

Podstawy genetyki 4

Dziedziczenie wieloczynnikowe



Odziedziczalność

- Za każdy fenotyp odpowiada interakcja genotypu ze środowiskiem
- Odziedziczalność: **proporcja zmienności fenotypowej wyjaśnianej zmiennością genetyczną w populacji**
 - badania bliźniąt
 - monozygotyczne (MZ) vs. dizygotyczne (DZ)
 - agregacja rodzinna
 - częstość objawów u krewnych I stopnia przewyższa obserwowaną u dalszych krewnych i osób niespokrewnionych

Nieporozumienia dotyczące odziedziczalności

- Nie jest to miara udziału cech dziedzicznych w fenotypie
 - jest to miara udziału cech dziedzicznych w zmienności fenotypu

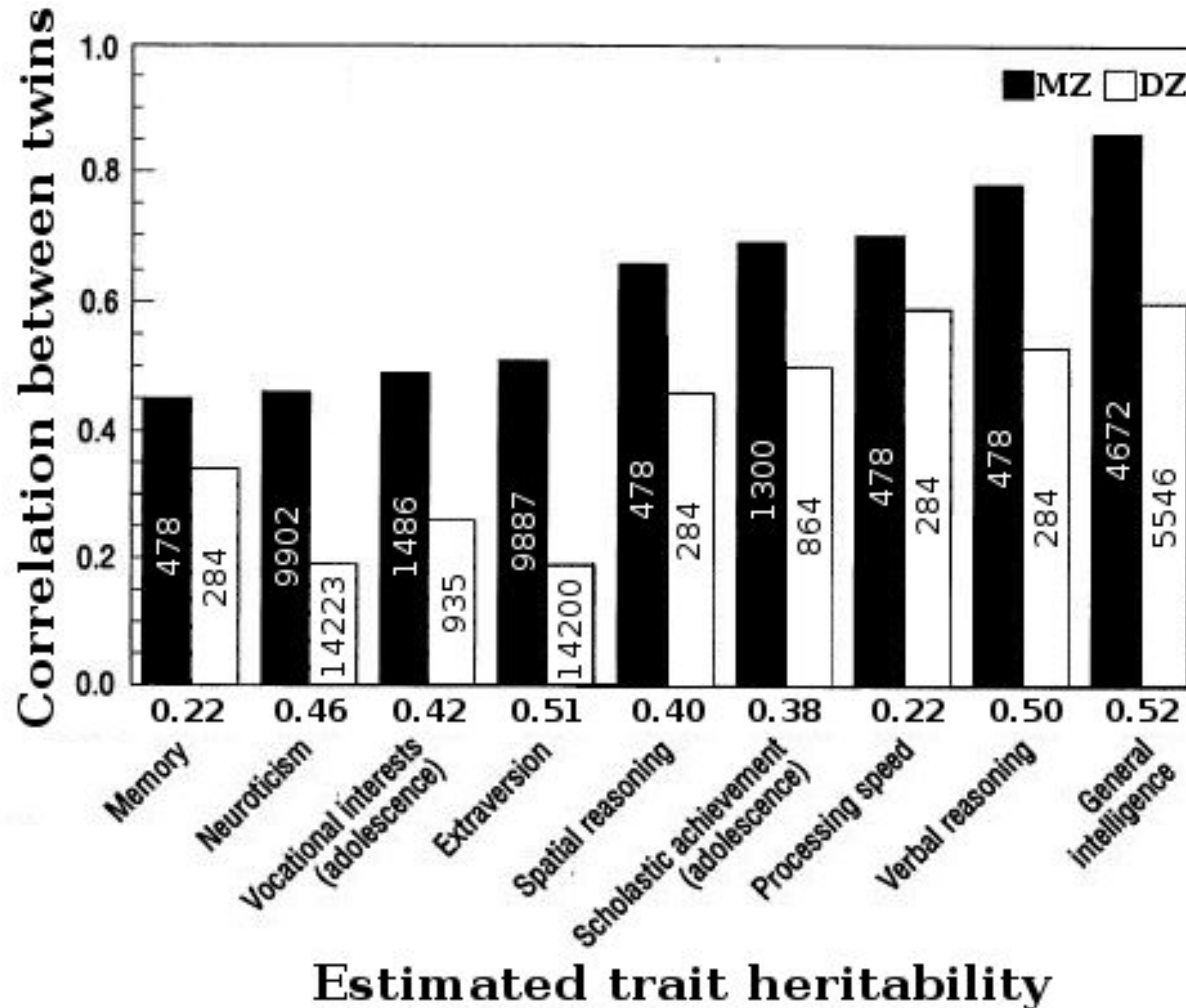
Nieporozumienia dotyczące odziedziczalności

- Nie jest to miara podobieństwa potomstwa i rodziców
 - np. typowe choroby autosomalne recesywne: chore dzieci zdrowych rodziców, 100% odziedziczalność

Nieporozumienia dotyczące odziedziczalności

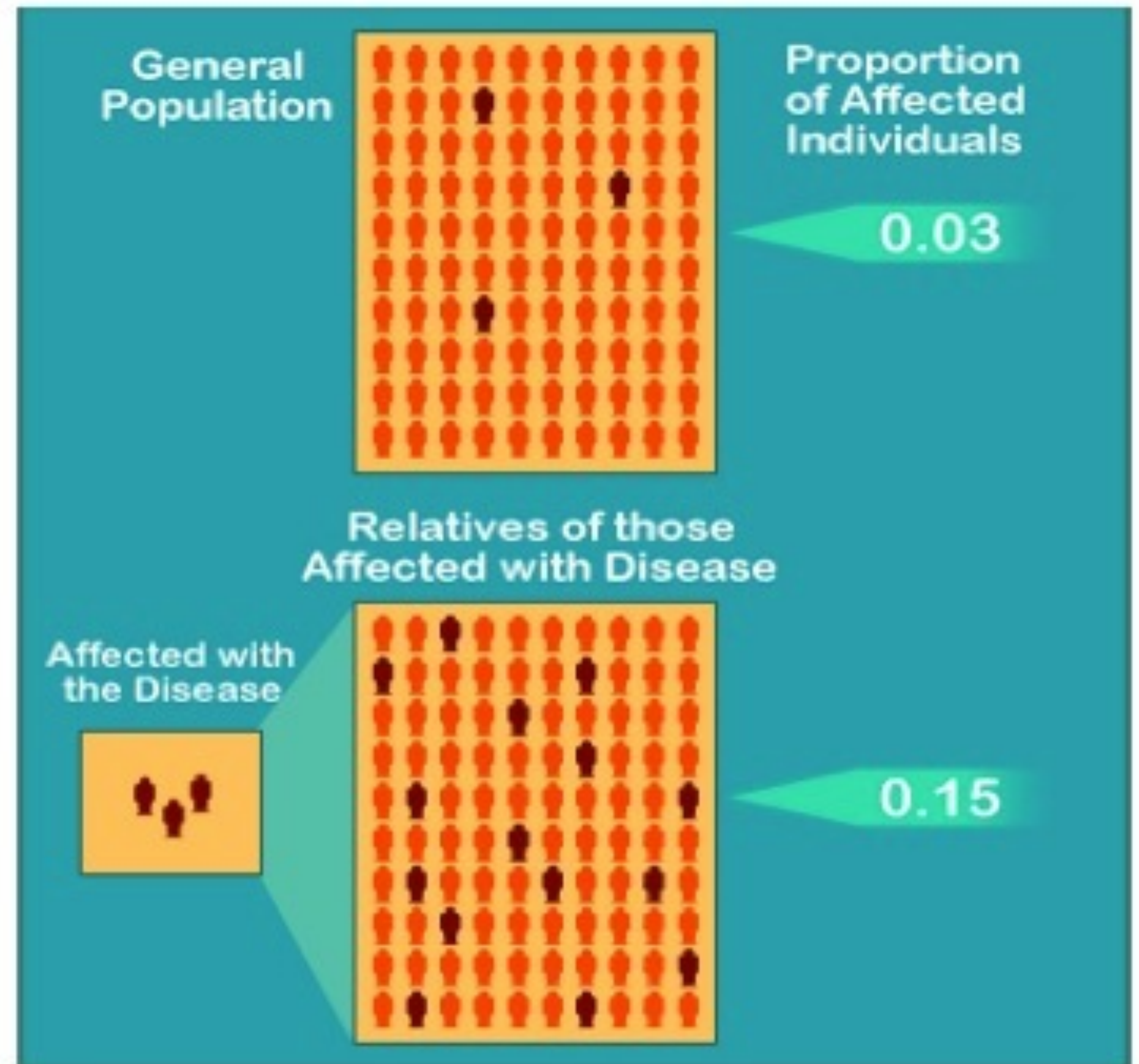
- Nie jest to własność cechy
 - zależy od struktury populacji, środowiska itp.
- W populacji jednolitej genetycznie (klony) całość zmienności cechy jest spowodowana zmianami środowiska - 0% odziedziczalności

