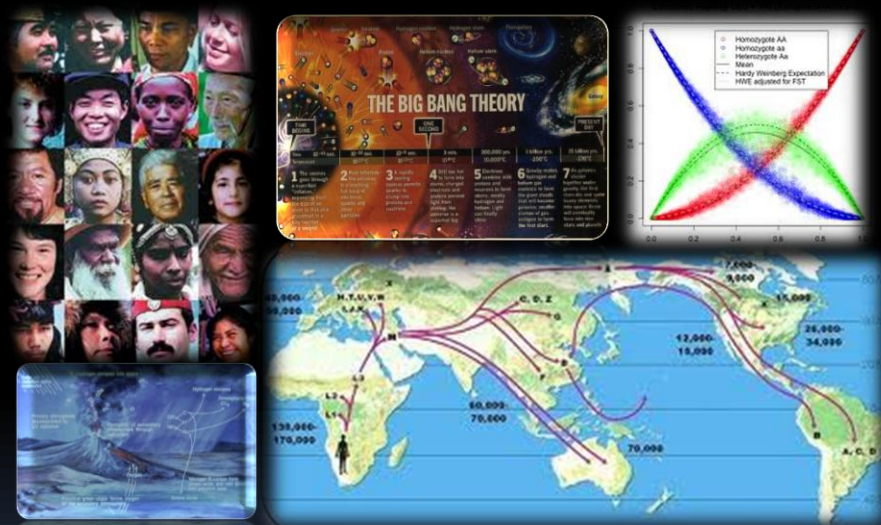




Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Τμήμα Βιολογίας
Τομέας Γενετικής & Βιοτεχνολογίας

ΜΑΘΗΜΑ: Εξέλιξη

Κεφάλαιο: Μηχανισμοί εξέλιξης



Βασίλης Ν. Κουβέλης
Αναπληρωτής Καθηγητής



Εξέλιξη: συσχέτιση με βιοποικιλότητα και γενετική ποικιλότητα

❖ Που συνεισφέρει / «αποσκοπεί»:

1. Δημιουργία ποικιλότητας
2. Διατήρηση ποικιλότητας
3. (ή) περιορισμό ποικιλότητας



Δομή / σύσταση των οργανισμών (π.χ. Γονιδίωμα / γενετικός κώδικας)

ΑΛΛΑ

σε συνάρτηση με το περιβάλλον



Δεν αρκεί αλλαγές να γίνονται στο επίπεδο του ατόμου / γονιδιώματος / γονιδίου (μικροεξέλιξη)

ΠΡΕΠΕΙ να γίνει στο επίπεδο του πληθυσμού (μακροεξέλιξη)



Εξέλιξη: συσχέτιση με βιοποικιλότητα και γενετική ποικιλότητα

ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΑ:

Οικολογική διασπορά

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Γενετική διασπορά



Δεν αρκεί αλλαγές να έχουμε οικολογική διασπορά
ΠΡΕΠΕΙ να γίνει στο επίπεδο της γενετικής διασποράς

Π.χ. Συμμετοχή ατόμων που μεταναστεύουν (οικολογική διασπορά) στην
αναπαραγωγή (γενετική διασπορά):

Έντομα θερμών κλιμάτων εισβάλλουν το καλοκαίρι σε περιοχές με ψυχρότερα
κλίματα σε μεγάλους αριθμούς, αλλά με την έλευση του χειμώνα εξαλείφονται!!!



- ❖ Ένα γονίδιο = ένας γενετικός τόπος
- ❖ 2 αλληλόμορφα = **ποικιλότητα** / **ποικιλομορφία** (variation)
- ❖ Αν >2 αλληλόμορφα, τότε ποικιλότητα = **πολυμορφισμός** (polymorphism)
- ❖ Αν ανά απλοειδές γονιδίωμα, υπάρχουν περισσότεροι από ένας γενετικοί τόποι για ομόλογα γονίδια, τότε **ισοαλληλόμορφα** (isoalleles)

Π.χ. στους γαμέτες: αν σε **σπερματοζωάριο** υπάρχει $\alpha 1$, $\alpha 2$ και $\alpha 3$ και στο **ωάριο** υπάρχει $\alpha 1'$, $\alpha 2$ και $\alpha 3$ τότε:

το $\alpha 1$ είναι αλληλόμορφο του $\alpha 1'$

το $\alpha 1$ είναι ισοαλληλόμορφο ως προς τα $\alpha 2$ και $\alpha 3$.

Αν γονιμοποιηθεί το ωάριο αυτό με το αυτό σπερματοζωάριο τότε:

το ζυγωτό θα είναι **ετερόζυγο** ως προς το $\alpha 1/\alpha 1'$ αλλά **ομόζυγο** ως προς $\alpha 2$ και $\alpha 3$.

- ❖ τα ισοαλληλόμορφα γονίδια συστήνουν μια **πολυγονιδιακή οικογένεια**



Μελετά:

Τη **γενετική δομή των πληθυσμών** και το μηχανισμό της γεωγραφικής τους διαφοροποίησης και της μεταβολής τους στο χρόνο

Από το άτομο



στο **μεντελικό πληθυσμό**

Μεντελικό πληθυσμό = μια ομάδα ετερομικτικών ατόμων που μοιράζονται ένα κοινό σύνολο γονιδίων = **γονιδιακό απόθεμα (gene pool)**

Άρα με την **πληθυσμιακή γενετική** εξετάζεται το **γονιδιακό απόθεμα ενός μεντελικού πληθυσμού** και ΟΧΙ τους γονοτύπους των μεμονωμένων ατόμων



ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	A ₁ A ₁	A ₁ A ₂	A ₂ A ₂	ΣΥΝΟΛΟ
Νο ατόμων	25	60	15	100
A ₁	50	60	-	110
Αριθμός γονιδίων A ₂	-	60	30	90
ΣΥΝΟΛΟ ΓΟΝΙΔΙΩΝ =				200

Αν η συχνότητα γονιδίου **A₁ = p** και του **A₂ = q**, τότε:

Γονιδιακές συχνότητες

$$p + q = 1$$

Στα 200 αλληλόμορφα του γονιδίου A, τα 110 θα είναι A₁

Στα 100 Χ;

$$X = 110 \cdot 100/200 = 55 \%$$

Δηλαδή $p = 0,55$ (ή 55 %) και $q = 0,45$ (ή 45 %)



	ΓΟΝΙΔΙΑ		ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ		
	A ₁	A ₂	A ₁ A ₁	A ₁ A ₂	A ₂ A ₂
ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ	p	q	P	H	Q

Γονοτυπικές συχνότητες

$$P + H + Q = 1$$

$$P = f(A_1A_1) = n^{A_1A_1} / \Sigma n$$

$$H = f(A_1A_2) = n^{A_1A_2} / \Sigma n$$

$$Q = f(A_2A_2) = n^{A_2A_2} / \Sigma n$$

Επομένως :

$$p = P + 1/2H \quad q = Q + 1/2H$$



Άλλος τρόπος εμφάνισης του ίδιου υπολογισμού της γονιδιακής συχνότητας (συχνότητας αλληλομόρφου)

$$p = f(A_1) = [(2 \times n^{A_1A_1}) + n^{A_1A_2}] / (2 \times \Sigma n)$$

$$q = f(A_2) = [(2 \times n^{A_2A_2}) + n^{A_1A_2}] / (2 \times \Sigma n)$$

Π.χ. 1000 άτομα με κατανομή:

353 AA, 494 Aa, 153aa (όπου A = μαύρα μάτια, a = γαλάζια μάτια)

τότε: $p = [353 + (\frac{1}{2} \times 494)] / 1000 = 0,600$

ή

$$p = f(A) = [(2 \times 353) + 494] / (2 \times 1000) = 1200 / 2000 = 0,60$$

$$q = 1 - p \Rightarrow q = 0,40$$

Διαφορετικοί γονότυποι μπορούν να καθορίζουν τον ίδιο φαινότυπο.

Άρα: **Φαινοτυπική συχνότητα**

Π.χ. Ετερόζυγοι με μαύρα μάτια έχουν τον ίδιο φαινότυπο με ομόζυγους με μαύρα μάτια εν αντιθέσει ομοζύγων με μπλε μάτια.



Προκειμένου να υπολογίσουμε συχνότητα χρειαζόμαστε γνώσεις για κάποιες **υποθέσεις** για κάθε **αλληλόμορφο**:

1. Πως **επηρεάζει** το **φαινότυπο** (π.χ. επικρατές, ισοεπικρατές κ.λπ)
2. Πως **κληρονομείται** (π.χ. αλληλόμορφο, ισοαλληλόμορφο, υπάρχει απλή ποικιλότητα, πολυμορφισμός κ.λπ)
3. Υπάρχει **ισορροπία Hardy-Weinberg**;



Δεν υπεισέρχονται **άλλοι παράγοντες** (δηλ. **μεταλλαγές, φυσική επιλογή, γενετική παρέκκλιση**)



Δεν υπάρχει εξέλιξη!!!



❖ Οι παραδοχές αυτές διαμορφώνουν 2 μαθηματικές προσεγγίσεις:

**Αιτιοκρατική
(ή ντετερμινιστική)
θεώρηση
(deterministic)**

**Στοχαστική
θεώρηση
(stochastic)**

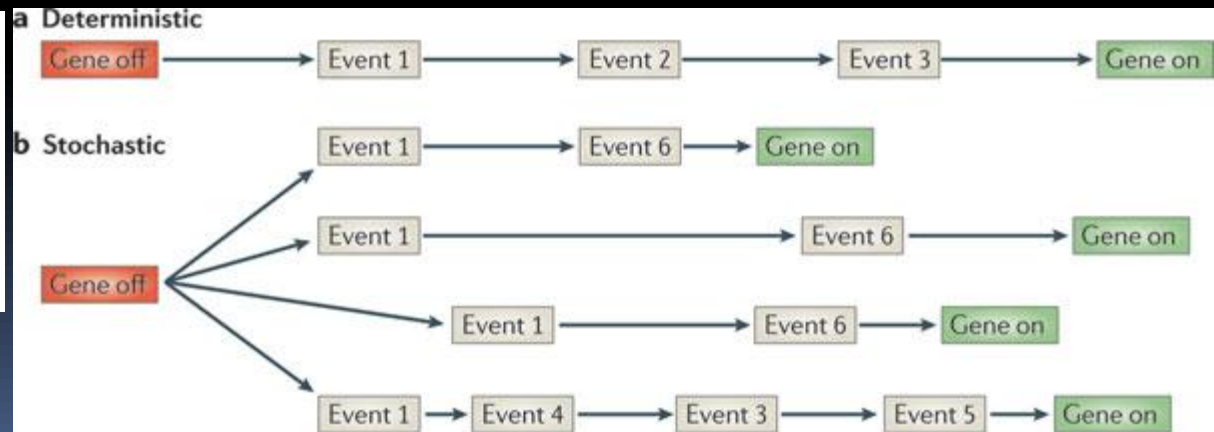
PERSPECTIVES

OPINION

Mechanisms of nuclear reprogramming by eggs and oocytes: a deterministic process?

Jerome Julien, Vincent Pasque, Richard P. Halley-Stott, Kei Miyamoto and J. B. Gurdon

Abstract | Differentiated cells can be experimentally reprogrammed back to pluripotency by nuclear transfer, cell fusion or induced pluripotent stem cell technology. Nuclear transfer and cell fusion can lead to efficient reprogramming of gene expression. The egg and oocyte reprogramming process includes the reprogrammed nuclei that transcribe pluripotency genes. Analysis of the mechanism of reprogramming (which involves transcription of pluripotency and other genes) in egg NT experiments is complicated owing to rapid DNA replication and numerous cell divisions, with little or no transcription at first. By contrast, the only activity of first meiotic prophase oocytes is transcription, with no DNA replication or cell division. The same somatic cell chromatin is directly reprogrammed to express pluripotency genes within a day. Because of this complexity, in this Opinion article we focus primarily on oocyte NT experiments in amphibians^{1,2,3,4}. There are also two kinds of cell fusion experiments. In one, the two nuclei remain separate in the fused cell (a heterokaryon).





- ❖ Σε μεγάλο και παμμικτικό πληθυσμό τόσο η γονιδιακή όσο και η γονοτυπική συχνότητα είναι σταθερή από γενιά σε γενιά εφόσον δεν υπάρχει μετανάστευση, μεταλλαγή ή/και επιλογή.

Παμμικτικός πληθυσμός = πληθυσμός στον οποίο κάθε γονότυπος έχει την ίδια δυνατότητα να διασταυρωθεί με οποιοδήποτε γονότυπο

Αναλυτική διατύπωση του νόμου

- ❖ Τι προϋποθέτει:
Πληθυσμό με άπειρο μέγεθος, τυχαίες διασταυρώσεις, έλλειψη μετανάστευσης και φυσικής επιλογής, δε συμβαίνουν μεταλλαγές
- ❖ Ποιά είναι τα αποτελέσματα:
 1. οι συχνότητες των αλληλομόρφων (γονιδίων) δε μεταβάλλονται χρονικά
 2. οι γονοτυπικές συχνότητες διατηρούνται σταθερές, δηλ. p^2 (AA), $2pq$ (Aa), q^2 (aa), ώστε $p^2 + 2pq + q^2 = 1$



Απόδειξη

$$p = P + \frac{1}{2}H$$

$$q = Q + \frac{1}{2}H$$

(1)

Χρειάζονται 3 βήματα:

1. από τους γονείς στους γαμέτες
 2. Από την ένωση των γαμετών στους γονότυπους των ζυγωτών
 3. Από τους γονότυπους των ζυγωτών στις συχνότητες των γονιδίων στους απογόνους
-
1. Έστω A και a με συχνότητες p και q τότε γονείς με γονότυπους AA, aa και Aa με συχνότητες P, Q και H αντ/χα.
 - ✓ Οι γονείς παράγουν : οι AA μόνο A και οι Aa ίσο αριθμό A και a γαμέτες (δεν συμβαίνουν ανώμαλοι διαχωρισμοί).
 - ✓ Επομένως οι γαμέτες A στον πληθυσμό έχουν συχνότητα $P + \frac{1}{2}H$, δηλαδή με βάση το (1), = p.
 - ✓ Ομοίως q για το a.



