Populační genetika II

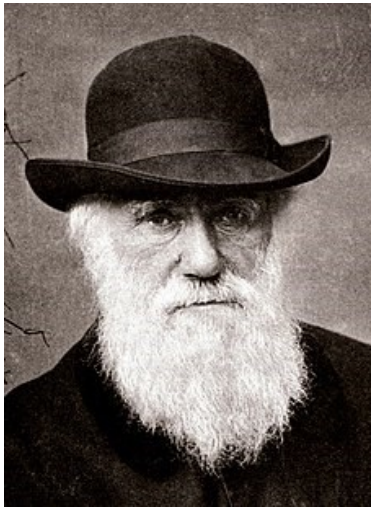
Radka Reifová

Selekce

mutace

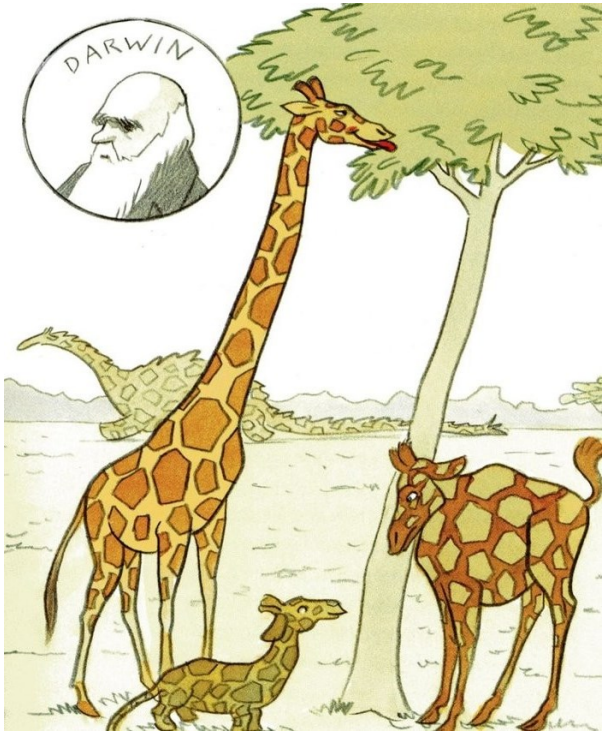
škodlivé	neutrální	výhodné
☹	😐	☺
negativní selekce	genetický drift	pozitivní selekce

Přírodní výběr (selekce)



Charles Darwin

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



náhodné mutace

selekce

dědičnost

↓

adaptace

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

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.

Selekční koeficient (s)

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

AA	Aa	aa
☺	☺	☹
w = 1	1 - s	1 - s

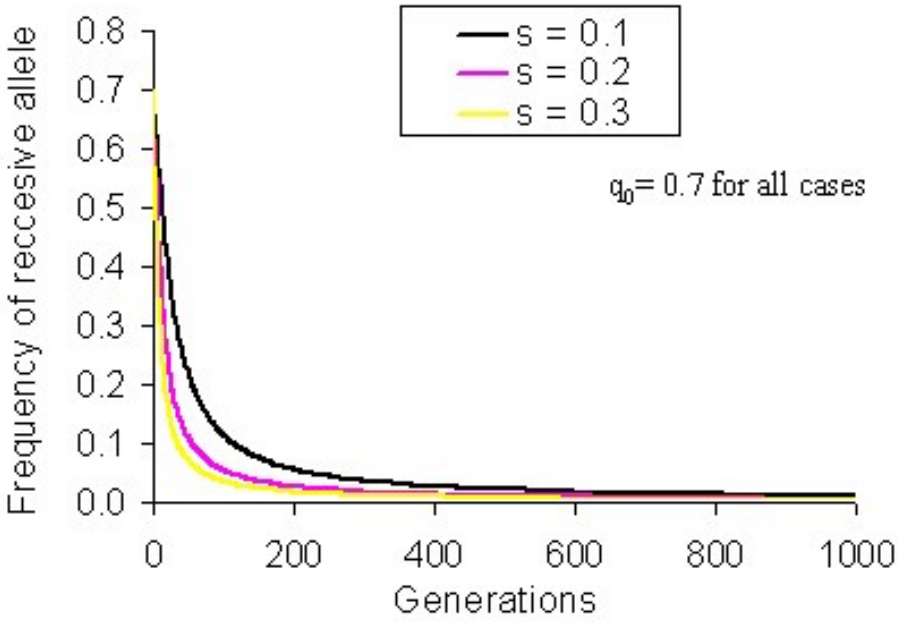
Koeficient dominance (h)

- 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

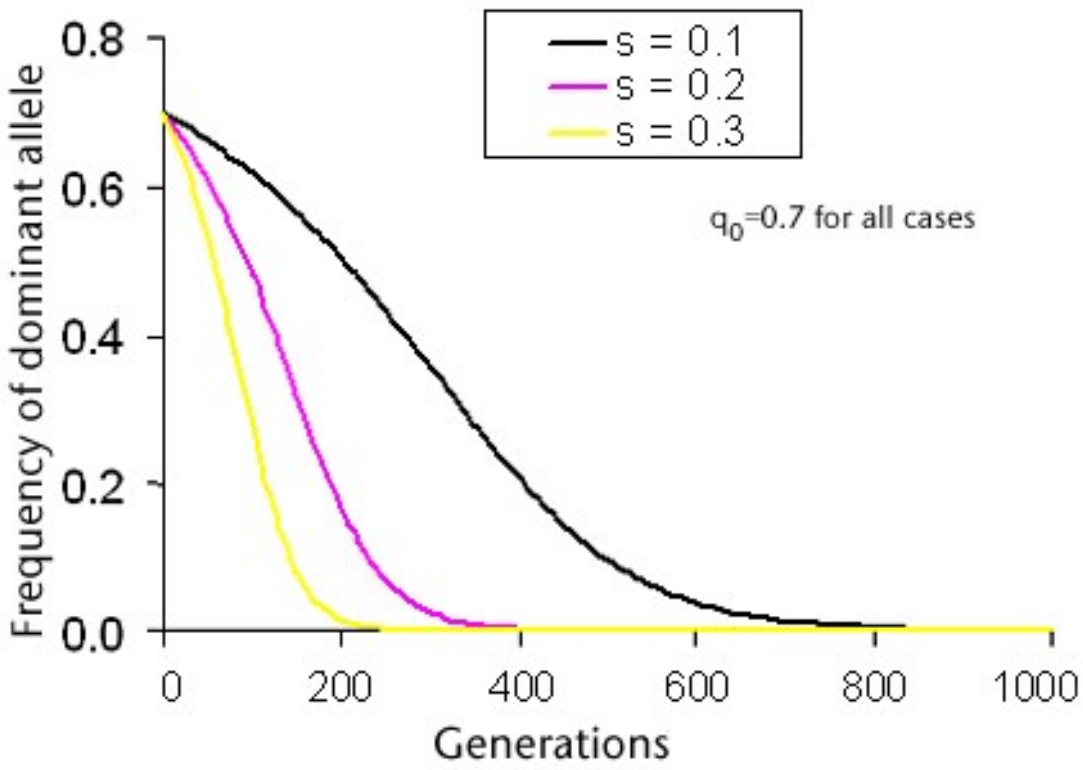
Negativní selekce proti recesivní mutaci

- 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.)

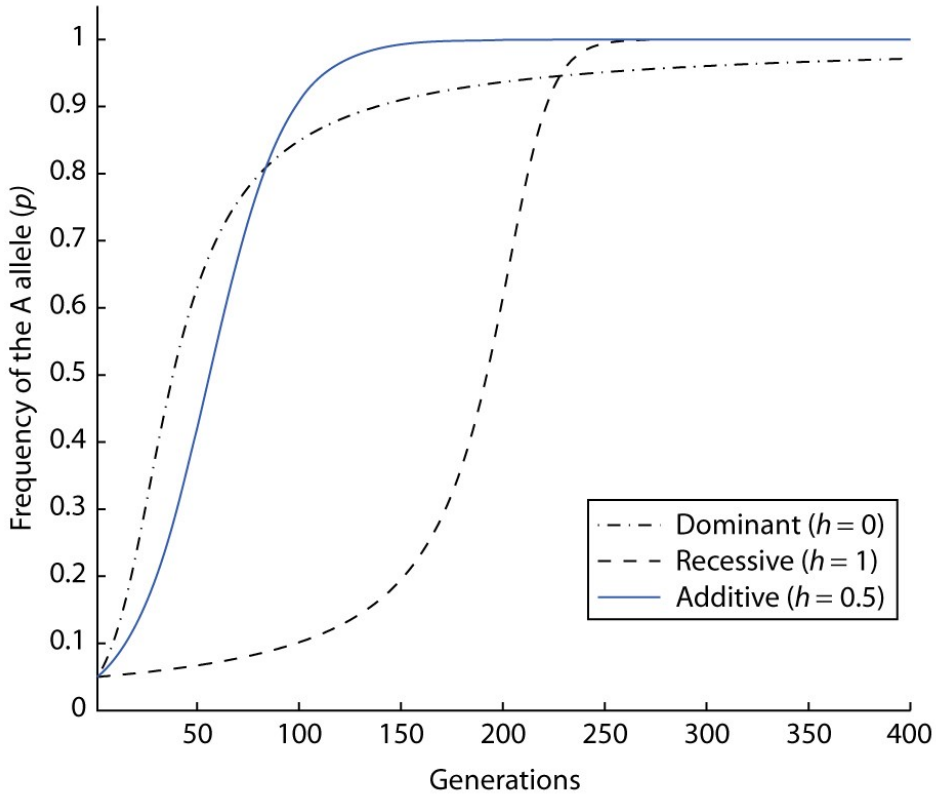


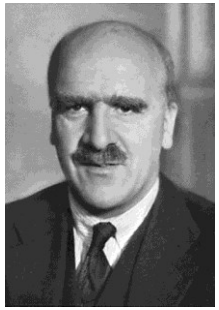
Negativní selekce proti dominantní mutaci

- 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



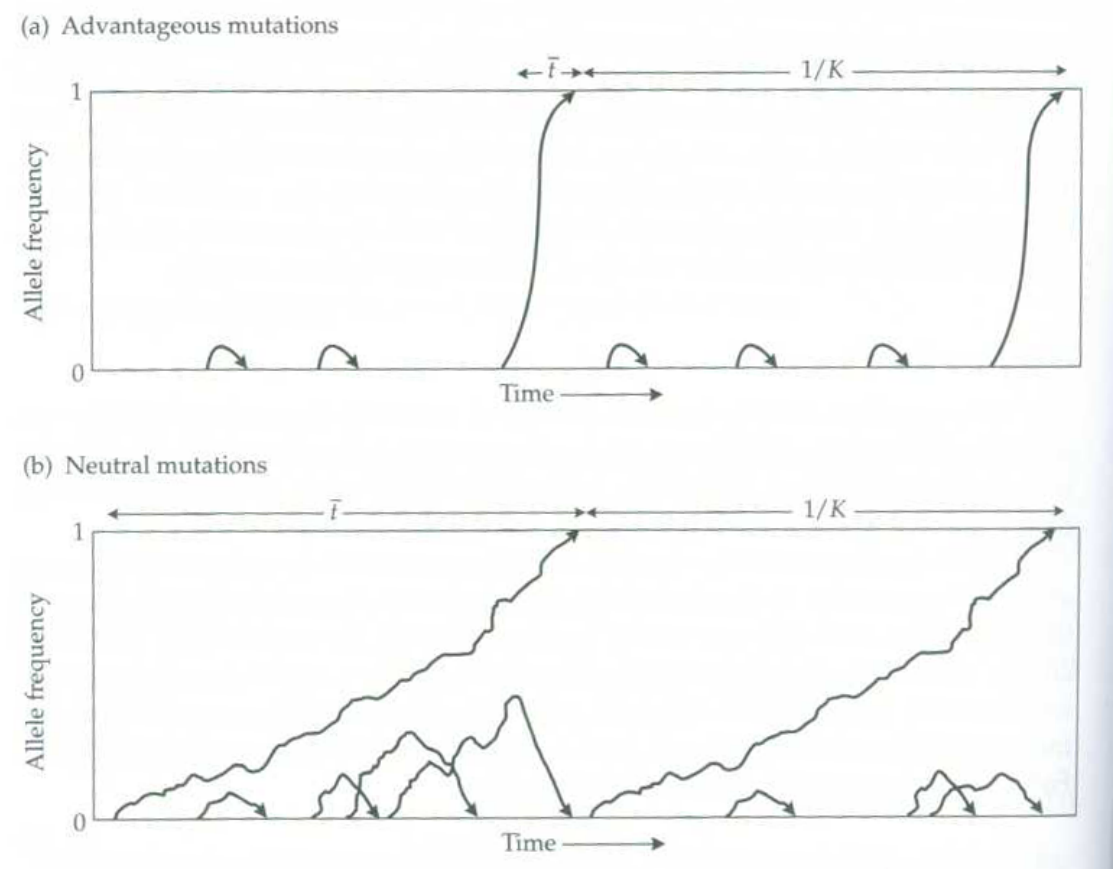


Haldaneovo síto.