Badania bliźniąt - przykład



Agregacja rodzinna

- Czy prawdopodobieństwo wystąpienia cechy jest znacząco wyższe u bliskich krewnych osób mających tę cechę w stosunku do całej populacji



Agregacja rodzinna

- Choroby afektywne (ostre cykliczne zaburzenia nastroju)
 - jednobiegunowa (epizody depresyjne)
 - dwubiegunowa (epizody maniakalne i depresyjne)

Aggregacja rodzinna

- Choroba jednobiegunowa
 - ryzyko w populacji ~3 % (mężczyźni) ~5-9% (kobiety)
 - krewni I stopnia osoby chorej – ryzyko ~10%
 - stosunkowo mała odziedziczalność
- Choroba dwubiegunowa
 - ryzyko w populacji ~1%
 - krewni I stopnia osoby chorej – ryzyko ~ 20%
 - istotna odziedziczalność

Odziedziczalność i ewolucja

- Tylko cechy o istotnej odziedziczalności podlegają ewolucji biologicznej!
- Cechy, których zmienność zależy głównie od środowiska, nawet jeżeli wpływają na dostosowanie (sukces reprodukcyjny) nie będą podlegać ewolucji przez dobór naturalny.
- Analizując ewolucyjne pochodzenie cech behawioralnych (np. w psychologii ewolucyjnej) albo planując selekcję w hodowli, należy upewnić się, że zmienność danej cechy zależy w dużym stopniu od zmienności genów (odziedziczalność)!

Cechy wieloczynnikowe

- Choroby jednogenowe są rzadkie lub bardzo rzadkie
- Jednogenowych cech zmienności prawidłowej jest bardzo niewiele
- Podstawą do zrozumienia i przewidywania fenotypu (prawidłowego i chorób) u człowieka są cechy wieloczynnikowe
 - np. nowotwory (nie dziedziczne)
 - choroby serca i układu naczyniowego
 - cukrzyca
 - choroby psychiczne
 - prawidłowa zmienność fenotypowa
 - behavior

Cechy wieloczynnikowe a mendlowskie

Mendlowskie	Wieloczynnikowe
Proste dziedziczenie, allele pojedynczych genów, wysoka penetracja	Złożone dziedziczenie: wiele czynników (genetycznych i środowiskowych), każdy z nich osobno ma niską penetrację
Mutacja <u>powoduje</u> chorobę	Polimorfizmy genów wpływają na ryzyko (zwiększają albo zmniejszają)
Badanie: analiza sprzężeń, sekwencjonowanie	Badanie: metody statystyczne, głównie nieparametryczne
Rzadkie choroby	Wiele częstych chorób i cech prawidłowych

Penetracja allelu

- Prawdopodobieństwo wystąpienia fenotypu przy wystąpieniu danego allelu w genotypie
- Przykłady:
 - choroba Huntingtona: penetracja 100% - każdy, kto odziedziczy zmutowany allel zachoruje
 - zespół Li-Fraumeni: u 70% osób, które odziedziczą mutację wystąpią (wcześnie) pewne nowotwory

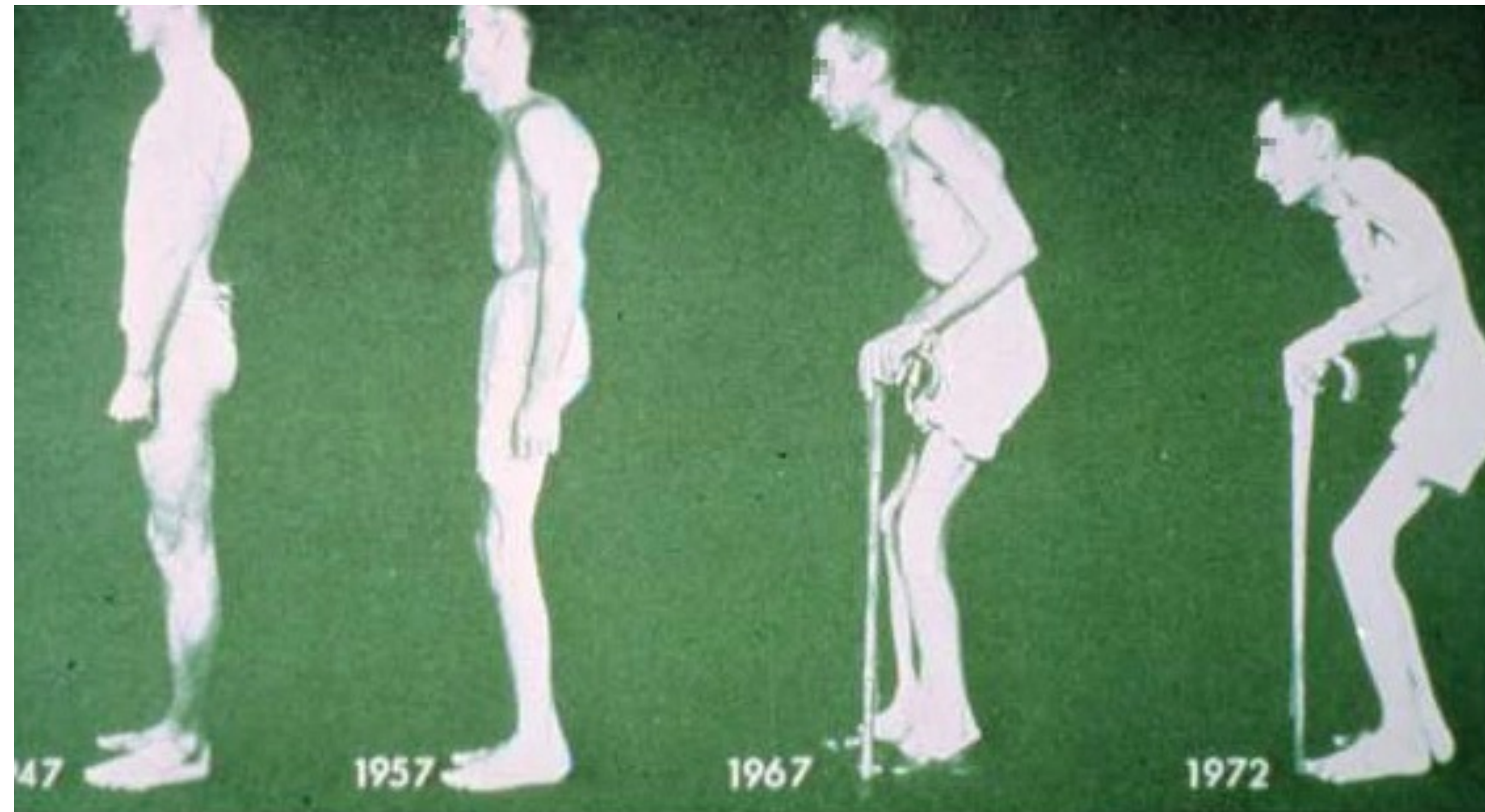
Asocjacja

- Nieprzypadkowe współwystępowanie czynników (alleli i fenotypów) na poziomie populacji - korelacja
 - Czy zawsze asocjacja oznacza zależność przyczynową?
 - Czy każda asocjacja ma wartość diagnostyczną?
 - Czy asocjacja odkrywa “gen na”?

Asocjacja

- Typowe badania asocjacyjne: określony wariant danego genu zwiększa/zmniejsza ryzyko choroby X
- Błędne interpretacje:
 - To nie znaczy, że każdy z tym wariantem zachoruje!
 - To nie znaczy, że na podstawie zbadania tego wariantu można powiedzieć, że ktoś zachoruje!
 - To nie znaczy, że mechanizm choroby w jakikolwiek sposób jest powiązany z tym genem.

Zesztywniające zapalenie stawów



Asocjacja - przykład

HLA-B27 i choroby autoimmunologiczne, np. zeszywniające zapalenie stawów

	Chorzy	Zdrowi	
HLA-B27 +	90	1000	Ryzyko 8%
HLA-B27 -	10	9000	Ryzyko 0,11%

test statystyczny Fishera: $p \approx 2 \cdot 10^{-76}$ - bardzo wysoka istotność

Zeszytniające zapalenie stawów i HLA-B27

- Jedna z najmocniejszych znanych asocjacji
 - ryzyko wzrasta około 80x
 - $p \approx 2 \cdot 10^{-76}$
- Prawdopodobnie jest związek przyczynowy (choroba autoimmunologiczna i układ odpornościowy)
- Ale nadal posiadanie allelu HLA-B27 nie oznacza, że choroba na pewno wystąpi (wystąpi u ~8% ludzi z HLA-B27)

Geny na...?

