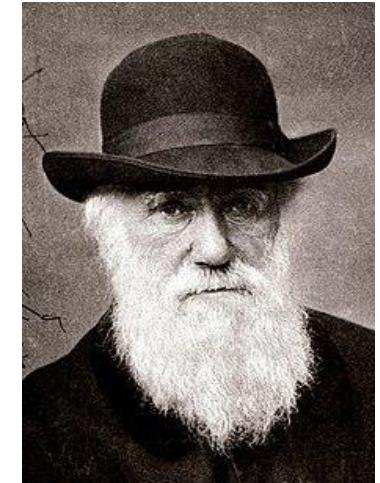


Selekce

Přírodní výběr (selekce)

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



Charles Darwin

Biologická zdatnost (fitnes)

- Schopnost jedince přenést své geny do dalších generací (tj. přežít a rozmnožit se)

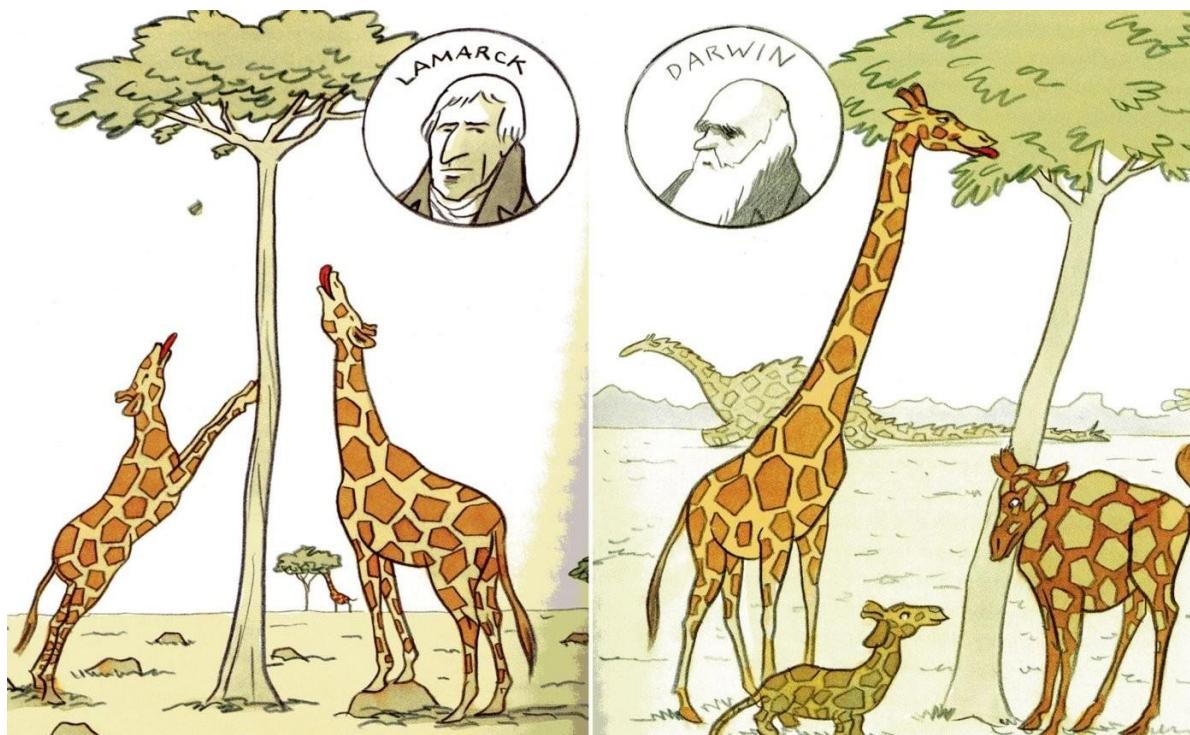


Lamarck vs. Darwin

cílené mutace

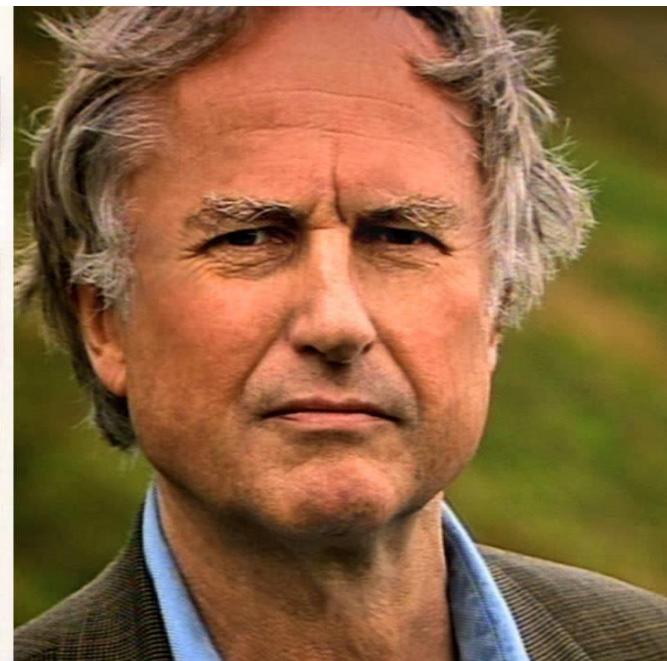
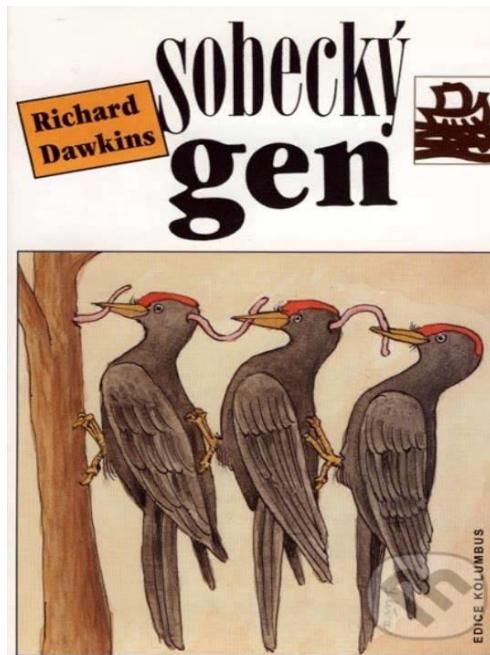


Jean Baptiste Lamarck

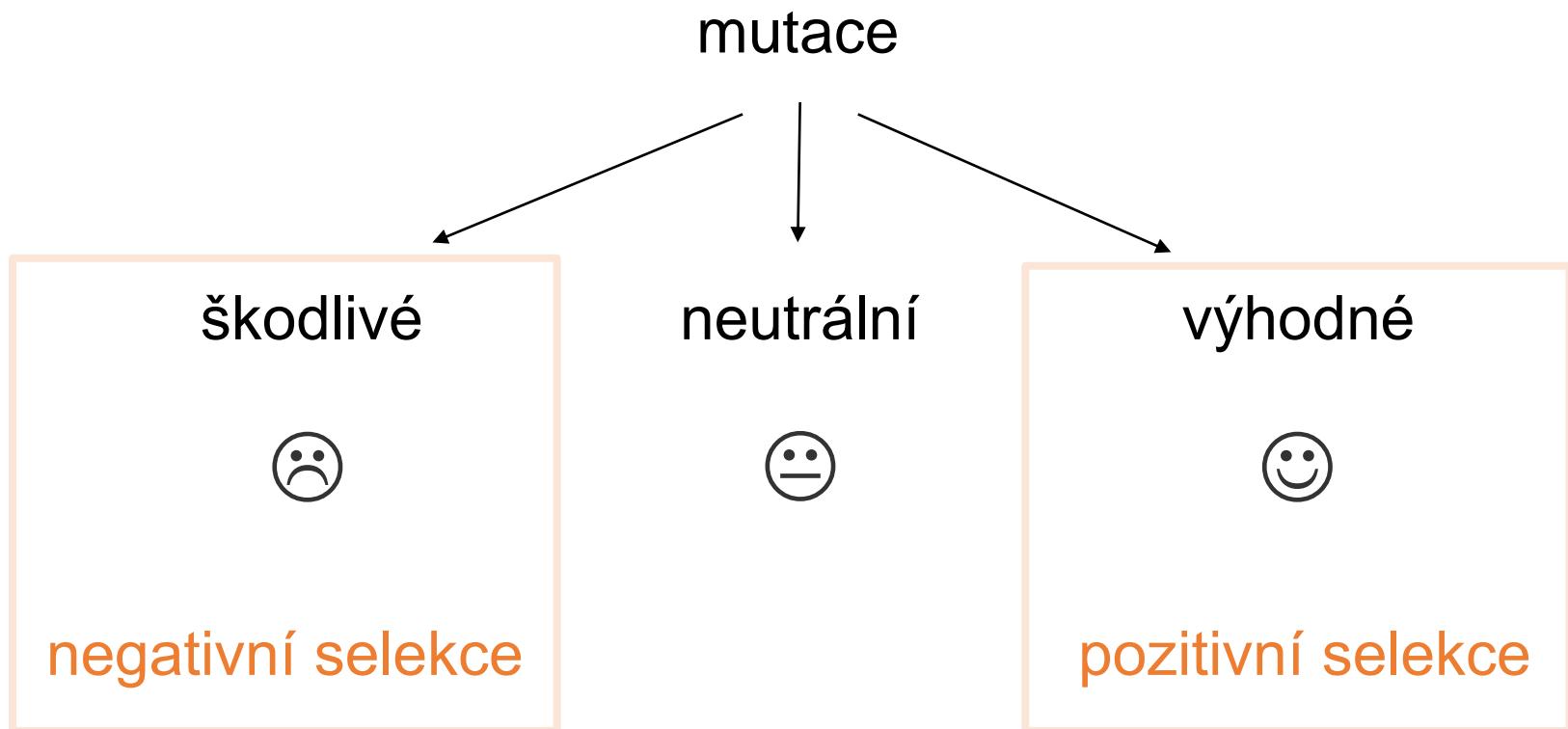


Neodarwinismus a teorie sobeckého genu

- Genocentrický pohled na evoluci.
- Soupeří při něm jednotlivé varianty genů (alely), o to, která se více rozšíří v populaci.



Selekce



Populačně genetické modely selekce

Relativní fitnes (w)

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

AA	Aa	aa
😊	😊	😢
w = 1	1	0,5

Selekční koeficient (s)

- Udává o kolik je snížená/zvýšená fitnes určitého genotypu

AA	Aa	aa
😊	😊	😢
w = 1	1	1 - s

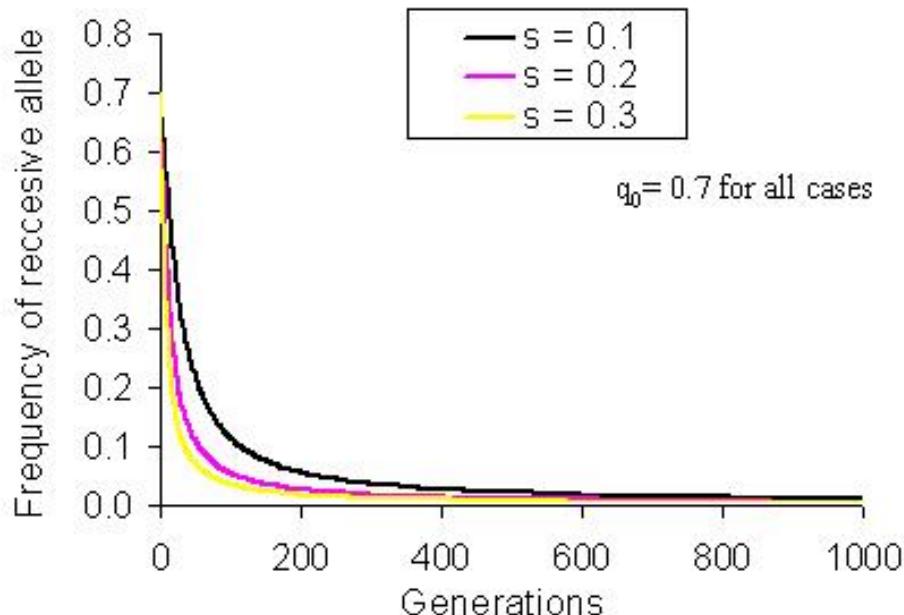
Koeficient dominance (h)

- 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

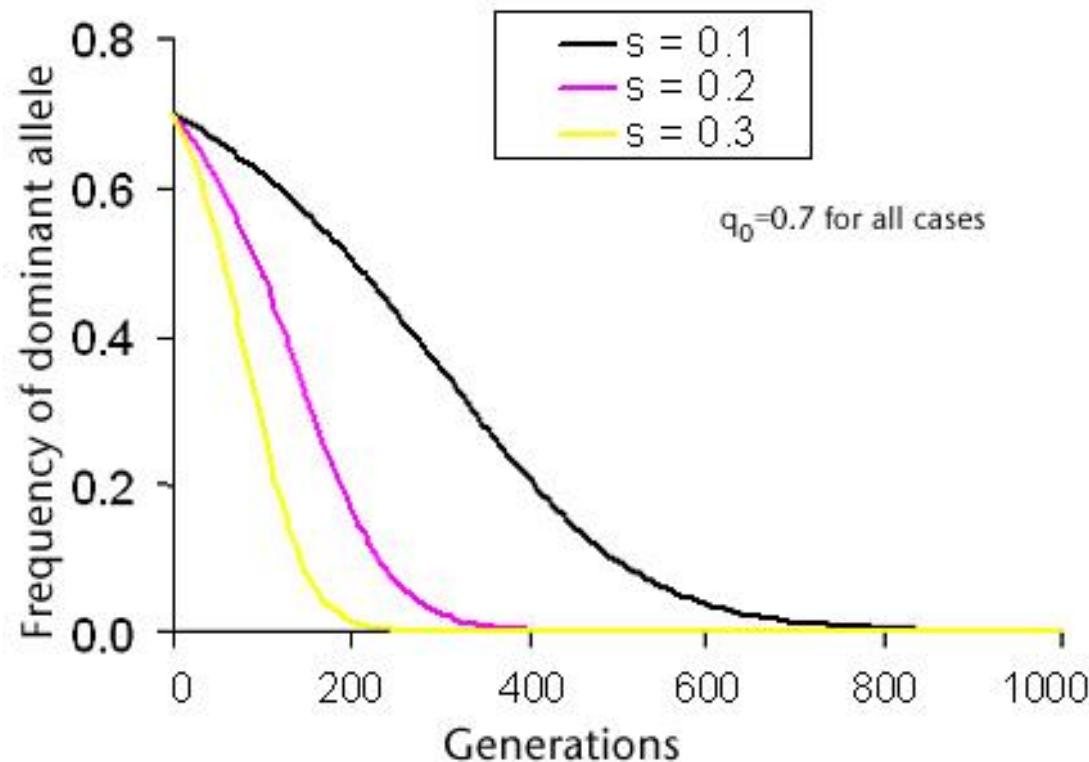
Negativní selekce proti recesivní mutaci

- 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.)

