

# Теория селекции

## Лекция 1. Наследуемость количественных признаков

*В.М.Ефимов, д.б.н.*

Институт цитологии и генетики СО  
РАН

# Схема Гальтона



Ф.Гальтон  
1822–1911

Исторически статистический анализ биологических данных по наследуемости **количественных** признаков начался с работ Френсиса Гальтона (1822–1911), который попытался рассмотреть зависимость между средним ростом родителей и средним ростом их потомков. Предположив линейный характер зависимости и построив ее график по методу наименьших квадратов (что в те времена было совсем нетривиальным), он обнаружил, что потомки в среднем ближе к популяционной средней, чем родители. Гальтон назвал это явление **"регрессией"** и с тех пор так называется любая функциональная зависимость одной переменной от одной или нескольких других, подобранная статистическими методами.

Ф.Гальтон – двоюродный брат Ч.Дарвина. Открыл антициклоны, основал дактилоскопию, евгенику, психометрику, генетику количественных признаков и биометрию (1889).

# Одномерная линейная регрессия



Ф.Гальтон

TABLE I.  
NUMBER OF ADULT CHILDREN OF VARIOUS STATURES BORN OF 205 MID-PARENTS OF VARIOUS STATURES.  
(All Female heights have been multiplied by 1·08).

Heights of the Mid-parents in inches.	Heights of the Adult Children.														Total Number of		Medians.
	Below	62·2	63·2	64·2	65·2	66·2	67·2	68·2	69·2	70·2	71·2	72·2	73·2	Above	Adult Children.	Mid-parents.	
Above ..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	1	3	..	4	5	..
72·5	..	..	..	..	..	..	..	1	2	1	2	7	2	4	19	6	72·2
71·5	..	..	..	..	1	3	4	3	5	10	4	9	2	2	43	11	69·9
70·5	1	..	1	..	1	1	3	12	18	14	7	4	3	3	68	22	69·5
69·5	..	..	1	16	4	17	27	20	33	25	20	11	4	5	183	41	68·9
68·5	1	..	7	11	16	25	31	34	48	21	18	4	3	..	219	49	68·2
67·5	..	3	5	14	15	36	38	28	38	19	11	4	..	..	211	33	67·6
66·5	..	3	3	5	2	17	17	14	13	4	..	..	..	..	78	20	67·2
65·5	1	..	9	5	7	11	11	7	7	5	2	1	..	..	66	12	66·7
64·5	1	1	4	4	1	5	5	..	2	..	..	..	..	..	23	5	65·8
Below ..	1	..	2	4	1	2	2	1	1	..	..	..	..	..	14	1	..
Totals ..	5	7	32	59	48	117	138	120	167	99	64	41	17	14	928	205	..
Medians ..	..	..	66·3	67·8	67·9	67·7	67·9	68·3	68·5	69·0	69·0	70·0	..	..	..	..	..

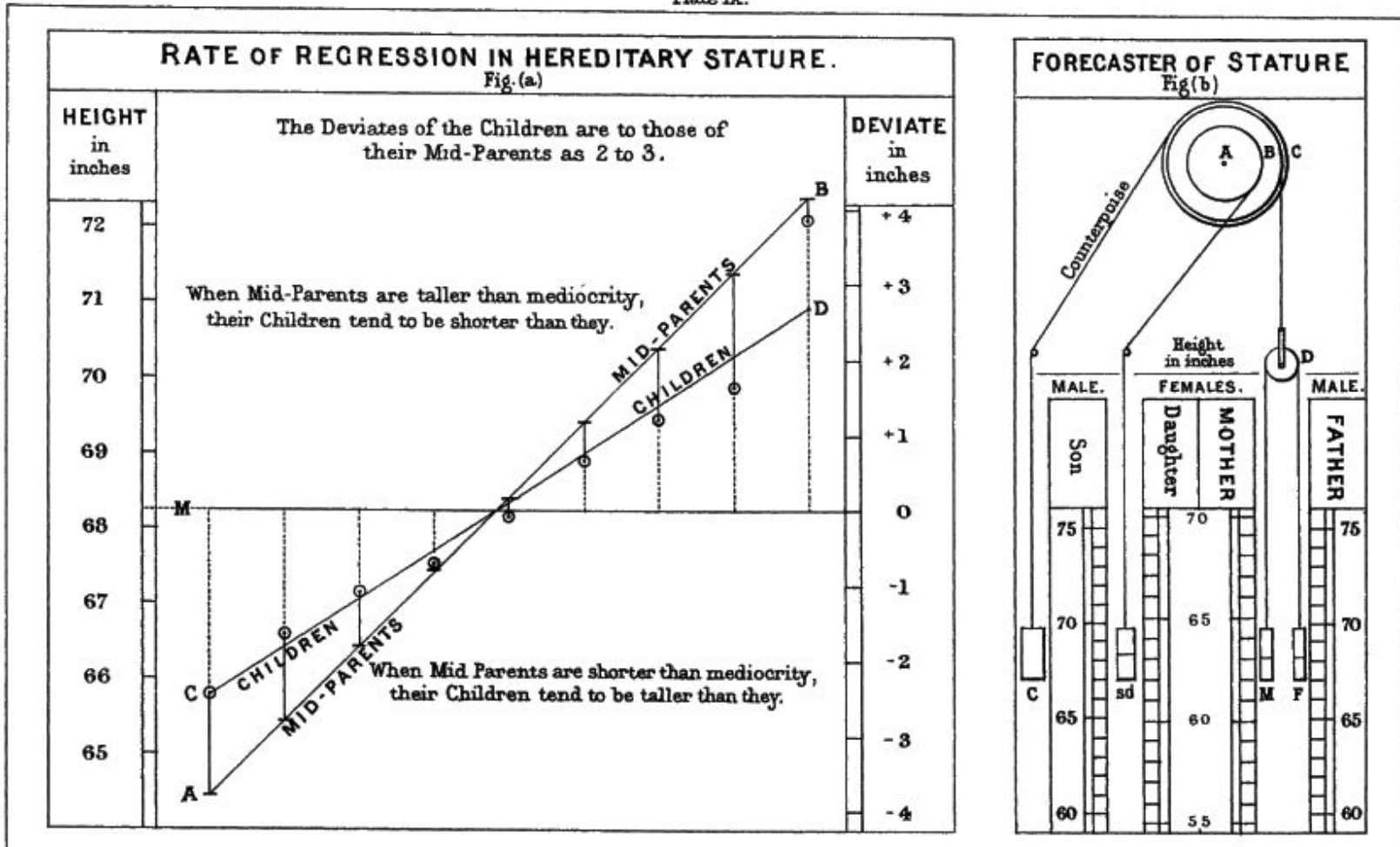
NOTE.—In calculating the Medians, the entries have been taken as referring to the middle of the squares in which they stand. The reason why the headings run 62·2, 63·2, &c., instead of 62·5, 63·5, &c., is that the observations are unequally distributed between 62 and 63, 63 and 64, &c., there being a strong bias in favour of integral inches. After careful consideration, I concluded that the headings, as adopted, best satisfied the conditions. This inequality was not apparent in the case of the Mid-parents.

# Одномерная линейная регрессия



Ф.Гальтон

Plate IX.



J.P. & W.R. Emille, lith.

## Одномерная линейная регрессия

**Уравнение линейной регрессии.  
Метод наименьших квадратов**

$$y = ax + b \qquad y = r \frac{s_y}{s_x} x + \bar{y} - r \frac{s_y}{s_x} \bar{x}$$

$$\frac{y - \bar{y}}{s_y} = r \frac{x - \bar{x}}{s_x} \qquad y' = rx'$$

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Наследственность** -- свойство организмов передавать при размножении свои признаки и особенности развития своему потомству.

**Наследование** -- способ передачи наследственности родителей потомкам с помощью гамет и их хромосомного аппарата.

**Наследуемость** -- доля наследственной изменчивости в общей фенотипической изменчивости популяции: доля фенотипической изменчивости, которая обусловлена наследственностью (т.е. генетическими факторами).

**Коэффициент наследуемости** ( $h^2$ ) -- показатель, выражающий величину (генетической?) детерминации изменчивости признака. Он указывает, в какой степени фенотипические признаки и свойства животного соответствуют их наследственным задаткам.

**Повторяемость** -- способность организма сохранять на протяжении определённого промежутка времени и при постоянных внешних условиях среды показатели количественных признаков неизменными.

*Коэффициент наследуемости  
(гетерогенные родители и потомки)*

$$h^2 = \frac{\sigma_F^2 - \sigma_E^2}{\sigma_F^2} = \frac{\sigma_G^2}{\sigma_F^2}$$

**Lush. I. L. 1937. Animal Breeding Plans. Collegiate Press, Inc., Ames, IA.**

*Коэффициент наследуемости  
(гетерогенные родители и потомки)*

Генотипическое значение признака включает в себя три компоненты:

$\sigma_A^2$  -- аддитивный эффект всех генов;

$\sigma_D^2$  -- доминантный эффект всех генов;

$\sigma_I^2$  -- **суммарный** эффект, вызванный эпистатическим взаимодействием между генами

$$\sigma_G^2 = \sigma_A^2 + \sigma_D^2 + \sigma_I^2$$

Нас интересует прежде всего аддитивный эффект. Именно он отвечает за успешность отбора.



# *Коэффициент наследуемости (гетерогенные родители и потомки)*

Lush. I. L. 1937. Animal Breeding Plans. Collegiate Press, Inc., Ames, IA.

$$h^2 = \frac{\sigma_F^2 - \sigma_E^2}{\sigma_F^2} = \frac{\sigma_G^2}{\sigma_F^2}$$

через корреляции “родитель-потомок”:

$$h^2 = 2r \quad \text{один родитель - потомок}$$

$$h^2 = \sqrt{2}r \quad \text{средний родитель - потомок}$$

(в случае отсутствия ассортативности)

# *Коэффициент наследуемости (гетерогенные родители и потомки)*

в широком смысле:

$$h^2 = \frac{\sigma_F^2 - \sigma_E^2}{\sigma_F^2} = \frac{\sigma_G^2}{\sigma_F^2}$$

в узком смысле:

$$h^2 = \frac{\sigma_A^2}{\sigma_F^2}$$

## *Коэффициент наследуемости*

через корреляции “родитель-потомок”:

