

Ihre Namen: _____

Übung 2: Populationsgenetik 2, Drift und Selektion

In der Vorlesung haben Sie ein Modell für Selektion kennengelernt. Heute wollen wir uns mit Hilfe von Simulationen intensiver mit den Konsequenzen von Selektion auf die Dynamik von Allelen innerhalb einer Population beschäftigen. Dies ist die Grundlage für Evolution durch natürliche Selektion wie Darwin sie bereits vor über 150 Jahren beschrieben hat: Eine Variante hat innerhalb der Population (oder Art) einen Vorteil und wird sich im Laufe der Zeit durchsetzen.

Teil 1: Gerichtete Selektion

Wählen Sie in POPULUS das Model *Natural Selection -> Selection on a Diallelic Autosomal Locus*. Hier wird der Effekt von Selektion modelliert und zwar genau nach den Prinzipien, die Sie bereits aus der Vorlesung kennen. Es wird weiterhin von einem Locus mit zwei Allelen und drei Genotypen ausgegangen. Die Population wird als unendlich groß angenommen. Das bedeutet auch, dass es keine Drift gibt. Tatsächlich werden die Kurven in diesem Versuchsteil nicht simuliert, sondern einfach vom Computer berechnet. (Man sagt: Es ist ein deterministisches Modell.)

1) Betrachten Sie zunächst die standardmäßig vorgegebenen Einstellungen für *Fitness/Selection Coeffs*. Was bedeuten die Parameter w_{AA} , w_{Aa} und w_{aa} ?

2) Können Sie allein aus den gegebenen Zahlen ablesen welches der beiden Allele einen Selektionsvorteil besitzt?

3) Lassen Sie die Simulation mit den vorgegebenen Einstellungen laufen indem Sie auf *View* klicken. Was wird im ausgegebenen Graph dargestellt? Entspricht das Ergebnis Ihren Erwartungen?

4) Simulieren wir nun eine Population in dem das A Allel dominant ist und einen Fitnessvorteil von 50% hat. Wie müssen Sie in diesem Fall die Werte von w_{AA} , w_{Aa} und w_{aa} ändern?

5) Ändern Sie nun den Fitnessvorteil des A Allels und betrachten Sie Situationen mit unterschiedlichen Fitnessvorteilen (5%, 10% und 20%). Wie verändert dies die Form dieses Graphen?

6) Im Folgenden wollen wir untersuchen, wie sich im Vergleich zu oben Selektion unterscheidet, wenn die vorteilhafte Mutation *A* rezessiv ist. Simulieren Sie eine rezessive Mutation mit einem Fitnessvorteil von 20%. Welche Fitnesswerte müssen Sie gegenüber einer dominanten Mutation von 20% ändern? Betrachten Sie die Dynamik der Allele vor allem in der Anfangsphase. Haben Sie eine Erklärung für die Unterschiede zwischen der dominanten und der rezessiven Situation?

7) Betrachten Sie nun die Phase, in der das positiv selektierte Allel kurz vor der Fixierung steht (d.h. die Frequenz nähert sich 1). Vergleichen Sie die dominante und rezessive Simulation, indem Sie eine zweite Simulation über Model *Natural Selection* -> *Selection on a Diallelic Autosomal Locus* starten. Aktivieren Sie im Ausgabefenster durch mehrmaliges Klicken auf *Options* -> *Finer Grid* ein Gitternetz, was das Ablesen erleichtert. Außerdem können Sie in das Ausgabefenster hinein zoomen wenn Sie mit der Maus einen Kasten ziehen. Mit *Options* -> *Reset Graph* können Sie das Ausgabefenster wieder zurücksetzen. Bei welchen der beiden Situationen wird das selektierte Allel schneller fixiert? Hätten Sie dies erwartet? Fällt Ihnen eine mögliche Erklärung dafür ein?

8) Bis jetzt haben wir nur Situationen betrachtet in denen das *A* Allel eine Startfrequenz von 10% hatte. Klicken Sie nun auf *Six Initial Frequencies* und prüfen Sie, wie sich diese Anfangsfrequenz einer vorteilhaften, rezessiven Mutation darauf auswirkt, wie schnell sie in der Population fixiert wird. Erklären Sie intuitiv Ihre Erkenntnisse. Sehen Sie ähnlich starke Effekte im dominanten Fall?

9) Was bedeutet die obige Erkenntnis für neue positiv selektierte Mutationen, die in einer Population auftauchen? Spielt Dominanz und Rezessivität dort eine wichtige Rolle? Probieren Sie dies aus mit *One Initial Frequency* und *Initial Frequency = 0,01* und 500 Generationen.

10) Ein besonders extremer Fall von Selektion ist eine letale Mutation (d.h. Träger dieser Mutation haben eine Fitness von 0, sie haben keine Nachkommen). Welche Unterschiede sehen Sie hier zwischen dem dominanten und dem rezessiven Fall? Simulieren Sie hierzu ein letales *a* Allel für beide Fälle.

11) Häufig wird in Modellen angenommen, dass Mutationen sich intermediär verhalten, d.h. sie haben im homozygoten Zustand einen doppelt so großen Effekt wie in Heterozygoten. Vergleichen Sie die Dynamik einer additiven Mutation mit den völlig dominanten und rezessiven Fällen aus Übung 6 und 7. Welche Unterschiede sehen Sie?

12) Eine Mutation in menschlichen Populationen hat in den letzten Jahren besondere Aufmerksamkeit erhalten. Für das Gen *CCR5* gibt es ein bestimmtes Allel, genannt *CCR5-Δ32*, welches im homozygoten Zustand Resistenz gegen den Virus-Stamm *HIV-1* verleiht und den Ausbruch der *AIDS*-Erkrankung verhindert. In einigen europäischen Populationen hat dieses Allel eine Frequenz von 15%, während es in Afrika sehr selten ist (Nigeria ~ 2%).

Wissenschaftler haben sich nun die Frage gestellt, ob sich die weltweite Häufigkeit des $\Delta 32$ -Allels durch Selektion aufgrund von Infektionen mit *HIV* in nächster Zeit ändern wird. Dabei muss in Betracht gezogen werden, dass das Risiko einer *HIV*-Erkrankung in Europa und Afrika stark unterschiedlich ist. Während das Risiko in Europa bei ca. 2% liegt, ist es in Teilen Afrikas bei 20% oder sogar darüber. Versuchen Sie diese Situationen in Europa und Afrika getrennt zu modellieren, um eine Prognose über die Zunahme des $\Delta 32$ -Allels treffen zu können (Das $\Delta 32$ -Allel würde in Ihren Simulationen die Rolle des *A* Allels übernehmen). Gehen sie der Einfachheit halber davon aus, dass mit *HIV*-Infizierte Personen ohne homozygoten $\Delta 32$ -Allel keine reproduzierenden Nachkommen zeugen. Welche Fitness-Werte müssten Sie dann für Europa und Afrika eintragen? (Hinweis: Überlegen Sie hierzu wie groß der Anteil der Nachkommen ist, den die jeweiligen Genotypen durch das *HIV*-Infektionsrisiko verlieren)

13) Wie sieht es mit der Zunahme des Resistenz-Allels in den kommenden Generationen in Europa und Afrika aus? Warum? (Achten Sie auf die unterschiedlichen Startfrequenzen)

14) Was sagen Ihre Simulationen darüber aus, nach wie vielen Generationen das Allel in Europa bzw. Afrika fixiert wäre?

15) Es wurde in der Geschichte bisweilen die Meinung vertreten, dass man durch Selektion den Genpool der Menschheit verbessern könne. Diese Idee der Eugenik wird heute vor allem wegen moralisch-ethischer Bedenken nicht mehr vertreten. Die Idee eines optimierten Genpools existiert jedoch sehr wohl in der Tier- und Pflanzenzucht. Hier gibt es aber auch einige praktische Bedenken. Nehmen Sie an, ein Tierzüchter möchte ein seltenes rezessives a Allel (Frequenz von $a = 1\%$) aus seiner Herde beseitigen. Dieses führt bei homozygoten aa -Individuen zu einem ungewollten Phänotyp, der leicht erkennbar ist. Also schließt er alle diese Individuen in seinem Zuchtprogramm von der Fortpflanzung aus. Versuchen Sie diesen Fall zu simulieren. Überlegen Sie welche Startfrequenz das A Allel hat und welche Fitnesswerte Sie eingeben müssen. Kann der Züchter so das a Allel in wenigen Generationen eliminieren?

Teil 2: Zusammenspiel von Selektion und Drift

Im ersten Teil der Übung sind wir vom Fall ausgegangen, dass sich eine positiv selektierte Mutation immer durchsetzen wird (über kurz oder lang). Dabei haben wir den Effekt von genetischer Drift völlig außer acht gelassen. Mit dem nächsten Modell wollen wir nun Drift zusätzlich zu Selektion betrachten.

16) Wählen Sie in POPULUS das Modell *Mendelian Genetics -> Drift and Selection*. Machen Sie sich mit den verschiedenen Einstellungsmöglichkeiten vertraut. Welcher Parameter in diesem Modell ist für die Drift zuständig?

17) Simulieren Sie nun in diesem Modell eine dominante Mutation mit Fitnessvorteil 20%, Startfrequenz 10% und setzen sie *Population Size* (N) = 500. Vergleichen Sie die Dynamik der Allele hier mit einer Simulation in einer unendlich großen Population (benutzen Sie dazu wieder das Model *Natural Selection -> Selection on a Diallelic Autosomal Locus* und vergleichen Sie beide Ausgabefenster untereinander). Worin unterscheiden sie sich? Was ist für diesen Effekt verantwortlich?

18) Wiederholen Sie Ihre Simulationen, aber verringern sie die Populationsgröße (auf 100, 50 und 10). Lassen Sie die Simulationen mehrmals mit den verringerten Populationsgrößen laufen. Setzt sich das positiv selektierte Allel immer durch? Erklären Sie Ihre Beobachtungen.

19) Wir wollen den in Übung 17 und 18 beobachteten Effekt etwas genauer quantifizieren. Setzen Sie die Fitnesswerte auf $w_{AA} = 1,0$, $w_{Aa} = 0,9$ und $w_{aa} = 0,9$. Setzen Sie die Startfrequenz $p = 0,5$ und *Runtime (generations)* auf 500 Generationen. Lassen Sie nun für die Populationsgrößen $N = 10$, 20 und 50 jeweils 40 Simulationen laufen, und verfolgen Sie dabei, wie häufig das A-Allel fixiert ($p = 1$) und wie häufig das a-Allel fixiert ($p = 0$). Notieren Sie Ihre Ergebnisse in der Tabelle und geben Sie diese dann in die Excel-Tabelle des Dozenten ein um den Durchschnitt aller Gruppen zu ermitteln.

	$N = 10$		$N = 20$		$N = 50$	
	$p = 1$	$p = 0$	$p = 1$	$p = 0$	$p = 1$	$p = 0$
Gruppe:						
Durchschnitt aller Gruppen:						

20) Welchen Einfluss hat die Populationsgröße auf die Fixierung des A-Allels in Ihren Simulationen? Was können Sie darüber sagen, wie sich genetische Drift auf den Ausgang der natürlichen Selektion auswirkt?

21) Bleiben beide Allele bei großen oder bei kleinen Populationen (zeitlich) länger erhalten? Woran liegt das?

22) Verdoppeln Sie nun den Selektionskoeffizienten der Mutation aus Übung 19 ($w_{AA} = 1,0$, $w_{Aa} = 0,8$ und $w_{aa} = 0,8$) und wiederholen Sie die Versuchsreihe. Notieren Sie Ihre Ergebnisse hier und geben Sie diese dann in die Excel-Tabelle des Dozenten ein um den Durchschnitt aller Gruppen zu ermitteln.

	$N = 10$		$N = 20$		$N = 50$	
	$p = 1$	$p = 0$	$p = 1$	$p = 0$	$p = 1$	$p = 0$
Gruppe:						
Durchschnitt aller Gruppen:						

23) Vergleichen Sie Ihre Ergebnisse mit den Werten aus Übung 20. Können Sie einen Zusammenhang zwischen Populationsgröße, Selektionskoeffizienten und der Fixierungswahrscheinlichkeit $\pi(p)$ des positiv selektierten Allels erkennen?