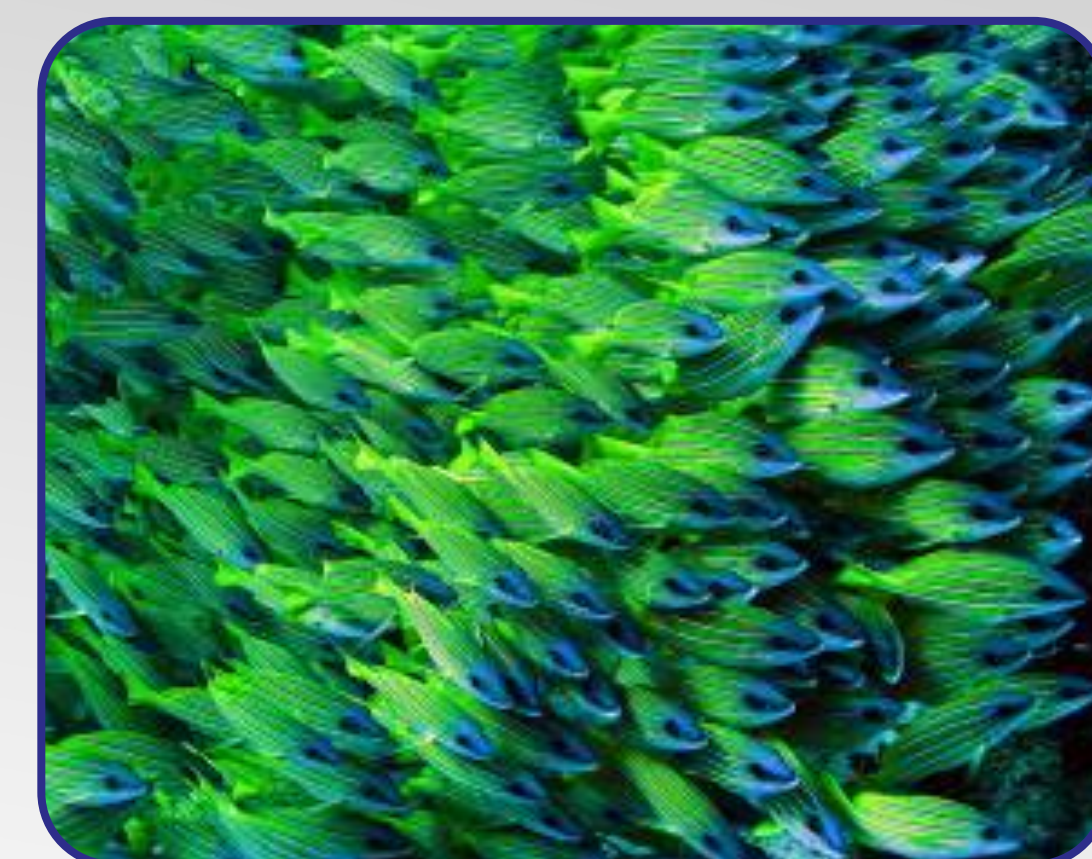


Genetika populací pro střední školy v příkladech I

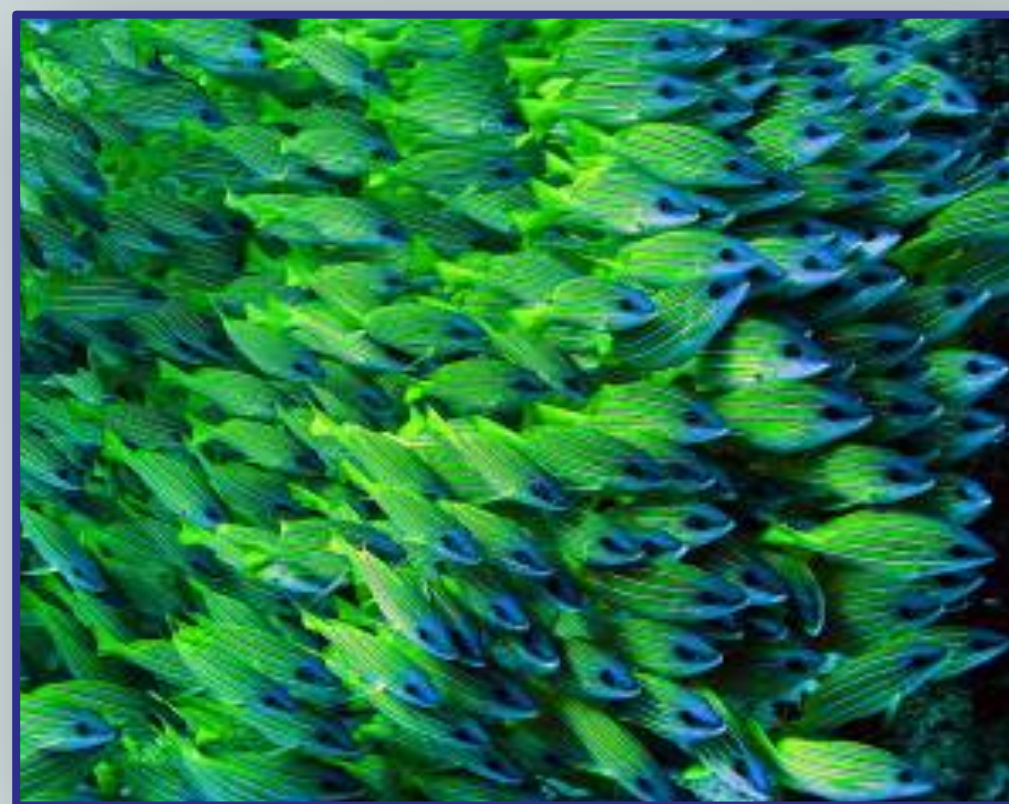


RNDr. Pavel Lízal, Ph.D.
Přírodovědecká fakulta MU
Ústav experimentální biologie
Oddělení genetiky a molekulární biologie
lizal@sci.muni.cz



Námět dnešní přednášky

- základy populační genetiky na vybraných zajímavých příkladech a výpočtech



Osnova

V průběhu přednášky si odpovíme na následující otázky:

Jak zjistíme **četnost** nějakého **onemocnění** v populaci?

Jak zjistíme **alelovou četnost** nějakého onemocnění v populaci?

Jak vypočítáme **riziko**, že dva náhodní jedinci z populace budou mít **nemocného potomka**?



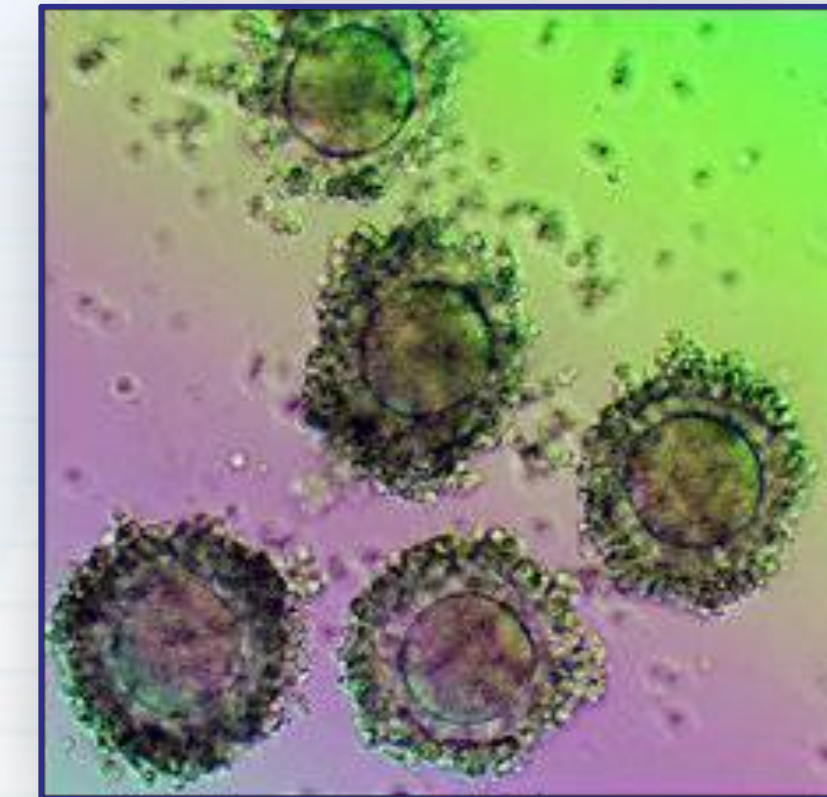
Osnova

- Genetika populací, populace, genofond
- Hardy-Weinbergův zákon
- Co a jak studuje populační genetika
- Řešení populačně-genetických otázek



Populace, genofond, alelová četnost

Genetika populací - jedinec nás nezajímá
- pouze jeho **gamety** a to jako jedny z mnoha = **genofond** =
soubor všech gamet a zygot skupiny jedinců



Populace, genofond, alelová četnost

Populace – mnoho různých definic

- skupina organismů téhož druhu žijící v určitém geograficky vymezeném areálu, čase a schopných páření



Otázka 1:

Jak zjistíme četnost nějakého onemocnění v populaci?

Odpověď **pomůže** populační genetika a její pilíř, kterým je **Hardy-Weinbergův princip**

Objevuje se jako **výsledek sporu**

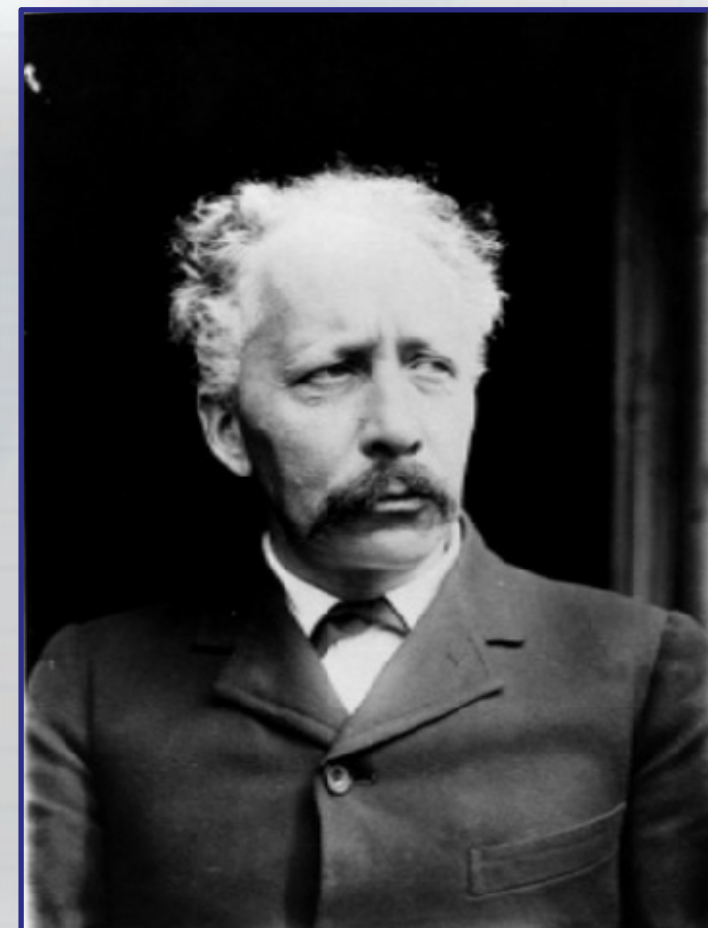
mendelistů

x

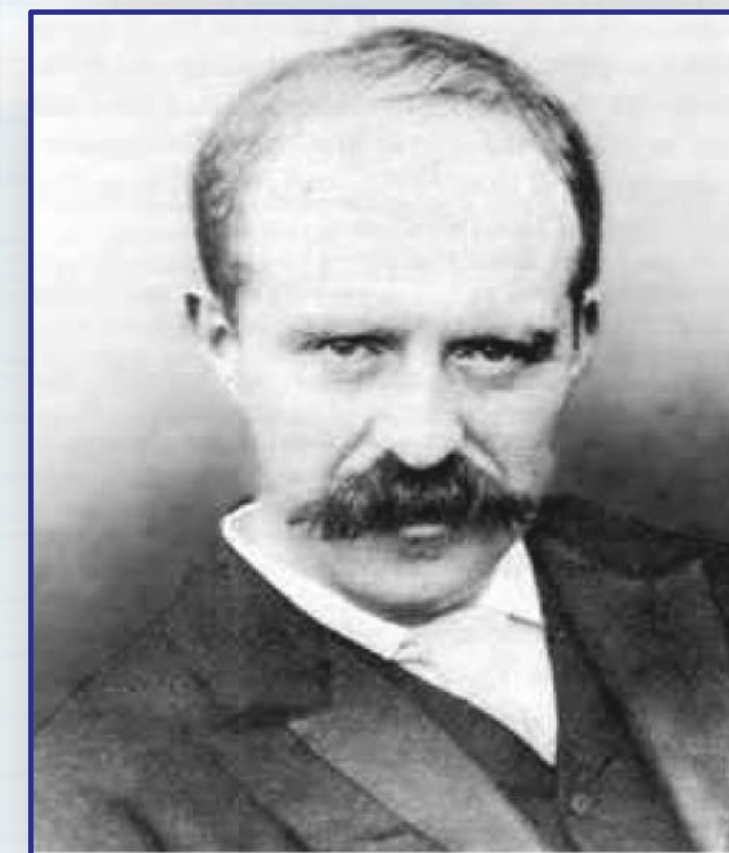
biometriků



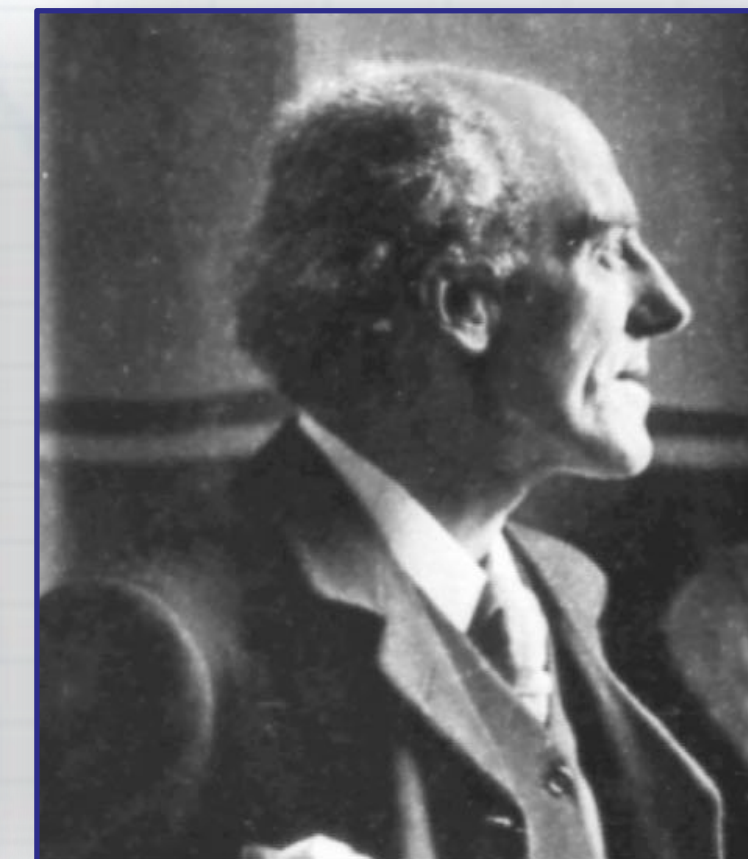
R. C. Punnett



W. Bateson



K. Pearson



W. F. R. Weldon

1.

Biometrici: pro většinu měřitelných znaků neplatí Mendelovy principy

Mendelisti: tyto znaky jsou podmíněny **polygenní dědičností**, tedy větším počtem genů s mendelovskou dědičností

Hardy-Weinbergův princip

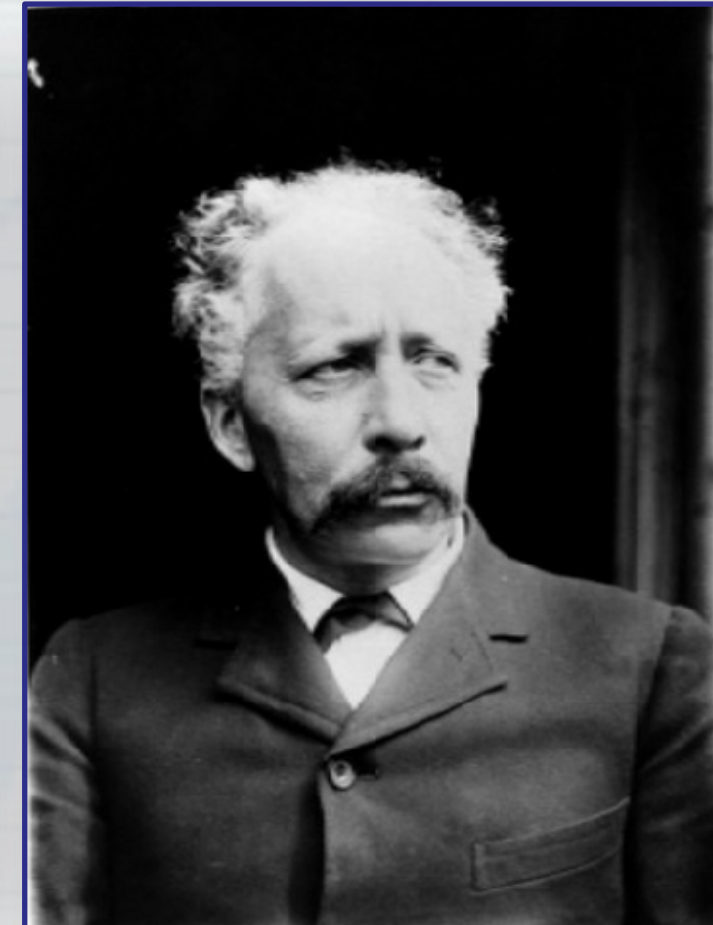
mendelisté

x

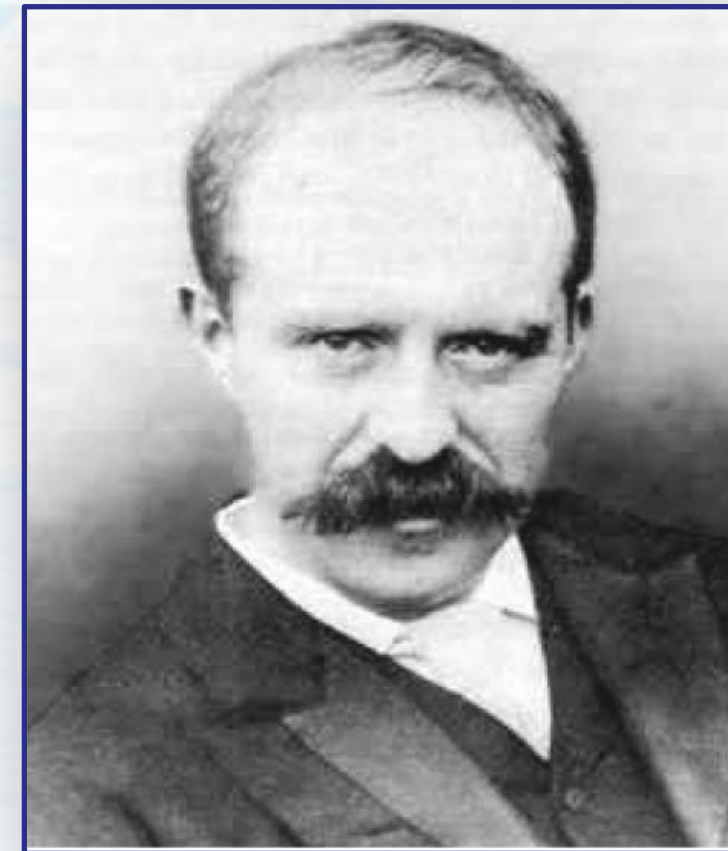
biometrici



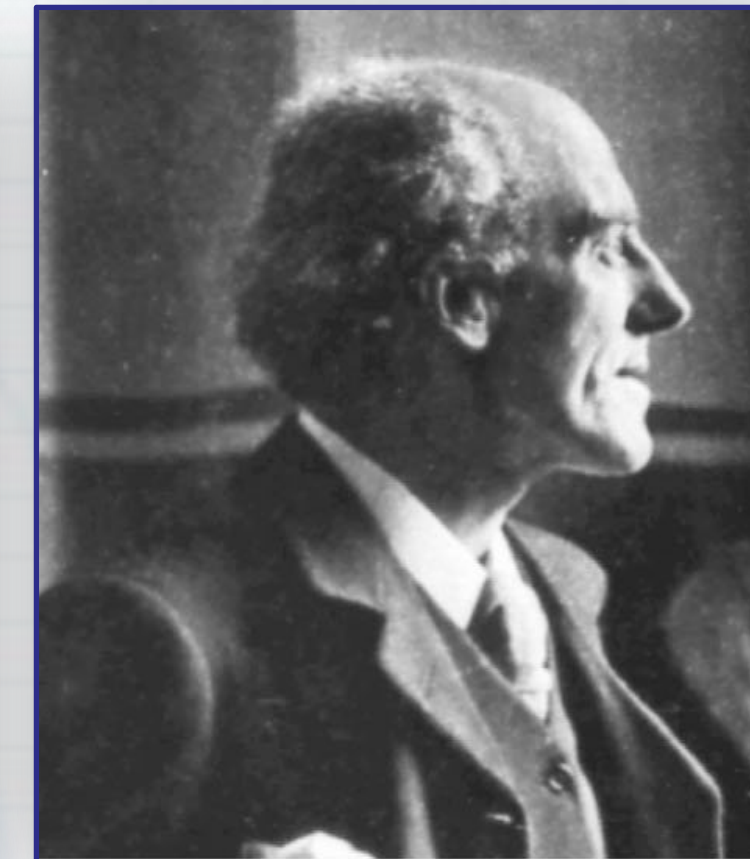
R. C. Punnett



W. Bateson



K. Pearson



W. F. R. Weldon

2.

Biometrici: Mendelovy principy neplatí v populacích ani pro jednoduché znaky.

např. **brachydaktylie** - jedinců s dominantním fenotypem není v populaci většina (75 %)

AA : Aa aa

1 : 2 : 1

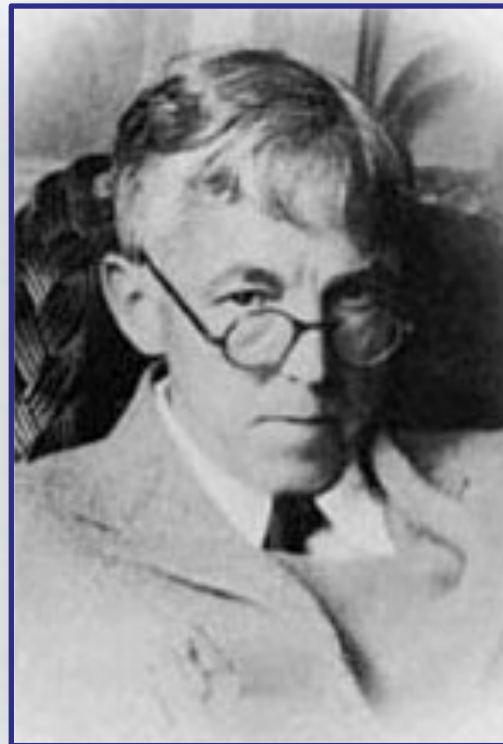


= zobecnění mendelovské dědičnosti tak bylo vážně zpochybněno

Brachydaktylie - abnormálně krátké, zavalité prsty. Často též malý vzrůst + krátké ruce a nohy.

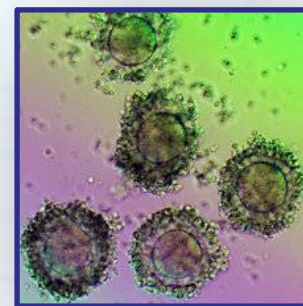
Hardy-Weinbergův princip

R. C. Punnet jako mendelista vyzval Hardyho, aby dokázal, že i při platnosti mendelovských principů se nemusí v populacích tyto poměry objevit



G. H. Hardy
(1877-1947)
britský matematik

- četnost jednotlivých **genotypů závisí** při náhodném oplození na **četnostech alel** v dané populaci



| | | samčí gamety | |
|---------------|---------|--------------|------------|
| | | $A (p)$ | $a (q)$ |
| samičí gamety | $A (p)$ | $AA (p^2)$ | $Aa (pq)$ |
| | $a (q)$ | $aA (qp)$ | $aa (q^2)$ |

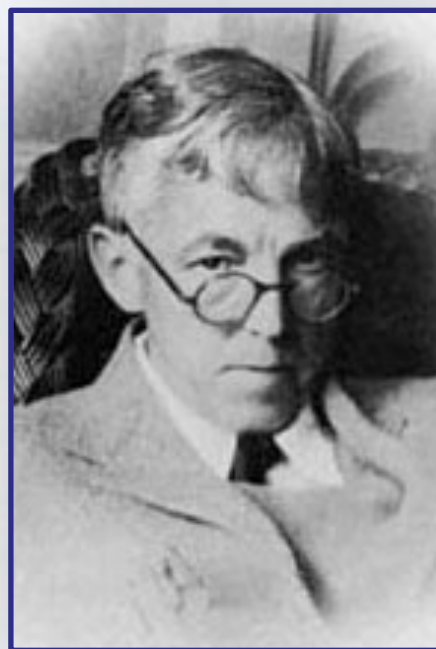
p = četnost dominantní alely A
 q = četnost recesivní alely a

HW princip:

$$AA : Aa : aa \\ p^2 : 2pq : q^2$$

Hardy-Weinbergův princip

- své zdůvodnění Hardy publikuje v jednostránkovém článku v roce 1908 v časopisu Science („Mendelian proportions in a mixed population“)



HW princip:

$$\begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ p^2 & 2pq & q^2 \end{array}$$

$$\begin{array}{l} p = \text{četnost dominantní alely} \\ q = \text{četnost recesivní alely} \\ p + q = 1 \end{array}$$

CLASSICS OF BIOLOGY AND MEDICINE

Mendelian Proportions In A Mixed Population

G.H. Hardy

Trinity College, Cambridge, England

TO THE EDITOR OF SCIENCE: I am reluctant to intrude in a discussion concerning matters of which I have no expert knowledge, and I should have expected the very simple point which I wish to make to have been familiar to biologists. However, some remarks of Mr. Udry Yule, to which Mr. R.O. Punnett has called my attention, suggest that it may still be worth making.

In the *Proceedings of the Royal Society of Medicine* (Vol. I., p. 165) Mr. Yule is reported to have suggested, as a criticism of the Mendelian position, that if brachydactyly is dominant "in the course of time one would expect, in the absence of counteracting factors, to get three brachydactyly persons to one normal."

It is not difficult to prove, however, that such an expectation would be quite groundless. Suppose that Aa is a pair of Mendelian characters, A being dominant, and that in any given generation the numbers of pure dominants (AA), heterozygotes (Aa), and pure recessives (aa) are as $p:2q:r$. Finally, suppose that the numbers are fairly large, so that the mating may be regarded as random, that the sexes are evenly distributed among the three varieties, and that all are equally fertile. A little mathematics of the multiplication table type is enough to show that in the next generation the numbers will be as

$$(p+q)^2:2(p+q)(q+r):(q+r)^2,$$

or as $p_1:2q_1:r_1$, say.

The interesting question is — in what circumstances will this distribution be the same as that in the generation before? It is easy to see that the condition for this is $q^2 = pr$. And since $q_1^2 = p_1r_1$, whatever the values of p, q and r may be, the distribution will in any case continue unchanged after the second generation.

Suppose, to take a definite instance, that A is brachydactyly, and that we start from a population of pure brachydactyly and pure normal persons, say in the ratio of 1:10,000. Then $p=1, q=0, r=10,000$ and $p_1=1, q_1=10,000, r_1=100,000,000$. If brachydactyly is dominant, the proportion of brachydactyly persons in the second generation is 20,001:100,020,001, or practically 2:10,000, twice that in the first generation; and this proportion will afterwards have no tendency whatever to increase. If, on the other hand, brachydactyly were recessive, the proportion in the second generation would be 1:100,020,001, or practically 1:100,000,000, and this proportion would afterwards have no tendency to decrease.

In a word, there is not the slightest foundation for the idea that a dominant character should show a tendency to spread

Originally published: Science, N.S. Volume 28, July 10, 1908; pp. 49-50.

79

Na základě alelových četností lze stanovit četnosti genotypů a naopak

$$\text{Pozor: } p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

NENÍ HW princip, je to pouze matematické vyjádření, že součet dílů se rovná celku

Hardy-Weinbergův princip

$$\begin{array}{ccc} AA & : & Aa & : & aa \\ p^2 & : & 2pq & : & q^2 \end{array}$$

$$\begin{array}{l} p = \text{četnost dominantní alely} \\ q = \text{četnost recesivní alely} \\ p + q = 1 \end{array}$$

Na základě alelových četností lze stanovit četnosti genotypů a naopak

Četnost genotypů a fenotypů tak závisí od alelových četností

- četnost brachydaktyliků by byl v populaci 75 %, pokud by četnost mutantní alely pro brachydaktylii byla 50 % (mendelovská populace, HW populace)

při četnosti alel $p(A)$, $q(a)$: $p \times p$: $p \times q + q \times p$: $q \times q$

$$p^2 : 2pq : q^2$$

pokud $p = 0,5$ a $q = 0,5$: $0,25$: $0,5$: $0,25$

= brachydaktyliků je 75 %

Hardy-Weinbergův princip

- populace se však alelovými četnostmi od sebe liší

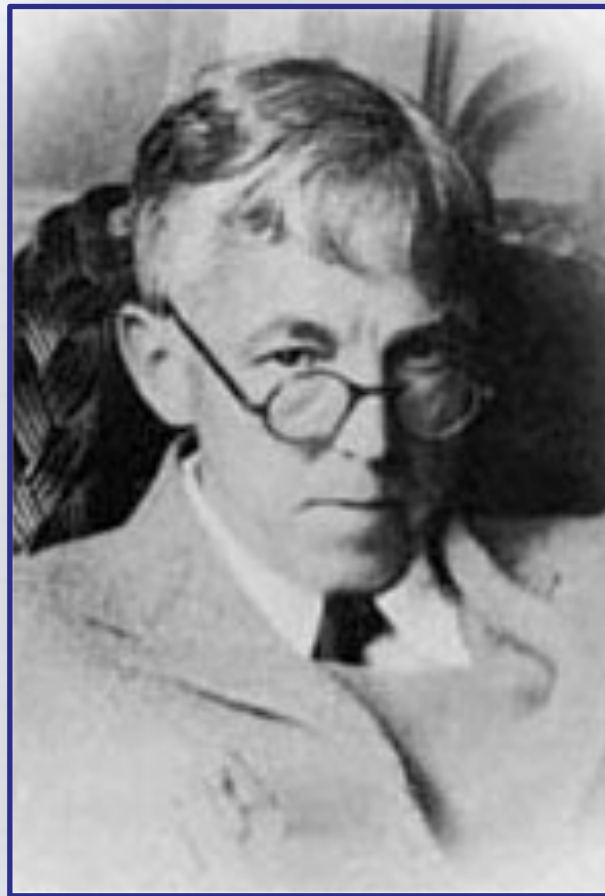
| Alelové četnosti | Evropa | Papago |
|------------------|--------|--------|
| | % | |
| I ^A | 28 | 4 |
| I ^B | 11 | 0 |
| i | 61 | 96 |

Závěr: v populacích tedy Mendelovy principy platí, avšak četnost jedinců v populacích závisí na **četnostech alel** (HW princip)

HW princip **umožňuje také předpovídat genotypové četnosti v dalších generacích**

Hardy-Weinbergův princip

Proč se nejmenuje Hardyho princip?



G. H. Hardy
(1877-1947)
britský matematik

Publikoval sice totéž až několik měsíců po Weinbergovi, avšak anglicky.



Wilhelm Weinberg
(1862-1937)
německý lékař

Publikoval jako první v němčině
– zůstalo však nepovšimnuto.

Hardy-Weinbergův princip

HW princip platí v tzv. **modelové populaci** za přísně definovaných podmínek:

- organizmy jsou diploidní
 - rozmnožování se děje pohlavní cestou
 - oplození je náhodné (panmixie, **panmiktická populace**)
 - populace je tzv. nekonečně velká - **nepůsobí náhodný genový posun**
 - v populaci je **zanedbatelná migrace a mutace**
 - na alely **nepůsobí přírodní výběr (selekce)**
-
- v přírodě takový stav v podstatě neexistuje
 - model – zjednoduší složité a umožňuje faktory studovat odděleně
 - **změna** některého z faktorů **způsobí odchylku od HW principu**

Hardy-Weinbergův princip

HW princip platí v tzv. modelové populaci za přísně definovaných podmínek:

- v přírodě takový stav v podstatě neexistuje
- i přesto však je **model natolik dobrý**, že **umožňuje popisovat reálné populace a sledovat, co se v nich odehrává**

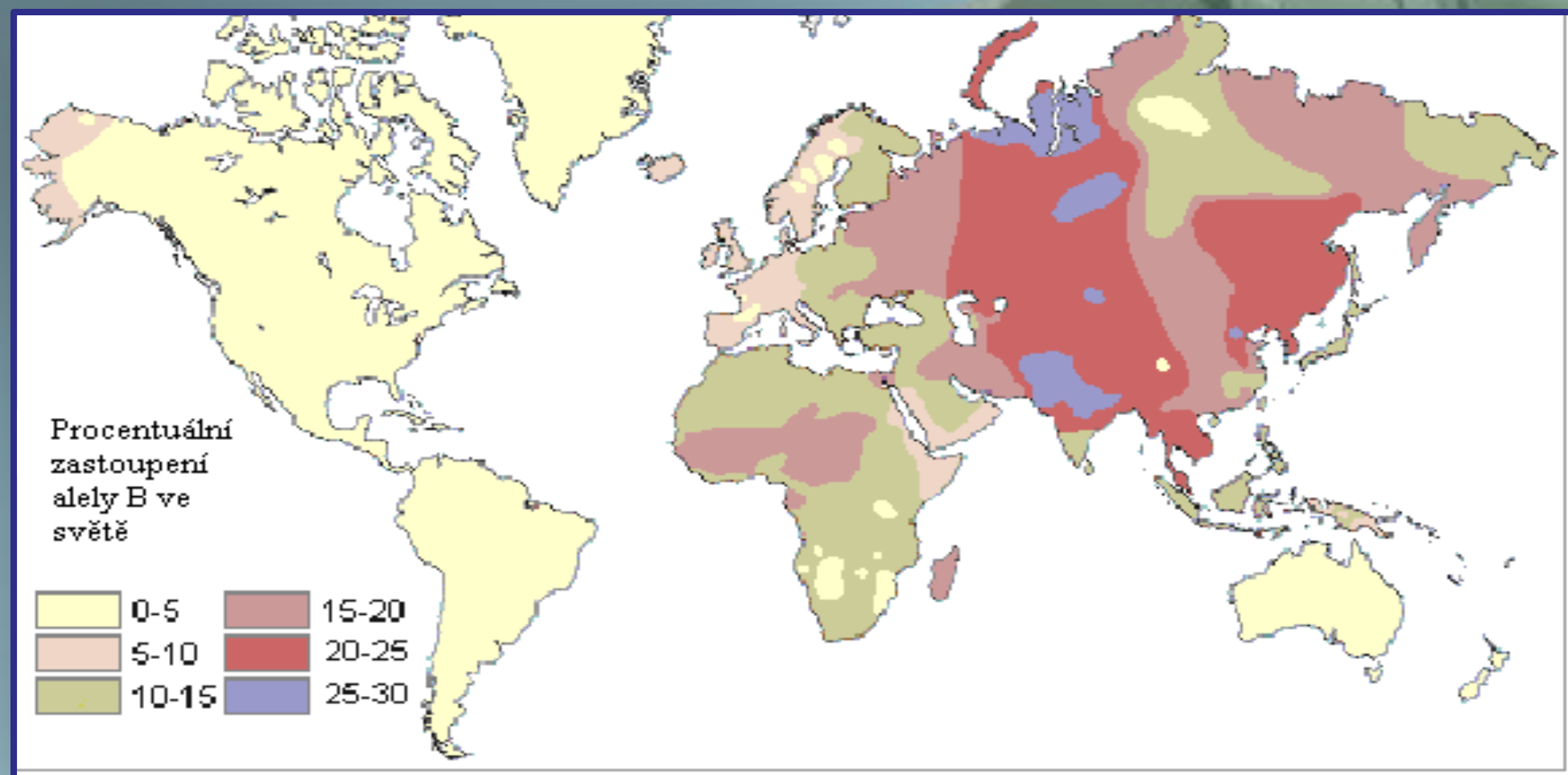
Yale

Čím se populační genetik zabývá?

Populace je z pohledu populační genetiky charakterizována **alelovými četnostmi**

Studuje:

- hodnoty alelových četností



| Četnost krevní skupiny | středoevropská populace | Papago (Arizona) |
|---------------------------|-------------------------|------------------|
| A ($I^A I^A$, $I^A i$) | 42 % | 6 % |
| O (ii) | 38 | 94 |
| B ($I^B I^B$, $I^B i$) | 14 | 0 |
| AB ($I^A I^B$) | 6 | 0 |

| Alelové četnosti % | SE | Papago |
|--------------------|----|--------|
| I^A | 28 | 4 |
| I^B | 11 | 0 |
| i | 61 | 96 |

Čím se populační genetik zabývá?

ČR – Jihomoravský kraj

| | roluje % | neroluje % |
|---------|-------------|---------------|
| ženy | 78,5 | 21,5 |
| muži | 70,1 | 29,9 |
| všichni | 74,6 | 25,4 |

Odhad četnosti
recesivní alely

50,4 %



schopnost srolování
jazyka tzv. do korýtky

SR – Trenčianský kraj

| | roluje % | neroluje % |
|---------|-------------|---------------|
| ženy | 68,2 | 31,8 |
| muži | 70,5 | 29,5 |
| všichni | 69,1 | 30,9 |

55,6 %

Čím se populační genetiky zabývá?

Studuje:

- dynamiku populace - jak se mění alelové četnosti z generace na generaci
= v dlouhém sledu generací = evoluce

Genetika populací = Evoluční genetiky



- ustavení genetické **rovnováhy** (tím se však dnes zabývat nebudeme)

Otázka 1A:

Jak zjistíme **četnost** nějakého *onemocnění* v populaci?

Jaká je četnost postižených **alkaptonurií**, je-li **četnost** této **mutantní alely** $q = 0,001$? A jaký podíl je v populaci přenašečů (heterozygotů) pro toto onemocnění.

Alkaptonurie

- mutace na chromozomu 3
- narušena přeměna aminokyseliny tyrosinu
- nadměrné hromadění homogentisové kyseliny
- její oxidací vzniká hnědý pigment alkapton
- který způsobuje **tmavé zbarvení moči**
- kyselina se také ukládá v pojivových tkáních = záchvaty bolestí a otoky kloubů



barva moči po přidavku činidla
zdravý postižený



Otázka 1A:

Jak zjistíme **četnost** nějakého *onemocnění* v populaci?

