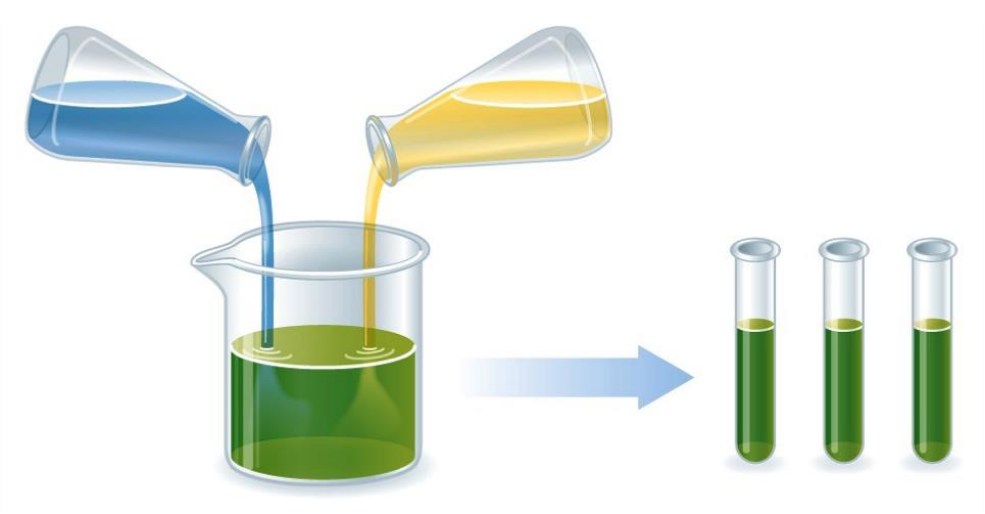
Dědičnost

Dědičnost

HE LOOKS JUST LIKE HIS FATHER!
Cole
© 2012 TYSON COLE
THEDEEPEND-COMIC.BLOGSPOT.COM

Směsná dědičnost (blending inheritance)



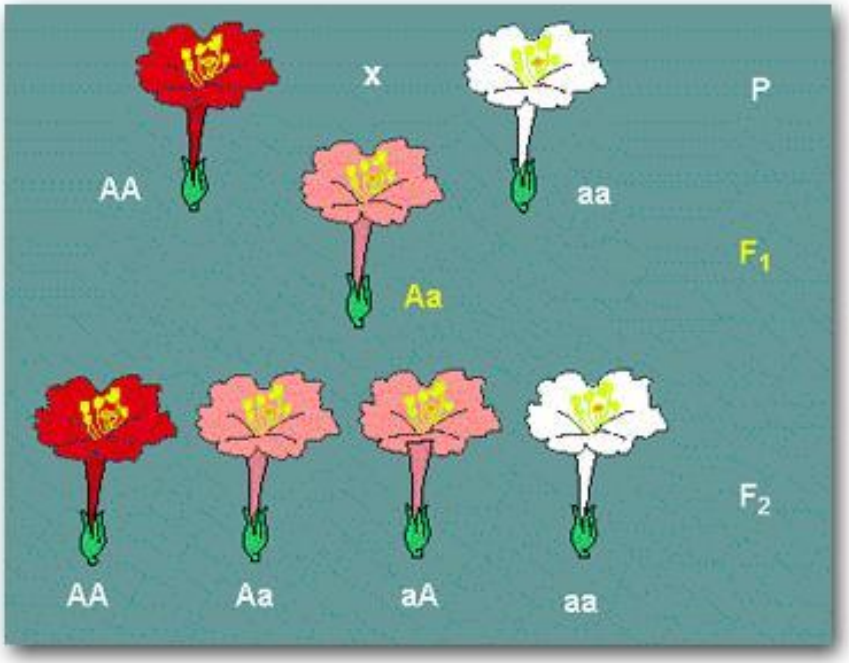
Fleeming Jenkin kritizuje Darwinovu teorii evoluce.

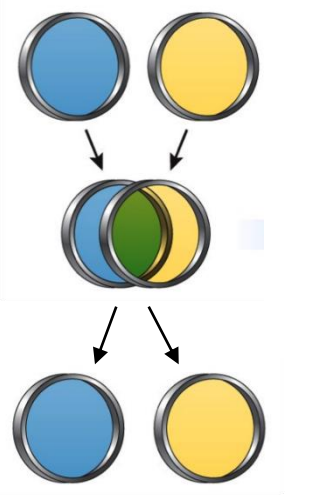
...ALE UVĚŘIL BY NĚKDO TOMU, ŽE NA CELÉM OSTROVĚ POSTUPNĚ VZNIKNE BÍLÁ NEBO I JEN ŽLUTÁ POPULACE?

Mendelova teorie dědičnosti (1866)

1. Zákon o čistotě a segregaci vloh

Vlohy pro jednotlivé znaky se vzájemně nemísí a v dalších generacích mohou znovu nezměněné segregovat.

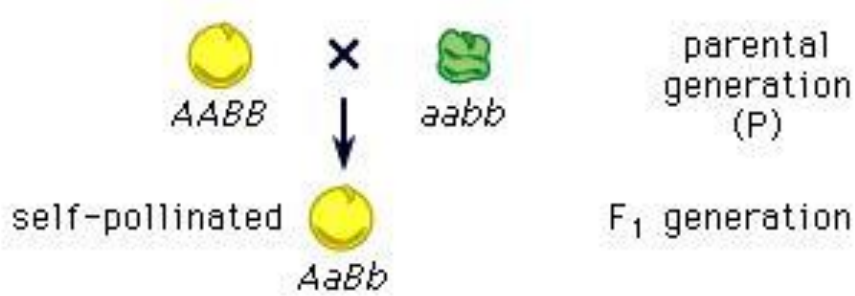




Mendelova teorie dědičnosti

2. 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

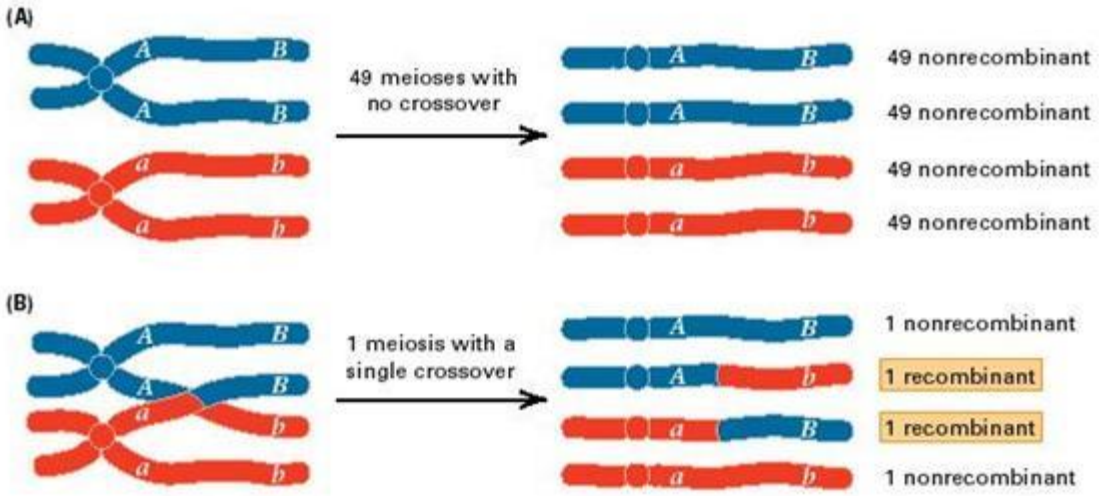
F2 generation

© 2006 Encyclopædia Britannica, Inc.

Chromosomová teorie dědičnosti a genová vazba

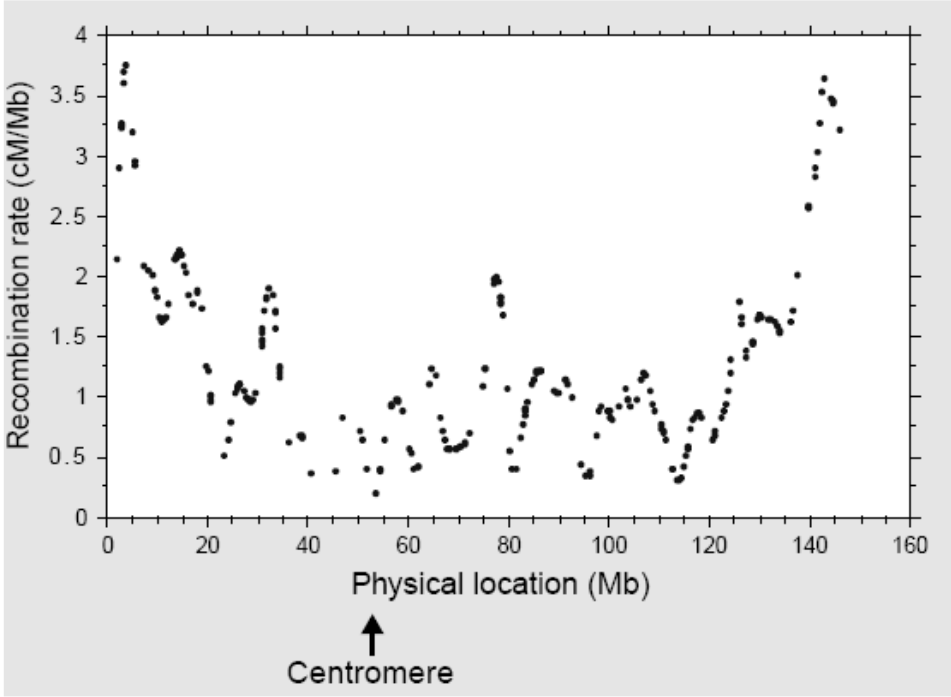
Thomas Morgan

- Alely, které leží na jednom chromosomu vedle sebe, se dědí společně (jsou ve vazbě).
- Vazba alel může být porušena rekombinací.
- Vzdálenost genů na chromosomech se měří v jednotkách cM (1cM ~ 1% rekombinantních genotypů)



Míra rekombinace (r)

- Lze odhadnout cM/Mb
- Vyšší na koncích chromosomů (telomery), nízká u centromer.
- Větší míra rekombinace na malých chromosomech než na velkých.
- Horká místa rekombinace (recombination hotspots), typické pro savce. Nejsou u Drosophily, C. elegans či ptáků
- Crossing-over interference. Obvykle jen 1 crossing-over na chromosom. Max. 3.

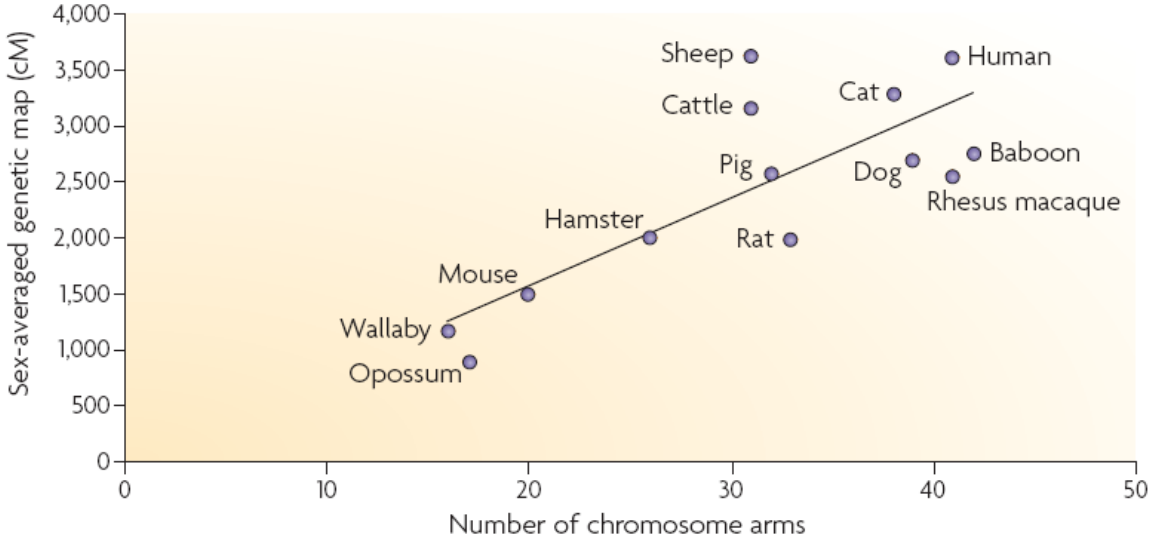


Míra rekombinace (r)

- **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)

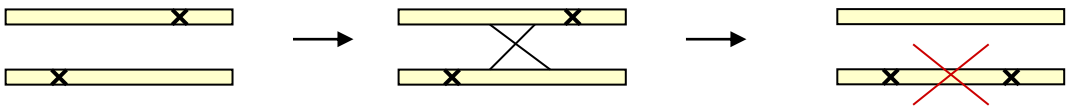
Je odlišná u různých organismů



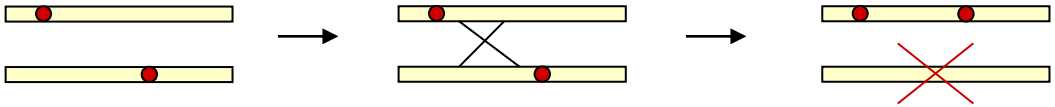
- Druhy s velkým počtem malých chromosomů rekombinují více než druhy s malým počtem velkých chromosomů.
- Vyjadřuje nutnost min. jednoho crossing-overu na chromosom, aby bylo zabráněno aneuploidiím?

