

Populační genetika

Radka Reifová

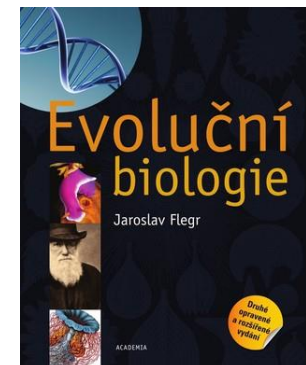
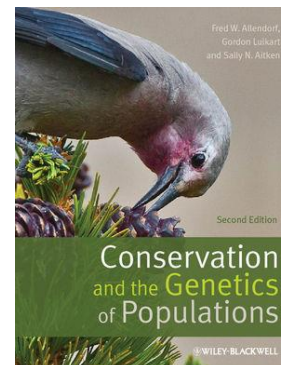
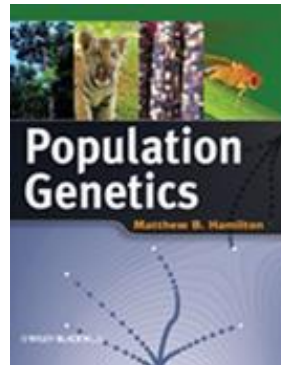
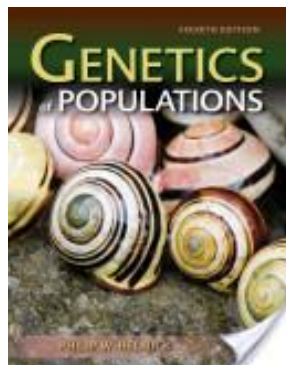
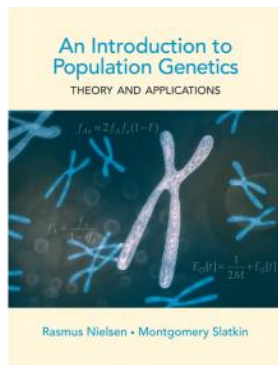
Prezentace ke stažení:

<http://web.natur.cuni.cz/~radkas>

v záložce Courses

Literatura

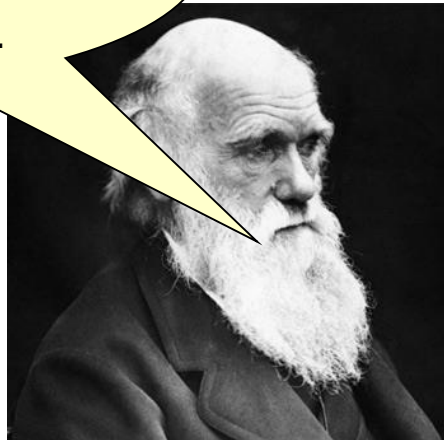
- **An Introduction to Population Genetics.**
Rasmus Nielsen and Montgomery Slatkin. 2013. (v knihovně)
- Population Genetics. Matthew Hamilton. 2009.
web.ecologia.unam.mx/laboratorios/evolucionmolecular/homes/pdfs/Hamilton_PopulationGenetics.pdf
- Conservation and the genetics of populations.
Fred W. Allendorf, Gordon H. Luikart, Sally N. Aitken. 2012
<http://site.ebrary.com/lib/cuni/docDetail.action?docID=10608188>
- Evoluční biologie. Jaroslav Flegr. 2009



Populační (evoluční) genetik

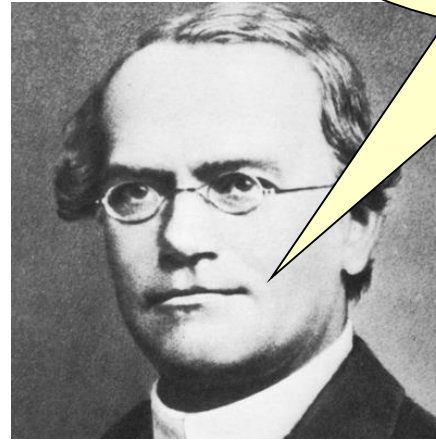
- Zabývá se mechanismy, které ovlivňují genetickou variabilitu v populaci a vytvářejí genetické rozdíly mezi druhy.
- Pomocí těchto mechanismů se snaží vysvětlit evoluci.
- Kombinuje poznatky evoluční biologie (Darwinova evoluční teorie, 1859), klasické genetiky (Mendelova teorie dědičnosti, 1866) a molekulární biologie (molekulární podstata dědičnosti, 1953).

Umím vysvětlit evoluci,
ale jak funguje dědičnost
je mi záhadou.



Charles Darwin

Žádný strach.
Přišel jsem na to!

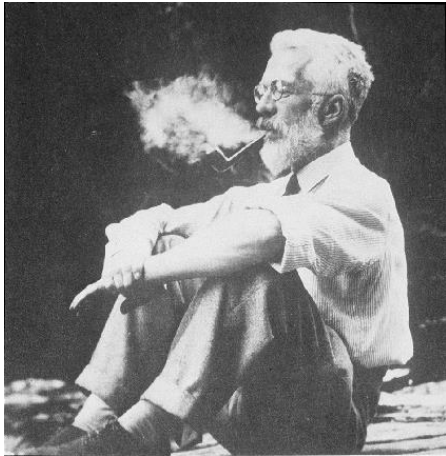


Johann Gregor Mendel

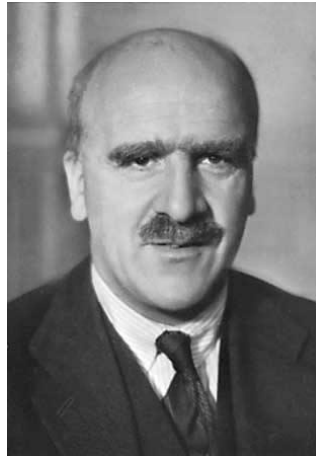
Nejdůležitější milníky populační genetiky

MODERNÍ SYNTÉZA (30. léta 20. století)

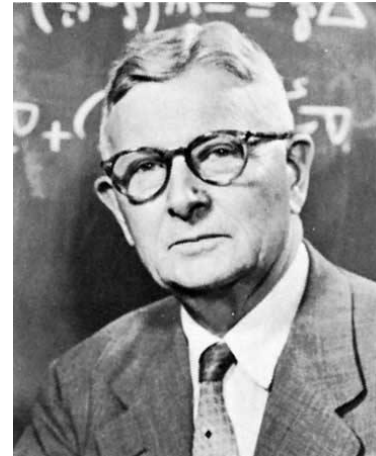
- Vytvořeny základy populační genetiky.
- Teorie popisující mechanismy, které vedou ke změnám ve frekvencích alel v populaci.



Sir Ronald Fisher



J. B. S. Haldane

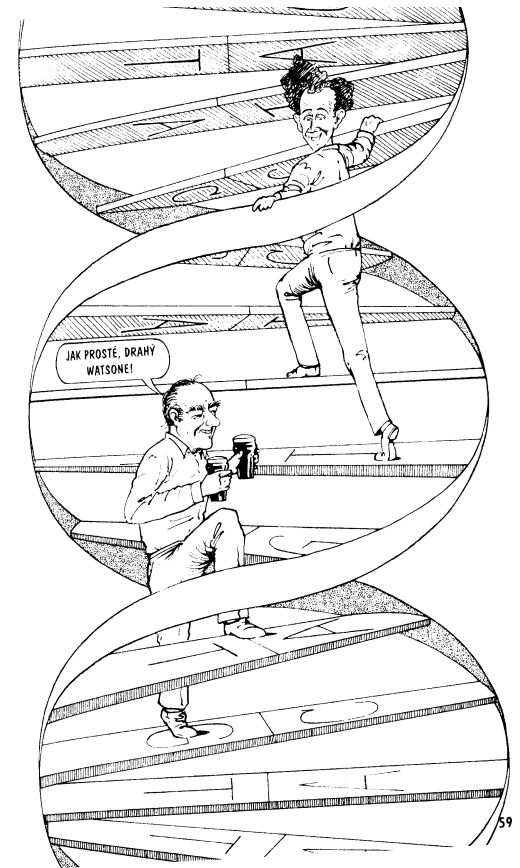


Sewall Wright

Nejdůležitější milníky populační genetiky

OBJASNĚNÍ MOLEKULÁRNÍ PODSTATY DĚDIČNOSTI A OBJEV DVOUŠROBOVICE DNA (50. léta 20. století)

- Genetická informace je zakódována v pořadí nukleotidů v molekule DNA.

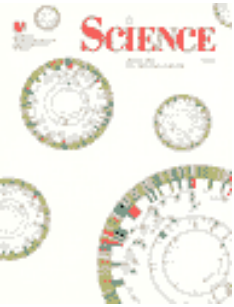


James Watson a Francis Crick

Nejdůležitější milníky evoluční genetiky

OBJEV A ROZVOJ SEKVENAČNÍCH TECHNOLOGIÍ (od 90. let 20. století)

- Evoluční genetiky přestává být primárně teoretickým oborem.
- Kombinace teoretického aparátu a empirických dat umožňuje studovat, jak skutečně evoluce funguje.
- Identifikace konkrétních genetických změn odpovědných za vznik adaptací, nových druhů a nových evolučních linií.



Náplň přednášky

1. Frekvence alel a genotypů v populaci. Hardy-Weinbergův zákon.
2. Mechanismy, které mění frekvence alel v populaci (genetický drift, selekce, genetický draft).
3. Neutrální teorie molekulární evoluce.
4. Genové genealogie a teorie koalescence.
5. Speciace.

1.

