ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ



РОДИННА ТА ГЕНЕТИЧНА СХОЖІСТЬ

Одним з основних методичних прийомів генетики є родинні порівняння, тобто порівняння організмів, об'єднаних родинними зв'язками. Г. Мендель, проводячи досліди з горохом, вивчав покоління батьків і нащадків. Ф. Гальтон, аналізуючи родоводи видатних людей, порівнював людей, пов'язаних родинними узами. Основні експериментальні підходи генетики поведінки також пов'язані з вивченням різних категорій родичів. Перш ніж почати знайомство з конкретними експериментальними методами генетики поведінки, розглянемо, що лежить в основі схожості та відмінності між родичами, і зупинимося на деяких особливостях вимірювання схожості.



РОДИННА ТА ГЕНЕТИЧНА СХОЖІСТЬ

Якщо ми припускаємо, що в основі мінливості будь-якої ознаки лежить генетичний компонент, то можна очікувати, що родичі будуть більш схожі за цією ознакою, оскільки у них, швидше за все, є якісь однакові гени, успадковані від загального пращура. У членів однієї і тієї ж родини, крім загальних генів, як правило, є і загальні умови середовища. Якщо ознака відчуває вплив середовища, то на схожість родичів за цією ознакою будуть впливати не тільки загальні гени, але й загальне середовище. Таким чином, родинна схожість включає в себе спадковий компонент та компоненти середовища.



РОДИННА ТА ГЕНЕТИЧНА СХОЖІСТЬ

Необхідно розрізняти схожість родинну і схожість генетичну. Багато рис є родинними, не будучи спадковими. Наприклад, в релігійних родинах найчастіше і батьки, і діти сповідують певну релігію, відвідують храм і звершують релігійні обряди, але навряд чи хто зважиться стверджувати, що такого роду поведінка була успадкована генетично, оскільки спостерігається у членів однієї родини. Це типовий випадок родинної, але не генетичної схожості.



РОДИННА ТА ГЕНЕТИЧНА СХОЖІСТЬ

Родинна схожість – це лише те, що ми спостерігаємо; пояснити же походження цієї схожості ми зможемо лише тоді, коли нам вдасться розділити генетичну схожість і схожість через вплив середовища на родичів. Для цього в генетиці людини застосовують ряд експериментальних схем, що дозволяють розводити спадкову схожість і схожість через вплив середовища і тим самим здійснювати кількісну оцінку успадкування.



КОЕФІЦІЄНТ СПОРІДНЕННОСТІ

При утворенні зиготи відбувається об'єднання хромосом і генів, які перебували в материнській і батьківській гаметах. В результаті кожен ген індивіда виявляється представленим двома алелями – одним материнським і одним батьківським. Таким чином, половина алелей нащадка отримана ним від матері і половина – від батька. Якщо в цій же родині народжується друга дитина, то він також отримує половину алелей від матері і половину від батька, проте внаслідок процесів рекомбінації, які мають місце при утворенні гамет, в зиготу потрапляє вже інший спадковий матеріал, інше поєднання алелей, і друга дитина практично ніколи не володіє таким же генотипом, що і перша. Все ж обидва нащадка одних і тих же батьків будуть нести якусь частину однакових генів. Число загальних генів у нащадків одних і тих же батьків визначається чистою випадковістю, оскільки, як ми вже знаємо, при утворенні гамет в першому поділі мейозу гомологічні хромосоми розподіляються по гаметах випадковим чином. Однак випадковість не є щось невизначене. Мірою випадковості є ймовірність.



КОЕФІЦІЄНТ СПОРІДНЕННОСТІ

При утворенні гамет також відбуваються імовірнісні події. Ймовірність утворення гамет з алелями AB, так само як і з іншими трьома поєднаннями алелей (Ab, aB, ab), буде дорівнює 1/4. В результаті імовірнісних подій, що відбуваються при утворенні гамет, рідні брати і сестри (сібси) отримують якусь кількість однакових алелей. Припустимо, батьки мають різні алелі одного і того ж гена. Нехай у батька є алелі AB, а у матері – CD. Гамети батька можуть нести або алель A, або алель B. Кожен з сібсів з однаковою ймовірністю може отримати як алель A, так і алель B. Зрозуміло, що в середньому половина нащадків будуть нести алель A і половина – алель B. Відповідно ймовірність того, що обидва сібси будуть володіти одним і тим же алелем, складе 1/2. Те ж саме справедливо і для материнських алелів – C і D.



