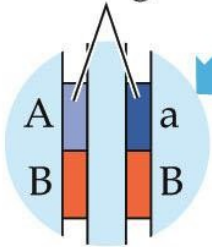


Πληθυσμιακή δομή: ποικιλότητα και διαφοροποίηση

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΛΗΘΥΣΜΩΝ & ΕΞΕΛΙΞΗ

two different alleles of gene A



Individual genes
A and B

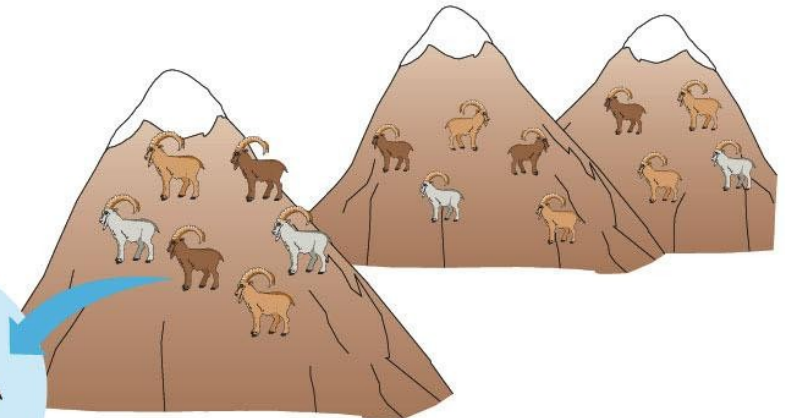
Chromosomes
(one from each parent)

Within-individual variation

Individual

Within-population variation

Among-population variation



Γενετική ποικιλότητα

Αναμενόμενη ετεροζυγωτία

- **Ετεροζυγωτία (H):** το ποσοστό των ατόμων που είναι ετερόζυγα σε ένα γενετικό τόπο
- Σε έναν πληθυσμό ισορροπίας, η ετεροζυγωτία εξαρτάται μόνο από την ισοκατανομή των συχνοτήτων των αλληλομόρφων στον πληθυσμό
 - Λέγεται αναμενόμενη ετεροζυγωτία (H_e) καθώς είναι αυτή που αναμένουμε κάτω από συνθήκες ισορροπίας
 - Η μέγιστη τιμή της επιτυγχάνεται κάτω από τη μέγιστη δυνατή ισοκατανομή των συχνοτήτων των αλληλομόρφων σε έναν γονιδιακό τόπο σε έναν πληθυσμό: $H_{max} = \frac{n-1}{n}$
 - Η αναμενόμενη ετεροζυγωτία χρησιμοποιείται σαν μέτρο γενετικής ποικιλότητας σε πραγματικούς πληθυσμούς
- **Αναμενόμενη ετεροζυγωτία H_e :**
 - $H_e = 2pq = 1 - (p^2 + q^2)$ για δύο αλληλόμορφα $H_e = 1 - \sum p_i^2$
 - $H_e = 1 - (p^2 + q^2 + r^2 + \dots + n^2)$ για n αλληλόμορφα