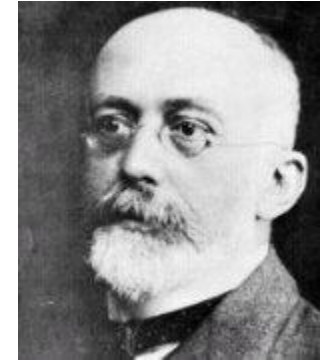
Frekvence alel a genotypů v populaci
Hardy-Weinbergův zákon



Godfrey Hardy

Hardy-Weinbergův zákon

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

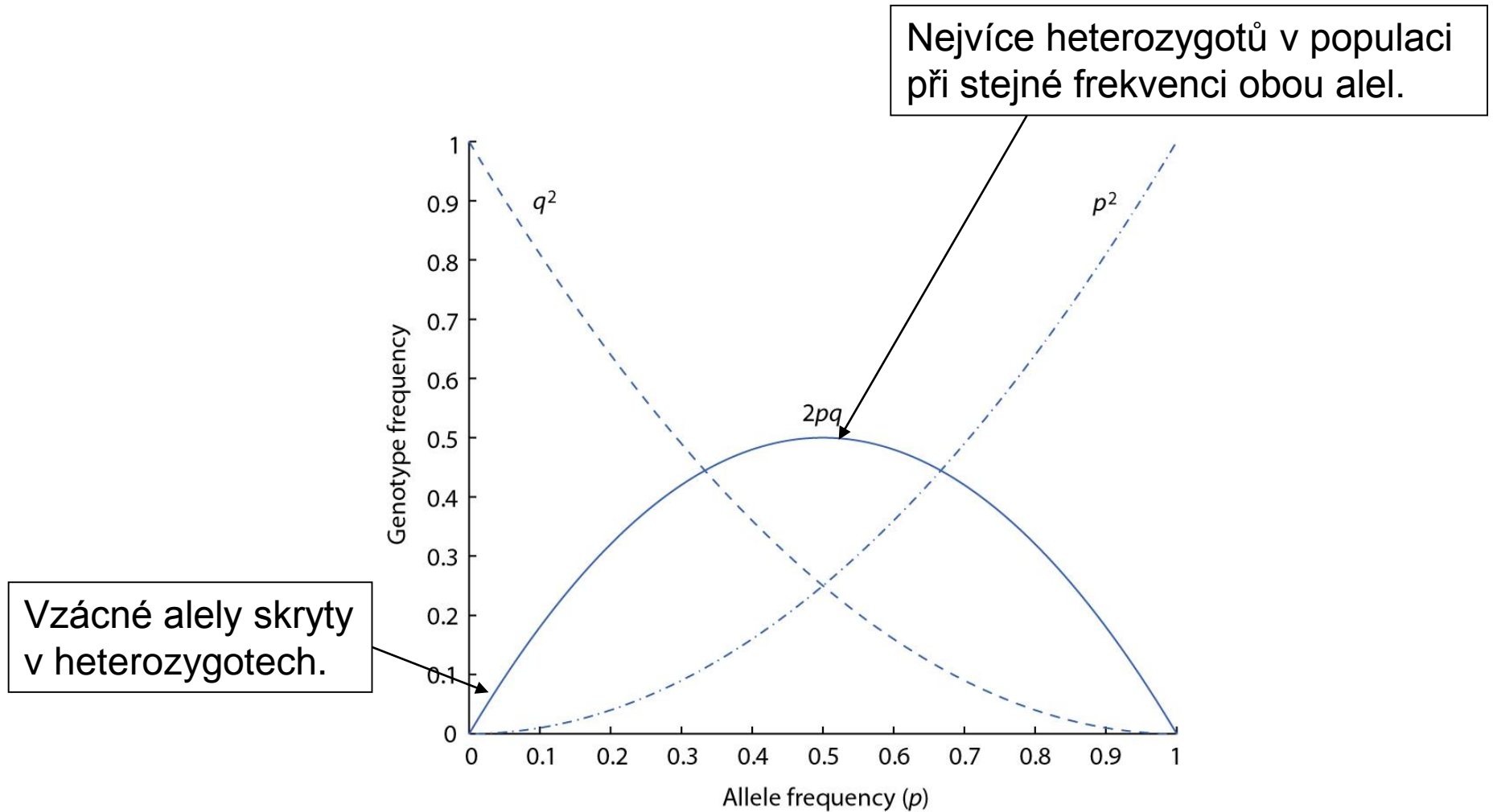


Wilhelm Weinberg

Umožňuje odhadnout frekvence alel v populaci,
když známe frekvence genotypů a naopak.

p	frekvence alely A
q	frekvence alely a
p^2	frekvence genotypu AA
q^2	frekvence genotypu aa
$2pq$	frekvence genotypu Aa

Hardy-Weinbergův zákon



Hardy-Weinbergův zákon pro více alel

2 alely

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

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

3 alely

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

$$p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr = 1$$

4 alely

$$(p + q + r + s)^2 = 1$$

$$p^2 + q^2 + r^2 + s^2 + 2pq + 2pr + 2ps + 2qr + 2qs + 2rs = 1$$

atd.

Kdy platí Hardy-Weinbergův zákon

- Náhodné křížení mezi jedinci (panmiktická populace).
- Populace není geograficky strukturovaná, tzn. frekvence alel stejné v různých místech.
- Všechny genotypy mají stejnou zdatnost (fitness), tzn. na populaci nepůsobí selekce.
- Populace je dostatečně velká. Nepůsobí na ní genetický drift.

Hardy-Weinbergův zákon

Příklad 1:

Usvědčení podezřelého z vraždy

Genotyp podezřelého je identický s genotypem DNA zanechané na místě zločinu.

Lze podezřelého na základě tohoto genetického testu usvědčit z vraždy?

Lokus	D3S1358	D21S11	D18S51
Genotyp	17,18	29,30	18,18



Usvědčení podezřelého z vraždy

1. Musíme znát frekvence alel v populaci

D3S1358		D21S11		D18S51	
17	0.2118	29	0.1811	18	0.0918
18	0.1626	30	0.2321		



2. Pomocí HW odhadneme frekvence genotypů v populaci

D3S1358	17,18	$2 \times (0.2118 \times 0.1626) = 0.0689$	(6.89%)
D21S11	29,30	$2 \times (0.1811 \times 0.2321) = 0.0841$	(8.41%)
D18S51	18,18	$2 \times (0.0918 \times 0.0918) = 0.0084$	(0.84%)

3. Vypočítáme pravděpodobnost výskytu genotypu ve třech lokusech v populaci

$$0.0698 \times 0.0841 \times 0.0084 = 0.000049 \text{ (0.0049\%, 1/20408)}$$

Příklad 2:

Testování odchylky od Hardy-Weinbergovy rovnováhy

Pozorovali jsme níže uvedené počty genotypů v lokusu pro krevní skupinu MN.

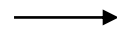
Je populace v Hardy-Weinbergově rovnováze?

Genotypy	Pozorované počty
MM	165
MN	562
NN	339

Testování odchylky od Hardy-Weinbergovy rovnováhy

Odhad frekvence alel

Genotypy	Pozorované počty
MM	165
MN	562
NN	339
celkem	1066



$$M = \frac{2 \times 165 + 562}{2 \times 1066} = 0.4184$$
$$N = 1 - M = 0.5816$$



Odhad očekávaných počtů genotypů

MM	$1066 \times (0.4184)^2 = 186.61$
MN	$1066 \times 2(0.4184)(0.5816) = 518.80$
NN	$1066 \times (0.5816)^2 = 360.58$



Výpočet rozdílů pozorovaných a očekávaných počtů genotypů

MM	$165 - 186.61 = -21.6$
MN	$562 - 518.80 = 43.2$
NN	$339 - 360.58 = -21.6$



Chi-square test

$$X^2 = \frac{(-21.6)^2}{186.61} + \frac{(43.2)^2}{518.80} + \frac{(-21.6)^2}{360.58} = 7.39$$

$$df = 3 - 1 - 1 = 1$$

$$p < 0.01$$

Populace není v HW rovnováze.

Chi-square statistika (X^2)

$$X^2 = \sum \frac{(\text{pozorované} - \text{očekávané})^2}{\text{očekávané}}$$

Počet stupňů volnosti (df)

počet porovnávaných tříd

– počet odhadovaných parametrů

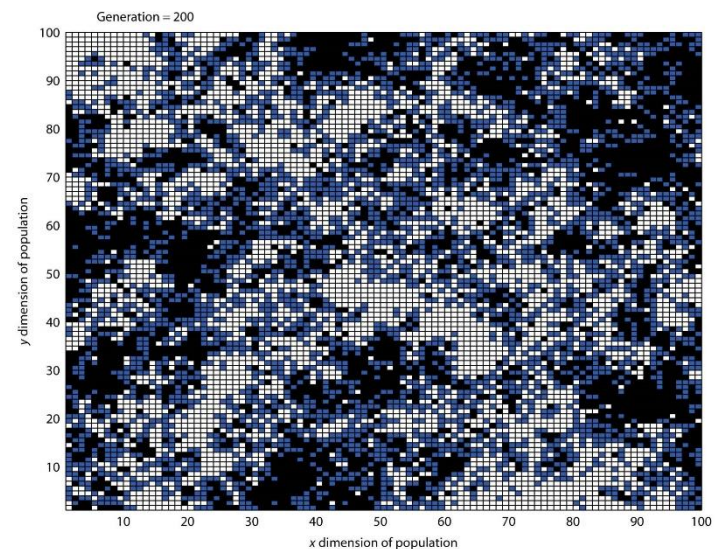
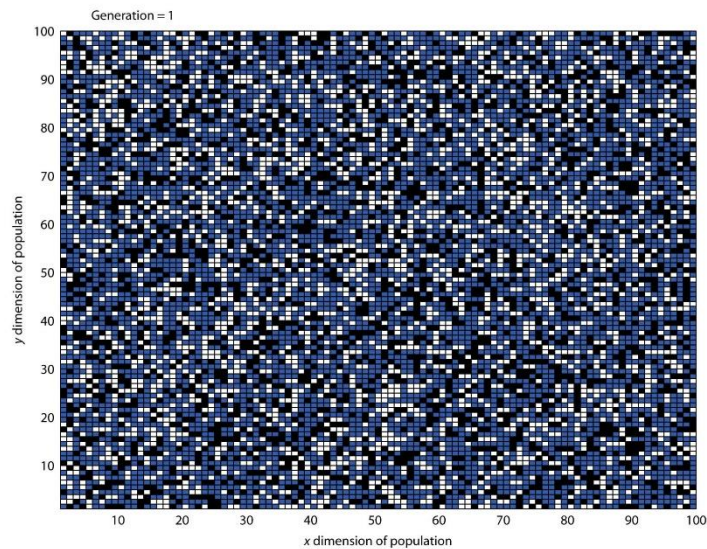
– 1

