

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 pro více alel, Bruceho poměry, geny na chromozomu X

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 na lokusech se třemi a více alelami, aplikace Hardyho-Weinbergova v případě oddělených pohlaví, odvození Bruceho poměrů, aplikace Hardyho-Weinbergova zákona pro geny vázané na pohlavní chromozom X

Klíčová slova

- Hardyho-Weinbergův zákon, Bruceho poměry, pohlavní chromozom X

Investice do rozvoje vzdělávání



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

Hardyho - Weinbergův princip pro 3 a více alel

Lokus se třemi alelami

- Alely A_1, A_2, A_3 s četnostmi p_1, p_2, p_3 . Platí: $p_1 + p_2 + p_3 = 1$
- Genotypy a genotypové četnosti:

A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2	A_1A_3	A_2A_3	A_3A_3
p_1^2	p_1p_2	p_2^2	p_1p_3	p_2p_3	p_3^2

možno získat rozvojem $(p_1A_1 + p_2A_2 + p_3A_3)^2$

Př: Krevní skupiny

	$p_1(I^A)$	$p_2(I^B)$	$p_3(i)$
$p_1(I^A)$	p_1^2 $I^A I^A - A$	p_1p_2 $I^A I^B - AB$	p_1p_3 $I^A i - A$
$p_2(I^B)$	p_1p_2 $I^A I^B - AB$	p_2^2 $I^B I^B - B$	p_2p_3 $I^B i - B$
$p_3(i)$	p_1p_3 $I^A i - A$	p_2p_3 $I^B i - B$	p_3^2 $ii - 0$

Četnosti krevních skupin:

A: $p_1^2 + 2p_1p_3$

B: $p_2^2 + 2p_2p_3$

AB: $2p_1p_2$

0: p_3^2

Př.: V populaci byly zjištěny následující četnosti krevních skupin: A 0,45, B 0,13, AB 0,06, O 0,36. Vypočítejte alelové četnosti.

Řešení:

$$\text{Četnost } ii = p_3^2$$

$$\text{Pak četnost } i = p_3 = 0,36^{1/2} = 0,60$$

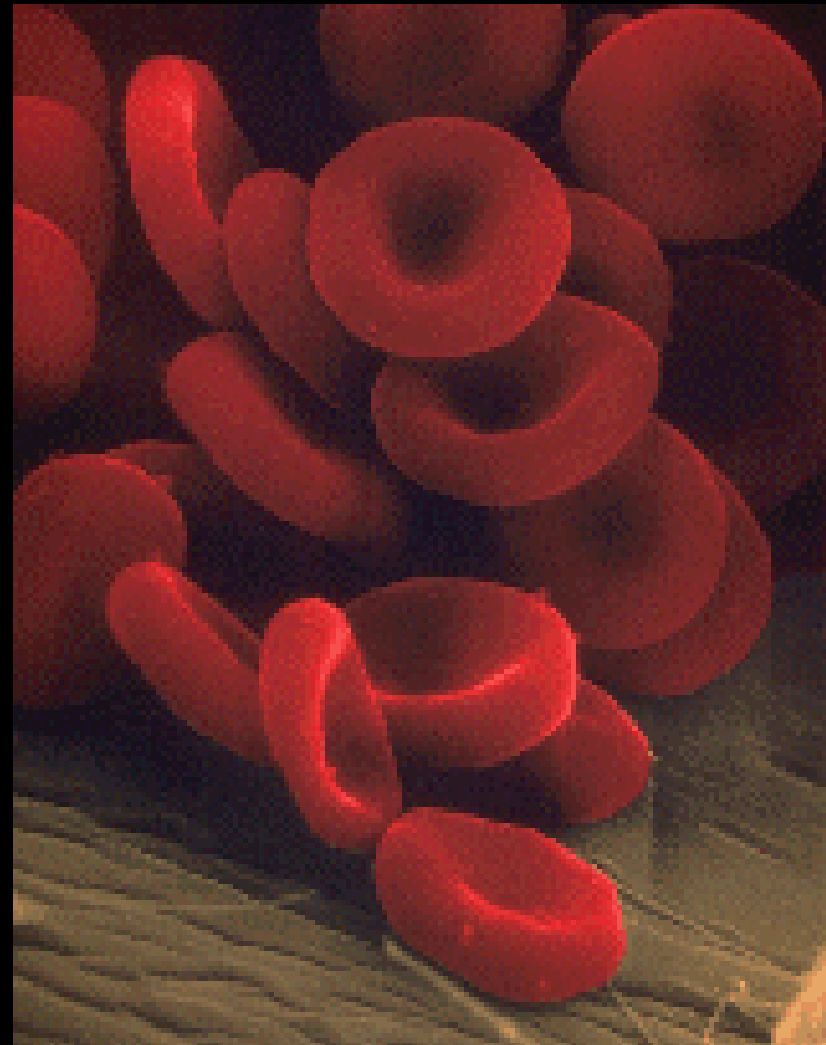
$$\text{Četnost B a O} = (p_2 + p_3)$$

$$\text{Tedy } (p_2 + p_3)^2 = 0,13 + 0,36 = 0,49$$

$$(p_2 + p_3) = 0,49^{1/2} = 0,7$$

$$\text{Četnost } I^B = p_2 = 0,70 - 0,60 = 0,10$$

$$\text{Četnost } I^A = p_1 = 1 - (p_2 + p_3) = 0,30$$



- Obecně pro n alel (A_1, A_2, \dots, A_n) s četnostmi p_1, p_2, \dots, p_n ($p_1 + p_2 + \dots + p_n = 1$) jsou genotypové četnosti při náhodném oplození:

p_i^2 pro homozygoty A_iA_i

$2p_i p_k$ pro heterozygoty A_iA_k

V generaci t bude distribuce genotypů:

$$p_{1t}^2 + p_{2t}^2 + \dots + 2p_{1t}p_{2t} + 2p_{1t}p_{3t} + \dots = \sum p_{it}^2 + 2\sum p_{it}p_{kt} = (\sum p_{it})^2$$

V následující generaci ($t+1$) bude četnost i -té alely:

$$p'_{1(t+1)} = p_{1t}^2 + p_{1t}p_{2t} + p_{1t}p_{3t} + \dots + p_{1t}p_{nt} = p_{1t}(\sum p_{it}) = p_{1t}$$

Alelové četnosti jsou konstantní, tedy četnosti gamet též konstantní, tedy genotypový poměr v generaci $t+2$ bude stejný jako v $t+1$

Zobecněno: $(\sum p_{it})^2 = (p_1 + p_2 + \dots + p_n)^2$

pro dvě alely: $p_1^2 + 2p_1p_2 + p_2^2 = (p_1 + p_2)^2 = (\sum p_{it})^2$, kdy $i = 1,2$

Oddělená pohlaví – Bruceho poměry

- U většiny živočichů 2 typy gamet – úspěšné spojení jen mezi gametami opačného pohlaví, tedy v populaci vlastně 2 genofondy: samčí a samičí
- Různé genotypové distribuce:

$$P_{mt} : Q_{mt} : R_{mt} \text{ u samců} \quad \text{tedy: } p_{mt} = P_{mt} + \frac{1}{2} Q_{mt}$$

$$P_{ft} : Q_{ft} : R_{ft} \text{ u samic} \quad \text{tedy: } p_{ft} = P_{ft} + \frac{1}{2} Q_{ft}$$

♂ x ♀	Četnost	Potomci AA	Potomci Aa	Potomci aa
AAxAA	$P_{mt}P_{ft}$	$P_{mt}P_{ft}$		
AAxAa	$P_{mt}Q_{ft}$	$\frac{1}{2} P_{mt}Q_{ft}$	$\frac{1}{2} P_{mt}Q_{ft}$	
AAxaa	$P_{mt}R_{ft}$		$P_{mt}R_{ft}$	
AaxAA	$Q_{mt}P_{ft}$	$\frac{1}{2} Q_{mt}P_{ft}$	$\frac{1}{2} Q_{mt}P_{ft}$	
AaxAa	$Q_{mt}Q_{ft}$	$\frac{1}{4} Q_{mt}Q_{ft}$	$\frac{1}{2} Q_{mt}Q_{ft}$	$\frac{1}{4} Q_{mt}Q_{ft}$
Aaxaa	$Q_{mt}R_{ft}$		$\frac{1}{2} Q_{mt}R_{ft}$	$\frac{1}{2} Q_{mt}R_{ft}$
aaxAA	$R_{mt}P_{ft}$		$R_{mt}P_{ft}$	
aaxAa	$R_{mt}Q_{ft}$		$\frac{1}{2} R_{mt}Q_{ft}$	$\frac{1}{2} R_{mt}Q_{ft}$
aaxaa	$R_{mt}R_{ft}$			$R_{mt}R_{ft}$

- Součet všech genotypů:

$$P_{mt}P_{ft} + P_{mt}Q_{ft} + P_{mt}R_{ft} + Q_{mt}P_{ft} + Q_{mt}Q_{ft} + Q_{mt}R_{ft} + R_{mt}P_{ft} + R_{mt}Q_{ft} + R_{mt}R_{ft} =$$

$$= (P_{mt} + Q_{mt} + R_{mt})(P_{ft} + Q_{ft} + R_{ft}) = 1$$

$$P_{t+1} = P_{mt}P_{ft} + 1/2 P_{mt}Q_{ft} + 1/2 Q_{mt}P_{ft} + 1/4 Q_{mt}Q_{ft} = P_{mt}(P_{ft} + 1/2 Q_{ft}) + 1/2 Q_{mt}(P_{ft} + 1/2 Q_{ft}) = (P_{mt} + 1/2 Q_{mt})(P_{ft} + 1/2 Q_{ft}) = p_{mt}p_{ft}$$

$$Q_{t+1} = p_{mt}q_{ft} + q_{mt}p_{ft}$$

$$R_{t+1} = q_{mt}q_{ft}$$

Pravděpodobnost, že zygota v generaci t+1 bude samčího pohlaví = y, kde y náleží (0 < y < 1); samičího pohlaví s pravděpodobností 1-y.

u samců: $yP_{t+1} : yQ_{t+1} : yR_{t+1} = P_{t+1} : Q_{t+1} : R_{t+1}$

u samic: $(1-y)P_{t+1} : (1-y)Q_{t+1} : (1-y)R_{t+1} = P_{t+1} : Q_{t+1} : R_{t+1}$

- Bruceho poměr platí i v generaci t+1, kde relativní četnosti jednotlivých genotypů jsou stejné u obou pohlaví

- Stejné genotypové poměry u obou pohlaví v generaci t+1, pak redukce tabulky pro Bruceho poměry na tabulku demonstrace HW poměru
- V gametách obou pohlaví musí být stejné alelové četnosti!!!
- Pak v generaci t+2 dosáhne populace rovnovážný genotypový poměr s $P_{t+2} = (p_{t+1})^2$
- Genotypové poměry stejné u obou pohlaví v generaci t, pak populace dosáhne rovnováhy už v generaci t+1
- Oddělené pohlaví nemá vliv na dosažení rovnováhy, jestliže obě pohlaví mají stejné genotypové poměry
- Genotypové četnosti v potomstvu determinovány alelovými četnostmi rodičů, nikoli jejich genotypovými četnostmi
- Jestliže $p_{mt} = p_{ft}$ pak Bruceho poměr redukován na $p_t^2 : 2p_tq_t : q_t^2$ v generaci t+1, dokonce i tehdy, když se genotypové poměry obou pohlaví liší (ale alelové četnosti jsou stejné). Např.

$$P_{mt} = P_{ft} + x, Q_{mt} = Q_{ft} - 2x, R_{mt} = R_{ft} + x,$$

$$p_{mt} = P_{mt} + 1/2Q_{mt} = P_{ft} + x + 1/2Q_{ft} - x = p_{ft}$$

Pak opět redukce tabulky pro Bruceho poměry na tabulku demonstrace HW poměru a populace v rovnováze již v generaci t+1

- Pokud $p_{mt} \neq p_{ft}$, pak se Bruceho distribuce nebude bezprostředně redukovat na rovnovážnou distribuci. Četnost v t+1 bude:

$$p_{t+1} = p_{mt}p_{ft} + (p_{mt}q_{ft} + q_{mt}p_{ft})/2 =$$

$$= (p_{mt}p_{ft} + p_{mt}p_{ft} + p_{mt}q_{ft} + q_{mt}p_{ft})/2 =$$

$$= [p_{mt}(p_{ft} + q_{ft}) + p_{ft}(p_{mt} + q_{mt})]/2 =$$

$$= (p_{mt} + p_{ft})/2 = \bar{p}_t$$

- Protože v generaci t+1 jsou alelové četnosti stejné, bude genotypová distribuce v t+2:

$$\bar{p}_t^2 : 2\bar{p}_t\bar{q}_t : \bar{q}_t^2 \quad \text{a alelové četnosti znovu } \bar{p}_t \text{ a } \bar{q}_t$$

- V t+3 pak stejná genotypová distribuce jako v t+2, tedy populace dosáhla rovnováhy již v t+2

- K vyrovnání alelových četností u obou pohlaví je třeba jedné generace, v následující generaci je pak již dosaženo rovnováhy
- Nerovnost v alelových četnostech mezi pohlavími v populaci pouze dočasná – např. křížení samců jedné a samic jiné populace, jež se liší genotypovými a alelovými četnostmi
- Bruceho poměr pak bude reprezentovat genotypové četnosti v F1 a rovnováha dosažena v F2
- Křížení populací X a Y, kde $p_x \neq p_y$, genotypy v F1 v Bruceho poměru i tehdy, když vybíráme jedince obou pohlaví z obou populací náhodně
- Pokud se každé oplození děje náhodným oplozením dvou jedinců každého z jiné populace, bude pro F1 platit Bruceho poměr a v F2 bude dosaženo rovnováhy při poměru:

$$\bar{p}^2 : 2\bar{p}\bar{q} : \bar{q}^2, \text{ kde } \bar{p} = (p_x + p_y)/2$$

- Předpoklad náhodného křížení: jakýkoliv jedinec z populace X má stejnou pravděpodobnost spojení s jedincem z populace X či Y, tedy $\frac{1}{4} XX$, $\frac{1}{4} YY$ a $\frac{1}{2} XY$

- V potomstvu těchto křížení pak platí HW poměr genotypů:

$$P_{F1} = p_x^2/4 + p_x p_y/2 + p_y^2/4 = \frac{(p_x + p_y)^2}{4} = \left[\frac{(p_x + p_y)}{2}\right]^2 = p^2$$

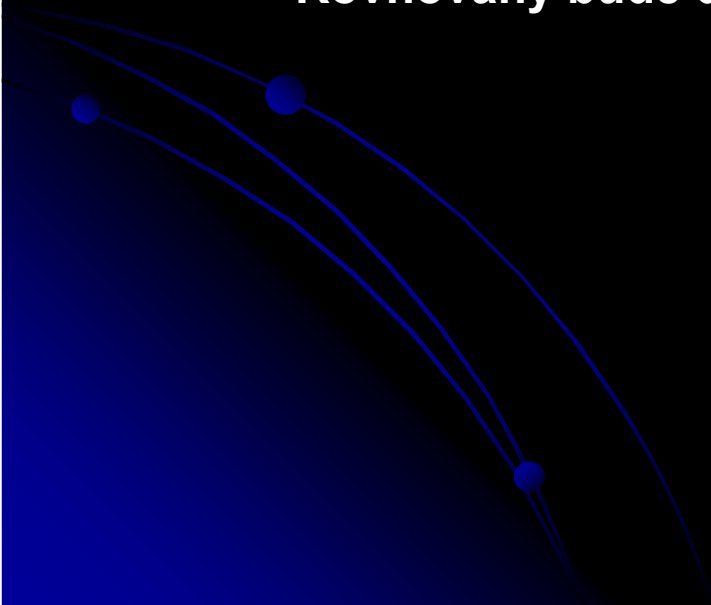
- Při náhodné volbě párů z obou populací X a Y vytvoříme novou populaci XY, kde platí:

$$\begin{aligned} p_{XYt} &= P_{XYt} + 1/2 Q_{xyt} = \\ &= (P_{Xt} + P_{Yt})/2 + 1/2[(Q_{Xt} + Q_{Yt})/2] = \\ &= (P_{Xt} + 1/2 Q_{Xt})/2 + (P_{Yt} + 1/2 Q_{Yt})/2 = (p_{Xt} + p_{Yt})/2 = p \end{aligned}$$

- Genotypové četnosti nebudou v populaci XY v generaci t v HW poměru:

$$P_{XYt} = (P_{Xt} + P_{Yt})/2 = (p_x^2 + p_y^2)/2 \neq [(p_x + p_y)/2]^2$$

Rovnováhy bude dosaženo v generaci t+1



Geny vázané na chromozom X

- Znak vázaný na pohlaví poprvé popsal Morgan r. 1910 u *Drosophila melanogaster*
- Savčí typ kódování pohlaví, samice genotypy AA, Aa nebo aa, samci genotypy A nebo a
- Samičí genotypové četnosti p^2 , $2pq$ a q^2 , samčí rovné alelovým četnostem p a q

		Spermie s X		Spermie s Y
		$X^A (p)$	$X^a (q)$	Y
Vajíčka	$X^A (p)$	$X^A X^A (p^2)$	$X^A X^a (pq)$	$X^A Y (p)$
	$X^a (q)$	$X^A X^a (pq)$	$X^a X^a (q^2)$	$X^a Y (q)$

- Recesivní fenotyp mnohem častější u samců než u samic (q je vždy větší než q^2); rozdíl tím větší, čím je recesivní alela vzácnější
- U samic v generaci t jsou četnosti genotypů $P_{ft} : Q_{ft} : R_{ft}$, kdy $p_{ft} = P_{ft} + 1/2Q_{ft}$ (= četnost vajíček nesoucích A)

- Samčí pohlaví – pouze jeden chromozom X, tedy pouze dva genotypy i fenotypy
- U samců v generaci t jsou četnosti genotypů P_{mt} a R_{mt} , kdy $p_{mt} = P_{mt}$ a $q_{mt} = R_{mt}$
- Polovina spermií nese chromozom Y, tedy nenese ani A ani a, druhá polovina spermií nese chromozom X, pak p_{mt} je četnost spermií nesoucích A a q_{mt} četnost spermií nesoucích a (samci A tvoří pouze spermie A a samci a pouze spermie a)
- Každá samice v generaci t+1 dostane 2 chromozomy X (jeden od otce a druhý od matky). Genotypový poměr mezi těmito samicemi bude Bruceho poměr:

$$AA : Aa : aa = p_{mt}p_{ft} : (p_{mt}q_{ft} + q_{mt}p_{ft}) : q_{mt}q_{ft}$$

- Mezi samicemi generace t+1 bude četnost alely A:

$$p_{ft+1} = (p_{mt} + p_{ft})/2 = \bar{p}_t$$

- Samci v generaci t+1 dostanou od otce vždy chromozom Y a od matky X, tedy jejich genotypový poměr v t+1 bude: $A : a = p_{ft} : q_{ft}$, kde

$$p_{mt+1} = p_{ft}$$

- Obecně pro kteroukoliv generaci:
 - alelové četnosti u samic budou průměrem alelových četností obou pohlaví z předchozí generace
 - alelové četnosti u samců budou rovny alelovým četnostem u samic z předchozí generace

- Předpokládejme generaci e , kde $p_{me} = p_{fe}$

$$p_{fe+1} = (p_{me} + p_{fe})/2 = 2 p_{fe}/2 = p_{fe}$$

$$p_{me+1} = p_{fe} = p_{me}$$

alelové četnosti obou pohlaví v $e+1$ stejné jako v e , tedy budou stejné i v $e+2$, $e+3$, ...

i genotypové četnosti zůstanou počínaje generací $e+1$ stejné

- Kdy dosáhne rovnováhy populace, která v ní v generaci t není?

$$d_t = p_{mt} - p_{ft} \quad \text{při rovnováze } d_t = 0$$

V generaci $t+1$:

$$\begin{aligned} d_{t+1} &= p_{mt+1} - p_{ft+1} = p_{ft} - (p_{mt} + p_{ft})/2 = (2p_{ft} - p_{mt} - p_{ft})/2 = \\ &= p_{ft} - 1/2 p_{mt} - 1/2 p_{ft} = 1/2 p_{ft} - 1/2 p_{mt} = (p_{ft} - p_{mt})/2 = -1/2 d_t \end{aligned}$$

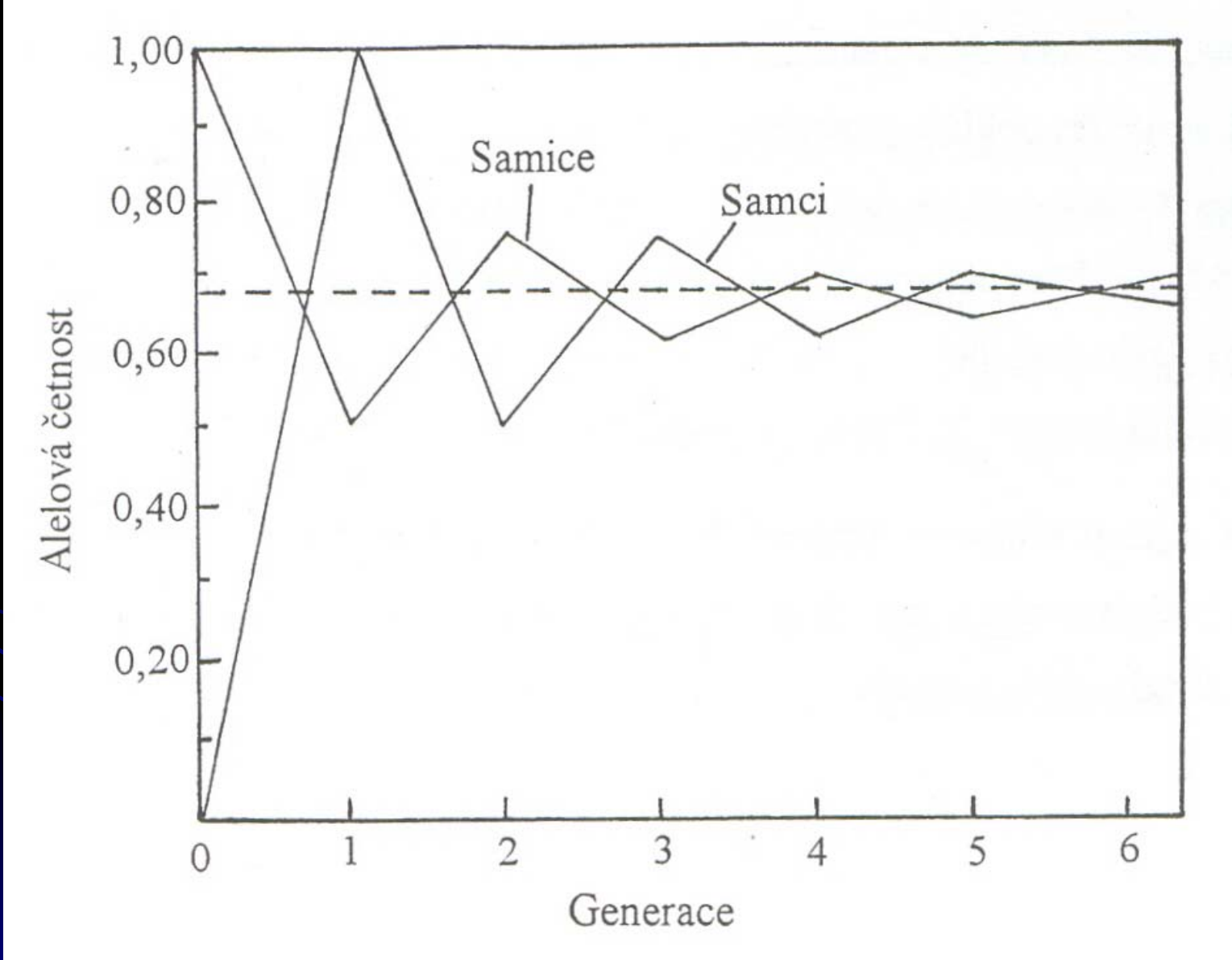
Podobně v dalších generacích:

$$d_{t+2} = -1/2 d_{t+1} = 1/4 d_t$$

$$d_{t+3} = -1/2 d_{t+2} = -1/8 d_t$$

$$\text{Obecně: } d_{t+n} = (-1/2)^n d_t$$

Roste-li n , pak $(-1/2)^n$ konverguje k nule a d_{t+n} též konverguje k nule. Teoreticky d_{t+n} nuly nikdy nedosáhne (pouze se asymptoticky blíží). Brzy jeho hodnota ale taková, že populace dosáhne rovnováhy velmi rychle (ale ne hned!)



- Průměrná četnost alel u obou pohlaví v generaci t (samice dvakrát více chromozomů X než samci)

$$\bar{p}_t = (p_{mt} + 2p_{ft})/3 \quad \text{potom v generaci t+1:}$$

$$\bar{p}_{t+1} = [p_{ft} + 2(p_{mt} + p_{ft})/2]/3 = (p_{mt} + 2p_{ft})/3 = \bar{p}_t$$

- Vážená průměrná alelová četnost pro obě pohlaví se nemění z jedné generace na druhou – žádné alely sledovaného genu vázaného na pohlaví nevznikají ani nezanikají, ale jsou různě rozmíst'ovány mezi oběma pohlavími (mění se znaménko u d_t)
- Stabilita průměrné alelové četnosti platí pro každou generaci, pak musí platit i při rovnováze $p_{me} = p_{fe}$

$$\bar{p}_e = (p_{me} + 2p_{fe})/3 = 3p_{me}/3 = p_{me} = p_{fe} = \bar{p}$$

Při rovnováze se alelová četnost obou pohlaví rovná hodnotě vážené průměrné četnosti

Lokus se 2 alelami $p+q=1$, pak $|dp| = |dq|$ (velikost změny frekvence jedné alely je až na znaménko rovna velikosti změny frekvence alely druhé)

- U ptačího typu kódování pohlaví analogicky