

第二章

影响遗传平衡的因素

产生HWE的条件

- 在随机交配的大群体中，如果没有外来因素干扰（包括人为的和自然的）的情况下，基因和基因型频率将代代相同

影响遗传平衡的因素

- **系统过程（systematic process）**
 - 如迁移、突变和选择。系统过程对遗传组成的影响，在数量和方向上都是可以预期的
- **分散过程（dispersive process）**
 - 分散过程与群体大小（容量）有关，例如群体再分为亚群体（subpopulation）和亚群体隔离、有限群体中的随机交配、抽样效应和随机飘移等，对这类过程，群体遗传组成变化的方向是不可预测的，但其变化幅度是可以预测的

迁移对基因频率的影响

- 原来的亚群体中基因A的频率为 p_0
- 每个世代由另一亚群体迁入比率为 m 的个体外来亚群体中基因A的频率为 p_m
- 那么群体中基因A来自外来亚群体的概率为 $p_m \times m$
- 原来群体的概率为 $p_0(1-m)$

迁移对基因频率的改变量

$$p_1 = p_m \times m + p_0(1 - m) = m(p_m - p_0) + p_0$$

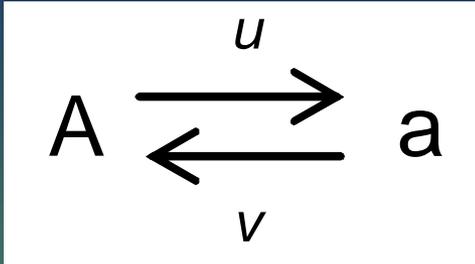
$$\Delta p = p_1 - p_0 = m(p_m - p_0)$$

如果迁移是发生在 t 个亚群体都向一个初始亚群体迁移，那么上式应为

$$p_1 = \sum_{i=1}^t m_i p_{m_i} + p_0 (1 - \sum_{i=1}^t m_i) = \sum_{i=1}^t m_i (p_{m_i} - p_0) + p_0$$

$$\Delta p = \sum_{i=1}^t m_i (p_{m_i} - p_0)$$

突变



$$\Delta p = vq_0 - up_0$$

$$\Delta q = up_0 - vq_0 = -\Delta p$$

从上式可知，当某一等位基因获得大于遗失时，则其频率增加；然而当频率增加后，其遗失也随着增加。所以，某一等位基因频率增加到一定程度后又会减少，直至最后达到平衡为止。

平衡时的基因频率

$$\Delta q = up - vq = 0$$

$$\hat{q} = \frac{u}{u + v}$$

从 q_0 到 q 的时间 (证明!)

$$n = \frac{1}{u + v} \ln \frac{q_0 - \hat{q}}{q - \hat{q}}$$

例子

- 例如， $u=0.0003$ ， $v=0.0002$ 。
- 平衡时a的频率为0.6。
- 在一个起始群体中， $q_0=0.10$ ，群体到达 $q=0.20$ 需要的世代为

$$n = \frac{1}{0.0003 + 0.0002} \ln \frac{0.1 - 0.6}{0.2 - 0.6} = 4463$$

选 择

- 选择是改变群体基因频率的一个最重要、也是最有效的手段
- 选择有自然选择和人工选择之分
- 选择的主要后果是群体内基因频率的改变
- 连续世代的基因频率间的关系
- 基因频率的变化
- a 基因频率减少至某一特定值所需的代数

自然选择

- 在一定自然条件下，群体内某些基因型个体比起另一些基因型个体具有更高的成活率和生殖率，因此这些基因型个体在群体中就会占居优势并逐渐代替其他基因型而形成新的群体或新的种；如果优势基因型和其他基因型都能生存下来，不同基因型就分布在它们最适宜的地域，成为亚群体或地理亚种。这种在自然界的条件下，由于群体内不同基因型个体成活率和生殖率间的差异而造成的选择称为自然选择。

人工选择

- 在人工条件下，例如在作物杂交育种过程中，从杂种群体中选去具有优良性状的单株作育种材料，淘汰那些不符合育种目标的个体，这实质上是选择对人有利的基因型，淘汰对人不利基因型。所以，选择实际上是决定群体内不同基因型个体的繁殖比例。

适合度与选择系数

- 假定有两种基因型个体AA和aa各100个，AA个体的繁殖成活率为1，aa个体为0.9，那么我们可以说，aa的适合度为AA的0.9。所以适合度（ W ）是指某基因型能繁殖成活后代的相对能力，其值在0和1之间。
- 在这里，AA和aa的适合度分别为 $W_{AA}=1$ 和 $W_{aa}=0.9$ 。令 $s=W_{AA}-W_{aa}=1-0.9=0.1$ ，则一般称 s 为对aa基因型被淘汰而不能繁殖后代的个体在群体中所占的百分率，是选择强度的一个指标即选择系数。该例 $s=0.1$ 说明，基因型aa有的个体不能繁殖后代。

适合度的显隐性

- 无显性 (加性)



- 部分显性



- 完全显性



- 超显性



不利于隐性基因的部分选择

基因型	AA	Aa	aa	总和
选择前的基因型频率	p_0^2	$2p_0q_0$	q_0^2	1
适合度	1	1	$1-s$	
选择后的基因型频率	p_0^2	$2p_0q_0$	$(1-s)q_0^2$	$1-sq_0^2$

连续世代的基因频率间的关系

- 选择一代后基因a的频率为

$$q_1 = \frac{(1-s)q_0^2 + p_0q_0}{1-sq_0^2} = \frac{q_0(1-sq_0)}{1-sq_0^2}$$

- 任意两个连续世代

$$q_{n+1} = \frac{(1-s)q_n^2 + p_nq_n}{1-sq_n^2} = \frac{q_n(1-sq_n)}{1-sq_n^2}$$

基因频率的变化量

- 选择一代后基因a频率的变化为

$$\Delta q = q_1 - q_0 = \frac{q_0(1 - sq_0)}{1 - sq_0^2} - q_0 = -\frac{sp_0q_0^2}{1 - sq_0^2}$$

- 当 q_0 较小时， Δq 与 q_0^2 成比例， Δq 会很小，所以企图通过选择淘汰稀少的隐性基因几乎是不可能的。
- 在纯系内选择是无效的，因为这时 $q=0$ 或 $q=1$ ，所以 $\Delta q=0$ 。

a基因频率减少至某一特定值 所需的世代数

$$sn = \left[\frac{1}{q} + \ln \frac{1-q}{q} \right] \Big|_{q_0}^{q_n} = \frac{q_0 - q_n}{q_0 q_n} + \ln \frac{q_0 (1 - q_n)}{q_n (1 - q_0)}$$

例子

- 例如， $s=0.001$ ，求群体中隐性个体的比率由50%减少到1%所需的世代数 n 。

$$q_0 = \sqrt{0.50} = 0.7071$$

$$q_n = \sqrt{0.01} = 0.10$$

$$sn = \left[\frac{1}{q} + \ln \frac{1-q}{q} \right] \Big|_{q_0}^{q_n} = \frac{q_0 - q_n}{q_0 q_n} + \ln \frac{q_0 (1 - q_n)}{q_n (1 - q_0)}$$

$$0.001 \times n = \frac{0.7071 - 0.10}{0.7071 \times 0.10} + \ln \frac{0.7071(1 - 0.10)}{0.10(1 - 0.7071)} = 11.665$$

- 因此， $n=11665$

不利于隐性基因的完全选择，即 $s=1$

基因型	AA	Aa	aa	总和
选择前的基因型频率	p_0^2	$2p_0q_0$	q_0^2	1
适合度	1	1	0	
选择后的基因型频率	p_0^2	$2p_0q_0$	0	$1-q_0^2$

连续世代的基因频率间的关系

- 选择一代后基因a的频率为

$$q_1 = \frac{(1-s)q_0^2 + p_0q_0}{1-sq_0^2} = \frac{q_0(1-sq_0)}{1-sq_0^2} = \frac{q_0}{1+q_0}$$

- 连续n个世代后

$$q_n = \frac{q_0}{1+nq_0}$$

$$n = \frac{q_0 - q_n}{q_0q_n}$$

有利于杂型合子的选择

基因型	AA	Aa	aa	总和
选择前的基因型频率	p_0^2	$2p_0q_0$	q_0^2	1
适合度	$1-s_1$	1	$1-s_2$	
选择后的基因型频率	$(1-s_1)p_0^2$	$2p_0q_0$	$(1-s_2)q_0^2$	$1-s_1p_0^2-s_2q_0^2$

连续世代的基因频率间的关系

- 选择一代后基因a的频率为

$$q_1 = \frac{(1-s_2)q_0^2 + p_0q_0}{1-s_1p_0^2 - s_2q_0^2} = \frac{q_0(1-s_2q_0)}{1-s_1p_0^2 - s_2q_0^2}$$

- 基因频率a的变化量为

$$\Delta q = q_1 - q_0 = \frac{p_0q_0(s_1p_0 - s_2q_0)}{1-s_1p_0^2 - s_2q_0^2}$$

平衡时的基因频率

$$\hat{p} = \frac{s_2}{s_1 + s_2}$$

$$\hat{q} = \frac{s_1}{s_1 + s_2}$$

- 平衡时的基因频率完全由两种同型合子的选择系数决定，而与原始群体的基因频率无关。因为 s_1 和 s_2 是常数，所以这个平衡是稳定的。

例子

- 在非洲有些地区的镰刀形细胞贫血基因 Hb^S 的频率很高。例如根据调查，基因型 $Hb^S Hb^S$ 、 $Hb^A Hb^S$ 和 $Hb^A Hb^A$ 的频率分别为0.012、0.388和0.600，所以基因 Hb^S 的频率高达0.206。
- 而纯合体 $Hb^S Hb^S$ 的生存繁殖率都很低，据估计其适合度为杂合体的0.25，即 $Hb^S Hb^S$ 的选择系数是 $s=1-W=0.75$ 。

例子

- 基因Hb^S的频率q=0.206

$$s_1 = \frac{s_2 \hat{q}}{\hat{p}} = \frac{0.75 \times 0.206}{0.794} = 0.195$$

- 这就是说，杂型合子Hb^AHb^S的适合度为1时，同型合子Hb^AHb^A的适合度是1 - s₁=0.805。
- 适合度表现出超显性

例子

- 为什么Hb^AHb^S的适合度高于Hb^AHb^A呢？
- 据调查，前者的红血球内含有两种血红蛋白：一种是抵抗疟疾感染的血红蛋白，一种是阻止溶血的正常血红蛋白。在疟疾盛行的地区，自然Hb^AHb^S比Hb^AHb^A更适于生存。
- 在疟疾被控制后，Hb^S基因频率也就随着迅速下降。

选择中的搭车效应

- 假设等位基因B和b为中性基因，且都存在于研究群体中，同时位点A和位点B是连锁的。遗传型AA、Aa和aa有不同的选择系数，如果基因b对A和a是独立的，即b和A结合形成配子的频率等于b和a结合形成配子频率，那么不管3种基因型AA、Aa和aa的适合性如何，都将对基因b（当然也对B）的遗传分离没有影响
- 但如果A基因与b是连锁，则Ab配子与ab配子的频率不一样，其选择结果情况将大不相同。例如，A和b结合的频率高于a和b结合的频率，则A和b是联合的，只要联合存在，那么基因A在群体中的基因频率的改变必然伴随着b基因频率的改变。如果选择有利于AA，群体中A基因频率上升，从而基因b的频率也随之上升，这种现象称为搭车效应（Hitch-hiking effect）

选择中的搭车效应

- 在随机交配群体中，联合将随着世代的增加、引起重组的增加而将逐渐消失，或者说如果有足够的时间，b和A的联合状态将消失，随之搭车效应也就停止。
- 在小群体中，随机漂移也将影响这种联合。但如果选择使得A得到固定的速度比之联合消失的速度为快，即可能在A得到固定时，联合还未消失。
- 在连锁非常紧密的情况下，可能发生搭车效应，此时只要基因频率固定下来，搭车效应也停止。
- 一般来说，连锁愈松散，搭车效应停止愈早，反之，连锁愈紧密，搭车效应停止愈迟，选择强度愈大，对搭车的基因愈有利。

突变和选择的联合效应

- 如果突变和选择对基因频率的影响方向相同，那么基因频率的变化相比突变或选择时单独基因频率的变化更要快些。
- 但是，如果方向相反，那么它们的效应就会相抵消，最后形成一个稳定的平衡状态。

突变和选择的联合效应

- 假定对隐性个体不利，选择系数为 s ；突变发生的方向是由A至a，每一世代的突变率为 u 。选择的作用是减少a基因频率，即减少 q 值；突变的作用是增加 q 值。在随即交配群体中每一世代 q 值的净变化是：

$$\Delta q = u(1 - q) - sq^2(1 - q)$$

突变和选择的平衡

$$\Delta q = u(1 - q) - sq^2(1 - q) = 0$$

$$\hat{q} = \sqrt{\frac{u}{s}}$$

- 这是一个稳定的平衡，能很好解释如下事实：对隐性有害个体通常总有一定的比例存留在自然群体中而不能全部消失。因为这样的群体中，是通过突变才把隐性基因保存下来， u 值通常是很小的。

突变率的估计

$$\hat{q} = \sqrt{\frac{u}{s}}$$

- 只要测定出 s ，就根据基因频率可估算出 u 。人类各种基因的自发突变率大多是根据这个公式估得的。
- 例如，人类中全色盲是属常染色体隐性遗传。据调查，约8万人中有一个全色盲，全色盲的平均子女数约为正常人的一半（ $s=0.5$ ）。

$$q^2 = \frac{1}{80000}$$

$$u = sq^2 = 0.6 \times 10^{-8}$$

隐性致死基因的突变率

- 当隐性个体aa为致死时，即s=1，则aa基因型的频率等于突变率：

$$\hat{q} = \sqrt{u}$$