KOALESCENCE

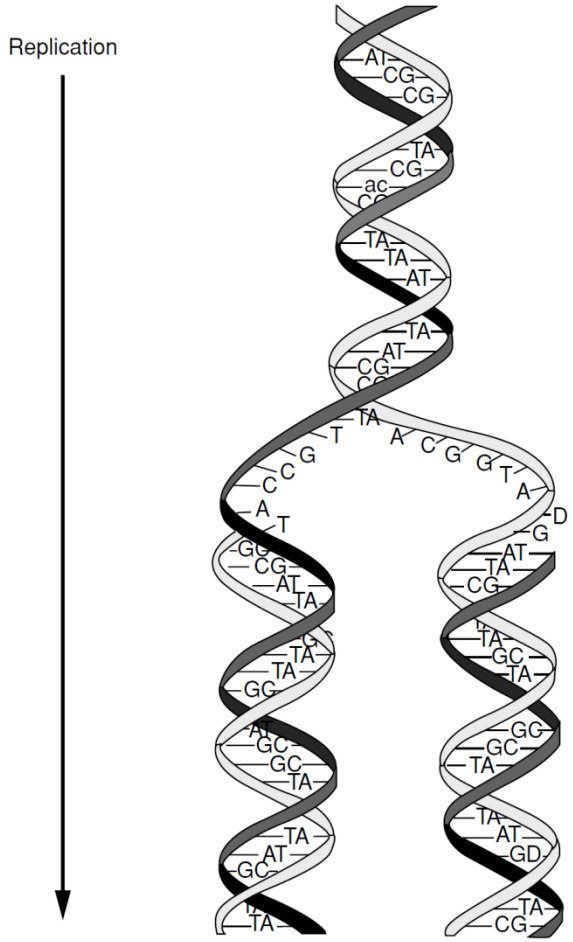
GENOVÉ GENEALOGIE A TEORIE KOALESCENCE

Dosud: co se s populací stane v příští generaci?

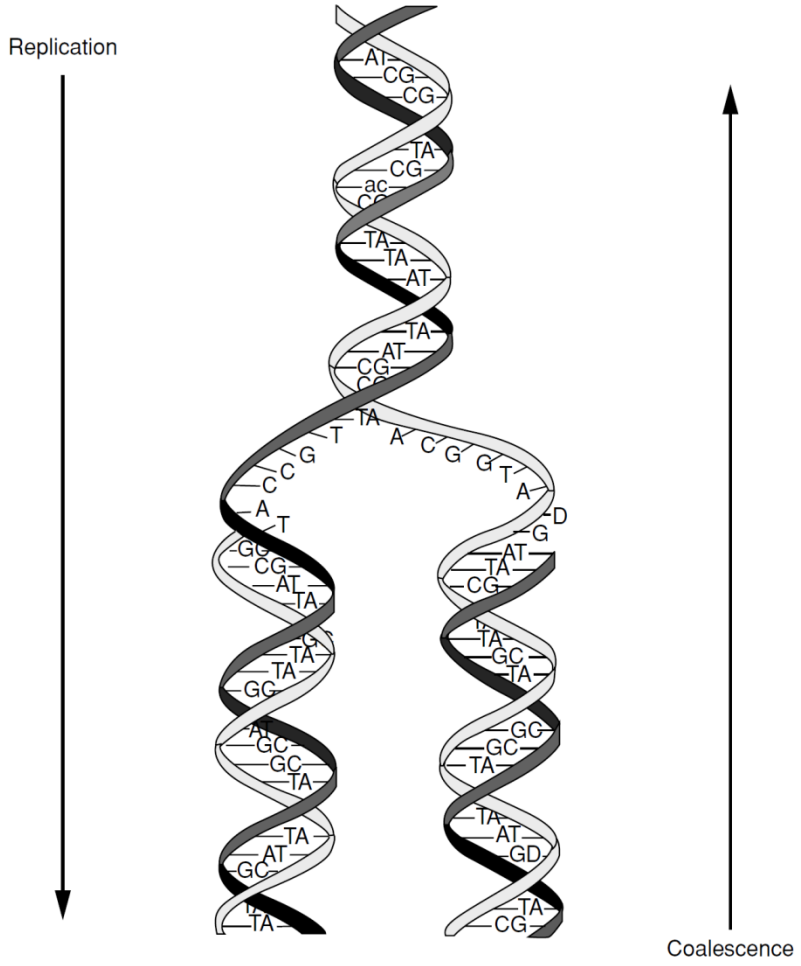
Co předcházelo současnému stavu?

$\Rightarrow$ „pohled zpět“

Základní premisa populační genetiky: DNA replikuje...

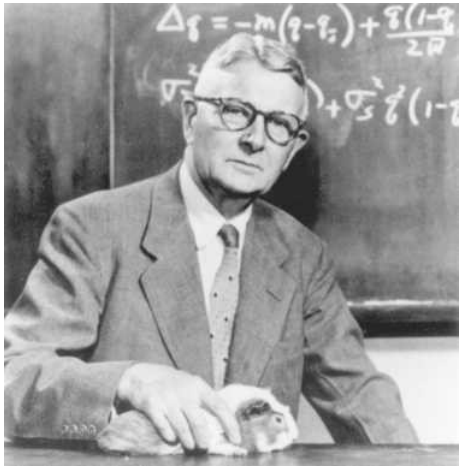


Základní premisa populační genetiky: DNA replikuje...

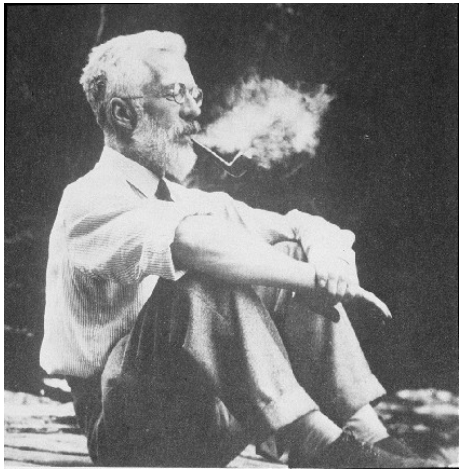


... opakem replikace je koalescence

Wrightův-Fisherův model:



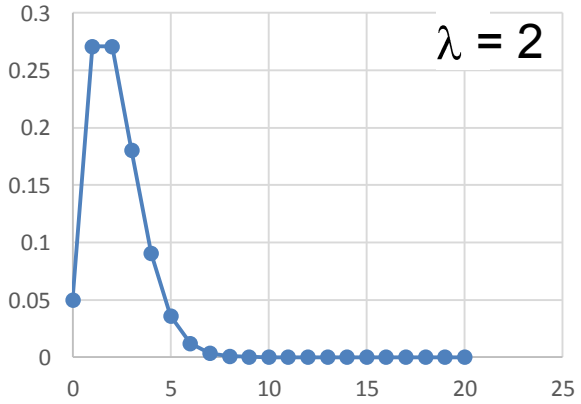
Sewall Wright



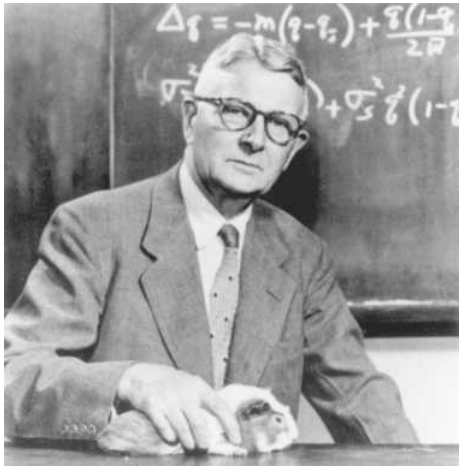
Ronald A. Fisher

WF populace – opakování:

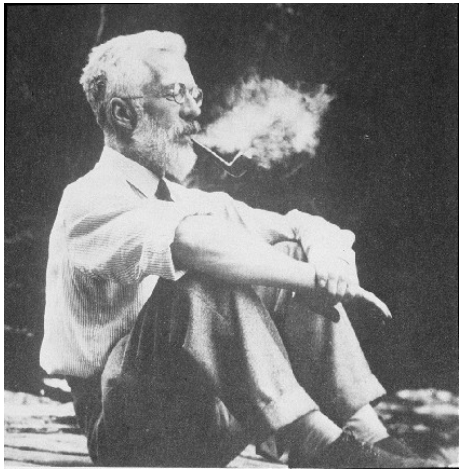
- diploidní, hermafrodit
- velikost omezená, žádné fluktuace *N*
- náhodné oplození
- kompletní izolace (žádný tok genů)
- diskrétní generace
- žádná věková struktura
- žádná selekce
- rozptyl výběru gamet do další generace
  → Poissonovo rozdělení



Sortování linií ve WF modelu:

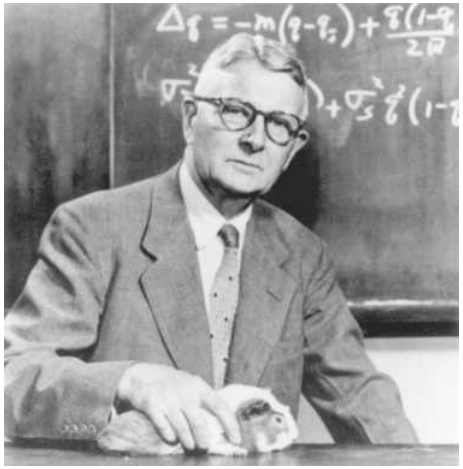


Sewall Wright

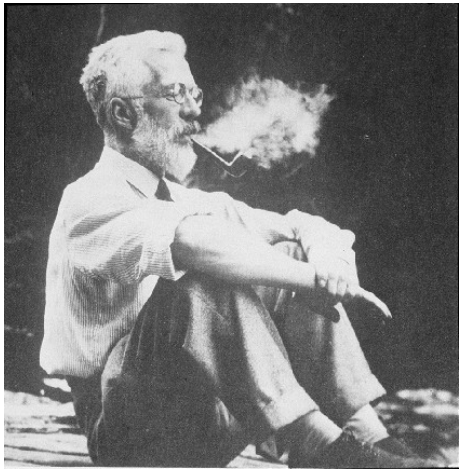


Ronald A. Fisher

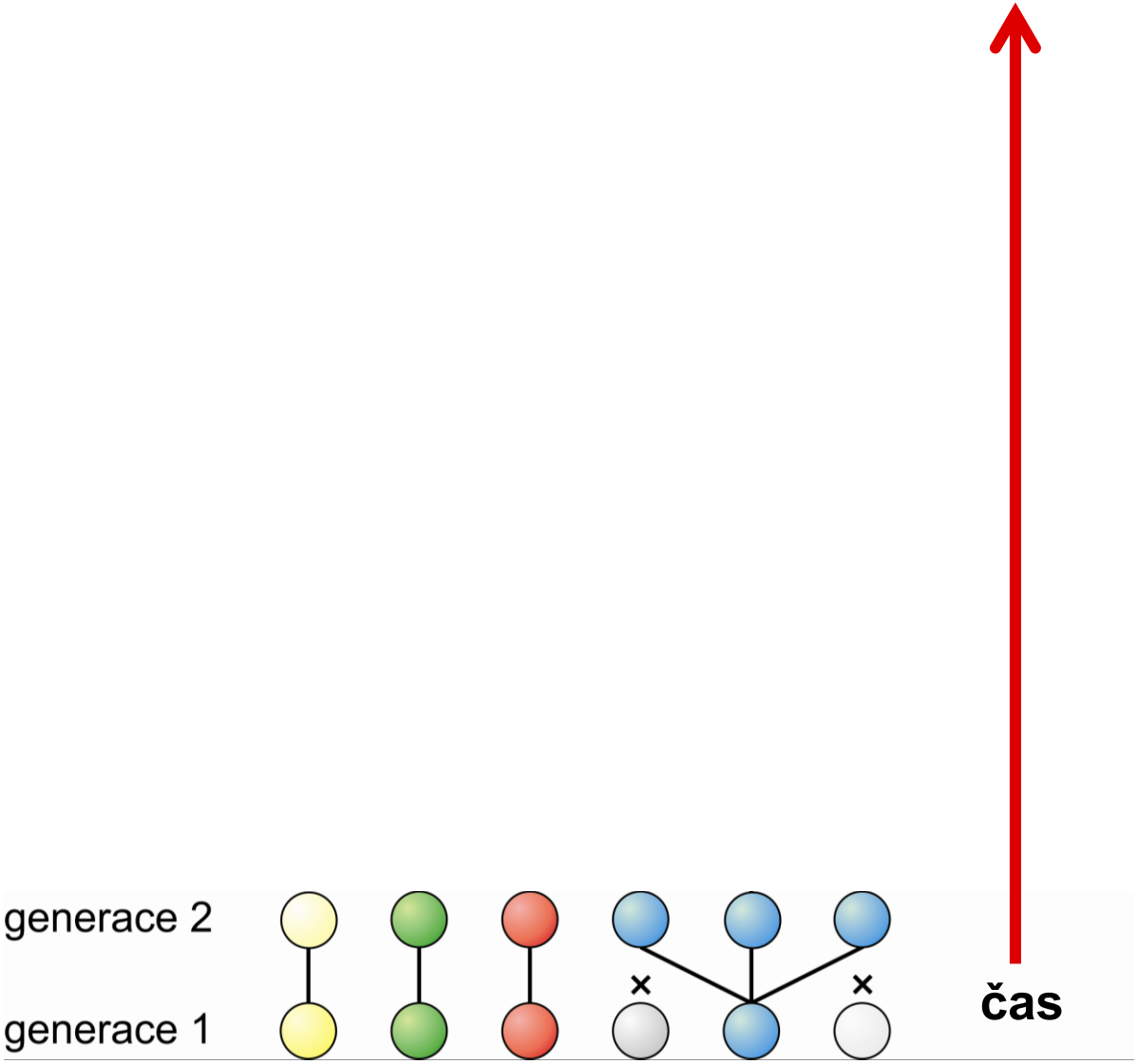
Sortování linií ve WF modelu:



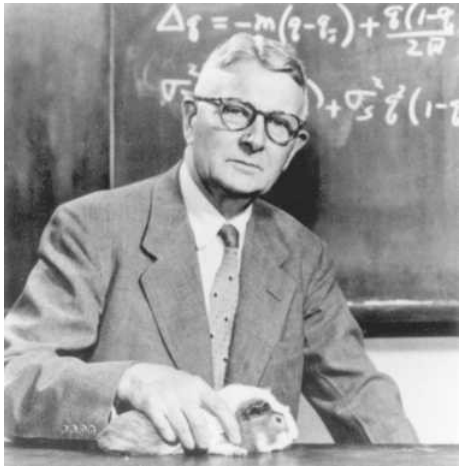
Sewall Wright



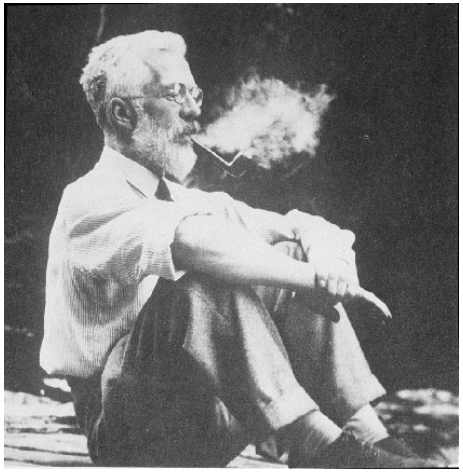
Ronald A. Fisher



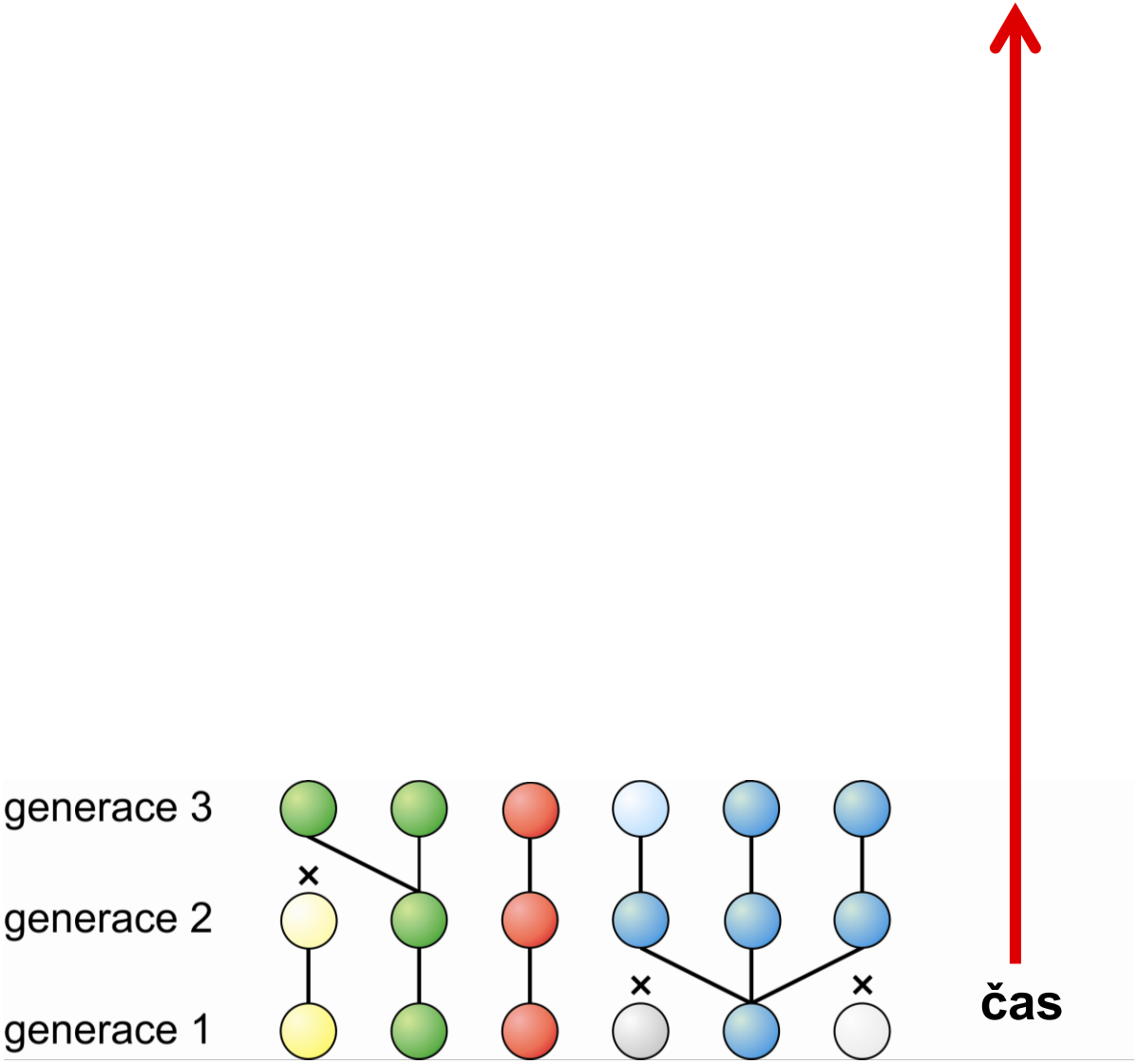
Sortování linií ve WF modelu:



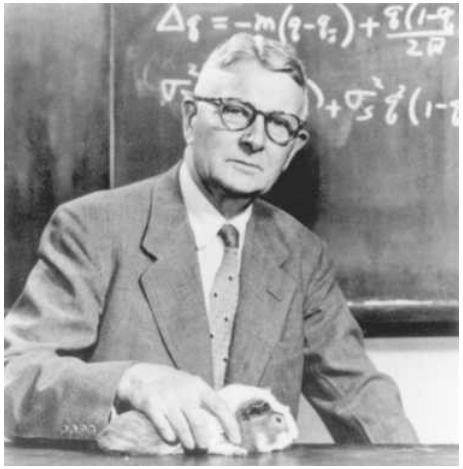
Sewall Wright



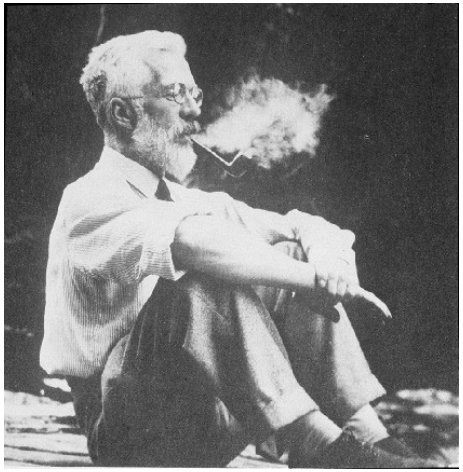
Ronald A. Fisher



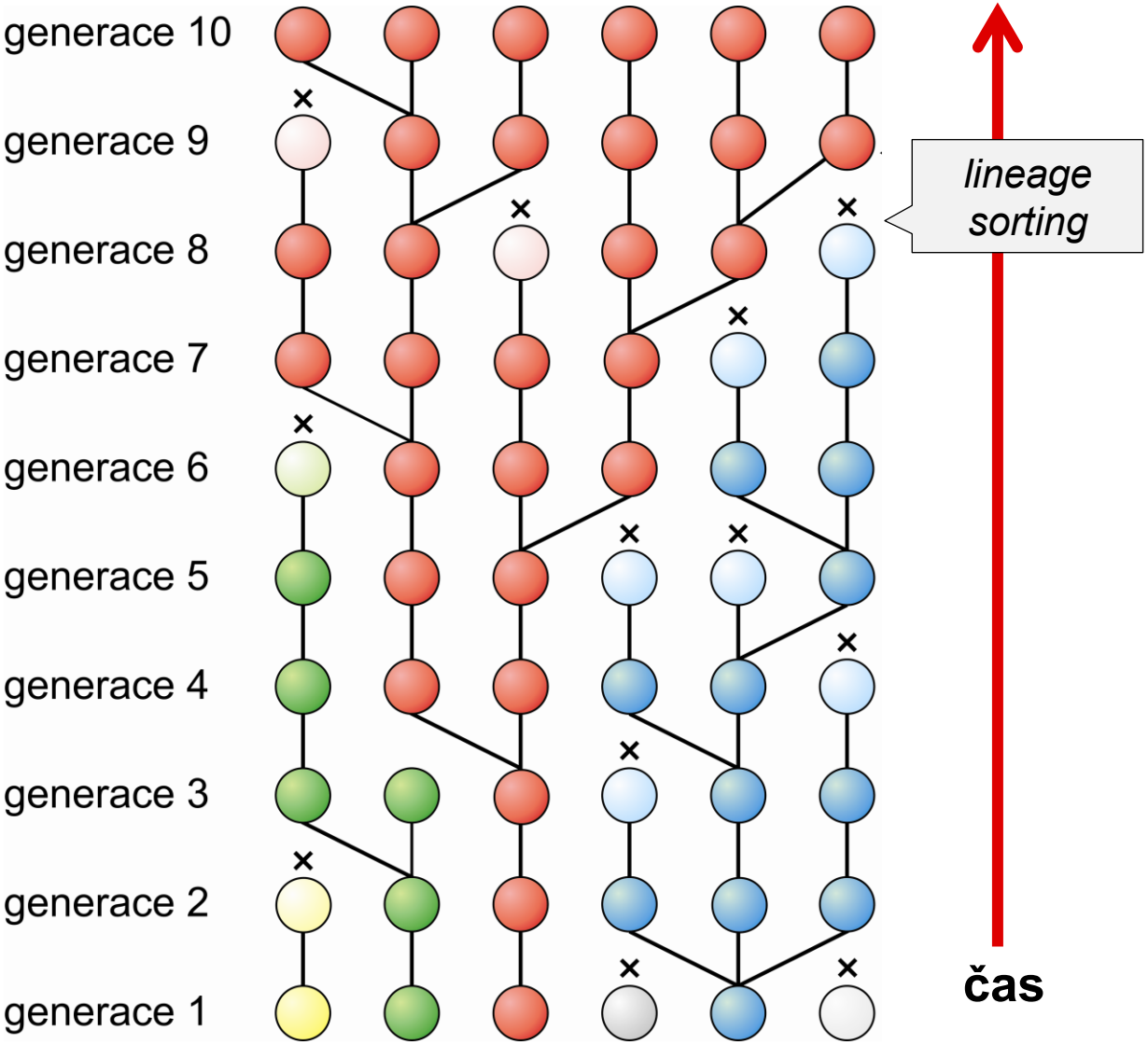
Sortování linií ve WF modelu:



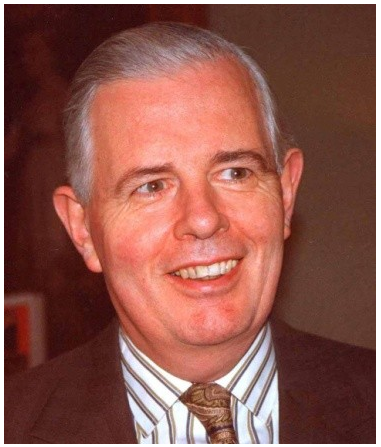
Sewall Wright



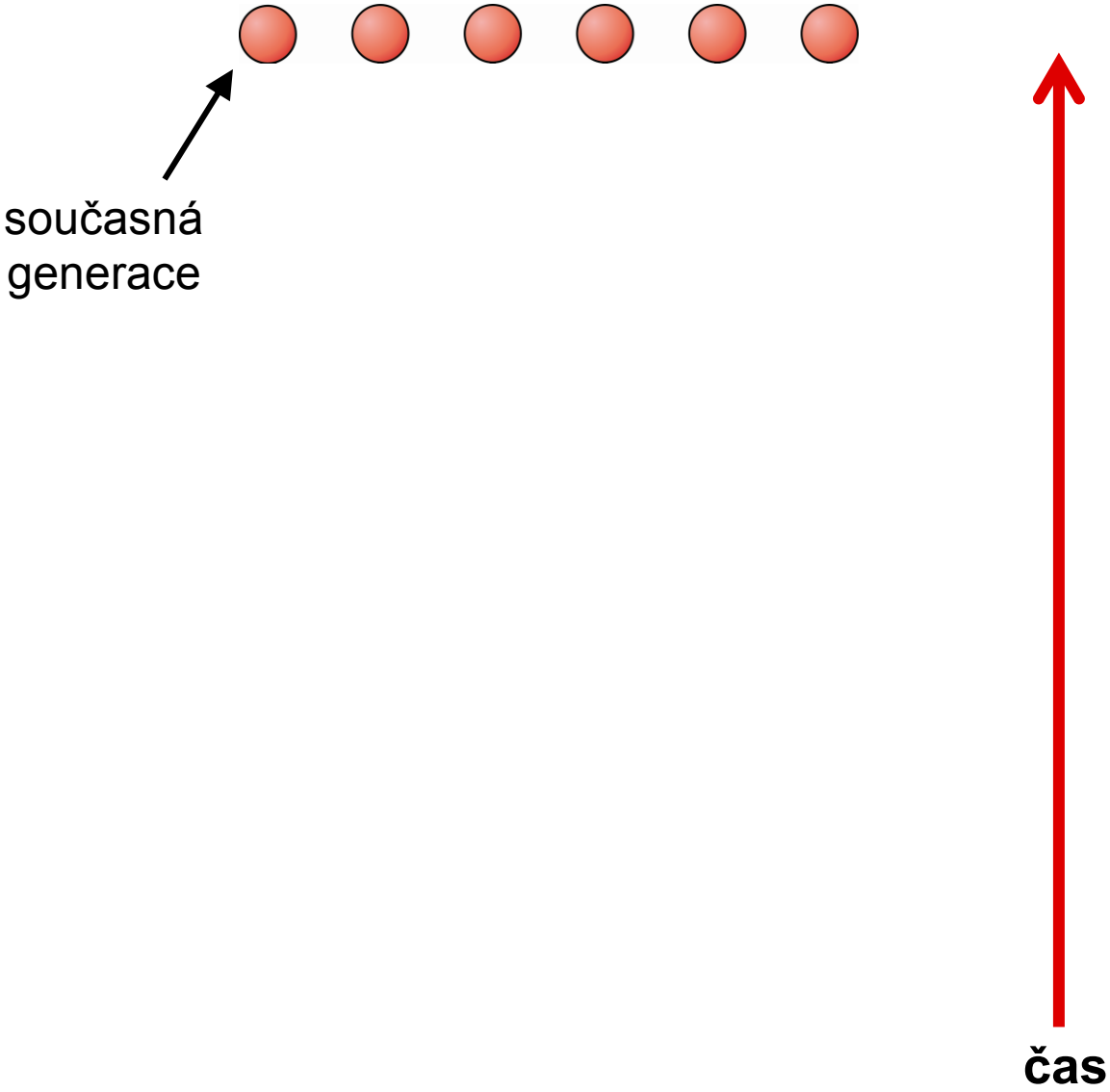
Ronald A. Fisher



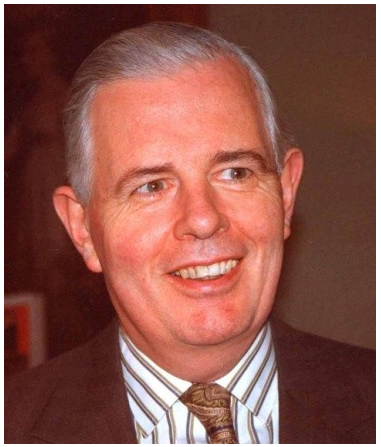
Koalescence:



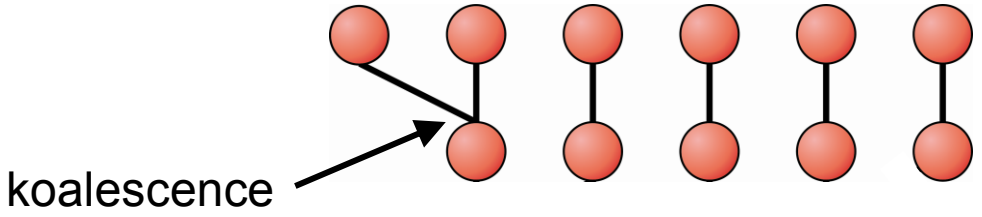
John F.C. Kingman

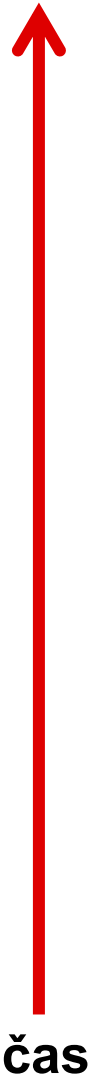


Koalescence:

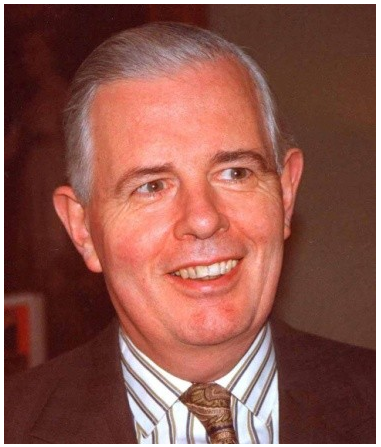


John F.C. Kingman

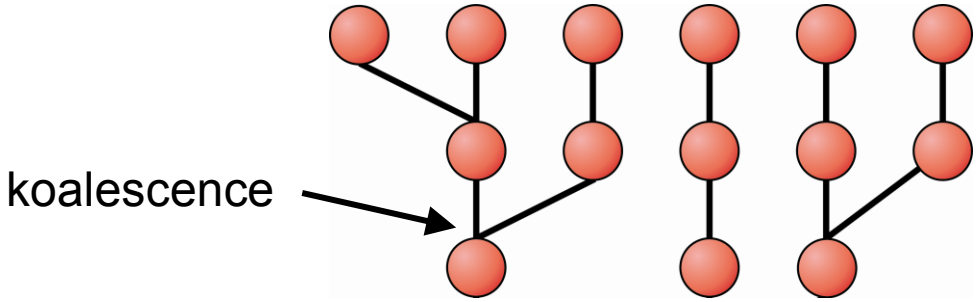


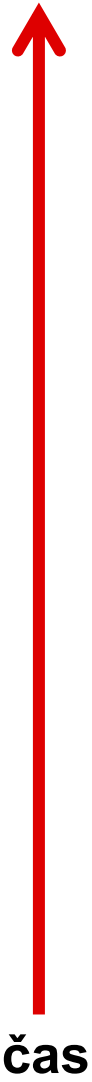


Koalescence:

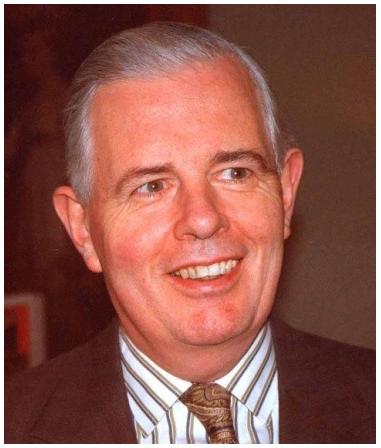


John F.C. Kingman

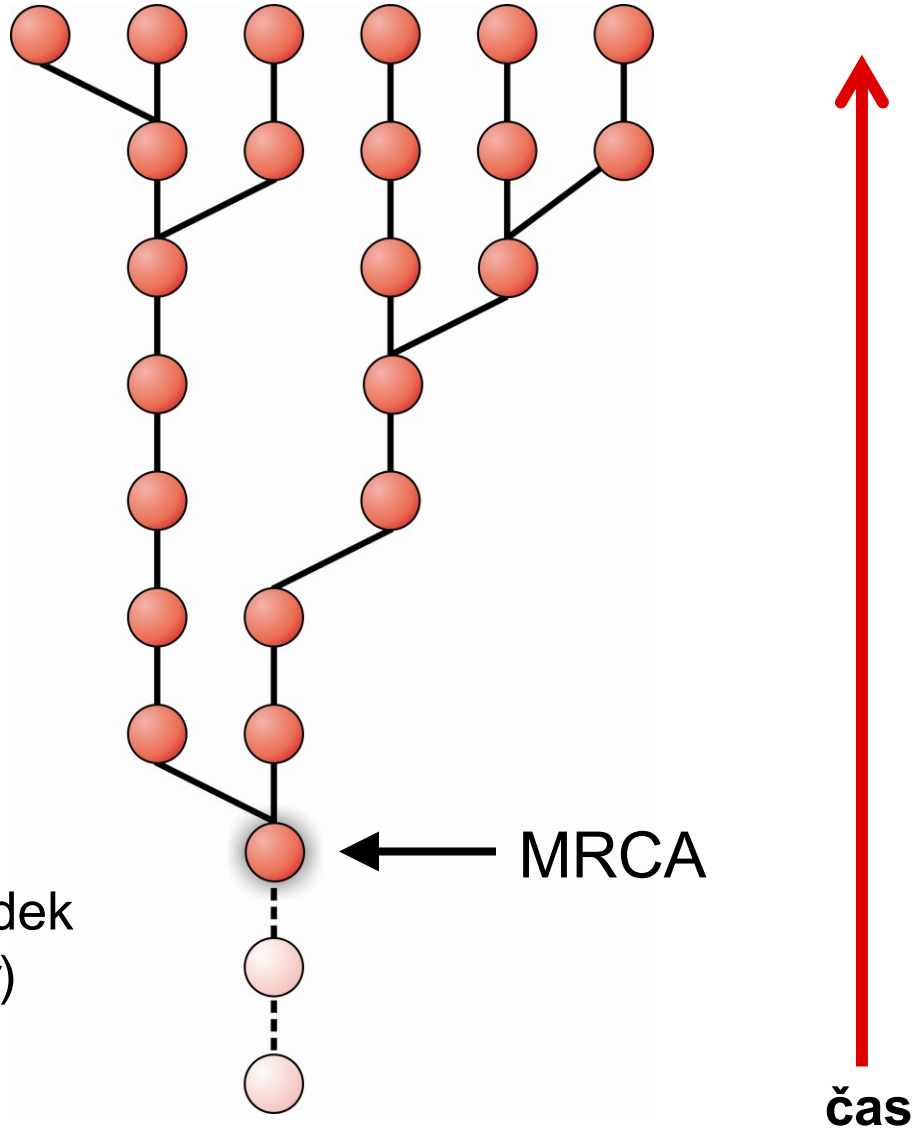




Koalescence:

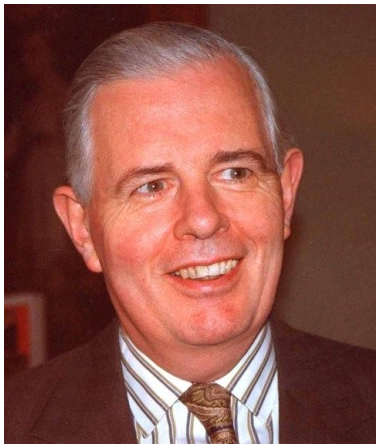


John F.C. Kingman



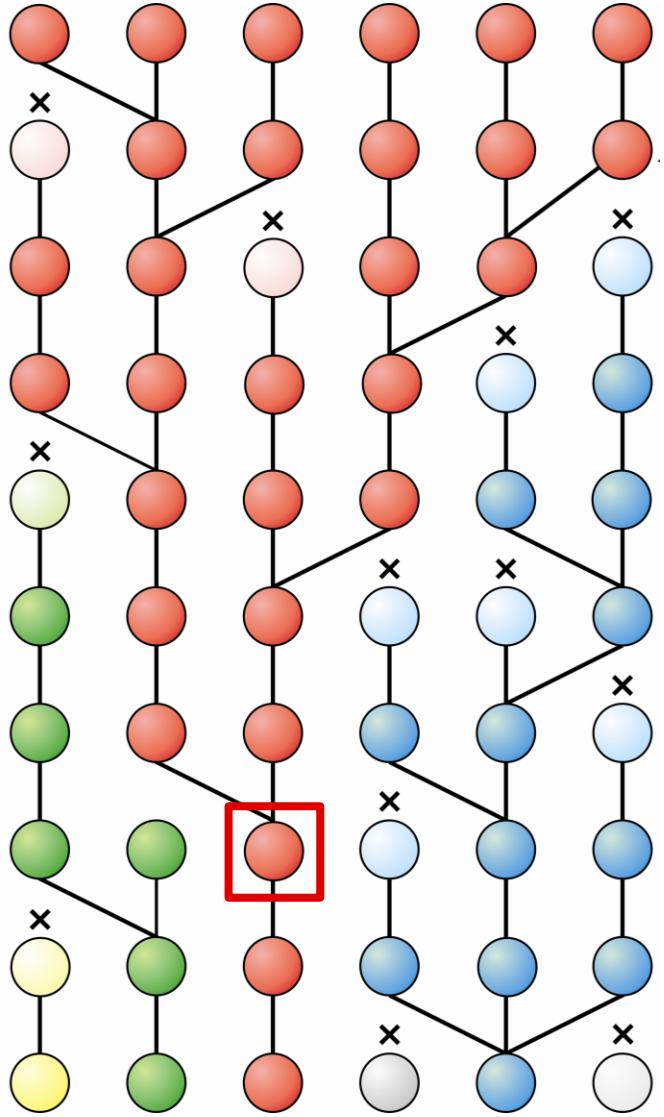
MRCA = nejbližší společný předek
(*most recent common ancestor*)

Koalescence:



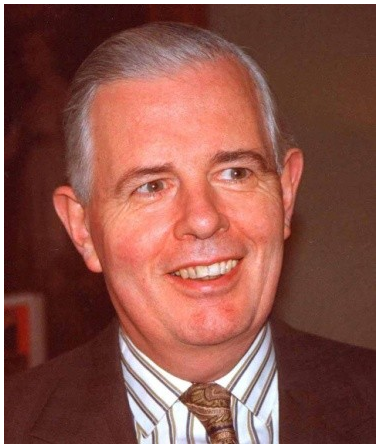
John F.C. Kingman

nevíme, kolik kopií bylo v generaci MRCA

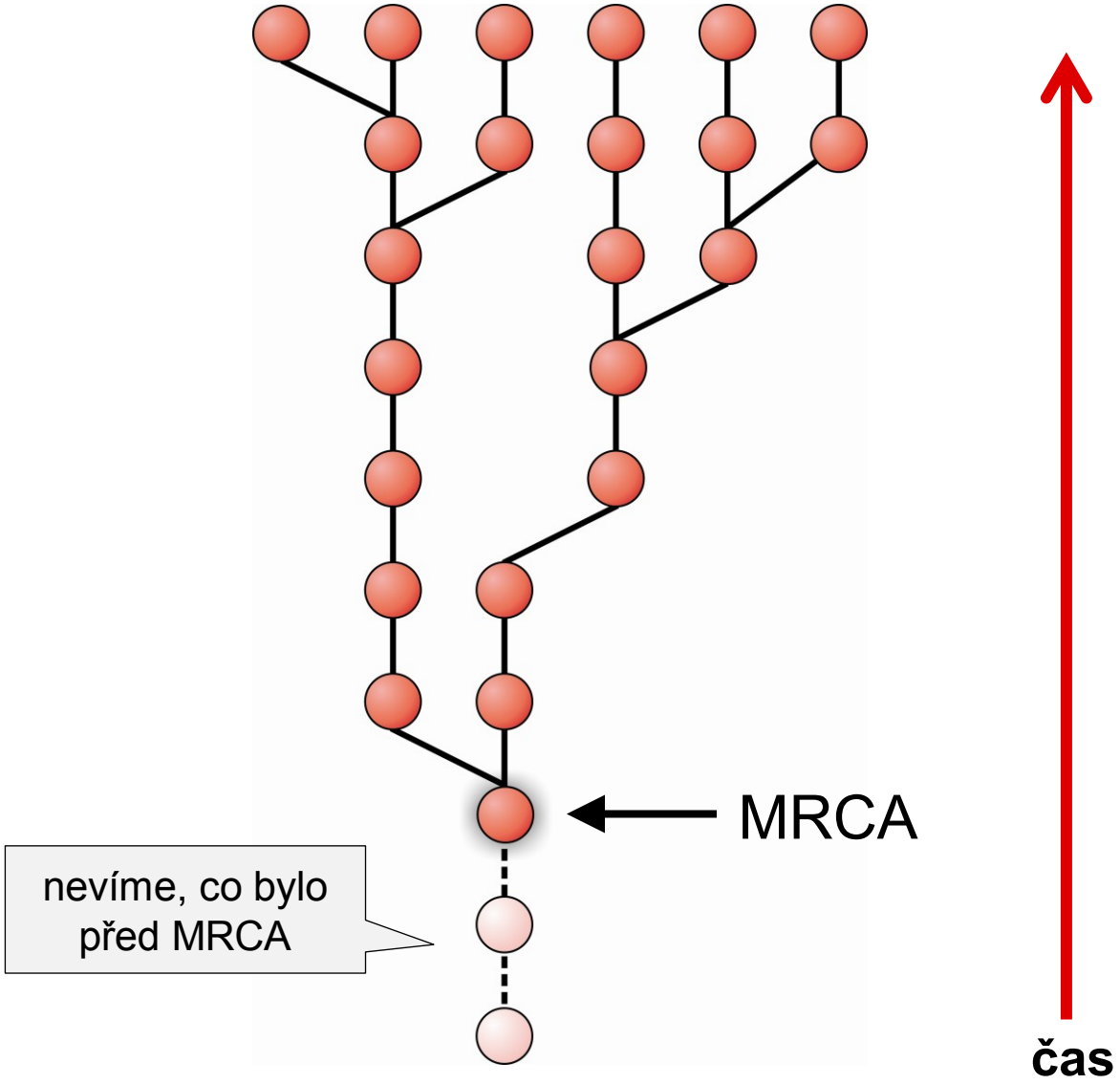


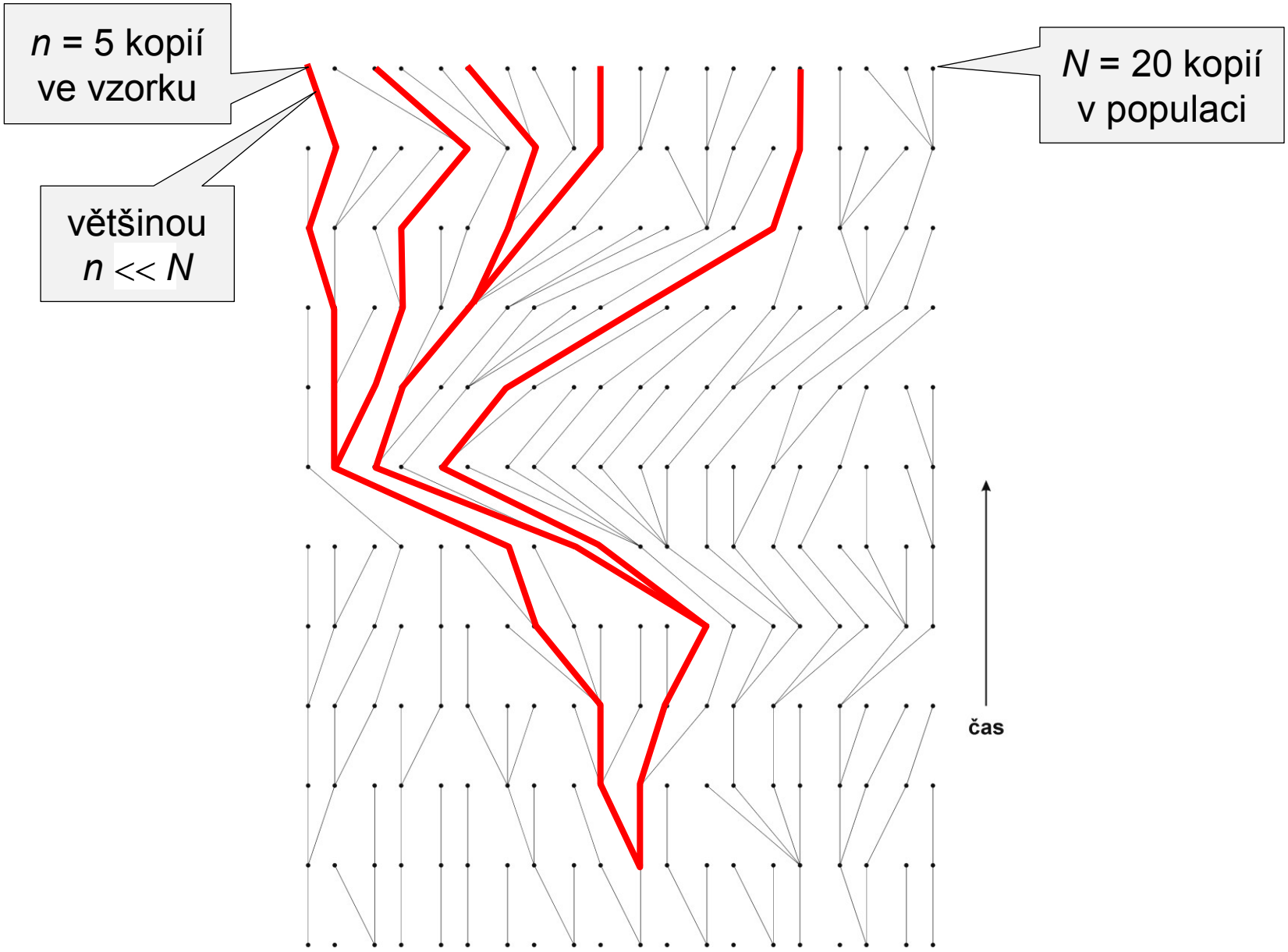
čas

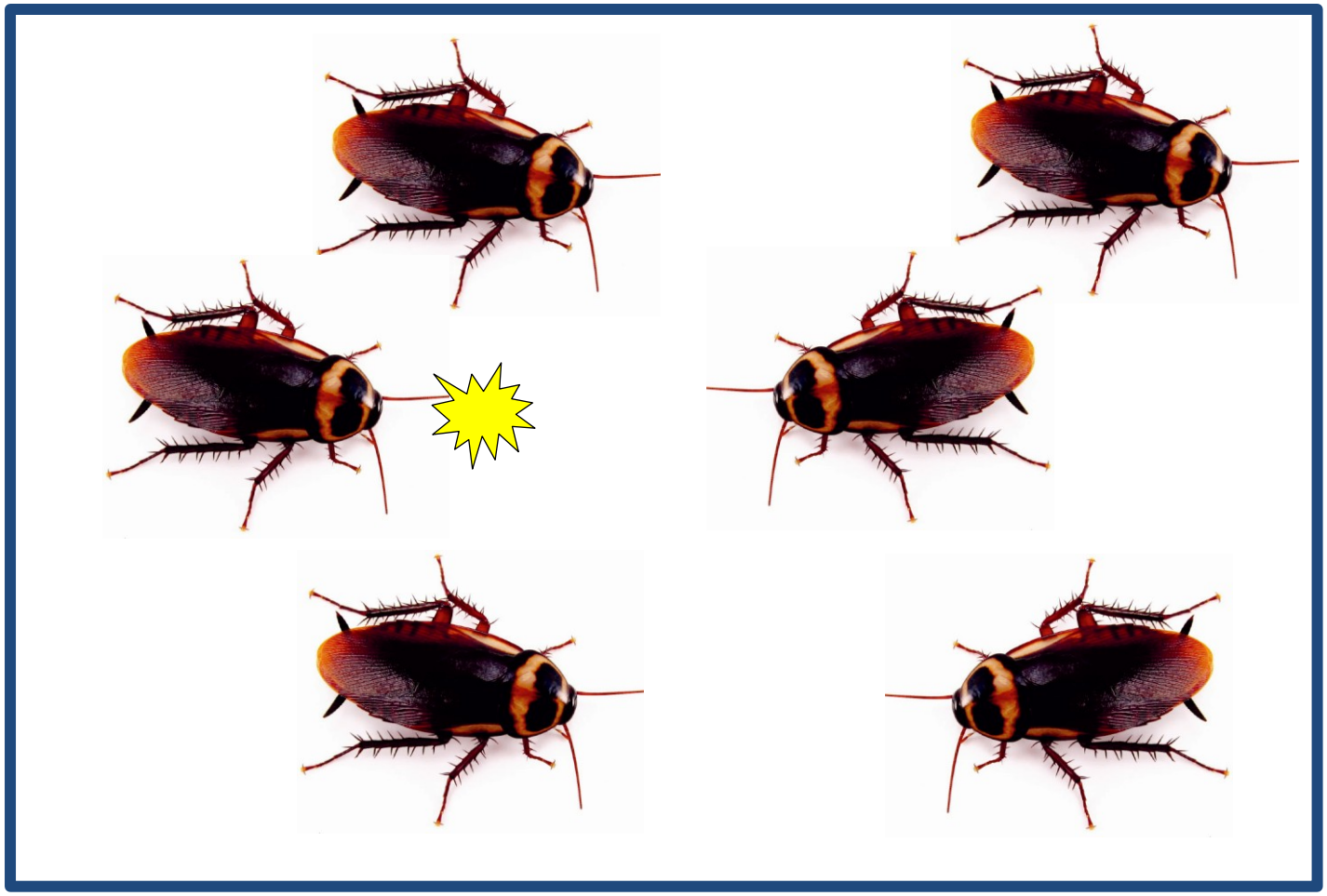
Koalescence:



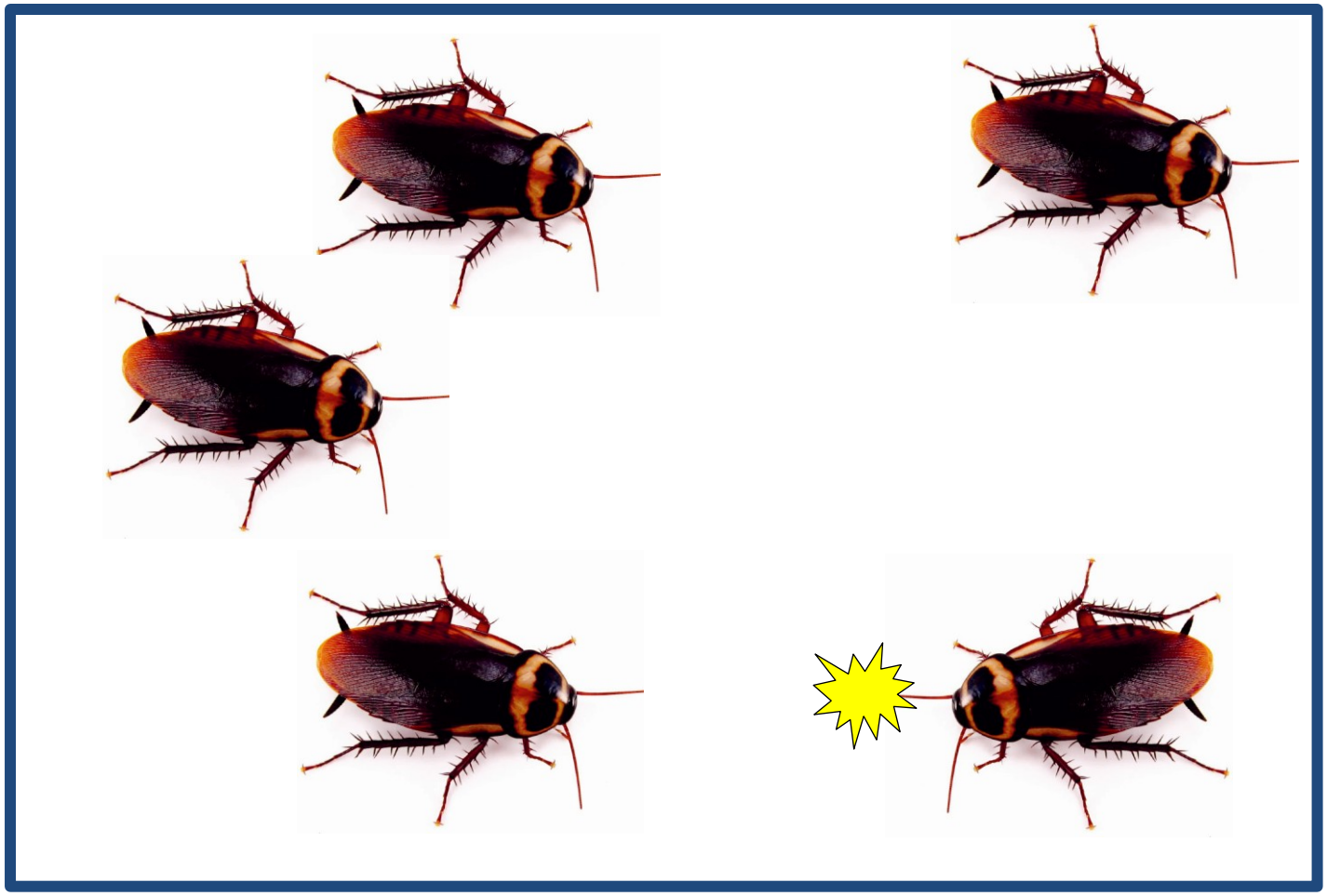
John F.C. Kingman



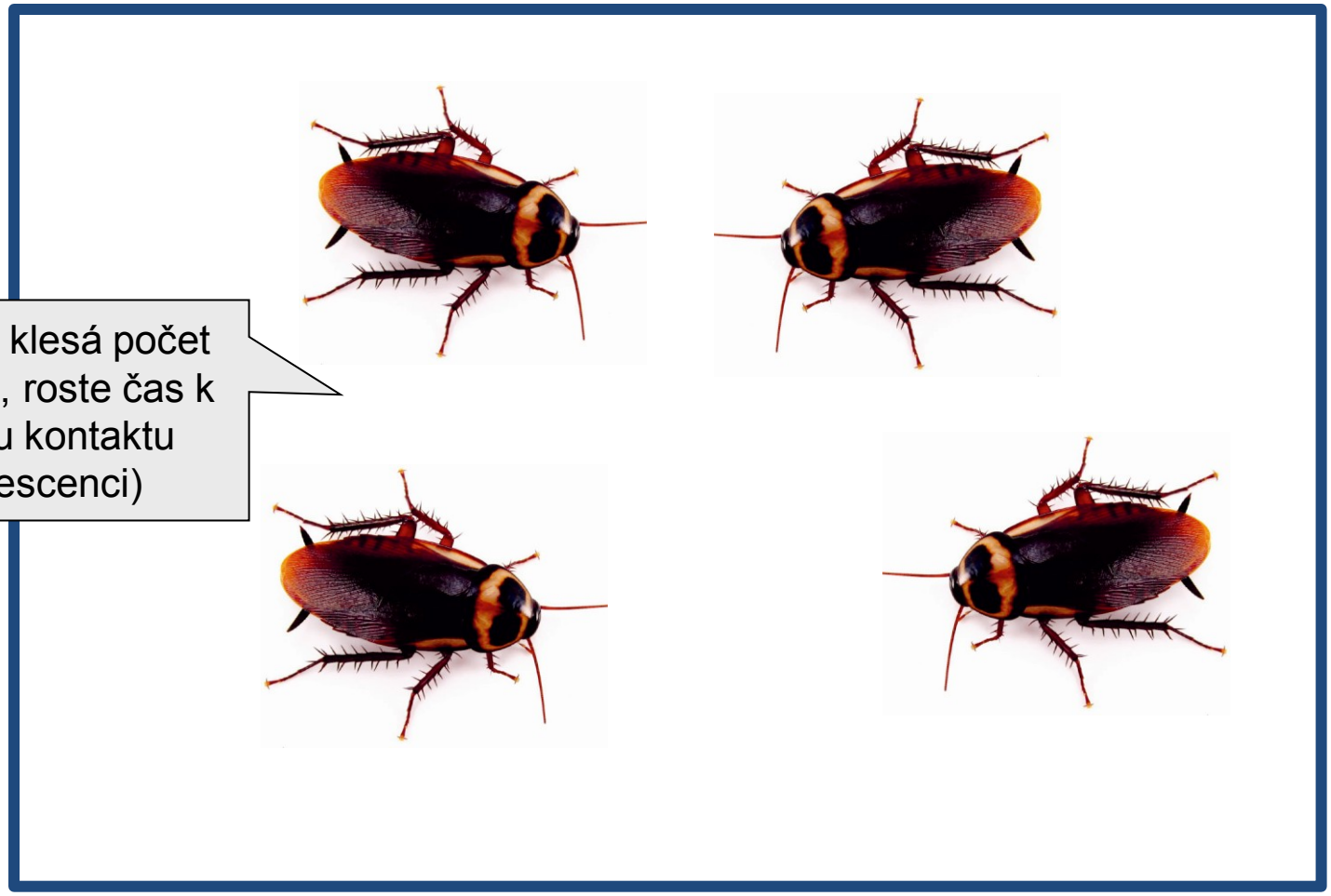

n = 5 kopií
ve vzorku
většinou
n << N
N = 20 kopií
v populaci
čas



Pravděpodobnost setkání 2 švábů je $n(n-1)/4N$, kde n = počet švábů v krabici, N = počet „míst“ v krabici



při koalescenci se počet švábů (kopií) sníží o 1 ...



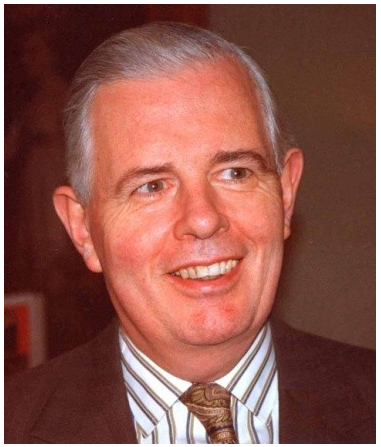
při koalescenci se počet švábů (kopií) sníží o 1 ...

... až nakonec zůstane jen 1 kopie

rozdělení času mezi koalescencemi je přibližně exponenciální:

*) viz počet švábů v krabici

Kingmanova koalescence:



John F.C. Kingman

pravděpodobnost, že dvě kopie splynou v následující generaci = identita původem díky rodokmenovému inbreedingu = $1/2N_{eF}$ pro diploidní gen

obecně $1/xN_{eF}$, kde x = ploidie

pravděpodobnost, že v té době nedojde ke koalescenci = $1 - 1/xN_{eF}$

$\Rightarrow$ pravděpodobnost koalescence před t generacemi =

Pr[žádné koalescence pro prvních $t - 1$ generací] $\times$ Pr[koalescence v gen. t]

pro diploidní gen:

$$Pr = \left(1 - \frac{1}{2N_{eF}}\right)^{t-1} \left(\frac{1}{2N_{eF}}\right)$$

průměrná doba ke koalescenci 2 kopií =

$$= \sum_{t-1}^{\infty} t \left(1 - \frac{1}{2N_{eF}}\right)^{t-1} \left(\frac{1}{2N_{eF}}\right) = 2N_{eF}$$

čas od jedné koalescence ke druhé se řídí geometrickým rozdělením, které se dá aproximovat exponenciálním

$\Rightarrow$ střední hodnota času do příští koalescence:

$$E[T(2)] = \frac{2N}{\binom{n}{2}} = \frac{2N}{\frac{n(n-1)}{2}} = \frac{4N}{n(n-1)}$$

$$\binom{n}{2} = \frac{n!}{(n-2)!\,2!} = \frac{n(n-1)}{2}$$

s každou koalescencí se počet kopií sníží o 1, tj.

$$E[T(n)] = \frac{4N}{n(n-1)} + \frac{4N}{(n-1)(n-2)} + \frac{4N}{(n-2)(n-3)} + \cdots + \frac{4N}{2}$$

$\Rightarrow$ proces koalescence se postupně zpomaluje

pro $n = 2 \rightarrow t = 2N$
pro velká $n \rightarrow t \approx 4N$
(obecně $t \approx 2xN$)

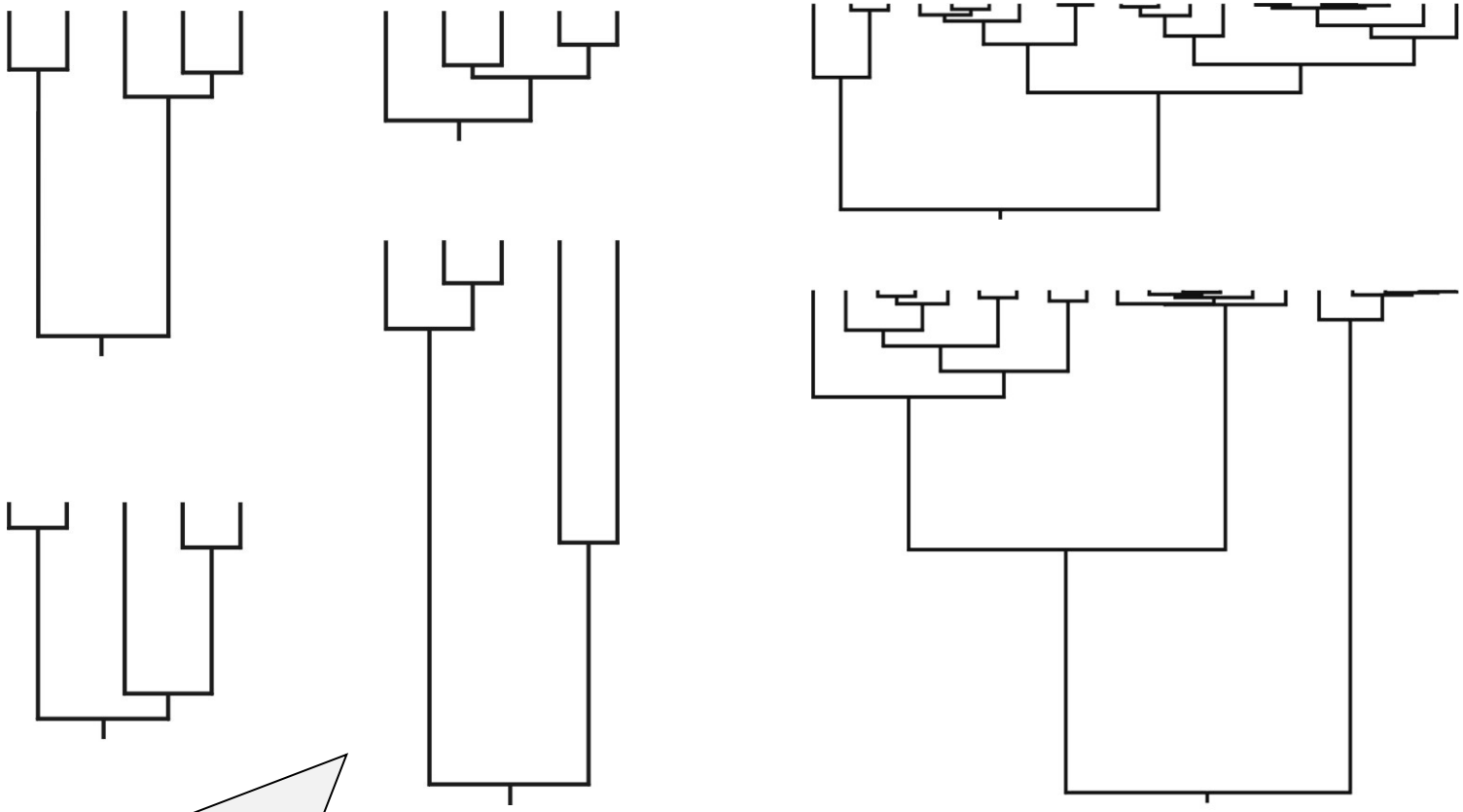
doba koalescence MRCA všech n kopií $= 4N\left(1 - \frac{1}{n}\right)$

splynutí posledních *k* kopií zabere

$$\left(1-\frac{1}{k}\right)\left(1-\frac{1}{n}\right)$$ generací

$\Rightarrow$ prvních 90 % kopií splyne během 9 % celkového času, zbývajících 91 % času se čeká na splynutí posledních 10 % kopií!

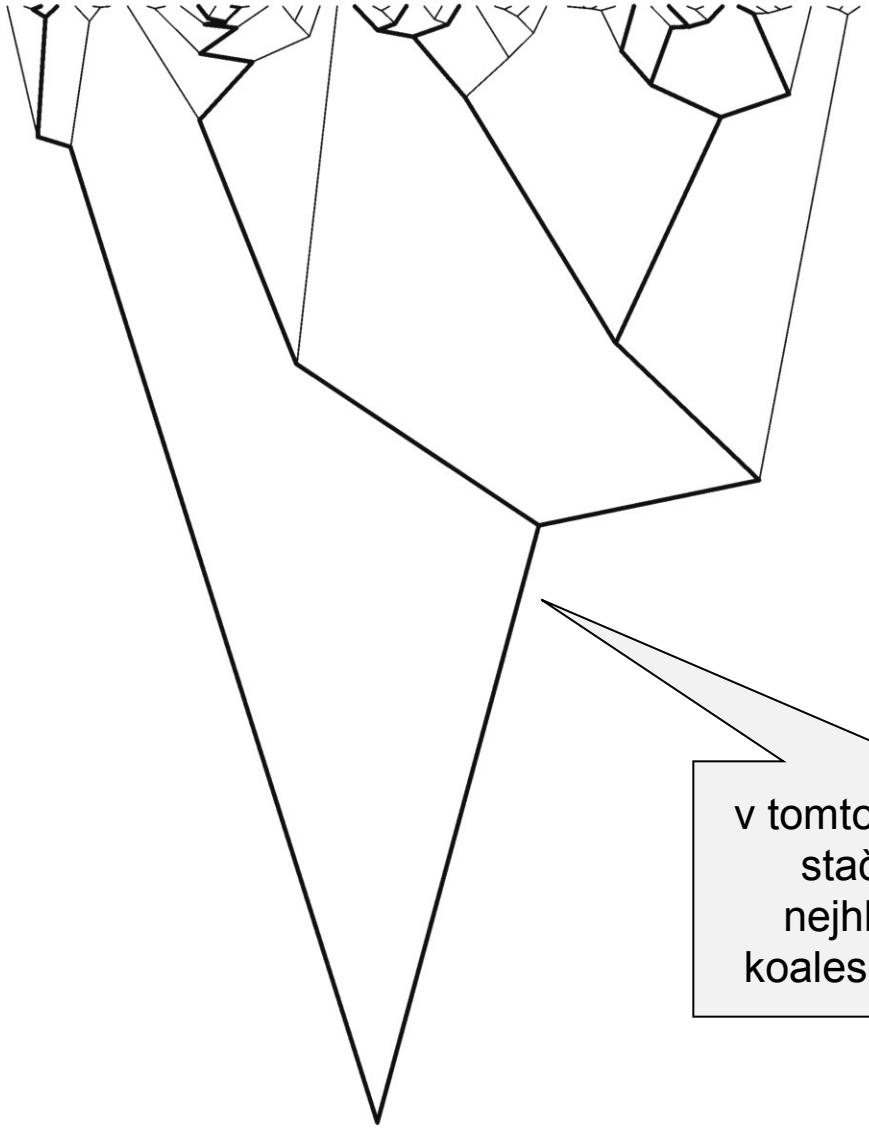
jestliže máme 100 kopií ve vzorku, pravděpodobnost, že přidáním 101. kopie dospějeme k hlubšímu kořenu, je pouze 0,02% $\Rightarrow$ přidání další genové kopie pravděpodobně nepovede ke starší koalescenci



s klesajícím počtem volných kopií se proces zpomaluje ...

přidání dalších sekvencí pravděpodobně nepovede k hlubší koalescenci ...

50 genových kopií, 10 náhodně vybraných:



v tomto případě 10 kopií stačilo k nalezení nejhlubšího kořene koalescenčního stromu

Pokud nás zajímají „staré“ koalescence, nepotřebujeme velké vzorky

např. pouhé 2 kopie poskytují v průměru 50 % koalescenčního času pro celou populaci!

Naopak pokud nás zajímá čas do první koalescence z n na $n - 1$, odhad $N_{eF}/[n/(n-1)]$ je citlivý vůči n

např. rozptyl průměrné doby první a poslední koalescence pro 10 genů je $0{,}0444N_{eF}$ až $3{,}60N_{eF}$; zvýšením n na 100 genů, rozmezí bude $0{,}0004N_{eF} - 3{,}96N_{eF}$

zvýšením n 10× se rozdíl zvýší 100× ...

