

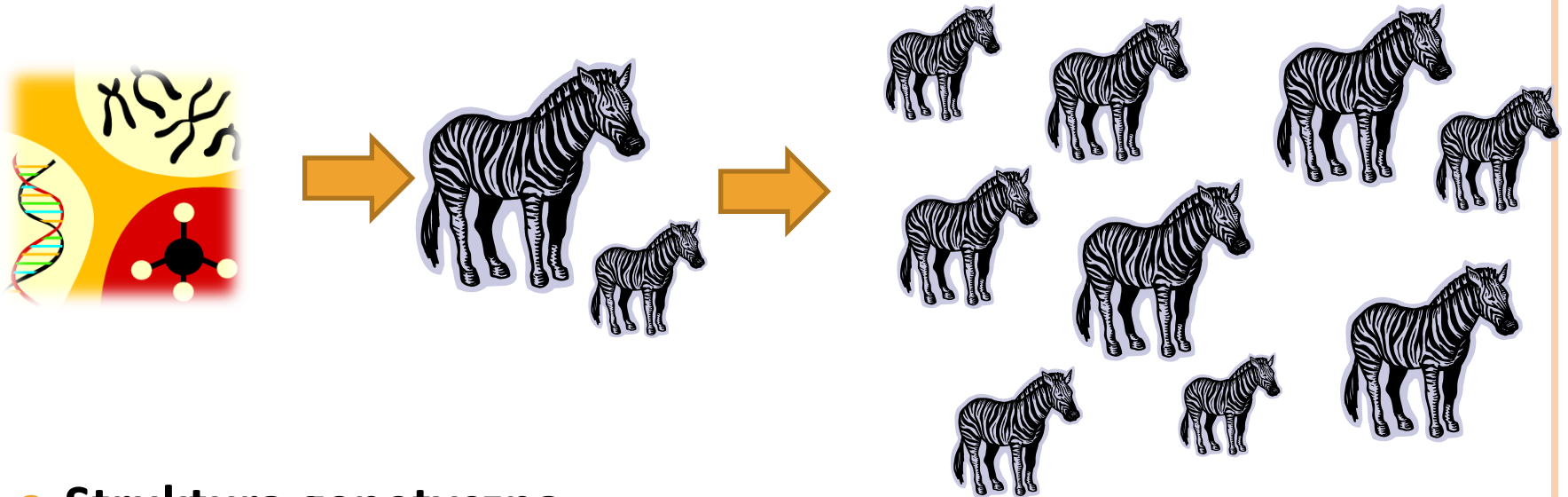
GENETYKA POPULACJI



Fot. W. Wołkow

GENETYKA POPULACJI

- Nauka która respektując zasady dziedziczenia z zakresu genetyki klasycznej bada mechanizmy dziedziczenia w odniesieniu do populacji



- **Struktura genetyczna:**

- Opis alleli i genotypów w poszczególnych loci wraz z częstością (prawdopodobieństwem) ich występowania w populacji



PRZYPOMNIENIE

- Gen – podstawowa jednostka dziedziczenia zlokalizowana na chromosomie
- Locus – miejsce zajmowane przez gen
- Allele – formy genu znajdującego się z jednym locus
- Genom – zbiór genów występujących w gamecie
- Genotyp – układ alleli w danym locus na chromosomach homologicznych
 - homozygota – dwa identyczne allele
 - heterozygota – dwa różne allele



STRUKTURA GENETYCZNA POPULACJI

N – ogólna liczba osobników

n – liczba loci

m – liczba alleli w danym locus

A – umownie oznaczamy allel dominujący

a – umownie oznaczamy allel recesywny

Loci dwualleliczne:

$$P + Q + R = 1$$

Frekwencja występowania genotypów:

P = f(AA) = częstość występowania homozygot dominujących **AA**

Q = f(Aa) = częstość występowania heterozygot **Aa**

R = f(aa) = częstość występowania homozygot recesywnych **aa**

p = częstość allelu A, $p = P + 0.5Q$, $p \leq 1$

q = częstość allelu a, uzupełnij:.....

$$p + q = 1$$

Loci wieloalleliczne – liczba możliwych genotypów:

$$m(m+1)/2$$

gdzie m – liczba alleli

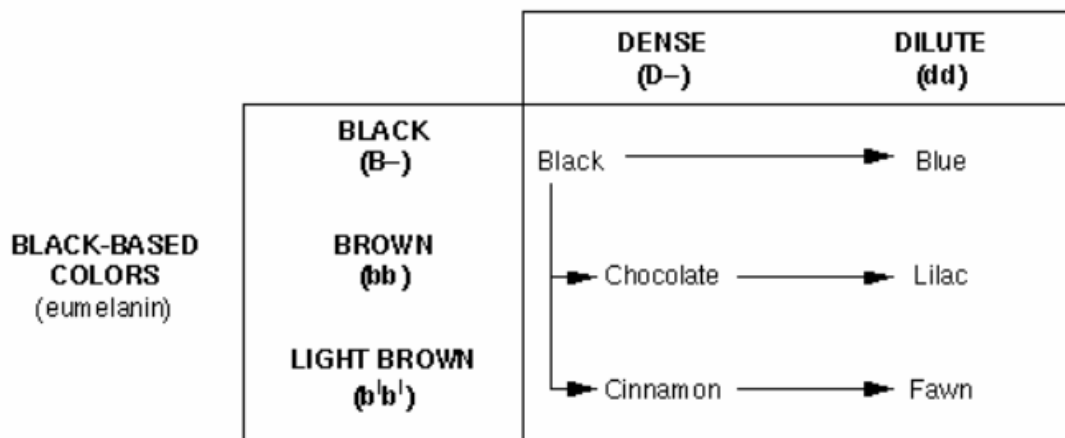


STRUKTURA GENETYCZNA POPULACJI

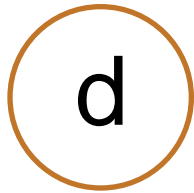
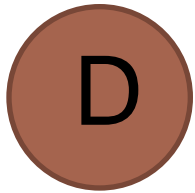
Kolor sierści: Czekoladowy
Genotyp w locus D: DD lub Dd