КОЕФІЦІЄНТ СПОРІДНЕННОСТІ

Імовірність того, що двоє людей мають однакові алелі, називається коефіцієнтом спорідненості. Коефіцієнт спорідненості відповідає частці ідентичних алелів, наявних у двох індивідів, завдяки їх походженню від загального предка. Коефіцієнти спорідненості розраховуються теоретично на основі теорії ймовірностей і математичної статистики. Коефіцієнт спорідненості для сібсів, як ми бачимо, становить 1/2, тобто в середньому у сібсів 1/2 генів ідентичні і отримані від одного загального предка. Такий же коефіцієнт спорідненості характерний і для пар батько-нащадок. Зрозуміло, що тільки половина нащадків будуть нести той же алель, що і у одного з батьків. У нашому прикладі коефіцієнт спорідненості батьків дорівнює 0, тому що алелі матері і батька не збігаються. У реальному житті, особливо при близькоспоріднених шлюбах (наприклад, між двоюрідними сібсами), батьки також можуть мати однакові алелі. Так, коефіцієнт спорідненості між двоюрідними сібсами становить 1/8. Це означає, що в середньому 1/8 генів отримані ними від загального предка. Чим віддаліниша спорідненість, тим менше загальних генів можна виявити в парах родичів.



КОЕФІЦІЄНТ СПОРІДНЕННОСТІ

У більшості культур шлюби між близькими родичами забороняються. Це пов'язано з тим, що при близькоспоріднених шлюбах вище ймовірність об’єднання рецесивних алелей, пов'язаних з різними аномаліями. У гомозиготному стані такі алелі призводять до виникнення патологічних відхилень. При неспоріднених шлюбах ймовірність прояву патологічних алелей набагато нижче.



СПОСОБИ ОЦІНКИ ФЕНОТИПОВОЇ СХОЖОСТІ ТА УМОВИ ВІДПОВІДНОСТІ МІЖ КОЕФІЦІЄНТАМИ КОРЕЛЯЦІЇ ТА КОЕФІЦІЄНТАМИ РОДИННОЇ СХОЖОСТІ

Отже, схожість між родичами виникає, з одного боку, за рахунок загальних генів, а з іншого боку, за рахунок загального середовища. Щоб кількісно оцінити ступінь схожості в парах родичів, найчастіше використовують конкордантність і кореляцію. У деяких випадках користуються також регресією.



КОНКОРДАНТНІСТЬ

При аналізі схожості/відмінності альтернативних ознак використовують оцінки конкордантності. Найчастіше оцінки конкордантності використовуються в клінічній психогенетике при вивченні причин різних психічних захворювань або відхилень у розвитку. Пари родичів називаються конкордантними, якщо обидва мають або не мають цей показник. Відповідно, дискордантними називаються пари, в яких один має дану ознаку, а інший – ні. Для оцінки конкордантності підраховується відсоток збігу альтернативних ознак в парах родичів. Ті індивіди, які володіють ознакою що нас цікавить називаються пробандами.



КОНКОРДАНТНІСТЬ

Дослідженню підлягають пробанди і їх родичі різного ступеня споріднення (близнюки, сібси, батьки, діти і т. ін.). Наприклад, при вивченні спадковості шизофренії як пробанди можуть підбиратися хворі близнюки, як монозиготні, так і дизиготні. Припустимо, в такому дослідженні було виявлено, що для 20 пробандів (монозиготних близнюків), хворих на шизофренію, в 15 випадках був хворий і партнер пробанда, тобто пари виявилися конкордантні за шизофренією, тоді як в останніх 5 парах (дискордантних за шизофренією) партнери виявилися здоровими. В даному випадку конкордантність (С) дорівнює:

СМЗ = (15/20) 100 = 75%.

У той же час з 20 пробандів дизиготних близнюків лише у 10 виявився хворий і інший член пари, тобто на 10 конкордантних довелося стільки ж дискордантних пар. В цьому випадку конкордантність дизиготних близнюків дорівнює:

СДЗ = (10/20) 100 = 50%.



КОНКОРДАНТНІСТЬ

Коефіцієнти конкордантності допомагають визначити ризик захворюваності для різних категорій родичів. Наприклад, якщо для сібсів конкордантність по шизофренії становить 10%, можна вважати, що ризик захворювання на шизофренію у людини, що має брата чи сестру, які страждають цим захворюванням, складе 1 на 10 випадків. Як правило, конкордантність для родичів порівнюється з проявом хвороби в популяції. Наприклад, якщо було виявлено, що захворюваність на шизофренію для родичів першого ступеня споріднення становить 10%, а в популяції випадків цієї хвороби всього 1%, можна казати про більш високий ризик захворювання у родичів.



КОНКОРДАНТНІСТЬ

Зіставлення оцінок конкордантності монозиготних і дизиготних близнюків дає можливість оцінити частку впливу спадкових чинників на варіативність досліджуваної ознаки, тобто коефіцієнт успадкування *h2*. Для цього можна скористатися формулою Хольцингера:

h2 = (СМЗ - СДЗ) / (100 - СДЗ) = (75 - 50) / (100 - 50) = 0,5.

Отже, в наведеному прикладі коефіцієнт успадковування (в широкому сенсі слова) дорівнює 0,5.



КОРЕЛЯЦІЯ

При аналізі кількісних ознак схожість між родичами оцінюється за допомогою кореляції.

У статистиці коефіцієнт кореляції зазвичай використовується для оцінки міри зв'язку між двома величинами. Так, можна, наприклад, поставити запитання, чи існує зв'язок між двома кількісними ознаками у людини, наприклад, між густотою волосся і щільністю. Тут можливі три варіанти:

1) чим густіше волосся, тим вища щільність,

2) чим густіше волосся, тим щільність нижче,

3) ці ознаки ніяк не пов'язані між собою.



КОРЕЛЯЦІЯ

Якщо вірно останнє твердження, то ми б сказали, що ці ознаки не корелюють. У першому випадку можна говорити про позитивну кореляцію, у другому – про негативну. Основний принцип підрахунку кореляції полягає в наступному. Візьмемо, наприклад, такі ознаки, як зріст людини і його вагу. Припустимо, що у групи індивідів ми провели відповідні вимірювання і занесли дані в таблицю. Розглядаючи таблицю, ми можемо помітити, що відхилення росту кожної людини від середньої величини прямо пропорційно таким же відхиленням, що належать до його ваги. У цьому прикладі зріст і вага демонструють максимальну позитивну кореляцію, величина якої дорівнює +1,0. Якщо ми розташуємо значення в одному з стовпців в зворотному порядку, то отримаємо негативну кореляцію з величиною коефіцієнту, що дорівнює -1,0. Якщо ми в випадковому порядку перемішаємо всі цифри, то кореляція буде близька до 0.



КОРЕЛЯЦІЯ

Графічно позитивна кореляція між двома величинами може бути представлена у вигляді лінії з позитивним нахилом, при цьому на осях X і Y відкладаються значення ознак що корелюють; негативна кореляція може бути представлена у вигляді лінії з негативним нахилом, відсутність кореляції виражається у відсутності нахилу відповідної лінії. Таким чином, величина кореляції говорить нам про те, наскільки відхилення від середньої однієї величини збігаються з відхиленнями іншої. (Нагадаємо, що все, що пов'язано з відхиленнями від середніх величин – це область, близька до проблем варіативності і вимірам дисперсії). Односпрямований характер відхилень призводить до виникнення високої позитивної кореляції.



КОРЕЛЯЦІЯ

Разом з тим величина коефіцієнта кореляції не несе ніякої інформації про абсолютні величини двох ознак. Поглянувши на таблицю, ми переконаємося, що в колонках цифр абсолютні значення росту і ваги відрізняються приблизно на сто одиниць. Дві змінні можуть ідеально корелювати одна з одною, навіть якщо кожне значення однієї значно більше, ніж кожне значення іншої. Ця обставина має безпосереднє відношення до розуміння значень кореляцій в оцінці схожості між родичами.



