



Populationsgenetik og Hardy-Weinberg-ligevægt

Denne vejledning indeholder tre opgaver omkring populationsgenetik og Hardy-Weinberg-ligevægt samt brug af statistiske tests.

Opgave 1. MN-blodtyper

I mennesket findes en lang række forskellige genetisk bestemte blodtypesystemer. De mest kendte er nok AB0- og Rhesus-systemerne. Et andet blodtypesystem er det såkaldte MN-blodtypesystem, som bestemmes af et enkelt gen Glycophorin A (GPA). I GPA-genet findes to co-dominante alleler M og N. Så vidt vides er der ingen selektionsforskel mellem de tre forskellige fænotyper i MN-blodtypesystemet. Nedenstående figur viser en alignment af et udsnit af MN-genet af henholdsvis N- og M-allellen.

Blodtype N 5' - ... GCA UUA AGU ACC ACU GAG GUG ... - 3'

Blodtype M 5' - ... GCA UCA AGU ACC ACU GGG GUG ... - 3'

1. Angiv baseret på ovenstående figur forskellene i M- og N-proteinets primærstruktur i det udvalgte område.
2. Giv forslag til hvordan man kan bestemme en persons blodtype i MN-blodtypesystemet.

Fordelingen af blodtyper i MN-blodtypesystemet er blevet bestemt ud fra en stikprøve af frivillige studerende på to forskellige Filippinske universiteter. Det ene universitet, University of the Philippines-Diliman her forkortet UPD, er landets største universitet hvor studerende kommer fra hele landet. Det andet universitet, Isabela State University her forkortet ISU, er et lille universitet hvor de studerende primært kommer fra lokalområdet.

Blodtype	UPD	ISU
MM	19	43
MN	15	7
NN	17	9

Antal elever i stikprøver fra to forskellige universiteter i Filippinerne.

3. Angiv allelfrekvenserne for M- og N-allellerne på de to universiteter.
4. Forklar ved hjælp af en statistisk undersøgelse af hvorvidt stikprøven på det lokale universitet ISU er i Hardy-Weinberg-ligevægt.

Fortsættes næste side

Bioteknologi 6, Tema 13 – Øvelser og opgaver

Linkadresserne fungerer pr. 1.11.2012. Forlaget tager forbehold for evt. ændringer i adresserne

En statistisk undersøgelse af blodtyperne på University of the Philippines-Diliman (UPD) er vist herunder.

	Observeret (O)	Forventet (F)	$(O - F)^2 / F$
MM	19	13,79	1,97
MN	15	25,46	4,30
NN	17	11,75	2,35
Total	51	51	$X^2 = 8,61$, P-værdi = 0,0135

Udregnede allelfrekvenser er $f(M) = 0,52$; $f(N) = 0,48$.

5. Skriv en konklusion på undersøgelserne vist i figur 2 og figur 3 og giv mulige forklaringer på eventuelle afvigelser fra HW-ligevægten.

Referencer

Frequency Distribution of Blood Groups AB0, MN and Rh Factor in Philippine Cosmopolitan, Regional and the National Populations. Ruth Marian S. Guzman, Ricardo Noel R. Gervasio, Ian Kendrick C. Fontanilla, Ernelea P. Cao. Science Diliman, Vol 21, No 2 (2009).

Opgave 2. DNA-profiler

I Danmark har vi et landsdækkende DNA-register der indeholder DNA-profiler fra personer som er eller tidligere har været sigtet for en forbrydelse der kan give fængsel i 18 måneder eller derover. Politiet kan hurtigt lave en søgning i DNA-registret hvis de har DNA-spor fra et gerningssted.

I Danmark bruges et standardiseret testsystem til at lave DNA-profiler der undersøger 10 forskellige såkaldte STR-loci. Et STR-locus er et sted i genomet hvor et kort stykke DNA (2-8 basepar) er gentaget mellem 2 og 40 gange. Disse loci er ekstremt variable da de har en meget højere mutationsrate end resten af genomet. Mutationerne er typisk såkaldte længdemutationer hvor antallet af den repetitive sekvens enten formindskes eller forøges under kønscelledannelsen. Læs mere om STR-loci og retsgenetik i Bioteknologi 6, siderne 54-56 og 77-85.

1. Giv forslag til hvordan man kan undersøge en persons genotype i et bestemt STR-locus.

I et locus med navnet D3S1358 der benyttes i Danmark, er sekvensen AGAT gentaget mellem 11 og 19 gange i folk af svensk herkomst. Allelfrekvenserne i ovennævnte locus i en svensk population baseret på 311 tilfældigt udvalgte svenskere ses i tabel 1. Genotypen opskrives som antal gentagelser i personens to homologe kromosomer, eksempelvis betyder 11,13 at personen er heterozygot og har de to alleller med 11 og 13 gentagelser.

Allel (antal AGAT gentagelser)	Allelfrekvens
11	0,003
12	0,000
13	0,002
14	0,148
15	0,283
16	0,199
17	0,196
18	0,153
19	0,016

Allelfrekvenser i D3S1358-locus.

2. Beregn under antagelse af Hardy-Weinberg-ligevægt i populationen, den forventede genotypfrekvens for henholdsvis genotyperne 15,15 og 13,16.
3. Beregn under antagelse af Hardy-Weinberg-ligevægt i populationen, hvilke to genotyper man vil forvente er mest hyppige i populationen.

De 10 loci man benytter i Danmark, er alle fra forskellige kromosomer. Ved beregning af den samlede sandsynlighed for at en DNA-profil vil matche et fundet spor ved et tilfælde, antager man at de 10 loci nedarves uafhængigt af hinanden.

4. Forklar hvorfor det er rimeligt at antage at de 10 loci nedarves uafhængigt af hinanden.

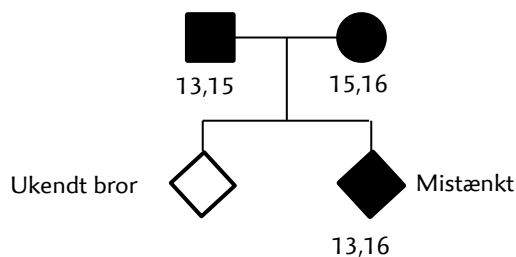
Fortsættes næste side

Bioteknologi 6, Tema 13 – Øvelser og opgaver

Linkadresserne fungerer pr. 1.11.2012. Forlaget tager forbehold for evt. ændringer i adresserne

I retssager har forsvarsadvokater i mange år forsøgt at så tvivl om DNA-profilers bevismæssige styrke. Et af de argumenter man tit hører fremført, er at de beregnede sandsynligheder for at den mistænkte matcher et fundet DNA-spor ved et tilfælde hvis ikke han er gerningsmanden, er forkerte. Hovedargumentet er ofte at der ikke tages højde for den mistænkte familierelationer.

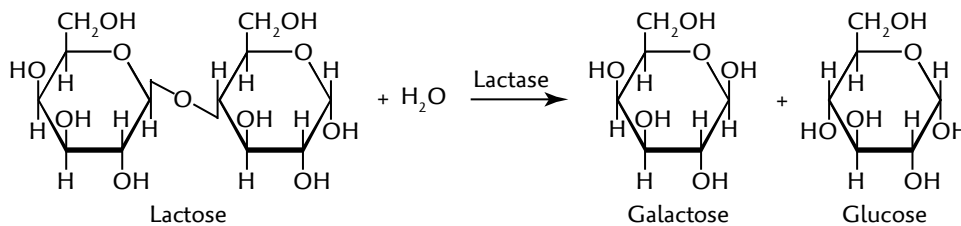
Figuren herunder viser et familiestamtræ for en mistænkt, hans forældre og en bror der blev bortadopteret lige efter fødslen. På stamtræet står genotyperne i D2S1358-locuset hos forældrene og den mistænkte. Broderen ved man ikke hvor befinder sig, og derfor har man ikke kunne DNA-teste vedkommende. Den mistænkte DNA-profil er blevet undersøgt, og den matcher en profil fundet på gerningsstedet. Sandsynligheden for at den mistænkte DNA-profil ved et tilfælde matcher det spor der er fundet på gerningsstedet hvis ikke den mistænkte har efterladt det pågældende spor, er beregnet til at være $1,1 \cdot 10^{-9}$ altså 1,1 ud af en milliard.



- Angiv sandsynligheden for at den ukendte bror har arvet samme genotype som den mistænkte fra deres fælles forældre alene baseret på ovenstående stamtavle.
- Diskuter hvorvidt den mistænkte bør dømmes for forbrydelsen udelukkende baseret på DNA-beviserne.

Opgave 3. Lactose-intolerans

Lactose, også kaldet mælkesukker, er en disaccharid der hos mennesket ikke kan optages fra tarmene. Evnen til at nedbryde lactose til glucose og galactose, der herefter kan optages i kroppen, skyldes produktion og udskillelse af enzymet lactase fra tarmvæggens celler til tarmen. Næsten alle mennesker producerer som spædbørn lactase, men evnen til at producere lactase mindskes betragteligt hos mange mennesker i den tidlige barndom. Folk der ikke længere producerer store nok mængder af lactase kan ikke nedbryde lactose, og indtagelse af produkter med lactose som eksempelvis mælk og andre mejeriprodukter, medfører osmotisk ubalance i tarmsystemet og generelt ubehag. Disse symptomer kalder vi med en fællesbetegnelse for lactoseintolerans. Den biokemiske nedbrydning af lactose er vist herunder.



1. Angiv hvilke enzymgruppe lactase tilhører, begrund dit svar.

På videnskab.dk kunne man den 21. maj 2010 i artiklen: 'Mælk giver større chance for overlevelse' læse følgende:

Normalt mister pattedyr denne evne¹, fordi lactase-genet slår fra efterhånden, som ungerne vokser op. Mennesker var ingen undtagelse indtil for omkring 7000 år siden, hvor der pludselig skete noget, der vendte op og ned på det hele, fortæller Jacobus Boomsma.

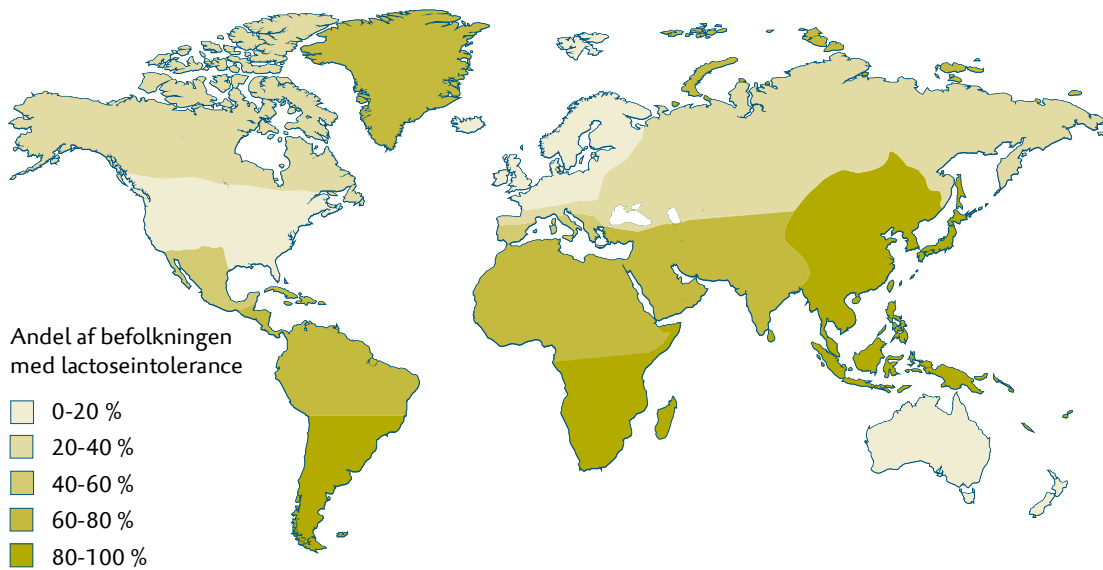
»Dengang opstod der nogle genmutationer blandt kvægdrivere i Østeuropa. Mutationen forhindrede lactasegenet i at lukke ned. De mennesker, der fik denne mutation, blev altså ved med at have lactase i tarmen og kunne derfor tåle mælk gennem hele livet. På det tidspunkt var man begyndt at tæmme kvæg, og mutationen må være opstået tilfældigt blandt kvægavlere.«

¹ Evnen til at danne lactase

Den i artiklen omtalte mutation er ikke opstået i den proteinkodende del af lactasegenet, men i et såkaldt enhancer-område ca. tyvetusind basepar foran lactasegenet på kromosom 2.

2. Giv en mulig forklaring på hvordan en mutation uden for et proteinkodende gen kan påvirke produktionen af et enzym.

Fortsættes næste side



Figuren viser andelen af folk med lactose-intolerans i forskellige populationer.

3. Giv en evolutionær forklaring på udbredelsen af lactose-intolerans hos mennesker. Inddrag ovenstående figur i din besvarelse.

Undersøgelser har vist at flere forskellige mutationer kan gøre mennesket i stand til at producere laktat hele livet. En af de mest udbredte, og den vi finder i folk med europæisk baggrund som er beskrevet i artiklen ovenfor, skyldes en dominant mutation hvor det oprindelige C i enhancer-regionen er muteret til et T. I en undersøgelse af 188 personer fra Utah, USA har man bestemt genotypen af hver person, resultaterne er vist i tabellen herunder.

Genotype	Antal
CC	83
TC	48
TT	57
I alt	188

4. Vis ved hjælp af en statistisk test at fordelingen i ovenstående tabel ikke er i Hardy-Weinberg-ligevægt.

Fortsættes næste side

Bioteknologi 6, Tema 13 – Øvelser og opgaver

Linkadresserne fungerer pr. 1.11.2012. Forlaget tager forbehold for evt. ændringer i adresserne

I den samme undersøgelse har man inddelt populationen i to delpopulationer. Den ene delpopulation er af europæisk oprindelse, mens den anden er af afrikansk oprindelse. Resultaterne er vist i nedenstående tabel.

Genotype	Europæisk oprindelse	Afrikansk oprindelse
CC	7	76
TC	33	15
TT	52	5
I alt	92	96

Resultatet af to statistiske undersøgelser af de to delpopulationer er vist i nedenstående tabel.

Delpopulation	$p = f(C)$	$q = f(T)$	Forventet $N \cdot p^2$	Forventet $N \cdot 2pq$	Forventet $N \cdot q^2$	X^2	p-værdi
Europæisk oprindelse (N=92)	0,255	0,745	5,98	34,96	51,06	0,3	0,86
Afrikansk oprindelse (N=96)	0,870	0,130	72,66	21,72	1,62	9,3	0,01

5. Skriv en konklusion på undersøgelsen hvor du giver en mulig forklaring på resultaterne vist i de tre ovenstående tabeller.

Referencer

Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Nat Genet. 2002 Feb; 30(2): 233-7.

Mælkedrikningens historie. Sidsel Sangild. Kaskelot 186.