

**Elämän
tarkoitus on
geenien
karttoitus**

Drosophila melanogaster

Otettiin koe-elukaksi Indiana Universityssä noin 1903

T.H.Morganille se annettiin 1906

Edut: pieni koko ja suuri yksilömäärä, nopea kehitys, halpa eväs

Esimerkiksi **Castlen** navetta: 400 kania, 700 marsua, 500 hiirtä, 1000 rottaa , 400 kyyhkystä, 8 koiraa. Mikä haju! Kauheat rehukustannukset! Kaikille keksittävä nimi!

Ensimmäinen uusi löydös:

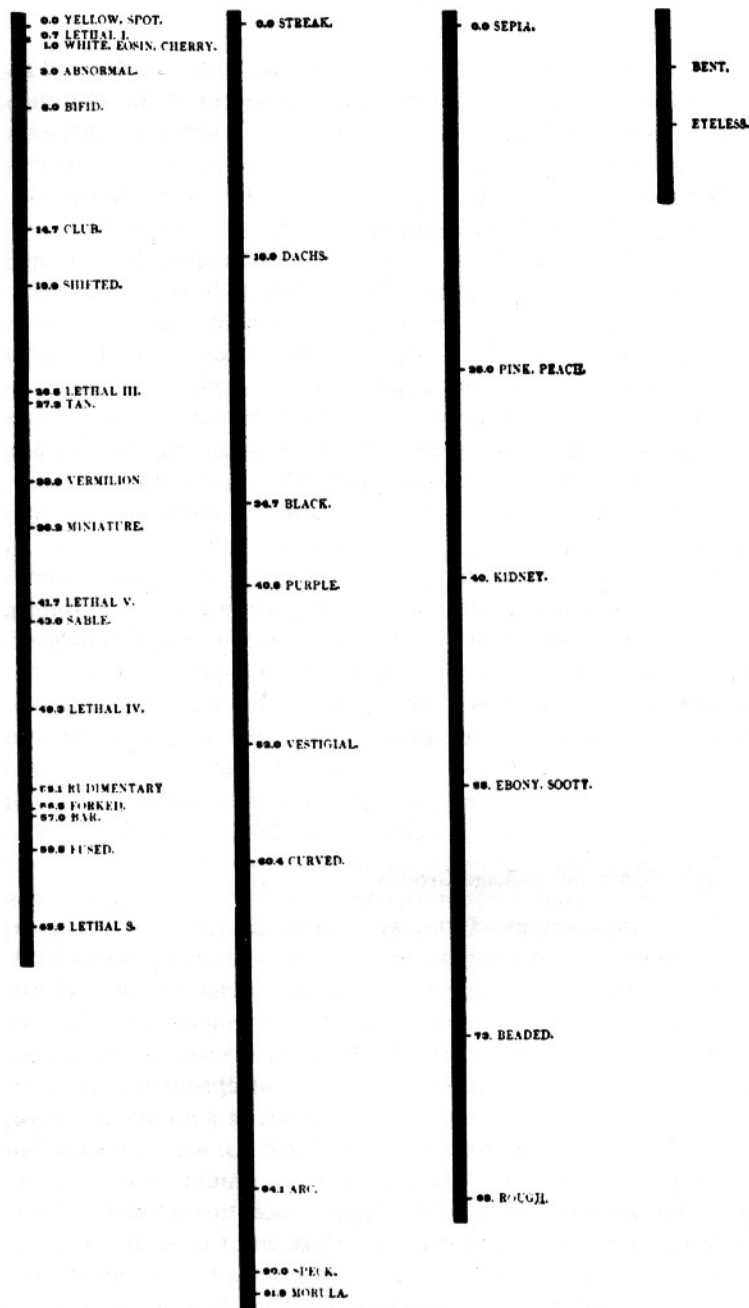
- X-kromosomaalinen periytyminen (*white* -geeni)

Toinen uusi löydös:

- Geenien lineaarinen kytkentä (eli sijainti kromosomeissa)

Kolmas uusi löydös:

- Sylkirauhaskromosomit (jotka mahdollistivat visuaalisen kuvitelman)



Morganin, Bridgesin, Sturtevantin
ja Mullerin geenikartta vuodelta
1915. Kartta oli kirjassa