Kolor sierści: Liliowy
Genotyp w locus D: dd

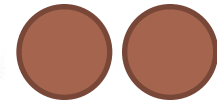
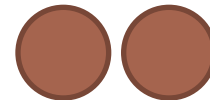
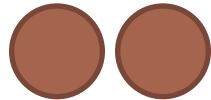
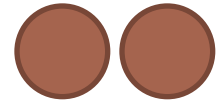
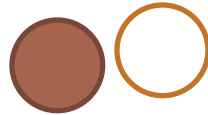
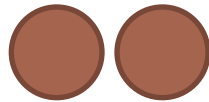
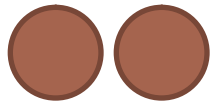


JAKA JEST STRUKTURA GENETYCZNA TEJ POPULACJI?



czekoladowy

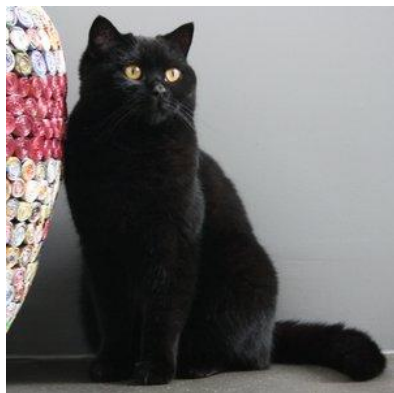
liliowy



STRUKTURA GENETYCZNA POPULACJI

Kolor sierści: Czarny

Genotyp w locus D: DD lub Dd



DD lub Dd

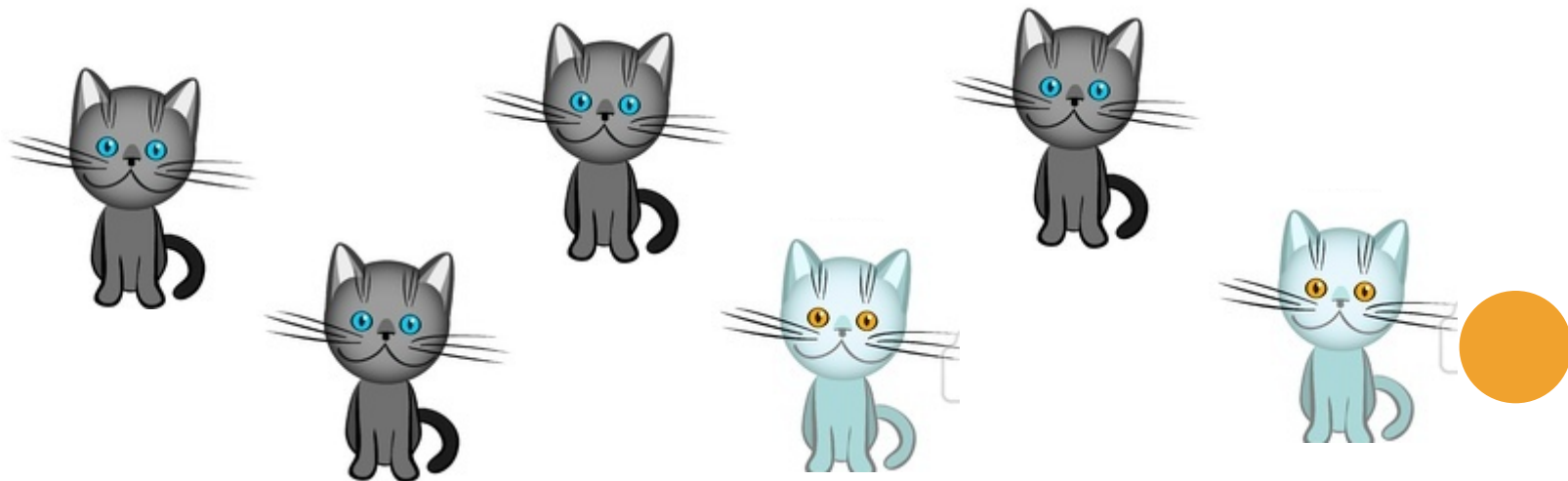


dd

Kolor sierści: Niebieski

Genotyp w locus D: dd

Pewna hodowla kotów brytyjskich posiada 5 kotek i jednego kocura o umaszczeniu jak poniżej. Jaka jest struktura genetyczna tej populacji jeżeli wiemy, że wszystkie osobniki są homozygotyczne w locus D?