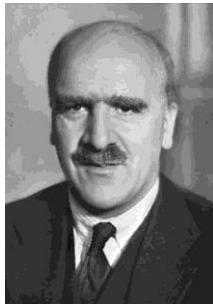
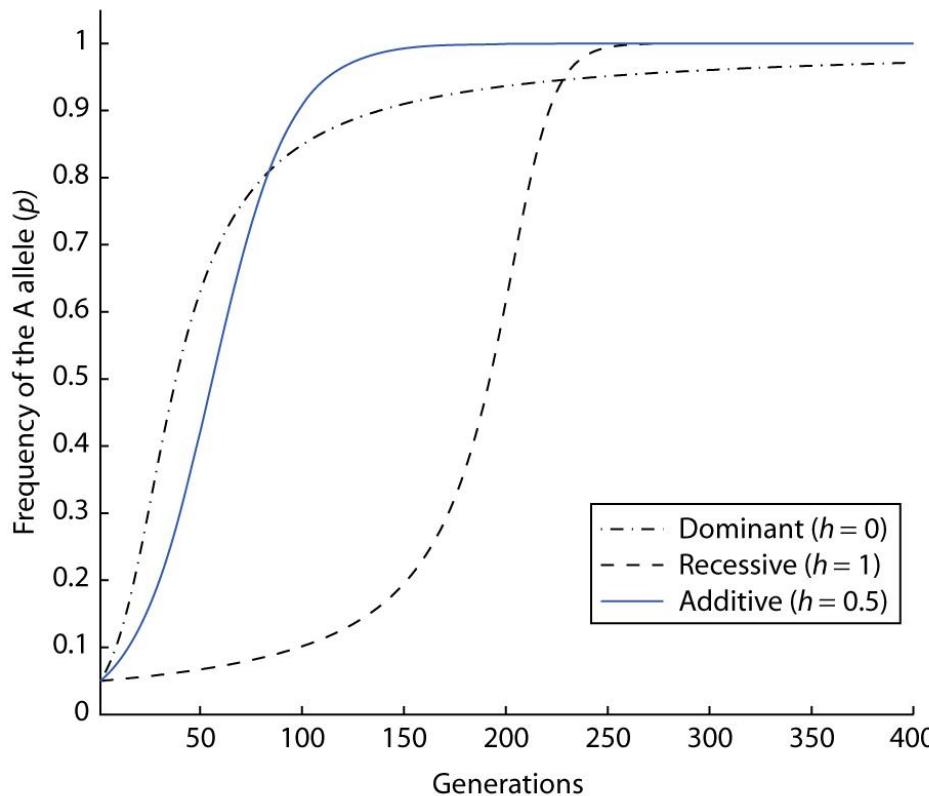


Negativní selekce proti dominantní mutaci

- 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 fitnes nositele (př. Huntingtonova choroba).



Pozitivní selekce ve prospěch dominantní, recesivní a neúplně dominantní mutace



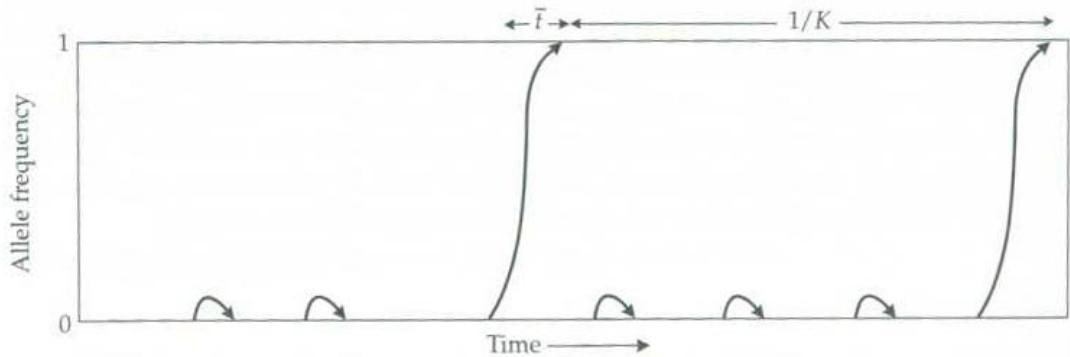
Haldaneovo síto.

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

Doba fixace výhodné mutace

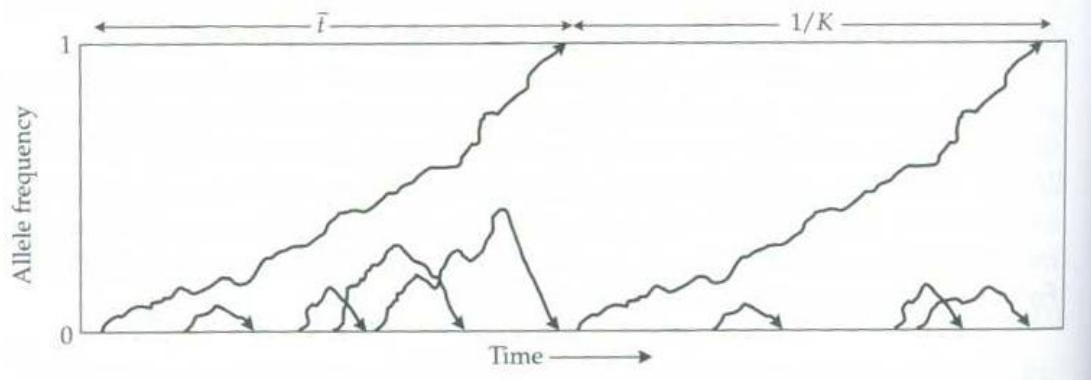
Mnohem rychlejší ve srovnání s dobou fixace neutrální mutace.

(a) Advantageous mutations



$$t = 2\ln(2N_e)/s \text{ generací}$$

(b) Neutral mutations



$$t = 4N_e \text{ generací}$$

Příklad:

Jaká bude doba fixace neutrální mutace v lidské populaci?

Generační doba 25 let. N_e 10 000.

$$t = 4N_e \text{ generací}$$

$$t = 4 \cdot 10.000 \text{ generací}$$

$$t = 40.000 \cdot 25 = 1.000.000 \text{ let}$$

Jaká bude doba fixace výhodné mutace ($s = 5\%$) v lidské populaci?

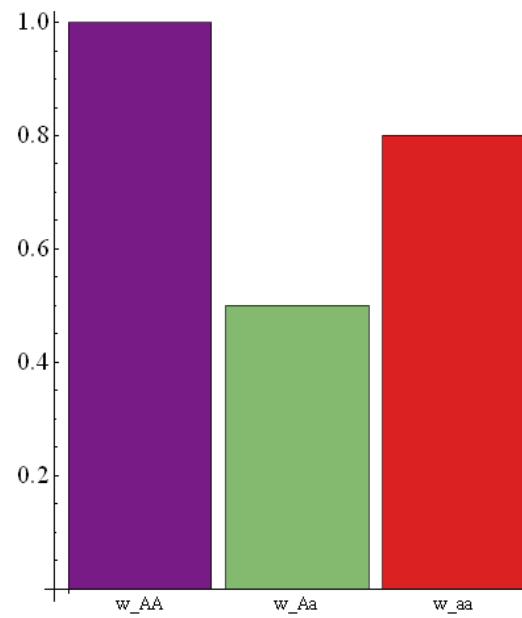
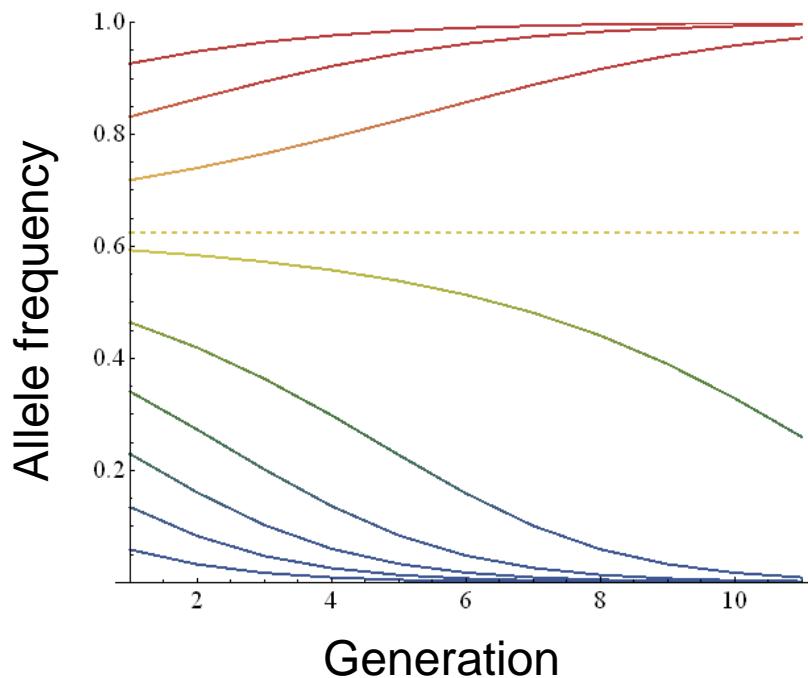
$$t = 2\ln(2N_e)/s \text{ generací}$$

$$t = (2 \cdot 9,9) / 0,05 = 396 \text{ generací}$$

$$t = 396 \cdot 25 = 9.900 \text{ let}$$

Selekce proti heterozygotům (underdominance)

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



Selekce proti heterozygotům (underdominance)

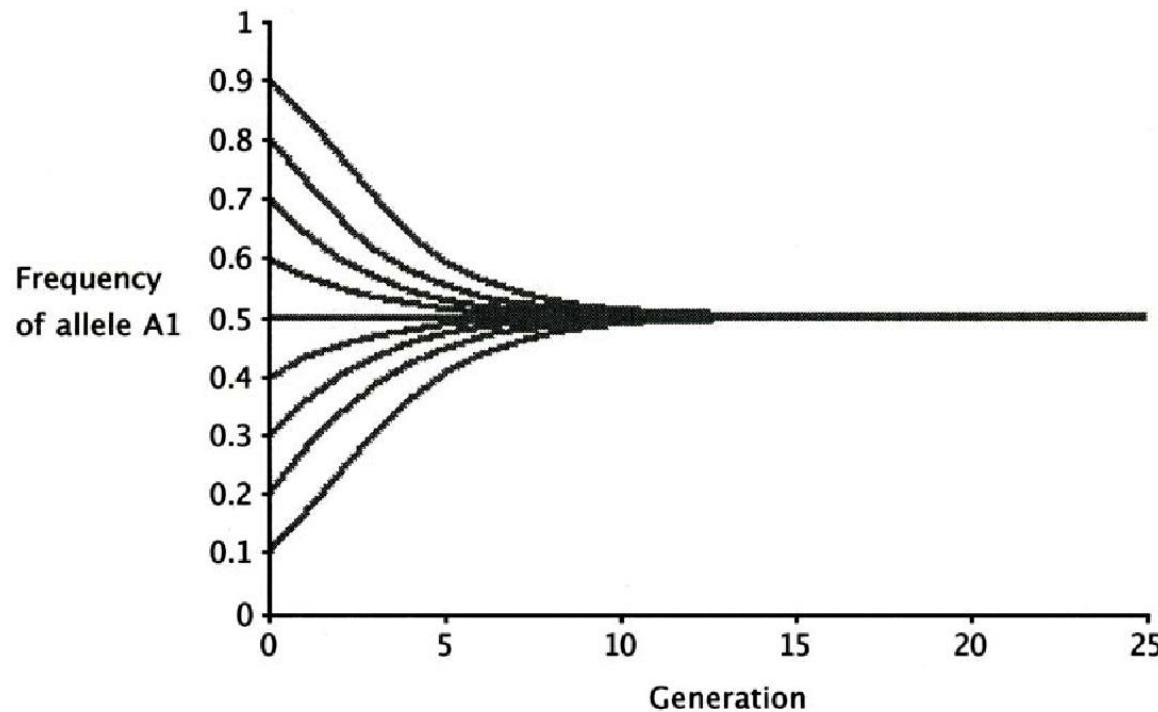


Pseudacraea eurytus

Batesovské mimikry

Selekce ve prospěch heterozygotů (overdominance)

- V populaci se dlouhodobě udržují obě alely.
- Pokud fitnes homozygotů AA a aa je stejná, v populaci se udržuje stejná frekvence obou alel (za této situace je v populaci nejvíce heterozygotů).

