## Lekce populační genetiky

**J. Jeffrey Bragg**

**Genové frekvence**

V populační genetice představuje většinu práce odhadování nebo počítání genových frekvencí, což umožňuje kvantitativně vyjádřit, zda jsou určité alely v daných lokusech v populaci relativně běžné či vzácné. Pokud se v populaci vyskytuje pouze jedna verze určitého genu, pak celá populace nutně musí být v tomto genu homozygotní. Genové frekvence se vyjadřují v desetinách, jejichž součet musí být jedna. Gen, který nemá v populaci alternativní alely tedy má frekvenci, 1,0. Hodnota genové frekvence vyjadřuje poměr různých variant genu v populaci, bez ohledu na to, kolik zvířat tuto populaci tvoří a zda jsou tyto geny v homozygotní nebo heterozygotní formě. Jednotlivé zvíře může nést dvě kopie určité alely, nebo jednu, nebo také žádnou. Například, má-li nějaký lokus dvě alely, celá populace čítá padesát zvířat a existuje zde 25 kopií té jedné alely, pak genová frekvence této alely je 0,25. Z toho logicky plyne, že genová frekvence té druhé alely musí být 0,75 – v populaci se vyskytuje 75 kopií této alely. Je třeba zdůraznit, že genová frekvence sama o sobě neříká nic o relativní homozygotnosti nebo heterozygotnosti, pracuje pouze s počtem alel v populaci.

**Založení (Founder event)**

### Pro chovatele psů je“ Založení“ (Founder event) asi nejdůležitějším pojmem populační genetiky, neboť jeho význam dokonale vystihuje, co se stane, když dojde k “uznání” plemene CKC nebo jiným kynologickým registrem. Ať už panuje v obecné psí populaci jakýkoliv stav genetické rovnováhy čí jakákoliv frekvence určité alely, to vše se mění, dojde-li k “Založení”. V přírodě k takovému jevu dochází, pokud skupina jednotlivců osídlí nové teritorium a začne se zde množit, bez kontaktu s původní populací, od které se oddělila (např. když hurikán zanese malé ptáčky na vzdálený ostrov). Událost založení (Founder event) znamená vznik malé populace, jež se může časem rozrůst a vytvořit populaci početně velkou. Když omezený počet jedinců založí novou populaci, pak genom této nové populace bude nezbytně odpovídat genovému složení jejích zakladatelů. Genové frekvence v této nové populaci budou také mnohem spíše odpovídat genovým frekvencím této zakladatelské skupiny než původní populace, ze které se odštěpila. Událost založení může takto způsobit, že původně vzácný gen bude mít v nové populaci mnohem vyšší frekvenci a naopak geny v původní populaci běžné se stanou vzácnými, ba mohou v nové populaci úplně chybět. Vše závisí na genech zakladatelů! Genetický defekt, který je v původní obecné psí populaci extrémně vzácný, se může stát v určitém plemeni běžným jednoduše proto, že jeden člen malé skupinky zakladatelů byl přenašečem tohoto genu.

**Hardy-Weinbergův princip**

### Podle Hardy-Weinbergova principu se frekvence alel na určitém lokusu nemění z generace na generaci a lze ji vyjádřit pomocí rovnice, která umožňuje genetikům vytvořit matematický model genových frekvencí v rámci populace. Předpokladem platnosti tohoto principu je dodržení určitých podmínek, jako je náhodné krytí, velká populace, žádné mutace, žádný selekční tlak. Aniž bychom se zde pokoušeli rovnici vysvětlit, můžeme obecně říci, že v Hardy-Weinbergově populace budou vždy početně převažovat heterozygotní jedinci nad homozygotními. Mnoho přirozených populací takto funguje, pro čistokrevné psy však tento princip neplatí, neboť jsou záměrně podrobováni inbreedingu, umělé selekci, jejich páření není nahodilé a vesměs se jedná o malé populace. Nicméně, drtivá převaha heterozygotů v přirozených populacích znamená, že přirozený výběr má tendenci upřednostňovat heterozygoty. Jinak řečeno, přirozeně vzniklý systém genetické rovnováhy většiny druhů operuje s vysokým stupněm heterozygotnosti (Carson, 1983). Pokud my jako chovatelé psů používáme incestní spojení a umělou selekci k tomu, abychom svévolně upevnili určité znaky, velmi pravděpodobně tím ve svém plemeni narušíme přirozenou genetickou rovnováhu psího druhu. Kromě toho, přirozená převaha heterozygotů je zřejmě ještě důležitější kvůli efektu overdominance, který si vysvětlíme níže.

**Genetický drift**

Malé populace, kam patří i většina psích plemen, podléhají jevu zvanému genetický drift. Nazývá se tak situace, kdy dochází z generace na generaci vlivem náhody ke změnám genových frekvencí, tedy určité chybě oproti statistickému očekávání, zapříčiněné příliš malým vzorkem. Představte si, že budete házet mincí. Pokud hodíte pouze šestkrát, může se lehce stát, že padne pětkrát panna a jednou orel (oproti statistickému očekávání tři a tři). Pokud ale budete házet 600x, bude výsledek velmi blízko 300x panna a 300x orel. V malých vzorcích se tedy může výsledek vlivem náhody lišit od očekávané hodnoty. Stejně to funguje, když při rozmnožování vzniká z pohlavních buněk zárodek. Spojení gamet (vajíčka a spermie) je dílem náhody. Když spojíme černého psa s vlohou pro žlutou barvu se žlutou fenou, teoreticky bychom měli získat vrh se stejným počtem žlutých a černých štěňat, přesto se běžně narodí šest černých a dvě žlutá štěňata, nebo naopak. Tyto chyby oproti statistickému očekávání, ke kterým dochází v malých populacích, vedou ke změnám genových frekvencí a k náhodnému posunu. Časem nakonec dojde k fixaci jedné alely a úplné ztrátě druhé! Čím menší je populace, tím méně generací to může trvat. Genetickým driftem tak pouhým působením náhody dochází ke ztrátě genů a úplné fixaci jejich protějšků. Ve velkých populacích k tomuto jevu vůbec nedochází.

**Generační vzdálenost**

V limitovaných, geneticky izolovaných populacích, jako jsou právě plemena čistokrevných psů, dochází s každou další generací ke ztrátě určitého množství genetické pestrosti, ať už působením genetického driftu, inbreedingu nebo umělé selekce. Proto záleží na počtu generací, jež dělí plemeno od „založení“ – founder event. Průměrná doba mezi jednou generací a další je tedy měřítkem, jež nám může pomoci odhadnout míru relativního genetického ochuzení. Existuje pár chovů, vesměs pracovně zaměřených, kde průměrná generační vzdálenost činí šest nebo sedm let, jde však o vzácné výjimky. Naopak mnoho výstavních linií funguje takto: Phoo-phoo započne svou výstavní kariéru ve věku šesti měsíců, je velmi intenzivně vystavován, takže ve věku deseti měsíců již má nasbíráno dost bodů na titul šampiona *(Pozn. Princip severoamerického systému).* Majitel neopomene upozornit na tento famózní úspěch v kynologickém tisku s dovětkem, že první štěňata po šampionovi Phoo-phoo jsou již netrpělivě očekávána příští měsíc! V takto vedeném chovu může být průměrná generační vzdálenost kolem dvou let nebo i méně. Tento spěch v oblasti reprodukce má dva důsledky: urychlení ztráty genetické diverzity a selekci na časné dospívání, jež sebou nese zvýšené riziko kloubních onemocnění a snížení průměrné délky života.

**Efektivní chovná populace**

Velikost populace, od které se odvíjí třeba právě genetický drift, není pouhý počet jednotlivých žijících zvířat, jež tuto populaci tvoří. Není to ani, jak by si mohl leckdo myslet, počet zvířat, jež se skutečně rozmnožují a přispívají tak k další generaci. Pokud se velikost chovné populace hodně mění z generace na generaci, pak velikost efektivní chovné populace může být stále jen o málo vyšší, než kdy byla nejmenší velikost chovné populace. Dalším faktorem, který působí velké rozdíly a je naprosto zásadní v chovu čistokrevných zvířat je poměr pohlaví jedinců účastnících se reprodukce. Efektivní chovná populace nemůže být nikdy větší než čtyřnásobek počtu chovných samců, bez ohledu na to, kolik samic je k chovu použito. *(Pokud jeden pes nakryje 1000 fen, efektivní chovná populace bude stále jen 4!!!)* Jakékoliv omezení počtu používaných chovných samců dramaticky zmenšuje efektivní chovnou populaci. Nadměrné používání populárních plemeníků je zásadním faktorem genetického zbídačení čistokrevných psů. Současný systém chovu, kdy existuje pár elitních plemeníků ověnčených tituly a s certifikátem „clear“ na několik hlavních dědičných onemocnění, s naprostou jistotou povede k dalšímu dramatickému zmenšování efektivní chovné populace mnoha plemen, což způsobí další pokles jejich vitality a životaschopnosti. Tato praxe vede k zániku drahocenných linií, jejichž zástupci se nedostanou do této elitní skupiny. V tom spočívá hlavní neštěstí celého systému.

**Vazebná nerovnováha – Linkage Disequilibrium**

Geny, jež se nacházejí na témž chromozomu, se nedědí nezávisle na sobě. Říkáme, že jsou ve stavu vazebné nerovnováhy. Tento jednoduchý fakt vysvětluje negativní vliv umělé selekce. V praxi to totiž znamená, že budeme-li vést selekci na jakoukoliv určitou vlastnost podmíněnou jedním genem, budeme současně vést selekci i na všechny ostatní geny uložené na stejném chromozomu, ať už si tuto skutečnost uvědomujeme či ne! Samozřejmě to platí i opačně, budeme-li vést selekci proti určitému genu, budeme zároveň vést selekci i proti všem ostatním. Tímto způsobem mohou být v inbrední populaci vystavené umělé selekci rychle upevněny genetické defekty. Jelikož psi mají jen 78 chromosomů ale mnoho tisíc genů, je zřejmé, jak obrovský vliv může vazebná nerovnováha mít. Takto svázané geny se čas od času mohou od sebe oddělit při procesu zvaném crossing-over, kdy si chromozomové páry během meiozy vymění některé úseky své DNA. Tento proces, kdy dochází ke zrušení vazby je však pomalý a nepředvídatelný a nelze na něj spoléhat jako na řešení problému vazebné nerovnováhy v rozmezí několika generací. V případě, že již došlo k fixaci škodlivých alel v populaci už nemůže pomoci vůbec nijak.

**Overdominance**

Existují případy, kdy heterozygotně založení jedinci získávají funkční výhodu oproti oběma variantám homozygotů určitého genu, dominantním i recesivním. Tomuto jevu se říká overdominance nebo také heterozygotní nadřazenost. Jak tento mechanismus funguje se zatím úplně přesně neví a je známo jen málo genů s jednoznačně potvrzenou overdominancí. Existence tohoto jevu však může být jedním z důvodů, proč se v genomech stále vyskytují genetické defekty, jež mají v homozygotním stavu jednoznačně negativní vliv na fitness.

K tomuto je vhodné poznamenat, že populační genetici mají k dispozici matematické modely pro různé metody selekčního chovu, včetně selekce všech jedinců homozygotních v určitých recesivních škodlivých genech. Z těchto modelů vyplývá, že vyřazení jedinců homozygotních v určitém nežádoucím znaku z chovu má jen malý vliv na genovou frekvenci této alely. Například bylo spočítáno, že pokud bychom hypoteticky chtěli snížit expresi recesivních genů způsobujících albinismus u lidí z jednoho z deseti tisíc na jednoho z milionu tak, že bychom zakázali albínům (tedy homozygotům) mít děti, trvalo by to 900 generací! To je jedním z důvodů, proč screeningové programy mají poněkud sporný efekt, neboť dokáží identifikovat pouze postižené (tedy obvykle homozygotní) jedince.

