

EFOP-3.4.3-16-2016-00014

A POPULÁCIÓGENETIKA ALAPJAI

2020.04.03.

*AP4_TTIK KÁRPÁT-MEDENCEI OKTATÁSI TÉR KIALAKÍTÁSA
ÉRDEKÉBEN TETT TEVÉKENYSÉGEK A TTIK-N
BBTE OKTATÁSI EGYÜTTMŰKÖDÉS*

***PÉNZES ZSOLT**
EGYETEMI DOCENS*

SZÉCHENYI 



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

Populációgenetika

Populációgenetika: populációk genetikai változatossága

- mintázat leírása és értelmezése
- formáló tényezők, folyamatok – mechanizmus

Alkalmazása

- evolúcióbiológia (tradicionális logika) – allél gyakoriság változás generációról generációra
- ma: markerek elemzése – például következtetés a
 - történetre (leszármazás, rokonság)
 - életmenet jellemzőkre (párválasztási rendszer)
 - populációk szerkezetére (izoláció)
 - azonosítás (egyed, ivar, faj)
 - genetikai asszociáció (orvostudomány)
 - stb.



Természetes változatosság

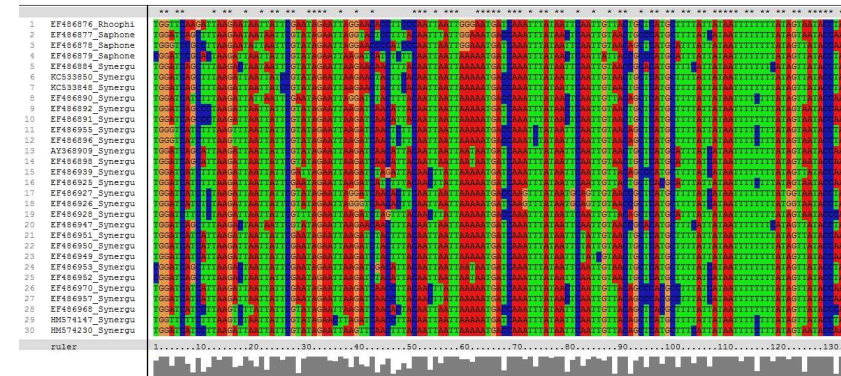
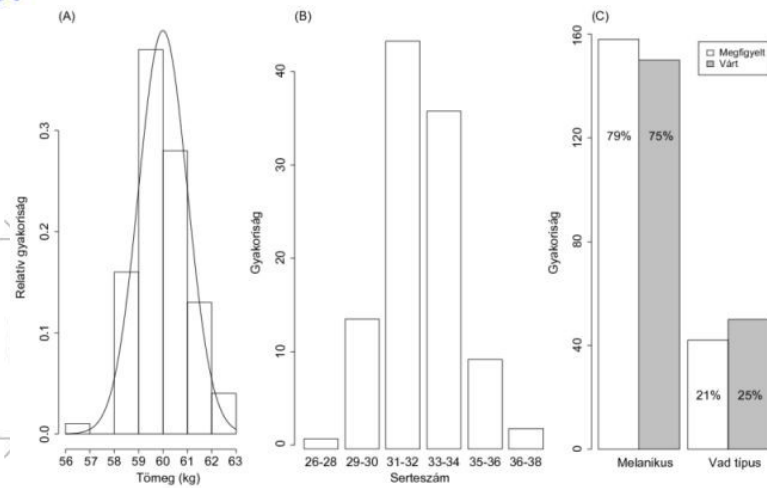
Változatosság: tulajdonságok eloszlása – pl. egyed

- viselkedési, morfológiai, molekuláris jellemzők
- relatív gyakoriság egy populációban



Változatosság a különböző szerveződési szinteken

- populációk – pl. populáció mérete, elterjedése
- kromoszóma változatok
- DNS szekvenciák – a gyakorlatban ált. egyedekhez rendeljük



Természetes változatosság

Egyedek és tulajdonságaik (fenotípus) – evolúciós változás

- tulajdonságok gyakoriságának változása a populációban
- generációról generációra (ivaros szaporodás)

Fenotípusos változatosság tényezői

- öröklött és nem öröklött (környezeti) komponensek
- genetikai változatosság – genotípus gyakoriság (genotípus változatosság) és allél gyakoriság

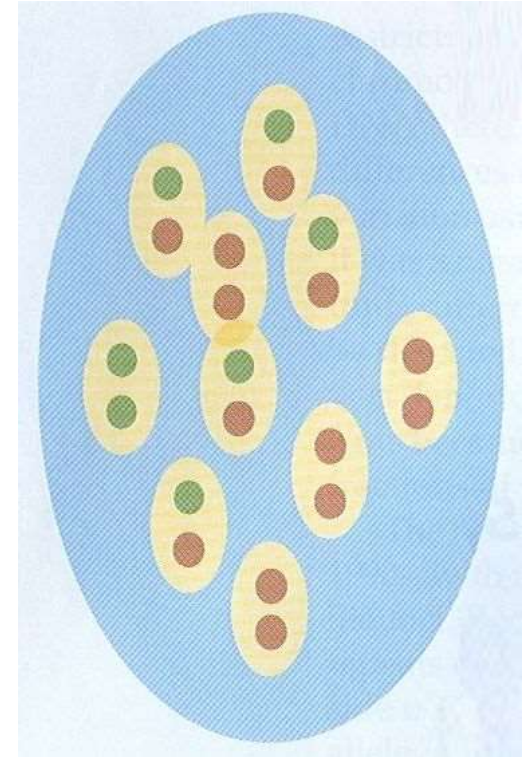
Kvantitatív (mennyiségi) és mendeli (egyszerű) jellegek



Genetikai változatosság

Genetikai változatosság – adatok (egy lokusz):

- populáció mérete (minta), $N = 10$ egyed
- diplod, 20 allél ($2N$)
- két különböző allél típus (**A**, **a**)
- genotípus gyakoriságok:
 - $f_{AA} = 1/10$
 - $f_{Aa} = 5/10$
 - $f_{aa} = 4/10$
- allél gyakoriságok:
 - $f_A = f_{AA} + f_{Aa}/2 = 7/20$
 - $f_a = f_{aa} + f_{Aa}/2 = 13/20$



Ember *MC1R* gén 478. pozíciója (lokusz) – C és T allél (SNP)

- TT homozigóta (általában): vörös haj
- adatok: 30 egyed (minta), 25 CC és 5 TC genotípusú
- $f_{CC} = 25/30$, $f_{TC} = 5/30$, $f_{TT} = 0$
- $f_C = 0,833 + 0,167/2 = 0,917$, $f_T = 1 - f_C = 0,083$



Természetes változatosság jellemzése

Genetikai változatosság jellemzése mérőszámok

- populációk: heterozigozitás (heterozigócia, H), polimorfizmus
- populációk szerkezete: fixációs indexek (pl. F_{ST})
- genetikai távolságok

Fenotípusos változatosság: szórás (variancia), diverzitás indexek

Változatosság elemzése alapján következtetés a mechanizmusra

- pl. változatosság hiánya – magyarázata?

Szervezet	Vizsgált gének száma	Polimorf lokuszok aránya	Heterozigócia
Emberi	71	0,28	0,067
Északi elefántfóka	24	0,0	0,0
Elefánt	32	0,29	0,089
Gepárd	52	0,0	0,0
Levelibéka	27	0,41	0,074
<i>Drosophila pseudoobscura</i>	24	0,42	0,12
Királyrák	25	0,25	0,057
Árpa	28	0,30	0,003

Ideális populáció

Változás – tulajdonságok eredete és elterjedése a populációban

Folyamatok, tényezők – következménye a következő generációban

- öröklődési mechanizmus, párválasztás, génáramlás, természetes szelekció
- mutáció – a változatosság eredete
- populáció mérete
- környezet szerepe

Ideális populáció koncepciója – mendeli karakter

- az öröklődési mechanizmus hatása a változatosságra
- genotípus és allél gyakoriság változás?



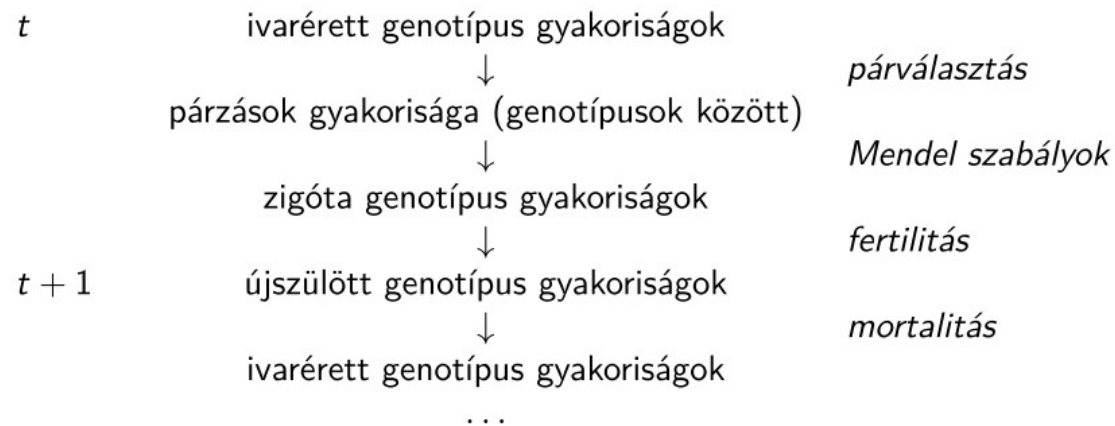
Ideális populáció

Ideális populáció feltételei

- tulajdonságtól független, véletlenszerű párválasztás (random gaméta asszociáció) egy (végtelen) nagy populációban
- túlélés, reprodukív siker azonos
- nincs mutáció és a populáció zárt

Autoszómás lokusz, ivaros szaporodás, diploid egyedek, ivarokban azonos allél gyakoriság, nincs generációk közötti átfedés

Determinisztikus dinamika, generáció:

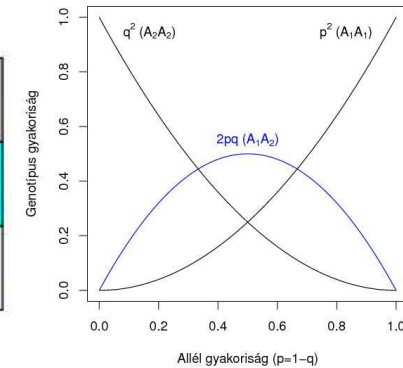


Ideális populáció

A Hardy-Weinberg (HW) szabály (egyensúly, eloszlás, arányok)