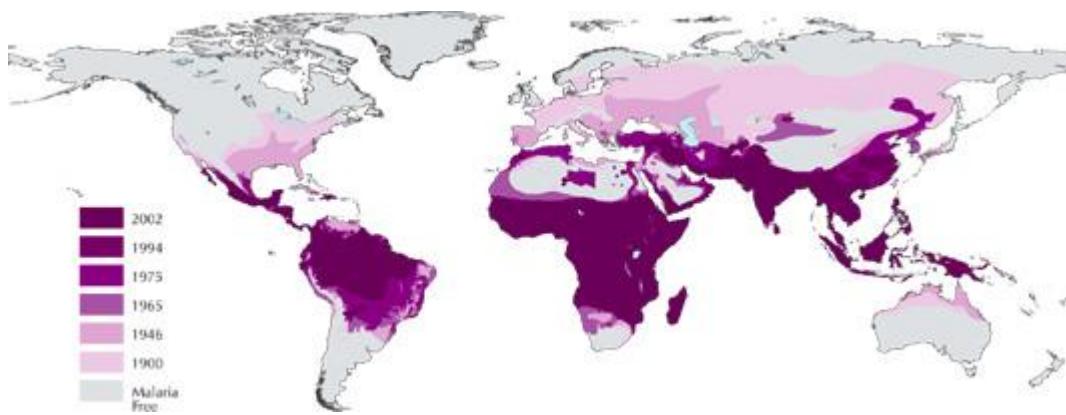


Rezistence vůči malárii

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



Srpkovitá anémie



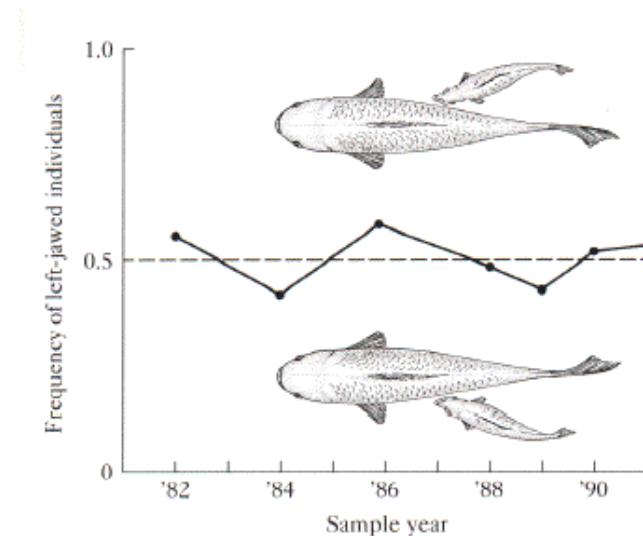
Distribuce malárie 1900 - 2002

Selekce udržující polymorfismus v populaci (balancing selekce)

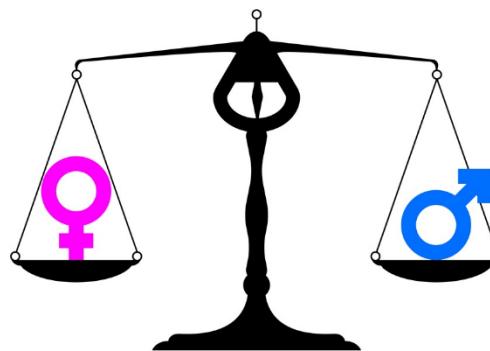
- Selekce ve prospěch heterozygotů
- Frekvenčně závislá selekce
- Selekce proměnlivá v čase (cyklická selekce) či v prostoru



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



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



poměr pohlaví 1:1

Evoluční tahy

Rozšíření i takových alel, které mají negativní vliv na fitnes svého nositele.
V genomu většinou zanechávají podobné stopy jako selekce.

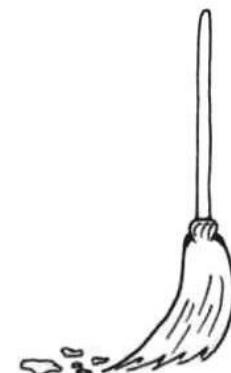
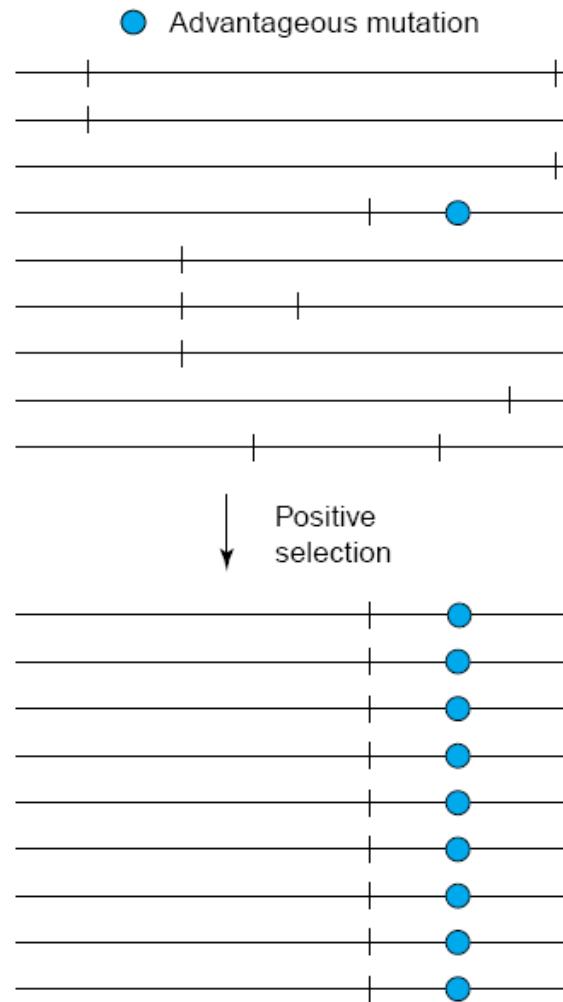
- **Meiotický tah**
- **Zygotický tah**
- **Molekulární tah** (např. genová konverze)
- **Mutační tah**
- **Reparační tah**

Metody detekce selekce na molekulární úrovni

Pozitivní selekce

Selekční vymetení (selective sweep)

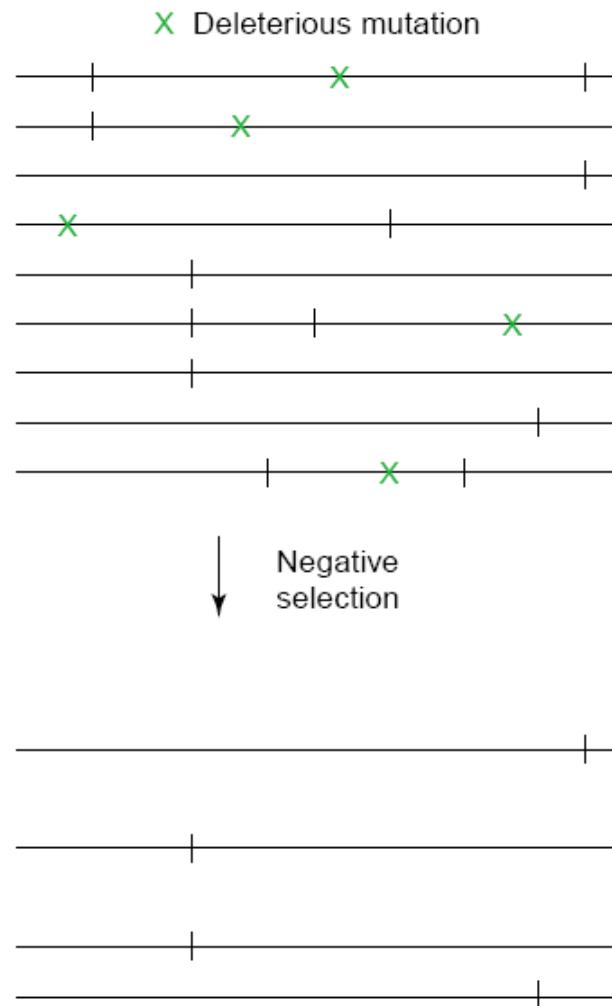
- snížení genetické variability v okolí výhodné mutace.
- Zároveň dojde ke zvýšení míry vazebné nerovnováhy v okolí výhodné mutace.
- Zvýšení genetické diferenciace mezi druhy (Fst).



Negativní selekce

Selekce na pozadí (background selection)

- S nevýhodnou mutací mohou z populace být odstraněny i další mutace v jejím okolí.
- Vede ke snížení genetické variability, není však tak výrazné, jako u selekčního vymetení.



Genetický draft (genetic hitchhiking, linked selection)

- Změna ve frekvenci alely v populaci díky genetické vazbě s jinou alelou (výhodnou či nevýhodnou).



Balancing selekce

- Zvyšuje míru genetické variability
- Udržuje alternativní alely v relativně vysokých frekvencích.

Pozitivní selekce

Opaková fixace výhodných mutací v jednom lokusu zvyšuje podíl nesynonymních substitucí (K_A) vůči synonymním (K_S).

$$\begin{aligned} K_A/K_S &= 1 \\ K_A/K_S &> 1 \end{aligned}$$

neutrální evoluce
pozitivní selekce



"The Red Queen has to run faster and faster in order to keep still where she is. That is exactly what you all are doing!"

Negativní selekce

Dlouhodobá negativní selekce snižuje podíl nesynonymních substitucí (K_A) vůči synonymním (K_S).

$$K_A/K_S = 1$$

neutrální evoluce

$$K_A/K_S < 1$$

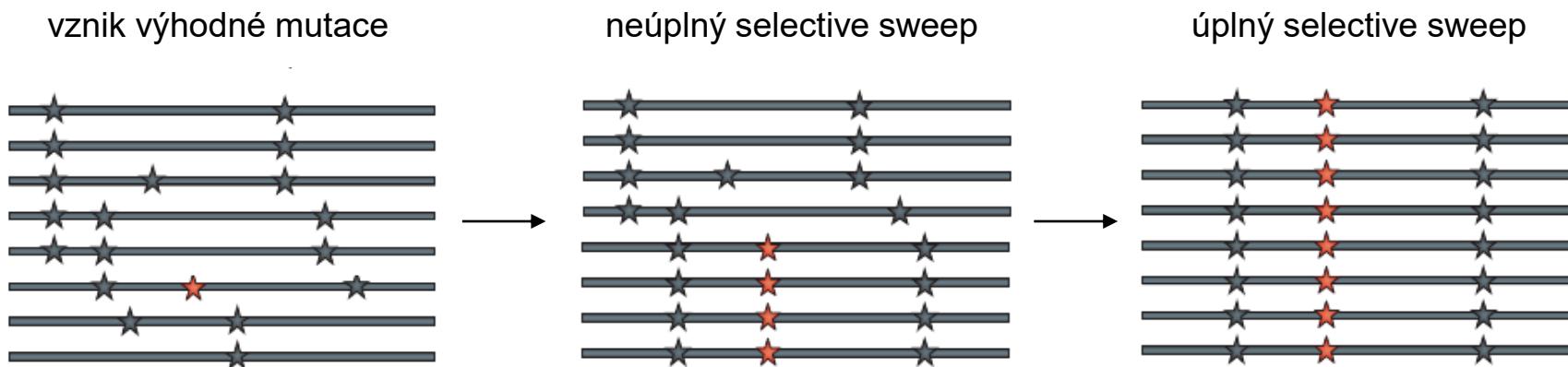
negativní selekce

Ultra conserved genetic elements:

extrémně nízkou substituční rychlost

Metody detekce nedávné pozitivní selekce (selective sweep)

- Selekcí před max. $\sim N_e$ generacemi (u člověka $\sim 250\ 000$ let).
 - snížení genetické variability
 - zvýšení vazebné nerovnováhy
 - změna v distribuci frekvence alel



Hudson-Kreitman-Aguadé (HKA) test

- Srovnává míru polymorfismu uvnitř druhu (θ) a divergence mezi druhy (D) pro dva či více lokusů.
- Pro neutrální sekvence je poměr θ a D pro konstantní
- Pozitivní selekce vede ke snížení θ , ale neovlivní D.
- Selekcí nelze detektovat srovnáváme-li mezi sebou dva lokusy, které jsou oba pod působením pozitivní selekce.
- Pozitivní HKA test může být způsoben selekcí na lokus, který je ve vazbě s námi studovaným lokusem.

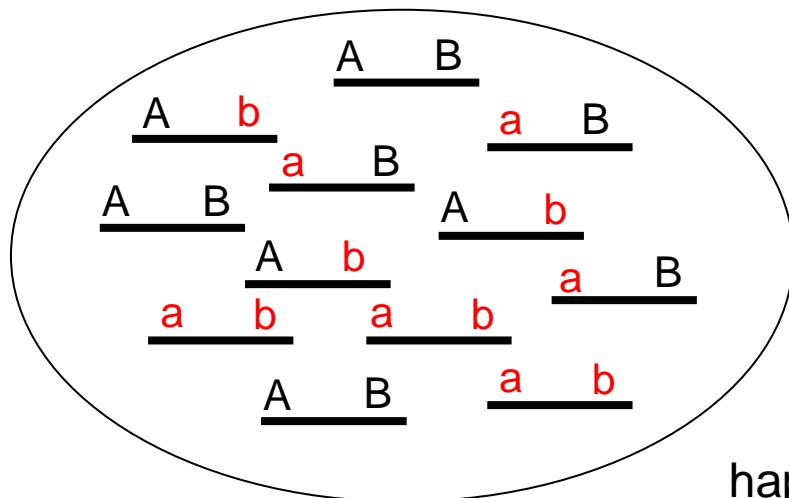
$$\theta = 4N_e\mu$$
$$D = 2\mu t$$

	θ	D
Lokus 1	θ_1	D_1
Lokus 2	θ_2	D_2
Lokus 3	θ_3	D_3
Lokus 4	θ_4	D_4

Software: <http://genfaculty.rutgers.edu/hey/software#HKA>

Vazebná nerovnováha (linkage disequilibrium)

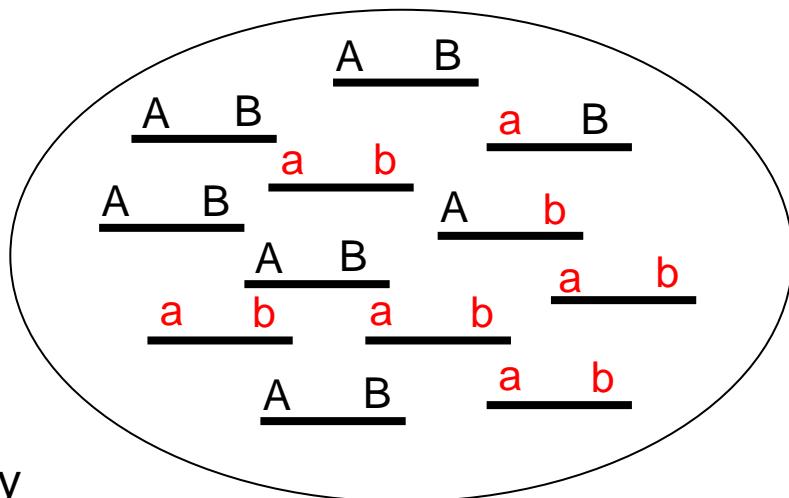
- Vyjadřuje skutečnost, že se určité kombinace alel ve dvou či více lokusech v populaci vyskytují častěji či méně často než by odpovídalo jejich náhodné kombinaci.



haplotypy

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

VAZEBNÁ ROVNOVÁHA



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

VAZEBNÁ NEROVNOVÁHA

Vazebná nerovnováha (D)

D = pozorované – očekávané frekvence haplotypů

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

haplotyp	očekávané frekvence	
AB	$p_1 q_1$	8%
ab	$p_2 q_2$	48%
Ab	$p_1 q_2$	32%
aB	$p_2 q_1$	12%

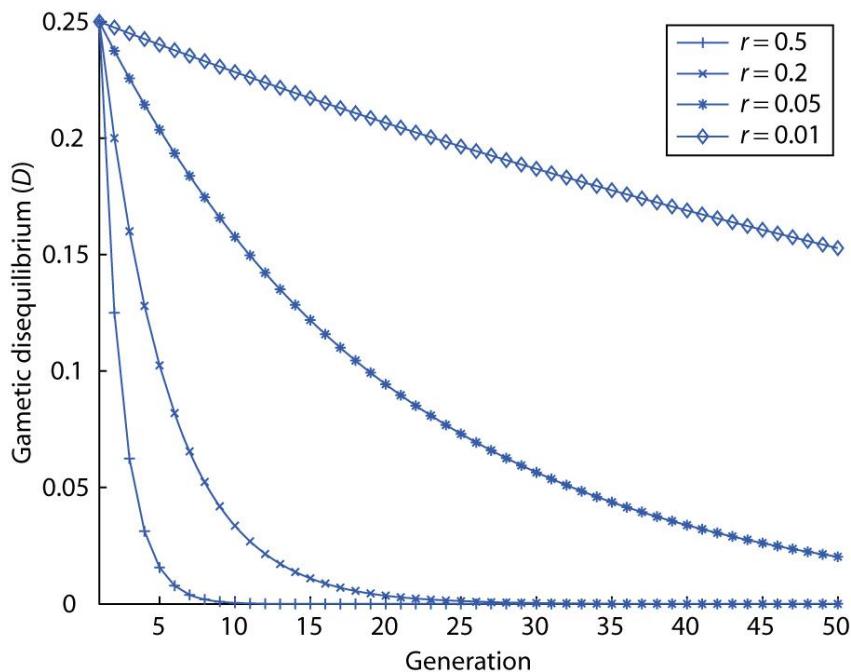
p_1 ... frekvence alely A 40%
 p_2 ... frekvence alely a 60%
 q_1 ... frekvence alely B 20%
 q_2 ... frekvence alely b 80%

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

D' = D / Dmax mezi 0 a 1

Vazebná nerovnováha (D)

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

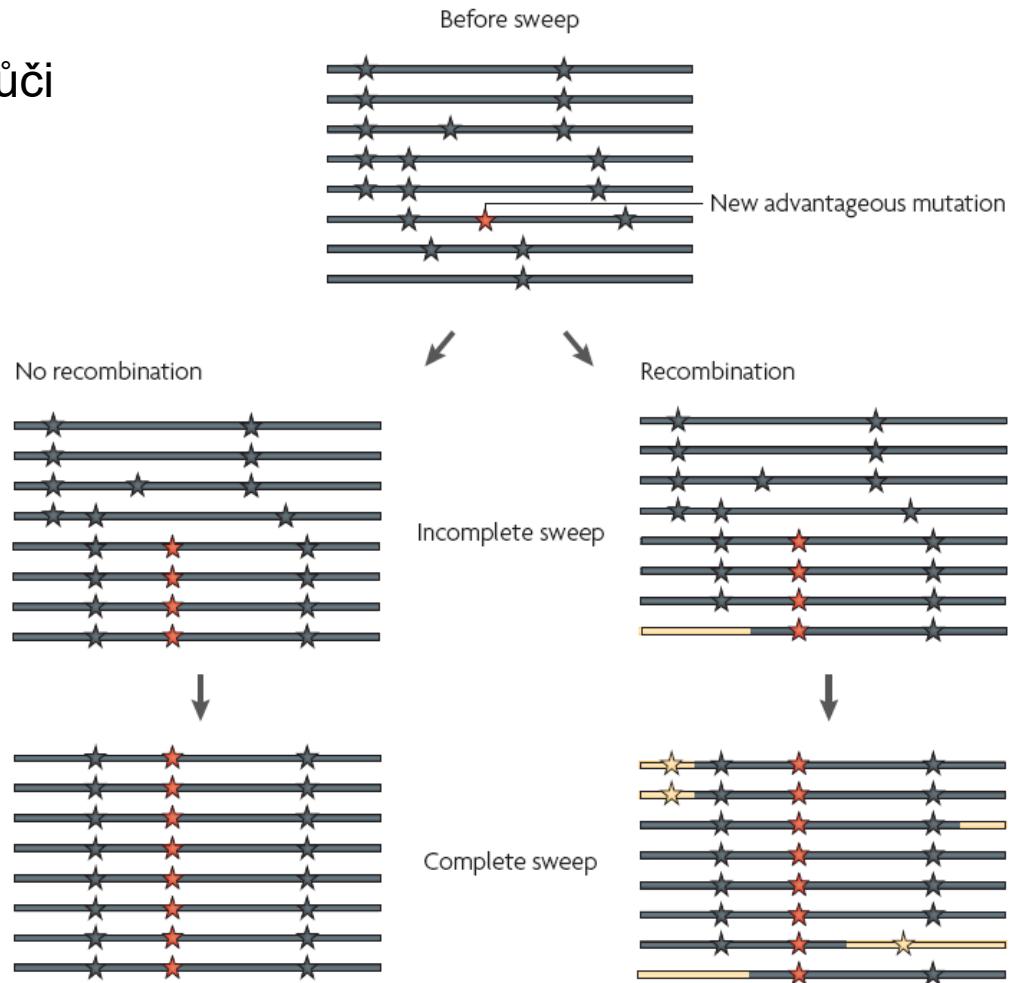


$$D = \frac{1}{4N_e r}$$

Populační rekombinační rychlosť

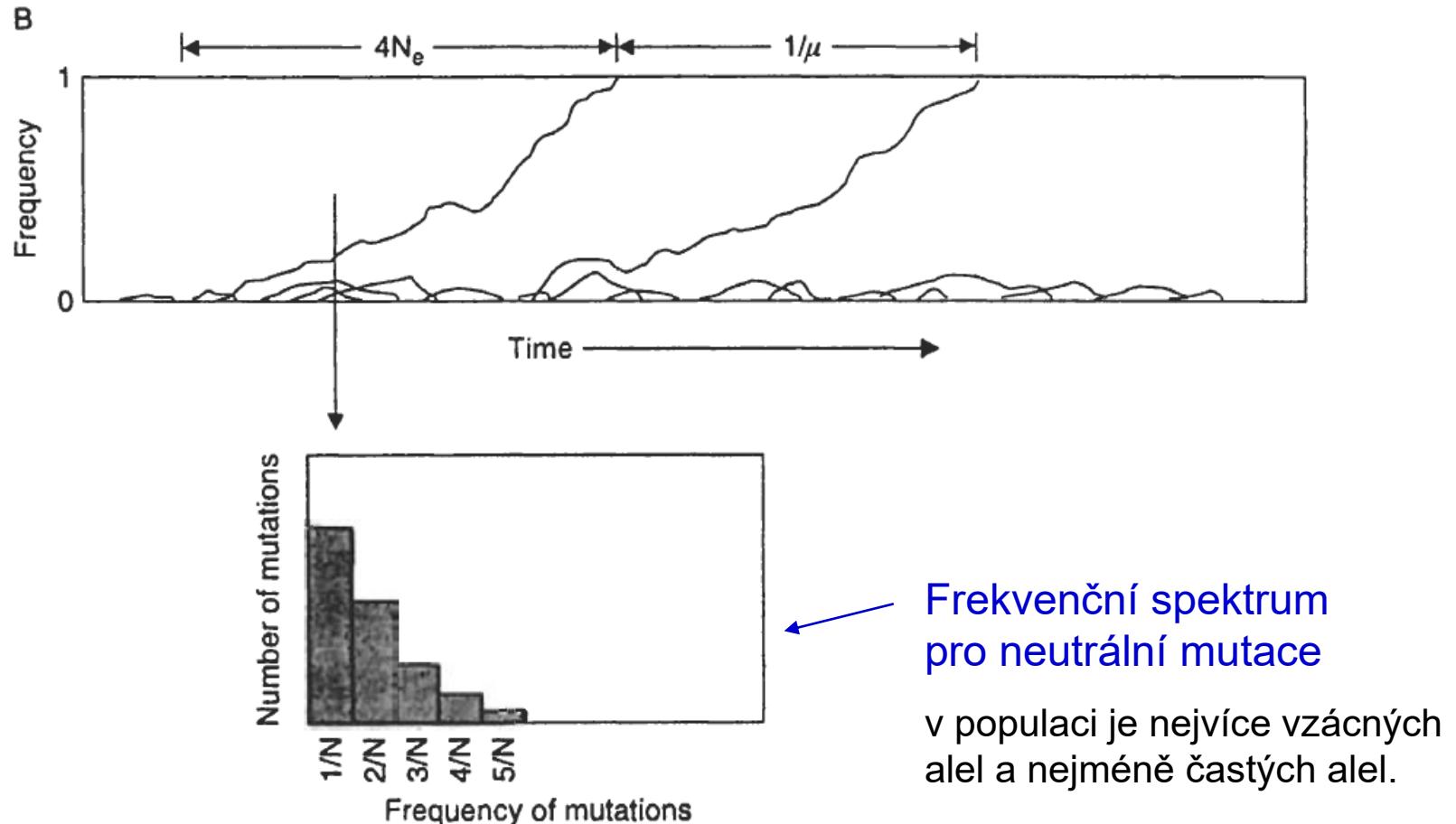
Testy selekce založené na míře vazebné nerovnováhy, linkage disequilibrium (LD)

- Detekce v populaci četného haplotypu s vysokou mírou LD vůči ostatním haplotypům.
- Detekce velmi recentní selekce, kdy ještě nedošlo v úplné fixaci mutace. Nebo kdy k selective sweep došlo jen v jedné subpopulaci.



Tajima's D test

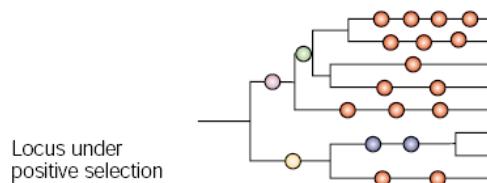
- Založen na frekvenčních spektrech mutací



Tajima's D test

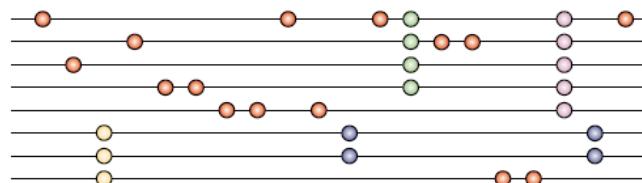
- Pozitivní a negativní selekce vede ke zvýšení počtu vzácných alel. Balancing selekce vede ke zvýšení počtu středně četných alel.

a Genealogies

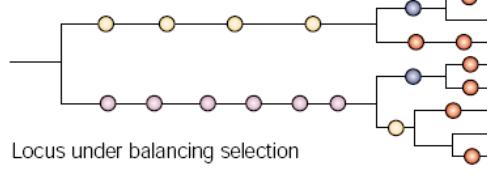
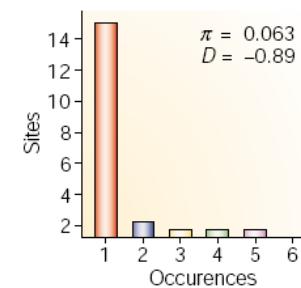


Locus under positive selection

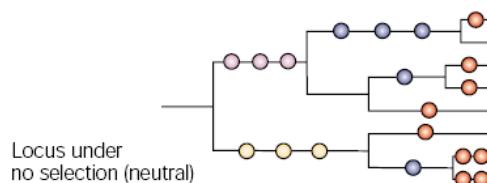
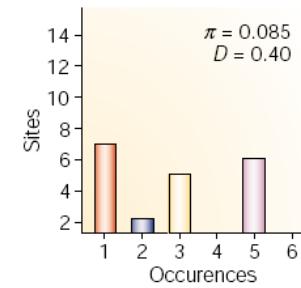
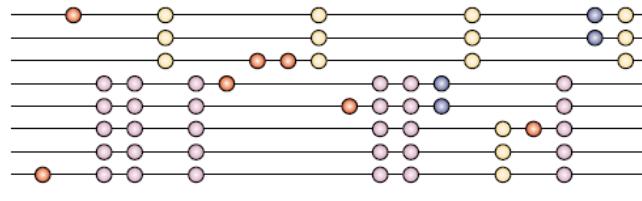
b Haplotypes



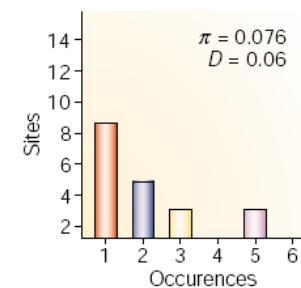
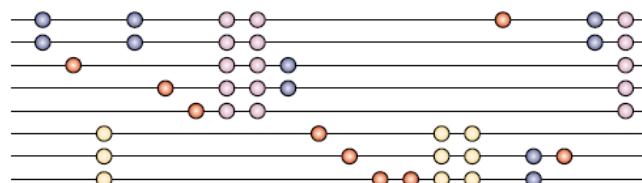
c Site frequency spectra



Locus under balancing selection



Locus under no selection (neutral)



Tajima's D test

- Srovnání hodnot dvou odhadů genetické diverzity, θ a π
- **Tajima's D = $(\pi - \theta)/SD(\pi - \theta)$**
- Pro neutrální sekvence: $\theta = \pi$. $D = 0$.
- **Při nadbytku vzácných alel $\theta > \pi$. $D < 0$.
(pozitivní a negativní selekce)**

**Při nadbytku středně četných alel $\pi > \theta$. $D > 0$.
(balancing selekce)**

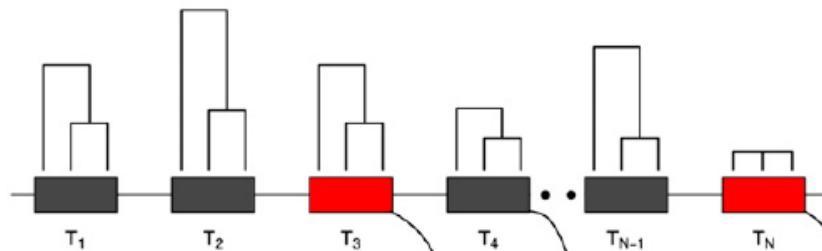
POZOR! Populační expanze má podobný vliv na frekvenční spektrum jako pozitivní či negativní selekce. Naopak bottle-neck má podobný vliv jako balancing selekce.

Jak odlišit působení selekce od vlivu demografických faktorů?

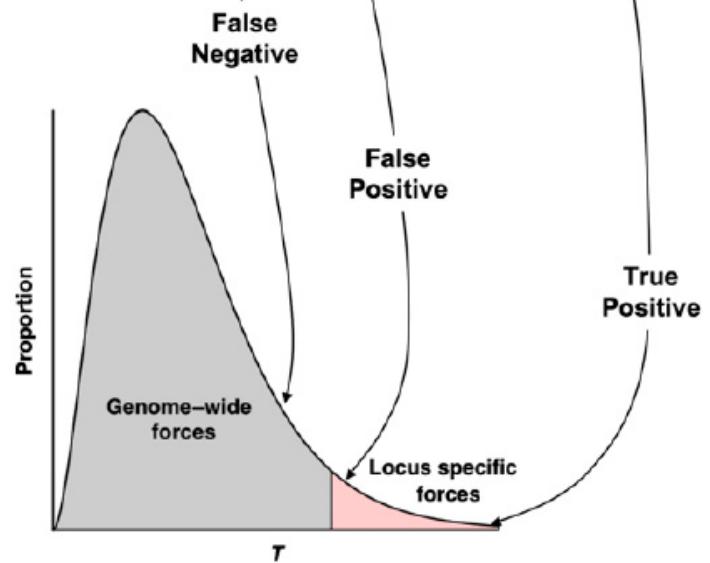
Tajima's D test pro mnoho lokusů.

- Signifikance Tajima's D statistiky testovaná na základě simulací, pomocí kterých se vytvoří distribuce D statistiky za platnosti nulové hypotézy.
Lokusy na které působí selekce by měli vykazovat extrémní hodnoty Tajima's D.

1. Sample loci and calculate statistic (T_i)



2. Construct empirical distribution



3. Identify "outlier" loci

SweepFinder

Program na detekci selective sweeps



RASMUS NIELSEN

SweepFinder

SweepFinder is a program implementing the method described in Nielsen et al. 2005. Genomic scans for selective sweeps using SNP data. Genome Research 1566-1575. It can be used to detect the location of a selective sweep based on SNP data. It will also estimate the frequency spectrum of observed SNP data in the presence of missing data.

MOLECULAR ECOLOGY

Molecular Ecology (2016) 25, 142–156

doi: 10.1111/mec.13351

DETECTING SELECTION IN NATURAL POPULATIONS: MAKING SENSE OF GENOME SCANS AND TOWARDS ALTERNATIVE SOLUTIONS

Detecting recent selective sweeps while controlling for mutation rate and background selection

CHRISTIAN D. HUBER,^{*†‡} MICHAEL DEGIORGIO,^{§¶} INES HELLMANN^{**} and RASMUS NIELSEN^{††}

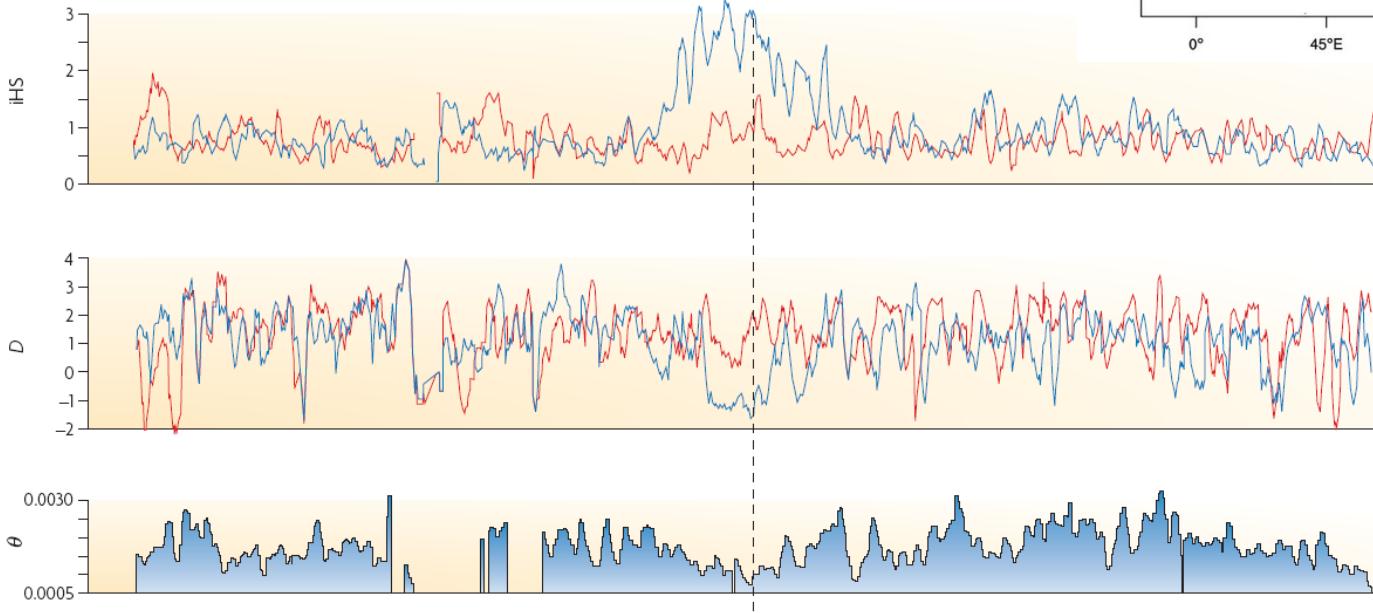
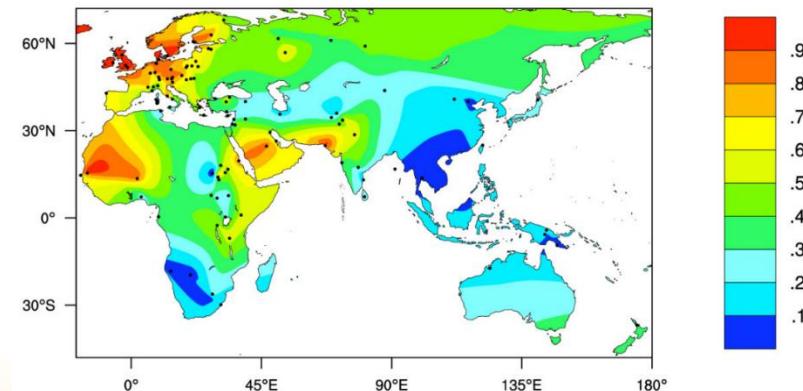
Selective sweeps v lidském genomu

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.
- $s = \sim 1,4\text{-}15\%$ (jeden z nejsilněji selektovaných lokusů v lidském genomu).

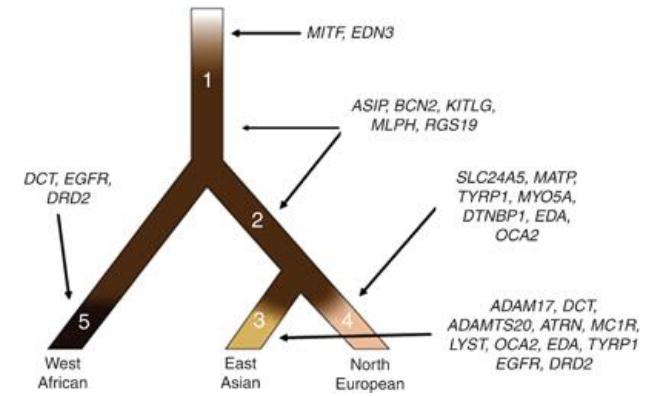


Výskyt laktázové perzistence

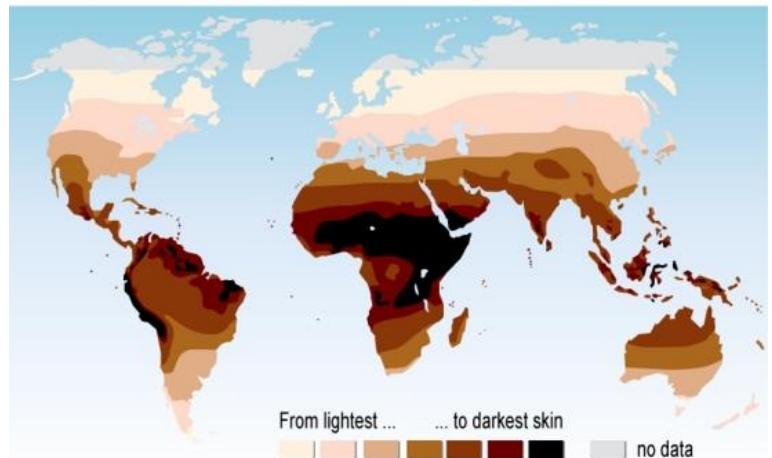


Zbarvení pleti

- Geny ovlivňující zbarvení pleti u lidí:
HERC2, SLC45A2, TYR
- Silná selekce ve prospěch světlejší pleti v Evropě.
- Selekcí 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*.



Leffler et al. 2017

Adaptace k nízkým teplotám

Inuité v Grónsku

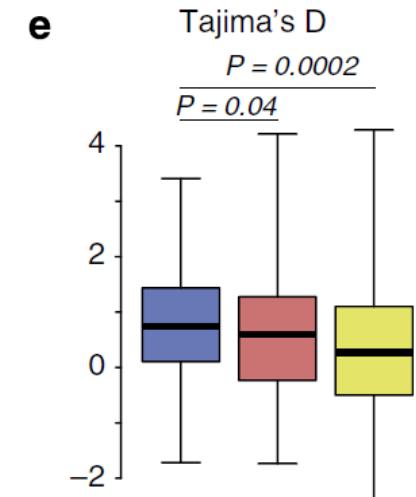
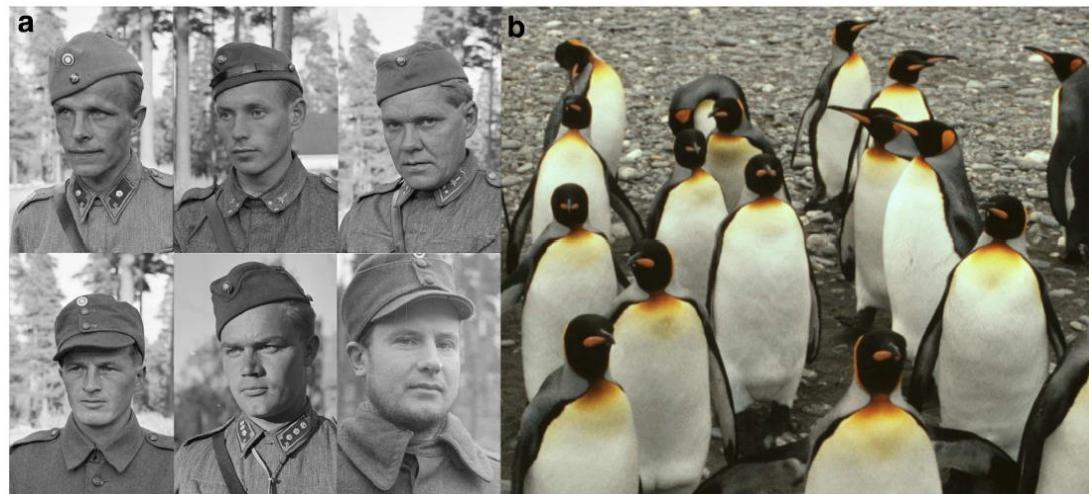
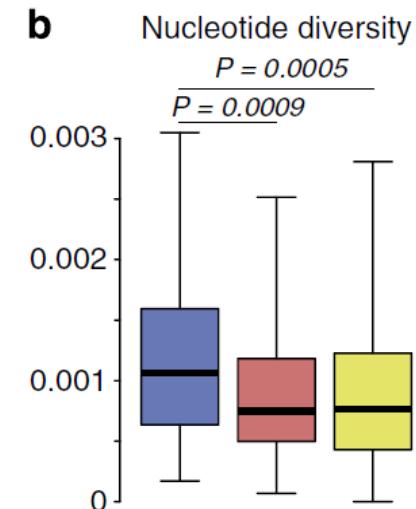
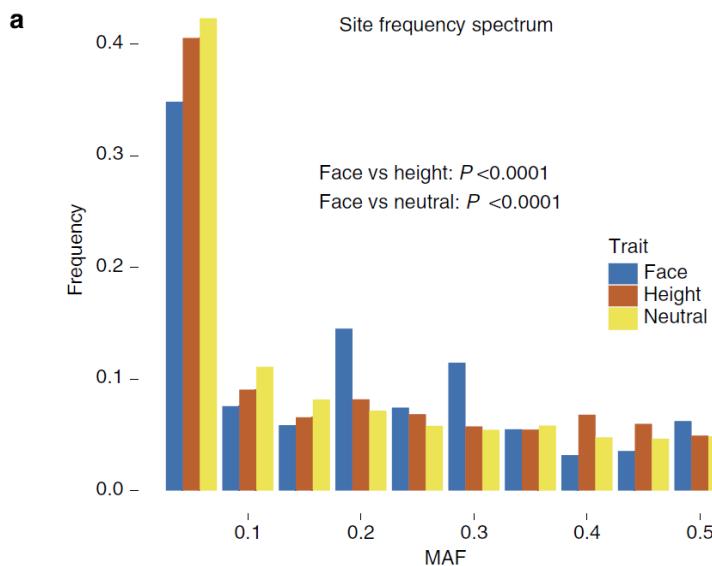
- Život v nízkých teplotách, potrava bohatá na proteiny a tuky.
- Selective sweeps v oblasti genů FADS1, FADS2. Desaturázy, uplatňují se v metabolismu mastných kyselin.



Fumagalli et al. 2015

Balancing selekce

Udržuje velkou rozmanitost lidských obličejů



Mezi pozitivně selektovanými geny jsou i geny podmiňující různé lidské choroby

- *CFTR* gen (cystická fibróza)
- *ALMS1* gen (Alstromův syndrom)
- *GBA* gen (Gaucherova choroba)
- *PCDH15* (Uscherův syndrom)

atd.



Jak může frekvenci mutací způsobujících lidské choroby ovlivňovat pozitivní selekce?

1. Mutace způsobující chorobu jsou recesivní a v heterozygotním stavu přinášejí nějakou výhodu (balancing selekce).
2. V historii došlo ke změně ve směru působení selekce

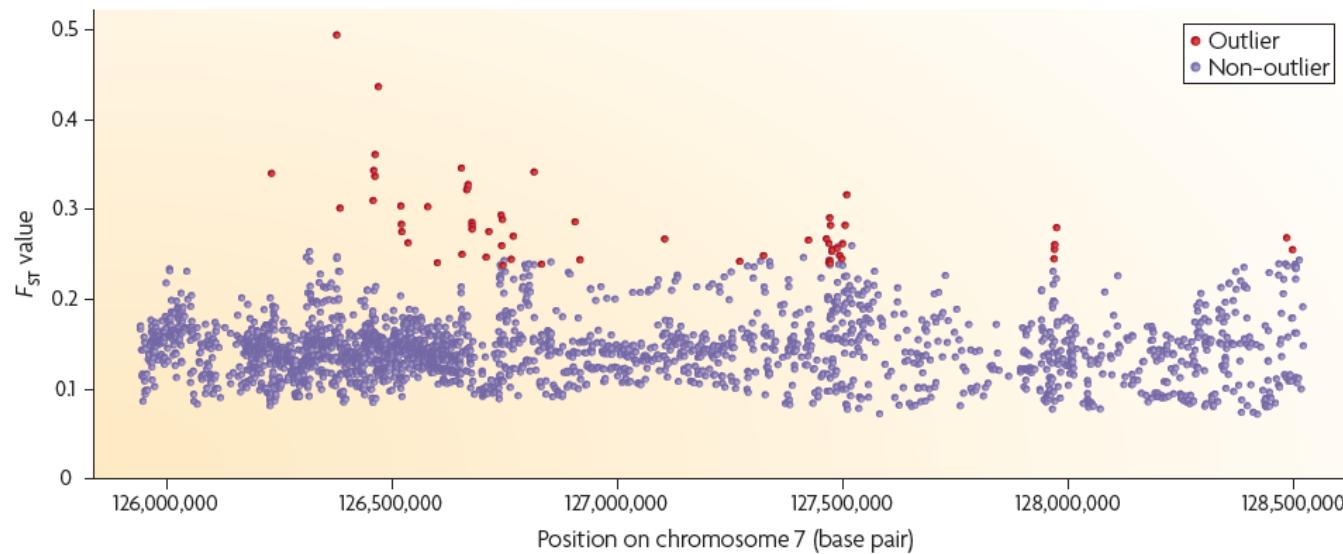
Detekce genů odpovědných za lokální adaptace

- Geny pro lokální adaptace vykazují zvýšenou míru genetické diferenciace (F_{ST}) mezi populacemi.



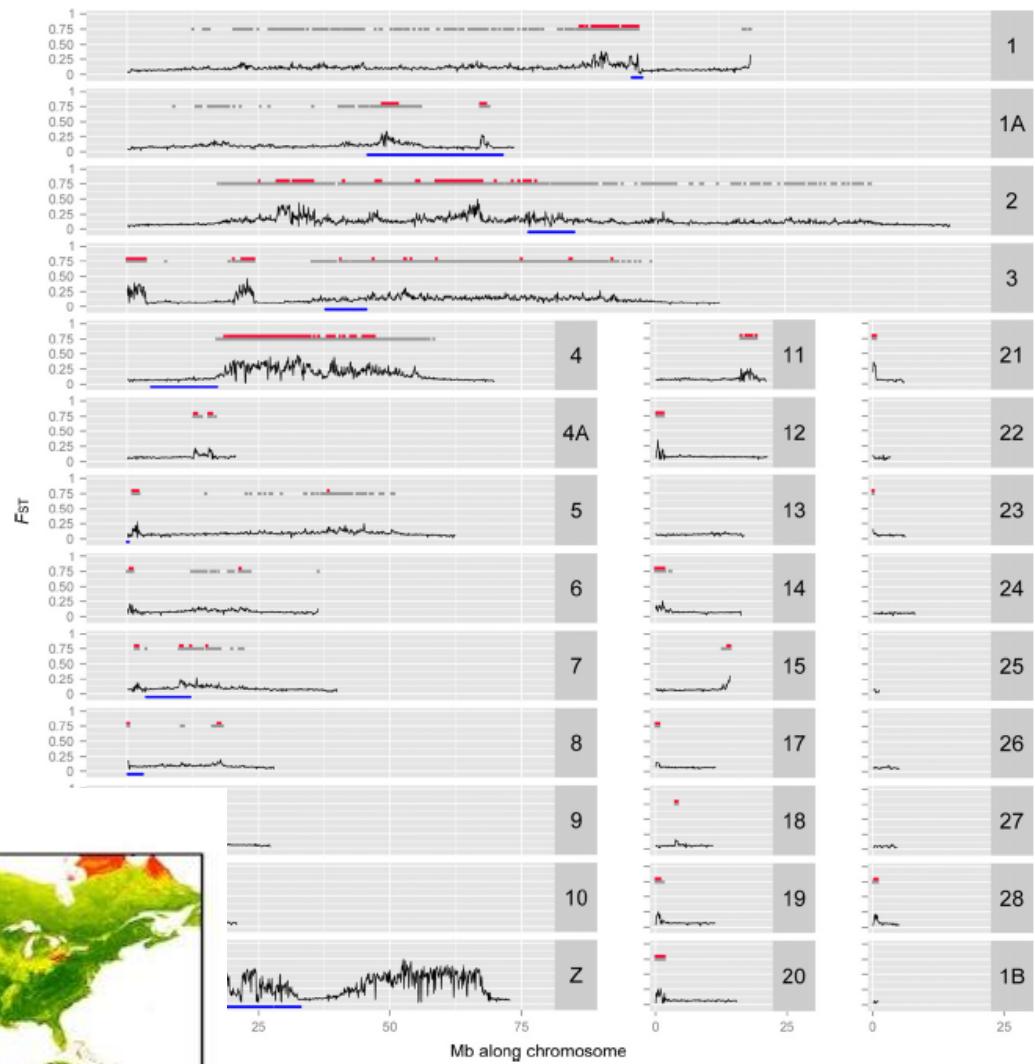
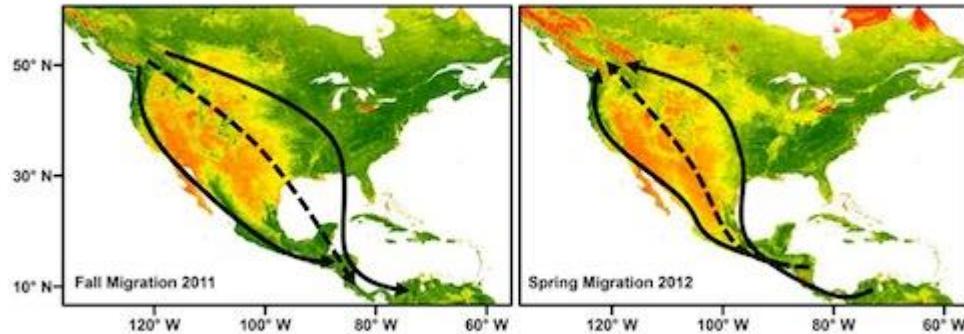
Ostrovy se zvýšenou genetickou diferenciácií (F_{ST})

- pozitivní selekce v subpopulacích
(snížení genetické diverzity v rámci subpopulace,
zvýšení rozdílů ve frekvencích alel)



Ostrovy diferenciace u drozda malého (*Catharus ustulatus*)

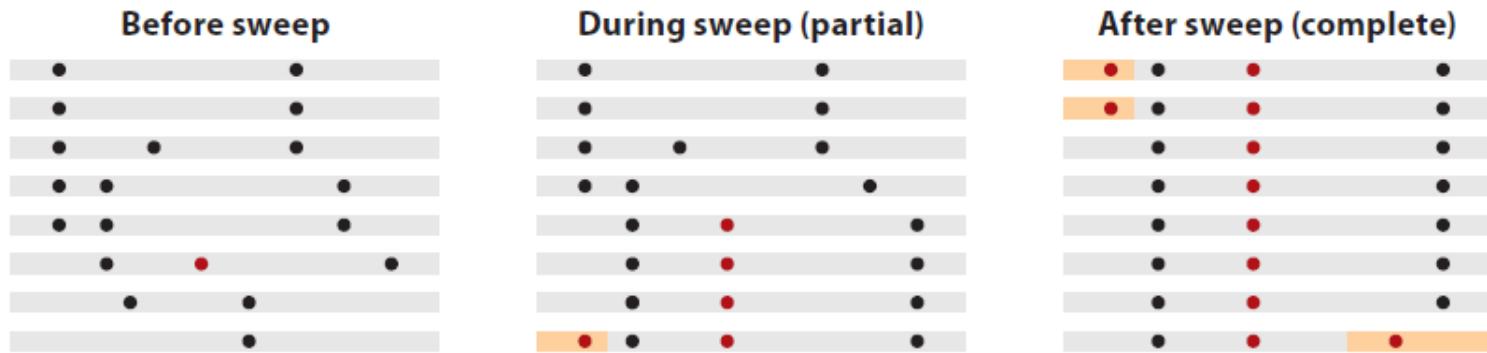
- Odlišné tahové cesty
u dvou poddruhů



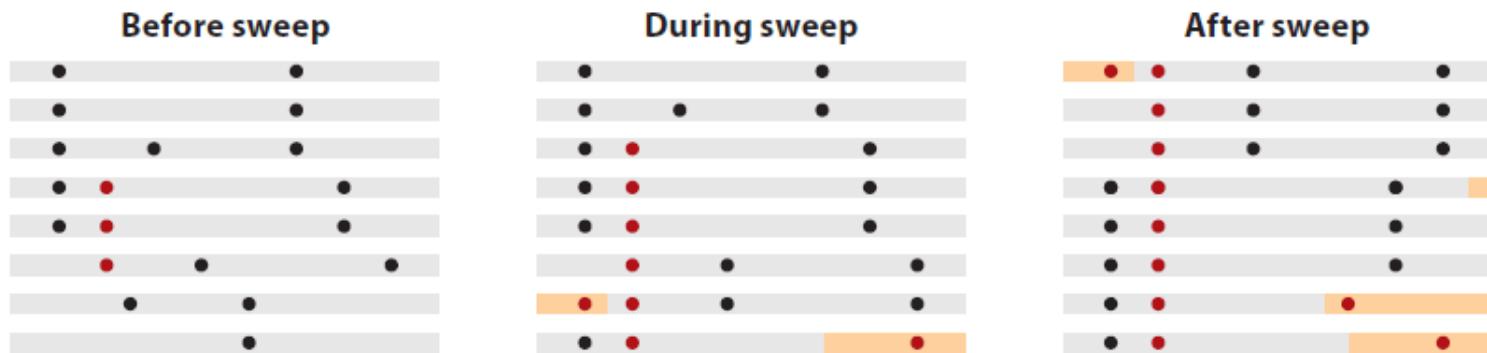
Delmore et al. 2015

Adaptace ze stávající genetické variability (soft selective sweep)

a Hard sweep



b Positive selection on standing variation



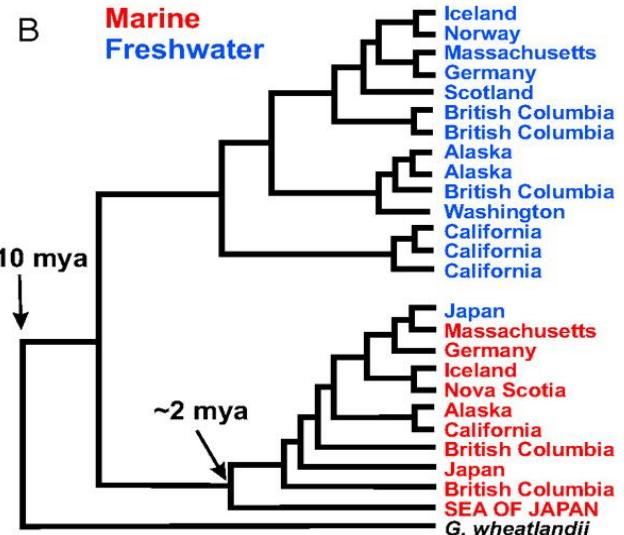
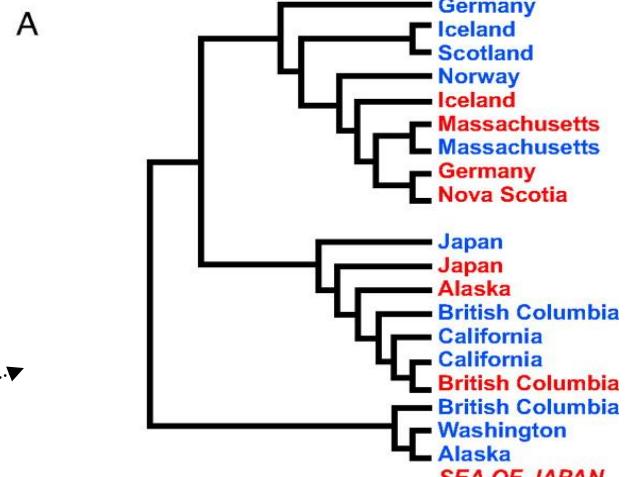
Adaptace ze stávající genetické variability a paralelní evoluce

koljuška tříostná

forma mořská (nahoře) a říční (dole)



- Říční forma vznikla mnohokrát nezávisle při kolonizaci řek.
- Fylogeneze založená na genu *Ectodispersin* (*Eda*), který odpovídá za určité rozdíly mezi mořskou a říční formou. Ukazuje, že alely způsobující říční fenotyp jsou staré a do řek se musely dostat už při kolonizaci mořskou formou.
- Platí i pro další geny odpovědné za říční fenotyp. Tyto geny často v inverzích.



Metody detekce dlouhodobě působící selekce

Založené na srovnání počtu nesynonymních (K_A) a synonymních (K_S) substitucí

K_A = počet nesynonymních mutací (na celkový počet nesynonymních míst)

K_S = počet synonymních mutací (na celkový počet synonymních míst)

$$K_A/K_S = 1$$

$$K_A/K_S > 1$$

$$K_A/K_S < 1$$

neutrální evoluce

pozitivní selekce

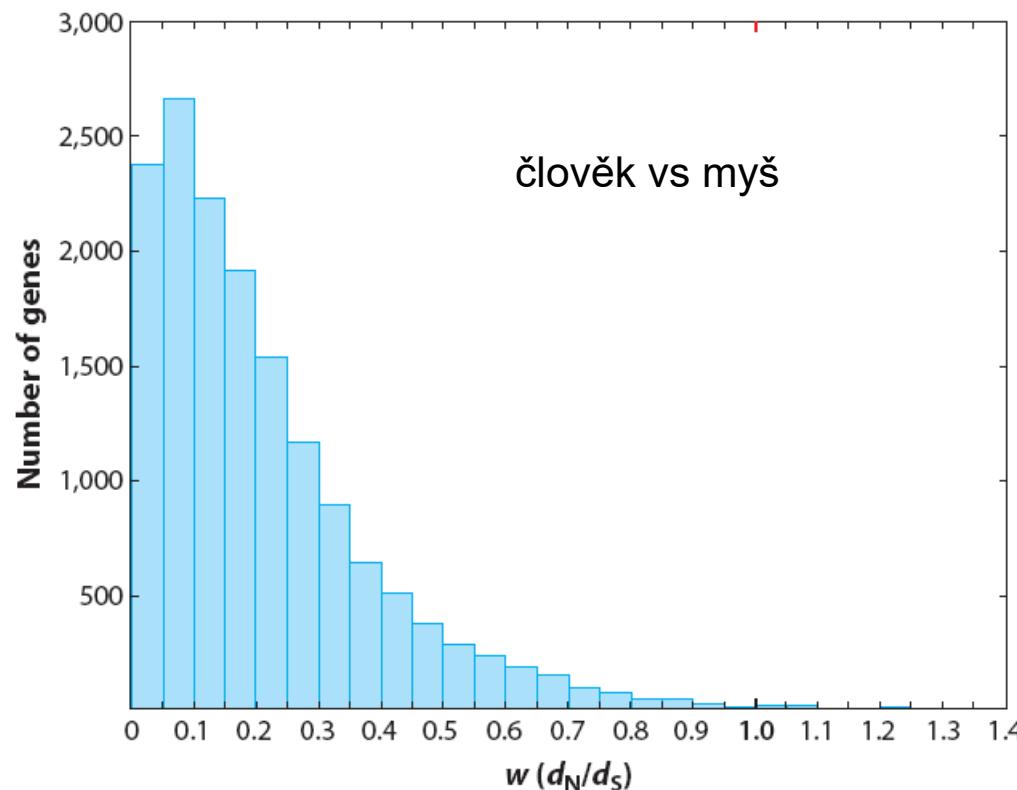
negativní selekce



"The Red Queen has to run faster and faster in order to keep still where she is. That is exactly what you all are doing!"

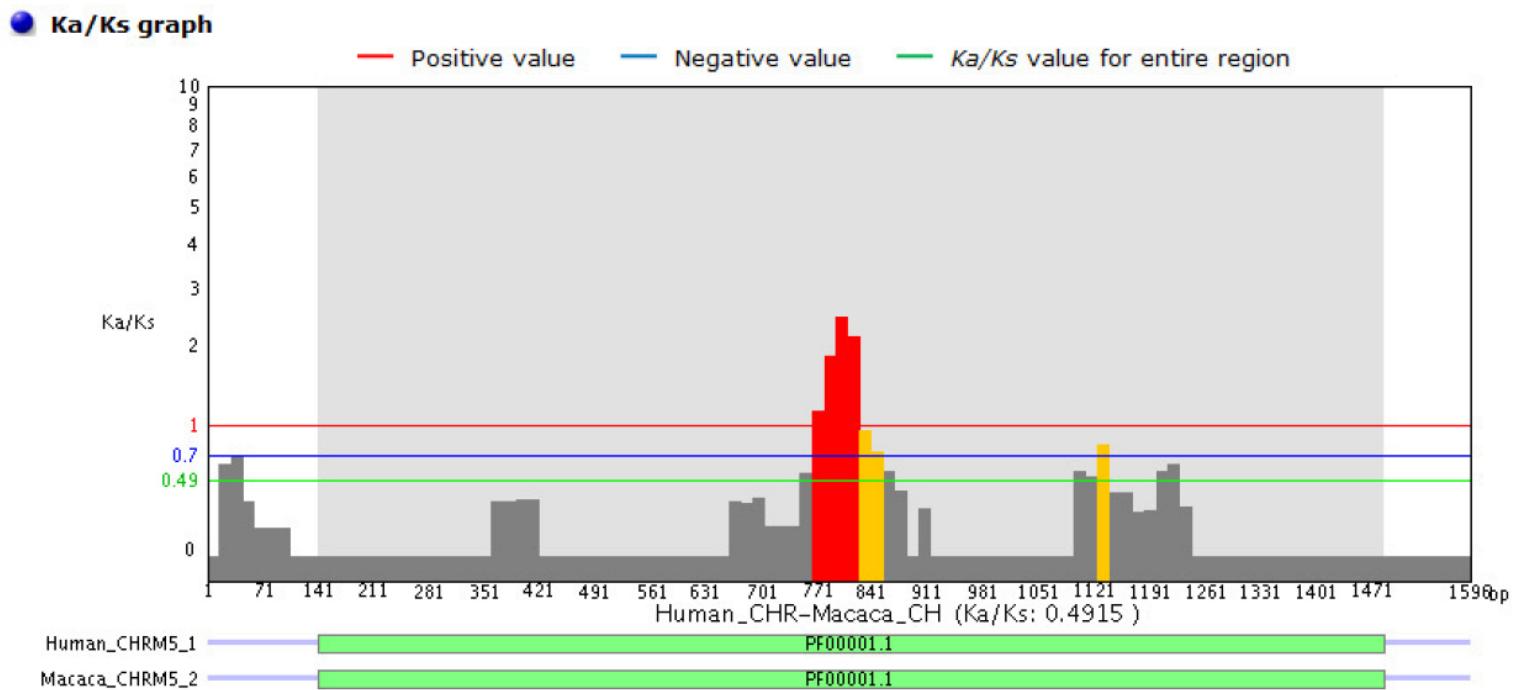
K_A/K_S test

- Většina genů má K_A/K_S zhruba 0,1 – 0,2.
Tzn. na většinu genů působí negativní selekce.
- Geny s vysokým poměrem K_A/K_S často důležitou roli v **reprodukci** (zvláště ve spermatogenezi), **imunitní odpovědi** (např. MHC geny), u savců také v **čichu** (např. OBP geny).



K_A/K_S test

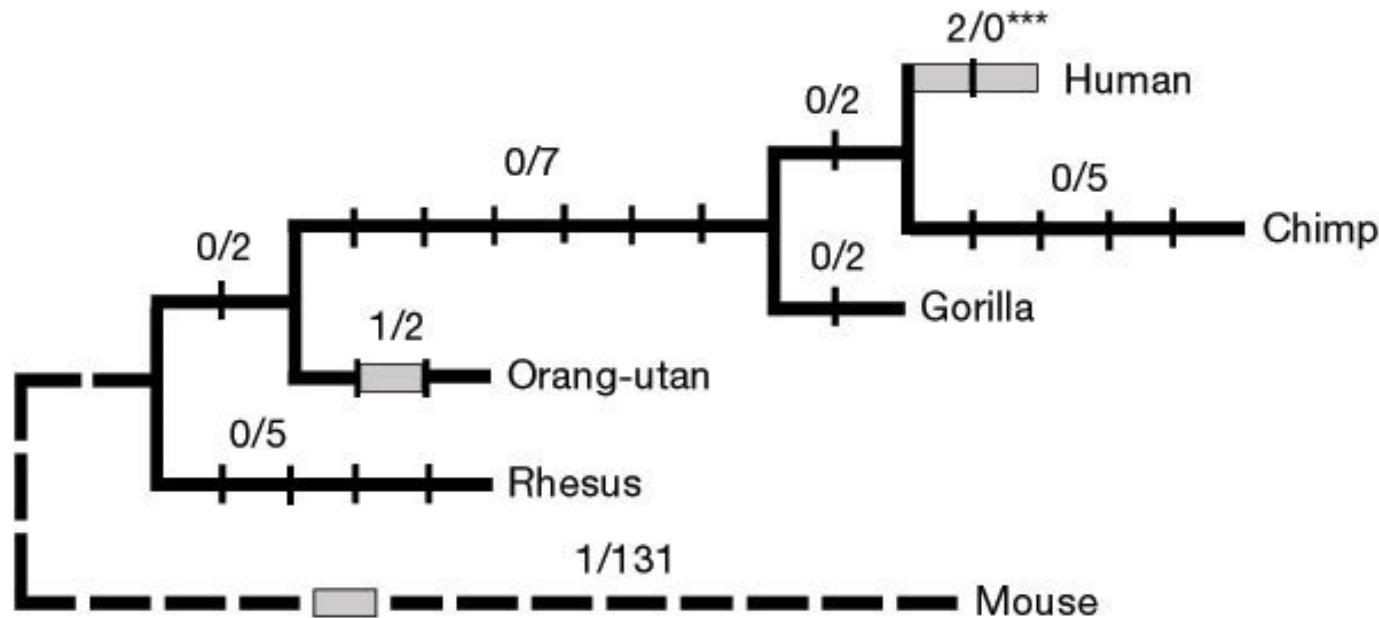
- V rámci jednoho genu může na některé kodóny působit pozitivní selekce, na jiné negativní a jiné se mohou vyvíjet neutrálne.
- Lze počítat K_A/K_S pro jednotlivé kodóny.
- Užitečná je analýza „sliding window“ umožňující počítat K_A/K_S pro různé oblasti genu.



Pozitivní selekce FOXP2 genu v lidské evoluční linii

FOXP2 gen pro řeč

Počet nesynonymních/ synonymních substitucí.



Enard W. 2002. Nature

McDonald-Kreitman (MK) test

- Porovnává počet nesynonymních a synonymních mutací uvnitř druhu (P) a mezi druhy (D) pro daný gen.
- Pro neutrální lokusy by měl být poměr Ds/Ps a Dn/Pn stejný.
- Pozitivní selekce způsobí zvýšení počtu nesynonymních mutací fixovaných mezi druhy ($Dn/Pn >> Ds/Ps$).
- Test je velmi robustní vůči porušení demografických předpokladů
- Pozitivní MK test znamená, že selekce působí přímo na zkoumaný gen.

	D	P
synonymní	Ds	Ps
nesynonymní	Dn	Pn

Pozitivní selekce

MK test umožňuje odhadnout proporci aminokyselinových substitucí fixovaných pozitivní selekcí (α).

**Organismy s vyšší N_e mají vyšší odhad α .
Selekce je ve velkých populacích účinnější.**

- Drosophila ($N_e \sim 10^6$) $\alpha > 50\%$
- Mus musculus castaneus ($N_e \sim 5 \times 10^5$) $\alpha \sim 40\text{-}60\%$
- Topol osika ($N_e \sim 10^5$) $\alpha \sim 30\text{-}40\%$
- Mus musculus domesticus ($N_e \sim 10^5$) $\alpha \sim 13\%$
- Human ($N_e \sim 10^4$) $\alpha \sim 10\text{ - }20\%$

Genetická podstata adaptací

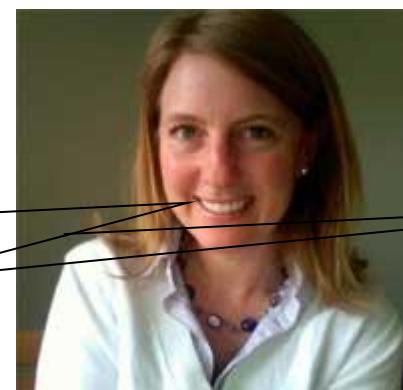
Význam kódujících vs. regulačních změn při vzniku adaptací

Sean B. Carroll



Důležitější při vzniku adaptací jsou mutace v regulačních oblastech genů, způsobující rozdíl v expresi genu. Nemají tak velké pleiotropické účinky.

Ne, ne, většina adaptací je podmíněna mutacemi v kódující části proteinu.



Hopi E. Hoekstra

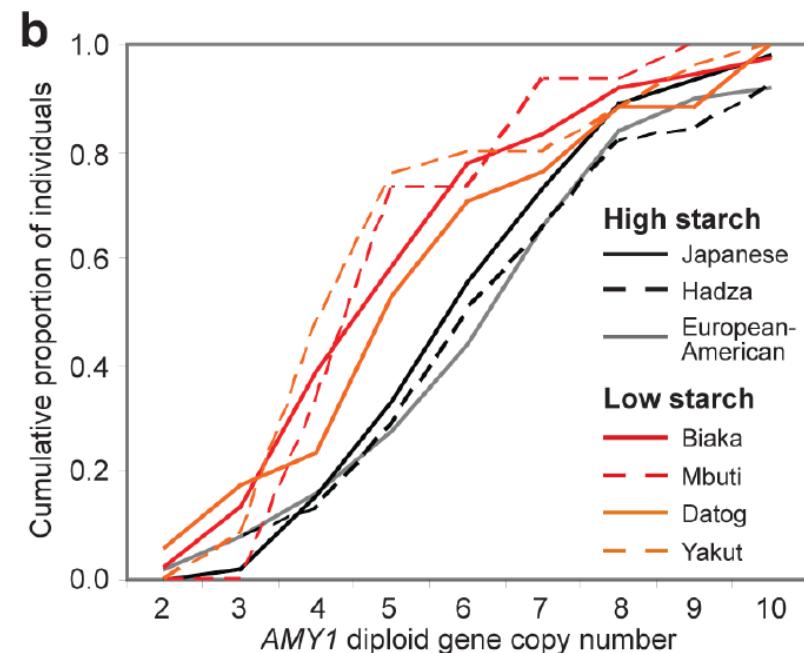
Jerry A. Coyne

Hoekstra HE and Coyne JA (2007).
The locus of evolution:evo devo and the genetics of adaptation. *Evolution*.

Adaptivní evoluce genovou duplikací

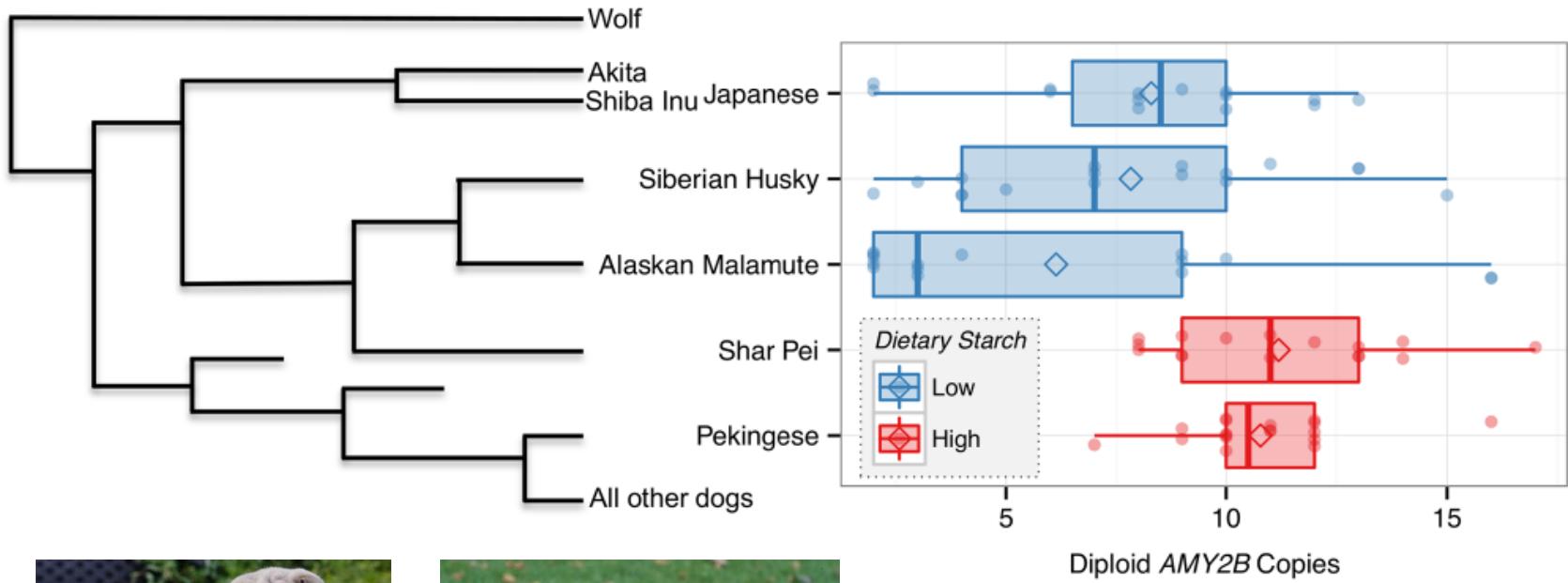
Salivary amylase gene (*AMY1*)

- Odpovědný za štěpení škrobu.
- Jeden z nejvariabilnějších genů co do počtu kopií v lidském genomu.
- Počet kopií *AMY1* genu v genomu koreluje s množstvím enzymu ve slinách.
- Populace s vysokým množstvím škrobu v potravě (tj. živící se především zemědělstvím) mají více kopií *AMY1* genu



Perry et al. 2007, *Nature Genetics*

Počet kopií genu pro amylázu (AMY2B) souvisí s typem potravy i u domestikovaných psů



Reiter et al. 2016

Adaptace podmíněná epigenetickými změnami

nature
ecology & evolution

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41559-018-0569-4>

An epigenetic mechanism for cavefish eye degeneration

Aniket V. Gore^{1*}, Kelly A. Tomins¹, James Iben², Li Ma³, Daniel Castranova¹, Andrew E. Davis¹, Amy Parkhurst¹, William R. Jeffery³ and Brant M. Weinstein^{1*}

Coding and non-coding mutations in DNA contribute significantly to phenotypic variability during evolution. However, less is known about the role of epigenetics in this process. Although previous studies have identified eye development genes associated with the loss-of-eyes phenotype in the Pachón blind cave morph of the Mexican tetra *Astyanax mexicanus*, no inactivating mutations have been found in any of these genes. Here, we show that excess DNA methylation-based epigenetic silencing promotes eye degeneration in blind cave *A. mexicanus*. By performing parallel analyses in *A. mexicanus* cave and surface morphs, and in the zebrafish *Danio rerio*, we have discovered that DNA methylation mediates eye-specific gene repression and globally regulates early eye development. The most significantly hypermethylated and downregulated genes in the cave morph are also linked to human eye disorders, suggesting that the function of these genes is conserved across vertebrates. Our results show that changes in DNA methylation-based gene repression can serve as an important molecular mechanism generating phenotypic diversity during development and evolution.

