

Inovace studia molekulární a buněčné biologie reg. č. CZ.1.07/2.2.00/07.0354

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Populační genetika (KBB/PG)

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Mutace

RNDr. Petr Nádvorník, Ph.D.

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Cíl přednášky

- Seznámení s mutacemi, jejich dělením a jak ovlivňují rovnovážné frekvence alel v populacích

Klíčová slova

- Mutace zpětná, přímá, rekurentní, Weismannovská bariéra, teorie neutrality, efektivní počet alel

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Mutace

- Jsou změny ve struktuře genetického materiálu, které mění smysl genetické informace – generují genetickou variabilitu (změny genotypu, které nejsou podmíněny segregací či rekombinací)
- Systematický proces, který mění genové (alelové) četnosti v populacích – nezbytná evoluční síla
- Dochází k nim v malé četnosti – genetickou strukturu populací mění velmi pozvolně
- Mutační tlak = rychlost spontánních mutací

Dělení mutací

- Podle frekvence výskytu
 1. **Vzácné (nerekurentní)** – vznikají jednou za generaci, zpravidla nepůsobí změny v genofondu populace – i ve velké populaci nepatrná pravděpodobnost zachování
 2. **Rekurentní mutace** – vznikají opakovaně v každé populaci s určitou charakteristickou rychlostí, která není tak malá, aby v populaci došlo ke ztrátě této mutace

- Podle příčiny vzniku

1. Spontánní
2. Indukované

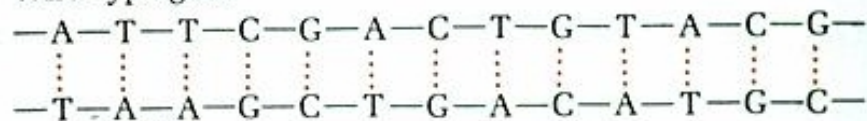
- Podle fyzické povahy

1. **Genové – bodové mutace – substituce (transice x transverze), delece, inserce (mění čtecí rámeček)**
2. **Chromozomové – na úrovni jednotlivých chromozomů, tj. úseků DNA (duplikace, triplikace, inserce, delece, transpozice, reciproká translokace, Robertsonovská translokace, inverze)**

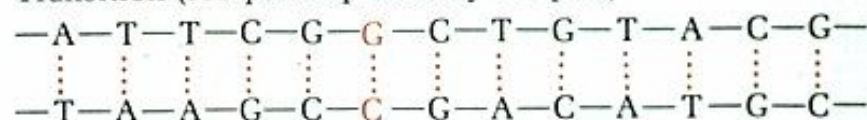
3. **Genomové – na úrovni genomu**

1. **Aneuploidie – změna počtu chromozomů (nuli-, mono-, trisomie)**
2. **Euploidie – znásobení celé sady DNA (haploidizace x polyploidizace)**
3. **Fragmentace a fúze chromozomů – role při evoluci karyotypů**

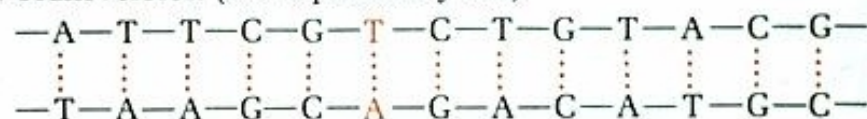
Wild-type gene



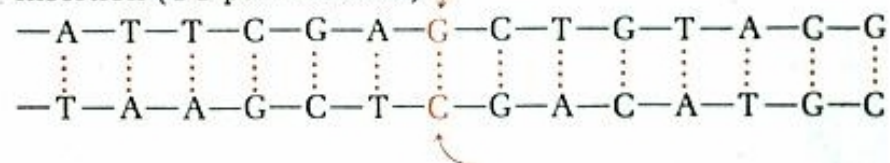
Transition (AT pair replaced by GC pair)



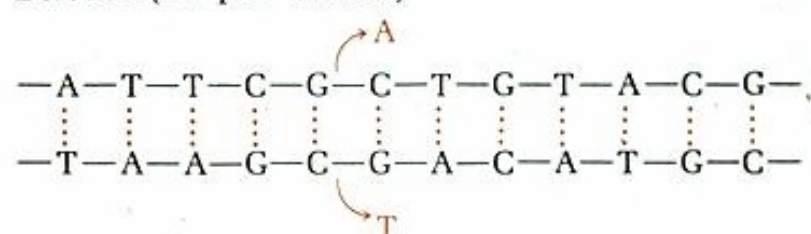
Transversion (AT replaced by TA)



