

**Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Studij antropologije**

# **PREDAVANJA**

Kolegij: KVANTITATIVNA GENETIKA

**dr.sc. Tatjana Škarić-Jurić**

**2007.**

## KVANTITATIVNA GENETIKA

je grana genetike koja istražuje utjecaje genetskih i ne-genetskih činioca te njihove interakcije na fenotipsku varijabilnost kvantitativnih osobina.

### «Dvije genetike čovjeka»

	Obilježja koja su predmet istraživanja	
	Kvantitativne genetike	Klasične «Mendelske» genetike
<i>Može se mjeriti (ne samo prepoznati prisustvo-odsustvo svojstva)</i>	Kvantitativna	Kvalitativna
<i>Prisutan je gradijent vrijednosti (koji u populaciji najčešće pokazuje normalnu distribuciju vrijednosti)</i>	Kontinuirana	Diskontinuirana
<i>Nije određena samo jednim genom</i>	Poligena	Monogena
<i>Nije određena samo genetskim čimbenicima već je uvijek prisutan i utjecaj okoliša</i>	Multifaktorijalna	Monofaktorijalna
<i>Nije određena samo genetskim i čimbenicima okoliša već možda najveću ulogu u formaciji fenotipa imaju interakcije gena i okoliša</i>	Kompleksna	Jednostavna

Za obilježja koja su predmet istraživanja kvantitativne genetike nasuprot onih obilježja koja se mogu opisati u okvirima klasične «Mendelske» genetike koristi se nekoliko različitih naziva: kvantitativna, kontinuirana, poligena, «multifaktorijalna» (više-komponentna), «kompleksna» (složena) obilježja.

Svi ti nazivi odnose se na isti tip osobina i mogu se alternativno koristiti, međutim treba imati u vidu da svaki od tih naziva ističe jednu njihovu značajku te o kontekstu ovisi koji je naziv najprimjereniji.

Slijed naziva prikazan u Tablici također odražava i slijed kojim su ovi termini nastajali te upućuju na način na koji se temeljni koncept kvantitativne genetike razvijao. Dakle, počelo se od najočiglednije manifestacije ovih osobina kod kojih je riječ o stupnju nekog obilježja o ne o njegovom prisustvu ili odsustvu te da se taj stupanj može mjeriti.

Danas je jasno da nije samo riječ o svojstvima koja imaju mjerljivi gradijent te koja su determinirana s više (od jednog) gena te da su ta obilježja također pod velikim utjecajem čimbenika okoliša već da su ti višestruki utjecaji u velikoj mjeri u međusobnoj interakciji. Stoga se danas takva obilježja nazivaju kompleksnim, odnosno složenim obilježjima.

Međutim, kvantitativna genetika nije ograničena samo na obilježja koja imaju kontinuiranu varijabilnost već na sve osobine koje su determinirane s više gena.

- kontinuirane osobine (visina i težina tijela)
- merističke osobine koje se očituju kao čitavi brojevi kao što je to broj djece, broj čekinja vinske mušice. Ova obilježja mogu se tretirati bilo kao kontinuirana ili kao «threshold» obilježja
- obilježja s pragom ekspresije («threshold» obilježja). To su poligeno determinirana kvalitativna obilježja.

### **Temeljna pretpostavka u kvantitativnoj genetici**

jest da fenotipska vrijednost (P) koju nalazimo kod pojedinca predstavlja odraz kombiniranog učinka genotipske vrijednosti (G) i otklona uzrokovanog okolišem (E)

$$P = G + E$$

Genotipska vrijednost uključuje aditivnu (A) i dominantnu (D) komponentu kao i interakciju između gena

Aditivni učinak opisuje kumulativni efekt pojedinih gena, dok je dominantni učinak rezultat interakcije među genima

Okolišna komponenta uključuje čistu okolišnu komponentu (E) kao i interakciju između gena i okoliša (I)

Stoga precizniji opis komponenti kojima je determiniran fenotip glasi:

$$P = A + D + E + I$$

Doprinos ovih komponenti nije moguće odrediti kod pojedinca već ga se može procijeniti samo u čitavoj populaciji i to na način da se procijene varijance ovih komponenti i to:

$$V_P = V_G + V_E$$

Odnosno, potpunije:

$$V_P = V_A + V_D + V_E + V_I$$

## NASLJEDNOST KVANTITATIVNIH OSOBINA

Varijacija među jedinkama može biti posljedica genetskih i/ili okolišnih čimbenika. Analiza nasljednosti daje procjenu relativnog doprinosa razlika u genetskim i ne-genetskim čimbenicima ukupnoj fenotipskoj varijanci u populaciji.

Nasljednost (u genetici) jest proporcija fenotipske varijacije u populaciji koja se može pripisati genetskoj varijaciji među pojedincima.

Izražava se koeficijentom nasljednosti koji je definiran prethodnim jednadžbama.

$H^2$  - koeficijent nasljednosti u širem smislu jest proporcija ukupne (tj. fenotipske) varijance  $V_P$  koja je determinirana genetskom varijancom  $V_G$ . On reflektira sve moguće genetske doprinose populacijskoj fenotipskoj varijanci. Uključuje aditivnu (alelsku) varijancu, dominantnu varijancu te epistatske fenomene kao i maternalne i paternalne učinke.

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

$h^2$  - koeficijent nasljednosti u užem smislu jest proporcija ukupne (tj. fenotipske) varijance  $V_P$  koja je determinirana aditivnom genetskom varijancom  $V_A$ .

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

Drugim riječima, koeficijent nasljednosti nam govori koji dio različitosti u nekoj osobini među jedinkama neke populacije možemo pripisati različitosti tih jedinki u njihovim genima a koji dio se može pripisati ne-genetskim čimbenicima.

Koeficijent nasljednosti u užem smislu ( $h^2$ ) - kojeg kolokvijalno zovemo jednostavno «nasljednost osobine» - puno se češće koristi. Pomoću njega procjenjujemo kako će osobina reagirati na prirodnu ili umjetnu selekciju.

Međutim, procijeniti nasljednost neke osobine nije jednostavan proces jer jedino se fenotip (P) može direktno mjeriti. Procjena genetske i okolišne varijance zahtijeva različite sofisticirane statističke metode.

## Sličnost među srođnicima

*Što može napraviti slon a što ne može napraviti niti jedno drugo živo biće?  
Drugog slona.*

U procjeni genetske komponente centralno mjesto zauzima princip srodstva. Varijacija u stupnju srodstva koristi se kako bi se procijenila proporcija genetske varijance u ukupnoj fenotipskoj varijanci.

- Populacijske studije (populacija kao velika obitelj - gruba procjena genetske i okolišne komponente)
- Obiteljske studije
  - uža obitelj (žarišna, nuklearna obitelj - prvi stupanj srodstva)
  - proširena obitelj (članovi obitelji različitog stupnja srodstva)
- Studije blizanaca
  - usporedba monozigotnih i dizigotnih blizanaca
  - studije adopcije

### **Studije blizanaca**

Interpretacija uzroka sličnosti i različitosti blizanaca u staro doba:

- Hipokrat (5. st.pr.Kr.) – blizanci imaju slične bolesti zbog materijalnih okolnosti
- Posidonius (I. st.pr.Kr.) – sličnost među blizancima proizlazi iz zajedničkih astroloških okolnosti
- Sv. Augustin (4. st.) – dizigotni blizanci - Jakov i Esau iz Starog zavjeta - se razlikuju, što odbacuje značaj astrologije u determinaciji osobnosti i sudbine.

Suvremene studije blizanaca temelje se na pretpostavci da - s obzirom da monozigotni blizanci imaju identičan genotip - razlika među njima može biti uzrokovana isključivo čimbenicima okoliša. Problem je u tome što blizanci ne dijele samo (gotovo) identičan intrauterini okoliš već oni u velikoj mjeri dijele zajednički okoliš tijekom svoj postuterinog razdoblja rasta i razvoja. Taj zajednički okoliš blizanci dijele u puno većoj mjeri nego što je to slučaj kod neblizanačke braće.

Studije adopcije pokušavaju ukloniti nedostatak koji proizlazi iz zajedničke okolišne varijance blizanaca. Međutim, teško je pronaći dovoljno velik uzorak blizanaca koji su u najranijoj dobi bili razdvojeni. Također, nije moguće kontrolirati u kojoj mjeri se razlikuju okoliši u kojima su odrastali odvojeni blizanci (taj okoliš može biti više ili manje različit, ovisno od slučaja do slučaja).

Najčešće se provodi studija u kojoj se skupina monozigotnih blizanaca uspoređuje sa skupinom dizigotnih blizanaca. Smatra se da kod obje vrste blizanaca postoji podjednaka sličnost i u stupnju dijeljenja intrauterinog i postnatalnog okoliša, te bi stoga, razlika u stupnju sličnosti između ove dvije vrste blizanaca se trebala pripisati isključivo razlici u stupnju njihove genetske sličnosti.

Temeljem ove pretpostavke procjenjuje se nasljednost kvantitativnih osobine, pri čemu je:

$$h^2 \approx 2 (r_{MZ} - r_{DZ}).$$

## Procjene koeficijenta nasljednosti u studijama obitelji

Koeficijent nasljednosti može se procijeniti na više načina. Dva su osnovna tipa procjene, odnosno dvije škole pristupa analizi obiteljske sličnosti:

1. Analiza korelacije (i regresije). Originalni pristup analizi obiteljske sličnosti koji je osmislio Francis Galton, statistički dotjerao Karl Pearson. Dalje je na University of Chicago taj pristup dalje razvijao Sewall Wright (uključujući Path-analitički pristup) te popularizirao C.C. Li.
2. Analiza varijance (ANOVA). Pristup je razvio Ronald Fisher, nadalje se ovaj pristup najviše razvijao na University of Edinburgh te Iowa State University i North Carolina State University.

### **Ad1. Procjene nasljednosti temeljene na korelaciji i regresiji:**

Koeficijent nasljednosti može se procijeniti na više načina:

$$h^2 = \frac{r}{r_T} = \frac{b}{r_T}$$

$r$  = koeficijent korelacije

$b$  = koeficijent regresije

$r_T$  = koeficijent srodstva

Nasljednost se procjenjuje usporedbom fenotipa roditelja i djece te je jednaka nagibu pravca u regresiji pri čemu su vrijednosti u djece u regresiji u odnosu na srednju vrijednost fenotipa roditelja (tzv. «Srednji roditelj», engl. «Midparent»).

$$h^2 = b \text{ SR-D}$$

SR-D = Srednji roditelj-dijete

Ukoliko se koristi vrijednost fenotipa samo jednog od roditelja tada je nasljednost jednaka dvostrukoj vrijednosti nagiba pravca.

$$h^2 = 2b \text{ R-D}$$

R-D = Roditelj-dijete

Izraz «regresija» (regress – gibati se natrag, vraćati se na staro (ili lošije) stanje) uveo je F. Galton jer je ustanovio da vrijednosti fenotipa djece uvijek pokazuju tendenciju da padaju prema srednjoj vrijednosti populacije, tj. nagib pravca uvijek je manji od jedan.

Međutim, koeficijent nasljednosti se najčešće procjenjuje upotrebom dvostruke vrijednosti koeficijenta korelacije para Roditelj-dijete:

$$h^2 = 2r \text{ R-D}$$

S obzirom na činjenicu da se broj djece po obitelji razlikuje, obitelji s više djece imati će veću «težinu» u ukupnoj procjeni. Naime, ukoliko se rade parovi roditelja sa svakim djetetom tada se kod velikih obitelji vrijednosti roditelja multipliciraju. Tako da jedna velika obitelj, primjerice, s petero djece ima zastupljenost kao pet obitelji koje imaju po jedno dijete. Nekoliko je pristupa ovom problemu formiranja parova roditelja i djece: uzimanje «nasumičnog djeteta», konstruiranje «srednjeg djeteta» ali i uključivanje sve djece tj. formiranje svih mogućih parova roditelj-dijete (tzv. «pairwise metoda»). Kao i inače, primjenjuje se ona metoda koja za koju se procjenjuje da će u danom uzorku dati najpouzdanije rezultate. Ukoliko se veličine obitelji ne razlikuju znatno onda se preferira pairwise metoda.

Ponekad se nasljednost procjenjuje i iz koeficijenta korelacije para Dijete-dijete

$$h^2 = 2r \text{ D-D}$$

D-D = Dijete-dijete

Međutim takva procjena uvijek premašuje onu dobivenu temeljem korelacije roditelja i djece iz razloga što sličnost među djecom sadrži znatniju komponentu zajedničkog obiteljskog okoliša.

$$r \text{ D-D} > r \text{ R-D}$$

$$r \text{ D-D} = h^2 + c^2$$

$c^2$  = varijanca zajedničkog obiteljskog okoliša

## ***Ad2. Procjene nasljednosti temeljene na analizi varijance***

To su metode kojima se nasljednost procjenjuje temeljem usporedbe varijance dobivene unutar skupine (tj. među djecom unutar obitelji) s varijancom između skupina (među djecom unutar uzorka).

Danas se smatra da je najbolje koristiti oba pristupa – i procjene temeljem korelacija i one na osnovu ANOVA-e.

Pri tome se preporučuje da se sličnost «raznovrsnih srodnika» (roditelj-dijete) procjenjuje korelacijom te se ona zove INTERKLASNA KORELACIJA (engl. «interclass correlation»)

Sličnost «istovrsnih srodnika» (dijete-dijete, blizanci) se pak procjenjuje analizom varijance te se takva korelacija naziva INTRAKLASNA KORELACIJA (engl. «intraclass correlation»)

### **Po spolu odvojene procjene obiteljske sličnosti**

Kod procjene sličnosti između roditelja i djece najčešće se prethodno vrši poravnavanje za učinke spola te se izračunava korelacija para Roditelj-dijete koja je neovisna o spolu.

Međutim, mogu se raditi i po spolu odvojene procjene.

Jedan tip razdvajanja po spolu uključuje samo roditelje te se formiraju dva para: Otac-dijete i Majka-Dijete. Ovakva procjena se koristi kako bi se procijenio tzv. «učinak majke» (engl. «Maternal effect»). Učinak majke jest veća korelacija djece (bez obzira na spol) s majkom. Ta veća sličnost proizlazi iz djelovanja majčinog «unutarnjeg okoliša» na formaciju djeteta tijekom intrauterinog razdoblja života ali i veći utjecaj koji majka ima tijekom postnatalnog razdoblja života djeteta.

Kako je identitet biološke majke sigurniji od onog oca, to pojačava očekivani rezultat, a to je veća sličnost djece s majkom u odnosu na sličnost s ocem.

$$r_{M-D} > r_{O-D}$$

M-D = Majka-dijete, O-D = Otac-dijete

Stoga se smatra da je prava vrijednost nasljednosti negdje između ove dvije procjene. Odnosno, ovisno o drugim gore navedenim čimbenicima prava vrijednost nasljednosti može biti bliža onoj koju daje korelacija Otac-dijete ali i bliža onoj para Majka-dijete.

Drugi način razdvajanja po spolu uključuje obje generacije te se formiraju četiri obiteljska para: Otac-sin, Majka-sin, Otac-kćer, Majka-kćer. Takva procjena omogućuje detekciju eventualne prisutnosti spolno vezanih gena (X-kromosom!). Naime, sumnju na izraženi učinak spolno vezanog gena unutar poligenog sustava izaziva sljedeći odnos veličine koreliranosti parova roditelja i djece:

$$M-S = O-K > M-K > O-S$$

M-S = Majka-sin, O-K = Otac-kći, M-K = Majka-kći, O-S = Otac-sin

Odnosno, kod parova djece to je sljedeći odnos:

$$S-S > B-B > S-B$$

S-S = Sestra-sestra, B-B = Brat-brat, S-B = Sestra-brat

Stoga, ako uspoređujemo korelacije po spolu odvojenih parova roditelja i djece, očekujemo neku od sljedećih mogućnosti:

1. korelacije između majke i djece, i oca i djece su podjednake
2. veća je korelacija majki i djece, neovisno o spolu djeteta (učinak majke)
3. veća je korelacija roditelja i djece koji su istog spola
4. uzorak sličnosti podudaran je očekivanom kod spolno vezanih gena

### ***Neslučajan odabir (Assortative mating)***

Prilikom procjene nasljednosti korištenjem para Roditelj-dijete, treba imati u vidu još jedan učinak koji može utjecati na procjenu a to je međusobna sličnost roditelja.

Naime, ukoliko su roditelji za određeni fenotip međusobno slični tada će korelacija djeteta s jednim od roditelja biti precijenjena jer će dio sličnosti proizlaziti i iz dijela genetskog materijala kojeg je dijete dobilo od drugog roditelja.

Stoga se korigirana procjena nasljednosti vrši na sljedeći način:

$$h^2 = \frac{2 r_{RD}}{1 + r_{OM}}$$

O-M = Otac-majka

Kako vidimo, teorijska vrijednost koeficijenta korelacije između roditelja i djeteta od  $r = 0,5$  odnosi se samo na relativno nesrodnu populaciju kod koje je za ispitivani fenotip prisutan slučajni odabir supružnika.

Za osobinu koja je nasljedna, pozitivan neslučajan odabir u populaciji povećava vrijednost korelacije Roditelj-dijete dok ju negativan neslučajan odabir smanjuje.

Pozitivan neslučajan odabir za brojne morfološke, psihološke kao i socijalne i demografske varijable uobičajen je u populacijama judo-kršćanske civilizacije i kulture.

## Koliki je koeficijent nasljednosti?

Teorijski raspon koeficijenta nasljednosti kreće se od 0% do 100%.

Koeficijent nasljednosti ovisi o:

1. osobini
2. populaciji
3. okolišu

Ad. 1

Različite osobine imaju različitu nasljednost. Osobine s velikom genetskom komponentom (visokom nasljednošću) tradicionalno se zovu ekostabilnim osobinama, dok se osobine podložnije utjecajima čimbenika okoliša zovu ekolabilnim osobinama.

Primjerice, kod čovjeka nasljednost određenih osobina tipično ima vrijednosti koje u okviru sljedećeg ranga vrijednosti:

$h^2$ (%)	Fenotip
> 80%	visina tijela i druge longitudinalne dimenzije tijela (duljina kostiju), dermatoglifi (TRC)
60 – 80	transverzalne dimenzije trupa i glave, plućne funkcije
40 – 60	kognitivne sposobnosti, druge karakteristike ponašanja
20 – 40	opsezi tijela, krvni tlak
< 20	kožni nabori

Ad. 2

Nasljednost odražava količinu varijacije u genetskim učincima u usporedbi na varijaciju u učincima čimbenika okoliša. Stoga veću nasljednost će se dobiti ukoliko je diversifikacija genetske podloge veća (porast varijance ( $V_G$ )). Primjerice ukoliko uzorak čini populacija u kojoj je mali stupanj srodstva (veliki gradovi koji imaju vrlo složenu genetsku strukturu jer populaciju čine pojedinci porijeklom iz brojnih raznolikih malih populacija).

S druge strane, male izolirane populacije imaju nisku genetsku varijancu te će za istu osobinu dobiti niže vrijednosti procijenjene nasljednosti (populacijski izolati).

Ad. 3

Također razlike u okolišnoj komponenti ( $V_E$ ) dovesti će do promjena u procijenjenoj nasljednosti.

Tako se očekuje da homogeni okoliš (male unutar-populacijske razlike u uvjetima života, prehrani, ekonomskom, socijalnom, zdravstvenom i inom statusu) rezultirati će smanjenjem okolišne varijance i posljedično će procjena nasljednosti u tim uvjetima biti viša.

Odnosno, u suprotnom slučaju kada su varijacije u okolišnoj komponenti unutar populacije velike (pojedinci su odrasli u vrlo različitim životnim uvjetima) proporcija varijabilnosti fenotipa koja će biti posljedica razlike u okolišu biti će veća te će posljedično procijenjena nasljednost u tim uvjetima biti niža.

Zbog ovih učinaka, različite populacije iste vrste mogu za istu osobinu imati različitu nasljednost.

Kao što vidimo, procjene nasljednosti su uvijek relativne u odnosu na genetske i okolišne čimbenike u populaciji i nisu apsolutna mjera doprinosa genetskih i okolišnih čimbenika u formaciji fenotipa. Nasljednost ovisi o kontekstu!

*Napomena:*

Nasljednost (koeficijent nasljednosti) često se krivo interpretira u laičkim krugovima. Nasljednost jednostavno kvantificira količinu ukupne fenotipske *varijacije* u populaciji koja se može pripisati *varijaciji* između genotipova pojedinaca u usporedbi s *varijacijom* u njihovom okolišu.

Nasljednost NE kvantificira razmjer u kojem geni ili okoliš stvarno determiniraju fenotip. (a kamoli razmjer u kojem promjene u genima ili one u okolišu mogu promijeniti fenotip). Naime,

«Sve su osobine 100% genetski uvjetovane.»  
«I sve su osobine 100% uvjetovane okolišem.»

## POVIJESNI OSVRT

### Kvantitativna genetika u kontekstu drugih znanstvenih disciplina

Povijesni osvrt na začetke kvantitativne genetike te na njene utemeljitelje nema samo historiografsku svrhu. Naime, kvantitativna genetika neraskidivo je vezana uz nekoliko drugih disciplina bilo da se njene postavke temelje na informacijama koje su proizašle iz srodnih znanstvenih područja bilo da su pak njene metode ili rezultati snažno utjecale na razvoj drugih znanstvenih disciplina. Posebice se to odnosi na sljedeće:

1. Evolucija
2. Genetika mendelskih svojstava
3. Populacijska genetika
4. Statistička genetika

U specifičnim aspektima i na:

5. Veterina i agronomija (uzgojni programi, eksperimenti)
6. Društvene znanosti (sociologija, psihologija, etika, pravna regulativa, politika)

Danas i na:

7. Molekularna genetika/genomika

Tome je tako u tolikoj mjeri da nove teorije nastale u bilo kojem od navedenih područja, nužno se moraju verificirati i u preostalim granama te ukoliko ne prođu taj test, moraju se postavke ili ponovno testirati i mijenjati ili druga područja moraju revidirati svoje postavke.

Međutim, ta neraskidiva povezanost je i personalna. Osobe na čijem djelu počivaju osnovne postavke kvantitativne genetika, začetnici su i drugih disciplina: bilo da je njihovo djelo bilo u velikoj mjeri inspirirano rezultatima drugih područja bilo da je njihovo djelo snažno utjecalo na druga područja.

Ličnosti na čijem djelu počivaju temelji kvantitativne genetike:

1. Gregor Mendel (Thomas Hunt Morgan)
2. Charles Darwin (Alfred Russel Wallace )
3. Francis Galton (Karl Pearson)
4. Ronald Fisher (Sewall Wright)

Kapitalna djela:

- |                       |  |
|-----------------------|--|
| 1859. Charles Darwin: | <i>The Origin of Species</i>   |
| 1866. Gregor Mendel:  | <i>Experiments on Plant Hybridization</i>  |
| 1869. Francis Galton: | <i>Hereditary Genius: An Inquiry into its Laws and Consequences</i>                  |
| 1918. Ronald Fisher:  | <i>The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance</i> |

«Utemeljitelji» drugih znanstvenih područja (u zagradi osobe koje su imale manji ili indirektan utjecaj na dotičnu granu):

Evolucija	(Darwin, Fisher, /Mendel, Galton/)
Mendelska genetika	(Mendel, Fisher, /Darwin, Galton/)
Populacijska genetika	(Mendel, Darwin, Fisher, /Galton/)
Statistička genetika	(Mendel, Galton, Fisher, /Darwin/)
Veterina i agronomija	(Mendel, Fisher, /Darwin, Galton/)
Društvene znanosti	(Darwin, Galton, Fisher, /Mendel/)
Molekularna genetika	(Mendel /Darwin, Fisher, Galton/)

- Evolucija, populacijska genetika i kvantitativna genetika su posebno blisko vezane i neraskidivo isprepletene.

Ovaj prikaz znanstvenih područja i njihova personalna utemeljenja govore i o ulozi u povijesnom slijedu koju je kvantitativna genetika imala. Obično se kao najvažniji datum za kvantitativnu genetiku uzima godina 1918, kada je objavljen Fisherov rad kojim su pomirene Galtonova i Mendelova genetika. Fisher je također matematički modelirao monogensku i kvantitativnu genetiku s evolucijskih i populacijsko-genetičkih aspekata. On je i osnivač suvremene statistike.

- Statistika nije samo prvi i nezamjenjiv osnovni alat kvantitativno-genetičkih istraživanja. Već se s ponosom može tvrditi da je statistika izmišljena u sklopu i radi kvantitativno-genetičkih istraživanja. To je, međutim, ujedno i izvor niske razine popularnosti same kvantitativne genetike.

Kvantitativna genetika je najneposredniji i najdirektniji utjecaj i primjenu imala u dva područja:

- Uzgojni programi biljnih sorti i životinjskih pasmina
- Društvene znanosti (eugenika, rasizam, no kasnije i znanstvena sociološka i psihološka istraživanja u prvom redu usmjerena ka okolišnoj komponenti)

Utjecaj na osmišljavanje uzgojnih programa /biljaka i životinja/ bio je direktan, plodonosan i trajan. S druge strane eksperimenti provedeni na biljkama i životinjama uvelike su doprinosili razvoju kvantitativne genetike.

Drugi ključni razlog nepopularnosti kvantitativne genetike leži u tome što je njena prva primjena bila u ideji eugenike. Na žalost, veliki zagovornici eugenike bili su upravo utemeljitelji kvantitativne genetike, Galton, Fisher i drugi.

- Molekularna genetika/genomika

Danas u vrijeme genomike koja se temelji na molekularno-genetičkim istraživanjima koja su u prvom redu postulirana principima mendelske genetike, zanimljivo je da kvantitativna genetika doživljava svoj novi procvat.

Kvantitativna genetika razvila se početkom dvadesetog stoljeća kao odgovor na kontroverzu koja u nekim aspektima i do današnjih dana traje.

Ponovno otkriće Mendelove genetike 1900 (Hugo de Vries, Carl Correns, Erich von Tschermak) privuklo je u centar pozornosti nasljeđivanje diskretnih obilježja (crveni nasuprot bijelim cvjetovima, glatke nasuprot naboranih sjemenki). Ovaj pristup bio je u krajnjem kontrastu sa neovisnom granom genetičkih analiza koje je ranije započeo Francis Galton a koje su bile usmjerene na kontinuirano varirajuća obilježja. Na Galtonovom pristupu utemeljena je biometrijska škola, iz koje većina današnjih statističkih metoda vuče korijene.

Sukob Mendelista i biometričara (više pod utjecajem osoba koje su zastupale pojedinu struju nego samih činjenica) znatno je prolongirao fuziju genetika i Darwinove teorije evolucije putem prirodnog odabira.

Mendelisti vođeni William Baetsonom (koji je uveo termin «genetika», «gen» i «alel») uglavnom su bili orijentirani na potragu za monogenskim obilježjima (kod kojih je jedan gen nužan i dovoljan da proizvede prepoznatljiv fenotip).

Biometričari (predvodnici Karl Pearson i WFR Weldon) su tvrdili da dokaza za Mendelovu genetiku nema puno. Pitali su: Je li se ta Mendelova genetika odnosi samo na neka obilježja? Djeluje samo kod nekih vrsta?

Međutim, osnovno pitanje bilo je - imaju li diskretna obilježja ista nasljedna i evolucijska svojstva kao kontinuirano varirajuća obilježja.

Objašnjenja evolucije bila su sljedeća:

Mendelisti - Evolucija se odvija zahvaljujući makromutacijama (mutacije s velikim učinkom)

Biometričari - Evolucija je rezultat prirodne selekcije koja djeluje na kontinuirano distribuirana obilježja

Jedino oko čega su se Mendelisti i biometričari slagali bila je – inkompatibilnost Mendelove genetike i nasljeđivanja kontinuiranih obilježja.

U stvari obje strane su bile i u pravu i u krivu. Mendelisti su bili u pravu kada su tvrdili da se nasljedna tvar ponaša na način koji je Mendel opisao, ali su bili u krivu u pretpostavci kada su očekivali da će kompleksna obilježja pokazivati Mendelove uzorke nasljeđivanja.

Biometričari su bili u pravu kad su tvrdili da su kompleksna obilježja kvantitativno distribuirana a ne kvalitativno ali bili su krivu kad su tvrdili da se Mendelovi zakoni odnose samo na neke organizme (niže) ali ne i da djeluju kod svih organizama.