ZAŁOŻENIA DO PRAWA HARDY'EGO I WEINBERGA

1. Organizm jest diploidalny
2. Rozmnażanie ma charakter płciowy
3. Pokolenia nie zachodzą na siebie
4. Rozpatrywane są pojedyncze loci
5. Częstości alleli u osobników męskich i żeńskich są takie same
6. Kojarzenia wyłącznie losowe
7. Populacja jest nieskończenie liczna
8. Brak wpływu czynników zewnętrznych, które mogą zmieniać frekwencję genów i genotypów
 1. Migracje, mutacje, dobór naturalny (selekcja)



PRAWO HARDY'EGO-WEINBERGA

W populacji znajdującej się w stanie równowagi genetycznej częstość występowania genotypów zależy wyłącznie od częstości alleli i jest stała z pokolenia na pokolenie

Locus dwualleliczne:

p^2 = frakcja homozygot AA

$2pq$ = frakcja heterozygotyczna

q^2 = frakcja homozygot aa

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Postać ogólna modelu przy n alleli:

$$(p_1 + \dots + p_n)^2 = 1$$

$$f(A_i A_i) = p_i^2$$

$$f(A_i a_j) = 2p_i p_j$$



ZADANIA:

- 1) Oblicz częstość q występowania allelu a w populacji, w której 360 osobników to homozygoty dominujące, 480 heterozygoty i 160 homozygoty recesywne.
- 2) Mukowiscydoza jest jedną z najczęstszych chorób genetycznych u ludzi. Szacuje się, że mutacja delta F508 w genie CFTR, którą identyfikuje się u około 75% chorych występuje u Europejczyków z częstością 0,02. Gen ten dziedziczony jest w sposób autosomalny recesywny. Ile % chorych i nosicieli jest w populacji europejskiej?
- 3) Grupy krwi u człowieka (ABO) warunkowane są serią trzech alleli wielokrotnych I^A , I^B oraz i .
 - I^A - warunkuje obecność antygeny krwinkowego A, kodominujący z I^B
 - I^B - warunkuje obecność antygeny krwinkowego B, kodominujący z I^A
 - i - warunkuje brak wymienionych antygenów, allel recesywnyFrekwencja alleli I^A oraz I^B w populacji Polski wynosi w przybliżeniu odpowiednio 0,4 oraz 0,2. Ile osób o grupie krwi 0, a ile o grupie AB żyje w Polsce? Populacja liczy w przybliżeniu 38 mln osób.



RÓWNOWAGA HARDY'EGO-WEINBERGA

A ANALIZA STRUKTURY GENETYCZNEJ POPULACJI

- Heterozygotyczność oczekiwana (H_e) –
 - frekwencja heterozygot oszacowana dla frekwencji alleli danego locus w populacji w warunkach równowagi Hardy'ego-Weinberga.
- Heterozygotyczność obserwowana (H_o) –
 - rzeczywista frekwencja heterozygot występujących w populacji.

Odstępstwa od równowagi HW świadczą o obecności procesów demograficznych, które zmieniają (zaburzają) frekwencje i rozkład alleli



JAK SPRAWDZIĆ CZY POPULACJA JEST W RÓWNOWADZE?

- **Porównujemy obserwowane częstości genotypów z oczekiwanymi wg prawa Hardy'ego i Weinberga**
- Jeżeli różnice są niewielkie sprawdzamy testem chi-kwadrat

$$\chi_{emp}^2 = \sum_i^k \frac{(n_i - p_i \cdot N)^2}{p_i \cdot N} \quad \nu = k - 1 - m$$

- **Zadanie:**
 - W locus transferyny u pewnego gatunku karczowników (*Myodes gapperi*) występują trzy możliwe genotypy MM, MJ oraz JJ. W trakcie badań prowadzonych w 1976 w północnej Kanadzie odłowiono 12 osobników o genotypie MM, 53 MJ oraz 12 JJ. Czy populacja była w stanie równowagi genetycznej?



CZY POPULACJA JEST W RÓWNOWADZE?

Krasopani poziomkówka
(*Callimorpha dominula*)

-motyl z rodziny niedźwiedziówkowatych



http://www.hlasek.com/callimorpha_dominula_bs1566.html

- W pewnej lokalizacji w Anglii w populacji obserwowano:
 - 408 BB, 144 Bb, 48 bb,
 - Oblicz frekwencję alleli i genotypów
 - Czy populacja jest w równowadze?



Genotypy spotykane w większości populacji:

BB

(najczęstszy typ)



Bb



bb

(rzadkie)



EPILEPSJA U SPANIELI WALIJSKICH



- Pierwszy zaproponowany model przewidywał proste dziedziczenie cechy, autosomalne recesywne. Chorują osobniki o genotypie ee w przeciwieństwie do psów zdrowych (EE) oraz nosicieli (Ee). Dane zebrane w 1988 wskazywały, że 3% psów wykazywało objawy padaczki (Millis, 1988). Zakładając, że rozkład alleli i genotypów jest zgodny z prawem Hardy'ego i Winberga możemy obliczyć:
 - Jaka jest frekwencja allelu warunkującego epilepsję?
 - Jaka jest frekwencja nosicieli oraz psów pozbawionych mutacji?
 - Jaki procent psów uznawanych za zdrowe jest nosicielami?
 - Jakie jest prawdopodobieństwo skojarzenia ze sobą dwóch nosicieli?
 - Jakiej frekwencji genotypów spodziewamy się w następnych pokoleniach jeżeli wszystkie psy biorą udział w rozrodzie?
 - W rzeczywistości, psy u których stwierdzono epilepsję nie są dopuszczane do rozrodu. Jakiej zmiany we frekwencji allelu e spodziewamy się w kolejnym pokoleniu?



