

Podstawy genetyki populacji

Genetyka mendlowska i ewolucja. Dobór i dryf.

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

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

Utrata heterozygotyczności

- Przy braku działania doboru dryf doprowadzi do utraty jednego allelu i utrwalenia (fiksacji) drugiego
- Może powodować powstanie populacji odmiennych genetycznie, bez udziału doboru

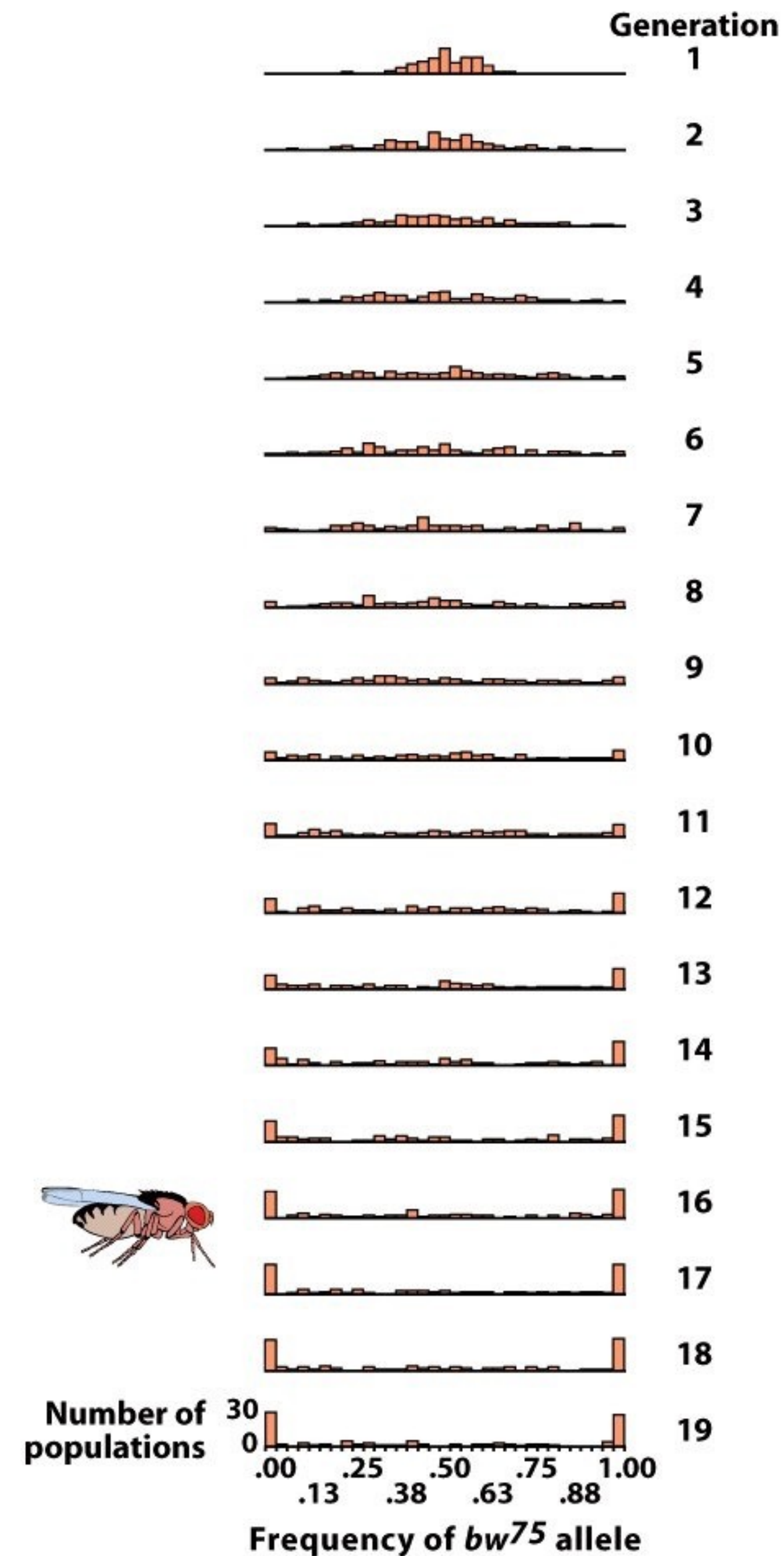


Figure 7-16 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Specjacja allopatryczna

- Zasiedlanie nowych terytoriów
- Powstawanie przeszkód naturalnych
- Bariery powstają na skutek działania dryfu, doboru i nowych mutacji
- Jeżeli powstaną bariery reprodukcyjne zanim dojdzie do ponownego kontaktu, powstaną odrębne gatunki

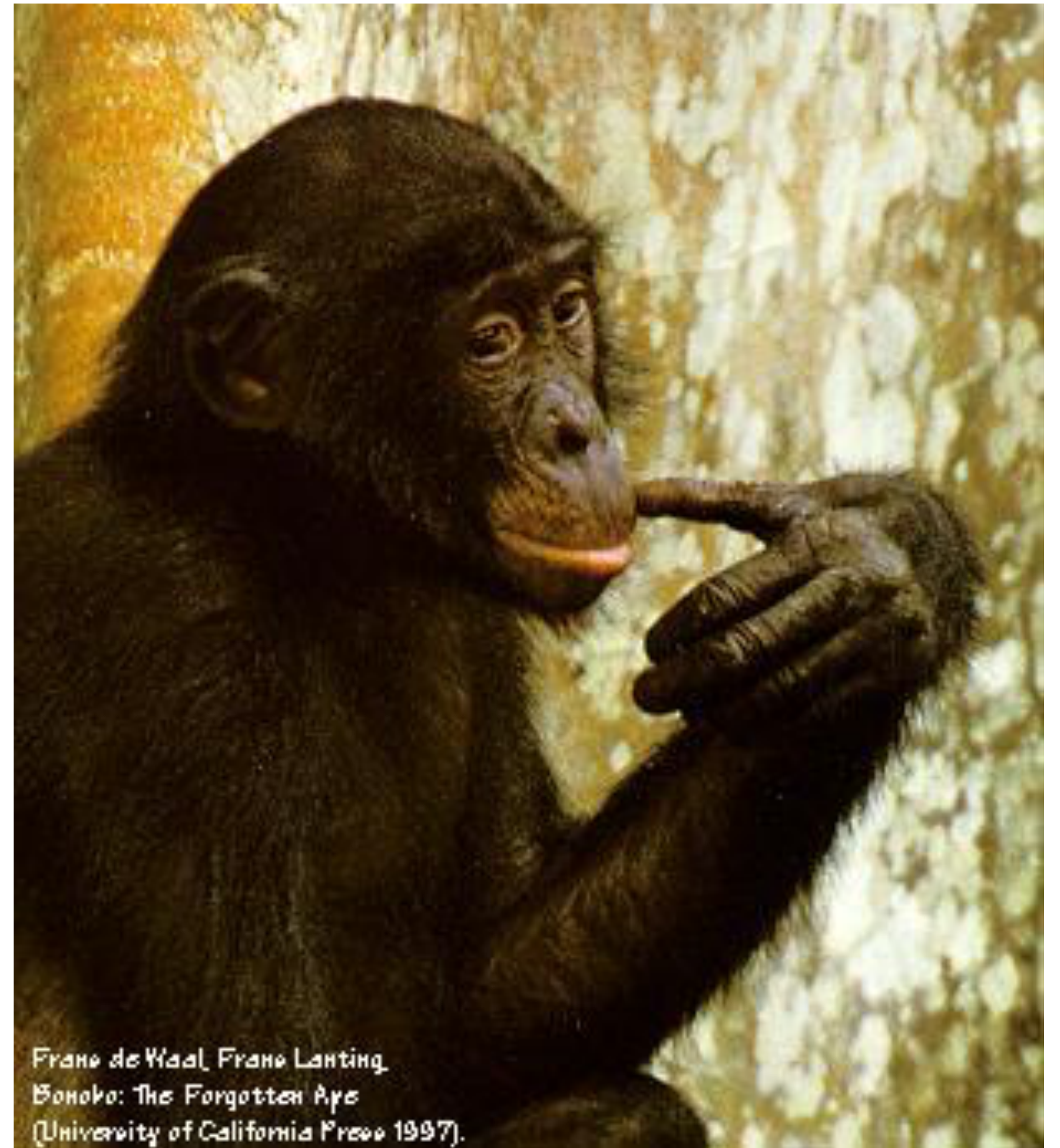
Specjacja allopatryczna



Wiewiórki ziemne z rodzaju *Ammospermophilus*, rozdzielone powstaniem Wielkiego Kanionu
Dla innych gatunków (np. ptaków) nie jest barierą

Szympansy i bonobo

- Bonobo (szympansy karłowaty)
- Zidentyfikowany jako gatunek w 1929
 - E. Schwartz: "*Le Chimpanzé de la Rive Gauche du Congo.*"
- Specjacja obu gatunków szympansów rozpoczęła się ~ 2 MYA (mln. lat temu)



Szympansy i bonobo

- Przyczyna specjacji - powstanie rzeki Kongo (Zaire) rozdzielającej populacje przodków szympansów i bonobo ~2,5 MYA



Specjacja

- Przywrócenie ograniczonego kontaktu
 - np. Kanał Panamski przywrócił częściowo kontakt uniemożliwiony przez połączenie Ameryki Pn. i Pd.
- Gatunki już się nie krzyżują