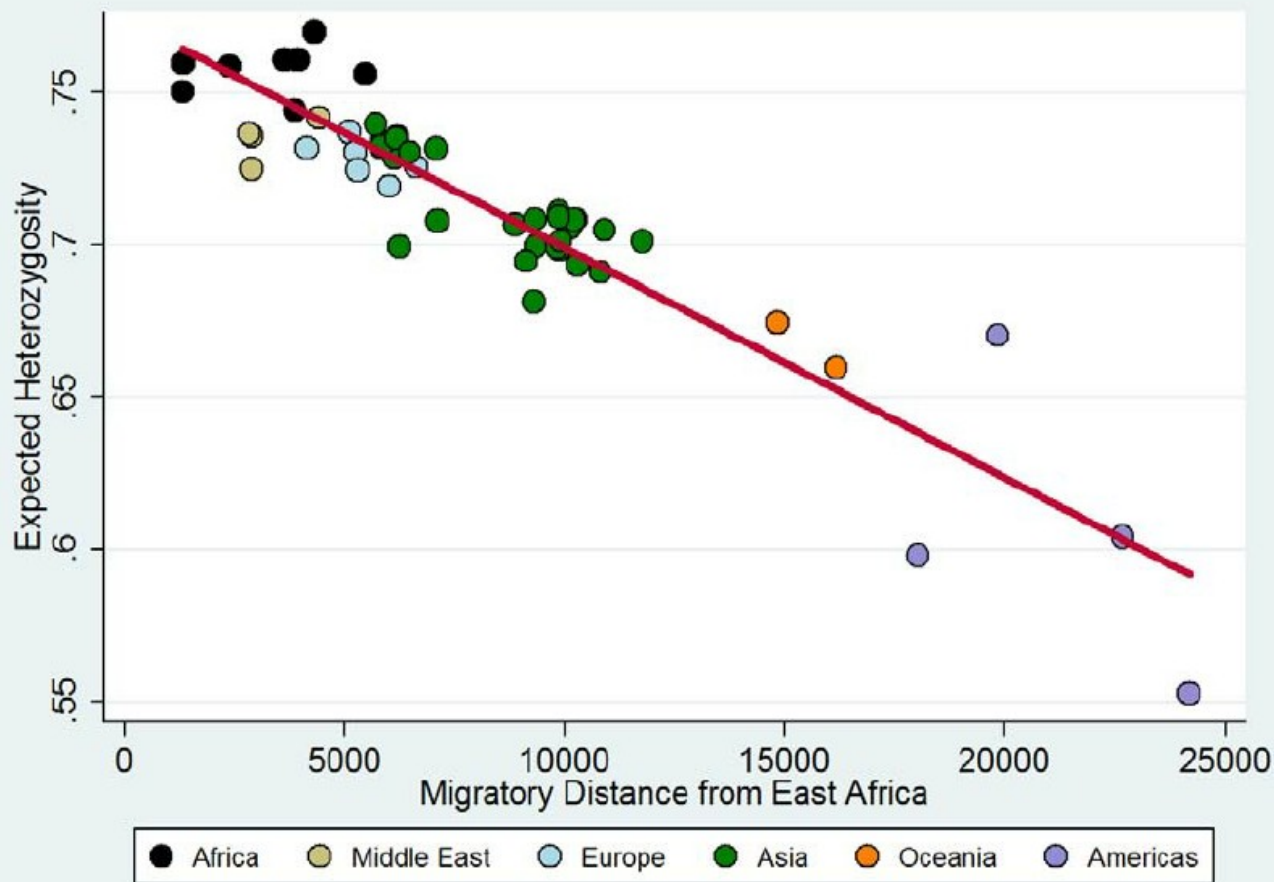
Αναμενόμενη ετεροζυγωτία

- Η αναμενόμενη ετεροζυγωτία αποτελεί δείκτη γενετικής ποικιλότητας (gene diversity) και υπολογίζεται από τις συχνότητες των αλληλομόρφων σε γενετικά δεδομένα πληθυσμών και συμβολίζεται με H_e
 - Δηλώνει την πιθανότητα να επιλεγούν σε δύο διαδοχικές τυχαίες δειγματοληψίες διαφορετικά αλληλόμορφα
 - Δηλώνει την πιθανότητα, σε έναν πληθυσμό τυχαίας αναπαραγωγής (ισορροπίας), να καταλήξουν στον ίδιο γονότυπο δύο διαφορετικά αλληλόμορφα

Παρατηρούμενη ετεροζυγωτία

- **Αντίστοιχα υπάρχει και η παρατηρούμενη ετεροζυγωτία (observed heterozygosity) H_o , από απλή καταμέτρηση ετερόζυγων γονοτύπων σε έναν πληθυσμό**
 - Σε έναν πληθυσμό ισορροπίας ισχύει $H_e = H_o$
 - Αποκλίσεις των δύο μεγεθών H_e και H_o αξιοποιούνται για την περιγραφή της δράσης διαφόρων εξελικτικών δυνάμεων
- **Σε έναν φυσικό πληθυσμό (διπλοειδές γονιδίωμα), η παρατηρούμενη ετεροζυγωτία εξαρτάται από τις συχνότητες των αλληλομόρφων και το ποσοστό τυχαίων συζεύξεων (random mating) στο αναπαραγωγικό σύστημα**

