

Podstawy genetyki populacji

Genetyka mendlowska i ewolucja. Dobór i dryf.

Równowaga Hardy'ego-Weinberga

- W populacji będącej w równowadze H-W częstości alleli nie zmieniają się
- Nie przebiega ewolucja
- Mechanizmy zaburzające równowagę H-W mogą być mechanizmami ewolucji

Mechanizmy zmieniające częstość alleli

- Mutacje
- Dobór
- Migracje
- Dryf

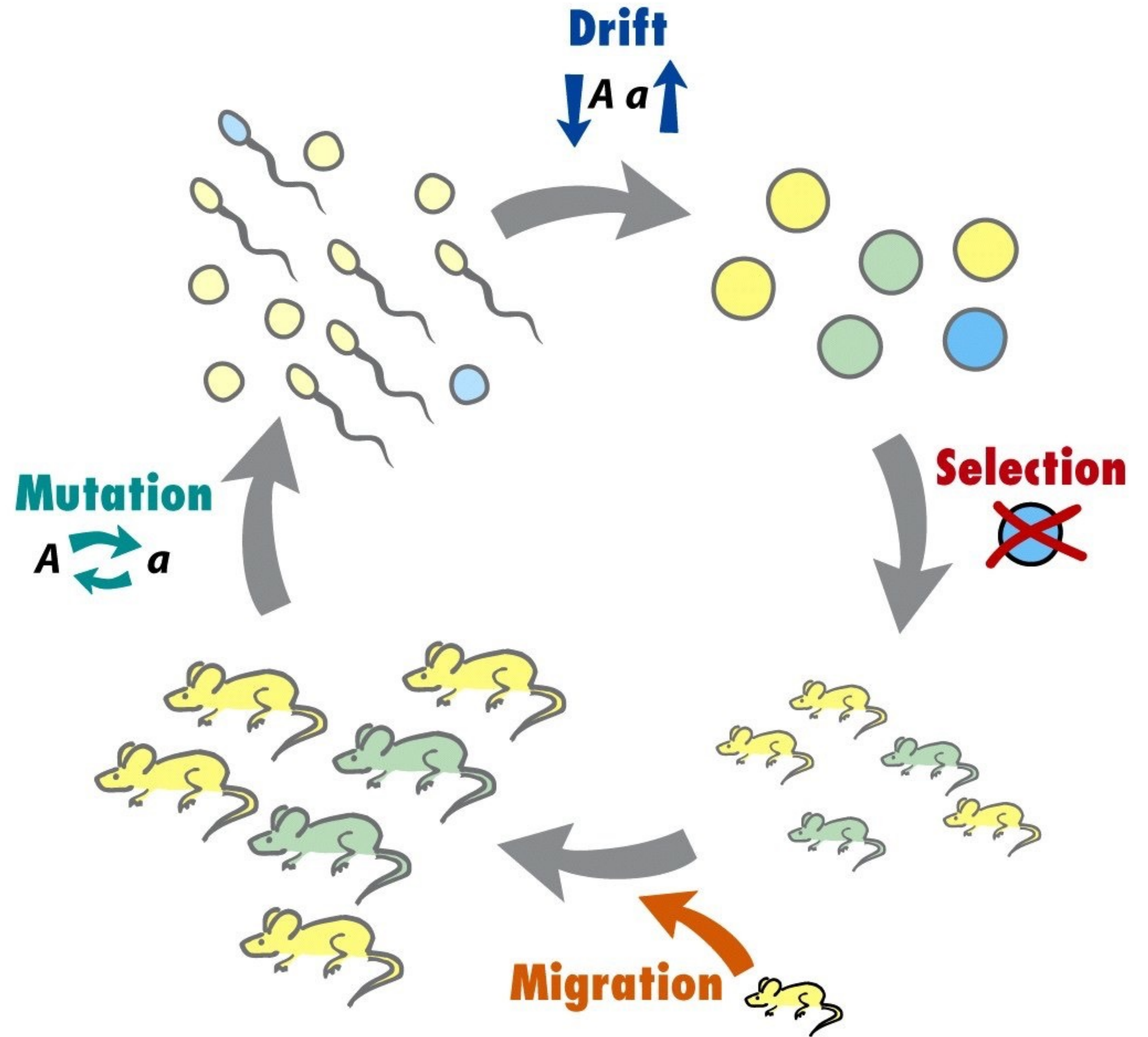


Figure 6-10 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Dobór

Dostosowanie (w) – prawdopodobieństwo odniesienia sukcesu reprodukcyjnego przez osobnika o danym genotypie

$$\mathbf{A1A1} : W_{11}$$

$$\mathbf{A1A2} : W_{12}$$

$$\mathbf{A2A2} : W_{22}$$

$$w = 1 - s$$

gdzie s to współczynnik selekcji

Nie ma znaczenia, czy chodzi o prawdopodobieństwo przeżycia, czy o liczbę wyprodukowanych gamet, czy o kondycję potomstwa itp.

“walka o byt” – uproszczona i niekiedy myląca metafora

Dobór zmienia częstość alleli

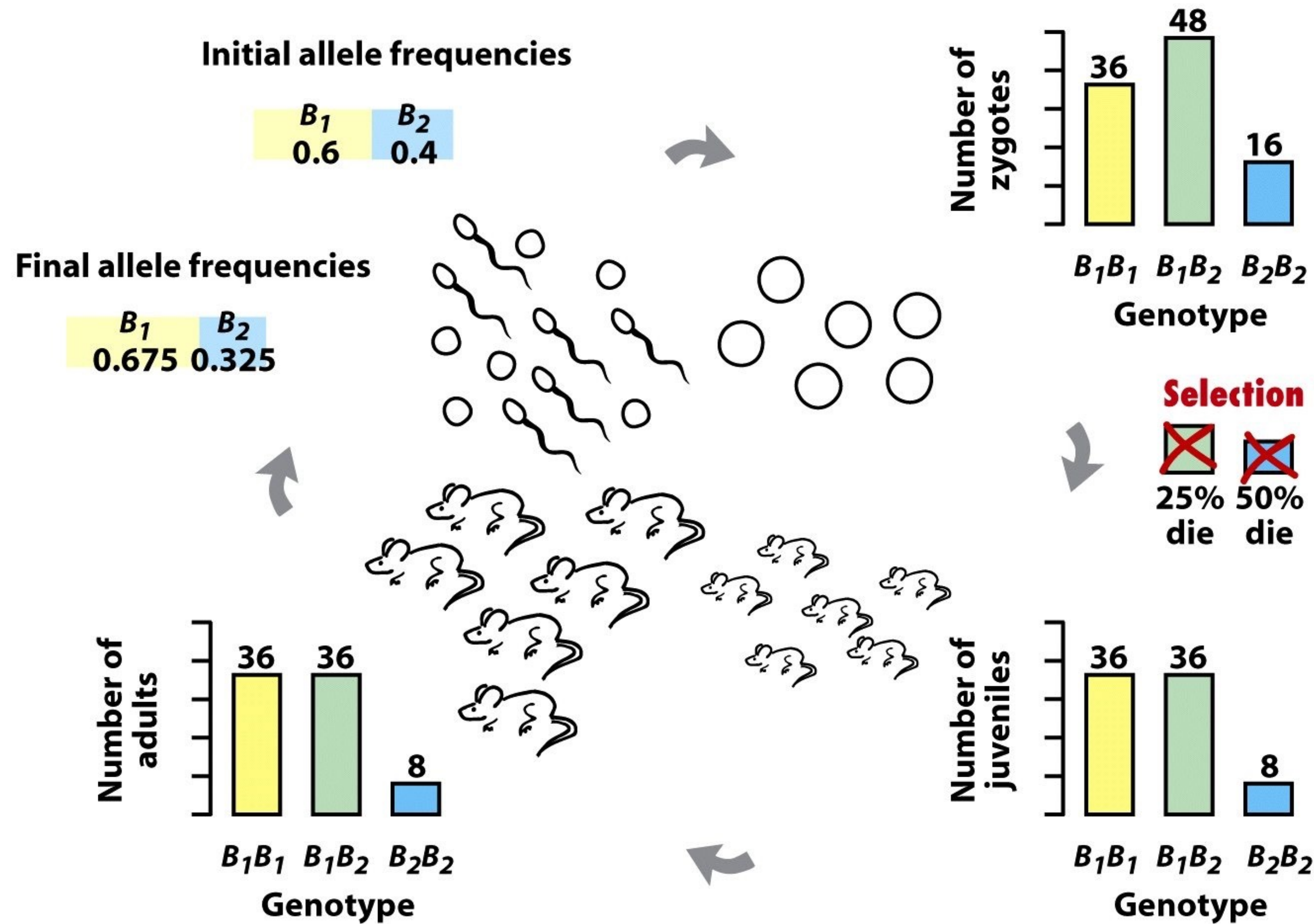


Figure 6-11 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Dobór – model ogólny

Dostosowanie (w)

A1A1 : w_{11}

A1A2 : w_{12}

A2A2 : w_{22}

Średnie dostosowanie populacji:

$$\bar{w} = p^2 w_{11} + 2pqw_{12} + q^2 w_{22}$$

Nowe częstości genotypów

A1A1

A1A2

A2A2

$$\frac{p^2 w_{11}}{\bar{w}}$$

$$\frac{2pqw_{12}}{\bar{w}}$$

$$\frac{q^2 w_{22}}{\bar{w}}$$

Silna i słaba selekcja - symulacje

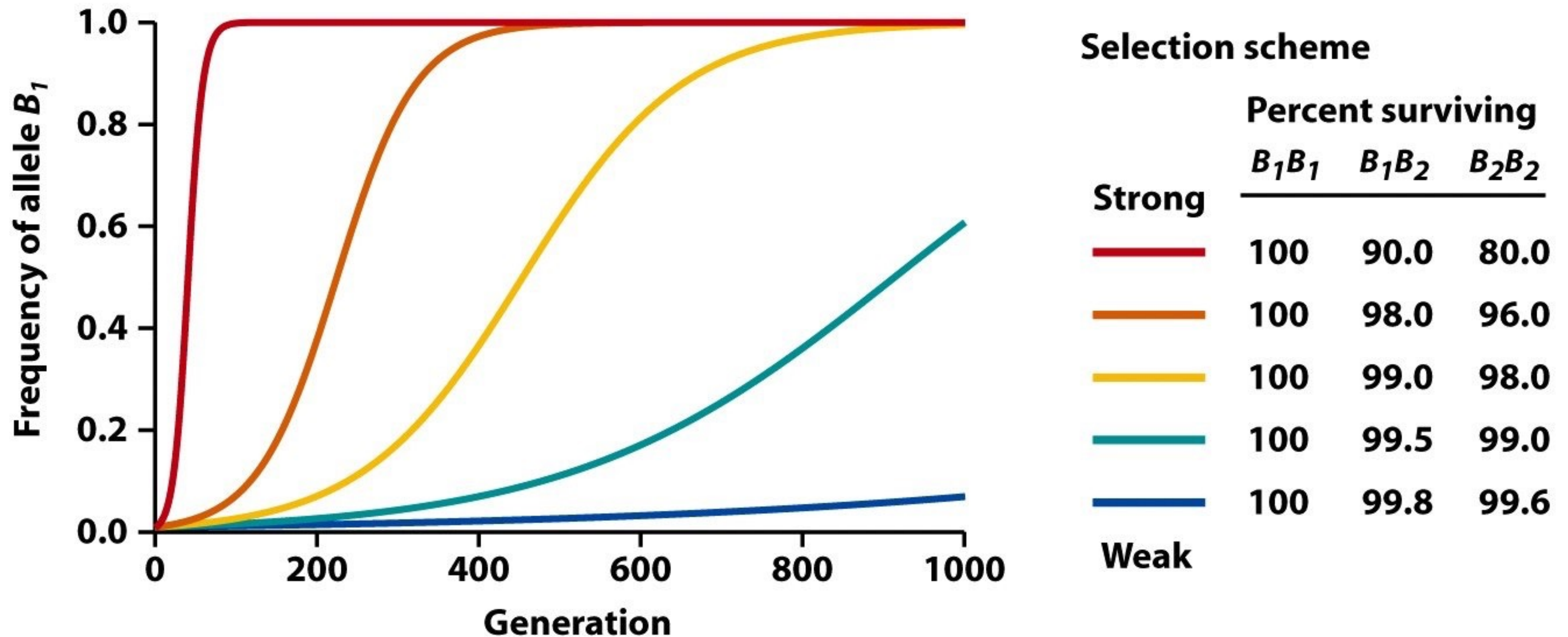
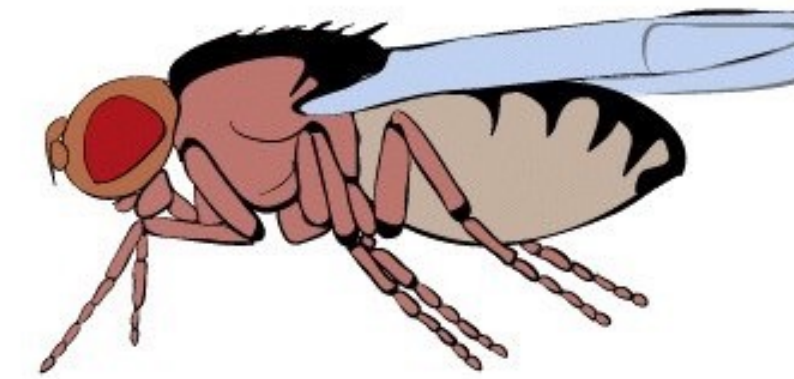
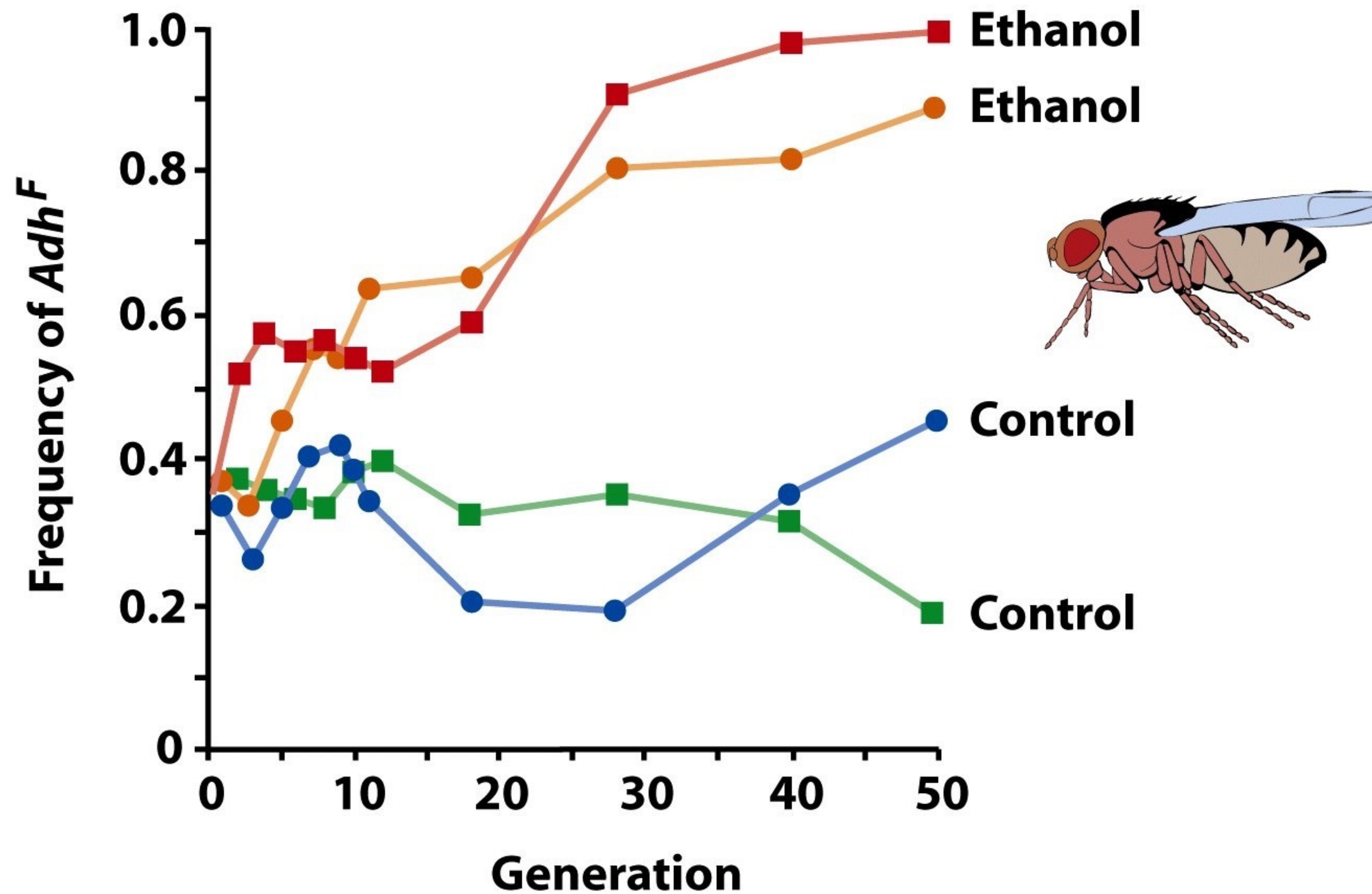


