

# Bevezetés a populációk genetikájába

Dr. Pénzes Zsolt, egyetemi docens

Dr. Deák Péter, egyetemi docens

BBTE, Haladó Genetika

Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen  
készült az Európai Unió támogatásával.

Projektazonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014

Olvasási idő: 45m perc.

# Bevezetés a populációk genetikájába

A genetika egyik ága, a **populációs genetika**, az egyedek csoportjainak genetikai összetételét tanulmányozza, valamint azt is, hogy ez az összetétel hogyan változik időben. Legfontosabb jellemzője tehát, hogy az egyedi szemléletről áttér a csoport, vagy populációs szemléletre. Genetikai szempontból az ún. *mendeli populációk* lényegesebbek, amelyek szexuálisan egymás között szabadon szaporodó egyedekből állnak. Populációt képezhet egy faj összes egyede, de egy faj egyedeinek bármilyen természetes, vagy mesterséges körülmények között elkülönülő csoportja is. Így populációnak tekinthető az egész emberiség, vagy egy állam, sőt, egy sziget lakossága éppen úgy, mint a gemenci erdő gímszarvas állománya, vagy mint egy laboratóriumi *ecetmuslica* tenyészet is.

A populációt alkotó egyedek génjeinek összessége alkotja a populáció **génkészletét** (*gene pool*). Erre a génkészletre hatnak és ezt változtatják meg idővel a különböző populációgenetikai faktorok. Mivel a populáció génkészletének időbeli változása leegyszerűsítve nem más, mint maga az evolúció, így a populációgenetika az evolúciós biológia alapja is.

A populációgenetika módszertanára jellemző a matematikai modellek, valamint valószínűségi és statisztikai módszerek alkalmazása. Nem véletlen, hogy alapítói, valamint elméletének és módszertanának kidolgozói matematikusok voltak. A kezdeteket Hardy és Weinberg munkái jelentik, részletes kidolgozása a híres hármas, Sewall Wright, John Haldane és Roland Fisher érdeme.

## 1. A populáció génkészletének jellemzése

Az élőlények nyilvánvaló jellemzője a genetikailag meghatározott változatosság. Mivel ez határozza meg egy populáció adaptációs képességét a környezeti változásokhoz, ezért a genetikai változatosság képezi az evolúció alapját. A genetikai változatosságot számos evolúciós faktor befolyásolja, de ezeket csak akkor tanulmányozhatjuk, ha először megismerjük egy populáció genetikai struktúráját. Ennek legegyszerűbb módja, ha *számba* vesszük a populáció egyedeinek genotípus és allélféleségeit és ezek gyakoriságát. Gyakoriságon egyszerűen hányadot, vagy arányt értünk, amit legtöbbször tizedes törttel fejezünk ki. Például ha a populációban egy gén alléljainak 20 %  $A$ , akkor azt mondhatjuk, hogy az  $A$  allél gyakorisága a populációban 0,20. Nagyon nagy populációk esetében, amelyekben körülményes lenne meghatározni valamennyi egyed genotípus és allélosztételét, reprezentatív mintát, vagy mintákat vesznek, és ezeknek vizsgálják a genetikai struktúráját, majd pedig a minta adatait extrapolálják a populáció teljes génkészletére.

### 1.1 Genotípus-gyakoriság

Egy populáció, vagy egy minta génkészletét jellemezni lehet egyedeinek genotípus-összetételével, amit **genotípus-gyakoriságnak** nevezünk. A genotípus-gyakoriság ( $f$ ) számításához meg kell határozni azoknak az egyedeknek a számát, amelyek az adott genotípust hordozzák, és ezek számát el kell osztani a populációt, vagy a mintát alkotó egyedek számával ( $N$ ). Ha egy génnek két allélja ( $A$  és  $a$ ) található a populációban, akkor háromféle genotípus lehetséges:  $AA$ ,  $Aa$  és  $aa$ . Ezek gyakorisága:

$$f(AA) = AA \text{ egyedek száma} / N$$

$$f(Aa) = Aa \text{ egyedek száma} / N$$

$$f(aa) = aa \text{ egyedek száma} / N$$

A genotípus-gyakoriságok összege mindig 1.

## 1.2 Allélgyakoriság

Egy populáció, vagy egy minta génkészletét jellemezni lehet az allélgyakorisággal is. Mindig kevesebb allél található, mint genotípus, így allélgyakorisággal egyszerűbben kifejezhető a génkészlet. Ezen túlmenően, egy szexuálisan szaporodó populációban a genotípusok csak időszakos egységei az alléloknak, mivel ezek szétesnek minden generációban, majd pedig ismét összekerülnek, amikor az egyedi allélek, a gamétákon keresztül, továbbadónak a következő generációban. Ezért tehát az allélek jelentik a generációk közötti folytonosságot és ezek összessége alkotja a populáció génkészletét.

Az allélgyakoriság kétféleképpen számolható, egyrészt a genotípusok számából, másrészt a genotípus-gyakoriságokból. A genotípusok számából kiindulva először meg kell adni az adott gén alléljainak kópiaszámát a populációban, vagy a mintában és el kell osztani az allélek teljes kópiaszámával.

**Egy allél gyakorisága = adott allél kópiaszáma / összes allél kópiaszáma**

Ha egy génnek csak két allélja ( $A$  és  $a$ ) van jelen a populációban, és az allélgyakoriságokat  $p$  és  $q$  betűkkel jelöljük, az allélgyakoriságok kiszámíthatók a következő egyenletekkel:

$$p = f(A) = 2n_{AA} + n_{Aa} / 2N$$

$$q = f(a) = 2n_{aa} + n_{Aa} / 2N$$

ahol  $n_{AA}$ ,  $n_{Aa}$  és  $n_{aa}$  jelenti az  $AA$ ,  $Aa$  és  $aa$  genotípusú egyedek számát,  $N$  pedig a teljes egyedszámot. Azért kell teljes egyedszám kétszeresét használni a fenti egyenletekben, mert egy diploid organizmusban minden autoszómás génnek két allélja található. A különböző allélgyakoriságok összege mindig 1 ( $p + q = 1$ ), így ha  $p$  értékét meghatároztuk, akkor  $q$  megadható egy egyszerű kivonással:  $q = 1 - p$ .

Alternatív módon az allélgyakoriság kiszámítható a genotípus-gyakoriságokból is. Ezt a módszert alkalmazva összeadjuk egy adott allélra homozigóták gyakoriságát és a heterozigóták gyakoriságának a felét (mivel a heterozigóták alléljainak fele az adott allél):

$$p = f(A) = f(AA) + \frac{1}{2} f(Aa)$$

$$q = f(a) = f(aa) + \frac{1}{2} f(Aa)$$

Mindkét módszerrel számítva azonos  $p$  és  $q$  allélgyakorisági értékeket kapunk.

