

## Ćwiczenie 19

### **„Fenotyp sportowca”. Geny warunkujące „fenotyp sportowca”. Testy DNA w ocenie predyspozycji sportowych i ich aspekty etyczne. Genetyka cech ilościowych.**

**Prof. dr hab. Roman Zieliński**

#### **1. "Fenotyp sportowca": cechy fizjologiczne i anatomiczne**

##### **1.1. Pytania i zagadnienia**

- 1.1.1. Jakie układy i narządy są zaangażowane w powstanie fenotypu „sportowca”?
- 1.1.2. W jakim stopniu predyspozycje do uprawiania danej dyscypliny są uwarunkowane genetycznie, a w jakim wynikają z wpływów środowiskowych?

##### **1.2. Ćwiczenia**

- 1.2.1. Wyobraź sobie, że jesteś trenerem w klubie sportowym (dyscyplinę wybierz według własnych upodobań). Masz za zadanie skompletować zespół, który wygra mistrzostwa kraju. Jakich cech będziesz poszukiwał u potencjalnych kandydatów?

**Ćwiczenie można wykonać w grupach i omówić.**

- 1.2.2. Zaplanuj trening dla grupy sportowców o różnych początkowych wynikach tak aby osiągnąć możliwie najlepsze rezultaty?

- Jakie elementy będzie zawierał trening?
- Jakie będzie natężenie treningu?

##### **1.3. Problemy**

- 1.3.1. Na Igrzyskach Olimpijskich najwięcej medali na ogół przypada USA. Zastanów się, jakie czynniki wpływają na sukces tego państwa?
- 1.3.2. Państwa skandynawskie często osiągają bardzo dobre wyniki w sportach zimowych, zwłaszcza w narciarstwie. Jak można wyjaśnić to zjawisko?
- 1.3.3. Dlaczego państwa Ameryki Południowej (Brazylia, Argentyna) mają jednych z najlepszych piłkarzy na świecie?

## 2. Geny warunkujące „fenotyp sportowca”

### 2.1. Pytania i zagadnienia

- 2.1.1. Ile genów odpowiada za fenotyp „sportowca”. Proszę podać przykłady.  
 2.1.2. Wymień przykłady genów, które mogą wpływać na „fenotyp sportowca”.  
 2.1.3. Jaką funkcję pełni gen *EPOR* w zwiększaniu możliwości fizycznych? Podaj przykład, gdzie mutacja w genie *EPOR* przyczyniła się do sukcesów sportowych?

### 2.2. Ćwiczenia

#### 2.2.1. Częstość alleli w populacji.

W przypadku losowego kojarzenia osobników częstość genotypów w populacji można przewidzieć na podstawie I prawa Mendla. Załóżmy, że częstość allele *A* wynosi  $p$  natomiast allele *a* wynosi  $q$ . Wówczas częstości genotypów utworzonych przez te allele wyniosą odpowiednio:

	<i>A</i> ( $p$ )	<i>a</i> ( $q$ )
<i>A</i> ( $p$ )	<b>AA</b> $p \times p = p^2$	<b>Aa</b> $p \times q = pq$
<i>a</i> ( $q$ )	<b>Aa</b> $p \times q = pq$	<b>aa</b> $q \times q = q^2$

Z tabeli wynika, że teoretyczna częstość genotypów wynosi odpowiednio:

- AA:  $p^2$
- Aa:  $2pq$  (występują dwie heterozygoty)
- aa:  $q^2$

Zachodzą również zależności:

- $p + q = 1$ , co oznacza, że częstości wszystkich alleli w populacji sumują się do 1.
- $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , co oznacza, że częstości wszystkich genotypów sumują się do 1.

**Zależność pomiędzy częstością alleli  $p$  i  $q$  oraz częstością genotypów wyrażoną wzorem  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$  nosi nazwę prawa Hardy-Weinberga.**

2.2.2. O populacji mówimy, że jest w równowadze Hardy-Weinberga jeżeli częstość genotypów obserwowana w tej populacji jest zgodna z częstością teoretyczną. Jeżeli zachodzi selekcja w kierunku jakiegoś genotypu wówczas częstości genotypów w populacji nie są zgodne z równowagą Hardy-Weinberga. Zgodność możemy określić na podstawie testu  $\chi^2$  ( $\chi^2$ )

**Przykład:** W genie *DRD2* kodującym receptor dopaminowy u człowieka występują 2 allele, allel *A2* (dziki) oraz allel *A1*, który zawiera transycję niesynonimiczną. Obecność allela *A1* w stanie homozygotycznym może prowadzić do uzależnień. Częstość allela *A2* w populacji ludzkiej wynosi 0,84 a allela *A1* – 0,16. W grupie kulturystów stwierdzono, że 160 osób to homozygoty *A2A2*, 26 osób to homozygoty *A1A1* oraz 14 osób to heterozygoty *A1A2*. Czy wśród kulturystów zachodzi selekcja?

🌀 O selekcji wnioskujemy na podstawie porównania zgodności rozkładu częstości genotypów z rozkładem oczekiwanym i oceną istotności za pomocą testu  $\chi^2$ .

$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{|O_i - E_i|}{E_i}$ , gdzie  $O_i$  to wartość otrzymana, a  $E_i$  – przewidywana

- ▶ **Hipoteza zerowa ( $H_0$ ):** rozkład w grupie kulturystów jest zgodny z prawem Hardy-Weinberga czyli nie zachodzi selekcja w kierunku jakiegokolwiek genotypu.
- ▶ **Hipoteza alternatywna:** rozkład genotypów nie jest zgodny z prawem Hardy-Weinberga, zachodzi selekcja.
- ▶ Obliczamy wartość testu  $\chi^2$  dla naszej hipotezy ( $\chi^2_{H_0}$ ), a następnie obliczoną wartość porównujemy z wartością  $\chi^2$  dla prawdopodobieństwa  $p = 0,05$ , co oznacza, że dopuszczamy odstępstwa od teoretycznego rozkładu w 5 na 100 przypadkach.
  - $\chi^2_{H_0} < \chi^2_{0,05} \Rightarrow H_0$  jest prawdziwa czyli rozkład częstości w badanej próbie jest zgodny z rozkładem teoretycznym Hardy-Weinberga, zatem nie występuje selekcja w kierunku któregoś genotypu.
  - $\chi^2_{H_0} > \chi^2_{0,05} \Rightarrow$  przyjmujemy hipotezę alternatywną, czyli rozkład częstości w badanej próbie nie jest zgodny z rozkładem teoretycznym, zatem występuje selekcja w kierunku jakiegoś genotypu.
- ▶ Wartość  $\chi^2_{0,05}$  dla 1 stopnia swobody wynosi **3,841**

🌀 Korzystając z częstości alleli obliczamy teoretyczne częstości genotypów:

- ▶ *A2A2*:  $p = 0,84$ , czyli  $p^2 = (0,84)^2 = \mathbf{0,7056}$
- ▶ *A1A1*:  $q = 0,16$ , czyli  $q^2 = (0,16)^2 = \mathbf{0,0256}$
- ▶ *A1A2*:  $2pq = 2 \times 0,84 \times 0,16 = \mathbf{0,2688}$

🌀 Korzystając z podanych liczebności genotypów w grupie kulturystów obliczamy częstości obserwowane:

- ▶ Łączna liczba badanych kulturystów:  $160 + 26 + 14 = \mathbf{200}$
- ▶ Częstość *A2A2*:  $160/200 = \mathbf{0,80}$
- ▶ Częstość *A1A1*:  $26/200 = \mathbf{0,13}$
- ▶ Częstość *A1A2*:  $14/200 = \mathbf{0,07}$

Częstości genotypów w grupie kulturystów różnią się od częstości teoretycznych, zatem obliczamy wartość  $\chi^2$ .

- $\chi^2_{H_0} = |0,80 - 0,7056| / 0,7056 + |0,13 - 0,0256| / 0,0256 + |0,07 - 0,2688| / 0,2688 = 0,13 + 4,08 + 0,74 = 4,95$
- Otrzymaną wartość porównujemy z wartością graniczną dla  $\chi^2$  dla 1 stopnia swobody.
  - ▶  $4,95 > 3,841$  zatem  $\chi^2_{H_0} > \chi^2_{0,05}$ , zatem odrzucamy hipotezę zerową.
- Wniosek: rozkład częstości genotypów w grupie kulturystów nie jest zgodny z rozkładem częstości przewidzianej prawem Hardy-Weinberga. Wśród kulturystów zachodzi selekcja w kierunku A1A1.

2.2.3. Gen *GNB3* u człowieka koduje białko regulatorowe, które wiąże nukleotydy guaninowe. W genie występują dwa allele. Allel C (dziki) występuje w populacji ludzkiej z częstością 0,56. Allel T koduje białko krótsze o 41 aminokwasów, które charakteryzuje się większą aktywnością, co może przekładać się na większą wytrzymałość. Częstość allele T w populacji ludzkiej wynosi 0,44. W tabeli poniżej przedstawiono częstości genotypów w genie *GNB3* jakie zaobserwowano w trzech grupach: biegaczy na 10 km., sprinterów oraz w grupie kontrolnej. Przy pomocy poniższej tabeli określ czy rozkład częstości genotypów w genie *GNB3* w badanych grupach jest zgodny z prawem Hardy-Weinberga. Oblicz wartość  $\chi^2$  (do dwóch miejsc po przecinku) dla poszczególnych grup i określ czy zachodzi selekcja w kierunku któregoś z alleli.

Genotyp	Kontrola	Biegi na 10 km	Sprinterzy	Częstości na podstawie prawa Hardy-Weinberga
CC	0,40	0,05	0,28	
CT	0,56	0,21	0,62	
TT	0,06	0,74	0,10	
$\chi^2$ dla $H_0$				X
Wartość $\chi^2_{0,05}$				
$^1\chi^2_{H_0}$ vs $\chi^2_{0,05}$				
Zgodność z prawem Hardy-Weinberga (tak/nie)				
Selekcja w kierunku....				

<sup>1</sup>Proszę porównać wartość  $\chi^2$  dla  $H_0$  i  $\chi^2$  dla  $p = 0,05$  za pomocą znaku większości lub mniejszości podobnie jak w przykładzie 2.2.2.

**Samodzielne wykonanie 2.2.3: 3 punkty**

### 3. Testy DNA w ocenie predyspozycji sportowych. Aspekty etyczne.

#### 3.1. Pytania i zagadnienia

3.1.1. Wymień najczęściej wykorzystywane geny w testach oceniających zdolności do uprawiania sportu?

#### 3.2. Ćwiczenia

3.2.2. Proszę sobie wyobrazić, że jesteście menadżerami klubu sportowego, który prowadzi drużyny w grach zespołowych (proszę wybrać dowolną grę zespołową). W trakcie rozgrywek zasłabł jeden z zawodników, przy czym nie znaleziono powodów tego zasłabnięcia w czynnikach zewnętrznych. Waszym zadaniem jest podjęcie decyzji czy dopuścić zawodnika do dalszej gry.

- Zawodnik jest kluczowym graczem i obawiacie się, że jego brak osłabi drużynę.
- Zawodnik nie jest znany z niesportowego trybu życia, stosowania używek. Zawsze dba o dobrą kondycję przed zawodami.
- Istnieją obawy, że zawodnik cierpi na ukrytą chorobę i dopuszczenie go do gry może zagrażać życiu, a w razie wypadku naruszy wizerunek klubu.
- Możliwe jest wykonanie badań genetycznych w kierunku określonych chorób.
- Czy należy badania genetyczne wykonać?
- Jak należy postąpić w razie wyniku sugerującego wadę genetyczną wykluczającą dalszą grę?

*Proszę przeprowadzić dyskusję w grupach.*

#### 3.3. Problemy

3.3.1. Jakie problemy etyczne mogą wynikać z testów oceniających predyspozycje sportowe? Czy tworzenie testów oceniających predyspozycje sportowe jest etyczne z punktu widzenia wiedzy na temat genetycznego uwarunkowania "fenotypu sportowca"?

3.3.2. Większość testów oceniających predyspozycje sportowe nie jest produktem medycznym. Czy rynek tego typu testów powinien zostać uregulowany?

## 4. Genetyka cech ilościowych

### 4.1. Pytania i zagadnienia

- 4.1.1. Czym cecha ilościowa różni się od cechy jakościowej?
- 4.1.2. Proszę wymienić kilka cech ilościowych u człowieka?
- 4.1.3. Co oznacza interakcja genotypowo-środowiskowa?
- 4.1.4. Co oznacza pojęcie QTL? Ile genów może być zlokalizowanych w obszarze QTL?

### 4.2. Ćwiczenia

4.2.1. Cechy ilościowe często uwarunkowane są wieloma genami, których efekty sumują się zarówno w obrębie locus jak i pomiędzy poszczególnymi loci (genami). Takie działanie genów określamy jako działanie kumulatywne lub addytywne. Przykładowo mogą sumować się efekty działania locus A i B. I tak, np., homozygota aabb ma 30 cm wzrostu, a każdy allel dominujący zwiększa jej wysokość o 1 cm. Wówczas heterozygota AaBb będzie miała 32 cm, podobnie jak AAbb i aaBB, gdyż w każdym genotypie występują dwa allele dominujące. Maksymalna wysokość to 34 cm u homozygoty dominującej AABB.

4.2.2. U człowieka za masę ciała odpowiadają między innymi trzy niezależne geny. Masa ciała homozygoty recesywnej aabbdd wynosi 50 kg. Każdy allel dominujący zwiększa masę ciała o 2 kg.

W pewnej rodzinie matka i ojciec ważyli 56 kg a ich dorosła córka 50 kg.

- A:** Podaj genotyp córki.
- B:** Podaj genotypy matki i ojca.
- C:** Czy jest możliwe pojawienie się w tej rodzinie dziecka, które osiągnie masę 62 kg? Uzasadnij odpowiedź.
- D:** Jaki genotyp będzie miało to dziecko?
- E:** Jakie jest prawdopodobieństwo pojawienia się dziecka o genotypie podanym w punkcie D?

*Samodzielne wykonanie 4.2.2.      3 punkty*

## Odpowiedzi

### 2.

#### 2.2. Częstość alleli w populacji

2.2.3. Gen *GNB3* u człowieka koduje białko regulatorowe, które wiąże nukleotydy guaninowe. W genie występują dwa allele. Allel C (dziki) występuje w populacji ludzkiej z częstością 0,56. Allel T koduje białko krótsze o 41 aminokwasów, które charakteryzuje się większą aktywnością, co może przekładać się na większą wytrzymałość. Częstość allele T w populacji ludzkiej wynosi 0,44. W tabeli poniżej przedstawiono częstości genotypów w genie *GNB3* jakie zaobserwowano w trzech grupach: biegaczy na 10 km., sprinterów oraz w grupie kontrolnej. Przy pomocy poniższej tabeli określ czy rozkład częstości genotypów w genie *GNB3* w badanych grupach jest zgodny z prawem Hardy-Weinberga. Oblicz wartość  $\chi^2$  (do 2-ch miejsc po przecinku) dla poszczególnych grup i określ czy zachodzi selekcja w kierunku któregoś z alleli.

Genotyp	Kontrola	Biegi na 10 km	Sprinterzy	Częstości na podstawie prawa Hardy-Weinberga
<b>CC</b>	0,40	0,05	0,28	$0,56^2 = 0,3136$ <b>0,2 p</b>
<b>CT</b>	0,56	0,21	0,62	$2 \cdot 0,56 \cdot 0,44 = 0,4928$ <b>0,2 p</b>
<b>TT</b>	0,06	0,74	0,10	$0,44^2 = 0,1936$ <b>0,2 p</b>
<b><math>\chi^2</math> dla <math>H_0</math></b>	1,11	4,23	0,85	Po <b>0,3 p (0,9)</b>
<b>Wartość <math>\chi^2_{0,05}</math></b>	<b>3,841 (0,1p)</b>			
<b><math>\chi^2_{H_0}</math> vs <math>\chi^2_{0,05}</math></b>	$\chi^2_{H_0} < \chi^2_{0,05}$	$\chi^2_{H_0} > \chi^2_{0,05}$	$\chi^2_{H_0} < \chi^2_{0,05}$	Po <b>0,1 p (0,3)</b>
<b>Zgodność z prawem Hardy-Weinberga</b>	TAK <b>0,2p</b>	NIE <b>0,2p</b>	TAK <b>0,2p</b>	
<b>Selekcja w kierunku....</b>	Brak <b>0,1p</b>	Allela T, <b>0,3p</b>	Brak <b>0,1p</b>	

- Kontrola:  $|0,40 - 0,3136| / 0,3136 + |0,56 - 0,4928| / 0,4928 + |0,06 - 0,1936| / 0,1936 = 0,28 + 0,14 + 0,69 = 1,11$
- Biegi na 10 km:  $|0,05 - 0,3136| / 0,3136 + |0,21 - 0,4928| / 0,4928 + |0,74 - 0,1936| / 0,1936 = 0,84 + 0,57 + 2,82 = 4,23$
- Sprinterzy:  $|0,28 - 0,3136| / 0,3136 + |0,62 - 0,4928| / 0,4928 + |0,10 - 0,1936| / 0,1936 = 0,11 + 0,26 + 0,48 = 0,85.$

## 4.

## 4.2.

4.2.1. Cechy ilościowe często uwarunkowane są wieloma genami, których efekty sumują się zarówno w obrębie locus jak i pomiędzy poszczególnymi loci (genami). Takie działanie genów określamy jako działanie kumulatywne lub addytywne. Przykładowo mogą sumować się efekty działania locus A i B. I tak, homozygota  $aabb$  ma 30 cm wzrostu, a każdy allel dominujący zwiększa jej wysokość o 1 cm. Wówczas heterozygota  $AaBb$  będzie miała 32 cm, podobnie jak  $AAbb$  i  $aaBB$ , gdyż w każdym genotypie występują dwa allele dominujące. Maksymalna wysokość to 34 cm u homozygoty dominującej  $AABB$ .

4.2.2. W człowieka za masę ciała odpowiadają między innymi trzy niezależne geny. Masa ciała homozygoty recesywnej  $aabbdd$  wynosi 50 kg. Każdy allel dominujący zwiększa masę ciała o 2 kg.

W pewnej rodzinie matka i ojciec ważyli 56 kg a ich dorosła córka 50 kg.

● **A:** Podaj genotyp córki. Córka ważyła 50 kg, a więc miała masę typową dla homozygoty recesywnej względem wszystkich trzech genów, zatem genotyp córki był:

▶  **$aabbdd$  (0,5 p)**

● **B:** Podaj genotypy matki i ojca.

Rodzice ważyli 56 kg każdy, a więc musieli mieć 3 allele dominujące. Ze względu na masę mogły one być w dowolnym układzie np.  $AABbdd$ ,  $AaBBdd$  etc. Jednakże w rodzinie tej urodziła się córka, która była homozygotą recesywną. Oznacza to, że każdy z rodziców musiał mieć allel recesywny w każdym z 3 genów. W tej sytuacji jedyną możliwością istnienia 3 alleli dominujących u każdego z rodziców jest układ heterozygotyczny zatem:

▶ matka:  **$AaBbDd$**

▶ ojciec:  **$AaBbDd$  (0,5 p)**

● **C:** Czy jest możliwe pojawienie się w tej rodzinie dziecka, które osiągnie masę 62 kg? Uzasadnij odpowiedź. **1p**

▶ **Tak**

▶ Jest to krzyżowanie 2 heterozygot względem 3 genów. Heterozygota taka wytwarza 8 typów gamet, między innymi gametę  $ABD$ . Połączenie gamety od matki  $ABD$  i gamety  $ABD$  od ojca da genotyp  $AABBDD$ .

▶ Masa  $AABBDD$  wyniesie 50 kg plus  $6 \times 2$  kg na każdy allel dominujący czyli  $50 \text{ kg} + 2 \text{ kg} \times 6 = 62 \text{ kg}$ ,

● **D:** Jaki genotyp będzie miało to dziecko? **(0,5p)**

▶  **$AABBDD$**

● **E:** Jakie jest prawdopodobieństwo pojawienia się dziecka o genotypie podanym w punkcie D? **(0,5p)**

▶  **$1/64$**

▶ Każda z heterozygot wytworzy 8 gamet. Oznacza to, że liczba możliwych kombinacji wyniesie  $8 \times 8 = 64$  genotypy.

▶ Genotyp  $AABBDD$  powstanie tylko w jednym przypadku, z połączenia dwóch gamet  $ABD$ .