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

Doba fixace výhodné mutace

Mnohem rychlejší ve srovnání s dobou fixace neutrální mutace.



$t = 2\ln(2N_e)/s$ generací

$t = 4N_e$ generací

Příklad:

Jaká bude doba fixace neutrální mutace v lidské populaci?
Generační doba 25 let. N_e 10.000.

$t = 4N_e$ generací

$t = 4 \cdot 10.000$ generací

$t = 40.000 \cdot 25 = 1.000.000$ let

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

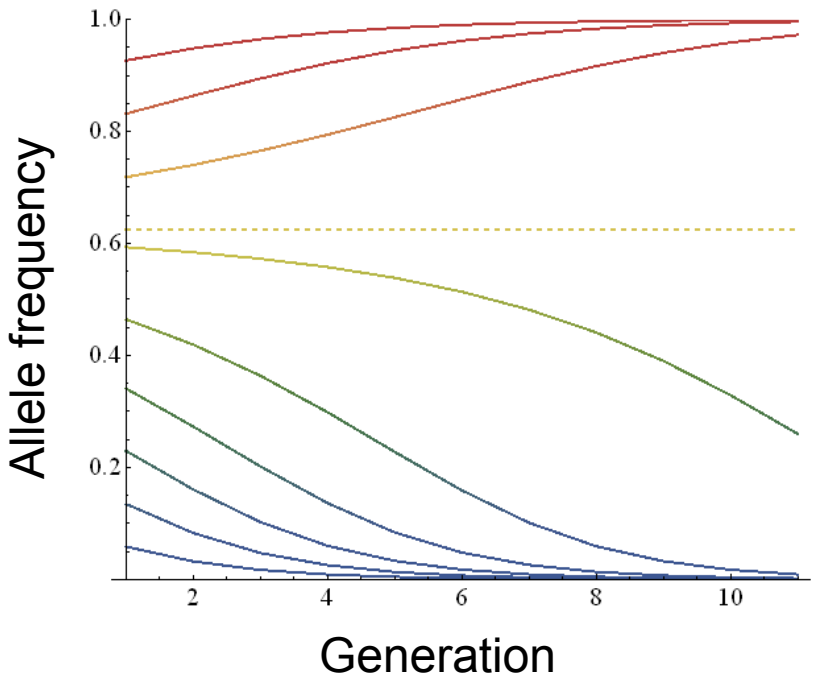
$t = 2\ln(2N_e)/s$ generací

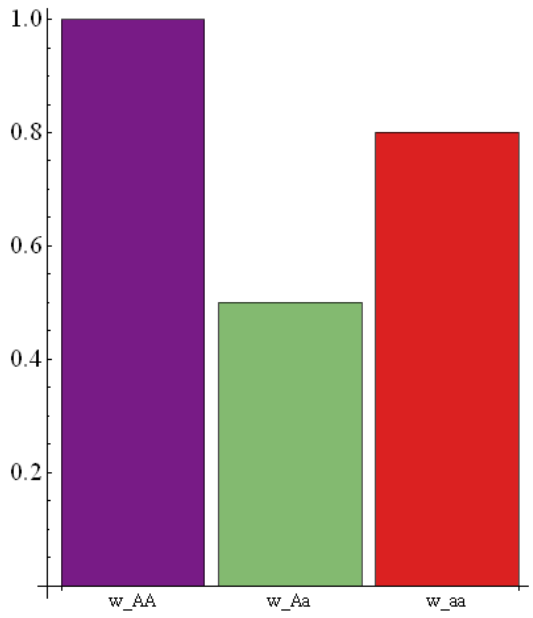
$t = (2 \cdot 9,9) / 0.05 = 396$ generací

$t = 396 \cdot 25 = 9.900$ let

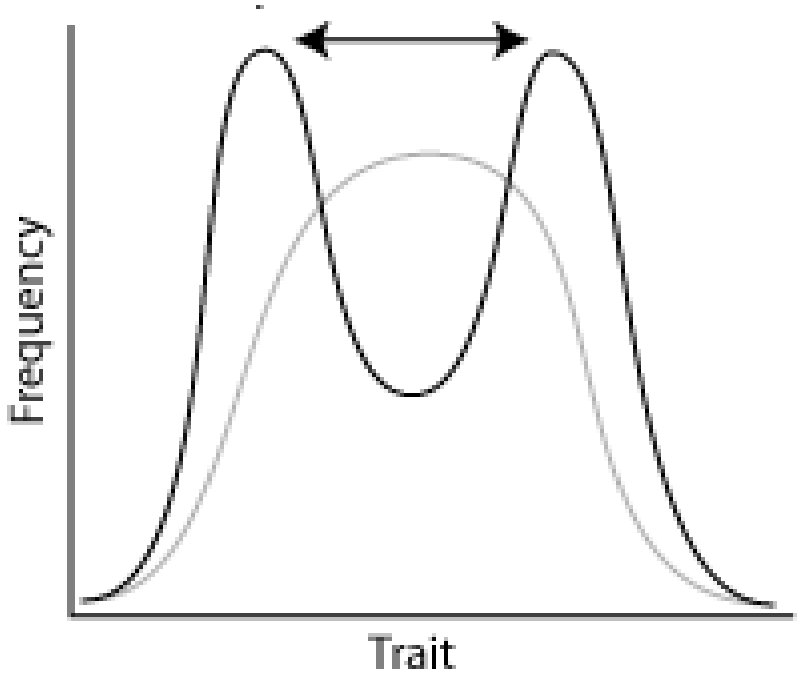
Selekce proti heterozygotům (underdominance)

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





Disruptivní selekce

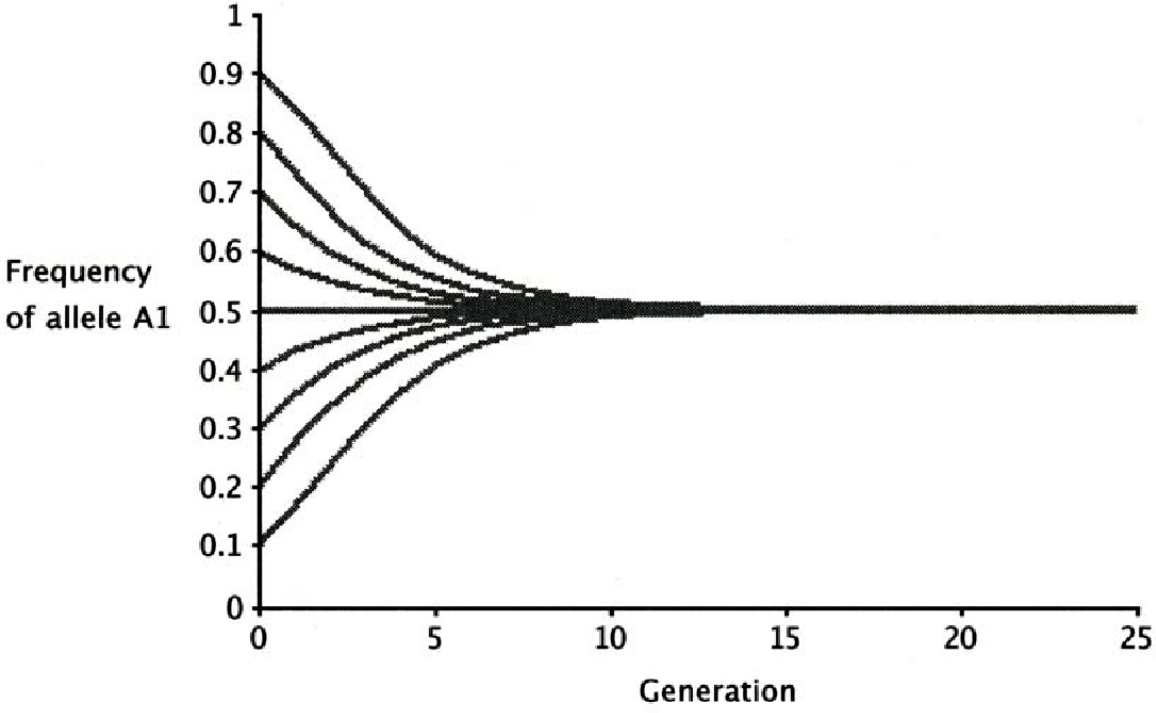


Pseudacraea eurytus

Batesovské mimikry

Selekce ve prospěch heterozygotů (overdominance)

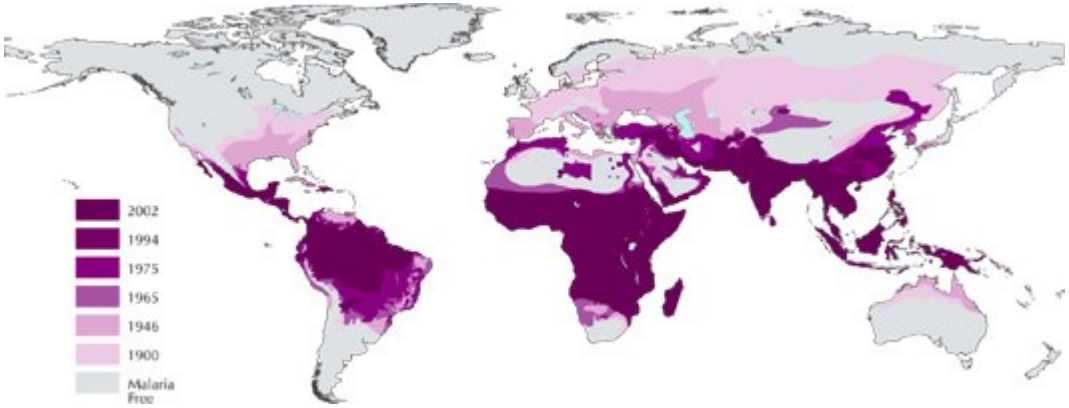
- V populaci se dlouhodobě udržují obě alely.
- Pokud fitnes homozygotů AA a aa je stejná, v populaci se udržuje stejná frekvence obou alel (za této situace je v populaci nejvíc heterozygotů).



Rezistence vůči malárii

- Mutace v hemoglobinu mohou způsobit resistenci 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.

