Pristopi v kvantitativni genetiki



Milena KOVAČ

Biotehniška fakulteta
Oddelek za zootehniko

Področja

- Kvantitativna genetika
  - teoretične osnove
- Statistična genetika
  - matematične,
  - statistične in
  - numerične metode v genetiki
- Selekcija - praksa
  - določanje potencialnih nosilcev
  - odbira plemenskih živali
  - spremljanje genetskih sprememb
  - ohranjanje genetske variabilnosti
- Informacijski sistemi

Kvantitativna genetika

- Znanstvena definicija

  Proučuje dednost tistih razlik med osebki,

  ki jih je mogoče oceniti

  s stopnjo oziroma količino in ne samo

  z vrsto oziroma kakovostjo.

Falconer (1981)

Kvantitativne metode

- Spreminjanje frekvence genov
  - Selekcija
  - Migracija
  - Mutacije ...
- Podobnost med osebki
  - Načini dedovanja in sorodstvo
  - Genetske informacije
- Vrednotenje osebkov in populacije
  - Pričakovane vrednosti
  - Komponente variabilnosti
  - Spremljanje in analiza sprememb

Statistična genetika

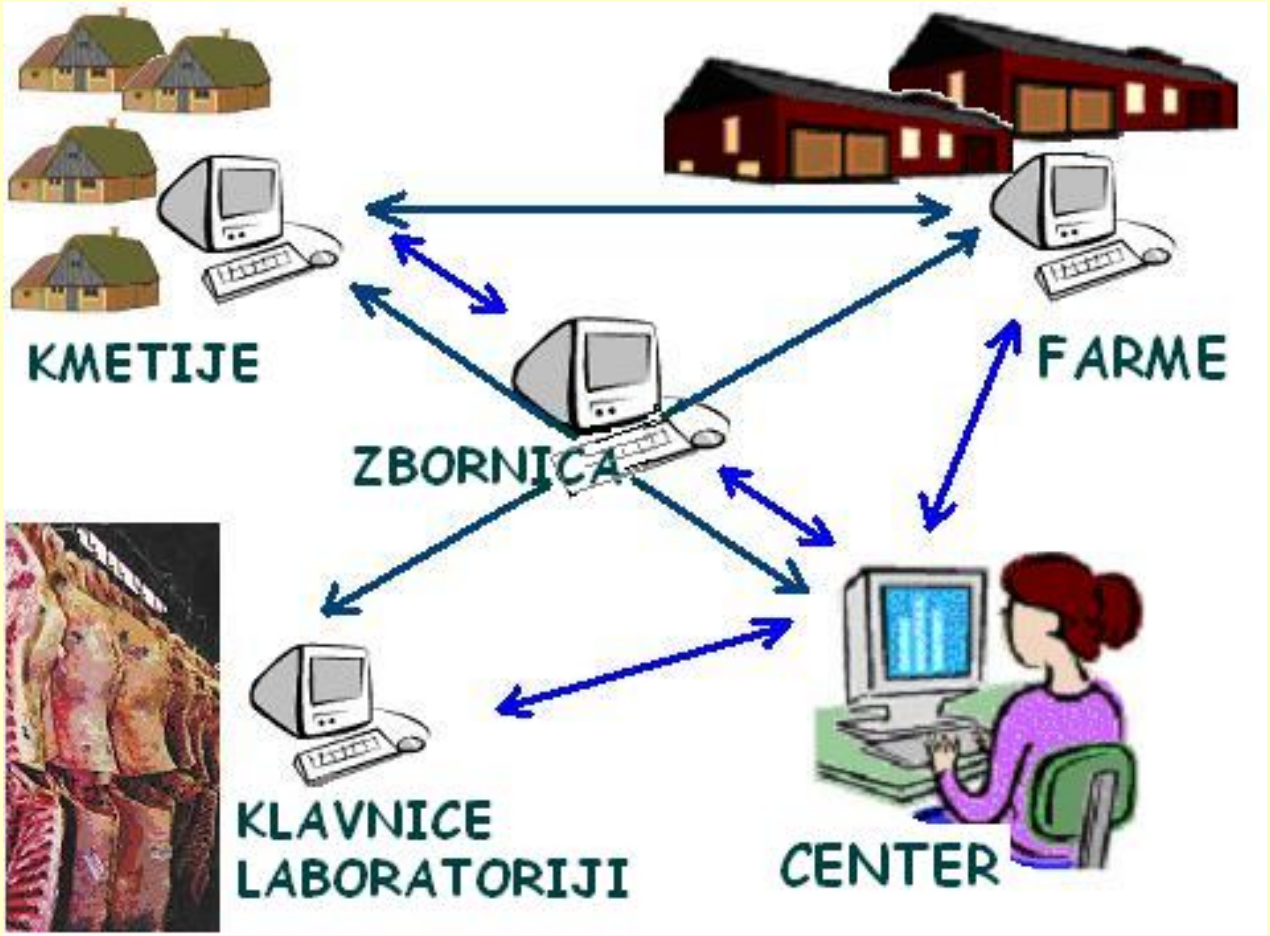
- Matematični opis življenjskih procesov
  - Krivulje rasti osebka ali populacij
  - Proizvodne funkcije
- Razvoj statističnih metod
  - Za selekcionirane populacije
  - Za nepopolne informacije
  - Za podatke z napako (različna zanesljivost)
- Vir in sestavljanje informacij
  - Meritve, ocenjevanja (fenotipske vrednosti)
  - Poreklo
  - Informacije o genomu

Informatika



- Zasnova informacijskih sistemov
- Urejanje podatkovnih zbirk
  - Polnjenje
  - Vzdrževanje
- Preverjanje podatkov
- Priprava informacij za genetsko vrednotenje
- (Iskanje informacij)

Zajemanje informacij



- **Mesto**: kjer podatki nastajajo
- **Čas**: ko podatki nastajajo
- **Oseba**: kdor podatek prvi pridobi

Biometrija

- Klasični pristopi
  - Načrt poskusa
  - Obdelava
  - Ponovljivost
- Bayesov pristop
  - Poskusi niso ponovljivi
  - Združevanje različnih virov znanja

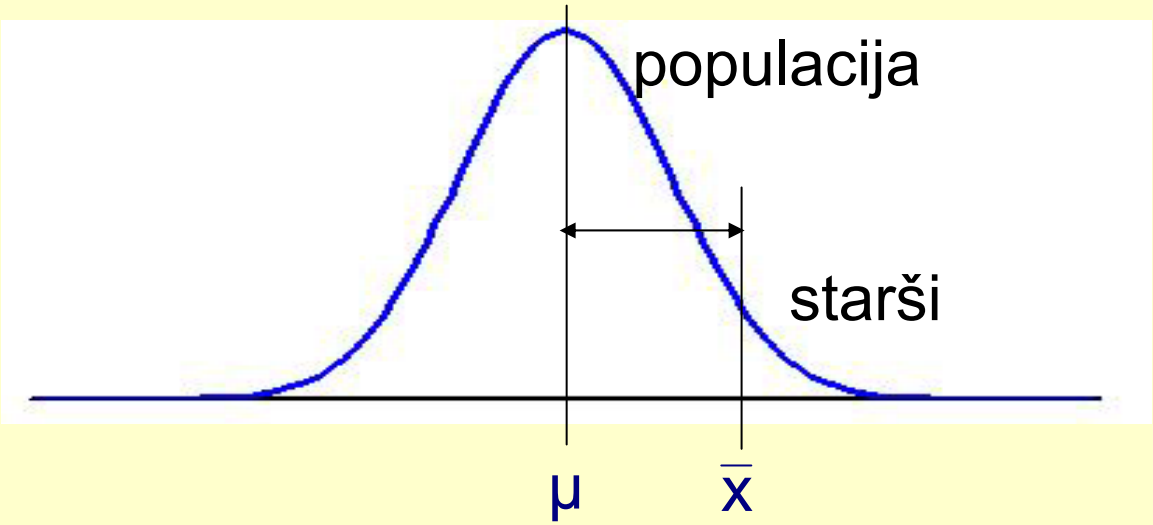
Novo znanje = Predznanje + Poskus

Numerična analiza

- Nastavljanje sistema enačb
  - Polne matrike
  - Porozne matrike
  - Direktno iz podatkov
- Reševanje sistema enačb
  - Direktne metode
  - Iterativne metode
  - Kombinirane metode
  - MCMC – Gibbs vzorčenja ...
- Analiza (ko)varianc
  - Statistične metode: REML, ML
  - Metode optimizacije

Zametki kvantitativne genetike

- 1780 Spermisti : Ovisti
- Galton (1880) Regresija k srednji vrednosti



Hitro zmanjševanje variabilnosti

- 1900 Ponovno odkritje Mendlovih zakonov
- 1900 – 1920 Mendelisti : Biometriki

Mendelisti : Biometriki

- *Bateson*
  - Kvalitativne lastnosti
  - Eden ali malo genov z velikimi učinki
- *Pearson*
  - Kvantitativne lastnosti (količina ali stopnja)
  - Veliko (neskončno mnogo) genov z majhnimi in enakimi učinki

Prvi koraki v selekciji

- *Hardy & Weinberg (1908)*
- *Fisher (1918)*
  - Podobnost med **sorodniki**
  - Osnovni izrek naravne selekcije
  - *Varianca – analitično orodje v genetiki*
- *Wright (1921)*
  - Sistemi parjenja
  - Uvede statistiko v kvantitativno genetiko
- Lush (1938)
  - Selekcijski programi

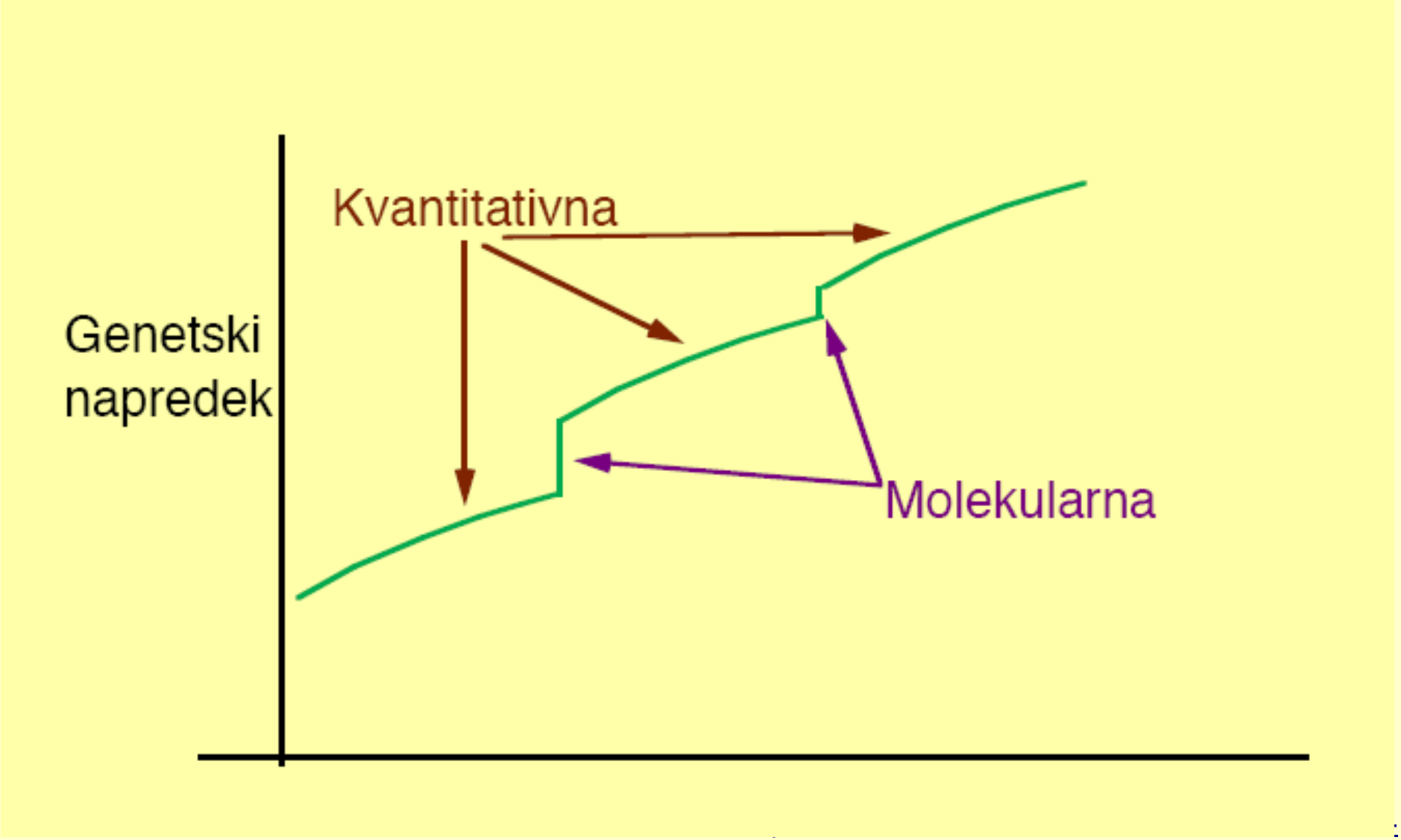
Hiter razvoj

...
Hanson, Bulmer, Robinson, Hill, Henderson,
Thompson, Falconer, Quass, Searle, Le Roy, Dempfle,
Dickerson, Pirchner, Haley, Kennedy,
van Vleck, Soler, Gianola, Soerensen, Olivier

...

šole in
inštitucije (ICAR, INTERBULL ...)

Kvantitativna : molekularna



Razmah molekularne genetike

- Kvalitativne in kvantitativne lastnosti
- Veliko število genov z različnimi učinki

- Spremljanje učinkov genov v populaciji
- Označevalci in QTL
- Preverjanje identitete in sorodstva
- Učinki genov različni v različnih populacijah
- Genomska selekcija …

Sodelovanje!

