

Evolve fenotypu III



Kvantitativní genetik

kvantitativní znaky – spojité

fenotypová variance (V_P) =

variance způsobená rozdíly v prostředí (V_E)

+ způsobená genetickými rozdíly (V_G)

+ interakce mezi rozdíly v prostředí

a genetickými rozdíly (V_{ExG})

$$V_P = V_E + V_G + V_{ExG}$$

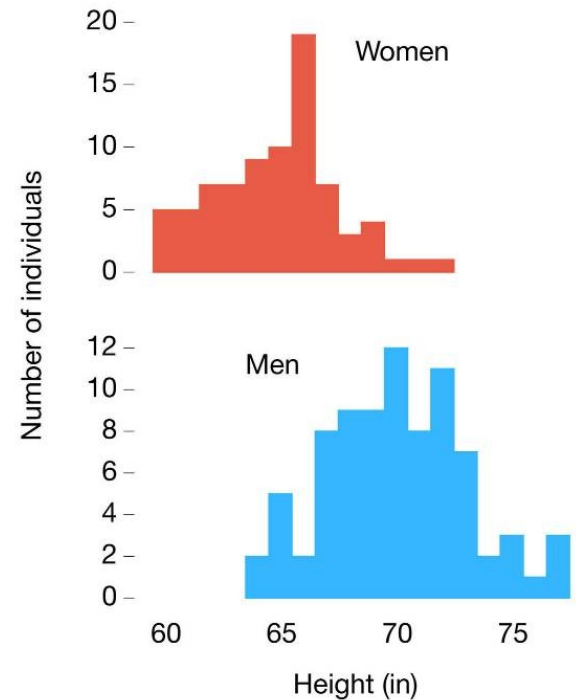
Složky V_G :

V_A = aditivní složka

V_D = dominantní složka (interakce mezi alelami v jednom lokusu)

V_I = epistatická složka (interakce mezi lokusy)

$$V_G = V_A + V_D + V_I$$



Dědivost

Dědivost v širokém smyslu (H_B):

$$H_B = \frac{V_G}{V_P} = \frac{V_A + V_D + V_I}{V_P}$$

Dědivost v úzkém smyslu (H_N nebo h^2):

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

- odhad pomocí selekčního experimentu:

R = odpověď na selekci

S = síla selekce (selekční diferenciál)

H_N = dědivost (v úzkém smyslu)

$$R = H_N S$$

$$V_P = V_E + V_G + V_{ExG}$$

$$V_P = V_E + V_A + V_D + V_I$$

Dědivost

-odhad pomocí „breeding“ experimentu (ANOVA)

The genetics of maternal care: Direct and indirect genetic effects on phenotype in the dung beetle *Onthophagus taurus*

John Hunt* and Leigh W. Simmons

6828–6832 | PNAS | May 14, 2002 | vol. 99 | no. 10



Source	df	MS	F ratio	Variance	% of total	$h^2 \pm SE$
Pronotum width						
Sire	19	0.14629	1.24	1.565×10^{-4}	0.20	0.008 ± 0.070
Dam[Sire]	154	0.13015	2.09***	1.750×10^{-2}	21.91	0.876 ± 0.195
Progeny	522	0.06221		6.221×10^{-2}	77.89	
Total	695	0.07987		7.987×10^{-2}	100.00	
Brood mass weight						
Sire	19	0.11693	2.10**	1.632×10^{-3}	3.36	0.134 ± 0.091
Dam[Sire]	154	0.05854	1.37**	4.034×10^{-3}	8.31	0.332 ± 0.165
Progeny	522	0.04288		4.288×10^{-2}	88.33	
Total	695	0.04863		4.854×10^{-2}	100.00	
Brood mass number						
Sire	19	46.8207	0.69	-0.872	-1.65	-0.066 ± 0.037
Dam[Sire]	154	72.6513	1.54**	6.541	12.36	0.494 ± 0.044
Progeny	522	47.2514		47.251	89.29	
Total	695	53.6843		52.921	100.00	

- u výpočtu dědivostí z breeding experimentů se zanedbává epistatická složka

Problémy s odhalením genetické kontroly znaku:

- nalezený lokus může kontrolovat znak jen na jednom genetickém pozadí
- epistatické interakce: Kolik možností je nutno testovat pro dva lokusy s dvěma alelami ke zjištění epistatických interakcí?

AA, Aa, aa

BB, Bb, bb

Propojení kvantitativní genetiky a molekulárních přístupů (QTL)

příklad genomové analýzy komplexního znaku

– výšky u člověka

- v rodinách podobná výška: polygenně kontrolovaný znak (aditivní variance?)
- dědivost asi 0.8
- 3 „genome-wide association studies“: SNP čipy, dohromady 63 000 lidí, hledání asociací znaku s lokusem (nalezeno 94 asociovaných SNPs) a validace na dalším vzorku (přežilo 54 lokusů, každý vysvětlí 0.3% až 0.5% fenotypové variability)

Shody:

- potvrzena role dříve nalezených genů *HMGA2* a *GDF5-UQCC*
- SNPs ve třech genech (*ZBTB38*, *HHIP*, *HMGA2*) asociována s výškou ve všech třech studiích, dohromady v sedmi genech ve dvou ze tří studií
- průměrný vliv na výšku u jednotlivých genů byl kolem 0.4 - 0.8 cm mezi dvěma skupinami homozygotů

Sizing up human height variation

Peter M Visscher

VOLUME 40 | NUMBER 5 | MAY 2008 | NATURE GENETICS

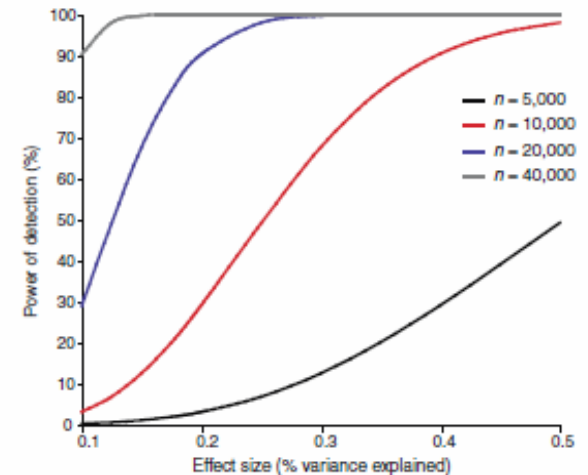


Figure 1 Statistical power of detection in GWAS for variants that explain 0.1–0.5% of the variation at a type I error rate of 5×10^{-7} (calculated using the Genetic Power Calculator¹⁵). Shown is the power to detect a variant with a given effect size, assuming this type I error rate, which is typical for a GWAS with a sample size of $n = 5,000$ – $40,000$.

QTL a „genotype-to-phenotype problem“

Polygenně kontrolované znaky:

analýza QTLs:

- zachytí jen polymorfní lokusy

- statistická asociace fenotypového projevu s QTL závisí na jejím efektu na fenotyp, ale i na frekvenci alely v populaci a funkci daného lokusu

- výsledek specifický pro zkoumaný vzorek

- problémy s interakcemi v rámci lokusu i mezi lokusy

From Genotype to Phenotype: Systems Biology Meets Natural Variation

Philip N. Benfey^{1,2*} and Thomas Mitchell-Olds¹

SCIENCE VOL 320 25 APRIL 2008

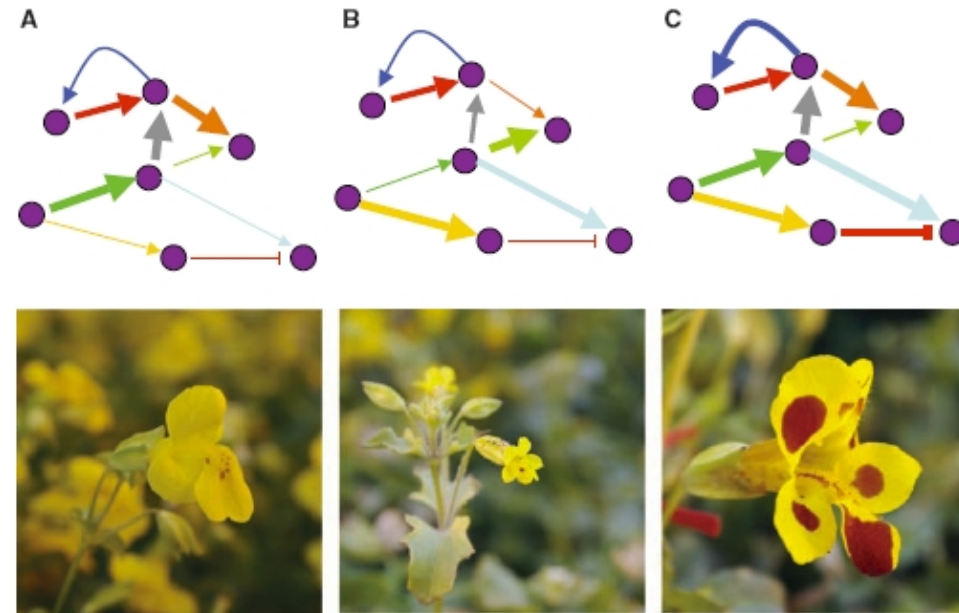


Fig. 1. Ways in which a hypothetical network could control flower form and color among *Mimulus* species. The widespread species *M. guttatus* (A) has large, yellow flowers. In contrast, the flowers of *M. laciniatus* (B) are typically 75% smaller than those of *M. guttatus*. Other species show elevated expression of red anthocyanin pigments (C), as in this hybrid between subspecies of *M. luteus*. Changes at various points in the network (represented by differing widths of the connections [arrows] between network nodes [circles]) could be responsible for this natural variation. [Photos by J. Modliszewski]