**Többallélos gének:** Az eddig ismertetett számítások kizárólag kétallélos autoszómális lókusokra érvényesek, azonban azonos elveket követve, számításainkat kiterjeszthetjük kettőnél több alléllal rendelkező génekre, valamint X-kromoszómás génekre is. Ha egy génnek

három allélja ( $A_1$ ,  $A_2$  és  $A_3$ ) van jelen egy populációban, melyek hat genotípust ( $A_1A_1$ ,  $A_1A_2$ ,  $A_2A_2$ ,  $A_1A_3$ ,  $A_2A_3$  és  $A_3A_3$ ) alkotnak, akkor a genotípusokból számolt allélgyakoriság ( $p$ ,  $q$  és  $r$ ) a következő:

$$p = f(A_1) = 2n_{A_1A_1} + n_{A_1A_2} + n_{A_1A_3} / 2N$$

$$q = f(A_2) = 2n_{A_2A_2} + n_{A_1A_2} + n_{A_2A_3} / 2N$$

$$r = f(A_3) = 2n_{A_3A_3} + n_{A_1A_3} + n_{A_2A_3} / 2N$$

Természetesen ebben az esetben is számolható az allélgyakoriság a genotípus-gyakoriságokból is, ha kiegészítjük a kétallélos géneknél alkalmazott egyenletet:

$$p = f(A_1A_1) + \frac{1}{2}f(A_1A_2) + \frac{1}{2}f(A_1A_3)$$

$$q = f(A_2A_2) + \frac{1}{2}f(A_1A_2) + \frac{1}{2}f(A_2A_3)$$

$$r = f(A_3A_3) + \frac{1}{2}f(A_1A_3) + \frac{1}{2}f(A_2A_3)$$

**X-hez kapcsolt gének:** Ebben az esetben azt kell figyelembe venni, hogy a hímekben az X kromoszómán öröklődő géneknek csak egyetlen allélja található. Tegyük fel, hogy egy X-hez kötött gén két allélja  $X_A$  és  $X_a$ . A nőivarú egyedek lehetnek homozigóták ( $X_A X_A$  vagy  $X_a X_a$ ), vagy heterozigóták ( $X_A X_a$ ), viszont minden hímivarú egyed hemizigóta ( $X_A Y$ , vagy  $X_a Y$ ). A genotípusokból kiindulva megkapjuk az allélgyakoriságot az  $X_A$  allélra ( $p$ ), ha először az  $X_A X_A$  nőstények kétszereséhez hozzáadjuk az  $X_A X_a$  nőstények és  $X_A Y$  hímek számát, majd ezt az összeget elosztjuk a nőstények teljes egyedszámának kétszeresével plusz a hímek számával:

$$p = f(X_A) = 2n_{X_A X_A} + n_{X_A X_a} + n_{X_A Y} / 2n_{\text{nőstények}} + n_{\text{hímek}}$$

Ehhez hasonlóan, az allélgyakoriság az  $X_a$  allélra:

$$q = f(X_a) = 2n_{X_a X_a} + n_{X_A X_a} + n_{X_a Y} / 2n_{\text{nőstények}} + n_{\text{hímek}}$$

Az X-hez kötött allélgyakoriság szintén számítható a genotípus-gyakoriságokból is, ha összeadjuk a homozigóta nőstények gyakoriságát a heterozigóta nőstények gyakoriságának a felével és a hemizigóta hímek gyakoriságával:

$$p = f(X_A) = f(X_A X_A) + \frac{1}{2}f(X_A X_a) + f(X_A Y)$$

$$q = f(X_a) = f(X_a X_a) + \frac{1}{2}f(X_A X_a) + f(X_a Y)$$

Az ismertetett számítások logikáját követve bármilyen genotípusra meghatározható allélgyakoriság anélkül, hogy memorizálni kellene az egyenleteket.

## 2. Hardy-Weinberg szabály

A populációgenetika elsődleges célja, hogy feltárja és megértse azokat az erőket, vagy folyamatokat, amelyek alakítják a populáció génkészletét. Először azt kell megvizsgálni, hogy milyen hatása van a szaporodásnak és Mendel törvényeinek a genotípus és allélgyakoriságokra. Hogyan hat a génkészletre a gamétaképződés folyamán az allélek szegregációja, majd pedig új kombinációja a megtermékenyítést követően? Úgy tűnhet, hogy domináns genotípusú egyedek gyakoribbak kellene, hogy legyenek egy populációban, mint a recesszív genotípusúak. A 3:1-es hasadási arány azonban csak két heterozigóta utódaira érvényes, ettől eltérő arányok jelennek meg más párosodási kombinációkban. Ezeknek a kombinációknak az aránya pedig a populáció genotípus-gyakoriságaitól függ, amiről semmit sem mondanak a Mendel törvények. Erre a problémára a Hardy-Weinberg szabály ad választ, amely az egyik legfontosabb törvényszerűsége a populációgenetikának.

A Hardy-Weinberg szabályt Godfrey Hardy és Wilhelm Weinberg alkotta meg 1908-ban. A szabály tulajdonképpen egy matematikai modell, amely a szaporodás hatását határozza meg a populáció genotípus- és allélgyakoriságaira. Meghatároz néhány egyszerűsítő előfeltételt a populációról, és ezek teljesülése esetén lényeges megállapítások tehetők. Egy autoszómás, kétallélos ( $A$  és  $a$ ) génre a Hardy-Weinberg szabály a következőképpen fogalmazható meg: egy random párosodó populációban önmagában a szaporodás nem változtatja meg sem az allélgyakoriságokat, sem a genotípus-gyakoriságokat. Bár az eredeti populációt alkotó genotípusok elpusztulnak, a mendeli elvek érvényesülése genetikai értelemben egyfajta kontinuitást, állandóságot tesz lehetővé, amennyiben a gének allélváltozatainak gyakorisága ( $p$  és  $q$ ) generációról generációra változatlan marad. Ezen túlmenően, az egyensúlyi genotípus-gyakoriság bármely lókuszra kialakul egyetlen generációban, ha a párosodás random és az allélgyakoriságok azonosak a két nemből. Az egyensúlyi genotípus-gyakoriság az allélgyakoriságok binomiális tétel szerinti négyzetre emelésével  $(p + q)^2$  adható meg:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$$

$A \quad a \quad AA \quad Aa \quad aa$

Tehát bármelyik genotípus gyakorisága egyszerűen megadható a résztvevő allélok gyakoriságának szorzatával. Ugyanis az  $AA$  genotípus létrejöttének valószínűsége megegyezik annak a két valószínűségnek a szorzatával, amellyel az anyai  $A$  allélt ( $p$ ) tartalmazó gaméta találkozik az apai  $A$  allélt ( $p$ ) hordozó gamétával, azaz  $p \times p = p^2$ . Ehhez hasonlóan, az  $aa$  genotípus kialakulásának valószínűsége  $q^2$ . Az  $Aa$  genotípus kétféleképpen jöhet létre, mindkét  $p \times q$  gyakorisággal, tehát  $pq + pq = 2pq$ . A Hardy-Weinberg szabály szemléltethető az itt látható geometrikus ábrával is, amely egy Punnett táblához hasonlít. Az itt ábrázolt esetben az allélgyakoriságok  $p = 0.7$  és  $q = 0.3$ .

