Komponenty fenotypové variance

prof. Ing. Tomáš Urban, Ph.D.
urban@mendelu.cz

Koncept genetiky kvantitativních znaků

Fenotypová hodnota (P) vlastnosti je výsledkem působení genotypové hodnoty (G) a prostředí (E).

Z grafů popisujících kvantitativní vlastnosti vyplývá hlavní koncept kvantitativní genetiky (~ příčiny způsobující variabilitu vlastnosti), který navrhl Johannsen již v roce 1909:

- fenotyp = genetické faktory + faktory prostředí
- **P = G + E**

Změřená fenotypová hodnota (P) je výsledkem působení genotypové hodnoty organizmu (G) a prostředí (E), ve kterém vznikla.

Genetické faktory

Aditivní působení genů

Nejrozšířenější model dědičnosti u kvantitativních vlastností. Každá alela má specifickou metrickou hodnotu, která je přičítána ve výsledném fenotypu.

Tato složka genotypu je příčinou podobnosti mezi příbuznými jedinci a je nejvíce ovlivňována fenotypovou selekcí.

Neaditivní působení genů

- ***Dominantní genové působení*** **-** Dominantní homozygot a heterozygot přispívají stejnou mírou na fenotyp (intragenové interakce). Patří sem i neúplná dominance, superdominance a kodominance.
- ***Genové interakce*** - Interakce dvou či více genů na různých lokusech kontrolujících jednu vlastnost (epistáze) se stejným nebo rozdílným účinkem (intergenové interakce). Čím více je genů pro vlastnost, tím více je možných interakcí.

Působení genů - vliv lokusu na fenotyp

- genové působení, neboli způsob kterým genotypy ovlivňují fenotypy.

Aditivní genové působení je pouhé přidávání efektů každé alely v genotypu k determinování celkového efektu na fenotyp. V nejjednodušším případě se uvažuje o tom, že fenotypový efekt každé alely není ovlivněn ostatními alelami na stejném lokusu, ani alelami na jiných lokusech. Alely mohou být typu genů s velkým i s malým účinkem, které spolu interagují aditivně ve svých efektech na fenotyp.

Dominance znamená, že u diploidního organizmu se na každý lokus musí pohlížet jako na celek pro určení fenotypového efektu. Mohou být různé stupně dominance pro daný lokus a vlastnost.

Epistatické interakce mezi alelami na různých lokusech jejichž fenotypový efekt je asociovaný s konkrétním genotypem závisí na tom, jaké alely jsou přítomné na druhém lokusu.

Jak interakce mezi alelami na různých úrovních (v a mezi lokusy) definují různé typy působení genů?

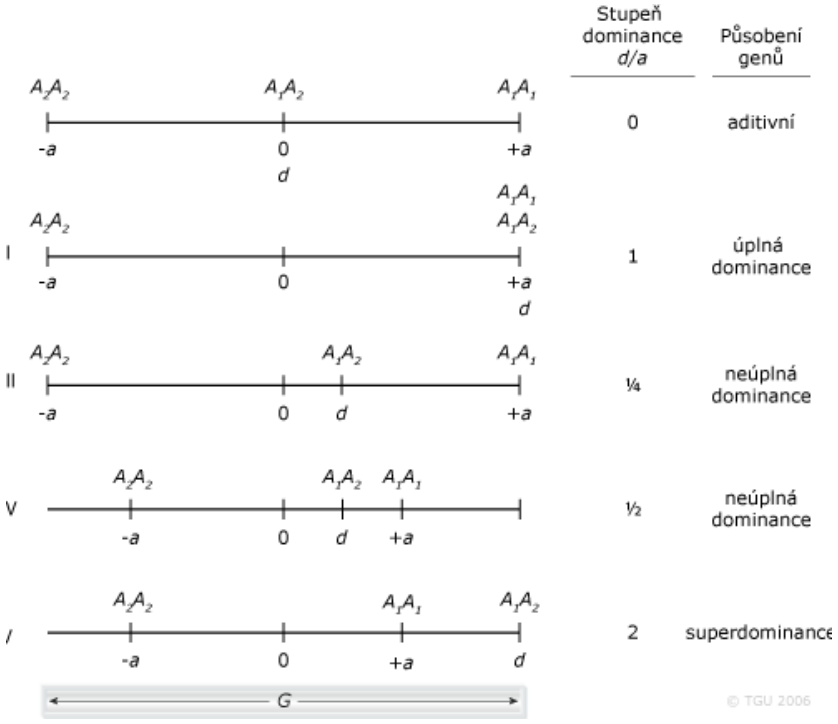
	interakce mezi alelami	
	bez interakce	*s interakcí*
v lokusu	*aditivní*	*dominance*
mezi lokusy	*aditivní*	*epistatické interakce*

Velikosti genového působení
(genotypová hodnota)

Velikost fenotypových efektů způsobených aditivním působením alel (***a***) a efektem dominance (***d)*** na konkrétních lokusech.

Tyto hodnoty efektů lokusů nemohou být měřeny používáním přístupů statistické kvantitativní genetiky, ale mohou být odhadnuty s použitím mapování QTL.

Obrázek popisuje působení genů, měřené pomocí *a* a *d*. Na horizontální ose jsou genotypové hodnoty, označované ***G*** pro fenotyp vlastnosti .

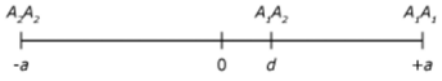


Př. gen zakrslosti (pygmy) u myší

	Genotypy		
	+ +	+ pg	pg pg
Průměrná hmotnost (g)	14	12	6

Průměrné hmotnosti získané za normálních podmínkách prostředí = genotypové hodnoty

Střední hodnota mezi oběma homozygoty $m = 10$ g (14+6)/2 -> nulový bod v měřítku hodnot



$$m = \frac{m_{++} + m_{pgpg}}{2}$$

$$a = \frac{m_{++} - m_{pgpg}}{2}$$

$$d = m_{+pg} - \left(\frac{m_{++} + m_{pgpg}}{2} \right)$$

Hodnota aditivního efektu $a = 4$ g
a efektu dominance $d = 2$ g

Stupeň dominance $d/a = 0{,}5$ -> *neúplná dominance*

Populační průměr

Hlavní otázkou je, jak je populační průměr pro danou fenotypovou vlastnost ovlivněn mendelistickou genetikou, tj. frekvencemi alel a genovým působením. Př. jednoho lokusu se dvěma alelami, bez epistatických interakcí.

Odvození průměru:

Genotyp	Frekvence	Genotypová hodnota	Součin
AA	p^2	$+a$	p^2a
Aa	$2pq$	d	$2pqd$
aa	q^2	$-a$	$-q^2a$
		Součet součinů:	$a(p-q) + 2pqd$

Hodnota každé třídy je násobena její frekvencí a pak celkový součet těchto součinů je daný průměr. Frekvence genotypů jsou v H.-W. frekvencích, ale genotypové hodnoty jsou vyjádřeny pomocí ***a*** a ***d***. Součet dává rovnici pro populační průměr:

$$\bar{G} = \bar{P} = ap^2 + d(2pq) + (-a)q^2$$
$$= \boldsymbol{a(p-q) + 2pqd}$$
$$= 4 \times (0{,}9 - 0{,}1) + 2 \times 0{,}9 \times 0{,}1 \times 2 = 3{,}56$$

Populační průměry určovány frekvencemi alel, velikostí aditivního efektu a stupněm dominance.

$$\bar{G} = \bar{P} = \Sigma a(p-q) + 2\Sigma pqd$$

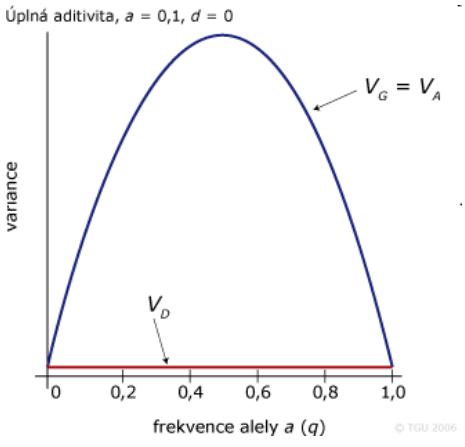
Aktuální populační průměr =

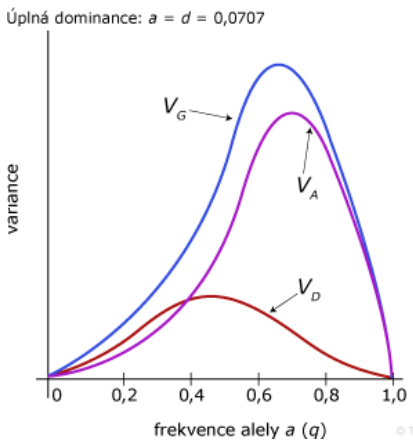
$$\bar{G} + \mu = 3{,}56 + 10 = 13{,}56g$$

Variance v populaci

- Rovnice pro aditivní genetickou varianci vyjádřenou pomocí frekvencí alel a působení genů (pro jeden lokus) je:

$$V_A = 2pg\left[a + d(p-q)\right]^2$$





Pokud v lokusu není dominance ($d = 0$), pak se rovnice zjednoduší na: $\boldsymbol{V_A = 2pqa^2}$.

Je-li dominance úplná (a = d), pak má populace maximální aditivně genetickou varianci, když je recesivní alela s frekvencí kolem q = 0,75.

Když je frekvence obou alel stejná, pak 75% jedinců v populaci má dominantní fenotyp, takže je fenotypově projeveno méně genetické variance.

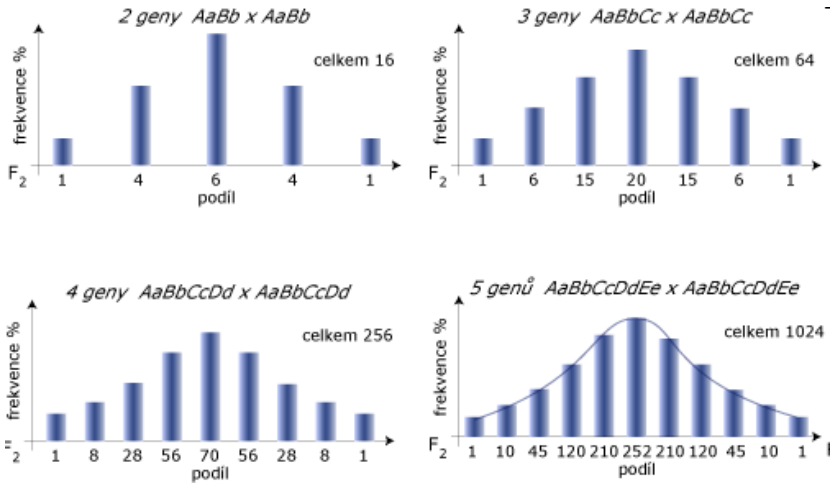
Pokud se q > 0,75, pak se aditivně genetická variance znižuje, protože 2pq se snižuje rychleji než d(q - p).

Variance dominance dosáhne vrcholu při p = q = 0,5. Rovnice genetické variance dominance je: $\mathbf{V_D = (2pqd)^2}$.

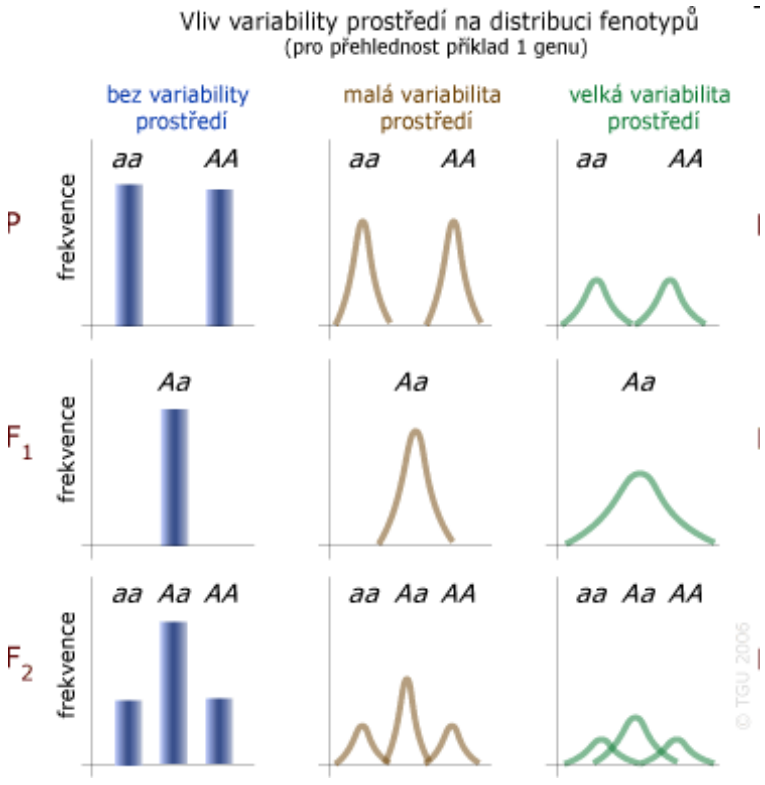
Aditivní model dědičnosti

Každý fenotyp vyplývá z působení různého počtu genů s aditivním působením různého počtu alel. Na obrázku níže je zobrazen případ kvalitativní vlastnosti, podmíněné různým počtem genů, bez vlivu prostředí! Čím více genů se účastní determinace vlastnosti, tím více se dosahuje kontinuálnosti (snižuje se rozdílnost diskrétních tříd).

Vliv počtu genů na fenotypovou variabilitu:



Různá úroveň variability prostředí ovlivňuje (modifikuje) rozdílně stejné genotypy



Komponenty fenotypové variance

$$\mathbf{P = G + E}$$

$$s_P^2 = s_G^2 + s_E^2$$

$$s_P^2 = s_G^2 + s_E^2 + s_{GE}^2 + 2\,\mathrm{cov}_{GE}$$

kde:

$\mathbf{s^2_P}$ = celková fenotypová variance segregující populace

$\mathbf{s^2_G}$ = genetická (genotypová) variance, která přispívá k celkové fenotypové varianci

$\mathbf{s^2_E}$ = příspěvek prostředí k celkové fenotypové varianci

$\mathbf{s^2_{GE}}$ = variance interakce genotyp-prostředí

$\mathbf{2\ cov_{GE}}$ = korelace mezi genotypy a prostředím

Fenotypová hodnota (**P**) vlastnosti je výsledkem působení genotypové hodnoty (**G**) a odchylkami prostředí (**E**). Rozdíly mezi fenotypovými hodnotami jsou výsledkem působení genotypu a prostředí a lze sledovat jejich variabilitu.

Genotypová hodnota je fenotyp určený daným genotypem zprůměrovaným napříč prostředími. Může být tedy změřena jen u reprodukujících se klonů nebo vysoce inbredních linií v různých prostředích. Genotypová hodnota je však významný nástroj pro outbrední populace pohlavně se rozmnožujících druhů.

Faktory prostředí jsou samy o sobě velmi „kontinuální“ - teplota, délka slunečního svitu, kvalita krmiva, ...

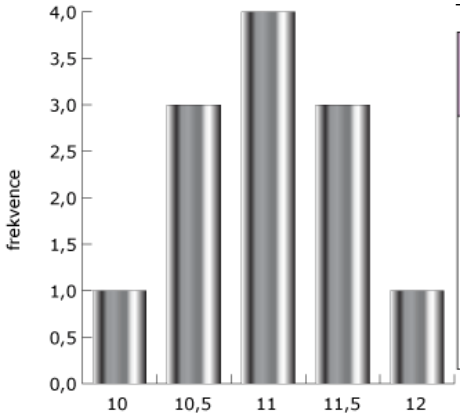
Prostředí zapříčiňuje fenotypové hodnoty tvořené rozdílnými jedinci se stejným genotypem a spojitě se odchyluje od **genotypové hodnoty (G)**. Tyto odchylky jsou zahrnuty do E.

Odchylka prostředí je rozdíl mezi fenotypovou a genotypovou hodnotou způsobenou prostředím.

Obrázek níže ilustruje hypotetické **odchylky prostředí (E)** na fenotypech determinovaných genotypem *AA BB*. Odchylky jsou kontinuální s normální distribucí kolem průměru 0. Tyto odchylky dávají stejnou distribuci jako fenotypové hodnoty (P), kromě toho, že průměr je 11, který je roven hodnotě G genotypu *AA BB*.

Prostředí	E	Fenotypová hodnota *AA BB*
1	-0,9	10,4
2	-0,6	10,4
3	-0,5	10,5
4	-0,4	10,6
5	-0,1	10,9
6	0	11
7	0,1	11,1
8	0,2	11,2
9	0,4	11,4
10	0,6	11,6
11	0,7	11,7
12	1,0	12,0

© TGU 2006



Rozdíly mezi fenotypovými hodnotami jsou výsledkem působení genotypu a prostředí a lze sledovat jejich variabilitu.

- Celková variance (změřená) je fenotypová variance, nebo variance fenotypových hodnot
- Je dána součtem dílčích variancí podle jejich zdroje. Komponenty variance a hodnoty jejichž varianci měří jsou:

$$s_P^2 = s_G^2 + s_E^2$$

~ variance genotypových hodnot a variance odchylek prostředí.

U populací platí **ΣP = ΣG + ΣE** a je-li součet prostředových odchylek roven nule, pak průměrná fenotypová hodnota populace je rovna průměrné genotypové hodnotě a je konstantní, pokud nedochází k mutacím. $\overline{P} = \overline{G}$

Jedná-li se o populaci klonů, F_1 nebo čisté linie, pak je jakákoliv fenotypová variance způsobena jen vlivy rozdílného prostředí (negeneticky):

$$s_P^2 = s_E^2$$

Neznamená to však, že vlastnost není geneticky determinována.

Variance má základní vlastnost -> lze ji rozdělovat do dílčích **složek (komponent) variance**, jejichž prostý součet je roven celkové varianci.

Toho se využívá v genetice, kdy se z celkové fenotypové variance odhaduje různými statistickými metodami (ANOVA, ale používají se lineární modely s pevnými a náhodnými efekty – BLUP, REML) variance genetická (genotypová).

Genetická variance se využívá k odhadům dalších genetických parametrů (např. **koeficient dědivosti**, **genetické korelace**). Relativní velikost těchto komponent určují genetické vlastnosti populace, např. stupeň podobnosti mezi příbuznými jedinci a také to, jaká bude odezva na selekci (genetický zisk).

I. Komponenty genetické variance

Genetická variance popsaná frekvencemi alel u kvantitativních vlastností je jen teoretická.

V praxi se nezaměřujeme na frekvence nebo efekty genů, neboť nejsou známé. V popisu genetické variance se zaměřujeme pouze na **odhad komponent**.

Všechny **komponenty genetické variance jsou závislé na frekvencích alel**, proto jsou jakékoliv jejich odhady platné pouze pro populaci, v které byly odhadovány.

Genetická (genotypová) variance musí být dále členěna podle dělení genotypové hodnoty do plemenné hodnoty (aditivní), odchylky dominance a odchylky interakce mezi geny:

Hodnoty	G	=	A	+	D	+	I
Komponenty variance	s^2_G	=	s^2_A	+	s^2_D	+	s^2_I
	genotypová		*aditivní*		*dominance*		*interakce*

Komponenta variance	*Symbol*	*Hodnoty, které variance měří*
Fenotypová	s^2_P	*Fenotypová hodnota*
Genotypová	s^2_G	*Genotypová hodnota*
Aditivní	s^2_A	*Plemenná hodnota*
Dominance	s^2_D	*Odchylka dominance*
Interakce	s^2_I	*Interakční odchylka*
Prostředí	s^2_E	*Prostředový odchylka*

Aditivní genetická variance (s^2_A)

A alela = 4
a alela = 2
B alela = 6
b alela = 3

AABB genotyp má výnos = 20 (4+4+6+6)
AaBb genotyp má výnos = 15 (4+2+6+3)

• Aditivní genetická variance, která je **variancí plemenné hodnoty**, je významná komponenta, protože ta hlavně způsobuje podobnost mezi příbuznými jedinci a tedy určuje pozorované genotypové vlastnosti populace a velikost genetického zisku při selekci.
• Je to jediná komponenta, která může být přímo odhadována z pozorovaných dat v populaci.

• Velmi důležité je tedy rozčlenění fenotypové variance na *aditivní* a *neaditivní* genetickou varianci a varianci prostředí. **Velikost odhadu aditivní variance závisí na stupni podobnosti příbuzných jedinců.**

Variance interakce

- **Dominantní genetická variance (s^2_D)** - intraalelické interakce

  AaBb = 20 *AABB* = 20

- **Variance genetické interakce (s^2_I)** - interalelické interakce

Jestliže genotypy na různých lokusech vykazují nějaký typ epistatické interakce, pak vzniká variance způsobená touto interakcí. Mohou spolu interagovat dva lokusy či více lokusů, nebo dvě plemenné hodnoty mezi sebou (A x A ~ aditivní a aditivní lokus), interakce mezi plemennou hodnotou jednoho lokusu a odchylkou dominance druhého lokusu (A x D), interakce mezi dvěma odchylkami dominance dává varianci D x D, atd.

$$s_I^2 = s_{AA}^2 + s_{AD}^2 + s_{DD}^2 + s_{AAA}^2 + \ldots$$

Interakce mezi lokusy kvantitativních vlastností jsou prokázané, ale není snadné odhadnout množství variance, kterou generují. **U jednoduchých experimentů je variance interakce začleněna do komponenty dominance a označují se obě jako neaditivní genetická variance**.

Celková genetická variance:

$$s_G^2 = s_A^2 + s_D^2 + s_I^2$$

$$s_P^2 = s_A^2 + s_D^2 + s_I^2 + s_E^2 + s_{G\times E}^2 + 2\,\mathrm{cov}_{GE}$$

II. Další komponenty fenotypové variance

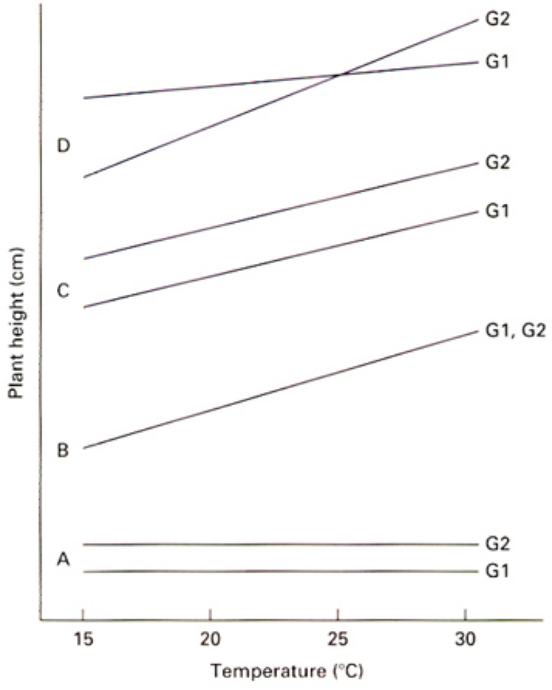
- σ^2_E – rozdílní jedinci se budou setkávat s různým prostředí během svého vývoje
- někdy genotyp a prostředí spolu **korelují** > mění se společně ve stejném směru

$$\sigma^2_P = \sigma^2_G + \sigma^2_E + 2\,\mathrm{cov}_{GE}$$

  - Př: farmář má stádo dojných krav. Některé dojí více než jiné. Farmář dává více a lepší krmivo kravám, které dojí více >
  - Lepší genotypy mají lepší prostředí než horší genotypy a to zvyšuje σ^2_P

-> **genotyp může interagovat s různým prostředím různými způsoby**

Možné typy efektů prostředí (teplota) a fenotypu (výška rostlin)



A. genotype G2 je vždy lepší než G1, bez ohledu na teplotu $\sigma^2_P = \sigma^2_G$

B. variance je způsobena jen prostředím – 2 genotypy jsou identické $\sigma^2_P = \sigma^2_E$

C. oba genotypy a prostředí působí aditivním efektem na fenotyp (**korelace**)

D. G1 je lepší při nízkých teplotách, ale G2 je lepší při vysokých > příklad **interakce** GxE

$$\sigma^2_P = \sigma^2_G + \sigma^2_E + 2\,\mathrm{cov}_{GE} + \sigma^2_{G\times E}$$

Tento typ interakce může vyplývat z toho, že potomci nejsou podobní svým rodičům (pokud se vyvíjí v různých prostředích)

II. Komponenty variance prostředí

- varianci způsobenou **stálými vlivy (permanentními)** s^2_{Ep}
- varianci způsobenou **dočasně působícími vlivy (temporální)** s^2_{Et}

$$s^2_E = s^2_{E_P} + s^2_{E_T}$$

$$s^2_P = s^2_A + s^2_D + s^2_I + s^2_{E_P} + s^2_{E_T} + s^2_{G\times E} + 2\,\mathrm{cov}_{GE}$$

- ✓ Jestliže větší část z celkové variance je genetická, pak zvýšení hodnoty vlastnosti můžeme dosáhnout selekcí
- ✓ Jestliže variance prostředí je velká, pak zlepšení vlastnosti dosáhneme optimalizací prostředí

Rozčlenění variance hmotnosti při narození u lidí

Příčiny fenotypové variance	% celkem
Genetické	
Aditivní	15
Neaditivní	1
Pohlaví	2
Celková genotypová	18
Prostředí	
Maternální genotyp gen. variance mezi matkou a živou hmotností potomků	20
Maternální prostředí – obecné negen. var. **mezi** matkami… (Maternální příčiny variance v živé hmotnosti po narození, které ovlivňuje všechny děti stejné matky)	18
Maternální prostředí – přímé negen. var. následných porodů	6
Věk matky	1
Pořadí porodu	7
Neurčené…	30
Celkové prostředí	82