

## SISSEJUHATUS

Kursus on mõeldud tutvustamiseks statistikutele tänapäeva geneetikas esilekerkinud probleeme ja nende lahendamiseks kasutatavaid statistilise analüüsi meetodeid. Valdkonna ulatuslikkuse ja kursuse piiratud ajaressursside tõttu jääb esitus osaliselt vaid tutvustuse tasemele (erinevad meetodid esitatakse-tuletatakse mingi kindla juhu jaoks ja illustreeritakse näidetega). Loodetavalt õnnestub siiski tekitada kuulajates arusaam, et ega see “geenijahtimine” paljalt laboris toimu – ka statistika meetoditega on siin juba palju ära tehtud (ja palju on veel ka tegemata). Loodetavalt annab järgneva materjaliga tutvumine nii mõnelegi noorele matemaatiku haridusega inimesele julguse ja huvi geenide uurimisega lähemalt tutvust teha. Ka bioloogia, arsti või loomakasvatuse eriala kraadiõppureile ei tohiks järgnev ülejõu käiv olla (vajadusel tuleks omale selgeks teha põhilised statistika ja tõenäosusteooria seaduspärad).

Paralleelselt viimastel aastatel enimkõneldud inimgeneetikaga saavad käsitletud ka loomagenetikas kasutatavad statistika meetodid. Ja ega seal tegelikult eriti vahet polegi, kui üldse, siis vaid selles, mida eksponeeritakse. Inimese puhul räägitakse tavaliselt mingit haigust põhjustavast geenist (leidmise korral saavad ravimifirmad töötada välja uusi arstirohte, võimalikuks saab geeniteraapia), loomade puhul aga majanduslikult olulist tunnust märkimisväärselt mõjutavast geenist (tunduvalt efektiivsemaks muutub loomade aretus). Samas on loomadegi puhul leitud mitmeid haigustekitavaid geenimutatsioone, geeniteraapia asemel aga selliseid loomi järglaspõlvkonna saamisel lihtsalt ei kasutata või siis välditakse vanemate teadliku valiku abil retsessiivsete homosügootide saamist (näiteks stressi põhjustava HAL-geeni korral sigade aretuses). Ning enamus lugejaist on kindlasti kuulnud eugeenikast, kui millestki vägagi taunitavast, ja eks ta seda olegi, kuigi oma olemuselt ei ole eugenika ju midagi muud kui aretusteooria rakendamine inimese peal. Ja kokkuvõtteks ei sõltu matemaatika sellest, kas teda rakendatakse inimesel või loomal või milleks saadud tulemusi üldse kasutatakse, otsustama mida, kuidas ja kas üldse uurida peab ikkagi inimese.

Kas võib seda kursust nimetada ka bioinformaatikakursuseks? Arvan, et mitte, sest bioinformaatika on selleks, et sellest kasvõi osagi taolise kursusega katta, liiga laialdane mõiste – bioinformaatikaga seondub igasugune bioloogilise informatsiooni töötlemisega seotud arvutialane töö. Siia mahuvad tööd geenidest ja nende produktidest kuni ökosüsteemideni. Siiski on, tulenevalt suurtest andmehulkadest, mida molekulaarbioloogia toodab, enamus bioinformaatika projekte keskendunud geenide ja valkude struktuursete ja funktsionaalsete aspektide uurimisele. Paljud neist projektidest on seotud inimese genoomi projektiga (vt. ka kursuse materjalile lisatud linke). Traditsioonilise mõtteviisi kohaselt kuuluvad kursusel käsitletavat meetodid pigem biostatistika alla. Samas, arvestades, et biostatistika erineb bioinformaatikast sama palju kui informaatika statistikast – nn. klassikalise statistika traditsiooniliseks rakendamiseks pole arvutiteadusealaseid teadmisi eriti vaja, seevastu uusimate analüüsimeetodite osas on erinevus tihti vaid uuringuid teostavate institutsioonide nimetustes, võib järgnevat materjali vaadelda ka kui bioinformaatika ühe alamsuuna detailsemat tutvustust (viimastel aastatel mitmeis ülikoolides alustatud bioinformaatika magistriõppe kavades ongi käesolevale sarnased kursused kirjas valikainetena).

Seoses molekulaargeneetika arenguga on viimastel aastatel järjest modifitseerunud ja mitmekesisemaks muutunud ka arusaam tunnuste ja käitumismustrite geneetilisest determineeritusest. Enamus uuematest arengutest (nagu näiteks kõiksugune ekspressiooniandmete analüüs – sellest võiks koostada kohe päris mitu eraldi loengukursust –, või epigeneetika) jäävad käesoleva kursuse raamidest välja (vähemalt sellel aastal). Kuigi, ehk õnnestub kursuse lõpupoole mõningaid neid punkte kursusel osalejate või minu enese lühiettekannete najal tutvustada. Samas ei ole hoolimata kohatisest kriitikast kuhugi kadunud ka tavapärased geenide ja fenotüübiväärtuste vaheliste seoste uuringud, pigem on need uuringud seoses järjest laienevate biopankadega hoopis hoogustumas. Sestap ei ole ohtu, et kursusel käsitletavat statistikameetodid lähikümnendil oma rakenduslikkuse kaotaksid.

Tanel Kaart  
märts, 2010

## I

## MÕISTEID, FAKTE JA SEADUSI GENEETIKAST

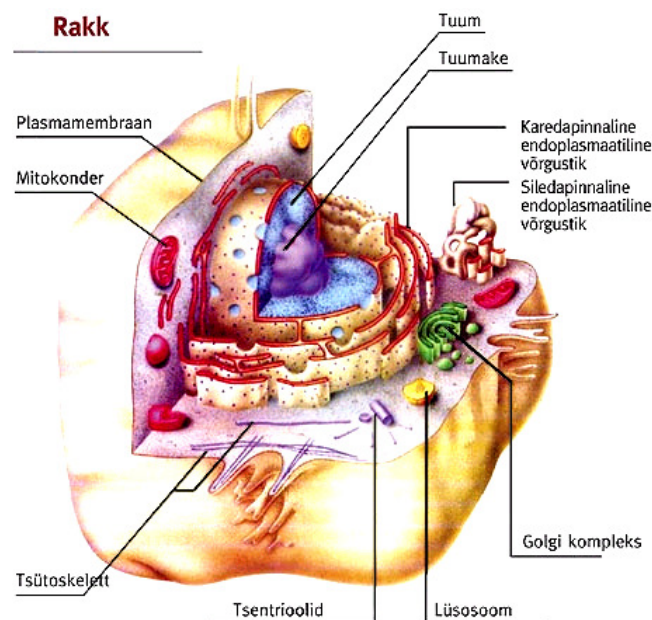
## 1.1 Rakk, kromosoom, DNA

Räägitakse, et DNA kuju avastamine toimus tänu keerdrepi nägemisele hetkel, mil teadlase aju töötas just sellel õigel vastuvõtmistemperatuuril. Kogu geneetikateadus oleks võinud kujuneda hoopis teistsuguseks, kui ta oleks lifti kasutanud.\*

*Terry Pratchett*  
"Ürgsorts"

\* Kuigi tõenäoliselt kiiremaks. Ja selle maksimaalne kandejõud oleks olnud kuni 14 inimest.

**Rakk** on väikseim elus ehitusühik, mis suudab kas üksi või paljurakulise organismi koostisosana kasvada, areneda ja paljuneda. Kõrvaloleval joonisel on kujutatud loomaraku ehitus. Raku erinevate osade ehituse ja ülesannetega võib huviline tutvuda näiteks 12. klassi bioloogia õpiku või siis mõne teatmeteose vahendusel, lühike selgitus on toodud ka ajakirja "Eesti Loodus" 2000. a. aprilli numbris.<sup>1</sup>



Joonis 1. Looma raku ehitus („Eesti Loodus“, 2000, 4)

Iga rakk sisaldab kogu liigile omast **geneetilist materjali**, millest enamus on koondunud **raku tuuma** ja on organiseerunud struktuuridesse, mida nimetatakse **kromosoomideks**.

Kromosoom ise kujutab enesest biheeliksi (topeltspiraali) kujuliselt keerdunud **DNA** molekuli.

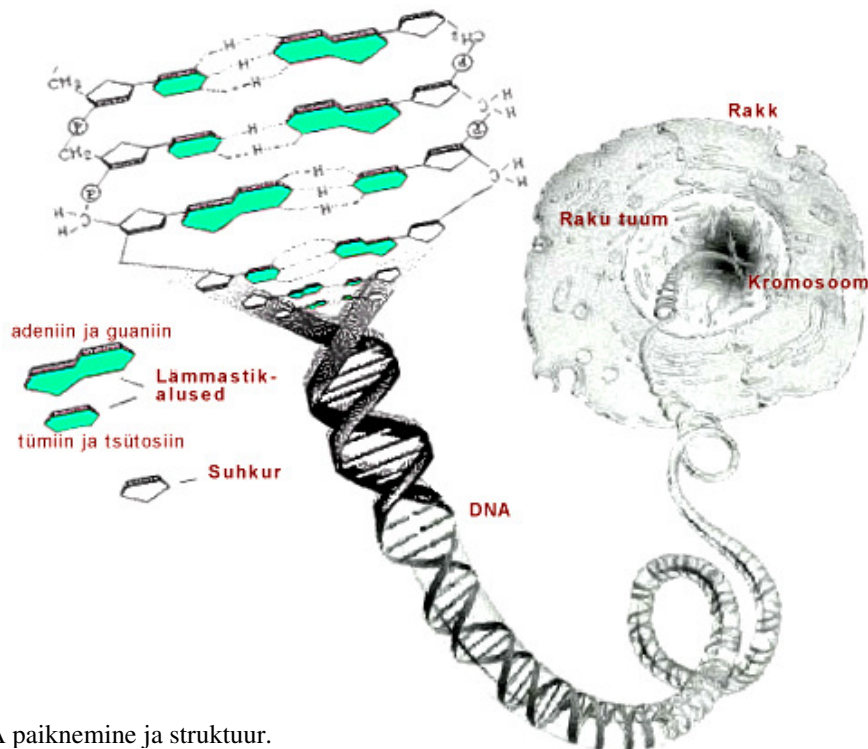
DNA (desoksüribonukleiinhape) on polünukleotiidne ahel, kus **nukleotiidid** on moodustunud kolme ühendi – lämmastikaluse, suhkru (desoksüriboosi) ja fosforhappe jäägi (fosfaatühema), omavahelisel liitumisel. DNA ehituses esineb neli erinevat **lämmastikalust**: A - adeniin (adenosiin), G - guaniin (guanosiin), T - tümiin (tümidiin) ja C - tsütosiin (tsütidiin). Nukleotiidide omavahelise liitumise tulemusel tekib üks DNA ahel.

