Podstawy genetyki I

Podstawowe pojęcia i genetyka klasyczna

Wykładowcy

- prof. dr hab. Paweł Golik – Instytut Genetyki i Biotechnologii
  - podstawy genetyki, genetyka klasyczna, genetyka człowieka
- prof. dr hab. Dariusz Bartosik – Instytut Mikrobiologii
  - Biologia molekularna i genetyka *Prokaryota*
- dr hab. Marta Koblowska – Instytut Biologii Eksperymentalnej Roślin
  - Biologia molekularna i genetyka *Eukaryota*

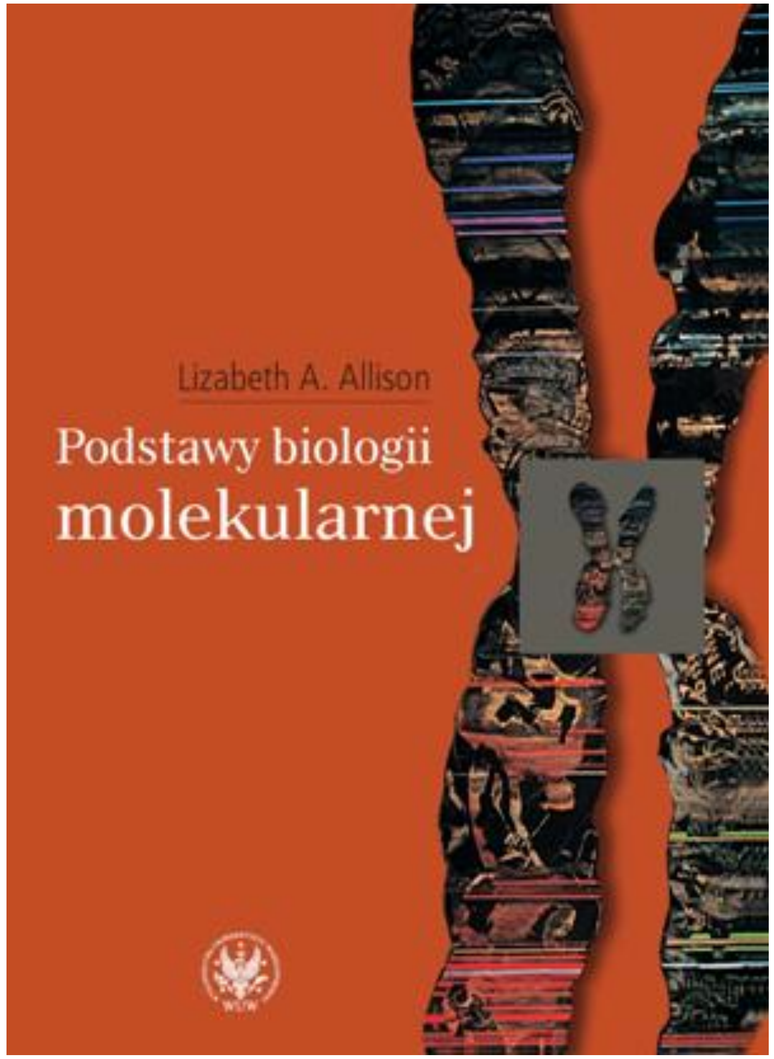
Informacje

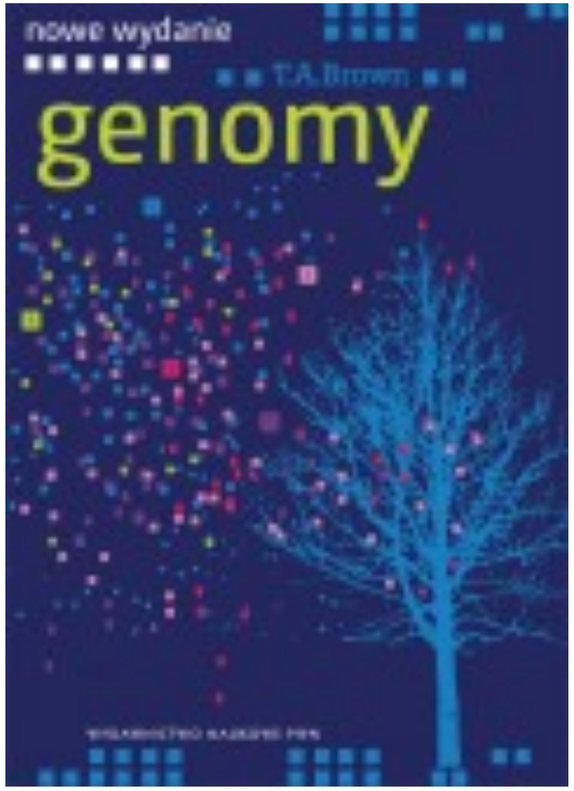
- http://www.igib.uw.edu.pl/

- ~~http://wiki.biol.uw.edu.pl/~~

Podręczniki

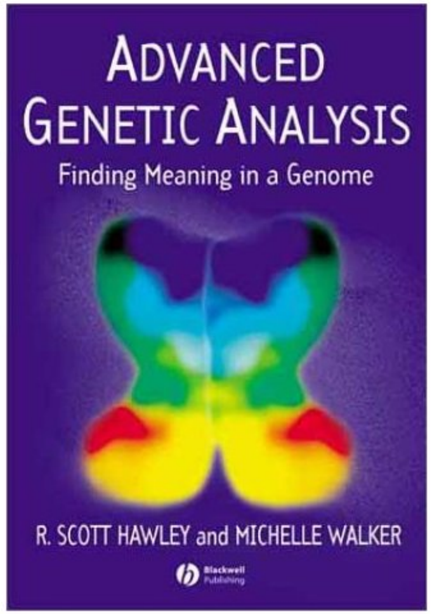
- “Podstawy biologii molekularnej” L.A. Allison
- “Genomy” TA Brown, wyd. 3 lub 4

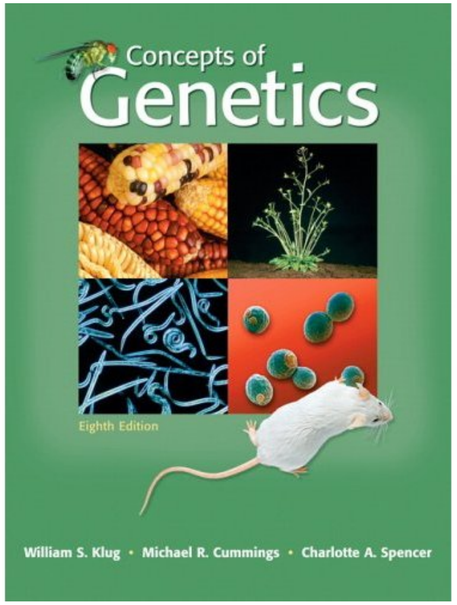


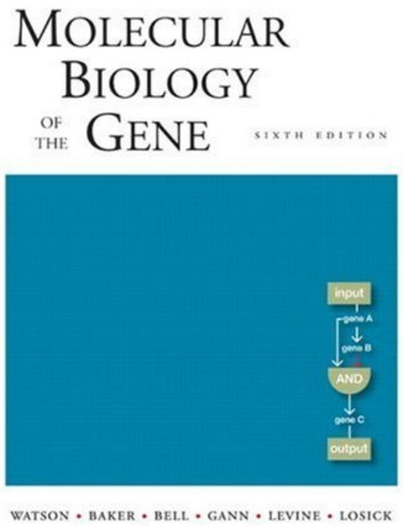


Podręczniki dodatkowe

- “Advanced Genetic Analysis: Finding Meaning In A Genome” RS Hawley, MY Walker
- “Concepts of Genetics” WS Klug, MR Cummings, C Spencer, wyd 8 lub późniejsze
- “Molecular biology of the gene” JD Watson i wsp., wyd. 6 lub późniejsze







Czym jest genetyka?

- Badanie mechanizmów dziedziczenia i powstawania dziedzicznej zmienności
  - Mechanizmy dziedziczenia i kodowania cech fenotypowych
  - Molekularne mechanizmy działania genów
  - Współdziałanie genów w tworzeniu fenotypu (interakcje genetyczne)
  - Naturalna i sztuczna zmienność genetyczna

Najważniejsze pojęcia

- **Fenotyp**
  - Wszystko, co widzimy, zbiór obserwowalnych cech organizmu
- **Genotyp**
  - Dziedziczna informacja zapisana w materiale genetycznym specyficzna dla każdego osobnika

Najważniejsze pytanie - istota genetyki

- **Jak genotyp determinuje fenotyp?**
  - Jak przewidywać fenotyp na podstawie genotypu?
  - Na ile nasz fenotyp jest zdeterminowany przez genotyp?

- Fenotyp = genotyp + środowisko (+ przypadek)
- Zmienność genotypu a zmienność fenotypu

Czym jest genetyka?

- Genetyka “klasyczna” i “molekularna”
  - Badanie dziedziczenia określonych cech i ich zestawów (klasyczne)
  - Biologia molekularna genu
  - We współczesnej genetyce podział ten uległ zatarciu – istotne są stawiane pytania, a nie stosowane metody.

Dwa oblicza genetyki

- Pytania o mechanizmy dziedziczenia i funkcjonowania genów
  - Genetyka *sensu stricto*
- Wykorzystanie wiedzy o funkcjonowaniu genów do badania wszelkich procesów biologicznych (biologia molekularna)
  - Ogromna część biochemii, biologii komórki
  - Znaczna część neurobiologii, fizjologii
  - Medycyna
  - Ekologia
  - Archeologia

Podstawowe narzędzie genetyki

- Mutacje
  - zmiany w genotypie, uzyskiwane losowo lub w sposób ukierunkowany
  - naturalne lub indukowane (podział umowny)
- Fenotyp mutacji w genie pozwala na badanie funkcji tego genu
- Jak zmiana w genotypie wpływa na zmianę w fenotypie?

Podstawowe pojęcia

- **Informacja genetyczna**

  Przekazywana z podziałem komórki informacja umożliwiająca odtworzenie całej struktury komórkowej.

- **Materiał genetyczny**

  Nośnik fizyczny informacji genetycznej. W komórkach jest nim DNA.

- **Kod genetyczny**

  Mechanizm przełożenia informacji genetycznej zapisanej w sekwencjach DNA i RNA na sekwencję aminokwasową białka. Zasadniczo taki sam u wszystkich organizmów żywych.

Mylenie pojęć

WIADOMOŚCI24.pl
Największy serwis dziennikarstwa obywatelskiego

Wydarzenia | Kultura | Cywilizacja | Styl życia | Sport | Portfel | Moje Trzy Grosze | Sklepy | Wpisz szul

Lokalne | Ludzie | Media | Polityka | Przegląd prasy | Depesze agencyjne | English zone | Naoczny świadek

Wiadomości24 > Wydarzenia > Depesze agencyjne > **Naukowcy odczytali kod genetyczny domowej myszy**

Depesze agencyjne PRZEŚLIJ INNYM A A Wyślij Drukuj

IAR

Naukowcy odczytali kod genetyczny domowej myszy

IAR | 2009-05-27 10:33, aktualizacja: 2009-05-27 10:33:17

0 0 269 **myszy | mysz domowa | kod genetyczny | nauka | DNA | medycyna**

Naukowcy odczytali kod genetyczny domowej myszy. Zsekwencjonowanie genomu, które zajęło międzynarodowym ekspertom dziesięć lat, może być przełomowe dla leczenia groźnych chorób u człowieka.

RMF24

Szukaj w serwisie... sz

Wersja mobilna | Pogoda | **Warszawa** | zmień | po południu -2°C,1001 hPa | wieczorem -3°C,1000 h

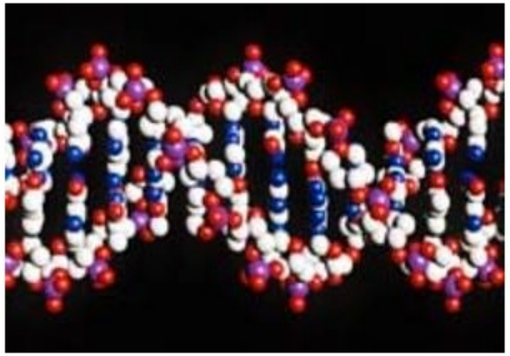
Start | Fakty | Ekonomia | Sport | Kultura | Nauka | Opinie | Raporty | W

NAUKA Rozmiar tekstu: A A A

Kod genetyczny człowieka rozszyfrowany

Poniedziałek, 14 kwietnia 2003 (21:45)

Zespół naukowców z sześciu krajów świata: Stanów Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Chin, Francji, Niemiec i Japonii zakończył właśnie jeden z najbardziej ambitnych programów badawczych w dziejach świata. Chodzi o rozszyfrowanie kodu genetycznego człowieka, czyli instrukcji, w której zapisano to jak wyglądamy, jak funkcjonujemy, na co chorujemy.

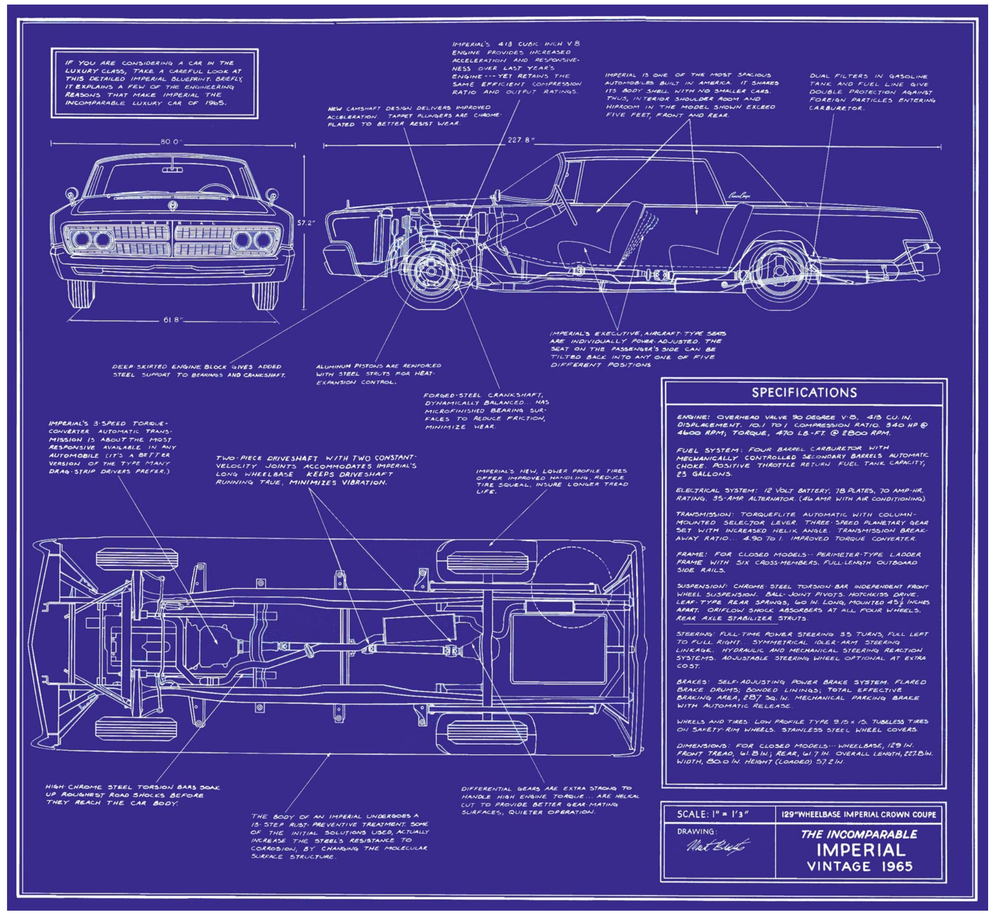


Przed trzema laty dwie konkurujące ze sobą grupy badawcze opublikowały zaledwie szkice do tej mapy życia, teraz na nią naniesiono poprawki. Ta mapa, czyli genom zawiera ponad trzy miliony par ściśle określonych związków chemicznych, tworzących od 35 do 40 tysięcy genów. Te z kolei są odpowiedzialne za produkcję 10-krotnie wyższej liczby białek, czyli podstawowych cegiełek z których zbudowany jest każdy żywy organizm.

Zdaniem naukowców to wstęp do prawdziwej rewolucji nauk biomedycznych i przede wszystkim zapowiedź szybkiego postępu medycyny. Znajomość genomu umożliwi skuteczne przewidywanie zachorowań na niektóre choroby i podjęcie odpowiednio wcześnie działań profilaktycznych.

Informacja w biologii - dlaczego genetyka jest trudna

“blueprint”



Szarlotka

opis:

Bardzo smaczne i łatwe w przygotowaniu ciasto

składniki:

- cukier 0,5 szklanki
- jabłka 1 kg
- białka 5 sztuk średnich
- żółtka 5 sztuk średnich
- mąka 3 szklanki
- cynamon 1 wedlug gustu
- margaryna 1 szt
- proszek do pieczenia 2 łyżeczki

sposób przyrządzenia:

Mąkę, margarynę, cukier, proszek do pieczenia i żółtka zagnieść na pół kruche ciasto. Jabłka zetrzeć, odcisnąć sok, posłodzić do smaku i dodać cynamonu. Połowa ciasta wylepić średnią blachę uprzednio posmarowana tłuszczem i obsypana mąką. Na to wyłożyć jabłka a na jabłka ubite białka. Resztę ciasta zetrzeć na tarce posypując białka. Piec 40 min posypać cynamonem.

Drukuj przepis

Ocena przepisu

Wyświetlenia: 5543

Ile porcji: 11

Łączny czas przyrządzenia:
Czas przygotowania: 30 min

martyna1718

Data dodania: 2007-08-29
Zgłoś naruszenie przepisu

zdjęcia:

Dodane przez dorota20w
(2009-01-08)
szarlotka

Zgłoś naruszenie
Więcej zdjęć
Dodaj zdjęcie

Informacja genetyczna nie jest gotowym opisem czy schematem, jest przepisem

Podstawowe pojęcia

- **Gen**
  - Podstawowa jednostka dziedziczności
    - “Jeden gen, jedna cecha”?
    - “Jeden gen, jeden enzym”?
    - “Jeden gen, jeden produkt molekularny (białko/RNA)”?
- **Allel**
  - Konkretny wariant danego genu

Podstawowe pojęcia

- **Genom**
  - Całokształt informacji genetycznej organizmu
  - Zawiera geny, obszary regulatorowe, obszary niekodujące funkcjonalne i niefunkcjonalne
- Transkryptom, proteom, metabolom interaktom (i inne “–omy”)

Genomika, biologia systemów

- **Genomika** – badanie na skale całych genomów zjawisk, którymi na poziomie pojedynczych genów i procesów zajmuje się genetyka i biologia molekularna

- **Biologia systemów** – m. in. badanie interakcji (w tym genetycznych) na skalę całych systemów biologicznych, opis teoretyczny systemów biologicznych

Historia wiedzy o dziedziczeniu

- Od dawna ludzie wiedzieli, że:
  - dzieci są podobne do rodziców
  - potomstwo osobników danego gatunku należy do tego gatunku
- Od początków cywilizacji ludzie stosowali wiedzę o dziedziczeniu
  - tzw. “wiedza milcząca (*tacit knowledge*)” - wykorzystywana w codziennych działaniach, ale nie sformalizowana i trudna do wyartykułowania
  - w genetyce wiedza milcząca wyprzedziła wiedzę formalną o tysiące lat!