КОРЕЛЯЦІЯ

При оцінці схожості між родичами вимірюється не дві ознаки у одних і тих самих людей, а одна і та сама ознака в парах споріднених індивідів. Ними можуть бути близнюки, сібси, батьки і діти і навіть не родичі, що живуть в одній родині (маються на увазі родини з усиновленими дітьми) і т. ін. Принцип же підрахунку кореляцій такий же. Важливі не абсолютні величини ознак, а відхилення від середньої. Якщо відхилення односпрямовані, то і кореляція між родичами буде високою.



КОРЕЛЯЦІЯ

Залежно від типу родичів використовується той чи інший тип коефіцієнта кореляції. У тих випадках, коли оцінюється схожість між парами родичів, що належать різним поколінням (батько-дитина, дід-онук і т. ін.), використовують міжкласовий коефіцієнт кореляції, запропонований Карлом Пірсоном. Для оцінки ступеня схожості між близнюками і сібсами використовується внутришньокласовий коефіцієнт кореляції:

$$MSB = [\frac{1}{2}\Sigma(x_{i1} + x_{i2})^2 - 2n\bar{x}^2]/(n-1)$$

Отже, в генетиці поведінки мірою схожості між родичами найчастіше є кореляція, яка передбачає схожості в абсолютних величинах ознаки. Однак нерідко в повсякденному розумінні схожість між родичами ототожнюється зі схожістю в абсолютних або середніх величинах. Таке розуміння схожості може призводити до помилкової інтерпретації отриманих результатів.



РЕГРЕСІЯ

Коефіцієнт кореляції передбачає наявності будь-якої причинно-наслідкової залежності між змінними. Якщо зі збільшенням змінної *x* спостерігається зростання змінної *y*, то ми констатуємо наявність позитивної кореляції між цими змінними, однак на цій підставі ми ще не можемо стверджувати, що збільшення *y* є наслідком збільшення *x*.

Коефіцієнт кореляції дозволяє визначити лише наявність статистичного зв'язку між змінними, але не дозволяє встановити причину зв'язку. У статистиці існує й інший метод вимірювання зв'язку, який передбачає оцінку залежності однієї змінної від іншої. Це метод лінійної регресії.



РЕГРЕСІЯ

Метод регресії дозволяє передбачити, яку величину матиме залежна змінна *y* при будь-яких значеннях незалежної змінної *x*. Мова фактично йде про зрівняння регресії yi = a + b (xi - x), в якому нам необхідно визначити величини a та b відповідної лінії регресії. Незалежна змінна (xi - x) являє собою відхилення ознаки даного індивіда від середньопопуляційної величини. Лінія регресії будується таким чином, щоб квадрати відстаней між нею і всіма точками на графіку були мінімальними. Коефіцієнт b називається коефіцієнтом регресії *y* на *x*. Якщо коефіцієнт регресії достовірно вище 0, то говорять про залежність змінної *y* від змінної *x*. В кількісній генетиці регресія застосовується в основному в дослідженнях батьків і дітей. Часто використовують одночасно і регресію, і кореляцію. Регресія має ряд переваг в порівнянні з кореляцією, застосування якої обмежено низкою умов. Регресія менш чутлива до цих умов.



УМОВИ ВІДПОВІДНОСТІ КОЕФІЦІЄНТА КОРЕЛЯЦІЇ КОЕФІЦІЄНТУ СПОРІДНЕНОСТІ

Виявлення ступеня внутришньородинної схожості є основним методом кількісної генетики. Основоположники біометричної генетики, починаючи з Ф. Гальтона, ввели цей метод в ужиток генетичних досліджень, практично нічого не знаючи про механізми, що призводять до появи схожості між родичами. Зараз ми знаємо, що в основі фенотипової схожості лежить схожість генетична, обумовлена спільністю генів, отриманих від одного предка (якщо, звичайно, ознака не цілком обумовлена середовищем, а все ж залежить від дії генів). У 1918 р англійський генетик і статистик Р. Фішер показав, що результати, отримані основоположниками біометричної генетики, можуть бути пояснені саме з позицій менделевской генетики. Можна сказати, що в цьому році дві незалежні гілки генетики – менделевська і гальтонівська – нарешті знайшли шлях до об'єднання. Заслуга Р. Фішера в тому, що він показав, що очікувана ступінь схожості між родичами пояснюється полігенним спадкуванням, тобто детерминацією ознаки не одним, а багатьма генами, і при певних припущеннях вона відповідає коефіцієнтам спорідненості. В основі цього лежать імовірнісні процеси, що відбуваються при розщепленні і рекомбінації алелів, відкриті Г. Менделем.



УМОВИ ВІДПОВІДНОСТІ КОЕФІЦІЄНТА КОРЕЛЯЦІЇ КОЕФІЦІЄНТУ СПОРІДНЕНОСТІ

Виявилося, що регресія батьків до дитини або дитини до батьків, або сібса до сібса, або інших пар родичів відповідає частці загальних генів у цих родичів, тобто коефіцієнту спорідненості. Коефіцієнт кореляції дорівнює кореню квадратному з добутку двох регресій, тобто регресії першої величини по другій і другої величини по першій. Коефіцієнт кореляції буде еквівалентний регресії, коли дві регресії (наприклад, дитини до батьків і батьків до дитини) рівні. Таким чином, за певних умов коефіцієнт кореляції в парах родичів повинен відповідати частці загальних генів, або коефіцієнту спорідненості.



УМОВИ ВІДПОВІДНОСТІ КОЕФІЦІЄНТА КОРЕЛЯЦІЇ КОЕФІЦІЄНТУ СПОРІДНЕНОСТІ

Які ж ці умови, або припущення, при яких реальна внутрішньородинна схожість буде відповідати теоретично розрахованій? Умови ці зводяться до наступного:

- досліджувана ознака детермінована виняткова генотипом, умови середовища ніяк не позначаються на фенотипі;
- гени мають чисто адитивний ефект, відносини домінантності і рецесивності, ефекти епістазу не мають місця;
- у чоловіка і дружини відсутня кореляція по досліджуваній ознаці, тобто шлюб є випадковим щодо досліджуваної ознаки. Інакше кажучи, не спостерігається асортативності за досліджуваною ознакою.



УМОВИ ВІДПОВІДНОСТІ КОЕФІЦІЄНТА КОРЕЛЯЦІЇ КОЕФІЦІЄНТУ СПОРІДНЕНОСТІ

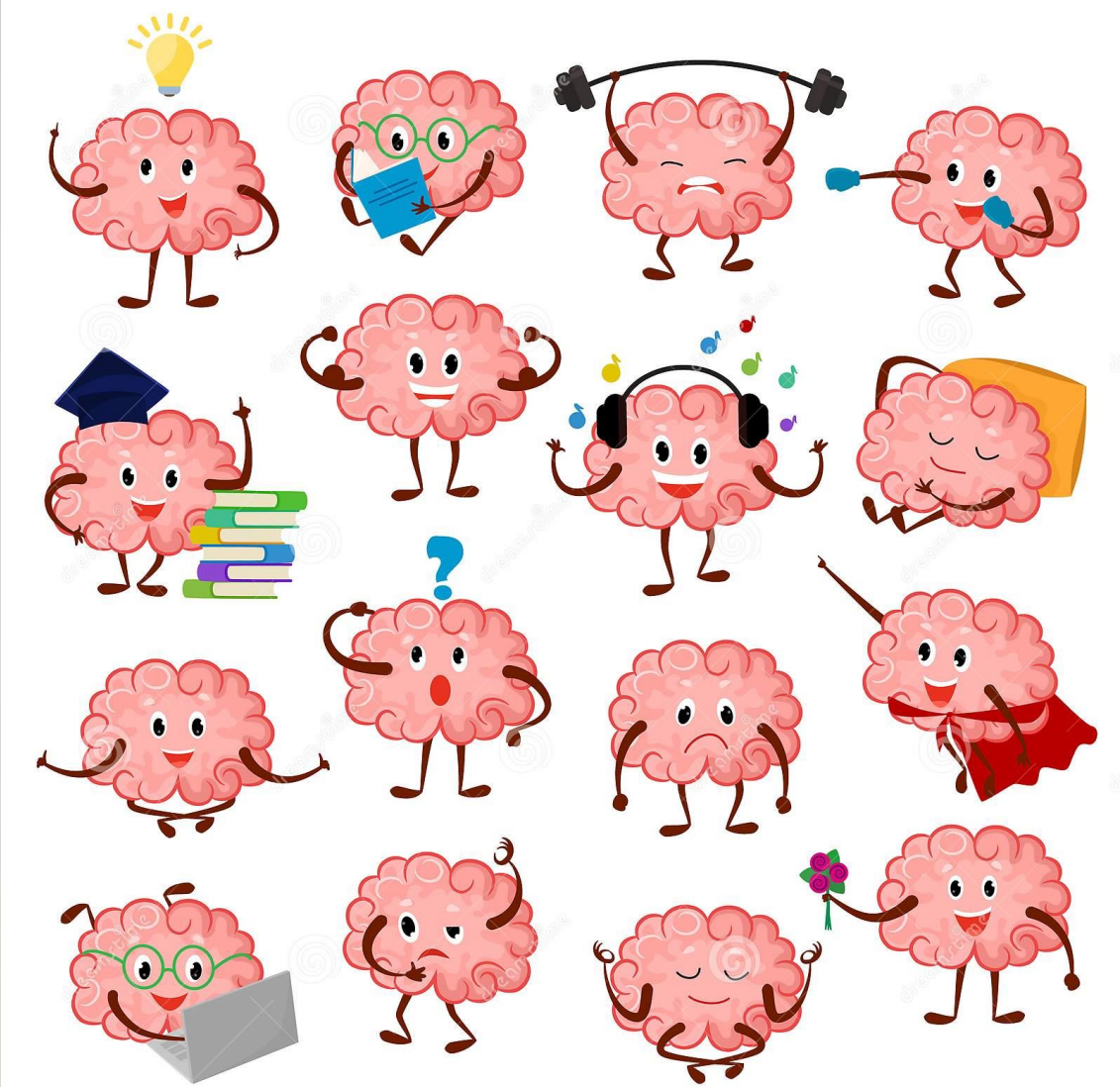
Отже, існує три умови, при точному дотриманні яких реально отримані кореляції між родичами повинні збігатися з теоретично розрахованими коефіцієнтами спорідненості. З усіх кількісних ознак людини найкраще задовольняють цим умовам дерматогліфічні візерунки на пальцях. Кожна людина має свій індивідуально специфічний характер дерматогліфічних борозен. Цей малюнок закладається на ранніх етапах ембріогенезу і згодомне зазнає ніяких змін, тобто не відчуває модифікацій під впливом середовища. Розподіл індивідів за кількістю борозен відповідає нормальному, гауссовому, отже, ми можемо припустити, що тут має місце чисто адитивне успадкування. Шлюби за такою ознакою, природно, не можуть бути вибірковими.



УМОВИ ВІДПОВІДНОСТІ КОЕФІЦІЄНТА КОРЕЛЯЦІЇ КОЕФІЦІЄНТУ СПОРІДНЕНОСТІ

На відміну від кореляції, регресія менш чутлива до асортативності, тому регресією можна користуватися в родинних дослідженнях, коли передбачається вибірковість шлюбів за досліджуваною ознакою. Регресія дозволяє також виявляти так званий материнський ефект, тобто вплив фенотипу матерів на фенотип нащадків. При материнському ефекті регресія нащадків до матерів значно більша, ніж регресія до батьків. За регресією можна судити і про наявність ефектів домінування. Зазвичай для вивчення успадкування намагаються застосовувати різні методи: обчислення коефіцієнтів кореляції між різними групами родичів (батьки-нащадки, сібси, напівсібси, матері-доньки і т. ін.) і обчислення коефіцієнтів регресії тим чи іншим способом.





ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!