



Jiřina Relichová

Genetika populací

MASARYKOVA UNIVERZITA

JIŘINA
RELICHOVÁ
GENETIKA
POPULACÍ

Recenzenti:

Prof. MVDr. et RNDr. Petr Hořín, CSc.

Prof. Ing. Oldřich Chloupek, DrSc.

Jiřina Relichová

Genetika populací

MASARYKOVA UNIVERZITA
BRNO 2009

Foto na obálce: Jiří Šimíček

Obrázek na obálce: hluchavka skvrnitá (*Lamium maculatum*)

© 2009 Jiřina Relichová

ISBN 978-80-210-7736-2 (online : pdf)

ISBN 978-80-210-4795-2 (brožovaná vazba)

OBSAH

ÚVODNÍ SLOVO	7
1 HISTORIE GENETIKY POPULACÍ	9
2 GENETICKÁ VARIABILITA V POPULACÍCH	17
2.1 Vymezení pojmu populace	17
2.2 Fenotypová a genotypová variabilita	18
2.3 Vznik a uchovávání genetické variability	19
2.4 Odhad genetické struktury populací	20
2.5 Elektroforéza bílkovin	21
2.6 Viditelná genetická variabilita v přírodních populacích	25
3 MÍRY GENETICKÉ VARIABILITY	29
3.1 Polymorfismus a heterozygotnost	29
3.2 Alozymový polymorfismus v populacích	32
3.3 Reprezentativnost alozymů	34
3.4 Polymorfismus délky restrikčních fragmenů DNA	35
3.5 Variabilita nukleotidových sekvencí – sekvenční analýza	38
3.6 Měřítka diverzity aminokyselin a nukleotidů	40
3.7 Měřítka genetické vzdálenosti	41
3.8 Využití genetického polymorfismu	44
3.9 Počítačové programy v genetice populací	45
4 ORGANIZACE GENETICKÉ VARIABILITY	47
4.1 Modely v genetice populací	47
4.2 Náhodné oplození	48
4.3 Hardyho–Weinbergův (HW) princip	49
4.4 Použití Hardyho–Weinbergova principu	53
4.4.1 Testování HW poměru	53
4.4.2 Četnost heterozygotů	54
4.4.3 Interpretace DNA profilů	57
4.4.4 Populační statistika v interpretaci DNA profilů	59
4.5 Snyderovy podíly	61
5 SPECIÁLNÍ PŘÍPADY NÁHODNÉHO OPLOZENÍ	67
5.1 Tři a více alel	67
5.2 Oddělené pohlaví – Bruceho poměry	70
5.3 Geny vázané na chromozomu X	73
5.4 Vazbová (rekombinační) nerovnováha	77
5.5 Měřítka vazbové (rekombinační) nerovnováhy	81
5.6 Dosažení rekombinační rovnováhy	82
5.7 Možnosti vzniku vazbové (rekombinační) nerovnováhy	87
5.8 Vazbová nerovnováha v přírodních populacích	88
5.9 Normalizující selekce a vazbová nerovnováha	89

6	NENÁHODNÉ OPLOZENÍ	93
6.1	Výběrové (asortativní) a nenáhodné oplození	93
6.2	Inbriding (příbuzenské křížení)	95
6.2.1	Genotypové četnosti při inbridingu	95
6.2.2	Koeficient inbridingu	96
6.2.3	Vlivy inbridingu	100
6.2.4	Výpočet koeficientu inbridingu z rodokmenů	103
6.2.5	Odhad příbuznosti z izonymie	106
6.2.6	Pravidelné systémy oplození	107
6.2.7	Inbriding v praxi	108
7	MALÉ POPULACE	113
7.1	Náhodný posun (drift) genů	113
7.2	Důsledky náhodného genového posunu	118
7.3	Úrovně struktury populací	119
7.4	Zvýšení fixačního indexu náhodným genovým posunem	121
7.5	Efektivní velikost populace	124
7.6	Genetická divergence mezi subpopulacemi	127
7.7	Vliv zakladatele a náhlé restrikce početnosti	128
7.8	Účinnost genového posunu	132
8	MUTACE	135
8.1	Změny alelové četnosti pod mutačním tlakem	135
8.2	Počet alel udržovaných v populaci	138
8.3	Hypotéza neutrality	139
9	MIGRACE	143
9.1	Jednosměrná migrace	143
9.2	Obousměrná migrace	144
9.3	Přerušení izolace a Wahlundův princip	147
9.4	Důsledky Wahlundova jevu	148
9.5	Migrace a genetická divergence	150
9.6	Odhady velikosti migrace	151
10	PŘÍRODNÍ VÝBĚR	153
10.1	Zdatnost (fitness) a adaptivní hodnota	154
10.2	Výběr u haploidních organismů	156
10.3	Výběr u diploidních organismů	157
10.4	Čas potřebný pro změnu alelové četnosti – obecný model	165
10.5	Výběr a rovnováha – obecný model	167
10.6	Rovnováha mezi mutací a výběrem	171
10.7	Složitější typy výběru	171
	ŘEŠENÍ PŘÍKLADŮ	177
	LITERATURA	183
	VĚCNÝ REJSTŘÍK	185

ÚVODNÍ SLOVO

Předložená učebnice je primárně určena vysokoškolským studentům magisterského a doktorského studia biologie, ale obecně i všem zájemcům o problematiku genetiky populací, kteří mají základní znalosti z obecné a molekulární genetiky. Svým obsahem a rozsahem odpovídá znalostem, které jsou vyžadovány na Přírodovědecké fakultě MU u studentů magisterského studia oboru Molekulární biologie a genetika a Antropologie.