Insertion (GC pair inserted)



Deletion (AT pair deleted)



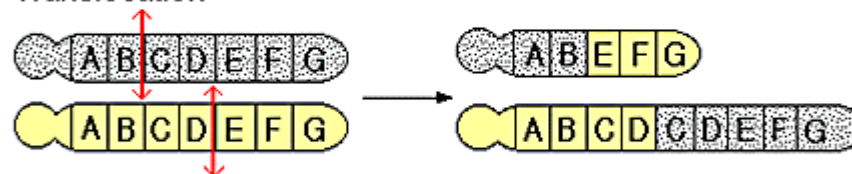
Point mutation



Deletion



Translocation



Inversion



Mutations of Chromosomes

- Podle vlivu na fitness (biologickou zdatnost)

1. Selekčně pozitivní
2. Selekčně negativní
3. Selekčně neutrální

- Podle vlivu na přežití jedince

1. Letální
2. Vitální

- Podle dominance alel

1. Dominantní (v poměru 1:100)
2. Recesivní

- Podle místa mutace v buňce

1. Jaderné
2. Mimojaderné (organelové)

- Podle místa výskytu (u mnohobuněčných organismů)

1. Somatické – nepřenesou se do potomstva
2. Germinální – přímý evoluční význam díky přenosu do potomstva

- Podle doby projevu

1. S bezprostředním genotypovým projevem
2. S opožděným genotypovým projevem

- Podle „směru“

1. Mutace přímá - Fenotyp A změněn mutací na A_m
2. Mutace reverzní - Mutantní fenotyp A_m změněn mutací na původní fenotyp A (Alela A_m je změněna zpět na alelu A)
3. Mutace supresorová - Mutantní fenotyp A_m změněn mutací na původní fenotyp A (ale alela A_m není změněna na alelu A)
 - nedojde k němu přeměnou mutantní alely A_m na původní alelu A
 - vznik původního fenotypu A je podmíněn supresorovou mutací, kdy vzniká jedinec fenotypu A_{su} , který je fenotypově totožný s genotypem A
 - tento jedinec alelu A nenese (nese alelu A_m)
 - supresorová mutace tedy buď způsobí změnu alely A_m na A_{su} , která má stejný fenotypový projev A_{su} totožný s fenotypem A nebo tato mutace postihne úplně jiné místo genomu

- **Podle následků mutace**

1. **Synonymní substituce** – záměna nukleotidu, která nepůsobí změnu proteinového produktu, nemá vliv na fitness (př. změna báze na 3. místě kodónu)
2. **Nesynonymní substituce** – záměna nukleotidu, která má za následek změnu proteinového produktu genu (př. Alozymy, fenylketonurie, albinismus)
3. **Nesmyslné mutace** – změna vedoucí ke vzniku stop kodónu, ukončení translace a znemožnění funkčnosti produktu genu

- **Weismannovská bariéra** – u organismů s oddělenou germinální a somatickou linií buněk je nemožné, aby mutace vzniklá v linii buněk somatických byla přenesena do buněk linie germinální (retroviry ji narušit mohou)

- **Místa výskytu mutací** nejsou v DNA rozložena rovnoměrně
- „**Horká místa**“ – místa s až o několik řádů větší frekvencí vzniku mutací než zbytek DNA
- **Studiem v přírodě** se zjišťují místa ne s větší frekvencí vzniku mutací, ale místa, kde dochází častěji k fixaci mutací
- **Mutace většinou nevznikají cíleně, ale náhodně**

- Alela A_1 mutuje rychlostí u na alelu A_2 ; četnost A_1 v nulté generaci je p_0 , v první generaci pak p_1

$$p_1 = p_0 - up_0 = p_0 (1 - u)$$

- Ve druhé generaci:

$$p_2 = p_1 - up_1 = p_1 (1 - u)$$

$$p_2 = p_1 (1 - u) = p_0 (1 - u) (1 - u) = p_0 (1 - u)^2$$

- Po t generacích:

$$p_t = p_0 (1 - u)^t$$

- $(1 - u) < 1$, proto p konverguje k nule

- Výpočet změny alelové četnosti Δp_t :

$$\Delta p_t = p_t - p_{t-1} = -up_{t-1}$$

$$p_t = p_0 e^{-tu}$$

e =Eulerovo číslo=2,71828 18284 59045 ...

$$t = -\ln(p_t/p_0)/u$$

- Alela A_1 mutuje rychlostí u na alelu A_2 ; zároveň ale probíhá zpětná mutace z A_2 na A_1 rychlostí v ; četnost A_1 v nulté generaci je p_0 , v první generaci pak p_1

$$p_1 = p_0 - up_0 + vq_0$$

- Upraveno pro p_t :

$$p_t = [v/(u+v)] + [p_0 - v/(u+v)] (1 - u - v)^t$$

- pokud je t malé (méně jak 100 generací) a $p_0=0$, pak $p_t = tv$

- pokud t velké, pak $(1-u-v)^t$ a pravá strana rovnice se zjednoduší a hodnota p_t zůstává z generace na generaci stejná a nazývá se rovnovážnou hodnotou p_R

$$\Delta p = p_1 - p_0 \quad \text{a zároveň } p_1 = p_0 - up_0 + vq_0$$

$$\Delta p = (p_0 - up_0 + vq_0) - p_0 = vq_0 - up_0$$

jestliže $\Delta p = 0$ pak $vq_R = up_R$ zároveň $p+q=1$

$$up_R = v(1 - p_R)$$

$$p_R = v / (u+v)$$

$$q_R = u / (u+v)$$

- V přírodě obvykle četnosti alel nejsou v rovnováze (mezi přímou a zpětnou mutací), neboť často působí i selekce a rovnováha se ustavuje mezi mutací a selekcí

Počet alel udržovaných v populaci

- Průměrný protein obsahuje asi 300 aminokyselin, tj. 900 nukleotidů
- Počet možných alel = $4^{900} = 10^{542}$
- Předpoklad, že kdykoliv dojde k mutaci, tak vznikne jiná alela = mutační model nekonečných alel
- Předpoklad konečné populace, kde dochází k driftu i k mutacím. Při jakém počtu alel je vyrovnán přírůstek nových alel a ztráta alel starých?
- Spočítat podíl homozygotů – 1) z alelových četností a 2) pomocí fixačního indexu
 - ad 1) $p_1^2 + p_2^2 + p_n^2 = \Sigma p_i^2$...vyjadřuje homozygotnost v termínech alelové četnosti, rovná se autozygotnosti v modelu nekonečných alel, rovná se též fixačnímu indexu F
 - ad 2) $F_t = \{1/(2N) + [1 - 1/(2N)]F_{t-1}\} (1 - u)^2$ $F_R =$ rovnovážná hodnota F_t
 $F_R = 1/(4N+1)$
 $\Sigma p_i^2 = F_R = 1/(4N+1)$
- Problém – různý počet alel může dát stejnou homozygotnost
 - Pro 4 alely s četnostmi 0,7; 0,1; 0,1 a 0,1 $F_R = 0,52$
 - Pro 2 alely s četnostmi 0,4 a 0,6 $F_R = 0,52$

- Předpoklad, že všechny alely jsou stejně časté

$$p_1 = p_2 = p_3 = \dots = p_n = 1/n$$

$$\text{homozygotnost pak } n(1/n)^2 = 1/n$$

$$\text{zároveň } 1/n = F_R = 1/(4Nu+1)$$

$$n_e = 4Nu + 1$$

Počet n stejně častých alel se nazývá efektivní počet alel (n_e)

Hypotéza neutrality

- Zpracoval Motoo Kimura 1968
- Předpokládá, že pozorovaný alozymový polymorfismus vyplývá ze selekční neutrality alel udržovaných v populacích rovnováhou mezi mutací a náhodným genetickým posunem
- Podle této teorie má mnoho mutací zanedbatelný vliv na přežívání a reprodukci organismu
- Potvrzení nebo vyvrácení této teorie je otázkou dalšího výzkumu (molekulární metody)