Kahe omavahel koos püsiva ahela aluseks on **DNA komplementaarsusprintsip** – DNA-molekuli moodustavad nukleotiidahelad püsivad koos kindla reegli kohaselt – ühe ahela adeniini vastas on teises ahelas alati tümiin ja guaniini vastas tsütosiin (A-T, G-C, T-A, C-G). Järelikult, teades ühe ahela nukleotiidset järjestust ehk primaarstruktuuri, saame määrata ka teise ahela nukleotiidse järjestuse.

<sup>1</sup> Üksikasjalikke õpetusi molekulaar- ja rakubioloogiast ning geneetikast leiab TÜ Molekulaar- ja rakubioloogia instituudi kodulehelt õppematerjalide alt, <http://www.tymri.ut.ee/>.

DNA molekuli sekundaarstruktuur moodustub vesiniksidemetega ühendatud kahe ahela keerdumisel **biheeliksisse** (vt. joonised 2<sup>a</sup> ja 2<sup>b</sup>).

DNA on kromosoomide olulisim ehitusvahend. DNA täpsus seisneb päriliku informatsiooni säilitamises ja selle täpses ülekandes raku jagunemisel.



Joonis 2<sup>a</sup>. DNA paiknemine ja struktuur.

Kuna geneetiline informatsioon on jagatud paljudesse DNA molekulidesse, siis tähendab see seda, et **kromosoomide arv** tuumas on suurem kui üks.

Kõrgematel organismidel (taimed, loomad) on kromosoomide arv **diploidne** (rakutuumas  $2n$  kromosoomi), mis tähendab, et iga kromosoom on dubleeritud – esineb kahes eksemplaris.

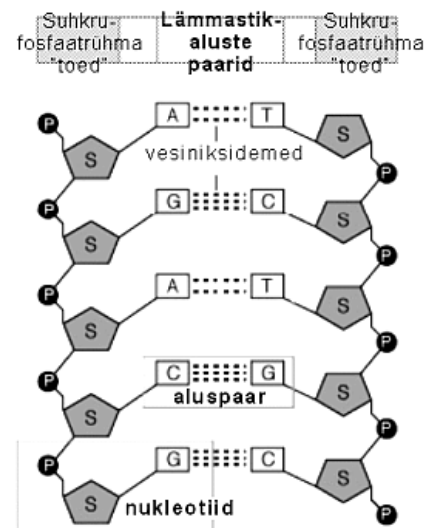
Vaid **sugurakkudes** on igast **homoloogsete** kromosoomide (paardunud kromosoomid, mis sisaldavad samasid pärilikke tunnuseid määravaid gene, millest kumbki on pärit eri vanemalt) paarist ainult üks kromosoom (seega on suguraku tuumas kokku  $n$  kromosoomi, mida nimetatakse **haploidseks** kromosoomistikuks ja mis moodustavad organismi **genoomi**).

Diploidsetes rakkudes on kaks genoomi ( $2n$ ), ühe annab sügoodi (viljastunud munaraku) moodustumisel isas- ja teise emarakk.

Kromosoomide arv varieerub ulatuslikult eri liikidel ja seda isegi ühe organismiderühma piires. Kromosoomiarvu varieerumises ei ole tendentsi olla suurem või väiksem evolutsiooniliselt arenenumatel liikidel, st. kromosoomide arv raku ei ole seoses organismi keerukusega (vt näiteid tabelist 1).

Inimesel on 46 kromosoomi (23 kromosoomipaari), kogupikkusega ~1,6 meetrit, mis koosnevad kokku ~ 3 miljardist nukleotiidipaarist.

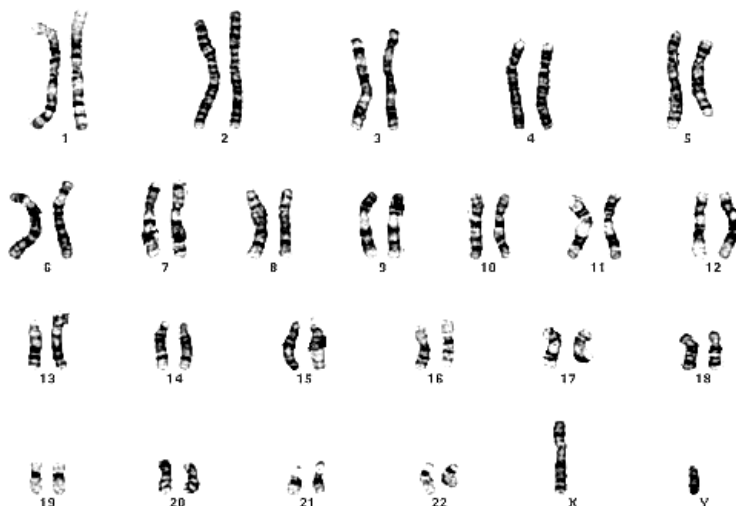
Lahksoolistel liikidel on üks kromosoomipaar sugupooliti erinev ja seda nimetatakse **sugukromosoomide** (ehk gonosoomide) paariks, kõigis ülejäänud kromosoomipaarides on homoloogsed kromosoomid oma kujult ja suuruselt sarnased.



Joonis 2<sup>b</sup>. DNA struktuur.

Tabel 1. Diploidne kromosoomiarv erinevatel liikidel

Liik		2n	Liik		2n
<u>Loomad</u>			<u>Taimed ja seened</u>		
delfiin	<i>Stenella plagiodon</i>	44	kartul	<i>Solanum tuberosum</i>	48
inimene	<i>Homo sapiens</i>	46	mänd	<i>Pinus species</i>	24
hobune	<i>Equus caballus</i>	64	nisu	<i>Triticum monococcum</i>	24
kana	<i>Gallus domesticus</i>	*78	oder	<i>Hordeum vulgare</i>	14
karpkala	<i>Cyprinus carpio</i>	104	põlduba	<i>Vicia faba</i>	12
kass	<i>Felis domesticus</i>	38	pärm	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	32
kits	<i>Carpea hircus</i>	60	tomat	<i>Lycopersicon esculentum</i>	24
koer	<i>Canis familiaris</i>	78	tubakas	<i>Nicotiana tabacum</i>	48
koduhiir	<i>Mus musculus</i>	40	hallitusseened	<i>Aspargillus nidulans</i>	16
lammas	<i>Ovis aries</i>	54		<i>Neurospora crassa</i>	14
laulusääsk	<i>Culex pipiens</i>	6		<i>Penicillium species</i>	8
sig	<i>Sus domesticus</i>	38			
siidiliblikas	<i>Bombyx mori</i>	56	* kromosoomiarv varieerub või pole täpselt teada		
simpans	<i>Pan troglodytes</i>	48			
toakärbes	<i>Musca domestica</i>	12			
veis	<i>Bos taurus</i>	60			
äädikakärbes	<i>Drosophila melanogaster</i>	8			



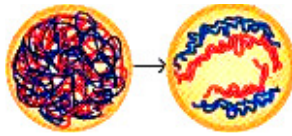
Joonis 3. Mehe kromosoomistik – 22 autosoomide paari (kromosoomi, mis esinevad paariliselt liigi kõigil indiviididel) ja sugukromosoomid X ja Y (naistel on kaks X-kromosoomi).

## 1.2 Rakkude paljunemine, mitoos, meioos, ristsiire

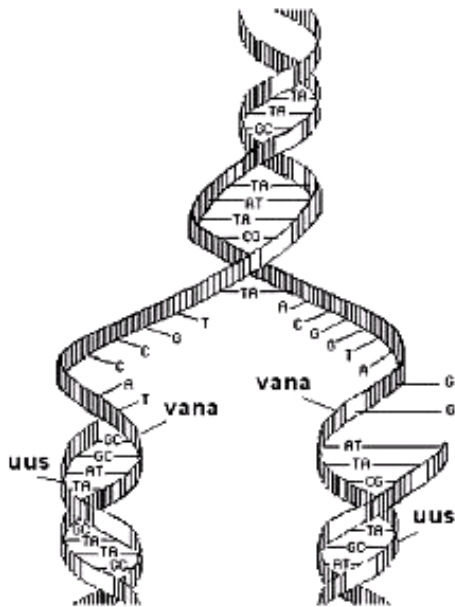
Rakud paljunevad jagunemise teel, mille käigus tekib ühest lähterakust kaks identset tütar-rakku. On olemas kahte tüüpi raku jagunemist. Ühte tüüpi jagunemise tulemusel moodustuvad uued rakud, mis on vajalikud organismi kasvamiseks ja igapäevaselt kahjustuste või haiguste tõttu surevate miljonite rakkude asendamiseks. Sellist raku jagunemist nimetatakse **mitoosiks**.

Teist tüüpi rakkude jagunemisel, mida nimetatakse **meioosiks**, tekivad sugurakud, mille ühinemisel saab alguse uus elusolend.

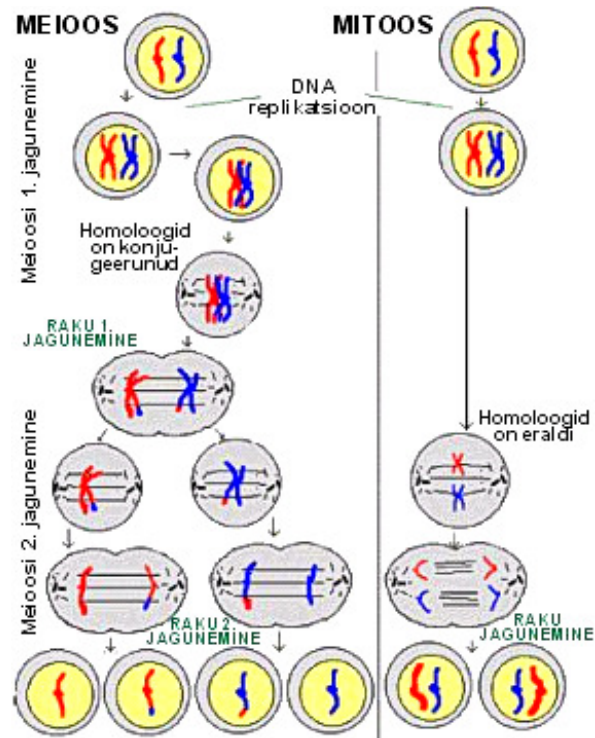
Nii mitoosile kui ka meioosile eelneb justkui mingit nõõripundart meenutavate DNA-ahelate kondenseerumine kompakseteks kromosoomideks (joonis 5) ja seejärel **replikatsioon**, mille käigus kromosoomi moodustav DNA-ahel kahestub ja vastavalt DNA komplementaarsusprintsibiile genereeritakse mõlema vana nukleotiidi-ahela kõrvale uus (vt joonis 6). Sellisel teel tekkinud **tütar-kromatiidid** jäävad esialgu teineteisega seotuks spetsiaalse erinevatest kordus-DNA järjestustest ja valkudest koosneva kromosoomipiirkonna – tsentromeeri kaudu. See on ka ainus piisavalt tihedalt pakitud kromosoomi struktuur, mis võimaldab kromosoomi valgusmikroskoobiga vaadeldes eristada ja nende struktuursete iseärasustega tutvuda. Seetõttu kujutatakse tavaliselt ka joonistel kromosoomi koosnevana kahest tütar-kromatiidist (joonised 2<sup>a</sup> ja 8).



Joonis 5. Mitoosi- ja meioosi-  
protsessile eelnev kromosoomide  
kondenseerumine.



Joonis 6. Kromosoomi replikatsioon.



Joonis 7. Meioosi ja mitoosi võrdlus.

Mitoosi korral järgneb kromosoomide replikatsioonile tütarchromatiidide lahknemine tütarchromosoomidena ja liikumine raku tuuma eri pooltesse (joonis 7), misjärel poolduvad ka tuum ja juba eelnevalt dublitseeritud organelle kahte ossa jagades rakk ise.

Meioos jagatakse kahte etappi. Esimesel meiootilisel jagunemisel replitseerunud homologilised kromosoomid konjugeeruvad, DNA-ahelad lõikuvad, katkevad, vahetavad osi ja ühinevad uuesti (vt. joonis 7 – meioosi 1. jagunemine). Sellist homologiliste kromosoomide ema- ja isapoolsete koopiate vahelist geneetilise materjali vahetust nimetatakse **ristsiirdeks** e **crossing-over'ks** ja see on ka põhjuseks, miks järglane ei saa oma vanemate kromosoomide täpseid koopiaid. Peale konjugeerumist kromosoomid lahknevad raku tuuma erinevatele poolustele ja rakk jaguneb kaheks. Mõlemad tütararakud sisaldavad ühte homologilist kromosoomi, mis koosneb kahest tütarchromatiidist.

Teisel meiootilisel jagunemisel lahknevad tütarchromatiidid analoogselt mitoosile ja kummastki diploidsest tütararakust tekib kaks haploidset sugurakku.

Peale viljastumist tungib seemnerakk munarakku, nende tuumad ühinevad, kahekordistades jällegi kromosoomide arvu. See üks viljastatud munarakk (sügoot) ongi uue elusolendi alguseks. Kõik teised rakud ja seeläbi ka kogu organism tekivad sellest raku jagunemise teel.

### 1.3 Valkude süntees, geneetiline kood

Kromosoomi moodustava DNA olulisim ülesanne on säilitada ja edasi anda infot **valkude** moodustamiseks. Valgud e proteiinid on raku olulisemad ehituskivid, samas sünteesitakse valkude kaasabil omakorda väga paljusid muid aineid. Valgud koosnevad omavahel ahelaks ühendatud sadadest või isegi tuhandetest **aminohapetest**. Valgu omadused ja selle paiknemiskoha raku määramiseks seda moodustavate aminohapete järjestus. Erinevaid aminohappeid on seejuures vaid 20. Selle, mis järjekorras ja kombinatsioonides aminohapped valgu moodustamiseks haakuvad, määrab ära raku tuumas paiknevate nukleotiidide lineaarne järjestus. Nukleotiidide järjestuse tõlkimine valgu aminohappeliseks järjestuseks toimub spetsiaalse võtme – **geneetilise koodi** – abil.

Geneetilise koodi kohaselt vastab ühele aminohappele kolme nukleotiidiline järjestus (**koodon**). Geneetilise koodi sõnastik koosneb siis 64-st kolmetähelisest sõnast (nelja nukleotiidi kolme kaupa

kombineerides saame  $4^3 = 64$ ), millele vastavad 20 erinevat aminohapet. See elu seisukohalt väga oluline sõnastik on enamuses organismides sama nn. universaalne geneetiline kood (UGK). Koodonite ja aminohapete vastavust kujutatakse tavaliselt tabelina (vt tabel 2).

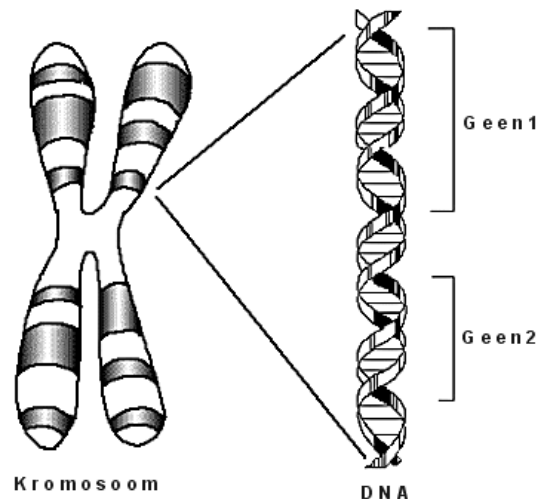
Sellist seost DNA ja valkude vahel, milles vahepealse etapina osaleb ka DNA-ga sarnane RNA-molekul (RNA-s on T - tümiini asemel U - uratsiil ning erinevalt DNA kaksikahelalisest struktuurist koosneb RNA vaid ühest nukleotiidide ahelast) nimetatakse **molekulaarbioloogia põhipostulaadiks**: DNA teeb RNA ja RNA teeb valgu (esineb ka vastupidine teisendus – RNA -> DNA, küll aga mitte valgust RNA-ks ja seeläbi DNA-ks).

