



ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΑΝΘΡΩΠΟΛΟΓΙΑ

Νικόλαος Βλαχάδης MD, DMD, MPH, MSc, DSc

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΘΡΩΠΟΛΟΓΙΑ

1) ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗ ΑΝΘΡΩΠΟΛΟΓΙΑ

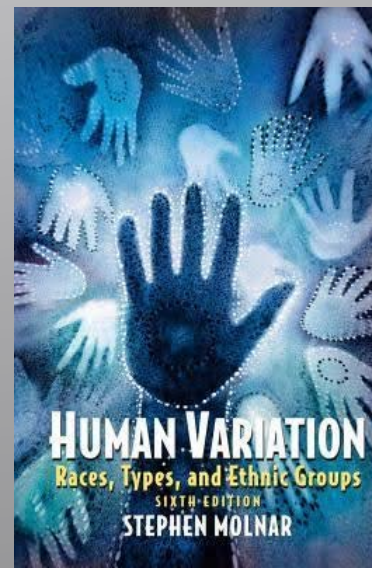
2) ΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΑΝΘΡΩΠΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΛΑΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

3) ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΑΝΘΡΩΠΟΛΟΓΙΑ

➤ Είναι ο κλάδος της Φυσικής Ανθρωπολογίας που μελετά την βιολογική διαφοροποίηση των ζωντανών ανθρώπινων πληθυσμών

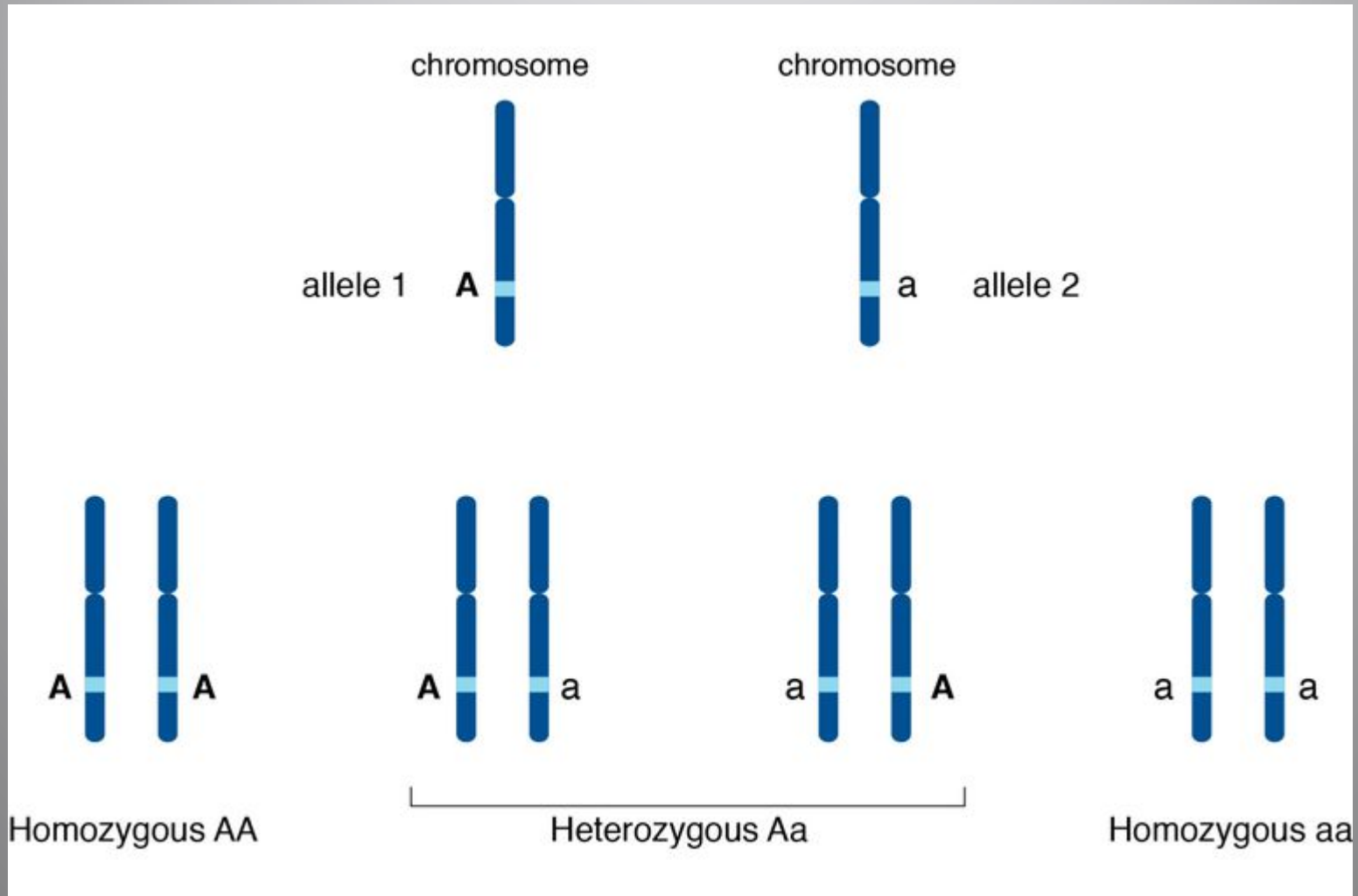
▪ Ανθρώπινη ποικιλότητα

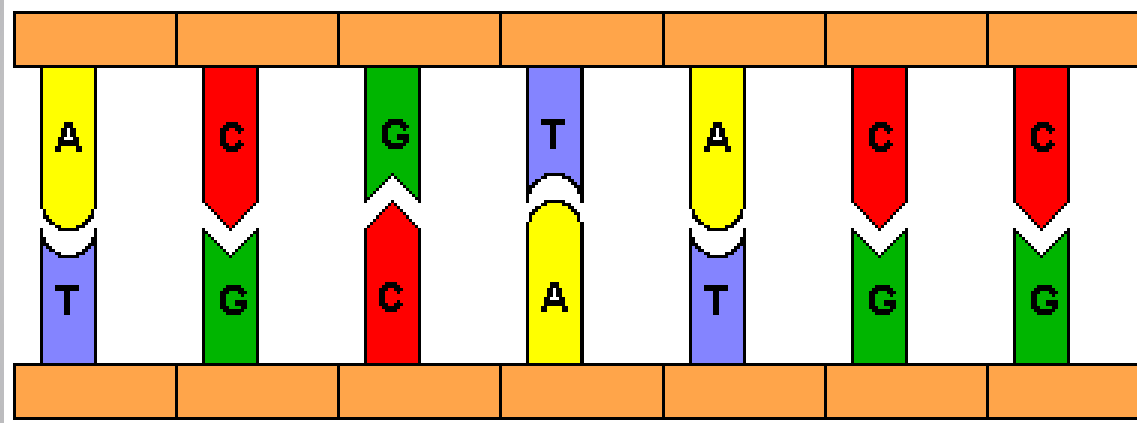
Human Variation



Γενετική ετερογένεια

Η βάση της ανθρώπινης ποικιλομορφίας





Ανθρώπινο DNA: 3.000.000.000 βάσεις

How much do we differ?