Dobór sztuczny

- Znany od tysięcy lat
  - pies: ~20 000 lat
  - rośliny uprawne ~10 000 lat
- Wspomaganie przez sztuczne zapłodnienie (1000 lat p.n.e. - daktyle)

Choroby dziedziczne

- Znane od dawna
  - Talmud, Yebamoth 64b - jeżeli pierwszych dwóch synów kobiety umrze po obrzezaniu, nie może poddać obrzezaniu kolejnych synów - hemofilia
  - Abu al-Qasim Al-Zahrawi (Abulcasis, 936-1013) - opis hemofilii i jej dziedziczenia

Choroby dziedziczne - mukowiscydoza

- Znana od średniowiecza
- *Nieszczęsne dziecko, które pocałowane w czoło zostawia na ustach słony smak. Jest nawiedzone przez złe duchy i wkrótce umrze* (przysłowie średniowieczne)
- *“Dziecko, którego pocałowane czoło ma słony smak wkrótce umrze”:* z niemiecko-szwajcarskiej piosenki dziecięcej, za *Alemannisches Kinderlied und Kinderspiel aus der Schweiz, Lipsk 1857*

280 IV. Ammenbrauch und Zuchtspruch.

Correspondenzsatz. Es ist bey etlichen Christen noch ein Mißbrauch und Aberglaub daß, wann ein Kind geboren, das zugroßen Kopff oder sonsten etwas seltzams an jhme hat, man dasselbig sobald es von der Mutter kombt, soll am ersten auf die bloß Erden vnder ein Banck legen. Puerperium Marianum, Unser Lieben Frawen Kindelbeth, durch Christ. Marianum. Costantz bei Nic. Kalt 1599. p. 38.

Das Neugeborene liegt auf dem Boden, bis sich der Vater erklärt, ob er es leben lassen will oder nicht, dies ist die humi positio infantum. In jenem Fall hebt es der Vater oder läßt es aufheben, wovon die Hebamme ihren Namen hat, die aus gleichem Grunde auch Erdmutter hieß. Grimm, Rechtsalterth. 455.

615) Das Kind stirbt bald wieder, dessen Stirne beim Küssen salzig schmeckt.

Neben den Aussetzling pflegten arme Mütter Salz zu legen zum Zeichen, daß der Fündling noch ungetauft sei. In Frankreich war dies noch 1408 in Brauch. Grimm, Rechtsalterth. 457.

Pierwsze próby opisania dziedziczenia

- Zjawisko dziedziczenia zauważyli i próbowali wyjaśniać klasycy filozofii greckiej

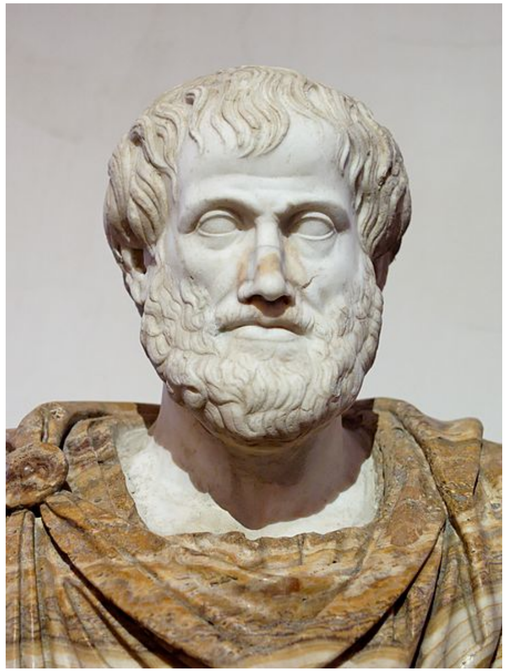
Hipokrates i jego szkoła

- Dziedziczy się fizyczny materiał z poszczególnych narządów
- Elementy z narządów gromadzą się w nasieniu i krwi menstruacyjnej
  - wcześniej uważano, że tylko mężczyzna przekazuje cechy potomstwu
- Dziedziczenie cech nabytych - rozwinięte mięśnie zapaśnika wytworzą wiele “nasion” mięśni w nasieniu

~460 p.n.e - 370 p.n.e

Arystoteles

- Zauważył, że:
  - niepełnosprawny może mieć zdrowe dzieci
  - niektóre cechy (np. siwe włosy czy skłonność do łysienia) objawiają się późno, nie tuż po urodzeniu
  - nie mogą być przekazywane przez materialne “nasiona”
- Dziedziczy się forma nadająca kształt materii
- Dziedziczenie nie ukształtowanej materii, ale “programu”



384 p.n.e - 322 p.n.e

Problemy dawnych teorii dziedziczenia

- Czy oboje rodzice mają wkład w dziedziczenie?
- Jak dochodzi do mieszania się cech?
- Rozwój - dziedziczenie materiału czy programu?
- Dlaczego cechy mogą “przeskakiwać” pokolenia?
- Co jest fizycznym nośnikiem dziedziczności?
  - przez wiele stuleci uważano, że krew - stąd “krewny”, “pokrewieństwo” itp.

Dominacja, recesywność, przeskakiwanie pokoleń

Kuzari (Kitab al Khazari, ”Księga argumentów na korzyść pogardzanej religii”)

“Obserwujemy podobne zjawisko w naturze. Wielu ludzi nie przypomina swych ojców, ale podobni są do dziadków. Nie może więc być wątpliwości, że ta natura i podobieństwo były ukryte u ojca, ale nie były na zewnątrz widoczne…”

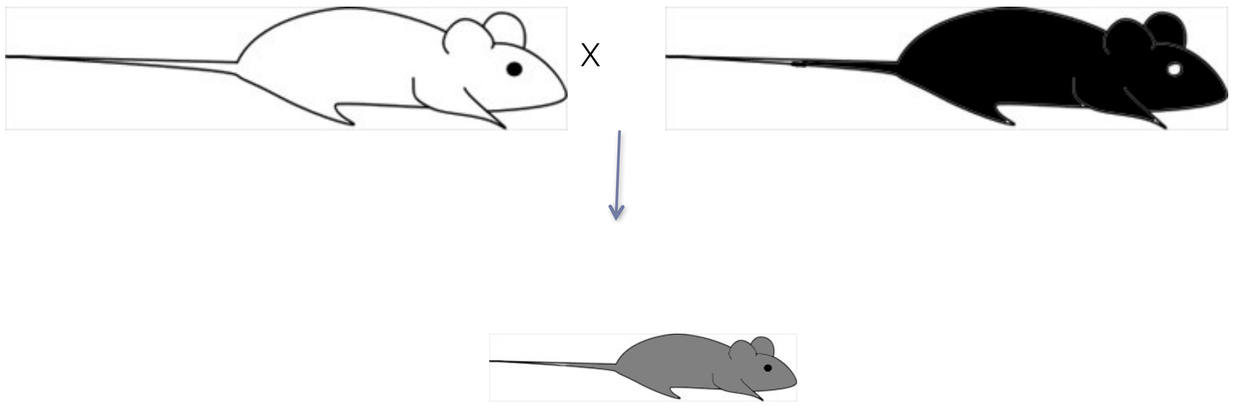
Juda HaLevi (יהודה הלוי)
1075-1141

Hipoteza pangenezy

- Oparta na koncepcjach Hipokratesa
- Uwzględnia teorię komórkową, ale zakłada istnienie cząstek mniejszych od komórek, z których komórki mogą powstawać
- Cząstki - gemmule, wytwarzane przez narządy i przenoszone przez krew do narządów rozrodczych
- Gemmule ojca i matki mieszają się tworząc zarodek
- Możliwe częściowe dziedziczenie cech nabytych

Główne problemy pangenezy

- Dziedziczenie cech nabytych
- Mieszanie się cech
  - pozornie zgodne z obserwacjami (np. kolor skóry człowieka)
  - nie wyjaśnia przeskakiwania pokoleń i wielu wzorów dziedziczenia
  - uniemożliwia ewolucję wg. teorii Darwina!



Tymczasem na Morawach

- Za dziedziczenie każdej cechy odpowiadają wyodrębnione jednostki (geny), które się nie mieszają i nie zmieniają
- Każdy organizm posiada dwie kopie (allele) każdego genu
- Każda gameta wytwarzana przez organizm posiada tylko jeden allel z danej pary alleli genu. Rozdział alleli zachodzi z jednakowym prawdopodobieństwem
- Gdy organizm posiada dwa warianty (allele) danego genu, w fenotypie ujawnia się tylko jeden z nich - **dominacja**

Gregor Mendel
(1822-1884)

I prawo Mendla

- **każda** gameta wytwarzana przez organizm posiada tylko **jeden** allel z danej pary alleli genu
- jest prawdziwe dla genów leżących na autosomach w jądrze
- cechy niemendlowskie - np. DNA organellarne

Mendlowska krzyżówka jednogenowa

P

Wysokie Karłowate

TT x tt

Roślina wysoka produkuje gamety T
Roślina niska produkuje gamety t

F1

Tt x Tt

Roślina F1 to heterozygota, objawia się allel dominujący T
Heterozygoty produkują gamety T oraz t (po 50%)

F2

TT Tt Tt tt

3:1

Stosunek fenotypów 3:1
Stosunek genotypów 1:2:1

W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Metoda kwadratu (szachownicy) Punnetta

Tt x Tt

W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Gamety

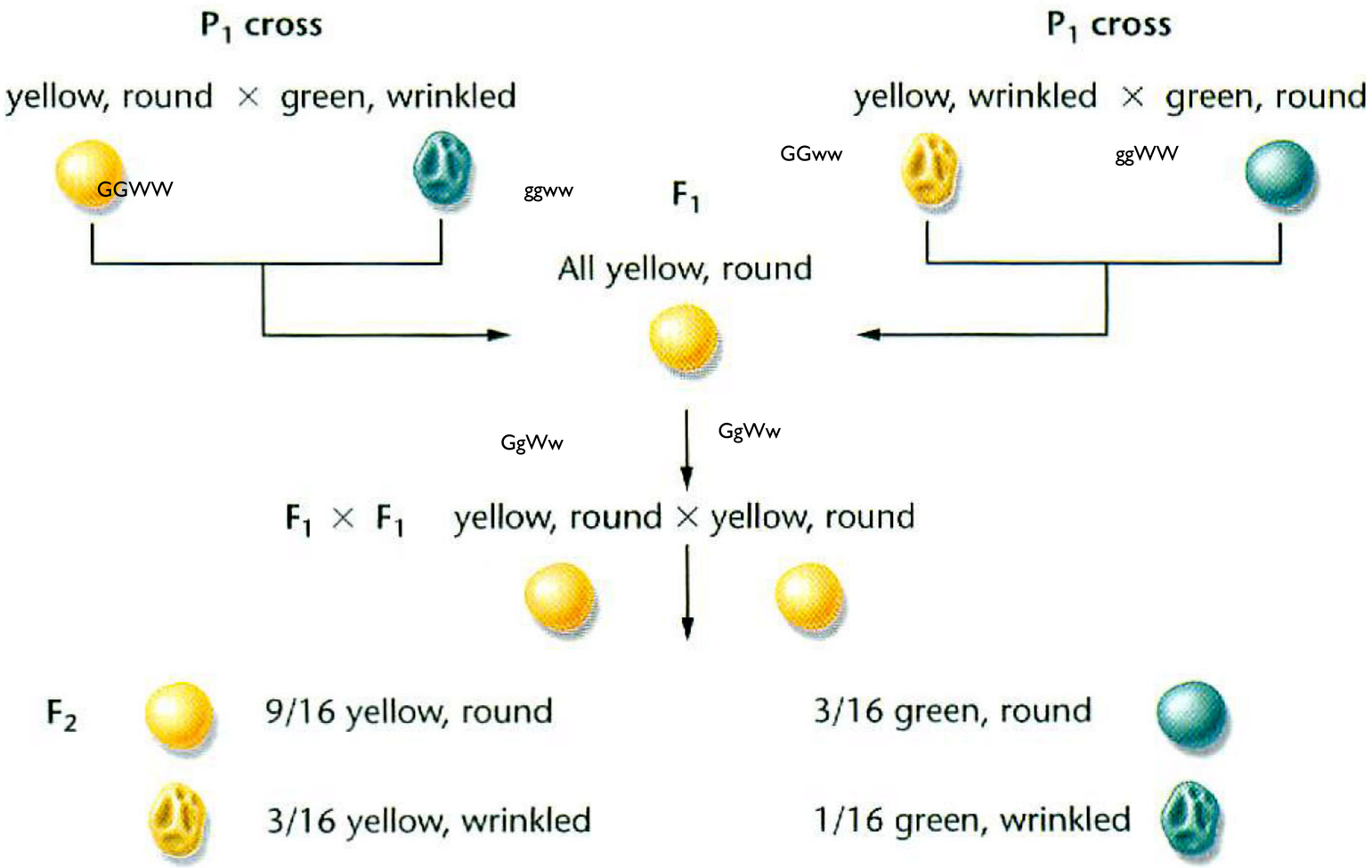
	T	t
T	TT	Tt
t	Tt	tt

II prawo Mendla

- geny należące do jednej pary alleli są dziedziczone **niezależnie** od genów należących do drugiej pary alleli

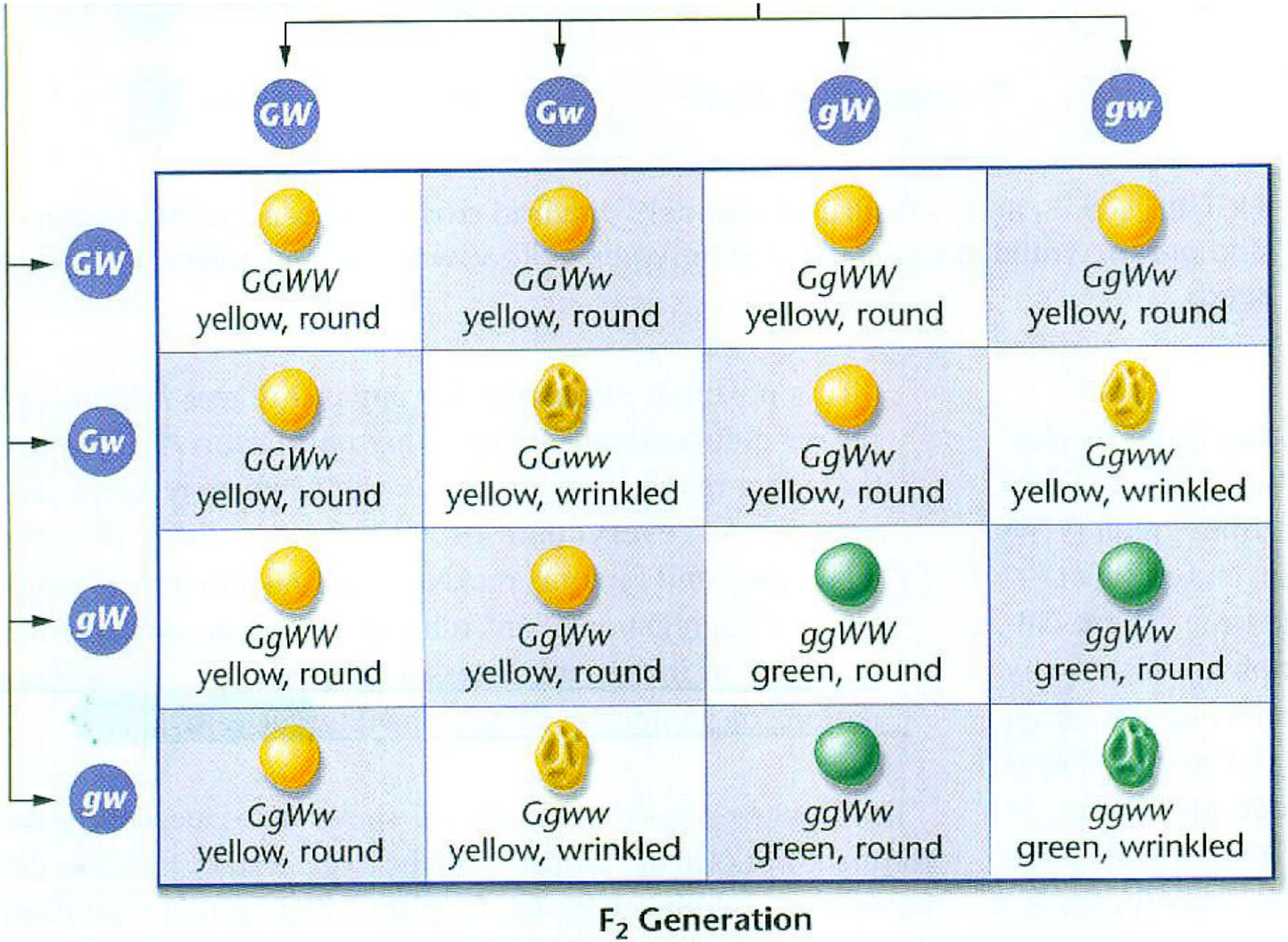
- prawdziwe dla genów spełniających I prawo Mendla i leżących na **różnych** chromosomach, lub dostatecznie **daleko** od siebie

Krzyżówka dwugenowa



W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Krzyżówka dwugenowa: kwadrat Punnetta



9:3:3:1

W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Krzyżówka dwugenowa

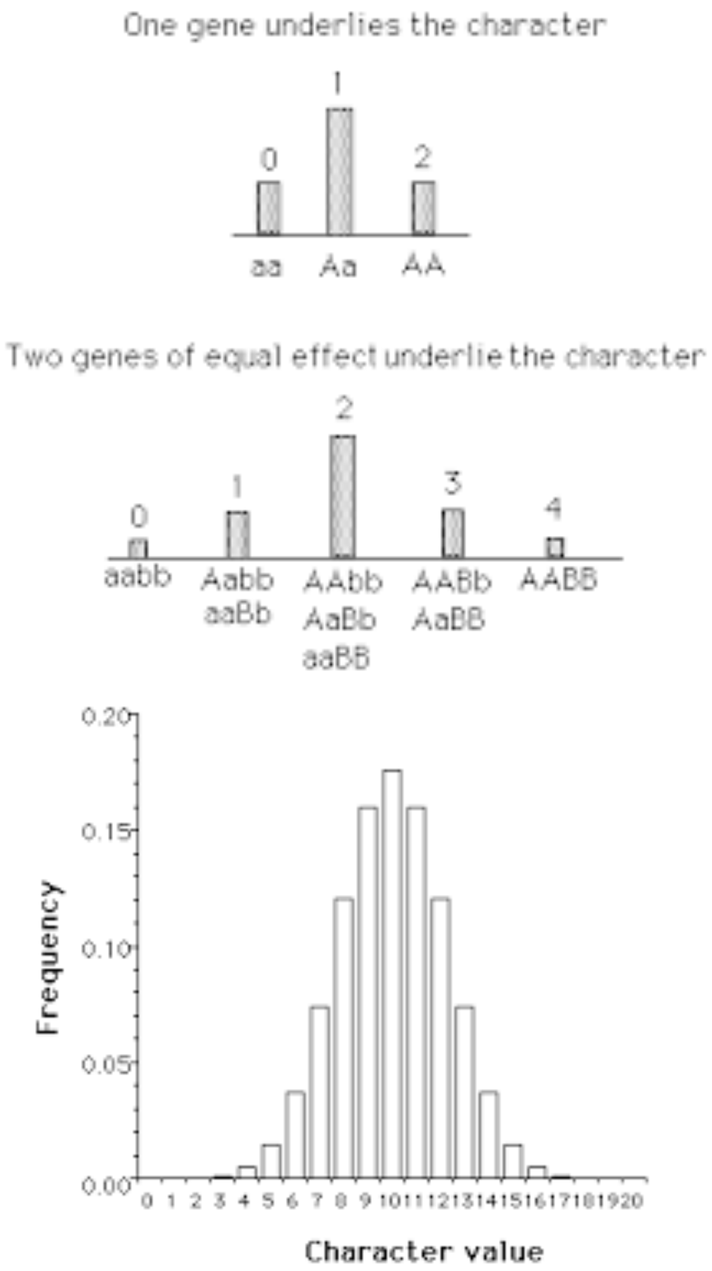
GgWw x GgWw

Fenotyp:	żółty, gładki	$p = \frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = 9/16$
	żółty,pomarszczony	$p = \frac{3}{4} \times \frac{1}{4} = 3/16$
	zielony, gładki	$p = \frac{1}{4} \times \frac{3}{4} = 3/16$
	zielony, pomarszczony	$p = \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = 1/16$

