

Mutaatio

PopGen 2011

17.11.2011

Original slides by Outi Savolainen

Mutaatio

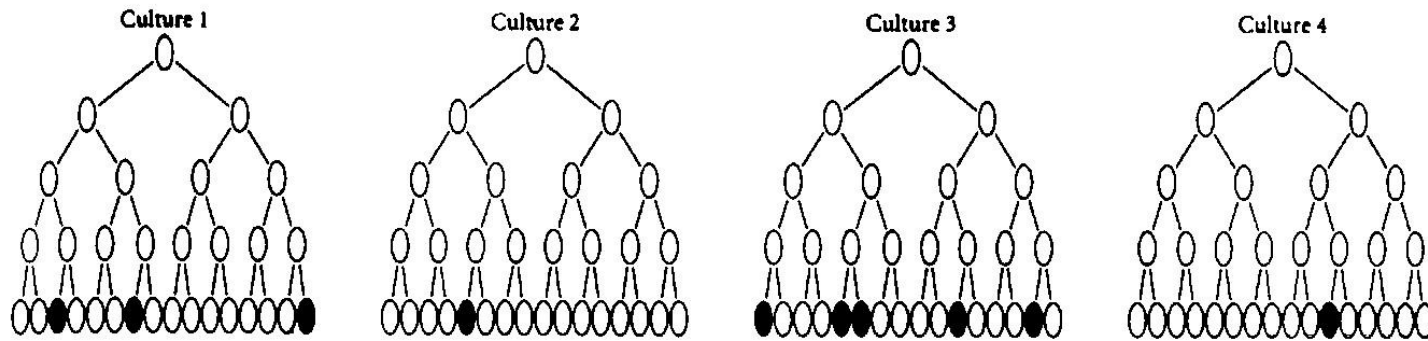
1. Satunnainen: spontaani ja indusoitu mutaatio
2. Mutaation luonne: erilaisia malleja
3. Mutaatiotaajuuden estimointi
4. Mutaatio ja takaisinmutaatio
5. Mutaatio ja satunnaisajautuminen
6. Koko genomin mutaatiovauhdin U arviointi ja valinnan vaikutus
7. Mutaatio ja valinta

FIGURE 10.12 Two hypotheses for the origin of mutations for phage resistance in bacteria. Luria and Delbrück's experiment was designed to determine which hypothesis is correct. In both A and B, the pedigrees of bacteria in several cultures, each derived from a single cell, are shown. Bacteria are exposed to phage in the fourth generation. Shaded cells carry a mutation for phage resistance. It is assumed (and experimentally demonstrated) that a small minority of cells are resistant. (A) Under the hypothesis that exposure to phage directly induces muta-

tions for resistance, the few resistant cells should be distributed at random among the cultures. (The mathematical description of the expected frequency distribution is called the Poisson distribution). (B) Under the hypothesis that mutations for resistance occur at random, before exposure to phage, resistant cells will be "clumped" in certain cultures and absent in all others, because mutations in ancestral cells are inherited by multiple descendants. (After Stent and Calendar 1987.)

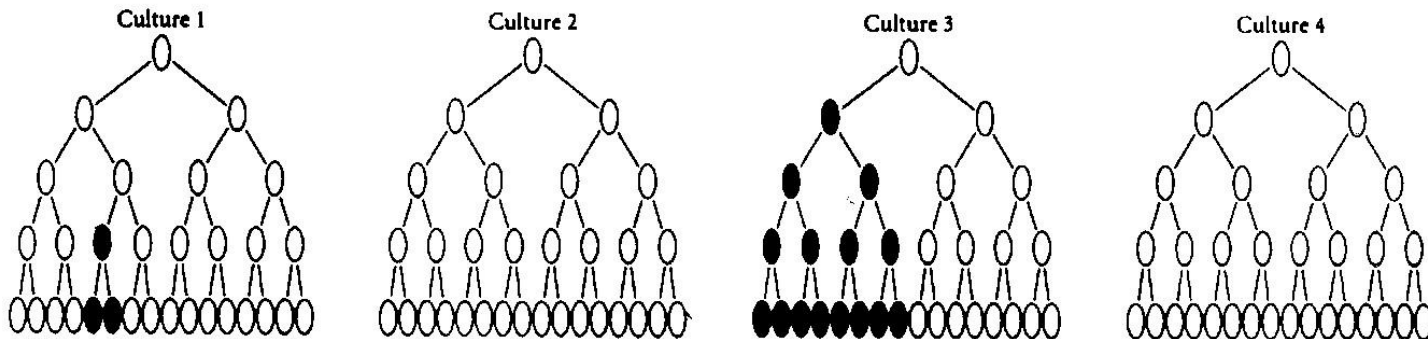
(A) Mutation induced by environment

YMP AIH MUTAAT



(B) Random mutation

SATTU MAN VAR



Mutaatio
luonne:
mutaatio on
sattuman-
varainen

Epigeneettinen mutaatio Cubas *et al.* 1999. Nature.

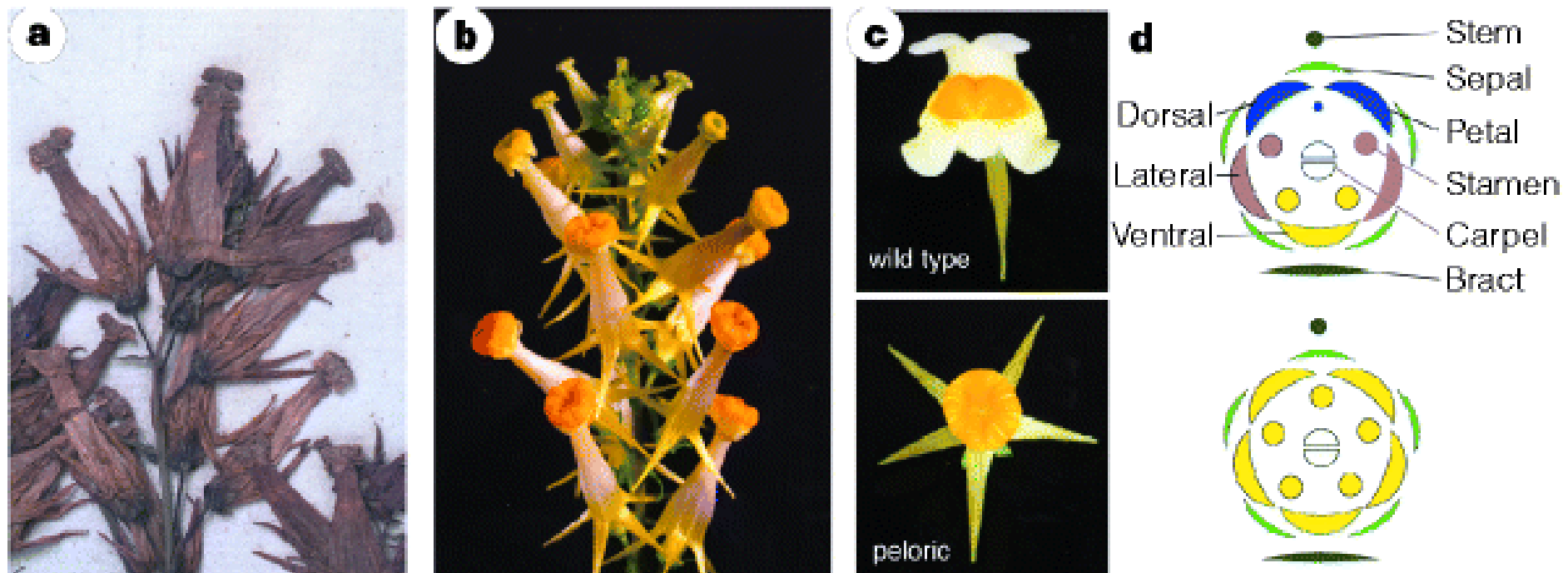


Figure 1 Wild-type and peloric *Linaria vulgaris* flowers. **a**, Original herbarium specimen of peloric *Linaria* inflorescence collected by Linnaeus, London. **b**, Peloric *Linaria* inflorescence from a living specimen. **c**, Face view of a wild-type *Linaria* flower compared to a peloric mutant. **d**, Floral diagrams of wild-type (top) and peloric (bottom) flowers showing the relative positions of different organs, with identities indicated by colours: blue (dorsal) brown (lateral) yellow (ventral). The wild-type flower has an axis of dorsoventral asymmetry orientated such that the upper part is nearer the stem whereas the lower part is nearer to the subtending leaf. The peloric flower is radially symmetrical.

-mutantin *Lcyc* geeni on voimakkaasti metyloitu, perinnöllinen, joskus palautuva

Mol pop gen mutaatiomallit

- Infinite-allele model (IAM)

- tarkastele kokonaista alleelia

- jokainen uusi mutaatio tuottaa uuden alleelin, eri alleelit eivät ole sukua toisilleen

- geeni, jossa 1000 bp => 4^{1000} mahd. alleelia

- molekulaarista taustaa ei välttämättä tunneta (esim. entsyymigeenit)

- yksinkertaistettu malli

$$\theta = \frac{4N_e\mu}{4N_e\mu + 1}$$

- Stepwise mutation model (SMM)

- erikoistapaus

- insertiot ja deleetiot, alleelien sukulaissuhteet selvillä, uuden alleelin pituus samankaltainen, eroaa yhden tai kahden toiston verran

- mutaation seurauksena voi syntyä myös jo olemassa olevia alleeleita: syntyvän muuntelun määrä ja heterotsygotia odotetaan olevan pienempiä kuin IAM

- mikrosatelliitit

- Infinite-sites model

-tarkastellaan ääretöntä määrää nukleotidipaikkoja, jokainen mutaatio osuu uuteen paikkaan ja tuottaa uuden alleelin

$$\theta = 4N_e\mu$$

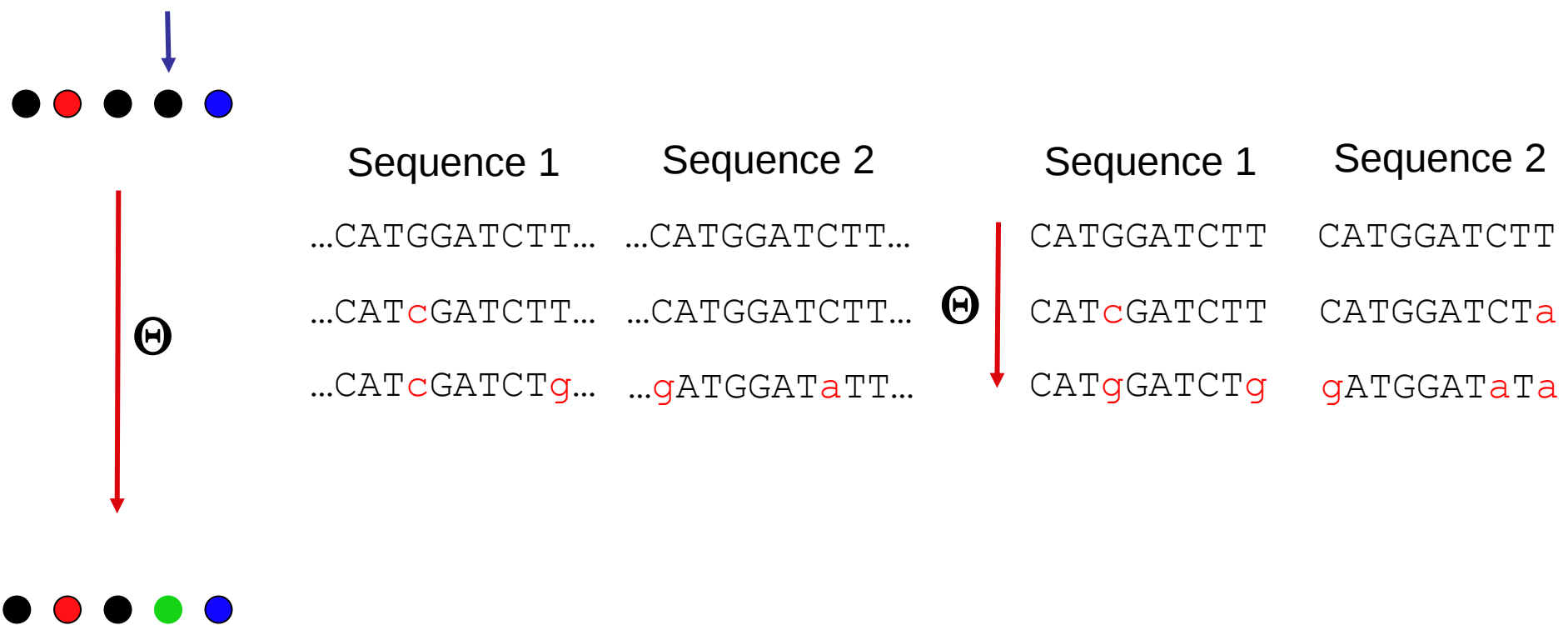
- Finite-sites model

-rajallinen määrä nukleotidipaikkoja, mutaatio voi osua samaan paikkaan useamman kerran

Infinite Allele

Infinite Site

Finite Site



- voidaan määrittää vain samankaltaisuus-erilaisuus

-mutaatio tuottaa uuden alleelin
- mutaatio osuu aina uuteen paikkaan
- mutaatio muuttaa nukleotideja vapaasti

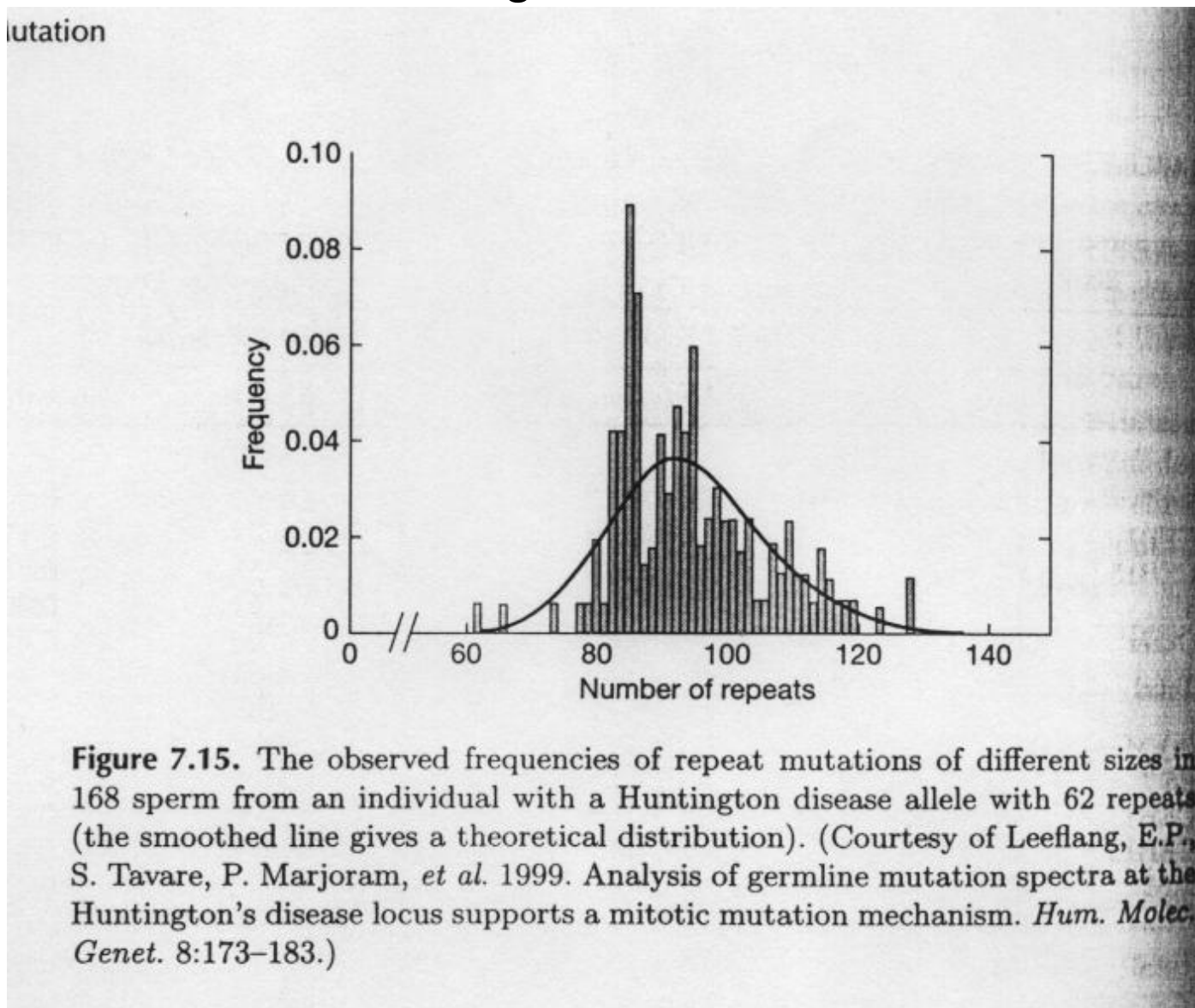
Mutaatio Leeflang et al. 1999

-26 yksilöä,
>3500 siittiötä,
alussa
fenotyypeissä
27-62 toistoa (15
normaali)

-mutaatiofrek-
venssi kasvoi
toistojen määrän
kasvaessa (82
->92%)

-keskimääräinen
alleelikoon
muutos kasvoi
toistojen määrän
kasvaessa

-mitoottisia
mutaatioita



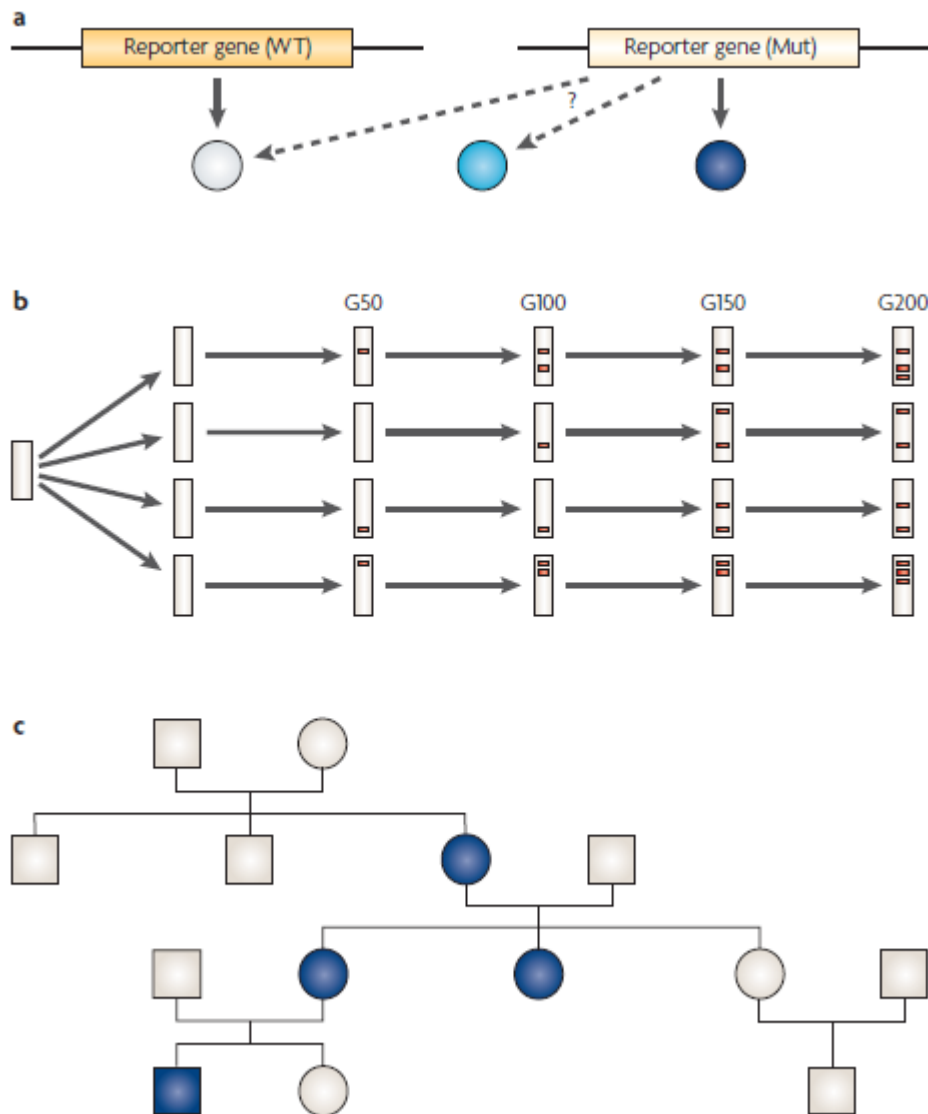


Figure 2 | **Experimental methods for molecular mutation rate estimation.**

Three methods are shown for reporter genes (a), mutation-accumulation lines (b) and pedigree approaches (c). Some mutations might yield incomplete or subtle phenotypes that might be missed in reporter gene screens (a). The rectangles in panel b represent chromosomes that accumulate mutations (red) across generations in the mutation-accumulation line approach. Individuals who carry a new mutation in the pedigree approach (c) are represented by a blue square or circle. Mut, mutant; G, generation; WT, wild type.

Neutraalimuuntelu, mutaatiotaajuuden estimointi

d. Estimointi lajien väliseen
divergenssiin perustuen, ei-
valinnan vaikutuksen alla
olevat nukleotidipaikat

$$r = K/(2T) = \mu$$

Baer *et al.* 2007 NatRevGenet

Mutaatiotaajuus molekyyli evoluutioon perustuen

Odotettu nukleotidikorvautumisten taajuus neutraaleissa nukleotidipaikoissa $r = \mu$ (/nukleotidipaikka/vuosi)

Esimerkki: keskimääräinen divergenssi neutraaleissa paikoissa kahden lajin välillä $K_s = 0.03$. Lajiutuminen 5 MYA.

Substituutiotaajuus $r = K_s / (2T)$ on yhtä kuin mutaatiotaajuus

$$r = 0.03 / (2 \times 5 \times 10^6) = 3 \times 10^{-9}$$

Näkyvät mutaatiot

- yksittäisessä lokuksessa mutaatio harvinainen, taajuuden estimointiin tarvitaan laajamittaisia kokeita
- spontaanit mutaatiot ja takaisinmutaatiot viidessä hiiren turkin väriin vaikuttavassa lokuksessa (7×10^6 yksilöä)

TABLE 8.1 Spontaneous mutation rates at five specific coat-color loci in mice (Schlager and Dickie, 1971).

<i>Locus</i>	<i>Number of gametes tested</i>	<i>Number of mutations</i>	<i>Mutation rate ($\times 10^{-6}$)</i>	<i>95% confidence limits ($\times 10^{-6}$)</i>
<i>Mutations from wild type (forward)</i>				
<i>Nonagouti</i>	67,395	3	44.5	9.2–130.1
<i>Brown</i>	919,699	3	3.3	0.7–9.5
<i>Albino</i>	150,391	5	33.2	10.8–77.6
<i>Dilute</i>	839,447	10	11.9	5.2–21.9
<i>Leaden</i>	243,444	4	16.4	4.5–42.1
Total	2,220,376	25	11.2	7.3–16.6
<i>Dominant mutations (backward)</i>				
<i>Nonagouti</i>	8,167,854	34	4.2	2.9–5.8
<i>Brown</i>	3,092,806	0	0	0–1.2
<i>Albino</i>	3,423,724	0	0	0–1.1
<i>Dilute</i>	2,307,692	9	3.9	1.8–11.1
<i>Leaden</i>	266,122	0	0	0–13.9
Total	17,236,978	43	2.5	1.8–3.4

Mutaatiotaajuus koko genomia kohti

from Hedrick 2000

TABLE 8.8 The mutation rate per genome standardized by the effective size of the genome (G_e) compared to the size of the total genome (G) and the number of cell replications per sexual generation (Rep./Gen.) (Drake *et al.*, 1998).

Species	G_e/G	Rep./Gen.	Mutation rate			
			Sexual generation		Replication	
			G	G_e	G	G_e
<i>C. elegans</i>	0.225	9.1	0.16	0.036	0.018	0.004
<i>D. melanogaster</i>	0.094	25	1.5	0.14	0.058	0.005
Mouse	0.030	62	30	0.9	0.49	0.014
Human	0.025	400	64	1.6	0.16	0.004

G_e/G , toiminnallisten geenien osuus genomista

Rep/Gen, solujakautumisten määrä suvullista sukupolvea kohti

Huom: viimeisen sarakkeen estimaattien yhdenmukaisuus G_e/rep

Mutaatiotaajuuden estimointi – ”post genomic”

Table 3. A comparison of pre- and post-genomic estimates of mutation rate parameters (μ_n , U_D , U_T) in model species

Organism	Pre-genomic estimate		Post-genomic estimate		
	μ_n	U_D	μ_n	U_D	U_T
<i>S. cerevisiae</i>	2.2×10^{-10}	10^{-5} – 10^{-3}	3.3×10^{-10}		0.32
<i>C. elegans</i>	2.3×10^{-10}	0.005	2.1×10^{-8}	0.48	2.1
<i>D. melanogaster</i>	3.4×10^{-10}	0.02–0.1	8.4×10^{-9}	1.2	

μ_n , mutaatiotaajuus/nukleotidi; U_D , haitallisten mutaatioiden taajuus/genomi kelpoisuuteen perustuen; U_T , kokonaismutaatiotaajuus/genomi

-post-genomiset taajuusestimaatit korkeampia kuin pre-genomiset
-mutaatiotaajuuteen vaikuttaa sekvenssi ja sijainti genomissa:
genomin sisällä vaihtelua taajuudessa

4. Mutaatio ja takaisinmutaatio

A muuttuu a:ksi frekvenssillä μ , takaisinmutaatiofrekvenssi a:sta A:ksi ν

$$p_t = (1 - \mu)p_{t-1} + \nu(1 - p_{t-1})$$

-tasapainoalleelifrekvenssi

$$\hat{p} = \frac{\nu}{\mu + \nu}$$

Frekvenssin muutos mutaation seurauksena

from Hartl and Clark 1997

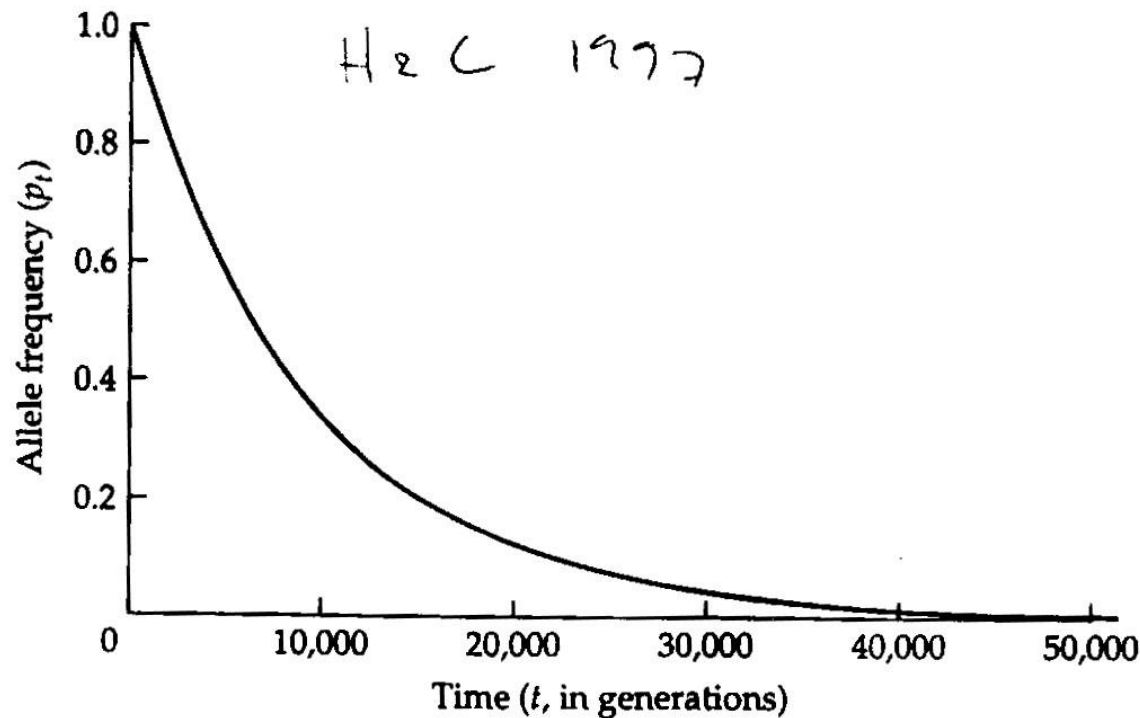
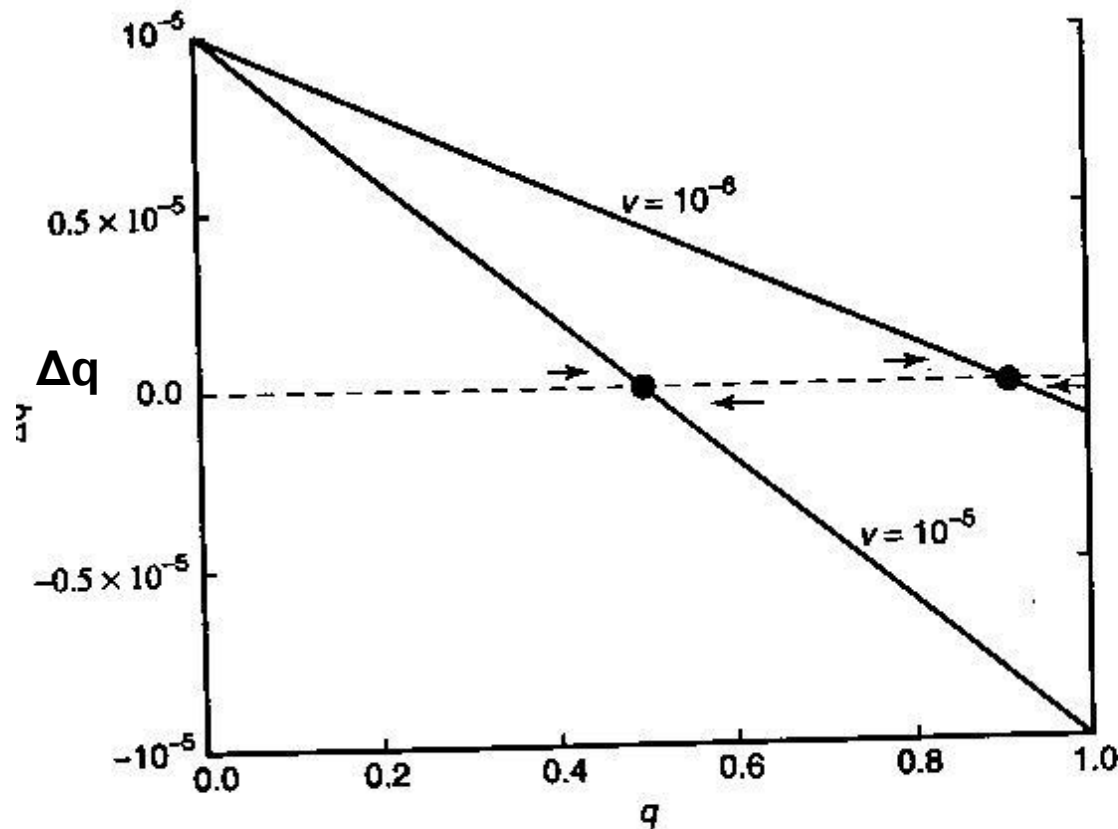


Figure 5.1 Change in frequency under mutation pressure. In this example, an allele A mutates to a at a rate of $\mu = 1 \times 10^{-4}$ per generation; p_t is the allele frequency of A in generation t . We assume that $p_0 = 1$. With the given value of μ , the allele frequency decreases by half every 6931 generations.

Mutaatio-takaisinmutaatiotasapaino (Hedrick 2005)

I. Allele Frequency Change Caused by Mutation

303



$$q_e = 0.50 \text{ tai } 0.91$$

Figure 7.3. The change in allele frequency due to mutation when $u = 10^{-5}$ and v is either 10^{-5} or 10^{-6} . The closed circles indicate allele frequency equilibria.

5. Mutaatio ja satunnaisajautuminen

N_e ja odotettu heterotsygotia – infinite-allele -malli

$$H_e = \frac{4N_e\mu}{4N_e\mu + 1}$$

-neutraali muuntelu, suuressa populaatiossa satunnaisajautuminen tehottomampaa kuin pienessä

$$f_t = \left[\frac{1}{2N} + \left(1 - \frac{1}{2N} \right) f_{t-1} \right] (1 - \mu)^2 \quad (1-\mu)^2 \text{ todennäköisyys, että kumpikaan alleeli ei muutu}$$

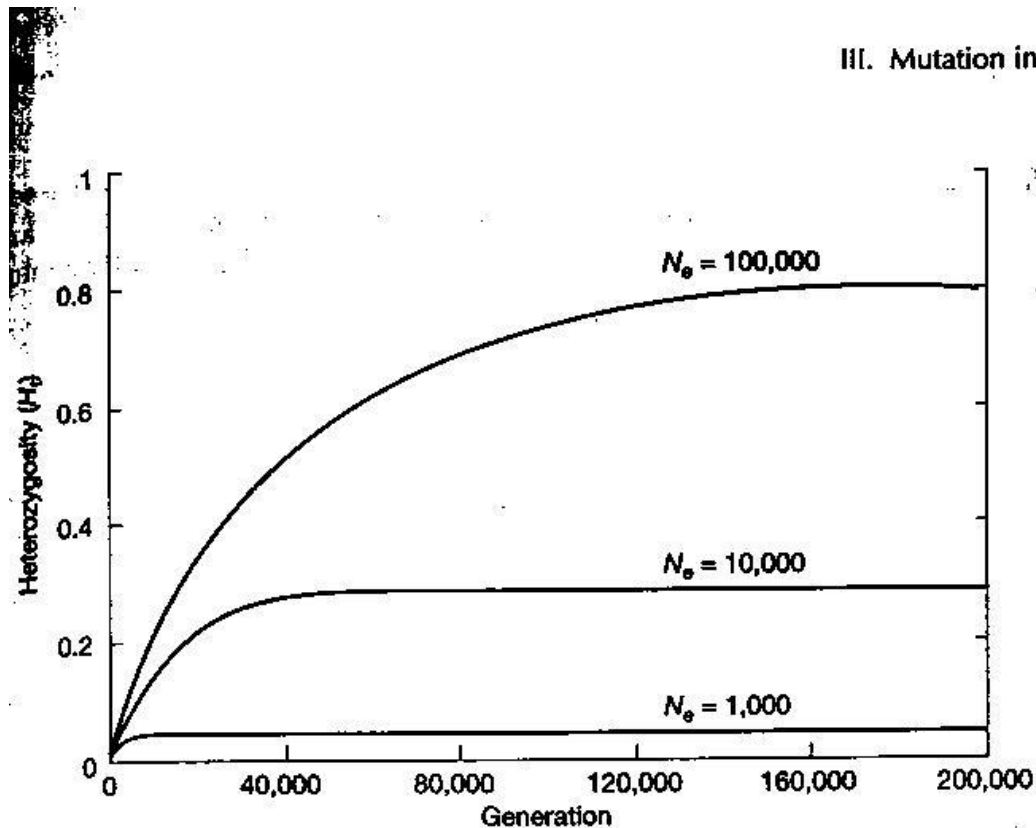
-mutaatio-satunnaisajautumisen tasapainossa $f_t = f_{t-1} = f_e$, jätä huomiotta μ^2

$$f_e \approx \frac{1 - 2\mu}{4N_e\mu + 1 - 2\mu}$$

jätä huomiotta 2μ

$$f_e \approx \frac{1}{4N_e\mu + 1}$$

Mutaatio ja populaatiokoko



Erilaiset lopputulokset
Eri aikaskaalat

Figure 7.9. The expected change in heterozygosity from mutation and genetic drift when $H_0 = 0$ and $u = 10^{-5}$ for three different effective population sizes.

6. Kelpoisuusvaikutusten ja koko genomin mutaatiotaajuuden estimointi , U ja s

- μ :n *estimointi* (lokusta tai nukleotidia kohti)
 - Jälkeläisanalyysit
 - Molekyylievoluutio
 - Mutaatioiden kertyminen
- U :n estimointi, genominen haitallisten mutaatioiden taajuus
 - Kromosomien homotsygointi
 - Mutaatioiden kertyminen
- s :n estimointi
 - Mutaatioiden kertyminen (mutaatiotaajuuden ja kelpoisuusvaikutusten yhtäaikainen estimointi)

Haitallisten ja hyödyllisten mutaatioiden taajuuden ja vaikutusten estimointi

Mutation

361

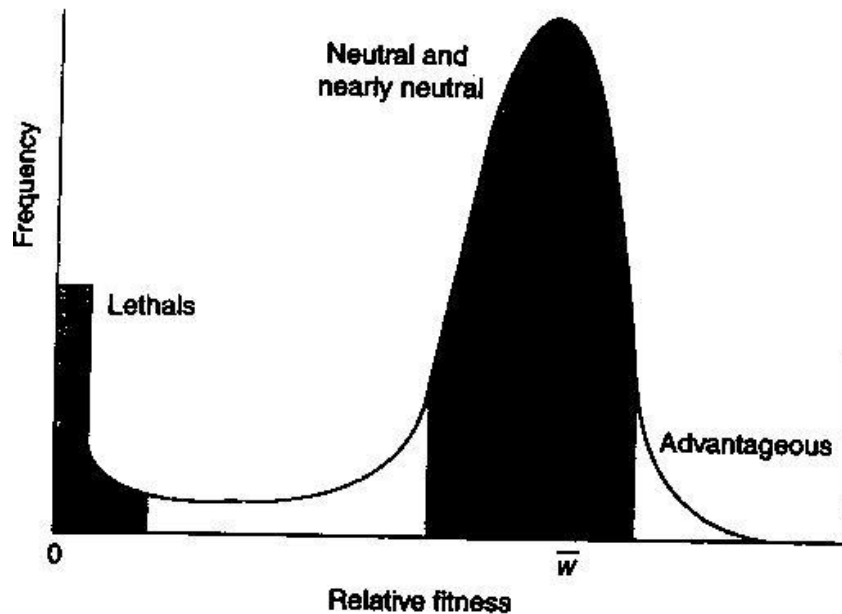


Figure 7.2. A hypothetical distribution of relative-fitness values for new mutants, where $\bar{w}$ is the mean population fitness.

Mutaatioiden kohtalo

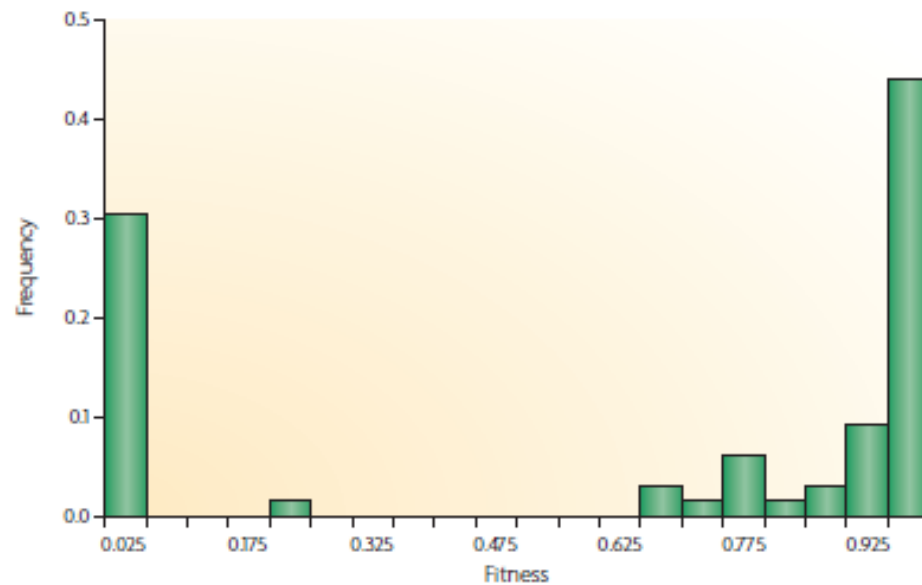
-suuri populaatio, todennäköisyys hävitä yhden sukupolven aikana e^{-1}

from Hedrick 2000

TABLE 8.3 The probability of loss and of survival of a new mutant when there is neutrality or a 1% selective advantage (after Fisher, 1930).

Generation	Neutral		$s = 0.01$	
	Loss	Survival	Loss	Survival
1	0.368	0.632	0.364	0.636
2	0.532	0.468	0.526	0.474
3	0.626	0.374	0.620	0.380
4	0.688	0.312	0.681	0.319
5	0.732	0.268	0.725	0.275
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
15	0.887	0.113	0.878	0.122
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
127	0.985	0.015	0.973	0.027
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
∞	1.0	0.0	0.98	0.02

a Spontaneous mutations



b EMS induced mutations

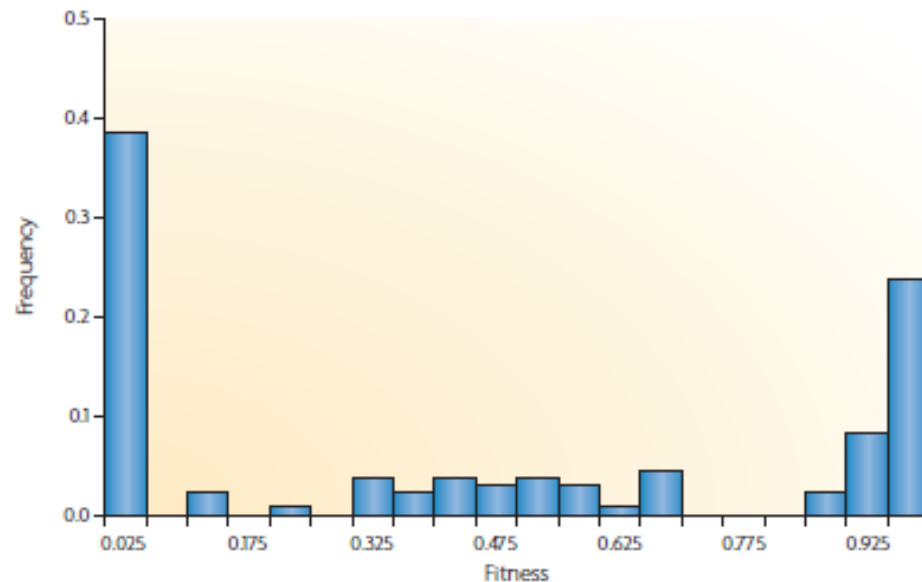


Figure 2 | The distribution of fitnesses among yeast lines. Diploid yeast lines were either allowed to accumulate spontaneous mutations (panel **a**) or were subject to chemical mutagenesis using ethylmethane sulphonate (EMS) (panel **b**). After a period of inbreeding, the cells were made to undergo meiosis and the growth of the meiotic products was measured. Data from REF. 17.

Mutaatioiden vaikutus kelpoisuuteen hiivalla

- mutaatioiden spontaanin kertymisen ja indusoidun mutageneesin jakaumat erilaiset
- jakauma kaksihuippuinen
- 30-40% letaaleja
- pienivaikutuksiset mutaatiot jäävät huomaamatta?

Eyre-Walker and Keightley 2007

Mutaatioiden kertyminen, estimoidaan U ja s

$$U \geq \frac{(\Delta M)^2}{\Delta V}$$

Mutaatioiden kertyminen linjoissa:

- aloitetaan isolla määrällä sukusiittoisia linjoja
- mukaan kontrollit, joissa ei valintaa
- seurataan muutosta keskimääräisessä kelpoisuudessa M , ΔM

$$\bar{s} \leq \frac{\Delta V}{\Delta M}$$

- muutos linjojen elinkyvyn varianssissa V , ΔV
- tulosten perusteella voidaan estimoida koko genomin mutaatiotaajuuden alaraja

Mutaatioiden kertyminen (Hedrick 2005)

TABLE 7.8 The estimated values of decline in mean viability per generation (ΔM) and the increase in variance among lines (ΔV) are given for four different studies. By using these values and expressions 7.15a and 7.15b, the rate of mutation affecting viability per haploid second chromosome per generation (U) and the average effect of the mutations ($\bar{s}$) are calculated. Also given is the estimated per-zygote mutation rate U_Z , which is obtained by multiplying U by 5.

<i>Study</i>	ΔM	ΔV	U	$\bar{s}$	U_Z
Mukai (1964)	0.0038	0.00010	0.14	0.027	0.70
Mukai <i>et al.</i> (1972)	0.0040	0.000094	0.17	0.023	0.85
Onishi (1977)	0.0017	0.000051	0.058	0.030	0.29
Fry <i>et al.</i> (1999)	0.0024	0.00027	0.021	0.113	0.10

-Mukai:n vanhat työt: lievästi haitalliset yleisiä,
viimeaikaiset tutkimukset: harvinaisia, mutta haitallisempia

7. Mutaatio - valintatasapaino

-resessiivinen haitallinen alleeli, kelpoisuudet AA, Aa, aa 1,1,1-s
-mutaatio lisää alleelien määrää, valinta karsii

$$\Delta q_s = -\frac{sq^2 p}{1-sq^2}$$

-oletta, että q on pieni, jätetään huomiotta nimittäjä, alleelifrekvenssin kasvu mutaation seurauksena $\Delta q_\mu = \mu p$

$$\Delta q_\mu + \Delta q_s = 0$$

$$\Rightarrow \mu p = \frac{sq^2 p}{1-sq^2}$$

$$q_e^2 = \mu/s \Rightarrow q_e = \sqrt{\mu/s}$$

Dominoiva mutaatio:

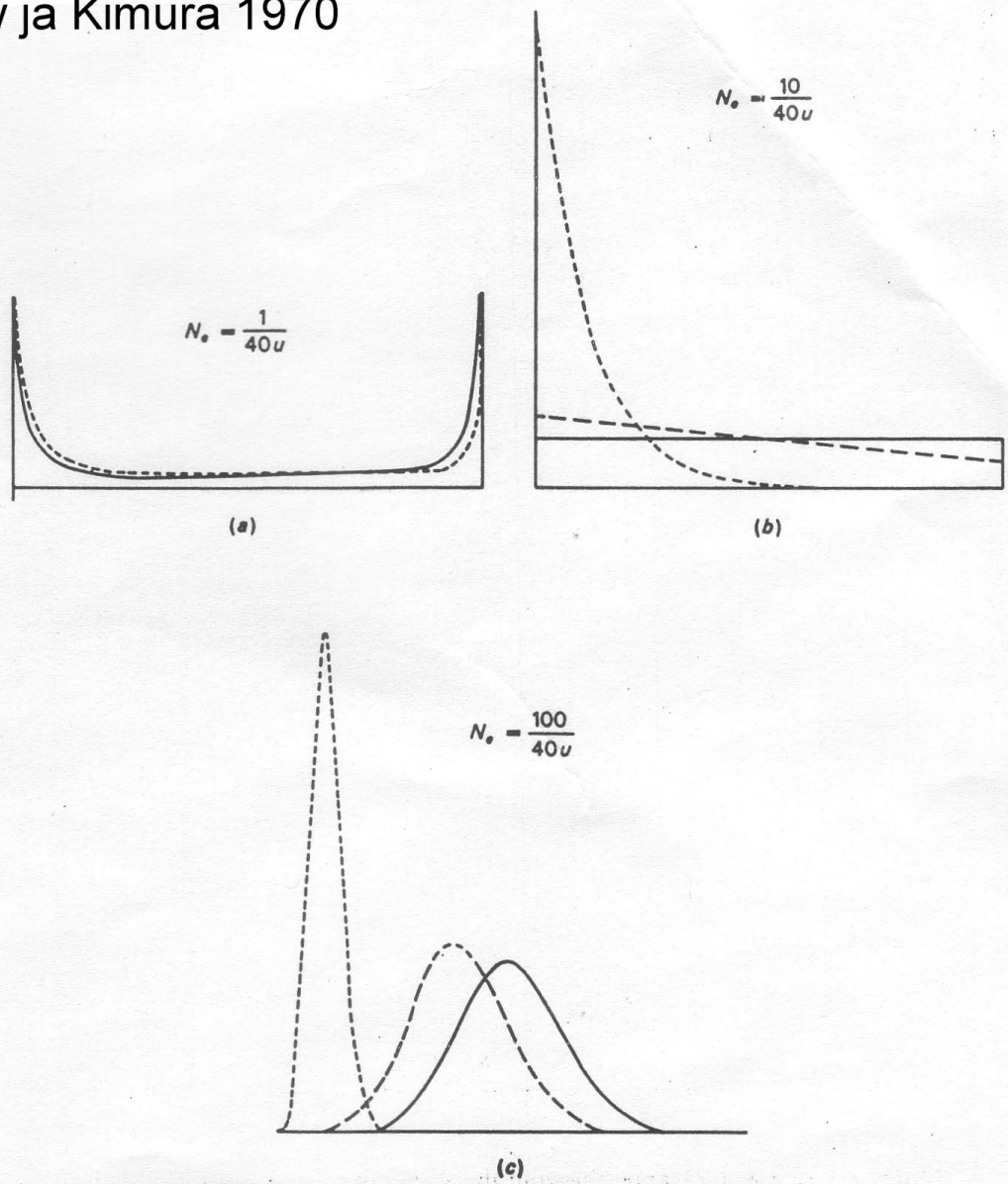
AA, Aa, aa 1,1-s,1-s

$$q_e = \mu/s$$

AA, Aa, aa 1,1-hs,1-s

$$q_e = \mu/(hs)$$

Valinnan ja satunnaisajautumisen tasapaino, satunnaisajautuminen tehokasta pienissä populaatioissa, myös harvinaisille alleeleille



Figures 9.3.1a,b,c. Graphs showing the frequency distribution of a deleterious gene ($s < 0$) in a small (a), an intermediate (b), and a large (c) population, assuming equal mutation rates in both directions ($u = v$). In each figure, curves with solid, broken, and dotted lines represent cases with $s = -u/10$, $-u$, and $-10u$, respectively. (From Wright, 1937.)

Mutaatio, valinta ja dominanssi

374

Chapter 7. Mutation

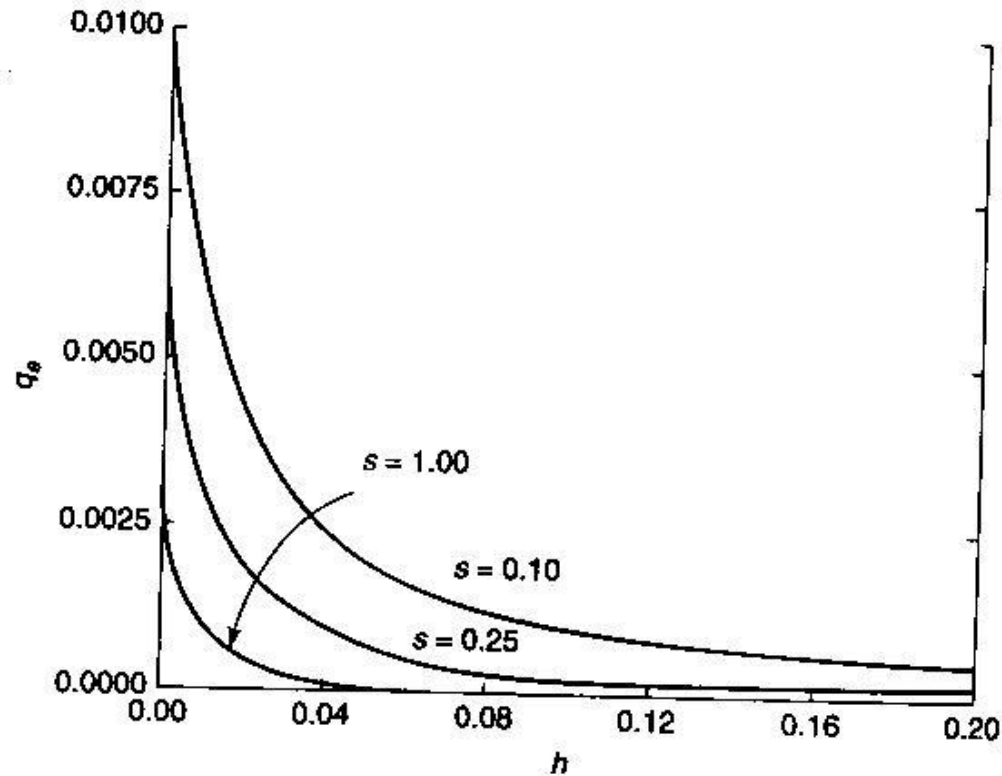


Figure 7.6. The mutation-selection equilibrium frequency for different levels of dominance and three levels of selection ($u = 10^{-5}$).

Haitallisten mutaatioiden frekvenssi pysyy pienenä, jos osittain dominoivia, h mittaa dominanssia

Sukusiitos – valinta: vaikutus haitallisten frekvenssiin (Hedrick 2005)

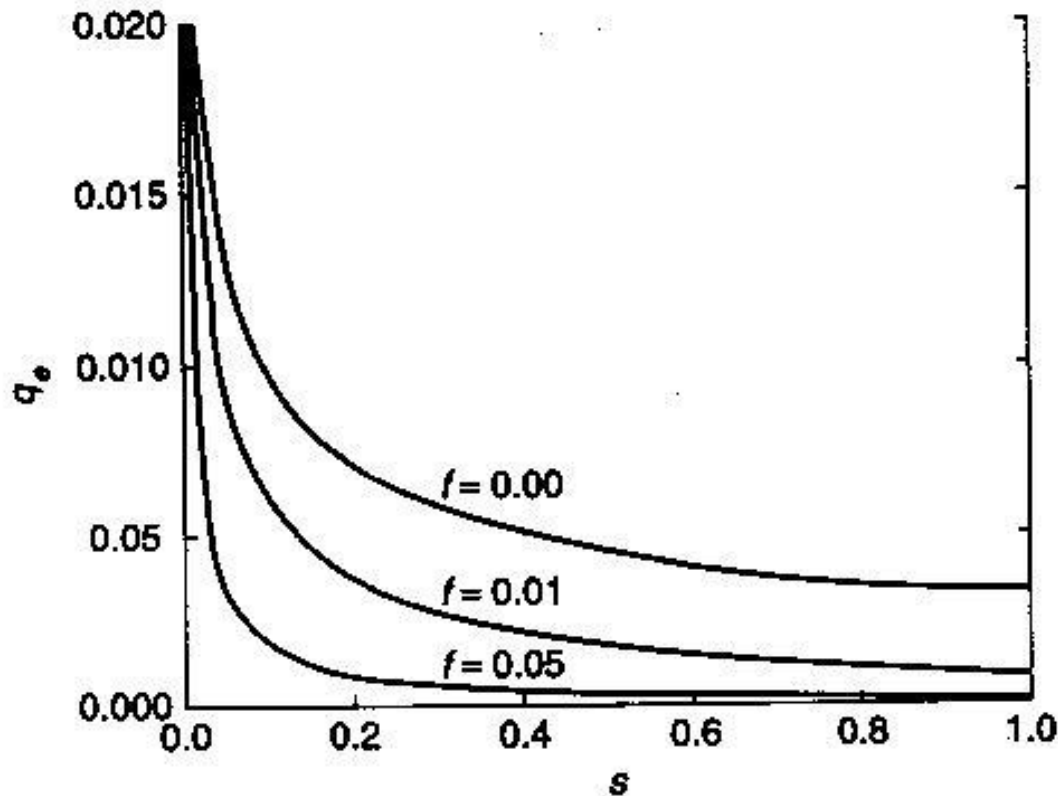


Figure 7.5. The mutation-selection equilibrium allele frequency for different levels of selection and three values of inbreeding ($u = 10^{-5}$).

Korkea sukusiitostaso johtaa haitallisten resessiivisten pieneen frekvenssiin