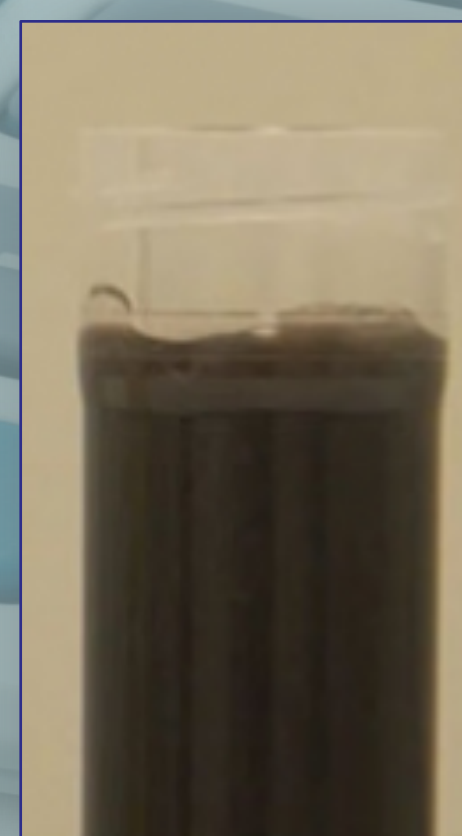
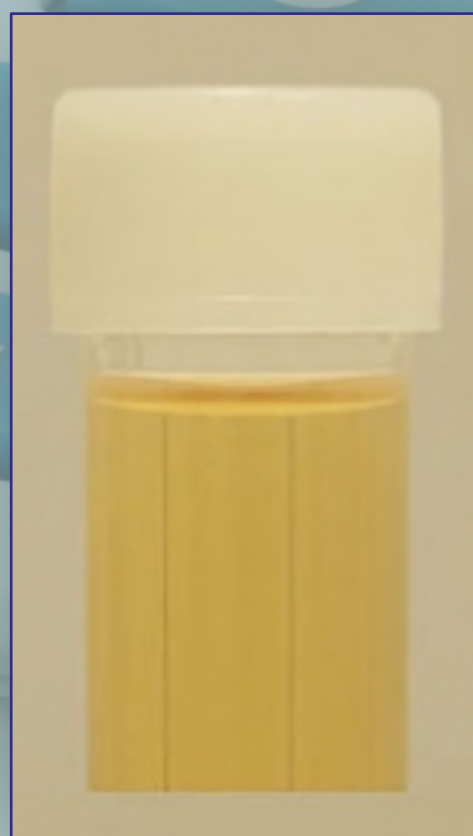
Jaká je četnost postižených **alkaptonurií**, je-li **četnost** této **mutantní alely** **q = 0,001**? A jaký podíl je v populaci přenašečů (heterozygotů) pro toto onemocnění.

Četnost **postižených** jedinců zjistíme pomocí HW principu jako:

| | | | | |
|----------------|---|-----|---|----------------|
| AA | : | Aa | : | aa |
| p ² | : | 2pq | : | q ² |

$$q^2 = (0,001)^2 = \mathbf{0,000001}$$

- to znamená, že **postižený** je jeden z milionu (1/1 000 000)
- z toho lze usoudit, že **v ČR může být kolem 10** takto **postižených** lidí



barva moči po přidavku činidla
zdravý postižený

Otázka 1A:

Jak zjistíme **četnost** nějakého *onemocnění* v populaci?

Jaká je četnost postižených **alkaptonurií**, je-li **četnost** této **mutantní alely** **q** = **0,001**? A jaký podíl je v populaci přenašečů (heterozygotů) pro toto onemocnění.

Četnost **postižených** jedinců zjistíme pomocí HW principu jako:

| | | | | |
|----------------|---|-----|---|----------------|
| AA | : | Aa | : | aa |
| p ² | : | 2pq | : | q ² |

$$q^2 = (0,001)^2 = \mathbf{0,000001}$$

Četnost **přenašečů** zjistíme jako **2pq** = **0,002**

Otázka 1A:

Jak zjistíme **četnost** nějakého *onemocnění* v populaci?

Jaká je četnost postižených **alkaptonurií**, je-li **četnost** této **mutantní alely** $q = 0,001$? A jaký podíl je v populaci přenašečů (heterozygotů) pro toto onemocnění.

Četnost **postižených** jedinců zjistíme pomocí HW principu jako:

| | | | | |
|-------|---|-------|---|-------|
| AA | : | Aa | : | aa |
| p^2 | : | $2pq$ | : | q^2 |

$$q^2 = (0,001)^2 = 0,000001$$

Četnost **přenašečů** zjistíme jako $2pq = 0,002$

- četnost jedinců, kteří v populaci přenášejí mutaci skrytě je kolem 0,2 %, tedy 1/500, každý 500. jedinec
- přitom viditelný nositel je jen každý miliontý = **větším zdrojem recesivních alel** v populaci **jsou** právě **přenašeči** – jedinci, kteří jsou fenotypově zdraví
- nebo-li **v heterozygotním stavu je skryto asi 1 000 x více recesivních alel než v homozygotním stavu**

Otázka 1A:

Jak zjistíme **četnost** nějakého *onemocnění* v populaci?

Jaká je četnost postižených **alkaptonurií**, je-li **četnost** této **mutantní alely** $q = 0,001$? A jaký podíl je v populaci přenašečů (heterozygotů) pro toto onemocnění.

Četnost **postižených**: $q^2 = (0,001)^2 = 0,000001$

Četnost **přenašečů**: zjistíme jako $2pq = 0,002$

- přitom viditelný nositel je jen každý miliontý = **větším zdrojem recesivních alel** v populaci **jsou** právě **přenašeči** – jedinci, kteří jsou fenotypově zdraví
- nebo-li **v heterozygotním stavu je skryto asi 1 000 x více recesivních alel než v homozygotním stavu**

a v gametách u $aa = 0,000001$
 a v gametách u $Aa = 0,001$ (1/2 z 0,002)
 $1/2(2pq) / q^2$
 $0,001/0,000001 = 1\ 000$

četnost heterozygotů/recesivním homozygotům
 $1/2(2pq) / q^2 =$
 $= pq / q^2 = p / q$
 $= p / q = 0,999/0,001 = 999$

Otázka 1A:

Jak zjistíme **četnost** nějakého *onemocnění* v populaci?

Jaká je četnost postižených **alkaptonurií**, je-li četnost této **mutantní alely** **q = 0,001**? A jaký podíl je v populaci přenašečů (heterozygotů) pro toto onemocnění.

Četnost **postižených**: $q^2 = (0,001)^2 = 0,000001$

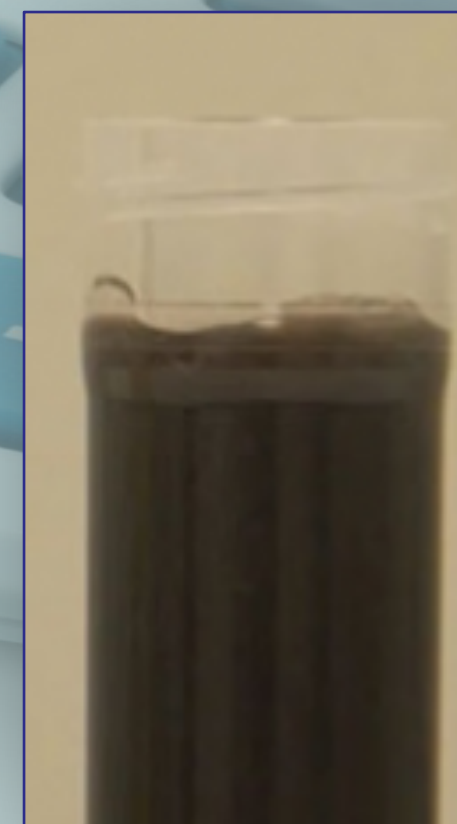
Četnost **přenašečů**: zjistíme jako $2pq = 0,002$

Četnost **zdravých lidí** zjistíme jako $p^2 = (0,999)^2 = 0,998$
nebo jako $1 - q^2 - 2pq = 0,998$

| | | | | |
|-------|---|-------|---|-------|
| AA | : | Aa | : | aa |
| p^2 | : | $2pq$ | : | q^2 |

$$(p = 1 - q)$$

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



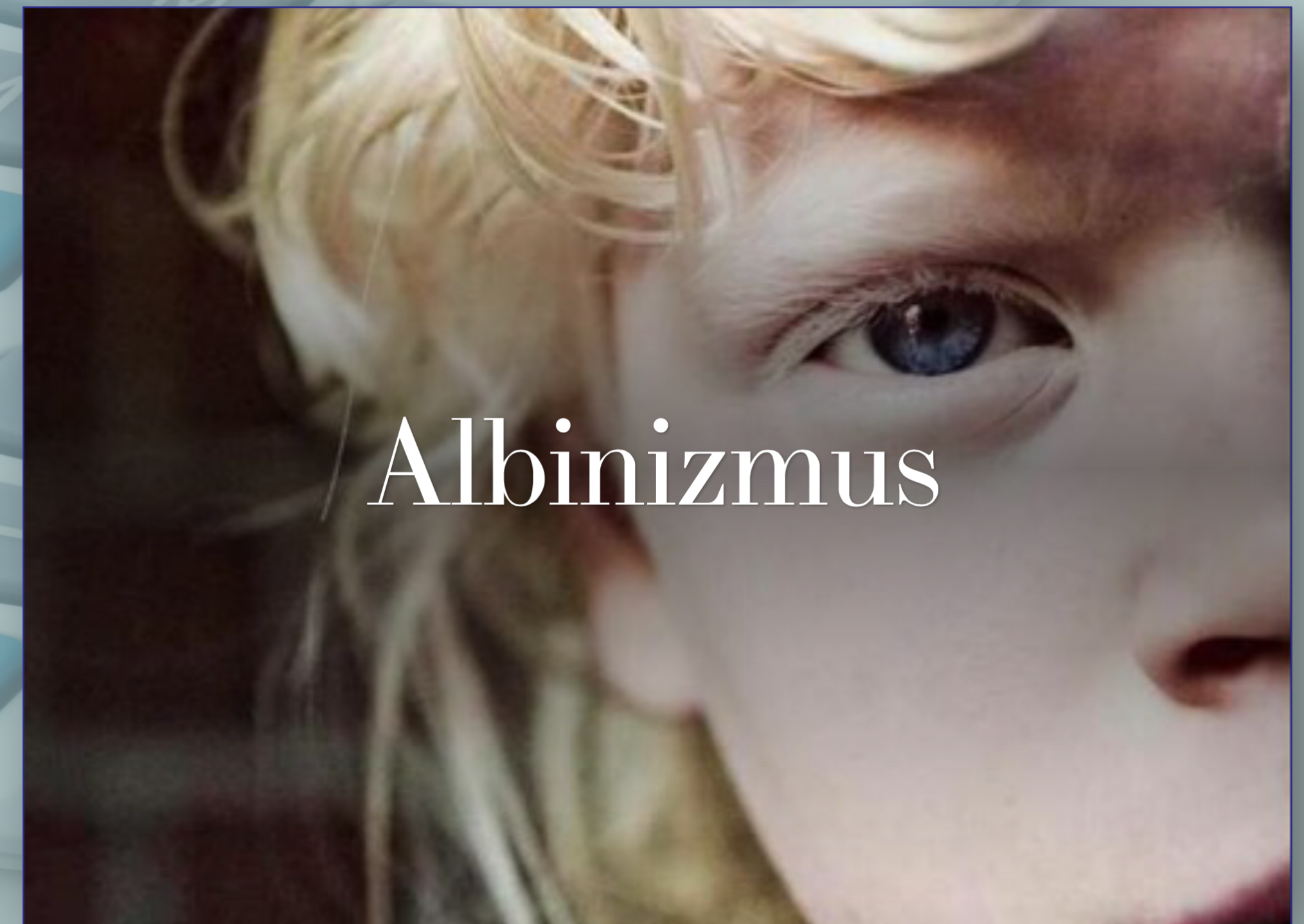
Otázka 1B:

Jak zjistíme **alelovou četnost** nějakého onemocnění v populaci?

Jaká je v populaci **četnost alely pro albinismus**, pokud víme, že **četnost albínů je 1/10 000?**

Albinismus

- v důsledku mutace jedinci **netvoří melanin**
- mají **velmi světlou**, až narůžovělou kůži
- velmi **světlé** (plavé) **vlas**y, **obočí**, **řasy**, **chloupky** na těle
- **modré**, případně hnědé **oči**



Albinismus

Otázka 1B:

Jak zjistíme **alelovou četnost** nějakého onemocnění v populaci?

Jaká je v populaci četnost alely pro albinismus, pokud víme, že četnost albínů je 1/10 000?

| | | | | |
|-------|---|-------|---|-------|
| AA | : | Aa | : | aa |
| p^2 | : | $2pq$ | : | q^2 |

- četnost albínů je $1/10\ 000 = 0,0001 = q^2$
- na základě HW principu můžeme odvodit četnost alely q jako odmocninu z četnosti albínů aa
 $aa = q^2 = 0,0001$ $q = \sqrt{0,0001} = 0,01$
 $p = 1 - q = 0,99$
- četnost heterozygotů a dominantních homozygotů pak lze také dopočítat pomocí HW principu:

$$AA: p^2 = 0,99^2 = 0,98$$

$$Aa: 2pq = 2 \times 0,99 \times 0,01 = 0,0198 (1/50)$$

Otázka 1B:

Jak zjistíme **alelovou četnost** nějakého onemocnění v populaci?

Jaká je v populaci četnost alely pro albinismus, pokud víme, že četnost albínů je 1/10 000?

četnost albínů je $1/10\ 000 = 0,0001 = q^2$
heterozygotů je $1/50 = 0,0198$
četnosti alel $q = 0,01$ a $p = 0,99$

| | | | | |
|-------|---|-------|---|-------|
| AA | : | Aa | : | aa |
| p^2 | : | $2pq$ | : | q^2 |

- opět můžeme vidět, že většina alel je ukryta ve zdravých přenašečích
– výpočtem $p/q = 0,99/0,01 = 99$

zdraví jedinci tedy přenáší přibližně **100 krát více recesivních alel**
než postižení albíni



Čím je recesivní alela vzácnější, tím je častěji skryta v heterozygotních sestavách

Srovnáme-li údaje o četnosti recesivních alel skrytých v heterozygotních sestavách pro albinismus a vzácnější alkaptonurii

alkaptonurie

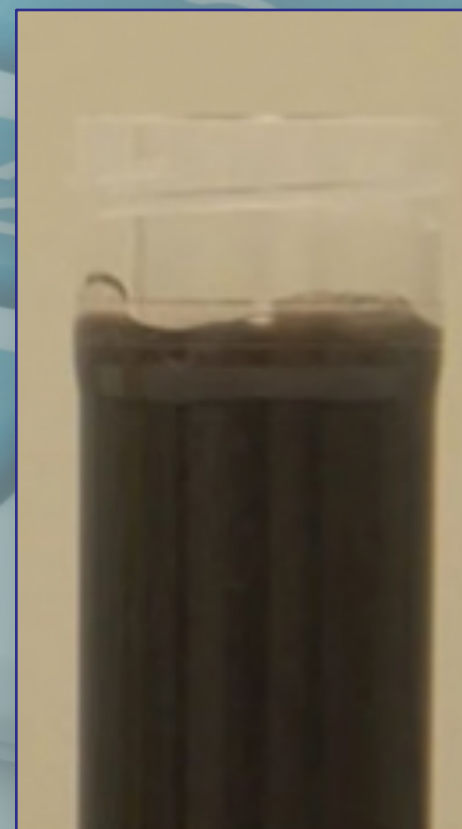
$q = 0,001$

1 000 x více recesivních alel
v heterozygotním stavu

albinismus

$q = 0,01$

100 x více recesivních alel
v heterozygotním stavu



Čím menší je četnost alely, tím větší podíl této alely je v populaci přítomno v heterozygotním stavu

Význam stanovení četnosti heterozygotů

- většina genetických onemocnění vykazuje recesivní typ dědičnosti
 - heterozygoti, kteří, jak jsme si ukázali, přenáší většinu těchto škodlivých alel však v populaci nepoznáme, jsou zdraví (při úplné dominanci a recesivitě)
 - **HW princip** nám tak umožňuje odhadnout, jak velké je zastoupení těchto přenašečů v populaci
-
- toho lze pak s výhodou využít v genetickém poradenství při výpočtu rizika narození postiženého potomka (viz dále)
 - bez údajů pro danou populaci bychom riziko nevypočítali správně

Význam stanovení četnosti heterozygotů

- HW princip umožňuje odhadnout zastoupení přenašečů v populaci

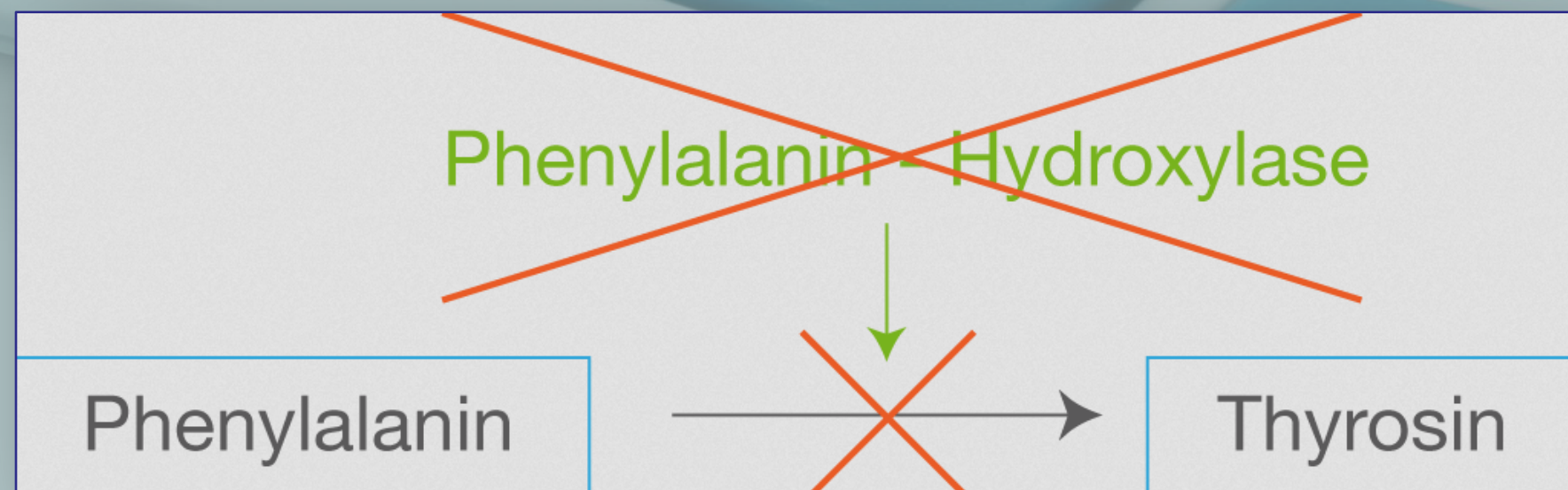
- příklad odlišného zastoupení **fenylketonurie** v různých populacích

Fenylketonurie

- porucha metabolismu **fenylalaninu**
- mutace genu na 12. chromozomu
- autozomálně recesivní dědičnost
- v důsledku **hromadění meziproduktů** dochází k **mentální retardaci**
- lze léčit přísnou **dietou** na potravu s fenylalaninem

- populace se významně liší četností heterozygotů
- a tedy rizikem, že se dva takoví heterozygoti potkají

| populace | výskyt PKU nemocní/zdraví |
|--------------------|---------------------------|
| Číňané | 1/16 000 |
| Irové, Skotové | 1/5 000 |
| Japonci | 1/119 000 ● |
| Švédí | 1/30 000 |
| Turci | 1/2 600 ● |
| Běloši v USA | 1/10 000 |
| Evropané (severní) | 1/8 300 |



Otázka 2A:

Výpočet **rizika**, že dva **náhodní** jedinci z populace budou mít **nemocného potomka**.

- HW princip umožňuje odhadnou zastoupení přenašečů v populaci

- toho lze pak s výhodou využít v genetickém poradenství při výpočtu rizika narození postiženého potomka (viz dále)

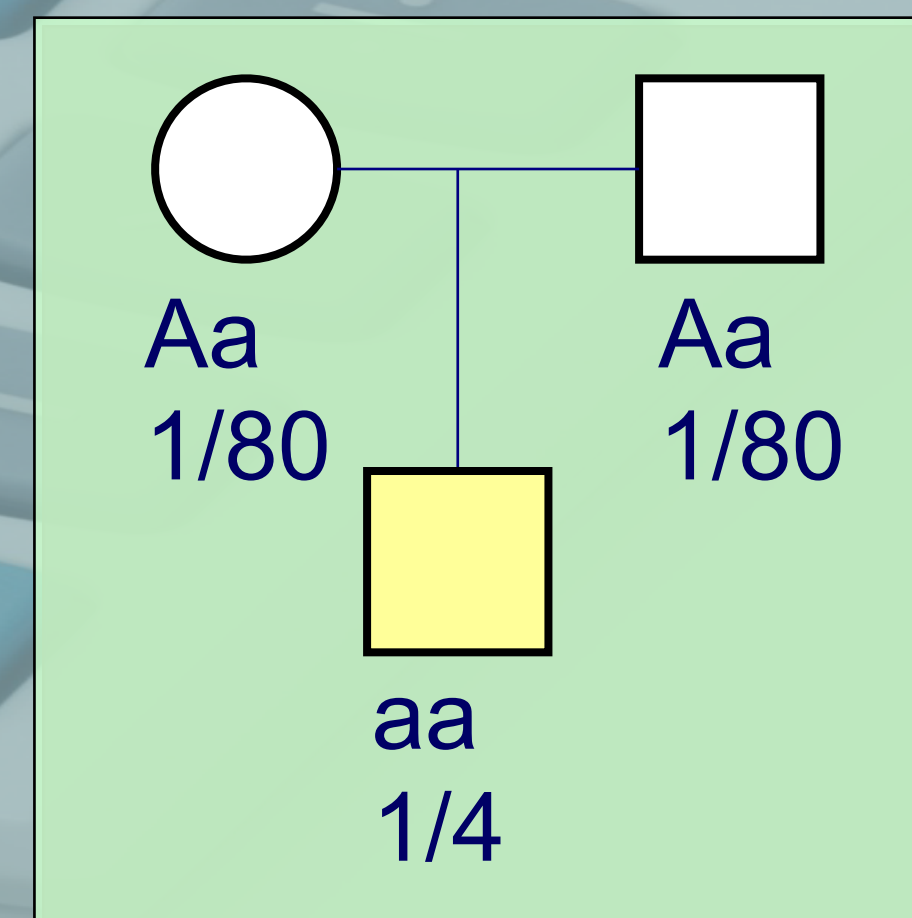
- bez údajů pro danou populaci bychom riziko nevypočítali správně

Příklad výpočtu

- četnost heterozygotů pro sledovaný znak je v populaci **1/80**

- **pravděpodobnost**, že se tito zdraví heterozygoti potkají a **budou mít postiženého potomka** je:

$$1/80 \times 1/80 \times 1/4 = 0,004 \%$$

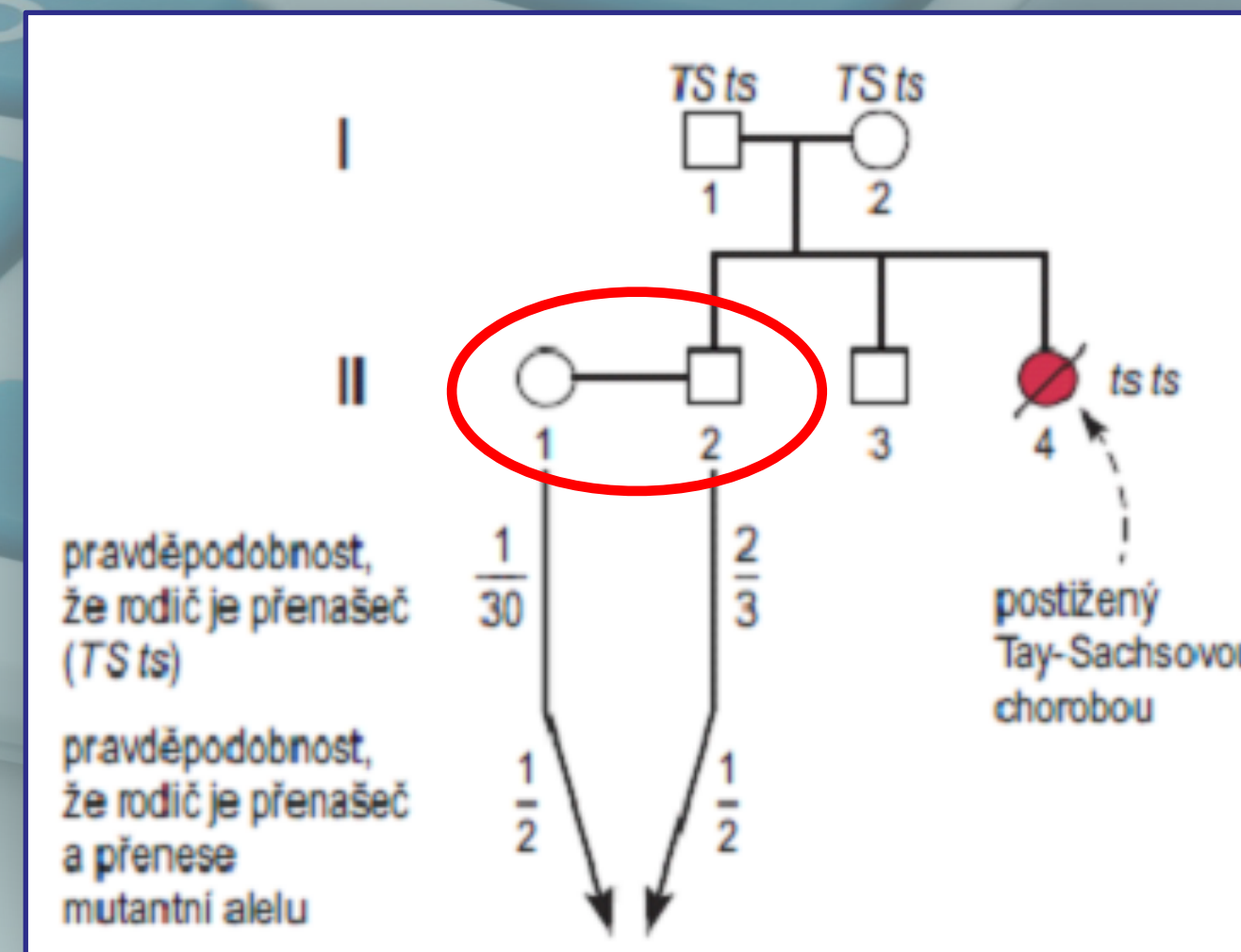


Otázka 2B:

Výpočet rizika, že dva jedinci budou mít **nemocného potomka**, známe-li rodinnou anamnézu.

- muž a žena v generaci I měli tři děti, u posledního se projevila Tay-Sachsova choroba
- **četnost** recesivní **alely** pro Tay-Sachsovu chorobu ve zkoumané populaci je **0,017**

Jaké je riziko, že se ženě 1 a muži 2 z generace II narodí postižené dítě?