1930.-tih Darwinova prirodna selekcija i Mendelovi zakoni nasljeđivanju kombinirani su u modernoj evolucijskoj sintezi. 1940.tih identificiran je DNA kao nasljedni materijal (Oswald Avery) dok su 1953. James Watson i Francis Crick opisali strukturu molekule DNA te time dali fizički temelj zapažanju da je nasljedna tvar ukodirana u molekuli DNA.

## GREGOR MENDEL

Mendelovi zakoni nasljeđivanja («mendelska genetika») zajedno sa kromosomskom teorijom koju je promovirao Thomas Hunt Morgan (nasljedni materijal nalazi se u kromosomima) – zajedno sačinjavaju ono što se danas naziva klasičnom genetikom.

Gregor Mendel je prvi, zahvaljujući svojim istraživanjima, osigurao čvrste temelje ideji da nasljeđe se javlja u diskretnim jedinicama. Pokazao je da su obilježja nasljedna (prenose se od roditelja na djecu), diskretna (javljaju se kod potomaka u jednoj od dvije forme a ne u srednjim vrijednostima), distribuiraju se u potomstvu na dobro definiran i predvidljiv način (mendelovska segregacija). Dakle, Mendel je utemeljio koncept diskretnih, nasljednih obilježja koji su danas poznati kao geni. Taj je koncept pokazao da ima široku promjenjivost, unatoč činjenici da je većina obilježja poligena i nisu kontrolirana jednim «*elementom*». Naime, Mendelovi zakoni su omogućili drugim znanstvenicima da simplificiraju pojavu obilježja (odnose fenotip-genotip te odnose između alela unutar gena) i primijene je na matematičke probabilističke modele.

Za Mendela se kaže da je bio «as smart as lucky». «Lucky» – jer je kao model odabrao upravo biljku grašak koja pokazuje čitav niz «mendelskih» (tj. diskretnih) obilježja što nije inače čest slučaj niti u biljnom svijetu (boja cvijeta, visina biljke, hrapavost sjemenki). Mendel je, dakako, bio i «smart» i zaslužan je za uspjeh svog eksperimenta jer je:

- Odabrao čiste linije za križanje, odabrao prava obilježja tj. ona koja može opisati samo u apsolutnim pojmovima (diskretnim) crven-bijeli, velik-mali
- Odabrao pravu vrstu biljke (koja za ta obilježja ne pokazuje intermedijarne vrijednosti).
- Slijedio nekoliko sukcesivnih generacija te pratio što će se tijekom kasnijih križanja događati.
- Eksperiment je dugo provodio te je uzgojio velik broj biljaka (28.000) – što daje kredibilitet podacima.
- I što je najvažnije – sve je brojao i zapisivao.
- Te je potom proveo pažljivu numeričku (statističku) analizu.

Bez takve strpljive i pedantne procedure ne bi se mogli postići takvi krajnji rezultati.

## CHARLES DARWIN

### Darwinova teorija evolucije

Ovdje želimo naglasiti da je zapravo riječ o nizu teorija od kojih su pojedine (obično kombinacija nekoliko njih) u pojedinim razdobljima bile osporavane, dok su druge bile prihvaćene Tako da biti Darwinist ili anti-Darvinist u različitim razdobljima znači različite stvari. Obično je u igri bila kombinacija sljedećih 5 glavnih teorija. (Izbor je napravio Ernst Mayr koji napominje da manje važne Darwinove teorije uključuju još i: spolni odabir, pangenezu, učinak uporabe i neuporabe, razilaženje značajki)

#### Pet Darwinovih teorija evolucije

Teorija	Tumačenje
1. Evolucija kao takva	Svijet nije stalan, niti je tek nedavno stvoren, niti je vječna vrtnja u krugu, nego je radije svijet u postojanoj promjeni i svi su se organizmi preoblikovali u vremenu.
2. Zajedničko podrijetlo	Svaka skupina organizama potekla je od zajedničkog pretka i sve skupine organizama, uključivši životinje, biljke i mikroorganizme porijeklo vuku od jednog jedinog ishodišta života na Zemlji
3. Umnožavanje broja vrsta	Postanak goleme organske raznolikosti na način da se vrste umnožavaju, bilo razbijanjem u vrste kćeri ili «pupanjem», tj. uspostavom geografski izoliranih zasnivačkih populacija koje se razvijaju u nove vrste
4. Gradualizam	Evolucijska promjena se zbiva preko postupne promjene populacija, a ne preko nagle (skokovite) proizvodnje novih jedinki koje bi predstavljale nekakav novi tip.
5. Prirodni odabir	Do evolucijske promjene dolazi preko obilne proizvodnje genetičkih varijacija u svakom naraštaju. Relativno mali broj jedinki koje prežive i reproduciraju se - zahvaljujući dobro prilagođenoj kombinaciji nasljednih značajki - ishodište su sljedećih naraštaja.

Ove teorije je Darwin smatra jednom logički povezanom cjelinom. Međutim, većina evolucionista neposredno poslije 1959. koji su prihvatili prvu teoriju odbacivala je jednu i nekoliko od četiriju preostalih Darwinovih teorija, što dokazuje da pet teorija nisu jedna nedjeljiva cjelina.

Sadržaj evolucionističkih teorija istaknutih evolucionista. Svi oni su kao suprotnost stalnom, nepromjenljivom svijetu prihvatili evoluciju (znači prvu Darwinovu teoriju)

	Zajedničko podrijetlo	Umnožavanje vrsta	Gradualizam	Prirodni odabir
Lamarck	Ne	Ne	Da	Ne
Darwin	Da	Da	Da	Da
Haeckel	Da	?	Da	Djelomično
Neolamarckisti	Da	Da	Da	Ne
T.H. Huxley	Da	Ne	Ne	(Ne)
De Vries	Da	Ne	Ne	Ne
T.H. Morgan	Da	Ne	(Ne)	Nevažan

(U zagradi – nedorečen ili proturječan stav autora)

Zašto je tako dugo trebalo da se ideja evolucije ozbiljnije pojavi? I zašto je darvinizam kada se pojavio naišao na toliko teške napade? Razlog je bio taj što je Darwin uputio izazov nekim temeljnim vjerovanjima svog vremena. A četiri od njih bila su stupovi kršćanske dogme:

1. Vjerovanje u postojan svijet. /Ljudi su gotovo univerzalno prihvaćali da se svijet otkada je stvoren nije stvarno promijenio. Te je prevladavalo mišljenje da svijet nije stvoren tako jako davno./
2. Vjera u stvoreni svijet. /Za vrste se vjerovalo da su nepromjenljive pa je stoga postojeću raznolikost živoga svijeta valjalo pripisati jedino činu stvaranja. Prema vjerovanju kršćana bilo je to jedno jedino stvaranje./
3. Vjera u svijet kako ga je zacrtao (isplanirao) mudri i dobrohotni Stvoritelj. /Iako svijet ima svojih nesavršenosti, najbolji je od mogućih svjetova (Leibniz). Organizmi su savršeno prilagođeni svojem fizičkom i životnom okolišu jer ih je zamislio (dizajnirao) svemogućí Stvoritelj./
4. Vjera u jedinstven položaj čovjeka u stvaranju. /U očima kršćanske vjere i u gledanju većine filozofa svijet je antropocentričan. Čovjek ima dušu, nešto što životinje nemaju. Prijelaz iz životinje u čovjeka je nemoguć./

Povrh religijskih vjerovanja u sukobu s Darwinovim teorijama bile su i tri filozofije o svijetu.

1. Vjera u filozofiju esencijalizma. /Od Platona, vjerovanje da se promjenljiva raznovrsnost prirode može poredati u ograničeni broj klasa pri čemu je svaka od njih definirana svojom biti – esencijom. Varijacija je pak samo očitovanje nesavršenog predstavljanja tih postojanih esencija (tipološko mišljenje)./
2. Vjerovanje u tumačenje uzročnih procesa u prirodi kako su ih razradili fizičari
3. Vjerovanje u «krajnje uzroke» ili teleologija. /Vjerovanje u postojanje svrhovitih procesa u prirodi. Slično: finalizam: vjerovanje da u prirodi postoji inherentna težnja prema nekom unaprijed određenom cilju ili svrsi, primjerice, prema postizanju savršenstva./

Teorije evolucije koje je iznio Darwin bile su izazov glede svih tih sedam tradicionalnih i čvrsto ukorijenjenih gledišta iako ni jedna od navedenih pet Darwinovih teorija nije bila sa svima njima u sukobu.

## Darwinov eksplanatorni model evolucije kroz prirodni odabir:

**Prva činjenica:** Moguć eksponencijalni porast populacija (prevelika plodnost) /Paley, Malthus, i drugi/

**Druga činjenica:** Zapaženo stanje ravnoteže populacija /opće zapažanje/

**Treća činjenica:** Ograničenost resursa /opće zapažanje na koje ponavljano upozorava Malthus/

**PRVI ZAKLJUČAK:** Borba za opstanak među jedinkama /Malthus/

**Četvrta činjenica:** Jedinostvenost jedinke /uzgajivači životinja, taksonomi/

**Peta činjenica:** Nasljedivost većeg dijela pojedinačne varijacije /uzgajivači životinja/

**DRUGI ZAKLJUČAK:** Diferencijalno preživljavanje tj. prirodni odabir /Darwin/

**TREĆI ZAKLJUČAK:** Tijekom mnogih naraštaja: evolucija /Darwin/

### Važniji stadiji u preinačavanju Darwinizma

Vrijeme	Stadij	Preinaka
1883.;1886.	Weismannov neodarvinizam	Kraj mekog nasljeđivanja; upoznavanje diploidije i genetičke rekombinacije
1900.	Mendelizam	Prihvatanje genetičke stalnosti i odbacivanje miješanog nasljeđivanja (blending inheritance)
1918.-1933.	Fišerizam	Evolucija kao plod učestalosti gena i snage bilo to i malih odabirnih pritisaka
1936.-1947.	Evolucijska sinteza	Naglasak na populacijskom mišljenju; zanimanje za evoluciju raznolikosti, geografsku specijaciju, promjenljive količine u evoluciji
1947.-1970.	Poslije sinteze	Sve veća usmjerenost na jedinku kao predmet selekcije; holistički pristup; povećana svijest o slučaju i ograničenjima
1954.-1972.	Isprekidana ravnoteža (punctuated equilibria)	Važnost specijacijske evolucije
1969.-1980.	Ponovno otkriće spolnog odabira	Važnost rasplodnog uspjeha za odabir

1958. Charles Darwin i Alfred Russel Wallace istodobno su prezentirali teoriju evolucije putem prirodne selekcije u londonskom Linnean Society. Ubrzo potom Darwin je Podrijetlom vrsta popularizirao teoriju i dao detaljna objašnjenja. Međutim Darwin nije raspolagao saznanjima o djelujućem mehanizmu nasljeđivanja.

Evolucija ima ogromnu eksplanatornu i prediktivnu snagu, te je postala središnji organizirajući princip u modernoj biologiji omogućavajući jedinstveno sveobuhvatno objašnjenje za raznolikost života na Zemlji.

Kontroverze vezane uz evolucijsko mišljenje bile su vezane uz filozofske, socijalne i religijske implikacije evolucije, a ne na samu znanost o evoluciji. Teorije da se evolucija odvija putem prirodne selekcije nije bila nikada sporna unutar znanstvene zajednice.

Najkontroverzniji aspekt evolucijske teorije jest njegova primjenjivost na čovjeka. (zagovornici kreacionizma - «zajednički predak ponižava čovjeka čije je mjesto iznad životinja»)

Međutim, evolucija je korištena i kako bi poduprijela filozofska i etička gledišta za koja većina današnjih znanstvenika smatra da nemaju znanstveno utemeljenje u evolucijskoj teoriji.

1. Eugenika - ideja Francisa Galtona prema kojoj genska zaliha (*gene pool*) čovjeka treba biti poboljšana putem politike selektivnog uzgoja što uključuje podupiranje reprodukcije «dobrih grla» tj. uglednih građana te mjere kontrole reprodukcije «loših grla» kao što su nametnuta sterilizacija, eutanazija, prenatalno testiranje, kontrola rađanja, genetski inženjering.
2. Socijalni darvinizam - termin pridodat teoriji Thomas Robert Malthusa koju je razvio Herbert Spencer u ideju o «preživljavanju najsposobnijih» u trgovini kao i u ljudskom društvu u cjelini, dok su drugi teoriju iskoristili kao argument kako bi opravdali «prirodnost» društvene nejednakosti, rasizma, imperijalizma.

Socijalne implikacije teorije evolucije izvor su trajne kontroverze. Engels je pisao da «Darwin nije znao kakvu je gorku satiru napisao o čovječanstvu kada je pokazao da slobodna kompeticija, borba za preživljavanje, koju ekonomisti slave kao najviše povijesno dostignuće, je normalno stanje u kraljevstvu životinja»

Taj je prirodni odabir također poslužio kao opravdanje za kolonijalizam i politiku eugenike.

Drugi su razvijali ideje kako društvena uređenja i kulture evoluiraju mehanizmima koju su analogni evoluciji vrsta (sociokulturna evolucija).

Teorija evolucije predstavljala je izazov mišljenju o dobronamjernosti prirode, poretku, božjem dizajnu, i vjerovanju da ljudi zauzimaju vrhunac moći i vrsnoće, vjeru u svemogućeg, dobronamjernog kreatora i vjerovanje da priroda ima smisleni smjer.

## **Evolucija**

Evolucija je promjena u nasljednim obilježjima populacije iz generacije u generaciju.

Kako su nasljedna obilježja kodirana genima, evoluciju se može definirati i kao međugeneracijsku promjenu učestalosti alela u populaciji.

Evolucija se sastoji od dva temeljna tipa procesa:

1. oni koji uvode nove genetske varijacije u populaciju
2. procesi koji utječu na učestalost postojećih gena

ad 1.

- slučajne pogreške u kopiranju genetičkog materijala (mutacije)
- migracije između populacija (tok gena)
- genetička rekombinacije (premještanje gena s jednog na drugi homologan kromosom kod seksualne reprodukcije).

(kod bakterija i biljaka još i horizontalan transfer gena i hibridizacija – miješanje između vrsta)

ad. 2.

- genski pomak («drift»)
- prirodni odabir

Potonji djeluju na varijabilnost povećavajući ili smanjujući učestalost obilježja. Genski pomak radi to slučajno, dok prirodni odabir djeluje temeljem toga je li obilježje korisno/poželjno za preživljavanje i reprodukciju.

Moderna evolucijska sinteza definira evoluciju kao promjenu u relativnoj učestalosti alela u populaciju. Stoga se prisustvo varijabilnosti na različitim lokusima smatra odgovornim za evolucijske promjene.

## PRIRODNI ODABIR

### **Nesretni odabir termina «selekcija»**

Termin «prirodni odabir» uveo je Charles Darwin jer je glavne činjenice iz kojih je izvodio zaključke uzimao iz rezultata uzgajivača životinjskih pasmina i biljnih sorti gdje uzgajivači ODABIRU potomke koji će služiti za rasplod te stvaranje iduće generacije. Naime, zamijetio je kako domestificirane životinje i biljke imaju obilježja koja su razvijena namjernim poticanjem rasplodnog potencijala kod kojeg obje strane imaju poželjne karakteristike i onemogućavanjem razmnožavanja jedinki koje imaju manje poželjna obilježja.

U prirodnim okolnostima odabir ne vrši čovjek te se stoga ne vrši SELEKCIJA - ODABIR prema određenim poželjnim karakteristikama već je «odabir» izvršen tako da neke jedinke imaju proporcionalno više a druge manje potomaka te geni i genotipovi prvih su u idućoj generaciji u većoj mjeri zastupljeni.

Zbog čega neke jedinke imaju više potomaka od drugih može se «unazad» pokušati utvrditi. No to u velikoj mjeri ovisi o okolišnim uvjetima (koji su u tom trenutku djelovali) te o slučaju (bolest, smrt, rat, bogatstvo, pozicija u društvu i društvena pravila koja mogu utjecati na broj potomaka). Naravno, određenu ulogu svakako ima i genotip i biološke sposobnosti vezane uz fertilitet kao i one koje omogućuju bolje preživljavanje u datom okolišu kao i biološke sposobnosti koje suprotan spol smatra poželjnim. Stoga bi za prirodne uvjete (nasuprot selekcijskim uvjetima) adekvatniji bio neki drugi termin, primjerice: diferencijalna sposobnost preživljavanja (i razmnožavanja).

Selekcija podsjeća na cilj (ima teleološki prizvuk) te su predloženi i drugi izrazi kao «preživljavanje najспособnijeg» «odabirno zadržavanje» i drugi kojima se htjelo istaknuti da je odabir jedna a posteriori pojava. To jest preživljavanje nekih koji su sretniji ili imaju neko svojstvo koja ih čini nadmoćnijim. To nije determinističan proces. Znači, primjena pojma selekcija je dvojaka:

Odabir vuče pomisao na nekog u prirodi koji predviđa budućnost pa zna odabrati najbolje. Međutim, to nije prirodni odabir. Prirodni odabir jednostavno ukazuje na činjenicu da samo neki od potomstva nekog roditeljskog para prežive dovoljno dugo da se razmnože. U prirodi nema neke posebne odabirne sile niti nekog odabiratelja. Za uspjeh upravo nekih preživitelja mnogo je mogućih uzroka. Većina ih je posljedica nekog stohastičkog zbivanja, to jest, sreće.

Razlikujemo:

**1. Prirodni odabir** (*natural selection*) je prirodni, nekontrolirani proces koji se odvija u prirodnom okružju a označava diferencijalnu reprodukciju tj. veći broj potomaka onih jedinki koje imaju određene karakteristike koje im poboljšavaju sposobnost preživljavanja i reprodukcije.

**2. Umjetni odabir** (*artificial selection*) primjenjuje se u uzgoju kultiviranih životinjskih pasmina ili biljnih sorti a riječ je o kontroliranoj reprodukciji pri čemu se za rasplod odabiru jedinke prema određenim poželjnim karakteristikama kako bi se te karakteristike u idućoj generaciji zadržale, odnosno pojačale.

Ad. 1.

Prirodni odabir je proces kojim se poželjna obilježja koja su nasljedna propagiraju kroz reproduktivnu populaciju. Jedinka koja ima poželjno obilježje vjerojatnije će preživjeti i reproducirati se od jedinki koje nemaju to poželjno obilježje. Ukoliko je to obilježje genetski determinirano, tada će genotip koji određuje to obilježje povećati svoju učestalost u idućoj generaciji. U većim vremenskim razdobljima gledano, ovaj proces rezultira u adaptaciji te specijaciji.

Charles Darwin je prirodni odabir definirao kao «princip putem kojeg svaka varijacija ako je korisna bude sačuvana».

### **Usmjerenost selekcije**

Kada je značajka nasljedna, selekcija će promijeniti učestalost različitih alela koji su uključeni.

Tri su glavne vrste selekcije:

**Pozitivna ili usmjerena selekcija** («direkcijska») je na snazi kada alel ima veću sposobnost preživljavanja («fitness») te će posljedično njegova učestalost rasti dok ne postane fiksiran u čitavoj populaciji.

**Purificirajuća ili stabilizirajuća selekcija** je češća, ona smanjuje učestalost alela s štetnim utjecajem na fenotip dok on ne budu eliminirani iz populacije. Rezultat je konzervacija funkcionalnih genetičkih obilježja zbog selektivnog pritiska protiv štetnih varijanti. (Primjer: regulatorne sekvence i proteini važnih metaboličkih procesa).

**Ravnotežna selekcija («balansirana»)** ne rezultira u fiksaciji već održava srednju učestalost alela. Ona je na snazi kada heterozigot ima veću sposobnost preživljavanja od homozigota (prednost heterozigota). (Primjer: srpasta anemija (hemoglobin-S) u malaričnim područjima).

Održavanje alelske varijabilnosti može se također javiti putem:

**Disruptivne ili diversificirajuće selekcije** koja favorizira genotipove koji se odmiču od srednjih vrijednosti u bilo kojem od dva smjera te ona rezultira u bimodalnoj distribuciji vrijednosti obilježja. (Zapravo početak specijacije, jer se unutar vrste razvijaju različite strategije adaptacije na okoliš).

**Selekcije ovisne o učestalosti** gdje sposobnost određenog fenotipa ovisi o distribuciju drugog fenotipa u populaciji. (Primjer: seksualna selekcija osoba koje imaju plave oči ovisi o učestalosti tog obilježja u populaciji).

Poseban vid selekcije ovisne o učestalosti jest i ko-evolucija predatora i plijena. Predator je adaptiran na najučestaliji plijen te selektivnu prednost imaju jedinke koje se drugačije ponašaju ili izgledaju.

Ad. 2.

U središtu razlika između prirodnog i umjetnog odabira nalazi se razlika u okolišu između organizama na koje je selekcija usmjerena. U umjetnom odabiru, sposobnost preživljavanja (fitness) izražena kroz broj potomaka kojom jedinka doprinosi populaciji u odnosu na druge jedinke iz iste populacije definirana je prema tome u kojoj mjeru ona pokazuje obilježja za koja je odabrana. Kako čovjek namjerno ili nenamjerno ima kontrolu nad tim koji organizmi u populaciji će se reproducirati i koliko potomaka će imati, učestalost obilježja u populaciji će se promijeniti.

Treba naglasiti da nema stvarne razlike u genetskim procesima koji su u podlozi umjetnog i onima kod prirodnog odabira. Koncept umjetnog odabira je početno uveden kao ilustracija širih procesa prirodnog odabira. Nazvan je umjetan jer sklonosti i utjecaj čovjeka imaju značajan utjecaj na evoluciju određene populacije ili vrste.

Većina primjera umjetnog odabira pripada kategoriji selektivnog uzgoja u kojem su određene jedinke odabrane za rasplod temeljem njihovih poželjnih obilježja ili su pak isključene iz rasploda zbog njihovih nepoželjnih obilježja. Oba procesa doprinijela su domestikaciji životinja i biljaka koju je proveo čovjek.

*Pas* - Raspon morfoloških i karakternih obilježja različitih pasmina domestikiranog psa najbolje ilustrira snagu umjetnog odabira putem selektivnog uzgoja. Odabrane teško spojive kombinacije obilježja, primjerice, agresivno ponašanje kod malih pasa – nikada ne bi bile postignute u uvjetima prirodnog okoliša.

*Kukuruz* - Kukuruz je uzgojem zadobio, u prirodi neodrživu karakteristiku da više ne otpušta svoje sjeme te je njegovo rasijavanje postalo ovisno u čovjeku.

Kod oba primjera odnos čovjeka i uzgojene sorte/pasmine mogao bi se okarakterizirati kao simbiotski odnos.

Neke karakteristike mogu nenamjerno biti poticane dok se namjerna selekcija vrši zbog nekih drugih poželjnih obilježja. Primjerice kokoš je uzgajana kako bi imala što veću tjelesnu masu i to postigla u što kraćem vremenu. No te su karakteristike postignute na račun većeg razvoja iznutrica a na uštrb razvoja mozga kao i razvoja kostiju nogu (razlike prema ancestralnom, divljem tipu iz kojeg je domestikirana kokoš). Ove paralelne promjene za koje nije vršen namjeren odabir nazivaju se i **nesvjesna selekcija**.

Čovjek vrši selektivni pritisak i na svoju vlastitu vrstu namjerno ili nenamjerno putem socijalnih pritisaka. Napori eugeničara bili su usmjereni ka cilju da se onemogućí reprodukcija jedinkama koje imaju nepoželjne karakteristike (negativna eugenika) dok su oni s poželjnim karakteristikama poticani na reprodukciju (pozitivna eugenika).

**Metode selektivnog uzgoja** usmjerene su izlučivanju nepoželjnih karakteristika i fiksaciji poželjnih. U tom cilju primjenjuje se križanje blisko srodnih jedinki.

Psi, konji, a u zadnje vrijeme i mačke, odabiru se isključivo prema estetskim kriterijima. Međutim, kod čistih linija prisutne su bolesti koje su karakteristične za određeni čisti soj/pasminu. Između ostalog, povećava se prijemčivost za

druge bolesti, često je smanjena duljina života, smanjen je broj potomaka po okotu, javlja se nemogućnost spontanog razmnožavanja.

Ideja da se čiste linije moraju sačuvati od razvodnjavanja tj. smanjenja vrijednosti križanjem s temeljnim, divljim sojem - nije nikad odrođena. Može se reći da kada god je ideal uzgoja čiste linije (naročito nekog estetskog tipa) viđen kao krajnji cilj po sebi, ta pasmina tijekom vremena trpi.

Ideja superiornih pasmina bila je da se križaju najbolji s najboljima. Održavanjem križanja srodnika i selekcijom za superiorne kvalitete. Time bi se razvila krvna linija u svakom smislu superiorna onom nepročišćenom, početnom krdu koje je pak ono najbolje što je priroda mogla proizvesti.

Viđenje o superiornim, odabranim vrstama, sojevima inherentno je svjetonazoru aristokratskog razdoblja. Dio toga viđenja o čistim linijama jest i podjela ljudi na rase (kao čiste sojeve).

Čiste pasmine u oštrom kontrastu s fenomenom «hibrid vigor» (snaga ili čilost križanaca)

**Heteroza** («hibrid vigor» ili «outbreeding enhancement») je povećana snaga različitih obilježja kod hibrida, odnosno mogućnost dobivanja boljih jedinki kombinacijom prednosti oba roditelja. Suprotan je pojam «inbreeding depression» (slabljenje srođivanjem) pri kojem se povećava homozigotnost u populaciji.

Heteroza je često uzrokom kontroverzi posebno kod domestificiranih životinja jer se ponekad vjeruje da su sve križane biljke ili životinje bolje od svojih roditelja, što nije nužno točno. Naime, moguće je da hibrid naslijedi tako suprotstavljena obilježja svojih roditelja koja oslabljuju njegovu sposobnost preživljavanja (jer imaju inkompatibilne adaptacije – primjerice ribe iz mrjestilišta i divlji tip). To se onda zove «outbreeding depression». Bolje je stoga «hibrid vigor» definirati u onim situacijama kada hibrid jeste bolji od svojih roditelja.

Heteroza se može klasificirati u heterozu srednjeg roditelja – kada hibrid ima fenotip koji je veći od srednje vrijednosti roditelja, te heterozu boljeg roditelja - kada hibrid ima fenotip koji je veći od fenotipa većeg (boljeg) roditelja.

### **Genetska baza heteroze:**

#### ***Hipoteza izbjegavanja štetnih recesivnih gena (ili hipoteza dominacije)***

Heterozigot je, uslijed ekspresije dominantnog gena, jednak (ili sličiji) boljem roditelju (dominacija alela).

#### ***Hipoteza nad-dominacije***

Heterozigot jače ispoljava gen A od jačeg homozigota. Ova hipoteza implicira da kombinacija različitih alela na određenom lokusu će rezultirati u većoj sposobnosti kod heterozigota nego kod homozigota. Primjerice, kod rezistencije na parazite – heterozigot će imati širi spektar rezistencije.

## **«BLENDING INHERITANCE» I «REGRESSION TOWARDS MEDIOCRITY»**

### **Darwinovo: «miješano nasljeđivanje»**

Kako bi objasnio srednje vrijednosti kod potomaka u odnosu na fenotip roditelja, Darwin je pretpostavio da su kontinuirana obilježja produkt miješanja nasljednog materijala («blending inheritance»).

Problem s ovakvim zaključkom je u tome što to znači da se u svakoj generaciji gubi polovica postojeće varijabilnosti, a bez varijabilnosti nema daljnje evolucije. Stoga, samo da bi se održala postojeća razina, u svakoj generaciji treba obnoviti veliku proporciju varijabilnosti. To je bio jedan od razloga Darwinovog vjerovanja u «meko nasljeđivanje» (Naime, nasljeđivanje stečenih obilježja bi doprinijelo bi povećavanju varijabilnosti!). No dugo je trebalo da se pronađe rješenje za miješano nasljeđivanje i održavanje varijabilnosti. (Mendel je sugerirao kako bi se to moglo postići putem neovisne segregacije višestrukih faktora.)

### **Galtonova: «regresija prema srednjim vrijednostima»**

Riječ je zapravo o istom fenomenu kao kod «miješanog nasljeđivanja» - odnosno, da potomci obično imaju srednji fenotip – što je Galton nazvao: «regression towards mediocrity» te je potom donio drugačiji zaključak o evoluciji od Darwina. Naime, on je također uvidio da bi ovaj trend erodirao bilo kakav selektivni progres (odnosno evoluciju) te je zaključio da evolucija mora biti utemeljena na mutacijama velikih učinaka («sports») prije nego na selekciji koja bi djelovala na kontinuiranu varijabilnost. (Tu je on u suglasju s inače suprotstavljenim taborom – mendelistima!).

Međutim, razlika prema Darwinu je što je Galton ovaj fenomen prikazao regresijskom linijom, te naglasio zapažanje da najviši očevi rijetko imaju i najviše sinove, a najniži najniže. Danas je Galtonov fenomen «regression towards mediocrity» preimenovan u: «regression towards mean» između ostalog i iz razloga jer se uvidjelo da se fenomen ne odnosi samo na evoluciju, odnosno na srednje vrijednosti djece u odnosu na roditelje već na sve identične mjere s koreliranim mjerenjima. To mogu biti uzastopna mjerenja iste osobe za istu mjeru ili kada se isto svojstvo mjeri koristeći dva različita testa (primjerice, rezultati na ispitu, sportski rezultati, pogreške mjerenja). Riječ je o činjenica da se ekstremne vrijednosti iznimno rijetko ponovno postižu te da uvijek uključuju u sebi element sreće (tj. slučaja).

S obzirom na evolucijske aspekte, Pearson je ukazao na pogrešku u Galtonovoj logici: Ukoliko bi selekcija djelovala na način da se samo najviši roditelji ( $m_s$ ) reproduciraju, tada bi srednja visina populacije nakon selekcije bila viša od srednje visine prije selekcije ( $m$ ). Ako je  $m_0$  srednja visina potomaka selekcioniranih roditelja, tada bi odgovor na selekciju između te dvije generacije iznosio  $m_0 - m$ . Potomci ne bi bili tako visoki kao roditelji  $m_0 < m_s$  (zbog regression towards mediocrity) ali bi bili viši od srednje vrijednosti u prethodnoj generaciji (populaciji)  $m < m_0$ . Štoviše nova srednja visina je stabilna – te i bez daljnje selekcije (tj. ako se ne bi ponovno odabirali najviši pojedinci koji bi se dalje reproducirali) nova srednja visina ne bi ponovno pala na vrijednosti originalne populacije. Stoga regresija prema osrednjosti ne predstavlja ozbiljan problem za teoriju evolucije putem prirodne selekcije. Galton nije uočio da selekcija u svakoj generaciji započinje od novih srednjih vrijednosti. Na koje onda iduća generacija «regresira».

Pri umjetnoj selekciji upravo je koeficijent nasljednosti vrijednost koja omogućuje predvidjeti kako će se srednja vrijednost osobine povećati u sljedećoj generaciji kao funkcija razlike između srednjih vrijednosti populacije odabranih roditelja i srednje vrijednosti populacije iz koje su odabrani. Stoga se koeficijent nasljednosti u ovom kontekstu naziva i odgovor na selekciju.

$$h^2 = \frac{R}{S}$$

R = srednja vrijednost djece – srednja vrijednost početne populacije

S = srednja vrijednost roditelja – srednja vrijednost početne populacije

## FRANCIS GALTON

Sir Francis Galton (1822 – 1911), čovjek enciklopedijske naobrazbe, antropolog, eugeničar, istraživač tropskih egzotičnih područja, geograf, meteorolog, proto-genetičar, psihometričar, inovator, utemeljitelj diferencijalne psihologije, pionir upotrebe konceptata statističke korelacije i regresije, začetnik identifikacije putem otisaka prstiju, polu-rođak Charles Darwina, i autor bestselera.

Napisao je preko 340 članaka i knjiga

Istraživač tropskih predjela i geograf	Galton je započeo znanstvenu karijeru ekspedicijom u tropsku Afriku. Zbog kartografskih doprinosa potom je izabran u Kraljevsko geografsko društvo.
Meteorolog	Začetnik je znanstvene meteorologije: prvi je opisao anticiklonu i bio je pionir u uvođenju vremenskih karti koje se temelje na upisivanju podataka o tlaku zraka te je prvi uspostavio bilježenje kratkotrajnih klimatskih fenomena na Europskoj razini
Genetičar:	Statističkim istraživanjem nasljednosti, Galton je utemeljio biometrijski pristup genetici. Također je uveo sintagmu: "nature versus nurture"
Psiholog	Utemeljio je psihometriju (znanost o mjerenju mentalnih sposobnosti) Utemeljio je diferencijalnu psihologiju (grana psihologije koja se bavi s psihološkim razlikama između ljudi za razliku od istraživanja zajedničkih crta), što se katkada naziva i Londonska škola eksperimentalne psihologije.
Statističar	Istraživanja nasljednosti mogu biti znanstveno utemeljeno jedino uvođenjem novih statističkih konceptata kao što su regresija i korelacija koje je prvi osmislio. Također je otkrio regresiju prema srednjim vrijednostima.
Forenzičar	Izmislio je metodu klasificiranja otisaka prstiju koja bi mogla biti korisna u forenzici te je uvjerio Scotland Yard da prihvati korištenje njegovog sustava identifikacije dermatoglifskog crteža
Znanstveni metodičar	Prvi je primijenio statističke metode u istraživanju razlika između ljudi i nasljednosti inteligencije Prvi je uveo upotrebu upitnika i terensko prikupljanje podataka u populaciji (što mu je trebalo za genealoška i biografska istraživanja i antropometrijske studije)
Inovator	Također je izmislio zviždaljku za psa. I Quincunx
Eugeničar	Začetnik je ideje eugenike te je uveo pojam "eugenika" u cilju poboljšanja ljudske vrste

## Životopis

Rodio se u Birminghamu. Njegova obitelj je bila poznata i uspješna po proizvodnji pušaka i bankarstvu. S druge strane majka mu je bila iz obitelji Darwin koja je imala istaknute predstavnike u medicini i znanosti (s Charlesom Darwinom dijeli istog djeda Erasmusa Darwina).

Obje obitelji imale su članove u Kraljevskom društvu (Royal Society) i članove koji su u slobodno vrijeme bili izumitelji. I Erasmus Darwin i Samuel Galton bili su među osnivačima Lunar Society koje je okupljalo istaknute znanstvenike i privrednike. Također obje obitelji imale su članove s istaknutim literarnim talentom.

Galton je po mnogočemu bio čudo od djeteta. Čitao je u drugoj godini života, u dobi od 5 godina znao je nešto grčkog i latinskog te dijeliti višeznamenaste brojeve, u dobi od 6 godina čitao je knjige za odrasle, uključujući Shakespeare kao laku literaturu (iz zadovoljstva), citirao poeziju – znao je duge tekstove napamet. Pohađao je brojne škole no nije ih puno završio jer bi mu dosadile. Dvije godine studirao je medicinu (King's College Medical School in London), te matematiku (Trinity College, University of Cambridge).

Ugledni psihometričar Lewis Terman procijenio je njegov IQ u vrijeme djetinjstva u rang 200, što je temeljio na činjenicu da je Galton konzistentno pokazivao mentalne sposobnosti koje su dvostruko premašivale njegovu kronološku dob.

Diplomirao je matematiku (BA stupanj, kao i njegov rođak Charles Darwin). No, 1947 je prema Cambridge običaju, nagrađen s MA bez potrebe daljnjeg studiranja. Ponovno se vratio studiju medicine ali nakon smrti oca odustao je od medicine u potpunosti te se okrenuo putovanjima u strane zemlje, sportu i tehničkim izumima.

U mladosti strastveni putnik, putovao je sam kroz istočnu Europu do Istanbula, potom u Egipat gdje je putovao duž Nila sve do Kartuma u Sudanu, odatle u Beirut, Damask, Jordan. 1850 postao je član Kraljevskog geografskog društva. Te je tijekom sljedeće dvije godine poduzeo dugu i zahtjevnu ekspediciju u tada slabo poznatu jugozapadnu Afriku (danas Namibija). Napisao je uspješnu knjigu o tom iskustvu: "Narrative of an Explorer in Tropical South Africa". Dobio je zlatnu medalju Kraljevskog geografskog društva (1853) i srebrnu medalju Francuskog geografskog društva zbog pionirskog kartografskog istraživanja te regije. To ga je etabliralo kao geografa i istraživača tropskih predjela. Napisao je bestseller "Umijeće putovanja" (*The Art of Travel*), priručnik sa praktičnim savjetima za viktorijanca koji želi putovati, koji je doživio brojna izdanja, a još se i danas pojavljuju ponovna izdanja te knjižice.

Francis Galton se 1853 oženio s Louisom Butler, ali nisu imali djece.

## Priznanja

Galton je bio enciklopedist koje je napravio važne doprinose u brojnim područjima znanosti, uključujući geografiju, statistiku, biologiju i antropologiju. Velik dio toga postigao je zahvaljujući svojoj sklonosti brojenju i mjerenju – što se kretalo u rasponu od utvrđivanja točnih omjera šećera i mlijeka u savršenom čaju do otkrića anticiklone. Bio je vrlo aktivan u Britanskom udruženju za napredak u znanosti (čiji je svojedobno bio glavni tajnik te predsjednik, kao i predsjednik Geografske te Antropološke sekcije) gdje je prezentirao brojne članke u širokom rasponu tema.

1853 primio je najviše odličje Kraljevskog geografskog društva, za eksploraciju i kartiranje jugo-zapadne Afrike. Izabran je za člana prestižnog Atenskog kluba 1855, postao je 1860 članom Kraljevskog društva. Tijekom karijere primio je sve veće nagrade koje je viktorijanska znanstvena krema mogla ponuditi, uključujući Copley medal Kraljevskog društva. Postao je vitezom 1909. Njegov statistički nasljednik Karl Pearson, prvi voditelj Galtonove katedre za eugeniku na University College London, napisao je, nakon njegove smrti, Galtonovu biografiju u tri toma (1914, 1924, 1930).

## NASLJEDNOST, HISTORIOMETRIJA, EUGENIKA

Događaj koji mu je promijenio život i usmjerio ga bila je knjiga njegovog rođaka Darwina *The Origin of Species*, 1859. To djelo obuzelo mu je pažnju, naročito prvo poglavlje "Varijacija pod domestifikacijom" koja se odnosi na uzgoj domaćih životinja. Posvetio je veći dio ostatka života istražujući njegove implikacije na ljudske populacije (čega se Darwin jedva dotakao).

Kako bi zamisao i proveo, osmislio je istraživački program koji je trebao obuhvatiti sve aspekte ljudske varijabilnosti - od mentalnih značajki do visine tijela, od facijalnih karakteristika do otiska prstiju. To je zahtijevalo izum novih mjera za te karakteristike, uspostavljanje velikih kolekcija podataka koje bi sadržavale te mjere te otkriće novih statističkih tehnika za opis i razumijevanje prikupljenih podataka.

U početku je Galtona interesiralo pitanje jesu li ljudske sposobnosti stvarno nasljedne te je proveo brojanje članova obitelji koje su imale istaknute pojedince različitog stupnja uspješnosti. Ako su sposobnosti nasljedne, rezonirao je, onda bi trebalo biti više istaknutih osoba među srođnicima nego u općoj populaciji. Dobio je podatke iz različitih biografskih izvora i usporedio rezultate koje je tabulirao na različite načine. Taj je pionirski posao detaljno opisao u knjizi *Hereditary Genius*, 1869. Pokazao je između ostalog, da broj istaknutih srođnika opada kako se smanjuje stupanj srodnosti (od prvog na drugi stupanj srodnosti, od drugog na treći stupanj). To je uzeo kao dokaz nasljednosti sposobnosti. Također je predložio studije adopcije, uključujući među-rasnu adopciju, kako bi odvojio učinak nasljeđa i okoliša.

Metoda korištena u *Hereditary Genius* smatra se i prvim primjerom historiometrije. Kako bi potkrijepio ove rezultati i kako bi pokušao napraviti distinkciju između "nature" i "nurture" kreirao je upitnik koje je poslao 190-orici članova Kraljevskog udruženja. Napravio je tablicu obilježja njihovih obitelji, kao što su redoslijed rođenja, zanimanje, rasna pripadnost roditelja. Pokušao je otkriti je li njihov interes za znanost "innate" urođen ili je razvijen zbog ohrabrivanja okoline. Istraživanje je objavljeno kao knjiga *English Men of Science: Their Nature and Nurture*, 1874. Knjiga je, svakako, rasvijetlila pitanje *nature versus nurture* premda ga nije riješila i donijela je neke fascinantne podatke o sociologiji i znanstvenicima toga doba.

Galton je prepoznao ograničenja metoda koje je primijenio u ova dva rada, i vjerovao je da se ovo pitanje može bolje istražiti ukoliko bi se uspoređivali blizanci. Metoda bi bila da se vidi da li blizanci koji su slični pri rođenju postaju različiti ukoliko odrastaju u različitom okruženju, te da li blizanci koji su različiti pri rođenju postaju sve sličniji ukoliko odrastaju u sličnom okruženju. Ponovno je upotrijebio metodu upitnika kako bi prikupio različite vrste podataka, koje je tabulirao i opisao u članku *The History of Twins*, 1875. Radeći to, anticipirao je modernu znanstvenu granu: genetika ponašanja («behavioral genetics») koja se najviše oslanja na studije blizanaca i adopcije. Zaključio je da dokazi više govore u prilog *nature* nego *nurture*.

Galton je izmislio termin eugenika 1883. i opisao brojna svoja opažanja i zaključke u knjizi *Inquiries in Human Faculty and its Development*. Vjerovao je da se treba definirati shema ocjena vrijednosti obitelji, te bi se trebalo ohrabrivati rani brak između članova obitelji visokog ranga putem financijskih poticaja.

Ukazao je na tendencije u britanskom društvu, kao što su kasna ženidba istaknutih ljudi, te malobrojnost njihove djece, što je smatrao disgeničnim. Zastupao je ohrabrivanje eugeničnih brakova putem osiguravanja sredstava onima koji mogu imati djece.

Njegove ideje su uvelike utjecale na slične pokreti u brojnim drugim zemljama. Upozorio je, međutim, protiv nekih ekstremnih prijedloga koje je eugenički pokret ubrzo producirao. Kada je entuzijastički preuzet od socijalista kao što su bili George Bernard Shaw, H. G. Wells, i njihovi sljedbenici, koji su bili entuzijastički raspoloženi prema državnoj kontroli i socijalnom inženjeringu.

Galtonove studije ljudskih sposobnosti u konačnici su dovele do utemeljenja diferencijalne psihologije, formulacije prvih mentalnih testova i do znanstvenih istraživanja inteligencije čovjeka. Za mnoge od njegovih uvida trebale su dekada istraživanja kako bi se verificirali, primjerice, njegovo istraživanje vremena reakcije kao mjere inteligencije opravdano je tek stotinu godina kasnije. Kao i njegova tvrdnja o odnosu između veličine glave i inteligencije. Moderna istraživanja su pokazala da je korelacije između veličine mozga (što ima nasljednost 0.85) i "g" 0.4 (Posthuma et al 2002).

Galton je provodio širok spektar istraživanja nasljednosti. Tijekom tog procesa bio je sposoban odbaciti Darwinovu hipotetsku teoriju o pangenezi. Darwin je predložio kao dio te hipoteze da određeni elementi, koje je on zvao gemuli, se kreću kroz tijelo i odgovorni su za nasljeđivanje stečenih obilježja. Galton je u dogovoru s Darwinom, postavio eksperiment da vidi transportiraju li se oni krvlju. U dugoj seriji eksperimenata (1869-1871) transfudirao je krv između različitih pasmina kunića i ispitivao obilježja njihovih potomaka. Nije pronašao dokaza da bi obilježja bila prenošena transfudiranom krvlju. Stoga je Galton eksplicitno odbacio ideju o nasljeđivanju stečenih obilježja (lamarkizam) i bio je rani proponent tvrdog nasljeđivanja isključivo kroz selekciju.

Galton je bio blizu ponovnog otkrića Mendelove teorije diskretnog nasljeđivanja, no, u žarištu njegovog interesa bila su kontinuirana, a ne diskretna obilježja, što ga je zaustavilo u krajnjem probu u ovom smjeru. Galton je utemeljio biometrijski pristup istraživanju nasljednosti koji se istaknuo korištenjem statističkih tehnika u studijama kontinuiranih obilježja i aspektima nasljeđa na populacijskoj skali. Ovaj pristup su kasnije entuzijastički preuzeli K. Pearson i W.F.R. Weldon, koji su zajedno utemeljili visoko utjecajan časopis "Biometrika" 1901. R.A. Fisher će kasnije pokazati kako biometrijski pristup može biti pomiren s Mendelovom genetikom. Statističke tehnike koje je Galton izumio (korelacija, regresija) i fenomen koji je ustanovio (regresija prema srednjoj vrijednosti) formirali su temelj biometrijskog pristupa i danas su osnovni alati u svim društvenim znanostima.

Zahvaljujući pionirskom korištenju upitnika, Galtonovo istraživanje mozga uključivalo je detaljno bilježenje subjektivih vlastitih objašnjenja o tome kako njihov mozak izlazi na kraj sa stvarima kao što su mentalne slike. Također je razvio rane teorije o rasponima zvuka i čujnosti.

Galton je također izumio tehniku zvanu kompozitna fotografija, za koju je vjerovao da može biti korisna u identificiranju "tipova" prema izgledu, za što se nadao da će pomoći u medicinskim dijagnozama, čak i u kriminalologiju putem identifikacije tipičnih kriminalnih lica. Međutim, bio je prisiljen zaključiti nakon iscrpnih istraživanja i eksperimenata, da takvi tipovi nisu u stvarnosti održivi.

Prikupio je veliku količinu antropometrijskih podataka od javnosti zahvaljujući svom popularnom i dugotrajnom Antropometrijskom laboratoriju. Sve do 1985. godine ti podaci nisu u potpunosti bili analizirani.

## STATISTIKA – KORELACIJA I REGRESIJA

Galton je izumio regresijski pravac i bio je prvi koji je opisao (inače čest) fenomen regresije prema srednjim vrijednostima. Regresiju prema srednjim vrijednostima prvi je put zamijetio s veličinom sjemenki u svom eksperimentu sukcesivnih generacija slatkog graška. 1870-tih i 1880-tih bio je pionir u upotrebi normalne distribucije kako bi opisao histograme stvarnih tabličnih podataka. Izmislio je Quincunx, kao alat za demonstraciju zakona pogrešaka i normalne distribucije. Također je otkrio svojstva bivarijatne normalne distribucije i njezinog odnosa sa analizom regresije.

Nakon ispitivanja mjera podlaktice i visine tijela, Galton je uveo koncept korelacije, 1888. Njegova statistička studija vjerojatnosti ekstinkcije /gašenja/ prezimena dovela je kasnije do koncepta Galton-Watsonovih stohastičkih procesa.

## DERMATOGLIFI

U članku Kraljevskog instituta iz 1888, te u tri knjige (1892, 1893 i 1895) Galton je procijenio vjerojatnost da dvije osobe imaju isti otisak prstiju te je studirao nasljednost i populacijske razlike u otiscima prstiju. Pisao je o tehnici uzimanja otisaka prstiju, identificirao zajednički uzorak u otiscima te napravio klasifikacijski sistem koji je preživio do današnjeg dana. Metoda identificiranja kriminalaca putem otisaka prstiju uveo je William Herschel 1860 u Indiji, dok je moguću primjenu u forenzici prvi predložio Dr Henry Faulds 1880. No Galton je bio prvi koji je postavio studiju na znanstvene temelje, bez čega ne bi bila prihvaćena u sudstvu.

*«I have no patience with the hypothesis occasionally expressed, and often implied, especially in tales written to teach children to be good, that babies are born pretty much alike, and that the sole agencies in creating differences between boy and boy, and man and man, are steady application and moral effort. It is in the most unqualified manner that I object to pretensions of natural equality. The experiences of the nursery, the school, the University, and of professional careers, are a chain of proofs to the contrary.»*

-- Francis Galton, *Hereditary Genius*

*Both the idea of a general factor of cognitive ability ... and the idea that genetic factors might be an important source of variance in cognitive ability have been continuously debated since they were first systematically expounded by Galton ... . Reviews of Galton's books published in the London Times at the time of their appearance could, if slight changes were made, be published today."*

## RONALD FISHER



**Sir Ronald Aylmer Fisher**  
**(1890 – 1962)**

Britanski statističar, evolucijski biolog i genetičar, začetnik primjene statističkih procedura u dizajniranju znanstvenih eksperimenata.

Anders Hald ga je opisao kao "genija koji je gotovo samoruko kreirao temelje moderne statistike".

Richard Dawkins ga je opisao kao "najvećeg Darwinovog nasljednika"

**Objavio je 395 članaka.**

### **Knjige:**

- *Statistical Methods for Research Workers* (1925)
- *The Genetical Theory of Natural Selection* (1930)
- *The design of experiments* (1935)
- *The use of multiple measurements in taxonomic problems* (in *Annals of Eugenics* 7/1936)
- *Statistical tables for biological, agricultural and medical research* (1938, coauthor: Frank Yates)
- *The theory of inbreeding* (1949)
- *Contributions to mathematical statistics*, John Wiley, (1950)
- *Statistical methods and statistical inference* (1956)

## Životopis

Otac mu je bio trgovac umjetninama. Majka mu je umrla kad je imao 14 godina. Imao je tri starije sestre. 1917 oženio se Eileen Guinness koja je tada imala samo 17 godina. S njom je imao osmero djece. Njegov najstariji sin, pilot, poginuo je u drugom svjetskom ratu.

Fisher je bio poznat i po svojoj odanosti prijateljima. Sličan je odnos imao i prema svojoj kulturi. Bio je patriot, član Engleske crkve, politički konzervativan, a znanstveno racionalist. Briljantan konverzacionist i «društvo za večere» rano je razvio reputaciju nebržičnosti u odijevanju i ponekad u manirama. U kasnijim godinama bio je arhetip rastresenog profesora.

Ronald Fisher je bio slabovidan, te je učio matematiku bez pomoći papira i olovke što je razvilo njegovu sposobnost da vizualizira probleme u geometrijskim terminima (nasuprot algebarskim manipulacijama) te je bila legendarna njegova sposobnost da proizvede matematičke rezultate bez intermedijarnih koraka.

1909 dobio je stipendiju za studij matematike na Gonville and Caius College, Sveučilišta Cambridge. Diplomirao je astronomiju 1912. (Povezanost astronomije i statistike datira još od Carla Friedricha Gaussa, koji je formulirao zakon pogrešaka mjerenja i normalnu distribuciju koja je temeljena na njegovoj analizi pogrešaka u astronomskim mjerenjima).

Još kao student razvio je snažan interes za biologiju i posebno evoluciju. Na Sveučilištu Cambridge upoznao se s ponovno otkrivenom Mendelovom teorijom genetike. Biometriju i njen rastući korpus statističkih metoda vidio je kao potentne načine da pomiri diskontinuiranu prirodu mendelskog nasljeđivanja s kontinuiranom varijabilnošću i postepenom evolucijom.

Također se zanimao za eugeniku, koju je vidio kao socijalno i znanstveno pitanje koje uključuje i genetiku i statistiku te je 1911. sudjelovao u osnivanju Društva za eugeniku Sveučilišta Cambridge.

Anticipirajući uključenje Britanije u I. Svjetski rat, prijavio se 1913. u vojsku, no višekratno je odbijen zbog slabog vida. 1914.-1919. predavao je fiziku i matematiku u nizu javnih srednjih škola te istodobno provodio svoja istraživanja u statistici i genetici. Tijekom ovog razdoblja, Fisher je počeo pisati recenzije knjiga za *Eugenic Review*. Kako je njegov interes za genetiku i statistiku rastao, s vremenom je dobrovoljno preuzeo sve recenzije iz ovog područja.

Završetkom rata Karl Pearson mu je 1919. ponudio posao u slavnom Galtonovom Laboratoriju. No kako je vidio da bi razvoj rivalstva s Pearsonom mogao biti smetnja profesionalnom radu, umjesto toga on je prihvatio privremeni posao statističara u seoskoj agrikulturnoj stanici (Rothamsted Experimental Station, blizu Harpendena, Hertfordshire).

Njegovi kolege odali su mu priznanje 1929. kad je primljen u Kraljevsko društvo. Kako je njegova slava rasla, počeo je više putovati i držati predavanja širim krugovima. 1931. proveo je šest tjedana u Statističkom laboratoriju Iowa State College.

1933. napustio je Rothamsted kako bi postao Profesorom eugenike na University College London. 1937. je posjetio Indian Statistical Institute (u Kalkuti), koji se tada sastojao od jednog zaposlenika - Profesora P.C. Mahalanobisa. Nekoliko se puta vraćao i poticao razvoj Instituta. 1957. bio je počasni gost 25 godišnjice Instituta koji je tada narastao do 2000 zaposlenika.

1939. kada je drugi svjetski rat započinjao, Sveučilište je pokušalo ukinuti odjel za eugeniku, i naredilo da se sve životinje unište. Fisher se borio no bio je prisiljen vratiti se nazad u Rothamsted sa puno manjim brojem osoblja i sredstava, što ga je onemogućilo u nekom većem napredovanju.

1943.-1957. bio je profesor genetike na Sveučilištu Cambridge, njegovoj almi mater. Tijekom rata, ovaj je odjel prilično uništen, no Sveučilište mu je obećalo da će njemu biti povjerena dužnost obnove katedre nakon rata. Prihvatio je ponudu, no ona je bila uglavnom neispunjena, i odjel je vrlo sporo rastao. Značajna iznimka bilo je

zapošljavanje (1948. godine), talijanskog istraživača L. Cavalli-Sforze, koji je osnovao odjel bakterijske genetike koja se sastojala od jednog čovjeka.

1947. osnovao je zajedno s Cyril Darlingtonom časopis *Heredity: An International Journal of Genetics*.

Na kraju je primio brojna priznanja za svoj rad, između ostalog, Kraljica Elizabeta II ga je 1952. odlikovala Viteškim redom.

Nakon odlaska sa Sveučilišta Cambridge 1957, proveo je neko vrijeme kao znanstveni savjetnik na CSIRO u Adelaidi, Australija. Umro je od karcinoma kolona 1962. godine.

## GENETIKA

Napisao je nekoliko članaka o biometriji uključujući: "The Correlation Between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance" (napisao 1916 a objavio 1918). Članak je uvjerljivo pokazao da je nasljeđivanje obilježja koja se mogu mjeriti konzistentno Mendelovim principima. Odnosno, korištenjem moćnih statističkih alata pomirio je nepomirljivo – Darwinovu ideju prirodnog odabira i novootkrivene botaničke eksperimente Gregora Mendela. Ovaj članak time je položio temelje onome što je postalo poznato kao biometrijska (kvantitativna) genetika te je uveo važnu metodologiju analize varijance što je značilo napredak u odnosu na prethodno korištene metode korelacije.

Njegova knjiga *The Genetical Theory of Natural Selection* (objavljena 1930.) sadržavala je sažetak dotadašnjih saznanja iz tog područja. Fisher je razvio ideje o seksualnoj selekciji, mimikriji te evoluciji dominacije. Slavan je njegov prikaz kako se vjerojatnost mutacije koja povećava sposobnost organizma smanjuje sa veličinom mutacije. Također je dokazao da veće populacije nose više varijacija te da one imaju veće izgleda za preživljavanje. Dao je temelje području koje je danas poznato kao populacijska genetika.

Njegov rad na teoriji populacijske genetike učinio ga je jednim od tri velike figure ovog područja (uz S. Wrighta i J.B.S. Haldanea), te je time postao i jedim od utemeljitelja neodarvinske moderne evolucijske sinteze. Uz to što je utemeljio modernu kvantitativnu genetiku sa svojim radom iz 1918, bio je također prvi koji je koristio difuzijske jednadžbe u pokušaju da izračuna distribuciju frekvencije gena između populacija. Njegovi eksperimenti u uzgoju bilja doveli su do teorija o dominaciji gena i sposobnosti preživljavanja. Radio je na mapiranju kromosoma miša i drugim projektima. To je urodilo radom o teoriji srođivanja (inbreedinga). Proučavao je vezanost gena za različita obilježja i razvijao metode multivarijatne analize kako bi se nosio s tim pitanjima. Bio je pionir i u procjenama genetske vezanosti (linkage) i frekvencije gene putem metode najveće vjerodostojnosti i napisao je rani rad o valu širenja korisnih gena i o gradijentu smanjivanja učestalosti gena («cline»). Njegov rad iz 1950. o postupnoj promjeni učestalosti gena u populaciji, zapamćen je kao prva aplikacija računala u biologiji.

## EKSPERIMENTALNI DIZAJN

Rothamsted Experimental Station označava razdoblje iznimne produktivnosti. Počeo je veliku studiju ekstenzivnih kolekcija podataka koji su prikupljeni tijekom mnogo godina. To je urodilo serijom izvještaja pod općim naslovom "Studije varijacija biljaka". Tijekom sljedećih sedam godina postao je pionir principa eksperimentalnog dizajna i elaborirao je svoje studije o analizi varijance. Unaprijedio je svoje studije statistike malih uzoraka. Možda je još važnije da je započeo sustavno pristupati analizi realnih podataka kao izvorištu razvoja novih statističkih metoda. Počeo je poklanjati posebnu pažnju trudu uloženu u nužne izračune, te razvio ingeniozne metoda koje koliko su bile praktične, toliko su bile i čvrsto utemeljene. 1925 taj je rad kulminirao u objavljivanju prve knjige: *Statistical Methods for Research Workers* koja je postala je standardnom referencom za znanstvenike u mnogim disciplinama te je prošla mnoštvo izdanja i prijevoda tijekom više od 50 godina. 1935 slijedila je knjiga: *The Design of Experiments*, koja je, također, postala standard.

## STATISTIKA

Možda je najznačajniji Fisherov doprinos koncept analize varijance (ANOVA). Ova procedura omogućava eksperimentu da istodobno odgovori na nekoliko pitanje. Osnovna ideja bila je da se organizira eksperiment kao set odvojenih pod-eksperimenta koji se međusobno razlikuju u jednom ili više faktora. Dozvoljavajući da razlike u ishodu može biti pripisana razlici u tim faktorima ili njihovoj kombinaciji, ovi pod-eksperimenti predstavljaju značajan napredak u odnosu na raširenu proceduru variranja samo jednog faktora u jednom eksperimentu. Kasnije se pokazalo da su problemi odabira uzorka kao i problemi multivarijatne analize, koje je Fisher riješio u istraživanjima provedenim u sklopu programa uzgoja biljaka, jednako prisutni u mnogim drugim znanstvenim područjima.

Koncept Fisherove informacije iz 1925, imao je odjeka u teoriji entropije te Bayesovoj statistici te primjeni istih u umjetnoj inteligenciji.

Jedan od najvećih problema koje je uočio bilo je izbjegavanje namjernog biranja eksperimentalnog materijala, što u suprotnom dovodi do netočnih eksperimentalnih podataka. Kako bi izbjegao takvo iskrivljenje Fisher je uveo princip randomizacije.

Prema tom principu prije nego što se neki učinak pripiše određenom uzroku, eksperiment treba ponoviti na kontrolnim uzorcima. Također, svi uzorci moraju biti slučajno odabrani iz čitave populacije koju reprezentiraju. Slučajan izbor uzorka smanjuje učinke varijabilnosti u eksperimentalnom materijalu.

Uz analizu varijance, Fisher je otkrio i metodu najveće vjerodostojnosti (maximum likelihood method) te je otkrio koncepte suficijencije, ancilarnosti, Fisherove linearne diskriminatora i Fisherove informacije. Njegov članak iz 1924 "On a distribution yielding the error functions of several well known statistics" prezentirao je Pearsonov  $\chi^2$  i Studentov "t" u istom okviru kao Gaussovu distribuciju, te svoju vlastitu analizu varijance kao distribuciju "z" (koja se danas češće koristi u formi F distribucije). U obrani korištenja z distribucije kada podaci nisu Gaussovski, Fisher je uveo test randomizacije, kojim je uspoređivao vrijednosti t ili z dobivenih iz realnih podataka s distribucijom t ili z vrijednosti kada su sve moguće slučajne raspodjele napravljene na eksperimentalnim podacima, te je time začeo i područje neparametrijske statistike. Ovi doprinosi lako su ga učinili najvećom figurom statistike XX. stoljeća.

Fisherovo statističko djelo sumarno je prezentirano u knjizi: *Statistical Methods and Scientific Inference* (1956.).

## EUGENIKA

Fisher je bio tvrdi promotor eugenike, koja je također stimulirala i vodila velik dio njegovog rada na genetici čovjeka. U knjizi: *The Genetical Theory of Natural Selection* (1930) prikazao je teoriju koja pripisuje pad civilizacije trenutku kada ona dosegne stupanj u kojem se fertilitet više klase počne smanjivati. Koristeći popis stanovništva Britanije iz 1911, pokazao je inverzan odnos između fertiliteta i socijalne klase. Tomu je dijelom razlog, vjerovao je, što obiteljima koje nisu bile sposobne producirati puno djece poraste socijalni status zbog financijskih prednosti imanja malog broja djece. Stoga je predlagao ukidanje ekonomskih povlastica malim obiteljima putem institucionaliziranja ekonomske pomoći obiteljima s velikim brojem djece, s doplatkom koji bi bio proporcionalan zaradi oca. Fisher je sam imao dva sina i šest kćerki. Prema Yates i Matheru "Njegova velika obitelj, koju je podizao u okolnostima malih financijskih sredstava, bila je osobna ekspresija njegovih genetičkih i evolucijskih uvjerenja."

U razdoblju 1929.-1934. Društvo eugeničara također je promoviralo zakon koji bi omogućavao sterilizaciju na eugeničkim temeljima. Oni su vjerovali da to treba u potpunosti biti dobrovoljno pravo a ne kazna. Publicirali su prvi nacrt zakona i predložili ga Parlamentu. Premda je odbačen s omjerom 2 naprema 1, smatralo se da je to napredak te se kampanja nastavila. Fisher je igrao glavnu ulogu u tom pokretu, i služio je u nekoliko službenih odbora kako bi promovirao zakon. Međutim, pobijedila je struja koja je zastupala stanovišta koja su naglašavala važnost okoliša te je on zajedno s mnogim drugim znanstvenicima, dao ostavku u Društvu.

## **FISHEROVI NAJZNAČAJNIJI DOPRINOSI STATISTICI I BIOLOGIJI**

### **Statistika:**

- Analiza varijance (ANOVA) (uključujući i sam termin: varijanca)
- Test randomizacije (neparamaterijska statistika)
- Distribucija učestalosti z i t vrijednosti
- Metoda najveće vjerodostojnosti (maximum likelihood)
- Fisherov exact test

### **Biologija (populacijska genetika, kvantitativna genetika, evolucija):**

- Korelacija među srođnicima i Mendelsko nasljeđivanje
- Fisherova teorija evolucije omjera spolova
- Omjer dominacije
- Genetička teorija prirodnog odabira
- Teorija srođivanja («inbreeding»)

### **Statistika u biologiji**

- Eksperimentalni dizajn

Fisherovi važni doprinosi u obje grane – genetici i statistici - naglašava primjedba L.J. Savagea: "I occasionally meet geneticists who ask me whether it is true that the great geneticist R.A. Fisher was also an important statistician" (*Annals of Statistics*, 1976).

## Some quotations from R.A.Fisher

*Izbor napravio: A.W.F.Edwards*

"Natural selection is a mechanism for generating an exceedingly high degree of improbability".

Reported by J.S.Huxley in *Evolution as a Process*, eds. J.S.Huxley, A.C.Hardy and E.B.Ford, London: Allen and Unwin,1954.

"To consult the statistician after an experiment is finished is often merely to ask him to conduct a *post mortem* examination. He can perhaps say what the experiment died of."

Presidential Address to the First Indian Statistical Congress, 1938.

"...it was Darwin's chief contribution, not only to Biology but to the whole of natural science, to have brought to light a process by which contingencies *a priori* improbable, are given, in the process of time, an increasing probability, until it is their non-occurrence rather than their occurrence which becomes highly improbable.

... Let the reader ... attempt to calculate the prior probability that a hundred generations of his ancestry in the direct male line should each have left at least one son. The odds against such a contingency as it would have appeared to his hundredth ancestor (about the time of King Solomon) would require for their expression forty-four figures of the decimal notation; yet this improbable event has certainly happened."

Retrospect of criticisms of the theory of natural selection. In *Evolution as a Process*, eds. J.S.Huxley, A.C.Hardy and E.B.Ford, London: Allen and Unwin,1954.

"The million, million, million ... to one chance happens once in a million, million, million ... times no matter how surprised we may be that it results in us. "

Quoted by K.Mather, *Heredity* 30, 89-91, 1973.

"I believe that no one who is familiar, either with mathematical advances in other fields, or with the range of special biological conditions to be considered, would ever conceive that everything could be summed up in a single mathematical formula, however complex."

The evolutionary modification of genetic phenomena. *Proceedings of the 6th International Congress of Genetics* 1, 165-72, 1932.

"... the best causes tend to attract to their support the worst arguments, which seems to be equally true in the intellectual and in the moral sense."

*Statistical Methods and Scientific Inference*, Edinburgh: Oliver and Boyd, 1956, p.31.

"In scientific subjects, the natural remedy for dogmatism has been found in research. By temperament and training, the research worker is the antithesis of the pundit. What he is actively and constantly aware of is his ignorance, not his knowledge; the insufficiency of his concepts, of the terms and phrases in which he tries to excogitate his problems: not their final and exhaustive sufficiency. He is, therefore, usually only a good teacher for the few who wish to use their mind as a workshop, rather than a warehouse."\*

Eugenics, academic and practical. *Eugenics Review*, 27, 95-100, 1935.

\*The original has 'to store it as' inserted before the final words 'a warehouse', but I assume this is a mistake left over from an earlier draft.

"There is, then, in this analysis of variance no indication of any other than innate and heritable factors at work."

(The coining of the phrase 'analysis of variance'.) The causes of human variability. *Eugenics Review* 10, 213-220, 1918.

"The analysis of variance is not a mathematical theorem, but rather a convenient method of arranging the arithmetic."

Discussion to 'Statistics in agricultural research' by J.Wishart, *Journal of the Royal Statistical Society, Supplement*, 1, 26-61, 1934.

"However, perhaps the main point is that you are under no obligation to analyse variance into its parts if it does not come apart easily, and its unwillingness to do so naturally indicates that one's line of approach is not very fruitful."

25 February 1933, in a letter to L.Hogben. Printed in *Natural Selection, Heredity, and Eugenics*, p.218, J.H.Bennett, Oxford: Clarendon Press, 1983.

"In relation to any experiment we may speak of this hypothesis as the "null hypothesis," and it should be noted that the null hypothesis is never proved or established, but is possibly disproved, in the course of experimentation. Every experiment may be said to exist only in order to give the facts a chance of disproving the null hypothesis."

(The coining of the phrase.) *The Design of Experiments*, Edinburgh: Oliver and Boyd, 1935, p.18.

"Critical tests of this kind may be called tests of significance, and when such tests are available we may discover whether a second sample is or is not significantly different from the first."

(The coining of the phrase 'test of significance'.) *Statistical Methods for Research Workers*, Edinburgh: Oliver and Boyd, 1925, p.43.

"More attention to the History of Science is needed, as much by scientists as by historians, and especially by biologists, and this should mean a deliberate attempt to understand the thoughts of the great masters of the past, to see in what circumstances or intellectual *milieu* their ideas were formed, where they took the wrong turning or stopped short on the right track."

Natural selection from the genetical standpoint. *Australian Journal of Science* 22, 16-17, 1959.

"We have the duty of formulating, of summarizing, and of communicating our conclusions, in intelligible form, in recognition of the right of *other* free minds to utilize them in making *their own* decisions."

Statistical methods and scientific induction. *Journal of the Royal Statistical Society, B*, 17, 69-78, 1955.

"I am a well-known statistician and a fairly well-known geneticist, but I have never been consulted on any appointment to a University post in statistics or genetics outside my own Department".

1957. Quoted by A.W.F.Edwards (1990), R.A.Fisher, Twice Professor of Genetics: London and Cambridge, or, "A Fairly Well-Known Geneticist". *Biometrics* 46, 897-904.

"The controversy proved nothing, but that Bateson did not know enough of mathematics, nor Pearson enough of biology."

1946. Draft of entry on Karl Pearson for the *Dictionary of National Biography*, finally published by A.W.F.Edwards (1994) R.A.Fisher on Karl Pearson. *Notes and Records of the Royal Society* 48, 97-106.

"*Hereditary Genius* [by Francis Galton] stands to-day as one of the great books of the nineteenth century. This is not due to its influence on popular thought, but to its inherent qualities. It was first published in 1869, ten years after the *Origin of Species*, and only separated by two years from the appearance of the first volume of *Das*

*Kapital* by Karl Marx. The latter book is its natural antithesis. Its central aim is the political control of wealth, whereas Galton had his eyes fixed on biological well-being; it dogmatically asserts human equality, while Galton is concerned to measure the important inequalities; it appeals to hatred and vindictive destruction, while Galton, not irrationally for his period, looks forward with confidence to the progressive improvement of existing institutions; above all *Das Kapital* appealed to passion, but *Hereditary Genius* to an almost stoically detached reason. Ideological war had broken out, right in Bloomsbury. It is small wonder that the leftist tradition has never ceased to assail Galton's work, with an animus that Galton could never begin to understand. Sooner or later, however, the world will have to choose between them."

Review of the reprint of the second edition of *Hereditary Genius*. *Eugenics Review* 43, 37, 1951.

"For the future, so far as we can foresee it, it appears to be unquestionable that the activity of the human race will provide the major factor in the environment of almost every evolving organism. Whether they act consciously or unconsciously human initiative and human choice have become the major channels of creative activity on this planet. Inadequately prepared we unquestionably are for the new responsibilities, which with the rapid extension of human control over the productive resources of the world have been, as it were, suddenly thrust upon us. Yet there have in recent times been some signs of a responsible attitude. We have come to expect kindness in the treatment of the domestic animals. We have come to deplore the irreplaceable loss of the species which ignorance and greed have exterminated. The future of some wild animals has occasioned sufficient anxiety for the provision of Parks and Nature Reserves to be the normal policy of civilised peoples. These are signs that we do not feel that ruthless exploitation is good enough. Our knowledge it is true is still in the highest degree inadequate; yet a beginning has been made with ecological studies, and what has been called population genetics, at least to explore the methods by which more effective knowledge can be obtained."

*Creative Aspects of Natural Law*. Eddington Memorial Lecture, 2 November 1950. Cambridge University Press, 1950.

"So melancholy a neglect of Darwin's work suggests reflections upon the use of those rare and precious possessions of man – great books. It was, we believe, the custom of the late Professor Freeman to warn his students that mastery of one great book was worth any amount of knowledge of many lesser ones. The tendency of modern scientific teaching is to neglect the great books, to lay far too much stress upon relatively unimportant modern work, and to present masses of detail of doubtful truth and questionable weight in such a way as to obscure principles. Everything depends upon the view the lecturer takes of his responsibilities. Experience in the lecture room suggests that his main concern is, in most cases, to be "up to date". ... Nothing can really take the place of a first-hand study of the work itself. Many lecturers give the impression that they are using a great work merely as a background against which to display the brilliance of modern research. Eagerness to announce revolutionary discoveries is an unfailing sign of a superficial intelligence, and is surely beneath the dignity of the Professorial Chair.

The specialised research worker is always ready to sneer at the man who prefers the labours of mental abstraction. ...

An age of extreme and unparalleled specialisation, such as that in which we live, needs above all the steadying influence of a firm grasp on principles. Detail itself is arid and tedious; it is moreover largely unintelligible in the absence of explanatory principle. There is too much experiment and too little thought."

Cuénot on preadaptation. A criticism. *Eugenics Review* 7, 46-61, 1915 (with C.S.Stock).

## GENETIKA PONAŠANJA

Osnovni cilj genetike ponašanja jest utvrditi u kojoj mjeri su razlike među ljudima u ponašanju uvjetovane njihovom razlikama u genima a u kojoj su mjeri one uzrokovane razlikama u okolišu u kojem su pojedinci odrastali.

Može se reći da je riječ o staroj debati: Nature versus nurture. Odnosno ispitivanje uloge urođenog, biološkog, genetskog nasuprot onom ne-urođenom. «Nurture» je riječ koja primarno opisuje brigu roditelja o djetetu (majčinsku njegu, napose). Međutim, okoliš u genetici ponašanja je puno šire koncipiran i on uključuje socioekonomski status, obrazovanje, stil odgoja, ali i neke biološke elemente (koji nisu genetski) kao što su preboljele bolesti te prehranu.

Eksperimentalne situacije koje se koriste u istraživanjima genetike ponašanja:

Eksperimenti na životinjama

- selektivni uzgoj čistih linija odabranih prema nekoj karakteristici ponašanja ("dull" i "bright" linije miševa)
- «knock-out» eksperimenti na miševima i vinskim mušicama

Prirodni eksperiment prisutan kod ljudi

- Blizanci (jednoajčani i dvoajčani)
- Adopcija (usvojenje djece)

Naime, kod usporedbe sličnosti roditelja i djece (kao i braće međusobno) izmjerena sličnost posljedica je:

Dijeljenja zajedničkih gena + dijeljenja zajedničkog okoliša

*/izraz: «braća» označava braću i sestre!/*

Razlučivanje ova dva tipa utjecaja obitelji (izvora međusobne sličnosti članova obitelji) moguće je zahvaljujući «eksperimentalnim» situacijama koje su prirodno prisutne kod ljudi, a to su blizanci te usvojena djeca.

U oba slučaja moguće je procjenjivati tri elementa  $h^2$ ,  $c^2$  i  $e^2$ , pri čemu je:

$$h^2 + c^2 + e^2 = 1$$

$h^2$  = genetski utjecaj /tj. aditivna genetska varijanca; nasljednost obilježja/

$c^2$  = utjecaj zajedničkog obiteljskog okoliša /tj. varijanca zajedničkog obiteljskog okoliša; utjecaj koji uvjetuje ne-genetsku sličnost među srodnicima/

$e^2$  = utjecaj individualnog okoliša /tj. varijanca individualnog, ne-obiteljskog okoliša/

## Blizanci

Postojanje osoba koje imaju 100% identičnog genetskog materijala, omogućava direktnu procjenu varijance individualnog, ne-obiteljskog okoliša. Naime, kod usporedbe jednojajčanih blizanaca, svaki odmak od 100% sličnosti po definiciji je mjera utjecaja individualnog okoliša na ispitivano obilježje.

$$e^2 = 1 - r_{MZ}$$

Međutim, međusobna sličnost blizanaca, sadržava genetske utjecaje ali i one zajedničkog obiteljskog okoliša (engl. «shared family environment»). Stoga kako bi se ta dva utjecaja mogla razlučiti, međusobnu sličnost monozigotnih blizanaca se uspoređuje sa međusobnom sličnosti braće i sestara koja također dijele zajednički obiteljski okoliš ali imaju samo 50% zajedničkog genetskog materijala. Najidealnije je monozigotne blizance uspoređivati s dizigotnim blizancima (istospolnim) jer su oni također iste dobi, također su dijelili isti prenatalni život te se smatra (a dokazi govore tome u prilog) da u podjednakoj mjeri dijele postnatalni obiteljski okoliš kao i monozigotni blizanci. Stoga se genetska komponenta procjenjuje kao:

$$h^2 = 2 \times (r_{MZ} - r_{DZ})$$

jer se od sličnosti monozigotnih blizanaca (100% zajedničkih gena + 100% zajedničkog obiteljskog okoliša) oduzima sličnost dizigotnih blizanaca (50% zajedničkih gena + 100% zajedničkog obiteljskog okoliša) te ono što preostane smatra se da je čisto genetski uvjetovano. Kako je već oduzeta polovica genetske sličnosti ( $r_{MZ} - r_{DZ}$ ), preostala sličnost odgovara polovici (50%) genetskog utjecaja te se stoga taj broj množi sa 2.

Ovaj eksperimentalni dizajn pretpostavlja da je veća sličnosti monozigotnih blizanaca u odnosu na dizigotne blizance direktna posljedica veće proporcije identičnih gena prisutnih kod monozigotnih blizanaca.

Iz navedenog proizlazi da ako je korelacija između monozigotnih blizanaca za 0,50 veća od one između dizigotnih blizanaca, onda je nasljednost tog obilježja 100%. A ukoliko je korelacija između monozigotnih blizanaca jednaka korelaciji između dizigotnih blizanaca, onda je nasljednost tog obilježja 0%.

Iz navedenih jednadžbi direktno slijedi da je:

$$c^2 = 1 - (h^2 + e^2)$$

Zajednički okoliš doprinosi sličnosti između braće ukoliko su zajedno odrastali u istoj obitelji. Zajednički obiteljski okoliš « $c^2$ » također se može aproksimirati i korelacijom dizigotnih blizanaca od koje se oduzima polovica vrijednosti koeficijenta nasljednosti:

$$c^2 = r_{DZ} - \frac{1}{2} h^2$$

## Adopcija

Studije adopcije omogućavaju situaciju u kojoj se utjecaj gena i utjecaj zajedničkog obiteljskog okoliša mogu direktno mjeriti. Pretpostavka ovog eksperimentalnog dizajna jest da će svaka sličnost usvojene djece s biološkim roditeljima biti direktan pokazatelj genetske komponente u determinaciji istraživanog obilježja. S druge strane, svaka sličnost usvojene djece s roditeljima-usvojiteljima biti će direktan pokazatelj utjecaja zajedničkog obiteljskog okoliša na formiranje istraživanog obilježja.

S obzirom da je dostupnost bioloških roditelja mala, u studijama adopcije se češće uspoređuje sličnost braće i to međusobna sličnost biološke braće koja su adoptirana u različitim obiteljima te sličnost ne-biološke braće koja odrastaju u usvojiteljskim obiteljima.

Znači, u odnosu na prirodnu situaciju u kojoj djeca odrastaju u domu svojih bioloških roditelja gdje je međusobna sličnost roditelja i djece uzorkovana dijeljenjem i zajedničkih gena i zajedničkog okoliša:

r Roditelj - Dijete (50% genetske sličnosti + 100% zajednički obiteljski okoliš)

Studije adopcije omogućavaju odvajanje ta dva utjecaja:

r Roditelj-biološki – Dijete-biološko (50% genetske sličnosti + 0% zajednički obiteljski okoliš)

r Roditelj-usvojitelj – Dijete-usvojenik (0% genetske sličnosti + 100% zajednički obiteljski okoliš)

Dakle, u studijama adopcije:

Svaka sličnost monozigotnih blizanaca koji su u prvim danima odvojeni te su odrasli u različitim obiteljima isključivo je genetskog porijekla. Te je njihova korelacija identična koeficijentu nasljednosti:

ili  $h^2 = r_{MZ-usvojenici}$

$h^2 = 2r_{DZ-usvojenici}$

Svaka sličnost ne-biološke braće koja su odrasla u istoj obitelji isključivo je okolišnog porijekla. Te je njihova korelacija identična utjecaju zajedničkog obiteljskog okoliša:

$c^2 = r_{R-usvojitelj - D-usvojenik}$

Pretpostavka studija adopcije su:

- Usvajanje djece u prvim danima života
- Neselektivno usvajanje (roditelj-usvojitelj ne bira dijete da mu bude slično – ovaj uvjet lakše je ostvariti ukoliko se dijete usvaja u prvim danima života. Taj uvjet se krši ukoliko usvojitelj bira dijete prema informacijama o karakteristikama bioloških roditelja).

Važno je ovdje naglasiti da za eksperimentalni dizajn nije važno ukoliko čitava skupina usvojene djece ima drugačije srednje vrijednosti od skupine usvojitelja. Jer za procjenu nasljednosti - varijanca je važna, a ne srednje vrijednosti!!! Primjerice, ukoliko je skupina usvojitelja pretežno višeg socioekonomskog i obrazovnog sloja a skupina usvojenika pretežno nižeg, moguće je da između te dvije skupine postoje i biološke razlike te da su srednje vrijednosti psiholoških karakteristika usvojitelja drugačije od srednjih vrijednosti prisutnih u skupini usvojene djece.

Moguća je naravno i kombinacija sva tri tipa dizajna (obiteljski, blizanački, adopcijski). Primjerice,

- usporedba dizigotnih blizanaca s ne-blizanačkom braćom (ista količina zajedničkih gena, pa se ovom usporedbom procjenjuje u kojoj mjeri blizanci više dijele zajednički okoliš od ne-blizanačke braće)
- usporedba monozigotnih blizanaca koji su odrasli zajedno u odnosu na blizance koji su odrastali u različitim usvojiteljskim obiteljima
- usporedba biološke i ne-biološke braće u usvojiteljskim obiteljima
- usporedba biološke (50% istih gena) i biološke (25% istih gena) braće u situaciju rastave i novog braka (kada jedan roditelj (obično majka) dovodi djecu iz prvog braka te ima djecu s drugim ocem u novom braku)

## OBILJEŽJA S PRAGOM EKSPRESIJE

### **Model kontinuirano distribuiranog opterećenja s pragom ekspresije (engl. «liability-threshold model»)**

«threshold traits» - obilježja s pragom ekspresije; prazna obilježja «liability» – sklonost, prijemčivost, podložnost, osjetljivost, rizik, ovdje je slobodno prevedeno kao «kontinuirano distribuirano (genetsko i okolišno) opterećenje»

Pitanje glasi: Ako je neka kompleksna bolest, primjerice shizofrenija, pod utjecajem mnoštva gena, kako to da ju se dijagnosticira kao kvalitativan poremećaj a ne kao kvantitativnu dimenziju?

Mnoštvo je ljudskih obilježja, naročito medicinski dijagnosticiranih stanja, koja pripadaju skupini obilježja koje karakterizira kvalitativan fenotip (diskretan, dihotoman, «ili-ili») dok u isto vrijeme prisustvo obiteljske sklonosti obolijevanju upućuje na prisustvo kvantitativne genetske komponente. Naime, učestalije pojavljivanje obilježja u obitelji nije sukladna bilo kojem Mendelovom zakonu nasljeđivanja već struktura obiteljske sličnosti upućuje na kvantitativnu genetsku podlogu (odnosno da je riječ o poligenim, kontinuiranim, kompleksnim obilježjima).

Takva obilježja nazivamo obilježjima s pragom ekspresije koja su objašnjena modelom koji pretpostavlja da se kod nekih dihotomnih obilježja u podlozi nalazi kvantitativna, poligena genetska varijabilnost.

Premda su prijemčivost (kontinuirano distribuirano genetsko i okolišno opterećenje) i prag ekspresije hipotetski konstrukti, ovaj model uspješno objašnjava genetsku podlogu ovih obilježja te omogućava predviđanje rizika javljanja takvih obilježja (bolesti) kod srodnika različitog stupnja srodstva.

Model kontinuirano distribuiranog opterećenja s pragom ekspresije nudi zapravo dva objašnjenja, tj. pod-modela:

A) Prema prvom modelu, podložnost bolesti jest distribuirana normalno ali se bolest javlja samo kada opterećenje (genetsko /i okolišno/) pređe određeni prag.

Teorijski, trebao bi postojati kontinuum genetskog rizika, od ljudi koji nemaju niti jedan alel koji povećava rizik do osoba koji imaju većinu alela koji povećavaju rizik. Naravno, većina ljudi nalazila bi se u sredini između ova dva ekstrema, te imala samo umjerenu podložnost razvoju, primjerice, shizofrenije.

Srodnici oboljele (aficirane) osobe imaju veću sklonost razvoju bolesti jer je distribucija rizika (genetskih) pomaknuta u desno u odnosu na opću populaciju. Stoga, veća proporcija srodnika aficirane osobe prijeđe prag i manifestira bolest. Ukoliko postaji takav prag, obiteljski rizik biti će visok jedino ukoliko je genetski ili utjecaj zajedničkog obiteljskog okoliša znatan.

B) Drugi pod-model zapravo pretpostavlja da su bolesti uistinu fenotipski kontinuirano distribuirane. To znači da se tzv. «bolest» ne javlja nakon prelaska određenog praga genetskih i okolišnih opterećenja. Umjesto toga, simptomi se kontinuirano povećavaju od normalnog prema abnormalnom te je «prag» zapravo određen arbitrarno, ovisno o toleranciji na simptome (bolesnika, njegove okoline, medicinske struke). Takav kontinuum vidimo kod vrlo čestih bolesti kao što su depresija, alkoholizam (ali i krvni tlak, koncentracija lipida, te svakodnevne arbitrarne procjene – visok-nizak, glup-pаметan, ekstrovert-introvert). Primjerice, ljudi se znatno razlikuju u učestalosti i težini depresivnih simptoma. Neki ljudi rijetko su tužni, dok kod nekih depresija potpuno mijenja njihove živote. Osobe koje su dijagnosticirane kao depresivne mogu biti ekstremni slučajevi koji se razlikuju kvantitativno, a ne kvalitativno od ostalog dijela populacije. Čak i kod bolesti kao što je to shizofrenija, intrigantna je mogućnost da oštar prag koji odvaja normalno od abnormalnog zapravo ne postoji, već da je riječ o kontinuumu od normalnih prema abnormalnim misaonim procesima.

Odnos između varijabilnosti normalnih obilježja i bolesti jedna je od zanimljivijih tema u kvantitativnoj genetici. No izgledno je da će na neka pitanja dati odgovor molekularno-genetička istraživanja koja bi mogla pokazati, primjerice, jesu li geni koji su povezani s dijagnosticiranom depresijom isti oni koji se mogu povezati s razlikama u raspoloženju unutar normalnih granica!?

Pri ovim razmišljanjima treba također imati u vidu da i kod javljanja novog fenotipa («stvarne dijagnostičke diferencijacije») da je i unutar patološkog fenotipa uvijek prisutan kvantitativan element!

Primjerice, akumulacija shizoidnih obilježja može kontinuirano rasti unutar normalne distribucije u populaciji, ali se kod shizofreničara javljaju i neka nova dijagnostički relevantna obilježja, primjerice, pojava halucinacija. Međutim, treba imati u vidu da se i među shizofreničarima težina simptomi uvelike razlikuje. Drugi primjer, sužavanje karotidnih arterije je kontinuirana varijabla, no nakon određene granice, događa se nova kvaliteta – infarkt miokarda (ireverzibilna situacija, smrti određenog broja stanica srčanog mišića). Međutim, među bolesnicima koji su doživjeli infarkt miokarda, veličina samog infarktiranog područja uvelike se razlikuje.

U zaključku se može reći da je sigurno kod nekih obilježja s pragom ekspresije riječ više o arbitrarno određenom dijagnostičkom pragu. Dok kod nekih drugih obilježja akumulacijom prijemčivosti (rizika, sklonosti) zaista dolazi i do novih kvalitativno drugačijih fenotipskih obilježja. Genetska istraživanja bi mogla pokazati u kojoj mjeri i u ovom drugom slučaju riječ o akumulaciji istih (genetskih i okolišnih) rizika («prelaska kvantitete u kvalitetu») a u kojoj mjeri je riječ o posve drugim genima koji su prisutni kod dijagnosticiranih bolesti.

Najpojednostavnije rečeno, pitanje je jesu li obilježja s pragom ekspresije dio:

- Fenotipskog kontinuumu? (arbitrarni fenotipski prag)
- Genotipskog kontinuumu? (arbitrarni genotipski prag, a distinktivan fenotipski prag)
- Ili je riječ i o genetski diferenciranim obilježjima (i genotipski i fenotipski distinktivna obilježja)

## SUKLADNOST

Sukladnost (engl. «concordance») je jednostavno postotak srodnika aficirane osobe (probanda) koji su također aficirani.

Naime, kada obilježje nije kontinuirano već dihotomno («ili-ili») kao što je slučaj kod dijagnosticiranih bolesti ali i drugih obilježja s pragom ekspresije, obiteljsku sličnost nije adekvatno mjeriti zaobilaznim procjenama koreliranosti srodnika (premda takvu procjenu omogućava «threshold-liability model»). Sukladnost je puno jednostavnija statistika koja se koristi kao pokazatelj obiteljske sličnosti u kvalitativnim obilježjima.

Dakle, riječ je o mjeri sukladnosti srodnika (npr. blizanaca) u prisustvu kvalitativnog obilježja ili bolesti

Dva osnovna pristupa u procjeni sukladnosti:

- Pairwise sukladnost =  $C / (C + D)$
- Probandwise sukladnost =  $2C / (2C + D)$

C = broj sukladnih parova; D = broj nesukladnih parova

Primjer: 100 parova blizanaca. Kod 30 parova oba člana para imaju bolest (sukladni su), dok je kod 70 parova samo jedan blizanac aficiran dok drugi to nije.

Pairwise metodom sukladnost iznosi:  $30/100 = 30\%$ .  
Ova metoda manipulira brojem PAROVA.

Probandwise metodom sukladnost iznosi:  $60 / 60 + 70 = 60 / 130 = 46\%$   
Ova metoda manipulira brojem OSOBA.

Premda Pairwise na jednostavan način opisuje omjer sukladnih i ne-sukladnih parova, Probandwise metoda daje nam točnu procjenu rizika obolijevanja drugog člana para ukoliko je jedan član para već aficiran!

U genetici ponašanja mogu se izdvojiti primjeri koji slikovito opisuju nekoliko tema koje su važne u kvantitativnim analizama.

## **Definicija fenotipa**

Ciljni fenotip kao medicinski definirana "bolest" - uz višestrukost genetski determiniranih mehanizama važnih za razvoj svake multifaktorijalno determinirane bolesti, uz dobnu komponentu i "threshold" učinak - nosi svu kompleksnost i vrlo veliku ne-senzitivnost kao indikator podležećih patoloških procesa. Zbog poligene determiniranosti kompleksnih obilježja smatra se da su kvantitativne osobine inherentno puno informativnije od često proizvoljne dihotomije zdravlje-bolest te se u genetičkim istraživanjima preferira korištenje kvantitativnog fenotipa kada god je to moguće.

Danas se, u genetskim istraživanjima kao ciljni fenotipovi često uzimaju preciznije definirani i široko u općoj populaciji prisutni indikatori bolesti, odnosno, čimbenici rizika za razvoj određene bolesti - tzv. "rizični fenotip".

## **«Rizični fenotip»**

Riječ je o obilježjima koja smatramo normalnim i koja su česta u općoj populaciji a koja:

- predstavljaju rizik za nastup bolesti (primjerice, debljina za kardiovaskularne bolesti, stres za alkoholizam)

ili

- je riječ o obilježjima koje fenotipski slične na bolest ali se znatno od bolesti razlikuju u kvantiteti (primjerice, shizoidne crte ličnosti i shizofrenija; depresivna raspoloženja u odnosu na unipolarnu ili bipolarnu depresivni poremećaj (psihozu))

Pitanje je postoji li genetska korelacija između takvih «rizičnih fenotipova» i same bolesti. Odnosno, može li se temeljem tih «rizičnih fenotipova» pronaći i «rizični genotipovi».

Često se u genetičkim istraživanjima koristi upravo «rizični fenotip» koji se tada naziva i «endofenotip» ili «intermedijarno obilježje» (engl. «intermediate disease endpoints») jer se očekuje da će za takav uži fenotip biti lakše pronaći gen koji ga determinira. Da bi mogao poslužiti kao «endofenotip» za genetička istraživanja, «rizični fenotip» mora imati sljedeća obilježja:

- Mora biti mjerljivo i stabilno obilježje
- Mora imati veću nasljednost nego bolest koju se istražuje
- Mora biti povezano s bolešću koja se istražuje.

## Snaga utjecaja na razini populacije i na razini pojedinca

Kada procjenjujemo relativnu važnost utjecaja gena i okoliša, najvažnije pitanje koje se postavlja jest - odnosi li se procjena na pojedinca ili na populaciju. Naime, najčešće se individualna i populacijska razina dijametralno razlikuju. Tako neka obilježja imaju:

- Veliki utjecaj na pojedinca a mali na populaciju.

Primjerice, fenilketonurija je monogena nasljedna bolest (autosomno recesivna) koja izaziva težak stupanj mentalne retardaciju. Kod pojedinca, utjecaj mutiranog gena je presudan, dok je s druge strane njegov populacijski značaj zanemariv s obzirom da se bolest javlja s učestalošću 1: 10.000 stanovnika. Naime, kada bi se isključili svi pojedinci koji imaju fenilketonuriju, prosječna vrijednost kvocijenta inteligencije u populaciji ne bi se uopće promijenila (razlika bi bila manja od jednog stupnja IQ). Ovoj skupini pripada većina teških bolesti; gotovo sve mendelske, monogene bolesti, ali i neke poligene bolest. Primjerice, među malignim bolestima melanom ima izrazito tešku prognozu. Stoga se ljudi boje melanoma, premda je on zapravo rjeđa neoplazma te je njegov udio u ukupnom mortalitetu zanemariv.

- Mali utjecaj na pojedinca a veliki na populaciju.

Zanimljivo je kada je o psihološkim obilježjima riječ, da je redosljed rođenja u obitelji varijabla koja na populacijskoj razini jest značajna (za razliku od fenilketonurije). Naime, prvorođena djeca, inteligentnija su od braće koja su rođena kao drugo, treće i ino dijete u obitelji. I taj je učinak značajan na populacijskoj razini jer objašnjava 1% varijance općih kognitivnih sposobnosti. (To znači da bi prosječna vrijednost kvocijenta inteligencije bila niža kada bi se iz uzorka uklonila sva prvorođena djeca). Međutim, na individualnoj razini, ovaj je utjecaj potpuno nevažan. Naime, ukoliko o nekoj osobi znamo samo podatak je li rođena kao prvo, drugo, treće.. dijete u obitelji, mi tim podatkom ne možemo apsolutno ništa znati o inteligenciji te osobe. (Eventualno, da je, ako je prvorođeno dijete, vjerojatno pametniji od svojeg brata (sestre) – što i ne mora biti). Ovo je međutim, slikovit primjer, za puno važniju temu – a riječ je o bolestima koje su u populaciji česte. Riječ je o kompleksnim bolestima, višestruke etiologije, u kojima mnogobrojni čimbenici od kojih svaki pojedinačno igra razmjerno malu ulogu, ali koji doprinose riziku javljanja bolesti. Glavni razlog što su genetska istraživanja danas usmjerena upravo ka otkrivanju tih malih genetskih rizika (i zbog čega je kvantitativna genetika u ovo vrijeme genomike ponovno igra značajnu ulogu) upravo je njen populacijski značaj. Te bolesti su jako česte! Više od trećine osoba u razvijenim društvima umrijeti će od bolesti kardio-vaskularnog sustava, jedna trećina će umrijeti od karcinoma, slijede respiratorne i bolesti koštano-mišićnog sustava također poligene etiologije. Što se morbiditeta tiče, situacija je još izrazitija utoliko više što stanovništvo stari. Ove bolesti su kronične i većina osoba nakon 50 godine života ima istodobno nekoliko bolesti koje svrstavamo u tu kategoriju koju zajednički nazivamo masovne, kronične, nezarazne bolesti (a sve su kompleksne etiologije).

## «Prekomjerna» sličnost monozigotnih blizanaca

Vrlo često može se zamijetiti da su monozigotni blizanci više slični «nego bi to trebali biti». Naime, kada prema formuli  $2 r_{MZ} - r_{DZ}$  od sličnosti MZ oduzimamo sličnost DZ (ta sličnost DZ sadrži  $\frac{1}{2} h^2$  i  $1 c^2$ ), ono što ostane jest  $\frac{1}{2} h^2$  koji ponekad iznosi 50 i više posto. To bi značilo da je nasljednost nekog obilježja veća od 100% (što je nemoguće). Tim više, nije jasno ukoliko je nasljednosti 100% kako to da MZ nisu 100% slični? Upravo ove «nelogičnosti» uzrokovane su «prekomjernom» sličnošću MZ (u odnosu na DZ) koja proizlazi iz dva učinka, a to su: dominacija alela (interakcija između alela) i epistaza (interakcija između lokusa). Oba učinka pripadaju skupini ne-aditivnih genetskih učinaka.

### Ne-aditivna genetska varijanca

U ukupnoj genetskoj varijanci (nasljednost u širem smislu) razlikujemo aditivnu i ne-aditivnu genetsku varijancu. Ne-aditivna genetska varijanca sastoji se od:

- 1. Dominacije – interakcija dvaju alela istog lokusa (tj. aleli istog gena s dva homologna kromosoma)**
- 2. Epistaze – interakcija između različitih gena**

Ad. 1.

Oba tipa ne-aditivnih učinaka su identična kod monozigotnih blizanaca (jer imaju identičan genom) te je njihova genetska sličnost stoga nešto veća od dvostruke u odnosu na dizigotne blizance i ne-blizanačku braću. Naime, aditivne učinke braća dijele na razini 50%, međutim dominantni učinci su zajednički samo u 25% slučajeva; tj. šansa da oboje braće dobe isti alel od majke i isti alel od oca iznosi 1:4 ( $0,50 * 0,50 = 0,25$ ).

Ad. 2.

Monozigotni blizanci imaju ne samo identičan broj i identičnu vrstu «rizičnih alela» koji su potrebni da bi se fenotip uopće izrazio. Već se ti aleli nalaze u identičnoj međusobnoj kombinaciji (čitav komplet) te su smješteni u identičnom genomskom okružju, što osigurava identičnost čitavog genomskog konteksta pa s obzirom da među genima postoji «suradnja» (tj. epistaza ili interakcija među genima), to osigurava da će rizični aleli biti aktivirani na sličan način u slično vrijeme. To se sve ne događa kod DZ i kod ne-blizanačke braće jer oni ne samo da imaju jednu polovicu istih rizičnih alela, nego čitav taj kontekst interakcija se kod braće međusobno razlikuje. A ako je riječ o obilježju s pragom ekspresije, onda primjerice, braća mogu imati identičnih čak 9 (od 10) alela. I bolest se neće izraziti jer taj jedan alel još bi trebao da doprinese razvoju bolesti. Međutim, oni mogu imati i svih 10 identičnih alela i još uvijek se može dogoditi da se bolest ne izrazi jer je genomski kontekst nije identičan. Naime, neki drugi aleli mogu biti potrebni da bi se uopće aktivirali neki od tih 10 alela. Ili će se oni aktivirati u različito vrijeme. Tome treba pridodati i poticaje egzogenih (okolišnih) čimbenika.

Ovi ne-aditivni genetski učinci ponekad uzrokuju «prekomjernu sličnost monozigotnih blizanaca» no za kvantitativno-genetička istraživanja oni imaju puno manju ulogu od aditivnih genetskih učinaka (koji su isključivo važni npr. u određivanju sličnosti među srodnicima kao i u procjeni odgovora na selekciju). Za ispitivanja obilježja ponašanja, empirija je, također, pokazala da je uloga tih ne-aditivnih učinaka relativno zanemariva u odnosu na važnost aditivnih učinaka.

## REZULTATI KVANTITATIVNO-GENETIČKIH ISTRAŽIVANJA PONAŠANJA

Studije blizanaca i adopcije omogućili su potpuno nove uvide u genetiku obilježja ponašanja i to kako kada je riječ o općim i specifičnim kognitivnim sposobnostima te karakteristikama ličnosti, tako i kada je riječ o poremećajima u razvoju i psihopatološkim karakteristikama.

Pokazalo se da se za različita obilježja ličnosti – i normalna i patološka – veličina utjecaja genetskih čimbenika uvelike razlikuje. Tako, se danas zna da je, primjerice, autizam visoko nasljedan poremećaj (gotovo 100%). Nasljednost visokog ranga (ali znatno nižu od autizma) imaju primjerice i shizofrenija i Alzheimerova bolest (60%-70%). Nasljednu komponentu od oko 50% imaju opća inteligencija, ekstroverzija, te disleksija i neurocizam, dok je uspjeh u školi nešto nižeg ranga nasljednosti (38%) kao i alkoholizam (30%). Zanimljivo je da među specifičnim kognitivnim sposobnostima (komponente tzv. opće kognitivne sposobnosti, «g») – spacijalne i verbalne sposobnosti su snažnije genetski determinirane dok su brzina zamjećivanja («perception speed») i pamćenje - obilježja koja su najmanje nasljedna (22%). U procjeni nasljednosti pojedinih obilježja također postoje i međupopulacijske razlike.

Kada su u pitanju opće kognitivne sposobnosti, kvantitativno-genetičke studije su pokazale da se  $\frac{1}{2}$  varijance može pripisati aditivnim genetskim čimbenicima,  $\frac{1}{4}$  varijance može se pripisati utjecaju zajedničkog obiteljskog okoliša dok je preostala četvrtina varijance uvjetovana utjecajima individualnog okoliša (ovaj dio varijance uključuje i pogrešku mjerenja).

S obzirom da su se u početku studije provodile pretežno na djeci, navedene procjene više govore o situaciji koja je prisutna u mlađim dobnim skupinama. Naime, kasnija istraživanja koja su obuhvaćala sve dobne raspone (adolescente, osobe zrele i starije životne dobi) pokazala su da s vremenom (neočekivano!) genetska komponenta postaje sve značajnija (u djetinjstvu je oko 40% u zreloj dobi 60% dok kod starih ljudi doseže 80%). Utjecaj individualnog okoliša s vremenom također postaje značajniji (u zreloj dobi je oko 35%), dok utjecaj zajedničkog obiteljskog okoliša s vremenom u potpunosti iščezne.

Iz kvantitativno-genetičkih istraživanja obilježja ponašanja proizašli su uvidi koji su bili potpuno iznenađujući te su izazvali veliku pozornost znanstvene i opće javnosti:

- 1. Veliki značaj genetske komponente u gotovo svim obilježjima ponašanja pri čemu izrazito visoku nasljednost imaju opće kognitivne sposobnosti.**
- 2. Zanemariva važnost zajedničkog obiteljskog okoliša za većinu obilježja ponašanja. Štoviše, pokazalo se da obiteljski okoliš čini da djeca koja odrastaju u istim obiteljima postaju međusobno sve različitija a ne sličnija.**
- 3. Za neke varijable koje su se standardno koristile kao pokazatelji okoliša, pokazalo se da su zapravo pokazatelji gena.**

## UTJECAJ OKOLIŠA NA OBILJEŽJA PONAŠANJA

Na populacijskoj razini možemo pratiti dva učinka razlika u okolišu na kvantitativna obilježja:

- Razlike u okolišu između populacija utjecati će na razliku u srednjim vrijednostima tih populacija
- Razlike u okolišu unutar populacije utjecati će na veličinu varijance unutar populacije.

Međutim, u kvantitativno-genetičkom smislu, sljedeća dva fenomena odnosa gena i okoliša imaju iznimnu važnost:

- 1. Interakcija gena i okoliša («gen-environment interaction»)**
- 2. Korelacija gena i okoliša («gen-environment correlation»)**

Ad. 1.

Interakcija gena i okoliša znači da će isti genotip proizvesti različiti fenotip ovisno o utjecaju okoliša. Primjeri: dvije sorte pšenice u uvjetima različitog stupnja vlage; «bright» i «dull» sojevi miševa; od psiholoških karakteristika čovjeka najpoznatiji su primjeri: maloljetnička delikvencija (ovo je primjer važne uloge obiteljskog okoliša!); stres i alkoholizam.

Ovi primjeri govore o fenomenu interakcije gena i okoliša u formaciji fenotipa, pri čemu genetski ustroj zadaje **normu reakcije** za dane sukcesije okoliša.

Ad. 2.

Korelacija gena i okoliša označava fenomen sličnosti genetskog ustroja pojedinca i njegovog okoliša. Prema inicijatoru prisutnosti okoliša koji odgovara genotipu osobe možemo razlikovati tri tipa korelacije genotipa i okoliša što ujedno odgovara slijedu koji dominira u pojedinim fazama razvoja:

- |            |   |
|------------|---|
| Pasivan    | - obiteljski okoliš je sukladan genotipu roditelja te se stoga dijete rađa već u okolišu koji je velikim dijelom sukladan i njegovom genotipu                         |
| Evokativan | - osobe iz okoline (npr. rodbina, nastavnici) prepoznaju genotip djeteta te prilagođavaju okoliš njegovom genotipu (upis u muzičku školu, sportske aktivnosti itsl.). |
| Aktivan    | - osoba sama traži i kreira okoliš koji korelira s njegovim genetski uvjetovanim sklonostima.   |

## Utjecaj zajedničkog obiteljskog okoliša

Pokazalo se, naime, da je uloga zajedničkog obiteljskog okoliša mala (stupanj sličnosti među djecom koja ne proizlazi iz dijeljenja zajedničkih gena već zajedničkog obiteljskog okoliša). I to stoga jer djeca koja rastu u istoj obitelji u stvarnosti u puno manjoj mjeri dijele isti obiteljski okoliš nego što se to prije mislilo. Djeca u istoj obitelji «žive zasebne živote» (čega njihovi roditelji uglavnom nisu svjesni). Odnosno, obitelj čini da djeca rastu kako bi postala što različitija a ne što sličnija. To se tumači zauzimanjem različitih niša (društvene uloge) koje potiču razvoj različitih sposobnosti. Međutim, koje uloge će djeca preuzeti i kakav će odnos roditelja i drugih članova obitelji prema djetetu biti, u prvom redu ovisi o tome kakvo je dijete. To jest kakav je njegov genetski ustroj.

Nalaz male uloge zajedničkog obiteljskog okoliša u razvoju psiholoških karakteristika tumači se upravo korelacijom i interakcijom gena i okoliša i to na sljedeći način:

1. Korelacija gena i okoliša – tj. zajednički okoliš su zapravo zajednički geni. Dio zajedničkog obiteljskog okoliša u korelaciji je s genima u obitelji pa se ne mjeri kao «okoliš» nego kao «geni». Primjer, je li količina knjiga u stanu mjera «okoliša» ili mjera «gena»? Premda je naravno riječ o varijabli koja mjeri okoliš, kvantitativno genetička analiza će, upravo zbog korelacije gena i okoliša, ovaj dio varijance vjerojatno izmjeriti kao genetsku a ne okolišnu komponentu. Jer će se količina knjiga ponašati kao genetska komponenta (razlikovati će se prema stupnju srodstva ispitanika). Stoga, se može reći da je u ovom slučaju uloga zajedničkog obiteljskog okoliša «skrivena» u genetskoj komponenti.
2. Interakcija gena i okoliša. Naime, razlike u genotipu djece uvjetuju njihovu drugačiju reakciju na isti okoliš. Isto tako, tijekom odrastanja u obitelji odnos roditelja i drugih članova obitelji korespondira s genetskim ustrojem pojedinca, te individualne karakteristike pojedinca naglašava i pojačava a ne smanjuje. Također, okoliš kojeg osoba individualno stvara (aktivan tip korelacije gena i okoliša) pojačava varijancu individualnog okoliša. Stoga se može reći da je uloga zajedničkog obiteljskog okoliša «skrivena» dijelom i u varijanci individualnog okoliša.

Oba ova učinka – i interakcija gena i okoliša (GxE) i korelacija gena i okoliša (r GE) - na populacijskoj razini imaju utjecaj na način da uvelike povećavaju varijancu fenotipa i to u znatno većoj mjeri nego kada bi utjecaji gena i utjecaji okoliša djelovali izolirano (vidi tablice B1 – B3).

## **STRUKTURALNI MODELI U KVANTITATIVNOJ GENETICI**

Kvantitativno-genetička istraživanja velikim dijelom oslanjaju se na primjenu multivarijatnih analiza (kojima se istovremeno analiziraju doprinosi većeg broja varijabli). Korištenje strukturalnih modela, kao specijalan vid multivarijatnih analiza, pri čemu se testira uspješnost (kvaliteta) nekoliko kompetitivnih modela – pokazao se kao osobito plodonosan pristup.

Naime, kvantitativna genetika nije samo usmjerena procjeni relativne veličine genetske i okolišne komponente u varijabilnosti složenih obilježja. Njen cilj je također dekomponirati i genetsku i okolišnu varijancu na njene sastavne dijelove. Odnosno, u prvom slučaju, cilj kvantitativne genetike je otkriti od čega se sastoji ta genetska komponenta (koji su to geni i kako djeluju, koji među njima su najvažniji, što ih aktivira, koji genomski kontekst mijenja njihovu ekspresiju, u kojim razdobljima životnog ciklusa se aktiviraju a u kojima deaktiviraju). Slično se odnosi na dekompoziciju okolišne komponente – cilj je otkriti od čega se sastoji taj utjecaj okoliša (je li to obiteljski ili individualan okoliš, ako je obiteljski – koji članovi obitelji najviše utječu jedan na druge, ukoliko je individualan – koji to elementi individualnog okoliša imaju najveći utjecaj, koje su varijable koje najbolje opisuju taj okoliš, postoje li neke druge varijable koje su daleki uzorci tih varijabli).

Jednostavne deskriptivno-statističke metode naprosto nisu dovoljne da bi se ovakve složene interakcije mogle razlučiti. S obzirom da kvantitativna genetika ima dvoje osnovne orijentacije – onu prema genima i onu prema okolišu – za svaku od njih biti će prikazan po jedan (ali najznačajniji) tip strukturalnog modela.

## PATH ANALIZA

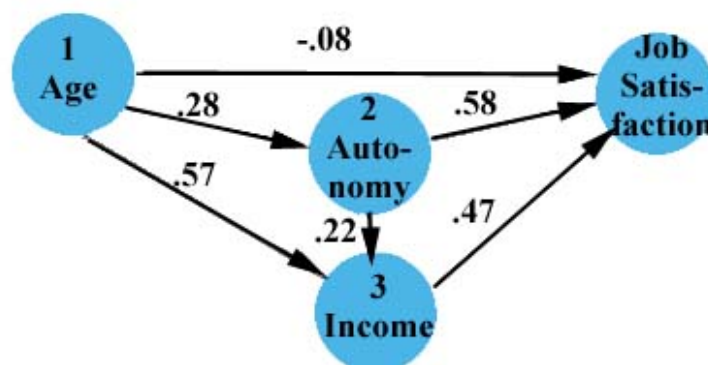
Je metoda grafičke prezentacija uzročnih i korelacijskih odnosa između varijabli. Matematički, Path analiza je ekstenzija regresijskog modela a koristi se kako bi se testiralo dva ili više modela koji opisuju uzročne odnose između varijabli. Najbolji model je onaj čije vrijednosti su u najboljem suglasju sa izmjerenim vrijednostima koje su prezentirani kao korelacijska matrica (korelacije između svih varijabli uključenih u model). Osim «Path analiza», drugi izrazi koji se koriste za ovaj način modeliranja su: uzročno modeliranje, analiza strukture kovarijanci, modeli s latentnim varijablama, strukturalno modeliranje, modeliranje sa strukturalnim jednadžbama.

Path analiza je, također, tehnika koja omogućava dijagramski prikaz linearnih modela (strukturalnih) te je prema tim modelima moguće predvidjeti strukturu kovarijance istraživanog obilježja. Path dijagram sadrži standardne oznake: jednosmjerna strelica označava uzročni odnos između dvije varijable, dvosmjerna strelica označava njihovu korelaciju. Kvadrati označavaju mjerene varijable, dok su latentne (pretpostavljene) varijable označene kružnicama. Nezavisne varijable ne mogu imati strjelice koje su usmjerene prema njima, nego samo strelice koje od njih odlaze. Takve varijable se nazivaju i egzogenim. Endogene su sve ostale varijable s time da se nekad varijable na kojima završavaju neke strjelice a druge započinju nazivaju i intermedijarnim endogenim varijablama. Prave endogene varijable su one na kojima strjelice samo završavaju.

Prilikom konstruiranja Path dijagrama primjenjuju se eksplicitne hipoteze koje opisuju odnose između varijabli a ti se odnosi kvantificiraju Path koeficijentima. Suma svih Path koeficijenata koji se nalaze uzduž jednog puta (path = staza, put) identična je koeficijentu korelacije između prve i posljednje varijable u nizu. Pri tome čitav postupak služi kako bi se dekomponirala korelacija na direktne i indirektne učinke.

Primjer utjecaja dobi (egzogena varijabla) na zadovoljstvo poslom (endogena varijabla). Pri tome su u modelu korištene i dvije intermedijarne varijable: autonomija u obavljanju posla i zarada. Odnosi između varijabli su zadani na sljedeći način: dob direktno djeluje na zadovoljstvo poslom. Autonomija i zarada također djeluju na zadovoljstvo poslom. Međutim dob ima također direktan utjecaj na autonomiju na poslu kao i na zaradu. Također je u modelu dana mogućnost da autonomija na poslu ima utjecaja na zaradu:

Dobiveni su sljedeći Path koeficijenti (standardizirani koeficijenti regresije):



Ovaj odnos sada možemo promatrati kroz direktne i indirektne (preko autonomije i zarade) učinke dobi na zadovoljstvo poslom:

Dob → zarada → zadovoljstvo poslom =  $0,57 \times 0,47 = 0,26$

Dob → autonomija → zadovoljstvo poslom =  $0,28 \times 0,58 = 0,16$

Dob → autonomija → zarada → zadovoljstvo poslom =  $0,28 \times 0,22 \times 0,47 = 0,03$

Ukupni indirektni učinci dobi na zadovoljstvo poslom su:  $0,26 + 0,16 + 0,03 = 0,45$

Iz ovoga proizlazi da ukoliko zbrojimo direktne (-0,08) i indirektne (0,45) učinke dobi, da je ukupan uzročni učinak dobi na zadovoljstvo poslom 0,37.

Vrijednosti path koeficijenata koji su usmjereni prema zavisnoj varijabli «zadovoljstvo» poslom, identični su beta koeficijentima regresije koje bismo s te četiri varijable dobili kada bi «zadovoljstvo poslom» bila zavisna varijabla, a preostale tri bi bile nezavisne varijable. Međutim, tada bi utjecaj dobi na zavisnu varijablu iznosio - 0,08 i mi bismo zaključili da dob nema ulogu na «zadovoljstvo poslom». Path analiza nam je omogućila da vidimo da dob i te kako ima utjecaja na zadovoljstvo poslom, ali da je taj utjecaj indirektan, i da se ostvaruje zahvaljujući tome što starije osobe zarađuju više i pozicija im omogućava puno veću samostalnost u obavljanju posla (tj. indirektni utjecaji dobi). Međutim, Path analiza nam je pokazala preko kojih drugih elemenata se taj odnos realizira (ovdje: zarada, autonomija) te koliko je koji od ovih odnosa značajan.

Path analiza može se koristiti u analizi i populacijskih (kao u gornjem primjeru) i obiteljskih odnosa. Međutim, kada se koristi za analizu obiteljskih podataka ona je i tada primarno orijentirana na analizu okolišne komponente dok se genetska komponenta dakako uključuje ali se dalje ne analizira (tipično je da se odnosi između srodnika prvog stupnja srodstva naprosto fiksiraju na 0,5). Međutim, ono što Path analiza omogućava jest analizu utjecaja zajedničkog obiteljskog okoliša i to specifičnu za različite tipove relacija (primjerice, između majke i oca, između braće zasebno, majčin utjecaj na djecu, očev utjecaj na djecu, utjecaj obiteljskog okoliša koji djeluje na sve članove obitelji. I naravno, Path analiza može izolirati različite vrste tih utjecaja, primjerice u istom modelu može se analizirati utjecaj pušenja, prehrane ali i pretilosti na hipertenziju različitih članova obitelji. U ovakvim slučajevima moguće je dobiti i neke dodatne «genetske» podatke, primjerice, može se pokazati da između pretilosti i hipertenzije postoji i genetska veza (pleotropski učinak).

Pojednostavljeno rečeno, najvažnije **prednosti Path analize** su:

- skraćuje postupak analize odnosa IZMEĐU NEZAVISNIH VARIJABLI. Primjerice u primjeru dobi i zadovoljstva poslom, vidimo da je Path analizom moguće istodobno procijeniti sve odnose među varijablama, za što bi inače trebalo provesti nekoliko odvojenih višestrukih regresija pri čemu bi se sve varijable izmjenjivale u ulozu zavisne varijable.
- omogućava detekciju utjecaja LATENTNIH VARIJABLI. To znači da mi možemo u ovom modelu vidjeti da postoje neki važni utjecaji na mjerene varijable premda te utjecaje nismo još prepoznali niti izmjerili.
- omogućava TESTIRANJE MODELA. To znači da se može napraviti nekoliko različitih varijanti odnosa između varijabli te testirati koja od njih najbolje opisuje sve odnose između varijabli koje su uključene u model
- GRAFIČKA PREZENTACIJA uvelike olakšava modeliranje. Vizualizacija nam omogućava olakšano praćenje odnosa između varijabli koje smo modelom predvidjeli.

## **ANALIZA KOMPLEKSNE SEGREGACIJE («COMPLEX SEGREGATION ANALYSIS» - CSA)**

Je statistička tehnika koja testira prisustvo mendelskih omjera u nasljeđivanju kompleksnog fenotipa (zato se i zove kompleksna segregacija). Svrha provedbe analize kompleksne segregacije jest utvrditi da li unutar poligenog sustava koji determinira istraživano kompleksno obilježje postoji zamjetan utjecaj samo jednog gena.

Naime, model poligenog nasljeđivanja (kako ga je zamislio Fisher) pretpostavlja niz gena čiji učinci su jednake većine koje se kumulativno zbrajaju. U stvarnosti učinci skupine gena koji djeluju na neki fenotip nisu jednake veličine, već neki geni imaju snažniji učinak na ispitivani fenotip, dok mnoštvo gena ima male učinke na dotični fenotip (vjerojatno ti isti geni imaju velik učinak na neki drugi fenotip). Cilj je, dakle analize segregacije, izdvojiti utjecaj jednog gena koji djeluje unutar poligenog sustava ali koji samostalno determinira značajan dio varijance istraživanog obilježja (npr. 20%). Takav gen nazivamo major-genom, odnosno genom velikog utjecaja.

(Ovdje postoji terminološka dvoznačnost – naime, termin «major-gen» se u principu koristi kako bi se označio gen koji samostalno u cijelosti određuje fenotip – kao što je to slučaj kod monogenских bolesti. Kod poligenских fenotipova djeluju samo geni malog i srednjeg utjecaja na fenotip, te prve nazivamo poligeni a druge oligogeni. Međutim, uvriježilo se da se oligogene kod kompleksnih fenotipova također naziva major-genima!).

Ukoliko analiza kompleksne segregacije pokaže da se prisustvo major-gena u datom fenotipu ne može isključiti (to je najviše što analiza može tvrditi), to predstavlja prvi korak na putu genomske lokalizacije gena odgovornog za taj fenotip. Naime, pozitivan rezultat analize segregacije (prisustvo mendelskih omjera) upućuje da se na tom fenotipu (barem u datoj populaciji) isplati provesti analizu vezanosti gena, odnosno asocijacijsku studiju koja bi testirala neravnotežu vezanosti gena. Ove dvije potonje su metode kartiranja gena. Pri tome se koriste različiti genski biljezi, dok sam fenotip služi kao biljeg «hipotetskog major-gena» čija se lokalizacija na kromosomu traži. Genomski lokus tog major-gena zove se lokus kvantitativnog obilježja, kratica: QTL («quantitative trait locus»).

Međutim analiza kompleksne segregacije osim samog utvrđivanja prisustva «major-gena», također testira i hipoteze vezane uz način nasljeđivanja istraživanog fenotipa, kao i uz način nasljeđivanja samog major-gena te procjenjuje populacijsku učestalost dvaju alela (normalnog, «divljeg alela» koji je prisutan u normalnom fenotipu te «rizičnog alela» koji predstavlja rizik za razvoj patološkog fenotipa).

Najčešće se uspoređuju sljedeći modeli:

Opći model (svi su elementi prisutni – i utjecaj poligena i major-gena i okoliša. Matematički to je model u kojem se svi parametri slobodno određuju, tj. niti jedan parametar nije fiksiran na određenu vrijednost)

Okolišni model (nema mendelske transmisije, tj. nema «major-gena»)  
 Sporadični model (fenotip uopće nije nasljedan)  
 Major-genski (ili mendelski) model (uz poligene utjecaje prisutna je varijabilnost koja je sukladna nasljeđivanju jednog gena velikog utjecaja («major-gena»)  
 Ovaj model zadan je fiksiranjem transmisijskih vjerojatnosti ( $\tau_1, \tau_1, \tau_1$ ) na vrijednosti 1, 0,5 i 0. To znači da je vjerojatnost transmisije alela A1 od roditelja na dijete iznosi 1 ukoliko roditelj ima genotip A1A1; ona iznosi 0,5 ukoliko roditelj ima genotip A1A2; te iznosi 0 ukoliko roditelj ima genotip A2A2.

Svi se modeli testiraju (obavezno opći, okolišni i Major-genski) te ukoliko Major-genski model nije statistički značajno lošiji od općeg (slobodnog) modela u kojem se svi parametri slobodno formiraju, te ukoliko je istodobno okolišni model statistički značajno lošiji od općeg modela, smatra se da je Major-genski model prihvaćen, odnosno da «postojanje major gena u datom fenotipu nije moguće odbaciti».

Nakon što je Major-genski model prihvaćen, utvrđuje se način djelovanja tog major-gena - je li mutirani (patološki, rizični) alel u odnosu na normalan, divlji alel - dominantan, recesivan ili aditivan. U ovom posljednjem slučaju to znači da će fenotip kod heterozigota biti srednjih (intermedijarnih) vrijednosti u odnosu na oba homozigota. Ponekad se dogodi da rezultat pokaže i heterozu - a to je situacija kada heterozigot ima veće vrijednosti od (jednog od) homozigota.

U modelu mogu biti prisutni različiti parametri ali obavezno su prisutni sljedeći:

$p$  - ( $p_i$ ) populacijska učestalost prvog od dva alela (onog koji opisuje genotip  $g_1$ )

$\mu_{g_1}, \mu_{g_2}, \mu_{g_3}$  - ( $m_{j_u}$ ) premda se zove «genotipska vrijednost» ovaj parametar daje srednju vrijednost fenotipa u skupini osoba koje imaju genotip 1, 2 i 3. Tako  $\mu_{g_1}$  označava srednju vrijednost fenotipa kod osoba koje imaju genotip  $g_1 = A_1A_1$ . Isto vrijedi za  $\mu_{g_2}$  u odnosu na genotip  $g_2 = A_1A_2$ , te za  $\mu_{g_3}$  za genotip  $g_3 = A_2A_2$

$\sigma^2_{g_1}, \sigma^2_{g_2}, \sigma^2_{g_3}$  - ( $\sigma$ ) su varijance fenotipa u osoba koje imaju genotip  $g_1$ , odnosno  $g_2$  ili  $g_3$ .

$\rho, \beta, \epsilon$  - ( $\rho$ , beta, epsilon) su korelacije između roditelja ( $\rho$ ), između roditelja i djece ( $\beta$ ) te među djecom ( $\epsilon$ ) nakon što je otklonjen dio varijance koja pripada utjecaju major gena. Znači ove korelacije označavaju sve preostale utjecaje poligena i učinaka zajedničkog obiteljskog okoliša.

$\tau_1, \tau_1, \tau_1$  - ( $\tau$ ) označavaju transmisijske vjerojatnosti. Odnosno,  $\tau_1$  označava vjerojatnost prijenosa alela A1 na dijete, ukoliko roditelj ima genotip  $g_1 = A_1A_1$ .  $\tau_2$  označava vjerojatnost za genotip  $g_2 (A_1A_2)$  te  $\tau_3$ , za genotip  $g_3 (A_2A_2)$ .

## **Pitanja koje si postavlja istraživač ukoliko radi:**

### **1. PATH ANALIZU (PA)**

**«Da li model koji je primijenjen (a koji opisuje interakcije čimbenika okoliša) odgovara strukturi obiteljske koreliranosti koja je dobivena kod ispitivanog fenotipa?»»**

Ukoliko je odgovor:

- Pozitivan – tada je «rezultat pozitivan». Model dobro opisuje interakcije čimbenika okoliša koji su relevantni za ispitivani fenotip.
- Negativan – tada treba odabrati drugi model i pokušati ponovno!

### **2. ANALIZU KOMPLEKSNE SEGREGACIJE (CSA)**

**«Da li struktura obiteljske koreliranosti koja je dobivena kod ispitivanog fenotipa odgovara mendelskom segregacijskom modelu?»»**

Ukoliko je odgovor:

- Pozitivan – tada je «rezultat pozitivan». Može se raditi analiza vezanosti gena za taj fenotip.
- Negativan – tada treba odabrati drugi fenotip i pokušati ponovno!

## OSNOVNE FAZE U PROCESU OTKRIVANJA GENSKE OSNOVE KOMPLEKSNIH BOLESTI

1. **Deskriptivna epidemiologija** (opis i procjena učestalosti patološkog entiteta u populaciji)
2. **«Case-control» studije** (usporedba oboljelih i zdravih osoba radi utvrđivanja u kojim drugim obilježjima se te dvije skupine razlikuju (kako bi se utvrdilo koji su čimbenici povezani s pojavom bolesti te prema tome usmjerilo daljnja istraživanja ali i javno-zdravstvene preventivne te terapijske mjere)
3. **Analiza obiteljskih podataka** (kod kvalitativnog fenotipa radi se usporedba učestalosti bolesti u srodnika oboljelih osoba u odnosu na populacijsku učestalost bolesti (sukladnost «concordance», tj. rizik javljanja bolesti u istim obiteljima), odnosno, kada je u pitanju kvantitativan fenotip radi se procjena sličnosti srodnika radi utvrđivanja veličine nasljedne komponente (tj. procjena koeficijenta nasljednosti fenotipa)
4. **Analiza kompleksne segregacije** (radi se u svrhu određivanja postoji li unutar poligenog sustava gen koji ima veliki (zamjetan) učinak u determinaciji tog fenotipa (tzv. «major gen»))
5. **Analiza vezanja** (kod odabranih obitelji koje imaju više oboljelih članova), odnosno, **analiza neravnoteže vezanja** (asocijacijska studija u populaciji) u svrhu kartiranja gena koji je odgovoran za bolest
6. **Sekvencioniranje gena** (radi se u cilju pronalaženja točne mutacije unutar gena koja je odgovorna za bolest)

## «HUMAN GENOME PROJECT»

National Human Genome Research Institute (NHGRI) i Department of Energy (DOE) te njihovi partneri udruženi u the International Human Genome Sequencing Consortium proglasili su 14. travnja, 2003. godine da je Projekt ljudskog genoma («Human Genome Project») uspješno dovršen.

Projekt ljudskog genoma započeo je 1990. godine. Predviđeno trajanje projekta bilo je 15. godina, no završio je dvije godine prije roka – u travnju 2003. godine, na 50. obljetnicu otkrića DNA.

Glavni koordinatori projekta bili su:

- Ministarstvo energetike, SAD (Department of Energy - DOE)
- Nacionalni institut za zdravlje, SAD (National Institutes of Health - NIH)

### **Ciljevi projekta:**

1. Identificirati 30,000 gena ljudske DNA
2. Odrediti sekvencu 3. milijarde kemijskih baza koje tvore ljudsku DNA
3. Pohraniti ove informacije u baze podataka
4. Poboljšati oruđa za analizu podataka
5. Transferirati srodne tehnologije u privatni sektor
6. Odgovoriti na – etičke, legalne i socijalne izazove (Ethical, Social and Legal Issues - ELSI) koji mogu nastati zahvaljujući rezultatima ovog projekta

Osnovne ciljeve Projekta ljudskog genoma (HGP) artikuliralo je 1988. povjerenstvo američke Nacionalne akademije znanosti. Projekt je prihvaćen kao serija detaljnih petogodišnjih planova koji su zajednički napisali Nacionalni institut za zdravlje i Ministarstvo energetike SAD-a. Osnovni cilj bio je napraviti visoko kvalitetnu sekvencu ljudskog genoma. Ostali ciljevi uključivali su stvaranje fizičke i genske karte ljudskog genoma ali i kartiranje i sekvencioniranje pet organizama koji će poslužiti kao modeli za genetička istraživanja (bakterija (*E. coli*), kvasac, crv, vinska mušica, miš).

No, tijekom trajanja projekta pridodani su brojni novi ciljevi koji 1988. nisu bili razmatrani kao mogući. Primjerice, SNP katalog, sekvencioniranje genoma štakora i drugih organizama.

1990. godine, američki Kongres počeo je financirati Projekt ljudskog genoma (HGP) te postavio za cilj da projekt bude završen do 2005. godine. Projicirana vrijednost projekta bila je 3 milijarde dolara, dok je u konačnici projekt završio dvije godine prije roka i koštao je manje - oko 2.7 milijarde dolara.

**«International Human Genome Sequencing Consortium»  
uključivao je sljedeće institucije:**

1. The Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research, Cambridge, Mass., U.S.
2. The Wellcome Trust Sanger Institute, The Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridgeshire, U. K.
3. Washington University School of Medicine Genome Sequencing Center, St. Louis, Mo., U.S.
4. United States DOE Joint Genome Institute, Walnut Creek, Calif., U.S.
5. Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center, Department of Molecular and Human Genetics, Houston, Tex., U.S.
6. RIKEN Genomic Sciences Center, Yokohama, Japan
7. Genoscope and CNRS UMR-8030, Evry, France
8. GTC Sequencing Center, Genome Therapeutics Corporation, Waltham, Mass., USA
9. Department of Genome Analysis, Institute of Molecular Biotechnology, Jena, Germany
10. Beijing Genomics Institute/Human Genome Center, Institute of Genetics, Chinese Academy of Sciences, Beijing, China
11. Multimegabase Sequencing Center, The Institute for Systems Biology, Seattle, Wash.
12. Stanford Genome Technology Center, Stanford, Calif., U.S.
13. Stanford Human Genome Center and Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, Stanford, Calif., U.S.
14. University of Washington Genome Center, Seattle, Wash., U.S.
15. Department of Molecular Biology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan
16. University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Tex., U.S.
17. University of Oklahoma's Advanced Center for Genome Technology, Dept. of Chemistry and Biochemistry, University of Oklahoma, Norman, Okla., U.S.
18. Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin, Germany
19. Cold Spring Harbor Laboratory, Lita Annenberg Hazen Genome Center, Cold Spring Harbor, N.Y., U.S.
20. GBF - German Research Centre for Biotechnology, Braunschweig, Germany

**Sekvencioniranje** znači određivanje točnog redoslijeda parova baza u segmentu DNA. Ljudski kromosom veličine je od 50 Mb do 300 Mb (Mb – milijun parova baza).

Najvažnija metoda koja je korištena u HGP kako bi se proizvela završna verzija genetskog koda čovjeka bilo je sekvencioniranje korištenjem BAC. BAC je akronim za «bakterijski umjetni kromosom».

**Bakterijski umjetni kromosom** (bacterial artificial chromosome, BAC) je velik segment molekule DNA 100.000 do 200.000 baza koji potječe iz neke druge vrste a koji se klonira u bakteriji. Kloniranje strane DNA u bakteriji-domaćinu omogućava dobivanje mnoštva kopija tog segmenta.

Kako bi se minimaliziralo preklapanje, BAC se brižljivo biraju te je za 3. milijarde parova baza ljudskog genoma potrebno napraviti 20.000 različitih BAC klonova. Kolekcija tih BAC klonova naziva se BAC knjižnica.

Svaki BAC klon se mapira kako bi se odredilo mjesto ljudskog genoma iz kojeg potječe određeni BAC klon. Znači potrebno je odrediti DNA slova koja se sekvencioniraju iz svakog klona te potom prostorne odnose sekvencioniranog odlomka odrediti prema onima koji se nalaze u drugim BAC klonovima. Za samo sekvencioniranje, svaki BAC klon reže se na manje fragmente – veličine oko 2.00 baza (tzv. subklonovi). Sekvencioniranje se vrši u stroju koji se zove sekvencer a koji može istodobno očitati 500 do 800 parova baza. Stoga se na istom subklonu sekvencioniranje ponavlja desetak puta. Ove kratke sekvence se uz pomoć računala slažu u povezane ulomke sekvence koji reprezentiraju ljudsku DNA:

### Je li ljudski genom u potpunosti sekvencioniran?

Da, unutar granica današnje tehnologije. Male praznine koje se ne mogu pokriti današnjom tehnologijom ostaju i dalje a njihova je veličina oko 1% genoma koja sadrži gene (eukromatina).

Odnosno:

	Skica ljudskog genoma («draft») završena u lipnju 2000., objavljena u veljači 2001.	«Završena» verzija ljudskog genoma - travanj 2003
Pokrivenost genoma	90%	99
Stopa pogrešaka	1:1.000 bp	1:10.000
Broj praznina («gaps»)	150.000	400
Udio završenog očitavanja genoma (prema predviđenim standardima)	28%	100%

**Gen** je funkcionalna i fizička jedinica nasljedne tvari koja se prenosi od roditelja na potomka. Geni su dijelovi DNA, i većina njih sadrži informaciju za stvaranje specifičnog proteina.

**Mapiranje gena** (= kartiranje gena) je određivanje relativne pozicije gena na kromosomu te udaljenosti među genima.

**Fizička mapa** je kromosomska mapa vrste koja pokazuje specifičnu fizičku lokaciju gena i/ili biljega na svakom kromosomu. Fizičke mape su posebno važne kada se traže geni odgovorni za bolest putem strategija pozicijskog kloniranja te za sekvencioniranje DNA.

**Genska mapa ili mapa vezanosti** («linkage map») je mapa kromosoma koja pokazuje pozicije poznatih gena i/ili biljega u relativnom odnosu jednih prema drugima. Ona ne pokazuje specifično fizičko mjesto na kromosomu.

**Citogenetska mapa** je vizualni prikaz kromosoma kojeg se promatra pod mikroskopom. Posebno su važne vizualno distinktivne regije – svijetle i tamne pruge, koje daju svakom kromosomu jedinstven izgled. Ova karakteristika omogućava istraživanje kromosoma u kliničkom testu poznatom kao određivanje kariotipa, što omogućava otkrivanje kromosomskih alteracija.

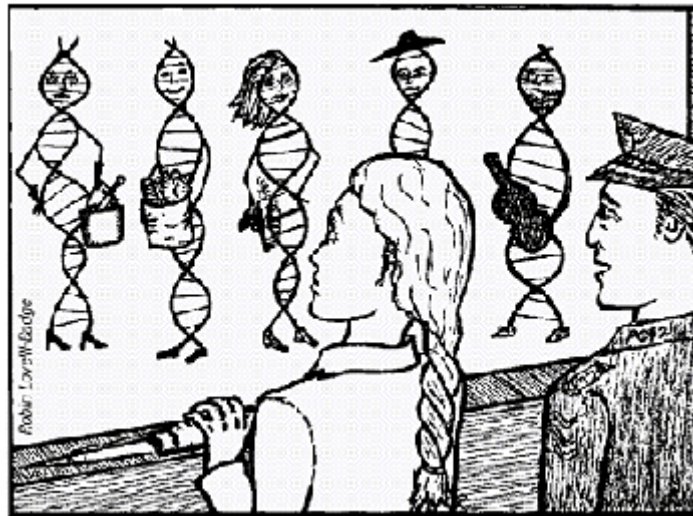
**Kloniranje** je proces stvaranja kopija određenog dijela DNA (obično je to gen). Kada genetičari govore o kloniranju, oni ne misle na proces stvaranja genetički identične kopije čitavog organizma.

**Genski biljeg (marker)** je segment DNA kojem se može odrediti fizička lokacija na kromosomu i čije nasljeđivanje je moguće slijediti. Biljeg može biti gen, ali i ne mora. To može biti i dio DNA bez poznate funkcije kao što su to ponavljajući sljedovi (npr. STR). Kako se segmenti DNA koji su smješteni u blizini jedan drugome najčešće nasljeđuju zajedno, biljezi se često koriste kao indirektan način praćenja obrasca nasljeđivanja gena koji još nije identificiran.

**Hibridizacija** je stvaranje zrcalne kopije lanca DNA ili RNA. Temeljem jednog lanca sparivanjem sukladnih baza (C-G, A-T) stvara se drugi lanac DNA molekule.

**Pozicijsko kloniranje** je proces kojim se, putem tehnika mapiranja gena, locira gen odgovoran za neku bolest, pri čemu ne postoje prethodne informacije o biokemijskoj osnovi te bolesti.

Pozicijsko kloniranje gena za česte bolesti središnji je, premda neuhvatljiv, cilj današnje humane genetike. Zbog kompleksne prirode takvih bolesti pouzdanost nađenih asocijacija koja impliciraju specifičan gen i mutaciju kao uzroka poligene bolesti je uvijek teško potvrditi.



Take your time, doctor. Which one do you reckon it is?

- The NHGRI Web site: [www.genome.gov](http://www.genome.gov)
- The Human Genome Project: [www.genome.gov/10001772](http://www.genome.gov/10001772)
- The ENCODE Project: [www.genome.gov/ENCODE](http://www.genome.gov/ENCODE)
- The HapMap Project: [www.genome.gov/HapMap](http://www.genome.gov/HapMap)
- Sequencing Projects: [www.genome.gov/Sequencing](http://www.genome.gov/Sequencing)
- The Celebration of the Genome: [www.genome.gov/About/April2003](http://www.genome.gov/About/April2003)
- Genetic Terms and Definitions: [www.genome.gov/glossary.cfm](http://www.genome.gov/glossary.cfm)
- Ethical, Legal and Social Implications Research: [www.genome.gov/10001618](http://www.genome.gov/10001618)

## **IMPLIKACIJE ISTRAŽIVANJA HUMANOG GENOMA**

### **Molekularna medicina**

- Poboljšana dijagnostika bolesti temeljena na preciznijoj klasifikaciji bolesti
- Rana detekcija genetske predispozicije za bolest
- Racionalan dizajn lijekova – prema etipatogenetskom mehanizmu koji je utvrđen na molekularnoj razini
- Korištenje genske terapije i kontrolnih sustava kao lijekova
- Personalizirana farmakoterapija - kreiranje «lijekova prema korisniku» koji se primjenjuju ovisno o genetskom profilu bolesnika

### **Mikrobijalna genomika**

- Brzo otkrivanje i liječenje patogena (mikroba koji uzrokuju bolest) u kliničkoj praksi
- Razvoj novih energetskih izvora (biogoriva)
- Praćenje okoliša kako bi se otkrio zagađivač
- Zaštita građana od biološkog i kemijskog rata
- Sigurno i efikasno čišćenje toksičnog otpada

### **Procjena rizika**

- Procjena zdravstvenih rizika kojima su izložene osobe koje su izložene radijaciji, kemikalijama i toksinima koji uzrokuju karcinom

### **Bioarheologija, antropologija, evolucija i migracija čovjeka**

Istraživanja evolucije

Istraživanja migracija različitih populacijskih skupina koje se temelje na nasljeđivanju po majčinoj liniji (mtDNA)

Istraživanja migracija različitih populacijskih skupina koje se temelje na nasljeđivanju po očinskoj liniji (Y-kromosom)

Usporedba vremena nastanka pojedinih mutacija s vremenom nastanka populacija i povijesnih događaja

### **Identifikacija putem DNA**

Identifikacija mogućih počinitelja čija DNA odgovara onoj nađenoj na mjestu zločina

Isključivanje osoba koji su nedužne a optužene su za zločin

Identifikacija žrtava zločina, prirodnih katastrofa i ratnih događanja

Ustanovljavanje očinstva i drugih obiteljskih veza

Identifikacija ugroženih i zaštićenih vrsta kao pomoć službama koje se bave očuvanjem prirode (a može se koristiti za krivično gonjenje zvjerokradica)

Otkrivanje bakterija i drugih organizama koji mogu onečistiti zrak, vodu, tlo i hranu

Pronalaženje odgovarajućih donatora organa s primateljima u transplantacijskim programima

Ustanovljavanje porijekla sojeva biljnog sjemena i stoke

Ustanovljavanje autentičnosti zemljopisnog porijekla prehrambenih namirnica kao što su vina, kavijar i dr.

### **Poljoprivreda, uzgoj stoke i prerađivanje biološkog materijala**

Uzgoj kultura koje su otporne na bolesti, insekte i sušu

Uzgoj zdravijih (otpornijih na bolesti) i produktivnijih životinja.

Uzgoj bilja povećane prehrambene vrijednosti

Razvoj biopesticida

Uključivanje jestivih vakcina u prehrambene proizvode

## REPERKUSIJE ISTRAŽIVANJA LJUDSKOG GENOMA NA KLINIČKU MEDICINU

«The only normal person is one who has not been thoroughly examined.» (Anonymous)

### Definicija bolesti i zdravlja

1. prema tome kako se osoba osjeća (što malo ima veze s onim što bi liječnik utvrdio)
2. prema prisustvu i subjektivnih simptoma bolesti i patološkog supstrata, tj. prema anatomskim, histološkim radiografskim itd. «nalazima» (ovo je pretežit način definiranja bolesti u današnjoj medicini)
3. prema prisustvu rizičnih čimbenika za razvoj bolesti a koji imaju mjerljiv morfološki/biokemijski supstrat (npr. hipertenzija, hiperkolesterolemija, pretilost). Ova skupina stanja već je prisutna u medicinskim dijagnozama (premda se osoba osjeća zdravom!)
4. prema prisustvu rizičnih čimbenika za razvoj bolesti a koje nemaju mjerljiv morfološki/biokemijski supstrat. To uključuje rizično ponašanje («life style») ali i genetsku predispoziciju za bolest (obiteljska anamneza, te danas i specifično genotipiziranje za ciljane genetičke čimbenike rizika). Riječ je o predviđanje bolesti u zdravih osoba!

Bolesti se danas uglavnom definiraju prema njihovim kliničkim simptomima dok je mala pažnja posvećena mehanizmu razvoja bolesti. Molekularna genetika dovesti će do pojašnjenja ovih mehanizama što će zasigurno imati značajne učinke na kliničke odluke kao i na izbor liječenja te predviđanje tijeka bolesti i doprinosa čimbenika okoliša.

Analiza «rizičnih faktora» olakšati će modifikacije okoliša, probir i odabir najpogodnijeg liječenja za osobe prije nego što se simptomi razviju.

Međutim, etička pitanja vezana uz «preventivno» testiranje genetičkih rizika za razvoj bolesti odnose se na činjenicu što bi osobe koje su zdrave mogle se početi osjećati bolesnim zbog samih rezultata genotipiziranja!

### Nova taksonomija bolesti

#### **Redefinicija čestih bolesti**

Koja će uključivati definiciju biokemijskog procesa koji je odgovoran za bolest – podjela heterogenih bolesti u odvojene entitete (više vrsta hipertenzija, više vrsta dijabetesa itd.)

- Dijabetes tipa II je heterogena skupina bolesti prema etiopatogenetskim procesima uključenim u njegov razvoj. Ti odvojeni mehanizmi uključuju: fosforilaciju glukoze, sekreciju inzulina (glukokinaze), regulaciju transkripcije (HNF) i disfunkciju inzulinskih receptora

#### **Nova taksonomija»genetskih bolesti«**

Genetska determinacija kompleksne bolesti. Primjerice, dobro je poznata uloga visoko penetrantnih alela koji imaju veliko značenje za razumijevanje patogeneze nekih bolesti (premda se odnose na malu proporciju oboljelih).

- Karcinom dojke (geni BRCA1 i BRCA2) i karcinom kolona (geni FAP, HNPCC). Mutacije navedenih gena snažan su prediktor razvoja tih karcinoma. Međutim, u ukupnom broju oboljelih od karcinoma npr. dojke - BRCA mutacija prisutna je samo kod 4-5% osoba.

Geni koji doprinose osjetljivosti (prijemčivosti) za razvoj bolesti no uz druge genetske i okolišne faktore. Primjerice:

- Apo E4 u Alzheimerovoj bolesti. Homozigotnost alela 4 u apolipoproteinu E pomiče prosječnu dob razvoja Alzheimerove bolesti za 20 godina!
- I/D polimorfizam ACE gena povećava rizik razvoja kardio-vaskularnih bolesti, pri čemu je rizik povećan kod DD homozigota.

### **Genetička informacija u kliničkoj praksi**

- Rana dijagnostika, stratifikacija bolesnika i poboljšano liječenje

Za oba gore navedena biljega za karcinom dojke i kolona - 5% oboljelih s patološkom mutacijom dovoljno je da se probir («screening») na populacijskoj razini isplati.

- Genetsko testiranje – važan prognostički indikator.

Kombinacija konvencionalnih i genetičkih faktora rizika je optimalna u identifikaciji rizične populacije.

### **Otkriće i razvoj lijekova**

- identifikacija novih ciljeva za dizajniranje lijekova

Razvoj i primjena lijekova koji su usmjereni na podtipove bolesti vjerojatnije će rezultirati boljim odgovorom na liječenje. Primjerice kod kardiovaskularnih bolesti – primaran u razvoju može biti neki od sustava – renin-angiotenzinski sustav (izlučivanje soli iz tijela), sustav zgrušavanja krvi, homocisteinski sustav itd.

- definiranje ciljnih populacija po genotipu poboljšati će odgovor na liječenje. (Kao što se i pojava značajnih nuspojava lijekova može izbjeći genetskim probirom)

Novija istraživanja su pokazala da je farmakoterapija koja se danas primjenjuje adekvatna kod samo 1/3 bolesnika!! Ona može biti neadekvatna s obzirom na pod-tip bolesti (patofiziološki mehanizam uključen u razvoj iste bolesti nije isti kod svih bolesnika). Ili može biti neadekvatna s obzirom na dozu (danas se doza određuje prema tjelesnoj masi i dobi bolesnika, ali ne i prema individualnoj sposobnosti metaboliziranja lijeka. Sposobnost metaboliziranja određenog lijeka uvjetovana je genetskim faktorima i znatno se razlikuje od osobe do osobe pa je primijenjena doza ili nepotrebno visoka ili je niža od potrebne pa stoga lijek zapravo nema terapijski učinak.

Velike farmaceutske kompanije već uvode genotipiziranje u testiranju lijekova kako bi se predvidio odgovor kod bolesnika koje imaju određeni genotip te izbjeglo liječenje osoba za koje nije vjerojatno da će pozitivno odgovoriti na liječenje (te izbjegavanje nuspojava).

# The Human Genome Project

## DESET VINJETA

### 1. NEVJEROJATAN KRAJOLIK LJUDSKOG GENOMA

Genom muhe, crva, kvasca – geni su ravnomjerno raspoređeni po genomu

Čovjek (i drugi sisavci) – "gradovi, sela, pustinje" ("gradovi" imaju 10 \* više gena od "pustinja"). Uz "gradove" nizovi CG dinukleotida (dug 30.000 slova) – regulatori funkcije gena.

GC – bogati dio genoma – geni; AT – siromašni dio genoma – pustopoljine

AT – tamna, GC – svijetla polja.

### 2. MILIJARDU DOLARA "TEŠKO" PITANJE: KOLIKO IMA GENA?

Genom ima 30.000 do 35.000 gena. To je od prilike dvostruko više gena od muhe ili crva.

To znači da su ljudi efikasniji od drugih organizama – mogu proizvesti s jednim genom nekoliko proteina.

Proces zvan "alternative splicing". U prosjeku svaki ljudski gen daje 3 proteina (što je više nego geni muhe ili crva)

### 3. PONOVO IZMIŠLJANJE KOTAČA

Duplikacija gena izgleda da je bila glavna evolucijska sila u razvoju vertebrata.

Odnosno, geni avertebrata su korišteni za produkciju mnoštva (korisnih) varijanti tih gena. Primjerice: Ig-regija, koja svojim varijacijama pokriva mnoštvo imunoloških funkcija; regija epitelnih proteina kao što je keratin (od cilija u unutarnjem uhu, preko stanica stjenke tankog crijeva pa do kože i noktiju).

Gubitak gena – više od polovice receptora za njih izgubilo se u čovjeka (tj. izgubio je njih na račun vida). Ta obitelj gena ima preko 1.000 članova.

### 4. «YES, IT'S JUNK, BUT IT'S NOT GARBAGE»

Samo 1.5% ljudskog genoma su protein-kodirajuće regije.

DNA – datiranje (fosilni zapis)

### 5. VALJA OKRIVITI SAKUPLJAČKI MENTALITET

Ponavljajući elementi su karakteristika ljudskog genoma (odnosno, sisavaca općenito, za razliku od njihovih prethodnika, koji su u novije vrijeme "čistili kuću"). (Iznimka je npr. ameba koja ima 200 \* veći genom od ljudskog).

Ponavljajući elementi:

U čovjeka:	50% genoma
U crva:	7 % genoma
U muhe:	3% genoma

## 6. DRAMATIČAN PAD U PONAVLJANJIMA

Zadnje «čišćenje kuće» u muhe je bilo prije 12 milijuna godina, a u sisavaca prije 800 milijuna godina.

Međutim, izgleda da je u zadnjih 50 milijuna godina došlo do dramatičnog pada ponavljajućih elemenata u ljudskom genomu (odnosno, genomu čovjekovih predaka).

Prestalo je sakupljanje smeća za razliku od situacije kod glodavaca kod kojih je sakupljanje nastavljeno.

## 7. MISTERIJA "ALU"

Ponavljajući elementi koji u glodavaca postoje, a u hominida su nestali (ili skoro nestali) su:

1. DNA transposons (nestali)
2. LTR retroposons (skoro nestali)

Uzrok – vjerojatno, populacijska struktura i dinamika. Tj. mala populacija i bottleneck čest u čovjeka te srođivanje («inbreeding») i genski pomak («drift»).

Još su prisutni u ljudskom genomu sljedeći ponavljajući elementi:

3. LINE elementi
4. SINE elementi ("ALU")

Većina ponavljajućih elemenata ide u AT predijele, no SINE elementi su se smjestili u gensku GC regiju.

Usporedba starosti je pokazala da mladi "ALU" žive u AT predjelu i što su stariji miču se u GC dio. Izgleda da su SINE elementi ipak korisni simbioti!

## 8. BRZ ŽIVOT NA KROMOSOMU Y

Stopa mutacije na Y kromosomu je dvostruko veća od one na X kromosomu.

Uzroci:

- a) Veći broj dioba stanice kod spermija nego u jajnim stanicama
- b) Drugačiji mehanizmi reparacije u jajnim stanicama i spermijima.

## 9. HORIZONTALNI PRIJENOS: BAKTERIJA NOSI DAROVE

U vrijeme ranih vertebrata (isto naših predaka) došlo je do razmjene gena s bakterijom (nekoliko puta tj. s nekoliko različitih bakterija). Paket broji oko 200 gena

Ili je virus prenio bakterijski dio, ili je bakterija ukrala vertebratski dio.

Naime, riječ je o genima kod kojih su najbliži srodnici "ljudskog genoma" – bakterije (a ne crvi, mušice)

To nije vjerojatno da se "danas" dogodi – jer jajne stanice i spermiji se nalaze u izolaciji od vanjskog svijeta, a imunološki sustav je puno jači.

Među takvim «bakterijskim genima» su i: MAO (monoamino oksidaza) - neurotransmiter; RAG1 i RAG2 – imunološki sustav.

## 10. SNP MAPA: PRIRUČNIK UZ KNJIGU ŽIVOTA

SNP je kratica za: "Single Nucleotide Polymorphism" (izgovara se "snip"); hrvatski: jednonukleotidni polimorfizam.

DNA sekvenca je linearna kombinacija četiri nukleotida. Ako se usporede dvije sekvence, pozicija po pozicija, i kada god se dođe do različitog nukleotida na istoj poziciji to je SNP.

Stvarna važnost SNP-ova leži u činjenici da ih ima toliko puno. Procjenjuje se da ako se usporede nasumično odabrane sekvence dviju osoba da će u prosijeku SNP biti nađen na svakih 1.000 do 2.000 nukleotida.

To ne izgleda puno ukoliko se nema u vidu da genom sadrži 3.2 milijarde nukleotida, što onda znači da se može očekivati 1.6 do 3.2 milijuna SNP-ova na različitim mjestima na genomu. Broj SNP-ova je prava mjera genetičke varijabilnosti čovjeka.

Ljudi su 99.9% međusobno slični

0.1% razlike = 1 slovo na svakih 1000 je razlika između pojedinaca

Koncentracija SNP-ova u ljudskom genomu jako varira:

Primjerice, X kromosom je praktički identičan u svih (tzv. SNP – pustinja) (premda neke varijacije očito postoji – X-vezane bolesti). Dok je HLA regija jako raznolika (proteini membrane krvnih stanica).

Po kromosomima varijacije su od 5.19 (kromosom 21) do 8.79 (kromosom 15) razlika za 10.000 baza. Spolni kromosomu su najmanje varijabilni: X-kromosom ima oko 4.69 razlika a Y-kromosom 1.51 razlika na 10.000 baza.

Katalog SNP-ova rezultat je suradnje široke kolaboracije okupljene u konzorciju «The International SNP Map Working Group».

Prema podatku objavljenom u Nature, veljača 2001, u ljudskom genomu do tada je identificirano i mapirano 1.4 milijuna "Single Nucleotide Polymorphisms".

**No danas (2007) se u «knjizi» nalaze podaci za čak 3,7 milijuna SNP-ova.**

SNP-ovi su ključni za dva znanstvena područja:

A. Medicinu (identifikacija genske podloge bolesti)

B. Evoluciju

### **Medicina**

Većina varijacija koja je pod utjecajem gena može se slijediti do SNP-a osobito medicinski (komercijalno) značajne osobine kao što su:

- Koliko je vjerojatno da netko oboli od određene bolesti
- ili
- Kako će netko odgovoriti na određeno farmakološko liječenje.

No čak i u slučajevima kada SNP nije direktno odgovoran, sam broj SNP-ova znači da se oni mogu upotrijebiti kako bi se lociralo gene koji utječu na takve osobine (SNP kao biljeg).

Katalog SNP-ova olakšava traženje gena za bolest. Prosječni gen je velik 30.000 slova, te se prvo pogleda katalog za taj gen – vidi se koji su SNP-ovi u tom genu prisutni i odmah na početku istraživanja se zna da su za taj gen moguće npr. 4 kombinacije. Te se ispituju razlike genotipova između skupina zdravih i bolesnih osoba.

Naglasak na SNP bazu podataka je na onim SNP-ovima kod kojih je frekvencija obaju alela visoka. Jer je visoka frekvencija alela najkorisnija kada se rade asocijacijske studije. Općenito uzevši, što je frekvencija SNP alela veća to je starija mutacija koja ju je producirala.

### **Evolucija**

Naši geni sadrže potvrdu za teoriju kako je *H. sapiens* napucao sve kontinente nakon izlaska iz Afrike koji se odvio prije 100.000 godine. Međutim još se raspravlja o tome je li moderan čovjek iz Afrike u cijelosti zamijenio arhaičke ne-Afričke populacije bez križanja. Ili je ipak došlo do križanja s arhaičnim starosjediocima te bi u tom slučaju moderan čovjek nosio tragove primjerce Neandertalskog genetskog nasljeđa. (SNP-ovi podupiru tezu da su ljudi nastali od jako male skupine ljudi prije 150.000 do 200.000 godina).

Kako bi se potvrdilo nedavno Afričko porijeklo – prekontrolirati porijeklo svakog od 3.2 milijarde nukleotida – smatra se suviše skupim i nepotrebnim poslom. Stoga se većina današnjeg uvida u molekularnu antropologiju dobiva korištenjem najefikasnijih pokazatelja za slijeđenje evolucijskih kretanja i povijesnih migracija čovjeka a to su mitohondrijska DNA (mtDNA) i polimorfizmi Y-kromosoma. Ovi biljezi nasljeđuju se samo od jednog roditelja – mtDNA od majke, Y-kromosom od oca (samo kod muškaraca) pa se mogu slijediti tzv. majčinske i očinske linije i tako rekonstruirati povijesne migracije populacija (žena i muškaraca odvojeno).

Ove su DNA sekvence haploidne te ne podliježu rekombinaciji tijekom proizvodnje jajnih stanica i spermija. Stoga su to tvorbe kod kojih svaka nova mutacija ostane zabilježena u generacijama potomaka. Mutacije se akumuliraju i rezultat je slijed mutacija koje se crtaju kao porodično stablo. Ovo ih čini izuzetno informativnim i jednostavnim za analizu. Ali i u analizi populacijske strukture te migracijama u povijesti kao i same evolucije čovjeka imaju informativnost 1 gena! Stoga se u analizi povijesti, istraživanja sada usmjeravaju analizi tzv. haplotipova. Haplotip sadržava vrijednu informaciju jer on uključuje cjelinu od nekoliko međusobno susjednih polimorfni nukleotidnih lokusa (tj. blok od nekoliko SNP-ova).

### **HapMap**

Je program Nacionalnog instituta za zdravlje, SAD, koji je pod vodstvom konzorcija istraživača iz 6 država pokrenut 2002. godine. HapMap je jedan od najvažnijih dopunskih projekata koji su nastali slijedom Projekta ljudskog genoma a cilj mu je konstruirati mapu uzoraka SNP-ova te on stoga predstavlja zapravo proširenje SNP kataloga.

Naime, SNP-ovi nisu među sobom nepovezani. Blisko locirani SNP-ovi obično se nasljeđuju zajedno – tj. u blokovima. Ti blokovi se zovu haplotipovi. Dakle, ovim projektom napraviti će se datoteka tih haplotipova (blokova varijanti). S obzirom da se očekuje da bi se u međusobno zemljopisno udaljenim populacijama SNP-ovi koji se nalaze u bloku mogli razlikovati, uzorci DNA potječu iz sljedeće četiri populacije (ukupno 257 ispitanika): Japana, Kine, Afrike (Nigerija) te Amerike (Ohio, SAD).

Projekt je pokrenut jer se očekuje da će ovakva datoteka omogućiti drastično smanjenje broja potrebnih SNP-ova pri pregledu genoma («genome wide scan») u asocijacijskim i linkage studijama. Tako, dovoljno će biti pretraživati genom koristeći SNP-ove koji određuju čitav haplotip! Još se veća korist očekuje s obzirom na mogućnost veće međusobne usporedivosti rezultata. Naime, do sada je svaki istraživački tim proizvoljno radio izbor SNP-ova pa je bilo teško zaključivati da li razlike u rezultatu su posljedica izbora određene kombinacije SNP-ova ili pak imaju biološko značenje.

HapMap datoteka će također biti od velike koristi u istraživanjima mikroevolucije, odnosno istraživanjima povezanosti genetskih varijacija s čimbenicima okoliša.

## IDENTIFIKACIJA GENA ZA KVANTITATIVNA OBILJEŽJA

### Kartiranje i kloniranje gena

Temeljan način otkrivanja uloge pojedinih gena u genomu čovjeka jest putem njihove detekcije u slučajevima kada se u njima dogodila mutacija koja mijenja njihovu funkciju. Kada je mutacija takvog karaktera da u velikoj mjeri mijenja funkciju gena (protein kojeg kodira je nefunkcionalan ili znatno smanjene funkcije) takva mutacija najčešće rezultira fenotipom kojeg svrstavamo u tzv. monogensku bolest. Naime, u ovom slučaju dovoljna je samo jedna mutacija na samo jednom genu da proizvede prepoznatljiv fenotip. Međutim, učestalost monogenih bolesti u populaciji iznosi 1-2%, dok gotovo svi ostali uzroci morbiditeta i mortaliteta pripadaju kategoriji složenih (kvantitativnih) bolesti. Kod potonjih, isključivo jedna mutacija na samo jednom genu nije dovoljna da samostalno proizvede prepoznatljiv fenotip već takva mutacija ovisi o interakciji s drugim genima koji su važni za determinaciju tog fenotipa kao i o interakcijama svih tih gena s čimbenicima okoliša. Osim što bolesti služe kao način otkrivanja funkcije pojedinih proteina (koja je kod nasljednih bolesti promijenjena) one su, dakako, važne i zbog uloge koju identifikacija gena čija mutaciju uzrokuje bolest može imati obzirom na prevenciju i terapijske implikacije u današnjoj medicini. No, važno je naglasiti da sve što se odnosi na detekciju gena koji uzrokuju bolest, jednako vrijedi i kada je riječ o detekciju gena koji determiniraju bilo koju drugu ne-patološku varijaciju u fenotipu čovjeka.

Najveća pažnja danas je usmjerena prema najraširenijoj patologiji u razvijenim društvima a to su masovne, kronične, nezarazne bolesti. Među njima najzastupljenije su kardiovaskularne (hipertenzija, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult), neoplazme, dijabetes, kronične bolesti respiratornog (astma) i mišićno-koštanog sustava (osteoporoza). Sve te bolesti tipična su kvantitativna obilježja te se genomskom lokalizacijom utvrđuje uloga jednog od gena koji igra razlučivo veliku ulogu u njihovoj etiopatogenezi. Odnosno, mutacija u takvom genu predstavlja čimbenik rizika u sklopu svih ostalih rizika za razvoj neke od navedenih bolesti. Takav prepoznatljiv gen koji djeluje u okviru poligenog sustava naziva se «major gen», odnosno gen velikog učinka, a njegov genski lokus naziva se lokus kvantitativnog obilježja («quantitative trait locus», QTL). Obično se za mutaciju koje povećavaju rizik razvoja takve masovne kronične bolesti smatra da je riječ o čestoj mutaciji koja je prisutna u velikom dijelu populacije. /Po definiciji, «čest» je alel koji je prisutan kod više od 10% stanovnika./

Bez obzira želi li se pronaći gensku lokaciju gena koji uzrokuje fenotip kojeg prepoznamo kao monogensku (tzv. mendelsku) bolest ili gena koji djeluje u okviru poligenog sustava (QTL) - postupak je u principu isti (vidi prikaz u tablici: «Slijed postupaka u identifikaciji gena»).

Revolucionaran napredak u tehnologijama molekularne genetika kao i u statističkoj genetici eksponencijalno su povećali stopu kartiranja gena. Prema podatku iz ožujka 2003. za 14.000 gena određena je kromosomska lokacija. No velik posao još treba učiniti kako bi se pronašle promjene u specifičnim genima koje su odgovorne za svaku nasljednu bolest. Projekt ljudskog genoma dao je posebno velik zamah kartiranju mutacija koje uzrokuju bolesti.

Kartiranje gena važan je korak u razumijevanju nastanka bolesti, njihovoj dijagnozi te dakako u liječenju. Lociranje gena koji uzrokuju bolest obično prethodi kloniranju gena. /Kloniranje je ugradnja gena u vektor (bakteriju) kako bi se napravile kopije tog gena./ Jednom kada je gen kloniran, može se istraživati njegova DNA sekvenca kao i njegov proteinski produkt. To doprinosi našem razumijevanju stvarnom uzroku bolesti. Štoviše, to može otvoriti način proizvodnje normalnog genskog produkta putem tehnologije rekombinantne DNA omogućavajući učinkovitije liječenje genetske bolesti. Genska terapija – modifikacija gena u aficiranom pojedincu – ostaje kao otvorena mogućnost.

Postoje dva glavna načina kartiranja gena:

- Izrada genske mapa ili mape vezanosti («linkage map») - koristi učestalost mejotskih rekombinacija između lokusa kako bi se procijenila udaljenost između lokusa.
- Izrada fizičke karte - uključuje korištenje citogenetičkih i molekularno-bioloških tehnika kako bi se utvrdila stvarna, fizička lokalizacija gena na kromosomu.

### **Kartiranje gena izradom genske mape ili mape vezanosti**

Premda je prema Mendelovim zakonima nasljeđivanja jedan od osnovnih principa da se geni prenose idućoj generaciji neovisno jedan od drugih (independent assortment), to nije uvijek tako. Naime, Mendel nije bio svjestan da se geni koji su smješteni u susjedstvu na istom kromosomu - uglavnom prenose zajedno, a ne neovisno. Stoga, princip neovisne segregacije je točan kada je riječ o većini parova lokusa, no ne i kod lokusa koji su smješteni u istoj regiji na kromosomu. Za takve lokuse kaže se da su vezani («linked»).

U mejozi, homologni kromosomi međusobno izmjenjuju dijelove DNA («crossing-over» je izmjena gena sa sparenim homolognim kromosomima tijekom mejoze). Prosječan kromosom doživi između 1 do 3 «crossing-over» događaja tijekom mejoze. Kao rezultat, nova kombinacija alela formira se na kromosomu. Kombinacija alela na svakom kromosomu zove se haplotip (od haploidnog genotipa – što označava prisutnost samo jednog kromosoma svakog para što je slučaj u spolnim stanicama za razliku od diploidnog broja koji se nalazi u svim ostalim stanicama tijela). Prilikom «crossing-overa» dolazi do formiranja nove kombinacije alela (haplotipa) a taj proces naziva se rekombinacija. («Crossing-over» ne dovodi nužno rekombinacije jer u slučaju dvostrukog «crossing-overa», ponovno će se isti aleli naći na istom kromosomu).

«Crossing-over» će se puno vjerojatnije dogoditi između lokusa koji su smješteni daleko jedan od drugog na kromosomu nego između blisko smještenih lokusa. Stoga, udaljenost između dva lokusa može se procijeniti putem učestalosti rekombinacija koje se javljaju.

Ukoliko lokusi A i B budu podvrgnuti rekombinaciji u 5% mejoza, tada se kaže da je učestalost rekombinacije za lokuse A i B 5 %, a njihova udaljenost iznosi 5 centiMorgana (cM). Znači, genska udaljenost između dva lokusa mjeri se u centiMorganima (u čast T.H. Morganu koji je otkrio proces «crossing-over» 1910). Jedan cM jednak je učestalosti rekombinacije od 1%, i ugrubo je jednak

fizičkoj udaljenosti od 1.000.000 parova baza. To nije precizna mjera iz razloga što učestalost rekombinacije nije ista kod svih kromosoma, kao što nije ujednačena niti učestalost rekombinacije pojedinih regija unutar kromosoma (postoje rekombinacijska vruća mjesta (tzv. «hot spots» na kojima je «crossing-over» puno češći).

Kada su dva lokusa smještena na istom kromosomu udaljena 50 cM, smatra se da oni nisu vezani jer se oni uistinu segregiraju neovisno jedan od drugoga (u 50% slučajeva će se prenijeti zajedno a u 50% slučajeva ne će) te se ponašaju kao da su smješteni na različitim kromosomima.

Fenomen vezanosti gena koristi se u grubom kartiranju gena koji uzrokuju bolest bilo da je riječ o genima velikog učinka kod monogenih bolesti ili predstavljaju rizik za razvoj bolesti (geni prepoznatljivo velikog učinka) kod poligenih bolesti.

Dva su osnovna tipa studije koje se provode u kartiranju gena korištenjem fenomena rekombinacije:

1. **Analiza vezanosti gena («Linkage analysis», LA).** Analiza vezanosti gena provodi se na obiteljskim uzorcima (po mogućnosti proširene obitelji koje obuhvaćaju tri generacije). LA služi ili kao osnovna metoda u kartiranju gena kod monogenih bolesti ili predstavlja prvu fazu grubog kartiranja kada je riječ o lokusu kvantitativnog obilježja (QTL – «quantitative trait locus»).
2. **Neravnoteža vezanosti gena («Linkage disequilibrium», LD).** Neravnoteža vezanosti gena provodi se na populacijskim uzorcima (to su asocijacijske studije, odnosno, studije vezanosti). LD služi kao osnovna metoda u finom kartiranju QTL (lokus kvantitativnog obilježja).

Ravnoteža vezanosti gena «Linkage equilibrium» – je suprotan pojam i označava da su dva lokusa jedan od drugom neovisna (nisu vezana; segregiraju se odvojeno).

Dakle,

vezanost gena («linkage») odnosi se na poziciju lokusa na kromosomu. Kada su dva lokusa povezana, specifična kombinacija alela na tim lokusima biti će zajedno prenošena unutar obitelji (kosegregiraju!). Ali, moguće je da specifična kombinacija koja se prenosi bude za istu bolest različita kod različitih obitelji!

Asocijacija je, s druge strane, statistički odnos između dva obilježja u općoj populaciji. Za dva obilježja koja se kod pojedinaca javljaju zajedno češće nego što bi se očekivalo kada bi po srijedi bio čisti slučaj, kaže se da su povezana (asocirana). Ta dva povezana obilježja mogu biti povezana iz različitih razloga (vidi u prilogu gdje su detaljno navedeni) a među tim razlozima može biti i neravnoteža vezanosti gena – odnosno, stvaran, fizički blizak smještaj gena na kromosomu.

Kod obje metode prati se učestalost zajedničkog javljanja alela dvaju lokusa (odnosno, učestalost njihovog odvojenog javljanja, tj. rekombinacije) i to:

- A) genskog biljega
- B) hipotetskog gena čija lokalizacija se želi utvrditi (želi ga se kartirati).

**Hipotetski gen** je zapravo fenotip kojeg istražujemo i za kojeg želimo utvrditi gdje se nalazi gen koji je za njega odgovoran.

**Genski biljeg** je polimorfan lokus poznate genske lokalizacije. To može biti gen, ali i bilo koje drugo obilježje čija je lokalizacija na genomu poznata (primjerice, ponavljajući sljedovi: RFLP – «restriction fragment length polymorphisms», VNTR – «variable number of tandem repeats», STRP – «short tandem repeat polymorphisms»). Genski biljeg mora biti polimorfan što znači da postoji u više od jedne varijante. I poželjno je da njegovi aleli budu kodominantni. To znači da se heterozigot razlikuje od oba homozigota. Ovaj zadnji zahtjev dobrog biljega nisu udovoljavali klasični biljezi, primjerice ABO i Rh krvne grupe jer se primjerice kod fenotipa krvna grupa A – ne može znati je li genotip AA ili je on AO! Ovdje treba napomenuti da se određivanje prisustva pojedinog alela genskog biljega može pratiti na razini DNA, ali i na razini fenotipa (primjerice određivanjem krvne grupe na krvnom razmazu je fenotip). Konačno, genski biljeg najkorisniji je ako je visoko polimorfan (ima više od dva alela što je odlika mikrosatelita – ponavljajućih sljedova) te ukoliko jedan od alela nije previše učestao u populaciji (primjerice, da nema učestalost 95%) jer cilj je da u što većem broju slučajeva ispitivane osobe budu heterozigotne za genski biljeg kako bi se rekombinacija mogla pratiti.

Do nedavno, bilo je na raspolaganju tek nekoliko desetaka genskih biljega te je vjerojatnost nalaženja značajne povezanosti između tih biljega i gena koji uzrokuje bolest bila iznimno mala. Danas na raspolaganju imamo stotine tisuća upotrebljivih biljega, među kojima su najznačajniji jednonukleotidni polimorfizmi (tzv. snipovi – SNP – poznato ih je preko 4 milijuna). Stoga je danas svaki kromosom saturaran s upotrebljivim biljezima, te su ograničenja provođenja linkage i asocijacijskih studija vezana isključivo uz financijske aspekte.

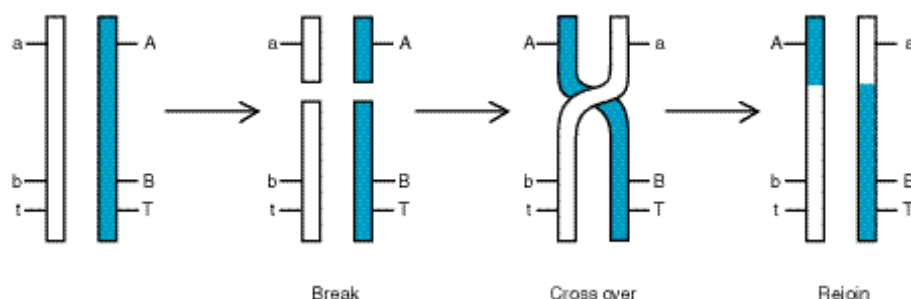
Razlikujemo dva osnovna pristupa prilikom odabira genskih biljega:

1. Analiza kandidatskih gena. U početku su LD i LA analize bile usmjerena ka odabiru genskih biljega koji se nalaze u blizini gena čija je funkcija poznata i za koje se smatra - s obzirom na protein koji proizvode - da bi mogli biti važni u patogenezi određene bolesti. Takvi geni nazivaju se kandidatski geni jer se očekuje da bi neki od njih mogao pokazati značajnu povezanost (linkage ili asocijaciju) s bolesti koju se istražuje. To je tzv. pametan pristup koji je ujedno i štedljiv, jer se ciljano odabire nekoliko (ili nekoliko desetaka) biljega koji su smješteni u blizini kandidatskih gena ili su pak dio tih kandidatskih gena. /U potonjem slučaju bi nalaz povezanosti značio da je genski biljeg ujedno i gen kojeg tražimo./

2. Pretraga čitavog genoma («genome wide scan»). Ovaj pristup danas se sve više primjenjuje ali zahtijeva mnogostruko veća sredstva. Riječ je o tome da se odabire mnoštvo biljega (300.000 – 500.000 biljega!) koji su ravnomjerno raspoređeni duž čitavog genoma. Ovaj postupak omogućava pretraživanje čitavog genoma nasumice u potrazi za «linkageom» te nalaženje povezanosti između bolesti i gena za koje se nije prethodno sumnjalo da bi mogli imati ulogu u razvoju te bolesti (otkrivanje novih gena ili nove uloge već poznatih gena).

Razlika između ova dva postupka u prvom redu je u mogućnostima koje neki laboratorij, odnosno tim istraživača ima. Naime, pokazalo se da je analiza kandidatskih gena u početnom stadiju analize kada se želi odrediti šira regija u kojoj se traženi gen nalazi (grubo kartiranje) vrlo rijetko bila plodonosna (na veliko iznenađenje istraživača), te se ovaj pristup smatra manje perspektivnim za pronalaženje genske lokalizacije najvažnijih gena za određeni fenotip.

S druge strane, korištenje kandidatskih gena u završnoj fazi kartiranja poželjna je situacija. Naime, nakon što se pretragom genoma utvrdilo uže područje u kojem se traženi gen nalazi, onda je vrlo korisno ukoliko se unutar tog područja nalazi i nekoliko poznatih gena te će tada analiza kandidatskih gena među njima najvjerojatnije dovesti do potvrde da je neki od tih kandidatskih gena u toj regiji zaista odgovoran za tu bolest. Taj postupak se zove pozicijski kandidatski pristup («positional candidate approach»).



Genski biljeg (A) tijekom mejoze bude odvojen od fenotipskog obilježje (T) kao posljedica rekombinacije, dok biljeg (B), koji je smješten u blizini gena koji određuje obilježje (T) rijetko biva od njega odvojen. Stoga se kaže da je biljeg (B) povezan s obilježjem (T), odnosno da su lokus B i lokus koji determinira obilježje (T) međusobno u LD-u (neravnoteži vezanosti).

## **NERAVNOTEŽA VEZANOSTI GENA («LINKAGE DISEQUILIBRIUM» - LD)**

Je neslučajna ("non-random") povezanost para dialelskih (A1, A2 i B1, B2) lokusa A i lokusa B.

Statistika LD mjeri dvije stvari:

1. **Primijećenu frekvenciju** zajedničkog pojavljivanja alela A1 (s lokusa A) i alela B1 (s lokusa B) na istom kromosomu.
2. **Očekivanu frekvenciju** zajedničkog pojavljivanja A1 i B1 uz pretpostavku ravnoteže vezanosti gena "**linkage equilibriuma**". A to je jednako produktu frekvencija A1 i B1 u toj populaciji.

To znači, očekivano je da se A1 i B1 slučajno nađu u iste osobe. Naime, kod neovisne segregacije (koja se prema Mendelovim zakonima očekuje), između ta dva alela ne postoji nikakva povezanost (tj. očekivana vrijednost jest ona koja bi bila kada ta dva lokusa ne bi bila na istom kromosomu).

Primijećena frekvencija označava se kao P11, a jednaka je proporciji (postotku) kromosoma na kojima se A1 i B1 zajedno pojavljuju u nekoj populaciji

To znači, ako su A1 B1 na kromosomu 20, da u populaciji ima npr. 65% kromosoma 20 (tj. osoba s takvim kromosomom) na kojem se nalaze A1 i B1).

$$D = P11 - P1Q1$$

P1 = frekvencija alela A1

Q1 = frekvencija alela B1

P11 = stvarni postotak zajedničkog pojavljivanja A1B1

P1Q1 = slučajno zajedničko pojavljivanje na osnovu frekvencija A1 i B1

To znači da je **D** mjera udaljavanja stvarne (izmjerene) povezanosti dvaju lokusa u odnosu na očekivanju (slučajnu) povezanost

Ako je **D** značajno različit od nule, kaže se da postoji **neravnoteža vezanosti gena («Linkage disequilibrium» - LD)**.

Stupanj **LD** između dva lokusa ovisi o:

- frakciji rekombinacije ( $\theta$ )
- broju generacija (**t**) od pojave nove mutacije koja uzrokuje bolest u vremenu 0.

$$Dt = D0 (1 - \theta)$$

D je manji što su dva lokusa udaljenija i smanjuje se s vremenom (kao rezultat rekombinacije). Ako je  $\theta$  poznat, onda se pomoću D može izmjeriti **t** (tj. broj generacija od mutacije). D zavisi i o frekvenciji alela.

## Asocijacijske studije

- lakše ih je provesti od LA
- LD je fenomen koji pokriva užu kandidatsku regiju u kojoj treba tražiti gen odgovoran za sklonost ispitivanoj bolesti - te je moguće finije mapiranje traženog gena
- LD omogućava detektiranje gena manjeg učinka nego LA

Međutim, LD nije jedini mogući uzrok asocijacije između bolesti D i alela A. Moguće je da je za asocijaciju odgovoran jedan od sljedećih razloga:

### *Direktna uzročnost*

Alel A nije samo biljeg uz koji se nalazi traženi gen koji uzrokuje bolest D, već je to drugi gen koji (uz prisustvo nepoznatog gena koji je puno važniji za javljanje dotične bolesti) povećava šansu obolijevanja od bolesti D.

### *Prirodna selekcija*

Osobe koji imaju bolest D imaju veću šansu preživljavanja ukoliko istodobno imaju i alel A.

### *Populacijska stratifikacija*

Populacija se sastoji od nekoliko genetski vrlo različitih pod-populacija. U jednoj od njih i bolest D i alel A su učestaliji nego u drugim pod-populacijama.

### *Statistički artefakt*

Naime, «p» razine 0.05 označava da je samo 5% vjerojatno da je zajedničko javljanje dvije pojave slučajno. To znači da ako se postavi 200 različitih pitanja (200 lokusa se testira) da se statistički može očekivati 10 lažno pozitivnih nalaza.

### *Linkage disequilibrium (LD)*

Linkage: Stvarna genomska povezanost alela A i gena koji je odgovoran za bolest D. Znači da je kromosomska regija na kojoj se nalazi mutirani alel koji uzrokuje bolest D naslijeđena od predaka koji su istovremeno imali alel A u istoj regiji te se proporcionalno blizini njihovog smještaja nisu razdvojili u  $n$  rekombinacija (što je populacija starija to je veća šansa razdvajanja i blisko smještenih gena). Ova asocijacija je odraz LD prisutnog kod osnivača te populacije. Međutim, moguće je da u drugoj populaciji isti gen D bude povezan s nekim drugim alelom biljega A.

## NAJČEŠĆI RAZLOZI «SLOŽENOSTI» SLOŽENIH BOLESTI

Precizno određivanje prirode genetičkih čimbenika složenih bolesti na molekularnoj razini nije jednostavno. Najvažniji razlozi zbog kojih je povezivanje fenotipa s genskim biljezima u kompleksnoj (poligenoj) bolesti otežano su:

- 1) **pojava bolesti u starijoj životnoj dobi** što onemogućava utvrđivanje prisutnosti ciljnog fenotipa kod mlađih osoba
- 2) **etiopatološka heterogenost**: kompleksna bolest različitih etiologija može imati istu kliničku sliku (po srijedi je zapravo fenokopija)
- 3) **lokusna heterogenost**: moguća je mutacija u bilo kojem od gena uključenih u isti patofiziološki proces koji dovodi do razvoja složene bolesti
- 4) **alelska heterogenost**: moguće je da mutacija u istom genu koji je odgovoran za bolest kod različitih populacija (i obitelji) bude različita
- 5) **učinak «doze»** (koji je vezan uz poligenu determinaciju): neki će pojedinci koji naslijede neke predisponirajuće alele razviti bolest a neki ne će jer kod potonjih nije prisutna dovoljno velika «doza» predisponirajućih alela (tj. «rizični aleli» su prisutni na nekom manjem broju gena što u datom slučaju nije dovoljno da se razvije bolest). Tu je u igri naravno i «doza» rizičnih čimbenika okoliša koja pomiče granice genskih «doza».
- 6) **različita penetrantnost**: uzroci različite penetrantnosti mogu se nalaziti u interakciji gena i okoline te interakciji među genima (epistatski fenomeni)
- 7) **komorbiditet**: istodobna prisutnost nekoliko bolesti dovodi do otežanog definiranja specifičnih predisponirajućih gena za nastanak određene kompleksne bolesti.

### Heterogenost

U genetici, heterogenost znači da se ista bolest može javiti zbog više različitih razloga. Znači, ne postoji samo jedan uzrok bolesti! Razlikujemo dvije vrste heterogenosti:

#### 1. Aleska heterogenost ("allelic heterogeneity")

Ukoliko postoji nekoliko različitih mutacija unutar istog lokusa (tj. istog gena) a sve proizvode istu bolest kaže se da manifestiraju alesku heterogenost (jer postoji više različitih "rizičnih alela" za tu bolest)

Primjer: Beta-talasemija može biti uzrokovana brojnim različitim mutacijama u beta-globin genu. Isti je slučaj kod najčešće europske nasljedne bolesti - cistične fibroze. Kod ove bolesti daleko najčešća je mutacija delta F508 koja je prisutna kod 70% oboljelih, međutim kod preostalih 30% bolesnika moguć je čitav niz mutacija na CFTR genu (od "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator") što predstavlja problem za ranu dijagnozu bolesti.

#### 2. Lokusna heterogenost ("locus heterogeneity")

Ukoliko mutacije na različitim lokusima mogu rezultirati istom bolešću, onda za takvu bolest kažemo da manifestira lokusnu heterogenost.

Primjer: Retinitis pigmentosa može biti autosomno dominantna, autosomno recesivna te X-vezana bolest. U pitanju su dakle, mutacije na različitim genima koje sve mogu proizvesti isti fenotip.

Proces otkrivanja genske osnove bolesti\* najčešće sadrži naredni slijed koraka:

Stadij	Opis	Pojašnjenje
<b>2.Deskriptivna epidemiologija</b>	Iz rutinski prikupljenih podataka formira se genetičko-epidemiološka hipoteza.	Primjerice uzorak međunarodne varijabilnosti u riziku pojave bolesti, te promjene u riziku među migrantima, kao i sve etničke, socijalne sekularne, dobne, spolne varijacije mogu ukazati jesu li genetski ili okolišni čimbenici uključeni u genuz istraživane bolesti.
<b>3.Analiza obiteljskih podataka</b>	Traže se dokazi o većoj učestalosti bolesti u nekim obiteljima	Prvi korak u potrazi za mogućom genetskom etiologijom je demonstracija da se bolest češće javlja u određenim obiteljima. Utvrđuje se i način na koji se mijenja rizik s obzirom na stupanj srodstva, dob i čimbenike okoliša. Osim obiteljskih studija (članovi različitog stupnja srodstva, studije blizanaca i adopcije), može se primjerice, napraviti i usporedba obiteljskih anamneza bolesnika koji boluje od ispitivane bolesti s anamnezama osoba koje ne boluju od te bolesti («case-control» studije).
<b>4.Segregacijska analiza («Complex segregation analysis», CSA)</b>	Testiranje hipoteza o modelu nasljeđivanja bolesti	Naredni korak je odrediti je li uzorak javljanja bolesti među srođnicima kompatibilan s prisustvom «major gena» (tj. gena velikog učinka, nekad se naziva i hipotetski gen), poligenim nasljeđivanjem ili utjecajem zajedničkog obiteljskog okoliša. Ukoliko se prisustvo major gena ne može isključiti (vjeruje se da postoji), tada se utvrđuje genetski model njegovog djelovanja (dominantan, recesivan, aditivan). Odabire se populacijski reprezentativan uzorak obitelji (koliko je to moguće) ali na način da svaka obitelj ima najmanje jednog oboljelog člana (proband).
<b>5.Analiza vezanja («Linkage analysis», LA)</b>	Genomska lokalizacija gena koji ima velik učinak na razvoj bolesti (tzv. «major gen»)	Iz krvi članova obitelji (koje imaju više oboljelih članova) izoliraju se genski biljezi (geni poznate genomske lokalizacije), te se prati ko-segregacija. To znači paralelno javljanje bolesti i genskog biljega kod istih osoba. Najbolje je koristiti proširene obitelji s više oboljelih ali mogu se analize vršiti i korištenjem parova braće (od kojih je jedan proband; «sib-pairs» analiza). Na početku ove faze istraživanja nije poznato niti na kojem kromosomu se nalazi hipotetski major gen a kamoli njegova preciznija lokacija. Stoga, kako bi se suzilo područje i približno utvrdila lokacija traženog gena, nastoji se koristiti što veći set genskih biljega koji su raspršeni po čitavom genomu – tzv. «genome wide scan» (pregled čitavog genoma).

<b>6. Asocijacija</b>	Genomska lokalizacija gena korištenjem haplotipova i neravnoteže vezanosti gena (LD)	Kako je šira regija u kojoj se nalazi traženi gen sada određena (tzv. «kandidatska regija»), koriste se druge tehnike kojima je cilj još više suziti područje u kojem se traženi gen nalazi. Sada se koristi set biljega koji se nalaze unutar utvrđene kandidatske regije te se uspoređuje paralelizam biljega i bolesti. Usporedba se vrši na populacijskoj razini, kod oboljelih i zdravih osoba («cases & controls») koje nisu članovi iste obitelji. Očekuje se da će ova studija povezanosti (tj. asocijacijska studija) reflektirati neravnotežu vezanosti («linkage disequilibrium»; LD) između biljega i traženog, uzročnog gena. Znači, utvrđuje se populacijska povezanost alela na dva lokusa – lokusa biljega te lokusa gena koji uzrokuje bolest (QTL-a).
<b>7. Precizno kartiranje («fine mapping»)</b>	Testiranje mogućih kandidatskih gena	Kako, regija koja je u LD može sadržavati više gena s poznatom funkcijom koji bi mogli biti značajni u etiologiji bolesti, radi se usporedba genotipova ovih kandidatskih lokusa između skupine oboljelih (cases) i kontrolne skupine (controls). Testira se hipoteza jesu li kandidatski geni uistinu povezani s bolesti. Povezanost, dakako, ne mora biti uzročna, već može odražavati naprosto smještaj kandidatskog gena u blizini gena koji uzrokuje bolest (tj. njihov LD). Dakle, isti rezultat kao u fazi 5.
<b>8. Kloniranje i identifikacija mutacije odgovorne za bolest</b>	Određivanje molekularne sekvence gena.	Kada je kandidatska regija dovoljno sužena i nije pronađen niti jedan kandidatski gen u toj regiji, DNA tog segmenta pretražuje se na polimorfizme. Zahvaljujući Projektu ljudskog genoma dostupne su sekvence svih regija kao i poznati polimorfizmi (SNPs). Polimorfizmi kod oboljelih koji su rijetki kod kontrolnih ispitanika najizglednije su uzročne mutacije. Uzročna mutacija također može biti smještena i u nekodirajućoj regiji (npr. regulatorna regija). U nekim slučajevima nužno je izvršiti sekvencioniranje određene regije kako bi se otkrila mutacija odgovorna za bolest.
<b>9. Karakterizacija gena</b>	Opis djelovanja tog gena	Kada je gen identificiran, potrebno je ispitati njegovu strukturu, funkciju svakog egzona, regulatornih elemenata te druge karakteristike (molekularne metode). Međutim, genetički epidemiolog potom procjenjuje populacijsku učestalost različitih mutacija, učinak svake mutacije na rizik obolijevanja, uključujući sve interakcije te mutacije s dobi, spolom, i drugim obilježjima domaćina kao i interakcije te mutacije s čimbenicima okoliša.

\* Skraćeno se koristi samo riječ «bolest» pri čemu se misli na bolest čija genska osnova se ispituje. No, isto se odnosi na bilo koju drugu vrstu fenotipa.

**SURADNJA ISTRAŽIVAČA RAZLIČITIH SPECIJALNOSTI  
PREMA FAZAMA U PROCESU OTKRIVANJA GENSKE OSNOVE  
KOMPLEKSNIH BOLESTI**

<b>Stadij</b>	<b>Discipline uključene u istraživanje</b>
1.Deskriptivna epidemiologija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicina (specijalisti ovisno o bolesti)</li> <li>- Epidemiologija i javno zdravstvo</li> <li>- Genetička epidemiologija</li> <li>- Biološka antropologija</li> </ul>
2.Analiza obiteljskih podataka	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kvantitativna genetika</li> <li>- Genetička epidemiologija</li> <li>- Biološka antropologija</li> <li>- Medicina (specijalisti ovisno o bolesti)</li> </ul>
3.Analiza kompleksne segregacije (CSA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kvantitativna genetika</li> <li>- Genetička epidemiologija</li> <li>- Biološka antropologija</li> <li>- Populacijska genetika</li> </ul>
4.Analiza vezanja (LA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Molekularna genetika</li> <li>- Kvantitativna genetika</li> <li>- Genetička epidemiologija</li> <li>- Biološka antropologija</li> <li>- Populacijska genetika</li> <li>- Statistička genetika</li> <li>- Bioinformatika</li> <li>- Medicina (specijalisti ovisno o bolesti, patofiziolozi)</li> </ul>
5.Asocijacija (LD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Molekularna genetika</li> <li>- Kvantitativna genetika</li> <li>- Genetička epidemiologija</li> <li>- Biološka antropologija</li> <li>- Populacijska genetika</li> <li>- Statistička genetika</li> <li>- Bioinformatika</li> <li>- Medicina (specijalisti ovisno o bolesti, patofiziolozi)</li> </ul>
6.Precizno kartiranje	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Molekularna genetika</li> <li>- Populacijska genetika</li> <li>- Statistička genetika</li> <li>- Bioinformatika</li> <li>- Medicina (specijalisti ovisno o bolesti, patofiziolozi)</li> </ul>
7.Kloniranje i identifikacija mutacije odgovorne za bolest	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Molekularna genetika</li> <li>- Bioinformatika</li> </ul>
8.Karakterizacija gena	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Molekularna genetika</li> <li>- Bioinformatika</li> <li>- Medicina (specijalisti ovisno o bolesti, patofiziolozi)</li> <li>- Genetička epidemiologija</li> <li>- Biološka antropologija</li> <li>- Kvantitativna genetika</li> <li>- Populacijska genetika</li> </ul>

## **ETIČKI, PRAVNI I SOCIJALNI IZAZOVI (ELSI - Ethical, Legal, and Social Issues)**

Projekt ljudskog genoma od samog početka predvidio je kao obavezan dio svojih aktivnosti bavljenje etičkim, pravnim i socijalnim pitanjima koja bi se mogla pojaviti kao posljedica rezultata samog projekta. ELSI uključuje bavljenje pitanjima kao što su:

- Privatnost i povjerljivost genetičke informacije
- Mogućnost korištenje genetičke informacije od strane osiguravatelja, poslodavaca, sudstva, škola, agencija za posvajanje djece, vojske itsl.
- Psihološki utjecaj, stigmatizacija i diskriminacija kao posljedica genetičke različitosti pojedinaca
- Pitanja vezana uz reprodukciju, uključujući adekvatno informiranje i davanje suglasnosti te korištenje genetske informacije u odlukama koje su vezane uz reprodukciju
- Medicinska pitanja: edukacija liječnika i ostalog medicinskog osoblja; odnos prema osobama s dijagnosticiranom genetskom bolešću: javno mnijenje, sposobnosti, ograničenja, socijalni rizici, mjere kojima se kontrolira kvaliteta primjene standarda
- Primjena genetičkih testova za procjenu rizika za razvoj kompleksnih bolesti (bolesti srca, dijabetes, Alzheimerova bolest) s obzirom da kod takvih bolesti točan rizik nije moguće procijeniti
- Pravednost u mogućnosti korištenja razvijenih genomskih tehnologija
- Konceptijske i filozofske implikacije koje se odnose na odgovornost, slobodnu volju (nasuprot genetskom determinizmu); koncept zdravlja i bolesti
- Pitanja zdravlja i okoliša s obzirom na genetski modificiranu hranu (GMO) i genetski modificirane mikroorganizme
- Komercijalizacija proizvoda i pitanja prava vlasništva (patenti, autorska prava, poslovne tajne) i dostupnosti podataka i materijala

## KATALOG ZNANJA

Br.	Pojam	Str.
1.	Darwin, Mendel, Galton, Fisher - kapitalna djela (naslov, godina prvog izdanja)	11
2.	Mendel – zakoni nasljeđivanja	Uvod u genet.
3.	Darwinove “teorije” evolucije	15
4.	Darwin – pojam prirodnog odabira	20
5.	Evolucijske sile (proces)	19
6.	Hardy-Weinbergova ravnoteža	Popul. genet.
7.	Prirodni odabir	20-21
8.	Umjetni odabir	20,22
9.	Usmjerenost selekcije	21
10.	Heteroza	23
11.	Regresija prema srednjim vrijednostima	24-25
12.	Galton – najvažnija područja djelovanja	26
13.	Fisher – najvažnije zasluge u biologiji i statistici	35
14.	Eugenika	18,28-29,34
15.	Kvantitativna obilježja (sinonimi)	1
16.	Kvalitativna obilježja (sinonimi)	1
17.	Komponente fenotipske varijance	2
18.	Procjena genetske komponente – tipovi studija (razine srodnosti)	4
19.	Koeficijent nasljednosti u užem i širem smislu	3
20.	Izračunavanje koeficijenta nasljednosti u studijama blizanaca	4, 40
21.	Izračunavanje koeficijenta nasljednosti kod srodnika prvog stupnja srodstva (najčešće metode)	5-6
22.	Interklasna korelacija	6
23.	Intraklasna korelacija	6
24.	Učinak majke	7
25.	Neslučajni odabir roditelja (assortative mating)	8
26.	Korekcija koeficijenta nasljednosti za neslučajni odabir roditelja	8
27.	Ovisnost procijenjena razina koeficijenta nasljednosti o obilježju, populaciji i okolišu	9-10
28.	Nasljednost nekih morfoloških i fizioloških obilježja	9
29.	Nasljednost nekih psiholoških obilježja	9, 49
30.	Studije blizanaca (izračunavanje $h^2$ , $c^2$ i $e^2$ komponente)	40
31.	Studije adopcije (izračunavanje $h^2$ , $c^2$ i $e^2$ komponente)	41
32.	Obilježja s pragom ekspresije (dva tumačenja)	43-44
33.	Sukladnost (kvalitativnog fenotipa)	45

34.	Informativnost fenotipa	46
35.	“rizični fenotip”	46
36.	“rizični alel”	78
37.	Veličina utjecaja (gena i okoliša) na razini pojedinca i na razini populacije	47
38.	Ne-aditivna genetska varijanca (utjecaj na sličnost MZ)	48
39.	Utjecaj okoliša na kvantitativna obilježja na razini populacije (na srednju vrijednost i na varijancu)	50
40.	Interakcija gena i okoliša	50
41.	Korelacija gena i okoliša	50
42.	Utjecaj zajedničkog obiteljskog okoliša	51
43.	Najznačajniji rezultati kvantitativno-genetičkih istraživanja obilježja ponašanja	49
44.	Prednosti primjene Path analize u analizi okolišne komponente kompleksnih obilježja	54, 52
45.	Mogućnosti analize kompleksne segregacije u analizi genetske komponente kompleksnih obilježja	55-56, 52
46.	Osnovni cilj primjene analize kompleksne segregacije u genetičkim istraživanjima	55,58
47.	Transmisijske vjerojatnosti	56
48.	“Major gen”	55
49.	Quantitative trait locus (QTL)	55
50.	Osnovne faze u procesu otkrivanja genske osnove kompleksnih bolesti	58 (79-80)
51.	Osnovni ciljevi Projekta ljudskog genoma	59
52.	Sekvencioniranje	61
53.	Genska mapa	62, 72
54.	Genski biljeg	62, 74-75
55.	SNP	69-70
56.	Haplotip	70
57.	Masovne, kronične, nezarazne bolesti (što su, koje su, zašto se istražuju)	71
58.	Kartiranje gena	71-73
59.	Analiza vezanosti gena (LA)	73-74
60.	Neravnoteža vezanosti gena (LD)	73-74, 76
61.	Studije asocijacije (i odnos prema pojmu LD)	73,77
62.	Hipotetski gen	74
63.	Kandidatski gen	75
64.	Pretraga čitavog genoma (“Genome wide scan”)	75
65.	Alelska heterogenost	78
66.	Lokusna heterogenost	78
67.	Razlozi “složenosti” složenih bolesti	78
68.	Neki etički, pravni i socijalni izazovi modernih genetičkih istraživanja	82