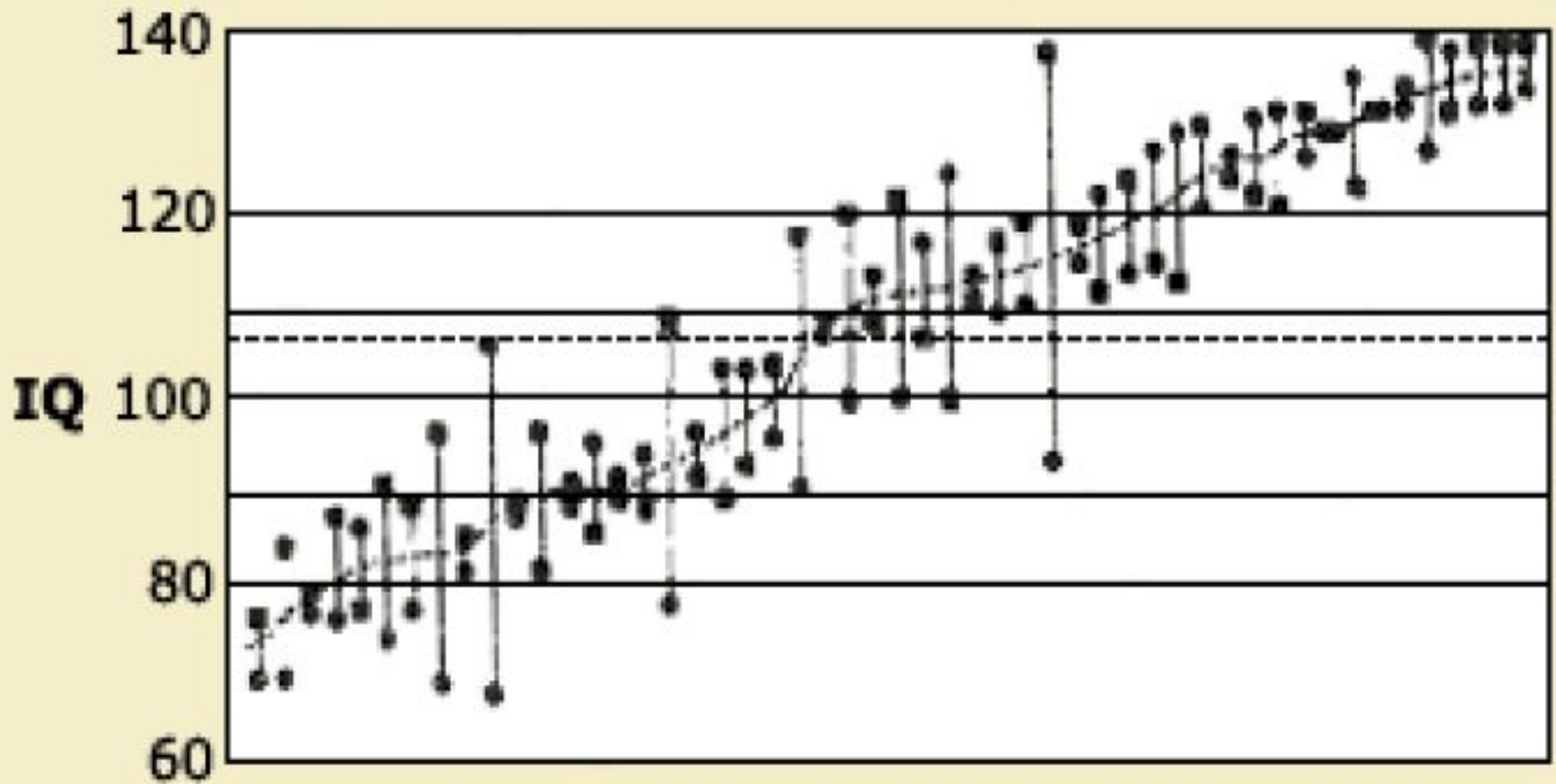
$$h^2 = 2r \quad \text{один родитель - потомок}$$

(в случае отсутствия ассортативности)

$$h^2 = \frac{2r}{1 + \rho_a} \quad \text{один родитель - потомок}$$

(при ассортативности)

**Ассортативность – корреляция между родителями.  
Может означать неявный инбридинг.**



*Ассортативность скрещивания по коэффициенту умственного развития (IQ) выборке супружеских пар в Соединенных Штатах.*

■ - муж; • - жена; пунктирная линия - средняя

# Схема

## Менделя



Г.И.Мендель  
1822–1884

**Иоганн Мендель** родился 20 июля 1822 года в крестьянской семье. Прочувшись два года в философских классах института Ольмюца (в настоящее время Оломоуц, Чехия), в 1843 он постригся в монахи Августинского монастыря Святого Фомы в Брюнне (ныне Брно, Чехия) и взял имя **Грегор**. С 1844 по 1848 год учился в Брюннском богословском институте. В 1847 году стал священником. Самостоятельно изучал множество наук, заменял отсутствующих преподавателей греческого языка и математики в одной из школ. Сдавая экзамен на звание преподавателя получил, **неудовлетворительные** оценки по биологии и геологии. В 1849—1851 годах преподавал в Зноймской гимназии математику, латинский и греческий языки. В период 1851—1853 годов, благодаря настоятелю, обучался естественной истории в Венском университете, в том числе под руководством Унгера — одного из первых цитологов мира.

Будучи в Вене, Мендель заинтересовался процессом гибридизации растений и, в частности, разными типами гибридных потомков и их статистическими соотношениями.

В 1854 году Мендель получил место преподавателя **физики и естественной истории** в Высшей реальной школе в Брюнне, не будучи дипломированным специалистом. Ещё **две попытки** сдать экзамен по **биологии** в 1856 году окончились **провалом**, и Мендель оставался по-прежнему монахом, а позже — настоятелем Августинского монастыря в Старе Брно. На его могиле установлена плита, на которой есть надпись **«Мое время ещё придёт!»**

# Схема Менделя



Г.И.Мендель  
1822–1884

Когда-то в школьных учебниках Менделя изображали простым, но наблюдательным монахом-провинциалом, чьи открытия в значительной мере были делом случая – следствием подмеченных им интересных наследственных особенностей во время ковыряния в грядках гороха на монастырском огороде.

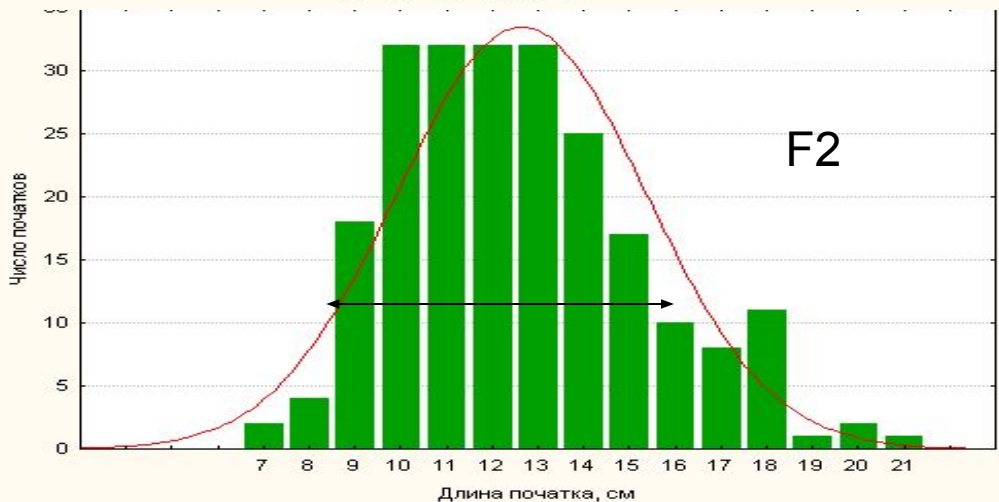
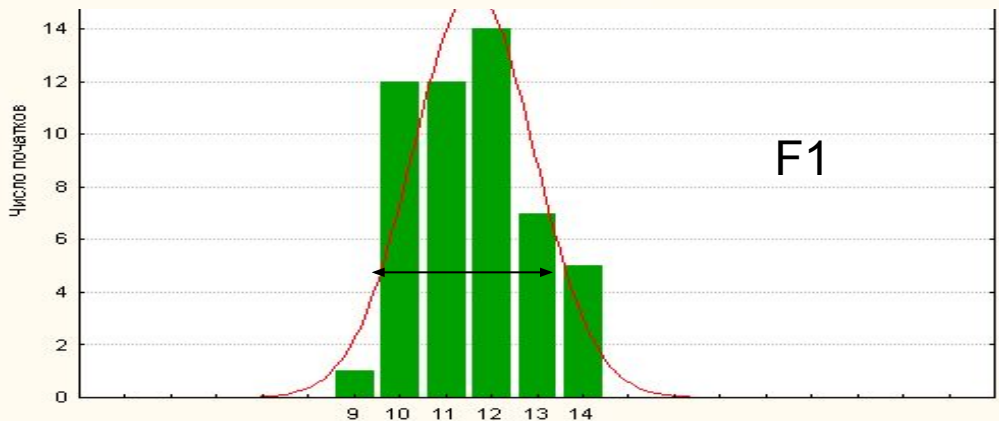
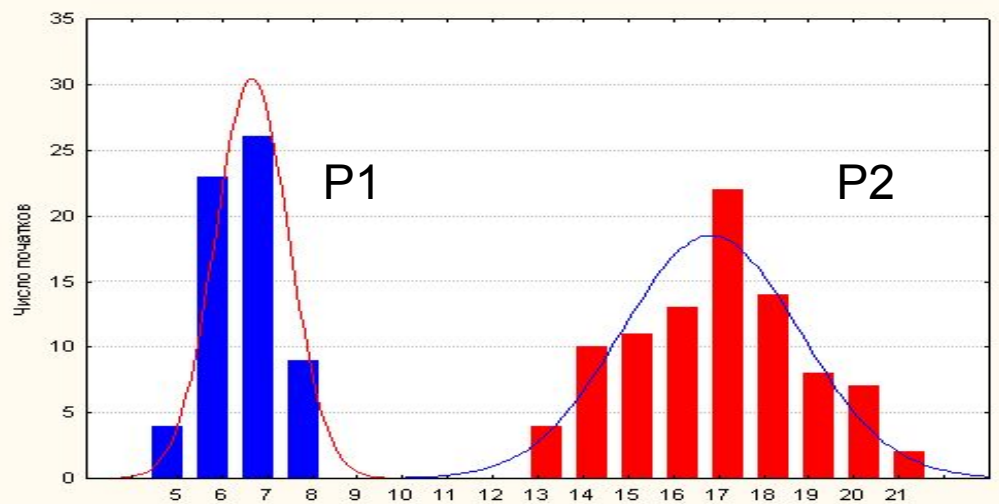
На самом деле Грегор Мендель был образованным человеком – он изучал **физику и математику** в Философском институте Ольмюца и в Венском университете у самого Допплера. Кроме того, Августинский **монастырь** св. Фомы в Брюнне был центром научной и культурной жизни Моравии. Он располагал библиотекой в двадцать тысяч томов и издавна славился тщательностью научных исследований. Помимо богатой библиотеки, он имел коллекцию минералов, сад для селекционной работы и гербарий. Монастырь патронировал школьное образование в крае.

Вокруг парадоксальной судьбы открытия и переоткрытия законов Менделя создан красивый миф о том, что его работа оставалась совсем неизвестной и на нее лишь случайно и независимо, спустя 35 лет, натолкнулись три переоткрывателя. На самом деле, работа Менделя цитировалась около 15 раз в сводке о растительных гибридах 1881, о ней знали ботаники. Его труд удостоился восторженной статьи в **«Британской энциклопедии»**. Более того, как выяснилось недавно при анализе рабочих тетрадей К. **Корренса**, он еще в 1896 читал статью Менделя и даже сделал ее реферат, но не понял в то время ее глубинного смысла и «забыл».

# Скрещивание чистых линий

Аддитивное наследование  
длины початка кукурузы  
при скрещивании  
длиннопочаткового сорта  
“Черный мексиканец” (справа)  
с короткопочатковым сортом  
“Мальчик-с-пальчик” (слева).  
[Emerson, East, 1913.

-Из: Жимулев, 2003]



# *Коэффициент наследуемости*

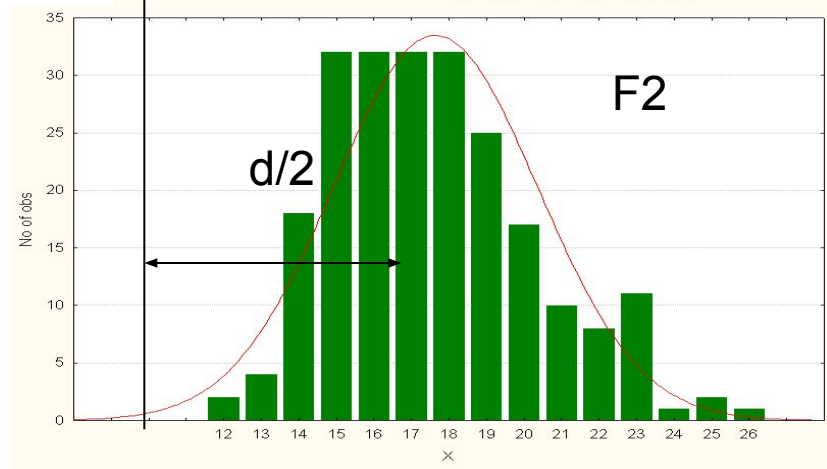
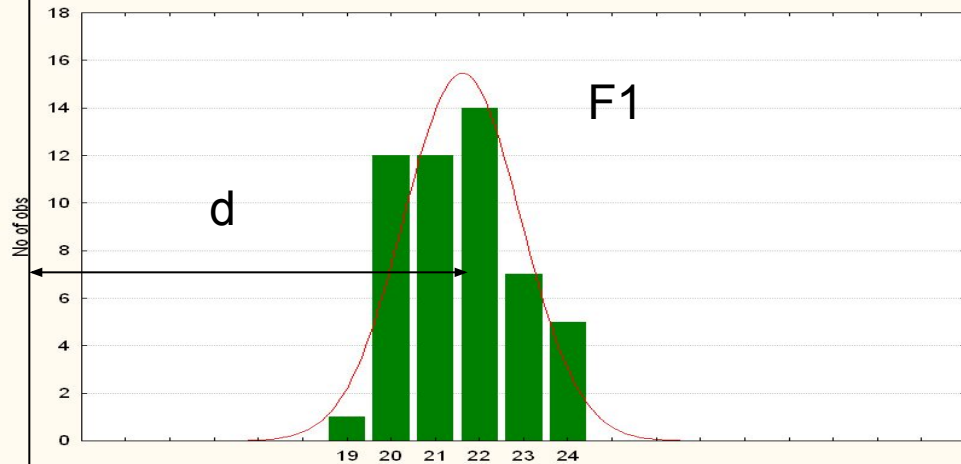
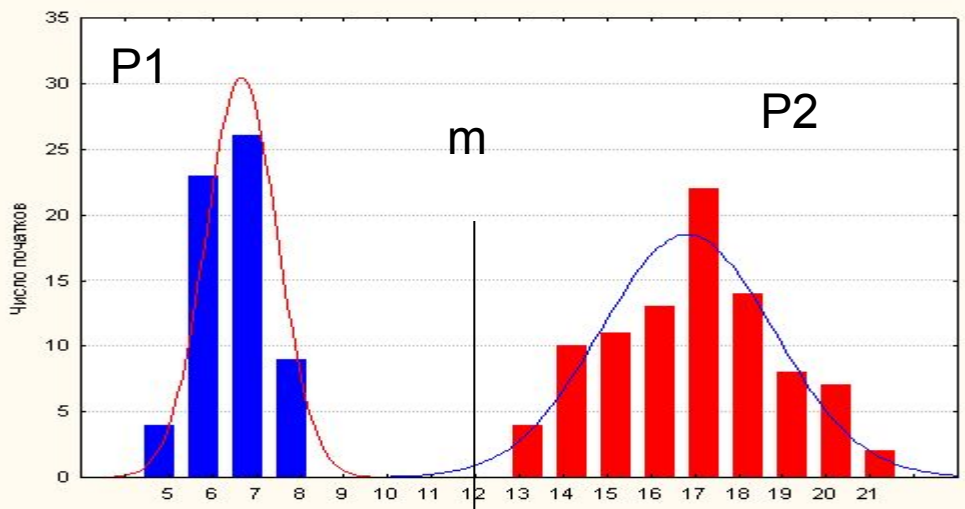
Lush. I. L. 1937. Animal Breeding Plans. Collegiate Press, Inc., Ames, IA.

$$h^2 = \frac{\sigma_F^2 - \sigma_E^2}{\sigma_F^2} = \frac{\sigma_G^2}{\sigma_F^2}$$

**в случае скрещивания двух чистых линий:**

$$h^2 = \frac{\sigma_{F_2}^2 - \sigma_{F_1}^2}{\sigma_{F_2}^2}$$





**Аддитивно-доминантное наследование количественного признака**

# **Полимерия (полигения) – генетическая основа изменчивости количественных признаков**

Большинство хозяйственно ценных признаков сельскохозяйственных животных являются **количественными** (живая масса, высота в холке, удой, настриг шерсти, плодовитость, яйценоскость и т.д.). Индивидуальная изменчивость по количественным признакам наблюдается даже в **однородной** по полу, возрасту, породе группе животных.

На формирование многих **признаков** могут оказывать влияние **несколько** (а иногда и большое количество) **генов**. Влияние каждого гена на конкретный признак может быть различным по силе и направлению (т.е. усиливающее или ослабляющее проявление признака).

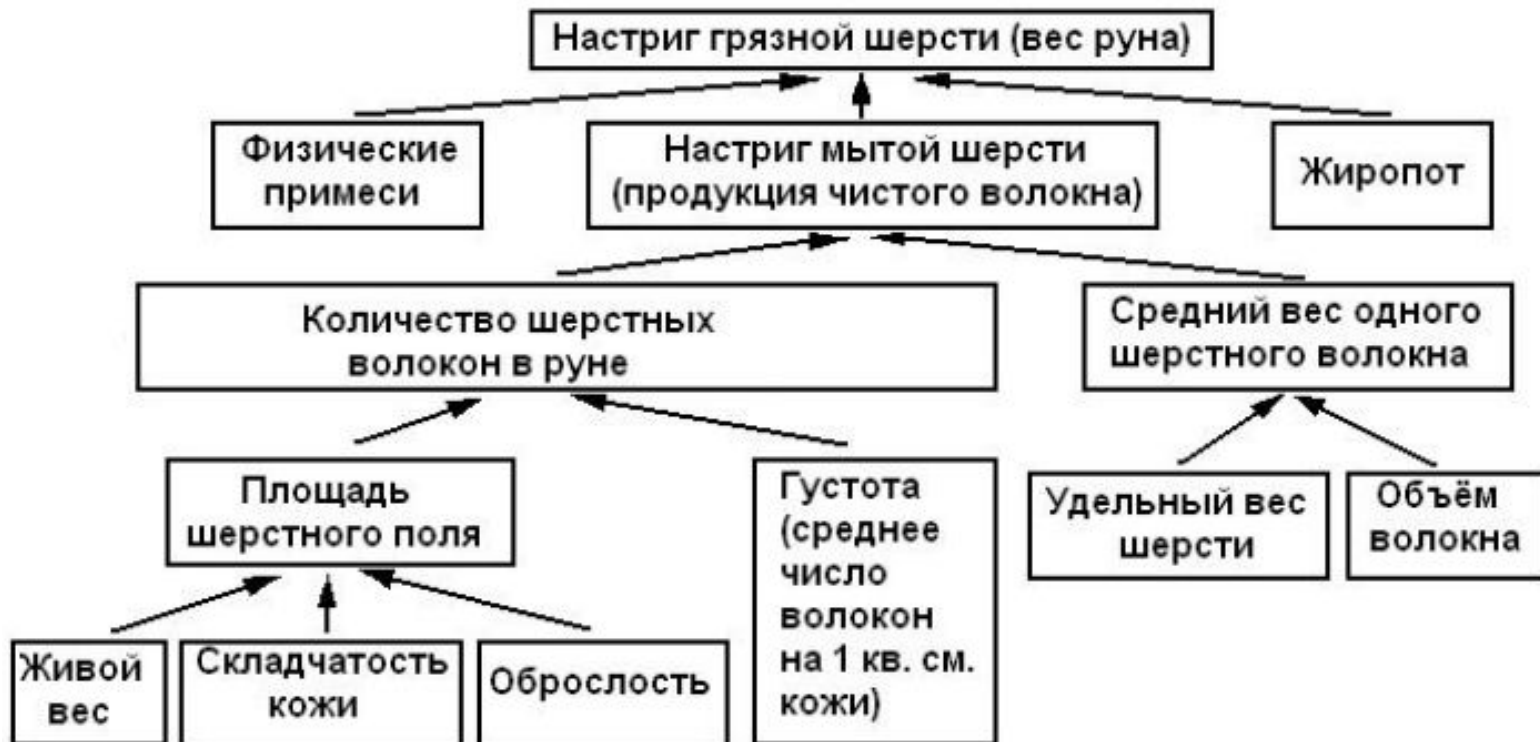
## Полимерия (полигенная) – генетическая основа изменчивости количественных признаков

Если развитие признака связано с действием одного гена, то его называют **главным геном (олигогеном)**. В этом случае признак является качественным. Он легко выявляется по альтернативным вариантам и наследуется в соответствии с законами Менделя. Пример такого признака - **наличие** рогов (рецессивный признак, аллель **a**, генотип - **aa**) и **отсутствие** рогов (доминантный признак, комолость, аллель **A**, генотипы **AA** и **Aa**).

За количественные признаки отвечает не один, а **множество** генов. Эти гены действуют совместно и образуют особый генный комплекс, называемый **полигенной** системой. Гены, из которых состоит эта система, называют **полигенами**. Они и составляют генетическую основу непрерывной изменчивости. Фенотипическое проявление полигенов изучает особый раздел генетики, называемый количественной генетикой или **генетикой количественных признаков**.

# Полимерия (полигения) – генетическая основа изменчивости количественных признаков

Например, настриг шерсти у овец, зависит от целого ряда факторов, каждый из которых обусловлен своей **группой полимерных генов**.



## Полимерия (полигения) – генетическая основа изменчивости количественных признаков

1) Каждый из полигенов, рассматриваемый отдельно, оказывает **незначительное** влияние на изменчивость количественного признака. Чем больше пар генов влияет на проявление количественного признака, тем меньше различия между отдельными фенотипическими классами.

