

Inbreeding a fitness

Stanovení výskytu příbuzenského
křížení a jeho vliv na individuální
fitness



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



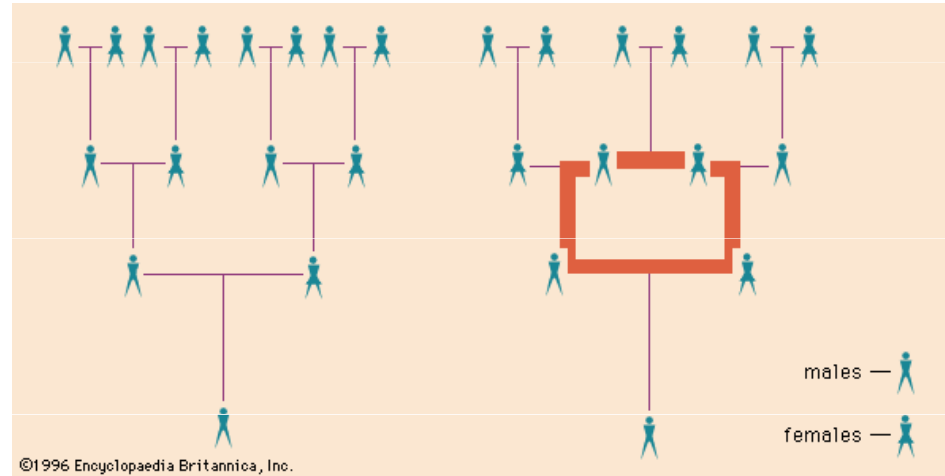
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



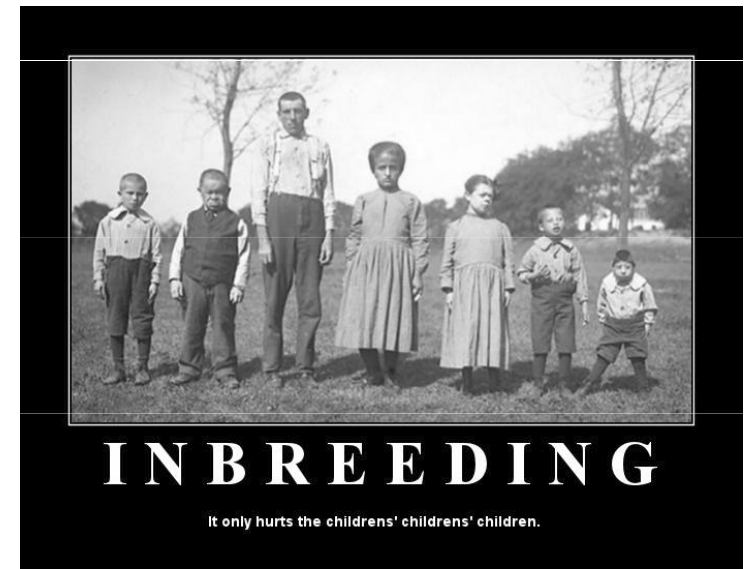
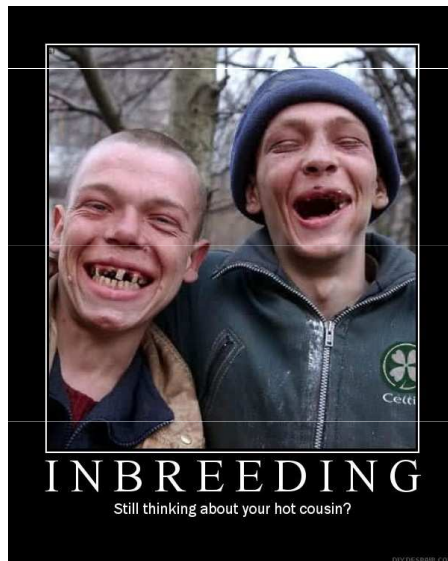
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Příbuzenské křížení - inbreeding

„outbreeding“



„inbreeding“



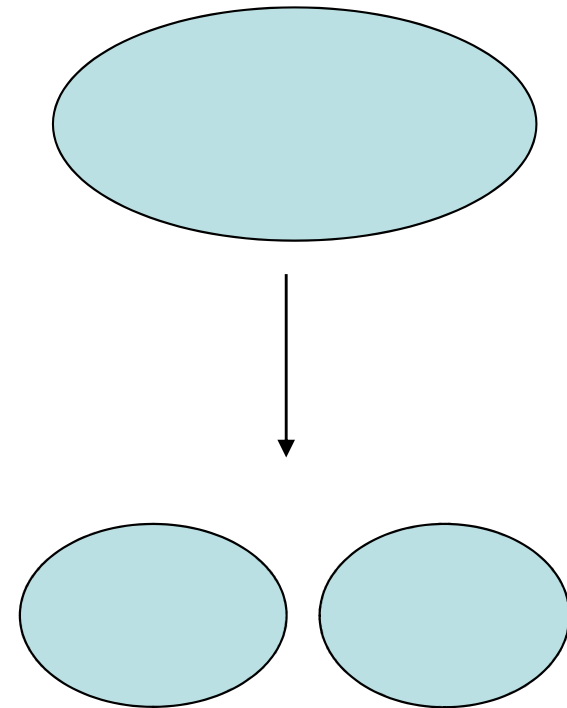
What does „inbreeding“ mean?

F – coefficients of inbreeding

- Inbreeding because of population subdivision (F_{ST})
- Inbreeding as nonrandom mating (F_{IS})
- Pedigree inbreeding (F)

What does „inbreeding“ mean?

- **Inbreeding because of population subdivision**
- náhodné páření uvnitř subpopulací
- odpovídá Wright's F_{st} – měří inbreeding vzhledem k předpokládanému stavu, kdy by populace nebyla rozdělena



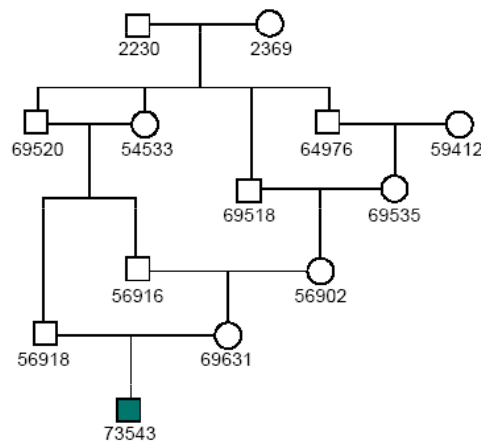
*increase of inbreeding
because of population
subdivision*

What does „inbreeding“ mean?