Mechanismy způsobující odchylku od H-W rovnováhy

Nenáhodné páření

Pozitivní asortativní páření

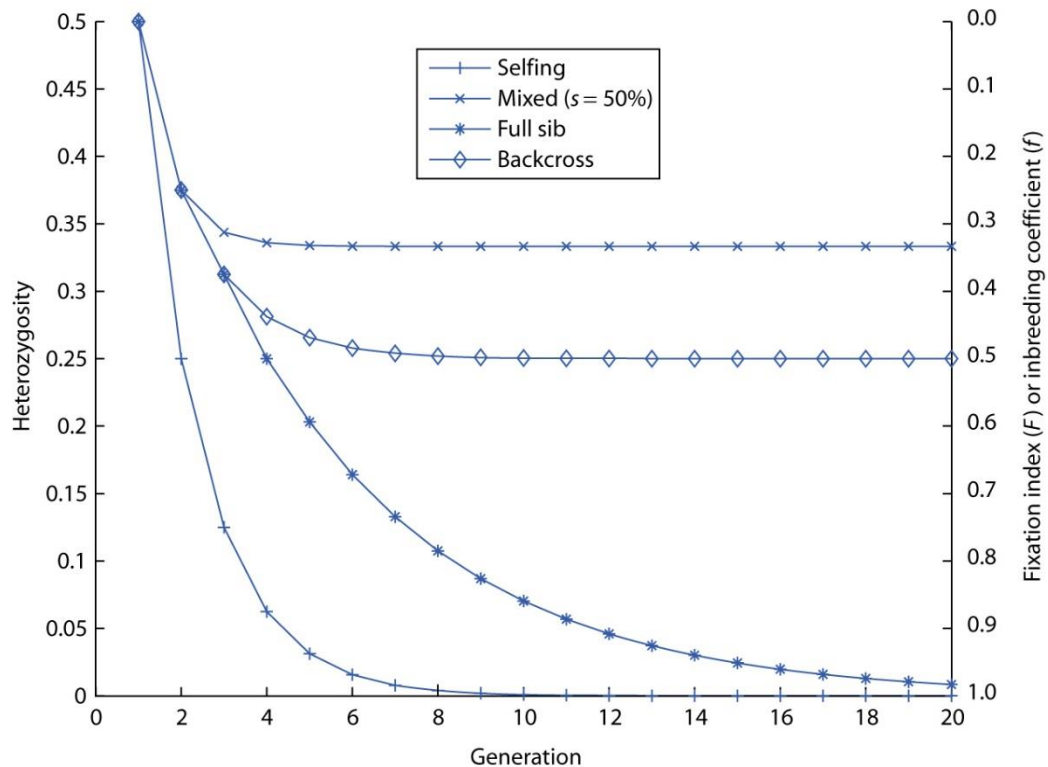
- Jedinci s podobnými genotypy se vzájemně páří s větší pravděpodobností.
- Vede k přebytku homozygotů v populaci.



□ aa ■ Aa ■ AA

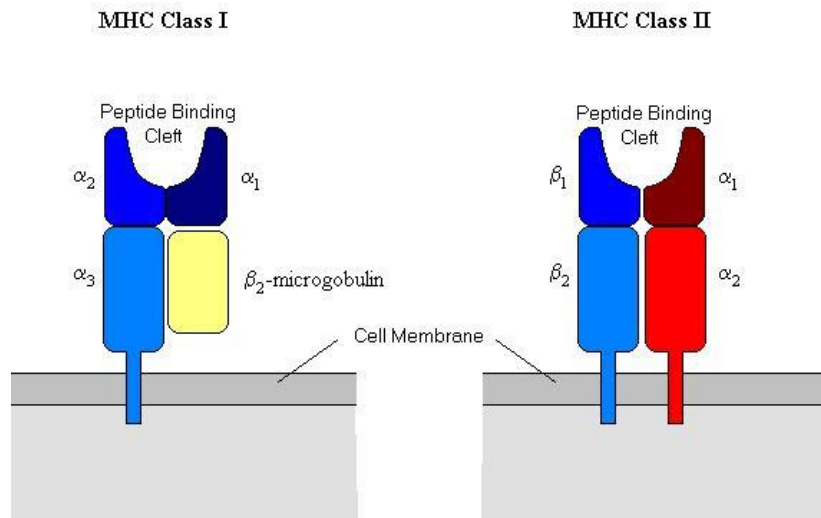
Inbreeding

- Páření mezi příbuznými jedinci, samoopylení.
- Vede k odhalení škodlivých recesivních mutací (inbrední deprese).
- V přírodě dochází k inbreedingu v extrémně malých populacích.
- V laboratoři se využívá při vytváření inbredních kmenů.



Negativní asortativní páření

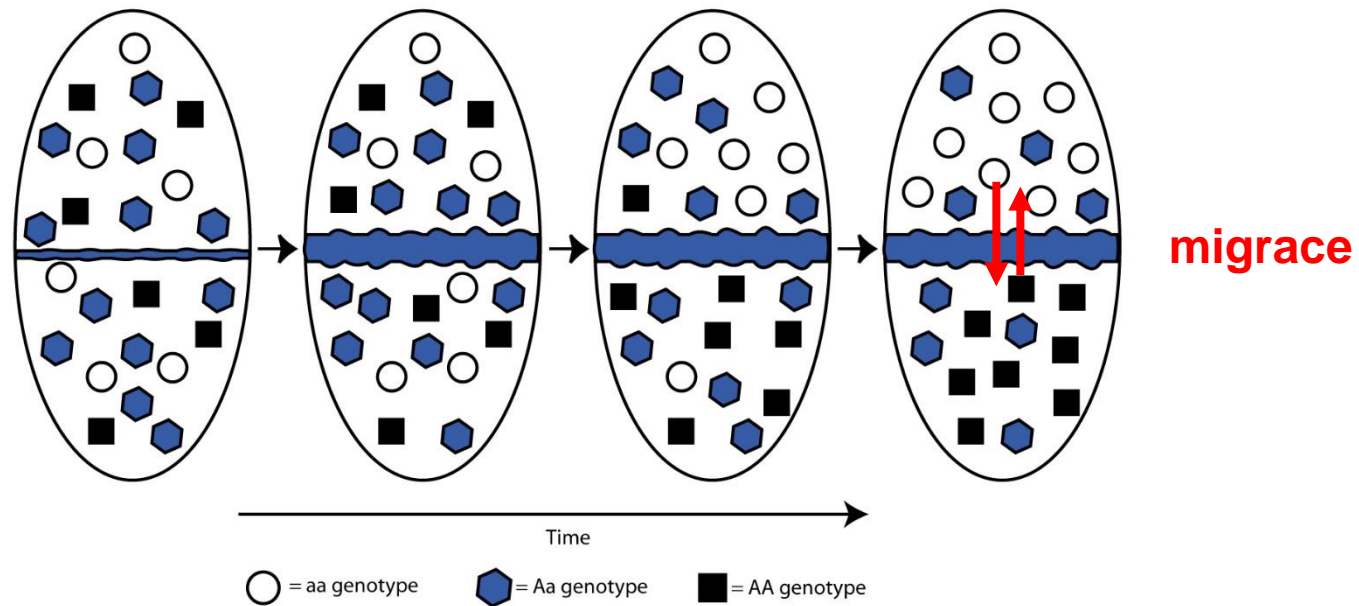
- Jedinci s odlišnými genotypy se vzájemně páří s větší pravděpodobností.
- Vede k přebytku heterozygotů.
- V přírodě nastává např. pokud jsou zvýhodněni heterozygoti.
 - MHC (*Major Histocompatibility Complex*) geny



Nenáhodné páření mění frekvence genotypů v populaci, ne však frekvence alel.

Geografická struktura populace

- Brání náhodnému páření mezi jedinci.
- Snížení celkové heterozygotnosti ve strukturované populaci = **Wahlundův princip**.
- Migrace jedinců (či jednotlivých alel) z jedné subpopulace do druhé způsobuje odchylky od H-W rovnováhy i v rámci subpopulace.



Odhad míry geografické strukturovanosti populací

F_{ST} statistika

Proporce o kterou je snižená heterozygotnost ve srovnání s očekávanou heterozygotností za předpokladu náhodného křížení mezi všemi jedinci.

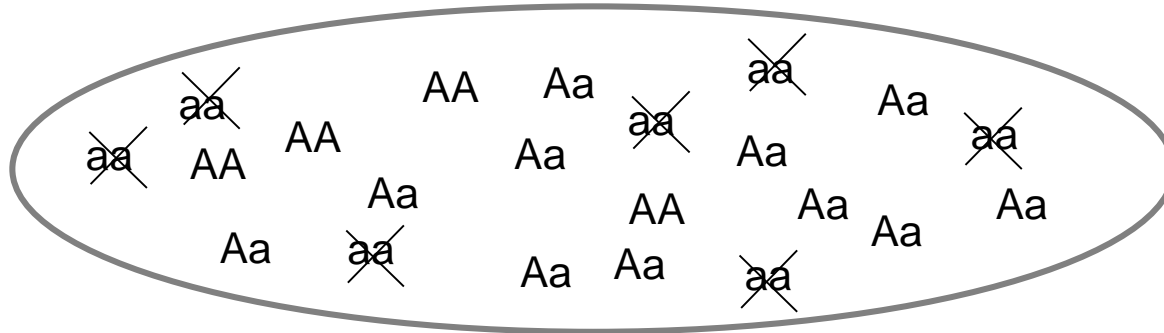
$F_{ST} = 0$ žádná diference subpopulací

$F_{ST} = 1$ úplná diference subpopulací

$$F_{ST} = \frac{\text{očekávaná heterozygotnost pro celkovou populaci} - \text{očekávaná heterozygotnost pro subpopulace}}{\text{očekávaná heterozygotnost pro celkovou populaci}}$$

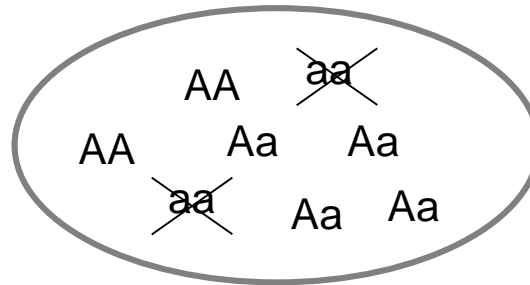
Selekce

- Odstranění určitých genotypů z populace vlivem selekce.