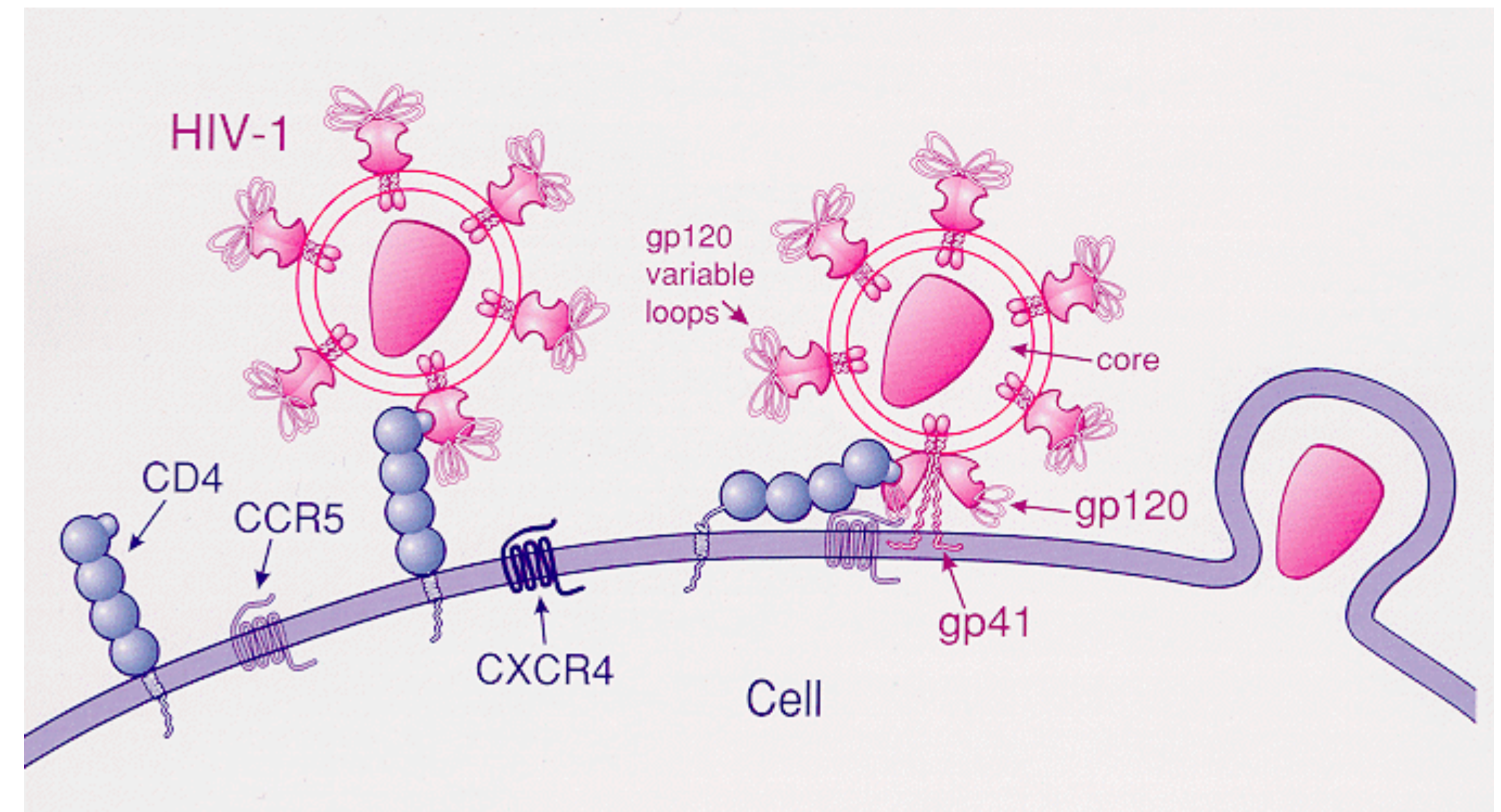
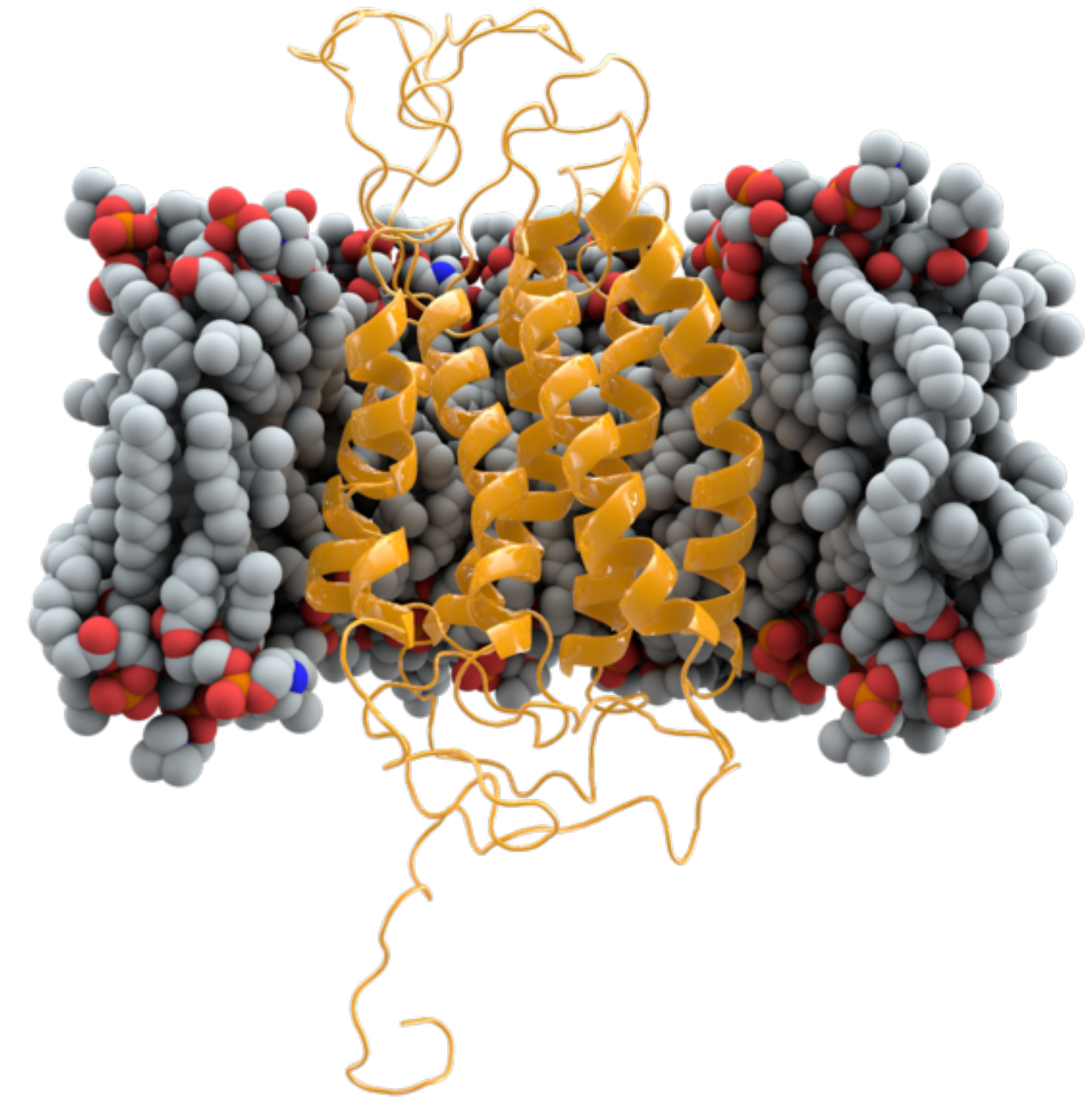
Figure 6-12 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Przykład empiryczny



CCR5 i AIDS u człowieka

- CCR5 koduje receptor cytokin
- Jest wykorzystywany jako koreceptor przez wirusa HIV



Allel *CCR5*- Δ 32

- Rzadko spotykany
- Homozygoty Δ 32/ Δ 32 są odporne na infekcję HIV
- Allel najczęściej występuje w Europie, w Afryce jest rzadki

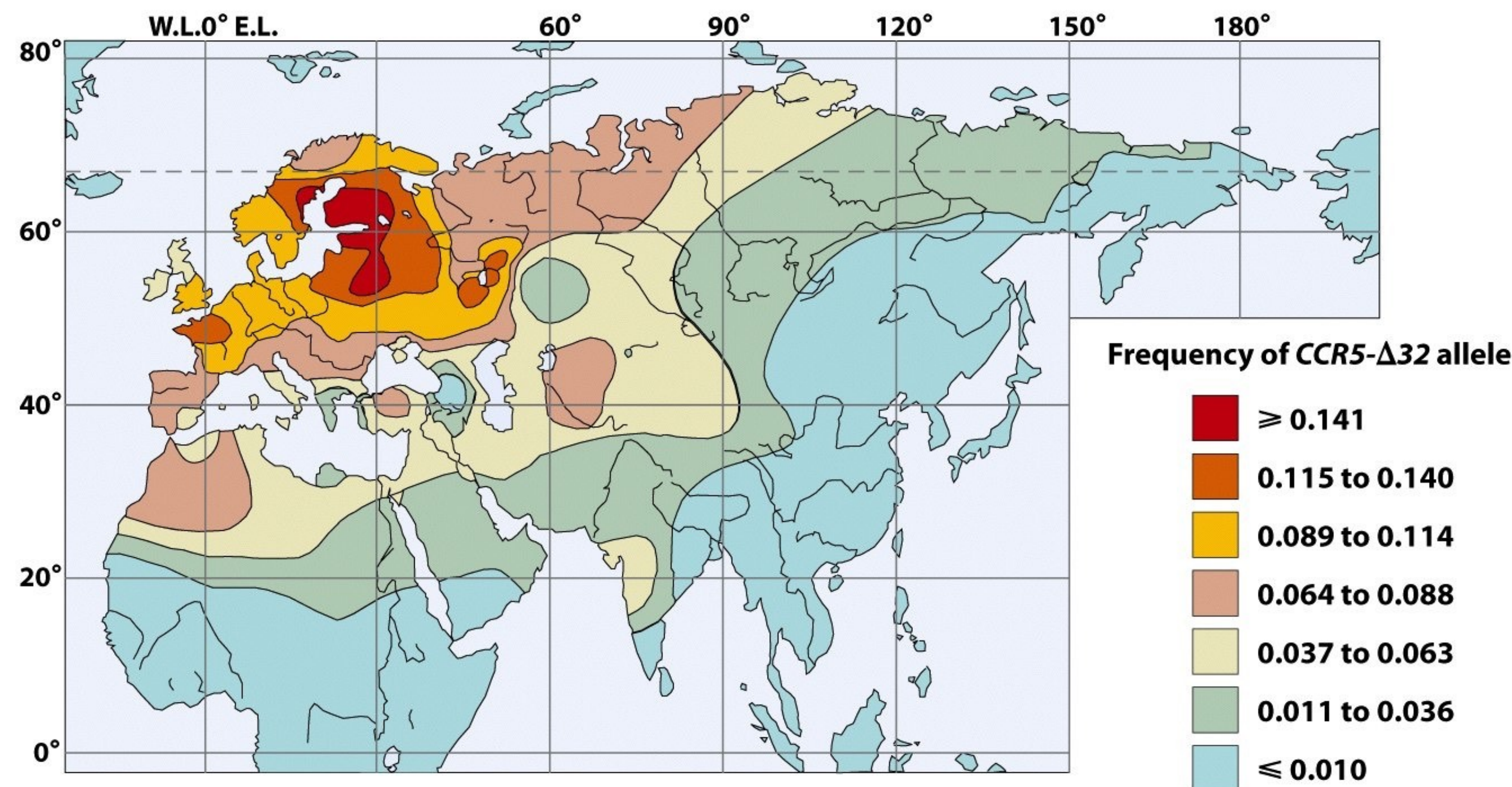


Figure 1-20 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Allel *CCR5*- Δ 32

- Epidemia AIDS trwa zbyt krótko, by wpłynąć na częstości allelu (u człowieka 1 pokolenie to ~25 lat)
- Możliwe przyczyny takiego rozmieszczenia
 - Nadaje częściową oporność na inny patogen (np. dżuma)
 - Dryf genetyczny – allel pojawił się w Skandynawii i rozprzestrzenił po Europie podczas najazdów Wikingów (VIII-X w.)
 - Homozygoty Δ 32/ Δ 32 są bardziej podatne na infekcję wirusem gorączki Zachodniego Nilu – kontrselekcja w Afryce
- Czy presja selekcyjna HIV spowoduje znaczący wzrost częstości allelu Δ 32 u człowieka?

Czy presja selekcyjna HIV spowoduje znaczący wzrost częstości allelu $\Delta 32$ u człowieka?

- Wysoka częstość początkowa i silny dobór
 - $p = 0,2$ (najwyższa notowana wartość)
 - 25% osobników $+/+$ i $+\Delta 32$ umiera na AIDS nie wydawszy na świat potomstwa

$$A1A1: w_{11} = 1$$

$$A1A2: w_{12} = 0,75$$

$$A2A2: w_{22} = 0,75$$

Czy presja selekcyjna HIV spowoduje znaczący wzrost częstości allelu $\Delta 32$ u człowieka?

- Wartości te nie są realistyczne
- $p = 0,2$ tylko w niektórych populacjach w Europie (Aszkenazyjczycy)
- 25% śmiertelność tylko w niektórych rejonach Afryki (Botswana, Namibia, Zimbabwe)

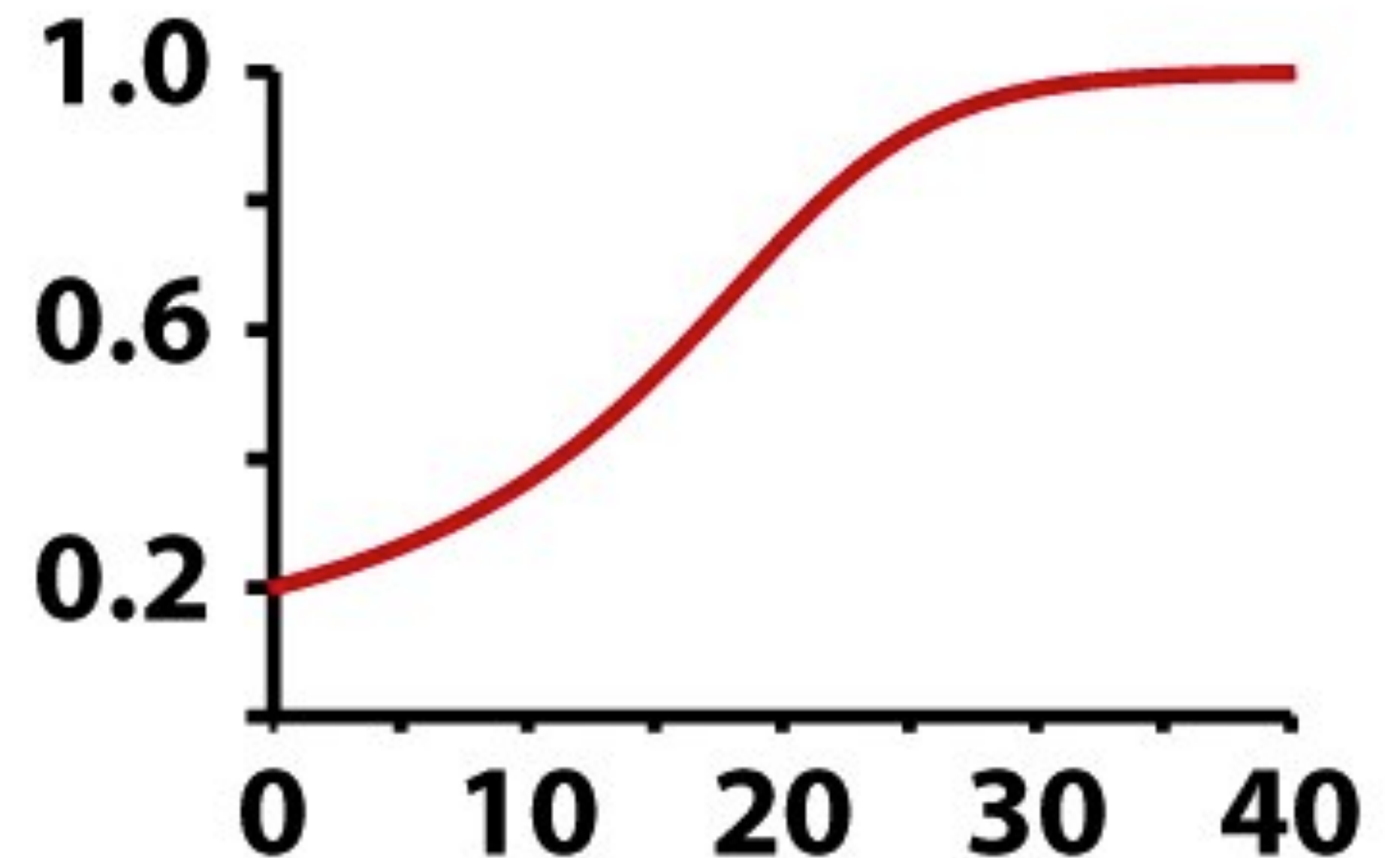
Frequency of
CCR5- $\Delta 32$ allele

(a)

Initial frequency: 0.2

Fraction surviving:

| | | |
|-------------|---------------------------------|---|
| +/+ | +/$\Delta 32$ | $\Delta 32/\Delta 32$ |
| 0.75 | 0.75 | 1.0 |



Czy presja selekcyjna HIV spowoduje znaczący wzrost częstości allelu $\Delta 32$ u człowieka?

- Wysoka częstość początkowa i słaby dobór
 - $p = 0,2$ (najwyższa notowana wartość)
 - 0,5% osobników $+/+$ i $+\Delta 32$ umiera na AIDS nie wydawszy na świat potomstwa

$$A1A1: w_{11} = 1$$

$$A1A2: w_{12} = 0,995$$

$$A2A2: w_{22} = 0,995$$

Czy presja selekcyjna HIV spowoduje znaczący wzrost częstości allelu $\Delta 32$ u człowieka?

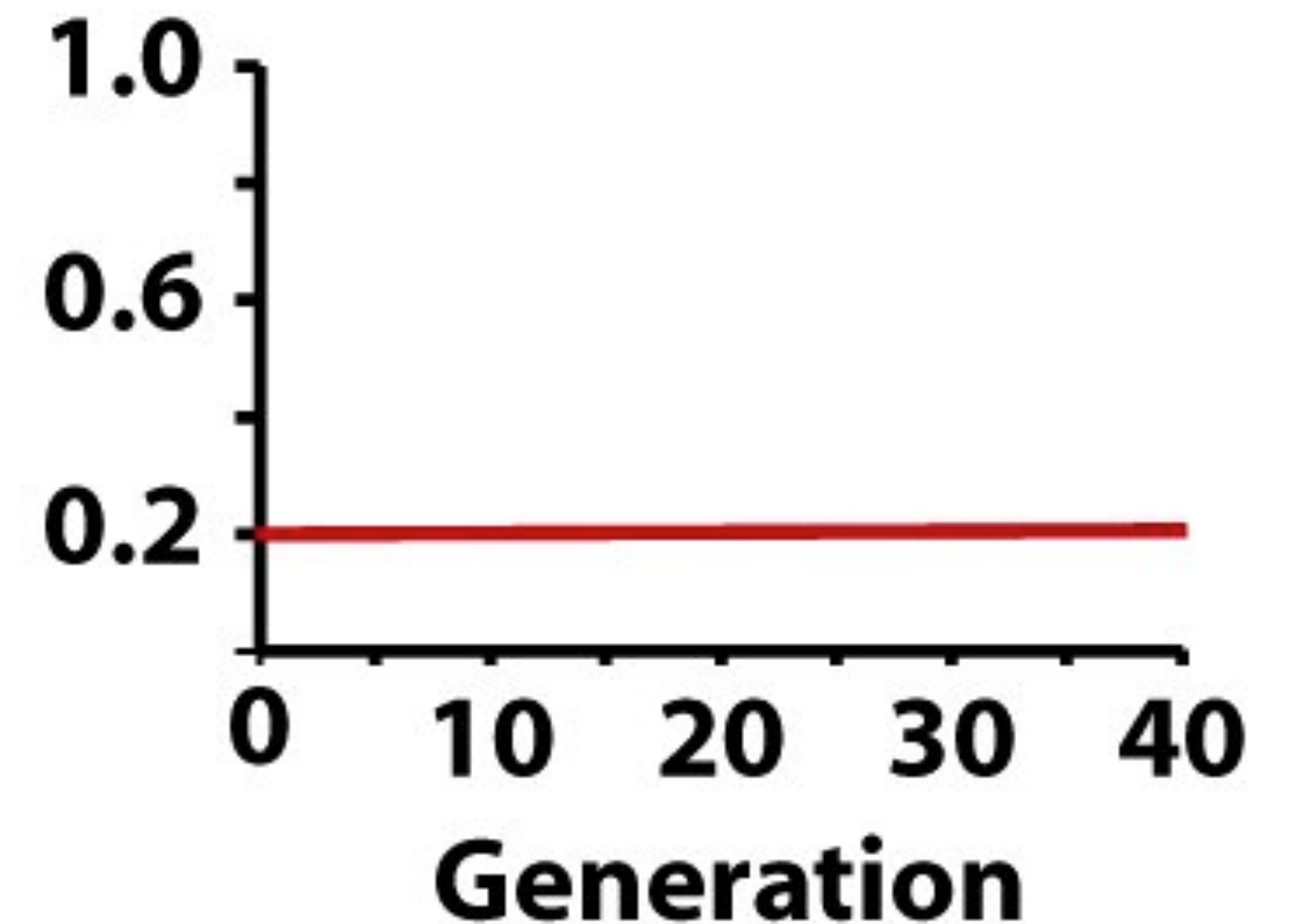
- $p = 0,2$ (najwyższa notowana wartość)
- 0,5% osobników $+/+$ i $+\Delta 32$ umiera na AIDS nie wydawszy na świat potomstwa
- Wartości te są realistyczne dla Europy

(b)

Initial frequency: 0.2

Fraction surviving:

| | | |
|-------|--------------|-----------------------|
| $+/+$ | $+\Delta 32$ | $\Delta 32/\Delta 32$ |
| 0.995 | 0.995 | 1.0 |



Czy presja selekcyjna HIV spowoduje znaczący wzrost częstości allelu $\Delta 32$ u człowieka?

