



EFOP-3.4.3-16-2016-00014



Pénzes Zsolt, Markó Bálint

Molekuláris ökológia: kvantitatív jellegek

Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen
készült az Európai Unió támogatásával.

Projekt azonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014

Szegedi Tudományegyetem
Cím: 6720 Szeged, Dugonics tér 13.
www.u-szeged.hu
www.szechenyi2020.hu



Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFECTETÉS A JÖVŐBE

A molekuláris ökológia előadások célja a molekuláris módszerek néhány alkalmazási lehetőségének bemutatása ökológiai és evolúcióböölógiai problémák megfogalmazásában/megválaszolásában. Kérdéseink populációkra, fajokra vonatkoznak – például populációk izolációjának mértéke, egy invazív faj eredete, leszármazási kapcsolatok. A válasz keresése során a molekuláris módszerek eszközökként szolgálnak.

Az előadáson a kvantitatív jellegek változatosságának értelmezését tárgyaljuk a tradicionális megközelítési mód alapján.

Ajánlott irodalom:

Kisdi Éva: Kvantitatív genetika (ELTE, online)

Nielsen R, Slatkin M (2013) An Introduction to Population Genetics. Sinauer. (11. fejezet)

Feltételezett előismeretek: molekuláris markerek, a genetikai változatosság mérőszámai, ideális populáció.

Az olvasólecke átnézése kb. 20 percet vesz igénybe.

Kvantitatív jelleg

- Fenotípusos jellemzők – számos gén hatása
 - pl. magasság, hajsزín, vér koleszterin szint
 - kvantitatív jellegek – valamilyen skálán mérhető tulajdonság
 - szülő - utód hasonlóság az átlagosnál nagyobb a populáción belül → részben öröklődik
 - de az egyedi gének hatása?
- Kvantitatív genetika: kvantitatív jellegek öröklődésének vizsgálata
 - biológia egyik legrégebbi koncepciója (pl. nemesítés)
 - különböző megközelítési módok
 - fenotípus adatok – egyed fenotípus értéke (karakter állapot)
 - statisztikai módszerek (fenotípus regresszió, korreláció) – a genetikai háttér ismerete nem feltétel
 - ma: gyors fejlődés (genomika) – lokuszok térképezése, egyedi gének hatása a jellegre

Kvantitatív (mennyiségi) jelleg alatt valamilyen skálán mérhető tulajdonságot értünk. Ilyen például testmagasság, hajsزín vagy a vér koleszterin szintje. A jellegek részben öröklődhetnek: a tulajdonságokban az utódok jobban hasonlítanak szüleikre, mint a populáció véletlenszerűen kiválasztott tagjaira. Egy kvantitatív jellegre tipikusan számos gén van hatással, azonban ennek természete általában nem nyilvánvaló. Az ilyen jellegek öröklődésével foglalkozik a **kvantitatív genetika**.

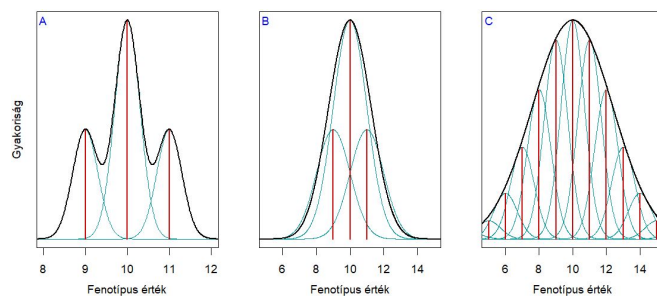
Kvantitatív jellegek elemzésének célja lehet pusztán a **fenotípusos változatosság** öröklődő (esetünkben **genetikai**) komponensének becslése, a nem öröklődő ún. **környezeti** tényezőktől való elkülönítése, amely elegendő információt szolgáltat az evolúciós változás értelmezéséhez is. A következtetés alapjául a fenotípusos változatosság adatok szolgálnak. A genomika fejlődésével lehetővé vált, hogy ennek genetikai hátterébe (lokuszok száma, lokuszok közötti interakciók, egy lokusz hatása a fenotípusosra, fenotípusos különbségek magyarázata) is betekintést nyerjünk **markerek** (pl. SNP-k) segítségével. Sőt, ma már a humán populációk vizsgálata gyakran genom szintű változatosságból indul ki. Célunk populációk egy kvantitatív jellegben mutatott változatosságának statisztikai megközelítésen alapuló értelmezése, logikájának áttekintése.

A változatosság tényezői

- Kvantitatív jellegek öröklődése – értelmezése pl. több mendeli öröklődést mutató kis fenotípusú génnel (additív modell)
- Genetikai és környezeti tényezők – sok tényező független hatása
- Populáció változatossága a karakterre: a fenotípus eloszlása
- Genotípus érték: adott genotípusúak fenotípus értéke

- **fenotípus eloszlása**

- **genotípus érték**
- egy **genotípus eloszlása**
- **A**: egy lokusz és két allél, additív allél hatás, kis környezeti hatás
- **B**: nagyobb környezeti hatás, mint **A** esetén
- **C**: több lokusz



Általában egy kvantitatív jelleg genetikai hátterét nem ismerjük, így a már megismert egylokuszos elemzések logikája nem alkalmazható – más megközelítési módot kell használnunk. A populáció kérdéses tulajdonságban mutatott változatosságáról a teljes információt a karakter populációbeli eloszlása, a **fenotípus eloszlás** hordozza. Ezt bontjuk **genetikai és környezeti komponensre**, figyelembe véve, hogy a genetikai tényezők fenotípusos hatása környezetfüggő is lehet.

A **különböző genotípusú egyedek fenotípus értéke** eltérhet, részben magyarázva az egyedek közötti fenotípusos eltéréseket. Az **A** és **B** ábrákon egy lokuszra a két homozigóta fenotípus értéke 9 és 11, a heterozigótáé 10 egység. A lokuszok számával a fenotípus kategóriák száma is nő, így a változatosság (fenotípus értékek tartománya) is nagyobb lehet, hiszen nő a lehetséges genotípusok száma (**C** ábra, 10 lokusz).

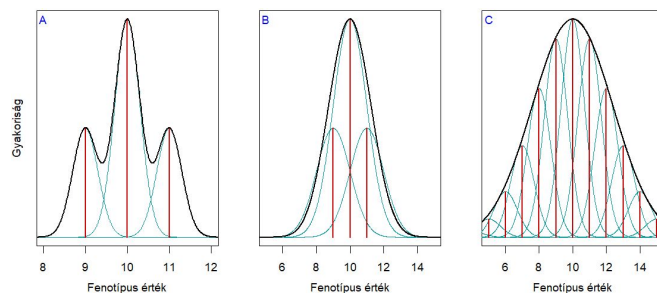
Legegyszerűbb esetben (a tradicionális **additív modellben**) az alléllok hatása additív a fenotípusra nézve (nincs dominancia egy lokuszon és episztatikus kölcsönhatás a lokuszok között). Az ábra egy ilyen esetet szemléltet lokuszonként két alléllal a populációban és feltételezve, hogy az egyik allél 1 értékkel növeli a fenotípus értéket lokuszonként.

A változatosság tényezői

- Populáció fenotípus eloszlása: genotípusok eloszlásának súlyozott átlaga – függ a genotípus gyakoriságoktól
- Egy genotípus eloszlása: adott genotípusúak fenotípus értékei – környezeti tényezők, normális eloszlást közelíti
- Fenotípusos (V_P) és környezeti (V_E) variancia
- Genotípus gyakoriság változik $\rightarrow$ fenotípus eloszlás is módosul...

- **fenotípus eloszlása**

- **genotípus érték**
- egy **genotípus eloszlása**
- **A**: egy lokusz és két allél, additív allél hatás, kis környezeti hatás
- **B**: nagyobb környezeti hatás, mint **A** esetén
- **C**: több lokusz



Azonban a különböző környezeti hatások következtében az adott genotípusú egyedek fenotípusa eltérhet, így a genotípushoz ezek átlagát (pontosabban várható értékét) rendeljük, amit **genotípus (genetikai) értéknek** nevezünk. Változatosságát a **genotípushoz rendelt eloszlással** jellemezhetjük, melynek varianciája így a környezeti hatás mérőszáma, a **környezeti variancia** (V_E). Számos, a véletlentől függő tényező együttes hatása következtében ez az eloszlás a normális eloszlást közelíti. Továbbá az eloszlást a különböző genotípusokra gyakran azonosnak tekintjük (ahogy az ábrán is), illetve V_E a gyakorlatban az egyes genotípusokra kapott varianciák átlagával becsülhető.