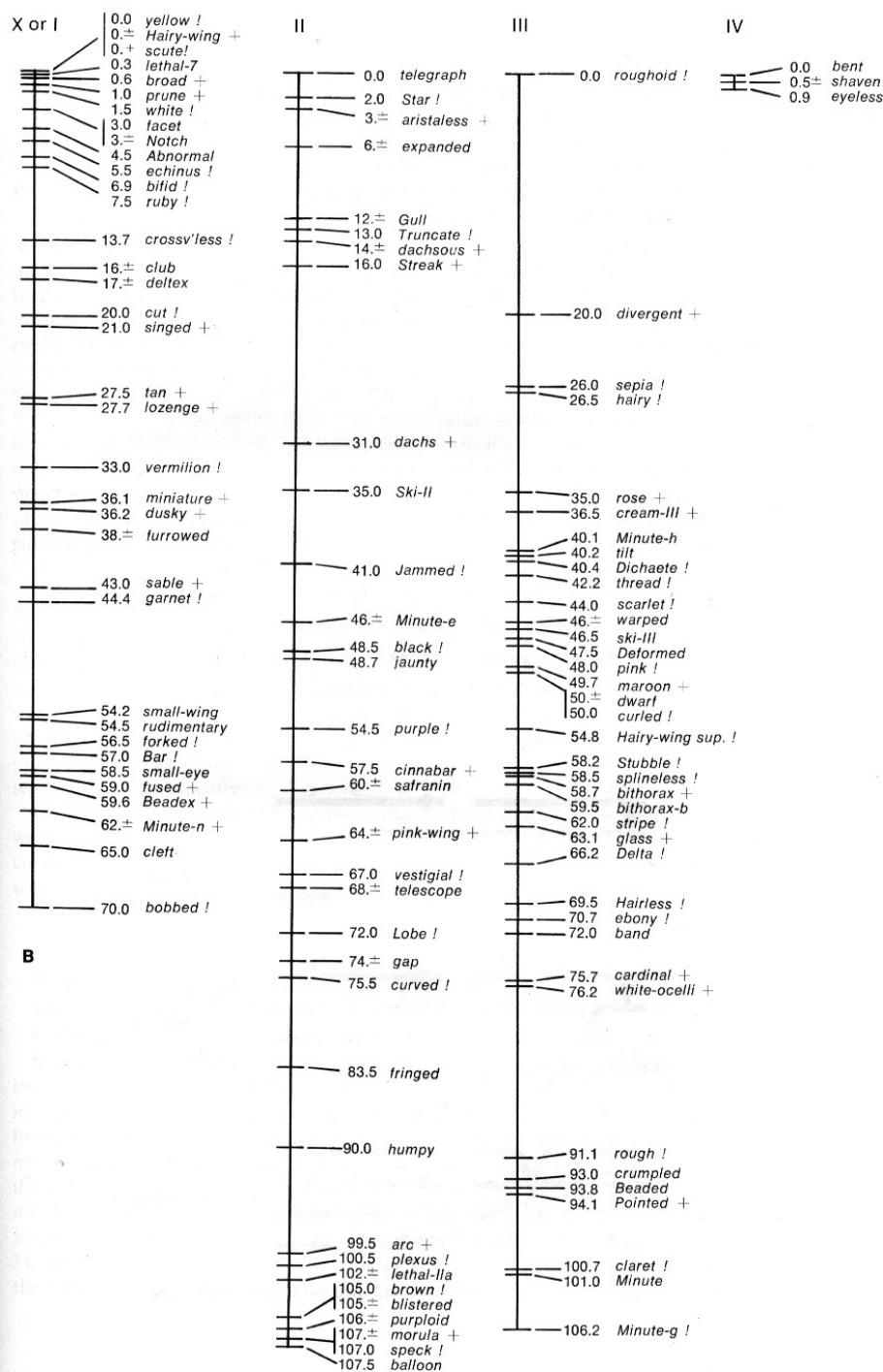
Mechanism of Mendelian Heredity,
joka oli epookkia luova: genetiikan
perusta oli laskettu

Tämän jälkeen oppikirjoihin
ilmestyi aina vuoteen 1953 asti
vain uusia geenejä, lajeja ja
esimerkkejä, ei juuri uusia tosi-
ideoita

Morganin nobel 1933

Kannattaisi lukea luovutuspuhe!

Figure 3.1 Chromosome maps, 1915. From Morgan et al., *Mechanism of Mendelian Heredity*, p. ii.



Drosophila kytkentäkartta
vuodelta 1973 jostain
oppikirjasta

Vielä tuolloin opiskelijoiden
piti opetella tämä kartta ulkoa
genetiikan approssa

KytKentä ja kartoitus ovat niin keskeisiä asioita, että käymme läpi pari esimerkkiä oikein perusteellisesti.

Nämä ovat yleisesti käytettyjä välikuulustelutärppejä, joka kuuluu siihen kysymysluokkaan, jonka avulla kaikki pääsevät läpi (mikä onkin kurssin tarkoitus)





Heterotsygootti

cn *vg* *bw*



+



Gameetit

	<i>cn</i>	<i>vg</i>	<i>bw</i>
	+	+	+
	<i>cn</i>	+	+
	+	<i>vg</i>	<i>bw</i>
	<i>cn</i>	<i>vg</i>	+
	+	+	<i>bw</i>
	<i>cn</i>	+	<i>bw</i>
	+	<i>vg</i>	+



B-ryhmä

	1	2	3	4	5	6 yhteensä	
+ + +	79	97	134	109	42	78	539
cn vg bw	48	34	50	23	38	27	220
cn + +	28	21	25	16	5	10	105
+ vg +	2	4	3	0	9	1	19
+ + bw	55	43	64	43	38	48	291
+ vg bw	8	5	7	7	10	6	43
cn + bw	4	1	3	2	0	3	13
cn vg +	34	34	34	22	21	20	165
yhteensä	258	239	320	222	163	193	1395

B-ryhmä

	1	2	3	4	5	6 yhteensä	
+ + +	79	97	134	109	42	78	539
cn vg bw	48	34	50	23	38	27	220
cn + +	28	21	25	16	5	10	105
+ vg +	2	4	3	0	9	1	19
+ + bw	55	43	64	43	38	48	291
+ vg bw	8	5	7	7	10	6	43
cn + bw	4	1	3	2	0	3	13
cn vg +	34	34	34	22	21	20	165
yhteensä	258	239	320	222	163	193	1395

B-ryhmä

	1	2	3	4	5	6 yhteensä	
+	79	97	134	109	42	78	539
cn	48	34	50	23	38	27	220
cn +	28	21	25	16	5	10	105
+	2	4	3	0	9	1	19
+	55	43	64	43	38	48	291
+	8	5	7	7	10	6	43
cn +	4	1	3	2	0	3	13
cn	34	34	34	22	21	20	165
yhteensä	258	239	320	222	163	193	1395

parentaalit välillä cn-vg välillä vg-bw

539

220

105

19

19

291

43

13

13

165

180

488

rf(cn-vg) = 180/1395 0,129032

d 14,9

rf(vg-bw) = 488/1395 0,349821

d 60,1

B-ryhmä

	1	2	3	4	5	6 yhteensä	
+	79	97	134	109	42	78	539
cn	48	34	50	23	38	27	220
cn +	28	21	25	16	5	10	105
+	2	4	3	0	9	1	19
+	55	43	64	43	38	48	291
+	8	5	7	7	10	6	43
cn +	4	1	3	2	0	3	13
cn	34	34	34	22	21	20	165
yhteensä	258	239	320	222	163	193	1395

parentaalit välillä cn-v (välillä vg-bw)

