

II. ročník, zimní semestr

3. týden

20.10. - 24.10.2008

POPULAČNÍ GENETIKA

II.

1. Úvod – opakování I

- **Odhady genových frekvencí – rozdíl postupu výpočtu při**
 - ❖ **třech distinktních fenotypech (např. systém MN).**

$$P_{(A)} = \frac{2 \times \text{počet homozygotů (AA)} + \text{počet heterozygotů (Aa)}}{2 \times \text{počet všech jedinců ve vzorku}}$$

- ❖ **úplné dominanci (Rh systém, ne/chutnačství PTC nebo AR choroby)**

$$q = \sqrt{\frac{\text{počet recesivních homozygotů}}{\text{počet všech osob ve vzorku}}} = \sqrt{\text{frekvence v populaci}}$$

1. Úvod – opakování II

- **Selekce**

- ❖ **proti recesivním homozygotům** (zpočátku rychlý, pak zpomalující se pokles frekvence recesivní alely, většina alel je v heterozygotech, paradoxní výsledek při nevhodné aplikaci modelu selekce)
- ❖ **proti oběma typům homozygotů = preference heterozygotů** (podmínky rovnovážného stavu!!); zatímco u CF selekční mechanismus namířený proti asi 2 % dominantních homozygotů není znám (spekuluje se o průjmových infekcích), u srpkovité anémie v Africe je takovým selekčním faktorem malárie.

2. Výsledek domácího úkolu I

Preference heterozygotů - úkol č. 20/str. 107 *Kot*

a) odhady genových frekvencí (HbS, HbA):

$$q = \frac{2 \times 29 + 2993}{2 \times 12387} = 0.123$$

$$p = 1 - q = 1 - 0.123 = 0.877$$

očekávaná zastoupení (podíl) jednotlivých genotypů

<i>HbA HbA</i>	<i>HbA HbS</i>	<i>HbS HbS</i>
p^2	$2pq$	q^2
0,769	0,216	0,015

očekávané četnosti (počty) jednotlivých genotypů

9525,0	2674,3	187,7
--------	--------	-------

2. Výsledek domácího úkolu II

Preference heterozygotů - úkol č. 20/str. 107 Kot
statistické vyhodnocení

Genotyp	<i>HbA HbA</i>	<i>HbA HbS</i>	<i>HbS HbS</i>
nalezeno (O)	9365	2993	29
očekáváno (E)	9525	2674,3	187,7
rozdíl (O - E)	-160	318,7	-158,7
poměr (O/E)	0,983	1,119	0,155

$$\chi^2 = 174.9 \quad P < 0.01$$

Interpretace χ^2 (chí kvadrát) testu:
výskyt (nalezené četnosti)

jednotlivých genotypů a jejich (dle C-H-W rovnováhy)
počty očekávané jsou statisticky významně odlišné – lze
proto předpokládat, že tento vzorek je v rovnováze
vyvolané jinými mechanismy než C-H-W rovnováhou.

2. Výsledek domácího úkolu III

Preference heterozygotů - úkol č. 20/str. 107 *Kot*

b) odhady selekčních koeficientů s_1 a s_2

reprodukční schopnosti jednotlivých genotypů

Genotyp	<i>HbA HbA</i>	<i>HbA HbS</i>	<i>HbS HbS</i>
poměr (O/E)	0,983	1,119	0,155

přepočítání na relativní reprodukční schopnosti po vydělení reprodukční schopností nejplodnějšího genotypu

0,879	1,0	0,138
-------	-----	-------

s_1 a s_2 jako doplňky relativních reprodukčních schopností do 1.

