

Inovace studia molekulární a buněčné biologie reg. č. CZ.1.07/2.2.00/07.0354

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Populační genetika (KBB/PG)

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Inbriding

RNDr. Petr Nádvorník, Ph.D.

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Cíl přednášky

- Seznámení s inbridingem a jeho mechanismy a s výpočtem koeficientu inbridingu z rodokmenů

Klíčová slova

- Asortativní oplození, inbriding, rodokmen, koeficient inbridingu, koeficient izonymie, panmiktický index

Investice do rozvoje vzdělávání



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Asortativní oplození

- Volba partnera založena na jeho fenotypu
 - Pozitivně assortativní oplození (volba fenotypově podobného partnera) – důsledek: v populaci se zvyšuje podíl homozygotů
 - Negativně assortativní oplození (volba fenotypově odlišného partnera) – důsledek: v populaci se snižuje podíl homozygotů

Př.: Heterostylie u květů rodu *Primula*

Květy „pin“ – dlouhá čnělka, krátké prašníky

Květy „thrum“ – krátká čnělka, dlouhé prašníky



Inbriding

- Druh asortativního oplození, kdy dochází častěji k oplození mezi příbuznými jedinci
- Zvyšuje homozygotnost v populaci
- Krajní případ inbridingu – samooplození
- Po n generacích bude populace složena z homozygotů a heterozygotů v poměru $(2n - 1):1$
- Po n generacích je populace složená z $AA: Aa: aa$ v poměru $[1 - (1/2)^n]/2 : (1/2)^n : [1 - (1/2)^n]/2$
- Kvantitativní vyjádření pomocí redukce heterozygotnosti (Lokus s alelami A, a a četnostmi p a q , platí $p+q=1$, aktuální četnost heterozygotů v populaci je H)
- Kdyby byla populace ideální s náhodným oplozením, pak je četnost heterozygotů $H_0 = 2pq$
- Koeficient inbridingu $F = (H_0 - H)/H_0$
- Koeficient inbridingu měří redukci heterozygotnosti v populaci relativně k populaci s náhodným oplozením se stejnými četnostmi alel
 $H_0 = 2pq$, pak
 $H = H_0 - H_0F = H_0(1 - F) = 2pq(1 - F)$

- Četnost homozygotů AA též možno vyjádřit pomocí F
- Genotyp AA o četnosti P . Četnost alely A je $p = P+H/2$
a též $H = 2pq(1 - F)$
- Pak $P = p - 2pq(1 - F)/2$ zároveň platí $p+q=1$
- $P = p - pq(1 - F) = p - p(1 - p)(1 - F) = p - (p - p^2)(1 - F) =$
 $= p - p + p^2 + pF - p^2F = p^2(1 - F) + pF$

- Celkově v populaci budou četnosti:

$$AA \quad p^2(1 - F) + pF = p^2 + pqF$$

$$Aa \quad 2pq(1 - F) = 2pq - 2pqF$$

$$aa \quad q^2(1 - F) + qF = q^2 + pqF$$

- Stav bez inbridingu ($F=0$), pak četnosti $p^2 : 2pq : q^2$
- Plný inbriding ($F=1$) v populaci pouze AA a aa v četnostech $p : q$
- Při mnohonásobném alelismu A_1, A_2, \dots, A_n s četnostmi p_1, p_2, \dots, p_n
($p_1 + p_2 + \dots + p_n = 1$) a koeficientu inbridingu F platí pro četnosti
 - homozygotů $A_iA_i \quad p_i^2(1 - F) + p_iF$
 - heterozygotů $A_iA_k \quad 2p_i p_k(1 - F)$

Pravděpodobnostní vyjádření koeficientu inbridingu

- Dvě alely na homologních lokusech – mohou být identické původem (= autozygotní = IBD alely = identical by descent). Tehdy, když byly odvozeny replikací z jedné alely v určité původní populaci.
- Nebo nejsou replikou původní alely (alozygotní)
- Autozygotní jedinci musí být homozygotní, alozygotní jedinci jsou homozygotní nebo heterozygotní
- Takto získaný koeficient F je relativní. Měří autozygotnost zkoumané populace vzhledem k nějaké původní populaci. Předpokládáme, že žádné z alel původní populace nejsou identické původem.
- Koeficient inbridingu takto možno definovat jako pravděpodobnost, že jakékoli dvě náhodně vybrané alely z populace (ne nutně od téhož jedince) jsou identické původem

Genotyp	Četnost v populaci		
	$0 < F < 1$	$F = 0$	$F = 1$
AA	$p^2(1 - F) + pF$	p^2	p
Aa	$2pq(1 - F)$	$2pq$	0
aa	$q^2(1 - F) + qF$	q^2	q
Geny:	alozygotní	autozygotní	1

Vlivy inbridingu

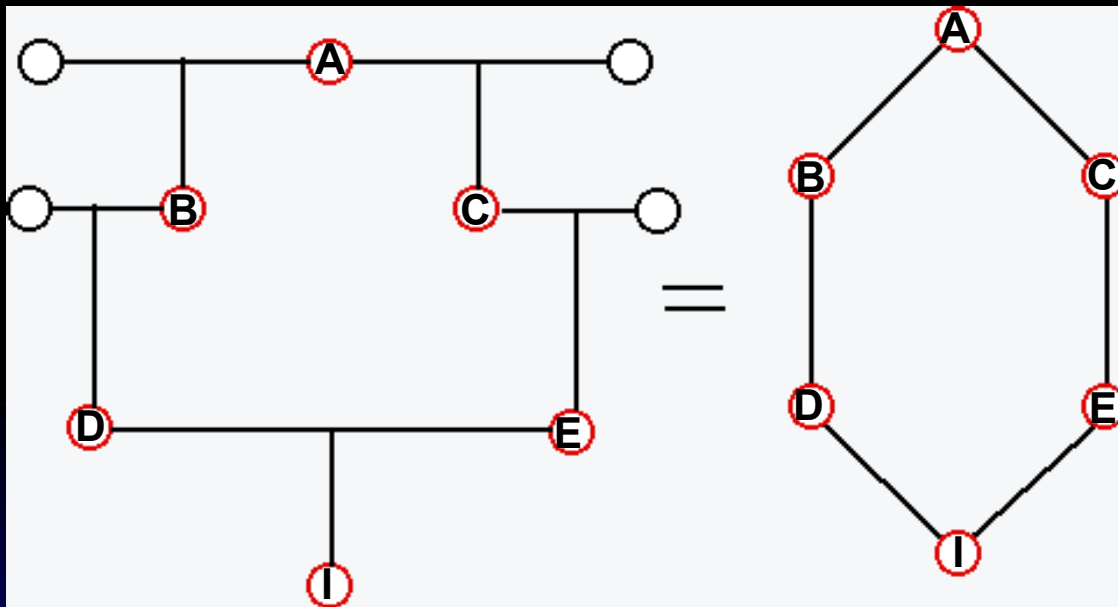
- U druhů, kde k inbridingu normálně nedochází, jsou jeho následky škodlivé (př. křížení bratr x sestra)
- Škodlivost podmíněna vzácnými recesivními alelami, které škodlivé v homozygotním stavu – každý člověk si nese asi 4 takové alely
- V genotypu společných předků rodiče inbredního jedince je r nepříznivých recesivních genů
- Pravděpodobnost, že jedinec nebude homozygotem pro ani jeden z r genů je: $P_{\text{nehomozygot}} = (1 - F/2)^r$
- Pravděpodobnost, že jedinec bude homozygotem aspoň pro jeden z r genů a bude postižený recesivním onemocněním je:
 $P_{\text{homozygot}} = 1 - (1 - F/2)^r$
- Škodlivé vlivy inbridingu se nazývají inbrední deprese – nacházíme je téměř u všech druhů s náhodným oplozením – čím větší inbridung, tím jeho vlivy škodlivější

Inbriding u člověka

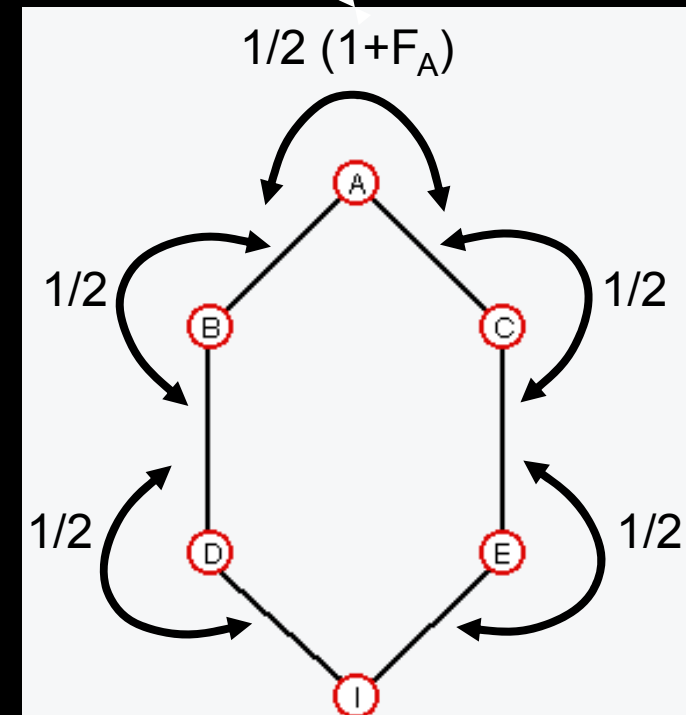
- U člověka označujeme inbriding jako příbuzenské křížení (v praxi uvažujeme inbriding, když společný předek není dále než 4-5 generací)
- **Metody studia:**
 - Rodokmenová metoda
 - Hodnocení dispenzů (= cíkevních povolení na uzavření pokrevního sňatku)
 - **Metoda izonymie – vztah mezi koeficientem inbridingu a pravděpodobností, že rodiče mají stejné příjmení**
 $F = I/4$ I ... koeficient izonymie

Výpočet koeficientu inbridingu z rodokmenů

1. Určit všechny společné předky zkoumaného individua
2. Určit všechny cesty vedoucí od jedince k jeho společnému předku a zpět (počet jedinců v cestě – bez zkoumaného jedince!)
3. Vypočítat celkový koeficient inbridingu $F_i = \sum [(1/2)^i (1 + F_A)]$



Jediná možná cesta: D-B-A-C-E



V našem případě $F_i = \sum [(1/2)^5 (1 + F_A)]$. Je-li $F_A = 0$, pak $F_i = 1/32$

Poznámky:

- Alela může být v jedinci I autozygotní pouze tehdy, zdědil-li ji přes oba rodiče od společného předka
- Při výpisu cest(y) společného předka ve výpisu podtrhnout – užitečné hlavně ve složitějších rodokmenech
- Proč má společný předek $1/2(1+F_A)$?
- Alely společného předka ozn. α_1 a α_2 . Pak pár gamet od jedince A může obsahovat $\alpha_1 \alpha_1$, $\alpha_1 \alpha_2$, $\alpha_2 \alpha_1$ nebo $\alpha_2 \alpha_2$.
- $\alpha_1 \alpha_1$ a $\alpha_2 \alpha_2$ jsou identické původem. $\alpha_2 \alpha_1$ a $\alpha_1 \alpha_2$ identické původem tehdy, když je jedinec A autozygotní (tj. s pravděpodobností F_A)
- Pro jedince A je celková pravděpodobnost $1/4 + 1/4 + (1/4)F_A + (1/4)F_A = 1/2 + 1/2(F_A)$
- Exponent i ze vzorce $F_i = (1/2)^i (1+F_A)$ je roven počtu jedinců na cestě přenosu
- Obecně pro jakýkoliv autozomální gen jedince I je výpočet koeficientu inbridingu $F_i = \Sigma[(1/2)^i (1+F_A)]$

- Ve složitějších rodokmenech je více než jedna cesta přenosu
- Cesty se navzájem vylučují (jedinec autozygotní pro alelu zděděnou jednou cestou nemůže být zároveň autozygotní pro alelu zděděnou odlišnou cestou)
- Celkový koeficient inbridingu je součtem pravděpodobností autozygotnosti uskutečněné každou jednotlivou cestou

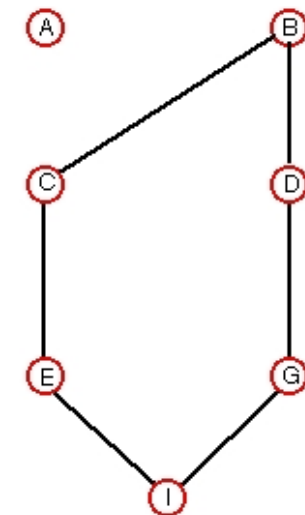
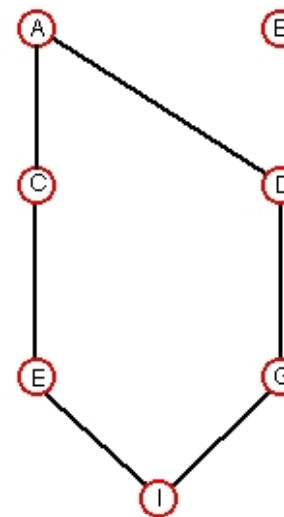
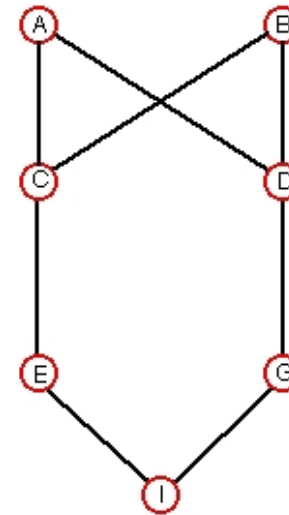
E-C-A-D-G a E-C-B-D-G

$$N_1 = N_2 = 5$$

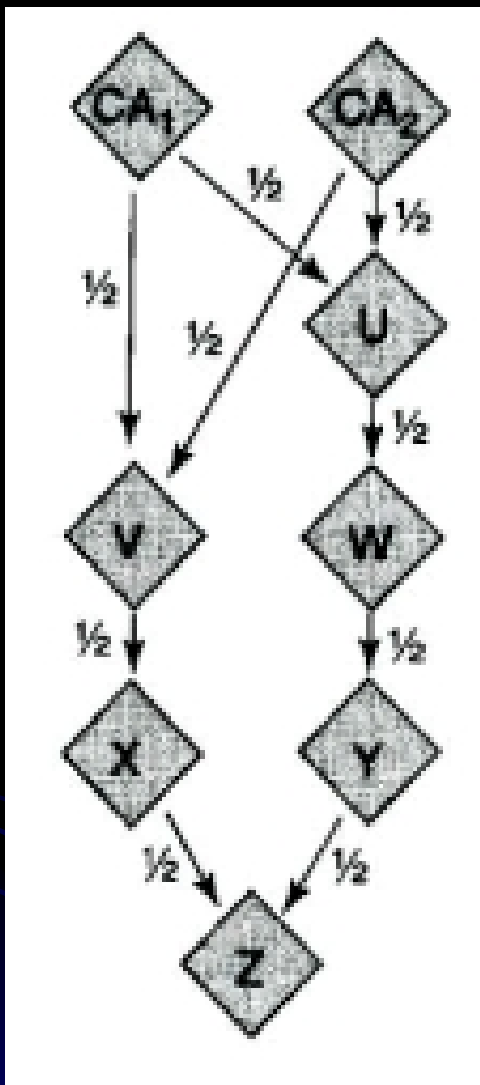
$$F_I = (1/2)^5(1+F_A) + (1/2)^5(1+F_B)$$

Pokud F_A a F_B nejsou produktem inbridingu, pak se vztah zjednoduší:

$$F_I = (1/2)^5 + (1/2)^5 = (1/2)^4$$



Koeficient inbridingu F potomstva křížení jedinců v různém stupni příbuznosti



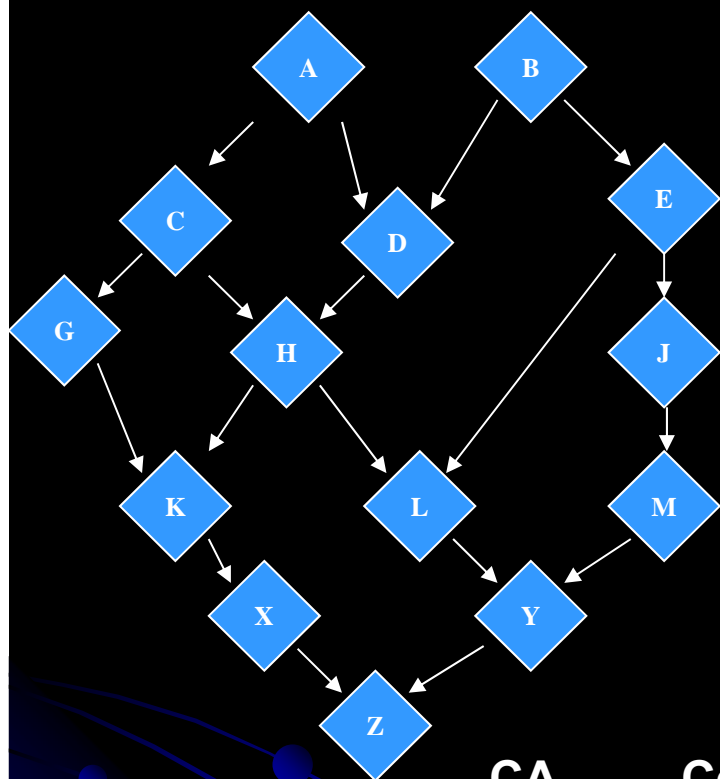
$$X-V-CA_1-U-W-Y; N_1=6$$

$$X-V-CA_2-U-W-Y; N_2=6$$

$$F_1=(1/2)^6 + (1/2)^6 = 1/32$$

Stupeň příbuznosti	F
Sourozenci	1/4
Nevlastní sourozenci	1/8
Strýc x neteř	1/8
Bratranec x sestřenice	1/16
Bratranec x sestřenice z 2. kolena	1/64

Koeficient inbridingu ve složitějších rodokmenech



- Často při studiu zvířecích populací např. koně, psi
- Normální u populací v zajetí nebo u vymírajících druhů
- Vzácněji i normálně v přírodě

CA	Cesta	$F_{(CA(i))}$	
A	X-K-G-C- <u>A</u> -D-H-L-Y	0.0	$(1/2)^9$
B	X-K-H-D- <u>B</u> -E-J-M-Y	0.0	$(1/2)^9$
B	X-K-H-D- <u>B</u> -E-L-Y	0.0	$(1/2)^8$
C	X-K-G- <u>C</u> -H-L-Y	0.0	$(1/2)^7$
H	X-K- <u>H</u> -L-Y	0.125	$(1/2)^5 (1+F_{(CA(H))})$
		(C- <u>A</u> -D)	
		F=0.0509	

Pravidelné systémy oplození

- Pravidelné systémy oplození = např. příbuzenské křížení bratr x sestra nebo zpětné křížení (často ve šlechtitelství) – nutno vědět, jak rychle vzrůstá koeficient inbridingu
- Generace t a t-1 znamenají, kolikátá je to generace, kde probíhá samooplození
- Platí: $F_t = (1/2)^t (1 + F_{t-1})$ kde F_t je koeficient inbridingu v generaci t (tj., že dvě alely v generaci t jsou identické původem v generaci t-1; vztahuje se pouze na jednu cestu a na jednoho jedince na této cestě)

- Lze vyjádřit též jako panmiktický index $(1 - F_t)$

$$F_t = (1/2)^t (1 + F_{t-1})$$

$$1 - F_t = 1 - (1/2)^t (1 + F_{t-1}) = 1 - (1/2)^t - (1/2)^t F_{t-1} = (1/2)^t (1 - F_{t-1})$$

$$\text{Obecně: } 1 - F_t = (1/2)^t (1 - F_0)$$

F_0 je koeficient inbridingu v počáteční generaci

- Samooplození vede k extrémně rychlému vzrůstu koeficientu inbridingu, když $F_0=0$, pak $F_1=1/2$, $F_2=3/4$, $F_3=7/8$, $F_4=15/16$, atd.
- Samooplození reorganizuje genetickou informaci do homozygotních genotypů

- Druhy se samooplozením obsahují méně recesivních škodlivých alel než druhy s náhodným oplozením
- U druhů s přirozeným samooplozením má homozygotnost všech genů za následek téměř nemožnost vzniku jiných gamet, než jsou gamety rodičovské
- Samooplození zpomaluje dosažení vazbové rovnováhy
- Extrémní případy vazebné nerovnováhy u druhů s převažujícím samooplozením (ječmen, oves, atd.)
- Systematický inbriding často ve šlechtitelství pro získání co nejhomogennějších odrůd. Často však vede ke snížení zdatnosti potomstva (klesá např. plodnost, životnost, roste náchylnost k chorobám) – to se nazývá inbrední deprese
- Ve šlechtitelství křížením inbredních linií roste zdatnost (životnost, plodnost, velikost) hybridů F1 generace. Tento jev se nazývá heteroza