PRAWO HARDY'EGO-WEINBERGA DLA GENÓW SPRZĘŻONYCH Z PŁCIA



U samców ssaków częstość genotypów równa jest częstości alleli

- $p+q=1$



U samic ssaków częstość genotypów wyrażana jest klasycznym wzorem na prawo H-W

- $p^2+2pq+q^2=1$



ZADANIA:

Maść czarna u kotów zależy od locus B mapowanego w chromosomie autosomalnym. Kolor rudy u kotów związany jest z działającym epistatycznie locus O położonym na chromosomie X. W locus tym mogą występować dwa allele. Allel O blokuje produkcję eumelaniny oraz allel o, który nie blokuje produkcji eumelaniny. Możliwe genotypy:

**Oo – szylkretowe, OO – rude, oo – czarne
(lub inne...)**

p - frekwencja allelu O

q - frekwencja allelu o



Źródło: <http://zszywka.pl/p/kochana-szykretowa-kotka-3-5237470.html>

1. Szylkretowa kotka urodziła kocięta, wśród których były rude kotki oraz dwa kocurki – jeden rudy, drugi czarny. Jaki był samiec?

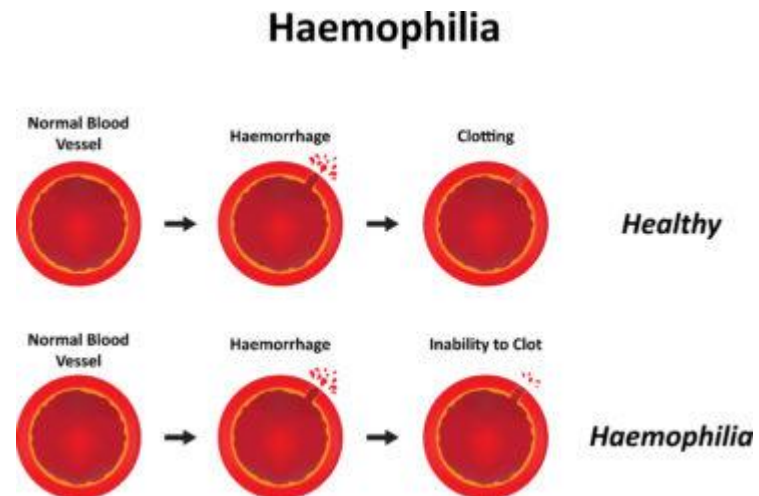
2. Ile będzie kotów czarnych, rudych i szylkretowych w populacji liczącej 1000 osobników w której $p=q$.

*Przyjmujemy równą liczbę samców i samic

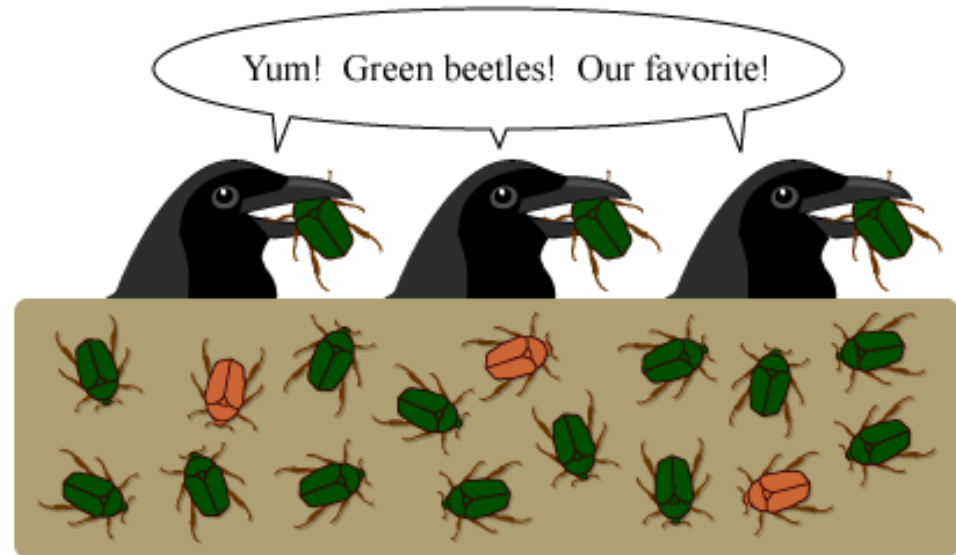
ZADANIE:

U ludzi gen hemofilii (h) jest zlokalizowany w chromosomie X i występuje z częstotliwością 0,03. Załóżmy, że w jednym z miast mieszka 200 000 osób. Rozkład płci w tym mieście wynosi 1:1.

- Ile osób jest nosicielami genu hemofilii?
- Ile osób choruje na tę chorobę.