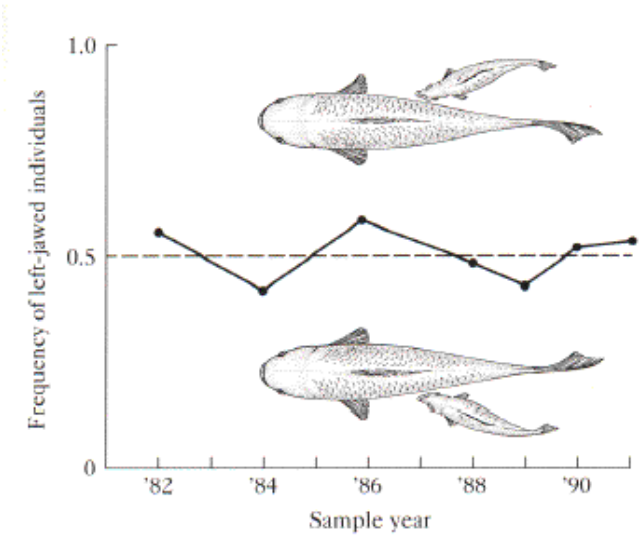
Srpkovitá anémie



Distribuce malárie 1900 - 2002

Selekce udržující polymorfismus v populaci (balancing selekce)

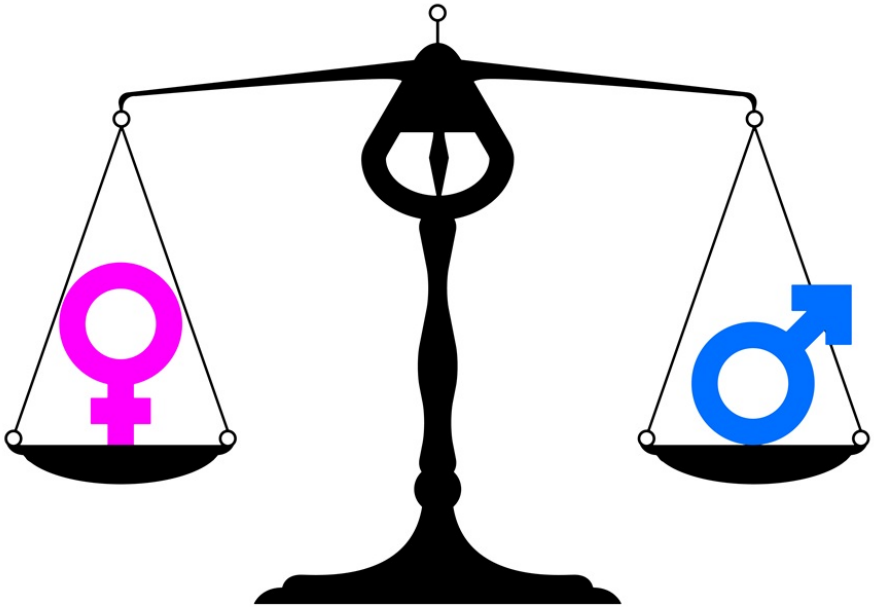
- Selekce ve prospěch heterozygotů
- **Frekvenčně závislá selekce**



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

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

Frekvenčně závislá selekce udržuje poměr pohlaví 1:1

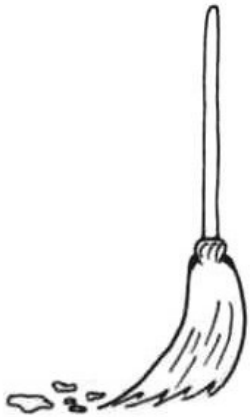


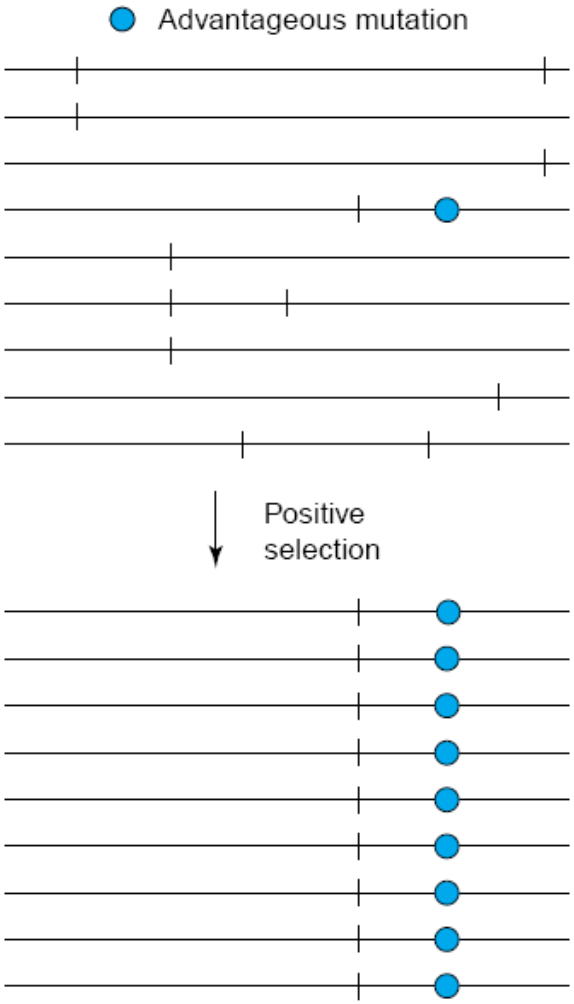
Genetický draft (genetic hitchhiking)

- 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)

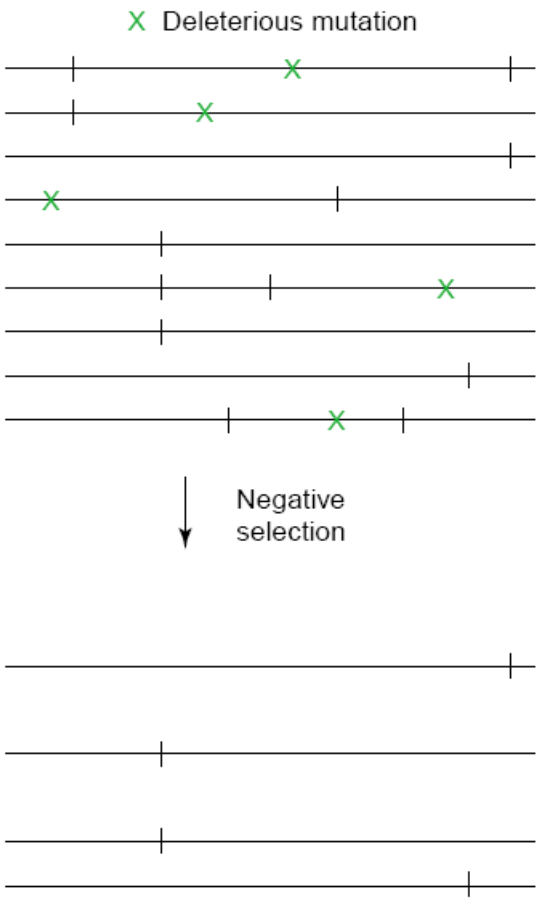
- snížení genetické variability v okolí výhodné mutace.





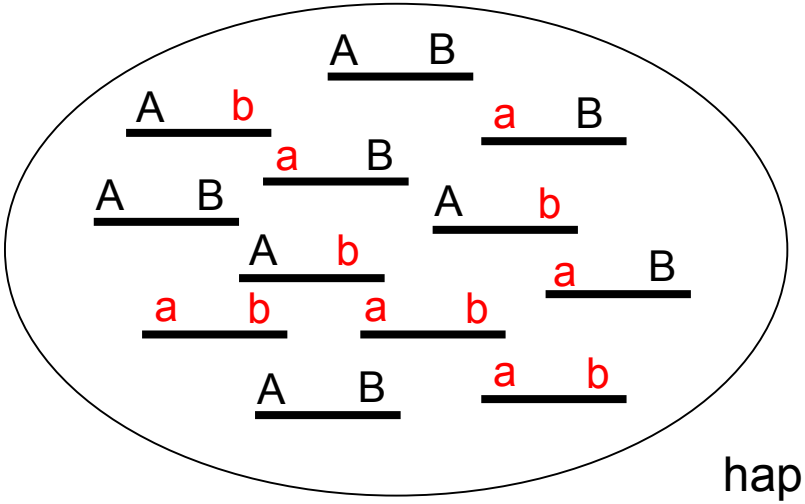
Selekce na pozadí (background selection)

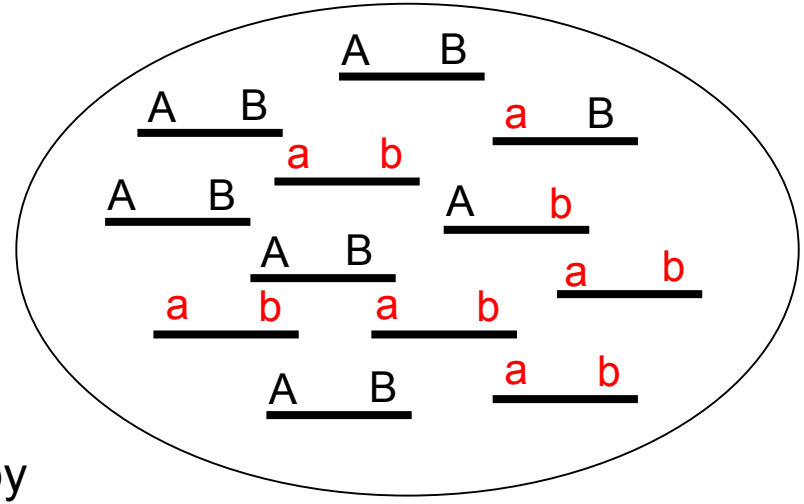
- Odstranění alel z populace díky genetické vazbě s nevýhodnou mutací.
- Vede ke snížení genetické variability, není však tak výrazné, jako u selekčního vymetení.



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

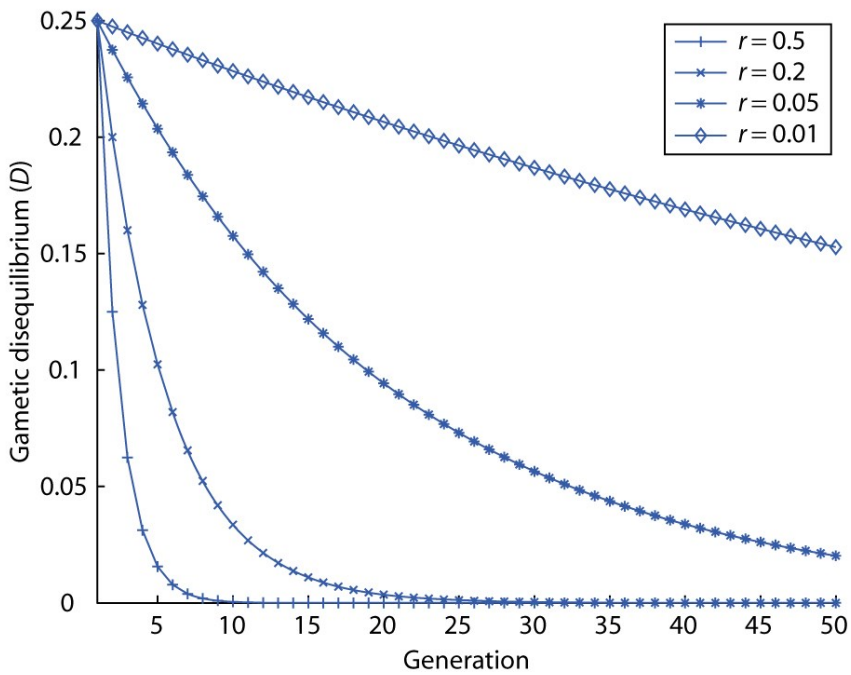
haplotyp	**očekávané frekvence**	
AB	$f_A f_B$	8%
ab	$f_a f_b$	48%
Ab	$f_A f_b$	32%
aB	$f_a f_B$	12%

f_A … frekvence alely A 40%
f_a … frekvence alely a 60%
f_B … frekvence alely B 20%
f_b … frekvence alely b 80%

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

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.



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

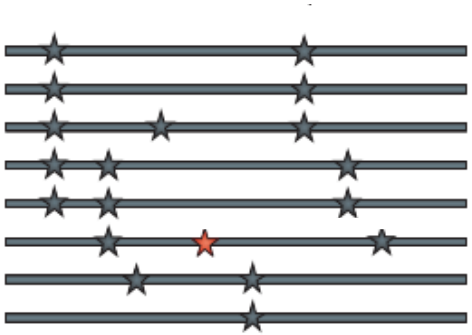
Populační rekombinační rychlost

Detekce nedávné pozitivní selekce (selective sweep)

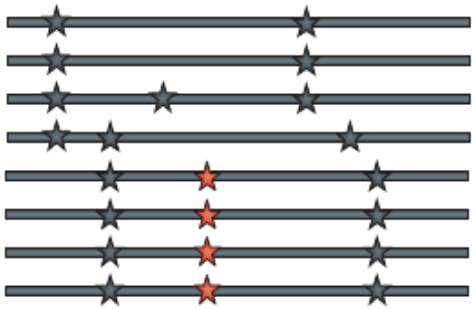
Založené na hledání průvodních jevů „selective sweep“