		Petesejtek	
		$A$ $p=0.7$	$a$ $q=0.3$
Gameták	$A$ $p=0.7$	$AA$ $p^2=0.49$	$Aa$ $pq=0.2$
	$a$ $q=0.3$	$Aa$ $pq=0.2$	$aa$ $q^2=0.09$

Az ábra segítségével könnyen beláthatók a Hardy-Weinberg szabály állításai:

1. Az allélgyakoriság állandósága: az  $A$  allél gyakorisága  $p$  volt a szülői generációban, az utódgenerációban pedig az  $AA$  homozigóták genotípus-gyakoriságát és az  $Aa$  heterozigóták genotípus-gyakoriságának a felét összeadva  $p^2 + pq = p(p + q) = p$ , azaz változatlan. Mivel  $p + q = 1$ , így szükségszerűen  $q$  is változatlan.
2. Genotípus gyakoriságok állandósága: mivel az allélgyakoriságok az új generációban is  $p$  és  $q$ , így a genotípus-gyakoriságok a következő nemzedékben is a  $p^2$ ,  $2pq$  és  $q^2$  megoszlást fogják adni.
3. Genotípus-gyakoriságok egyensúlya egyetlen generációban: az ábrán látható, hogy semmi sem ismert és nem feltételezett a szülők genotípus-gyakoriságairól. Ezek bármilyenek lehetnek, mert ha az allélgyakoriságok  $p$  és  $q$  a hívekben és a nőtényekben, akkor a genotípus-gyakoriságok a következő generációban szükségképpen  $p^2$ ,  $2pq$  és  $q^2$  lesznek.

## 2.1 A Hardy-Weinberg szabály előfeltételei

Lényeges kihangsúlyozni, hogy a Hardy-Weinberg szabály érvényesülésének néhány előfeltétele van, amelyek teljesülése esetén érvényesülnek a szabály megállapításai.

Első feltétel, hogy a populáció nagy legyen. Elméletileg a Hardy-Weinberg szabály végtelenül nagy populációt feltételez, ami természetesen soha nem teljesülhet. Gyakorlatban sok nagy populációban jó közelítéssel érvényesül a genotípus- és allélgyakoriságok Hardy-Weinberg megoszlása. Jelentős eltérés ettől csak kis populációkban tapasztalható (lásd genetikai sodródás).

Második feltétele a Hardy-Weinberg szabálynak a random párosodás, amely azt jelenti, hogy minden genotípus a gyakoriságának arányában párosodik. Ha pl. három genotípus gyakorisága a populációban:  $f(AA) = 0.6$ ,  $f(Aa) = 0.3$  és  $f(aa) = 0.1$ , akkor random párosodással két  $AA$  homozigóta párosodásának gyakorisága az  $AA$  genotípus-gyakoriságok szorzatával ( $AA \times AA$ ) lesz egyenlő:  $0.6 \times 0.6 = 0.36$

További kikötései a Hardy-Weinberg szabálynak, hogy az allélgyakoriságok alakulását nem befolyásolja, mutáció, migráció és természetes szelekció. Noha mutációs események lejátszódnak minden populációban, ennek gyakorisága olyan alacsony, hogy csak nagyon kis hatása lehet rövidtávon a Hardy-Weinberg törvényre. Migráció és természetes szelekció jelentősen befolyásolják a populációkat, ezek hatása azonban csak akkor tanulmányozható, ha már ismerjük a Hardy-Weinberg szabály tiszta érvényesülését, azaz amikor a genotípus- és allélgyakoriságokat csak a mendeli hasadási arányok határozzák meg.

Gyakran figyelmen kívül hagyott kitétele a Hardy-Weinberg törvénynek, hogy csak egyetlen génre vonatkozik. Valódi populációban nem minden jellegre figyelhető meg random párosodás, vagy a természetes szelekció hiánya. A Hardy-Weinberg szabály nem követel random párosodást, valamint a szelekció, migráció és mutáció hiányát minden jellegre, csak az éppen vizsgált. Egy populációban egy jellegre teljesülhet a Hardy-Weinberg egyensúly, míg más jellegekre nem.

## 2.2 A Hardy-Weinberg szabály következményei

A Hardy-Weinberg szabálynak fontos következményei is vannak a populáció genetikai struktúráját illetően. Az egyik következmény, hogy abban az esetben, ha teljesülnek a szabály előfeltételei, a populáció nem evolválódik, hisz az evolúció nem más, mint a populáció allélgyakoriságának időbeli változása. Ez azt jelenti, hogy a szaporodás önmagában nem jelent evolúciót.



Ugyancsak fontos következmény, hogy amikor egy populáció Hardy-Weinberg egyensúlyban van, a genotípus-gyakoriságokat az allélgyakoriságok határozzák meg. Ha azonban a populáció nincs Hardy-Weinberg egyensúlyban, a genotípus-gyakoriságok nem határozhatók meg, hisz ugyanaz az allélgyakoriság többféle genotípus-gyakoriságnak is megfelelhet. Allélgyakoriság viszont minden körülmények között kiszámítható a genotípus-gyakoriságokból.

Fontos körülmény az is, hogy random párosodás egyetlen generációban vezet az egyensúlyi  $p^2$ ,  $2pq$  és  $q^2$  gyakoriságokhoz. Az a tény azonban, hogy a genotípusok Hardy-Weinberg egyensúlyi eloszlást mutatnak, nem bizonyítja, hogy a populáció mentes mutációktól, migrációtól és természetes szelekciótól. Az egyensúlyi eloszlás azt jelenti, hogy ezek a folyamatok vagy nem hatottak a random párosodások során, vagy pedig kölcsönösen semlegesítették egymás hatását.

Egy kétallélos lókuszt esetében a heterozigóták gyakorisága akkor éri el a maximumot, amikor a két allél gyakorisága 0.5, de Hardy-Weinberg egyensúly esetén a heterozigóták gyakorisága sem haladhatja meg a 0.5 értéket. Amikor az egyik allél gyakorisága nagyon alacsony, akkor az erre homozigóták kis számban fordulnak elő, és a ritka allél legfőképpen heterozigótákban lesz jelen. Általánosítva megállapítható, hogy ha egy ritka recesszív allél gyakorisága a populációban  $q$ , akkor  $pq$  recesszív allél (fele a  $2pq$  gyakoriságnak) lesz heterozigótákban és  $q^2$  lesz belőlük homozigótákban. A két gyakoriság aránya  $pq/q^2 = p/q$ , ami – ha  $q$  nagyon kis érték – jó megközelítéssel  $1/q$ -nak felel meg. Tehát minél kisebb a recesszív allél gyakorisága, annál nagyobb gyakorisággal fordul elő heterozigótákban. Az alkaptonúriáért felelős recesszív allél gyakorisága a humán populációban kb. 0.001, ezért az alkaptonúriában szenvedők aránya  $q^2 = 0.000001$ , azaz egymillió emberből egy, viszont a heterozigóták aránya  $2pq$ , vagyis kb. 0.002. Ebből következik, hogy az alkaptonúriáért felelős allél mintegy ezerszer gyakrabban fordul elő heterozigótákban, mint homozigótákban.

### 2.3 A Hardy-Weinberg szabály kiterjesztése

Hasonlóan az allélgyakoriságokhoz, a Hardy-Weinberg szabály egyszerűen kiterjeszthető többszörös és X-hez kötött allélokra is. Többszörös allélok esetében a várt egyensúlyi genotípus-gyakoriságok az allélgyakoriságok négyzetével egyenlő. Egy háromallélos autoszómális gén esetében az egyensúlyi genotípus-gyakoriság:

$$(p + q + r)^2 = p^2 + 2pq + q^2 + 2pr + 2qr + r^2$$

Egy  $X^A$  és  $X^a$  allélokkal rendelkező X-kromoszómás génre az egyensúlyi genotípus-megoszlás a nőstényekben:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$$

ahol  $p^2$  az  $X^A X^A$ ,  $2pq$  az  $X^A X^a$ , a  $q^2$  pedig az  $X^a X^a$  genotípus-gyakoriságoknak felel meg. Hímeknek csak egyetlen X-kromoszómás alléljuk van, ezért a genotípus-megoszlás hímekben  $p$  ( $X^A Y$ ) és  $q$  ( $X^a Y$ ). Fontos körülmény ebben az esetben, hogy X-kromoszómás génekre a fent számított genotípus-megoszlások hímekre és nőstényekre vonatkoznak és nem az egész populációra. Tehát  $p^2$  az  $X^A X^A$  genotípusú egyedek várt aránya a nőstények között. Ha a nőstények aránya 50% a populációban, akkor az  $X^A X^A$  genotípus várt aránya az egész populációban  $0.5 \times p^2$ .

A fentiekből következik, hogy egy X-kromoszómás recesszív jelleg gyakorisága a hímek között  $q$ , míg a nőstények között  $q^2$ . Ha ez a jelleg ritka, akkor sokkal nagyobb gyakorisággal lesz jelen a hímekben, mint a nőstényekben. Példaként vehetjük a hemofília-A betegséget, amely a VIII:C véralvadási faktor rendellenes működése következtében, vagy hiányában kialakuló vérzékenység. Ez a betegség X-kromoszómához kötött, recesszív módon öröklődik, és minden 10.000 emberből egyet érint, azaz gyakorisága ( $q$ ) 0.0001. Hardy-Weinberg egyensúly esetén ez a gyakorisága a férfiak között, míg nők esetében gyakorisága  $q^2$

$= (0.0001)^2 = 0.00000001$ , ami azt jelenti, hogy minden 100 millió nőből egyet érint. A hemofília-A tehát tízezerszer gyakoribb férfiakban, mint nőkben.

## 2.4 A Hardy-Weinberg szabály alkalmazása

A Hardy-Weinberg szabály egyik praktikus sajátossága, hogy lehetővé teszi allélgyakoriságok számítását domináns jellegek esetén is. Példaként vehetjük a cisztás fibrózist, amely egy autoszómás recesszív rendellenesség. Az észak-amerikai fehérek között minden 2000 emberből érint egyet. Az allélgyakoriság számításához ismerni kellene a homo- és heterozigóták számát, de mivel a cisztás fibrózis egy recesszív betegség, így elég nehéz megkülönböztetni a homozigóta személyeket a heterozigóta hordozóktól. Molekuláris teszt létezik a heterozigóták azonosítására, a betegség alacsony gyakorisága miatt a széleskörű szűrés nem praktikus. Ilyen esetekben a Hardy-Weinberg törvény használható az allélgyakoriságok számítására.

Ha feltételezzük, hogy a populáció Hardy-Weinberg egyensúlyban van erre a génre, akkor a recesszív genotípus ( $aa$ ) gyakorisága  $q^2$ , az allélgyakoriság pedig a genotípus-gyakoriság négyzetgyöke:

$$q = \sqrt{f(aa)}$$

Mivel a cisztás fibrózis gyakorisága  $1/2000$ , vagy  $0.0005$ , így  $q = \sqrt{0.0005} = 0.02$ . Tehát az észak-amerikai fehér populációban az allélek 2%-a cisztás fibrózis allél. Kiszámítható a normális allélok gyakorisága is, mivel:  $p = 1 - q = 1 - 0.02 = 0.98$ . A  $p$  és  $q$  értékek birtokában, a Hardy-Weinberg törvény alapján meghatározhatjuk a homozigóta normális és a heterozigóta hordozók gyakoriságát is erre a génre:

$$f(AA) = p^2 = (0.98)^2 = 0.96$$

$$f(Aa) = 2pq = 2(0.02)(0.98) = 0.0392$$

Így tehát az az észak-amerikai fehérek mintegy 4%-a heterozigóta hordozója a cisztás fibrózist okozó allélnak.

## 3. Allélgyakoriság változását kiváltó faktorok

A Hardy-Weinberg szabály teljes egészében elméleti jellegű. Az itt tárgyalt feltételek bonyolult rendszerét aligha teljesíthetik a természetes populációk. Eleve feltételeztük ugyanis, hogy véletlenszerű a párválasztás, hogy nem lépnek fel mutációk, hogy teljesen egyforma valamennyi egyed mortalitása és termékenysége, egyedek be sem szivárognak, el sem vándorolnak, és hogy a géngyakoriságoknak még a pusztán véletlenül alapuló fluktuációjával sem kell számolnunk. De a Hardy-Weinberg szabálynak éppen ez a jelentősége. Feltárva azokat a feltételeket, amelyek között evolúciós változás ugyan nem történhet, kimutathatóvá és vizsgálhatóvá teszi azokat az erőket, amelyeknek működése változást okozhat egy populáció genetikai összetételében. A Hardy-Weinberg szabály ily módon egy statikus állapotot jellemez, egy alapállapotú (zero force) törvény. A természetes populációkra azonban számos tényező, vagy erő hat, amelyek mélyrehatóan módosíthatják a géngyakoriságot. A következőkben azt vizsgáljuk, hogyan módosítják ezek az erők a populációk génkészletét.