- Niska częstość początkowa i silny dobór
 - $p = 0,01$
 - 25% osobników $+/+$ i $+\Delta 32$ umiera na AIDS nie wydawszy na świat potomstwa

$$A1A1: w_{11} = 1$$

$$A1A2: w_{12} = 0,75$$

$$A2A2: w_{22} = 0,75$$

Czy presja selekcyjna HIV spowoduje znaczący wzrost częstości allelu $\Delta 32$ u człowieka?

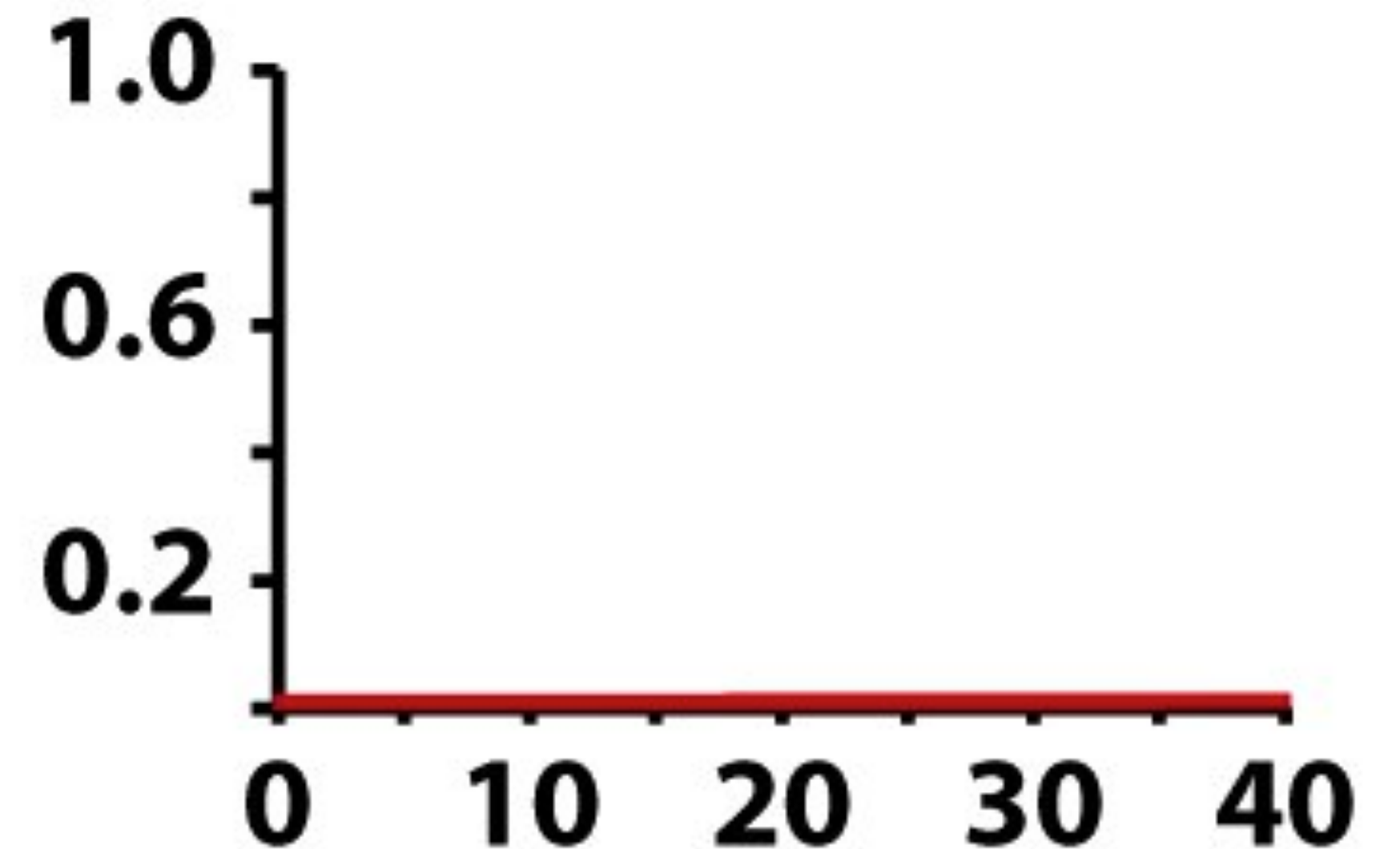
- $p = 0,01$
- 25% osobników $+/+$ i $+\Delta 32$ umiera na AIDS nie wydawszy na świat potomstwa
- Wartości te są realistyczne dla niektórych części Afryki

(c)

Initial frequency: 0.01

Fraction surviving:

| $+/+$ | $+\Delta 32$ | $\Delta 32/\Delta 32$ |
|-------------|--------------|-----------------------|
| 0.75 | 0.75 | 1.0 |



Dobór i dominacja allelu

- Selekcja przeciwko allelowi recesywnemu

Dostosowanie (w)

$$A1A1: w_{11} = 1$$

$$A1A2: w_{12} = 1$$

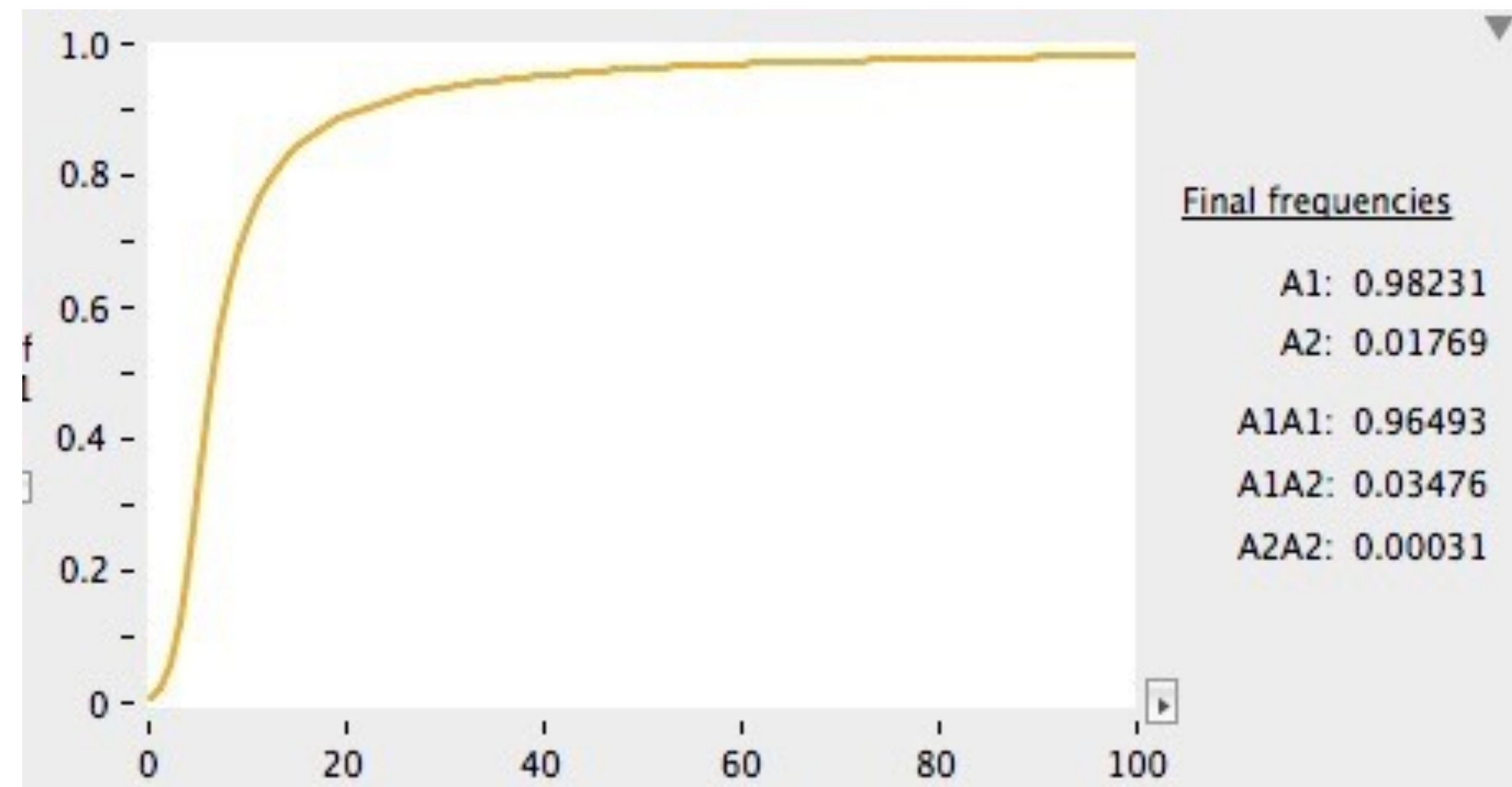
$$A2A2: w_{22} = 1 - s$$

$$p = 0,01$$

$$A1A1: w_{11} = 1$$

$$A1A2: w_{12} = 1$$

$$A2A2: w_{22} = 0,4$$



Dobór i dominacja allelu

- Selekcja przeciwko allelowi dominującemu

Dostosowanie (w)

$$A1A1: w_{11} = 1$$

$$A1A2: w_{12} = 1 - s$$

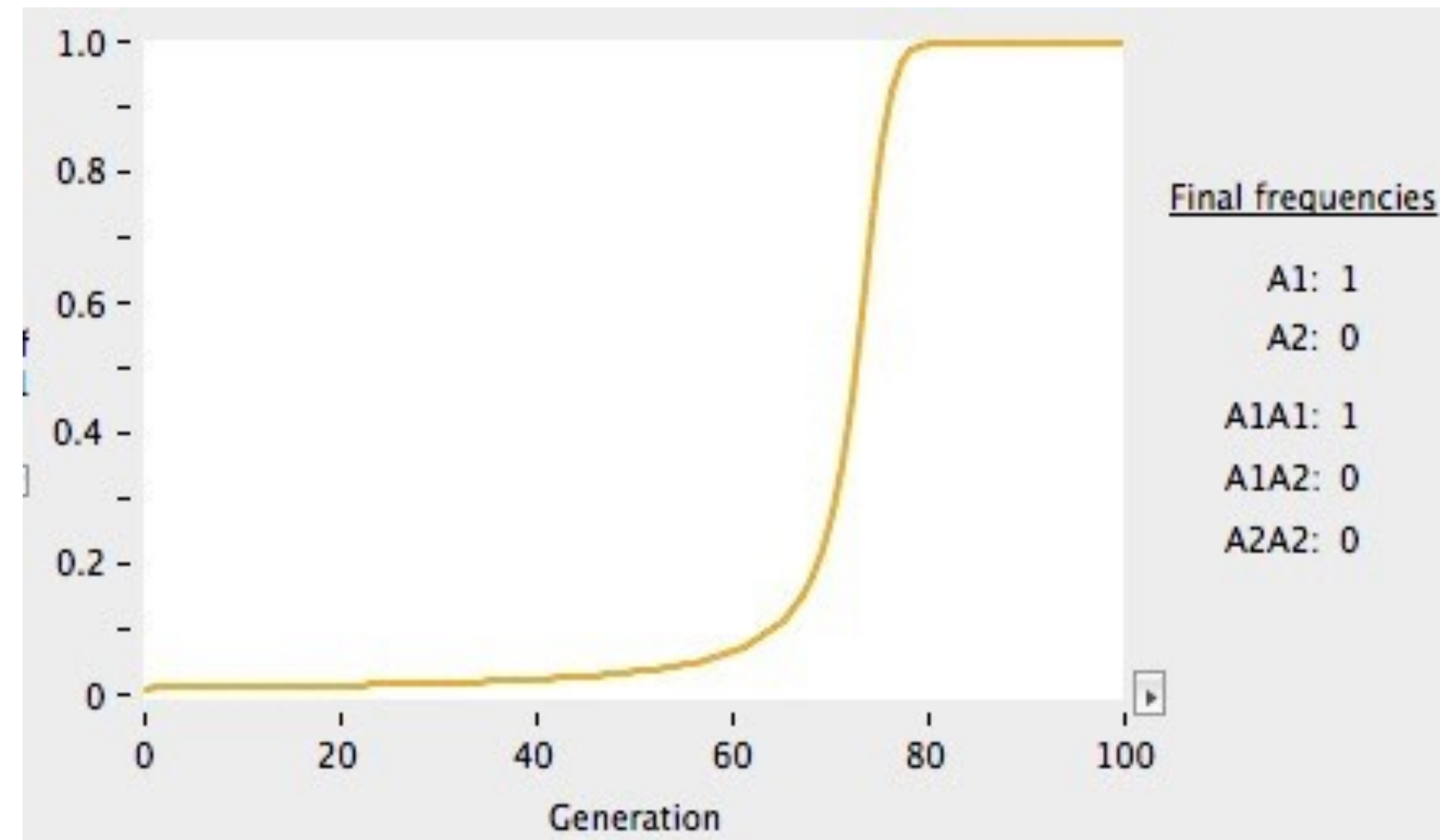
$$A2A2: w_{22} = 1 - s$$

$$p = 0,01$$

$$A1A1: w_{11} = 1$$

$$A1A2: w_{12} = 0,4$$

$$A2A2: w_{22} = 0,4$$

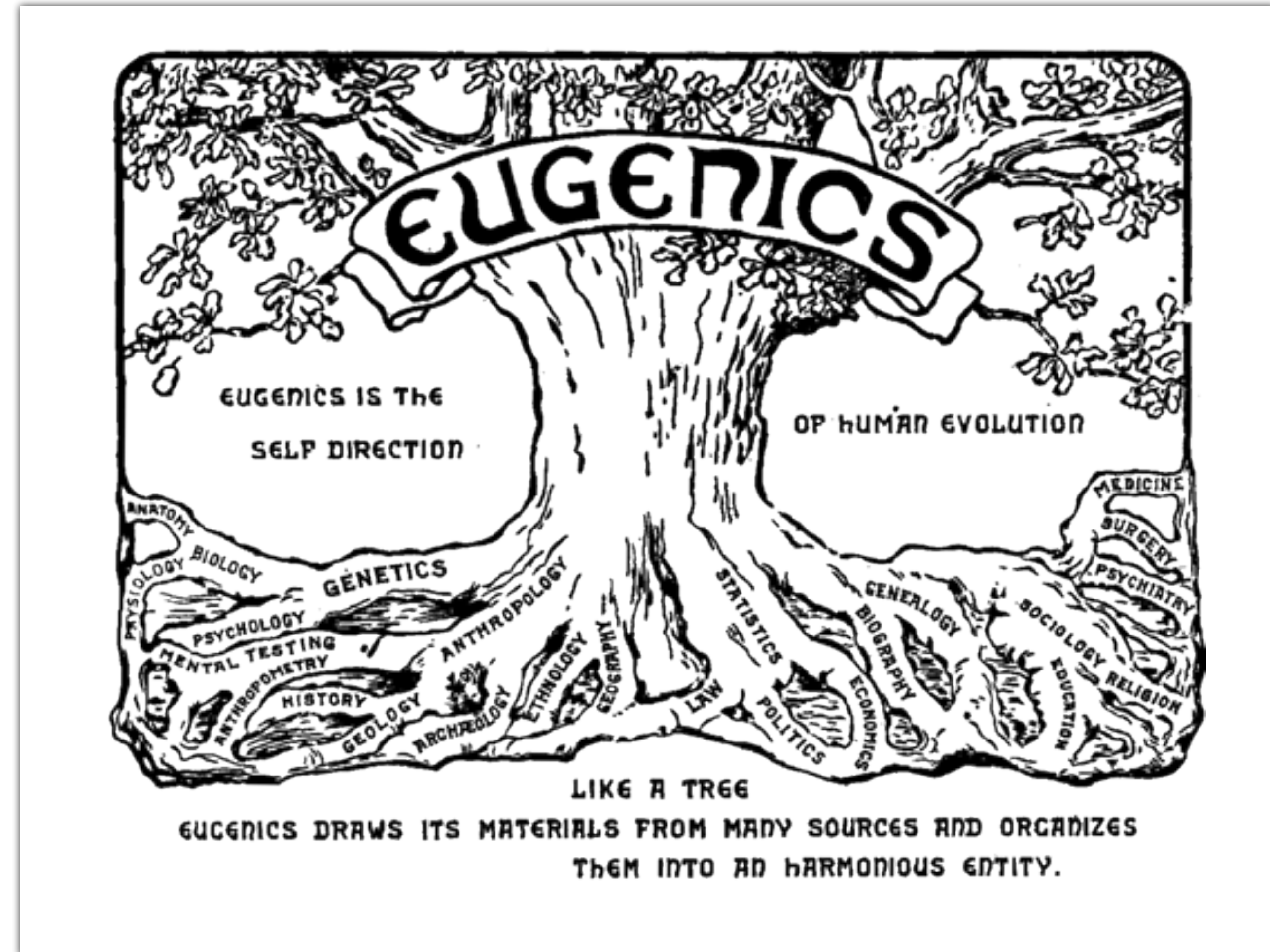


Dobór i dominacja allelu

- Tempo zmian zależy od częstości genotypu podlegającego selekcji w populacji
- Tempo selekcji przeciwko allelowi recesywnemu spada wraz ze spadkiem jego częstości
- Liczba homozygot spada z kwadratem częstości allelu
- Większość puli rzadkiego allelu jest w heterozygotach

Konsekwencje dla człowieka

- Czy można wyeliminować rzadkie cechy recesywne?
- Eugenika
 - program poprawy puli genowej populacji
 - XIX do połowy XX w.
 - Przymusowe sterylizacje
 - 64 000 osób w USA (1907-1963)
 - >60 000 osób w Szwecji (1934-1975)



Eugenika

- Pomijając kwestie etyczne – czy to ma sens?
- Przymusowe sterylizacje w USA – “opóźnienie umysłowe”, ~1% populacji, $q = 0,1$