- snížení genetické variability
- zvýšení vazebné nerovnováhy

vznik výhodné mutace



neúplný selective sweep

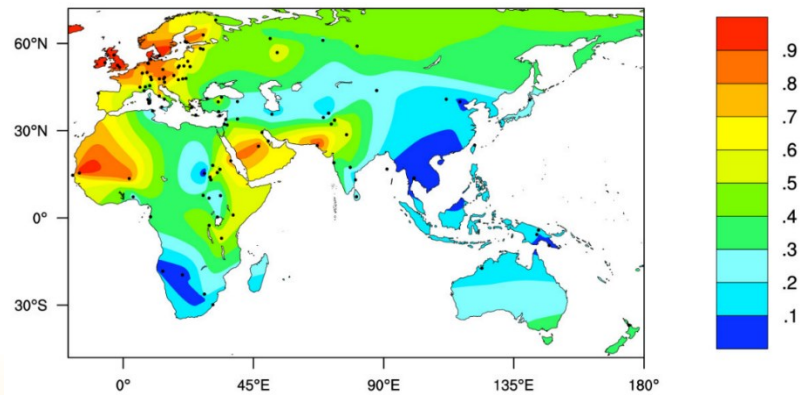


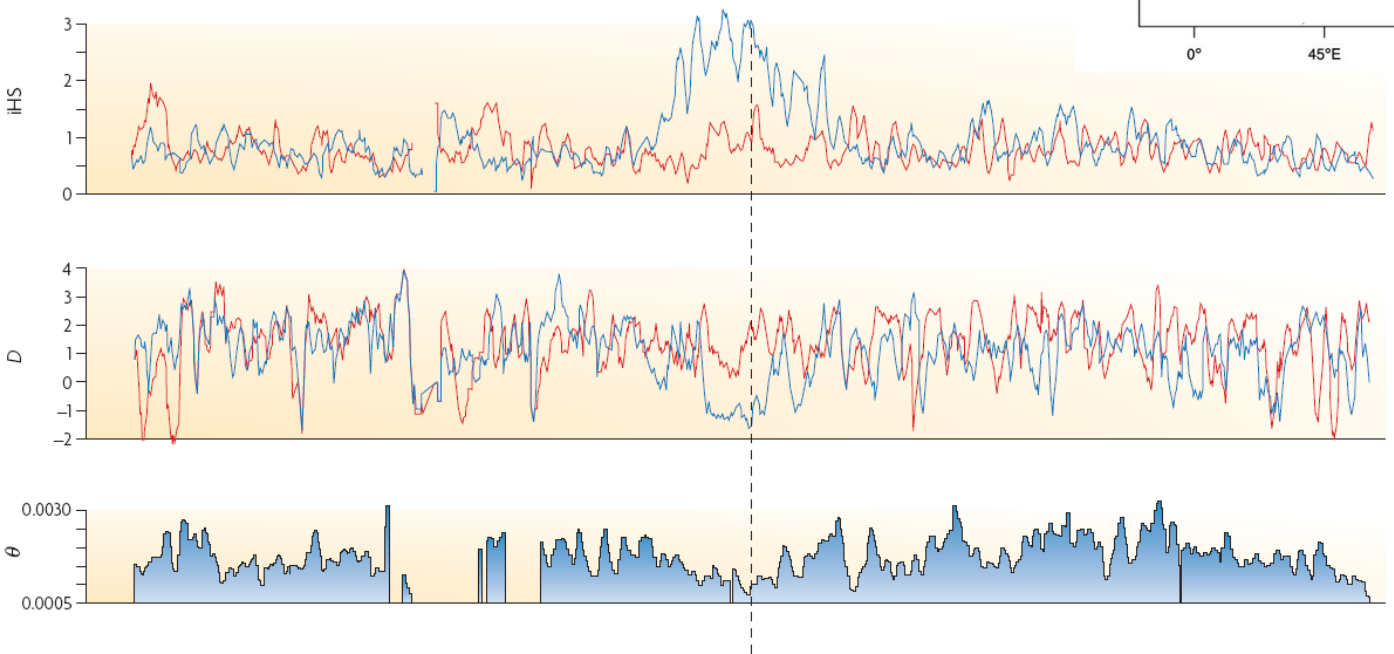
úplný selective sweep

Laktázová persistence

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

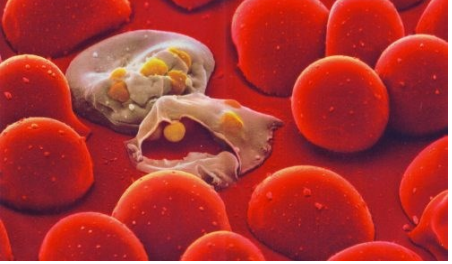
Výskyt laktázové perzistence





Evropská populace

Asijská populace



Recentní lidské adaptace

Rozšíření člověka (*H. sapiens*) z Afriky (před cca 60 tis. lety).

- Adaptace na nové biotopy, nové podnebí zejména v severských zeměpisných šířkách, nové patogeny.

Přechod od lovecko-sběračské společnosti na usedlý zemědělský způsob života (před cca 12 tis. lety).

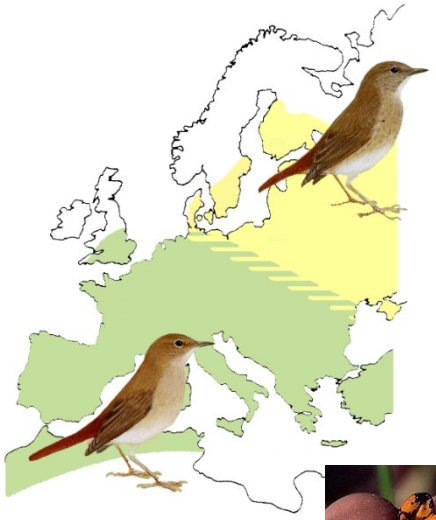
- Změny ve stravování
- Zvýšení populační denzity – zvýšené vystavení parazitům a patogenům.

Adaptivní introgrese:
Co jsme zdědili od neandrtálců?

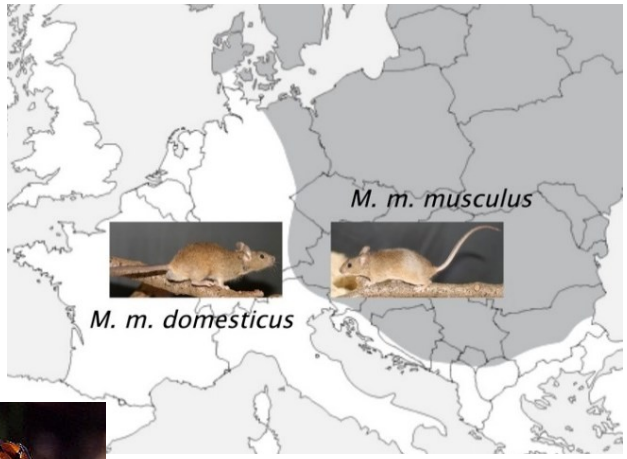
- Neafrická lidská populace 2-4% genomu původem od neandrtálců.
- V Tibetské populaci mutace v genu EPAS1 usnadňuje život ve vysokých nadmořských výškách. Původem z neandrtálců.
- U inuitů fixované alely genů WARS2 a TBX15 původem z Denisovanů. Hrají roli v adaptaci na chladné podnebí (vytváření adipocytů a tepla).
- Adaptivní introgrese se také týká genů ovlivňujících kvalitu a zbarvení kůže a srsti a dále genů imunitního systému.
- Některé alely získané od neandrtálců způsobují choroby (např. obezitu, deprese).

Mezidruhová hybridizace a hybridní zóny

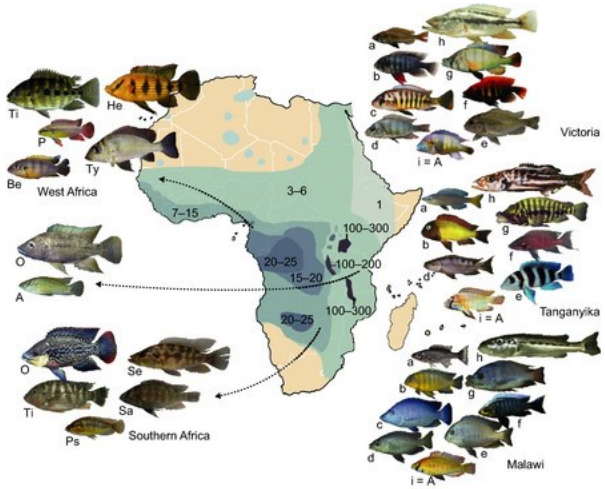
Luscinia megarhynchos
Luscinia luscinia



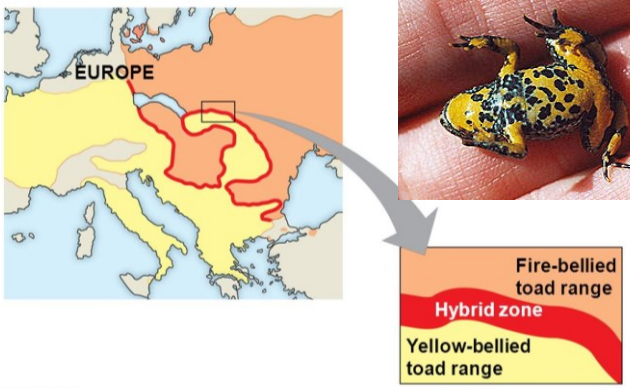
Mus musculus domesticus
Mus musculus musculus



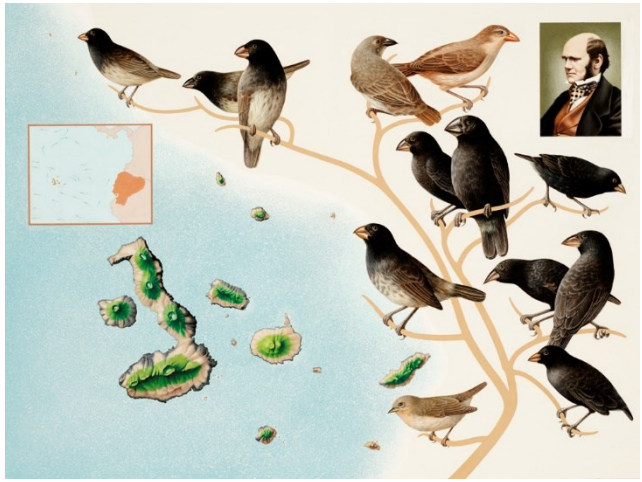
Cichlidy



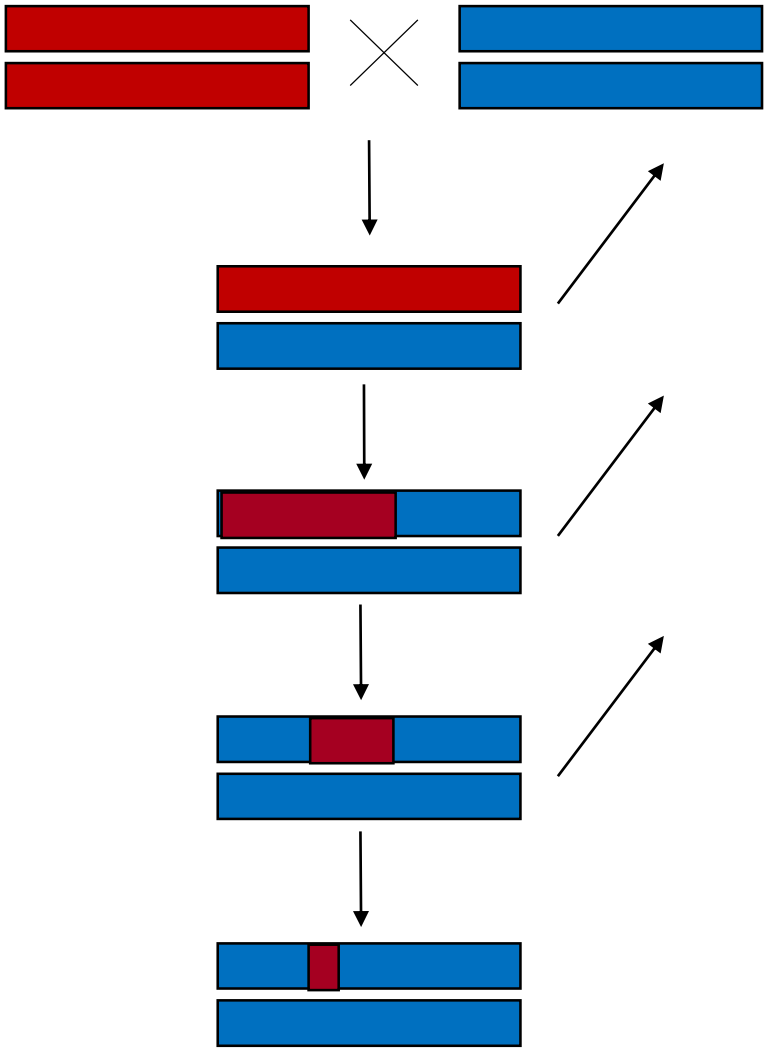
Bombina bombina
Bombina variegata

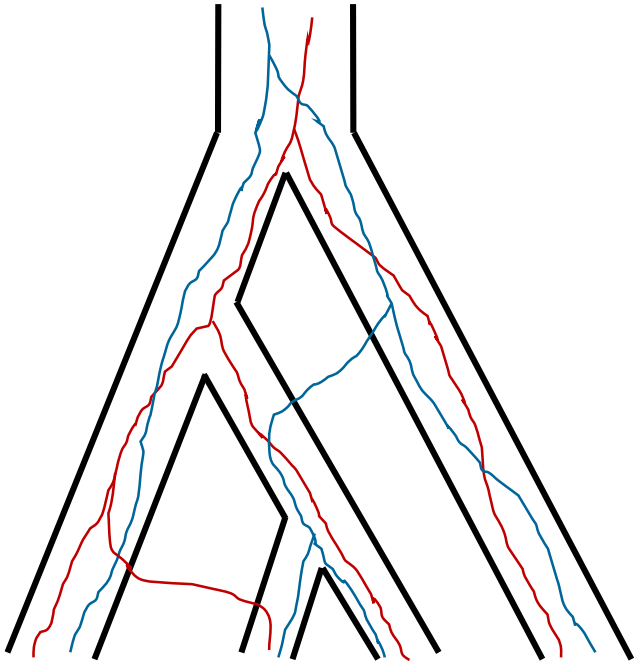


Darwin Finches

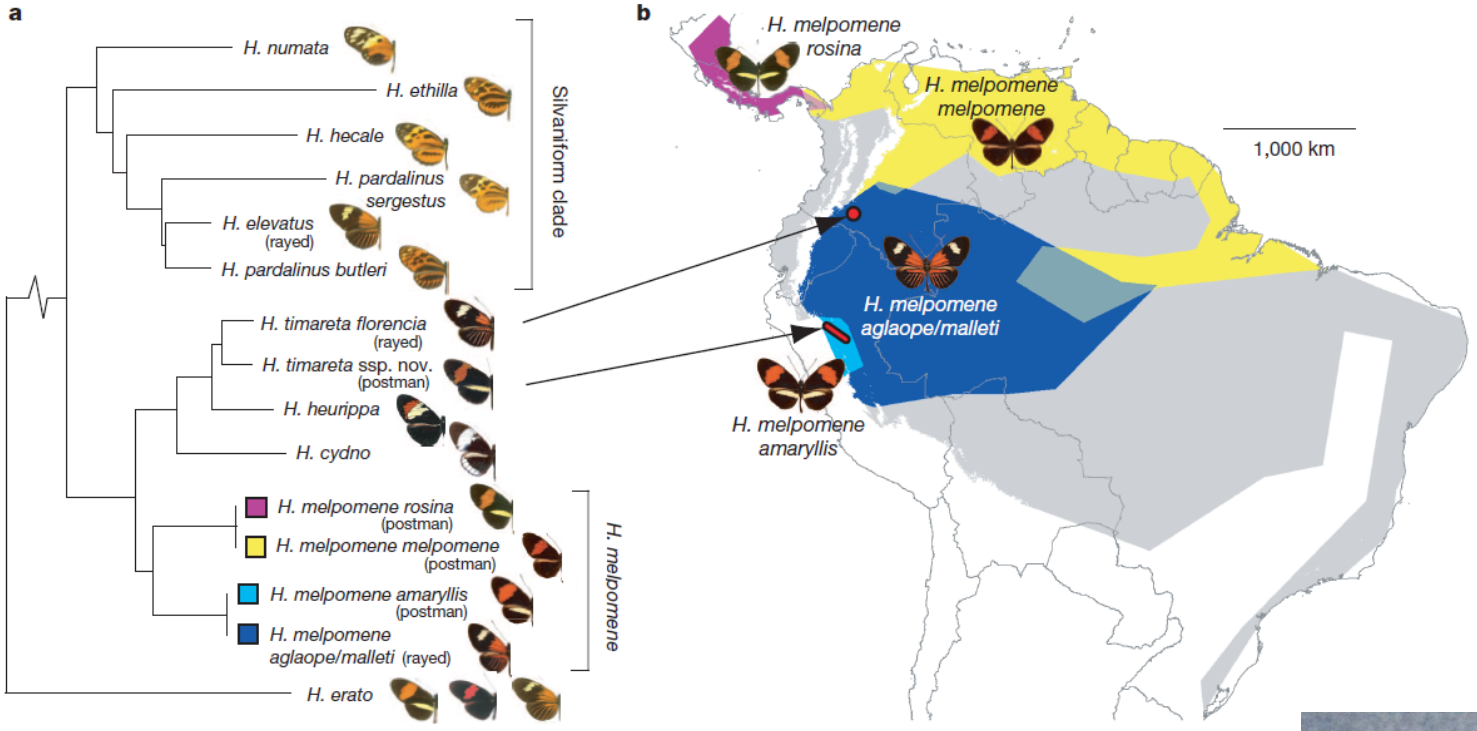


Mezidruhová genová introgrese (genový tok)



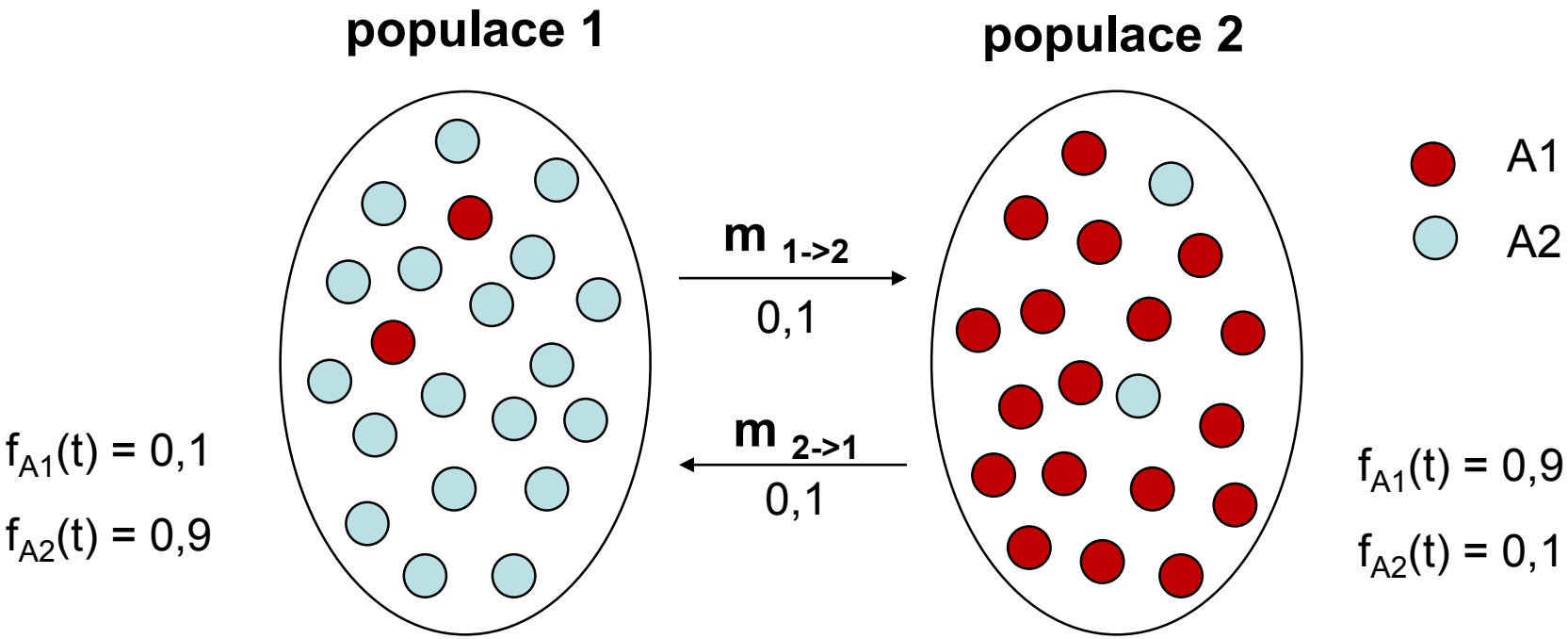


Mezidruhový genový tok je důležitým zdrojem genetické variability.



Migrace (m)

- Pravděpodobnost, že alela z jedné populace je nahrazena alelou z druhé populace během jedné generace



- Jaká bude frekvence A1 v populaci 1 v následující generaci?

$f_{A1}(t+1) = (1 - m_{2\text{->}1})\, f_{A1}(t) + m_{1\text{->}2}\, f_{A2}(t)$

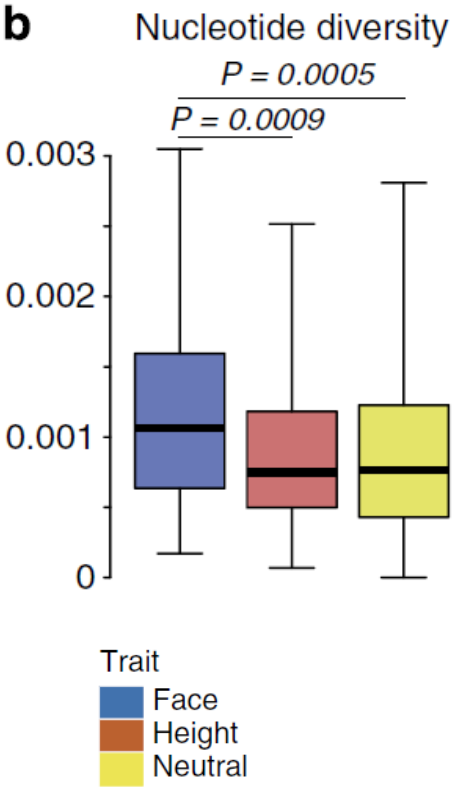
$f_{A1}(t+1) = (1 - 0,1) \times 0,1 + 0,1 \times 0,9 = 0,18$

- Jaká bude frekvence A1 v populaci 1 za 2 generace? Jaké je F_{ST} mezi populacemi nyní a za dvě generace?

Balancing selekce

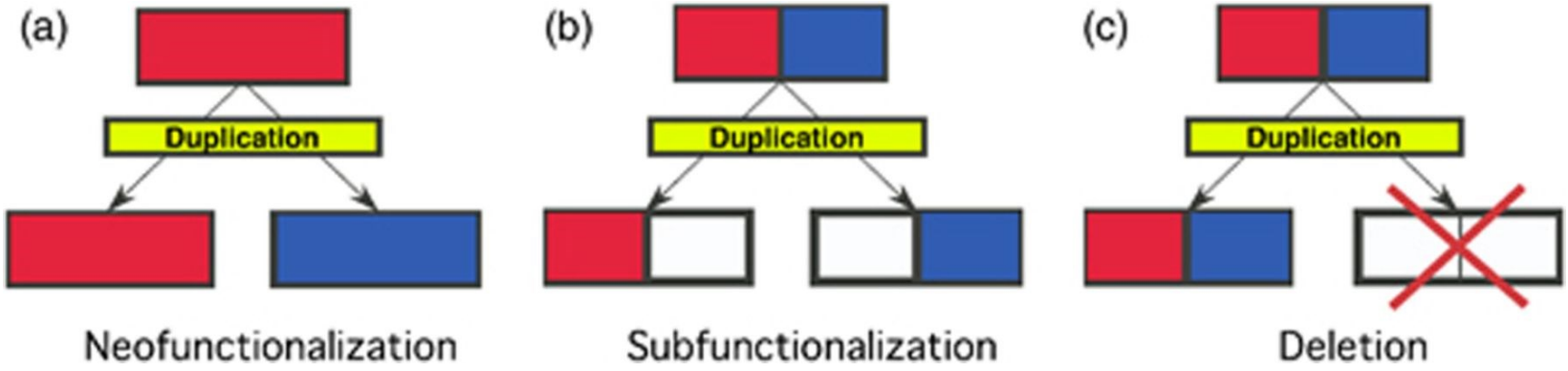
Vysoké hodnoty nukleotidové diverzity (π)

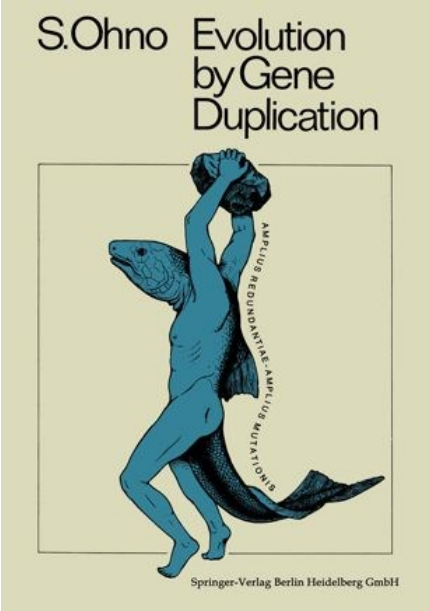
Udržuje velkou rozmanitost lidských obličejů?



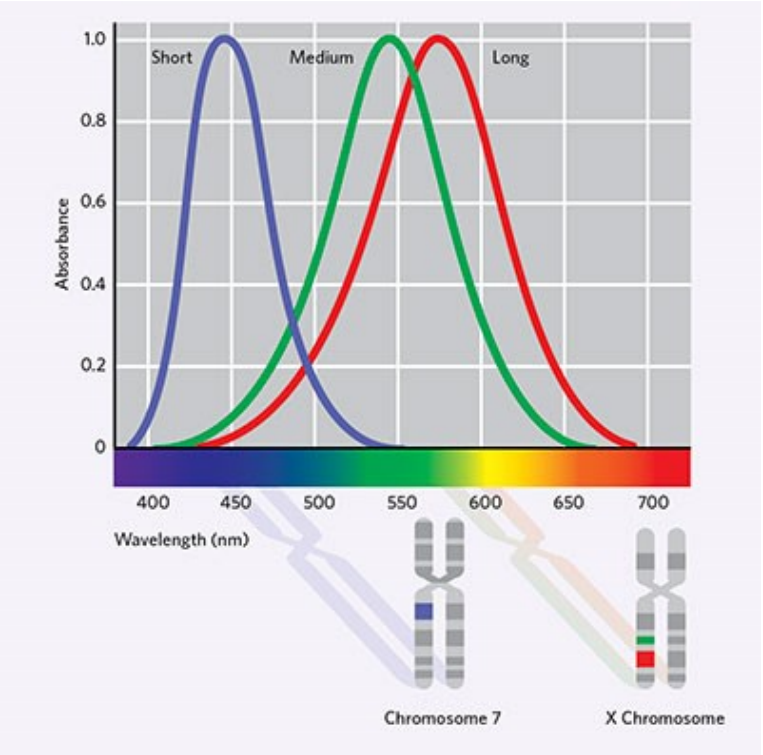
Sheeman and Nachman. 2014. Nature.

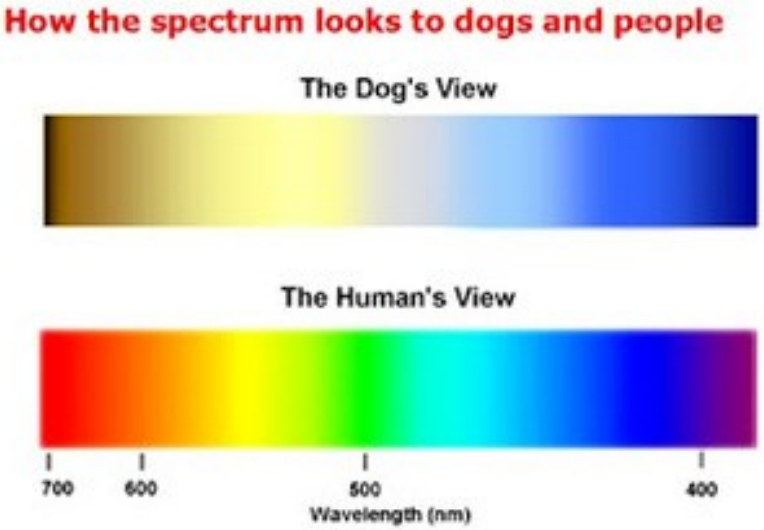
Evoluce genovou duplikací





Vznik trichromatického vidění u lidoopů a úzkonosých opic pomocí genové duplikace

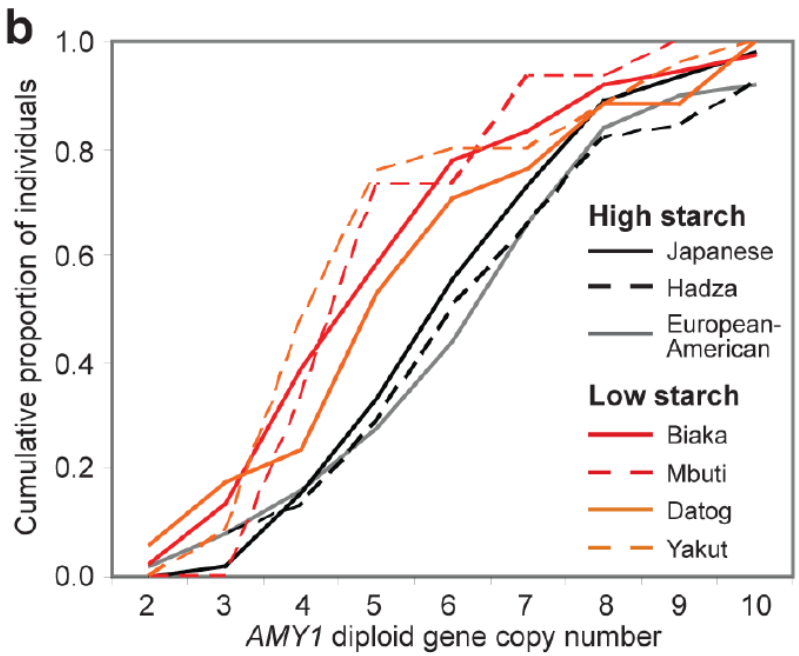




Adaptivní evoluce genovou duplikací

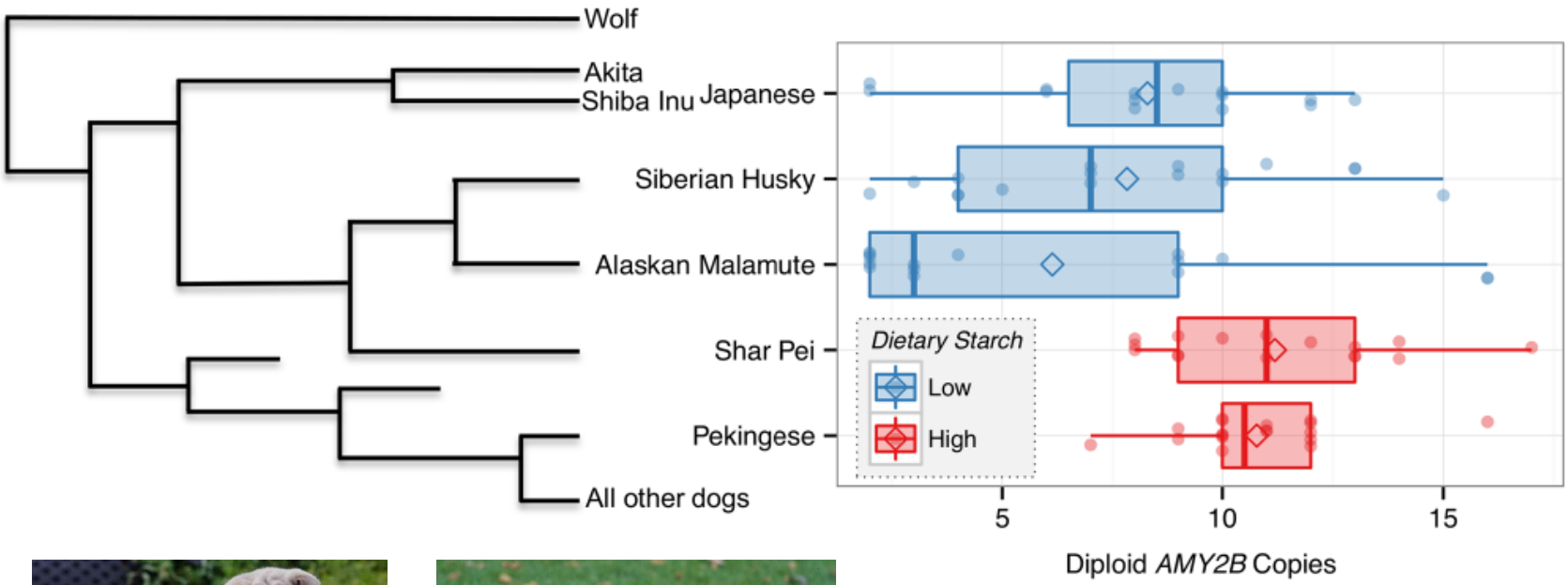
Salivary amylase gene (*AMY1*)

- Kóduje slinnou amylázu. Štěpení škrobu.
- Jeden z nejvariabilnějších genů co do počtu kopií v lidském genomu.
- 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

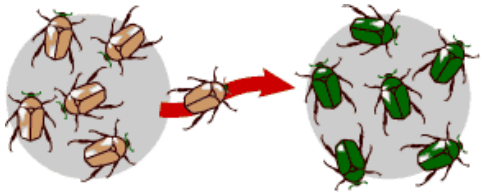


Reiter et al. 2016

Mechanismy měnící frekvence alel v populaci

mutace

drift

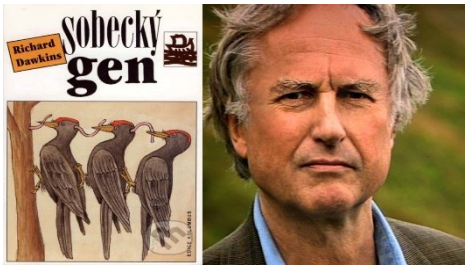


migrace

selekce, draft

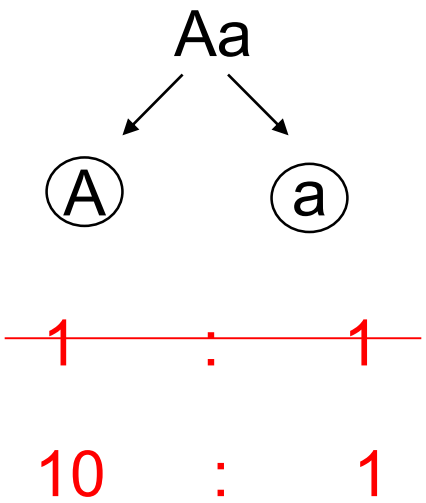
(post)meiotický tah

genová konverze



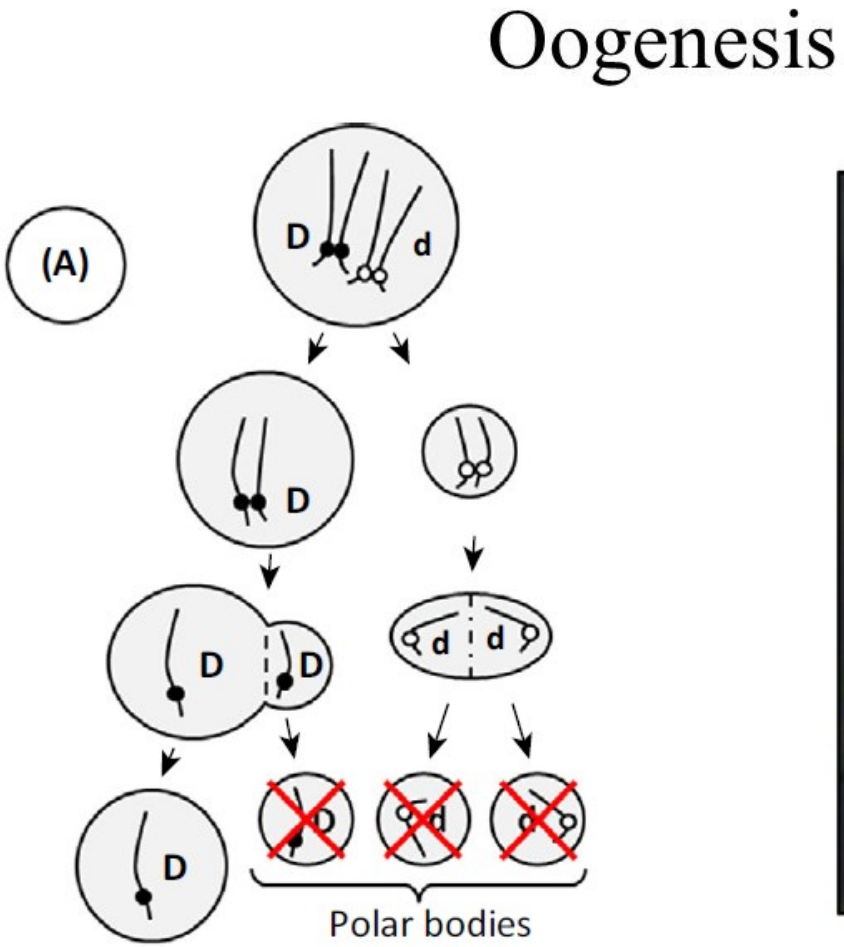
Meiotický tah

- Do gamet se při meióze dostává přednostně jedna alela.



Samičí meiotický tah

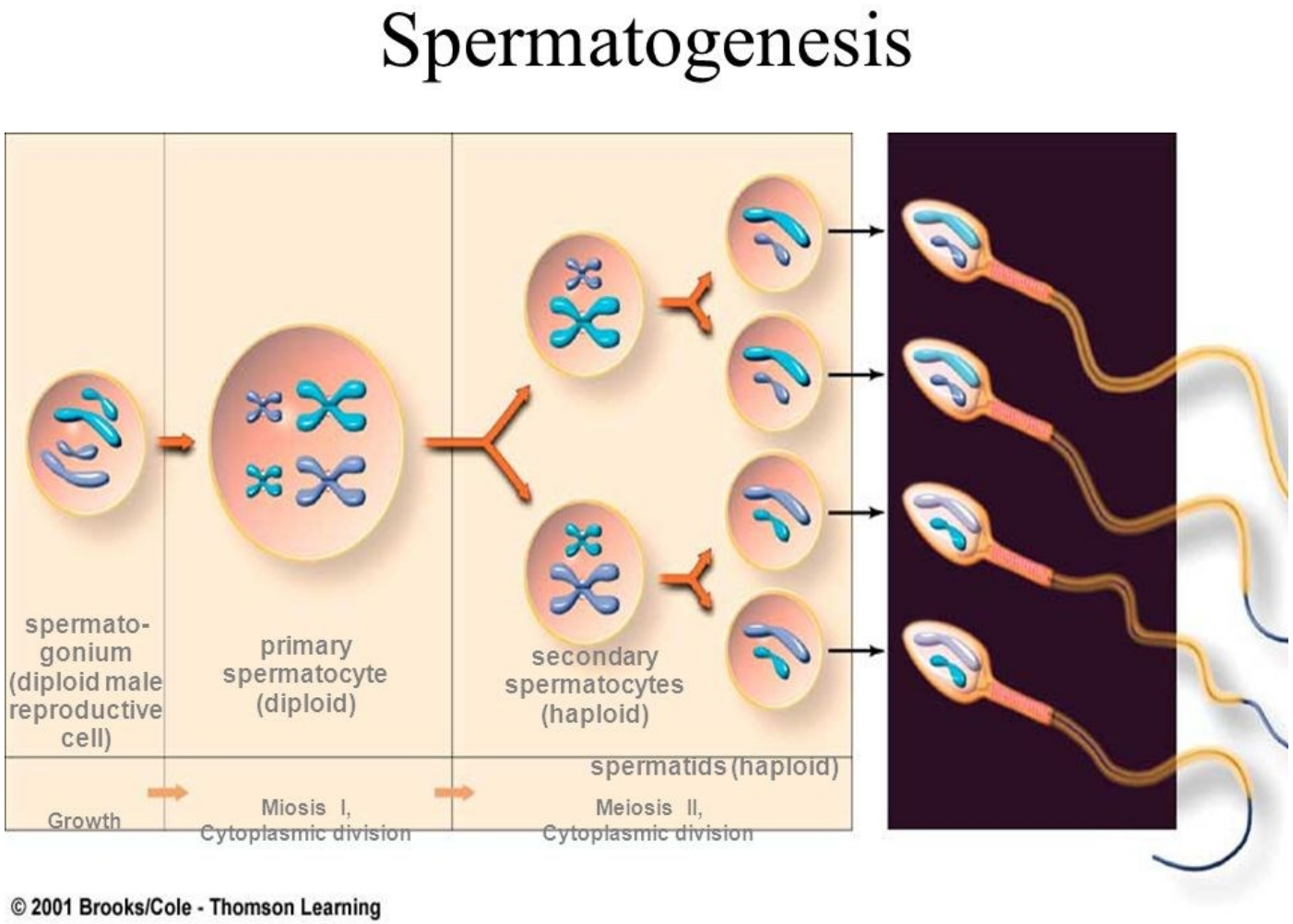
- Jedna alela přednostně vytlačena do pólové buňky



Kejklířka skvrnitá (*Mimulus guttatus*)

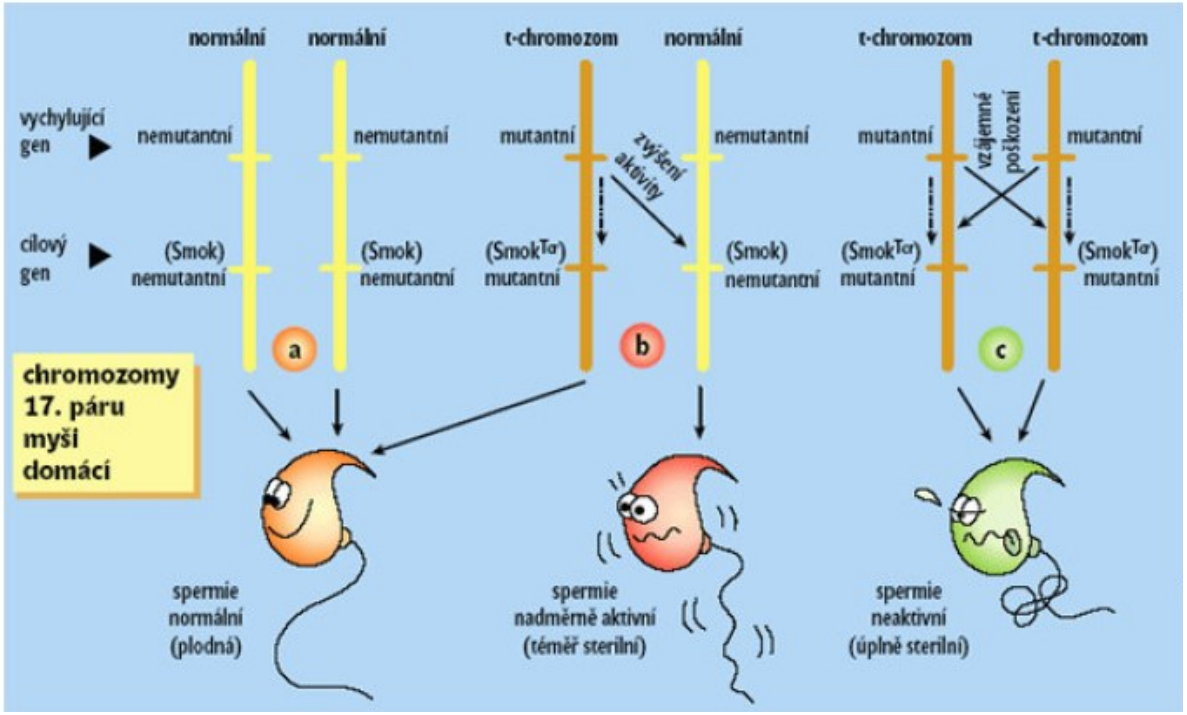
Samčí meiotický tah (gametický tah)

- likvidace spermií nesoucích určitou alelu

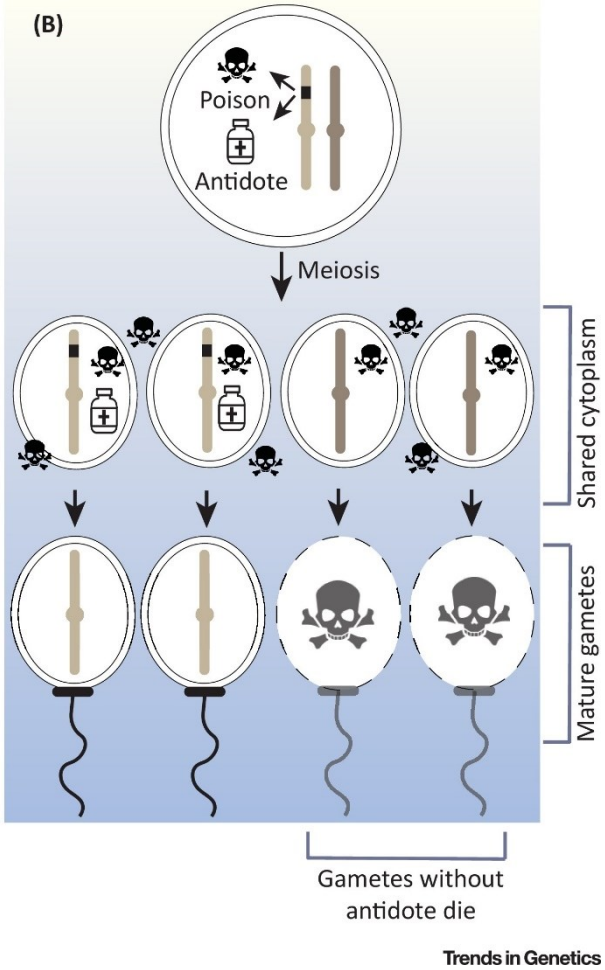


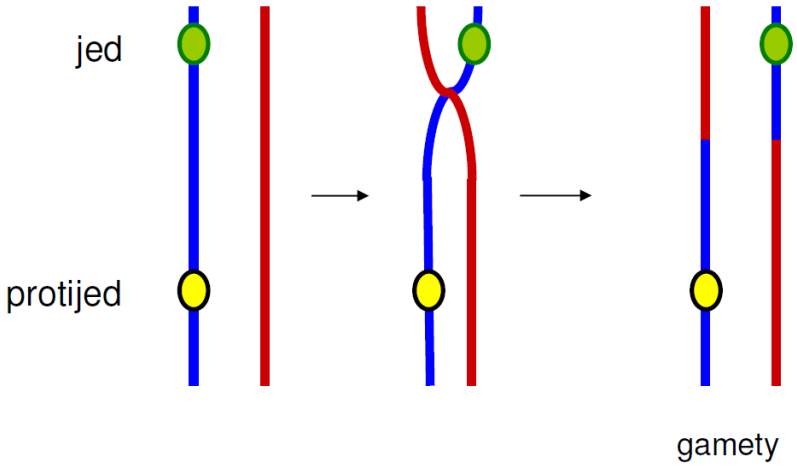
t-haplotyp

- 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

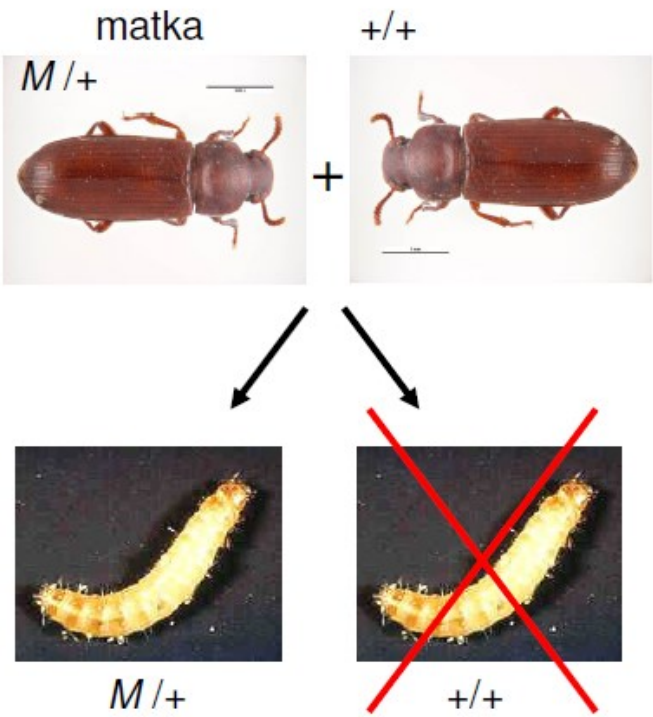
- Rekombinace jako obrana před sobeckými elementy

Zygotický tah

Medea (Maternal-Effect Dominant Embryonic Arrest)

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

Tribolium castaneum

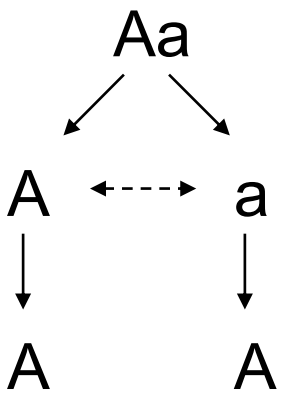


Syntetický meiotický tah

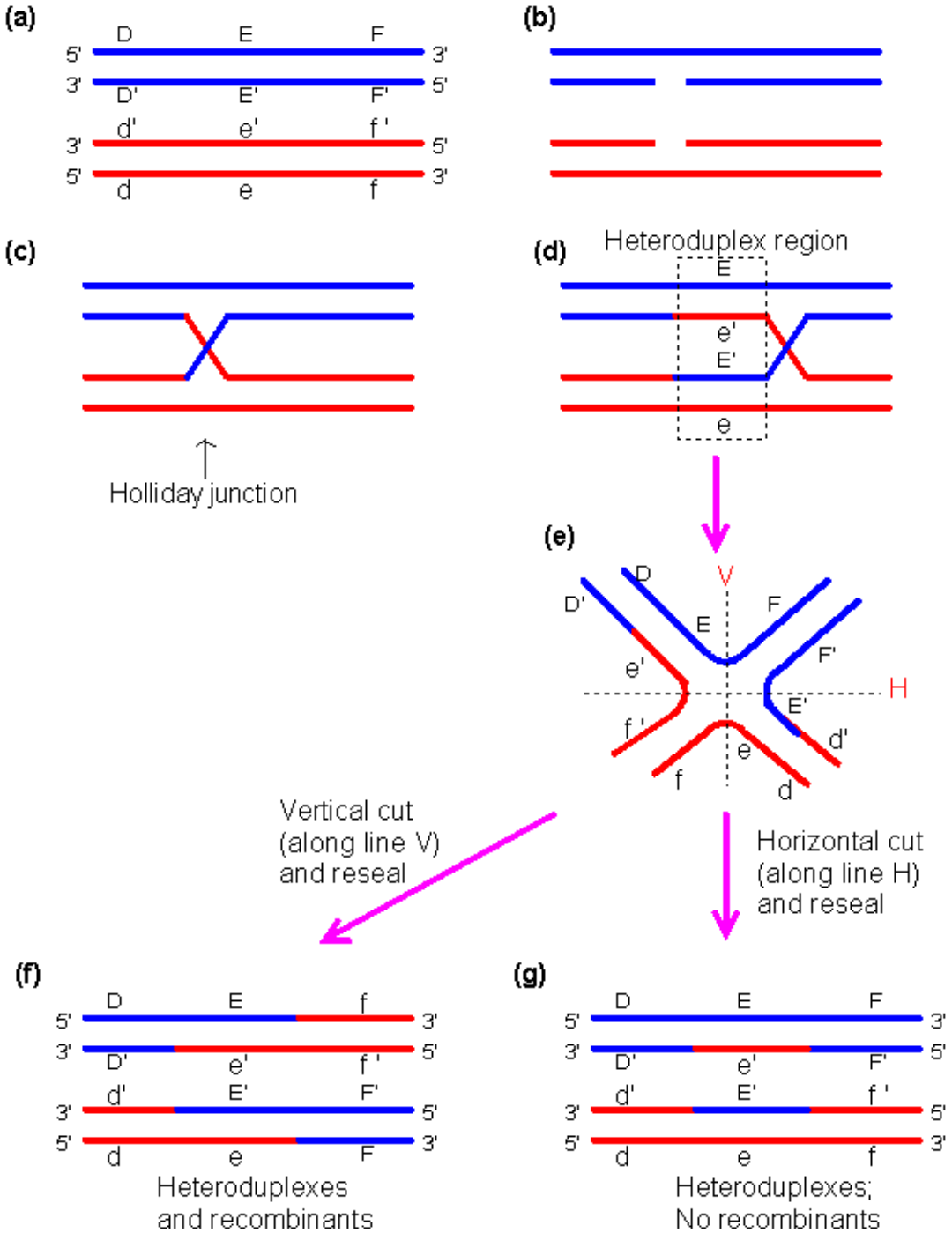
- Lze využít k rychlému rozšíření určitých alel v populaci
- Např. regulace populací různých přenašečů nemocí např. komárů (rozšířením genů snižujících životaschopnost či fertilitu komárů, rozšířením mutace způsobující rezistenci komárů vůči malárii)

Genová konverze

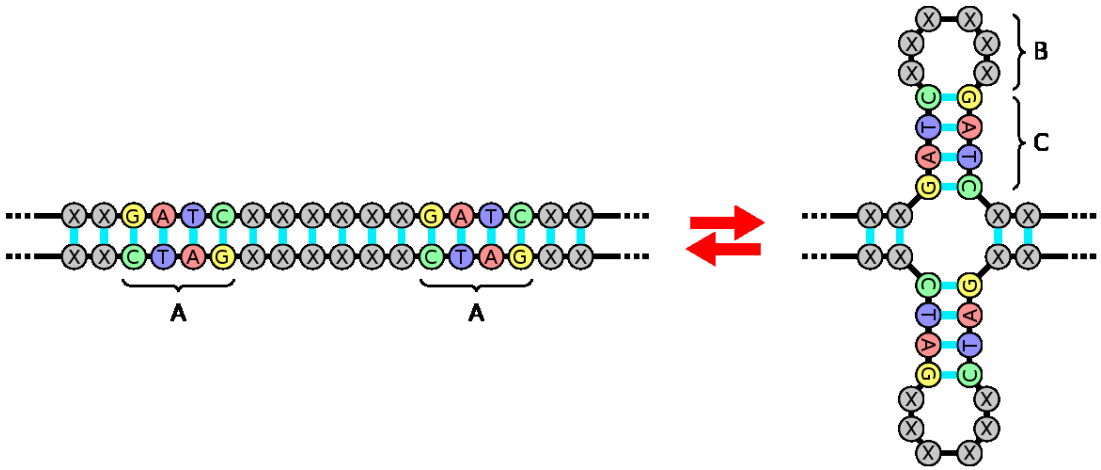
- Dochází ke změně sekvence jedné alely podle alely druhé.

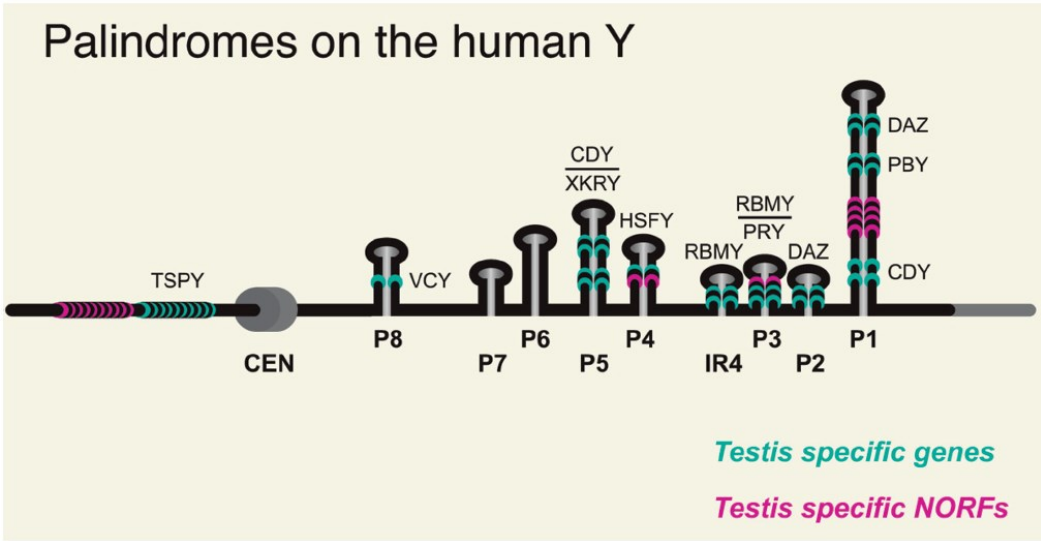


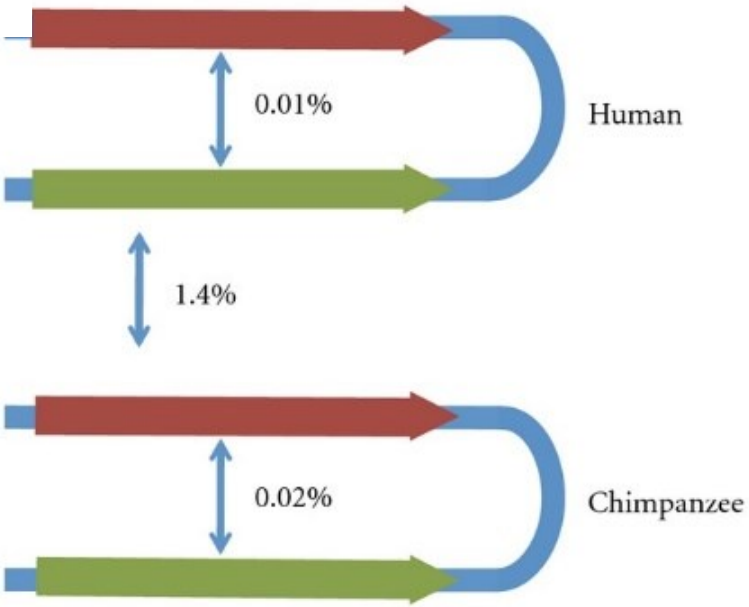
- Ke genové konverze může docházet při rekombinaci



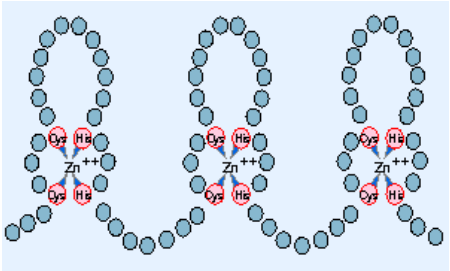
Genová konverze vede k homogenizaci paralogních sekvencí



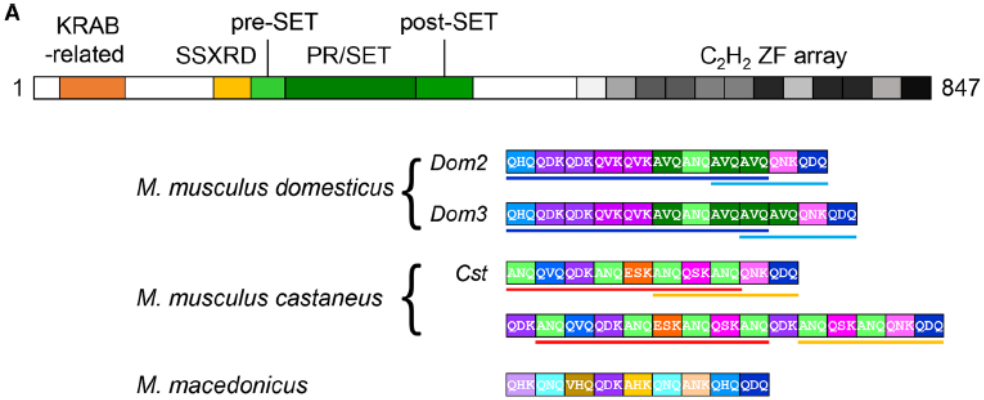


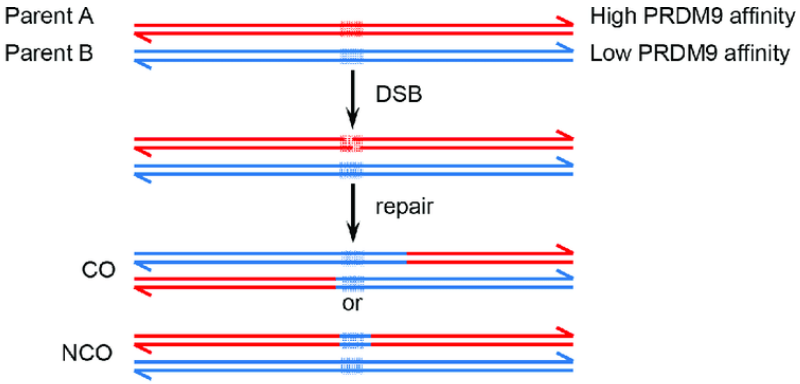


Prdm9



- DNA vazebný protein (zinc-finger doména). Určuje pozici dvouvláknových zlomů v DNA během meiózy (hotspots of recombination).
- Rychlá molekulární evoluce.





Asymetrická genová konverze.