

IV

INDIVIIDIDEVAHELINE ADITIIVGENEETILINE SUGULUS

4.1 SISSEJUHATUS

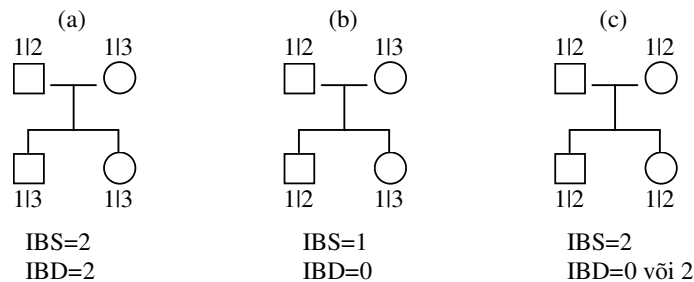
Meeldib see meile või mitte, aga sugulased on omavahel sageli teatud määral sarnased. Üks loomulik põhjendus sellisele fenotüübilisele sarnasusele on muidugi sugulaste sarnasemad genotüübid¹. Et vanemalt järglastele päranduvad vaid üksikalleelid, siis saab ka sarnasus väljenduda eelkõige üksikute alleelide summaarse e aditiivse efekti näol, mistõttu mõistetakse indiviididevahelise geneetilise sarnasuse all enamasti just nende aditiivgeneetilist sugulust².

Kahe indiviidi mingid geenid (alleelid) võivad olla identsed kahel põhjusel: esiteks võib tegu olla lihtsalt juhusliku samasusega (no palju seal populatsioonis ikka neid erinevaid allelele esineb – näiteks kahe juhuslikult valitud inimese DNA erineb keskmiselt vaid 0,2% ulatuses) ja teiseks võib tegu olla ühiselt eellaselt ühes tükis pärandunud nukleotiidide järjestusega. Geneetikas tehakse neil kahel põhjusel rangelt vahet.

Alleele, mis on oma keemiliselt olemuselt identsed, aga mis ei pruugi olla sama eellasalleeli koopiad, nimetatakse **olemuselt identseteks** (*identical-by-state* – IBS).

Alleele, mis on ühise eellase ühe konkreetse alleeli keemilised koopiad, nimetatakse **päritolult identseteks** (*identical-by-descent* – IBD).

Näide 4.1. Olgu kolmes perekonnas (isa, ema ja 2 last), kus eelaste kohta midagi teada ei ole, genotüüp määratud ühe markerlookuse osas. Alleelid vaadeldavas lookuses on tähistatud numbritega 1, 2 ja 3 ning perekonnad (a), (b) ja (c). Päritolult identsete (IBD) ja olemuselt identsete (IBS) alleelide arvud on toodud iga perekonna all.



Perekonna (a) puhul on mõlema haplotüübi pärandumine üheselt tuvastatav – alleel 3 järglaste genotüübis saab olla pärit vaid emalt, mistõttu peab alleel 1 mõlemal järglasel olema saadud isalt, ning kokkuvõttes seega IBS=IBD=2.

Perekonna (b) puhul on samuti haplotüüpide pärandumine üheselt tuvastatav, Mõlemal järglasel on üks olemuselt identne alleel (1), aga et see alleel on saadud erinevatel vanematelt, kes eeldatakse suguluses mitteolevaiks, siis IBD=0.

Perekonnas (c) on mõlemad järglased uuritud lookuse suhtes geneetiliselt identsed, st IBS=2, samas ei ole aga võimalik tuvastada alleelide täpset pärandumist, st et võrdse tõenäosusega (Mendeli seaduste kohaselt) jagavad kaks järglast kas kahte või mitte ühtegi päritolult identset alleeli.

¹ Lisaks elavad sugulased suurema tõenäosusega sarnastes keskkonnatingimustes, neil võib olla sama kultuuriline taust jne.

² Lähisugulaste puhul on võimalik nende sugulust lisaks üksikute geenide summaarsele toimele kirjeldada ka geenide koosmõju (dominantsi- ja epistaasiefektid) kaudu, aga et taolised geenide interaktsioonid ei leia oma teisejärgulise mõju ja kommersrarendustega (jõudluskontroll jmt) raskesti inkorporeeritavuse tõttu väljaspool teadusuuringuid laialdast kasutust, on need välja jäetud ka käesolevast konseptist.

Toodud definitsioonidest järeldub, et kõik IBD-alleelid on ka IBS, aga mitte vastupidi. Genotüüpide sarnasuse defineerimisel võetakse aluseks just päritolult identsed alleelid. Viimaste esinemis-tõenäosused on leitavad klassikaliste tõenäosusteooria seaduspärade kohaselt, tuginedes teadaolevatele põlvnemisseostele ning eeldades Mendeli pärandumiseseaduste kehtimist.

4.2 SUGULUSKOEFIITSIENDID LIHTSATE SUGULUSSIDEMETE KORRAL

4.2.1 Malécot'i suguluskoefitsient

Olgu tõenäosus, et alleelid A_i ja A_j on päritolult identsed, $P(A_i = A_j)$. Siis on indiviidide X ja Y (genotüüpidega mingis juhuslikult valitud lookuses vastavalt $A_i A_j$ ning $A_i A_j$) vahelist sugulust kirjeldav suguluskoefitsient esitatav seosena³

$$\begin{aligned} f_{XY} &= P(2 \text{ juhuslikult valitud alleeli on IBD}) \\ &= \frac{1}{4}[P(A_i = A_i) + P(A_i = A_j) + P(A_j = A_i) + P(A_j = A_j)]. \end{aligned} \quad (4.1)$$

Et tegu on juhuslikult valitud lookusega ja alleelidega, siis iseloomustab seosega (4.1) defineeritud päritolult identsete alleelide proportsioon kogu võrreldavate indiviidide genotüüpi. Selle koefitsiendi võttis nime *coefficient de parenté* all 1948. aastal kasutusele prantsuse statistik **G. Malécot**; tänapäeval on enam levinud ingliskeelsed nimetused *coancestry*, *coefficient of kinship* või *coefficient of consanguinity*.



Näide 4.2. Kui indiviidid X ja Y on omavahel suguluses mitteolevate vanemate täisõvedest järglased, on nende iga kahe alleeli päritolult identsuse (samalt vanemalt pärandumise) tõenäosus $\frac{1}{4}$ ja Malécot'i suguluskoefitsient f_{XY} avaldub sõltumatute sündmuste tõenäosuste summana:

$$f_{XY} = \frac{1}{4}(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} + \frac{1}{4} + \frac{1}{4}) = \frac{1}{4}.$$

Iga indiviidi, kelle vanemad ei ole omavahel sugulased, Malécot'i suguluskoefitsient iseendaga on $\frac{1}{2}$:

$$\begin{aligned} f_{XX} &= \frac{1}{4}[P(A_i = A_i) + P(A_i = A_j) + P(A_j = A_i) + P(A_j = A_j)] \\ &= \frac{1}{4}(1 + 0 + 0 + 1) = \frac{1}{2}. \end{aligned}$$

4.2.2 Aditiivgeneetilise suguluse kordaja, Wright'i suguluskoefitsient

Malécot'i suguluskoefitsiendi puuduseks on tema pisut segadusseajavad väärtused intuiitiivselt tajutavate sugulussidemete korral – näiteks eelnevas näites tuletatud sugulus iseenesega on $\frac{1}{2}$ või sugulus vanema ja järglase vahel $\frac{1}{4}$ (kuigi kõik teavad, et järglane saab oma vanemalt pooled geenidest). Põhjus on siin selles, et Malécot'i suguluskoefitsient on defineeritud vaid ühe alleeli tarvis. Et tegelikult on organismis igast geenist kaks koopiat, siis on nende summaarse mõju uurimisel otstarbekas kasutada nn **aditiivgeneetilise suguluse** (*additive genetic relationship*) **kordajat**, mida sageli tuntakse lihtsalt nime **suguluskoefitsient** all (näiteks ka R. Teinbergi raamatus „Põllumajandusloomade geneetika”, lk 231), mis mõõdab ühiste geenide osakaalu kahe indiviidi genotüübis ja mis võrdub kahekordse Malécot'i suguluskoefitsiendiga:

$$a_{XY} = 2f_{XY}. \quad (4.2)$$

Aditiivgeneetilise suguluse kordajaga samu väärtusi omandava kordajani jõudis juba 1922. aastal USA geneetik **Sewall Wright**, mõõtes indiviidide genotüüpide suhtelist sarnasust vanematelt päritud gameetide vahelise korralatsiooni kujul ja nimetades oma kordajat *coefficient of relationship* (siit ka eesti keeles sageli kasutatav nimetus suguluskoefitsient).



