

Spokrewnienie

Relationship

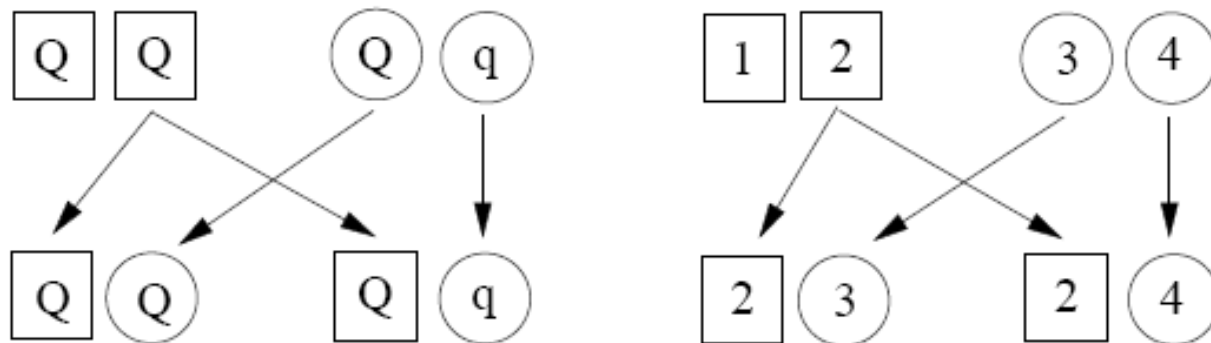
Relatedness

Kinship

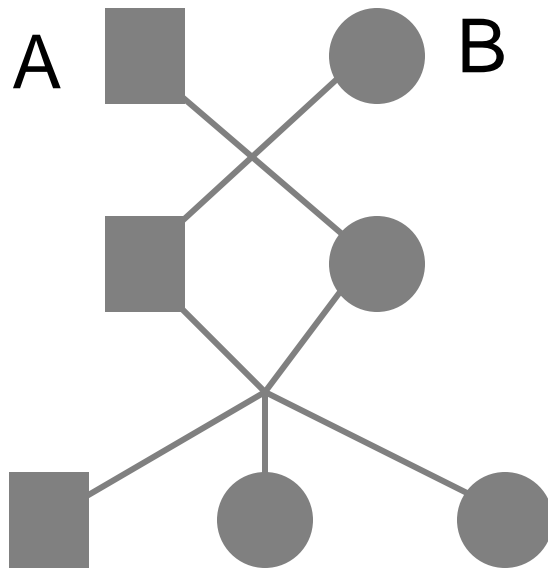
Fraternity

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

IBD = identical by descent, geny identycznego pochodzenia



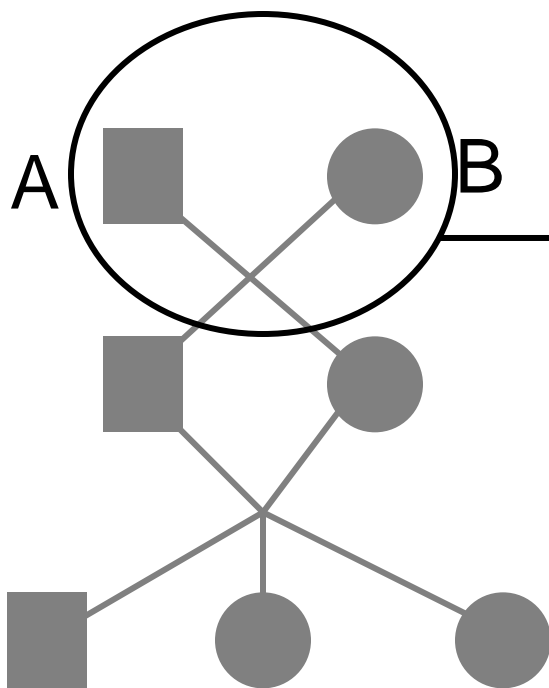
Spokrewnienie jest miarą względną. Przyjmuje się, że osobniki o nieznanym pochodzeniu są niespokrewnione.



