

Πληθυσμιακή και
Εξελικτική Γενετική

Πληθυσμός ισορροπίας

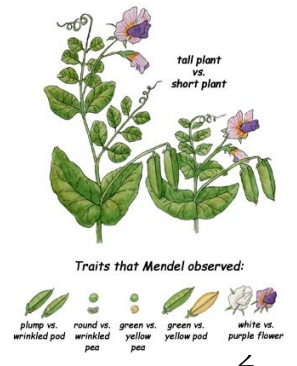
Αριστοτέλης Παπαγεωργίου, Τμ. ΜΒΓ ΔΠΘ, aparage@mbg.duth.gr

Gregor Mendel

- Ανακάλυψε τη σωματιδιακή και δυαδική φύση της κληρονομικότητας
- Η πιθανότητα μεταφοράς ενός αλληλομόρφου στην επόμενη γενιά είναι $\frac{1}{2}$
- Τα χαρακτηριστικά κληρονομούνται τυχαία
- Η εργασία του Mendel παρέμεινε άγνωστη μέχρι το 1900

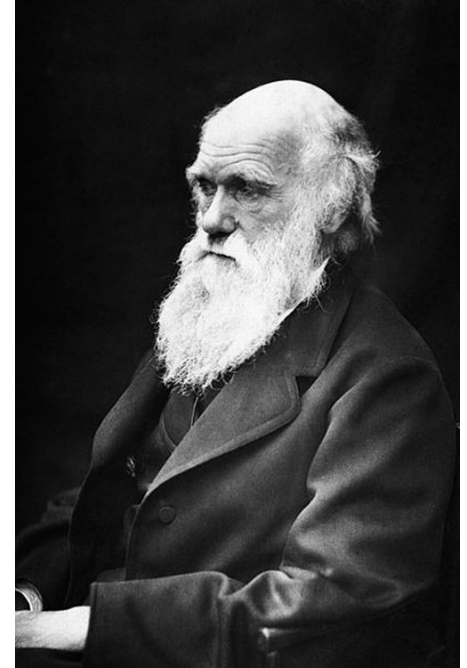


Gregor Mendel (1822-1884)



Charles Darwin

- Περιέγραψε τον μηχανισμό της φυσικής επιλογής στην εξέλιξη
- Θεμελίωσε μια δυναμική εξελικτική θεωρία
- Δεν χρησιμοποίησε καθόλου μαθηματικά
- Δεν εξήγησε τον μηχανισμό της κληρονομής



Charles Darwin (1809–1882)

Ανακάλυψη των νόμων του Mendel (1900)



Carl Erich Correns
(1864 - 1933)



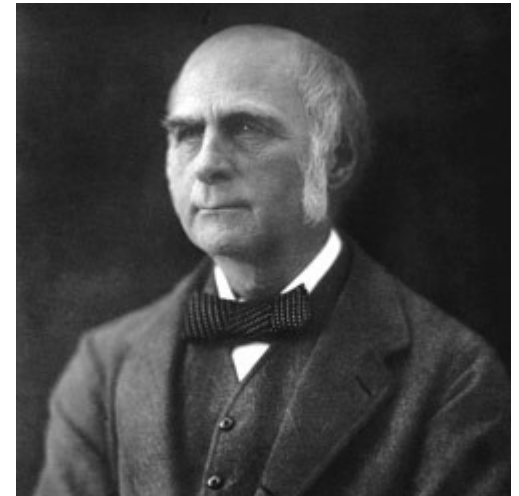
Hugo Marie de Vries
(1848 - 1935)



Erich Tschermak
(1871 - 1962)

Francis Galton

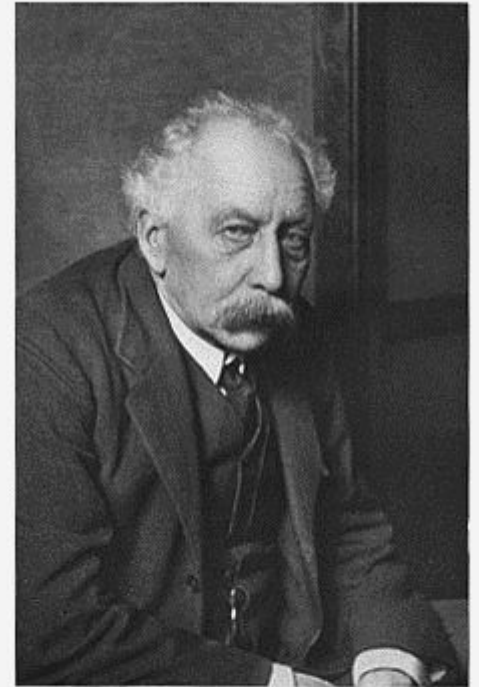
- Στατιστικός, ψυχολόγος, κοινωνιολόγος, ανθρωπολόγος, εξερευνητής, γενετιστής
- Ιδρυτής της “ευγονικής” και του “κοινωνικού δαρβινισμού”
- Μελέτησε τις βιομετρικές διαφορές στους ανθρώπινους πληθυσμούς
- Πρότεινε εναλλακτική θεωρία κληρονομικότητας από αυτή του Mendel (βιομετρική σχολή)



Francis Galton (1822–1911)

William Bateson

- Υπερασπιστής της **Μενδελικής** σχολής, ιδρυτής της γενετικής επιστήμης
 - Μαζί με τους Charles Davenport και Wilhelm Johannsen
- Τη δεκαετία του 1930 οι απόψεις των βιομετρικών είχαν πλέον απορριφτεί και η μενδελική κληρονομηση κυριαρχεί



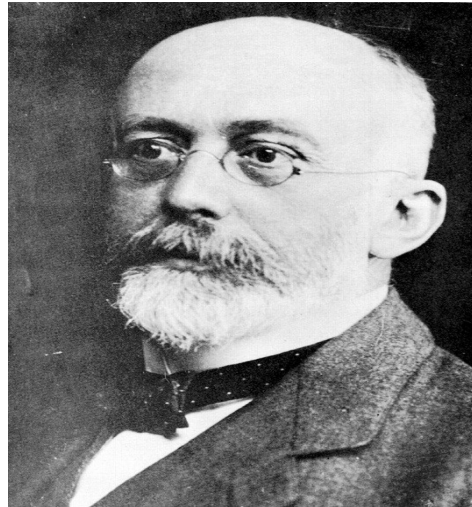
W. Bateson

William Bateson (1861-1926)

Οι Hardy & Weinberg εξετάζουν ένα παράδοξο (1908)

- Επικρατούσε η αντίληψη ότι για διακριτούς μενδελικούς χαρακτήρες, όλα τα ζεύγη φαινοτύπων σε έναν πληθυσμό θα έφταναν τελικά την αναλογία 3:1 με το επικρατές αλληλόμορφο να αυξάνει τη συχνότητά του και το υπολειπόμενο να μειώνεται
 - Ο Yule, υποστήριζε ότι «εφόσον η βραχυδακτυλία είναι επικρατές νόσημα, με τον καιρό θα συναντάμε τρία άτομα με βραχυδακτυλία και ένα φυσιολογικό»
 - Στην πραγματικότητα η βραχυδακτυλία είναι πολύ σπάνιο νόσημα
 - Ο Hardy απάντησε ότι «είναι τελείως αβάσιμη η ιδέα ότι ένας επικρατής χαρακτήρας θα τείνει να εξαπλωθεί στον πληθυσμό ενώ ένας υπολειπόμενος θα τείνει να εξαφανιστεί»

Yule 1902,
Castle 1903,
Pearson 1904



Wilhelm Weinberg
(1862–1937)

1908



Godfrey Harold Hardy
(1877–1947)

Hardy, G. H. (1908). "Mendelian proportions in a mixed population". *Science* **28**: 49–50.

Weinberg, W. (1908). "Über den Nachweis der Verebung beim Menschen". *Jahreshefte des Vereins für vaterländische Naturkunde in Württemberg* **64**: 368–382.

Πρόβλεψη των συχνοτήτων των γονοτύπων

		pollen ♂	
		B 1/2	b 1/2
pistil ♀	B 1/2	BB 1/4	Bb 1/4
	b 1/2	Bb 1/4	bb 1/4

- Ο Mendel προβλέπει φαινοτυπικές και γονοτυπικές αναλογίες στους απογόνους με βάση τον γονότυπο των γονιών μίας διασταύρωσης
- Μπορούμε να προβλέψουμε τις συχνότητες των γονοτύπων σε έναν πληθυσμό;
 - Ναι, αν υπάρχει **τυχαία αναπαραγωγή!**

Μενδελικός, πανμεικτικός ή πληθυσμός τυχαίας αναπαραγωγής

- Ένας πληθυσμός όπου οι συζεύξεις μεταξύ των ενήλικων ατόμων γίνεται τυχαία λέγεται **μενδελικός** πληθυσμός
 - Ένας πληθυσμός με δύο γένη και ενήλικα (σεξουαλικά ώριμα) άτομα
 - Όλες οι δυνατές διασταυρώσεις είναι **ισοπίθανες**
 - Πληθυσμός τυχαίας αναπαραγωγής
- Η πιθανότητα διασταύρωσης μεταξύ ατόμων με συγκεκριμένο γονότυπο ή φαινότυπο ισούται με το γινόμενο των συχνοτήτων τους στον πληθυσμό
 - **Πανμειξία** (πανμεικτικός πληθυσμός)

Τυχαία αναπαραγωγή

Θηλυκοί γαμέτες (συχνότητα)

Αρσενικοί
γαμέτες
(συχνότητα)

	A (p)	a (q)
A (p)	AA (p ²)	Aa (pq)
a (q)	Aa (pq)	aa (q ²)

$$P = p^2$$

$$H = pq + pq = 2pq$$

$$Q = q^2$$

Η προσέγγιση του Hardy

Mendelian probabilities of offspring (zygotes)

Mating pair	Frequency of mating pair	AA	Aa	aa
AA × AA	$G_{AA} \times G_{AA} = G_{AA}^2$	1	0	0
AA × Aa	$G_{AA} \times G_{Aa} = G_{AA}G_{Aa}$	1/2	1/2	0
Aa × AA	$G_{Aa} \times G_{AA} = G_{AA}G_{Aa}$	1/2	1/2	0
AA × aa	$G_{AA} \times G_{aa} = G_{AA}G_{aa}$	0	1	0
aa × AA	$G_{aa} \times G_{AA} = G_{AA}G_{aa}$	0	1	0
Aa × Aa	$G_{Aa} \times G_{Aa} = G_{Aa}^2$	1/4	1/2	1/4
Aa × aa	$G_{Aa} \times G_{aa} = G_{Aa}G_{aa}$	0	1/2	1/2
aa × Aa	$G_{aa} \times G_{Aa} = G_{Aa}G_{aa}$	0	1/2	1/2
aa × aa	$G_{aa} \times G_{aa} = G_{aa}^2$	0	0	1
Total Offspring		G'_{AA}	G'_{Aa}	G'_{aa}

Η προσέγγιση του Weinberg

Summing zygotes over all mating types:

$$G'_{AA} = G_{AA}^2 + \frac{1}{2} [2G_{AA}G_{Aa}] + \frac{1}{4}G_{Aa}^2 = [G_{AA} + \frac{1}{2}G_{Aa}]^2 = p^2$$

$$G'_{Aa} = \frac{1}{2}[2G_{AA}G_{Aa}] + 2G_{AA}G_{aa} + \frac{1}{2}G_{Aa}^2 + \frac{1}{2}[2G_{Aa}G_{aa}] = 2[G_{AA} + \frac{1}{2}G_{Aa}][G_{aa} + \frac{1}{2}G_{Aa}] = 2pq$$

$$G'_{aa} = \frac{1}{4}G_{Aa}^2 + \frac{1}{2}[2G_{Aa}G_{aa}] + G_{aa}^2 = [G_{aa} + \frac{1}{2}G_{Aa}]^2 = q^2$$

Alan R. Templeton.
Population Genetics and
Microevolutionary
Theory, 2nd Edition
(2021)

Note: Female genotypes are indicated first in the mating pair, male genotypes second.

1ο συμπέρασμα από τις εργασίες H-W

- Σε έναν πληθυσμό τυχαίας αναπαραγωγής, γνωρίζοντας τις συχνότητες των αλληλομόρφων σε μια γενιά, μπορούμε να υπολογίσουμε τις συχνότητες των γονοτύπων στην επόμενη γενιά!

$$P' = p^2$$

$$H' = 2pq$$

$$Q' = q^2$$

Να υπολογίσετε τις συχνότητες των αλληλομόρφων στην επόμενη γενιά, p' και q'

Συχνότητες αλληλομόρφων επόμενης γενιάς

$$P' = p^2$$

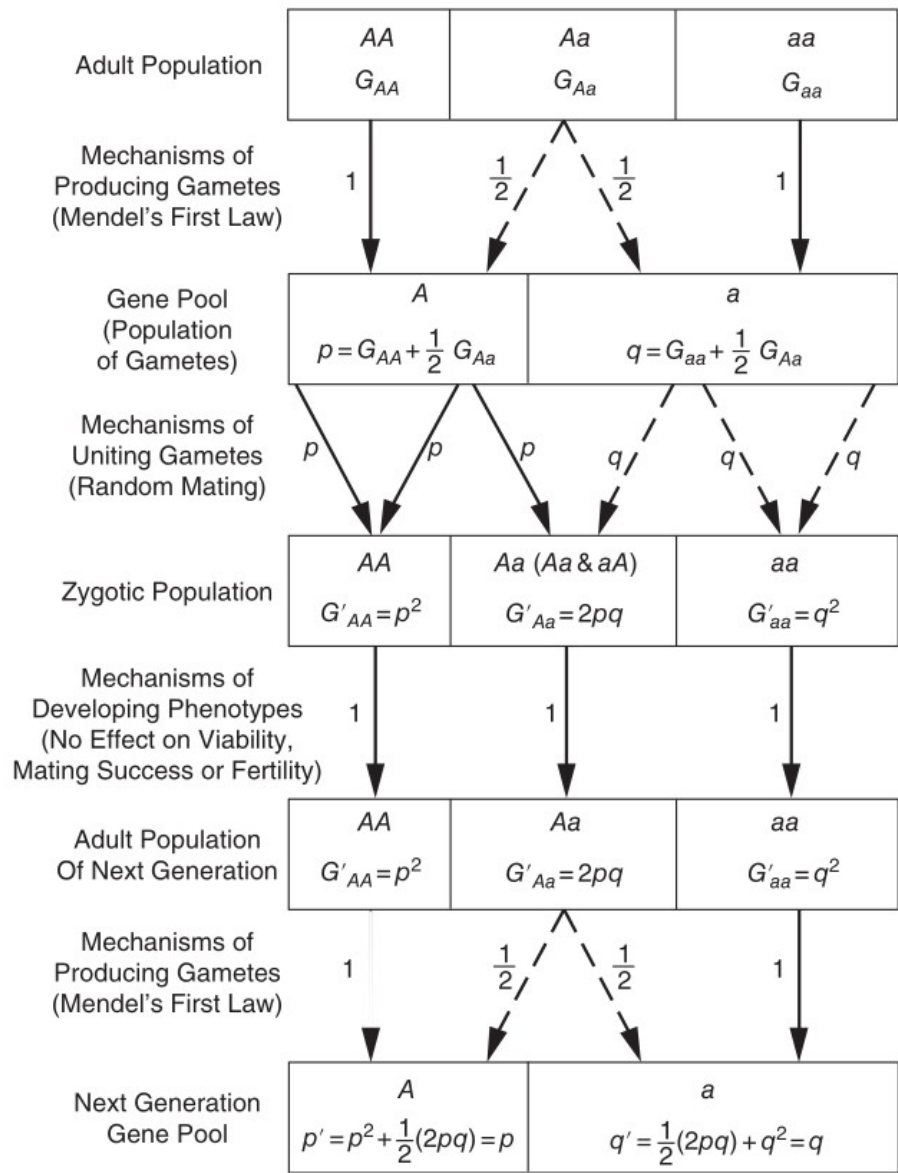
$$H' = 2pq$$

$$Q' = q^2$$

$$p+q=1$$

$$\begin{aligned} p' &= P' + H'/2 = p^2 + 2pq/2 = p^2 + pq \\ &= p(p+q) = p \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} q' &= Q' + H'/2 = q^2 + 2pq/2 = q^2 + pq \\ &= q(p+q) = q \end{aligned}$$



Σε έναν πληθυσμό τυχαίας αναπαραγωγής, οι συχνότητες των αλληλομόρφων από γενιά σε γενιά δεν μεταβάλλονται!

Alan R. Templeton. Population Genetics and Microevolutionary Theory, 2nd Edition (2021)

2ο συμπέρασμα από τις εργασίες H-W

- Σε έναν πληθυσμό τυχαίας αναπαραγωγής, οι συχνότητες των αλληλομόρφων από γενιά σε γενιά δεν μεταβάλλονται!
- Πληθυσμός **ισορροπίας**

$$p' = p$$

$$q' = q$$

Να υπολογίσετε τις συχνότητες των αλληλομόρφων στην επόμενη γενιά, p' και q'

Παράδειγμα

		Σπερματοζωάρια	
		Συχν. (A) = 0,7	Συχν. (a) = 0,3
Ωάρια	Συχν. (A) = 0,7	Συχν. (AA) = $0,7 \times 0,7$ = 0,49	Συχν. (Aa) = $0,7 \times 0,3$ = 0,21
	Συχν. (a) = 0,3	Συχν. (aA) = $0,3 \times 0,7$ = 0,21	Συχν. (aa) = $0,3 \times 0,3$ = 0,09

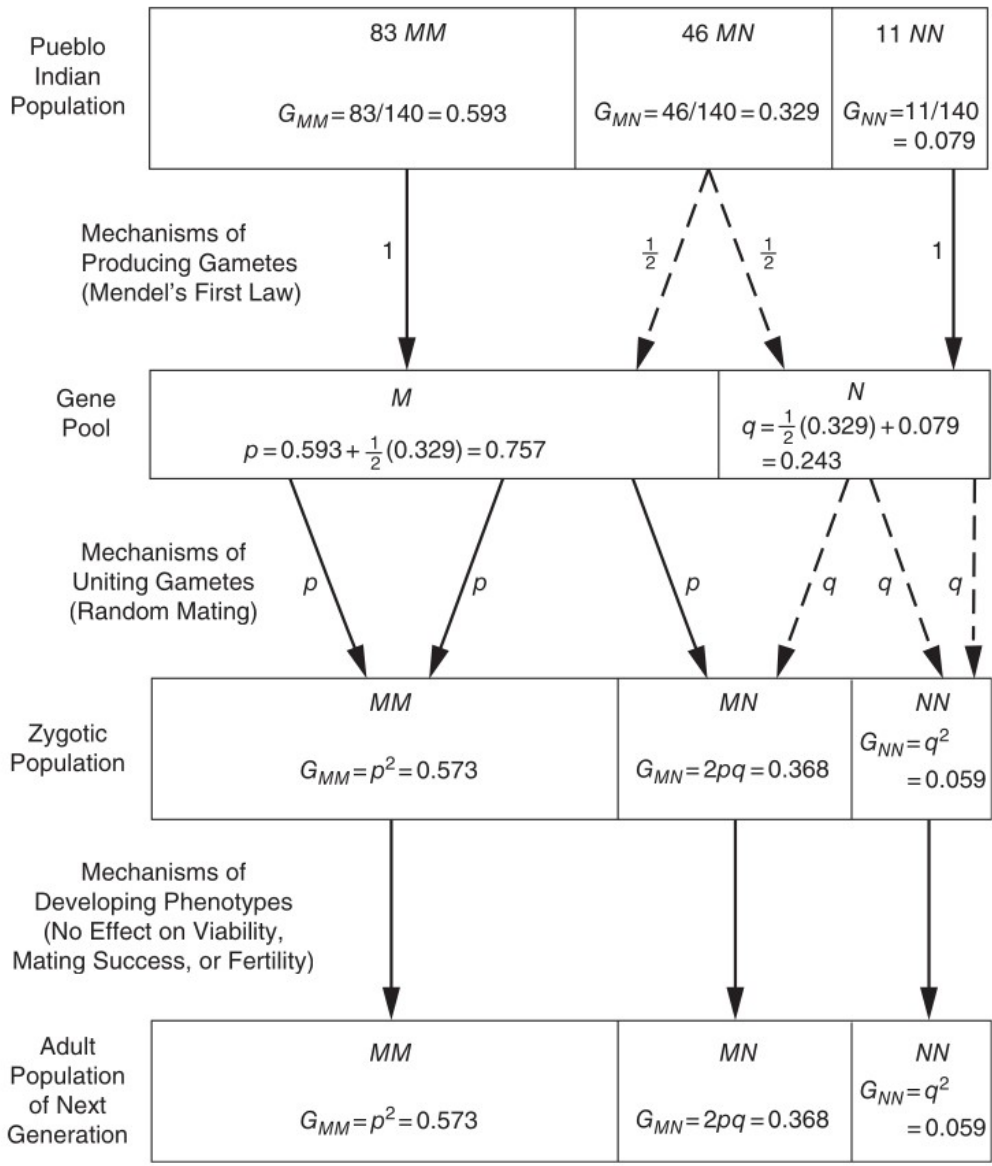
$$P' = p^2$$

$$H' = 2pq$$

$$Q' = q^2$$

Παράδειγμα

Application of the Hardy–Weinberg model to a sample of Pueblo Indians scored for their genotypes at the autosomal **MN blood group locus**.



$$P' = p^2$$

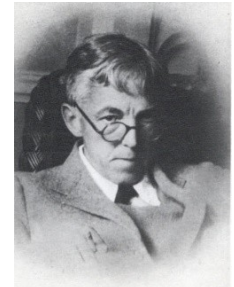
$$H' = 2pq$$

$$Q' = q^2$$

Alan R. Templeton. Population Genetics and Microevolutionary Theory, 2nd Edition (2021)

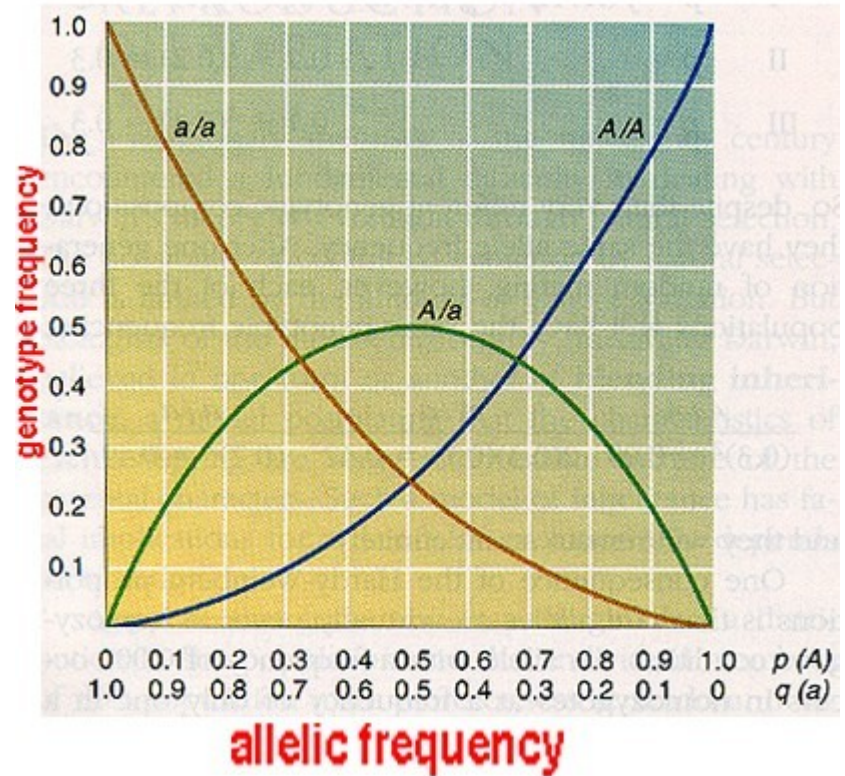
Νόμος Hardy-Weinberg

- Η πιο βασική σχέση στη γενετική πληθυσμών
 - Όταν έχουμε τυχαία αναπαραγωγή, μετά από μία γενιά μπορούμε να υπολογίσουμε τις συχνότητες των γονοτύπων ενός πληθυσμού σαν διωνυμική συνάρτηση των συχνοτήτων των αλληλομόρφων
 - Αν απουσιάζουν άλλοι εξελικτικοί παράγοντες (π.χ. επιλογή), και η αναπαραγωγή παραμείνει τυχαία, τότε οι συχνότητες αυτές δεν μεταβάλλονται από γενιά σε γενιά



Διωνυμικό ανάπτυγμα

- $p^2 + 2pq + q^2 = (p+q)^2$
- Σημαίνει ότι με την τυχαία αναπαραγωγή, συνδυάζονται τυχαία ανά δύο τα αλληλόμορφα A και a με συχνότητες p και q
 - Γιατί ανά δύο;

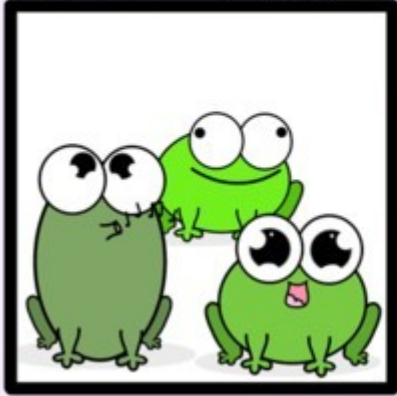


Προϋποθέσεις για την ισχύ του θεωρήματος H-W

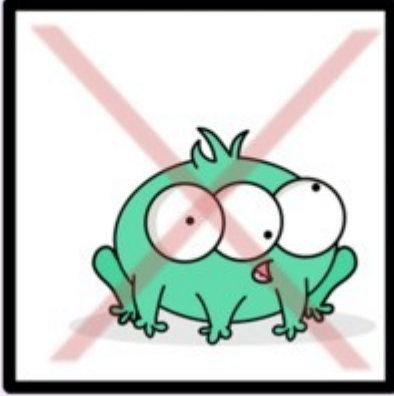
- Διπλοειδής οργανισμός
- Σεξουαλική αναπαραγωγή
- Μη επικαλυπτόμενες γενιές
- Μέγεθος πληθυσμού άπειρο
- Ίδιες αλληλικές συχνότητες σε αρσενικά και θηλυκά
- Τυχαία σύζευξη των ατόμων (πανμειξία)
- Δεν υπάρχει επιλογή
- Δεν υπάρχει εισροή αλληλομόρφων στον πληθυσμό (μετανάστευση ή μεταλλαγή)

Assumptions of Hardy-Weinberg Equilibrium

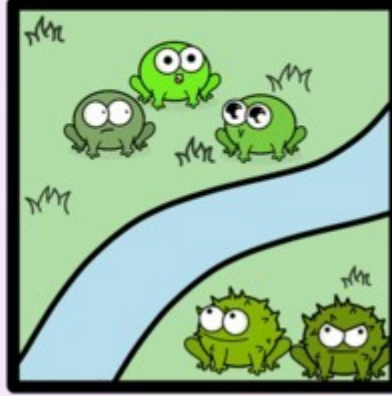
1. No selection



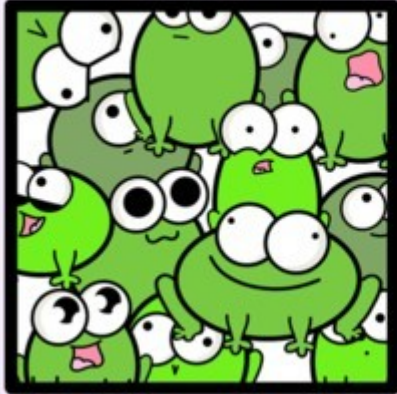
2. No Mutation



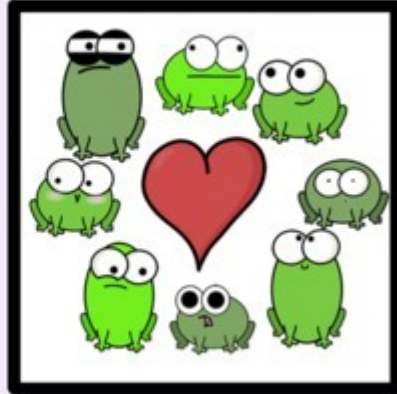
3. No Migration



4. Large Population



5. Random Mating



@AmoebaSisters

Προϋποθέσεις
για την ισχύ του
θεωρήματος H-W

Κατανόηση των νόμων του Mendel και των Hardy-Weinberg

- Η σχέση (επικρατής ή υπολειπόμενη) ανάμεσα στα αλληλόμορφα δεν παίζει ρόλο
- Για έναν πληθυσμό σε ισορροπία Hardy-Weinberg, δεν υπάρχει τάση εξαφάνισης ή επικράτησης ενός αλληλομόρφου
- Αυτή η ικανότητα για διατήρηση της γενετικής ποικιλότητας είναι από τα πιο σημαντικά σημεία της μενδελιανής γενετικής σε αντίθεση με τις παλιότερες θεωρίες αναμιγνύουσας κληρονομικότητας

Γενετική ποικιλότητα

- Με βάση το νόμο HW, η γενετική ποικιλότητα έχει μια εγγενή (μαθηματική) τάση να διατηρείται
- Ένας πληθυσμός ισορροπίας δεν αλλάζει στον χρόνο
 - Η εξέλιξη όμως αφορά αλλαγές της γενετικής σύστασης των πληθυσμών
 - Ο πληθυσμός ισορροπίας είναι η “μηδενική” υπόθεση της εξέλιξης
- Παραβιάζοντας μία μία τις συνθήκες του πληθυσμού ισορροπίας, μπορούμε να μελετήσουμε σε γενετικό επίπεδο τις εξελικτικές δυνάμεις!

Πάνω από 2 αλληλόμορφα

- Ο νόμος των Hardy Weinberg ισχύει και στην περίπτωση που έχουμε 3 αλληλόμορφα (A, B, και C) με συχνότητες p, q, και r:
 - $(p + q + r)^2 = p^2 + 2pq + q^2 + 2pr + 2qr + r^2$
- Για 4 αλληλόμορφα (A, B, C, και D) με συχνότητες p, q, r, και s αντίστοιχα είναι:
 - $(p + q + r + s)^2 = p^2 + 2pq + q^2 + 2pr + 2qr + r^2 + 2ps + 2qs + 2rs + s^2$
- Γενικά ισχύει: $P_{ii} = P_i^2$ $P_{ij} = 2p_i p_j$

Το θεώρημα H-W για φυλοσύνδετα γονίδια

Φυλοσύνδετος τόπος A (A,a), ίσες αλληλικές συχνότητες μεταξύ αρσενικών και θηλυκών,
 ίσος αριθμός αρσενικών και θηλυκών:

		Αρσενικοί γαμέτες - X		Αρσενικοί γαμέτες - Y
		X^A (p)	X^a (q)	
Θηλυκοί γαμέτες	X^A (p)	$X^A X^A$ (p^2)	$X^A X^a$ (pq)	$X^A Y$ (p)
	X^a (q)	$X^a X^A$ (qp)	$X^a X^a$ (q^2)	$X^a Y$ (q)

Οι γονοτυπικές συχνότητες των θηλυκών ισούνται με τις συχνότητες H-W, ενώ των αρσενικών ισούνται με τις συχνότητες των αλληλομόρφων

Ερώτηση

- Σε κάποιον αφρικανικό πληθυσμό, το 4% του πληθυσμού (ισορροπίας) γεννιέται με μια σοβαρή μορφή δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Ποιο ποσοστό του πληθυσμού (κατά προσέγγιση) έχει τη μεγαλύτερη αρμοστικότητα ως προς την προσβολή από ελονοσία;

Ερώτηση

- Ένας μικροδορυφόρος έχει πέντε αλληλόμορφα που το καθένα εμφανίζεται με συχνότητα 0,2. Τι ποσοστό του πληθυσμού (ισορροπίας) θα είναι ετεροζυγώτες;

Ερώτηση

- Ένα νόσημα οφείλεται σε υπολειπόμενο φυλοσύνδετο γονίδιο. Σε έναν μεγάλο πληθυσμό (ισορροπίας) όπου οι συζεύξεις είναι τυχαίες, το νόσημα προσβάλλει έναν άνδρα στους 10. Ποια είναι η συχνότητα των προσβεβλημένων γυναικών;

Ερώτηση

- Ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο νόσημα έχει συχνότητα φορέων $1/50$. Ποια η πιθανότητα ότι το πρώτο παιδί ενός τυχαίου ζευγαριού θα νοσήσει;

Ερώτηση

- Σε ένα δείγμα 990 ατόμων από έναν ευρωπαϊκό πληθυσμό βρέθηκαν οι ακόλουθες συχνότητες για τους γονότυπους του συστήματος ομάδων αίματος MN:
- 439 MM, 421 MN, 130 NN
 - Ποια είναι η παρατηρούμενη και ποια η αναμενόμενη ετεροζυγωτία;

Ερώτηση

- Έχετε κάνει δειγματοληψία από έναν πληθυσμό στον οποίο γνωρίζετε ότι το ποσοστό εμφάνισης του υπολειπόμενου ομόζυγου γονότυπου (aa) είναι 36%. Χρησιμοποιώντας αυτό το 36%, υπολογίστε τα εξής:
 - τη συχνότητα του γονότυπου “aa”,
 - τη συχνότητα του αλληλόμορφου “a”,
 - τη συχνότητα του αλληλόμορφου “A”,
 - τις συχνότητες των γονότυπων “AA” και “Aa” και τις συχνότητες των δύο πιθανών φαινοτύπων αν το “A” είναι επικρατές.

Ερώτηση

- Αν σε έναν παμμεικτικό πληθυσμό (ισορροπίας) η συχνότητα του φαινοτύπου A (A επικρατές απέναντι στο υπολειπόμενο α) είναι 0,19, ποια είναι η συχνότητα των ετερόζυγων γονοτύπων;

Ερώτηση

- Το υπολειπόμενο αλληλόμορφο HALn του γονιδίου HAL (HALN, HALn) είναι υπεύθυνο για τη θετική αντίδραση του χοίρου στην αλοθάνη. Σε έναν πληθυσμό 1000 χοίρων Large White βρέθηκε ότι ο ένας στους 400 χοίρους αντιδρά θετικά στην αλοθάνη.
 - Υπολογίστε τον αριθμό των φυσιολογικών χοίρων, οι οποίοι είναι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου.