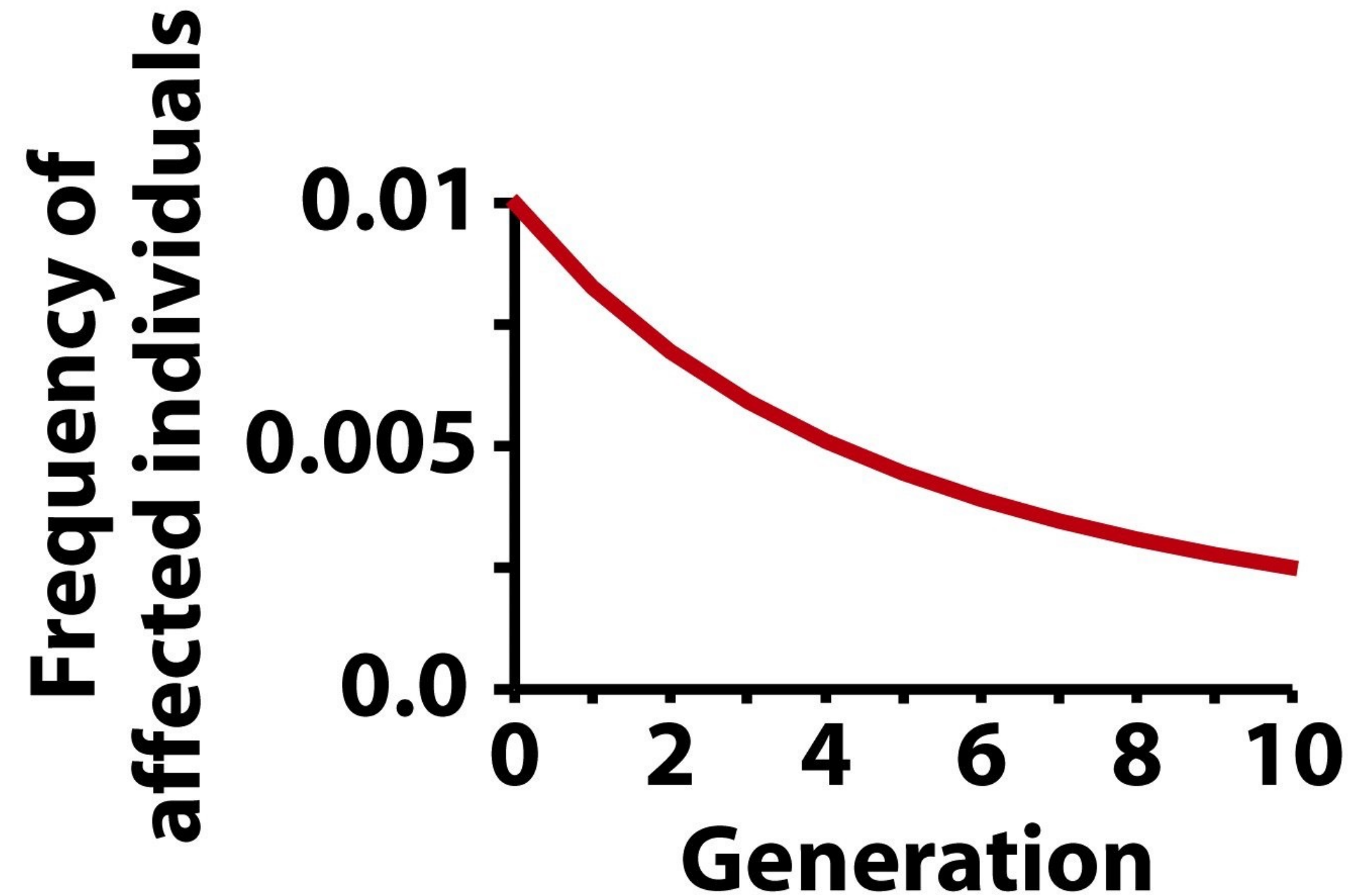


Figure 6-22 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Po 10 pokoleniach
 $q = 0,05$

Po 40 pokoleniach
 $q = 0,02$

Dobór heterozygot

- Przewaga heterozygot nad obiema homozygotami – naddominacja
- Przykład: recesywny allel I u *Drosophila*, homozygoty II – letalne
- Mimo to, allel utrzymuje się w populacji z $p = 0,79$, niezależnie od początkowych wartości p i q

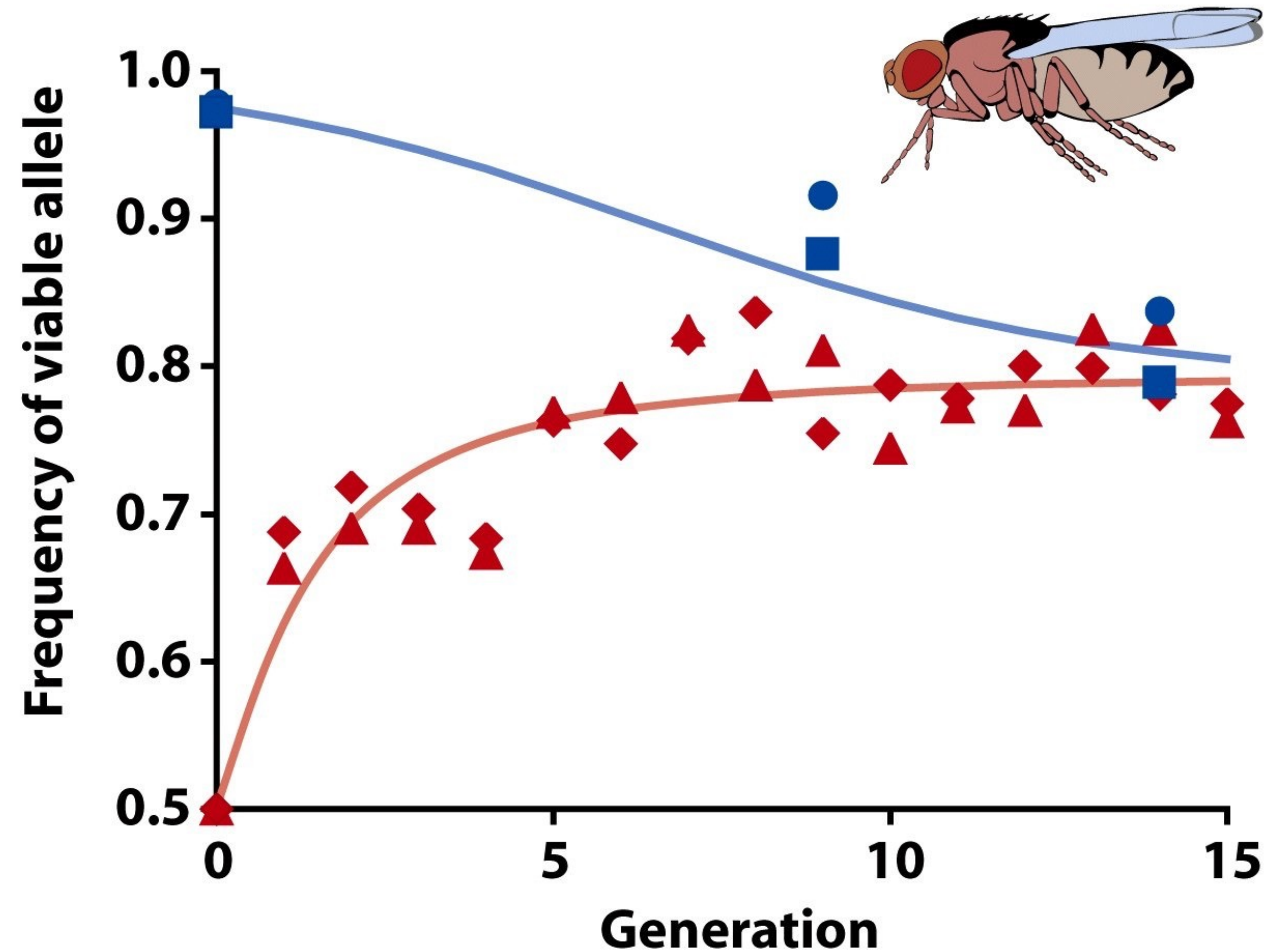
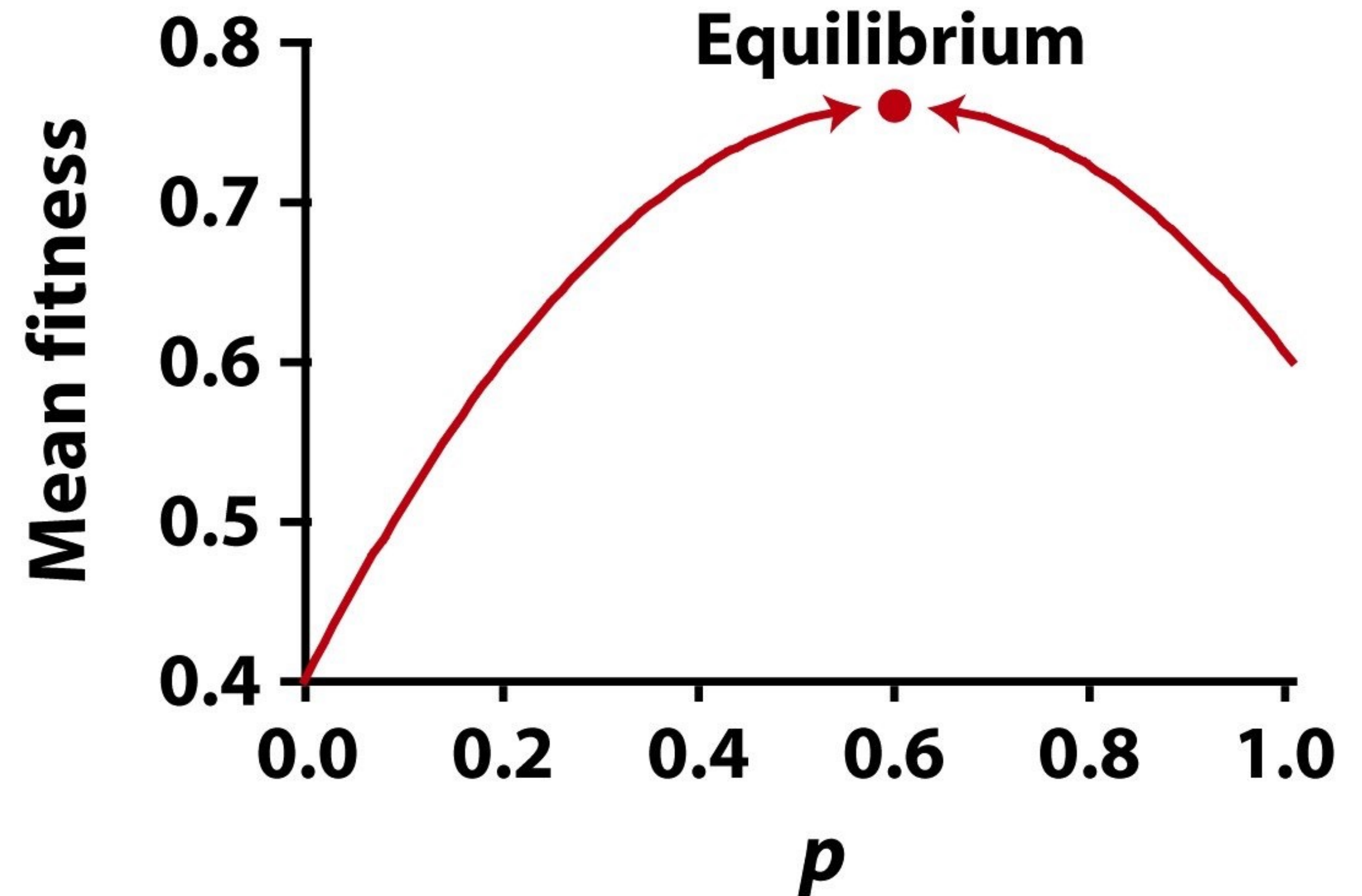


Figure 6-18 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Równowaga

Przy naddominacji (przewaga selekcyjna heterozygot) ustala się równowaga, dobór stabilizuje obecność obu alleli w populacji.

Mean fitness as a function of p for overdominance



Przykłady u człowieka

- Anemia sierpowata (w obszarach występowania malarii)
- Mukowiscydoza (dla najczęstszego allelu $\Delta F508$)

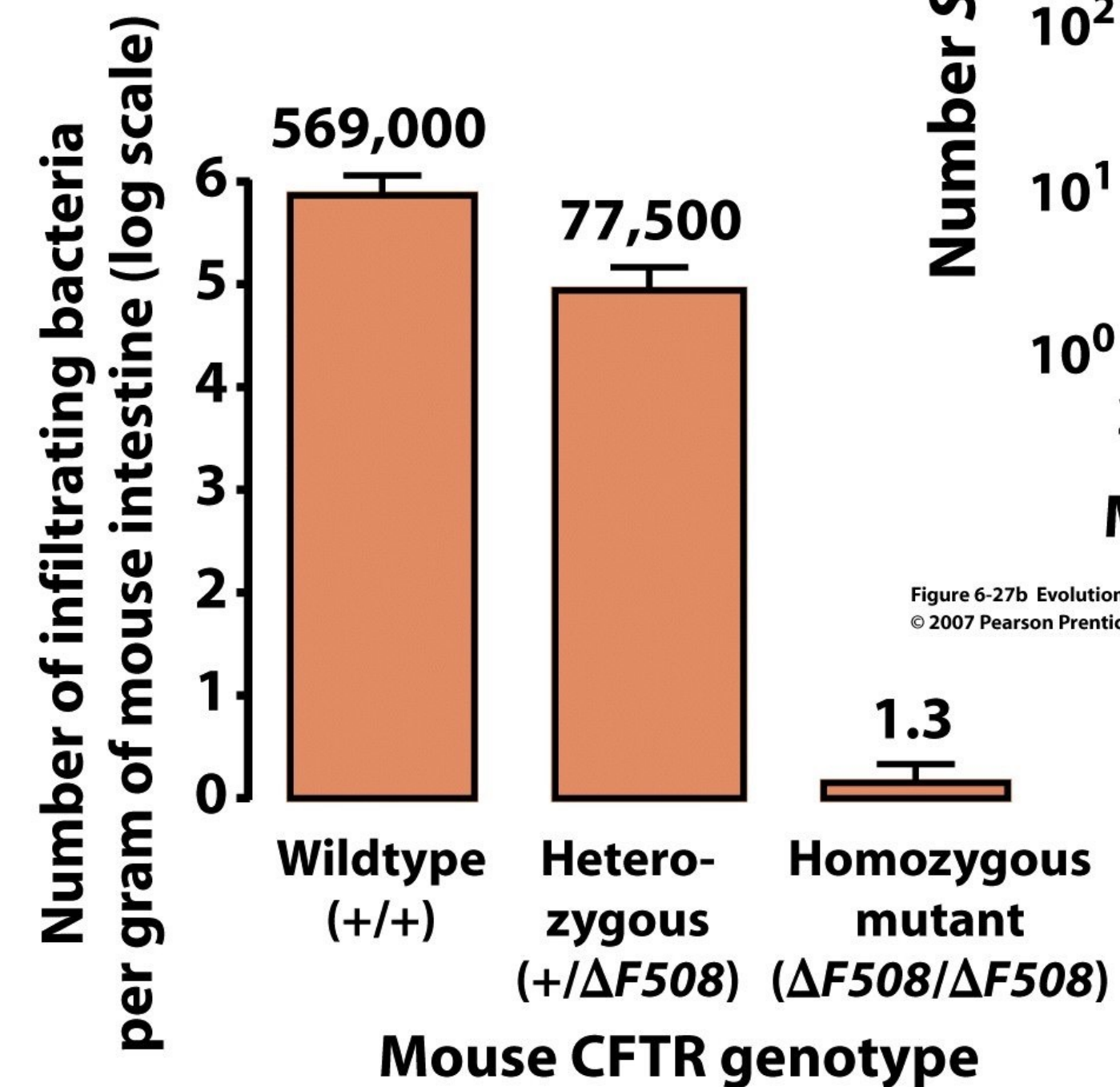


Figure 6-27a Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

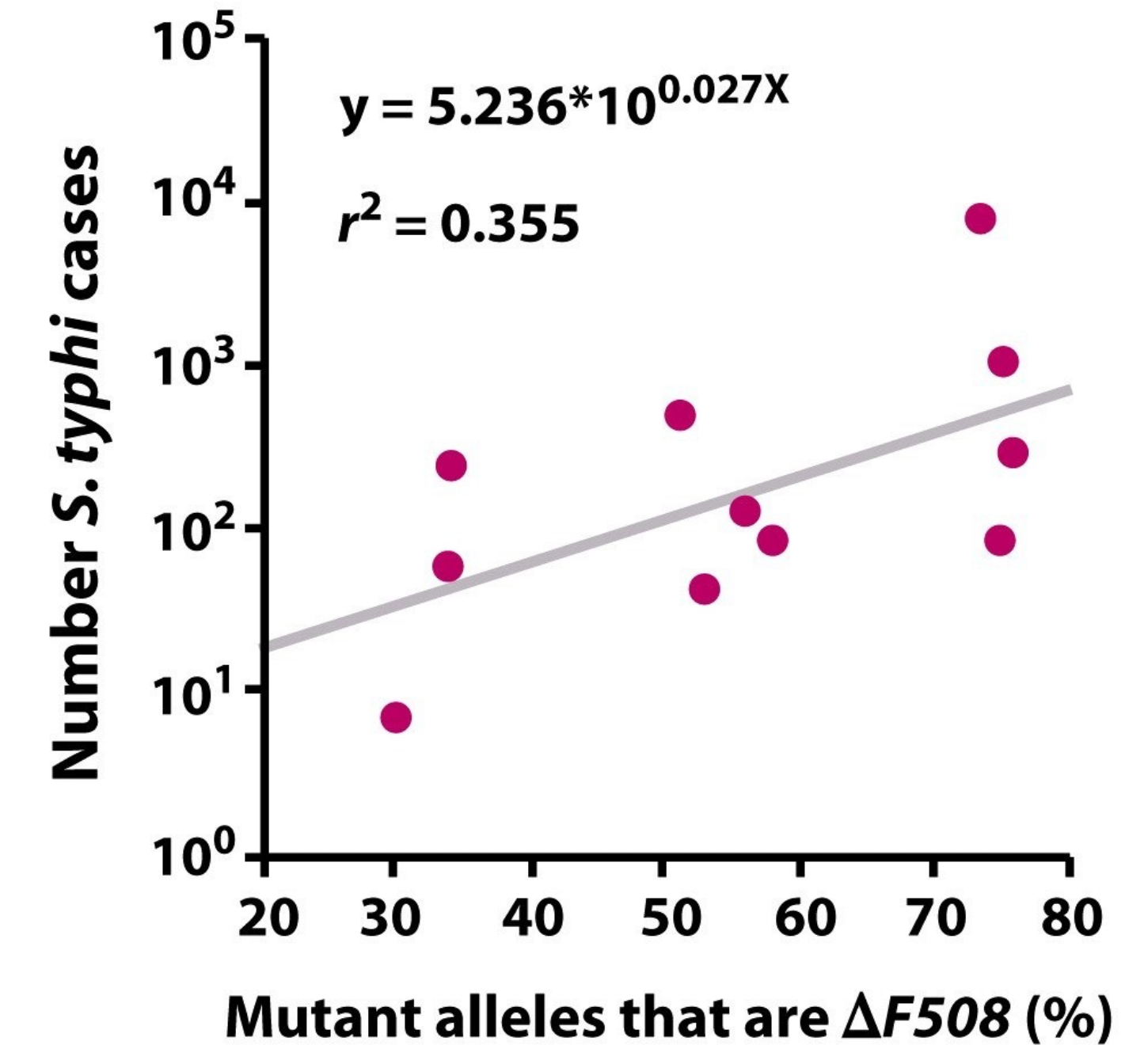
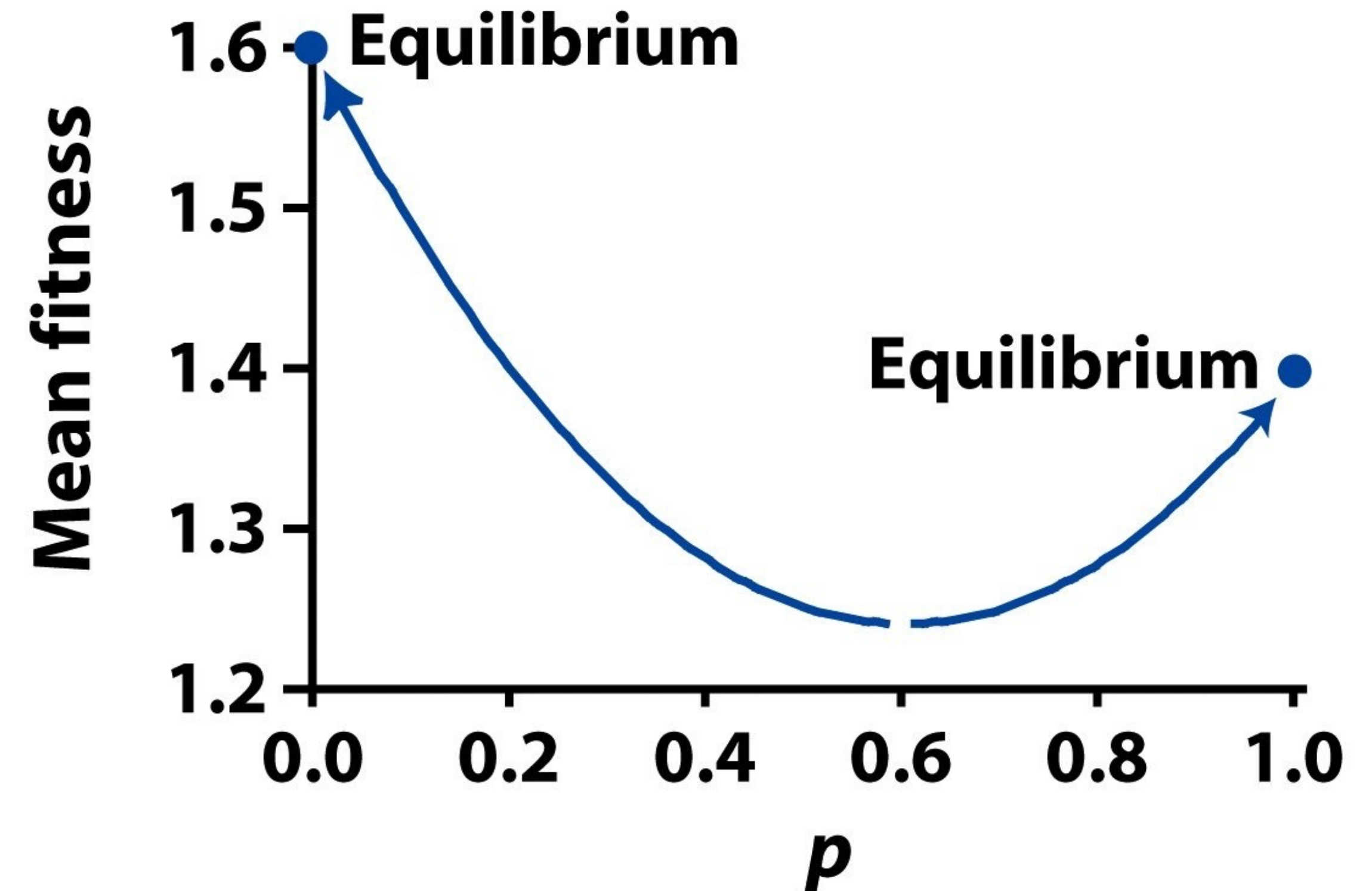


