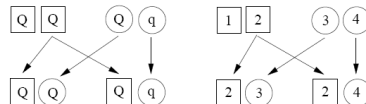


**Spokrewnienie**

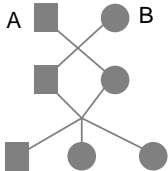
Relationship  
Relatedness  
Kinship  
Fraternity

**Spokrewnienie** – prawdopodobieństwo, że dwa losowe geny od dwóch osobników są genami IBD.

IBD = identical by descent, geny identycznego pochodzenia



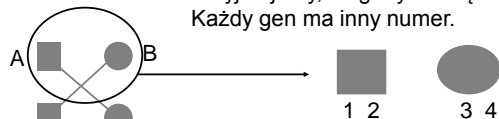
**Spokrewnienie** jest miarą względną. Przyjmuje się, że osobniki o nieznanym pochodzeniu są niespokrewnione.



Osobniki A i B nie mają informacji rodowodowej. Przyjmujemy, że ich spokrewnienie jest równe 0.

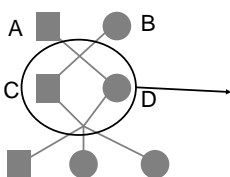
Spokrewnienie pozostałych osobników jest mierzone względem tego pierwszego pokolenia.

Przyjmujemy, że geny nie są IBD. Każdy gen ma inny numer.



Możliwe losowania:  
1-3, 1-4, 2-3, 2-4

Prawdopodobieństwo, że dwa wylosowane geny od dwóch osobników są IBD wynosi  $R_{AB} = 0$ .



Możliwe układy genów IBD

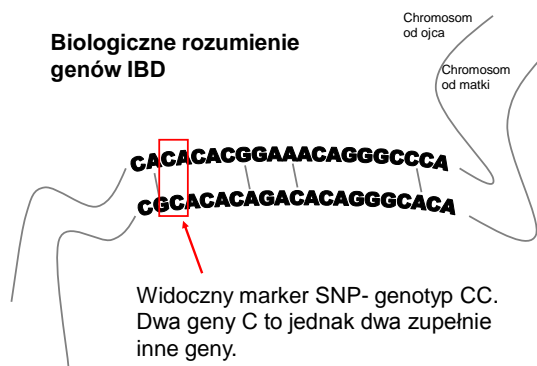


Możliwe losowania od brata i siostry:

- 1-1, 1-2, 1-3, 1-4
- 2-1, 2-2, 2-3, 2-4
- 3-1, 3-2, 3-3, 3-4
- 4-1, 4-2, 4-3, 4-4

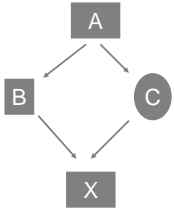
Każde z 16 możliwości jest równoprawdopodobne.  
Spokrewnienie wynosi  $R_{CD} = 4/16 = 0,25$

**Biologiczne rozumienie genów IBD**



Widoczny marker SNP- genotyp CC. Dwa geny C to jednak dwa zupełnie inne geny.

**Spokrewnienie a zinbredowanie**



Zinbredowanie dotyczy osobnika, a nie pary osobników.

Mierzy nasilenie kojarzeń w pokrewieństwie wśród jego przodków.

$F_X = R_{BC}$

**Spokrewnienie osobnika z samym sobą**

Jeżeli rodzice osobnika nie są spokrewnieni, przyjmujemy, że osobnik ma dwa różne geny IBD



Spokrewnienie wynosi  $R_{AA} = 1/2$ .

Możliwe losowania:  
1-1, 1-2  
2-1, 2-2

Jakie jest spokrewnienie między bliźniakami jednojajowymi?

**Spokrewnienie osobnika z samym sobą**

Geny osobnika X

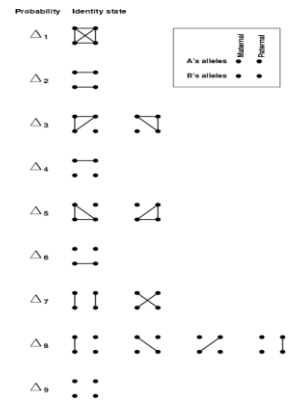


Losowanie I	A	A	B	B
Losowanie II	A	B	A	B
Częstość	1/4	1/4	1/4	1/4
P(IBD)	1	$F_x$	$F_x$	1

$R_{XX} = 1/4 \times 1 + 1/4 \times F_x + 1/4 \times F_x + 1/4 \times 1$

$R_{XX} = 0,5 \times (1 + F_x)$

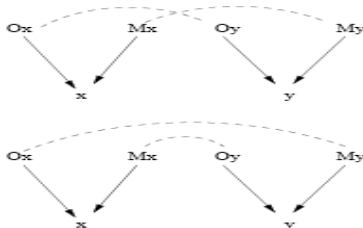
**15 możliwych układów między genami IBD osobników A i B**



$R_{AB} = \Delta_1 + \frac{1}{2} (\Delta_3 + \Delta_5 + \Delta_7) + \frac{1}{4} \Delta_8$

Coefficient of **fraternity** = prawdopodobieństwo, że dwa geny (genotypy) dwóch osobników są IBD

Fraternity = bractwo, braterstwo



$Fraternity = \Delta_{AB} = \Delta_1 + \Delta_7$

**Spokrewnienie - typowe wartości (brak inbrodu)**

spokrewnienie	$\Delta_7$	$\Delta_8$	$\Delta_9$	R	$\Delta_{gy}$
rodzic-potomek	0	1	0	1/4	0
dziadek-wnuk	0	1/2	1/2	1/8	0
pradziadek-prawnuk	0	1/4	3/4	1/16	0
półrodzeństwo	0	1/2	1/2	1/8	0
rodzeństwo	1/4	1/2	1/4	1/4	1/4
bliźnięta jednojajowe	1	0	0	1/2	1

### Jak wyliczyć spokrewnienie?

1. **Spokrewnienie oczekiwane** liczymy na podstawie informacji o pochodzeniu osobników (dokumentacji rodowodowej).
2. **Spokrewnienie zrealizowane** liczymy na podstawie markerów genetycznych.
  - a) dla całego genomu
  - b) dla odcinka chromosomu

### Wzór Sewalla Wrighta

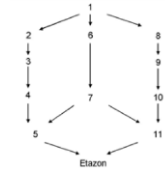
Spokrewnie w linii bocznej

$$R_{xy} = \frac{\sum \left[ \left( \frac{1}{2} \right)^n (1 + F_a) \right]}{\sqrt{(1 + F_x)(1 + F_y)}}$$

a=ancestor=przodek  
n=liczba strzałek w ścieżce

Uwaga: Wzór Wrighta pozwala wyliczyć addytywny współczynnik podobieństwa, czyli dwukrotność spokrewnienia.

Przy obliczeniach korzystamy z rodowodu strzałkowego



Sumujemy ( $\Sigma$ ) po wszelkich ścieżkach łączących osobniki x i y przez ich wspólnego przodka

### Sewall Wright

1889-1988

Stany Zjednoczone

Twórca genetyki populacyjnej

Gen. pop. bada procesy zmieniające częstość genów.



### Przykłady wykorzystania spokrewnień

- Szacowanie odziedziczalności (macierz spokrewnień)
- Mapowanie genów (spokrewnienia markerowe)

### Podobieństwo (kowariancja) między krewnymi:

Jest ściśle powiązane ze spokrewnieniem oraz zmiennością.

**Kowariancja = spokrewnienie  $\times$  wariancja  $\times$  ...**

### Podobieństwo krewnych

$$\begin{array}{l} \text{osobnik X} \quad z_x = G_x + E_x \\ \text{osobnik Y} \quad z_y = G_y + E_y \end{array}$$

$$\sigma_z(x,y) = \sigma_G(x,y) + \sigma_E(x,y)$$

$$G_{ijkl}^x = [\alpha_i^x + \alpha_j^x + \alpha_k^x + \alpha_l^x + \dots] + [\delta_{ij}^x + \delta_{kl}^x + \dots] + [(\alpha\alpha)_{ik}^x + (\alpha\alpha)_{il}^x + (\alpha\alpha)_{jk}^x + (\alpha\alpha)_{jl}^x + \dots] + [(a\delta)_{ikl}^x + \dots] + [(d\delta)_{ijkl}^x + \dots] + \dots$$

$$G_{ijkl}^y = [\alpha_i^y + \alpha_j^y + \alpha_k^y + \alpha_l^y + \dots] + [\delta_{ij}^y + \delta_{kl}^y + \dots] + [(\alpha\alpha)_{ik}^y + (\alpha\alpha)_{il}^y + (\alpha\alpha)_{jk}^y + (\alpha\alpha)_{jl}^y + \dots] + [(a\delta)_{ikl}^y + \dots] + [(d\delta)_{ijkl}^y + \dots] + \dots$$

$$\sigma_G(x,y) = \sigma_A(x,y) + \sigma_D(x,y) + \sigma_{AA}(x,y) + \sigma_{AD}(x,y) + \sigma_{DD}(x,y) + \dots$$

Podobieństwo (kowariancja) między wartościami genetycznymi addytywnymi osobników x oraz y:

$$\begin{aligned}\sigma_A(x,y) &= E[(a_i^x + a_j^x) \times (a_i^y + a_j^y)] \\ &= E[a_i^x a_i^y + a_i^x a_j^y + a_j^x a_i^y + a_j^x a_j^y] \\ &= E(a_i^x a_i^y) + E(a_i^x a_j^y) + E(a_j^x a_i^y) + E(a_j^x a_j^y)\end{aligned}$$

Gdy brak spokrewnienia między x i y, to:

$$E(a_i^x a_i^y) = 0, \quad E(a_i^x a_j^y) = 0, \quad E(a_j^x a_i^y) = 0, \quad E(a_j^x a_j^y) = 0$$

Jeżeli geny osobników są IBD, wówczas:

$$\begin{aligned}E(a_i^x a_i^y) &= E(a_i^2), & E(a_i^x a_j^y) &= E(a_i^2), \\ E(a_j^x a_i^y) &= E(a_i^2), & E(a_j^x a_j^y) &= E(a_i^2)\end{aligned}$$

