

# Molekulární genetika a genetika kvantitativních znaků

doc. Ing. Tomáš Urban, Ph.D.  
*urban@mendelu.cz*



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

Genetické zlepšování kvantitativních vlastností se provádí pomocí  
**selekce**

Polygenní model

Geny na mnoho lokusech, každý s malým (aditivním) účinkem

Míra kumulativního efektu

Analýzy smíšenými modely

Lokusy kvantitativních vlastností (QTL)

Geny na málo lokusech s velkým efektem

Je důležitá lokalizace

Markery

Poskytují informaci o toku alel QTL v populaci

Selekce s podporou markerů

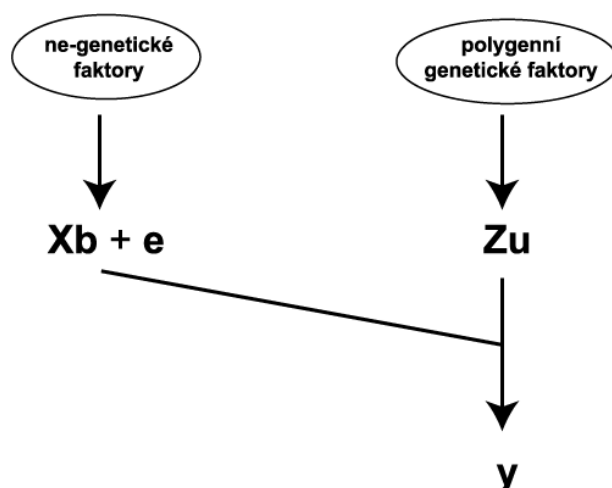
Začlenění markerové informace o alelách QTL do předpovědi

Ú  
v  
o  
d



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky



$$y = Xb + Zu + e$$

$$u \sim N(0, G)$$

$$e \sim N(0, R)$$



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

$$\begin{bmatrix} X'R^{-1}X & X'R^{-1}Z \\ Z'R^{-1}X & Z'R^{-1}Z + G^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b \\ u \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X'R^{-1}y \\ Z'R^{-1}y \end{bmatrix}$$

Kovarianční matice:

$$R = I\sigma_e^2$$

- Variance prostředí
- Prostředkové kovariance jsou nulové

$$R^{-1} = I \frac{1}{\sigma_e^2}$$

$$G = A\sigma_u^2$$

Jeden lokus A

-Aditivně genetická hodnota pro zvíře  $i$

$$u_i = u_i^1 + u_i^2$$

$u_i^j$  aditivní genotypová hodnota  $j$ -té alely u jedince  $i$

$$\sigma_u^2 = \text{var}(u_i^1) + \text{var}(u_i^2) = 2\text{var}(u_i^j)$$



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Molekulární genetika ve šlechtění

**MAS** – marker assisted selection (vazba s QTL)

**GAS** – gene assisted selection (QTN – quantitative trait nucleotide – použití kandidátních genů)

Genomická selekce (**GS**) – Genomic selection (SNP rovnoměrně po celém genomu)

Využívání znalosti skutečné genetické variability (mutace v genech nebo v jejich blízkosti) detekovatelné metodami molekulární genetiky

Jejich aplikace ve šlechtění v systémech selekce

GS – začlenění matice genomických SNP markerů do rovnic BLUP-AM (různé varianty) a odhadnutí GEBV (genomická OPH)

Selection using single nucleotide polymorphism (SNP) markers scattered throughout the **genome or genomic selection** (GS) is considered. This approach permits simultaneous selection of most quantitative trait loci (QTLs) determining the selected trait. According to expert assessment, **GS makes it possible to save 92% of the funds spent on traditional selection and is twice as efficient as the latte.**



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Typy molekulárně genetických dat (z hlediska aplikace)

### Kandidátní geny

Funkční markery (Funkcional marker)

Přímé markery (Direct marker)

### Lokusy kvantitativních znaků, QTL

LD markery (Linkage Disequilibrium markers)

LE markery (Linkage Equilibrium markers)



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# Lokusy kvantitativních znaků (QTL)

## LE markery

- Vypovídací schopnost pouze v populaci, ve které byly zjištěny
- Vztah LE a QTL může být odlišný v jednotlivých rodinách, a generacích. Proto je nutné stanovovat vliv těchto markerů
  - u jedinců vybíraných do plemenitby
  - u jejich příbuzných (z důvodu odhadu efektu QTL).
- Využití těchto markerů je limitováno cenou molekulárních metod.

## LD markery

- Jejich využití se příliš neliší od KG
- Při dlouhodobějším využívání je nutné sledovat zda nedojde ke snížení vypovídací hodnoty markeru z důvodu rekombinací.
- V každé populaci může být jiná vazbová fáze s QTL nebo jiný vliv na základě rozdílného genetického pozadí.
- Důležité je zjistit vliv v každé populaci.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

## Genetické markery

**I. typ** - kódující geny

**II. typ** - mikrosatelity (MS), krátkodobé tandemové sekvence bazí (STR<sub>1</sub>)

**III typ** - bi-alelický jednonukleotidový polymorfismus (SNP) v kódujících nebo častěji v nekódujících intronových či intergenových regionech



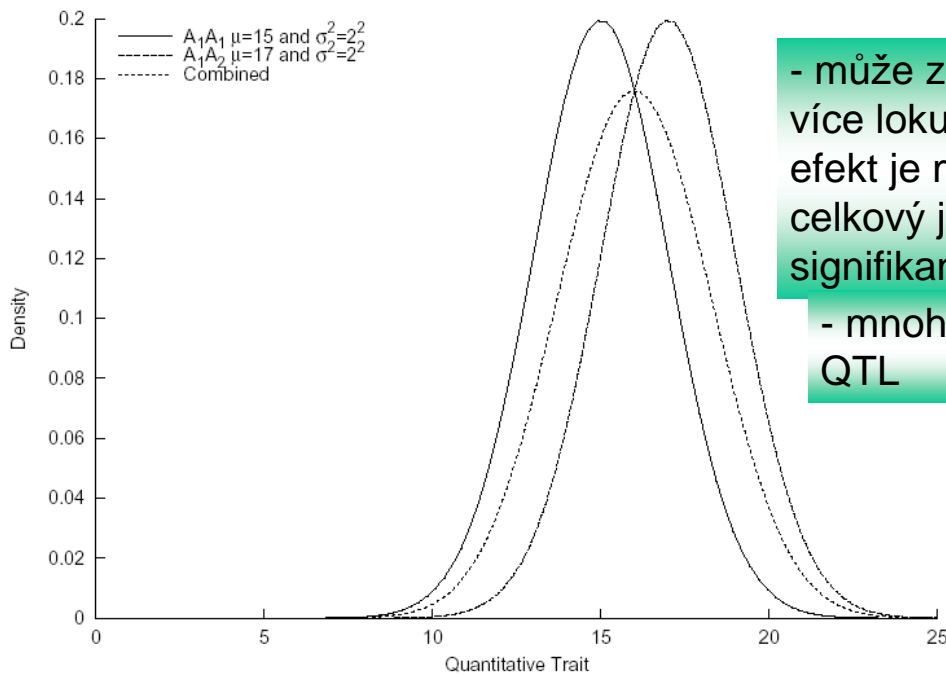
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky

# QTL

- lokus, který si zasluhuje speciální pozornosti

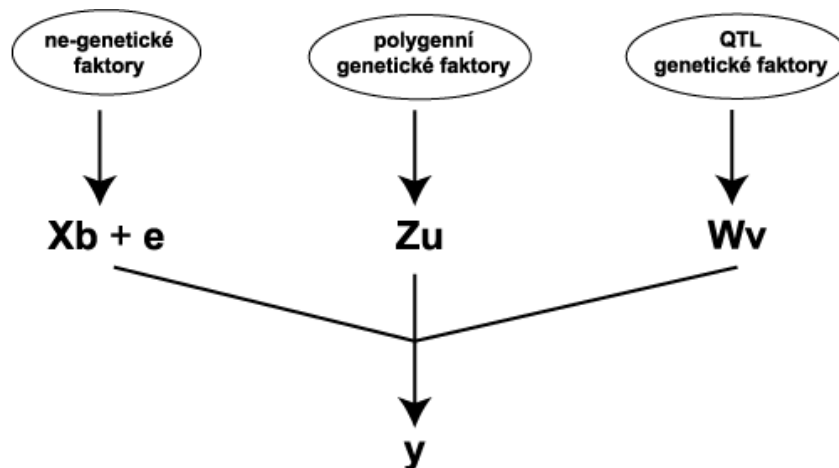
- rozdíl v alelách QTL může mít signifikantní vliv na užitek potomků



ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

ato prezentace je spolufinancována Evropským sociálním fondem státním rozpočtem České republiky

## Aditivní QTL efekt



-výběr alel na QTL

- $v_i$  je aditivní efekt QTL alely  $i$

$$\text{var}(v_i) = \sigma_v^2 \quad \text{var}(\mathbf{v}) = \mathbf{\Lambda} \sigma_v^2$$

$$y_i = x_i b + u_i + v_i^p + v_i^m + e_i$$

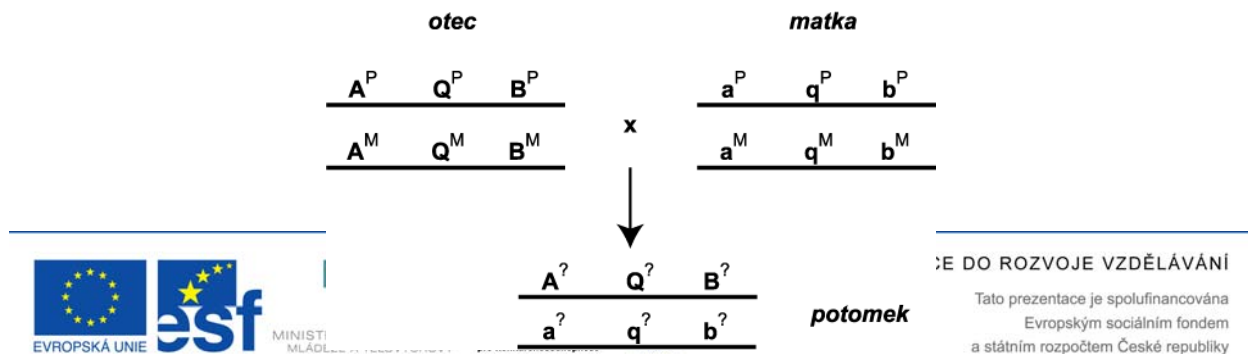
$$a_i = u_i + v_i^p + v_i^m$$

# Odhad

Známe-li, která QTL alela je přenášena  
- je zde 2x počet QTL efektů zvířat

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} & \mathbf{X}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{W} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} + \mathbf{A}^{-1}\sigma_u^{-2} & \mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{W} \\ \mathbf{W}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{X} & \mathbf{W}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} & \mathbf{W}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{W} + \mathbf{I}^{-1}\sigma_v^{-2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{b} \\ \mathbf{u} \\ \mathbf{v} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{y} \\ \mathbf{W}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{y} \end{bmatrix}$$

Neznáme však, které alely byly přeneseny na potomky!  
Marker poskytuje jen částečnou informaci



## Mapování QTL

Pomocí **kandidátních genů**, kdy se vychází ze znalosti o fyziologických vlastnostech užitečného znaku a znalost o genech je využita k detekci QTL. Vybírá se pak gen, u kterého se očekává, že se podílí na projevu vlastnosti. Studují se efekty polymorfismů takovýchto **kandidátních genů**. Kandidátní geny mohou být přímo QTL.

**Skenování celého genomu**, kdy jsou otypovány velké počty náhodných markerů (markery 2. typu - MS, SNP) umístěných po celém genomu. Markerový lokus nemusí být QTL sám o sobě, ale může být vázán ke QTL.

*Statistical Science*  
 2009, Vol. 24, No. 4, 517–529  
 DOI: 10.1214/09-STS308  
 © Institute of Mathematical Statistics, 2009

# Estimating Effects and Making Predictions from Genome-Wide Marker Data

Michael E. Goddard, Naomi R. Wray, Klara Verbyla and Peter M. Visscher

**Abstract.** In genome-wide association studies (GWAS), hundreds of thousands of genetic markers (SNPs) are tested for association with a trait or phenotype. Reported effects tend to be larger in magnitude than the true effects of these markers, the so-called “winner’s curse.” We argue that the classical definition of unbiasedness is not useful in this context and propose to use a different definition of unbiasedness that is a property of the estimator we advocate. We suggest an integrated approach to the estimation of the SNP effects and to the prediction of trait values, treating SNP effects as random instead of fixed effects. Statistical methods traditionally used in the prediction of trait values in the genetics of livestock, which predates the availability of SNP data, can be applied to analysis of GWAS, giving better estimates of the SNP effects and predictions of phenotypic and genetic values in individuals.

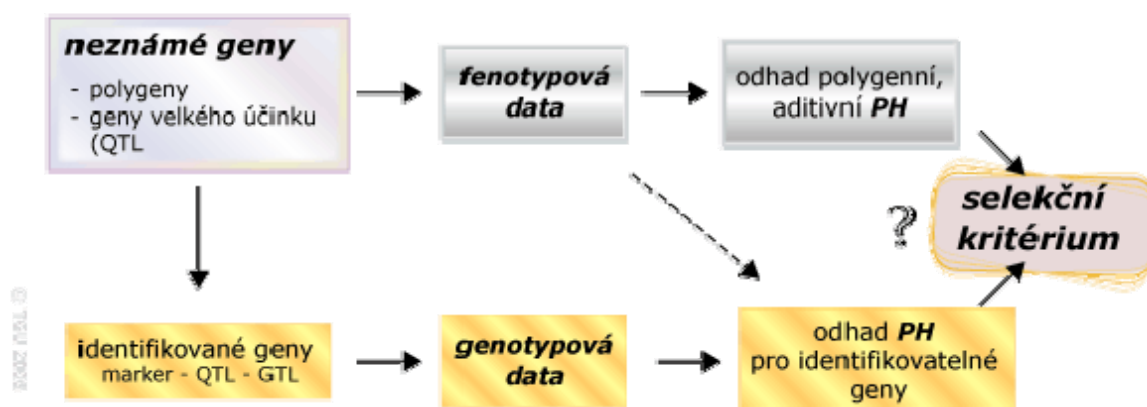
**Key words and phrases:** Genome-wide association study, prediction, estimation.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
 Evropským sociálním fondem  
 a státním rozpočtem České republiky

## Vliv molekulární genetiky na dostupnost informací pro šlechtění



$$y = Zu + Qq + e \rightarrow \text{MA-BLUP} \rightarrow \text{MEBV}$$

$u$  – vektor polygenních efektů

$q$  – vektor QTL efektů



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
 Evropským sociálním fondem  
 a státním rozpočtem České republiky



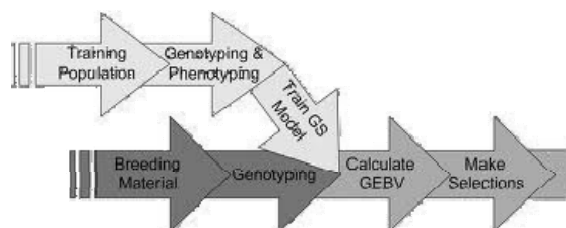
# Genomická selekce - proces

Referenční data: 1000+ zvířat se známými genotypy (SNP) a OPH

-> získat OPH pro SNP

-> **přesnější GEBV mladých vybraných kandidátů**  
(soustava lineárních rovnic...)

<- mladí vybraní kandidáti se známými genotypy (SNP), ale bez znalosti užitekosti



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato prezentace je spolufinancována  
Evropským sociálním fondem  
a státním rozpočtem České republiky