

# **KVANTITATIVNÍ GENETIKA**

# „Jednoduché“ mendelovské fenotypy – srpkovitá anémie

Většina „jednoduchých“ mendelovských systémů ve skutečnosti mnohem složitější

srpkovitá anémie: zpravidla jako jednonukleotidový znak (SNP)  
– substituce v 6. kodonu genu pro  $\beta$ -řetězec hemoglobinu:  
Glu  $\rightarrow$  Val  $\Rightarrow$  alela A  $\rightarrow$  S (S zpravidla považována za „recesivní“ vůči A)

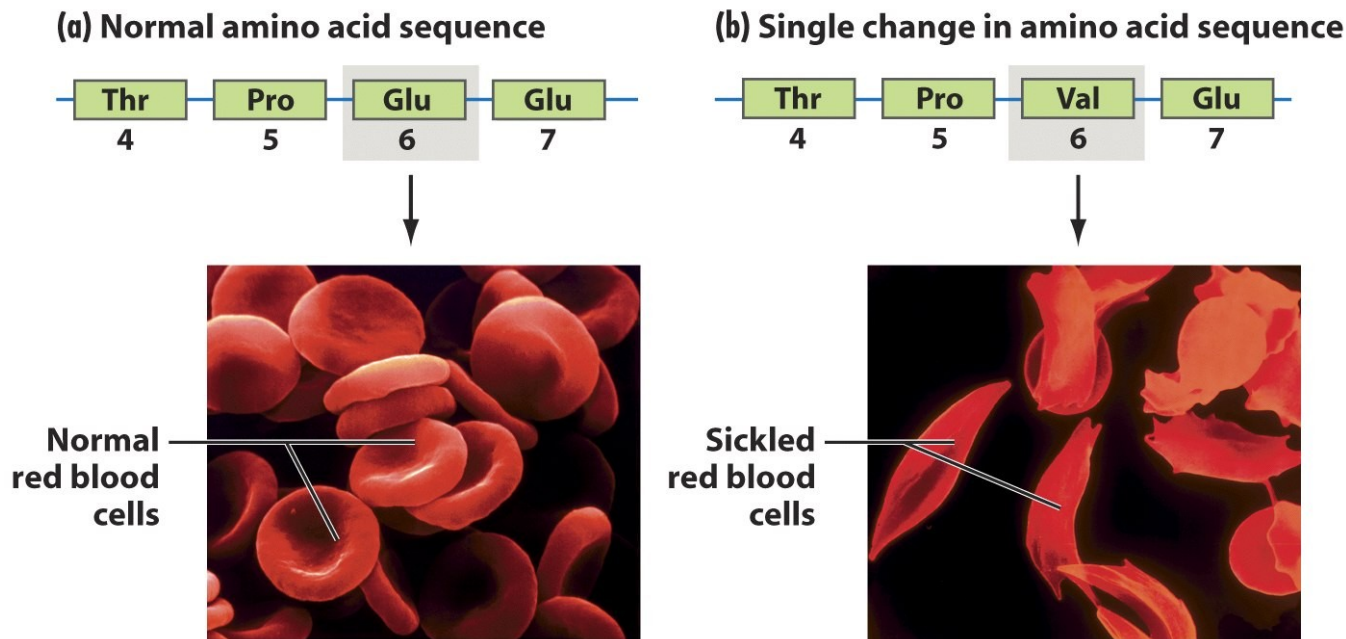
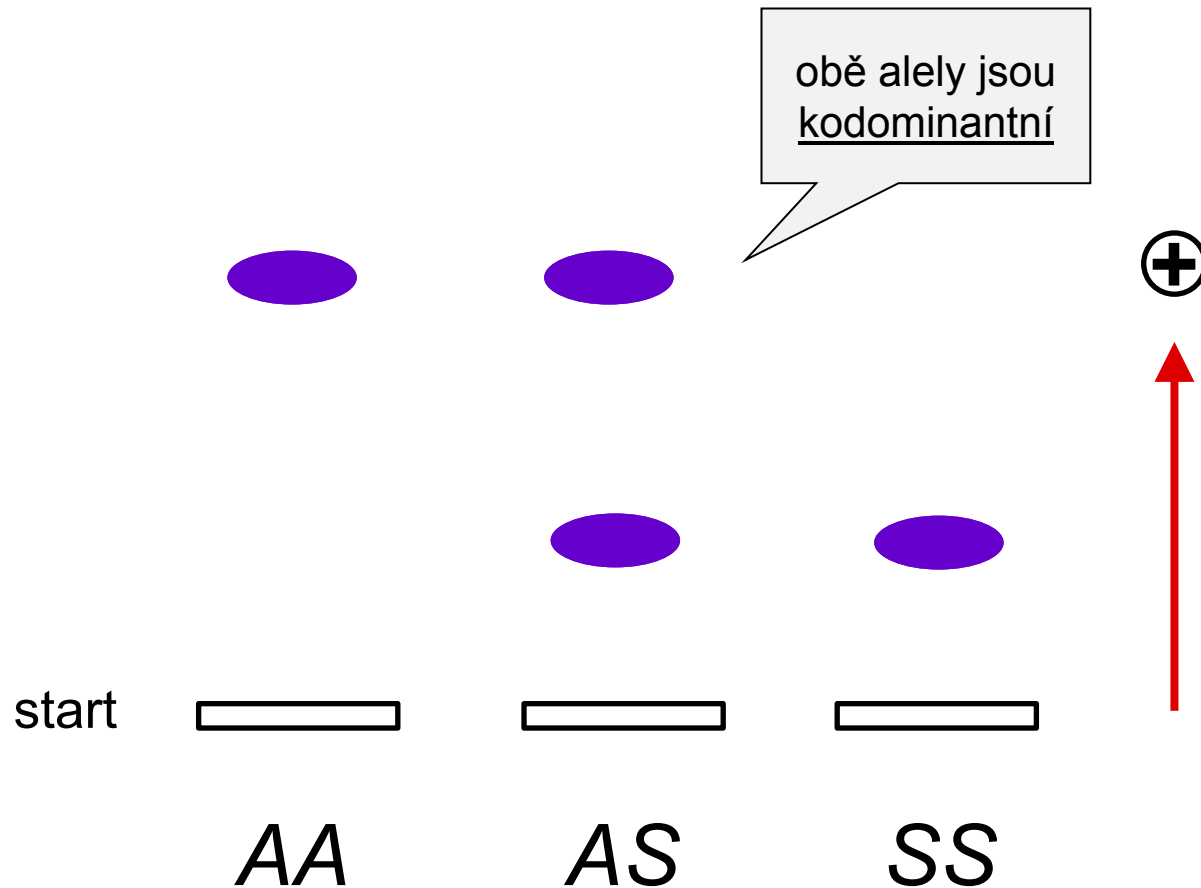


Figure 3-13 Biological Science, 2/e

# Fenotypy spojené s alelou S:

## 1. Pohyblivost v elektrickém poli

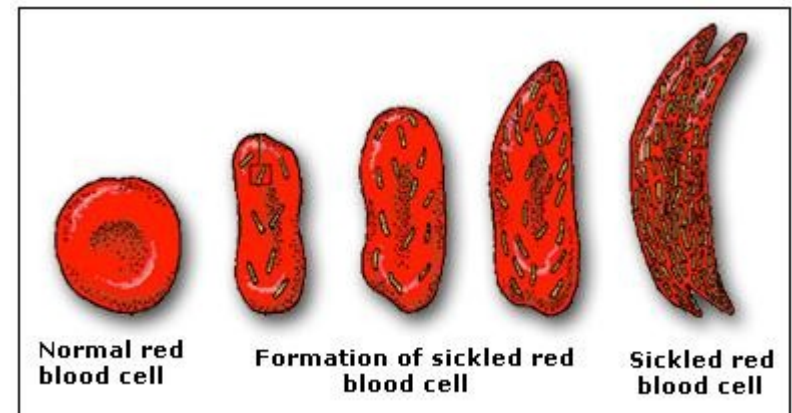


# Fenotypy spojené s alelou S:

## 2. Srpkovitost

nízký parciální tlak  $O_2$  → alosterická změna – vazba na  $\alpha$ -řetězec, tvorba dlouhých řetězců ⇒ deformace krvinky

srpkovitost u SS i AS jedinců ⇒ z hlediska deformace je S dominantní

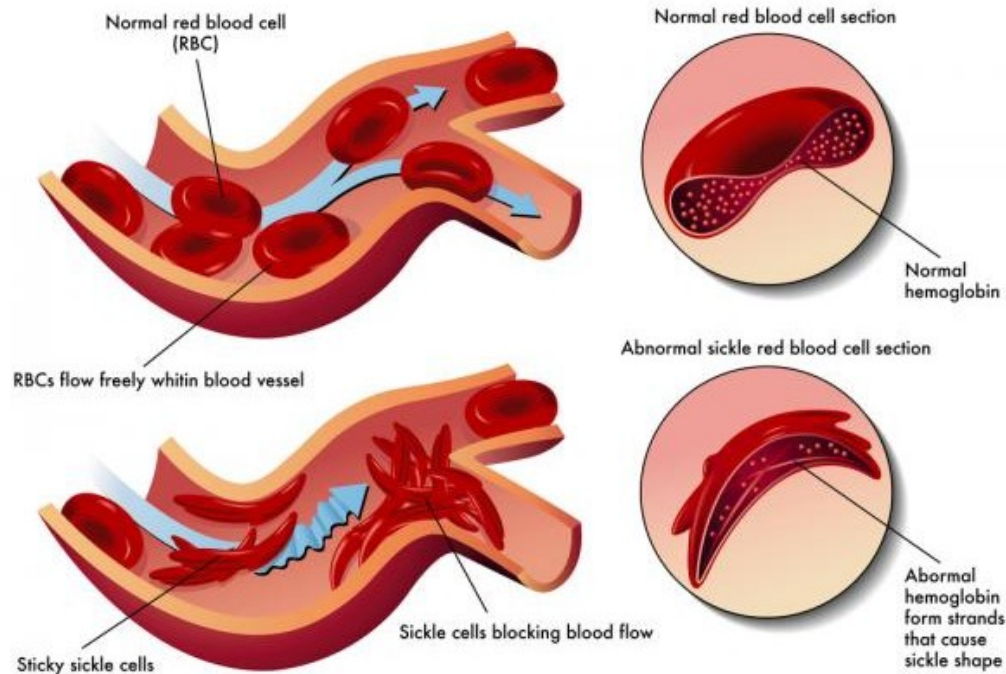


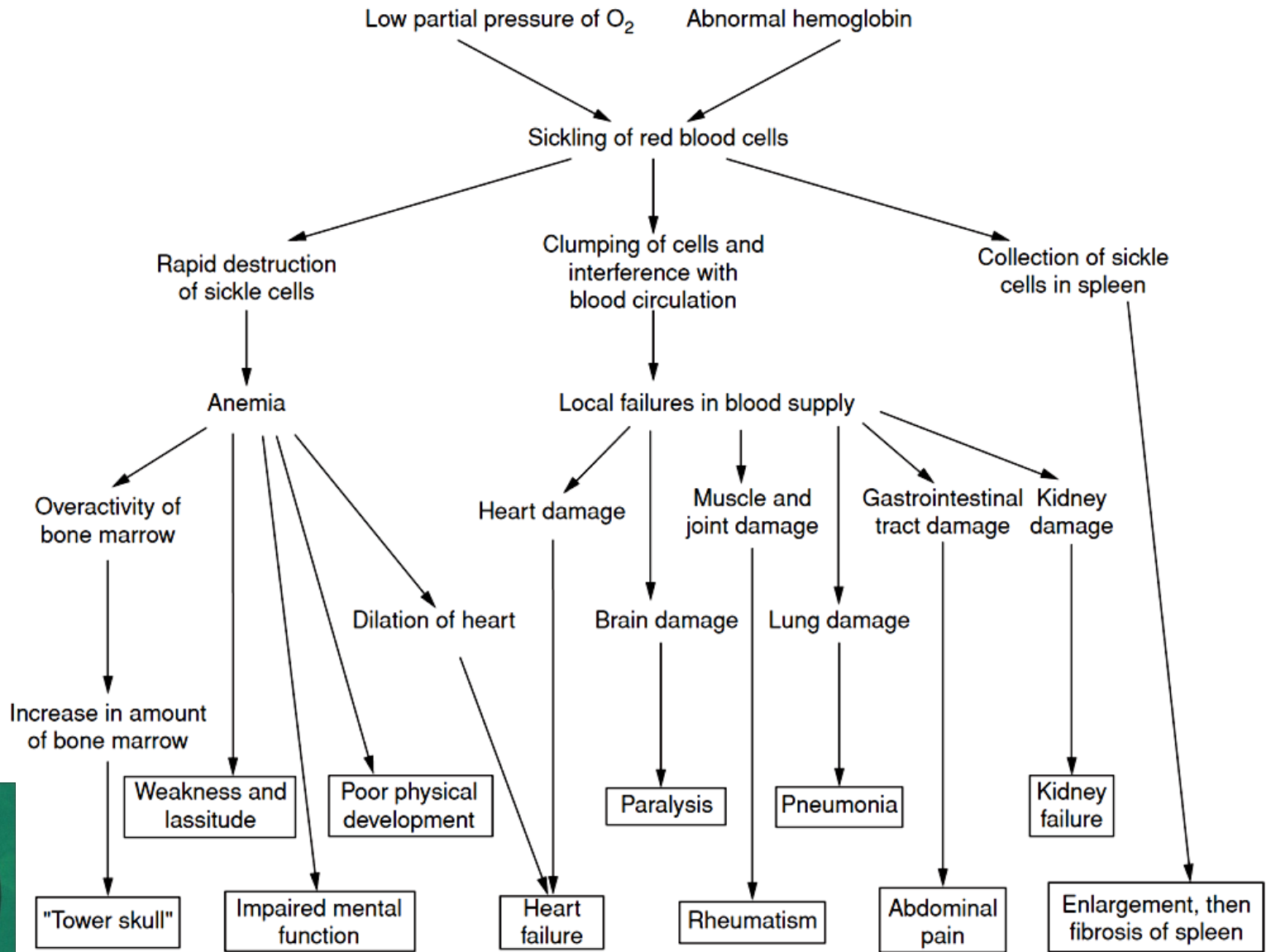
# Fenotypy spojené s alelou S:

## 3. Srpkovitá anémie

u jedinců SS řetězce delší  $\Rightarrow$  větší deformace krvinek  $\Rightarrow$  fatálnější dopady na organismus: rozpad krvinek (anémie), ucpávání cév atd.

pleiotropie, velký rozptyl fenotypových projevů





### 3. Srpkovitá anémie

klinický syndrom jen u  $SS \Rightarrow$  alela  $S$  vůči  $A$  recesivní

# Fenotypy spojené s alelou S:

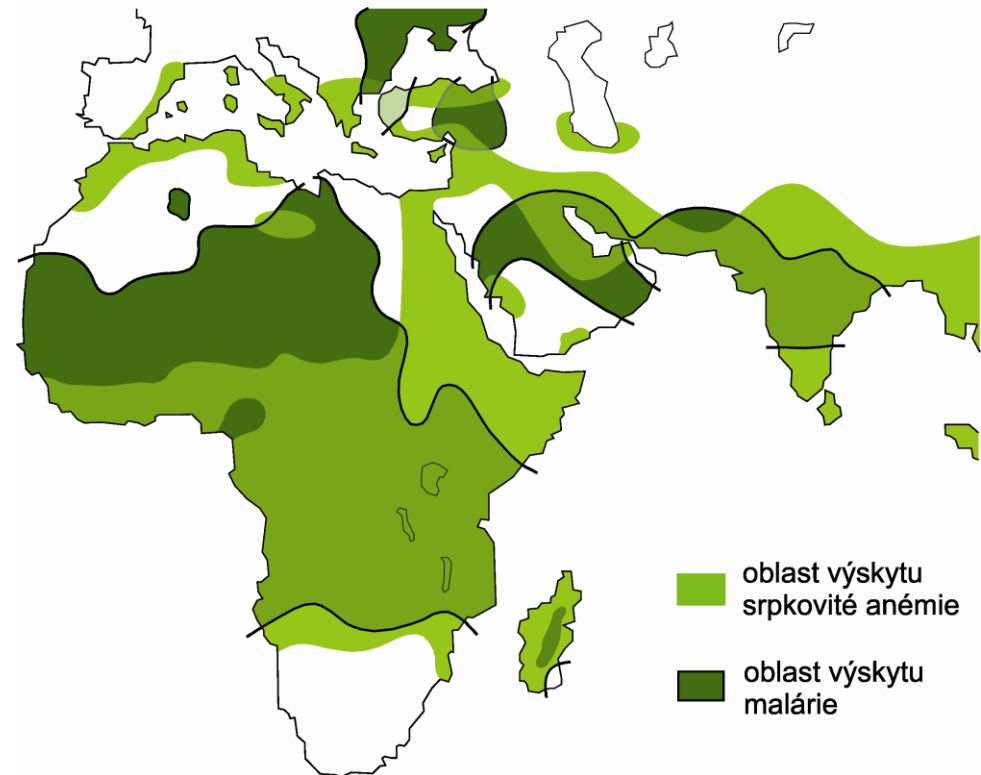
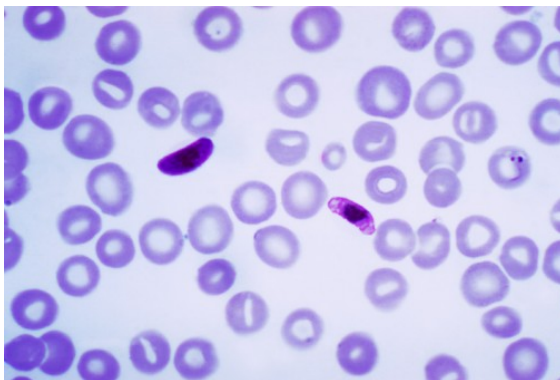
## 4. Rezistence vůči malárii

zimnička tropická (*Plasmodium falciparum*)

komáři *Anopheles*

odstraňování srpkovitých erytrocytů slezinou  
rozpad defektních buněk

z hlediska rezistence alela S  
dominantní





# Fenotypy spojené s alelou S:

## 4. Viabilita

nemalarické prostředí: S recesivní

malarické prostředí: SS – silná anémie; AA – malárie; AS – žádná anémie, slabá malárie  $\Rightarrow$  alela S je superdominantní

Alela S může být dominantní, recesivní, kodominantní nebo superdominantní v závislosti na měřeném fenotypu a na prostředí.

**Dominance/recesivita není vnitřní vlastností alely – ve vztahu genotypu a fenotypu je rozhodující kontext!**

# „Jednoduché“ mendelovské fenotypy – fenylketonurie (PKU)

fenylalanin hydroxyláza: Phe → Tyr

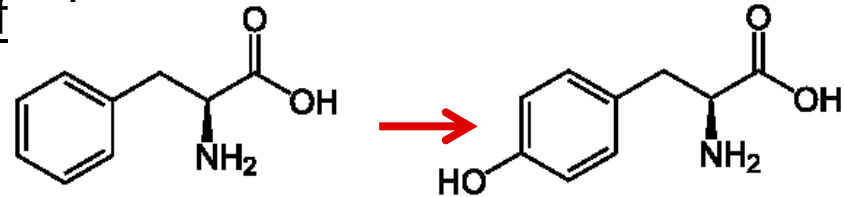
... několik mutací způsobujících ztrátu f

*kk* homozygot:

fenylketony v moči

bledší pokožka (protože Tyr → melanin)

mentální retardace



potrava bez Phe → bez retardace

po ukončení vývoje mozku PKU nezpůsobí  
retardaci

⇒ interakce genotypu *kk* s prostředím  
se během ontogeneze mění



díky dietě můžou mít i *kk* matky děti, ale v jejich krvi velké množství Phe a fenyketonů

⇒ potomci s genotypem *Kk*, za normálních okolností bez retardace, se rodí s mentálním postižením

⇒ z genotypu nelze predikovat fenotyp

⇒ nedědí se *znak mentální retardace*, ale *odpověď* na prostředí (potrava, maternální prostředí)

## „Jednoduché“ mendelovské fenotypy – kurděje

kurděje jsou způsobeny nedostatkem vitamínu C

primáti podřádu Haplorrhini (včetně člověka) mají nefunkční enzym L-gulonolaktonoxidázu, který produkuje vitamin C



Přestože kurděje jsou stejně jako PKU způsobeny geneticky, PKU považována za *genetickou* poruchu, kdežto kurděje za chorobu *vyvolanou prostředím* → PROČ?

Protože jsme všichni homozygotní pro neschopnost syntézy vitamínu C a nedostatek vit. C je vzácný, naopak frekvence homozygotů *kk* je nízká a Phe v potravě prakticky všudypřítomný.

⇒ **Vzácnější komponenta na populační úrovni způsobuje silnější asociace s fenotypem:**

u kurdějí = prostředí (tj. absence vitamínu C),

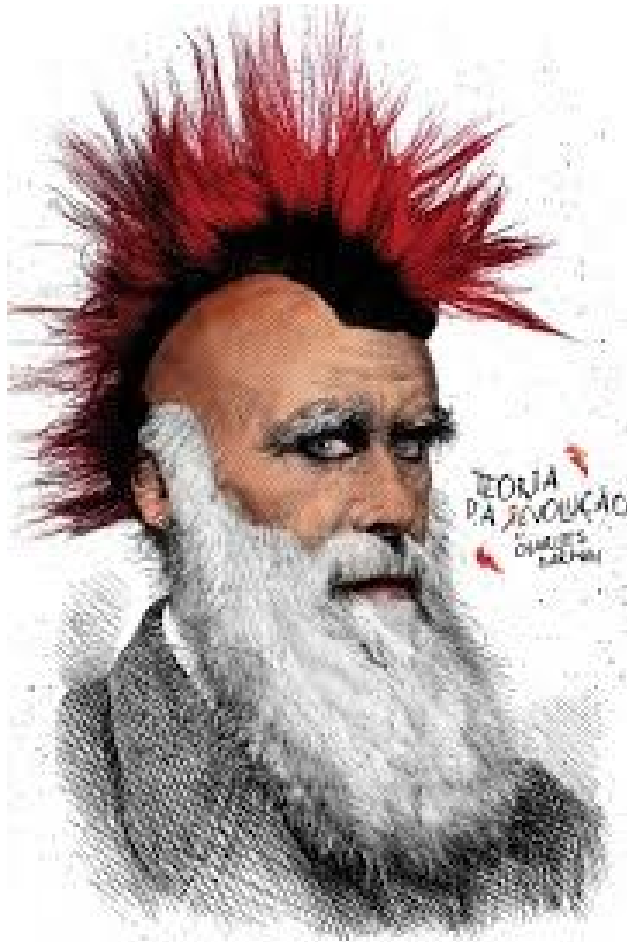
u PKU = genotyp (tj. homozygot *kk*)



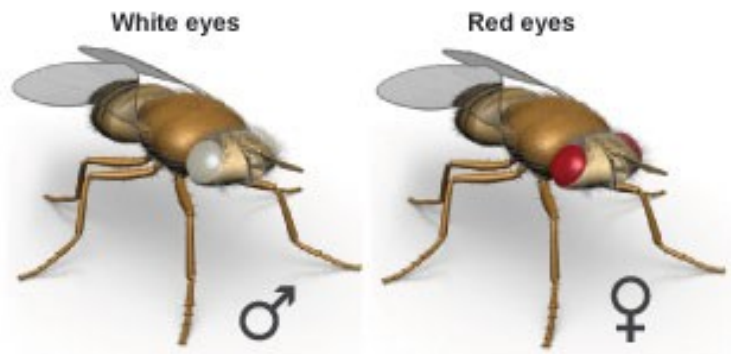
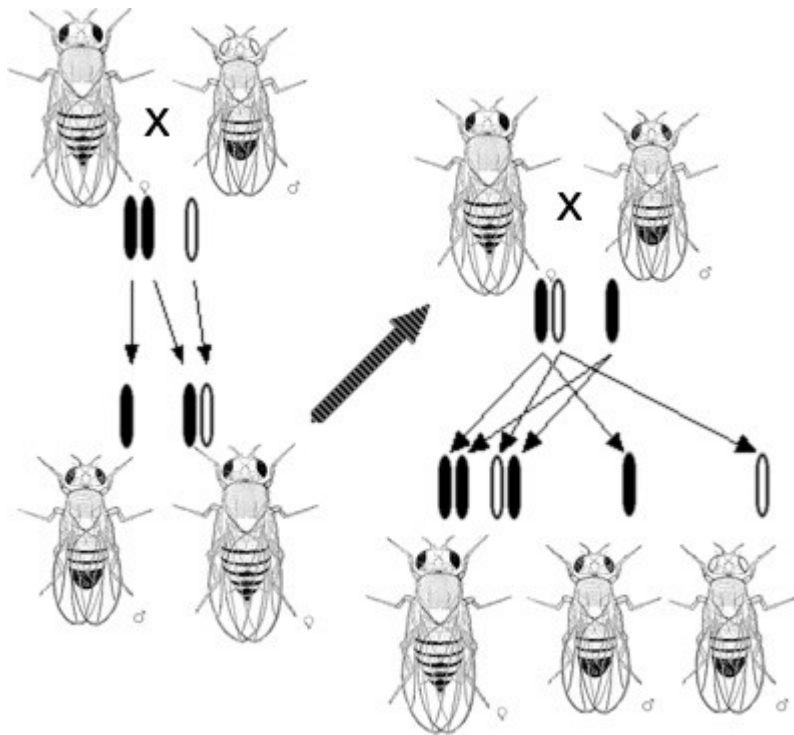
# GENETIKA KVANTITATIVNÍCH ZNAKŮ



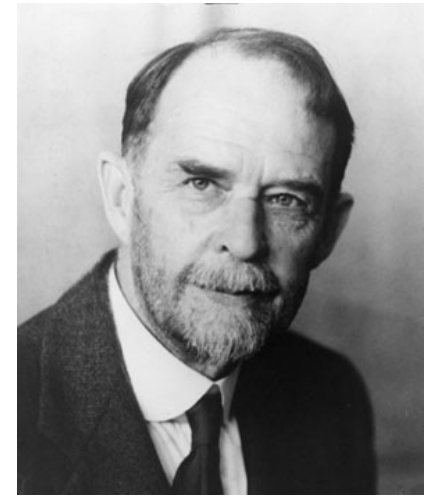
# 1900 – 1920: konflikt mezi „mendelisty“ a „biometriky“



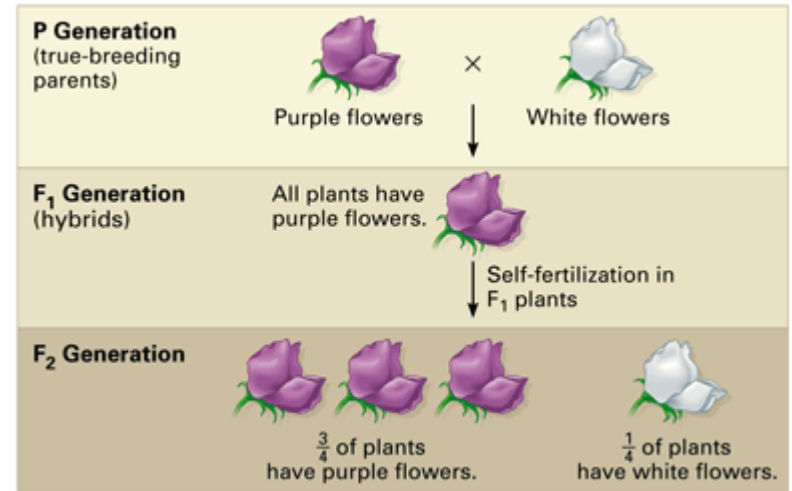
# mendelisté



William Bateson

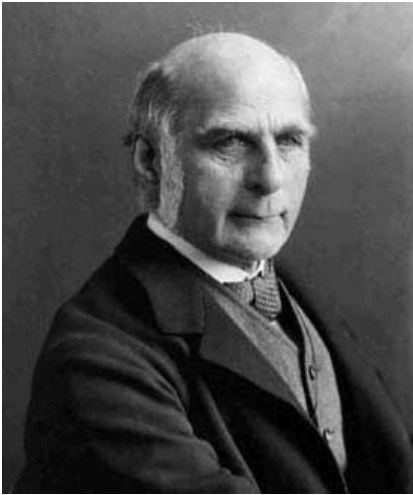


Thomas H. Morgan

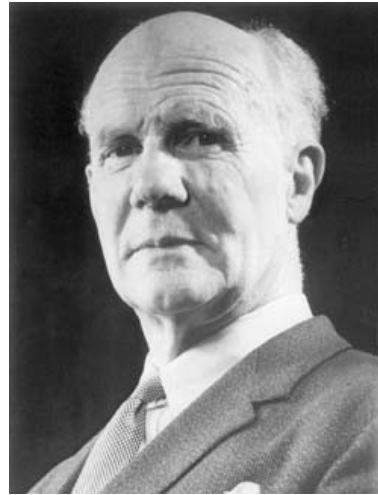




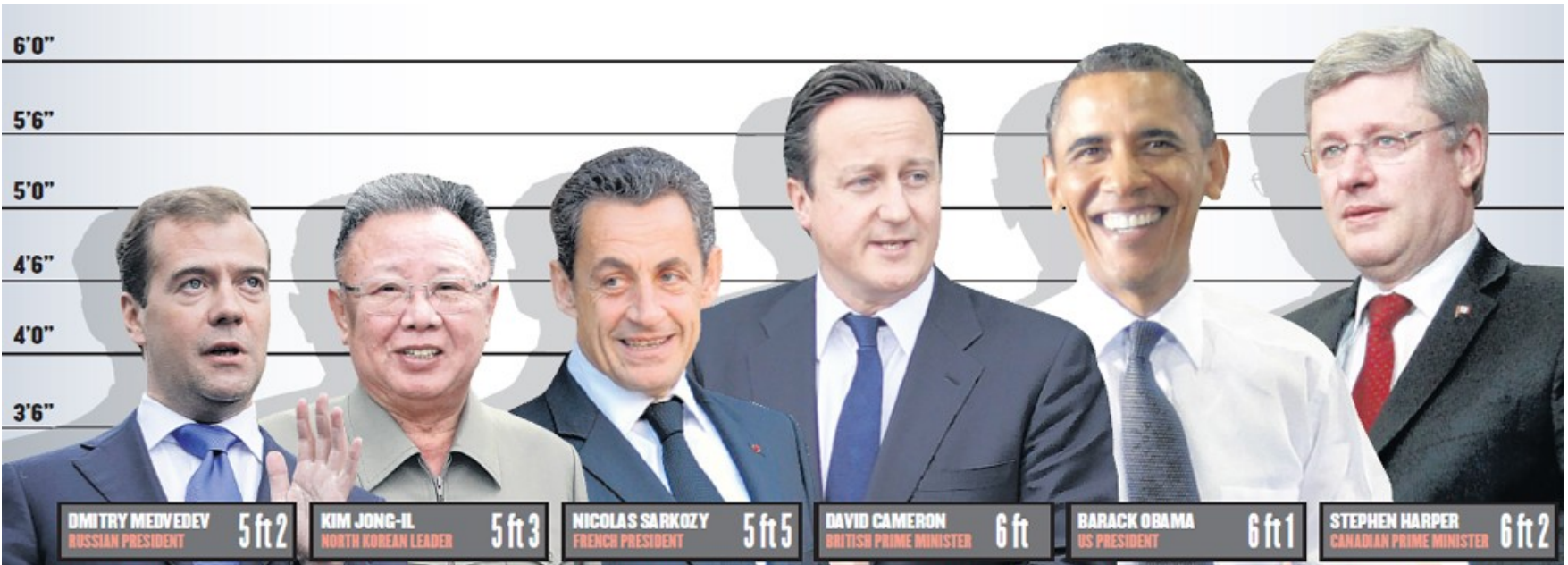
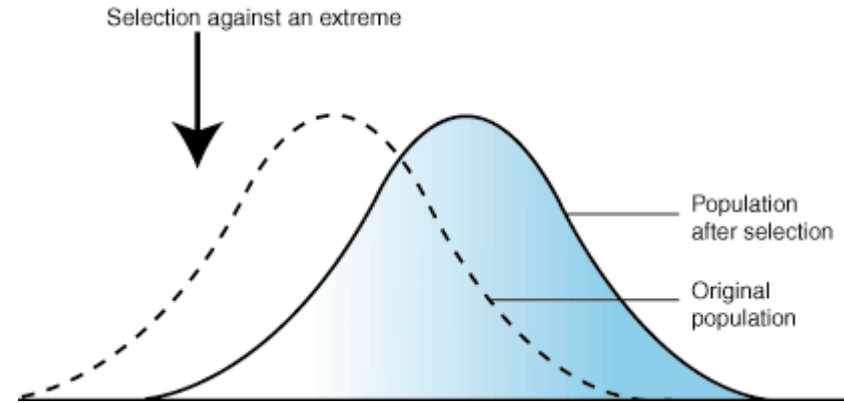
# biometrikové



Francis Galton



Karl Pearson



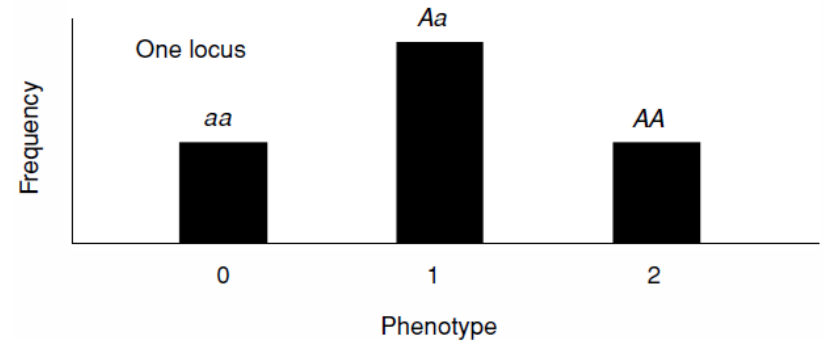
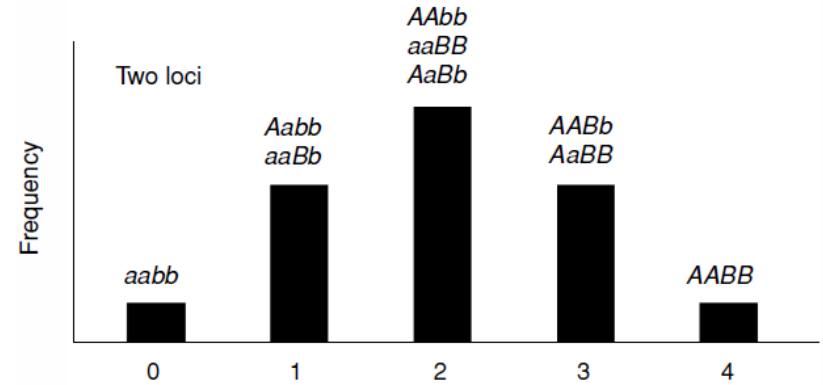
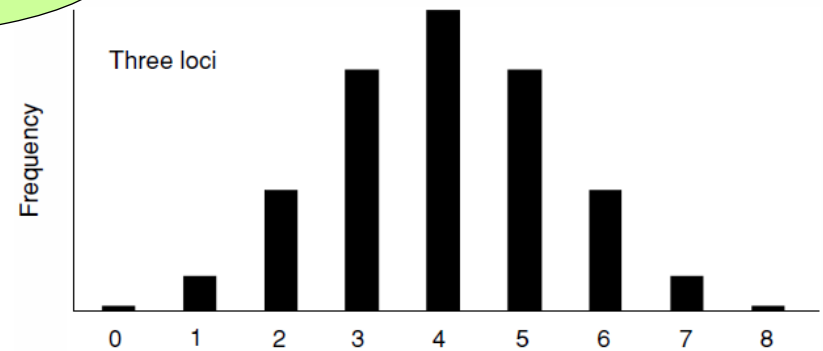


Ronald A. Fisher

více genů

# Ronald A. Fisher (1918)

např. 6 lokusů s úplnou dominancí  
→ 7 fenotypových tříd  
(0, 1, 2, ..., 6 dominantních alel)

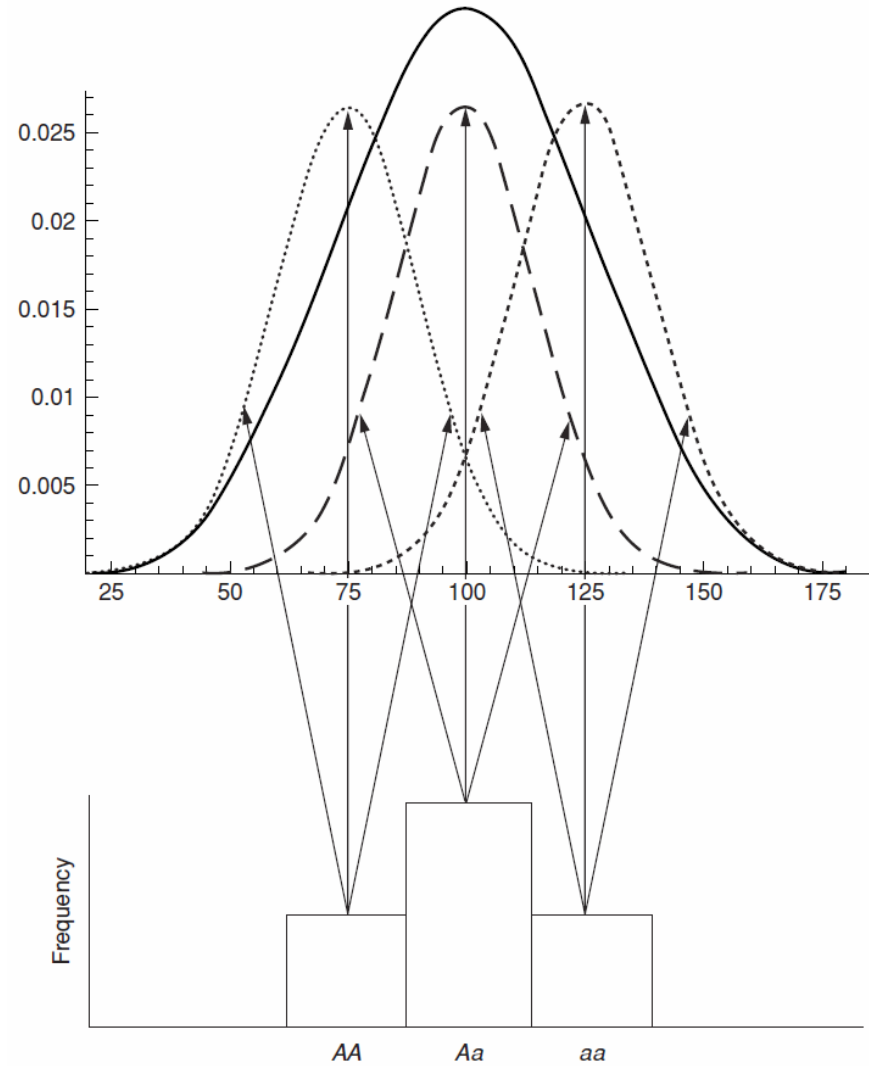


















Ronald A. Fisher

vliv prostředí

Ronald A. Fisher (1918)



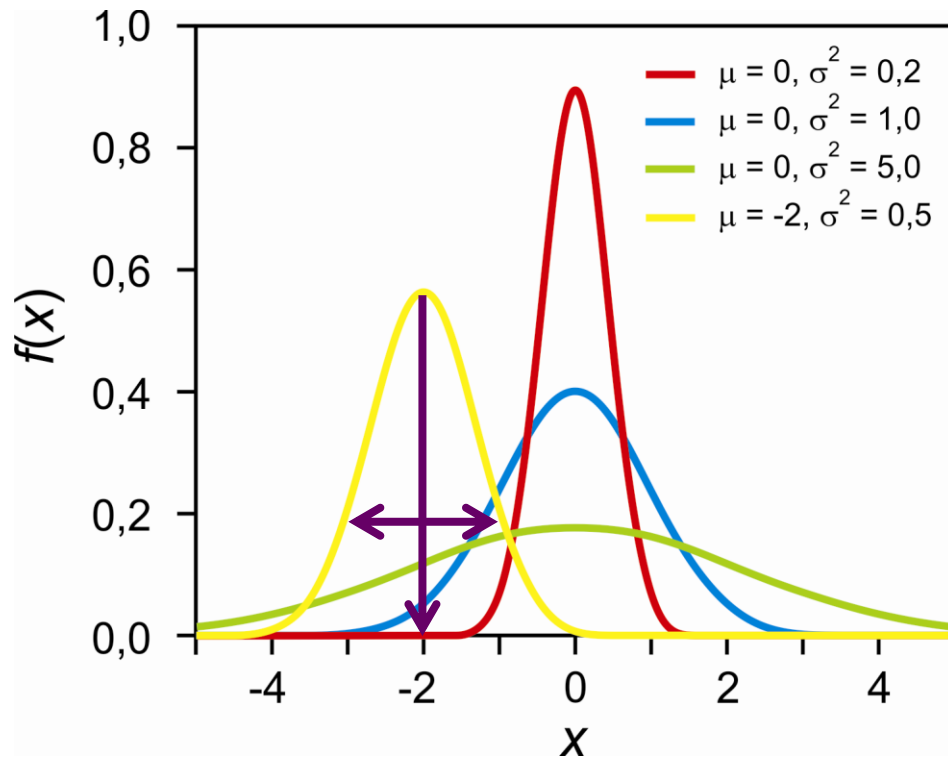
Jsou všechny mendelovské znaky skutečně „kvalitativní“?

	Height	Seed Shape	Seed Color	Seed Coat Color	Pod Shape	Pod Color	Flower Position
<b>Dominant</b>	 Tall	 Round	 Yellow	 Green	 Inflated (full)	 Green	 Axial
<b>Recessive Trait</b>	 Short	 Wrinkled	 Green	 White	 Constricted (flat)	 Yellow	 Terminal

# Normální rozdělení:

průměr ( $\mu$ )  
rozptyl ( $\sigma^2$ )

Galtonova  
deska



# FENOTYP = GENOTYP + PROSTŘEDÍ

$$\sigma_P^2 = \sigma_G^2 + \sigma_E^2$$

= podíl celkové fenotypové variability, kterou lze vysvětlit genotypem

$$\sigma_G^2 = \sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_E^2$$

aditivní rozptyl

dominanční rozptyl

pokud více lokusů:  $\sigma_P^2 = \sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_I^2 + \sigma_E^2$

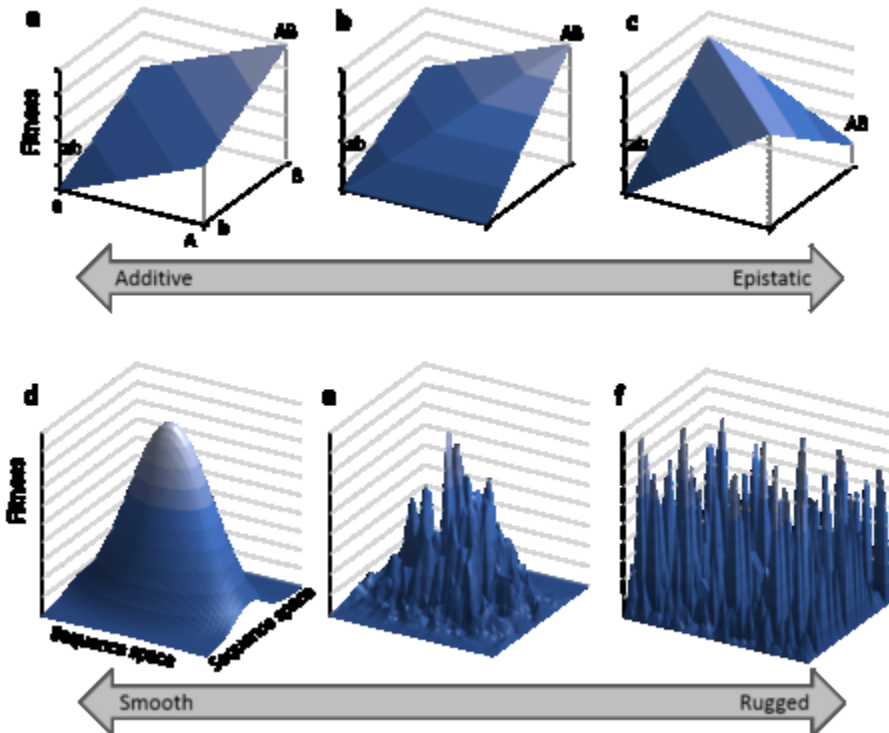
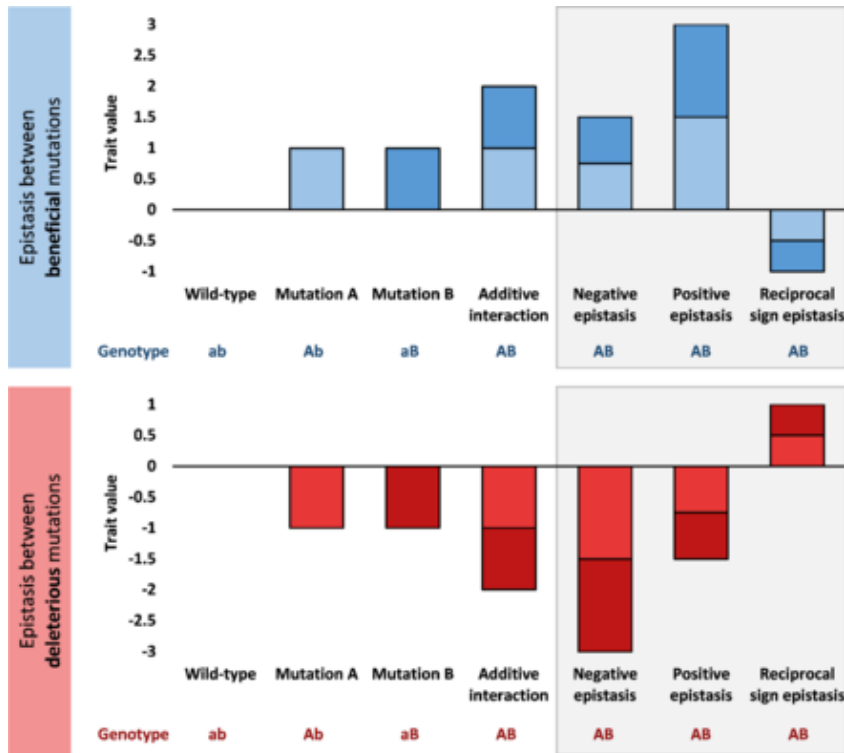
epistatický rozptyl

+ kovariance genotypu s prostředím, případně další kovariance

# Aditivita a epistáze:

aditivita: účinky jednotlivých genů se sčítají

epistáze: jednotlivé geny interagují, vzájemně se ovlivňují



The top row indicates interactions between two genes that show either (a) additive effects, (b) positive epistasis or (c) reciprocal sign epistasis. Below are fitness landscapes which display greater and greater levels of global epistasis between large numbers of genes. Purely additive interactions lead to a single smooth peak (d); as increasing numbers of genes exhibit epistasis, the landscape becomes more rugged (e), and when all genes interact epistatically the landscape becomes so rugged that mutations have seemingly random effects (f).

Pozor, „dominance“ a „epistáze“ jsou rezidua, tj. nemají stejný význam jako v mendelovské genetice:

E = vše, co nelze vysvětlit genotypem

$$\sigma_E^2 = \sigma_P^2 - \sigma_G^2$$

D = část genetického rozptylu, který nelze vysvětlit aditivním rozptylem

$$\sigma_D^2 = \sigma_G^2 - \sigma_A^2$$

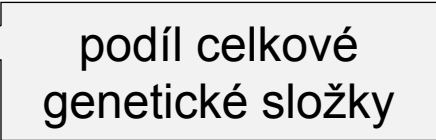
I = část genetického rozptylu, který nelze vysvětlit aditivním ani dominančním rozptylem

$$\sigma_I^2 = \sigma_G^2 - \sigma_A^2 - \sigma_D^2$$



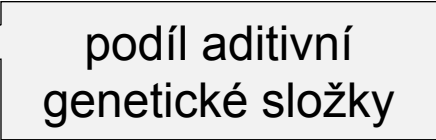
## Heritabilita (dědivost), $h^2$

v širším smyslu:  $h^2 = \frac{\sigma_G^2}{\sigma_P^2}$

A light gray rectangular callout box with a pointer pointing to the right side of the equation. It contains the text "podíl celkové genetické složky".

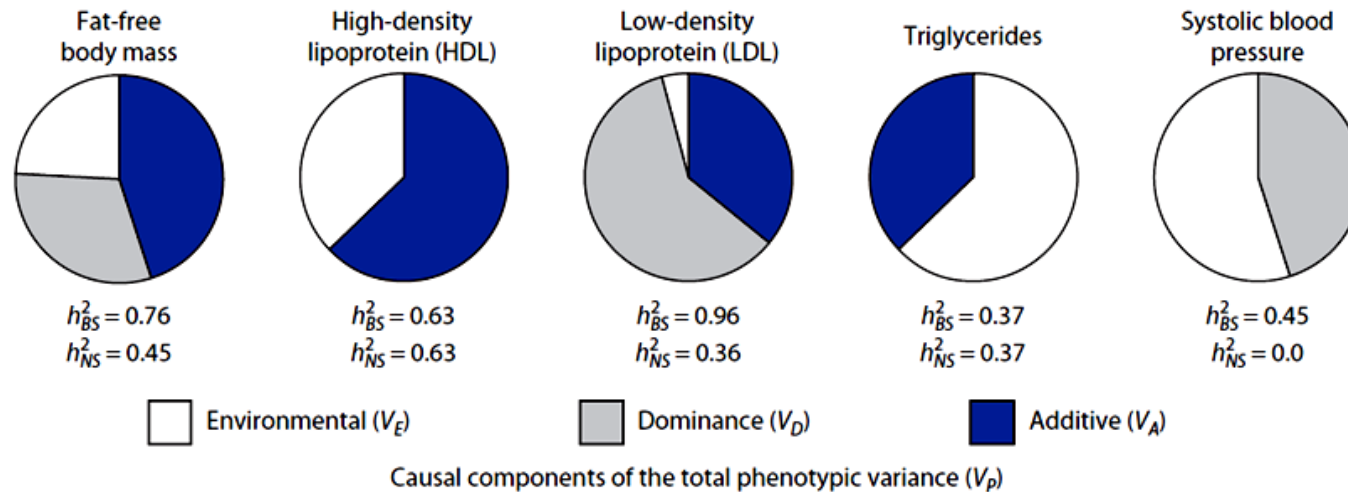
podíl celkové genetické složky

v užším smyslu:  $h^2 = \frac{\sigma_A^2}{\sigma_P^2}$

A light gray rectangular callout box with a pointer pointing to the right side of the equation. It contains the text "podíl aditivní genetické složky".

podíl aditivní genetické složky

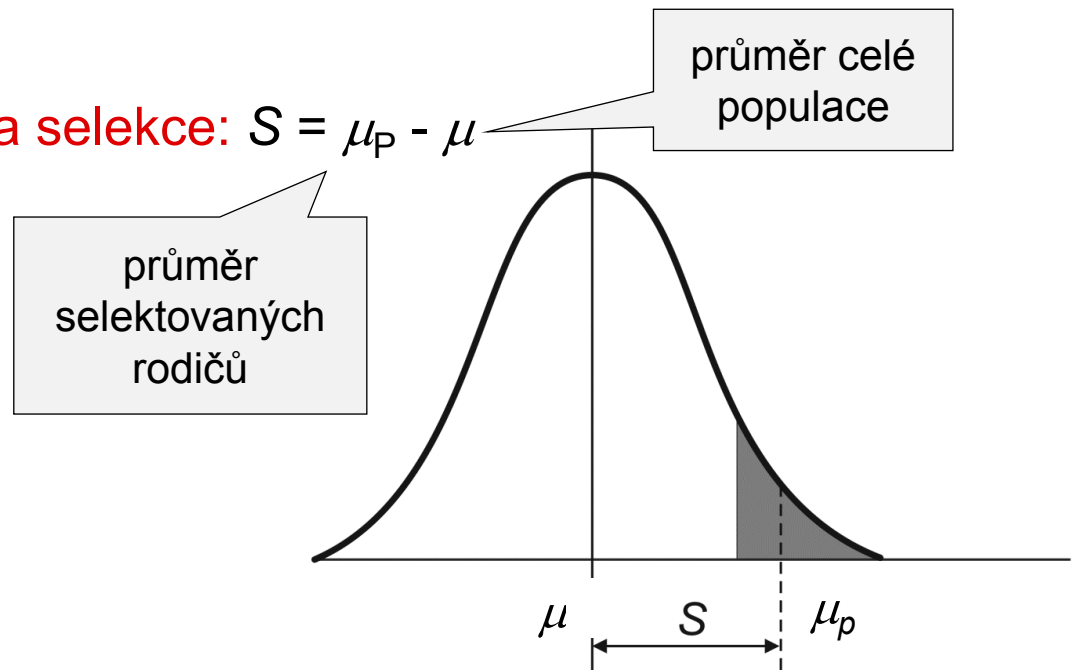
V praxi se heritabilita zpravidla uvažuje jen v užším smyslu



**Figure 9.8** Broad-sense and narrow-sense heritabilities for five blood-pressure-related quantitative traits in humans. Each pie chart divides the total phenotypic variation ( $V_p$ ) into its causal components of dominance ( $V_D$ ) and additive ( $V_A$ ) genotypic variance, as well as environmental variance ( $V_E$ ). These heritabilities were estimated in a small population of Hutterites, a self-reliant, communal group of Anabaptists that traces its origins to followers of Jakob Hutter who fled Austria in the sixteenth century to escape religious persecution. Today, Hutterites live in Canada and North America. The 806 individuals in this study are descendants of 64 ancestors so that many individuals have a non-zero probability of sharing a genotype that is identical by descent because their parents are distantly related. This improves the precision of estimates of dominance variance. Estimates from Abney et al. (2001).

Heritabilitu lze vyjádřit i pomocí **selekční difference** a **selekční odpovědi**:

**selekční difference = intenzita selekce:  $S = \mu_p - \mu$**



Heritabilitu lze vyjádřit i pomocí **selekční difference** a **selekční odpovědi**:

**selekční difference = intenzita selekce:  $S = \mu_p - \mu$**

**selekční odpověď:**

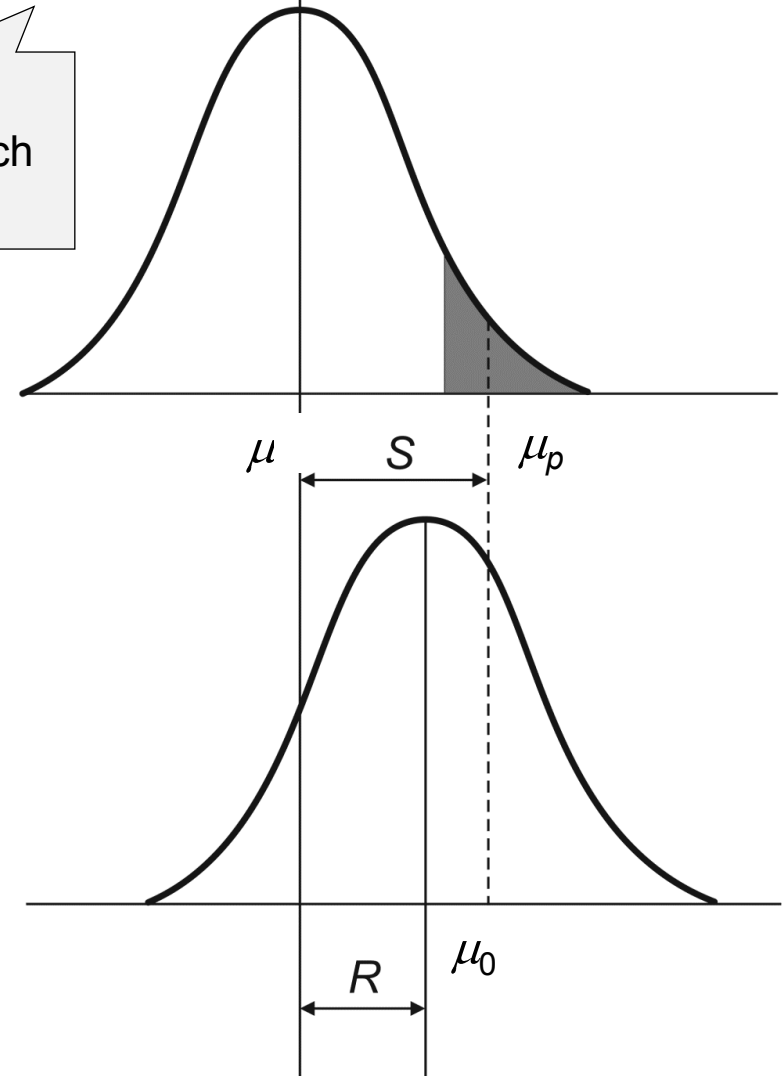
$$R = \mu_o - \mu$$

průměr potomků  
selektovaných  
rodičů

průměr celé  
populace

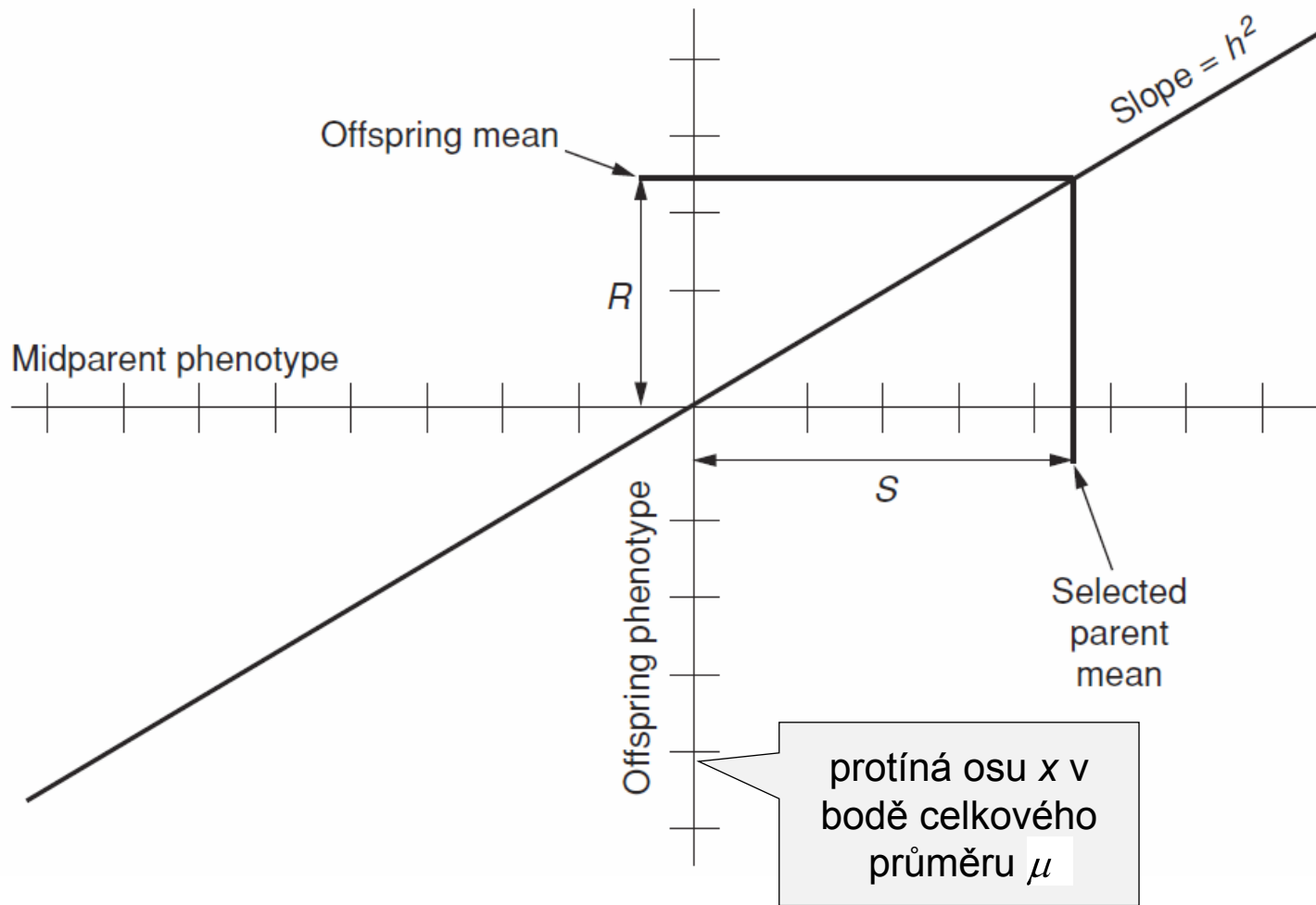
průměr  
selektovaných  
rodičů

průměr celé  
populace



odpověď na selekci je dána její silou  
váženou dědivostí:  $R = Sh^2 \Rightarrow$

**heritabilita:  $h^2 = R/S$**



Jiné metody odhadu: korelace/regrese  $h^2 = \frac{\text{korelace}}{\text{příbuznost}}$

→ rodič-potomci, srovnání příbuzných, jednovaječná dvojčata

znaky spojené s fitness (přežívání, počet potomků)

nízké heritability

fyziologické (např. účinnost metabolismu, procento tuku v mléce, koncentrace sérového cholesterolu)

behaviorální (např. rodičovská péče, rozmnožování, fototaxe)

morfologické (např. velikost těla, výška, počet štětín)

vysoké heritability



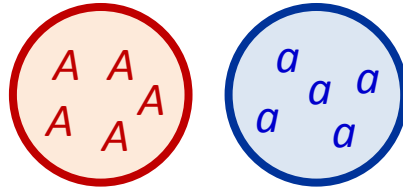
Proč má fitness nízkou heritabilitu?

- dlouhodobý selekční tlak vyčerpá aditivní variabilitu u znaků spojených s fitness, ale ne u morfologických znaků
- relativní rozsah  $V_A$ ,  $V_D$  a  $V_I$  je různý; ve skutečnosti nižší heritabilita znaků spojených s fitness způsobena vyšší úrovní  $V_D$ ,  $V_I$  a  $V_E$ , ne nižším stupněm  $V_A$

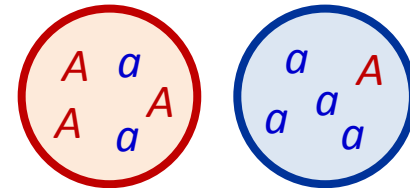
**Pozor, heritabilita v jedné populaci může být odlišná od heritability v jiné populaci téhož druhu!**

# Různé populace → může být odlišný fenotyp

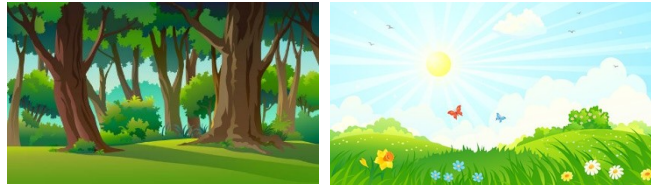
jiné alely?



jiné frekvence alel?



jiná prostředí?

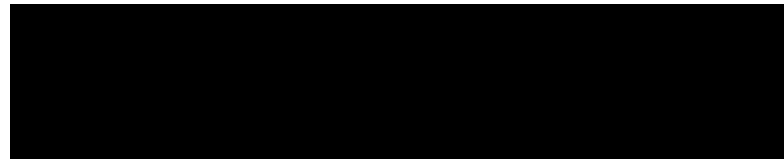


jiný vztah genotyp-fenotyp?

nebo jejich vzájemné kombinace?

Fisherovská kvantitativní genetika založena na odchylkách od průměru

např. Pearsonův korelační koeficient:



Protože heritabilita je vnitropopulační veličina, nemůže vysvětlit biologické příčiny fenotypových rozdílů mezi populacemi!

- × Přesto často tvrzení, že když je znak dědivý v populacích s odlišnými průměry, je tento *rozdíl* také dán geneticky



## Rozdíly v inteligenčním kvocientu (IQ):

Znamenají vysoké hodnoty dědivosti IQ, že rozdíly mezi skupinami jsou způsobeny genetickými rozdíly?

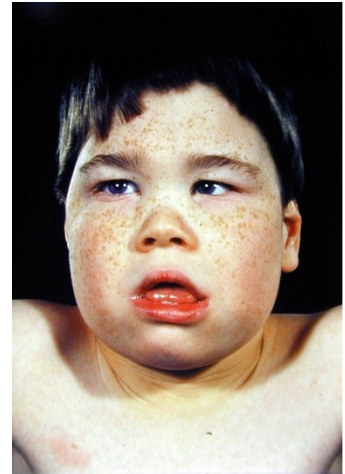


Skodak & Skeels (1949):

porovnání IQ adoptovaných dětí s jejich adoptivními i biologickými matkami

vysoká korelace mezi IQ dětí a jejich biologických matek  
 $r = 0,44 \Rightarrow h^2 = 0,88^*$

$\Rightarrow$  ve skupině adoptovaných dětí je hlavním determinantem genetická složka



Je IQ určeno geneticky i na individuální úrovni?  
Žádné vlivy prostředí?

$$*) h^2 = \frac{\text{korelace}}{\text{příbuznost}} = \frac{0,44}{0,5}$$

globální průměr IQ = 100

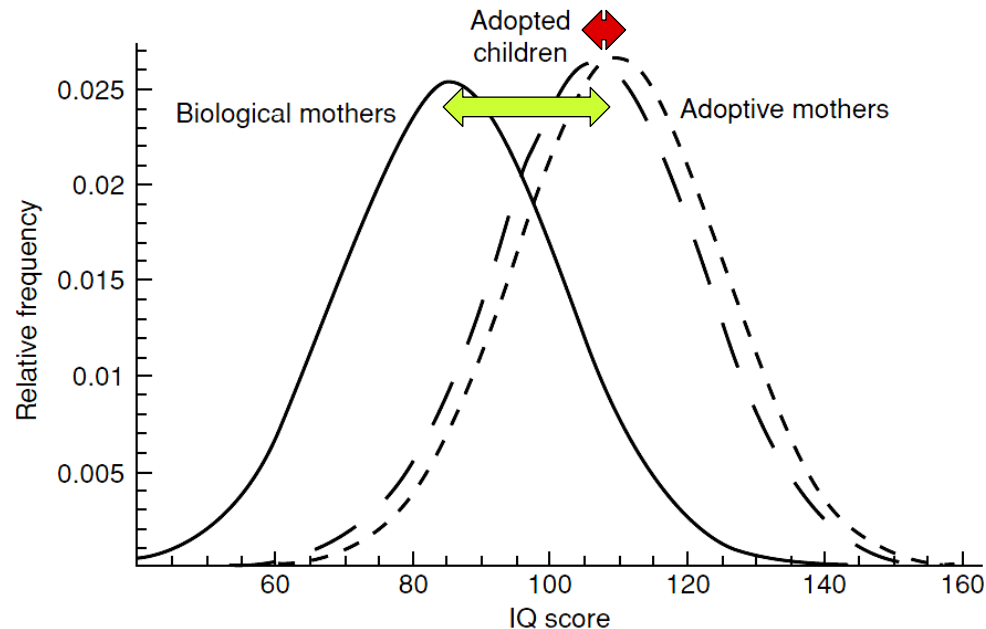
průměr IQ biologických matek adoptovaných dětí = 86

⇒ intenzita selekce  $S = 86 - 100 = -14$

při heritabilitě 0,88 je selekční odpověď  $R = -14 \times 0,88 = -12,32$

⇒ očekávané průměrné IQ adoptovaných dětí by mělo být  $100 - 12,32 = 87,68$

× ve skutečnosti průměrné IQ dětí = 107, tj. skoro o 20 bodů víc  
≈ průměrné IQ jejich adoptivních matek



globální průměr IQ = 100

průměr IQ biologických matek adoptivních dětí = 86

⇒ intenzita selekce  $S = 86 - 100 = -14$

při heritabilitě 0,88 je selekční odpověď  $R = -14 \times 0,88 = -12,32$

⇒ očekávané průměrné IQ adoptivních dětí by mělo být  $100 + R = 87,68$

× ve skutečnosti prům. IQ dětí = 107, tj. skoro o 20 bodů víc  
≈ prům. IQ jejich adoptivních matek

Proč?

biologické matky ze spodních socioekonomických příček × adoptivní matky z horních příček

⇒ prostředí adoptivních rodičů mělo signifikantní dopad na vzrůst průměrného IQ adoptivních dětí

## Závěr:

- IQ má vysokou dědivost a fenotypová variabilita u adoptovaných dětí je způsobena především genetickou variabilitou
- IQ těchto dětí je silně ovlivněno prostředím

Jak to jde dohromady?

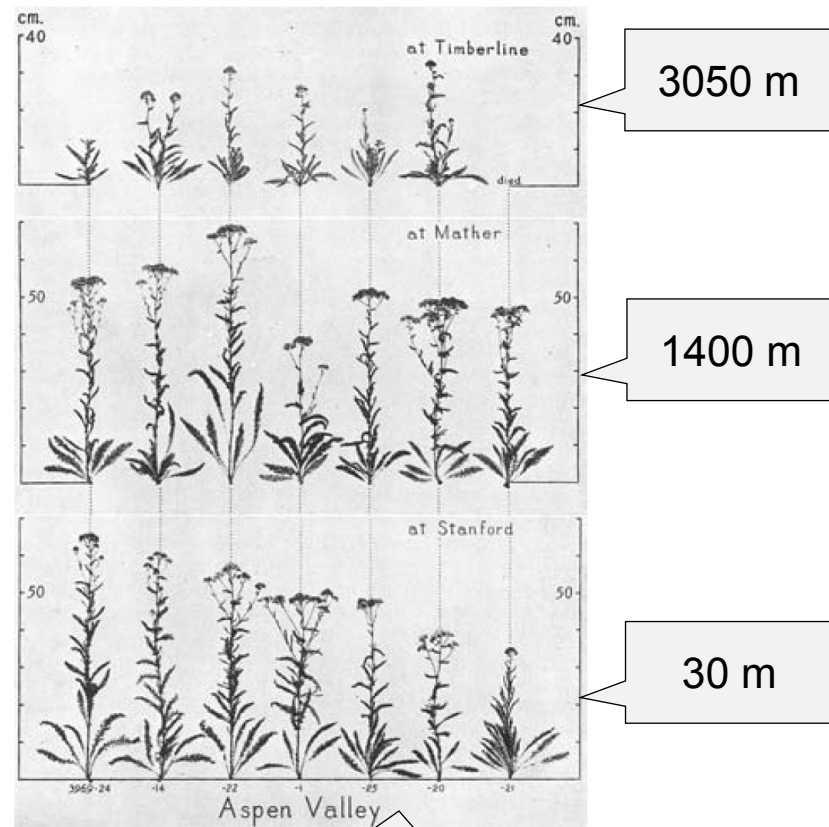
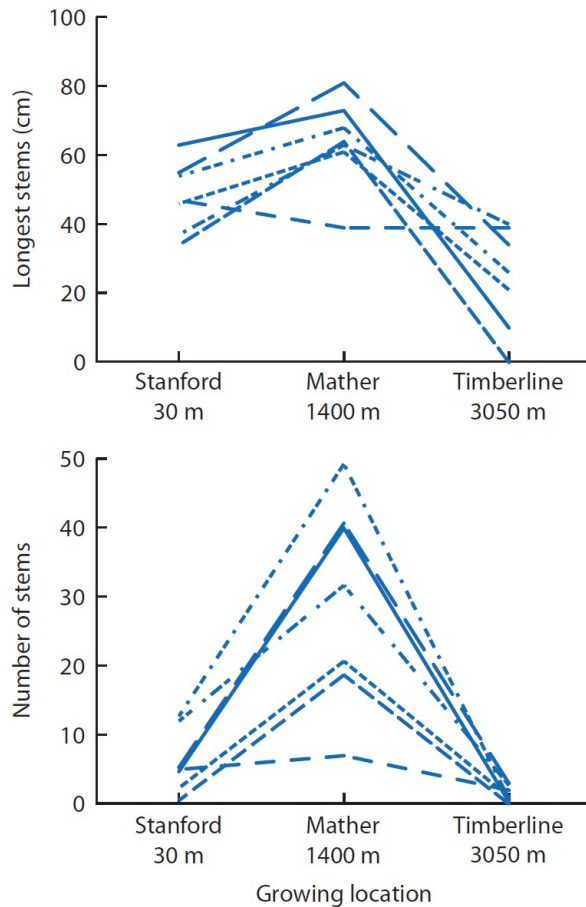
korelační koeficient měří párová srovnání ve vztahu k příslušnému populačnímu průměru  $\Rightarrow$  matky s IQ pod průměrem 86 budou pravděpodobněji mít děti s IQ pod dětským průměrem 107 a naopak

viz: prvním krokem výpočtu korelačního koeficientu je odečtení průměrů (86, 107)  $\Rightarrow$  heritabilita je ovlivněna pouze odchylkami od průměru, ne průměrem samotným

# Odlišná reakce genotypů na prostředí:

Clausen et al. (1948): řebříček (*Achillea*)

Aspen Valley: 1950 m n.m. → nařízkování a přesazení do různých nadmořských výšek

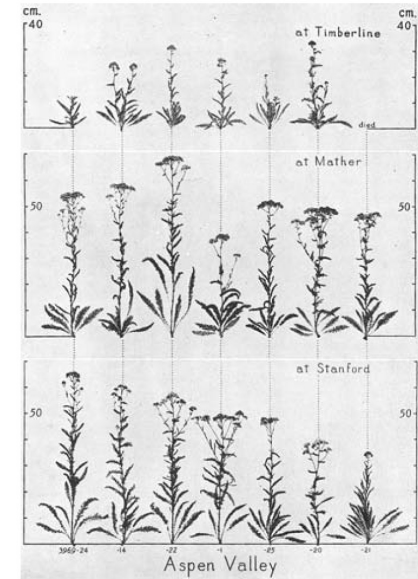
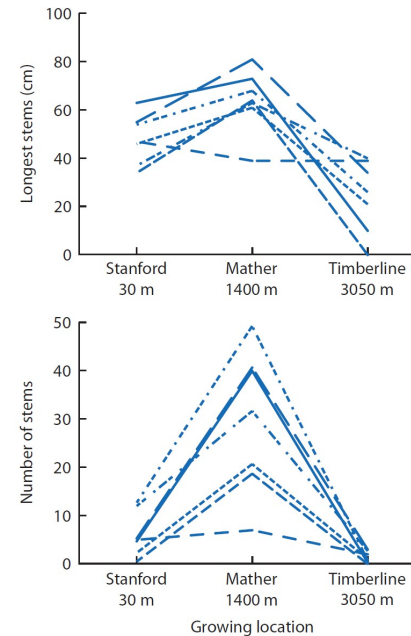


7 různých genotypů

$V_G$ : ve stejném prostředí různé fenotypy

$V_E$ : průměrný fenotyp různý v odlišných prostředích

$V_{G \times E}$ : genotypy na různá prostředí reagovaly odlišným způsobem



Fenotypová variabilita řebříčku v různých prostředích měla 3 příčiny – kombinace fenotypových rozdílů mezi genotypy  
fenotypových rozdílů mezi prostředím  
rozdílů ve fenotypové změně genotypů pro odlišná prostředí

Fenotypová odpověď genotypu na faktory prostředí = **norma reakce**

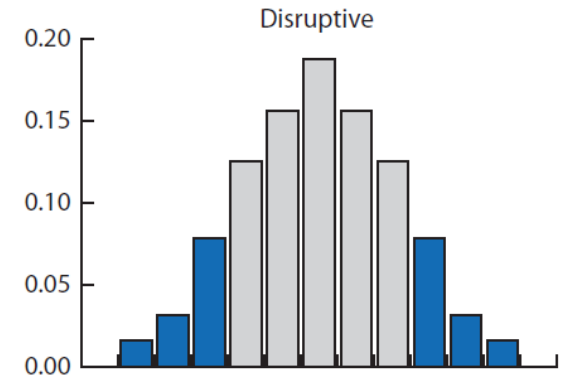
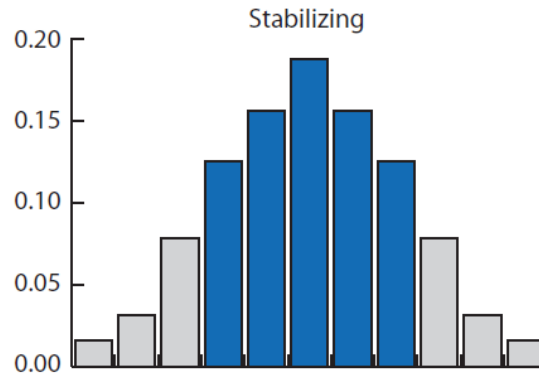
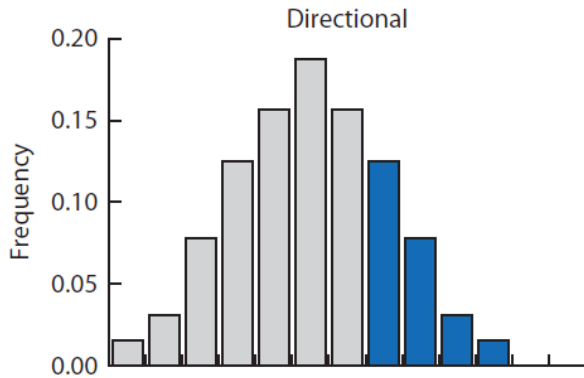
# Selekce působící na kvantitativní znaky:

usměrňující

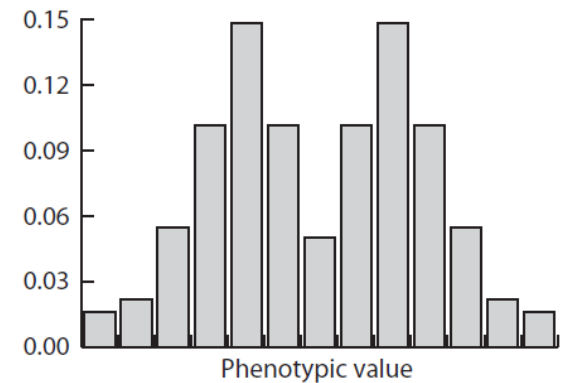
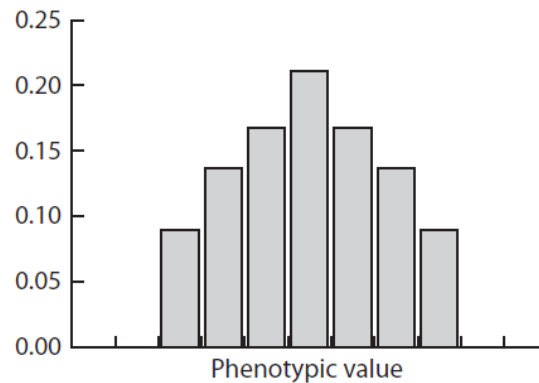
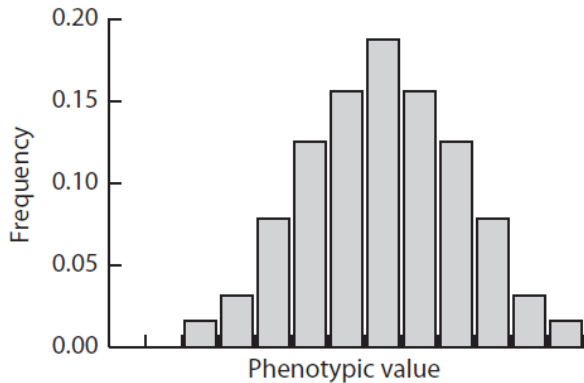
stabilizující

disruptivní

■ Phenotypic values with higher fitness



Continued selection and response to selection over time



# Lokusy kvantitativních znaků = QTL (*quantitative trait loci*)

asociace znaku s variantami molekulárních markerů (LD)

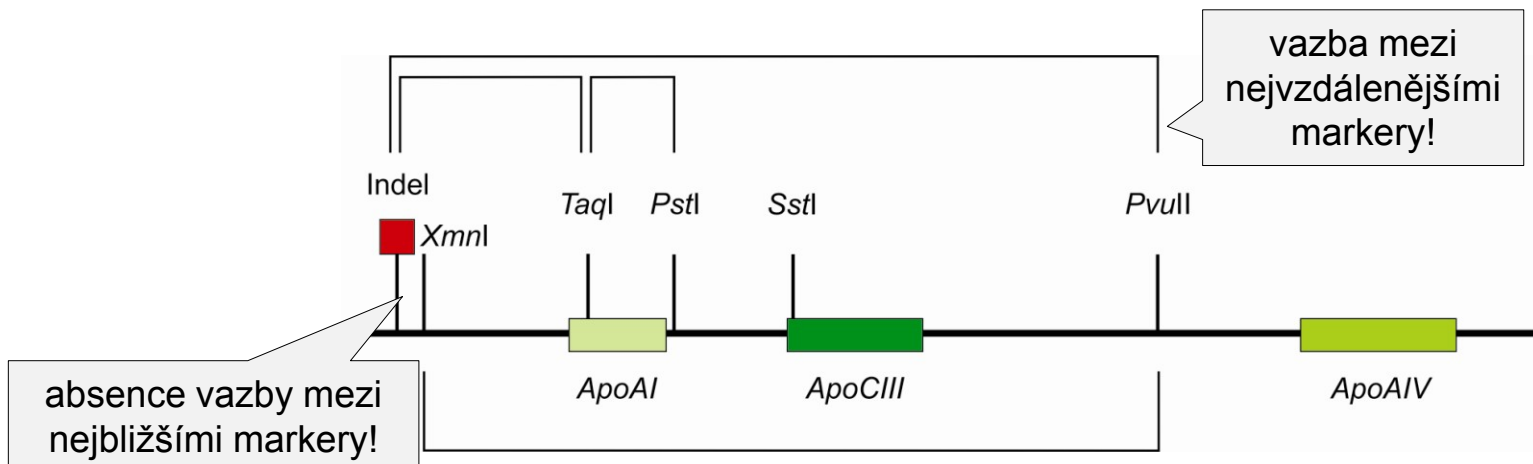
markery by neměly být součástí QTL a měly by být selekčně neutrální

nutná velká hustota markerů (< 5 cM)

problémy:

mnoho genů s malým účinkem, epistáze

někdy slabá korelace genetické a fyzické vzdálenosti (hlavně při podrobnějším mapování)





# Lokusy kvantitativních znaků = QTL (*quantitative trait loci*)

problémy:

oblasti s častými mutacemi (většinou se předpokládá *infinite-alleles model*, stejná mutační rychlost v různých částech sekvence a stejná pravděpodobnost pro různé typy substitucí)

⇒ výhodné vybírat populace, které prošly bottleneckem nebo efektem zakladatele

rozhodující míra fenotypového dopadu QTL (*major loci, minor loci*)  
a míra rekombinace mezi markerem a QTL

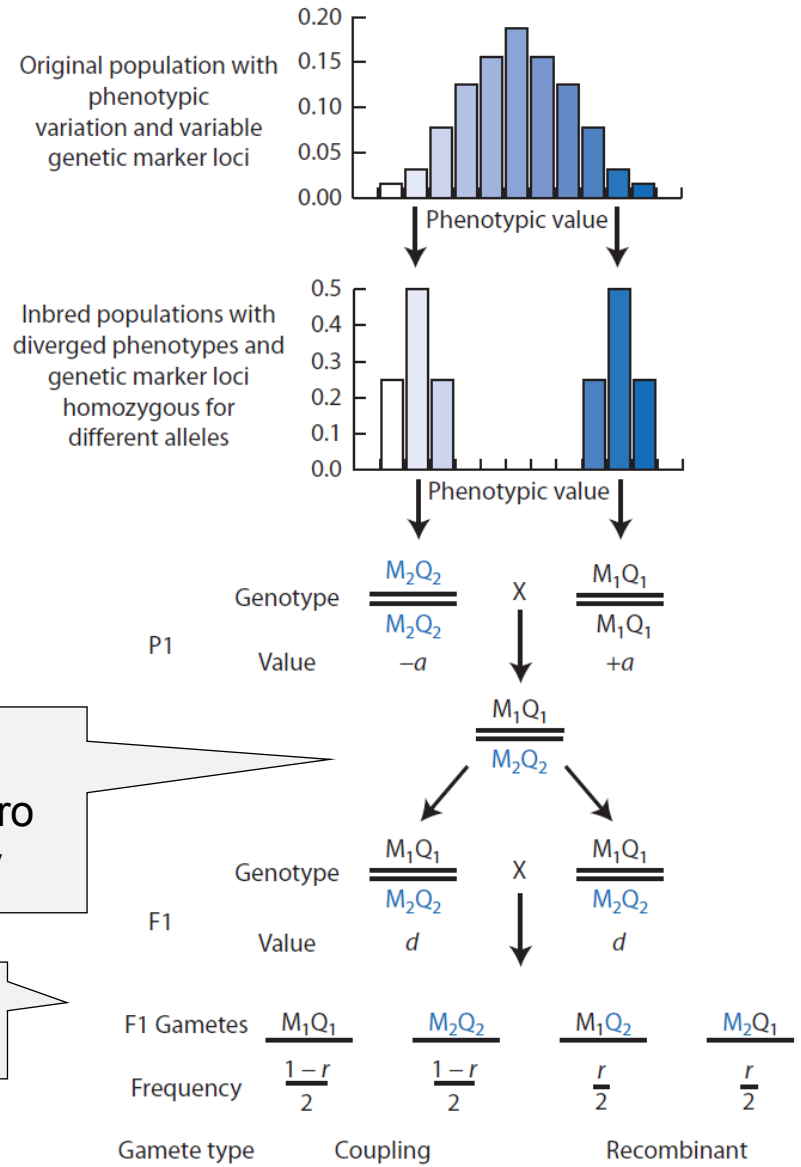
# Mapování QTL pomocí jednotlivých markerů:

## F2 design (*recombinant inbred line design*):

2 inbrední linie s odlišným fenotypem i markery

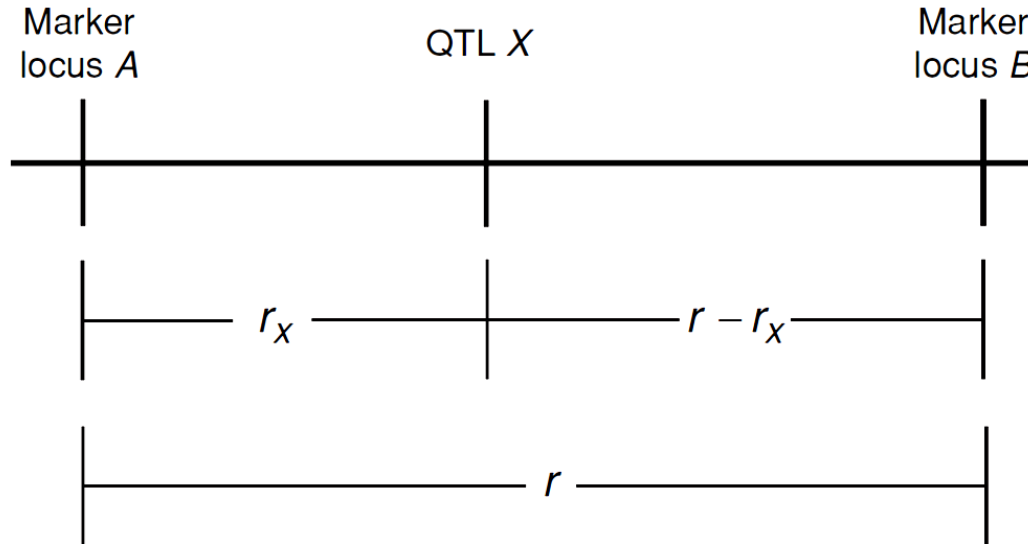
všichni jedinci heterozygotní pro QTL i markery

rekombinace



# Mapování QTL pomocí mnoha markerů

Intervalové mapování (*flanking-marker QTL analysis*):



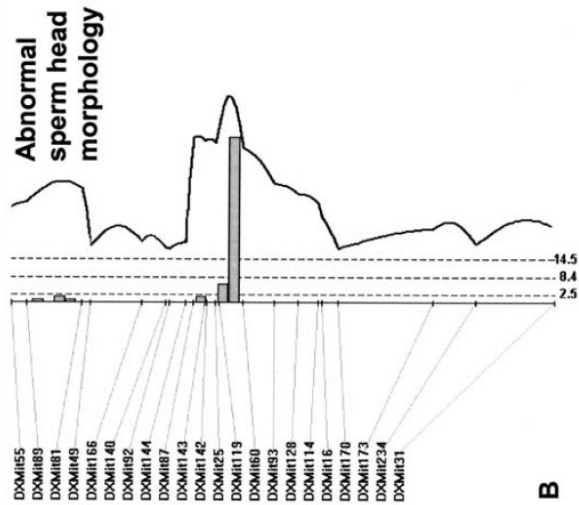
LOD skóre<sup>\*)</sup> =  $\log_{10} [L(H_1)/L(H_0)]$  ... L = věrohodnost (*likelihood*)

$H_0$  = hypotéza, že v oblasti  $r_x$  není QTL,  $H_1$  = QTL je přítomen

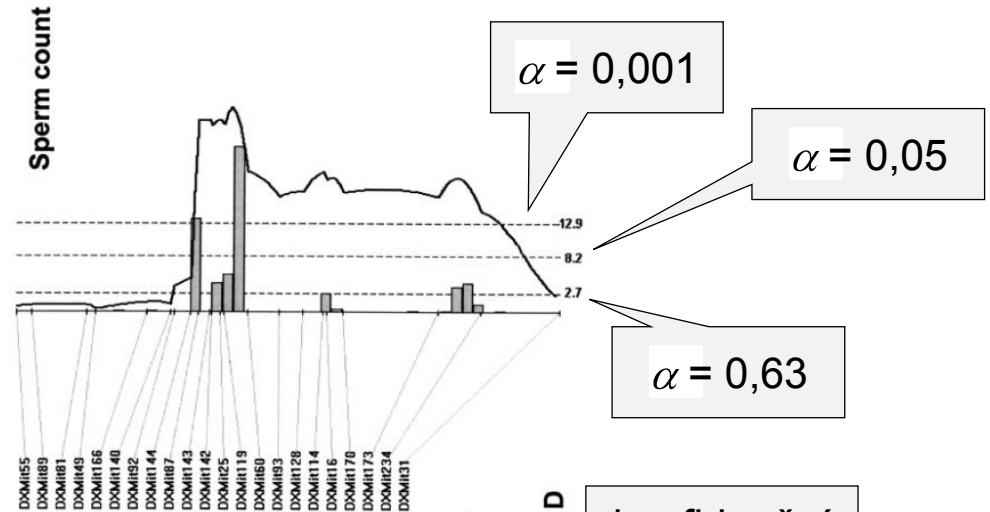
korekce pro vícečetné testy

\*) *logarithm of the odds*

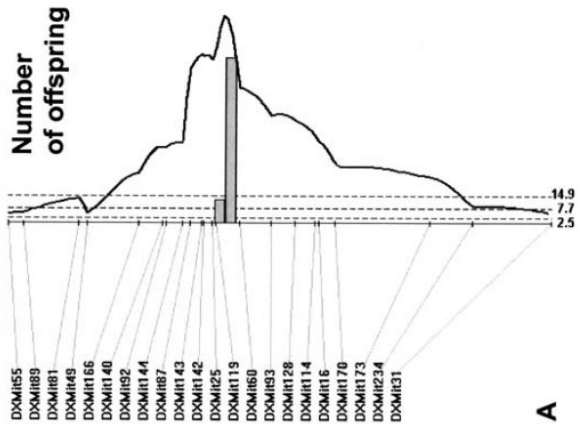
Storchová et al., *Mammalian Genome* (2004):



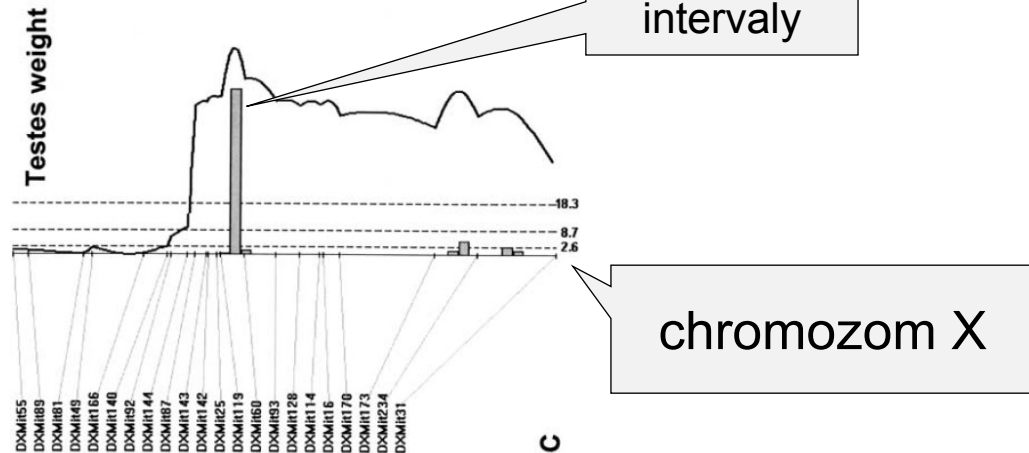
**B**



**D**



**A**



**C**

QTL, nebo QTR (*quantitative trait regions*)?

kandidátní geny (bohužel jen geny, které jsou známy)

problémy: pleiotropie a epistáze

např. lokus *ApoE* (apolipoprotein E):

hladina sérového cholesterolu, sérového  $\beta$ -lipoproteinu a sérových glyceridů; onemocnění srdečních cév (CAD), Alzheimer, onemocnění periferních cév, vývoj neuronových synapsí, náchylnost k roztroušené skleróze, optická neuropatie chronického glaukomu (zeleného zákalu), kognitivní funkce, riziko demence a periferní neuropatie po infekci HIV-1, věk propuknutí Huntingtonovy choroby, makulární degenerace, věk propuknutí schizofrenie, riziko poruchy z důvodu fetální jódové deficience, riziko a věk propuknutí Parkinsonovy choroby, sklon ke snížení kognitivních schopností po úrazu hlavy, odpověď na specifické typy virových nákaz a rezistence vůči malárii, reakce na léky, obezita atd.