II prawo Mendla – allele różnych genów dziedziczą się niezależnie
prawdopodobieństwa zdarzeń niezależnych się mnoży

Fisher i cechy ilościowe

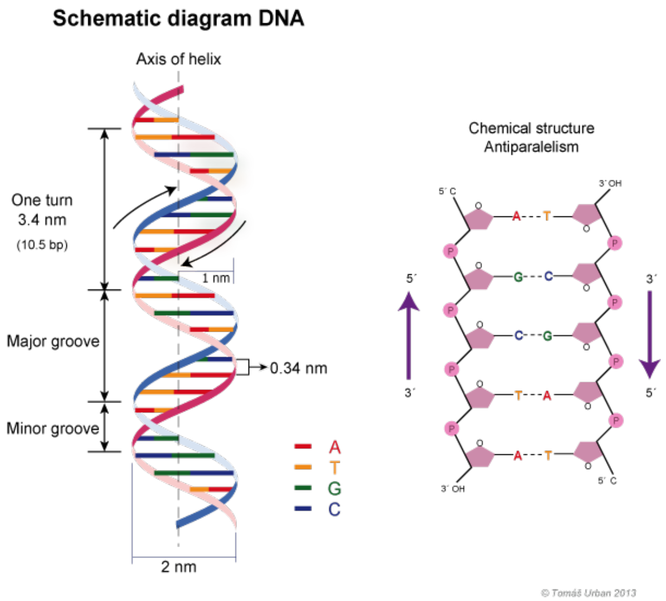
- O natężeniu danej cechy decyduje **addytywne** działanie dominujących alleli *n* genów
- Rozkład cechy (przy założeniu równych częstości alleli w populacji) wraz ze wzrostem *n* będzie dążył do normalnego
- Przy dużym *n* efekt taki, jak przy dziedziczeniu przez mieszanie cech rodzicielskich
- Na ile cechy wielogenowe są addytywne?



nitro.biosci.arizona.edu

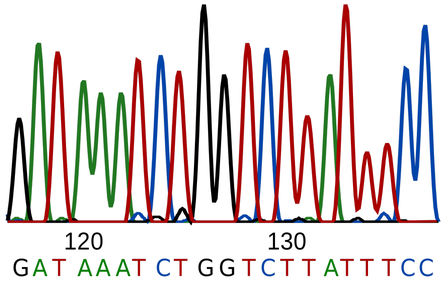
Trochę historii - XX wiek

- Początek - wejście teorii Mendla do dyskursu naukowego
- Lata 40. - DNA jest nośnikiem genów
- Lata 50. - wiemy jak wygląda DNA (Franklin, Watson, Crick, 1953)
- Od lat 60. - zaczynamy rozumieć, jak działa gen
  - kod genetyczny - jak litery ATCG tłumaczyć na 20 aminokwasów w białkach
  - ekspresja i regulacja genów



Trochę historii - XX/XXI wiek

- Lata 70. - inżynieria genetyczna, izolowanie i manipulowanie genami
- 1977 - odczytywanie sekwencji DNA
- 1995 - pierwsze sekwencje całych genomów (bakterii)
- 2001 - genom człowieka - znamy wszystkie geny
- XXI. wiek - sekwencjonowanie nowej generacji
  - szybkie i niedrogie poznawanie genomów tysięcy ludzi
  - coraz lepiej rozumiemy, jak działa gen

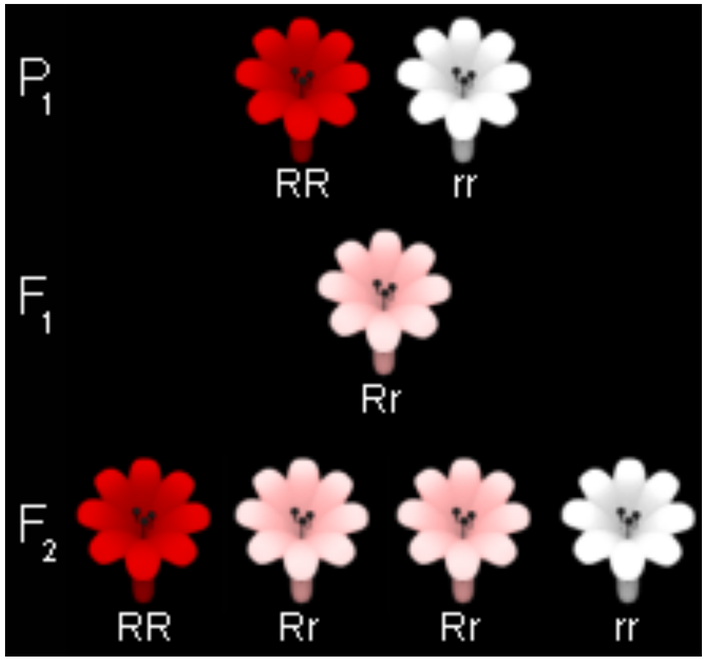


Genetyka Mendlowska w XX w.

- Czynniki modyfikujące proste, mendlowskie stosunki fenotypów
  - Inne relacje genotyp-fenotyp (kodominacja, allele wielokrotne)
  - Inne relacje dla układów wielogenowych
    - Sprzężenie
    - Interakcje genetyczne w tworzeniu fenotypu

Kodominacja

- fenotyp heterozygoty pośredni pomiędzy homozygotami



fenotyp pośredni

Stosunek 1:2:1

http://www.thinkquest.org

Haploinsuficjencja

- Efekt ilościowy mutacji utraty funkcji
- Zbyt mała ilość produktu genu w heterozygocie, pojedynczy dziki allel nie wystarcza
  - całkowita: mutacja dominująca
  - częściowa: kodominacja

Heterozygota wytwarza czerwony barwnik, ale w mniejszej ilości

Allele wielokrotne

- Układ grup krwi AB0
  - Antygeny A, B – układ odpornościowy wytwarza przeciwciała przeciwko antygenom obcym – tzn. posiadacz antygenu A nie będzie miał przeciwciał anty-A. 0 – brak antygenu (przeciwciała anty-A i anty-B
  - Allele I^A oraz I^B – kodominujące, i^0 – recesywny
  - Genotypy i fenotypy
    - I^AI^A; I^Ai^0 – grupa A, przeciwciała anty-B
    - I^BI^B; I^Bi^0 – grupa B, przeciwciała anty-A
    - I^AI^B – grupa AB, nie wytwarza przeciwciał przeciwko A ani B
    - i^0i^0 – grupa 0 – przeciwciała anty-A oraz anty-B

Mutacje jako źródło nowych alleli

- “Dziki” allel – najczęściej spotykany w populacji fenotyp
  - Dawniej uważano, że naturalne populacje są jednorodne genetycznie, obecnie raczej kwestia umowy
- Notacja:
  - allel recesywny *a*
  - allel dominujący *A*
  - allel dziki (funkcjonalny) niekiedy oznaczany + (np. a^+)

Zapis genotypów

- Po opracowaniu chromosomowej teorii dziedziczności odejście od zapisu typu *AaBb* na rzecz zapisu “ułamkowego”

$$\frac{A \quad B}{a \quad b} \quad \text{lub} \quad \frac{A \quad b}{a \quad B} \quad \text{lub} \quad \frac{A}{a} \; \frac{B}{b}$$

różne genotypy

geny na różnych chromosomach

Różne notacje

- Standardy nazywania genów i zapisywania genotypów są różne u różnych organizmów
- np. *LEU2* (drożdże), *leuB* (*E. coli)*
- u *Drosophila* nazwy opisowe (np. *white*, *yellow*)
- u człowieka kombinacje liter i cyfr (unika się nazw znaczących)

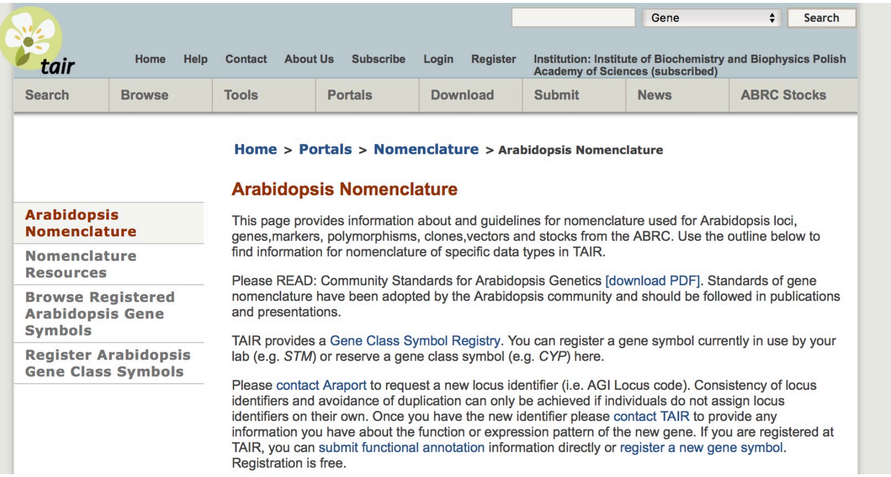
Published online 30 October 2016 *Nucleic Acids Research, 2017, Vol. 45, Database issue* **D619–D625**
doi: 10.1093/nar/gkw1033

Genenames.org: the HGNC and VGNC resources in 2017

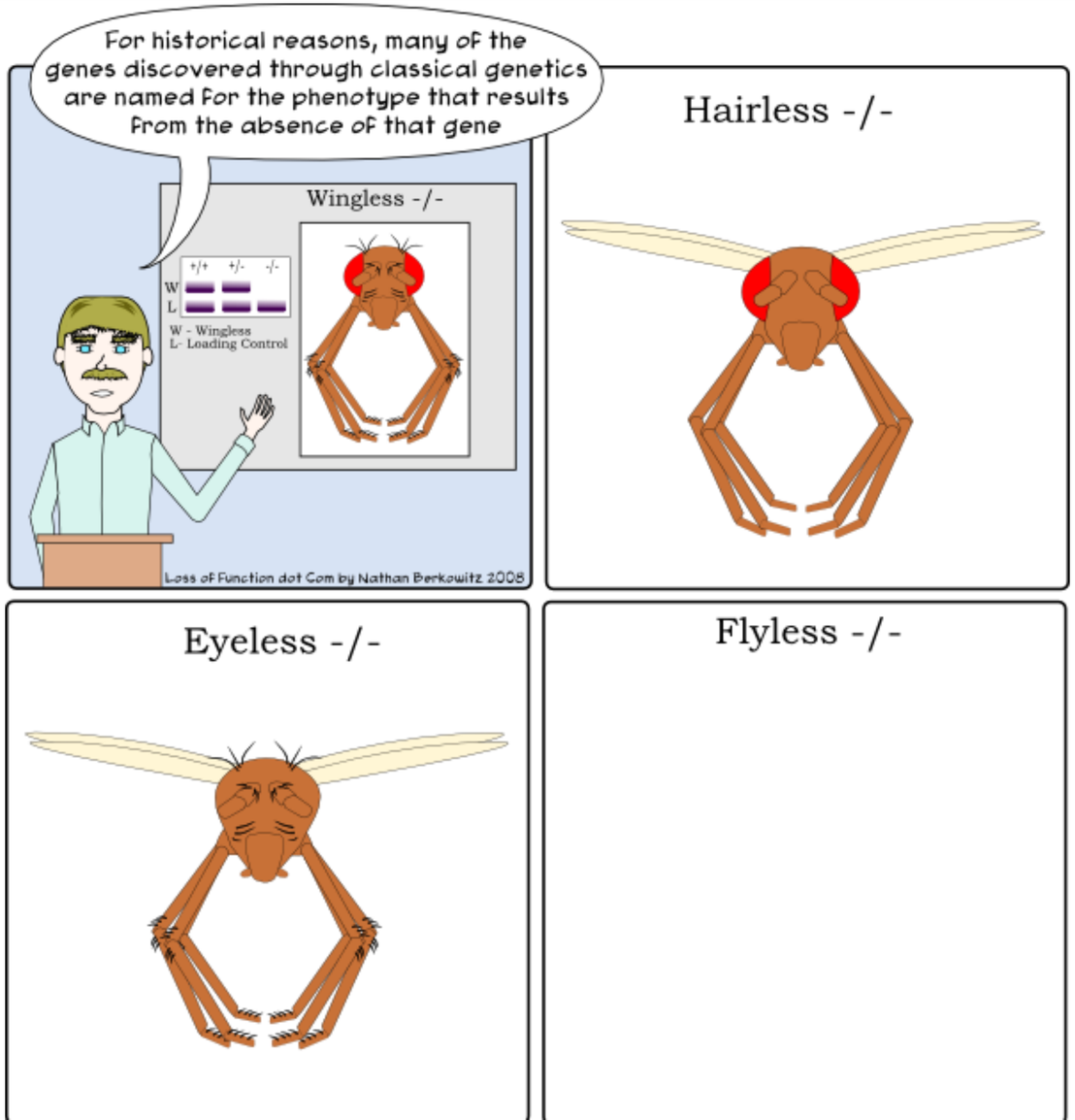
Bethan Yates*, Bryony Braschi, Kristian A. Gray, Ruth L. Seal, Susan Tweedie and Elspeth A. Bruford

HUGO Gene Nomenclature Committee, European Molecular Biology Laboratory, European Bioinformatics Institute, Wellcome Genome Campus, Hinxton, Cambridge, CB10 1SD, UK

Received October 14, 2016; Revised October 18, 2016; Editorial Decision October 19, 2016; Accepted: October 20, 2016



Mutacje *Drosophila* i nazwy genów



Problem z opisowymi nazwami

- Opisowe, nierzadko humorystyczne nazwy tradycyjnie np. u *Drosophila* i *Danio*
  - *cheapdate* - obniżona tolerancja etanolu
  - *tinman* - defekt rozwoju serca
  - *I'm not dead yet* (*indy*) - wydłużony czas życia
- Problem pojawia się, gdy mutacje ludzkiego homologa genu powodują choroby
  - *lunatic fringe*
  - *sonic hedgehog*
- Od 2006 r. zalecenie, by unikać nazw, które mogą być obraźliwe lub kontrowersyjne

DEVELOPMENTAL DYNAMICS 238:2550–2563, 2009

RESEARCH ARTICLE

Craniofacial Skeletal Defects of Adult Zebrafish *glypican 4 (knypek)* Mutants

Elizabeth E. LeClair,[1] Stephanie R. Mui,[2] Angela Huang,[1] Jolanta M. Topczewska,[2] and Jacek Topczewski[2]*

nature International weekly journal of science

nature news home | news archive | specials | opinion | features | news blog | nat

comments on this story

Stories by subject
- Physiology and development
- Genetics
- Health and medicine

Published online 6 November 2006 | Nature | doi:10.1038/news061106-2

News

Troublesome gene names get the boot

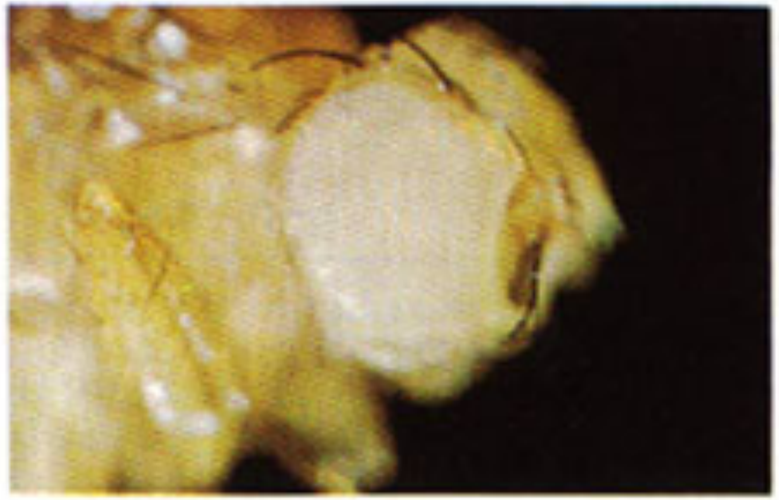
Potentially offensive names to be scrubbed from human genetics.

