

Genetické parametry - koncept heritability

prof. Ing. Tomáš Urban, Ph.D.
urban@mendelu.cz

Heritabilita – míra

Použití korelačních koeficientů může podporovat hypotézu, že daná kontinuální vlastnost má určitý genetický základ.

Ale, pro kvantifikaci rozdílnosti příspěvku genů a prostředí se používá jiná míra: **heritabilita (dědivost)**

Heritability in the genomics era — concepts and misconceptions - Peter M. Visscher, William G. Hill & Naomi R. Wray;

Nature Reviews Genetics 9, 255-266 (April 2008)

Heritabilita dovoluje porovnávat relativní významnost variability genů a prostředí na změny vlastností v a mezi populacemi.

Koncept dědivosti a jeho definici jako odhadnutelný, bezrozměrný parametr populace představili Sewall Wright a Ronald Fisher téměř před sto lety.

Přes neustálé nedorozumění a spory o jeho využití a aplikaci, heritabilita i nadále **klíčem k odhadu odpovědi na selekci v evoluční biologii a zemědělství, a na předpovědi rizika onemocnění v medicíně.**

Nedávné zprávy o významnosti heritability pro expresi genu a nové metody odhadů používající data markerů podtrhují význam **heritability v éře genomiky.**

Historický základ

Stalo se standardem, že je používán symbol h^2 pro heritabilitu

Již Sewall Wright použil **h** (z *heredity*) pro označení **korelace mezi genotypem a fenotypem v modelu úsekových koeficientů.**

Druhá mocnina této korelace (tedy h^2) vyjadřuje **podíl variance fenotypové, který je přičítán k úseku od genotypu k fenotypu.**

Ronald Fisher, ve své klasické práci z r. 1918, parametrizoval podobnost mezi příbuznými pomocí termínů korelačních a regresních koeficientů, což dává příklad **procento celkové variability výšky u lidí, které lze připsat genotypům a „základním genotypům“**

Tato procenta korespondují s tím, co nyní nazýváme *heritabilitou v širokém a heritabilitou v úzkém smyslu*. Tento koncept poprvé formálně použil **J. L. Lush pro značení pojmu 'heritability' k popisu podílu genetické variance, která je způsobena dědičnými faktory (1934).**

Heredity and Environment

In the strictest sense of the word, the question of whether a characteristic is hereditary or environmental has no meaning. Every characteristic is both hereditary *and* environmental, since it is the end result of a long chain of interactions of the genes with each other, with the environment and with the intermediate products at each stage of development.

Nevertheless, it is often convenient to speak of a characteristic as "hereditary" or "highly hereditary" when we wish to emphasize that most of the differences we usually see between individuals in that characteristic are caused by differences in the genes they have, and only a few of the differences between individuals are caused by differences in the environments under which they developed. The difference between black and red

With equal logic it is often convenient to call a characteristic "environmental" or "only slightly hereditary" when most of the differences ordinarily found between individuals in that population are caused by differences in the environments under which they developed and only a small part of those differences between individuals are caused by differences in the genes they have. Examples of such largely environmental

The whole matter of whether a characteristic is hereditary or environmental, if we find it convenient to state it in that way, is a question of how much of the variation in that characteristic in that population is caused by differences in heredity and how much is caused by differences in environment.

J. L. Lush- Animal Breeding Plans (1937,... 1943

ANIMAL BREEDING PLANS

By JAY L. LUSH, Professor in
Animal Breeding, Iowa State
College



1943

The Iowa State College Press
Ames, Iowa

The question of whether heredity or environment is the more important can be phrased precisely and, if the data are available, can be answered for a particular trait in a particular population. It does not have a single answer true for all traits in one population nor for the same trait in all populations. Let σ_o^2 = the actually observed variance, σ_H^2 = that part of the variance caused by differences in the heredity which different individuals have, and σ_E^2 = that part of the variance caused by differences in the environments under which different individuals developed. Then¹

$$\sigma_H^2 + \sigma_E^2 = \sigma_o^2 \quad \text{and} \quad \frac{\sigma_H^2}{\sigma_H^2 + \sigma_E^2} = \frac{\sigma_H^2}{\sigma_o^2} = \text{the portion of the observed}$$

variance for which differences in heredity are responsible. When this fraction is large, we say that the characteristic is highly hereditary; when this fraction is small, we call the characteristic slightly hereditary or largely environmental.

Heritabilita - Dědivost

Heritabilita (koeficient heritability) - je mírou podílu fenotypové variance vlastnosti, která je následkem genotypových rozdílů.

Část pozorované variability, která je přímo způsobena variabilitou genotypů (rozdílnými genotypy v populaci).

➤ **Heritabilita v širším smyslu - H^2** , která je poměrem genetické variance k celkové fenotypové:

$$h_{\check{s}}^2 \approx H^2 = \frac{s_G^2}{s_P^2} = \frac{s_A^2 + s_D^2 + s_I^2}{s_P^2}$$

➤ **Heritabilita v úzkém smyslu - h^2** , je poměrem aditivní genetické variance k celkové fenotypové:

$$h_u^2 \approx h^2 = \frac{s_A^2}{s_P^2}$$

Hlavní body o heritabilitě

Odhad heritability je specifický k dané populaci a prostředí, v kterém byl analyzován.

Odhaduje se na populaci, ne na jedincích.

Heritabilita neznamena stupeň genetického založení vlastnosti, **ale** měří podíl genotypové variance, která je výsledkem kombinací různých alel různých genů.

Co není heritabilita?

- neměří množství, kterým geny ovlivňují vlastnost
- neměří relativní důsledky genů a prostředí na vlastnost
- nemá neměnný podíl v druhu
- nezahrnuje jenom geny – nedefinuje kompletní genetický základ vlastnosti
- není stejná pro všechny vlastnosti v populaci
- není výpovědí o jedincích – vypočítána z variance na populaci jedinců -> je charakteristika populace
 - **Jedinec nemá heritabilitu, populace ano**

Co je heritabilita

- je měřítkem velikosti variability genetické informace determinující danou vlastnost v populaci, tzn. říká něco o počtu genů a různorodosti genotypů
 - měří podíl fenotypové variance, která vyplývá z genetických rozdílů mezi jedinci ve specifické populaci
- Závisí na genetické varianci – není-li ($V_G = 0$), pak nelze heritabilitu odhadnout**
- Vysoká hodnota může znamenat minimální V_E**

$$h^2 = \frac{S_A^2}{S_P^2} = \frac{S_A^2}{S_A^2 + S_D^2 + S_I^2 + S_E^2}$$

Definice heritability

Heritabilita neboli **dědivost** je hodnota, udávající, do jaké míry je hodnota znaků závislá na genotypu jedince a nakolik je konečná hodnota znaku výsledkem působení vnějších faktorů. ??????

- <http://genetika.wz.cz/dedicnost.htm>
- Nevhodná definice!

Heritabilita (dědivost) udává, **jak velká část proměnlivosti znaku je zapříčiněna genetickými faktory**, takže ji lze vypočítat jako podíl variance fenotypu způsobený genetickými faktory (V_G) a celkového rozptylu hodnot fenotypu (V_P).

- <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Heritabilita>

Další diskutabilní definice heritability

~~U **kvalitativních znaků** je dědivost pravděpodobnost, že se přenesou v nezměněné podobě do další generace ??????~~

~~U **kvantitativních znaků** je dědivost míra, v jaké se přenesou z generace na generaci. ??????~~

- Podíl geneticky podmíněné variability v daném znaku na celkové (tedy i prostředím podmíněné) fenotypové variabilitě v tomto znaku.
- Některé složky geneticky podmíněné variability se dědí z generace na generaci (V_A) a jiné ne.

Správnější definice?

Heritability is the proportion of phenotypic variation in a population that is attributable to genetic variation among individuals. Phenotypic variation among individuals may be due to genetic and/or environmental factors. Heritability analyses **estimate the relative contributions of differences in genetic and non-genetic factors to the total phenotypic variance in a population.**



Studies of heritability ask questions such as how much genetic factors play a role in *differences* in height between people. This is not the same as asking how much genetic factors influence height in any one person.

- <http://en.wikipedia.org/wiki/Heritability>

Správnější definice?

Proportion of the total variance that is attributable to the average effects of genes, and this is what determines the degree of resemblance between relatives.

- Falconer, D.S. 1989. Introduction to QG
- Lynch, M. & Walsh, B. 1997. Genetics and Analysis of Quantitative Traits
- Hartl, D.L., Clark, A.G. 2007. Principles of Population Genetics

Heritability is the proportion of a phenotype that is passed on to the next generation

This is a commonly held misconception; **phenotypes are not passed on but genes are**. The definition of narrow-sense heritability contains the variation in additive genetic effects (A). Half of these effects are passed on from each parent, but the actual half is unique to each offspring.

High heritability implies genetic determination

A high heritability means that most of the variation that is observed in the present population is caused by variation in genotypes. It means that, in the current population, the phenotype of an individual is a good predictor of the genotype. However, **it does not mean that the phenotype is determined once we know the genotype, because the environment can change or can be manipulated to alter the phenotype**.

Low heritability implies no additive genetic variance

A low heritability means that of all observed variation, a small proportion is caused by variation in genotypes. It does not mean that the additive genetic variance is small.

Heritability is informative about the nature of between-group differences

The problem with this suggested paradox is **that heritability should not be used to make predictions about mean changes in the population over time or about differences between groups, because in each individual calculation the heritability is defined for a particular population and says nothing about environments in other populations**.

A large heritability implies genes of large effect

In many gene-mapping experiments, the probability of detecting a gene of large effect increases with heritability. However, **this does not by itself imply that there is a relationship between heritability and the number or size of genes affecting the trait**. Mendelian single-gene traits have a broad-sense heritability of 1.0 but these seem to be exceptions. Morphological traits usually have high heritability, but are polygenic, for although a few individual genes have been identified that have a large effect, these do not explain a high proportion of the genetic variance.

Hodnoty heritability

$$h^2 = \frac{s_A^2}{s_P^2}$$

- **VYSOKÁ HERITABILITA** ($h^2 = 0,70$)

s^2_G relativně velká \Leftrightarrow s^2_E relativně malá

- Fenotypová selekce pro tuto populaci bude efektivní
- Změny managementu, v daném prostředí, nemohou být efektivní