$$s_1 = 1 - w_1 = 1 - 0.879 = 0.121$$

$$s_2 = 1 - w_2 = 1 - 0.138 = 0.862$$

2. Výsledek domácího úkolu IV

Preference heterozygotů - úkol č. 20/str. 107 *Kot*

**Srpkovitá anémie jako stabilní polymorfismus
v důsledku preference heterozygotů**

3. Mutačně-selekční rovnováha I

a) pro AR gen

Selekce proti recesivním homozygotům

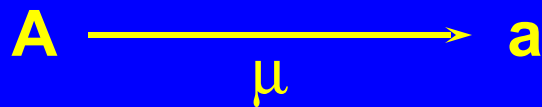
$$q' = \frac{q(1 - qs)}{1 - q^2s}$$

pro vzácná onemocnění je q velmi malé, proto

$$q^2s \ll 1$$
$$1 - q^2s \doteq 1$$

$$\Delta q = q' - q = \frac{-pq^2s}{1 - q^2s} \doteq -pq^2s$$

Mutace



$$p' = p - \mu p$$

$$\Delta p = p' - p = p - \mu p - p = -\mu p$$

Rovnováha

$$-\mu p = -pq^2s$$

$\Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow$

$$q_{\text{rovn.}} = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$$

3. Mutačně-selekční rovnováha II

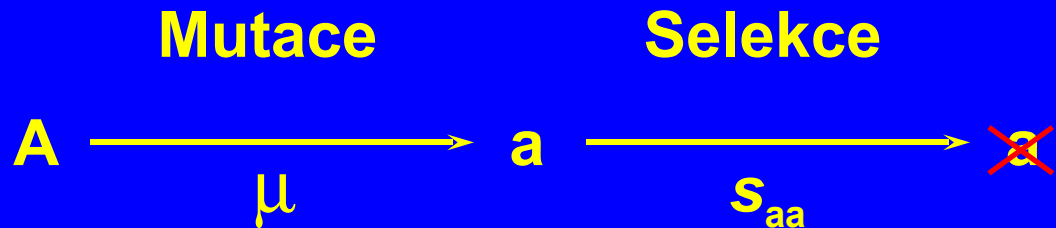
a) pro AR gen

Odhad mutační intenzity μ pro cystickou fibrózu (mukoviscidózu) - příklad není ve skriptech

$$s_{aa} = 1$$

$$q_{\text{rovnov.}} = 1/50$$

$$\mu = ???$$



Rovnováha

$$q_{\text{rovn.}} = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$$

$\Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow$

$$\mu = q^2 s$$

$$\mu = \frac{1}{2500} \times 1 = 4 \cdot 10^{-4}$$

3. Mutačně-selekční rovnováha III

b) pro AD gen

Selekce proti dominantnímu fenotypu

$$p' = \frac{p(1-s)}{1-2ps}$$

pro vzácná AD onemocnění je p velmi malé, proto

$$1 - 2ps \doteq 1$$

$$\Delta p = p' - p = \frac{p(1-s) - p(1-2ps)}{1-2ps} = \frac{-ps + 2p^2s}{1-2ps} = \frac{-ps(1-2p)}{1-2ps} \doteq -ps$$

Mutace



$$q' = q - vq$$

$$\Delta q = q' - q = q - vq - q = -vq$$

Rovnováha

$$-vq = -ps$$

$$q \doteq 1$$

$\Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow$

$$p_{\text{rovn.}} = q \cdot \frac{v}{s} \doteq \frac{v}{s}$$

3. Mutačně-selekční rovnováha IV

b) pro AD gen - úkol č. 24/str, 109 *Kot*

Chondrodystrofie, dnes se užívá název achondroplázie

- výskyt 1 / 50 000
- plodnost 8 % plodnosti zdravých
- ?? mutační intenzita $a \Rightarrow A$

$$a \xrightarrow[\nu]{\text{Mutace}} A \quad P_{\text{rovn.}} \doteq \frac{\nu}{s} \Rightarrow \Rightarrow \Rightarrow \nu = P_{\text{rovn.}} \cdot s$$

Přísně vzato, nejedná se o úplnou dominanci, homozygotní potomci dvou postižených jsou ještě více postižení.

Jedinci s achondroplasií jsou heterozygoté, představují $2pq$, protože je však p velmi malé a tedy $q \doteq 1$, proto $2p$.

$$2p = 1 / 50\,000, \text{ z toho } p = 1 / 100\,000$$

$$s = 1 - w = 1 - 0,08 = 0,92$$

$$\nu = P_{\text{rovn.}} \cdot s = 0,92 \cdot 10^{-5}$$

3. Mutačně-selekční rovnováha V

b) pro AD gen - úkol č. 24/str, 109 *Kot*

Komentář:

odhad plodnosti naráží (obecně) na četné metodologické obtíže; frekvence chondrodystrofie zde byla pozměněna pro snadnější výpočet.

4. Jednoduchý model genového driftu

Drift (posun) - změny genových frekvencí v malých populacích vyvolané náhodnými procesy

- **modelujeme náhodný výběr alel (gamet)**
- **náhodový mechanismus – hod hrací kostkou**
- **základní populace $p = q = 1/2$**
 - **výběr alely A ... padne-li strana 1, 2 nebo 3**
 - **výběr alely a ... padne-li strana 4, 5 nebo 6**
- **vždy 6 hodů - výsledky série zaznamenat**
- **podle dosaženého výsledku (poměru) p_A / q_a změnit pravidlo pro následující sérii hodů (generaci)**
- **pokračujte do stádia fixace**



4. Jednoduchý model genového driftu III

- úkol č. 31/str. 111 *Kot*

Příklad výsledku po první sérii hodů a změna pravidla pro další sérii

Generace		1		2		3		10 (20)	
Alela		A	a	A	a	A	a	A	a
padla strana		1, 2, 3	4, 5, 6	1, 2	3, 4, 5, 6				
hod č.	1		/						
	2		/						
	3	/							
	4		/						
	5	/							
	6		/						
Celkem		2	4						

4. Jednoduchý model genového driftu IV

- úkol č. 31/str. 111 *Kot*

Příklad výsledku po druhé sérii hodů a změna pravidla pro další sérii

Generace		1		2		3		10 (20)	
Alela		A	a	A	a	A	a	A	a
padla strana		1, 2, 3	4, 5, 6	1, 2	3, 4, 5, 6	1	2, 3, 4, 5, 6		
hod č.	1		/		/				
	2		/		/				
	3	/			/				
	4		/	/					
	5	/			/				
	6		/		/				
Celkem		2	4	1	5				

4. Jednoduchý model genového driftu V

- úkol č. 31/str. 111 *Kot*

- pracujte ve dvojicích, jeden začne házet kostkou, druhý zapisuje
- pamatujte na změnu pravidla, kdy podle dosaženého výsledku se v následující sérii hodů mění genové frekvence a tedy, které strany kostky představují alelu A či a
- pokračujte v pokusu až do stadia fixace
- nyní si vyměňte úlohy, takto jedna dvojice provede a zhodnotí alespoň dva pokusy, výsledky můžete graficky znázornit
- pro celou rotundu vypočítejte průměrnou dobu fixace jako vážený průměr výsledků všech dílčích pokusů, poměr fixovaných alel A a a by měl být přibližně 1 : 1

Pozn. k textu ve skriptu: počet ok (oko, mn. č. oka) = počet bodů či teček na jednotlivých stranách/stěnách kostky.

4. Jednoduchý model genového driftu VI

- úkol č. 31/str. 111 *Kot*

Souhrn pokusu

Počet generací do fixace	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Frekvence na praktiku											

