

# **Výzvy súčasnej genetiky**

L'. Tomáška, Katedra genetiky; 20.10.2017

<http://fns.uniba.sk/kge/>

[www.biocenter.sk/lt.html](http://www.biocenter.sk/lt.html)

„The more you study, the more you learn. The more you learn the more you know. The more you know the more you forget. The more you forget the less you know.

So ... why study?“

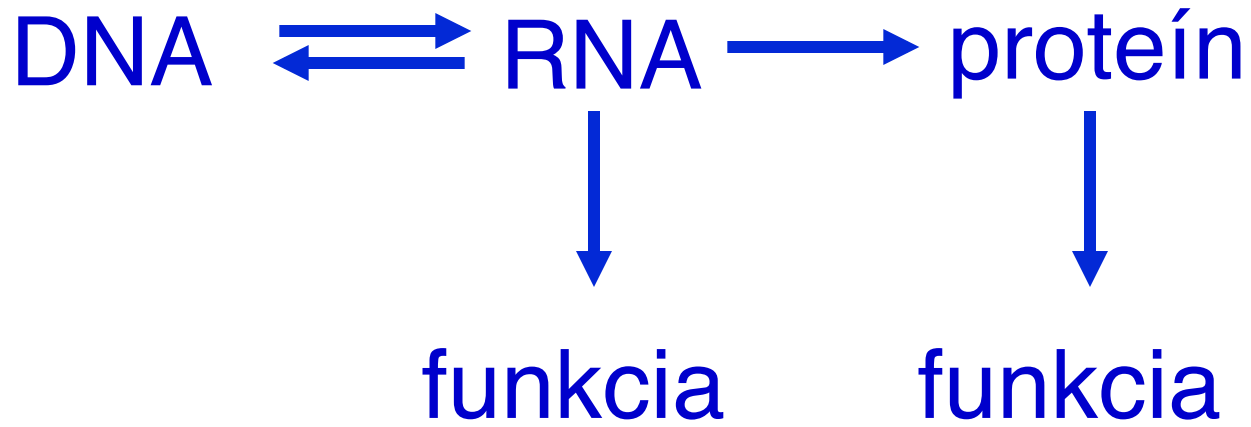
*„Vidíme viac a ďalej ako naši predchodcovia; nie preto, že máme lepší zrak, alebo že sme vyšší, ale preto, že stojíme na pleciach ich vysokých postáv“ (Bernard of Chartres, 12. st.)*

## Klasické experimenty v genetike



NA CESTE K ODHALENIU  
TAJOMSTIEV DEDIČNOSTI

Molekulárny základ dedičnosti:  
Rozumieme mu?



# Lesk a bieda metafor



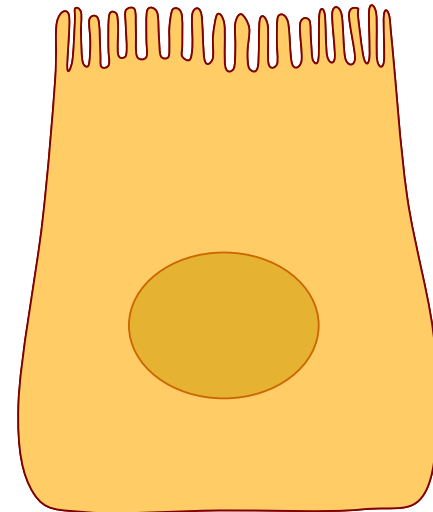
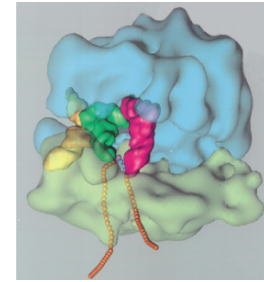
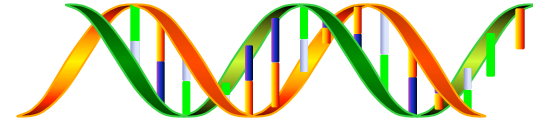
Kódovaná  
inštrukcia



Dekodér



Interpretácia



# Lesk a bieda metafor



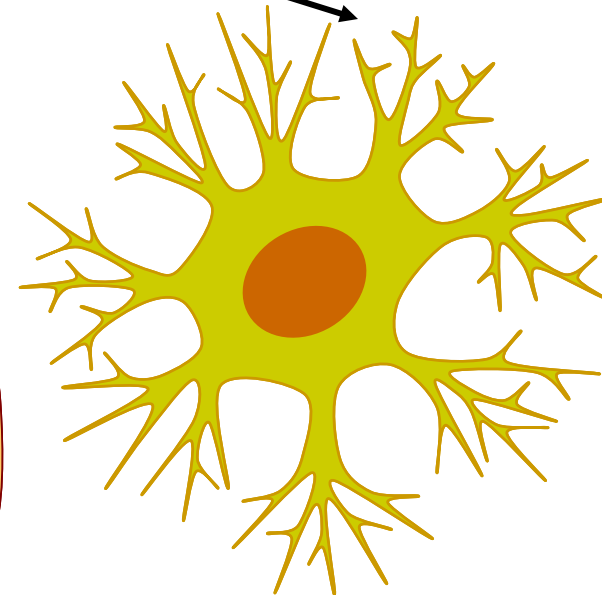
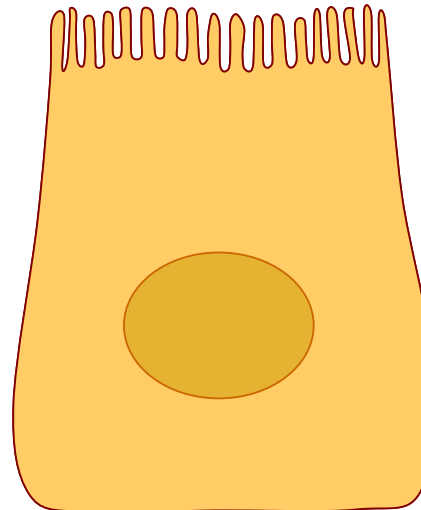
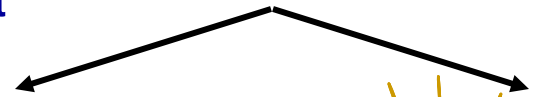
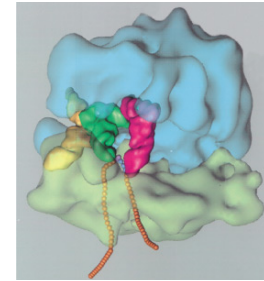
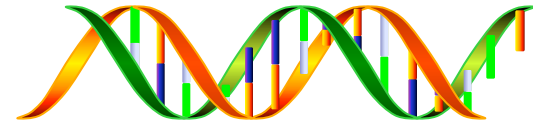
Kódovaná  
inštrukcia



Dekodér

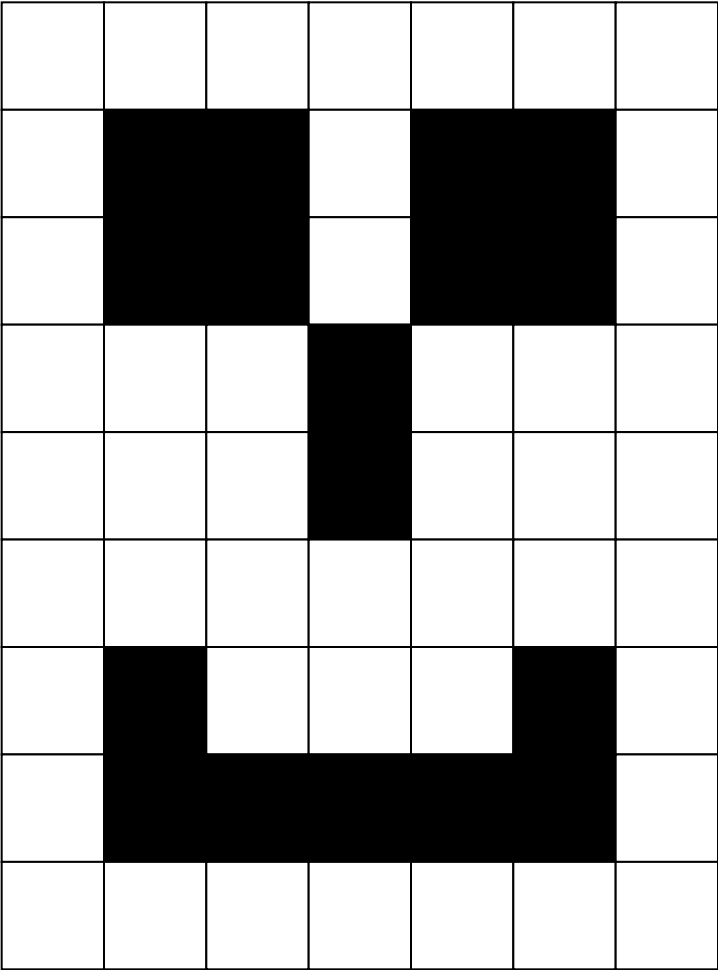


Interpretácia



# Interpretácia kódovanej inštrukcie a kontext

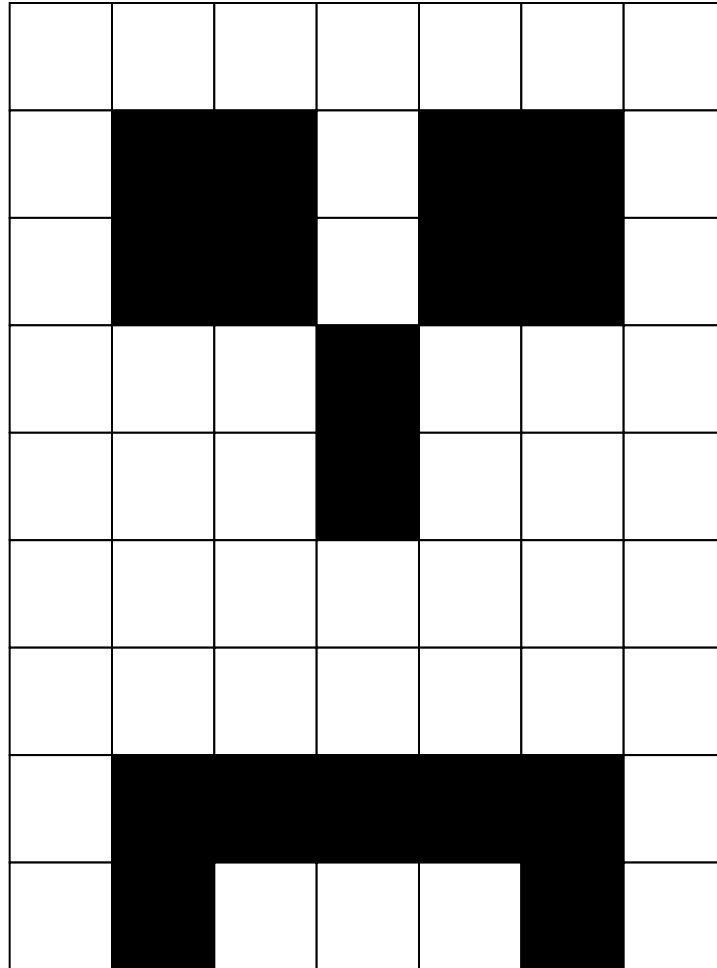
000000001101100110110000100000010000000000010001001111100000000



7x9

# Interpretácia kódovanej inštrukcie a kontext

0000000011011001101100001000000100000000000000000000000000000000000000000000000

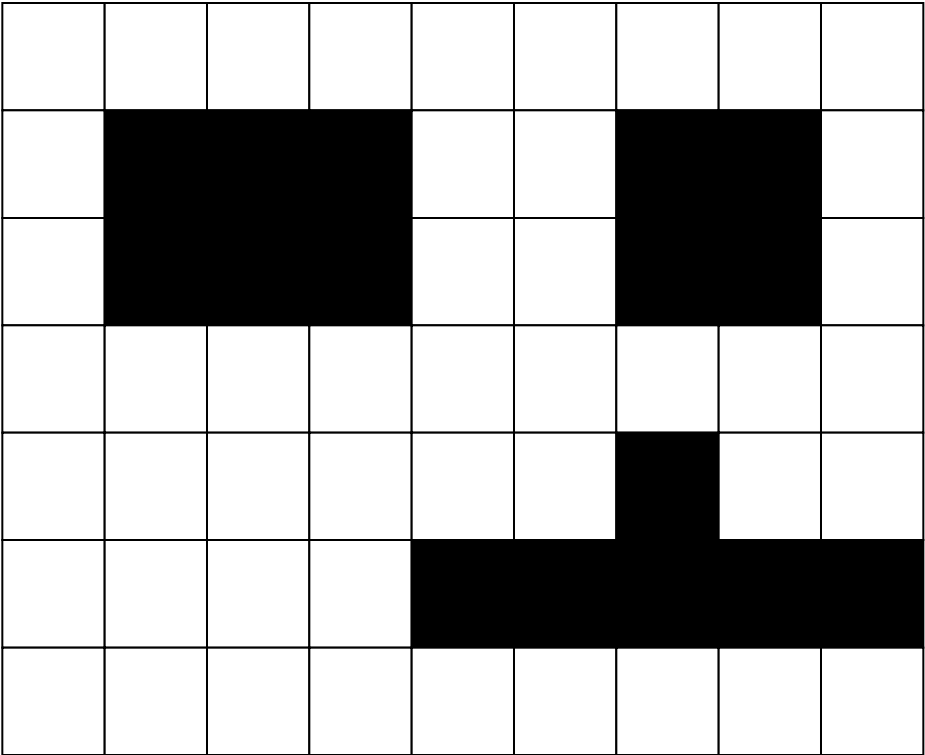


# 7x9



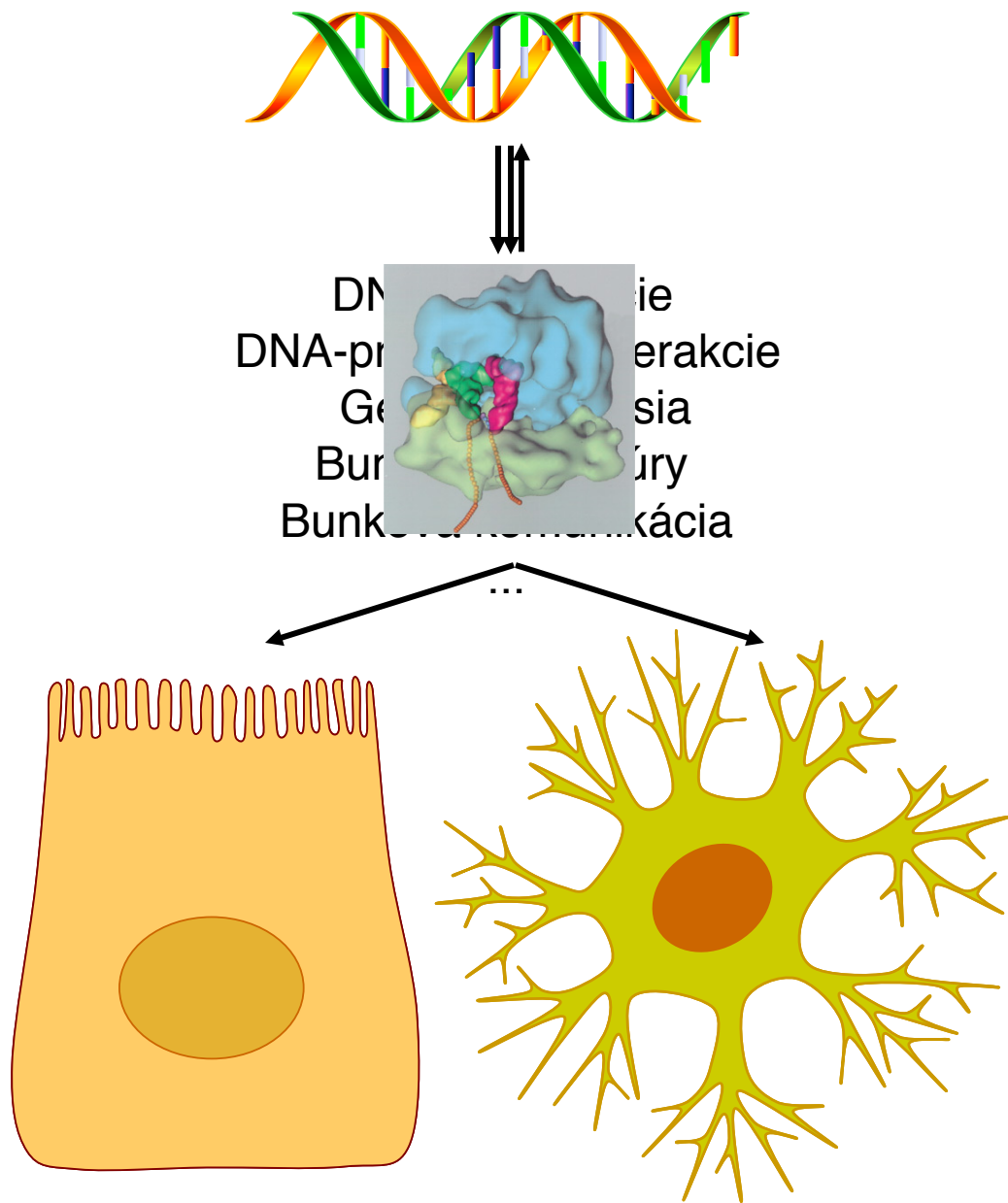
# Interpretácia kódovanej inštrukcie a kontext