Vlastní koncepce učebního textu vychází z mých dlouholetých zkušeností s výukou předmětu Genetika populací a vznikala postupně na základě studia rozmanitých zahraničních učebnic a vlastního výzkumu v této oblasti. Je zaměřena tak, aby se při objasňování logiky základních principů používal jen minimální matematický aparát. V textu je uvedeno nezbytné odvození základních postupů a vzorců pro odhady genetické variability v populacích a pro odhady vlivů jednotlivých faktorů na genetickou strukturu populací. Zařazeny jsou i oddíly z molekulární genetiky populací. Přímě v textu jsou uvedeny příklady praktického využití teoretických závěrů, jejichž pochopení je možné ověřit si i na četných příkladech s řešením.

Z formálního hlediska jsem v textu zvolila progresivní psaní českých výrazů a odborných termínů, u nichž jsem se řídila doporučeními dle Terminologie molekulární biologie (Rosypal, Brno 2001) a Akademického slovníku cizích slov (Academia Praha, 1998). V textu nejsou uvedeny citace, které by mohly rušit při studiu, když tak jen jméno a rok, neboť v dnešní době si může zájemce o podrobnější informace originální zdroje snadno vyhledat. Na konci je pak uveden seznam zdrojových učebnic.

Zde bych chtěla poděkovat svému kolegovi, RNDr. Pavlu Lízalovi, Ph.D., za podnětné připomínky a všestrannou podporu při zpracování rukopisu. Děkuji i oběma recenzentům, prof. MVDr. RNDr. Petru Hořínovi, CSc., a prof. ing. Oldřichu Chloupkovi, DrSc., za doporučení úprav a doplňků, které jsem v učebnici uplatnila.

Snažila jsem se, aby byl učební text zajímavý tím, že jsou uváděny konkrétní příklady různých vlivů na genetickou strukturu reálných populací, ať už se jedná o příbuzenské křížení, náhodný posun genů, výběr a podobně.

Čtenářům přeji, aby tento zdroj informací byl pro ně zajímavý a přínosný.

1 HISTORIE GENETIKY POPULACÍ

Genetika populací je zaměřena obecně na zkoumání genetické struktury skupiny jedinců (populací) a především na porozumění silám, které mají vliv na genetickou variabilitu v populacích.

Prvotní zájem o vysvětlení a význam (genetické) variability v populacích byl vyvolán především pracemi **Ch. Darwina** v polovině 19. století. Jeho stěžejní práce z roku 1859 *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favored Races in the Struggle for Life*, jejíž název se uvádí ve zkrácené podobě jako *O původu druhů*, byla základem pro studium evoluce. Darwin založil svou koncepci vývoje druhů na existenci (genetické) variability v populacích a na interakci (genetických) variant a podmínek prostředí. Darwinově práci však chybělo odpovídající vysvětlení mechanismu dědičnosti. Žádná z tehdejších teorií dědičnosti, tj. smíšená dědičnost (*blending inheritance*) či dědičnost získaných vlastností, nemohla vysvětlit Darwinův model přírodního výběru. Darwin ve své knize z r. 1868 *The Variations of Animals and Plants under Domestication* navrhl jako hypotézu dědičnosti pangenezi, avšak experimentální důkazy nepodpořily tuto hypotézu. Darwin neznal teorii dědičnosti, ke které dospěl svými pokusy jeho současník Gregor Mendel a která skýtala vysvětlení jeho závěrů. Naopak Mendel Darwinovu práci z r. 1859 znal; v německém překladu z roku 1860 byla k dispozici v klášterní knihovně a Mendel si při studiu do ní dělal poznámky.

Znovuobjevení **Mendelovy** práce v roce 1900 a snaha ověřovat Mendelovy principy na dalších organizmech způsobily dočasnou ztrátu zájmu o evoluční aspekty, avšak nastartovaly zájem o analýzu vlivů Mendelových principů na populace jedinců křížících se mezi sebou.

Můžeme tedy říci, že počátky genetiky populací jsou shodné s počátky genetiky jako takové: je to vlastně Mendelův objev principu segregace a principu kombinace. Na jejich základě můžeme předpovídat, známe-li genotypy rodičů, distribuci genotypů v potomstvu. Jsou-li například oba rodiče heterozygotní pro určitý gen, můžeme předpovědět, že v potomstvu se objeví tři genotypy ($AA : Aa : aa$) v poměru 1 : 2 : 1. Mendel ve své klasické práci *Versuche über Pflanzen-Hybriden* vydané v roce 1866 předvídal důsledky opakovaného samooplození na distribuci genotypů v populaci potomků. Ukázal, že v každé generaci se snižuje po samosprášení heterozygotnost na polovinu a formuloval vzorce pro genotypové četnosti v populaci rostlin následujících generací počínaje populací F_1 odvozenou ze dvou homozygotních linií pro určitý gen. Závěry genetického složení takové populace v n -té generaci zobecnil výrazem $2^n - 1 : 2 : 2^n - 1$, který vyjadřuje poměr genotypů $AA : Aa : aa$, a uvádí příklad: „V desáté generaci je např. $2^{10} - 1 = 1023$. Tak na každých 2048 rostlin, které vzejdou z této generace, případně 1023 s konstantním dominantním znakem, 1023 s znakem recesivním a jen 2 hybridy.“ Přitom předpokládal, že dané zobecnění má platnost pouze tehdy, jsou-li všechny genotypy stejně plodné, tedy, nepůsobí-li selekce: „Pokud předpokládáme v průměru pro všechny rostliny ve všech generacích stejnou plodnost...“.

Mendel však neuvažoval o důsledcích náhodného oplození, neboť jeho práce je zaměřena na pokusy s hrachem, který je typickou rostlinou rozmnožující se samooplozením (samosprášením).