Natural selection, in a nutshell:



CZYNNIKI ZABURZAJĄCE RÓWNOWAGĘ GENETYCZNA



CZYNNIKI ZABURZAJĄCE RÓWNOWAGĘ

1. Czynniki, które mogą zmieniać frekwencję genów i genotypów w populacji:
 - Migracje
 - Selekcja
 - naturalna (dobór naturalny)
 - sztuczna
 - Mutacje
 - Nielosowe kojarzenie
 - Dryf genetyczny



MIGRACJE

- Zmiana frekwencji allelu zależy od **stopnia nasilenia migracji (m)** oraz **różnicy frekwencji** allelu pomiędzy subpopulacjami
- m – **udział osobników migrujących** w populacji miejscowej, wskazuje na tempo przepływu genów
- Udział osobników migrujących liczymy ze wzoru:

$$m = \frac{\text{liczba osobników migrujących}}{\text{liczba osobników w populacji miejscowej} + \text{liczba osobników migrujących}}$$

- Frekwencja allelu po t pokoleniach migracji:

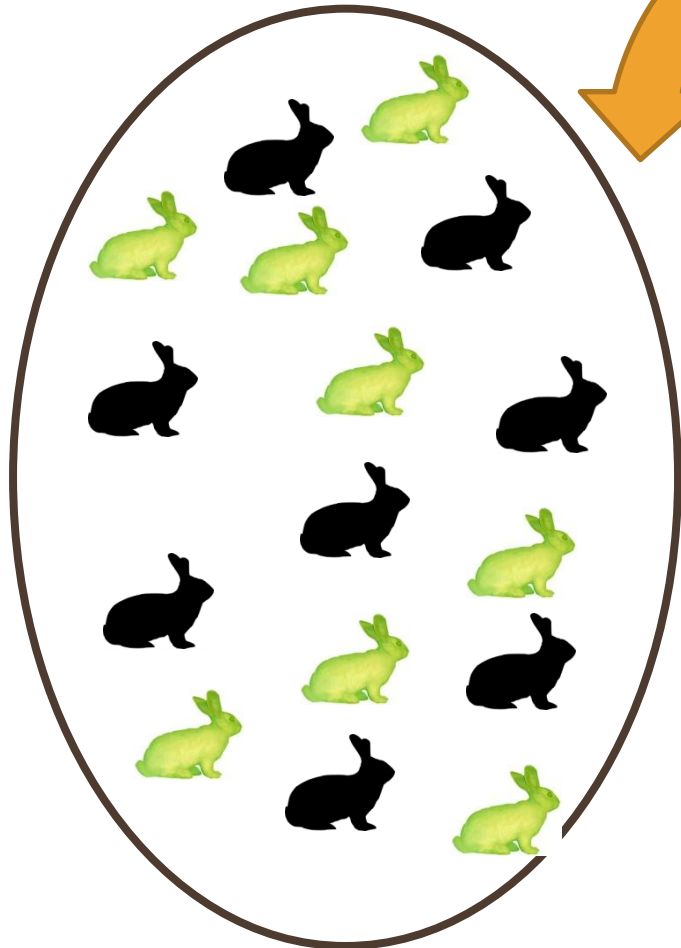
$$p_t = p^* + (1-m)^t (p - p^*)$$

- p - frekwencja allelu w populacji miejscowej
- p_t - frekwencja allelu po t pokoleniach
- p^* - frekwencja allelu w populacji z której pochodzą osobniki migrujące
- t – liczba pokoleń, lat

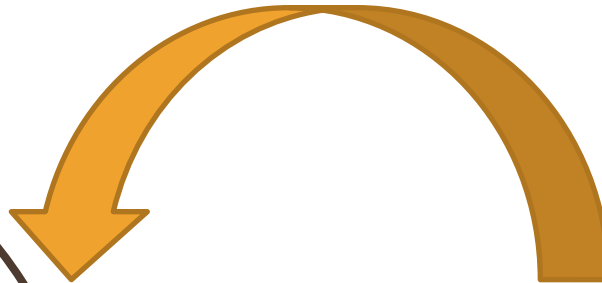


A

$N_A=1000$
 $p=q$

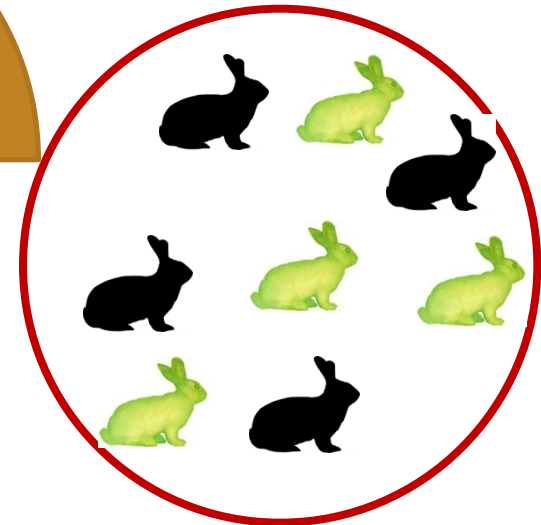


200 osobników



B

$N_B=1000$
 $p=0,3$



Ile będzie równa frekwencja p oraz frekwencje genotypów:

1. w następnym pokoleniu
2. po kilkudziesięciu pokoleniach przy założeniu, że:
 - a) imigracja była jednorazowa
 - b) imigracja powtarzała się w każdym pokoleniu



ZADANIE

- Jak zmieni się frekwencja allelu w miejscowej populacji królików po 2, 5 oraz 20 pokoleniach pod wpływem imigracji, jeżeli początkowa frekwencja allelu A była równa $p=0,2$ oraz:
 - a) $p^*=0,4$; $m=0,2$
 - b) $p^*=0,4$; $m=0,8$
 - c) $p^*=0,8$; $m=0,2$
 - d) $p^*=0,8$; $m=0,8$

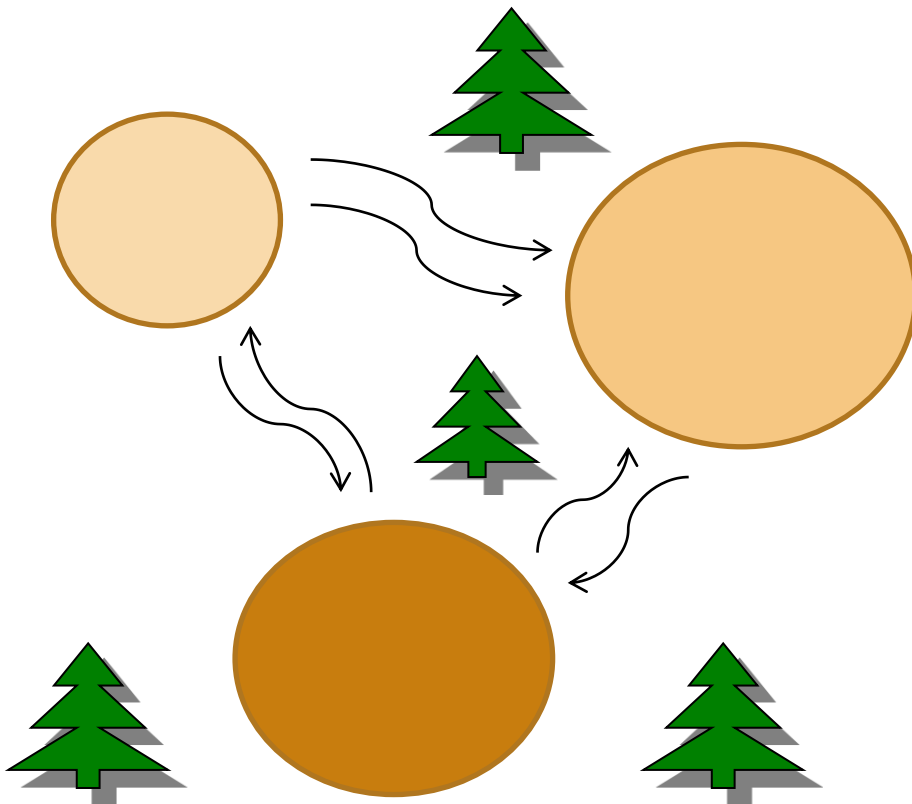
Wyniki nanieś na wykres:

- Oś X – liczba pokoleń (t)
- Oś Y – frekwencja allelu A (p)



MIGRACJA WIELOKIERUNKOWA

- Wiele subpopulacji z możliwością swobodnego przemieszczania się, tzn wymiany osobników pomiędzy subpopulacjami



$$p_t = p_m + (1-m)^t (p_0 - p_m)$$

p_m – frekwencja w grupie migrantów
równa średniej frekwencji allelu w
populacji

p_0 – wyjściowa frekwencja allelu w
subpopulacji

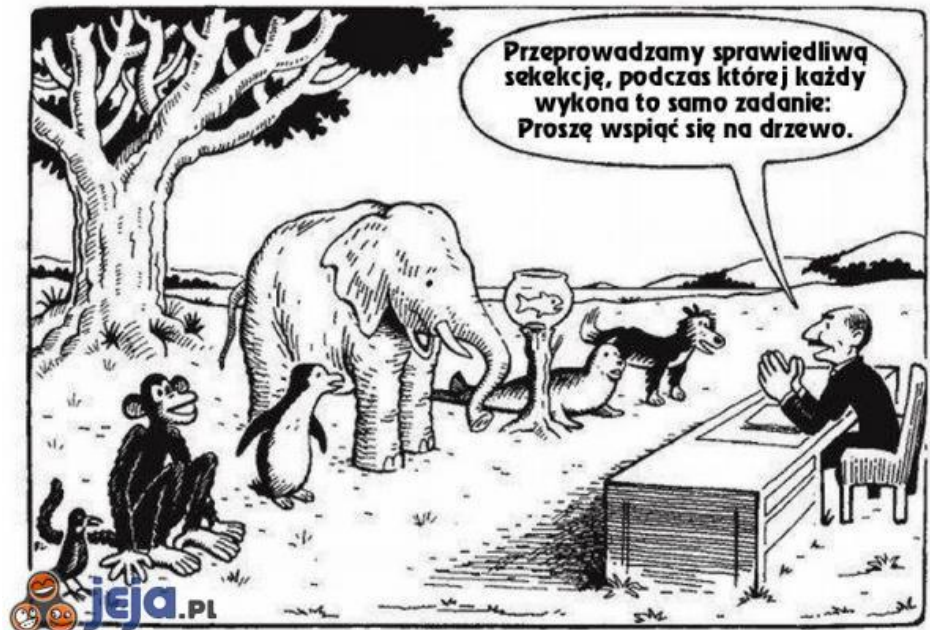
t – liczba pokoleń

m – udział osobników migrujących



SELEKCJA

- Dotychczasowe założenie - wszystkie osobniki mają taką samą szansę zostawienia po sobie potomstwa.
- Proces dzięki któremu osobniki mają niejednakową szansę przekazania gamet następnemu pokoleniu nazywamy **selekcją**.