- Asocjacje są błędnie przedstawiane jako mutacje sprawcze
- To tylko korelacja - czynnik ryzyka
- Na tej podstawie tworzone są komercyjne testy

Odkryto gen odpowiedzialny za choroby psychiczne

rik, IAR

2009-11-26, ostatnia aktualizacja 2009-11-26 17:15

Naukowcy odkryli gen odpowiedzialny za skłonności do chorób psychicznych. Z badań przeprowadzonych na uniwersytecie w Edynburgu wynika, że ABCA13 jest częściowo nieaktywny u pacjentów cierpiących między innymi na schizofrenię, depresję i chorobę afektywną dwubiegunową.



Fot. Jarosław Kubalski / AG

Gen reguluje te funkcje mózgu, które są zaburzone u osób chorych psychicznie. Naukowcy z Edynburga są przekonani, że to odkrycie jest przełomowe w rozumieniu przyczyn schorzeń psychicznych.

Może też pomóc w opracowaniu nowych leków i metod terapii. Odkrycie jest owocem pracy międzynarodowej grupy badawczej na uniwersytecie w Edynburgu. Naukowcy przebadali 2 tysiące pacjentów z zaburzeniami psychicznymi i taką samą liczbę zdrowych osób.

ZOBACZ TAKŻE

- [Likwidują ośrodek. Co się stanie z chorymi?](#)
- [Z zaburzeniami psychicznymi częściej w szpitalu](#)

Alert24: Wyślij nam newsa, zdjęcia albo wideo! | SMS/MMS 605242424 | Czekają nagrody

Ocena:  12 głosów

Najświeższe wiadomości w Twojej komórce [m.Gazeta.pl](#)

Geny na ...?

BBC News Sport Weather Capital TV Radio More... Search BBC News

NEWS **LIVE BBC NEWS CHANNEL**

Page last updated at 10:13 GMT, Thursday, 26 November 2009

E-mail this to a friend Printable version

'Mental illness gene' discovered by Scots scientists

Scientists have discovered a gene which may help explain the causes of mental illness.

The ABCA13 gene is partially inactive in patients with severe psychological conditions such as schizophrenia, bipolar disorder and depression.

It is hoped that identifying genes which make people more likely to develop psychiatric illness may lead to new treatments being developed.



The discovery could lead to new treatments being developed

SEE ALSO

- ▶ 'Doctors should stop pushing drugs at depressed people'
25 Nov 09 | Health
- ▶ Physical problems 'often mental'
14 Oct 09 | Health

RELATED BBC LINKS

- ▶ Mental Health
- ▶ Headroom

RELATED INTERNET LINKS

- ▶ Edinburgh University

News Front Page



Africa

Americas

Asia-Pacific

Europe

Middle East

South Asia

UK

- England
- Northern Ireland
- Scotland**
- Wales
- UK Politics
- Education

A w rzeczywistości...

Copyright © 2009 The American Society of Human Genetics. All rights reserved.
The American Journal of Human Genetics, 25 November 2009
doi:10.1016/j.ajhg.2009.11.003

ARTICLE

A Cytogenetic Abnormality and Rare Coding Variants Identify *ABCA13* as a Candidate Gene in Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression

Abstract

Schizophrenia and bipolar disorder are leading causes of morbidity across all populations, with heritability estimates of ~80% indicating a substantial genetic component. Population genetics and genome-wide association studies suggest an overlap of genetic risk factors between these illnesses but it is unclear how this genetic component is divided between common gene polymorphisms, rare genomic copy number variants, and rare gene sequence mutations. We report evidence that the lipid transporter gene *ABCA13* is a susceptibility factor for both schizophrenia and bipolar disorder. After the initial discovery of its disruption by a chromosome abnormality in a person with schizophrenia, we resequenced *ABCA13* exons in 100 cases with schizophrenia and 100 controls. Multiple rare coding variants were identified including one nonsense and nine missense mutations and compound heterozygosity/homozygosity in six cases. Variants were genotyped in additional schizophrenia, bipolar, depression ($n > 1600$), and control ($n > 950$) cohorts and the frequency of all rare variants combined was greater than controls in schizophrenia (OR = 1.93, $p = 0.0057$) and bipolar disorder (OR = 2.71, $p = 0.00007$). The population attributable risk of these mutations was 2.2% for schizophrenia and 4.0% for bipolar disorder. In a study of 21 families of mutation carriers, we genotyped affected and unaffected relatives and found significant linkage (LOD = 4.3) of rare variants with a phenotype including schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. These data identify a candidate gene, highlight the genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and depression, and suggest that rare coding variants may contribute significantly to risk of these disorders.

Ryzyko wzrasta 2-3-krotnie
Ryzyko w populacji: 2-4%
 $p=0,0057 - 0,00007$

Dla porównania

HLA-B27 i choroby autoimmunologiczne, np. zeszywniające zapalenie stawów

	Chorzy	Zdrowi
HLA-B27 +	90	1000
HLA-B27 -	10	9000

Ryzyko 8%

Ryzyko 0,11%

$$p \approx 2 \cdot 10^{-76}$$

$$OR = \frac{\frac{90}{1000}}{\frac{10}{9000}} = 81$$

Interpretacje

- “Ryzyko wzrasta trzykrotnie”, “ryzyko wzrasta o 200%
 - Z 30% do 90% - ważne
 - Z 0,1% do 0,3% - ????
- Porada praktyczna - testy genetyczne są cennym narzędziem w ręku lekarza.
 - test zlecony przez lekarza i przez niego interpretowany - warto
 - test komercyjny oferowany bezpośrednio odbiorcy - nie warto!

Talent

Jakie zdolności zapisane są w Twoim DNA, w jakim kierunku się doskonalić? Poznaj swój potencjał – sprawdź, jaki talent masz w genach.

690 zł

ZOBACZ WIĘCEJ

Dla Niej

Poznaj tajemnice swoich genów i wykorzystaj je, aby żyć jeszcze lepiej. Bądź sobą – bądź szczęśliwa.

970 zł

ZOBACZ WIĘCEJ

Zrobiliście listę noworocznych postanowień? Genetycy tłumaczą, dlaczego ich nie dotrzymacie

Dostępne badania:

- * **cięża** - pokazuje predyspozycje genetyczne w zakresie przyswajania witamin: kwasu foliowego i witaminy D. To składniki ważne dla matki i dziecka,
- * **otyłość** - przeznaczone zarówno dla osób, które borykają się z problemem nadwagi, jak i tych, które chciałyby jej uniknąć. Sprawdza genetyczne predyspozycje do zaburzeń metabolizmu lub złych nawyków żywieniowych,
- * **stres** - wskazane dla każdego, kto chce sprawdzić swoje predyspozycje do radzenia sobie ze stresem,
- * **talent** - dla każdego, kto chce poznać i zrozumieć otrzymane w genach predyspozycje fizyczne, psychiczne lub intelektualne,

Ważne!!

- Asocjacja to nie jest “gen na...”!
- Czynniki ryzyka nie mają zwykle znaczenia diagnostycznego
 - Zależnie od częstości w populacji (dla rzadkich – mniej)
 - Może być przydatny w diagnostyce różnicowej
- Zawsze należy analizować asocjację na tle ogólnego ryzyka w populacji, jakie są wartości bezwzględne