		2. nukleotiid				
		U	C	A	G	
1. nukleotiid	U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U, C A G
		Leu		Stop	Stop	
		Leu		Stop	Trp	
	C	Leu	Pro	His	Arg	U, C A, G
Ile		Thr	Gln	Ser	U, C	
A	Ile		Lys	Arg	A	
	Met		Lys	Arg	G	
G	Val	Ala	Asp	Gly	U, C	
			Glu		A	
			Glu		G	

Tabel 2. Universaalne geneetiline kood. Lisaks aminohappeid kodeerivatele koodonitele on UGK-s ka kolm stop-koodonit, millele ei vasta ühtegi aminohapet, aga mida kasutatakse valgusünteesi lõpetamisel nagu punkti lause lõpus (tabelis tähistatud 'Stop').

### 1.4 Geen, alleel, lookus, genotüüp

Kuigi **geeni** mõiste täpse definitsiooni üle vaidlevad tänapäeval ka tunnustatuimad geneetikud, võiks järgneva kursuse tarvis geeni pisut lihtsustatult defineerida kui päritavate tunnuste avaldumist kontrolliva DNA regiooni. Enamasti võib selle samastada lõiguga DNA-st, mis sisaldab infot ühe konkreetse valgu või RNA genereerimiseks (siit ka definitsioon: geen – valgu kirjeldus DNA tasandil, joonis 8). Geen võib olla määratud vaid 1000 aluspaariga, aga võib sisaldada ka mitut miljonit aluspaari, seejuures ei ole geen enamasti üks katkematu jupp, vaid asub DNA-l mitmeks osaks tükeldatult. Kui veel 2-3 aastat tagasi arvati inimesel olevat 30-40000 geeni (võrdluseks: ümarussil on/arvati olevat genee ~19000, äädikakärbsel ~13600, geneetikute poolt enimuuritud taimel, müürloogal ~25500, pärmiseenel 6000), siis tänapäeval on inimese geenide arvu ülemiseks piiriks 21000 geeni. Igal juhul ei anna geenide koguarv veel aimu kogu elusorganismist. Miljoni aluspaari kohta on inimesel ~7-12 geeni, äädikakärbsel aga ~50-117. Kogu inimese DNA-st arvatakse vaid kuni 10% (teistel andmetel 5-6%) osalevat otseselt valkude sünteesimisel, kogu ülejäänud osa on lihtsalt ballast (et äkki läheb kunagi vaja). Erinevus kahe inimese DNA vahel on ~0,2% – see annab ettekujutuse mänguruumist geenide funktsioonide selgitamisel inimeste omavahelise võrdlemise teel (võrdluseks: inimese DNA erinevus oma kõige lähemast sugulasest šimpansist on 2%).



Joonis 8. Geeni paiknemine kromosoomil.

Populatsioonigeneetikas tähistatakse genee tavaliselt ladina tähestiku tähtedega (A, a, B, C jne); molekulaarbioloogias ja/või konkreetse funktsiooniga geenist rääkides on aga kasutusel liigispetsiifilised nimed/koodid tähtede-numbrite kombinatsiooni kujul.

**Lookus** – geeni asukoht DNA-s (kromosoomi geneetilisel kaardil).

**Alleel** – geeniteisend, geeni esinemisvorm; üks kahest või mitmest alternatiivsest geenivariandist, mis asuvad populatsiooni isendite homoloogiliste kromosoomide samas lookuses ja toimivad sama tunnuse

kujunemisele (tekitades selle eri vorme või avaldumisastmeid). Diploidsel isendil ei saa kunagi olla üle kahe erineva alleeli, ehkki alleeliseerias (erinevate geeniteisendite jadas) võib neid olla kümneid. Kui üks geen esineb vaid kahel erineval kujul (2 alleeli) on tegemist **dialleelsusega**, kui aga alleele on rohkem, siis **polüalleelsusega**. Dialleelsuse korral tähistatakse üht alleeli suure ja teist väikese tähega ( $A$  ja  $a$ ), polüalleelsuse korral kasutatakse enamasti indekseid ( $A_1, A_2, \dots$ ). Sõltuvalt alleelide avaldumisest ja nende funktsioonist on kasutusel hulk erinevaid ja spetsiifilisi tähistusi.

Isendeid, kellel on mõlemas homoloogses kromosoomis teatud geenilookuses sama alleel (näiteks  $A$  ja  $A, B$  ja  $B, q$  ja  $q$  jne.), nimetatakse **homosügootseteks** ja nende genotüüpi vastavate lookuste suhtes märgitakse vastavalt  $AA, BB$  või  $qq$ .

Kui homoloogsete kromosoomide samas lookuses on erinevad alleelid (genotüüp näiteks  $Aa$ ), nimetatakse isendit **heterosügootseks**.

Enam, kui üht lookust hõlmav genotüüp esitatakse lookuste alleelse koosseisu jadana – a'la  $AaBBC_1C_3$ .

**Genotüüp** – indiviidi geneetiliste lookuste alleelne koosseis. Diploidsete organismide genotüübi igas geenipaaris on üks alleel saadud isalt, teine emalt.

**Haplotüüp** – haploidne genotüüp, haploidse raku (gameedi) või organismi paaritu genotüüp – üksnes ühelt vanemalt päritud alleelide kogum; kitsamas tähenduses ka kui mingi kromosoomi(lõigu) tihedalt aheldunud lookuste alleelne koosseis. Viimasel juhul tähistatakse haplotüüpi sinna kuuluvate alleelide tähiste jadaga (nt vererühmade Rhesus-süsteemi, mis on määratud kolme dialleelse geeni –  $C, c; D, d; E, e$  – poolt, alleelsed haplotüübid on  $CDe, cdE, Cde$  jne.).

Kui genotüübi jagunemine haplotüüpideks on teada, eristatakse erinevad haplotüübid genotüübi tähistuses kald- või püstjoonega – a'la  $ABC_1|aBC_3$ .

**Fenotüüp** – indiviidi avaldunud genotüüp (enamasti genotüübi ja keskkonna koosmõju tulemusel kujunenud tunnused) – näiteks füüsilised tunnused (pikkus, kaal, juuste värvus), biokeemilised näitajad (metaboliitide kontsentratsioon, ensüümide aktiivsus) ja tervisliku seisundi hinnangud (hüpertensioon, diabeet).

Juhul, kui heterosügootne genotüüp ( $Aa$ ) avaldub samamoodi kui homosügootne genotüüp ( $AA$ ), nimetatakse selliselt prevaleerivat alleeli (tunnust) **dominantseks**. Dialleelsel juhul tähistatakse dominantset alleeli suure tähega ( $A$ ). Polüalleelsuse korral võib esineda ka astmeline dominantsus ( $A^1 > A^2 > A^3$ ).

Alleeli (tunnust), mis avaldub vaid homosügootse genotüübi ( $aa$ ) korral, nimetatakse **retsessiivseks** ja tähistatakse väikese tähega ( $a$ ).

Heterosügootidel võib peale dominantse ja retsessiivsuse esineda ka veel **kodominantsus** – mõlema alleeli (tunnuse) avaldumine, või **intermediaarsus** – tunnuse vahepealne avaldumine võrreldes homosügootidega.

### Näited.

⊗) Inimese vererühmade ABO-süsteem (dominantsus ja kodominantsus).

Meditiinilises käsitluses eristatakse 4 ABO-rühma (nn veregruppi): 0, A, B ja AB. Need on määratud ühe geeni 3 alleeliga, millest 2 ( $I^A$  ja  $I^B$ ) determineerivad erinevaid glükosiidseid antigeene erütrotsüütide (punaste vereliblede) pinnal, 3. alleel ( $i$  ehk  $I^0$ ) on aga funktsioonita.

Alleelid  $I^A$  ja  $I^B$  on teineteise suhtes kodominantsed, alleeli  $i$  suhtes aga dominantset.

Kuus genotüüpi määravad vererühmi (fenotüüpe) järgmiselt:  $I^A I^A$  ja  $I^A i$  – grupp A,  $I^B I^B$  ja  $I^B i$  – grupp B,  $I^A I^B$  – grupp AB ning  $ii$  – grupp 0.

⊗) Inimese vererühmade MN-süsteem (kodominantsus).

Inimese vererakud võivad toota 2 erinevat produkti – N ja M antigeeni. Neid antigeene toodavad sama geeni 2 alleelset varianti. Alleeli  $M$  suhtes homosügootid toodavad ainult M antigeeni, alleeli  $N$  suhtes homosügootid aga ainult N antigeeni.

Heterosügootides üks alleel teist maha ei suru, vaid avalduvad mõlemad ning seetõttu on verest testitavad nii M kui ka N antigeen. Sel juhul on alleelid kodominantsed. Kuna kodominantsuse puhul avalduvad alleelid teineteisest sõltumatult, märgitakse mõlemad alleelid suurte tähtedega ja üleval indeksina. Seega on  $M$  ja  $N$  alleelide tähistused  $L^M$  ja  $L^N$ . Täht  $L$  tuleneb konkreetset juhul erinevate vererühmade avastaja Karl Landsteineri nimest.

⌘ Inimeste lainesjuukselisus ja hääletüüp (intermediaarsus).

*LL* – lokkis, *Ll* – lainjas, *ll* – sirge.

*BB* – bass/alt, *Bb* – bariton/metsosopran, *bb* – tenor/sopran.

⌘ Küülikute karvavärvus (astmeline dominantsus).

Küülikute karvavärvust määrab üks konkreetne geeni tähistusega *c*. Sellel geenil on 4 erinevat alleeli: *c* – albiino (*c* tuleneb ingliskeelsest sõnast “colorness”, värvusetu), *c<sup>h</sup>* – himaalaja e hermeliin, *c<sup>ch</sup>* – tšintšilja ja *c<sup>+</sup>* – metsiktüüp.

Homosügootses olekus on igal alleelil kindel toime karva värvusele. *cc* küülikud on üleni valge karvaga (albiinod, punaste silmadega), *c<sup>h</sup>c<sup>h</sup>* küülikud on valged mustade kõrvade, käppade ja ninaotsaga ning punaste silmadega (nn hermeliinvärvus), *c<sup>ch</sup>c<sup>ch</sup>* küülikud on valgete karvadega, millel on mustad otsad (nö hõbehallid, kusjuures värvus varieerub heledast tumedani) ja *c<sup>+</sup>c<sup>+</sup>* küülikud on tumedakarvalised. Kuna enamused looduslikus populatsioonis elavaid küülikuid on tumedakarvalised, siis kutsutakse *c<sup>+</sup>* alleeli metsiktüüpi alleeliks. + märk on geneetikutel metsiktüübi tähiseks. Geenid nimetatakse sageli mutantse alleeli järgi ja enamasti just selle alleeli järgi, mille efekt on kõige markantsem (antud juhul valge karvavärvus).

Küüliku karvavärvust määravate alleelide vahel valitseb domineerumises hierarhia: *c<sup>+</sup>* > *c<sup>ch</sup>* > *c<sup>h</sup>* > *c*. Lahtiseletatult tähendab see seda, et metsiktüüpi alleel on täielikult funktsionaalne, tšintšilja ja himaalaja alleelid võimaldavad produtseerida pigmenti vaid osaliselt ning albiino üldsegi mitte. Erinevad alleelide kombinatsioonid heterosügootidel viivad erinevatele fenotüüpidele. Kõik metsiktüüpi alleeli omavad isendid on fenotüübilt tumedakarvalised, *c<sup>ch</sup>c* heterosügoot hele tšintšilja, *c<sup>ch</sup>c<sup>h</sup>* alleelidega küülik hele tšintšilja mustade kõrvade, käppade ja ninaga ning *c<sup>h</sup>c* heterosügoot on fenotüübilt hermeliin.



Tšintšilja



Hermeliin

## 1.5 Põhigeenid jm

Tänapäevase geneetika üks avalikkusele enim ettesöõdetud valdkondi on midagi halba (haigestumist) kaasatoovate muutuste (normaalsete geenide mutatsioonide) otsimine. Seoses molekulaargeneetika jõudsa arenguga on uuringute objektiks muudatused genoomi väikseimates ehituskivides – geenmutatsioonid e ühenukleotiidilised polümorfismid (**SNP**-d, single nucleotide polymorphism).

Lisaks haigusi põhjustavate geenivormide otsimisele tegelevad geneetikud ka majanduslikult oluliste tunnuste potentsiaalset avaldumist olulisel määral mõjutavate geenide otsimisega. Ja olgugi, et selliste uuringute ühe produkti, geneetiliselt muundatud taimede ümber on poleemikat olnud palju, jäävad need avastused enne tulemuste realiseerimist suuremalt jaolt avalikkuse tähelepanuta. Samas on üksikute suure mõjuga nö **põhigeenide** leidmine aretusprotsessi intensiivistamise ja efektiivsema põllumajanduse huvides möödapääsmatu. Selliste, uuritavale fenotüübile märkimisväärset mõju omavate geenide asukohti nimetatakse **kvantitatiivsete tunnuste lookusteks** (ingl. *quantitative trait loci* – **QTL**) ja vastavas lookuses paikneva geeni mõju QTL-efektiks.

Kui nüüd on teada, mida otsida, kerkib koheselt küsimus: kuidas seda teha? Üldjoontes võib geenide ja fenotüübi vaheliste seoste uuringud jagada kolme etappi.

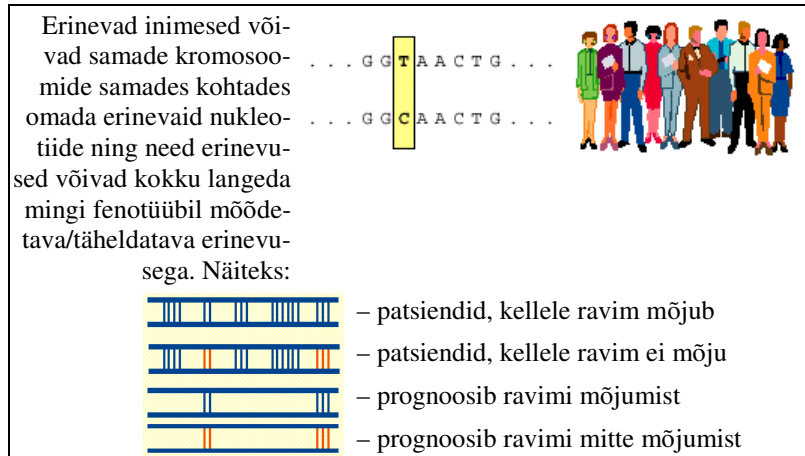
⌘ Esmasel uurimisel tuleks selgeks teha, kas vaadeldav tunnus (haigus) on üleüldse geneetiline ja kui suure hulga geenidega on selle potentsiaalne avaldumine ära määratud.



⊘) Järgmine samm on fikseerida, millise kromosoomi millises osas paikneb uuritavat tunnust oluliselt mõjutav (haigust põhjustav) geen.

⊘) Kui ka see etapp on läbitud, jääb veel üle hinnata üksiku geeni mõju suurust või siis leida haigusega assotsieeruv mutatsioon (joonis 10).

Kõigi nende kolme sammu läbimisel mängib olulist rolli matemaatiline statistika. Vastavate meetodite tutvustamine leiabki aset järgnevais loengutes.



Joonis 10. Haigusega assotsieeruv mutatsioon.