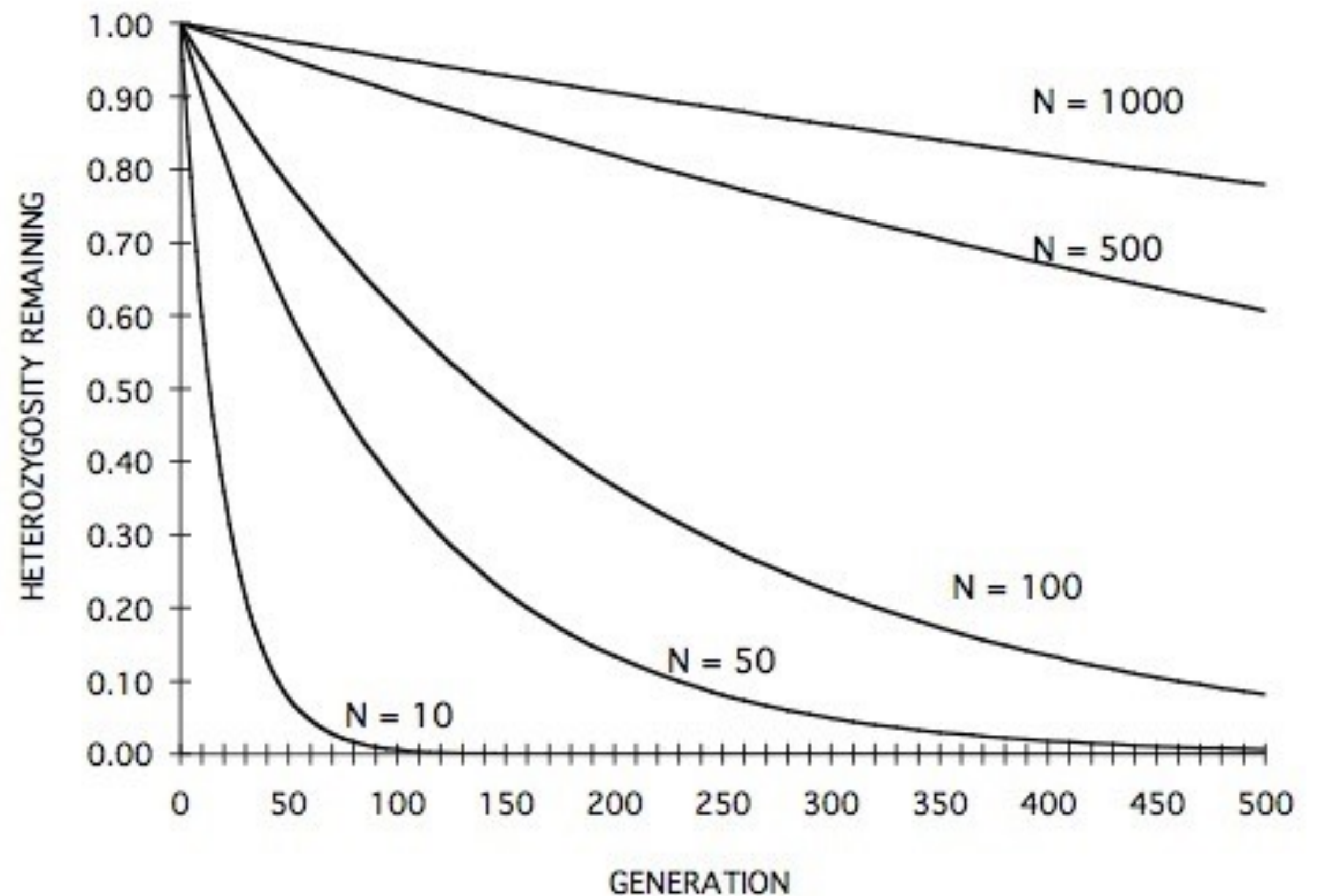
Utrata heterozygotyczności

$$H_t = H_0 \left(1 - \frac{1}{2N} \right)^t$$

czas półtrwania heterozygotyczności:

$$H_t = \frac{1}{2} H_0 \text{ przy } t = -2N \ln\left(\frac{1}{2}\right) \approx 1,39N$$

S. Wright, 1931



Efektywna wielkość populacji

- We wszystkich modelach zakładaliśmy panmiksję – jednakowe prawdopodobieństwo wydania potomstwa przez każdego osobnika
- Rzeczywiste populacje nie spełniają tego warunku
 - nierównomierne stosunki płci (haremy)
 - zróżnicowanie sukcesu reprodukcyjnego

Efektywna wielkość populacji

- Efektywna wielkość populacji N_e jest to liczebność idealnej populacji panmiktycznej, w której tempo dryfu byłoby takie same, jak w badanej populacji o rzeczywistej liczebności N
- We wszystkich dotychczasowych rozważaniach podając N tak naprawdę mieliśmy na myśli N_e

Efektywna wielkość populacji

- N_e można zbadać analizując neutralne polimorfizmy w populacji i porównać z N (zliczeniem osobników)
- Przykłady N_e/N
 - kot domowy: 0,4
 - traszka grzebieniasta: 0,16
 - grizzly: 0,27