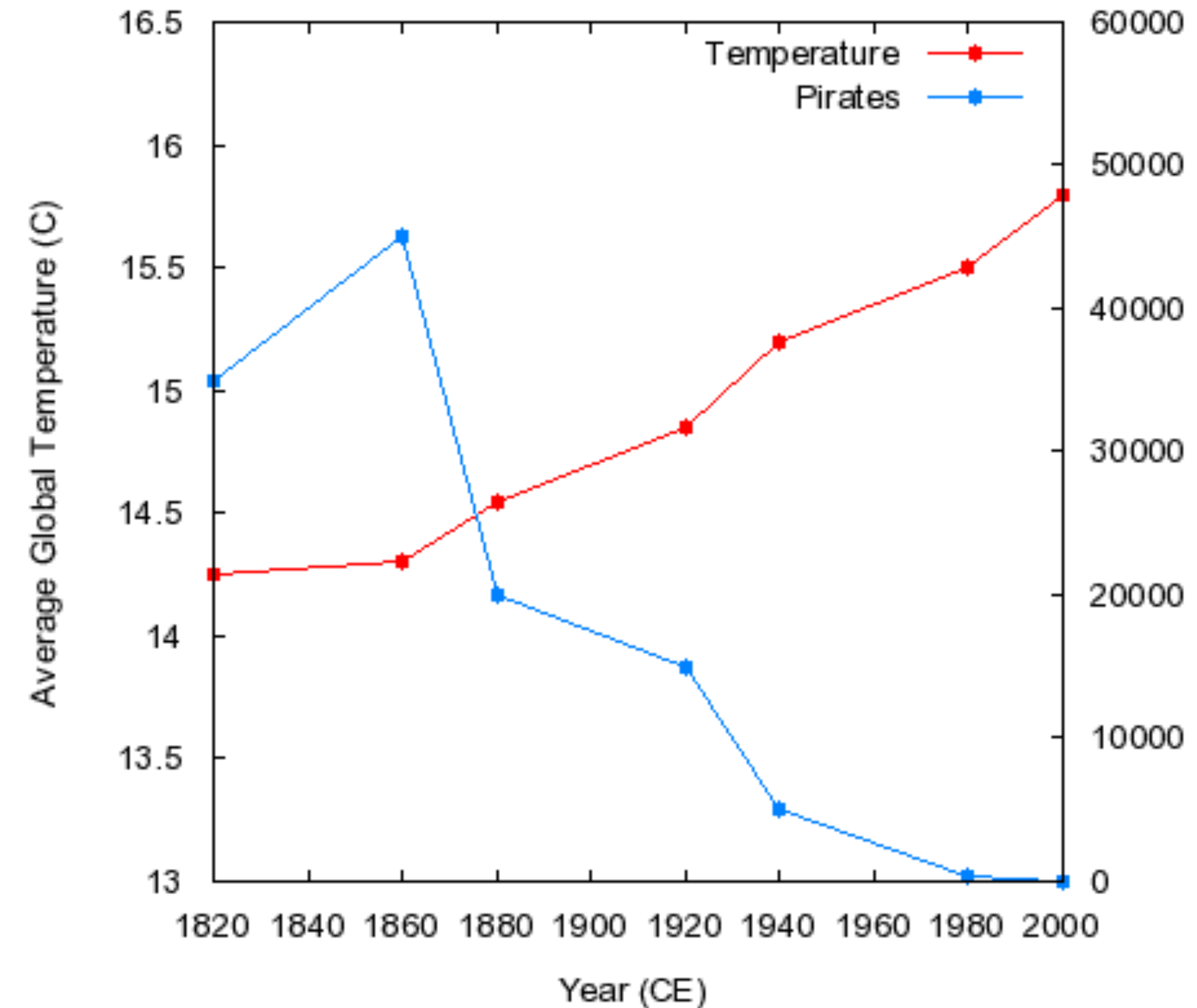
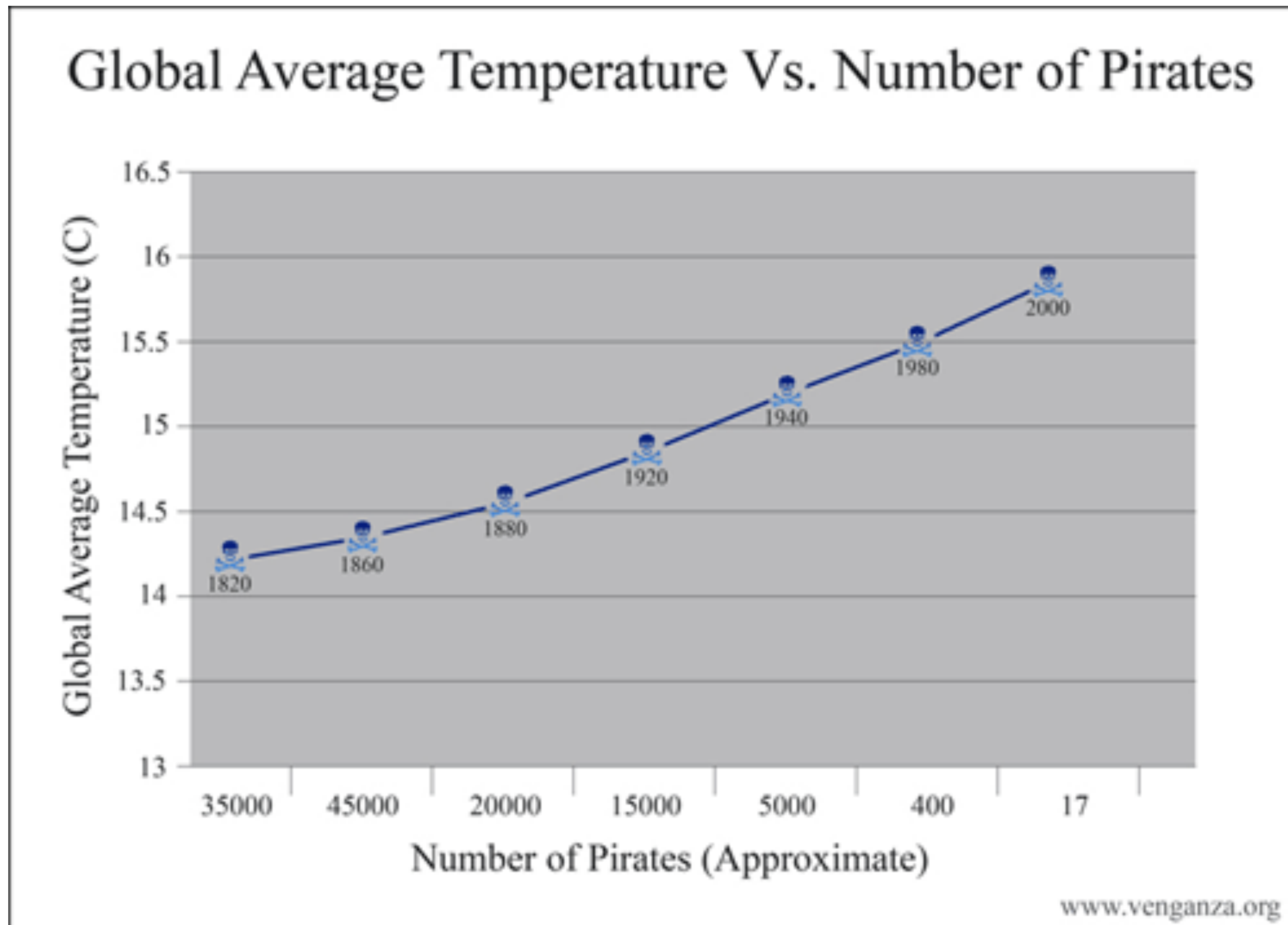
Asocjacje i “geny na...”

- Bardzo wiele doniesień typu “odkryto gen odpowiedzialny za...” w rzeczywistości dotyczy asocjacji
- Wiele testów “predyspozycji genetycznych” opiera się na badaniach asocjacyjnych
- Ich wartość może być wątpliwa
- **Korelacja nie oznacza wynikania**
 - Korelowanie cech rzadkich z częstymi jest bezwartościowe

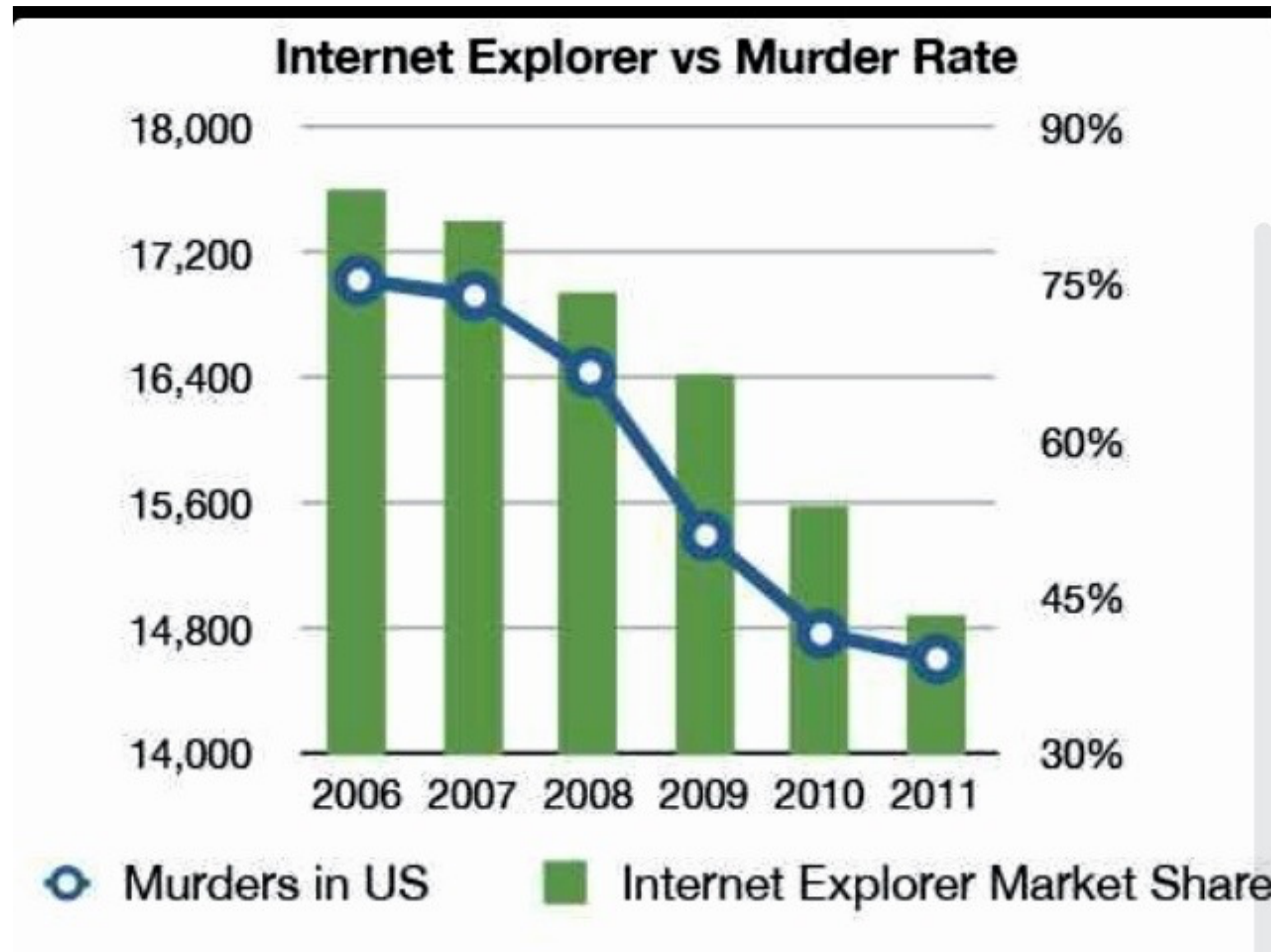
O korelacji i wynikaniu...



