

Inovace studia molekulární a buněčné biologie reg. č. CZ.1.07/2.2.00/07.0354

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Populační genetika (KBB/PG)

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Hardyho-Weinbergův zákon, Snyderovy podíly

RNDr. Petr Nádvorník, Ph.D.

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Cíl přednášky

- Seznámení s Hardyho-Weinbergovým zákonem, jeho odvozením a aplikacemi; seznámení se Snyderovými podíly, jejich odvozením a aplikacemi

Klíčová slova

- Modely v genetice populací, náhodné oplození, Hardyho-Weinbergův zákon, vzácné recesivní alely, Snyderovy podíly

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Modely v genetice populací

- Záměrně zjednodušují složité situace, eliminují nepodstatné faktory, aby vynikla podstata problému
- Matematický model – soubor hypotéz, které specifikují matematické vztahy mezi měřenými (měřitelnými) hodnotami v systému nebo procesu
- Platnost modelu nutno testovat reálným pozorováním
- Model – kompromis mezi skutečností a možností
- Ideální model – zahrnutí všech podstatných a vyloučení všech nepodstatných znaků
- Model platný pouze za určitých limitů. Když je překročí, stává se neplatným nebo absurdním

Model nepřekrývajících se generací

- Nejdůležitější v genetice populací
- Jedinci jedné generace zaniknou dříve než jedinci generace následující
- Velmi dobrá aproximace
- Generace = zygoty, z nich dospělci a jejich gamety – z nich vzniklé zygoty již členové generace následující

Náhodné oplození

- Genetické četnosti – částečně determinovány způsobem oplození
- Náhodné oplození (panmixie, outbriding) – pravděpodobnost páření určitého jedince s jiným jedincem daného genotypu rovna četnosti tohoto genotypu v populaci

Př.: Běloši v USA $L^M L^M = 0,292$, $L^M L^N = 0,496$, $L^N L^N = 0,213$

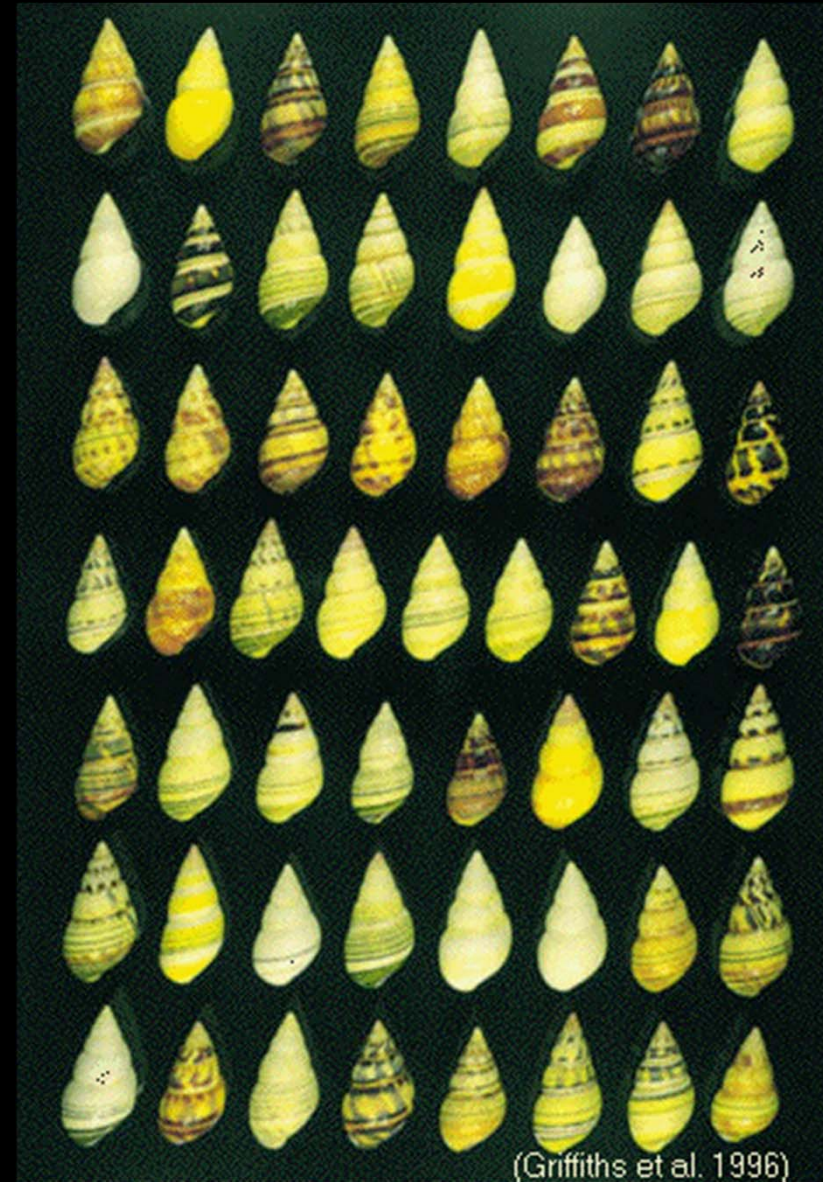
Muži	Ženy		
	0,292 $L^M L^M$	0,496 $L^M L^N$	0,213 $L^N L^N$
0,292 $L^M L^M$	$0,292 \times 0,292 = 0,085$	$0,292 \times 0,496 = 0,145$	$0,292 \times 0,213 = 0,062$
0,496 $L^M L^N$	$0,496 \times 0,292 = 0,145$	$0,496 \times 0,496 = 0,246$	$0,496 \times 0,213 = 0,106$
0,213 $L^N L^N$	$0,213 \times 0,292 = 0,062$	$0,213 \times 0,496 = 0,106$	$0,213 \times 0,213 = 0,045$

Oplození může být vůči určitým znakům náhodné a vůči jiným nenáhodné (např. u člověka krevní skupiny X výška, barva kůže)

Hardyho – Weinbergův zákon

Předpoklady platnosti modelu:

- (1) Diploidní organismy
- (2) Pohlavní rozmnožování
- (3) Nepřekrývající se generace
- (4) Náhodné oplození
- (5) Velmi velká početnost populace
- (6) Zanedbatelná migrace
- (7) Zanedbatelné mutace
- (8) Na alely nepůsobí přírodní výběr



Odvození HW zákona pro gen se dvěma alelami (A,a)

- Genotypové četnosti AA, Aa a aa označeny P ($=p^2$), Q ($=2pq$) a R ($=q^2$), platí: $P+Q+R=1$
- Alelové četnosti A = p, a = q, platí: $p+q=1$

Křížení	Četnost spojení	Genotypové četnosti v potomstvu		
		AA	Aa	aa
AAxAA	P^2	1	0	0
AAxAa	2PQ	1/2	1/2	0
AAxaa	2PR	0	1	0
AaxAa	Q^2	1/4	1/2	1/4
Aaxaa	2QR	0	1/2	1/2
aaxaa	R^2	0	0	1
Celkem (v další generaci)		P'	Q'	R'

Genotypové četnosti v další generaci:

- $P' = P^2 + 2PQ/2 + Q^2/4 = (P + Q/2)^2 = p^2$
- $Q' = 2PQ/2 + 2PR + Q^2/2 + 2QR/2 = 2(P + Q/2)(R+Q/2) = 2pq$
- $R' = Q^2/4 + 2QR/2 + R^2 = (R + Q/2)^2 = q^2$

Alelové četnosti v další generaci:

- $p' = P' + Q'/2 = p^2 + pq = p(p+q) = p$
- $q' = R' + Q'/2 = q^2 + pq = q(p+q) = q$

Náhodné oplození jedinců je ekvivalentní náhodnému spojování gamet

		Female gamete	
		<i>A</i>	<i>a</i>
Allele	Allele Frequency	<i>p</i>	<i>q</i>
Male gamete	<i>A</i>	<i>AA</i> p^2	<i>Aa</i> pq
	<i>a</i>	<i>aA</i> qp	<i>Aa</i> q^2

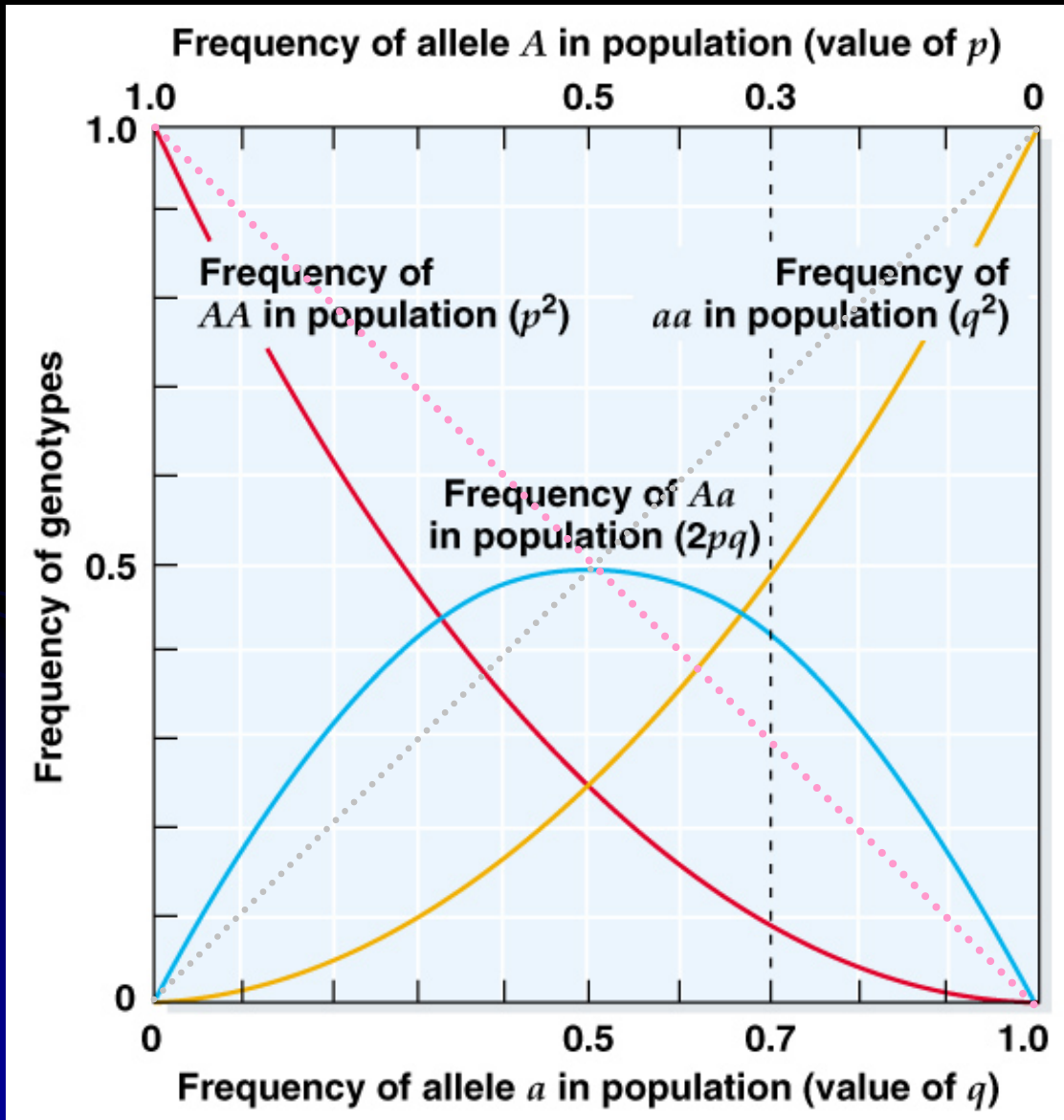
Četnosti v potomstvu:

$$AA: P' = p^2$$

$$Aa: Q' = pq + qp = 2pq$$

$$aa: R' = q^2$$

Grafické vyjádření HW zákona



Maximální heterozygotnost

$$p = q = 0,5$$

Frekvence alely *a*

Frekvence alely *A*

Frekvence *AA* ———

Frekvence *Aa* ———

Frekvence *aa* ———

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

$$p + q = 1$$

Skutečnosti vyplývající z HW zákona

- Při náhodném oplození zůstávají alelové četnosti z generace na generaci stálé
- Stálost alelových frekvencí: nejdůležitější důsledek HW zákona
- Nepůsobí-li specifické evoluční síly, které mění alelové četnosti, zachovává samotný mechanismus mendelovské dědičnosti alelové četnosti konstantní – tím konzervuje genetickou variaci
- Rovnovážných HW četností je dosaženo hned v první generaci náhodného oplození (alelové četnosti obou pohlaví shodné, generace se nepřekrývají)
- Genotypové četnosti mohou zůstat z generace na generaci stálé, pouze zůstanou-li stálé alelové četnosti
- Konstantní alelové četnosti jsou nezbytnou podmínkou HW poměru
- Náhodné oplození (nikoli konstantní alelové četnosti) jsou primární podmínkou HW poměru
- HW princip není až tolik citlivý na některé odchylky od předpokladů ideální populace (body 3-8, zvláště 5-8)

Důsledky HW zákona pro vzácné recesivní alely

- Četnost recesivní alely v populaci = q
- Četnost heterozygotů = $2pq$
- Četnost recesivních homozygotů = q^2
- Podíl recesivní alely u hetero- a homozygotů = $2pq/q^2 = 2p/q$
- q malé, pak $p \sim 1$, tedy $2p/q \sim 2/q$, frekvence heterozygotů = $2q$
- Platí: čím je frekvence alely nižší, tím menší podíl této alely je přítomen v homozygotním stavu a většina se v populaci vyskytuje ve stavu heterozygotním
- Alela je vzácná, když $q < (3/N)^{1/2}$

Př. 1: Alkaptonurie, postižen 1 z 1 000 000 lidí

$$q^2 = 0,000001 \quad q = 0,001 \quad (3/1000000)^{1/2} = 0,0017$$

$$2p/q = 1998 \quad (\text{v případě aproximace } 2/q = 2000)$$

2000 krát více alel ve stavu heterozygotním než v homozygotním
(na 1 000 000 lidí připadá 1 nemocný a 1998 přenašečů)

Př. 2: Albinismus se vyskytuje v populaci pouze u recesivních homozygotů (aa) s frekvencí 1 albín na 10 000 jedinců. Kolik je mezi 10 000 jedinci heterozygotů?



$$\langle q \rangle = (0,0001)^{1/2} = 0,01$$

$$\langle p \rangle = 0,99$$

$$p^2 = 0,98$$

$$2pq \times 10\,000 = 2 \times 0,99 \times 0,01 \times 10\,000 = \\ = 0,0198 \times 10\,000 = 198$$

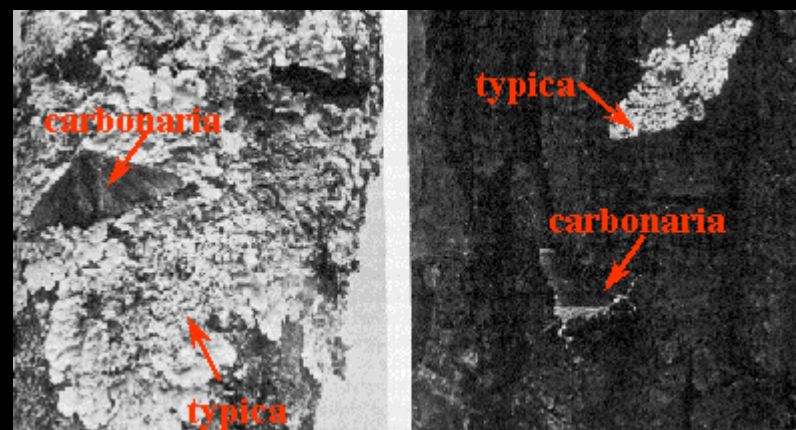
Další uplatnění Hardy –Weinbergova principu

Průmyslový melanismus

- Demonstrace evoluce tmavého zbarvení u motýlů po znečištění prostředí průmyslovými exhalacemi (barevné morfy)
- Především velcí noční motýli (v Británii zjištěno u 100 z 800 druhů)
- Většinou monogenní dědičnost, alela pro melanismus dominantní



Biston betularia
Drsnokřídlec březový



„Zlepšení rasy“ eliminací vzácné alely

- NESMYSL
- Ke snížení četnosti alely z hodnoty q_0 na hodnotu q_t je třeba t generací, kde $t = 1/q_t - 1/q_0$

Př.: Alkaptonurie, postižen 1 z 1 000 000 lidí. Snaha o snížení frekvence onemocnění 1 na 10 000 000 lidí.

1 z 1 000 000 $q_0 = 0,001$

1 z 10 000 000 $q_t = 0,000316$

$t = 1/0,000316 - 1/0,001 = 3162 - 1000 = 2162$ generací

1 generace ~ 25 let, tj ~ 50 000 let

Změna frekvence vzácné alely při začlenění jejích nositelů do reprodukce

- Změna za jednu generaci: $q' = q + q^2$

Př: Fenylketonurie ($q=0,006$)

$q^2 = 0,000036$ (tj. 36 nemocných na 1 000 000 lidí)

při vyléčení všech a jejich reprodukčním začlenění do populace bude nová frekvence alely $q_1 = 0,006 + 0,000036 = 0,006036$

v další generaci 36,4 nemocných na 1 000 000 lidí

Snyderovy podíly

- Řeší problém, zda je v přítomnosti úplné dominance distribuce genotypů v populaci v HW poměru
- Studium schopnosti vnímat hořkou chuť fenylothiokarbazidu (TT a Tt chutnači, tt nechutnači), předpoklad náhodného párování

- $T = p$ $t = q$,

pak celkově rodiče chutnači: $\Sigma(TT + Tt) = p^2 + 2pq = 1 - q^2$

sňatek chutnač x chutnač četnost: $(1 - q^2)^2$

sňatek TT x TT četnost: p^4

sňatek TT x Tt četnost: $4p^3q$

sňatek Tt x Tt četnost: $4p^2q^2$

součet: $p^4 + 4p^3q + 4p^2q^2 =$

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

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

$= (1 - q^2)^2$ Četnost potomků všech sňatků chutnač x chutnač

$$1 - q^2 = (1 - q)(1 + q) \quad \text{možno upraviť a substituovat}$$

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

TTxTT a TTxTt Pouze děti chutnači

TtxTt $\frac{1}{4}$ dětí nechutnači, tj. $\frac{4p^2q^2}{4} = p^2q^2$

Manželství chutnač x nechutnač

TTxtt četnost $2p^2q^2$

Ttxtt četnost $4pq^3$

součet: $2p^2q^2 + 4pq^3 =$

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

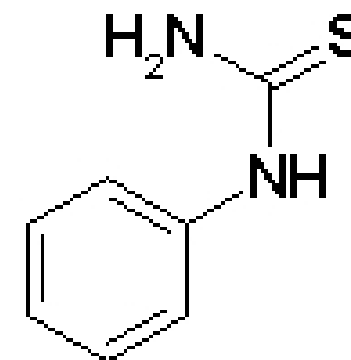
$$= 2q^2 (1 - q^2) =$$

$$= 2q^2 (1 - q)(1 + q) =$$

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

TTxtt Pouze děti chutnači

Ttxtt $\frac{1}{2}$ dětí nechutnači, tj. $\frac{4pq^3}{2} = 2pq^3$



phenylthiocarbamide

phenylthiourea

Sňatky		Četnost dětí tt
Typ	Četnost	
chutnač x chutnač		-----
TTxTT	p^4	0
TTxTt	$4p^3q$	0
TtxTt	$4p^2q^2$	p^2q^2
-----	$\Sigma = p^2(1 + q)^2$	$\Sigma = p^2q^2$
chutnač x nechutnač		-----
TTxtt	$2p^2q^2$	0
Ttxtt	$4pq^3$	$2pq^3$
-----	$\Sigma = 2pq^2(1 + q)$	$\Sigma = 2pq^3$

- Četnost nechutnačů mezi dětmi z manželství chutnač x chutnač (S_2):

$$S_2 = p^2 q^2 / p^2 (1 + q)^2$$

$$S_2 = q^2 / (1 + q)^2$$
- Četnost nechutnačů mezi dětmi z manželství chutnač x nechutnač (S_1):

$$S_1 = 2pq^3 / 2pq^2 (1 + q)$$

$$S_1 = q / (1 + q)$$
- $S_1, S_2 \dots$ Snyderovy podíly (S_1 – jeden rodič dominantního fenotypu, S_2 – oba rodiče dominantního fenotypu)
- Součin Snyderova podílu s hodnotou celkového počtu potomků příslušného sňatku dává hodnotu očekávaného počtu potomků recesivního fenotypu (zde nechutnačů)
- Manželství nechutnač x nechutnač – potomci pouze nechutnači
Možno vyjádřit jako $S_0 = q^0 / (1 + q)^0 = 1$
- Zobecnění: $S_i = q^i / (1 + q)^i$ $i = 0, 1$ nebo 2 , kde i je počet dominantních rodičů ve skupině párování