

# ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΛΗΘΥΣΜΩΝ

Πώς μεταβάλλεται η γενετική  
δομή;

# Πώς μεταβάλλεται η γενετική δομή;

Αλλαγές στις συχνότητες αλληλομόρφων και/ή γενοτύπων μέσα στο χρόνο

- μετάλλαξη
- μετανάστευση
- φυσική επιλογή
- γενετική απόκλιση
- μη τυχαίο ζευγάρωμα

# Πώς μεταβάλλεται η γενετική δομή;

- **μετάλλαξη**

**Αυθόρμητες αλλαγές του DNA**

- **μετανάστευση**

- δημιουργεί νέα αλληλόμορφα

- **φυσική επιλογή**

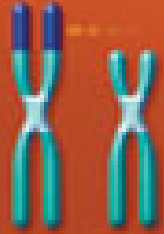
- η πηγή όλης της γενετικής ποικιλότητας

- **γενετική απόκλιση**

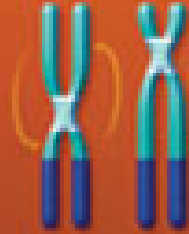
- **μη τυχαίο ζευγάρωμα**

# Αιτίες αλλαγής των γονιδίων:

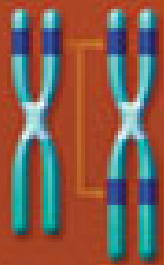
## Chromosome Mutations



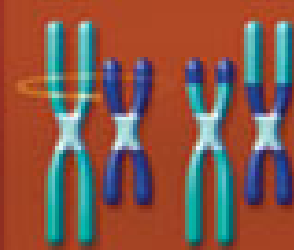
Deletion



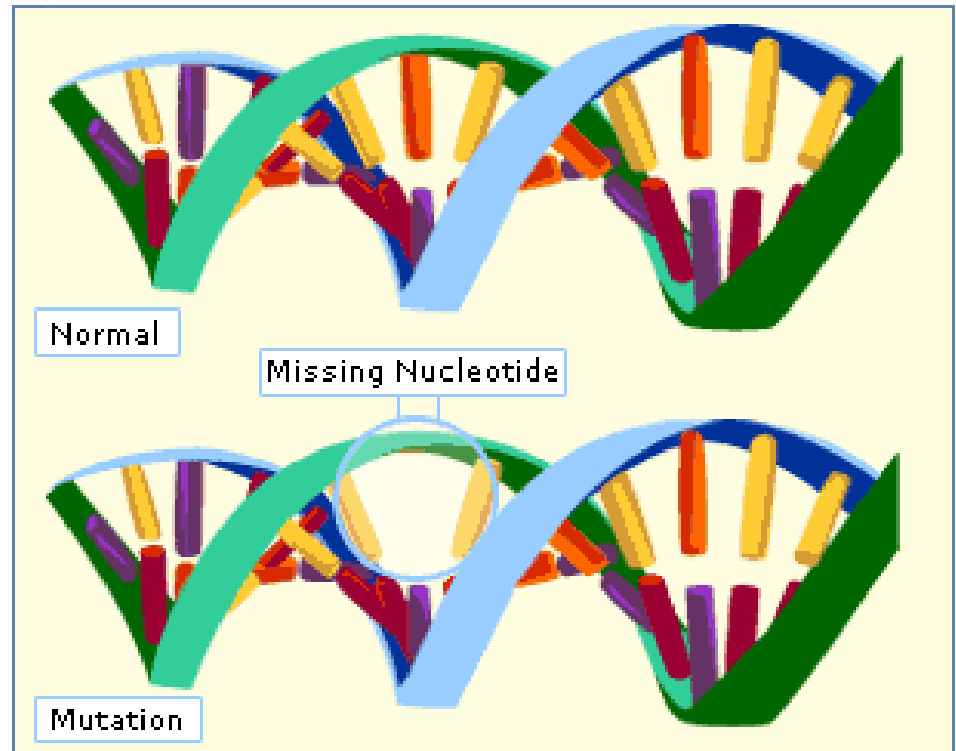
Inversion



Duplication



Translocation



## Σημειακές μεταλλάξεις

- Τυχαιες
- Επιβλαβεις, ουδέτερες, καλές
- Ορισμένες κληροδοτούνται

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

# Πώς μεταβάλλεται η γενετική δομή;

- μετάλλαξη
- **μετανάστευση**      Μετακίνηση ατόμων προς πληθυσμούς
- φυσική επιλογή      • εισαγωγή νέων αλληλομόρφων  
    «γονιδιακή ροή»
- γενετική παρέκκλιση      ομογενοποίηση ή  
    εισαγωγή ποικιλότητας
- μη τυχαίο ζευγάρωμα

# Tracing Human History Through Genetic Mutations

By examining DNA patterns that are inherited maternally or paternally, scientists can trace human lineages back to the original branches, or sons and daughters, of a genetic Adam and an Eve.

## Europe

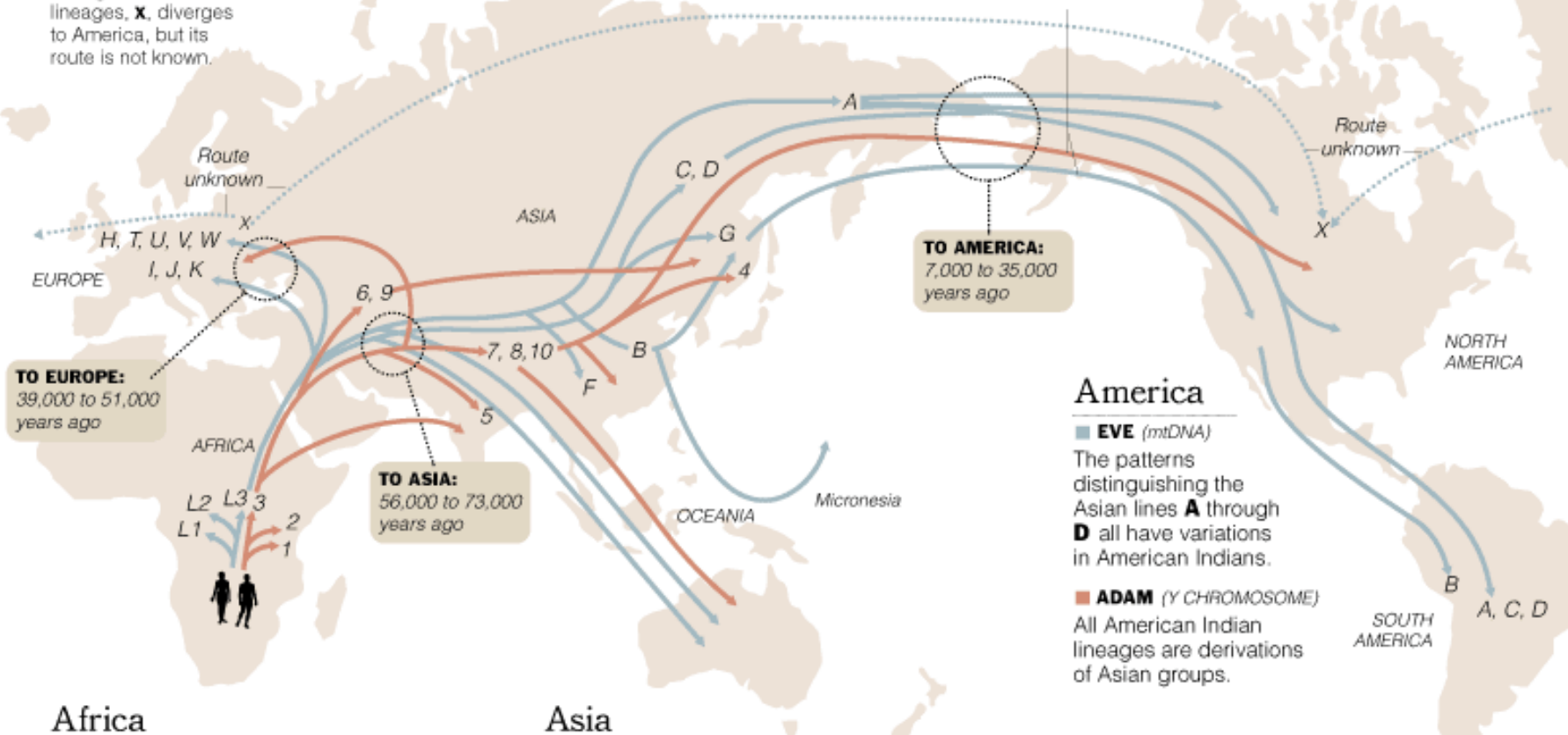
■ **EVE** (mtDNA)

The nine European lineages are named **H** through **K**, and **T** through **X**. One of the lineages, **X**, diverges to America, but its route is not known.

■ **ADAM** (Y CHROMOSOME)

All European lineages are variations of African and Asian branches.

Men and women certainly colonized the world together; the differences between the routes shown reflect differences in genetic information.



## America

■ **EVE** (mtDNA)

The patterns distinguishing the Asian lines **A** through **D** all have variations in American Indians.

■ **ADAM** (Y CHROMOSOME)

All American Indian lineages are derivations of Asian groups.

## Africa

■ **EVE** (mtDNA)

The three African branches are named **L1** through **L3**, and **L3** separates into all the other branches.

■ **ADAM** (Y CHROMOSOME)

The three African branches are named **1**, **2**, and **3**, and **3** separates into all the other branches.

## Asia

■ **EVE** (mtDNA)

The six Asian branches are named **A** through **D** and **F** and **G**.

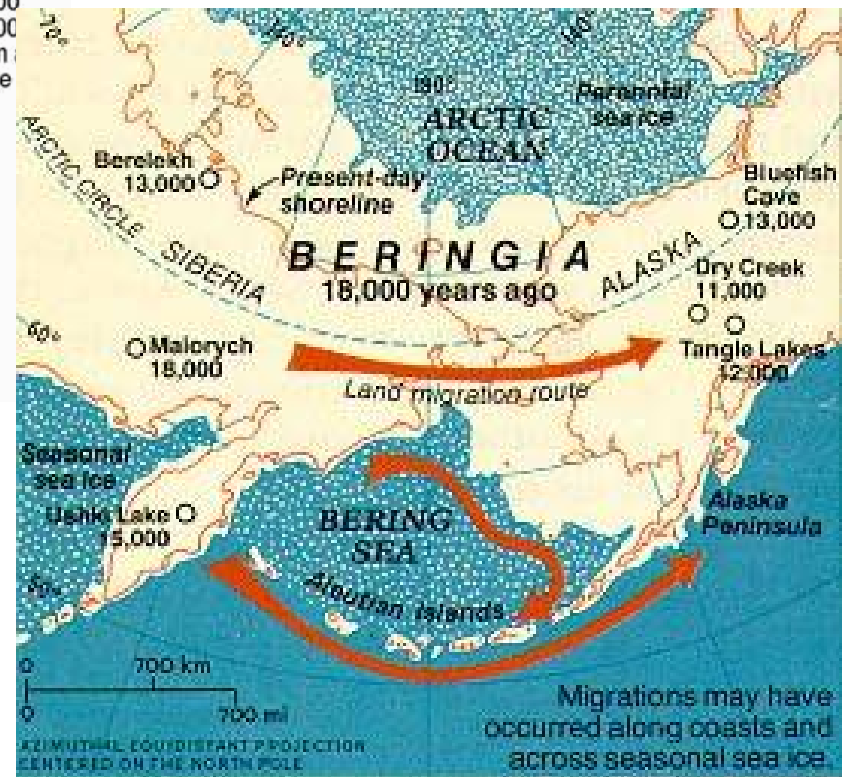
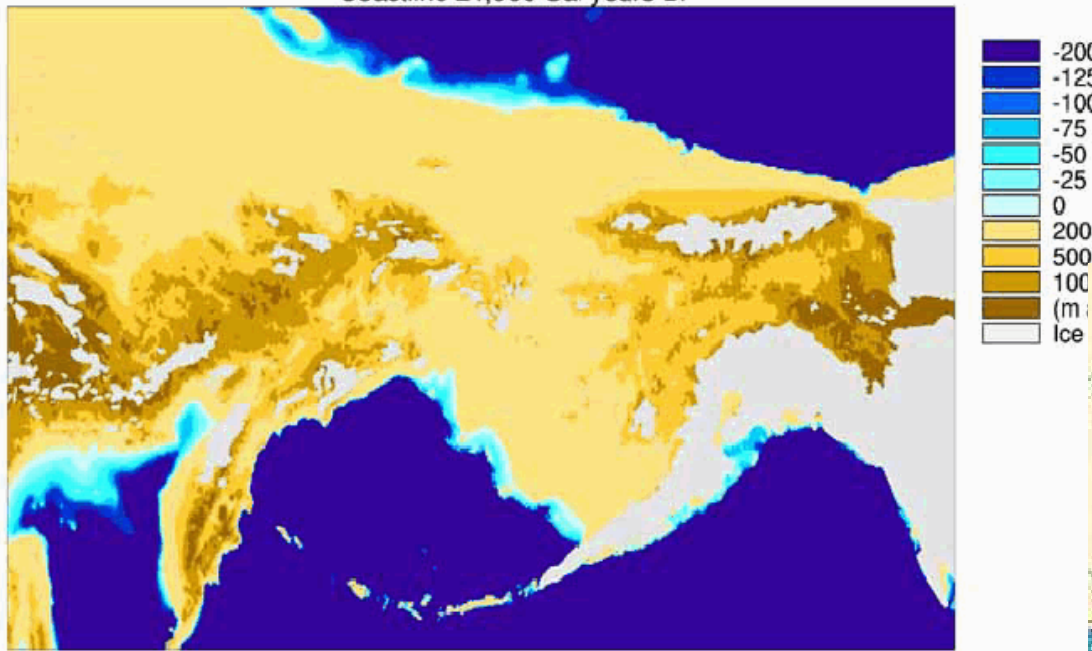
■ **ADAM** (Y CHROMOSOME)

The seven Asian branches are **4** through **10**, and these groups branch off into Oceania, Europe and America.

Sources: Dr. Douglas C. Wallace, Marie T. Lott, Emory University; Dr. Peter A. Underhill, Stanford University; "Genes, Peoples, and Languages," by Dr. Luca Cavalli-Sforza

# Διασκορπίζοντας τους Ανθρώπους

PALE Paleoenvironmental Atlas of Beringia  
Coastline 21,000 Cal years BP



# Πώς μεταβάλλεται η γενετική δομή;

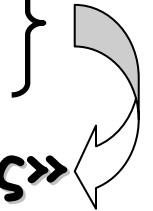
- μετάλλαξη
- μετανάστευση
- **φυσική επιλογή**
- γενετική παρέκκλιση
- μη τυχαίο ζευγάρωμα

**Ορισμένοι γενότυποι παράγουν περισσότερους απογόνους**

- διαφορές στην επιβίωση  
ή αναπαραγωγή

**Διαφορές «αρμοστικότητας»**

- οδηγεί στην προσαρμογή





# Φυσική Επιλογή

## Ανθεκτικότητα στο αντιβακτηριακό σαπούνι

Γενιά 1:

1.00 μη ανθεκτικό

0.00 ανθεκτικό



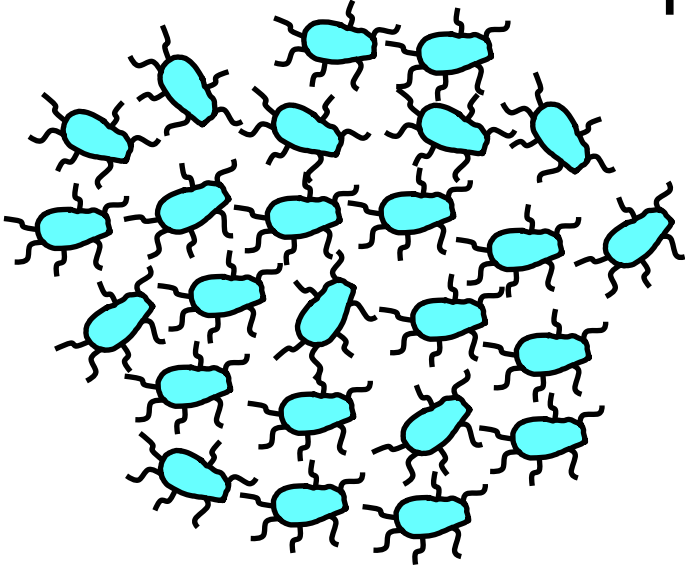
# Φυσική Επιλογή

## Ανθεκτικότητα στο αντιβακτηριακό σαπούνι

Γενιά 1:

1.00 μη ανθεκτικό

0.00 ανθεκτικό



# Φυσική Επιλογή

## Ανθεκτικότητα στο αντιβακτηριακό σαπούνι



Γενιά 1:

1.00 μη ανθεκτικό

0.00 ανθεκτικό

Γενιά 2:

0.96 μη ανθεκτικό

0.04 ανθεκτικό

# Φυσική Επιλογή

## Ανθεκτικότητα στο αντιβακτηριακό σαπούνι



Γενιά 1: 1.00 μη ανθεκτικό

0.00 ανθεκτικό

Γενιά 2: 0.96 μη ανθεκτικό

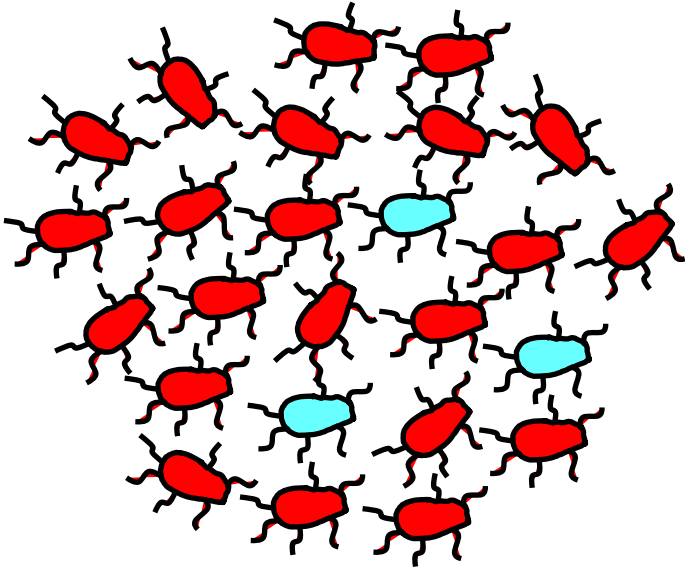
0.04 ανθεκτικό

Γενιά 3: 0.76 μη ανθεκτικό

0.24 ανθεκτικό

# Φυσική Επιλογή

## Ανθεκτικότητα στο αντιβακτηριακό σαπούνι



Γενιά 1: 1.00 μη ανθεκτικό

0.00 ανθεκτικό

Γενιά 2: 0.96 μη ανθεκτικό

0.04 ανθεκτικό

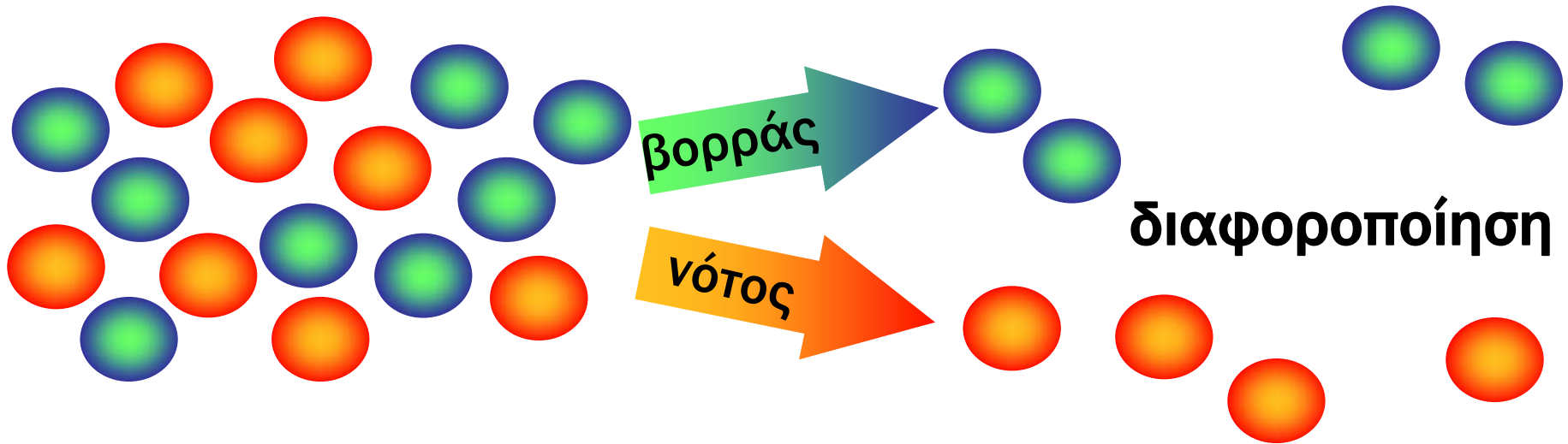
Γενιά 3: 0.76 μη ανθεκτικό

0.24 ανθεκτικό

Γενιά 4: 0.12 μη ανθεκτικό

0.88 ανθεκτικό

# Η Φυσική επιλογή μπορεί να προκαλέσει τη διαφοροποίηση των πληθυσμών



# Δυνάμεις που διατηρούν τα «κακά» αλληλόμορφα στις γονιδιακές δεξαμενές

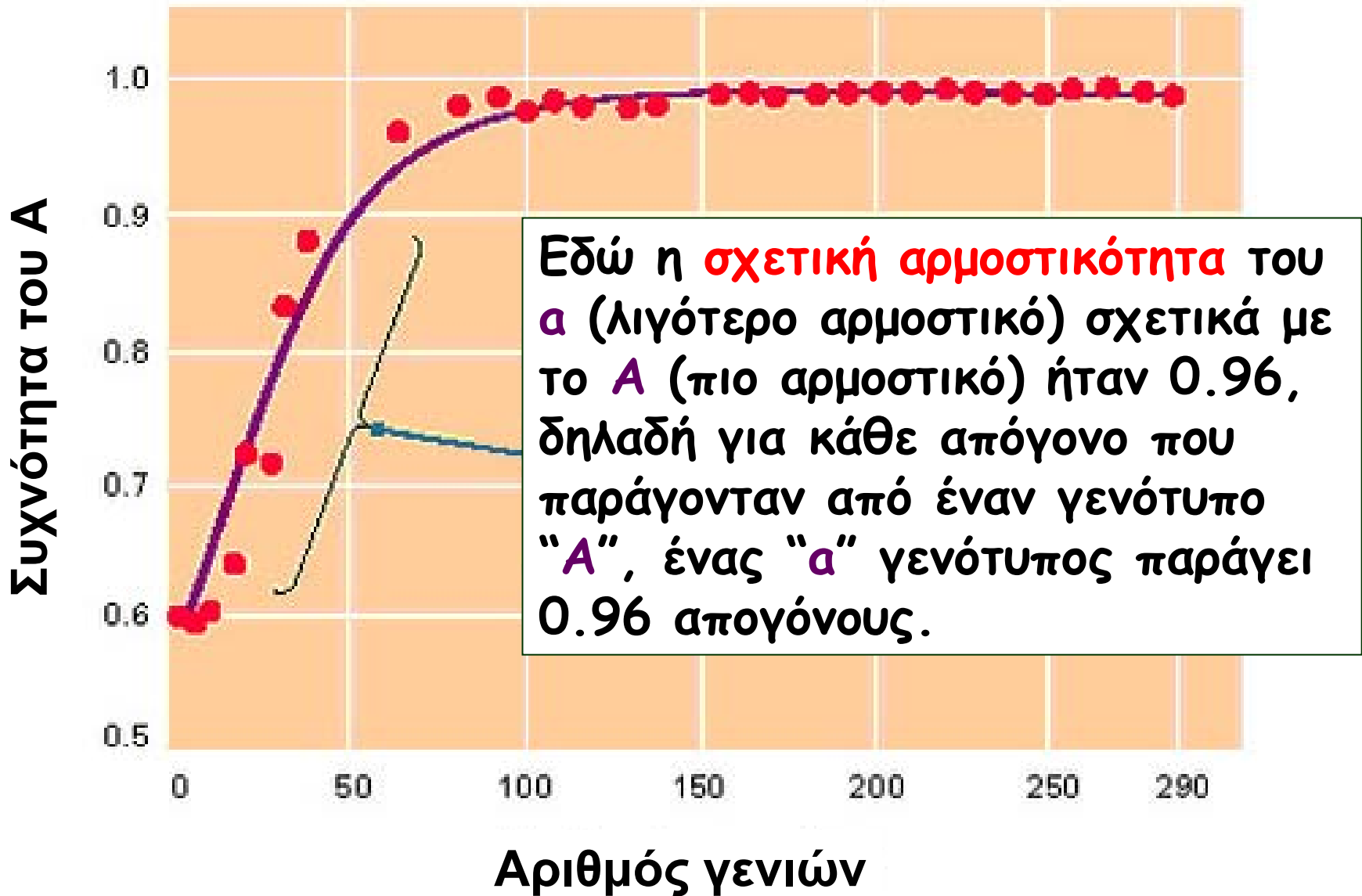
- Καθυστερημένη ηλικία εμφάνισης (π.χ Huntington's)
- Αργή επιλογή εναντίον των υποτελών αλληλομόρφων στους διπλοειδείς
- Ισορροπία Μετάλλαξης-Επιλογής
- Πλεονέκτημα των ετεροζυγωτών

**Μερικές φορές τα κακά αλληλόμορφα γίνονται καλά**

# **Επιλογή υπέρ/κατά των υπερέχοντων αλληλομόρφων είναι αποτελεσματική**

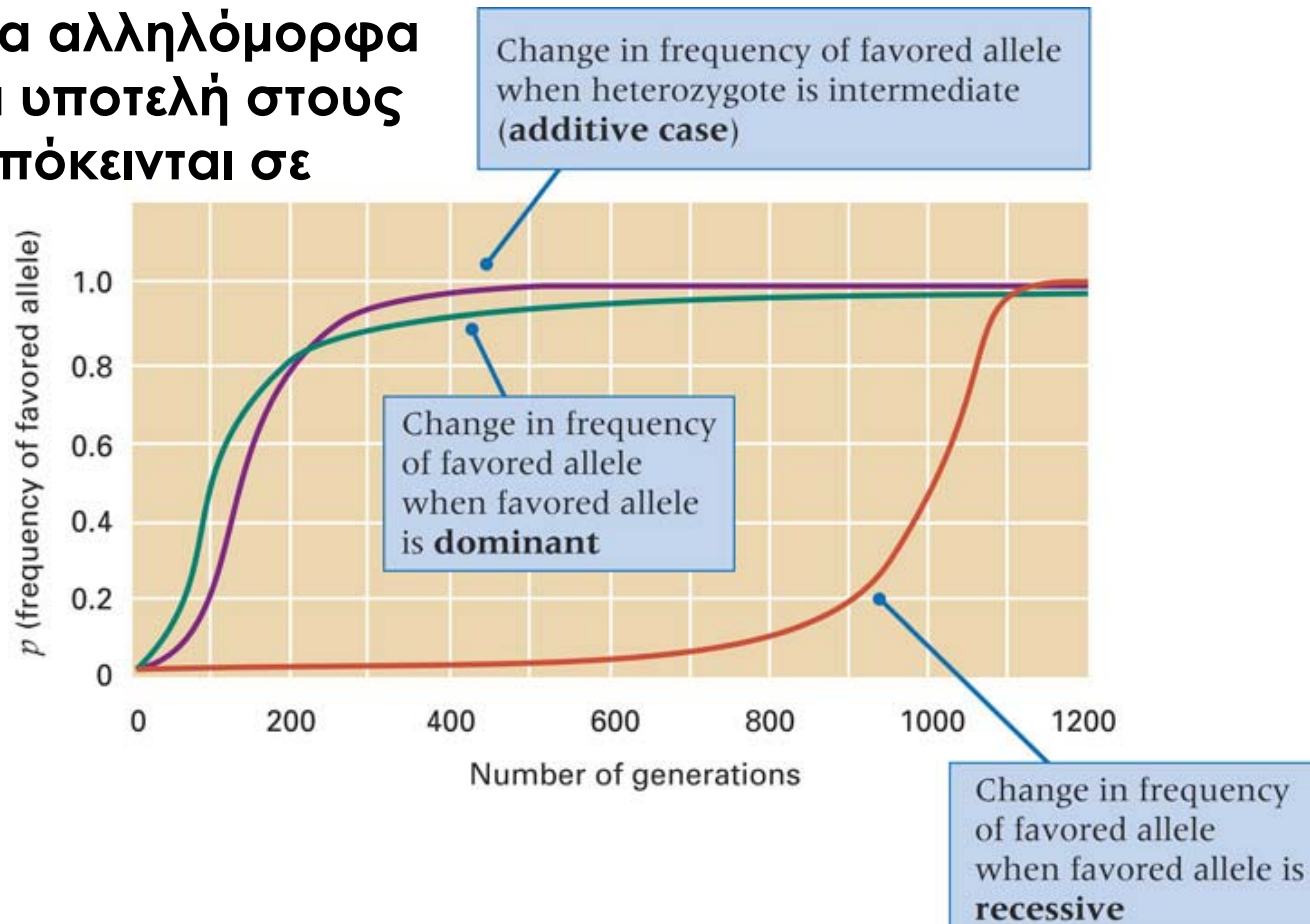
- Ένα πολύ μικρό επιλεκτικό πλεονέκτημα μπορεί ακόμη να οδηγήσει ένα αλληλόμορφο στην καθιέρωση (= το μόνο αλληλόμορφο στον πληθυσμό)
- (η γενετική παρέκκλιση το εξαλείφει)
- Αληθεύει για τους απλοειδείς και τα υπερέχοντα αλληλόμορφα των διπλοειδών



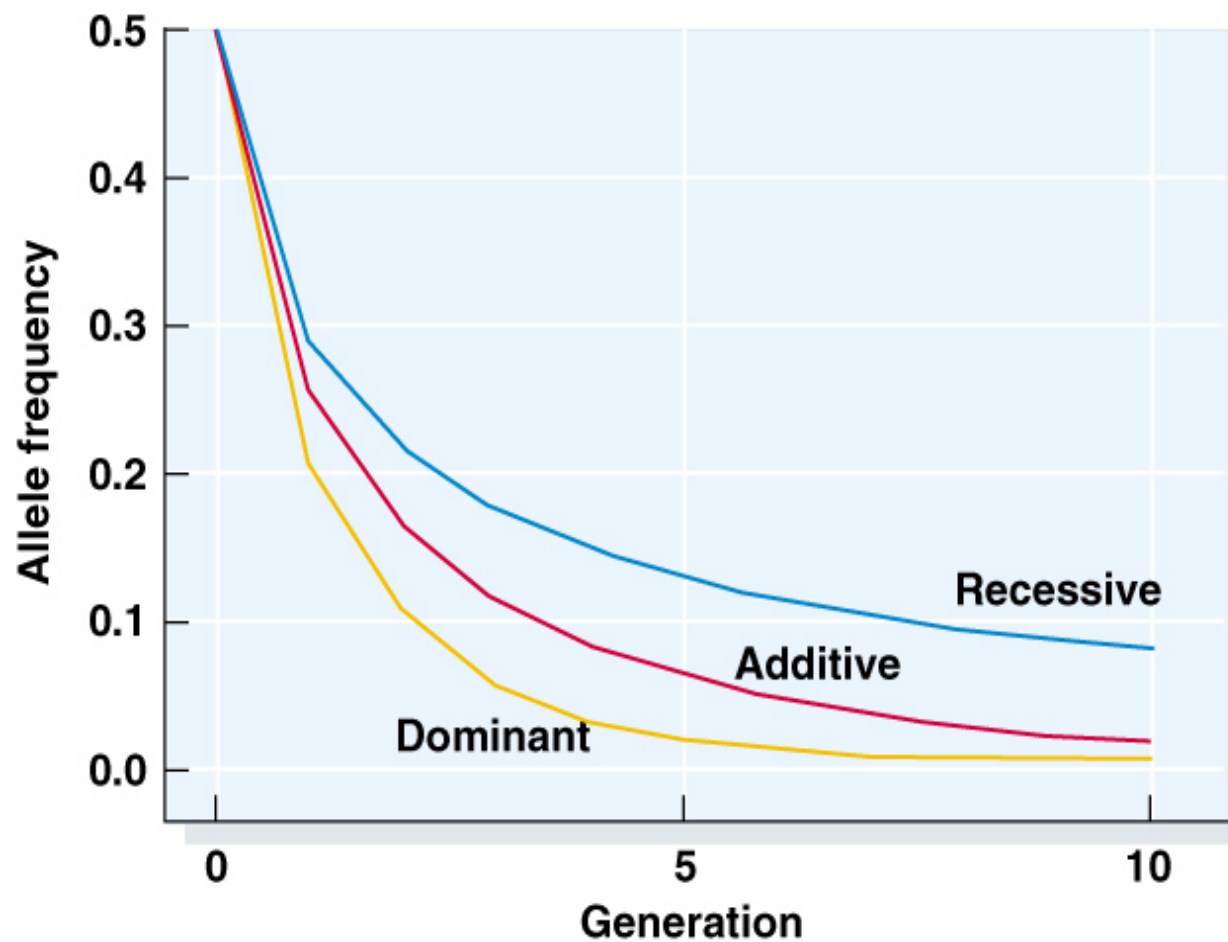


# Επιλογή σε Διπλοειδείς

- Η συχνότητα του επιλεγόμενου υπερέχοντος αλληλομόρφου μεταβάλλεται αργά όταν το αλληλόμορφο είναι κοινό
- Η συχνότητα του επιλεγόμενου υποτελούς αλληλομόρφου μεταβάλλεται αργά όταν το αλληλόμορφο είναι σπάνιο
- Σπάνια αλληλόμορφα βρίσκονται συνήθως σε ετεροζυγώτες
- Όταν τα επιλεγόμενα αλληλόμορφα είναι υπερέχοντα τα υποτελή στους ετεροζυγώτες δεν υπόκεινται σε φυσική επιλογή



# Προσαρμογή



## Ωστόσο...

- Η Γενετική παρέκκλιση μπορεί να εξαλείψει οποιοδήποτε υπερέχον αλληλόμορφο από τον πληθυσμό
- Η συντριπτική πλειοψηφία των καλών αλληλομόρφων /γονιδίων που προκύπτουν κατά την εξέλιξή μας δεν καταλήγουν στη γονιδιακή μας δεξαμενή

# Επιλογή υπέρ/κατά των υποτελών αλληλομόρφων είναι αναποτελεσματική

- Όταν τα αλληλόμορφα είναι σπάνια
- Γιατί; - διότι τα περισσότερα υποτελή αλληλόμορφα «κρύβονται» στους ετεροζυγότες
- Έτσι, σπάνιες ασθένειες-που προκαλούνται από υποτελή αλληλόμορφα διαιωνίζονται στους πληθυσμούς μέσα από ετερόζυγους φορείς, ακόμη και αν είναι θανατογόνες στους ομόζυγους

# Επιλογή εναντίον υποτελών θανατογόνων

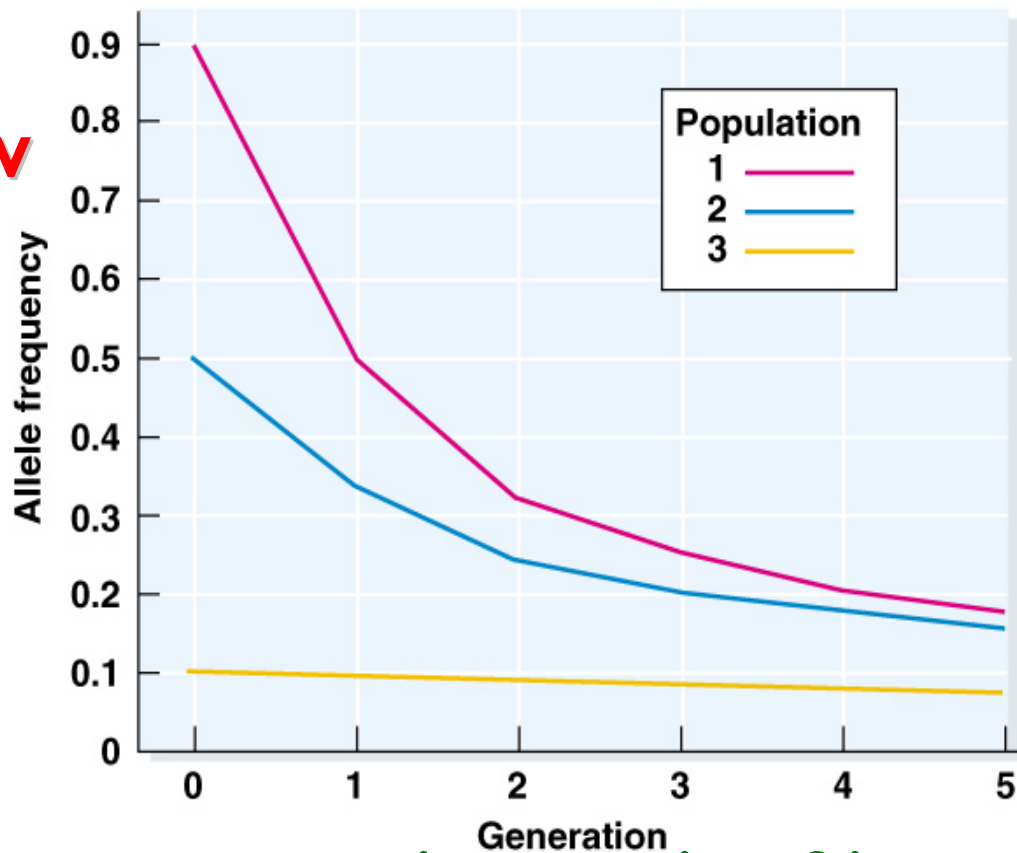
## Βάσει του HW.....

$$\# \text{ αλληλόμορφα σε φορείς} = \frac{2pq}{2q^2}$$

$$\# \text{ αλληλόμορφα σε ασθενείς} = \frac{2pq}{2q^2}$$

$$= \frac{p}{q} = \frac{(1-q)}{q} \approx \frac{1}{q}$$

$$q^2 = 1/10,000; q = 1/100, \dots$$



## Ο λόγος φορέων/ασθενών για αυτοσωμική υποτελή ασθένεια

Εμφάνιση ασθένειας  $q^2$       Συχνότητα φορέων  $2pq$       Λόγος Φορέων/ Ασθενών

0,1	0,43	4,3
0,01	0,18	18,0
0,001	0,06	61,2
0,0001	0,02	198,0

# Σπάνια αλληλόμορφα και Ευγονική

NOW, CLINICS IN CHARGE OF DR. MAX Schlapp, seven assistant neurologists and three psychologists, held for the present at the Post Graduate Hospital, are receiving children from juvenile courts, from the Society for the Prevention of Cruelty to Children, from churches and settlements—in all, from 47 different individual sources, and are giving each child the best possible examination.

**MORON**  
Mentally 10 to 12 yrs old  
WORK REQUIRING REASON & JUDGMENT

**HIGH GRADE IMBECILE**  
Mentally 8 to 10 yrs old  
COMPLEX MANUAL WORK

**MEDIUM IMBECILE**  
Mentally 6 to 8 yrs old  
SIMPLE MANUAL WORK

**LOW GRADE IMBECILE**  
Mentally 4 to 5 yrs old  
SIMPLE MENTAL WORK

**IDIOT**  
Mentally 3 yrs old & under  
SELF PRESERVATION

STEPS IN MENTAL DEVELOPMENT  
Where they stumble—the limit of development of each type.

parents, even when such care of the sick or defective child would be a great relief to the family. This is another proof of the need for a campaign of education of parents. Such education will be advanced in part by the nurses



# Η Ευγονική των Nazi

Die Deutung des Untermenschen.

Es treffen auf:

Männliche  
Verbrecher

Eine kriminelle  
Ehe

Eltern von  
Hilfsschulkindern



4,9 Kinder



4,4 Kinder



3,5 Kinder

Die deutsche Familie

Ehe aus gebildeten Kreisen



2,2 Kinder



1,9 Kinder

«Η απειλή των Underman. Παρουσιαζόταν ως εξής: Άρρενες εγκληματίες είχαν κατά Μ.Ο. 4,9 παιδιά, εγκληματίες ζευγάρια 4,4 παιδιά, γονείς καθυστερημένων 3,5 παιδιά, μια Γερμανική οικογένεια 2,2 παιδιά, και γάμοι καλλιεργημένων ανθρώπων 1,9 παιδιά.»

# Επιλογή vs. Μετάλλαξη

- Νέες μεταλλάξεις συχνά δημιουργούν επιβλαβή αλληλόμορφα
- Η επιλογή μπορεί να εξισορροπηθεί από νέες μεταλλάξεις
- Σε ισορροπία, νέα αλληλόμορφα δημιουργούνται από μεταλλάξεις με ίδιους ρυθμούς που αποβάλλονται από τη φυσική επιλογή

$$q^2 = \text{ρυθμός μετάλλαξης}$$

(για πλήρως υποτελή, θανατογόνα/στείρα αλληλόμορφα)



# Είμαστε όλοι γενετικά ελαττωματικοί

Για κάθε σημαντικό γονίδιο του γονιδιώματος μας στην ισορροπία μετάλλαξη-επιλογή ισχύει...

$$q^2 = \text{ρυθμός μετάλλαξης} = 10^{-5} = 1/100,000$$

$$q = 3/1000, 2pq = 6/1000$$

- Η πιθανότητα να είστε φορείς ενός επιβλαβούς, υποτελούς αλληλομόρφου για ένα δεδομένο γονίδιο είναι 0.6%
- Καθώς έχουμε >2000 σημαντικά γονίδια γονίδια είστε μάλλον φορέας πάνω από 12 διαφορετικές θανατηφόρες ασθένειες

# Πλεονέκτημα των ετεροζυγωτών

- Η αρμοστικότητα (μια μέτρηση της επιβίωσης και της γονιμότητας) των ετεροζυγωτών είναι μεγαλύτερη από τους ομοζυγώτες
- Παράδειγμα: η **δρεπανοκυτταρική αναιμία** – ετεροζυγωτικοί φορείς είναι περισσότερο ανθεκτικοί στην ελονοσία
- Το ετεροζυγωτικό πλεονέκτημα διατηρεί και τα δύο αλληλόμορφα στη γονιδιακή δεξαμενή
- Παράδειγμα ενός «κακού» αλληλομόρφου που έγινε καλό

# Ελονοσία

- Σοβαρή, ενίοτε θανατηφόρα, μολυσματική ασθένεια
- 300-500 εκατομμύρια περιπτώσεις ετησίως
- Πάνω από 1 εκατομμύριο θάνατοι
- Συμπτώματα γρίπης, αναιμία, ίκτερος, πιθανή ηπατική ανεπάρκεια, κώμα, θάνατος
- Περιοχές κινδύνου – μεγάλες περιοχές των:
  - Κεντρική/Νότια Αμερική
  - Αφρική
  - Ινδία
  - Νοτιοανατολική Ασία
  - Μέση ανατολή
  - Ωκεανία

# Ελονοσία



- Προκαλείται από μόλυνση από το παράσιτο *Plasmodium*

- Μεταδίδεται με τσιμπήματα ΚΟΥΝΟΥΠΙΩΝ

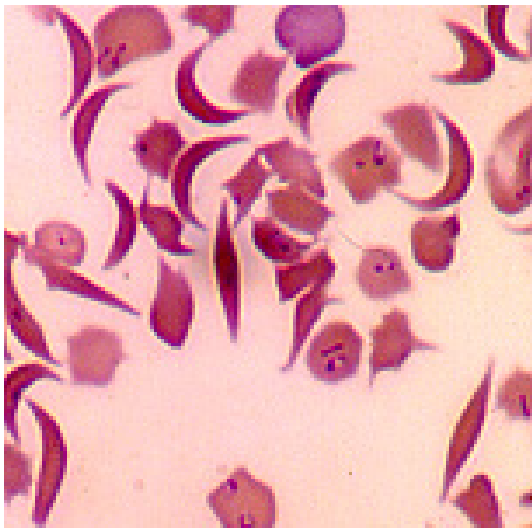


- Το Pm βρίσκεται στα ηπατικά κύτταρα και στα **ερυθρά αιμοσφαίρια**
- Σκοτώνει τα **Ε.Αιμ.** και απελευθερώνει τοξίνες στην **κυκλοφορία του αίματος**
- Τα συμπτώματα μπορεί να μην ορατά έως και για 1 έτος μετά το τσίμπημα (προσοχή στους ταξιδιώτες)

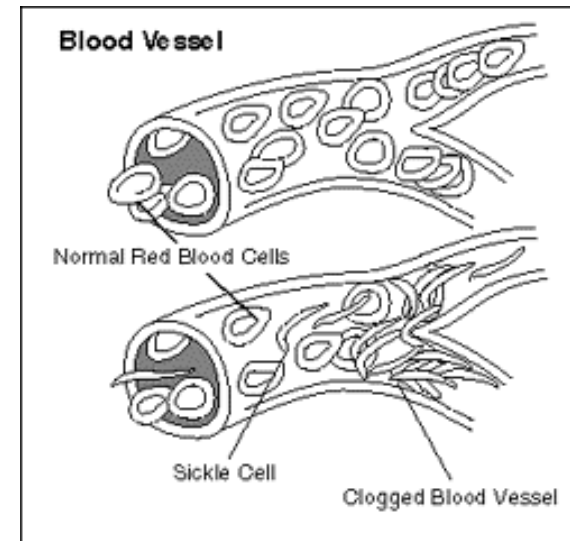


# Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

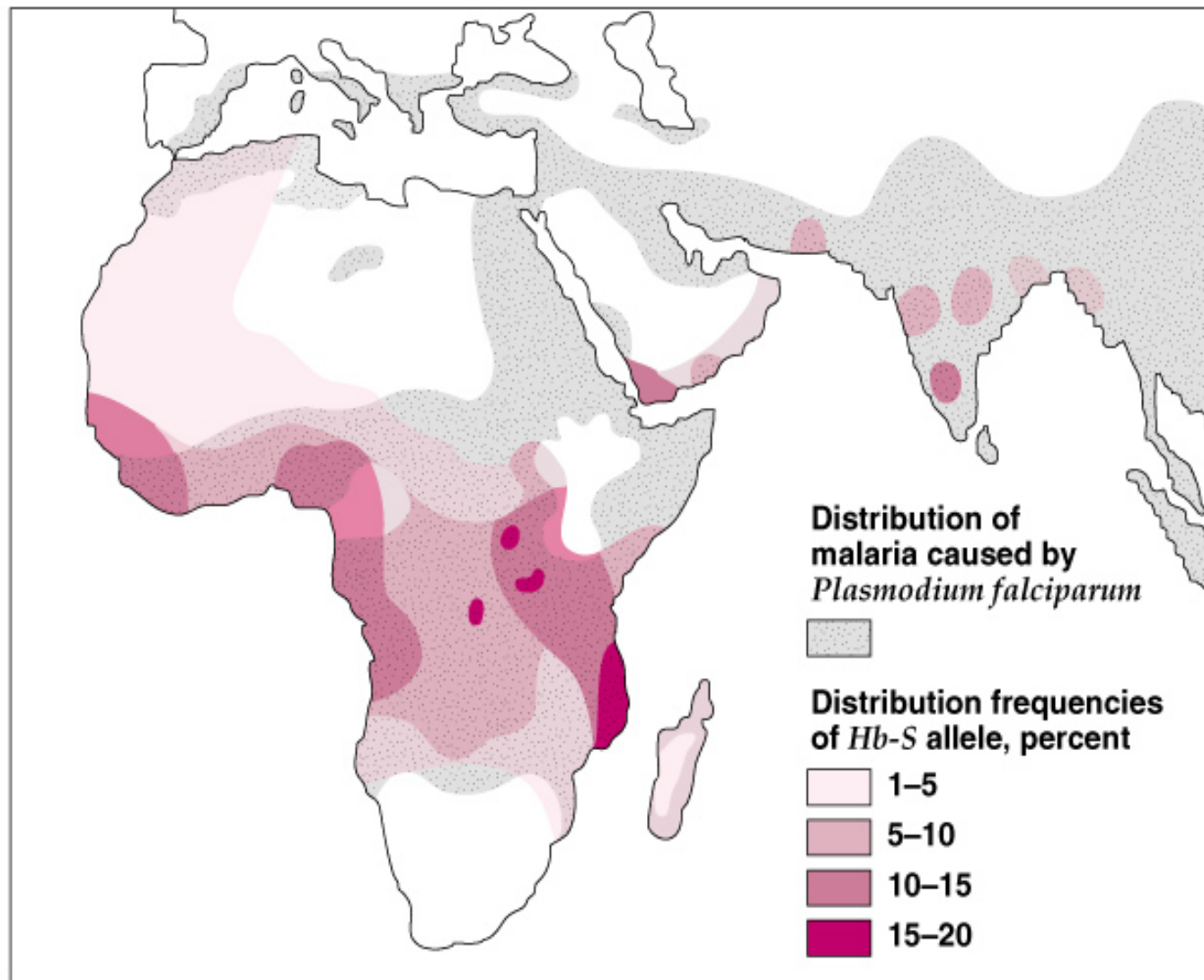
- Αυτοσωματική υποτελής
- **Μετάλλαξη** (E6V) στο γονίδιο που κωδικοποιεί για τη  αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης (στα αιμοσφαίρια, μεταφορά οξυγόνου)
- Σποραδικοί θρόμβοι αγγείων προκαλούν έντονο πόνο με ανεπάρκεια οργάνων
- Εμφάνιση 1/500 μεταξύ των αφρο-αμερικανών



- Οι φορείς φυσιολογικά δεν δρεπανώνονται
- Εάν μολυνθούν από Pm, το κάνουν
- Αυτό σκοτώνει το Pm



# Κατανομή της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και της ελονοσίας στην Αφρική



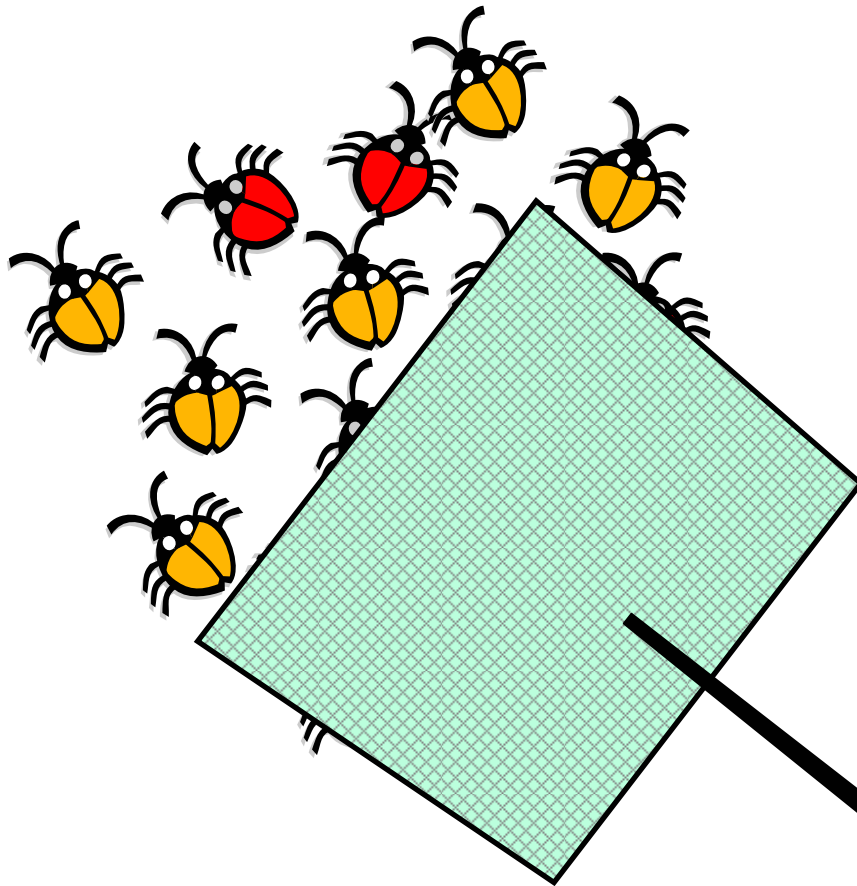
# Πώς μεταβάλλεται η γενετική δομή;

- μετάλλαξη
- μετανάστευση
- φυσική επιλογή
- **γενετική παρέκκλιση**
- μη τυχαίο ζευγάρωμα

## Τυχαία γενετική αλλαγή

- λάθος δειγματοληψίας
  - ψευδής αντιπροσώπευση
  - μικροί πληθυσμοί

# Γενετική παρέκκλιση



Πρίν:

8 RR → 0.50 R

8 rr → 0.50 r

Μετά:

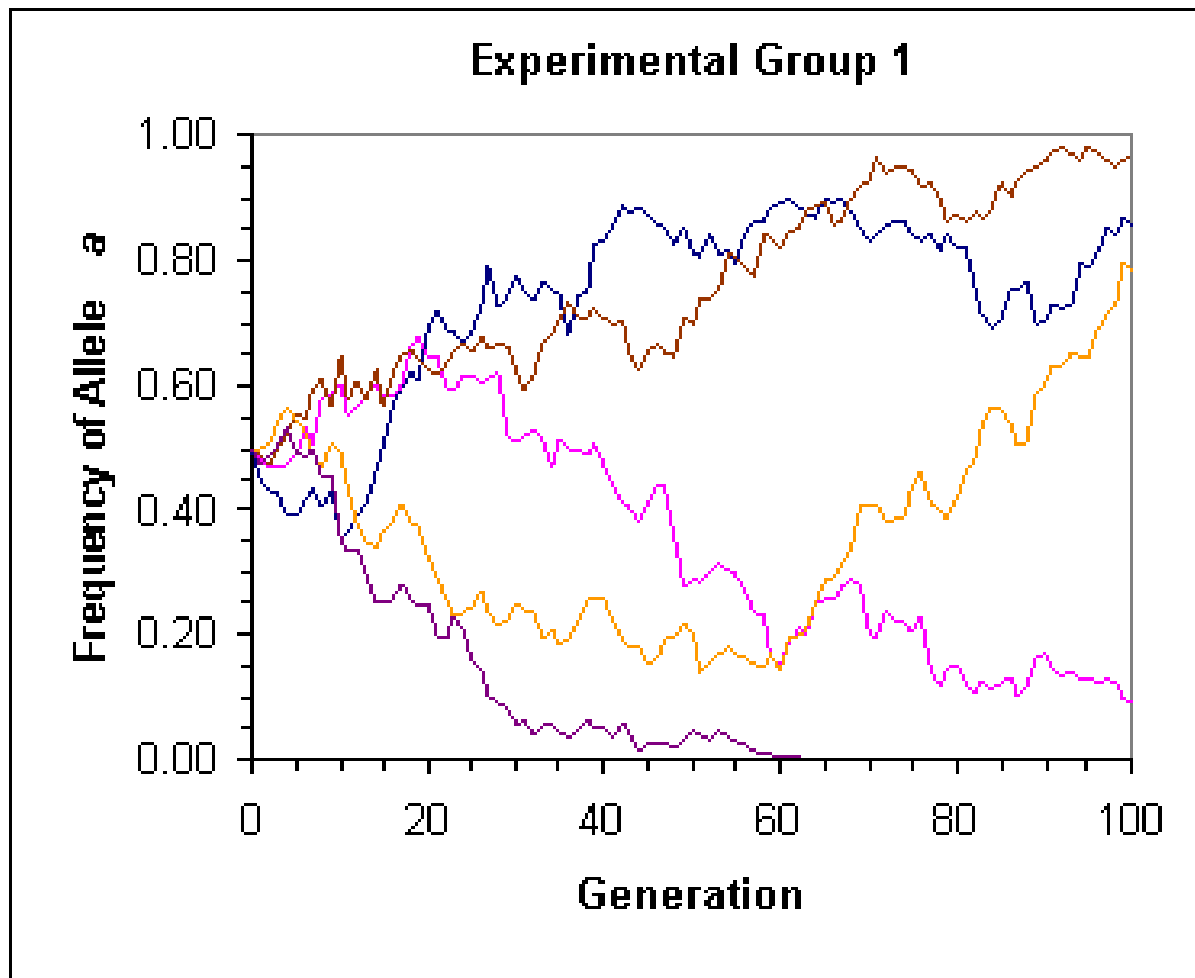
2 RR → 0.25 R

6 rr → 0.75 r

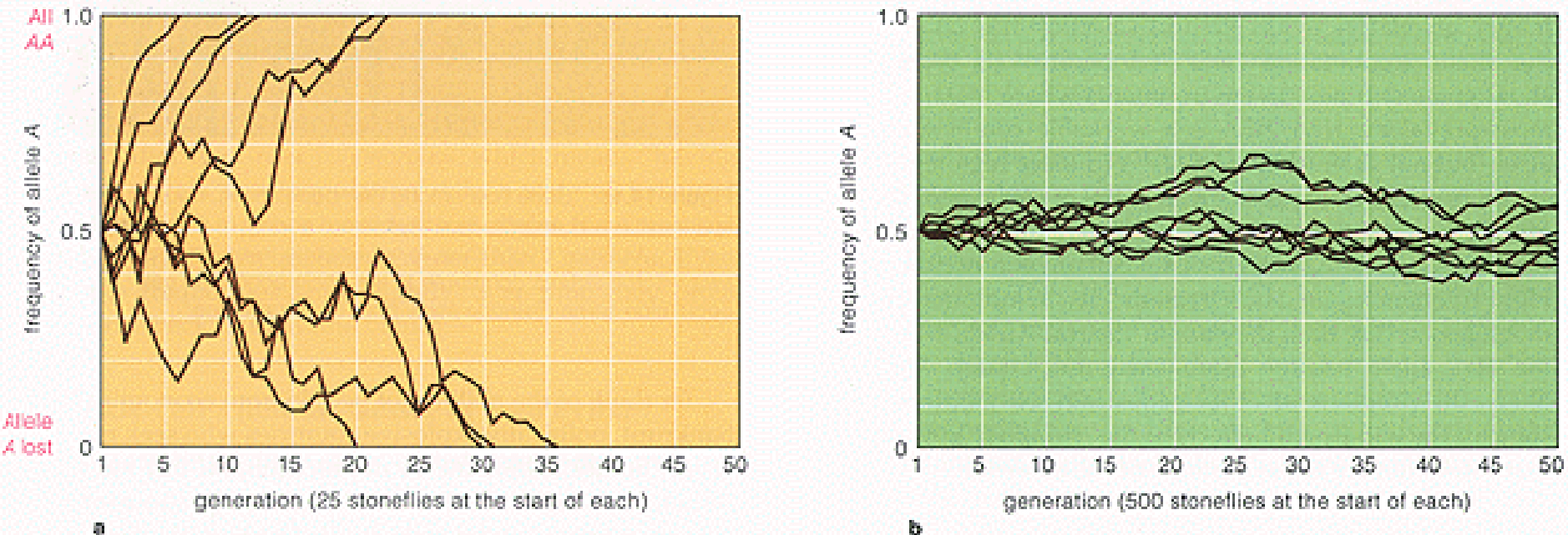


# Η τυχαία αλλαγή της γονιδιακής συχνότητας ονομάζεται **ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΑΡΕΚΚΛΙΣΗ (GENETIC DRIFT)**

Η διαδικασία οδηγεί στην τυχαία εγκαθίδρυση ή απώλεια ενός αλληλομόρφου από τον πληθυσμό και κατά συνέπεια πλήρη ομοζυγωτία



# Προσομοιώσεις σε Η/Υ των διακυμάνσεων ενός γονιδίου σε μικρούς και μεγάλους πληθυσμούς



**Figure 14.19** Computer simulations of the effect of genetic drift on an allele's frequency in small and large populations. In nine groups of stoneflies, population size was maintained at 25 breeding individuals every generation, for fifty generations. Population size of nine more groups was maintained at 500 for fifty generations. **(a)** Allele A became fixed in five of the small populations (the lines reaching the top of the graph) and was lost from four of them (the lines plummeting off the bottom of the graph). As this tells you, even the "best" allele doesn't always win. **(b)** The allele did not become fixed in any large population. Thus the magnitude of drift was much less in every generation than in the small populations.

Equal fitnesses assumed for these simulations:

$$AA = 1$$

$$Aa = 1$$

$$aa = 1$$

# Πώς μεταβάλλεται η γενετική δομή;

- μετάλλαξη
- μετανάστευση
- φυσική επιλογή
- γενετική παρέκκλιση
- μη τυχαίο ζευγάρωμα

Προκαλούν αλλαγές  
στη συχνότητα  
αλληλομόρφων

# Πώς μεταβάλλεται η γενετική δομή;

- μετάλλαξη
- μετανάστευση
- φυσική επιλογή
- γενετική παρέκκλιση
- μη τυχαία ζευγαρώματα

Οι διασταυρώσεις ανασυνδυάζουν τα αλληλόμορφα στους γενότυπους

- μη τυχαίο ζευγάρωμα



μη τυχαίοι συνδυασμοί αλληλομόρφων

## Τυχαίο ζευγάριωμα

## Επιλεκτικό ζευγάριωμα

aa x aa

AA x AA

aa

AA

Συχνότητα αλληλομόρφων:

$$A = 0.8$$

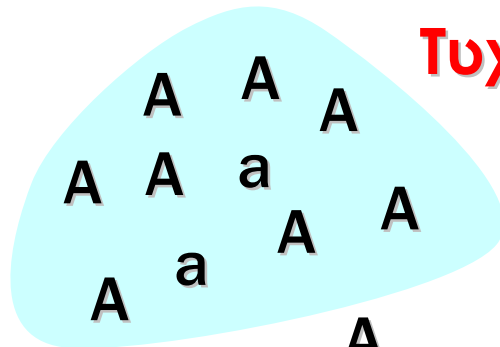
$$a = 0.2$$

Συχνότητα γενοτύπων:

$$AA = 0.8 \times 0.8 = 0.64$$

$$Aa = 2(0.8 \times 0.2) = 0.32$$

$$aa = 0.2 \times 0.2 = 0.04$$



A

a

0.8

0.2

A  
0.8

AA  
0.8 x 0.8

Aa  
0.8 x 0.2

a  
0.2

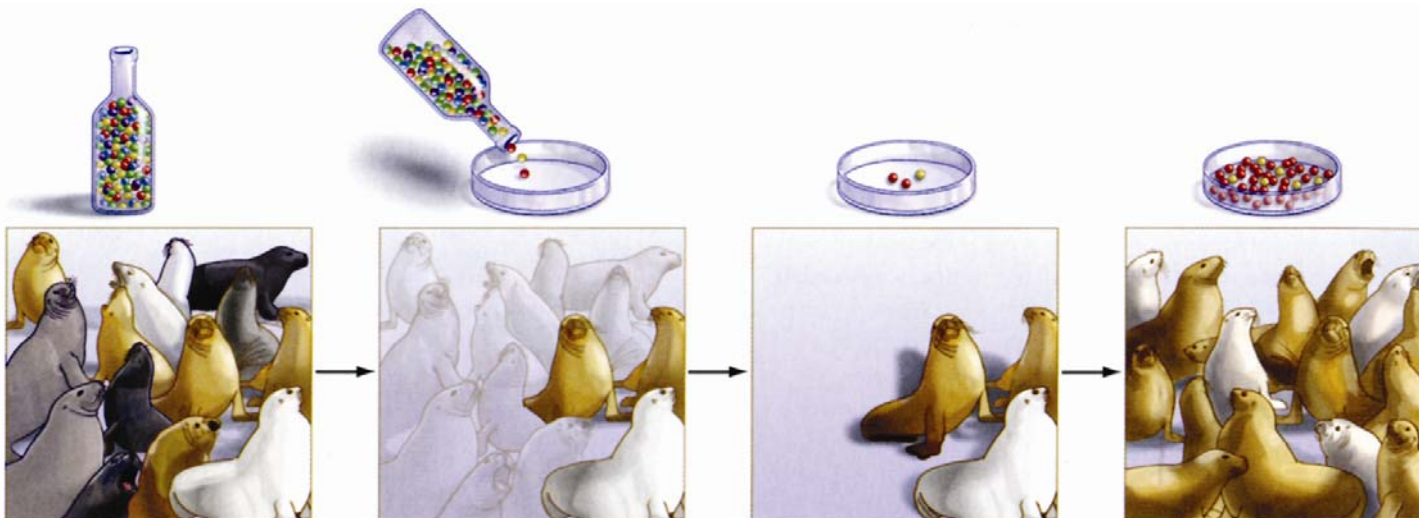
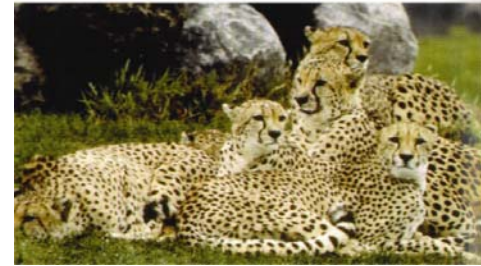
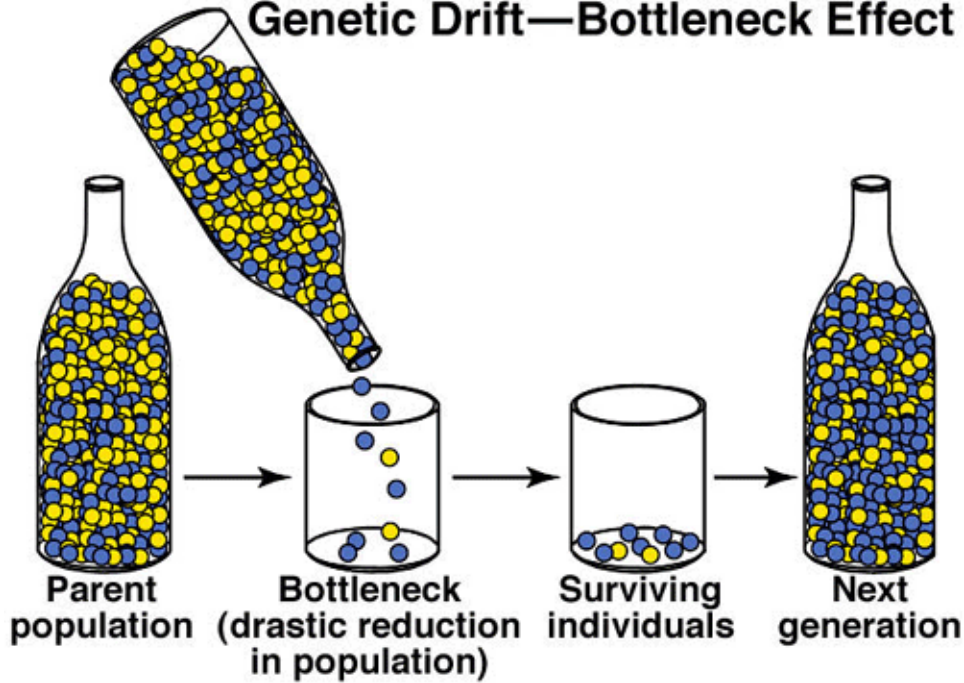
aA  
0.2 x 0.8

aa  
0.2 x 0.2

# Το φαινόμενο της Στενωπού (Bottleneck)

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

## Genetic Drift—Bottleneck Effect



# ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΣΤΕΝΩΠΟΥ

## ΤΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΓΚΙΖΑΝΙΟΥ (*Ladigesocypris ghigii*\*) ΣΤΗ ΡΟΔΟ



## **ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ:**

**Το γκιζάνι είναι είδος ενδημικό (βρίσκεται μόνο στη Ρόδο)**

**Ανθρωπογενείς παράγοντες και ξηρασία μειώνουν συνεχώς το νερό στα μέρη όπου ζει (έχει ήδη παρατηρηθεί μείωση των πληθυσμών του)**

**Κάθε καλοκαίρι η κατάσταση γίνεται δραματική και το είδος αναγκάζεται να επιβιώνει σε πολύ μικρά υδάτινα τμήματα, με αποτέλεσμα η θνησιμότητα να αυξάνεται κατακόρυφα**





**Α. Απρίλιος 99**



**Β. Ιούνιος 00**



**Γ. Σεπτέμβριος 00**



**Δ. Μάιος 01**



**Νεαρά άτομα γκιζανιού στο Λουτάνη τον Ιούνιο του 2000.**



**Ρέμα Λουτάνης, Ιούνιος 2000**



**Μικρό ανάχωμα κατασκευασμένο για άρδευση, στην κοίτη του Γαδουρά**

## Τα μέτρα διαχείρισης για την προστασία του *L. ghigii* περιλαμβάνουν:

- Δημιουργία πρότυπων βιοτόπων για την προστασία και διατήρηση των πληθυσμών του *L. ghigii*
- Πρόγραμμα τεχνητής αναπαραγωγής, διατήρηση τριών αποθεμάτων γεννητόρων, τονώσεις και εμπλουτισμούς όπου αυτό είναι δυνατό, για τη διατήρηση της γενετικής ποικιλομορφίας του είδους.
- Δημιουργία δυο μικρών πάρκων που θα χρησιμεύουν ως κέντρα πληροφόρησης και φιλοξενίας αποθεμάτων γεννητόρων.



# ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΗ Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΙΔΟΥΣ

✓ Διατροφικές συνήθειες

✓ Ρυθμοί αύξησης και θνησιμότητα

✓ Οικολογία

✓ Αναπαραγωγή



Στο άκρο δεξιά, ένα θηλυκό και δύο αρσενικά γκιζάνια σε φάση γονιμοποίησης

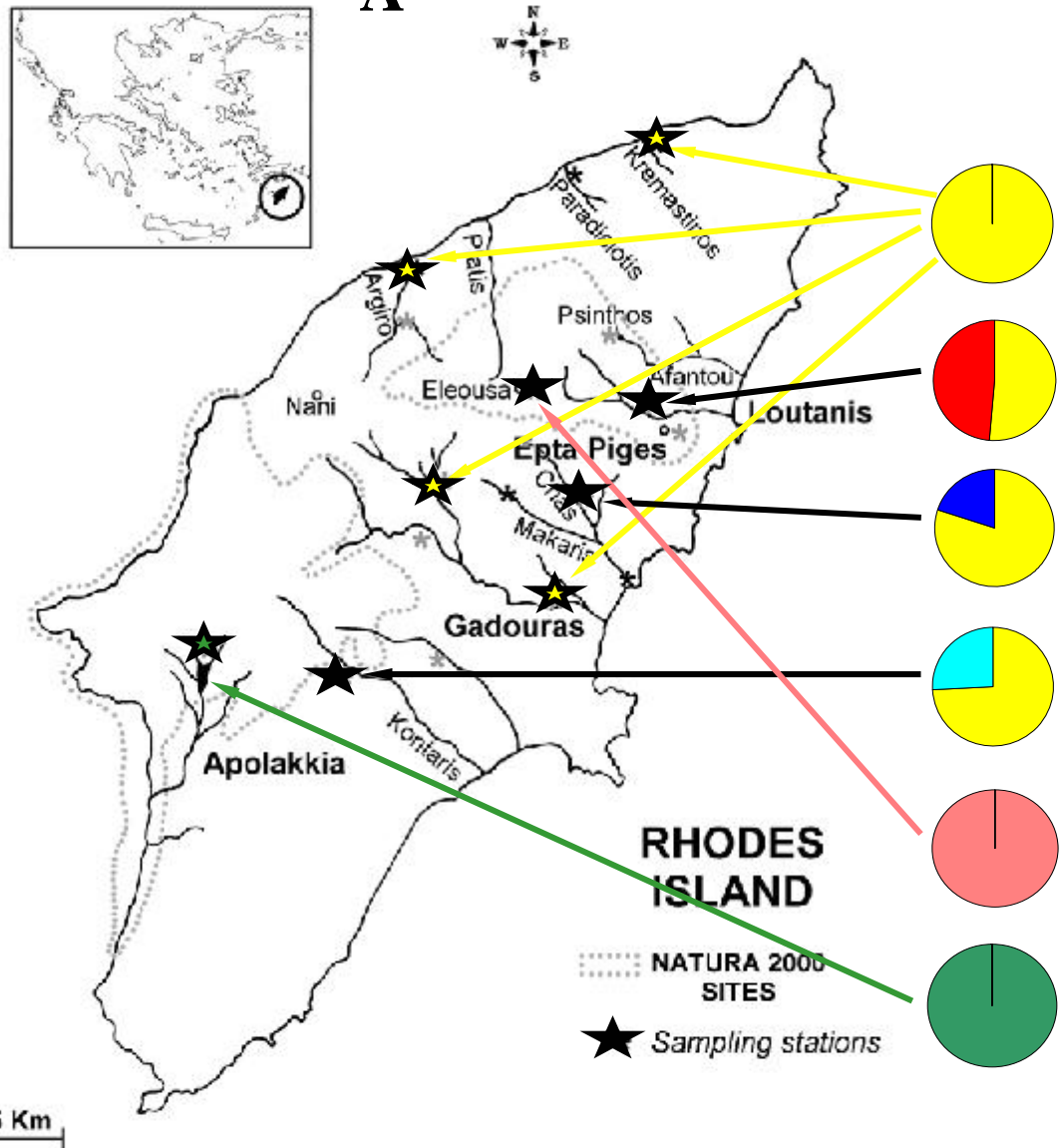
✓ Γενετική Σύσταση

Ανάλυση mtDNA (RFLP)

Ανάλυση πυρηνικού DNA με RAPD

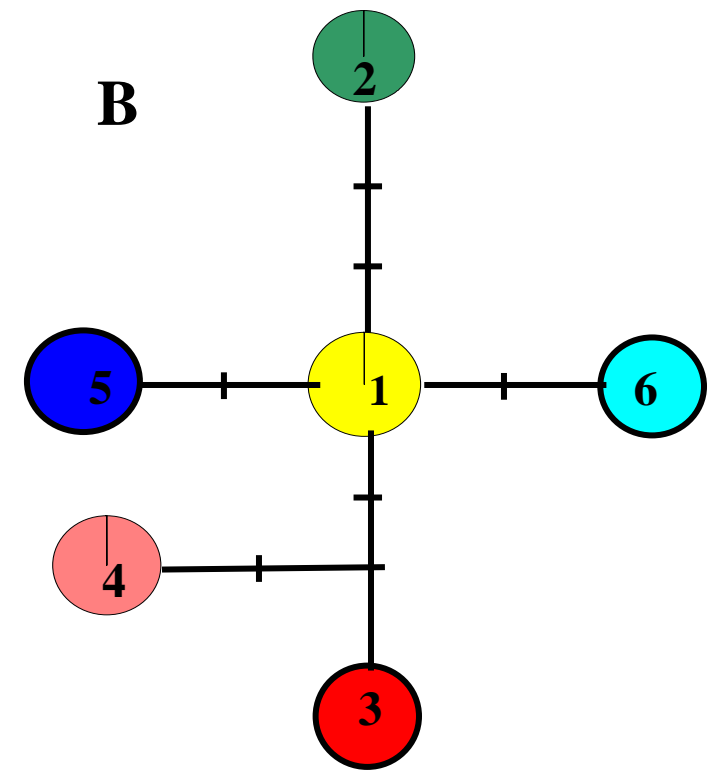
# Pie diagrams indicating mtDNA haplotype frequencies at each site

A



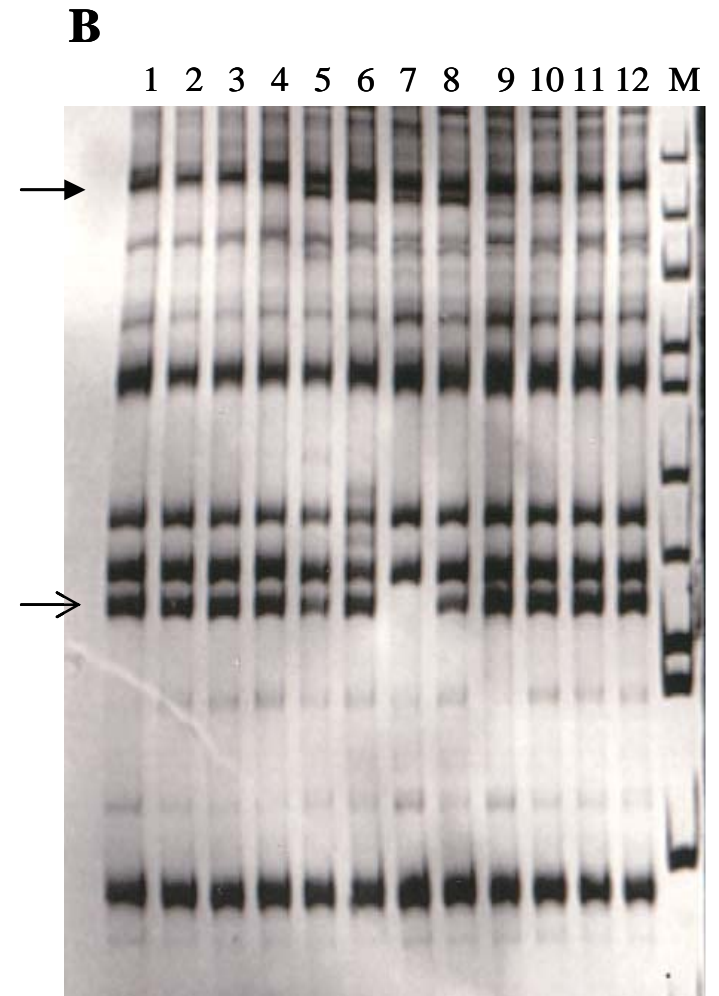
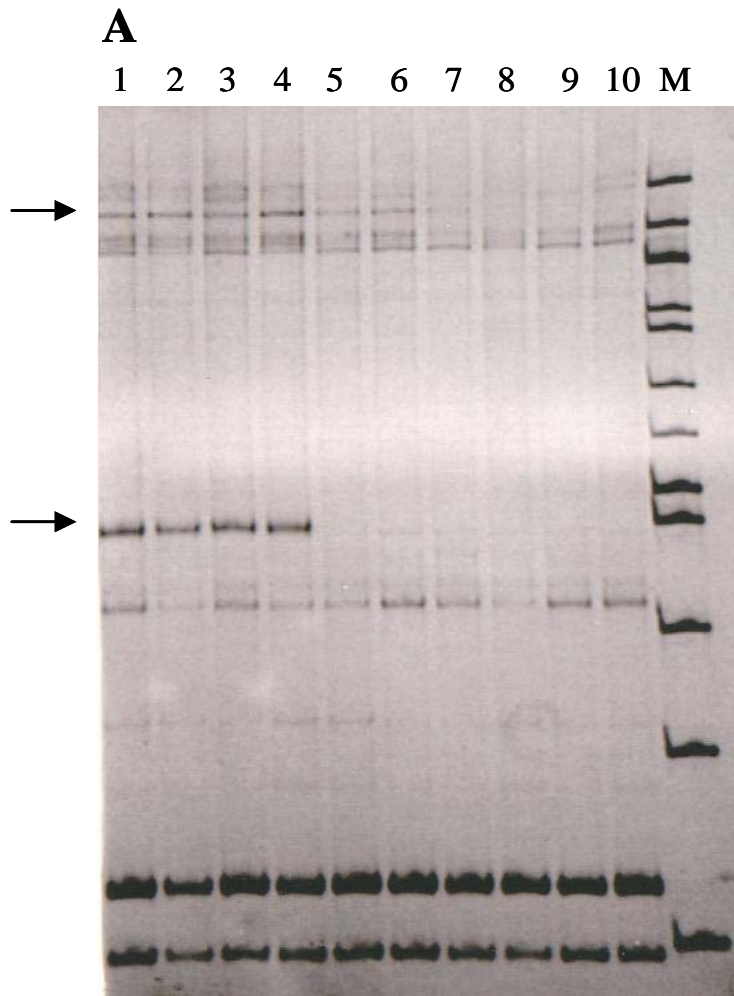
# A network indicating the relationships among the 6 haplotypes

B



5 Km  
1 : 265 000

# RAPD ανάλυση πυρηνικού DNA



## **ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ:**

**Συνεχής ομομιξία – Πτώση του πολυμορφισμού –  
Απώλεια ετεροζυγωτίας**

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ:**

**Γενετική κατάπτωση – Μορφολογικές ανωμαλίες –  
Αύξηση της Γενετικής Απόστασης μεταξύ των  
πληθυσμών – Ενδεχόμενη εξελικτική διαφοροποίηση**



**Γκιζάνια με σωματικές ανωμαλίες**

**Λαμβάνοντας υπόψη τα γεωγραφικά δεδομένα και την παρούσα γενετική δομή:**

- **Ο κάθε πληθυσμός θα πρέπει διαχειριστικά να έχει ιδιαίτερη μεταχείριση ενώ**
- **Θα πρέπει να αποφεύγονται οι εμπλουτισμοί τόνωσης με μεταφορές ψαριών ανάμεσα στα συγκεκριμένα υδάτινα συστήματα.**

# Ανθρώπινοι στενωποί

Με πάνω από 6 δισ. οι άνθρωποι είναι ένα εξαιρετικά πετυχημένο είδος ζώου. Ωστόσο, το *Homo sapiens* άγγιξε την εξαφάνιση.

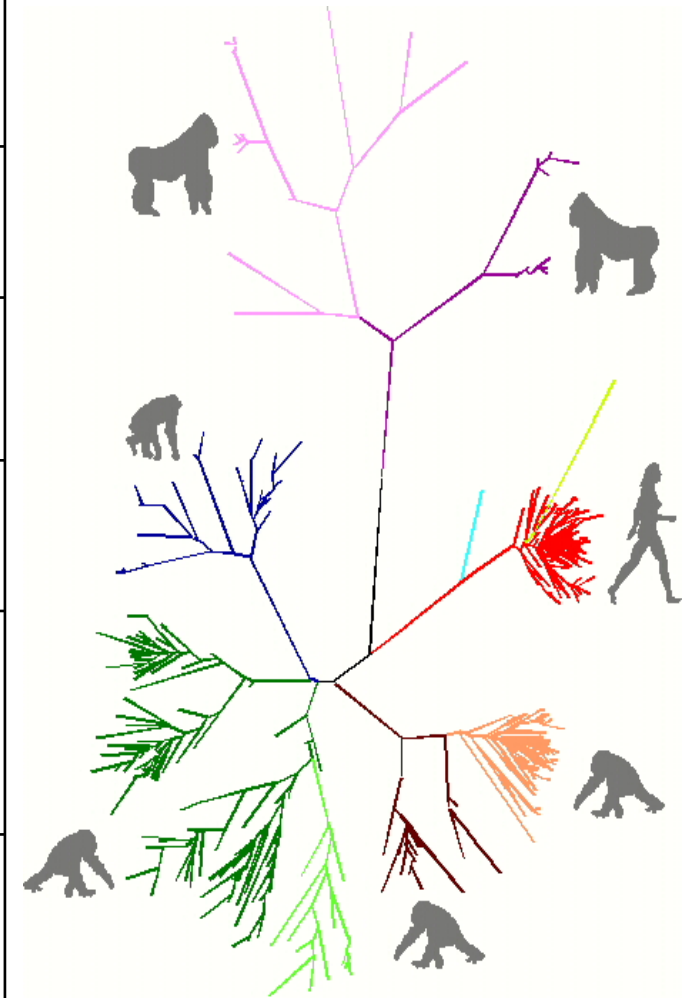


Γενετικές, αρχαιολογικές και γεωλογικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι οι προγονοί μας παραλίγο να εξαφανιστούν, μένοντας μόνο 10.000. Πιθανότατα αυτό συνέβη 100.000 χρόνια πριν στην Αφρική, όταν η Ήπειρος αποξηράνθηκε κατατώντας μια έρημη αφιλόξενη γη.

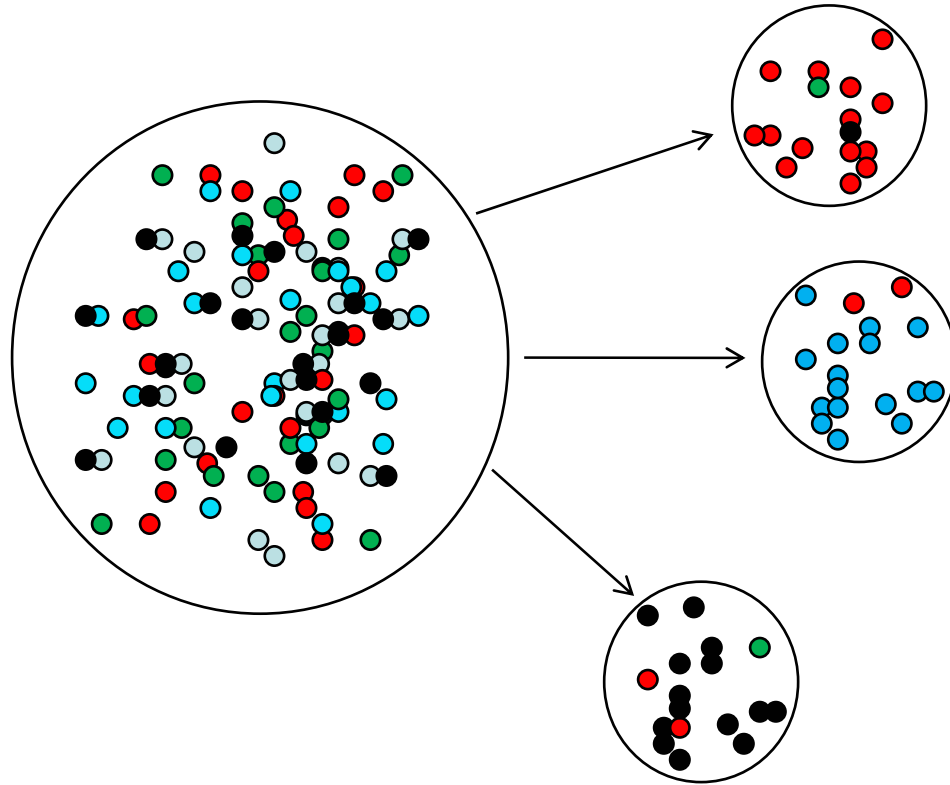


# “Φυλετική” Ποικιλότητα μεταξύ Χιμπατζήδων σε Σύγκριση με τους Ανθρώπους

Μέτρηση	Χιμπατζής	Άνθρωπος
X-χρωμόσωμα	0,13%	0,037%
mtDNA	14,8	3,4
Fst τιμές	>2,0	0,08
Ρυθμός αντικατάστασης	>0,05	0,029
Ετεροζυγωτία	3,9%	1,8%



# Η αρχή του Ιδρυτή



Αφορά πληθυσμούς που ιδρύθηκαν από μικρό αριθμό ατόμων του αρχικού πληθυσμού

Ανάλογο της στενωπού

Αναμένεται μεγαλύτερη παρέκκλιση, μικρότερη ποικιλότητα στους εν λόγω πληθυσμούς

# Γενετικές επιπτώσεις των στενωπών και των φαινομένων Ιδρυτή

- ◆ Το αποτελεσματικό μέγεθος του πληθυσμού μειώνεται δραστικά
- ◆ Οι συνέπειες διαρκούν για πολύ καιρό
- ◆ Μειωμένη αλληλομορφική ποικιλότητα

$$T(q) = -\frac{4N_e(1-q)\ln(1-q)}{q}$$

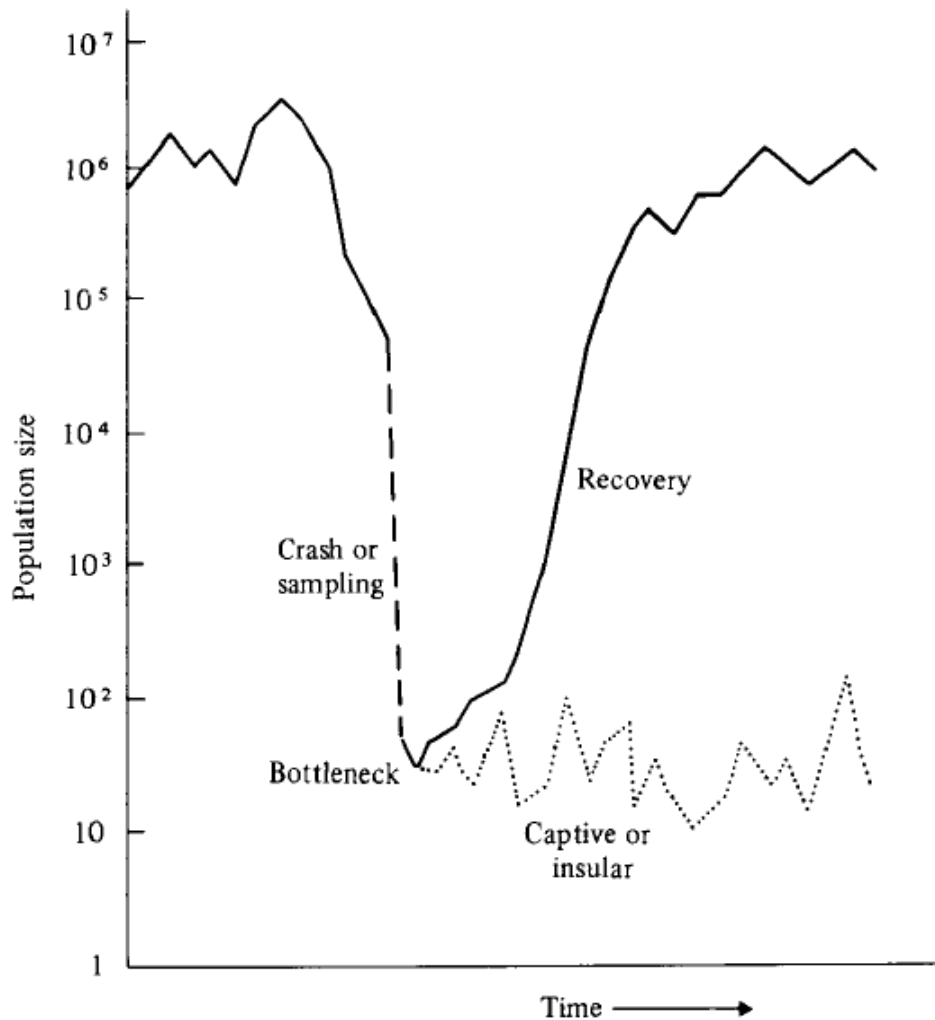
- ◆ Μειωμένη ετεροζυγωτία

$$H_t = \left(1 - \frac{1}{2N_e}\right)^t H_0$$

# Πληθυσμοί που προκύπτουν από Στενωπούς και φαινόμενα Ιδρυτών έχουν αυξημένη ετεροζυγωτία

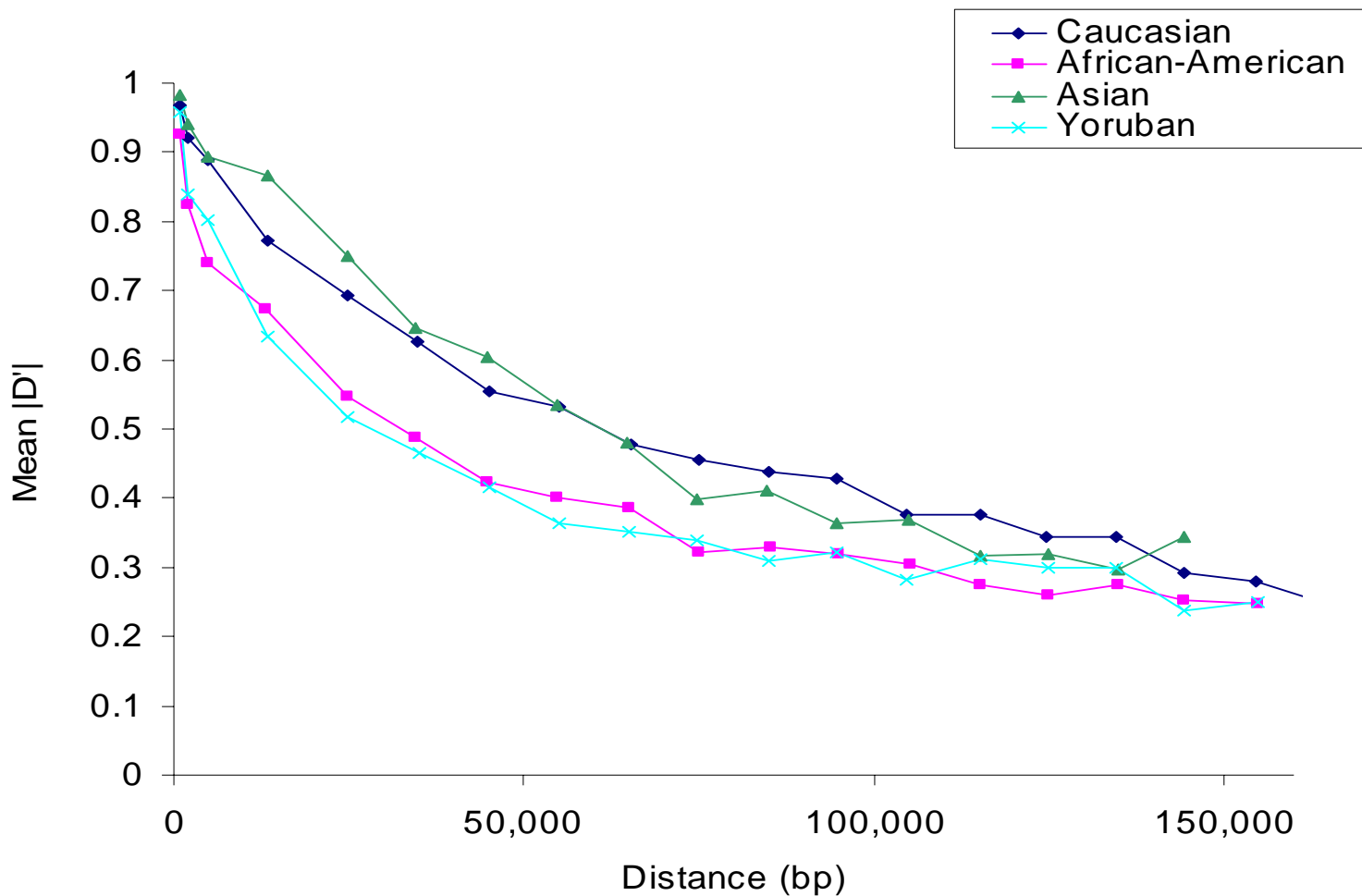
- ◆ Η ετεροζυγωτία ανακάμπτει πιο γρήγορα μετά τη στενωπό /φαινόμενο ιδρυτή από ότι ο αριθμός των αλληλομόρφων
- ◆ Σπάνια αλληλόμορφα επιλεκτικά χάνονται αλλά δεν επηρεάζει σημαντικά την ετεροζυγωτία
- ◆ Στενωπός /φαινόμενο ιδρυτή δημιουργούν περίσσεια ετεροζυγωτίας όταν λαμβάνεται υπόψη ο αριθμός των αλληλομόρφων
- ◆ Προκαλούν επίσης αύξηση της γενετικής απόστασης από των αρχικό πληθυσμό προέλευσης
- ◆ Μπορεί να υπολογιστεί με το υπολογιστικό πακέτο Bottleneck (Cornuet and Luikart 1996)

# Μοντέλα για Ιστορικές Στενωπούς

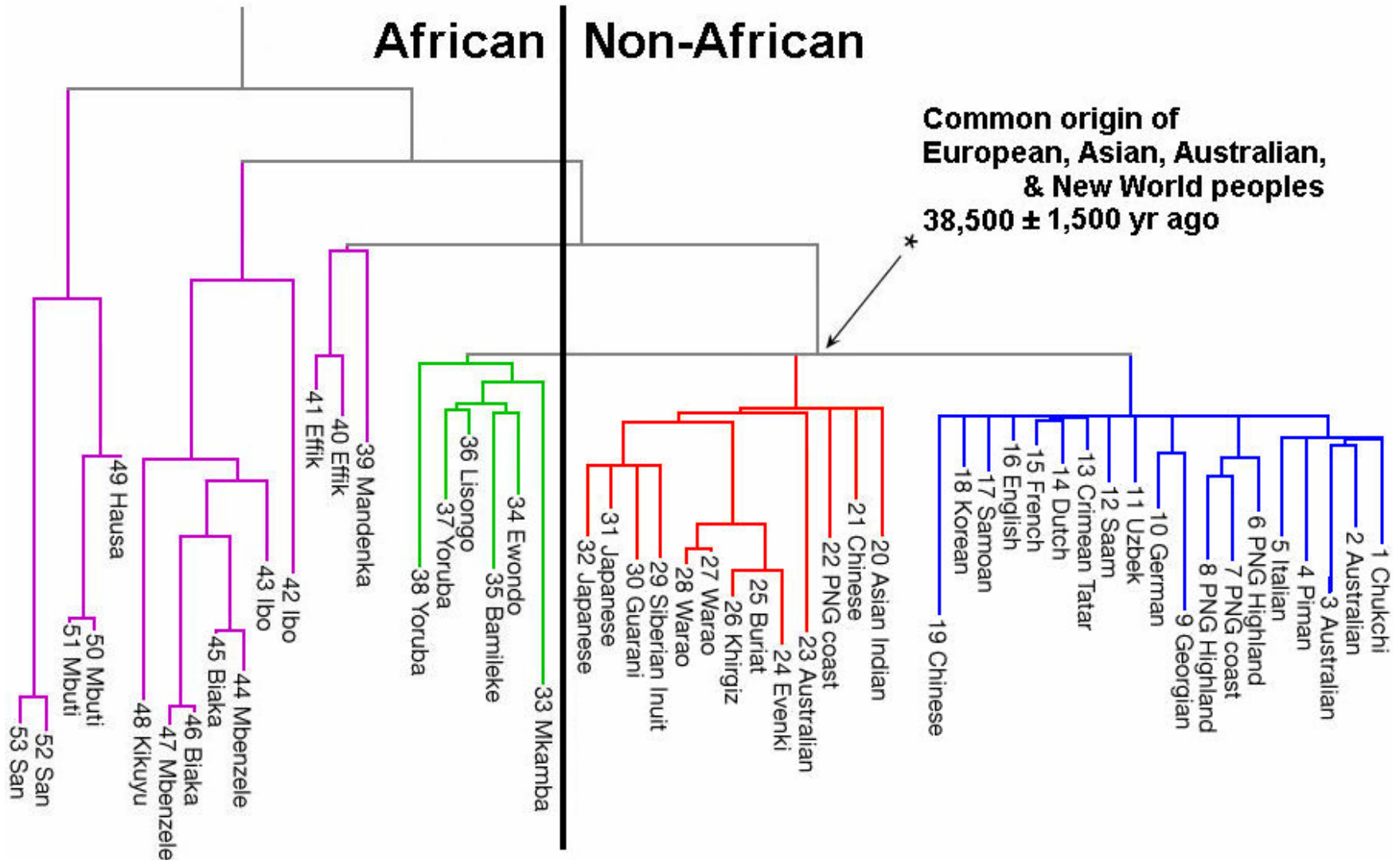


- ◆ Ο πληθυσμός συντρίβεται εξαιτίας φυσικών καταστροφών ή φαινομένων ιδρυτή
- ◆ Οι ανθρώπινοι πληθυσμοί μειώθηκαν δραστικά εξαιτίας κατακλυσμιαίας έκρηξης του ηφαιστείου στη Sumatra πριν 80.000 χρόνια
- ◆ Έχουν μείνει σημάδια των γεγονότων αυτών στο γονιδίωμα;

# Οι Αφρικανικοί πληθυσμοί έχουν χαμηλότερη Ανισορροπία Σύνδεσης από ότι οι Καυκάσιοι και οι Ασιάτες



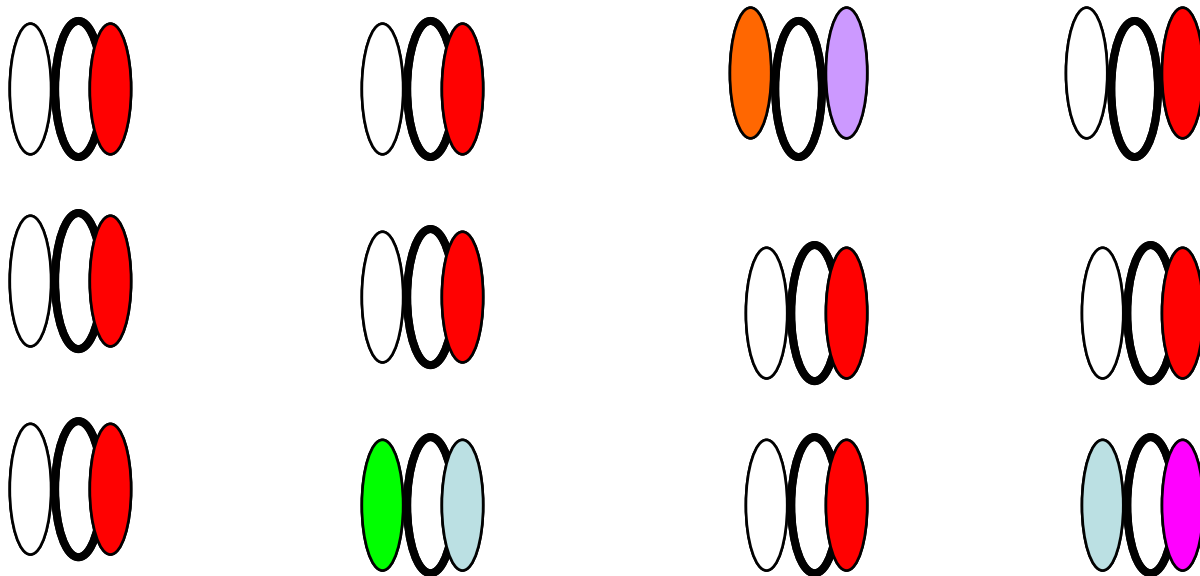
# Οι Αφρικανικοί Πληθυσμοί έχουν περισσότερο ποικιλόμορφο DNA



# Πιθανές εξηγήσεις για την υψηλή ποικιλότητα και τη χαμηλή ανισορροπία σύνδεσης στους Αφρικανούς σε σύγκριση με άλλες ομάδες ανθρώπων

## Γενετική παρέκκλιση και ανισορροπία σύνδεσης

- ◆ Αρχικά πολύ διαφοροποιημένη γαμετική δεξαμενή
- ◆ Η παρέκκλιση οδηγεί στην τυχαία αύξηση ορισμένων γαμετών
- ◆ Παράγει μη τυχαίες συνδέσεις μεταξύ αλληλομόρφων σε διαφορετικούς γονιδιακούς τόπους





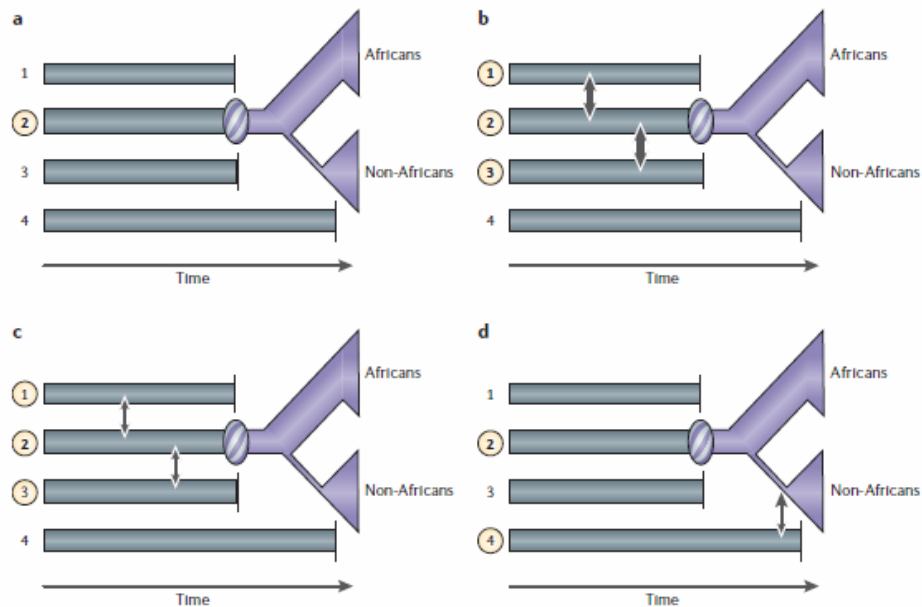
# Στενωπός ή Φαινόμενο Ιδρυτή στην ιστορία των Βόρειο Ευρωπαίων

- ◆ Εκτεταμένη ανισορροπία σύνδεσης στο ανθρώπινο γονιδίωμα υποδηλώνει παλαιότερη στενωπός ή φαινόμενο Ιδρυτή
- ◆ Ανισορροπία σύνδεσης πιο εκτενής σε Αφρικανικούς πληθυσμούς
- ◆ Υπόθεση «Έξω από την Αφρική»

◆ Πρόσφατα δεδομένα θεωρούν ότι το «Έξω από την Αφρική» είναι πολύ απλοϊκό

◆ Πάρα πολύ ποικιλότητα στους Ευρωπαίους

◆ Σύνθετα μοντέλα ενσωματώνουν φαινόμενα ιδρυτή και γονιδιακή ροή από άλλες γενεαλογικές σειρές



# ΑΙΜΟΜΙΞΙΑ

## Πρόβλημα

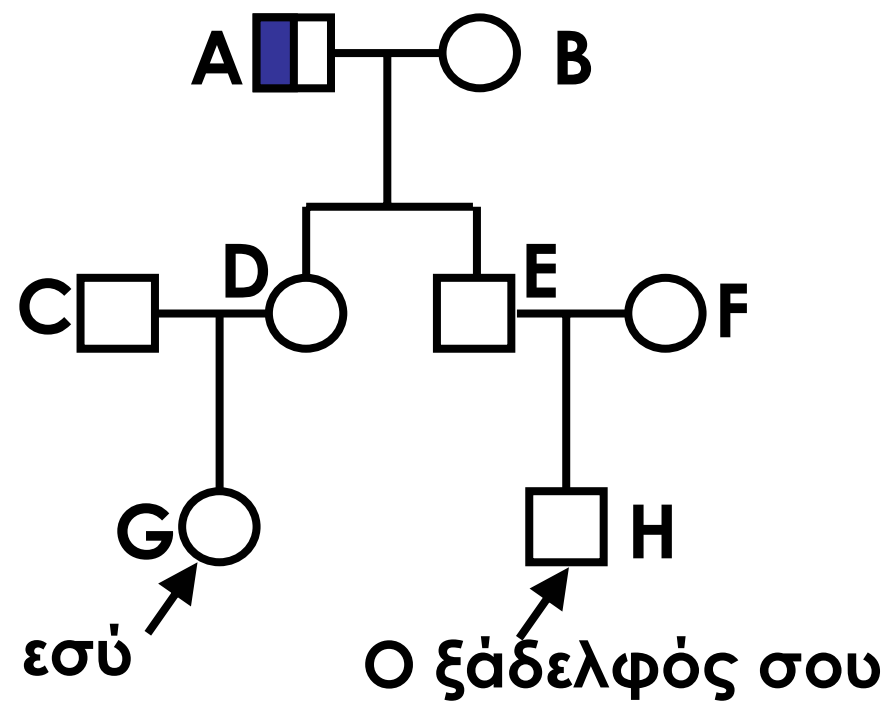
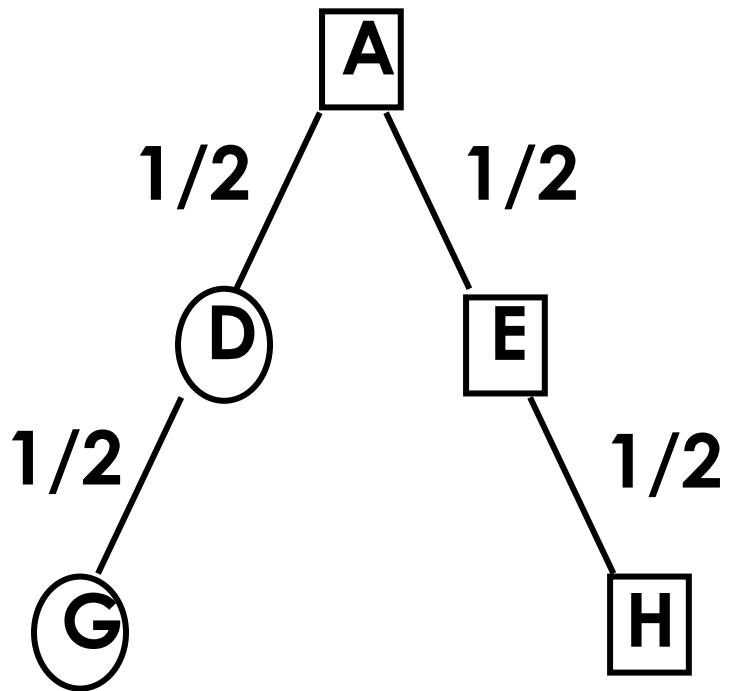
Υποθέστε ότι ο παππούς σας είναι φορέας μιας πολύ σπάνιας γενετικής ασθένειας (αυτοσωμική υποτελής, εμφάνιση 1/250,000).

(A) Ποια η πιθανότητα εσύ και ο πρώτος σας ξάδελφος να είστε φορέας της νόσου;

A. 1/4 B. 1/16 C. 1/1000 D. 1/62.500

## Υπενθυμίζεται

- $q^2 = 1/250.000$
- $q = 1/500$
- $2pq = 1/250$
- Δεν χρειάζεστε αυτά για να λύσετε την άσκηση



$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/16$   
 = η αναλογία των αλληλομόρφων  
 που οι G & H  
 μοιράζονται από τον παππού τους

**A.  $1/4$**  = αναλογία των αλληλομόρφων του παππού που έχεις = Πιθανότητα να είσαι φορέας

**B.  $1/16$**  = αναλογία των αλληλομόρφων του παππού που **εσύ** και ο **ξαδελφός σου** μοιράζεστε =  $1/4 \times 1/4$

**C.  $1/1000$**  = η πιθανότητα ότι **εσύ** και ένα **άσχετο άτομο** είστε φορείς =  $1/4 \times 1/250$

**D.  $1/62.500$**  = η πιθανότητα ότι οποιαδήποτε άτομα του γενικού πληθυσμού είναι και τα δύο φορείς =  $(1/250)^2$

**Διασταυρώσεις μεταξύ πρώτων  
εξαδέλφων αυξάνει τον κίνδυνο  
πάνω από 60 φορές**

# Αιμομιξία

- **Ατομικά:** Αυξάνει τον κίνδυνο να έχεις ομοζυγωτία για σπάνια υποτελή αλληλόμορφα
- **Πληθυσμοί:** Καταλήγουν σε ένα πλεόνασμα ομοζυγωτών σε σύγκριση με το τυχαίο ζευγάρι

Η ομομικτική κατάπτωση στους ανθρώπους μέσω φαινομένων ιδρυτή



Figure 38-12 AN AMISH CHILD WITH ELLIS-VAN CREVELD SYNDROME.



# Φαρμακογενωμική

- Η χρήση των πληροφοριών από την αλληλουχία του DNA και τη δομή των Πληθυσμών για τη μέτρηση και την πρόβλεψη της αντίδρασης των ατόμων στα φάρμακα
- Εξατομικευμένα φάρμακα
- Γρηγορότερες κλινικές δοκιμές
- Λιγότερες παρενέργειες του φαρμάκου

## Μερικά γονιδιακά προϊόντα αλληλεπιδρούν με τα φάρμακα

- Πρωτεΐνες χημικά ενεργοποιούν ή απενεργοποιούν φάρμακα
- Άλλες άμεσα επάγουν ή εμποδίζουν τη δράση του φαρμάκου
- Γονίδια ελέγχουν τις παρενέργειες

# Μερικά Παραδείγματα

- 10% των Αφροαμερικανών έχουν πολυμορφικά αλληλόμορφα της Glucose-6-phosphate dehydrogenase που οδηγούν σε αιμολυτική αναιμία όταν δίνεται το αντιελονοσιακό φάρμακο primaquine.
- 0.04% των ατόμων είναι ομόζυγα για αλληλόμορφα της ψευδοχολινεστεράσης που αδυνατούν να απενεργοποιήσουν το φάρμακο - χαλαρωτικό μυός - succinylcholine, οδηγώντας σε αναπνευστική παράλυση
- Πολλά πολυμορφικά αλληλόμορφα του γονιδίου της N-ακυλοτρανσφεράσης (NAT2) με μειωμένη (ή αυξημένη) ικανότητα να απενεργοποιούν το φάρμακο.
  - Ορισμένα άτομα αναπτύσσουν περιφερικές νευροπάθειες σε αντίδραση με το φάρμακο
  - Μερικά αλληλόμορφα του NAT2 συνδέονται με ευαισθησία σε διάφορες μορφές καρκίνου

# Μερικά Παραδείγματα

- ~10% των Καυκάσιων είναι ομόζυγοι για αλληλόμορφο του γονιδίου CYP2D6 του Κυτοχρώματος P450 που δεν μεταβολίσει το φάρμακο debrisoquine για την υπέρταση, οδηγώντας σε επικίνδυνη αγγειακή υπόταση
- Ασθενείς ομόζυγοι για ένα αλληλόμορφο με έλλειμμα στο ιντρόνιο 16 του γονιδίου angiotensin-converting enzyme (ACE) δεν ευνοούνται από το υπερτασικό φάρμακο enalapril, σε αντίθεση με άλλους ασθενείς

## Συλλογή δεδομένων αντίδρασης στα φάρμακα

- Όλοι αυτοί οι φαινότυποι συνδέονται με ειδικά αλληλόμορφα των γονιδίων
- Ταυτοποίηση πληθυσμών που δείχνουν ειδικές αντιδράσεις σε ένα φάρμακο
- Σε αρχικές κλινικές δοκιμές είναι πιθανό να ταυτοποιηθούν άτομα που αντιδρούν καλά ή κακά



# Δημιουργία Γενετικών Προτύπων

- Σάρωση των πληθυσμών με μεγάλο αριθμό δεικτών SNP
- Εύρεση δεικτών που συνδέονται με φαινοτύπους εξειδικευμένης αντίδρασης σε φάρμακα
- Είναι ενδιαφέρον αλλά όχι απαραίτητο να ταυτοποιηθούν τα ακριβή γονίδια που εμπλέκονται
- Μπορεί να δουλέψει και με «συνδεδεμένους πληθυσμούς» χωρίς να απαιτείται λεπτομερής πληροφορία για την ασθένεια στο οικογενειακό ιστορικό

# Πρόβλημα: Η συλλογή τεράστιου όγκου δεδομένων

- Οι γιατροί συλλέγουν τεράστιες ποσότητες δεδομένων
  - Ηλικία, φύλο, βάρος, πίεση, ιστορικό οικογενειακών ασθενειών, ημερομηνία έναρξης ασθένειας κλπ
  - Δεδομένα καρκίνων: μέγεθος όγκου τοποθεσία, στάδιο, κλπ
  - Ειδικά δεδομένα για κάθε τύπο ασθένειας
- Πρέπει να ενσωματωθούν χιλιάδες SNPs που συνδέονται με μερικούς από τους κλινικούς παράγοντες σε σύνθετες συσχετίσεις

# Η χρήση των προτύπων

Τα γενετικά προφίλ νέων ασθενών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για χορήγηση πιο αποτελεσματικών φαρμάκων χωρίς παρενέργειες

Μπορούν επίσης να επιταχύνουν τις κλινικές δοκιμές με τον έλεγχο αυτών που πιθανώς να αντιδρούν καλά

Μπορούν να «σώσουν» φάρμακα που δεν λειτουργούν σε όλους ή που έχουν παρενέργειες σε μερικούς

## Οι εφαρμογές στον πραγματικό κόσμο

- Πολλές φαρμακευτικές τώρα συλλέγουν γενετικά δεδομένα στις κλινικές τους δοκιμές
- Τα δεδομένα αναμένεται να δημοσιευτούν
- Γενετικές ενδείξεις για τη χρήση φαρμάκων είναι ήδη διαθέσιμες
- Σχεδιάζεται η χορήγηση του φαρμάκου με το test

# Πολύ-γονιδιακά πρότυπα SNP

- Μερικές 100δες έως 1000δες SNPs θα συνδεθούν με ιατρικώς σημαντικά αλληλόμορφα τα επόμενα ~10 χρόνια
- Οι απλότυποι θα μειώσουν που χρειάζεται να σαρωθεί (ένα SNP δίνει πληροφορίες για μια ομάδα συνδεδεμένων γονιδίων)
- Μερικά γονίδια θα αποδειχθεί ότι εμπλέκονται σε πολλά σημαντικά μονοπάτια

## Πράγματι χρειαζόμαστε τέτοιες πληροφορίες;

- Γενετικός προκαθορισμός και πιθανή διάκριση
- Ακόμη και απλά τεστ για λήψη φαρμάκου μπορεί να αποκαλύψουν σημαντικές ιατρικές πληροφορίες για κινδύνους καρκίνου, καρδιοπάθειας κλπ

**Καταστρέφει η μοντέρνα ιατρική τη  
γονιδιακή μας δεξαμενή;**

**Το να κρατάς στη ζωή ανθρώπους με υποτελείς  
γενετικές ασθένειες μειώνει την  
προσαρμοστικότητα του πληθυσμού μας;**

**Άνθρωποι με μη θεραπεύσιμες γενετικές  
ασθένειες θα έπρεπε να  
«παρακινούνται» να μην κάνουν παιδιά;**

**Άνθρωποι με κακά γονίδια θα έπρεπε  
υποχρεωτικά να στείρωνονται;**