³ Matemaatiliselt tuleneb valem (4.1) täistõenäosuse valemist:

$P(2 \text{ juhuslikult valitud alleeli on IBD})$

$= \sum_{i,j} P(A_i = A_j \mid \text{juhuslikult valitud alleelid on } A_i \text{ ja } A_j) \times P(\text{juhuslikult valiti alleelid } A_i \text{ ja } A_j)$

Näide 4.3. Kui indiviidid X ja Y on omavahel suguluses mitteolevate vanemate täisõvedest järglased, on nende vaheline Malécot'i suguluskoefitsient $f_{XY} = \frac{1}{4}$ (näide 4.2) ja aditiivgeneetiline sugulus seega $a_{XY} = \frac{1}{2}$.

Et iga indiviidi, kelle vanemad ei ole omavahel sugulased, suguluskoefitsient iseendaga on $\frac{1}{2}$, siis järelikult aditiivgeneetiline sugulus iseendaga $a_{XX} = 1$.

4.2.3 Inbriidingukoefitsient

Sõltumatute sündmuste tõenäosuste lineaarkombinatsioonina avaldunud suguluskoefitsientide arvutamine muutub keerulisemaks sugulasaretuse korral. Viimane tähendab omavahel suguluses olevate indiviidide ristamist, toob kaasa homosügootsuse suurenemise ja tingib selle, et uuritava indiviidi samas lookuses paiknevate alleelide A_i ja A_j päritolult identsuse tõenäosus ei pruugi enam võrdsuda nulliga, $P(A_i = A_j) \neq 0$.

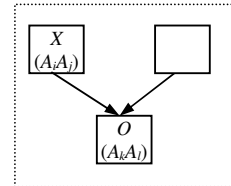
Sugulasaretuse osa indiviidi X genotüübis peegeldab **inbriidingukoefitsient** F_X , mis on defineeritud kui tõenäosus, et indiviidi juhuslikult valitud lookuses paiknevad alleelid A_i ja A_j on identsed päritolult:

$$F_X = P(A_i = A_j).$$

Uurime järgnevalt näiteks, kuidas muutub vanema ja järglase vaheline sugulus, kui vanema inbriidingukoefitsient on nullist suurem.

Võtame vaatluse alla vanema X , alleelidega uuritavas lookuses A_i ja A_j , ning järglase O , alleelidega uuritavas lookuses A_k ja A_l .

On selge, et üks alleelidest A_k või A_l peab olema identne kas alleeliga A_i või alleeliga A_j . Eeldades, et vanemindiviidi alleelid A_i ja A_j on erinevad, avaldub vanema ning järglase vaheline Malécot'i suguluskoefitsient vastavalt valemile (4.1) kujul:



$$f_{XO} = \frac{P(A_i = A_k) + P(A_i = A_l) + P(A_j = A_k) + P(A_j = A_l)}{4} = \frac{1}{4}, \quad (4.3)$$

sest murru lugejas olevaist tõenäosustest saab vaid üks olla võrdne 1-ga ning kõik ülejäänud kolm võrduvad 0-ga.

Samas on siiski võimalik, et

$$P(A_i = A_j) = F_X \neq 0, \quad (4.4)$$

st, et indiviidi X emal ja isal on ühine eellane, kelle sama alleeli koopiad võivad olla nii alleel A_i kui ka alleel A_j .

Oletame konkreetsuse mõttes, et järglasele on vanemalt pärandunud alleel A_i nii, et $P(A_i = A_k) = 1$. Tänu seosele (4.4) kehtib siis ka seos $P(A_j = A_k) = F_X$, mistõttu on vanema ja järglase vahelise suguluskoefitsiendi arvutamise valem (4.3), arvestades vanema võimalikku inbriidingut, ümber kirjutatav kujul

$$f_{XO} = \frac{1}{4} \left[\underbrace{P(A_i = A_k)}_1 + \underbrace{P(A_i = A_l)}_0 + \underbrace{P(A_j = A_k)}_{F_X} + \underbrace{P(A_j = A_l)}_0 \right] = \frac{1}{4} (1 + F_X).$$

Analoogse tulemuse saame ka, eeldades alleeli A_k asemel alleeli A_l pärandumist.

Vanema ja järglase vaheline aditiivgeneetiline sugulus on tänu seosele (4.2) leitav valemist

$$a_{XO} = \frac{1}{2} (1 + F_X).$$

4.3 WRIGHT'I RAJAKOEFSIENTIDE MEETOD SUGULUSKOEFSIENTIDE LEIDMISEKS

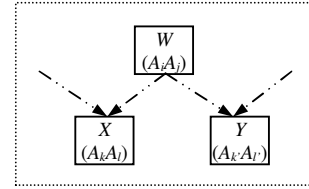
Eelmise punkti lõpetanud tuletuskäiguga sarnase arutelu tulemusena on võimalik leida ka üldisemad suguluskoefitsientide seaduspärad, mis baseeruvad kõigi suguluses olevate indiviidide vaheliste teede (radade, inglise keeles *path*) läbikäimisel sugupuus ja millised esmakordselt tuletas Sewall Wright (siit ka meetodi nimetus – **Wright'i rajakoefitsientide meetod**).

Võtame näiteks vaatluse alla indiviidid X ja Y , kellel on ühine mitmete põlvkondade tagune eellane W . Kuna me oleme huvitatud vaid päritolult identsetest alleelidest, peame indiviidide X ja Y vahelise

suguluse tuvastamiseks võtma vaatluse alla tee $X \dots W \dots Y$ (kui sama alleeli võimaliku pärandumise raja).

Kui indiviid W on X -i ja Y -i vanem (X ja Y on poolõved) ning $F_W = 0$, siis

$$f_{XY} = \frac{1}{4} \left(\underbrace{\frac{1}{8}}_{P(A_k=A_k)} + \underbrace{\frac{1}{8}}_{P(A_k=A_r)} + \underbrace{\frac{1}{8}}_{P(A_l=A_k)} + \underbrace{\frac{1}{8}}_{P(A_l=A_r)} \right) = \frac{1}{8}$$



ja $a_{XY} = \frac{1}{4}$. Kui aga $F_W \neq 0$, siis

$$f_{XY} = \frac{1}{4} \left(\underbrace{\frac{1}{8} + \frac{1}{8} F_W}_{P(A_k=A_k)} + \underbrace{\frac{1}{8} + \frac{1}{8} F_W}_{P(A_k=A_r)} + \underbrace{\frac{1}{8} + \frac{1}{8} F_W}_{P(A_l=A_k)} + \underbrace{\frac{1}{8} + \frac{1}{8} F_W}_{P(A_l=A_r)} \right) = \frac{1}{8} (1 + F_W).$$

Kui indiviidi W näol on tegu varasema eellasega, siis tuleb suguluskoefitsienti korrutada $\frac{1}{2}$ -ga iga täiendava indiviidide X ja W või Y ja W vahelise generatsiooni kohta, sest iga generatsiooniga väheneb sama alleeli pärimise tõenäosus $\frac{1}{2}$ korda. Näiteks kui indiviid W on indiviidi X vanem, aga indiviidi Y vanavanem, siis $f_{XY} = \frac{1}{2} [\frac{1}{8} (1 + F_W)]$.

