Heritabilita

Heritabilita (dědivost) udává, jak velká část proměnlivosti znaku je zapříčiněna genetickými faktory. Lze ji vypočítat jako podíl rozdílnosti (variance) fenotypu způsobené 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 $\mathbf{H^2}$:

Příklad: V pokusné populaci mají všichni jedinci různou stravu a různý životní styl. Nejmenší dospělý jedinec (málo jí, špatně žije a má sadu alel pro malý vzrůst) je vysoký 125 cm a nejvyšší (nejvíce jí, životní styl napomáhá větší výšce, má sadu alel favorizujících velký vzrůst) měří 205 cm. Rozptyl fenotypu V_P je tedy 80 cm. Pokud by na velikost neměly vliv vnější faktory (dieta, životní styl atd. by byly u všech jedinců stejné), mezní hodnoty výšky v populaci by byly jen 135 cm (výsledek kombinace alel pro menší vzrůst) a 195 cm (výsledek kombinace alel pro vyšší vzrůst), tedy rozptyl V_G = 60 cm. H^2 je 0,75.

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

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 $\mathbf{h^2}$ a platí pro ni vztah:

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

Podle analýz platí, že koeficient příbuznosti r je:

- **rodiče – děti**: $r = h^2$
- **rodič – dítě:** $r = ½\ h^2$
- **sourozenci vlastní** (pro jakékoli dítě daného rodiče): $r > ½\ h^2$
- **sourozenci nevlastní**: $r = ¼\ h^2$

Hodnocení heritability

Odhadnout heritabilitu daného znaku můžeme více způsoby. První možností je odhad pomocí rozptylu F1 a F2 generací. Podle Mendelova zákona o uniformitě F1 generace víme, že veškerý rozptyl fenotypu F1 generace je daný pouze faktory vnějšího prostředí, zatímco na rozptylu fenotypu F2 generace se podílí i rozdílný genotyp. Odhad provedeme podle následujícího vzorce:

$$H^2 = \frac{V_{F2} - V_{F1}}{V_{F2}}$$

kde $V_{F1,F2}$ jsou rozptyly fenotypů F1 a F2 generace.

Další množností je odhad heritability pomocí sledování *inbredního kmene* pokusných zvířat. Vzhledem k tomu, že jsou všichni jedinci daného pohlaví geneticky identičtí, jejich fenotypový rozptyl je způsoben pouze vnějším prostředím.

Třetí možností hodnocení dědivosti je použití dvojčecí metody, při které v daném znaku hodnotíme *konkordanci* (shodnost) a *diskordanci* (odlišnost) monozygotních a dizygotních dvojčat. Heritabilitu odhadneme podle *Holzingerova indexu heritability*:

$$H = \frac{K_{mz} - K_{dz}}{1 - K_{dz}}$$

kde K_{mz} je relativní zastoupení konkordantních párů ve skupině MZ dvojčat a K_{dz} je relativní zastoupení konkordantních párů ve skupině DZ dvojčat.

Eliminace komponent variance (experimentální genetika)

- metody **experimentální genetiky** zásadním způsobem napomáhají analýze polygenních a multifaktoriálních **znaků**, protože umožňují minimalizovat nebo dokonce zcela odstranit některé z **komponent**, jež zodpovídají za rozptyl v běžné **lidské populaci**

- u **savčích modelů** (myš a potkan) lidských onemocnění se často využívají tzv. **inbrední kmeny**, tedy takové, kde opakovaným příbuzenským křížením (**inbreeding**) došlo k **fixaci** prakticky všech alel v **homozygotním stavu** (čistá linie)

- jedinci **stejného pohlaví**, podobně jako **monozygotická dvojčata**, jsou pak geneticky **identičtí**

  - v tom případě je $\mathbf{V_G = 0}$ a veškerá variance padá na vrub prostředí a tedy $\mathbf{V_P = V_E}$

- u **experimentů** lze také stabilizovat **vnější podmínky** prostředí, což vede k **minimalizaci** $\mathbf{V_E}$

  - pokud pro **modelované onemocnění** nebo znak vytvoříme **segregující F2 populaci** (intercross) ze dvou **inbredních kmenů**, chovaných ve stejných podmínkách, lze usuzovat na míru **genetické komponenty variance**:

  - $V_{G\ (F2)} = V_{P\ (F2)} - V_{E\ (P,F1)}$

  - odečítáme tedy **vliv prostředí**, které je identické pro všechny generace

Význam hodnocení heritability v lékařství

Pokud je heritabilita rovna jedné, znamená to, že je rozptyl fenotypu způsoben pouze variací genetické informace. Proto nelze nemoc vyřešit intervencí.

Pokud je hodnota heritability menší než jedna, znamená to, že lze změnit projev znaku změnou vnějších faktorů. Mezi takové intervence patří například změna životního stylu, změna diety či podání léků. Příkladem je léčení multifaktoriálně dědičné obezity (heritabilita 0,4-0,8) – ačkoli je zde významná genetická komponenta (predispozice), změnou poměru energetického příjmu a výdeje (fyzická aktivita, kalorická restrikce, příp. farmakologická či bariatrická léčba) je možné úspěšně obezitu léčit i u pacientů s "nevýhodnou" kombinací alel.

Odkazy

Související články

- Multifaktoriální dědičnost
- Polygenní dědičnost
- Dvojčecí metoda
- Mendelovy zákony dědičnosti

Použitá literatura

- OTOVÁ, Berta, et al. *Lékařská biologie a genetika I. díl.* 1. vydání. Praha : Karolinum, 2008. 123 s. ISBN 978-80-246-1594-3.