Jeżeli prawdopodobieństwo, że geny są IBD wynosi  $\Theta$  ( $\Theta=R$ )

$$\begin{aligned}E(a_i^x a_i^y) &= \Theta_{xy} \times E(a_i^2), & E(a_i^x a_j^y) &= \Theta_{xy} \times E(a_i^2), \\ E(a_j^x a_i^y) &= \Theta_{xy} \times E(a_i^2), & E(a_j^x a_j^y) &= \Theta_{xy} \times E(a_i^2)\end{aligned}$$

Kowariancja addytywna

$$\begin{aligned}\sigma_A(x,y) &= 4 \times \Theta_{xy} \times E(a_i^2) \\ &= 4 \times \Theta_{xy} \times \frac{1}{2} \sigma_A^2 \\ &= 2 \times \Theta_{xy} \times \sigma_A^2\end{aligned}$$

Kowariancja =  
spokrewnienie x  
wariancja x ...

Współczynniki przy różnych komponentach wariacji

spokrewnienie	$\sigma_A^2$	$\sigma_D^2$	$\sigma_{AA}^2$	$\sigma_{AD}^2$	$\sigma_{DD}^2$
rodzic-potomek	1/2	0	1/4	0	0
dziadek-wnuk	1/4	0	1/16	0	0
pradziadek-prawnuk	1/8	0	1/64	0	0
półrodzeństwo	1/4	0	1/16	0	0
rodzeństwo	1/2	1/4	1/4	1/8	1/16
bliźnięta jednojajowe	1	1	1	1	1

Addytywny współczynnik podobieństwa

Przykład: Podobieństwo genetyczne między dziadkiem i wnukiem to:

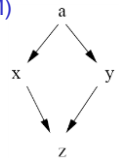
1/4 wariacji addytywnej plus 1/16 wariacji epistatycznej typu AA

Kowariancja między fenotypami = spokrewnienie x wariancja x ...

spokrewnienie	$\sigma_A^2$	$\sigma_D^2$	$\sigma_{AA}^2$	$\sigma_{AD}^2$	$\sigma_{DD}^2$
rodzic-potomek	1/2	0	1/4	0	0
dziadek-wnuk	1/4	0	1/16	0	0
pradziadek-prawnuk	1/8	0	1/64	0	0
półrodzeństwo	1/4	0	1/16	0	0
rodzeństwo	1/2	1/4	1/4	1/8	1/16
bliźnięta jednojajowe	1	1	1	1	1

Jeżeli chcemy oszacować wariację dominacyjną musimy analizować fenotypy pełnego rodzeństwa!

Macierz spokrewnień addytywnych (NRM)



Proste wzory pozwalają błyskawicznie wyliczyć przybliżone spokrewnienia (2R)

$$\begin{aligned}a_{ii} &= 1 + \frac{1}{2} a_{O_i M_j} \\ a_{ij} &= \frac{1}{2} (a_{iO_j} + a_{iM_j}) \quad i \neq j\end{aligned}$$

	a	x	y	z
a	1	1/2	1/2	1/2
x	1/2	1	1/4	5/8
y	1/2	1/4	1	5/8
z	1/2	5/8	5/8	9/8

NRM=numerical relationship matrix

$$9/8 = 1 + \text{inbred}$$

### Macierz spokrewnień addytywnych (NRM)

jest wykorzystywana w nowoczesnych metodach statystycznych do oceny wariancji genetycznej addytywnej



$$\text{Wzrost} = \text{średnia} + a + e$$

$a$  = wpływ genetyczny addytywny osobnika  
 $e$  = reszta losowa

- Podobieństwo wzrostu między osobnikami wynika tylko z podobieństwa między „ $a$ ” poszczególnych osobników.
- Podobieństwo między „ $a$ ” jest wprost proporcjonalne do znanego spokrewnienia i nieznannej **wariancji genetycznej addytywnej**.
- Znając wzrost osobników i spokrewnienie między nimi można wyznaczyć prawdopodobną **wariancję genetyczną**

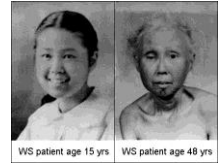
### Syndrom Wernera (WS)

Gwałtowne starzenie się organizmu

Predyspozycja do rozwoju raka

Choroba recesywna monogenowa

Bardzo rzadka



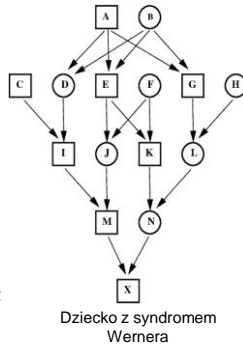
### Homozygosity mapping

Metoda pozwala zmapować rzadki gen recesywny.

Założenie, pacjent ma dwie kopie IBD (allel jest bardzo rzadki!)

Stąd, obserwowane segmenty chromosomu wokół genu powinny być również IBD.

Czasem wystarczy jeden pacjent by zmapować gen!



### Homozygosity mapping