Michael Hopkin

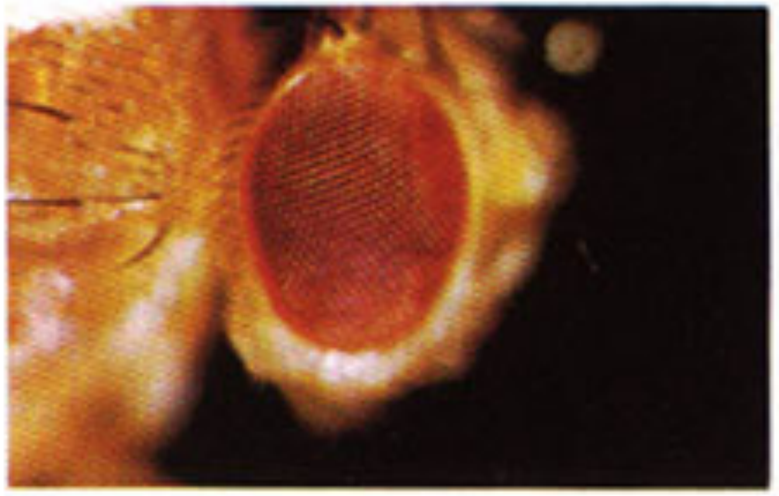
"How would you feel if you were telling a patient they had *lunatic fringe* mutation?" asks Sue Povey, who chairs the Human Genome Organisation (HUGO) Gene Nomenclature Committee. It's a rhetorical question: the answer is that no one should have to make such an announcement. And Povey's committee is renaming a number of genes that have potentially offensive or embarrassing names so that in the future no one will

Funny gene names are fine for fruitflies, but not for humans. *Getty*

Przykłady mutantów *Drosophila*



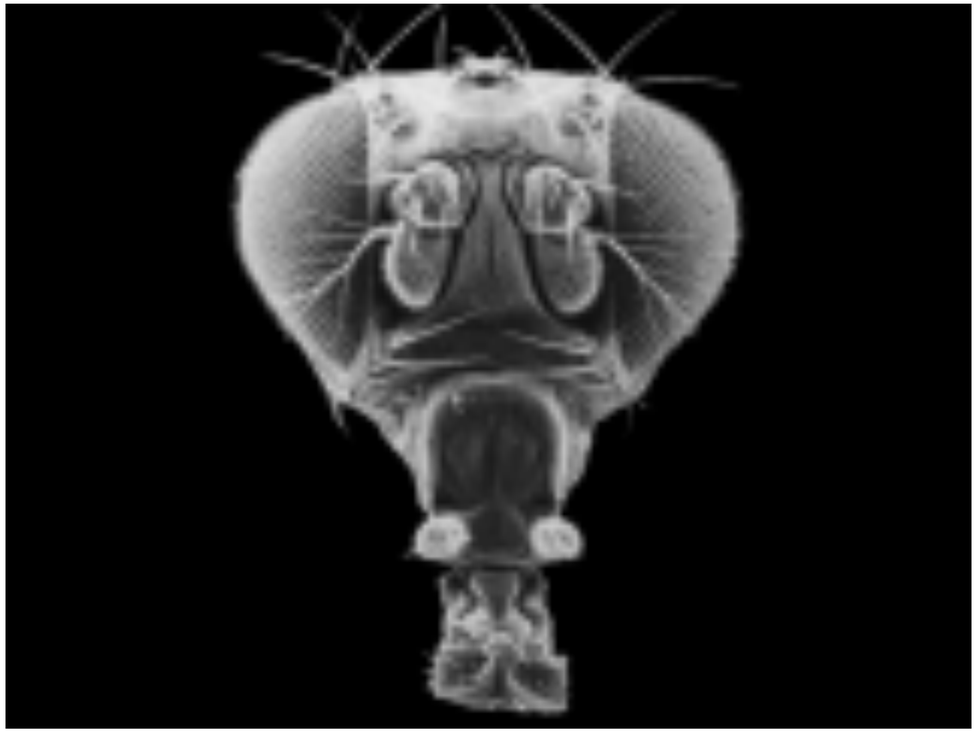
gen *white*: genotyp *w/w*



w^+/w^+ albo w^+/w

W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Mutacje rozwojowe



Antennapedia

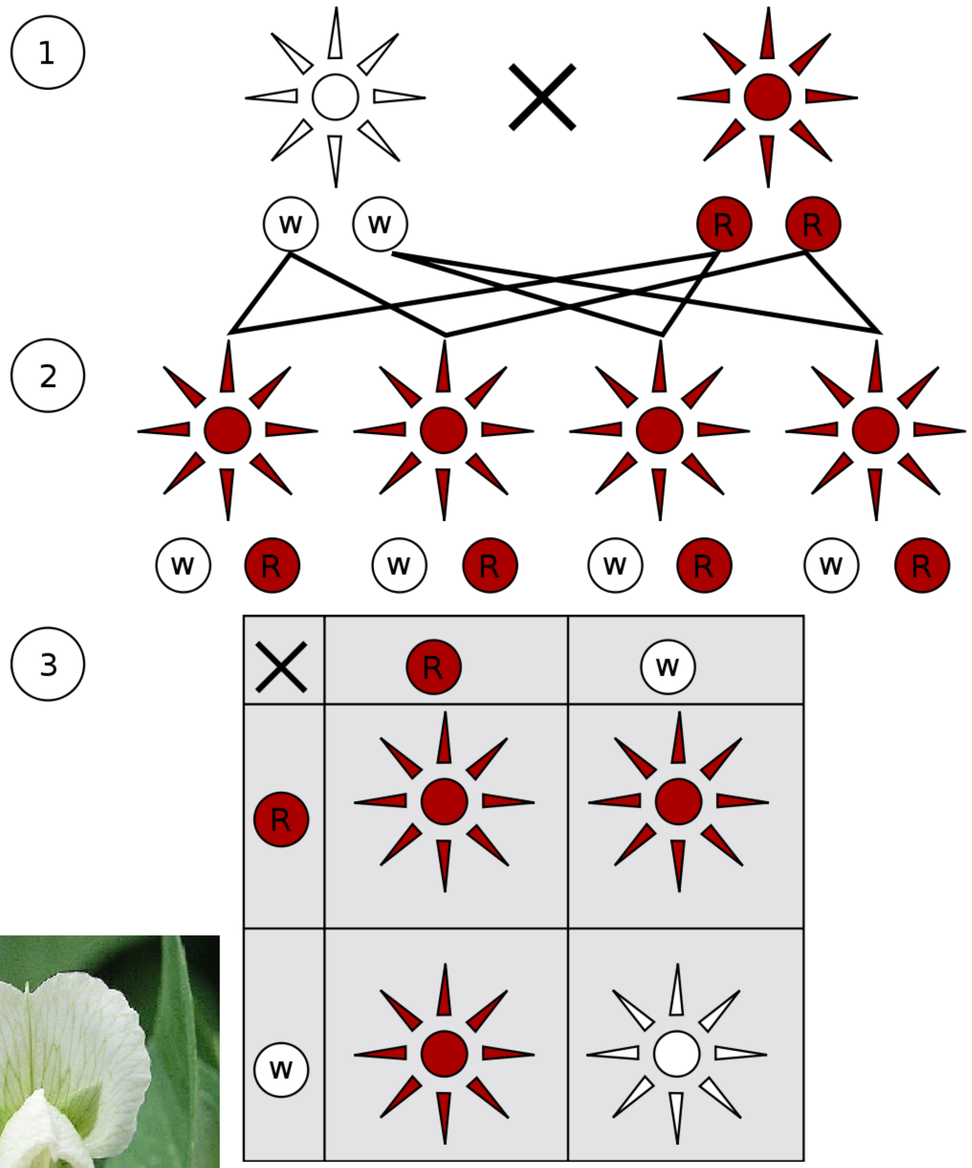
Mutacje rozwojowe

Ultrabithorax

Istota genetyki mendlowskiej (“szkolnej”)

- Jeden gen determinujący barwę kwiatu
- Allel “czerwony”, allel “biały”
- Jeden gen – jedna cecha

- Wystarczy, że poznamy wszystkie geny, a będziemy mogli opisać, zrozumieć i przewidzieć wszystkie cechy organizmu?



© wikimedia

Istota genetyki mendlowskiej

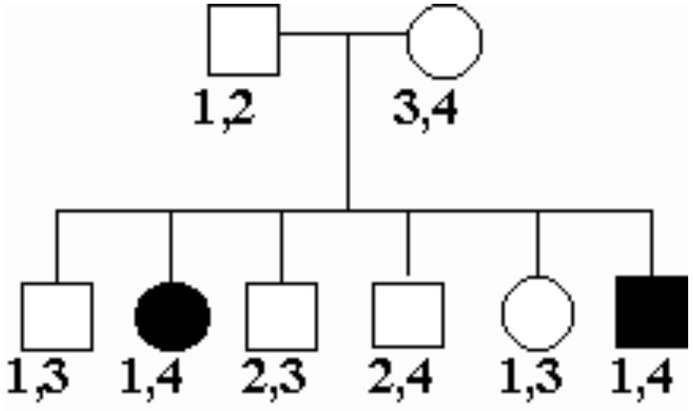
- **Za konkretną cechę fenotypową odpowiadają allele pojedynczego genu lub niewielkiej liczby genów**
- Prosta analiza genotypu pozwala przewidywać fenotyp
- Funkcję genu poznajemy dzięki analizie fenotypu mutanta utraty funkcji tego genu

Istota genetyki mendlowskiej

- Za konkretną cechę fenotypową odpowiadają allele pojedynczego genu lub niewielkiej liczby genów
  - np. barwa kwiatu groszku - allele pojedynczego genu
  - zasadniczo prawdziwe na poziomie molekularnym - geny i ich produkty (białka, RNA)
    - mutacja jednego genu wpływa na syntezę jednego białka (chyba, że nie)
    - ale jak często cecha fenotypowa zależy od aktywności pojedynczego białka (albo RNA)?

Człowiek jako obiekt w genetyce klasycznej

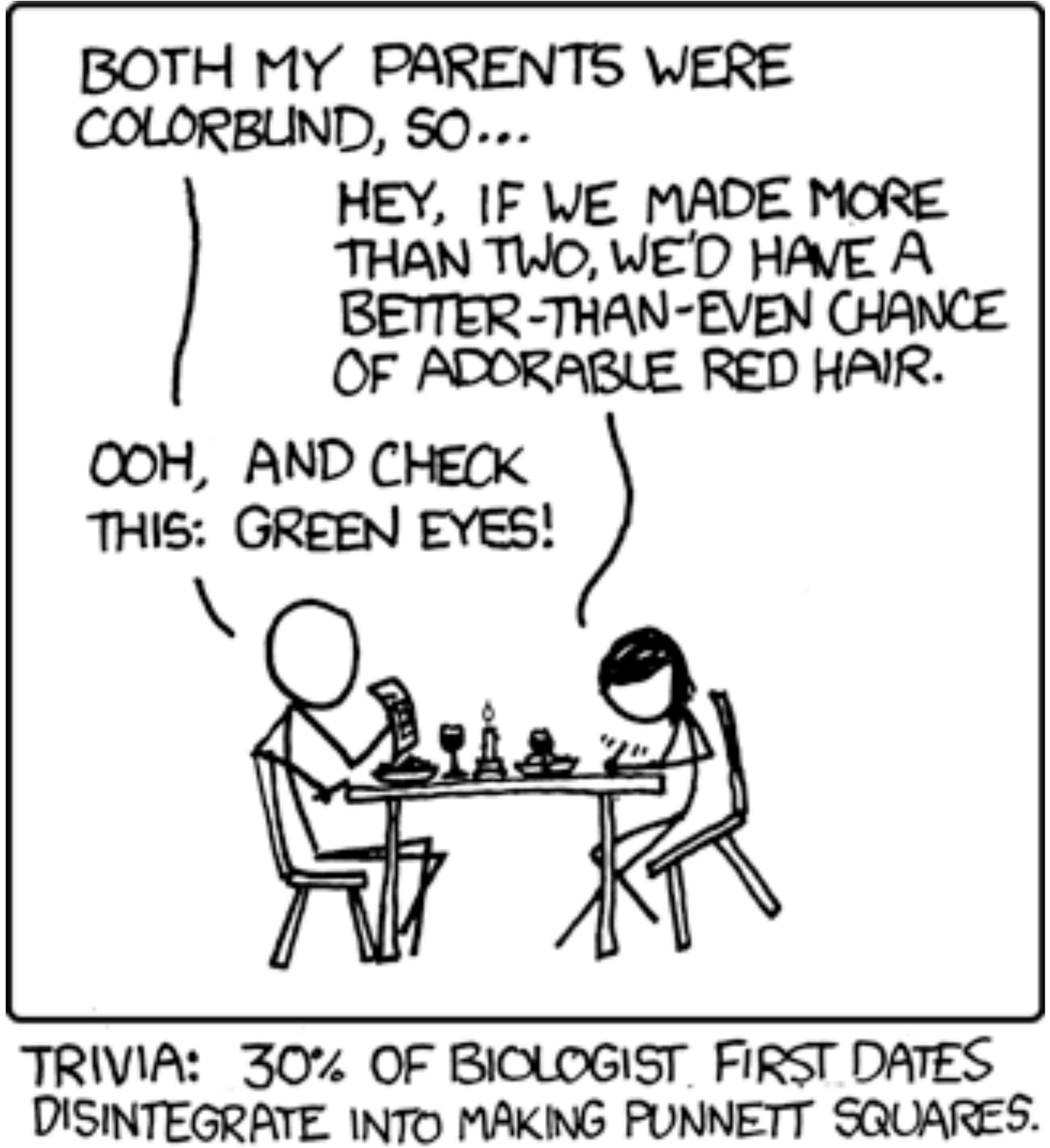
- ■ Mężczyzna (chory)
- □ Mężczyzna (zdrowy)
- ● Kobieta (chora)
- ○ Kobieta (zdrowa)
- ◇ Płeć nieokreślona



Cecha recesywna, autosomalna
Rodzice są heterozygotami (nosiciele)

Człowiek mendlowski?

- Na ile taka prosta genetyka pozwala na opisywanie zmienności fenotypowej człowieka?



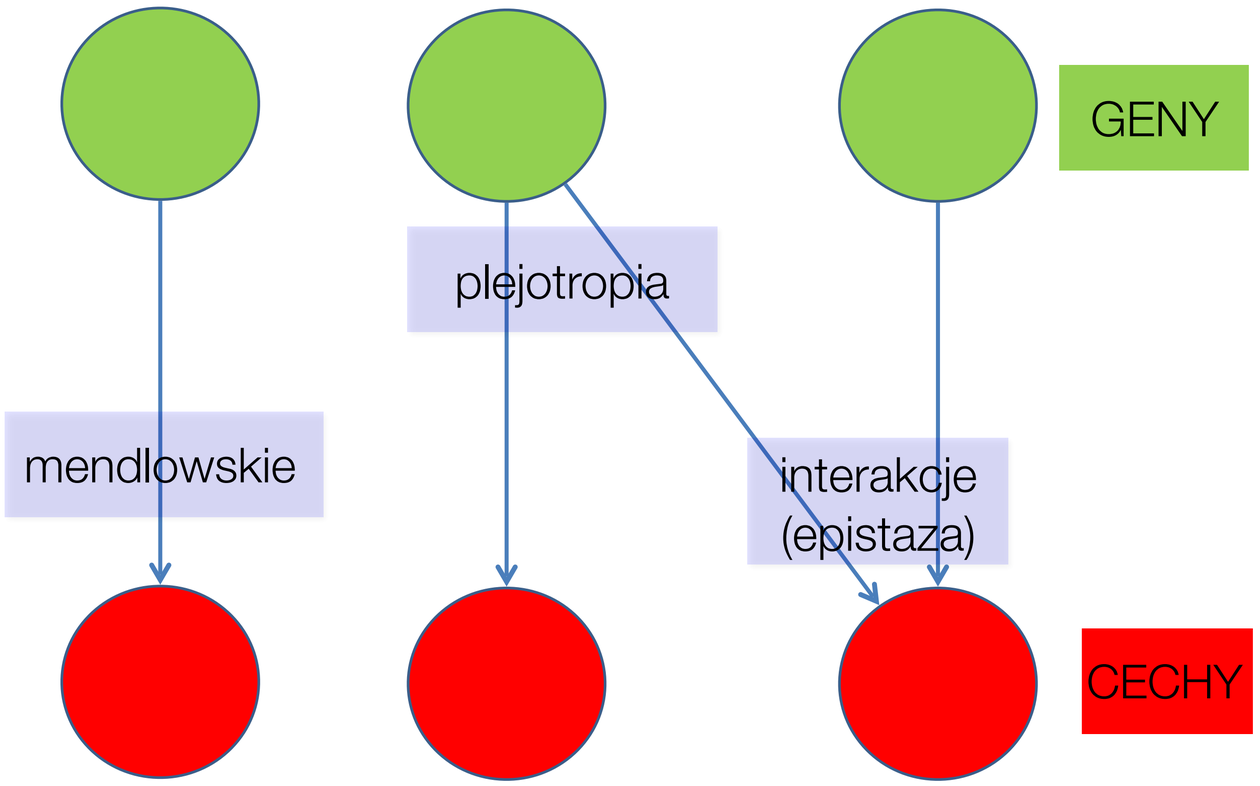
©xkcd.com

Istota genetyki mendlowskiej

- Prosta analiza genotypu pozwala przewidywać fenotyp
  - krzyżujemy groszek o kwiatach białych i czerwonych, jakie będzie potomstwo F1 i F2 itp.
  - w przypadku nietrywialnych cech zmienności prawidłowej taki wzór dziedziczenia jest rzadko spotykany
  - **cechy wieloczynnikowe** - na fenotyp wpływają interakcje wielu genów i czynników środowiskowych
  - największe wyzwanie współczesnej genetyki, np. w odniesieniu do człowieka

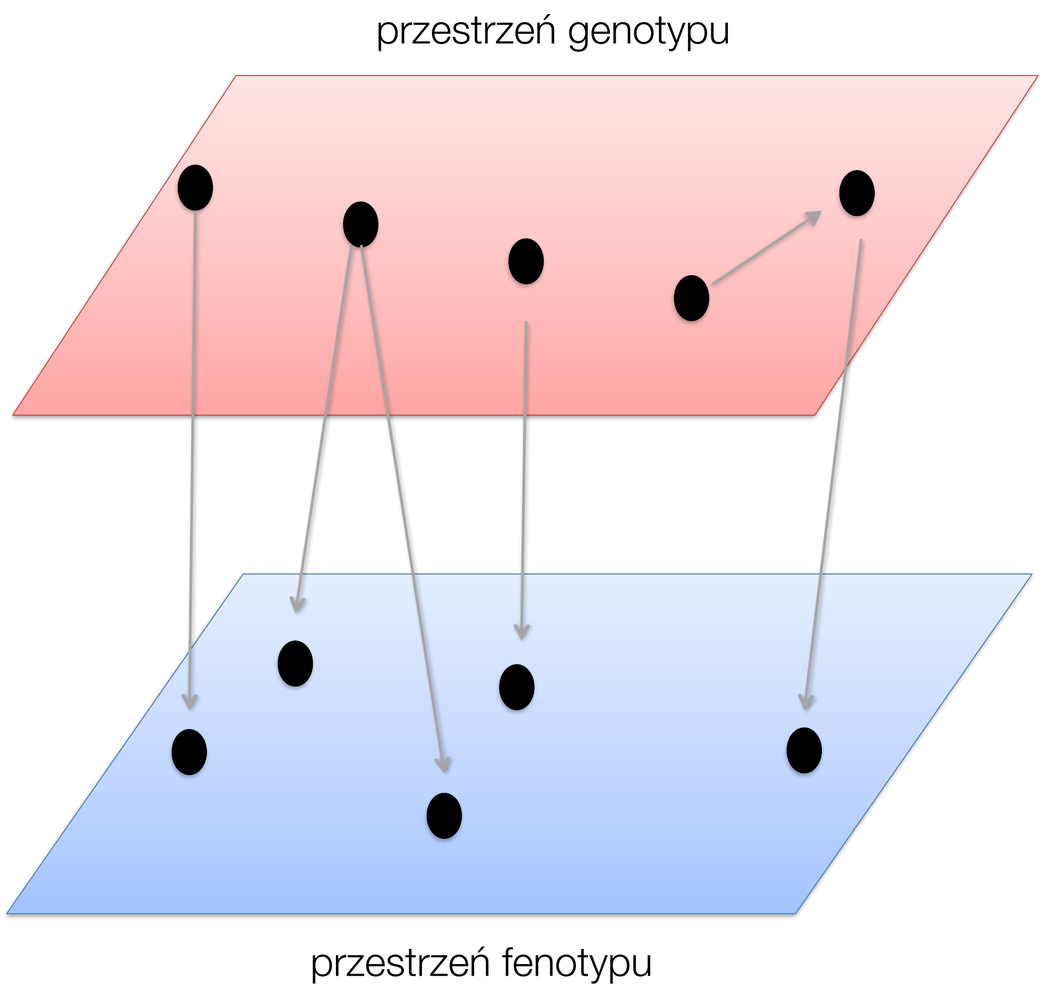
Plejotropia i interakcje genetyczne

- Plejotropia - jeden gen wpływa na wiele cech
  - rzadka u bakterii, częsta u złożonych eukariontów
- Interakcje genetyczne (epistaza) - wiele genów wpływa na jedną cechę

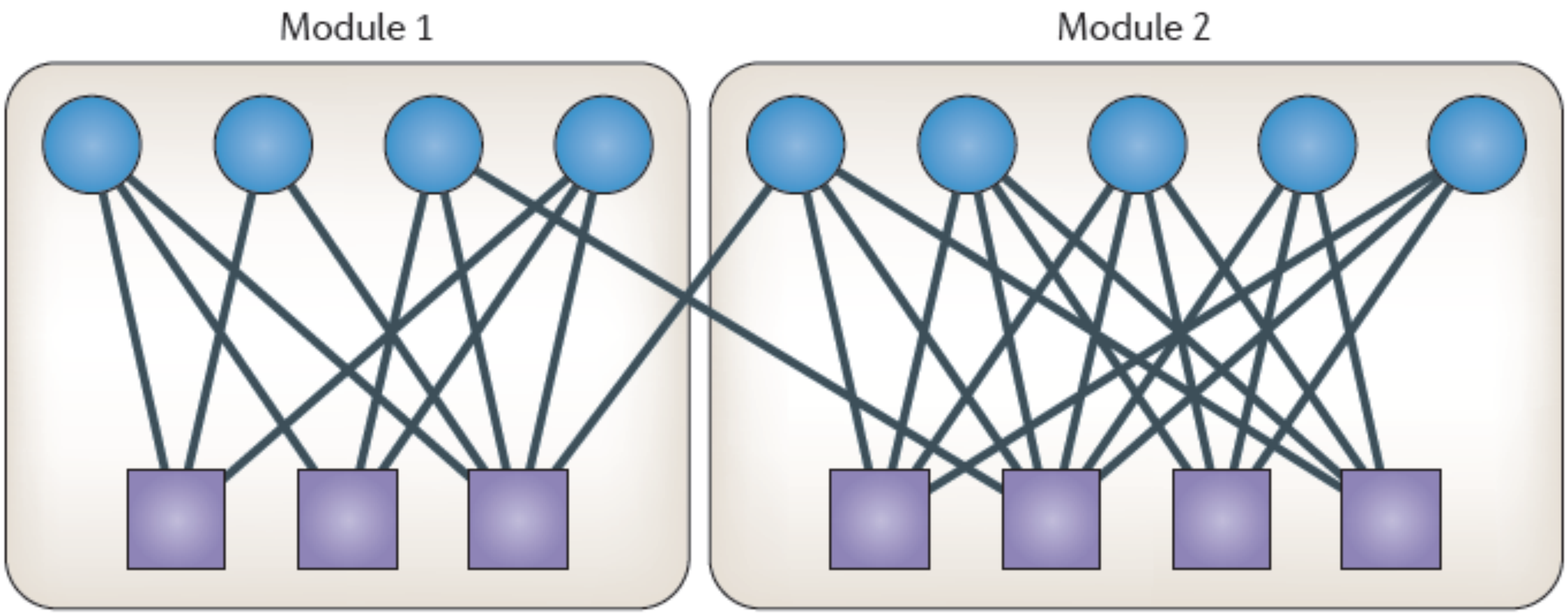


Mapa genotyp-fenotyp

- Genom człowieka: około 23 tys. genów, o wiele więcej różnych cech
- Plejotropia i interakcje genetyczne generują złożoność
- Koszt złożoności wg. Fishera - im bardziej złożone relacje genotyp-fenotyp, tym mniej prawdopodobne, że losowa mutacja będzie korzystna

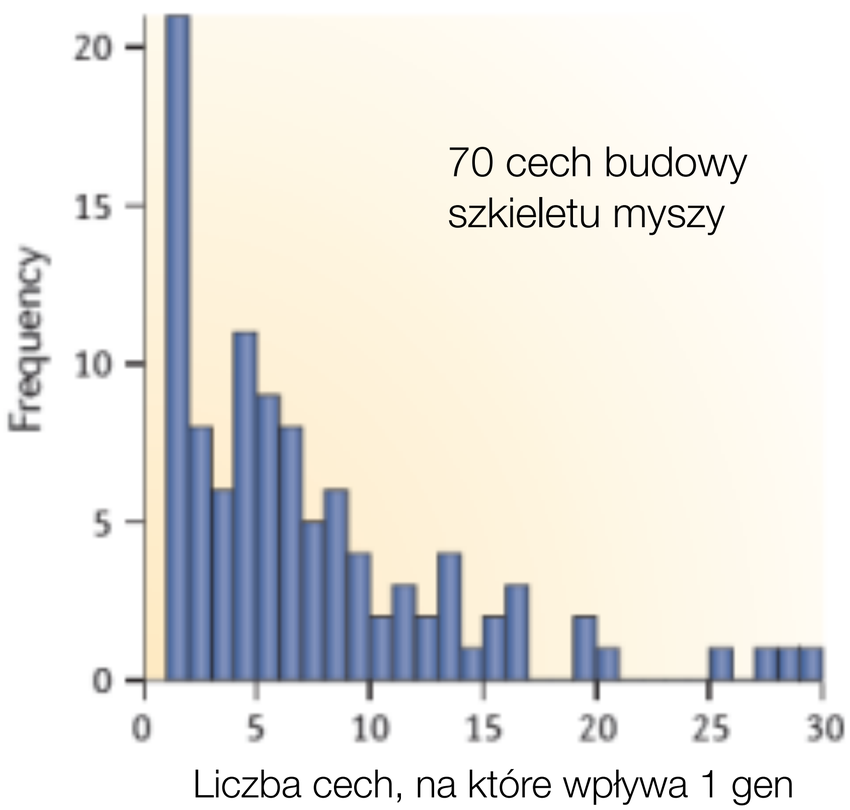


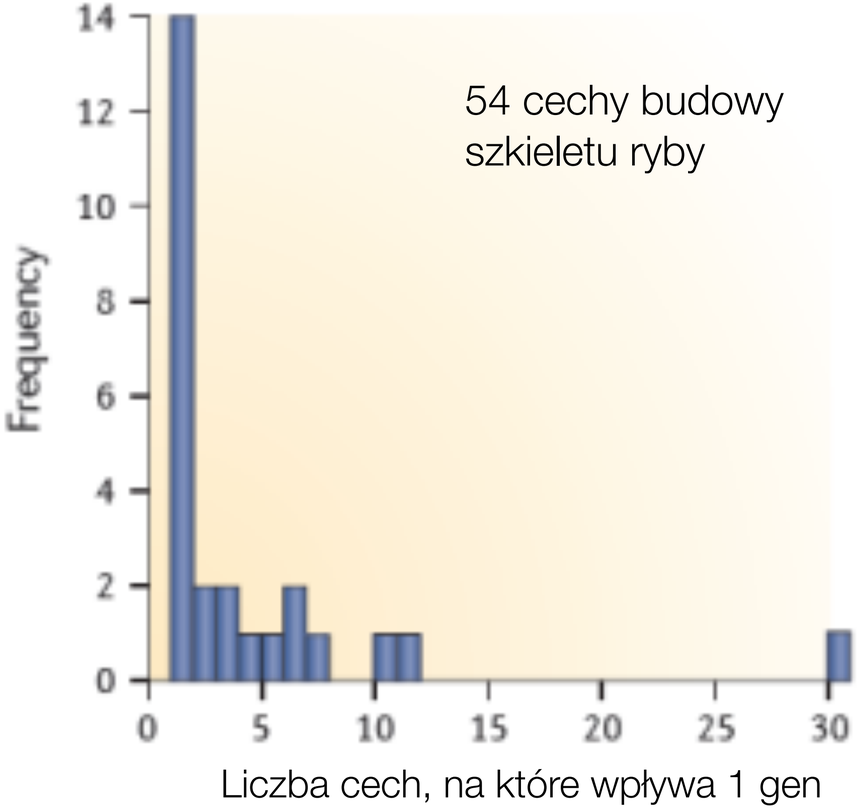
Modularność plejotropii



[Wagner and Zhang. Nature Reviews Genetics. 2011]

Jak częsta jest plejotropia?





[Wagner and Zhang. Nature Reviews Genetics. 2011]

Metoda poznawcza genetyki

- Mutant (np. bakterii) niezdolny do syntezy leucyny (*leu*) -> identyfikacja genu odpowiadającego za syntezę leucyny

- W przypadku bardziej złożonych relacji genotyp-fenotyp konieczna jest ostrożność w interpretacji

  - czy za wykształcenie cechy odpowiada pojedynczy gen?

  - czy za **zmienność** cechy odpowiada zmienność pojedynczego genu (to nie to samo)?

Analiza mutacji a zmienność prawidłowa

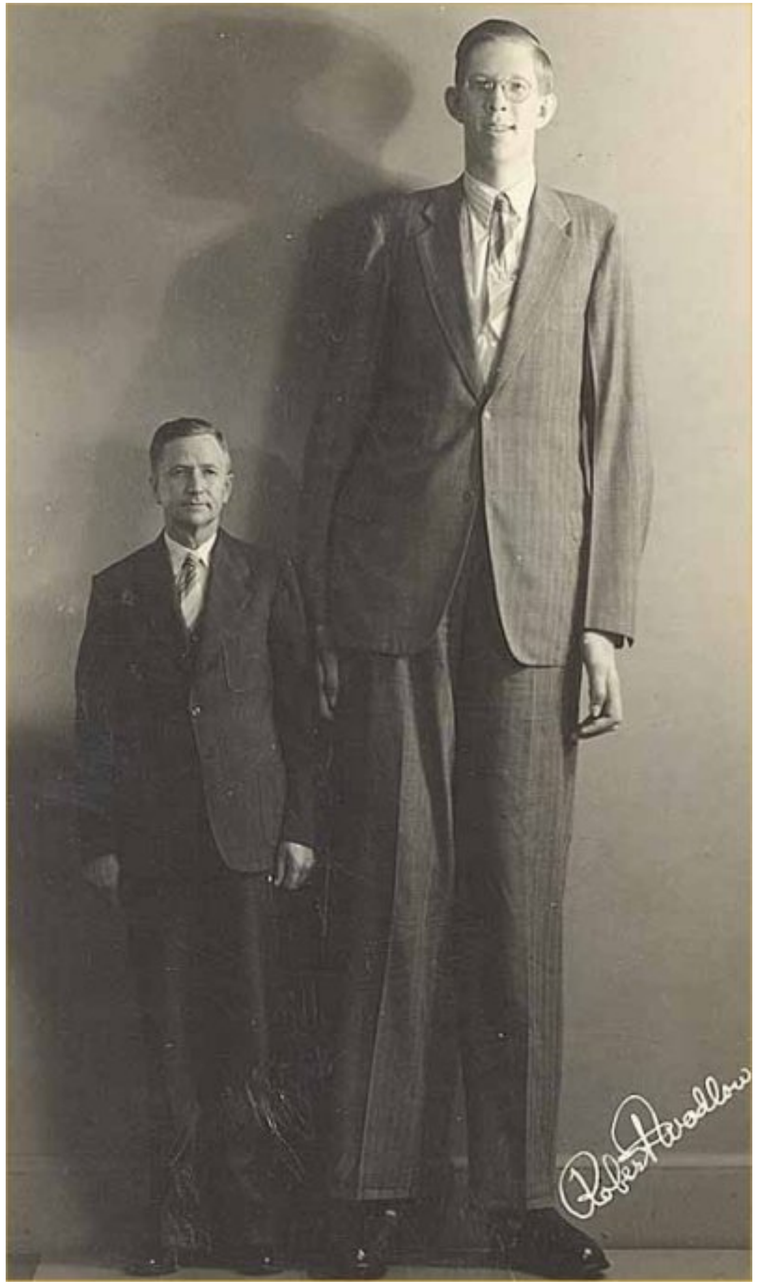
- Podstawa podejścia genetycznego - genotyp mutacji w genie daje informację o funkcji tego genu i jego produktu
- Mutacja pojedynczego genu może silnie zaburzyć określony proces
  - np. mutanty *wingless* u *D. melanogaster* - nie rozwijają się skrzydła
  - prosta analiza
  - ale w powstawaniu skrzydeł biorą udział produkty setek różnych genów
  - czy ten sam gen decyduje o prawidłowej zmienności tej cechy?

Defekty a zmienność prawidłowa

- Achondroplazja
- Mutacja pojedynczego genu *FGFR3* u człowieka
- cecha mendlowska, dominująca (letalna u homozygot)
- niski wzrost, nieproporcjonalnie krótkie kończyny

Defekty a zmienność prawidłowa

- Czy gen *FGFR3* wystarczy do zrozumienia genetyki różnic wzrostu u ludzi?
- Nie - to nie jest cecha jednogenowa
- W odziedziczalną zmienność wzrostu zaangażowane jest conajmniej 200 genów



GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits), Lango et al. Nature. 2010 467(7317):832-8.

Defekty a zmienność prawidłowa

- To, że mutacja jakiegoś pojedynczego genu całkowicie zaburza działanie jakiegoś systemu nie oznacza, że
  - jest on jedynym czynnikiem odpowiadającym za ten system
  - odgrywa on istotną rolę w prawidłowej (populacyjnej) zmienności tej cechy

Podstawowe pytanie genetyki

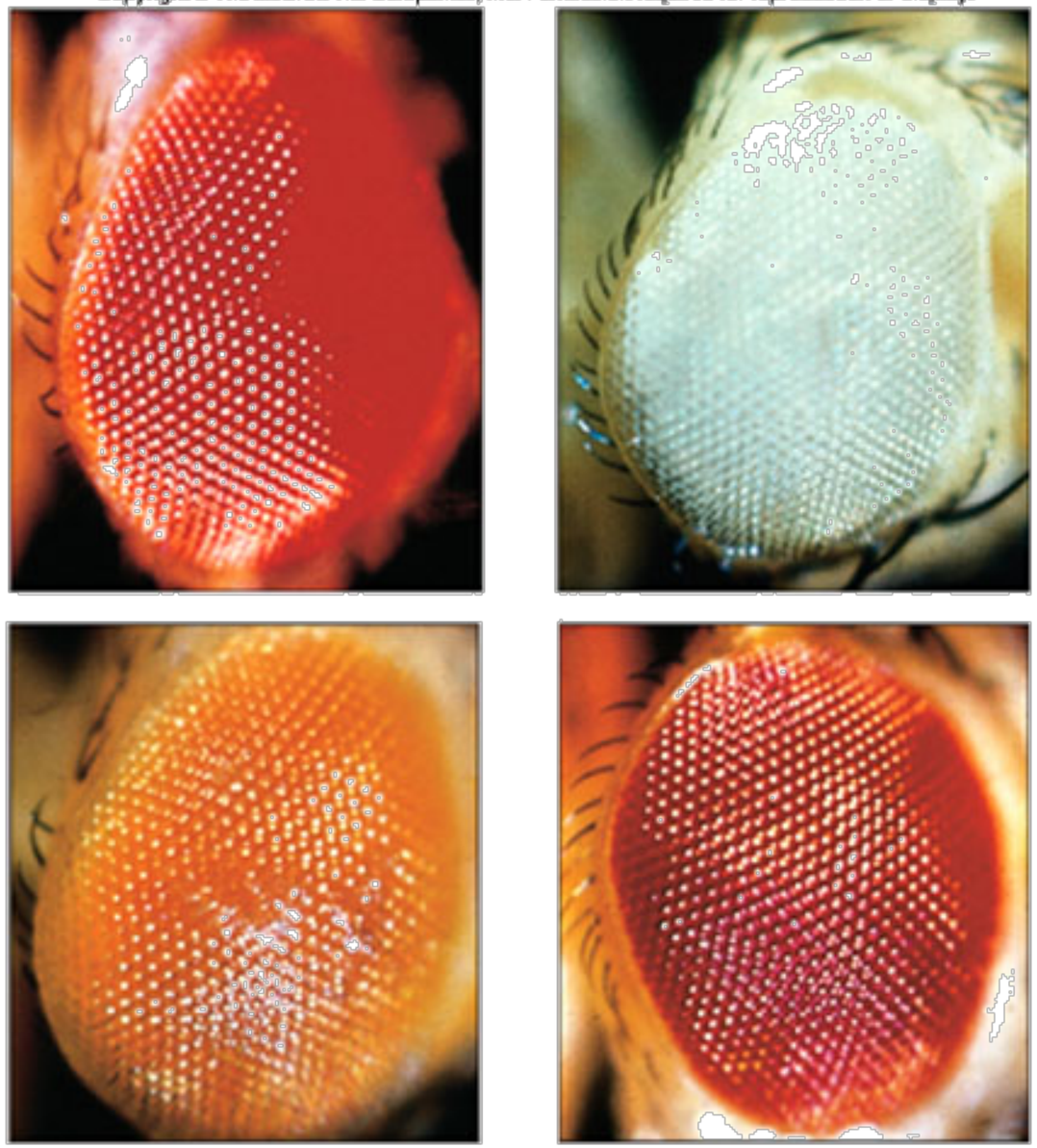
- W jaki sposób genotyp determinuje fenotyp?
- Dla cech wieloczynnikowych i zmienności prawidłowej wciąż wiadomo niewiele
- Badanie efektów mutacji w pojedynczych genach pomaga identyfikować elementy, ale nie wystarcza do zrozumienia całego systemu

Klasyczne metody genetyki

Komplementacja

- Wiele mutacji dających taki sam, lub podobny fenotyp
- Czy są to mutacje w tym samym genie, czy w różnych
- Ile genów związanych jest z daną funkcją?

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Podwójne heterozygoty cis i trans

m1, m2 – mutacje (bez znaczenia, czy w tym samym genie, czy w różnych

m1	m2
+m1	+m2

Układ *cis*

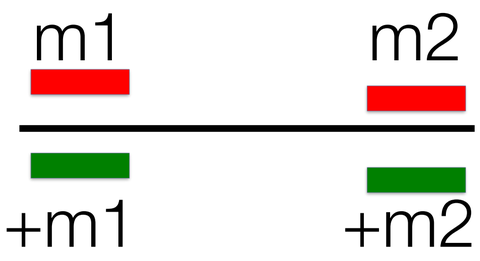
Otrzymywanie:
m1,m2 x wt (czyste linie)

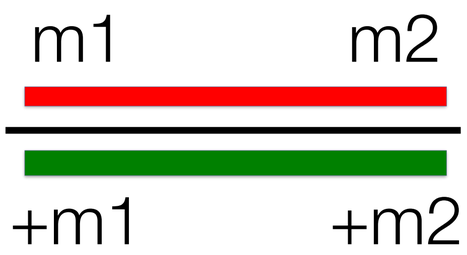
m1	+m2
+m1	m2

Układ *trans*

Otrzymywanie:
m1 x m2 (czyste linie)

Komplementacja

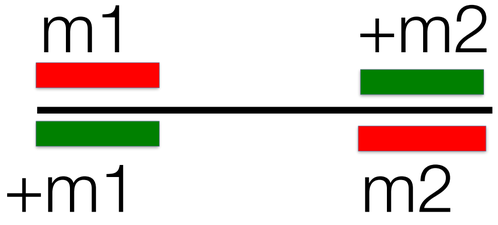




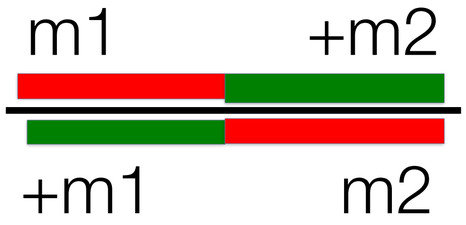
W układzie *cis* fenotyp zawsze dziki, niezależnie od tego, czy m1 i m2 są w tym samym genie, czy w różnych.

Warunek m1 i m2 recesywne.

Komplementacja



Jest funkcjonalny allel jednego i drugiego genu



Oba allele niefunkcjonalne

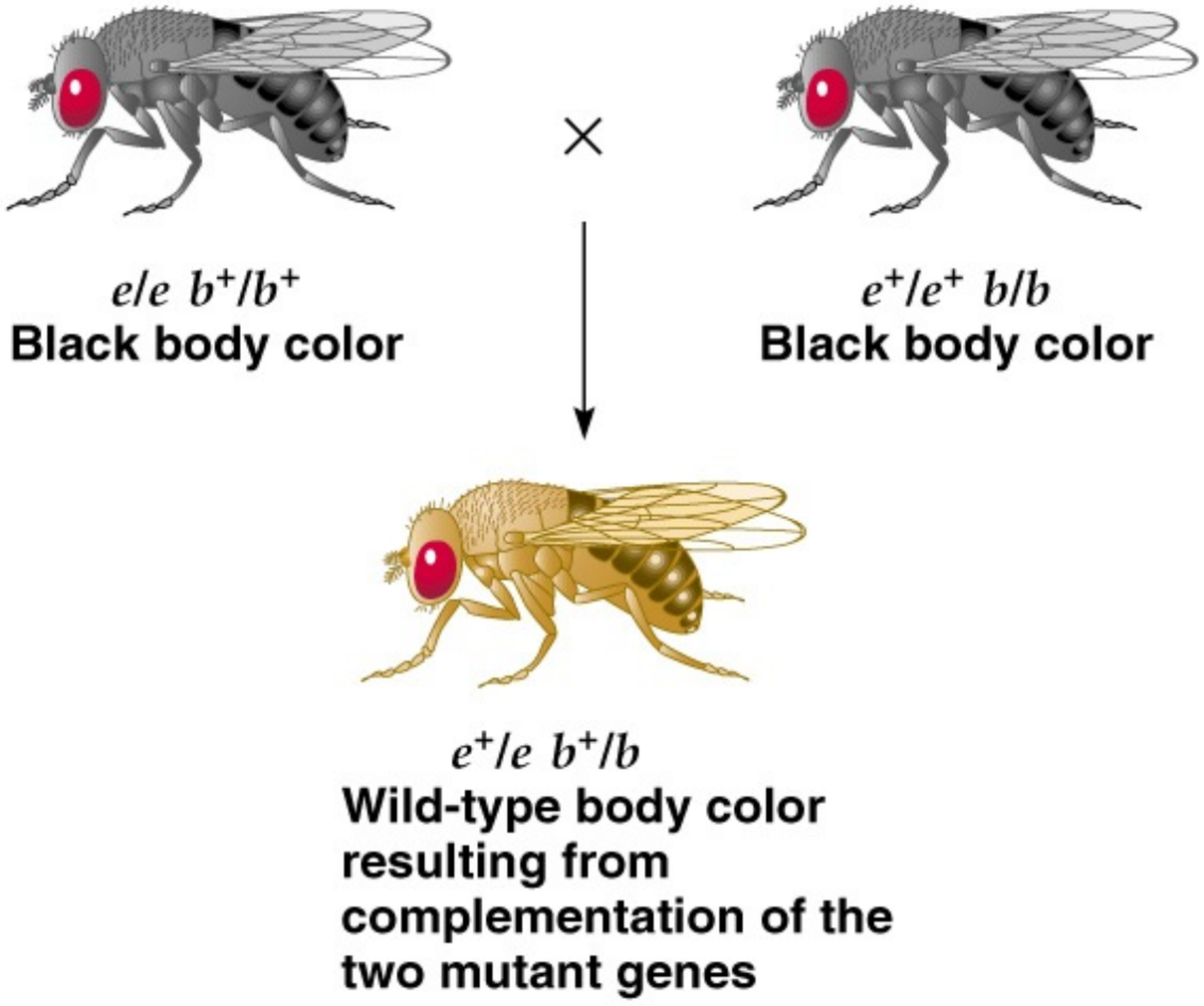
W układzie *trans* test daje odpowiedź

Warunek m1 i m2 recesywne.

Test komplementacji – wersja najprostsza

- Podwójna heterozygota trans
  - Fenotyp dziki – komplementacja, różne geny
  - Fenotyp mutanta – brak komplementacji – ten sam gen
- Tylko dla mutacji recesywnych

Komplementacja



Peter J. Russell, iGenetics: Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

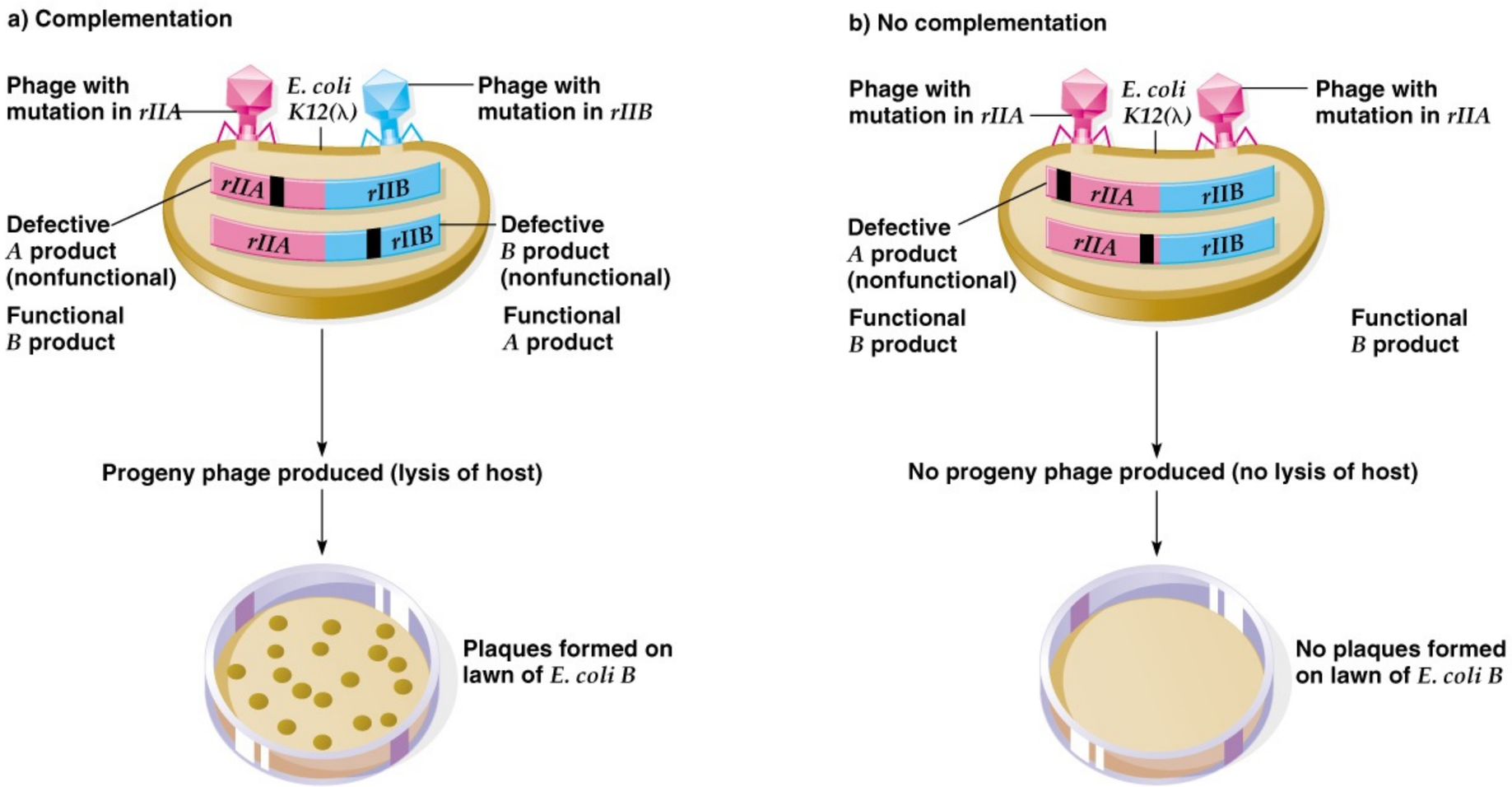
Grupy komplementacji

- *white* i *cherry* to allele tego samego genu
- *white* i *garnet* to allele w różnych genach
- Ile jest genów w tym doświadczeniu? Który gen ma wiele alleli?

Mutation	white	garnet	ruby	vermilion	cherry	coral	apricot	buff	carnation
white	–	+	+	+	–	–	–	–	+
garnet		–	+	+	+	+	+	+	+
ruby			–	+	+	+	+	+	+
vermilion				–	+	+	+	+	+
cherry					–	–	–	–	+
coral						–	–	–	+
apricot							–	–	+
buff								–	+
carnation									–

Cistron

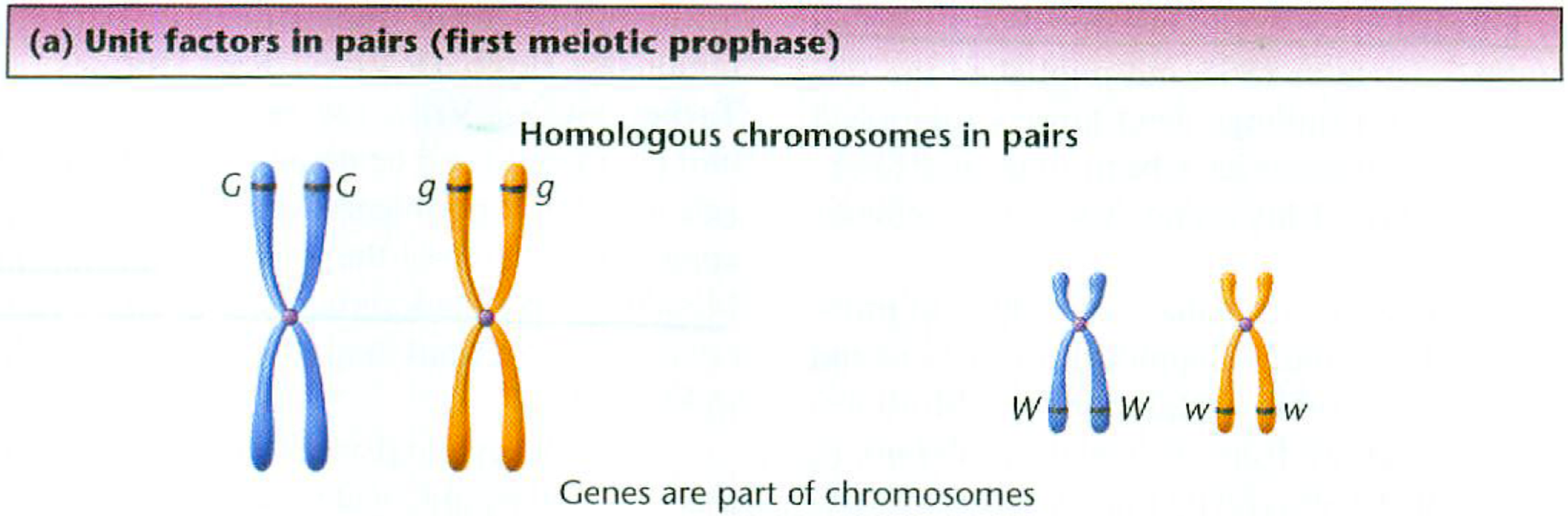
Mutacje w obrębie tego samego cistronu nie komplementują



Peter J. Russell, iGenetics: Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Geny i chromosomy

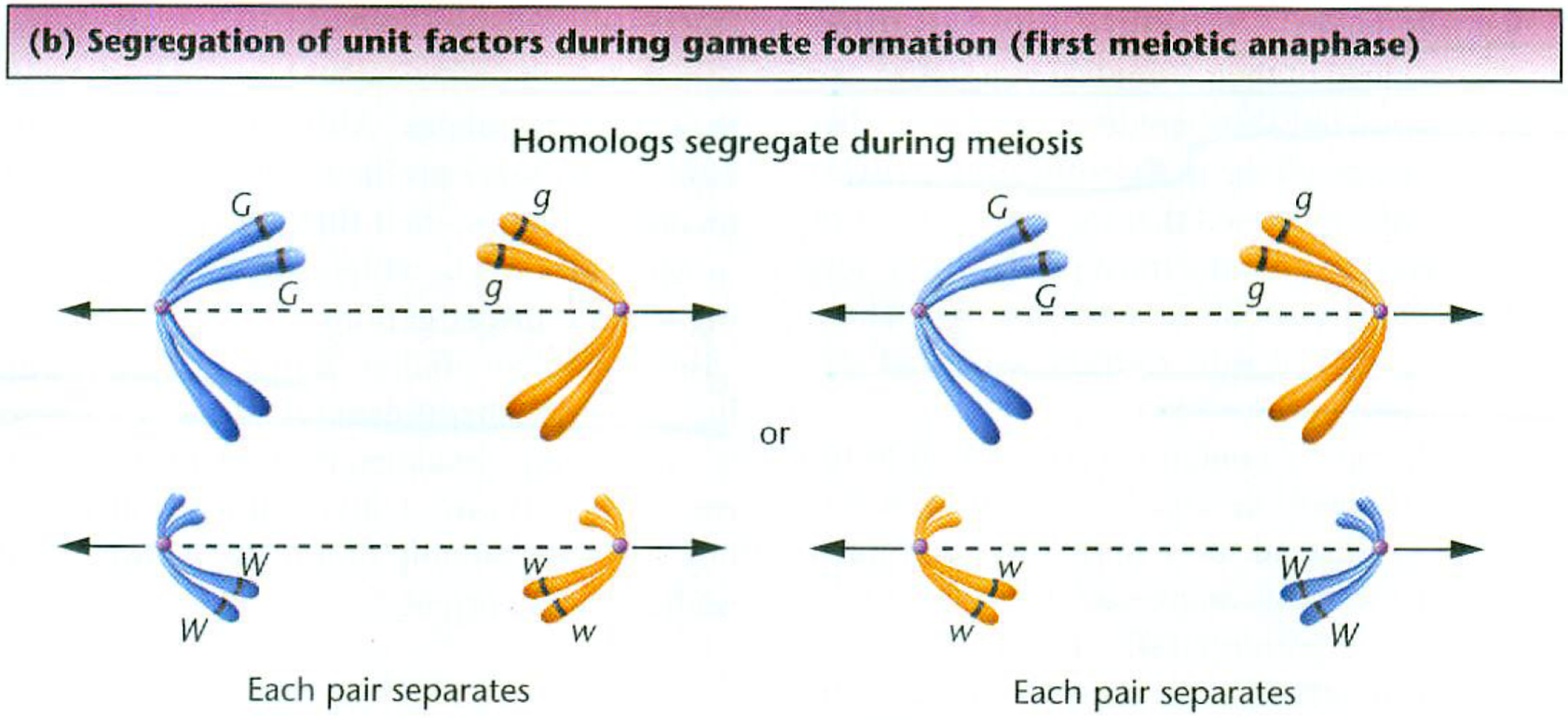
Dwa allele genu – dwa chromosomy homologiczne u organizmów diploidalnych



W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Geny i chromosomy

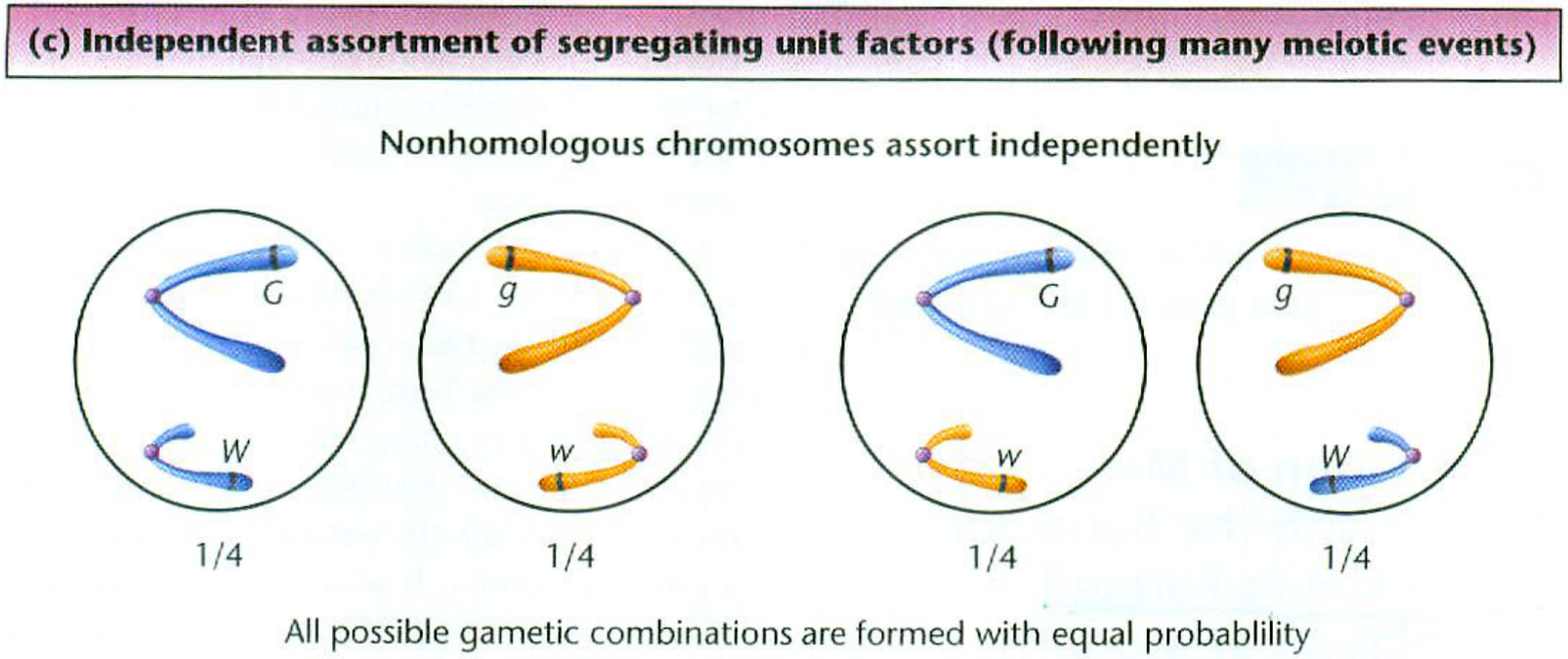
Segregacja alleli do gamet (I prawo Mendla) koreluje z zachowaniem chromosomów podczas mejozy



W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Geny i chromosomy

Niezależne dziedziczenie alleli różnych genów – niezależna segregacja różnych chromosomów

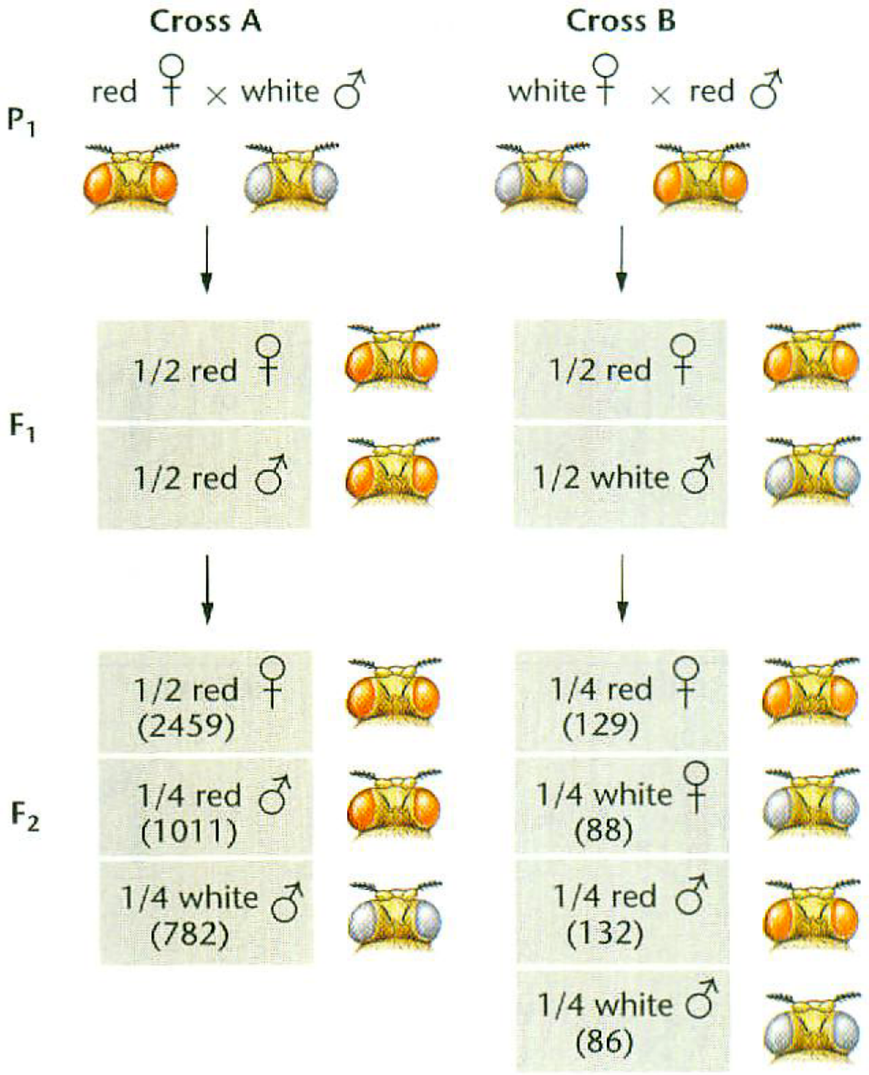


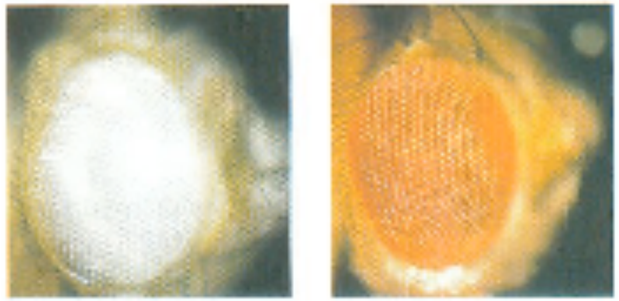
W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Chromosomy płci

- U wielu (ale nie wszystkich) organizmów płeć jest determinowana przez specjalną parę chromosomów
- Ssaki łożyskowe
  - XX ♀; XY ♂
    - Y niezbędny do rozwoju fenotypu męskiego, X0 (zespół Turnera) fenotypowo kobiecy
- *Drosophila*
  - XX ♀; XY ♂
  - Fenotyp determinowany przez stosunek X do autosomów, X0 fenotypowo samiec (niepłodny u *D. melanogaster*)
- Ptaki, owady, niektóre jaszczurki
  - ZW ♀; ZZ ♂

Sprzężenie z płcią





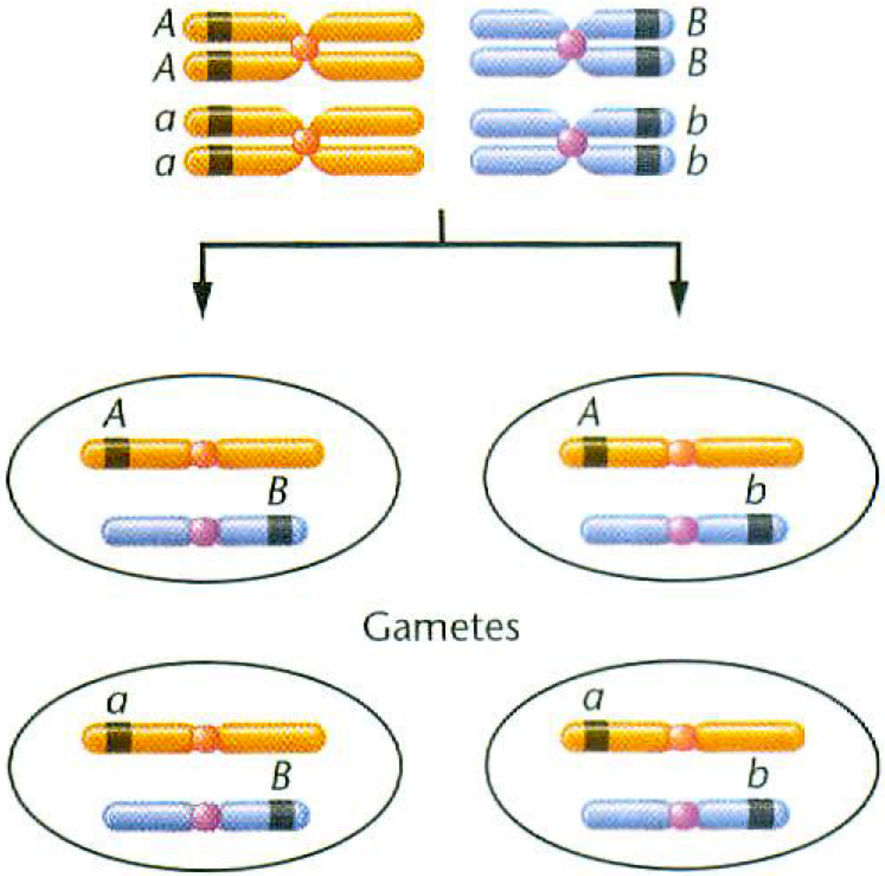
w wt (*w*+)

Thomas H. Morgan - 1910

W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Sprzężenie

Geny leżące na różnych chromosomach spełniają II prawo Mendla

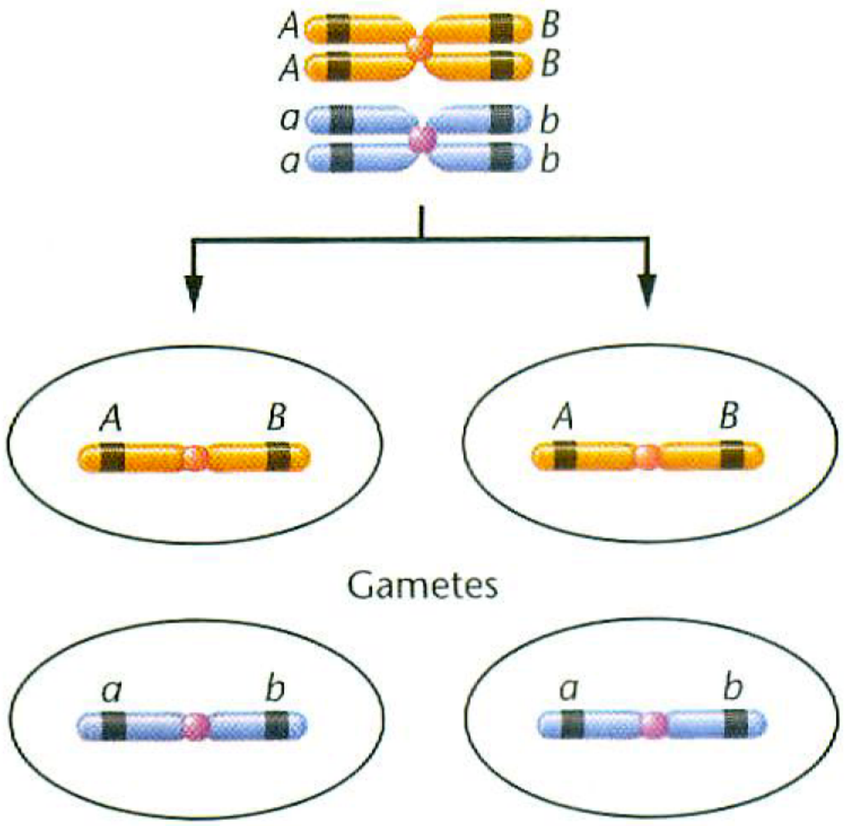


Dla 2 genów:
4 równoliczne klasy gamet

W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Sprzężenie

Allele genów leżących na tym samym chromosomie dziedziczą się razem – sprzężenie

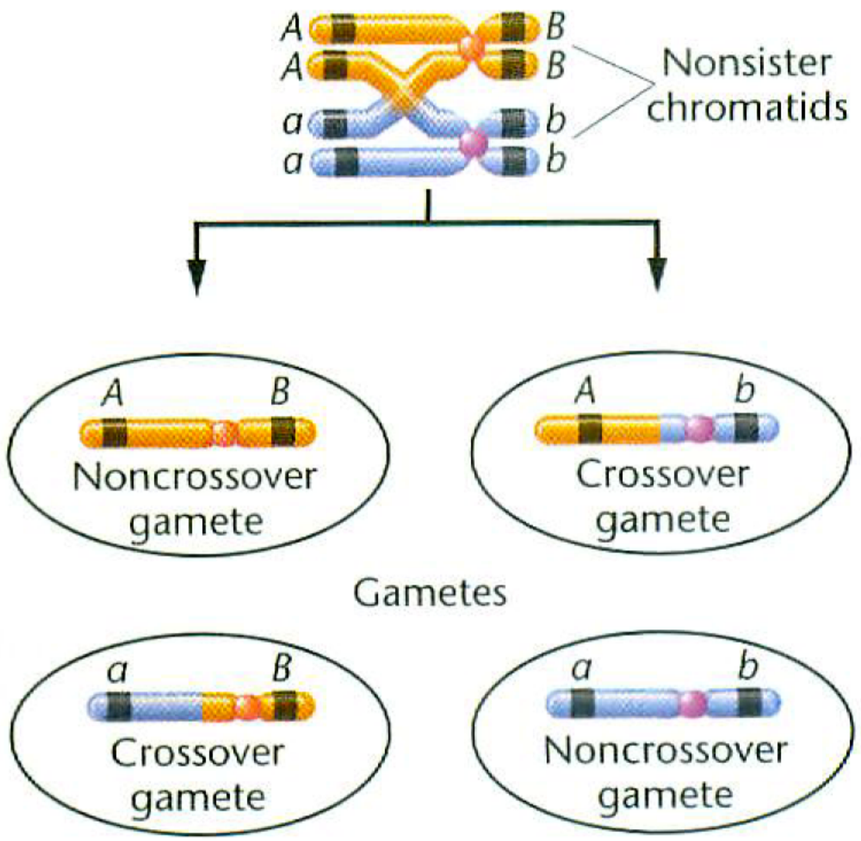


Dla 2 genów:
2 równoliczne klasy
gamet rodzicielskich

W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Sprzężenie

Crossing-over (rekombinacja chromatyd niesiostrzanych)

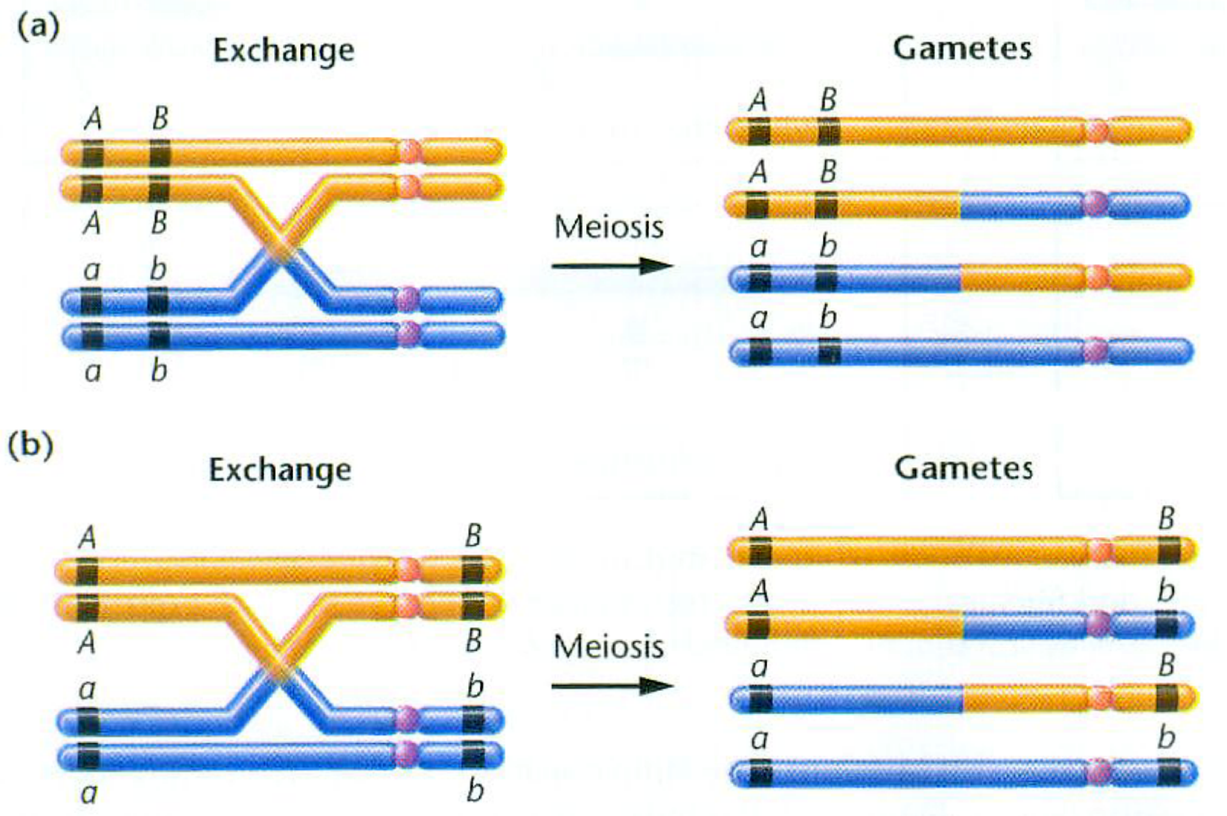


Dla 2 genów:
2 równoliczne klasy gamet rodzicielskich
2 równoliczne klasy gamet zrekombinowanych
Klasy zrekombinowane mniej liczne od rodzicielskich

W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Mapowanie genów

Aby powstały gamety zrekombinowane, crossing-over musi zajść pomiędzy genami (loci)



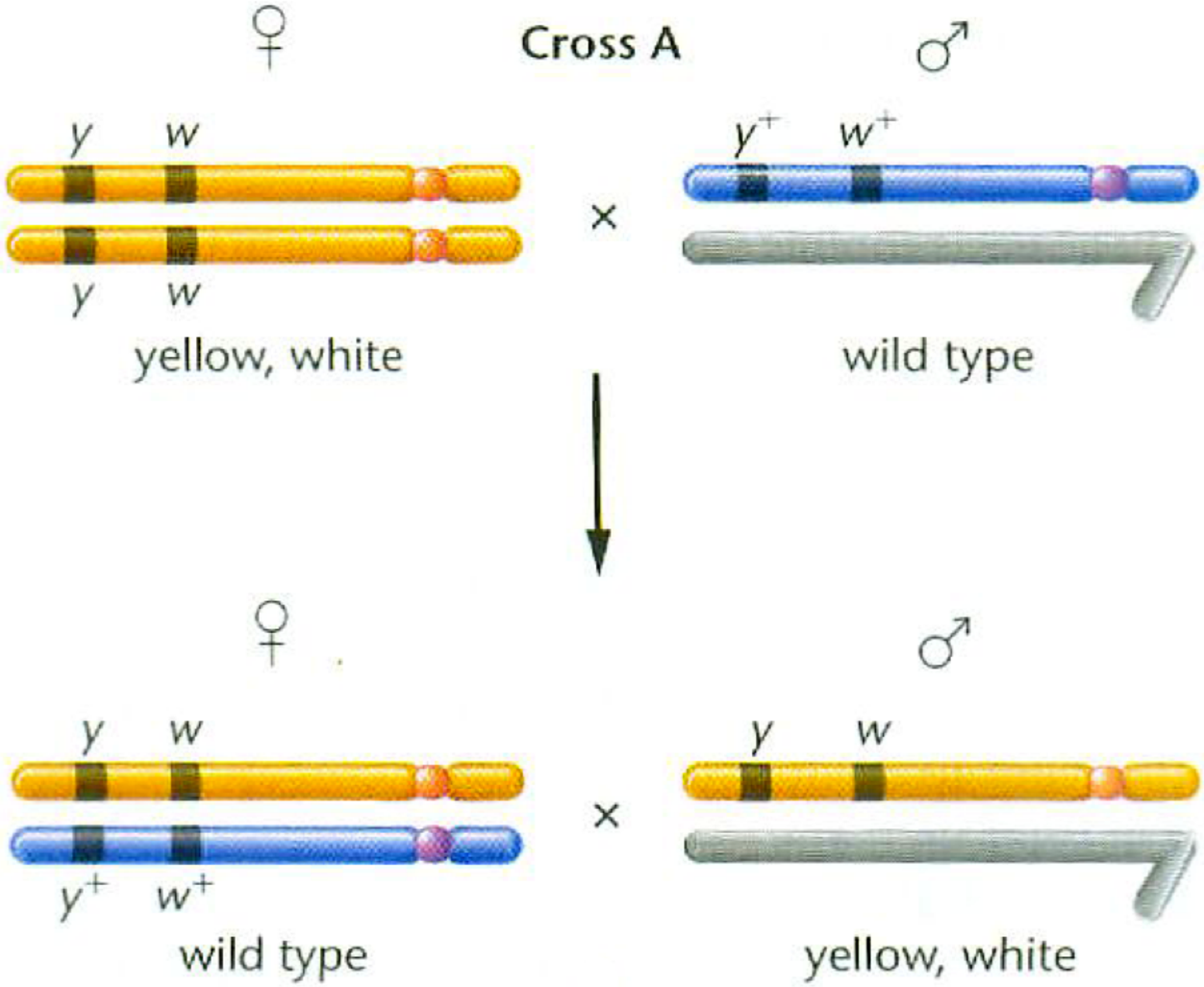
powstają gamety zrekombinowane

W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Mapowanie genów

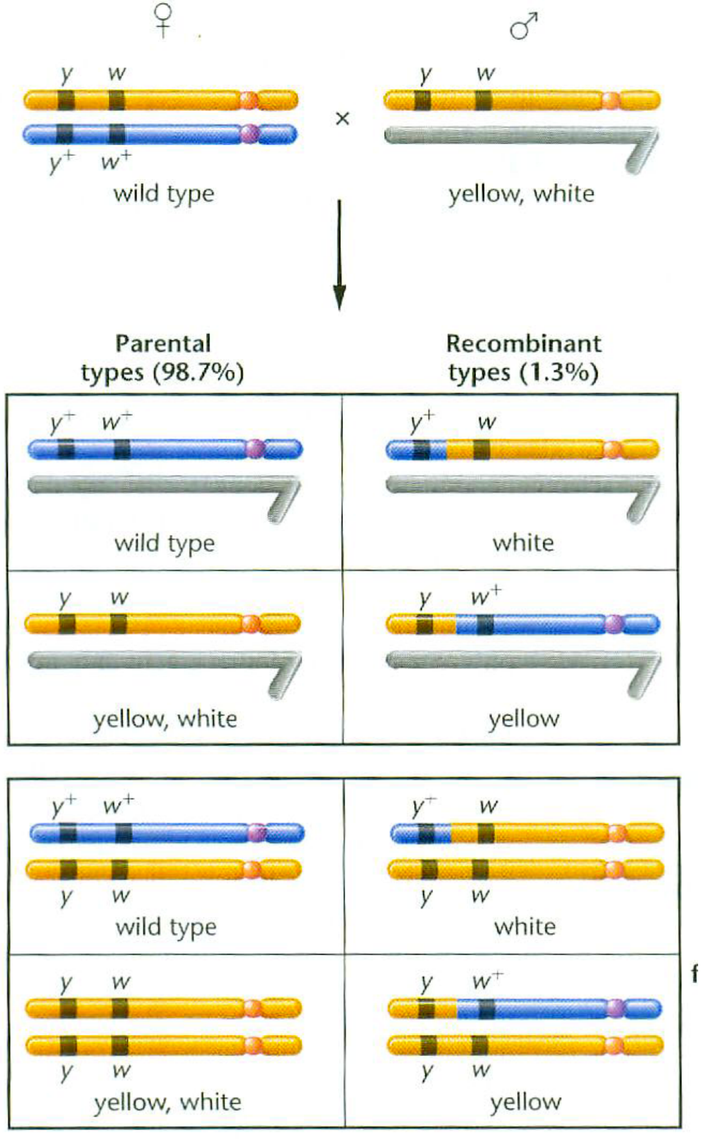
- Prawdopodobieństwo crossing-over pomiędzy genami jest proporcjonalne do odległości między nimi na chromosomie
- Liczebność klas rodzicielskich w potomstwie jest miarą odległości genetycznej
- U *Drosophila* najlepiej mapować za pomocą heterozygotycznej samicy i samca recesywnego

Przykład mapowania



W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Przykład mapowania



gamety:

♀ y w; y+ w+ rodzicielskie

y+ w; y w+ rekombinanty

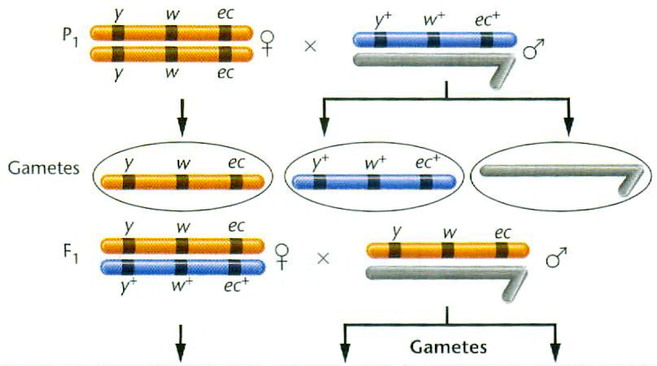
♂ y w; ¬

W tego typu krzyżówce fenotypy potomstwa bezpośrednio odzwierciedlają układ gamet samicy

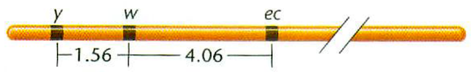
W. S Klug, M.R Cummings "Concepts of Genetics" 8th edition, Prentice Hall, 2

Krzyżówka trzypunktowa

- Mapowanie dla trzech loci jednocześnie
- Heterozygota wytwarza 8 klas gamet
- 2 klasy rodzicielskie
- 2 klasy c-o między pierwszym a drugim locus
- 2 klasy c-o między drugim a trzecim locus
- 2 klasy podwójny c-o (najrzadsze)
- Umożliwia ustalenie kolejności genów



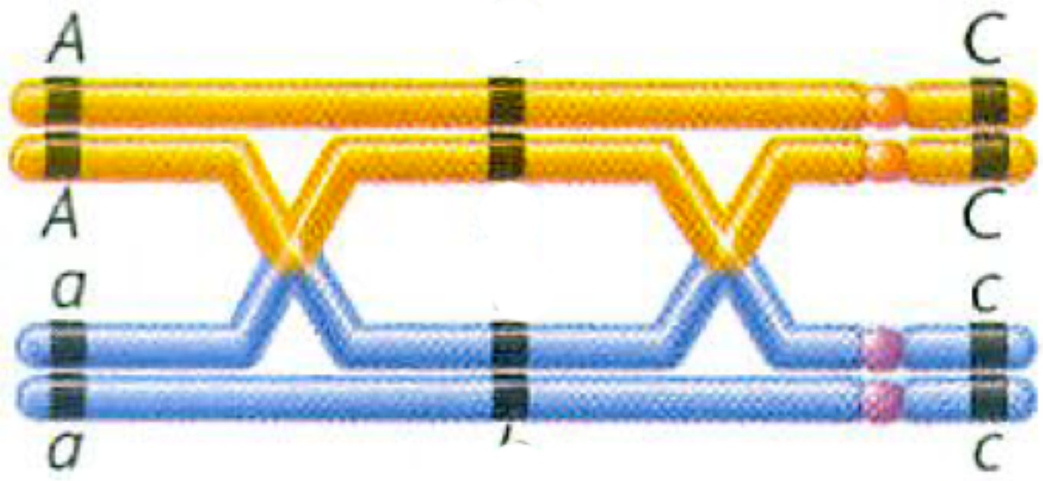
Origin of female gametes	Gametes			F_2 phenotype	Observed Number	Category, total, and percentage
NCO	(1) y w ec	y w ec / y w ec	y w ec	y w ec	4685	Non-crossover
	(2) y+ w+ ec+	y+ w+ ec+ / y w ec	y+ w+ ec+	y+ w+ ec+	4759	9444 94.44%
SCO	(3) y w+ ec+	y w+ ec+ / y w ec	y w+ ec+	y w+ ec+	80	Single crossover between y and w
	(4) y+ w ec	y+ w ec / y w ec	y+ w ec	y+ w ec	70	150 1.50%
SCO	(5) y w ec+	y w ec+ / y w ec	y w ec+	y w ec+	193	Single crossover between w and ec
	(6) y+ w+ ec	y+ w+ ec / y w ec	y+ w+ ec	y+ w+ ec	207	400 4.00%
DCO	(7) y w+ ec	y w+ ec / y w ec	y w+ ec	y w+ ec	3	Double crossover between y and w and between w and ec
	(8) y+ w ec+	y+ w ec+ / y w ec	y+ w ec+	y+ w ec+	3	6 0.06%



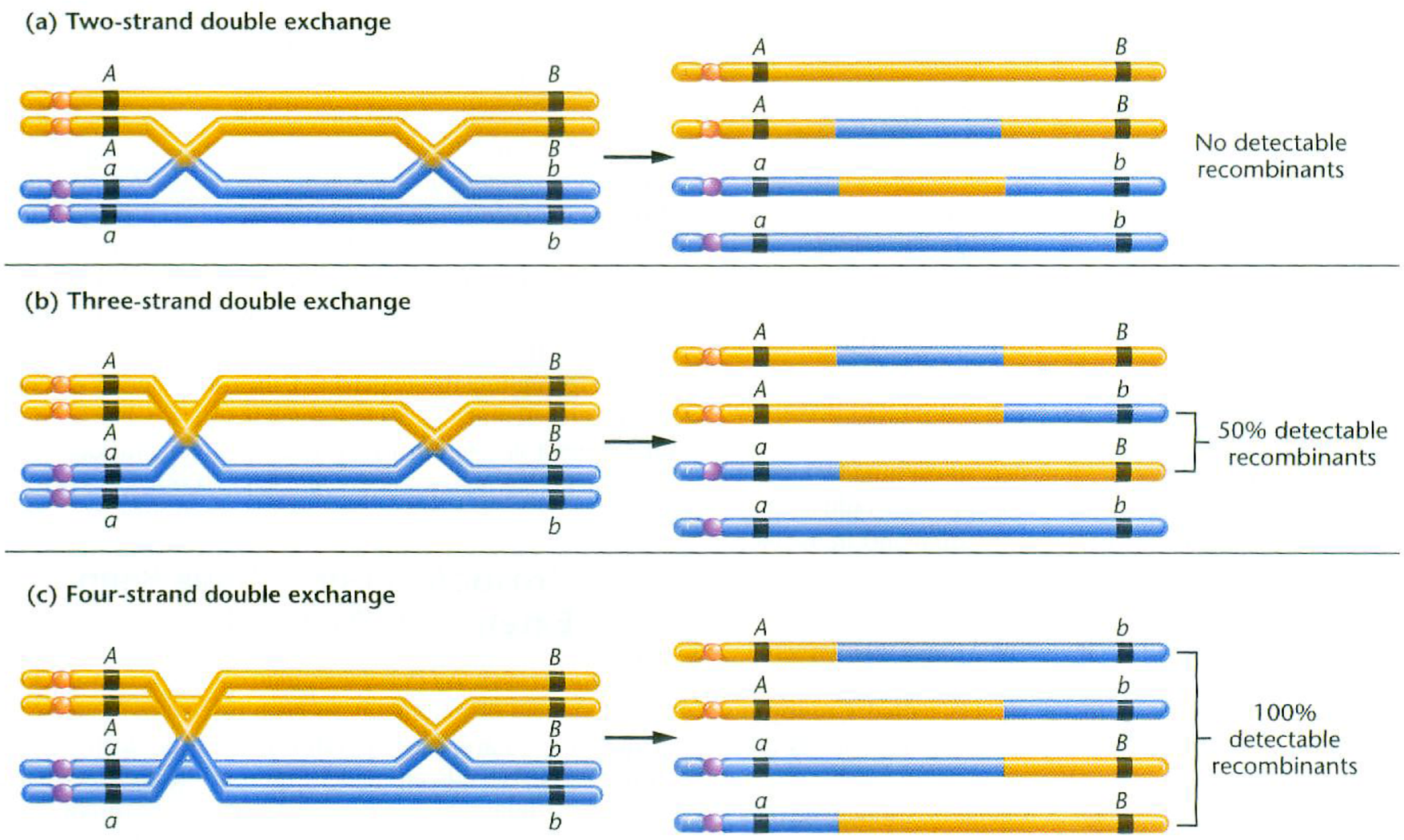
Map of y, w, and ec loci

Mapowanie

- Jednostka cM (centymorgan) = 1% rekombinacji
- W rzeczywistości zależność nie jest liniowa
- Podwójny crossing-over – gamety typu rodzicielskiego
- Interferencja – zajście crossing-over w danym miejscu wpływa na prawdopodobieństwo zajścia kolejnego w pobliżu



Podwójny c-o – jeszcze bardziej złożony



W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Funkcja mapowa

- Zależność odległości genetycznej od częstości rekombinacji
- Funkcja mapowa Haldane'a
  - wielokrotne c-o, bez interferencji

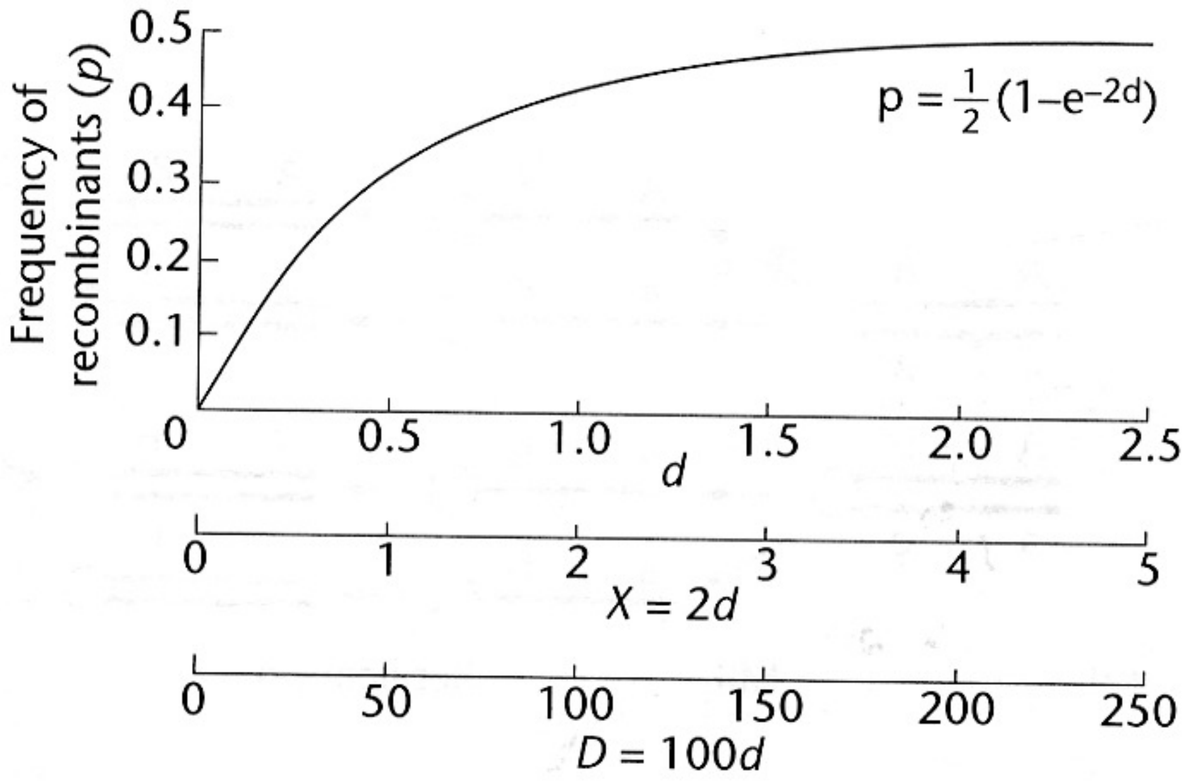
$$d = \frac{\ln(1-2\theta)}{2}$$

- Funkcja Kosambi'ego
  - uwzględnia też interferencję, szeroko stosowana
- Dla małych θ: d≈θ

$$d = \frac{\ln(\frac{1+2\theta}{1-2\theta})}{4}$$

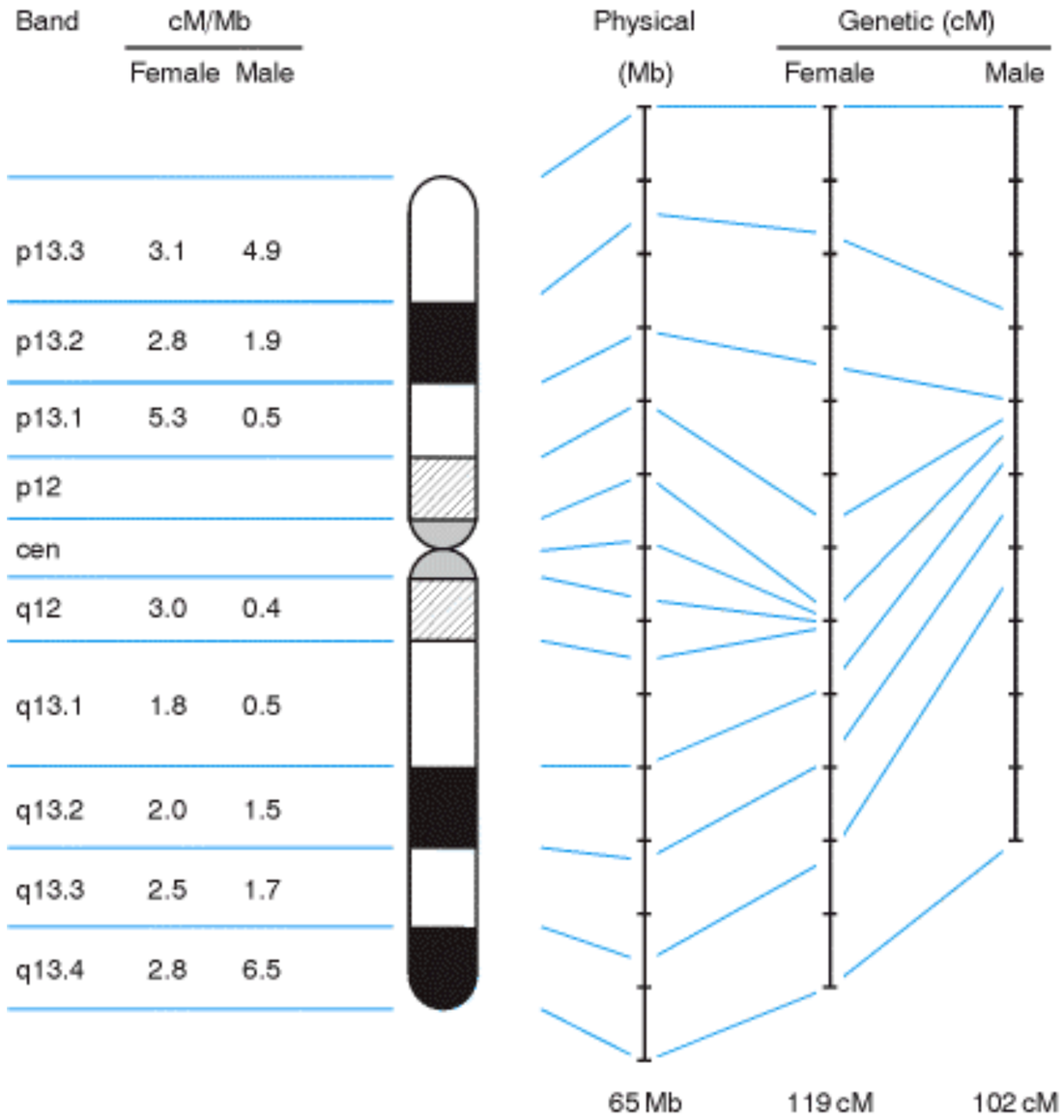
Funkcja mapowa

- Wraz ze wzrostem odległości częstość obserwowanych c-o dąży do 0,5
- Dla genów niesprzężonych “rekombinantów” jest 50%, podobnie jak dla genów leżących w dostatecznie dużej odległości



Mapy genetyczne człowieka i innych organizmów

- Całkowita mapa mężczyzny = 2851cM
- Całkowita mapa kobiety = 4296cM (wyłączając X)
- Dla 3000Mb genomu autosomalnego
  - 1 cM u mężczyzny ≈ 1,05 Mb
  - 1 cM u kobiety ≈ 0,88Mb
- 1 cM u *Drosophila* ≈ 0,5 Mb
- 1cM u drożdży ≈ 3 kb



Jak mapować geny człowieka

- Bezpośrednie zliczanie klas potomstwa - niepraktyczne