WSPÓŁCZYNNIK WZGLĘDNEGO DOSTOSOWANIA

Współczynnik reprodukcji netto (R) - liczba potomków przypadających na jednego osobnika, którzy dożywają do następnej reprodukcji

w – współczynnik względnego dostosowania – współczynnik reprodukcji netto danego genotypu (np. R_{aa}) dzielony przez najwyższy współczynnik reprodukcji dla danego zestawu genotypów (R_{max}). Np.:

Genotyp	R	w
AA	1,5	1
Aa	1,5	1
aa	1	0,67



WSPÓŁCZYNNIK SELEKCJI

- Współczynnik selekcji:

$$s = 1 - w$$

- Mówi w jakim stopniu działające w populacji czynniki selekcyjne wpływają na poszczególne genotypy
- Współczynnik selekcji przeciwko danemu genotypowi – liczba określająca jaką część gamet, które mógłby wytworzyć dany genotyp jest eliminowana na skutek selekcji.
- Wartości od 0 do 1
 - 0 – selekcja nie eliminuje żadnej gamety danego genotypu
 - 1 – selekcja eliminuje wszystkie gamety danego genotypu



ZMIANA FREKWENCJI ALLELI NA SKUTEK SELEKCJI

	Genotyp			Ogółem
	AA	Aa	aa	
Pokolenie 0	p^2	$2pq$	q^2	$p^2+2pq+q^2=1$
Współczynnik dostosowania	w_{AA}	w_{Aa}	w_{aa}	
Frekwencja po selekcji	p^2w_{AA}	$2pqw_{Aa}$	q^2w_{aa}	$= p^2w_{AA} + 2pqw_{Aa} + q^2w_{aa}$

Ogólny model rekurencyjny na frekwencje allelu A w następnym pokoleniu:

$$p' = \frac{p^2w_{11} + pqw_{12}}{p^2w_{11} + 2w_{12}pq + q^2w_{22}}$$

Analogiczny wzór dla allelu a

ZADANIA

- W locus transferyny u pewnego gatunku karczowników (*Myodes gapperi*) występują trzy możliwe genotypy MM, MJ oraz JJ. Zakładając początkową frekwencję allelu M na 0,4, jak zmieni się frekwencja tego allelu po upływie jednego pokolenia przy selekcji przeciwko homozygotom JJ (s_{JJ}) równej 0,6?



MODELE SELEKCJI

Model Dominowanie kompletne

- 1 Selekcja przeciw genotypowi recesywnemu
- 2 Selekcja faworyzująca homozygoty recesywne

Naddominacja

- 3 Selekcja faworyzująca heterozygoty
- 4 Selekcja faworyzująca homozygoty

Niepełna dominacja

- 5 Selekcja przeciw genotypowi recesywnemu oraz heterozygotom

W

AA	Aa	aa
----	----	----

1	1	1-s
1-s	1-s	1

1-s ₁	1	1-s ₂
1	1-s	1

1	1-s ₁	1-s ₂
---	------------------	------------------



DOMINOWANIE KOMPLETNE

SELEKCJA PRZECIWIW GENOTYPOWI RECESYWNEMU

- Zmiana we frekwencji allelu a w wyniku selekcji
 - s – selekcja przeciw genotypowi recesywnemu ($s > 0$)

$$q_1 = \frac{q(1 - sq)}{1 - sq^2}$$

- Całkowita eliminacja homozygot:
 - q_0 – frekwencja allelu a w pokoleniu wyjściowym
 - q_t – frekwencja allelu a w pokoleniu t
 - Δq – zmiana we frekwencji allelu
 - t – liczba pokoleń

$$q_t = \frac{q_0}{1 + tq_0} \quad t = \frac{q_0 - q_t}{q_0 q_t}$$



ZADANIA:

1. Allel a jest allelem recesywnym, który zdecydowaliśmy się wyeliminować z populacji. W tym celu w każdym pokoleniu usuwamy z populacji wszystkie homozygoty recesywne i nie dopuszczamy ich do rozrodu. Czy ta strategia jest skuteczna? Odpowiedź na to pytanie rozpatrując poniższe scenariusze:
 - a) Jaka będzie frekwencja allelu a po 2, 10, 100 pokoleniach jeżeli jego początkowa frekwencja wynosi $q=0,2$.
 - b) Jaka będzie frekwencja allelu a po 2, 10, 100 pokoleniach jeżeli jego początkowa frekwencja wynosi $q=0,9$.
Do punktu a i b stwórz wykres dla frekwencji alleli w zależności od liczby pokoleń, które upłynęły
 - c) Po ilu pokoleniach frekwencja tego allelu spadnie do 0,001, zakładając $q_0=0,2$ oraz $q_0=0,9$?



MUTACJE

- Potencjalnie dziedziczne zmiany materiału genetycznego. Mogą zachodzić samorzutnie lub pod wpływem czynników zewnętrznych zwanych mutagenami
- Większość mutacji występuje bardzo rzadko, szacuje się, że jest to rząd wielkości 10^{-4} do 10^{-6} nowych form genu na pokolenie.
- Model dla mutacji neutralnych – nie mających znaczenia dla wskaźnika dostosowania



MUTACJE

Wzory

- u – zmiana allelu A w a
- v – zmiana allelu a w A
- $\Delta p = (1-p) * v$ $p_t = p_0 * (1-u)^t$
- $\Delta q = (1-q) * u$ $q_t = q_0 * (1-v)^t$

Możliwość mutacji odwrotnej:

- $p' = p + v * q - u * p$
- $q' = q - v * q + u * p$
- Jeżeli $p = p'$ to $v * q = u * p$



MUTACJE

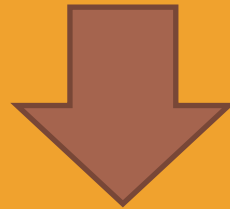
○ Zadania

1. Jaka będzie frekwencja allelu A w populacji homozygotycznej (AA) po 10, a jaka po 100 pokoleniach, jeżeli mutacja A w a zachodzi z częstością 10^{-4} ?
2. Częstość mutacji A w a wynosi 10^{-4} , zaś częstość mutacji a w A 10^{-5} . Oblicz zmianę w częstości allelu a w jednym pokoleniu, jeśli częstość początkowa tego allelu wynosi 5%.
3. W pewnej populacji częstość mutacji $u=0,001$, a częstość $v=0,003$. Przy jakiej frekwencji alleli mutacje nie będą zauważalne?

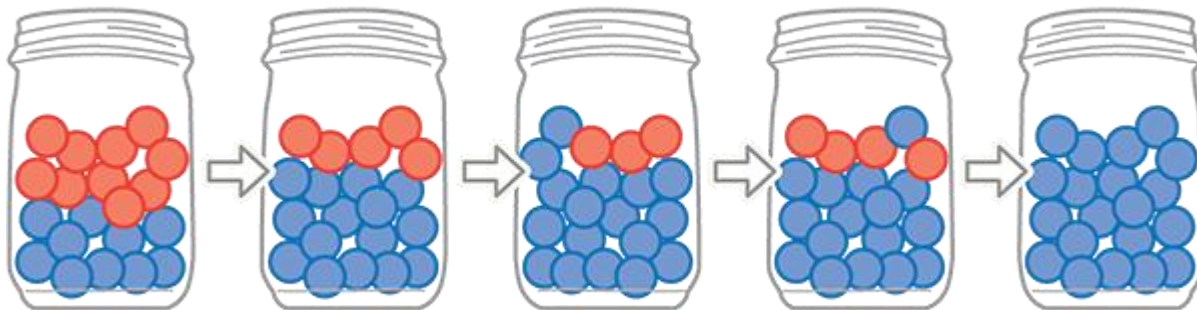


DRYF GENETYCZNY

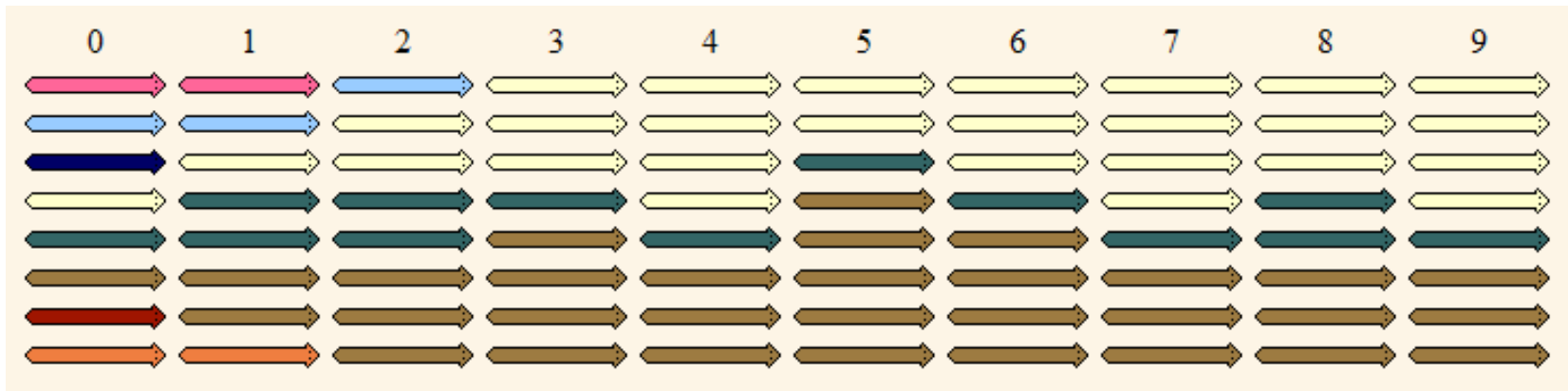
Zmiany częstości występowania genów/alleli w populacji, które nie wynikają z doboru naturalnego, migracji czy mutacji, ale ze zdarzeń losowych



losowe pobieranie prób o ograniczonej liczebności



DRYF GENETYCZNY



Źródło: <http://www.biology.arizona.edu/evolution/act/drift/about.html>



Epilepsja u spanieli walijskich

Pierwszy zaproponowany model przewidywał proste dziedziczenie cechy, autosomalne recesywne. Chorują osobniki o genotypie ee w przeciwieństwie do psów zdrowych (EE) oraz nosicieli (Ee). Dane zebrane w 1988 wskazywały, że 3% psów wykazywało objawy padaczki (Millis, 1988).



Zakładając, że rozkład alleli i genotypów jest zgodny z prawem Hardy'ego i Winberga oblicz:

- A. Jaka jest frekwencja genu warunkującego epilepsję?
- B. Jaka jest frekwencja nosicieli oraz psów pozbawionych mutacji?
- C. Jaki procent psów uznawanych za zdrowe jest nosicielami?
- D. Jakie jest prawdopodobieństwo skojarzenia ze sobą dwóch nosicieli?
- E. Jakiej frekwencji genotypów spodziewamy się w następnych pokoleniach jeżeli wszystkie psy biorą udział w rozrodzie?
.....
- F. W rzeczywistości, psy u których stwierdzono epilepsję nie są dopuszczane do rozrodu. Jakiej zmiany we frekwencji allelu e spodziewamy się w kolejnym pokoleniu?