Jaroslav Flegr

Zamrzlá evoluce

aneb je to jinak, pane Darwin

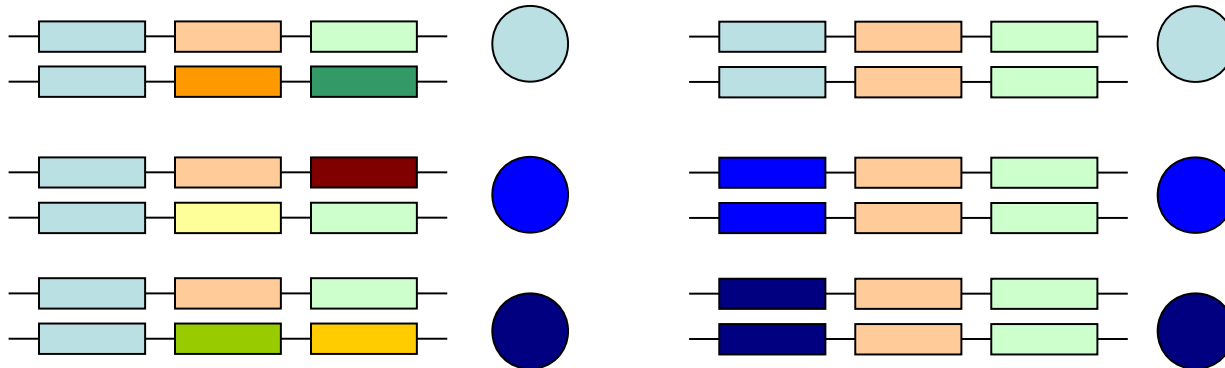


- odhady dědivosti jen u blízce příbuzných (pořád podobné genetické pozadí)

- chybí odhady například přes víc generací

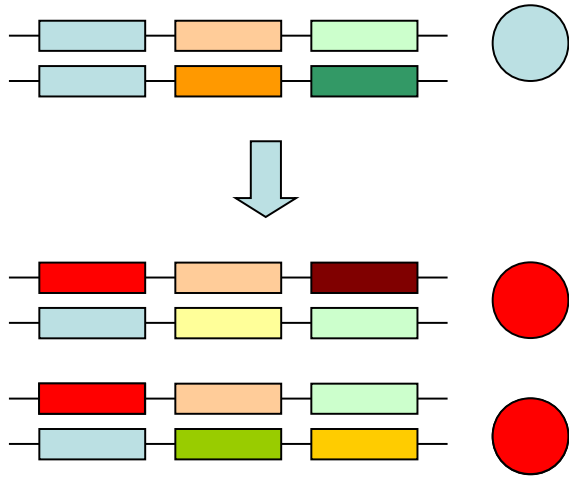
- epistatické interakce způsobují stázi (zamrznutí)

- změna fenotypu např. po homogenizaci genetického pozadí (po inbreedingu)



Většina znaků záleží na interakcích členů regulačních sítí...

... proč tedy často změna asociovaná se změnou v jednom lokusu? (a proč často paralelně v tom jednom lokusu (hotspots)?)



ZMĚNY SÍTĚ, KTERÉ
JSOU VŠEM STEJNĚ
SROZUMITELNÉ

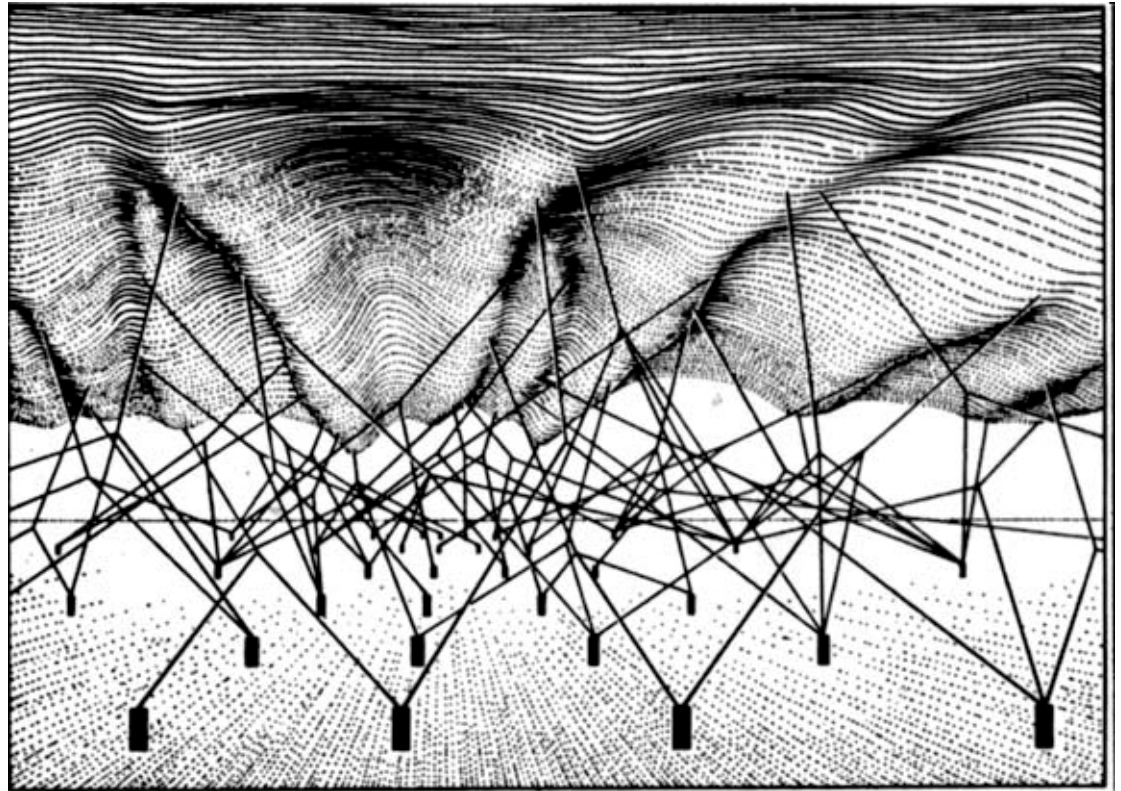


FIGURE 4.6. The epigenetic landscape. An illustration of the gene's modulation of the landscape's form. (After Waddington 1957, see n. 65.)

... proč tedy často změna asociovaná se změnou v jednom lokusu? (a proč často paralelně v tom jednom lokusu?) – často input/output gen regulující expresi modulu

Is Genetic Evolution Predictable?

David L. Stern^{1*} and Virginie Orgogozo^{2*}

6 FEBRUARY 2009 VOL 323 SCIENCE

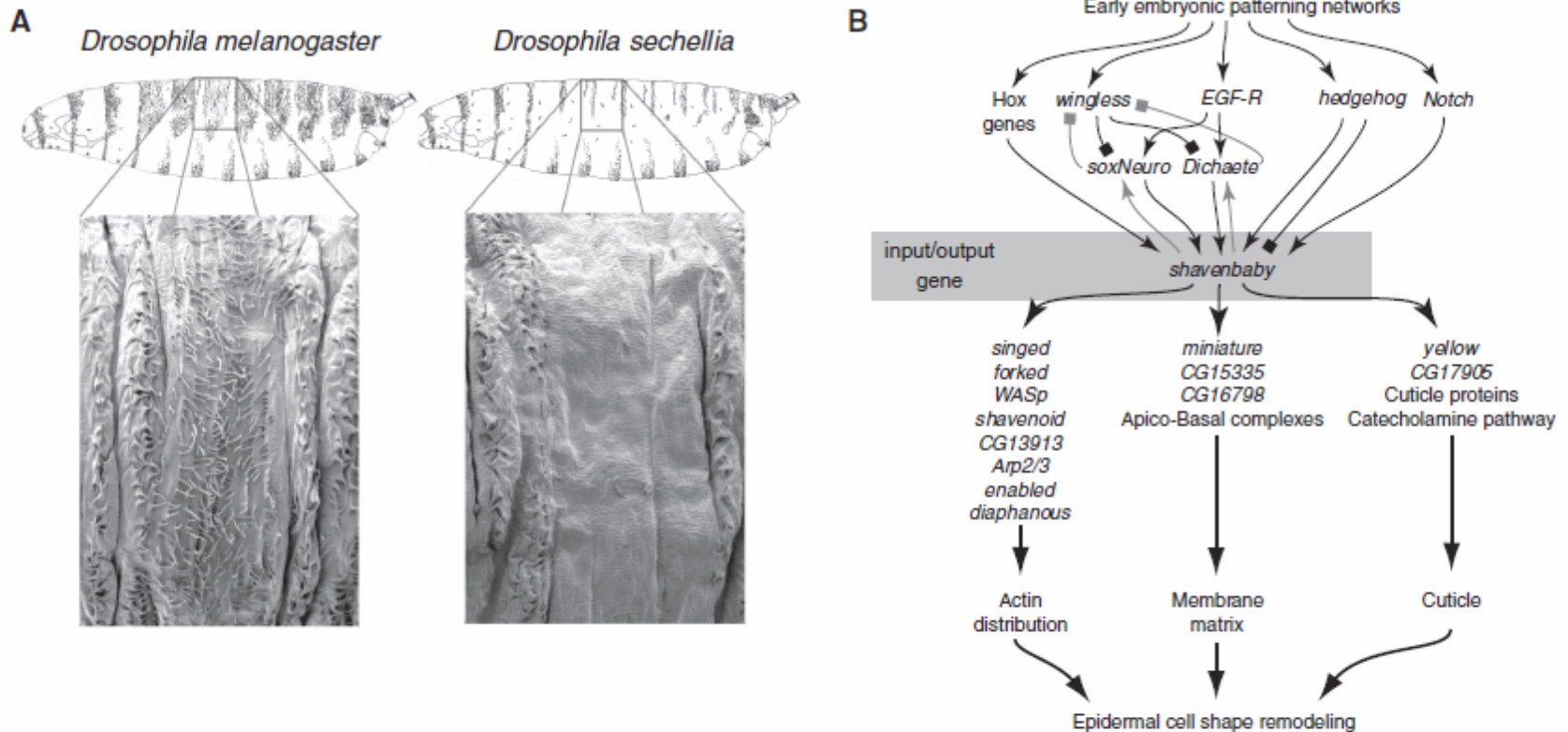
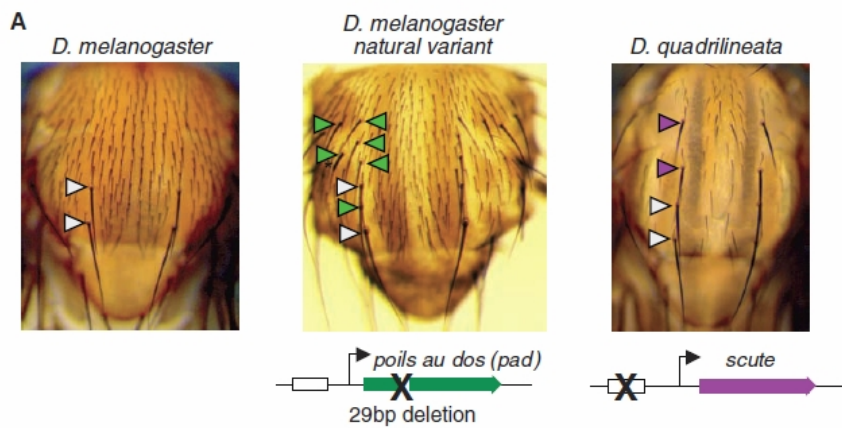


Fig. 1. Morphological divergence between species has been caused by repeated evolution at an input-output gene. (A) *D. melanogaster* and *D. sechellia* differ in the pattern of fine trichomes decorating the dorsal and lateral surfaces of the larvae. This difference is caused entirely by evolution of the *cis*-regulatory region of the *shavenbaby* gene (9). (B) The *cis*-regulatory region of the *shavenbaby*

gene integrates extensive information from developmental patterning genes to generate a pattern of Shavenbaby protein expression that prefigures the pattern of trichomes on the first-instar larva. Cells accumulating Shavenbaby will differentiate a trichome because Shavenbaby protein regulates a large battery of genes that act together to transform an epithelial cell into a trichome (11).



- určité mutace v některých částech sítě mají větší pleiotropní účinky (potenciálně negativní) než v jiných

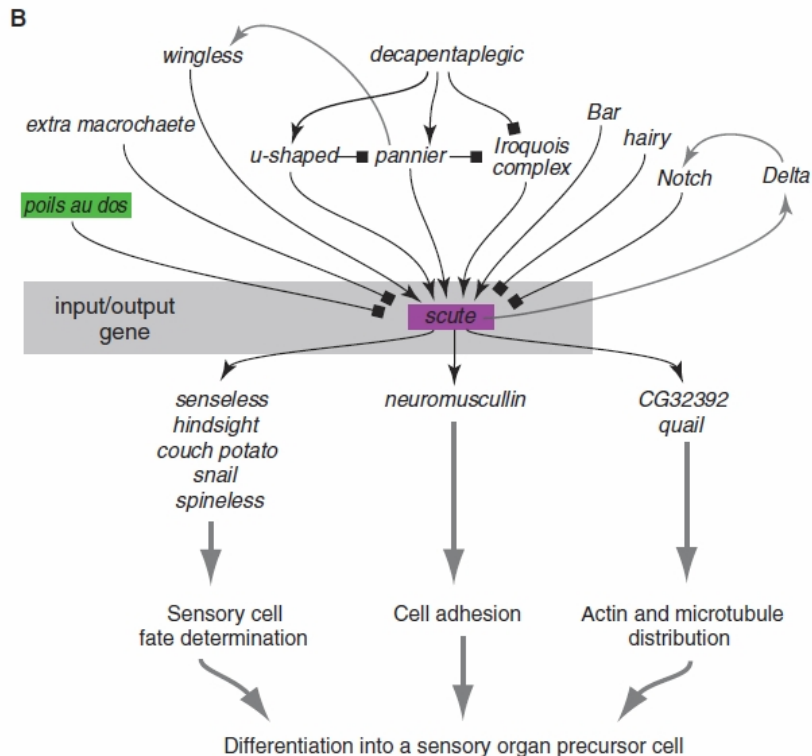
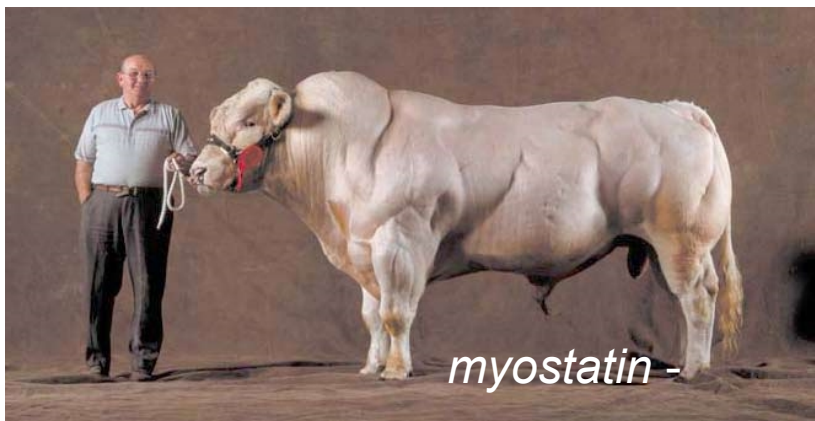


Fig. 2. Bristle patterns on the dorsal thorax of *Drosophila* species have evolved within species and between species because of different kinds of mutations. (A) A mutation generating a null allele of the *poils au dos* gene within a population of *D. melanogaster* increases the number of large bristles on the dorsal thorax (white triangles indicate normal bristles and green triangles indicate extra bristles) (13). In contrast, the increased number of bristles in *D. quadrilineata* results at least in part from changes in the cis-regulatory region of the *scute* gene (12). The extra bristles caused by the *poils au dos* mutation are not as precisely positioned as the extra bristles caused by the *scute* mutation (indicated by purple triangles). (B) The two evolving genes, *poils au dos* and *scute*, occupy different locations in the genetic network that generates the pattern of bristles. The *scute* gene is an input-output gene, whereas the *poils au dos* gene is a developmental patterning gene. The null mutation in *poils au dos* increases sensory organ numbers not only in the thorax but also in the wing.



- určité mutace v některých částech sítě mají větší pleiotropní účinky (potenciálně negativní) než v jiných

- i pleiotropní mutace se může prosadit při slabé selekci

- typy pozorovaných mutací se mění podle úrovně srovnání fenotypů (vnitrodruhová versus mezidruhová a vyšší) – efekt dlouhodobé selekce?

- mezi lokusy zodpovědnými za rozdíly mezi blízce příbuznými druhy méně epistatických interakcí (mikroevoluce a makroevoluce „jiné“ mechanismy)

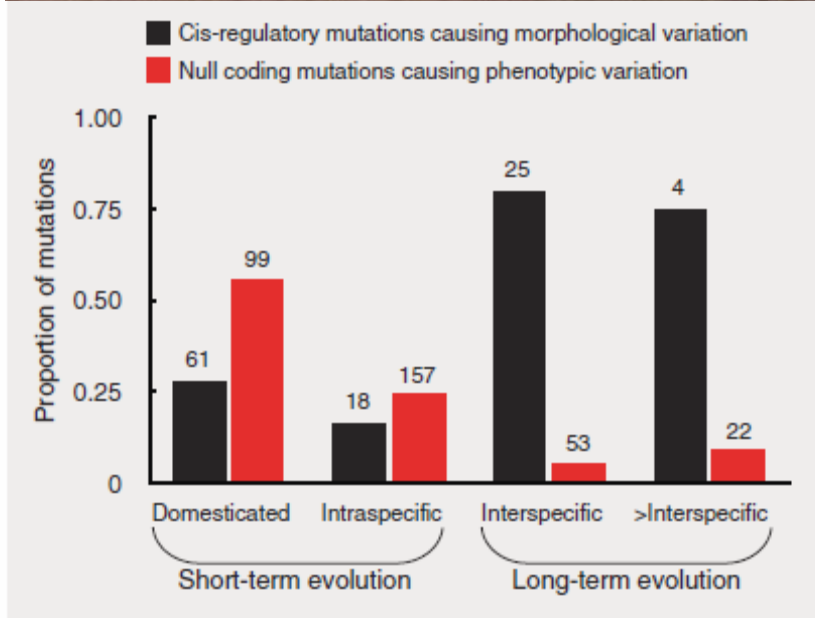


Fig. 3. Different kinds of mutations occur with different frequency during short-term and long-term evolution. Among all mutations causing morphological variation identified to date, the proportion of *cis*-regulatory mutations (black bars) is higher for long-term evolution than for short-term evolution. For all mutations that have been reported to cause phenotypic variation in either morphology or physiology, the proportion caused by null coding mutations (red bars) is higher for short-term evolution than for long-term evolution. The numbers above the bars refer to the total number of examples in each category. The number of cases of morphological evolution (black bars) is a subset of the number of cases of phenotypic evolution (red bars). Data are from (1).

A Simple Genetic Architecture Underlies Morphological Variation in Dogs

Adam R. Boyko^{1,2,9}, Pascale Quignon^{3,9}, Lin Li^{2,9}, Jeffrey J. Schoenebeck³, Jeremiah D. Degenhardt², Kirk E. Lohmueller², Keyan Zhao^{1,2}, Abra Brisbin², Heidi G. Parker³, Bridgett M. vonHoldt⁴, Michele Cargill⁵, Adam Auton², Andy Reynolds², Abdel G. Elkahloun³, Marta Castelhano⁶, Dana S. Mosher³, Nathan B. Sutter^{2,6}, Gary S. Johnson⁷, John Novembre⁴, Melissa J. Hubisz², Adam Siepel², Robert K. Wayne⁴, Carlos D. Bustamante^{1,2,†*}, Elaine A. Ostrander^{3,†*}

... a small number of quantitative trait loci (≤ 3) explain the majority of phenotypic variation for most of the traits we studied.



Linnaeus: nový druh

Hugo de Vries: pelorická forma je mutace

Coen a Innes: epimutace



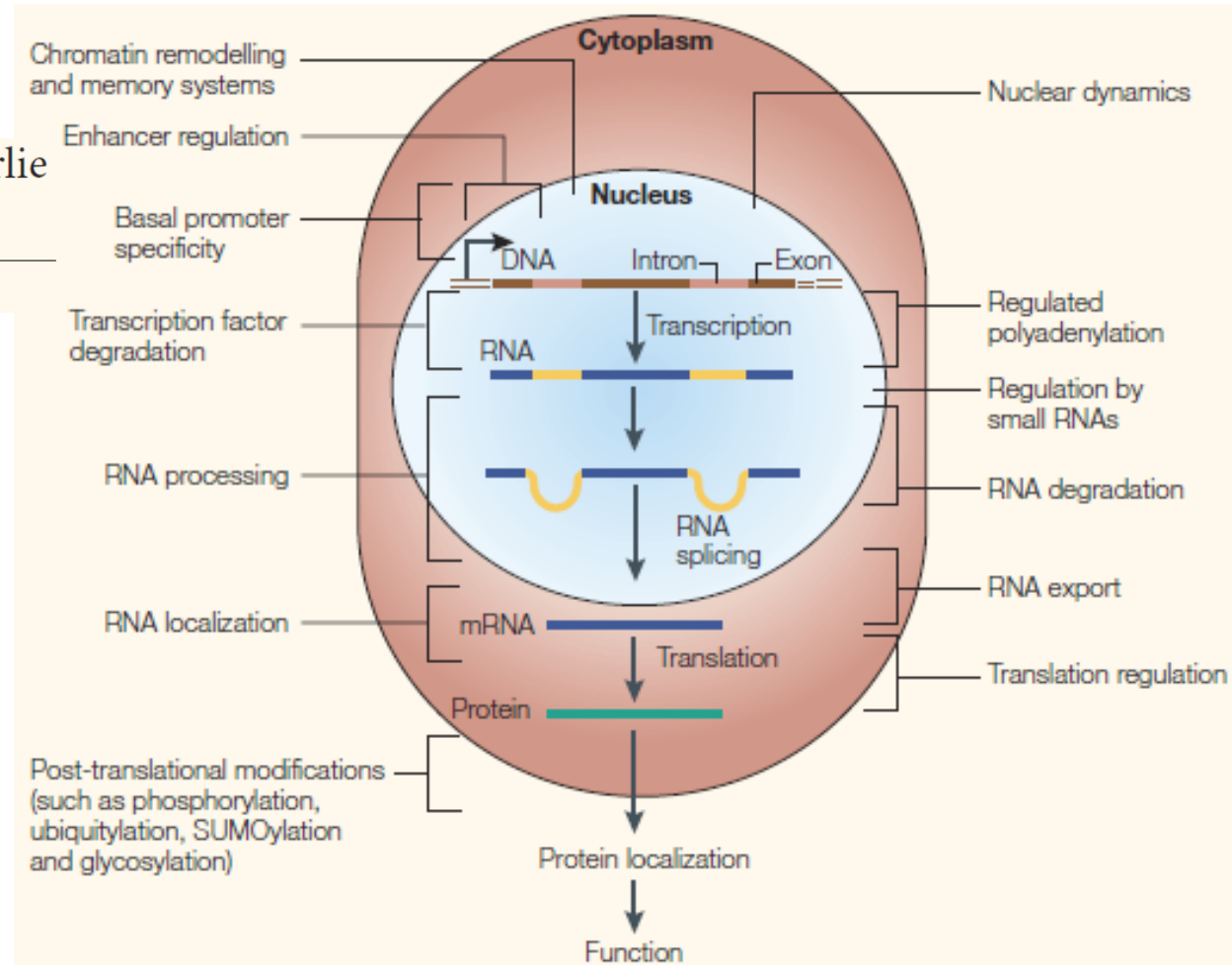
Jednolokusové změny vedoucí k rozdílným fenotypům

- změna v sekvenci kódující protein
- duplikace genu
- změna v promotoru
- další alternativy

The molecular elements that underlie developmental evolution

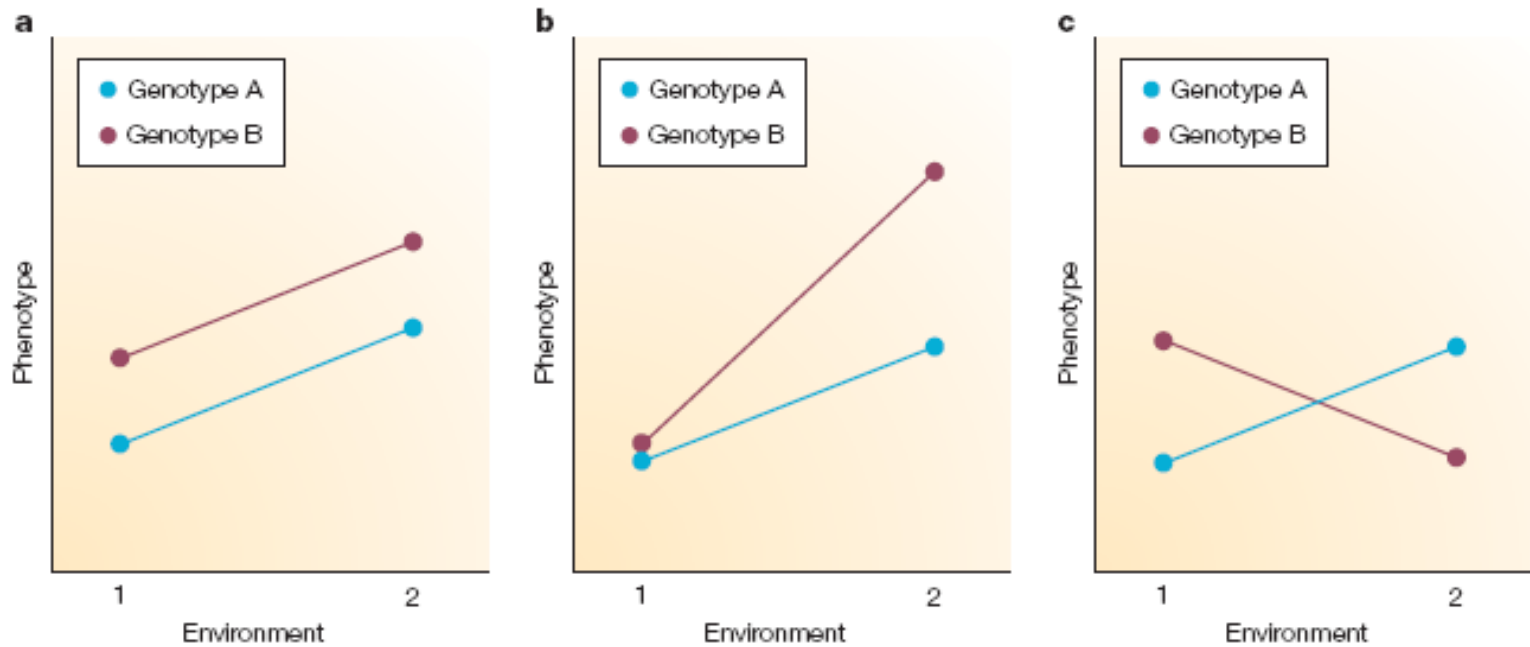
Claudio R. Alonso and Adam S. Wilkins

NATURE REVIEWS | GENETICS



Problémy s odhalením genetické kontroly znaku:

- Nalezený lokus může „kontrolovat“ znak jen v jednom prostředí – včetně vnitřního prostředí (např. samec vs. samice)



Základní pojmy a teze

- odhalit způsob genetické kontroly fenotypu pomocí kombinace kvantitativní genetiky a QTL je složité až nemožné u znaků podmíněných mnoha lokusy
- znaky jsou podmíněny chováním genových regulačních sítí, změna jejich chování může být docílena změnou v jediném lokusu (bodu sítě)
- pozorované genetické změny sítě vedoucí k různým fenotypům se liší podle úrovně, na které variabilitu studujeme, patrně kvůli četnosti jednotlivých typů mutací a jejich zachování pod dlouhodobou selekcí
- do regulace sítě vstupují i epigenetické a environmentální faktory