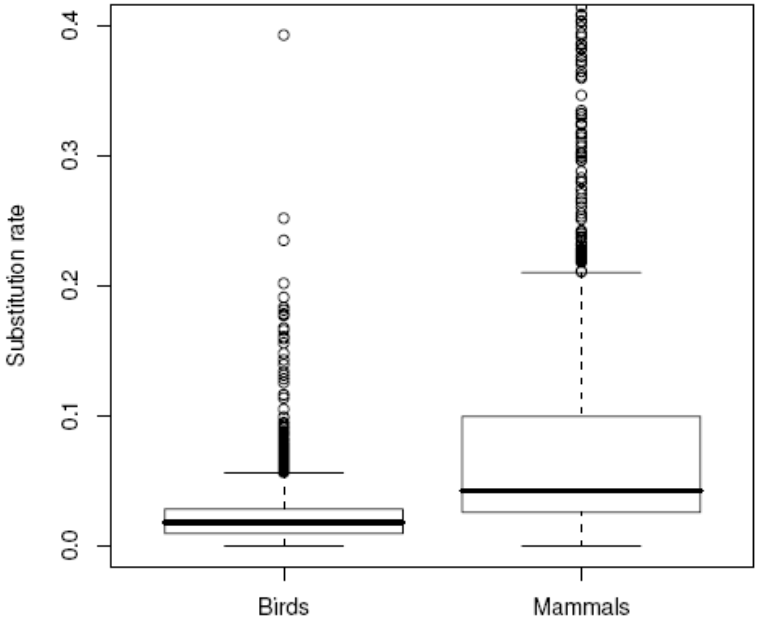
- Dlouhověké druhy si vyvinuly mechanismy, jak se bránit mutačnímu stresu. Mají účinnější DNA reparační mechanismy. Tím pádem nižší substituční rychlost.

vysoký metabolismus

dlouhověcí

nízký metabolismus

krátkověcí

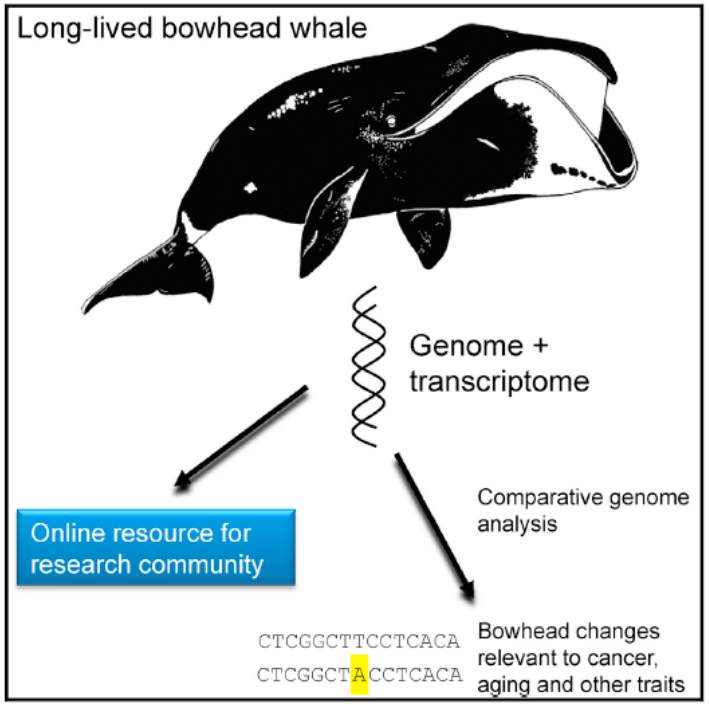


Resource

Cell Reports

Insights into the Evolution of Longevity from the Bowhead Whale Genome

Graphical Abstract



Authors

Michael Keane, Jeremy Semeiks, ...,
Bo Thomsen, João Pedro de Magalhães

Correspondence

jp@senescence.info

In Brief

The bowhead whale is the longest-lived mammal, possibly living over 200 years. Keane et al. sequence the bowhead genome and transcriptome and perform a comparative analysis with other cetaceans and mammals. Changes in bowhead genes related to cell cycle, DNA repair, cancer, and aging suggest alterations that may be biologically relevant.

Highlights

- Genome and two transcriptomes of the bowhead whale, the longest-lived mammal
- Bowhead-specific mutations in genes associated with cancer and aging (e.g., ERCC1)
- Duplications in genes associated with DNA repair, cell cycle, and aging (e.g., PCNA)
- Changes in genes related to thermoregulation (UCP1) and other bowhead traits

Gerbillus nanus
0.741 substitution/site/Myr

Balaenoptera borealis
0.007 substitution/site/Myr

Téměř neutrální teorie evoluce

- **neutrální mutace**
  působí na ně drift
- **škodlivé / výhodné mutace**
  působí na ně selekce
- **mírně škodlivé / výhodné mutace**
  působí na ně drift i selekce

Tomoko Ohta

(Téměř) neutrální mutace: $|2s| < \frac{1}{2N_e}$

O jejich osudu rozhoduje více drift než selekce

Mírně škodlivé/výhodné mutace se v malých populacích chovají jako neutrální, kdežto ve velkých jako škodlivé.

Téměř neutrální teorie evoluce předpovídá rychlejší evoluční rychlost v malých populacích

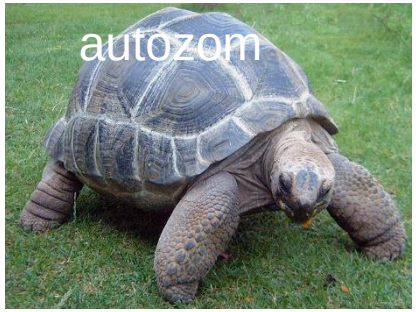
- Většina mutací škodlivých.
- V malých populacích se fixuje více škodlivých mutací než ve velkých.
- Druhy s malými populacemi mají rychlejší substituční rychlost (rychlejší molekulární hodiny) než druhy s velkými populacemi.

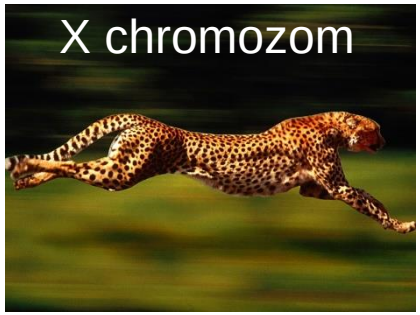
>

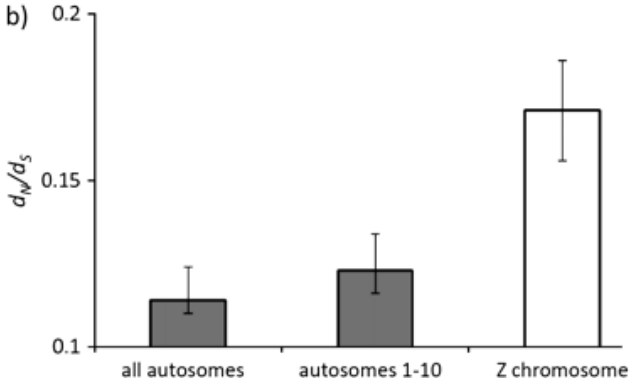
>

Rychlejší molekulární evoluce pohlavních chromosomů

- Platí i pro části genomu s nižší N_e (pohlavní chromozomy, mtDNA). Rychlejší evoluce na pohlavních chromosomech či mtDNA ve srovnání s autosomy.

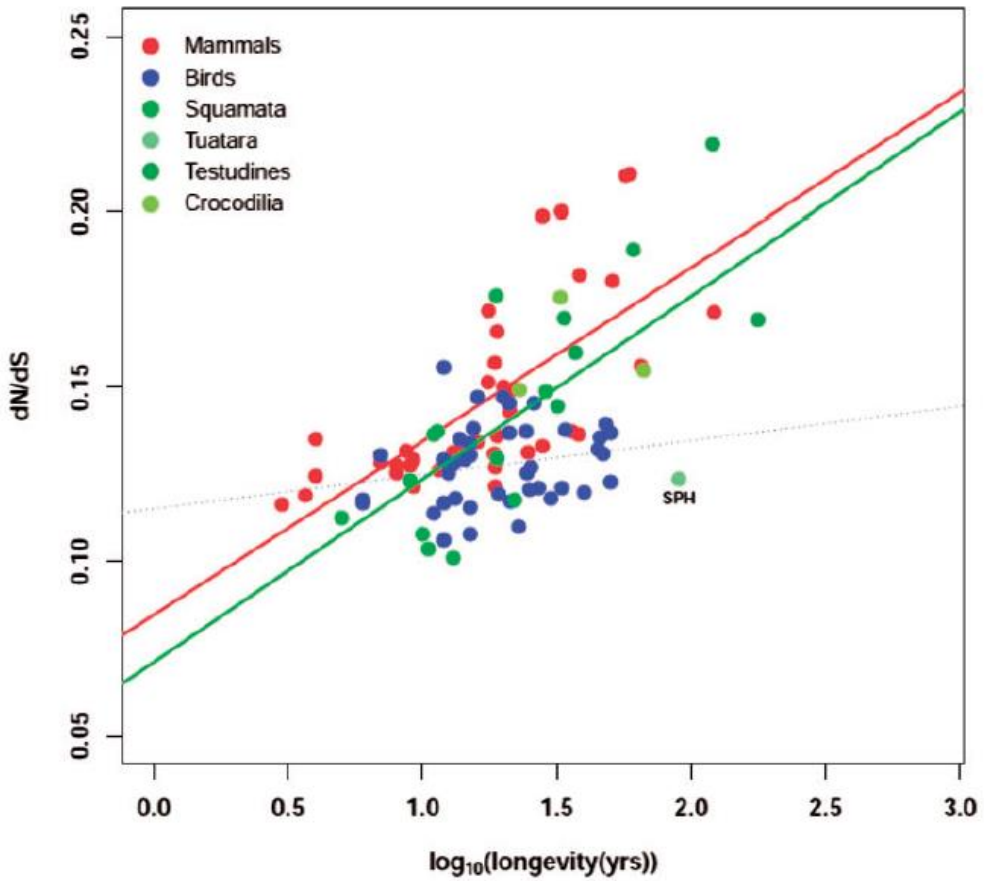






Mank et al. 2010

V souladu s teorií téměř neutrální evoluce mají druhy s malými populacemi (tj. dlouhověcí s velkou velikostí těla) mají méně nesynonymních (škodlivých) substitucí (dN).



Figuet et al. 2016

Molekulární hodiny

Ani jeden ze základních předpokladů neplatí:

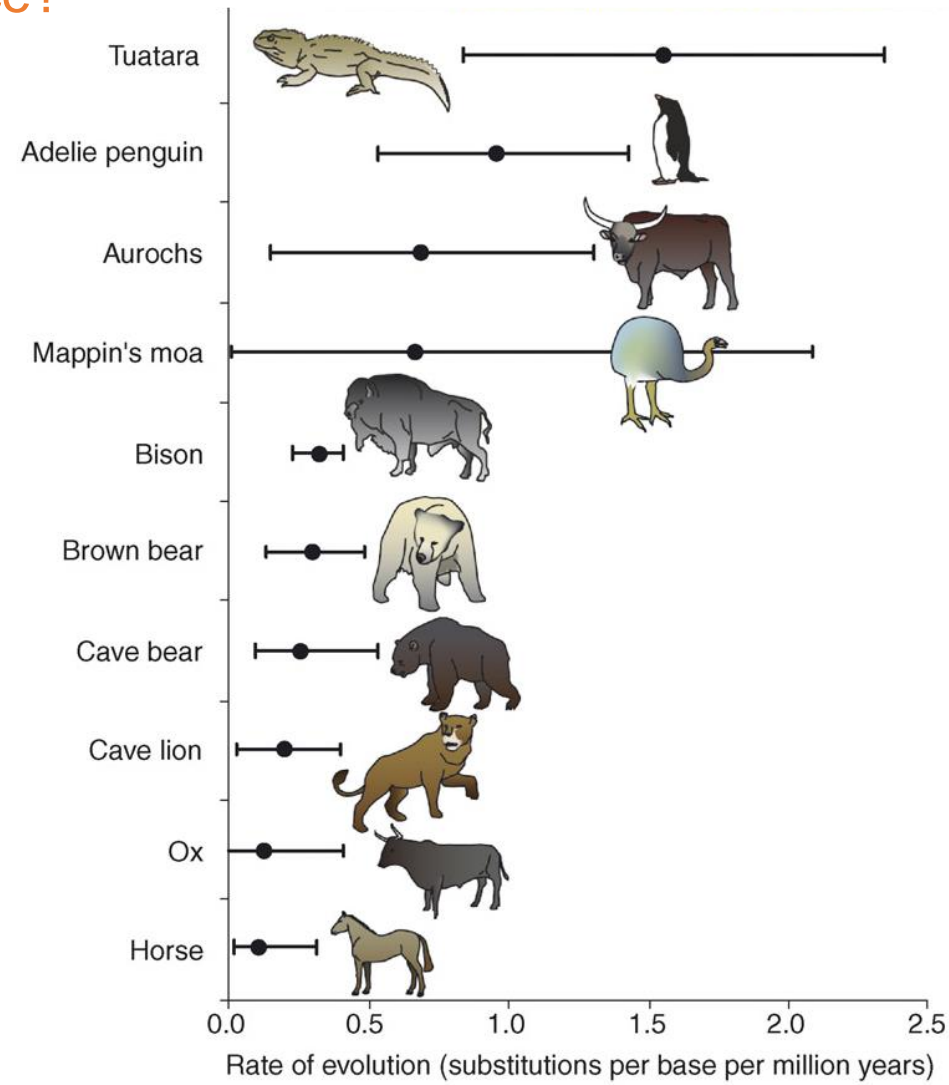
1. Mutační rychlost není konstantní. Liší se u různých taxonů.
2. Substituční rychlost není zcela nezávislá na velikosti populace (která se také velmi liší mezi druhy.)

Existuje souvislost mezi substituční rychlostí a rychlostí fenotypické evoluce?

Hatérie novozélandská

pomalý metabolismus
dlouhá generační doba
pomalá fenotypická evoluce

Ale vysoká substituční rychlost v mtDNA.

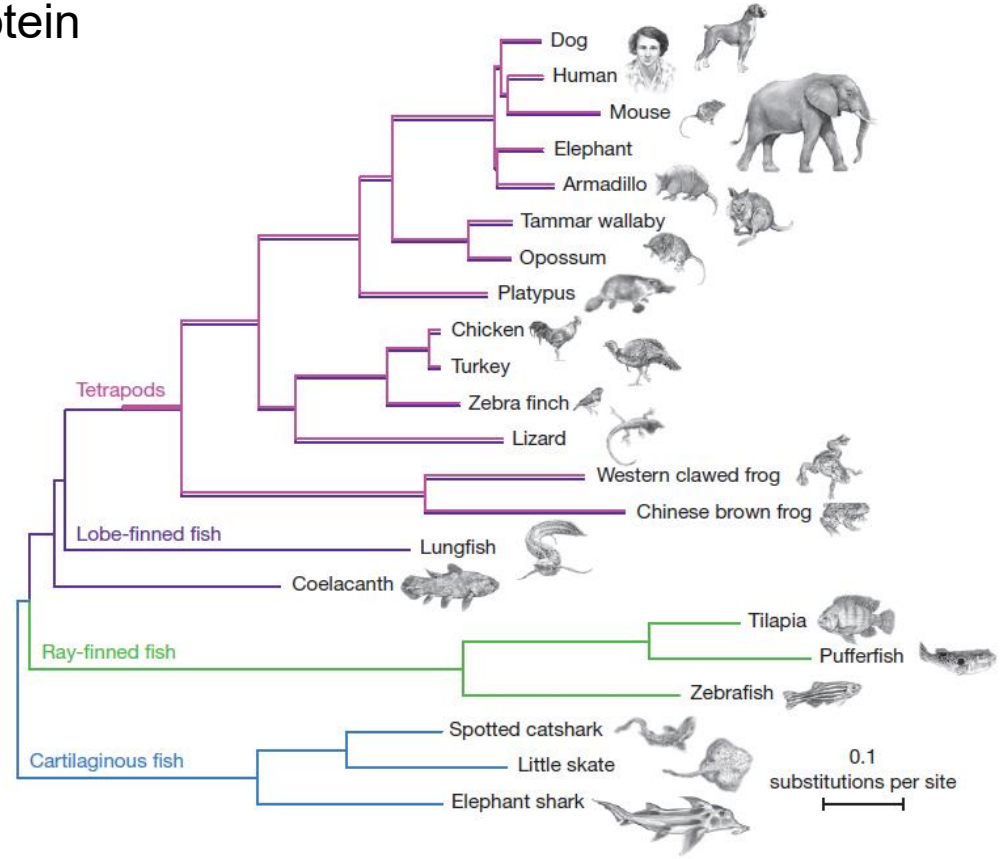


TRENDS in Genetics

Existuje souvislost mezi substituční rychlostí a rychlostí fenotypické evoluce?

Latimérie podivná

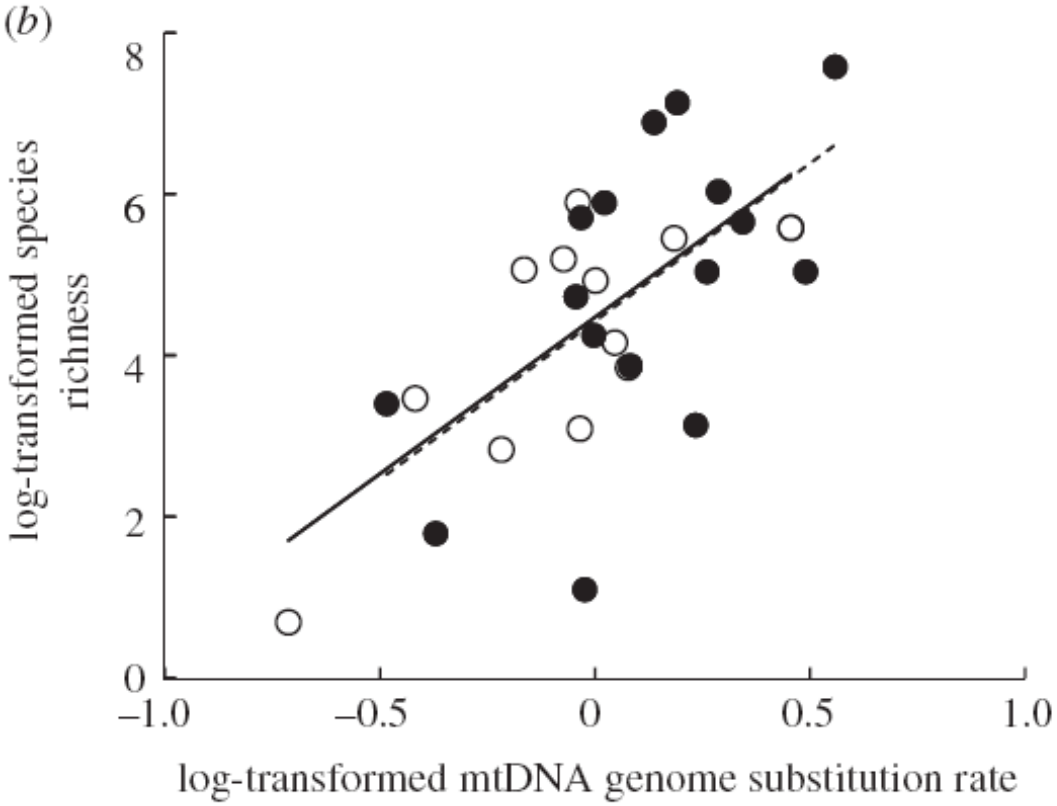
2x pomalejší substituční rychlost protein kódujících sekvencí ve srovnání s tetrapody.



Souvislost mezi substituční rychlostí a druhovým bohatstvím

Druhově bohatší taxony mají rychlejší substituční rychlost.

Rychlost molekulární evoluce může urychlovat speciaci.



○ birds ● reptiles