539
220

rf(cn-vg) = 180/1395 0,129032

105

d

14,9

19

19

291

rf(vg-bw) = 488/1395 0,349821

43

13

13

165

d

60,1

180

488

B-ryhmä

	1	2	3	4	5	6 yhteensä	
+++	79	97	134	109	42	78	539
cn vg bw	48	34	50	23	38	27	220
cn ++	28	21	25	16	5	10	105
+ vg +	2	4	3	0	9	1	19
++ bw	55	43	64	43	38	48	291
+ vg bw	8	5	7	7	10	6	43
cn + bw	4	1	3	2	0	3	13
cn vg +	34	34	34	22	21	20	165
yhteensä	258	239	320	222	163	193	1395

parentaalit välillä cn-vg (välillä vg-bw)

539

220

105

19

43

13

180

19

291

13

165

488

rf(cn-vg)

=180/1395

0,129032

d

14,9

rf(vg-bw)

=488/1395

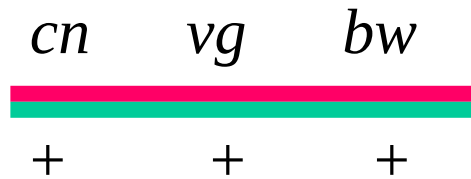
0,349821

d

60,1

Kun geenien etäisyys kasvaa, kasvaa myös
kaksinkertaisten crossing overien mahdollisuus.

Heterotsygootti



Gameetit

<i>cn</i>	<i>vg</i>	<i>bw</i>
<i>cn</i>	<i>vg</i>	<i>bw</i>
+	+	+
<i>cn</i>	+	+
+	<i>vg</i>	<i>bw</i>
<i>cn</i>	<i>vg</i>	+
+	+	<i>bw</i>
<i>cn</i>	+	<i>bw</i>
+	<i>vg</i>	+



vaikka noin

Kun geenien etäisyys kasvaa, kasvaa myös kaksinkertaisten crossing overien mahdollisuus.

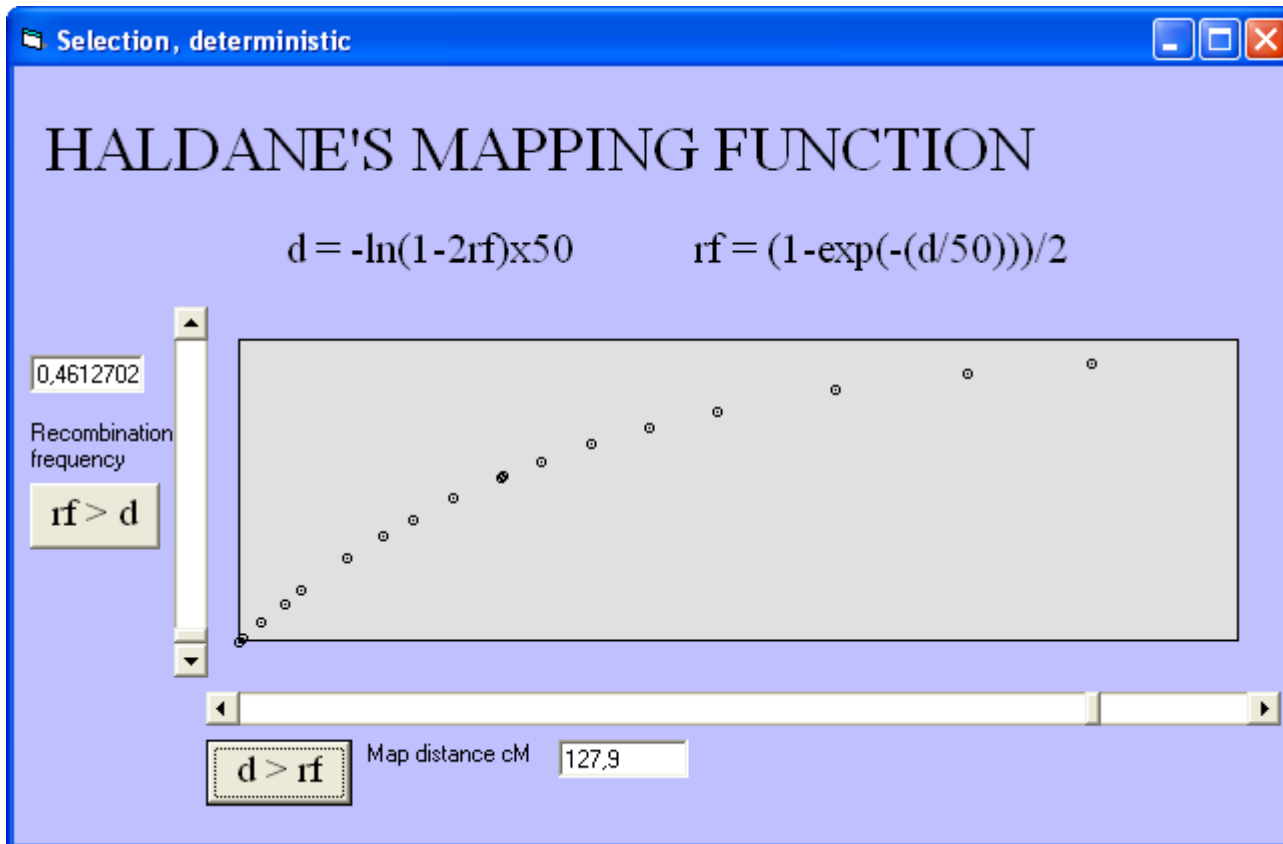
Silloinhan merkkialleelit eivät näytäkään rekombinoituvan. Tätä voidaan kompensoida laskennallisesti

Usein käytetään Haldanen kartoitusfunktioita :

[Ohjelma](#)

$$d = -\ln(1-2rf) \times 50$$

$$rf = (1 - e^{-(d/50)})/2$$



B-ryhmä

	1	2	3	4	5	6 yhteensä	
+	79	97	134	109	42	78	539
cn	48	34	50	23	38	27	220
cn +	28	21	25	16	5	10	105
+	2	4	3	0	9	1	19
+	55	43	64	43	38	48	291
+	8	5	7	7	10	6	43
cn +	4	1	3	2	0	3	13
cn	34	34	34	22	21	20	165
yhteensä	258	239	320	222	163	193	1395

parentaalit välillä cn-vg (välillä vg-bw)

539	
220	
105	
19	19
	291
43	
13	13
	165
180	488

$$rf(cn-vg) = 180/1395 \quad 0,129032$$

$$d \quad 14,9$$

$$rf(vg-bw) = 488/1395 \quad 0,349821$$

$$d \quad 60,1$$

Geenien järjestyksen muutokset ovat
avain fyysiseen geenikarttaan

Muutos kromosomissa
Muutos kytkentäkartassa



Heureka!

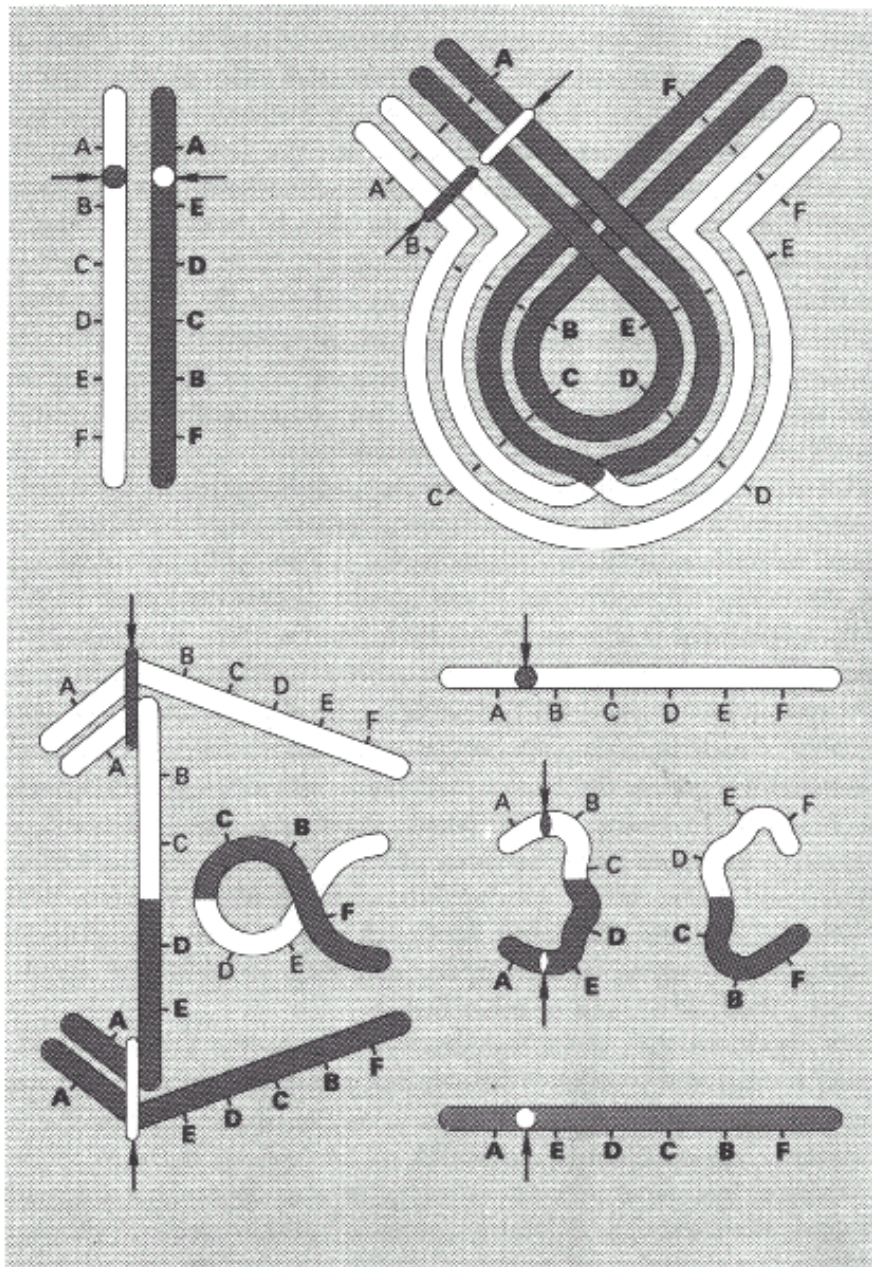


FIGURE 5.5

Crossing over in a heterozygote for a paracentric inversion. The centromeres are marked by arrows.

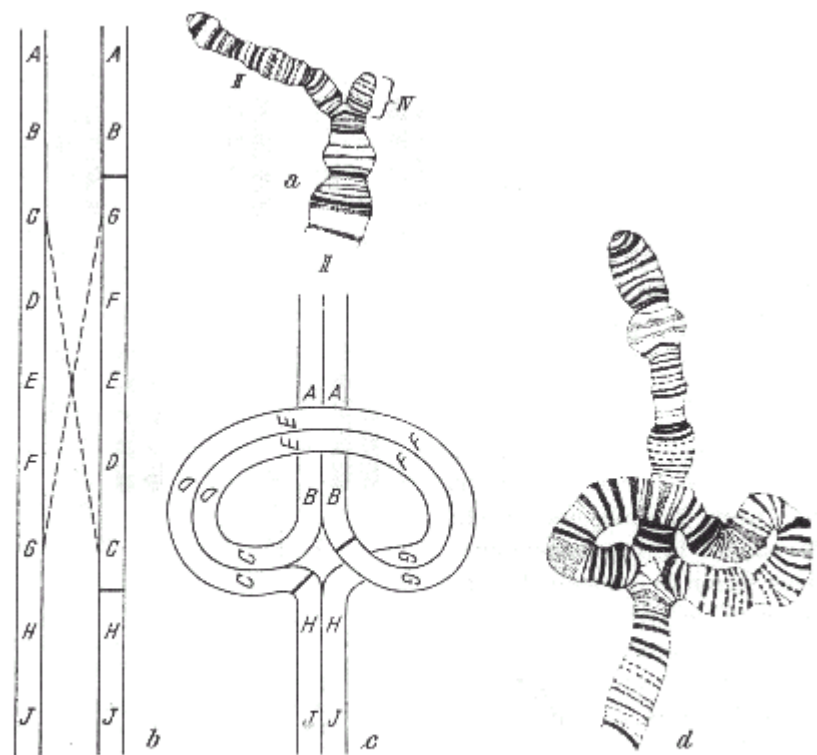


Abb. 86. Chromosomenmutationen von *Drosophila melanogaster*, Riesenchromosomen der Speicheldrüsenkerne. *a* Translokation eines Stücks des IV. Chromosoms an die Stelle eines abgebrochenen Endes des II. Chromosoms in dem Partner eines normalen II. Chromosoms; *b*—*d* Inversion eines Stücks des I. Chromosoms; *b*, *c* Schema der beiden Paarlinge und ihrer Paarung unter Zusammenlagerung der einander entsprechenden Chromomeren; *d* Stück des Chromosoms mit der Inversionschlinge. (Nach Painter)

Inversio, parasentriinen

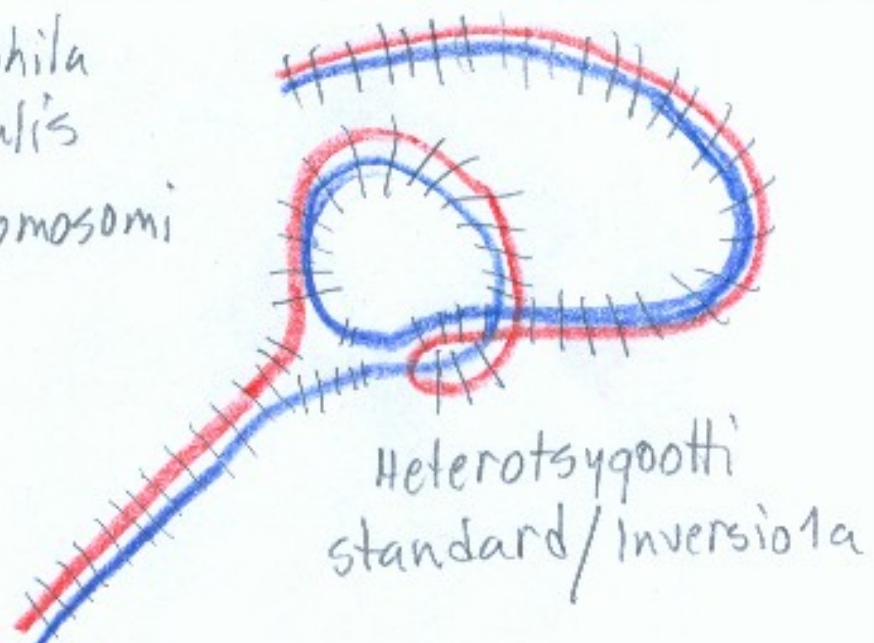
Crossing over gameetteja ei synny, sillä crossing over -juosteissa on 2 tai 0 sentromeeria. Kaikki gameetit toimivia



Drosophila littoralis, X-kromosomi, inversioheterotsygootti



Drosophila
littoralis
 X-kromosomi



v Cv nd ap

⊗ 3 Y0

⊗ Lip39

v	Cv	nd	ap	78	261
+	Cv	nd	ap	45	71
v	+	nd	ap	19	71
+	+	nd	ap	62	127
v	Cv	+	ap	62	
+	Cv	+	ap	34	
v	+	+	ap	26	
+	+	+	ap	72	1
v	Cv	nd	+	84	
+	Cv	nd	+	24	
v	+	nd	+	23	
+	+	nd	+	73	
v	Cv	+	+	87	105
+	Cv	+	+	20	24
v	+	+	+	43	142
+	+	+	+	98	323

850

1125

Drosophila littoralis

v *vermilion* silmä punainen (ruskea puuttuu)

Cv *Crossveinless* poikkisuoneton

nd *notched* nyhälaitainen siipi

ap *apricot* silmän punaväri >> keltaisempi

Kaikki markkerit X-kromosomissa

340 +++++ kanta Kaukasukselta

Lip39 +++++ kanta Oulusta

Risteytys (fenotyypimerkinnöin):

(v Cv nd ap x +++) x v Cv nd ap

v Cv nd ap x + + + + + + + +

F2 fenotyypit Standard Inversio 1a

<i>v Cv nd ap</i>	78	261
+ <i>Cv nd ap</i>	45	71
<i>v</i> + <i>nd ap</i>	19	71
+ + <i>nd ap</i>	62	127
<i>v Cv</i> + <i>ap</i>	62	
+ <i>Cv</i> + <i>ap</i>	34	
<i>v</i> + + <i>ap</i>	26	
+ + + <i>ap</i>	72	1
<i>v Cv nd</i> +	84	
+ <i>Cv nd</i> +	24	
<i>v</i> + <i>nd</i> +	23	
+ + <i>nd</i> +	73	
<i>v Cv</i> + +	87	105
+ <i>Cv</i> + +	20	24
<i>v</i> + + +	43	142
+ + + +	98	323
	850	1125

v Cv nd ap

⊗ 3 Y0

⊗ Lip39

v	Cv	nd	ap	78	261
+	Cv	nd	ap	45	71
v	+	nd	ap	19	71
+	+	nd	ap	62	127
v	Cv	+	ap	62	
+	Cv	+	ap	34	
v	+	+	ap	26	
+	+	+	ap	72	1
v	Cv	nd	+	84	
+	Cv	nd	+	24	
v	+	nd	+	23	
+	+	nd	+	73	
v	Cv	+	+	87	105
+	Cv	+	+	20	24
v	+	+	+	43	142
+	+	+	+	98	323

850

1125

45	19	62
19	62	34
34	62	26
26	34	72
24	23	84
23	73	24
20	87	23
43	20	73
234/850	380/850	398/850

↓ v 27.5% Cv 44.7% nd 46.8% ap

71	71	
71	127	
24	105	1
142	24	
308/1125	327/1125	1/1125

↓ v 27.4% Cv 29.1% nd+ap 0.09%
inversio

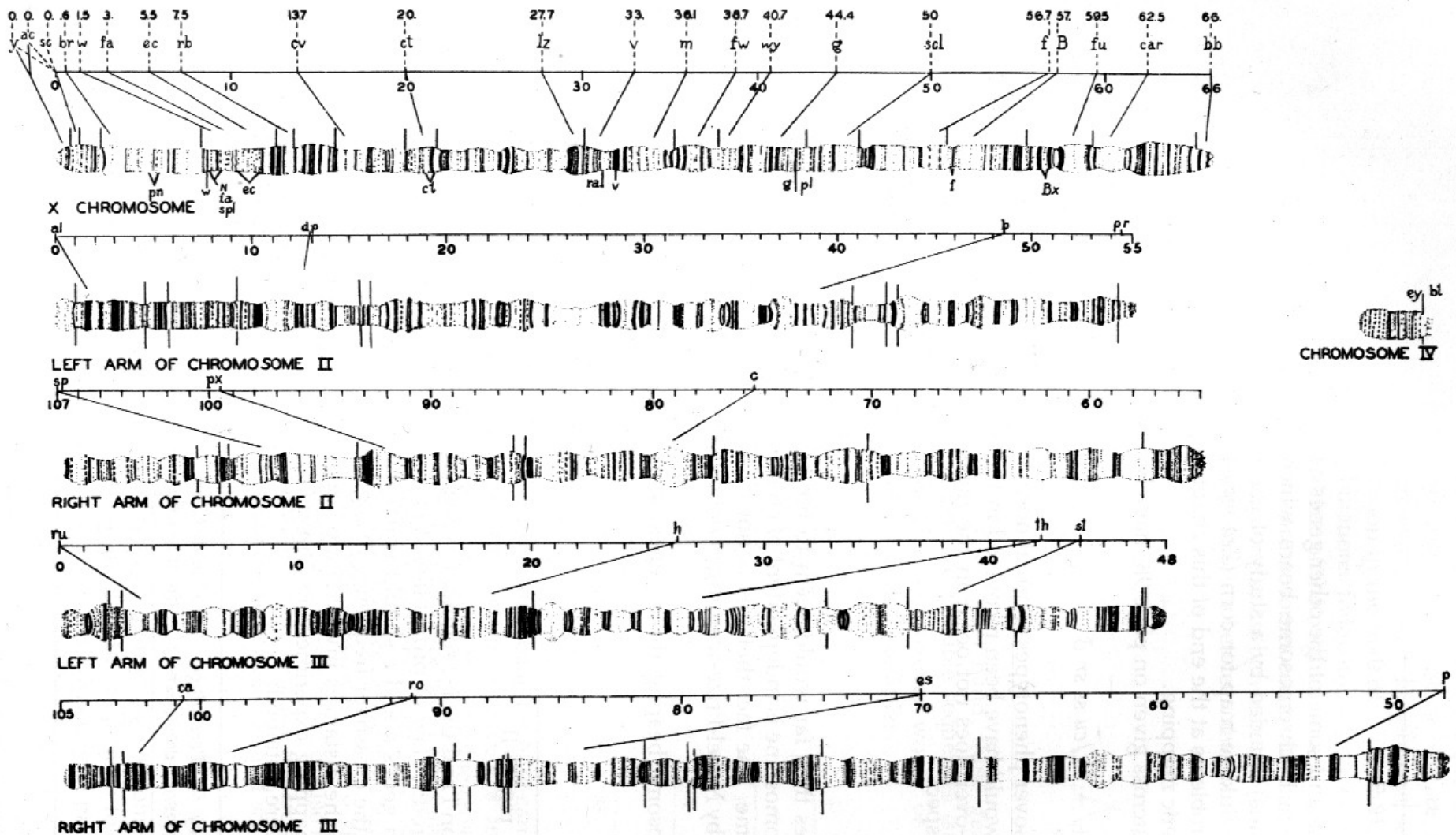


FIGURE 6-4. Comparison of cytologic and genetic maps of the chromosomes of *Drosophila melanogaster*. For each chromosome, the genetic map is above the cytologic. (From T. S. Painter, 1934, used with permission.)

Kyt Kentäkartta ja kromosomi rinnastettuna vuonna 1934

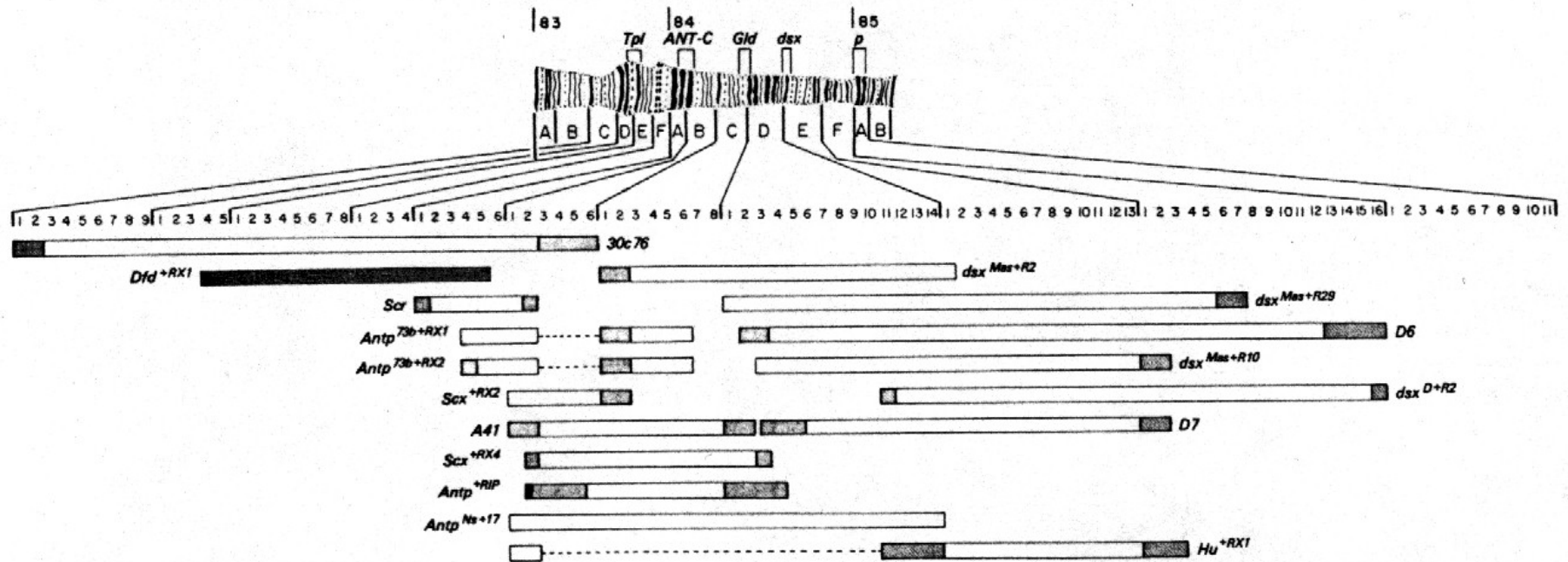
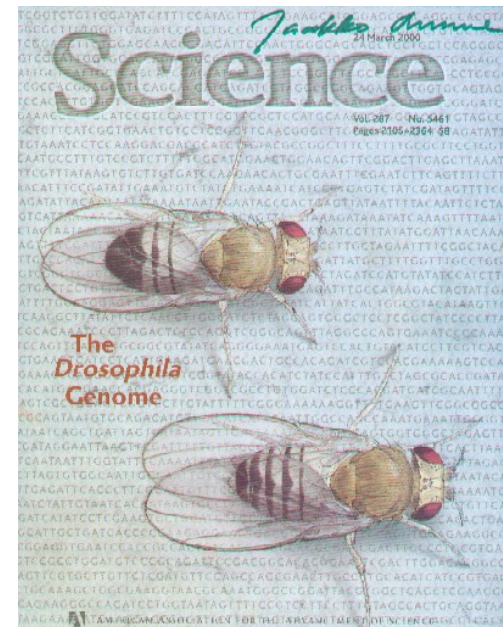


FIGURE 1.—Diagrammatic representation of the 83A-85B region of the right arm of the polytene chromosome map. The open bars below the chromosome show the extent of the deletion used in this study. The complete names and origin of these deletions are given in Table 1. The solid bar shows the extent of a duplication of material transposed to distal 3R that is necessary to rescue *Df(3R)30c76*. This deletion includes the *Triplo-lethal* (*Tpl*) locus and therefore is normally lethal in heterozygotes. The dashed lines connecting two deficiency regions indicate that the chromosomal material between the two deleted areas is present. In all three cases these deletions were induced on inversion-bearing chromosomes, so that the deleted material is actually contiguous in the deficiency bearing chromosome. The shaded areas at the end of the deletion bars indicate ambiguity in the endpoints of the various deletions. The loci indicated above the chromosome are *Tpl*, *Triplo-lethal*; *ANT-C*, Antennapedia complex; *Gld*, glucose dehydrogenase; *dsx*, doublesex; *p*, pink.

Kartoitusta vietiin äärimmäiseen tarkkuuteen mm. tällä *defisiensi*-kartoituksella. Kromosomissa on *aukkoja*, joita voidaan ylläpitää heterotsygoottisena. Terve kromosomin kohta *komplementoi* resessiivisen mutantin, aukko ei. Kamala homma! (1986, Genetics 114:111)

Kartoitus sylkirauhaskromosomin juoviin ei loppujen lopuksi tuottanut mitään selvyyttä geenien olemukseen tai toimintaan. Hyvä apuväline se oli, mutta vieläköän ei ymmärretä, mitä sylkirauhaskromosomien juovat oikein esittää. Aika kumma juttu.

Kartoitusideologia kuitenkin jatkui GENOMI-hankkeena, joka valmistui vuonna 2000



Genomihankkeessa on kartoitettu DNA-sekvenssin tasolla koko *Drosophila melanogasterin* geenistö, noin 120 miljoonaa nukleotidiparia. 60 megaa heterokromatiinia on lukematta

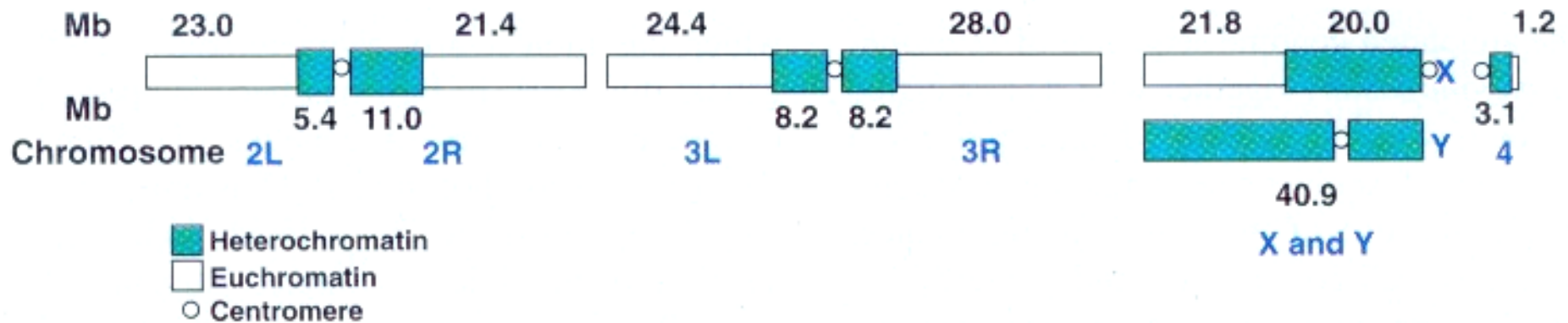


Fig. 1. Mitotic chromosomes of *D. melanogaster*, showing euchromatic regions, heterochromatic regions, and centromeres. Arms of the autosomes are designated 2L, 2R, 3L, 3R, and 4. The euchromatic length in megabases is derived from the sequence analysis. The heterochromatic lengths are estimated from direct measurements of mitotic chromosome lengths (67). The heterochromatic block of the X chromosome is polymorphic among stocks and varies from one-third to one-half of the length of the mitotic chromosome. The Y chromosome is nearly entirely heterochromatic.

Geenikarttaa ei enää voikaan lukea ilman tietokonetta,
mutta ei onneksi tarvitsekaan

bw brown 2-104.5. Silmänvärimutantti, punainen pigmentti puuttuu. *bw* blokkaa guaniinin ja xantiinin **kuljetuksen** (pteridiinien prekursorit). Geeni on kloonattu ja sekvensoitu. *bw* geenin tuottama proteiini muistuttaa *w*-geenin tuottamaa, joka myös vaikuttaa aineiden aktiiviseen transporttiin. Hyvin paljon **alleeleita** tunnetaan.

cn cinnabar. 2-57.5 Silmä kirkkaanpunainen (kuin *v vermillion* tai *st scarlet*), pistesilmät värittömät. Hydroxykynureniini-3-hydroksylaasi. Mutaatio estää ruskean väriaineen (ommokromien) **synteesin**. Lukuisia alleeleita.

rb ruby 1-7.5. Silmänväri rubiininpunainen, valkoinen *w^a*:n kanssa (siis *white*-lokuksen *apricot*-alleelin kanssa).

se sepia 3-26.0. Silmä nuorena ensin ruskea ja lopulta musta. PDA-syntetaasin struktuurigeeni, joka katalysoi 6-pyruvyl-tetrahydropteriinin konversion 2-amino-4-oxo-6-acety-7,8-dihydro-3H,9H[4,5,6]-[1,4]diazepineksi (=PDA), josta kärpässilmän punaiset pigmentit saadaan. Ylimäärin keltaista pigmenttiä sepiapteriiniä syntyy kyllä.

st scarlet 3-44.0 Kirkkaanpunaiset silmät, jotka tummenee vanhetessa. Ommokromit puuttuvat, vikaa on **transportissa**. Kts *w ja bw*.

v vermilion 1-33.0. Silmä tälläkin kirkkaanpunainen ja ruskea pigmentti siis puuttuu. Entsyymi tryptofaanioksidaasi (eli tryptofaanipyrrolaasi): katalysoi tryptofaanin N-formylkynureniiniksi.

w white 1-1.5. Melkein ensimmäinen *Drosophila*-mutantti, joka löydettiin. Silmä on kokonaan vailla pigmenttejä. Entsyymi lienee membraaniin assosioitunut ATP:tä sitova **transporttproteiini**, jonka työalaa olisi sekä punaisten että ruskeiden pigmenttien esiasteiden kuljetus (vrt. *bw*). Viabiliteetti ja fertiliteetti normaaleita. Miedompiakin alleeleita on. *white* -kärpäset ovat positiivisesti fototaktisia, mutta niiden optomotorinen vaste on olematon (= sokeita). Geeni on kloonattu moneen kertaan. Aminhappoyhtäläisyyksiä löytyy *bw* -geenin ja *st*-geenin kanssa.

w^a *white-apricot* 1-1.5. *white*-lokuksen alleeli joka ei aiheuta pigmenttien täydellistä puuttumista, vain haalistumista.

vg *vestigial* 2R -67.0. Siivet vialliset (tynkäsiipinen).

Eri alleelit aiheuttavat eriasteisia vikoja, lievästä siiven kupruisuudesta täydelliseen puuttumiseen. Monet alleelit ovat letaaleja, monet naarassteriilejä. Myös muissa elimissä kuin siivessä näkyy vikoja, kun tarkemmin katsotaan.

Kaikki nuo asiat saa selville, jos/kun klikkailee yllä merkityn linkin alihakemistoja.

Kun kaikki *Drosophila* geenit tunnetaan ja niiden järjestys on tiedossa, mitä siitä hyödytään?

No, työn pohjalta opittiin ymmärtämään eliöitä yleensä. Hyvin suuri osa *Drosophila* -mallin ominaisuuksista toteutuu myös ihmisessä. Geenien sijainti ja kromosomit tosin ovat hiukan muuttuneet yhteisestä esivanhemmasta edettäessä, mutta kromosomeja ne silti vielä ovat molemmilla, geenit ovat suhteellisen konservatiivisesti kytkentäryhminä eikä blokkien periytymisessä ole mitään oleellisia eroja.

Drosophila melanogaster on siis **MALLIORGANISMI**

Muita merkittäviä malliorganismeja ovat *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, *Danio rerio*, *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*

v Cv nd ap
 ③ 40

⑧ Lip 39

v Cv cx ap
 inv ③ 40

⑧ Lip 39

v	Cv	nd	ap	78	261
+	Cv	nd	ap	45	71
v	+	nd	ap	19	71
+	+	nd	ap	62	127
v	Cv	+	ap	62	
+	Cv	+	ap	34	
v	+	+	ap	26	
+	+	+	ap	72	1
v	Cv	nd	+	84	
+	Cv	nd	+	24	
v	+	nd	+	23	
+	+	nd	+	73	
v	Cv	+	+	87	105
+	Cv	+	+	20	24
v	+	+	+	43	142
+	+	+	+	98	323

850

1125

v	Cv	cx	ap	125	3	50
+	Cv	cx	ap	43	2	11
v	+	cx	ap	19	2	
+	+	cx	ap	43	8	
v	Cv	+	ap		10	
+	Cv	+	ap		1	
v	+	+	ap		6	29
+	+	+	ap	1	17	69
v	Cv	cx	+	6	22	
+	Cv	cx	+	2	7	
v	+	cx	+	1	3	
+	+	cx	+	5	19	
v	Cv	+	+	50	25	
+	Cv	+	+	5	2	
v	+	+	+	78	6	39
+	+	+	+	225	24	88

603

157