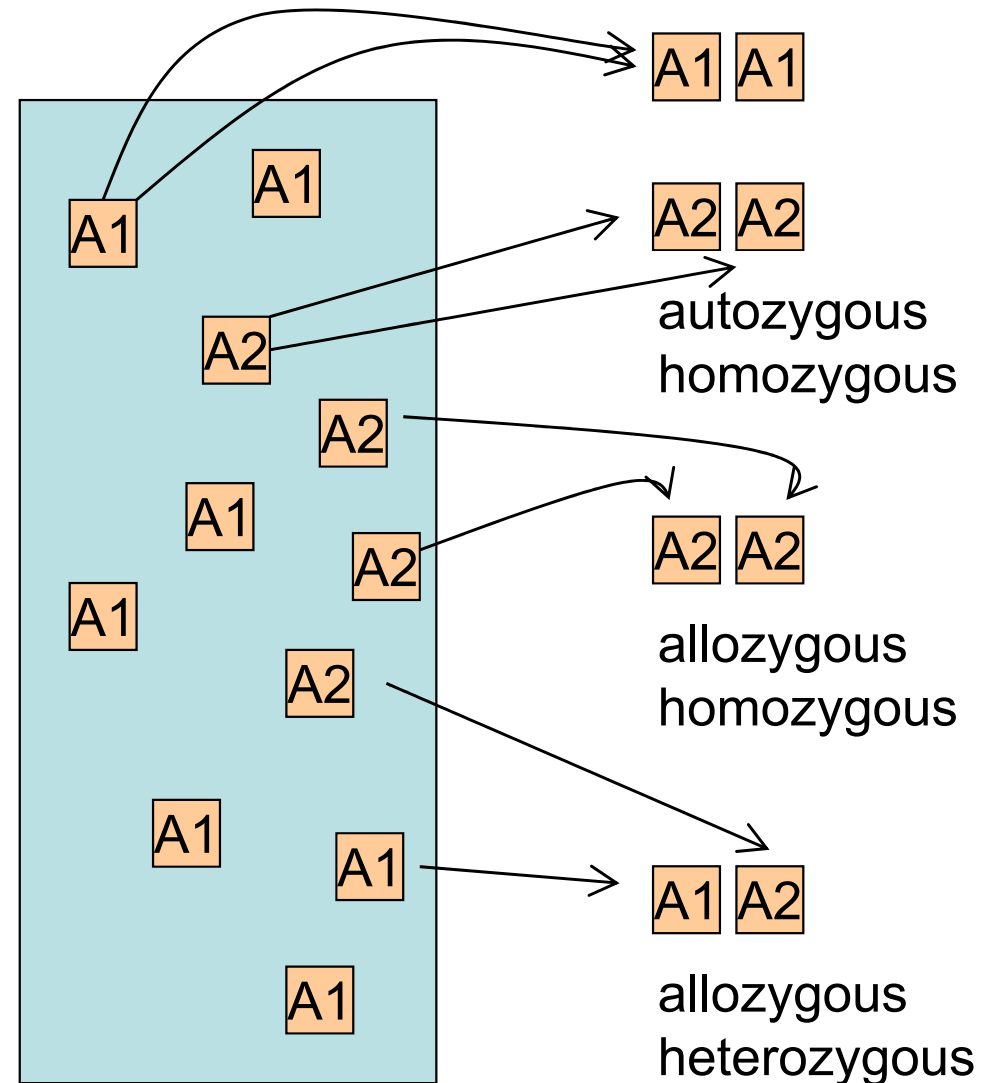
- **Inbreeding as nonrandom mating**
- jedinec je považován za inbredního pokud jeho rodiče byli více příbuzní než dva náhodně vybraní jedinci
- $F_{is} = 1 - H_o/H_e$ (odchylky z HWE)
- malé populace – i náhodné párování je mezi příbuznými
- i jedna generace náhodného páření vrátí F_{is} na nulu

What does „inbreeding“ mean?

- **Pedigree inbreeding**
- F = pravděpodobnost že dva homologní geny jednoho jedince jsou „identical by descent“
- pokles heterozygotnosti v důsledku "identity by descent"



TRENDS in Ecology & Evolution



shodné alely v původní populaci jsou "identical by state", ale ne "identical by descent"

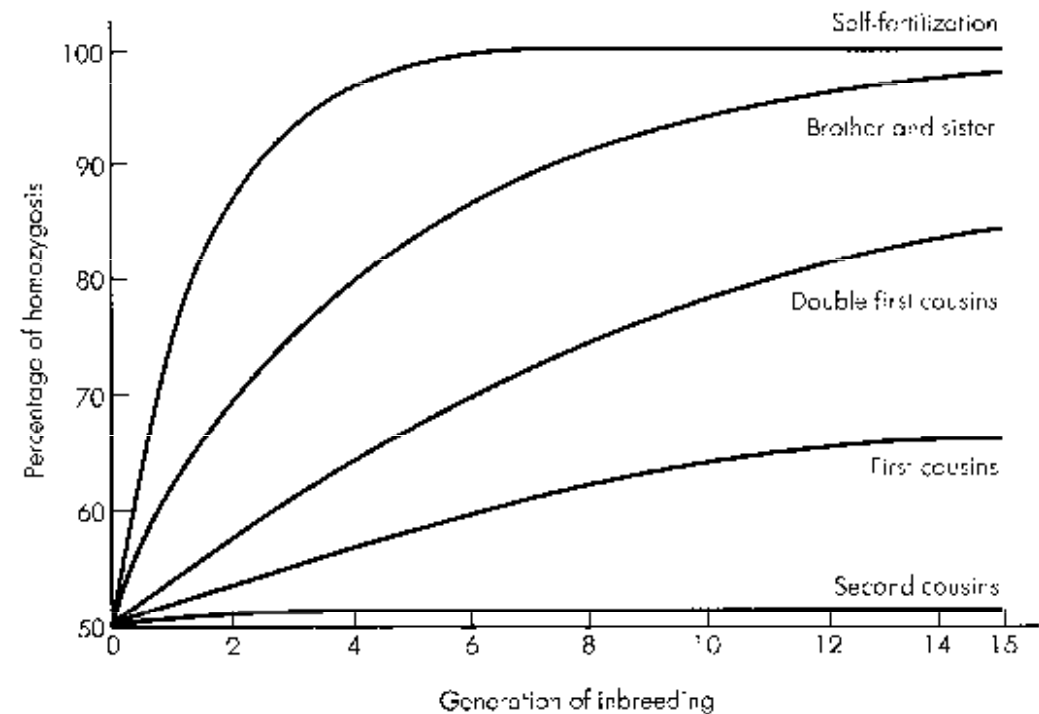
What does „inbreeding“ mean?

