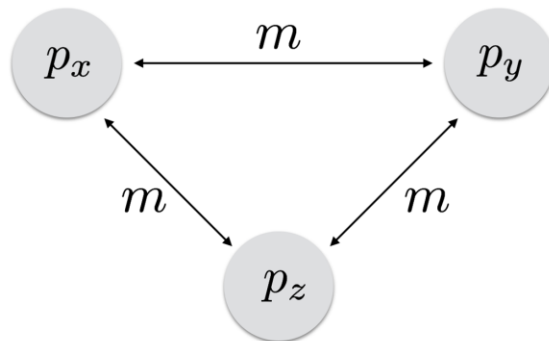


Ροή γονιδίων και πληθυσμιακή δομή

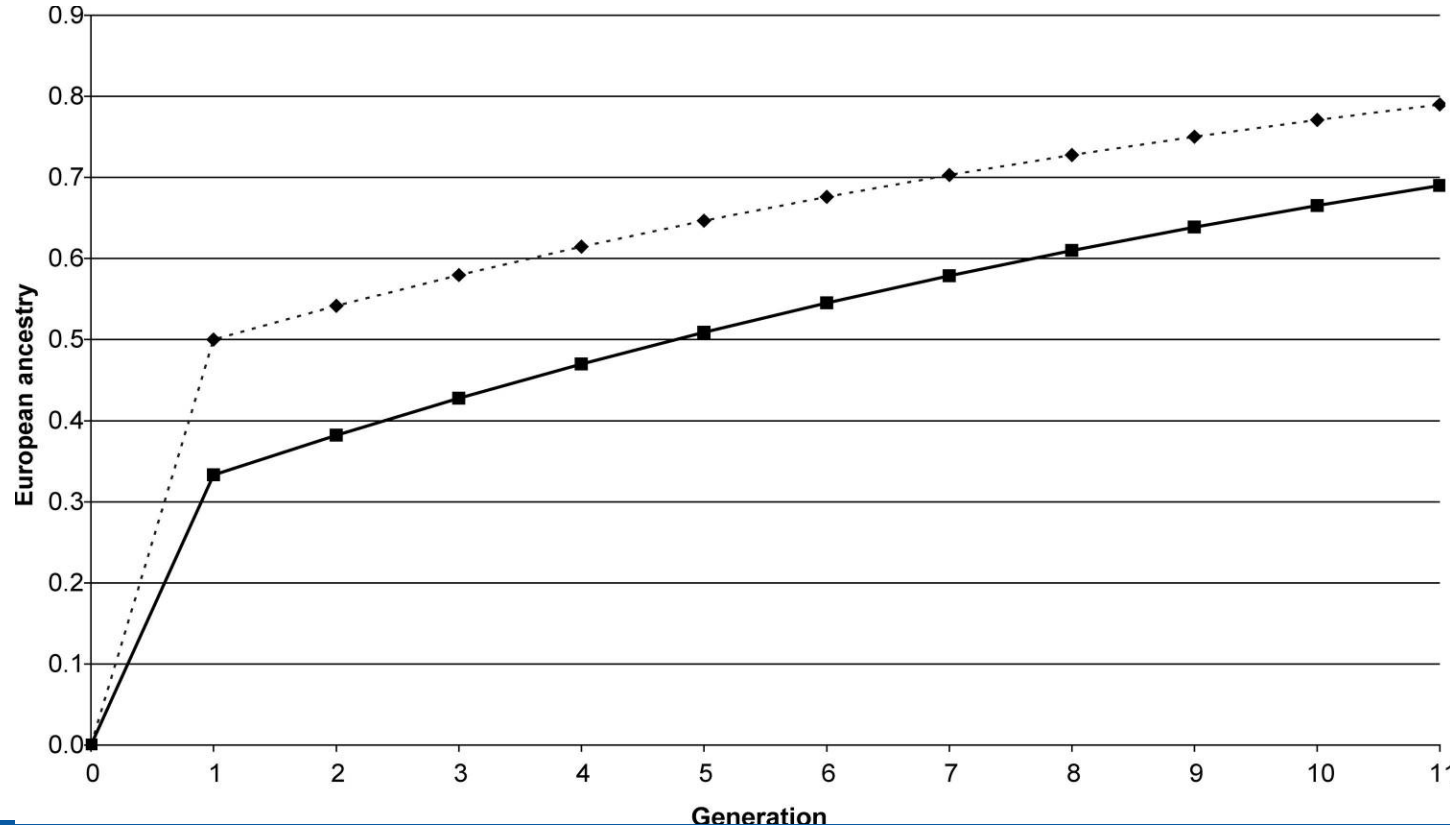


Μαργαρίτης Τσιφιντάρης

mtsifintaris@gmail.com / mtsifint@mbg.duth.gr

Ευρωπαίοι άποικοι στην Κολομβία

- Η Ισπανία αποίκισε τη βορειοδυτική Κολομβία (Antioquia) από τον 16ο αιώνα.



Ευρωπαίοι άποικοι στην Κολομβία

- Η Ισπανία αποίκισε τη βορειοδυτική Κολομβία (Antioquia) από τον 16ο αιώνα.
- Η εξέταση του mtDNA δείχνει ότι σχεδόν το σύνολο (90%) της μητρικής γραμμής καταγωγής σε αυτόν τον πληθυσμό είναι από ιθαγενείς Αμερικανίδες.
- Η ανάλυση του χρωμοσώματος Y δείχνει ότι σχεδόν το σύνολο (94%) της πατρικής γραμμής καταγωγής είναι ευρωπαϊκή.

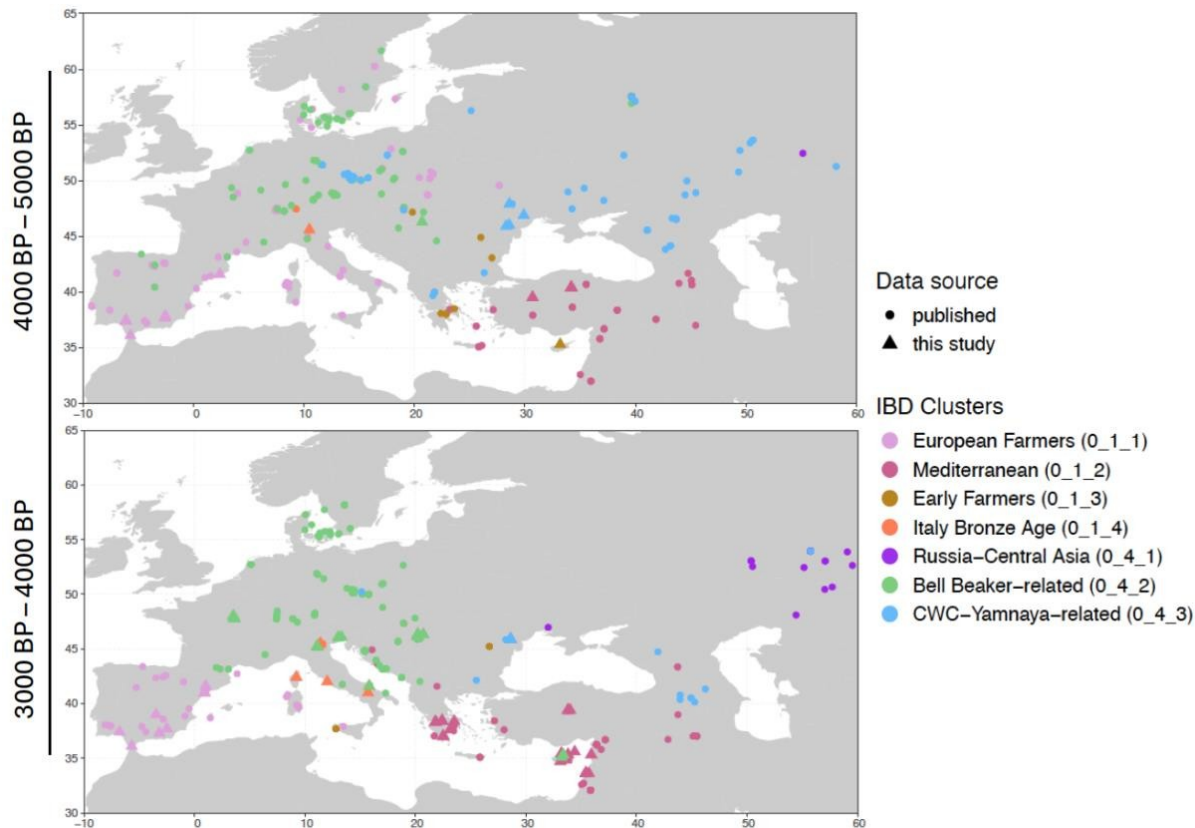
Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα αποτελέσματα των γενετικών αναλύσεων (observed) και γίνεται ο έλεγχος του σεναρίου ότι οι σημερινοί κάτοικοι είναι απόγονοι ευρωπαίων ανδρών και γυναικών αμερικανικής καταγωγής (expected).