12	13	14	15	16	17	18	19	20				

Počet pokusů s fixací A

Celkem pokusů 0

Počet pokusů s fixací a

Celkem $A + a$ 0

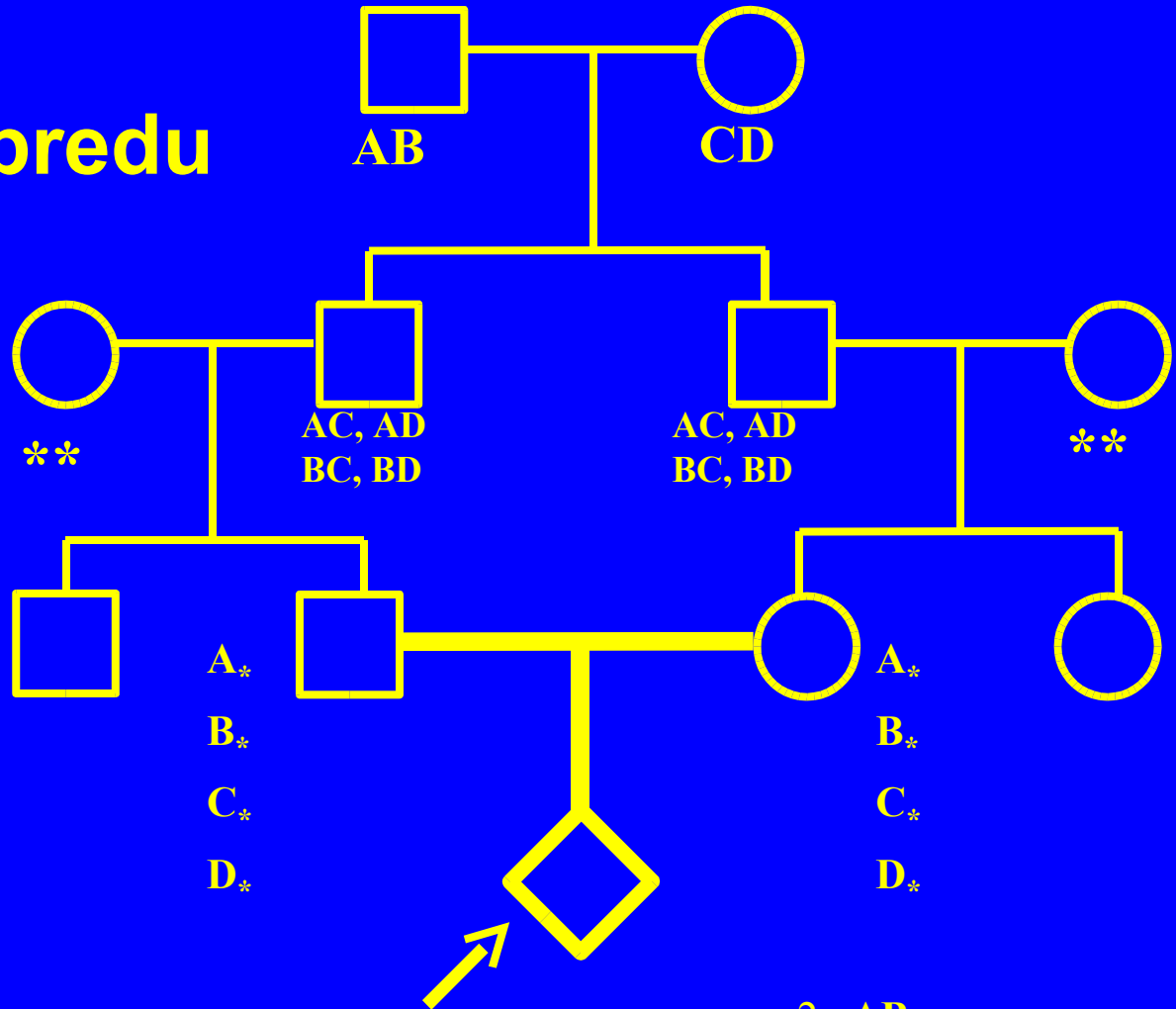
Průměrná doba fixace

--

5.

Koeficient inbredu

F

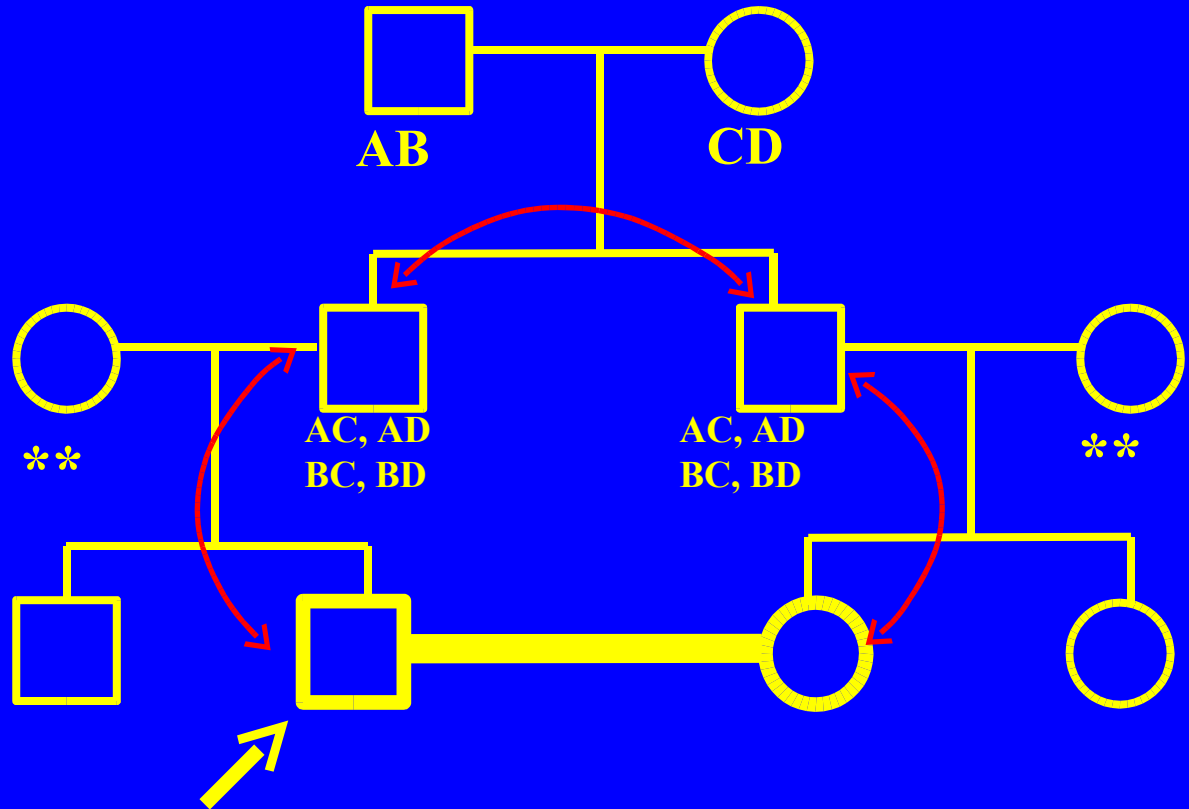


$$F = \frac{4}{64} = \frac{1}{16}$$

4x {	AA	8x A*	2x AB	} 60x
	BB	8x B*	2x AC	
	CC	8x C*	2x AD	
	DD	8x D*	2x BC	
	16x **	2x BD		
		2x CD		

5. Koeficient příbuznosti

r



$$r = \left(\frac{1}{2} \right)^3$$

5. Koeficienty inbredu (F) a příbuznosti (r)

- podle "hesla" jeden (F) vs. dva genomy (r), ve vzorci pro r vyjadřuje exponent n počet spojových čar rodokmenového schematu.
- Zadání: úkoly č. 28 a 29/str. 110 Kot samostatně ze skript, nejlépe oba současně.
- Řešení č. 28: koeficient inbredu pro potomka ze svazku nevlastního strýce s neteří je $1/16$
- Řešení č. 29: děti, které mají jednoho společného rodiče, mají pravděpodobnost $1/4$, že namátkově vybraná alela sledovaného lokusu je u nich shodná původem, proto děti, které mají oba dva rodiče společné, mají pravděpodobnost $2 \times 1/4 = 1/2$, že namátkově vybraná alela sledovaného lokusu je u nich shodná původem.

6. Migrace

Zadání: samostatně úkol č. 33/str. 113 Kot

běloši	(p)	0,03
černoši afričtí	(p_i)	0,63
černoši američtí	(p_i')	0,45

$$p_i' - p_i = -m(p_i - p)$$

$$m = \frac{p_i' - p_i}{p - p_i} = \frac{0,45 - 0,63}{0,03 - 0,63} = 0,3 = 30 \%$$

7. Závěr

- **Domácí příprava: úkol č. 27/str. 119 Kot (změny poměru pohlaví – indukované mutace u ozářených)**
- **Domácí studium – test v příštím týdnu!!!**
- **<http://biol.lf1.cuni.cz/menu.htm>
– Errata v kapitole Populační genetika
– Diapozitivy z praktik**