např. self-fertilization

Potomstvo Aa = 1 AA + 2 Aa + 1 aa

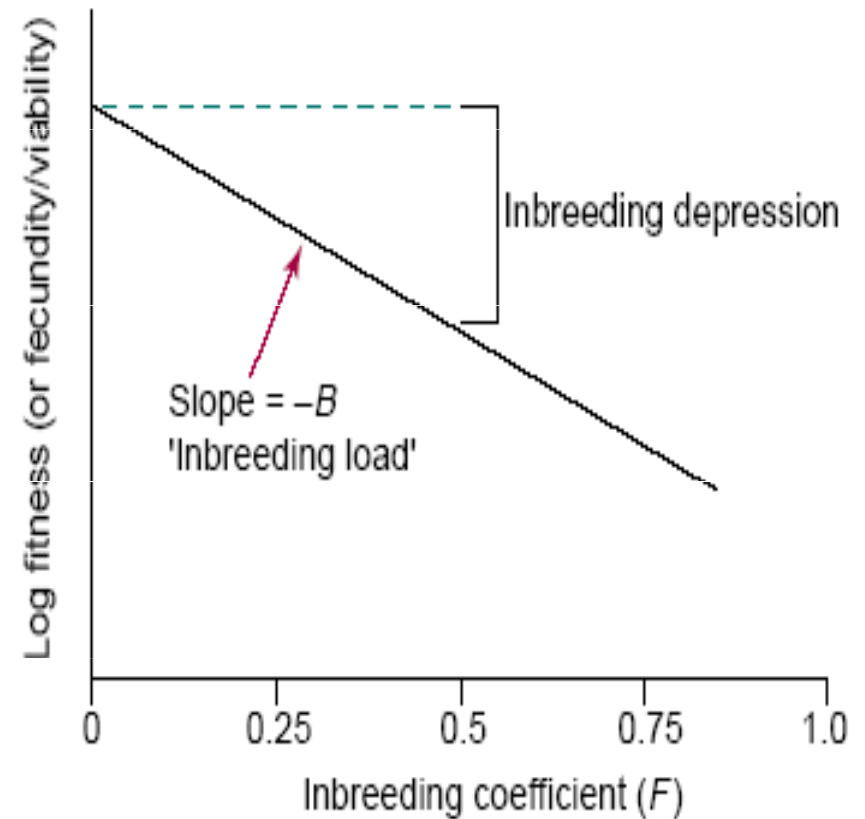
50% ztráta heterozygotnosti během jedné generace

**Nárůst
homozygotnosti**



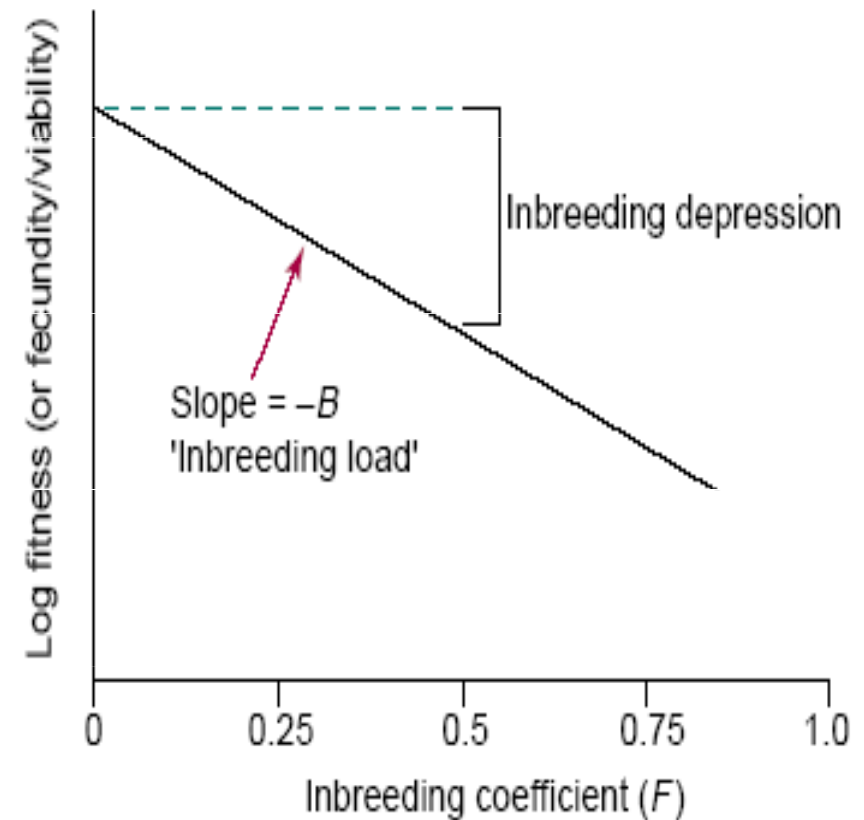
Inbrední deprese

- Inbrední jedinci by měli mít nižší fitness (reprodukční úspěch nebo schopnost přežít)
- Efekt škodlivých recesivních alel (nárůst homozygotnosti) nebo pokles adaptivní variability (pokles heterozygotnosti, např. MHC)
- Známo většinou jen z laboratorního křížení (extrémní příklady)
- Studium v přírodě je obtížné



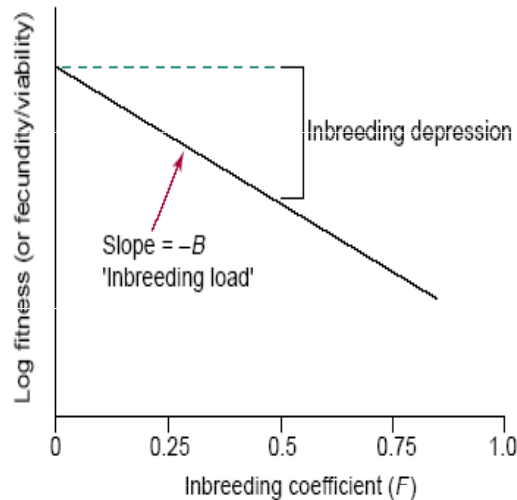
Genotyp a fitness jedince

- Pomocí analýzy paternity známe reprodukční úspěch jedinců
- Lze tento úspěch vztáhnout k míře inbreedingu?
- Jsou více inbrední jedinci málo úspěšní?
- Jak určit stupeň inbreedingu? Nejlépe pomocí mikrosatelitů



Stanovení inbrední deprese

- proporční redukce fitness inbredního a outbredního potomstva



TRENDS in Ecology & Evolution

$$\delta = 1 - \frac{\omega_s}{\omega_o}$$

fitness in "selfed" progeny

fitness in "outcrossed" progeny

Př.: Srovnání inbredních ($F = 0.25$) a outbredních domácích myší

- inbrední mají 11% redukci velikosti vrhu, ale přežívání do dospělosti je v laboratoři je srovnatelné
- ve venkovních oplocenkách je nicméně sníženo přežívání inbredních myší o 81% u samců a 22% u samic

$$\delta = 1 - \left[(0.89) \left(\frac{0.19 + 0.78}{2} \right) \right] = 0.57$$

redukce velikosti vrhu

redukce venkovního přežívání

Inbreeding o intenzitě $F=0.25$ způsobuje 57% snížení fitness

Jak měřit nakolik je jedinec postižen inbreedingem? Tedy jak příbuzní byli rodiče.

