



Posudek na disertační práci Edity Priehodové Koevoluční aspekty genetické diverzity: mléčná produkce a laktázová persistence

Anotace:

Práce má 121 stran včetně seznamu tabulek, obrázků a příloh. Přestože je koncipována jako „klasická“ disertace, je založena především na dvou publikovaných článcích (*Human Biology* 2014, *American Journal of Human Biology* 2016). Po krátkém obecném úvodu a přehledu hlavního tématu, tj. laktázové perzistence (LP), a to z hlediska jejího genetického určení, současného i historického rozšíření, molekulárních signálů přirozeného výběru a hypotéz jejího rozšíření, autorka navazuje vlastním příspěvkem od úvodních pasáží přes Materiál a Metodiku a Výsledky až po Diskusi a Závěr. Vytýčila si následující tři cíle: 1. Odhadnout frekvence všech mutantních alel způsobujících LP v oblasti jižní Arábie a v populacích afrických Arabů (s predikcí, že alela -13915^*G je zde nejrozšířenější); 2. Porovnat subsistenční strategie s výskytem těchto mutací, konkrétně zda šíření alely -13915^*G souvisí s domestikací velblouda a migrací beduínů z Arábie na africký kontinent; a 3. Určit čas expanze této alely. Za tímto účelem bylo analyzováno 620 vzorků z 13 populací (6 z Jemenu a Ománu, 7 ze Súdánu, Egypta, Čadu a Nigérie), pro odhad expanze pak 307 vzorků z 8 populací.

Výsledky potvrzují hypotézu arabského původu alely -13915^*G , která se vyskytovala ve všech populačních souborech, navíc je frekventovanější na Arabském poloostrově než v Africe, s výjimkou Arabů Rašajda z východního Súdánu. Naopak u Jemenců z oblasti Hadramawt byla frekvence této alely relativně nízká a srovnatelná s populacemi afrických Arabů, což odpovídá výsledkům analýz mtDNA, které ukázaly na vyšší genetickou afinitu této skupiny se subsaharskými než ostatními arabskými populacemi. Výsledky navíc potvrdily i hypotézu o sepjetí šíření mutace -13915^*G s domestikací velblouda. Analýza doby a rychlosti šíření této alely je v souladu s doloženým časováním migrací. Nicméně jak autorka poznamenává, několik otázek stále zůstává nezodpovězených; sama pak navrhuje možné způsoby jejich řešení.

Věcná stránka práce:

Po věcné stránce nemám k předložené disertaci větší připomínky. Autorka či její školitel zvolili adekvátní molekulárněgenetický přístup, analyzovaný materiál je dostatečně velký, výsledky jsou patřičně diskutovány. Jen mi v práci chybí jeden aspekt, který je z hlediska LP jedním z nejdůležitějších, tj. detekce potenciální pozitivní selekce ve zkoumané oblasti genomu. Odtud pramení moje první otázka:

1) Domnívá se autorka, že je možné – buď na základě (byť velmi krátké) sekvence, nebo s pomocí zkoumaných snipů – odhadnout zda či do jaké míry tuto oblast ovlivňuje přirozený výběr? Pokud ne, z jakého důvodu, a pokud ano, proč se o to nepokusila?

Druhá poznámka je spíše obecnější. V budoucnu bych doporučoval vyhnout se pojmu „fixační index“ ve smyslu „démového“ koeficientu inbreedingu (F), tj. indexu založeného na srovnání očekávané a pozorované heterozygotnosti v lokální populaci. Alespoň kam moje povědomost sahá, „fixační index“ se v uvedeném smyslu objevuje jen v učebnici M. B. Hamiltona *Population Genetics*, jinak se používá

výhradně pro koeficient F_{ST} (u kterého to má smysl, protože dosahuje maximální hodnoty 1 v případě, že u srovnávaných populací jsou *fixovány* alternativní alely). F_{ST} sice také srovnává očekávané a pozorované heterozygotnosti, ale v rámci souboru lokálních populací – měří tedy něco jiného než koeficient inbreedingu; vyjadřovat „fixaci“ pro jednu populaci nedává smysl.

