

Ihre Namen: _____

Übung 3: Populationsgenetik 3, Komplexere Formen natürlicher Selektion

In dieser Übung werden Sie sich mit komplexeren Formen der Selektion beschäftigen. Bitte beachten Sie, dass man in diesem Programm immer einen Punkt statt einem Komma eingeben muss bei den Zahlen.

Teil 1: Gerichtete Selektion (Fortsetzung)

Zunächst betrachten Sie bitte Selektion ohne genetische Drift. D. h. Sie benutzen wieder das Modell, in dem die Population unendlich groß ist. Klicken Sie in *Populus* auf das Modell *Natural Selection* -> *Selection on a Diallelic Autosomal Locus*.

1a) Sie haben im letzten Kurstag gerichtete Selektion simuliert und die Dynamik des positiv selektierten Allels betrachtet. Simulieren Sie erneut ein positiv selektiertes, dominantes A Allel mit einem Selektionsvorteil von 20% und einer Startfrequenz von 10%. Betrachten Sie nun aber den **Frequenzverlauf der Genotypen** (Klicken Sie bei *Plot Options* auf *Genotypic frequency vs t*). Die Genotypfrequenzen können einfach mit der Hardy-Weinberg-Formel berechnet werden (siehe Y-Achse), da auch hier eine Zufallspaarung von Allelen stattfindet, allerdings nachdem Selektion die Allelfrequenz in der Generation davor verändert hat. Bei welcher Frequenz des A-Allels beobachten Sie die meisten Heterozygoten? Ändert sich dies, wenn Sie den Selektionskoeffizienten erhöhen?

1b) Ändern Sie die Fitnesswerte so, dass die positiv selektierte Mutation A nun **rezessiv** ist. Vergleichen Sie den Verlauf der Heterozygoten (in blau) mit der vorherigen Simulation, in der die positiv selektierte Mutation dominant war. Was für Unterschiede sehen Sie? Können Sie diese erklären? Erinnern Sie Sich an den vorigen Kurstag!

2a) Ein weiterer Graph ist das sogenannte **Phasendiagramm** (unter *Plot Options* -> Δp vs p). Es beschreibt die Differenz in der Frequenz des A Allels von einer Generation zur nächsten, ausgehend von der Frequenz in der aktuellen Generation. Suchen Sie das Maximum des Graphen. Können Sie diesen Wert im Frequenzdiagramm (*Plot Options* -> p vs t) wiederfinden? Was bedeutet dieser Wert? Warum schneidet das Phasendiagramm bei 0 und 1 die X-Achse?

2b) Können Sie aus dem Phasendiagramm direkt ablesen, welches der beiden Allele fixieren wird? Wie würde sich das Phasendiagramm ändern, wenn Sie Selektion simulieren, bei dem das *a* Allel und nicht *A* einen Vorteil besitzt?

3a) Der letzte Graph (*Plot Options* -> \bar{w} vs p) stellt die **durchschnittliche Fitness** in der Population in Abhängigkeit von der Allelfrequenz dar. Setzen Sie die Fitnesswerte auf $w_{AA} = 1$, $w_{Aa} = 1$ und $w_{aa} = 0,8$. Können Sie aus diesem Graphen ablesen, welches der beiden Allele fixieren wird?

3b) Der Wert von w im vorliegenden Beispiel ist für $p = 0$ gleich 0,8 und für $p = 1$ gleich 1,0. Können Sie erklären wieso?

Teil 2: Heterozygotenvorteil (Überdominanz), Beispiel Sichelzellenanämie

Das **Sichelzellen-Allel** (im Folgenden mit *a* bezeichnet) ist weit verbreitet in Teilen Afrikas, Indiens und des Nahen Ostens. Es wirkt sich in mehrfacher Weise auf Blutzellen aus. In homozygoter Form verursacht es bei roten Blutkörperchen unter Sauerstoffstress Formveränderungen, was wiederum eine Erkrankung namens **Sichelzellenanämie** hervorruft.

Homozygote (*aa*) sterben oft in jungen Jahren und haben daher eine geringe durchschnittliche Fitness. Das Sichelzellen-Allel vermittelt aber auch **Resistenz gegenüber Malaria**, sowohl in *aa*- als auch in *Aa*-Individuen. Das bedeutet, dass Heterozygote die höchste Fitness aufweisen, da sie vor Malaria geschützt sind und nicht an der beschriebenen Form der Anämie leiden.

4a) Nehmen wir eine Population an, in der Malaria verbreitet genug ist, so dass Heterozygote für das Sichelzellen-Allel maximale Fitness ($w_{Aa} = 1$) haben. *AA*-Individuen besitzen eine relative Fitness von 0,9 und *aa*-Individuen eine Fitness von 0,3. Diese Fitnesswerte entsprechen Abschätzungen aus West-Afrikanischen Populationen. Untersuchen Sie die Selektion auf das Sichelzellen-Allel. Führen Sie mehrere Simulationen durch (in *Populus* im Modell *Natural Selection* -> *Selection on a Diallelic Autosomal Locus*) und betrachten Sie das **p-t-Diagramm**, wobei Sie **die Anfangsfrequenz des A-Allels variieren**. Probieren Sie auch mindestens eine Anfangsfrequenz über 0,9 aus. Was passiert mit der Allelfrequenz im Laufe der Zeit? Welchen Einfluss hat die Startfrequenz? Benutzen sie zur Veranschaulichung auch die *Six Initial Frequencies* Option.

4b) Nehmen wir nun an, die **Malaria wütet besonders stark**, so dass AA-Individuen einen stärkeren Nachteil gegenüber Heterozygoten haben, z.B. $w_{AA} = 0,8$. Was für Veränderungen für die Dynamik der Allele beobachten Sie?

5a) Betrachten wir erneut die derzeitige Situation in West-Afrika ($w_{AA} = 0,9$, $w_{Aa} = 1$, $w_{aa} = 0,3$). Die theoretische Populationsgenetik liefert eine **Formel zur Berechnung der erwarteten Gleichgewichtsfrequenz** eines Allels unter Überdominanz (rechts). Berechnen Sie \hat{p} mit Hilfe der obigen Formel. Stimmt der Wert mit dem des p - t -Diagramms überein?

$$\hat{p} = \frac{w_{Aa} - w_{aa}}{2w_{Aa} - w_{AA} - w_{aa}}$$

5b) Berechnen Sie mit Hilfe von \hat{p} nun die Gleichgewichtsfrequenz der an Sichelzellenanämie Leidenden, d.h. die **Häufigkeit des aa-Genotyps**. Stimmt Ihr berechneter Wert mit dem aus dem *Genotypfrequenz-t*-Diagramm überein? Wenn Heterozygote einen Vorteil haben, warum führt dann Selektion nicht zu einer **gänzlich aus Heterozygoten** bestehenden Population?

6) Betrachten wir nun **das Δp - p -Diagramm (Phasendiagramm)**. Welche Form hat dieser Graph? Was können Sie mithilfe dieses Graphs bezüglich der Dynamik der Allele vorhersagen? Was passiert an den Schnittpunkten mit der X-Achse? Wie viele dieser Punkte gibt es in diesem Graph? (**Tipp:** zur besseren Sichtbarkeit setzen Sie $w_{AA} = 0,5$, ein hypothetischer Fall, in dem die Heterozygoten einen starken Vorteil auch gegenüber den AA-Individuen haben).

7) Wiederholen Sie nun die Simulationen und betrachten Sie dabei nun das \bar{w} - p -Diagramm. Sehen Sie eine Verbindung zwischen dem Δp - p -Diagramm und dem \bar{w} - p -Diagramm, bezüglich wichtiger Punkte (z.B. Maxima, Achsenschnittpunkte)? Können Sie an der Form des \bar{w} - p -Diagramms erkennen, in welche Richtung Selektion die Frequenz des A-Allels (p) bewegen wird? Was bedeutet dies für die Fitness der gesamten Population?

8a) Betrachten wir wieder unsere natürliche Ausgangspopulation mit $w_{AA} = 0,9$, $w_{Aa} = 1$ und $w_{aa} = 0,3$. Nehmen wir an, dass Malaria plötzlich **kein Problem mehr** darstellt. Es gibt zwar noch kein Medikament dagegen, aber man könnte dies erreichen, indem man die Überträger der Krankheit (*Anopheles*-Stechmücken) beseitigt. Dies wird seit einigen Jahrzehnten durch das Ausbringen von Insektiziden in betroffenen Gebieten versucht. Wie würden Sie die Fitnesswerte ändern, wenn in unserer untersuchten Population die Stechmücke erfolgreich **ausgerottet** wurde? Was passiert nun mit dem Sichelzellen-Allel, wenn es bei seiner **früheren Gleichgewichtsfrequenz** (aus Übung 5a) startet?

8b) Was passiert mit den **heterozygoten Trägern** des Sichelzellen-Allels? Gibt es sie nach **50 bzw. 100 Generationen** immer noch? Falls ja, warum?

Teil 3: Heterozygotennachteil (Unterdominanz), Beispiel synthetische Chromosomen

Bei Unterdominanz sind beide **homozygoten** Genotypen **fitter** als der **heterozygote**. Dies ist in natürlichen Populationen relativ selten zu beobachten, es gab dazu jedoch in den 70er Jahren Laborexperimente von G.G. Foster und Kollegen mit *Drosophila melanogaster*. Dort wurden zwei verschiedene **synthetische Chromosomen** hergestellt, die jeweils im homozygoten Zustand zu adulten Fliegen führten, im heterozygoten Zustand entstand jedoch kein lebensfähiger Embryo.

9) Vollziehen Sie das Experiment von Foster als Simulation nach. Nehmen sie an, A und a seien die zwei synthetischen Chromosomen und gehen Sie davon aus, dass homozygote Fliegen optimale Fitness haben, der heterozygote Zustand aber **letal** ist. Stellen sie die entsprechenden Fitnesswerte ein und beginnen Sie mit einer Anfangsfrequenz für A nahe 0, und gehen Sie danach damit **schrittweise nach oben**. Betrachten Sie den p - t -Graphen. Ändert sich am Fixierungsverhalten der Allele etwas? Benutzen sie alternativ auch die *Six Initial Frequencies* Option.

10a) Betrachten Sie nun das Δp - p -Diagramm. Was unterscheidet dieses Diagramm von dem aus Übung 6? Generell unterscheidet man **stabile** von **instabilen Gleichgewichtspunkten**. Was könnte damit gemeint sein? Wie viele stabile bzw. instabile Punkte haben Sie hier und im Fall von Übung 6?

10b) Wie sieht das \bar{w} - p -Diagramm aus? Inwieweit **unterscheidet** es sich von dem bei **überdominanter** Selektion? Haben Sie eine Erklärung für die **Form** dieser Kurve?

11) Foster und Kollegen haben ein **zweites Experiment** durchgeführt, bei dem sie eines der synthetischen Chromosomen mit **Wildtyp-Chromosomen** gemischt haben. Wir bezeichnen im Folgenden das Wildtyp-Chromosom mit A und das synthetische mit a . In den Experimenten stellte sich heraus, dass Wildtyp-Homozygote (AA) maximale Fitness hatten, synthetische Homozygote

(aa) relativ dazu aber nur 60%. Heterozygote waren wieder letal. Betrachten Sie wiederum das p - t -Diagramm und benutzen Sie wieder **mehrere Startfrequenzen**. Was ändert sich? Sehen Sie sich auch die $^{\circ}p$ - p und \bar{w} - p -Diagramme an. Wie kann es sein, dass sich manchmal das **schlechtere Allel** durchsetzt?

12a) Auch im Fall von Unterdominanz lässt sich der **Gleichgewichtspunkt** mit Hilfe der Formel aus Übung 5 berechnen.

Berechnen Sie diesen für das Experiment aus Übung 11. Wie groß ist \hat{p} ?

12b) Starten Sie eine Simulation mit der **Startfrequenz** genau an diesem Wert. Was beobachten Sie? Ist so etwas in natürlichen Populationen **realistisch**?

Teil 4: Der Effekt von Drift bei Über- und Unterdominanz

Bis jetzt haben wir bei Über- und Unterdominanz den Effekt von Gendrift außer Acht gelassen. Dies wollen wir nun nachholen. Öffnen Sie dazu das Modell *Mendelian Genetics* -> *Drift and Selection*.

13a) Simulieren Sie einen Fall von Überdominanz mit $w_{AA} = 0,8$, $w_{Aa} = 1$ und $w_{aa} = 0,8$ in einer Population der Größe $N = 500$. Wie hoch ist der berechnete Gleichgewichtspunkt?

13b) Starten Sie mit unterschiedlichen Allelfrequenzen inklusive einer Startfrequenz genau am berechneten Gleichgewichtspunkt. Was sind Ihre Erwartungen bezüglich der Dynamik der Allele?

13c) Verringern Sie die Populationsgröße auf $N = 50$. Was für Veränderungen sehen Sie? Was passiert, wenn Sie Populationsgröße auf $N = 10$ verringern? Lassen Sie diesen Fall ein paar Mal laufen.

14) Simulieren Sie nun einen unterdominanten Fall mit $w_{AA} = 1$, $w_{Aa} = 0,8$ und $w_{aa} = 1$ in einer Population der Größe $N = 500$. Starten sie mit einer Anfangsfrequenz von $p = 0,5$ und lassen Sie mehrere Simulationen laufen. Was beobachten Sie? Entspricht das Ergebnis Ihren Überlegungen aus **Übung 12b**?