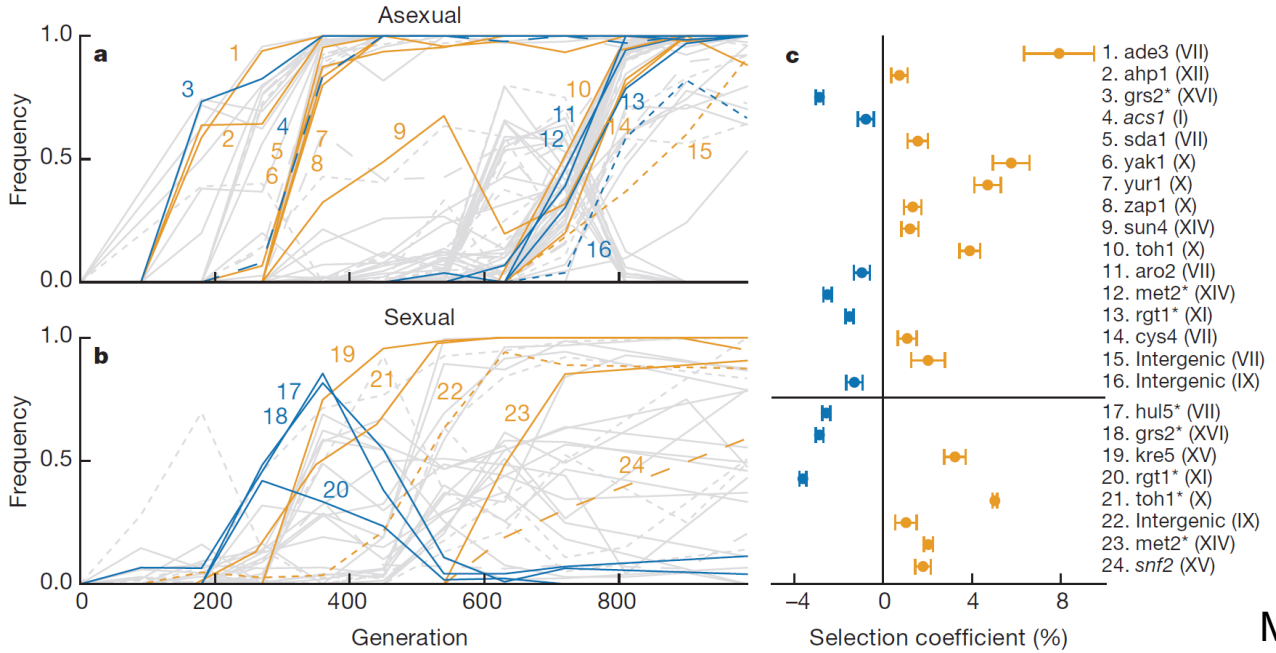
Evoluční význam rekombinace

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



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





McDonald et al. 2016

Mendelova teorie dědičnosti

3. Zákon o identitě reciprokých křížení

Nezáleží, zda je alela zděděná od otce či od matky.

♀ **AA** × **aa** ♂

↓

Aa

♂ **AA** × **aa** ♀

↓

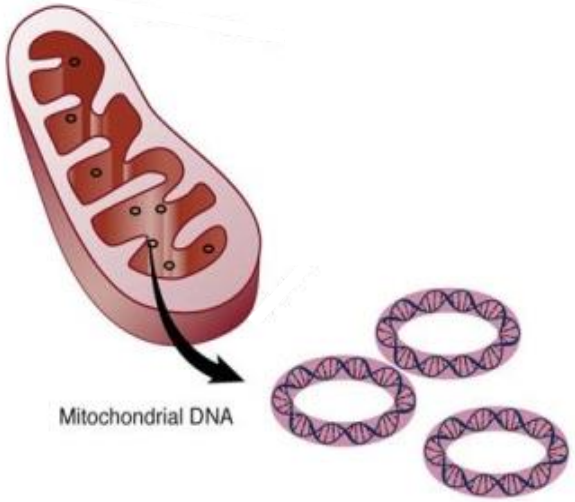
Aa

Uniparentální dědičnost

Mitochondriální, plastidová DNA

- Dědičnost po mateřské linii
- Ve výjimečných případech dědičnost po otcovské linii (škeble, slávky).

- Samci jsou pro mtDNA slepá evoluční linie, mohou jim škodit.
- Mitochondrie živočichů značně „ochočené“. Většina genů mtDNA přesunuta do jádra.
- Rostlinná mtDNA nese více genů. Může způsobovat pylovou sterilitu.
- „Mothers curse“ (matčina kletba)



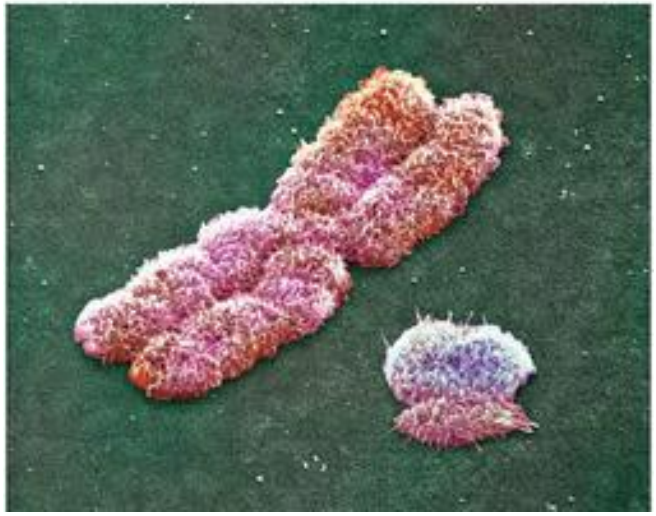
Intracelulární paraziti Arthropod

Wolbachia

- Napadá více než polovinu druhů hmyzu
- U některých hostitelů způsobuje
  - cytoplazmatická nekompatibilita; tj. infikovaní samci se nemůžou rozmnožit s neinfikovanými samicemi
  - partenogeneze; tj. infikované samičky se rozmnožují bez samců
  - feminizace samců
  - usmrcení samců

Nepárové pohlavní chromosomy

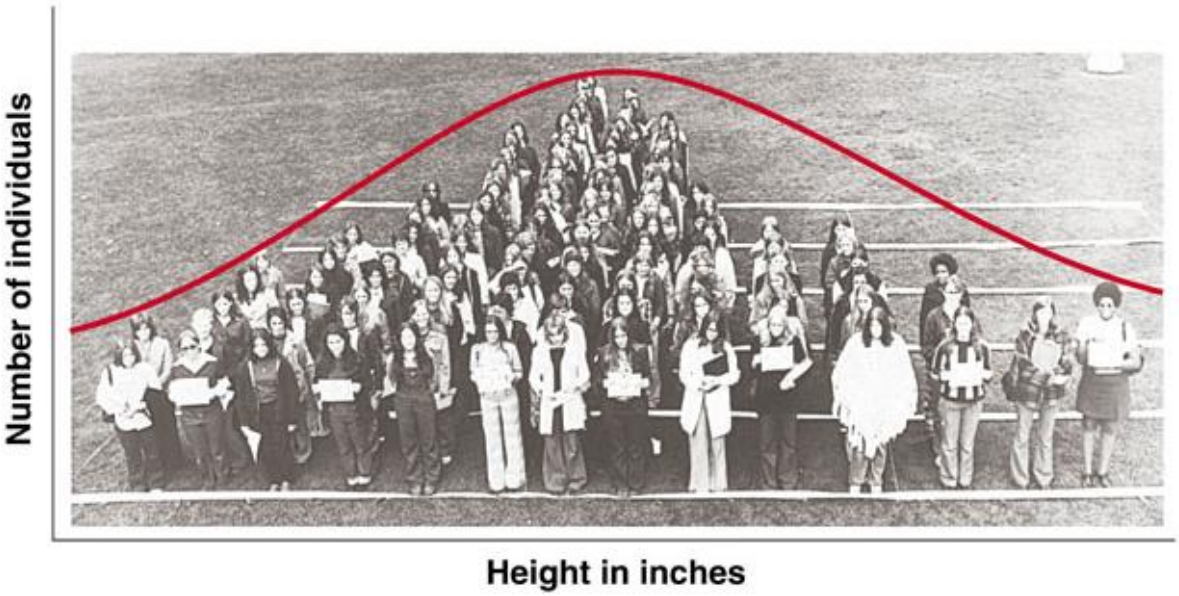
- Chromosom Y dědičnost po otcovské linii.
- Chromosom W dědičnost po mateřské linii.



Jednoduchá Mendelovská dědičnost vs . dědičnost kvantitativních znaků

Kvantitativní znaky

- vykazují kontinuální variabilitu
- **často ovlivněny prostředím**
- podmíněny mnoha geny (polygeny)
- účinky jednotlivých genů se často vzájemně sčítají **(aditivní účinky)** anebo mezi nimi jsou různé typy genových interakcí.



Heritabilita (dědivost) (H^2, h^2)

v širším smyslu:

- udává, jak velká část proměnlivosti znaku je zapříčiněna genetickými faktory.
- lze vypočítat jako podíl geneticky podmíněné a celkové variability znaku

$$H^2 = V_G/V_P$$

Proměnlivost (variance) kvantitativních znaků

$$V_P = V_G + V_E$$

V_P - fenotyp
V_G - genotyp
V_E - prostředí

- pohybuje se mezi 0 a 1.
- znaky s vyšší heritabilitou lépe odpovídají na působení selekce.

Genové (epistatické) interakce

- Účinky dvou či více genů se vzájemně ovlivňují

Dominantní epistáze
Recesivní epistáze
Inhibice
Komplementarita
Kompenzace

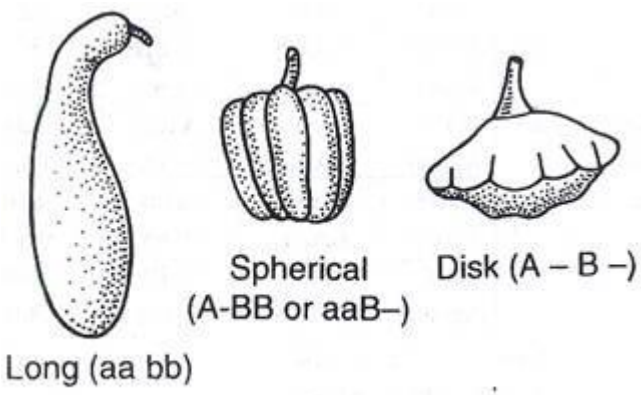


Fig. 39.1. Shape of summer squash.

Heritabilita (dědivost) (H^2, h^2)

Heritabilita

v užším smyslu:
podíl aditivní složky genetické variability a celkové variability znaku

$$h^2 = V_A/V_P$$

Proměnlivost (variance) kvantitativních znaků

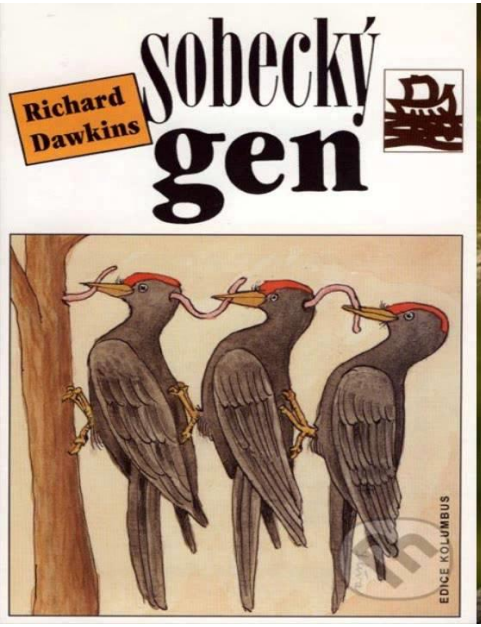
$$V_P = V_G + V_E$$

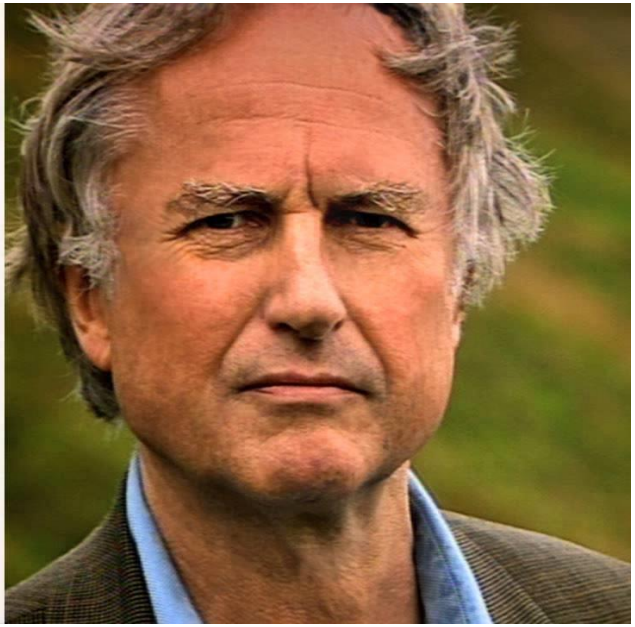
$$V_P = V_A + V_D + V_I + V_E$$

V_P - fenotyp
V_G - genotyp
V_E - prostředí
V_A - aditivní účinky
V_D - dominance
V_I - interakce

- Přítomnost epigenetických interakcí mezi geny podmiňujícími kvantitativní znaky snižuje dědivost těchto znaků.

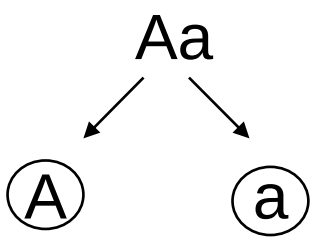
Nemendelovská dědičnost





Meiotický tah

- Do gamet se při meióze dostává přednostně jedna alela.



