

# Populace a genetická variabilita

doc. Ing. Tomáš Urban, Ph.D.  
*urban@mendelu.cz*



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Genetika populací

Popis genetické struktury populací a zákonitosti  
jejich změn

Genetika populací

- **kvalitativních znaků**
- kvantitativních znaků (Genetika kvantitativních znaků)

Mendelistická genetika

Matematicko-statistické metody



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Základní pojmy genetiky populací

## Co je genetik populací?

genetika populací studuje vyskytující se genetické rozdíly mezi organizmy ~  
genetická variance

## Co jsou populace?

lokální skupina jedinců stejného druhu žijící v určitém prostředí, kteří se mezi sebou pohlavně rozmnožují a jejichž genetické založení vytváří genofond ~  
**Mendelovská populace**

## Genofond

Sada genetické informace přenášená jedinci populace

Časovým měřítkem v genetice populací je **generační interval** (období, které uplyne od narození předka do narození jeho potomka)

**Efektivní velikost populace** – velikost ideální panmiktické populace, ve které by genetické procesy (např. změny ve frekvenci alel vlivem selekce či driftu) probíhaly stejnou rychlostí jako v dané reálné populaci.



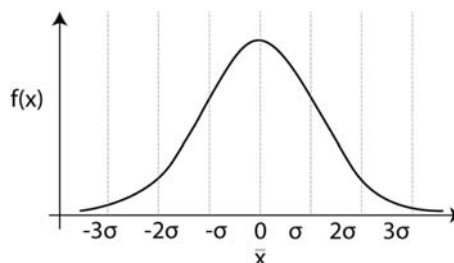
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Diverzita fenotypová

- Jedinci se mezi sebou liší ve fenotypu a to v mnoha vlastnostech
- Genetika populací se zabývá fenotypovou diverzitou a to zejména diverzitou způsobenou rozdíly v genotypech
- Genetická variabilita existuje ve většině populací
- **Kontinuální variabilita - normální distribuce (Galton)**

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$



- **Diskrétní variabilita – mendelistická**  
– fenotypový rozdíl vyplývající ze segregace alel jednoho genu



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Variance genetická

**Genetická variabilita** je v populacích, když se vyskytuje více než jedna alela v lokusu.

Takováto populace je segregující nebo-li polymorfní na tom daném lokusu.

Některé lokusy jsou fixované > všichni jedinci populace jsou homozygotní ve stejné alele.

V přirozených populacích je genetická variabilita vždy, ale ne pro všechny vlastnosti nebo lokusy.

Variabilita mezi populacemi stejného druhu > **genetická rozrůzněnost** (*genetic differentiation*).

Dvě populace mohou být fixovány pro dvě různé alely stejného lokusu.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Variabilita = polymorfismus

? Jak poznáme v populaci genetickou variabilitu?

Morfologická variabilita – tvar listu, rohatost

Chromozomální polymorfismus – inverze, delece, translokace, ...

Proteinový polymorfismus – změny sekvencí aminokyselin mohou vést ke změnám fyzikálních vlastností proteinů (enzymy)

Polymorfismus sekvence DNA – místa rozpoznání restričními endonukleázami, nukleotidové rozdíly, SNP, microarray...



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Cíle genetiky populací

## Genetika populací má tři vzájemně propojené cíle:

Vysvětlit původ a zachování genetické variance.

Vysvětlit modely a organizaci genetické variance.

Pochopit mechanismy, které zapříčiňují změny ve frekvencích alel a genotypů.