O korelacji i przyczynowości...



O korelacji i przyczynowości...



Genom i wzrost - jak trudny jest problem

- Na zróżnicowanie wzrostu człowieka wpływają warianty ponad 200 różnych genów



GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits), Lango et al. *Nature*. 2010 467(7317):832-8.

Podsumowanie

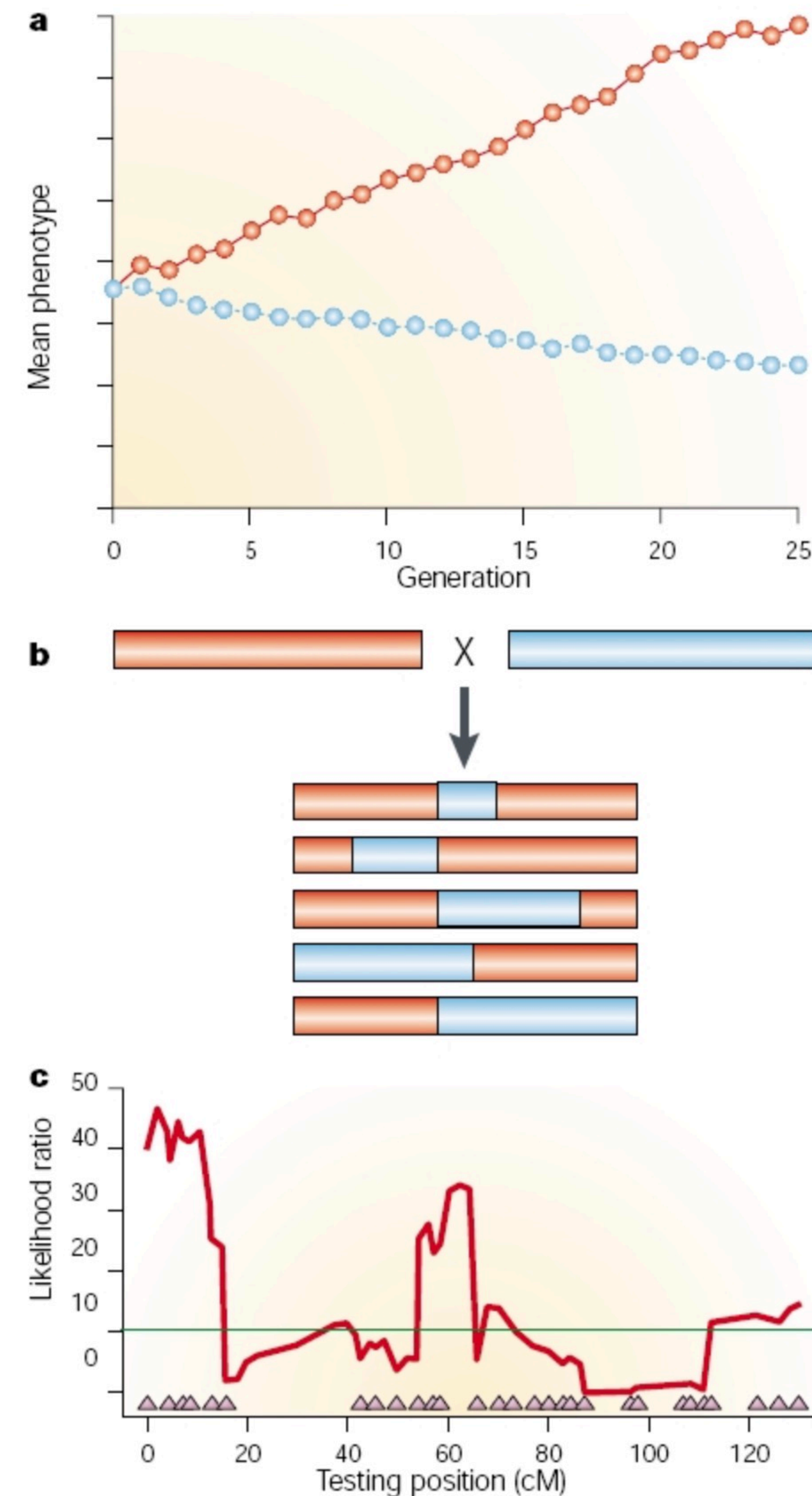
- Większość cech zmienności prawidłowej i częstych chorób człowieka to cechy wieloczynnikowe
- Badanie pojedynczych genów nie pozwala na przewidywanie fenotypu takich cech
- Genetyka dobrze opisuje i przewiduje dziedziczenie cech jednogenowych
- Nie ma dobrego opisu teoretycznego pozwalającego na przewidywanie dla cech wieloczynnikowych - wyzwanie na kolejne stulecia

Genetyka zachowania

- **Odziedziczalne aspekty behawioru zwierząt to cechy wieloczynnikowe!**
- Podejścia do badania genetyki zachowania:
 - od zachowań (*behaviour first*)
 - ustalenie odziedziczalności jakiegoś zachowania
 - poszukiwanie genów (wielu!) wpływających na to zachowanie
 - od genów (*gene first*)
 - uzyskiwanie mutantów w wybranym genie i badanie wpływu na zachowanie

Analiza QTL

- QTL- *quantitative trait loci*
- poszukiwanie loci wykazujących asocjację z daną cechą
- metoda statystyczna - połączenie analizy sprzężeń z badaniem asocjacji
- odnalezione tą metodą geny wpływają na dziedziczenie cechy wieloczynnikowej, ale nie w sposób jednogenowy!



Przykład: lęk u myszy

- Krzyżówka dwóch linii laboratoryjnych: C57BL/6J (niski poziom lęku) x BALBc (wysoki poziom lęku)
- Selekcja w potomstwie pod kątem skrajności fenotypu
- Analiza QTL
- Podstawa - dobrze dobrane testy behawioralne

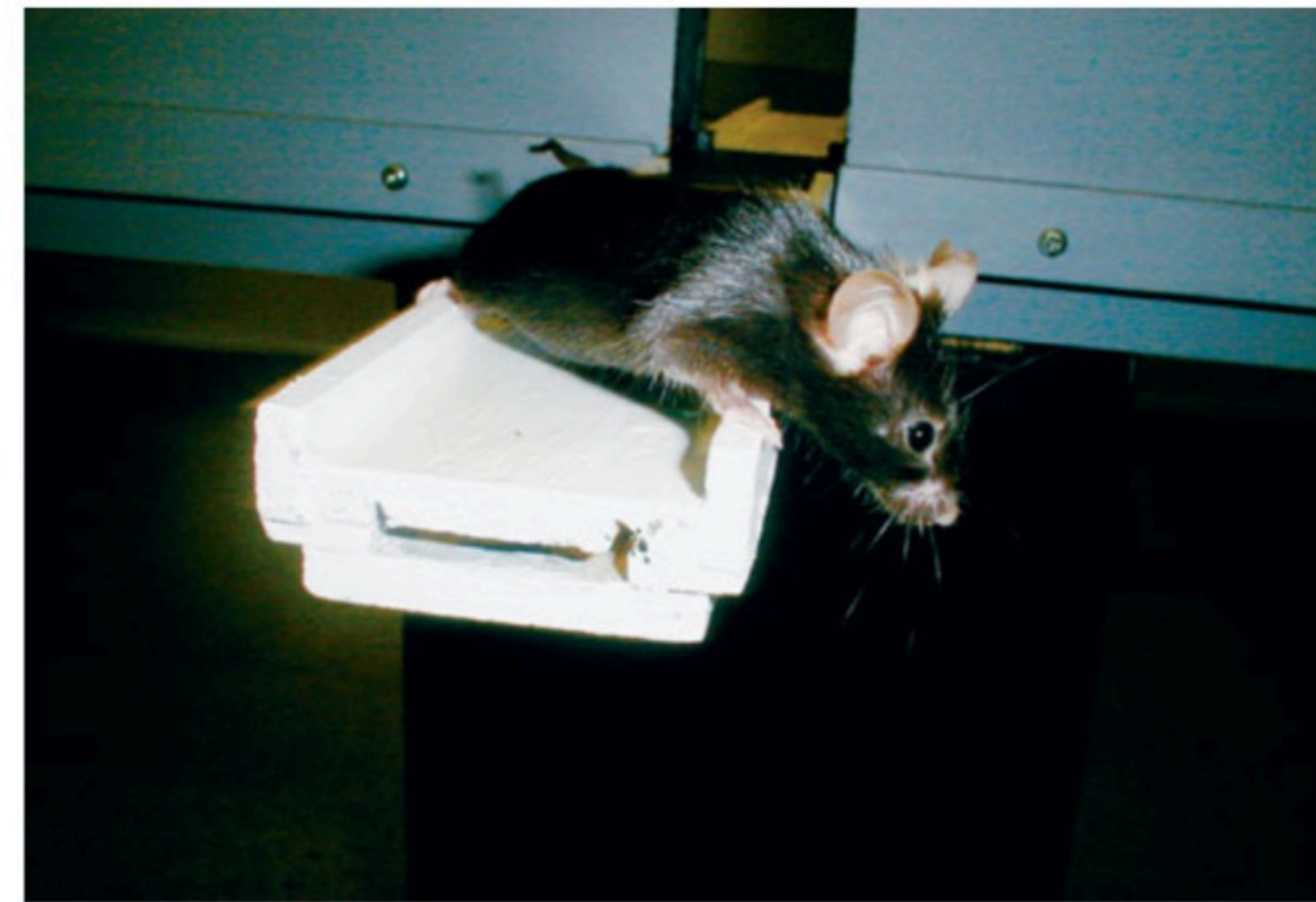


FIGURE 24-1 A mouse explores a new environment from the open arm of an elevated plus maze, a standard device for measuring fear in mice. This experiment was one of a series designed to identify genes involved in fear and anxiety in mice.

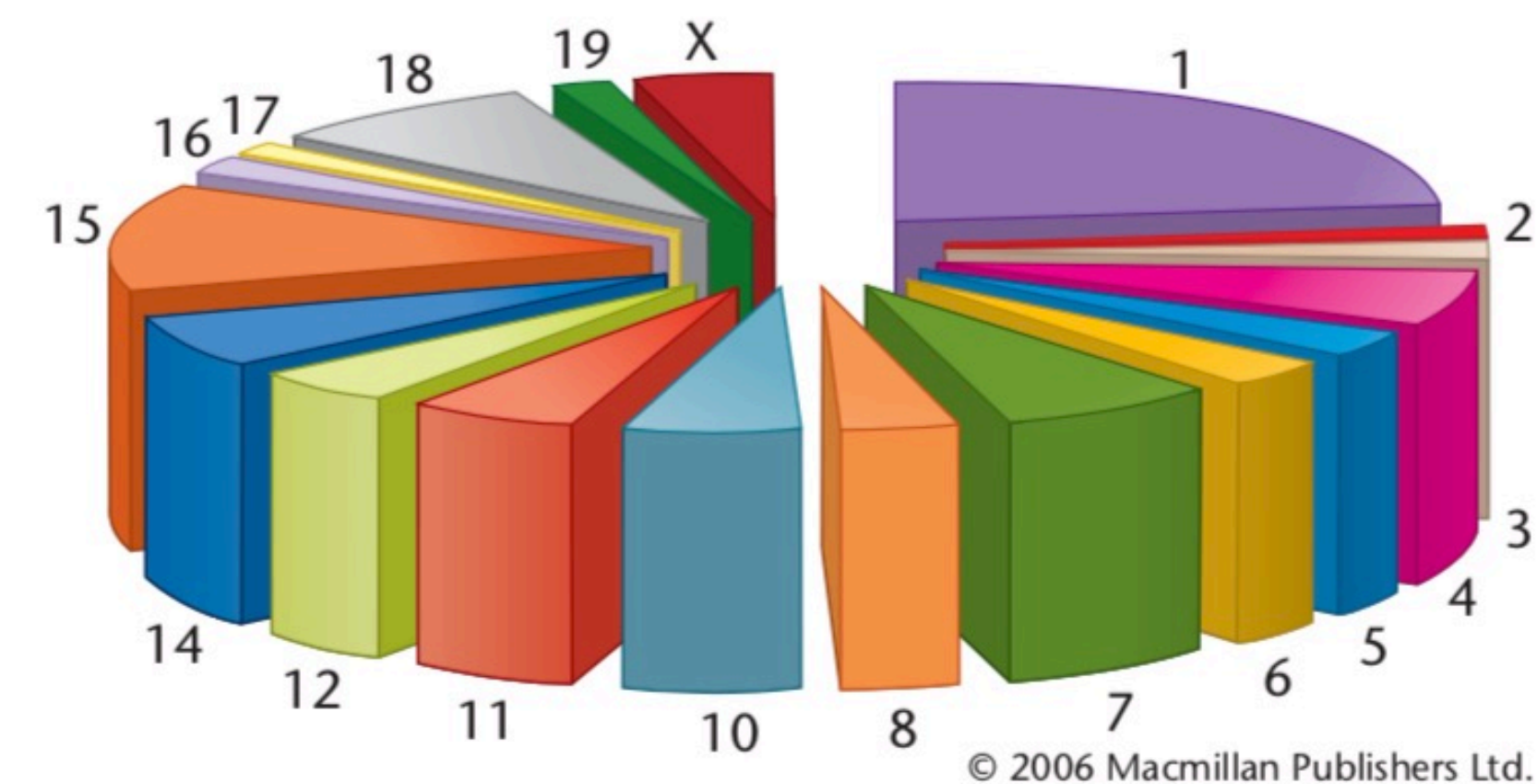


FIGURE 24-2 Loci for genes controlling fear and other forms of emotional behavior are distributed on 17 of 19 autosomes in the mouse genome. Significant numbers of these genes are located on chromosomes 1, 15, and 18.

Analiza od genów

- Fenotyp mutantów w wybranych genach - wpływ na zachowanie
- Organizmy modelowe (*Drosophila*, mysz)
- Problem: to, że defekt pojedynczego genu wpływa na funkcję nie mówi o tym, jak złożone jest dziedziczenie tej funkcji

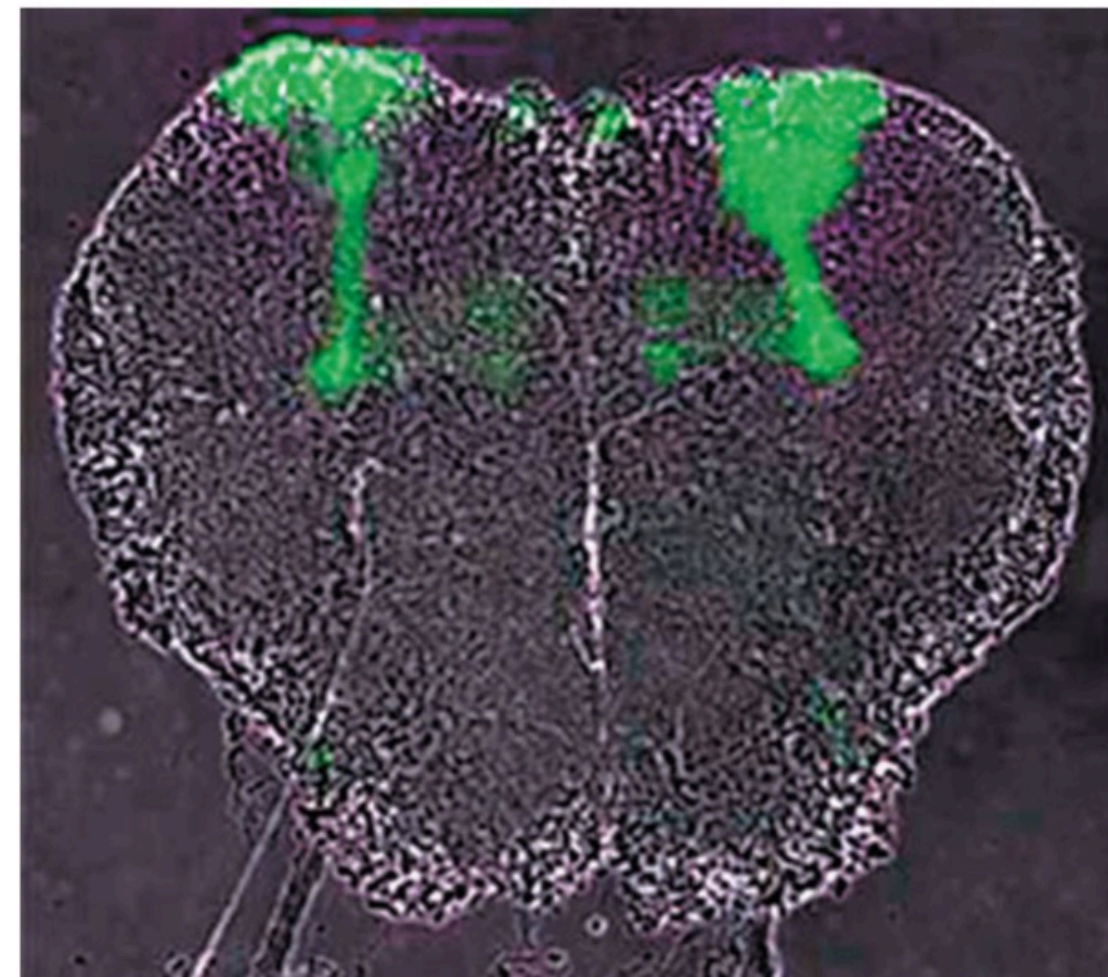


FIGURE 24-8 Green fluorescent protein (GFP) labeling of the neurons in the mushroom body of the *Drosophila* brain. Cells in this region are important in learning and memory.

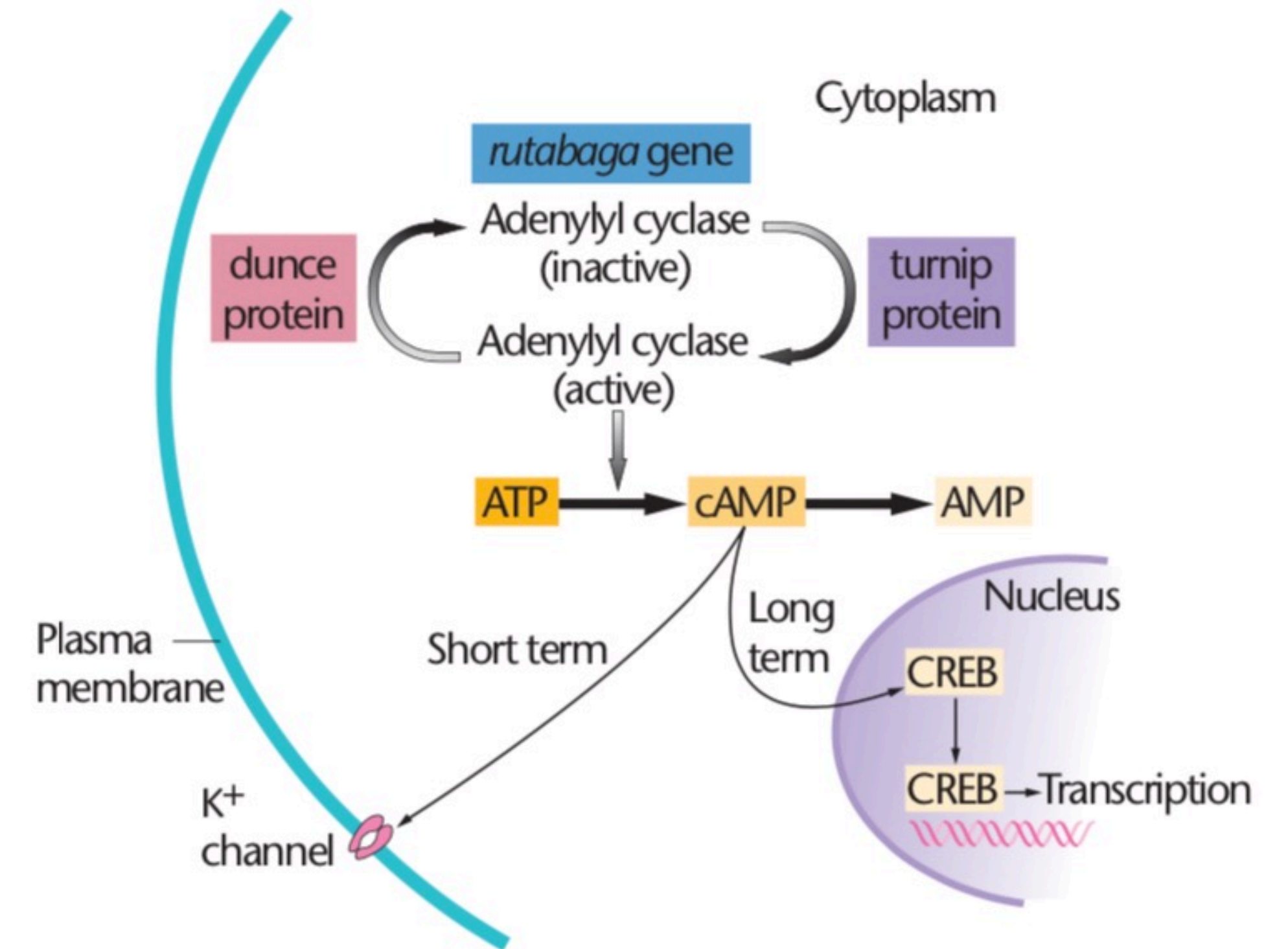


FIGURE 24-7 The pathway for cyclic AMP (cAMP) synthesis and degradation. ATP is converted into cAMP by the enzyme adenylyl cyclase; cAMP affects short-term memory via the potassium channel in the plasma membrane and affects long-term memory by regulating the transcription factor CREB. In *Drosophila*, the *rutabaga* gene encodes adenylyl cyclase. When produced, the enzyme is inactive; it is converted to its active form by a protein encoded by the *turnip* gene. The enzyme is inactivated by a protein encoded by the *dunce* gene. Mutations in any of these genes affect learning and memory in *Drosophila*.

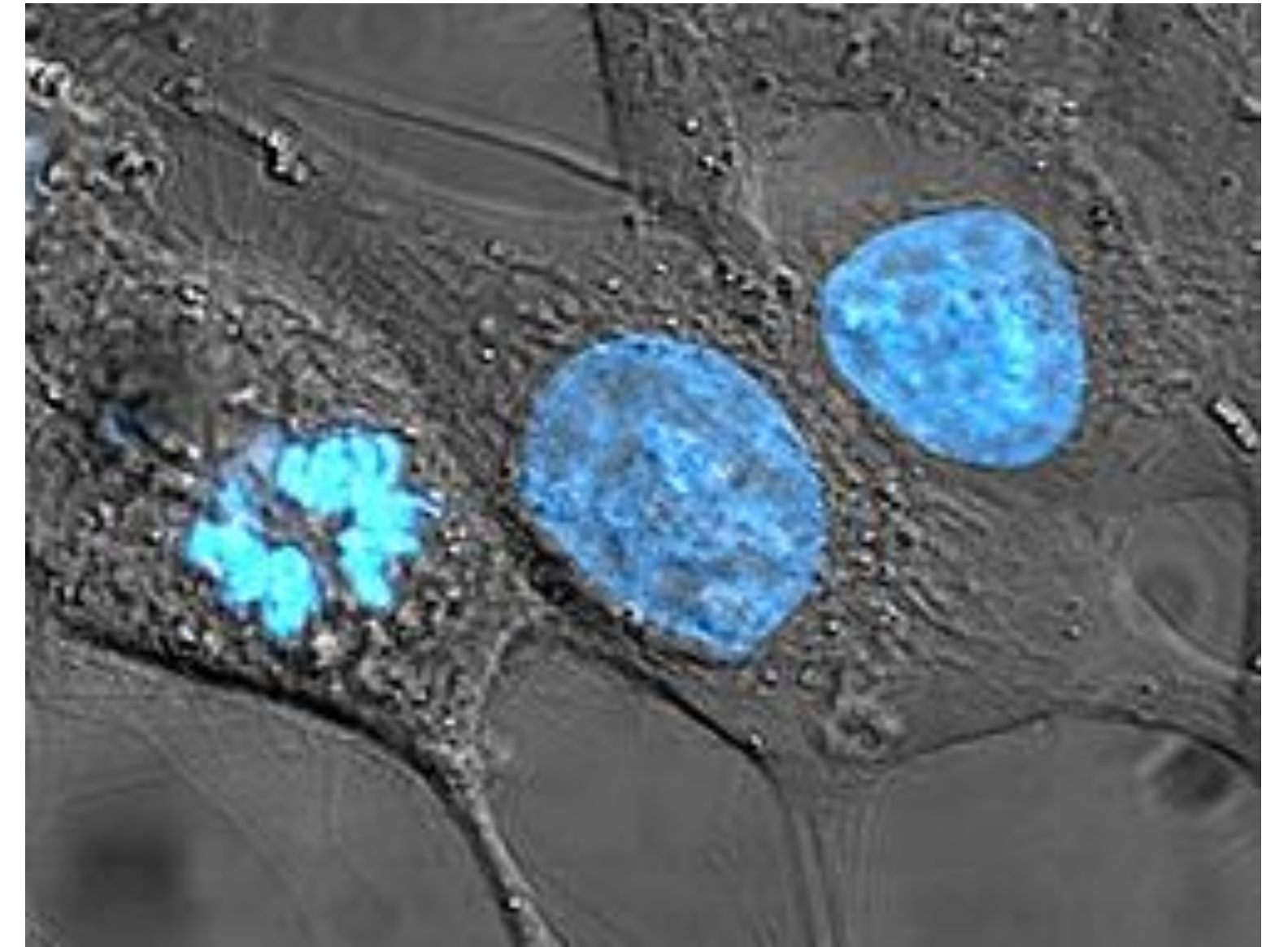
“Jeden gen – jedna cecha”?

- Proste przełożenie jednego genu na jedną cechę fenotypową (jak u Mendla) zdarza się rzadko
- Na powstanie wielu cech wpływają interakcje wielu różnych genów
- Powstają złożone sieci współzależności – złożoność budowana przez oddziaływania i kombinacje, a nie liczbę elementów składowych

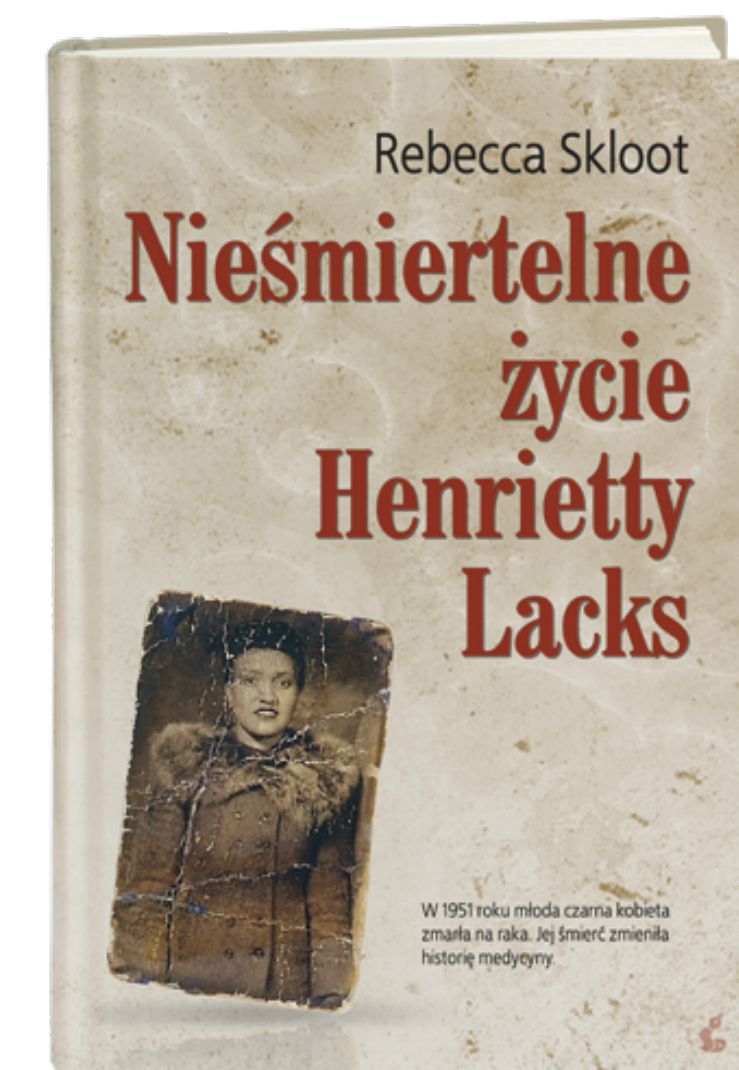


Właściwości emergentne

- System jako całość ma właściwości nie będące sumą właściwości elementów składowych
- Złożoność powstaje z licznych interakcji prostszych składowych

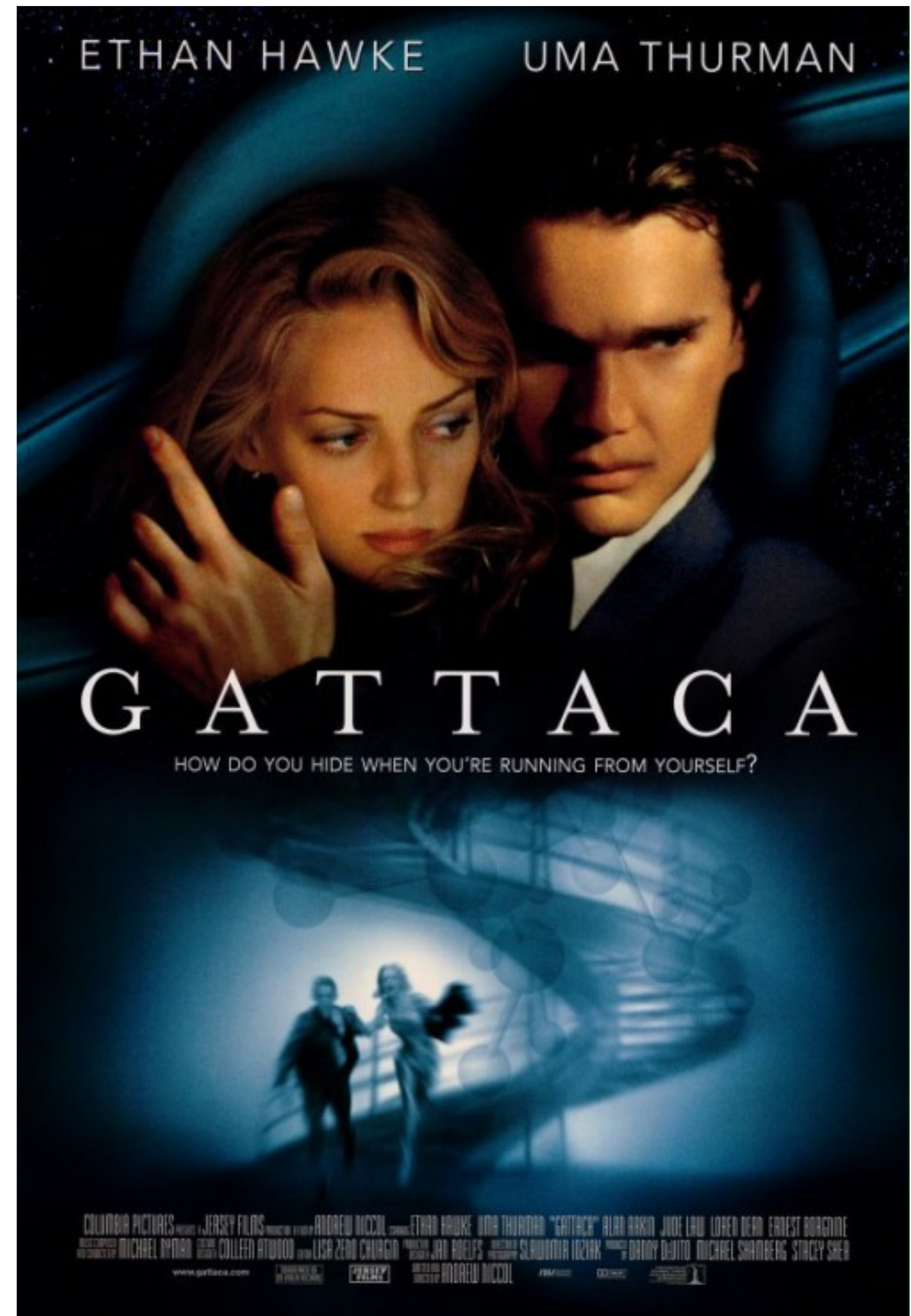


Henrietta Lacks 1920



Determinizm genetyczny

- Czy da się przewidzieć fenotyp na podstawie genotypu?
- Dla prostszych cech o dużej odziedziczalności - pewnie tak?
- Dla bardziej złożonych - nierealne?
- Które cechy należą do tych kategorii?



Determinizm genetyczny?

- Systemy złożone o wielu składowych i nieliniowych zależnościach są nieprzewidywalne, mimo że ich składowe są deterministyczne
- Genom to bardzo złożony system
- Oddziaływanie środowiska wprowadza dodatkowe zmienne

Biologia systemów - wyzwanie

- Przejście od opisu genów (i ich produktów) do opisu działania całych systemów - genomów i komórek
- Zrozumienie dziedziczenia wieloczynnikowego wymaga stworzenia systemowego modelu współdziałania genów
- Przejście od opisu części do opisu całości
- Właściwości emergentne – cechy całego systemu nie będące prostą ekstrapolacją cech jego elementów



AI - koniec nauki?

- Wykorzystanie sztucznej inteligencji (algorytmy uczące się - *machine learning*)
- Coraz skuteczniej przewiduje, ale nic nie wyjaśnia
- Model równie złożony, co opisywany system, więc równie niezrozumiały