TABLE 7.1 The expected (assuming the population was founded by Native American women and European men) and observed mtDNA, Y-chromosome, autosome, and X-chromosome Native American and European ancestry in an isolated northwestern Colombian population. Data from G. Bedoya, et al., 2006.

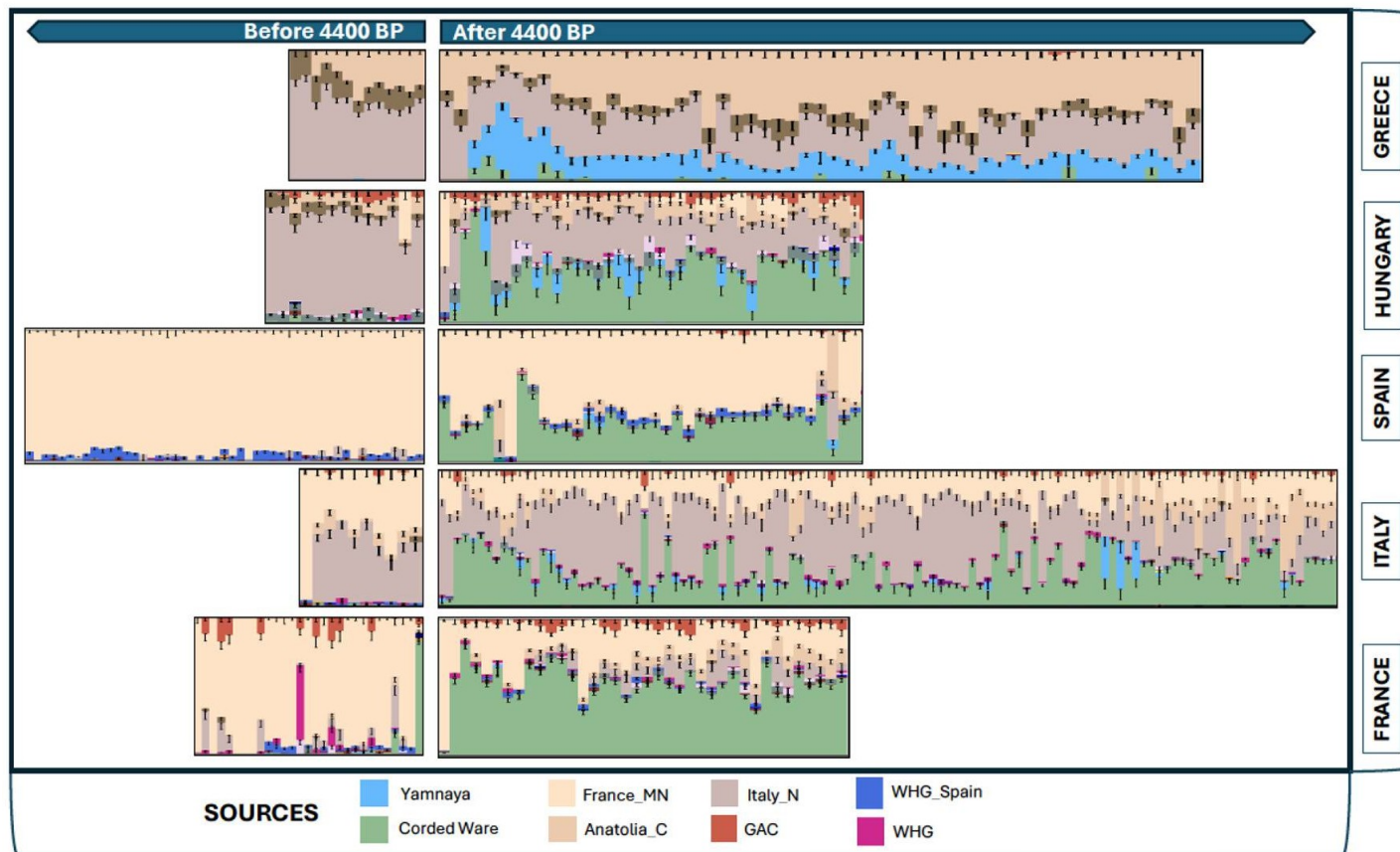
	<i>mtDNA</i>	<i>Y chromosome</i>	<i>Autosome</i>	<i>X chromosome</i>
Expected				
Native American	1.0	0.0	0.5	0.67
European	0.0	1.0	0.5	0.33
Observed				
Native American	0.90	0.01	0.16	0.25
European	0.02	0.94	0.79	0.69

Αρχαίο DNA και οι λαοί της στέπας

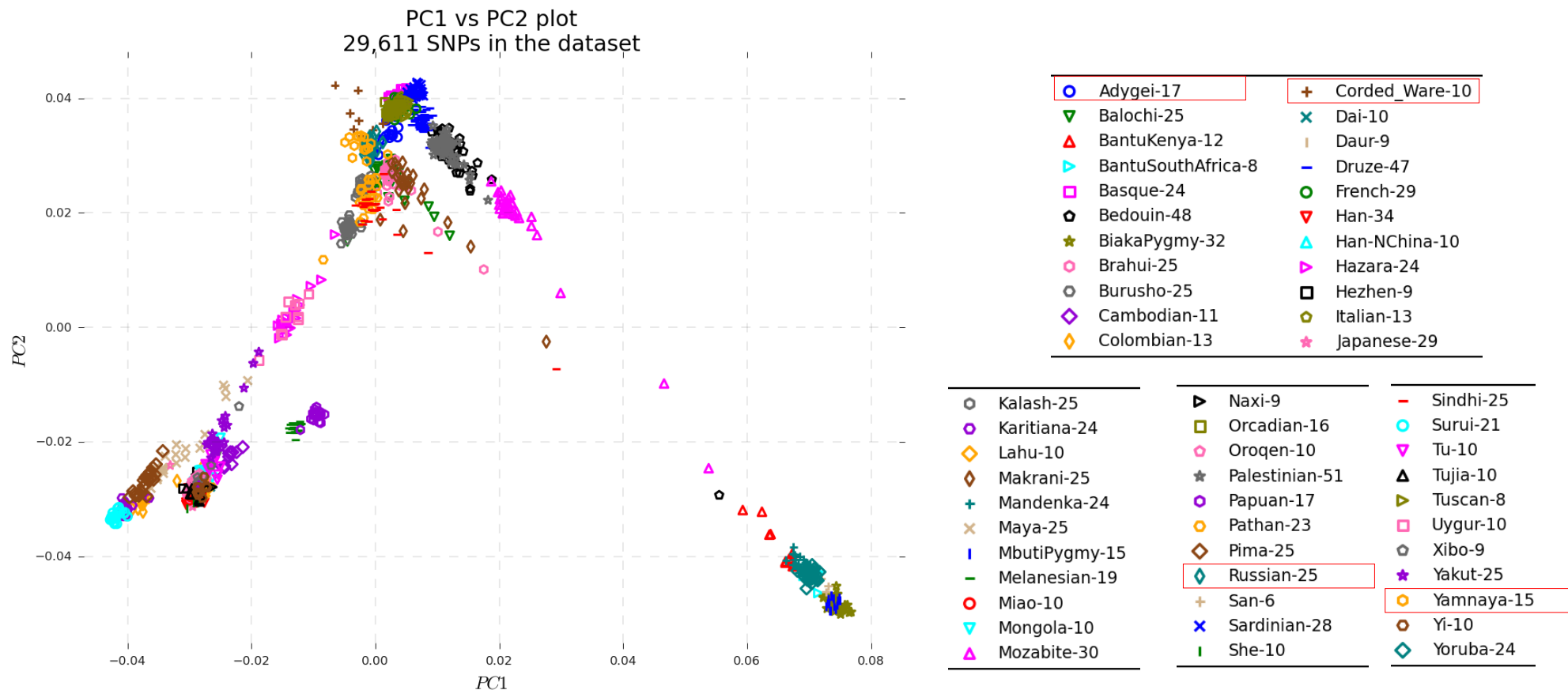
- Η εξάπλωση των ινδοευρωπαϊκών γλωσσών στην Ευρώπη από την 5η χιλιετία BP σχετίζεται με τις γραμμές γενετικής καταγωγής από τη στέπα κατά την έναρξη της Εποχής του Χαλκού. Έγινε ανάλυση αρχαίων γονιδιωμάτων από τη Μεσόγειο (5.200 ως 2.100 BP).
- Η άφιξη της στεπικής γραμμής καταγωγής στην Ισπανία, τη Γαλλία και την Ιταλία μετριάστηκε από την παρουσία των Bell Beaker (BB) της Δυτικής Ευρώπης, συμβάλλοντας πιθανότατα στην εμφάνιση της κελτικής γλώσσας.
- Αντίθετα, οι αρμενικοί και οι ελληνικοί πληθυσμοί δέχτηκαν την γραμμή καταγωγής της στέπας απευθείας από ομάδες Yamnaya της Ανατολικής Ευρώπης.
- Τα ευρήματά ευθυγραμμίζονται με μοντέλα γλωσσικής απόκλισης για την ινδοευρωπαϊκή γλωσσική οικογένεια.



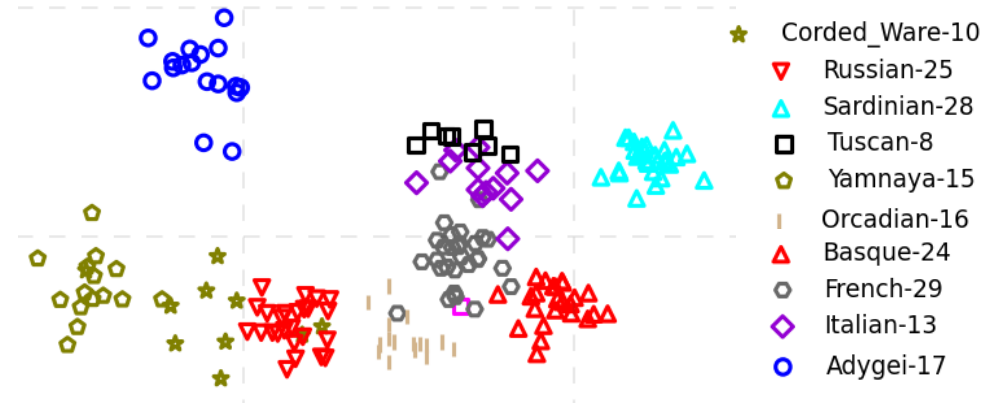
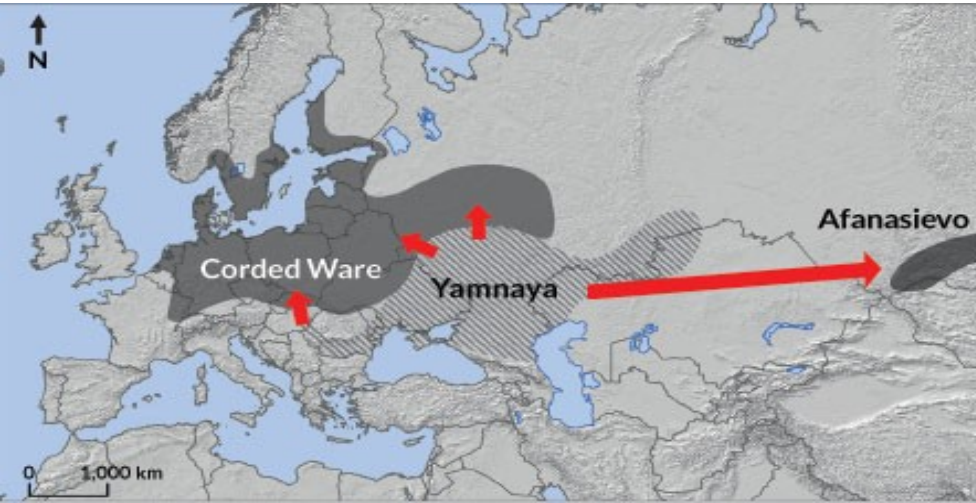
Αρχαίο DNA και οι λαοί της στέπας



Αρχαίο DNA και οι λαοί της στέπας



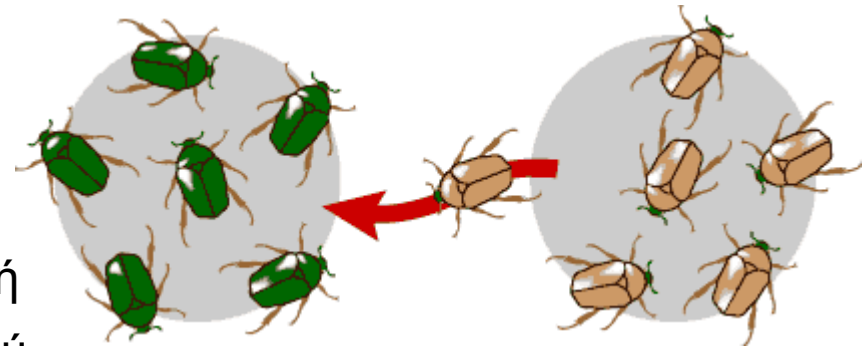
Αρχαίο DNA και οι λαοί της στέπας



- Μεταναστευση των Yamnaya προς την Ευρώπη διαμέσου της Ρωσίας - γενετική συσχέτιση του αρχαίου πληθυσμού Corded Ware με σύγχρονους πληθυσμούς από την περιοχή της Ρωσίας

Γονιδιακή ροή (gene flow)

- Λέγεται και μετανάστευση
- Μετακίνηση ατόμων ή γαμετών μεταξύ πληθυσμών (ομάδων) που καταλήγουν σε ανταλλαγή γενετικού υλικού
- Η μετανάστευση αλλάζει τις συχνότητες των αλληλομόρφων στους φυσικούς πληθυσμούς και καθορίζει σε μεγάλη έκταση τη γενετική τους διαφοροποίηση
- Η γονιδιακή ροή δρα αντίθετα στη γενετική εκτροπή
 - Αυξάνει το λειτουργικό μέγεθος του πληθυσμού
 - Αυξάνει τη γενετική ποικιλότητα μέσα στους πληθυσμούς
 - Μειώνει τη διαφοροποίηση μεταξύ πληθυσμών

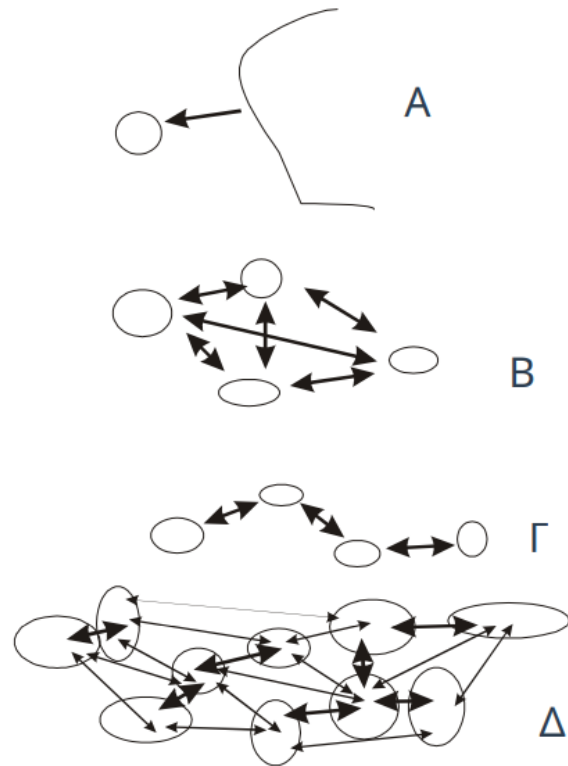


Ένταση ροής γονιδίων

- Η ροή γονιδίων μπορεί να έχει μεγάλη ή μικρή ένταση
 - Ανάλογα με την αλλαγή στις συχνότητες των αλληλομόρφων που προκαλείται εξ αιτίας της
- Η ένταση της γονιδιακής ροής εξαρτάται από:
 - τη διαφορά των συχνοτήτων των αλληλομόρφων μεταξύ των πληθυσμών που γίνεται η μετακίνηση και
 - το ποσοστό των ατόμων που μεταναστεύουν σε κάθε γενιά
- Όταν τα επίπεδα ροής γονιδίων μεταξύ των διαφορετικών (υπο-)πληθυσμών είναι μεγάλα, τότε υπάρχει ομογενοποίηση της γενετικής σύστασης του συνόλου
- Όταν αυτά είναι μικρά, τότε αυξάνει η διαφοροποίηση μεταξύ των πληθυσμών λόγω επιλογής, εκτροπής και μετάλλαξης

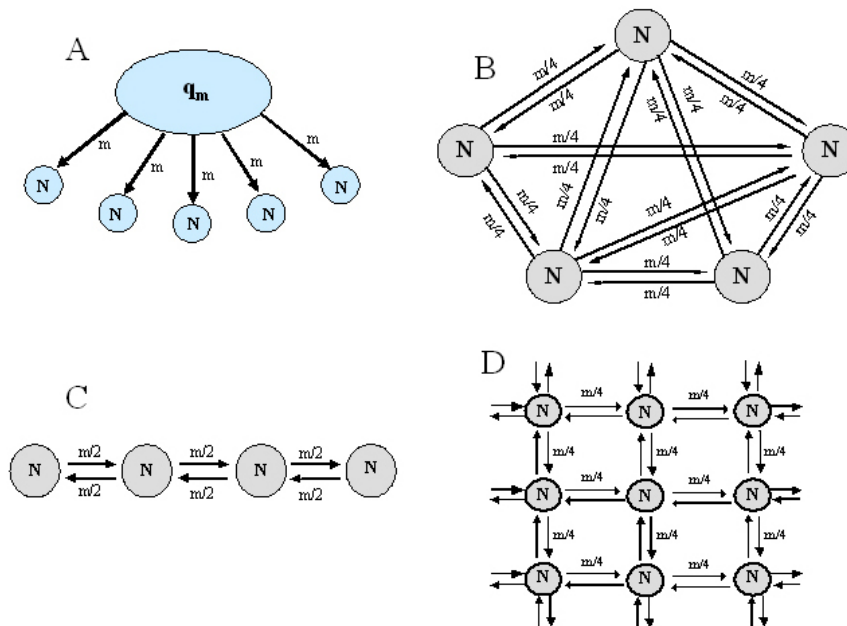
Μοντέλα γονιδιακής ροής

- [Α] Μοντέλο «ήπειρος-νησί» από μεγάλο σε μικρό πληθυσμό
- [Β] Μοντέλο «των νησιών» μεταξύ μικρών πληθυσμών κατά τυχαίο τρόπο
- [Γ] Μοντέλο «του βηματισμού» (stepping stone) μόνο μεταξύ γειτονικών πληθυσμών στη διάρκεια μιας γενιάς
- [Δ] Μοντέλο «απομόνωσης λόγω απόστασης» (isolation-by-distance) με εξάρτηση από την απόσταση μεταξύ πληθυσμών που αποτελούν μια συνέχεια

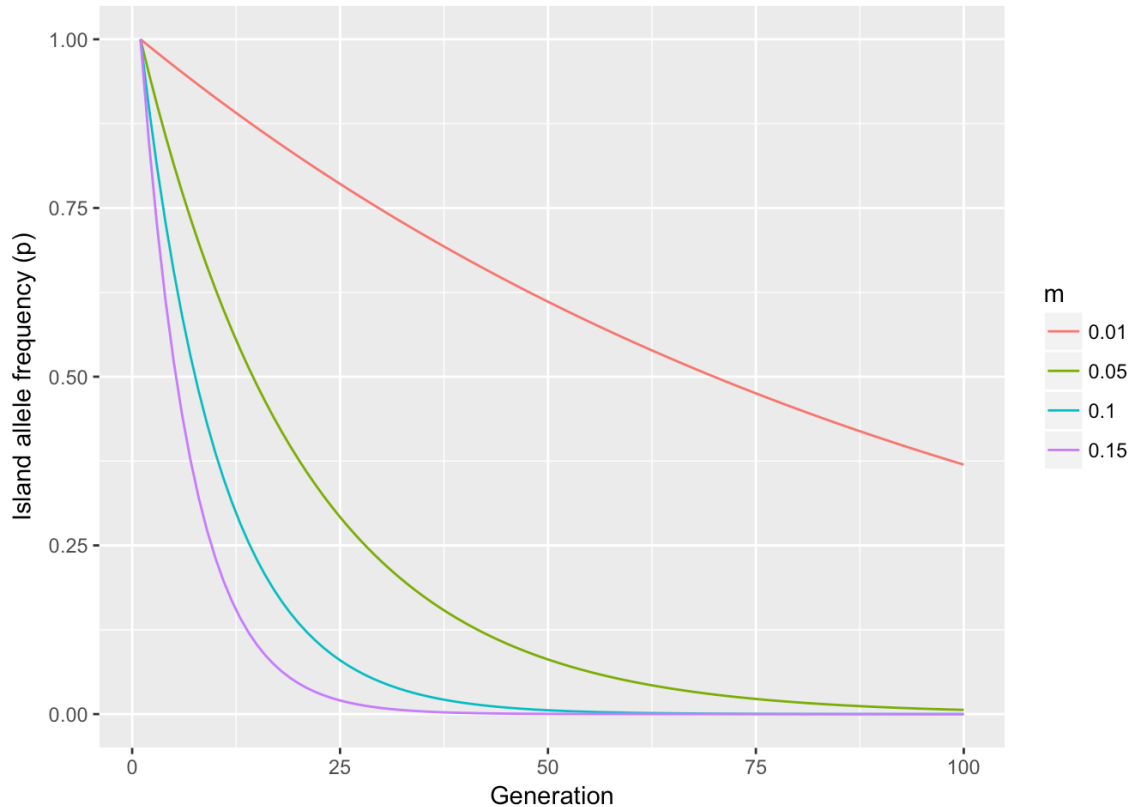


Μοντέλα γονιδιακής ροής

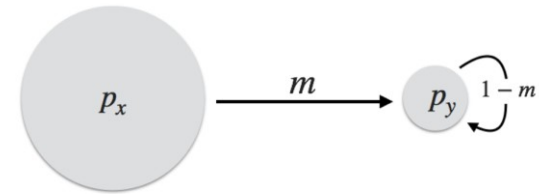
- Όλα τα μοντέλα γονιδιακής ροής έχουν το κοινό γνώρισμα της τάσης ομογενοποίησης των πληθυσμών
- Αν αυτή η τάση δεν εξισορροπηθεί, θα οδηγήσει στη σύγκλιση των συχνοτήτων των αλληλομόρφων προς κάποια μέση τιμή



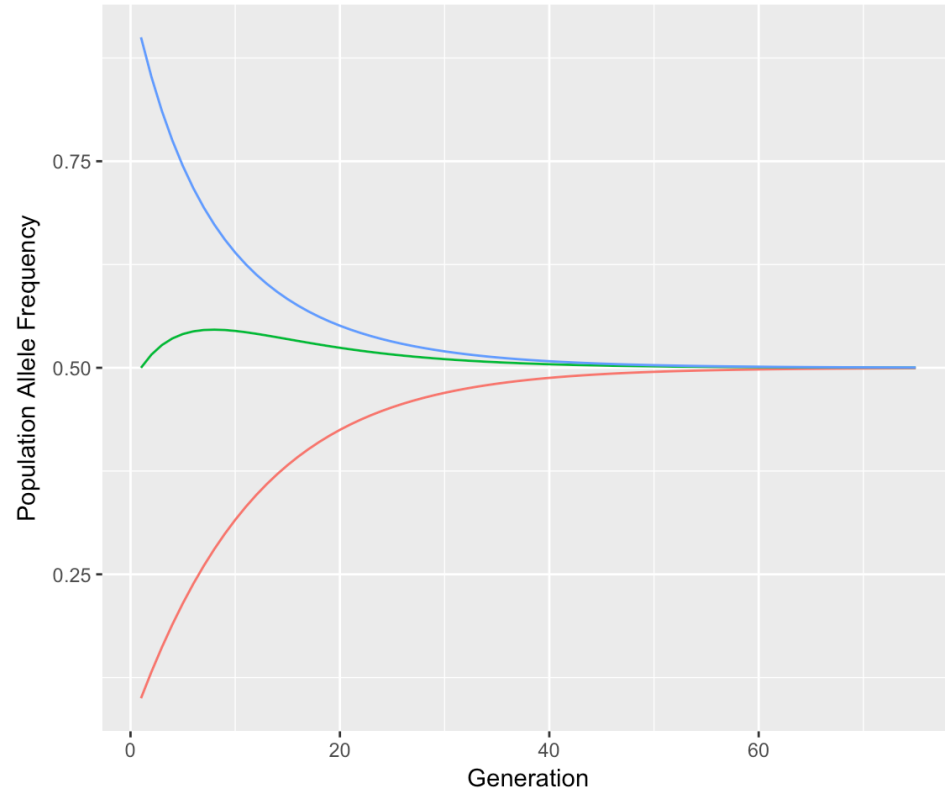
Αλλαγή συχνοτήτων αλληλομόρφων στο μοντέλο νησιού-ηπείρου



Συχνότητες αλληλόμορφων για έναν νησιωτικό πληθυσμό που είναι παγιωμένος για ένα αλληλόμορφο και δέχεται μετανάστες από πληθυσμό της ηπειρωτικής χώρας με διάφορους ρυθμούς (m), που δεν έχει το αλληλόμορφο που υπάρχει στο νησί.

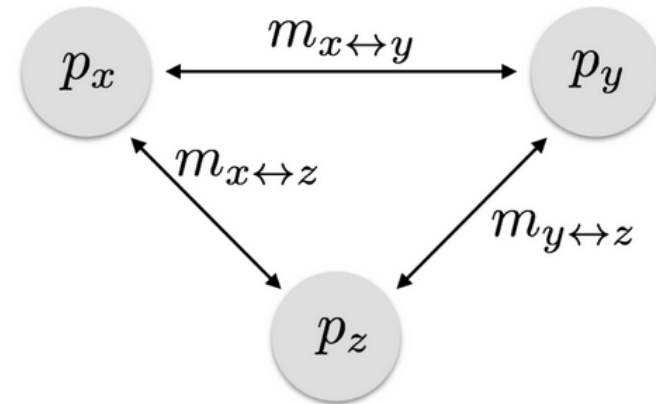


Αλλαγή συχνοτήτων αλληλομόρφων στο γενικό μοντέλο



Αλλαγές στις συχνότητες των αλληλομόρφων στον χρόνο για τρεις πληθυσμούς που συνδέονται μεταξύ τους με διαφορετικούς ρυθμούς ροής γονιδίων: ($m_{XY}=0.04$, $m_{XZ}=0.02$, $m_{YZ}=0.08$)

Population
— X
— Y
— Z

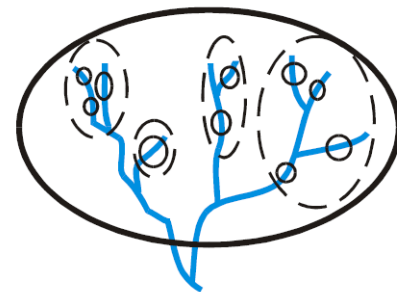
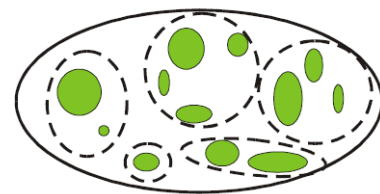


Γενετική διαφοροποίηση

- Γενετική ποικιλότητα ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς του ίδιου είδους
 - Γενετική απόσταση ανάμεσα σε δύο πληθυσμούς
 - Ή διαφορετικά είδη
 - Ή διαφορετικούς υποπληθυσμούς
 - Δείκτες γενετικής διαφοροποίησης ανάμεσα σε ένα σύνολο πληθυσμών / υποπληθυσμών
 - F statistics
 - AMOVA
 - PCA based
 - Model based
- Περιγραφή της **πληθυσμιακής δομής** ενός πληθυσμού ή ενός συνόλου πληθυσμών

Γενετική Δομή Πληθυσμών - Πληθυσμιακή Υποδιαίρεση

- Τα είδη συνήθως σχηματίζουν υποπληθυσμούς
 - πληθυσμιακή υποδιαίρεση
 - γενετική διαφοροποίηση (διαφορετικές γονιδιακές συχνότητες μεταξύ των υποπληθυσμών).
- Ιεραρχική δομή πληθυσμών: οι υποπληθυσμοί μπορούν να ομαδοποιηθούν σε ομάδες και αυτές με τη σειρά τους σε ευρύτερες ομάδες
 - π.χ. πληθυσμοί ψαριών στη λεκάνη απορροής ποταμού



Γενετική Δομή Πληθυσμών - Πληθυσμιακή Υποδιαίρεση



Αναμενόμενη ετεροζυγωτία (H_e)

$p = 0.5$ & $q = 0.5 \longrightarrow \dots\dots$

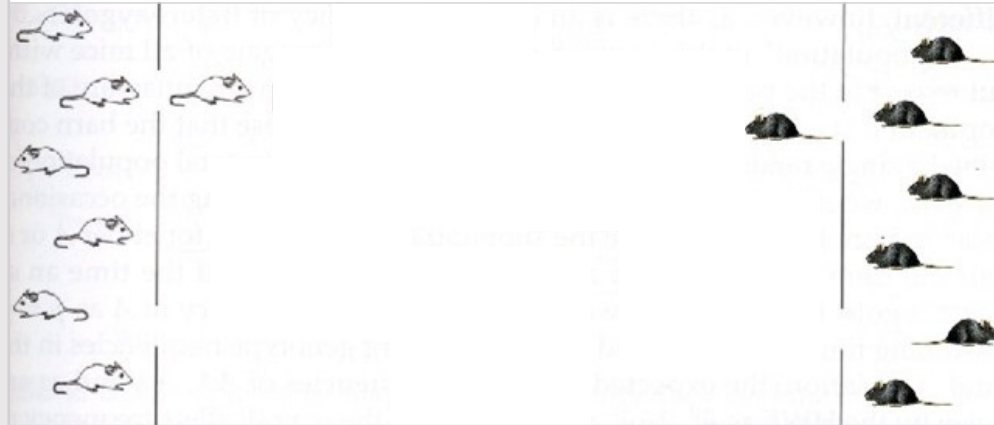
Γενετική Δομή Πληθυσμών - Πληθυσμιακή Υποδιαίρεση



Αναμενόμενη ετεροζυγωτία (H_e)

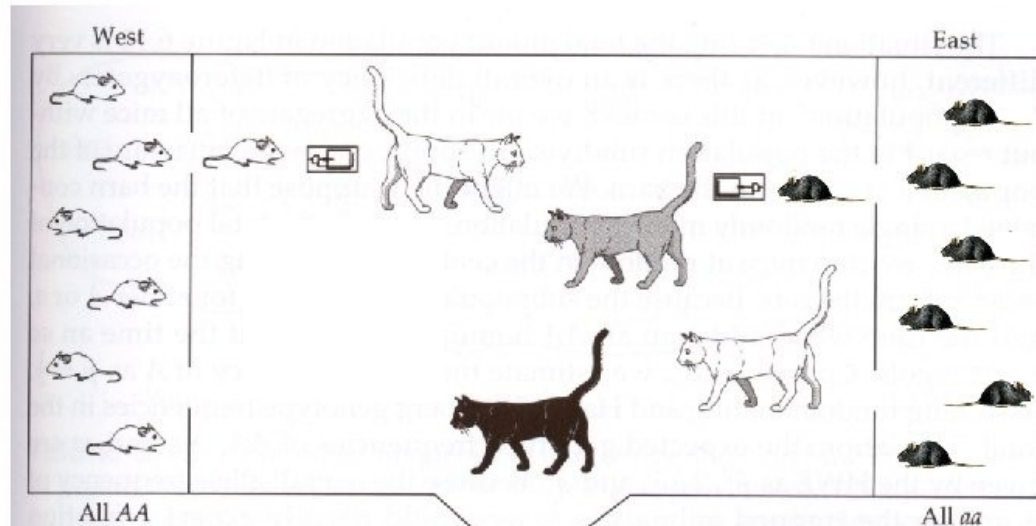
$$p = 0.5 \text{ \& } q = 0.5 \longrightarrow 0.5$$

Γενετική Δομή Πληθυσμών - Πληθυσμιακή Υποδιαίρεση



Γενετική Δομή Πληθυσμών - Πληθυσμιακή Υποδιαίρεση

Wahlund Effect

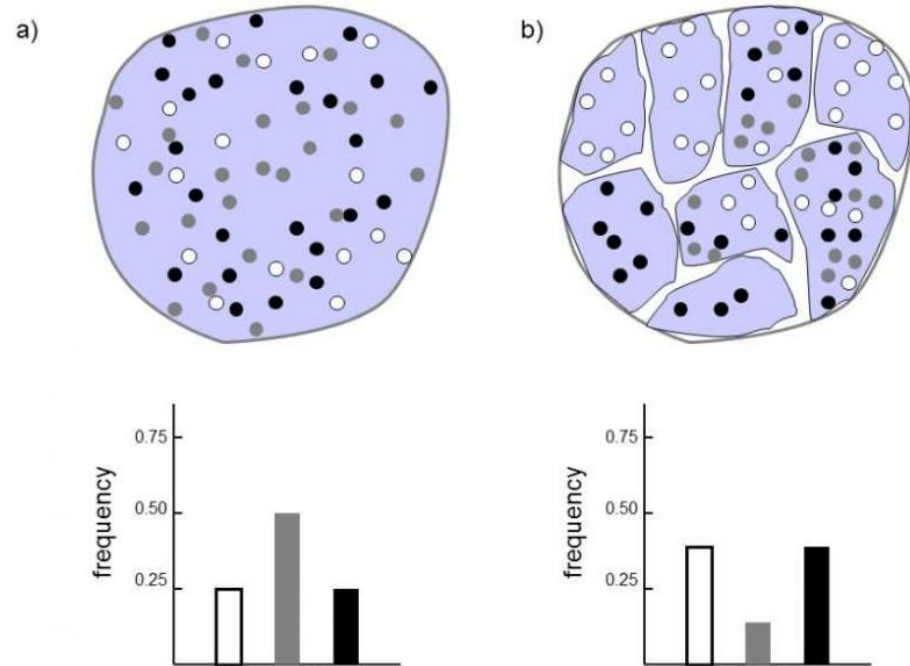


Hartl and Clark 1997

Trapped mice will always be homozygous even though $H_E = 0.5$

Φαινόμενο Wahlund

- Πολλές φορές η υποδιαίρεση ενός πληθυσμού σε υποπληθυσμούς δεν είναι εμφανής
 - Πληθυσμός δέντρων με συγκέντρωση των απογόνων (από σπέρματα) κοντά στους θηλυκούς γονείς
 - Πληθυσμός ανθρώπων με πολιτιστικούς ή θρησκευτικούς φραγμούς στην αναπαραγωγή
- Ακόμα και να υπάρχει ισορροπία HW στους υποπληθυσμούς, στο σύνολο έχουμε έλλειμμα ετερόζυγων
 - Sten Wahlund (1928)



Φαινόμενο Wahlund

$$\bar{Q} = \bar{q}^2 + V_q$$

$$\bar{H} = 2\bar{p}\bar{q} - 2V_q$$

$$\bar{P} = \bar{p}^2 + V_q$$

- Λόγω της υποδιαίρεσης του πληθυσμού: αυξάνονται οι ομόζυγοι κατά V_q & μειώνονται οι ετερόζυγοι κατά $2V_q$
 - Όπου V_q η διακύμανση της συχνότητας του αλληλομόρφου a
- Όσο πιο διαφορετικοί γενετικά είναι μεταξύ τους οι υποπληθυσμοί, τόσο πιο μεγάλη είναι η απόκλιση του συνόλου από την ισορροπία
 - Μειώνονται οι ετερόζυγοι
 - Αυξάνονται οι ομόζυγοι

Δείκτης F

- Δείκτης που υπολογίζει το έλλειμμα ετεροζυγωτίας (ετερόζυγων γονότυπων) σε έναν πληθυσμό
- Η σύγκριση μεταξύ της παρατηρούμενης και αναμενόμενης ετεροζυγωτίας
 - Όταν $F > 0$ τότε υπάρχει περίσσια ομόζυγων γονοτύπων στον πληθυσμό,
 - ενώ όταν $F < 0$ περίσσια ετερόζυγων
- Σε έναν πληθυσμό ισορροπίας ισχύει $F = 0$
 - Επειδή **$H_e = H_o$**

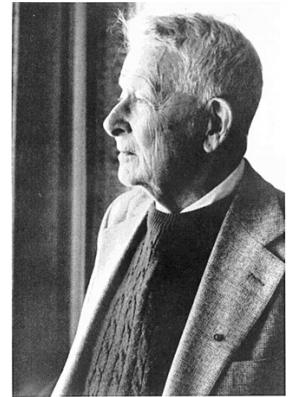
$$F = \frac{H_E - H_O}{H_E} = \frac{2pq - H_O}{2pq}$$

Πληθυσμιακή υποδιαίρεση: συντελεστές F

$$F_{IT} = F_{IS} + (1 - F_{IS})F_{ST}$$

- Όταν υπάρχει πληθυσμιακή δομή, τότε ο συντελεστής F μπορεί να υπολογιστεί
 - Για τα άτομα ενός πληθυσμού F_{IT}
 - Για τα άτομα που ανήκουν στον ίδιο υποπληθυσμό F_{IS}
 - Για τους υποπληθυσμούς ενός πληθυσμού F_{ST}

Wright's F statistics



Sewall Wright

Δείκτης διαφοροποίησης F_{ST}

$$F_{ST} = \frac{F_{IT} - F_{IS}}{1 - F_{IS}}$$

- Είναι μέτρηση της διαφοροποίησης μεταξύ των υποπληθυσμών και είναι πάντα θετική
 - Ευρέως χρησιμοποιούμενη σε πληθυσμιακές μελέτες φυσικών ειδών
 - Τα F_{IS} και F_{IT} μπορούν να μετρηθούν με την απόκλιση από την ισορροπία HW
 - Το F_{ST} μετράει ουσιαστικά τη μείωση της ετεροζυγωτίας λόγω πληθυσμιακής υποδιαίρεσης

Ιδιότητες του F_{ST}

$F_{ST} = 0$ (min)

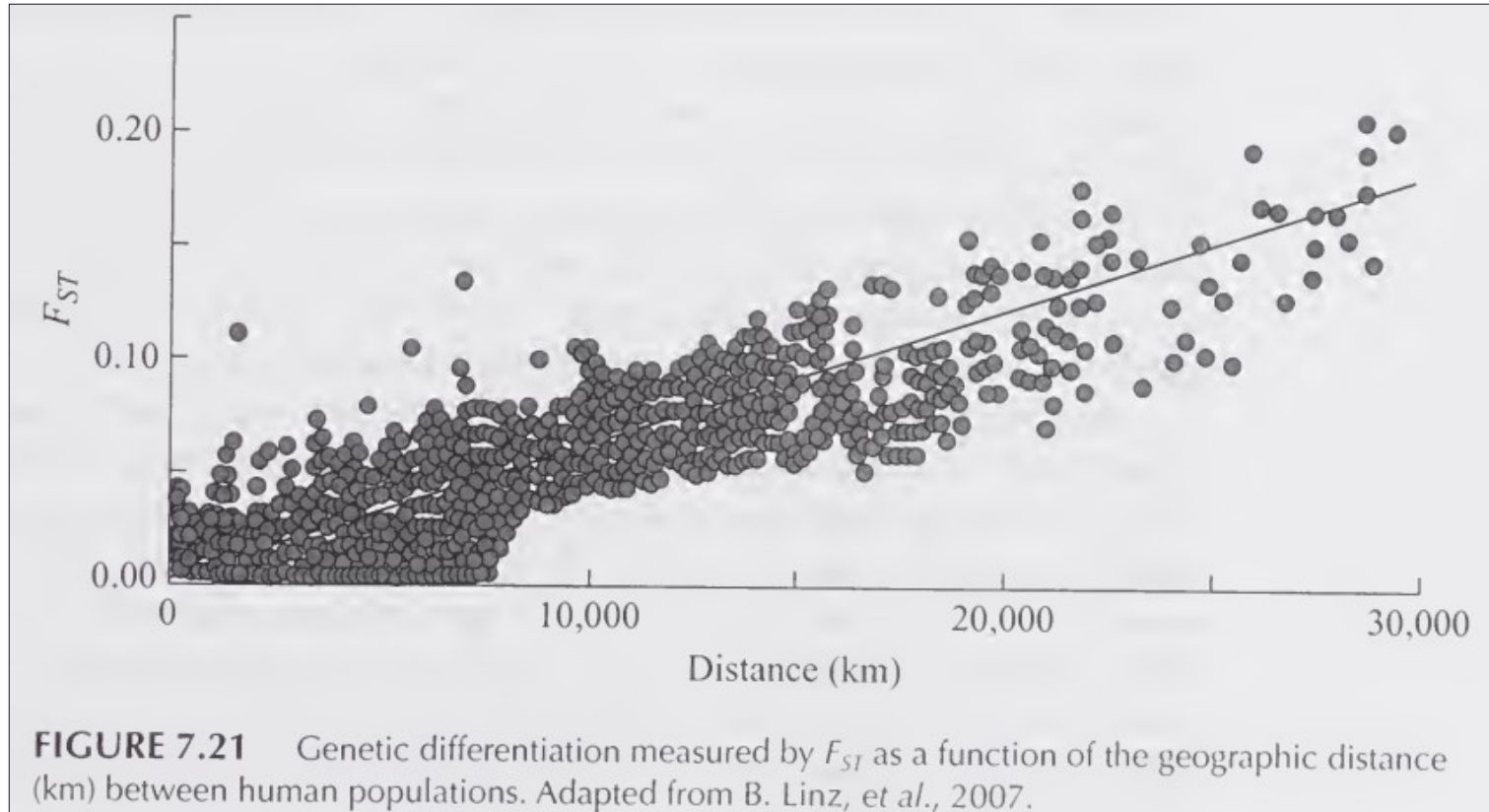
- Καμία διαφοροποίηση: οι συχνότητες των αλληλομόρφων είναι ίδιες ανάμεσα στους (υπο)πληθυσμούς που μελετάμε

$F_{ST} = 1$ (max)

- Σε κάθε (υπο)πληθυσμός είναι παγιωμένο (fixed) διαφορετικό αλληλόμορφο

F_{ST}	Γενετική διαφοροποίηση
0 – 0.05	μικρή
0.05 – 0.15	μεσαία
0.15 – 0.25	μεγάλη
> 0.25	πολύ μεγάλη