## Genetika populací kvalitativních znaků se pak zabývá:

- popis frekvence alel a genotypů
- popisem změn ve frekvencích alel a genotypů v čase (genetické změny v populacích za generaci)
- analýzou faktorů vedoucí ke změnám alelových a genotypových frekvencí
- určením, jakou měrou tyto faktory mění frekvence alel a genotypů.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Popis populace

Genetická data populace mohou být vyjádřena jako frekvence alel a genotypů

Každý gen má nejméně dvě alely (diploidní organismy)

Součet všech frekvencí alel v populaci může být považován za charakteristiku populace (genofond)

V populaci mohou být frekvence alel různých genů velmi odlišné

Dvě populace stejného biologického druhu nemusí mít stejné frekvence genotypů a alel

populace	<i>MM</i>	<i>MN</i>	<i>NN</i>	<i>M</i>	<i>N</i>
<i>Grónsko</i>	0,835	0,156	0,009	0,92	0,08
<i>Island</i>	0,312	0,515	0,173	0,57	0,43



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Symbolika označení

- model lokusu se **2 alelami**  
 $A \text{ \& } a \Rightarrow 3 \text{ genotypy}$
- rozsah populace **N**
- frekvence absolutní (**velká písmena**) a relativní (**malá písmena**)
- frekvence vyjadřuje pravděpodobnost výskytu



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Výpočet frekvencí genotypů

absolutní frekvence

$$AA \quad D$$

$$Aa \quad H$$

$$aa \quad R$$

$$D + H + R = N$$

relativní frekvence

$$d = \frac{D}{N}$$

$$h = \frac{H}{N}$$

$$r = \frac{R}{N}$$

$$d + h + r = 1$$



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Výpočet frekvencí alel

absolutní frekvence

relativní frekvence

$$A \quad P = 2D + H$$

$$p = \frac{2D + H}{2N} = \frac{P}{2N}$$

$$p = d + \frac{1}{2}h$$

$$a \quad Q = 2R + H$$

$$q = \frac{2R + H}{2N} = \frac{Q}{2N}$$

$$q = r + \frac{1}{2}h$$

$$P + Q = 2N$$

$$p + q = 1$$

$$p = f(A) = f(AA) + \frac{1}{2}f(Aa)$$

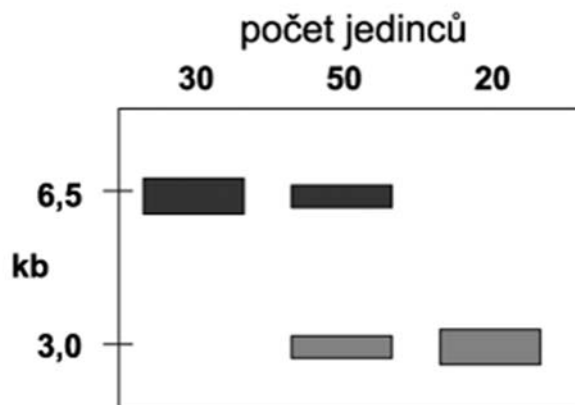
$$q = f(a) = f(aa) + \frac{1}{2}f(Aa)$$



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Využití dat molekulární genetiky



$p$  = frekvence fragmentů 6,5 kb  
v populaci  $\sim f(A)$

$q$  = frekvence fragmentů 3,0 kb  
v populaci  $\sim f(a)$

- $d = 30/100 = 0,30$
- $h = 50/100 = 0,50$
- $r = 20/100 = 0,20$

- $p = [(2 \cdot 30) + 50]/200 = 0,55$
- $q = [(2 \cdot 20) + 50]/200 = 0,45$



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

**Příklad**

$$M \ 1789; MN \ 457; N \ 89 \Rightarrow N = 2335$$

**1. absolutní frekvence genotypové**

$$MM = 1789 (D); MN = 457 (H); NN = 89 (R)$$

**2. relativní frekvence genotypové:**

$$d = 1789/2335 = 0,766; h = 457/2335 = 0,196; r = 89/2335 = 0,038$$

**3. absolutní frekvence alel**

$$P = (2 \cdot 1789 + 457) = 4035 \quad Q = (2 \cdot 89 + 457) = 635$$

**4. relativní frekvence alel**

$$p = 3578/4670 = 0,864 \quad q = 635/4670 = 0,136$$

$$p = (2 \cdot 1789 + 457)/4670 = 0,864 \quad q = (2 \cdot 89 + 457)/4670 = 0,136$$

$$p = 0,766 + 0,196/2 = 0,864 \quad q = 0,038 + 0,196/2 = 0,136$$



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Hardy-Weinbergův zákon genetické rovnováhy (HWE)

H. a W. jej objevili na sobě nezávisle v r. 1908

HWE předpovídá, jak budou přenášeny frekvence alel z generace na generaci za specifických podmínek ...