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

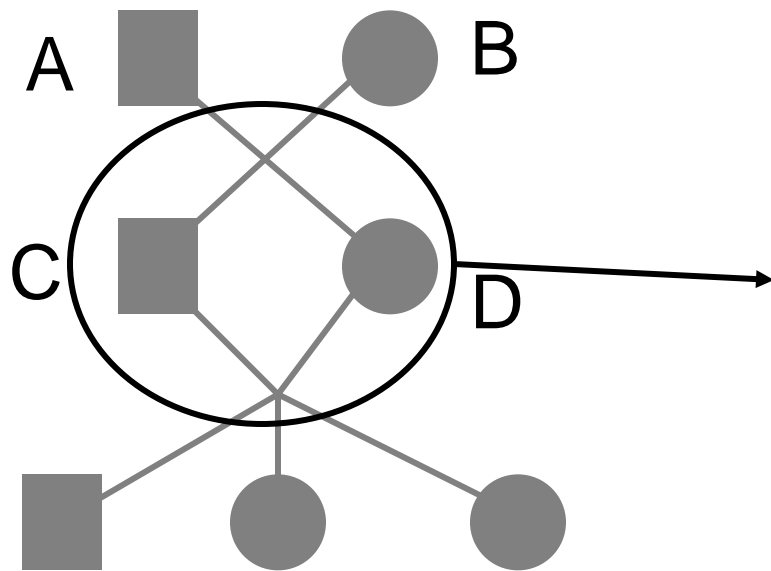
Spokrewnienie pozostałych osobników jest mierzone względem tego pierwszego pokolenia.

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

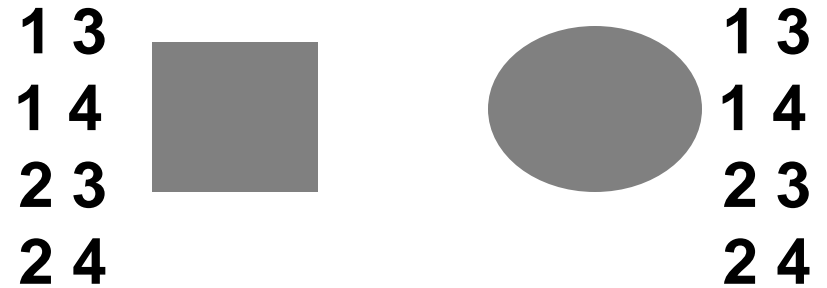


Możliwe losowania:
1-3, 1-4, 2-3, 2-4

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

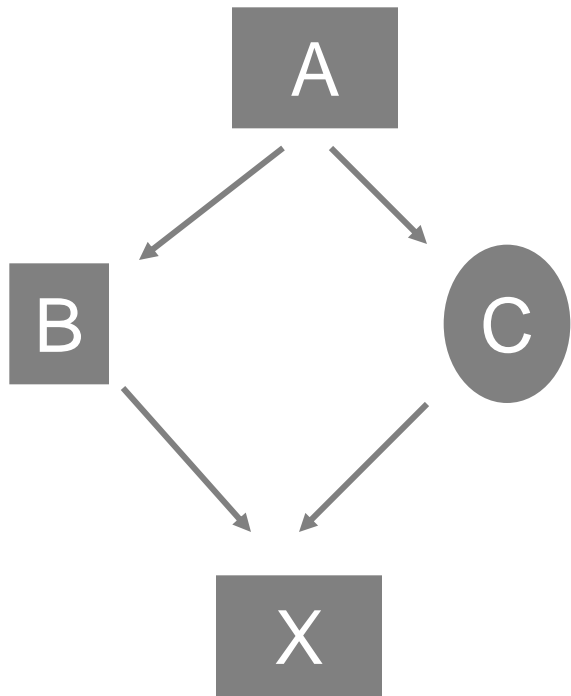
Chromosom od ojca

Chromosom od matki

CACACACGGAAACAGGGCCCA
CGCACACAGACACAGGGCACA

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

Spokrewnienie a zinbredowanie



$$F_X = R_{BC}$$

Zinbredowanie dotyczy osobnika, a nie pary osobników.