**Heteróza**

Heteróza, neboli síla hybridu je situace, kdy kříženec dvou nebo tří vysoce inbredních linií vykazuje výrazně zvýšenou výkonnost v určitém žádaném znaku, například vyšší výnos u obilí. Tento efekt nejlépe funguje u samosprašných rostlin, ale byl dostatečně prokázán i u domácích hospodářských zvířat. K tomu je třeba říci, že v praxi je třeba vytvořit současně mnoho různých inbredních linií, z nichž mnohé samy zaniknou kvůli ztrátě životaschopnosti. Poté je třeba vyzkoušet mnoho možných kombinací, aby se zjistilo, která bude mít nejlepší požadovaný efekt. Přestože metody používané pěstiteli rostlin se pro chov čistokrevných psů moc nehodí, obecný princip není bez zajímavosti. Heteróza zjevně funguje díky vysoké heterozygotnosti hybridní generace, patrně působením jak dominantních, tak overdominantních genů. Genetici nyní zjišťují, že u mnoha divokých druhů je udržován stav heterozygotní rovnováhy, který využívá efektu heterózy pro zajištění vysokého stupně životaschopnosti.

**Inbrední deprese**

Při inbreedingu dochází ke snížení genetické variability a vzestupu homozygotnosti. Tomuto syndromu se říká nástup inbrední deprese. Je charakterizován mimo jiné snížením životaschopnosti (míry přežití potomstva), porodní hmotnosti a plodnosti. Většina z toho je způsobena vlivem homozygotnosti normálně vzácných škodlivých recesivních alel, část potom může jít na vrub absence overdominantních heterozygotních kombinací. S prohlubováním inbrední deprese začínají vysoce inbrední linie zanikat ztrátou schopnosti se úspěšně rozmnožovat nebo vůbec přežít. Intenzita vlivu inbrední deprese se u různých živočišných druhů liší, pravděpodobně kvůli rozdílu v počtu a povaze působících letálních, subletálních a subvitálních alel. Některé druhy savců vykazují v zajetí téměř nulovou úmrtnost mláďat, jsou-li chována nepříbuzensky. Dojde-li k inbreedingu, úmrtnost mláďat je téměř stoprocentní! Studie zkoumající 44 druhů chovaných v zajetí prokázala zvýšenou úmrtnost inbredních mláďat u 41 z nich.

**Genetická zátěž**

Jako genetickou zátěž označujeme rozdíl mezi nejživotaschopnějším genotypem v populaci a průměrnou životaschopností populace. Tento rozdíl je dán přítomností letálních, subletálních a subvitálních alel*. (Letální = smrtící, subletální = téměř neslučitelný se životem, subvitální = zhoršující životaschopnost.)* Čím je více takových alel v populaci, tím vyšší je genetická zátěž. Genetická zátěž je někdy vyjadřována jako počet letálních ekvivalentů a lze tak hodnotit i stupeň inbrední deprese. Například u lidí nese každý jedinec v průměru 5 – 8 letálních ekvivalentů, samozřejmě v heterozygotním stavu. To znamená, že každá z těchto alel by v homozygotním stavu byla pro dotyčného člověka smrtelná. Je třeba zdůraznit, že genetická zátěž existuje v každé populaci, protože nikdy nejsou všichni jedinci maximálně zdraví a fit. Přítomnost letálních, subletálních a subvitálních genů je naprosto normální u všech živočišných druhů. Jedinci v těchto genech homozygotní jsou obvykle tak vzácní, že to na životaschopnost druhu má jen minimální vliv. Pouze v případě, že dojde k „události založení“ (founder event) a inbreedingu, stoupne genová frekvence škodlivých alel a genetické defekty se díky tomu stanou skutečným problémem, kdy stoupající genetická zátěž začne negativně ovlivňovat životaschopnost této inbrední, uzavřené populace. Tudíž, v případě čistokrevných psů nespočívá problém v samotné existenci defektních genů, nýbrž v registrech a chovatelských metodách příznivců čistokrevného chovu!

### Rovnováha heterozygotní populace

Výsledky studií DNA zaměřených na zkoumání proteinových polymorfismů v posledních desetiletích shodně vyvrátily původní představu druhu jako skupiny jedinců homozygotních ve většině lokusů, kdy všichni jednotlivci fenotypem odpovídají jednomu typu. Populační genetici a evoluční biologové nyní zjišťují, že typologické koncepty jsou k ničemu. V přirozeném světě je třeba chápat populaci ve smyslu genetiky jako sbírku genetické variability, ne jako skupinu jednotlivců se shodným typem. Genetik L. Carson takto vysvětluje některé principy „rovnovážné teorie“:

*Pro diploidní, pohlavně se rozmnožující druhy (tedy mimo jiné všichni savci) jsou typické populace, disponující velkými zásobami genetické variability, jež jsou udržovány v rovnovážném stavu.*

*Trvalá rekombinace genů v rámci širokého pole variability genofondu přirozeně vytváří různé genetické typy. Ve snaze co nejlépe se vyrovnat s proměnlivými vlivy prostředí má přirozený výběr u mnoha takových organismů tendenci vyvinout systém založený na vyšší zdatnosti heterozygotů. Heterozygotnost je udržována přirozeným výběrem, který dává heterozygotům v mnoha alelách evoluční výhodu. Velké zásoby genetické variability jsou stále znovu kombinovány, čímž se udržuje optimální rovnováha zajišťující maximalizaci hybridní síly.*

*Genetický systém není pevný a v čase neměnný, naopak se stále dynamicky proměňuje.*

*Genetický systém už svou podstatou zavrhuje opakování téhož. S každým rozmnožovacím aktem vzniká nové obrovské pole genetické variability. Tato variabilita je udržována v rovnováze pomocí přirozené selekce upřednostňující heterozygoty, kterým dává lepší životaschopnost.*

*Právě tato proměnlivost utváří přirozenou populaci a není možné chtít ji udržet zamražením DNA do tekutého dusíku, ať už jde o plemeno, poddruh nebo druh.* *(Hampton L. Carson, The Genetics of the Founder Effect, 1983)*

Pokud budeme snažit zvrátit tento systém vyvážené heterozygotnosti a variability pomocí umělé selekce a šlechtění, téměř určitě se dostaneme do stejných problémů, s jakými se potýká dnešní chov čistokrevných psů. Chtít zakonzervovat genetické vlastnosti malých populací tak, aby zůstaly pevné a neměnné, je beznadějný počin, předem odsouzený k nezdaru. Kdo to zkusí, bude tvrdě platit ztrátou odolnosti a životaschopnosti. I uměle vytvořené populace mohou a musí být udržovány ve stavu dynamické heterozygotní rovnováhy. Tím by se celý problém s genetickými defekty hodně zmenšil.

**Chov podle principu „podobný s podobným“**

Spojování podobných jedinců je metoda selektivního chovu, jež dokáže vytvářet homozygoty v požadovaných vlastnostech, aniž by tak dramaticky zvyšovala celkovou homozygotnost, což se děje při inbreedingu. Při tomto způsobu chovu jsou spojována fenotypicky podobná zvířata, jež však nejsou blízce příbuzná. Tato metoda selektivního chovu by měla být schopná udržet přijatelný rozptyl v plemenném typu v systému heterozygotní rovnováhy s otevřenou plemennou knihou.

Právě jsme se seznámili s několika hlavními principy populační genetiky a jsme připraveni podívat se v novém světle na systém chovu psů „devatenáctého století“, který jsme zdědili. V jednadvacátém století snad dokážeme vytvořit vylepšený systém, který bude sloužit našim psům a jejich chovatelům mnohem lépe než ten současný.

**Pokračování v části III: Reforma systému**

**J. Jeffrey Bragg**

překlad Mgr. Petra Otevřelová