Figure 6-27b Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Dobór heterozygot

Jeżeli dobór jest skierowany przeciwko heterozygotom, to doprowadzi to utrwalenia jednego z dwóch alleli

Mean fitness as a function of p for underdominance



Dobór zależny od częstości

Kwiaty *Dactylorhiza sambucina* to tzw. fałszywy sygnał – nie zawierają nektaru

Owady po pierwszym kontakcie szukają kwiatu odmiennego koloru

Sukces reprodukcyjny odwrotnie proporcjonalny do częstości allelu



Figure 6-21a Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Dobór zależny od częstości - apostatyczny

- Wstężyk (*Cepea nemoralis*)
 - Bardzo duża zmienność wzorów i barw skorupki
 - Selekcja przez drapieżniki – ptaki
 - Uczą się najszybciej rozpoznawać osobniki typowe, co faworyzuje te nietypowe



Mutacje

- W modelu typu H-W (o bardzo dużej liczebności populacji) same mutacje w niewielkim stopniu zmieniają częstości alleli
- Częstość mutacji - μ

$$p' = p - \mu p$$

$$q' = q + \mu p$$

$$\Delta p = p' - p = -\mu p$$

po n pokoleniach

$$p_n = p_0 e^{-\mu n}$$

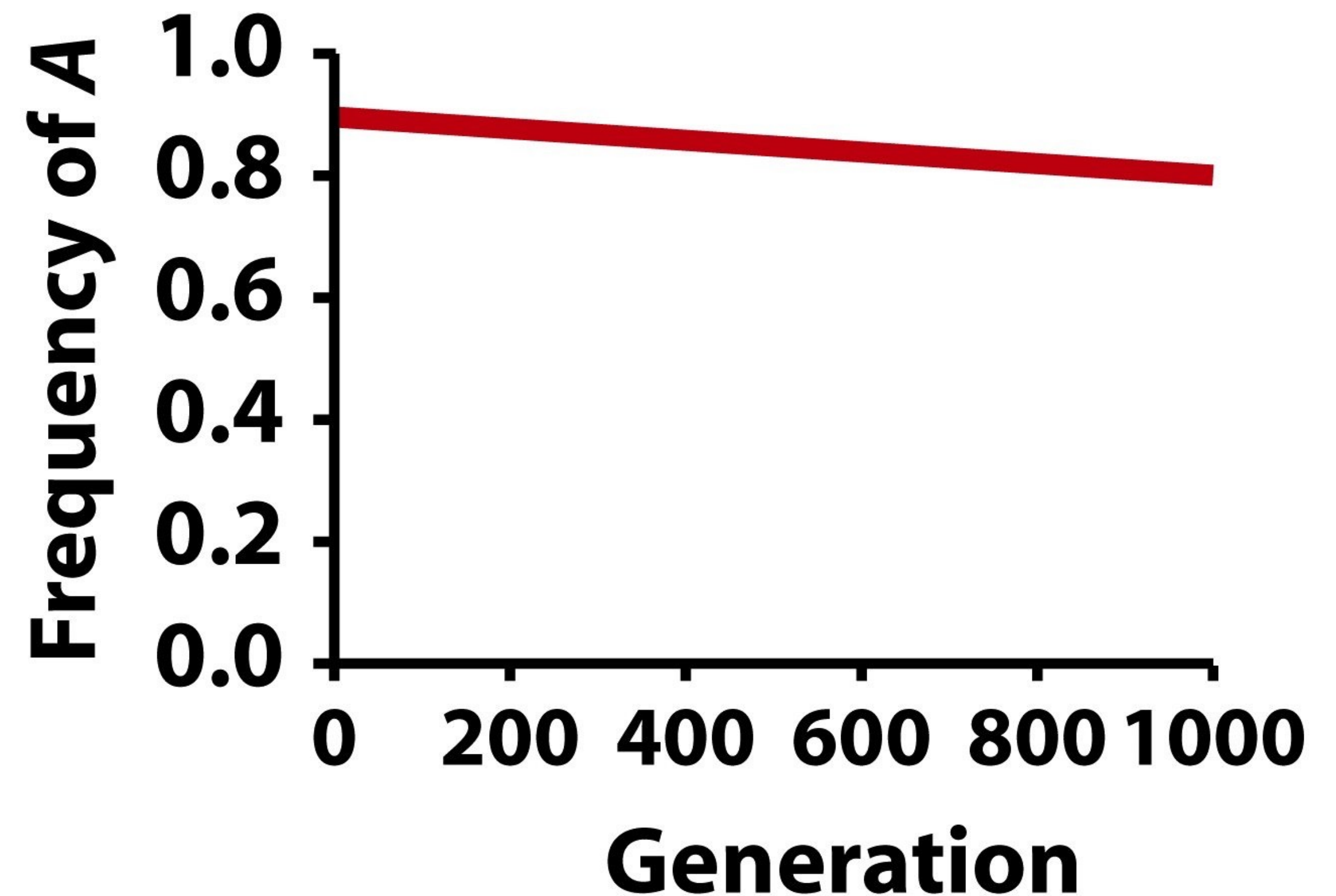


Figure 6-24 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Mutacje i dobór

- Mutacje stają się istotną siłą w ewolucji gdy:
 - działa dobór naturalny
 - działa dryf genetyczny (populacje o skończonym N)

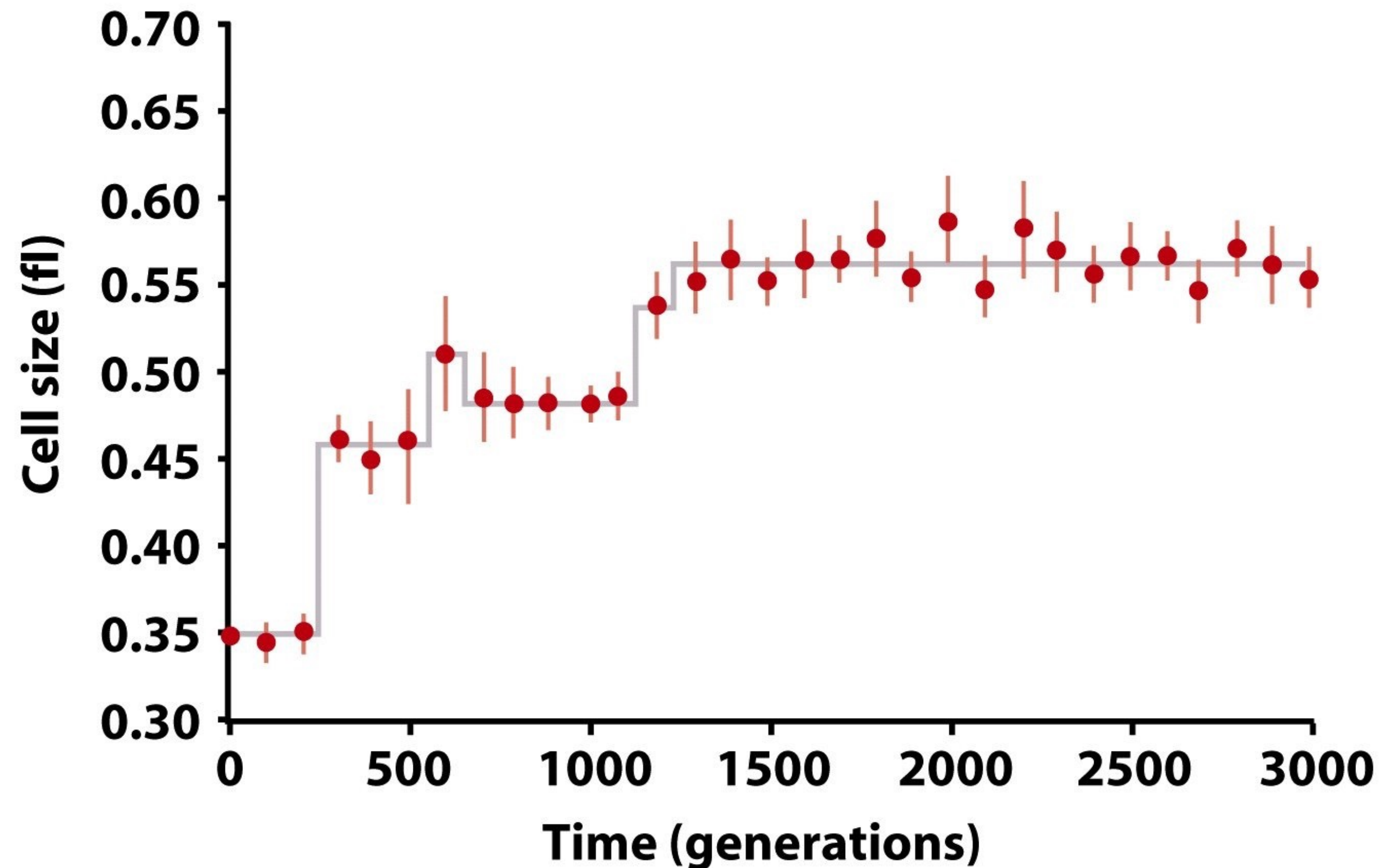
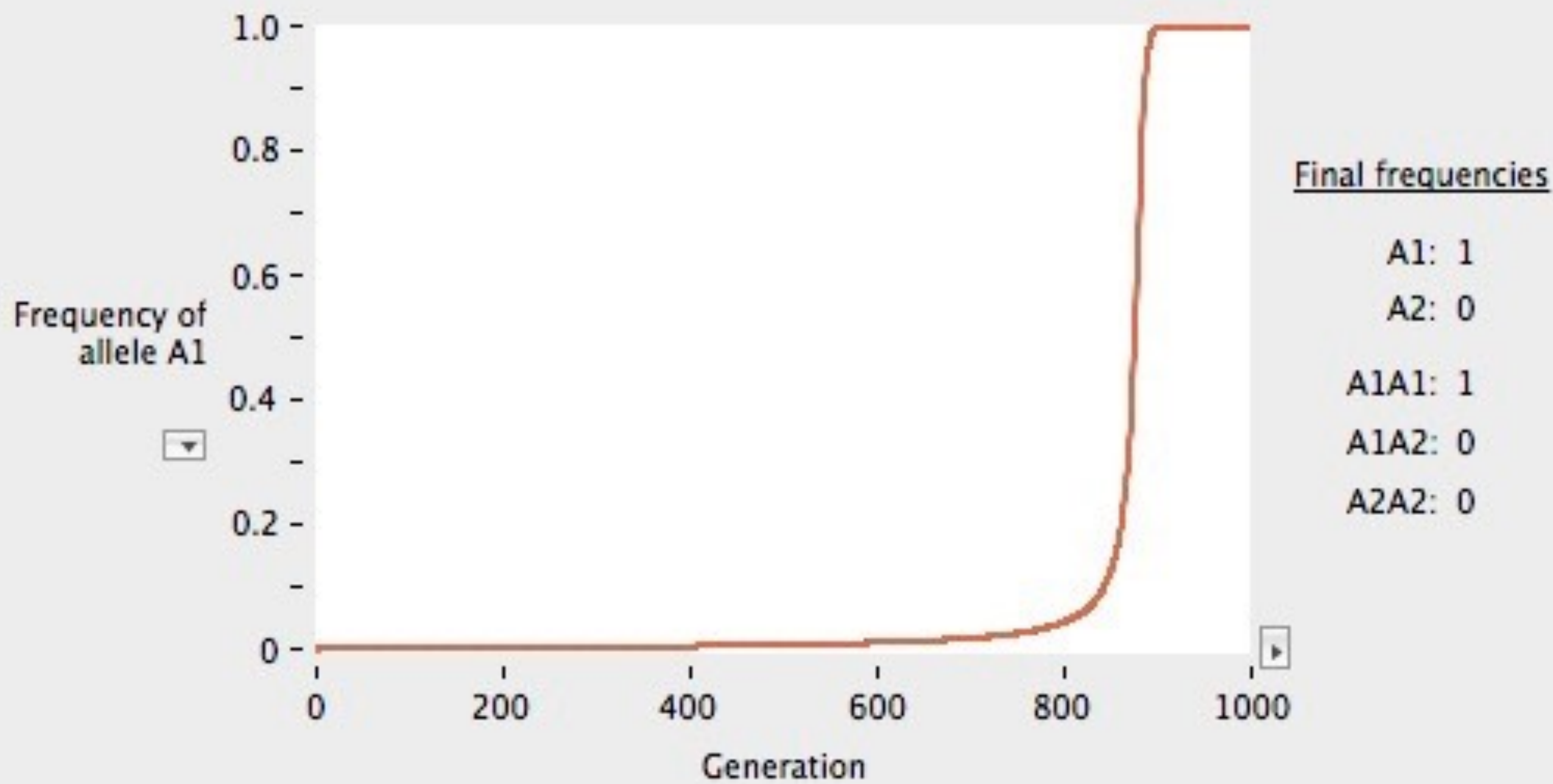


Figure 6-25 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



Starting frequency of allele A1:

Fraction migrants each generation:

Fitness of genotype A1A1:

Frequency of A1 in source pop'n:

Fitness of genotype A1A2:

Population size:

Fitness of genotype A2A2:

Inbreeding coefficient (F):

Mutation rate from A1 to A2:

Mutation rate from A2 to A1:

Graph lines:

Równowaga mutacje-selekcja

- Większość mutacji obniża dostosowanie, dobór je eliminuje
- Wytwarza się równowaga, utrzymująca w populacji pulę allelu o szkodliwym działaniu

- Dla allelu recesywnego $\hat{q} = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$

- Dla dominującego allelu letalnego $\hat{q} = \mu$

Migracje

- Przepływ alleli z innej populacji, w której częstości alleli są odmienne
- np. na skutek odmiennego działania doboru, dryfu itp.

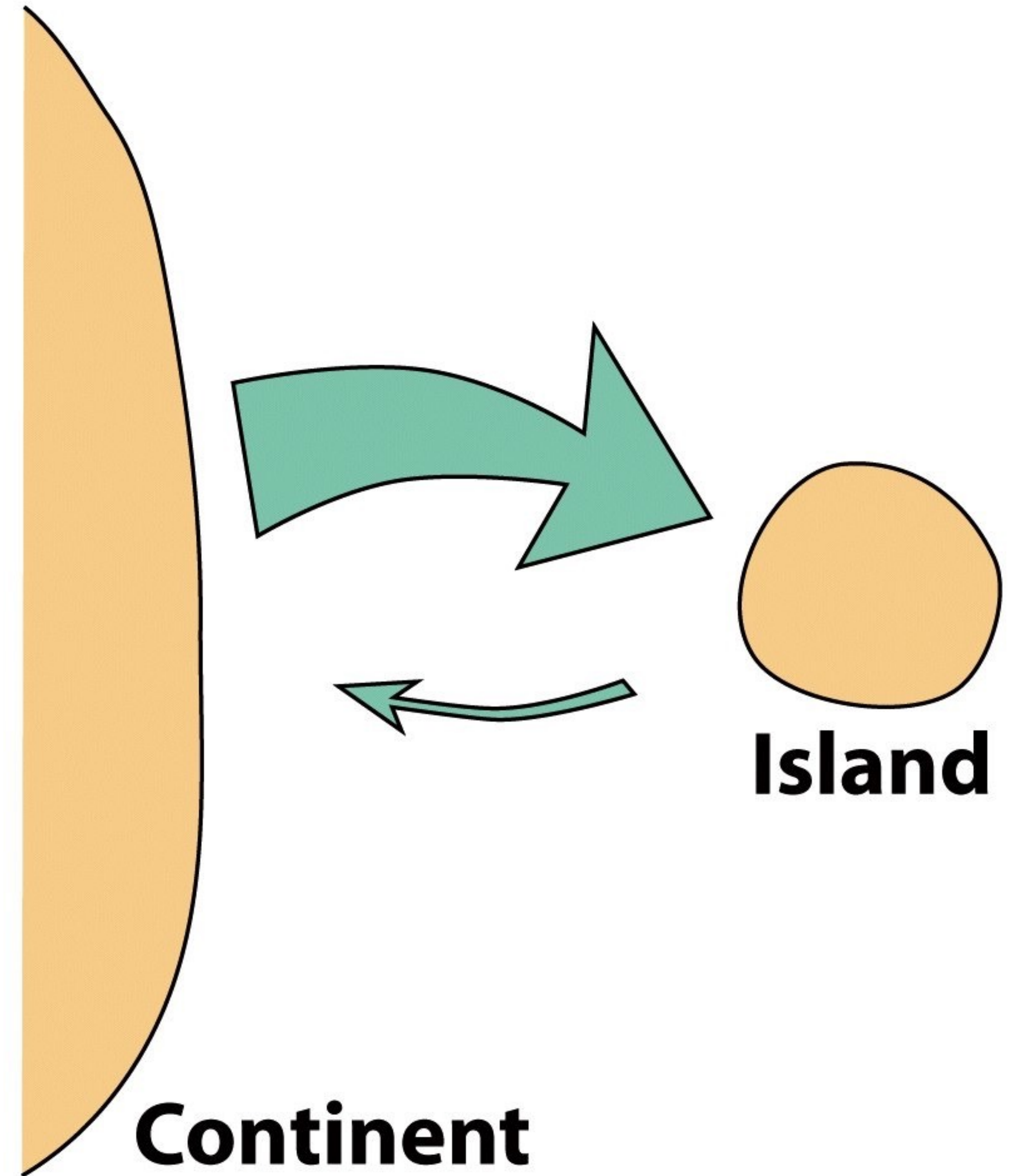


Figure 7-4 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Prosty model

- Dopływ alleli z kontynentu do populacji wyspowej
- Przy braku doboru doprowadzi do wyrównania częstości alleli obu populacji