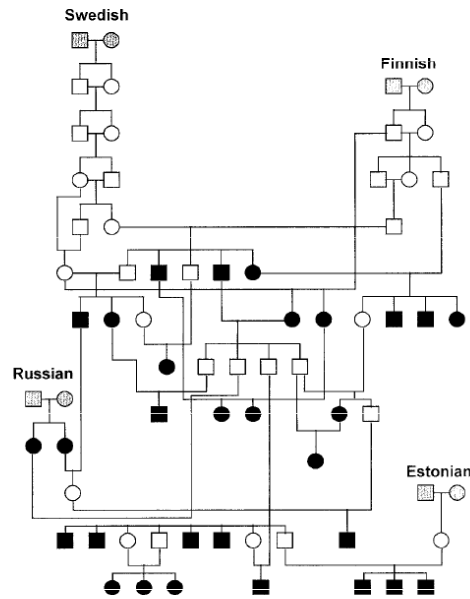
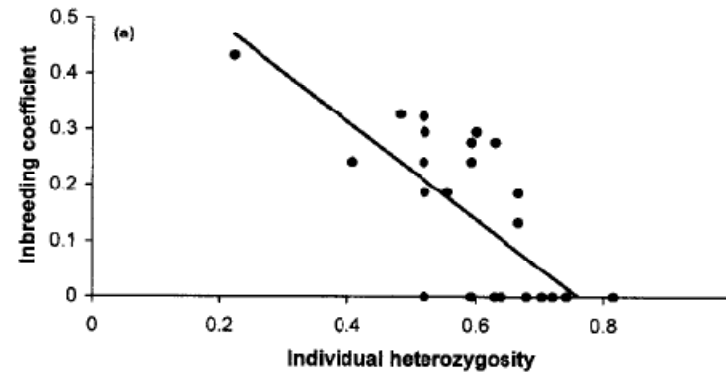
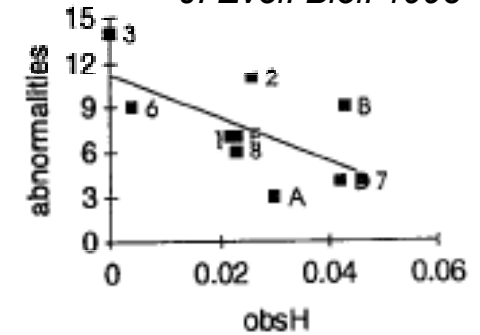


FIG. 1. Pedigree of the wolf population where the animals with closed dark symbols are those included in this study and those with closed gray symbols are the four pairs of founders.



*Hedrick et al.
Evolution 2001*

*Hitchings and Beebee
J. Evol. Biol. 1998*



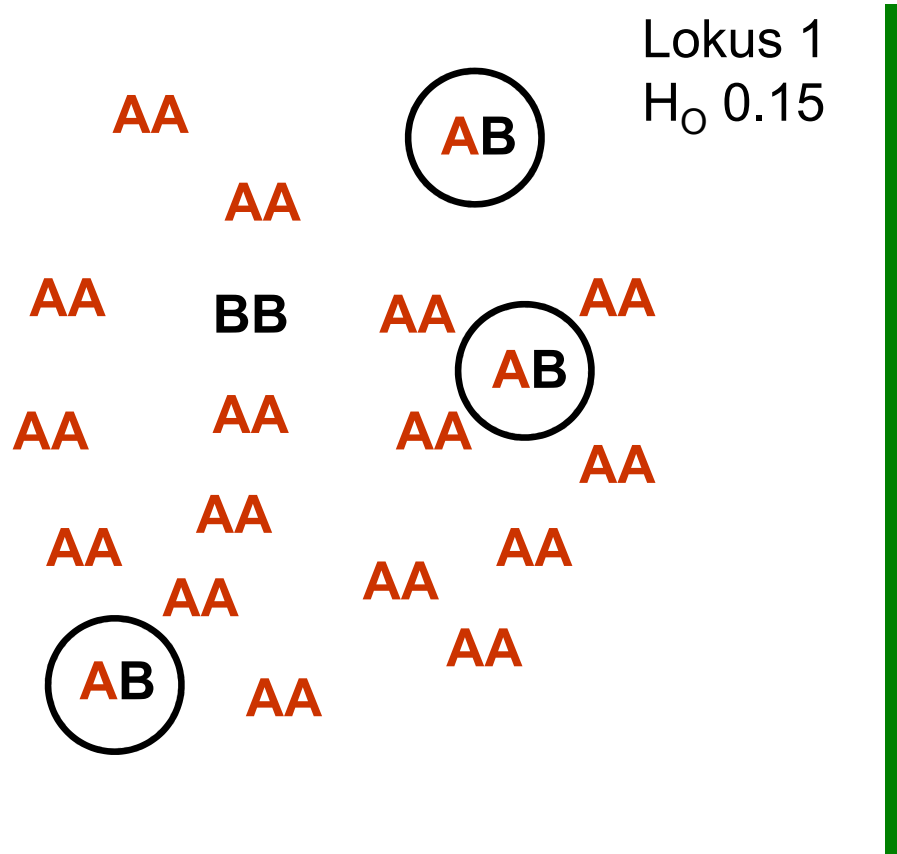
© lubomir hlasek
www.hlasek.com
Bufo bufo da1281

- **Rodokmeny** – z rodokmenů se usoudí, zda se kříží příbuzní
- **Heterozygotnost („heterozygosity-fitness correlations“)**
(průměrná heterozygotnost přes více lokusů)

Jak měřit nakolik je jedinec postižen inbreedingem?
Tedy jak příbuzní byli rodiče.

- **SH - standardizovaná heterozygotnost**
vážení přes průměrnou heterozygotnost na lokusu

Korekce přes frekvenci heterozygotů na lokusu



→ standardizovaná (vážená) heterozygotnost

Jak měřit nakolik je jedinec postižen inbreedingem?
Tedy jak příbuzní byli rodiče.

- **d^2** rozdíl velikosti alel

Ize opět vážit (standardizovat) přes průměrné rozdíly

Velikost alel a evoluce mikrosatelitů

- **identita alel** (stejně x různé) vs. **rozdíl délek** alel (počtu opakování)
- Indikují podobně dlouhé alely na jednom lokusu bližšího společného předka než alely rozdílných délek?

Rodiče nepříbuzní



Rodiče příbuzní



Teoretické mutační modely

Dva extrémy

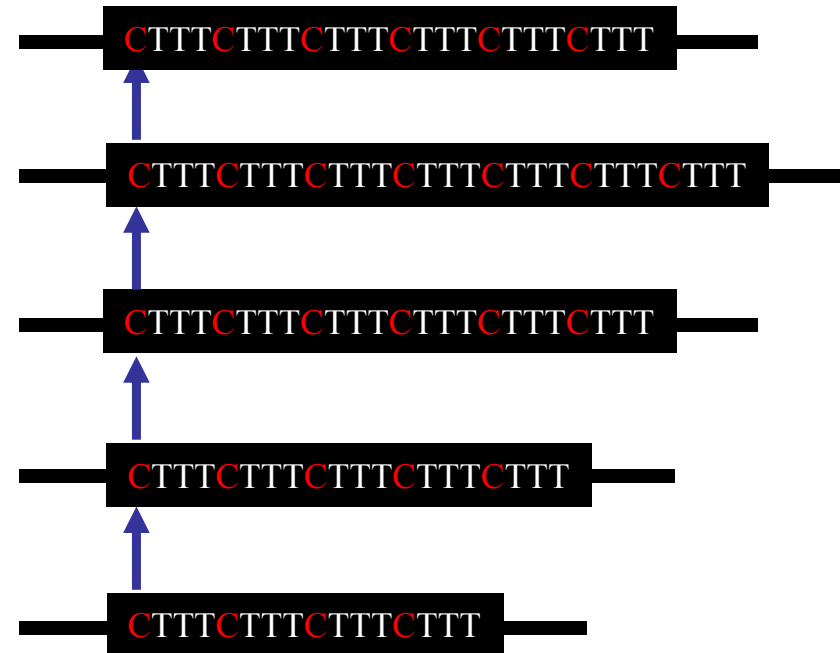
- **IAM – infinite allele model**

(Při mutaci ztráta nebo získání libovolného počtu opakování. Vždy vzniká nová alela, která doposud v populaci nebyla)



- **SMM – stepwise mutation model**

(Mutace způsobeny pouze ztrátou nebo získáním jediného opakování motivu. Mutací může vzniknout alela, která je již v populaci přítomna)



d^2 - Jak to měřit?

$$\text{mean } d^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (i_a - i_b)^2$$

i_a a i_b jsou délky alel na lokusu i (v počtu repeatů)
 n lokusů

Větší rozdíl v délce alel svědčí o menší příbuznosti předků jedince.

Standardizace vydělením nejvyšší hodnotou (→ hodnoty 0 až 1)

Mean d^2

- Lze použít jen pokud platí
stepwise mutation model

(alely se liší jen počtem opakování motivu, např. u tetranukleotidového mikrosatelitu vždy přesně jen o násobky 4)

- Nelze tedy u složených mikrosatelitů!

Např. $(CA)_n(CAA)_n$

- Nelze při výskytu „indels“ ve „flanking regions“

(delece a inserce v oblastech ohraničujících mikrosatelitový lokus)

Jak měřit nakolik je jedinec postižen inbreedingem?
Tedy jak příbuzní byli rodiče.

- **IR internal relatedness**

(„příbuznost“ dle alel na daném lokusu = shoda alel vážená přes frekvenci alely)

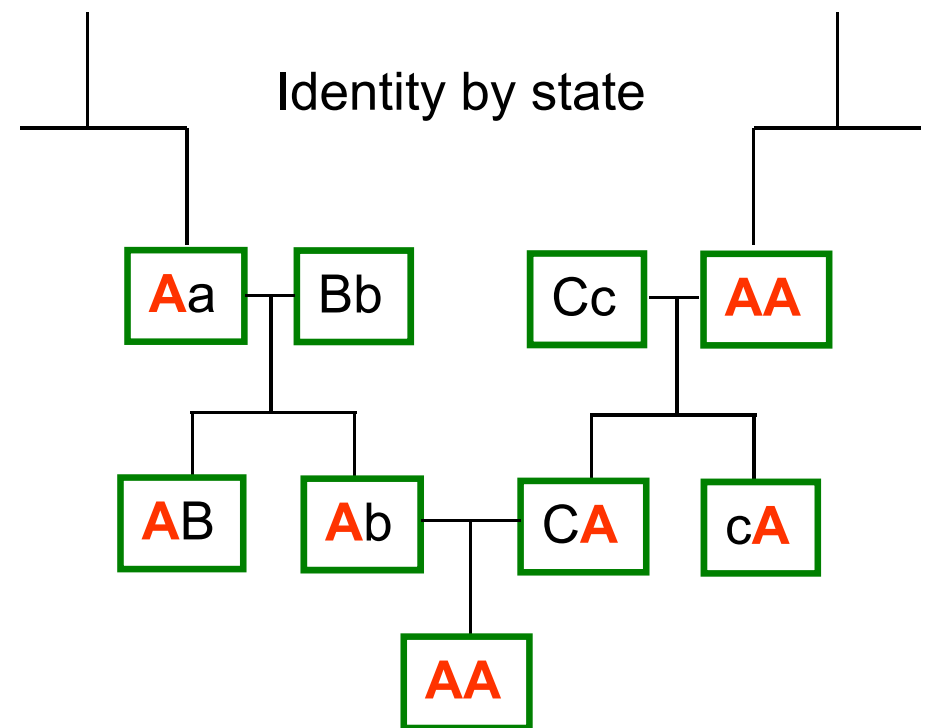
Stejné alely na lokusu

2 příčiny:

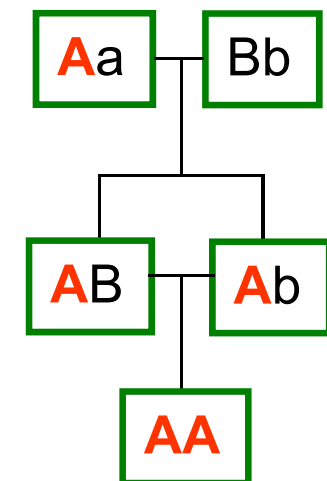
Identity by state IBS (stejný stav)

Identity by descent IBD (stejný původ)

- Pozorují vždy identity by state
- Zjišťují pravděpodobnost pro IBD
- Jde o recentní IBD!
Všechny alely mají společný původ, byť třeba hodně dávný.
- Vzácnější alely od obou rodičů → IBD

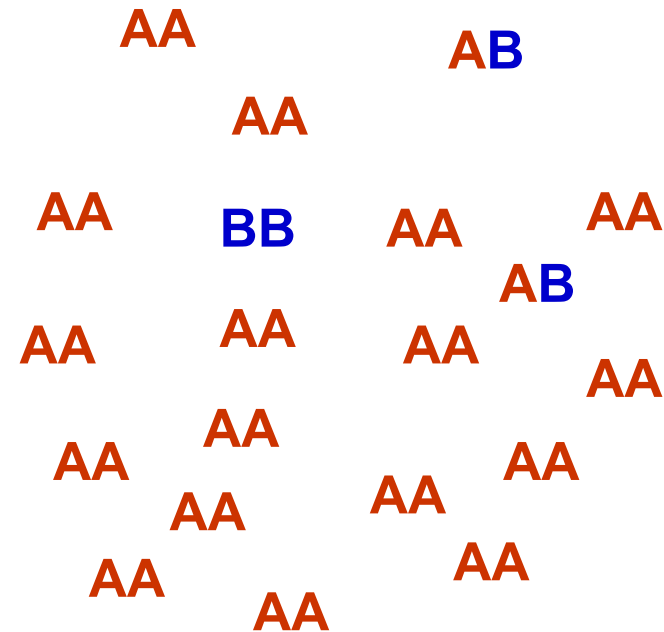


Identity by descent



Stejná alela na lokusu - korekce přes frekvenci alel na lokusu

Frekvence **B** 0,1
Frekvence **A** 0,9



Sdílení alely **A** může být jen náhoda

Sdílení alely **B** → větší pravděpodobnost, že si rodiče byli příbuzní

IR internal relatedness

- Sdílení alely na lokusu
- Váženo přes frekvenci alely
- Vzácnější alely mají větší váhu

$$\frac{(2H - \sum f_i)}{(2N - \sum f_i)}$$

- H počet homozygotních lokusů
 N počet lokusů
 f_i frekvence i -té alely
- Program RELATEDNESS – Mac
- Makro v Excelu (Amos et al. 2001)

Další měřítka individuální heterozygotnosti

- Homozygosity by loci index (HL) (Aparicio et al. 2006) – vhodný při vyšších hodnotách heterozygotnosti (např. mikrosatelity)

$$HL = \frac{\sum E_h}{\sum E_h + \sum E_j}$$

where E_h and E_j are the expected heterozygosities of the loci that an individual bears in homozygosis (h) and in heterozygosis (j), respectively. This index varies between 0 when all loci are heterozygous and 1 when all loci are homozygous. Intermediate values depend on the expected heterozygosity of the loci involved in homozygosis or heterozygosis. A locus will have more weight in HL when their alleles are more evenly frequent, and there are more alleles in the locus.

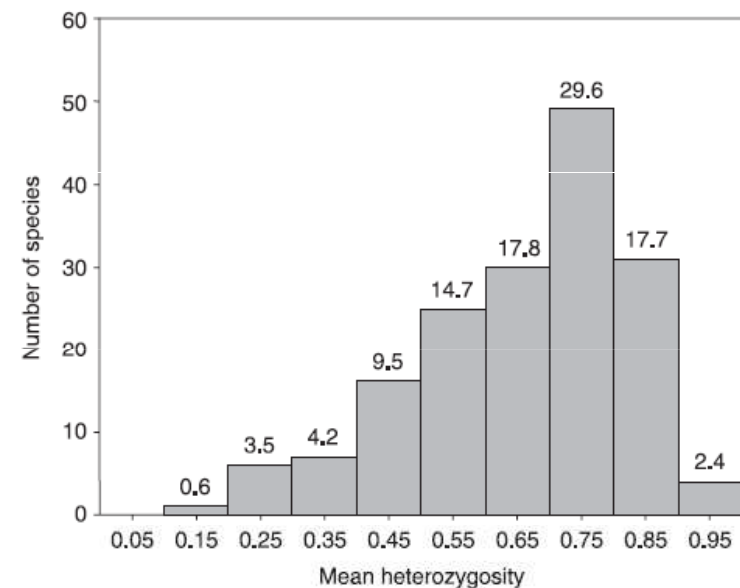
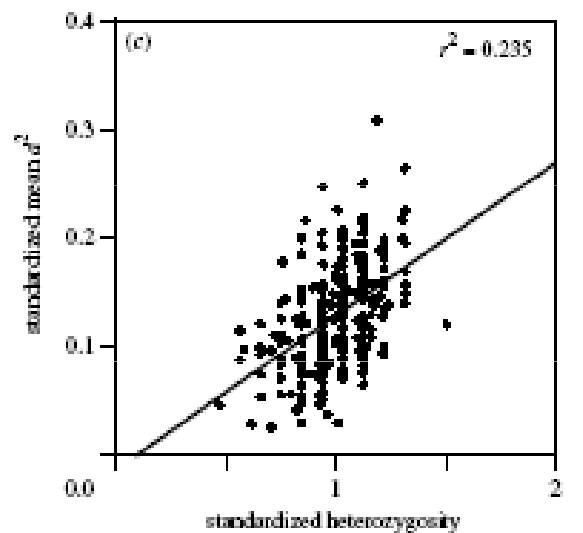
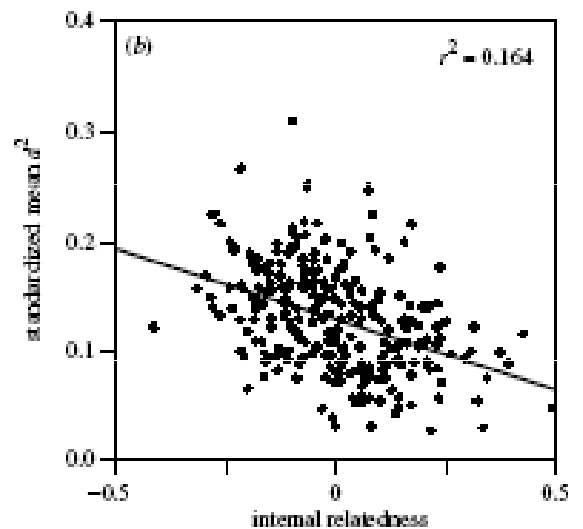
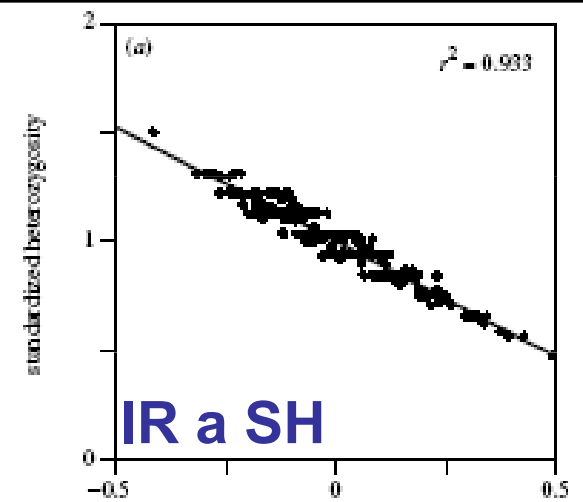


Fig. 3 Distribution of expected heterozygosity for microsatellite markers published for insects and vertebrates in *Molecular Ecology Notes* (2005).

SH, IR a d^2 navzájem korelovány

Amos et al. 2001

- Dataset:
Tuleňi, kulohlavci,
3 druhy albatrosů

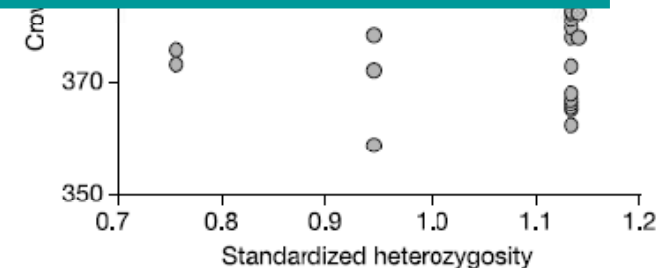
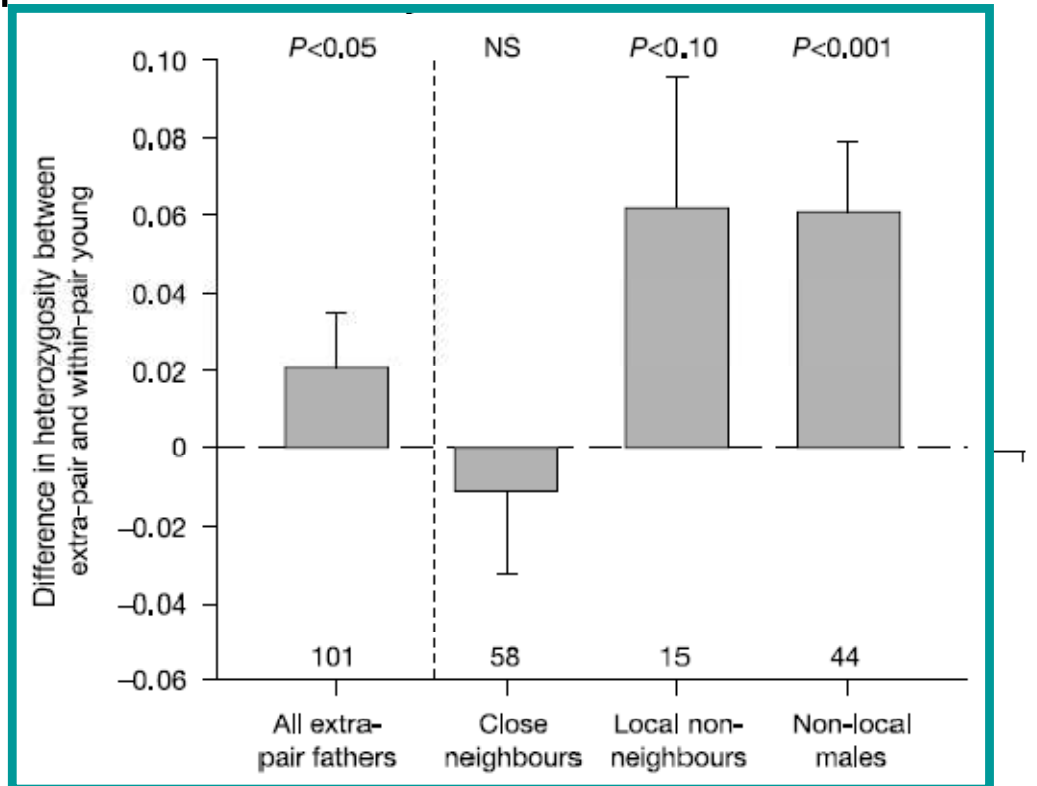
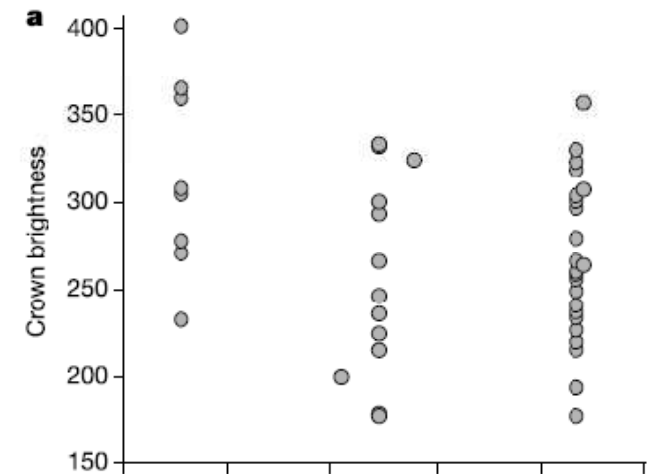




Parus caeruleus

Foester et al 2003

- 2452 mlád'at, 5-7 mikrosatelitových lokusů, SH, IR, d²
- SH a IR korelovány, d² slabé korelace a nic nevysvětluje
- SH koreluje se zbarvením samců
- Mimopároví otci
 - Sousedí – větší a starší než podvedení samci
 - Cizinci – zvýšení heterozygotnosti



Acrocephalus arundinaceus

Hansson et al. 2001



- Silná filopatrie
- Jižní Švédsko, populace založena v roce 1978
- 5 mikrosatelitových lokusů
- d^2 , srovnání návratnosti sourozenců (největší úmrtnost v prvním roce)
- **Vrací se jedinci s vyšším d^2**

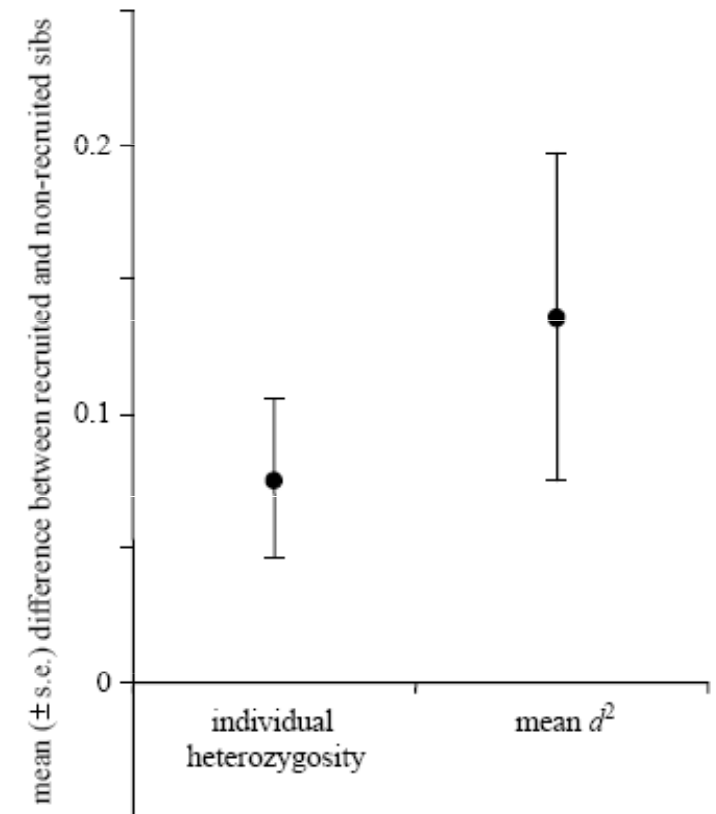


Figure 2. Mean difference (\pm s.e.) in individual heterozygosity (left) and the mean d^2 (right) between recruited and non-recruited great reed warbler siblings. Recruited individuals scored both higher individual heterozygosity and a higher mean d^2 than their non-recruited siblings. The mean d^2 is based on \log_{10} -transformed d^2 (see § 2).

Rana temporaria ve Skandinávii

Lesbarreres et al. 2005

- 8 mikrosatelitových lokusů
- Přežívání mláďat pozitivně korelováno s heterozygotností
- Stejný vztah ve 4 populacích
- Genetic variability-fitness correlations



Emberiza schoeniclus

Kleven & Lifjeld 2005

- 9 mikrosatelitových lokusů
- SH a d^2
- Samci úspěšní v mimopárových kopulacích x podvedení samci
- Mláďata z mimopárových kopulací x párová mláďata
- **Žádný rozdíl v heterozygotnosti a d^2**



Rangifer tarandus

CÔTÉ et al. 2005

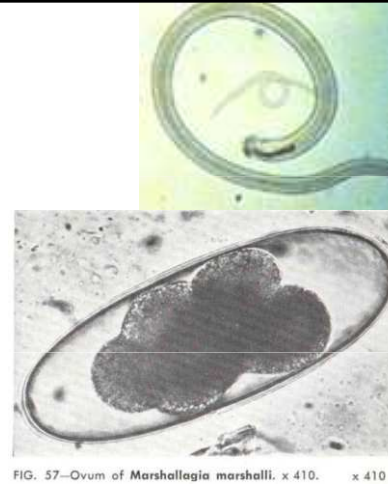


FIG. 57—Ovum of *Marshallagia marshalli*. x 410. x 410



- 9 msat lokusů
- 306 samic, žaludky
- Nematoda: *Ostertagia gruehneri* and *Marshallagia marshalli*
- žádný vztah heterozygotnosti (nebo d^2) a promořeností parazity

Jeleni na ostrově Rum

Slate & Pemberton 2002

- Jedinci z let 1970 až 1996
- 71 mikrosatelitových lokusů, 364 jedinců, SH, Mean d^2
- **Heterozygotnost:** pozitivní ale slabá korelace mezi lokusy

Mean d^2 : korelace není
Malá korelace mezi SH a Mean d^2

- **Heterozygotnost** vysvětluje porodní váhu
Mean d^2 nikoliv
- Žádný efekt na přežívání mláďat
- Dostatečný počet lokusů a jedinců!



Number of loci	Power
(a)	
10	0.18
20	0.31
40	0.63

SH a inbreeding

Slate et al. 2004, Pemberton 2004

- Jak dobře heterozygotnost měří inbreeding?
- 101 mikrosatelitových lokusů u 590 ovcí
- Vztah existuje, ale je překvapivě slabý
- Pokud možno → použít raději rodokmeny

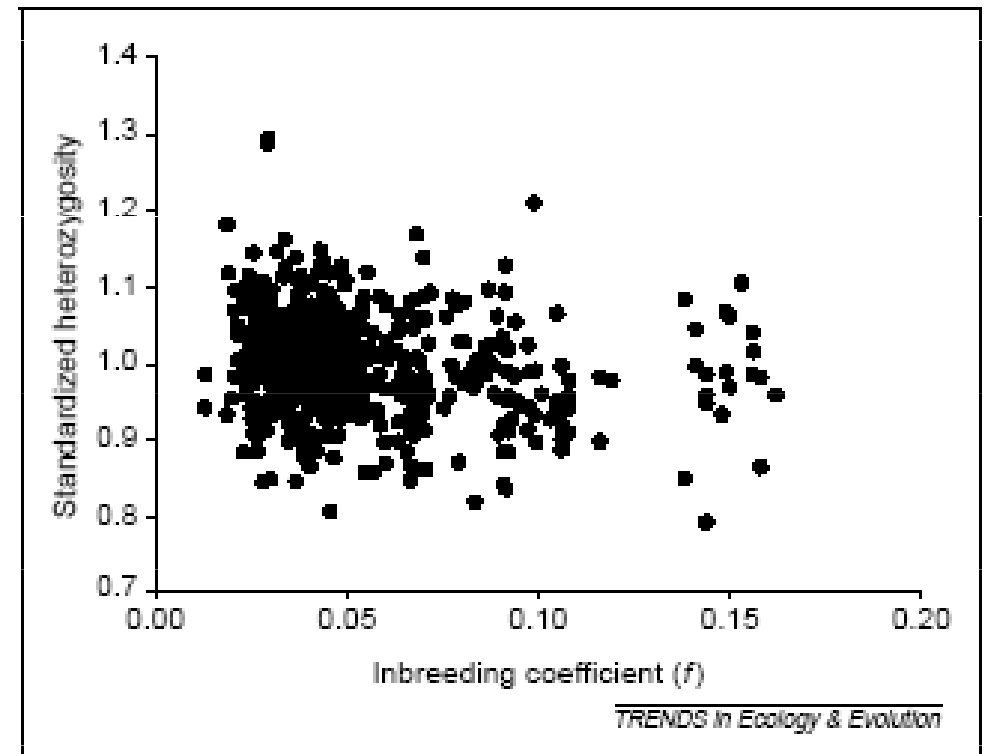


Figure 1. Observed relationship between individual inbreeding coefficient (f) (from a 7+generation pedigree) and standardized mean heterozygosity across an average of 101 microsatellite loci among 590 Coopworth sheep *Ovis aries* ($r^2 = 0.031$; $P < 0.0001$). Reproduced, with permission, from [6].

Simulace a lidé

Balloux et al. 2004

- Korelace silné až při ~200 lokusech
- Slabá korelace mezi heterozygotností na různých lokusech
(400 markerů v různých lidských populacích, 1000 jedinců z 52 populací)
- Pozitivní výsledky znamenají pravděpodobněji:
 - vazbu na konkrétní lokusy pod selekcí
 - Extrémní případy – např. silná polygamie, výrazná strukturovanost populace

Problémy

- **Publikační zkreslení (publication bias)**
Negativní výsledky se většinou nepublikují.
- **Dostatečná data** (počet lokusů a jedinců)
- **Odhad celkové heterozygotnosti**
 - Celková heterozygotnost („general effect“)
 - Vazba na konkrétní lokusy („local effect“)
 - Při použití alozymů i přímý efekt studovaného lokusu
- **Nejednoznačný vztah genetické variability a fitness**

Závěr

- Heterozygotnost jako odhad inbreedingu může fungovat hlavně v extrémních případech
- Jinak hrozí, že i stovky lokusů neukážou skoro nic
- Je třeba odlišit vliv celkové heterozygotnosti od vlivu jednotlivých genů
- Nejvhodnější mírou se zdá být IR nebo HL