Απόδειξη του νόμου - 1^{ος} τρόπος (συνέχεια)

2. Από την ένωση των γαμετών στους γονότυπους των ζυγωτών

Τυχαία διασταύρωση ατόμων = τυχαία διασταύρωση των γαμετών

Δηλ. ένα **πληθυσμιακό σύνολο / δεξαμενή** (pool) γαμετών που όλοι έχουν την ίδια πιθανότητα τυχαίας ένωσης

Επομένως: οι γονοτυπικές συχνότητες των ζυγωτών = το προϊόν των συχνοτήτων των γαμετικών τύπων

αφού η πιθανότητα 2 ανεξάρτητα γεγονότα να συμβέσουν = το γινόμενο των πιθανοτήτων το καθένα να συμβεί ξεχωριστά

Άρα:

		Αρσενικοί γαμέτες	
		$A (p)$	$a (q)$
Θηλυκοί γαμέτες	$A (p)$	AA (p^2)	Aa (pq)
	$a (q)$	Aa (pq)	aa (q^2)

Οι γονοτυπικές συχνότητες των απογόνων εξαρτώνται μόνο από τις γονιδιακές συχνότητες των γονέων και όχι από τις γονοτυπικές συχνότητες της πατρικής γενιάς



Απόδειξη (συνέχεια)

3. Από τους γονότυπους των ζυγωτών στις συχνότητες των γονιδίων στους απογόνους

Εφαρμόζοντας τους τύπους (1) η συχνότητα του γονιδίου A είναι:

$$p^2 + \frac{1}{2}(2pq) = p^2 + pq = p(p+q)$$

Γνωρίζουμε ότι: $p + q = 1$

} η συχνότητα του γονιδίου A είναι p

ΑΡΑ:

Όταν ένας πληθυσμός παρουσιάζει κατά **Hardy-Weinberg ισορροπία** τότε:

(α) παραμένει **σταθερός** όσον αφορά τις **γονιδιακές** και **γονοτυπικές** του **συχνότητες**

(β) οι γονοτυπικές του συχνότητες μπορούν να μελετηθούν **σε οποιαδήποτε γενιά τυχαίων διασταυρώσεων**, ανεξάρτητα από τις γονοτυπικές συχνότητες μεταξύ των γονέων



Πρακτική σημασία:

Όταν υπάρχει ισορροπία Hardy-Weinberg, τότε έστω και αν είναι πολύ μικρή **η συχνότητα εμφάνισης ενός αλληλομόρφου**, αυτό **δεν** πρόκειται να **εξαφανισθεί** από τον πληθυσμό.

Η διερεύνηση της δυναμικής της ισορροπίας Hardy-Weinberg σε πληθυσμούς μέσω υπολογισμών γονιδιακών και γονοτυπικών συχνοτήτων για **ποσοτικούς** και όχι ποιοτικούς **χαρακτήρες** (π.χ. ύψος ανθρώπων) είναι πολύπλοκοι.

Η πολυπλοκότητα αυξάνει **και** σε περιπτώσεις **πολλαπλών γενετικών τόπων** ακόμα και αν είναι **συνδεδεμένοι** (linked) λόγω **ανασυνδυασμών** ή/και **μεταπτώσεων μιας πιθανής ανισορροπίας (linkage disequilibrium) σε ισορροπία σύνδεσης (linkage equilibrium)**.

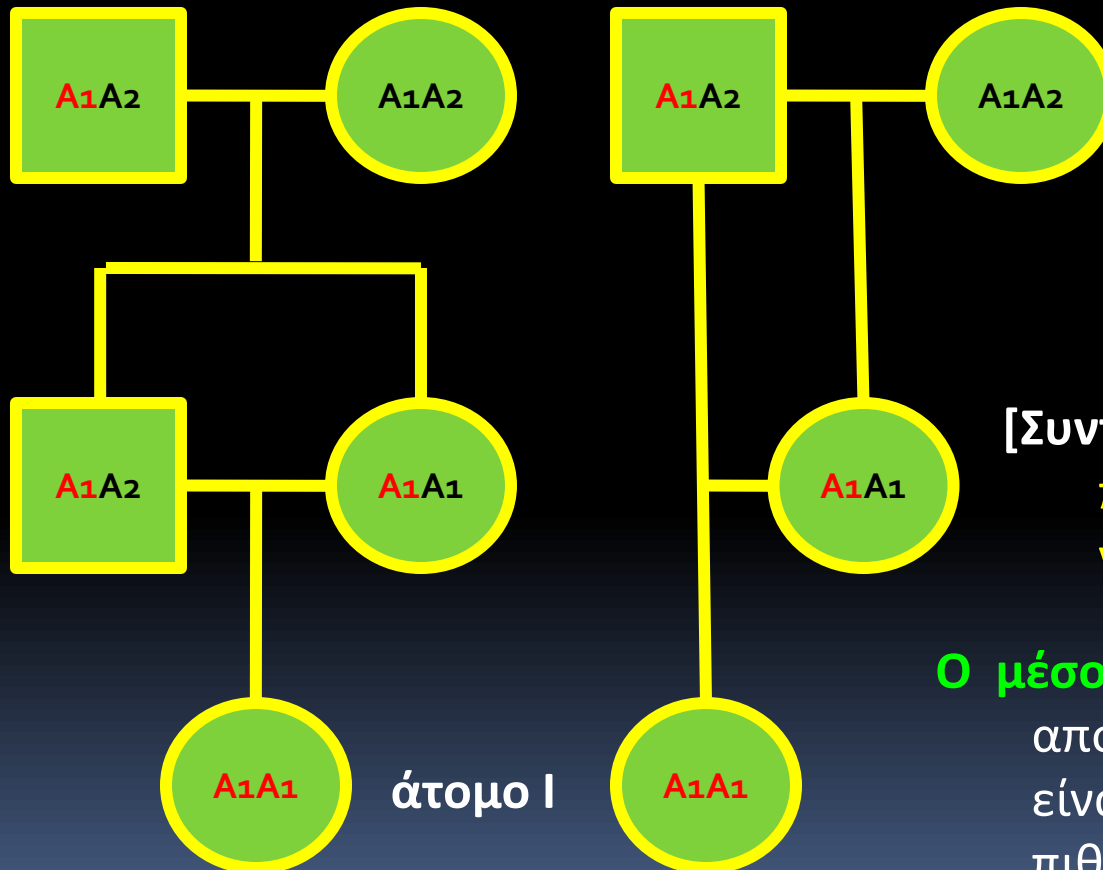
*** Ανισορροπία σύνδεσης =** η προτίμηση κατάληψης ανεξάρτητων γενετικών τόπων από συγκεκριμένα αλληλόμορφα (Μη Τυχαία).



Η θεωρία της ομομιξίας:

Παμμικτικός: ο πληθυσμός όπου οι συζεύξεις είναι ουσιαστικά **τυχαίες**.

Ομομικτικός (Inbred): ο πληθυσμός που χαρακτηρίζεται από συστηματική τάση για συζεύξεις μεταξύ **συγγενών ατόμων**.



[Συντελεστής Ομομιξίας $F = \eta$ πιθανότητα ομοζυγωτίας για γονίδια κοινής καταγωγής]

Ο μέσος συντελεστής ομομιξίας από αυτές τις διασταυρώσεις είναι $\frac{1}{4}$ (αφού αυτή είναι η πιθανότητα το **άτομο I** να είναι ομόζυγο εκ καταγωγής).

* A_1A_1 = Ταυτόσημα εκ καταγωγής

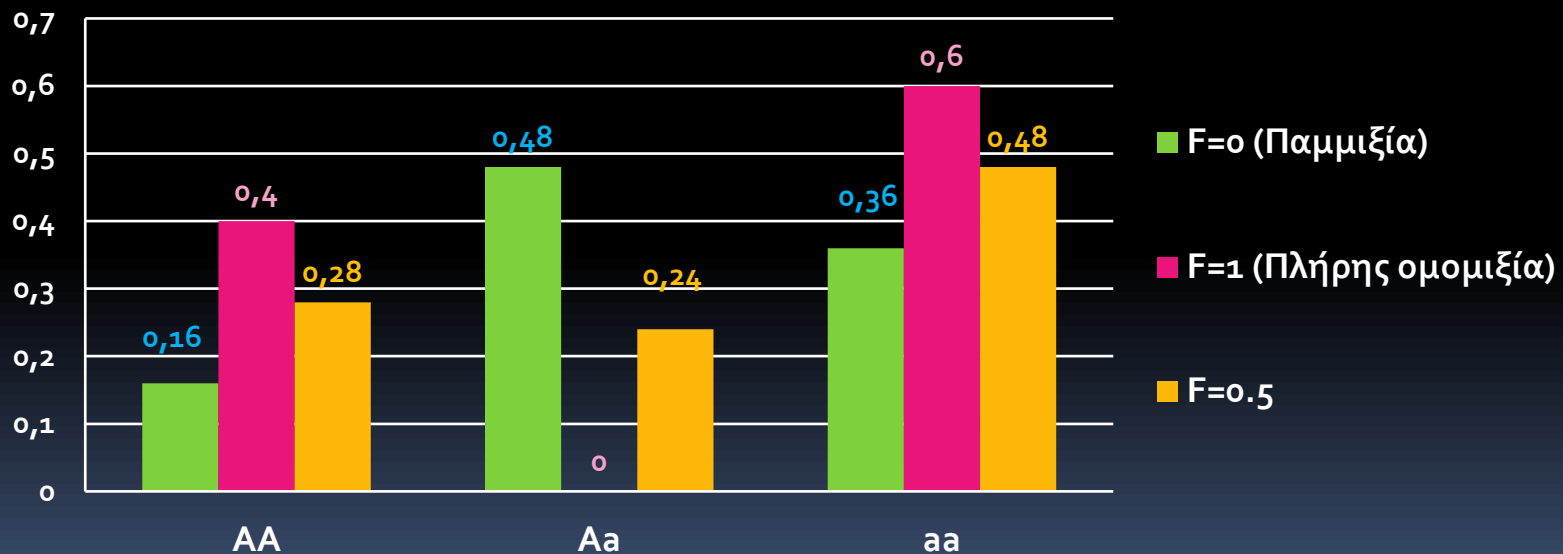


Η θεωρία της ομομιξίας:

Γιατί μας ενδιαφέρει η ομομιξία και ο συντελεστής ομομιξίας F (Inbreeding Coefficient)?

Η ομομιξία σε μεγάλους πληθυσμούς, **αυξάνει τις συχνότητες των ομοζυγωτών ατόμων** (και **ελαττώνει τις συχνότητες των ετεροζυγωτών**), **αλλά δεν αλλάζει τις συχνότητες των αλληλομόρφων**.

Γονοτυπικές συχνότητες



[Συντελεστής Ομομιξίας F = η πιθανότητα ομοζυγωτίας για γονίδια κοινής καταγωγής]



Τροποποίηση των γονοτυπικών συχνοτήτων H-W:

Αυτόζυγο: το άτομο στο οποίο τα δύο αλληλόμορφα ενός γονιδίου μπορούν να αναχθούν στο ίδιο προγονικό γονίδιο (εκ καταγωγής).

f: η πιθανότητα ένα άτομο να είναι αυτόζυγο

Αλλόζυγο: το άτομο στο οποίο τα δύο αλληλόμορφα ενός γονιδίου δεν ανάγονται στο ίδιο προγονικό γονίδιο (όχι εκ καταγωγής).

ΑΡΑ:

F: είναι ο μέσος όρος των f.

1 – F: είναι η μέση πιθανότητα της αλλοζυγωτίας

An:

p & q είναι οι συχνότητες των αλληλομόρφων A & a σε πληθυσμό με συντελεστή ομομιξίας F, τότε η συχνότητα των AA είναι:

$$D = p^2 (1 - F) + p F$$

δηλαδή το άθροισμα των αλλόζυγων και των αυτόζυγων του πληθυσμού για τον πληθυσμό αυτό



Τροποποίηση των γονοτυπικών συχνοτήτων H-W:

Επομένως:

$$D = p^2 (1 - F) + p F \Rightarrow D = p^2 - p^2 F + p F \Rightarrow D = p^2 + F p (1 - p)$$

ΑΛΛΑ $q = 1 - p$

$$\Rightarrow D = p^2 + F p q$$

Ομοίως για $a a$ (R)

και $A a$ ($H = 1 - D - R$)

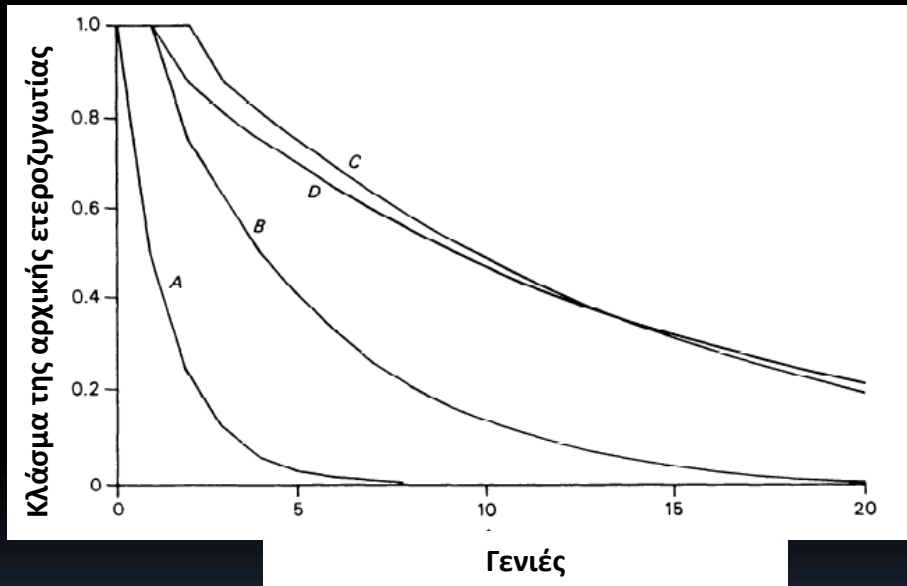
	Γνωρίζαμε ($F=0$ – Παμμιξία)	Υπάρχει ομομιξία ($F>0$)
AA	p^2	$p^2 + F p q$
Aa	$2 p q$	$2 p q (1 - F)$
aa	q^2	$q^2 + F p q$



Τύποι ομομιξίας

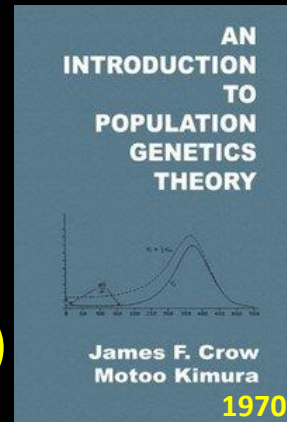
Η ομομιξία συνίσταται :

- 1) σε αυτογονιμοποίηση (καμπύλη A)
- 2) σε συζεύξεις μεταξύ αδελφών (καμπύλη B)
- 3) σε συζεύξεις μεταξύ «πλήρως» πρώτων εξαδέλφων (καμπύλη D)



Ελάττωση της ετεροζυγωτίας με διαφορετικούς ρυθμούς.

Αν όμως υπάρχουν ποσοστό (έστω και μικρό) με συζεύξεις πάντα μεταξύ μη συγγενών ατόμων ΤΟΤΕ τιμή F φθάνει σε μια τιμή ισορροπίας ($F < 1$).





Ομομικτικός Υποβιβασμός (Inbreeding Depression)

Η ομομιξία αυξάνει τη συχνότητα των ακραίων τιμών (ομοζυγωτών) σε βάρος των ενδιάμεσων.

Αν ο γονότυπος με τη μεγαλύτερη φαινοτυπική τιμή είναι επικρατής, τότε η μέση φαινοτυπική τιμή του πληθυσμού ελαττώνεται κάτω από συνθήκες ομομιξίας. [Ομοίως λόγω του φαινομένου της **υπερκυριαρχίας** (overdominance)]

Η ελάττωση της μέσης φαινοτυπικής τιμής λόγω ομομιξίας ονομάζεται **ομομικτικός υποβιβασμός**.

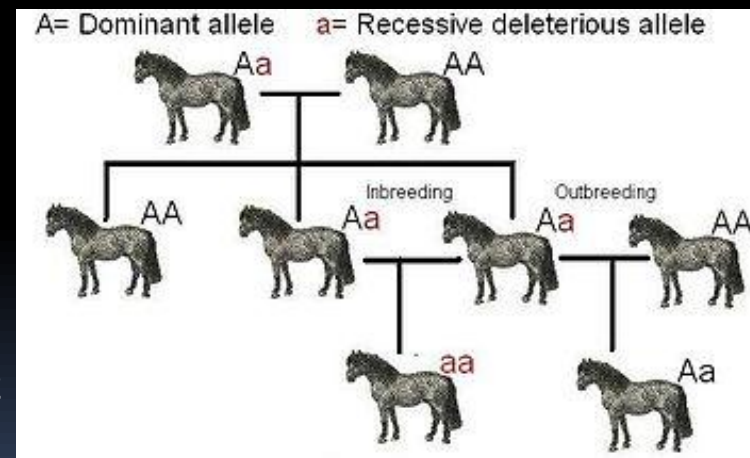
Συνήθως οφείλεται σε **ομοζυγωτία επιβλαβών υπολειπόμενων αλληλομόρφων**



Ταχύτερη απομάκρυνση των αλληλομόρφων αυτών.

ΑΝ παμμικτικός -> ομομικτικός:

1^{ος} γενιές = έντονο ομομικτικό υποβιβασμό, αλλά βαθμηδόν η μέση τιμή θα αναχθεί σε υψηλότερες τιμές => εξάλειψη επιβλαβών γονιδίων, πληθυσμός με μικρότερη γενετική ποικιλομορφία (λόγω ομομιξίας και φυσικής επιλογής)





Έμμεσος υπολογισμός του συντελεστή ομομιξίας F

Ο συντελεστής ομομιξίας υπολογίζεται όταν:

- α) μπορούν να σημειωθούν τα άτομα
- β) τα γενεαλογικά τους δένδρα είναι γνωστά

ΑΛΛΙΩΣ έμμεσα:

- Στην **ετεροζυγωτία** ισχύει:
$$H_F = 2 p q (1 - F)$$
- **Αν σε παμιξία ($F = 0$)**, τότε η ετεροζυγωτία θα δείχνεται:
$$H_0 = 2pq$$
- ΔΗΛΑΔΗ: $H_F = H_0 - H_0 F \Rightarrow H_0 F = H_0 - H_F \Rightarrow$
$$F = (H_0 - H_F) / H_0$$

Ζώα: ομομιξία ΣΧΕΔΟΝ ΠΑΝΤΑ μόνο μεταξύ συγγενών ατόμων
 $\Rightarrow$ εξάρτηση από δυνατότητα διασποράς

Φυτά: δυνατότητα αυτογονιμοποίησης & εξάρτηση από δυνατότητα γύρης να μεταφερθεί, και άλλοι μηχανισμοί (π.χ. αυτοσυμβατότητα, **ανισορροπία σύνδεσης**)...



Γενετική δομή των ομομικτικών πληθυσμών

Θεωρητικά: ομομιξία δεν αλλάζει γονιδιακή συχνότητα στον πληθυσμό.

ΠΡΑΚΤΙΚΑ: αν ομομικτικός πληθυσμός γινόταν ξαφνικά παμμικτικός ΤΟΤΕ
θεωρητική ετεροζυγωτία είναι πολύ χαμηλότερη σε ομομικτικά από
παμμικτικά

Πιθανοί λόγοι:

1. ομομικτικός υποβιβασμός
2. Ανισορροπία σύνδεσης
3. Μέγεθος πληθυσμού / Γενετική παρέκκλιση



Γαμετικές Συχνότητες (Gametic Frequencies)

Έστω 2 γενετικοί τόποι A και B με 2 αλληλόμορφα το καθένα (A/A' & B/B' με συχνότητες p_1 / q_1 & p_2 / q_2 αντ/χα)

Οι τόποι “ανασυνδυάζονται” με ρυθμό R

Τιμές του R: $0 - \frac{1}{2}$ ($0 \leq R \leq \frac{1}{2}$)

(όπου $0 \Rightarrow$ γενετικοί τόποι που ανασυνδυάζονται & $\frac{1}{2} \Rightarrow$ γενετικοί τόποι που διαχωρίζονται ανεξάρτητα)

Αν οι τόποι βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα ΤΟΤΕ το R η απόσταση επιχiasμού των δύο τόπων

Υπάρχουν 9 δυνατοί ζυγωτικοί γονότυποι, ΑΛΛΑ ΜΟΝΟ 4 δυνατοί τύποι γαμετών:

$AB, AB', A'B \text{ & } A'B'$

Συχνότητες γαμετών: $g_{00}, g_{01}, g_{10}, g_{11} \Rightarrow g_{00} + g_{01} + g_{10} + g_{11} = 1$

Για το A: $p_1 = g_{00} + g_{01}$, για το B: $p_2 = g_{10} + g_{00}$, κ.ο.κ



Γαμετικές Συχνότητες (Gametic Frequencies)

Αν η συχνότητα του γαμέτη AB (g_{00}) είναι ανεξάρτητη από το αν φέρει το αλληλόμορφο B ή B' τότε:

Συχνότητες γαμέτη AB: $g_{00} = p_1 p_2$

AB': $g_{01} = p_1 q_2$

A'B: $g_{10} = q_1 p_2$

A'B': $g_{11} = q_1 q_2$

Γαμέτες AB & A'B': Γαμέτες σύζευξης (Coupling gametes)

Γαμέτες A'B & AB': Γαμέτες απώθησης (Repulsion Gametes)

Τότε

ο **συντελεστής της ανισορροπίας σύνδεσης (Coefficient of Linkage Disequilibrium) D** ορίζεται:

$$D = (g_{00} \times g_{11}) - (g_{01} \times g_{10})$$

Γαμέτες σύζευξης – Γαμέτες απώθησης



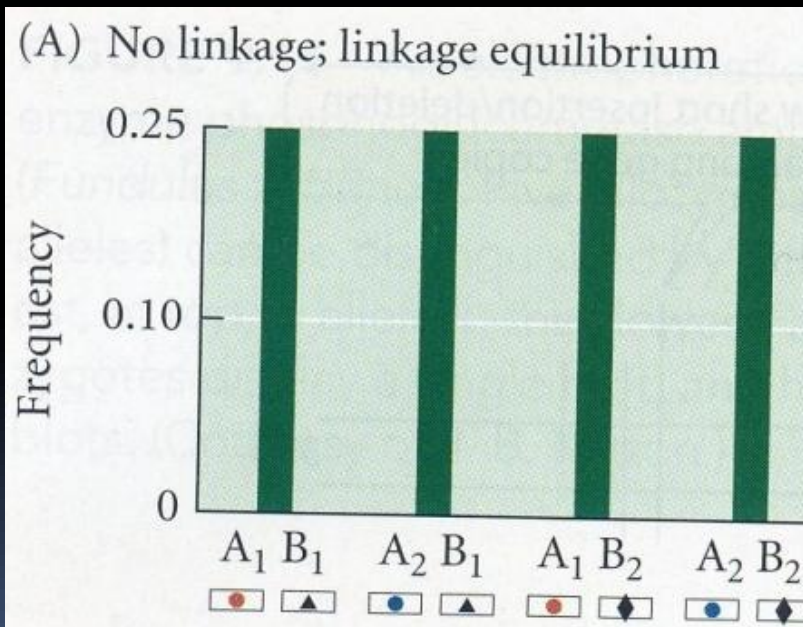
Ισορροπία σύνδεσης

Έστω 2 γενετικοί τόποι A και B με 2 αλληλόμορφα το καθένα (A_1/A_2 & B_1/B_2 με συχνότητες p_A / q_A & p_B / q_B αντ/χα)

Αν δεν υπάρχει σύνδεση

και $p_A = q_A = p_B = q_B = 0,5$

Τότε γαμετικές συχνότητες (A_1B_1 , A_2B_1 , A_1B_2 , A_2B_2) θα είναι:



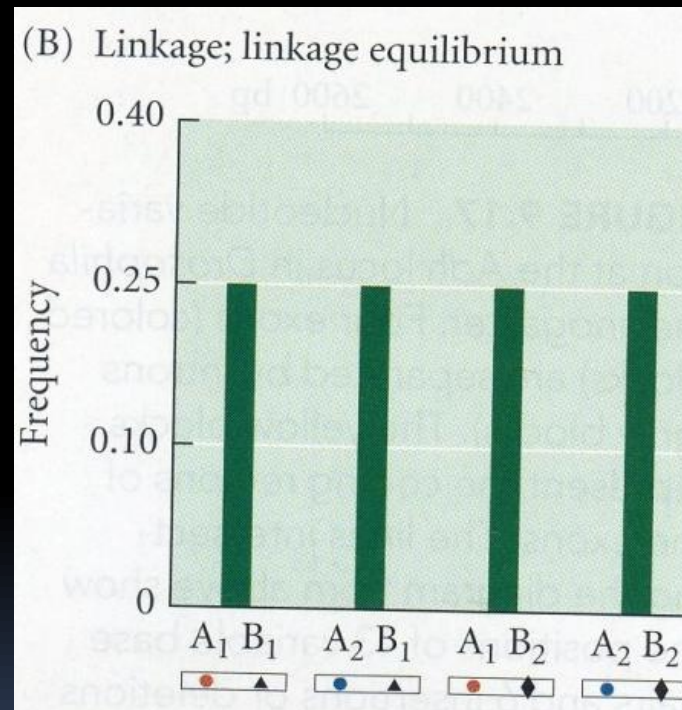
αφού για π.χ. στο A_1B_2 θα ισχύει:

$$p_A \times q_B = 0,5 \times 0,5 = 0,25$$



Ισορροπία σύνδεσης

Ακόμα και αν οι 2 γενετικοί τόποι A και B βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα τότε τα αλληλόμορφα του ενός γενετικού τόπου μπορούν να διαχωρίζονται τυχαία όσον αφορά τα αλληλόμορφα του άλλου γενετικού τόπου. Τότε λέμε πως βρίσκονται σε ισορροπία σύνδεσης





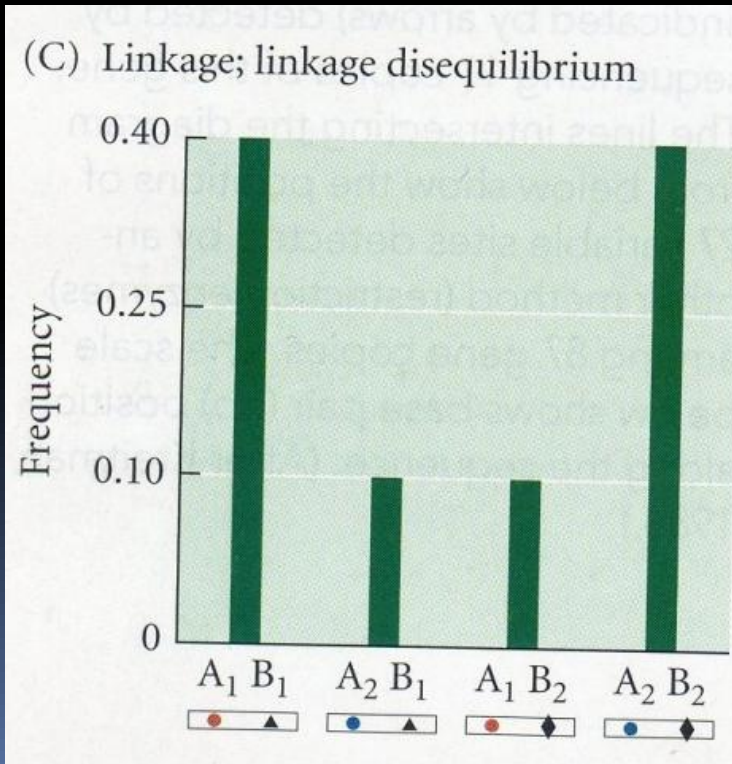
Ανισορροπία σύνδεσης (Linkage Disequilibrium – LD)

Αν υποθέσουμε πως 2 πληθυσμοί, με τον ένα να αποτελείται από $A_1A_1B_1B_1$ και τον άλλο $A_2A_2B_2B_2$, αναμιγνύονται και ζευγαρώνουν τυχαία.

Στην F_1 οι πληθυσμοί θα είναι $A_1A_1B_1B_1$, $A_1A_2B_1B_2$ και $A_2A_2B_2B_2$.

Δηλαδή, υπάρχει τέλεια σύνδεση και άρα συσχέτιση των αλληλομόρφων των 2 γενετικών τόπων: το A_1 με το B_1 και το A_2 με το B_2 .

Τότε: γενετικοί τόποι σε ανισορροπία σύνδεσης.



Αν φυσική επιλογή επηρεάζει A_1 τότε επηρεάζεται ομοίως και το B_1 . Το φαινόμενο αυτό λέγεται «γενετικό ωτοστόπ» (**genetic hitchhiking**)

Σημασία: αν γενετικοί τόποι καθορίζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά, τότε μια προσαρμοστική αλλαγή του ενός μπορεί να συνεπάγεται μια μη προσαρμοστική αλλαγή του δεύτερου.



Γενετικός ανασυνδυασμός στη μειωτική διαίρεση,
οδηγεί σε ισορροπία σύνδεσης και επομένως σε μείωση του βαθμού LD
(ανισορροπίας σύνδεσης).

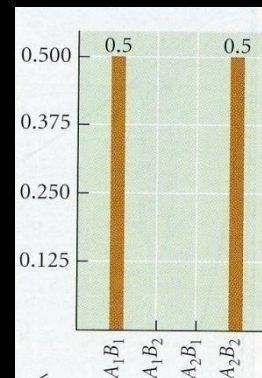
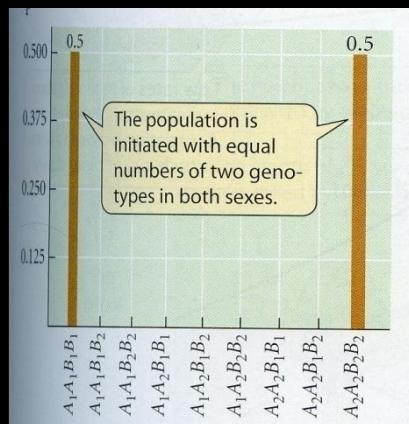
ΔΗΛΑΔΗ:



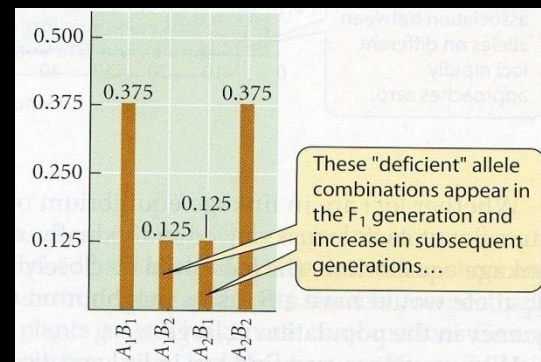
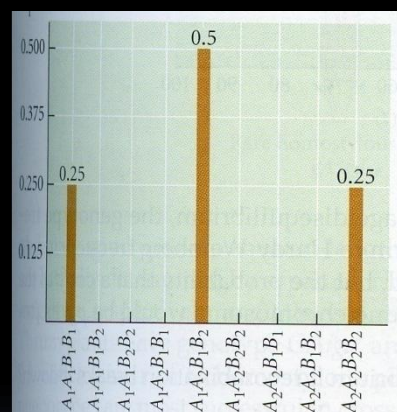
Γονοτυπικές συχνότητες

Γαμετικές συχνότητες

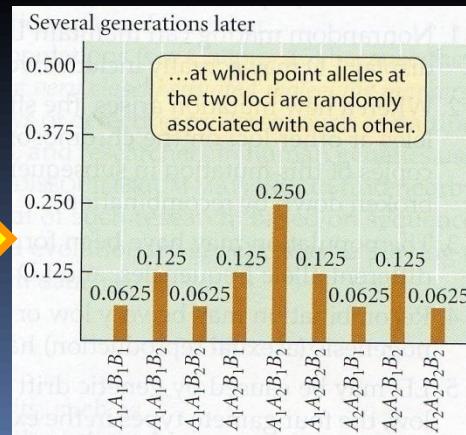
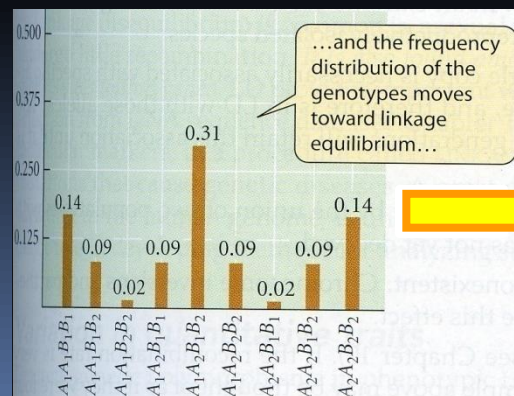
P



F1



F2





Γενετικός ανασυνδυασμός στη μειωτική διαίρεση,
οδηγεί σε ισορροπία σύνδεσης και επομένως σε μείωση του βαθμού LD
(ανισορροπίας σύνδεσης).

Έστω ότι η γονιδιακή συχνότητα είναι g_{ij}
όπου i = το αλληλόμορφο A και j = το αλληλόμορφο B.

Π.χ. g_{12} : η συχνότητα A_1B_2

Τότε

ο συντελεστής της ανισορροπίας σύνδεσης (Coefficient of Linkage Disequilibrium) D
ορίζεται:

$$D = (g_{11} \times g_{22}) - (g_{12} \times g_{21})$$

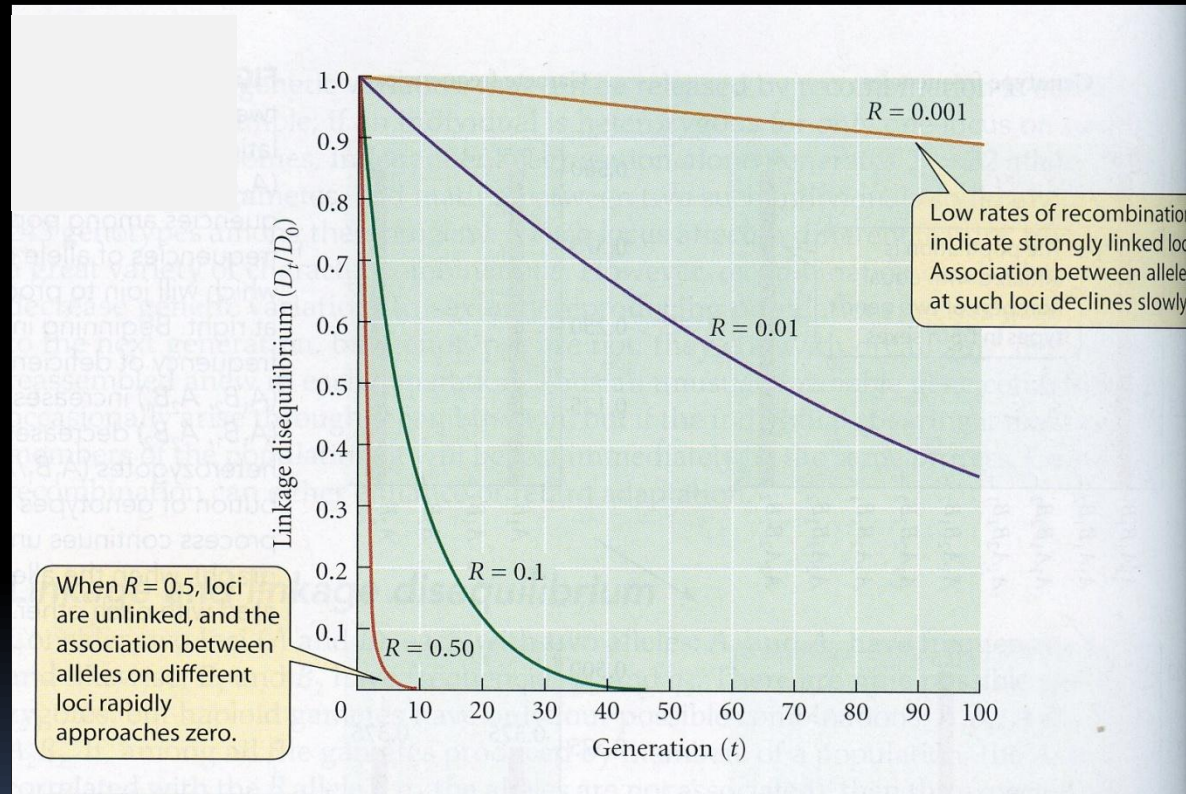
Αν $D > 0$, τότε γαμέτες A_1B_1 και A_2B_2 όπως και γονότυποι τους (π.χ. $A_1A_1B_1B_1$)
θα είναι πιο συχνοί από αναμενόμενο.

Μετά από πολλές γενιές και λόγω ανασυνδυασμού θα επέλθει ισορροπία
σύνδεσης.



Η μείωση του συντελεστή της ανισορροπίας σύνδεσης (D) συναρτῆσει του χρόνου, σχετική με την αρχική του τιμή (D_0), για ζευγάρια γενετικών τόπων με διαφορετικούς ρυθμούς ανασυνδυασμού (R).

$R=0,5$ εάν οι γενετικοί τόποι είναι ασύνδετοι



Δυνατοί συνδυασμοί από γενετικό ανασυνδυασμό για **n γενετικούς τόπους** με **r αλληλόμορφα για τον καθένα**, υπολογίζονται βάσει του τύπου:

$$(r(r+1)/2)^n$$



Μεταλλαγές = Εξέλιξη

✓ Πως;

1. Σημειακές μεταλλαγές
2. Χρωμοσωμικές μεταλλαγές
 - α. Αριθμητικές
 - β. Δομικές
 - β₁. έλλειψη, διπλασιασμός
 - β₂. αναστροφή, μετατόπιση

ΒΑΡΥΤΗΤΑ στην Εξέλιξη:

Νουκλεοτιδική αντικατάσταση και **διπλασιασμός** όχι συνήθως επιζήμιες,

ΑΡΑ

διατηρούνται στον πληθυσμό, προσφέρουν ποικιλομορφία και μπορούν να γίνουν αποδεκτές από τη φυσική επιλογή.





Μεταλλαγές

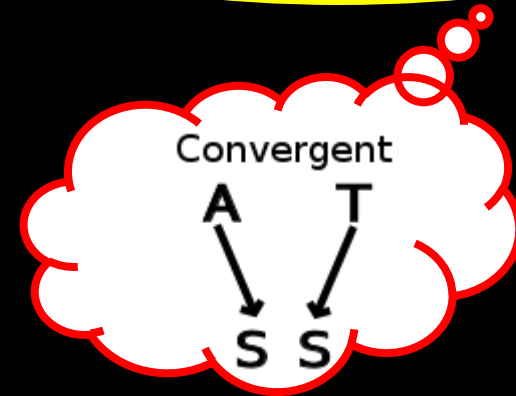


Σύγκλιση

Εξομοίωση δύο ήδη
διαφοροποιημένων
χαρακτήρων

Ανάστροφη μεταλλαγή

Εξομοίωση με
επαναφορά ενός
γνωρίσματος σε
προγονική μορφή







✓ Πως;

Μέσω:

1. Άνισος επιχιασμός
2. Γλίστρημα των αλυσίδων DNA (replication slippage)
3. **Μετάθεση & Ρетроμετάθεση**

Μετάθεση (Transposition):

μετακίνηση ενός τμήματος DNA (μεταθετό στοιχείο) από ένα σημείο σε ένα άλλο, στο ίδιο ή άλλο χρωμόσωμα.

2 μηχανισμοί:

(1^{ος}) αποκοπή του και εισαγωγή του στο νέο στοιχείο

(2^{ος}) αντιγραφή του και εισαγωγή του αντιγράφου στη νέα θέση.

Ρетроμετάθεση (Retrotransposition):

μετακίνηση ενός τμήματος DNA (ρετρομεταθετό στοιχείο) μέσω μηχανισμού αντ/χου με τους ρετροϊούς.

Μηχανισμός:

(α) μεταγραφή του ρετροστοιχείου από DNA σε μονόκλωνο RNA

(β) αντίστροφη μεταγραφή του RNA σε μονόκλωνο DNA

(γ) δημιουργία συμπληρωματικού DNA (cDNA) και εισαγωγή του σε κάποιο άλλο σημείο.



✓ Ανοσία μετάθεσης

Κάποια μεταθετά σε προκαρυωτικούς αλλά και ευκαρυωτικούς οργανισμούς μπορούν να καταστείλουν την ένθεση άλλων στοιχείων στις άμεσες γειτονικές τους περιοχές.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ:

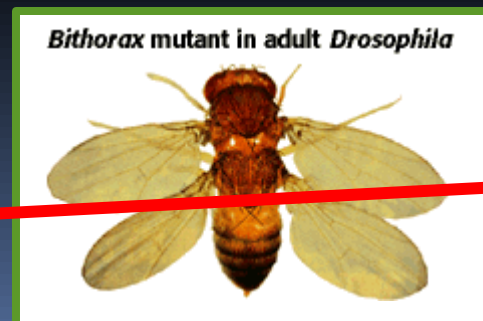
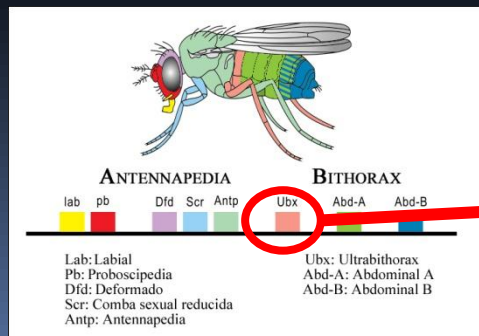
Καταστολή της ένθεσης με ετερόπλευρη δράση (Trans-acting repression)

✓ Εγωιστικό DNA

Οι αλληλουχίες αυτές δεν υπάρχουν γιατί εξυπηρετούν τον οργανισμό αλλά επειδή αναπαράγονται αυτόνομα.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ:

Προκαλούν «μεταλλαγές» γιατί μεταφέροντας υποκινητές μπορούν να ενεργοποιήσουν ανενεργά γονίδια (π.χ. *Drosophila* – bithorax)





- ✓ Χρωμοσωμικές αναδιατάξεις (π.χ. Αναστροφές, ελλείψεις)

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ:

Ανασυνδυασμός μεταξύ δύο μελών της ίδιας οικογένειας μεταθετών

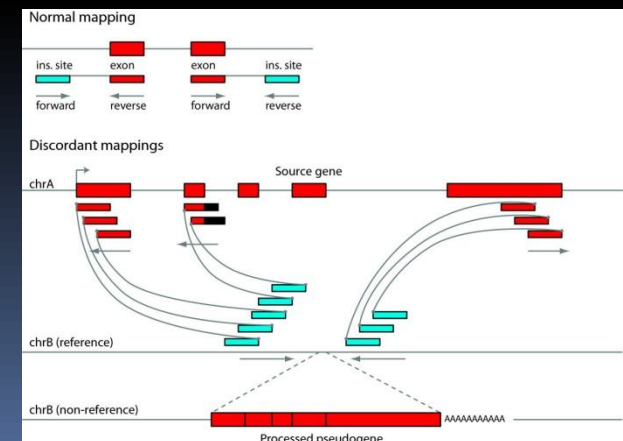
- ✓ Επεξεργασμένα ψευδογονίδια (Processed Pseudogenes)

Αντίθετα με τα παραδοσιακά ψευδογονίδια που βρίσκονται δίπλα στα συγγενικά τους λειτουργικά γονίδια, τα ψευδογονίδια αυτά είναι απομακρυσμένα

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ:

Αντίστροφη μεταγραφή ώριμου mRNA με μικρές ομόρροπες επαναλήψεις σε θέσεις του γονιδιώματος που είναι μακριά από τα συγγενικά τους λειτουργικά γονίδια

Mus musculus ψα3 = επεξεργασμένο
ψευδογονίδιο της α-σφαιρίνης





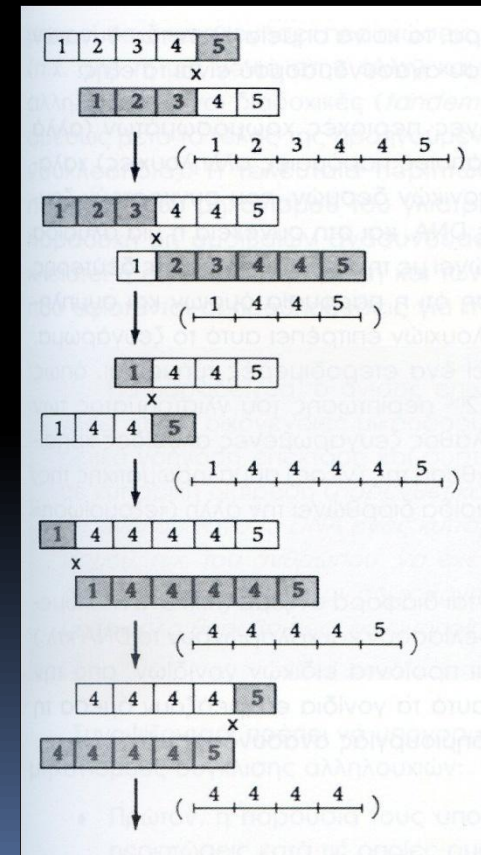
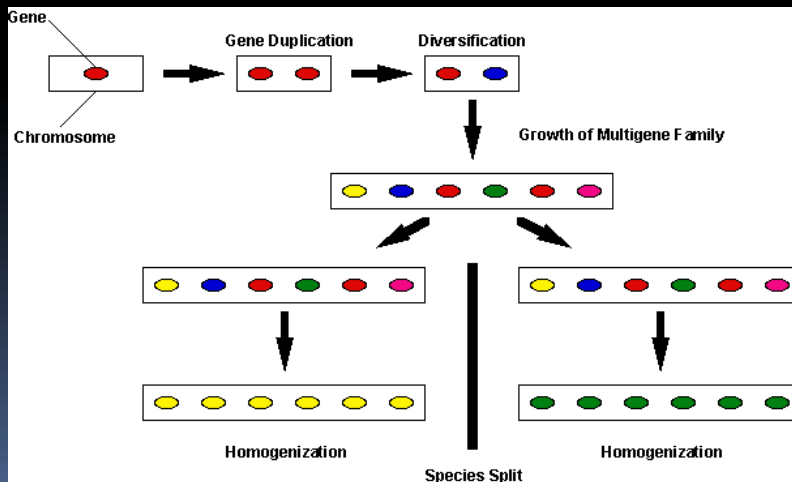
✓ **Σύγκλιση αλληλουχιών (gene conversion)** = μηχανισμοί ανασυνδυασμού DNA μέσω:

1. Αμοιβαίου Ανασυνδυασμού
2. Μη αμοιβαίου Ανασυνδυασμού

1. Σύγκλιση μέσω αμοιβαίου Ανασυνδυασμού (Cross-over fixation)

Μηχανισμός:

1. Γονίδια ίδιας οικογένειας (παρόμοια δομή)
2. Σειρά άνισων επιχιασμών με δημιουργία διπλασιασμών και ελλείψεων





1. Σύγκλιση μέσω αμοιβαίου Ανασυνδυασμού

FIGURE 2 | Lysin-VERL coevolution might lead to the evolution of species-specific fertilization.

FROM THE FOLLOWING ARTICLE:

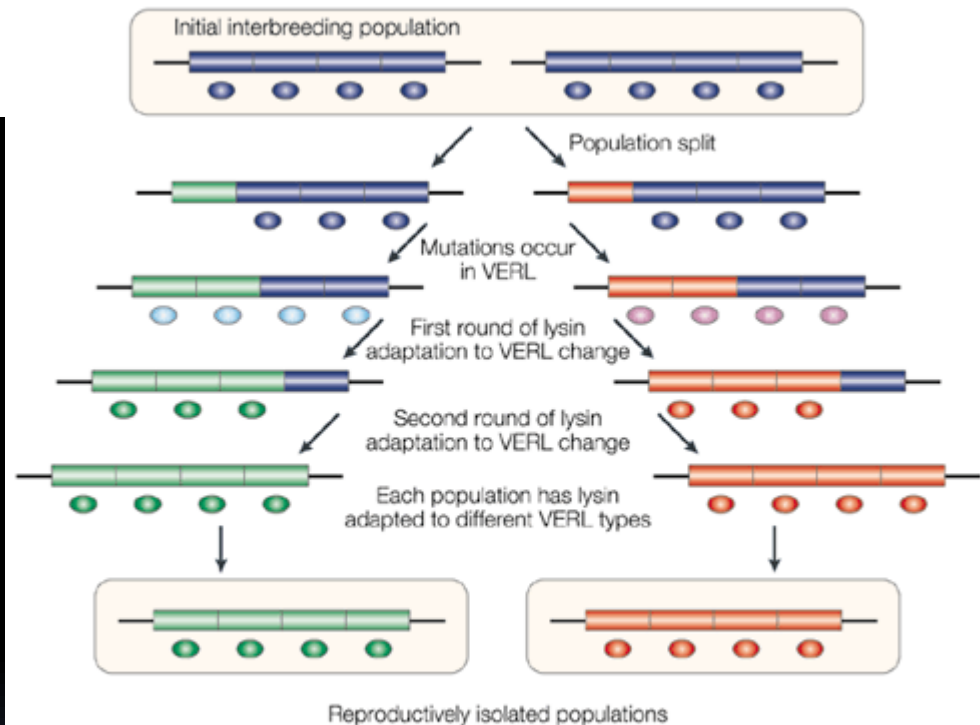
The rapid evolution of reproductive proteins

Willie J. Swanson & Victor D. Vacquier

Nature Reviews Genetics 3, 137-144 (February 2002)

doi:10.1038/nrg733

- ✓ **VERL** = υποδοχέας της lysin στο βιτελλινικό φάκελο στα θαλάσσια μαλάκια (*Haliotis*)
- ✓ **lysin** : όταν προσδένεται ανοίγει οπή στο φάκελο προκειμένου να εισέλθει το σπέρμα



Nature Reviews | Genetics

VERL is represented as coloured bars, lysin as coloured circles. A population starts off with one VERL and one lysin type. By chance, mutations in VERL might occur in different populations. With only one changed VERL repeat, lysin might not have to change because it can still interact with the other 21 repeat units. However, unequal crossing over and gene conversion might homogenize the VERL repeat array with the new type. As the new VERL types become more prevalent, lysin will adapt to this change to maintain an efficient VERL-lysin interaction. At the initial stages, when both the new and the old repeat variants are present in the repeat array at equal frequency, lysin might have to adapt to interact with both types. As the new VERL type becomes dominant in the array, lysin could adapt just to that dominant repeat type. So, multiple rounds of adaptation in lysin might correspond to one change in egg VERL.



2. Σύγκλιση μέσω μη αμοιβαίου Ανασυνδυασμού

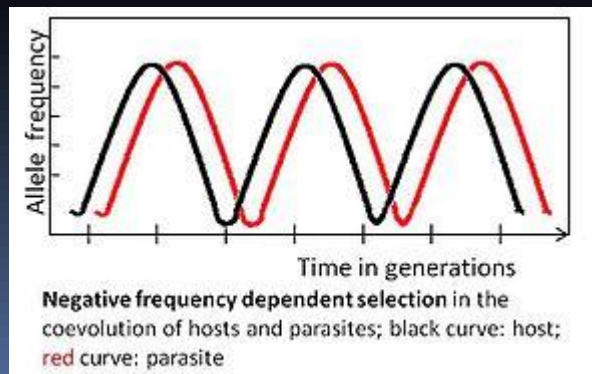
Έχουν προταθεί πολλοί μηχανισμοί αλλά όλοι προϋποθέτουν:

(α) δύο όχι αναγκαστικά ομόλογες περιοχές χρωμοσωμάτων, αλλά κάποιες παρόμοιες αλληλουχίες που θα ζευγαρώσουν σχηματίζοντας ετεροδιμερές. Γλίστρημα της μίας αλυσίδας.

Διόρθωση της αλυσίδας με μήτρα για σύνθεση της άλλης
ΑΡΑ «εξομοίωση» αλληλουχιών

(β) Διάφορα κοινά ένζυμα, όπως πολυμεράσες, λιγάση, ελικάσες, κ.λπ.

Γεγονότα σύγκλισης οδηγούν **συμπτωτική εξέλιξη (coincidental evolution)** ή **συντονισμένη εξέλιξη (concerted evolution)** ή **συνεξέλιξη (coevolution)**





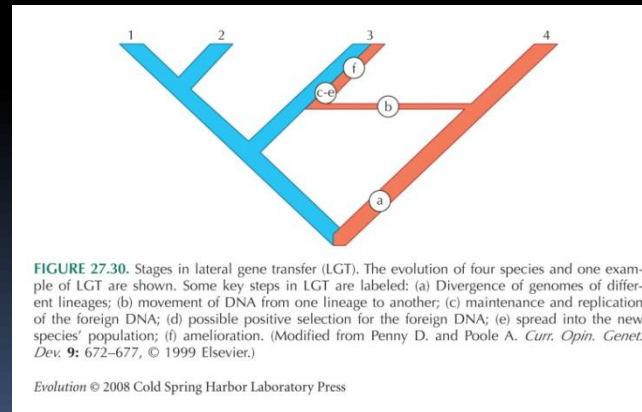
Συμπτωτική εξέλιξη ή συντονισμένη εξέλιξη ή συνεξέλιξη

Μηχανισμοί σύγκλισης εξηγούν:

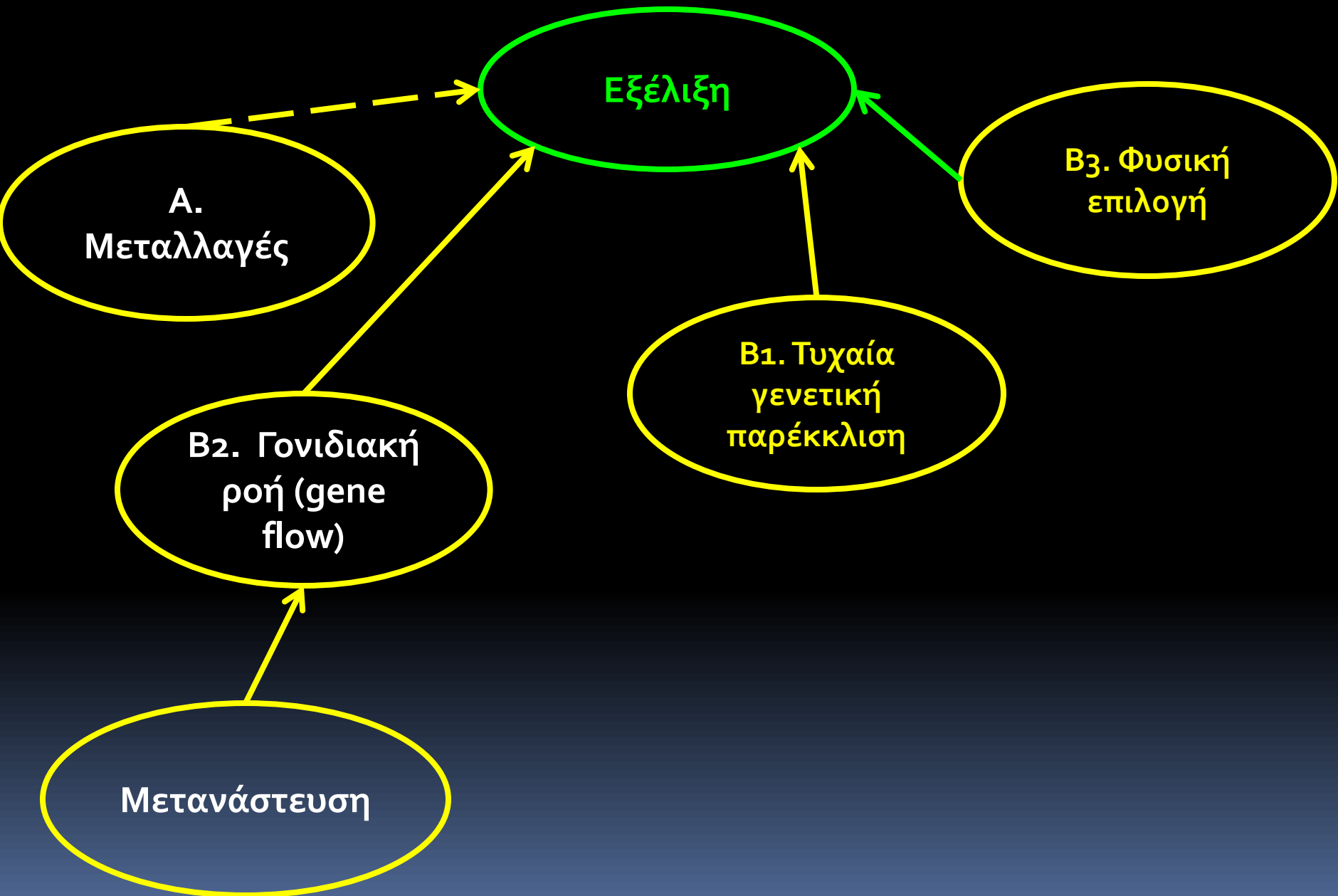
1. Περιπτώσεις που **αμφισβητείται** ο καθοριστικός **ρόλος της φυσικής επιλογής**. Π.χ. στα πολλαπλά αντίγραφα των 5 ιστονών στον αχινό, υπάρχει ταυτότητα και στις διαγονιδιακές τους περιοχές.
2. Την **ανατροπή της γραμμικής σχέσης μεταξύ χρόνου και μεταλλαγών**. Δηλαδή ένα γονίδιο δεν εξελίσσεται πάντα μόνο του, αλλά «διορθώνεται/εξομοιώνεται» με ένα άλλο γονίδιο με άλλη εξελικτική πορεία.

Αν γονίδια από γονιδιώματα διαφορετικών οργανισμών, ΤΟΤΕ:

Η σύγκλιση αλληλουχιών σχετίζεται με **Οριζόντια Μεταφορά (horizontal gene transfer (HGT) ή Lateral Gene Transfer (LGT)**.



Χρειάζεται κάποιο «όχημα» (vector), π.χ. κάποιο ρετρομεταθετό στοιχείο.

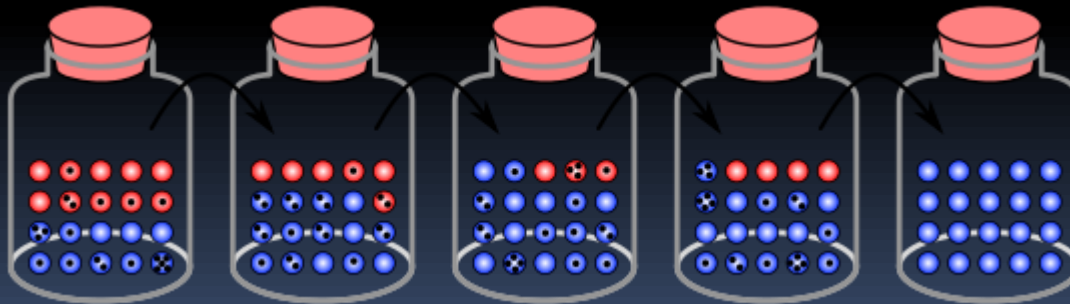




Τυχαία
γενετική
παρέκκλιση

«δειγματοληπτική ποικιλότητα»:
τυχαία σχετική αλλαγή της
γονιδιακής συχνότητας που δεν
οφείλεται σε φυσική επιλογή

- P: 20 βώλοι = 20 οργανισμοί (10 κόκκινοι – 10 μπλε).
- F1: 20 επιλογές βώλου = 20 «απόγονοι» (τυχαία αλλαγή συχνότητας).
- Fx: Οι τυχαίες αλλαγές συχνότητας μπορούν να οδηγήσουν μετά λίγες γενιές σε εξαφάνιση των κόκκινων βώλων (εξάλειψη του αλληλομόρφου)





Εξέλιξη λόγω Γενετικής Παρέκκλισης

1. Η **συχνότητα των αλληλομόρφων αυξομειώνεται τυχαία** μέσα σε ένα πληθυσμό και **τελικά ένα αλληλόμορφο εγκαθιδρύεται** σε βάρος του άλλου.
2. Η **γενετική ποικιλότητα** στο συγκεκριμένο γονίδιο (γενετικό τόπο) ελαττώνεται και **τελικά χάνεται**.
3. Καθώς η γονιδιακή συχνότητα του ενός αλληλομόρφου p πλησιάζει το 1, **η γονοτυπική συχνότητα των ετερόζυγων μειώνεται**: $H = 2p(1-p)$. Π.χ. Αν $p=0,5$, $0,75$, $0,99$ τότε $H= 0,5$, $0,375$, $0,0198$ αντ/χα
4. Ο **ρυθμός ελάττωσης της συχνότητας της ετεροζυγωτίας** είναι συνήθως το **μέτρο του ρυθμού παρέκκλισης** εντός ενός πληθυσμού.
5. Ανά πάσα στιγμή, η πιθανότητα του αλληλομόρφου για μελλοντική σταθεροποίηση ισούται την συχνότητα και **δεν επηρεάζεται ή προβλέπεται από την ιστορία** της αλλαγής της συχνότητας του.
6. Η αλλαγή αλληλομόρφου λόγω γενετικής παρέκκλισης εξελίσσεται γρηγορότερα σε μικρούς πληθυσμούς έναντι μεγαλύτερων πληθυσμών.



Έστω πληθυσμός βακτηρίων γενετικά ταυτόσημος εκτός ενός γονιδίου A με A1, A2 αλληλόμορφα.

Ο μισός πληθυσμός με το A1 αλληλόμορφο και ο άλλος μισός με το A2 αλληλόμορφο ($p=q=1/2$).

Το γονίδιο δεν παίζει ρόλο στη βιωσιμότητα.

Έστω μια σταγόνα όπου επιβίωσαν με δυνατότητα αναπαραγωγής μόνο 4 βακτήρια.

Τότε 16 δυνατοί συνδυασμοί των αλληλομόρφων που επιβίωσαν:

(A1-A1-A1-A1), (A2-A1-A1-A1), (A1-A2-A1-A1), (A1-A1-A2-A1),
 (A1-A1-A1-A2), (A2-A1-A2-A1), (A1-A2-A2-A1), (A2-A1-A1-A2),
 (A1-A2-A1-A2), (A1-A1-A2-A2), (A2-A2-A1-A1), (A2-A2-A1-A2),
 (A2-A2-A2-A1), (A2-A1-A2-A2), (A1-A2-A2-A2), (A2-A2-A2-A2).

Η πιθανότητα κάθε ένα από τα 4 επιβιώσαντα βακτήρια να φέρουν το ένα αλληλόμορφο είναι:

$$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = 1/16.$$

Μετρώντας τους συνδυασμούς με τον ίδιο αριθμό αλληλομόρφων έχουμε:

A1	A2	Συνδυασμοί	Πιθανότητα
4	0	1	1/16
3	1	4	4/16
2	2	6	6/16
1	3	4	4/16
0	4	1	1/16

Δηλαδή:

6/16 πιθανότητα με ίσο αριθμό αλληλομόρφων & 10/16 πιθανότητα με διαφορετικό αριθμό .

Είχαμε δηλ. **γενετική παρέκκλιση** λόγω του φαινομένου της **γενετικής στενωπού** (bottleneck effect) και δίνεται με την ακόλουθη διωνυμική κατανομή:

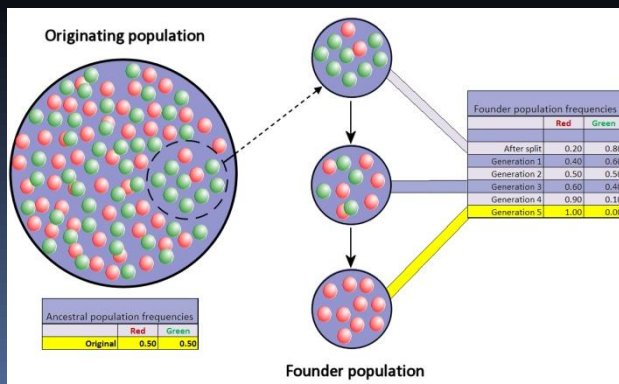
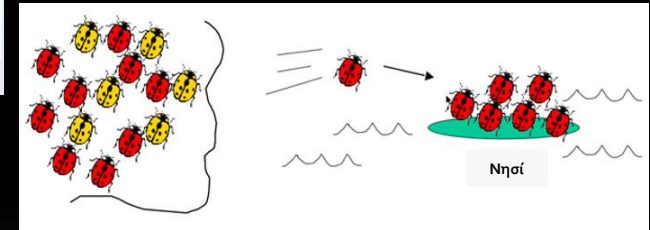
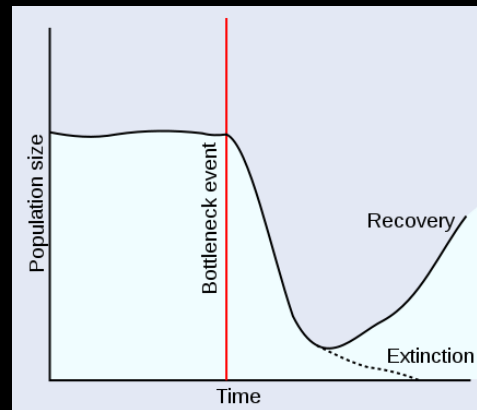
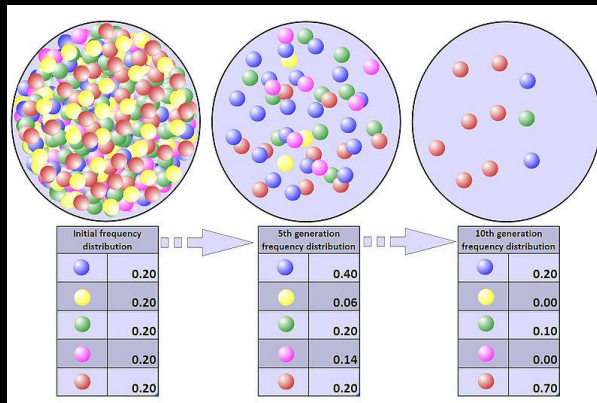
όπου $n = 4$ επιβιώσαντα βακτήρια &
 k = τα αντίγραφα του αλληλομόρφου A1 (ή A2).

$$\binom{n}{k} \left(\frac{1}{2}\right)^k \left(1 - \frac{1}{2}\right)^{n-k} = \binom{n}{k} \left(\frac{1}{2}\right)^n$$



Γενετικής Παρέκκλιση & Γονιδιακή ροή

Το φαινόμενο της **γενετικής στενωπού** (**bottleneck effect**: απότομη μείωση του μεγέθους ενός πληθυσμού λόγω περιβαλλοντικού παράγοντα) **μειώνει τη ποικιλομορφία** της γενετικής δεξαμενής.

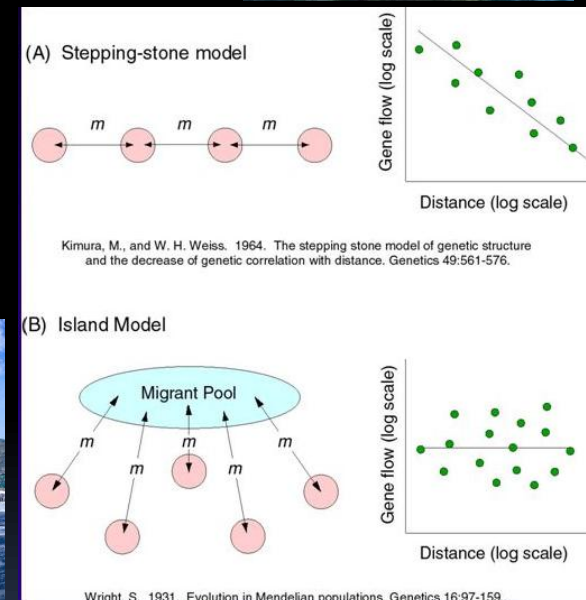
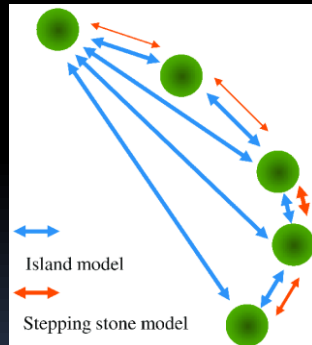


Το φαινόμενο του **ιδρυτή** (**founder effect**): μικρό δείγμα ενός πληθυσμού εισβάλει και αν παραμείνει μικρός, τότε **μειώνει τη ποικιλομορφία** της γενετικής δεξαμενής με εμφανή **τη γενετική παρέκκλιση** και τα αποτελέσματά της.



Μοντέλα γονιδιακής ροής (ανάλογα με τη δομή του πληθυσμού):

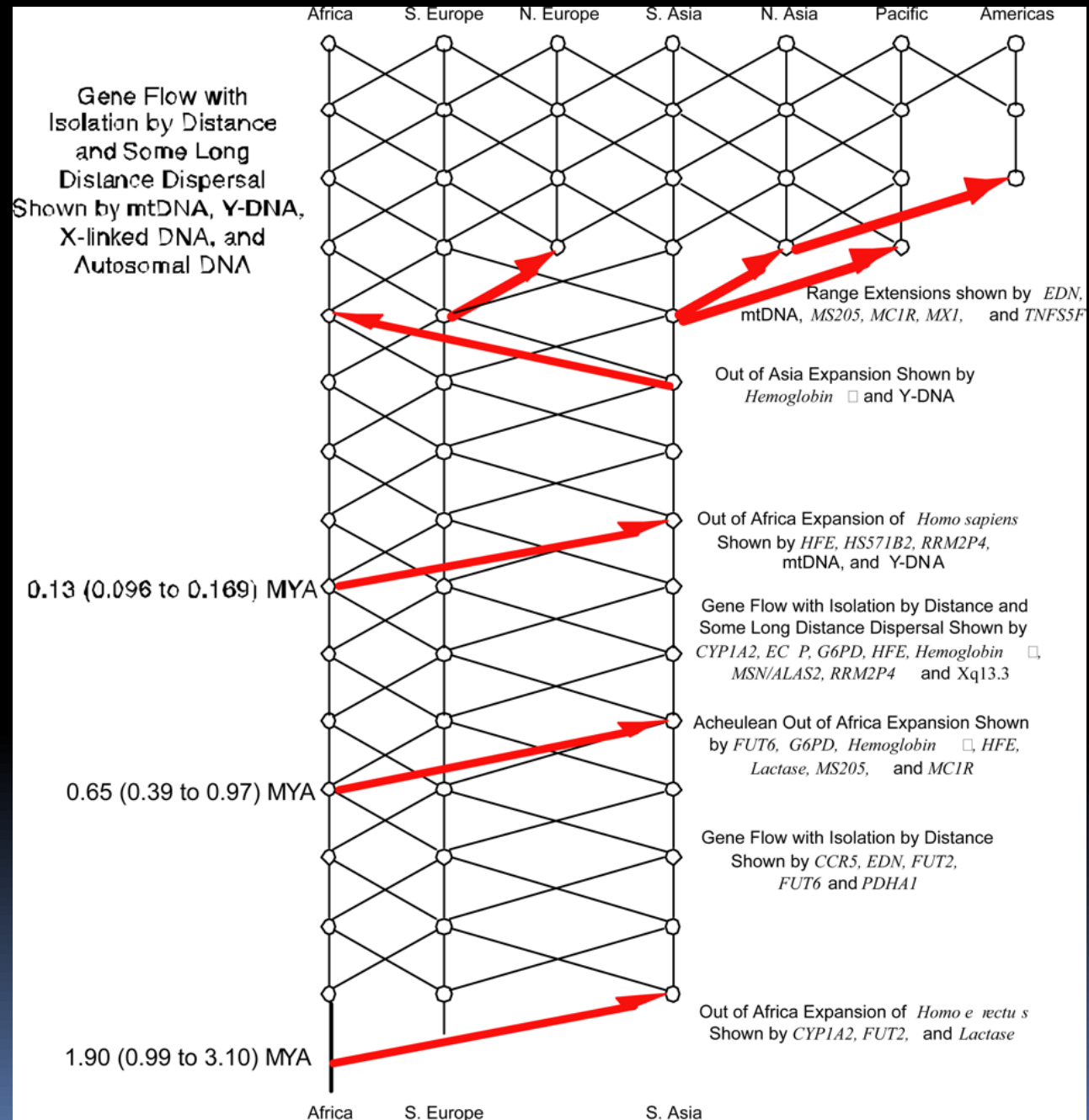
1. Μοντέλο «**ήπειρος – νησί**» (**continent - island**): από μεγαλύτερο πληθυσμό σε μικρότερο
2. Μοντέλο «**των νησιών**» (**islands**): από μικρούς πληθυσμούς τυχαία
3. Μοντέλο «**του βηματισμού**» (**stepping-stone**): πολλοί πληθυσμοί, ΟΜΩΣ μόνο μεταξύ γειτονικών πληθυσμών μέσα στο διάστημα μιας γενιάς



4. Μοντέλο «**της απομόνωσης λόγω απόστασης**» (**isolation-by-distance**): η ροή είναι συνάρτηση της απόστασης μεταξύ τοπικών πληθυσμών που συναποτελούν μια συνέχεια



Review:
Templeton (2010) -
***Int. J. Mol. Sci.* 11(1),**
124-139





Γονιδιακή ροή μέσω **μετανάστευσης**.

Έστω 2 απομονωμένοι πληθυσμοί τόποι α και β, με συχνότητα (κάποιου) γονιδίου q_α και q_β αντ/χα)

Έστω ένα ποσοστό m ατόμων **μεταναστεύει** από τον α πληθυσμό στον β.

Άρα θα δημιουργηθεί **νέος πληθυσμός** που θα αποτελείται από m **μετανάστες** και $1-m$ **γηγενείς**.

Επομένως, η συχνότητα του γονιδίου στο νέο πληθυσμό δε θα είναι q_β **ΑΛΛΑ** q :

$$q = m q_\alpha + (1 - m) q_\beta \Rightarrow q = m q_\alpha + q_\beta - m q_\beta \Rightarrow q - q_\beta = m (q_\alpha - q_\beta)$$

Η διαφορά $q - q_\beta$ είναι η αλλαγή Δq που δημιουργήθηκε σε μια γενιά στον πληθυσμό β από τους μετανάστες:

$$\Delta q = m (q_\alpha - q_\beta)$$



$$\Delta q = m (q_{\alpha} - q_{\beta})$$

ΑΡΑ: η αλλαγή της γονιδιακής συχνότητας κάποιου γονιδίου σε πληθυσμό που δέχεται μετανάστες εξαρτάται από το ποσοστό των μεταναστών και από τη διαφορά της γονιδιακής συχνότητας των δύο αρχικών πληθυσμών α και β.

Αν οι πληθυσμοί βρίσκονται σε ισορροπία Hardy – Weinberg (δηλ. δεν υπεισέρχονται άλλοι παράγοντες), τότε μπορεί να υπολογισθεί **σε ποιο βαθμό η εισαγωγή γονιδίων αλλοιώνει τη γενετική δομή του πληθυσμού δέκτη** με τον τύπο:

$$q_n = (1 - m)^n (q_{\beta} - q_{\alpha}) + q_{\alpha}$$



$$q_n = (1 - m)^n (q_\beta - q_\alpha) + q_\alpha$$

Αν μεταξύ ενός συνόλου υποπληθυσμών (νησιά) δεν έχουμε γονιδιακή ροή, τότε η μέση τιμή του q θα είναι $\bar{q}$ και η διασπορά V_q

Στην περίπτωση αυτή η συχνότητα των ετεροζυγωτών στο σύνολο των υποπληθυσμών είναι:

$$H = 2\bar{q} (1 - \bar{q}) - 2V_q$$

είναι δηλαδή μικρότερη από την αντ/χη αν οι υποπληθυσμοί ήταν ένας μεγάλος παμμικτικός πληθυσμός

[Αυτή η σχέση δείχνεται μέσω της εφαρμογής των σχέσεων για τη μέση τιμή, τη διασπορά και τη παμμιξία για κάθε υποπληθυσμό. Δηλαδή, αν

k_i = το ποσοστό του πληθυσμού που αντιπροσωπεύει ο υποπληθυσμός i

q_i = η συχνότητα αυτού του υποπληθυσμού

τότε

$$\bar{q} = \sum k_i q_i \text{ και } V_q = \sum k_i q_i^2 - \bar{q}^2$$



$$q = \sum k_i q_i \text{ και } V_q = \sum k_i q_i^2 - \bar{q}^2$$

Επίσης η μέση συχνότητα R των ομοζυγωτών $A'A'$ είναι:

$$R = \sum k_i q_i^2 \Rightarrow R = V_q + \bar{q}^2$$

Άρα η μέση συχνότητα D των ομοζυγωτών AA είναι:

$$D = V_p + \bar{p}^2$$

Ισχύει ακόμα:

$$D + H + R = 1 \text{ \& } V_p = V_q$$

Παρατηρούμε δηλαδή ότι η υποδιαίρεση του πληθυσμού σε υποπληθυσμούς προκαλεί μια ολική μείωση της ετεροζυγωτίας, μιμείται δηλαδή το φαινόμενο της ομομιξίας [$H = 2 \bar{p} \bar{q} (1 - F_{IS})$]. Δηλαδή ο συντελεστής «ομομιξίας» (παρέκκλισης - F_{ST}) θα είναι:



$$F_{ST} = V_p / \bar{p} \bar{q}$$

Ο συντελεστής αυτός ονομάζεται **συντελεστής παρέκκλισης (συντελεστής υποδιαίρεσης)** και το **φαινόμενο της μείωσης της ετεροζυγωτίας** είναι γνωστό ως **Αρχή του Walhund (Walhund effect)**.

Υπάρχουν τρεις συντελεστές που μετρούν την ετεροζυγωτία σε σύνολο υποπληθυσμών:

F_{IS} : **συντελεστής ομομιξίας** (δηλ. η πιθανότητα 2 τυχαία γονίδια από ένα υποπληθυσμό να είναι ταυτόσημα εκ καταγωγής)

F_{ST} : **συντελεστής υποδιαίρεσης (s: subpopulation)** δηλ. η μέτρηση της πτώσης της ετεροζυγωτίας (αύξησης της ομοζυγωτίας) λόγω υποδιαίρεσης του πληθυσμού σε υποπληθυσμούς]

F_{IT} : **συντελεστής συνόλου (t: total)**, δηλ. η πιθανότητα 2 τυχαία γονίδια από το σύνολο των υποπληθυσμών να είναι ταυτόσημα εκ καταγωγής)

Η σχέση αυτών των 3 συντελεστών είναι:

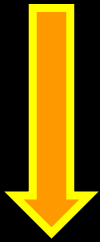
$$F_{ST} = (F_{IT} - F_{IS}) / (1 - F_{IS})$$



οι μεταλλαγές επηρεάζονται από:

α) **το ρυθμό με τον οποίο συμβαίνουν (ρυθμός μεταλλακτικότητας).**

β) **το είδος τους**



Πως αντιμετωπίζεται από τη φυσική επιλογή:

(1) πλεονέκτημα/μειονέκτημα ή (2) **ουδέτερα**



Θεωρείται κατά συνθήκη σταθερός για συγκεκριμένο γονίδιο ή θέση χρωμοσώματος ΑΛΛΑ εξαρτάται

(1) «εσωτερικούς» (π.χ. Αντιγραφή DNA, hot-spots) ή (2) «**εξωτερικούς παράγοντες**» (π.χ. **μεταλλαξογόνα, θερμοκρασία, ακτινοβολίες**)



Τι τιμές παίρνει ο **ρυθμός μεταλλακτικότητας**;

Αν σε πληθυσμό, μεταλλαγή γονιδίου από A_1 σε A_2 , χωρίς να επαναληφθεί:

τότε ονομάζεται **μοναδική (unique)** ή **μη επαναλαμβανόμενη (non-recurrent)**.

Λόγω πολύ μικρής συχνότητας της, η φυσική επιλογή μάλλον δε θα τη διατηρήσει και θα **τείνει να εξαλειφθεί**.

ΑΡΑ: **δεν τροποποιεί** ουσιαστικά τις γονιδιακές συχνότητες.

Αν σε πληθυσμό, μεταλλαγή γονιδίου από A_1 σε A_2 , επαναλαμβάνεται:

Έστω 2 αλληλόμορφα A_1 σε A_2 , με συχνότητες p και q αντ/χα.

Το A_1 μεταλλάσσεται σε A_2 με συχνότητα u σε κάθε γενιά και το A_2 μεταλλάσσεται σε A_1 με συχνότητα v . Οι συχνότητες u και v δεν είναι κατ' ανάγκη ίσες.



Μετά από 1 γενιά, **τα A_2** έχουν **κερδίσει A_1** αλληλόμορφα ίσο με **up** και έχουν **χάσει** αλληλόμορφα ίσο με **vq** .

$$\left. \begin{array}{l} \text{Άρα: } \Delta_q = up - vq \\ \text{Αλλά: } p + q = 1 \Rightarrow p = 1 - q \end{array} \right\} \quad u(1 - q) = vq \Rightarrow u - uq = vq \Rightarrow$$

$$\Rightarrow u = vq + uq \Rightarrow \mathbf{q = u / (u + v)}$$

Δηλαδή γενικά η πιθανότητα αυτή θα έχει πολύ μικρή τιμή και επομένως :
η συχνότητα του αλληλομόρφου θα αλλάξει πολύ λίγο!!!

Παρόλαυτα, η τιμή του ρυθμού μεταλλακτικότητας μπορεί να υπολογισθεί
από τον τύπο:

$$\mathbf{u = q s}$$

όπου:

u = η συχνότητα μετατροπής του κανονικού αλληλομόρφου στο μεταλλαγμένο

q = η συχνότητα του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου

s = ο συντελεστής επιλογής



Αν όμως η φυσική επιλογή δεν επηρεάζει το ρυθμό μεταλλακτικότητας, τότε η μείωση της συχνότητας του κανονικού αλληλομόρφου δίνεται από τη σχέση:

$$p_t = p_0 (1 - u)^t$$

όπου:

p_t = η συχνότητα του αλληλομόρφου μετά από t γενιές

p_0 = η συχνότητα του αλληλομόρφου στην αρχική της τιμή

u = η συχνότητα των μεταλλαγών

t = ο αριθμός των γενιών

Αν λάβουμε υπόψη μας πως η αριθμητική τιμή του u είναι πολύ χαμηλή (π.χ. 10^{-9}), τότε γίνεται αντιληπτό πως

απαιτούνται πάρα πολλές γενιές για να προκληθεί ορατή μείωση της συχνότητας.



**Φυσική επιλογή:
η διαφορική αναπαραγωγή γενετικά διακριτών ατόμων ή γονοτύπων σε
ένα πληθυσμό.**

Διαφορική αναπαραγωγή προκαλείται λόγω της διαφοράς των ατόμων ενός πληθυσμού στους παρακάτω παράγοντες:

1. Γονιμότητα
2. Μακροβιότητα (μικρή θνησιμότητα)
3. Παραγωγικότητα
4. Αναπαραγωγική συμβατότητα (= επιτυχία στο ζευγάρωμα)
5. Βιωσιμότητα των απογόνων

ώστε να διασπείρουν τα γενετικά τους χαρακτηριστικά περισσότερο, έναντι των άλλων ατόμων.



Τα απλούστερα μαθηματικά μοντέλα που αναλύουν τον τρόπο δράσης της φυσικής επιλογής, στηρίζονται στην **αιτιοκρατική** αντίληψη.

Θα οδηγήσει σε σωστές εκτιμήσεις ΜΟΝΟ αν:

1. το μέγεθος του πληθυσμού είναι πρακτικά άπειρο
2. το περιβάλλον είναι σταθερό ή οι όποιες αλλαγές του ακολουθούν τους αιτιοκρατικούς κανόνες (= προσδιορίζονται με ακρίβεια).

Το μέτρο της φυσικής επιλογής είναι η «**αρμοστικότητα**» (**w**) (**genetic fitness**).

Μπορεί να αποδοθεί και ως:

«**τιμή επιλεκτικότητας**» (selective value)

«**τιμή προσαρμοστικότητας**» (adaptive value)



ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

Ας υποθέσουμε 3 γονότυπους A_1A_1 , A_1A_2 και A_2A_2 ενός γενετικού τόπου A με δύο αλληλόμορφα A_1 και A_2 που βρίσκεται σε **ισορροπία Hardy-Weinberg**:

Οι αναμενόμενες γονοτυπικές συχνότητες από γενιά σε γενιά θα είναι:

p^2 , $2pq$ και q^2 Για παράδειγμα: $p^2 = 0,4$, $2pq = 0,5$ και $q^2 = 0,1$

Έστω **A_2 «νέα μεταλλαγή»** – η φυσική επιλογή ευνοεί ή όχι αυτή τη μεταλλαγή; και **με ποια τιμή** (ποιος ο βαθμός δράσης της);

Αν A_2 δεν δημιουργεί πλεονέκτημα ή μειονέκτημα τότε οι 3 γονότυποι θα έχουν τιμή σχετικής αρμοστικότητας $w_{11} = w_{12} = w_{22} = 1$

Αν **A_2 ελαττώνει παραγωγικότητα** των ατόμων φορέων του **τότε θα ελαττώνεται και η συχνότητα των αντ/χων γονοτύπων** ως αποτέλεσμα μικρότερης αρμοστικότητας.

Έστω τα 100 άτομα P γενιάς διασταυρώνονται και δίνουν F1 με 170 απογόνους: $A_1A_1 = 80$, $A_1A_2 = 80$ και $A_2A_2 = 10$



	Γονότυποι			ΣΥΝΟΛΟ
	A1A1	A1A2	A2A2	
(α) Αρχική Γενιά (γονοτ. συχνότητες %)	40	50	10	100
(β) Επόμενη Γενιά (γονοτ. συχνότητες %)	80	80	10	170
Μέσος αριθμός απογόνων / γονότυπο (β/α)	$80/40 = 2$	$80/50 = 1,6$	$10/10 = 1$	
Αρμοστικότητα (σχετική αναπαραγωγική ικανότητα ως προς γονότυπο A1A1)	$2/2 = 1$	$1,6/2 = 0,8$	$1/2 = 0,5$	

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:

Το νέο αλληλόμορφο ελέγχεται από τη φυσική επιλογή αρνητικά εφόσον έχει τιμή αρμοστικότητας μικρότερη από αυτή του κανονικού γονιδίου.

Οι **συντελεστές επιλογής (s)** (**coefficient of selection**) είναι οι δυνάμεις εκείνες που δρουν πάνω σε κάθε γονότυπο για να υποβιβάσουν την προσαρμοστική του τιμή.



Για παράδειγμα, η συνεισφορά του ευνοημένου γονοτύπου είναι 1 (δηλ. 100%) και η **συνεισφορά του γονοτύπου που έχει υποστεί επιλογή $1 - s$** .

Π.χ. Αν σε ένα πληθυσμό A, $w=0.75$, τότε $s=0.25$

Η **μέση αρμοστικότητα ($\bar{w}$) (mean fitness)** είναι ο μέσος όρος αρμοστικότητας των ατόμων σε ένα πληθυσμό σχετικό με τον πιο προσαρμοσμένο γονότυπο.

Γενικό μοντέλο γονιδιακής συχνότητας υπό την επίδραση φυσικής επιλογής

Ας υποθέσουμε 3 γονότυπους ενός γενετικού τόπου A με δύο αλληλόμορφα A_1 και A_2 που διαφέρουν στην σχετική αρμοστικότητα λόγω στις διαφορές τους στην επιβίωση:

	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2
Συχνότητα στη γέννηση	p^2	$2pq$	q^2
Σχετική αρμοστικότητα	w_{11}	w_{12}	w_{22}



Η αναλογία των γονοτύπων στα βιώσιμα άτομα του πληθυσμού θα είναι αντ/χα:

$$p^2w_{11} : 2pqw_{12} : q^2w_{22}$$

και η αντ/χη γονιδιακή αναλογία των γαμετών τους θα είναι:

$$A_1 : A_2 = [p^2w_{11} + (2pqw_{12})/2] : [q^2w_{22} + (2pqw_{12})/2]$$



$$p(pw_{11} + qw_{12}) : q(qw_{22} + pw_{12})$$

Οι γονιδιακές συχνότητες των απογόνων θα βρεθούν αν διαιρέσουμε τις αντ/χες γονιδιακές συχνότητες των γαμετών A_1 ή A_2 προς το σύνολο των συχνοτήτων όλων των γαμετών ($A_1 + A_2$). Αλλά:

$$p(pw_{11} + qw_{12}) + q(qw_{22} + pw_{12}) = p^2w_{11} + 2pqw_{12} + q^2w_{22} = \bar{w}$$

Επομένως:

$$p' = p(pw_{11} + qw_{12}) / \bar{w}$$

$$q' = q(qw_{22} + pw_{12}) / \bar{w}$$



Η αλλαγή στη γονιδιακή συχνότητα του A_1 είναι:

$$\Delta p = p' - p$$

Δηλαδή:

$$\Delta p = \frac{p(pw_{11} + qw_{12}) - p\bar{w}}{\bar{w}}$$



$$\Delta p = \frac{pq[p(w_{11} - w_{12}) + q(w_{12} - w_{22})]}{\bar{w}}$$

Έτσι μπορούμε να υπολογίσουμε διάφορες περιπτώσεις φυσικής επιλογής, εφόσον εισαγάγουμε τις τιμές αρμοστικότητας w .

Για παράδειγμα:



Αν το επικρατές αλληλόμορφο αποκτά πλεονέκτημα από τη φυσική επιλογή και το υπολειπόμενο μειονέκτημα ($w_{11} = w_{12} > w_{22}$)

$$\Delta p = \frac{spq^2}{1 - sq^2}$$

ή:

$$\Delta q = \frac{-spq^2}{1 - sq^2}$$

Παρατηρούμε ότι αν το Δq είναι αρνητικό, τότε η συχνότητα του υπολειπόμενου αλληλόμορφου συνεχώς θα μειώνεται στον πληθυσμό με πιθανότητα να εξαφανιστεί.

Αν $\Delta q > 0$, τότε υπολειπόμενο αλληλόμορφο θα ευνοείται από τη φυσική επιλογή

Αν $\Delta q = 0$, τότε έχουμε ουδέτερη μεταλλαγή ή εύνοια του ετεροζυγώτη



$$\Delta q = \frac{pq[p(w_{12} - w_{11}) + q(w_{22} - w_{12})]}{\bar{w}}$$

Αν p και $q \neq 0$ τότε:

$\Delta q = 0$ (ουδέτερη μεταλλαγή ή εύνοια του ετεροζυγώτη) όταν

$$w_{11} = w_{12} = w_{22} \text{ ή } p(w_{12} - w_{11}) + q(w_{22} - w_{12}) = 0$$

προϋποθέτει $w_{12} > w_{11}$ και $w_{12} > w_{22}$

$\Delta q < 0$ όταν

$$w_{11} \geq w_{12} \text{ ή } w_{12} \geq w_{22} \text{ ή } w_{11} \geq w_{12} \geq w_{22}$$

$\Delta q > 0$ όταν

$$w_{11} \leq w_{12} \text{ ή } w_{12} \leq w_{22} \text{ ή } w_{11} \leq w_{12} \leq w_{22}$$

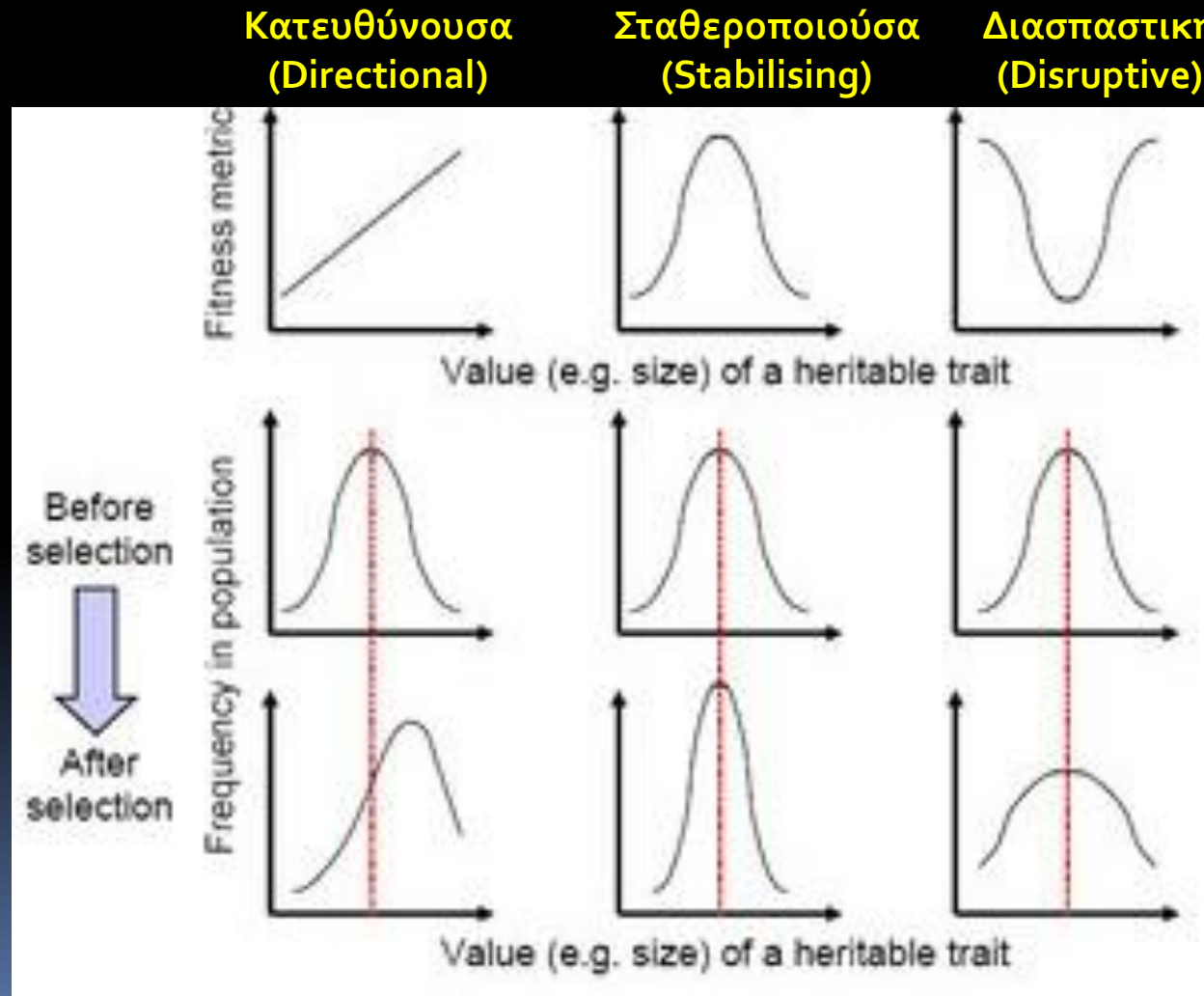


Τύποι Φυσικής Επιλογής (σχέση φαινοτυπικής τιμής – αρμοστικότητας):

Κατευθύνουσα = σχέση μονοτονική, ακραίος φαινότυπος έχει τη μεγαλύτερη αρμοστικότητα

Σταθεροποιούσα = οι μέσες φαινοτυπικές τιμές έχουν τη μεγαλύτερη αρμοστικότητα

Διασπαστική = και οι δύο ακραίες τιμές ευνοούνται σε βάρος των ενδιάμεσων





Μέχρι τώρα: λόγω ομομιξίας ή/και γενετικής παρέκκλισης γονοτυπική συχνότητα ετεροζυγωτών αναμένεται να μειώνεται.

Κανόνας;

Η επιλεκτική υπεροχή του ετεροζυγωτού

Επιλεκτική υπερκυριαρχία ή ετέρωση*

*= αποτέλεσμα της υπερκυριαρχίας ή και άλλων μηχανισμών

Σημαίνει: η αρμοστικότητα του ετεροζυγωτού είναι μεγαλύτερη των αντ/χων των ομοζυγωτών



Θα τείνουν δηλαδή προς εξαφάνιση οι ομοζυγώτες;

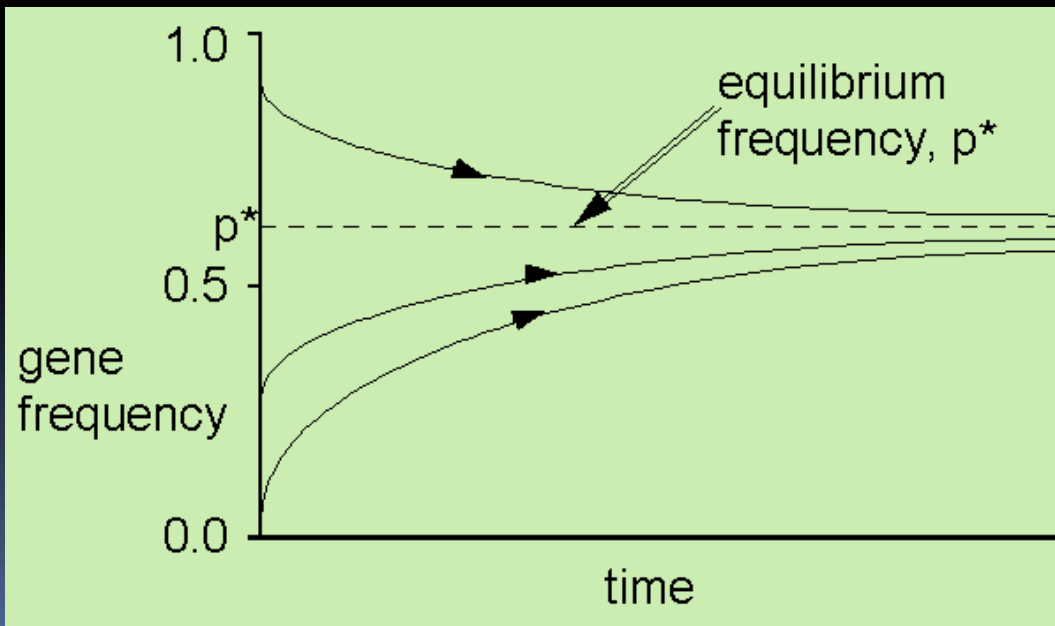
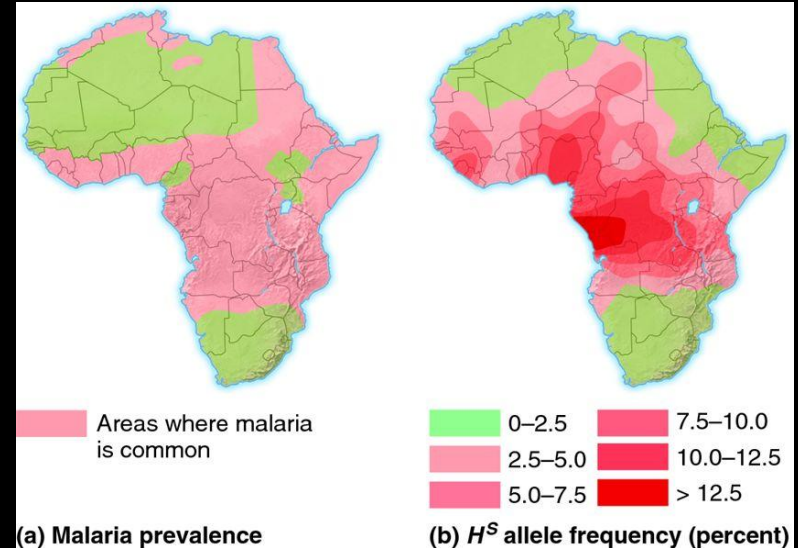
Όχι, και οι τρεις γονότυποι θα συνυπάρχουν στον πληθυσμό, αφού τα **ομοζυγωτά που απομακρύνονται από τη φυσική επιλογή, επανέρχονται μέσω της διασταύρωσης των ετεροζυγωτών**

(Περίπτωση αντιπαλότητας φυσικής επιλογής και εγγενούς αναπαραγωγής)



Παράδειγμα: τα αλληλόμορφα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας & η ελονοσία

HETEROZYGOTE ADVANTAGE			
	+/+	-/+	-/-
sickle cell	no disease	no disease	disease
malaria	susceptible	less susceptible	less susceptible



Η αλλαγή της γονιδιακής συχνότητας p του αλληλομόρφου συναρτήσει του χρόνου, όταν ισχύει επιλεκτική υπεροχή του ετεροζυγώτου, από διαφορετικές τιμές αρχικής συχνότητας



Αν η κατευθύνουσα επιλογή είναι ο κανόνας της φύσης, και αν σε ένα σύστημα 2 ή περισσότερων αλληλομόρφων ένας ομόζυγος γονότυπος έχει πάντα τη μεγαλύτερη αρμοστικότητα, ΤΟΤΕ:

Γενετικός μονομορφισμός το τελικό αποτέλεσμα!

Πως εξηγείται η υπάρχουσα γενετική ποικιλότητα σήμερα;

1. **Διάφοροι γονότυποι: επιλεκτικά ισοδύναμοι** & οι συχνότητες των αλληλομόρφων ακολουθούν κανόνες γενετικής παρέκκλισης.
2. Οι γονότυποι όχι επιλεκτικά ισοδύναμοι, αλλά το έργο της επιλογής δεν έχει ακόμα ολοκληρωθεί (**παροδικοί πολυμορφισμοί**)
3. Η δράση της επιλογής **αντισταθμίζεται** από αυτή της **μεταλλαγής**
4. Η δράση της επιλογής **αντισταθμίζεται** από αυτή της **γονιδιακής ροής**
5. Η επιλογή δρα έτσι ώστε να επιβάλλει στον πληθυσμό **«εξισορροπημένο πολυμορφισμό»**



Αλλαγές στις γονιδιακές συχνότητες μπορούν να προκαλέσουν οι ακόλουθες δυνάμεις:

1. Η γενετική παρέκκλιση
2. Η μεταλλαγή
3. Η γονιδιακή ροή
4. Η φυσική επιλογή

Οι **τρεις** τελευταίες είναι **αιτιοκρατικές** (ίδιος ρυθμός σε όλους τους πληθυσμούς = ίδιο αποτέλεσμα)

Ενώ η **γενετική παρέκκλιση** είναι **στοχαστικός παράγοντας** (προβλέπουμε την κατανομή των συχνοτήτων ή την πιθανότητα μιας συχνότητας σε ένα πληθυσμό).