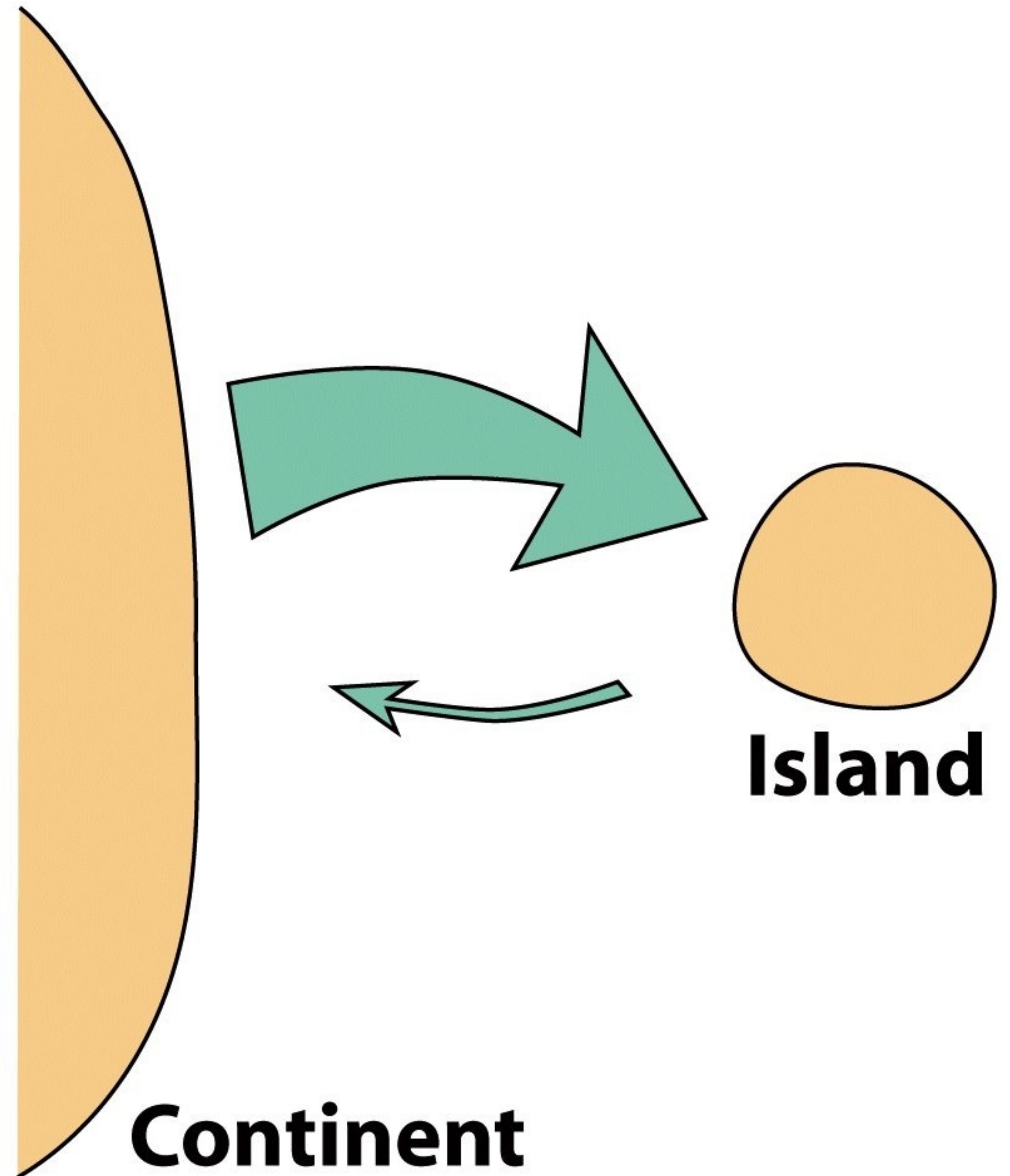


Figure 7-4 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Równowaga migracja - dobór

- Ubarwienie u węży *Nerodia sipedon*
 - forma jednolita: homozygota recesywna
 - forma prążkowana: allel dominujący
- Na wyspach dominuje forma jednolita
- presja drapieżników – prążkowane lepiej widoczne na skałach
- na lądzie dominuje forma prążkowana - lepiej maskowane w lesie
- Migracja powoduje dopływ allelu dominującego do populacji wysp



Figure 7-6b Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

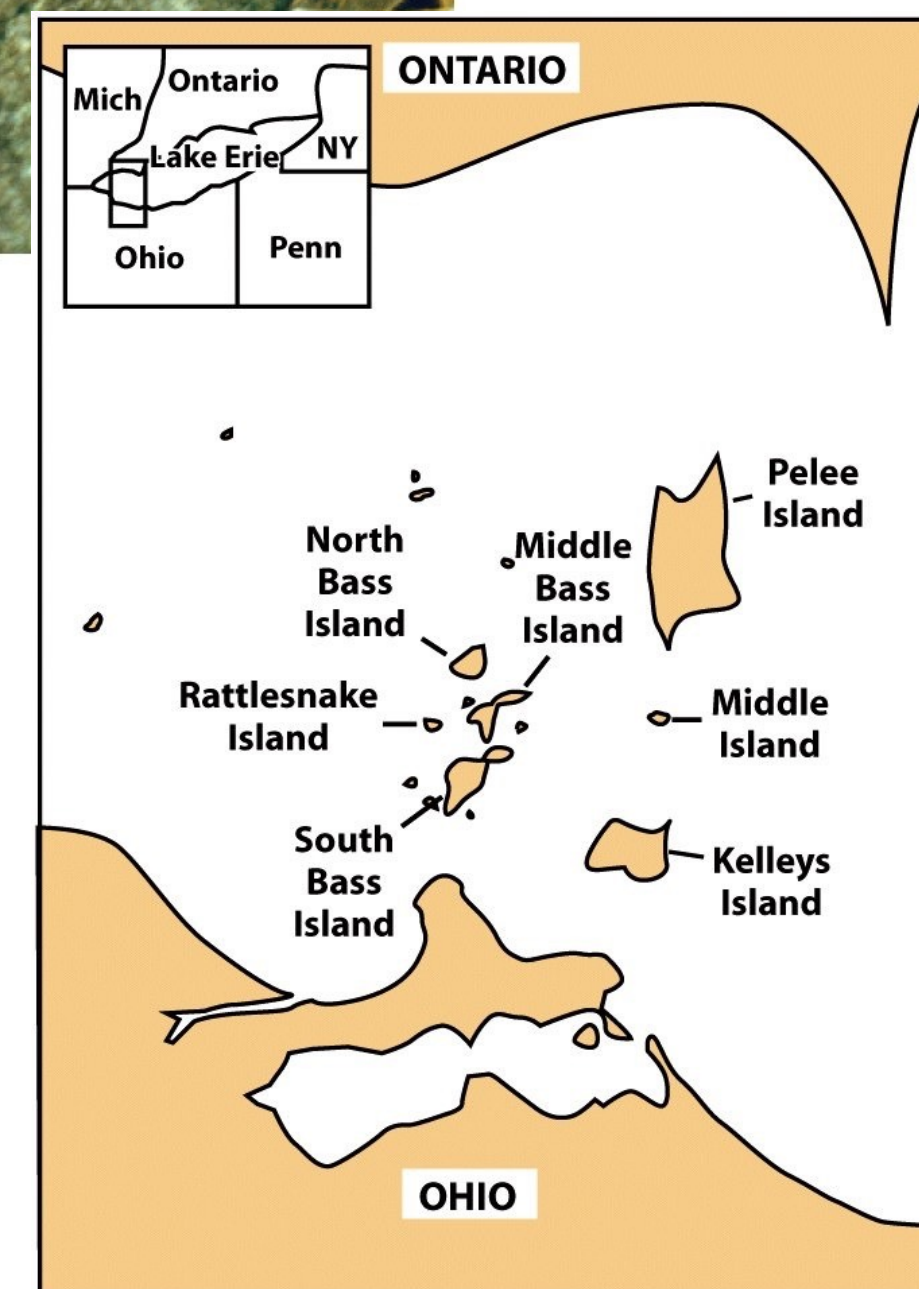


Figure 7-6a Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Parametry symulacji

Początkowe częstości alleli

wyspy $p=0; q=1$

ląd $p=1; q=0$

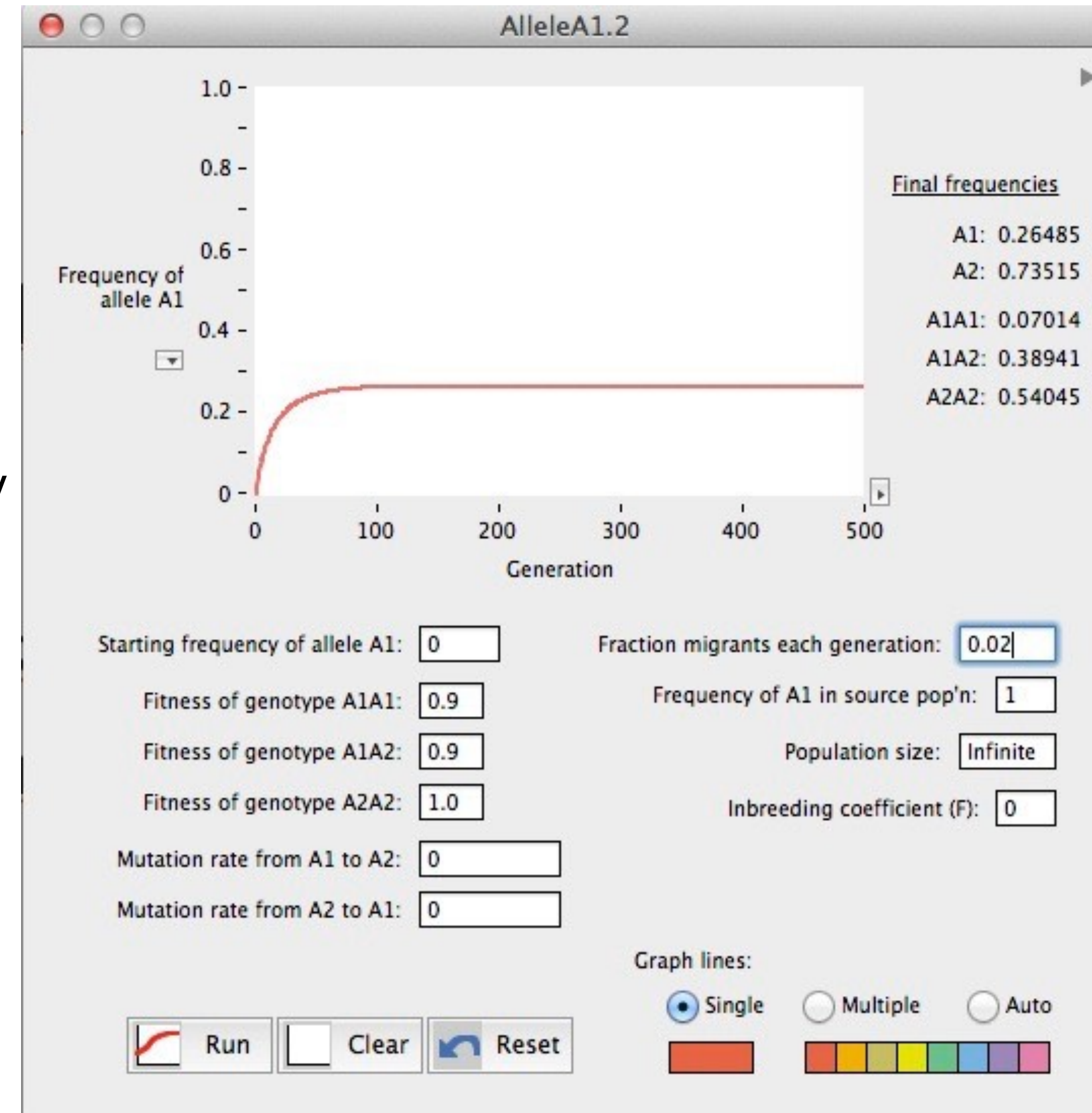
Tempo migracji: 2% na pokolenie z lądu na wyspy

Dostosowanie na wyspach:

A1A1: $w_{11} = 0,9$

A1A2: $w_{12} = 0,9$

A2A2: $w_{22} = 1$



Wsobność

- Częstsze krzyżowanie osobników spokrewnionych
- Jedna z form krzyżowania asortatywnego – preferencji wobec osobników o zbliżonym fenotypie
- Forma skrajna - samozapłodnienie

Each individual produces offspring by selfing:

A_1A_1 individuals produce A_1A_1 offspring

A_1A_2 individuals produce A_1A_1 , A_1A_2 , and A_2A_2 offspring in a 1:2:1 ratio

A_2A_2 individuals produce A_2A_2 offspring

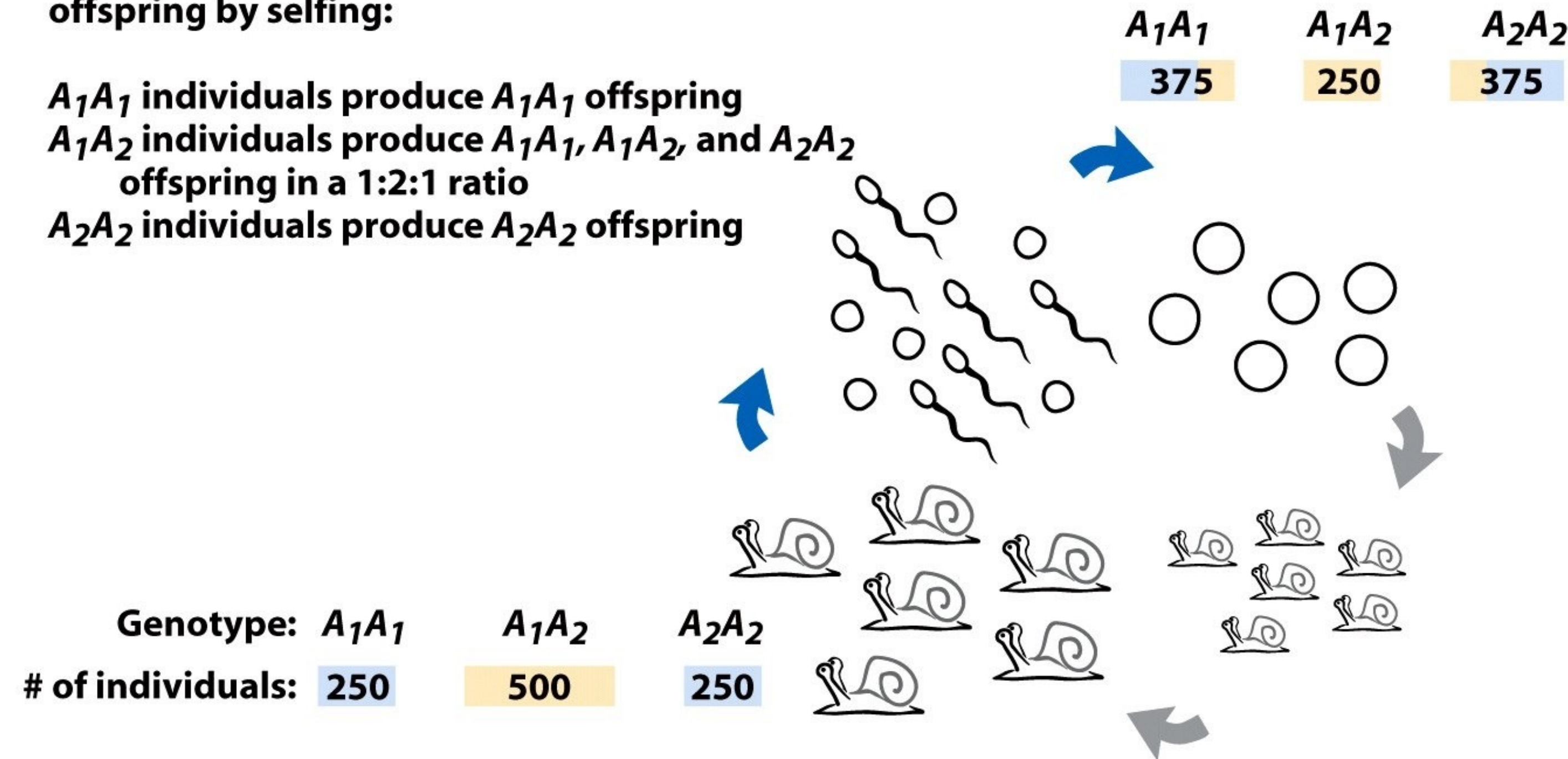


Figure 7-25a Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Wsobność

Krzyżowanie wsobne nie zmienia częstości alleli, ale wpływa na częstość genotypów.

| Genotype: | A_1A_1 | A_1A_2 | A_2A_2 | |
|-------------------|----------|----------|----------|--------------|
| # of individuals: | 250 | 500 | 250 | Generation 0 |
| | 375 | 250 | 375 | Generation 1 |
| | 437.5 | 125 | 437.5 | Generation 2 |
| | 468.75 | 62.5 | 468.75 | Generation 3 |

Figure 7-25b Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Populacja wsobna – niedobór heterozygot, nadmiar homozygot.

Współczynnik wsobności

- F – prawdopodobieństwo, że oba allele u osobnika są identyczne przez wspólne pochodzenie
- Przy samozapłodnieniu (1 pokolenie) $F = 1/2$
- Przy krzyżowaniu rodzeństwa $F=1/4$
- Ogólnie częstości genotypów:

A1A1 $p^2(1-F)+pF = p^2 - p^2F + pF$, ponieważ $pF > p^2F$, to **częstość większa od p^2**

A1A2 $2pq(1-F) = 2pq - 2pqF$, **częstość mniejsza od $2pq$**

A2A2 $q^2(1-F)+qF$

- Odchylenie liczby heterozygot od przewidywanej pozwala oszacować wsobność

Depresja wsobna

- Rzadkie allele recesywne ujawniają się w fenotypach w populacji
- Spada dostosowanie populacji

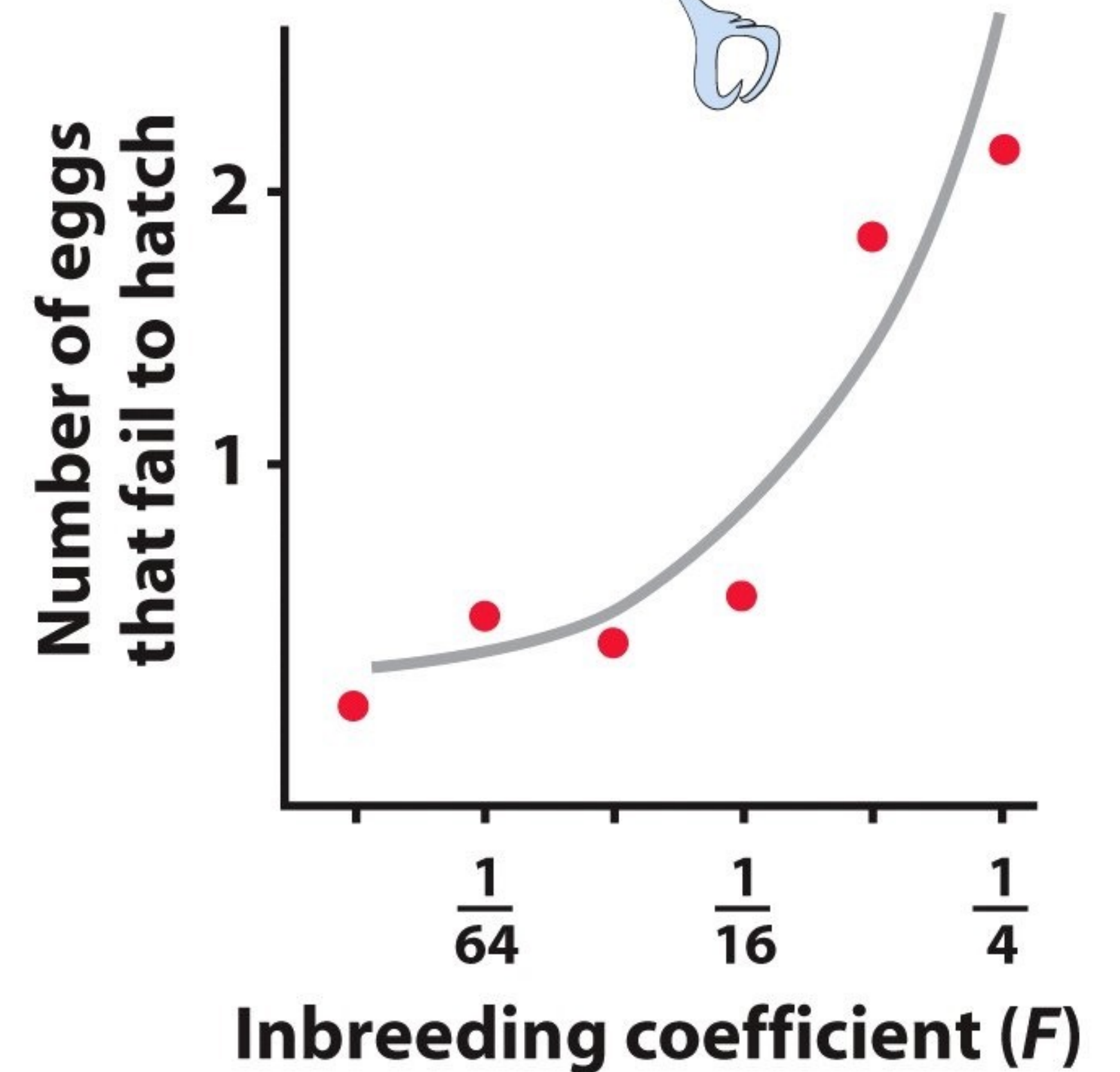


Figure 7-30 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Dryf genetyczny a ewolucja

- Dobór naturalny nie jest jedynym mechanizmem kształtującym zmiany ewolucyjne
- Losowe procesy w populacjach o skończonej liczebności – dryf genetyczny

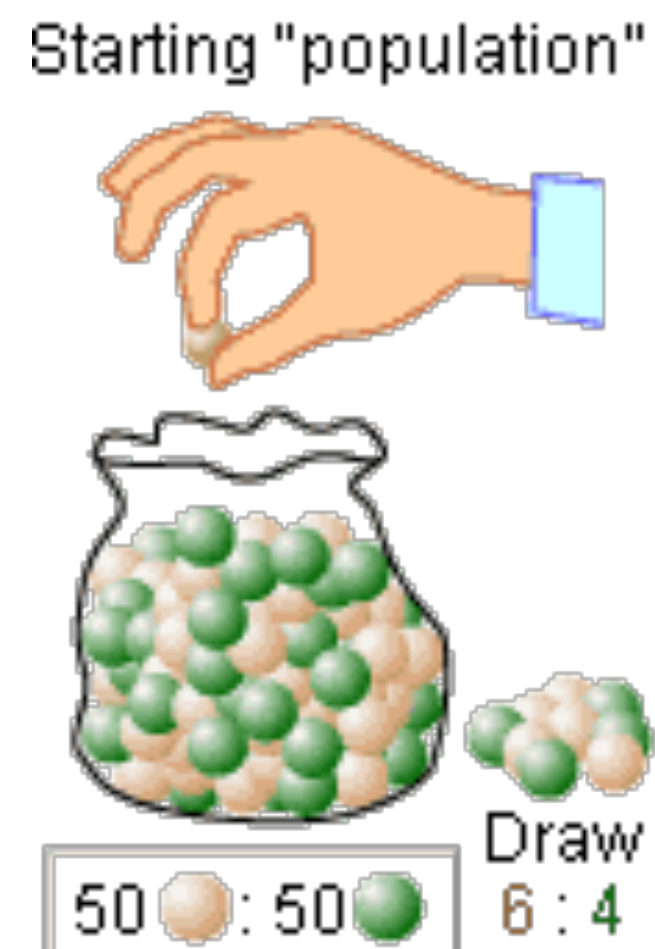
Dryf genetyczny

- W populacjach o skończonej liczebności może dochodzić do zmian częstości alleli nawet jeżeli nie działa na nie dobór
- Nowy allel (mutacja) może się utrwalić w populacji nawet bez selekcji
 - częściowo (polimorfizm)
 - całkowicie

Model dryfu

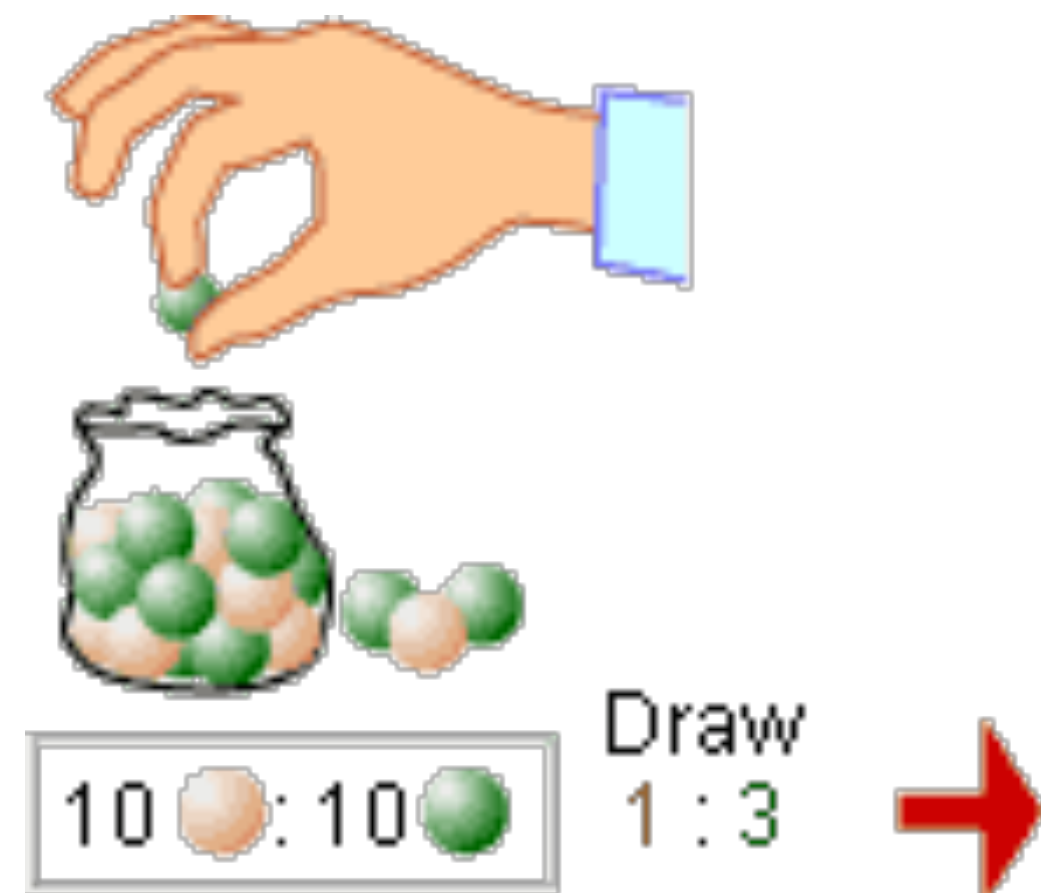
- Populacja reprezentowana przez kulki w worku
 - 50 brązowych i 50 zielonych (allele)
- Losujemy 10 kulek
- Uzupełniamy liczbę kulek znowu do 100
 - w takiej samej proporcji, jak wylosowane 10 (model losowego sukcesu reprodukcyjnego)

- Efekt:



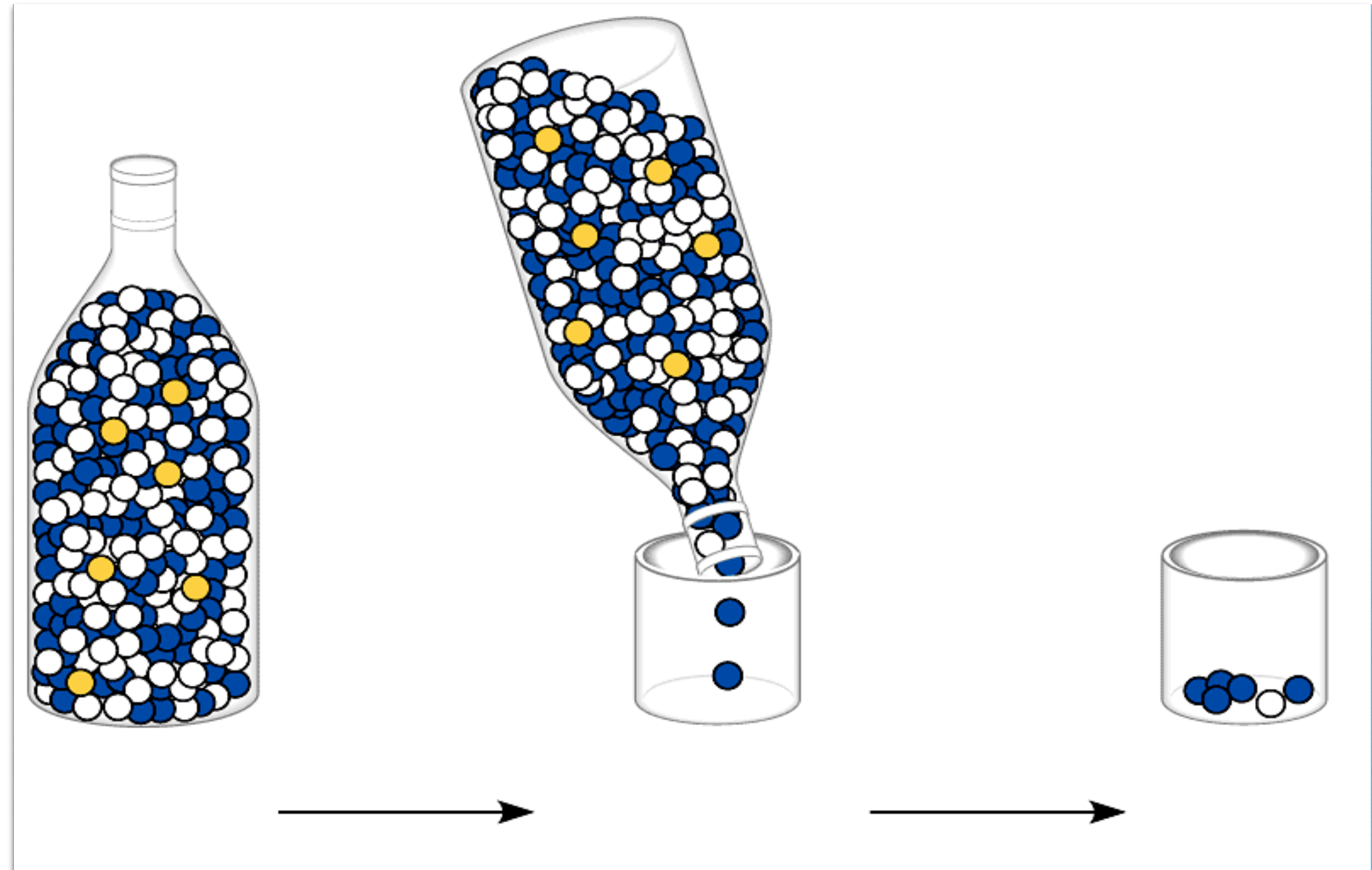
Działanie dryfu

- Zmiana częstości alleli w populacji, może zredukować zróżnicowanie populacji.
 - może utrwalić allel w populacji
- Działa szybciej w małych populacjach.
- Może przyczynić się do specjacji



“Wąskie gardło” populacji

- Wąskie gardło (bottleneck)
- Epizod znacznego zmniejszenia liczebności populacji

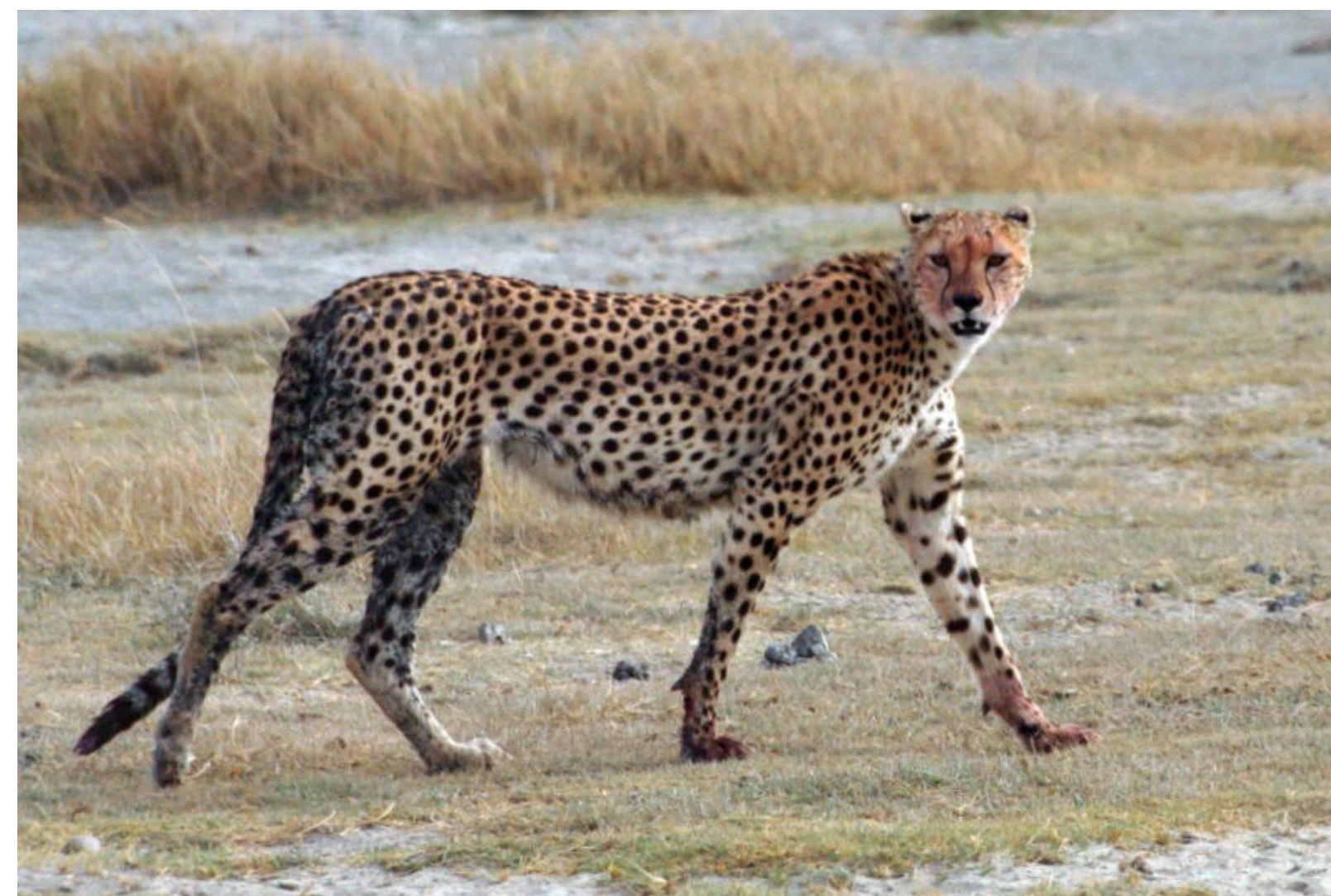


Znaczenie dla gatunku

- Wąskie gardło znacznie zmniejsza różnorodność genetyczną populacji przez dryf
- Ogranicza to możliwości adaptacji do środowiska i stwarza zagrożenie dla populacji
 - choroby i pasożyty
 - zmiany środowiskowe
 - konkurencja
- Gdy liczebność populacji spadnie poniżej wartości krytycznej, gatunku nie da się utrzymać



Słoń morski
północny



Gepard

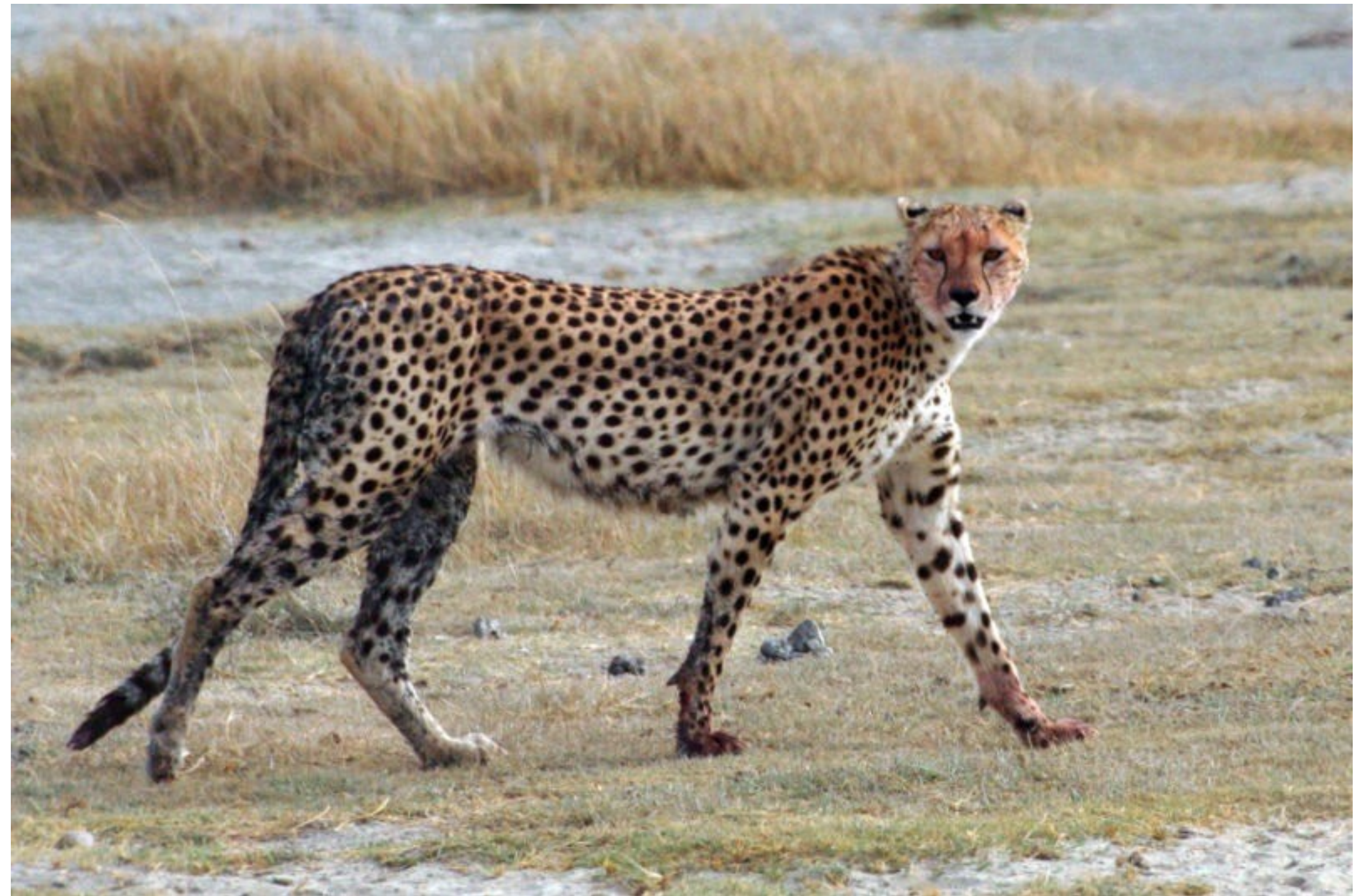
Słoń morski północny

- Polowania w XVIII-XIX wieku zmniejszyły liczebność do <100 sztuk
- Na początku XX wieku jedna kolonia u wybrzeży Meksyku
- W XX wieku pod ochroną
- Obecnie >100 000 sztuk
- Małe zróżnicowanie genetyczne



Inne przykłady

- Gepard
 - Zróżnicowanie na tyle małe, że przeszczepy od niespokrewnionych osobników nie są odrzucane
 - Pierwsze wąskie gardło w epoce zlodowaceń

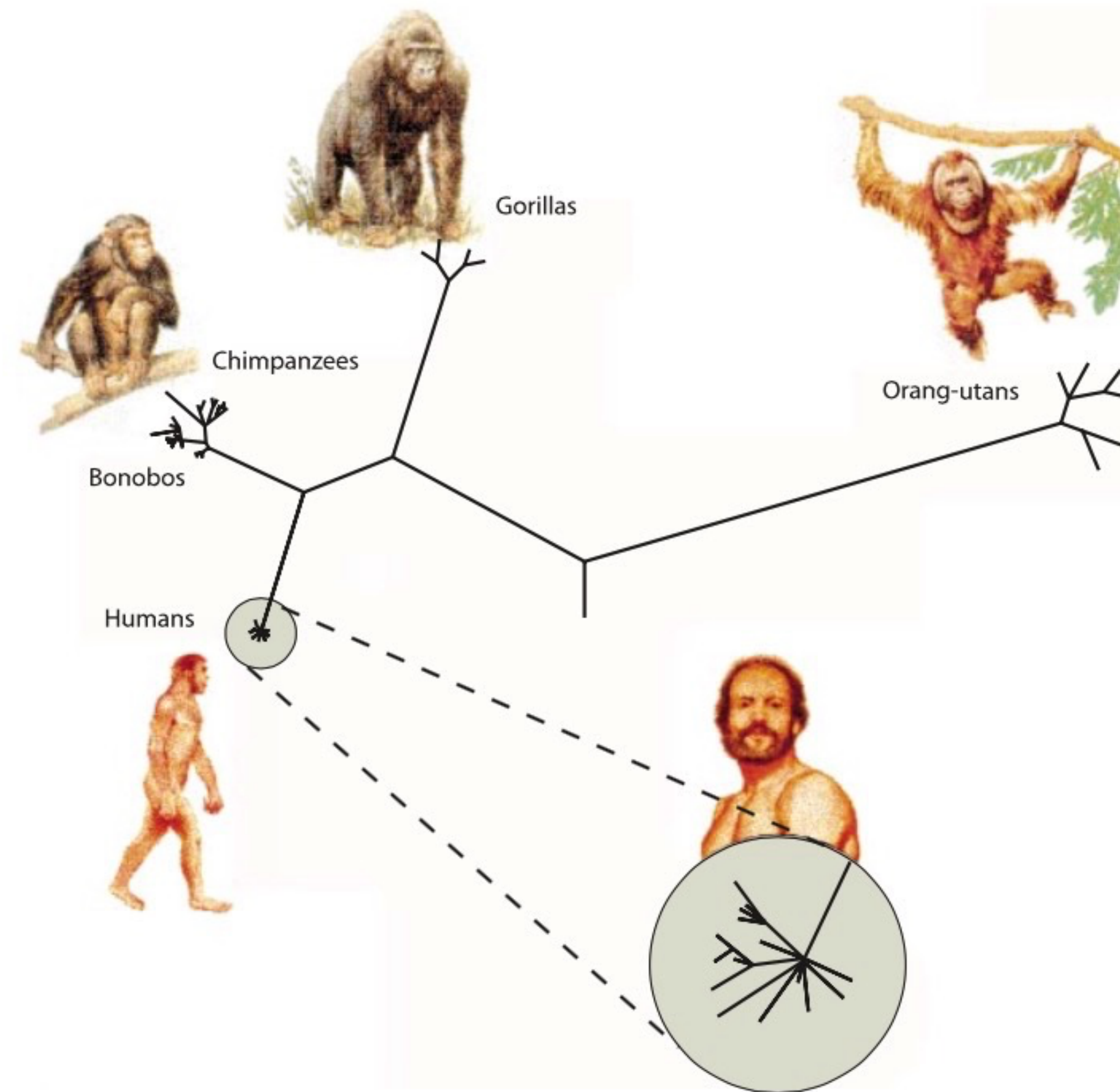


Inne przykłady

- Żubr
 - Obecnie ok. 3000 osobników, potomstwo 12 sztuk
 - Duża wrażliwość na choroby (np. pryszczycyca)
- Wiele zwierząt domowych i hodowlanych
 - Chomik syryjski – wszystkie hodowlane osobniki wywodzą się z jednego miotu znalezionej w Syrii ok. 1930 r.
 - W naturze gatunek rzadki i zagrożony
- Człowiek



Różnorodność genetyczna ludzi jest stosunkowo niewielka



Różnorodność genetyczna ludzi jest stosunkowo niewielka

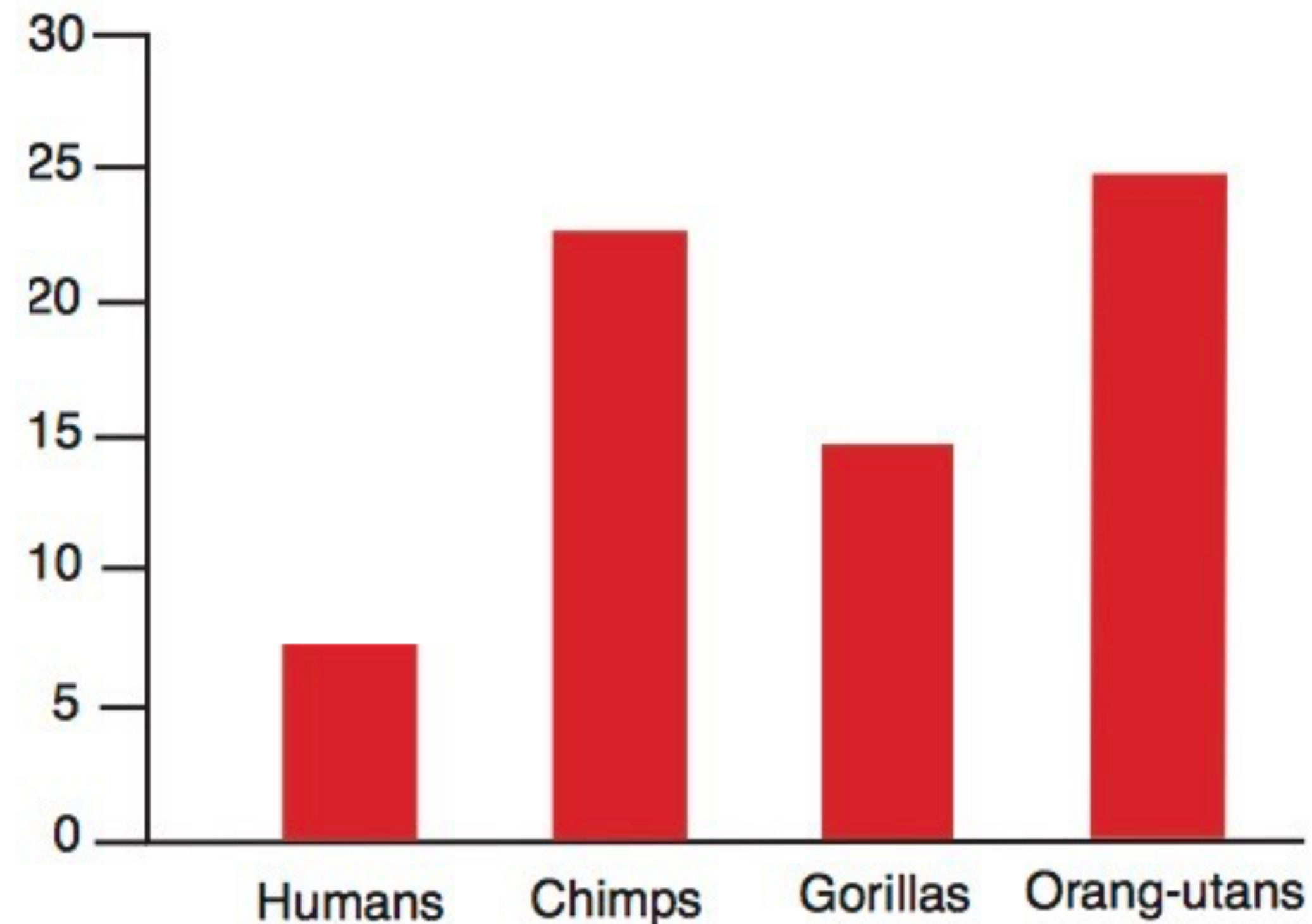


Fig. 11 DNA sequence diversity within humans and great apes. Values are based on the number of variable positions within each species taking the number of sequences determined into account (Watterson's diversity estimator, θ_w).

Efekt założyciela

- Nowa populacja powstająca z niewielkiej liczby osobników może znacząco różnić się częstościami alleli od populacji wyjściowej
- U człowieka – niektóre rzadkie choroby genetyczne występują częściej w pewnych grupach etnicznych
- Utrata różnorodności genetycznej człowieka – seria efektów założycielskich
 - Im dalej od Afryki, tym mniejsza różnorodność

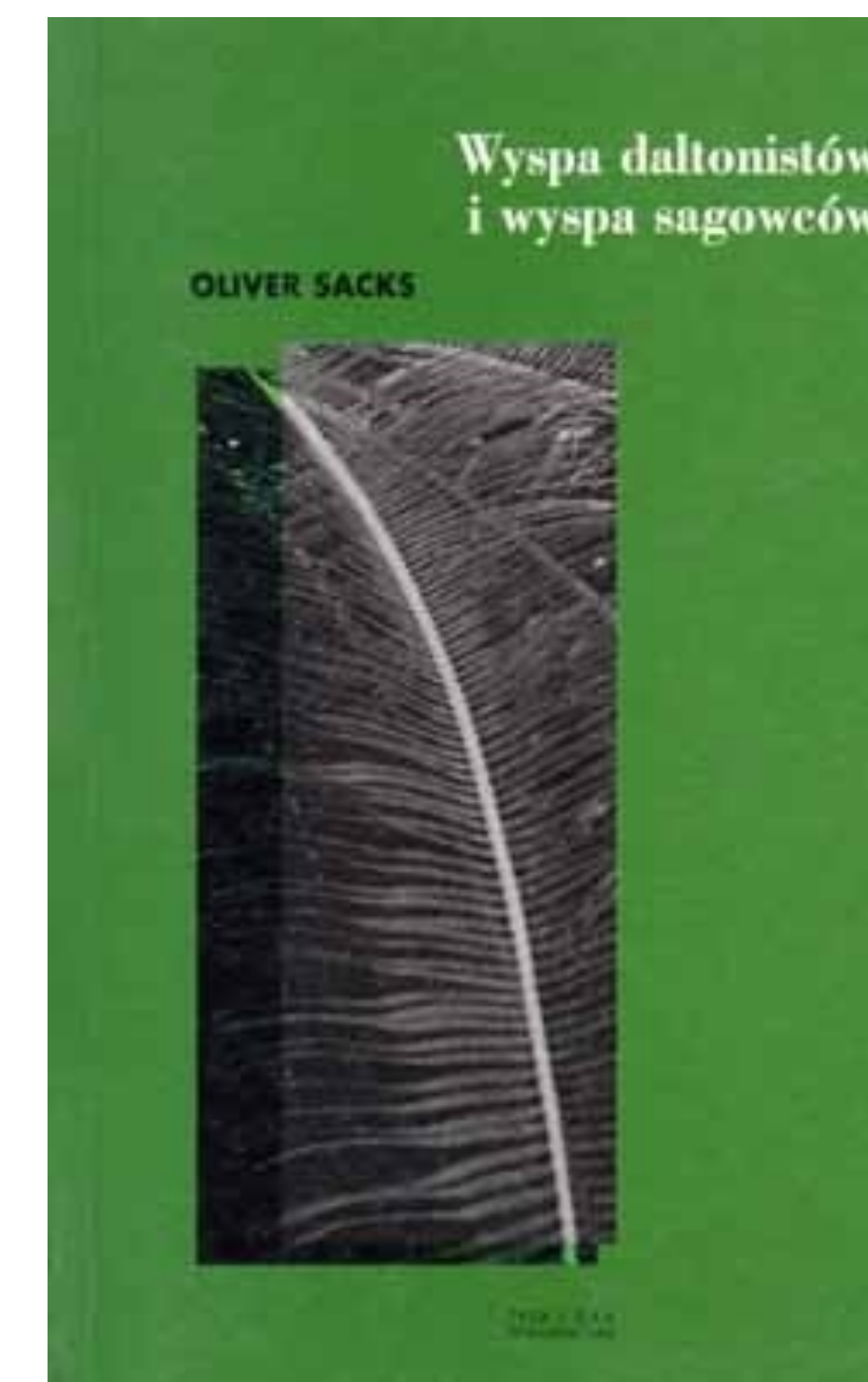
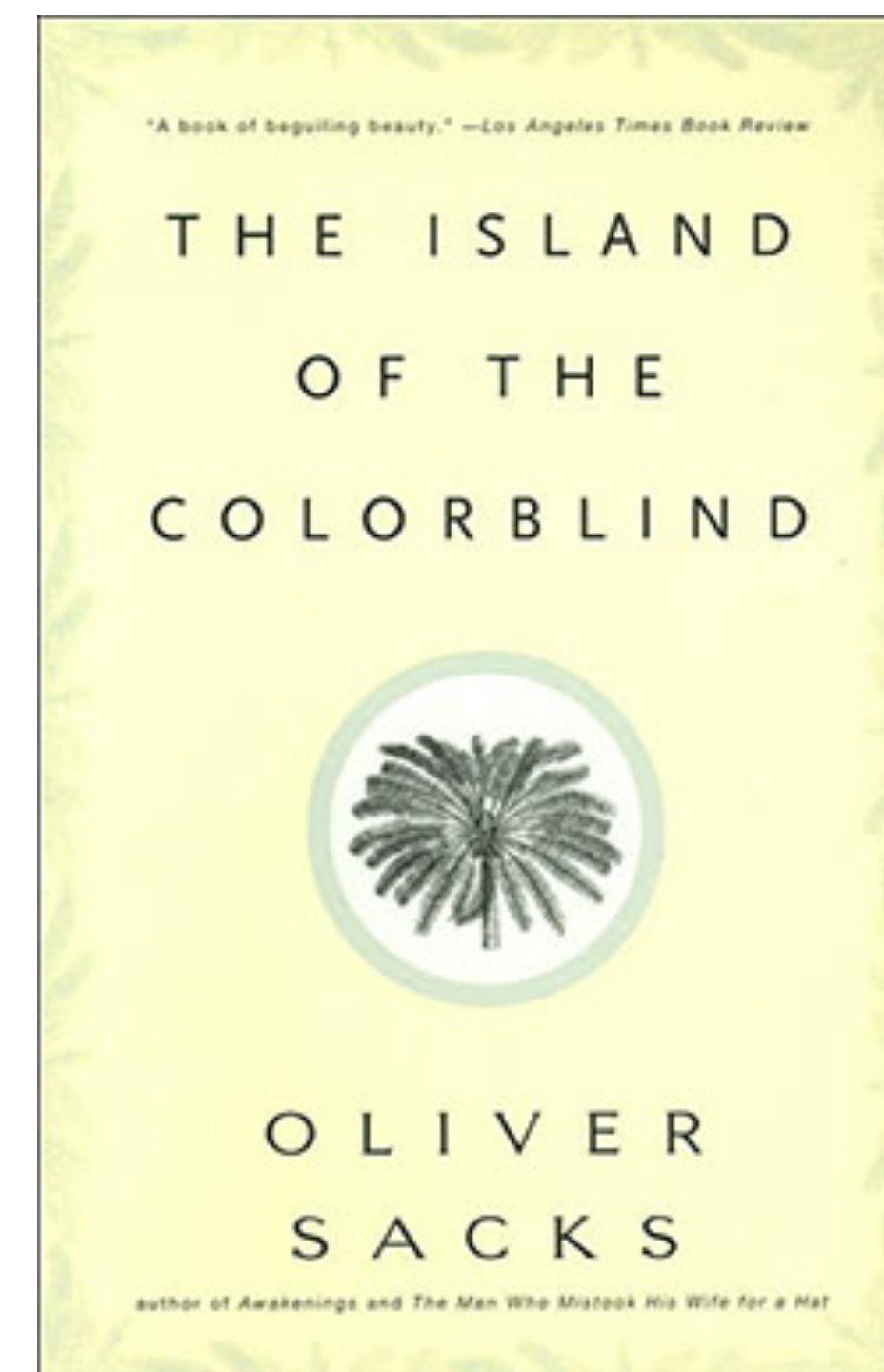


Figure 38-12 AN AMISH CHILD WITH ELLIS-VAN CREVELD SYNDROME.

The child has shortened limbs and six fingers on each hand. All the Amish with this syndrome are descendants of a single couple that helped found the Amish community in Lancaster County, Pennsylvania, in 1744. Because of inbreeding in the isolated community, the recessive trait is now common.

Wyspa niewidzących kolorów

- W 1775 wyspę Pingelap spustoszył tajfun, zginęło 90% ludności, ocalało ~20 osób
- Wśród ocalałych był władca Nahnmwarki Mwanenised, który był nosicielem rzadkiej recesywnej mutacji powodującej achromatopsję
- Obecnie 10% ludności wyspy nie widzi barw, a 30% to nosiciele
 - Dla porównania, w USA choroba występuje z częstością 1:33 000 osób
- Achromatopsja to nie to samo, co daltonizm!



Dryf a wielkość populacji

- Efekty dryfu genetycznego są wyraźniejsze w populacjach o mniejszej wielkości
- Z czasem dryf doprowadzi do utraty jednego z alleli i utrwalenia drugiego – utrata heterozygotyczności