Velká **panmiktická** populace je v průběhu generací v rovnováze, tj. **nemění se její genetická struktura**, tzn. genové a genotypové četnosti jsou konstantní z generace na generaci



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Předpoklady platnosti HWE

- nekonečně velká (dostatečně)
- panmixie (náhodné páření)
- nepůsobí evoluční síly (selekce, migrace, mutace)
- všichni jedinci mají stejnou plodnost
- nejsou rozdíly ve frekvencích alel mezi pohlavími
- nepřekrývající se populace
- geny na autozomech
- diploidní organismy

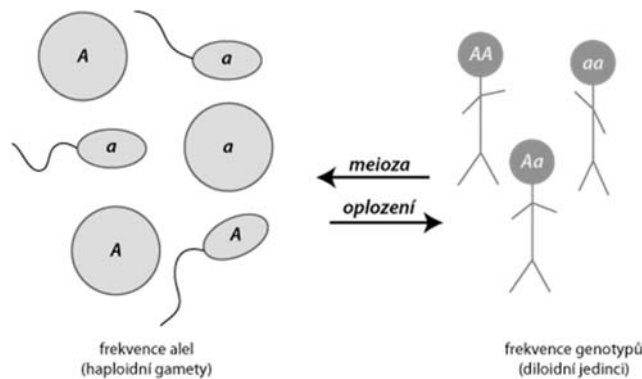
? Co spojuje generace ?



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

panmixie



**Nepřekrývající se generace**



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky



# Odvození H.-W. zákona

## •Schéma křížení

	Vajíčka	
Spermie	$p \sim A$	$q \sim a$
$p \sim A$	$pq \sim Aa$	$pq \sim Aa$
$q \sim a$	$pq \sim Aa$	$q^2 \sim aa$

➤ Matematické vyjádření pro 1 gen - 2 alely

$$(A + a)^2 = 1AA + 2Aa + 1aa = N$$

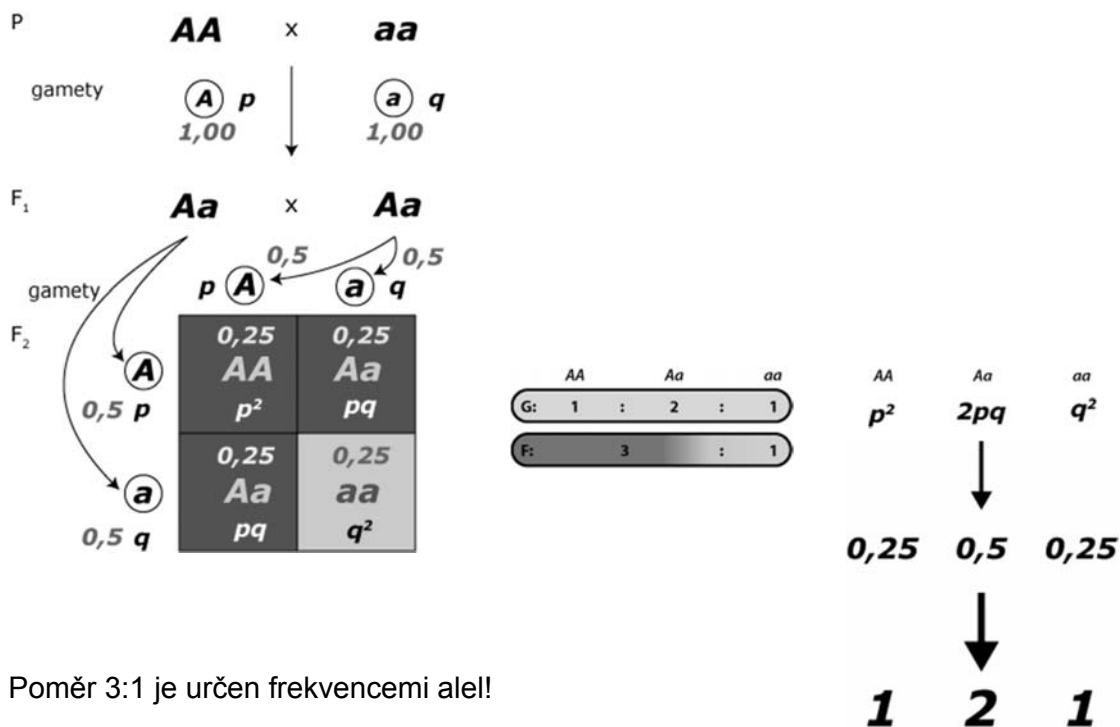
$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Mendel a populace