- allél gyakoriság változatlan
- genotípus gyakoriság egy generáció után változatlan
- genotípus gyakoriságra HW arányok (két allél: binomiális)

		Apai ivarsejtek	
		A ₁	A ₂
Anyai ivarsejtek	A ₁	A ₁ A ₁ p ²	A ₁ A ₂ pq
	A ₂	A ₂ A ₁ pq	A ₂ A ₂ q ²



Stabil egyensúly, mendeli öröklődés a változatosságot megőrzi – ha nem történik semmi „érdekes” a populációban (pl. szelekció)

Random kombinálódás – minden korábbi hatás törlődik

Konceptcionális jelentősége: a változás nullmodellje

- allél gyakoriságból genotípus gyakoriság számolható, tesztelhető
- eltérés a modelltől számszerűsíthető, pl. $1-H(\text{tapasztalt})/H(\text{várt})$



Ideális populáció

Ideális populáció elméleti modell – de gyakran ideálishoz közeli állapot

- nagy populáció – random fluktuáció elhanyagolható
- párválasztás véletlenszerű a tulajdonságra nézve
- allélgyakoriság hasonló a populációkban
- mutáció ritka esemény (hatás a következő generációban)
- szelekciós hátrányban lévő genotípus ritka (pl. recesszív homozigóta)

Példa: MN vércsoport egy populációban

- adatok: MM: 187; MN: 114; NN: 19
- várt gyakoriság: MM: 186; MN: 116; NN: 18
- konklúzió: Hardy-Weinberg állapot
- *MC1R* példa, TT gyakorisága: $0,08^2 = 0,64\%$ – vörös haj gyakoribb (egyéb tényezők is a vörös haj háttérében, ideális populáció?)

Valódi populáció véges nagyságú, párválasztási preferenciák, szelekció és génáramlás...

Beltenyésztés

Párválasztási preferencia a fenotípus alapján – asszortatív párosodás (és ivari szelekció)

Beltenyésztés: (közeli) rokonok közötti szaporodás

- gyakori, extrém esetben ismétlődő teljes öntermékenyítés
- allél gyakoriság változatlan, homozigóta gyakoriság nő (beltenyésztéses leromlás – szelekció)
- teljes genomot egységesen érinti

Mérőszáma: a beltenyésztési együttható

- relatív heterozigozitás csökkenés
- becslése: genotípus és allél gyakoriság alapján vagy családfa elemzés



Populációk szerkezete

Allél, genotípus gyakoriság különbségek a populációk között

- genetikai differenciálódás – általános, számos ok
- nem véletlenszerű allél asszociáció – beltenyésztés speciális eset
- különböző koncepciók (pl. dém, szomszédság, IBD)

Mérőszáma: pl. fixációs index változatok, F_{ST} – csak leírás, de magyarázata?

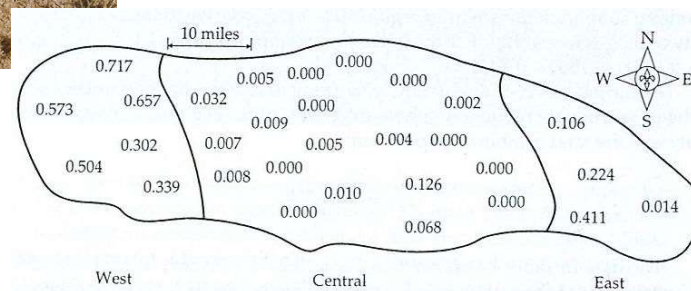
Ma inkább pl. populációk történetét ábrázoló fák, hálózatok



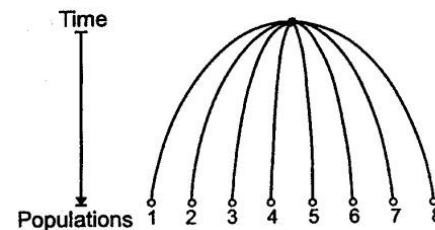
Linanthus parryae

Mohave

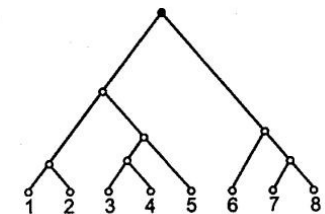
$F_{ST} = 0,4$



(A) Idealized population



(B) Real population (example)

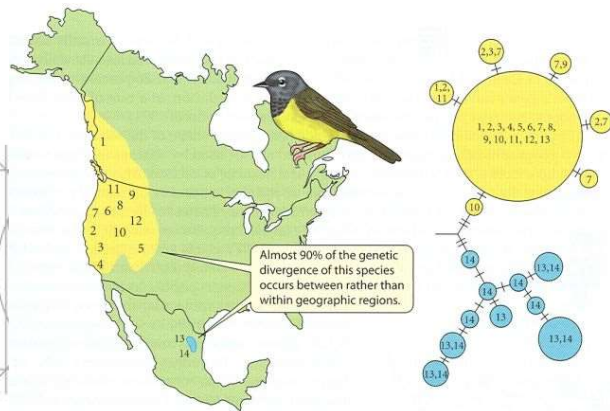


Populációk szerkezete, génáramlás

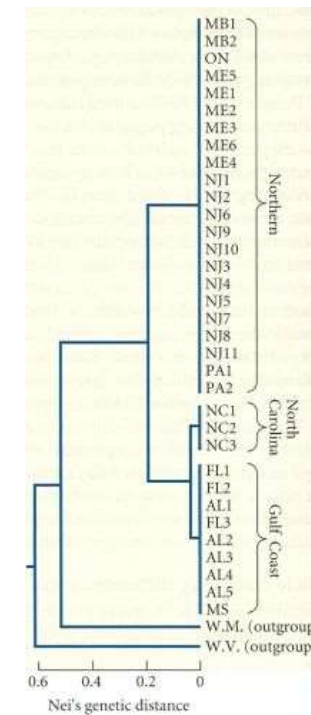
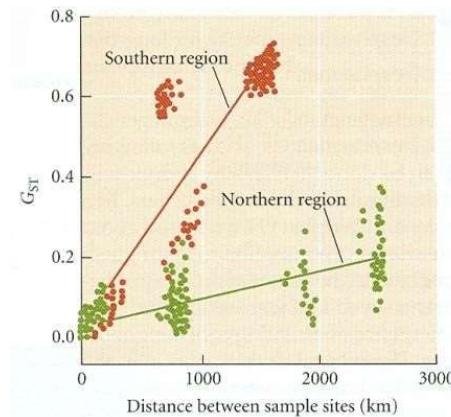
Génáramlás: egyedek migrációja és szaporodása a célpopulációban

- modellek: pl. kontinens-sziget
- populációk közötti eltérés csökken – akár stabil egyensúly
- pl. rovarirtó rezisztencia elterjedése
- meghatározó a nagyléptékű mintázatok kialakításában
- mérőszáma: génáramlási (migrációs) ráta

Oporornis tolmiei
mtDNS szekvencia



Wyeomyia smithii
enzimpolimorfizmus



Sodródás (drift)

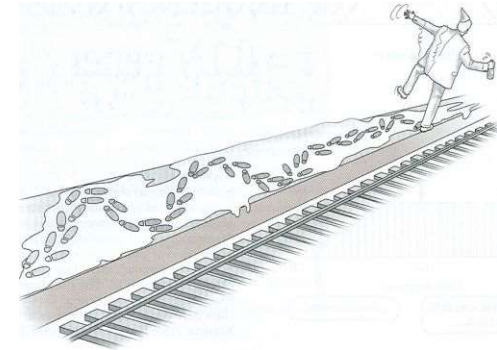
Sodródás: változatok random fluktuációja

Elvi példa: sárga és barna csiga változatok

- 50-50% kezdeti gyakoriság
- mortalitás a színtől független
- cenzus minden nap végén

Sodródás a populációban

1. pl. 2 sárga és 4 barna elpusztul – gyakoriság változik
2. egyik típus el is veszhet – előbb-utóbb el is veszik
3. fixálódás vagy kiesés esélye a gyakorisággal azonos
(pl. sárga gyakorisága 20% esetén 20% eséllyel fixálódik, 80% eséllyel elveszik)
4. fixálódás sebessége a populáció méretének a függvénye, kis populációban gyorsabb a változás



Genetikai sodródás (genetikai drift)

Sodródás minden természetes populációban – a terjedés alapvető tényezője

Genetikai sodródás: allél gyakoriság fluktuáció

- ivarsejt felesleg, kombinálódás véletlenszerűsége („random minta” az ivarsejtkészletből)
- pl. Aa genotípusú szülők
 - utódok 1:2:1 arányban AA, Aa, aa
 - a várt mintázat – de ha 1 utód? (50% eséllyel homozigóta)
 - 4 utód esetén 0.8% eséllyel mind homozigóta
- fluktuáció a környezettől független
- gyakran kis valószínűségek, de generációkon keresztül egy populációban...

A teljes genomot egységesen érinti

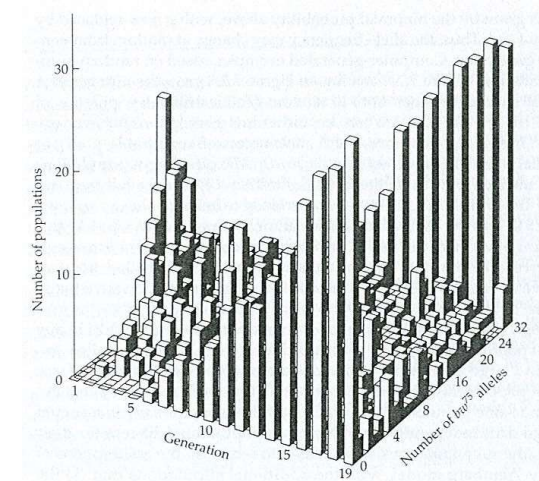


A genetikai sodródás következményei

Terjedés genetikai sodródással

1. Populáció: allél fixálódása egy lokuszon
 - előbb-utóbb bekövetkezik, egy változatra a valószínűsége az aktuális gyakorisága függvénye
 - valódi populációban a Hardy-Weinberg egyensúly instabil
 - véletlenszerű asszociációval a genotípus gyakoriság is változik
 - előbb-utóbb minden változat egy ősi allél másolata lesz („koaleszcencia”, monofiletikus populáció)

2. Populációk divergenciája
 - másik populációban eltérő allél fixálódhat
 - példa: *Drosophila melanogaster* kísérletek
 bw^{75}/bw heterozigóta szülők
 $N=16$ (azonos kezdeti összetétel)
 107 populáció, 19 generáció



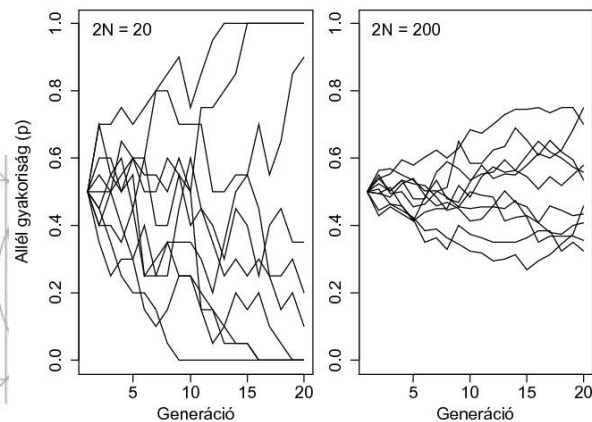
A genetikai sodródás következményei

Dinamika: változás sebessége kizárólag a populációméret függvénye

Az effektív populációméret koncepciója

Genetikai sodródás a változatosságot csökkenti - speciális esetek

- alapítóhatás
- palacknyak hatás
- természetvédelem: pl. fragmentáció következtében kis populációk (drift és beltenyésztés)



Északi elefántfóka

- palacknyak 100 éve
2-20 egyed
 $H=0,9$ (mtDNS szekvencia, múzeumi példányok)
- ma >170000 egyed
2 mtDNS haplotípus
 $H=0,41$ (100 egyed)



Természetes szelekció

Természetes szelekció: előnyös változat elterjedése

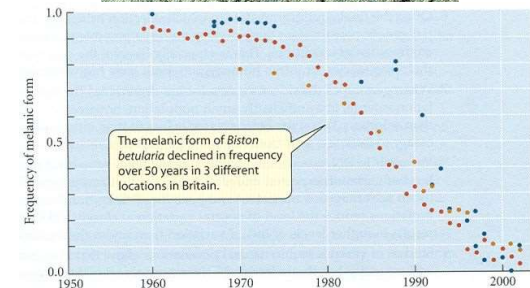
- előnyös és hátrányos tulajdonságok – hatásuk a reprodukív sikerre egy adott környezetben (túlélés és utódszám, fitness)
- előny és hátrány környezetfüggő – pl. ipari melanizmus
- öröklődő tulajdonságok, hatása így számos generáción keresztül

Fitness: következő generációhoz való hozzájárulás

- tulajdonságok függvénye
- mendeli tulajdonságok – genotípus fitness
- per capita növekedési ráta
- relatív fitness, átlag fitness, szelekciós koefficiens



Adaptáció: az előnyös tulajdonság



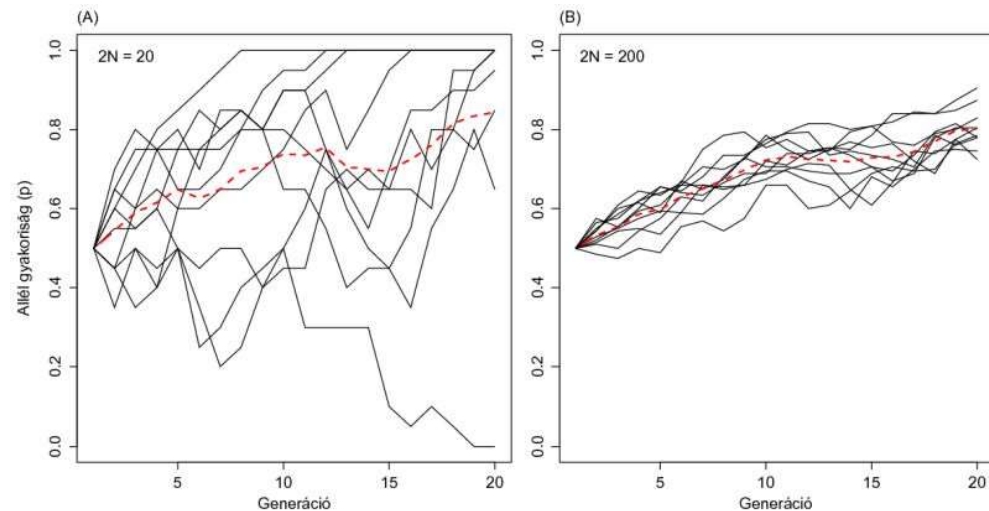
Természetes szelekció

Szelekció hatása megjósolható egy adott környezetben

- az allélgyakoriság is változik (változhat)
- szelekció és drift – a terjedés tényezői (drift: változatok fitnessze azonos)
- szelekció hatása nem egységes a genomra

Hatását a fenotípuson keresztül értelmezzük

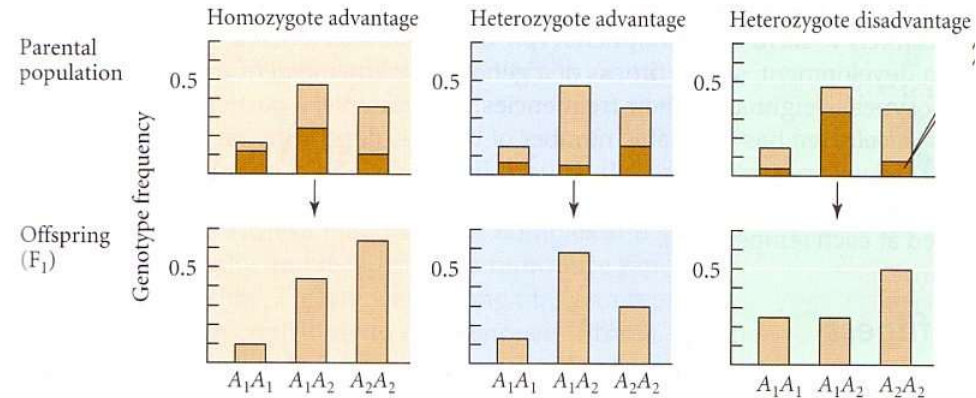
- hatása a tulajdonság öröklődése módjától is függ
- többszintű szelekció



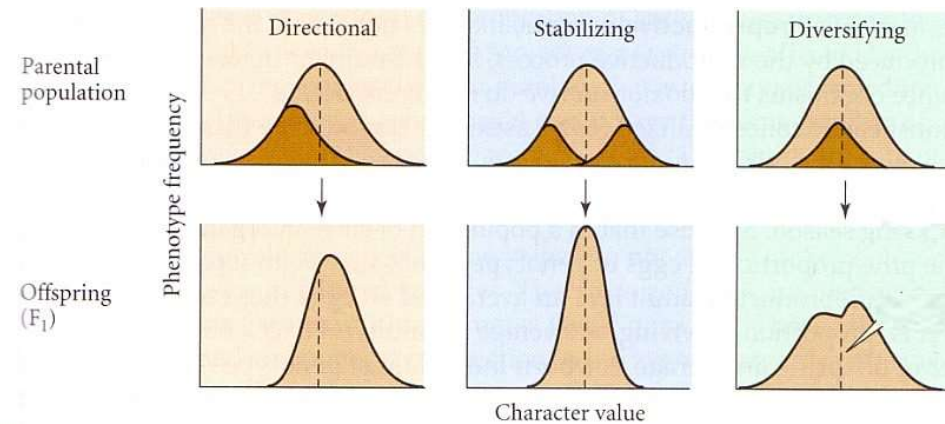
A szelekció típusai

Szelekció típusai a genotípus – fenotípus – fitnessz kapcsolatok alapján

Genotípus: homozigóta előny (irányító), heterozigóta előny és hátrány



Fenotípus (kvantitatív jelleg): irányító, stabilizáló, szétválasztó



Irányító szelekció

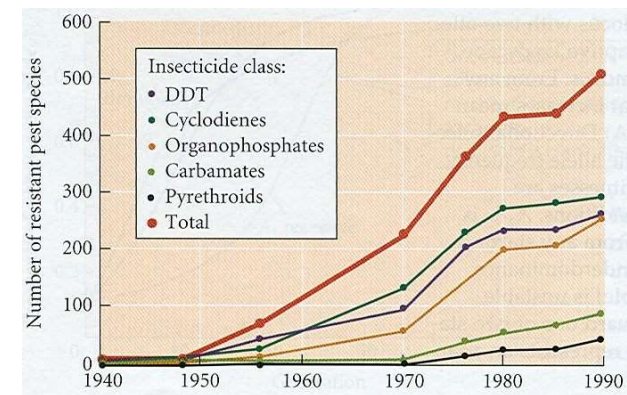
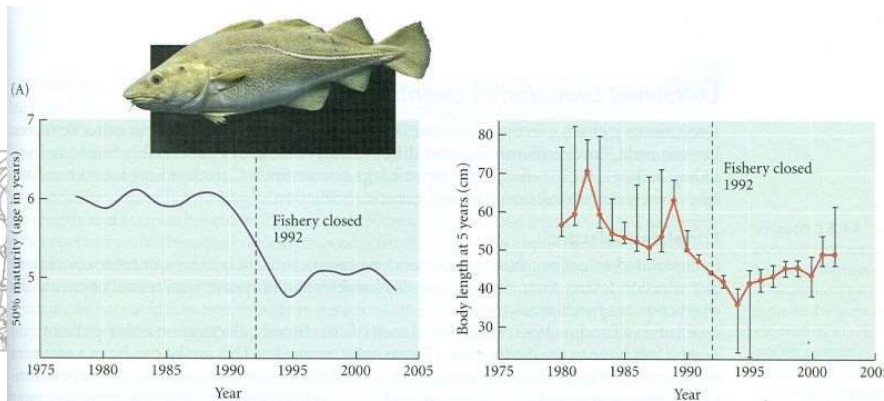
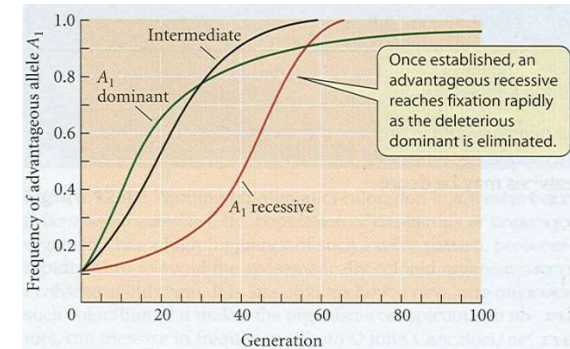
Előnyös allél fixálódása, hátrányos eliminálása

- kezdeti gyakoriságtól függetlenül
- szelekció intenzitásától függetlenül

Gyors terjedés – elterjedés sebessége függ:

- kezdeti allél gyakoriság
- genotípus-fenotípus kapcsolat
- szelekció intenzitása

Gyakori, pl. rejtőszín elterjedése, rezisztencia – minimális előny elég



Antagonisztikus szelekció

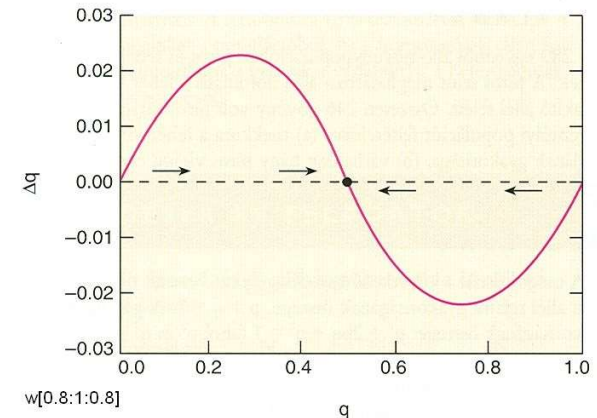
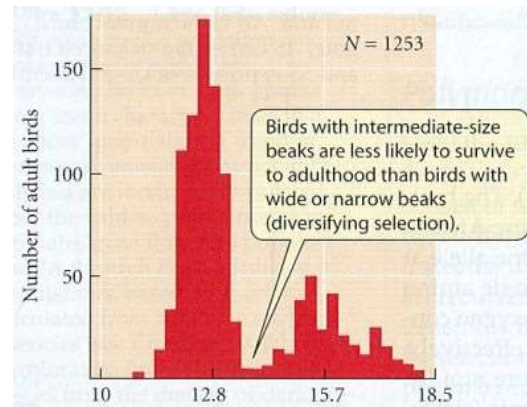
Ellentétes irányú szelekciós tényezők

- fixálódást lassítja (irányító szelekció) – pl. környezeti fluktuáció
- de akár stabil egyensúlyi polimorfizmus – pl. többszörös niche polimorfizmus (szétválasztó szelekció)

Heterozigóta előny – homozigóták ellen ható irányító szelekció miatt

- sarlósejtes anémia és malária (Afrika)
- egyensúlyi allélgyakoriság csak a szelekciós koefficiensektől függ
- ritka, stabilizáló szelekció egy lehetséges magyarázata

Pyrenestes ostrinus
csőrméret eloszlás
eltérő táplálék típusok



Gyakoriságfüggő szelekció

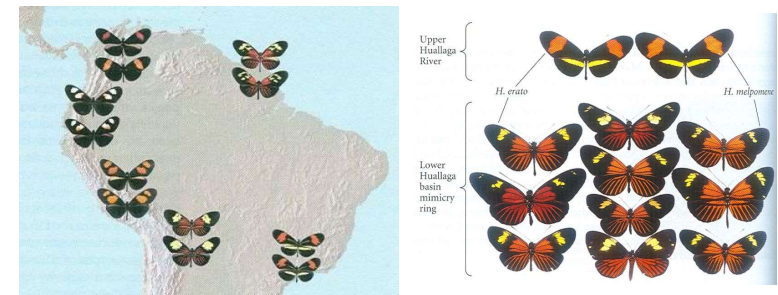
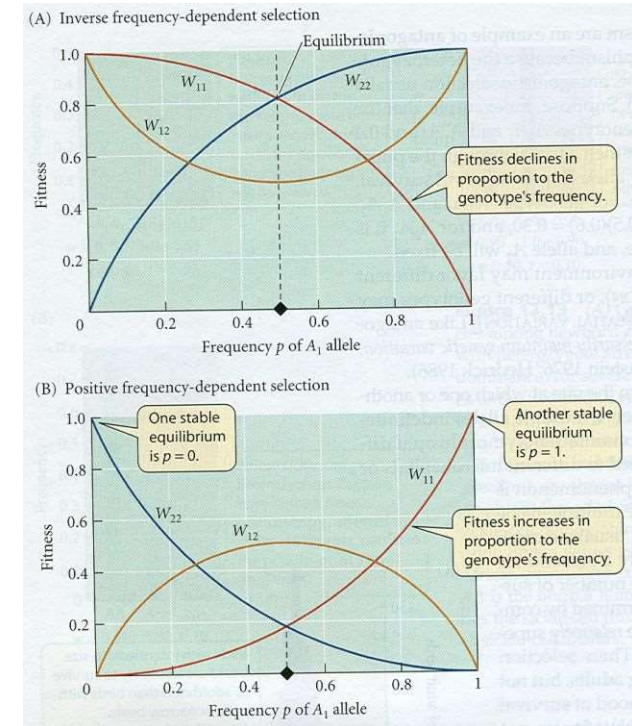
Fitnesz a relatív gyakoriságnak is függvénye

Negatív gyakoriságfüggő szelekció:
 gyakorisággal a fitnesz csökken

- stabil egyensúlyi polimorfizmus
- gyakori (1:1 ivararány, ESS)
- kompetíció (lágyszzelekció, niche polimorfizmus)
- növények ön-inkompatibilitás alléljai

Pozitív gyakoriságfüggő szelekció

- több stabil egyensúlyi pont
- kezdeti feltételek (történet) szerepe
- pl. Mülleri mimikri, *Heliconius erato* és *melpomene*



Természetes szelekció és génáramlás

Chaetodipus intermedius (tasakosegér)

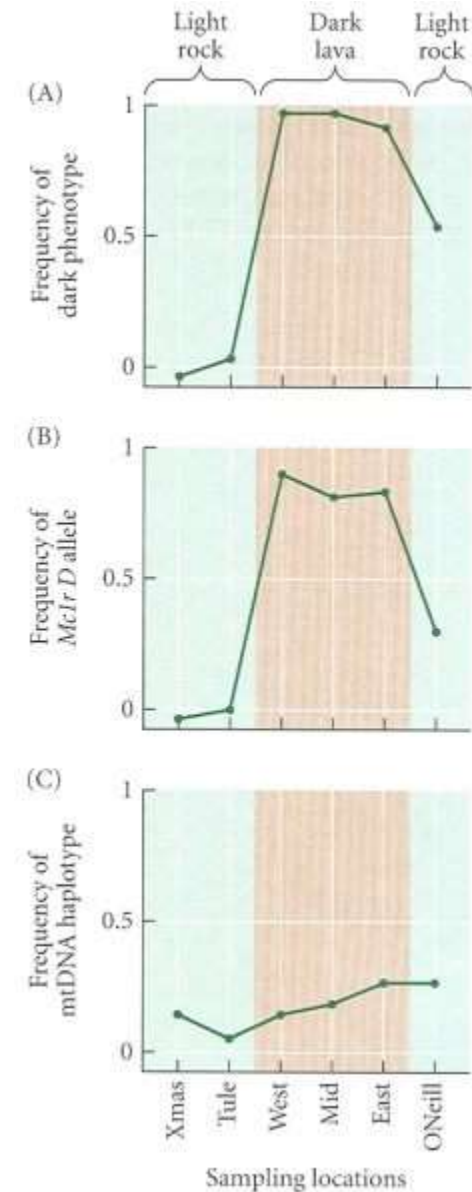
MC1R gén – sötét és fakó változatok

eltérő habitat preferencia (rejtőzés)

szelekció intenzitása?

génáramlás a habitatok között?

- fenotípus (A, melanikus) és Mc1r allél (B) gyakoriság – meredek klin
- neutrális szekvencia (C, mtDNS): kis különbség
- neutrális változatosság alapján:
heterozigotizás $\rightarrow N_e u$ ($u = 10^{-6} - 10^{-7}$)
 $F_{ST} = 1/(4N_e m + 1) \rightarrow m = 4 \cdot 10^{-3} - 2,5 \cdot 10^{-4}$
- szelekció-génáramlás modell, m ismeretében $s = 0,4$ (sötét háttérben világos változatra)

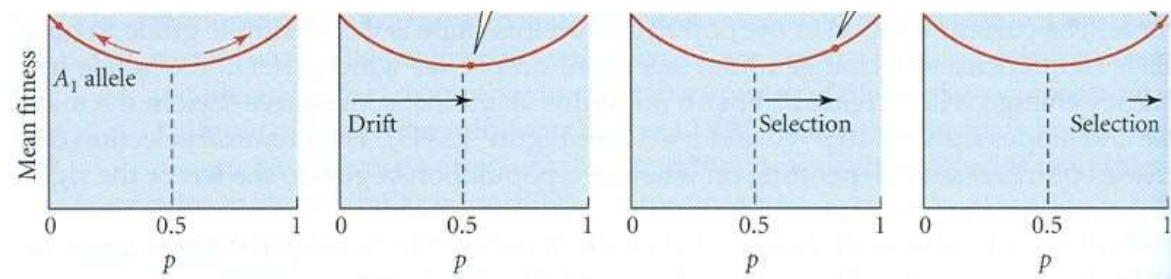
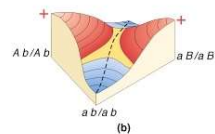
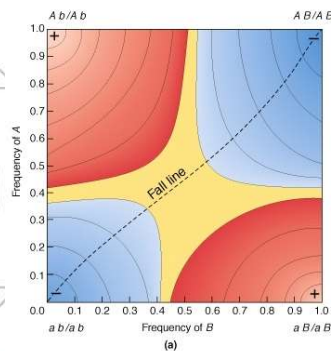


Evolúciós változás – mechanizmus

Változás generációról generációra a populációban, populációk divergenciája a folyamatok együttes hatására

- egy változat fixálódása
- stabil egyensúlyi polimorfizmus egy populációban (pl. mutáció és drift, mutáció és irányító szelekció, szelekció és génáramlás, kiegyensúlyozó szelekció)
- változás iránya a korábbi történet függvénye lehet (pozitív gyakoriságfüggő szelekció, heterozigóta hátrány)
- populációk divergenciája (adaptív vagy nem-adaptív, génáramlás)

Adaptív topográfia – pl. „csúcsváltás” drift és szelekció hatására



Kiegészítések

Kvantitatív jellegek – kvantitatív genetika

Mintázatból mechanizmus – független bizonyítékok kellene, pl.

- kis változatosság: drift vagy irányító szelekció (tesztelhető)
- hasonló populációk: intenzív génáramlás vagy recens divergencia

Fenotípus evolúció (összehangolt evolúció, mozaik evolúció)

Allélgyakoriság változás egy (néhány) lokuszon – nem általános modellje az evolúciónak, egyéb lehetőségek is



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

SZÉCHENYI  2020



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE