

POLYGENNÍ DĚDIČNOST

MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST

I. ročník, letní semestr
2020

Aleš Panczak, Antonín Šípek, jr., Ondřej Šeda, Adéla Kábelová, Markéta Urbanová
ÚBLG 1. LF a VFN

Rekapitulace základních pojmů

- multifaktoriální znaky
- polygenní dědičnost
- major a minor geny
- geny-modifikátory
- aktivní a neaktivní alely
- aditivní účinek alel
- variabilita podmíněná genotypem a prostředím



PRÁCE S ČLÁNKEM

[Stránka: Heritabilita](#)[Diskuse](#)[Editovat](#)[Editovat zdroj](#)[Historie](#)[Přesunout](#)[Nesledovat](#)

OSOBNÍ MENU

[Vytvořte si menu](#)

REDAKČNÍ NÁSTROJE

[Redakční kontrola](#)[Redakční údržba](#)[Ke zpracování](#)

Heritabilita



Heritabilita (dědivost) udává, jak velká část proměnlivosti znaku je zapříčiněna genetickými faktory. Lze ji vypočítat jako podíl rozdílnosti (variance) **fenotypu** způsobený genetickými faktory (V_G) a celkového rozptylu hodnot fenotypu (V_P). Tento výraz označujeme jako heritabilitu v širokém smyslu (broad-sense heritability) a označujeme ji H^2 :

$$H^2 = \frac{V_G}{V_P}$$

H^2 může teoreticky nabývat hodnot od 0 do 1. Pokud je $H^2 = 0$, je variance fenotypu plně závislá na faktorech prostředí, při $H^2 = 1$ naopak faktory prostředí nemají žádný vliv a veškerý pozorovaný rozptyl závisí na faktorech genetických. Mnohdy je pro nás ale důležitější znalost podílu aditivní složky (V_A , tedy pouze efektu aditivity genů, bez genových epistazí či dominantního vlivu jednotlivých alel) na celkové varianci fenotypu, proto byl zaveden termín heritabilita v úzkém smyslu (narrow-sense heritability). Označuje se jako h^2 a platí pro ni vztah:

$$h^2 = \frac{V_A}{V_P}$$

DĚDIČNÁ PROMĚNLIVOST

$$V_G = V_A + V_D + V_I$$

V_A ... aditivní genetické efekty

V_D ... dominantní genetické efekty (*situace, kdy fenotyp heterozygotů neodpovídá přesně průměrnému fenotypu obou homozygotů*)

V_I ... efekty **mezigenových interakcí** typu epistáze (*situace, kdy se dva nebo více genů vzájemně ovlivňují*)

V_I bývá často zanedbána

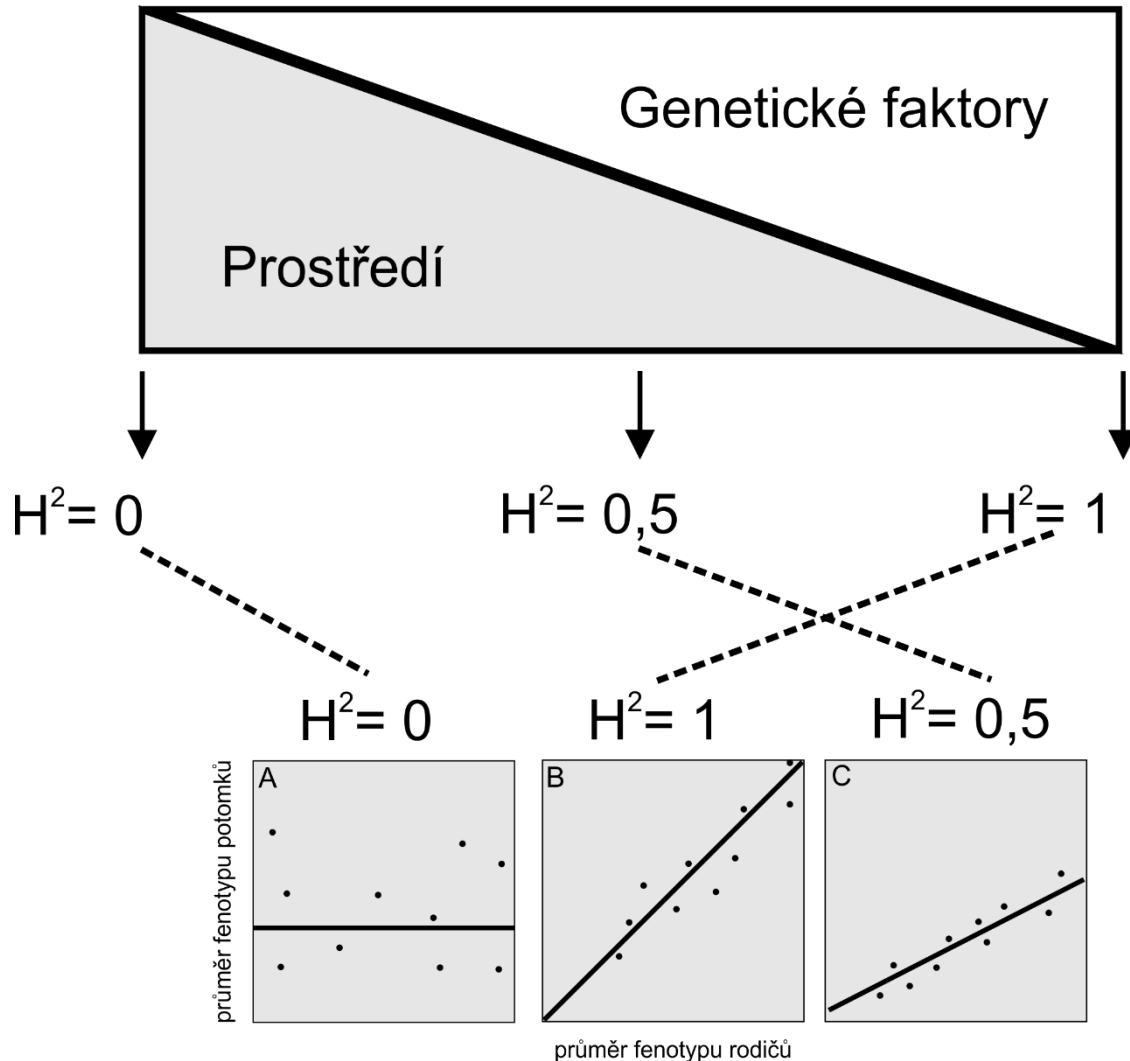
Není možné stanovit účinek jednotlivých alel

→ **průměrná** aditivita, dominance, interakce

Heritabilita

Úkoly 1 a 2 v protokolu

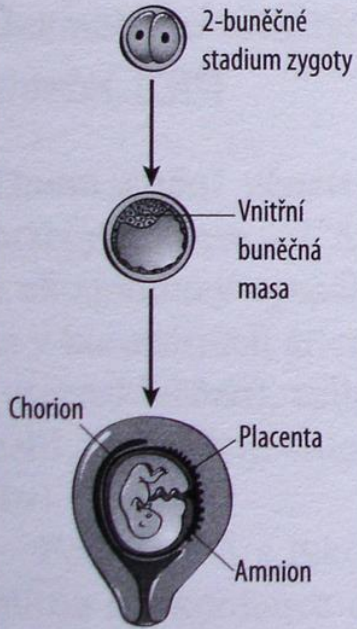
Heritabilita $H^2 = V_G / V_P$



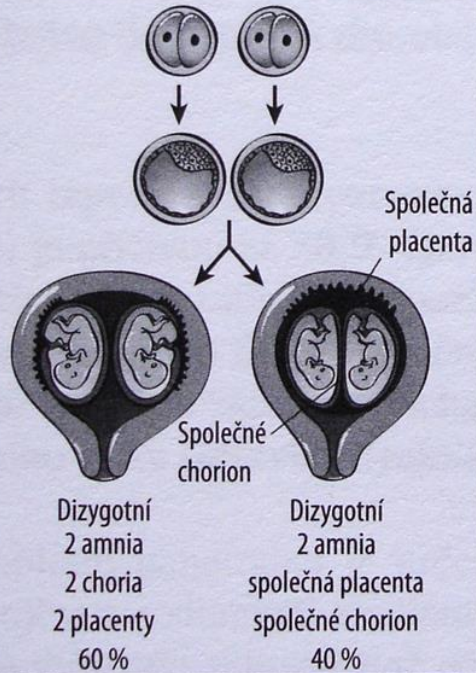
1. **Nízká heritabilita:** kurděje, tuberkulóza
2. **Střední heritabilita:** astma, akné, závislost na alkoholu, obezita
3. **Vysoká heritabilita:** tělesná výška, cystická fibróza, hemofilie, bipolární afektivní porucha (maniodepresivní psychóza)

STUDIE DVOJČAT

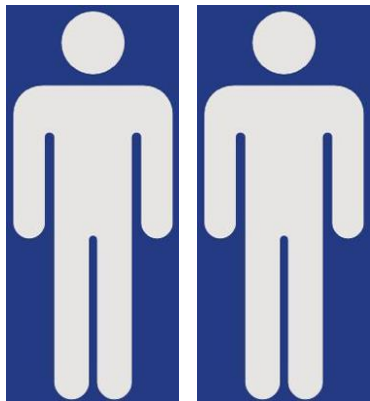
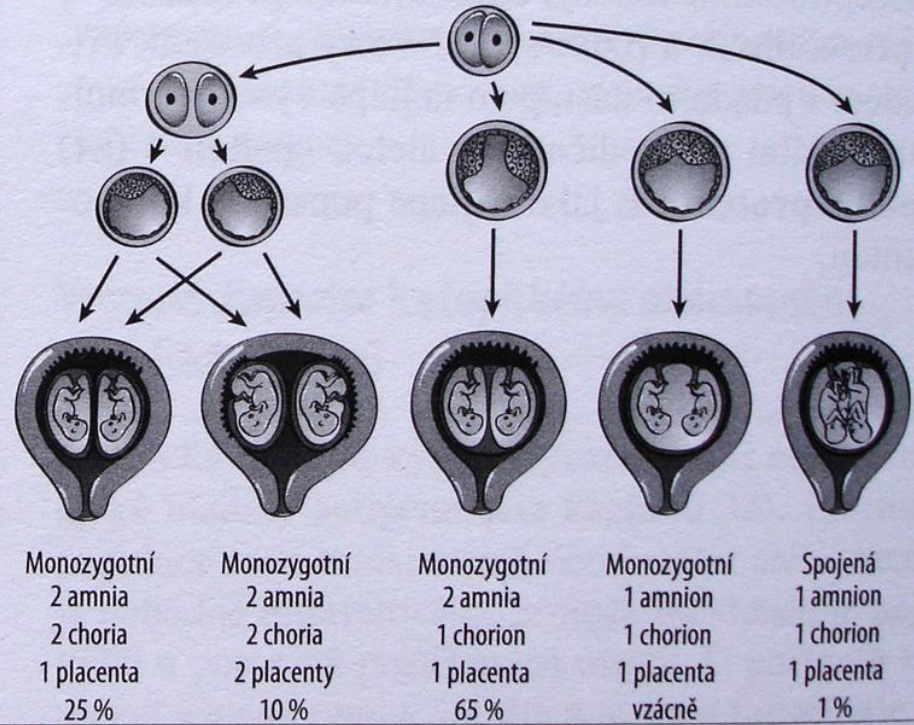
Vývoj jediného plodu



Vývoj dvou typů dizygotních dvojčat



Vývoj pěti typů monozygotních dvojčat

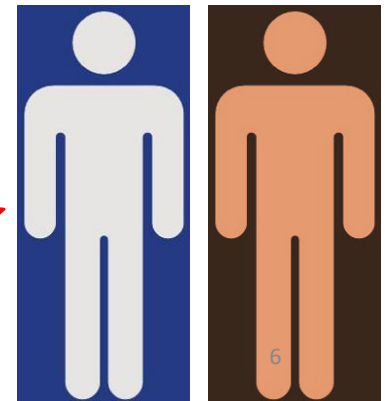


KONKORDANTNÍ

Výskyt sledovaného znaku je u obou jedinců shodný. Oba jedinci buď daný znak mají, nebo nemají.

DISKORDANTNÍ

Sledovaný znak se vyskytuje pouze u jednoho z dvojčat, tj. jeden daný znak má, druhý nemá



HOLZINGEROVA STATISTIKA

Konkordance u
monozygotních párů

Konkordance u dizygotních
párů

$$H = \frac{K_{MZ} - K_{DZ}}{1 - K_{DZ}}$$

HOLZINGEROVA STATISTIKA

Úkol 3 v protokolu

ZNAK	MZ (%)	DZ (%)	H ²
Barva očí	99	28	0,986
Schizofrenie	69	10	0,656
Rozštěp rtu	42	5	0,390
IQ	86	60	0,65

Aditivní model

monohybridismus

Aa x Aa (úplná dominance, neúplná dominance, kodominance)

dihybridismus

AaBb x AaBb (mezi nimi volná kombinovatelnost a žádná interakce)

trihybridismus

AaBbCc x AaBbCc (stejné kritérium)

Naproti tomu u **aditivního** modelu se podílí více genů, které spolu **interagují**, podílí se na finálním fenotypu

- je jich mnoho
- major versus minor
- výsledný fenotyp je dán **součtem** aktivních (funkčních) alel
- na fenotypu se spolupodílí vliv prostředí

Kolik fenotypových tříd bude u hypotetického znaku kódovaného 2 geny?

Jeden gen

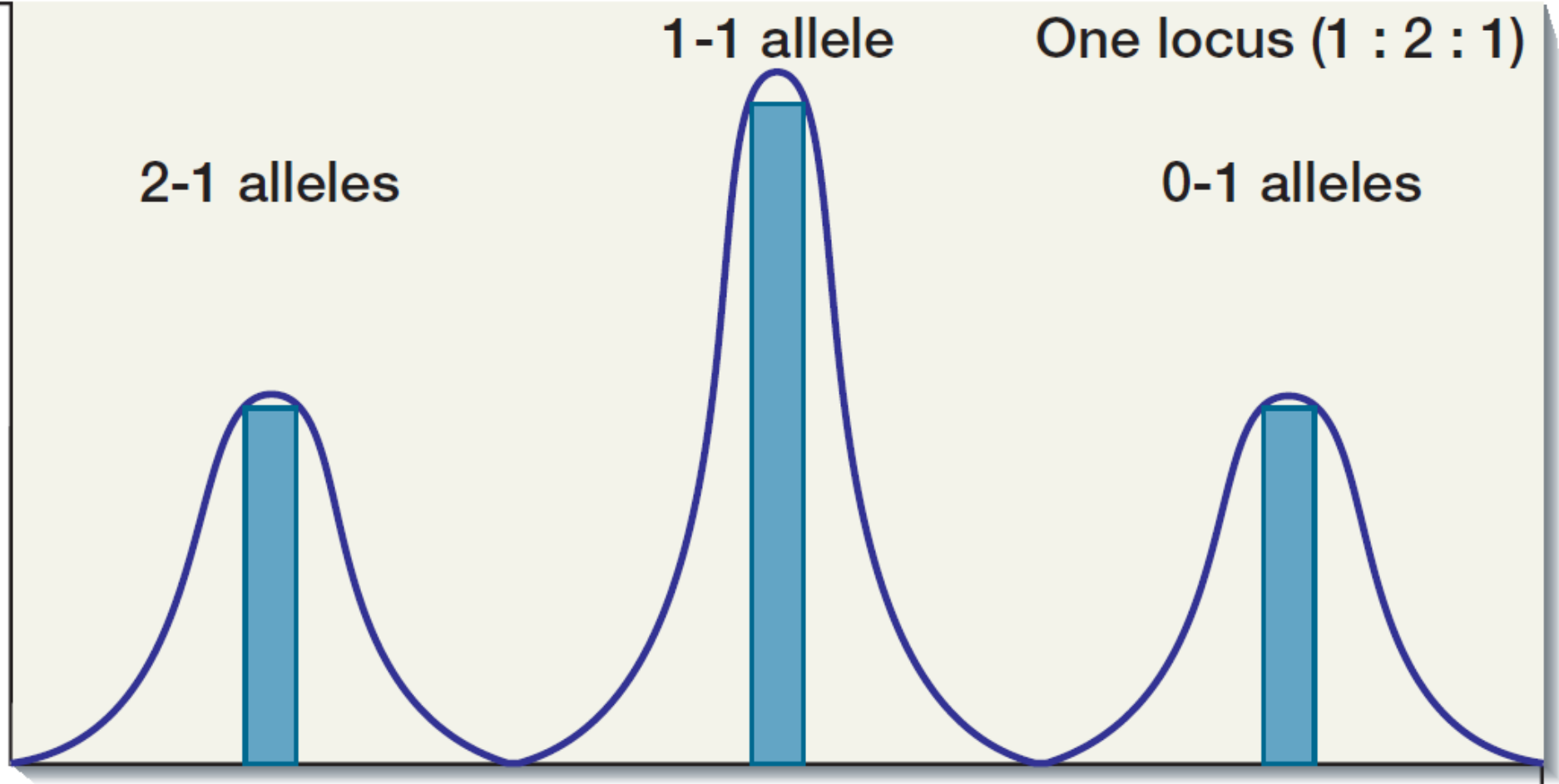
$$a^1a^2 \times a^1a^2$$

1-1 allele

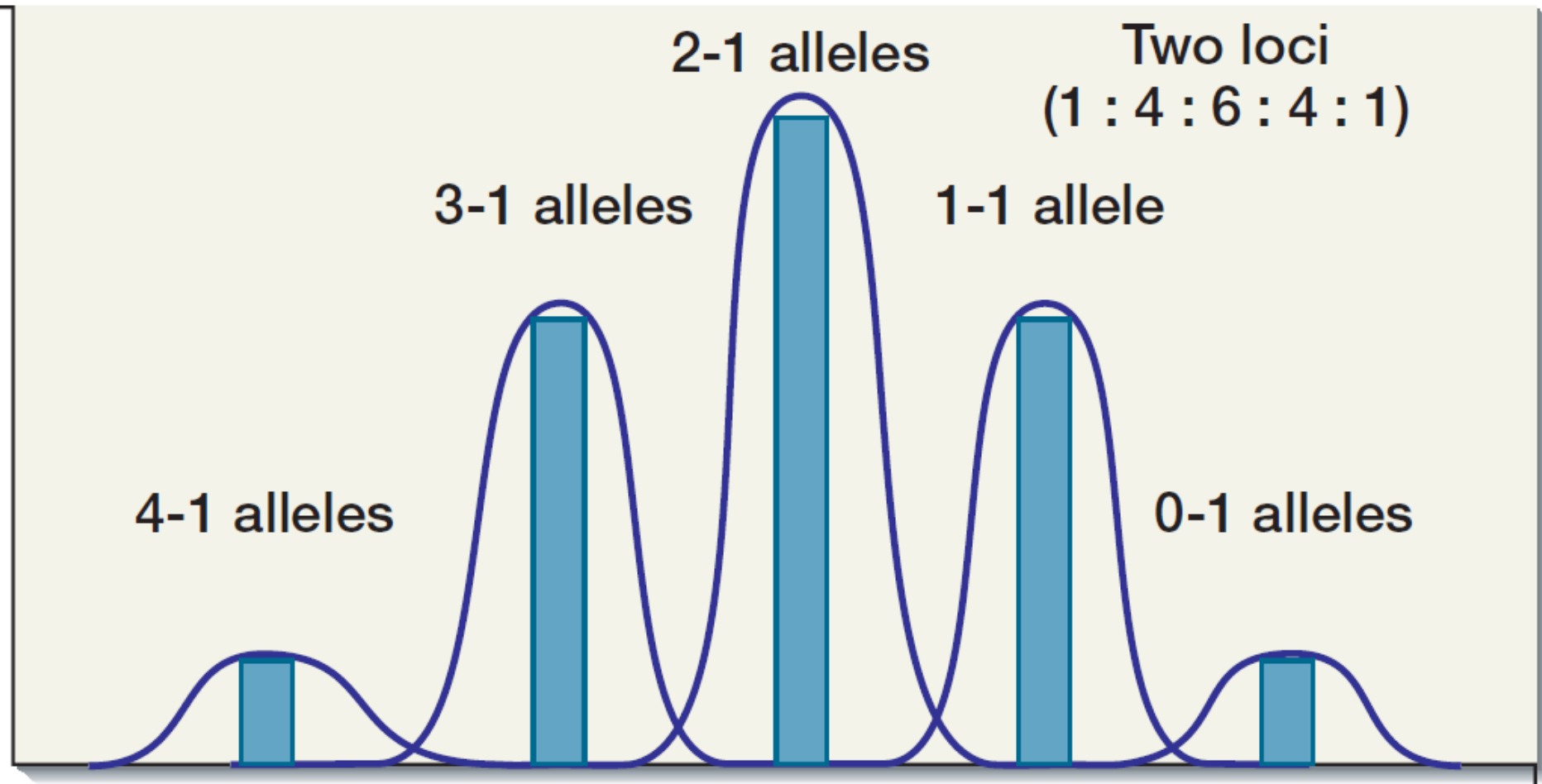
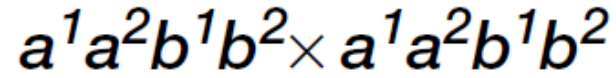
One locus (1 : 2 : 1)

2-1 alleles

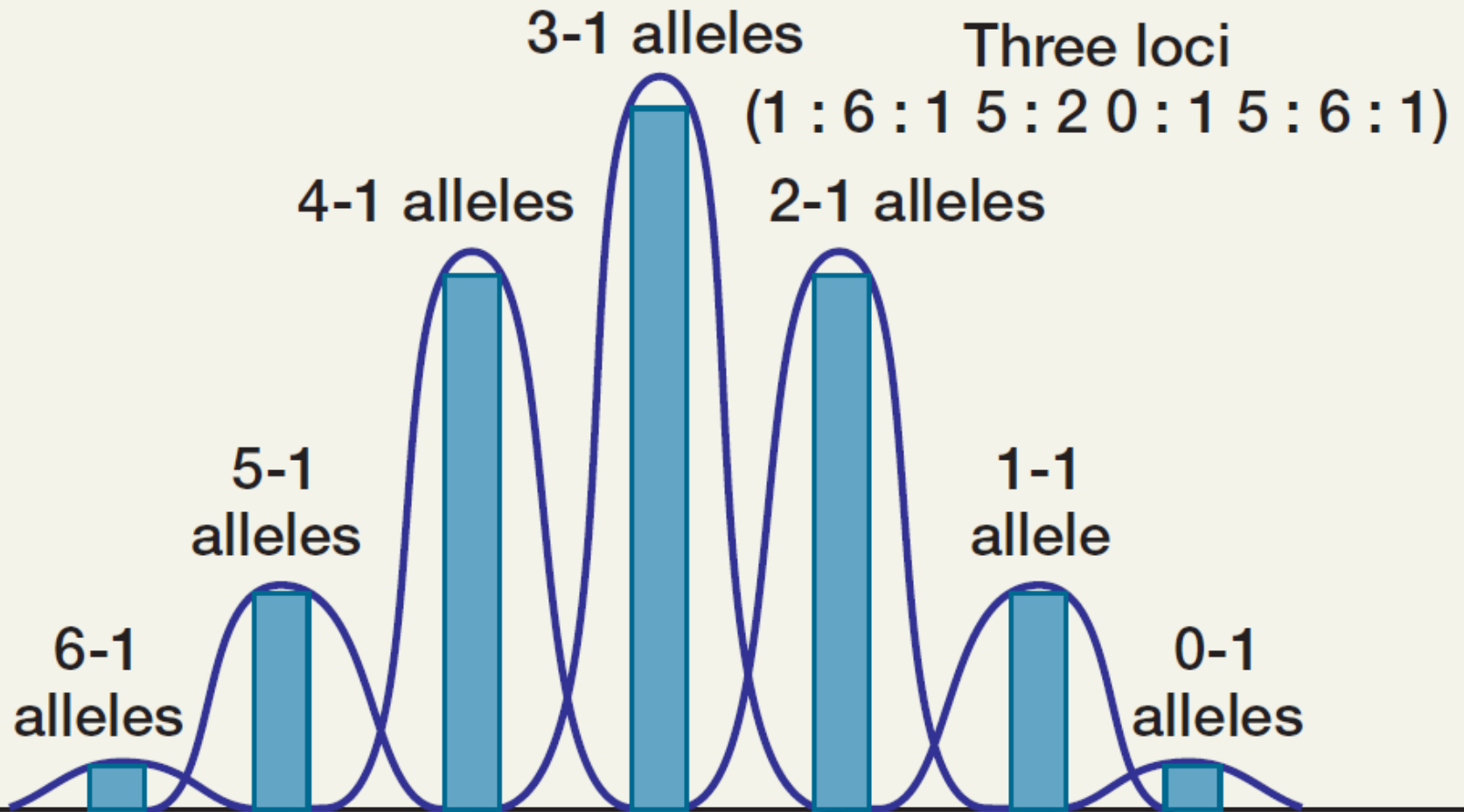
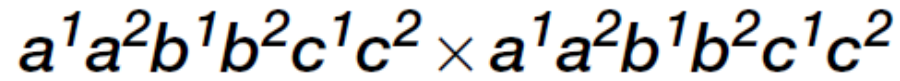
0-1 alleles



Dva geny

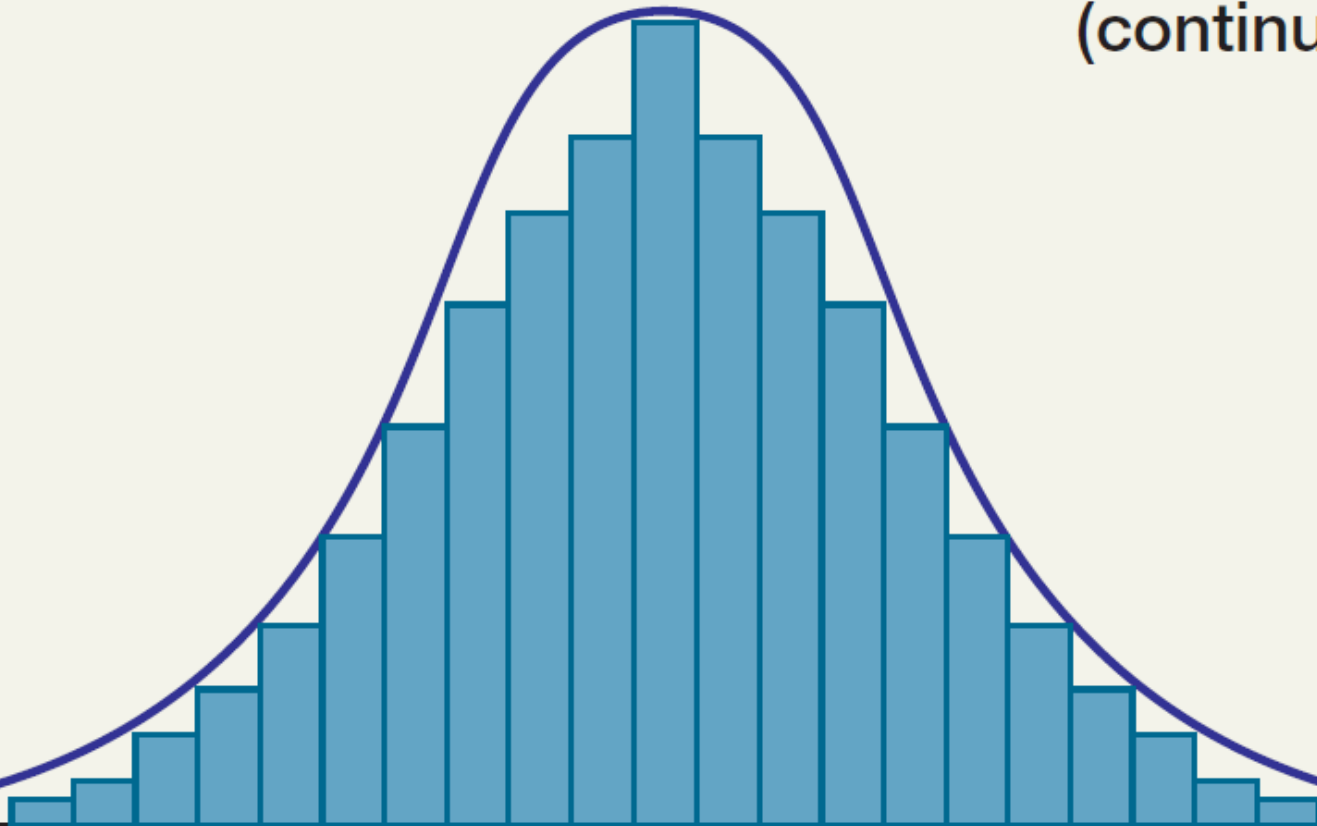


Tři geny



n genů

n loci
(continuous)



Tělesná výška je kvantitativní znak s kontinuální distribucí



FIGURE 3.—A modern version of Figure 2, from Connecticut State University in 1996. The means and standard deviations in inches are as follows: males, 70.1 ± 3.0 ; females, 64.8 ± 2.7 ; combined, 67.6 ± 4.0 . Photo from LINDA STRAUSBAUGH.

Odvození štěpných poměrů

Pascalův trojúhelník

n	$(1 + 1)^n$									Celkem	
1						1	1				2
2					1	2	1				4
3				1	3	3	1				8
4			1	4	6	4	1				16
5		1	5	10	10	5	1				32
6		1	6	15	20	15	6	1			64
7		1	7	21	35	35	21	7	1		128
8	1	8	28	56	70	56	28	8	1		256

Odvození štěpných poměrů pro n alel

př. 9/str. 50 *Kot*

n	$(1 + 1)^n$								Celkem				
1				1	1				2				
2				1	2	1			4				
3				1	3	3	1		8				
4				1	4	6	4	1	16				
5				1	5	10	10	5	1	32			
6				1	6	15	20	15	6	1	64		
7				1	7	21	35	35	21	7	1	128	
8				1	8	28	56	70	56	28	8	1	256

Počet a četnosti genotypových tříd pro 3, 4 a 5 genů

1 : 10 : 45 : 120 : 210 : 252 : 210 : 120 : 45 : 10 : 1

Polygenní dědičnost – tělesná výška

př. 12/str. 51 *Kot*

a) 200 cm

b)

***F₂* generace** 5 genů s aditivním účinkem bez dominance

Počet aktivních alel	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Výška jedinců (cm)	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
Četnost jedinců	1	10	45	120	210	252	210	120	45	10	1

c)

1 : 4 : 6 : 4 : 1

1 : 2 : 1

1

$A_1a_1A_2a_2$	x	$A_1a_1A_2a_2$	všichni rodičové vysocí 160 cm = 2 aktivní alely, ale různé uspořádání
$A_1A_1a_2a_2$	x	$A_1a_1A_2a_2$	
$A_1A_1a_2a_2$	x	$A_1A_1a_2a_2$	
$A_1A_1a_2a_2$	x	$a_1a_1A_2A_2$	

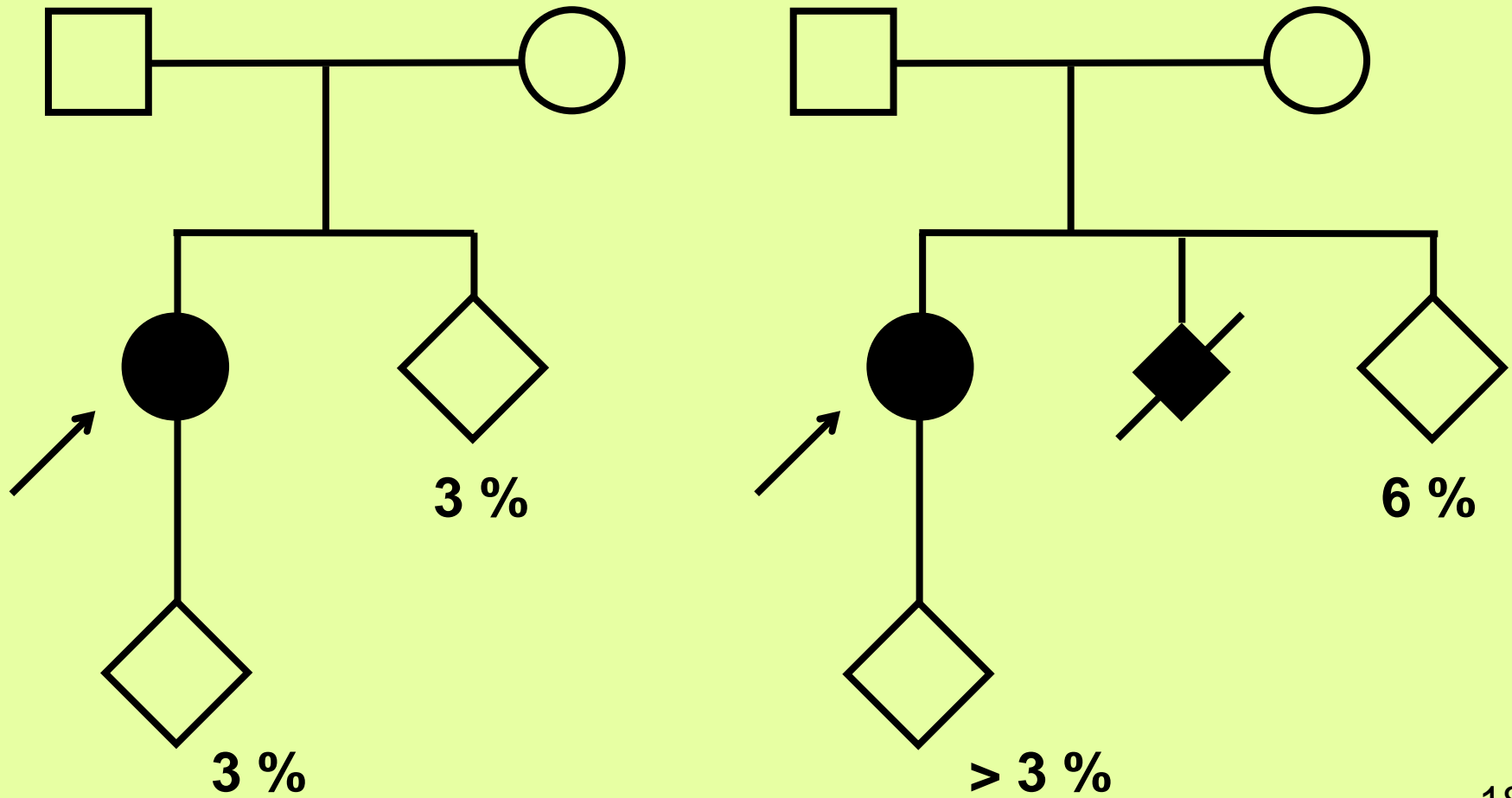
Orientační stanovení rizika u polygenní dědičnosti

- O multifaktoriální etiologii lze uvažovat, když má choroba **zjevně familiální výskyt**, avšak nelze jednoznačně určit typ dědičnosti v rodině
- Riziko opak. $\text{riziko opak}_{\text{př. I. st.}} \doteq \sqrt{\text{populač. výskyt}}$
- Riziko je podstatně nižší pro příbuzné II. stupně, pro vzdálenější příbuzné klesá již méně rychle
- Riziko je vyšší, když je postiženo více členů rodiny – pro příbuzné I. stupně se hodnota vypočtená podle Edwardsova vzorce násobí 2, 3 apod.
- Čím těžší je postižení či dřívější manifestace tím vyšší je riziko opakování
- Zvýšené riziko opakování v rodinách, kde jsou rodiče pokrevně příbuznými
- Výrazný je podíl faktorů (zevního) prostředí
- Pokud je sledovaný znak častější u jednoho pohlaví než u druhého, pak je riziko opakování vyšší pro příbuzné pacienta, který je příslušníkem méně často postiženého pohlaví.

Riziko rozštěpu neurální trubice

Úkol č. 15/str 52 Kot

**VVV s multifaktoriální etiologií a polygenní dědičností,
frekvence v populaci asi 0,0009**



Odhad rizika opakování polygenně dědičných znaků

Úkol č. 14/str. 51-52 *Kot*

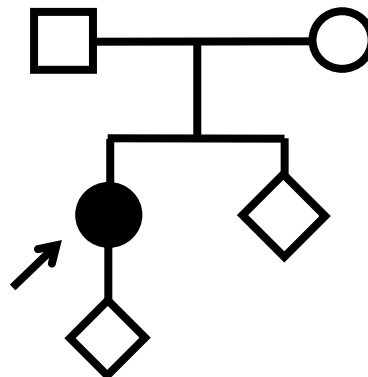
Pozor:

v textu na str. 52 na 6. ř. shora si studenti musí opravit 10^{-2} na správné $10^{0,5}$.

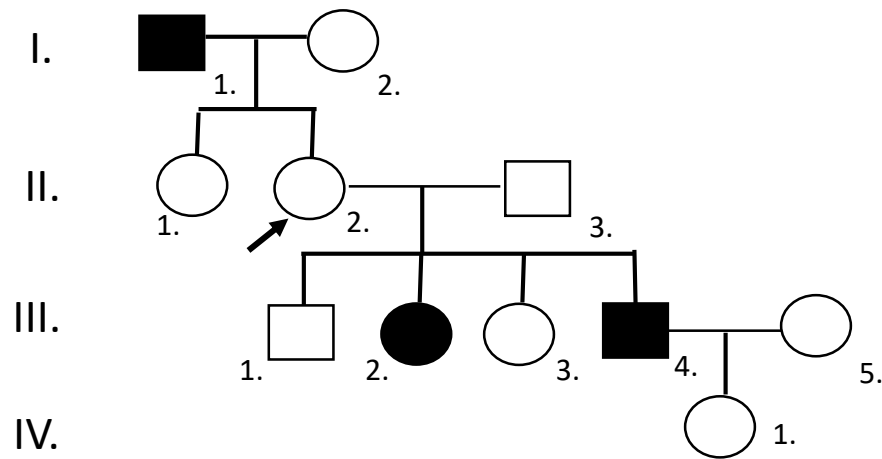
Odhad rizika opakování polygenně dědičných znaků

Úkol č. 14/str. 51-52 *Kot*

Znak	Frekvence v populaci	Riziko pro sourozence / dítě
Rozštěp rtu	1:900	
Schizofrenie	1:100	
Diabetes mellitus	1:16	
Krátkozrakost	1:10	



Primární (esenciální) arteriální hypertenze, populační výskyt 20%*



Jedinec	Riziko
II/3	
III/1	
III/4	
IV/1	

* Prevalence všech forem arteriální hypertenze je v ČR až 40%

MERISTICKÉ A HRANIČNÍ ZNAKY

Meristické znaky

- fenotyp popisovaný počítáním celých čísel (*počet semen v lusku, snůška vajec za rok, počet chloupků na těle ...*)

Hraniční znaky

- malý počet fenotypových tříd i přesto, že se jedná o polygenní (často i multifaktoriální) znaky (*diabetes typu II, rozštěp rtu, schizofrenie, manicko-depresivní choroba ...*)

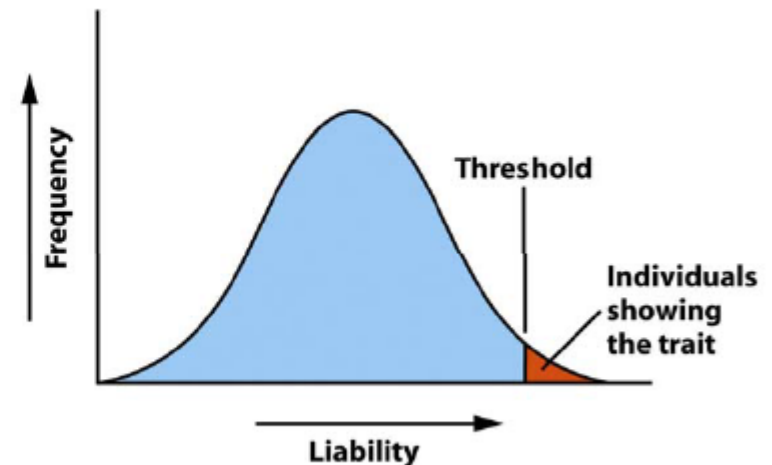
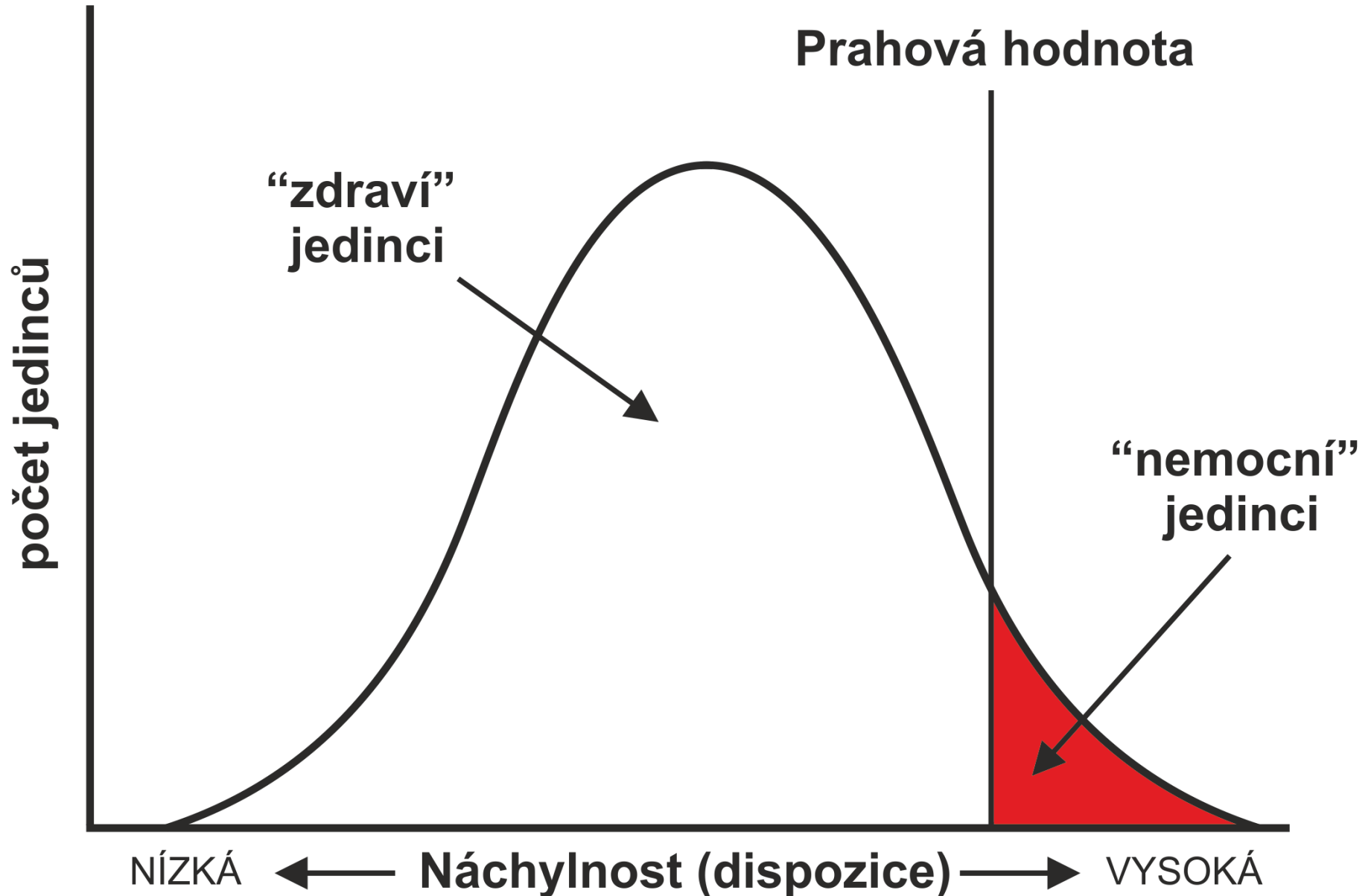
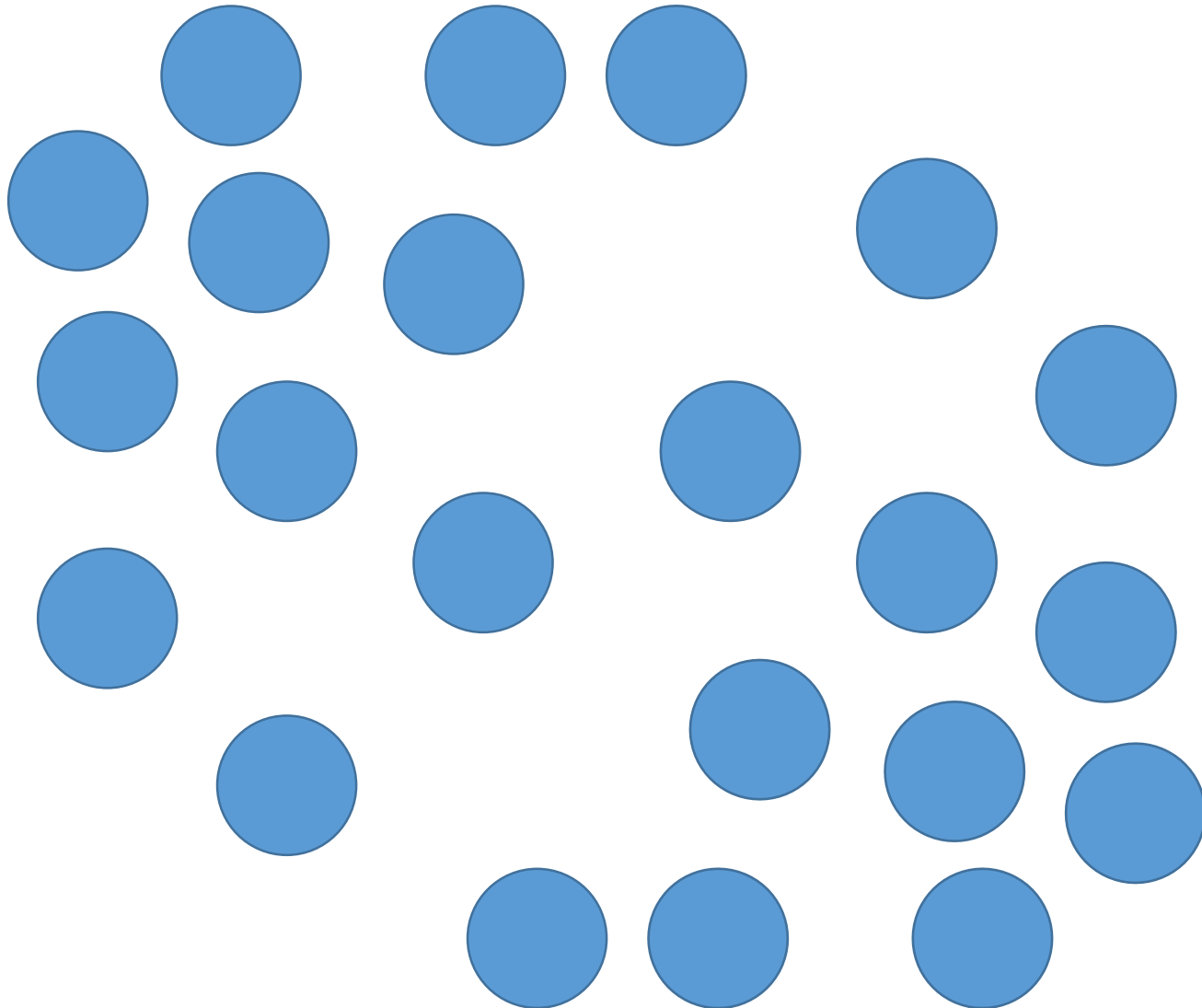


Figure 25-3 Principles of Genetics, 4/e
© 2006 John Wiley & Sons

Polygenní dědičnost s prahovým efektem

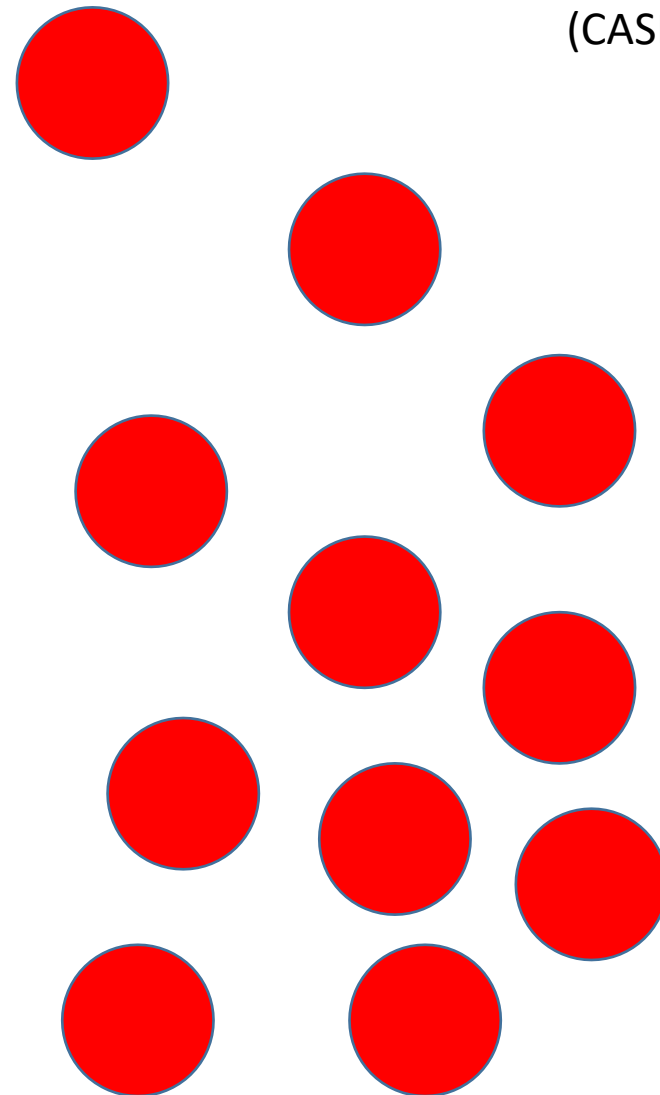
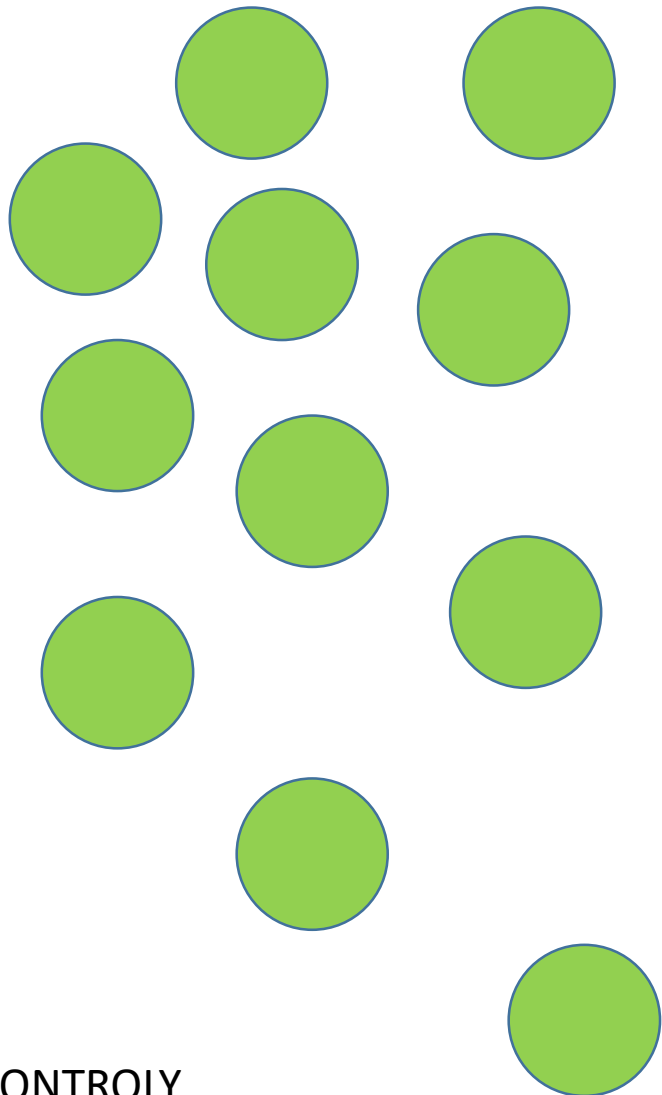


PRINCIP ASOCIAČNÍCH STUDIÍ



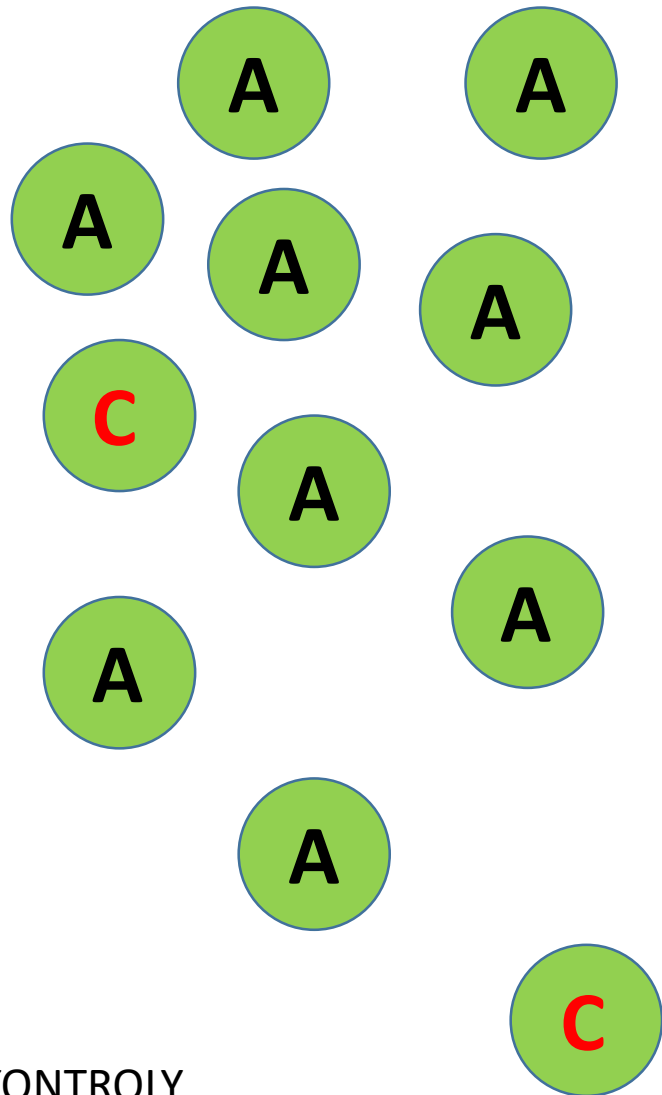
PRINCIP ASOCIAČNÍCH STUDIÍ

PŘÍPADY
(CASES)

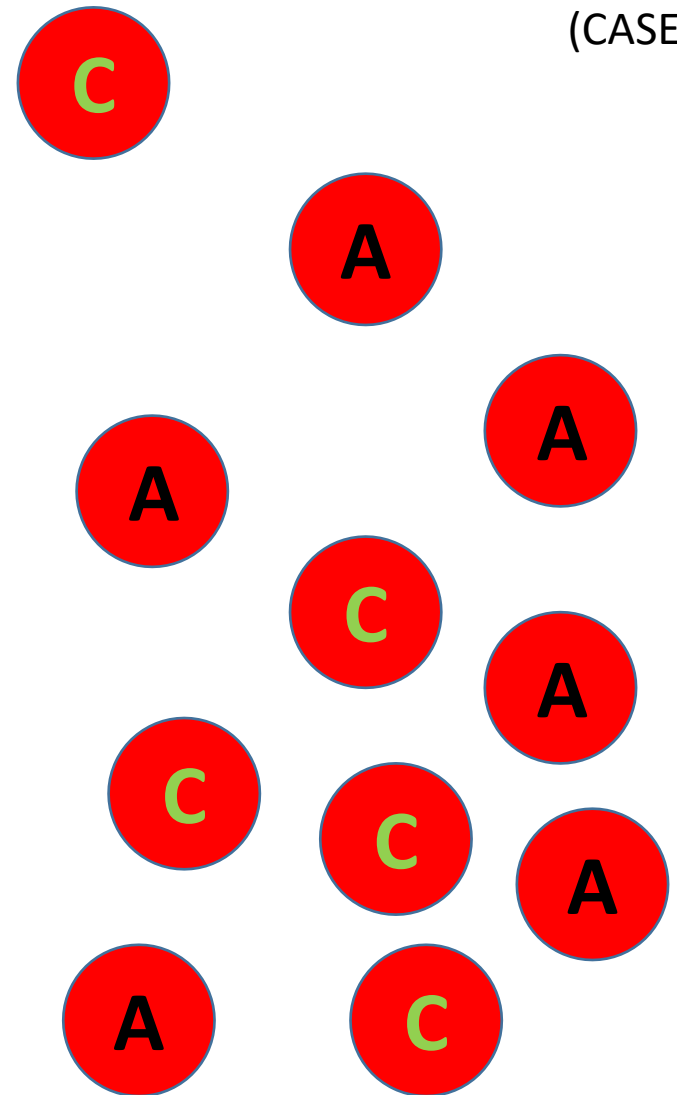


KONTROLY
(CONTROLS)

PRINCIP ASOCIAČNÍCH STUDIÍ



KONTROLY
(CONTROLS)



PŘÍPADY
(CASES)