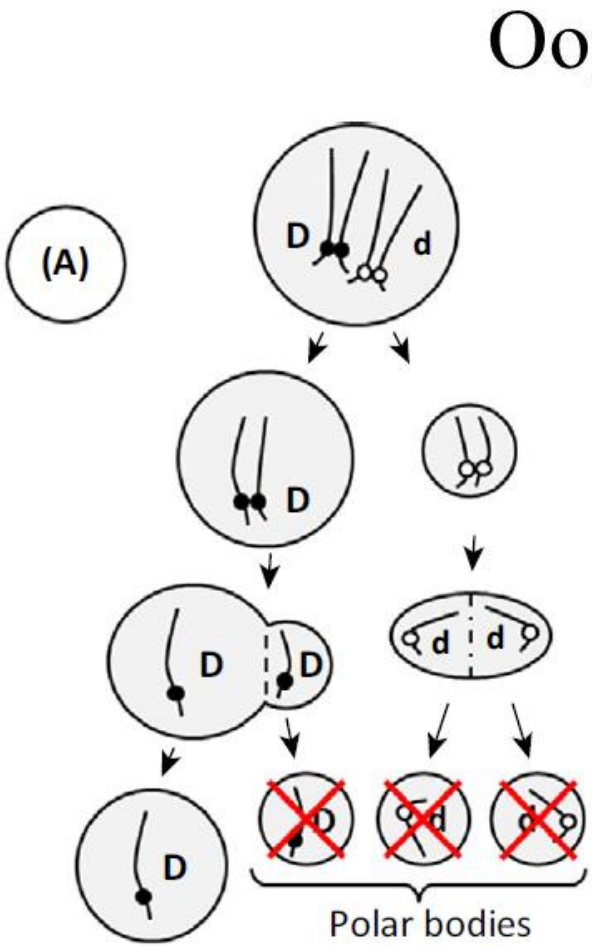
~~1 : 1~~

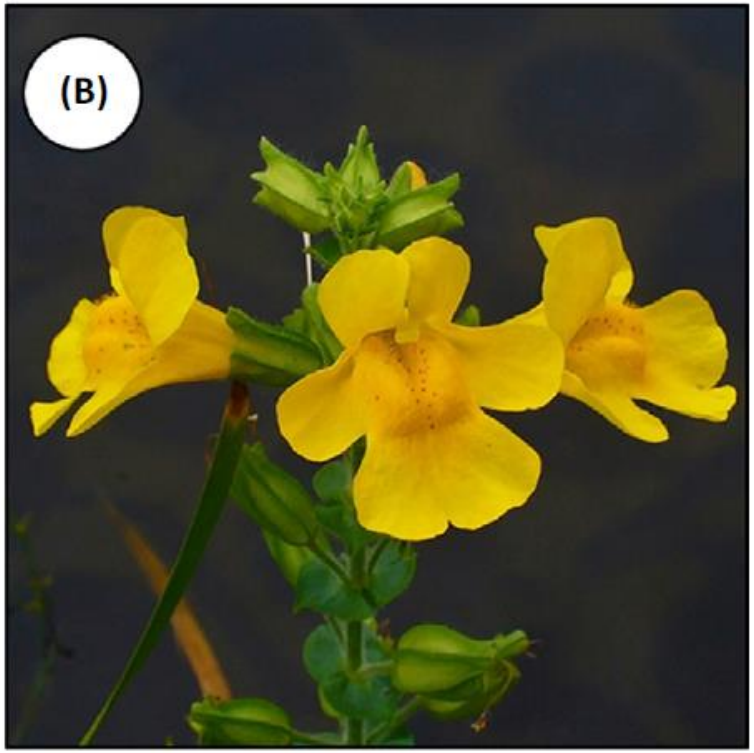
10 : 1

1 : 10

Samičí meiotický tah

- Jedna alela přednostně vytlačena do pólové buňky





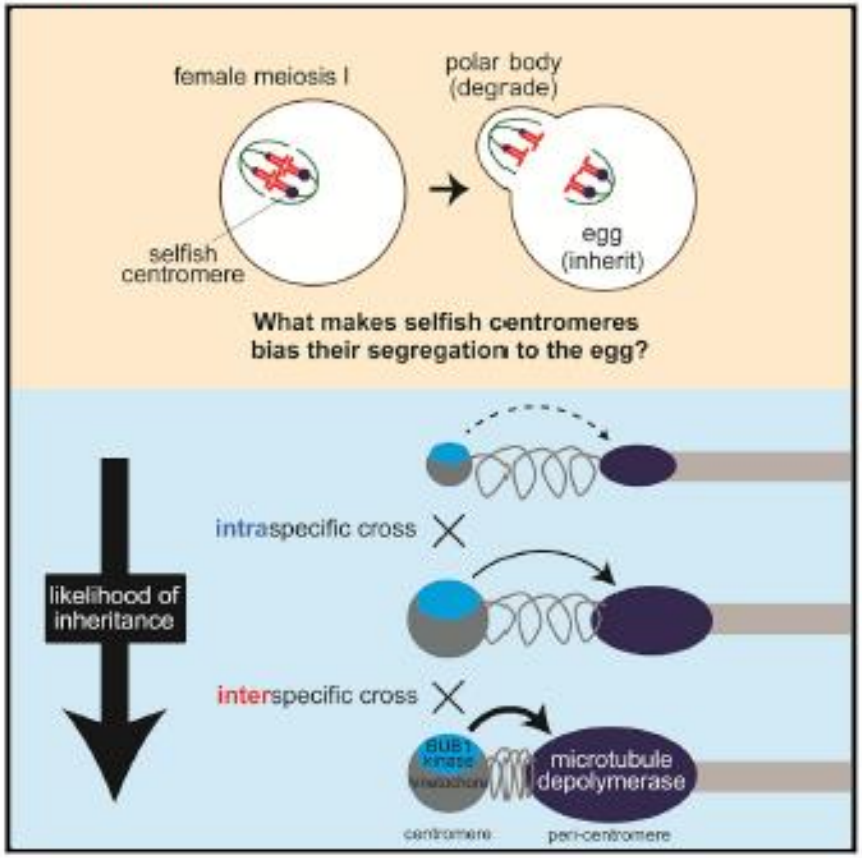
Kejklířka skvrnitá (*Mimulus guttatus*)

Article

Cell

Molecular Strategies of Meiotic Cheating by Selfish Centromeres

Graphical Abstract



Authors

Takashi Akera, Emily Trimm,
Michael A. Lampson

Correspondence

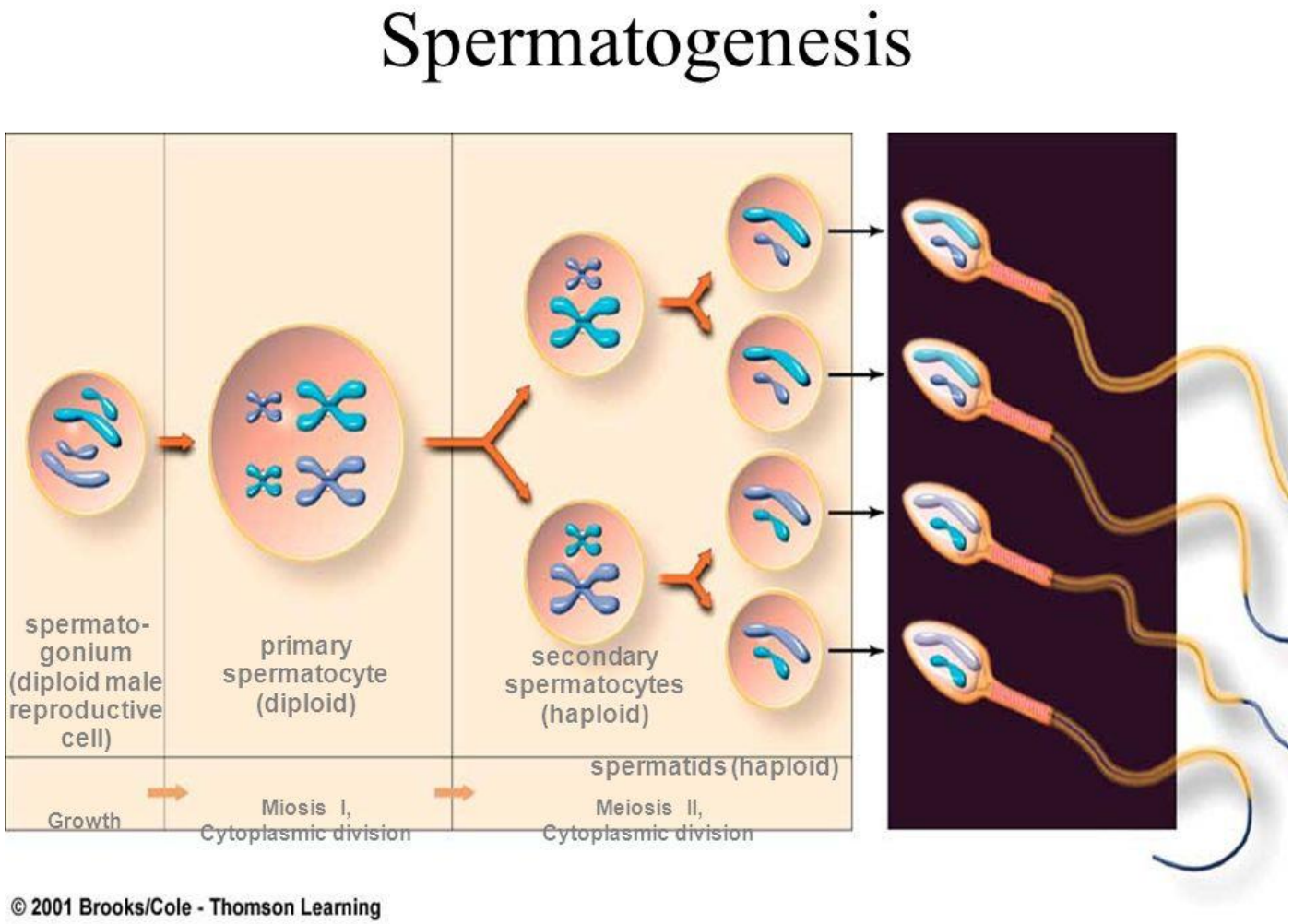
lampson@sas.upenn.edu

In Brief

The enrichment of microtubule-destabilizing activity on selfish centromeres provides a mechanistic basis for centromere drive.

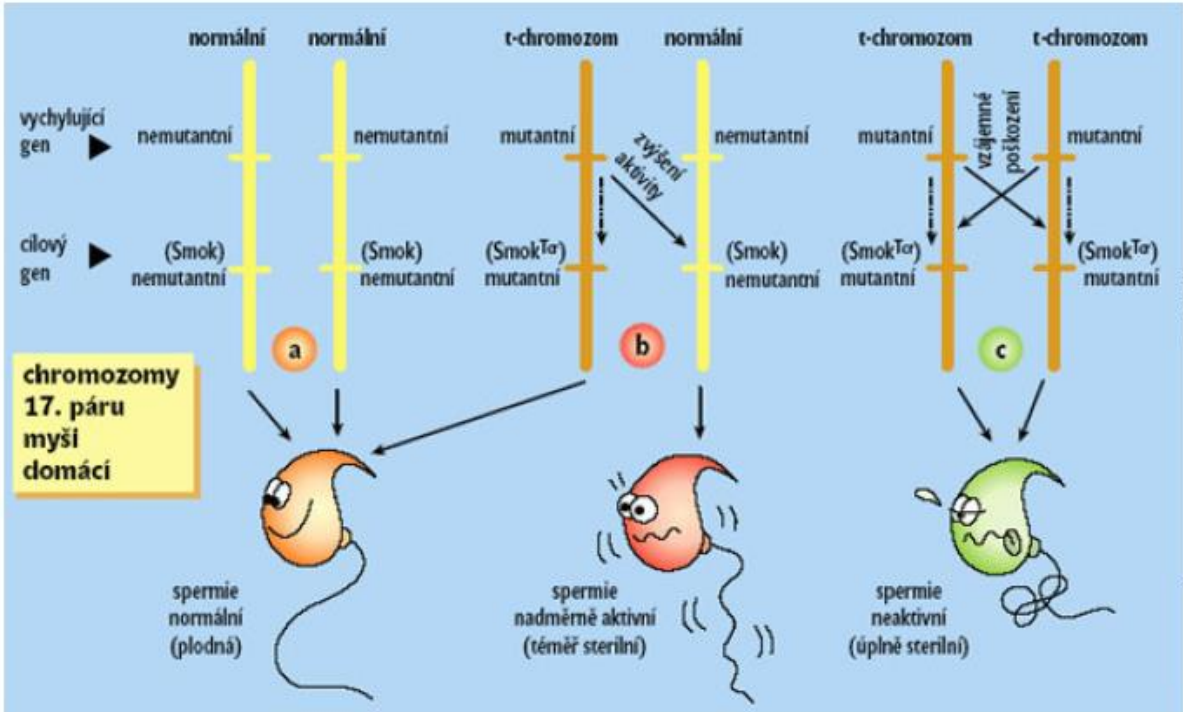
Samčí meiotický tah (gametický tah)