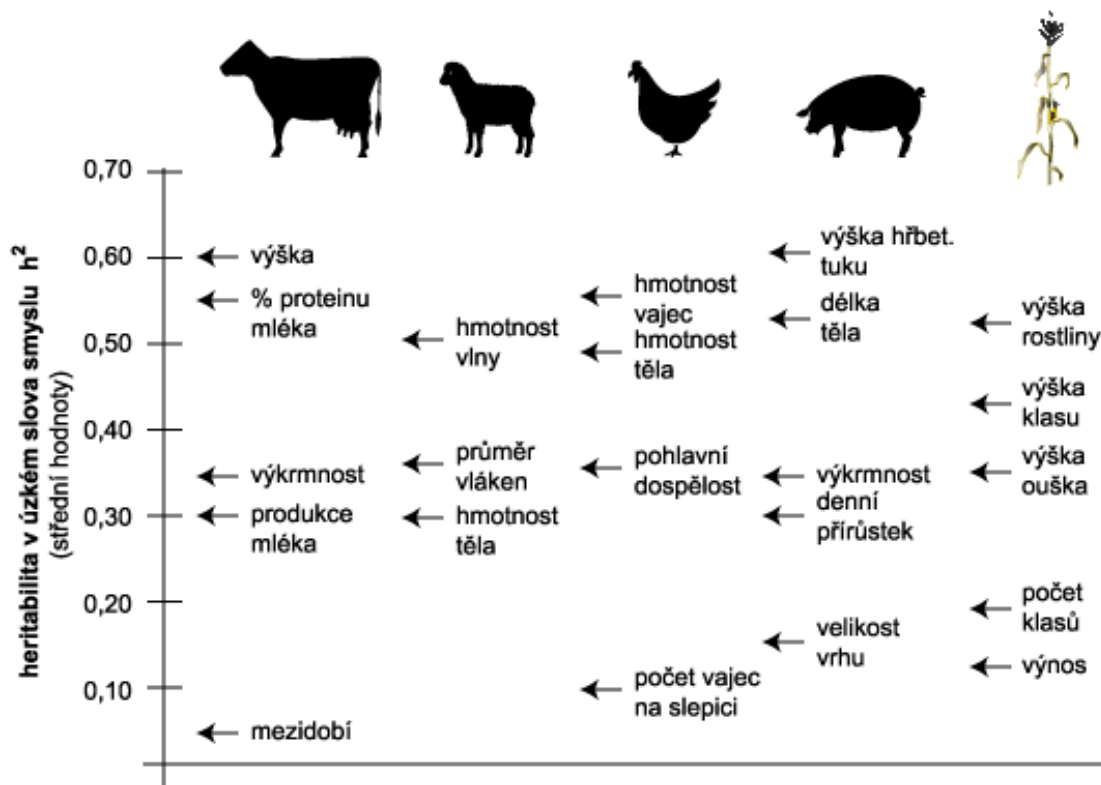
- **NÍZKÁ HERITABILITA** ($h^2 = 0,20$)

s^2_G relativně malá \Leftrightarrow s^2_E relativně velká

- Fenotypová selekce pro tuto populaci nebude efektivní
- Změny managementu, v daném prostředí, mohou být efektivní

Typ užítkovosti	Dědivost	Hodnoty h^2
Reprodukce	Nízká	$< 0,20$
Výkrmnost	Střední	$0,20 - 0,40$
Jatečná hodnota	Vysoká	$> 0,40$

Hodnoty heritability



Hodnoty heritability v přirozených populacích

Organismus	Vlastnost	h^2	Reference
Had	Chemoreceptivní citlivost	0,32	Arnold 1981
Jelen lesní	Plodnost samic	0,46	Kruuk et al. 2000
Hraboš polní	růst	0,54	Boonstra a Boag 1987
Pěnkava	Délka zobáku	0,65	Boag 1983
Blejsek	Délka života samců	0,15	Marilä a Sheldon 2000
Cvrček	Doba vývoje	0,32	Simons a Rof 1994
Drosophila m.	Délka křídel	0,69	Hoffmann a Schiffer 1998
	Počet břišních štětín	0,50	
Netýkavka nedůtklivá	výška	0,08	Bennington a McGraw 1996
	Doba klíčení	0,29	
Člověk	výška	0,65	

Vysoké hodnoty dědivosti – znaky podmíněné menším počtem genů

(nejvyšší – 1 genem - kvalitativní znaky – ALE u kvalitativních znaků $V_P = V_G$ -> nemá smysl uvažovat o heritabilitě)

Nízká hodnota dědivosti – více polygenní; u vlastností s vysokým vlivem na biologickou zdatnost

Vliv prostředí na hodnoty heritability

$$h^2 = \frac{V_A}{V_P} = \frac{V_A}{V_A + V_D + V_I + V_E}$$

Hodnoty heritability se mohou lišit v různých prostředích

V_E se zvyšuje (h^2 se snižuje), protože menší podíl fenotypové variance je aditivně genetická

Př. délka křídel u *Drosophila melanogaster* (Hoffmann a Schiffer, 1998)

V normálních podmínkách $h^2 = 0,69$

V stresujících podmínkách $h^2 = 0,09$, i když V_A byla jen nepatrně větší za stresu

Příčina: větší hodnota V_E v podmínkách stresu ($V_E = 9,2$ oproti $V_E = 0,9$ normální)

Čítatel ovlivňuje hodnotu h^2 – zejména V_E

Exprese genetické informace může být ovlivněna prostředím (interakce $G \times E$)

HERITABILITA platí pro

**danou populaci
daný čas
konkrétní podmínky**

Je specifická

! nemá obecnou platnost !

Hodnota dědivosti závisí na

struktúře populace

podmínkách chovu

úrovni užítkovosti

úrovni plemenářské práce

sezónnosti vlastnosti

pohlavním dimorfismu

četnosti souboru

metodě výpočtu

přesnosti výpočtu

meziplenných rozdílech (užitkovém zaměření)

Odhadování V_A a h^2

V_A je zapříčiněna podobností mezi příbuznými

cíl: odhad V_A a oddělit ji od V_E a neaditivní genetické variance

Statistické metody

Analýza **regrese** (rodič-potomek, ...)

Analýza variance **ANOVA** (rodiny vlastních sourozenců a plosourozenců)

Moderní metody:

Maximální věrohodnosti (maximum likelihood), REML

- nebalancovaná data
- maximilizuje pravděpodobnost pozorovaných dat daných parametry

Způsoby odhadování heritability

Odpověď na selekci:

$$\hat{h}^2 = \frac{\Delta G}{d}$$

Regrese potomek – rodič:

$$\hat{h}^2 = 2 b_{P-R}$$

Regrese potomek – střed rodičů:

$$\hat{h}^2 = b_{P-OM}$$

Sewall Wright

ANOVA (R. A. Fisher)

Korelace polosourozenců:

$$\hat{h}^2 = 4 \hat{\rho}$$

Korelace vlastních sourozenců:

$$\hat{h}^2 = 2 \hat{\rho}$$

VCE s AM:

$$\hat{h}^2 = \frac{\hat{\sigma}_A^2}{\hat{\sigma}_P^2}$$

Odhad heritability na základě regrese potomů na průměr rodičů

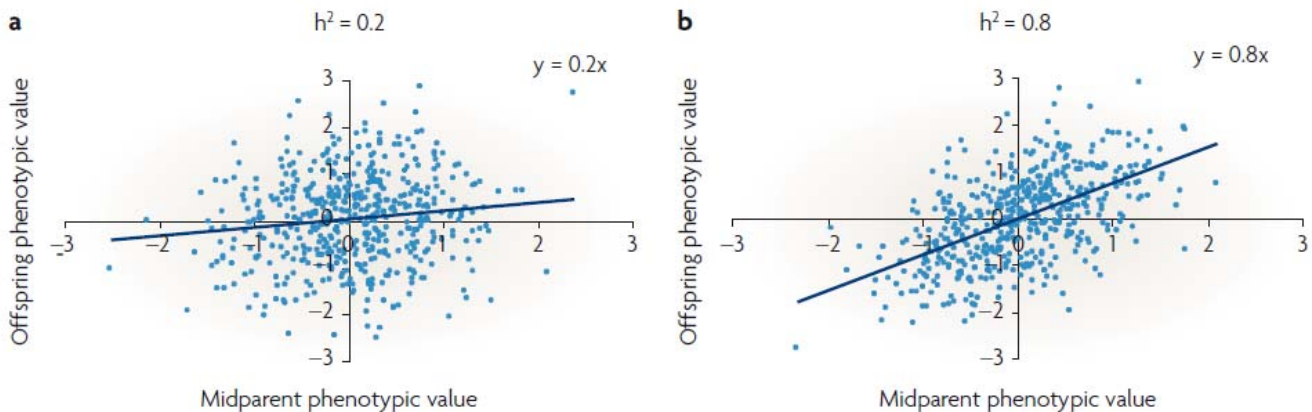


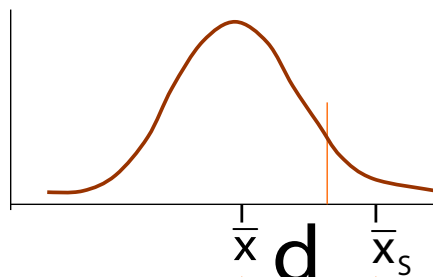
Figure 2 | Estimation of heritability from the regression of offspring phenotype on the average phenotype of the parents. The slope of the regression line is an estimate of the narrow-sense heritability for traits with a heritability of 0.2 (a) and 0.8 (b) and phenotypic variance of 1. The variances of the observations about the regression line are 0.98 (a) and 0.68 (b), demonstrating that the average phenotypic value of the parents (midparent phenotypic value) is a better predictor of the offspring phenotypic value if heritability is high.

Předpověď efektu selekce - realizovaná dědivost

≈ selekční zisk, genetický zisk, odpověď na selekci

Populace má průměrnou hodnotu vlastnosti \bar{x} , a budeme selektovat skupinu jedinců, kteří mají průměr \bar{x}_s

Základní populace



$$d = \bar{x}_s - \bar{x}$$

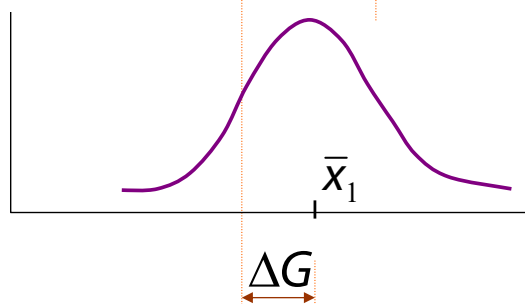
$$\Delta G = \bar{x}_1 - \bar{x}$$

$$\Delta G = d \cdot h^2$$



$$h^2 = \frac{\Delta G}{d} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}}{\bar{x}_s - \bar{x}}$$

Populace potomků



D – selekční diference (~ vyjadřuje stupeň přísnosti selekce)
 ΔG – genetický zisk (efekt selekce)

Odhadování fenotypu potomků

Odhad fenotypu potomků z křížení dvou rodičů
selektovaných ze základní populace

\bar{X} = průměr populace

\bar{X}_M = fenotypová hodnota populace otců

\bar{X}_F = fenotypová hodnota populace matek

\bar{X}_S = průměrná hodnota obou populací rodičů = $(\bar{X}_M + \bar{X}_F)/2$

\bar{X}_1 = předpovídaná fenotypová hodnota potomků

- Vzorec pro předpověď hodnoty fenotypu potomků:

$$\Delta G = d \cdot h^2 \quad \bar{X}_1 = \bar{X} + h^2(\bar{X}_S - \bar{X})$$

Příklad předpovědi hodnoty potomků

Jestliže průměrná hodnota IQ ve vybrané populaci otců je 120 a matek 110, $h^2 = 0,40$ a průměr celé populace je 100, pak :

$$\bar{X}_S = (120 + 110)/2 = 115$$

- Jak se odlišují rodiče od populace? $\bar{X}_S - \bar{X} = 115 - 100 = 15$
- Jak moc je tato odchylka dědičná? $h^2(\bar{X}_S - \bar{X}) = 0,4 \cdot (15) = 6$
- Jak se budou potomci odlišovat od populace?

Průměrná hodnota IQ u potomků?

$$\bar{X}_1 = h^2(\bar{X}_S - \bar{X}) + \bar{X} = 6 + 100 = 106$$

Kolik % proměnlivosti můžeme šlechtit ?

