

KVANTITATIVNÍ GENETIKA

„Jednoduché“ mendelovské fenotypy – srpkovitá anémie

Většina „jednoduchých“ mendelovských systémů ve skutečnosti mnohem složitější

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

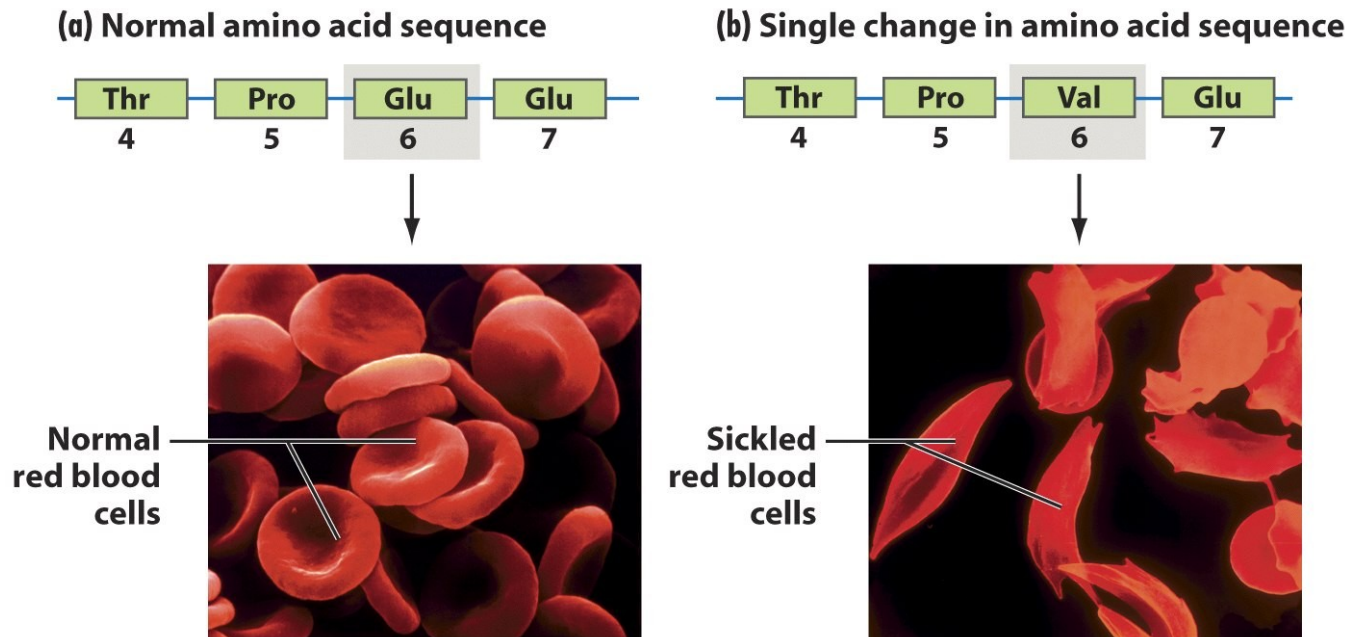
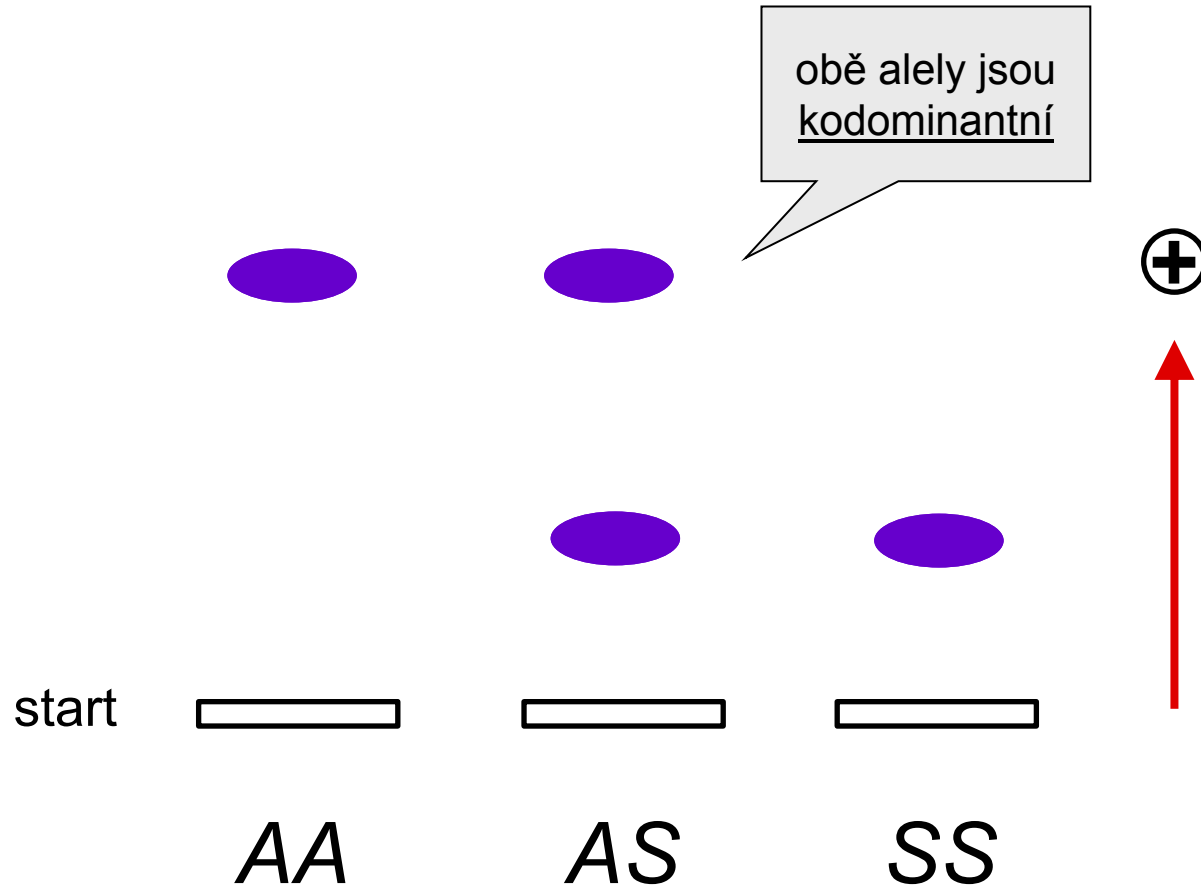


Figure 3-13 Biological Science, 2/e

Fenotypy spojené s alelou S:

1. Pohyblivost v elektrickém poli

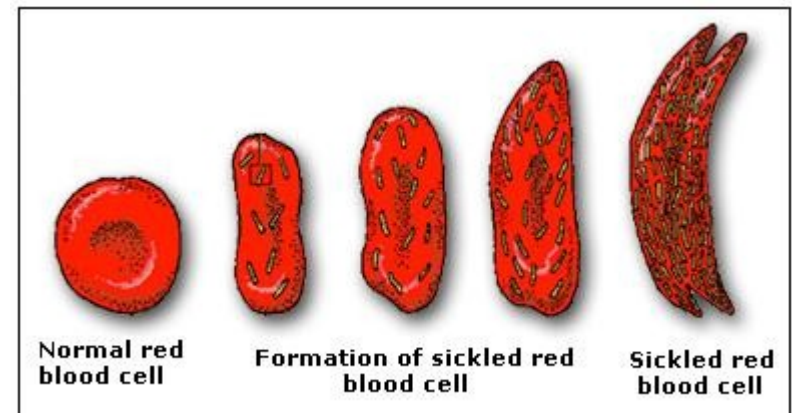


Fenotypy spojené s alelou S:

2. Srpkovitost

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

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



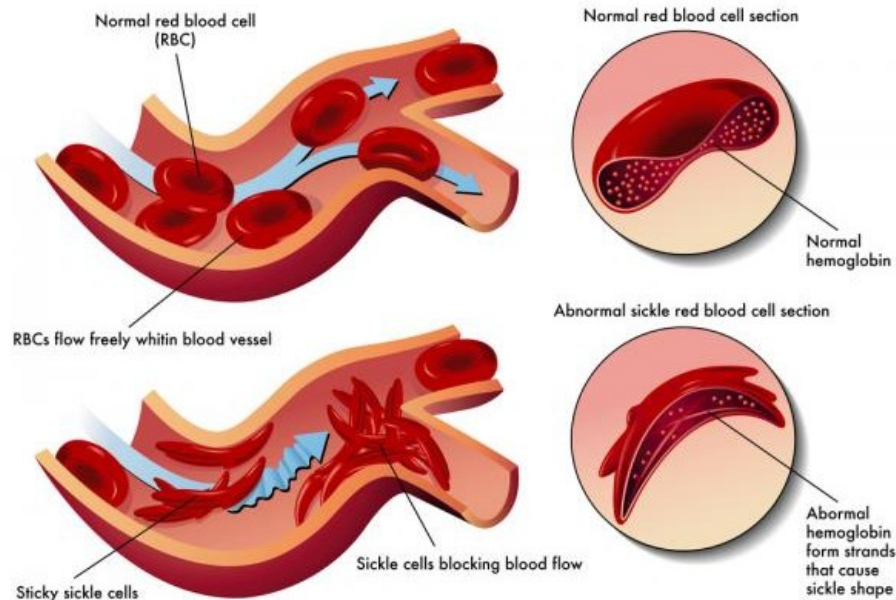
Fenotypy spojené s alelou S:

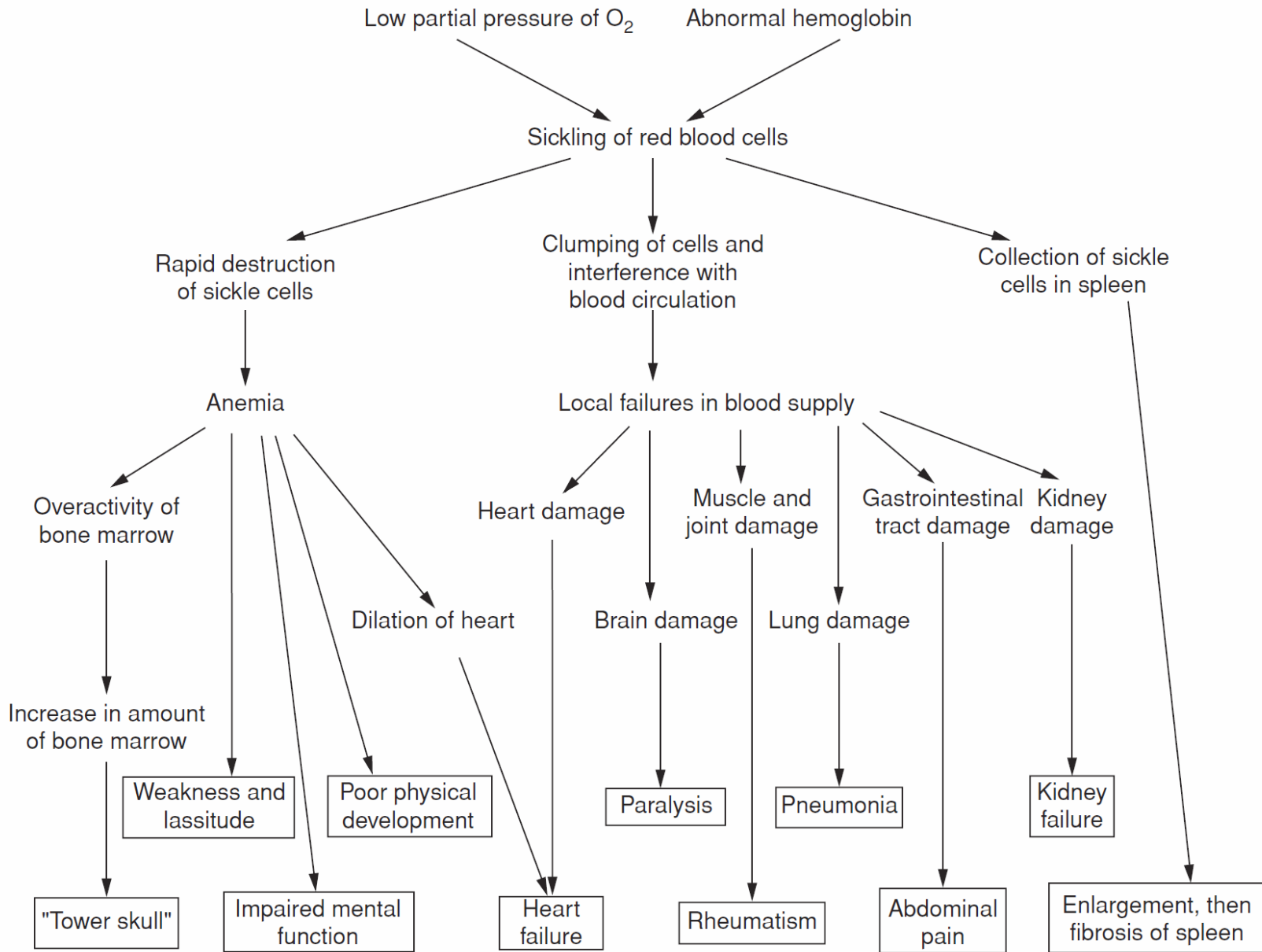
3. Srpkovitá anémie

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

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





Fenotypy spojené s alelou S:

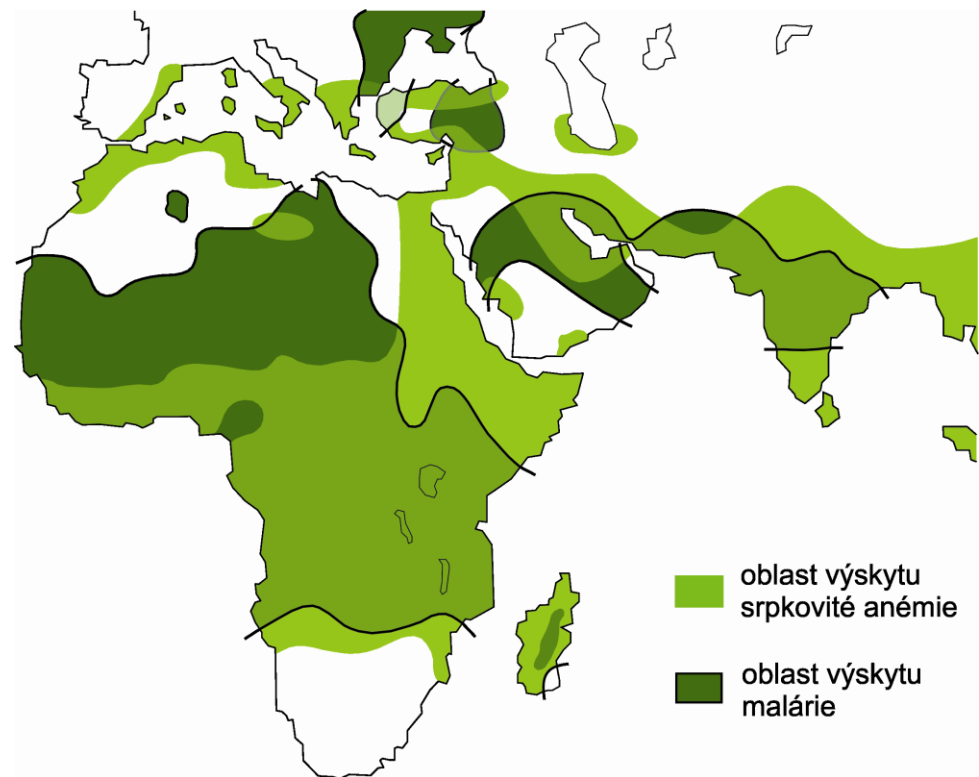
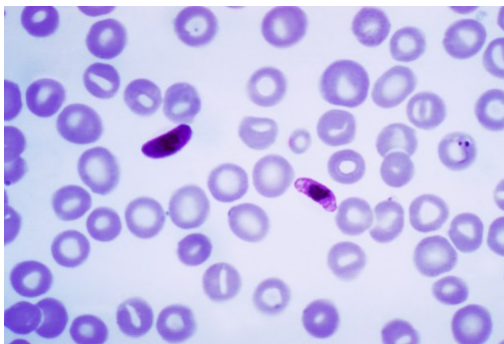
4. Rezistence vůči malárii

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)

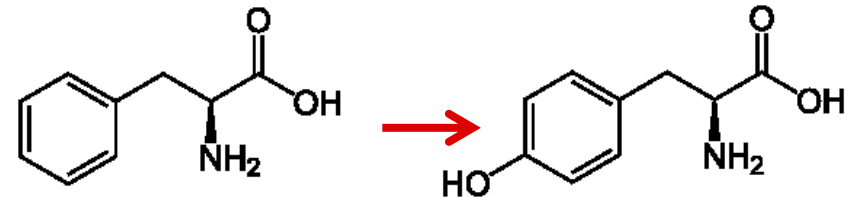
fenylalanin hydroxyláza: Phe → Tyr

kk homozygot:

fenylketony v moči

bledší pokožka (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



„Jednoduché“ mendelovské fenotypy – fenylketonurie (PKU)

díky dietě mohou mít *kk* matky děti, ale v krvi velké množství Phe a fenylketonů \Rightarrow potomci *Kk*, za normálních okolností bez retardace, se rodí s mentálním postižením

\Rightarrow z genotypu nelze predikovat fenotyp

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

„Jednoduché“ mendelovské fenotypy – kurděje

Přestože kurděje jsou stejně jako PKU způsobeny geneticky, PKU považována za *genetickou* poruchu, kdežto kurděje za chorobu *vyvolanou prostředím*, protože všichni homozygotní pro neschopnost syntézy vitamínu C × nedostatek vit. C vzácný, naopak frekvence homozygotů *kk* nízká × Phe v potravě prakticky všudypřítomný.

⇒ Vzácnější komponenta na populační úrovni způsobuje silnější asociace s fenotypem.

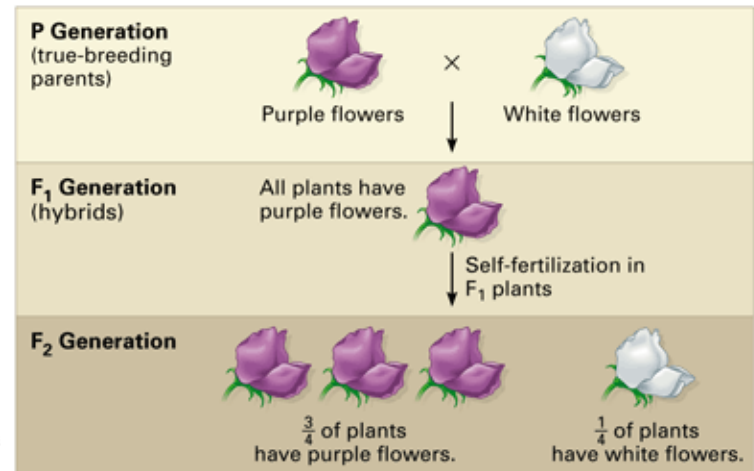
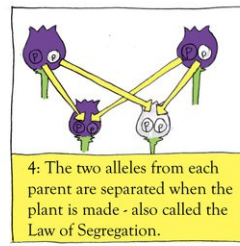
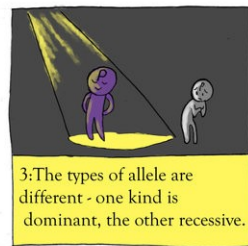
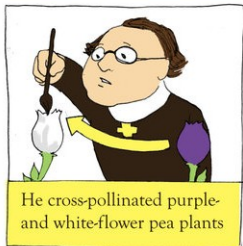
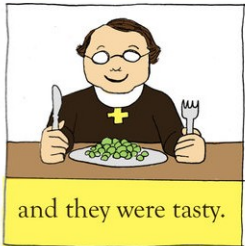
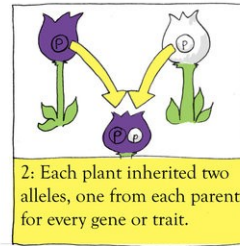
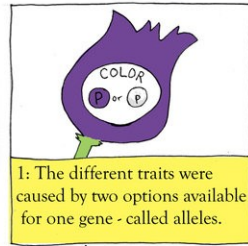
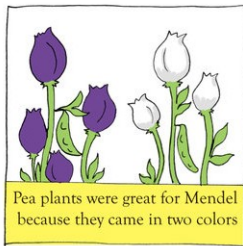
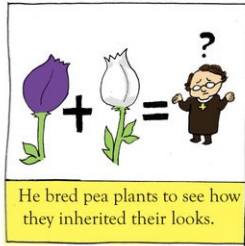
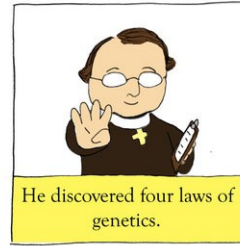
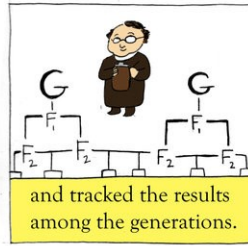
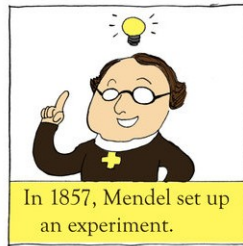
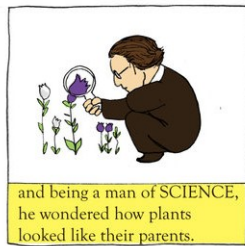
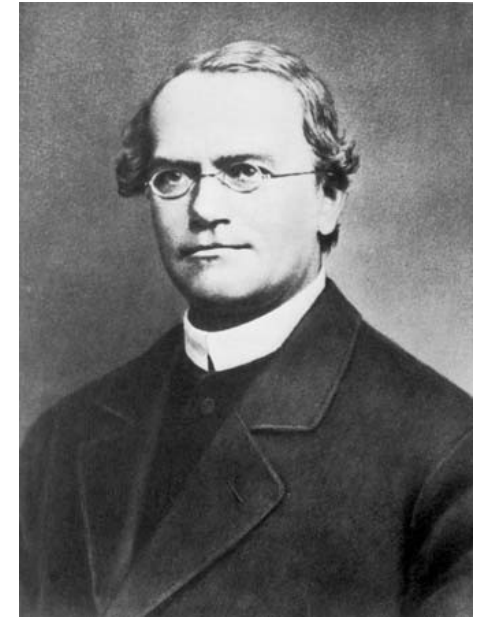


Na populační úrovni nesledujeme kauzalitu fenotypů, ale příčiny fenotypové variability.

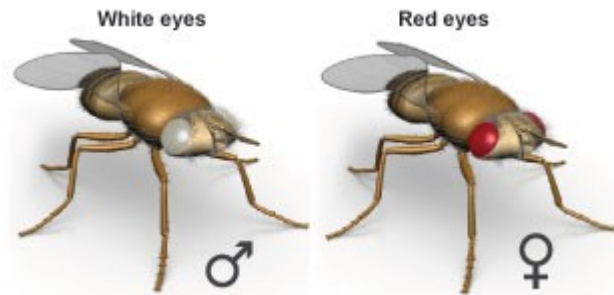
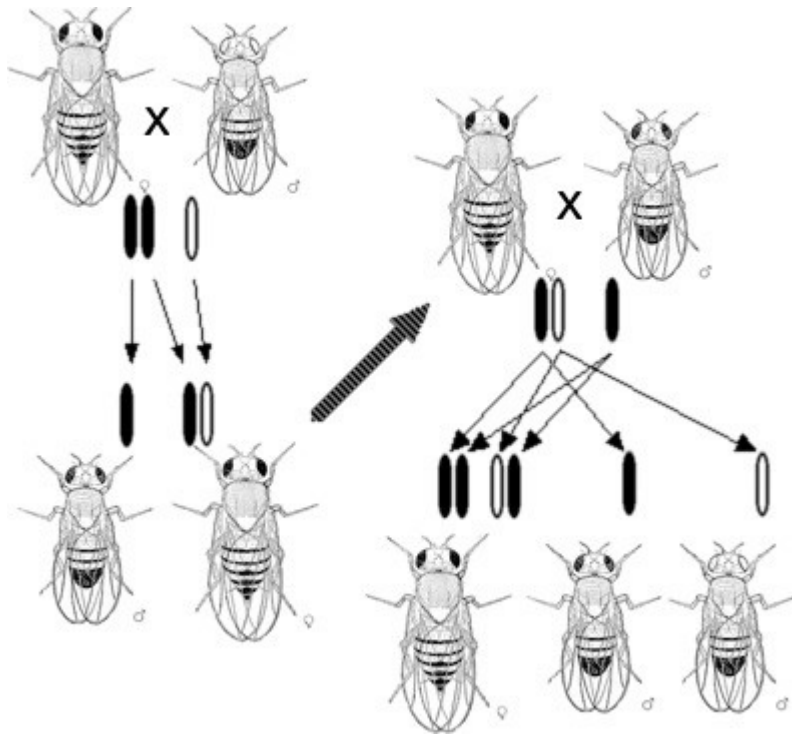
Ize oddělit „nature vs. nurture“

nelze oddělit „nature vs. nurture“

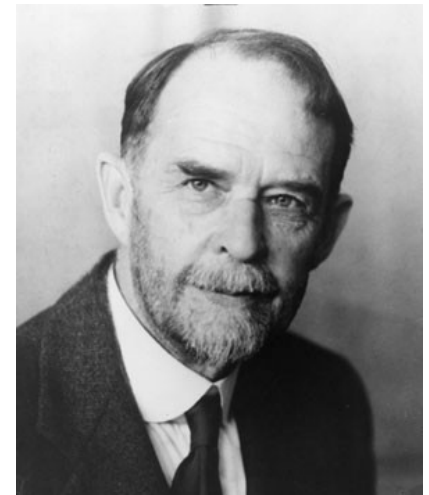
GENETIKA KVANTITATIVNÍCH ZNAKŮ



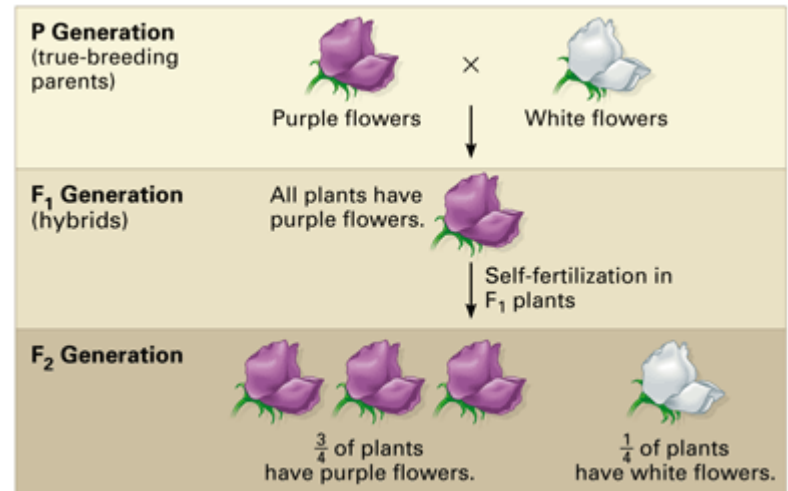
mendelisté



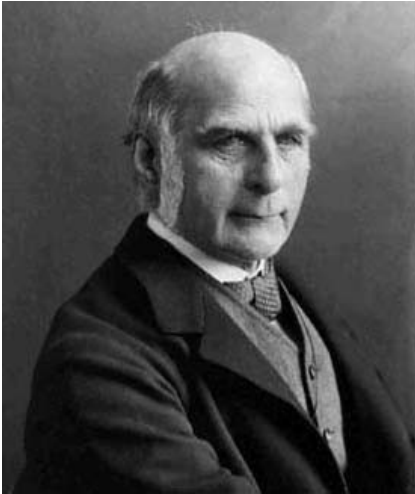
W. Bateson



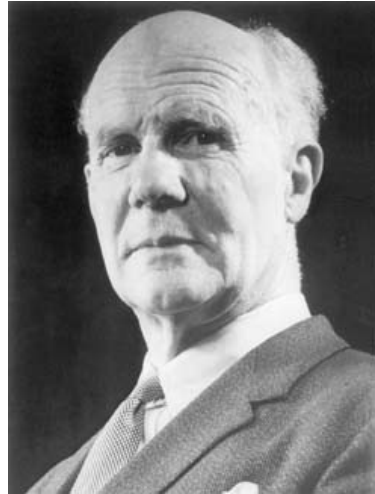
T.H. Morgan



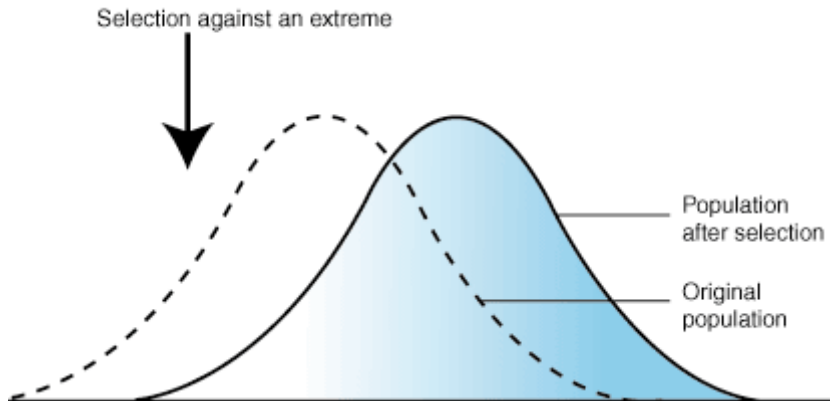
biometrikové



F. Galton



K. Pearson

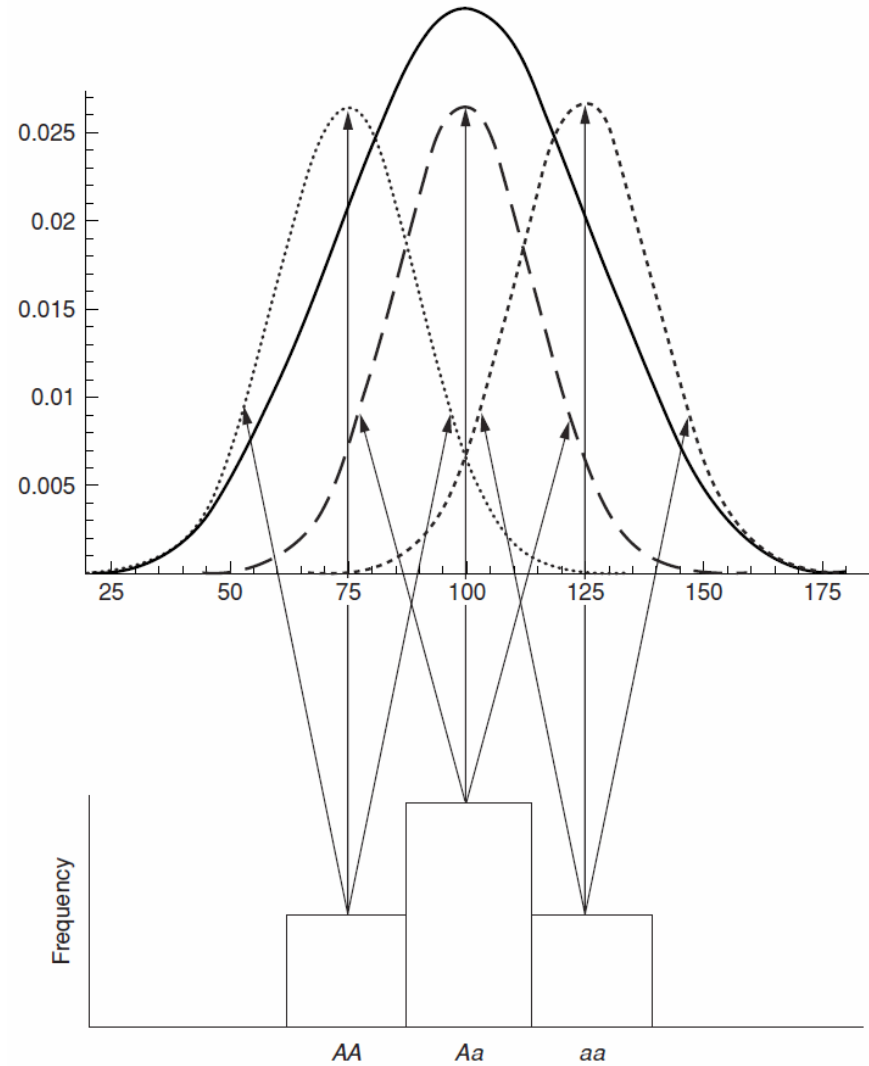




R.A. Fisher

vliv prostředí

Ronald A. Fisher (1918)

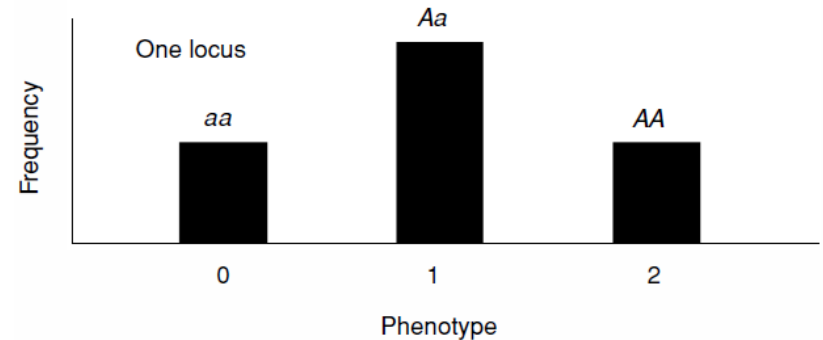
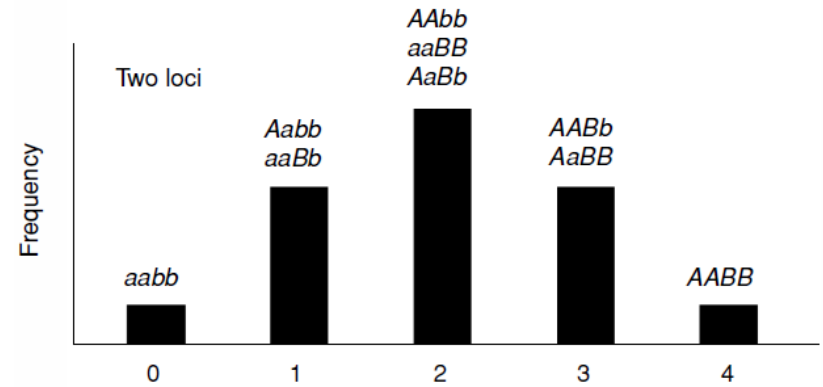
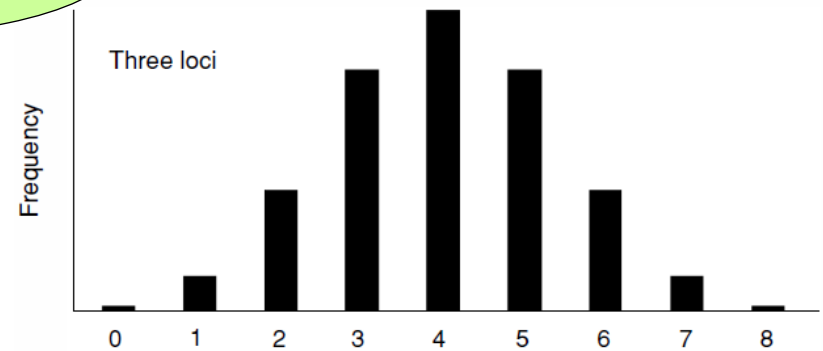




R.A. Fisher















více genů

Ronald A. Fisher (1918)



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

Jsou mendelovské znaky skutečně „kvalitativní“?

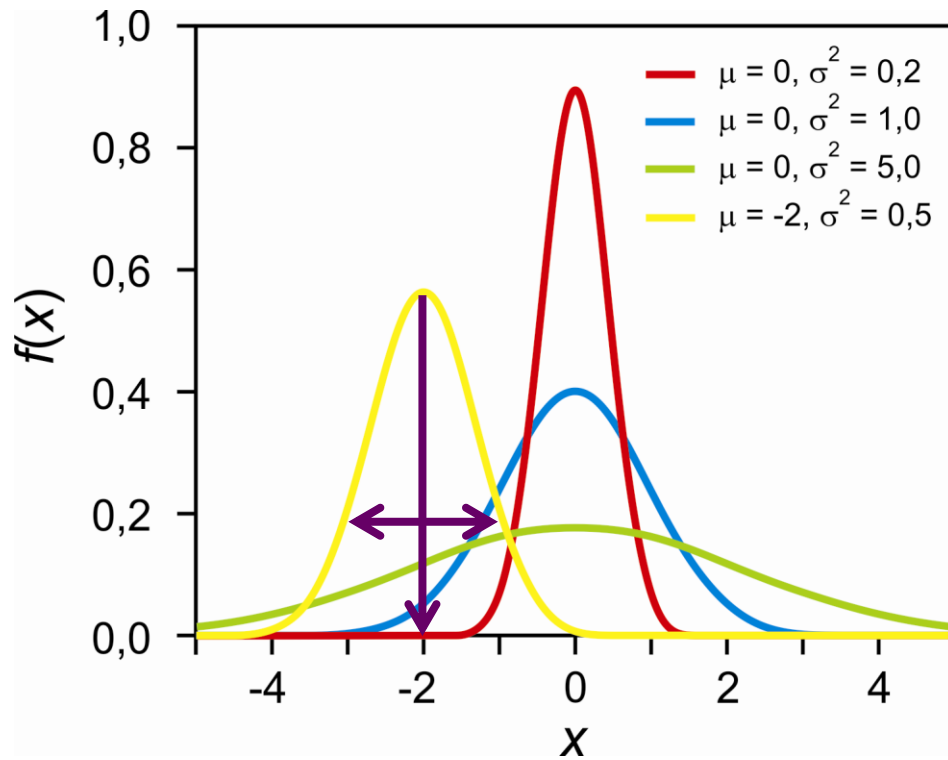
	Height	Seed Shape	Seed Color	Seed Coat Color	Pod Shape	Pod Color	Flower Position
Dominant	 Tall	 Round	 Yellow	 Green	 Inflated (full)	 Green	 Axial
Recessive Trait	 Short	 Wrinkled	 Green	 White	 Constricted (flat)	 Yellow	 Terminal

Centrální limitní věta:

normální rozdělení

průměr (μ)

rozptyl (σ^2)



FENOTYP = GENOTYP + PROSTŘEDÍ

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

= podíl celkové fenotypové variability, kterou lze vysvětlit genotypem

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

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

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

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

E = vše, co nelze vysvětlit genotypem

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

D = část genetického rozptylu, který nelze vysvětlit aditivním rozptylem

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

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

Heritabilita (dědivost), h^2

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

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

V praxi se heritabilita uvažuje jen v užším smyslu

Heritabilitu lze vyjádřit i pomocí selekční difference a selekční odpovědi

selekční diference = intenzita selekce:

$$S = \mu_p - \mu$$

průměr celé
populace

průměr
selektovaných
rodičů

selekční odpověď:

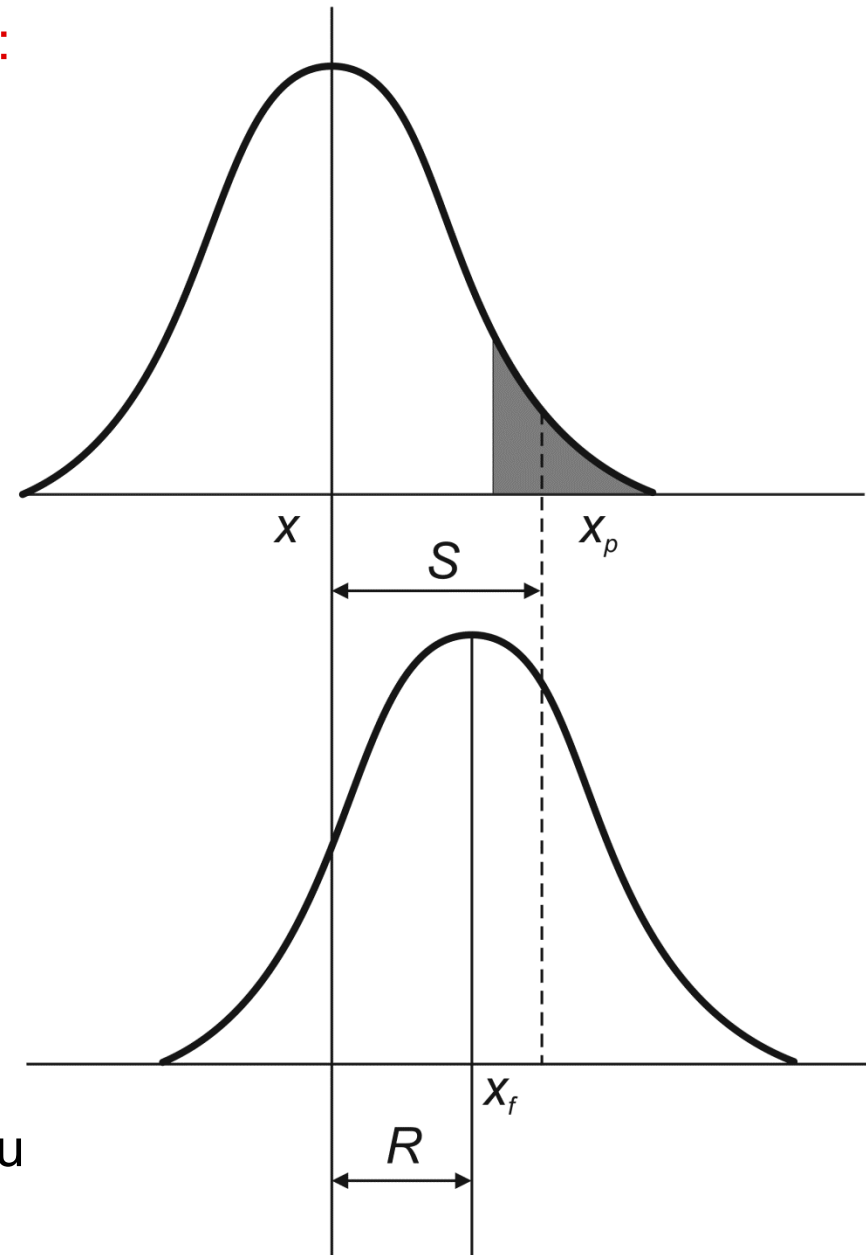
$$R = \mu_o - \mu$$

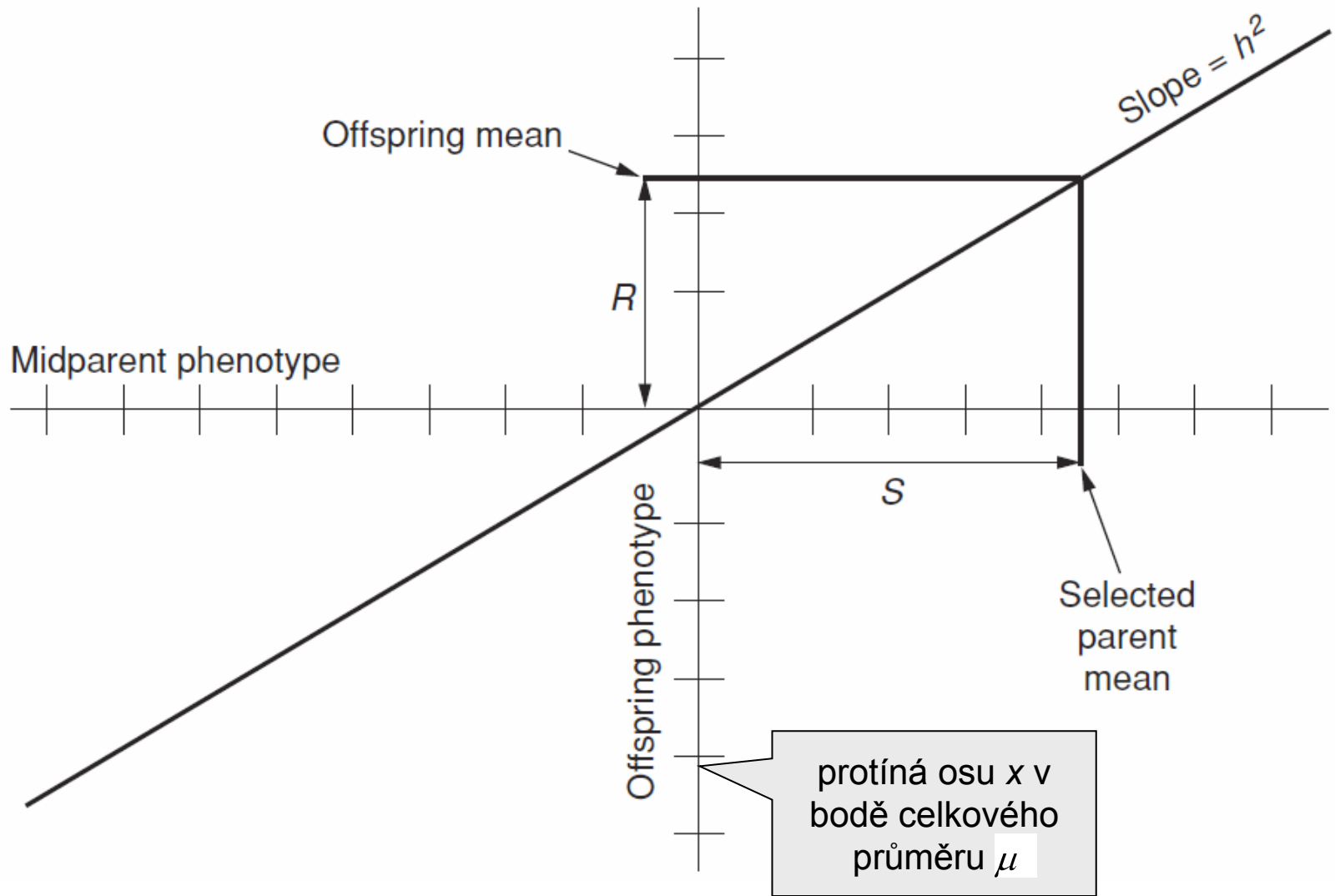
průměr celé
populace

průměr potomků
selektovaných
rodičů

heritabilita: $h^2 = R/S$

tj. odpověď na selekci je dána její silou
a heritabilitou: $R = Sh^2$





Pro znaky spojené s reprodukční zdatností (přežíváním, reprodukční úspěšností, plodností) je typická nízká heritabilita

Různé populace, odlišný fenotyp?

jiné alely?

jiné frekvence alel?

jiná prostředí?

jiný vztah genotyp-fenotyp?

nebo jejich vzájemné kombinace?

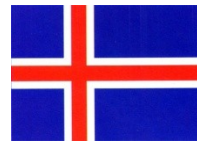
Protože heritabilita je vnitropopulační veličina, nemůže vysvětlit biologické příčiny fenotypových rozdílů mezi populacemi!

Např. průměrná hladina cholesterolu v krvi:

Súdán: 144,2 mg/dl



Island: 228,5 mg/dl



× v obou populacích podobné frekvence alel genu *ApoE*, podobné alelové efekty, podobné heritability atd.

Hladina cholesterolu ovlivněna složením potravy, kouřením, konzumací alkoholu, cvičením atd.

Rozdíly v inteligenčním kvocientu (IQ):

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



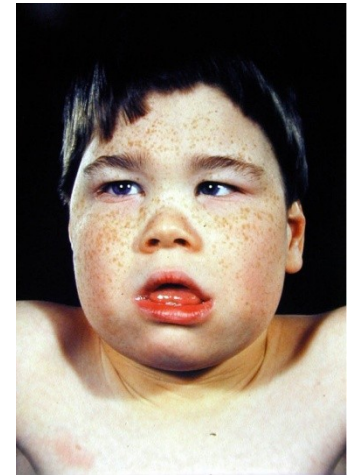
Skodak & Skeels (1949):

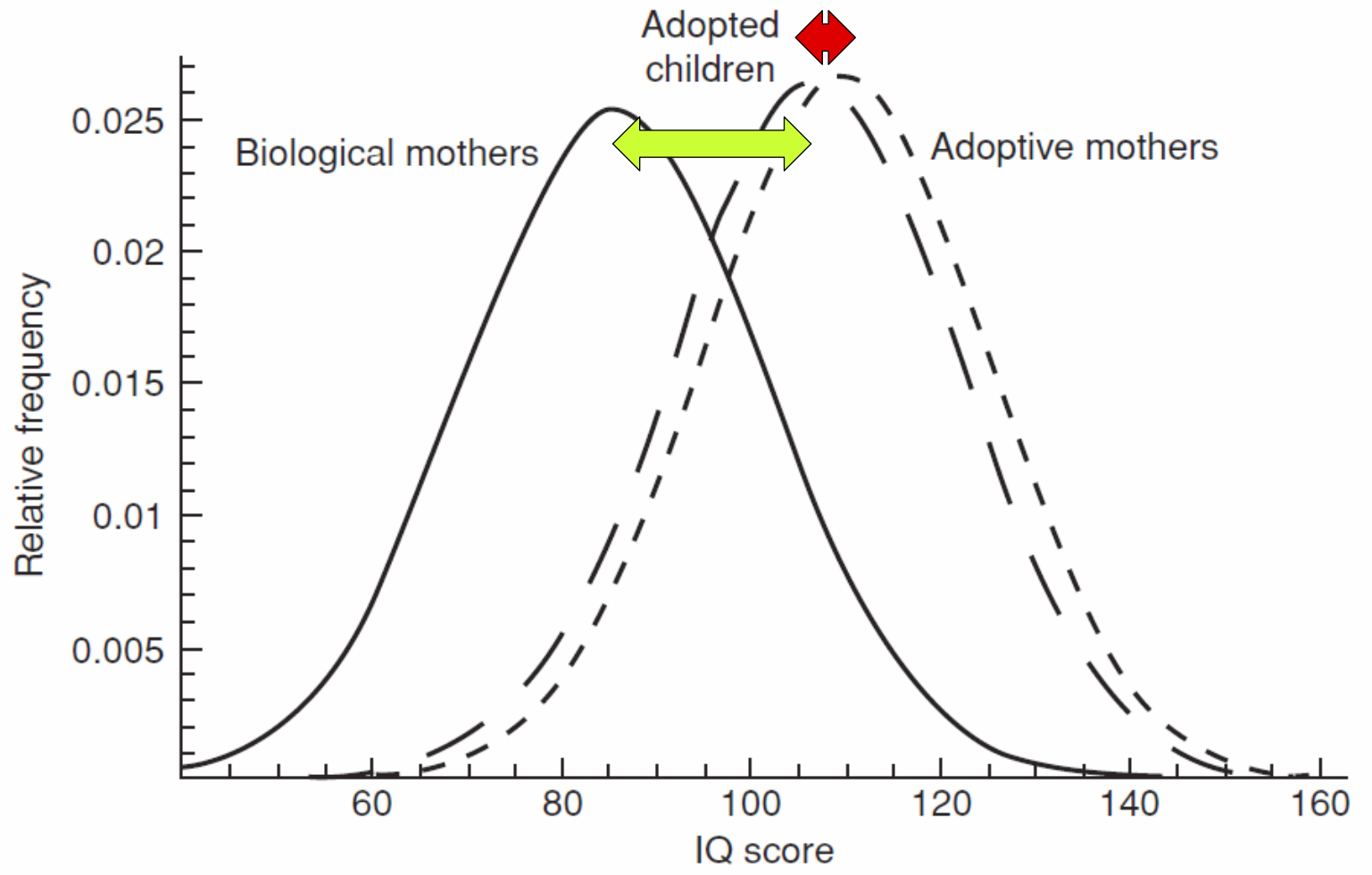
porovnání IQ adoptovaných dětí s jejich adoptivními i biologickými matkami

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?





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 pravěpodobněji mít děti s IQ pod dětským průměrem 107 a naopak

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

Příklad odlišné reakce genotypů na prostředí: řebříček (*Achillea*)

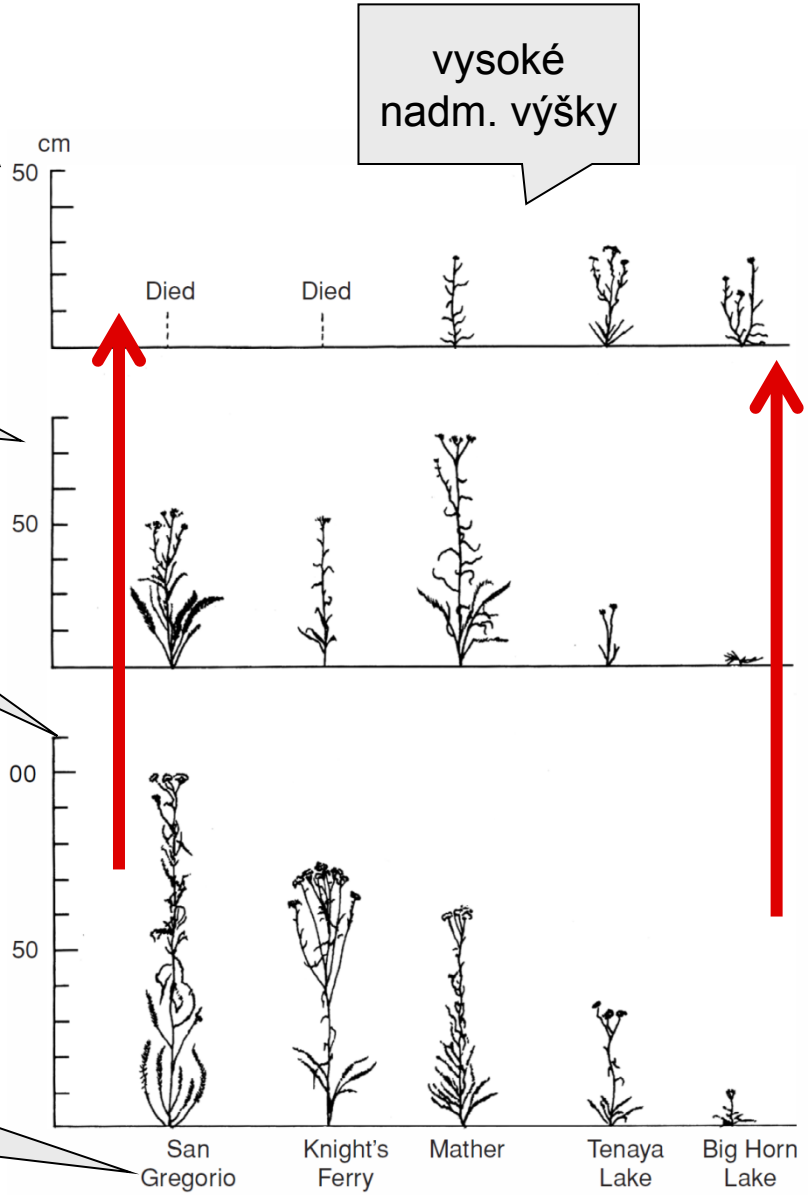
různé nadmořské výšky, velká variabilita
v populacích i mezi populacemi

střední
nadm. výšky

nízké nadm.
výšky

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

lokality původních rostlin od nejnižších
(vlevo) po nejvyšší (vpravo)



Lokusy kvantitativních znaků = QTL (quantitative trait loci)

asociace znaku s variantami molekulárních markerů (LD)

nutná velká hustota markerů (< 5 cM)

problémy:

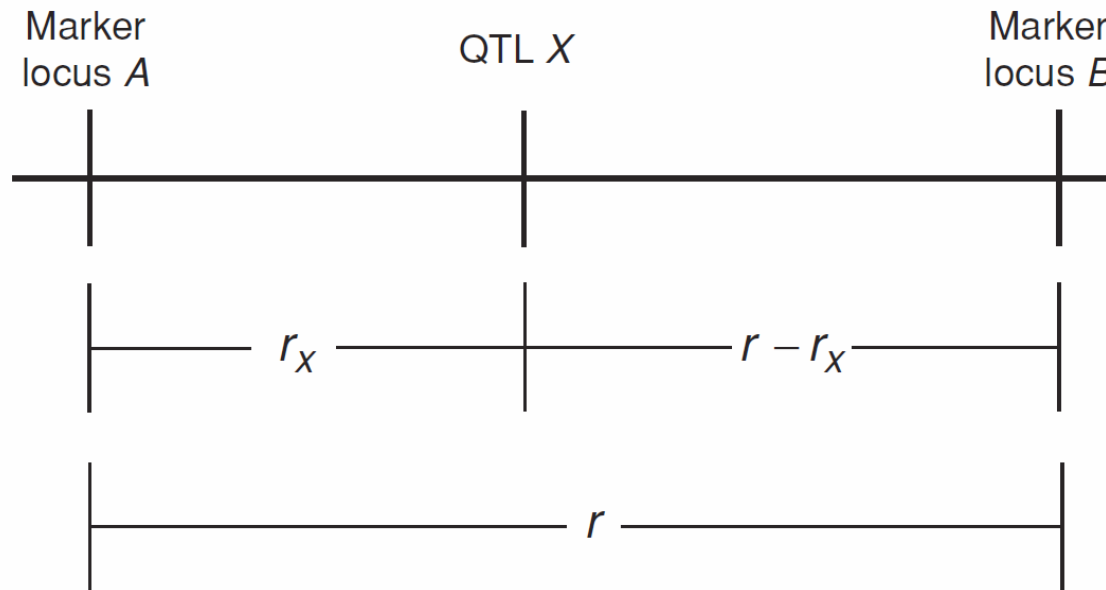
mnoho genů s malým účinkem, epistáze

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

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

Intervalové mapování QTL:

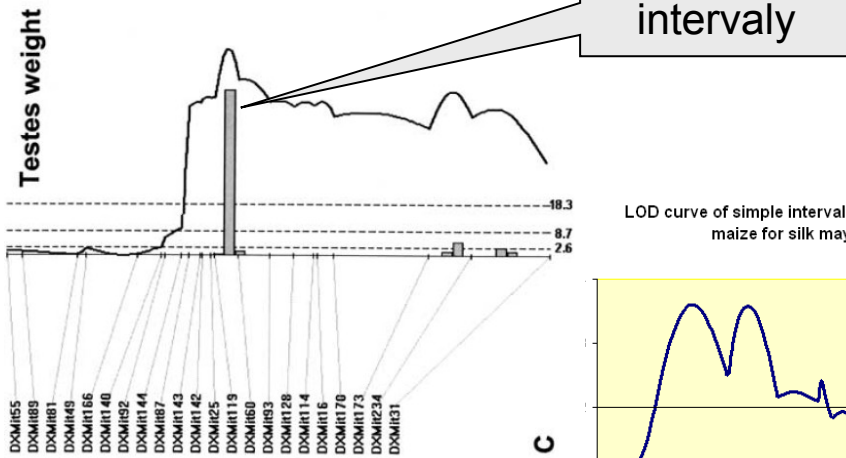
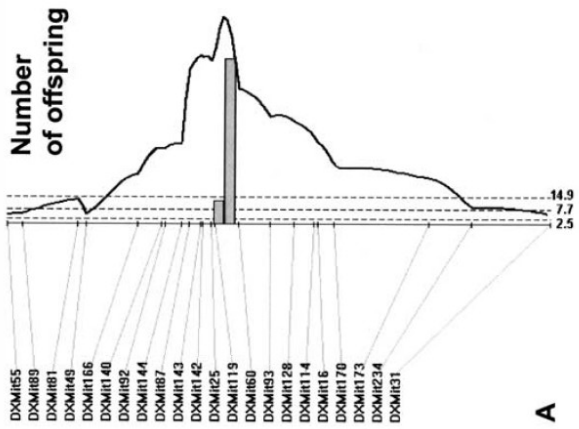
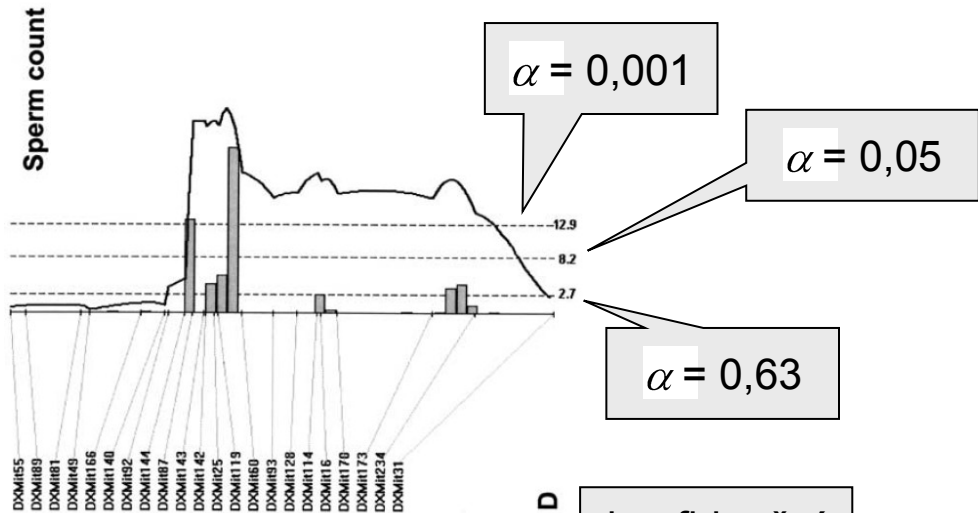
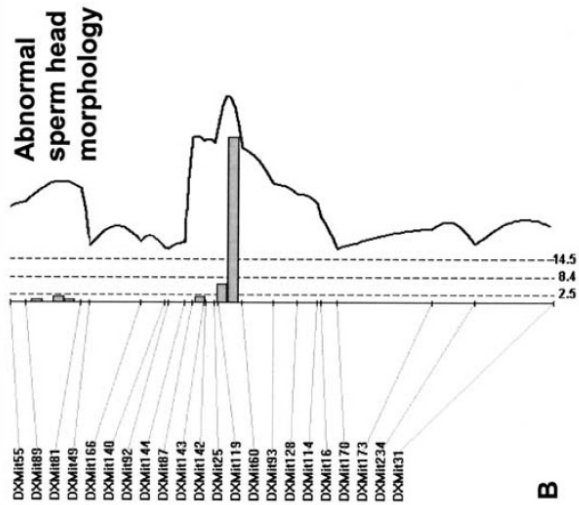


LOD skóre = $\log_{10} [L(H_1)/L(H_0)]$... L = věrohodnost (likelihood)

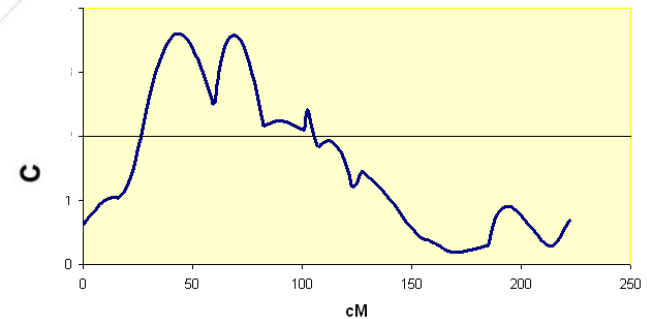
H_0 = hypotéza, že v oblasti r_x není QTL, H_1 = QTL přítomen

korekce pro vícečetné testy

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



LOD curve of simple interval mapping of chromosome 1 of maize for silk maysin concentration.



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 β -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 deficiencie, 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.