000000001101100110110000100000010000000000010001001111100000000

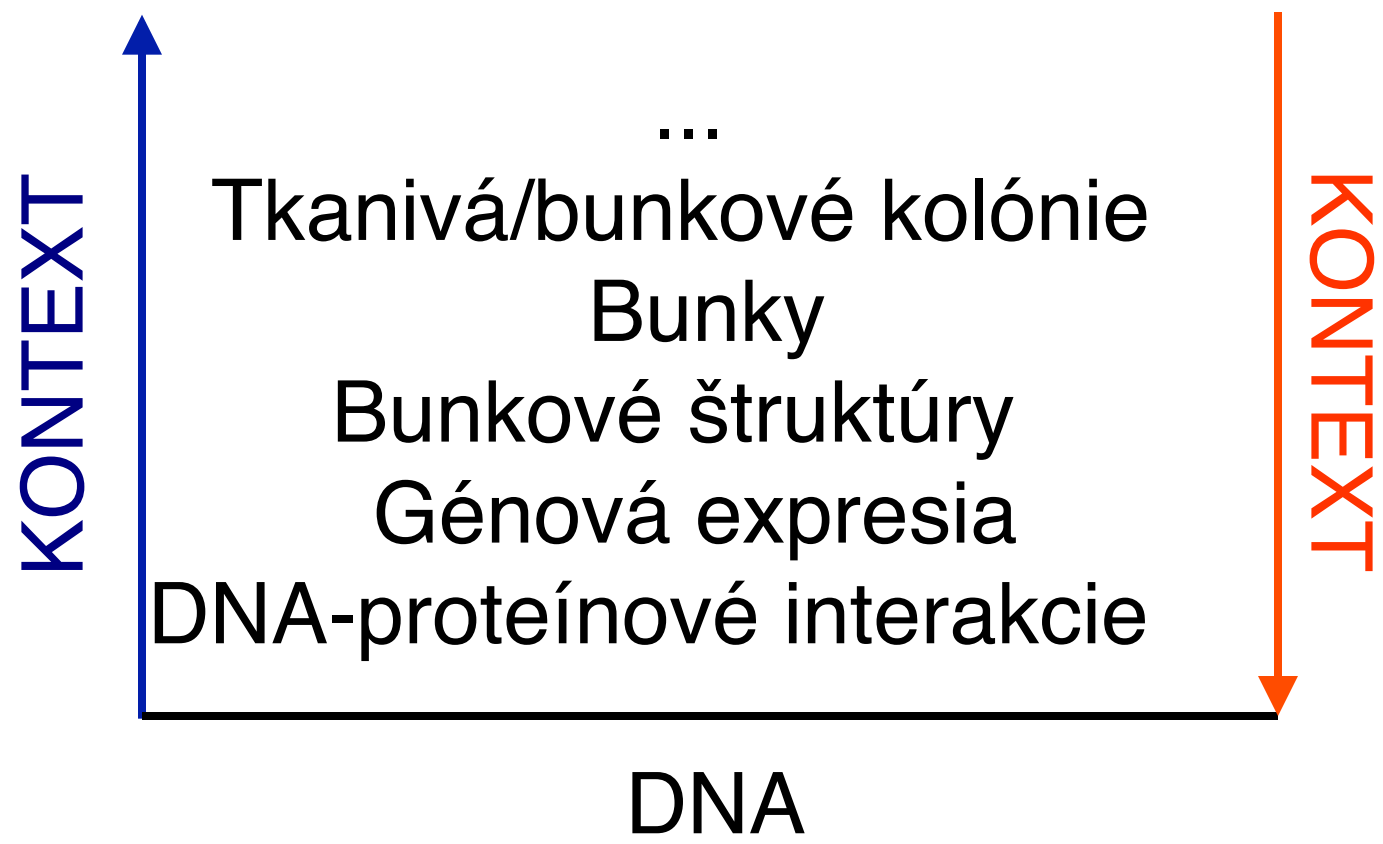


9x7

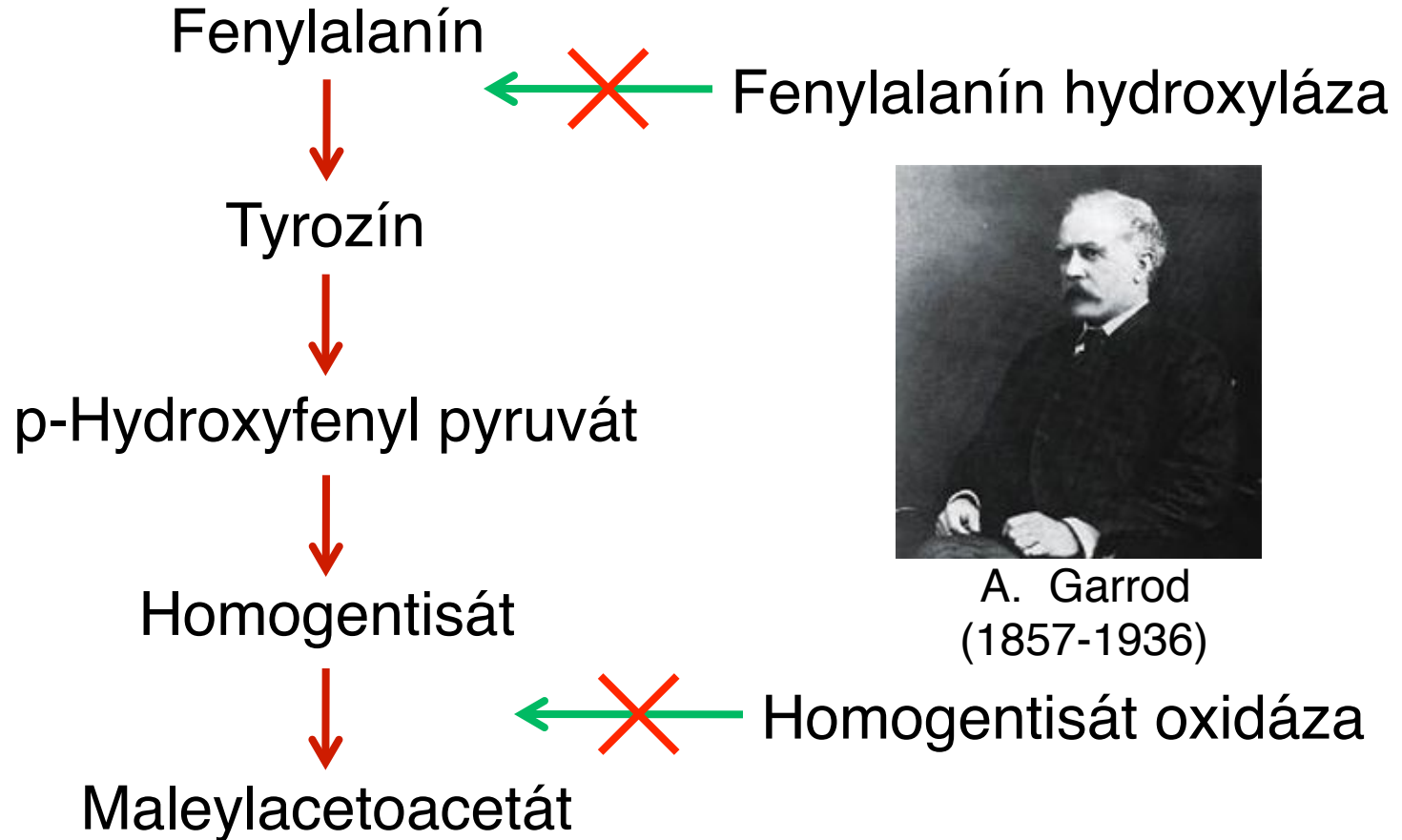
# Interpretácia kódovanej inštrukcie a kontext



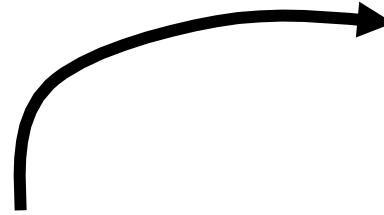
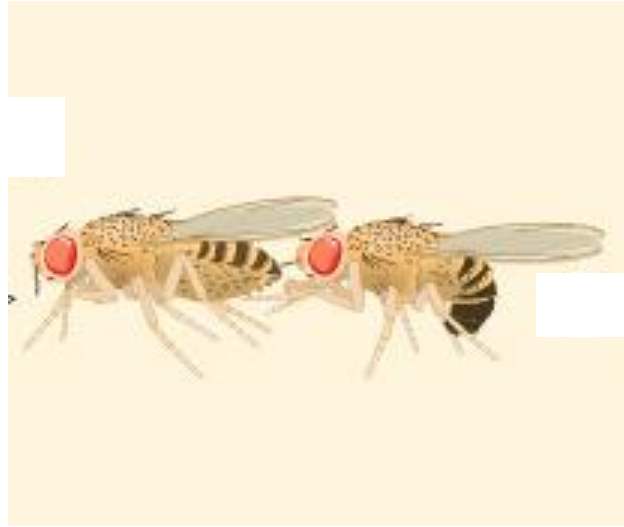
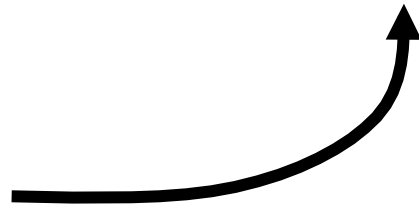
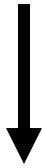
Interpretácia genetickej informácie je závislá od kontextu



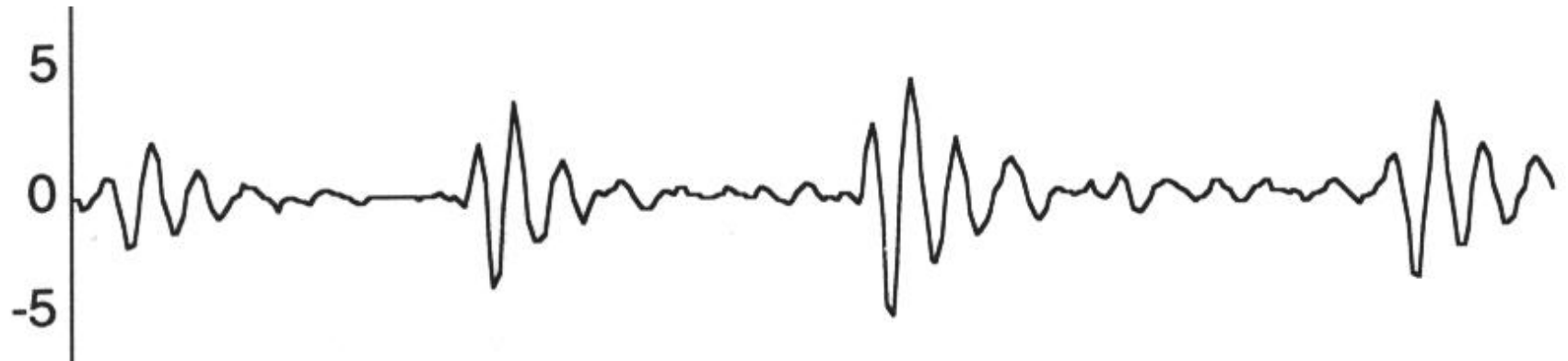
# Vzťah genotypu a fenotypu: Prípad alkaptonúrie



# Dvoreníe (*courtship*) *Drosophila melanogaster*

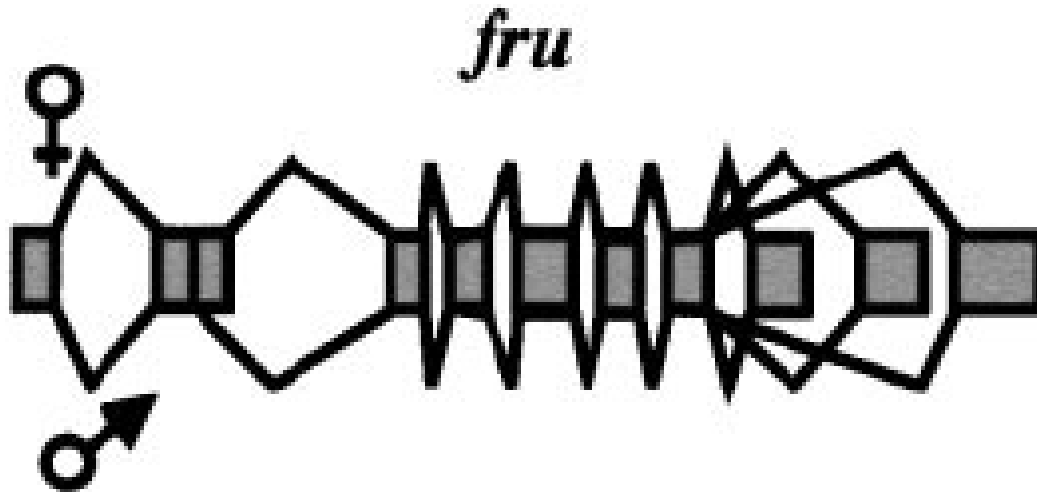


# Dvoreníe (*courtship*) *Drosophila melanogaster*



# *Fruitless* (FRU): Kontrolór pohlavnej identity nervového systému *Drosophila melanogaster*

*fruitless* samčekovia sú bisexuálni, v spoločnosti samčekov tvoria „retiazky“ (*courtship chains*)





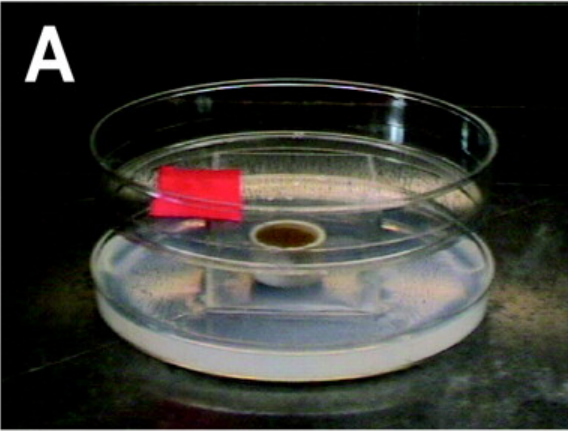
# Expresia Fru<sup>M</sup> u samiček indukuje dvorenie inej samičky





# Genetické základy agresie

**A**



**Experimental chamber**

**B**



**Wing threat**

**C**



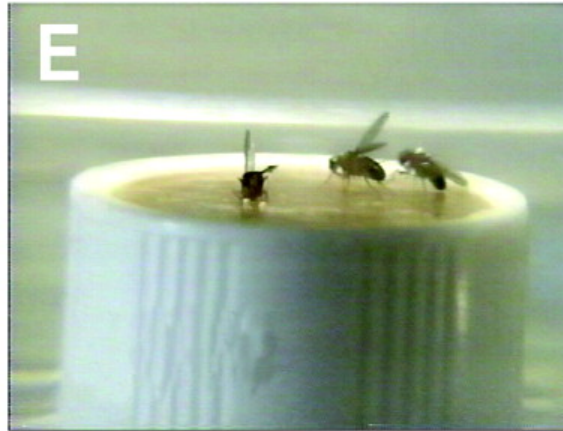
**Fencing**

**D**



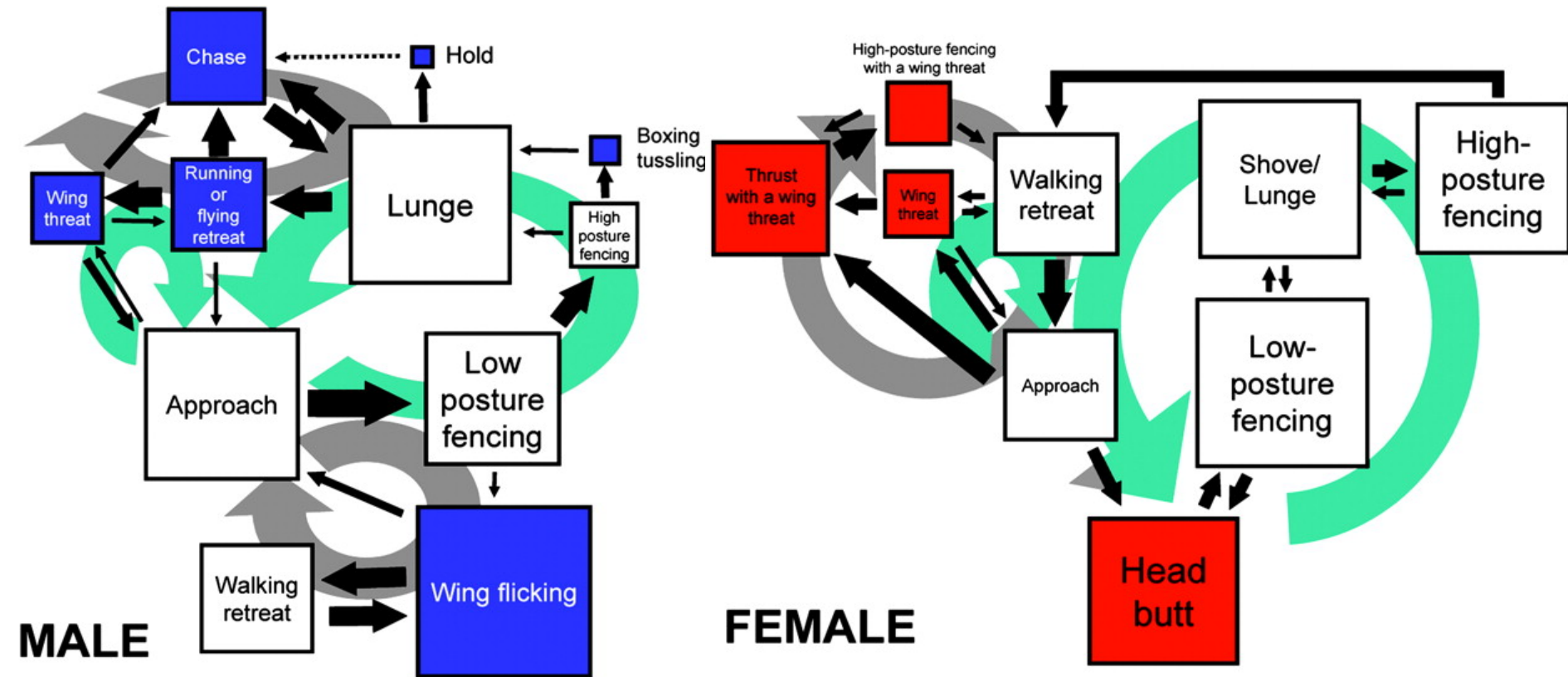
**Boxing**

**E**



**Defensive wing threat of the loser**

# Pohlavne-špecifické prejavy agresie u *D. melanogaster*



Samčie bojové techniky: *Boxing, Tussling*

Samičie bojové techniky: *Head-butting*

*„Learning and memory are associated with aggression especially in males, where they play a role in the establishment of social hierarchy“*

Expresia Fru<sup>M</sup> v mozgoch samičiek mení jej aktivity v  
dvorení aj v spôsoboch agresívneho správania



Zdalo by sa, že platí „garrodovské“,  
jeden gén → jeden znak, ale...

# Genetické základy agresie u drozofíl

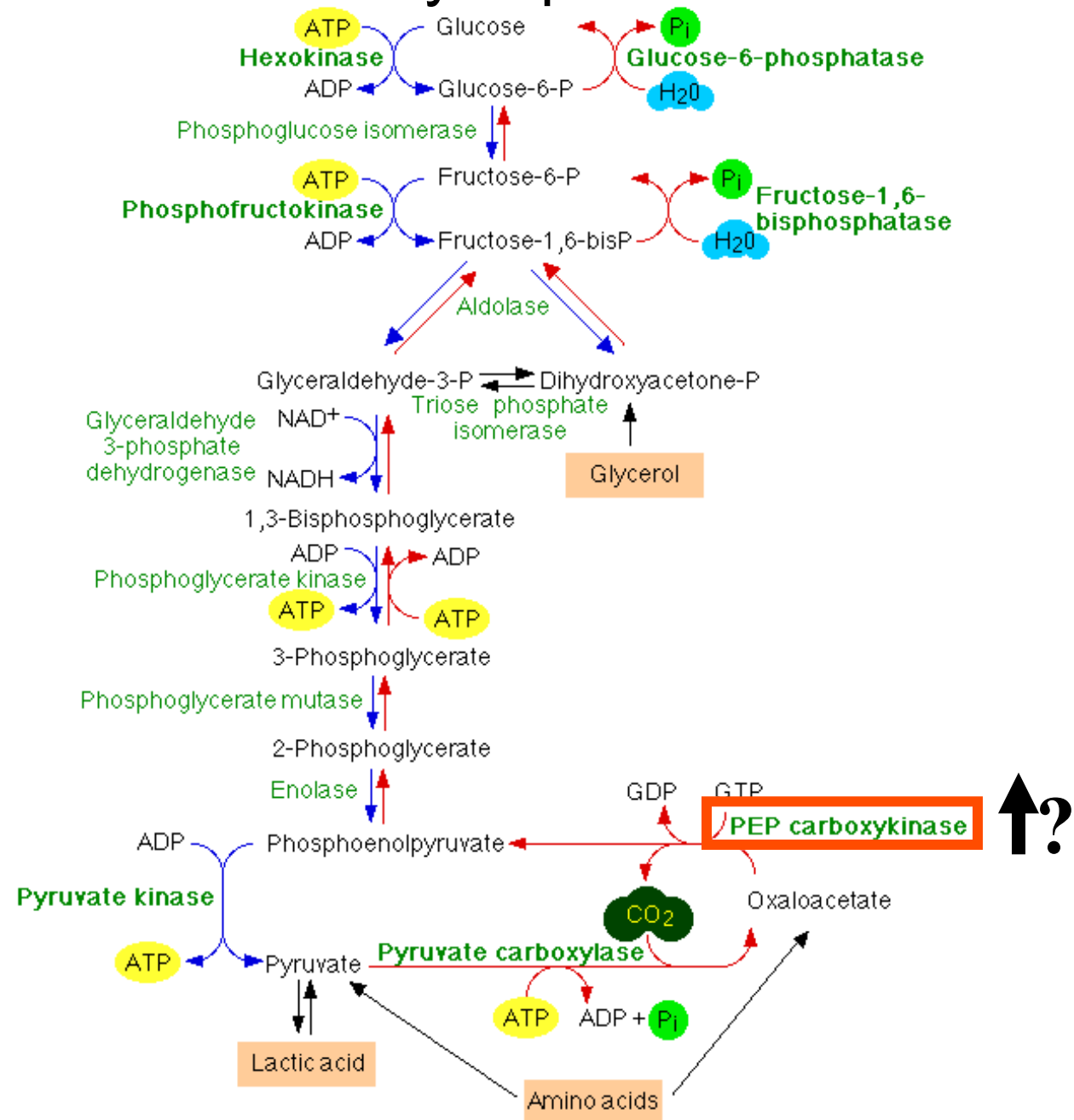
## Selekcia hyperagresívnych línii:

Analýza rozdielov v génovej expresii u vyselektovaných línii v porovnaní so štandardnou líniou:

42 génov s rôznou úrovňou aktivity v agresívnych líniiach (kontrakcia svalstva, energetický metabolizmus, tvorba kutikuly)

Dierick, H.A., and Greenspan, R.J. (2006). *Nature Genetics* 38: 1023-1031.

O mnohých, zdanlivo známych procesoch stále vieme veľmi málo



# Overexpression of the Cytosolic Form of Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (GTP) in Skeletal Muscle Repatterns Energy Metabolism in the Mouse<sup>\*§♦</sup>

Received for publication, July 25, 2007, and in revised form, August 21, 2007 Published, JBC Papers in Press, August 23, 2007, DOI 10.1074/jbc.M706127200

Parvin Hakimi<sup>‡</sup>, Jianqi Yang<sup>‡</sup>, Gemma Casadesus<sup>§</sup>, Duna Massillon<sup>¶</sup>, Fatima Tolentino-Silva<sup>||\*\*</sup>, Colleen K. Nye<sup>‡</sup>, Marco E. Cabrera<sup>||\*\*</sup>, David R. Hagen<sup>‡</sup>, Christopher B. Utter<sup>‡</sup>, Yacoub Baghdy<sup>‡</sup>, David H. Johnson<sup>||</sup>, David L. Wilson<sup>||</sup>, John P. Kirwan<sup>‡‡</sup>, Satish C. Kalhan<sup>‡‡</sup>, and Richard W. Hanson<sup>‡1</sup>

*From the Departments of <sup>‡</sup>Biochemistry, <sup>¶</sup>Nutrition, <sup>\*\*</sup>Pediatrics, <sup>§</sup>Neuroscience, and <sup>||</sup>Biomedical Engineering, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio 44106-4935 and the <sup>‡‡</sup>Department of Gastroenterology/Hepatology and Pathobiology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio 44195*



New loci associated with kidney function and chronic kidney disease

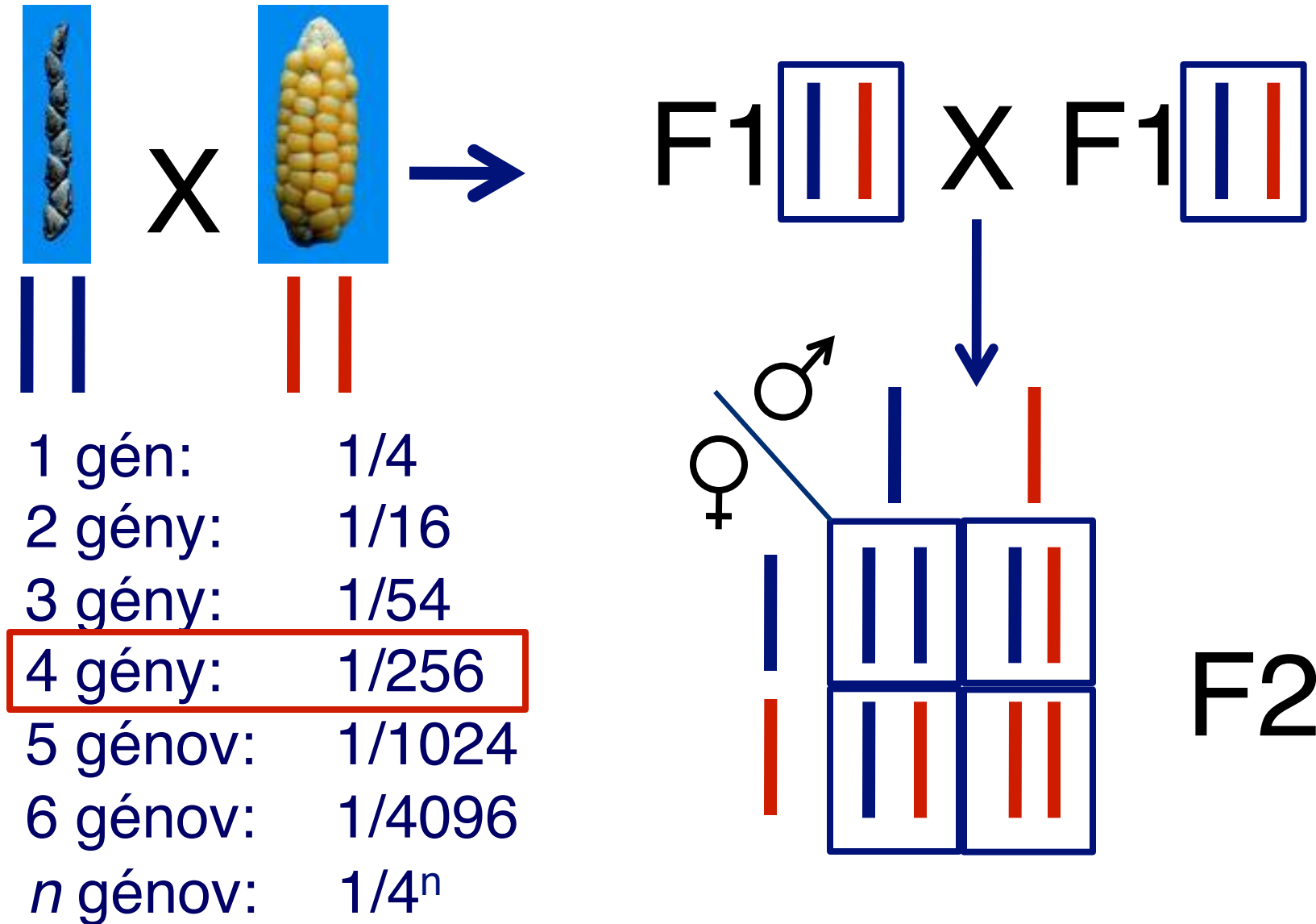
**43 génov** zúčastnených v nefrogenéze, angiogenéze, transporte solí a ďalších metabolických funkciách obličiek



Zdalo by sa, že platí „garrodovské“,  
jeden gén → jeden znak, ale...

Na konkrétnych fenotypových  
prejavoch zvyčajne participuje veľká  
skupina génov

# Kol'ko génov sa podieľalo na vzniku súčasných foriem kukurice?

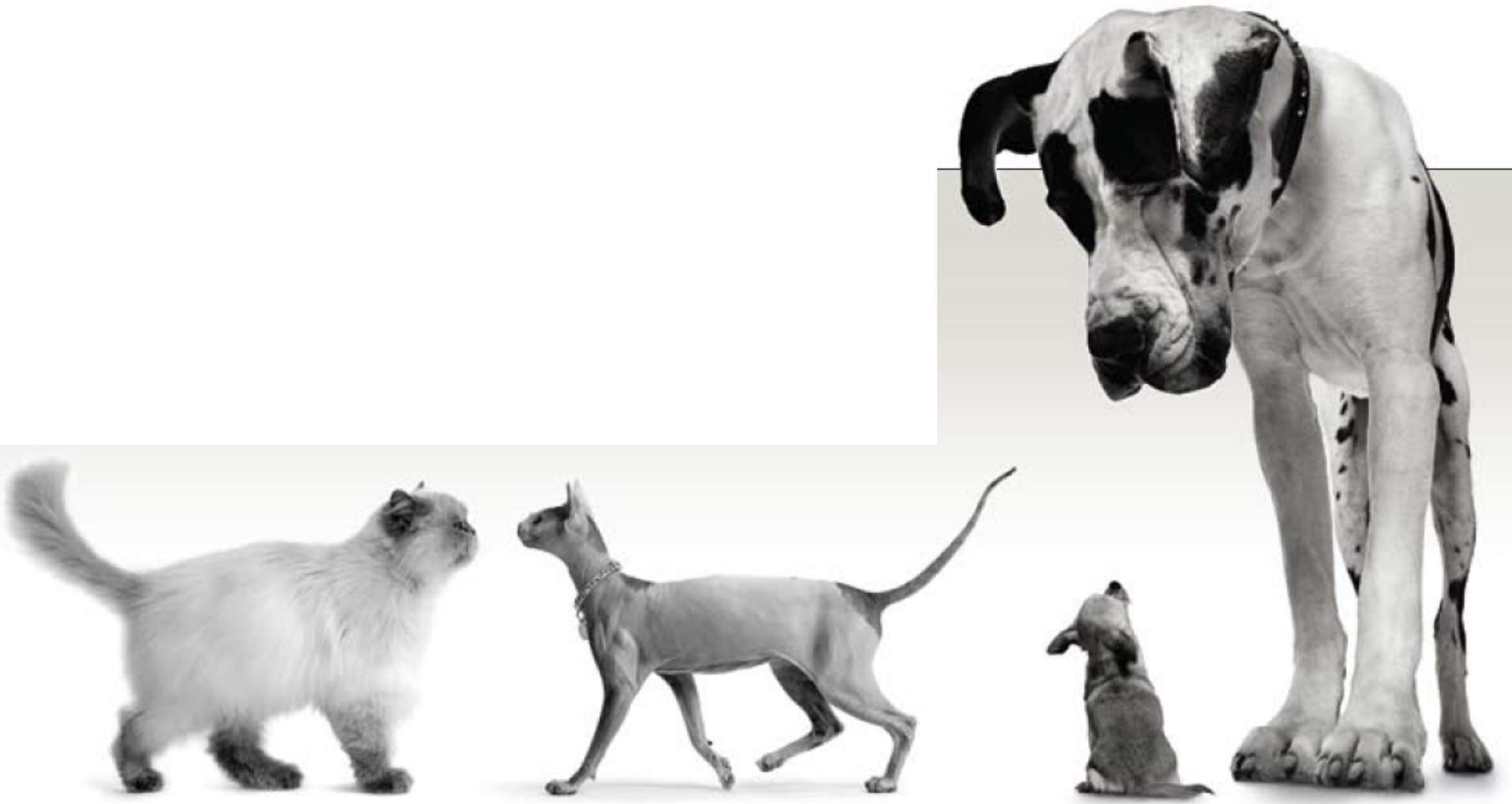


# Aký je genetický základ vzniku rôznych živých foriem?

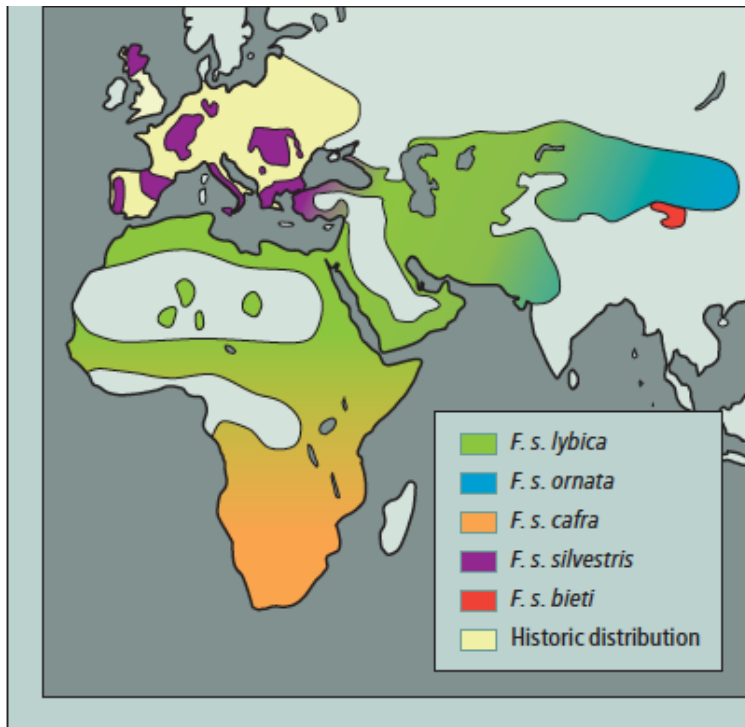


# Charles R. Stockard (1930-te roky): Cornell Experimental Morphology Farm

Populácie rôznych druhov živých organizmov vykazujú rôzny stupeň genetickej variability

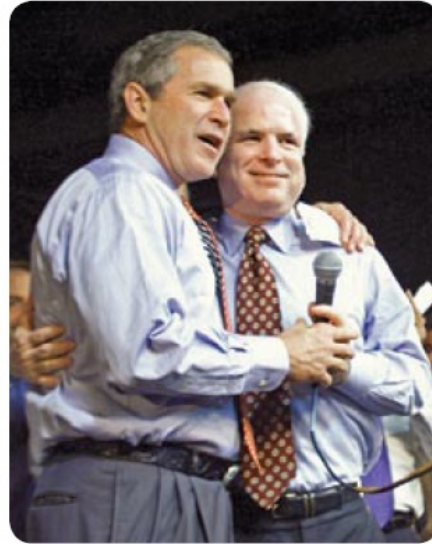


Ako je možné vystopovať evolučného predka mačky domácej?





# Tak podobní a zároveň...



**Santino**  
(Furuwik ZOO)

... tak rozdielni

Osvald. M. (2009). Spontaneous planning for future stone throwing by a male chimpanzee  
*Curr. Biol.* 19: R190

*Sci. Amer.* Máj 2009

Ktoré genetické rozdiely z ľudí robia ľudí, zo šimpanzov šimpanzov a z primátov primátov?

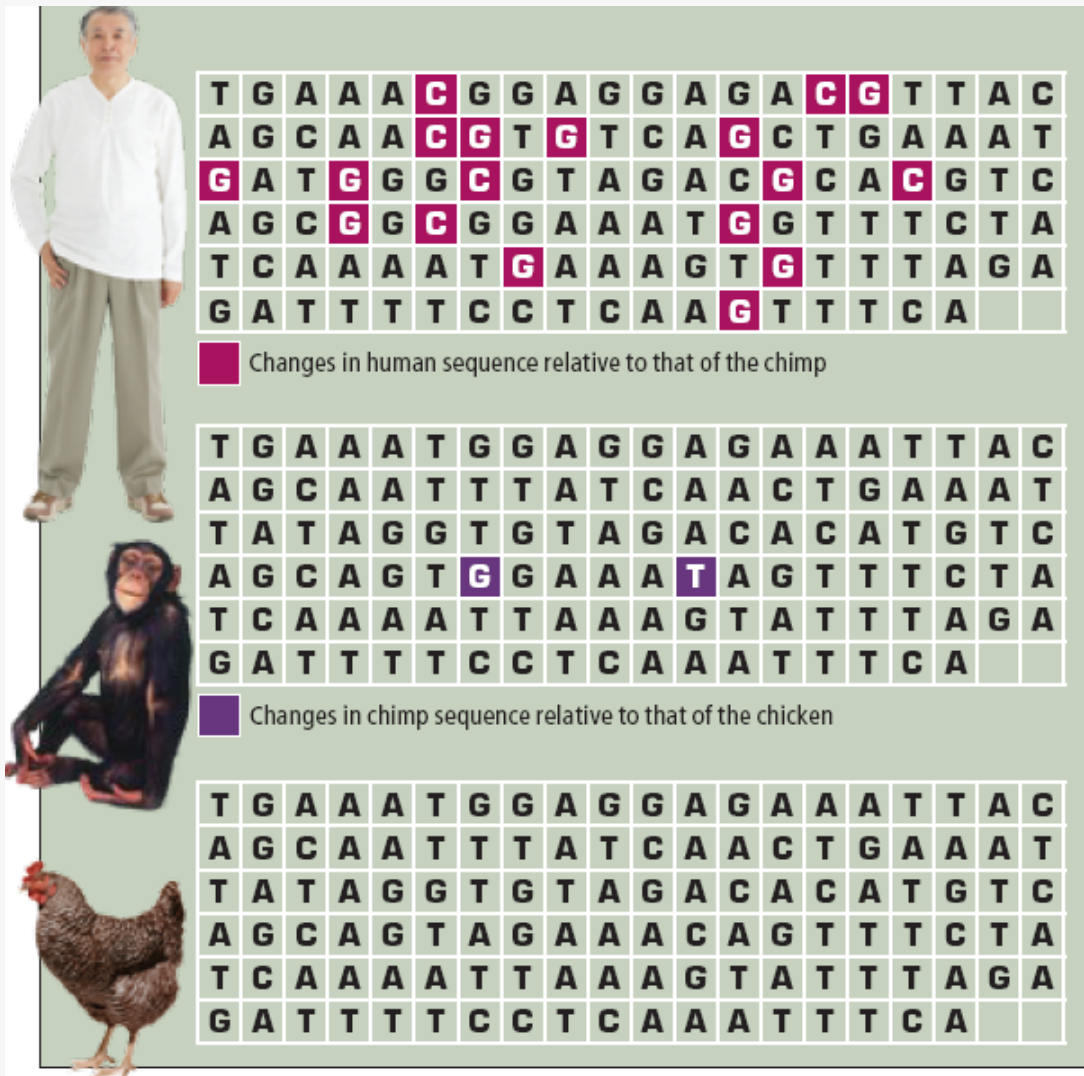
The naming of cats is a difficult matter

The **t**aming of cats is a difficult matter

The naming of cats **a**s a difficult matter

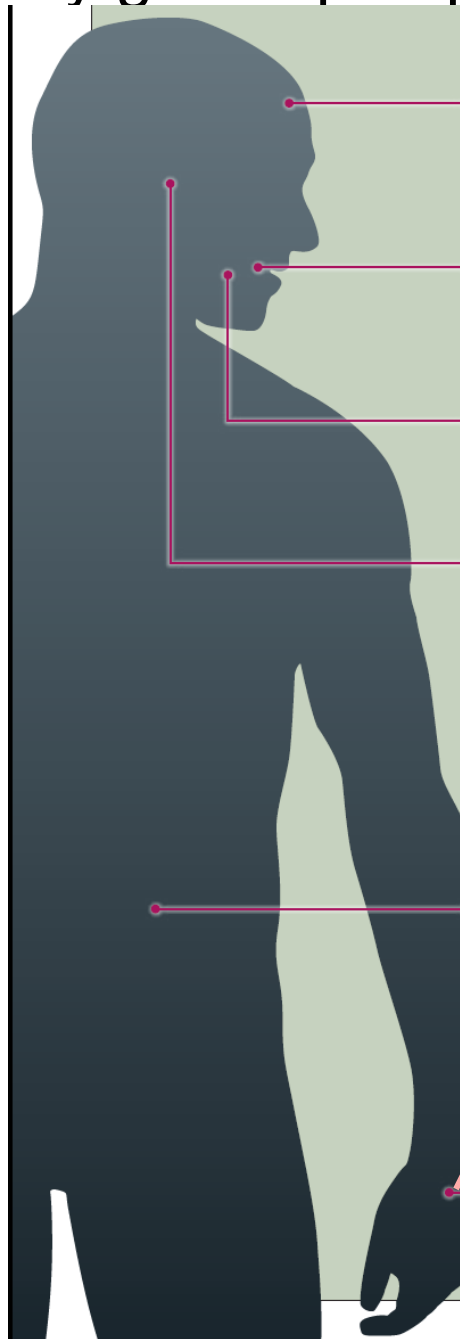
The naming **o**n cats is a difficult matter

# Ako identifikovať časti genómu, ktoré sú pod pozitívnou selekciou?





# Príklady génov pod pozitívnou selekciou



*HAR1 mozog,  
pravdepodobný efekt na  
veľkosť mozgu*

*FOXP2, transkripčný faktor,  
schopnosť reči*

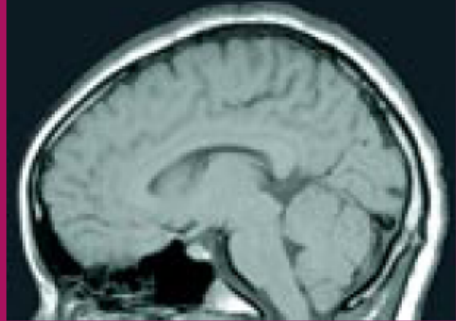
*AMY1, trávenie škrobu*

*ASPM, kontrola veľkosti  
mozgu*

*LCT, trávenie laktózy*

*HAR2, vývin zápästia a  
palca*

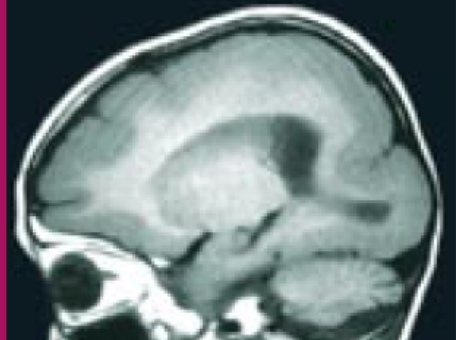
*wt*



*aspm*



*har1*



Cenovo prístupné techniky stanovenia  
kompletných sekvencií genómov umožňujú  
uskutočňovanie nových typov genetických štúdií

# Genomika

Nosek Břežová Neboháčová Baráth  
Bhatia-Kilišová Valent Kolář Tomáška



# Identification of a large set of rare complete human knockouts

**Of the genotyped Icelanders,  
7.7% are homozygotes or compound heterozygotes for loss-of-function mutations**

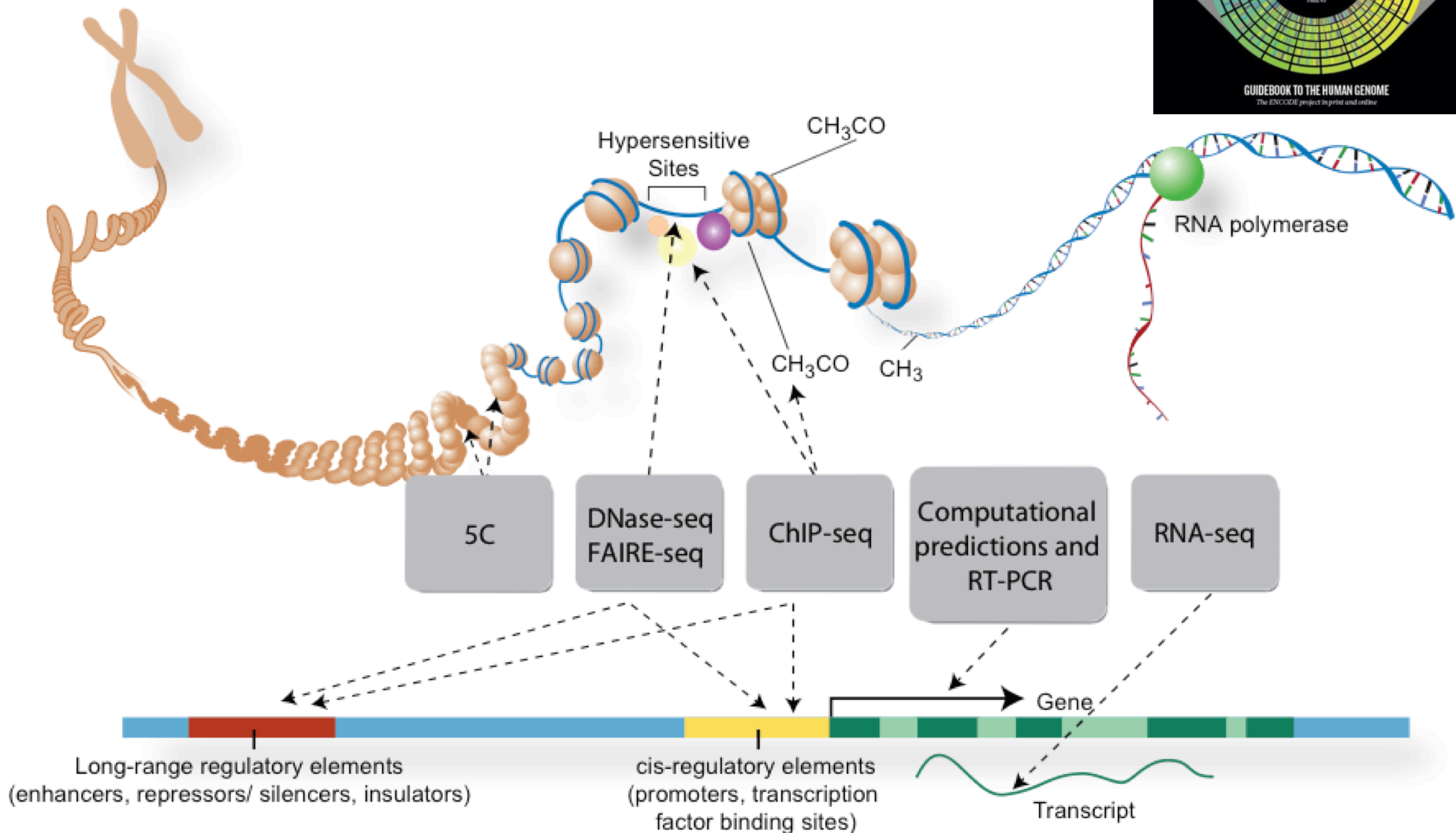
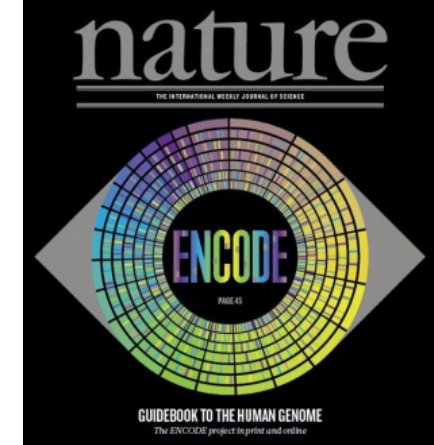
# Paradox „99 percent“

3 miliardy párov báz: 30 miliónov rozdielov, väčšinou v nekódujúcich oblastiach

Človek *versus* myš: 99% génov myši má analóg v ľudskom genóme

**ZÁVER:** Evolúcia človeka bola sprevádzaná skôr v zmene regulácie aktivity existujúcich génov ako v invencii nových génov

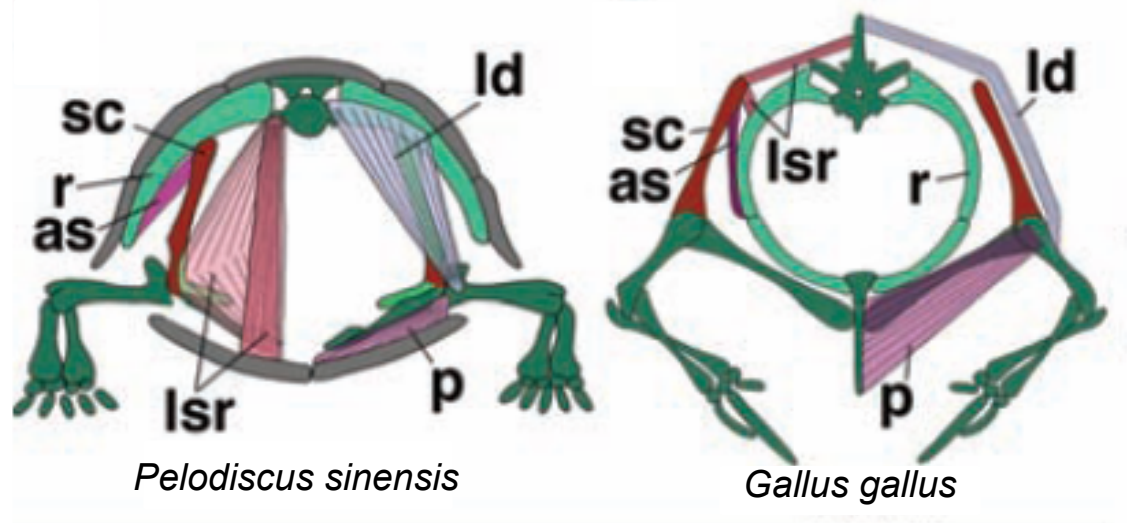
# ENCODE: Encyclopedia of DNA Elements



# Ďalšie výzvy (nielen) pre genetiku

- Ako je možné dosiahnuť biologickú komplexitu s limitovaným počtom génov?
- Do akej miery je možné predĺžiť ľudský život?
- Aký je genetický základ ontogenézy/vývinu?
- ...

# Genetický základ ontogenézy



Nagashima et al. (2009) *Science* 325: 193-196

Rieppel (2009) *Science* 325: 154-155

# Ďalšie výzvy (nielen) pre genetiku

- Ako je možné dosiahnuť biologickú komplexitu s limitovaným počtom génov?
- Do akej miery je možné predĺžiť ľudský život?
- Aký je genetický základ ontogenézy/vývinu?
- Čo kontroluje regeneráciu orgánov?
- Čo kontroluje diferenciáciu buniek?
- Ktoré genetické zmeny vedú k onkogenéze?
- Aký je genetický základ vedomia?
- Ako je možné interpretovať obrovské množstvo dát súčasnej biológie?

...

**Biológia+**  
**+chémia+matematika+informatika**



3 otázky na záver...

# 1. Prinesie automatizácia vedy viac kreatívneho myslenia?

## The Automation of Science

Ross D. King,<sup>1\*</sup> Jem Rowland,<sup>1</sup> Stephen G. Oliver,<sup>2</sup> Michael Young,<sup>3</sup> Wayne Aubrey,<sup>1</sup> Emma Byrne,<sup>1</sup> Maria Liakata,<sup>1</sup> Magdalena Markham,<sup>1</sup> Pinar Pir,<sup>2</sup> Larisa N. Soldatova,<sup>1</sup> Andrew Sparkes,<sup>1</sup> Kenneth E. Whelan,<sup>1</sup> Amanda Clare<sup>1</sup>

The basis of science is the hypothetico-deductive method and the recording of experiments in sufficient detail to enable reproducibility. We report the development of Robot Scientist “Adam,” which advances the automation of both. Adam has autonomously generated functional genomics hypotheses about the yeast *Saccharomyces cerevisiae* and experimentally tested these hypotheses by using laboratory automation. We have confirmed Adam’s conclusions through manual experiments. To describe Adam’s research, we have developed an ontology and logical language.

*Science* **324**, 85 (2009)

<http://www.the-scientist.com/cultureFriday/2009/04/03/>

## 2. Nastane biologizácia spoločenských vied?

**When Your Gain Is My Pain and Your Pain Is My Gain: Neural Correlates of Envy and Schadenfreude**

Hidehiko Takahashi, *et al.*

*Science* 323, 937 (2009);

### 3. Môže byť čítanie vedeckej literatúry zábavou?

LHR (*lack of humor ratio*)

Journal of Biological Chemistry:

0 : 31596

Witkowski, J.A. (1996). *TiBS*

21: 156-160.

Effects of sexual activity on  
beard growth in man.

*Nature* 226: 869-870 (1970)

**Table IV. Unrepresentative selection of journals, in different categories, cited for 'wit and humor', 1992-1995**

| Category   | Journal                          | Citations |
|------------|----------------------------------|-----------|
| Scientific | <i>Proc. Natl Acad. Sci. USA</i> | 0         |
|            | <i>Science</i>                   | 0         |
|            | <i>Cell</i>                      | 0         |
|            | <i>Trends Biochem. Sci.</i>      | 1         |
|            | <i>Nature</i>                    | 5         |
| Psychology | <i>Psychol. Rep.</i>             | 8         |
| Dentistry  | <i>Br. Dent. J.</i>              | 13        |
| Nursing    | <i>Nurs. Std</i>                 | 45        |
| Medicine   | <i>J. Am. Med. Assoc.</i>        | 2         |
|            | <i>New Engl. J. Med.</i>         | 3         |
|            | <i>Can. Med. Assoc. J.</i>       | 6         |
|            | <i>Lancet</i>                    | 10        |
|            | <i>Br. Med. J.</i>               | 21        |

„The more you study, the more you learn. The more you learn the more you know. The more you know the more you forget. The more you forget the less you know.

So ... why study?“

Genetika, tak ako ostatné biologické vedné disciplíny, poskytuje atraktívne výzvy a otázky, ktorých zodpovedanie prinesie aktérom výskumu nielen nové poznatky, ale aj intelektuálne potešenie.