### 3.01 Nem véletlenszerű párosodások hatása

A Hardy-Weinberg szabály egyik előfeltétele, hogy a párosodások a genotípusokat illetően véletlenszerűek. Nem random párosodás befolyásolja az allélek kombinálódását, ezért megváltoztatja a genotípus-gyakoriságokat a populációban.

Nem random párosodás a válogató, vagy asszortatív párosodás, amelynek során valamilyen genotípus- és fenotípus-preferencia alapján történik a párválasztás. **Pozitív asszortatív párosodás** során valamilyen szempontból hasonló fenotípusú partnerek párosodnak. Például, az emberi populációkban pozitív asszortatív párosodás figyelhető meg a testmagassággal, vagy a bőrszínnel kapcsolatosan: magas emberek általában magas és azonos



bőrszínű partnereket keresnek maguknak. Evvel ellentétben a **negatív asszortatív párosodás**, amelyben ellentétes tulajdonságú partnerek párosodnak. Ez a testmagasságra vonatkozóan azt jelenti, hogy magas emberek preferenciálisan alacsony partnereket keresnek maguknak. Asszortatív párosodás csak bizonyos jellegre vonatkozik és csak azokat a géneket, vagy genotípusokat érinti, amelyek az adott jelleg kialakulásáért felelősek.

A **beltenyésztés** egy másik formája a nem random párosodásnak, amelynek lényege, hogy preferenciálisan rokoni kapcsolatban lévő egyedek párosodnak. Tulajdonképpen egy speciális esete a pozitív asszortatív párosodásnak, amely a rokonságon alapul, de abban eltér a többi asszortatív párosodástól, hogy nem egy, hanem az összes jelleget érinti. A beltenyésztés eltérést eredményez a Hardy-Weinberg-féle  $p^2$ ,  $2pq$  és  $q^2$  egyensúlyi gyakoriságoktól, és a homozigóták arányának növekedéséhez és a heterozigóták arányának csökkenéséhez vezet. Egy szélsőséges esetnek tekinthető az önmegtermékenyítés.

A beltenyésztés mértéke általában a **beltenyésztési koefficiens**, vagy  $F$ , ami annak a valószínűségnek a mértéke, hogy két allél származás szerint azonos. Az  $F$  értéke 0 és 1 között változhat: 0 érték azt jelenti, hogy a párosodás random a populációban, 1 pedig azt, hogy a populáció minden allélja azonos származás szerint.

Diploid organizmusokban a homozigóták két azonos alléllal rendelkeznek. A két azonos alléllal kapcsolatban megkülönböztethetünk *állapot* szerinti és *eredet* szerinti azonosságot. Állapot szerinti azonosság azt jelenti, hogy a két allélnak azonos a struktúrája és a funkciója, de nem azonos az eredete. Két allél azonban azért is lehet azonos, mert azonos az eredetük, azaz – egy elődben meglévő – egyetlen allél két kópiájának felelnek meg. Ha persze elég messze megyünk vissza az időben, akkor a legtöbb allél azonosnak tekinthető eredet szerint, azonban a beltenyésztés hatásának a vizsgálatához az eredet szerinti azonosságot csak néhány generáción belül értelmezzük.

A beltenyésztési koefficiens meghatározható pedigre analízisből, vagy kiszámítható a heterozigóták populáción belüli csökkenéséből is. Anélkül, hogy belemennénk az  $F$  érték meghatározásának részleteibe, törekedjünk arra, hogy megértsük a beltenyésztés hatását az allélgyakoriságokra. Beltenyésztés következtében a heterozigóták aránya  $2Fpq$  értékkel csökken minden generációban, aminek fele ( $Fpq$ ) hozzáadódik a homozigóta osztályok gyakoriságához. A genotípus-gyakoriságok így a következők lesznek:

$$\begin{aligned}f(AA) &= p^2 + Fpq \\f(Aa) &= 2pq - 2Fpq \\f(aa) &= q^2 + Fpq\end{aligned}$$

Most vegyünk egy populációt, amely önmegtermékenyítéssel szaporodik, azaz  $F = 1$ . Tételizzük fel, hogy kiinduláskor a populáció Hardy-Weinberg egyensúlyban van, tehát a genotípus-gyakoriságok  $p^2$ ,  $2pq$  és  $q^2$ . Önmegtermékenyítéssel minden homozigóta magával megegyező genotípusú utódot fog produkálni (mivel  $AA \times AA$ -ből csak  $AA$  utódok,  $aa \times aa$ -ból pedig csak  $aa$  utódok lesznek), a heterozigóták utódainak azonban csak fele lesz heterozigóta, mivel az  $Aa \times Aa$  párosodásokból  $\frac{1}{4}$   $AA$ ,  $\frac{1}{2}$   $Aa$  és  $\frac{1}{4}$   $aa$  utód lesz. Önmegtermékenyítés tehát felére csökkenti a heterozigóták arányát minden generációban egészen addig, amíg csak homozigótákból fog állni a populáció.

### 3.2 Mutáció

A mutációknak alapvető szerepe van a genetikában, populációgenetikában és az evolúcióban is, mivel mindhárom tudományág alapja a genetikai változatosság, amely végső soron a mutációknak köszönhetően alakul ki. Mutáció befolyásolhatja az egyik genetikai változat számának emelkedésének mértékét egy másik variáns rovására. Tételizzük fel, hogy egy gén két allélja van jelen, legyen ezek jelölése  $G^1$  és  $G^2$ , gyakoriságuk pedig legyen  $p$  és  $q$ . Ha 45  $G^1$  és 5  $G^2$  allél van populációnkban, akkor ezek gyakorisága  $p = 0.90$  és  $q = 0.10$ . Ha egy mutáció eredményeként egy  $G^1$  allél  $G^2$ -vé alakul, akkor a  $G^2$  gyakorisága 0.10-ről 0.12-re

emelkedik, tehát a mutáció megváltoztatta az allélgyakoriságot. Ha folytatódik a  $G^1$  allél  $G^2$ -vé mutálása, akkor  $G^1$  gyakorisága ( $p$ ) csökkenni,  $G^2$  gyakorisága ( $q$ ) pedig növekedni fog.  $G^2$  változásának ( $\Delta q$ ) mértéke a (1)  $G^1 \rightarrow G^2$  mutációs rátától ( $\mu$ ) és (2) a  $G^1$  allélgyakoriságtól ( $p$ ) függ, és kifejezhető a következő egyenlettel:

$$\Delta q = \mu p$$

Ahogy csökken  $p$  a mutációk következtében, a fenti egyenlet szerint az allélgyakoriság változásának mértéke egyre kisebb lesz.  $G^2$  számának emelkedésével  $G^2 \rightarrow G^1$  irányú reverz mutációk is bekövetkeznek,  $\nu$  mutációs rátával, aminek értéke eltérhet az előremutató  $G^1 \rightarrow G^2$  mutációs rátától ( $\mu$ ). Reverz mutációk hatására  $G^2$  gyakorisága csökken és  $G^1$  gyakorisága emelkedik. A reverz mutációk okozta változás mértéke megadható a reverz mutációs ráta és a  $G^2$  allélgyakoriságának szorzatával:

$$\Delta q = \nu q$$

Az allélgyakoriságban bekövetkező teljes változás az ellentétesen ható előremutató és reverz mutációk egyensúlya határozza meg:

$$\Delta q = \mu p - \nu q$$

### 3.3 Migráció

Egy másik folyamat, amely megváltoztathatja az allélgyakoriságot gének beáramlása más populációkból, amit **migrációnak**, vagy **génáramlásnak** nevezünk. Ez akkor fordul elő, ha a populációk között nem teljes az izoláció. Általánosságban elmondható, hogy a migráció hatása kettős: egyrészt gátolja a populációk genetikai különbözőségének kialakulását, másrészt azonban növeli a genetikai változatosságot a populációkon belül.

Tételezzünk fel két populációt, amely egy gén két allélját ( $A$  és  $a$ ) tartalmazza eltérő gyakoriságokkal. Migrációt követően a recipiens populáció (populáció II) kétféle egyedből áll: egy részük bevándorló, akik eredeti populációjuk (populáció I) génjeit hordozzák. Ők  $m$  részét teszik ki a populáció II-nek, így a populáció II eredeti tagjai  $1-m$  hányadot képeznek. A bevándorlók között az  $a$  allél gyakorisága  $q_I$ , míg populáció II-ben  $q_{II}$ . Migrációt követően az  $a$  allél gyakorisága ( $q'_{II}$ ) a következő lesz:

$$q'_{II} = q_I(m) + q_{II}(1 - m)$$

ahol  $q_I(m)$  a bevándorlók  $a$  alléljainak hozzájárulását, a  $q_{II}(1 - m)$  pedig az eredeti populáció  $a$  alléljainak a hozzájárulását jelenti a  $q$  allélgyakorisághoz. A migrációnk köszönhető változás az allélgyakoriságban megadható a következő egyenlettel:

$$\Delta q = m(q_I - q_{II})$$

Tehát az allélgyakoriságban bekövetkező változás függ a migráció ( $m$ ) mértékétől és a két populáció allélgyakoriságainak különbözőségétől.

### 3.4 Genetikai sodródás

A Hardy-Weinberg szabály érvényesülésének feltétele random párosodás egy végtelenül nagy populációban. A valóságban egyetlen populáció sem végtelen, így azok a gaméták, amelyek párosodnak az új generáció létrehozásához, a szülői génkészletnek csak egy allélmintáját hordozzák, amelyben az allélgyakoriságok eltérhetnek a teljes populációra jellemző allélgyakoriságtól. Ezt mintavételi hibának nevezik, a populáció allélgyakoriságának csupán véletlenszerű események okozta változását pedig **genetikai sodródásnak**. A genetikai sodródás révén a populáció allélgyakorisága jelentősen megváltozhat anélkül, hogy nőne a környezethez való alkalmazkodása. Mivel a várt arányoktól való eltérés random, ezért a változás iránya megjósolhatatlan, azonban a változás mértéke megbecsülhető.

Képzeljünk el 10 kisméretű populációt, amelyek mindegyike azonos,  $p = 0.5$  és  $q = 0.5$  allélgyakoriságokkal rendelkezik a kiindulási időpontban. Genetikai sodródás során az allélgyakoriságok változnak a populációban, de éppen a véletlennek köszönhetően a különböző

populációkban  $p$  értéke növekedhet, vagy csökkenhet. Idővel az allélgyakoriságok eltérőek lesznek mind a 10 populációban: a populációk genetikailag eltérnek egymástól. A sodródás mértéke megállapítható vagy az allélgyakoriságok közötti változások, vagy pedig a populációk közötti genetikai különbségek vizsgálatával.

A genetikai sodródás mértéke felmérhető az allélgyakoriságok varianciájából, Variancia,  $s^2$ , egy statisztikai mérőszám, ami egy jelleg különbözőségének mértékét adja meg. Ha számos populációt vizsgálunk, melyek mindegyike  $N$  tagot számlál és az allélgyakoriságok  $p$  és  $q$ , akkor egy generációs random párosodás után a genetikai sodródás kifejezhető a különböző populációk allélgyakoriságának eltéréseinek alapján a következő egyenlettel:

$$s^2_p = pq / 2N$$

Tehát a genetikai sodródás okozta allélgyakoriság-változások mértékét (varianciája) két paraméter határozza meg: az allélgyakoriságok ( $p$  és  $q$ ) és a populációk mérete ( $N$ ). A genetikai sodródás akkor maximális, amikor  $p$  és  $q$  egyforma (mindkettő 0.5). Például tételezzük fel, hogy a populáció 50 egyedből áll. Ha az allélgyakoriságok egyenlők ( $p = q = 0.5$ ), az allélgyakoriságok varianciája  $s^2_p = (0.5 \times 0.5) / (2 \times 50) = 0.0025$  lesz. Evvel szemben, ha az allélgyakoriságok  $p = 0.9$  és  $q = 0.1$ , az allélgyakoriságok varianciája  $s^2_p = 0.0009$  lesz. A genetikai sodródás akkor is nagyobb, ha a populációk mérete kisebb. Ha  $p = q = 0.5$ , de a populáció csak 10 egyedből áll (50 helyett), akkor az allélgyakoriságok varianciája  $s^2_p = (0.5 \times 0.5) / (2 \times 10) = 0.0125$  lesz, ami ötször nagyobb érték, mint az 50 tagú populáció esetében.

Genetikai sodródás **mintavételi hiba** eredménye, de ennek több módzata is lehetséges. Egy populáció mérete hirtelen lecsökkenhet élőhelyi, táplálékforrás, vagy egyéb kritikus erőforrás elégtelensége, továbbá hirtelen balesetek miatt. Egy másik lehetőség mintavételi hibára egy új populáció létrejötte kisszámú egyed közreműködésével. Ezt **alapító hatás**nak nevezik, és különösen egy adott területről kipusztult élőlények újrakonstitúciójánál kell figyelembe venni. Noha a populáció mérete növekedhet, és nagy egyedszámot érhet el, génkészlete azonban csak néhány alapítótól ered. Attól a véletlenszerű eseménytől függ az egész populáció állaga, hogy az alapítók éppen milyen géneket hordoztak. Egy további jellegzetes példa a genetikai sodródásra az ún. **palacknyakhatás** (*bottleneck effect*), amely akkor érvényesül, amikor egy populáció drasztikus méretcsökkenésen esik át. Oka a kevesebb egyed beszűkült génállománya.

A genetikai sodródásnak tehát többféle hatása is lehet, amelyek populáción belül és populációk között is érvényesülnek. Egyrészt megváltoztatja az allélgyakoriságot egy populáción belül. Másrészt csökkenti a genetikai változékonyságot egy populációban, és harmadrészt, a genetikai sodródás jelentős genetikai különbségeket eredményez populációk között is. Egy allél gyakorisága végül is elérheti az 1, vagy a 0 értéket csupán a véletlennek köszönhetően, azaz a populáció homogénné válhat: kizárólag az egyik allélra homozigóták alkotják. Ha egy allél gyakorisága eléri az 1 értéket, azt **fixációnak** nevezik. A másik allél szükségszerűen kihál a populációból (gyakorisága 0 lett). Ebben az állapotban a populáció elveszített egy allélt, tehát csökken a variabilitása, és ennek eredményeként csökken evolúciós flexibilitása is. Egy kis populációban a genetikai sodródás és a beltenyésztés együttesen lép fel, bizonyos értelemben felerősítik egymást.

### 3.5 Természetes szelekció

A természetes szelekció, vagy a genotípusok eltérő szaporodási hatékonysága ugyancsak megváltoztathatja az allélgyakoriságot. Ez akkor következik be, amikor bizonyos adaptív jellegekkel rendelkező egyedek több utódot hoznak létre, mint a populáció más tagjai. Ha az adaptív jelleg genetikailag meghatározott, akkor öröklődik az utódokban, így nagyobb gyakoriságban jelenik meg a következő generációban. A reprodukciós előnyt nyújtó jelleg gyakoriságának időbeli növekedése teszi lehetővé a populációk jobb adaptációját környezetükhöz. A természetes szelekció adaptációt növelő hatása egyedi az evolúciós hatások között.

A természetes szelekció hatása a populációk génkészletére a genotípusok rátermettségi, vagy **fitnesz értékétől** ( $W$ ) függ (Ezt nevezik *darwini fitnesznek*, *szelektív értéknek*, vagy *adaptív értéknek* is). Rátermettségen/fitneszen egy genotípus relatív szaporodási sikerét értjük. A „relatív” jelző itt fontos kitétel: fitnesz egy bizonyos genotípus szaporodási sikerét jelenti a populációban található többi genotípushoz viszonyítva. Értéke 0 és 1 között változhat. Példaként vegyünk három genotípust, amelyek átlagos életképes utódszáma a következő:

Genotípus:	$A^1A^1$	$A^1A^2$	$A^2A^2$
Átlagos utódszám:	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>2</b>

Az egyes genotípusok fitnesz meghatározásához az egyes genotípusokra kapott átlagos utódszámot el kell osztani a legszaporább genotípus átlagos utódszámával:

Fitness ( $W$ ):	$W_{11}=10/10=1$	$W_{12}=5/10=0.5$	$W_{22}=2/10=0.2$
------------------	------------------	-------------------	-------------------

A fitneszhez kapcsolódó változó a szelekciós koefficiens ( $s$ ), a szelekció relatív intenzitását adja meg egy bizonyos genotípus ellen. Ennek értéke  $1-W$ ; tehát a szelekciós koefficiens az itt tárgyalt három genotípusra:

Szelekciós koefficiens ( $1-W$ ):	$s_{11} = 0$	$s_{12} = 0.5$	$s_{22} = 0.8$
-----------------------------------	--------------	----------------	----------------

Szelekció hatására, a genotípusok eltérő fitnesze a genotípus-gyakoriságok változásához vezet idővel, ami pedig magával vonja az allélgyakoriságok változását is. Meghatározható a természetes szelekció hatása az allélgyakoriságokra egy általános szelekciós modell alkalmazásával, amelyet az alábbi táblázat foglal össze:

<b>Allélgyakoriság változása szelekció hatására</b>			
	$A^1A^1$	$A^1A^2$	$A^2A^2$
Kezdeti genotípus-gyakoriság	$p^2$	$2pq$	$q^2$
Fitneszek	$W_{11}$	$W_{12}$	$W_{22}$
Genotípusok arányos hozzájárulása	$p^2W_{11}$	$2pqW_{12}$	$q^2W_{22}$
Genotípus-gyakoriság szelekciót követően	$p^2W_{11}/\bar{W}$	$2pqW_{12}/\bar{W}$	$q^2W_{22}/\bar{W}$

$$\hat{W} = p^2 W_{11} + 2pq W_{12} + q^2 W_{22}$$

**Allélgyakoriságok szelekciót követően:**  $p' = f(A^1) = f(A^1A^1) + \frac{1}{2} f(A^1A^2)$ ;  $q' = 1 - p'$

Ennek a modellnek az alkalmazásához csak a kiindulási allélgyakoriságok és a genotípusok fitness-értékeinek ismerete szükséges. Feltételezi, hogy a párosodások véletlenszerűek, valamint azt, hogy a populációra csak a természetes szelekció hat. Az általános szelekciós modell használható az allélgyakoriságok számítására bármilyen szelekciót követően. Kidolgoztak képleteket az allélgyakoriságok számítására olyan speciális esetekre, amikor a szelekció recesszív, domináns és kodomináns jelleg ellen hat, továbbá olyan esetre is, amikor a heterozigóták rendelkeznek a legmagasabb fitnessszel, de ezekre itt nem térünk ki.

Érdekes kérdés, hogy mi a szelekció eredménye. Ez a genotípusok relatív fitnessétől függ. Vegyünk például három genotípust ( $A^1A^1$ ,  $A^1A^2$  és  $A^2A^2$ )  $W_{11}$ ,  $W_{12}$  és  $W_{22}$  fitness értékekkel. Ezekkel elvileg hat különböző típusú természetes szelekció azonosítható. Az 1. típusban a domináns allél biztosít fitness előnyt, így az  $A^1A^1$  és  $A^1A^2$  genotípusoknak azonos a fitnessze és magasabb, mint az  $A^2A^2$  fitnessze ( $W_{11} = W_{12} > W_{22}$ ). Mivel  $A^1A^1$  és  $A^1A^2$  homo- és heterozigóta több utódot produkál, mint az  $A^2A^2$  homozigóta, ezért idővel az  $A^1$  allél gyakorisága növekedni fog, az  $A^2$  allél gyakorisága pedig csökkenni fog a populációban. A szelekciónak ezt a formáját, amelyben egy allél vagy jelleg előnyösebb egy másikkal szemben, **irányított szelekciónak** nevezik. A 2. típusú szelekció szintén irányított, de a domináns allél, esetünkben  $A^1$  ellen, tehát ( $W_{11} = W_{12} < W_{22}$ ). Ebben az esetben az  $A^2$  allél gyakorisága fog emelkedni és az  $A^1$  csökkenni. A 3. és 4. típusú szelekció is irányított, de ezek esetében inkomplett dominancia miatt a heterozigóták fitnessze átmeneti a két homozigóta között ( $W_{11} > W_{12} > W_{22}$  a 3. típusra és  $W_{11} < W_{12} < W_{22}$  a 4. típusra). Amikor az  $A^1A^1$  rendelkezik a legmagasabb fitnessszel (3. típusú szelekció), akkor az  $A^1$  allél gyakorisága fog emelkedni az időben, míg  $A^2$  csökken. Viszont értelemszerűen fordított a helyzet, amikor az  $A^2A^2$  homozigóta fitnessze (4. típusú szelekció) a legnagyobb: akkor az  $A^1$  allél gyakorisága fog csökkenni az időben, míg  $A^2$  emelkedik. Végül az irányított szelekció – más evolúciós erő hiányában – az előnyös allél fixációjához és a másik allél eliminációjához vezet a populációban.

Az 5. és 6. típusú szelekció különlegesnek tekinthető abban a vonatkozásban, hogy egyensúlyhoz vezetnek, amely elérése után nem történik változás az allélgyakoriságokban. Az 5. típusú szelekció alternatív elnevezései **superdominancia**, **overdominancia**, vagy **heterozigóta-fölény**. Ebben az esetben a heterozigótáknak magasabb a fitnessze, mint a két homozigótának ( $W_{11} < W_{12} > W_{22}$ ). Csökken a homozigóták száma, és nő a heterozigótáké, viszont egyre több heterozigóta szaporodik egymással, és újratermeli a homozigótákat, így egyensúlyi állapot alakul ki. Ez az egyensúly stabil, mert ha a populáció kimoszdul ebből az állapotból, akkor olyan változások zajlanak le, melyek ismét visszaállítják az egyensúlyt. Superdominancia esetén mindkét allél preferált a heterozigótákban, így egyik sem eliminálódik a populációból. Kezdetben az allélgyakoriságok változhatnak, mivel az egyik homozigótának nagyobb lehet a fitnessze, mint a másiké, de az egyensúlyt elérve a változás megszűnik. Az egyensúlyi állapotra jellemző allélgyakoriság ( $q'$ ) a két homozigóta relatív fitnessétől függ, amit általában a szelekciós koefficienssel fejeznek ki:

$$q' = f(A^2) = s_{11} / s_{11} + s_{22}$$

Az egyenletben  $s_{11}$  az  $A^1A^1$  homozigóta, az  $s_{22}$  pedig az  $A^2A^2$  homozigóta szelekciós koefficiensét. Az heterozigóta-fölény tipikus példája a sarlósejtes vérszegénység. Az ellene ható szelekció érdekessége, hogy miközben a jelleg genetikai szempontból kodomináns, a genotípusfitnesszek teljes dominanciát tükröznek. A maláriával sújtott területeken mindkét homozigóta életképessége kisebb, mint a heterozigótáké.



A 6. típusú szelekció az underdominancia, vagy heterozigóta-hátrány. Ebben az esetben mindkét homozigóta rátermettsége nagyobb, mint a heterozigótáké. Kialakulhat egyensúly, de ez nem stabil állapot. Ha a populáció kibillen az egyensúlyi helyzetéből (például más evolúciós hatásra), akkor olyan változások zajlanak, amelyek eredményeként az allélgyakoriság generációról generációra tovább távolodik az egyensúlyi értéktől. A folyamat végén az egyik allél kihal, a másik fixálódik. A populáció átlagfitnesze éppen az egyensúlyi pontban a legalacsonyabb. Az itt elmondottakat a következő táblázat foglalja össze:

<b>A természetes szelekció típusai</b>			
<b>Típus</b>	<b>Relatív-fitnesz</b>	<b>Szelekció módja</b>	<b>Eredmény</b>
1.	$W_{11} = W_{12} > W_{22}$	Irányított szelekció a recesszív $A^2$ allél ellen.	$A^1$ növekszik, $A^2$ csökken
2.	$W_{11} = W_{12} < W_{22}$	Irányított szelekció a domináns $A^1$ allél ellen.	$A^1$ csökken, $A^2$ növekszik
3.	$W_{11} > W_{12} > W_{22}$	Irányított szelekció az inkomplett domináns $A^2$ allél ellen.	$A^1$ növekszik, $A^2$ csökken
4.	$W_{11} < W_{12} < W_{22}$	Irányított szelekció az inkomplett domináns $A^1$ allél ellen.	$A^1$ csökken, $A^2$ növekszik
5.	$W_{11} < W_{12} > W_{22}$	Overdominancia	Stabil egyensúly
6.	$W_{11} > W_{12} < W_{22}$	Underdominancia	Instabil egyensúly

$W_{11}$ ,  $W_{12}$  és  $W_{22}$  jelölések az  $A^1A^1$ ,  $A^1A^2$  és az  $A^2A^2$  genotípusok fitneszét reprezentálják.

Végezetül meg kell említeni egy fontos körülményt a természetes szelekció hatékonyságával kapcsolatban. A szelekció hatékonysága az allélgyakoriság módosításában függ magától az allélgyakoriságtól. Ha egy allél ( $A^2$ ) recesszív letális, akkor  $W_{11} = W_{12} = 1$ , viszont  $W_{22} = 0$ . Az  $A^2$  allél gyakorisága csökkenni fog az időben (mivel az  $A^2A^2$  homozigótának nincsenek utódai), és a csökkenés arányos a recesszív allél gyakoriságával. Ha a gyakoriság magas, a generációnkénti változás viszonylag nagy, de az allél gyakoriságának csökkenésével egyre nagyobb hányada lesz heterozigótákban, ahol immunisak a természetes szelekcióval szemben (mivel a heterozigóták fitnesze megegyezik a előnyös homozigótákéval). Ezért a szelekció egy recesszív ritka allél ellen igen hatástalan, így az allél eltávolítása a populációból lassú. Ezt a törvényszerűséget sokan nem ismerik, pedig van egy fontos következménye. Sokan úgy gondolták, hogy a ritka recesszív betegségek gyógyítása a betegségek gyakoribbá válásához és végső soron az emberiség génkészletének degenerálódásához vezet. Ez a tévhit volt az alapja az eugenikai törvényeknek, amelyeket számos országban bevezettek a XX. század elején. Ezek tiltották bizonyos genetikai rendellenességet hordozó emberek házasságát és önkényes sterilizálást tettek lehetővé. Azonban, mint láthattuk, a ritka recesszív allélok túlnyomó többsége heterozigótákban van jelen, ezért a homozigóták elleni szelekciónak csekély hatása van az allélgyakoriságra. Tehát az, hogy egy ritka recesszív allélra homozigóták szaporodnak-e vagy sem jelentéktelen hatása van a betegség gyakoriságára. Egy kiváló példa erre a fenilketonuria, amely gyakorisága 0.006. Ha minden beteget meggyógyítanak, és ezek



szaporodása hasonló lenne a nem érintett emberekéhez, a fenilketonuriáért felelős allél gyakorisága 0.006-ról csak 0.006036-ra változna ( $q_1 = q + q^2$ ) egy generációban.