(number of aligned DNA base differences)

- Identical twins



0

- Unrelated humans



1/1,000

- Human vs. chimp



1/100

Κληρονομικότητα – Περιβάλλον

Συντελεστής κληρονομικότητας

$$h^2 = [r(MZ) - r(DZ)] / [(1 - r(DZ))]$$

r = συντελεστής συσχέτισης (τιμές από 0 ως 1)

h^2 = συντελεστής κληρονομικότητας (τιμές από 0 ως 1)

- **Μονοζυγωτικά δίδυμα:** προέρχονται από το ίδιο γονιμοποιημένο ωάριο, έχουν πανομοιότυπο γενετικό υλικό
- **Διζυγωτικά δίδυμα:** προέρχονται από δύο διαφορετικά ωάρια που γονιμοποιήθηκαν από δύο διαφορετικά σπερματοζωάρια, έχουν κατά **50% ίδιο γενετικό υλικό**, όπως δύο κοινά αδέρφια, αλλά επιπλέον μοιράζονται σε σημαντικό βαθμό **τις ίδιες περιβαλλοντικές συνθήκες** τόσο ενδομητρίως όσο και μετά τη γέννηση

Συντελεστής κληρονομικότητας (άλλη έκφραση)

$$h^2 = [V(\Delta Z) - V(MZ)] / V(\Delta Z)$$

V = διακύμανση (τιμές από 0 ως 1)

h² = συντελεστής κληρονομικότητας (τιμές από 0 ως 1)

Ισοδύναμα:

$$h^2 = 1 - [V(MZ) / V(\Delta Z)]$$

$$V(MZ) = 1 - r(MZ)$$

$$V(\Delta Z) = 1 - r(MZ)$$

- Στην περίπτωση ενός φαινοτυπικού φυσιολογικού χαρακτηριστικού ή ενός νοσήματος με κατεξοχήν γενετικό καθορισμό, θα ισχύει

$$r(MZ) = 1, r(DZ) = 0,5, \text{ άρα } h^2 = 1$$

- Στην περίπτωση ενός φυσιολογικού χαρακτηριστικού ή νοσήματος στο οποίο η κληρονομικότητα παίζει ελάχιστο ρόλο (πρακτικά καθόλου) θα ισχύει $r(MZ) = r(DZ) = 0,5$, άρα $h^2 = 0$

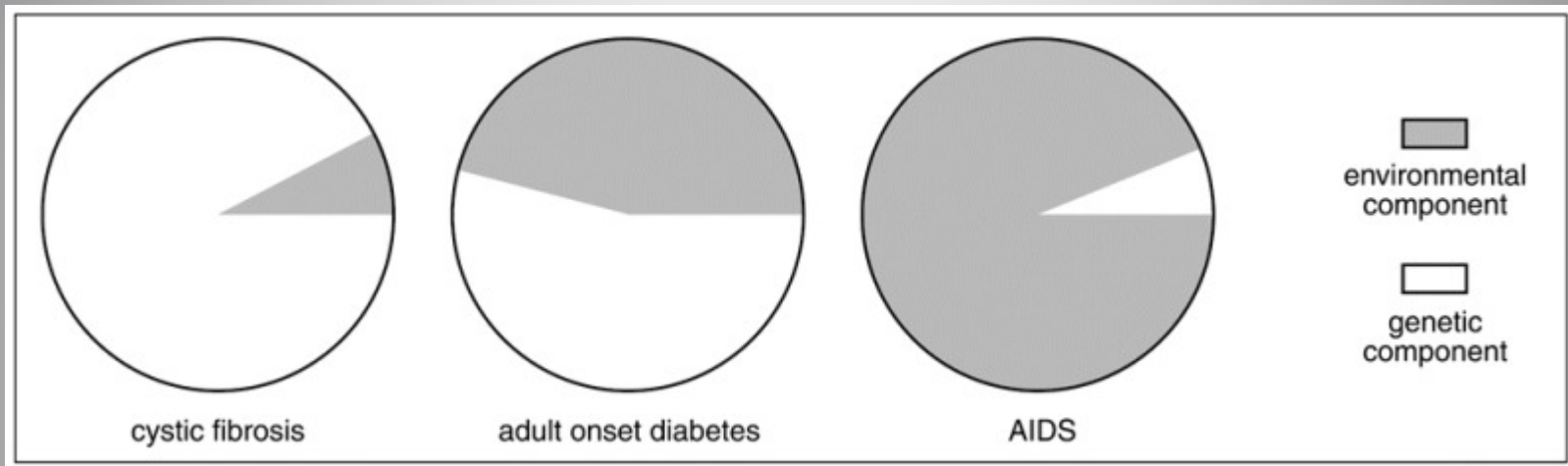
- Όσο μεγαλύτερη η τιμή του συντελεστή κληρονομικότητας h^2 , τόσο μεγαλύτερη η γενετική συνιστώσα του χαρακτηριστικού

- Ο συντελεστής κληρονομικότητας είναι στατιστική έννοια και στην ουσία εκφράζει το ποσοστό της φαινοτυπικής ποικιλότητας (διακύμανσης) στον πληθυσμό που οφείλεται στη γενετική ποικιλότητα (μεταβλητότητα) του πληθυσμού

ΑΝΑΣΤΗΜΑ (Human height)

- Τι ποσοστό του αναστήματος ενός ανθρώπου οφείλεται στα γονίδιά του και τι ποσοστό στις περιβαλλοντικές επιδράσεις (π.χ. διατροφή, γυμναστική, life-style)?
- Ή ισοδύναμα, τι ποσοστό της διακύμανσης του αναστήματος μεταξύ των ατόμων ενός πληθυσμού οφείλεται στις γενετικές διαφορές μεταξύ τους και ποιο ποσοστό στις περιβαλλοντικές επιδράσεις?
- Οι μελέτες διδύμων έχουν δείξει ότι ~60% ως 80% του αναστήματος οφείλεται στις γενετικές επιδράσεις ($h^2 = 0,60$ ως $0,80$) και ~20% ως 40% σε περιβαλλοντικούς παράγοντες
- Επειδή διαφορετικοί πληθυσμοί έχουν διαφορετικό γενετικό υπόστρωμα και ζουν σε διαφορετικά περιβάλλοντα, ο συντελεστής κληρονομικότητας ενός χαρακτηριστικού μπορεί να διαφέρει, όπως και μεταξύ ανδρών και γυναικών

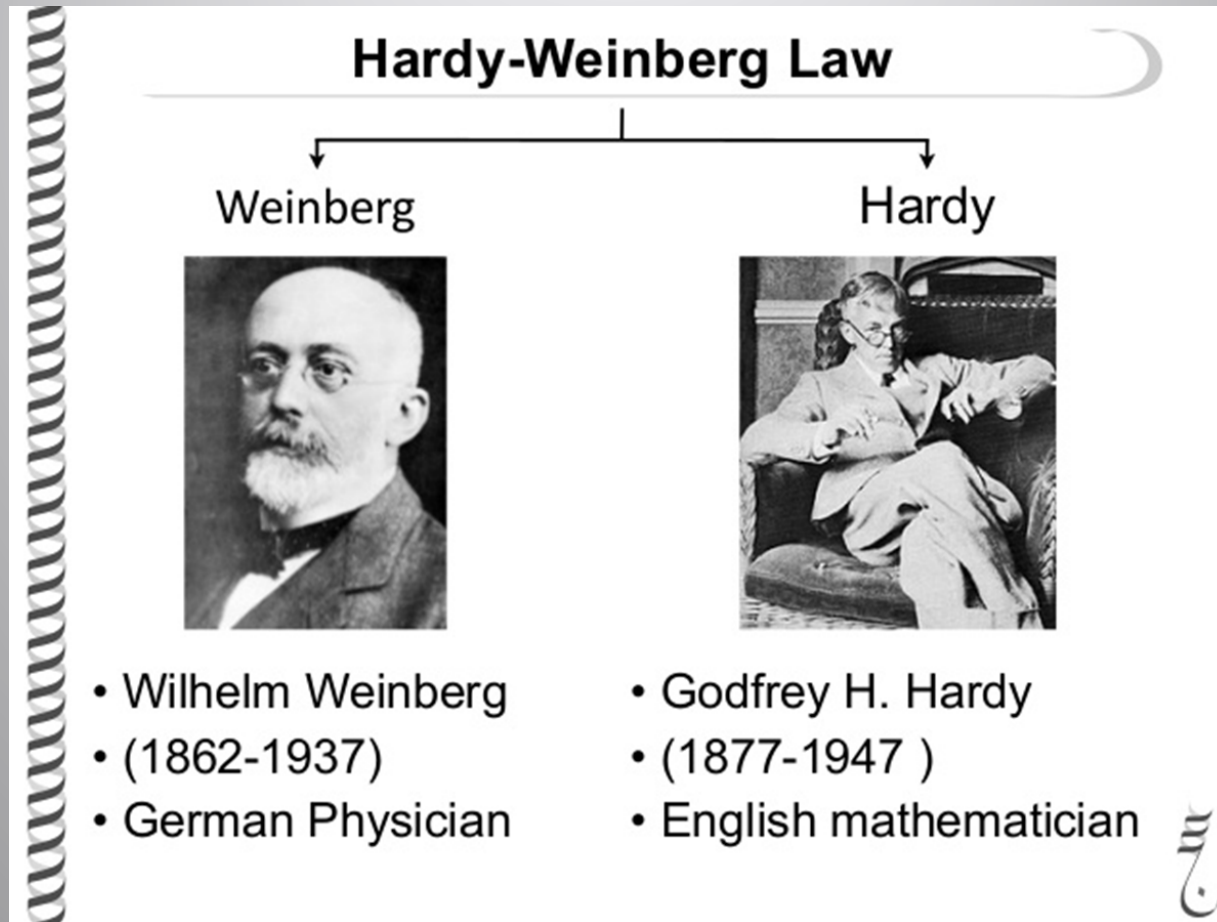
- Για το ανάστημα, φαίνεται ότι ο συντελεστής κληρονομικότητας είναι υψηλότερος στους άνδρες και στους πληθυσμούς που ζουν σε πιο ανεπτυγμένες χώρες
- Παράδειγμα:
 - Σε ένα πληθυσμό, το μέσο ανάστημα των ανδρών είναι 175 cm και ο συντελεστής κληρονομικότητας είναι 0,70
 - Αυτό σημαίνει ότι στον πληθυσμό αυτό οι άνδρες με ύψος 185 cm οφείλουν τα +7 cm του ύψους τους στα γονίδιά τους και τα +3 cm του ύψους τους σε περιβαλλοντικές επιδράσεις



- Δεν υπάρχουν αμιγώς γενετικά ή αμιγώς περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά
- Επίσης, δεν υπάρχουν αμιγώς γενετικά ή αμιγώς περιβαλλοντικά νοσήματα
- Εκτός από το τραύμα, όλα τα νοσήματα του ανθρώπου έχουν γενετική και περιβαλλοντική συνιστώσα
- Κυστική ίνωση (κυρίως γενετικό νόσημα)
- Διαβήτης των ενηλίκων ($h^2 \sim 50\%$)
- AIDS: κυρίως περιβαλλοντικό νόσημα

- **Ανθρώπινο γονιδίωμα:**
- **~20.000 γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες**
- **~20.000 - 25.000 γονίδια που κωδικοποιούν μόνο RNA**
- **Κατά μέσο όρο δύο άνθρωποι διαφέρουν κατά 3-4 εκατομμύρια βάσεις (ομοιότητα ~99,9%)**
- **>99,9% είναι SNPs**
- **Τα υπόλοιπα είναι δομικές μεταβολές (deletions, insertions, inversions, copy-number variants)**

Νόμος Hardy-Weinberg



- Wilhelm Weinberg: Μαιευτήρας-Γυναικολόγος στη Στουτγκάρδη της Γερμανίας
- Godfrey Hardy: Καθηγητής Μαθηματικών στο Cambridge

Νόμος Hardy-Weinberg

- Αποτελεί το κεντρικό θεώρημα της πληθυσμιακής γενετικής
- Επιτρέπει την ανάλυση της γενετικής δομής ενός πληθυσμού
- Προσδιορίζει την **σχέση των γονιδιακών και των γονοτυπικών συχνοτήτων σε έναν πληθυσμό**

Αν δύο αλληλόμορφα γονίδια A και B σε ένα πληθυσμό έχουν γονιδιακή συχνότητα p και q αντίστοιχα, τότε οι συχνότητες των γονότυπων **AA** είναι p^2 , **BB** είναι q^2 και **AB** είναι $2pq$

Ισχύει: $p + q = 1$

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

Αν τα αλληλόμορφα ενός γονιδίου είναι περισσότερα από 2, τότε στη γενική του διατύπωση:

$$(a + b + c + \dots + n)^2 = a^2 + b^2 + c^2 + \dots + n^2 + 2ab + 2ac + 2bc + \dots = 1$$

Νόμος Hardy-Weinberg:

Προϋποθέσεις (Ισορροπία Hardy-Weinberg)

- Μεγάλος πληθυσμός (απουσία γενετικής παρέκκλισης - genetic drift)
- Δεν υπάρχει μετανάστευση από και προς τον πληθυσμό (έλλειψη γονιδιακής ροής – gene flow)
- Δεν υπάρχουν μεταλλάξεις (δεν προστίθενται νέα αλληλόμορφα στη γενετική δεξαμενή του πληθυσμού)
- Τυχαίος αναπαραγωγικός γενετικός συνδυασμός μεταξύ των ατόμων του πληθυσμού (έλλειψη σεξουαλικής επιλογής – sexual selection)
- Έλλειψη δράσης της φυσικής επιλογής (έλλειψη εξελικτικού πλεονεκτήματος κάποιου από τα αλληλόμορφα, δηλαδή οδηγούν στο ίδιο fitness, π.χ. δεν υπάρχει διαφορεική γονιμότητα ή διαφορεική επιβίωση των απογόνων πριν την ενήβωση)

Νόμος Hardy-Weinberg:

Προϋποθέσεις (Ισορροπία Hardy-Weinberg)

Προϋποθέσεις ισορροπίας Hardy-Weinberg

No genetic drift

No gene flow

No mutations

No sexual selection

No natural selection

Νόμος Hardy-Weinberg

- Με την εξίσωση Hardy-Weinberg είναι δυνατό να ελεγχθεί αν ένας πληθυσμός βρίσκεται σε γενετική ισορροπία
- Στατιστική δοκιμασία → Δοκιμασία χ^2 προσαρμογής ή καλής εφαρμογής (goodness of fit)
- Οι παρατηρούμενες γονοτυπικές συχνότητες σε ένα πληθυσμό διαφέρουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από τις προβλεπόμενες με βάση την ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE, Hardy-Weinberg Equilibrium)?
- Αντίστροφα, αν ένας πληθυσμός είναι σε γενετική ισορροπία, με την βοήθεια της εξίσωσης Hardy-Weinberg είναι δυνατό να υπολογιστούν οι γονοτυπικές συχνότητες αν γνωρίζουμε τις γονιδιακές συχνότητες

Εφαρμογές εξίσωσης Hardy-Weinberg

- Σε ένα πληθυσμό ένα γονίδιο εμφανίζει 2 αλληλόμορφα a και b με γονιδιακές συχνότητες $p = 0,80$ και $q = 0,20$.
- Να υπολογιστούν οι γονοτυπικές συχνότητες aa, ab και bb

$$aa = p^2 = 0,80^2 = 0,64 \text{ ή } 64\%$$

$$ab = 2pq = 2 \cdot 0,80 \cdot 0,20 = 0,32 \text{ ή } 32\%$$

$$bb = q^2 = 0,20^2 = 0,04 \text{ ή } 4\%$$

Εφαρμογές εξίσωσης Hardy-Weinberg

- Σε ένα πληθυσμό ένα γονίδιο εμφανίζει 2 αλληλόμορφα a και b.
- Η συχνότητα των ομόζυγων bb είναι 1%.
- Να υπολογιστούν: οι γονιδιακές συχνότητες a και b (p και q) και οι γονοτυπικές συχνότητες aa και ab.
- Πόσες φορές συχνότεροι είναι οι ετερόζυγοι ab σε σύγκριση με τους ομόζυγους bb?

$$bb = q^2 = 0,01 \text{ άρα } \mathbf{q = 0,10}$$

$$p + q = 1, \text{ άρα } p = 1 - q \text{ άρα } \mathbf{p = 1 - 0,10 = 0,90}$$

$$\mathbf{aa = p^2 = 0,90^2 = 0,81}$$

$$\mathbf{ab = 2pq = 2 \cdot 0,10 \cdot 0,90 = 0,18}$$

$$\mathbf{ab/bb = 0,18 / 0,01 = 18 \text{ φορές}}$$

Εφαρμογές εξίσωσης Hardy-Weinberg

- Συχνότητα ετερόζυγων ατόμων (q η συχνότητα του σπανιότερου αλληλόμορφου)
 $2pq = 2(1 - q)q = 2q - 2q^2$
- Η πρώτη παράγωγος της συνάρτησης $f(q) = 2q - 2q^2$ είναι η $f'(q) = 2 - 4q$ και μηδενίζεται για $q = 0,5$
- Η δεύτερη παράγωγος $f''(q) = -4$ είναι αρνητική
- Άρα η συνάρτηση της συχνότητας των ετερόζυγων είναι **γνησίως αύξουσα** για $0 < q < 0,5$ και παρουσιάζει **μέγιστο** για $q = 0,5$
- Η **μέγιστη** συχνότητα ετεροζυγωτών ($2pq = 0,50$) είναι στον πληθυσμό με συχνότητα αλληλόμορφων $p = q = 0,5$
- Στον πληθυσμό αυτό:
 $p^2 = q^2 = 0,25$ ή **25%** και $2pq = 0,50$ ή **50%**

- ✓ Για ποια γονιδιακή συχνότητα η συχνότητα των ομόζυγων ισούται με τη συχνότητα των ετερόζυγων;

$$p^2 = 2pq$$

$$\text{ή } p = 2q$$

$$\text{ή } p = 2(1 - p)$$

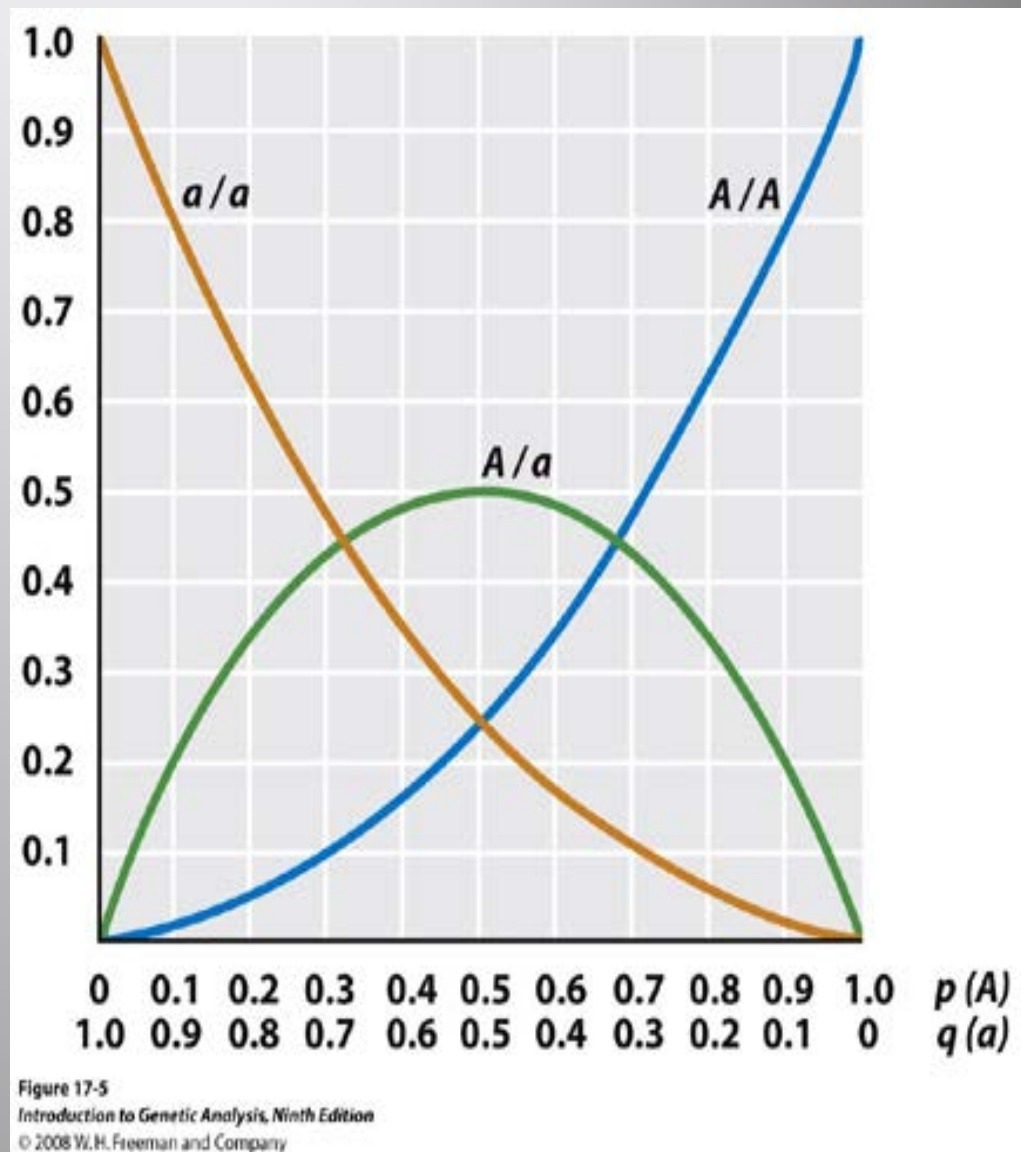
$$\text{ή } p = 2 - 2p \text{ ή } 3p = 2$$

$$\text{δηλαδή } p = 2/3$$

- Από την εξίσωση Hardy-Weinberg προκύπτει ότι ένα σπάνιο νόσημα σε ένα πληθυσμό μπορεί να έχει ένα πολύ μεγάλο αριθμό φορέων του παθολογικού αλληλόμορφου
- Για ένα γονίδιο με δύο αλληλόμορφα A (φυσιολογικό) και a (παθολογικό), το πηλίκο των φορέων προς τους ομόζυγους ασθενείς είναι :
- $2pq / q^2 = 2p / q = 2 (1 - q) / q = (2 / q) - 2$
- Για μικρά q, $(2 / q) - 2$
 $\sim 2 / q$
- Δηλαδή αυξάνει όσο μειώνεται το q

- Π.χ. Η φαινυλκετονουρία είναι ένα σπάνιο μονογονιδιακό νόσημα που οφείλεται σε γενετική βλάβη του ενζύμου υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης, με αποτέλεσμα ο ασθενής να μην μπορεί να μεταβολίσει την φαινυλαλανίνη των τροφών.
- Η συχνότητα της νόσου είναι περίπου 1 στις 4.900 γεννήσεις.
- ✓ $q^2 = 1 / 4.900$, άρα η συχνότητα του παθολογικού αλληλόμορφου είναι
 $q = 1 / 70$
- ✓ Η συχνότητα των φορέων είναι $2pq = 2 (1 - q)q = 138 / 4.900 = 2,8\%$
- ✓ Για κάθε παιδί που γεννιέται με φαινυλκετονουρία
γεννιούνται 138 φορείς του παθολογικού αλληλόμορφου
- ✓ Αντίστοιχα, για ένα σπάνιο νευρολογικό νόσημα με συχνότητα 1/90.000 γεννήσεις, κάθε χρόνο στην Ελλάδα αναμένεται να γεννηθεί μόλις 1 πάσχον παιδί, αλλά ~600 φορείς της νόσου!

$0 < p < 1/3$ $1 < q < 2/3$	$p^2 < 2pq < q^2$ p^2 : 0 ως 1/9 $2pq$: 0 ως 4/9 q^2 : 1 ως 4/9
$p = 1/3$ $q = 2/3$	$p^2 = 1/9$ $q^2 = 2pq = 4/9$
$1/3 < p < 0,5$ $2/3 < q > 0,5$	p^2 : 1/9 ως 0,25 $2pq$: 4/9 ως 0,5 q^2 : 4/9 ως 0,25
$p = q = 0,5$	$2pq = 0,5$ (μέγιστο) $p^2 = q^2 = 0,25$
$0,5 < p < 2/3$ $0,5 < q < 1/3$	$2pq > p^2 > q^2$ p^2 : 0,25 ως 4/9 $2pq$: 4/9 ως 0,5 q^2 : 0,25 ως 1/9
$p = 2/3$ $q = 1/3$	$p^2 = 2pq = 4/9$ $q^2 = 1/9$
$p > 2/3$	$p^2 > 2pq > q^2$ p^2 : 4/9 ως 1 $2pq$: 4/9 ως 0 q^2 : 1/9 ως 0



Διαγραμματική απεικόνιση της εξίσωσης Hardy-Weinberg

Νόμος Hardy-Weinberg σε φυλοσύνδετα γονίδια

- Φυλοσύνδετα γονίδια: εδράζονται στο X χρωμόσωμα
- Άνδρες: οι γονοτυπικές συχνότητες ταυτίζονται με τις γονιδιακές συχνότητες (αφού υπάρχει μία μόνο θέση αλληλόμορφου)
- Γυναίκες: οι γονοτυπικές συχνότητες σχετίζονται με τις γονιδιακές όπως και στα αυτοσωματικά γονίδια (2 θέσεις αλληλόμορφων)
- Για ένα φυλοσύνδετο γονίδιο με 2 αλληλόμορφα a και b με γονιδιακές συχνότητες p και q, αντίστοιχα, οι γονοτυπικές συχνότητες για άνδρες και γυναίκες είναι:

Άνδρες	X^aY	p
	X^bY	q
Γυναίκες	X^aX^a	p^2
	X^aX^b	$2pq$
	X^bX^b	q^2

- Παράδειγμα φυλοσύνδετου γονίδιου: αχρωματοψία στο κόκκινο χρώμα (red-green color blindness) με φυσιολογικό αλληλόμορφο R και παθολογικό r και γονιδιακές συχνότητες $p = 0,90$ και $q = 0,10$, αντίστοιχα.
- Οι γονοτυπικές συχνότητες κατά φύλο σε έναν πληθυσμό σε ισορροπία Hardy-Weinberg δίνεται στον Πίνακα.
- Η συχνότητα των πασχόντων στους άνδρες είναι 10 φορές μεγαλύτερη, σε σύγκριση με τις γυναίκες (0,10 vs. 0,01)
- Για κάθε γυναίκα πάσχουσα αντιστοιχούν 18 γυναίκες φορείς

Άνδρες	X^aY	p	0,90
	X^bY	q	0,10
Γυναίκες	X^aX^a	p^2	0,81
	X^aX^b	$2pq$	0,18
	X^bX^b	q^2	0,01

- Από την εξίσωση Hardy-Weinberg γίνεται αντιληπτό γιατί από γενιά σε γενιά δεν αυξάνει η συχνότητα ενός αλληλόμορφου, ακόμη και αν είναι επικρατές
- Επίσης, εφόσον οι γονιδιακές συχνότητες παραμένουν σταθερές και οι γονοτυπικές συχνότητες παραμένουν σταθερές από γενιά σε γενιά

Γονείς			Απόγονοι		
Πατέρας	Μητέρα	Συχνότητα	aa	ab	bb
aa	aa	$p^2 \cdot p^2 = p^4$	p^4		
aa	ab	$p^2 \cdot 2pq = 2p^3q$	$(1/2)(2p^3q)$	$(1/2)(2p^3q)$	
aa	bb	$p^2 \cdot q^2 = p^2q^2$		p^2q^2	
ab	aa	$2pq \cdot p^2 = 2p^3q$	$(1/2)(2p^3q)$	$(1/2)(2p^3q)$	
ab	ab	$2pq \cdot 2pq = 4p^2q^2$	$(1/4)(4p^2q^2)$	$(1/2)(4p^2q^2)$	$(1/4)(4p^2q^2)$
ab	bb	$2pq \cdot q^2 = 2pq^3$		$(1/2)(2pq^3)$	$(1/2)(2pq^3)$
bb	aa	$q^2 \cdot p^2 = p^2q^2$		p^2q^2	
bb	ab	$q^2 \cdot 2pq = 2pq^3$		$(1/2)(2pq^3)$	$(1/2)(2pq^3)$
bb	bb	$q^2 \cdot q^2 = q^4$			q^4

$$aa = p^4 + p^3q + p^3q + p^2q^2 = p^4 + 2p^3q + p^2q^2 = p^2 (p^2 + 2pq + q^2) = p^2 (p + q)^2 = p^2$$

$$bb = p^3q + p^2q^2 + p^3q + 2p^2q^2 + pq^3 + p^2q^2 + pq^3 = 2p^3q + 4p^2q^2 + 2pq^3 = 2pq (p^2 + 2pq + q^2) = 2pq (p + q)^2 = 2pq$$

$$bb = p^2q^2 + pq^3 + pq^3 + q^4 = q^4 + 2pq^3 + p^2q^2 = q^2 (q^2 + 2pq + p^2) = q^2 (p + q)^2 = q^2$$

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

Η σημερινή ανθρωπολογική διαμόρφωση των ανθρώπινων πληθυσμών οφείλεται σε δύο βασικές ομάδες παραγόντων γενετικής διαφοροποίησης

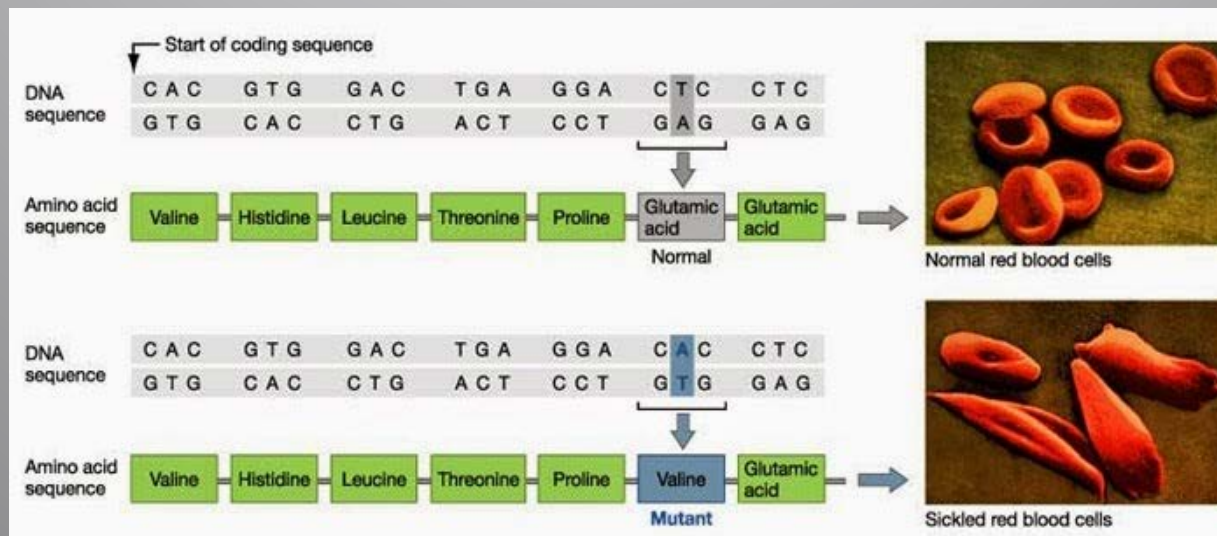
- 1) Παράγοντες φυσικής επιλογής και προσαρμογής στις φυσικές συνθήκες περιβάλλοντος (ανάστημα, χρώμα δέρματος ή ίριδας κλπ)
- 2) Ανθρωπογενείς παράγοντες π.χ. η βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και η τεχνολογική πρόοδος και η πρόοδος στη Δημόσια Υγεία και την Ιατρική (προοδευτική εκλέπτυνση του σκελετού, ανάπτυξη νοσημάτων φθοράς στους σύγχρονους πληθυσμούς)

Μεταλλάξεις

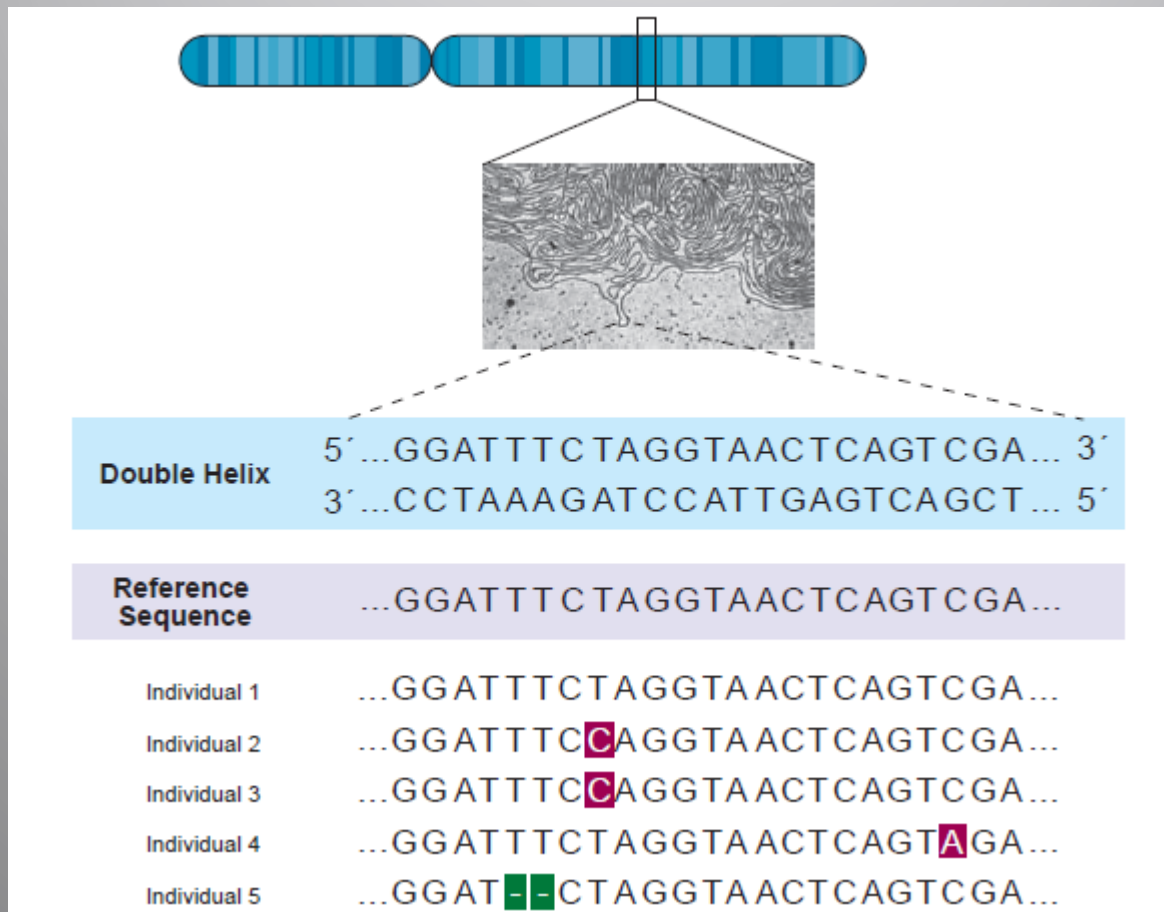
- Οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν στους γαμέτες μεταβιβάζονται στις επόμενες γενιές και αποτελούν σημαντικό παράγοντα γενετικής διαφοροποίησης
- Τα νέα αλληλόμορφα που προκύπτουν από τις μεταλλάξεις οδηγούν σε διεύρυνση της γενετικής δεξαμενής ενός πληθυσμού και εφόσον οδηγεί σε ευνοϊκό φαινότυπο (αύξηση **fitness**) μπορεί να διατηρηθεί στον πληθυσμό ή και να αυξηθεί η συχνότητά του
- Αλληλόμορφα που σε ομοζυγωτία οδηγούν σε θανατηφόρα νοσήματα είναι δυνατόν να εμφανίζονται σε υψηλές συχνότητες στον πληθυσμό εφόσον οδηγούν σε αυξημένο **fitness** στην ετεροζυγωτία

Μεταλλάξεις

- Κλασσικό παράδειγμα η μετάλλαξη του γονιδίου της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης (Αιμοσφαιρίνη S) η οποία σε ομοζυγωτία προκαλεί δρεπανοκυτταρική αναιμία αλλά σε ετεροζυγωτία οδηγεί σε ηπιότερη νόσο από το *Plasmodium falciparum*
- Η αντικατάσταση της A από T στο γονίδιο της β αλυσίδας (HbB gene) στο χρωμόσωμα 11 οδηγεί σε αντικατάσταση του αμινοξέος Glutamic acid από Valine στη θέση 6 της πεπτιδικής αλυσίδας



- Μεταλλάξεις: η πρώτη ύλη της γενετικής ετερογένειας, η πρώτη ύλη της εξέλιξης
- Ρυθμός μεταλλάξεων στον άνθρωπο: 1 ανά 100.000.000 βάσεις ανά γενεά
- Αυτό μεταφράζεται σε περίπου 30 νέες βάσεις σε κάθε γαμέτη
- Η εξέλιξη είναι ένα φαινόμενο συνεχές στο χώρο και το χρόνο!



Γενετικός ανασυνδυασμός

- Η αμφιγονική (διφυλετική) αναπαραγωγή στον άνθρωπο όπως και σε όλους τους ανώτερους οργανισμούς αποτελεί θεμελιώδη πηγή γενετικής ποικιλότητας
- Επιλογή συζύγων:
 - χαρακτηριστικά που μπορεί να αυξάνουν την πιθανότητα σύζευξης, με ακραία περίπτωση τους συγγενικούς γάμους (non-random mating)
- Οι γάμοι μεταξύ συγγενών ενισχύει τον κίνδυνο αύξησης της συχνότητας παθολογικών υπολειπόμενων αλληλόμορφων σε ένα στενό πληθυσμό

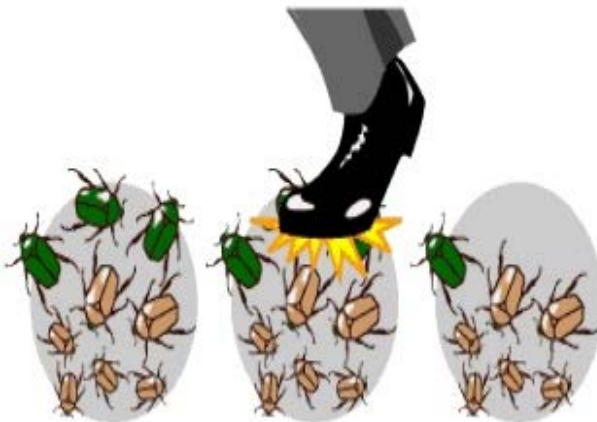
Γενετικός ανασυνδυασμός

- Παράδειγμα:
 - Η συχνότητα της νόσου Tay-Sachs στους Εβραίους Ashkenazi της Βορείου Αμερικής (1/3.600) είναι ~100 φορές συχνότερη από τους άλλους πληθυσμούς (1/360.000)
 - Η συχνότητα του αλληλόμορφου που προκαλεί τη νόσο είναι $q = 1/60$
 - Άρα η συχνότητα των φορέων Ashkenazi είναι $2pq = 1/30$ έναντι 1/300 στους άλλους πληθυσμούς
 - αφού $q^2 = 1/3.600$ και $2pq = 118/3.600$
 - μόλις 2 στα 120 παθολογικά αλληλόμορφα βρίσκονται σε νοσούντες ενώ
 - τα 118 στα 120 (98,3%) βρίσκονται σε φαινοτυπικά υγιή άτομα με φυσιολογικό fitness

Γενετική απόκλιση (Genetic drift)

- Γενετική απόκλιση ονομάζεται το φαινόμενο της μεταβολής της γονιδιακής συχνότητας σε ένα πληθυσμό για λόγους τυχαίους και ανεξάρτητους από τη φορεία του αλληλόμορφου (δηλαδή του αν κάποιος έχει ή όχι το αλληλόμορφο)
- Συνήθως συμβαίνει σε μικρούς πληθυσμούς
- Επεισοδικά γεγονότα σε τέτοιους πληθυσμούς (καταστροφές κλπ) είναι δυνατό να οδηγήσουν σε γενετική απόκλιση

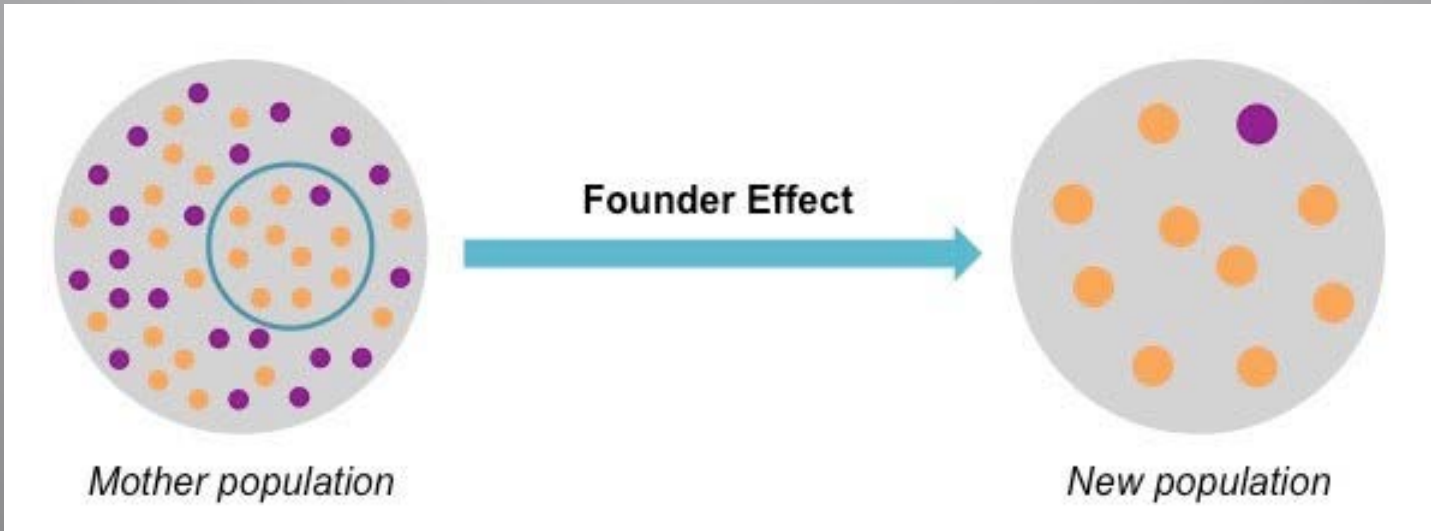
GENETIC DRIFT



Η συχνότητα των
κόκκινων εντόμων
μειώνεται από 3/9 σε
1/7

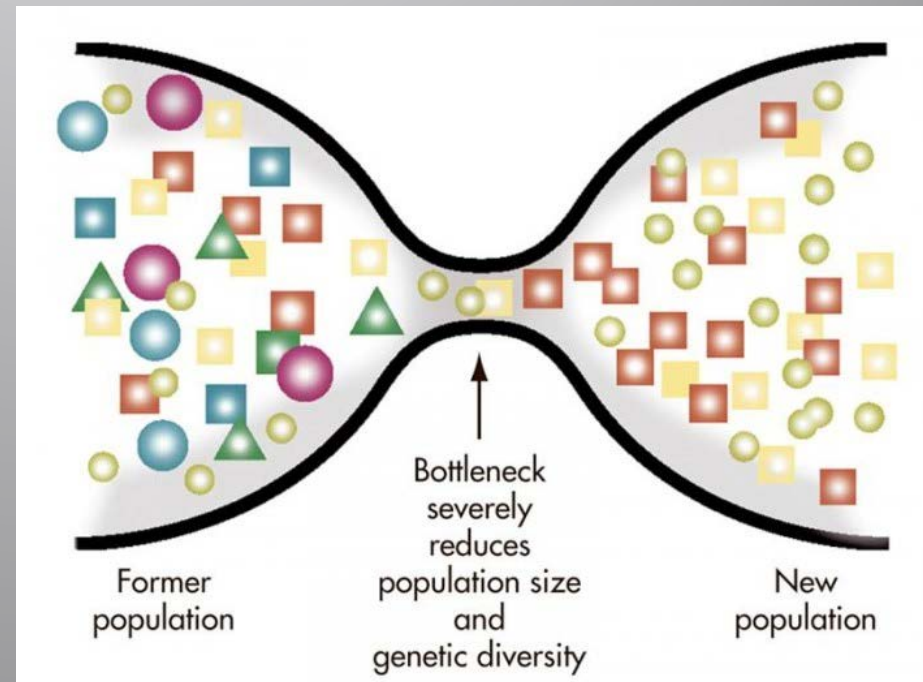
Το φαινόμενο του ιδρυτή (Founder effect)

- Πρόκειται για ειδική περίπτωση γενετικής απόκλισης
- Η τυχαία γενετικής απόκλιση η οποία οφείλεται στην ίδρυση ενός πληθυσμού από μικρό αριθμό ατόμων ενός μεγαλύτερου πληθυσμού
- Οι γονιδιακές συχνότητες στην μικρή αυτή ομάδα είναι δυνατό να αποκλίνουν σημαντικά από αυτές του συνολικού αρχικού πληθυσμού



Το φαινόμενο της γενετικής στενωπού (genetic bottleneck)

- Πρόκειται επίσης για ειδική περίπτωση γενετικής απόκλισης
- Είναι το φαινόμενο της σημαντικής μείωσης της γενετικής ποικιλότητας ενός πληθυσμού λόγω απότομης μεγάλης μείωσης του μεγέθους του πληθυσμού π.χ. από φυσικές καταστροφές, μεγάλες επιδημίες κλπ
- Μετά από την ραγδαία μείωση, ο νέος μικρότερος πληθυσμός έχει νέα γονιδιακή σύνθεση



Γενετική απομόνωση

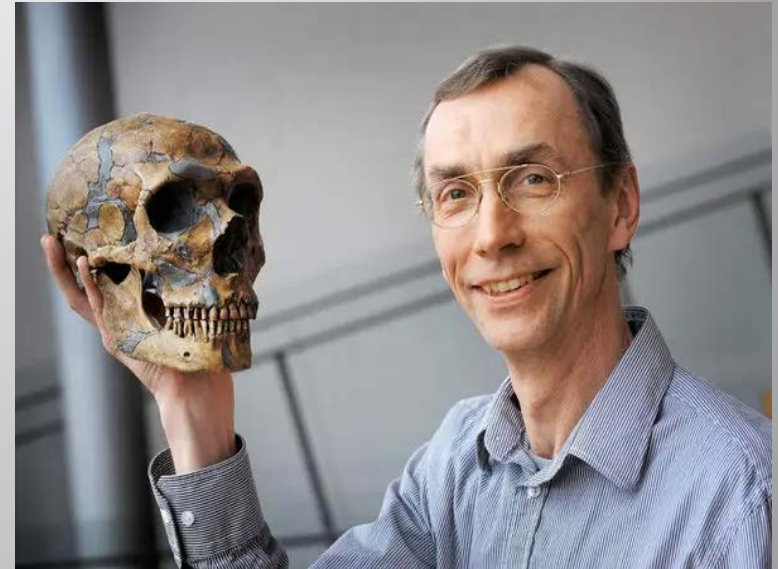
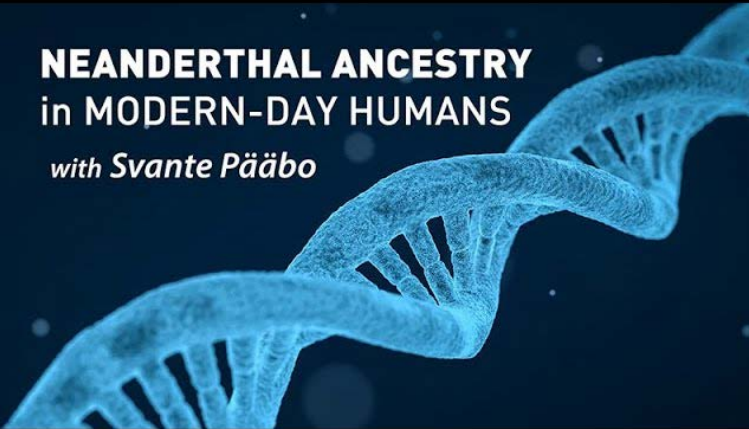
- Οι πληθυσμοί που απομονώνονται γεωγραφικά τείνουν να διαφοροποιούνται γενετικά λόγω διαφορετικών περιβαλλοντικών πιέσεων και προσαρμοστικών διεργασιών
- Στενή σχέση με την ενδογαμία (inbreeding)