Αναμενόμενη ετεροζυγωτία στον άνθρωπο από το Human Genome Diversity Project



- Μεταβολή της αναμενόμενης ετεροζυγωτίας σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ανθρώπων και σε 783 γονιδιακούς τόπους μικροδορυφόρων, σε σχέση με την απόσταση από την ανατολική Αφρική
- Η υψηλή συσχέτιση (R^2) επιβεβαιώνει το σενάριο “out of Africa” (Ramachandran et al. 2005)

Γενετική διαφοροποίηση

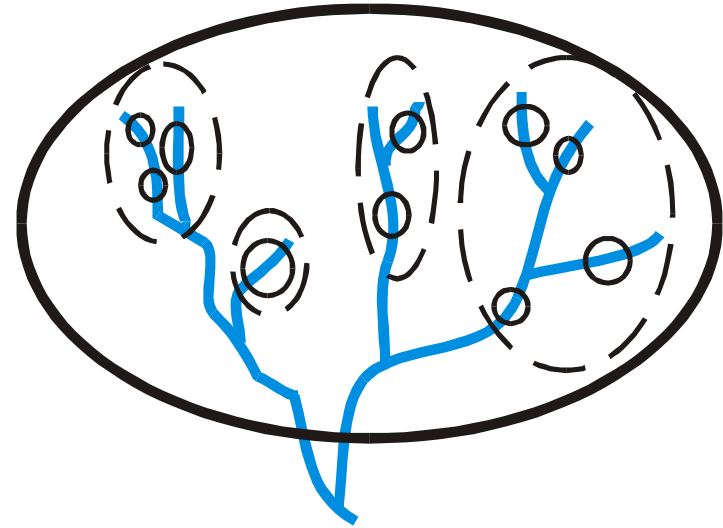
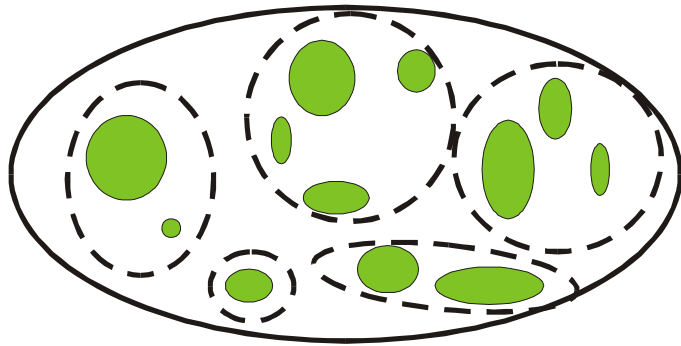
Γενετική διαφοροποίηση

- **Γενετική ποικιλότητα ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς του ίδιου είδους**
 - Η διαφορετικά είδη
 - Η διαφορετικούς υποπληθυσμούς
- **Γενετική απόσταση ανάμεσα σε δύο πληθυσμούς**
- **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

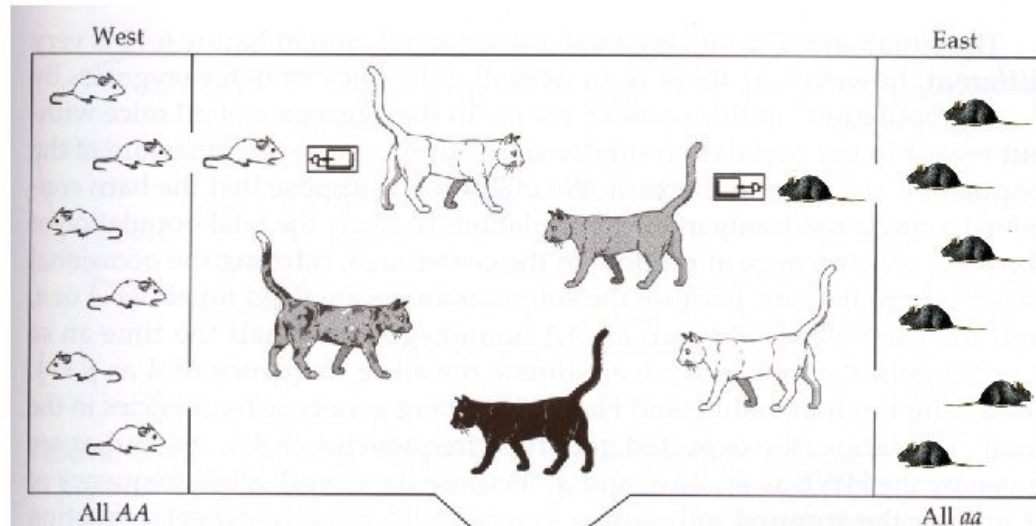
- **Τα είδη συνήθως σχηματίζουν υποπληθυσμούς**
 - πληθυσμιακή υποδιαίρεση
 - γενετική διαφοροποίηση (διαφορετικές γονιδιακές συχνότητες μεταξύ των υποπληθυσμών)
- **Ιεραρχική δομή πληθυσμών: οι υποπληθυσμοί μπορούν να ομαδοποιηθούν σε ομάδες και αυτές με τη σειρά τους σε ευρύτερες ομάδες**
 - π.χ. πληθυσμοί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