... pro poslední koalescenci prakticky žádný rozdíl

Z toho plyne, že pro odhady starých evolučních genových událostí stačí malé vzorky, pro odhady recentních událostí jsou velké vzorky nezbytné

Koalescence pro různé typy ploidie:

střední hodnota času koalescence (viz výše) pro velká $n = 2xN_{eF}$

(pro 2 kopie = $2N_{eF}$)

autozomální lokus: $4N_{eF}$

chr. X (při poměru pohlaví 1:1 $\rightarrow$ $x = 1{,}5$): $3N_{eF}$

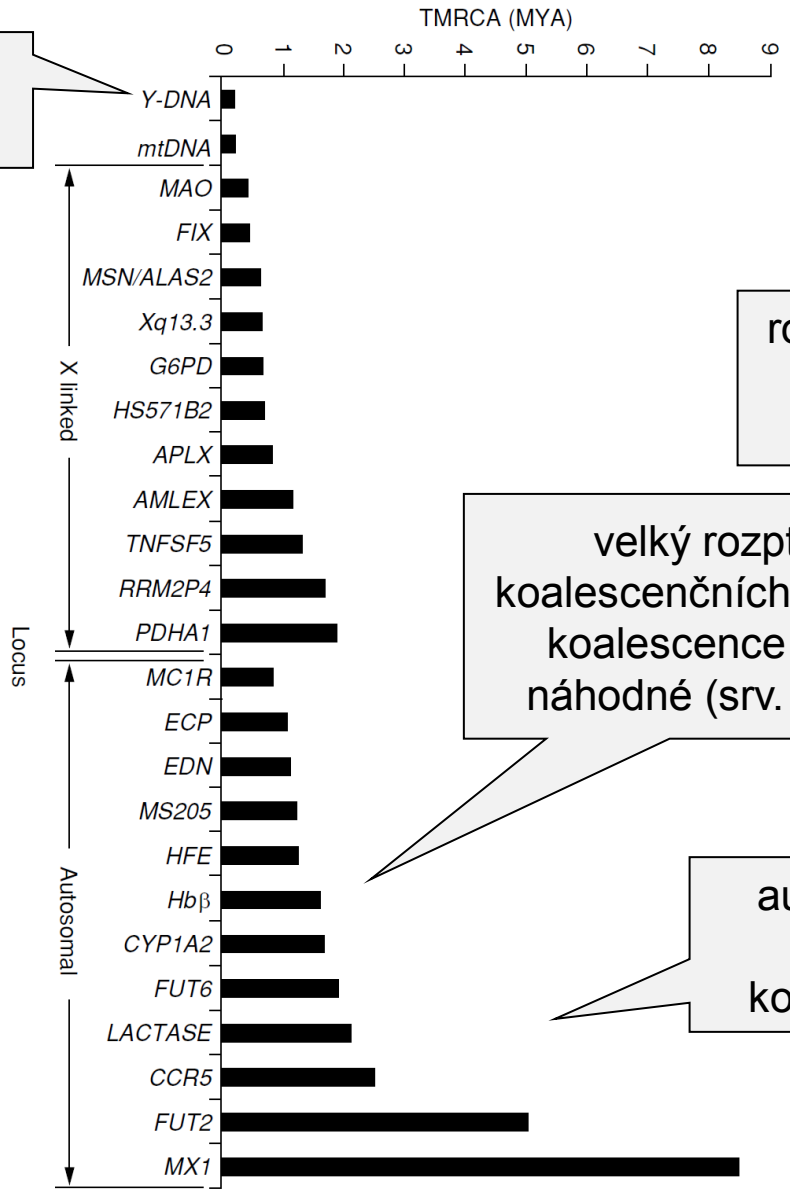
mtDNA, chr. Y (při poměru pohlaví 1:1): N_{eF}

ALE: u savců většinou rozptyl reprodukční úspěšnosti samců $>$ samic

$\Rightarrow$ N_{eF} samců $<$ N_{eF} samic

Z toho plyne, že ke koalescenci Y dochází dřív než u mtDNA a mnohem dřív než u ostatních lokusů (srv. mitochondriální Eva $\times$ Y-Adam)

Př.: časy koalescence pro 12 autozomálních genů, 11 genů na X, mtDNA a Y u člověka (Templeton 2005):



chr. Y – nejkratší koalescence

divergence šimpanz-člověk ≈ 6 MY (tj. 12 MY celkem)

rozptyl času k MRCA úměrný N_{eF}^2, tj. $\sigma^2 >>$ průměr

velký rozptyl koalescenčních časů – koalescence jsou náhodné (srv. drift)!

autozomy – nejdelší koalescence

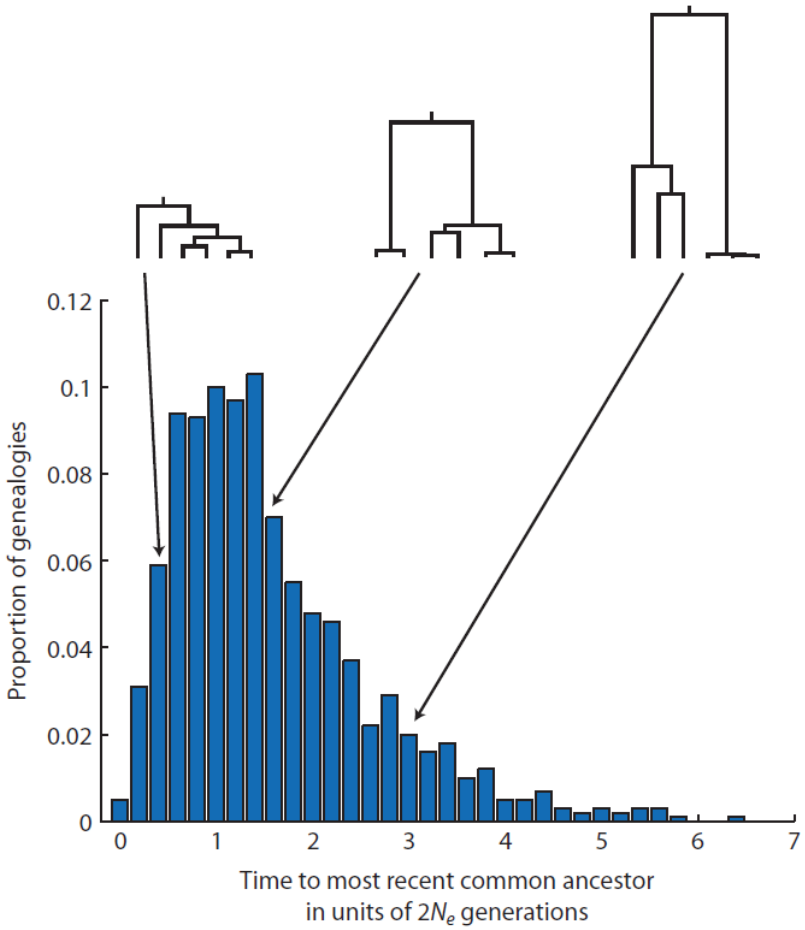
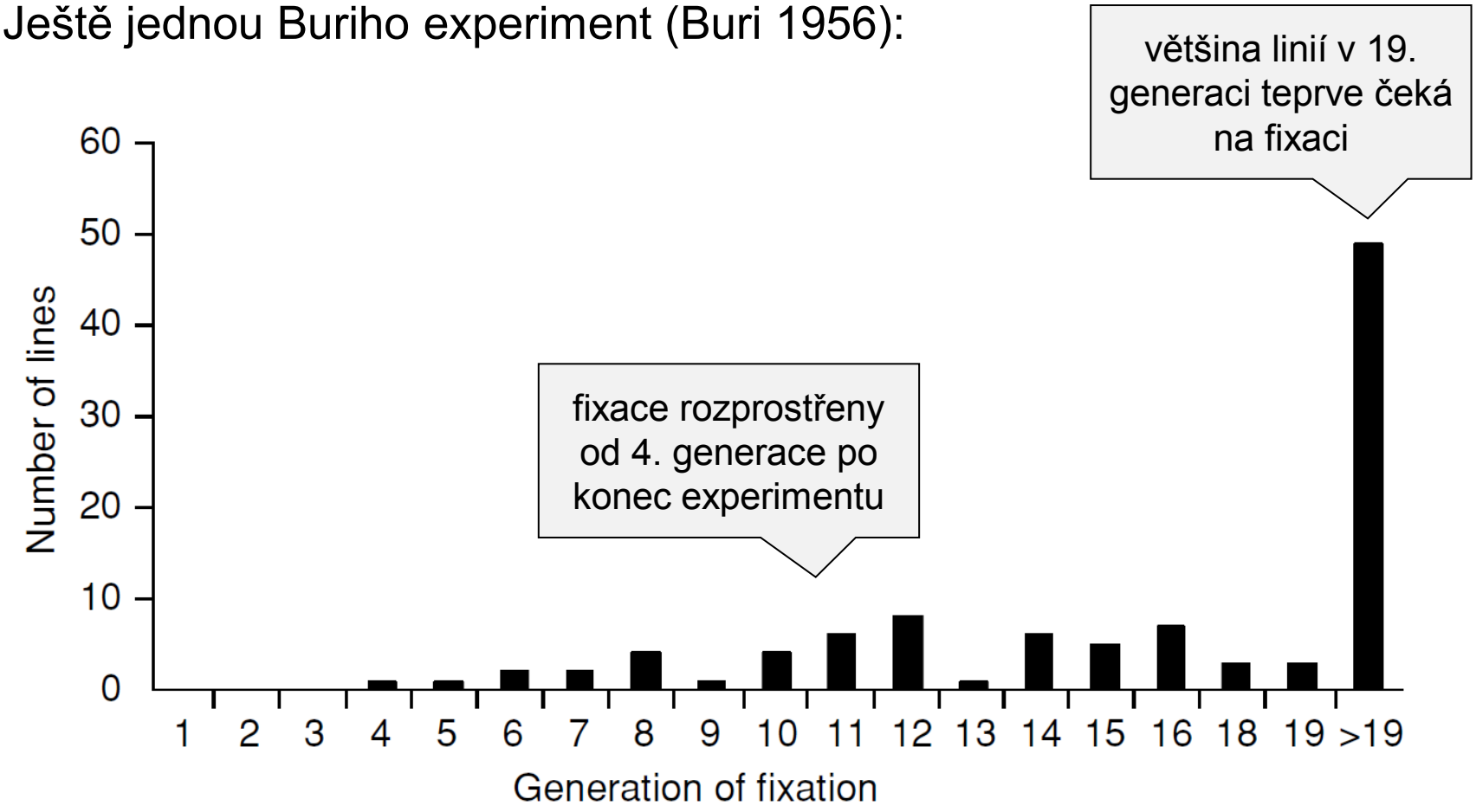


Figure 3.27 The distribution of times to a MRCA (or genealogy heights) for 1000 replicate genealogies starting with six lineages ($k = 6$). The distribution of total coalescence times has a large variance because the range of times is large and also asymmetric with a long tail of a few genealogies that take a very long time to reach the MRCA. The genealogies shown above the distribution are those for the tenth, fiftieth, and ninetieth percentile times to MRCA. In this example $N_e = 1000$.

Ještě jednou Buriho experiment (Buri 1956):



Přes identické podmínky velký rozptyl fixací; v přírodě jen 1 „experiment“
→ musíme očekávat velkou „chybu“ v odhadech koalescencí, která nezávisí na velikosti vzorku ani na dalších typech chyb!

Čas a koalescence:

V základní podobě je čas koalescencí měřen v jednotkách N generací

pokud existují rozdíly mezi příslušníky populace z hlediska jejich reprodukční úspěšnosti (rozptyl $0 < \sigma^2 < \infty$), ale velikost populace je pořád stejná, koalescenční proces je měřen v jednotkách

N/σ^2 generací

Vyšší rozptyl reprodukční úspěšnosti vede k rychlejším koalescencím (nižší N_e)

Lineární změnou časové škály můžeme vzít v úvahu např. nediskrétní generace, oddělená pohlaví, odlišné systémy páření atd.

$\Rightarrow$ můžeme využít i na reálné organismy

Při aplikaci na reálné organismy ale potřebujeme nezávislé odhady N_e, σ^2 (popř. dalších parametrů)

tyto odhady nejsou vždy k dispozici, navíc jsou zdrojem další chyby (např. divergence sekvencí, datování fosilního záznamu, odhad generační doby atd.)

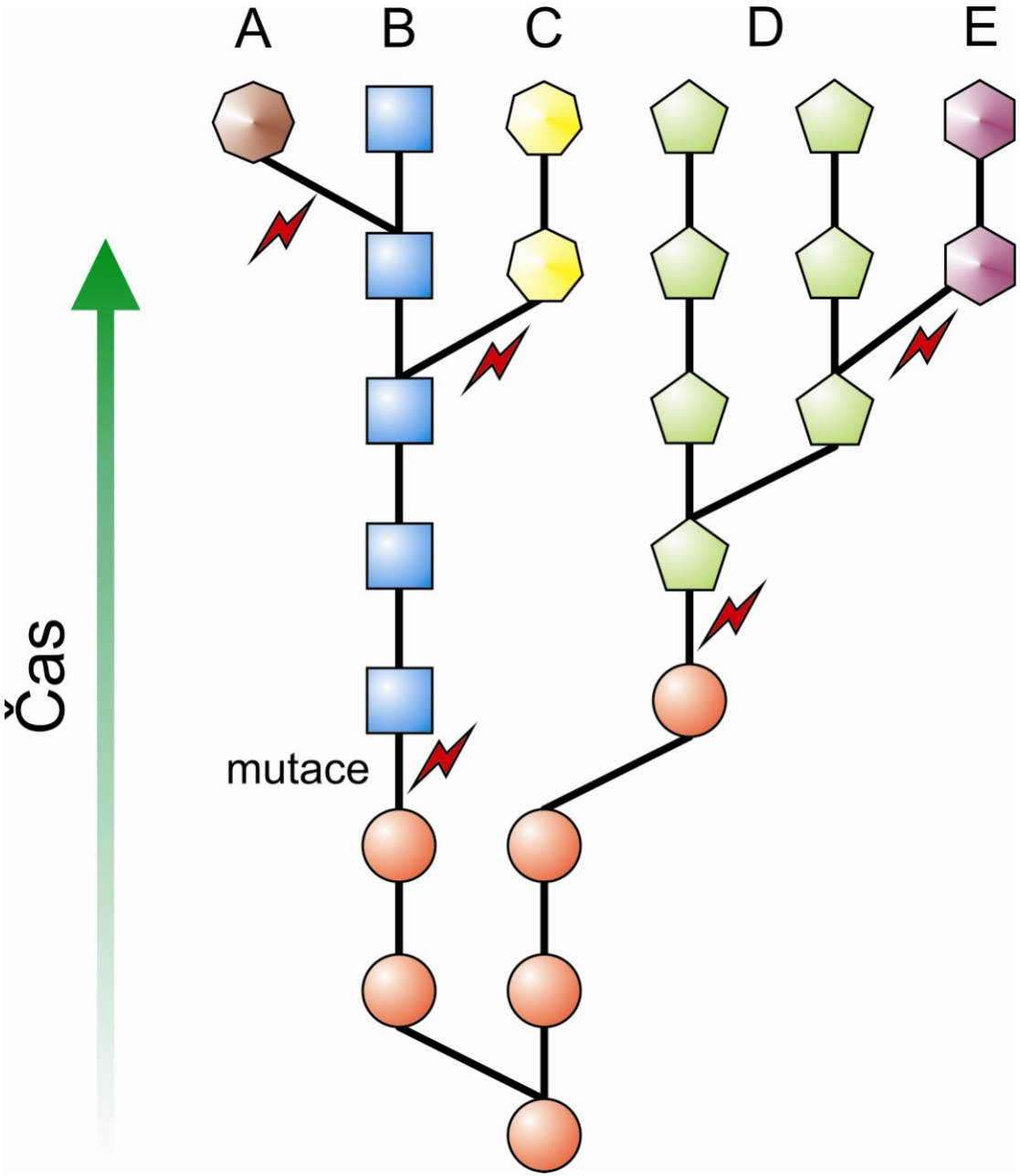
Navíc odhady koalescenčních časů často ignorují evoluční nahodilost fixačního/koalescenčního procesu (viz výše) – použité metody vycházející z NT jsou založeny na mezidruhové divergenci, tzn. považují fixaci alel za náhlý proces, který tím pádem nepřispívá do celkového rozptylu odhadu.

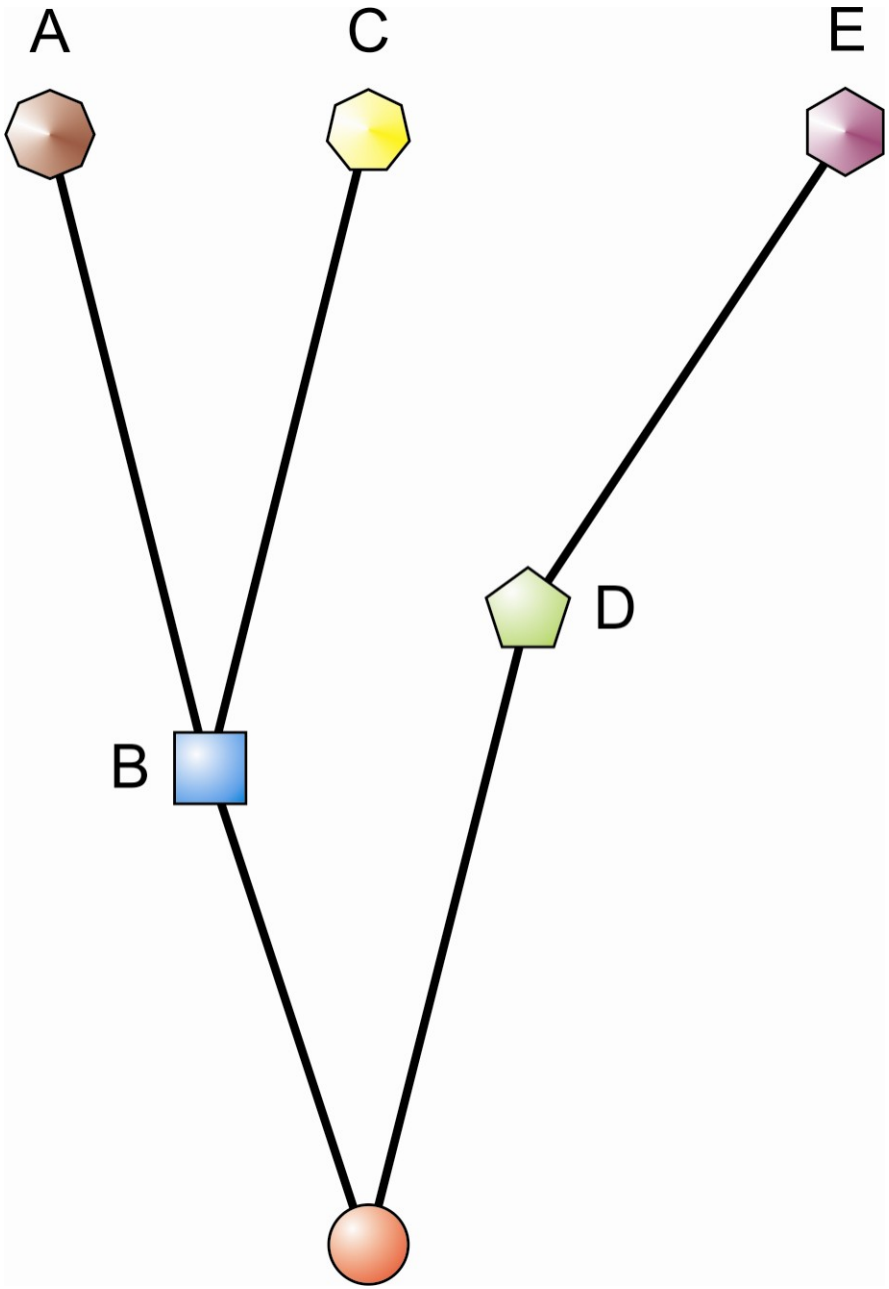
Např. odhad koalescence mtDNA člověka $\approx$ 290 000 let $\rightarrow$ vzhledem k rozptylu spojenému s molekulárními hodinami a koalescenčním procesem*) 95% CI = 152 000 – 473 000 let (tj. $>$ 300 000 let!)**)

*) ignorujeme výběrovou chybu (*sampling error*), chybu měření (*measurement error*) a ne zcela přesně známou mutační rychlost $\mu \Rightarrow$ ve skutečnosti by byl konfidenční interval mnohem větší

**) rozptyl v časech fixací/koalescencí způsobený driftem nelze odstranit jednoduše zvýšením velikosti vzorku (*n*), protože populace představují pouze jednu realizaci evolučního procesu (můžeme ale použít víc lokusů)

Při datování evolučních událostí pomocí vnitrodruhové molekulární variability bychom si měli být těchto skutečností vědomi!


A
B
C
D
E
Čas
mutace


A
C
E
D
B

Koalescence a neutrální mutace:

Jestliže μ je velmi malé a N_{eF} velmi velké, můžeme výskyt obou jevů během jedné generace zanedbat.

Pokud jdeme zpět v čase, dokud 2 kopie buď nesplynou, nebo jedna z nich nezmutuje, pak pravděpodobnost , že k mutaci došlo dřív než ke koalescenci, je

podmíněná pravděpodobnost

$$\Pr[\text{mutace před koal.} \mid \text{mutace, nebo koal.}] \approx \frac{\theta}{\theta + 1}$$

kde $\theta = 4N_{eF}\mu$

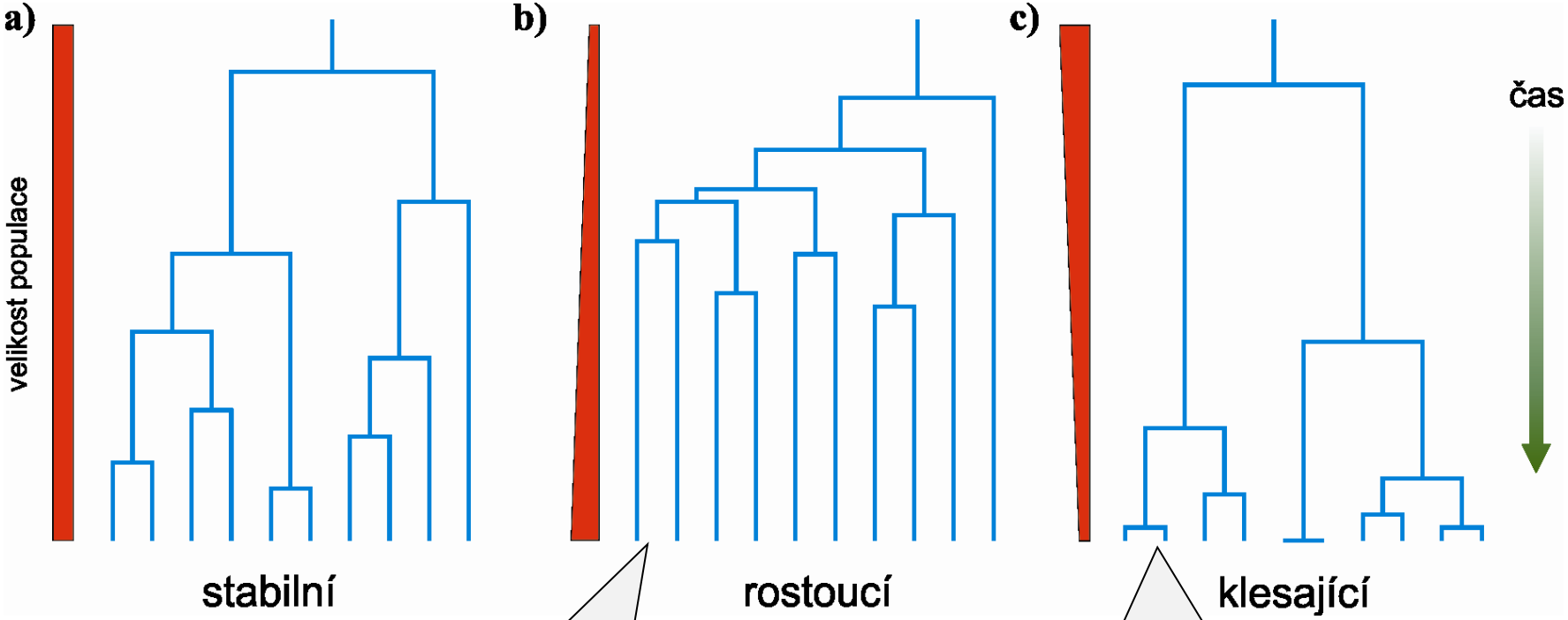
Koalescence a neutrální mutace:

$$\frac{\theta}{\theta + 1}$$

$\approx$ očekávaná heterozygotnost při náhodném oplození – jestliže dojde k mutaci před koalescencí, pak obě kopie musí reprezentovat odlišné alely (*infinite-alleles model*)

$\Rightarrow$ Při pohybu v čase dopředu i zpět je dopad rovnováhy driftu a mutace na genetickou variabilitu stejný.

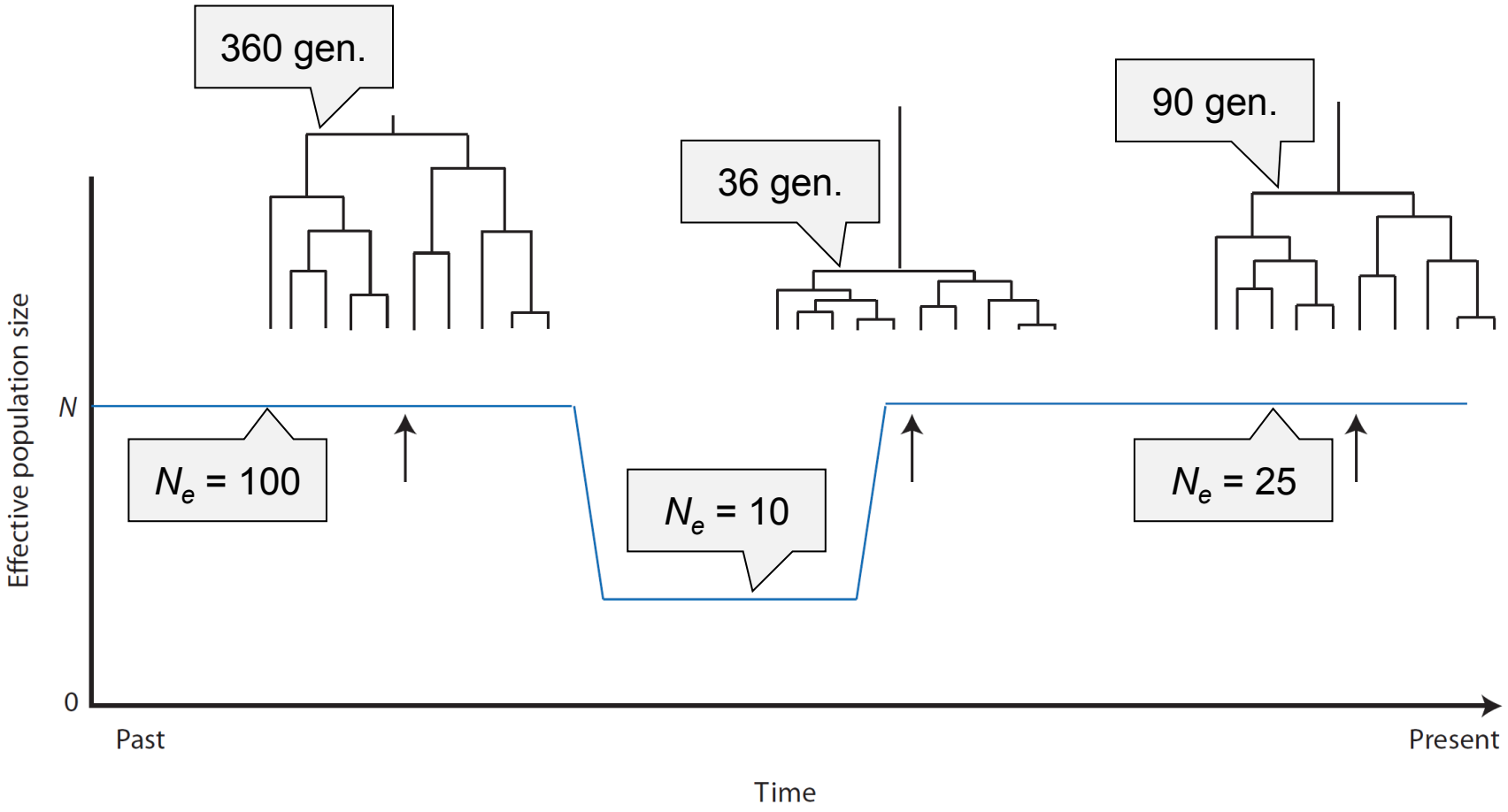
Vliv změn velikosti populace na tvar koalescenčního stromu



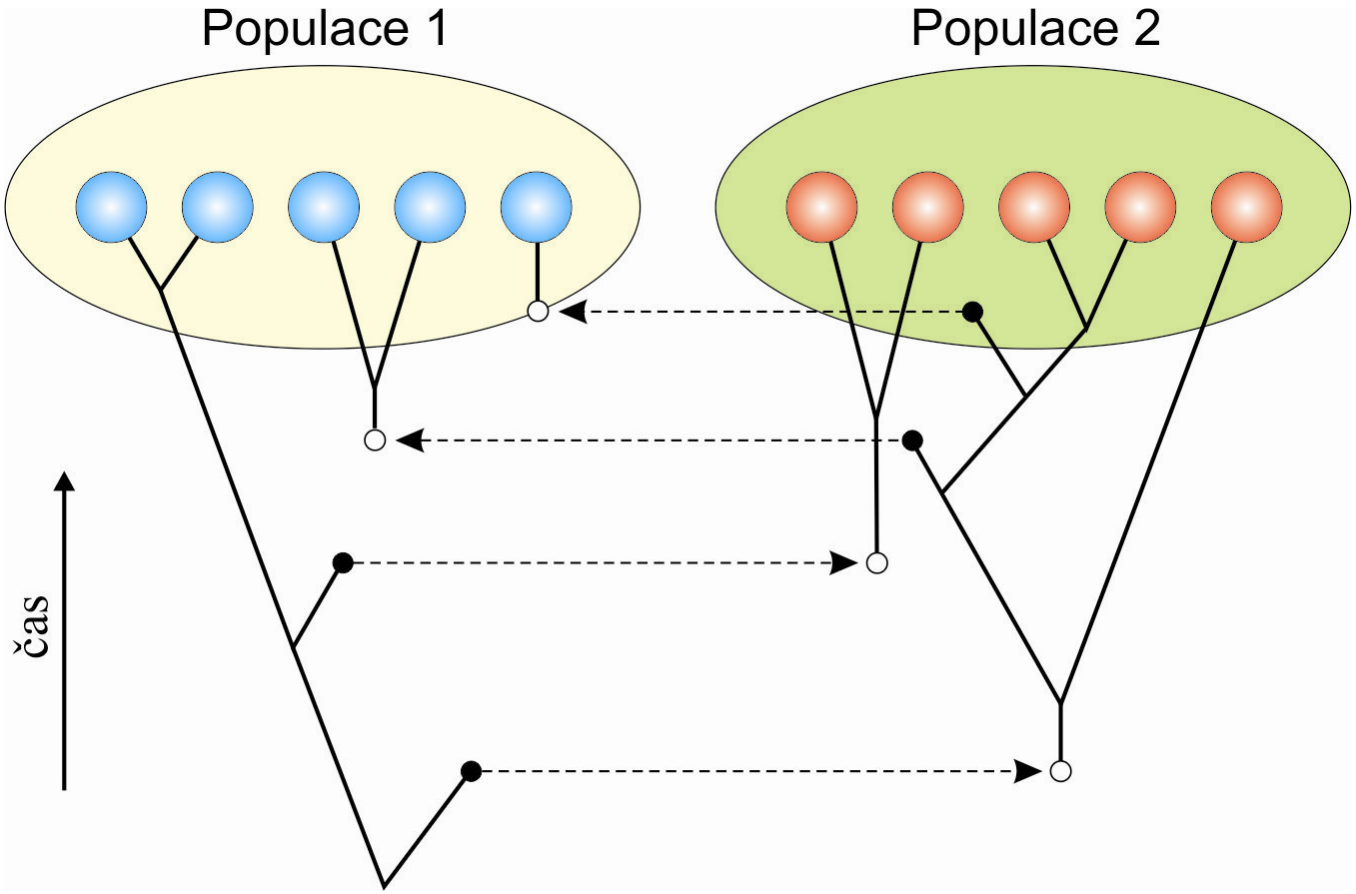
rostoucí populace: koalescence se postupně zpomalují

zmenšující se populace: koalescence se postupně zrychlují

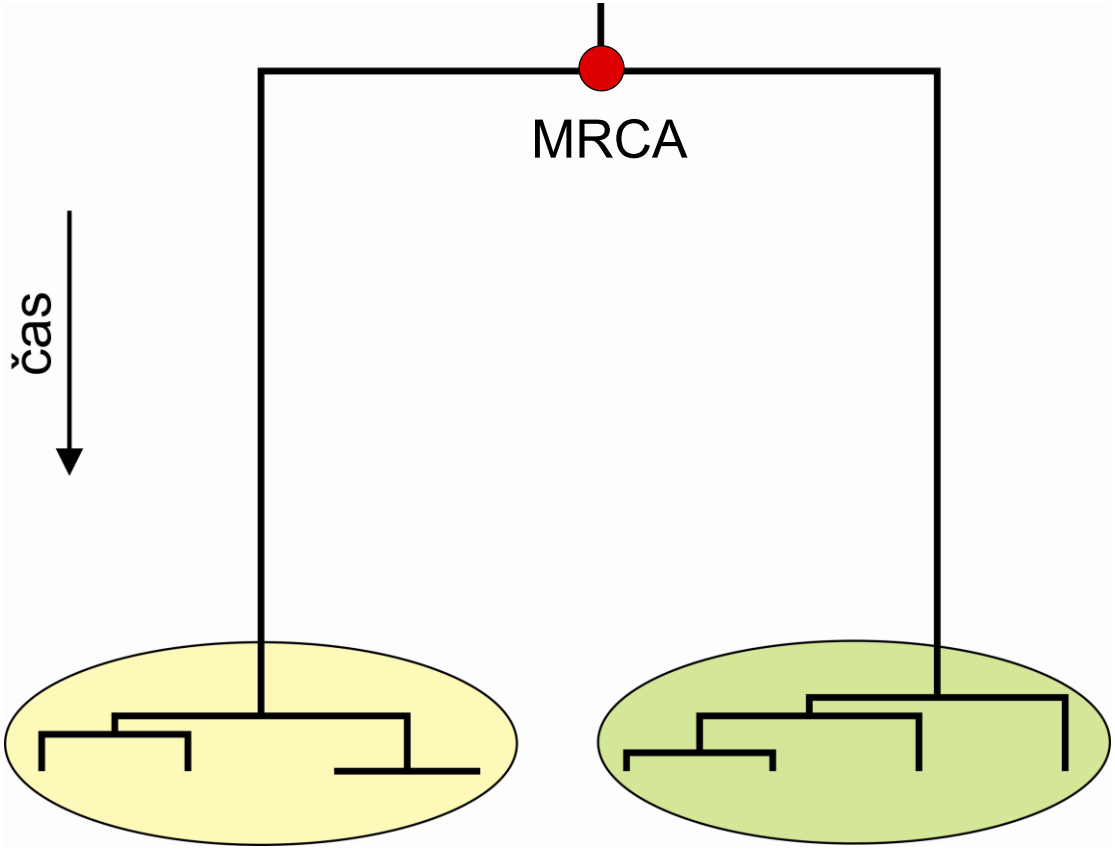
$n = 10$


360 gen.
36 gen.
90 gen.
Effective population size
N
0
N_e = 100
N_e = 10
N_e = 25
Past
Present
Time

Koalescence a tok genů:

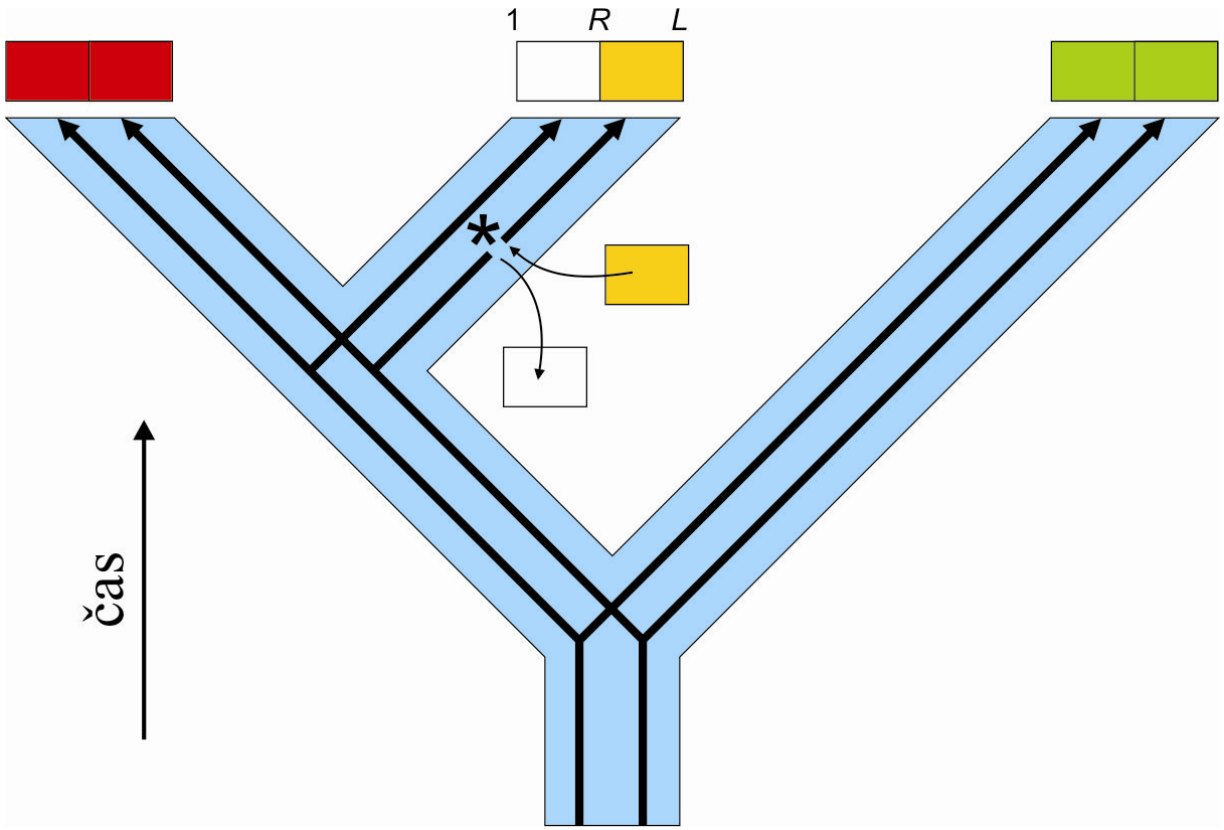


Slabá migrace vede k většině koalescencí uvnitř lokálních populací,....

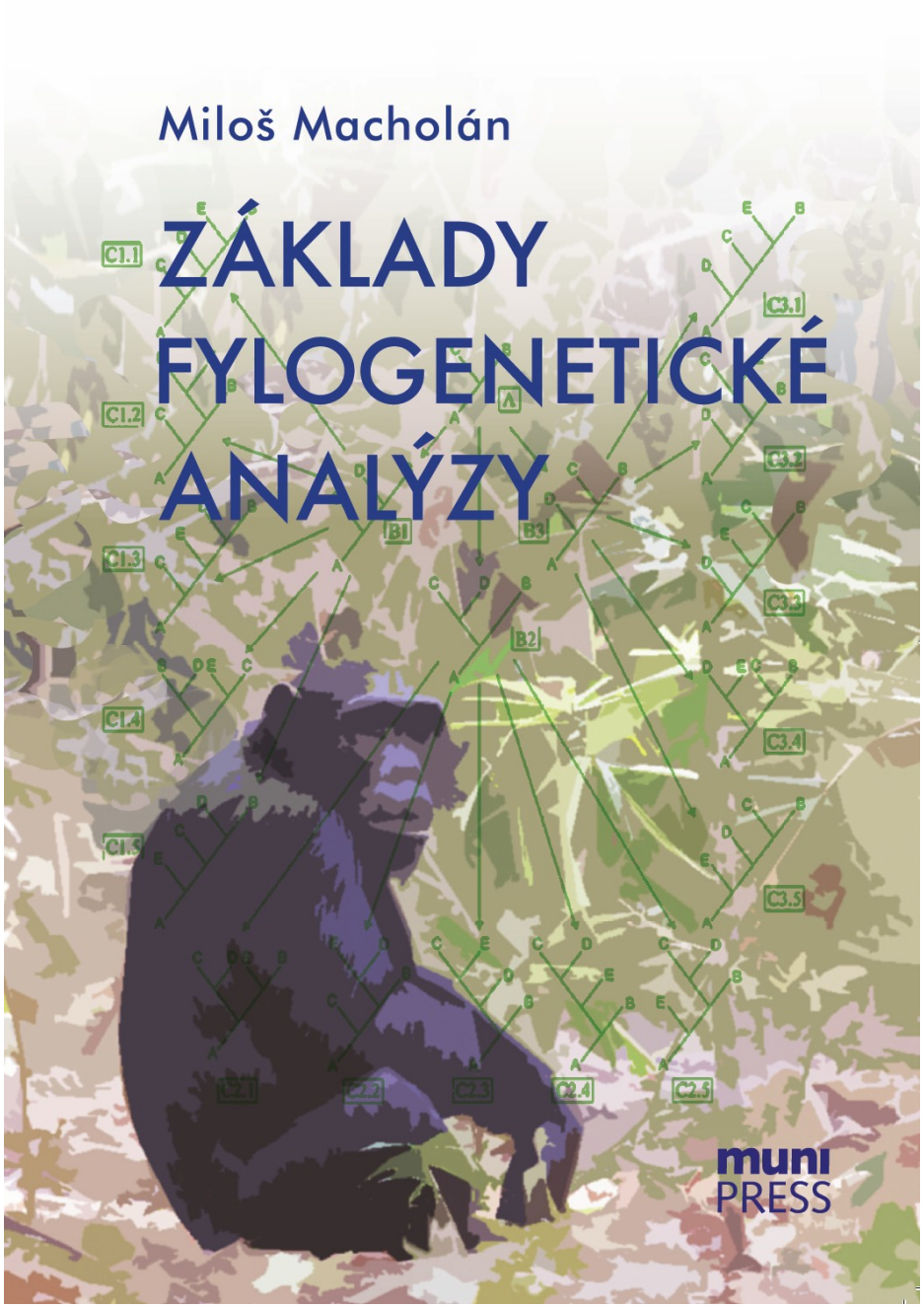


.... k prodloužení času k MRCA a zvýšení jeho rozptylu.

Koalescence a rekombinace:



více podrobností viz



Vliv selekce na tvar koalescenčního stromu