Metode spreminjanja populacij

- Selekcija – povečevanje genov z ugodnimi učinki
- Migracija – uvoz genov iz tujih populacij
- Križanja – izkoriščanje interakcij med geni
- Sintetične populacije – ustvarjanje novih populacij
- (Inbriding – izločanje genov)
- Biotehnološke metode

Selekcija

- CILJ: odbira staršev
  - Postavitev selekcijskih ciljev
  - Gospodarsko (biološko) pomembne lastnosti
  - Določitev ekonomskih (bioloških) tež
- VIR: meritve
  - Preizkusi živali, sorodnikov
  - Poreklo
  - Genom: geni z velikim učinkom, označevalci, snp-ji
- Napovedovanje genetskih vrednosti
- Spremljanje učinkovitosti selekcije

Selekcijski cilji

- **Lastnosti, ki jih želimo**
  - **Nivo prireje**
  - **Zunanjost**
  - **Počutje**
  - **Socialno okolje**
  - **Odpornost, preživitev, robustnost**
  - **Delovne sposobnosti**
  - **Proizvodne krivulje …**
- **Določajo smer sprememb**
  - **izboljšati lastnost…**



Viri informacij

- Podatki (meritve oz. lastnosti)
- Poreklo
- Korelirane lastnosti
- Genetske informacije



Kvantitativne lastnosti

Lastnosti, ki jih

- *merimo,* → Masa, starost, količina in sestava mleka, zauživanje in poraba krme, višina, dolžina, pH, površine...
- *štejemo,* → Število potomcev v gnezdu, število celic, število (ne)uspešnih dogodkov ...
- *točkujemo,* → Zunanjost, senzorika, delovne sposobnosti ...
- *izračunamo* → Odstotki, razmerja, gostote, hitrosti ...
- *ali še iščemo.* → Počutje, tekmovalnost, sodelovanje, robustnost, preživitev

Preizkušnja osebkov

Lastni preizkus

Preizkus sorodnikov

- progeni test
- sib test ...

Testna postaja

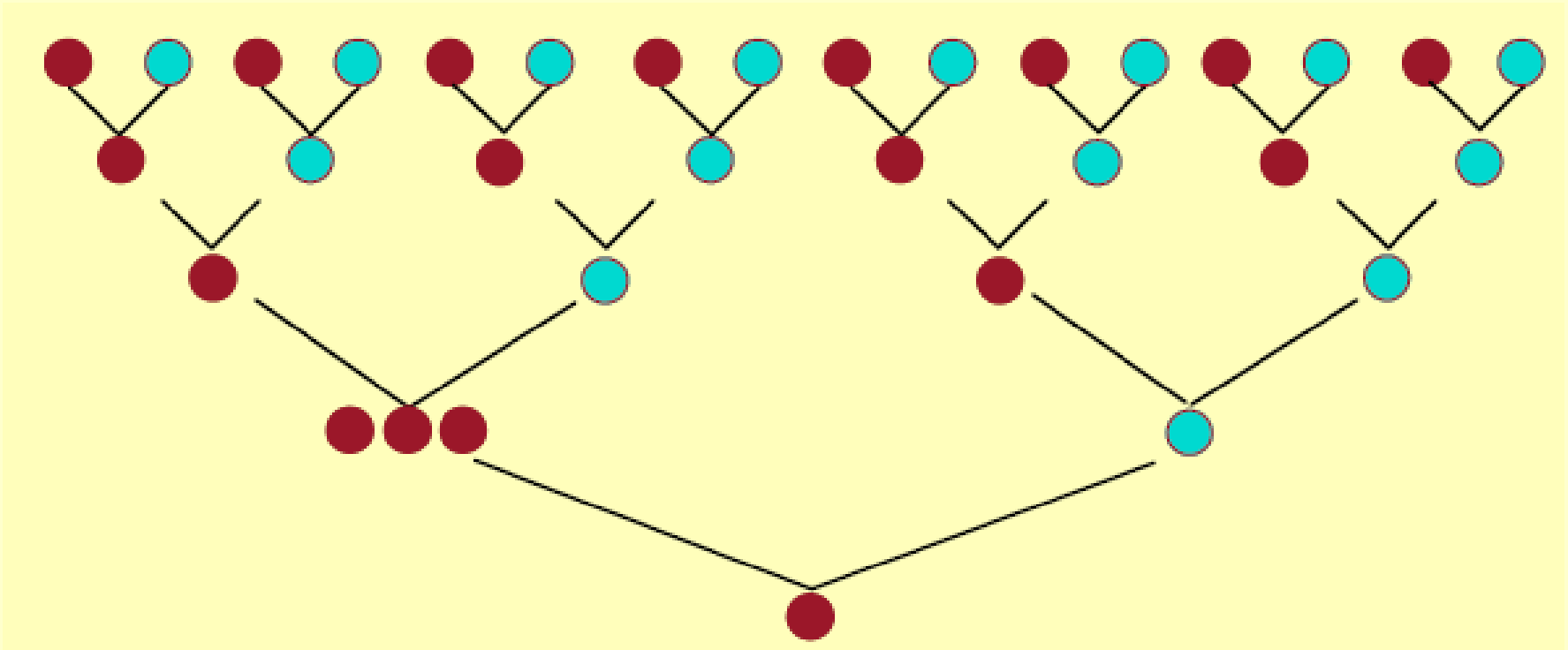
Preizkus v pogojih reje

Genski preizkusi



- Alternativne možnosti izvajanja kontrole proizvodnosti
  - nove merilne naprave, cenejše metode ...
  - nove lastnosti (robustnost, prilagodljivost ...)
- Mednarodni standardi (ICAR)

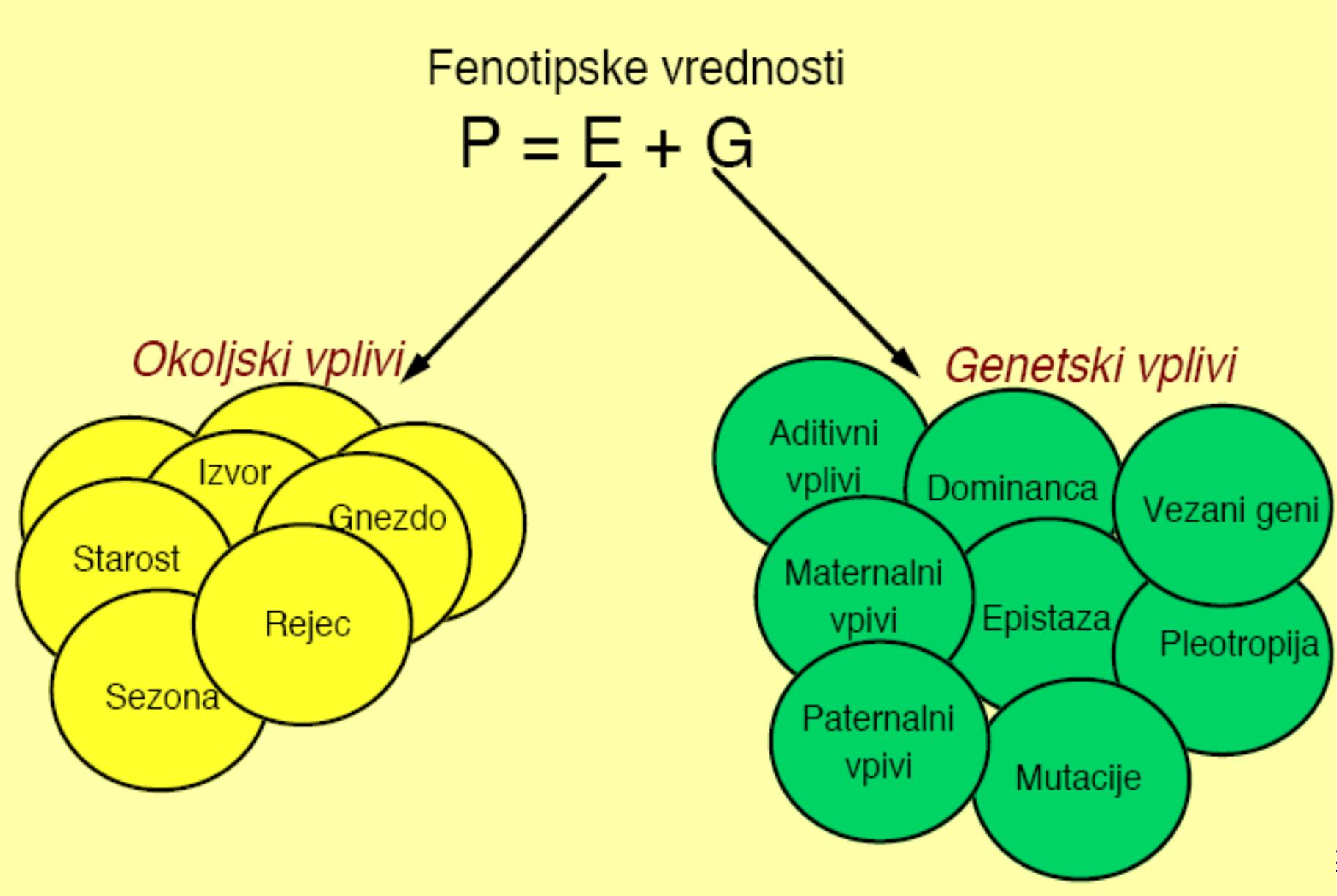
Podobnost med osebki



0.5 * genetska vrednost matere
\+ 0.5 * genetska vrednost očeta
\+ “Mendelian sampling”
==========
Genetska (plemenska) vrednost potomca

Aditivni genetski vpliv

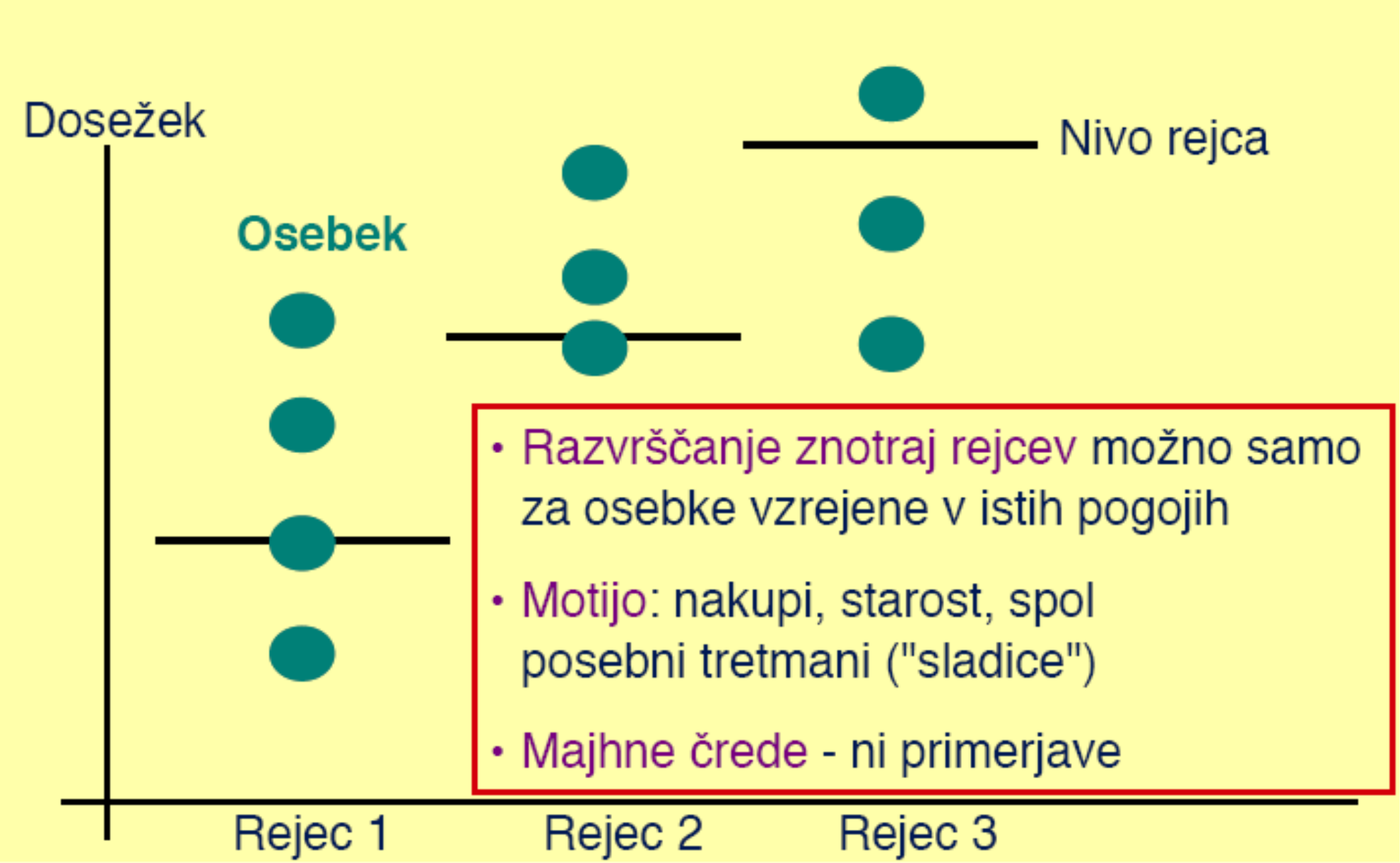
Razlike med osebki



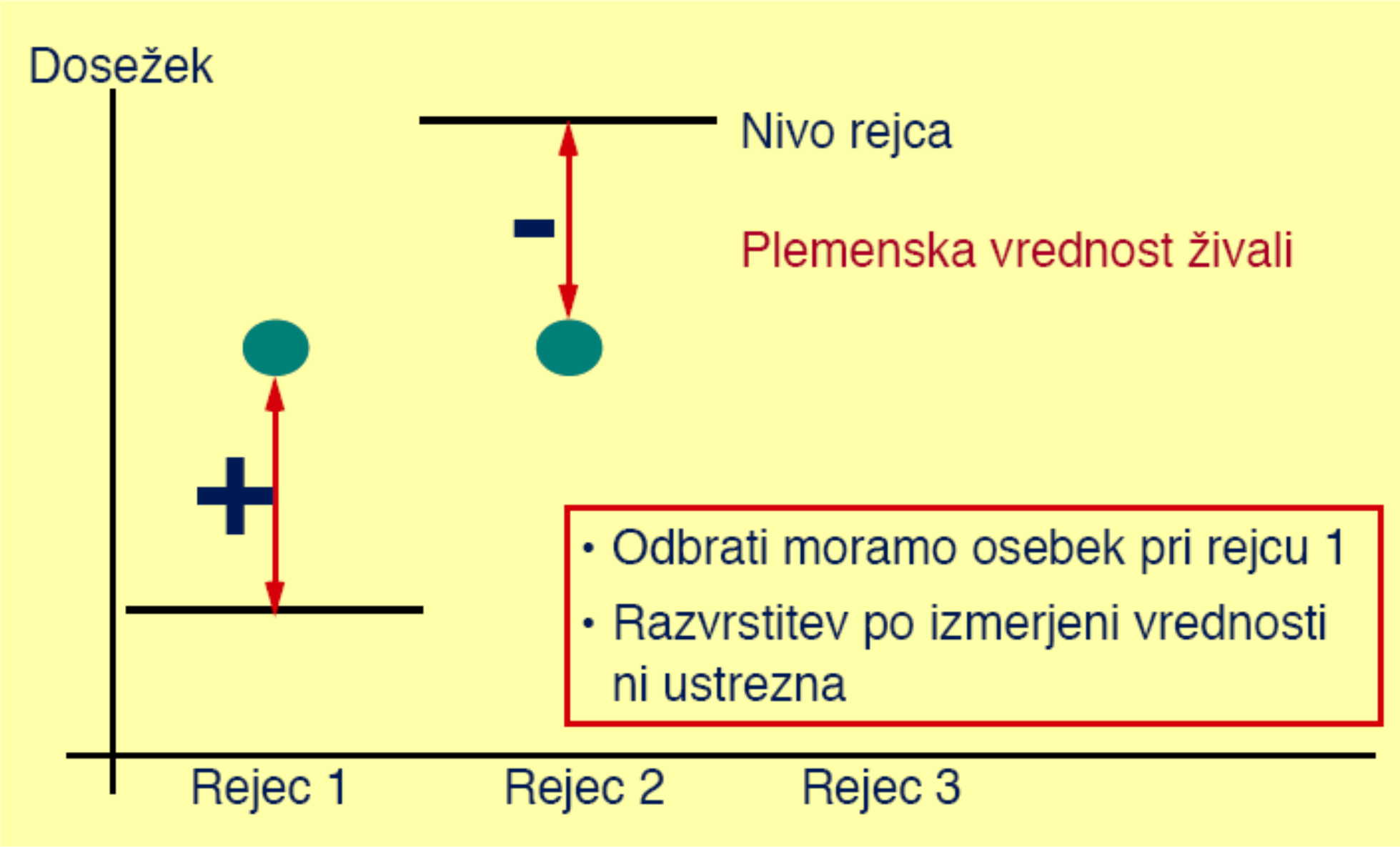
Aditivna genetska vrednost

- Odstopanje
  vrednosti osebka od primerjalne vrednosti
- Se prenaša iz generacije v generacijo,
  pri migraciji tudi v novo populacijo
- Povprečje populacije lahko iz generacije v generacijo spreminjamo
  - pri izboljševanju dobimo genetski napredek
  - genetske spremembe niso nujno enakomerne

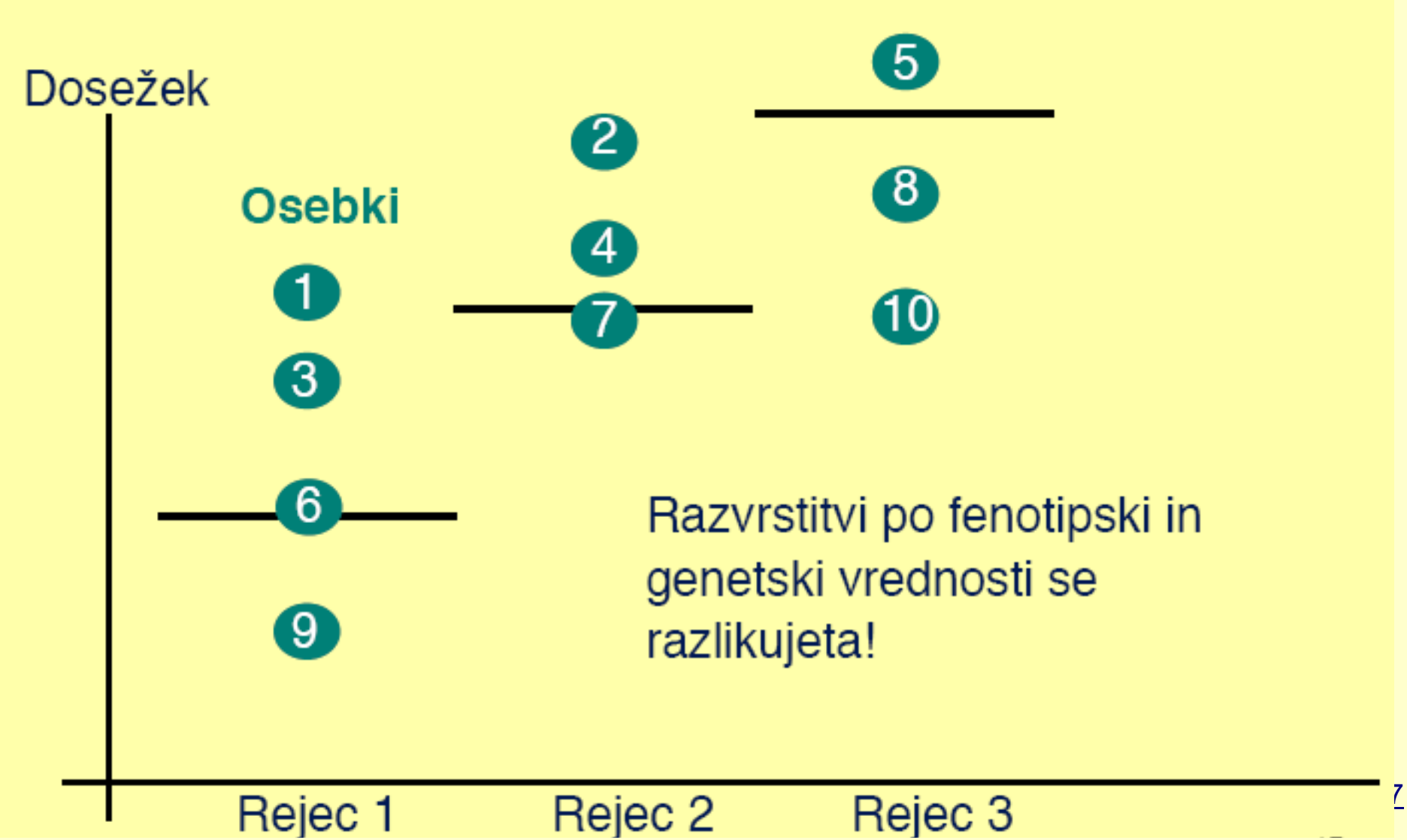
Vrednotenje znotraj podmnožic



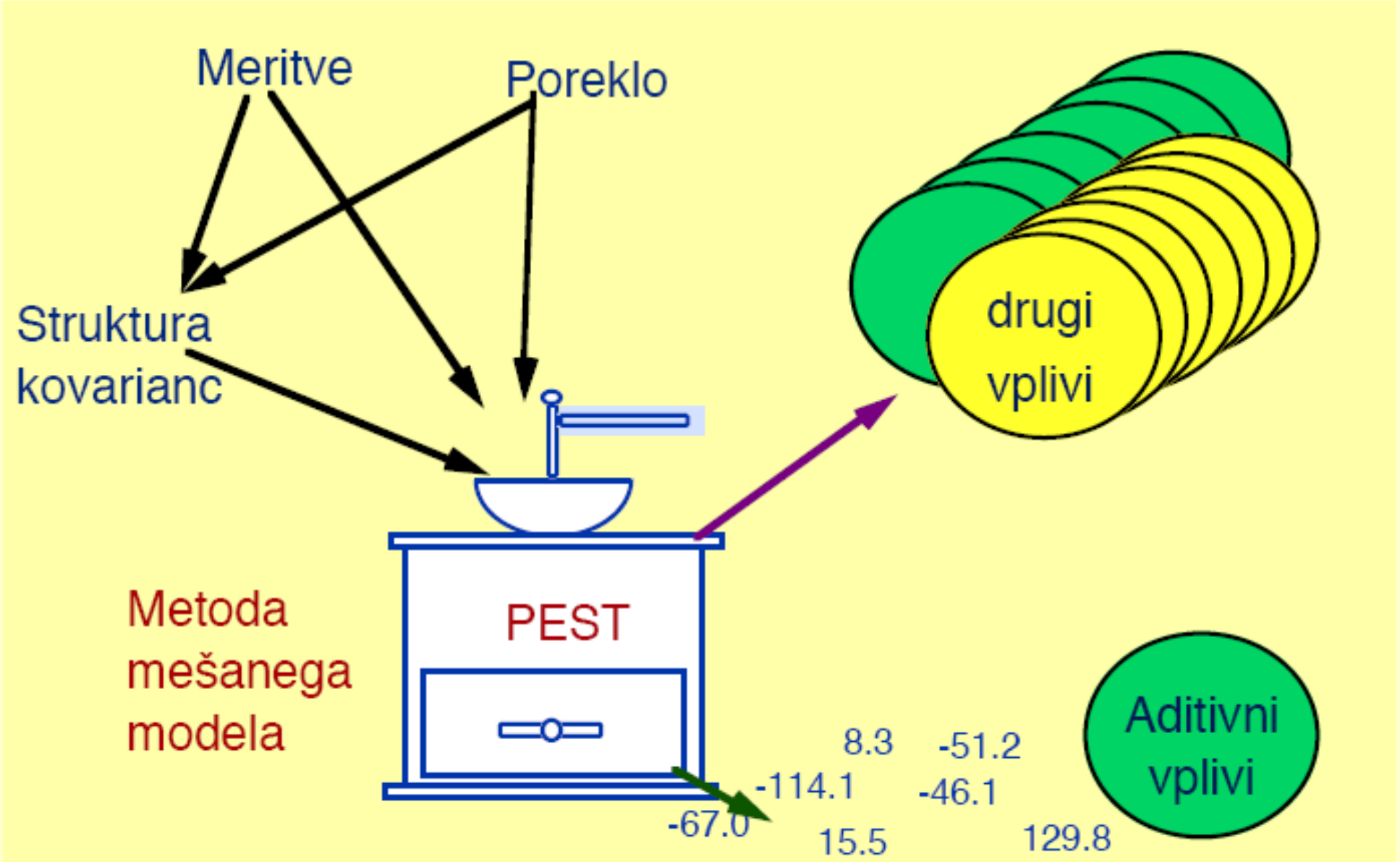
Genetska vrednost osebka



Razvrščanje po genetski vrednosti



Napovedovanje plemenskih vrednosti



Statistični modeli

Lastnost = funkcija(vplivi) + ostanek

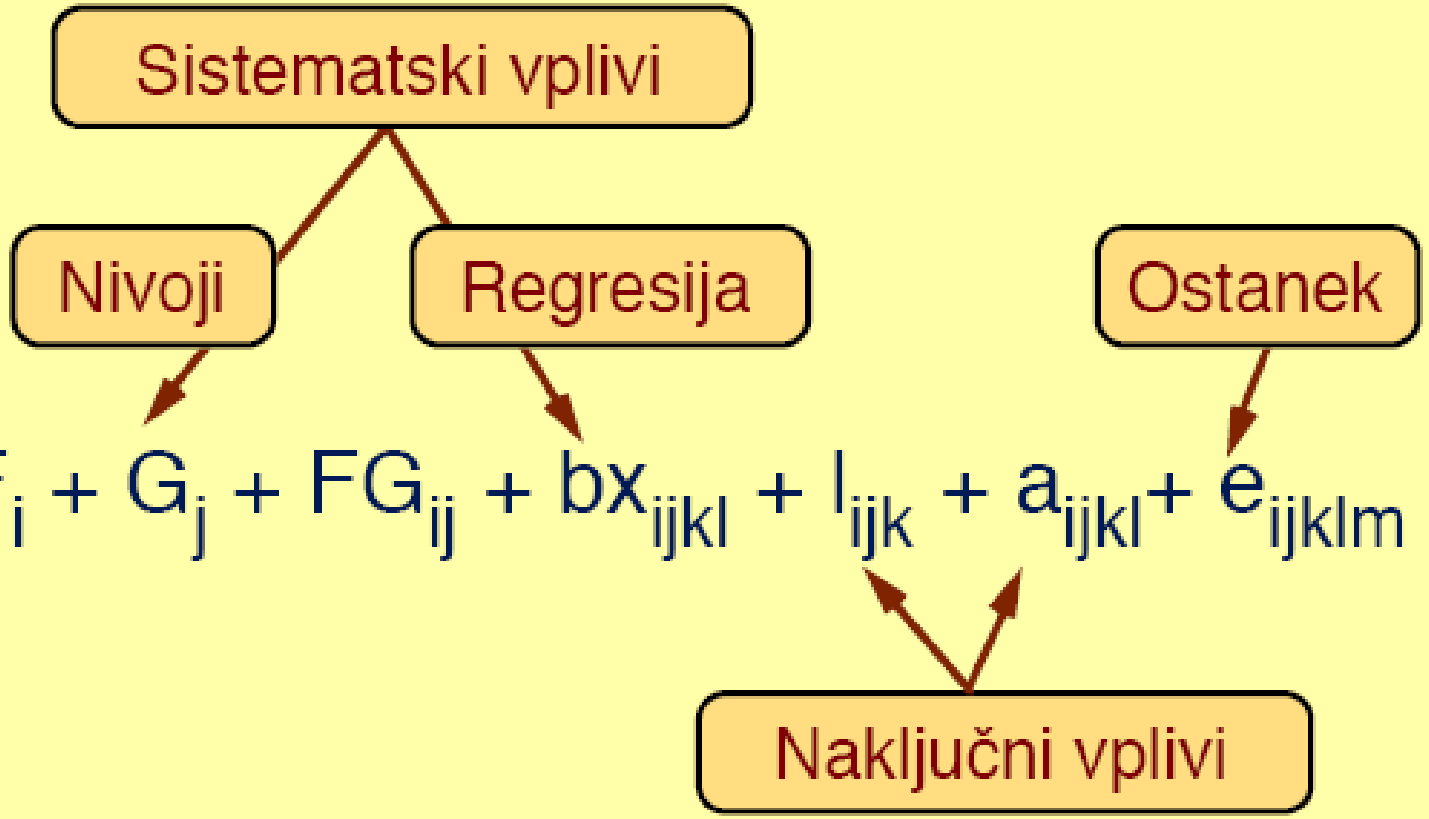
Lastnost: y_{ijk} posledica, meritev, opazovanje, odvisna spremenljivka

Funkcija: linearna kombinacija vplivov

Vplivi: vzrok, neodvisna oz. pojasnjevalna spremenljivka

Ostanek: nepojasnjeni del opazovanj

… primer

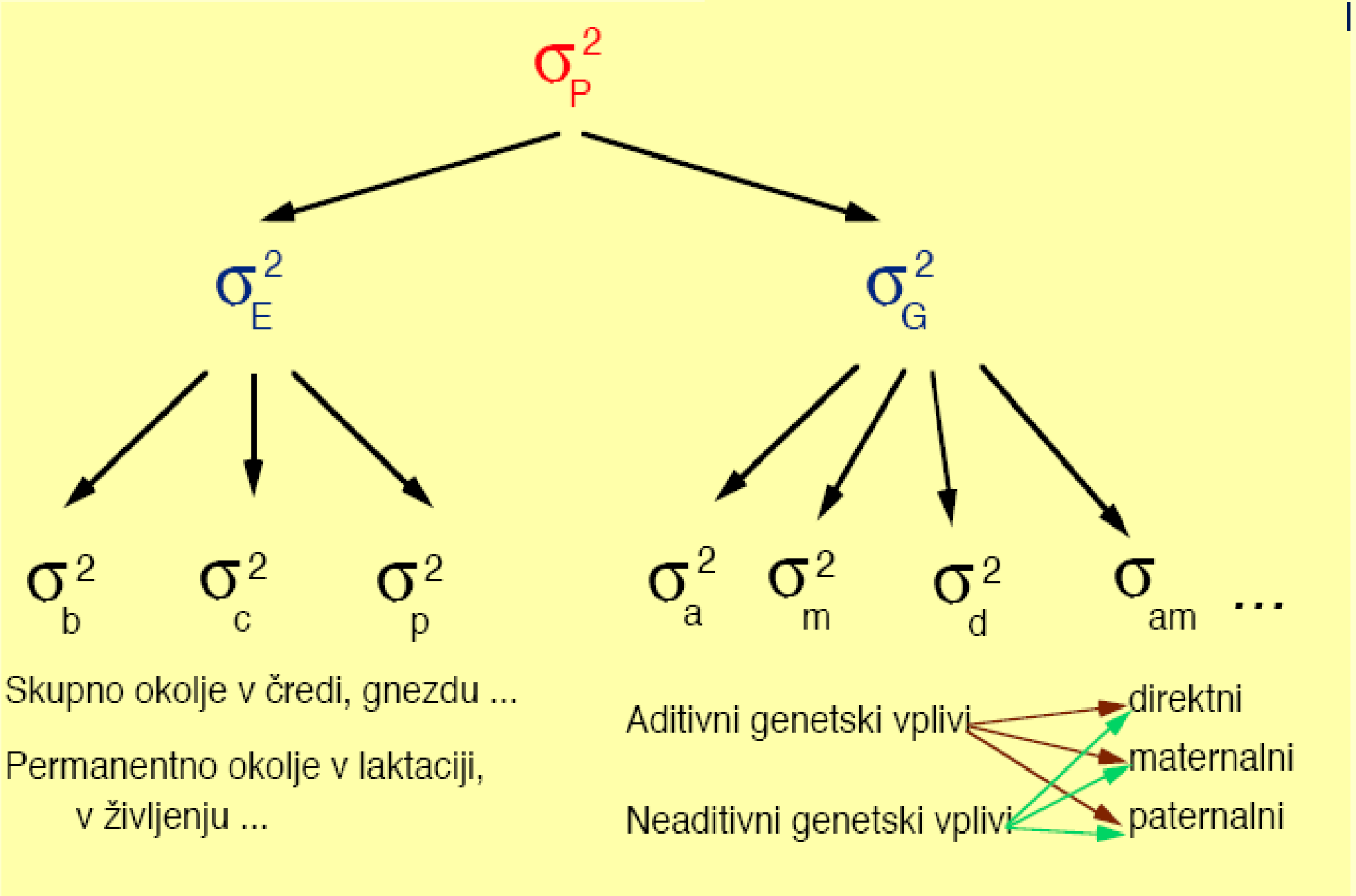


$$y_{ijklm} = \mu + F_i + G_j + FG_{ij} + bx_{ijkl} + l_{ijk} + a_{ijkl} + e_{ijklm}$$

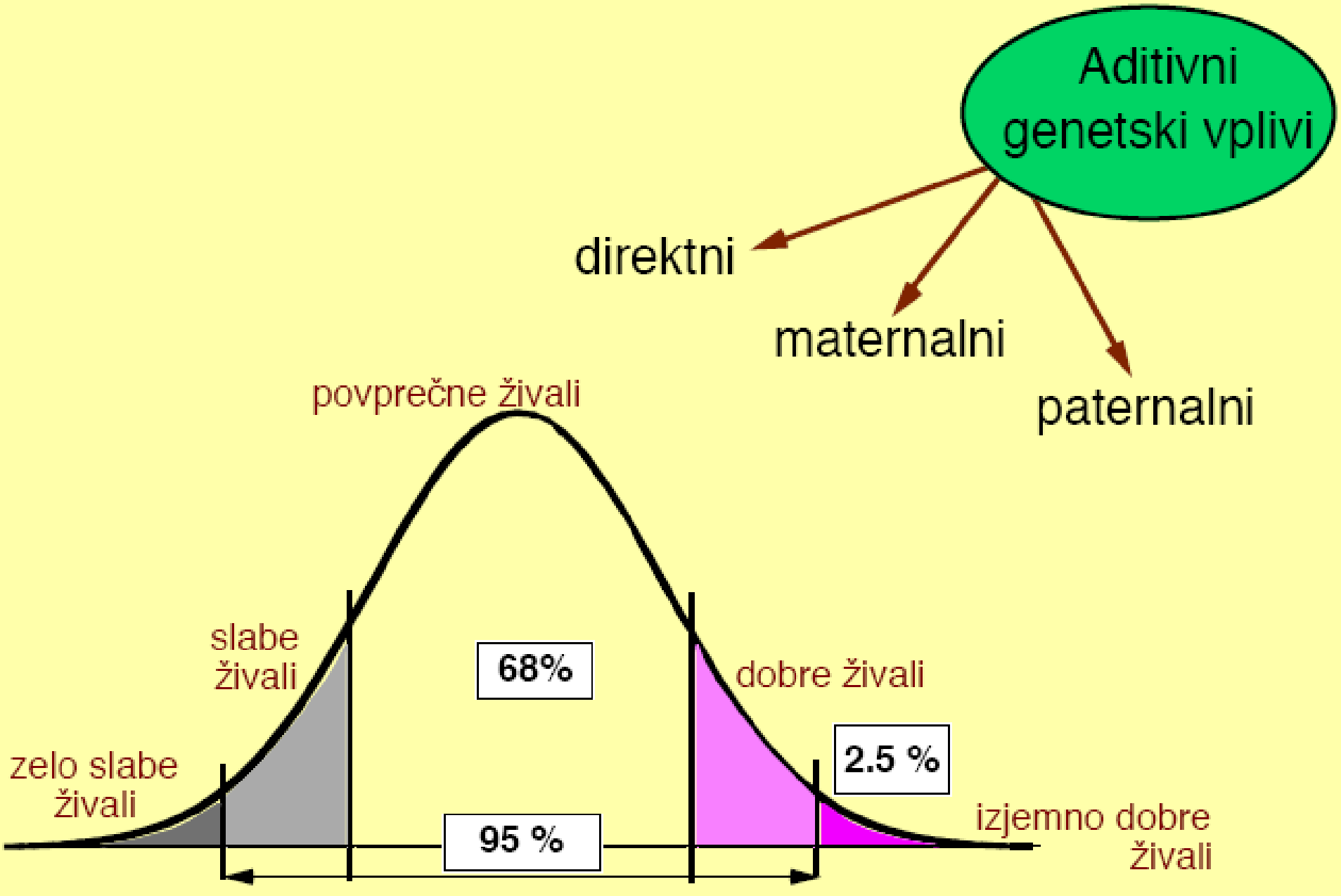
$$E(y_{ijklm}) = \mu + F_i + G_j + FG_{ij} + bx_{ijkl}$$

$$Var(y_{ijklm}) = \sigma_l^2 + \sigma_a^2 + \sigma_e^2$$

Komponente fenotipske variance



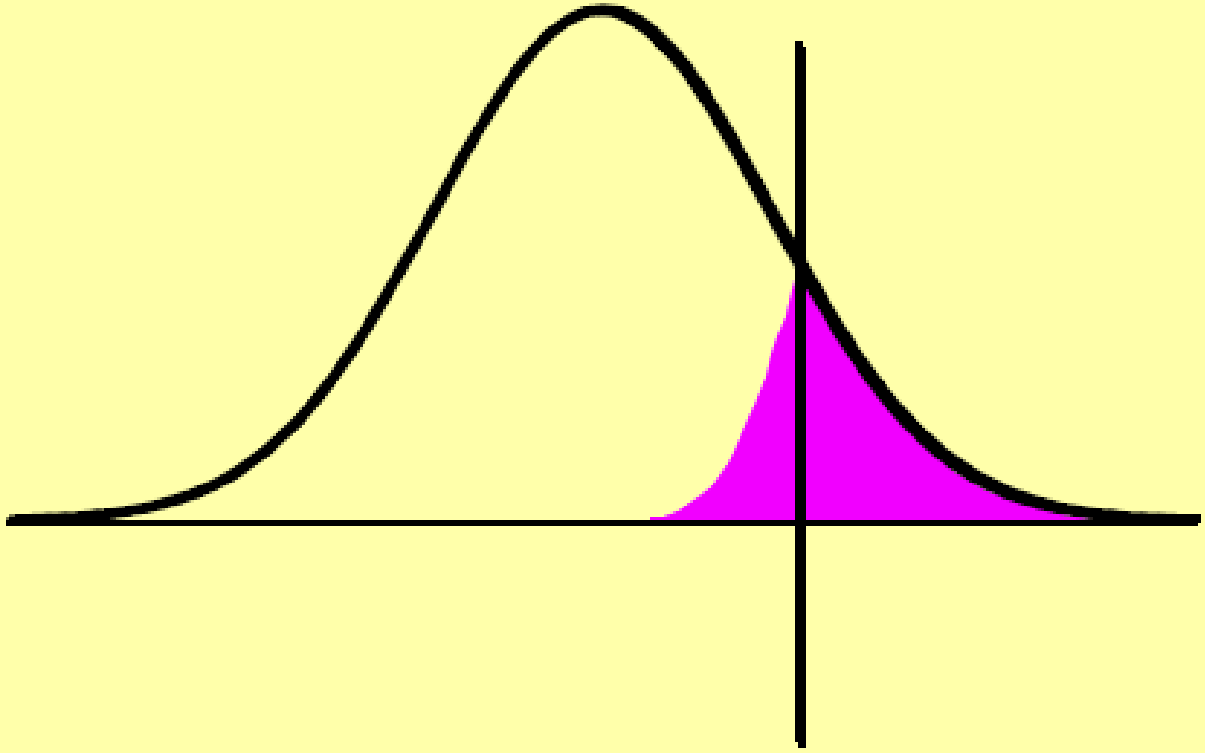
Aditivne genetske vrednosti



Analiza komponent variance

- Metoda največjega verjetja/zanesljivosti za ostanek
  - Nepristranska ocena komponent variance
  - V mešanem modelu variance za naključne vplive in ostanek
  - Kovariance med lastnostmi
- Metoda največjega verjetja/zanesljivosti
  - Približek REML-u, kadar je veliko podatkov