Mierzy nasilenie kojarzeń w pokrewieństwie wśród jego przodków.

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



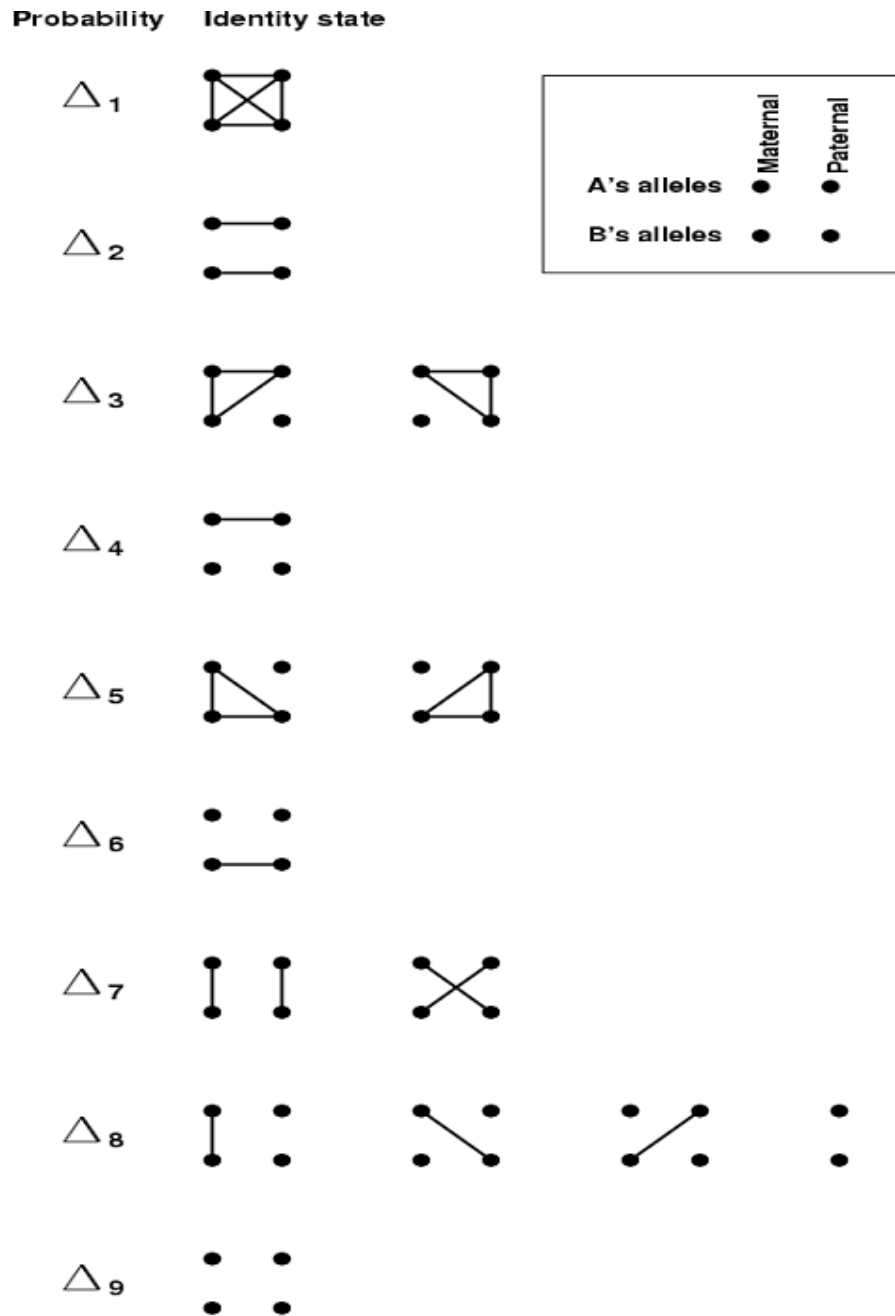
Losowanie I	A	A	B	B
Losowanie II	A	B	A	B
Częstość	1/4	1/4	1/4	1/4
P(IBD)	1	F_x	F_x	1

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

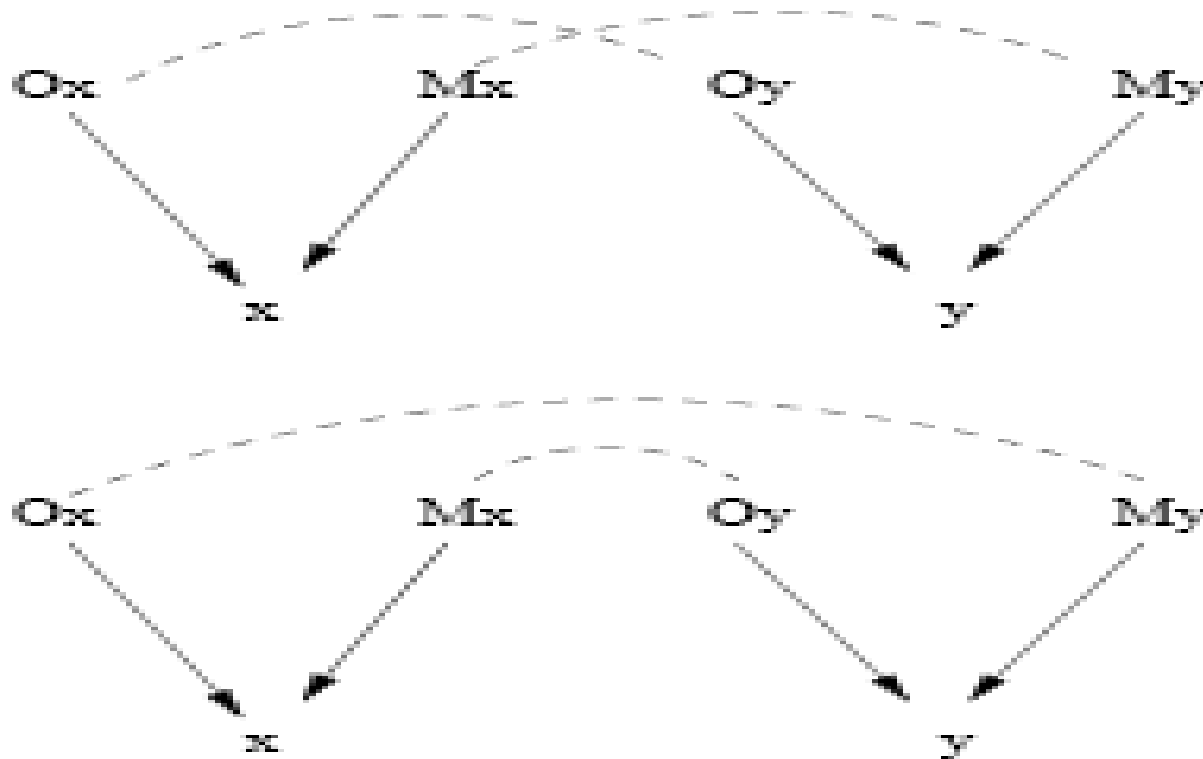
$$R_{XX} = 0,5 \times (1 + F_x)$$

15 możliwych układów między genami IBD osobników A i B

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



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



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

Spokrewnienie - typowe wartości (brak inbredu)

spokrewnienie	Δ_7	Δ_8	Δ_9	R	Δ_{xy}
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