Jako první se pokusil vyjádřit složení populace náhodně se křížících jedinců anglický genetik **U. Yule** v roce 1902 a dospěl k závěru, že se v následujících generacích rostlin F_2 , které se náhodně kříží mezi sebou, ustaví pro jeden gen se dvěma alelami stabilní poměr tří genotypů (AA, Aa, aa). Vzněl také otázku, co se stane, budou-li všichni jedinci aa odstraněni. Jeho analýza nebyla správná, neboť se domníval, že dominantní znak musí být v populaci zastoupen

v 75 % (podle fenotypového poměru 3 A - : 1 aa). Například v lidských populacích by dominantní choroba, brachydaktylie, měla převažovat. Poněvadž tomu tak není, pochyboval Yule o platnosti Mendelových principů. Jeho analýzu opravil americký genetik **W. E. Castle** (1903), který vysvětlil, že pokud ustane selekce vůči jedincům aa , pak nově ustavené proporce budou stabilní. Byl zřejmě prvním, kdo publikoval zákonitosti struktury populací, jeho vyjádření však bylo pouze slovně popisné a postrádalo zobecnění. Také **K. Pearson** odvodil v roce 1904 složení populace s náhodným oplozením, avšak pouze pro případy, kdy četnosti alel A a a jsou shodné ($p = q$, přičemž $p + q = 1$).

Problém genetické struktury populací organismů rozmnožujících se náhodným oplozením vyřešili v roce 1908 **G. H. Hardy** a **W. Weinberg** a jejich zákon vyjádřený algebraickou formou se stal základním zákonem v genetice populací. Tento zákon také umožňuje předvídat genotypové četnosti v populaci potomků z populace jejich rodičovské generace. Týká se to však populací, které se reprodukují náhodným spojováním rodičovských genotypů při pohlavním rozmnožování.

Hardy byl jedním z největších britských matematiků a Weinberg byl německý lékař. Pokud je známo, tito dva vědci se nikdy nesetkali, ačkoli Weinberg recenzoval Hardyho práce. V roce 1908 publikoval tento zákon v němčině Weinberg, avšak jeho práce zůstala většině anglicky mluvících genetiků neznámá. O několik měsíců později publikoval zákon Hardy a po mnoho let byl pak zákon nazýván pouze jeho jménem. Až v roce 1943 Curt Stern zveřejněním překladu Weinbergovy práce umožnil širšímu okruhu vědců seznámit se s jejími závěry. Od té doby se zákon nazývá podle obou objevitelů. Princip zákona je vlastně triviálně jednoduchý. Je to tak samozřejmá věc, že se zdá, že ani nepotřebovala být „objevena“. Například Sewall Wright jako jeden z mnoha tento princip používal, aniž by předtím slyšel o jeho objevitelích. Jakkoli se však Hardyho–Weinbergův princip jeví triviální, je základem genetiky populací diploidních organismů.

Godfrey Harold Hardy (1877–1947) strávil většinu svého života v Cambridge a společně se svým přítelem J. E. Littlewoodem byli nejproduktivnější matematickou dvojicí vůbec. Zabývali se především teorií čísel a komplexní matematickou analýzou. Říká se, že Hardy byl „nejčistší z čistých matematiků“. Měl přímo odpor ke každému „praktickému“ matematikovi. Pro něho byla čistá teoretická matematika krásná, zatímco praktická aplikovaná matematika byla hloupá a ošklivá. Stejný pohled měl i na fyziku. Praktická fyzika mu byla odporná. Je kuriózní, že za nejkrásnější a tedy nejvíce neužitečné odvětví fyziky považoval relativitu a kvantovou mechaniku. Hardy byl také první, kdo rozpoznal velikost indického genia – samouka Ramanujana – jiní matematici mu nerozuměli, a tedy ho nemohli ani ocenit. Hardy, nenapravitelný starý mládenec, který žil pro matematiku, kriket a konverzaci, považoval objevení Ramanujana za romantickou událost ve svém životě. Když poprvé viděl dopis od Ramanujana, s různými rukou načmáranými teorémy, byl ohromený: „*I had never seen anything in the last like them before. A single look at them is enough to show that they could only be written down by a mathematician of the highest class. They must be true because, if they were not true, no one would have had the imagination to invent them.*“ Ramanujan žil pouze krátkou dobu po tom, co byl Hardym pozván do Anglie. Hardy vyprávěl historku o tom, jak ho navštívil, když byl hospitalizován. V pokusu o konverzaci řekl Hardy Ramanujanovi, že taxi, kterým přijel, mělo číslo licence 1729 a poznamenal, že to je poněkud hloupé číslo. Ramanujan okamžitě zareagoval, že naopak to je číslo velmi zajímavé, neboť je to nejmenší číslo, které může být vyjádřeno jako suma dvou mocnin dvěma různými způsoby.

Hardyho zájem o genetiku byl ovlivněn tím, že se znal s **R. C. Punnettem**, průkopníkem britských mendelovských genetiků. V prvních letech znovuobjevení mendelovské genetiky tvrdili oponenti, že zákon segregace nutně znamená, že genotypový poměr 1 : 2 : 1 a fenotypový poměr 3 : 1 musí platit v jakékoli populaci pro většinu znaků. Poněvadž však málo znaků v populacích vykazovalo podobnost s těmito poměry, bylo zpochybňováno zobecnění mendelovské dědičnosti. Punnett vyzval Hardyho, aby ukázal, že mendelovské principy nemusí nutně vyústit v takovéto poměry v populacích, a Hardy na to přistoupil.

Hardy zaslal zmíněnou práci pod názvem *Mendelian Proportions in a Mixed Population* do časopisu *Science* 5. dubna 1908 (vyšla pak v červenci) jako krátký jednostránkový příspěvek do rubriky *Discussion and Correspondence*. Matematické zobecnění zákonitostí v populacích se mu zdálo tak samozřejmé, že ho hned v začátku článku komentoval slovy: „*I am reluctant to intrude in a discussion concerning matters of which I have no expert knowledge, and I should have expected the very simple point which I wish to make to have been familiar to biologists.*“ Dále vysvětluje, že k sepsání byl vyzván R. C. Punnettem, aby matematicky vysvětlil, proč v populacích člověka při platnosti Mendelových principů nepřevládnu jedinci s dominantní chorobou, jako například s výše zmíněnou brachydaktylií. Hardy zapsal genotypové složení populace pro jeden gen se dvěma alelami (A , a) ve formě $p : 2q : r$ pro genotypy $AA : Aa : aa$ a dokázal, že tento poměr bude shodný i v následujících generacích za předpokladu velké početnosti populace, náhodného oplození, stejné distribuce genotypů u obou pohlaví a že všichni mají stejnou fertilitu. (Později byly zvoleny pro alelové a genotypové četnosti jiné symboly). Na dvou konkrétních případech brachydaktylie, jednou jako dominantního znaku a podruhé jako recesivního znaku, dokázal, že se ve druhé generaci ustaví stabilní poměr zdravých a postižených jedinců, který závisí pouze na alelových četnostech.

Druhým ze zakladatelů genetiky populací byl **Wilhelm Weinberg** (1862–1937), všeobecný praktický lékař a porodník ve Stuttgartu. Byl přítomen u více než 3 500 porodů. Nehledě na to, že byl velmi zaměstnán, našel čas i energii na mnoho dalších základních objevů. Významně přispěl například k metodologii lidské genetiky. Publikoval metodu pro výpočet podílu monozygotních a dizygotních dvojčat ještě před rokem 1901, v době, kdy se biologický původ dvou typů dvojčat pouze předpokládal. Odvodil, že sklon k dizygotnosti (ne však monozygotnosti) se dědí. Velmi důležité pro genetiku populací bylo Weinbergovo rozšíření principů genetiky na mnohonásobné alely (1908) a mnohonásobné lokusy (1909). Objevil, že při sledování více než jednoho lokusu není v populacích dosaženo rovnováhy za jednu generaci, jak je tomu při jednom lokusu, ale je jí dosahováno asymptoticky rychlostí determinovanou podílem rekombinace. Svým článkem o korelaci mezi příbuznými jedinci v populaci s náhodným oplozením, publikovaným v roce 1910, významně přispěl k vyřešení sporu mezi mendelisty a biometriky. Jak již bylo řečeno, byly Weinbergovy práce po mnoho let zapomenuty, poněvadž byly psány německy, což bylo pro americké a britské genetiky málo srozumitelné. Jeho práce z roku 1908 vešly ve známost až v roce 1943, kdy byl publikován anglický překlad nejdůležitějších částí.

Hardyho–Weinbergův zákon má dva hlavní aspekty. První říká, že ve velké populaci s náhodným oplozením, kde není přítomna migrace, mutace ani selekce, se alelové četnosti z generace na generaci nemění. To je téměř tautologie: jestliže nic nemění četnosti, tyto se nemění. Ale princip objasňuje, že při inbridingu (příbuzenské křížení) nebo asortativním (výběrovém) páření se mohou měnit genotypové četnosti, zatímco alelové četnosti zůstávají nezměněny. Druhý aspekt umožnil rychlý rozvoj teorie genetiky diploidních populací: zygoty se tvoří nově v každé pohlavní generaci a bereme-li v úvahu více lokusů, je každá zygota jedinečná. Naproti tomu

jsou alelové (genové) četnosti relativně stabilní. To dovoluje velké zjednodušení, co se týče alelových četností jako základní veličiny evolučních změn.

Do roku 1918 pak byly vyřešeny jednoduché problémy genetické struktury populací s náhodným oplozením a vliv inbridingu a selekce.

R. B. Robbins (1918) se zabýval důsledky mnohonásobných alel spolu s přítomností více lokusů. Použil metodu, která byla dobře známá matematikům, genetici ji však v té době nepoužívali. Robbins formuloval měření vazbové nerovnováhy v podstatě stejně, jak se používá dnes.

H. S. Jennings (1916) se zabýval vlivy selekce. Za pomoci matematika Nortona vypracovali tabulky, ze kterých lze zjistit počet generací potřebný pro danou změnu genotypových četností. Výsledky byly uveřejněny v Punnettově knize o mimikrách. Angličan **R. C. Punnett** se detailně zabýval vlivy výběru v populacích.

Další vývoj v genetice populací se odvíjel od algebraických vyjádření vlivů faktorů měnících genetickou strukturu populací. Datuje se od analýzy vlivů selekce, kterou rozpracoval Haldane (1924 a později). Stanovil počet generací potřebný ke změně genových četností ve vztahu k intenzitě selekce, a to jak pro dominantní tak pro recesivní alely, dále pro haploidní a diploidní organizmy a pro geny na autozomech i geny vázané na pohlaví. Po této analýze následovaly detailní studie a zde od konce 1. světové války až do roku 1950 zcela ovládli pole genetiky populací tři velikáni: Britové **R. A. Fisher** a **J. B. S. Haldane** a Američan **S. G. Wright**. Příspěvky jiných vědců byly ve srovnání s jejich pracemi zanedbatelné a není pochyb o výjimečnosti a velikosti těchto vědců. Každý z těchto tří osobností měl jiné zájmy. Wright se zabýval fyziologickou genetikou, především zkoumáním pigmentace u morčat. Fisher téměř bez pomoci vybudoval základy moderní statistiky. Haldane měl velmi rozmanité zájmy, které se pohybovaly od politiky k astronomii a zahrnovaly také mnoho oblastí biologie. Jejich vědecké zájmy se však do značné míry překrývaly: všichni tři byli zaměřeni obecně, přičemž fyzika byla paradigmatickým. Každý z nich však měl svůj vlastní styl, svůj vlastní způsob řešení problémů a svůj vlastní názor, co je nejdůležitější.

Sir Ronald Aylmer Fisher (1890–1962) byl britský statistik, evoluční biolog a genetik, kterého Richard Dawkins označil za „největšího Darwinova následovníka“. Fisher je považován za jednoho z největších statistiků své generace, ne-li vůbec největšího. Dovedl spojit své velké matematické a statistické schopnosti se značnou tvořivou dovedností. Jeho práce má eleganci, kterou nenajdeme v pracích Haldaneho ani Wrighta. Ještě jako „*undergraduate*“ napsal práci (1912), která je předzvěstí použití metody maximální věrohodnosti jako postupu při statistickém odhadu. Avšak nenašel práci, která by odpovídala jeho talentu. V první světové válce byl propuštěn z vojenské služby pro slabozrakost a nakonec našel zaměstnání jako učitel fyziky a matematiky. Sám však nerad učil a nedovedl žákům látku vysvětlit. V těchto letech byly v Británii velké spory mezi „mendelisty“ a „biometriky“. Zpětně se nám tento spor zdá nepochopitelný, neboť nyní je samozřejmé, že dědičnost kvantitativních znaků je řízena velkým počtem mendelovských faktorů (polygenů). K neustálému rozdmýchávání sporu pravděpodobně přispěly osobní rozdíly a citlivé povahy **Pearsona** s **Weldonem** reprezentujících biometriky a **Batesona** s **Punnettem** představujících mendelisty. Fisher už jako student v Cambridge dospěl k přesvědčení, že velký počet mendelovských faktorů je dostatečným vysvětlením dědičnosti metrických znaků. Rozhodl se prozkoumat, zda korelace mezi příbuznými jedinci jsou konzistentní s mendelizmem. Jeho práce *The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance* byla publikována v roce 1918. Fisher psal tuto práci v době, kdy učil, a dokončil ji v roce 1916, avšak Royal Society of London ji nepřijala k publikaci. Přitom je tato práce pro svou hloubku a tvořivost někdy přirovnávána k Einsteinovým nejdůležitějším pracem

z doby, kdy pracoval na patentovém úřadě. Fisherovu práci posuzovali Pearson a Punnett, ostří rivalové ve sporu biometrika vs. mendelizmus, a oba ji nedoporučili k publikaci. Říkalo se, že toto byl pouze jediný případ, kdy se tyto dva shodli. Práce byla nakonec publikována v *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, a to pouze díky finanční pomoci Leonarda Darwina, syna Charlese Darwina. Ironií je, že mezitím padly hlavní argumenty sporu. Tato práce položila základy směru, který je dnes znám jako biometrická genetika, a zavedla velmi důležitou metodologii analýzy rozptylu, která byla mnohem lepší než předtím používané metody korelace.

Fisherova práce je důležitá v mnoha směrech. Fisher nejen ukázal, že mendelizmus a biometrika jsou kompatibilní, ale rozpracoval také detailně teorii korelací mezi příbuznými jedinci a rozdělení fenotypové variance na složku genetickou a složku podmíněnou prostředím. Poukázal i na epistatické interakce jako jednu z komponent variance. Konečně také sledoval důsledky asortativního oplození v mnoha směrech mnohem důkladněji než kdokoli předtím.

V roce 1919 našel konečně Fisher zaměstnání. Bylo to v *Rothamsted Experimental Station* a jeho práce měla spojitost s analýzou variance a kovariance, faktoriální analýzou a uspořádáním pokusů a vyústila v publikaci jeho první knihy *Statistical Methods for Research Workers* (1925). Tato kniha byla vydána v mnoha dalších edicích a překladech a stala se standardním odkazem vědecké práce v mnoha disciplínách. V roce 1935 následovalo vydání další knihy *The Design of Experiments*, která rovněž představovala standard.

Fisher byl zaníceným propagátorem eugeniky, a to stimulovalo jeho další zájem o genetiku člověka a evoluci. V roce 1928 začal psát knihu *The Genetical Theory of Natural Selection*, která vyšla v roce 1930. Toto dílo je v mnoha směrech pokračováním Darwinova díla. Fisher prosazoval evoluční gradualizmus, neboť tvrdil, že čím větší je efekt mutantního genu, tím větší je pravděpodobnost, že bude velmi škodlivý, a tím už pozbude evolučního významu. Ve své víře v darwinovský gradualizmus, tj. v to, že velké evoluční změny jsou akumulací malých změn a ne jednotlivé náhlé změny, byl spojen s Haldanem a Wrightem. V tomto názoru se zcela shodovali.

V roce 1933 opustil Fisher *Rothamsted* a stal se profesorem eugeniky na *University College* v Londýně a později pracoval na univerzitě v Cambridge, odkud v roce 1957 odešel do penze.

Fisher (1922) poprvé objevil princip, dnes již zcela samozřejmý, že selekce preferující homozygoty vede ke stabilní genetické rovnováze. Formuloval základní zákonitosti přírodního výběru založeného na nejdůležitějším komplexním znaku organismů v přírodě, na fitness, tzv. Fisherův fundamentální teorém: „*The rate of increase in fitness of any organism at any time is equal to its genetic variance in fitness at that time.*“ Genetickou variancí zde myslí aditivní genovou varianci. Odchytky od teorému mohou být podmíněny změnami v heterozygotnosti, vazbovými vztahy aj. Některé z těchto faktorů explicitně do teorému zahrnul **M. Kimura** (1958), který detailně objasnil a rozšířil Fisherův teorém.

Druhým ze zakladatelů teoretické genetiky populací byl americký genetik **Sewall Green Wright** (1889–1988). Ve svém studiu se věnoval matematice a biologii. Doktorát získal na Harvardu, kde spolupracoval s předním genetikem W. E. Castlem v oblasti genetiky savců. Při svém studiu zbarvení pokryvu morčat došel k závěru, že kombinace genů dávají často výsledky, které se nedají předpovědět z exprese jednotlivých genů, a tím je např. selekce na určitou barvu neefektivní. Dospěl k přesvědčení, že genové interakce, především epistaze, jsou zcela běžné. Dále studoval vliv inbridingu a přispěl ke zlepšení užitečnosti skotu, speciálně Shorthornského plemene, když si všiml, že ke zlepšení dochází selekcí mezi stády a nikoli uvnitř stáda. Wright se velkým dílem zasloužil o rozvoj genetiky savců a také biochemické genetiky.

Wright také poukazoval na to, že v malých populacích je možnost posunu v četnostech genů, které nejsou kontrolovány selekcí, a že to může vést ke vzniku někdy i příznivé kombinace genů, která by jinak neměla šanci vzniknout ve velké populaci. Za nejpříznivější podmínku pro rychlou evoluci považoval podrozdělení velké populace na řadu relativně malých subpopulací, mezi nimiž je sice možný genový tok, je však striktně omezený. Tímto tzv. „náhodným posunem“ mohou v některých subpopulacích vznikat příznivější kombinace genů, a ty se pak dále postupně rozšiřují do sousedních populací. Pravděpodobně vlivem náhodného posunu vzniknou mnohem častěji méně příznivé kombinace genů, v jejichž důsledku se naopak subpopulace bude zmenšovat a pravděpodobně bude tato ztráta kompenzována migranty ze sousedních subpopulací. Selektce zde zůstává hlavním faktorem, avšak důraz je kladen na selekci mezi subpopulacemi a nikoli výhradně na selekci mezi genotypy uvnitř populací.

Fisher a Wright byli klíčovými postavami při syntéze neodarwinizmu, která propojila genetiku s evolucí. Dospěli však k opačným závěrům, co se týče charakteru populace, ve které je optimalizován evoluční proces. Fisher nepřikládal takovou důležitost dominanci a epistazi. Kladl důraz na velkou populaci s velkou variabilitou, na to, jak může populace svou stávající fitness uchovat v neustále se měnících podmínkách prostředí.

Oba dva však měli souhlasný názor na důležitost polygenní dědičnosti, tj. na důležitost malých individuálních účinků polygenů. Shodovali se v tom, že hlavním úkolem přírodního výběru je „držet krok“ se změnami prostředí.

Posledním z trojice velikánů teoretické genetiky populací byl britský genetik a evoluční biolog **John Burdon Sanderson Haldane** (jako křestní jméno používal zásadně zkratku **J. B. S.**) (1892–1964). Největší část své akademické dráhy strávil na *University College* v Londýně. Jeho nejdůležitějším příspěvkem k rozvoji genetiky populací byla série prací věnovaných matematické teorii vlivu přírodního výběru na strukturu populací. Sledoval, jak rychle se mění genetická struktura populací při daných adaptivních hodnotách různých genotypů. Mnoho z jeho výsledků bylo kvalitativně předpověditelných, avšak Haldane je kvantifikoval. Haldane také ukázal vztah mezi selekčním diferenciálem (tj. rozdíl mezi průměrem selektované skupiny a populačním průměrem) a selekční intenzitou (tj. selektovaný podíl) u kontinuálně proměnlivého znaku. Poukázal na to, že se většinou přeceňuje selekční diferenciál pro zintenzívnění selektce. Tento vztah byl velmi důležitý pro plemenářskou praxi, neboť pomohl šlechtitelům rozhodnout se, jak u dobytka s limitovaným reprodukčním potenciálem optimalizovat výběr na mnoho znaků. Výsledky své práce shrnul v knize z roku 1932 *The Cause of Evolution*. Haldane se také zabýval studiem interakce mezi přírodním výběrem a mutací či migrací. Ve své práci o genetické zátěži Haldane ukázal, že vliv rekurentní mutace na fitness populace nezávisí na škodlivosti jednotlivých mutací, ale pouze na rychlosti jejich vzniku (a na interakci obou faktorů). U nezávislých recesivních mutací je genetická zátěž jednoduše rovna rychlosti vzniku gametických mutací a pro částečně nebo zcela dominantní mutace je tato hodnota dvojnásobná. Haldane také jako první použil metodu maximální věrohodnosti při sestavování vazbové mapy člověka a zavedl metody pro odhad mutační rychlosti v populacích člověka, a tak poprvé také vypočetl mutační zátěž vznikající v důsledku rekurentních mutací na genovém lokusu. Haldane vychoval mnoho studentů, z nichž nejznámější je John Maynard Smith, autor známé knihy *Evolutionary Genetics* (1998).

Z historického přehledu vyplývá, že „zlatý věk“ genetiky populací byla doba, kdy Fisher, Wright a Haldane formulovali své nejdůležitější poznatky. Smířili genetiku s biometrikou, kvantifikovali evoluční změny a vytvořili tak zcela novou vědu. Byla to bezpochyby nejúspěšnější aplikace matematické teorie v biologii.

V dalším vývoji genetiky populací bylo zapotřebí ověřit velmi detailně matematicky formulované teorie chování populací na reálných přírodních populacích. Tento úkol byl velmi obtížný, neboť podle očekávání se ukázalo, že v přírodních populacích je velmi složité odhadovat jednotlivé proměnné a že závěry pro určitou populaci lze jen těžko zobecnit pro jiné populace.

Prvním, kdo se o to pokusil, byl **Theodosius Dobzhansky** (1900–1975) ve své knize z roku 1937 *Genetics and the Origin of Species*. Teodosij Grigorovič Dobžanskij byl původem Rus, který vystudoval biologii na univerzitě v Kyjevě. Poté v roce 1924 odešel do Leningradu (dnes Petrohrad) a pracoval v laboratoři J. Filipčenko, kde se řešily genetické problémy na modelu *Drosophila melanogaster*. V roce 1927 emigroval do USA, kde později získal občanství. V USA pracoval v proslulé „Fly room“ T. H. Morgana na Kolumbijské univerzitě. Dobzhansky se zasloužil o to, že přenesl laboratorní výzkum s drozofilou do polních podmínek, kde studoval genetickou variabilitu různých lokálních přírodních populací *D. melanogaster*.

V té době bylo zřejmé, že se v přírodních populacích vyskytuje dědičná rozmanitost. Nebylo ovšem známo, že přírodní populace jsou „zásobárnou“ recesivních alel vhodných pro studium mendelovskými metodami. Poukazovaly na to výsledky mnohých vědců, avšak první pokusy o kvantitativní odhad četnosti těchto recesivních mutací učinili ruští badatelé u drozofily. Iniciátorem tohoto výzkumu byl **Sergej Sergejevič Četverikov** (1880–1959), jehož hlavní práce (z roku 1926) poprvé ukázala na obecně široce rozšířenou genetickou variabilitu v přírodních populacích a ovlivnila směr vědeckého bádání mnoha následovníků. Byl to především tým pod vedením **Nikolaje Petroviče Dubinina** (1907–1998), mj. čestného doktora Masarykovy univerzity z r. 1965, který studoval rozsáhlé série přírodních populací *D. melanogaster* z oblasti Kavkazu. Zjistili, že v populacích se nachází až 16 % letálních mutací na druhém chromozomu, což bylo překvapivé a neočekávané vysoké procento nepříznivých alel skrytých v heterozygotním stavu. To potvrdily práce dalších vědců, mezi nimiž byl již zmíněný Dobzhansky, dále **Nikolaj Vladimirovič Timofeev-Ressovskij**, **Alfred Henry Sturtevant** a další, kteří dokázali, že v některých případech je podíl letálních či jiných nepříznivých recesivních alel v populacích ještě vyšší. Studium této „genetické zátěže“ v populacích bylo a je velmi důležité pro praktické šlechtění rostlin a živočichů a také pro monitorování nepříznivých vlivů prostředí na lidské populace.

Kolem roku 1950 se objevily na poli genetiky populací nové osobnosti. Jednou z nich byl francouzský matematik **Gustave Malécot** (1911–1998), který však publikoval v časopisech, které obvykle „populační genetici“ nečetli a navíc jeho články byly psané francouzsky. Kombinací jazyka a matematické obtížnosti se jeho práce stala nepřístupnou dokonce i pro ty, kteří si toho byli vědomi. Malécot studoval korelace mezi příbuznými jedinci, zavedl např. měřítko genetické podobnosti.

Začátkem 50. let získal v oblasti genetiky populací uznání japonský genetik **Motoo Kimura** (1924–1994). Část své vědecké kariéry strávil v USA, v laboratoři na univerzitě ve Wisconsinu, kterou vedl **James F. Crow**. Spolu napsali v roce 1970 dnes již klasickou knihu genetiky populací *An Introduction to Population Genetic Theory*. Kimura se zasloužil především o rozpracování důsledků náhodného genového driftu a rozšířil Fisherovu teorii přírodní selekce o faktory, jako je dominance a epistaze. K řešení problémů genetiky populací použil nové poznatky molekulární biologie a došel k závěru, že evoluce na molekulární úrovni je především výsledkem náhodných procesů jako jsou mutace a drift. Tyto závěry shrnul v roce 1983 v knize *The Neutral Theory of Molecular Evolution*.

V posledních desetiletích působili v oblasti genetiky populací mnozí vědci, kteří se zasloužili o rozvoj jednotlivých oblastí. Mezi nimi byli a jsou například **Ching Chung Li** (1912–2003),

který se věnoval především matematickým interpretacím a statistickému hodnocení, **John Maynard Smith** (1920–2004), který aplikoval teorii her v procesech evoluce a obecně se zabýval evolucí, dále **Luigi Luca Cavalli-Sforza** (*1922), který shromáždil rozsáhlé údaje o genetické variabilitě v lidských populacích, na jejichž základě odmítl všechny pokusy dělit lidské populace na rasy, a konečně **Richard Lewontin** (*1929), který rozvinul matematické základy genetiky populací a evoluční teorie a svým výzkumem polymorfizmu izoenzymů u drozofily napomohl vzniku moderního směru – molekulární evoluce.

Stále však chybí komplexní integrace nových směrů (jako je např. výzkum mitochondriové evoluce, multigenové rodiny, transpozony, viry apod.) do obecné teorie s cílem hlubšího pochopení jejich relativního významu v evoluci. V současné době je nejasné spojení mezi evolucí molekulární, fyziologickou, morfologickou a adaptivní hodnotou. To je jeden z hlavních úkolů dnešní genetiky populací.

2 GENETICKÁ VARIABILITA V POPULACÍCH

Genetika obecně se zabývá studiem genetické konstituce organismů a principy přenosu dědičné informace z jedné generace na druhou. Genetika populací zkoumá uplatnění mendelovských a jiných genetických principů v celých skupinách organismů – populacích. Studuje tak genetickou strukturu populací a to, jak se tato struktura mění z generace na generaci. Dokumentuje, analyzuje a vysvětluje přírodní genetickou rozmanitost. Dědičné změny, které se uplatňují ve velmi dlouhém sledu generací, jsou základem evoluce. Proto se také na genetiku populací můžeme dívat jako na evoluční genetiku. Z jiného pohledu se tyto dvě oblasti odlišují. Někdy se na genetiku populací díváme tak, že zkoumá populace konkrétních druhů, zatímco předmětem evoluční genetiky je studium různých populací nezávisle na tom, zda patří k jednomu nebo různým druhům. Při takovémto přístupu je pak evoluční genetika vědou obecnější než genetika populací a genetika populací je jednou, byť hlavní její součástí, neboť vysvětluje podstatu evolučních změn.

2.1 Vymezení pojmu populace

Slovo „populace“ se často používá volně v intuitivním smyslu, kdy se hovoří o skupině organismů téhož druhu. V genetice populací je však zapotřebí tento termín přesně vymezit.

V genetice populací nepředstavuje „populace“ obvykle celý druh, nýbrž skupinu jedinců určitého druhu, kteří žijí v dostatečně geograficky vymezeném areálu, kde k reprodukci dochází náhodně spojením kterýchkoli členů opačného pohlaví. Přesná univerzální definice populace je obtížná a liší se pro různé druhy; téměř univerzální je však přítomnost určitého typu geografické struktury. Příslušníci určitého druhu jsou zřídka kdy distribuováni homogenně v prostoru: často se setkáváme s určitým typem shromažďování, jako je vytváření stád, hejn, kolonií, porostů rostlin jednoho druhu se stejnou dobou kvetení, apod. Podrozdělení populace je často podmíněno nestejnými přírodními podmínkami, které představují vhodné a méně vhodné oblasti pro život daného druhu (například v jezerech jsou místa mělká a hluboká, v lesích slunná a stinná místa, atp.). Rozdělení populace může být podmíněno i sociálním chováním jeho členů (např. vlci se shromažďují ve smečkách). Také v lidských populacích dochází ke shlukování například do měst, zatímco pouště a hory jsou osídleny sporadicky.

V genetice populací se zaměříme na lokální skupiny mezi sebou se křížících jedinců velkých geograficky strukturovaných populací, poněvadž uvnitř takovýchto lokálních jednotek dochází k systematickým změnám alelových četností, které jsou základem evoluce adaptivních znaků. Příčina, proč jednotlivý organizmus nemůže být adekvátní jednotkou v procesu evoluce spočívá v tom, že jeho genotyp se během života nemění a jeho délka života je ohraničena (i když některé organizmy, jako např. sekvoje, žijí několik tisíc let). Populace naproti tomu představují nepřetržitý sled generací. V tomto sledu generací se může genetická struktura populací měnit a v dlouhém časovém úseku podléhat evolučním změnám. Nepřetržitost existence populace v čase je zabezpečena mechanismy dědičnosti.

Lokální skupiny navzájem se křížících jedinců určitého druhu se nazývají **lokální populace** neboli **demy** a představují základní jednotky genetiky populací. Obvykle se jednoduše nazývají **populace**. V dalším výkladu budeme používat termín „populace“ ve smyslu „lokální populace“ jako aktuální vyvíjející se jednotku druhu, pokud širší pojetí nevyplyne jasně z kontextu. Lokální populace se někdy také nazývají **mendelovské populace** nebo **subpopulace**.

V populacích má velký význam **genový fond (genofond)** populace, a to především při studiu evolučních změn. **Genofond** je společný soubor gamet a zygot všech jedinců populace. Pomocí tohoto termínu se dá mendelovská populace definovat jako reprodukční společenství jedinců, kteří vytvářejí společný genový fond. U diploidních organismů se genofond populace s N jedinci skládá z $2N$ haploidních genomů, tj. $2N$ genů každého lokusu. Výjimku tvoří geny vázané na pohlaví. (Obecně se genofond může vztahovat ke genetické výbavě všech jedinců určitého druhu.)

Můžeme také říct, že genetika populací zkoumá statiku a dynamiku genového fondu populací, jehož nejvěrnějším obrazem jsou genové (alelové) četnosti.

2.2 Fenotypová a genotypová variabilita

Jednou z univerzálních vlastností přírodních populací je fenotypová variabilita – rozmanitost. Mezi jedinci jakékoli populace existuje mnoho různých fenotypů ve většině znaků. Na první pohled vidíme například v lidské populaci rozdíly mezi jedinci ve výšce, hmotnosti, barvě vlasů, kůže, očí a v mnoha jiných fyzických a psychických vlastnostech. Genetika populací se zabývá touto fenotypovou diverzitou, především ale tou částí, která je podmíněna genotypovými rozdíly mezi jedinci. Genetika populací se zvláště zajímá o odhady velikosti genetické variability přítomné v přírodních populacích a vysvětlení této variability v termínech jejího původu, uchování a evolučního významu.

Existence genetické variability je nutnou podmínkou evolučních změn. K těmto závěrům dospěl již Charles Darwin (1809–1882) ve své klasické práci vydané v roce 1859. Přímou souvislost mezi stupněm genetické variability v populacích a rychlostí evoluce při působení přírodního výběru matematicky formuloval **Ronald A. Fisher** (1930) ve svém základním teorému přírodního výběru. Fisher zavedl pojem adaptivní hodnoty (viz dále) jako míry přizpůsobení se organismů podmínkám prostředí (míra relativního úspěchu při rozmnožování) a dokázal, že rychlost vzrůstu adaptivní hodnoty populace v jakémkoli čase se rovná genetické varianci adaptivní hodnoty v témže čase. Výsledky pokusů, které svědčí o přítomnosti takového spojení mezi genetickou variabilitou populace a rychlostí evoluce působením přírodního výběru ukazuje tabulka 2.1. V pokusu byly použity dvě laboratorní populace *Drosophila serrata*, jedna původem z Nové Guineje (I) a druhá z Austrálie (II). Rychlost evoluce se odhadovala průměrnou rychlostí změn početnosti populace po dobu 25 generací v samostatné populaci a v populaci smíšené.

Populace	Průměrný počet jedinců v populaci	Průměrné zvýšení počtu jedinců za jednu generaci
<i>pokus při 25 °C</i>		
populace I	$1\,862 \pm 69$	$31,5 \pm 13,8$
populace I + II	$2\,750 \pm 112$	$58,5 \pm 17,4$
<i>pokus při 19 °C</i>		
populace I	$1\,724 \pm 58$	$25,2 \pm 9,9$
populace I + II	$2\,677 \pm 102$	$61,2 \pm 13,8$

Tab. 2.1: Vztah mezi stupněm genetické variability a rychlostí evoluce vyjádřený změnami početnosti populací *Drosophila serrata* po dobu 25 generací. Rychlost evoluce souvisela nejen s proveniencí populace, ale i s teplotními podmínkami chovu.