Genetický drift

- V malých populacích, přebytek či nedostatek určitých genotypů vzhledem k H-W rovnováze vlivem náhody.



Mění se nejen frekvence genotypů, ale i frekvence alel v populaci.

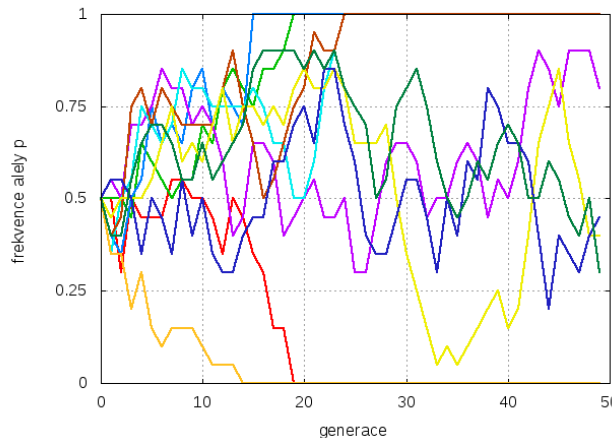
2.

Mechanismy měnící frekvence alel v populaci

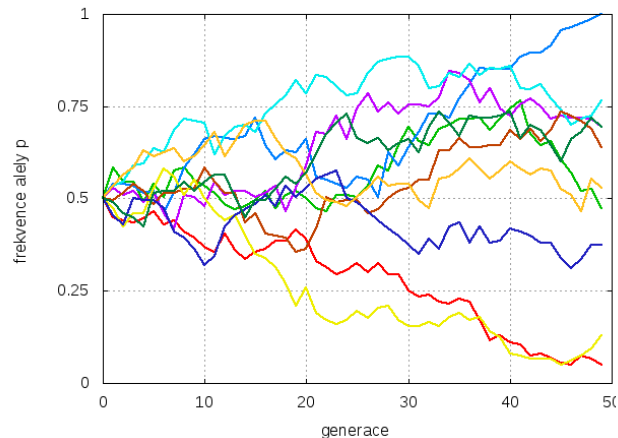
Genetický drift

- Náhodné změny ve frekvencích alel v omezeně velkých populacích.
- Působí silněji v malých populacích.
- Směr genetického driftu je náhodný.
- Pravděpodobnost fixace alely působením genetického driftu odpovídá její frekvenci v populaci.

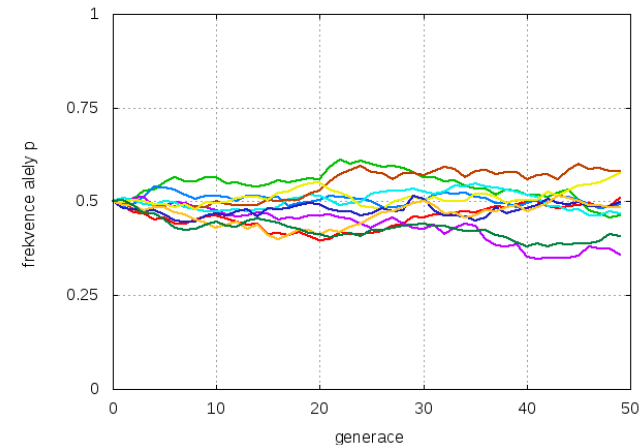
počáteční podmínky: velikost populace $n=20$, $p=0.5$



počáteční podmínky: velikost populace $n=200$, $p=0.5$

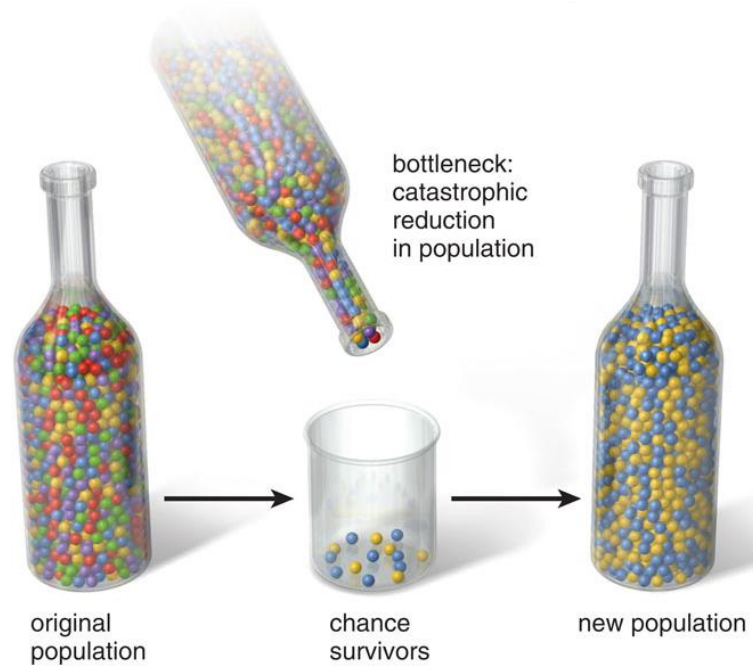


počáteční podmínky: velikost populace $n=2000$, $p=0.5$

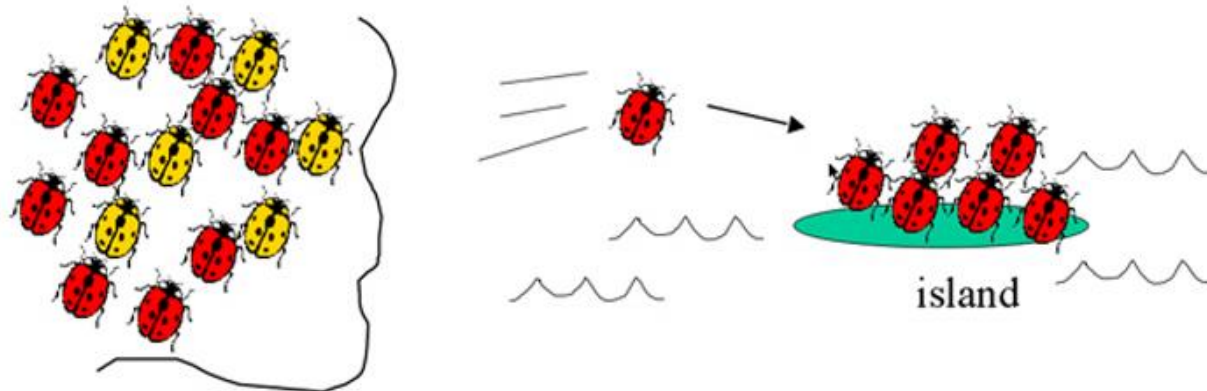


Genetický drift působí silně i při krátkodobém zmenšení velikosti populace

Efekt hrdla lahve



Efekt zakladatele



Efektivní velikost populace (N_e)

- Daná pouze počtem rozmnožujících se jedinců v populaci.
- Odpovídá skutečnému počtu jedinců v populaci za předpokladu:

(1) *konstantní velikosti populace*

(2) *poměru pohlaví 1:1*

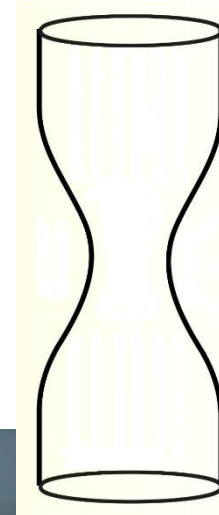
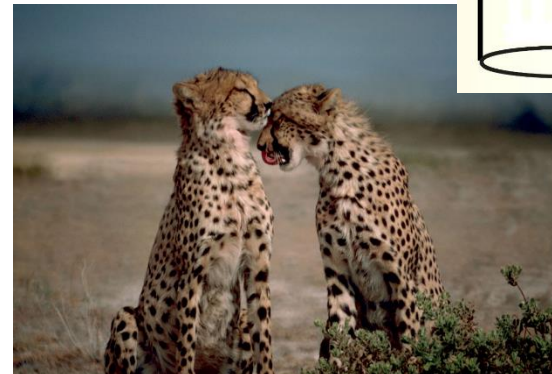
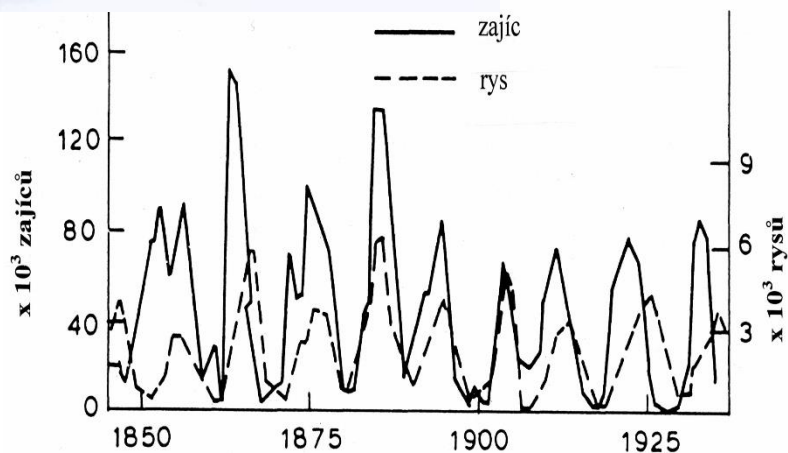
(3) *náhodného křížení mezi jedinci a*

(4) *rovnoměrného počtu potomků mezi jedinci.*

Faktory ovlivňující efektivní velikost populace

Kolísavá velikost populace, efekt hrdla lahve, efekt zakladatele

- N_e odráží nejen současnou velikost populace, ale také velikost populace v minulosti.
- U populací s proměnlivou velikostí se N_e blíží spíše nižším hodnotám celkového počtu jedinců v populaci.



