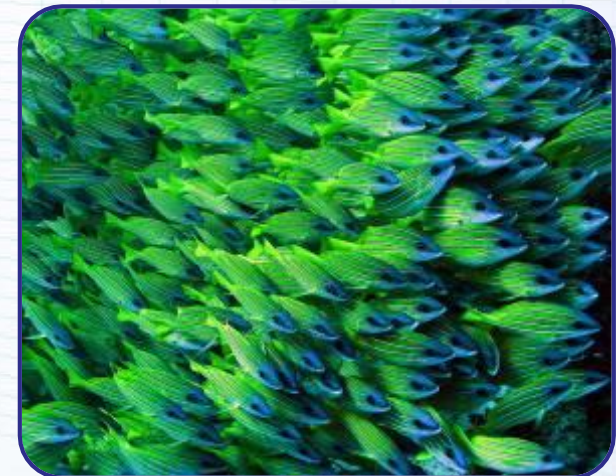


8.9.2015



Genetika populací v příkladech



*RNDr. Pavel Lízal, Ph.D.
Přírodovědecká fakulta MU
Ústav experimentální biologie
Oddělení genetiky a molekulární biologie
lízal@sci.muni.cz*

Námět dnešní přednášky

- dnes Vám představím **populační genetiku z jiného** pohledu než v předchozích dvou ročnících
- námětem byl **podnět z ankety**
- nastíníme si její **některé základy na vybraných zajímavých příkladech a výpočtech**



Téma: Funkce populace
První zpráva o výskytu
(výskyt) židzokla'dau'le
funkce

Námět dnešní přednášky

- dnes Vám představím populační genetiku z jiného pohledu než v předchozích dvou ročnících
- námětem byl podnět z ankety
- nastíníme si její některé základy na vybraných zajímavých příkladech a výpočtech
- populační genetika je založena na výpočtech ☹️
- ale právě zajímavé příklady lze využít například ve speciálních středoškolských seminářích 😊



Osnova

V průběhu přednášky si odpovíme na následující otázky:

Jak zjistíme **četnost** nějakého *onemocnění* v populaci?

Jak zjistíme **alelovou četnost** nějakého onemocnění v populaci?

Nakolik může být úspěšná eugenika?

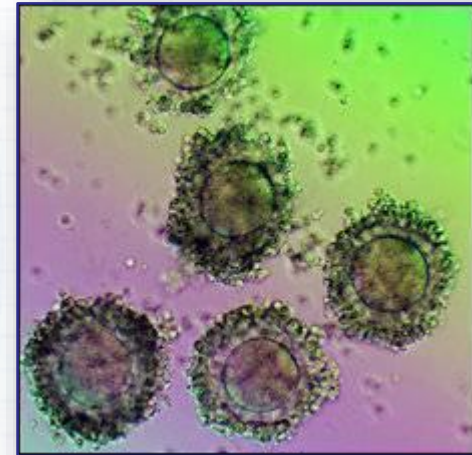
Jak vypočítáme **riziko**, že *dva náhodní jedinci* z populace budou mít nemocného potomka?

Jak vypočítáme riziko, že *dva* navzájem **příbuzní** jedinci z populace **budou mít nemocného potomka**?



Populace, genofond, alelová četnost

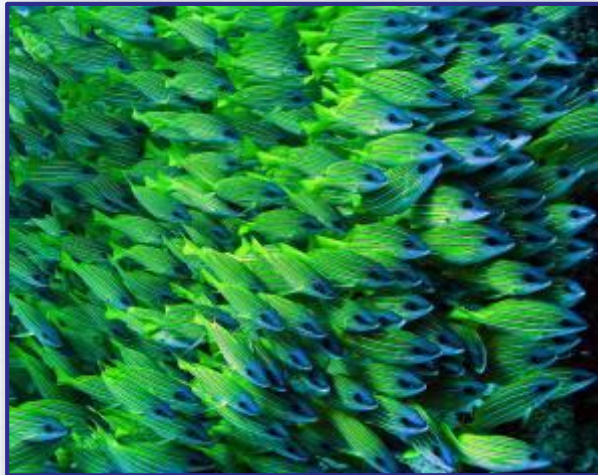
Genetika populací - jedinec nás nezajímá
- pouze jeho **gamety** a to jako jedny z mnoha = **genofond** = soubor všech gamet a zygot skupiny jedinců



Populace, genofond, alelová četnost

Populace – mnoho různých definic

- skupina organismů téhož druhu žijící v určitém geograficky vymezeném areálu, čase a schopných páření



Otázka 1:

Jak zjistíme četnost nějakého onemocnění v populaci?

Odpověď **pomůže** populační genetika a její pilíř, kterým je **Hardy-Weinbergův princip**

Objevuje se jako výsledek sporu

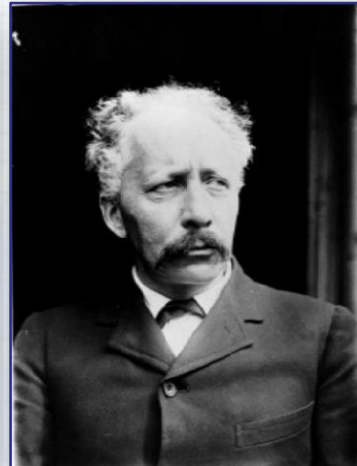
mendelistů

x

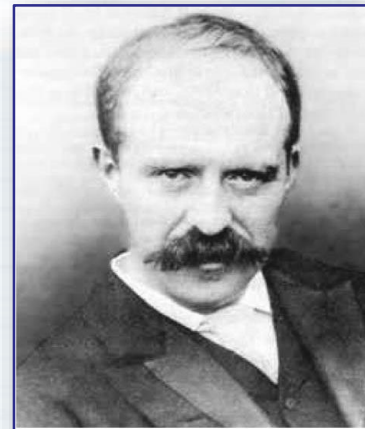
biometriků



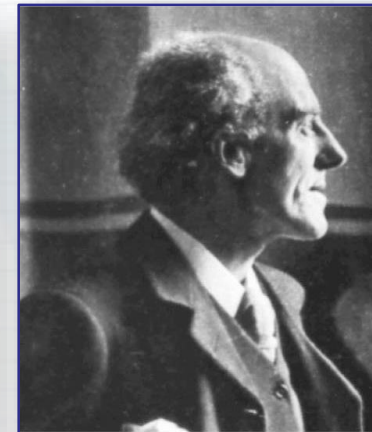
R. C. Punnett



W. Bateson



K. Pearson



W. F. R. Weldon

1.

Biometrici: pro většinu měřitelných znaků neplatí Mendelovy principy

Mendelisti: tyto znaky jsou podmíněny **polygenní dědičností**, tedy větším počtem genů s mendelovskou dědičností

Hardy-Weinbergův princip

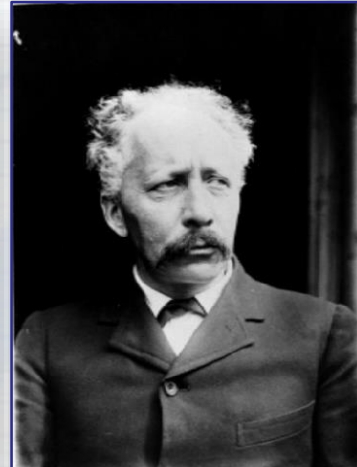
mendelisté

x

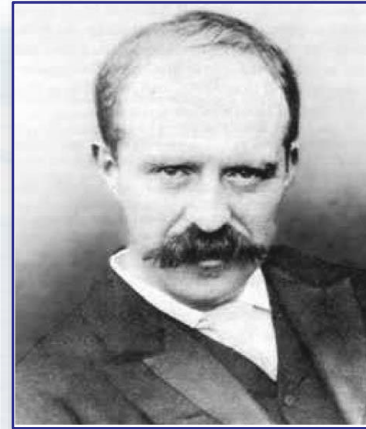
biometrici



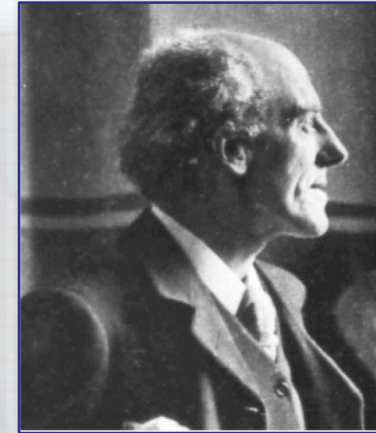
R. C. Punnett



W. Bateson



K. Pearson



W. F. R. Weldon

2.

Biometrici: Mendelovy principy neplatí v populacích ani pro jednoduché znaky.

např. **brachydaktylie** - jedinců s dominantním fenotypem není v populaci většina (75 %)



= zobecnění mendelovské dědičnosti tak bylo vážně zpochybněno

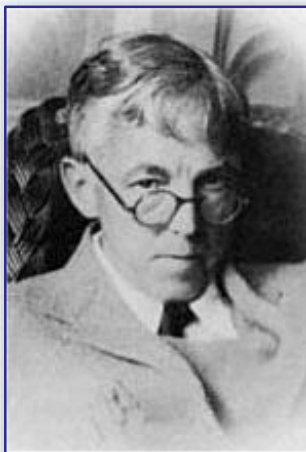
AA : Aa aa

1 : 2 : 1

Brachydaktylie - abnormálně krátké, zavalité prsty. Často též malý vzrůst + krátké ruce a nohy.

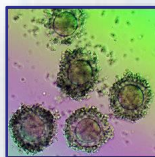
Hardy-Weinbergův princip

R. C. Punnet jako mendelista vyzval Hardyho, aby dokázal, že i při platnosti mendelovských principů se nemusí v populacích tyto poměry objevit



G. H. Hardy
(1877-1947)
britský matematik

- četnost jednotlivých genotypů závisí při náhodném oplození na četnostech alel v dané populaci



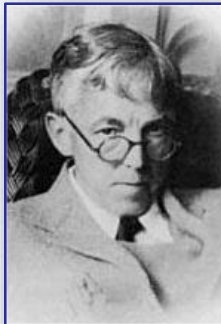
		samčí gamety	
		$A (p)$	$a (q)$
samičí gamety	$A (p)$	$AA (p^2)$	$Aa (pq)$
	$a (q)$	$aA (qp)$	$aa (q^2)$

p = četnost dominantní alely A
 q = četnost recesivní alely a

HW princip:

$$\begin{array}{ccc} AA & : & Aa & : & aa \\ p^2 & : & 2pq & : & q^2 \end{array}$$

Hardy-Weinbergův princip



- své zdůvodnění Hardy publikuje v jednostránkovém článku v roce 1908 v časopisu Science („Mendelian proportions in a mixed population“)

HW princip:

$$\begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ p^2 & 2pq & q^2 \end{array}$$

$$\begin{array}{l} p = \text{četnost dominantní alely} \\ q = \text{četnost recesivní alely} \\ p + q = 1 \end{array}$$

Na základě alelových četností lze stanovit četnosti genotypů a naopak

$$\text{Pozor: } p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

NENÍ HW princip, je to pouze matematické vyjádření, že součet dílů se rovná celku

CLASSICS OF BIOLOGY AND MEDICINE

Mendelian Proportions In A Mixed Population

G.H. Hardy

Trinity College, Cambridge, England

TO THE EDITOR OF SCIENCE: I am reluctant to intrude in a discussion concerning matters of which I have no expert knowledge, and I should have expected the very simple point which I wish to make to have been familiar to biologists. However, some remarks of Mr. Udny Yule, to which Mr. R.O. Punnett has called my attention, suggest that it may still be worth making.

In the *Proceedings of the Royal Society of Medicine* (Vol. I., p. 165) Mr. Yule is reported to have suggested, as a criticism of the Mendelian position, that if brachydactyly is dominant "in the course of time one would expect, in the absence of counteracting factors, to get three brachydactylos persons to one normal."

It is not difficult to prove, however, that such an expectation would be quite groundless. Suppose that Aa is a pair of Mendelian characters, A being dominant, and that in any given generation the numbers of pure dominants (AA), heterozygotes (Aa), and pure recessives (aa) are as $p:2q:r$. Finally, suppose that the numbers are fairly large, so that the mating may be regarded as random, that the sexes are evenly distributed among the three varieties, and that all are equally fertile. A little mathematics of the multiplication table type is enough to show that in the next generation the numbers will be as

$$(p+q)^2:2(p+q)(q+r):(q+r)^2, \text{ or as } p_1:2q_1:r_1, \text{ say.}$$

The interesting question is — in what circumstances will this distribution be the same as that in the generation before? It is easy to see that the condition for this is $q^2 = pr$. And since $q_1^2 = p_1r_1$, whatever the values of p, q and r may be, the distribution will in any case continue unchanged after the second generation.

Suppose, to take a definite instance, that A is brachydactyly, and that we start from a population of pure brachydactylos and pure normal persons, say in the ratio of 1:10,000. Then $p=1, q=0, r=10,000$ and $p_1=1, q_1=10,000, r_1=100,000,000$. If brachydactyly is dominant, the proportion of brachydactylos persons in the second generation is 20,001:100,020,001, or practically 2:10,000, twice that in the first generation; and this proportion will afterwards have no tendency whatever to increase. If, on the other hand, brachydactyly were recessive, the proportion in the second generation would be 1:100,020,001, or practically 1:100,000,000, and this proportion would afterwards have no tendency to decrease.

In a word, there is not the slightest foundation for the idea that a dominant character should show a tendency to spread

Originally published: *Science*, N.S. Volume 28, July 10, 1908; pp. 49-50.

Hardy-Weinbergův princip

$$\begin{array}{ccc} AA & : & Aa & : & aa \\ p^2 & : & 2pq & : & q^2 \end{array}$$

$$\begin{array}{l} p = \text{četnost dominantní alely} \\ q = \text{četnost recesivní alely} \\ p + q = 1 \end{array}$$

Na základě alelových četností lze stanovit četnosti genotypů a naopak

Četnost genotypů a fenotypů tak závisí od alelových četností

- četnost brachydaktyliků by byla v populaci 75 %, pokud by četnost mutantní alely pro brachydaktýlii byla 50 % (mendelovská, HW populace)

- populace se však alelovými četnostmi od sebe liší

Závěr: v populacích tedy Mendelovy principy platí, avšak četnost jedinců v populacích závisí na četnostech alel (HW princip)

při četnosti alel $p(A)$, $q(a)$: $p^2 : 2pq : q^2$

$$p^2 : 2pq : q^2$$

pokud $p = 0,5$ a $q = 0,5$: $0,25 : 0,5 : 0,25$

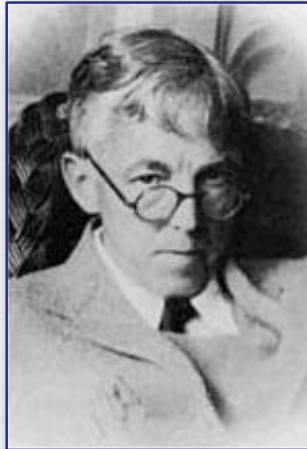
= brachydaktyliků je 75 %

Alelové četnosti	Evropa	Papago
	%	
I^A	28	4
I^B	11	0
i	61	96

HW princip umožňuje také předpovídat genotypové četnosti v dalších generacích

Hardy-Weinbergův princip

Proč se nejmenuje Hardyho princip?



G. H. Hardy
(1877-1947)
britský matematik



Wilhelm Weinberg
(1862-1937)
německý lékař

Publikoval sice totéž až několik měsíců po Weinbergovi, avšak anglicky.

Publikoval jako první v němčině
– zůstalo však nepovšimnuto.

Hardy-Weinbergův princip

HW princip platí v tzv. **modelové populaci** za přísně definovaných podmínek:

- organizmy jsou diploidní
 - rozmnožování se děje pohlavní cestou
 - **oplození je náhodné**
 - populace je tzv. nekonečně velká - **nepůsobí náhodný genový posun**
 - v populaci je **zanedbatelná migrace a mutace**
 - na alely **nepůsobí přírodní výběr (selekce)**
-
- v přírodě takový stav v podstatě neexistuje
 - **model** – zjednoduší složité a umožňuje faktory studovat odděleně
 - **změna** některého z faktorů způsobí odchylku od HW principu

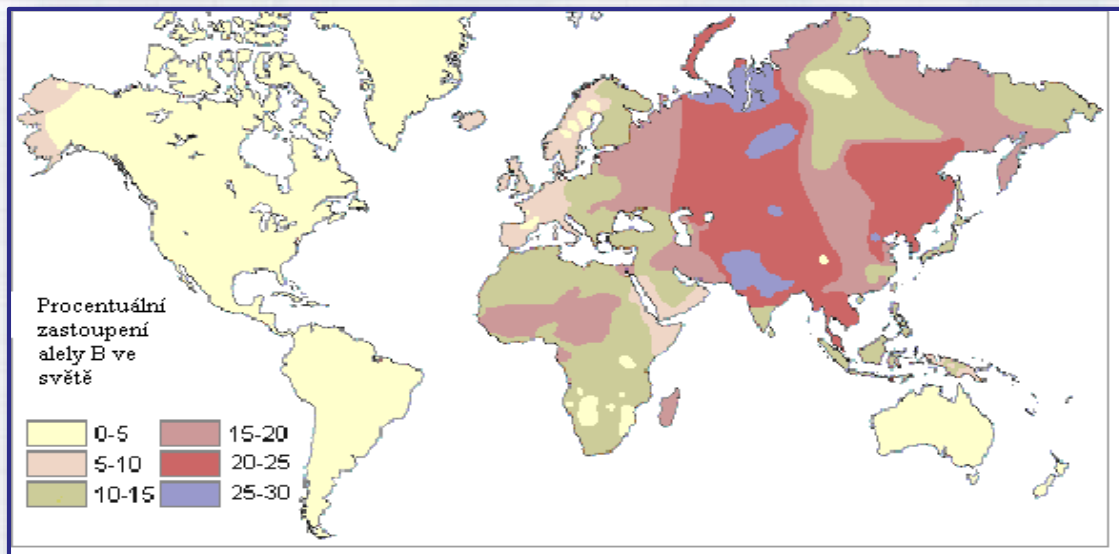


Čím se populační genetik zabývá?

Populace je z pohledu populační genetiky charakterizována **alelovými četnostmi**

Studuje:

- hodnoty alelových četností



Četnost krevní skupiny **středoevropská populace** **Papago (Arizona)**

A ($I^A I^A$, $I^A i$)	42 %	6 %
O (ii)	38	94
B ($I^B I^B$, $I^B i$)	14	0
AB ($I^A I^B$)	6	0

Alelové četnosti	SE	Papago
	%	
I^A	28	4
I^B	11	0
i	61	96



Čím se populační genetika zabývá?



schopnost srolování
jazyka tzv. do korytka

ČR – Jihomoravský kraj

	roluje %	neroluje %
ženy	78,5	21,5
muži	70,1	29,9
všichni	74,6	25,4

Odhad četnosti
recesivní alely

50,4 %

SR – Trenčianský kraj

	roluje %	neroluje %
ženy	68,2	31,8
muži	70,5	29,5
všichni	69,1	30,9

55,6 %

Čím se populační genetik zabývá?

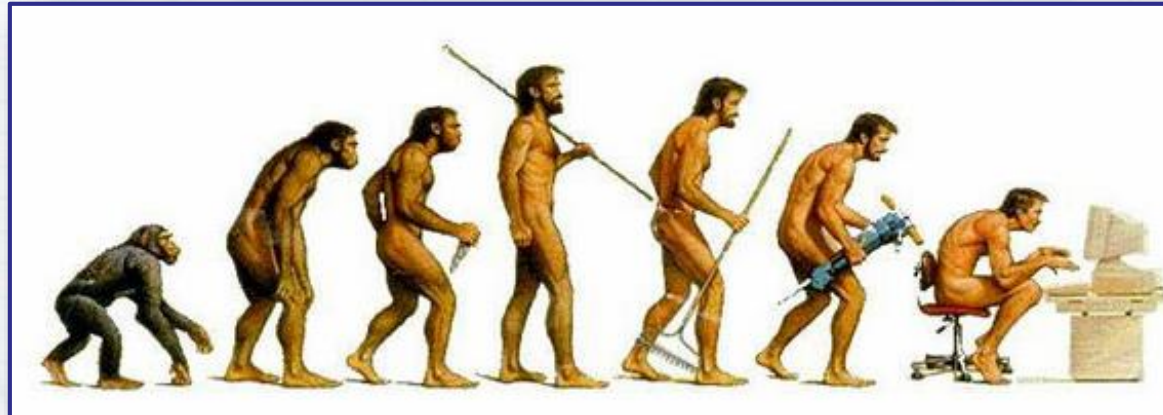
Populace je z pohledu populační genetiky charakterizována **alelovými četnostmi**

Studuje:

- hodnoty alelových četností

- dynamiku populace - jak se mění alelové četnosti z generace na generaci
= v dlouhém sledu generací = evoluce

Genetika populací = Evoluční genetik



- ustavení genetické **rovnováhy** (tím se však dnes zabývat nebudeme)

Otázka 1A:

Jak zjistíme **četnost** nějakého **onemocnění** v populaci?

Př.

Jaká je četnost postižených alkaptonurií, je-li četnost této mutantní alely $q = 0,001$? A jaký podíl je v populaci přenašečů (heterozygotů) pro toto onemocnění.

Četnost **postižených** jedinců zjistíme pomocí HW principu jako $q^2 = (0,001)^2 = 0,000001$

- to znamená, že **postižený je jeden z milionu (1/1 000 000)**
- z toho lze usoudit, že **v ČR může být kolem 10 takto postižených lidí**

AA	:	Aa	:	aa
p^2	:	$2pq$:	q^2

Alkaptonurie – v důsledku mutace na chromozomu 3 je **narušena přeměna** aminokyseliny **tyrosinu** = nadměrné hromadění homogentisové kyseliny. Její oxidací vzniká hnědý pigment alkapton, který způsobuje **tmavé zbarvení moči**. Kyselina se také ukládá v pojivových tkáních = záchvaty bolestí a otoky kloubů.



barva moči po přidavku činidla
zdravý



postižený



AKU Clinical Evaluation Study, Liverpool

Otázka 1A:

Jak zjistíme **četnost** nějakého **onemocnění** v populaci?

Př.

Jaká je četnost postižených alkaptonurií, je-li četnost této mutantní alely $q = 0,001$? A jaký podíl je v populaci přenašečů (heterozygotů) pro toto onemocnění.

Četnost **postižených** jedinců zjistíme pomocí HW principu jako $q^2 = (0,001)^2 = 0,000001$

Četnost **přenašečů** zjistíme jako $2pq = 0,002$

AA	:	Aa	:	aa
p^2	:	$2pq$:	q^2

($p+q = 1$, tedy $p = 1-q$)

- četnost jedinců, kteří v populaci přenášejí mutaci skrytě je kolem 0,2 %, tedy 1/500, každý 500. jedinec
- srovnáme-li, že každý miliontý je viditelný nositel = **větším zdrojem recesivních alel** v populaci **jsou právě přenašeči** – jedinci, kteří jsou **fenotypově zdraví**
- nebo-li **v heterozygotním stavu je skryto asi 1 000 x více recesivních alel** než v homozygotním stavu

a v gametách u $aa = 0,000001$
 a v gametách u $Aa = 0,001$ (1/2 z 0,002)
 $1/2(2pq) / q^2$
 $0,001/0,000001 = 1\ 000$

nebo-li

četnost heterozygotů/recesivním homozygotům
 $1/2(2pq) / q^2 =$
 $= pq / q^2 = p / q$
 $= p / q = 0,999/0,001 = 999$

Otázka 1A:

Jak zjistíme **četnost** nějakého **onemocnění** v populaci?

Př.

Jaká je četnost postižených alkaptonurií, je-li četnost této mutantní alely **q = 0,001**? A jaký podíl je v populaci přenašečů (heterozygotů) pro toto onemocnění.

Četnost **postižených** jedinců zjistíme pomocí HW principu jako **$q^2 = (0,001)^2 = 0,000001$** (1/1 000 000)

Četnost **přenašečů** zjistíme jako **$2pq = 0,002$** (1/500)

Četnost **zdravých lidí** zjistíme jako **$p^2 = (0,999)^2 = 0,998$**
nebo jako **$1 - q^2 - 2pq = 0,998$**

$$(p = 1 - q)$$
$$(p^2 + 2pq + q^2 = 1)$$

AA	:	Aa	:	aa
p^2	:	$2pq$:	q^2



Otázka 1B:

Jak zjistíme **alelovou četnost** nějakého onemocnění v populaci?

Př.

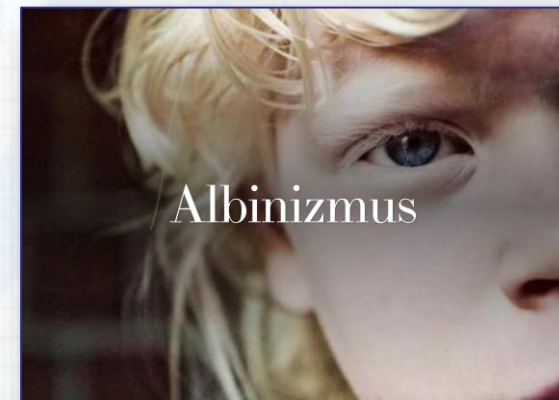
Jaká je v populaci četnost alely pro albinismus, pokud víme, že četnost albínů je 1/10 000?

AA	:	Aa	:	aa
p ²	:	2pq	:	q ²

- **četnost albínů** je $1/10\ 000 = 0,0001 = q^2$
- na základě HW principu můžeme odvodit **četnost alely q** jako odmocninu z četnosti albínů aa
 $aa = q^2 = 0,0001$ $q = \sqrt{0,0001} = 0,01$
 $p = 1 - q = 0,99$
- **četnost heterozygotů a dominantních homozygotů** pak lze také dopočítat pomocí HW principu:
AA: $p^2 = 0,99^2 = 0,98$ Aa: $2pq = 2 \times 0,99 \times 0,01 = 0,0198$ (1/50)

Albinismus – v důsledku mutace jedinci netvoří melanin. Mají velmi světlou, až narůžovělou kůži, velmi světlé (plavé) vlasy, obočí, řasy, chloupky na těle, modré případně hnědé oči.

Pro více informací o albinismu klikněte na obrázek



Otázka 1B:

Jak zjistíme **alelovou četnost** nějakého onemocnění v populaci?

Př.

Jaká je v populaci četnost alely pro albinismus, pokud víme, že četnost albínů je 1/10 000?

AA	:	Aa	:	aa
p^2	:	$2pq$:	q^2

četnost albínů je $1/10\ 000 = 0,0001 = q^2$
heterozygotů je $1/50 = 0,0198$
četnosti alel $q = 0,01$ a $p = 0,99$

- opět můžeme vidět, že většina alel je ukryta ve zdravých přenašečích
– výpočtem $p/q = 0,99/0,01 = 99$

zdraví jedinci tedy přenáší přibližně **100 krát více recesivních alel** než postižení albíni



Čím je recesivní alela vzácnější, tím je častěji skryta v heterozygotních sestavách

Př.

Srovnáme-li údaje o četnosti recesivních alel skrytých v heterozygotních sestavách pro albinismus a vzácnější alkaptonurii

alkaptonurie

$$q = 0,001$$

1 000 x více recesivních alel
v heterozygotním stavu



albinismus

$$q = 0,01$$

100 x více recesivních alel
v heterozygotním stavu



Čím menší je četnost alely, tím větší podíl této alely je v populaci přítomno v heterozygotním stavu

Význam stanovení četnosti heterozygotů

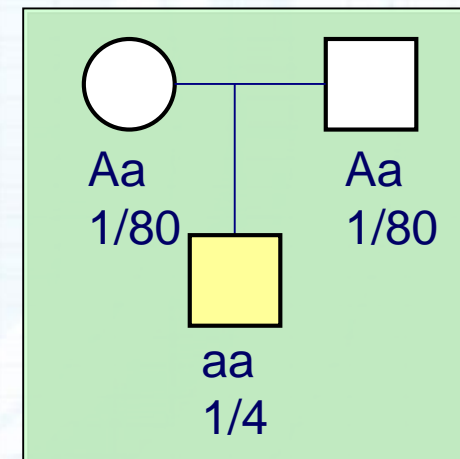
- většina genetických onemocnění vykazuje recesivní typ dědičnosti
- heterozygoti, kteří, jak jsme si ukázali, přenáší většinu těchto škodlivých alel však v populaci nepoznáme, jsou zdraví (při úplné dominanci a recesivitě)
- **HW princip** nám tak umožňuje odhadnou, jak velké je zastoupení těchto přenašečů v populaci

- toho lze pak s výhodou využít v genetickém poradenství při výpočtu rizika narození postiženého potomka (viz dále) – bez údajů pro danou populaci bychom riziko nevyočítali správně

Příklad odlišného zastoupení fenyketonurie v různých populacích – tyto populace se pak významně liší četností heterozygotů a tedy rizikem, že se dva takoví heterozygoti potkají.

populace	výskyt PKU nemocní/zdraví
Číňané	1/16 000
Irové, Skotové	1/5 000
Japonci	1/119 000 ●
Švédí	1/30 000
Turci	1/2 600 ●
Běloši v USA	1/10 000
Evropané (severní)	1/8 300

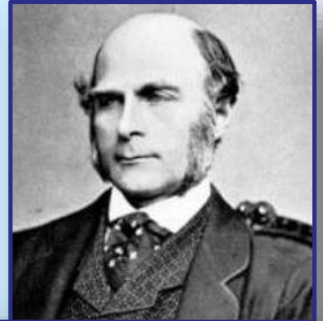
Příklad výpočtu



Četnost heterozygotů pro sledovaný znak je v populaci 1/80. Pravděpodobnost, že se tito zdraví heterozygoti potkají a budou mít postiženého potomka je $1/80 \times 1/80 \times 1/4 = 0,004 \%$

Otázka 2:
Nakolik může být úspěšná eugenika?

- **eugenika** (eu = dobře; ghenos = narození, původ) – snaha ke **zdokonalení lidské existence** pomocí genetických poznatků
- **Sir Francis Galton** (bratranec Ch. Darwina) – **geneticky podmíněné vlastnosti mohou být uměle selektovány pomocí kontroly nad rozmnožováním člověka**
- eugenické hnutí – počátek 20. století, VB, USA, Německo
- **USA - zákonem regulované sterilizace** sexuálních zvrhlíků, narkomanů, alkoholiků, epileptiků a slabomyslných
- nacistické **Německo - Teorie rasové hygieny**
- **VB** – velkým zastáncem byl Winston Churchill



Po té, co se **Winston Churchill** v prosinci roku 1910 stal ministrem vnitra, tak jako skální stoupenec eugeniky se rozhodl neztrácet čas a **prohlásil**:

"Nepřirozené a stále se zvyšující množství slabomyslných a duševně chorých spolu s trvalým snižováním počtu všech úspěšných, aktivních a inteligentních představuje pro národ i rasu nebezpečí, které nelze podceňovat. Mám za to, že pramen, z něhož je napájena řeka šílenství, by měl být ucpán a zastaven dřív, než se rok s rokem sejde."

Všechny následující britské vlády shledaly tento výrok natolik pobuřující, že byl zveřejněn až v roce 1992.

Otázka 2:
Nakolik může být úspěšná eugenika?

dnes víme, že eugenické snahy nemohou být geneticky úspěšně realizovatelné (navíc eticky nepřípustné):

- většina znaků (chorob) je recesivních
 - zabráněno v rozmnožování je tak pouze recesivním homozygotům
 - alely dále v populaci přenášejí heterozygoti, kteří se dál účastní na rozmnožování (to je např. problém u aškenázských židů – viz později)
 - v předchozím jsme si ukázaly, že většina recesivních alel je skryta právě v heterozygotním genotypu
 - a čím je alela vzácnější, tím je častěji uschována v heterozygotních sestavách
- = čím jsem úspěšnější eugenik, tím menší úspěšnost v dalších generacích zaznamenám

Zabráněním v rozmnožování recesivním homozygotům tak lze eliminovat jen malý zlomek recesivních alel.

Otázka 2:
Nakolik může být úspěšná eugenika?

Jak dlouho by takové eugenické snažení trvalo si můžeme ukázat výpočtem pomocí vzorečku:

$$t = 1 / q_t - 1 / q_0$$

q_0 = počáteční četnost alely
 q_t = cílová četnost alely

Př.

Kolik generací bychom potřebovali, pokud bychom zabránili v rozmnožování jedincům postižených recesivní chorobou s alelovou četností **0,01** (postižených je 1/10 000) k tomu, abychom četnost této alely snížili **na** hodnotu **0,001** (postižených 1/1 000 000).

$$t = 1/0,001 - 1/0,01 = 1\ 000 - 100 = \underline{\underline{900}}$$

Bylo by zapotřebí **900 generací** – tedy **více než 22 000** let (900 x 25 let), kdy by bylo znemožněno postiženým jedincům rozmnožování.

K dosažení poklesu **na** hodnotu četnosti alel **0,0001** (postižený je 1/ 100 000 000) by bylo potřeba **9 900 generací**, tedy více než **250 000 let**.

Otázka 2:
Nakolik může být úspěšná eugenika?

Př.

Využití vzorečku při odhadu počtu generací potřebných ke snížení četnosti mutace v genu MC1R způsobující zrzavé vlasy.

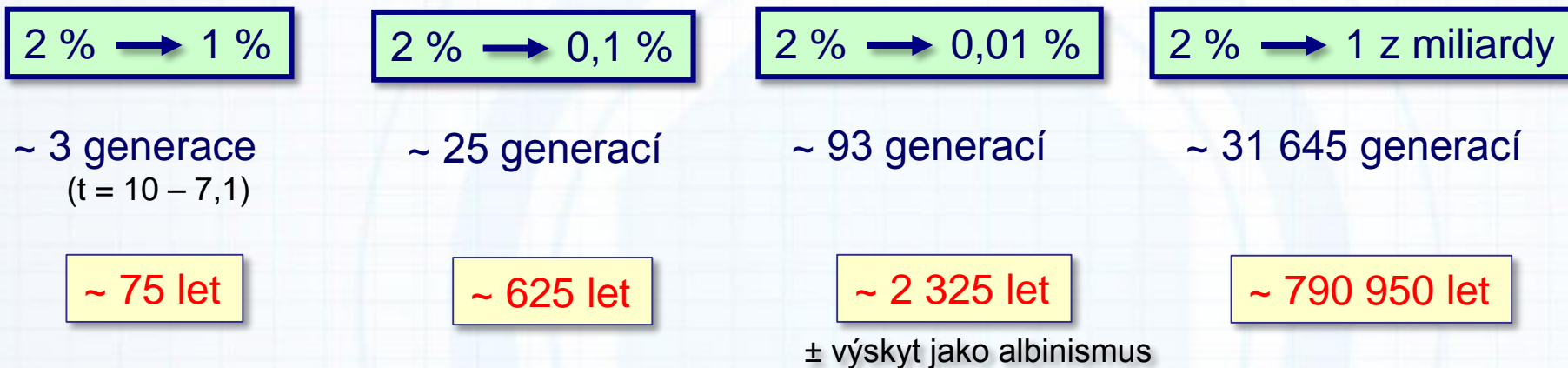
Může zmizet zrzavost z populace?

- v případě, že **zrzavým** jedincům **zamezíme v reprodukci**
- **zdrojem** recesivních alel stále **zůstanou heterozygoti**
- průměrná **četnost zrzavých** jedinců jsou **2 %** (1 – 2 %)
- tzn. že **recesivních alel je v gametách heterozygotů 6krát** více než v gametách zrzavých jedinců (0,02 vs. 0,12)



Otázka 2:
Nakolik může být úspěšná eugenika?

Simulace poklesu četnosti zrzavých jedinců v populaci:



Je tedy zřejmé, že eliminovat zrzavost tedy v podstatě není možné.

Navíc existují populace s mnohem vyšším výskytem (např. Irsko) a zrzavost je způsobena pravděpodobně ještě i jinými geny.

Otázka 2:
Nakolik může být úspěšná eugenika?

V současnosti se setkáváme s opačnou situací – **pozitivní eugenikou**

- včasná **genetická diagnostika a léčba umožňuje recesivně homozygotním jedincům rozmnožování**
- tím **dochází k přenosu recesivních alel** do dalších generací

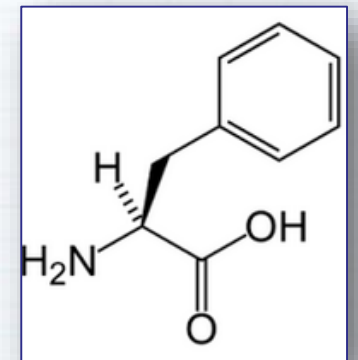


Fenylketonurie (PKU)



Fenylketonurie – porucha metabolismu fenylalaninu, důsledek mutace genu na 12. chromozomu, autozomálně recesivní dědičnost. V důsledku hromadění meziproduktů dochází k mentální retardaci. Lze léčit přísnou dietou na potravu s fenylalaninem.

- četnost recesivní alely **$q = 0,006$**
- jako v předchozích případech bude tento **přírůstek malý** v dlouhém časovém horizontu
- i kdyby se všichni homozygoti vyléčili a rozmnožovali se stejně efektivně jako zdraví jedinci, pak by se četnost alely za jednu generaci změnila **z 0,006 na 0,006036** (četnost nemocných by se změnila z $1/27\ 777$ na $1/27\ 447$)



Otázka 3:

Jak vypočítáme riziko, že dva náhodní jedinci z populace budou mít nemocného potomka?

Př.

- muž a žena v generaci I měli tři děti, u posledního se projevila Tay-Sachsova choroba
- **četnost** recesivní **alely** pro Tay-Sachsovu chorobu ve zkoumané populaci je **0,017**

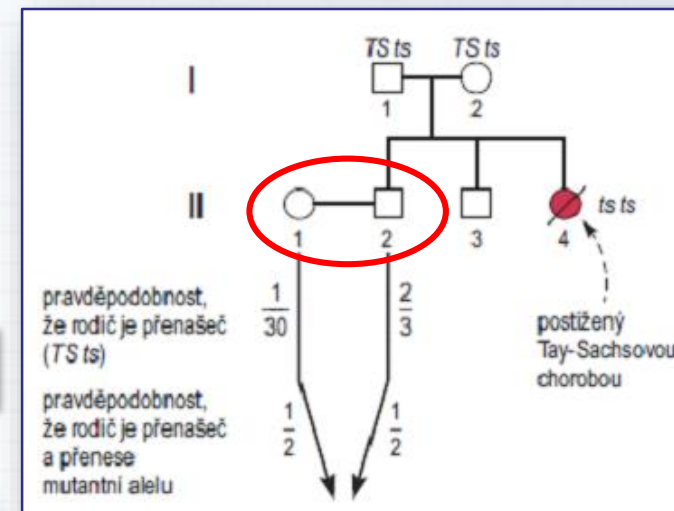
Jaké je riziko, že se ženě 1 a muži 2 z generace II narodí postižené dítě?

- žena II-1 je přenašečka $2pq = 2 (0,017) (0,983) = 0,033$, což je přibližně **1/30**

- muž II-2 je přenašeč:

- jeho sestra II-4 byla postižená $ts\ ts$
- jeho rodiče I-1 a I-2 byli zdraví = heterozygoti $TS\ ts$
- riziko, že muž je zdravý přenašeč jsou **2/3***

- riziko, že se dvěma přenašečům narodí postižený recesivní homozygot je **1/4**



Pozn.:

riziko je u těchto dvou jedinců více než **20krát větší než u dvou náhodných jedinců** z populace (muž je ze zatížené rodiny):

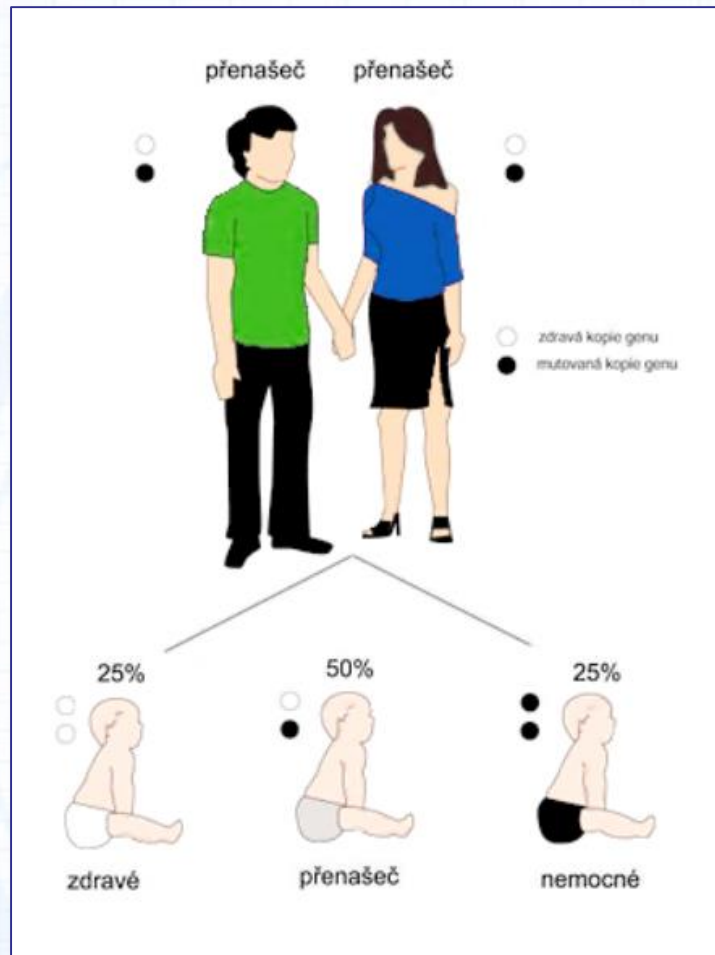
$$1/30 \times 1/30 \times 1/4 = \mathbf{0,00027}$$

* četnost heterozygotů je sice $1/2 (1AA:2Aa:1aa)$, avšak víme, že jedinec je zdravý heterozygot, takže s postiženými nemusíme počítat: $1AA:2Aa = 2/3 Aa$

$$\mathbf{P = (1/30) \times (2/3) \times (1/4) = 1/180 = \underline{0,006}}$$

Otázka 4:

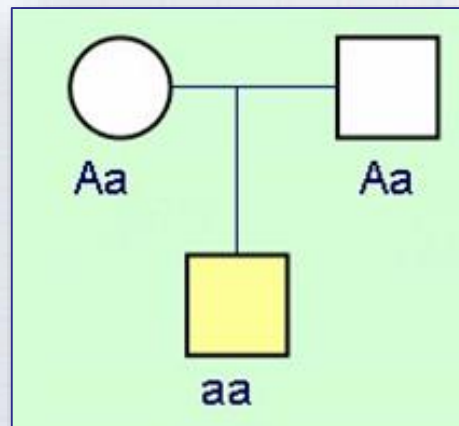
Jak vypočítáme riziko, že **dva** navzájem **příbuzní** jedinci z populace **budou mít nemocného potomka**?



Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

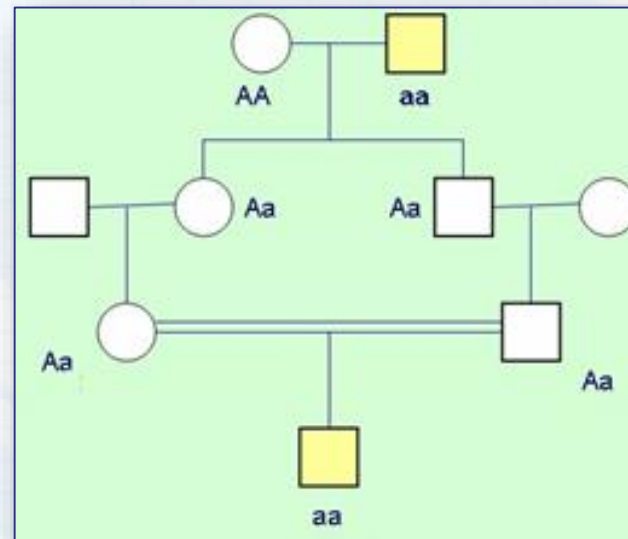
- riziko, že se narodí postižený recesivní homozygot je po příbuzenském sňatku významně vyšší než u sňatku dvou nepříbuzných jedinců z populace
- v rodině je totiž vyšší pravděpodobnost, že se potkají dva heterozygoti a budou mít postiženého recesivního homozygota

náhodní jedinci z populace



VS.

po sňatku bratrance se sestřenicí



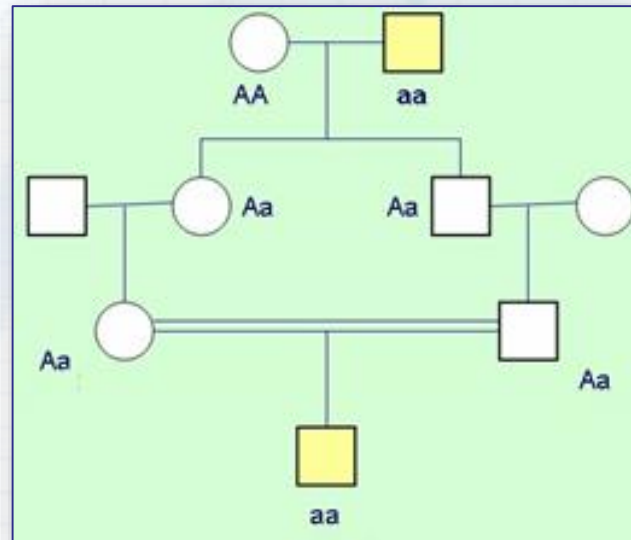
Jak se toto riziko počítá:

- pro příbuzenský sňatek obecně
- pro příbuzenský sňatek v konkrétním znaku

si předvedeme později na dalších snímcích

Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

po příbuzenském sňatku zde bratrance se sestřenicí



škodlivé **recesivní alely se dostávají do homozygotních stavů** a negativně se projevují ve fenotypu
- **inbrední deprese**

- recesivní alela se musí v rodině/populaci nacházet
- děje se však i u alel s pozitivním efektem

Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

Proč se však zabývat něčím, co je celkem vzácné?

- příbuzenské sňatky jsou celkem **vzácné v Evropě** (méně než 1 % ze všech sňatků), ale **v ostatních oblastech** může jejich četnost dosahovat **30 % a více**
- odhaduje se, že **celosvětově je asi 960 milionů manželských párů příbuzných** (vědomé sňatky)

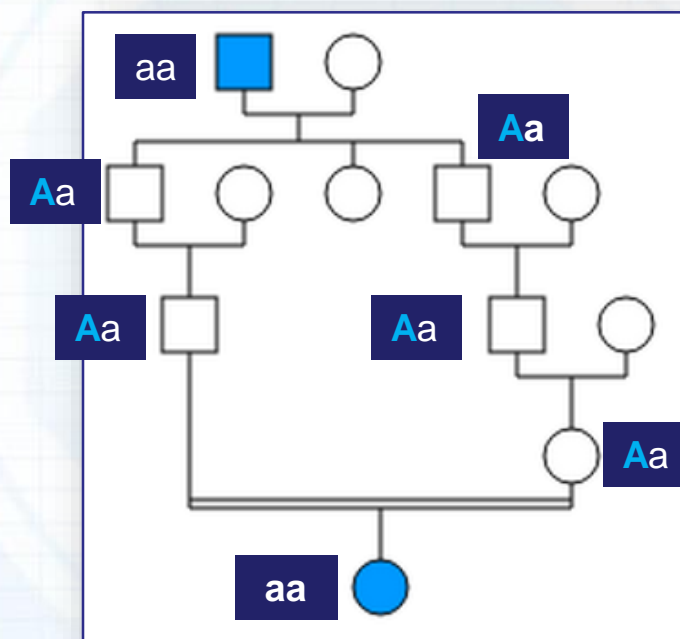
Pro více informací klikněte na obrázek



Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

Pravděpodobnost, že se u jedince sejdou dvě alely identické původem (od příbuzného předchůdce)

- vyjadřuje se jako **koeficient inbringu (F)** – udává obecné riziko příbuzenského sňatku

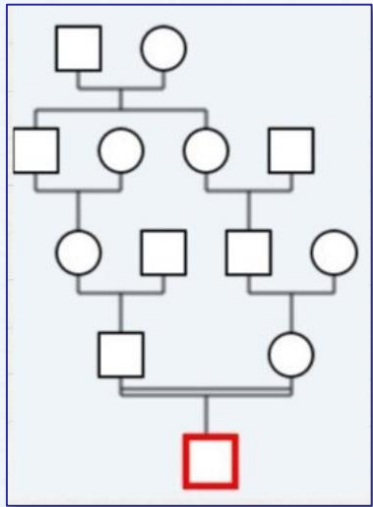


F

Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

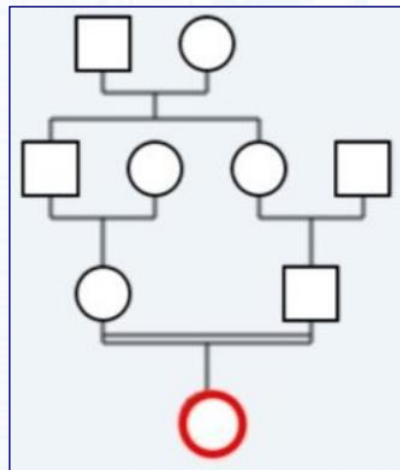
Koeficient inbridingu (F) a tedy riziko **se zvyšuje se zvyšujícím se stupněm příbuznosti (r)** (koeficient příbuznosti r , $r = 2F$) mezi dvěma příbuznými jedinci

r – vyjadřuje stupeň příbuznosti rodičů
 F – vyjadřuje pravděpodobnost alel identických původem rodičů v příbuzenském vztahu



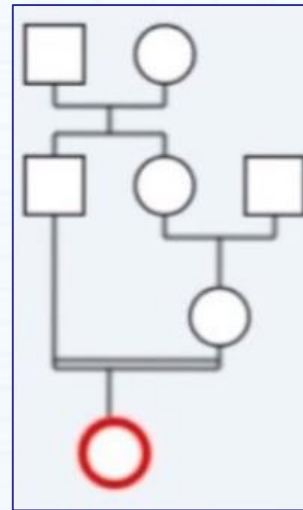
bratranec a sestřenice
 druhého stupně
 (z druhého kolena)

$F = 1/64$ (1,56 %)
 $r = 1/32$ (3,12 %)



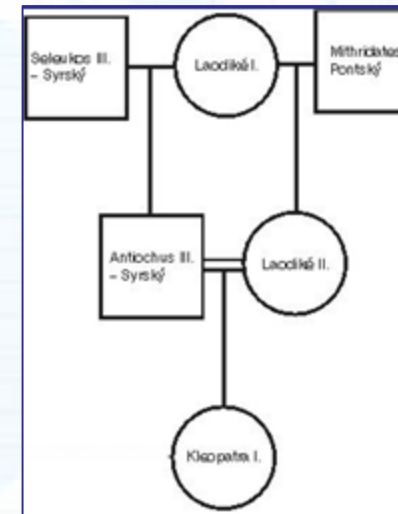
bratranec a sestřenice
 prvního stupně
 (z prvního kolena)

$F = 1/16$ (6,25 %)
 $r = 1/8$ (12,5 %)



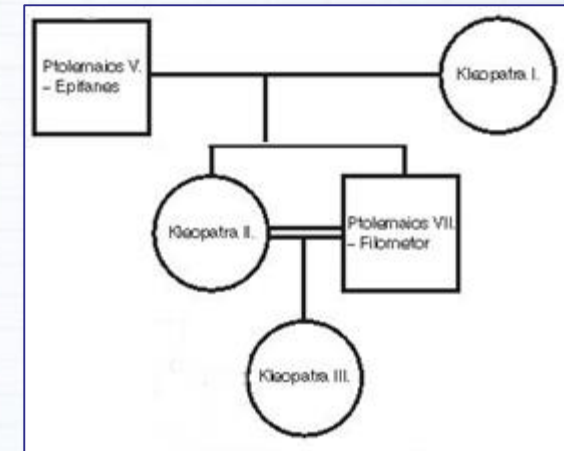
strýc a neteř

$F = 1/8$ (12,5 %)
 $r = 1/4$ (25 %)



polosourozenci

$F = 1/8$ (12,5 %)
 $r = 1/4$ (25 %)



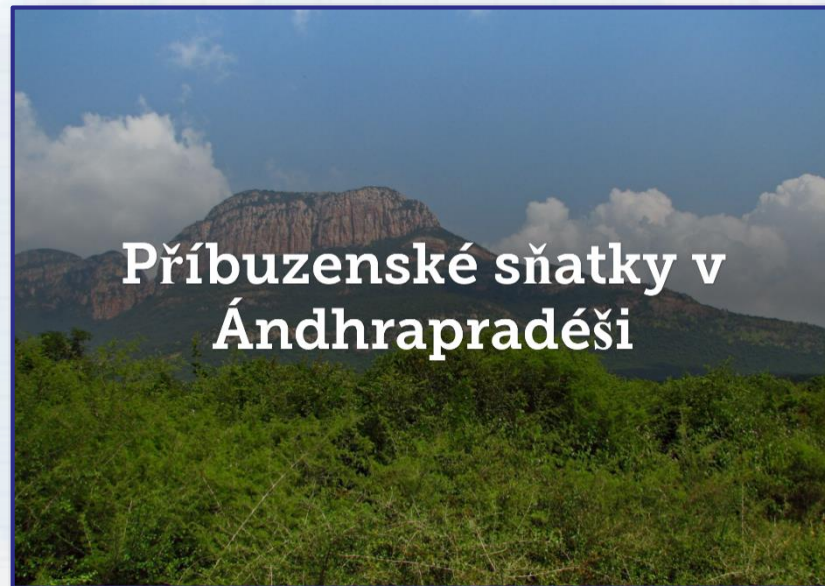
sourozenci

$F = 1/4$ (25 %)
 $r = 1/2$ (50 %)

Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

Koeficient inbridingu (F) v Ándhrapradéši - populace s vysokou četností příbuzenských sňatků

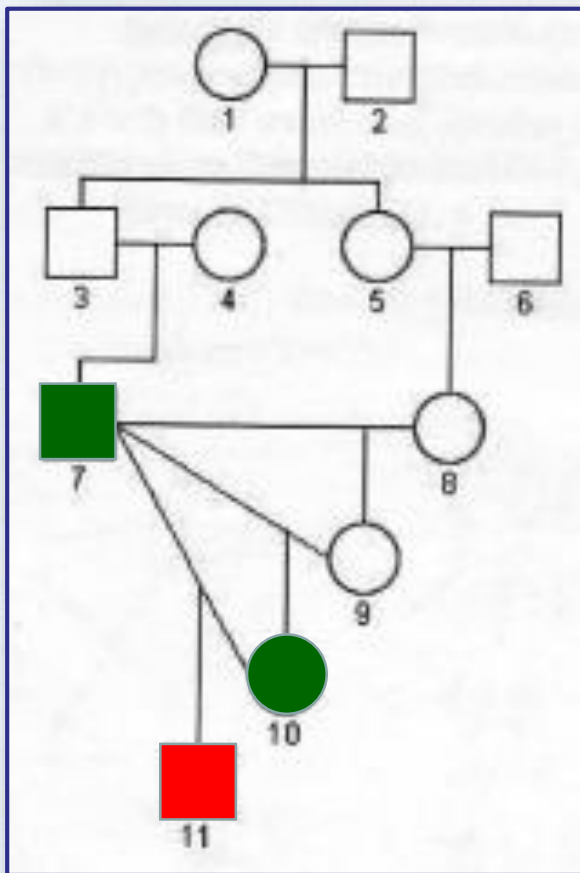
Pro více informací klikněte na obrázek



<https://slate.adobe.com/a/NzOJJ>

Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

Zajímavost: koeficient inbridingu a příbuznosti v jednom zajímavém rodokmenu



- 7: 68-letý muž
- 8: sestřenice muže 7
- 9: dcera muže 7
- 10: dcera i vnučka muže 7
- 11: syn-vnuk-pravnuk muže 7

$$F_{11} = 39 \%$$

$$r_{7 \text{ a } 10} = 78 \%$$

Inbrední koeficient je 39 %

hodnota velmi vysoká, pozorovaná např. v klasických inbredních pokusech u myší

Koeficient příbuznosti 7 a 10:

$$r = 2F = 50/64 = 78 \%$$

Hodnoty jsou větší než pro sourozence

- tedy *příbuznost* mezi mužem 7 a jeho vnučkou a dcerou současně je větší než mezi sourozenci (78 vs. 50 %)
- obecné *riziko*, že budou mít *postiženého potomka* je mnohem vyšší než u sňatku sourozenců (39 vs. 25 %)

Rodokmen z Breviáře forenzní genetiky (nejen)
pro soudce, státní zástupce a policejní vyšetřovatele

	r	F
sourozenci	50,0 %	25,0 %
bratranec x sestřenice	12,5 %	6,25 %

Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

S ještě vyššími hodnotami koeficientu inbridingu a příbuznosti se můžeme setkat v populacích **geparda** – **důsledek** dvou **bottlenecků** (zmenšení populace) – to **vedlo k nárůstu příbuznosti** jedinců v populacích



Koeficient příbuznosti:

$$r = 0,097 = 97 \%$$

- Polymorfismus 0,04 až 0,02
- Heterozygotnost 0,01 až 0,0004
- Pro geny MHC je gepard téměř monomorfní

Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

Další možnost vyjádření rizika příbuzenských sňatků:

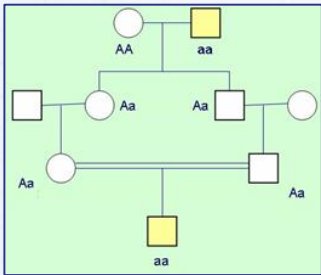
jako riziko postižení potomka z příbuzenského sňatku relativně k riziku u potomka v nepříbuzenském sňatku



$$q^2 (1 - F) + qF / q^2$$

Kolikrát větší je riziko, že se v příbuzenském sňatku bratrance se sestřenicí prvního stupně narodí postižený potomek ve znaku s četností alely 0,01 oproti sňatku dvou náhodných lidí z populace?

- F dětí tohoto sňatku je **1/16**
- $q = 0,01$
- riziko **příbuzenského** sňatku = $q^2 (1 - F) + qF = 0,01^2 (1 - 1/16) + 0,01(1/16) = 0,00071875$
- riziko u **nepříbuzenského** sňatku je q^2 , tedy **0,0001**
- relativní riziko tohoto sňatku pak je: $0,00071875 / 0,0001 = 7,1875$



Obecné riziko narození recesivního homozygota ve sňatku prvostupňových bratranců a sestřenic při četnosti alely 0,01 je asi 7krát větší

Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

Př.

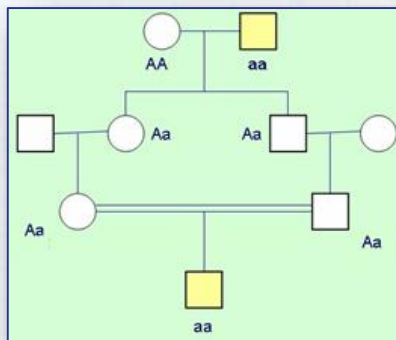
Kolikrát větší je riziko, že se v příbuzenském sňatku bratrance se sestřenicí prvního stupně narodí albinotický potomek oproti sňatku dvou náhodných lidí z populace? Četnost albinismu je 1/25 000.

- F dětí tohoto sňatku je **1/16**
- $q = \sqrt{q^2} = \sqrt{1/25000} = \mathbf{0,0063}$

$$q^2 (1 - F) + qF / q^2$$

- relativní riziko tohoto sňatku je: **10,858**

Riziko, že se po sňatku prvostupňového bratrance a sestřenice narodí albín je asi 11 krát větší než u sňatku nepříbuzenského.



Z uvedeného vyplývá, že riziko je tím vyšší, čím:

- jsou si jedinci příbuznější
- čím je vzácnější daná alela (0,01 vs 0,0063)

Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

Zajímavost: příbuzenský sňatek Anny a Juraje Báthoryových - narodila se jim hraběnka Alžběta Báthory známá jako Čachtická paní

Pro více informací klikněte na obrázek



Alžběta Báthory
(Erzsébet Báthory)

$$F = 0,008$$

(riziko sdílených alel je 0,8 %)

$$r_{\text{Anny a Juraje}} = 0,016$$

(1,6 % sdílených genů)

riziko fenylketonurie bylo u hraběnky
1,8 krát vyšší, než kdyby byla dcerou
nepříbuzných rodičů



Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

Zajímavost: příbuzenské sňatky byly zjištěny také u našich předchůdců - Neandrtálců

Pro více informací klikněte na obrázek



<https://slate.adobe.com/a/7Yk8K>

Inbriding – příbuzenské sňatky a jejich rizika

Dalším rizikem zvyšujícím příbuznost jedinců v populaci je endogamie

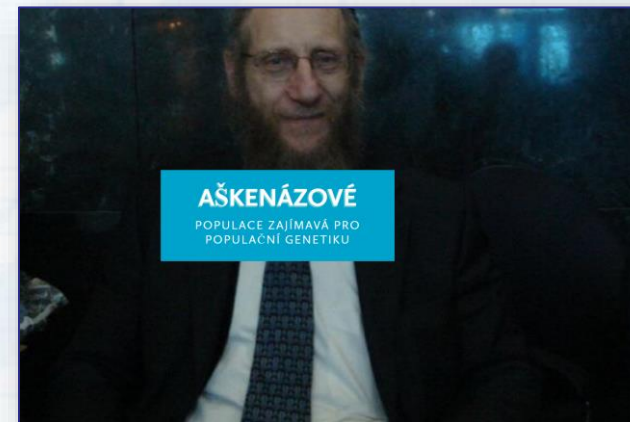
- uzavírání manželství např. v rámci kmene, komunity, sekty apod. – tzv. **endogamie**
- v takových komunitách pak **narůstá riziko příbuzenských sňatků** (nevědomě) a **nebo jsou dokonce praktikovány** (např. některé židovské komunity)
- v populacích **aškenázských židů** si **nastávající manželé musí porovnat profil ve více než 10 genetických chorobách**, které se v jejich populaci vyskytují s vysokou četností (pro více informací klikněte na obrázek)

Příklady populací s endogamií (klikněte na obrázek)



<https://flowvella.com/s/404o>

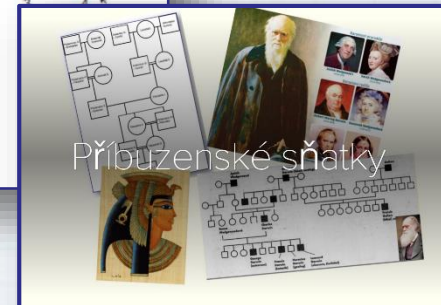
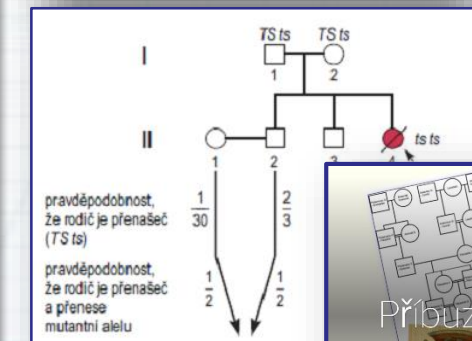
Problémy v populacích aškenázských židů (klikněte na obrázek)



<https://slate.adobe.com/a/l8wO3>

Závěrem

- naučili jsme se **počítat četnost výskytu onemocnění** (alkaptonurie, albinismus)
- umíme zjistit **výskyt** nějaké **alely v populaci** na základě četnosti postižených
- dozvěděli jsme se, že **čím je recesivní alela vzácnější, tím více je ji skryto v heterozygotních sestavách**, tedy přenášejí ji zejména zdraví heterozygoti (přenašeči)
- zjistili jsme, že **eugenika nemůže být ve své podstatě moc úspěšná**, protože je většina recesivních alel právě uschována v gametách zdravých přenašečů, kteří se mohou bez omezení rozmnožovat
- předvedli jsme si, **jak se počítá riziko narození postiženého potomka z rodokmenů**
- víme, že **koeficient inbridingu F** vyčísluje **riziko, že se sejdou alely identické původem po příbuzenském sňatku**
- umíme stanovit **kolikrát je větší riziko postiženého potomka v konkrétním znaku po příbuzenském sňatku** oproti sňatku nepříbuzenskému, tedy náhodnému



Závěrem



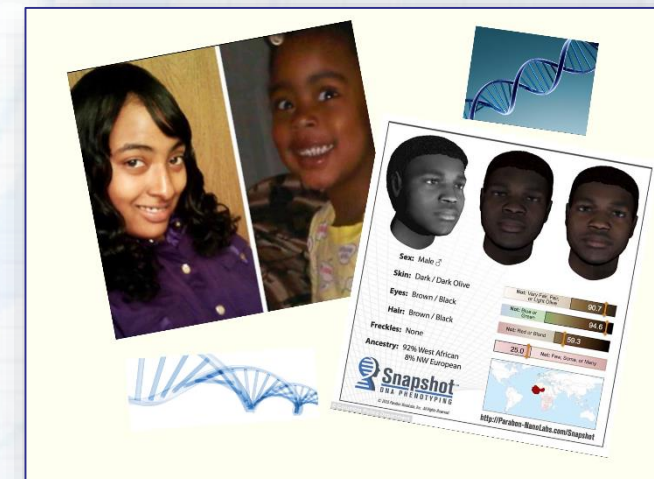
Elektronické studijní materiály

<https://flowvella.com/s/3v9m/>

- v prezentaci použité studijní materiály (a nejen ty) najdete pod odkazem níže
- lze využít ve výuce
- příležitostná aktualizace o nové materiály dle potřeby

A co příští rok?

Nové možnosti identifikace člověka pomocí DNA



Děkuji za pozornost



<https://flowvella.com/s/3v9m/>