Γενετική Δομή Πληθυσμών - Πληθυσμιακή Υποδιαίρεση



Γενετική Δομή Πληθυσμών - Πληθυσμιακή Υποδιαίρεση

Wahlund Effect

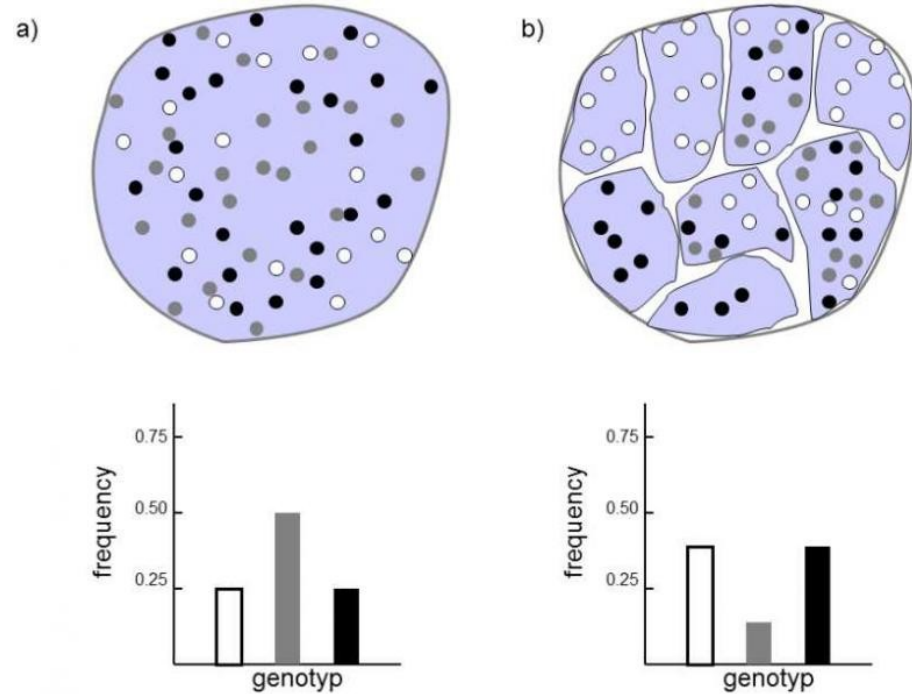


Hartl and Clark 1997

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 ο καθένας και κατά $2V_q$ μειώνονται οι ετερόζυγοι
 - 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



F-statistics

Δείκτης F

- Δείκτης που υπολογίζει το έλλειμμα ετεροζυγωτίας (ετερόζυγων γονότυπων) σε έναν πληθυσμό

- Λέγεται και δείκτης **ομομειξίας** F (θα δούμε πιο κάτω γιατί)

- Η σύγκριση μεταξύ της παρατηρούμενης και αναμενόμενης ετεροζυγωτίας

- Όταν $F > 0$ τότε υπάρχει περίσσια ομόζυγων γονοτύπων στον πληθυσμό,

- ενώ όταν $F < 0$ περίσσια ετερόζυγων

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

- Σε έναν πληθυσμό ισορροπίας ισχύει $F = 0$

- Επειδή $H_e = H_o$

Πληθυσμιακή υποδιαίρεση: συντελεστές F

- 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}

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

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

Δείκτης διαφοροποίησης G_{ST}

- Για πολλαπλά γονίδια, είναι H_0 η μέση παρατηρούμενη ετεροζυγωτία σε έναν υποπληθυσμό, H_S η μέση αναμενόμενη ετεροζυγωτία σε έναν υποπληθυσμό και H_T η μέση συνολική αναμενόμενη ετεροζυγωτία ενός πληθυσμού
- Μπορούμε τελικά να υπολογίσουμε τη διαφοροποίηση ανάμεσα στους υποπληθυσμούς σαν συνάρτηση της αναμενόμενης ετεροζυγωτίας στον πληθυσμό και στους υποπληθυσμούς

$$\bar{F}_{IS} = \frac{\bar{H}_S - \bar{H}_0}{\bar{H}_S}$$

$$\bar{F}_{IT} = \frac{\bar{H}_T - \bar{H}_0}{\bar{H}_T}$$

$$\bar{F}_{ST} = \frac{\bar{H}_T - \bar{H}_S}{\bar{H}_T}$$

$$G_{ST} = \frac{H_T - H_S}{H_T}$$



M. Nei

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

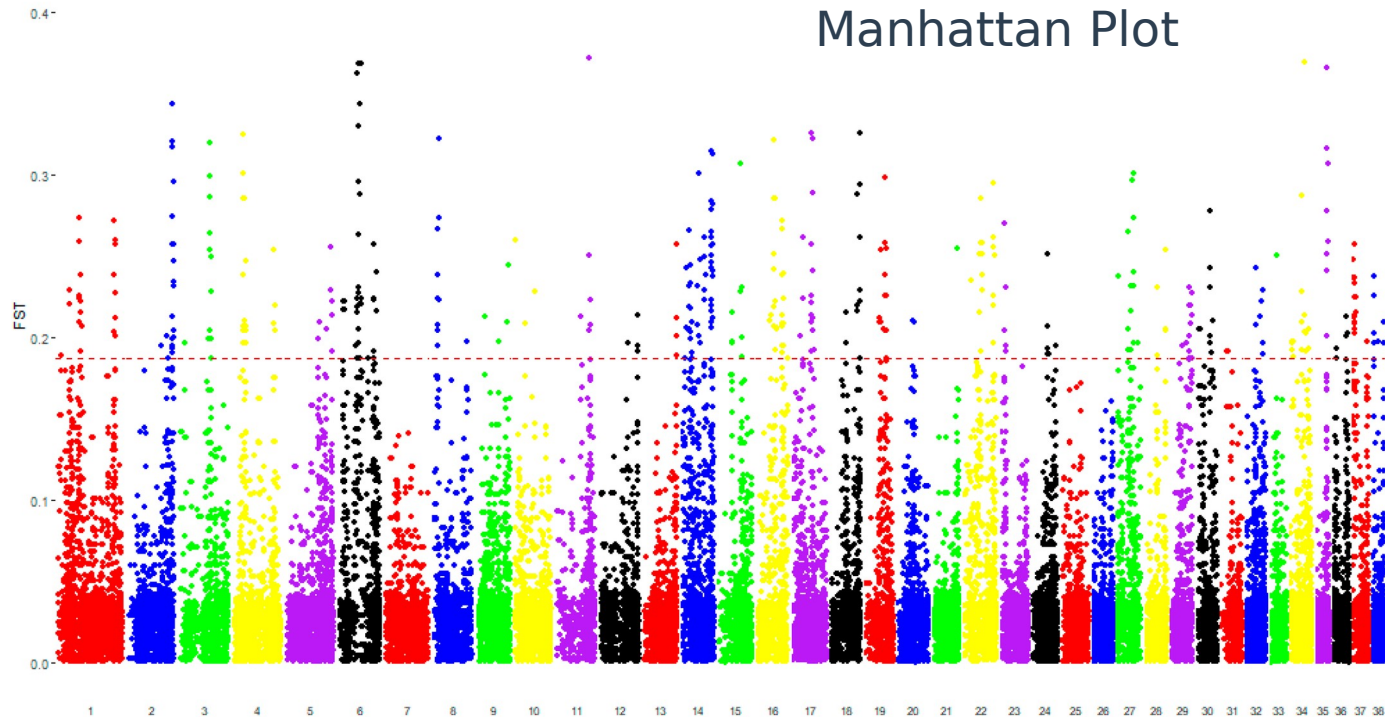
F_{ST}	Γενετική διαφοροποίηση
0 – 0.05	μικρή
0.05 – 0.15	μεσαία
0.15 – 0.25	μεγάλη
> 0.25	πολύ μεγάλη

Χρήση του F_{ST}

Οργανισμός	Πληθυσμοί	Γενετικοί Τόποι	F_{ST}
Άνθρωπος (τρεις ήπειροι)	3	35	0,069
Άνθρωπος - Γιανομάμα (Αμαζόνιος)	37	15	0,077
Ποντίκι (<i>Mus musculus</i>)	4	40	0,113
<i>Drosophila equinoxialis</i>	5	27	0,109
Φυτό (<i>Lycopodium lucidulum</i>)	4	13	0,282

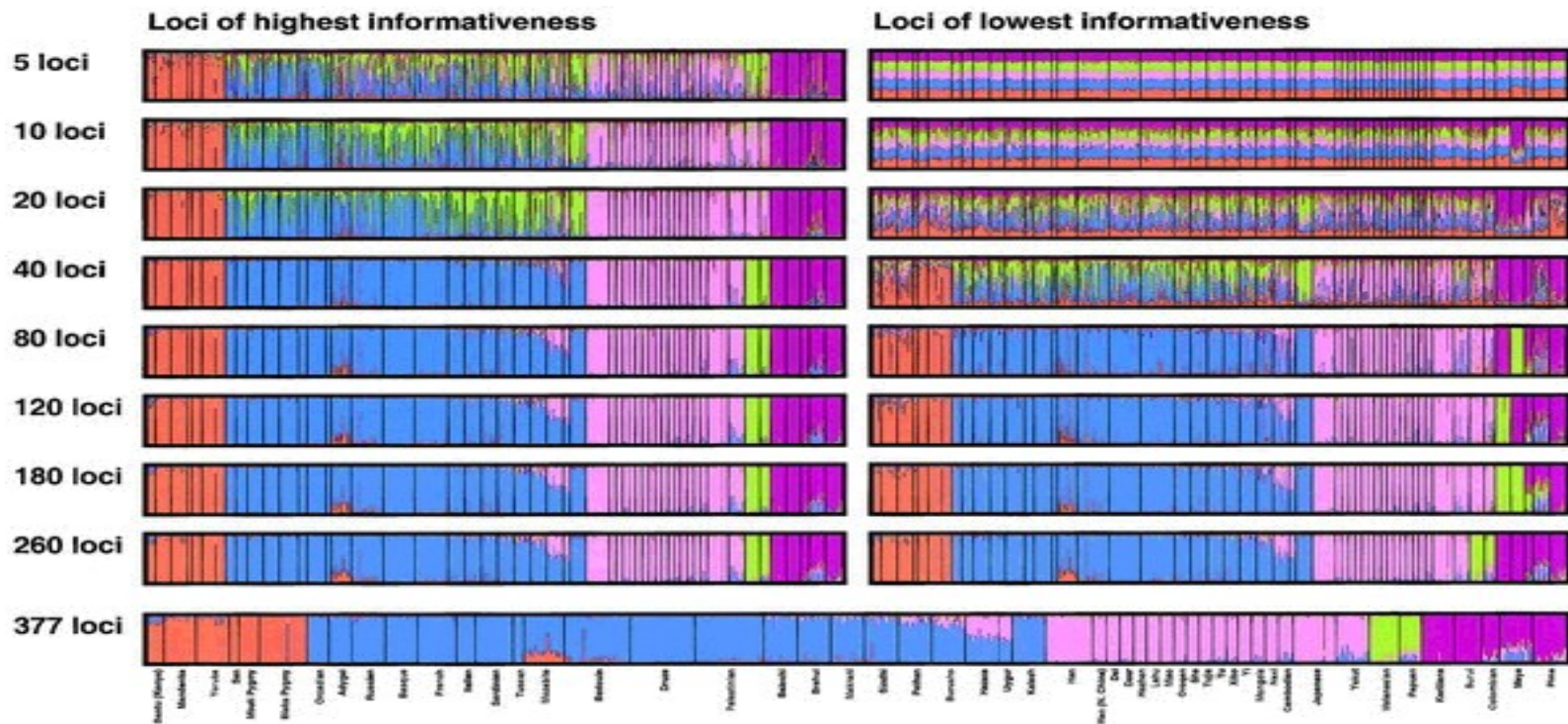


Μελέτες συσχέτισης GWAS



Bionda, A.; Cortellari, M.; Bagardi, M.; Frattini, S.; Negro, A.; Locatelli, C.; Brambilla, P.G.; Crepaldi, P.
A Genomic Study of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels. *Animals* **2020**, *10*, 1895.

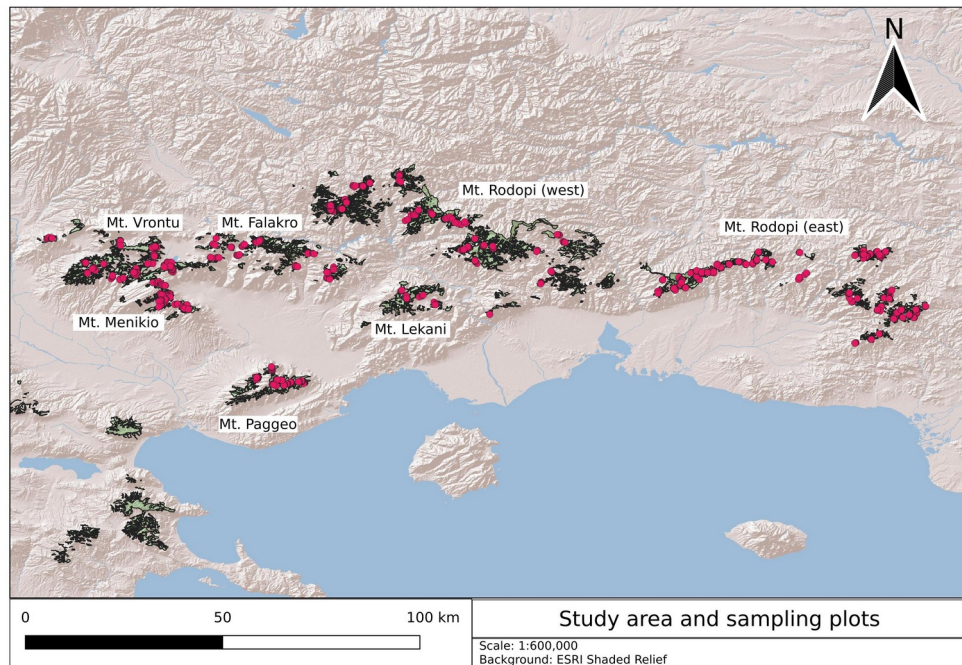
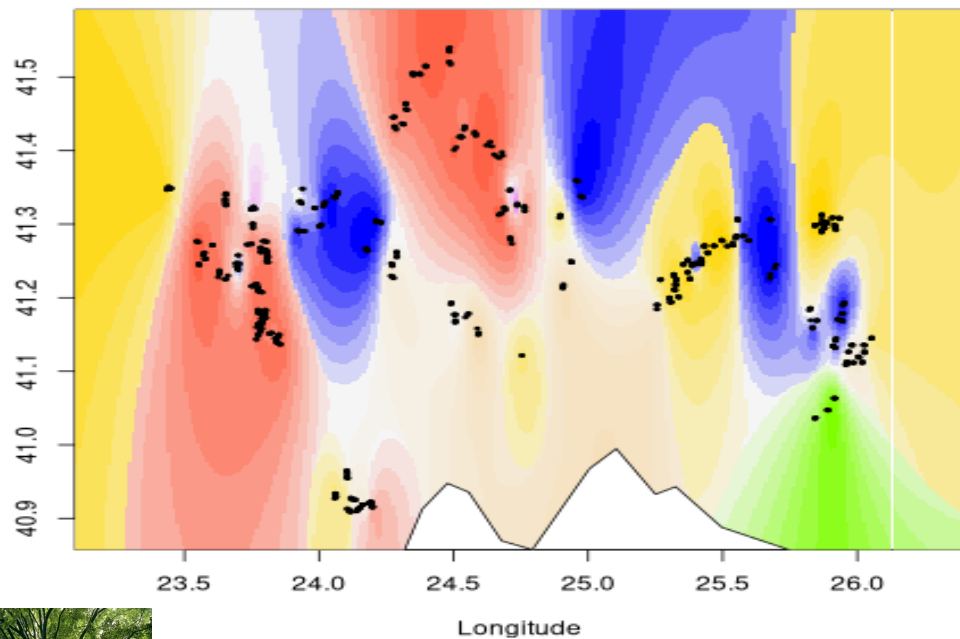
Εκτίμηση διαφοροποίησης με Bayesian μοντέλα



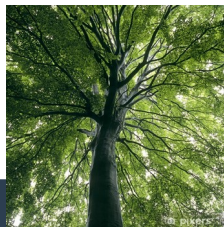
Rosenberg, N. A., Li, L. M., Ward, R., & Pritchard, J. K. (2003). Informativeness of genetic markers for inference of ancestry. *The American Journal of Human Genetics*, 73(6), 1402-1422.

Χωρική εκτίμηση διαφοροποίησης με μοντέλα

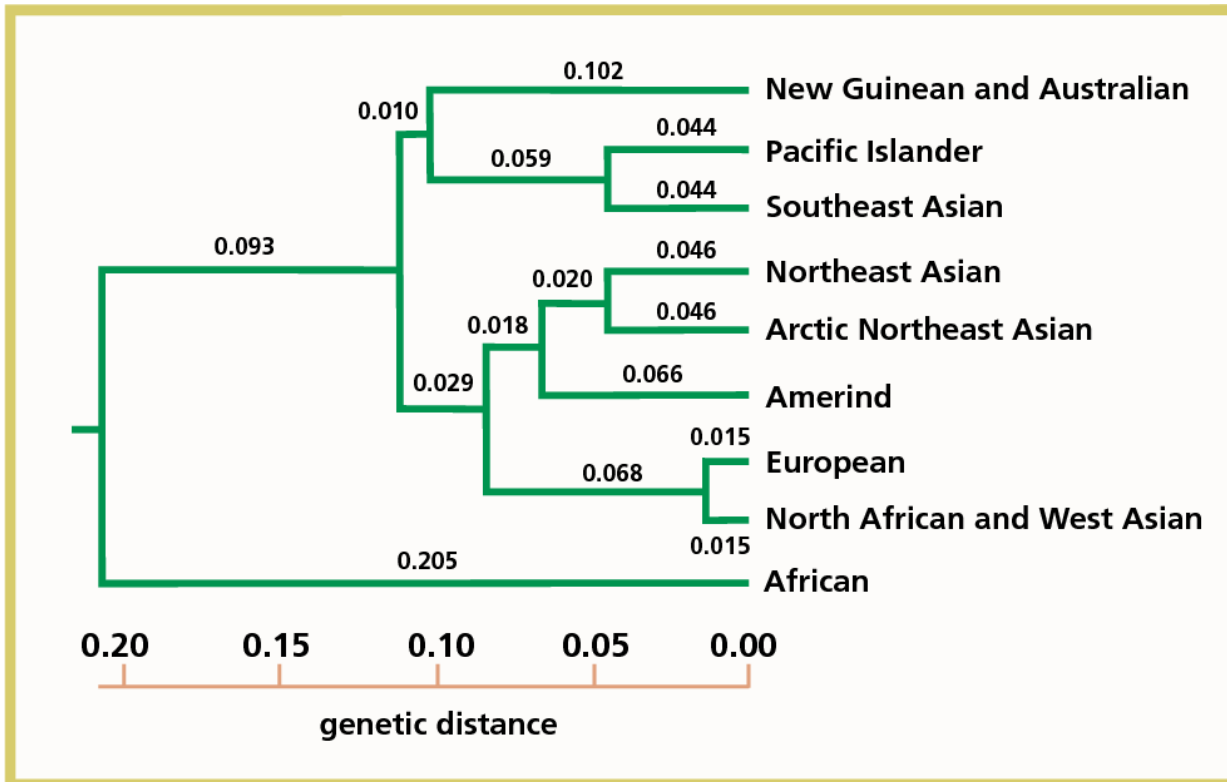
Ancestry coefficients



Manolis et al. 2021. Geographic distribution of individual beech trees, clustered in six ancestral populations derived from a model-based algorithm.



Απεικόνιση διαφοροποίησης με γενετικές αποστάσεις



- Μέσα από τις γενετικές αποστάσεις για κάθε ζευγάρι πληθυσμών, μπορεί να προκύψει φυλογενετικό δέντρο

The application of molecular genetic approaches to the study of human evolution
L. Cavalli-Sforza, M. Feldman
2003, Nature Genetics