Przykład eksperymentalny

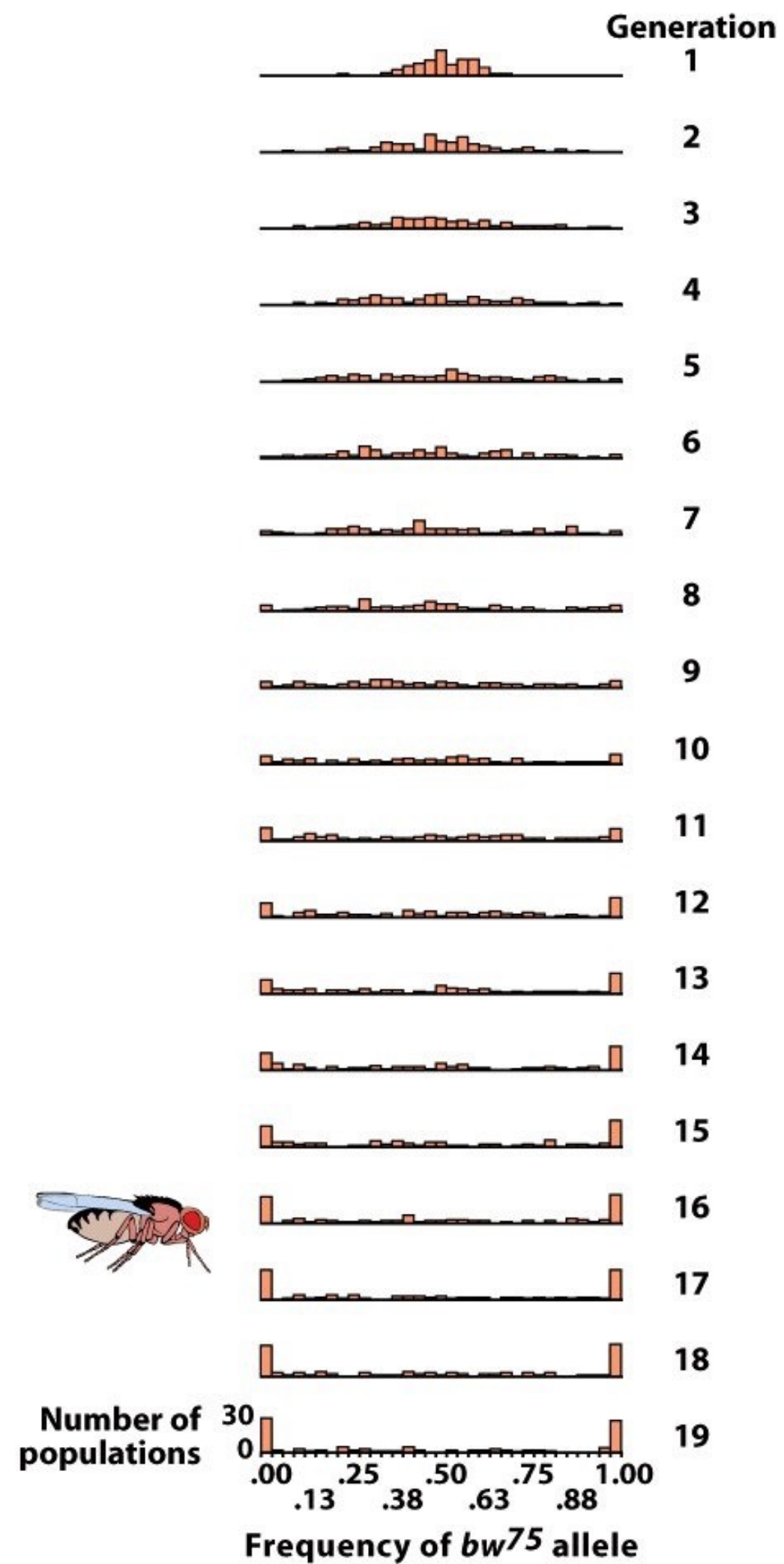


Figure 7-16 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

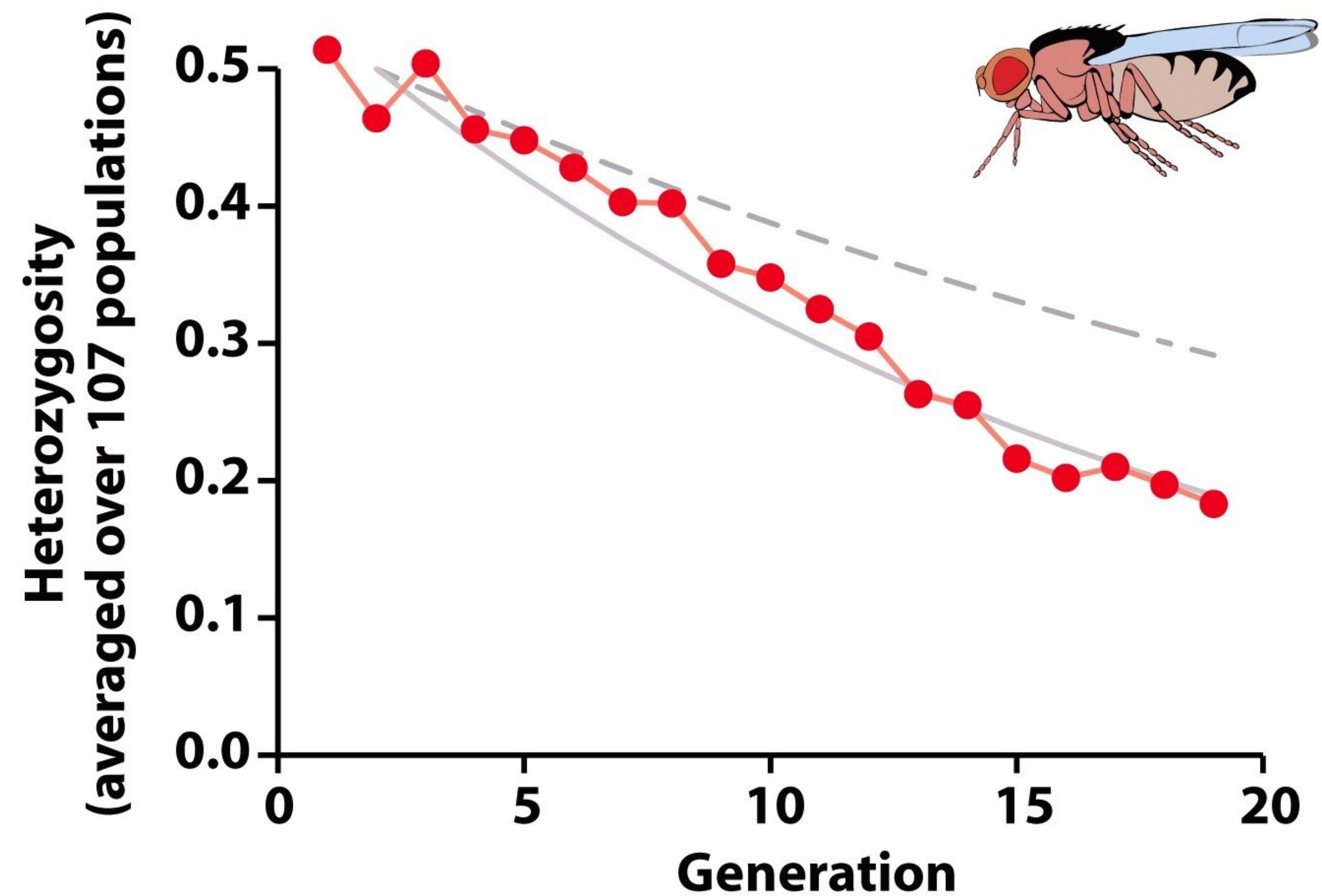


Figure 7-17 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

$N = 10$, ale spadek heterozygotyczności jak dla $N = 9$

Utrwalenie allelu

Prawdopodobieństwo utrwalenia konkretnego allelu

- W populacji N osobników diploidalnych jest $2N$ alleli
- Utrwalenie oznacza, że wszystkie allele obecne w populacji pochodzą od jednego
- Prawdopodobieństwo tego jest $1/2N$
- Jeżeli częstość allelu jest p , to wyjściowo jest $2Np$ kopii
- Czyli prawdopodobieństwo utrwalenia wynosi:
 $2Np \times 1/2N = p$

Dryf i mutacje

- Mutacja powoduje powstanie nowego allelu
- Przy założeniu braku doboru (neutralność)
- Prawdopodobieństwo, że nowy allel się utrwali wynosi $1/2N$
- Utrwalanie się kolejnych mutacji powoduje ewolucję populacji – ewolucja neutralna

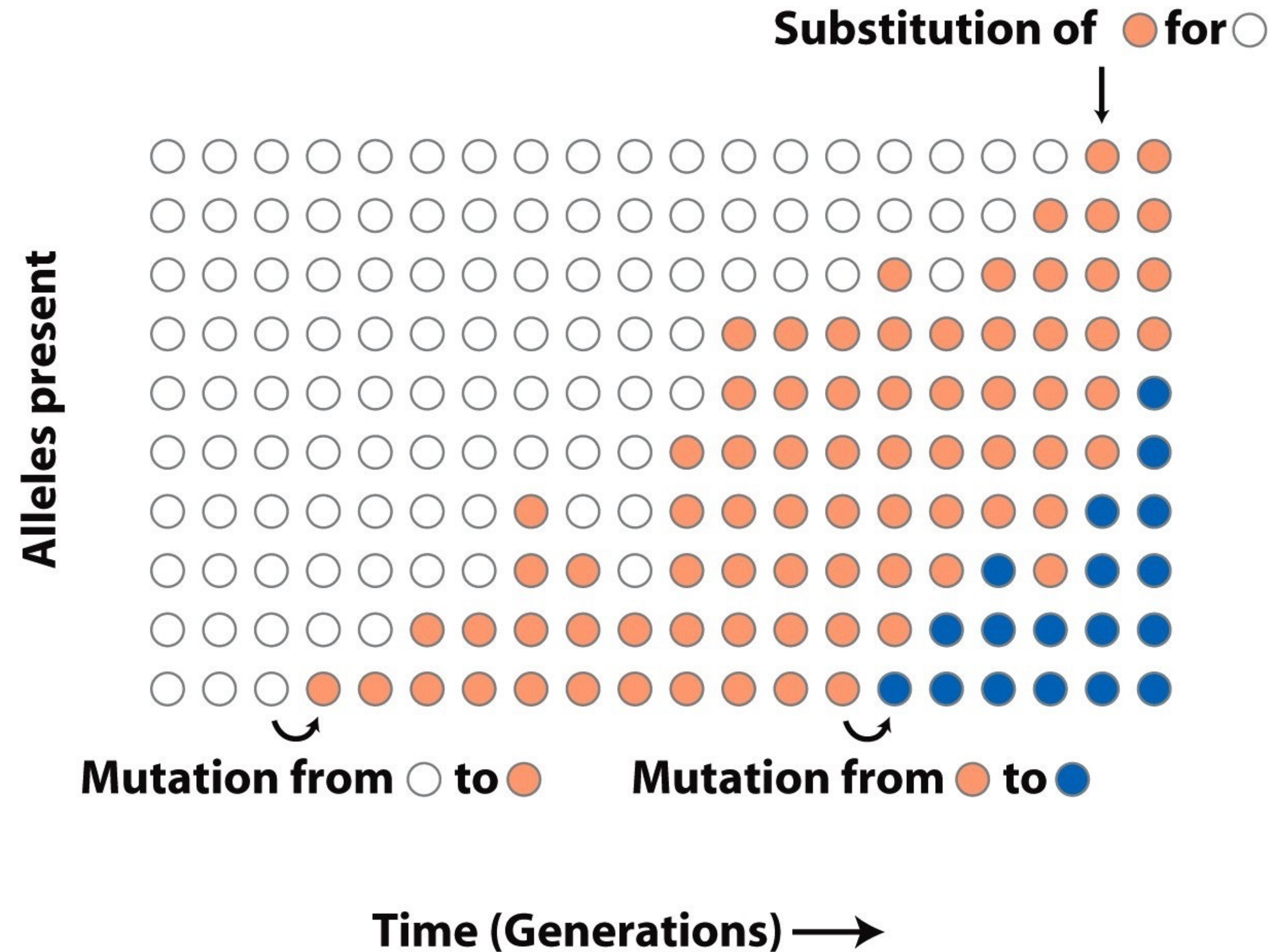


Figure 7-20 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Tempo ewolucji neutralnej

Prawdopodobieństwo utrwalenia mutacji neutralnej: $\frac{1}{2N}$

Prawdopodobieństwo powstania zmutowanego allelu: $2N\mu$

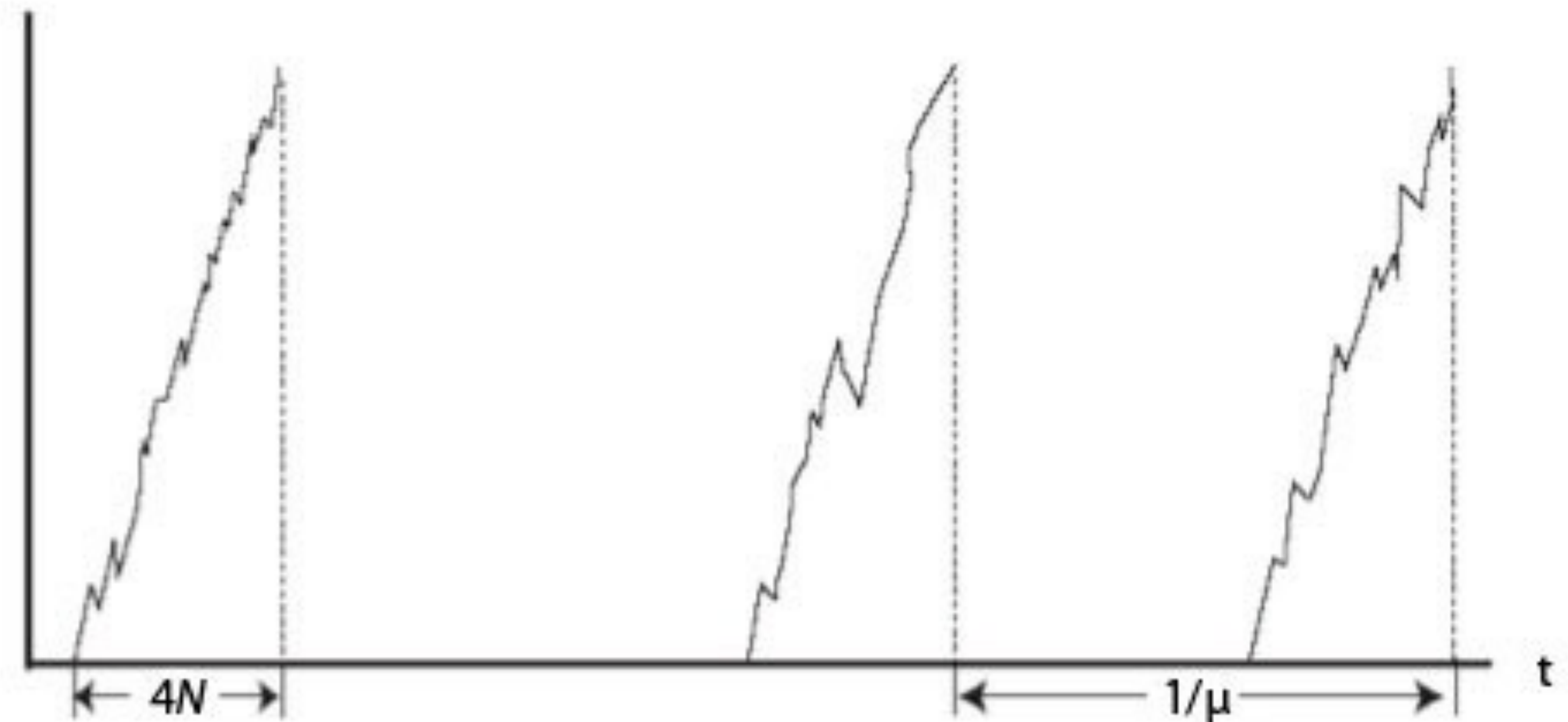
(μ - tempo mutacji)

Prawdopodobieństwo powstania i utrwalenia się zmutowanego allelu (tempo ewolucji neutralnej)

$$2N\mu \cdot \frac{1}{2N} = \mu$$

Czas i częstość utrwalania alleli neutralnych

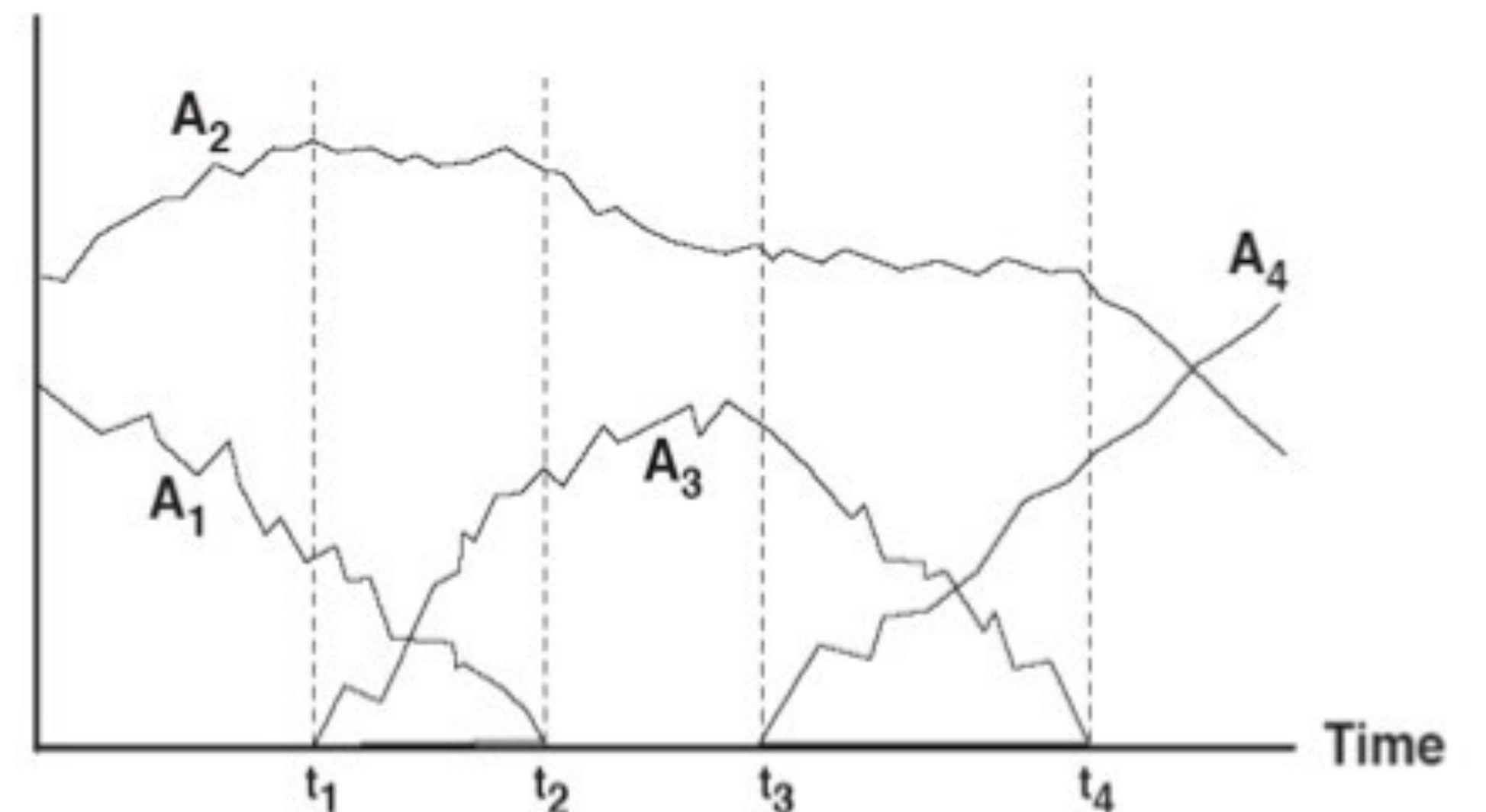
- Tempo ewolucji neutralnej odpowiada częstości mutacji
- Czas od powstania do utrwalenia mutacji średnio $4N$ ($2N$ u haploidów)



Ewolucja neutralna

- Dryf zmniejsza różnorodność alleli (prowadzi do utrwalania jednego z alleli)
- Mutacje powodują powstawanie nowych alleli
- Dzięki temu różnorodność zostanie zachowana, ale skład konkretnych alleli się będzie zmieniał

Genotype frequency



Dryf i dobór

- Dryf może doprowadzić do utraty allelu korzystnego, albo do utrwalenia allelu niekorzystnego
- Równowaga między dryfem a doborem zależy od wielkości populacji i siły (współczynnika) selekcji
- Prosty model (kodominaacja)

A1A2

A1A2

A2A2

w 1

1+s

1+2s

Dryf i dobór

Prosty model (kodominacja)

A1A2 A1A2 A2A2

w 1 $1+s$ $1+2s$

ON THE PROBABILITY OF FIXATION OF
MUTANT GENES IN A POPULATION¹

MOTOO KIMURA²

University of Wisconsin, Madison, Wisconsin

Received January 29, 1962

Genetics **47**: 713–719 June 1962.

Model nie jest trywialny do wyprowadzenia (Kimura 1962)

Rezultat:

$$P = \frac{1 - e^{-4N_e s q}}{1 - e^{-4N_e s}}$$

Dryf i dobór

Gdy $s \approx 0$ to $P \approx q$ (prawdopodobieństwo utrwalenia allelu neutralnego jest równe jego częstości)

(Dla nowej mutacji $q=1/2N_e$)

$$P = \frac{1 - e^{-4N_e s q}}{1 - e^{-4N_e s}}$$

Dryf i dobór – allele korzystne

- Jeżeli $s > 0$ i N jest duże to $P \approx 2s$
- 98% mutacji o $s = 0,01$ się nie utrwalą

$$P = \frac{1 - e^{-4N_e s q}}{1 - e^{-4N_e s}}$$

(Dla nowej mutacji $q = 1/2N_e$)

Mutacja nieznacznie korzystna

$$P = \frac{1 - e^{-4N_e s q}}{1 - e^{-4N_e s}}$$

(Dla nowej mutacji $q=1/2N_e$)

s=		0,01
N	P	
10	6%	
25	3%	
50	2%	
100	2%	
1000	2%	
10000	2%	
100000	2%	
1000000	2%	

Mutacja wyraźnie korzystna

$$P = \frac{1 - e^{-4N_e s q}}{1 - e^{-4N_e s}}$$

(Dla nowej mutacji $q=1/2N_e$)

Efekt praktycznie nie zależy od N_e

s=		0,2
N	P	
	10	33%
	25	33%
	50	33%
	100	33%
	1000	33%
	10000	33%
	100000	33%
	1000000	33%

Mutacja nieznacznie niekorzystna

$$P = \frac{1 - e^{-4N_e s q}}{1 - e^{-4N_e s}}$$

(Dla nowej mutacji $q=1/2N_e$)

s=		-0,01
N	P	
10	4%	
25	1%	
50	3,16E-03	
100	3,77E-04	
1000	8,58E-20	
10000	3,87E-176	
100000		
1000000		

Mutacja bardzo nieznacznie niekorzystna

$$P = \frac{1 - e^{-4N_e s q}}{1 - e^{-4N_e s}}$$

(Dla nowej mutacji $q=1/2N_e$)

s=		-0,001
N	P	
10	5%	
25	2%	
50	1%	
100	4,07E-03	
1000	3,74E-05	
10000	8,51E-21	
100000	3,83E-177	
1000000		

Dryf i dobór - przykład

Prawdopodobieństwa utrwalenia mutacji

Wielkość populacji	Mutacja neutralna	Mutacja korzystna ($s = 0,01$)	Mutacja niekorzystna ($s = -0,001$)
1000	0,05%	2%	0,004%
10000	0,005%	2%	$\sim 10^{-20}$

Ze wzrostem liczebności populacji rośnie skuteczność eliminacji alleli niekorzystnych

Dlaczego mała populacja to zagrożenie

- Dla małych N_e bardzo wyraźnie spada skuteczność eliminacji alleli niekorzystnych (doboru oczyszczającego)
- Za to wzrost skuteczności utrwalania alleli korzystnych (doboru dodatniego) nie jest tak istotny
- Szczególnie krytyczne dla alleli w niewielkim stopniu niekorzystnych

s=	-0,01
N	P
10	4%
25	1%
50	3,16E-03
100	3,77E-04
1000	8,58E-20
10000	3,87E-176
100000	
1000000	

s=	0,01
N	P
10	6%
25	3%
50	2%
100	2%
1000	2%
10000	2%
100000	2%
1000000	2%

s=	-0,001
N	P
10	5%
25	2%
50	1%
100	4,07E-03
1000	3,74E-05
10000	8,51E-21
100000	3,83E-177
1000000	

Dryf i dobór

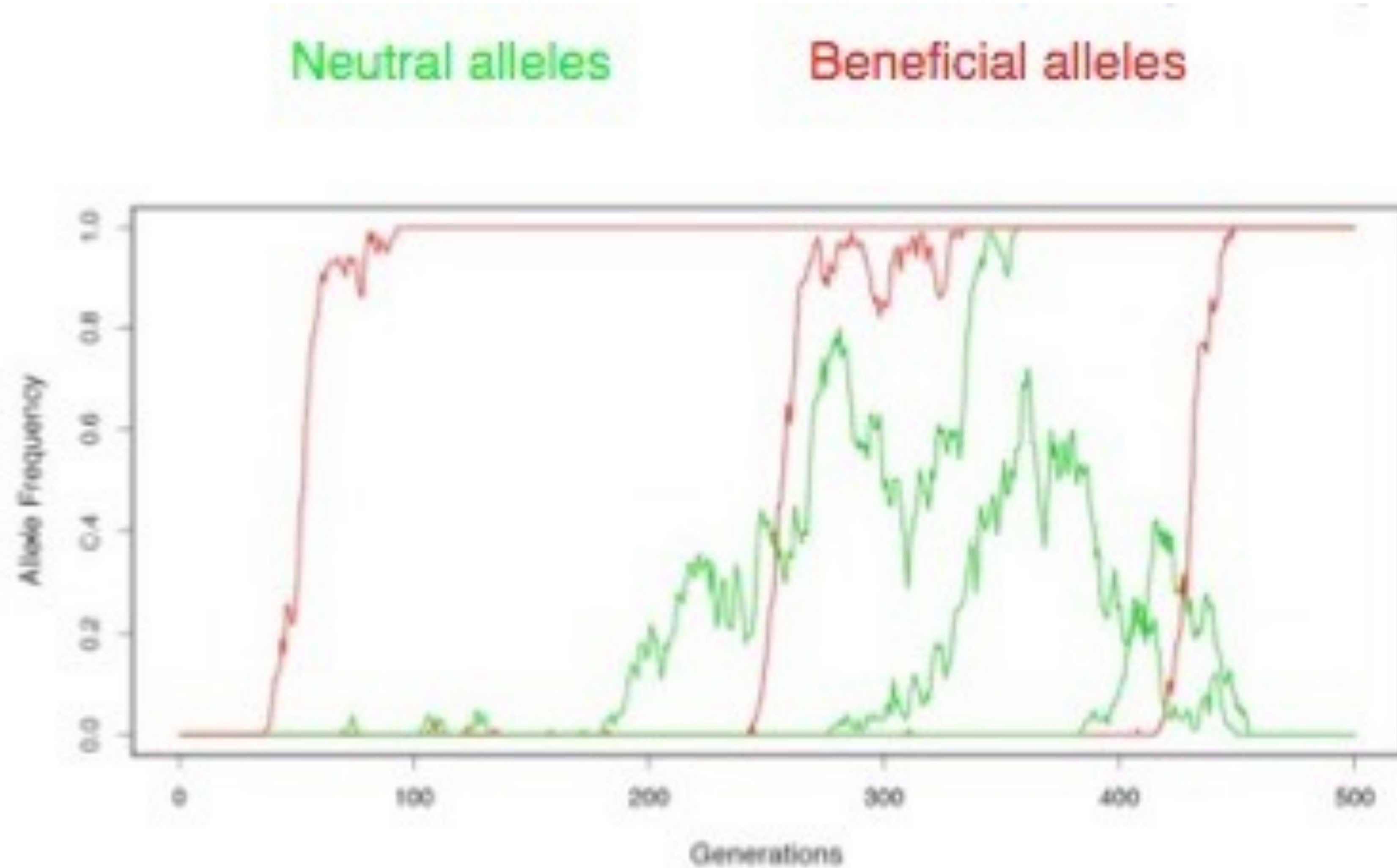
- Tempo utrwalania mutacji neutralnych

$$2N\mu \cdot \frac{1}{2N} = \mu$$

- Tempo utrwalania mutacji korzystnych

$$2N\mu \cdot 2s = 4Ns\mu$$

Dryf i dobór - dynamika



Dryf i dobór - podsumowanie

- Większość mutacji (korzystnych, neutralnych i niekorzystnych) nie utrwalają się w populacji
- Gdy dobór przeciwko allelowi niekorzystnemu jest nieznaczny mutacja szkodliwa jest efektywnie neutralna – zostanie utrwalona z prawdopodobieństwem takim, jak neutralna
- Dobór jest nieznaczny gdy:

$$|s| \leq \frac{1}{4N_e}$$

Dryf i dobór – równowaga

- Gdy Ne jest duże, mutacje szkodliwe są skutecznie usuwane
- Gdy Ne jest małe, dryf może prowadzić do akumulacji mutacji szkodliwych!
- Nawet gdy Ne jest duże, wiele mutacji korzystnych jest traconych, jeżeli s nie jest bardzo duże

Dobór i dryf

Modele wielogenowe

Modele wielogenowe

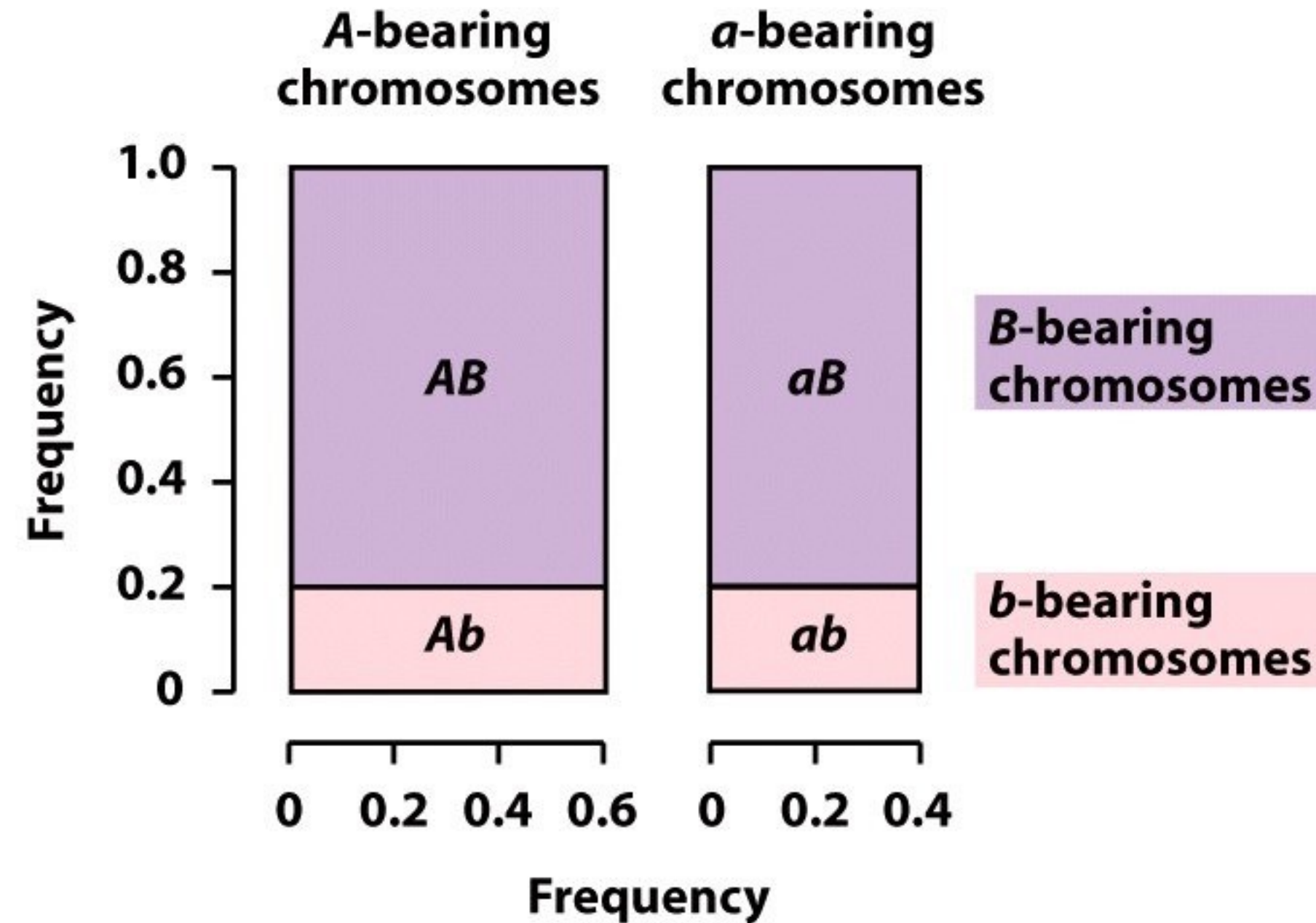
- Efekty związane ze sprzężeniem loci
 - równowaga i nierównowaga sprzężeń
 - zmiatanie selekcyjne i *genetic hitchhiking*
- Cechy wielogenowe i wieloczynnikowe
 - loci cech ilościowych (QTL)
 - supergeny
 - epistaza (*sensu* Fisher - interakcje genetyczne)

Sprzężenia i równowaga sprzężeń

- Równowaga sprzężeń – genotyp w jednym locus jest niezależny od genotypu w drugim
- Haplotyp – genotyp (zbiór alleli) dla wielu loci danego chromosomu (lub gamety)

Równowaga sprzężeń

A population in linkage equilibrium



Frequency calculations

Allele A : $15 \div 25 = 0.6$

a : $10 \div 25 = 0.4$

B : $20 \div 25 = 0.8$

b : $5 \div 25 = 0.2$

Chromosome AB : $12 \div 25 = 0.48$

Ab : $3 \div 25 = 0.12$

aB : $8 \div 25 = 0.32$

ab : $2 \div 25 = 0.08$

Allele B on A chromosomes: $12 \div 15 = 0.8$

B on a chromosomes: $8 \div 10 = 0.8$

Równowaga sprzężeń

- W populacji będącej w stanie równowagi częstość haplotypu to iloczyn częstości alleli

A a B b

p q s t

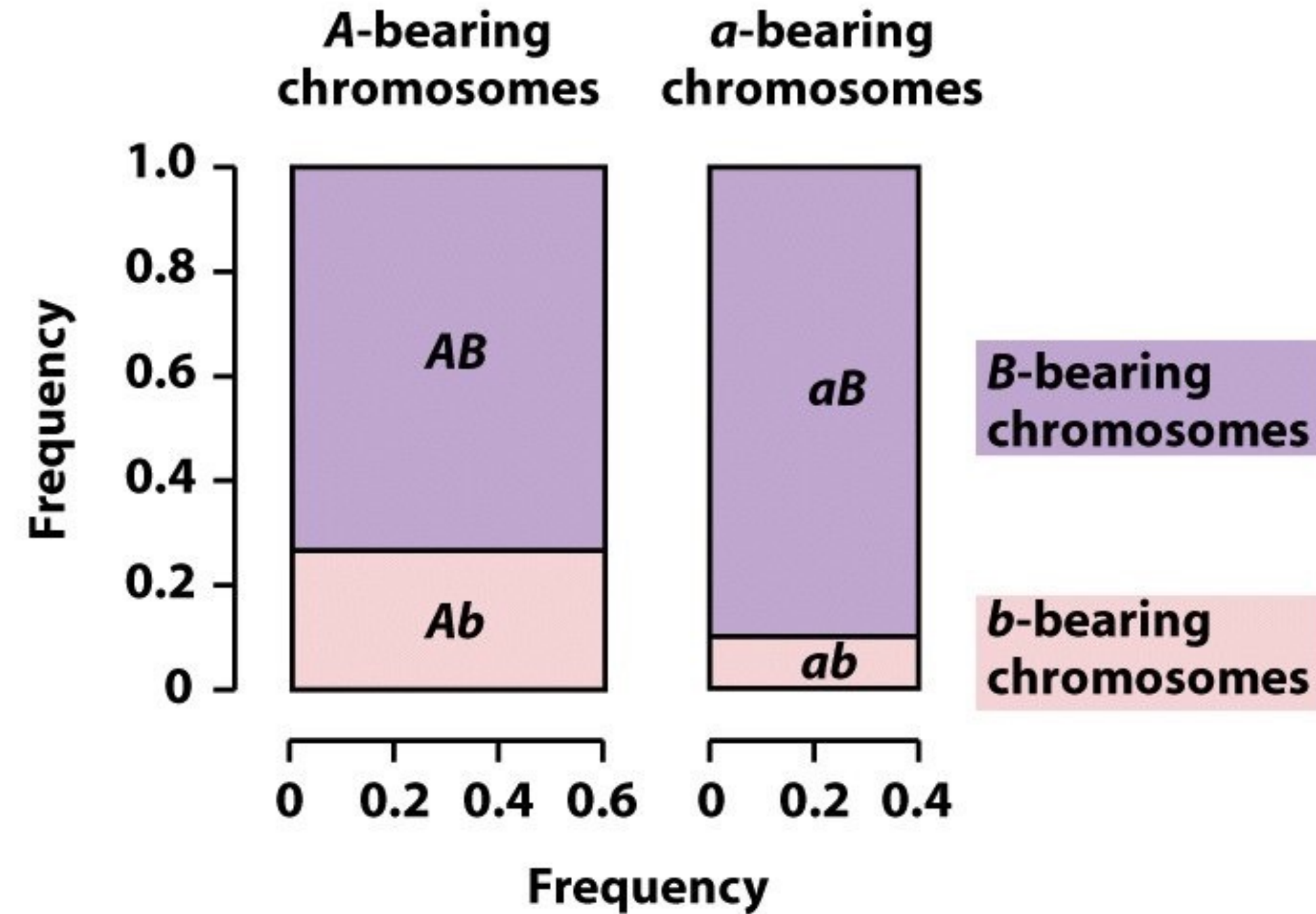
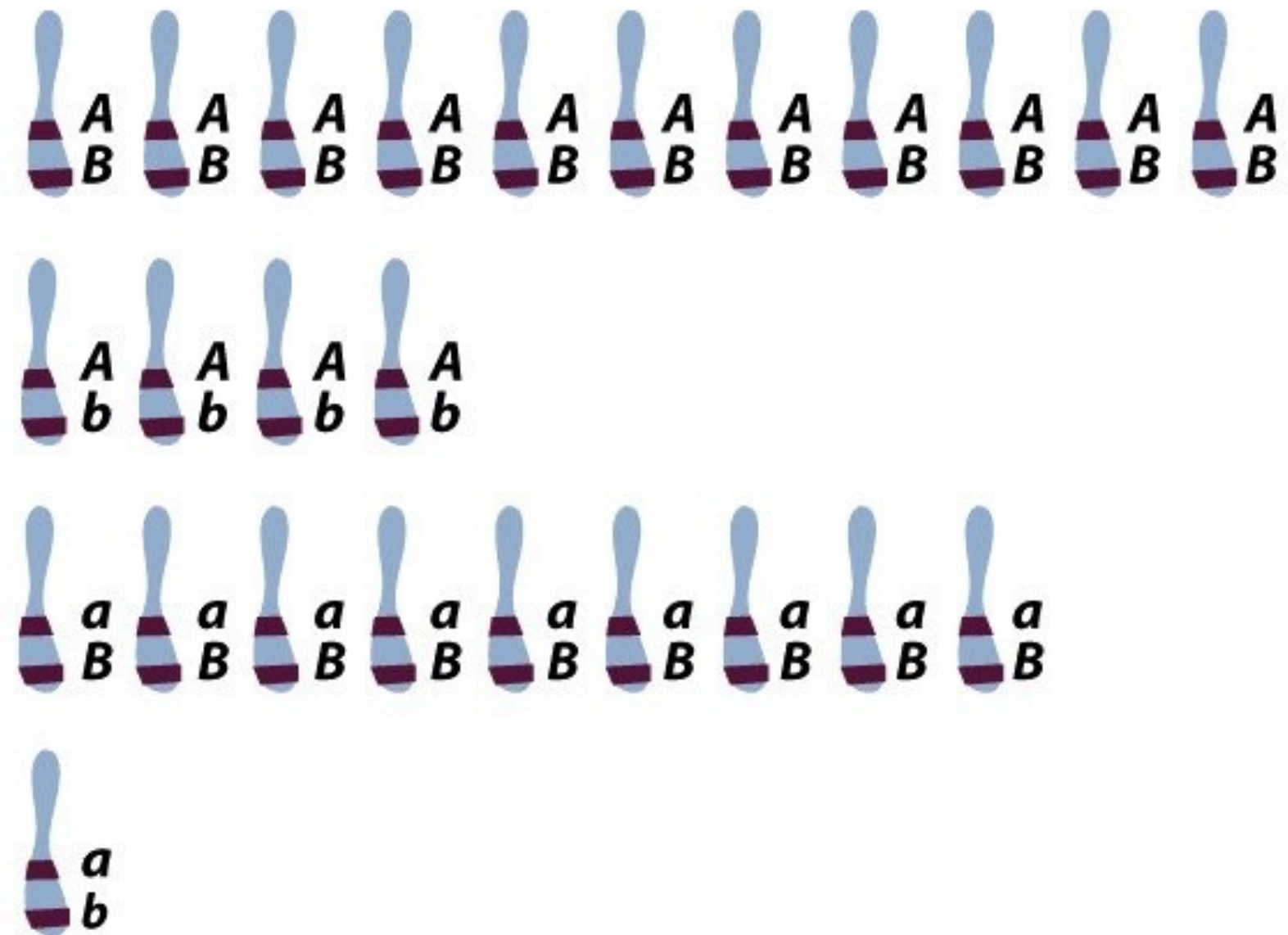
Haplotypy

AB Ab aB ab

ps pt qs qt

Nierównowaga sprzężeń

A population in linkage disequilibrium



Frequency calculations

Allele A: $15 \div 25 = 0.6$

a: $10 \div 25 = 0.4$

B: $20 \div 25 = 0.8$

b: $5 \div 25 = 0.2$

Chromosome AB: $11 \div 25 = 0.44$

Ab: $4 \div 25 = 0.16$

aB: $9 \div 25 = 0.36$

ab: $1 \div 25 = 0.04$

Allele B on A chromosomes: $11 \div 15 = 0.73$

B on a chromosomes: $9 \div 10 = 0.9$

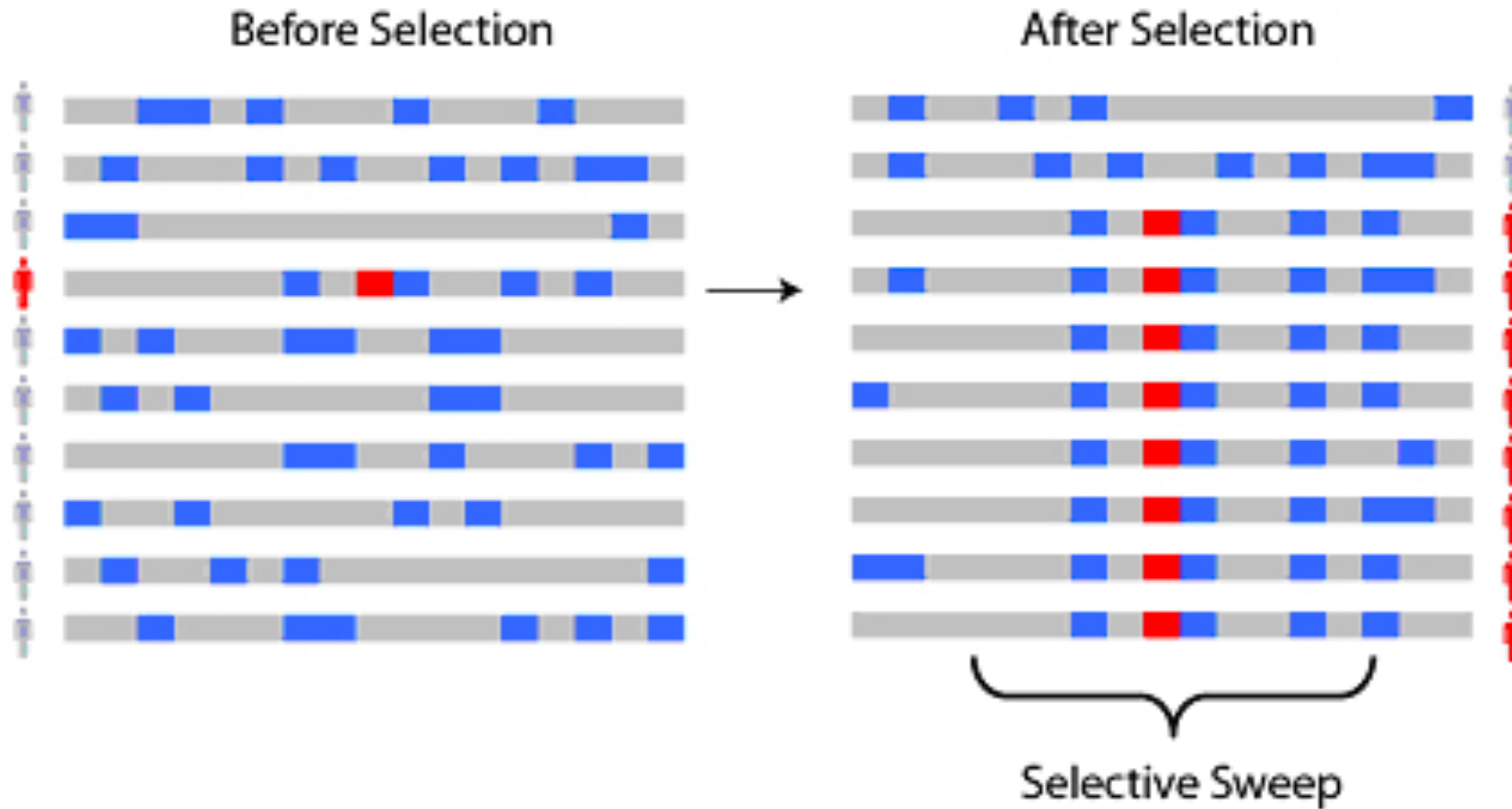
Skąd bierze się nierównowaga sprzężeń

- Migracje
- Dobór na genotyp wielu loci
 - efekty kumulatywne
 - supergeny
- Kombinacja doboru w jednym z loci i dryfu

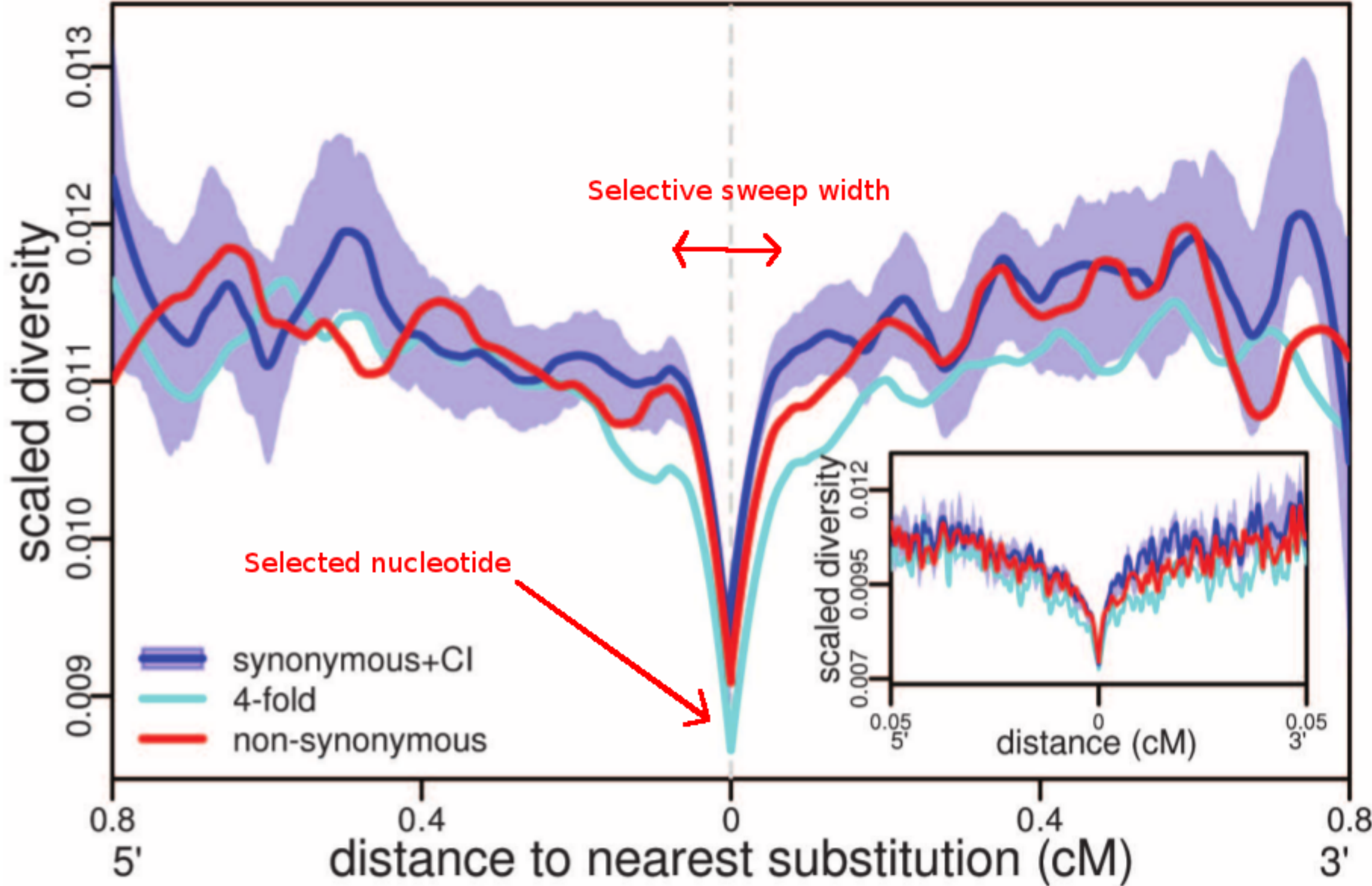
Hitch-hiking i zmiatanie selekcyjne

- W jednym *locus* pojawia się korzystna mutacja
- Dobór naturalny szybko utrwała ten korzystny allel
- Wraz z nim utrwalają się neutralne (a nawet niekorzystne) allele w loci blisko sprzężonych – *genetic hitch-hiking*
- W sąsiedztwie niedawno utrwalonego korzystnego allelu obserwuje się zmniejszoną różnorodność alleliczną – zmiatanie selekcyjne (*selective sweep*)

Zmiananie selekcyjne

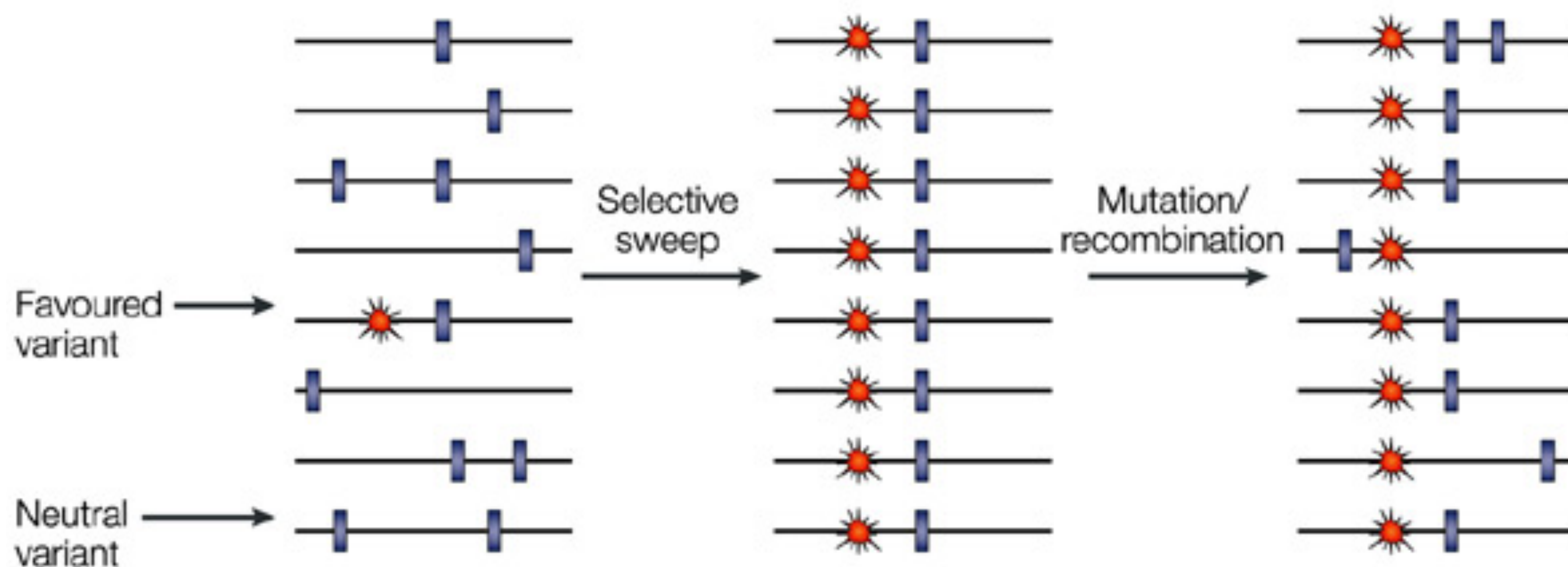


Ślady zmiatania selekcyjnego



Zmiananie selekcyjne jest zjawiskiem krótkotrwałym

Powstała w wyniku zmiatania selekcyjnego nierównowaga sprzężeń z czasem zanika na skutek rekombinacji i kolejnych mutacji



Procesy płciowe redukują nierównowagę sprzężeń

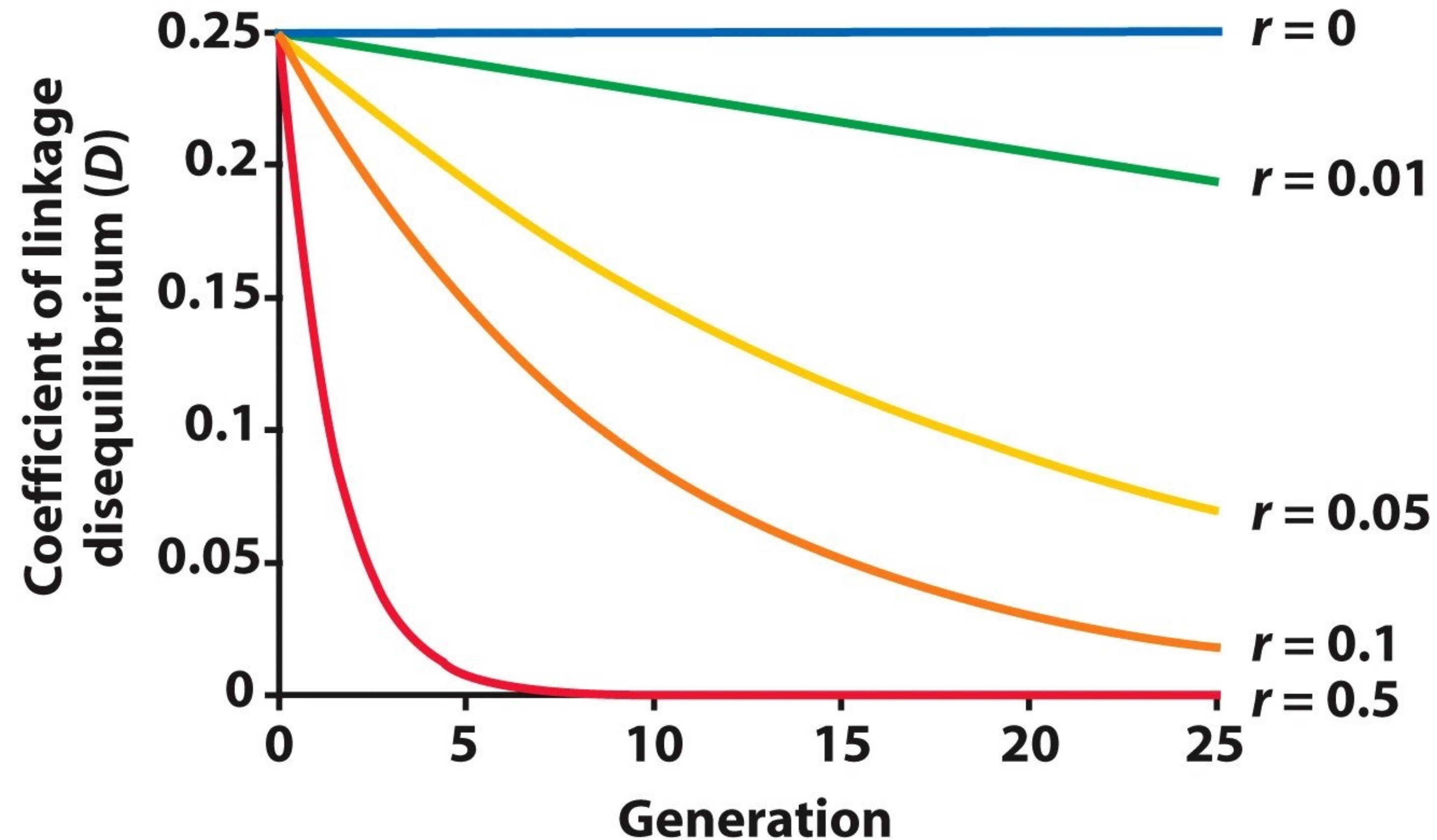
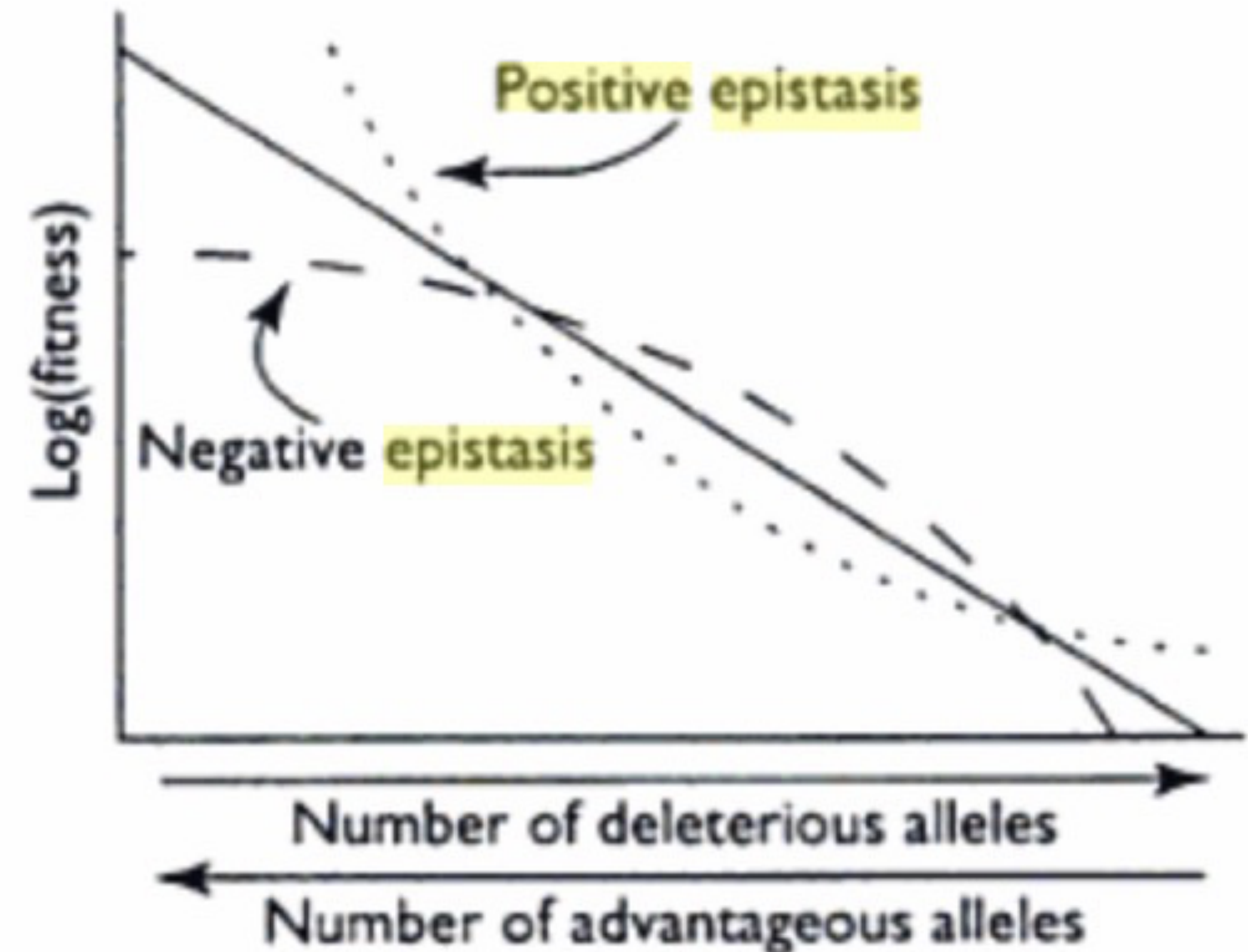


Figure 8-6 Evolutionary Analysis, 4/e
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.

Tempo zaniku zależy od odległości genetycznej loci

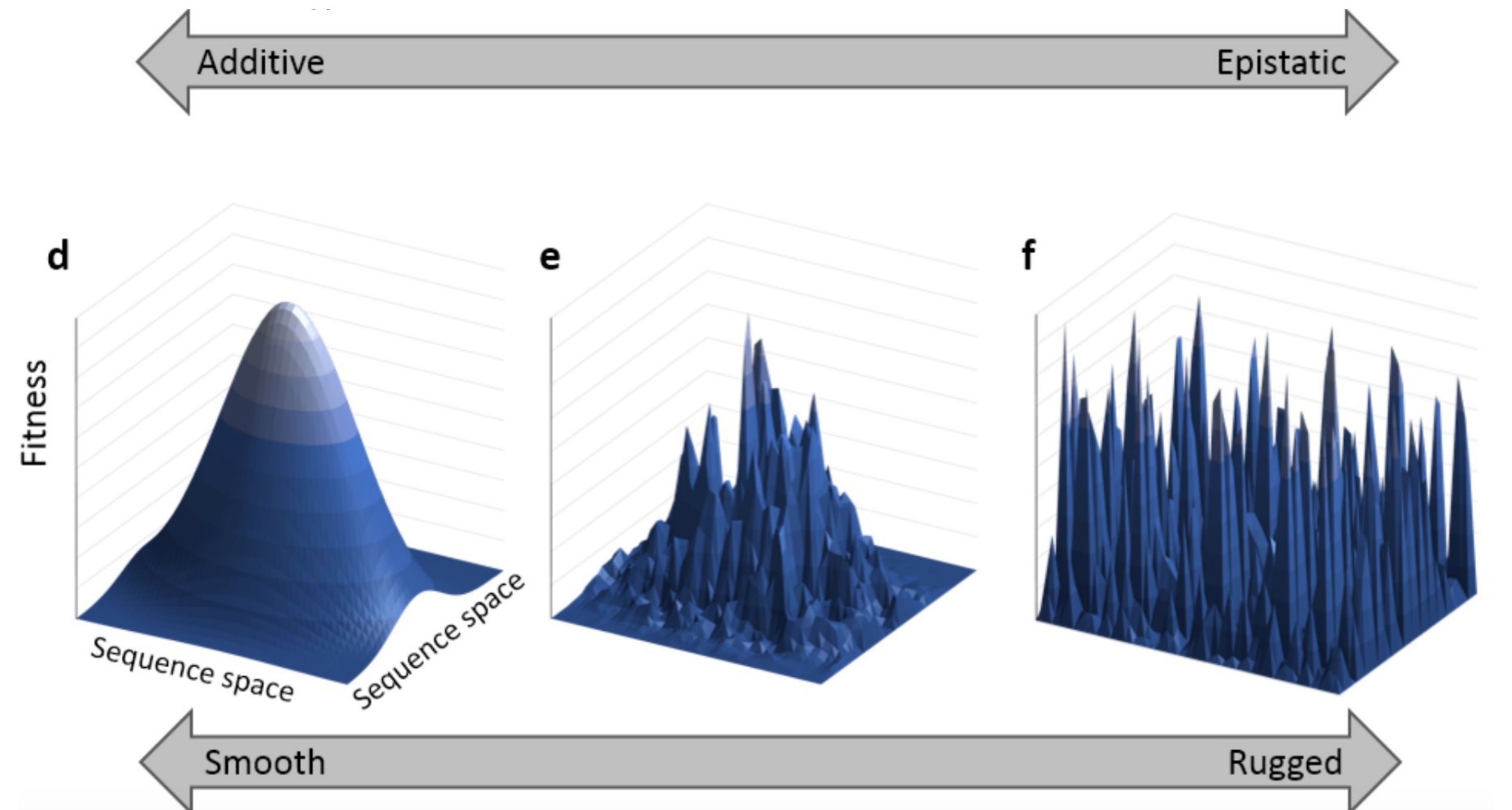
Epistaza

- W genetyce populacji termin oznacza dowolne oddziaływania genetyczne (w genetyce klasycznej tylko jeden rodzaj oddziaływania)
- Epistaza
 - pozytywna - dostosowanie podwójnego mutantu większe, niż oczekiwane
 - negatywna - dostosowanie podwójnego mutantu mniejsze, niż oczekiwane
 - epistaza znaku - np. dwie mutacje szkodliwe (pojedynczo) razem są korzystne
 - model wartości oczekiwanej: addytywny lub (częściej) multiplikatywny



Epistaza i ewolucja

- Przy braku epistazy nie ma znaczenia kolejność nabywania mutacji
- Przy epistazie efekt danej mutacji zależy od tła genetycznego (innych mutacji) - trajektoria ewolucyjna zależy od kolejności zdarzeń



T. Shafee, wikimedia commons

Epistaza i płęć

- W populacjach rozmnażających się płciowo epistaza negatywna pomaga usuwać mutacje szkodliwe dzięki ich synergii:
- hipoteza deterministyczna mutacyjna (A. Kondrashov, 1988)
- inna hipoteza - płęć ułatwia powstanie korzystnych kombinacji niezależnych mutacji

