

Populace a genetická variabilita

prof. Ing. Tomáš Urban, Ph.D.
urban@mendelu.cz

Genetika populací

Popis genetické struktury populací a zákonitosti jejich změn

Genetika populací

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

Mendelistická genetika

Matematicko-statistické metody

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

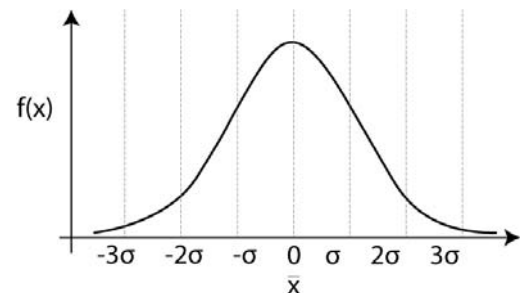
Časovým měřítkem v genetice populací je **generační interval** (období, které uplyne od narození předka do narození jeho potomka)

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.

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

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.

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, délkové polymorfizmy (MS), SNP, microarray...

Cíle genetiky populací

Genetika populací 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
- určení, jakou měrou tyto faktory mění frekvence alel a genotypů.

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

Symbolika označení

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

Výpočet frekvencí genotypů

absolutní frekvence

$$AA \quad D$$

$$Aa \quad H$$

$$aa \quad R$$

$$D + H + R = N$$

relativní frekvence

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

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

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

$$d + h + r = 1$$

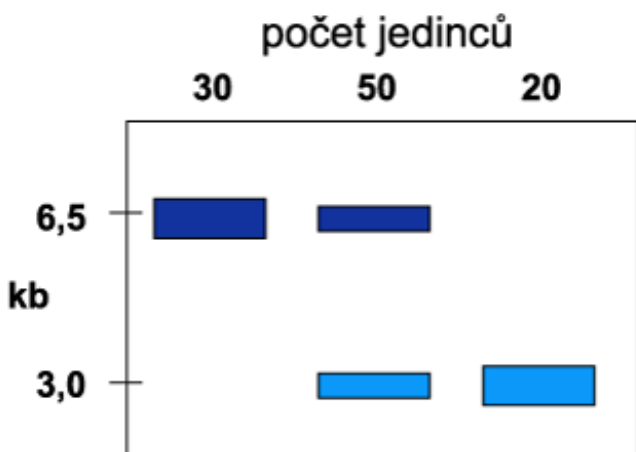
Výpočet frekvencí alel

	absolutní frekvence	relativní frekvence	
A	$P = 2D + H$	$p = \frac{2D + H}{2N} = \frac{P}{2N}$	$p = d + \frac{1}{2}h$ $q = r + \frac{1}{2}h$
a	$Q = 2R + H$	$q = \frac{2R + H}{2N} = \frac{Q}{2N}$	
$P + Q = 2N$		$p + q = 1$	

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

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

Využití dat molekulární genetiky



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

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

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

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

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 ...

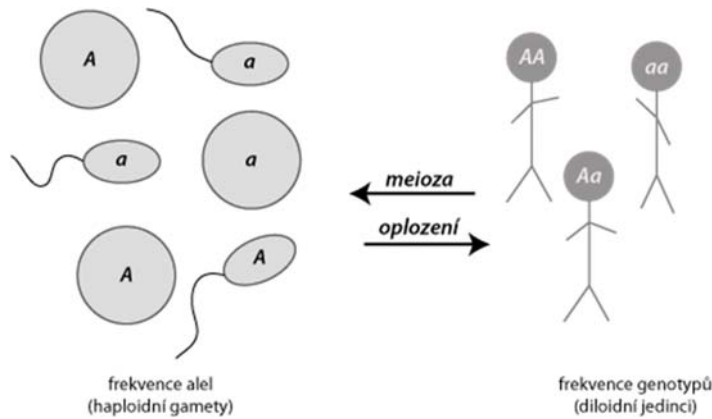
Velká **panmiktická** populace je v průběhu generací v rovnováze, tj. **nemění se její genetická struktura**, tzn. genové a genotypové četnosti jsou konstantní z generace na generaci

Předpoklady platnosti HWE

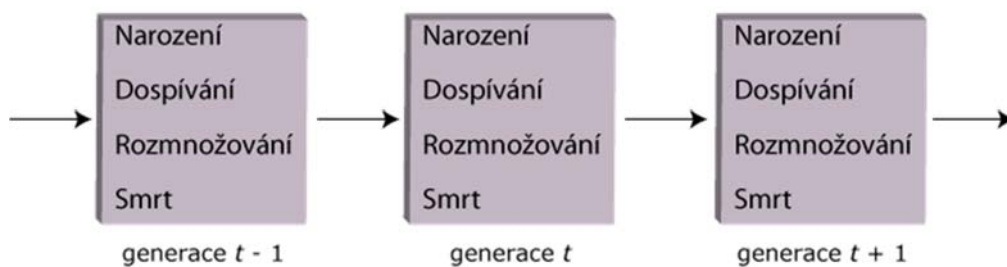
- nekonečně velká (dostatečně)
- panmixie (náhodné páření)
- nepůsobí evoluční síly (selekce, migrace, mutace)
- všichni jedinci mají stejnou plodnost
- nejsou rozdíly ve frekvencích alel mezi pohlavími
- nepřekrývající se populace
- geny na autozomech
- diploidní organismy

? Co spojuje generace ?

panmixie



Nepřekrývající se generace



Odvození H.-W. zákona

•Schéma křížení

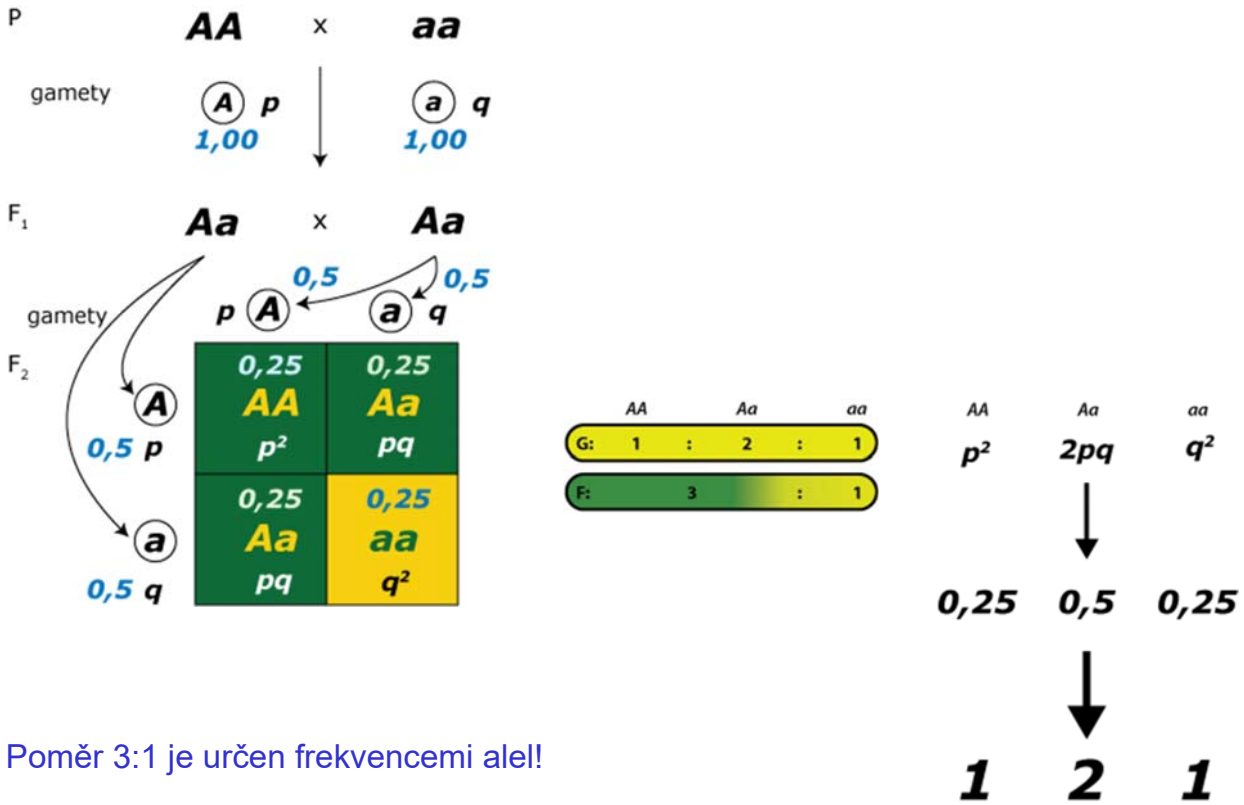
	Vajíčka	
Spermie	$p \sim A$	$q \sim a$
$p \sim A$	$p^2 \sim AA$	$pq \sim Aa$
$q \sim a$	$pq \sim Aa$	$q^2 \sim aa$

➤ Matematické vyjádření pro 1 gen - 2 alely

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

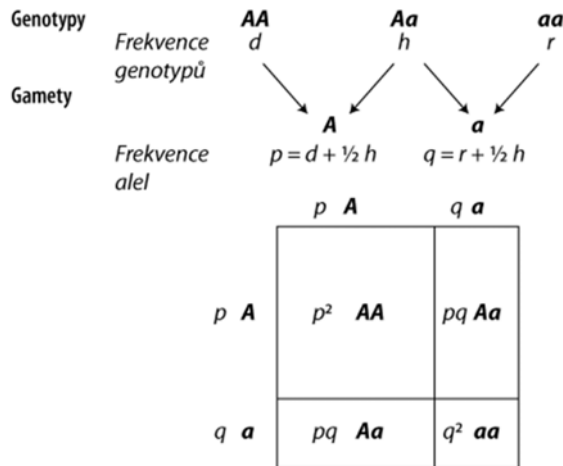
$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Mendel a populace

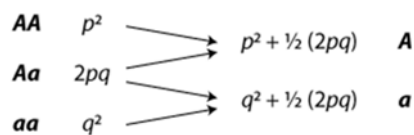


Poměr 3:1 je určen frekvencemi alel!

První generace:



V další generaci:



$$p^2 + \frac{1}{2}(2pq) = p^2 + pq = p(p+q) = p$$

$$q^2 + \frac{1}{2}(2pq) = q^2 + pq = q(p+q) = q$$

Důkaz HWE

Frekvence zygot (potomstvo)

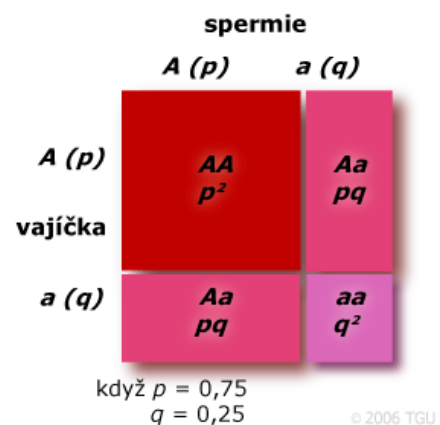
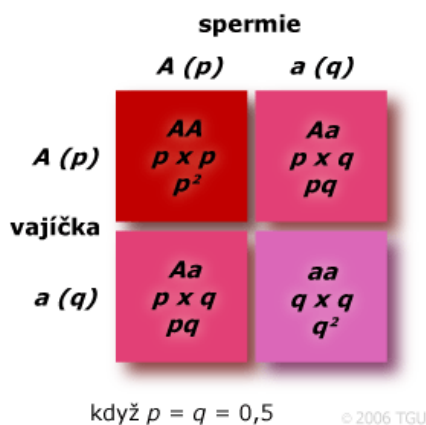
páření	frekvence páření (rodičů)	AA	Aa	aa
AA x AA	D^2	1	0	0
AA x Aa	$2DH$	1/2	1/2	0
AA x aa	$2DR$	0	1	0
Aa x Aa	H^2	1/4	1/2	1/4
Aa x aa	$2HR$	0	1/2	1/2
aa x aa	R^2	0	0	1
Celkem v další generaci		D'	H'	R'

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

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

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

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 $2pq$.



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.

Jedna frekvence alel – více frekvencí genotypů

Pouze v 1 případě je populace v genetické rovnováze!

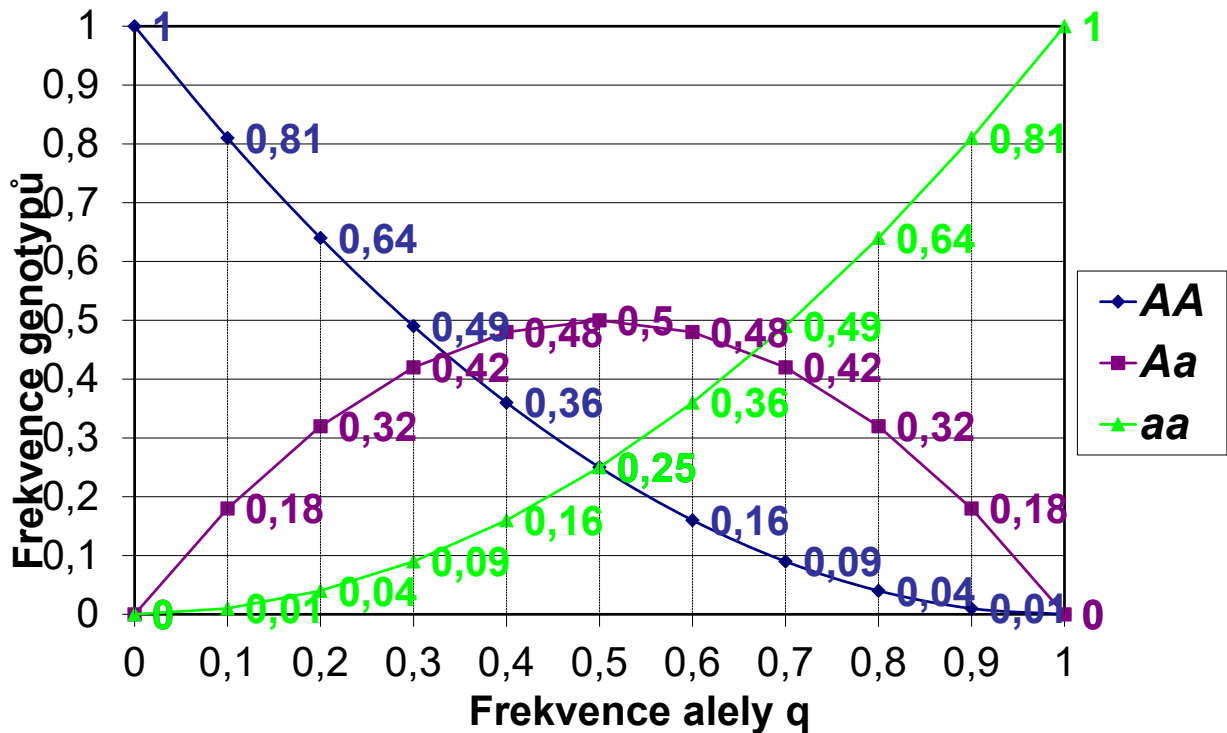
f(AA)	f(Aa)	f(aa)	p (A)	q (a)
0,60	0,40	0,00	0,80	0,20
0,61	0,38	0,01	0,80	0,20
0,64	0,32	0,04	0,80	0,20
0,70	0,20	0,10	0,80	0,20
0,75	0,10	0,15	0,80	0,20
0,80	0,00	0,20	0,80	0,20

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

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

Grafické znázornění H.W.E.

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



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

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** – χ^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**.

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
0,05	3,84	5,99	7,81	9,48	11,07
0,01	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.

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

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

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

χ^2 test dobré shody

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

Testování genetické rovnováhy		χ^2 test (test dobré shody)		
	SS (p^2)	FS ($2pq$)	FF (q^2)	Σ
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