

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 dva geny

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 pro dva geny, s vazbovou nerovnováhou, ustanovením vazbové rovnováhy a rekombinační rovnováhy

Klíčová slova

- Hardyho-Weinbergův zákon, vazbová nerovnováha, vazbová rovnováha, rekombinační rovnováha

Investice do rozvoje vzdělávání



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

Hardy-Weinbergův princip pro dva geny

Dva autozomální lokusy se dvěma alelami

- Při náhodném oplození a platnosti dalších podmínek ideální populace dle HW zákona bude dosaženo rovnovážných genotypových frekvencí pro každý lokus zvlášť velmi rychle – v následující generaci

$$\text{Lokus A: } A_1A_1, A_1A_2, A_2A_2 \quad p_1^2 + 2p_1p_2 + p_2^2 = 1 \quad p_1 + p_2 = 1$$

$$\text{Lokus B: } B_1B_1, B_1B_2, B_2B_2 \quad q_1^2 + 2q_1q_2 + q_2^2 = 1 \quad q_1 + q_2 = 1$$

- Možnosti spojení genů A a B v gametách:
 - Náhodná – geny (alely) ve vazbové rovnováze
 - Nenáhodná – geny (alely) ve vazbové nerovnováze (jejich genotypy nakonec rovnovážných frekvencí dosáhnou, ale postupně a pomalu – tím pomaleji, čím menší bude podíl rekombinovaných kombinací alel)

Vazbová rovnováha

Alely genu B	Alely genu A	
	$A_1 (p_1)$	$A_2 (p_2)$
$B_1 (q_1)$	$A_1B_1 (p_1q_1)$	$A_2B_1 (p_2q_1)$
$B_2 (q_2)$	$A_1B_2 (p_1q_2)$	$A_2B_2 (p_2q_2)$

- Označíme-li frekvence gamet $P_{11} (A_1B_1)$, $P_{12} (A_1B_2)$, $P_{21} (A_2B_1)$, $P_{22} (A_2B_2)$, pak lze definovat vazbovou rovnováhu jako stav, kdy platí:

$$P_{11} = p_1q_1$$

$$P_{12} = p_1q_2$$

$$P_{21} = p_2q_1$$

$$P_{22} = p_2q_2$$

Vazbová nerovnováha

- Jedinec A_1B_1/A_2B_2 tvoří gamety nerekombinované ($A_1B_1 + A_2B_2$) a rekombinované ($A_1B_2 + A_2B_1$)
- Četnost gamet $A_1B_1 = A_2B_2$ a četnost gamet $A_1B_2 = A_2B_1$
- Ale četnost nerekombinovaných alel ($A_1B_1 + A_2B_2$) se nemusí rovnat četnosti rekombinovaných alel ($A_1B_2 + A_2B_1$)
- Počet rekombinovaných alel se označuje r a nazývá se rekombinační frakce; hodnota r od 0,0 do 0,5; čím r menší, tím vazba těsnější
- Jedinec A_1B_1/A_2B_2 tvoří gamety s četnostmi:

$$A_1B_1 \quad (1-r)/2$$

$$A_2B_2 \quad (1-r)/2$$

$$A_1B_2 \quad r/2$$

$$A_2B_1 \quad r/2$$

- Analogicky jedinec A_1B_2/A_2B_1 tvoří gamety s četnostmi:

$$A_1B_2 \quad (1-r)/2$$

$$A_2B_1 \quad (1-r)/2$$

$$A_1B_1 \quad r/2$$

$$A_2B_2 \quad r/2$$

- Opět označíme frekvence gamet P_{11} (A_1B_1), P_{12} (A_1B_2), P_{21} (A_2B_1), P_{22} (A_2B_2), přičemž jejich součet je roven jedné. Pak lze definovat vazbovou rovnováhu opět jako stav, kdy platí:

$$P_{11} = p_1q_1 \quad P_{12} = p_1q_2 \quad P_{21} = p_2q_1 \quad P_{22} = p_2q_2$$

- Gamety nesoucí alelu A_1 musí mít celkovou četnost p_{1t} , takže:

$$p_{1t} = P_{11t} + P_{12t} \quad \text{a analogicky pro } A_2, B_1 \text{ a } B_2$$

$$p_{2t} = P_{21t} + P_{22t}$$

$$q_{1t} = P_{11t} + P_{21t}$$

$$q_{2t} = P_{12t} + P_{22t}$$

- Součet četností všech gamet se rovná jedné

$$P_{ikt} = P_{11t} + P_{12t} + P_{21t} + P_{22t} = 1$$

- Křížením jedinců generace t vznikají v generaci $t+1$ tyto gamety:

Genotyp	Četnost	Gamety v t + 1 (<i>cis</i> i <i>trans</i>)			
		A_1B_1	A_1B_2	A_2B_1	A_2B_2
A_1B_1/A_1B_1	P_{11t}^2	1			
A_1B_1/A_1B_2	$2P_{11t}P_{12t}$	1/2	1/2		
A_1B_1/A_2B_1	$2P_{11t}P_{21t}$	1/2		1/2	
A_1B_1/A_2B_2	$2P_{11t}P_{22t}$	$(1-r)/2$	$r/2$	$r/2$	$(1-r)/2$
A_1B_2/A_1B_2	P_{12t}^2		1		
A_1B_2/A_2B_1	$2P_{12t}P_{21t}$	$r/2$	$(1-r)/2$	$(1-r)/2$	$r/2$
A_1B_2/A_2B_2	$2P_{12t}P_{22t}$		1/2		1/2
A_2B_1/A_2B_1	P_{21t}^2			1	
A_2B_1/A_2B_2	$2P_{21t}P_{22t}$			1/2	1/2
A_2B_2/A_2B_2	P_{22t}^2				1

$$\begin{aligned}
& \text{Četnost gamet } A_1B_1 \text{ v generaci } t + 1 \text{ je } P_{11t+1} = \\
& = P_{11t}^2 + P_{11t}P_{12t} + P_{11t}P_{21t} + (1-r)P_{11t}P_{22t} + rP_{12t}P_{21t} = \\
& = P_{11t}(P_{11t} + P_{12t} + P_{21t} + P_{22t}) - r(P_{11t}P_{22t} - P_{12t}P_{21t}) = \\
& = P_{11t} - r(P_{11t}P_{22t} - P_{12t}P_{21t})
\end{aligned}$$

- Podobně četnost gamet A_1B_2 bude $P_{12t+1} =$
 $= P_{11t}P_{12t} + rP_{11t}P_{22t} + P_{12t}^2 + (1-r)P_{12t}P_{21t} + P_{12t}P_{22t} =$
 $= P_{12t}(P_{11t} + P_{12t} + P_{21t} + P_{22t}) + r(P_{11t}P_{22t} - P_{12t}P_{21t}) =$
 $= P_{12t} + r(P_{11t}P_{22t} - P_{12t}P_{21t})$

- Četnost gamet A_2B_1 :
 $P_{21t+1} = P_{21t} + r(P_{11t}P_{22t} - P_{12t}P_{21t})$

- Četnost gamet A_2B_2 :
 $P_{22t+1} = P_{22t} - r(P_{11t}P_{22t} - P_{12t}P_{21t})$

- Četnost dané gamety v generaci t+1 se rovná četnosti této gamety v generaci t plus nebo minus četnost rekombinace násobená rozdílem mezi součinem gametických četností v *cis* a v *trans* v generaci t

- Možno substituovat $d_t = P_{11t}P_{22t} - P_{12t}P_{21t}$ pak četnosti v t+1:

$$P_{11t+1} = P_{11t} - rd_t$$

$$P_{12t+1} = P_{12t} + rd_t$$

$$P_{21t+1} = P_{21t} + rd_t$$

$$P_{22t+1} = P_{22t} - rd_t$$

- rd_t měří změnu gametických četností mezi generacemi t a $t+1$; rd_t se připočítává k četnosti gamet *trans* a odpočítává od *cis*
- Když četnost gamet *cis* klesá, četnost *trans* roste a naopak
- r vždy kladné! d_t buď kladné nebo záporné
- V případě dvou lokusů se gametické četnosti nerovnájí alelovým četnostem. Gametické četnosti se mění, ale alelové četnosti zůstávají nezměněny. Např.:

$$p_{1t+1} = P_{11t+1} + P_{12t+1} \quad \text{pak ale:}$$

$$p_{1t+1} = P_{11t} - rd_t + P_{12t} + rd_t = p_{1t}$$

- Změna četnosti alel *cis* se vyruší změnou četnosti alel *trans*. Alely A_1 (nebo A_2) nevznikají ani nezanikají, pouze se přemísťují z gamety nesoucí B_1 do gamety nesoucí B_2 . Analogicky s B_1 (B_2).

Rekombinační rovnováha

- Výraz rd_t vyjadřuje změnu v četnostech gamet z generace t na generaci $t+1$
- Jestliže v určité generaci e bude $rd_e=0$, pak nenastane změna v gametických četnostech mezi generacemi e a $e+1$:

$$P_{11e+1} = P_{11e} - rd_e = P_{11e} \quad \text{atd.}$$

- $rd_e = 0$ je nutnou podmínkou rekombinační rovnováhy
- $0 < r \leq 0,5$ pak $rd_e = 0$, když $d_e = 0$
- Rovnováha když se d_{t+n} přiblíží nule při rostoucím n

$$\begin{aligned}d_{t+1} &= P_{11t}P_{22t} - P_{12t}P_{21t} = \\&= (P_{11t} - rd_t)(P_{22t} - rd_t) - (P_{12t} + rd_t)(P_{21t} + rd_t) = \\&= P_{11t}P_{22t} - P_{12t}P_{21t} - P_{11t}rd_t - P_{22t}rd_t - P_{12t}rd_t - P_{21t}rd_t + (rd_t)^2 - (rd_t)^2 = \\&= d_t - rd_t (P_{11t} + P_{22t} + P_{12t} + P_{21t}) = \\&= d_t - rd_t = (1 - r) d_t \quad \text{tento vztah je rekurzivní, tedy}\end{aligned}$$

$$d_{t+2} = (1 - r) d_{t+1} = (1 - r)^2 d_t$$

$$d_{t+n} = (1 - r)^n d_t$$

protože $0 < r \leq 0,5$ pak $(1 - r)$ leží mezi $0,5$ a 1 , tedy při velkém n se d_{t+n} asymptoticky blíží k nule, protože $(1 - r)^n$ klesá

- Populace nakonec dosáhne rovnováhy, protože

$$d_e = P_{11e}P_{22e} - P_{12e}P_{21e} = 0 \quad \text{tedy}$$

$$P_{11e}P_{22e} = P_{12e}P_{21e} \quad \text{při rovnováze četnost gamet } cis \text{ rovna četnosti } trans$$

$$\begin{aligned} \sum P_{ike} &= 1, \text{ pak } P_{11e} = P_{11e}(P_{11e} + P_{12e} + P_{21e} + P_{22e}) = \\ &= P_{11e}^2 + P_{11e}P_{12e} + P_{11e}P_{21e} + P_{11e}P_{22e} \end{aligned}$$

- Díky rovnováze možno substituovat $P_{11e}P_{22e}$ výrazem $P_{12e}P_{21e}$

$$\begin{aligned} P_{11e} &= P_{11e}^2 + P_{11e}P_{12e} + P_{11e}P_{21e} + P_{12e}P_{21e} = \\ &= P_{11e}(P_{11e} + P_{12e}) + P_{21e}(P_{11e} + P_{12e}) = \\ &= (P_{11e} + P_{12e})(P_{11e} + P_{21e}) = \\ &= p_1q_1 \end{aligned}$$

Obdobně:

$$\begin{aligned} P_{12e} &= p_1q_2 \\ P_{21e} &= p_2q_1 \\ P_{22e} &= p_2q_2 \end{aligned}$$

- Četnost každého typu gamet při rovnováze je součinem četností alel v tomto typu gamety
- Pro četnost homozygotů A_1B_1/A_1B_1 pak při rovnováze platí: $P_{11e}^2 = p_1^2q_1^2$, tj. násobek četností A_1A_1 (p_1^2) a B_1B_1 (q_1^2)
- Podobně rovnovážná četnost A_1B_1/A_2B_1 : $2P_{11e}P_{21e} = 2p_1p_2q_1^2$

Četnosti genotypů při rovnováze

	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2	Celkem
B_1B_1	$p_1^2q_1^2$	$2p_1p_2q_1^2$	$p_2^2q_1^2$	q_1^2
B_1B_2	$2p_1^2q_1q_2$	$4p_1p_2q_1q_2$	$2p_2^2q_1q_2$	$2q_1q_2$
B_2B_2	$p_1^2q_2^2$	$2p_1p_2q_2^2$	$p_2^2q_2^2$	q_2^2
Celkem	p_1^2	$2p_1p_2$	p_2^2	1

- Nerovnováha v generaci t – rozdíl mezi rovnovážným stavem a stavem aktuální populace v jakékoliv generaci t

$\langle P_{22t} \rangle - \langle P_{22e} \rangle = \langle P_{22t} \rangle - \langle p_2 \rangle \langle q_2 \rangle$ tato diference je odhadem d_t , protože

$$P_{22t} - p_2q_2 = P_{22t} - (P_{21t} + P_{22t})(P_{12t} + P_{22t}) =$$

$$= P_{22t} - P_{12t}P_{21t} - P_{21t}P_{22t} - P_{12t}P_{22t} - P_{22t}^2 =$$

$$= P_{22t}(1 - P_{21t} - P_{12t} - P_{22t}) - P_{12t}P_{21t} =$$

$$= P_{11t}P_{22t} - P_{12t}P_{21t} = d_t$$

- Při náhodném oplození jsou minimální a maximální hodnoty d následující:

$$d_{\min} = -p_1q_1 \text{ nebo } -p_2q_2 \text{ (podle větší hodnoty)}$$

$$d_{\max} = p_1q_2 \text{ nebo } p_2q_1 \text{ (podle menší hodnoty)}$$

Poměr alel v gametách:

$$P_{11e}P_{22e} = P_{12e}P_{21e} \quad /:P_{21e}P_{22e}$$
$$(P_{11e}P_{22e})/(P_{21e}P_{22e}) = (P_{21e}P_{12e})/(P_{21e}P_{22e})$$
$$P_{11e}/P_{21e} = P_{12e}/P_{22e}$$

Rovnice říká, že při rovnováze je poměr A_1 ku A_2 mezi gametami, které nesou B_1 stejný jako poměr A_1 ku A_2 mezi gametami, které nesou B_2

Analogicky:

$$P_{11e}P_{22e} = P_{12e}P_{21e} \quad /:P_{12e}P_{22e}$$
$$P_{11e}/P_{12e} = P_{21e}/P_{22e}$$

Rovnice říká, že poměr alel B_1 ku B_2 je týž v gametách nesoucích A_1 i A_2

Důsledek: Při rovnováze nelze v populaci na základě četností genotypů detekovat vazbu mezi lokusy A a B. Ať jsou lokusy vázány či nikoliv, dospějí k témuž rovnovážnému bodu, kdy budou distribuovány nezávisle

- **Nerovnováha zůstávající v generaci t+1 je (1-r) násobkem nerovnováhy v generaci t. Pro nevázané lokusy je 1-r = 1/2 (polovina nerovnováhy v dané generaci zůstává v generaci následující). Nejsou-li lokusy ve vazbě, nerovnováha postupně klesá, ale nezmizí hned**
- **V přírodě většina populací v rovnováze**