

# Dlaczego badania wykorzystujące skanowanie całego genomu zawodzą?

Autor tekstu: **Daniel MacArthur**

Tłumaczenie: **Marek Brandys**

**S**ukcesy tzw. *genome-wide association studies* [1] (GWAS) polegające na identyfikacji genetycznych czynników ryzyka powszechnie występujących chorób są obficie komentowane w mediach głównego nurtu (chyba nie tak obficie w polskich mediach – przyp. tłumacza). Nieomal każdego tygodnia jesteśmy informowani o nowych GWAS odkrywających „geny ryzyka” dla cukrzycy, chorób serca czy innych powszechnych dolegliwości zachodniej cywilizacji.

Część tego rozgłosu jest dobrze uzasadniona: po raz pierwszy w historii posiadamy możliwości dokładnego zidentyfikowania międzyludzkich różnic genetycznych, które kształtują zmienność w zakresie podatności na choroby. Mogąc określić wszystkie czynniki, zarówno genetyczne jak i środowiskowe, które prowadzą do powszechnych chorób, byłibyśmy w stanie zaadresować wczesne oddziaływania interwencyjne do osób najbardziej narażonych. Każdy sukces GWAS przybliżył nas do, od dawna oczekiwanej, ery medycyny spersonalizowanej.

Tym niemniej, podczas gdy media ochoczo obwieszczają sukcesy GWAS, niewiele uwagi poświęca się ich porażkom. Faktem jest, że **pomimo setek milionów dolarów wydanych na badania typu *genome-wide association* większość genetycznej zmienności ryzyka chorób powszechnych wciąż pozostaje niewyjaśniona.** W rzeczy samej, niektóre z powszechnych chorób o udowodnionej silnej dziedziczności, jak np. choroba afektywna dwubiegunowa (*bipolar disease*, znana niegdyś, jako depresja maniakalna), pozostają całkowicie odporne na wysiłki GWAS.

Gdzie zatem ukrywa się owo dziedziczne ryzyko? Wydaje się, że w wielu różnych „miejscach”, przy czym procent ryzyka związany z każdym z tych „miejsc” będzie odmienny dla różnych chorób. Poniższy post przedstawia ogólną listę mrocznych miejsc genomu niedostępnych obecnie dla GWAS, wraz z omówieniem niektórych technik mających szansę umożliwić mapowanie znajdujących się tam wariantów genów niosących ryzyko.

## Allele o małym wpływie na zmienność (*small effect size*)

**Problem:** Możliwość jednoczesnej analizy setek tysięcy polimorfizmów [2] na przestrzeni całego genomu stanowi zarazem o sile i słabości podejścia GWAS. Siła GWAS polega na względnie bezstronnym (bez hipotez apriorycznych) badaniu całego genomu, pod kątem wariantów genetycznych pozostających w asocjacji z chorobą (niosących ryzyko); słabość GWAS z kolei wiąże się z tym, że autentyczny sygnał asocjacji bywa łatwo zagłuszony statystycznym szumem płynącym z wielkiej liczby markerów, które nie są z chorobą związane. Aby odseparować prawdziwy sygnał od hałasu, badacze zmuszeni są przyjmować niesłychanie niskie progi istotności statystycznej [3], które marker musi przekroczyć zanim zostanie uznany za wiarygodnego kandydata na czynnik ryzyka dla danej choroby. Redukuje to, co prawda, problem rezultatów fałszywie pozytywnych, ale oznacza też, że każdy wariant prawdziwie, ale w niewielkim stopniu, wpływający na ryzyko, zaginie w statystycznym hałasie.

**Rozwiązanie:** Wydaje się, że jest to jeden z tych problemów, których rozwiązanie wiąże się z koniecznością użycia brutalnej siły. Poprzez zwiększanie liczebności grupy badawczej (chorych) oraz grupy kontrolnej — a liczebności te sięgają tysięcy — naukowcy będą stopniowo wyciszać statystyczny hałas produkowany przez niezwiązane z chorobą markery, do momentu, w którym nawet warianty o niewielkim wpływie na podatność na chorobę wybiją się ponad tłum. Ponieważ koszty genotypowania [4] (i sekwencjonowania [5]) bez przerwy spadają, podejście tego rodzaju jest coraz łatwiej osiągalne. Tym niemniej, wyzwanie natury logistycznej polegające na gromadzeniu wielkiej ilości próbek DNA pacjentów o precyzyjnie określonym statusie chorobowym zawsze zostanie poważnym utrudnieniem.

## Rzadkie warianty

**Problem:** Współczesna technologia skanowania genomu w wielkiej mierze opiera się na

założeniu „powszechna choroba – powszechny wariant”, zgodnie z którym genetyczne ryzyko powszechnej choroby można przypisać względnie niedużej liczbie powszechnych wariantów genetycznych. Jest to założenie wynikające częściowo z wygody. Po pierwsze, nasz katalog zmienności genetycznej (stworzony dzięki wysiłkom takim jak [projekt HapMap](#)) w większości ogranicza się do powszechnych wariantów, ponieważ warianty rzadkie są dużo trudniejsze do zidentyfikowania. Po drugie, istnieją limity ilości SNPów skanowanych za pomocą jednego chipu [6]. Wynika z tego naturalna tendencja do używania SNPów o znacznej częstotliwości występowania, które pozwalają „uchwycić” jak największą część zmienności genetycznej. Oprócz tego, istnieją również pewne teoretyczne przesłanki wspierające powyższe założenie, a wynikające z modeli demograficznej historii ludzkości. Te modele jednak, same zasadzają się na licznych założeniach i niekoniecznie muszą mieć jednakowe zastosowanie do wszystkich powszechnych chorób.

Jakby nie było, wszyscy zgadzają się, że pewna istotna część genetycznego ryzyka powszechnych chorób zawiera się w rzadko występujących wariantach. Ostatnie wyniki badań GWAS w zakresie wielu chorób [nie zdołały dostarczyć jednoznacznych dowodów na poparcie hipotezy „powszechna choroba – powszechny wariant”](#). Jakikolwiek byłby udział zmienności genetycznej wyjaśnianej przez rzadkie warianty, obecna technologia GWAS jest wobec nich prawie całkowicie bezsilna.

**Rozwiązanie:** Zwiększanie rozmiarów próbki (ilości badanych) może nieco pomóc, ale fundamentalny problem polega tutaj na braku możliwości współczesnych chipów na określenie genotypów rzadkich polimorfizmów. Na krótką metę pomocne może okazać się zwiększanie gęstości upakowania SNPów na chipach, co pozwoli na zawarcie rzadszych wariantów rozpoznawanych przez zakrojone na wielką skalę, projekty sekwencjonowania genomu, w rodzaju [1000 Genomes Project](#). Niemniej jednak, takie podejście może odbić się rykoszetem: chcąc obniżyć próg częstotliwości występowania SNPów obejmowanych przez chipy musimy pamiętać, że tym samym liczba rzadkich SNPów koniecznych dla uchwycenia sensownej części zmienności wzrastać będzie wykładniczo – każdy kolejny rzadki SNP wyjaśniać będzie jedynie niesłychanie mały ułamek zmienności.

Ostatecznie, z pomocą przyjść może „całogenomowe” sekwencjonowanie, które dostarczyłoby kompletny katalog wszystkich wariantów w genomach pacjentów i członków grupy kontrolnej. Problemem tutaj jest nie tyle samo sekwencjonowanie – koszty bez przerwy zmniejszają się w związku z pompowaniem wielkich pieniędzy w rozwój szybkich technik sekwencjonowania. Prawdziwym kłopotem może być interpretacja danych. Zupełnie nowe techniki analityczne będą konieczne, aby przekształcić dane z sekwencjonowania w użyteczną informację.

## Różnice między populacjami

**Problem:** Na przestrzeni ostatnich 50 do 100 tysięcy lat współczesny człowiek z entuzjazmem kolonizował większość lądów. Każda kolejna fala ekspansji niosła ze sobą część zmienności genetycznej populacji założycielskiej wraz z kilkoma nowymi wariantami powstałymi w wyniku mutacji. W każdej napotkanej niszy ekologicznej wpływ selekcji naturalnej prowadził do zwiększenia częstotliwości wariantów korzystnych oraz redukowało częstotliwość tych szkodliwych, podczas gdy reszta genomu, w sposób pasywny, zyskiwała lub traciła zmienność. Końcowy produkt tego procesu to zestaw ludzkich populacji, które chociaż skrajnie podobne na poziomie genomu wziętego jako całość, mogą posiadać dość różne zestawy wariantów genetycznych istotnych dla choroby. Ponadto, korelacje pomiędzy markerami znajdującymi się na genomie blisko siebie (tzw. nierównowaga sprzężeń – *linkage disequilibrium*) mogą również różnić się między populacjami. Prowadzi to do tego, że marker ściśle związany z wariantem kauzalnym (przyczynowym) w jednej populacji, może wykazywać jedynie słabą asocjację z chorobą w innej.

Różnice te mają ważne implikacje dla wysiłków zmierzających do poznania genów odpowiedzialnych za podatność na choroby. W wyniku owej zmienności międzypopulacyjnej nie możemy zakładać, że markery skojarzone z chorobą w jednej populacji wykażą takie same asocjacje w innych grupach (jest to oczywiście tym bardziej prawdziwe dla rzadkich wariantów). Obecne badania GWAS zostały zdominowane przez uczestników o zachodnioeuropejskich korzeniach. Nasze zrozumienie genetycznych wariantów ryzyka w populacjach pozaeuropejskich jest praktycznie zerowe. Dodatkowo, różnice międzypopulacyjne oznaczają, że mieszanie ludzi o różnym pochodzeniu w jednej kohorcie osobników dotkniętych

chorobą może poważnie zaburzyć identyfikację genów kauzalnych – w pewnych okolicznościach takie mieszanie może znacząco zwiększyć ryzyko uzyskania wyników fałszywie pozytywnych.

**Rozwiązanie:** Aby wyniki GWAS mogły mieć uniwersalne zastosowanie będą musiały być wykonywane na kohortach pochodzących z szerokiego wachlarza populacji. Zestawy danych w rodzaju [HapMap Project](#), [Human Genome Diversity Panel](#) i nowy, potężny [1000 Genomes Project](#) dostarczą informacji na temat wzorów wariacji genetycznej w zróżnicowanych populacjach, co konieczne jest dla skonstruowania odpowiednich planów badawczych GWAS. Poważniejsze wyzwanie wiąże się z gromadzeniem dużych próbek o względnie jednorodnej przeszłości genetycznej – dotyczy to zarówno chorych, jak i grupy kontrolnej. Problem jest zwłaszcza dotkliwy dla populacji afrykańskich, w których nierównowaga sprzężeń jest niższa a zróżnicowanie genetyczne znacznie większe w porównaniu z innymi grupami (oznacza to, że znacznie większa liczba markerów i próbek DNA jest konieczna, aby zidentyfikować wariant niosący ryzyko). Poza tym, w Afryce, podobnie zresztą jak w większości krajów naszego świata, lokalne rządy mają z reguły bardziej palące problemy w zakresie opieki zdrowotnej, aniżeli przeprowadzanie badań GWAS.

## Epistaza – interakcje między genami

**Problem:** większość aktualnych podejść do badań genetycznych zakłada, że ryzyko związane z genami jest addytywne, czyli, inaczej mówiąc, że obecność dwóch czynników ryzyka (wariantów) u jednego badanego zwiększy jego ogólne ryzyko o sumę obu tych czynników. Nie ma jednak powodów, żeby przypuszczać, że zawsze tak się dzieje. W wyniku interakcji epistatycznych podatność na chorobę związana z posiadaniem dwóch genów ryzyka jest większa (lub mniejsza) aniżeli suma każdego z ryzyk wziętych z osobna. Interakcje epistatyczne są bardzo trudne do zidentyfikowania w badaniach typu GWAS. W sytuacji kiedy epistaza jest silna, kilka zaledwie genów – każdy niosący niewielkie, nieprzekraczające progu statystycznego, ryzyko – może wspólnie wyjaśniać sporą część zmienności. Takie przypadki pozostają właściwie niewidzialne dla aktualnych strategii.

**Rozwiązanie:** Duży rozmiar próbki oraz sprytnie techniki analityczne. Tutaj nie będę się rozpisywał, ponieważ zagadnienia epistazy leżą poza obszarem mojej kompetencji. Szczęśliwie, są one przedmiotem intensywnej aktywności badawczej (patrz, na przykład, [Epistasis Blog](#)). Z chęcią usłyszałbym komentarze ludzi, którzy wiedzą więcej nt. epistazy – związanych z nią problemów i dostępnych metod zaradczych.

## CNV [7]

**Problem:** Jedną z większych niespodzianek ostatnich pięciu lat było odkrycie szeroko rozpowszechnionych w genomie, dużych insercji i delecji DNA, zwanych *copy number variations* (CNV). Uważa się, że CNV składają się na [istotną część ludzkiej zmienności genetycznej](#). Wykazano, że odgrywają one rolę w [wariacji ekspresji genów](#) oraz [ewolucji](#). Łatwo wyobrazić sobie, że CNV są odpowiedzialne za niebanalną część podatności na choroby powszechne.

Nasze pojęcie na temat tego rodzaju wariacji genetycznej jest wciąż w powijakach. Chipy obecnie używane w GWAS badają zmienność pojedynczych par zasad genomu (SNPy) i pozwalają jedynie na pośrednią detekcję niewielkiej ilości CNV. Dzieje się to przez analizę zniekształceń intensywności sygnału, wzorców dziedziczenia lub dzięki SNPom „tagującym” [8] (SNPy znajdujące się bardzo blisko CNV i za sprawą tego wspólnie dziedziczone). Tym niemniej, przeważająca większość CNV pozostaje nieuchwytna dla współczesnych technologii GWAS.

**Rozwiązanie:** Chipy o wysokiej rozdzielczości – obejmujące miliony wariantów – mogą być użyte do eksploracji CNV w niektórych regionach genomu, nie sprawdzają się jednak w przypadku dużych odcinków genomu zawierających powtarzalne elementy. Ostatecznie, pełne rozpoznanie CNV u chorych i grup kontrolnych będzie wymagało całogenomowego sekwencjonowania, i to najlepiej z użyciem metod o większym zasięgu niż ten umożliwiony przez rozwijające się ostatnio techniki szybkiego sekwencjonowania.

## Dziedziczenie epigenetyczne

**Problem:** Nie wszystkie informacje dziedziczne zawierają się w genomowej sekwencji DNA. Obok niej, potomek otrzymuje również od rodziców tzw. informację epigenetyczną, która w postaci chemicznych modyfikacji DNA, ale bez zmiany samej sekwencji, wpływa na ekspresję genów, a w efekcie i ekspresję cech fenotypowych. Chociaż nie ma wątpliwości w kwestii występowania dziedziczenia epigenetycznego, to poziom, do jakiego odbija się ono na zmienności fenotypowej i podatności na choroby pozostaje w zasadzie zupełnie nieznanymi.

Wszystkie istniejące technologie używane w GWAS opierają się na sekwencji DN i nie mają w związku z tym możliwości detekcji wariacji epigenetycznej. Zmiany epigenetyczne pozostają niewidoczne nawet dla całogenomowego sekwencjonowania.

**Rozwiązanie:** W pierwszej kolejności musi zostać rozstrzygnięte, czy wariacje dziedziczone epigenetycznie rzeczywiście przyczyniają się w stopniu większym niż pomijalny do zmienności ryzyka chorób. Jeśli tak jest, to [rozwijane obecnie, wysoce wydajne metody](#) identyfikacji wariacji epigenetycznej zostaną zaprzęgnięte do badań EWAS (epigenome-wide association studies).

## Niejednorodność (heterogeniczność) choroby

**Problem:** Pewne „choroby” są w istocie zbiorem symptomów, które wynikać mogą z wielorakich i odrębnych przyczyn genetycznych. Włączanie pacjentów o różnych przypadłościach do tej samej kohorty w badaniu GWAS to niezawodny przepis na niepowodzenie. Nawet jeśli istnieją wyraźne genetyczne czynniki ryzyka dla każdej z tych przypadłości, możemy się spodziewać, że zostaną one zagubione w hałasie pochodzącym od pozostałych, niezwiązanych symptomów. Zasadniczy problem dotyczy tego, że dla niektórych chorób – zwłaszcza schorzeń psychiatrycznych, gdzie przyczyny kryją się głęboko w otchłani skomplikowanego i słabo poznanego organu, jakim jest ludzki mózg – wiedza i narzędzia niezbędne do podzielenia pacjentów w homogeniczne podkategorie są wciąż słabo zaawansowane.

**Rozwiązanie:** Rozwiązanie tego problemu nie leży w kompetencjach genetyków. Tylko wspólny wysiłek pracowników klinicznych, psychologów i badaczy medycznych pozwoli rozczłonkować złożone syndromy chorobowe na diagnostycznie użyteczne subkategorie, z których każda będzie mogła zostać poddana oddzielnej analizie genetycznej. Na polu badań nad nowotworami objawy grupowane uprzednio, jako osobna jednostka chorobowa zostały obecnie odseparowane od siebie, dzięki użyciu nowych technologii, takich jak mikromacierze ekspresji genetycznej. Podobna strategia z pewnością przyniesie rezultaty w szeregu innych chorób, chociaż niedostępność ludzkiej tkanki mózgowej utrudni jej stosowanie w przypadku chorób psychiatrycznych.

## Przyszłość badań genetycznych

Chociaż opierające się na chipach technologie GWAS osiągnęły pewne sukcesy w zrywaniu najniżej wiszących owoców z genetycznego drzewka powszechnych chorób, to wygląda na to, że dopiero co zaczynają stawiać odpór przeszkodom niemożliwym do pokonania przez samo zwiększanie rozmiarów próbki. W istocie, obecne technologie powinny być uważane za okres przejściowy prowadzący do całogenomowego sekwencjonowania, które ma szansę stać się dostępnymi dla wielkich projektów badawczych w ciągu najbliższych 3-5 lat.

Istnieje spore prawdopodobieństwo, że zastosowanie tanich metod szybkiego sekwencjonowania wygeneruje ilości nieznanymi dotychczas genów ryzyka, które dalece przekroczą obecne żniwo GWAS. Będzie to możliwe dzięki równoczesnemu dostępowi do rzadkich wariantów oraz CNV, które są aktualnie poza zasięgiem GWAS. Jednakowoż, zbudowanie bardziej kompletnego katalogu dziedzicznych wariantów przenoszących ryzyko chorób powszechnych będzie wymagało więcej aniżeli tanie sekwencjonowanie: konieczny będzie rozwój technik diagnostycznych w kierunku bardziej homogenicznej kategoryzacji pacjentów oraz stworzenie nowych i potężnych podejść analitycznych pozwalających na radzenie sobie z nawałnicą danych pochodzących z sekwencjonowania i identyfikację interakcji epistatycznych między genami. Aby posiadać jakąkolwiek szansę na wykrycie wariantów o niewielkim wpływie na ryzyko wśród tej ilości danych potrzebne będą niesłychanie wielkie grupy uczestników. Tworzone obecnie gigantyczne kohorty, takie jak 500 tysięczna [UK](#)



[Biobank](#), czy kohorta tworzona z pieniędzy National Institute of Health (NIH), dostarczą źródeł, z których wybierać będzie można uczestników. Oczywiście, aby dało się generalizować wnioski na całą ludzkość, dla oddzielnych populacji będą potrzebne osobne kohorty.

Wreszcie, wariacja epigenetyczna może okazać się czarnym koniem tego wyścigu. Jej istotność jest na razie niemożliwa do oszacowania a metody masowych badań epigenetycznych dopiero oczekują swojej złotej ery (możliwe, że ich rozwój przyspieszy wraz z udoskonalaniem technik sekwencjonowania).

Chociaż moja wypowiedź na temat osiągnięć GWAS brzmi dosyć krytycznie to chce podkreślić, że obecne problemy wynikają głównie z ograniczeń technologicznych, które wkrótce wszakże zostaną pokonane. Wyłączywszy możliwość wystąpienia jakiejś globalnej katastrofy, można oczekiwać, że większość ludzi czytających ten post ma szanse jeszcze w ciągu swojego życia zobaczyć nieomal kompletny katalog wariantów genetycznych wpływających na ryzyko wystąpienia powszechnych chorób toczących uprzemysłowioną część świata (miejmy nadzieję na to samo odnośnie chorób dotyczących pozostałą część ludzkości). Wraz z równoległym rozwojem nauk medycznych, ów katalog dostarczy bezprecedensową w dziejach możliwość przewidywania, leczenia i być może całkowitego eliminowania dużej części powszechnych chorób. Dostarczy również wyzwania natury społecznej i etycznej o niespotykanych dotychczas rozmiarach – ale to jest już temat na inny post...

*Tekst przetłumaczony za zgodą autora. Oryginał dostępny na [blogu Genetic Future](#)*

---

Przypisy:

**[1] GWAS (*Genome-wide association study*)** – badanie polegające na skanowaniu bardzo dużej ilości znanych polimorfizmów genetycznych (obecnie dostępne chipy zawierają sondy dla około 1 mln polimorfizmów) w genomach osób należących do grupy badawczej (chorych) i kontrolnej; kolejnym krokiem GWAS jest porównanie uzyskanych genotypów między oboma grupami - wykrycie różnic statystycznie istotnych pozwala na stwierdzenie związku polimorficznego genu z chorobą. Możliwa jest też analiza związku z fenotypami ilościowymi, takimi jak np. zdolności poznawcze albo waga ciała - przyp. tłum.

**[2] Polimorfizm** – genetyczna zmienność w populacji. Różnice DNA pomiędzy jednostkami mogą występować w wielu formach; w badaniach GWAS analizie podlegają polimorfizmy pojedynczych par zasad kodu genetycznego, czyli tzw. SNP, oraz w niewielkim stopniu wariacje dłuższych odcinków DNA zwane CNV. Aby zmiana DNA została uznana za polimorfizm jej częstotliwość występowania w populacji musi przekroczyć pewien próg (obecnie za wartość progową przyjmuje się 1%). Oznacza to, że tylko mutacje, które wystąpiły na tyle wcześnie w historii gatunku, iż zdołały w drodze dziedziczenia rozpowszechnić się ponad ową wartość progową uznane zostaną za polimorfizmy - przyp. tłum.

**[3] Próg istotności w GWAS** – każdy skan GWAS to w istocie setki tysięcy, a czasem wręcz miliony, testów statystycznych. Standardowy próg  $\alpha=0.05$  oznacza, że w przypadku 5 testów na 100, dane z naszego badania potwierdzą występowanie asocjacji, która faktycznie (w populacji generalnej) nie ma miejsca. Łatwo wyobrazić sobie ilość „fałszywych” asocjacji w badaniu GWAS, gdyby próg istotności utrzymano na poziomie 0.05. W istocie, w GWAS często za istotne uznaje się asocjacje poniżej progu  $\alpha=0.0000001$ , chociaż zależy to od ilości testowanych SNPów i fenotypów - przyp. tłum.

**[4] Genotypowanie** – określenie w badanym DNA jakie warianty nukleotydów występują w danym locus (miejscu w genomie). - przyp. tłum.

**[5] Sekwencjonowanie DNA** – proces zmierzający do ustalenia kolejności par nukleotydowych w cząsteczce DNA. Sekwencjonowanie fragmentu DNA jest nieporównanie trudniejsze od genotypowania konkretnego locus. - przyp. tłum.

**[6] Chip (macierz DNA)** – zestaw tysięcy oligonukleotydów (bardzo krótkich, ściśle określonych sekwencji DNA) służących jako sondy, które determinują jakie warianty występują w badanej próbce DNA. Każda sonda odpowiada pojedynczemu SNPowi. - Racjonalista.pl

przyp. tłum.

**[7] CNV (copy number variation)** – strukturalna wariacja genomu polegająca na duplikacji lub delecji odcinków genomu o znacznej długości, sięgającej od tysięcy do milionów par zasad. - przyp. tłum.

**[8] Tagging SNP / nierównowaga sprzężeń / HapMap** – Fakt, że polimorfizmy znajdujące się w genomie blisko siebie są często wspólnie dziedziczone pociąga za sobą istotne konsekwencje. Dzięki temu, że niektóre polimorfizmy są ze sobą skorelowane, wiedząc, w jakim wariacie u kogoś występuje dany polimorfizm jesteśmy w stanie statystycznie – bez konieczności dodatkowego genotypowania – określić „wartość” innego polimorfizmu, który pozostaje z nim w związku korelacyjnym. W tym wypadku, zgenotypowany SNP zwany będzie „**tagging SNP**”, natomiast warianty, które zostały za jego pomocą określone – „**tagged SNPs**”. Zjawisko wspólnego występowania niektórych SNPów znane jest jako **nierównowaga sprzężeń**.

Oczywiście, aby móc przewidzieć jeden SNP za pomocą drugiego, niezbędna jest wiedza na temat ich korelacji. Tutaj właśnie objawia się przydatność katalogów wariacji genetycznej, takich jak, najbardziej znany, [Projekt HapMap](#). **HapMap** to powstały dzięki wysiłkom naukowców z wielu krajów, ogólnodostępny zbiór danych na temat m.in. współwystępowania polimorfizmów genetycznych wśród przedstawicieli populacji pochodzących z Ibadan w Nigerii, Tokio w Japonii, Pekinu w Chinach oraz Utah (uczestnicy o rodowodzie wywodzącym się z północnej lub zachodniej Europy) w USA - przyp. tłum.

**Daniel MacArthur**

Australijski badacz zainteresowany genetycznymi podstawami normalnej zmienności i powszechnymi chorobami u ludzi. Píše o genomice ludzkiej oraz przemyśle testowania genetycznego na swojej stronie [Genetic Future](#).

[Pokaż inne teksty autora](#)

(Publikacja: 21-09-2008)

[Oryginał.](http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,6082) (<http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,6082>)

Contents Copyright © 2000-2008 Mariusz Agnosiewicz

Programming Copyright © 2001-2008 Michał Przech

Autorem tej witryny jest Michał Przech, zwany niżej Autorem.

Właścicielem witryny są Mariusz Agnosiewicz oraz Autor.

Żadna część niniejszych opracowań nie może być wykorzystywana w celach komercyjnych, bez uprzedniej pisemnej zgody Właściciela, który zastrzega sobie niniejszym wszelkie prawa, przewidziane

w przepisach szczególnych, oraz zgodnie z prawem cywilnym i handlowym, w szczególności z tytułu praw autorskich, wynalazczych, znaków towarowych do tej witryny i jakiegokolwiek ich części.

Wszystkie strony tego serwisu, wliczając w to strukturę katalogów, skrypty oraz inne programy komputerowe, zostały wytworzone i są administrowane przez Autora.

Stanowią one wyłączną własność Właściciela. Właściciel zastrzega sobie prawo do okresowych modyfikacji zawartości tej witryny oraz opisu niniejszych Praw Autorskich bez uprzedniego powiadomienia. Jeżeli nie akceptujesz tej polityki możesz nie odwiedzać tej witryny i nie korzystać z jej zasobów.

Informacje zawarte na tej witrynie przeznaczone są do użytku prywatnego osób

odwiedzających te strony. Można je pobierać, drukować i przeglądać jedynie w celach informacyjnych, bez czerpania z tego tytułu korzyści finansowych lub pobierania wynagrodzenia w dowolnej formie. Modyfikacja zawartości stron oraz skryptów jest zabroniona. Niniejszym udziela się zgody na swobodne kopiowanie dokumentów serwisu Racjonalista.pl tak w formie elektronicznej, jak i drukowanej, w celach innych niż handlowe, z zachowaniem tej informacji.

Plik PDF, który czytasz, może być rozpowszechniany jedynie w formie oryginalnej, w jakiej występuje na witrynie. **Plik ten nie może być traktowany jako oficjalna lub oryginalna wersja tekstu, jaki zawiera.**

Treść tego zapisu stosuje się do wersji zarówno polsko jak i angielskojęzycznych serwisu pod domenami Racjonalista.pl, TheRationalist.eu.org oraz Neutrum.eu.org.

Wszelkie pytania prosimy kierować do [redakcja@racjonalista.pl](mailto:redakcja@racjonalista.pl)