A populáció **fenotípus eloszlása** a genotípusok eloszlásának súlyozott átlaga. A lokuszok számának és a környezeti hatás mértékének növekedésével a fenotípus eloszlás is a normális eloszlást közelíti (lásd **B** és **C** ábrák) a fenti feltételek mellett. Varianciája a fenotípusos változatosság kézenfekvő mérőszáma, a **fenotípusos variancia**, V_P .

A fenotípus eloszlás függ a **genotípus gyakoriságoktól** is. Az ábrán a két allél gyakorisága azonos és a populáció Hardy-Weinberg és kapcsoltsági egyensúlyban van. Az allél gyakoriság populációbeli változásával a fenotípus eloszlás is módosul.

A változatosság tényezői

- Fenotípusos variancia felbontása genetikai és környezeti varianciára

$$V_P = V_G + V_E$$

- V_G : a genotípusok közötti eltérés
 - ha a genetikai és környezeti hatások függetlenek
- Tágabb értelemben vett heritabilitás: a fenotípusos varianciára mekkora részét magyarázzák a genetikai különbségek

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

- Heritabilitás
 - populáció jellemző és függ a környezettől (V_P)
 - genetikai különbségek hiányában $h_B^2 = 0$ – egyedek genotípusa azonos és minden fenotípusos különbség oka környezeti
 - jelentős környezeti hatás $\rightarrow$ kis heritabilitás
 - ha nincs környezeti hatás $h_B^2 = 1$ – minden fenotípusos különbség oka az egyedek közötti genetikai különbség

Ahogy egy egyed fenotípusára tekinthetünk úgy, mint a genetikai és környezeti tényezők összege ($P = G + E$), úgy populáció változatosságát is felbonthatjuk a genetikai és környezeti variancia összegére, ha a genetikai és környezeti tényezők hatása független egymástól. A **genetikai variancia** a genotípusok közötti különbségből adódó változatosságot jellemzi. A két hatás **függetlensége** azt jelenti, hogy nincs asszociáció az egyedek genotípusa és a környezeti hatások mértéke között (átlagosnál „jobb és rosszabb” környezeti hatás azonos mértékű minden genotípusra, amit a kovarianciájukkal szám-szerűsítünk, ez esetben $Cov(G, E) = 0$), illetve minden genotípus egyformán érzékeny a környezeti hatásokra (nincs interakció).

A **tágabb értelemben vett heritabilitás** (h_B^2) a genetikai variancia aránya a teljes fenotípusos varianciára vonatkoztatva. A gyakorlatban az azonos genotípusú egyedek változatossága alapján V_E becsülhető, ebből V_P ismeretében V_G és h_B^2 meghatározható a fenti formulákkal. A genetikai tényező hatását variancia analízissel tesztelhetjük. h_B^2 egy index, amely szemléletesen mutatja a genetikai komponens szerepét a populáció változatosságában. Azonban értéke függ a környezettől is, alapvetően egy populációra vonatkozó érték és generációról generációra változhat (ahogy az allél gyakoriságok is változnak az egyes lokuszokon).

Additív genetikai komponens

- A genetikai komponens elemei – utódokba történő transzmisszió alapján

$$V_G = V_A + V_I$$

- V_A : additív genetikai variancia – additív genetikai komponens, szülő-utód transzmisszió, allélok hatása
- V_I : interakció genetikai komponens, nincs szülő-utód transzmisszió
- Interakció komponens: allél hozzájárulása a fenotípushoz egyéb allélok függvénye (lokuszon: dominancia, lokuszok között: episztázis)
- (Szűkebb értelemben vett) heritabilitás („örökölhetőség”): az örökíthető különbség aránya

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

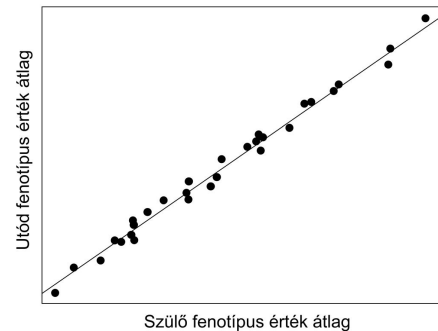
- V_A központi jelentősége – pl. szelekció

A genetikai komponens tovább bontjuk azzal a céllal, hogy elkülönítsük a szülőtől öröklött, utódokban is megjelenő genetikai hatást a fenotípusra – vagyis az öröklődő alléloknak tulajdonítható fenotípus hatást. Ezt **additív genetikai komponensnek** nevezzük, a genetikai variancia öröklődő komponensből származó része az **additív genetikai variancia**. Az allél fenotípusra gyakorolt hatása azonban függhet a többi alléltól is, ez esetben allél **interakcióról** beszélünk, amely a nem (vagy csak kis mértékben) örökített komponenset foglalja magába. Például egy heterozigóta egyed ugyan az előnyös fenotípust mutathatja (az előnyös allél domináns, hátrányosnak nincs hatása), de 50% eséllyel mégis a hátrányos allélt örökíti.

Az additív genetikai variancia központi jelentőségű, hiszen a generációról generációra történő változás (így az evolúciós változás) alapját képezi. Ez a genetikai variancia allélokból származó része. Ha a fenotípusos változatosság jelentős része az additív genetikai komponensre vezethető vissza, akkor az egyedek közötti különbségek első sorban az **örökíthető allélok közötti különbségekből** adódnak. Az additív genetikai variancia teljes fenotípusos varianciára vonatkoztatott aránya a szűkebb értelemben vett heritabilitás (h^2), vagy egyszerűen csak heritabilitás (örökölhetőség). Értéke egy adott populációra vonatkozik, populációk összehasonlítására sem alkalmas.

Additív genetikai komponens

- Az additív genetikai variancia és heritabilitás becslése – rokonok hasonlósága
 - ha a fenotípusos változatosság főleg eltérő allélok miatt (nagy h^2) → jelentős szülő-utód hasonlóság
 - különböző eljárások
- Pl. szülő tulajdonságának átlaga és utódaik tulajdonságának átlaga – lineáris regresszió
- De rokonok hasonló környezetben → fenotípusos hasonlóság oka lehet – pl. a heritabilitást túlbecsülhetjük, kontrolllok
- fenotípus értékek
- utód átlag és szülő átlag párok
- lineáris összefüggés
- kovariancia a jellegre
- egyenes meredeksége: h^2



Az additív genetikai variancia és a heritabilitás becslésére különböző módszerek léteznek. Becsülhető szelekcióval (lásd mesterséges szelekció), testvérek összehasonlításával (vagyis egy generáció vizsgálatát igényli), azonban a leggyakrabban használt eljárások szülők és utódaik hasonlóságából indulnak ki a kérdéses kvantitatív jellegre vonatkozóan. A következtetés azon alapul, hogy ha a fenotípusos változatosság főleg allélikus különbségekre vezethető vissza, akkor szülők és utódaik nagyobb mértékű hasonlóságát várjuk. Ha a változatosság oka főleg környezeti tényező (vagy dominancia és episztázis), a **rokonok közötti hasonlóság** kisebb lesz. A rokonok hasonlóságán alapuló becslésekkel feltételezzük, hogy a hasonlóság kizárólag az örökölt allélokból származik.

A becslés alapja a **szülő-utód fenotípusok kovarianciája**. Például kiindulhatunk a szülő fenotípus érték átlag (x) és utód fenotípus érték átlag (y) kovarianciájából ($Cov(x, y)$). Az ábra erre szemléltet egy példát, ahol egy pont egy családnak felel meg. Belátható, hogy $Cov(x, y) = V_A/2$ és az egyenes meredeksége ($Cov(x, y)/Var(x)$) éppen a heritabilitás. Egyik szülő az utód alléljainak felét adja, ez magyarázza az $1/2$ szorzó faktort (ha M az apa és F az anya, $Cov((x_M + x_F)/2, y) = (Cov(x_M, y) + Cov(x_F, y))/2 = V_A/2$).

Additív genetikai komponens

- Allél hatás elkülönítése a nem örökíthető tényezőktől?
- A „tenyészárték” (breeding value) $\equiv$ additív genetikai érték (A) – egyed jellemzője
- Értelmezése: a kérdéses egyed sok véletlenszerű párzásból származó utódja alapján
 - az utódok fenotípusának eltérése a populáció átlagos fenotípusától
 - oka: az egyedtől kapott allélok eltérése a populációban általában előforduló alléloktól
- Pl. i egyed (fenotípus értéke x_i , a populáció átlaga $\bar{x}$):

$$A_i = 2(x_i - \bar{x})$$

- kettes szorzó: utódok alléljainak csak a fele származik a kizemelt egyedtől
 - másik fele random a populációból $\rightarrow$ nem okoz eltérést a populáció átlagtól
- A varianciája: V_A , az additív genetikai variancia...

Az additív genetikai variancia és heritabilitás alapvető populáció jellemzők, koncepciójukkal értelmezzük a fenotípusos jellemzők evolúcióját, becslésükre különböző módszerek kerültek említésre. De hogyan jellemezhető egyed szintjén az allél hatás és hogyan származtathatóak belőle a populáció jellemzők? Mivel az egyed fenotípusából nem indulhatunk ki (nem tudjuk ránézésre megmondani milyen allélokkal rendelkeznek), ezért utódait vizsgáljuk. Feltételezzük, hogy a kérdéses szülő véletlenszerű párzásokból származó utódjainak populáció átlagtól való fenotípusos eltérése a a szülő allélikus, a populáció általános allél összetételétől való eltérésére vezethető vissza (változatlanul feltételezzük, hogy a hasonlóság oka kizárólag az allél összetételben keresendő és sok ilyen párzást tételezünk fel).

Ilyen módon a kiválasztott szülő alléljainak hatását számszerűsíthetjük, ez az **additív érték** (A). A kizemelt szülőtől az utódok alléljaik felét kapják, így ez az utódok átlagtól való eltérését ez csak részben magyarázná. De mivel az allélok másik fele véletlenszerűen lett kiválasztva a populációból, ez nem okoz eltérést a populáció átlagtól.

Az additív érték a populáció bármely egyedére számolható. Mivel átlagtól való eltérésként vezettük be, populációbeli átlaga 0, varianciája pedig az additív genetikai variancia.

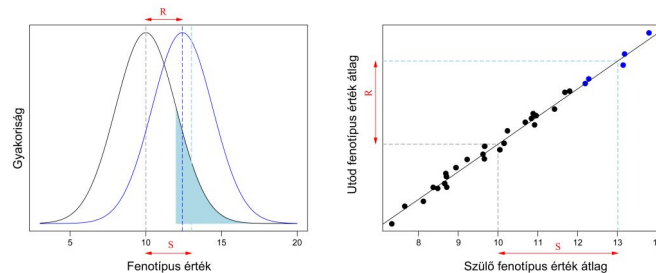
Mesterséges szelekció

- Mesterséges szelekció – irányító szelekció, trunkációs szelekció
 - fenotípus átlag változása („szelekció az átlagra”)
 - szelekciós differenciál (S): kiválogatott egyedek fenotípus átlagának eltérése a kiindulási populáció átlagától (szülő generációban)
 - szelekciós válasz (R): kiválogatott egyedek utódai fenotípus átlagának eltérése a kiindulási populáció átlagától (generációk között)
- Szelekciós válasz a szelekciós differenciál és a heritabilitás függvénye

$$R = h^2 S$$

- Realizált heritabilitás becslése szelekciós kísérletben
- S a szelekció intenzitását jellemzi, becslése h^2 és R ismeretében

- karakter küszöbérték
- **szelekció**
- nagy R , ha nagy h^2 és/vagy nagy S



Kvantitatív jellegek

8/9

Mesterséges szelekció során egy kvantitatív jelleg átlagát szeretnénk megváltoztatni, így az irányító szelekció egy extrém esetének tekinthetjük. Ellentétben a természetes szelekcióval, itt a kísérletet végző választja ki a szaporítani kívánt egyedeket a kérdéses tulajdonság alapján – például a csak egy adott küszöbértéknél nagyobb fenotípus értékkel rendelkezők szaporodnak (trunkációs szelekciónak nevezzük). A kiválasztott egyedek fenotípus átlagának eltérése a kiindulási populáció átlagától a **szelekciós differenciál**. Ahogy már láthattuk, a kiválogatott egyedek és utódaik fenotípusa eltérhet, melynek hátterében különböző környezeti és genetikai interakciós tényezők állhatnak. Az egyedek közötti különbség örökíthető része az allélok közötti különbségre vezethető vissza, melyet jellemezhetünk a heritabilitással (h^2). Az egy generációs **szelekcióra adott válasz** az utód és kiindulási populáció fenotípus átlaga közötti különbség (R), amely függ a szelekció intenzitásától (S értékkel jellemezve) és az örökölhetőség mértékétől (h^2), hasonlóan az egylokuszus esethez. Az összefüggés alapján a heritabilitás is becsülhető egy szelekciós kísérlettel (R és S ismeretében: $h^2 = R/S$). Ezt **realizált heritabilitásnak** nevezzük, értéke eltérhet az elméleti V_A/V_P értéktől. Ennek különböző okai lehetnek, például a kísérlet során a természetes szelekció is hatással lehet a szelekciós válaszra.

Irányító szelekció intenzitása – természetes populációk

- Szelekció intenzitása: $i = S/\sqrt{V_P}$
- Szelekciós gradiens, β : relatív fitness és fenotípus regresszió
 - β becslése: az illesztett regressziós egyenes meredeksége
 - gyakorlatban általában fitness komponensre (pl. túlélés)
 - szerepe a szelekciós koefficienshez hasonló (s , egylokuszos eset)
- Evolúció irányító szelekcióval, ha $S > 0$ és $h^2 > 0$
- R , az evolúciós változás mértékének becslése
 - 1 szülő – utód tulajdonság regressziója $\rightarrow h^2$
és V_P becslése ezekből az adatokból,
így V_A becsülhető ($V_A = h^2 V_P$)
 - 2 relatív fitness – fenotípus regresszió $\rightarrow \beta$
 - 3 $R = \beta V_A$ (ekvivalens forma)
- Allél gyakoriság változás $\rightarrow V_A$ (így h^2) változik
 - egyes jellegekre V_A közel állandó számos generációra $\rightarrow$ konstans evolúciós ráta
 - allélok fixálódása $\rightarrow V_A$ csökken $\rightarrow$ a változás sebessége csökken
 $\rightarrow V_A \approx 0$, nincs evolúciós válasz. . .

Természetes populációkban gyakori irányító szelekció esetén az egyik irányban extrém jellegek (pl. nagy testméret) előnyt jelentenek, de általában nincs éles küszöbérték. A különböző fenotípusú egyedek várható utódszáma eltér – a fitness függ a karaktertől. Kapcsolatukat a **fitnessfüggvény** (a populáció átlagfitnessére vonatkoztatott relatív fitness a kérdéses kvantitatív jelleg függvényében) írja le.

A szelekció erősségének (intenzitásának) mérésére a szelekciós differenciál helyett a gyakorlatban inkább a fenotípus szórásra ($\sqrt{V_P}$) vonatkoztatott **szelekciós intenzitást**, illetve evolúciós vizsgálatokban elsősorban a **szelekciós gradienst** használják. Ez utóbbi a relatív fitness – fenotípus regressziós egyenes meredeksége a legegyszerűbb esetben. A szelekcióra adott válasz ilyen módon a korábban tárgyalt szülő-utód tulajdonság regressziója és a relatív fitness-tulajdonság regressziója alapján becsülhető: $R = \beta V_A$ – természetes populációk vizsgálatában ezt az előzővel ekvivalens összefüggést használják.

A megismert eljárásokkal az **evolúciós változás mértékét** a genetikai háttér természetének ismerete nélkül becsültük. R kis időléptékben nem függ a populáció méretétől – ha V_A állandó. De az allél gyakorisággal V_A is változik. Továbbá természetes populációkban általában egyidejűleg több jellegen is folyik a szelekció, a szelekciós válasz ebben az esetben is becsülhető.

Ellenőrző kérdések

- ❶ Mit értünk kvantitatív jelleg alatt?
- ❷ Milyen komponensekre bonthatjuk a fenotípusos varianciát?
- ❸ Mikor és miért várható közel normális eloszlás a fenotípusra?
- ❹ Mit értünk additív genetikai variancia alatt?
- ❺ Mi az additív genetikai érték?
- ❻ Miből adódhat a környezeti variancia?
- ❼ Mi a különbség a tágabb és szűkebb értelemben vett heritabilitás között?
- ❽ Miért nem hasonlíthatunk össze populációkat a heritabilitás alapján?
- ❾ Milyen mérőszámokkal jellemezhetjük a természetes szelekció erejét egy kvantitatív jellegre?
- ❿ Mitől függ a szelekcióra adott válasz?



EFOP-3.4.3-16-2016-00014



Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen
készült az Európai Unió támogatásával. Projekt
azonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014

Szegedi Tudományegyetem
Cím: 6720 Szeged, Dugonics tér 13.
www.u-szeged.hu
www.szechenyi2020.hu



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE