Povijest, sadašnjost i izazovi procjene aditivne varijance

Jašinski, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Agriculture / Sveučilište u Zagrebu, Agronomski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:204:467609

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Repository Faculty of Agriculture University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
AGRONOMSKI FAKULTET

Povijest, sadašnjost i izazovi procjene aditivne varijance

DIPLOMSKI RAD

Martina Jašinski

Zagreb, rujan, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
AGRONOMSKI FAKULTET

Diplomski studij:
Genetika i oplemenjivanje životinja

Povijest, sadašnjost i izazovi procjene aditivne varijance

DIPLOMSKI RAD

Martina Jašinski

Mentor: doc. dr. sc. Maja Ferenčaković

Neposredni voditelj: mag. ing. agr. Vladimir Brajković

Zagreb, rujan, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
AGRONOMSKI FAKULTET

IZJAVA STUDENTA

O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Ja, **Martina Jašinski**, JMBAG 0178096115, rođen/a 06. kolovoza 1994. u Zagrebu, izjavljujem da sam samostalno izradila/izradio diplomski rad pod naslovom:

Povijest, sadašnjost i izazovi procjene aditivne varijance

Svojim potpisom jamčim:

- da sam jedina autorica/jedini autor ovoga diplomskog rada;
- da su svi korišteni izvori literature, kako objavljeni tako i neobjavljeni, adekvatno citirani ili parafrazirani, te popisani u literaturi na kraju rada;
- da ovaj diplomski rad ne sadrži dijelove radova predanih na Agronomskom fakultetu ili drugim ustanovama visokog obrazovanja radi završetka sveučilišnog ili stručnog studija;
- da je elektronička verzija ovoga diplomskog rada identična tiskanoj koju je odobrio mentor;
- da sam upoznata/upoznat s odredbama Etičkog kodeksa Sveučilišta u Zagrebu (Čl. 19).

U Zagrebu, dana _____ _____

Potpis studenta / studentice

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
AGRONOMSKI FAKULTET

IZVJEŠĆE

O OCJENI I OBRANI DIPLOMSKOG RADA

Diplomski rad studenta/ice **Martina Jašinski**, JMBAG 0178096115, naslova

Povijest, sadašnjost i izazovi procjene aditivne varijance

obranjen je i ocijenjen ocjenom _____, dana _____ .

Povjerenstvo:		potpisi:
1.	doc.dr.sc. Maja Ferenčaković mentor	_____
	mag.ing.agr. Vladimir Brajković neposredni voditelj	_____
2.	prof.dr.sc. Ino Čurik član	_____
3.	izv.prof.dr.sc. Vlatka Čubrić Čurik član	_____

Zahvala

Zahvaljujem se profesorima MS studija Genetika i oplemenjivanje životinja na pruženom znanju, članovima Stručnog povjerenstva na korisnim savjetima, a posebice doc.dr.sc. Maji Ferenčaković na korisnim savjetima za vrijeme pisanja rada, strpljenju i vodstvu.

Sadržaj

1. UVOD 1
2. PREGLED LITERATURE 2
2.1. Razlike između pojedinaca 2
2.2. Fenotip 3
2.3. Podjela varijance 4
2.3.1. Genetska varijanca 5
2.3.2. Aditivna varijanca 6
2.3.2.1. Aditivna varijanca i epistatska varijanca 6
2.4. Heritabilitet 8
2.4.1. Nedostajući heritabilitet 12
2.4.2. Procjena aditivne varijance i heritabiliteta 13
2.4.3. Potomak-roditelj regresija 13
2.4.4. Majčinski utjecaji 14
2.4.5. Progeno testiranje 15
2.4.6. Animal model 15
2.5. Kvantitativna (kompleksna) svojstva 16
2.6.QTL 17
2.6.1. QTN 19
2.7. Polimorfizam jednog nukleotida 20
2.8. GWAS 23
2.8.1. GWAS i SNP-ovi 24
2.9. Pogled na budućnost 27
3. ZAKLJUČAK 28

Sažetak

Diplomskog rada studenta/ice **Martina Jašinski** naslova

Povijest, sadašnjost i izazovi procjene aditivne varijance

Evolucijske promjene vrste, varijabilnost između jedinki i mehanizam nasljeđivanja između roditelja i potomaka od davnih dana interesiraju znanstvenike. Veliki utjecaj na ta pitanja nosi aditivna varijanca. Ona se prenosi s generacije na generaciju, a utječu na sličnost između roditelja i potomaka. Nosi većinu genetske varijance, a povećava se s razinom inbridinga. Također utvrđeno je kako se tijekom vremena epistatska varijanca može pretvoriti u aditivnu varijancu pomoću koje procjenjujemo heritabilitet. Heritabilitet je najviše izmjerena i diskutirana mjera kvantitativne genetike. Određuje brzinu razvoja fenotipa kao odgovora na selekciju, bila ona prirodna ili umjetna. Kod procjena heritabiliteta, problem stvara epigenetika i nedostajući heritabilitet koji još nije do kraja istražen. Aditivna varijanca kao i heritabilitet predstavljaju pitanja kojima se bavi kvantitativna genetika. Ona se bazira na modelu u kojem mnogi geni utječu na kompleksna svojstva, te dodaje važnost i negenetskim faktorima. U današnje vrijeme za njena izražavanja koriste se QTL-ovi i SNP-ovi., za koje su neophodna jaka računala koja imaju sposobnost obrade velikih podataka u isto vrijeme. Cilj ovog rada bio je predočiti razvoj procjene aditivnih varijanti kroz povijest sve do danas, te probleme s kojima su se susreli znanstvenici tijekom procjene.

Ključne riječi: *aditivna varijanca, heritabilitet, varijabilnost, QTL, SNP*

Summary

Of the master's thesis – student **Martina Jašinski,** entitled

History, present and challenges of estimating additive variance

Evolutionary changes of species, variability between the individuals and the mechanism of legacy between parents and descendants of ancient times interest scientists. Big influence on these issues carries an additive variance. It is passed from generation to generation and affects the similarity between parents and descendants. It carries most of the genetic variance, increasing with the level of inbriding. It has also been found that over time the epistatic variance can be transformed into an additive variant. By using it we estimate heritability. Heritability is most likely a discrete measure of quantitative genetics. It determines the speed of phenotype development as a response to the selection, whether it is natural or artificial. In assessing heritability, the problem creates epigenetics and phantom heritability that has not yet been fully explored. Additive variance as well as heritability are quantified genetic issues. It is based on a model in which many genes affect complex features, adding importance to non-neglecting factors. Nowadays, QTLs and SNPs are used for its expression. Which requires strong computers that have the ability to process large data at the same time. The aim of this paper was to establish the development of estimates of additive variations through history to date and the problems encountered by scientists during the evaluation.

Keywords: *additive variance, heritability, variability, QTL, SNP*

1. UVOD

Razlike između individua unutar populacije, između populacija, te između populacija i vrsta od davnih dana zanimaju znanstvenike iz cijeloga svijeta. Jedan od prvih znanstvenika koji je istraživao ovu tematiku je Charles Darwin (1859.) koji je promijenio osnovu adaptivne evolucije iz varijacije unutar populacije u razlike između populacija i vrsta. Razlike koje najlakše uočimo između individua su njihove fizičke osobine, a one su dio fenotipa. Fenotipska varijabilnost između pojedinaca definira se kao fenotipska varijanca.

Fenotipska varijanca se dijeli na tri glavne komponente: genetsku varijancu, varijancu okoliša i interakciju genotipa i okoliša. Genotipska varijanca se potom dijeli na aditivnu varijancu, dominantu varijancu i epistatsku varijancu, tj. na aditivne i ne-aditivne komponente. Aditivna varijanca se odnosi na nasljednost, odnosno dio fenotipske varijabilnosti koja se prenosi s roditelja na potomke, te je jako važna u određivanju tijeka evolucije u populacijama, a definira se kao ukupni učinak na neko svojstvo od interesa. Aditivna varijanca nosi većinski dio genetske varijance i direktno se koristi u izračunu heritabiliteta u užem smislu.

Heritabilitet ili nasljednost je važna mjera u kvantitativnoj genetici. Uz aditivnu varijancu, na procjenu heritabiliteta mogu utjecati i okolišni utjecaji odnosno nemogućnost odvajanja genotipske varijance od okolišne ili, drugim riječima, odvajanje aditivne od ne-aditivne varijance.

Kvantitativna genetika, tj. genetika kompleksnih svojstava se bavi genskim utjecajima na svojstvo, vanjskim utjecajima i nasljednosti. Kvantitativna svojstva su svojstva na koje utječe veliki broj gena malog aditivnog efekta. Analize kvantitativnih svojstava koriste naprednije tehnike kao što su QTL (engl. Quantitative Trait Locus) i SNP (engl. Single Nucleotide Polymorphism) markere. QTL-ovi su regije genoma koje sadrže jedan ili više gena i detektiraju se na temelju povezanosti između gena i kvantitativnog svojstva pojedine kromosomske regije. SNP-ovi su polimorfizmi jednog nukleotida koji se javljaju u više od 1 % u populaciji i mogu predstavljati uzročne mutacije za pojedina svojstva.

Cilj ovog rada je opisati razvoj procjena aditivne varijance, te se dotaknuti problema vezanih uz njenu procjenu.

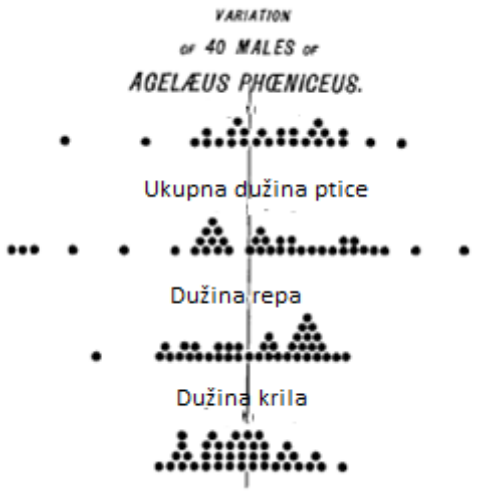
2. PREGLED LITERATURE

2.1. Razlike između pojedinaca

Genetika i proučavanje nasljednosti temelje se na usporedbi sličnosti roditelja i potomaka u odnosu na sličnost nesrodnih individua unutar populacija i vrsta. Varijabilnost između pojedinaca bitna je adaptivna evolucijska promjena. Prirodni odabir ne može funkcionirati ako ne postoje fenotipske razlike između pojedinaca. Charles Darwin (1859.) je prije gotovo 150 godina promijenio osnovu adaptivne evolucije iz varijacije unutar populacije u razlike između populacija i vrsta. Darwinova teorija je uvelike utjecala na mnoge druge teorije, kao npr. de Vriesovu, Galtonovu, Brooksovu i Weismannovu, koji su povezali aspekte varijacije, razvoja i nasljednosti. Također, smatra se kako je Darwin utjecao na Mendela, pogotovo s riječi „gen“ koja je izvedena iz „pangen“.

Mendelova motivacija za rad bila je testiranje teorije evolucije, razvijene od Mendelovog profesora botanike (Unger, 1852.), koji je predložio kako „varijante nastale u prirodnim populacijama dovode do novih sorti i podvrsta te na kraju najrazličitije od njih postignu razinu vrste“ (Mayr, 1982.).

Alfred Russel Wallace, znanstvenik koji je suosnivač teorije prirodne selekcije, bio je prvi biolog koji je naglasio važnost varijabilnosti unutar prirodnih populacija. On je zaključio (Slika 1.) kako morfološka mjerenja individua variraju do 25 % srednje vrijednosti, tj. od 5-10 % individua unutar populacije se razlikuje od populacije za 10-25 % (Wallace, 1923.).



Slika 1. Dijagram (Wallace, 1923) varijacije dimenzija tijela
Wallace, A. R. 1923. Darwinism: An Exposition of the Theory of Natural Selection with Some of its Applications. Macmillan and Co., London.

Eksperimentalni dio populacijske genetike počeo je sa istraživanjima koja se bavila vinskim mušicama (*Drosophila melanogaster*) (Slika 2.), do sredine 1960-tih zbog poteškoća

pri određivanju genetike na temelju fenotipskih razlika između pojedinaca (Lewontin, 1974.). *Drosophila melanogaster* koja se razlikuje u prirodnim populacijama, dovedena je na detaljnije analize genetskih razlika temeljenih na fenotipu u laboratorij. Slične studije nisu bile moguće za vrste s dugim generacijskim intervalom koje se ne bi mogle podizati u kontroliranim uvjetima (Allendorf i Luikart, 2009).



Slika 2. Vinska mušica (*Drosophila melanogaster*)
https://www.benchfly.com/blog/wp-content/uploads/2010/01/Drosophila.jpg

2.2. Fenotip

Fenotip je opis stvarnih fizičkih osobina, to što uključuje vidljive karakteristike kao npr. visina ili boja očiju, ali i zdravlje jedinke, fiziološke osobine, te njeno ponašanje. Fenotip organizma ograničen je granicama njegovog genetskog komplementa (genotipa), ali je također i pod utjecajem okolišnih faktora koji utječu na ekspresiju genetskog materijala. Unutar svake populacije postoji više izvora fenotipske varijabilnosti (Slika 3.), a svaki od tih izvora reflektira različite uzroke. Određeni izvor fenotipske varijance određuje ima li neko svojstvo sposobnost odgovaranja na prirodnu ili umjetnu selekciju, tj. ima li evolucijski potencijal te može li odgovoriti na promjene u okolišu. Znanstvenici su zainteresirani za određivanje važnosti genetskih i okolišnih čimbenika koji vode do nekog svojstva, jer uz to dolazi do predviđanja evolucijske dinamike neke populacije s obzirom na određeno svojstvo (Waldmann, 2001.).