Üldkujul avaldub suguluskoefitsient järgmiselt:

$$f_{XY} = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{1}{2} \right)^{n+m} (1 + F_W) \right] = \left(\frac{1}{2} \right)^{n+m+1} (1 + F_W),$$

ning aditiivgeneetilise suguluse kordaja on

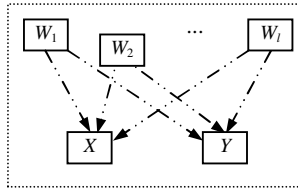
$$a_{XY} = \left(\frac{1}{2} \right)^{n+m} (1 + F_W),$$

kus n ja m tähistavad vastavalt indiviidide X ja W ning Y ja W vahelist kaugust.

Kuna erinevaid radu indiviididest X ja Y ühise eellasseni W võib olla mitmeid, tuleb kõik need ühise alleeli edasikandumisvõimalused suguluskoefitsientide arvutamisel arvesse võtta. Tulemuseks on summa üle kõigi radade ühise eellasseni:

$$a_{XY} = \sum_{j=1}^k \left(\frac{1}{2} \right)^{n_j+m_j} (1 + F_{W_j}),$$

kus k tähistab erinevate radade arvu ning n_j ja m_j tähistavad vastavalt indiviidide X ja W ning Y ja W vahelist generatsioonide arvu läbi j . raja.



Kui ühiseid eellasi on mitu, on vajalik summeerimine üle nende kõigi:

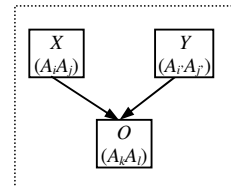
$$a_{XY} = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^{k_i} \left(\frac{1}{2} \right)^{n_{i,j}+m_{i,j}} (1 + F_{W_i}), \quad (4.5)$$

kus l tähistab ühiste eellaste arvu, k_i erinevate radade arvu indiviididest X ja Y ühise i . eellasseni W_i , $n_{i,j}$ ja $m_{i,j}$ tähistavad vastavalt indiviidide X ja W_i ning Y ja W_i vahelist generatsioonide arvu läbi j . raja ning F_{W_i} on i . ühise eellase W_i inbriidingukoefitsient.

Sarnase tõenäosusliku lähenemisega on võimalik seostada indiviidi inbriidingukoefitsient tema vanemate suguluskoefitsiendiga ning seeläbi tuletada üldine valem inbriidingukoefitsiendi leidmiseks.

Oletame, et indiviidi O vanemate X ja Y genotüübid mingis juhuslikult valitud lookuses on vastavalt $A_i A_j$ ning $A_r A_s$ ning vanemate vaheline suguluskoefitsient on f_{XY} , vt (4.1). Siis on järglase inbriidingukoefitsient (tõenäosus, et vanemate juhuslikult valitud gameetid, mis moodustavad järglase genotüübi, sisaldavad vaatlusaluses lookuses päritolult identseid allelele) võrdne tema vanemate suguluskoefitsiendiga:

$$F_O = P(A_k = A_l) = \frac{1}{4} [P(A_i = A_r) + P(A_i = A_s) + P(A_j = A_r) + P(A_j = A_s)] = f_{XY}.$$



Seega on järglase inbriidingukoefitsient võrdne poolega tema vanemate aditiivgeneetilise suguluse kordajast:

$$F_O = f_{XY} = \frac{1}{2} a_{XY}, \quad (4.6)$$

mis valemi (4.5) kaudu on esitatav kujul

$$F_O = \frac{1}{2} a_{XY} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^{k_i} \left(\frac{1}{2} \right)^{n_{i,j}+m_{i,j}} (1 + F_{W_i}). \quad (4.7)$$

Näide 4.4. Leiame alljärgnevalt toodud põlvnemisskeemist indiviidi O inbriidingu-koefitsiendi.

Indiviidi O vanemad X ja Y omavad ühiseid esivanemaid W ja Z , viimastest W on omakorda saanud sugulusaretuse tulemusel. Vastavalt valemile (4.7) tuleb F_O arvutamisel leida päritolult identsete alleelide tõenäosus kahest põlvnemisteest lähtudes ja saadud tulemused liita:

$$F_O = \frac{1}{2} \times \left[\underbrace{\frac{1}{2}^{1+1} (1 + F_W)}_{\text{rada } X-W-Y} + \underbrace{\frac{1}{2}^{1+1} (1 + F_Z)}_{\text{rada } X-Z-Y} \right].$$

Et $F_Z = 0$ ja

$$F_W = \frac{1}{2} \times \left[\frac{1}{2}^{1+1} (1 + \frac{F_{\tilde{O}}}{0}) + \frac{1}{2}^{1+1} (1 + \frac{F_{\tilde{A}}}{0}) \right] = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = 0,25$$

(vaikimisi eeldame, et indiviidid \tilde{O} , \tilde{A} ja Z pole omavahel suguluses), siis

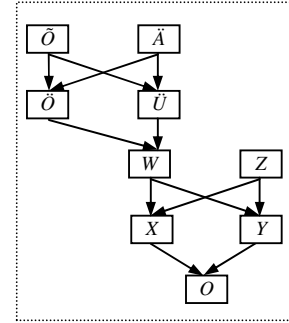
$$F_O = \frac{1}{2} \times \left(\frac{1}{4} \times \frac{5}{4} + \frac{1}{4} \times 1 \right) = 9/32 = 0,28125.$$

Suguluskoefitsiendi leidmise näitena uurime indiviidide X ja O vahelist aditiivgeneetilist sugulust. Et indiviididel X ja O on kaks ühist eellast – W ja Z , ning lisaks on indiviid X indiviidi O vanemaks, siis avaldub nendevaheline aditiivgeneetiline sugulus kolme liidetava summana:

$$a_{XO} = \underbrace{\frac{1}{2}^{0+1} (1 + F_X)}_{\text{rada } X-X-O} + \underbrace{\frac{1}{2}^{1+2} (1 + F_W)}_{\text{rada } X-W-Y-O} + \underbrace{\frac{1}{2}^{1+2} (1 + F_Z)}_{\text{rada } X-Z-Y-O}.$$

Et $F_X = f_{WZ} = 0$, $F_W = \frac{1}{4}$ ja $F_Z = 0$ siis

$$a_{XO} = \frac{1}{2} \times 1 + \frac{1}{8} \times \frac{5}{4} + \frac{1}{8} \times 1 = 25/32 = 0,78125.$$

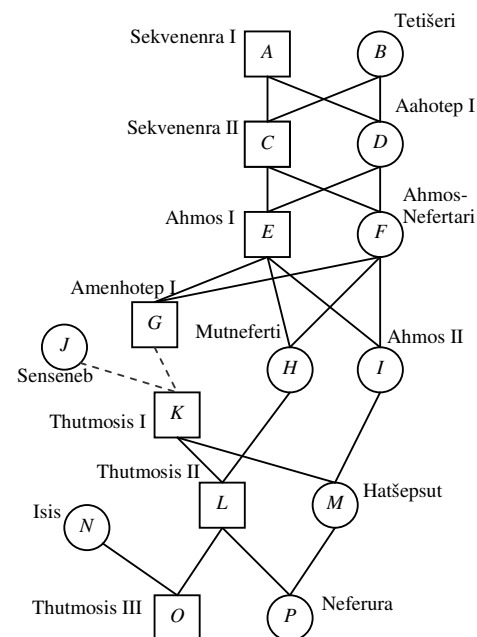


Keerulisemate põlvnemisskeemide puhul on sugulus- ja inbriidingukoefitsientide arvutamisel Wright'i rajakoefitsientide meetodil mõttekas esitada arvutused tabelina, kus on kirjas kõik võimalikud mittekattuvad rajad ühise eellasi ja neile vastavad liidetavad koefitsiendi arvutusvalemis.

Näide 4.5. Joonisel 4.1 on kujutatud osa Egiptuse Uuele riigile aluse pannud vaaraode 18. dünastia (1552 e.m.a.) sugupuust. Leiame kuninganna Hatšepsuti ja vaarao Thutmosis II tütre Neferura inbriidingukoefitsiendi, jättes arvesse võtmata vaarao Thutmosis I spekulatiivse pärimise (joonisel katkendlikud jooned).

Koondame arvutused alljärgnevasse tabelisse.

Tee	$n_{ij} + m_{ij}$	F_i	F_P liidetav
LKM	2	0	$(\frac{1}{2})^3$
LHEIM	4	$F_E = 1/4$	$(\frac{1}{2})^5 (1 + 1/4)$
LHFIM	4	$F_F = 1/4$	$(\frac{1}{2})^5 (1 + 1/4)$
LHECFIM	6	0	$(\frac{1}{2})^7$
LHFCEIM	6	0	$(\frac{1}{2})^7$
LHFDEIM	6	0	$(\frac{1}{2})^7$
LHEDFIM	6	0	$(\frac{1}{2})^7$
LHECADFIM	8	0	$(\frac{1}{2})^9$
LHEDACFIM	8	0	$(\frac{1}{2})^9$
LHFCADCEIM	8	0	$(\frac{1}{2})^9$
LHFDADEIM	8	0	$(\frac{1}{2})^9$
LHECBDFIM	8	0	$(\frac{1}{2})^9$
LHEDBCFIM	8	0	$(\frac{1}{2})^9$
LHFCBDEIM	8	0	$(\frac{1}{2})^9$
LHFDBCEIM	8	0	$(\frac{1}{2})^9$

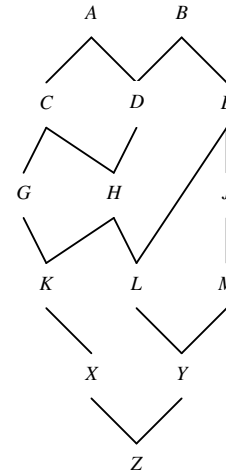


Joonis 4.1. Osa Egiptuse vaaraode 18. dünastia sugupuu algusest.

$$F_P = (\frac{1}{2})^3 + 2 \cdot (\frac{1}{2})^5 \cdot (1 + \frac{1}{4}) + 4 \cdot (\frac{1}{2})^7 + 8 \cdot (\frac{1}{2})^9 = \frac{1}{8} + \frac{5}{64} + \frac{1}{32} + \frac{1}{64} = \frac{16}{64} = 0,25.$$

Kui alleelide pärimisteed lõikuvad (lõikepunktis on ühine eellane), siis tuleb trajektoor sellest ühisest eellasest ettepoole (ülespoole) arvestusest välja jätta.

Näide 4.6. Analüüsime põlvnemispuud kõrvaloleval joonisel, leides indiviidi Z inbriidingukoefitsiendi. Indiviidi Z vanemate, X ja Y, ühised eellased on A, B, C ja H (on ka D, aga põlvnemistee temani kulgeb nii X-i kui ka Y-i puhul läbi ühise eellase H, mistõttu alleelide põlvnemine seda teed mööda on juba arvesse võetud). Koondame arvutused alljärgnevasse tabelisse.



Tee	$n_{ij} + m_{ij}$	F_i	F_P liidetav
XKHLI	4	$F_H = 1/8$	$(\frac{1}{2})^5(1 + \frac{1}{8})$
XKGCHLY	6	0	$(\frac{1}{2})^7$
XKHDBELY	7	0	$(\frac{1}{2})^8$
XKHDBEJMY	8	0	$(\frac{1}{2})^9$
XKGCADHLY	8	0	$(\frac{1}{2})^9$

$$F_Z = (\frac{1}{2})^5 \cdot (1 + \frac{1}{8}) + (\frac{1}{2})^7 + (\frac{1}{2})^8 + 2 \cdot (\frac{1}{2})^9 = \frac{13}{256} = 0,05078.$$

4.4 HENDERSONI MEETOD SUGULUSKOEFIITSIENTIDE LEIDMISEKS

Nagu viimasest näitest näha, on Wright'i meetodi rakendamine vähegi keerulisemate põlvnemisskeemide korral komplitseeritud. USA farmer, geneetik, statistik ning suure hulga XX sajandil aretusteoriat olulisel määral modifitseerinud teadlaste juhendaja nende ülikooli päevil, **Charles Roy Henderson**, tuletas 1953. aastal meetodi, mis ei lähe mööda sugupuud tagasi kõige kaugemate eellasteni nagu Wright'i meetod, vaid hoopis alustab neist ja liigub ajas edasi kõige nooremate indiviidideni.



C.R. Henderson

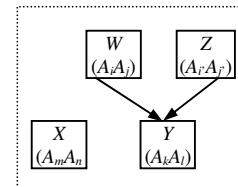
Hendersoni meetod baseerub kahel lihtsal seaduspäral.

Esiteks, aditiivgeneetiline sugulus kahe indiviidi, X ja Y, vahel võrdub keskmise aditiivgeneetilise sugulusega indiviidi Y vanemate (W ja Z) ja indiviidi X vahel:

$$a_{XY} = \frac{1}{2}(a_{XW} + a_{XZ}). \tag{4.8}$$

Tõestus. Malécot'i suguluskoefitsient indiviidide X ja Y vahel avaldub kujul

$$\begin{aligned} f_{XY} &= \frac{1}{4} [\underbrace{P(A_m = A_k) + P(A_m = A_l)}_{\frac{1}{2}[P(A_m = A_i) + P(A_m = A_j) + P(A_m = A_i) + P(A_m = A_j)]} + \underbrace{P(A_n = A_k) + P(A_n = A_l)}_{\frac{1}{2}[P(A_n = A_i) + P(A_n = A_j) + P(A_n = A_i) + P(A_n = A_j)]}] \\ &= \frac{1}{2} \{ \frac{1}{4} [P(A_m = A_i) + P(A_m = A_j) + P(A_n = A_i) + P(A_n = A_j)] \\ &\quad + \frac{1}{4} [P(A_m = A_i) + P(A_m = A_j) + P(A_n = A_i) + P(A_n = A_j)] \} \\ &= \frac{1}{2}(f_{XW} + f_{XZ}), \end{aligned}$$



millest tänu seosele (4.2) järeldub valem (4.8). ■

Teiseks, indiviidi Y inbriidingukoefitsient võrdub poolega tema vanemate vahelisest aditiivgeneetilisest sugulusest (vt valem (4.6)) ning indiviidi aditiivgeneetiline sugulus iseendaga on

$$a_{YY} = 1 + F_Y = 1 + \frac{1}{2}a_{WZ}. \tag{4.9}$$

Tõestus. Et

$$f_{YY} = \frac{1}{4} [P(A_k = A_k) + P(A_k = A_l) + P(A_l = A_k) + P(A_l = A_l)] = \frac{1}{4}(1 + F_Y + F_Y + 1) = \frac{1}{2}(1 + F_Y),$$

siis valemist (4.2) ja (4.6) järeldub seos (4.9). ■

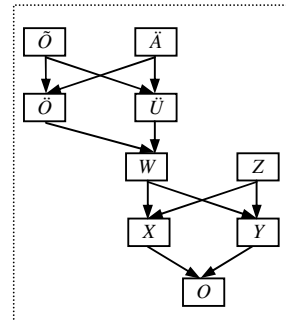
Hendersoni meetod indiviidide suguluskoefitsientide leidmiseks koosneb järgmistest sammudest:

1. Indiviidid järjestatakse geneoloogiliselt, st vanemad paiknevad enne järglasi.
2. Konstrueeritakse tabel, kus igale indiviidile vastab üks rida ja üks veerg nii, et vanimale vastab esimene rida/veerg ja noorimale viimane rida/veerg.
3. Tabeli täitmist alustatakse ülemisest vasakust nurgast (vanimast indiviidist) – sedasi garanteeritakse, et mingi aditiivgeneetilise suguluskordaja avaldamiseks vajalikud vanemate indiviidide vahelised seosed on juba teada ja tabelist lihtsalt mahakirjutavad.
4. Kui parajasti vaatluse all oleva indiviidi vanemad ei ole teada, siis kirjutatakse temale vastavasse tabeli diagonaalil paiknevasse lahtrisse 1 (aditiivgeneetiline sugulus iseendaga on 1) ja täidetakse vastava rea ja veeru lahtrid kuni diagonaalil paikneva lahtrini 0-dega (aditiivgeneetiline sugulus põlvnemisskeemis eespool paiknevate indiviididega on 0). Loomakasvatusteaduses nimetatakse taolisi loomi, kelle eellaste kohta info puudub, sageli **baasloomadeks** (*base animals*).
5. Kui vaatluse all oleva indiviidi vanem(ad) on teada, siis leitakse
 - 5.1. vastav diagonaalil paikneva lahtri väärtus tuginedes valemile (4.9) kui üks pluss pool vaatlusaluse indiviidi vanemate vahelisest aditiivgeneetilisest sugulusest, ning
 - 5.2. ülejäänud samas reas ja veerus diagonaallahtrist vastavalt vasakul ja ülal paiknevad väärtused tuginedes valemile (4.8) kui pool vaatlusaluse indiviidi vanemate ja konkreetsele reale/veerule vastava indiviidi vahelistest aditiivgeneetilise suguluse kordajatest. Kui üks vaatluse all oleva indiviidi vanemaist on teadmata, loetakse teiste põlvnemisskeemis esindatud indiviidide aditiivgeneetiline sugulus selle vanemaga võrdseks nulliga.
6. Tabeli täidetuse järel on iga kahe indiviidi vaheline aditiivgeneetiline sugulus välja loetav neile vastavate ridade-veergude ristumiskohas paiknevast lahtrist; iga indiviidi inbriidingukoefitsient on valemist (4.9) avaldatuna leitav, lahutades vastavast diagonaallahtris paiknevast kordajast arvu üks.

Näide 4.7. Vaatame näites 4.4 vaatluse all olnud põlvnemisskeemi ja leiame kõigi indiviidide inbriidingukoefitsiendid ja aditiivgeneetilise suguluse kordajad.

Järjestame indiviidid \tilde{O} -st kuni O -ni geneoloogiliselt ja konstrueerime tabeli suguluskordajate tarvis.

Indiviidid \tilde{O} ja \tilde{A} on nõ baasloomad, kes eeldatakse olevat mitesugulased ja kellele vastavatesse tabeli peadiagonaalil paiknevatesse lahtritesse kirjutame 1 ($a_{\tilde{O}\tilde{O}}=1$ ja $a_{\tilde{A}\tilde{A}}=1$) ning kellevahelist aditiivgeneetilist sugulust kirjeldavatesse lahtritesse 0 ($a_{\tilde{O}\tilde{A}}=a_{\tilde{A}\tilde{O}}=0$).



	\tilde{O}	\tilde{A}	\tilde{O}	\tilde{U}	W	Z	X	Y	O
\tilde{O}	1	0							
\tilde{A}	0	1							
\tilde{O}									
\tilde{U}									
W									
Z									
X									
Y									
O									

Järgmisel indiviidil, \tilde{O} , on teada nii ema kui ka isa, mistõttu leiame tema aditiivgeneetilise suguluse iseendaga valemist (4.9) ja aditiivgeneetilise suguluse enesest eespool paiknevate indiviididega valemist (4.8):

$$a_{\tilde{O}\tilde{O}} = 1 + \frac{1}{2} \frac{a_{\tilde{O}\tilde{A}}}{0} = 1, \quad a_{\tilde{O}\tilde{O}} = \frac{1}{2} \left(\frac{a_{\tilde{O}\tilde{O}}}{1} + \frac{a_{\tilde{A}\tilde{O}}}{0} \right) = \frac{1}{2}, \quad a_{\tilde{O}\tilde{A}} = \frac{1}{2} \left(\frac{a_{\tilde{O}\tilde{A}}}{0} + \frac{a_{\tilde{A}\tilde{A}}}{1} \right) = \frac{1}{2}.$$

Analoogselt avalduvad indiviidi Ü suguluskordajad iseenese ja oma vanematega. Indiviidide Ü ja Ö vahelise aditiivgeneetilise suguluskordaja avaldame valemist (4.8):

$$a_{\ddot{U}\ddot{O}} = a_{\ddot{U}\ddot{O}} = \frac{1}{2} \left(\frac{a_{\ddot{O}\ddot{O}}}{\sqrt{2}} + \frac{a_{\ddot{U}\ddot{A}}}{\sqrt{2}} \right) = \frac{1}{2}.$$

	Ö	Ä	Õ	Ü	W	Z	X	Y	O
Ö	1	0	½	½					
Ä	0	1	½	½					
Õ	½	½	1	½					
Ü	½	½	½	1					
W									
Z									
X									
Y									
O									

Analoogselt jätkates (näiteks $a_{WW} = 1 + \frac{1}{2} \frac{a_{\ddot{O}\ddot{U}}}{\sqrt{2}} = 1\frac{1}{4}$, $a_{W\ddot{O}} = \frac{1}{2} \left(\frac{a_{\ddot{O}\ddot{O}}}{\sqrt{2}} + \frac{a_{\ddot{U}\ddot{O}}}{\sqrt{2}} \right) = \frac{1}{2}$, ...) saame ära täita kogu tabeli.

	Ö	Ä	Õ	Ü	W	Z	X	Y	O
Ö	1	0	½	½	½	0	¼	¼	¼
Ä	0	1	½	½	½	0	¼	¼	¼
Õ	½	½	1	½	¾	0	⅜	⅜	⅜
Ü	½	½	½	1	¾	0	⅜	⅜	⅜
W	½	½	¾	¾	1¼	0	⅝	⅝	⅝
Z	0	0	0	0	0	1	½	½	½
X	¼	¼	⅜	⅜	⅝	½	1	⅙	⅔ ₃₂
Y	¼	¼	⅜	⅜	⅝	½	⅙	1	⅔ ₃₂
O	¼	¼	⅜	⅜	⅝	½	⅔ ₃₂	⅔ ₃₂	1⅔ ₃₂

Tabelist saab välja lugeda näiteks, et $F_O = 1\frac{1}{32} - 1 = \frac{1}{32} = 0,28125$, või et $a_{XO} = \frac{25}{32} = 0,78125$ (samad tulemused saime ka näites 4.4).

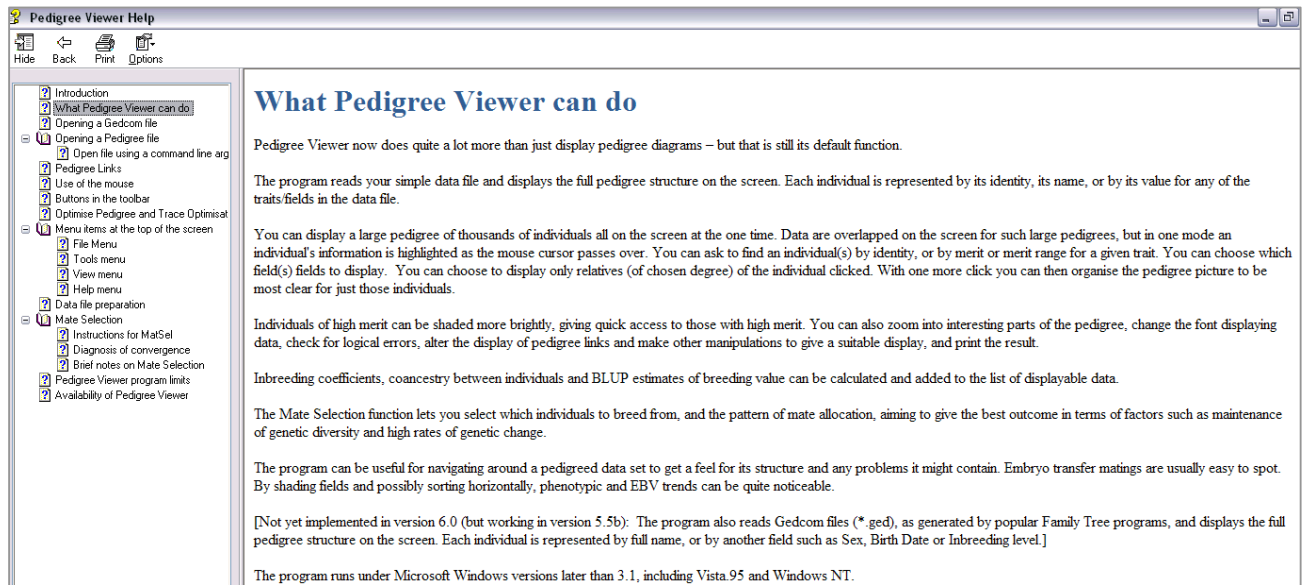
4.5 PÖLVNEMISANDMETE HALDAMISE JA ANALÜÜSIMISE TARKVARA *Pedigree Viewer*

Internetis leidub mitmeid raha eest või suisa tasuta allalaaditavaid põlvnemisandmete haldamiseks, graafiliseks esitamiseks ja analüüsimiseks mõeldud arvutiprogramme. Ühe eelkõige loomade aretust silmas pidava programmi (mis siiski on rakendatav ka teiste eluvormide põlvnemisandmetel) kirjutas Austraalias töötav kvantitatiivse geneetika professor Brian Kinghorn. See programm, mis kannab nime *Pedigree Viewer* ja on tasuta allalaaditav aadressilt <http://metz.une.edu.au/~bkinghor/pedigree.htm>, võimaldab väga mitmekülgsest hallata ja ekraanil esitada nii suuri kui ka väikeseid sugupuid, arvutada nii inbriidingu- kui ka suguluskoefitsientide ja hinnata dispersioonanalüüsi segamudelite abil aretusväärtuseid. Programmi uus versioon pakub lisaks võimalusi paaride valikuks. Programmiga kaasneb lühike ja küllalt selge abifail (Joonis 4.2) ja mitmed näiteandmestikud, mille abil programmi võimalustega iseseisvalt tutvuda.

Programmi tööks vajalik tabel peab kindlasti sisaldama kolme veergu järjekorras:

'Indiviid' | 'Isa' | 'Ema',

millele võivad järgneda veel täiendavad uuritavaid indiviide iseloomustavad näitajad (sugu, vanus, pikkus jne). Indiviidid, isad ja emad peavad olema üheselt identifitseeritavad kas siis nime, numbriga või mingi koodi alusel. Ridade (indiviidide) järjekord andmetabelis on vaba, geneoloogiline järjestus ei ole vajalik, selle paneb paika *Pedigree Viewer* ise. *Pedigree Viewer*'is avatav andmetabel peab enesest kujutama fikseeritud veergude eraldajaga (koma, tühiik jne) tekstifaili, milles kümnendkohtade eraldajana on kasutatud punkti ja mille nime laiend peab olema 'ped', 'txt' või 'dat' – näiteks sobib *Excel*'is tekstifailina salvestatud andmetabel. Ka programmi töö tulemusena modifitseeritud (geneoloogiliselt järjestatud, inbriidingukoefitsientidega ja/või aretusväärtustega täiendatud) sugupuu on salvestav analoogselt tekstifailina (ja on soovikorral avatav näiteks *Excel*'is).

Joonis 4.2. Programmi *Pedigree Viewer* abifail.

Teadmata emade ja isade tähisena kasutab *Pedigree Viewer* vaikimisi arvu 0, muude tunnuste (fenotüübiväärtused jmt) korral on teadmata väärtuste vaikimisi tähiseks -999999 (Joonis 4.3 [a]). Enamasti on aktsepteeritav ka teadmata väärtustele vastavate lahtrite lihtsalt tühjaks jätmine (Joonis 4.3 [b]), aga taoliselt vormindatud ja samas veergude eraldajana samuti tühikuid kasutavate andmetabelite *Pedigree Viewer*'isse sisselugemine võib lõppeda veateatega ...

	Loom	Isa	Ema	Kari	Toodang
[a]	1	0	0	-999999	-999999
	2	1	0	1	7000
	3	1	0	1	-999999
	4	3	2	1	6600
	5	0	0	-999999	-999999
	6	5	0	1	6800
	7	5	4	1	7200
	8	3	2	2	8000
	9	3	0	2	8300
	10	5	8	2	8900

	Loom	Isa	Ema	Kari	Toodang
[b]	1				
	2	1		1	7000
	3	1		1	
	4	3	2	1	6600
	5				
	6	5		1	6800
	7	5	4	1	7200
	8	3	2	2	8000
	9	3		2	8300
	10	5	8	2	8900

Joonis 4.3. Andmetabeli vormindamine *Pedigree Viewer*'i tarvis.

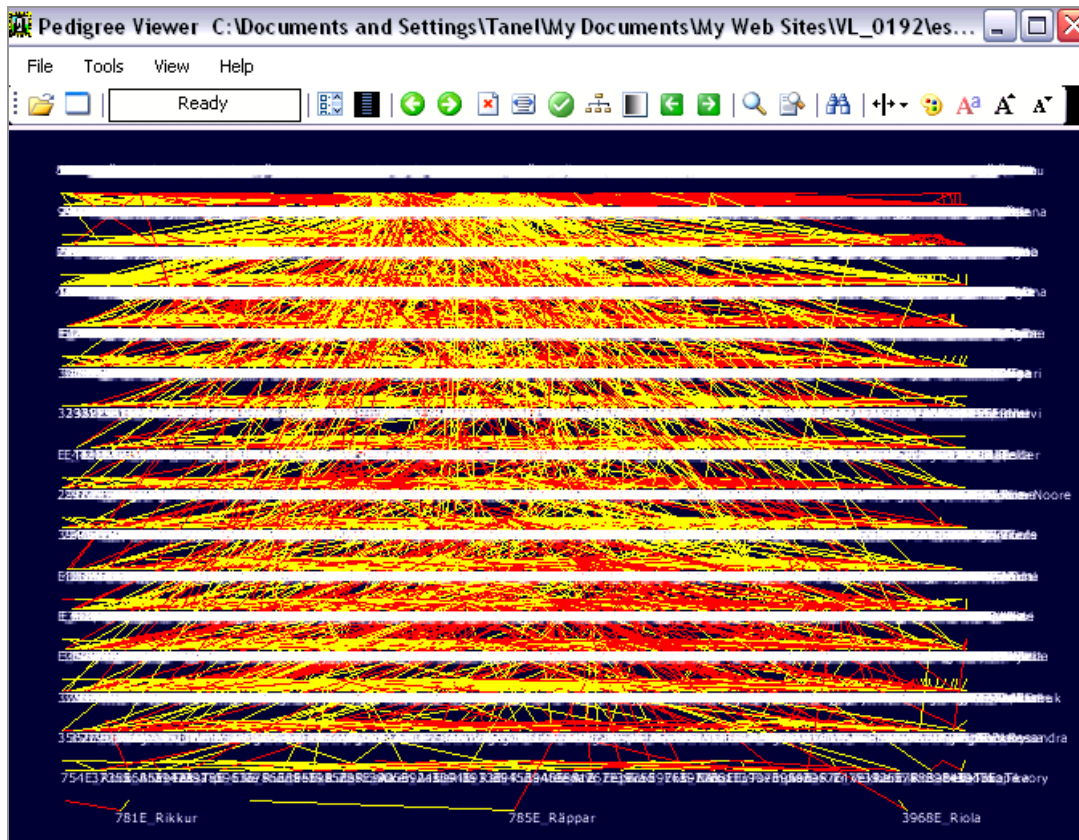
Indiviide, kelle mõlemad vanemad on teadmata ja kelle kohta ei ole teada ka fenotüübiväärtusi (loomad 1 ja 5 joonisel 4.3 toodud tabelis), ei ole vaja algandmeis eraldi ridadele kirjutada, *Pedigree Viewer* tekitab üksnes isana või emana esinevatele indiviidele (baasloomadele) vastavad read tabelisse ise.

Pedigree Viewer järjestab avatavas andmetabelis sisalduvad indiviidid geneoloogiliselt⁴, jagab nad generatsioonidesse ja kujutab sugupuud skemaatiliselt (Joonis 4.4).

Lühikokkuvõtte nii kogu sugupuud kui ka üksikute generatsioonide kohta on tellitav menüüst *View -> Statistics*.

Suurte sugupuude korral sageli esineda võivate vigade (sama loom esineb sugupuus mitu korda ja seejuures erineva(te) vanema(te)ga või esineb mõni loom nii isade kui ka emade veerus) kontrollimiseks on menüüs *Tools* käsud *Check for duplicate IDs* ja *Check for bisexuality*.

⁴ vanemad paiknevad eespool järglasi



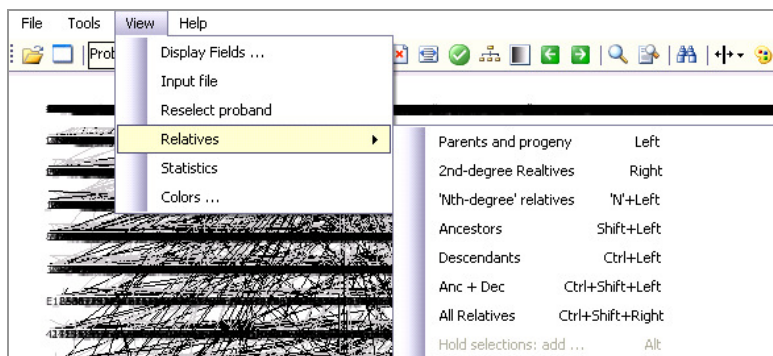
Joonis 4.4. Programmi *Pedigree Viewer* ekraanipilt.

Menüürea all paikneva nupurea (Joonis 4.5) abil on võimalik muuta sugupuu paigutust ekraanil, värvipaletti (teksti, joonte ja tausta värvi, ja seda eraldi ekraanil kuvamiseks ja välja trükkimiseks), teksti fondi suurust ning vanemaid ja järglasi ühendavate joonte kuju (+|- A^a A[^] A^v).




Joonis 4.5. Programmi *Pedigree Viewer* nupuriba.

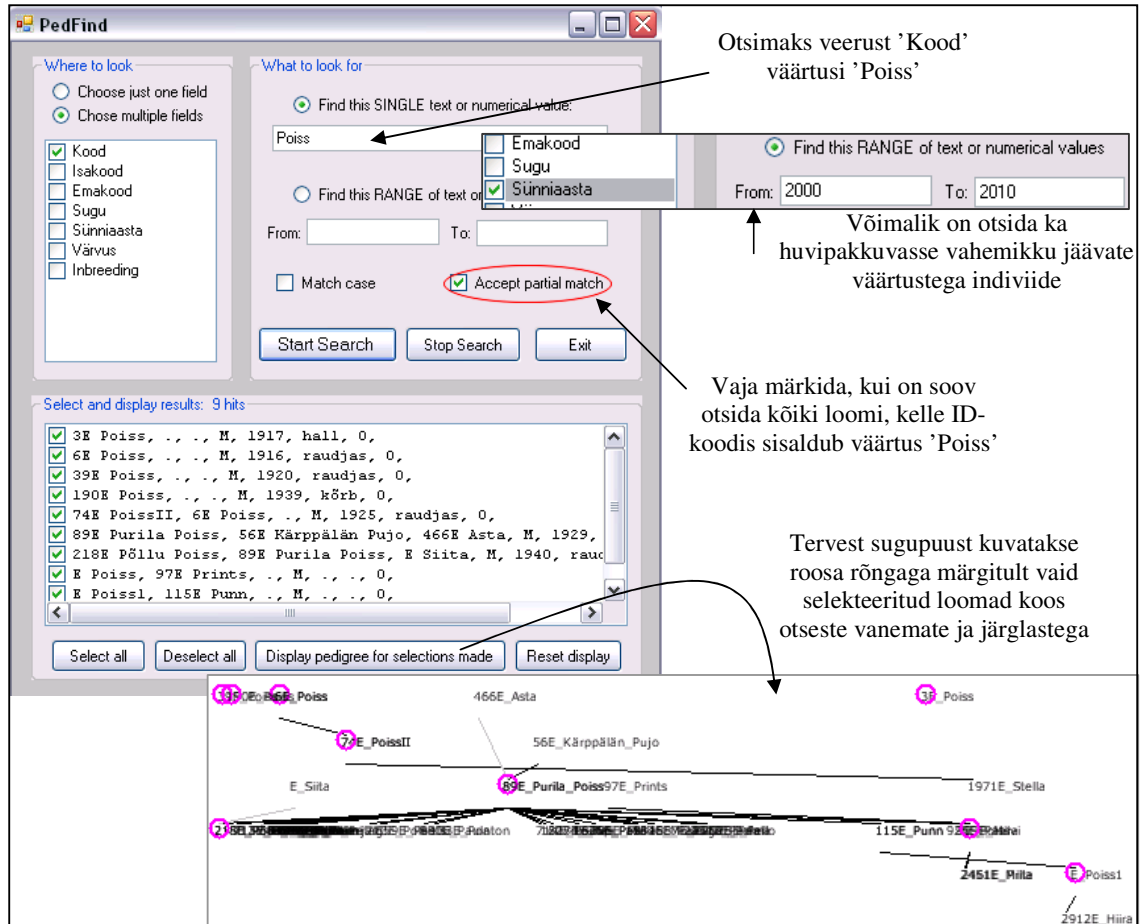
Üksiku indiviidi ja tema sugulaste selekteerimiseks sugupuust on lihtsaim viis klikkida hiire parempoolse klahviga soovitud (kuvatakse valitud indiviid koos ühe põlvkonna vanemate ja järglastega). Kombineerides omavahel klaviatuuri klahve 'Ctrl', 'Shift' ja 'Alt' ning hiire parem- ja vasakpoolset klahvi, on võimalik ekraanil kuvada ühe või mitme indiviidi erineva taseme sugulasi. Selekteeritud indiviidi vanemate, järglaste või erineva taseme sugulaste kuvamiseks vajalikud käsud on valitavad ka menüüst *View -> Relatives* (Joonis 4.6).





Joonis 4.6. Selekteeritud looma(de) erineva taseme sugulaste kuvamine menüükäskude abil.


Suurte sugupuude puhul, kui andmeid on konkreetse indiviidi hiirega klikkides valimiseks liiga palju, on alternatiivina võimalik sisse lülitada funktsioon, mis tõstab esile parajasti hiire kursoriga üle libistatava indiviidi nime või koodi (*Tools -> Highlight target*).



Lisaks on võimalik lasta ka programmil enesel üles otsida teatud tingimusi rahuldavad individid (*Tools -> Find* või nupp , vt Joonis 4.7).



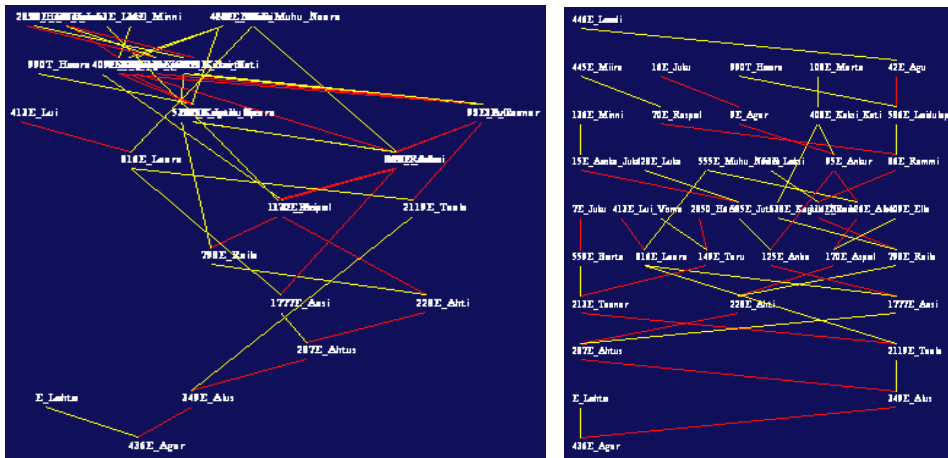
Joonis 4.7. Huvipakkuvate (konkreetsena nimega, sünniaastaga, sooga, inbreedingukoefitsiendi väärtusega jne) individide otsimise aken programmis *Pedigree Viewer*.

Võimalik on teatud osa sugupuust suuremana kuvamine (*Tools -> Zoom In* või ) , kogu sugupuust uuesti korrigeerimiseks tuleb klõpsata nupul  (või *Tools -> Zoom Out*).

Samuti võib iga indiviidi juurde lisaks vaikimisi kuvatavale nimele või kodule (või hoopis selle asemel) kirjutada mõne teise andmestikus sisalduva väärtuse (näiteks võib skeemil kuvada iga indiviidi juures tema isa või sugu, kui viimane on andmestikus olemas; *View -> Display Fields* või ).

Väga kasulik on kas siis kogu sugupuust või sellest välja valitud väiksema osa optimeerimise ehk nn korrastamise võimalus nupu  abil (Joonis 4.8). Uuesti kogu sugupuust ekraanil kuvamiseks tuleb klõpsata nuppu .

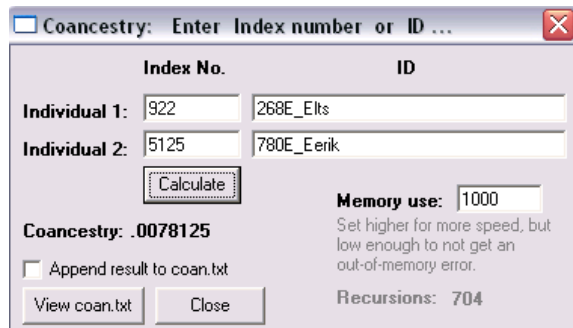
Valmis kujundatud sugupuust või osa sellest on võimalik salvestada pildifailina bmp-formaadis (*File -> Save image of pedigree diagram*).



Joonis 4.8. Esialgne ja korrastatud sugupuud *Pedigree Viewer*'s.

Võttes arvesse kogu sugupuud andmed on võimalik välja arvutada mistahes kahe indiviidi vaheline Malécot'i suguluskoefitsient (*Tools -> Coancestry*; Joonis 4.9), kõigi indiviidide inbriidingukoefitsiendid (*Tools -> Inbreeding Coefficients*) ning aretusväärtused andmestikus sisalduvatele arvulistele tunnustele (*Tools -> Run BLUP Analysis*).

Nii aretusväärtused kui ka inbriidingukoefitsiendid lisatakse eraldi veergudena sugupuud aluseks olevasse andmetabelisse ning on seeläbi kuvatavad sugupuud ekraanil (☰) ja kasutatavad otsingus (🔍). NB! Nupul ☰ klikkimise järgselt loeb *Pedigree Viewer* andmed uuesti sisse algandmete tabelist, kaotades sellega ära kord juba leitud inbriidingukoefitsientide väärtused ja aretusväärtuste hinnangud, mis tuleb siis vajadusel uuesti leida.

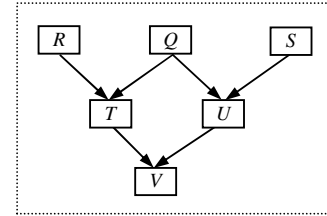


Joonis 4.9. Indiviidide vahelise suguluskoefitsiendi arvutamise aken.

NB! *Pedigree Viewer*'i poolt leitud suguluskoefitsient on antud konseptis punktis 4.2.1 käsitletud Malécot'i suguluskoefitsient, aditiivgeneetilise suguluse kordaja võrdub selle kahekordse väärtusega.

4.6 ÜLESANDED

1. Leidke kõrval toodud põlvnemisskeemis looma V inbriidingukoefitsient F_V ja loomade V ja T vaheline aditiivgeneetilise suguluse kordaja a_{VT} Wright'i meetodil.
2. Leidke kõigi loomade vahelised aditiivgeneetilise suguluse kordajad Hendersoni meetodil.



3. Vastake eesti hobuste sugupuu-andmestiku baasil (http://www.eau.ee/~ktanel/VL_0192/eesti_hobused.txt) ja programmi *Pedigree Viewer* abil järgmistele küsimustele.
 - a. Kes on ühe enamkasutatava täku Aku 684 E (kood andmebaasis 684E_Aku) vanemad, kui palju on sellel täkul järglasi ja kui suur on selle täku inbriidingukoefitsient?
 - b. Kui paaritada mära Roosi 3852 E (3852E_Roosi) täkuga Eskort 705 E (705E_Eskort), siis kui suur oleks nende järglase inbriidingukoefitsient?
 - c. Leidke üles 2 kõige suurema inbriidingukoefitsiendiga hobust sellest andmebaasist ja sõnastage mõlema jaoks vähemalt üks põhjus, miks see inbriiding nii kõrge on.
 - d. Mis aastal on sündinud selle andmebaasi kõige nooremad hobused, kui palju neid on, mis sugu ja värvi nad on, mis värvi on nende vanemad ja kui suured on nende inbriidingukoefitsiendid?