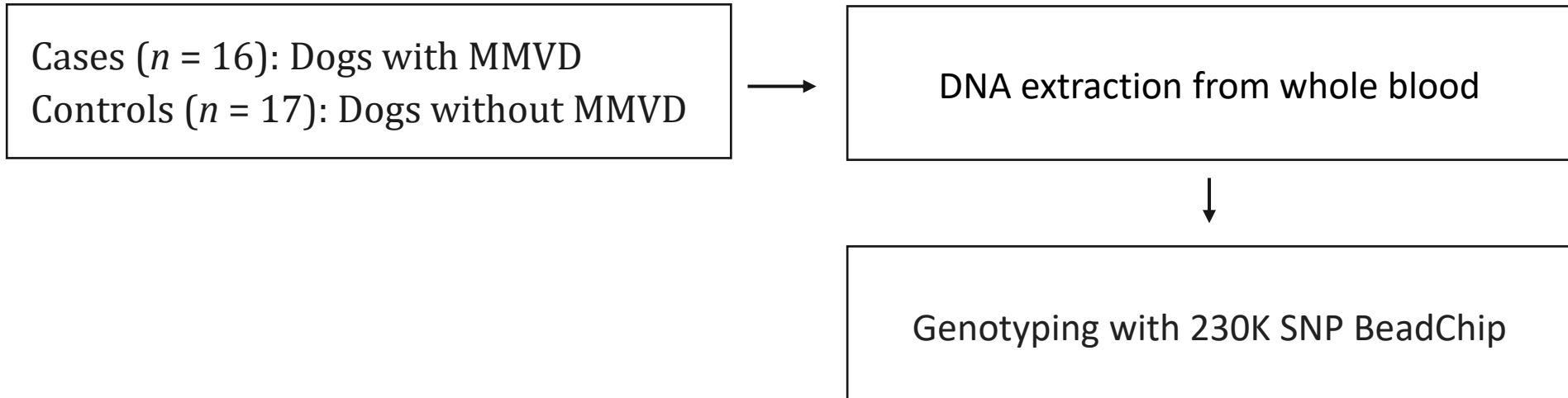
Διαφοροποίηση και το μοντέλο stepping stone



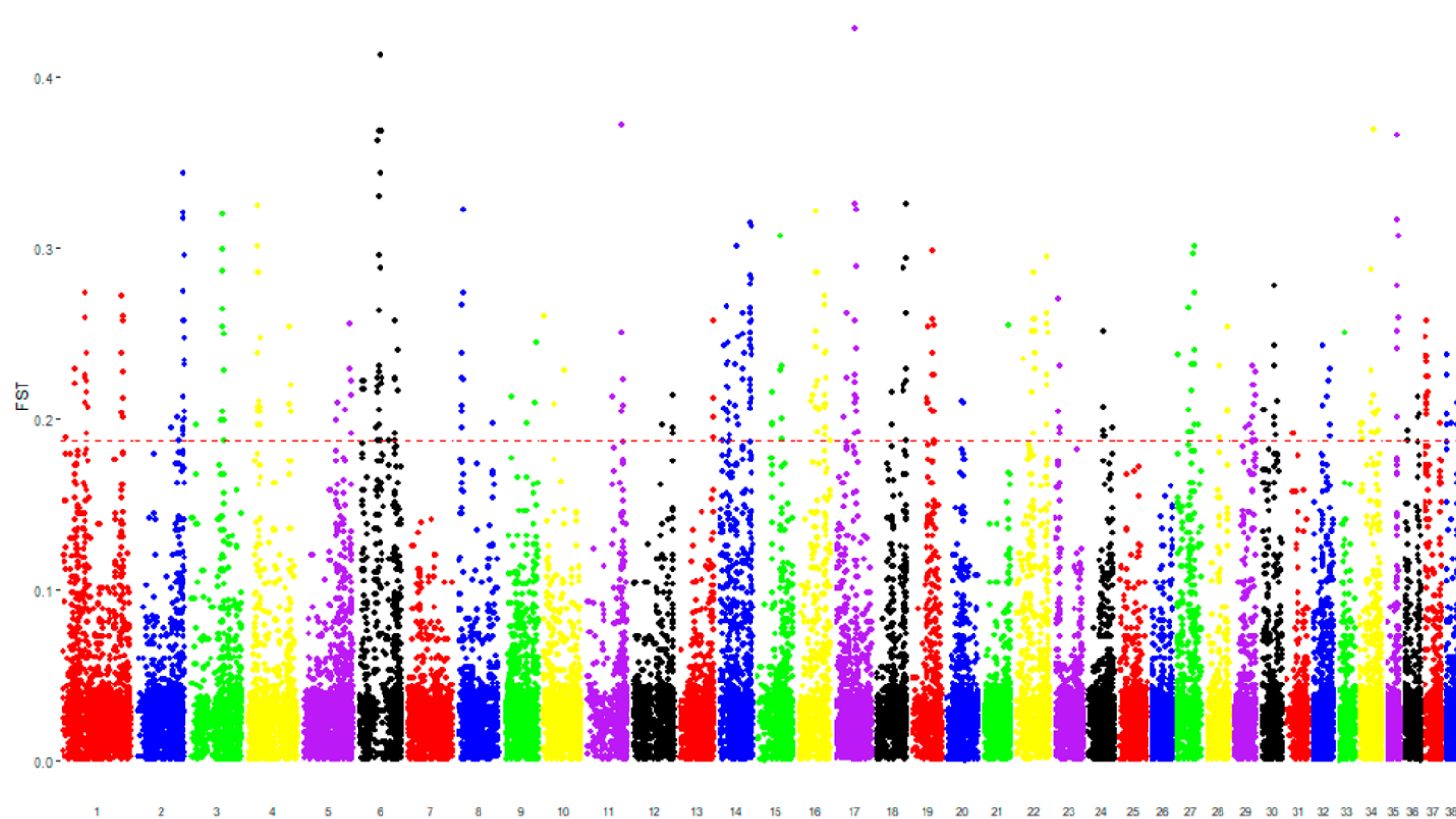
A Genomic Study



- MMVD: Myxomatous mitral valve disease → the most common acquired cardiopathy in dogs
- Cavalier King Charles spaniels (CKCSs) → highest incidence of MMVD

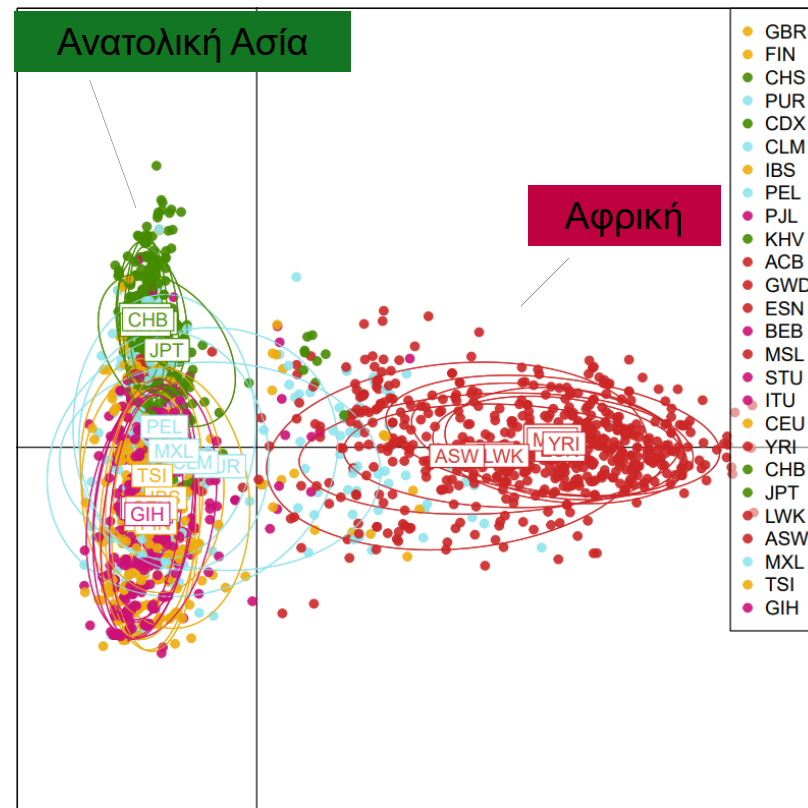


Manhattan plots of the Wright's fixation index (F_{ST})



Κατάταξη σε γενετικές ομάδες

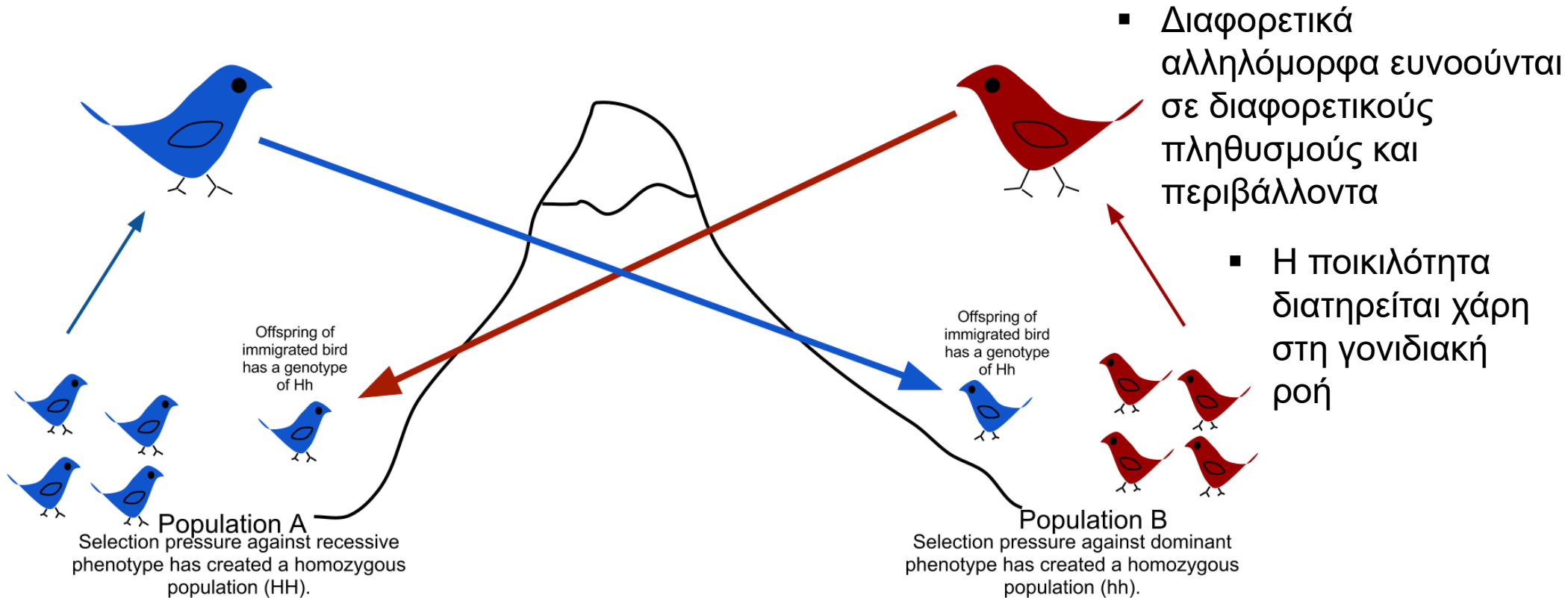
- Συχνά δεν γνωρίζουμε από πριν αν ένας πληθυσμός έχει γενετική δομή ή όχι
- Με μια σειρά αναλύσεων μπορούμε να διακρίνουμε την ύπαρξη γενετικών ομάδων (clusters) μέσα σε ένα σύνολο δεδομένων
- Ανάλυση διακριτότητας βασισμένη σε PCA ανάμεσα σε 25 ανθρώπινους πληθυσμούς για τα γονίδια *LZTFL1* και *CCR9*, που είναι σημαντικά για τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος και σχετίζονται με την απόκριση απέναντι σε προσβολή από COVID-19.
- Διακρίνονται καθαρά οι πληθυσμοί αφρικανικής καταγωγής από τους υπόλοιπους ενώ ο δεύτερος άξονας διαχωρίζει τους πληθυσμούς της ανατολικής Ασίας.



Γονιδιακή ροή και φυσική επιλογή

- Έστω ότι ένα αλληλόμορφο είναι υπολειπόμενο στον πληθυσμό και διατηρείται σε χαμηλή συχνότητα
- Το αλληλόμορφο αυτό είναι δυνατό να φτάσει στον πληθυσμό μέσω μετανάστευσης (γονιδιακής ροής) από άλλους πληθυσμούς, όπου το αλληλόμορφο βρίσκεται σε υψηλή συχνότητα
- Η ροή γονιδίων **καθυστερεί** την προσαρμογή στην περίπτωση αυτή
 - Όμως εμπλουτίζει συνεχώς τη γενετική ποικιλότητα του πληθυσμού

Γονιδιακή ροή και φυσική επιλογή



Γονιδιακή ροή και γενετική εκτροπή

- Ισορροπία γονιδιακής ροής - γενετικής εκτροπής
 - Η γενετική εκτροπή τείνει να επιβάλει μονομορφισμό σε κάποιους πληθυσμούς, αλλά για διαφορετικά αλληλόμορφα σε διαφορετικούς πληθυσμούς
 - Η γονιδιακή ροή εισάγει νέα αλληλόμορφα σε έναν πληθυσμό από άλλους πληθυσμούς
- Η γονιδιακή ροή δρα **αντίθετα** στη γενετική εκτροπή
 - Διατηρεί τη γενετική ποικιλότητα μέσα στους πληθυσμούς
 - Αποτρέπει τη διαφοροποίηση ανάμεσα τους πληθυσμούς

Ισορροπία ροής γονιδίων & εκτροπής

- Μπορούμε να υπολογίσουμε τον αριθμό των ατόμων που μετανάστευσαν ανά γενιά:
- Ο συγκεκριμένος τύπος χρησιμοποιείται συχνά για τον υπολογισμό της μετανάστευσης στα ζώα

Προσοχή: Το μοντέλο είναι θεωρητικό!

$$F_{ST} = \frac{(1 - m)^2}{2N - (2N - 1)(1 - m)^2}$$



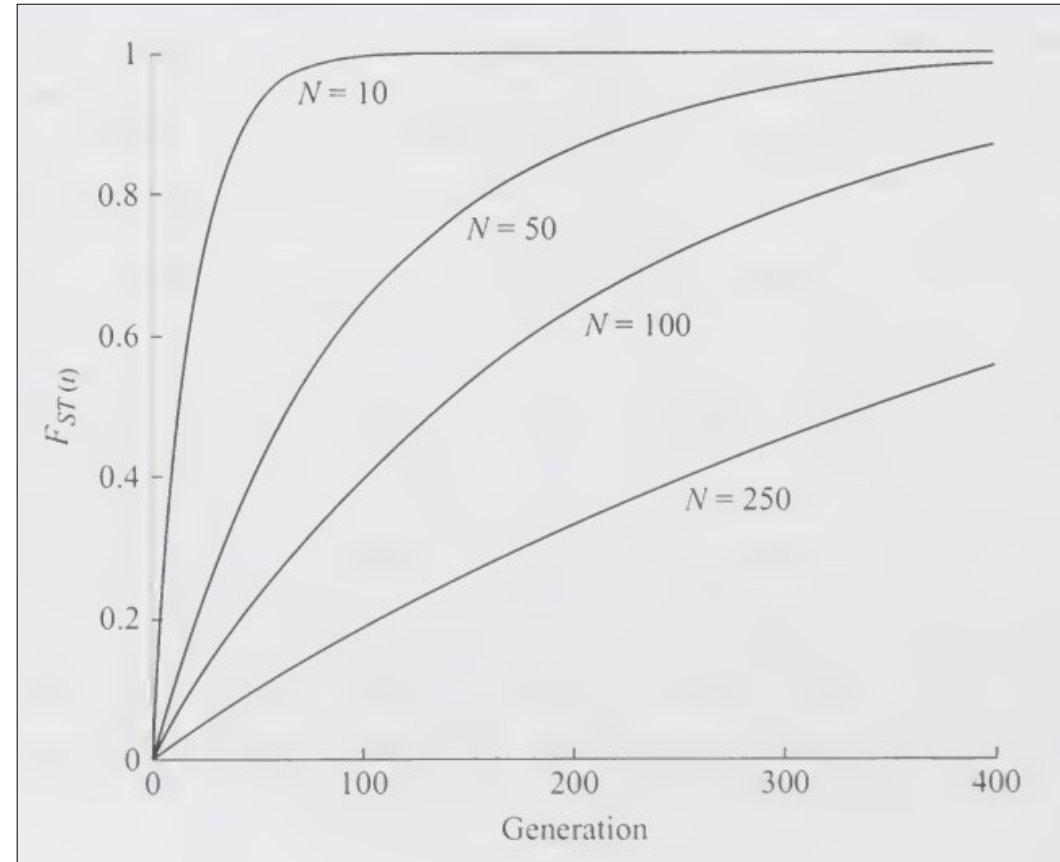
$$F_{ST} \approx \frac{1}{4Nm + 1}$$



$$Nm \cong \left(\frac{1 - F_{st}}{4F_{st}} \right)$$

Γενετική εκτροπή και διαφοροποίηση

- Όταν απουσιάζει η ροή γονιδίων, σε ένα σύνολο πληθυσμών πεπερασμένου μεγέθους, η γενετική εκτροπή οδηγεί σε αύξηση της διαφοροποίησης
- Στην εικόνα, ένα σύνολο πληθυσμών ξεκινά με $F_{ST} = 0$ και μηδενική ροή γονιδίων
- Ανάλογα με το μέγεθος των πληθυσμών, η διαφοροποίηση αυξάνει στον χρόνο



Γενετική εκτροπή και διαφοροποίηση

- Η συνύπαρξη ροής γονιδίων και εκτροπής οδηγεί σε ισορροπία
- Οι δύο δυνάμεις δρουν αντίθετα
- Στην εικόνα βλέπουμε τρεις περιπτώσεις ροής γονιδίων (m) σε πληθυσμούς διαφορετικών μεγεθών (N)
- Οι κύκλοι συμβολίζουν τον μέσο χρόνο επίτευξης της ισορροπίας