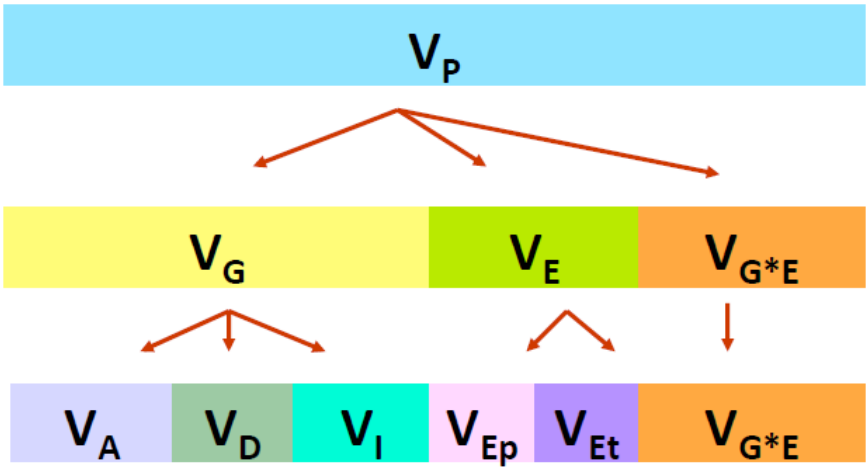
Slika 3. Fenotipska varijabilnost
https://press.princeton.edu/titles/10282.html

2.3. Podjela varijance

Fenotipska varijanca (V_P) (Slika 4.) je izmjerena ukupna varijabilnost određenog svojstva u promatranoj populaciji. Ona je bitna za evoluciju jer bez značajne razlike između pojedinaca u populaciji, nema genetskog pritiska koji utječe na raznovrsnost i tipove alela prisutnih u populaciji. Sukladno tome, genetske mutacije koje ne rezultiraju fenotipskim promjenama uglavnom su maskirane evolucijskim mehanizmima (https://www.encyclopedia.com/science/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/phenotype-and-phenotypic-variation), kao npr. prirodnom selekcijom i genetskim driftom. Ona se dijeli na genetsku varijancu (V_G), varijancu okoliša (V_E) i interakciju genotipa i okoliša (V_{G*E}).

Genetska varijanca je onaj dio fenotipske varijance nekog svojstva u populaciji koja se može pripisati genetskoj razlici između individua (https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Genetic+variance). Ona se dijeli na aditivnu varijancu (V_A) koja se odnosi na odstupanje od srednjeg fenotipa zbog nasljeđivanja određenog alela i alelnog učinka na fenotip, dominantnu varijancu (V_D) koja uključuje odstupanje zbog interakcija između alternativnih alela na određenom mjestu i epistatsku varijancu (V_I) koja uključuje interakcije između alela.

Varijanca okoliša se dijeli na varijancu trenutnih čimbenika okoline (V_{ET}) koja se definira kao proporcija fenotipske varijabilnosti kvantitativnog svojstva koja je uzrokovana trenutnim vanjskim čimbenicima, to su oni koji ne uzrokuju dugotrajnu posljedicu na fenotipsku varijabilnost i na varijancu stalnih čimbenika okoline (V_{ES}) koja se definira kao proporcija fenotipske varijabilnosti kvantitativnog svojstva koja je uzrokovana stalnim vanjskim čimbenicima, tj. onima koji uzrokuju dugotrajnu posljedicu na fenotipsku varijabilnost.



Slika 4. Podjela fenotipske varijance
Predavanja iz modula Osnove oplemenjivanja domaćih životinja prof.dr.sc. Ino Čurik

U svom istraživanju Mayhew i Meyre (2017.) podijelili su genetsku varijancu na: A (aditivni genetski utjecaji koji se izračunavaju kao zbroj učinaka svakog alela u svim lokusima koji utječu na fenotip) i D (neaditivni genetski čimbenici koji uključuju interakcije između alela na istim lokusima). Izvori okolišne varijance uključuju: C (zajednički okolišni utjecaji koji utječu na sve članove obitelji, kao npr. socioekonomski status) i E (jedinstven okolišni utjecaj kao npr. razlike u roditeljskom ponašanju).

2.3.1. Genetska varijanca

Tradicionalno, istraživanje genetske varijance kod životinja, biljaka i ljudi ograničeno je uglavnom na korištenje procjene aditivnih učinaka pomoću rodovnika (Lopes i sur., 2015.).

U prošlosti nije bilo moguće potpuno opisati kako se genetska varijanca može promijeniti pod utjecajem prirodne selekcije zbog velikog broja varijabli koje doprinose genetskoj varijanci (Barton i Turelli, 1989.). Promjena genetske varijance pod selekcijom je ovisna o broju lokusa i distribuciji njihovih učinaka. Ako distribucija alelnih učinaka na lokus nije Gaussova (Turelli, 1984.), tada dolazi do promjene iz simetrične krivulje koja je u obliku zvona, prema novom optimumu koji će biti povezan s promjenom u genetskoj varijanci (Barton i Turelli, 1987.; Turelli. 1988.). Ako se odabir selekcije temelji na rijetkim alelima, onda ti aleli povećavaju frekvenciju i dolazi do velikog povećanja genetske varijance (Reeve, 2000.). Na primjer, nepoznati broj lokusa i distribucija alelnih učinaka na svaki lokus, utjecat će na to kako će se genetska varijanca mijenjati (Barton i Turelli, 1987.)

2.3.2. Aditivna varijanca

Aditivna varijanca je ukupni učinak na svojstvo koji proizlazi iz jednog ili više lokusa pri čemu svaki lokus doprinosi svojstvu na mjerljiv način, a javlja se zbog gena koji imaju aditivni učinak na kvantitativno svojstvo, što rezultira odstupanjem od srednjeg fenotipa zbog nasljeđivanja određenog alela i njegovog učinka na fenotip (Singh i Singh, 2018.). Roditelji i potomci dijele ½ aditivne varijance, braća i sestre također jer primaju jednake alele od roditelja u ½ slučajeva, polubraća ¼, a monozigotni blizanci u potpunosti dijele aditivnu varijancu (Letina, 2007.).

Aditivna varijanca ima ključnu ulogu u određivanju evolucijskog potencijala kod kvantitativnih osobina u populaciji (Fisher, 1958.), a ona sastoji se od tri čimbenika: 1.) broja gena, 2.) učinka svakog gena i 3.) frekvencije alela na svakom lokusu. Broj gena koji imaju infinitezimalni učinak, pretpostavlja se kako je taj učinak beskonačan, no s druge strane, broj gena s konačnim učinkom trebao bi biti konačan iako se svi ne mogu detektirati za određenu veličinu uzorka (Mitchell-Olds, 1995.). Postoje dva problema vezana uz gore navedene činjenice, a to su distribucija učinaka gena na jednom lokusu i distribucija učinaka gena između lokusa. Rana istraživanja usredotočuju se uglavnom na distribuciju učinaka gena na jednom lokusu (Hill, 1982.; Hill i Rasbash, 1986.; Zhang i Hill, 2002.).

Aditivna varijanca se prenosi s generacije na generaciju, te dovodi do sličnosti između roditelja i njihovih potomaka, te prikazuje sumu prosječnih efekata pojedinih alela na genotipu. Najčešći način prijenosa kvantitativnih svojstava je taj da svaki alel na lokusu doprinosi varijaciji u fenotipu. Roff (2003.) je otkrio kako je aditivna varijanca neophodna za odgovor na prirodnu selekciju. Studije su otkrile kako gotovo sva svojstva koja su ispitivana imaju u nekom postotku aditivnu varijancu (Sgro i Blows, 2003.). Aditivna varijanca je veća u populacijama s ekstremnim vremenom razvoja i u skladu s promjenom frekvencije alela.

2.3.2.1. Aditivna varijanca i epistatska varijanca

Jako je aditivna varijanca statističko svojstvo populacije, ona se može mijenjati s razinom inbridinga, dok se neke epistatske varijance mogu pretvoriti u aditivne varijance tijekom vremena. U modelu istraživanom od strane Goodnight-a (1988.), pokazalo se kako neke interakcije aditivne varijance s aditivnom varijancom, epistatske varijance mijenjaju u aditivne varijance. Nadalje, količina epistatske varijance pretvorene u aditivne genetske varijance je određena stopom rekombinacije i veličine populacije. Kod ancestralne populacije nakon „*foundation event-a*“, čak je 75 % epistatske varijance pretvoreno u aditivnu varijancu.

„*Foundation event*“ može biti važan kod razvoja fitness svojstva, zbog povećanja aditivne varijance.

Robertson (1952.) je ispitivao učinke rijetkih recesivnih alela na nekoliko genetskih parametara nakon razdoblja inbridinga, te je otkrio kako se aditivna varijanca povećava uslijed razdoblja inbridinga, pod uvjetom kako postoji prisustvo rijetkih recesivnih alela. Mayr (1954.) je razvio nekoliko primjera koji upućuju kako neki oblici genetske varijance mogu biti pod utjecajem selekcije nakon „*foundation event-a*“. Nakon Mayr-a, Cockerham (1984.) je utvrdio kako prilikom interakcija aditivna varijance x aditivnom varijancom, epistaza utječe na kovarijancu srodnika. Bryan i sur. (1986.) su utvrdili kada su eksperimentalne populacije kućnih muha bile podvrgnute populacijskom „bottleneck-u“, tada su aditivna varijanca i heritabilitet porasli za nekoliko svojstava.

Poznato je kako svojstva koja su usko povezana s fitnessom imaju malu aditivnu varijancu i zbog toga je mala prilika za individualnu selekciju kako bi se povećao fitness (Fisher, 1958.).

Aditivna varijanca je dio ukupne genetske varijance koja izravno doprinosi sličnosti između roditelja i potomaka, te odgovoru na selekciju. Goodnight (1988.) je izmjerio ukupni doprinos epistaze varijanci, no nije podijelio komponente na aditivne i neaditivne. Pošto je aditivna varijanca određena najmanjim kvadratom u regresiji fenotipa na genotip (Falconer, 1981.), neki dio epistatske varijance u ancestralnoj populaciji biti će izražen kao aditivna varijanca.

Relativni omjer aditivne i neaditivne varijance za kompleksne spojeve je važan u evolucijskoj biologiji, medicini i poljoprivredi. Podatci prikazuju kako je većina genetske varijance, aditivna varijanca, u istraživanjima komponenata genetske varijance utvrđuje kako aditivna varijanca čini preko pola, a često blizu 100 % genetske (Falconer i Mackay, 1996.; Lynch i Walsh, 1998.).

Na dominantnom lokusu većini varijance je pridonijela aditivna varijanca. Kod procjena aditivnih i neaditivnih komponenti varijance koriste se sličnosti fenotipa rodbine i doprinos aditivnih i neaditivnih učinaka na tu sličnost (Falconer i Mackay, 1996.; Lynch i Walsh, 1998.).

Griswold (2015.) je napravio analizu koja uključuje reprodukciju i rekombinaciju u populacijama, te rezultati upućuju na to kako unutar stabiliziranja uvjeta odabira, populacija s pomiješanom aditivnom i epistaskom genetskom arhitekturom može imati veću multivarijatnu aditivnu genetsku varijancu i „*evolvability*“ nego populacija s potpuno aditivnom genetskom

arhitekturom. „*Evolvability*“ je sposobnost jedinke, organizma ili populacije kako bi stvorio adaptivnu genetsku varijabilnost. Ključna prilagodba modela bila je usporedba aditivne genetske arhitekture i miješane aditivne i epistatske genetske arhitekture. Razlika kod multivarijatne aditivne varijance između potpune aditivne i mješovite aditivne i epistatske arhitekture se događa zbog selekcije.

2.4. Heritabilitet

Heritabilitet je najviše mjerena i diskutirana mjera u kvantitativnoj genetici. Bitna je jer određuje koliko se brzo fenotip razvija kao odgovor na umjetnu ili prirodnu selekciju. Heritabilitet je nasljednost izražena kao proporcija fenotipske varijabilnosti koja je genetski određena u ukupnoj varijabilnosti. Budući kako je heritabilitet udio, njegova brojčana vrijednost će imati raspon od 0 (geni ne doprinose fenotipskoj razlici individua) do 1 (geni su jedini razlog individualne razlike). Postoje dva tipa heritabiliteta: heritabilitet u širem smislu i heritabilitet u užem smislu.

Heritabilitet u širem smislu (H^2) se temelji na genotipskoj varijanci, a izračunava se formulom: $H^2= V_G/V_P$. Stoga, heritabilitet u širem smislu mjeri u kojoj je mjeri fenotipska varijanca određena genotipskom. Uključuje učinke dominantne i epistatske varijance i najkorisniji je u klonskim ili visoko „selfing“ vrstama kod kojih se genotipovi prenose s roditelja na potomstvo, skoro podjednaki.

Heritabilitet u užem smislu (h^2) je udio fenotipske varijance koja je određena aditivnom varijancom, a izračunava se pomoću formule: $h^2=V_A/V_P$. Simbol h^2 proizlazi iz definicije Sewall Wright-a, h kao omjer standardnih devijacija (korijen varijance), koji se rijetko koristi.

Heritabilitet mjeri u kojoj je mjeri izražena sličnost između povezanih individua, u odnosu na nepovezane individue iste vrste. Očito, svi članovi neke vrste nalikuju jedni na druge više nego što nalikuju drugim vrstama, zbog fiksiranih lokusa u cijeloj vrsti ili lokusa koji se malo ili bez alela dijele s pripadajućom vrstom. Bliža srodnost unutar vrsta ili populacija određuje se aditivnom varijancom, a često i okolišnom varijancom. Ne postoji jedan heritabilitet za određeno svojstvo u određenoj vrsti, zato što se heritabilitet može i često se razlikuje između populacija i okoliša. Između populacija se mogu razlikovati jer aditivna varijanca ovisi o frekvenciji alela, pa ako su populacije drugačije za lokus koji utječe na svojstvo od interesa, tada se i heritabilitet razlikuje. Također, nasljednost se može razlikovati u okolišu jer je okolišna varijanca dio fenotipske varijance.

Heritabilitet je bez dimenzija i koristan za uspoređivanje različitih vrsta i osobina koje se mjere različitim mjerilima, pa je stoga vrlo široko korišten. Međutim, činjenica kako se

heritabilitet može promijeniti s promjenama u aditivnoj varijanci ili okolišu i neaditivnoj varijanci može biti zbunjujuća ako je interes na aditivnoj varijanci. Zapravo količina aditivne varijance je ona koja određuje stopu evolucijske promjene (Conner i Hartl, 2004.).

Tri glavna izvora podataka koja se koriste u istraživanjima heritabiliteta (Tablica 1. i 2.): monozigotni i dizigotni blizanci, studije usvajanja i obiteljske studije. Istraživanja na blizancima često se koriste za određivanje heritabiliteta iskoristivši gotovo 100 % dijeljenog genetskog zapisa kod monozigotnih blizanaca, zato što se monozigotni parovi međusobno ne razlikuju genetski (A i D), te imaju iste okolišne čimbenike (C), bilo kakve razlike u fenotipskim svojstvima mogu se pripisati jedinstvenim okolišnim utjecajima (E). Dizigotni blizanci, kao i ostala braća dijele 50 % genetskog zapisa, te se pretpostavlja da imaju zajednički okoliš (C). Ako pretpostavimo kako jedinstveni okoliš jednako doprinosi razvoju fenotipa od interesa kod monozigotnih i dizigotnih parova, moguće je procijeniti varijancu kojoj su doprinijeli aditivni i neaditivni genetski efekti (H^2) usporedbom fenotipske korelacije kod monozigotnih i dizigotnih parova (Boomsma i sur., 2002.). Oduzimanje dizigotne fenotipske korelacije od monozigotne fenotipske korelacije nudi procjenu varijance kojoj pridonosi genetika kada se 50 % DNA dijeli. Zato se rezultat mora pomnožiti s dva kako bi se procijenio učinak za 100 % dijeljenu DNA. Dobivena procjena je mjera heritabiliteta u širem smislu. Studije usvajanja monozigotnih blizanaca poboljšale su istraživanja o blizancima zbog toga što nema zajedničkog okoliša (C), te zbog se toga zaobilazi potencijalno pogrešna pretpostavka kako zajednički okoliš objašnjava isti iznos varijance kod monozigotnih i dizigotnih blizanaca (Rijsdijk i Sham, 2002.). Ako su blizanci odvojeni tek u kasnijem djetinjstvu, razina zajedničkog okoliša ne bi trebala biti 0. Osim toga, biološki roditelji, posvojitelji i blizanci sami ne moraju biti reprezentativni uzorak opće generacije koja bi mogla ograničiti generalizaciju podataka iz studije usvajanja (Rijsdijk i Sham, 2002.; Tenesa i Haley, 2013.; Maes i sur., 1997.). Obiteljske studije se također koriste za utvrđivanje nasljednosti fenotipa. U usporedbi sa studijama o blizancima i studijama usvajanja, lakše je naći sudionike za obiteljske studije zbog većeg broja jedinki koje ispunjavaju uvjete. Genotipski podaci mogu se prikupljati pomoću genetskih markera ili procjene očekivane genetske povezanosti koja se temelji na odnosu između dvije osobe. Visscher i sur. (2006.) razvili su metodu koja uspoređuje cijele genome rodbine kako bi utvrdio genetsku povezanost, te zatim korelira genetsku povezanost s fenotipom od interesa kako bi procijenio heritabilitet bez utjecaja okoliša. Nažalost, troškovi genotipiziranja svih sudionika prednosti ove metode.

Tablica 1. Metode procjene heritabiliteta prema J Mayhew, A. i Meyre, D. (2017.). Assessing the heritability of complex traits in humans: methodological challenges and opportunities. *Current genomics*, *18*(4), 332-340.

Metode procjene heritabiliteta	Tip sudionika	Statističke metode	Prednosti	Ograničenje
Studije o blizancima	Monozigotni i dizigotni blizanci	Falconerova formula se koristi za procjenu herritabiliteta u širem smislu. Ta formula pretpostavlja kako je viši stupanj korelacije kod monozigotnih blizanaca u usporedbi s dizigotnim blizancima, što se pripisuje genetici.	Koncepcijski jednostavno Može se izračunati bez upotrebe jačih statističkih programa. Ne zahtjeva genotipiziranje.	Pretpostvalja kako je minimalna interakcija gen-okolina. Pretpostavlja kako je varijanca objašnjena zajedničkim okolišnim faktorima identična kod monozigotnih i dizigotnih blizanaca. Mogučnost precjenjenja procjene heritabiliteta.
Studije o usvajanju	Razdvojeni monozigotni blizanci	Studije o suvajanjima se koriste za procjenu heritabiliteta u širem smislu. Formula pretpostavlja kako su sve fenotipske korelacije pod utjecjem genetskih faktora, kao što je zajednički okoliš. Te je jedinstveni okolišni učinak podjednak.	Smatra se najboljom procjenom heritabiliteta, ako je većina pretpostavki istinita.	Teško je pronaći dovoljnu veličinu uzorka. Zahtjeva blizance koji su razdvojeni ranije u životu. Biološki roditelji blizanca i usvajači blizanaca mogu imati karakteristike koje se ne mogu generalizirati kod prosječnih osoba.
Studije o obiteljima	Obitelji s poznatim stupnjem povezanosti	Procjena heritabiliteta u užem smislu računa se usporebom fenotipa u obiteljskim parovima, očekivanom korelacijom na temelju genetske povezanosti.	U usproredbi s sa studijom o blizancima, jednostavnije je naći dovoljnu veličinu uzorka.	Svi srodnici moraju imati isti supanj povezanosti. Rizik mješanja genetskih i okolišnih učinaka zbog toga što formula ignorira neaditivne genetke učinke i zajedničke okolišne faktore. Temeljne pretpostavke o genetskim vezama su često manjkave zbog dijelova DNA koji nisu nasljeđeni.

Tablica 2. Metode procjene heritabiliteta prema J Mayhew, A. i Meyre, D. (2017.). Assessing the heritability of complex traits in humans: methodological challenges and opportunities. *Current genomics*, *18*(4), 332-340.

Metode procjene heritabiliteta	Tip sudionika	Statističke metode	Prednosti	Ograničenje
Strukturne jednadžbe modela	Podaci blizanaca ili obitelji	Procjenjuje heritabilitet u užem smislu kreiranjem modela linearne regresije i „godness-of-fit“ funkcije između izmjerenih i predviđenih matrica kovariance.	Dopušta korištenje multivarijantnih podataka kako bi članovi obitelji s različitim stupnjem povezanosti mogli biti uključeni. Može analizirati interakciju gen x okolina. Može se prilagoditi na spol ili druge modifikatore učinka. Nije potrebno genetsko testiranje.	Kao i kod klasičnih obieljskih studija, mogućnost ne istinite pretpostavke o genetskoj povezanosti individua. Uzorak male veličine određuje koliko varijabli može biti uključeno u model. Može samo uključiti ili učinak zajedničkog okoliša ili neaditivne učinke u model.
GWAS	Podatci od nesrodnih individua	GWAS koristi linearnu regresiju između individualnih SNP-ova i genotip od interesa u velikom broju ljudi. Heritabilitet u užem smislu može biti izračunat pomoću varijance u fenotipu, objašnjene svakim individualnim SNP-om. Međutim, ova metoda se ne koristi često za procjenu heritabiliteta zbog toga što još nije identificiran broj SNP-ova za neki fenotip.	Može koristiti nesrodne individue. Modeli linearne regresije dopuštaju ubrajanje kovarijance.	Do sada su zahtjevi veličine uzorka za detekciju interakcija gena i interakciju gena x okoliša bili limitirajući faktor. Zahtjeva genotipiziranje svih individua uključenih u studiju. SNP-ovi često imaju malu efektivnu veličinu, pa se teško detektiraju.
GCTA	Podatci nesrodnih individua	GCTA uključuje sve SNP-ove u model miješane linearne regresije, kak bi se omogućila bolja procjena heritabiliteta u usporedbi s GWAS-om.	Uključuje veći broj SNP-ova nego GWAS, te je procjena heritabiliteta bliža onoj u studijama o blizancima i obiteljskim studijama.	Ista ograničenja kao i kod GWAS-a.

Falconer-ova formula se koristi za studije o blizancima kojima se procjenjuje heritabilitet u širem smislu uspoređujući korelaciju monozigotnih blizanaca s dizigotnim. Pretpostavka je kako bilo kakva razlika u monozigotnim i dizigotnim blizancima mora biti posljedica genetske razlike, zbog okoliša kojeg dijele. Studije usvajanja slično daju procjenu heritabiliteta u širem smislu procjenjivanjem korelacija fenotipa između parova monozigotnih

blizanaca, uz pretpostavku kako je korelacija isključivo zbog genetskog učinka jer nema zajedničkog okruženja, pošto su blizanci razdvojeni nakon nekog perioda života. Obiteljske studije, s druge strane, izračunavaju heritabilitet u užem smislu pomoću složenijih formula uzimajući u obzir stupanj povezanosti. Obiteljske studije, studije usvajanja i studije o blizancima jednostavne su metode razumijevanja genetskog doprinosa bolestima, te čine pretpostavke o stupnju genetske povezanosti (Mayhew i Meyre, 2017.).

Postoji nekoliko tehnika za ispravljanje heritabiliteta, a najčešće se koriste dvije tehnike, Hopper i Mathews-ova tehnika prilagođava procjenu heritabiliteta na temelju specifičnih srednjih vrijednosti i ukupne varijance genetskih i okolišnih komponenata za svaku pojedinu obiteljsku grupu. Elson i Sobel su predložili primjenu iste korekcije na svim obiteljskim skupinama bez obzira koja je obitelj odabrana na temelju određenog fenotipskog svojstva (Andrade i Amos, 2000.).

2.4.1. Nedostajući heritabilitet

Nedostajući (engl. missing) heritabilitet je ona proporcija genotipske varijance koju ne možemo kvantificirati, iako znamo kako ona postoji, te zbog nje procjena heritabiliteta nije potpuna. Perspektiva u vezi nedostajućeg heritabiliteta fokusirana je na genetički rizik koji još nije bio otkriven (Mayhew i Meyre, 2017.). Međutim, Zuk i sur. (2012.) pokazali su kroz različite modele, nekoliko primjera nedostajućeg heritabiliteta za kompleksna svojstva. Nedostajući heritabilitet se pojavljuje kada dođe do interakcije između gena i između gena i okoliša, te interakcije doprinose procjeni heritabiliteta na osnovi studija o blizancima i obiteljskim studijama. Zbog interakcija koje zahtijevaju veći broj individualnih testiranja za istraživanje učinaka pojedinačnih SNP-ova, potrebne su jače p-vrijednosti nakon prilagodbe za višestruko testiranje (Reddon i sur., 2016.). Druga izazovna komponenta u procjeni heritabiliteta je epigenetika. Epigenetika se odnosi na modifikacije u ekspresiji gena koje nisu povezane s promjenama u DNA, a promjene se odnose na modifikacije histonskih proteina koji su omotani oko nukleotida i metilaciju ostataka citozina u DNA (Slatkin, 2009.). S obzirom na ograničeno razumijevanje epigenetike, problem je utvrditi doprinos epigenetike nedostajućem heritabilitetu. Epigenetski učinci mogli bi povećati ili smanjiti procijenjeni heritabilitet, ovisno o tome jesu li individue srodne ili nisu (Martos i sur., 2015.). Unatoč razvoju tehnika koje pomažu u razumijevanju nedostajućeg heritabiliteta još uvijek treba uzeti u obzir to što su obiteljske studije i studije o blizancima vezane uz heritabilitet, sklone precijenjivanju varijance objašnjene genetskim faktorima (Mayhew i Meyre, 2017.).

2.4.2. Procjena aditivne varijance i heritabiliteta

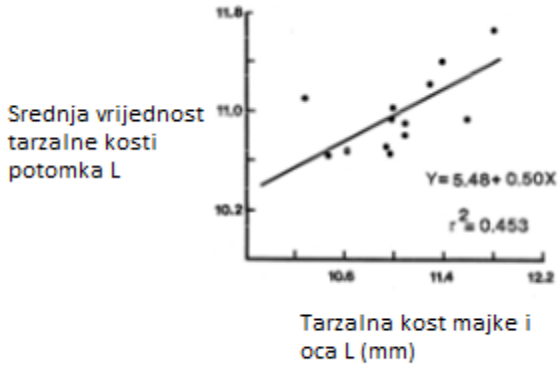
Aditivna varijanca stvara sličnosti između srodnih jedinki, te sličnost između jedinki unutar populacije. Statistički, kvantitativna genetika, koristi tu činjenicu kako bi odvojila aditivnu varijancu od neaditivne varijance i okolišne varijance. Uobičajena zabluda o mjerenju heritabiliteta je ta kako se genotipska varijanca može odvojiti od okolišne, uklanjanjem okolišne varijance u laboratorijskim uvjetima. Međutim, bez obzira koliko su izvrsno praćeni laboratorijski protokoli, neizbježne su male razlike među individuama u temperaturi, svijetlu, hrani itd. Varijanca okoliša može biti smanjena, no ne može biti u potpunosti uklonjena, ali čak i tad procjena heritabiliteta nije važna za nekontrolirane uvjete zbog pojave evolucije.

Pored tih problema vezanih uz razdvajanje aditivne varijance od okolišne varijance, još uvijek treba razdvojiti aditivnu i neaditivnu varijancu kako bi se razumjela fenotipska evolucija kod vrsta. U kvantitativnoj genetici, procjena varijanca i heritabiliteta dobiva se pomoću fenotipskih mjerenja na individui poznatog genetskog odnosa (Conner i Hartl, 2004.).

Procjena heritabiliteta pomoću aditivnog modela ne zahvaća djelovanje aditivnog gena, ali može zahvatiti dio dominantnih učinaka i epistatskih interakcija (Hill i sur., 2008.; Falconer i Mackay, 1996.). Osim toga, tradicionalni aditivni modeli ignoriraju učinke utiskivanja, koji pridonose genetskoj arhitekturi i evoluciji kompleksnih svojstava (Lawson i sur., 2013.; Cheng i sur., 2013.).

2.4.3. Potomak-roditelj regresija

Kako bismo procijenili heritabilitet pomoću regresije potomak-roditelj (Slika 5.), potreban je odgovarajući broj monogamno sparenih parova za roditeljsku generaciju. Postupak sadrži mjerenje svojstava od interesa na jednom ili oba roditelja, te njihovog potomka. Kada potomak dostigne istu fazu razvoja kao i njegovi roditelji pri mjerenju, mjere se ista svojstava na potomku, te se uzima prosjek na sve potomke.



Slika 5. Regresija potomak-roditelj
Conner, J. K. i Hartl, D. L. (2004.). *A primer of ecological genetics*. Sinauer Associates Incorporated.

Statistička tehnika regresije, danas se široko koristi u znanosti, poslovanju i slično. Razvio ju je Francis Galton u kasnim 1800-ima u svrhu ispitivanja nasljedstva (Provine 1971.). Naziv regresija dolazi od Pearsonova promatranja kako je regresija potomak-roditelj uvijek manja od jedan zato što heritabilitet rijetko iznosi jedan. Zatim, ako su fenotipske vrijednosti samo za majku ili oca, tada se koristi x-os, te je nagib pola nasljednosti jer svaki roditelj doprinosi polovici. I zadnje, aditivna varijanca iznosi ½ kovarijance potomak-roditelj, bez obzira koristila se vrijednost jednog roditelja ili srednja vrijednost oba roditelja (Conner i Hartl, 2004.).

2.4.4. Majčinski utjecaji

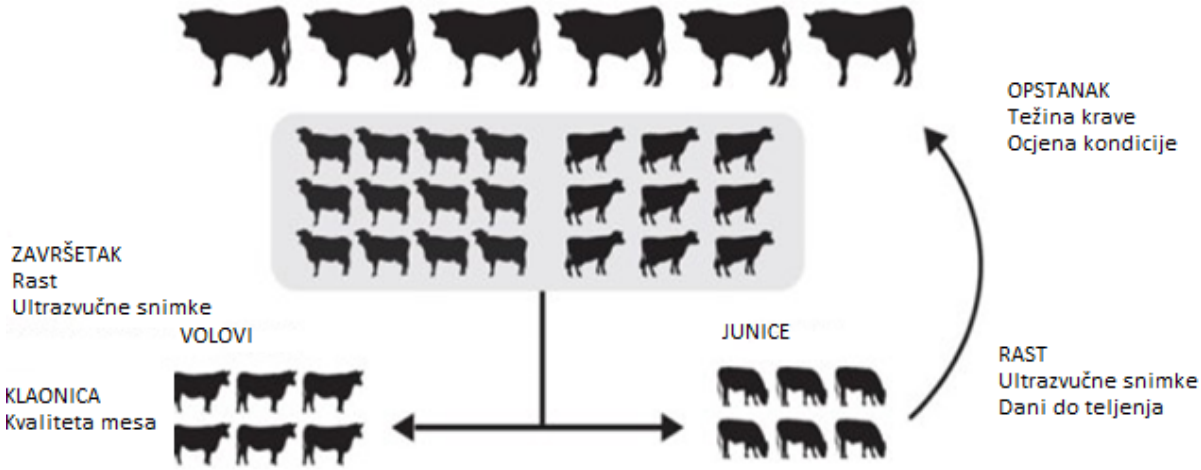
Majčinski utjecaji su pojava u kojoj fenotip majke utječe na fenotip potomka, te nisu nasljedni. Najvažniji su uzrok negenetske sličnosti između roditelja i potomaka, zato što majke imaju izravnu brigu za svoje potomke kod većine životinjskih vrsta (Mousseau i Fox 1998.). Tu su još i majčinski genetski utjecaji koji ne doprinose aditivnoj varijanci jer ih majka prenosi, većinu ili sve, mitohondrijima (Kirkpatrick i Lande 1989.). Najbolji način dobivanja procjene aditivne varijance i heritabiliteta, bez utjecaja majčinskog utjecaja, je korištenje samo očevih podataka, npr. potomak-otac regresija. (Conner i Hartl, 2004.).

Majčinski učinci kod životinja su tema koja se opsežno istražuje posljednjih godina, zbog njihove ekonomske važnosti kod domaćih životinja i zbog teoretskog interesa. Mnoge studije su predložile negativnu genetsku korelaciju između direktnog i majčinskog utjecaja. Biometrički aspekti majčinskog utjecaja razvijeni su od strane Dickersona (1947.), Kocha i Clarka (1955.), te Kemptohornea (1955.). Nakon njih, Willham (1963.) postavlja biometričke aspekte u linearni genetski model. Falconer (1965.) razvija genetski model u kojem je majčinski utjecaj linearno povezan s fenotipom majke. Eisen (1967.) je predložio tri dizajna parenja i

postupak najmanjeg kvadrata kako bi se procijenili genetski parametri. Van Vleck (1971.) je osmislio postupke selekcijskog indeksa za direktne i majčinske genetske komponente svojstava.

2.4.5. Progeno testiranje

Jedan od postupaka procjene heritabiliteta je korištenje fenotipske sličnosti između braće ili polubraće kako bi se procijenila kvantitativna genetska varijanca i uzgojna vrijednost roditelja u pristupu nazvanom progeni test (Slika 6.). U uzgoju životinja takav se pristup naziva i „sire model“, gdje je genetska vrijednost jednog oca određena njegovim potomkom. Teško je odvojiti genetske i okolišne varijance za fenotipska svojstva, osobito kada je genetska varijanca manja od okoliše kod divljih populacija, u divljini pojedinci idealno odrastaju u zajedničkom okolišu s replikacijom.



Slika 6. Progeny test
http://angusnz.com/cattle/progeny-tests/

2.4.6. Animal model

Veliki korak naprijed u procjeni komponenata genetske varijance i heritabiliteta za populacije, je razvoj analitički složenijih metoda koje koriste „maximum likelihood“ mješoviti model koji se naziva „animal model“. Naziv se odnosi na procjenu aditivne vrijednost individualnih životinja (ne grupe životinja). Danas se ovaj program koristi za životinjske i biljne uzgojne programe. Ovaj model koristi multigeneracijsku pedigre informaciju kako bi podijelio fenotipsku varijancu na aditivne genetske komponente i okolišne komponente. S animal modelom, okolišna varijanca u divljini može biti podijeljena na više izvora. Taj pristup se također može koristiti za procjenu efekata majčinskog okruženja (Allendorf i Luikart, 2009.).

Animal model je razvijen na domaćim životinjama no može se primijeniti na divlje populacije s poznatim pedigreom, većinom kod sisavaca ili ptica, koje se dugoročno promatraju. Te se životinje označuju i bilježi se njihovo podrijetlo. Njihov pedigre se može zaključiti i iz genetskih markera pogotovo ako su individue genotipizirane za više lokusa

(Wang, 2002.; Jones i Wang, 2010.). Coltman i sur. (2003.) kombinirali su pristupe koristeći promatrane odnose između majke i potomka i odnose na temelju markera između oca i potomka, kako bi proučili odgovor na selekciju. DiBattista i sur. (2009.) su mogli procijeniti heritabilitet veličine i morfoloških osobina pomoću animal modela. Metode za procjenu heritabiliteta imaju razvijenu i procjenu uparene povezanosti i fenotipske sličnosti individua u divljini (Ritland 2000.), no taj pristup ne funkcionira kao ni rekonstrukcija pedigrea (Coltman, 2005.).

Animal model koristi pedigre podatke populacije a individue kojima su majka i otac nepoznati nazivaju se osnivačima. Za njih se smatra kako nisu međusobno srodni. Kako bi uzeli u obzir moguće utjecaje, kao što su zajednički okoliš i utjecaji roditelja, moguće je dodati slučajne faktore u model. Kada se slučajni efekti pridodaju modelu, tada ih je potrebno uključiti u računanje ukupne fenotipske varijance. Ne preporuča se dodavanje velikog broja faktora, kako nebi došlo do krive procjene varijance.

Uključivanje identiteta oba ili samo jednog roditelja, kao slučajnog efekta, dopušta uključivanje mogućih učinaka roditelja. No, mora se uzeti u obzir kako se učinak roditelja uzima u obzir samo između potomaka istih roditelja, a ne između roditelja i potomka. Učinci roditelja se neovisni s obzirom na fenotip roditelja, te ne spadaju u grupu transgeneracijskih učiaka (transgeneracijski učinci su genetski učinci roditelja).

Ako postoje ponavljajuća mjerenja na individuama, moguća je procjena trenutnih okolišnih učinaka uključivanjem identiteta individua kao slučajnog učinka. Trenutni okolišni učinak smatra se dijelom neaditivnih učinaka. Prednosti animal modela su korištenje pedigrea cijele populacije, preciznija procijena heritabiliteta nego potomak-roditelj regresija, ima veću statističku moć, te je više fleksibilan. Dok su nedostatci to što animal model koristi cijeli opseg povezanosti u populacijama, što je u isto vrijeme prednost i nedostatak. Također, važno je ne zanemariti jednostavnije metode kao što je potomak-roditelj regresija, barem za provjeru. Nije teško implementirati animal model, ako u njega uvrstimo prikladne podatke, no točna interpretacija može biti komplicirana (Wilson i sur, 2010.).

2.5. Kvantitativna (kompleksna) svojstva

Kvantitativna genetika, koja se još naziva i genetika kompleksnih svojstava, je studija o karakteristikama koja se bazira na modelu u kojem mnogo gena utječe na svojstvo i u kojem negenetski faktori mogu biti važni. Također, može se koristiti za analizu svojstava kao što je veličina legla koja uzima nekoliko diskretnih vrijednosti kao što je preživljavanje individue do odrasle dobi. Kvantitativni pristup genetike ima različite primjene, tj. temeljna je za

razumijevanje varijacije i kovarijacije među srodnim jedinkama u prirodi i upravljanjem populacijom, dinamike evolucijskih promjena, te metoda za smanjenjem kompleksnih bolesti (Hill, 2010.). Temeljeni su na pretpostavci kako interakcija većeg broja gena i okoliša određuje neko svojstvo. Poznato je kako bi bilo teško, ako ne i nemoguće odrediti djelovanje individualnog svojstva gena. Statističke metode su izumili Fisher (1918.) i Wright (1921.), analizu varijance i kovarijance, tj. podjelu varijance i sličnost između srodnih jedinki. Takve tehnike i metode razvijene u kvantitativnoj genetici imale su široku primjenu u različitim studijama koje su izvan njihovih primarnih ciljeva.

Razumijevanje prirodne genetske varijance za kompleksna svojstva, uključujući bolesti, ima veliku važnost u humanoj medicini, evolucijskoj biologiji i uzgoju životinja i biljaka. Već se sto godina raspravlja o prirodi kompleksnih svojstava, uključujući i neaditivnu varijancu, te njihove doprinose za pojedine genetske lokuse. Zaključak o genetskoj varijanci za kompleksna svojstva proizlazi iz sličnosti povezanih jedinki, no u novije vrijeme tehnologije genotipizacije i sekvencioniranja su razvijene, te dopuštaju pripisivanje genetske varijacije određenim lokusima (Powell i sur., 2013.). Jedan od glavnih ograničenja za bolje razumijevanje genetske arhitekture kompleksnih svojstava je to što struktura podataka ne dopušta istovremenu procjenu aditivne i dominantne varijance, no s pojavom genotipizacije moguće je radvojiti aditivnu varijancu od dominantne varijance (De Vries i sur., 1994.; Vitezica i sur., 2013.).

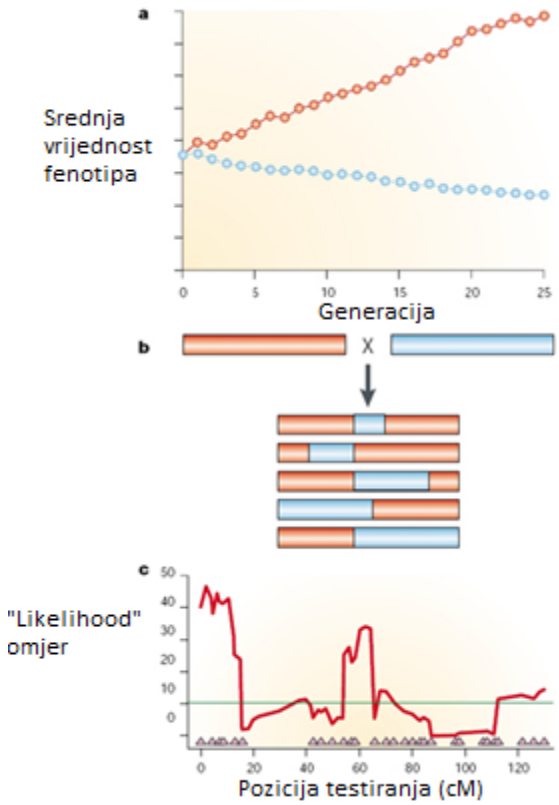
2.6.QTL

Korištenjem podataka fenotipskih vrijednosti i populacije, te povezivanjem o s podatcima genetskih markera za individue, moguće je identificirati pojedine regije u genomu koji doprinose varijaciji kvantitativnog svojstva. Te regije u genomu se nazivaju kvantitativna svojstva lokusa (eng. „quantitative trait loci“; QTL). U najjednostavnijem slučaju, individualni QTL-ovi su pojedinačni geni koji doprinose vrijednosti kvantitativnog svojstva, te imaju homologne alele s različitim učincima na vrijednost fenotipa. U stvarnosti, QTL-ovi nisu nužno pojedini geni, nego mogu biti i veće kromosomske regije, koje zajedno drži veza koja može sadržavati mali ili veliki broj gena. Svaki od njih sadrži genetski marker koji može biti povezan s učinkom na varijancu kvantitativnog svojstva.

Glavni cilj u identifikaciji i opisivanju individualnih QTL-ova koji uzrokuju varijaciju kvantitativne genetike je razumjeti genetsku arhitekturu (to su svi genetski i ekološki čimbenici koji pridonose kvantitativnom svojstvu, u smislu njihovih interakcija (Nacionalni institut opće medicine, 1998.)) kontinuiranih fenotipova. U užem smislu, genetska arhitektura se odnosi na broj QTL-ova i veličine njihovih učinaka na kvantitativno svojstvo. Identifikacija broja i

fenotipski učinci QTL-ova koriste se u raznim područjima biologije. Identifikacija QTL-ova pomaže u testiranju uloge kandidatnih lokusa. Što se tiče kliničkog pogleda, QTL mapiranje pomaže u identifikaciji gena i alela koji uzrokuju bolesti kao i genetske markere koji su povezani s bolestima. QTL se može koristiti za otkrivanje rizika od bolesti. Također, QTL-ovi mogu koristiti za poboljšanje učinkovitosti uzgoja životinja i biljaka, kao i u razvoju genetskih markera povezanih s QTL-ovima koji se mogu koristiti za rani pregled pojedinaca na svojstva koja bi se kasnije u životu mogla manifestirati (Hamilton, 2011.).

QTL mapiranje (Slika 7.) uključuje traženje polimorfnih genetskih markera kako bi razdvojili fenotipske varijacije za svojstvo. QTL mapiranje ne traži uzročni gen ili varijaciju sekvence unutar gena koja rezultira fenotipskom varijacijom, nego traži marker koji je fizički povezan na kromosomu s tim genom. Prijelaz s QTL-ova na uzročni gen unutar neke regije pokazalo se prilično teškim (Mackay 2001.; Stinchcombe i Hoekstra, 2008.). Zbog oslanjanja na gametsku neravnotežu koja može postojati u jednoj populaciji, a u drugoj ne, i zbog toga što markeri mogu biti fiksirani u jednoj, a u drugoj populaciji ne, QTL-ovi su često populacijski, a čak i pedigre specifični (Mackay, 2001.).



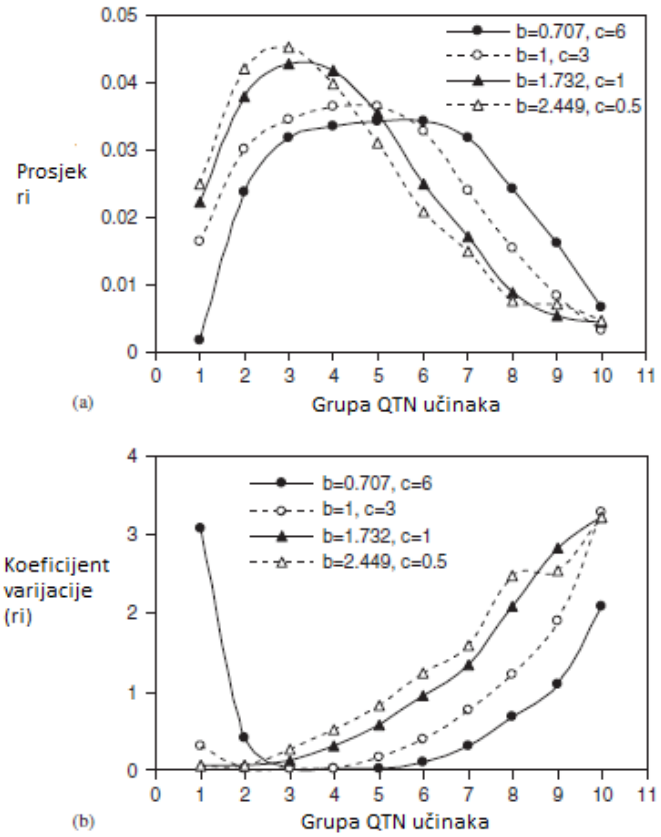
Slika 7. QTL mapiranje

https://www.nature.com/scitable/topicpage/quantitative-trait-locus-qtl-analysis-53904

Barton i Turelli (1989.), su napomenuli kako će uzgajivači biti zadovoljni identifikacijom nekoliko lokusa s velikim učincima. Nasuprot tome, dinamika aditivne varijance pod selekcijom ovisi o broju varijacija koje se pojavljuju unutar populacije. Sadašnje analize QTL-ova su dizajniranje prvenstveno za identifikaciju alela s velikim učincima kod visoko domesticiranih životinja i biljaka.

2.6.1. QTN

Rezultati studije (Hu i Li, 2006.) prikazuju kako raspodjela QTN učinaka među lokusima može utjecati na aditivnu varijancu u smislu ukupne aditivne varijance, prosječne genetske raznolikosti i doprinosu po QTN-u. Kada je distribucija QTN učinaka među lokusima tada se distribucija iz L-oblika mijenja u oblik zvona (Slika 8.), tj. ukupna aditivna varijanca i prosječna raznolikost gena se mijenja. Biološka osnova za postojanje višestrukih gena ili QTN-ova s konačnim učincima je mreža fizioloških i biokemijskih puteva, koji su podložni stvaranju kvantitativnog svojstva (Keightley, 1989.; Byrne i sur., 1996.; McMullen i sur., 1998.). Korištenjem lanca metaboličkog puta, Bost i sur. (1999.) pokazuju kako L-oblik distribucije genskog učinka među lokusima može biti generiran. Barton i Keightley (2002.) istaknuli su kako eksponencijalna distribucija genskog učinka među lokusima jest očekivana prilikom adaptacije populacije uslijed fiksiranja aditivnih mutacija. Robetson (1967.) je tvrdio kako distribucija genskih učinaka među lokusima pripada eksponencijalnoj distribuciji u kojoj nekoliko QTL-ova s velikim učinkom pridonose većini varijacija, dok mnogo veći broj QTL-ova ima male efekte.



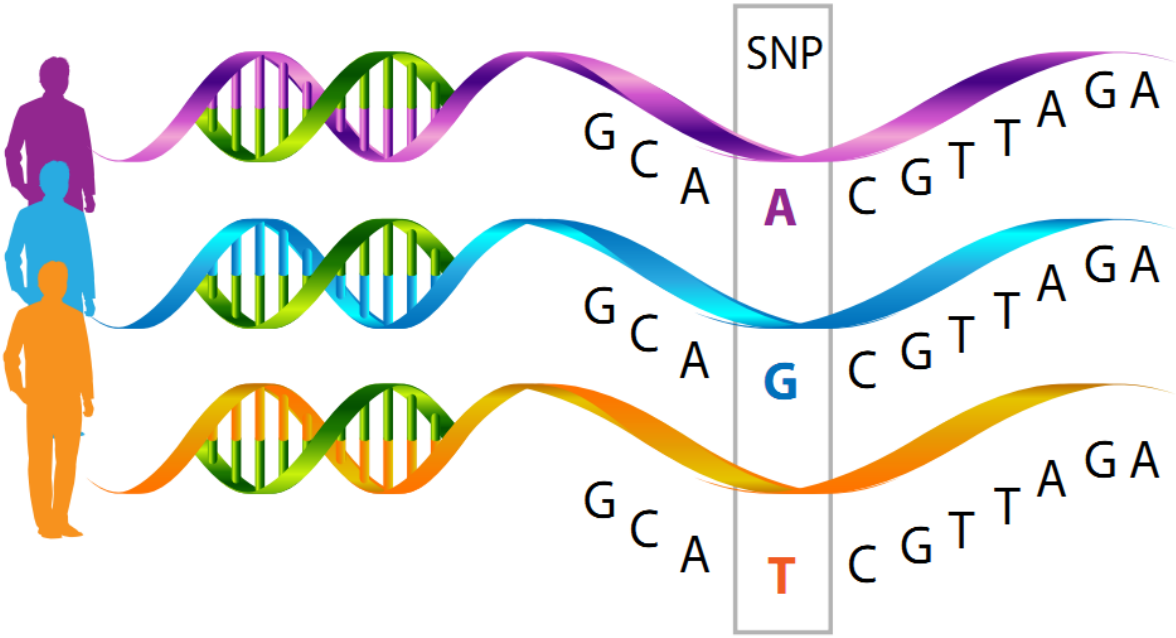
Slika 8. L-oblik i oblik zvona
Hu, X. S. i Li, B. (2006.). Additive genetic variation and the distribution of QTN effects among sites. *Journal of theoretical biology*, *243*(1), 76-85.

Svrha studije znanstvenika Hu i Li (2006.) bila je ispitati odnose između genetske varijacije i distribucije genskih učinaka među lokusima. Tijekom te studije usredotočili su se na distribuciju QTN učinaka među lokusima (ne na neutralne QTL-ove), te svaki QTL sadrži dva alela. Mackay (2004.) je u svojoj studiji otkrio kako su pojedinačni QTN učinci mali, no njihova suma može biti velika. Koristila se Wright-ova formula za opisivanje vrijednosti distribucije frekvencije gena za višestruke dialelne QTN-ove koji su pod balansom selekcije-mutacije-drifta (Wright, 1969.).

2.7. Polimorfizam jednog nukleotida

Polimorfizam jednog nukleotida (engl. single nucleotide polymorphism; SNP) (Slika 9.) su najbrojnija vrsta polimorfizama u genomu, jedan se pojavljuje na svakih 200-500bp kod mnogih divljih populacija životinja (Brumfield i sur., 2003.; Morin i sur., 2004). On opisuje polimorfizam izazvan mutacijom koja dovodi do različitih alela. Ti aleli sadrže alternativne baze na određenoj nukleotidnoj poziciji u lokusu. Takve razlike sekvenci zbog supstitucija baza dobro su karakterizirane od početka DNA sekvencioniranja koji je bio 1977. godine, no

sposobnost genotipiziranja SNP-ova u kratkom vremenu, s velikim brojem uzoraka nije bilo moguće dok nije došlo do napretka tehnologije u kasnim 90-ima. Razlike između alela SNP-ova su male, dužina je ista, jedina razlika je u bazama, većinom se A mijenja u G ili C u T, razdvajanje takve razlike zahtjeva specijalne tehnologije. Nakon dva desetljeća genetičkih analiza, postoji nekoliko tipova učinkovitih DNA markera (Liu, 2007.). Vignal i sur. (2002.) su u svom članku o SNP markerima napisali kako u odnosu pružanja genetske informacije, SNP-ovi mogu biti smatrani korakom unatrag kada se uspoređuju s visoko informiranim multialelnim mikrosatelitima (Middleton i sur, 2004.; Lin i sur. 2005.; Ma i sur, 2005.; Thalamuthu i sur., 2005.). No, SNP-ovi su odabrani za markerske sisteme budućnosti zbog potrebe za visokom gustoćom genetskih markera u studijama koje su vezane za bolesti (Schaid i sur, 2004.; Kim i sur, 2005.; Wilcox i sur., 2005; Xiang i sur, 2005.).



Slika 9. SNP
http://starfieldsholistichealthcare.blogspot.com/2015/11/single-nucleotide-polymorphism.html

Nekoliko pristupa se koristilo prilikom otkrivanja SNP-ova kod ljudi i životinja. Prvi pristupi su bili vezani uz SSCP analize (Gonen i sur, 1999.), heteroduplekse analize (Sorrentino i sur., 1992.) i direktno DNA sekvencioniranje. Međutim, nekoliko nedavnih razvoja tehnologija je dalo bolje pristupe. Prvi pristup je najjednostavniji, a to je provesti direktno sekvencioniranje genomskog PCR produkta različitih individua. Međutim, dva faktora limitiraju korištenje ove tehnologije. Prvo je to što ovaj pristup zahtijeva korištenje lokus specifičnih PCR primera, a kada se radi s velikim brojem lokusa, taj pristup je financijski preskup. Drugo, točno sekvenciranje PCR produkta zbog otkrivanja SNP-ova može biti

izazovno. Drugi pristup je korištenje „data mining“ iz EST-a, ako su EST biblioteke konstruirane korištenjem više individua. Ovaj pristup je realističan jer EST resursi već postoje. Ovaj pristup ima velika ograničenja. Zbog evolucijskog ograničenja na mutacijama u kodirajućim regijama, stopa SNP-ova je puno niža u kodirajućim regijama nego u nekodirajućim regijama (Liu, 2007.).

Razvojem gustih SNP-ova, istraživanje genetske varijance kompleksnih svojstava se prebacuje s kvantifikacije sličnosti između članova obitelji na razdvajanje komponenti genetske varijacije na pojedinim lokusima (Vinkhuyzen i sur., 2013.). Pošto se sada genetički učinci mogu istodobno procijeniti, cilj je kvantificirati doprinos aditivne i dominantne varijance na ukupnu genetsku varijancu. Lopes i sur. (2015.) uz korištenje SNP-ova kvantificirali su doprinos aditivne, dominantne varijance ukupnoj genetskoj varijanci pomoću SNP regresijske metode. Rezultati su im ukazali na snažnu povezanost između aditivne varijance objašnjene po kromosomu i kromosomskoj dužini.

Iako su mnoge studije pokazale kako neaditivni učinci imaju značajan doprinos varijacijama kompleksnih svojstava (Gengler i sur., 1997.; Palucci i sur. 2007.; Norris i sur., 2010.), ovaj izvor varijacija se ignorira u genetskim procjenama kompleksnih svojstava. Genome-wide dense SNP markeri široko se koriste za analizu asocijacija (Jiang i sur, 2010.; Hayes i Goddard, 2010.; Pettersson i sur., 2011.; Sahana i sur, 2011.; Fu i sur., 2012.) i genomske selekcije (VanRaden i Sullivan, 2010.; Lund i sur., 2011.; Hayes i sur., 2009.; Su i sur., 2010.). Za razliku od analiza asocijacija kojima je cilj identifikacija QTL-ova ili regija kromosoma sa značajnim učinkom na svojstvo od interesa, genomska selekcija se usredotočuje na predviđanje uzgojnih vrijednosti (ukupni aditivni učinci) (Christensen i sur., 2012.). BLUP („Best linear unbiased prediction“) modeli (Hayes i sur., 2009.; Meuwissen i sur., 2001.; VanRaden, 2008.) pretpostavljaju kako se učinci svih SNP-ova distribuiraju s jednakom varijancom. Modeli s odabranim varijablama (Su i sur., 2010.; Meuwissen i sur., 2001.; de los Campos, 2009.; Meuwissen, 2009.) pretpostavljaju kako efekti markera imaju „thick-tailed“ distribuciju ili mješovitu distribuciju. Simulacijske studije s pretpostavkom utjecaja nekoliko QTL-ova utječe na svojstvo od interesa, pokazale su kako modeli s odabranim varijablama jesu superiorniji nad BLUP modelima (Meuwissen i sur., 2001.; Lund i sur., 2009.; Guo sur., 2010.). Postoje dva oblika BLUP modela koja se koriste za genomska predviđanja. Jedan procjenjuje učinke markera koristeći markere genotipova i genomsku vrijednost uzgoja individue koja se izračunava kao suma procjena učinaka markera (SNP-BLUP). Drugi model procjenjuje genomsku vrijednost uzgoja koristeći direktno matricu srodnosti na temelju markera (GBLUP).

Dokazana je jednakost GBLUP modela sa SNP_BLUP modelom (Goddard, 2009.; Stranden i Garrick, 2009.).

Aditivna matrica srodnosti (Hayes i sur., 2009.; VanRaden, 2008.) koristi se za genomska predviđanja uz pomoć linearnog mješovitog modela (VanRaden, 2008.; Stranden i Garrick, 2009.; Harris i Johnson, 2010.). Studija Christensen i sur. (2012.), prva je pokazala metodu izgradnje dominantne matrice srodnosti koristeći guste SNP markere. Prateći prethodnu studiju (Henderson, 1985.), epistatska genomska matrica može se lako izvesti iz aditivne matrice srodnosti. Aditivne i neaditivne varijance, te genetske vrijednosti, jednostavno se mogu procijeniti i pomoću linearnog mješovitog modela, kao npr. GBLUP modela. Kao što smo i prije rekli, GBLUP model je ekvivalentan linearnom slučajnom regresijskom modelu ako pretpostavimo da su efekti svih SNP-ova normalno distribuirani s jednakom varijancom. GBLUP model možda neće zadovoljavati istraživanja u kojima je nekoliko markera s jako malim učincima. Međutim, iskustva sa stvarnim podacima o mliječnim kravama i podacima o svinjama pokazuju kako je BLUP model dobro izveden za većinu svojstava (Christensen i sur., 2012.).

Umjesto korištenja otkrivenih QTL-ova sadašnje studije procjene aditivne i neaditivne varijance koriste genome-wide SNP markere. Christensen i sur. (2012.) su napisali prvo znanstveno izvješće o procjeni neaditivnih varijanci na domaćim životinjama uz pomoć takvog pristupa.

2.8. GWAS

Proteklih nekoliko godina mnogo znanstvenih i bioloških otkrića bilo je vezano uz eksperimentalni „genome-wide association studies“ (GWAS). Te studije su bile usmjerene na otkrivanje varijanti na genomskim lokusima koje su povezane s kvantitativnim svojstvima u populaciji, osobito uz otkrivanje povezanosti između SNP-ova i bolesti, kao što su bolesti srca, dijabetes, autoimune bolesti i psihološki poremećaji (Visscher i sur., 2012.).

GWAS se temelji na načelu LD-a na populacijskoj razini. LD je povezanost između alela na različitim lokusima. Stvaraju ga evolucijske sile kao npr. mutacija, drift i selekcija, te se smanjuje rekombinacijom (de los Campos i sur., 2012.). Lokusi koji su fizički blizu pokazuju jači LD, od lokusa koji su udaljeniji na kromosomu. Što je veća efektivna veličina populacije, to je LD slabiji za određenu udaljenost (Heffner i sur., 2009.).

Prvi rezultati GWAS-a objavljeni su 2005. (Becker i sur., 2011.) i 2006. (Visscher i sur., 2008.) godine, 2007. godine je počelo istraživanje na kompleksnim bolestima uz pomoć SNP čipa koji je dobro pokrivao genom.

Uz široku raspoloživost troškovno efikasnih SNP polja cijelog genoma, fokus je pomaknut s klasičnih studija heritabilnosti koje procjenjuju genetsku sličnost između pojedinaca na temelju stupnja njihove povezanosti, na korištenje podataka na polimorfizmu jednog nukleotida kako bi se procijenila genetska sličnost među pojedincima kroz GWAS. GWAS je pristup koji analizira kompletan set DNA i traži povezanost između specifičnih markera i fenotipskog svojstva. Značajna prednost GWAS pristupa je u tome kako se nepovezani pojedinci mogu koristiti u analizama. Tradicionalne GWAS analize koriste linearnu regresiju modela za predviđanje fenotipa pomoću SNP-ova od interesa u zasebnom modelu (Mayhew i Meyre, 2017.).

Softverski programi kao što je GCTA („genome-wide complex trait analysis“) su razvijeni kako bi olakšali korištenje GWAS podataka, te kako bi se zaobišao problem neotkrivenih SNP-ova s malim učinkom. GCTA može procijeniti iznos fenotipa objašnjenog genetskim čimbenicima bez podataka o svim genetskim varijantama povezanih s genotipom. Analize mogu uključivati nepovezane pojedince. Fiksni učinci uključuju varijable kao što su spol i dob (Golan i Rosset, 2011.).

2.8.1. GWAS i SNP-ovi

Kod mnogih vrsta, uzročni SNP je bio otkriven pomoću GWAS-a. Uz otkriće varijanti povezanih sa svojstvom i njihove biološke funkcije, sve je veći interes za predviđanje fenotipa kompleksnih svojstava iz genotipskih podataka. To predviđanje se temelji na selekciji SNP-ova i procijeni njihovih učinaka u uzorku. Wray i sur. (2013.), navode četiri ograničenja kod analiza predviđanja kompleksnih svojstava pomoću SNP-ova:

1. predviđanje fenotipa pomoću genetskih markera: Varijacije kod kompleksnih svojstava su gotovo uvijek nepromjenjive zbog kombinacije genetskih i okolišnih čimbenika. Heritabilitet pokazuje korisnu kvantifikaciju važnosti genetskih faktora. Pod pretpostavkom kako je procijenjeni h^2 pravi odraz parametra populacije, tada je h^2 gornja granica fenotipske varijance objašnjena s linearnim prediktorom (R^2) koji je baziran na DNA markerima, kao što su SNP-ovi, te on nikada u potpunosti ne uzima u obzir sve fenotipske varijacije. Ta gornja granica je ostvariva samo ako su sve genetske varijante koje utječu na svojstvo poznate i ako se njihovi učinci procijenjuju bez pogreške.
2. varijanca objašnjena markerima: SNP-ovi koji su uključeni u „genome-wide“ SNP čipove koriste se za identifikaciju SNP-ova povezanih s kompleksnim svojstvom, obično nisu uzročne varijance za fenotip. Vjerojatnije je kako oni mogu imati

povezanost sa svojstvom zbog veze LD-a s jednom ili više uzročnih varijanti. Kako su SNP-ovi na SNP čipu odabrani zbog oba alela koji su zajednički, oni ne mogu biti u cjelovitom LD-u s uzročnom varijantom koja sadrži jedan rijetki alel. Ako je varijacija generirana uzročnim varijantama tada je potpuno objašnjena genotipiziranim SNP-om. Tada SNP-ovi mogu potencijalno objasniti sve genetske varijacije u svojstvu.

3. pogreške u procijenjenim učincima markera: Učinci SNP-ova na svojstvo moraju se procijeniti iz uzorka konačne veličine, te se učinci procijenjuju pomoću pogrešaka prilikom uzimanja uzoraka. Ako je bilo samo nekoliko lokusa koji su utjecali na svojstvo, bilo bi moguće procijeniti prilično točno njihove učinke, no problem stvara to što je većina kompleksnih svojstava kontrolirana s velikim brojem nepoznatih lokusa (Stahl i sur., 2012.). Stoga, faza otkrivanja procijene može sadržavati ploču s milijun „*genome-wide*“ SNP-ova. Pravi učinci većine SNP-ova su mali, te je zbog toga točnost s kojom se ti učinci procjenjuju niska.
4. statističke metode u „discovery“ uzorku: Predviđanje najmanjeg kvadrata (Kathiresan, 2012.) metoda se obično koristi za predviđanje genetskog rizika. Iako je jednostavno primjenjivo, nema poželjna statistička svojstva, te se proizvoljna p-vrijednost koristi za odabir SNP-ova koji idu u prediktor. Međutim, procijena SNP učinaka jednog po jednog nije optimalan pristup (De Los Campos i sur., 2010.).

Također otkriveni su i neki nedostaci kod analiza:

1. preklapanje potvrđivanja i „*discovery sample*“: Ako je korelacija (R) između fenotipa i jednog SNP-a u populaciji jednaka 0 (tj. ako SNP nije povezan sa svojstvom), očekivana vrijednost kvadratne korelacije procijenjena je iz uzorka veličine N. Dakle, slučajno izabrani „kandidat“, koji nije stvarno povezan, SNP objašnjava 1/N varijacija u bilo kojem uzorku. Obično je 1/N dovoljno mali, pa se o njemu ne brine. Kada je broj SNP-ova u prediktoru veliki, a veličina uzorka mala, tada otkriće R^2 može biti slučajno i može doći do precjenjenja varijante koja je objašnjena prediktorom. Stoga, za procjenu predviđanja R^2 u novom uzorku, jednadžba predviđanja se procjenjuje u discovery sample-u i testira se bez ponovne procjene koeficijenata regresije u uzorku potvrde. Primjena netočnog postupka provjere valjanosti rezultira prekomjernom procjenom točnosti predviđanja.

   Manje očita pogreška je odabrati najviše značajno povezane SNP-ove u uzorku i koristiti ih za procjenu SNP efekata, te testirati njihovu točnost predviđanja u setovima. Zamka SNP selekcije iz uzoraka otkrića i validacije, pojavila se u

nedavnoj studiji koja je izvijestila o genetskom prediktoru autizma (Skafidas i sur., 2014.). Zaobilaženje ovih zamki je u korištenju vanjske potvrde. Kod nekih slučajeva, neovisni skupovi zadataka nisu dostupni, pa je jedina opcija interno križno potvrđivanje. U njemu je važno izbjeći zamke ažuriranja prediktora na temelju rezultata dobivenih iz uzorka za validaciju. Preklapanje u uzorcima može biti provjereno kao dio kontrole kvalitete, procjenom u povezanosti koristeći SNP podatke, no to zahtjeva pristup potpunim genotipskim podacima. Neki od softvera koji to rade su PLINK i GCTA.

2. uzorak valjanosti: Ako je potvrda uzorka uže povezana s otkrivanom populacijom nego sa ciljnom populacijom, tada će točnost predviđanja biti precijenjena. Upozorava se na skriveno srodstvo („cryptic relatedness“), te se može i dalje podići točnost predviđanja kada su poznati bliski srodnici isključeni. Rezultati prikazuju kada je skriveno srodstvo izvan bliskih srodnika izvučeno iz pedigrea, tada se podiže točnost predviđanja. Rješenje za ovu zamku je koristiti konvencionalno nepovezane pojedince (u fazama otkrivanja i provjere valjanosti). Povezanost se može procjeniti iz SNP podataka i tako bliski srodnici mogu biti isključeni na temelju promatranih podataka.
3. sličnost stratifikacije populacije: Jedan od načina na koji predviđanje točnosti može biti precijenjeno ako su „discovery sample“ i predviđanja sadržavali slične uzorke stratifikacije populacije i ako ciljna populacije nije stratifikacijski slična. Pitanje je, treba li se to podizanje točnosti predviđanja promatrati kao nedostatak? A to ovisi o konačnom cilju analize. Ako je cilj procjena točnosti predviđanja koja bi se mogla dostići korištenjem manje strukturirane populacije, onda je nedostatak. Glavno rješenje za probleme povezane sa stratifikacijom populacije su odgovarajuće ancestralne komponente u analizama.
4. očekivanje jednakosti R^2 i h^2: Ponekad se zove SNP ili čip heritabilitet, nepristrana procjena varijance objašnjena s h^2 markerima je postignuta sa sličnosti korelacijskog fenotipa između nekoliko individua s njihovom genotipskom sličnosti baziranom na SNP-u (Yang, 2010.). Predviđanje fenotipa na istom skupu SNP-ova postiglo bi $R^2=h^2$ jedino ako je individualni SNP učinak procijenjen bez greške.

2.9. Pogled na budućnost

Prije gotovo jednog stoljeća, sir Ronald Fisher uspostavio je teoretski napredak, teoriju koja je formirala polje kvantitativne genetike. Od tada, polje kvantitativne genetike bilo je ekstremno produktivno. Međutim, podatci koji se pojavljuju od analiza s prikupljenim velikim setovima podataka, koriste nove molekularno genetičke i genomičke tehnologije koje su bacile sumnju o tome je li sadašnja kvantitativno genetička paradigma dovoljna za rješavanje izazova genetske disekcije varijacije kvantitativnog svojstva. Trenutni modeli su rastegnuti do svojih granica i zahtijevaju znatne prilagodbe kako bi se bavile i objasnile promatranjima. Genetika je budućnosti, no potreban je pomak paradigme kako bi se ostvario sav potencijal genetike u poljoprivredi, stočarstvu, medicini i evolucijskoj biologiji.

Međutim, teško je zanemariti činjenicu kako je istraživanje koje koristi genomske podatke, na mnogo načina, nadmašilo razvoj teorije kvantitativne genetike. Zbog toga je pravovremeno gledati unatrag što se postiglo, dok se pitamo je li izvorna paradigma temelj na kojem će se graditi daljnja budućnost? Hoće li ideje postavljene u to vrijeme, kada nije bilo dostupnih molekularnih podataka, biti prikladne ne samo kvantificiranje doprinosa gena na kvantitativna svojstva, nego i vodeće rješenje za izazove uključene u predviđanje fenotipa individua unutar populacije, kao i razumijevanje genetske arhitekture svojstava iskazanih u istoj individui?

S obzirom na to kako se analize za otkrivanje lokusa koji kontrolira varijancu, mogu lako primjenjivati na postojeće skupine podataka prikupljenih za genome-wide association ili analize povezivanja, može se očekivati uvid u važnosti regulacije genetičke arhitekture za kvantitativna svojstva u bliskoj budućnosti.

Ključ za razvoj novog okvira za budućnost genetike leži u poboljšanom razumijevanju kako genotip-fenotip (GP) mape prikupljaju podatke iz genoma koji su propušteni koristeći postojeću paradigmu. Izazov u budućoj genetici leži u izvlačenju modela potrebnih za izgradnju novog okvira (Nelson i sur., 2013.). Nove tehnologije omogućit će nam fenotip-genotip mapiranje s gustoćom molekularnih markera potrebnih za istodobno identificiranje mnogih genoma koji utječu na varijaciju kvantitativnog svojstva. Znanstvenici počinju tumačiti udruženja u smislu genetskih mreža kroz izgradnju informacija o varijacijama cijelog genoma. To pruža bolji uvid u biološke podloge kvantitativnih svojstava i pleiotropske veze između svojstava. Kako tehnologije napreduju, tako se troškovi smanjuju, te mogu se izvoditi genetske analize na većim uzorcima, s više okolišnih učinaka i s nepristranim uzorkom transkriptoma (Mackay i sur., 2009.).

3. ZAKLJUČAK

Varijabilnosti između individua važne su i interesantne za genetiku i tijek evolucije. Bez varijabilnosti sve jedinke bi bile identične. Različita svojstva na drugačije načine odgovaraju na selekciju, te je veliko pitanje kakav je razvoj nekog svojstva pod evolucijom i promjenama u okolišu. Za istraživanja genetske varijance kod individua koristi se procjena aditivnih učinaka pomoću pedigrea. Promjena genetske varijance ovisna je o mnogim genetskim detaljima, npr. broju lokusa i njihovoj distribuciji, kao i frekvenciji alela. Većinski dio genetske varijance nosi aditivna varijanca.

Aditivna varijanca se pojavljuje zbog gena koji imaju aditivni učinak na neko kvantitativno svojstvo. Ona je važan alat u određivanju evolucijskog potencijala kvantitativnog svojstva od interesa. Prenosi se s generacije na generaciju i očituje se u sličnosti između potomaka i njihovih roditelja. Njena vrijednost je povezana s epistatskom varijancom i drugim utjecajima. Tijekom vremenskog perioda i utjecaja inbridinga, dolazi do promjena nekih epistatskih varijanci u aditivne, te do njenog povećanja. Zbog male aditivne varijance fitnes svojstava, uz individualnu selekciju ne može doći do velikog povećanja fitnesa. No, prisutnost epistatske varijance vodi do manje kovarijance između genotipova individua, kao i uzgojne vrijednosti, te to pomaže održavanju aditivne varijance populacije. Pomoću aditivne varijance procjenjuje se heritabilitet, no tu dolazi do problema izazvanog nemogućnošću odvajanja genotipske varijance od okolišne varijance. U laboratorijskim uvjetima se može smanjiti okolišna varijanca, no to ne daje odgovore za nekontrolirane uvjete prilikom pojave evolucije.

Heritabilitet je mjera kvantitativne genetike koja je zauzela veliki udio studija kvantitativne genetike. Važnost heritabiliteta je u određivanju brzine razvoja fenotipa, kao odgovora na selekciju. Heritabilitet mjeri u kojoj je stopi izražena sličnost između srodnih jedinki u odnosu na nesrodne jedinke iste vrste. Na heritabilitet u nekoj mjeri utječu i okolišni čimbenici. Pojava nedostajućeg heritabiliteta još uvijek nije poznata u cijelosti. Nedostajući heritabilitet se pojavljuje kada dođe do interakcije gen-gen i gen-okoliš. Problem kod procjene heritabiliteta je epigenetika, koja također nije do kraja razjašnjena, a doprinosi fantomskom heritabilitetu. U današnje vrijeme heritabilitet se procjenjuje Progeny testom i Animal modelom. Oba načina se koriste u svrhu uzgoja životinja i dobivanja boljih potomaka.

Kvantitativna genetika se bazira na utjecaju više gena na neko svojstvo. Temelji se na interakciji gena i okoliša. Izumitelji metoda analize kvantitativne genetike su Fisher i Wright, čije se metode i dan danas koriste u različite svrhe. Velika primjena kvantitativne genetike je

bolje razumijevanje njezinih svojstava vezanih uz bolesti i predikciju poželjnih osobina. Veliki napredak u razumijevanju kvantitativnih svojstava je u razvoju genotipizacije i sekvencioniranja. Za analize se koristi QTL mapiranje i SNP markeri.

QTL utječe na kvantitativno svojstvo, njihovo mapiranje se koristi za identifikaciju alela i gena, poboljšanje uzgoja životinja i biljaka, otkivanje rizika od bolesti, te razvoju genetkih markera koji su povezani s istima. Cilj mapiranja je otkrivanje polimorfnih genetskih markera. SNP-ovi su polimorfizmi na genomu, njihova učestalost mora biti veća od 1 % kako bi se smatrali SNP-ovima. Ako je manja od 1 % onda su to točkaste mutacije, te se oni u većoj mjeri koriste kod procjene aditivne i neaditivne varijance od QTL-ova.

U zadnjih nekoliko godina napredak u genetici, te usavršavanje prijašnjih tehnika je bio ekstreman. Nagli razvoj metoda sekvencioniranja okriva nedostatke pri obradi skupova podataka, jer računala nisu u mogućnosti obraditi takve količine podataka, koje su nam potrebne za daljnje analize. Daljnjim napretkom u informatičkom svijetu imati ćemo bolje mogućnosti za daljnje analize velikih skupova podataka.

LITERATURA

- Allendorf, F. W. i Luikart, G. (2009). *Conservation and the genetics of populations*. John Wiley & Sons.
- De Andrade, M. i Amos, C. I. (2000). Ascertainment issues in variance components models. *Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society*, *19*, 333-344.
- Barton, N. H. i Turelli, M. (1987). Adaptive landscapes, genetic distance and the evolution of quantitative characters. *Genetics Research*, *49*, 157-173.
- Barton, N. H. i Turelli, M. (1989). Evolutionary quantitative genetics: how little do we know?. *Annual review of genetics*, *23*, 337-370.
- Barton, N. H. i Keightley, P. D. (2002). Multifactorial genetics: understanding quantitative genetic variation. *Nature Reviews Genetics*, *3*, 11.
- Barton, N. H. i Turelli, M. (1989). Evolutionary quantitative genetics: how little do we know?. *Annual review of genetics*, *23*, 337-370.
- Becker, F., Van El, C. G., Ibarreta, D., Zika, E., Hogarth, S., Borry, P. i Janssens, A. C. J. (2011). Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. *European journal of human genetics*, *19*(S1), S6.
- Boomsma, D., Busjahn, A. i Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature reviews genetics*, *3*, 872.
- Bost, B., Dillmann, C. i de Vienne, D. (1999). Fluxes and metabolic pools as model traits for quantitative genetics. I. The L-shaped distribution of gene effects. *Genetics*, *153*, 2001-2012.
- Brookes, A. J. (1999). The essence of SNPs. *Gene*, *234*, 177-186.
- Brumfield, R. T., Beerli, P., Nickerson, D. A. i Edwards, S. V. (2003). The utility of single nucleotide polymorphisms in inferences of population history. *Trends in Ecology & Evolution*, *18*, 249-256.
- Bryant, E. H., McCommas, S. A. i Combs, L. M. (1986). The effect of an experimental bottleneck upon quantitative genetic variation in the housefly. *Genetics*, *114*, 1191-1211.
- Bulmer, M. G. (1980). *The mathematical theory of quantitative genetics*. Clarendon Press..
- Byrne, P. F., McMullen, M. D., Snook, M. E., Musket, T. A., Theuri, J. M., Widstrom, N. W., ... i Coe, E. H. (1996). Quantitative trait loci and metabolic pathways: genetic

control of the concentration of maysin, a corn earworm resistance factor, in maize silks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*, 8820-8825.

- Cheng, Y., Rachagani, S., Cánovas, A., Mayes, M. S., Tait, R. G., Dekkers, J. C. i Reecy, J. M. (2013). Body composition and gene expression QTL mapping in mice reveals imprinting and interaction effects. *BMC genetics*, *14*, 103.
- Cockerham, C. C. (1984). Additive by additive variance with inbreeding and linkage. *Genetics*, *108*, 487-500.
- Coltman, D. W. (2005). Testing marker-based estimates of heritability in the wild. *Molecular Ecology*, *14*, 2593-2599.
- Coltman, D. W., O'donoghue, P., Jorgenson, J. T., Hogg, J. T., Strobeck, C. i Festa-Bianchet, M. (2003). Undesirable evolutionary consequences of trophy hunting. *Nature*, *426*, 655.
- Conner, J. K. i Hartl, D. L. (2004). *A primer of ecological genetics*. Sinauer Associates Incorporated.
- Darwin, C. (1859). On the origins of species by means of natural selection. *London: Murray*, *247*, 1859.
- de los Campos G., Naya H., Gianola D., Crossa J., Legarra A., Manfredi, E., Weigel. K. i Cotes JM. (2009) Predicting quantitative traits with regression models for dense molecular markers and pedigree. *Genetics* 182: 375–385.
- De Los Campos, G., Gianola, D. i Allison, D. B. (2010). Predicting genetic predisposition in humans: the promise of whole-genome markers. *Nature Reviews Genetics*, *11*, 880.
- de los Campos, G., Hickey, J. M., Pong-Wong, R., Daetwyler, H. D. i Calus, M. P. L. (2012). Whole genome regression and prediction methods applied to plant and animal breeding. *Genetics* 193, 1255–1268.
- De Vries, A. G., Kerr, R., Tier, B. i Long, T. (1994). Gametic imprinting effects on rate and composition of pig growth. *Theoretical and applied genetics*, *88*, 1037-1042.
- DiBattista, J. D., Feldheim, K. A., Garant, D., Gruber, S. H. i Hendry, A. P. (2009). Evolutionary potential of a large marine vertebrate: quantitative genetic parameters in a wild population. *Evolution: International Journal of Organic Evolution*, *63*, 1051-1067.

- Dickerson, G. E. (1947). Composition of hog carcasses as influenced by heritable differences in rate and economy of gain. *Research Bulletin (Iowa Agriculture and Home Economics Experiment Station)*, *28*, 1.
- Eisen, E. J. (1967). Mating designs for estimating direct and maternal genetic variances and direct-maternal genetic covariances. *Canadian Journal of Genetics and Cytology*, *9*, 13-22.
- Falconer, D. S. (1965). Maternal effects and selection response. *Genetics today*, *3*, 774.
- Falconer, D. S. i Mackay, T. F. C. (1996). Introduction to quantitative genetics. Longmans Green, Harlow, Essex, UK. *Introduction to quantitative genetics. 4th ed. Longmans Green, Harlow, Essex, UK.*
- Falconer, R. A. (1981). Introduction to Quantitative Genetics, 2nd Ed. Longman, N.Y.
- Fischer, K., Bot, A. N. M., Zwaan, B. J., i Brakefield, P. M. (2004). Genetic and environmental sources of egg size variation in the butterfly Bicyclus anynana. *Heredity*, *92*, 163-169.
- Fisher, R. A. (1918). 009: The Correlation Between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance.
- Fisher, R.A., (1958). The Genetical Theory of Natural Selection, second ed. Dover Publications, Inc., New York.
- Flint, J. i Mott, R. (2001). Finding the molecular basis of quatitative traits: successes and pitfalls. *Nature Reviews Genetics*, *2*, 437.
- Fu, W. X., Liu, Y., Lu, X., Niu, X. Y., Ding, X. D., Liu, J. F., & Zhang, Q. (2012). A genome-wide association study identifies two novel promising candidate genes affecting Escherichia coli F4ab/F4ac susceptibility in swine. *PLoS One*, *7*, e32127.
- Gengler N., VanVleck LD., MacNeil MD., Misztal I. i Pariacote FA. (1997) Influence of dominance relationships on the estimation of dominance variance with sire-dam subclass effects. *Journal of Animal Science* 75: 2885–2891.
- Goddard M. (2009) Genomic selection: prediction of accuracy and maximisation of long term response. *Genetica* 136: 245–257.
- Golan, D. i Rosset, S. (2011). Accurate estimation of heritability in genome wide studies using random effects models. *Bioinformatics*, *27*, i317-i323.
- Gonen, H., Bercovich, B., Orian, A., Carrano, A., Takizawa, C., Yamanaka, K., ... & Ciechanover, A. (1999). Identification of the ubiquitin carrier proteins, E2s, involved in

signal-induced conjugation and subsequent degradation of IκBα. *Journal of Biological Chemistry*, *274*, 14823-14830.

- Goodnight, C. J. (1988). Epistasis and the effect of founder events on the additive genetic variance. *Evolution*, *42*, 441-454.
- Guo G, Lund MS, Zhang Y, Su G (2010) Comparison between genomic predictions using daughter yield deviation and conventional estimated breeding value as response variables. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 127: 423– 432.
- Hamilton, M. (2011). *Population genetics*. John Wiley & Sons.
- Harris, B. L., & Johnson, D. L. (2010). Genomic predictions for New Zealand dairy bulls and integration with national genetic evaluation. *Journal of dairy science*, 93, 1243-1252.
- Hayes B, Goddard M (2010) Genome-wide association and genomic selection inanimal breeding. *Genome* 53: 876–883.
- Hayes BJ, Bowman PJ, Chamberlain AJ, Goddard ME (2009) Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *Journal of Dairy Science* 92: 433–443.
- Hayes BJ, Visscher PM, Goddard ME (2009) Increased accuracy of artificial selection by using the realized relationship matrix. *Genetics Research* 91: 47–60.
- Heffner, E. L., Sorrells, M. E. & Jannink, J. L. (2009).Genomic selection for crop improvement. *Crop Science* 49, 1–12.
- Henderson CR (1985) Best linear unbiased prediction of nonadditive genetic merits in noninbred populations. *Journal of Animal Science* 60: 7.
- Hill, W. G. (2010). Understanding and using quantitative genetic variation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *365*, 73-85.
- Hill, W. G., Goddard, M. E. i Visscher, P. M. (2008). Data and theory point to mainly additive genetic variance for complex traits. *PLoS genetics*, *4*, e1000008.
- Hill, W. G. (1982). Predictions of response to artificial selection from new mutations. *Genetics Research*, *40*, 255-278.
- Hill, W. G. i Rasbash, J. (1986). Models of long term artificial selection in finite population. *Genetics Research*, *48*, 41-50.
- Hu, X. S. i Li, B. (2006). Additive genetic variation and the distribution of QTN effects among sites. *Journal of theoretical biology*, 243, 76-85.

- International Schizophrenia Consortium. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, *460*, 748.
- J Mayhew, A. i Meyre, D. (2017). Assessing the heritability of complex traits in humans: methodological challenges and opportunities. *Current genomics*, 18, 332-340.
- Jiang L, Liu J, Sun D, Ma P, Ding X, et al. (2010) Genome wide association studies for milk production traits in Chinese Holstein population. *PLoS One 5*: e13661.
- Jones, O. R. i Wang, J. (2010). Molecular marker-based pedigrees for animal conservation biologists. *Animal Conservation*, *13*, 26-34.
- Keightley, P. D. (1989). Models of quantitative variation of flux in metabolic pathways. *Genetics*, *121*, 869-876.
- Kempthorne, O. (1955). The theoretical values of correlations between relatives in random mating populations. *Genetics*, *40*, 153.
- Koch, R. M. and R. T. Clark. (1955). Genetic and environmental relationships among economic characters in beef cattle. IlL Evaluating maternal environment. J. Anita. Sci. 14:979.
- Kruuk, L. E. (2004). Estimating genetic parameters in natural populations using the 'animal model'. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *359*, 873-890.
- Lawson, H. A., Cheverud, J. M. i Wolf, J. B. (2013). Genomic imprinting and parent-of-origin effects on complex traits. *Nature Reviews Genetics*, *14*, 609.
- Letina, S. (2007). Porodična studija emocionalne inteligencije. *Neobjavljeni diplomski rad. Zagreb: Odsjek za psihologiju Filozofskog fakulteta u Zagrebu*.
- Lewontin, R. C. (1974). *The genetic basis of evolutionary change* (Vol. 560). New York: Columbia University Press.
- Lin, J., Handschin, C. i Spiegelman, B. M. (2005). Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell metabolism*, *1*, 361-370.
- Liu, Z. (2007). Single nucleotide polymorphism (SNP). In *Aquaculture genome technologies* (pp. 59-72). Blackwell USA.
- Lopes, M. S., Bastiaansen, J. W., Janss, L., Knol, E. F. i Bovenhuis, H. (2015). Estimation of additive, dominance, and imprinting genetic variance using genomic data. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, g3-115.

- Lund MS, de Ross SP, de Vries AG, Druet T, Ducrocq V, et al. (2011) A common reference population from four European Holstein populations increases reliability of genomic predictions. *Genet Sel Evol* 43: 43.
- Lund MS, Sahana G, de Koning DJ, Su G, Carlborg O ¨ (2009) Comparison of analyses of the QTLMAS XII common dataset. I: Genomic selection. BMC Proceedings 3: s1.
- Lynch M, Walsh B (1998) *Genetics and analysis of quantitative traits*. Sunderland, MA: Sinauer Associates
- Mackay, T. F. (2001). Quantitative trait loci in Drosophila. *Nature Reviews Genetics*, *2*, 11.
- Mackay, T. F., Stone, E. A. i Ayroles, J. F. (2009). The genetics of quantitative traits: challenges and prospects. *Nature Reviews Genetics*, *10*, 565.
- Mackay, T. F. (2004). Genetic dissection of quantitative traits. *The evolution of population biology. Cambridge University Press, Cambridge*, 51-73.
- Maes, H. H., Neale, M. C., & Eaves, L. J. (1997). Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behavior genetics*, 27, 325-351.
- Martos, S. N., Tang, W. Y. i Wang, Z. (2015). Elusive inheritance: Transgenerational effects and epigenetic inheritance in human environmental disease. *Progress in biophysics and molecular biology*, *118*, 44-54.
- Mayr, E. (1954). Change of genetic environment and evolution.
- Mayr, E. (1982). *The growth of biological thought: Diversity, evolution, and inheritance*. Harvard University Press.
- Byrne, P. F., McMullen, M. D., Snook, M. E., Musket, T. A., Theuri, J. M., Widstrom, N. W., ... & Coe, E. H. (1996). Quantitative trait loci and metabolic pathways: genetic control of the concentration of maysin, a corn earworm resistance factor, in maize silks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*, 8820-8825.
- Meuwissen THE (2009) Accuracy of breeding values of 'unrelated' individuals predicted by dense SNP genotyping. *Genetics Selection Evolution* 41: 35.
- Meuwissen THE, Hayes BJ, Goddard ME (2001) Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157: 1819–1829.
- Middleton, S. E., Shadbolt, N. R. i De Roure, D. C. (2004). Ontological user profiling in recommender systems. *ACM Transactions on Information Systems (TOIS)*, *22*, 54-88.

- Mitchell-Olds, T. (1995). The molecular basis of quantitative genetic variation in natural populations. *Trends in ecology & evolution*, *10*, 324-328.
- Morin, P. A., Luikart, G. i Wayne, R. K. (2004). SNPs in ecology, evolution and conservation. *Trends in Ecology & Evolution*, *19*, 208-216.
- Nelson, R. M., Pettersson, M. E. i Carlborg, Ö. (2013). A century after Fisher: time for a new paradigm in quantitative genetics. *Trends in Genetics*, *29*, 669-676.
- Nielsen, R., Williamson, S., Kim, Y., Hubisz, M. J., Clark, A. G. i Bustamante, C. (2005). Genomic scans for selective sweeps using SNP data. *Genome research*, *15*, 1566-1575.
- Norris D, Varona L, Ngambi JW, Visser DP, Mbajiorgu CA, et al. (2010) Estimation of the additive and dominance variances in SA Duroc pigs. *Livestock Science* 131: 144–147.
- Palucci V, Schaeffer LR, Miglior F, Osborne V (2007) Non-additive genetic effects for fertility traits in Canadian Holstein cattle. *Genetics Selection Evolution* 39: 181–193.
- Pettersson M, Besnier F, Siegel PB, Carlborg O (2011) Replication and explorations of high-order epistasis using a large advanced intercross line pedigree. *PLoS Genet 7*: e1002180.
- Powell, J. E., Henders, A. K., McRae, A. F., Kim, J., Hemani, G., Martin, N. G., ... & Visscher, P. M. (2013). Congruence of additive and non-additive effects on gene expression estimated from pedigree and SNP data. *PLoS genetics*, *9*, e1003502.
- Reddon, H., Guéant, J. L. i Meyre, D. (2016). The importance of gene–environment interactions in human obesity. *Clinical Science*, *130*, 1571-1597.
- REEVE, J. P. (2000). Predicting long-term response to selection. *Genetics Research*, *75*, 83-94.
- Rijsdijk, F. V. i Sham, P. C. (2002). Analytic approaches to twin data using structural equation models. *Briefings in bioinformatics*, *3*, 119-133.
- Ritland, K. (2000). Detecting inheritance with inferred relatedness in nature. *Adaptive genetic variation in the wild. Oxford University Press, Oxford*, 187-199.
- Robertson, A. (1952). The effect of inbreeding on the variation due to recessive genes. *Genetics*, *37*, 189.
- Robertson, A. (1967). The nature of quantitative genetic variation. *Heritage from Mendel*, 265-280.

- Roff, D. (2003, January). Evolutionary quantitative genetics: Are we in danger of throwing out the baby with the bathwater?. In *Annales Zoologici Fennici* (Vol. 40, No. 4, pp. 315-320). Finnish Zoological and Botanical Publishing Board.
- Sahana G, Mailund T, Lund MS, Guldbrandtsen B (2011) Local genealogies in a linear mixed model for genome-wide association mapping in complex pedigreed populations. *PLoS One 6*: e27061.
- Schaid, D. J., Guenther, J. C., Christensen, G. B., Hebbring, S., Rosenow, C., Hilker, C. A., ... & Thibodeau, S. N. (2004). Comparison of microsatellites versus single-nucleotide polymorphisms in a genome linkage screen for prostate cancer–susceptibility loci. *The American Journal of Human Genetics*, *75*, 948-965.
- Sgrò, C. M. i Blows, M. W. (2003). Evolution of additive and nonadditive genetic variance in development time along a cline in Drosophila serrata. *Evolution*, 57, 1846-1851.
- Singh, V. i Singh, K. (2018). Additive Genetic Variance.
- Skafidas, E., Testa, R., Zantomio, D., Chana, G., Everall, I. P. i Pantelis, C. (2014). Predicting the diagnosis of autism spectrum disorder using gene pathway analysis. *Molecular psychiatry*, *19*, 504.
- Slatkin, M. (2009). Epigenetic inheritance and the missing heritability problem. *Genetics*, *182*, 845-850.
- Sorrentino, R., Potolicchio, I., Ferrara, G. B. i Tosi, R. (1992). A new approach to HLA-DPB1 typing combining DNA heteroduplex analysis with allele-specific amplification and enzyme restriction. *Immunogenetics*, *36*, 248-254.
- Stahl, E. A., Wegmann, D., Trynka, G., Gutierrez-Achury, J., Do, R., Voight, B. F., ... & Kathiresan, S. (2012). Bayesian inference analyses of the polygenic architecture of rheumatoid arthritis. *Nature genetics*, *44*, 483.
- Stinchcombe, J. R. i Hoekstra, H. E. (2008). Combining population genomics and quantitative genetics: finding the genes underlying ecologically important traits. *Heredity*, *100*, 158.
- Stranden I, Garrick DJ (2009) Technical note: Derivation of equivalent computing algorithms for genomic predictions and reliabilities of animal merit. *J Dairy Sci 92*: 2971–2975.

- Su G, Guldbrandtsen B, Gregersen VR, Lund MS (2010) Preliminary investigation on reliability of genomic estimated breeding values in the Danish Holstein population. *Journal of Dairy Science 93*: 1175–1183.
- Su, G., Christensen, O. F., Ostersen, T., Henryon, M. i Lund, M. S. (2012). Estimating additive and non-additive genetic variances and predicting genetic merits using genome-wide dense single nucleotide polymorphism markers. *PloS one*, *7*, e45293.
- Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V. K., Mukherjee, S., Ebert, B. L., Gillette, M. A., ... & Mesirov, J. P. (2005). Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*, 15545-15550.
- Syvänen, A. C. (2001). Accessing genetic variation: genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nature Reviews Genetics*, *2*, 930.
- Tenesa, A. i Haley, C. S. (2013). The heritability of human disease: estimation, uses and abuses. *Nature Reviews Genetics*, *14*, 139.
- Thalamuthu, A., Mukhopadhyay, I., Ray, A. i Weeks, D. E. (2005, December). A comparison between microsatellite and single-nucleotide polymorphism markers with respect to two measures of information content. In *BMC genetics* (Vol. 6, No. 1, p. S27). BioMed Central.
- Turelli, M. (1984). Heritable genetic variation via mutation-selection balance: Lerch's zeta meets the abdominal bristle. *Theoretical population biology*, *25*, 138-193.
- Turelli, M. (1988). Phenotypic evolution, constant covariances, and the maintenance of additive variance. *Evolution*, *42*, 1342-1347.
- Unger, F. (1852). *Versuch einer geschichte der pflanzenwelt*. W. Braumüller.
- Van Vleck, L. D. (1970). Index selection for direct and maternal genetic components of economic traits. *Biometrics*, 477-483.
- VanRaden PM (2008) Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. *Journal of Dairy Science 91*: 4414–4423.
- VanRaden PM, Sullivan PG (2010) International genomic evaluation methods for dairy cattle. *Genetics Selection Evolution 42*: 7.
- Vignal, A., Milan, D., SanCristobal, M. i Eggen, A. (2002). A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. *Genetics Selection Evolution*, *34*, 275.

- Visscher, P. M., Brown, M. A., McCarthy, M. I. i Yang, J. (2012). Five years of GWAS discovery. *The American Journal of Human Genetics*, *90*, 7-24.
- Visscher, P. M., Hill, W. G. i Wray, N. R. (2008). Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. *Nature reviews genetics*, *9*, 255.
- Visscher, P. M., Medland, S. E., Ferreira, M. A., Morley, K. I., Zhu, G., Cornes, B. K., ... & Martin, N. G. (2006). Assumption-free estimation of heritability from genome-wide identity-by-descent sharing between full siblings. *PLoS genetics*, *2*, e41.
- Vitezica, Z. G., L. Varona, and A. Legarra, (2013) On the additive and dominant variance and covariance of individuals within the genomic selection scope. *Genetics* 195: 1223–1230.
- Waldmann, P. (2001). Additive and non-additive genetic architecture of two different-sized populations of Scabiosa canescens. *Heredit,y)*, *86*, 648-657.
- Wallace, A. R. (1923). Darwinism: An Exposition of the Theory of Natural Selection with Some of its Applications. Macmillan and Co., London.
- Wang, J. L. (2002). An estimator for pairwise relatedness using molecular markers. *Genetics 160*:1203–1215.
- Wang, R. S., Wu, L. Y., Li, Z. P. i Zhang, X. S. (2005). Haplotype reconstruction from SNP fragments by minimum error correction. *Bioinformatics*, *21*, 2456-2462.
- Willcox, B. J., Donlon, T. A., He, Q., Chen, R., Grove, J. S., Yano, K., ... & Curb, J. D. (2008). FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
- Willham, R. L. (1963). The covariance between relatives for characters composed of components contributed by related individuals. *Biometrics*, 18-27.
- Wilson, A. J., Reale, D., Clements, M. N., Morrissey, M. M., Postma, E., Walling, C. A., ... & Nussey, D. H. (2010). An ecologist's guide to the animal model. *Journal of Animal Ecology*, *79*, 13-26.
- Wright, S. (1921). Systems of mating. Parts I–V. *Genetics* 6, 111–178.
- Wright, S., (1969). Evolution and the Genetics of Populations. Vol. 2. The Theory of Gene Frequencies. The University of Chicago Press, Chicago.
- Yang, J., Benyamin, B., McEvoy, B. P., Gordon, S., Henders, A. K., Nyholt, D. R., ... & Goddard, M. E. (2010). Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nature genetics*, *42*, 565.

- Zhang, X. S. i Hill, W. G. (2002). Joint effects of pleiotropic selection and stabilizing selection on the maintenance of quantitative genetic variation at mutation-selection balance. *Genetics*, *162*, 459-471.
- http://angusnz.com/cattle/progeny-tests/ (zadnje pristupljeno 28.08.)
- http://starfieldsholistichealthcare.blogspot.com/2015/11/single-nucleotide-polymorphism.html ((zadnje pristupljeno 28.08.)
- https://msu.edu/course/plb/849/Conner/ConnerHartlCh4.pdf (zadnje pristupljeno 26.08.)
- https://press.princeton.edu/titles/10282.html (zadnje pristupljeno 27.08.)
- https://www.benchfly.com/blog/wpcontent/uploads/2010/01/Drosophila.jpg (zadnje pristupljeno 25.08.)
- https://www.biology-online.org/dictionary/Phenotype (zadnje pristupljeno 23.08.)
- https://www.encyclopedia.com/science/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/phenotype-and-phenotypic-variation (zadnje pristupljeno 23.08.)
- https://www.nature.com/scitable/topicpage/quantitative-trait-locus-qtl-analysis-53904 (zadnje pristupljeno 28.08.)

ŽIVOTOPIS AUTORA

Rođena sam 06. kolovoza 1994. godine u Zagrebu. Pohađala sam OŠ „Davorin Trstenjak“ i nakon toga sam upisala Prirodoslovnu školu „Vladimir Prelog“, smjer Ekološki tehničar. Maturirala sam 2013. godine, te nakon srednje škole upisujem preddiplomski studij Agronomskog fakulteta u Zagrebu, smjer Agroekologija. Nakon završetka preddiplomskog studija, 2016. godine upisujem diplomski studij Genetika i oplemenjivanje životinja. Bavim se aktivno jahanjem 14 godina, sudjelujem na natjecanjima iz dresurnog i preponskog jahanja. Radim u športskom dućanu Decathlon. Poznavanje engleskog jezika B razine.