Formální stránka práce:

Práce je psána čtivě a srozumitelně, frekvence výskytu překlepů a drobných chyb se pohybuje v mezích pro podobné práce běžných. Některé z nich zmiňuji níže, ale není třeba na ně reagovat. Pouze v seznamu použitých citací by bylo dobré sjednotit způsob prezentace (někde jsou časopisy vypsány celým názvem, někde jen zkratkou atd.). Drobnou výtku bych měl i k Obrázku 23: i když tento obrázek byl publikován a prošel tedy recenzním sítím, domnívám se, že způsob jeho formální prezentace není úplně korektní, protože podsouvá myšlenku nějakého trendu; jednotlivé body by proto neměly být spojeny.

Drobné poznámky a dotazy:

2) Z popisu sekvenování mi není jasné, jak byli určováni heterozygoti – jenom tak, že se na jedné pozici objevily dva přibližně stejně velké píky? Do jaké míry byl tento způsob bez klonování spolehlivý?

3) Proč zvolena hodnota FI zrovna 0,15 (str. 67) a proč nebylo spíš testováno, jestli jsou jednotlivé hodnoty signifikantně odlišné od nuly? Že v uvedených populacích nebyly nalezeny odchylky od HWE nemusí ještě nic znamenat, protože χ^2 -kvadrát test je obecně dosti slabý. Důvodem zvýšené frekvence homozygotů je skutečně inbreeding, podle uvedených hodnot mi ale nepřijde „mírný“, ale naopak *velmi vysoký*. Zaujalo mě ale vysvětlení záporných hodnot FI pro Jemence z Hadramawtu jakožto důsledku negativního asortativního párování. Proč ne, ale jelikož na rozdíl od příbuzenského křížení je asortativní i disasortativní párování lokusově specifické, měli bychom předpokládat, že tento typ párovacího systému je založen na laktázové persistenci (nebo na fenotypovém projevu genů ve vazebné nerovnováze se studovanou oblastí genomu). **Jak ale potom autorka vysvětluje skutečnost, že v ostatních jemenských populacích tento systém zjevně nefunguje, a navíc na nejbližší lokalitě, v ománském Zufáru, data naopak indikují nadbytek homozygotů, přičemž všechny tyto populace jsou evidentně příbuzné a mají stejný subsistenční systém? Tato nejasnost se týká i superdominance: **proč selekce na jedné lokalitě preferuje heterozygoty a na jiných ne, má pro to autorka nějaké vysvětlení?****

- str. 71: troufám si tvrdit, že prakticky *všechny* hodnoty Φ_{PT} budou nenulové, otázka zní, které z nich jsou *statisticky významně* nenulové.
- *baseline* = bazální hodnota
- homozygosita = správně homozygotnost
- kurzívou se uvádí geny, ne jejich produkty (např. CaBP)
- str. 47, poslední odst.: „zatím nejstarší jedinci“ není přesné, nejde o věk jedinců, ale o stáří kosterních pozůstatků
- str. 72: PCoA je zavedená metoda, která jistě nevznikla v roce 2012, jak by naznačovala uvedená citace

Překlepy:

- str. 21, 2. odst.: místo „laktózy“ asi míněna „laktáza“
- str. 22, 2. odst.: místo „BHH“ má být „BHT“
- str. 58 uprostřed: odkaz na Tabulku 5 má být zřejmě odkaz na Tabulku 6
- str. 7 a str. 65, název kapitoly 3.6.1
- str. 83: na Obrázku 21 zřejmě došlo k přehození popisku Arabů Baggara a Abbala.

Závěr: Práce je kvalitní jak po stránce věcné, tak i formální. Sám jsem si ji přečetl s chutí a ve svém očekávání, že se dozvím něco nového, jsem rozhodně nebyl zklamán. Autorka dosvědčila svoji schopnost pracovat s literárními údaji, osvojit si novou metodiku, získaná data vhodným způsobem zpracovat a dát do souvislosti s publikovanými výsledky. Disertaci Mgr. Edity Priehodové rozhodně doporučuji k obhajobě a po jejím úspěšném zvládnutí udělení titulu Ph.D.

V Brně dne 20.2.2017

Prof. RNDr. Miloš Macholán, CSc.