Metoda (omejene) največje zanesljivosti

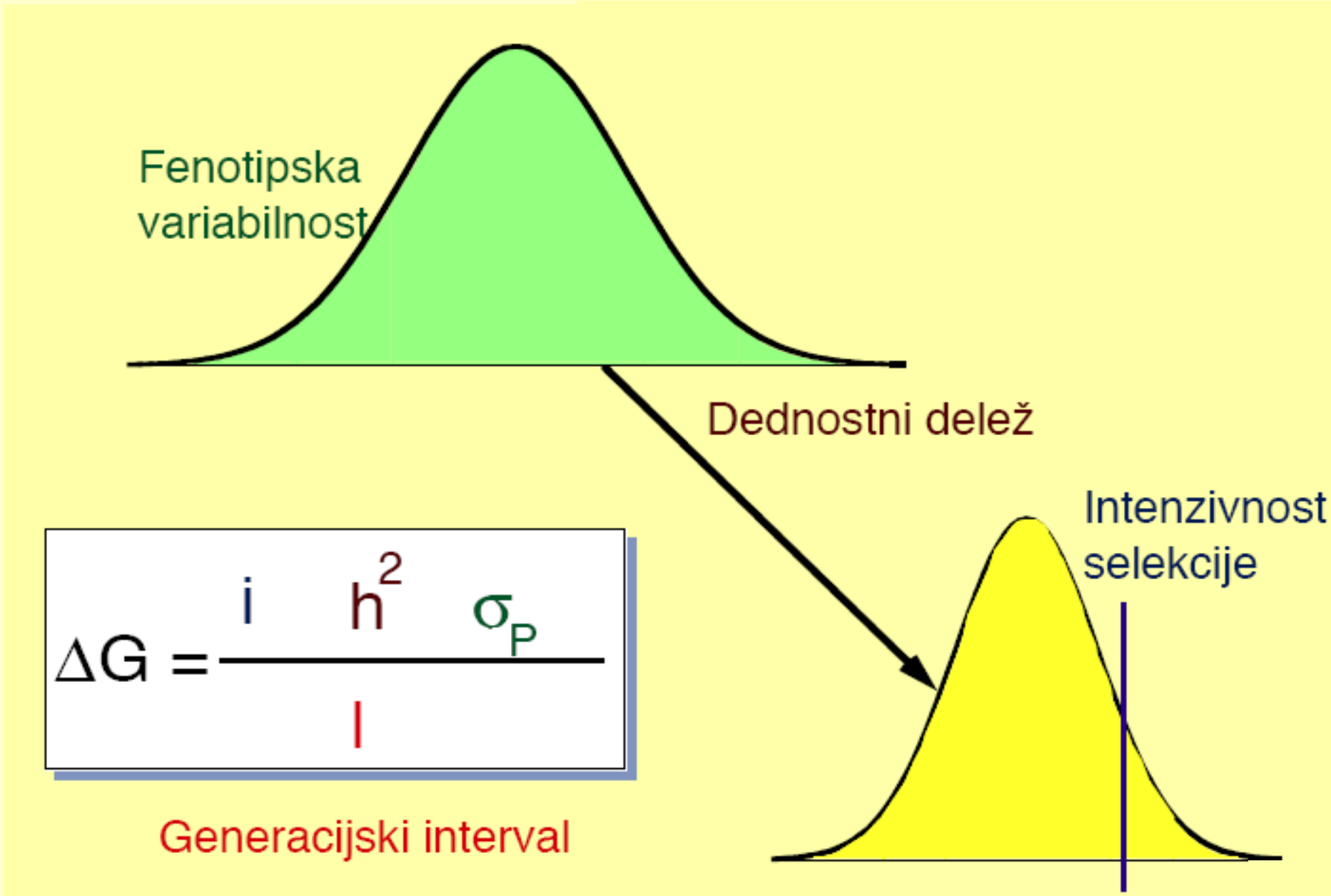


ML & REML

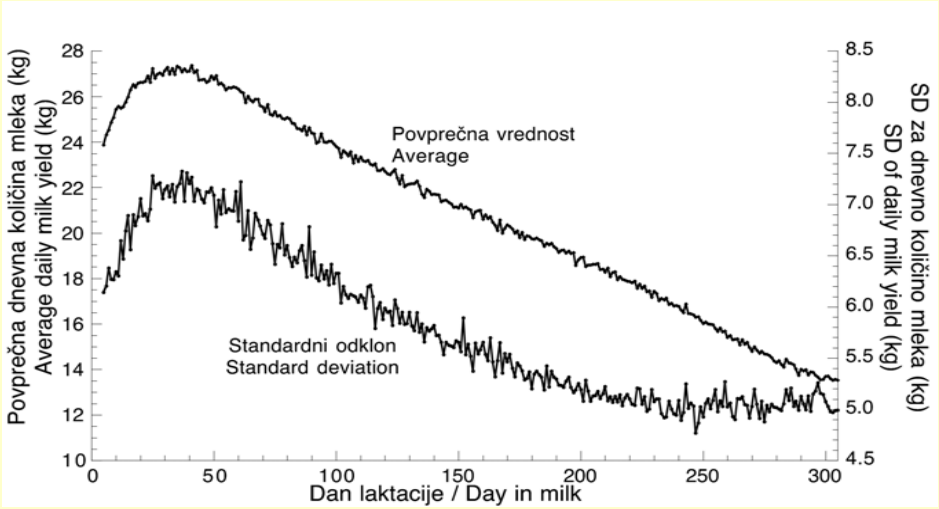
Izvrednoti pričakovano vrednost

in varianco v selekcionirani populaciji!

Pričakovani genetski učinek



Proizvodne funkcije



- Prireja mleka v laktaciji
- Značilno spreminjanje količine mleka
- Speminjanje variance (standardnega odklona) vzdolž opazovanega intervala

Proizvodna funkcija živali

- Oris odstopanja
  individualne proizvodne funkcije
  od skupne proizvodne funkcije primerjalne skupine
  v časovnem or prostorskem zaporedju
- Modeliranje komponent variance po času
- Samo nekaj meritev v proizvodnem obdobju
  - Rast, laktacijske krivulje, nesnost, plodnost …
- Napoved plemenske vrednosti
  - Povprečni nivo v določeni točki
  - Oblika proizvodne funkcije (naklon, perzistenca ...)

Klasični statistični model

$$
\begin{aligned}
y_{ijkl} = & \sum_{m=0}^{4} (b_{mi} x_m) \\
& + \ \ldots \\
& + \ h_j \\
& + \ a_{jk} \\
& + \ p_{ijk} \\
& + \ e_{ijkl}
\end{aligned}
$$

stadij laktacije – sistematska regresija
drugi sistematski vplivi
čreda (ali interakcija čreda – kontrolni dan)
žival
permanentno okolje
ostanek

- Skupna proizvodna funkcija (primerjalne skupine)
- Pri naključnih vplivih samo povprečni nivo
- Homogene komponente (ko)varianc vzdolž opazovanega obdobja

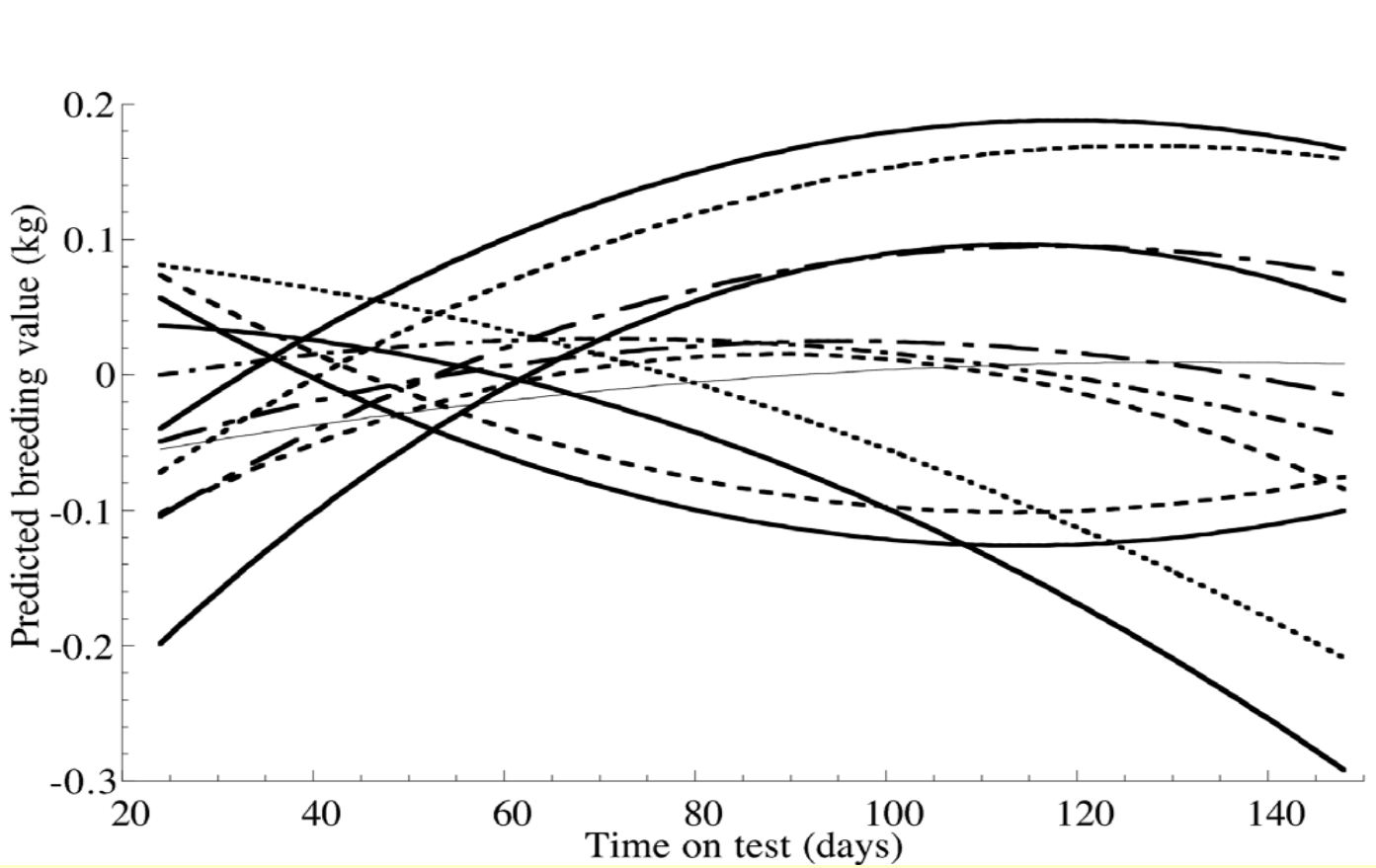
Model z naključno regresijo

$$
\begin{aligned}
y_{ijkl} = & \sum_{m=0}^{4} (b_{mi} x_m) \\
+ & \ldots \\
+ & h_{Aj} + h_{Bj} t_B \\
+ & a_{Ajk} + a_{Bjk} t_B + a_{Cjk} t_C + a_{Djk} t_D \\
+ & p_{Aijk} + p_{Bijk} t_B + p_{Cijk} t_C \\
+ & e_{Aijk} + e_{Bijk} t_B + e_{Cijk} t_C \\
+ & \varepsilon_{ijkl}
\end{aligned}
$$

stadij laktacije – sistematska regresija
drugi sistematski vplivi
čreda (čreda – kontrolni dan)
žival
permanentno okolje
trenutno okolje
ostanek

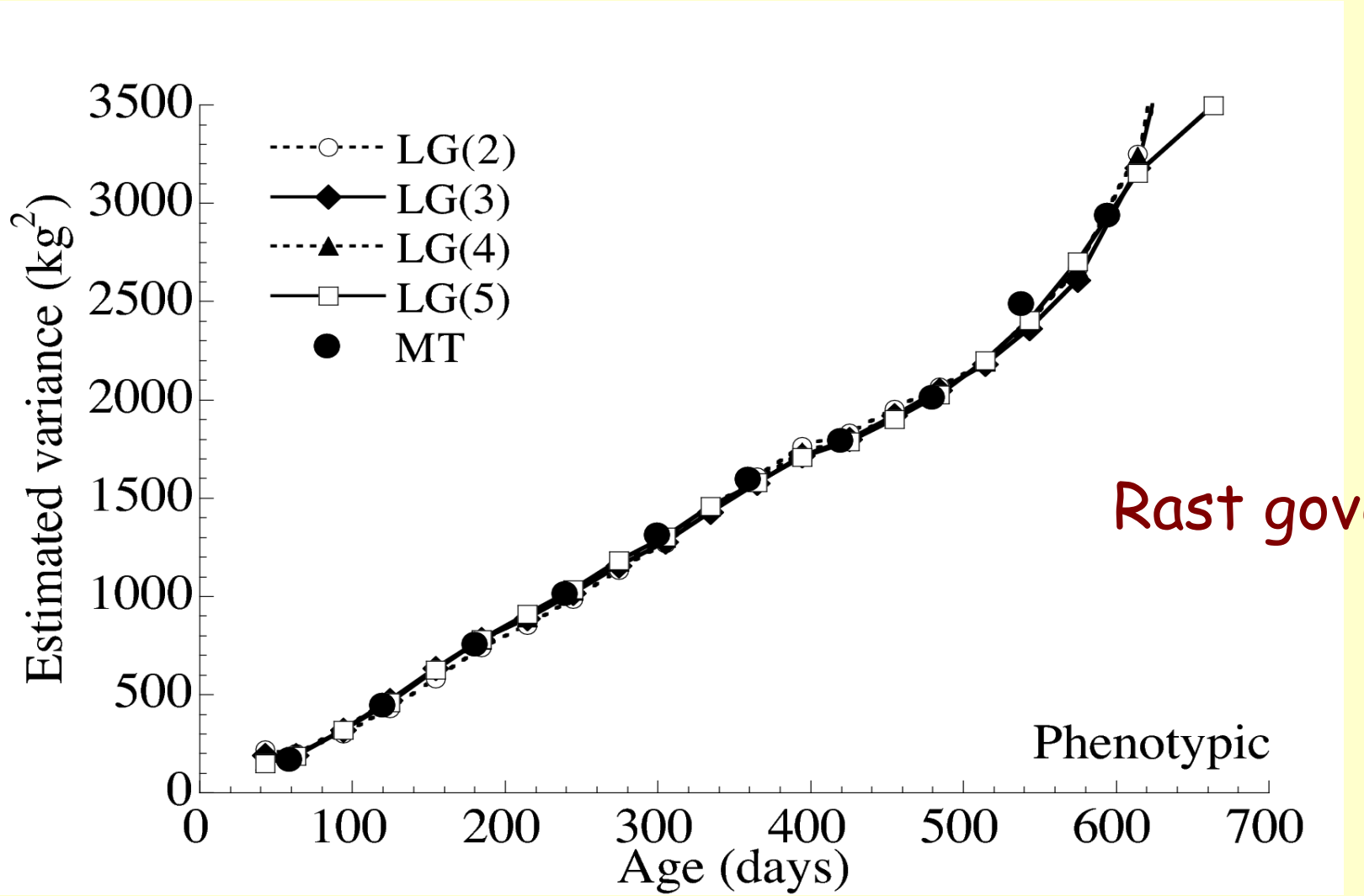
- Odstopanja so modelirana lahko z različnimi krivuljami
  - praviloma preprostejše funkcije
- Ostanek razdeljen na dve komponenti
  - trenutno okolje – korelirana komponenta
  - nekoreliran ostanek

Napovedi plemenskih vrednosti



- NPV (genetska vrednost) se s starostjo spreminja

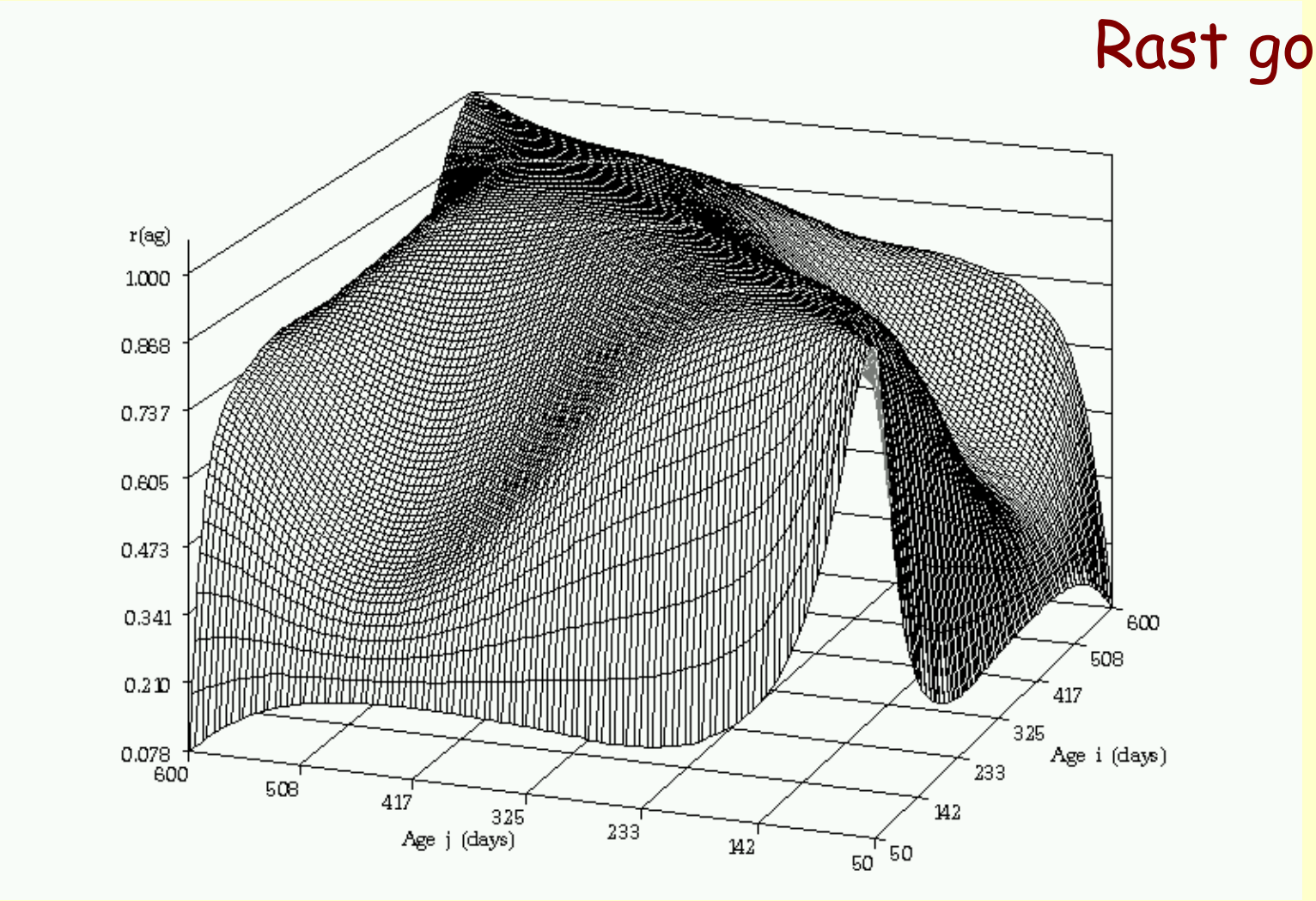
Genetska varianca



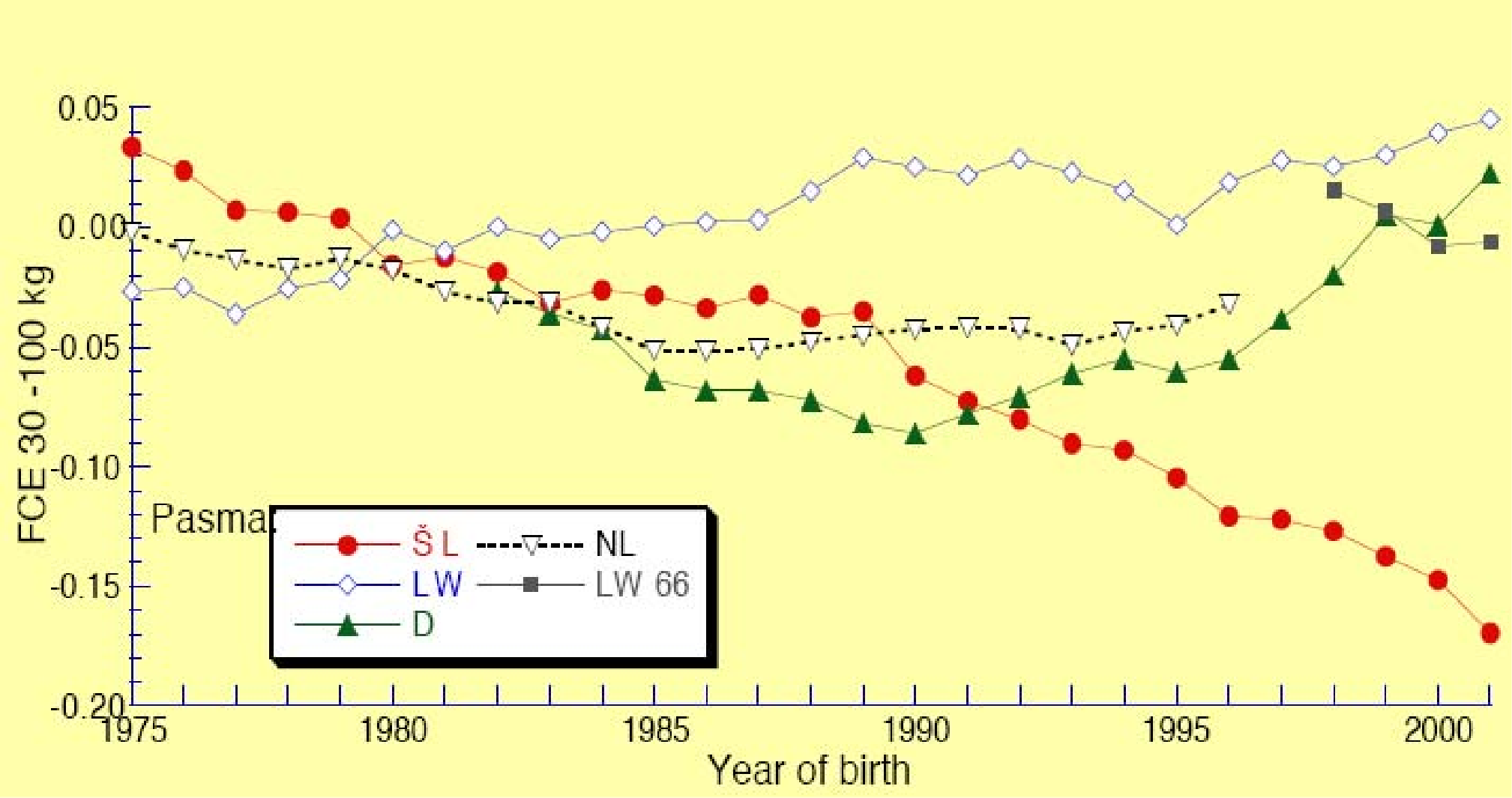
Rast goveda

Aditivne genetske korelacije

Rast goveda



Realizirani genetski učinek

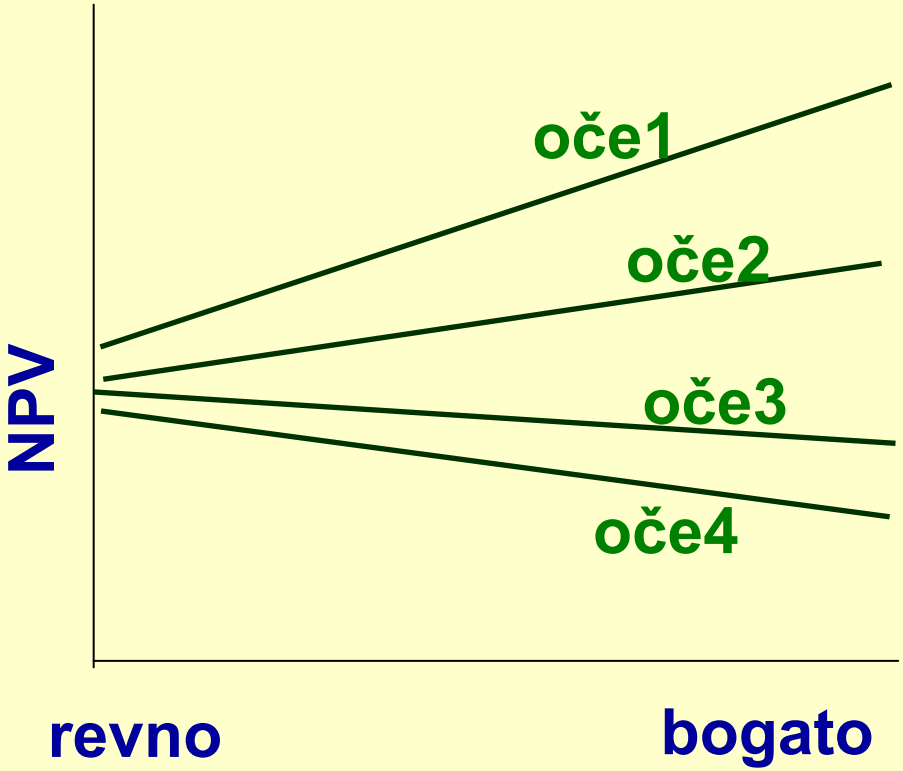


Interakcija genotip okolje

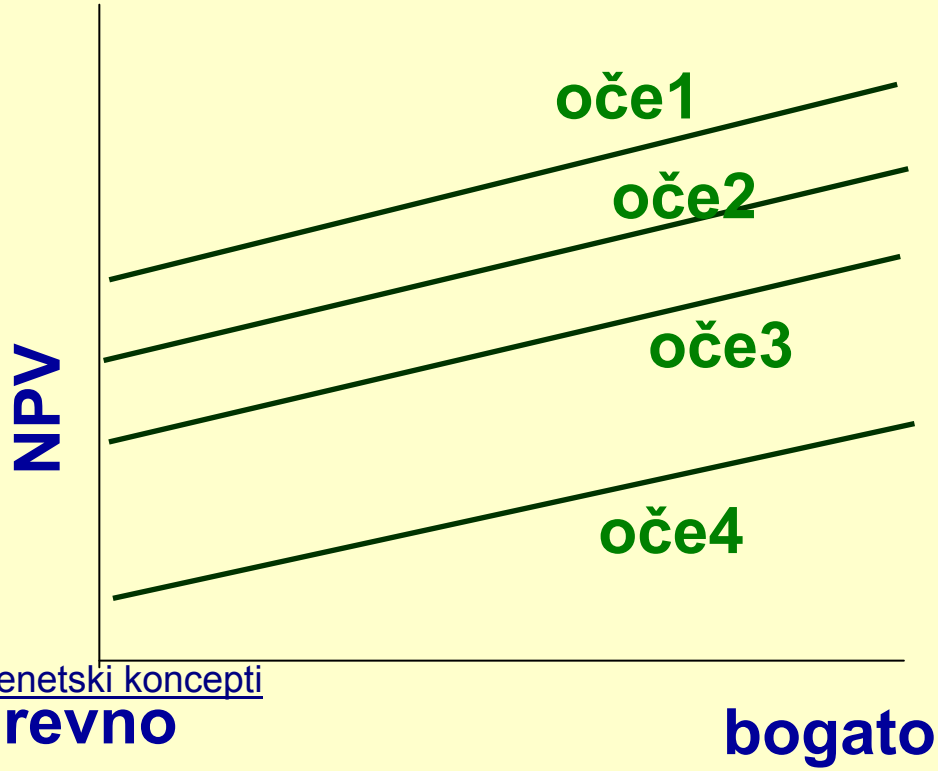
- **Prilagojene populacije v domačem okolju uspešne,**
- **Niso pa optimalne za tuja okolja**
  - **Okolje ni optimalno**
  - **Potrebno prilagajanje**
  - **Ni vedno mogoče zadovoljiti potreb živali**
- **Specifično okolje lahko definira:**
  - **Različna klima, prst, naklon … in krma**
  - **Nivo oskrbe**
  - **Znanje, prepričanja, tradicija**
  - **Sistem uhlevitve …**



… ni interakcije genotip okolje

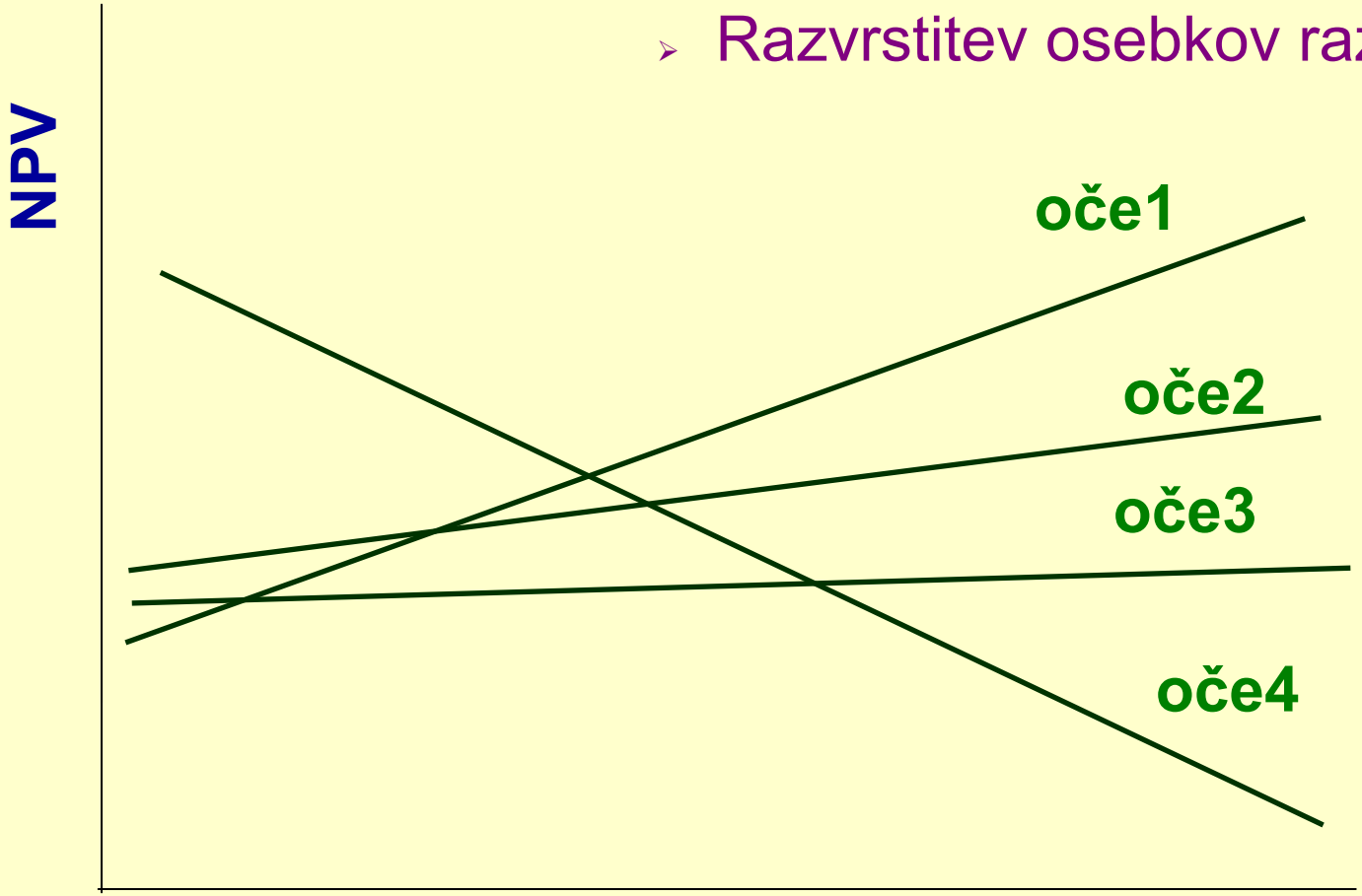


- Razlika med odzivom osebkov ostaja enaka ali se samo poveča
- Rang ostaja isti (razvrstitev od najboljšega do najslabšega)



Interakcija genotip okolje

- Odziv genotipa v različnih okoljih
  - Razlika med odzivom oseb se spreminja
  - Razvrstitev osebkov različen med okolji



Metode ocenjevanja GE

- Analiza znotraj okolja
  - Definicija okolja
  - Določitev distanc med okolji
- Reakcijske norme – naključna regresija
- Plastičnost

Migracija – vnos tujih genov

Namen: Hiter genetski napredek

"Osvežitev pasme"

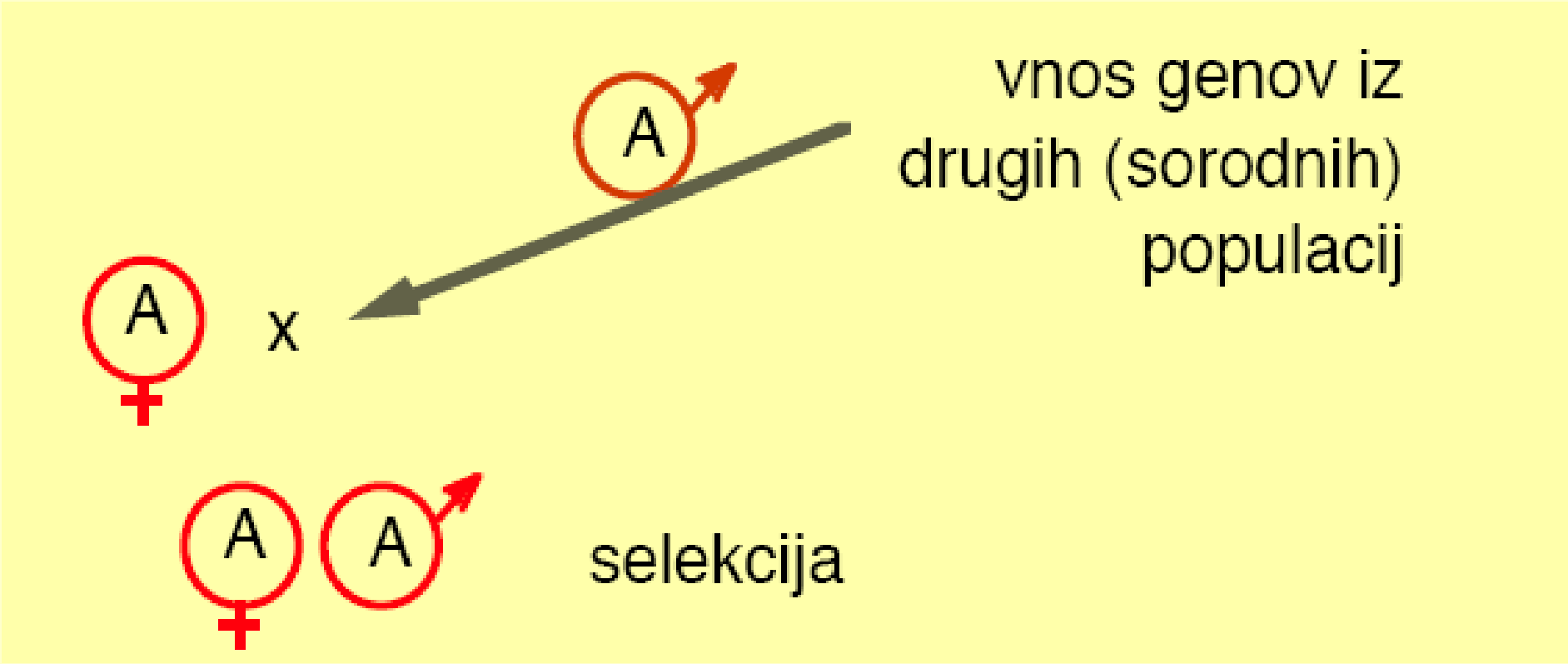
Vnašanje variabilnosti

Tveganje: Zdravje → **KARANTENA**

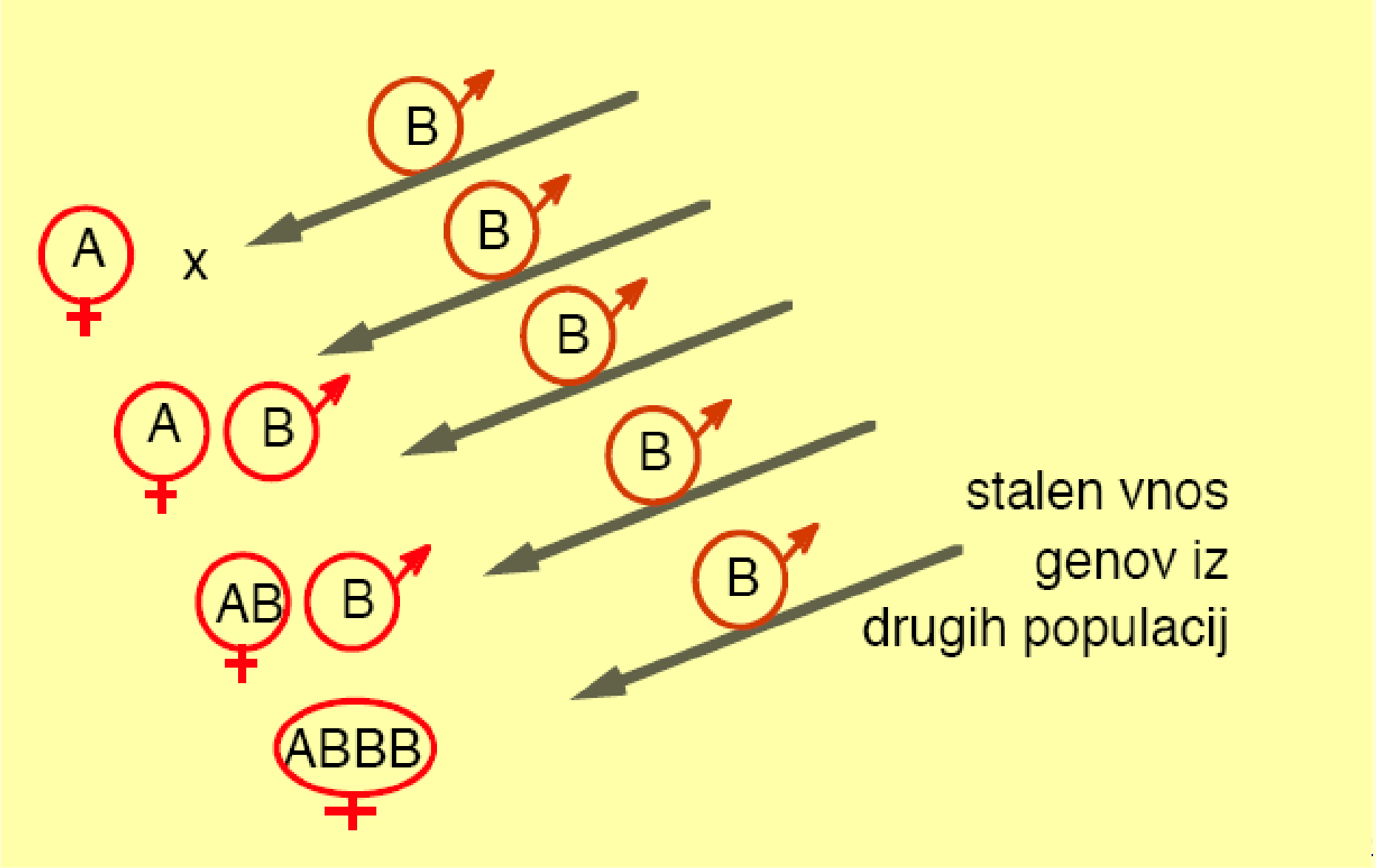
Ni vse dobro, kar je tuje → **PREIZKUS**

Interakcija okolje - genotip → **PREIZKUS**

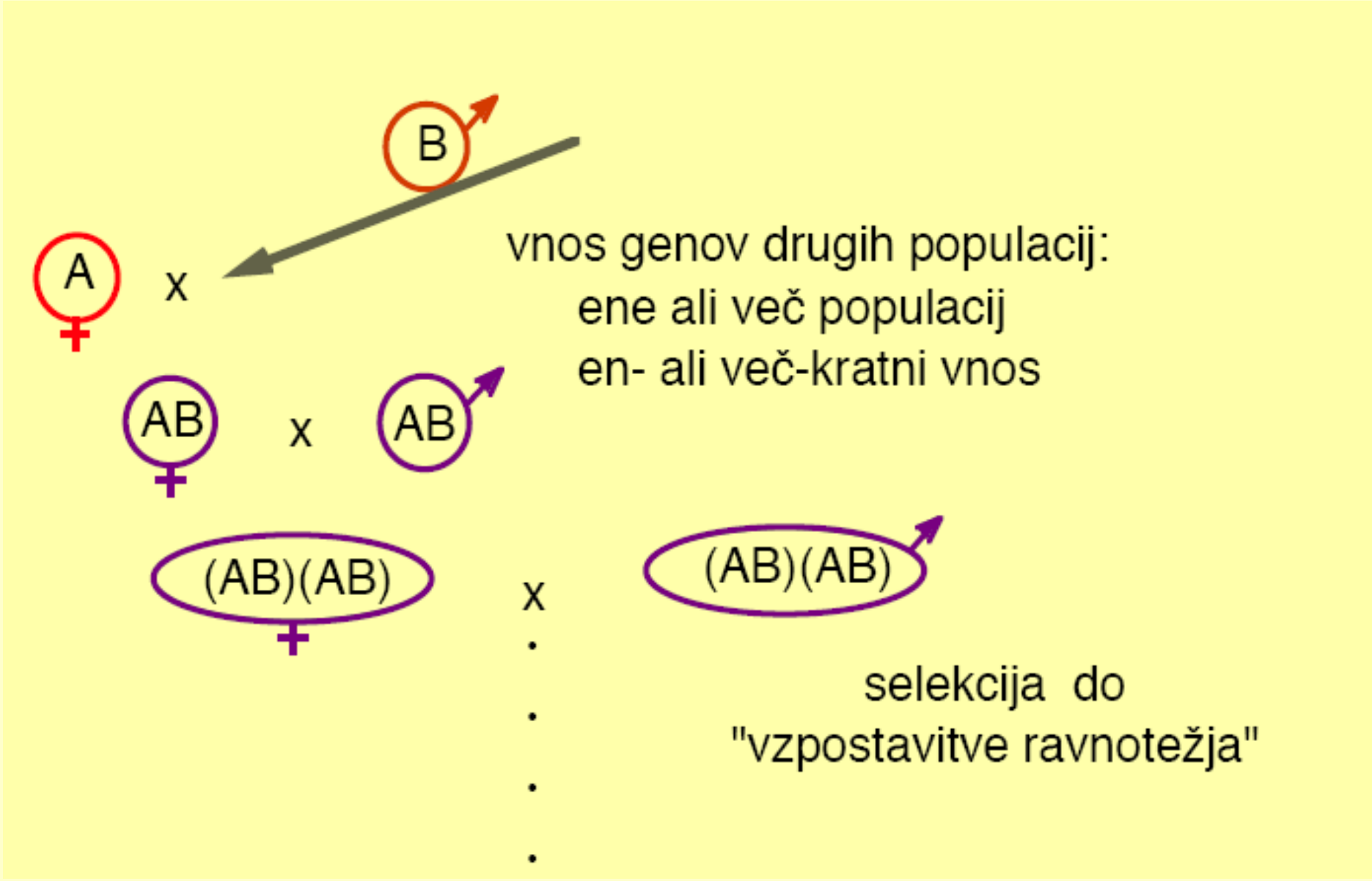
Oplemenjevanje



Pretapljanje



Sintetične linije



Križanja

- *Izkoriščanje heterozisa*
- *Kombinacija lastnosti*
- *Učinkovitejša selekcija znotraj linij*



heterozis

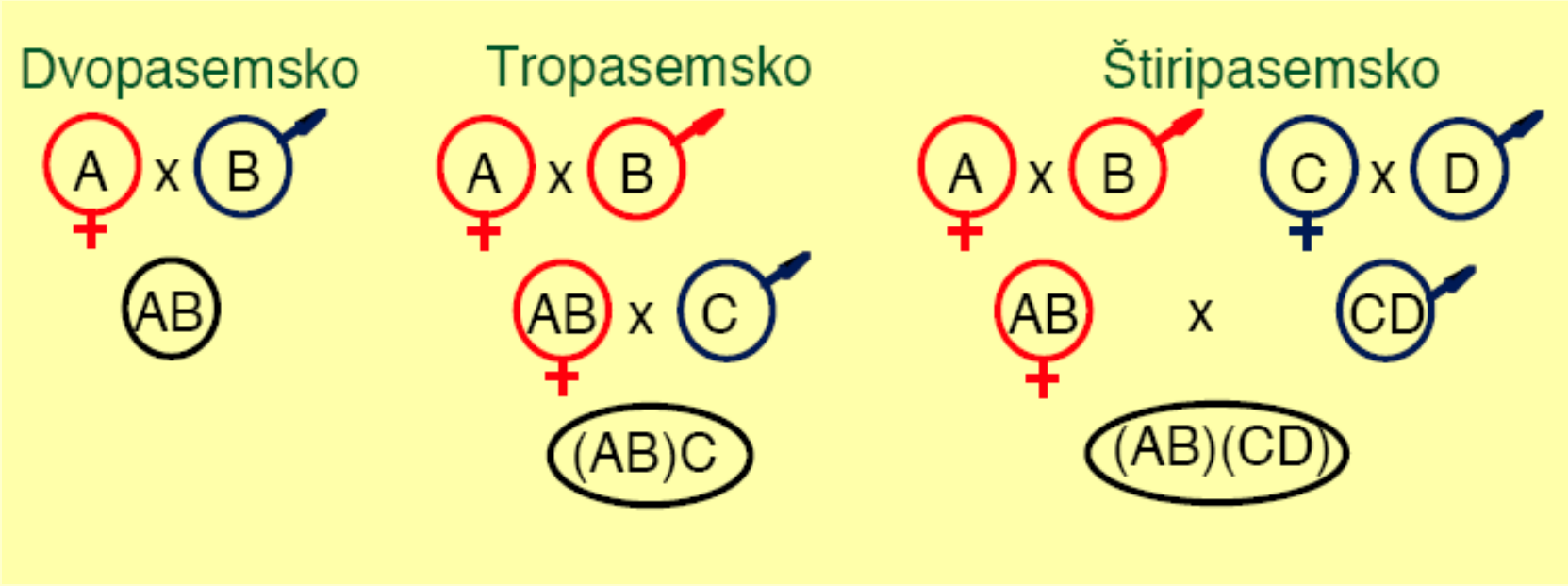
Splošne kombinacijske sposobnosti

Specifične kombinacijske sposobnosti

napovedovanje neaditivnih genetskih vrednosti

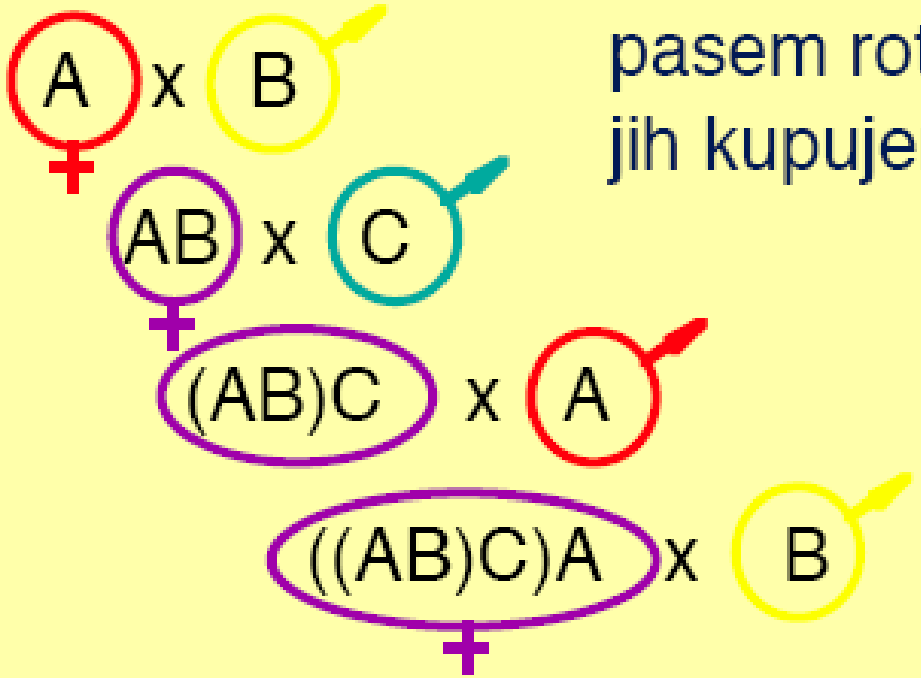
Sheme križanja

Nekontinuirana križanja



Kontinuirana križanja

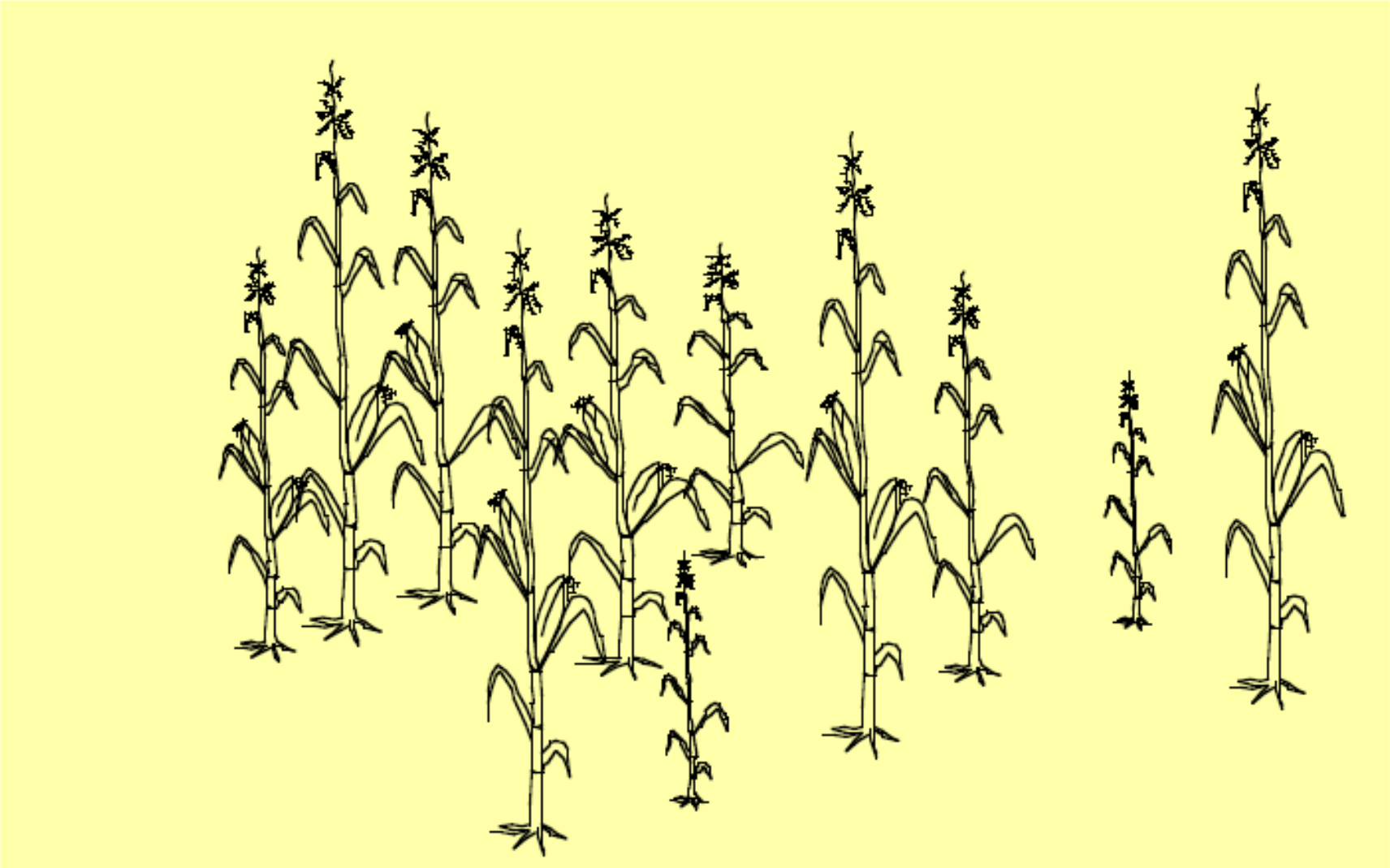
Tropasemsko, rotacijsko



samce čistih pasem rotiramo in jih kupujemo

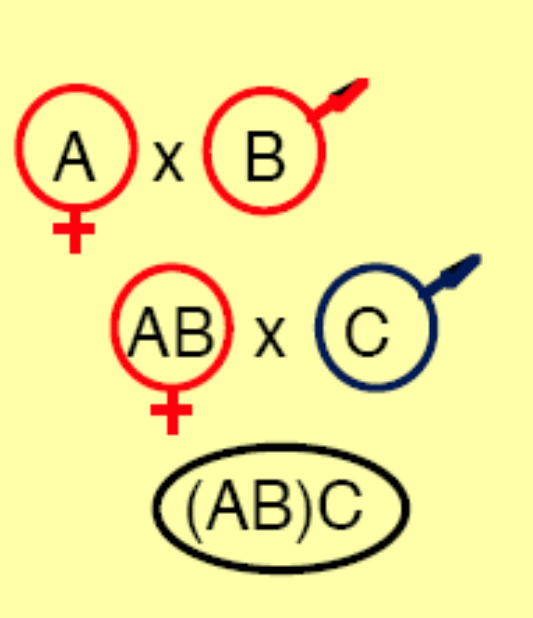
- samice odbiramo
- med pitanci

Nenačrtna križanja



Presoja učinkov križanj

- Sheme križanj za prakso:
  - Poznanih nekaj variant
- Sheme za preizkus križanj:
  - Različne od tistih za prakso
  - Proučitev parametrov križanj



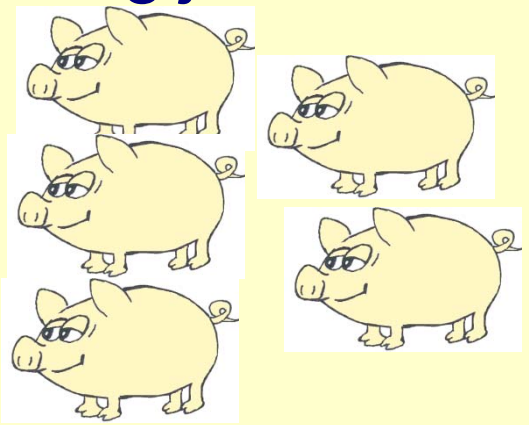
Aditivni genetski vpliv **+** **Individualni heterozis**
Maternalni heterozis
Paternalni heterozis
Izgube zaradi rekombinacij

Inbriding

- Parjenje v sorodu – populacije pasem v nukleusu
- Slabosti
  - Depresija zaradi inbridinga pri sesalcih
  - Zmanjšanje genetske variabilnosti
- Prednosti
  - Odstranitev nezaželenih genov (pri rastlinah, perutnini, …)

Biotehnološke metode

- Novi viri informacij neposredno iz genoma
- Preverjanje sorodstva
- Geni z velikim učinkom:
  GAS (gene assisted selection)
- Mapiranje genoma (označevalci, snp)
  MAS (gene assisted selection)
  genome selection
- Transgeneza in reprodukcijske tehnologije
  seksiranje semena
  seksiranje in transfer embrijev
  kloniranje embrijev
  kloniranje



Raziskovanja v Sloveniji

- Preizkusi pomembnih lastnosti
- Informacijski sistemi (kakovost podatkov!)
- Statistične metode za napovedovanje genetskih vrednosti
- Analiza komponent variance
- Razvoj programske opreme
- Analiza učinkovitosti uporabljenih metod:
  - Učinek migracij
  - Genetski trendi
  - Učinek genov
  - Učinek križanj …
- Spremljanje genetske variabilnosti in strukture populacij