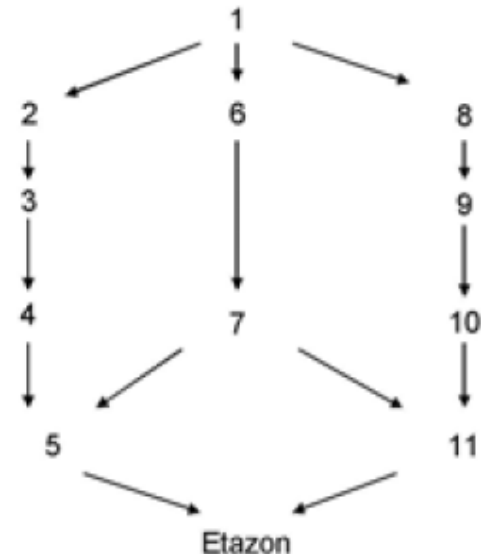
$$R_{xy} = \frac{\sum \left[\left(\frac{1}{2} \right)^n (1 + F_a) \right]}{\sqrt{(1 + F_x)(1 + F_y)}}$$

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 (Σ) 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 × wariancja × ...**

Podobieństwo krewnych

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

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

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

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

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

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:

$$E(a_i^x a_i^y) = E(a_i^2), \quad E(a_i^x a_j^y) = E(a_i^2), \\ E(a_j^x a_i^y) = E(a_i^2), \quad E(a_j^x a_j^y) = E(a_i^2)$$

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

$$E(a_i^x a_i^y) = \Theta_{xy} \times E(a_i^2), \quad E(a_i^x a_j^y) = \Theta_{xy} \times E(a_i^2),$$
$$E(a_j^x a_i^y) = \Theta_{xy} \times E(a_i^2), \quad E(a_j^x a_j^y) = \Theta_{xy} \times E(a_i^2)$$

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 \times
wariancja \times ...**

Współczynniki przy różnych komponentach wariacji

spokrewnienie	σ_A^2	σ_D^2	σ_{AA}^2	σ_{AD}^2	σ_{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:

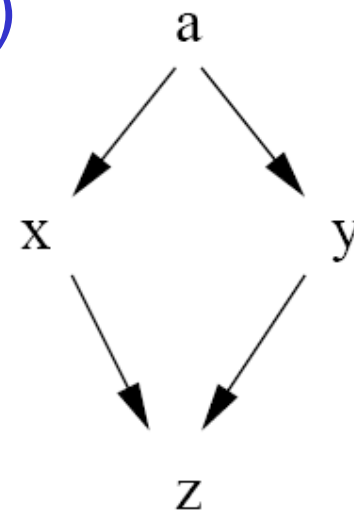
1/4 wariacji addytywnej plus 1/16 wariacji epistatycznej typu AA

Kowariancja między fenotypami
= spokrewnienie × wariancja × ...

spokrewnienie	σ_A^2	σ_D^2	σ_{AA}^2	σ_{AD}^2	σ_{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 wariancję dominacyjną musimy analizować fenotypy pełnego rodzeństwa!

Macierz spokrewnień addytywnych (NRM)

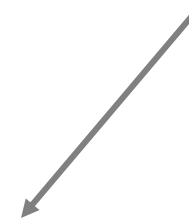


Proste wzory pozwalają błyskawicznie wyliczyć przybliżone spokrewnienia (2R)

$$a_{ii} = 1 + \frac{1}{2}a_{O_i M_j}$$

$$a_{ij} = \frac{1}{2}(a_{iO_j} + a_{iM_j}) \quad i \neq j$$

	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

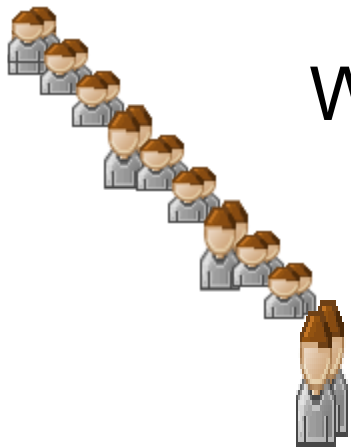


NRM=numerical relationship matrix

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

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**

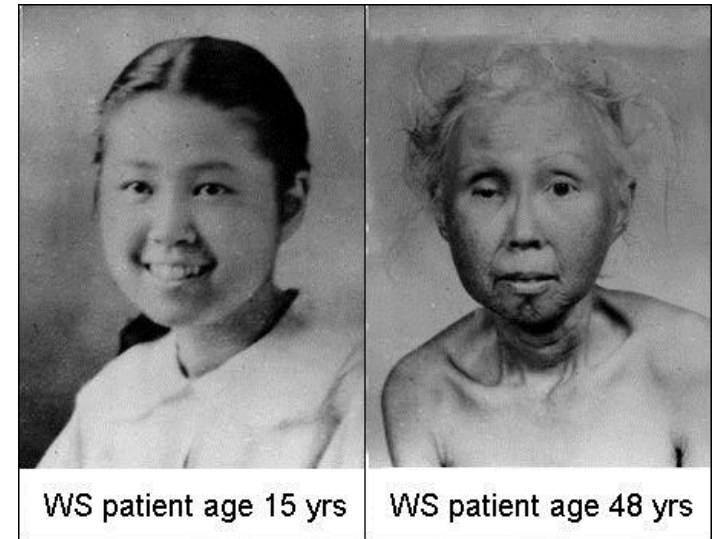
Syndrom Wernera (WS)

Gwałtowne starzenie się
organizmu

Predyspozycja do rozwoju
raka

Choroba recesywna
monogenowa

Bardzo rzadka



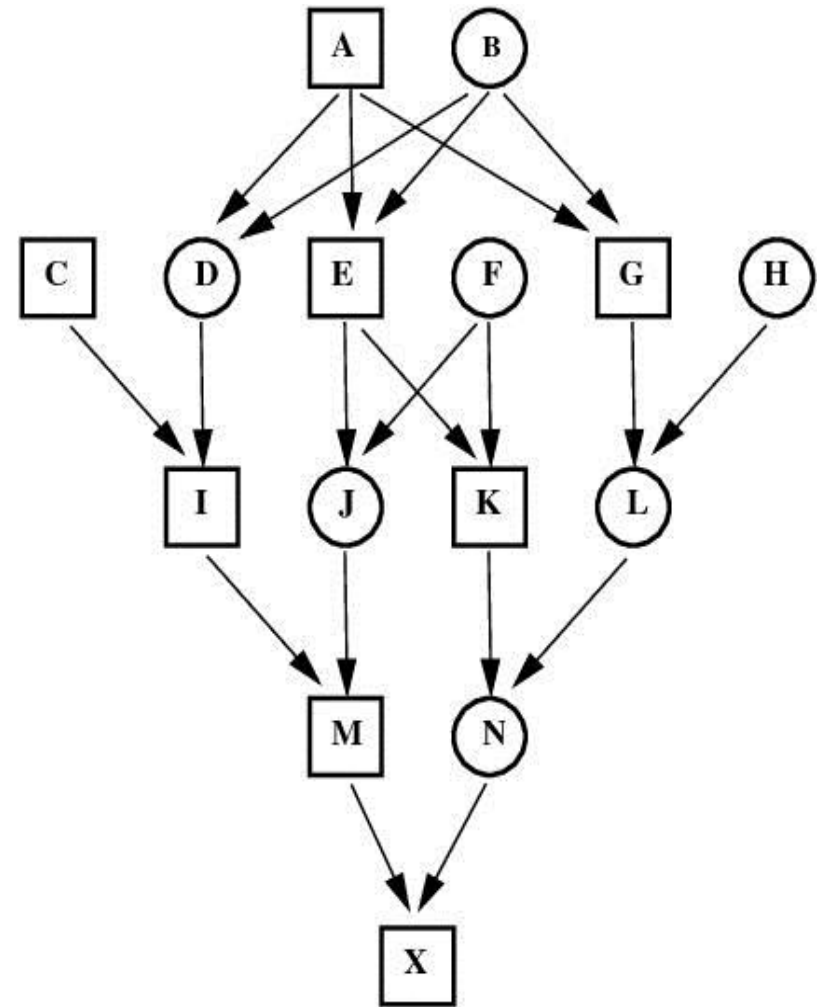
Homozygosity mapping

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!



Dziecko z syndromem Wernera

Homozygosity mapping