- likvidace spermií nesoucích určitou alelu

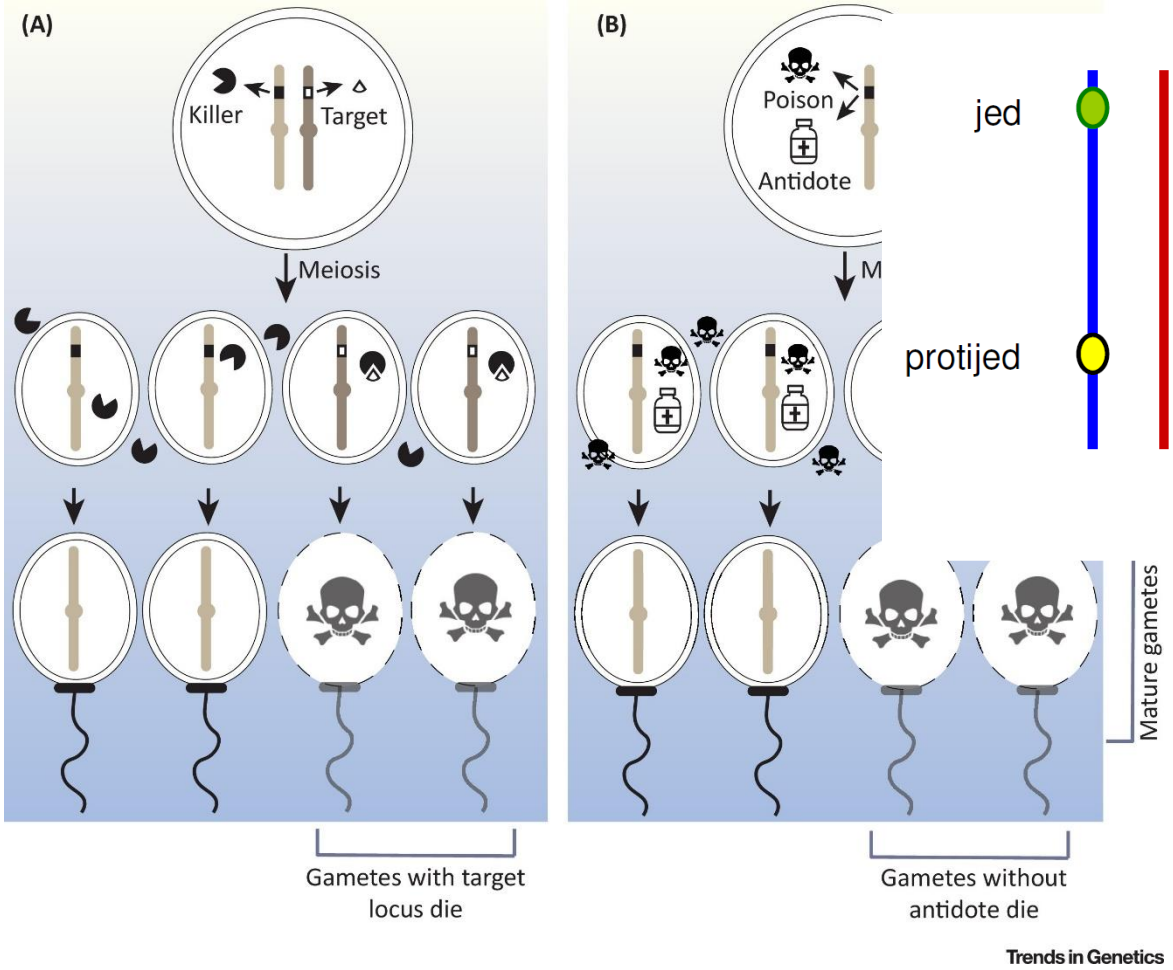


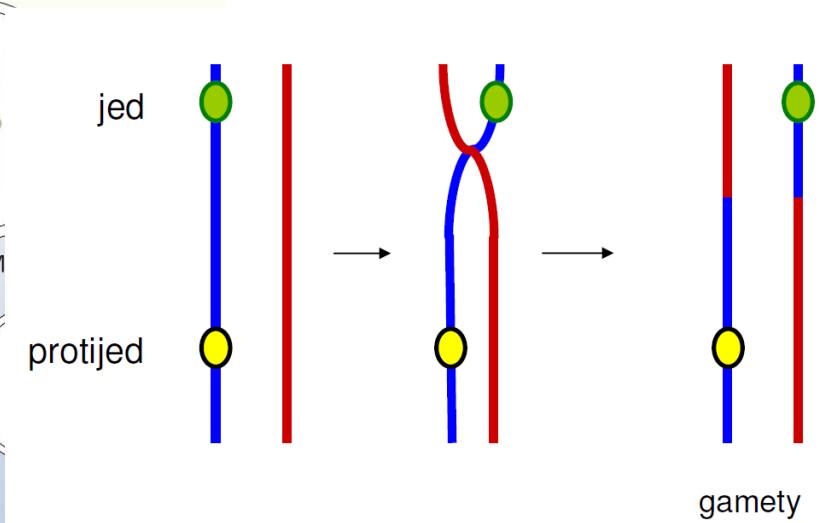
t-haplotyp

- Inverze na chromosomu 17
- U nás až 13% myší domácích
- Samci drive až 90%



Meiotický tah častější v oblastech se sníženou rekombinací





- Inverze
- Pohlavní chromosomy

- Rekombinace jako obrana před sobeckými elementy

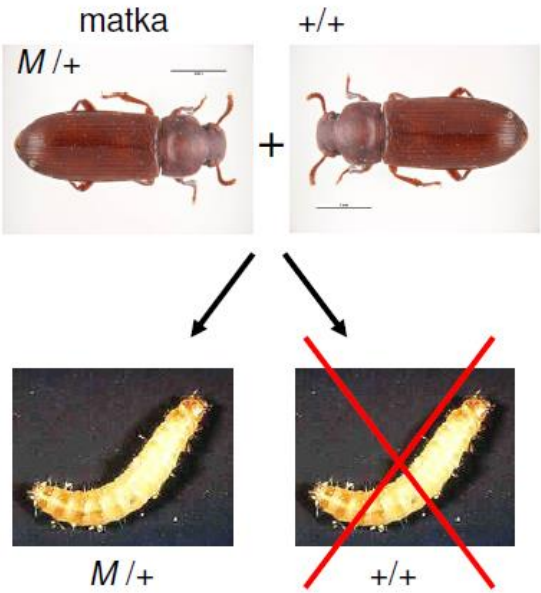
Zygotický tah

- Dochází k němu na úrovni zygoty či postzygoticky.
- Ovlivnění přežití potomků s určitými alelami rodiči či sourozenci.

Medea (Maternal-Effect Dominant Embryonic Arrest)

- Alela způsobující smrt potomků, které ji nezdědí.
- Maternálně exprimovaný jed a zygoticky exprimovaný protijed.

Tribolium castaneum



Efekt zelenovouse

William D. Hamilton
Alela musí zajistit:
1. fenotypický znak (např. zelený vous),
2. rozeznání znaku ostatními jedinci,
3. zprotředkování pomoci jedincům nesoucím danou alelu.

Solenopsis invicta
Supergen Gp-9
Polygynní kolonie (Bb královny) a monogynní kolonie (BB královna; bez inverze).
BB královny po přenesení do polygynní kolonie zabíjeny dělnicemi Bb, ale ne dělnicemi BB. bb letální.

Syntetický tah

- Využívá systémů přirozeně se vyskytujících tahů.
- Dá se využít k regulaci populací různých přenašečů nemocí např. komárů přenášejících malárii, či škůdců kulturních rostlin.
- Pomocí meiotického tahu se v populaci mohou rychle rozšířit geny, které dokáží např. snížit životaschopnost či fertilitu svých nositelů či extrémně vychýlit poměr pohlaví. Rozšíření mutace způsobující rezistenci komárů vůči malárii

PLOS GENETICS

RESEARCH ARTICLE

A fly model establishes distinct mechanisms for synthetic CRISPR/Cas9 sex distorters

Barbara Fasulo[1], Angela Meccariello[1], Maya Morgan[1], Carl Borufka[1], Philippos Aris Papathanos[2]*, Nikolai Windbichler[1]*

1 Department of Life Sciences, Imperial College London, Sir Alexander Fleming Building, South Kensington Campus, London, United Kingdom, **2** Department of Entomology, Robert H. Smith Faculty of Agriculture, Food and Environment, Hebrew University of Jerusalem, Rehovot, Israel

* p.papathanos@mail.huji.ac.il (PAP); nikolai.windbichler@imperial.ac.uk (NW)

Referát

Received: 16 June 2020 | Revised: 10 August 2020 | Accepted: 13 August 2020
DOI: 10.1111/jeb.13693

TARGET REVIEW

JOURNAL OF Evolutionary Biology ESEB WILEY

Resistance to natural and synthetic gene drive systems

Tom A. R. Price[1] | Nikolai Windbichler[2] | Robe
Andreas Sutter[4] | Jan-Niklas Runge[5] | Perran
Andrew Pomiankowski[7] | Nicole L. Nuckolls[8] |
Nicole Mideo[10] | Oliver Y. Martin[11] | Andri Ma
Amanda M. Larracuente[14] | Luke Holman[15] | Jo
Cécile Courret[9,13] | Anna Buchman[18,19] | Luke C

PROCEEDINGS B

royalsocietypublishing.org/journal/rspb

Editorial

Check for updates

Cite this article: Wedell N, Price TAR, Lindholm AK. 2019 Gene drive: progress and prospects. *Proc. R. Soc. B* **286**: 20192709. http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2019.2709

Gene drive: progress and prospects

N. Wedell[1], T. A. R. Price[2] and A. K. Lindholm[3]

[1]Department of Biosciences, University of Exeter, Penryn Campus, Penryn TR10 9FE, UK
[2]Institution for Integrative Biology, University of Liverpool, Liverpool L69 7ZB, UK
[3]Department of Evolutionary Biology and Environmental Studies, University of Zurich, Winterthurerstrasse 190, 8057 Zurich, Switzerland

NW, 0000-0003-1170-8613; AKL, 0000-0001-8460-9769

Gene drive is a naturally occurring phenomenon in which selfish genetic elements manipulate gametogenesis and reproduction to increase their own transmission to the next generation. Currently, there is great excitement about the potential of harnessing such systems to control major pest and vector populations. If synthetic gene drive systems can be constructed and applied to key species, they may be able to rapidly spread either modifying

PROCEEDINGS B

royalsocietypublishing.org/journal/rspb

Review

Check for updates

Cite this article: Godwin J *et al.* 2019 Rodent gene drives for conservation: opportunities and data needs. *Proc. R. Soc. B* **286**: 20191606. http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2019.1606

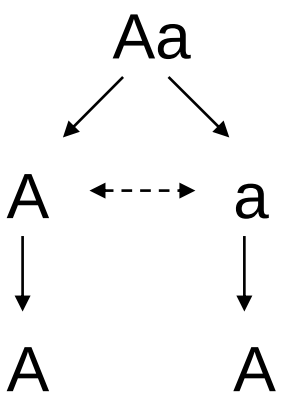
Rodent gene drives for conservation: opportunities and data needs

John Godwin[1,2,3], Megan Serr[1], S. Kathleen Barnhill-Dilling[4], Dimitri V. Blondel[1], Peter R. Brown[6], Karl Campbell[7,8], Jason Delborne[2,4], Alun L. Lloyd[5], Kevin P. Oh[9], Thomas A. A. Prowse[10], Royden Saah[2,7] and Paul Thomas[11,12]

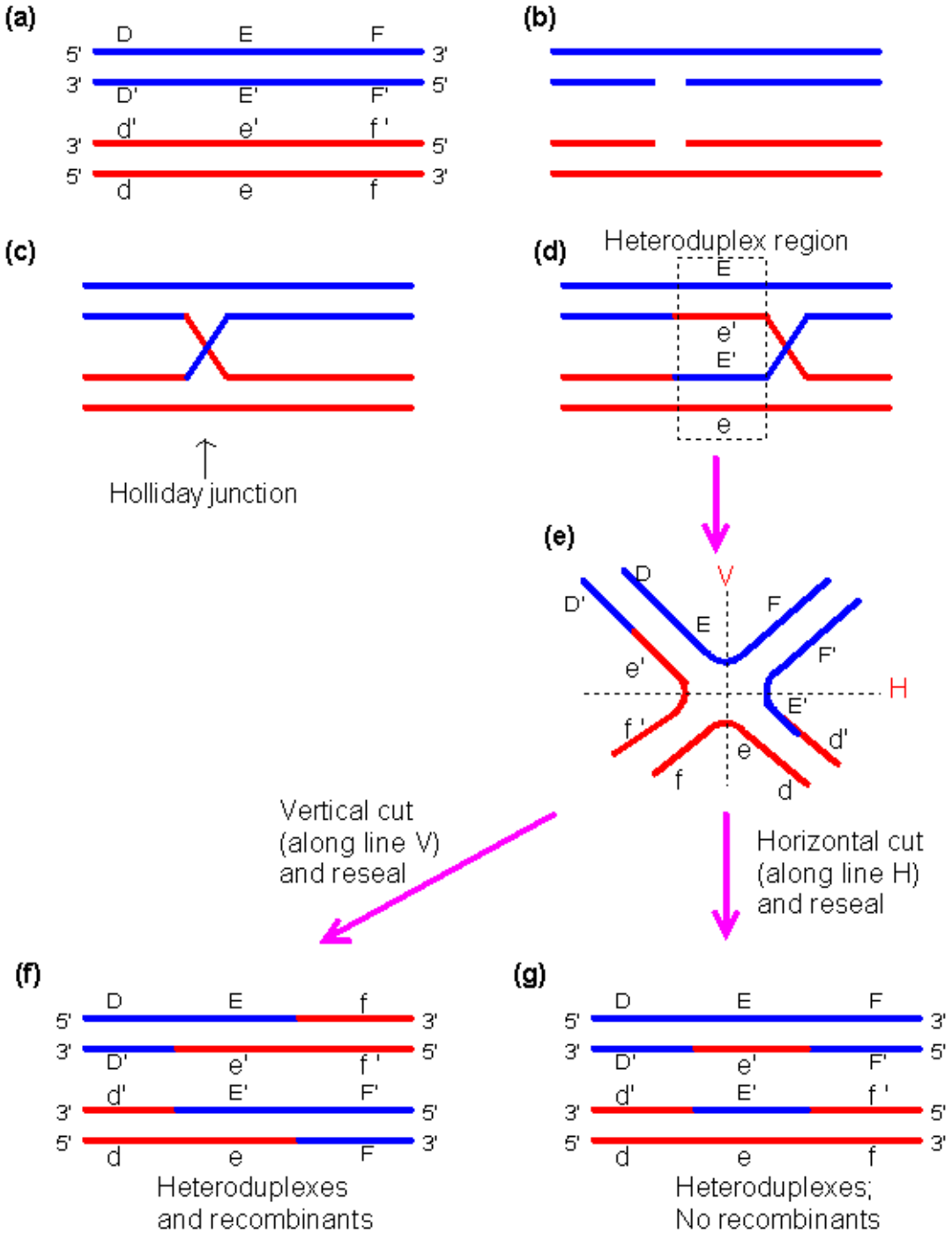
[1]Department of Biological Sciences, [2]Genetic Engineering and Society Center, [3]W. M. Keck Center for Behavioral Biology, [4]Department of Forestry and Environmental Resources, and [5]Department of Mathematics, North Carolina State University, Raleigh, NC 27695, USA
[6]Health and Biosecurity, Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO), Canberra, Australian Capital Territory, Australia
[7]Island Conservation, Charles Darwin Avenue, Puerto Ayora, Galapagos Islands, Ecuador

Genová konverze

- Dochází ke změně sekvence jedné alely podle alely druhé.

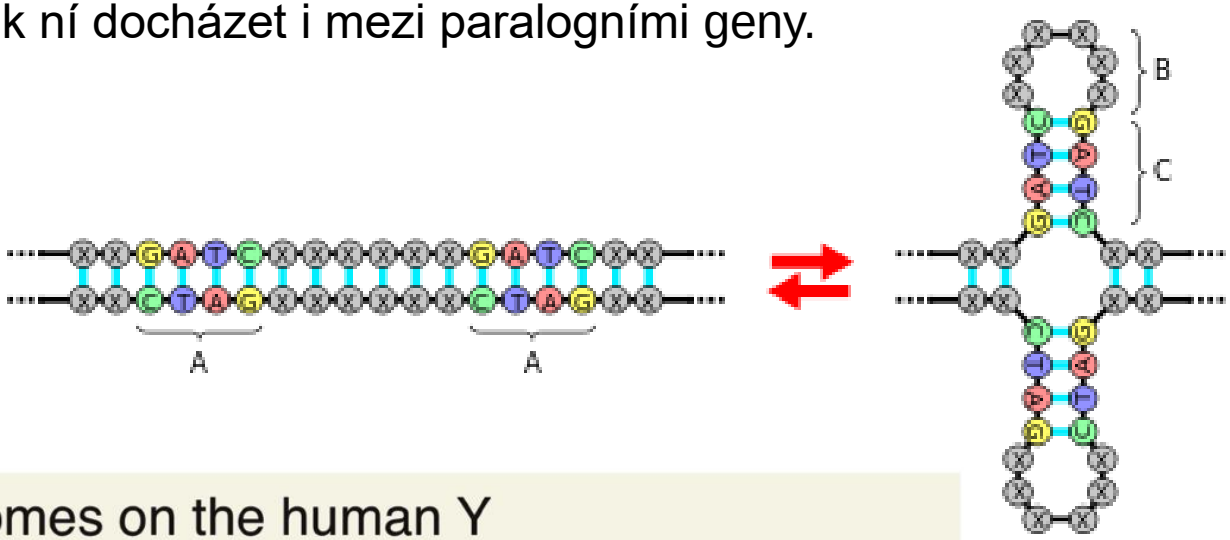


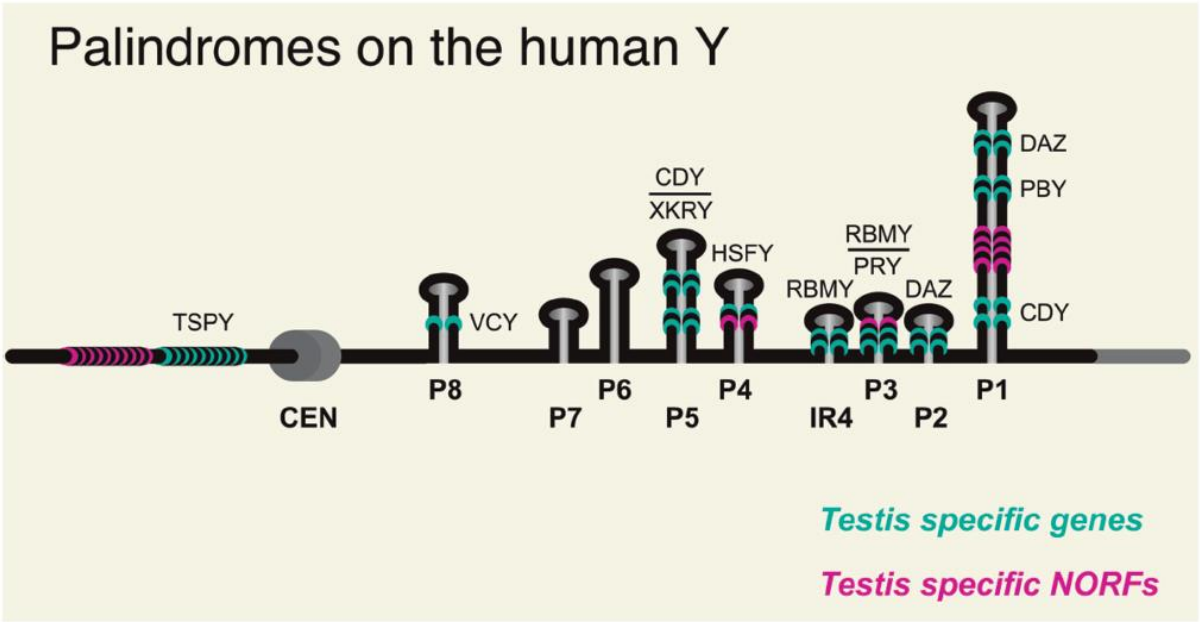
- Genové konverze vznikají často při meiotickém dělení.



Genová konverze

- Může k ní docházet i mezi paralogními geny.

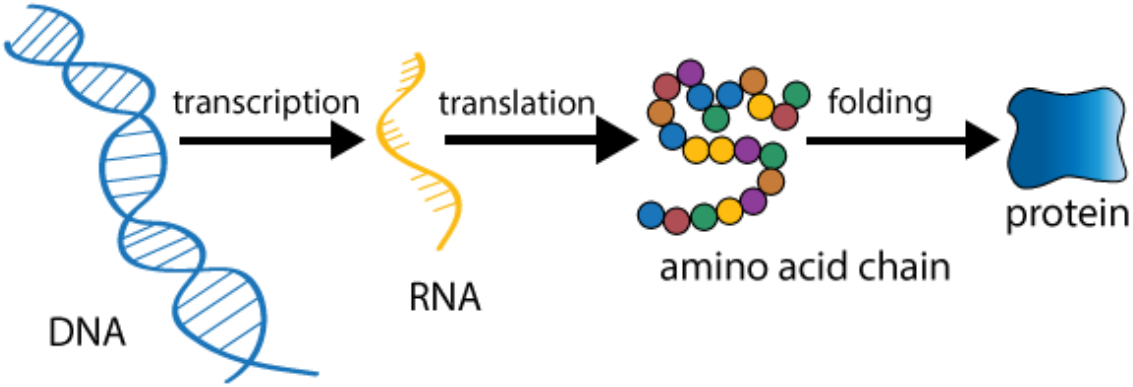




Epigenetická dědičnost

Dědičné změny fenotypu, ke kterým dochází beze změny nukleotidové sekvence DNA.

genotyp



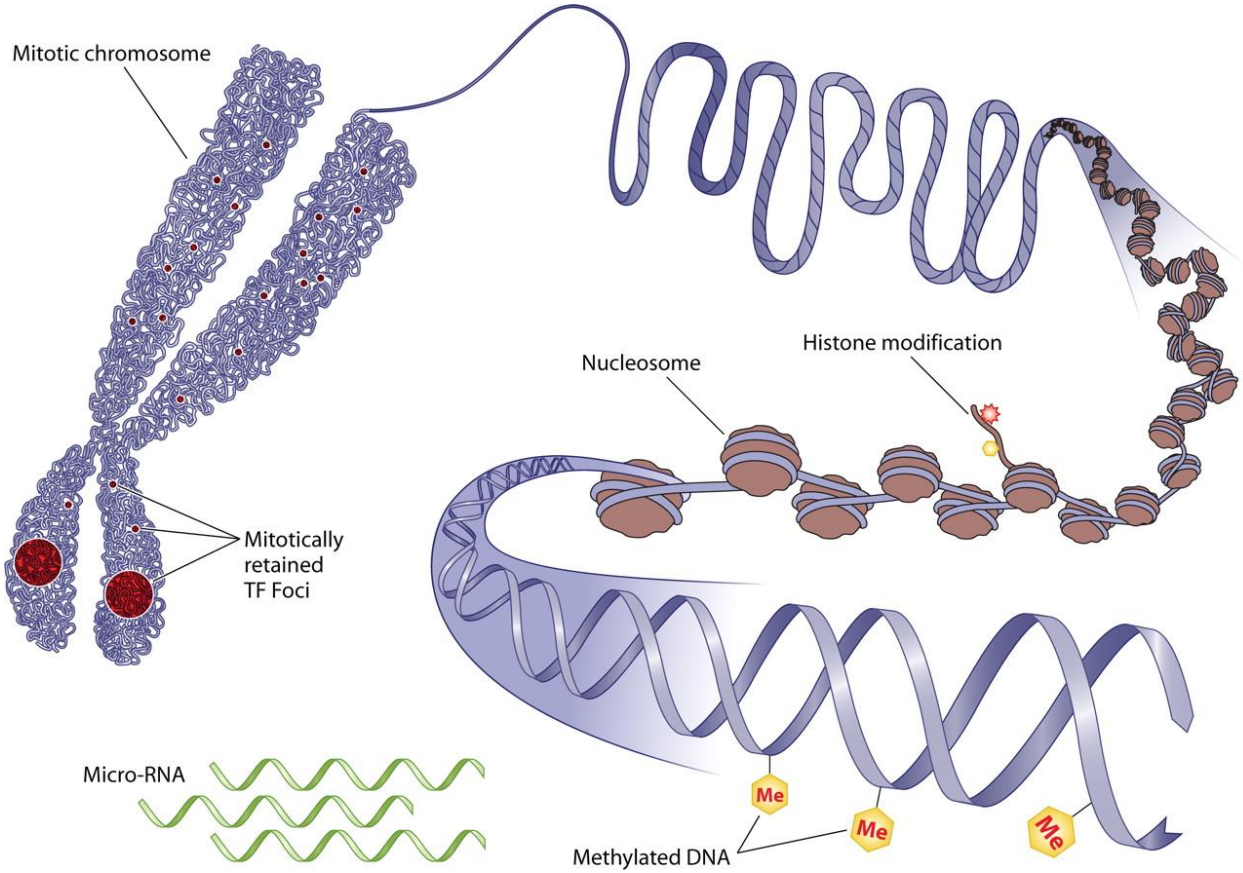
fenotyp

Molekulární mechanismy epigenetické dědičnosti

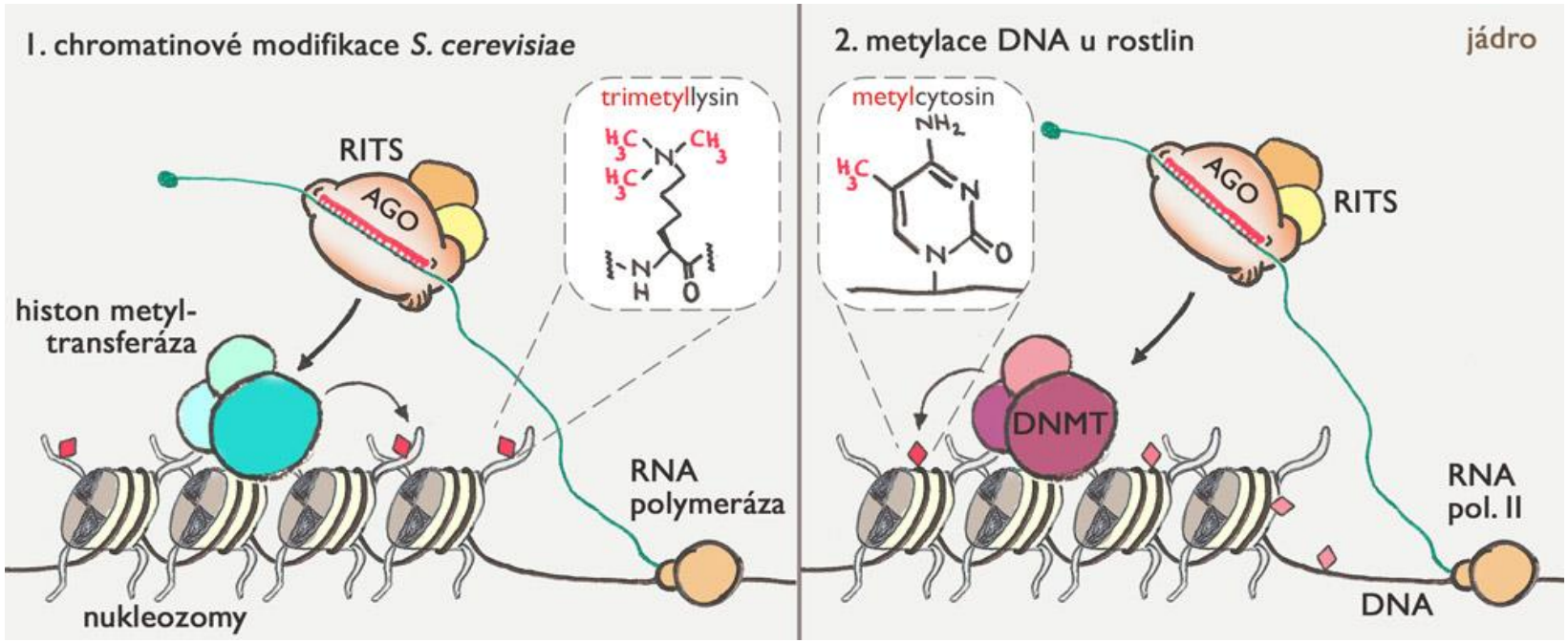
metylace DNA (5mC)

histonové modifikace

Malé nekódující RNA



Malé nekódující RNA dokáží vyvolat změny chromatinu



Svoboda a Jankele, 2015, Vesmír

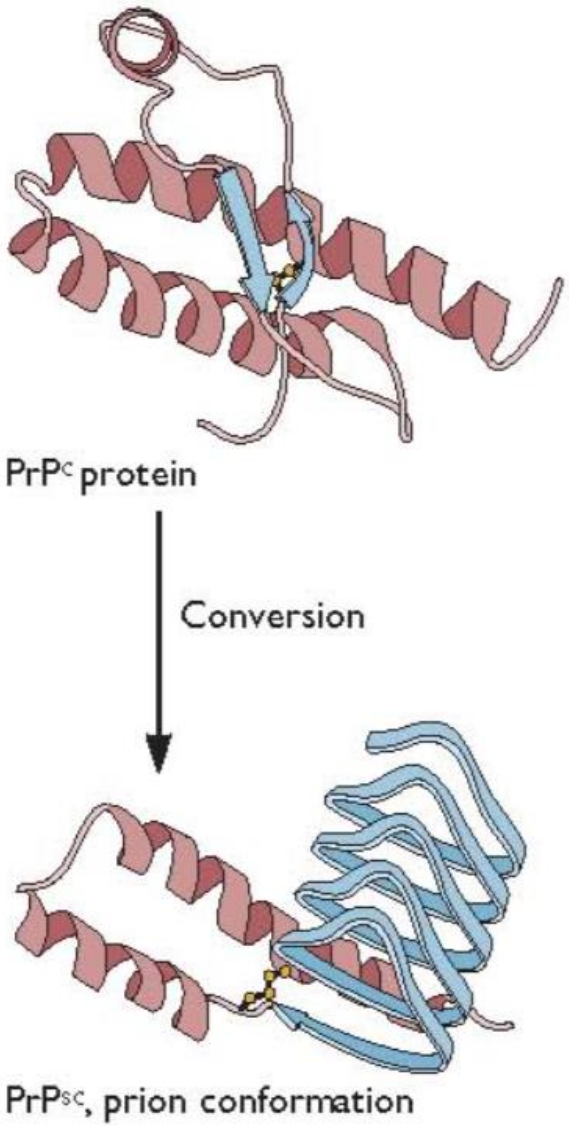
Změna konformace proteinů - priony

- Infekční bílkoviny

- původci neurodegenerativních onemocnění lidí a zvířat

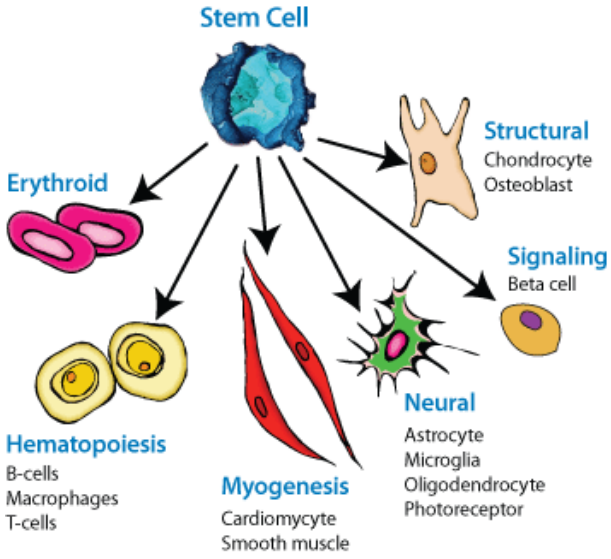
  - Kuru
  - Creutzfeldt–Jakobova choroba
  - Bovinní spongiformí encefalopatie (BSE) (nemoc šílených krav)

- Kvasinky: [PSI+], prion proteinu Sup35. Ukončení translace. Prionová forma vede k pročtení stopkodónů. Vznikají delší proteiny – zvýšení fenotypové variability.



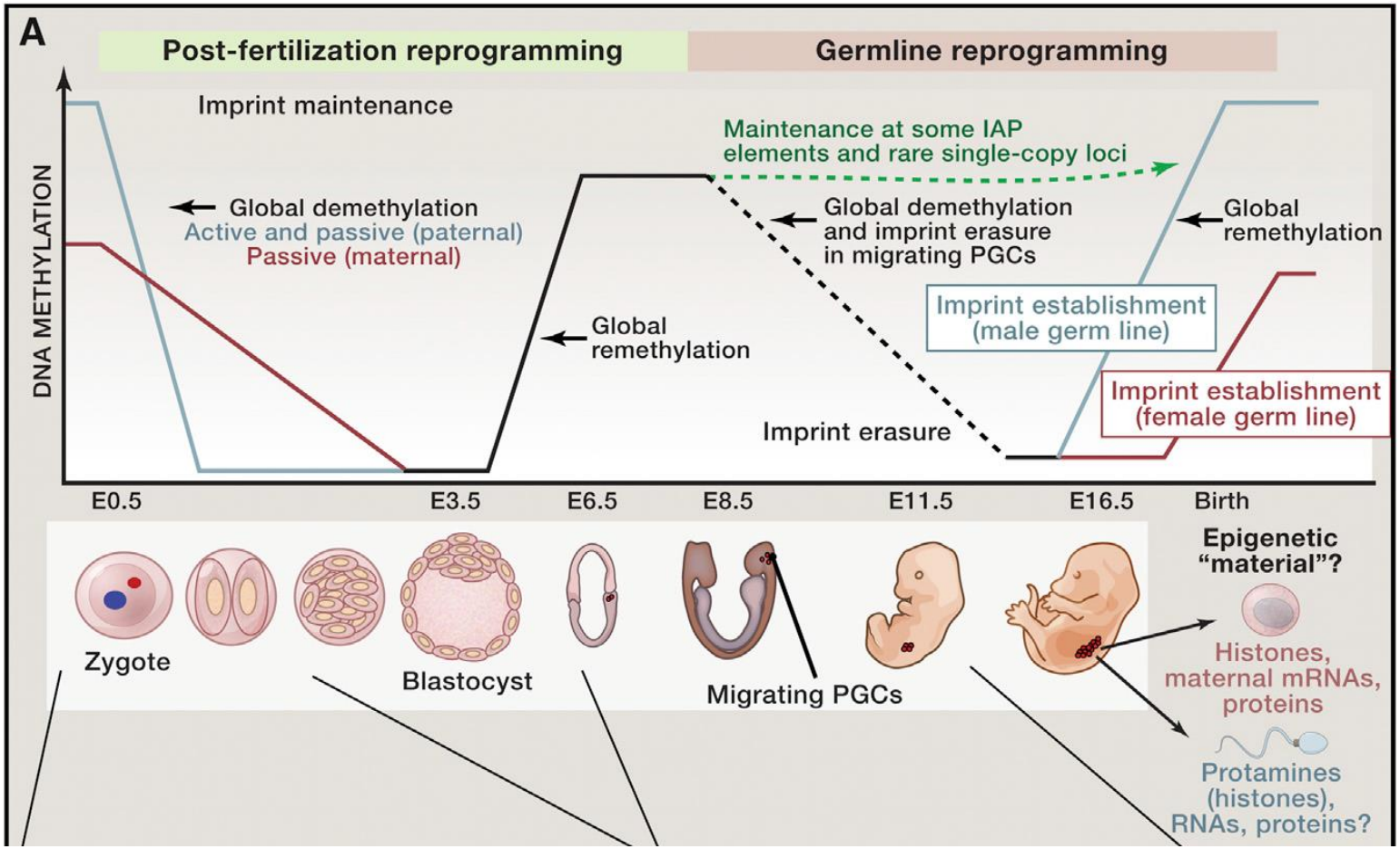
Epigenetika

- Původně věda o diferenciaci buněk v průběhu ontogeneze

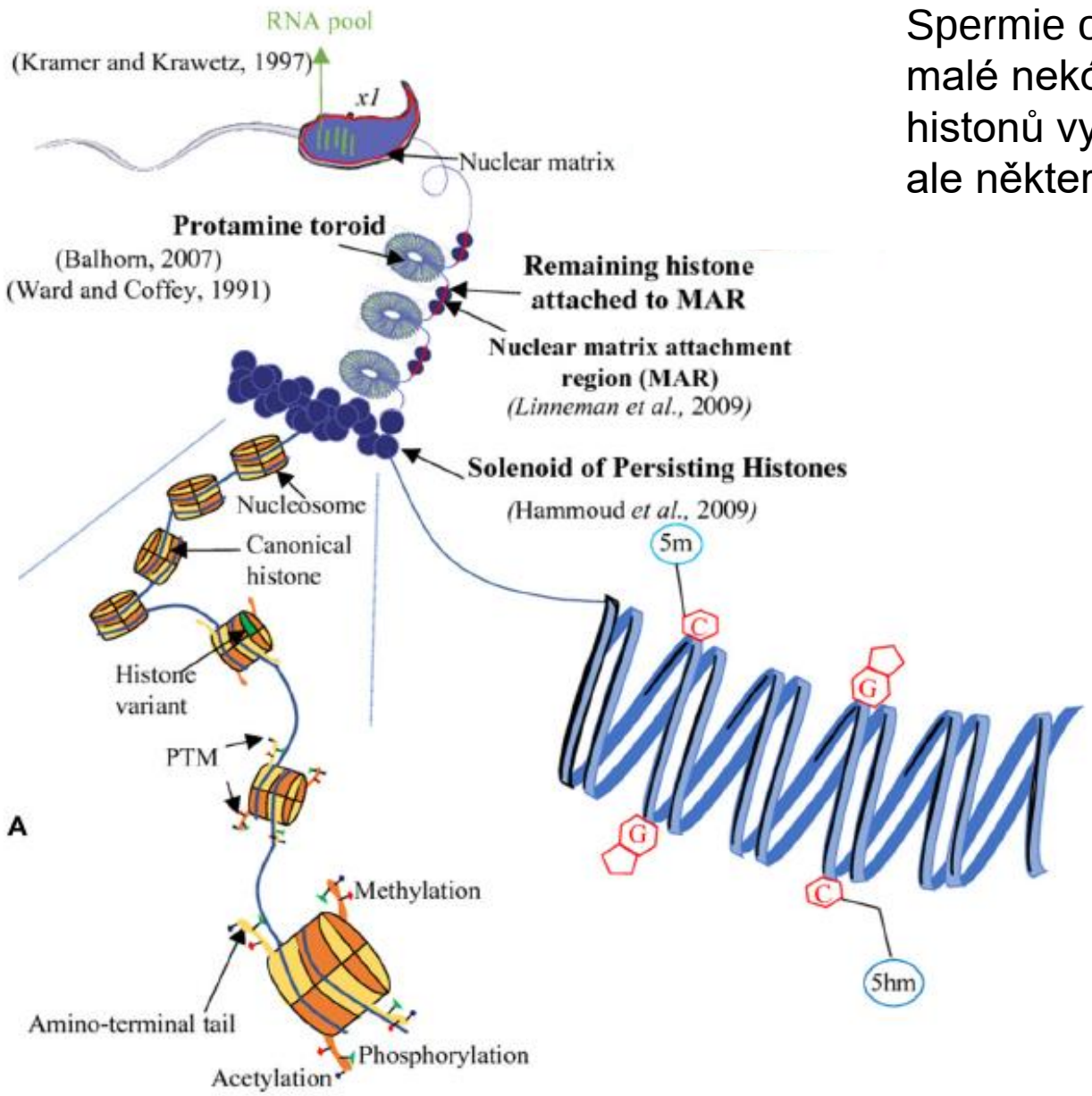


Transgenerační epigenetická dědičnost

Epigenetické reprogramování DNA



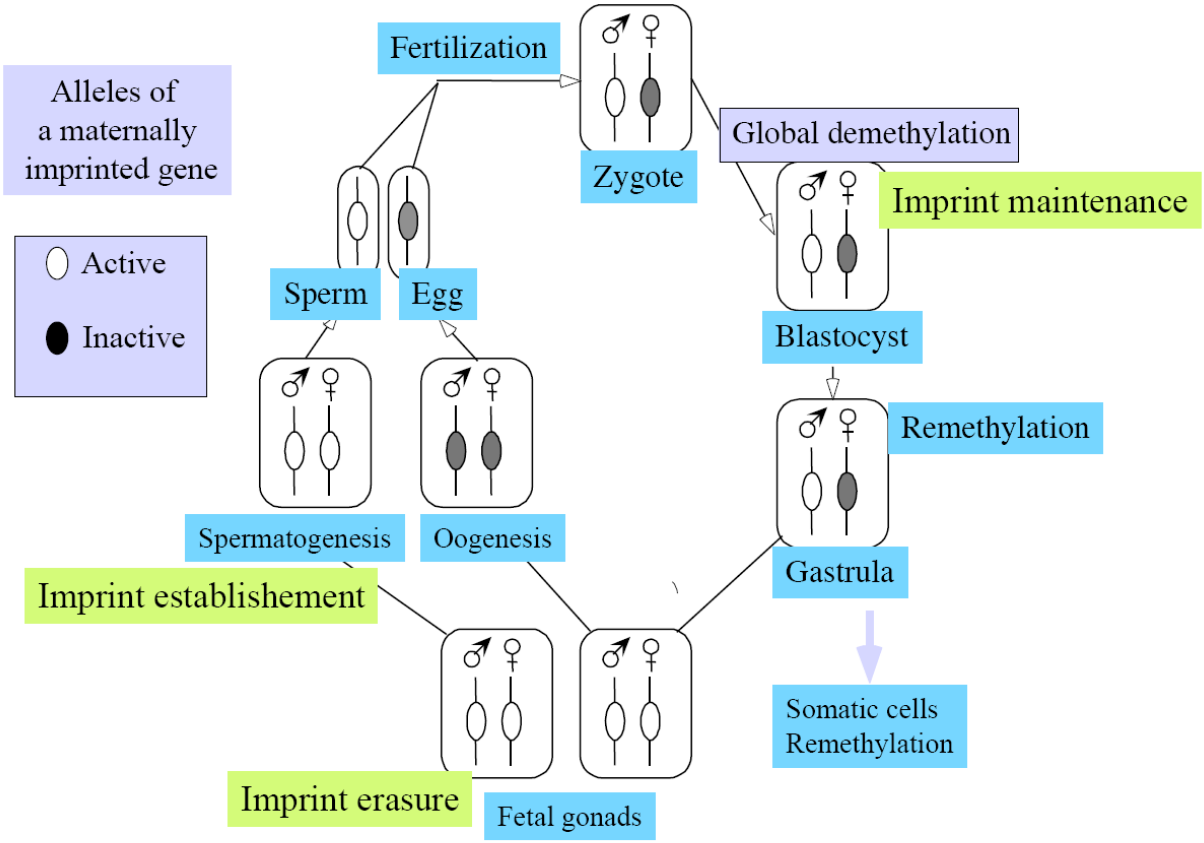
- Není kompletní. Některé geny mohou reprogramování uniknout (např. imprintované geny u savců či retrotranspozony).



Spermie obsahuje RNA (mRNA, malé nekódující RNA), většina histonů vyměněna za protaminy, ale některé zůstávají.

Genomový imprinting

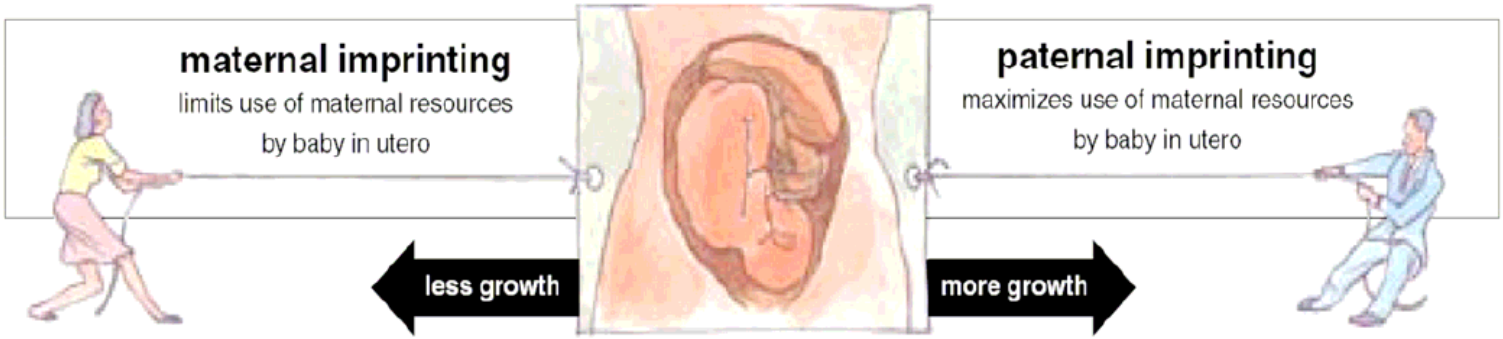
- Exprese genu pouze z jedné alely v závislosti na rodičovském původu
- Epigenetická značka vzniká v germinální linii rodičů a dědí se přes gamety do další generace.



Genomový imprinting

Teorie rodičovského konfliktu
(David Haigh, 1991)

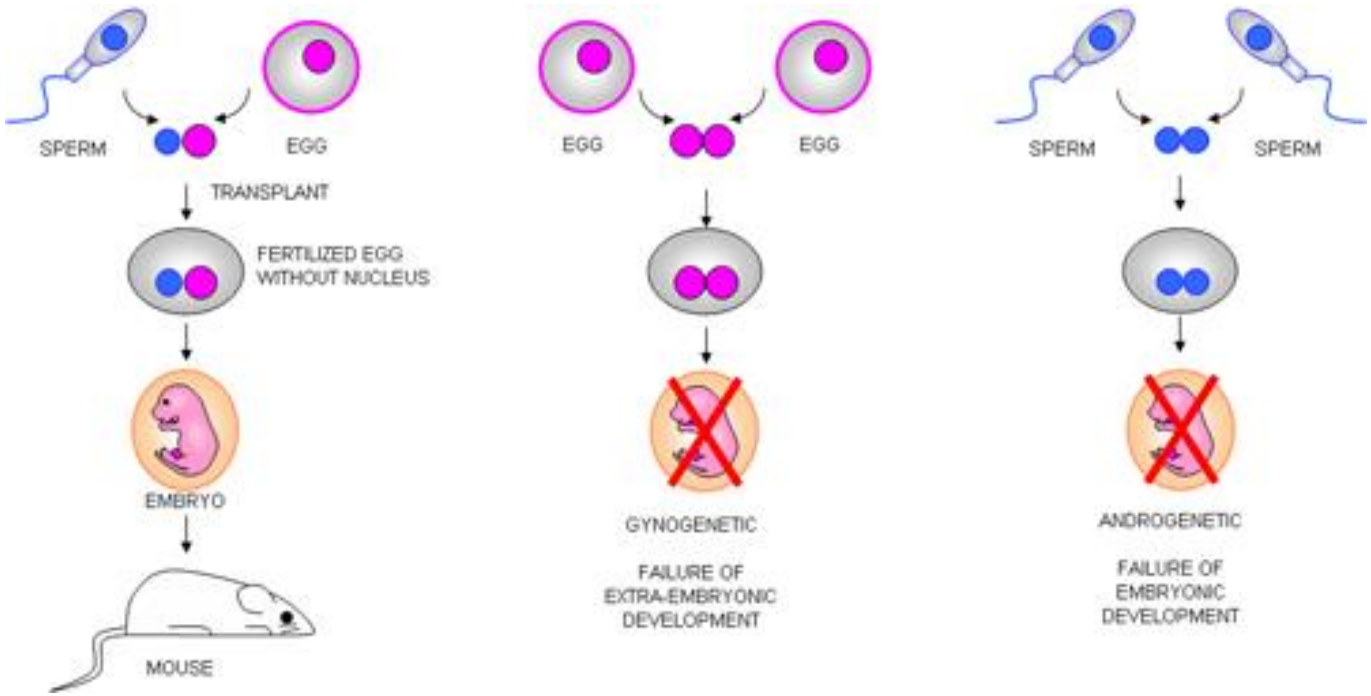
Paternálně exprimované geny (Igf2): podporují prenatální růst
Maternálně exprimované geny (Igf2r): inhibují prenatální růst



Genomový imprinting u organismů,
kde matka musí dlouho vyživovat embryo:
savci (placenta), krytosemenné rostliny (endosperm)

Genomový imprinting je odpovědný za neživotaschopnost savčích uniparentálních embryí

1984: Davor Solter a Azim Surani

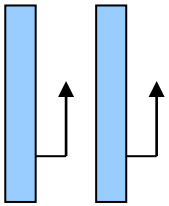


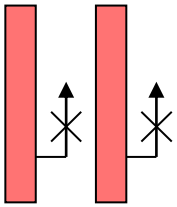
Poruchy v genomovém imprintingu

Angelman syndrom

Prader-Willi syndrom

paternální disomie

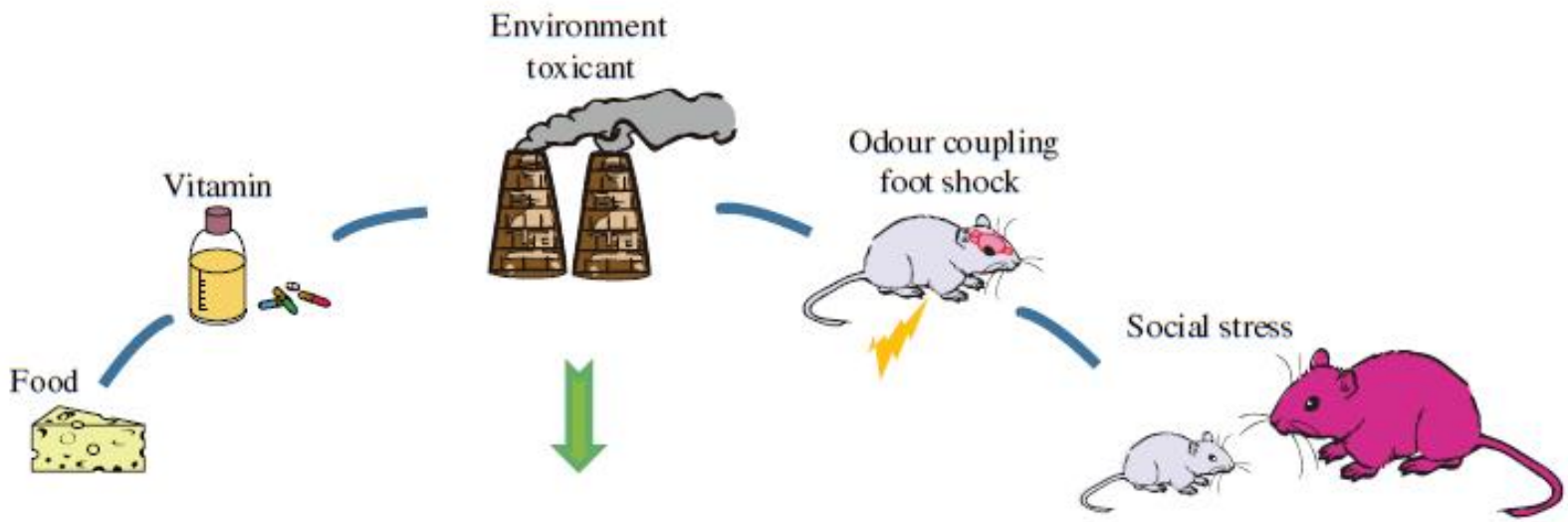




maternální disomie

uniparentální disomie chr 15

Epigenetické změny často vyvolány prostředím



DNA metylace
modifikace histonů
Malé nekódující RNA

Fertilita, metabolismus, délka života, psychika atd.

LETTER

https://doi.org/10.1038/s41586-019-1536-1

Maternal vitamin C regulates reprogramming of DNA methylation and germline development

Stephanie P. DiTroia[1,2,8], Michelle Percharde[1,2,3,4], Marie-Justine Guerquin[5], Estelle Wall[1,2], Evelyne Collignon[6], Kevin T. Ebata[1,2], Kathryn Mesh[1,2], Swetha Mahesula[7], Michalis Agathocleous[7], Diana J. Laird[1,2], Gabriel Livera[5] & Miguel Ramalho-Santos[1,2,6*]

Agouti viable yellow (A^{vy})

- A^{vy} alela genu agouti vznikla v důsledku inzerce retroelementu.
- Exprese A^{vy} alely řízena z promotoru retroelementu a závisí na míře jeho metylace. Ta je ovlivňěna stravou matky.
- Stupeň metylace retroelementu a zbarvení myší a do velké míry dědičné.

A^{vy}/a myši

Dědičnost metabolických poruch vyvolaných nedostatkem potravy či kouřením

- Nedostatek potravy v dětství či během těhotenství
  → porucha metabolismu tuků, diabetes u potomků i vnoučat.
- Kouření či žvýkání betelu
  → obezita, metabolický syndrom u dětí.

Hladomor v Holandsku (1944-1945)

stress

Snížená péče matky, separace potomků od matky, sociální stress, traumatická událost

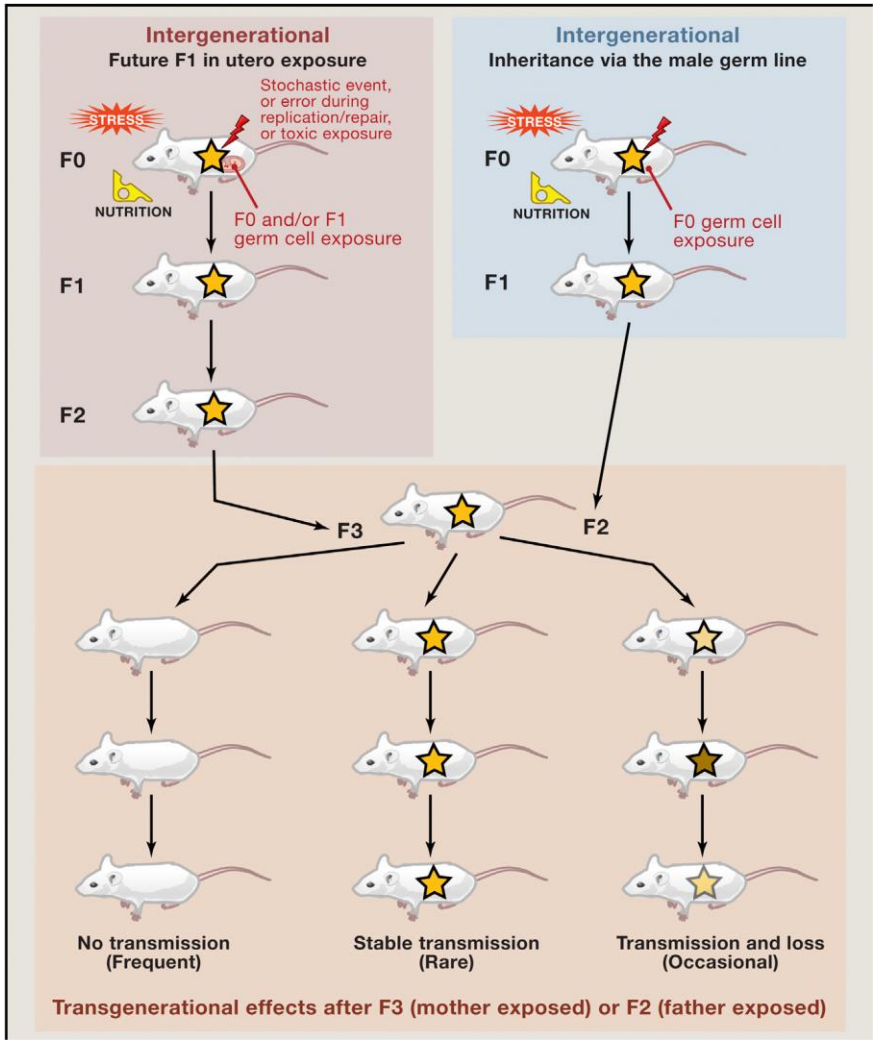
Poruchy chování u potomků (psychické poruchy, deprese, úzkosti, zvýšená ochota riskovat).

Změny v DNA metylaci a modifikacích histonů u genů exprimovaných v mozku.

Dědičné přes několik generací.

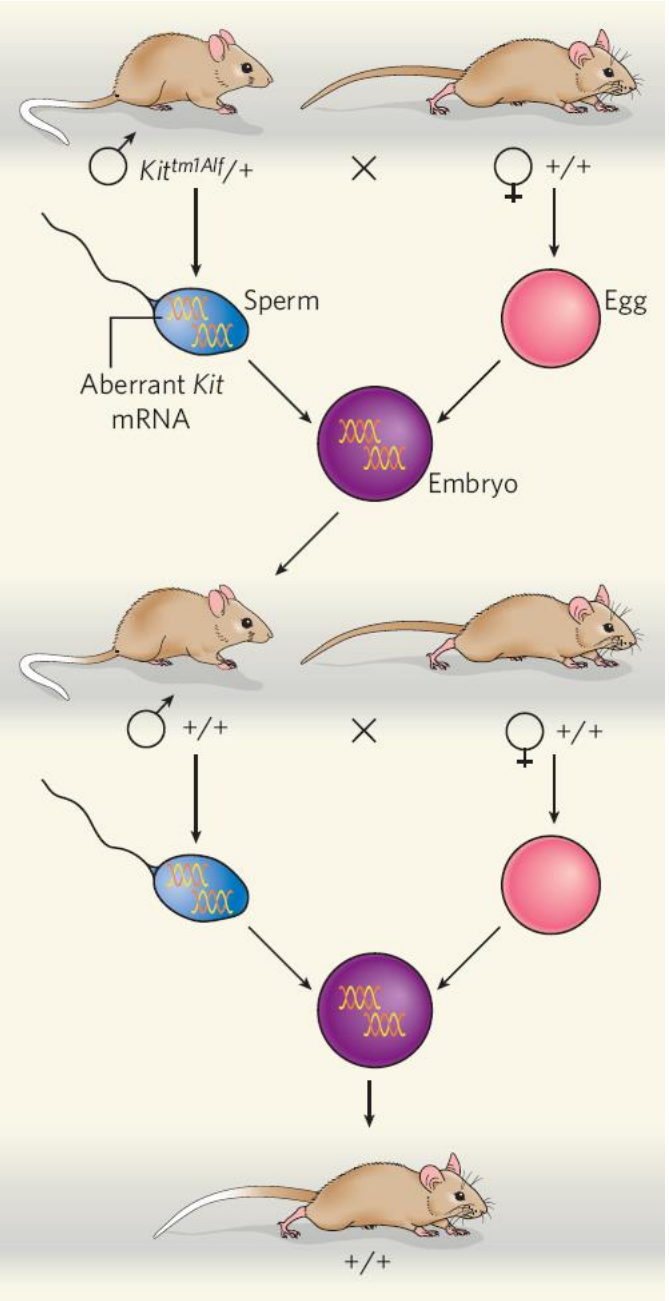
Transgenerační epigenetická dědičnost vs. maternální efekt

- Pro odlišení třeba sledovat dědičnosti po tři a více generací.



Paramutace u alely Kit

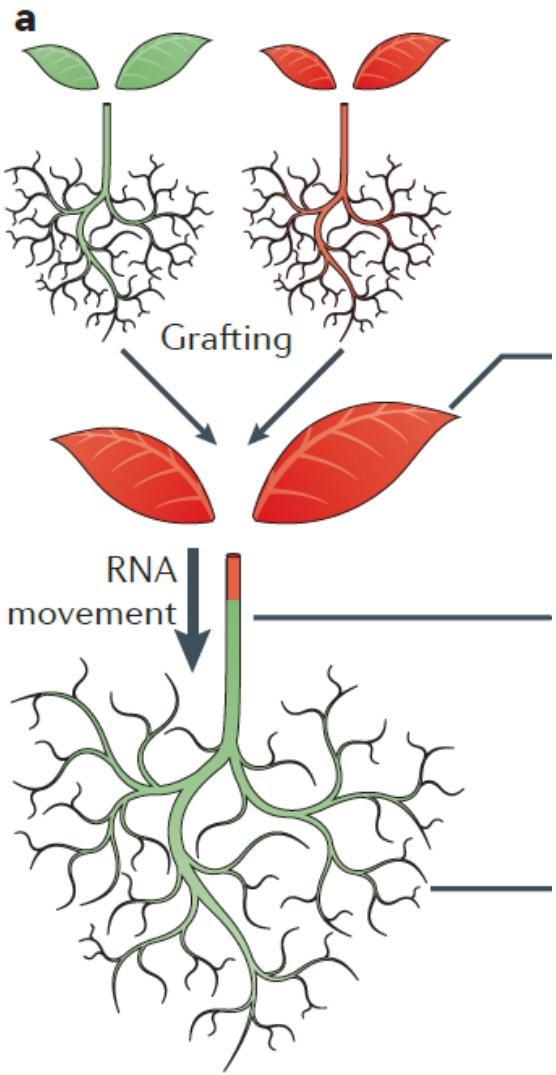
- Paramutace zprostředkovaná malými RNA, které se přepisují z alely Kit a ovlivňují expresi i u alternativní alely.
- Malé molekuly RNA se dědí přes gamety do další generace.
- Samotná injekce specifických malých RNA způsobí fenotyp (bílé ocásky).



Rassoulzadegan, Nature 2006

Transgenerační epigenetické dědičnost u rostlin

- Rostliny nemají oddělenou somatickou a germinální linii buněk (**Weismanova bariéra**).
- Nedochází u nich k tak výraznému globálnímu epigenetickému reprogramování jako u živočichů.
- Malé nekódující RNA se dokáží šířit mezi buňkami celou rostlinou pomocí vodivých pletiv.
- Šíření RNA mezi buňkami pozorováno i u živočichů (*C. elegans*).



Sarkies and Miska (2014)

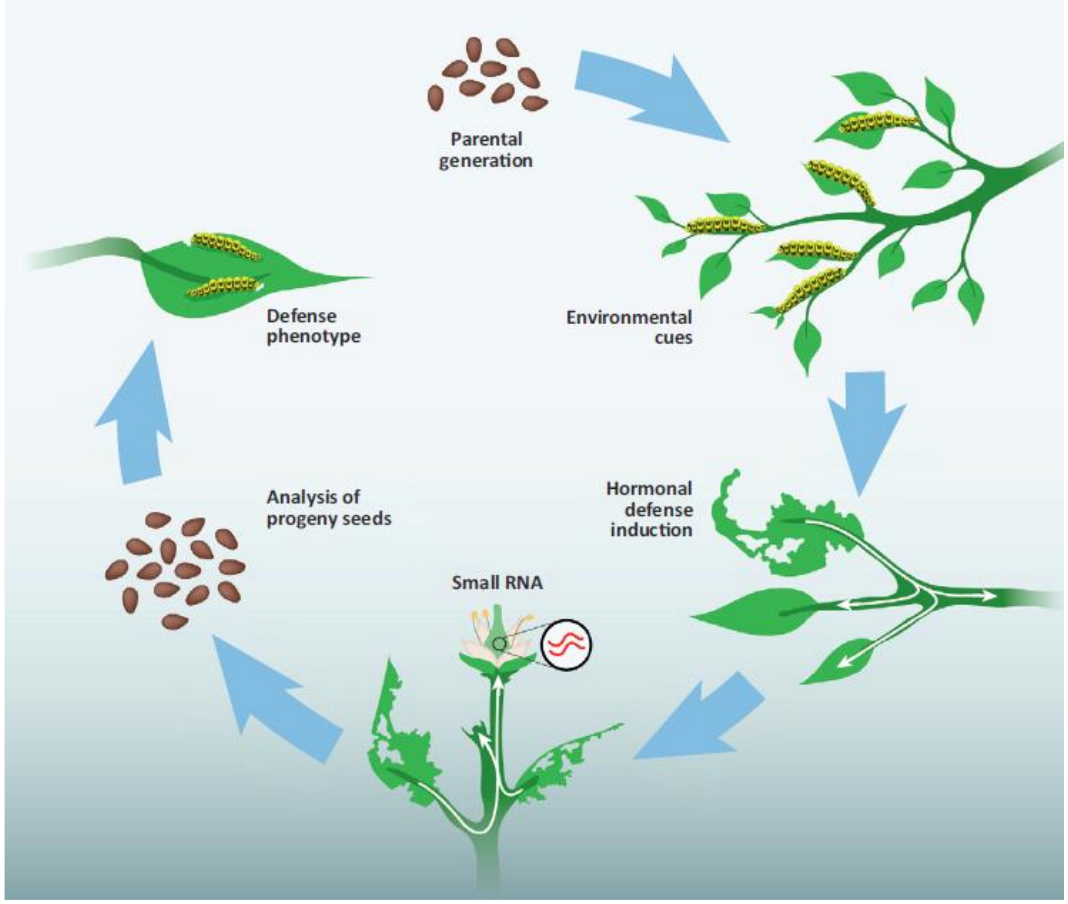
Lnice květel

pelorická forma normální forma

Live specimen of *Peloria* Normal *Linaria* (toadflax)

- Pelorická forma podmíněna změnou v modifickaci DNA (epimutací). Pelorická varianta má silně metylovaný gen *Lcyc*, který je proto transkripčně neaktivní.
- Pelorický fenotyp dědičný po mnoho generací.

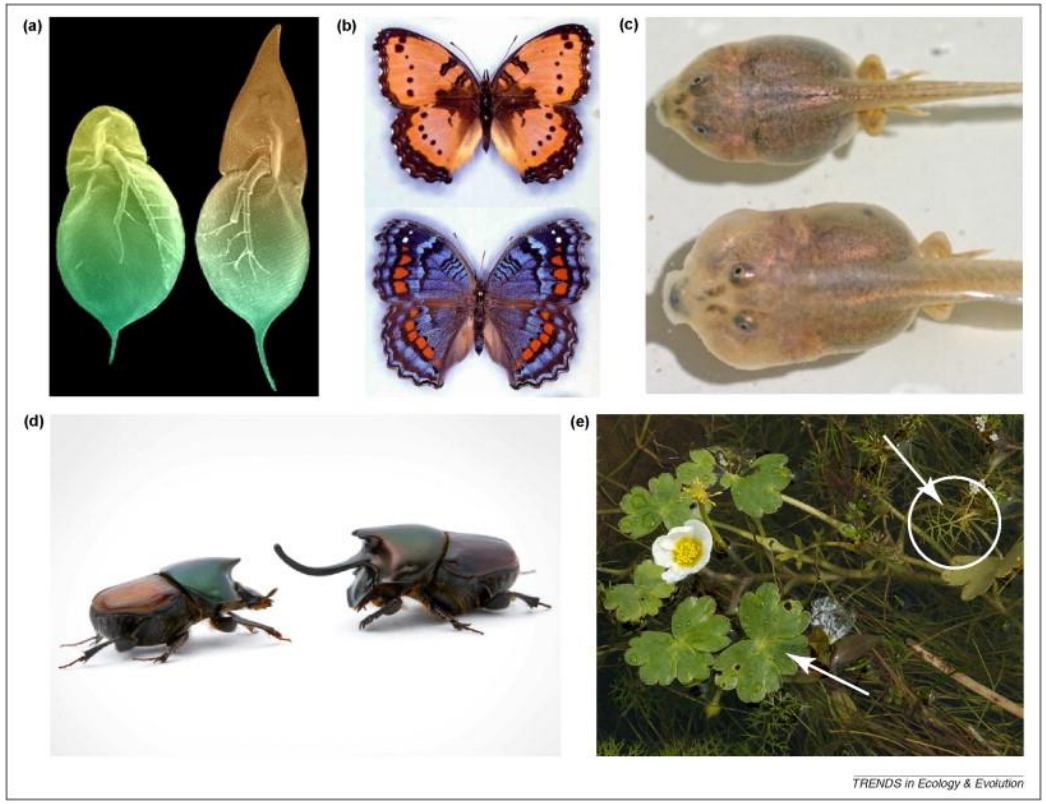
Indukovaná resistence vůči herbivorům a patogenům u rostlin



Holeski et al. (2012)

(Adaptivní) fenotypová plasticita

- Stejný genotyp tvoří v různých podmínkách různé fenotypy.
- Fenotypové změny se mohou v některých případech dědit do další generace, i když změna prostředí, která fenotyp vyvolala už odezněla.



Epigenetická dědičnost a lamarckismus

Dědičnost získaných vlastností

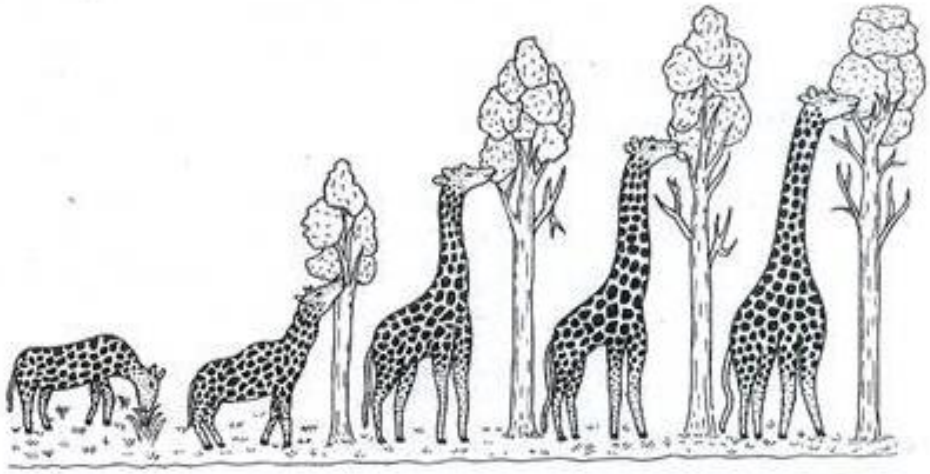


Diagram showing elongation of neck in giraffe according to Lamarck.

Jean Baptiste Lamarck

Epigenetická dědičnost a evoluce

- Epigenetické změny představují důležitý zdroj fenotypové variability.
- Epigenetické změny často vznikají změnami prostředí (pokud se stejné změny prostředí dlouhodobě opakují, může evolucí vzniknout adaptivní fenotypová plasticita).
- Epigenetické změny jsou často reverzibilní.
- Změna chromatinu může změnit mutační rychlost v dané oblasti. Může vést ke vzniku genetických mutací v dané oblasti, které zafixují nestálou epigenetickou změnu. **Genetická asimilace**.
- Epigenetická dědičnost může být adaptivní zvláště u organismů s nízkou pohyblivostí (rostliny), kde potomci jsou vystaveni podobným environmentálním podmínkám jako rodiče.