Otázka 2B:

Výpočet **rizika**, že dva jedinci budou mít **nemocného potomka, známe-li rodinnou anamnézu.**

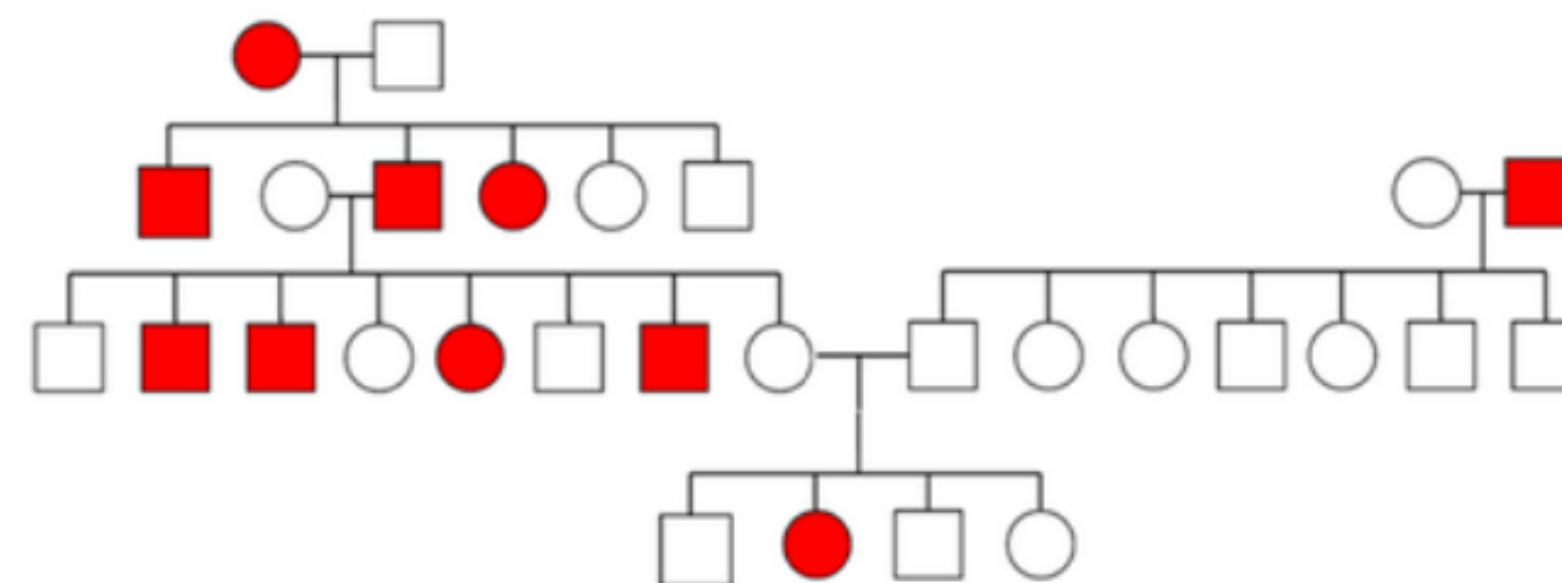
- muž a žena v generaci I měli tři děti, u posledního se projevila Tay-Sachsova choroba
- **četnost** recesivní **alely** pro Tay-Sachsovu chorobu ve zkoumané populaci je **0,017**

Tay-Sachsova choroba

- nedostatečná exprese genu pro enzym hexoaminidázu A
- vede k **hromadění gangliosidů v nervové tkáni**
- jedním z příznaků je tzv. **třešňová skvrna** na očním pozadí
- **degenerace mozku** – zpomalený vývoj, ochrnutí, slepota, **smrt ve 4 letech**
- **autozomálně recesivní**
- četná v židovské populaci **Aškenázů** – četnost heterozygotů $1/26$



třešňová skvrna na očním pozadí



Otázka 2B:

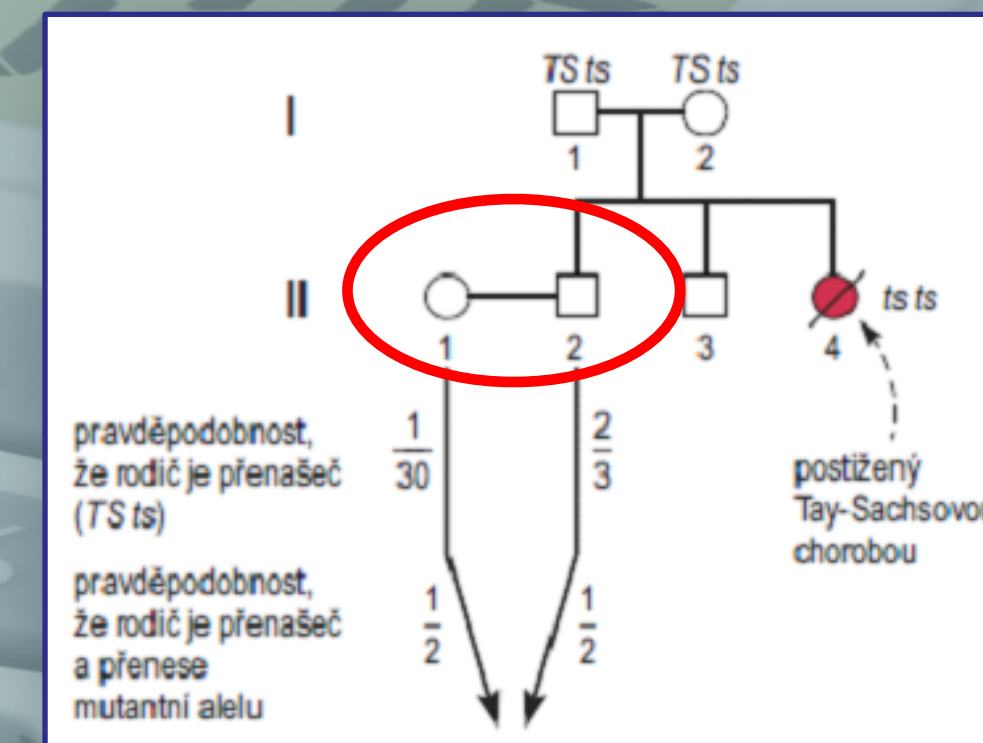
Výpočet rizika, že dva jedinci budou mít **nemocného potomka, známe-li rodinnou anamnézu.**

Jaké je riziko, že se ženě 1 a muži 2 z generace II narodí postižené dítě?

- žena II-1 je přenašečka $2pq = 2 (0,017) (0,983) = 0,033$
- což je přibližně **1/30**

q = 0,017

- muž II-2 je přenašeč:
 - jeho sestra II-4 byla postižená *ts ts*
 - jeho rodiče I-1 a I-2 byli zdraví = heterozygoti *TS ts*
 - riziko, že muž je zdravý přenašeč jsou **2/3***



- riziko, že se dvěma přenašečům narodí postižený recesivní homozygot je **1/4**

$P = (1/30) \times (2/3) \times (1/4) = 1/180 = 0,006$

Pozn.:

riziko je u těchto dvou jedinců více než **20krát větší než u dvou náhodných jedinců** z populace (muž je ze zatížené rodiny):

$1/30 \times 1/30 \times 1/4 = 0,00027$

* četnost heterozygotů je sice 1/2 (1AA:2Aa:1aa), avšak víme, že jedinec je zdravý heterozygot, takže s postiženými nemusíme počítat: 1AA:2Aa = 2/3 Aa

Praktická ukázka – schopnost srolovat jazyk do korýtkka

HW princip:

$$\begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ p^2 & 2pq & q^2 \end{array}$$

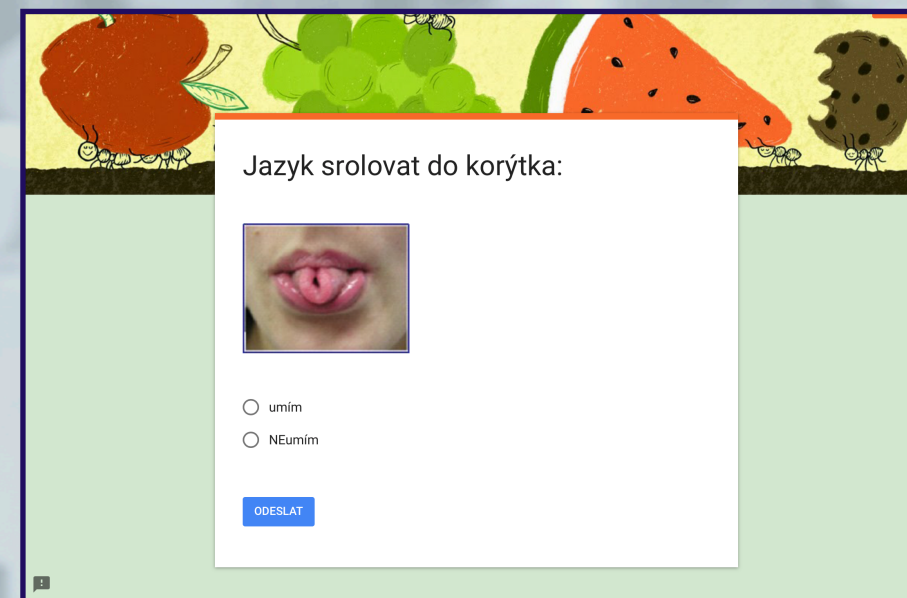
p = četnost dominantní alely A
 q = četnost recesivní alely a

- výpočet **alelové četnosti**
- stanovení **četnosti heterozygotů v populaci**

- výpočet **pravděpodobnosti, že dva jedinci z populace budou mít recesivně homozygotního potomka - nechutnače**

Praktická ukázka – schopnost srolovat jazyk do korýtky

Formou ankety zjistěte, kolik je ve třídě rolujících (AA, Aa) a nerolujících (aa) jedinců.



roluje =

neroluje =

Výpočet alelové četnosti dle HW principu

| | | | | |
|-------|---|-------|---|-------|
| AA | : | Aa | : | aa |
| p^2 | : | $2pq$ | : | q^2 |

$$aa = q^2$$



$$a = \sqrt{q}$$

$$A = p = 1 - q$$

A =

a =

p = četnost dominantní alely
q = četnost recesivní alely
 $p + q = 1$

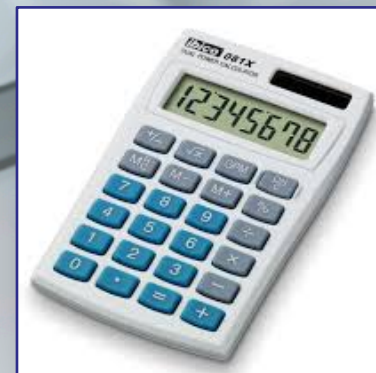


Praktická ukázka – schopnost srolovat jazyk do korýtka

Jaká je pravděpodobnost, že dva rolující jedinci budou mít nerolující dítě?

1) pomocí stanovené alelové četnosti **vypočítáme četnost heterozygotů** v našem vzorku

$$Aa = 2pq$$



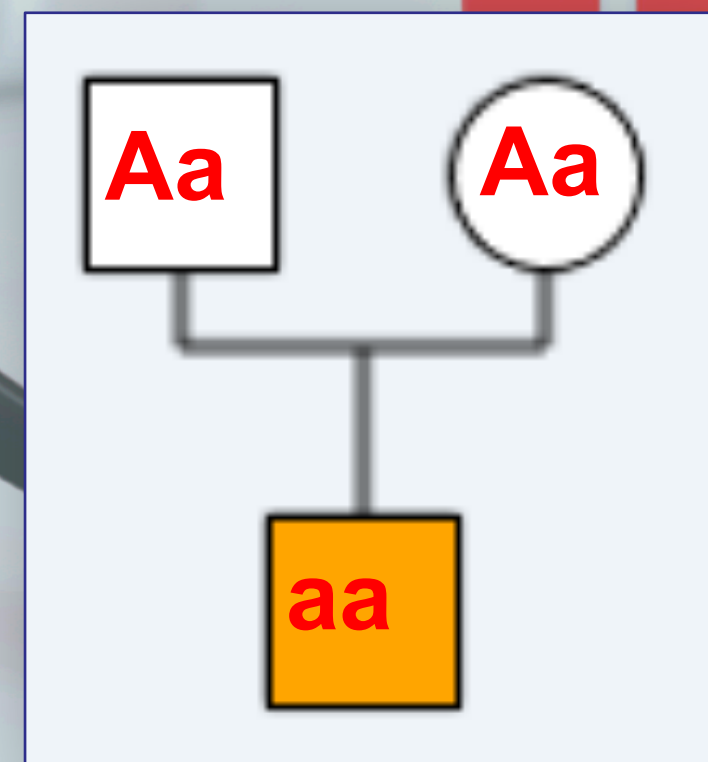
Aa =

2) pomocí četnosti heterozygotů vypočítáme **pravděpodobnost, že se potkají a budou mít nerolujícího potomka**

roluje: **AA, Aa**
neroluje: **aa**

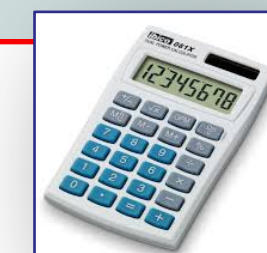
rodiče musí být oba heterozygoti, aby měli recesivního homozygota

?



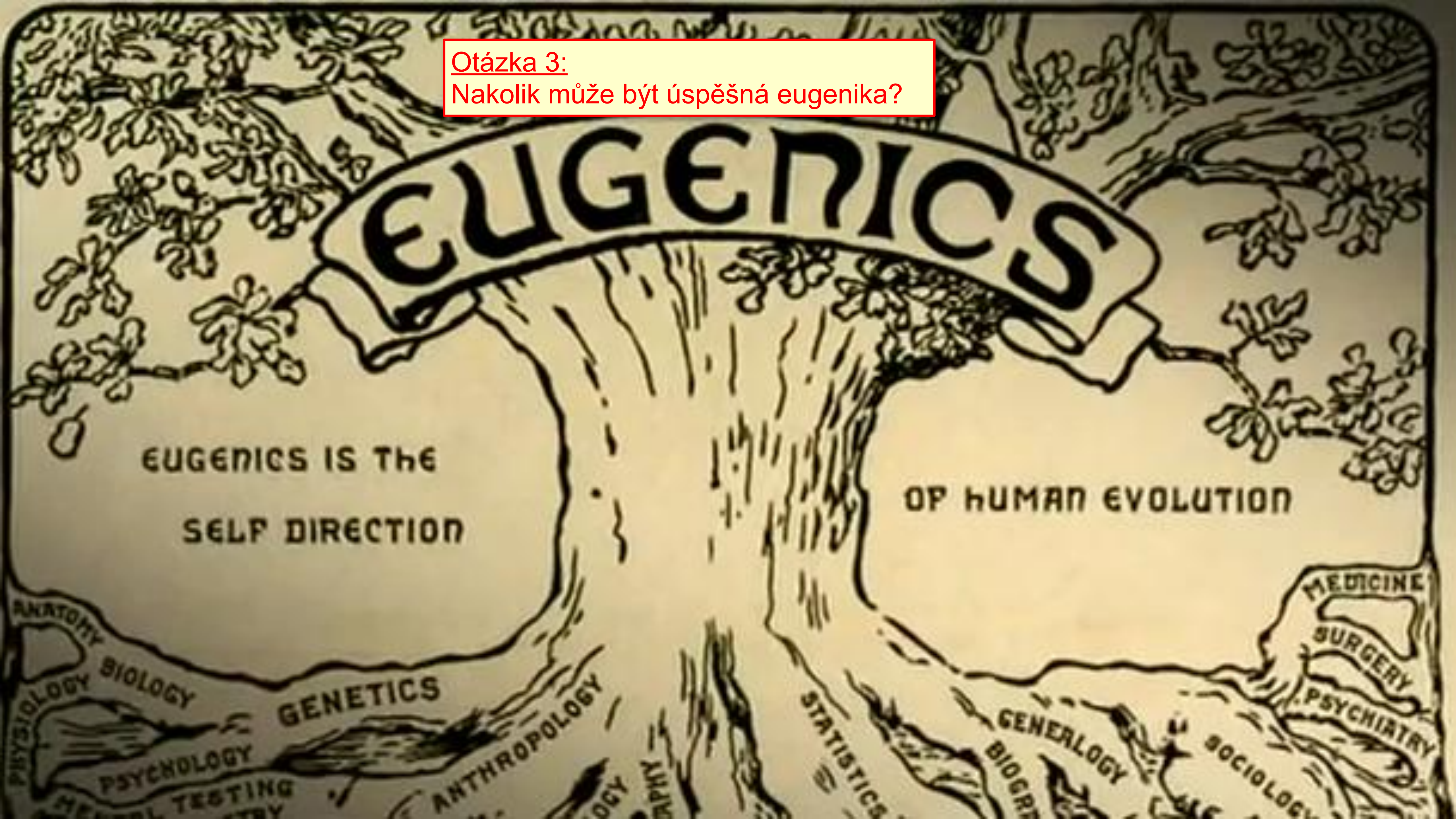
?

$$? \times ? \times \frac{1}{4}$$



1/4

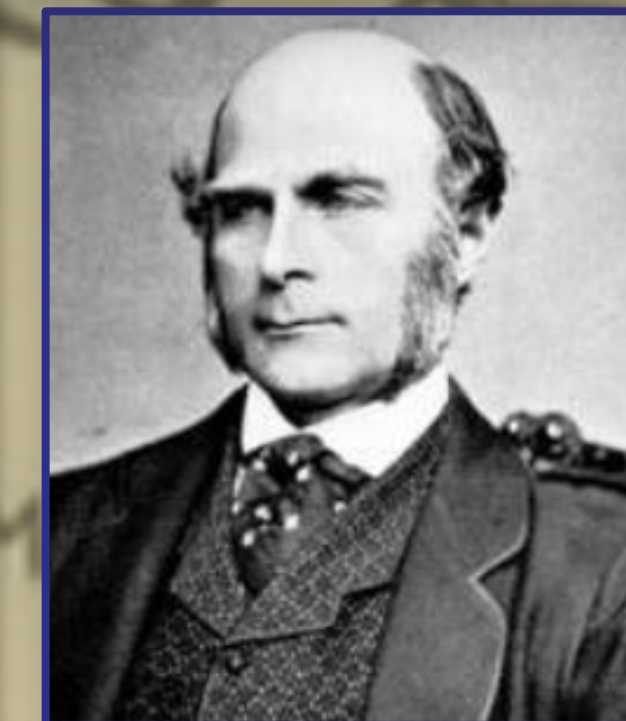
Otázka 3:
Nakolik může být úspěšná eugenika?



Otázka 3:

Nakolik může být úspěšná eugenika?

- **eugenika** (eu = dobře; ghenos = narození, původ)
– snaha ke **zdokonalení lidské existence** pomocí genetických poznatků
- **Sir Francis Galton** (bratranec Ch. Darwina) – **geneticky podmíněné vlastnosti mohou být uměle selektovány pomocí kontroly nad rozmnožováním člověka**
- eugenické hnutí – počátek 20. století, VB, USA, Německo
- **USA** - **zákonem regulované sterilizace** sexuálních zvrhlíků, narkomanů, alkoholiků, epileptiků a slabomyslných
- nacistické **Německo** - **Teorie rasové hygieny**



Otázka 3:

Nakolik může být úspěšná eugenika?

Po té, co se **Winston Churchill** v prosinci roku 1910 stal ministrem vnitra, tak jako skální stoupenec eugeniky se rozhodl neztrácet čas a **prohlásil**:

"Nepřirozené a stále se zvyšující množství slabomyslných a duševně chorých spolu s trvalým snižováním počtu všech úspěšných, aktivních a inteligentních představuje pro národ i rasu nebezpečí, které nelze podceňovat. Mám za to, že pramen, z něhož je napájena řeka šílenství, by měl být ucpán a zastaven dřív, než se rok s rokem sejde."

Všechny následující britské vlády shledaly tento výrok natolik pobořující, že byl zveřejněn až v roce 1992.



Otázka 3:

Nakolik může být úspěšná eugenika?

dnes víme, že eugenické snahy nemohou být geneticky úspěšně realizovatelné (navíc eticky nepřijatelné):

- **většina** znaků (chorob) je **recesivních**
- **zabráněno v rozmnožování** je tak pouze **recesivním homozygotům**
- **alely** dále v populaci **přenášejí heterozygoti**, kteří se dál účastní na **rozmnožování** (to je např. problém u aškenázských židů)
- v předchozím jsme si ukázaly, že **většina recesivních alel je skryta právě v heterozygotním genotypu**
- a **čím je alela vzácnější**, tím je **častěji uschována v heterozygotních sestavách**
 - = **čím jsem úspěšnější eugenik**, tím **menší úspěšnost v dalších generacích zaznamenám**

Zabráněním v rozmnožování recesivním homozygotům tak lze eliminovat jen malý zlomek recesivních alel.

Otázka 3:

Nakolik může být úspěšná eugenika?

Jak dlouho by takové eugenické snažení trvalo si můžeme ukázat výpočtem pomocí vzorečku:

$$t = 1 / q_t - 1 / q_0$$

q_0 = počáteční četnost alely

q_t = cílová četnost alely

Př.

Kolik generací bychom potřebovali, pokud bychom zabránili v rozmnožování jedincům postižených recesivní chorobou s alelovou četností **0,01** (postižených je 1/10 000) k tomu, abychom četnost této alely snížili **na** hodnotu **0,001** (postižených 1/1 000 000)?

$$t = 1/0,001 - 1/0,01 = 1\ 000 - 100 = \underline{900}$$

Bylo by zapotřebí **900 generací** – tedy **více než 22 000 let** (900 x 25 let), kdy by bylo znemožněno postiženým jedincům rozmnožování.

K dosažení poklesu **na** hodnotu četnosti alel **0,0001** (postižený je 1/ 100 000 000) by bylo potřeba **9 900 generací**, tedy více než **250 000 let**.

Otázka 3:
Nakolik může být úspěšná eugenika?



Využití vzorečku při odhadu počtu generací potřebných ke snížení četnosti mutace v genu MC1R způsobující zrzavé vlasy.



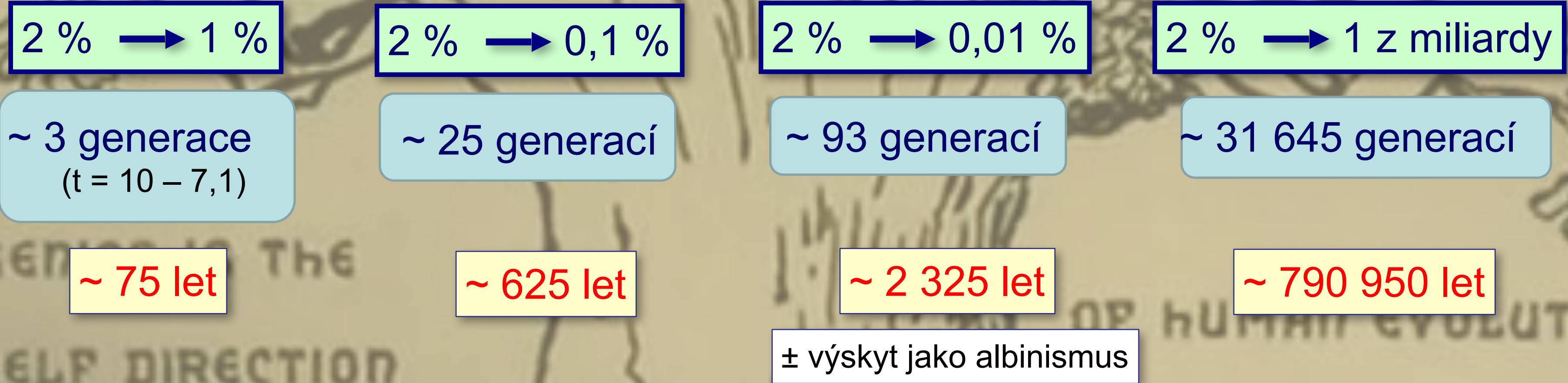
Může zmizet zrzavost z populace?

- v případě, že **zrzavým** jedincům **zamezíme v reprodukci**
- **zdrojem** recesivních alel stále **zůstanou heterozygoti**
- průměrná **četnost zrzavých** jedinců jsou **2 %** (1 – 2 %)
- tzn. že **recesivních alel je v gametách heterozygotů 6krát** více než v gametách zrzavých jedinců (0,02 vs. 0,12)

Otázka 3:
Nakolik může být úspěšná eugenika?



Simulace poklesu četnosti zrzavých jedinců v populaci:



Je tedy zřejmé, že eliminovat zrzavost tedy v podstatě není možné.

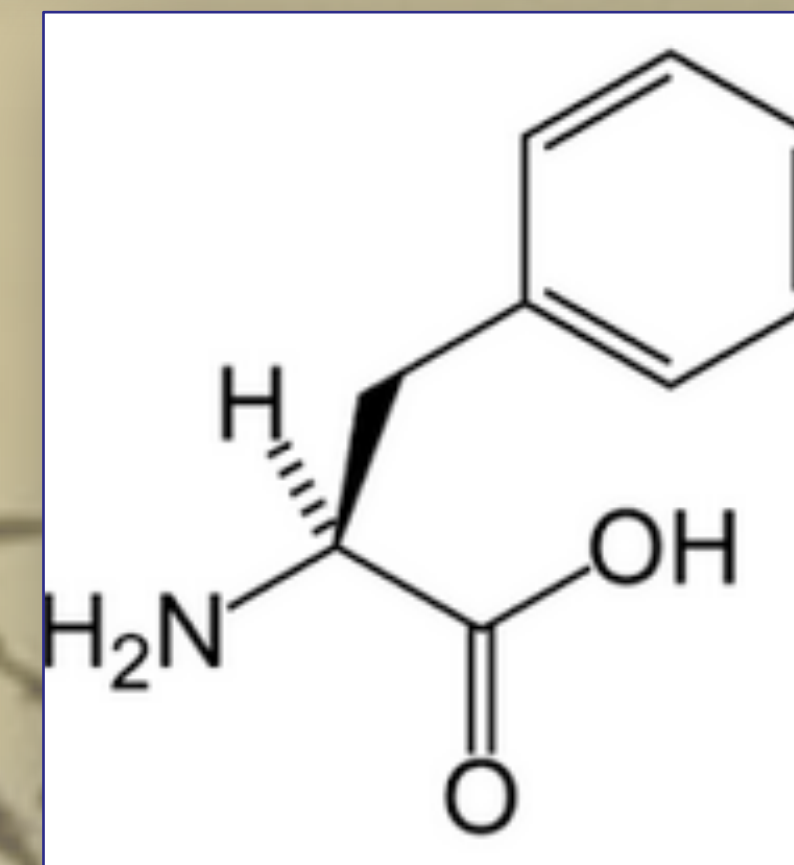
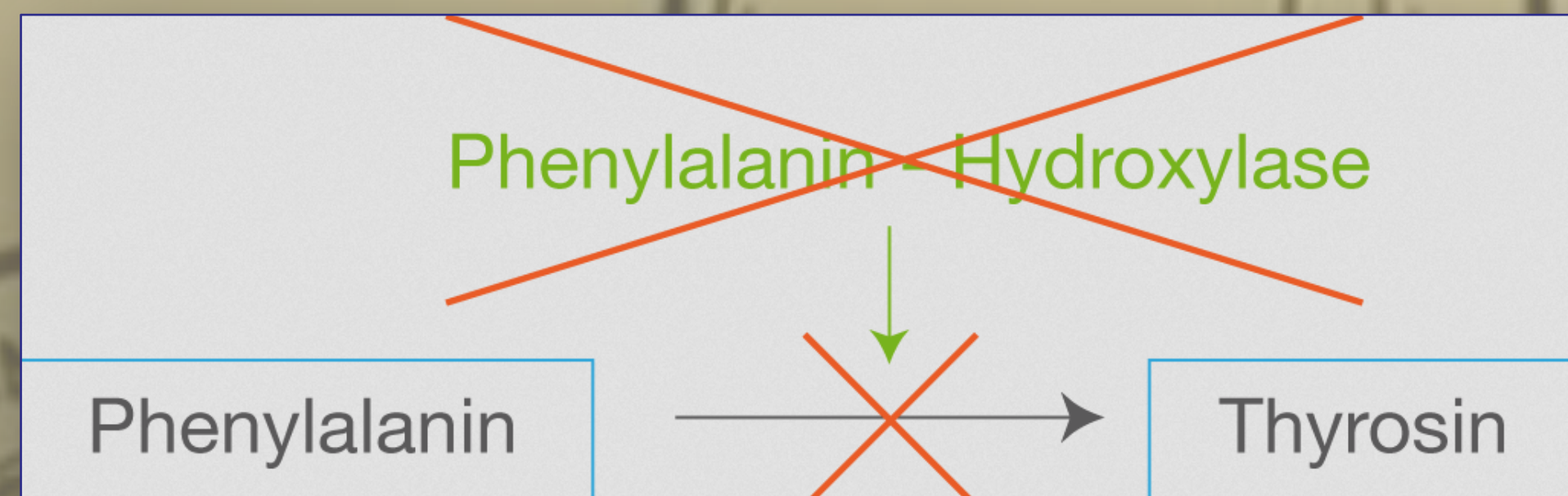
Navíc existují populace s mnohem vyšším výskytem (např. Irsko) a zrzavost je způsobena pravděpodobně ještě i jinými geny.

Otázka 3:
Nakolik může být úspěšná eugenika?

V současnosti se setkáváme s opačnou situací – **pozitivní eugenikou**

- včasná **genetická diagnostika a léčba umožňuje recesivně homozygotním jedincům rozmnožování**
- tím **dochází k přenosu recesivních alel** do dalších generací

Fenylketonurie (PKU)



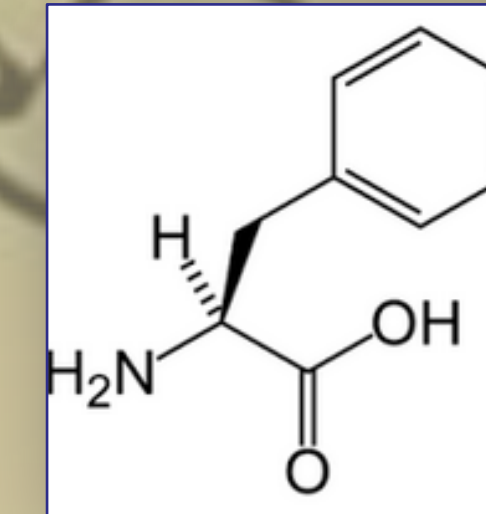
Otázka 3:

Nakolik může být úspěšná eugenika?

V současnosti se setkáváme s opačnou situací – **pozitivní eugenikou**

- včasná **genetická diagnostika a léčba umožňuje recesivně homozygotním jedincům rozmnožování**
- tím **dochází k přenosu recesivních alel** do dalších generací

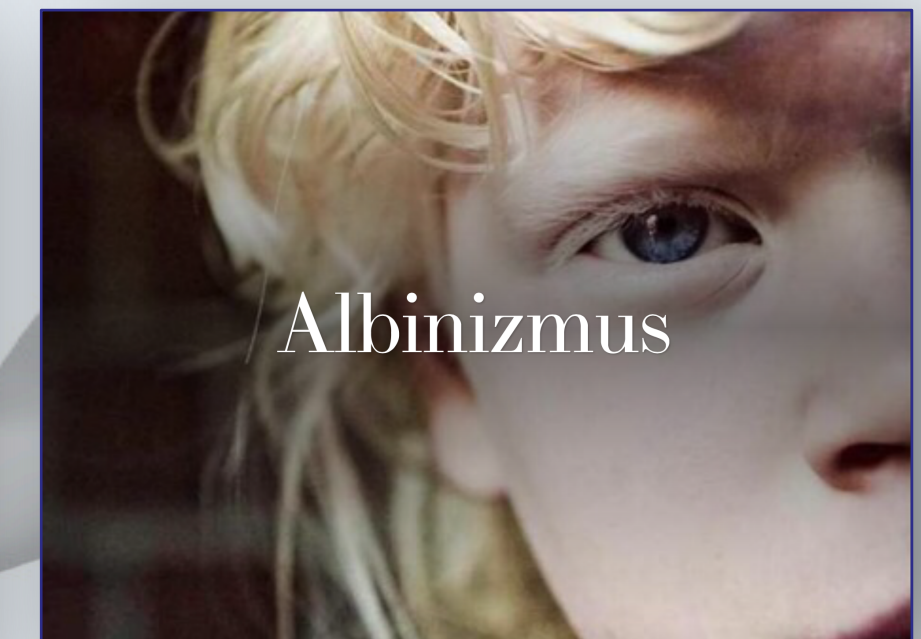
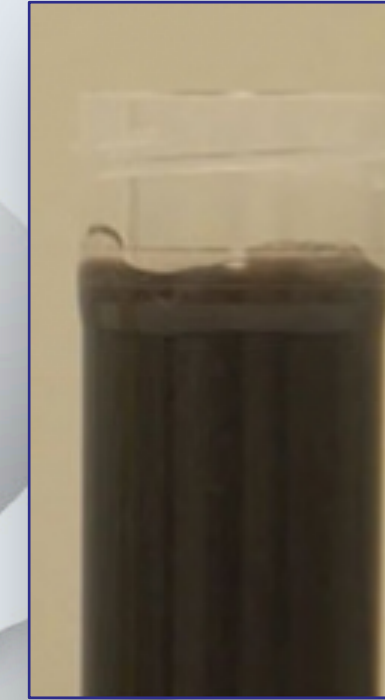
Fenylketonurie (PKU)



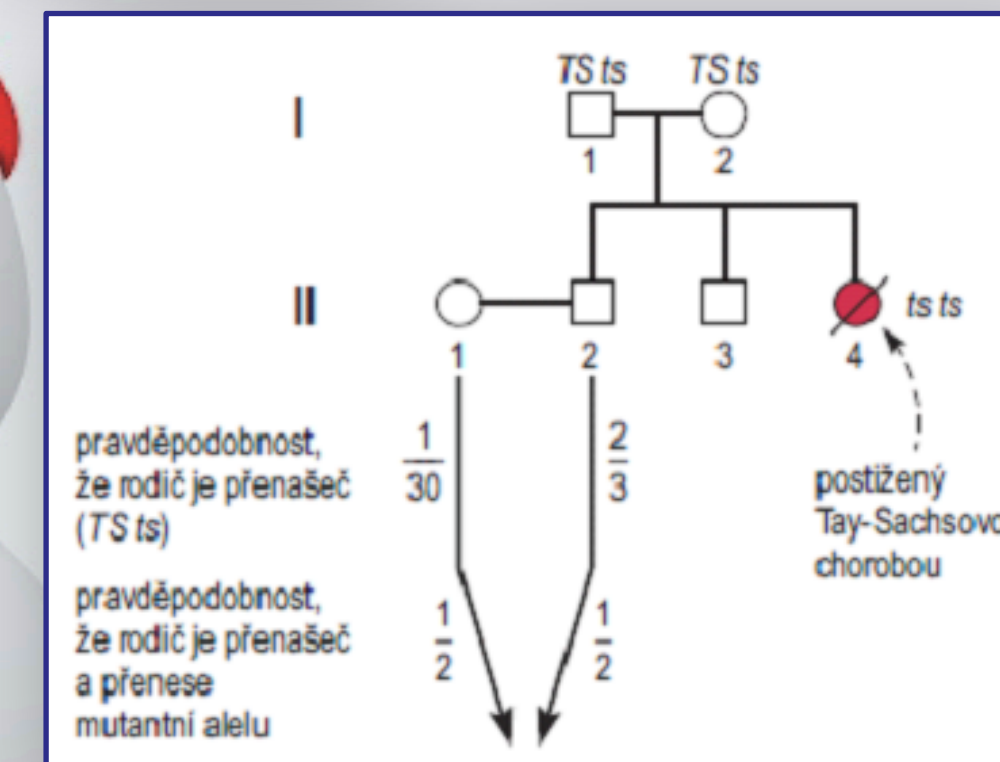
- četnost recesivní alely **$q = 0,006$**
- jako v předchozích případech bude tento **přírůstek malý** v dlouhém časovém horizontu
- i kdyby se všichni homozygoti vyléčili a rozmnožovali se stejně efektivně jako zdraví jedinci, pak by se četnost alely za jednu generaci změnila **z 0,006 na 0,006036** (četnost nemocných by se změnila z 1/27 777 na 1/27 447)

Závěrem

- naučili jsme se **počítat četnost výskytu onemocnění** (alkaptonurie, albinismus)
- umíme zjistit **výskyt** nějaké **alely v populaci** na základě četnosti postižených
- dozvěděli jsme se, že **čím je recesivní alela vzácnější, tím více je ji skryto v heterozygotních sestavách**, tedy přenášejí ji zejména zdraví heterozygoti (přenašeči)
- předvedli jsme si, **jak se počítá riziko narození postiženého potomka z rodokmenů**
- zjistili jsme, že **eugenika nemůže být ve své podstatě moc úspěšná**, protože je většina recesivních alel právě uschována v gametách zdravých přenašečů, kteří se mohou bez omezení rozmnožovat



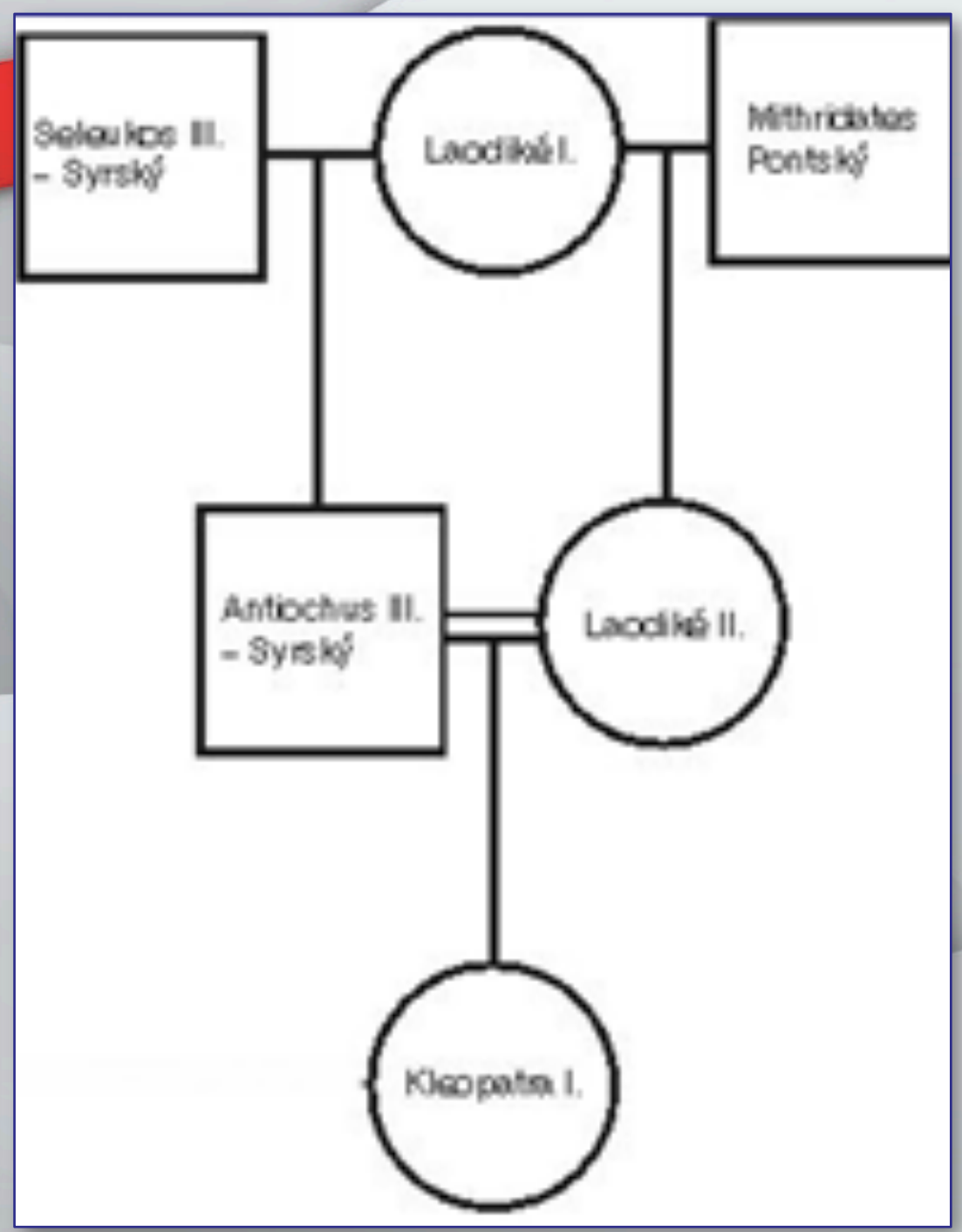
Albinismus



??Příště??:

- jaké je riziko **příbuzenských sňatků**
- výběrové oplození aneb **volba partnera**

Příbuzenské sňatky



Závěrem



Děkuji za pozornost!