Faktory ovlivňující efektivní velikost populace

Nenáhodné křížení a rozdílný počet rozmnožujících se samic a samců

- Vede ke snížení efektivní velikosti populace.

$$N_e = \frac{4N_m N_f}{N_m + N_f}$$

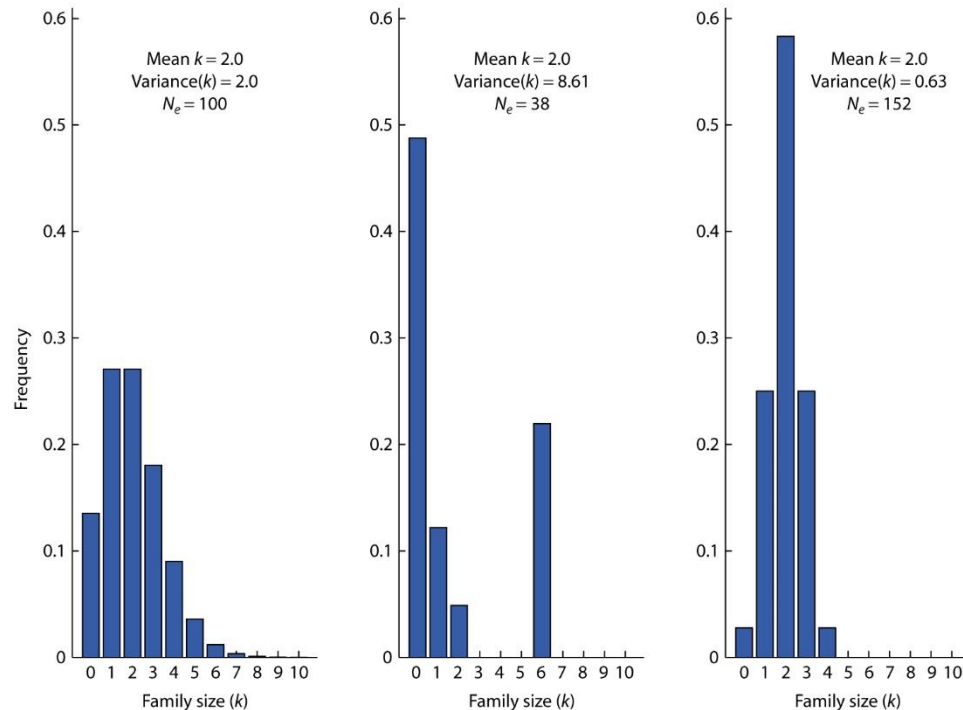
Harémy u rypouše sloního



Faktory ovlivňující efektivní velikost populace

Rozptyl v počtu potomků mezi jedinci

- N_e se rovná skutečnému počtu jedinců pokud počty potomků jednotlivých jedinců mají Poisson rozložení. Tzn. rozptyl v počtu potomků je stejný jako průměrný počet potomků.
- Pokud je rozptyl větší, N_e je nižší než skutečný počet jedinců v populaci.
- Pokud je rozptyl menší, N_e je vyšší než skutečný počet jedinců v populaci.



Odhady efektivní velikosti populace u různých druhů

~ 10 000



~ 30 000



~ 2 000 000



~ 1 000 000

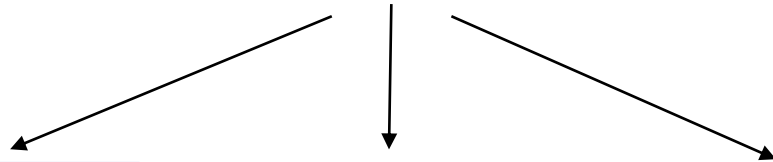


~ 100 000



Selekce

mutace



škodlivé



negativní selekce

neutrální



genetický drift

výhodné



pozitivní selekce

Fitnes (biologická zdatnost)

- Schopnost jedince předat své geny do dalších generací.



Relativní fitnes (w)

- Udává rozdíly ve fitnes mezi jednotlivými genotypy.
Genotyp s maximální fitnes, $w = 1$.
Genotyp s minimální fitnes (letální), $w = 0$.

Selekční koeficient (s)

- Udává pokles ve fitnes genotypu vzhledem k maximální fitnes.
Letální mutace, $s = 1$.
Neutrální mutace, $s = 0$.

AA	Aa	aa
☺	☺	☹
$w = 1$	1	$1 - s$

Populačně genetické modely selekce

- Ukazují dynamiku změn ve frekvenci genotypů a alel v populaci působením selekce.






Parametry modelů

Relativní fitness (w)

Selekční koeficient (s)

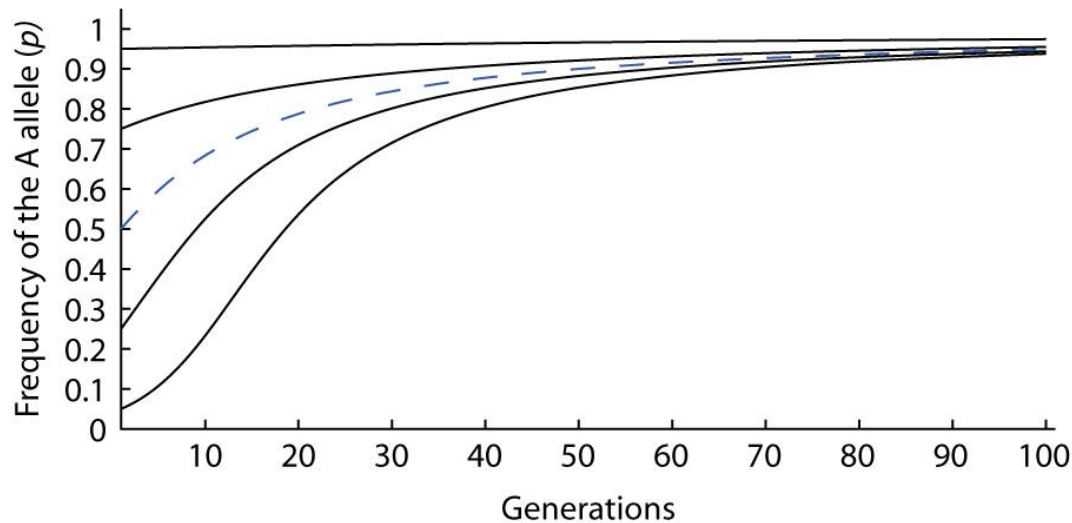
Koeficient dominance (h)

- Udává míru dominance mezi alelami.
 - $h = 0$ či 1 úplná dominance.
 - $0 < h < 1$ neúplná dominance.
 - $h < 0$ overdominance (heterozygot má největší fitness).
 - $h > 1$ underdominance (heterozygot má nejmenší fitness).

AA	Aa	aa
	  	
$w = 1$	$1 - hs$	$1 - s$

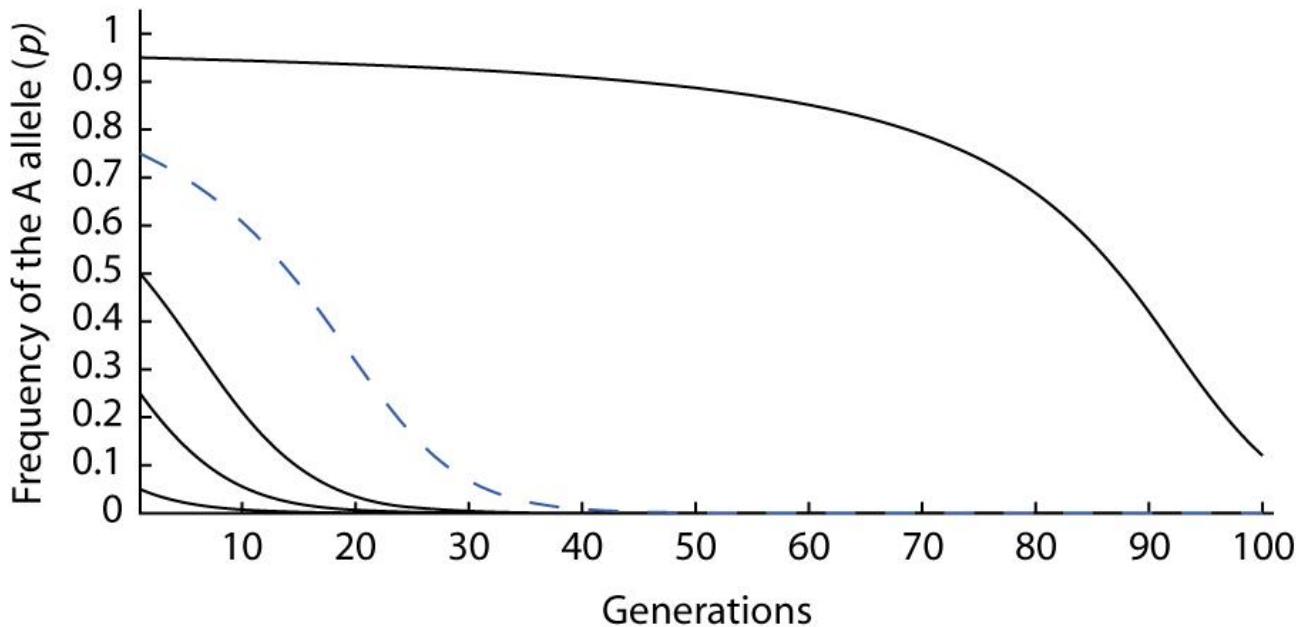
Negativní selekce proti recesivní mutaci (a)

- Vede ke snížení frekvence recesivní alely (a) a zvýšení frekvence dominantní alely (A). Nedojde však k vymizení recesivní alely.
- Recesivní alela je chráněna proti vymizení z populace tím, že je při nízké frekvenci ukryta v heterozygotech (Aa).
- Lidské choroby často způsobeny recesivními mutacemi (např. cystická fibróza, fenyلكetonurie atd.)

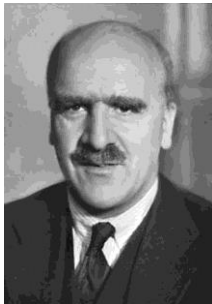
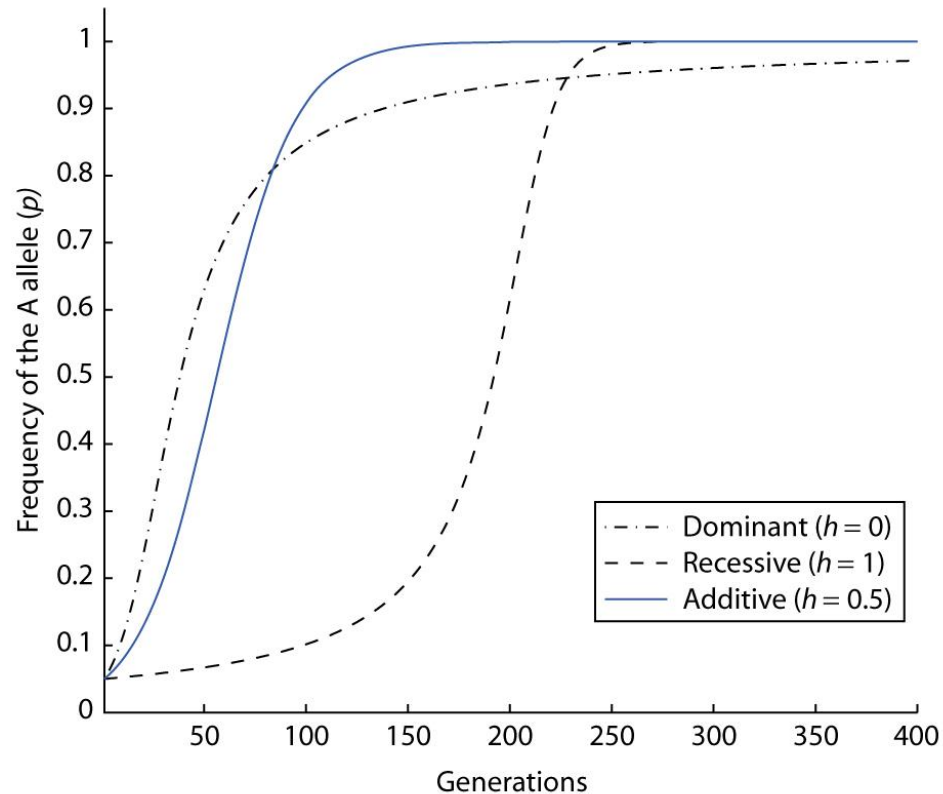


Negativní selekce proti dominantní mutaci (A)

- Vede k úplnému vymizení dominantní alely A a k fixaci recesivní alely a.
- Letální dominantní choroby jsou vzácnější než recesivní. Většinou se projevují v pozdějším reprodukčním věku, tzn. neovlivňují fitness nositele (př. Huntingtonova choroba).



Pozitivní selekce ve prospěch dominantní, recesivní a neúplně dominantní mutace



Haldaneovo síto.

Většina výhodných mutací v populaci je dominantní.
Snadněji se zafixují.

Industriální melanismus u drsnokřídlece březového (*Biston betularia*)

- V důsledku znečištění ovzduší v Anglii v době průmyslové revoluce vzrostla frekvence tmavých variant drsnokřídlece březového.
- V druhé polovině 20. století došlo ke zlepšení ovzduší, tmavá forma začala ubývat. Zpočátku velmi pomalu, protože bílá varianta je podmíněna recesivní alelou.

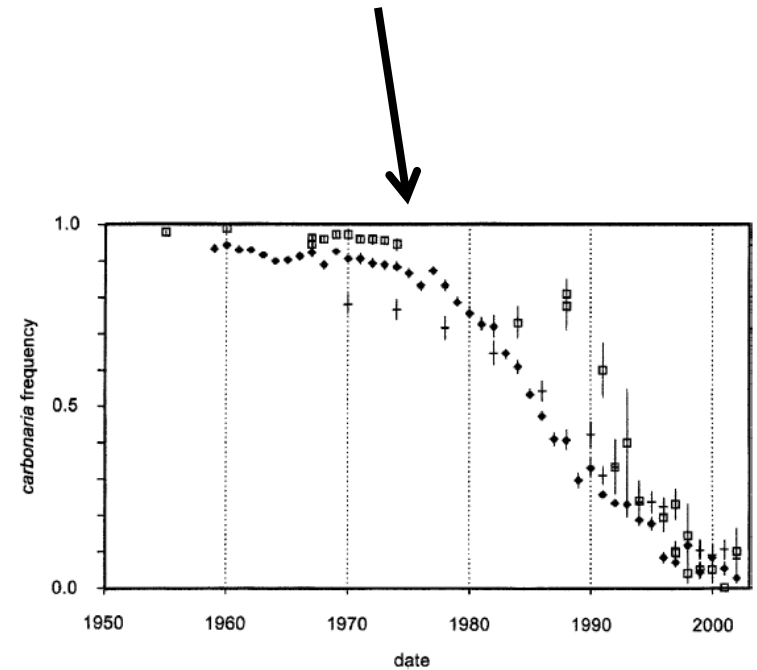
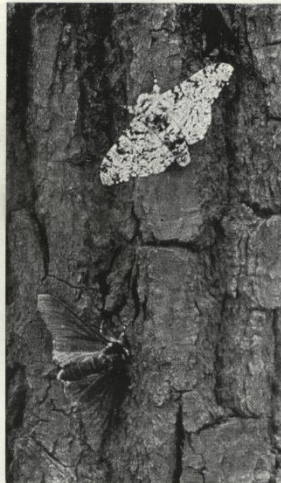
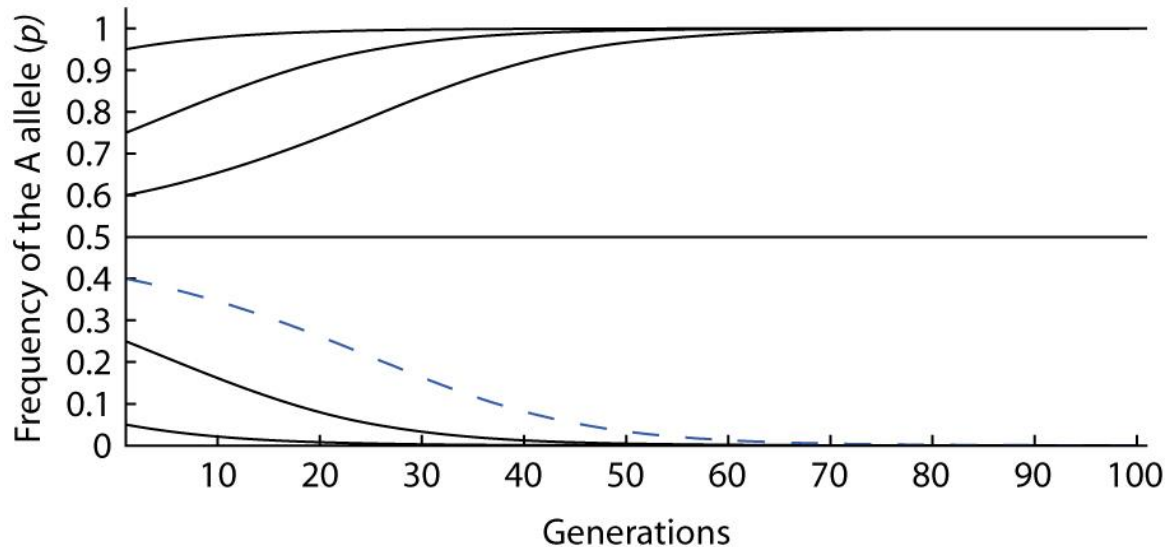


FIGURE 2. DECLINE IN CARBONARIA FREQUENCY IN THE 20TH CENTURY

Solid circles: Caldby, Wirral, northwestern England near the border with northern Wales (Clarke et al. 1985; Clarke et al. 1990; Clarke et al. 1994; Grant et al. 1996); squares: Manchester area, northwestern England (Bishop et al. 1978a; Cook et al. 1999); crosses: Kent, east of London (West 1994, 2003). Vertical lines are standard errors.

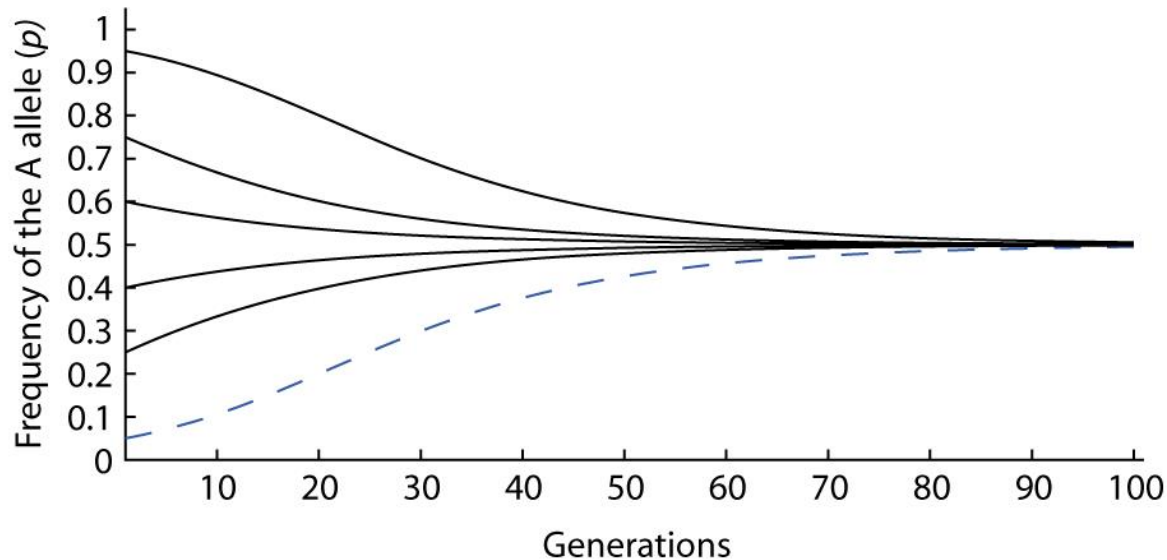
Selekce proti heterozygotům (underdominance)

- Vede fixaci alely s vyšší frekvencí v populaci.
- Pokud původní frekvence alel 50%, jsou v populaci udržovány obě alely. To je však v reálných populacích nestabilní, protože dříve či později dojde k převaze jedné alely působením genetického driftu.



Selekce ve prospěch heterozygotů (overdominance)

- V populaci se dlouhodobě udržují obě alely.
- Pokud fitness homozygotů AA a aa je stejná, v populaci se udržuje stejná frekvence obou alel (za této situace je v populaci nejvíc heterozygotů).



Příklad selekce ve prospěch heterozygotů

Srpkovitá anémie

- Chudokrevnost způsobená srpkovitým tvarem červených krvinek.
- Způsobena recesivní mutací. Recesivní homozygoti nepřežijí. Heterozygoti jsou v pořádku, navíc jsou imunní proti malárii. Proto častý výskyt této choroby v tropické Africe.

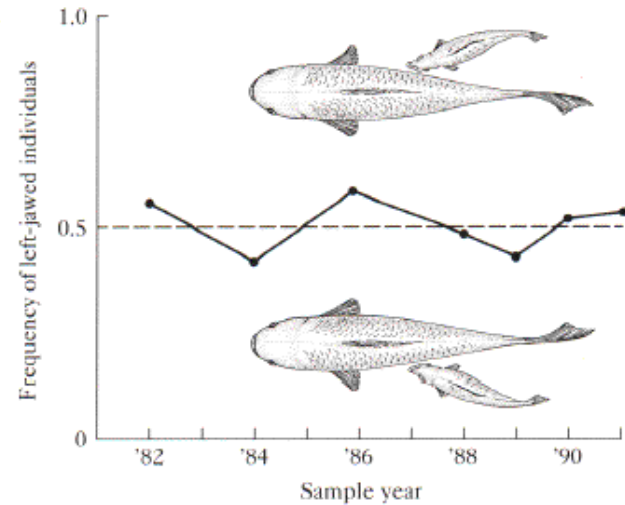


Selekce udržující polymorfismus v populaci (balancing selekce)

- Selekcce ve prospěch heterozygotů
- Frekvenčně závislá selekce
- Cyklická selekce



Křivka obecná (*Loxia curvirostra*)
zobák překřížený na obě strany k otevření
levotočivých a pravotočivých šišek



Cichlida (*Perissodus microlepis*)
tlamu natočenou napravo či nalevo podle
toho, ze které strany ožírá šupiny ryb

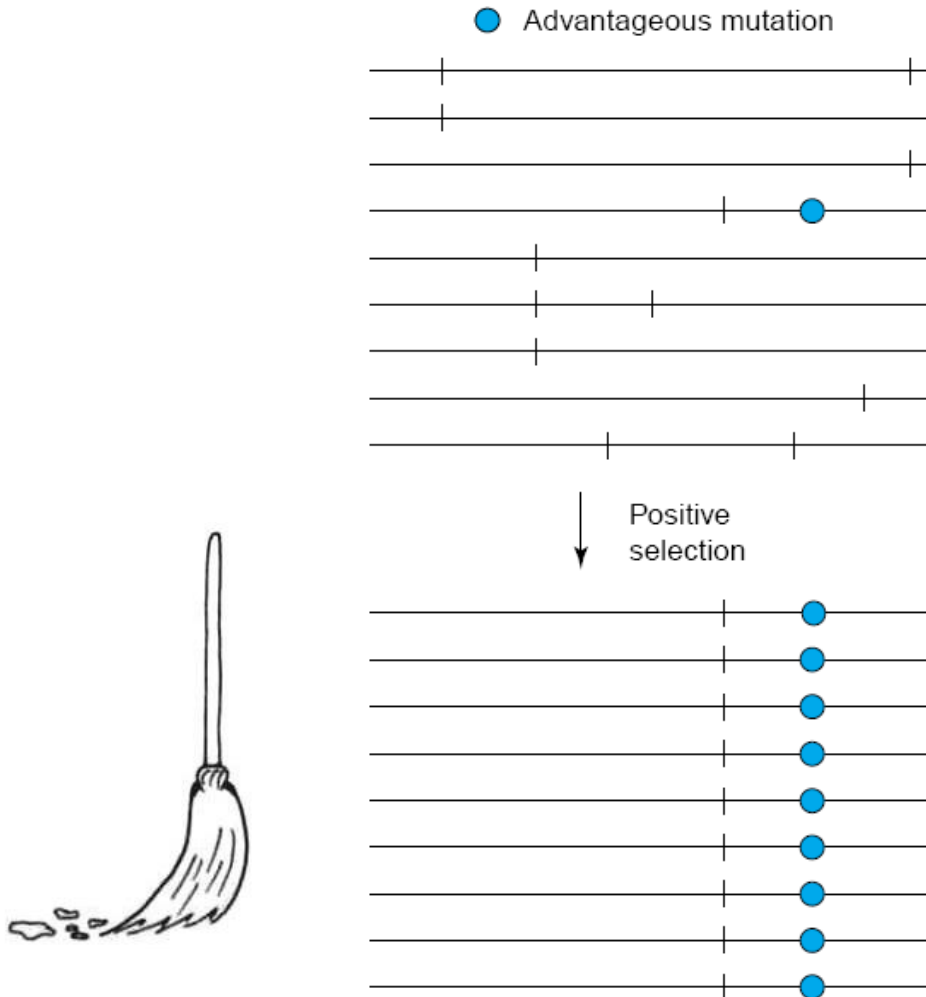
„Genetic hitchhiking“ genetické svezení se



Evoluční osudy genů ležících na stejném chromosomu nejsou nezávislé.
Vzájemně se ovlivňují.

Genetický draft

- zvýšení frekvence alely v populaci díky genetické vazbě s výhodnou mutací.

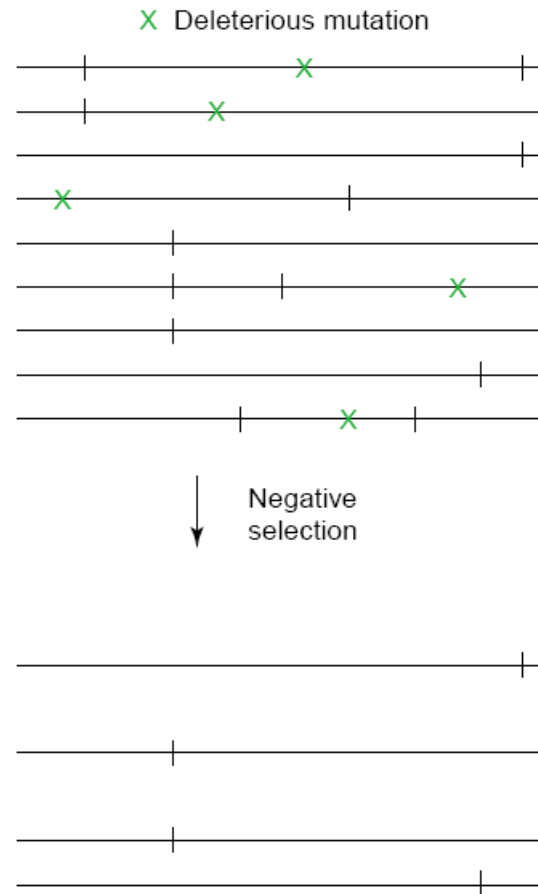


Selekční vymetení „selective sweep“

- snížení genetické variability v okolí výhodné mutace.

Selekce na pozadí („background selection“)

- Snížení frekvence alely díky genetické vazbě s nevýhodnou mutací.
- Vede ke snížení genetické variability, není však tak výrazné, jako u selekčního vymetení.



„Selective sweeps“ v lidské populaci

- Recentní selekce před max. N_e generacemi (~ 250 000 lety).
- Identifikováno 101 selective sweeps (10% genomu).
- Mezi geny ležícími v oblastech selective sweeps:
 - geny ovlivňující zbarvení kůže
 - čichové receptory
 - geny ovlivňující vývoj nerovnovážného systému
 - geny imunitního systému
 - centromery

....

Williamson et al. 2007.

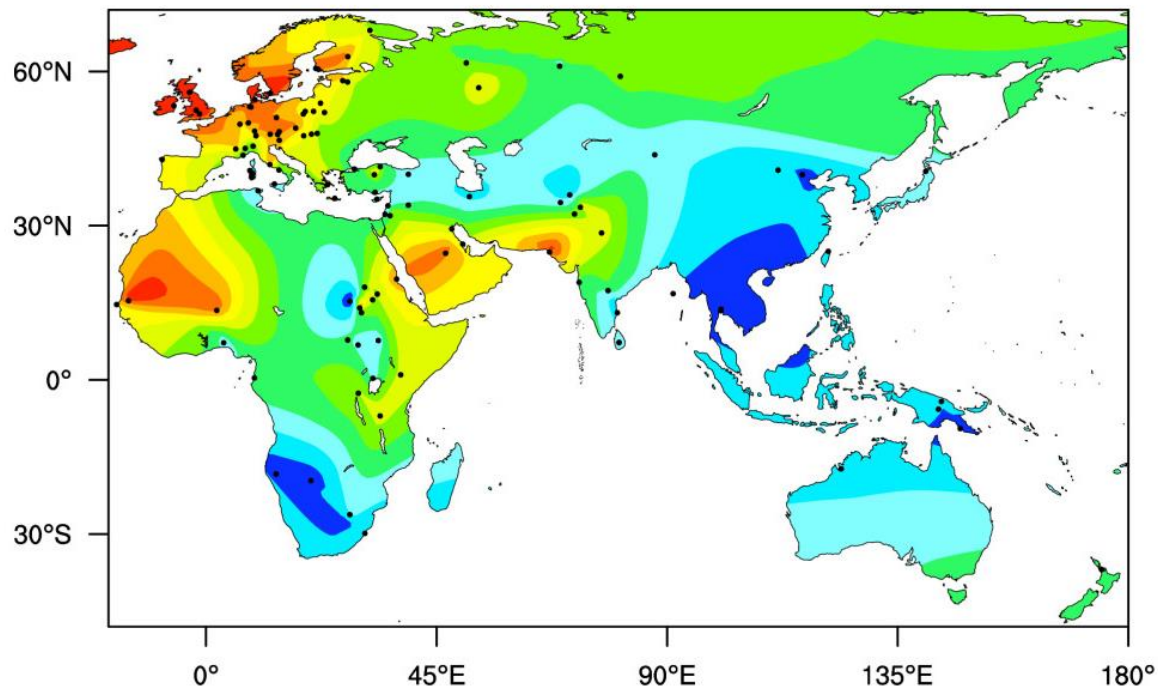


LCT gen kódující laktázu

- V lidské populaci vzniklo nezávisle několik mutací v LCT genu, které umožňují trávit mléko i v dospělosti.
- Souvisí s rozšířením pasterectví.



Výskyt laktázové perzistence



Mezi pozitivně selektovanými geny jsou i geny podmiňující lidské choroby

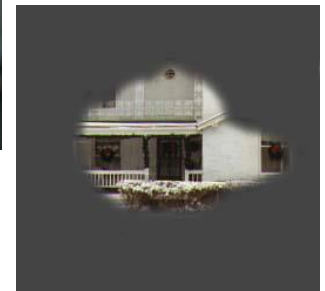
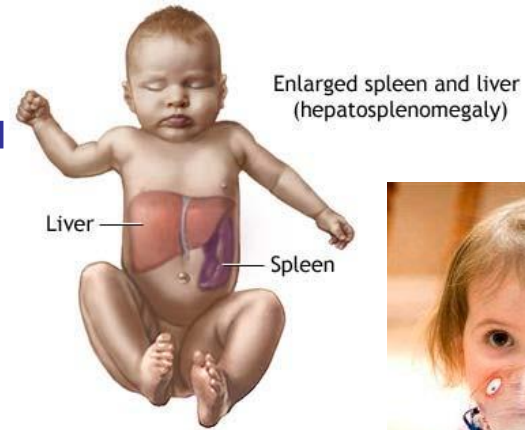
PCDH15 - Uscherův syndrom

CFTR - Cystická fibróza

ALMS1 - Alstromův syndrom

GBA - Gaucherova choroba

atd.

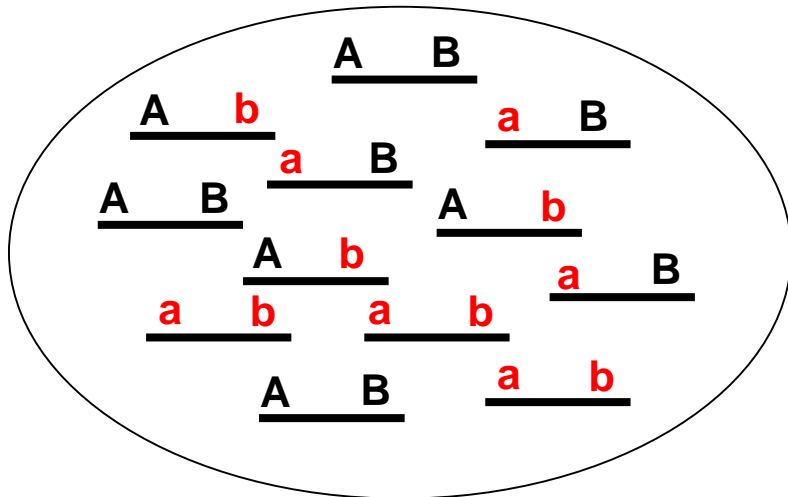


Jak může frekvenci mutací způsobujících choroby ovlivňovat pozitivní selekce?

1. Mutace způsobující chorobu je recesivní a v heterozygotním stavu přináší nějakou výhodu (balancing selekce).
2. V historii došlo ke změně selekčního režimu. Dříve výhodná mutace je dnes nevýhodná.

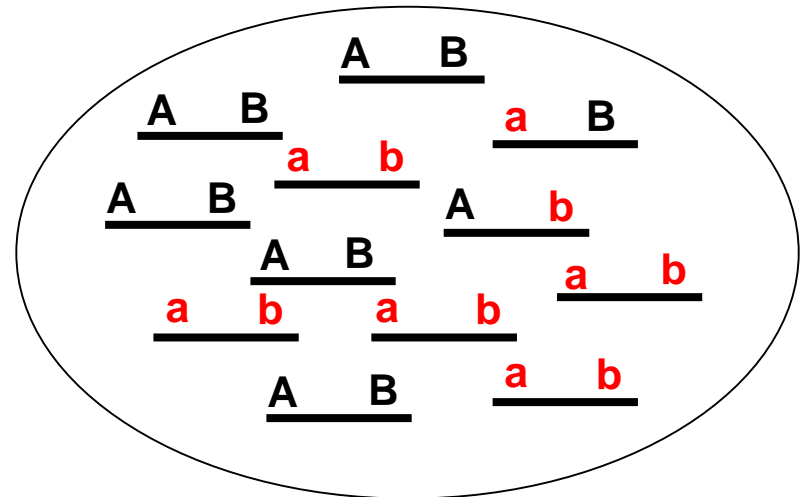
Vazebná nerovnováha („linkage disequilibrium“)

- Vyjadřuje skutečnost, že se určité kombinace alel ve dvou či více lokusech v populaci vyskytují častěji či méně často než by odpovídalo jejich náhodné kombinaci.



haplotypy **AB**.... 25%
ab.... 25%
aB.... 25%
Ab.... 25%

VAZEBNÁ ROVNOVÁHA

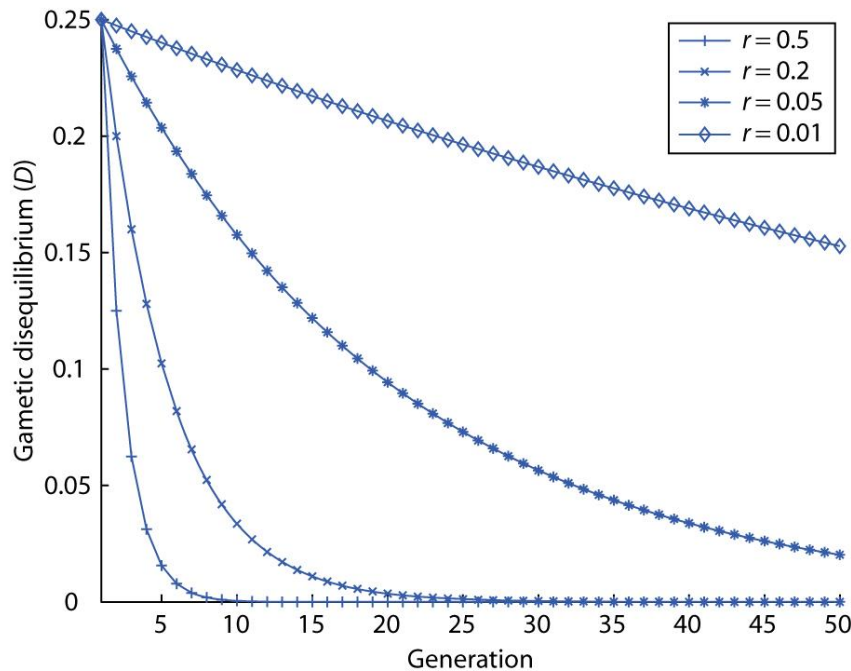


AB.... 40%
ab.... 40%
aB.... 10%
Ab.... 10%

VAZEBNÁ NEROVNOVÁHA

Vazebná nerovnováha (D)

- Míra vazebné nerovnováhy závisí nepřímoúměrně na míře rekombinace (r) a efektivní velikosti populace (N_e).
- Vazebná nerovnováha způsobená vzájemnou vazbou genů po čase v populaci vymizí.
- Selektce zvyšuje míru vazebné nerovnováhy v genomu.

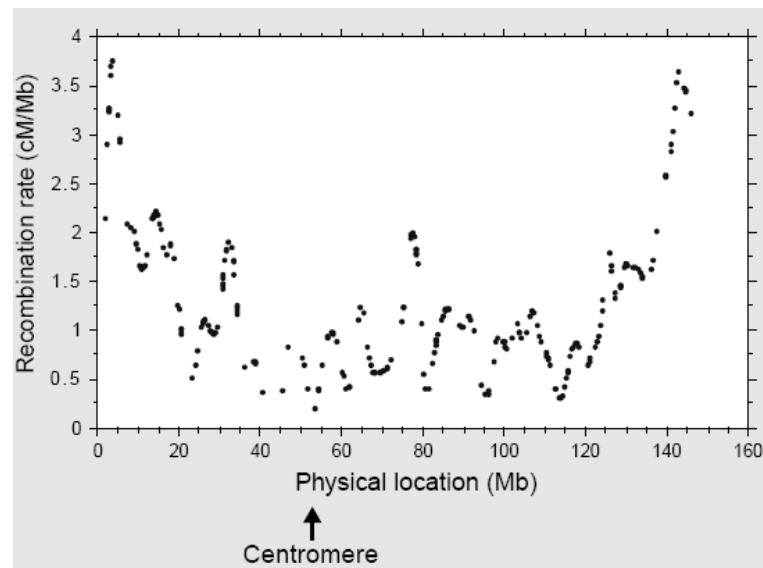


$$D = \frac{1}{4N_e r}$$

Populační rekombinační rychlost

Míra rekombinace (r)

- Odhaduje se jako počet cM na Mb. U člověka v průměru 1cM ~ 1Mb. U myši 1cM ~ 2Mb. Liší se však výrazně v různých částech genomu.
- Většina rekombinačních událostí v určitých krátkých úsecích – horká místa rekombinace. Pozice a síla horkých míst se v evoluci rychle mění. Jsou variabilní v i rámci druhu.
- Míra rekombinace se liší mezi pohlavími. Haldane-Huxley pravidlo: Pokud jedno pohlaví nerekombinuje vůbec, pak je to vždy pohlaví heterogametické
- Obecně větší míra rekombinace na malých chromosomech než na velkých.
- Obecně rekombinace méně častá u centromer a častější u telomer.



Vazebná nerovnováha (D)

$D = \text{pozorované} - \text{očekávané frekvence kombinace alel (haplotypů)}$

Očekávané frekvence kombinace alel (tj. náhodné kombinace) jsou dané pouze frekvencí alel v populaci.

haplotyp	očekávané frekvence	
AB	$p_1 q_1$	8%
ab	$p_2 q_2$	48%
Ab	$p_1 q_2$	32%
aB	$p_2 q_1$	12%

p_1 ... frekvence alely A 40%
 p_2 ... frekvence alely a 60%
 q_1 ... frekvence alely B 20%
 q_2 ... frekvence alely b 80%

$D = 0$ vazebná rovnováha
 $D > 0$ či $D < 0$ vazebná nerovnováha