

Odziedziczalność

- w potocznym rozumieniu znaczy tyle co dziedziczenie
- ...ale ma ścisłą techniczną definicję.

Definicja

Fenotyp(P)=Genotyp(G)+Środowisko(E)

$$V_P = V_G + V_E$$

$$H^2 \text{ (w szerszym sensie)} = V_G / V_P$$

Definicja

$$V_P = V_A + V_D + V_I + V_E$$

V_A = war. addytywna (wart. hodowlanych)

V_D = war. dominacyjna

V_I = war. epistatyczna

$$h^2 \text{ (w wąskim sensie)} = V_A / V_P$$

Coś ignorujemy!

$$V_P = V_G + V_E + 2V_{G,E} + V_{G \cdot E}$$

$V_{G,E}$ = kowariancja między genotypem i środowiskiem

Inteligentni rodzice zapewniają dzieciom stymulujące otoczenie

Lepsze krowy są lepiej żywione

Trudne do oszacowania
Ignorując przeszacowujemy V_G

Interpretacja

$$V_P = V_G + V_E + 2V_{G,E} + V_{G \cdot E}$$

$V_{G \cdot E}$ = interakcja genotypu i środowiska

Nierówna reakcja różnych genotypów na zmianę środowiska

np. na „mleczne” żywienie zareagują lepiej krowy mleczne niż mięsne

Przeszacowujemy V_E

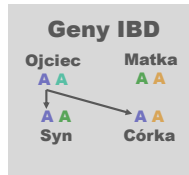
Fracja wariacji między osobnikami w populacji, którą można przypisać genotypom.

Podobieństwo między genotypem i fenotypem

H² czy h² ?

Rodzice przekazują tylko jeden gen IBD, dlatego **podobieństwo** rodzic – potomek między fenotypami zależy od **h²** a nie od **H²**.

Przewidywana **reakcja na selekcję** zależy od **h²**



Odziedziczalność jest różna dla różnych populacji

ponieważ:

wariancja genetyczna zależy od częstości genów w populacji

wariancja środowiskowa jest różna w różnych populacjach

Tak jest w teorii, a w praktyce ...

Odziedziczalność tych samych cech w różnych populacjach jest zadziwiająco podobna

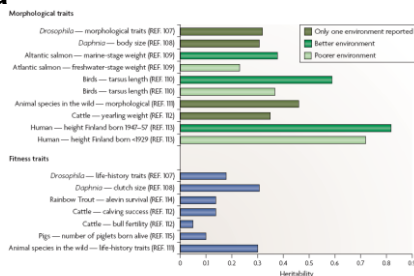


Figure 1 | Examples of estimates of heritabilities of morphological and fitness traits. Where possible, the estimates of heritability were taken from Reviews, and are the mean across a number of studies. The examples show that, on average, heritability estimates are larger for morphological traits than for fitness-related traits, and that heritability tends to be larger in better environments when compared with poorer environments.

Nature Review Genetics

Prawdziwej odziedziczalności cechy **nie** poznamy!

Możemy ją **oszacować**.

Potrzebne:

- **obserwacje** cechy
- **oczekiwane** lub **obserwowane podobieństwo** między osobnikami

Reakcja (R) na selekcję zależy od różnicy selekcyjnej (**S**)

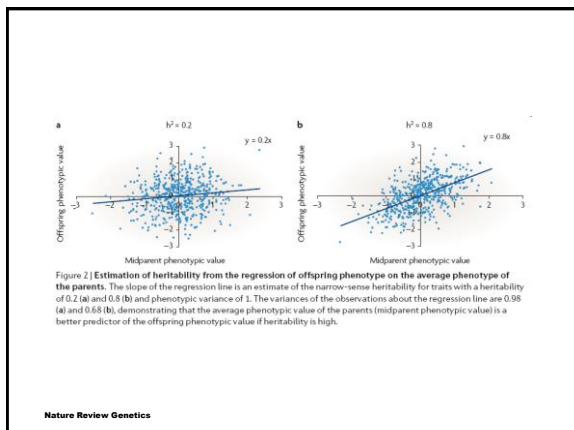
$$R = h^2 * S \quad h^2 = S / R$$

Taką **zrealizowaną odziedziczalność** można oszacować w eksperymencie selekcyjnym (wiele pokoleń), gdy środowisko nie zmienia się.

Estymacja odziedziczalności

Proste i zbalansowane układy doświadczalne

- **Regresja potomek-rodzic**
- **Korelacja (wewnątrzklasowa) półrodzeństwa lub rodzeństwa**
- **Różnica w korelacji między bliźniakami jedno- i dwujajowymi**



Estymacja odziedziczalności

Grupy półrodzeństwa
Córki spokrewnione TYLKO przez buhaja

losowy wpływ ojca

$$y = \mu + s + e$$

$$V_P = V_S + V_E$$

Analiza wariancji
Średnie kwadraty
Między ojcami MS_S
Reszta MS_E

Wartości oczekiwane
średnich kwadratów
 $MS_S = k \cdot V_S + V_E$
 $MS_E = V_E$

Ocena $h^2 = 4 \cdot V_S / (V_S + V_E)$

Diagram showing three cows, each with arrows pointing to 'córki (k córek)'.

Estymacja odziedziczalności

Częściej dane są niezbalansowane, a struktura pokrewieństw jest bardzo złożona, wtedy

stosujemy liniowy model mieszany, a szczególnie Animal model

- Wartość genetyczna addytywna jest estymowana dla każdego osobnika
- Wykorzystywane są wszelkie znane spokrewnienia
- Źródła informacji są ważone ich wariancją próbkowania (sampling variance)

Estymacja odziedziczalności

Metoda estymacji w modelu zwierzęcia jest zawsze iteracyjna (trudna)

- **REML = Restricted Maximum Likelihood**
- **Estymacja bayesowska** –
 - wykorzystuje wiedzę *a priori*
 - do opisu jakości oszacowań h^2 stosuje jego rozkład prawdopodobieństwa
 - wymaga liczb losowych (Markov Chain Monte Carlo)

Estymacja odziedziczalności

Dokładność estymacji zależy od:

- **wielkości populacji** - trzeba setek obserwacji aby $SE < 0.1$
- **struktury populacji**, lepiej
 - większe spokrewnienie
 - więcej rodzin
 - większe rodziny
- **obciążenia** (selekcja, nielosowe kojarzenia)

Estymacja odziedziczalności

Niektóre efekty się pokrywają i nie mogą być oszacowane, np.

Podobieństwo par rodzic-potomek może wynikać ze wspólnego środowiska - ocena h^2 będzie obciążona (przeszacowana)

Rodzeństwo dzieli wspólne środowisko

$$V_E = V_{CE} + V_{RE}$$

Wariancja fenotypowa (V_p) jest często korygowana o znane **efekty stałe**, np. wiek, płeć.

Mężczyźni są średnio 15 cm wyżsi. Ocena h^2 **bez poprawki** to 0,6, a h^2 **z poprawką** to 0,8

Czy poprawiać?

TAK – łatwiej ocenić ryzyko zachorowania wśród mężczyzn i kobiet

TAK – łatwiej przewidzieć postęp hodowlany

NIE – trudniej przewidzieć skutki naturalnej selekcji

Powtarzalne obserwacje

Masa ciała

Długość lewej/prawej ręki

Można je traktować jako ekspresję tego samego genotypu.

Część pozagenetycznych czynników jest **wspólna dla kolejnych obserwacji osobnika**, a inna część różna (błąd)

$$V_E = V_{PE} + V_{RE}$$

Korelacja między powtarzanymi obserwacjami to **powtarzalność**

$$(V_G + V_{PE}) / V_p$$

To górna granica odziedziczalności w szerszym sensie

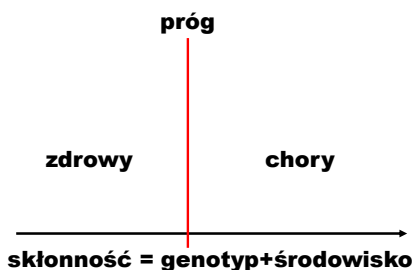
Jeżeli cechę definiujemy jako **średnią z kilku pomiarów** to odziedziczalność może znacznie **wzrosnąć**

Dotyczy to tych cech, których pojedyncze pomiary są **niskoodziedziczalne**

1 pomiar - $h^2 = 0,10$

średnia z 10 pomiarów $h^2 = 0,53$

Odziedziczalność cech progowych



Zastosowanie odziedziczalności

Porównanie chorób

schizofrenia 0,81

depresja 0,37

Zastosowanie odziedziczalności

Opis precyzji z jaką wartość hodowlana może być określona na podstawie fenotypu (korelacja= h).

Program hodowlany:

wysokie h^2 - ocena na podstawie własnego fenotypu

niskie h^2 - ocena na dużej liczbie potomstwa

Zastosowanie odziedziczalności

Opis mocy doświadczeń mapujących geny

Wysokie h^2 - to większa szansa wykrycia genu

Odziedziczalność jednak **nie** mówi czy geny z dużymi efektami w ogóle istnieją!

Zmiany wartości odziedziczalności

Następują zmiany wariancji genetycznej i środowiskowej

Wydajność mleka - lata 70-te ~25%, obecnie ~40%

Definicja cech

Odziedziczalność wzrostu deklarowanego jest niższa niż zmierzonego

Zmiany wartości odziedziczalności

W lepszym środowisku odziedziczalność jest wyższa

- mniejsza wariancja środowiskowa
- większa wariancja genetyczna (dlaczego?)

W mniejszym stopniu dotyczy to cech związanych z przystosowaniem

Zmiany wartości odziedziczalności

Efekt Bulmera:

Dotyczy modelu infinitezimalnego

Selekcja redukuje zmienność genetyczną

Po ustaniu presji selekcyjnej:

- zmienność powraca do poprzedniego poziomu
- nowy poziom cechy (efekt selekcji) jest trwały

Zmiany wartości odziedziczalności

Efekt inbrodu:

Kojarzenie w pokrewieństwie zmniejsza zmienność genetyczną

Maleje zmienność genetyczna „wewnątrz” rodzin.

Ostra selekcja prowadzi do inbrodu - bydło mleczne

Ostatecznie można wyhodować linie wsobne - całkowita utrata zmienności genetycznej.

Zmiany wartości odziedziczalności

Efekt inbrodu:

Kojarzenie w pokrewieństwie również zwiększa zmienność genetyczną!

Rośnie zmienność genetyczna dominacyjna.

Dotyczy to cech przystowania.

Dlaczego? Są teorie, ale trudno je eksperymentalnie potwierdzić.

Era genomowa

Szacowanie odziedziczalności bez rodowodu

Brak rodowodu u ryb, zwierząt wolnożyjących, itd

Rodowód można odtworzyć badając SNP. Im dalsze spokrewnienie tym potrzebujemy więcej SNP

W przyszłości poznamy h^2 dla wielu cech w nowych populacjach.

Era genomowa

Szacowanie odziedziczalności w rodzinach

Badając SNP wykorzystujemy spokrewnienie obserwowane, a nie oczekiwane

Rodzeństwo dzieli $50\% \pm 4\%$ wspólnych genów

Drobne różnice w spokrewnieniu powodują większe/mniejsze podobieństwo osobników spokrewnionych.

Fakt, że rodzeństwo ma wspólne środowisko nie utrudnia estymacji.

Poznany odziedziczalność IQ

Era genomowa

Szacowanie odziedziczalności ekspresji genów

Wykorzystujemy równocześnie mikromacierze genotypujące i ekspresyjne (genomika genetyczna)

Ekspresja genów (mRNA) to nowy fenotyp. H^2 średnio 0.3

Niektóre SNP wpływają na ekspresję wielu genów!

Niektóre choroby spowodowane są prawdopodobnie zmianą poziomu ekspresji genów (astma)

Pytania

Dlaczego większość wariancji jest addytywna?

Dziwne, ponieważ:

Selekcja zmniejsza wariancje addytywną

Geny współpracują ze sobą (dominacja i interakcja)

Pytania

Dlaczego większość cech ma średnie wartości odziedziczalności? Dlaczego rzadko spotykamy wartości 0,1 lub 0,9?

Może istnieje pewna genetyczna kontrola środowiska?

Czasami obserwujemy wzrost V_E przy spadku V_G na skutek inbrodu i wąskiego gardła (bottleneck)