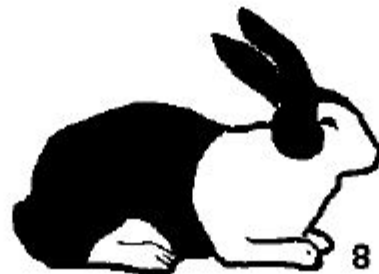
2) **Гетерозиготность** по каждой из пар полигенов характеризуется, как правило, не абсолютным доминированием одного из аллелей, а **промежуточным** эффектом по сравнению с эффектами гомозигот.

## **Полимерия (полигения) – генетическая основа изменчивости количественных признаков**

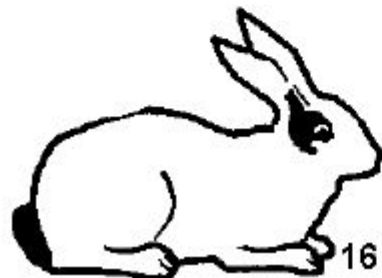
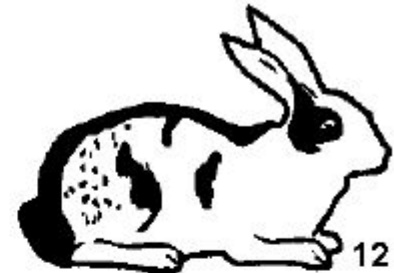
3) Полигены могут модифицировать выраженность качественных признаков. В этом случае они составляют группу **генов-модификаторов**. Гены-модификаторы, действуя каждый отдельно, **слабо** изменяют качественный признак, за который отвечает главный ген. Но **совместное** действие **многих** генов-модификаторов может сильно изменять **экспрессивность** признака.

4) Гены количественных признаков могут быть **сцеплены** с генами качественных признаков. Известны случаи, когда один и тот же ген влияет как на количественный, так и на качественный признак, т. е. проявляется **плейотропное** действие гена.

**Полимерия (полигения) – генетическая основа изменчивости количественных признаков**



**Полимерия (полигения) – генетическая основа изменчивости количественных признаков**





# Полимерия (полигения) – генетическая основа изменчивости количественных признаков

Основные положения теории К. Мазера полигенного наследования количественных признаков :

- 1) Расщепление происходит по **большому** числу генов.
- 2) Вклад **отдельного** гена в изменчивость количественного признака **незначителен**, поэтому замещение одного аллеля другим **очень мало** изменяет среднюю величину признака.
- 3) **Полигены** обладают **аддитивным**, т.е. суммирующимся действием.
- 4) Действие полигенов в значительной степени зависит от **условий среды**, вследствие чего генотипы могут по-разному реагировать на условия среды.
- 5) Возможно проявление **плейотропного** действия полигенов.

# Повторяемость

Повторяемость имеет важное практическое значение. Она позволяет вести селекцию на большую устойчивость признаков животных, а также правильнее отбирать лучших животных. При высоком коэффициенте повторяемости признака в младшем и старшем возрасте можно вести отбор животных в младшем возрасте. Пользуясь коэффициентом повторяемости, можно в условиях данного стада решить вопрос о степени правильности оценки коров по удою и жирномолочности по первой лактации и ее отрезкам. При высокой повторяемости отбор по первой лактации даст положительные результаты, при низкой - эффективность его будет очень мала.

Повторяемость и наследуемость связаны между собой **положительной** связью: чем выше повторяемость, тем точнее можно судить о степени влияния наследственной изменчивости в данном стаде, тем, следовательно, выше коэффициент **наследуемости**.

# Повторяемость

Повторяемость можно оценить по **коэффициентам корреляции**. Коэффициенты корреляции одних и тех же признаков (например, величина удоя в две разные лактации) могут сильно различаться в зависимости от выбранных значений независимой переменной (лактации). Например, коэффициент корреляции удоев за смежные лактации (2-ю и 3-ю) большой и находится в границах 0,7-0.8. В тоже время коэффициент корреляции удоя в 1-ю и 10-ю лактации может принимать отрицательную величину. Поэтому, **коэффициент корреляции** между показателями признака в **смежные** отрезки времени можно использовать как показатель повторяемости.



# Повторяемость

Свойства коэффициента повторяемости,  $r_w$ :

- 1)  $r_w$  - это показатель генетического разнообразия;
- 2)  $r_w$  является мерой **верхнего** предела коэффициента **наследуемости**;
- 3)  $r_w$  определяет надежность вносимых поправок в варьирующий признак с учетом изменения средовых факторов;
- 4)  $r_w$  служит мерой определения ошибки измеряемого признака. Коэффициент повторяемости  $r_w$  связан **положительной** связью с  $h^2$ .

Чем выше повторяемость признака ( $r_w$ ), тем выше его коэффициент наследуемости ( $h^2$ ) и тем точнее можно судить о степени влияния наследственной изменчивости на фенотипическую изменчивость количественного признака в данном стаде.

Коэффициент повторяемости ( $r_w$ ) всегда больше коэффициента наследуемости ( $h^2$ ), вычисленного для той же выборки.

## Селекционный эффект

Одним из основных параметров, выражающих изменения количественных признаков в результате селекции, является селекционный эффект ( $\Delta\mu$ ), который показывает эффективность отбора (ответ на отбор). Его вычисляют как разницу средних величин признака в двух смежных поколениях до и после отбора:

$$\Delta\mu = \mu_{\text{родителей}} - \mu_{\text{потомства}}$$

Таким образом, селекционный эффект - это разница между средней величиной признака у потомства, полученного от отобранных родителей, и средним уровнем признака в популяции до отбора родителей. Селекционный эффект показывает эффективность отбора (ответ на отбор).

# Селекционный дифференциал

Если сравнить среднюю арифметическую признака у отобранной для селекции лучшей группы родителей ( $\mu_{\text{отобранных родителей}}$ ) со средней арифметической признака во всей популяции ( $\mu_{\text{родителей}}$ ), то разность между ними составит так называемый селекционный дифференциал:

$$SD = \mu_{\text{отобранных родителей}} - \mu_{\text{родителей}}$$

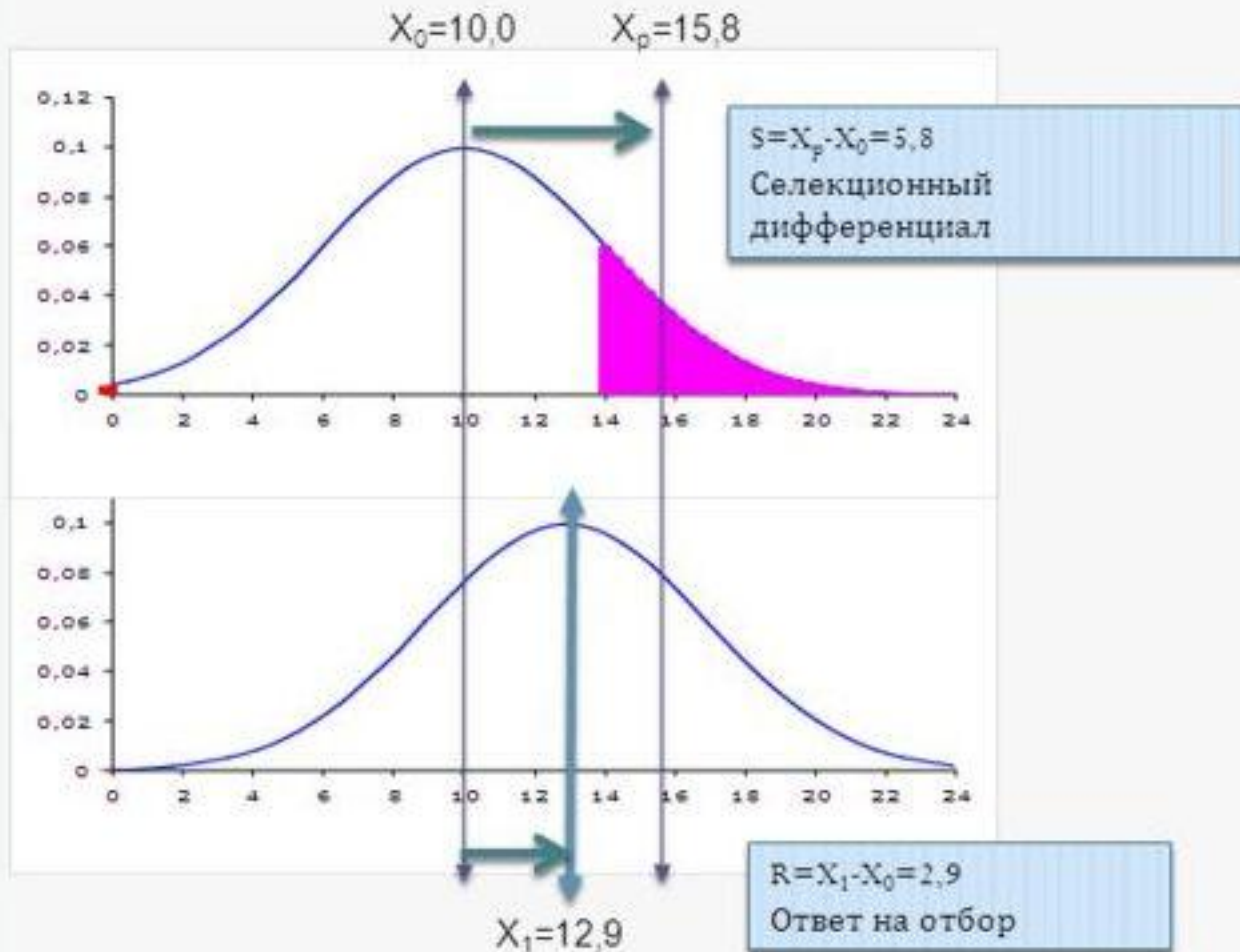
Связь между селекционным эффектом ( $\Delta\mu$ ) и селекционным дифференциалом ( $SD$ ) определена коэффициентом наследуемости ( $h^2$ ) следующим уравнением:

$$\Delta\mu = h^2 \cdot SD$$

Из этой формулы следует, что чем больше коэффициент наследуемости признака ( $h^2$ ) и селекционный дифференциал ( $SD$ ), тем выше эффект селекции ( $\Delta\mu$ ), выявляемый у потомства отобранных родителей.

# Селекционный дифференциал

## Искусственный отбор





# Интенсивность селекции (скорость отбора)

Соотношение селекционного дифференциала ( $SD$ ) и фенотипической изменчивости признака ( $\sigma^2_{\text{родителей}}$ ) выражает интенсивность селекции ( $I$ ), а именно:

$$I = SD / \sigma^2_{\text{родителей}}$$

В некоторых учебниках генетики используют понятие «интенсивность отбора» — синоним понятия «интенсивность селекции».

Отсюда следует, что  $SD = I \cdot \sigma^2_{\text{родителей}}$ . Подставив это выражение в предыдущую формулу можно определить теоретический, т.е. ожидаемый, эффект селекции:

$$\Delta\mu = h^2 \cdot I \cdot \sigma^2_{\text{родителей}}$$

Отсюда следует, что чем больше коэффициент наследуемости ( $h^2$ ) и интенсивность отбора ( $I$ ), тем выше эффект селекции ( $\Delta\mu$ ). Интенсивность отбора зависит от доли отобранных для селекции животных - чем меньше эта доля, тем выше интенсивность селекции ( $I$ ) и выше селекционный эффект ( $\Delta\mu$ ). Увеличить коэффициент наследуемости ( $h^2$ ) признака в селекционном стаде можно оптимизацией кормления и содержания. Это уменьшит вариансу среды ( $\sigma^2_E$ ) и увеличит долю генетической вариансы ( $\sigma^2_G$ ) в фенотипической изменчивости признака. Это, в свою очередь, повышает коэффициент наследуемости ( $h^2$ ) и эффект селекции ( $\Delta\mu$ ).

## Интенсивность селекции (скорость отбора)

При очень высокой интенсивности отбора по фенотипу с оставлением на племя 1-3% родившихся особей, отбор по генотипу поддерживается на довольно высоком уровне даже при низких величинах ( $h^2$ ). Наоборот, при **слабом** отборе, т.е. при сохранении на племя значительного количества животных, отбор лучших по генотипу особей становится **малоэффективным** даже при довольно высоких коэффициентах наследуемости. Поэтому в улучшении пород сельскохозяйственных животных **производители**, которых требуется значительно меньше маток, имеют **несравненно большее** значение, чем матки. Объясняется это не только тем, что производители оставляют во много раз больше потомства, чем матки, но главным образом тем, что при высокой интенсивности отбора из значительного числа их потомков можно отобрать и использовать небольшое количество особей, **наиболее ценных** по генотипу.

# Учебные пособия профессора В.И.Крюкова

можно скачать с сайта [www.labogen.ru](http://www.labogen.ru)

- 1 Введение в генетику.
- 2 Молекулярные основы наследственности.
- 3 Цитологические основы наследственности.
- 4 Размножение клеток и организмов.





**Спасибо за  
внимание!**



## Многомерный аналог коэффициента наследуемости

Lande R (1979). Quantitative genetic analysis of multivariate evolution applied to brain:body size allometry. *Evolution* 33:402–416.

$$H = GP^{-1}$$

**G** – матрица коэффициентов корреляции между родителями и потомками

**P** – фенотипическая матрица корреляций между признаками

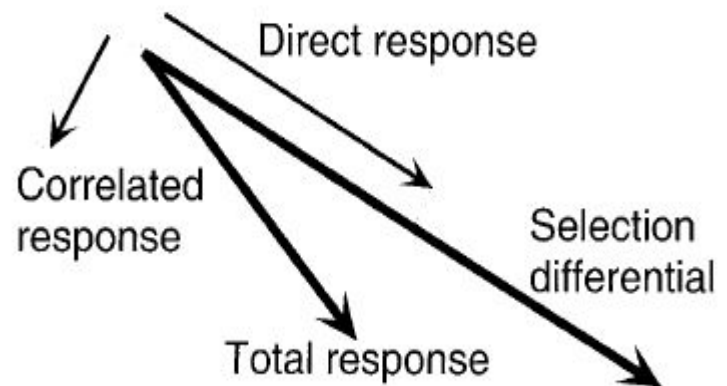
### Уравнение селекционера

Smith, H.F. 1936. A discriminant function for plant selection. *Ann. Eugen.* 7: 240-250.

**S** – селекционный дифференциал

$\Delta\mu$  – ответ на отбор

$$\Delta\mu = GP^{-1}s = Hs$$



## Родители (X)

$X_{11}$	$X_{12}$	...	$X_{1,M-1}$	$X_{1,M}$
$X_{21}$	$X_{22}$	...	$X_{2,M-1}$	$X_{2,M}$
$X_{31}$	$X_{32}$	...	$X_{3,M-1}$	$X_{3,M}$
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
$X_{N-2,1}$	$X_{N-2,2}$	...	$X_{N-2,M-1}$	$X_{N-2,M}$
$X_{N-1,1}$	$X_{N-1,2}$	...	$X_{N-1,M-1}$	$X_{N-1,M}$
$X_{N,1}$	$X_{N,2}$	...	$X_{N,M-1}$	$X_{N,M}$

$$P = R_{X/X}$$

## Потомки (Y)

$Y_{11}$	$Y_{12}$	...	$Y_{1,M-1}$	$Y_{1,M}$
$Y_{21}$	$Y_{22}$	...	$Y_{2,M-1}$	$Y_{2,M}$
$Y_{31}$	$Y_{32}$	...	$Y_{3,M-1}$	$Y_{3,M}$
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
$Y_{N-2,1}$	$Y_{N-2,2}$	...	$Y_{N-2,M-1}$	$Y_{N-2,M}$
$Y_{N-1,1}$	$Y_{N-1,2}$	...	$Y_{N-1,M-1}$	$Y_{N-1,M}$
$Y_{N,1}$	$Y_{N,2}$	...	$Y_{N,M-1}$	$Y_{N,M}$

$$G = R_{X/Y}$$

# **Поиск осей с максимальной наследуемостью (в узком смысле)**

**Ott J, Rabinowitz D (1999). A principal-components approach based on heritability for combining phenotype information. Hum Hered 49: 106–111.**

**Klingenberg CP, Leamy L. 2001. Quantitative genetics of geometric shape in the mouse mandible. Evolution 55(11): 2342–2352.**

$$\Delta\mu = GP^{-1}s = Hs = \lambda s$$

## Genetic Inheritance of Gene Expression in Human Cell Lines

S. A. Monks,<sup>1,2,4</sup> A. Leonardson,<sup>4</sup> H. Zhu,<sup>4</sup> P. Cundiff,<sup>3</sup> P. Pietrusiak,<sup>5</sup> S. Edwards,<sup>4</sup>  
J. W. Phillips,<sup>6</sup> A. Sachs,<sup>7</sup> and E. E. Schadt<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departments of Statistics, Oklahoma State University Stillwater, OK; <sup>2</sup>Departments of <sup>3</sup>Bioinformatics and <sup>4</sup>Pharmacology University of Washington, and <sup>5</sup>Rosetta Inpharmatics LLC, Seattle; <sup>6</sup>Department of Epidemiology, Johns Hopkins University Baltimore; and <sup>7</sup>Merck Research Laboratories, Merck & Co., Kenilworth, NJ

Combining genetic inheritance information, for both molecular profiles and complex traits, is a promising strategy not only for detecting quantitative trait loci (QTLs) for complex traits but for understanding which genes, pathways, and biological processes are also under the influence of a given QTL. As a primary step in determining the feasibility of such an approach in humans, we present the largest survey to date, to our knowledge, of the heritability of gene-expression traits in segregating human populations. In particular, we measured expression for 23,499 genes in lymphoblastoid cell lines for members of 15 Centre d'Etude de Polymorphisme Humain (CEPH) families. Of the total set of genes, 2,340 were found to be expressed, of which 31% had significant heritability when a false-discovery rate of 0.05 was used. QTLs were detected for 33 genes on the basis of at least one  $P$  value  $< 0.000005$ . Of these, 13 genes possessed a QTL within 5 Mb of their physical location. Hierarchical clustering was performed on the basis of both Pearson correlation of gene expression and genetic correlation. Both reflected biologically relevant activity taking place in the lymphoblastoid cell lines, with greater coherency represented in Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes database (KEGG) pathways than in Gene Ontology database pathways. However, more pathway coherence was observed in KEGG pathways when clustering was based on genetic correlation than when clustering was based on Pearson correlation. As more expression data in segregating populations are generated, viewing clusters or networks based on genetic correlation measures and shared QTLs will offer potentially novel insights into the relationship among genes that may underlie complex traits.

### Introduction

In 1980, Botstein et al. proposed that sequence differences be treated as markers, in order to map genes involved in inherited traits. Since that time, the number of genes mapped to positions in the human genome has grown exponentially. Mapping these genes for inherited traits has been extremely successful for simple Mendelian diseases; however, finding such genes for diseases—and their associated risk traits—that are of large public health interest has proven difficult. Reasons for this difficulty include disease heterogeneity (disease subtypes with some or no overlapping genetic causes), misclassification (from using discrete classifications of disease from thresholds and combinations of thresholds), and unaccounted-for environmental influences. With the advent of technology to measure changes in molecular profiles—for example, changes in mRNA transcript abun-

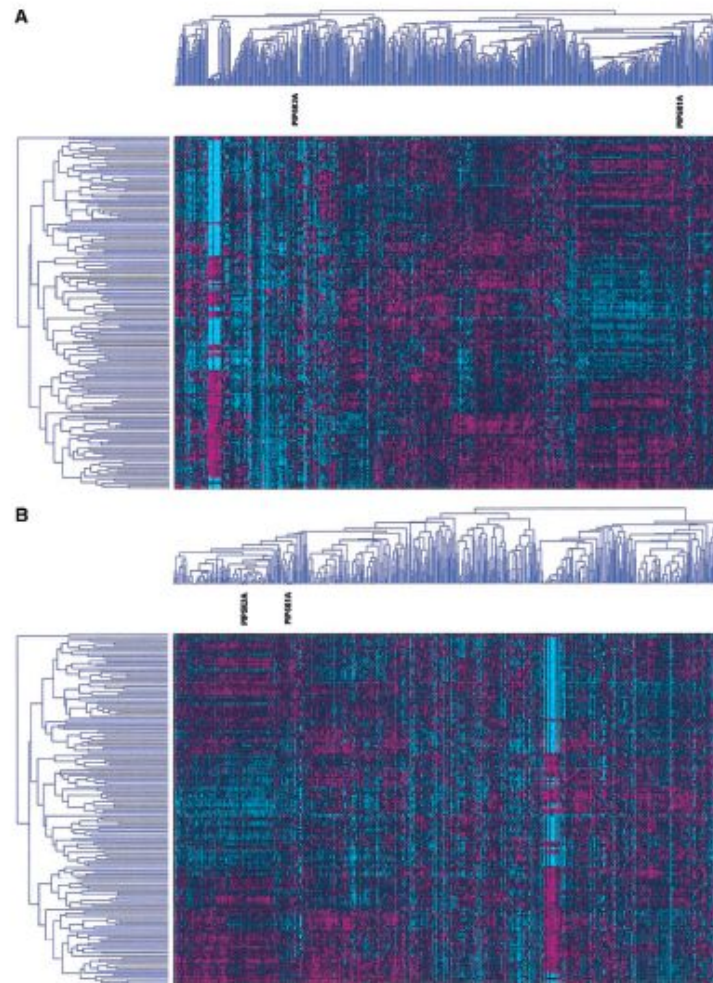
dance, protein levels, and metabolite levels—it should be possible to unravel some of the complexity of these complex diseases. In particular, gene expression can be viewed as a more refined phenotype, since it is a measure of phenotypic variation at the molecular level. In addition, each gene-expression phenotype provides annotation, pathway, and genome location data. Combining these data with genetic-inheritance information, for both molecular profiles and complex traits, is a promising strategy not only for detecting QTLs for complex traits but for understanding which genes, pathways, and biological processes are also under the influence of a given QTL.

Jansen and Nap (2001) were among the first to suggest the use of expression profiles in segregating populations. They discussed the power of using well-developed methods and designs available for dissecting quantitative traits along with the rapidly expanding collection of methods for large-scale sets of phenotypes. They provided an illustration that combined linkage data from a set of genes with known genomic locations, to construct a putative pathway. Jin et al. (2001) studied the contributions of sex, genotype, and age on transcription in *Drosophila melanogaster* through a study of two inbred lines of *Drosophila*. They observed a large sex effect on expression and less of an effect due to

Received July 9, 2004; accepted for publication October 1, 2004; electronically published October 21, 2004.

Address for correspondence and reprints: Dr. Stephanie A. Monks, Department of Statistics, 391G Mathematics, Statistics, and Computer Science Building, Oklahoma State University, Stillwater, OK 74078-1056. E-mail: stephanie.monks@okstate.edu

© 2004 by The American Society of Human Genetics. All rights reserved.  
0002-9297/2004/7506-1094\$15.00








[Home](#)
[News](#)
[Browse Catalog](#)
[Collections](#)
[Services](#)
[Contact Us](#)

Welcome Guest

Current Location: [Home](#) > [Browse Catalog](#) > [Families](#) > Family Type SubDetail

Catalog Tools:

## Family 1424 Members

Records Return: (14)

Show

Catalog ID	Description	Sex	Age	Race	Affected	Family Member	Relationship to Proband	Cell Type
GM10844	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Female	50 YR	Caucasian		2	mother	B-Lymphocyte
GM10845	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Male	49 YR	Caucasian		1	father	B-Lymphocyte
GM11922	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Male	30 YR	Caucasian		3	son	B-Lymphocyte
GM11923	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Male	29 YR	Caucasian		4	son	B-Lymphocyte
GM11924	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Female	27 YR	Caucasian		5	daughter	B-Lymphocyte
GM11925	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Male	25 YR	Caucasian		6	son	B-Lymphocyte
GM11926	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Female	21 YR	Caucasian		7	daughter	B-Lymphocyte
GM11927	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Male	19 YR	Caucasian		8	son	B-Lymphocyte
GM11928	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Male	15 YR	Caucasian		9	son	B-Lymphocyte
GM11929	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Male	13 YR	Caucasian		10	son	B-Lymphocyte
GM11930	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Male		Caucasian		11	paternal grandfather	B-Lymphocyte
GM11931	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Female	78 YR	Caucasian		12	paternal grandmother	B-Lymphocyte
GM11932	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Male	76 YR	Caucasian		13	maternal grandfather	B-Lymphocyte
GM11933	CEPH/UTAH PEDIGREE 1424	Female	74 YR	Caucasian		14	maternal grandmother	B-Lymphocyte

### Browse Catalog

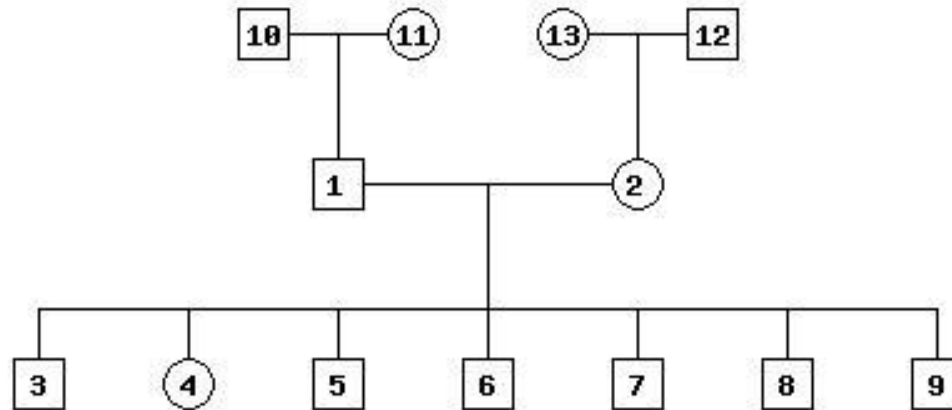
- [Diseases](#)
- [Dysmorphology](#)
- [Enzymes](#)
- [Families](#)
  - [Family Types Listing](#)
- [Gene Variants and Mutations](#)
- [Genotypes](#)
- [Pharmacogenetics](#)
- [Populations](#)
- [Species](#)

### Support

- [Ordering](#)
  - [Online Ordering](#)
  - [Placing First Online Order](#)
  - [Assurance Form Signatory](#)
  - [Frozen Shipments Policy](#)
- [FAQs](#)
  - [Lymphoblast Cultures](#)
  - [Fibroblast Cultures](#)
  - [Fetal Bovine Serum](#)
  - [Searching](#)
  - [Cell Types](#)
  - [Culture Medium](#)
  - [ISCN Nomenclature](#)
  - [Searching Mutations](#)
  - [Quick Search](#)
  - [Safety Guidelines](#)
  - [Quality Control](#)
  - [Passage vs PDL](#)
- [Miscellaneous](#)
  - [Feedback](#)

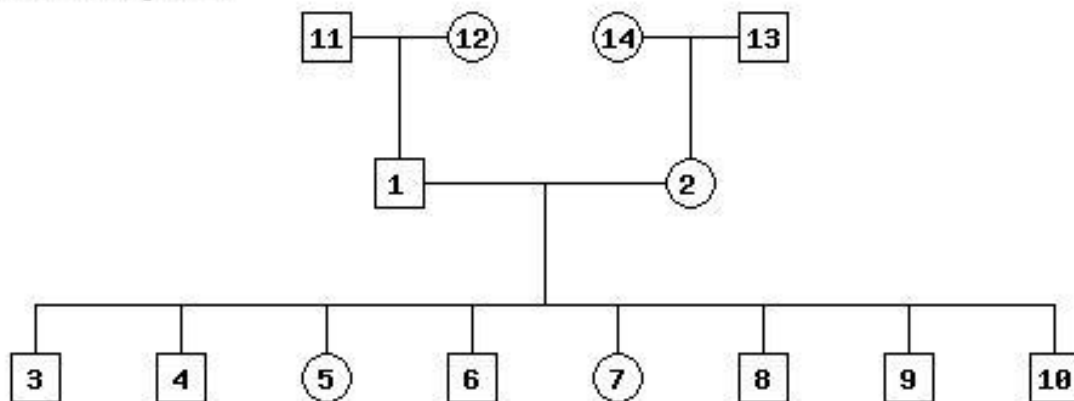
# Родственные связи

CEPH Family 1334



# Родственные связи

CEPH Family 1424



**Коэффициенты корреляции родителей с  
потомками  
по первым пяти компонентам  
с максимальной аддитивной наследуемостью**

(выделены достоверные при  $p < 0.05$ ;  $N=196$ )

Parents	Descendants				
	Factor1	Factor2	Factor3	Factor4	Factor5
Factor1	<b>0.66</b>	0.05	0.06	-0.04	0.02
Factor2	-0.06	<b>0.35</b>	<b>0.15</b>	-0.09	0.06
Factor3	-0.09	-0.12	<b>0.32</b>	0.08	0.02
Factor4	0.00	0.06	-0.06	<b>0.14</b>	0.09
Factor5	-0.06	-0.06	-0.01	-0.10	0.03

## **Коэффициент наследуемости**

через корреляции “родитель-потомок”:

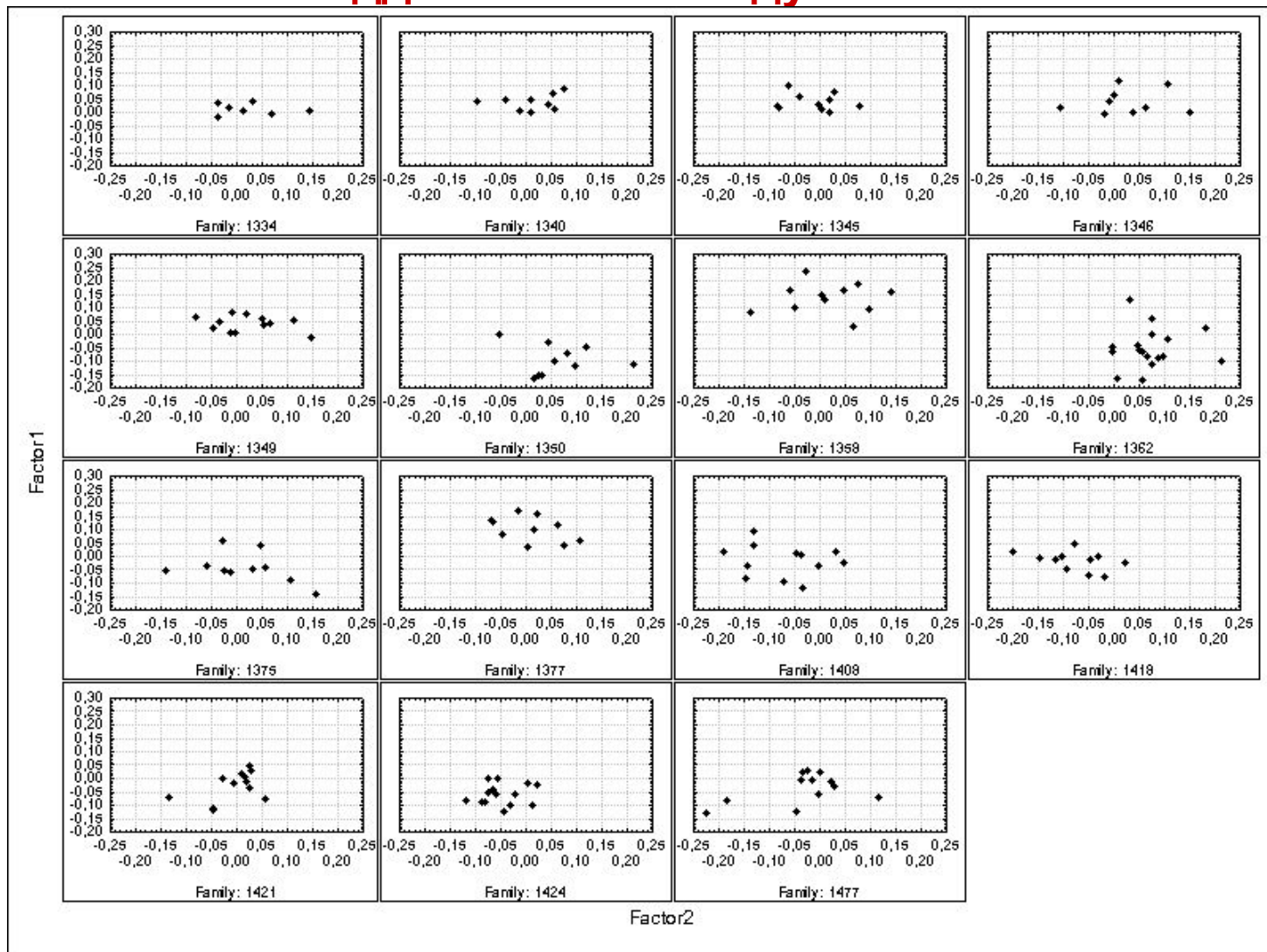
$$h^2 = 2r \quad \text{один родитель - потомок}$$

(в случае отсутствия ассортативности)

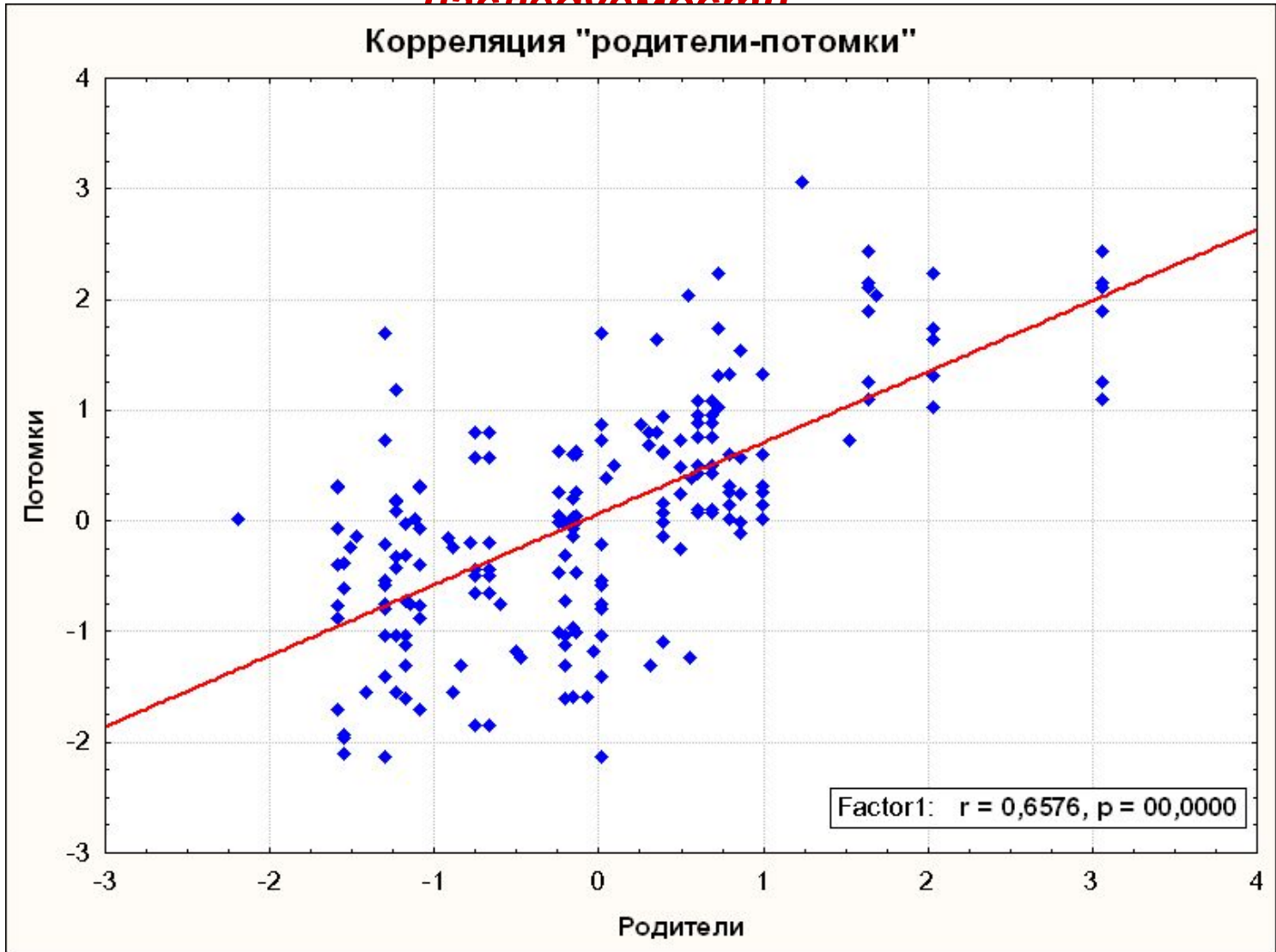
$$h^2 = \frac{2r}{1 + \rho_a} \quad \text{один родитель - потомок}$$

(при ассортативности)

# Расположение семей на плоскости первых двух компонент аддитивной наследуемости

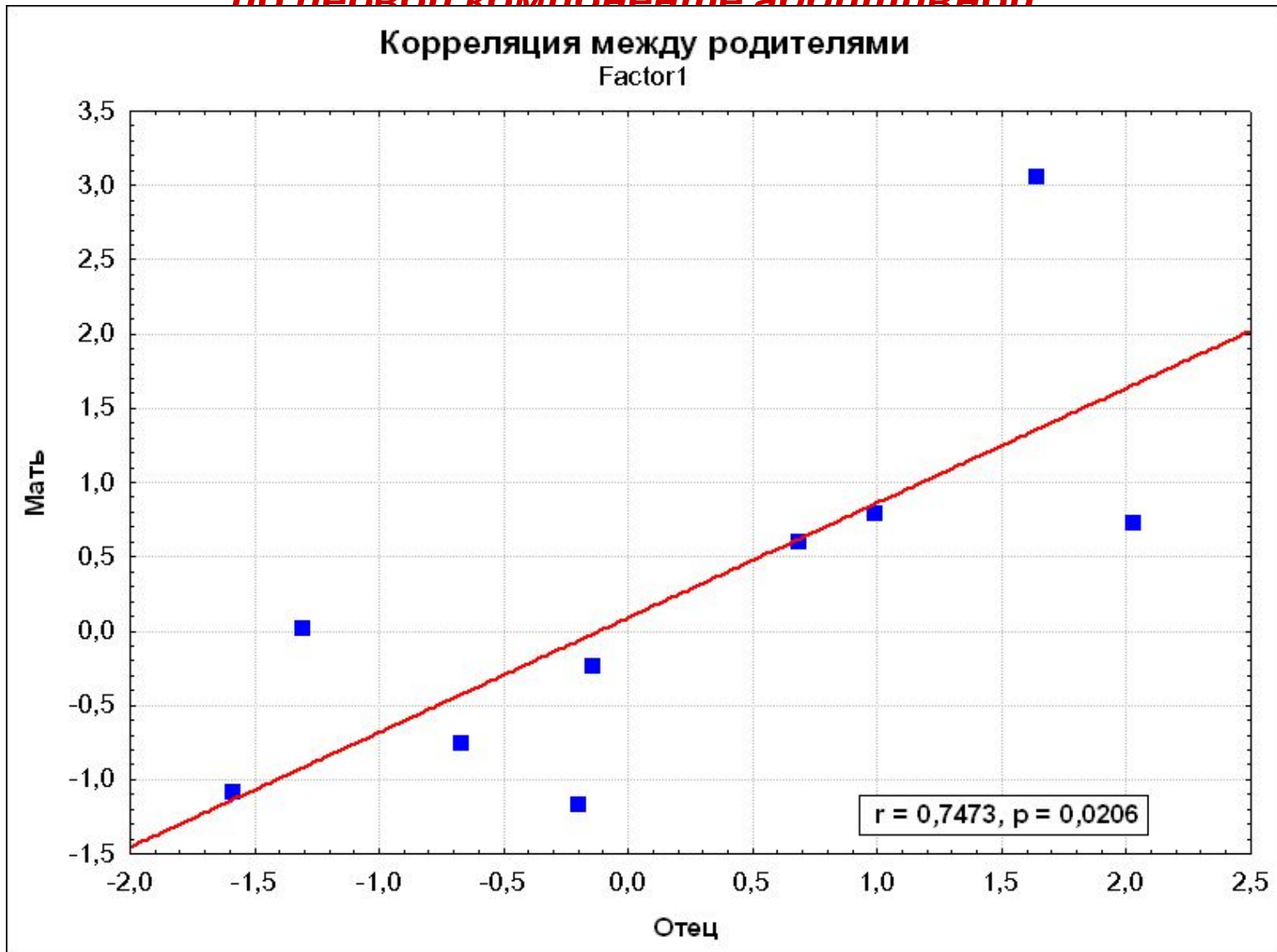


**Корреляция между родителями и детьми по первой компоненте аддитивной наследуемости**



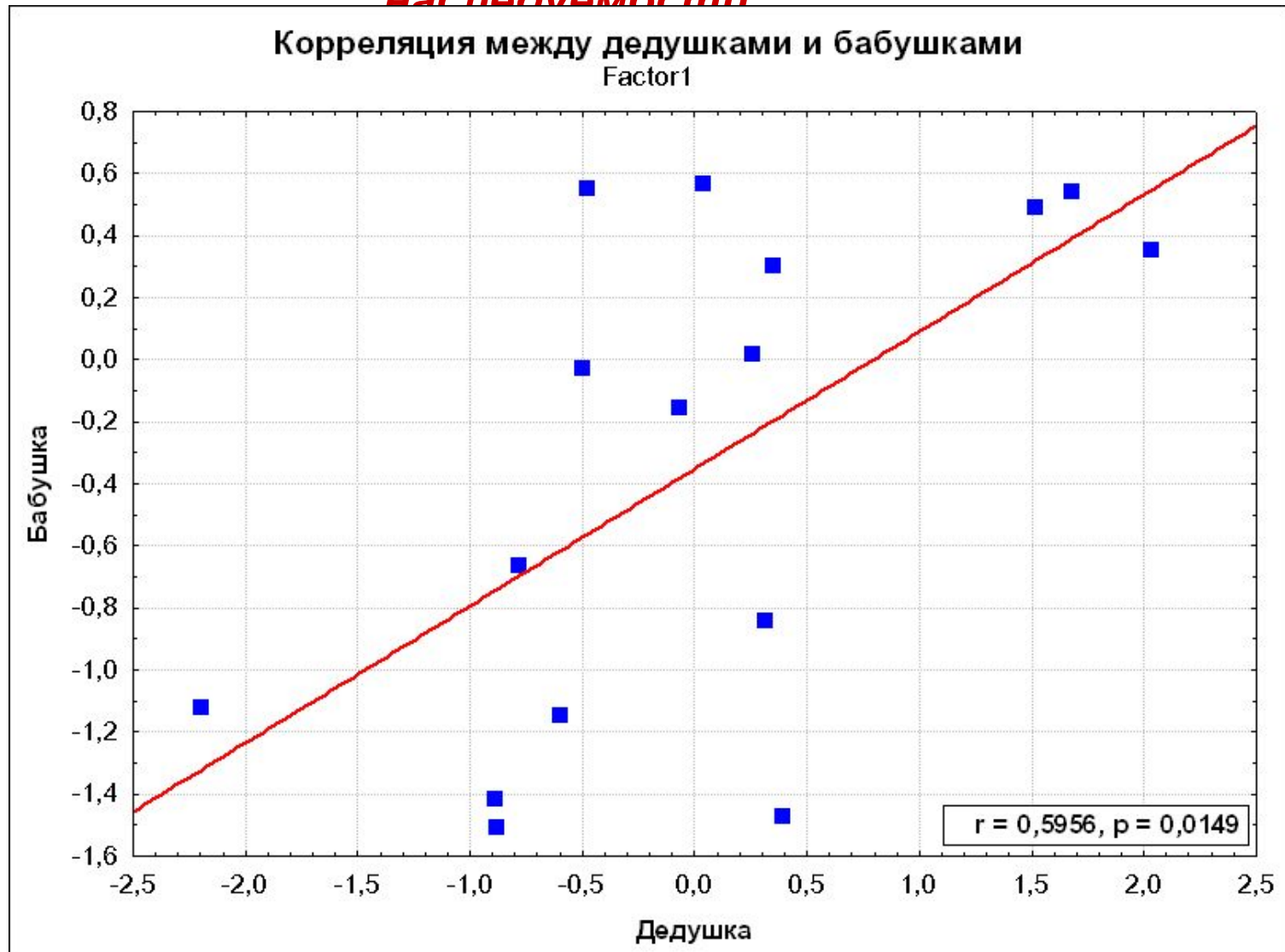
# Корреляция между родителями (ассортативность)

по первой компоненте аддитивной

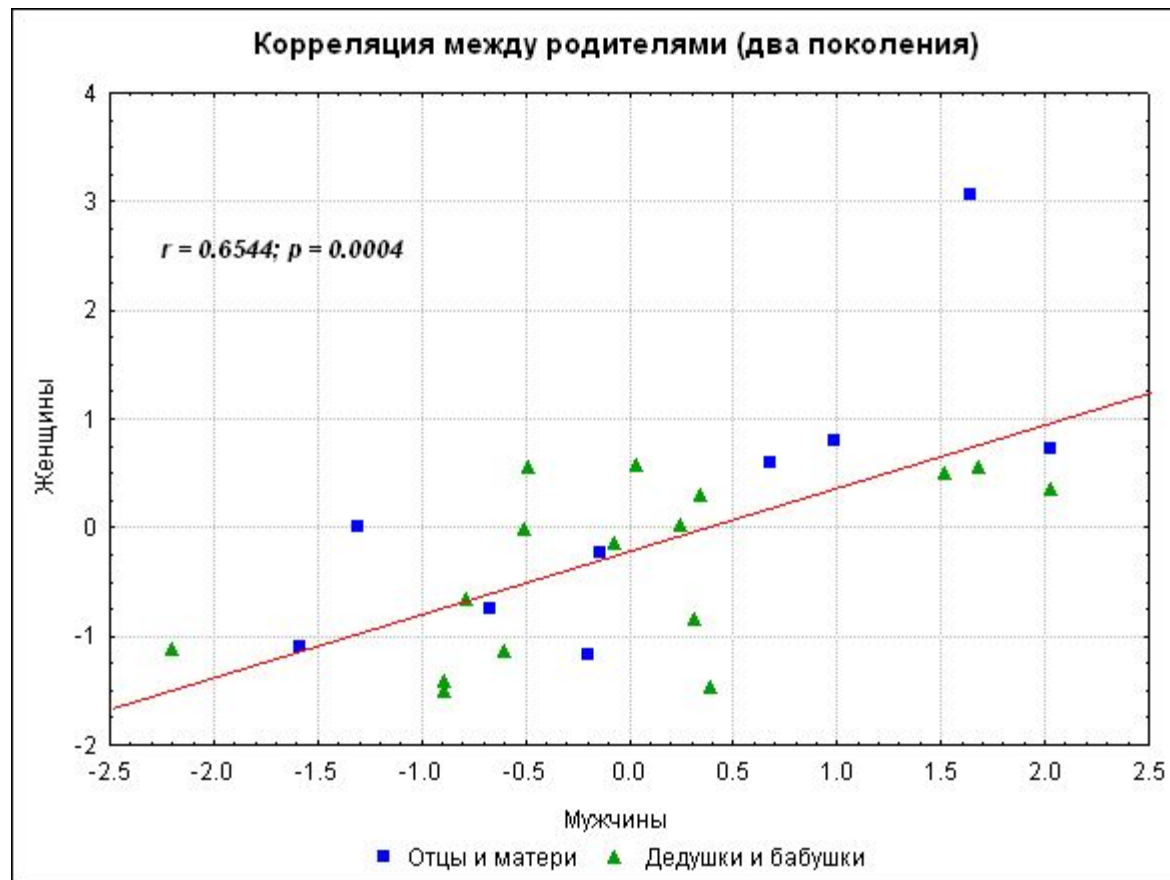




# Корреляция между дедушками и бабушками по первой компоненте аддитивной наследуемости



## Корреляция между родителями (два поколения)

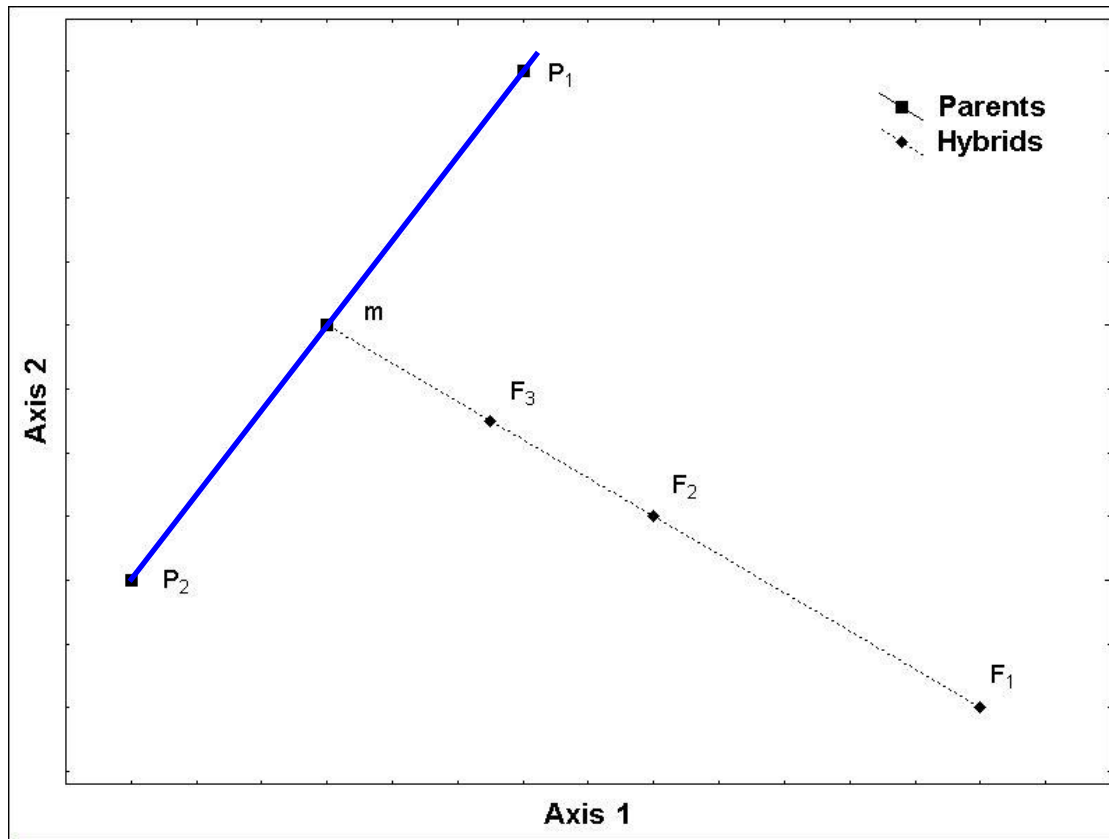


После учета ассортативности выяснилось,  
что четыре компонента шкалирования  
имеют значимые коэффициенты  
наследуемости

	Factor1	Factor2	Factor3	Factor4	Factor5
$r$	0.66	0.35	0.32	0.14	0.03
$\rho_a$	0.75	0.42	0.29	-0.3	0.75
$h^2$	0.75	0.49	0.50	0.40	0.03

# Многомерная наследуемость

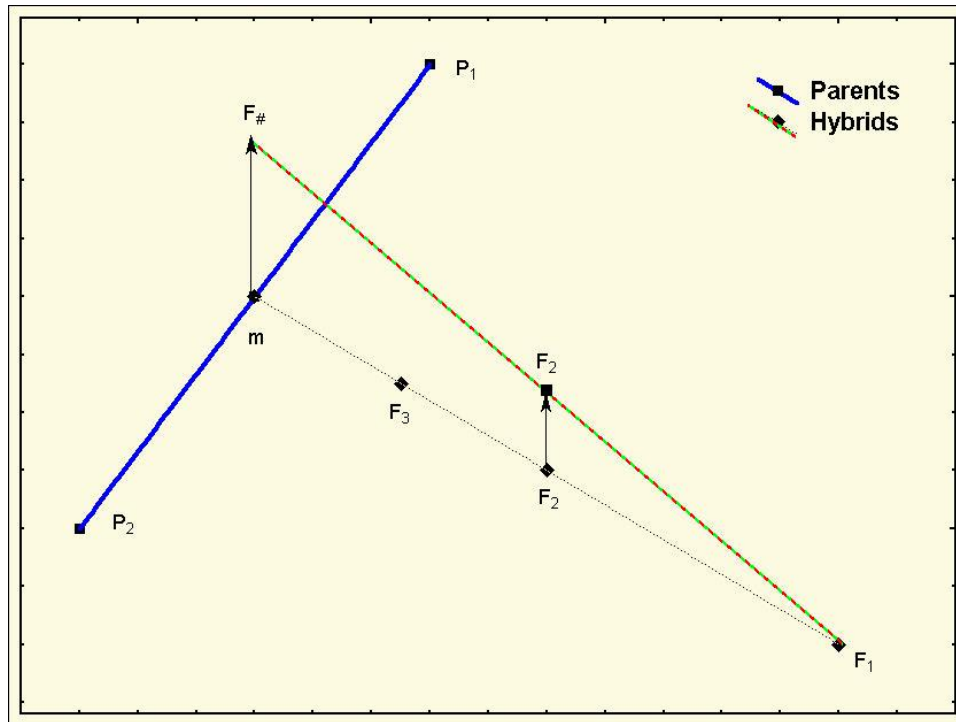
Расположение центроидов родительских и гибридных выборок  
в многомерном пространстве признаков  
при аддитивно-доминантной модели наследования



$F1 - m$  – ось гетерозиготности;  
 $P1 - P2$  – ось аддитивности  
Heredity, 2005. V. 94. P. 101-107.

# Многомерная наследуемость

Расположение центроидов родительских и гибридных выборок в многомерном пространстве признаков в общем случае (*HIA*-модель)



$F_1 - F\#$  – ось гетерозиготности  $H$   
 $P_1 - P_2$  – ось аддитивности  $A$   
 $m - F\#$  – ось эпистаза  $I$   
( $F_1 - m$  – ось гетерозиготности  
в аддитивно-доминантной модели)