Μετανάστευση - Γενετική ροή (genetic flow)

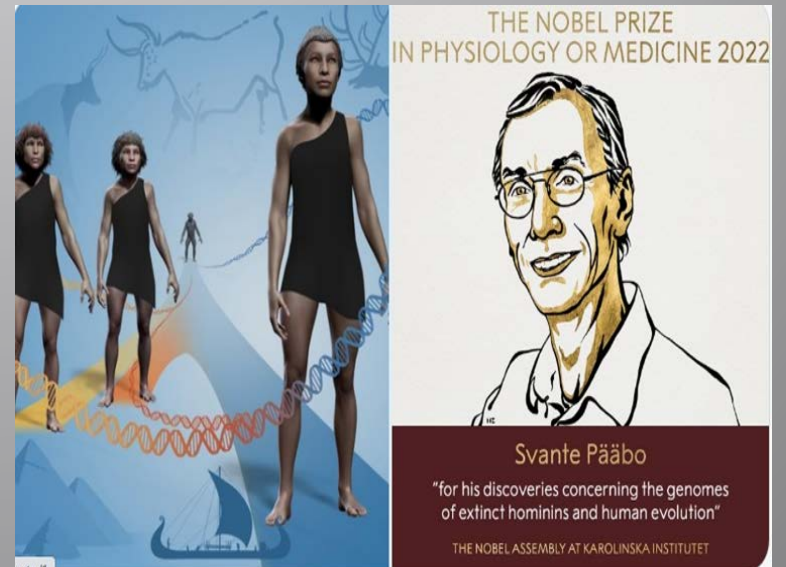
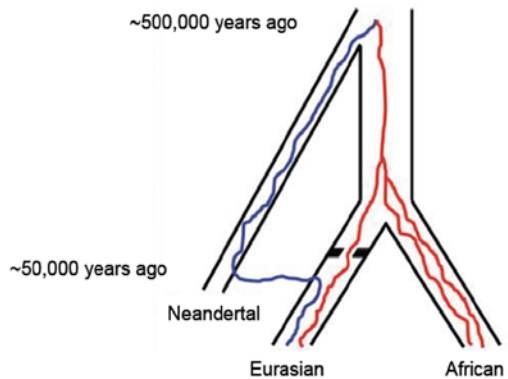
- Η επικοινωνία δύο πληθυσμών μέσω της μετανάστευσης οδηγεί σε γενετική ροή, δηλαδή είσοδο νέων αλληλόμορφων σε ένα πληθυσμό ή ομάδων που έχουν πολύ διαφορετικές γονιδιακές συχνότητες
- Πολύ σημαντική ιστορικά ήταν η γενετική ροή μεταξύ Neanderthal και Sapiens που φαίνεται ότι έλαβε χώρα πριν ~50.000-100.000 χρόνια

NEANDERTHAL ANCESTRY in MODERN-DAY HUMANS

with Svante Pääbo



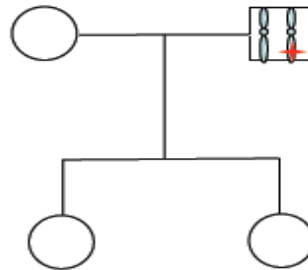
Neandertal admixture with anatomically modern humans:
On average, non-Africans have 1-4% Neandertal DNA



Διαφορική αναπαραγωγικότητα

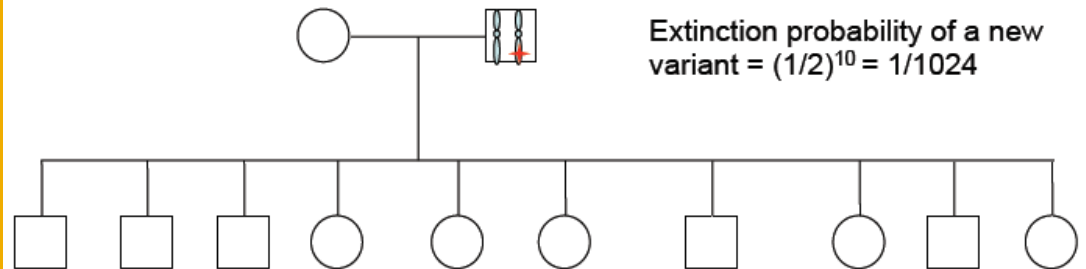
Η αύξηση ενός πληθυσμού οδηγεί σε αύξηση των σπανίων αλληλόμορφων

- Δύο γονείς - ο ένας είναι ετερόζυγος στο αλληλόμορφο **b**
- Η πιθανότητα ο απόγονος να είναι φορέας του **b** είναι $\frac{1}{2}$
- Η πιθανότητα εξάλειψης του **b** (δηλαδή να είναι όλα τα παιδιά **BB**):
- 1 παιδί: $\frac{1}{2}$
- 2 παιδιά: $(\frac{1}{2})^2$
- 3 παιδιά: $(\frac{1}{2})^3$



Extinction probability of a new variant = $(\frac{1}{2})^2 = \frac{1}{4}$

- 10 παιδιά: $(\frac{1}{2})^{10} =$
0,1% (1/1024)



Extinction probability of a new variant = $(\frac{1}{2})^{10} = \frac{1}{1024}$

Η εξίσωση Hardy-Weinberg και η Φυσική Επιλογή

- Σε ένα υποθετικό πληθυσμό υπάρχουν δύο αλληλόμορφα A και a με γονιδιακές συχνότητες p και q και γονότυπους AA, Aa και aa.
- Αν οι τρεις γονότυποι οδηγούν σε **διαφορετικά fitness** (ικανότητα επιβίωσης και αναπαραγωγής γόνιμων απογόνων), τότε οι σχετικοί συντελεστές είναι **WAA, WAa, Waa**
- Ας υποθέσουμε ότι το αλληλόμορφο a συσχετίζεται με μειωμένο fitness
- **WAA = 1, WAa = 0,9, Waa = 0,8**
- Οι αρχικές συχνότητες των 2 αλληλόμορφων είναι $p = q = 0,50$

Αρχικά: AA: $p^2 = 0,25$, Aa: $2pq = 0,50$, aa: $q^2 = 0,25$

Στην επόμενη γενιά με την δράση της φυσικής επιλογής:

AA: $WAA \cdot p^2 = 1 \cdot 0,25 = 0,25/0,90 = 0,278$

Aa: $Waa \cdot 2pq = 0,9 \cdot 0,5 = 0,45/0,90 = 0,50$

aa: $Waa \cdot q^2 = 0,8 \cdot 0,25 = 0,20/0,90 = 0,222$

$p = (0,278 + 0,5 \cdot 0,50) = \mathbf{0,528 (+2,8\%)}$

$q = 1 - p = \mathbf{0,472 (-2,8\%)}$

Σας ευχαριστώ