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Důkaz HWE

## Frekvence zygot (potomstvo)

páření	frekvence páření (rodičů)	AA	Aa	aa
AA x AA	$D^2$	1	0	0
AA x Aa	2DH	1/2	1/2	0
AA x aa	2DR	0	1	0
Aa x Aa	$H^2$	1/4	1/2	1/4
AA x aa	2HR	0	1/2	1/2
aa x aa	$R^2$	0	0	1
Celkem v další generaci		$D'$	$H'$	$R'$

$$D' = D^2 + 2DH/2 + H^2/4 = (D + H/2)^2 = p^2$$

$$H' = 2DH/2 + 2DR + H^2/2 + 2HR/2 = 2(D + H/2)(Q + H/2) = 2pq$$

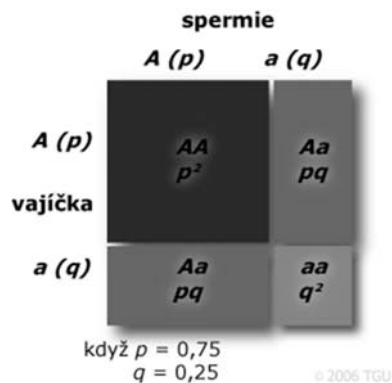
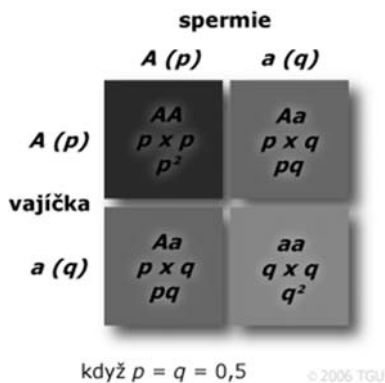
$$R' = H^2/4 + 2HR/2 + R^2 = (R + H/2)^2 = q^2$$



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

Za předpokladu platnosti podmínek HWE je frekvence homozygotů AA ( $D'$  u potomků)  $p^2$ , frekvence aa ( $R'$ ) je  $q^2$  a frekvence heterozygotů Aa ( $H'$ ) je  $2pq$ .



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Lze určit frekvenci alely u potomků – důkaz: $p' = p$

$$\begin{aligned}
 p' &= P' + \frac{H'}{2} \\
 &= p^2 + \frac{2pq}{2} \\
 &= p^2 + pq \\
 &= p(p + q) \\
 &= p
 \end{aligned}$$

- důkaz, že za H.-W. předpokladů zůstávají frekvence alel a genotypů stejné napříč generacemi --> mendelistická dědičnost nemění sama o sobě frekvence alel. Tato situace se nazývá **Hardy-Weinbergova rovnováha (HWE)**.
- pokud se genotypové frekvence změnily beze změny frekvence alel, pak se frekvence genotypů vrátí na hodnoty za HWE za **jednu generaci náhodného páření**.
- Jestliže evoluční síly změní frekvence alel, pak **nová HWE nastane s genotypovými frekvencemi, odpovídajícími novým frekvencím alel** (nové  $p$  a  $q$  tvoří  $p^2$ ,  $2pq$  a  $q^2$ ), opět za jednu generaci náhodného páření.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Jedna frekvence alel – více frekvencí genotypů

Pouze v 1 případě je populace v genetické rovnováze!

f(AA)	f(Aa)	f(aa)	p (A)	q (a)
0,60	0,40	0,00	0,80	0,20
0,61	0,38	0,01	0,80	0,20
<b>0,64</b>	<b>0,32</b>	<b>0,04</b>	<b>0,80</b>	<b>0,20</b>
0,70	0,20	0,10	0,80	0,20
0,75	0,10	0,15	0,80	0,20
0,80	0,00	0,20	0,80	0,20

- Pouze je-li populace v genetické rovnováze, lze odvodit frekvenci genotypů z frekvencí alel dle

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

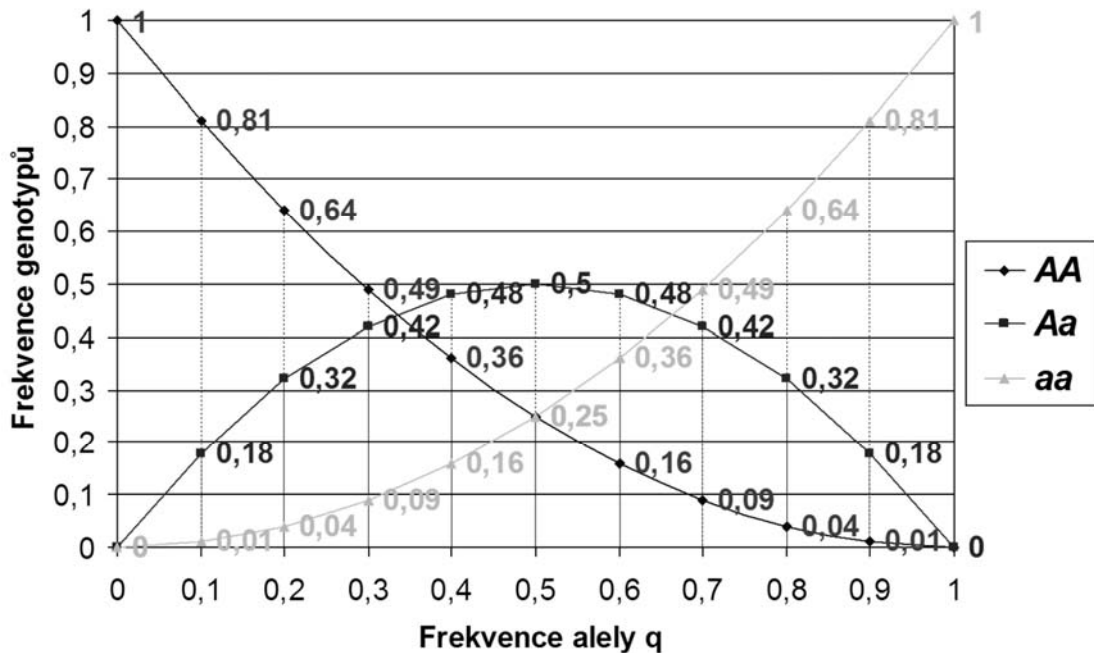


INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Grafické znázornění H.W.E.

Vztah frekvence genotypů a alel  $q$  ( $p = 1 - q$ )



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Testování Hardy-Weinbergovy rovnováhy

- Rovnovážný genetický stav v populaci nastává, když platí konkordátní (souhlasného) rozložení genotypů, vycházející ze základní rovnice genetické rovnováhy:

$$p^2 \cdot q^2 = \left( \frac{2pq}{2} \right)^2 \approx d \cdot r = \left( \frac{h}{2} \right)^2$$

$$\frac{2pq}{\sqrt{p^2 \cdot q^2}} = 2,00 \approx \frac{h}{\sqrt{d \cdot r}} = 2,00$$

Relativní počet homozygotů je roven relativnímu počtu heterozygotů

Genotypové sekvence rovnovážného stavu jsou plně určovány frekvencemi alel, tedy rovnováha genová předchází rovnováze genotypové



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Testování Hardy-Weinbergovy rovnováhy

Populace je v genetické rovnováze, když frekvence genotypů pozorovaných **P** (skutečných) se statisticky neliší od frekvencí genotypů za genetické rovnováhy **O** (očekávané).

Na vyhodnocení se používá statistický **test dobré shody** –  $\chi^2$  (chí kvadrát) test:

$$\chi_{n-p-1}^2 = \sum \frac{(P-O)^2}{O}$$

Vypočítaná hodnota se porovnává s tabulkovou hodnotou pro příslušnou pravděpodobnost (95 a 99 %) a stupně volnosti. Stupně volnosti se zjistí podle: **df** = počet tříd dat - počet parametrů odhadovaných z dat - 1 = **n - p - 1**.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Důkaz genetické rovnováhy

$$\chi_{n-p-1}^2 = \sum \frac{(P-O)^2}{O}$$

**P** – pozorované absolutní frekvence genotypů  
**O** – očekávané absolutní frekvence genotypů

**df** = počet tříd dat - počet parametrů odhadovaných z dat - 1 = **n - p - 1**

Hladina významnosti	Stupně volnosti				
	1	2	3	4	5
<b>0,05</b>	3,84	5,99	7,81	9,48	11,07
<b>0,01</b>	6,35	9,21	11,34	13,27	15,08

$H_0$  – není rozdíl mezi četnostmi P a O

$\chi^2_{\text{vypoč.}} > \chi^2_{\text{tab.}}$  ~ Je průkazný rozdíl mezi pozorovanými a očekávanými četnostmi a  **$H_0$  se zamítá**. Pak populace pro daný lokus **není** v genetické rovnováze.

$\chi^2_{\text{vypoč.}} < \chi^2_{\text{tab.}}$  ~ Je shoda mezi pozorovanými a očekávanými četnostmi a  **$H_0$  se nezamítá**. Pak populace pro daný lokus **je** v genetické rovnováze.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Důsledky H.W. rovnováhy

Frekvence alel předpovídají frekvence genotypů

V rovnováze se frekvence alel a genotypů nemění

Rovnováha je dosažena za 1 generaci panmixie  
⇒ složení populace je nenáhodné

⇒ populace je složena tak, aby se zopakovala

$$2 \text{ alely: } (p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

$$3 \text{ alely: } (p + q + r)^2 = p^2 + 2pq + q^2 + r^2 + 2pr + 2qr = 1$$

$$N \text{ alel: } (p_1 + p_2 + p_3 + \dots + p_n)^2 = 1$$



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## $\chi^2$ test dobré shody

$$\chi^2_{n-p-1} = \sum \frac{(P-O)^2}{O}$$

Testování genetické rovnováhy		$\chi^2$ test (test dobré shody)		
	SS ( $p^2$ )	FS ( $2pq$ )	FF ( $q^2$ )	$\Sigma$
Pozorované frekvence (absolutní)	66	20	14	100
Očekávané frekvence (relativní)	0,5776	0,3648	0,0576	1,00
Očekávané frekvence (absolutní)	57,76	36,48	5,76	100
$d = (P - O)$	8,24	-16,48	8,24	
$\chi^2 = \frac{(P - O)^2}{O}$	1,176	7,445	11,788	20,408



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky