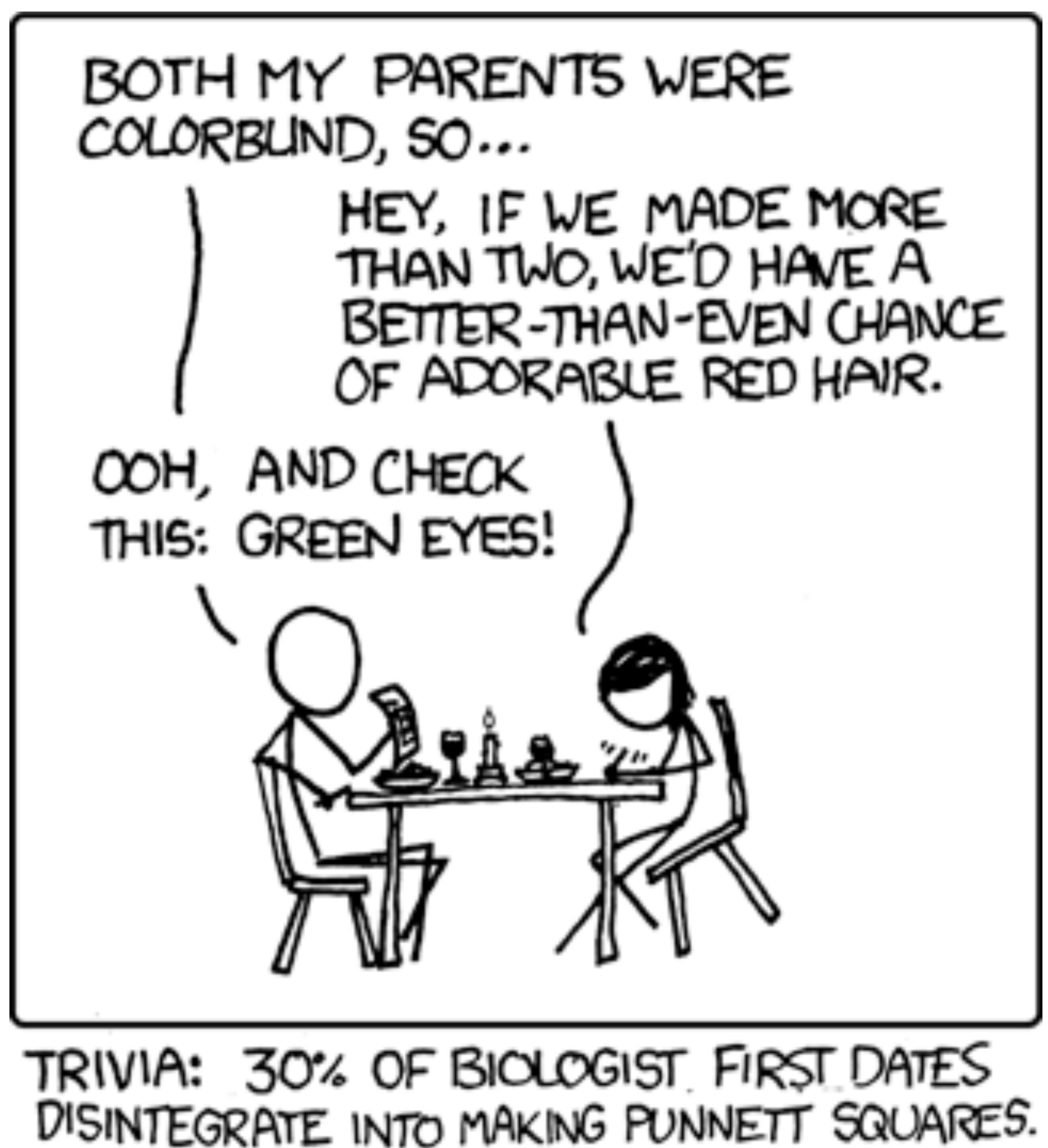


Podstawy genetyki

Człowiek mendlowski?

- Na ile taka prosta genetyka pozwala na opisywanie zmienności fenotypowej człowieka?
- **Kolor oczu, włosów, itp. - to nie są cechy jednogenowe!**



Elementy genetyki kotów

- Dziedziczenie ubarwienia u kotów na przykładzie rasy brytyjskiej



Podstawowa barwa: gen B

- allel B - dominujący: barwa czarna
- każdy kot mający przynajmniej jeden allel B będzie czarny
- ale jeżeli będzie heterozygotą (np. Bb), to w potomstwie mogą być inne barwy
- Funkcja genu - produkcja eumelaniny



Podstawowa barwa: gen B

- allel b : barwa czekoladowa
- recesywny w stosunku do B
- ale dominujący w stosunku do $b1$
- bb i $bb1$ - czekoladowe



<http://mysticat.ru/colours-bri.htm>

Podstawowa barwa: gen B

- allel $b1$: barwa cynamonowa
- recesywny w stosunku do B i do b
- tylko genotyp $b1b1$ - cynamonowe



To nie wszystko

- Są jeszcze geny determinujące:
 - barwę rudą
 - pręgowanie
 - białe łaty
 - długość włosa
- Dla zainteresowanych: <https://agiliscattus.pl/podstawy-genetyki-kotow.html>



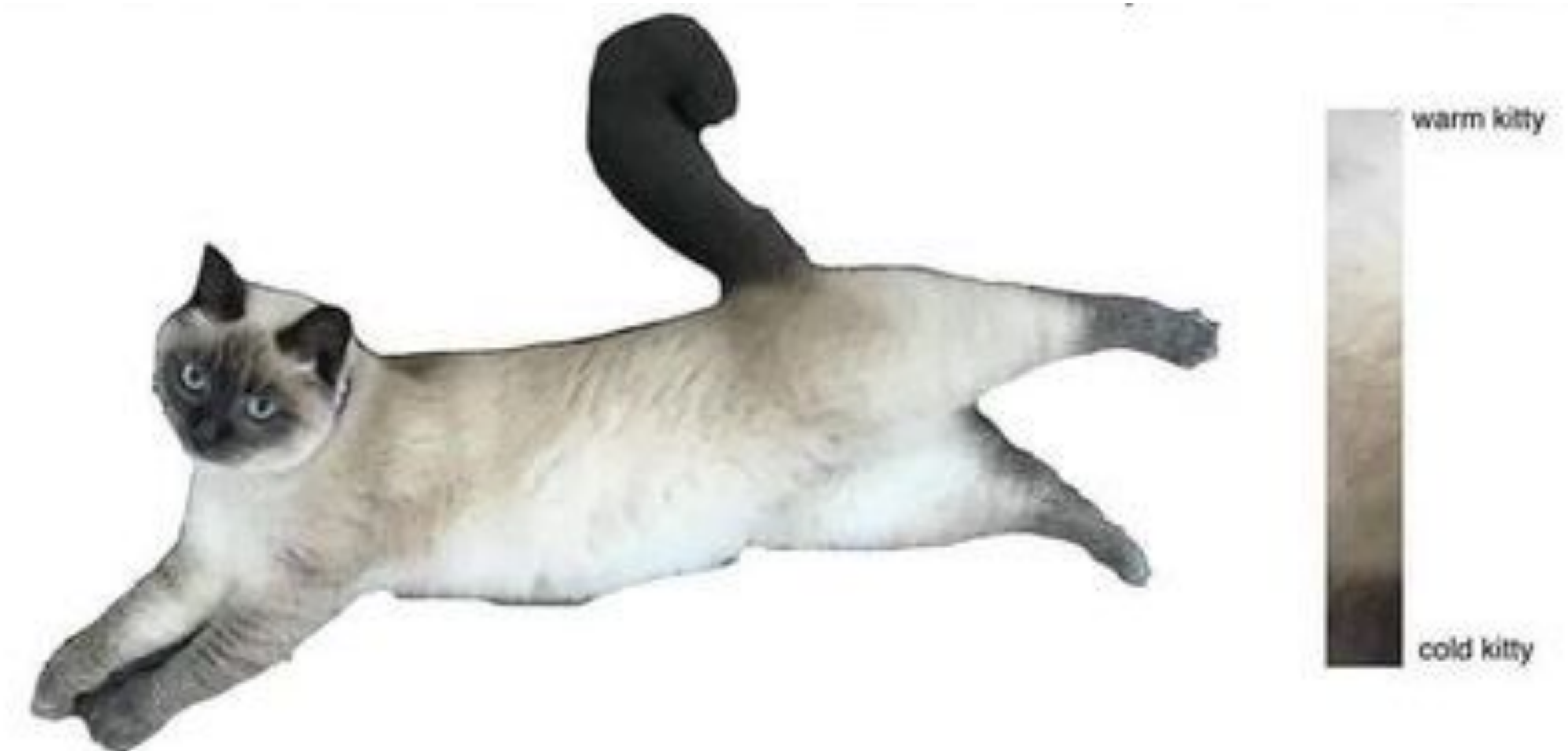
Pręgowanie

- gen *agouti* (*a*)
- Dominujący, pozwala na zobaczenie wzoru sierści
- Homozygoty recesywne *a/a* - wybarwienie jednolite, bez żadnych wzorów



Allele warunkowe

- U kotów syjamskich ciemna barwa zależy od ekspresji allelu c^s
- Jego produkt wytwarza ciemny barwnik w sposób zależny od temperatury
- Wysoka temperatura obniża aktywność
- Chłodniejsze części ciała są ciemniejsze
 - koty niewychodzące są jaśniejsze
 - kocięta są białe, ciemnieją później
- Przykład interakcji genotypu i środowiska

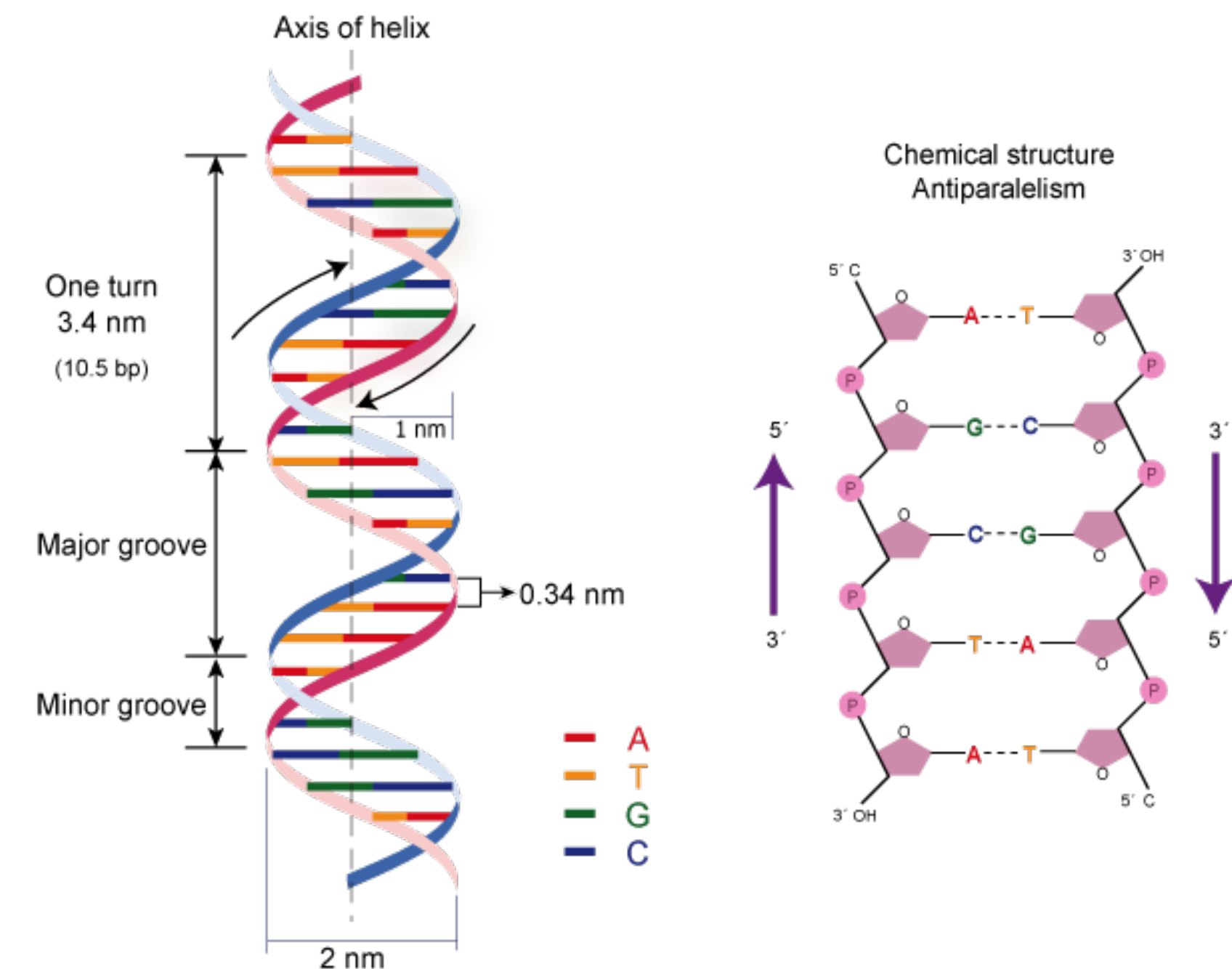


Trochę historii - XX wiek

- 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

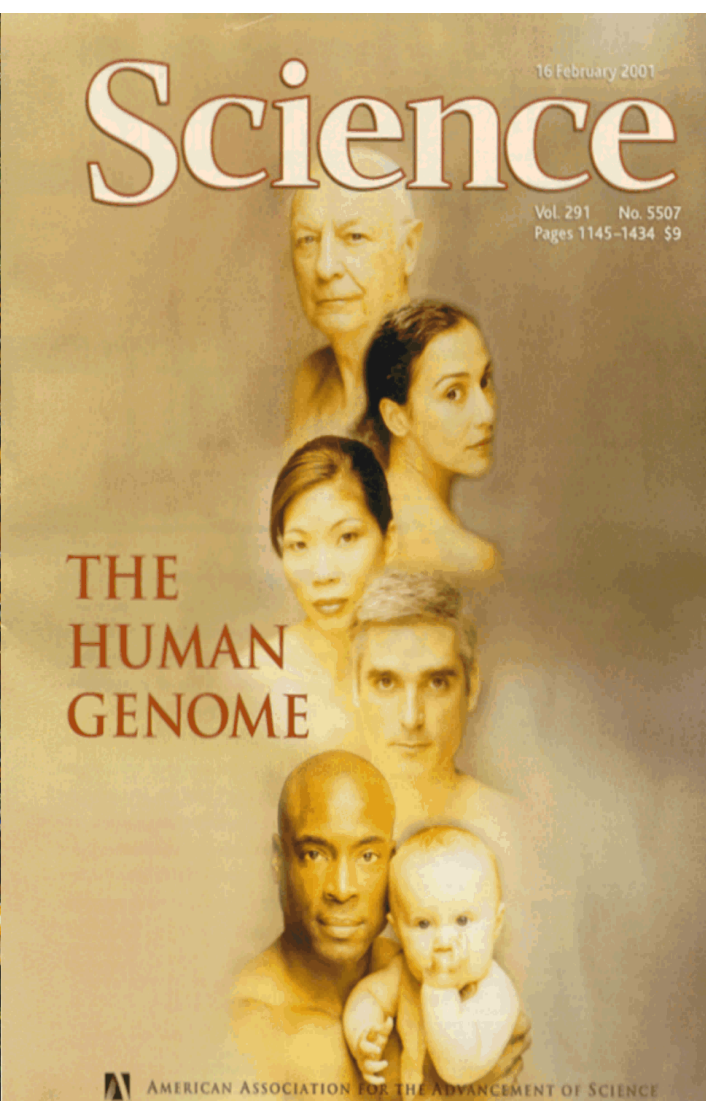
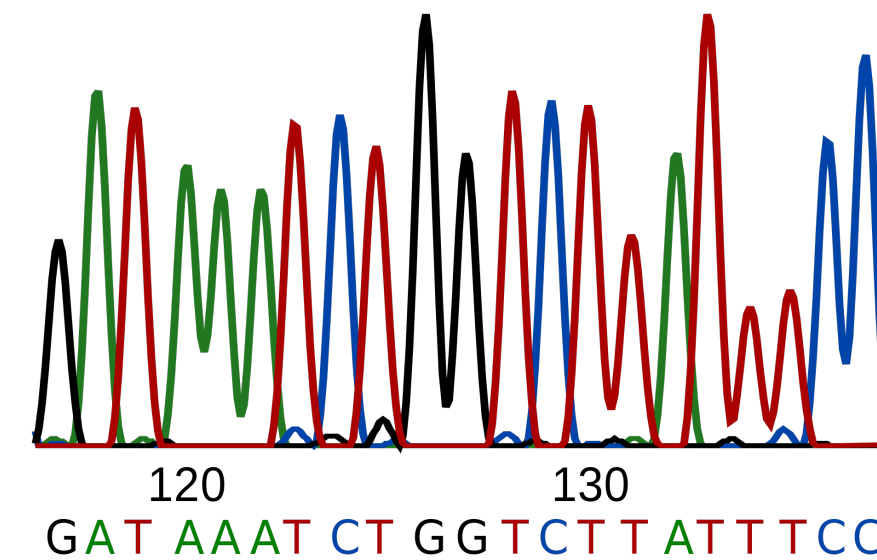


Schematic diagram DNA



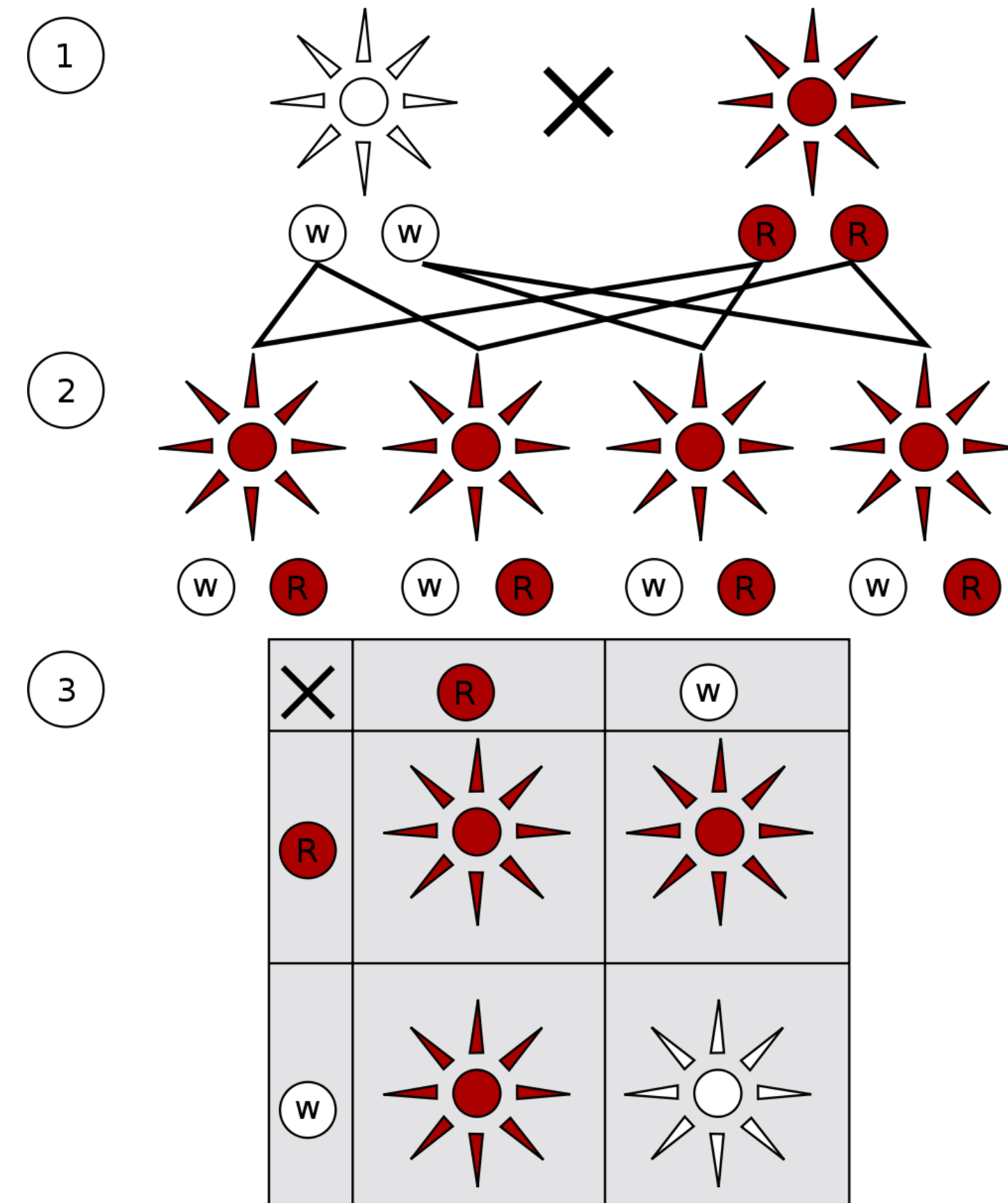
Trochę historii - XX/XXI wiek

- 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 niedrogi poznawanie genomów tysięcy ludzi
 - coraz lepiej rozumiemy, jak działa gen



Istota genetyki mendelowskiej ("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 mutantu utraty funkcji tego genu

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

Analiza mutacji a zmienność prawidłowa

- Podstawa podejścia genetycznego - fenotyp 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

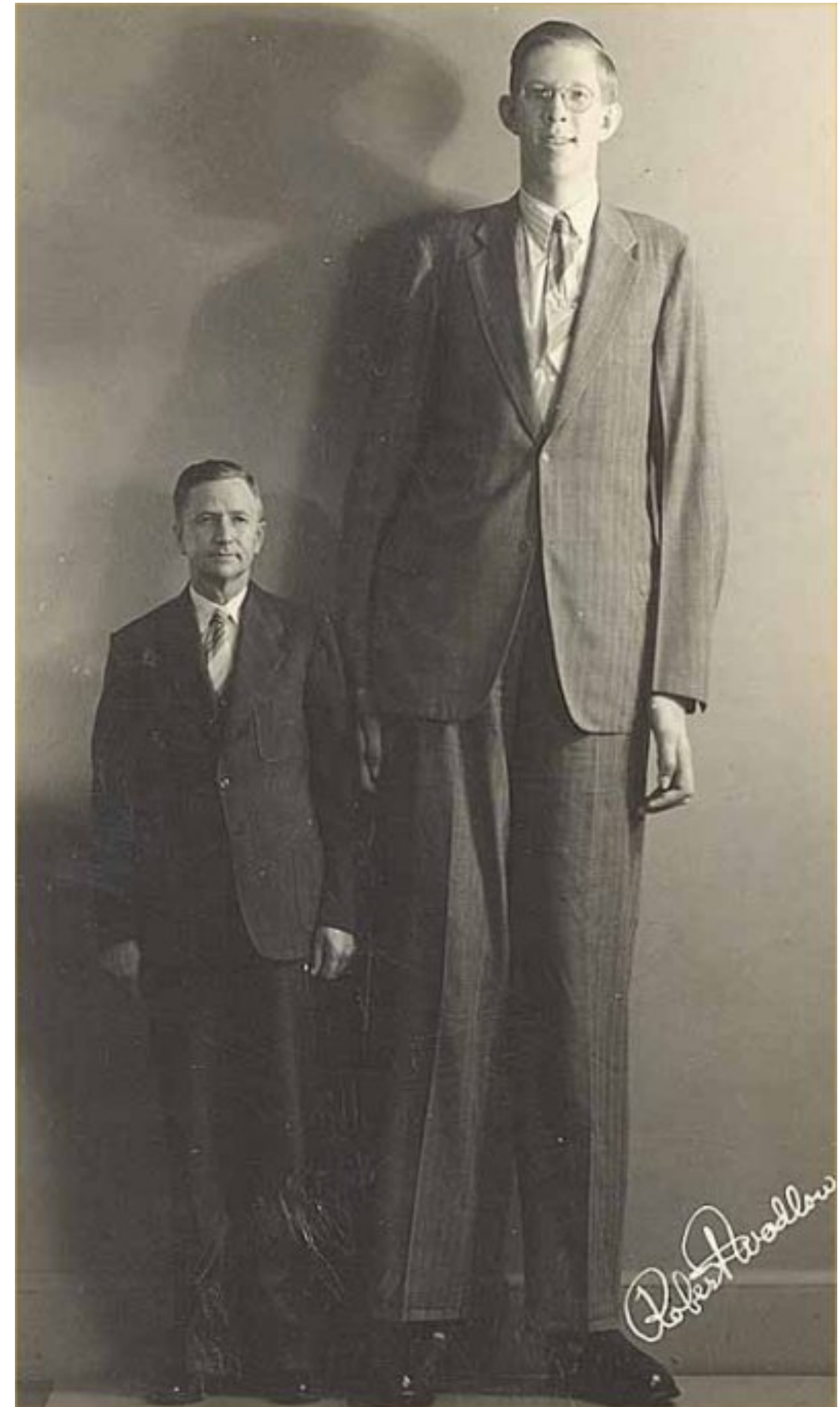
- Achondroplazja
- Mutacja pojedynczego genu *FGFR3* u człowieka
- cecha mendłowska, dominująca (letalna u homozygot)
- niski wzrost, nieproporcjonalnie krótkie kończyny



Defekty a zmiennność prawidłowa

- Czy gen *FGFR3* wystarczy do zrozumienia genetyki różnic wzrostu u ludzi?
- Nie - to nie jest cecha jednogenowa
- W odziedziczną zmiennność 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

Jakie cechy badamy

- Choroby - zmienność patologiczna
 - genetyczne - zależne od zmian w genach
 - dziedziczne - nie wszystkie choroby genetyczne są dziedziczne!
 - wrodzone - nie wszystkie choroby wrodzone są dziedziczne lub genetyczne!
 - inne - choroby, w których jest składowa genetyczna i składowa środowiskowa
- Zmienność prawidłowa
 - każdy z nas jest inny

Dziedziczenie

- Mendlowskie - jeden gen = jedna cecha
 - np. allele jednego genu decydują o barwie kwiatów groszku
- Bardziej złożone - interakcje kilku genów
- Wieloczynnikowe - interakcje wielu genów i środowiska

Jak dziedziczą się cechy człowieka?

- Mendlowskie - jeden gen = jedna cecha
 - znamy wiele chorób, które tak się dziedziczą, ale są to choroby rzadkie
 - tylko pojedyncze przykłady cech zmienności prawidłowej
- Wieloczynnikowe - zależą od współdziałania wielu (setek, tysięcy) genów i środowiska
 - praktycznie wszystkie aspekty zmienności prawidłowej
 - większość często występujących chorób

Jak dziedziczą się cechy człowieka?

- Mendlowskie - jeden gen = jedna cecha
 - dobrze potrafimy identyfikować geny, analizować dziedziczenie, wykrywać mutacje i przewidywać fenotyp
- Wielogenowe - zależne od działania kilku - kilkunastu genów
 - potrafimy analizować i przewidywać fenotyp, ale nie ze 100% dokładnością
- Wieloczynnikowe - zależą od współdziałania wielu (setek, tysięcy) genów i środowiska
 - nie potrafimy dobrze przewidywać, dopiero zaczynamy poznawać złożoność i odkrywać korelacje statystyczne

Choroby genetyczne

- Nie każda choroba genetyczna jest chorobą dziedziczną
 - np. choroby śmiertelne w dzieciństwie
 - choroby nowotworowe - mutacje w komórkach somatycznych
- Nie każda wada wrodzona jest chorobą genetyczną
 - uszkodzenia płodu pod wpływem teratogenów (alkohol, toksyny)

Dlaczego tyle o chorobach

- Wiele chorób genetycznych ma stosunkowo proste mechanizmy
 - zaburzenia liczby chromosomów
 - choroby jednogenowe (mendlowskie) - mutacje pojedynczych genów
- Cechy zmienności prawidłowej są w ogromnej większości jednoczynnikowe - słabiej rozumiane

Zaburzenia chromosomowe

- W przypadku autosomów ciężki fenotyp, dotyka wielu cech (plejotropia)
 - przeważnie letalny – tylko 3 wyjątki
- Główna przyczyna spontanicznych poronień (często nie dochodzi do zagnieżdżenia zarodka)
- W przypadku chromosomów płci (X,Y) fenotyp może być łagodniejszy

Zaburzenia chromosomowe

Większość prowadzi do bardzo poważnych zaburzeń i jest letalna – **spontaniczne poronienia**

Wada	Częstość
triploidia	10%
tetraploidia	5%
trisomia	30%
Zespół Turnera (XO)	10%
inne	5%
Razem	60%

Trisomie autosomów

- **Trisomia 21 – zespół Downa**
 - ~1/800 urodzeń, zależnie od wieku matki
 - Częste poronienia samoistne (75%)
 - Zaburzenia rozwojowe, opóźnienie umysłowe
 - Choroby serca, otyłość, cukrzyca, Alzheimer

Trisomie autosomów

- **Trisomia 13 – zespół Patau**

- ~1/8000 – 1/120000 urodzeń
- Wady rozwojowe (przepukliny, serce, czaszka i mózg)
- Średnia przeżywalność: 2 dni, mniej niż 6 miesięcy, bardzo rzadko kilkanaście lat

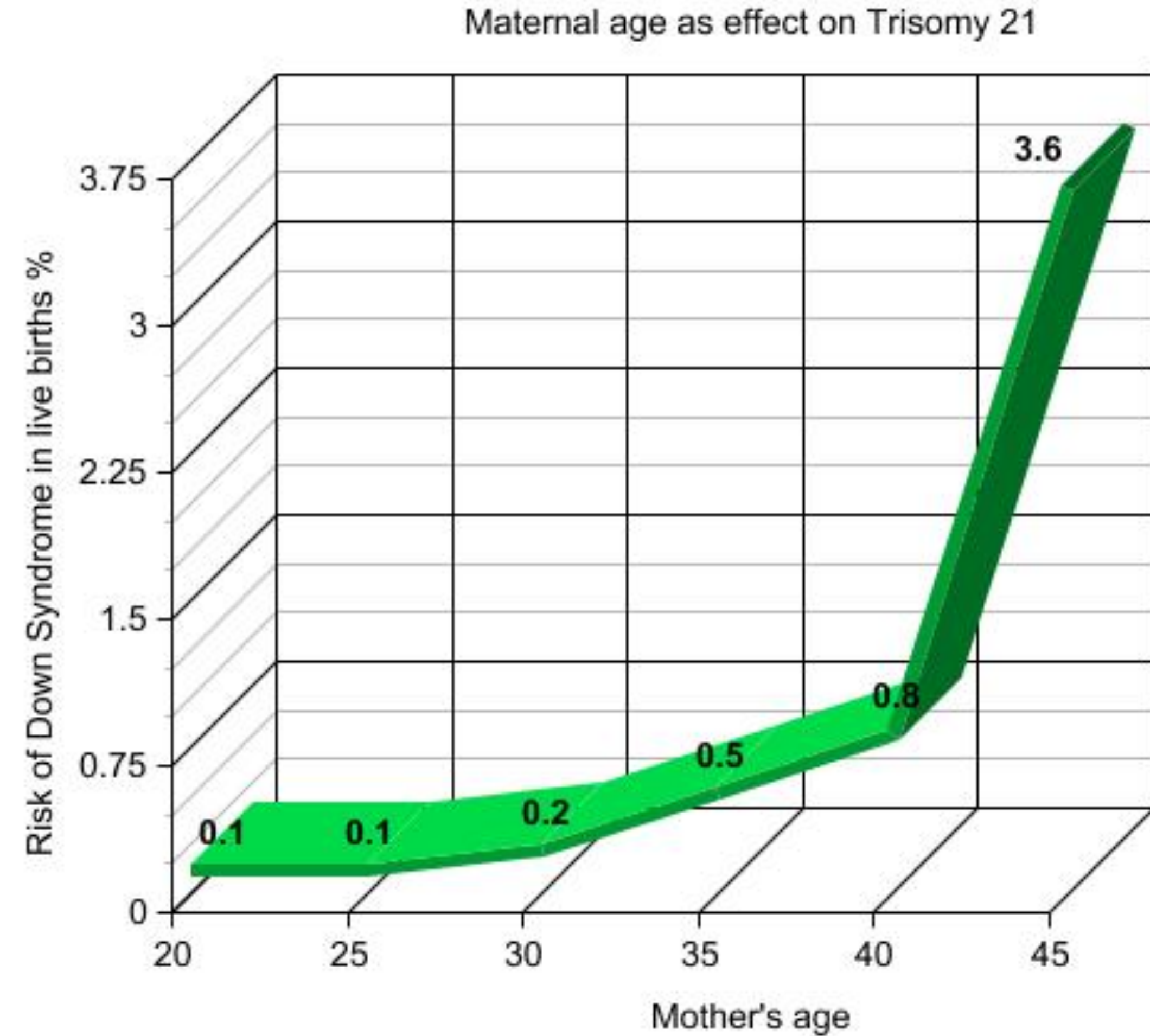
- **Trisomia 18 – zespół Edwardsa**

- 1/3000 – 1/8000 urodzeń
- Liczne wady rozwojowe, niedorozwój, mikrocefalia, wady serca
- 5% szans na przeżycie 1 r. ż.

- Pozostałe trisomie - letalne (nie dochodzi do urodzeń)!

Wiek matki a zespół Downa

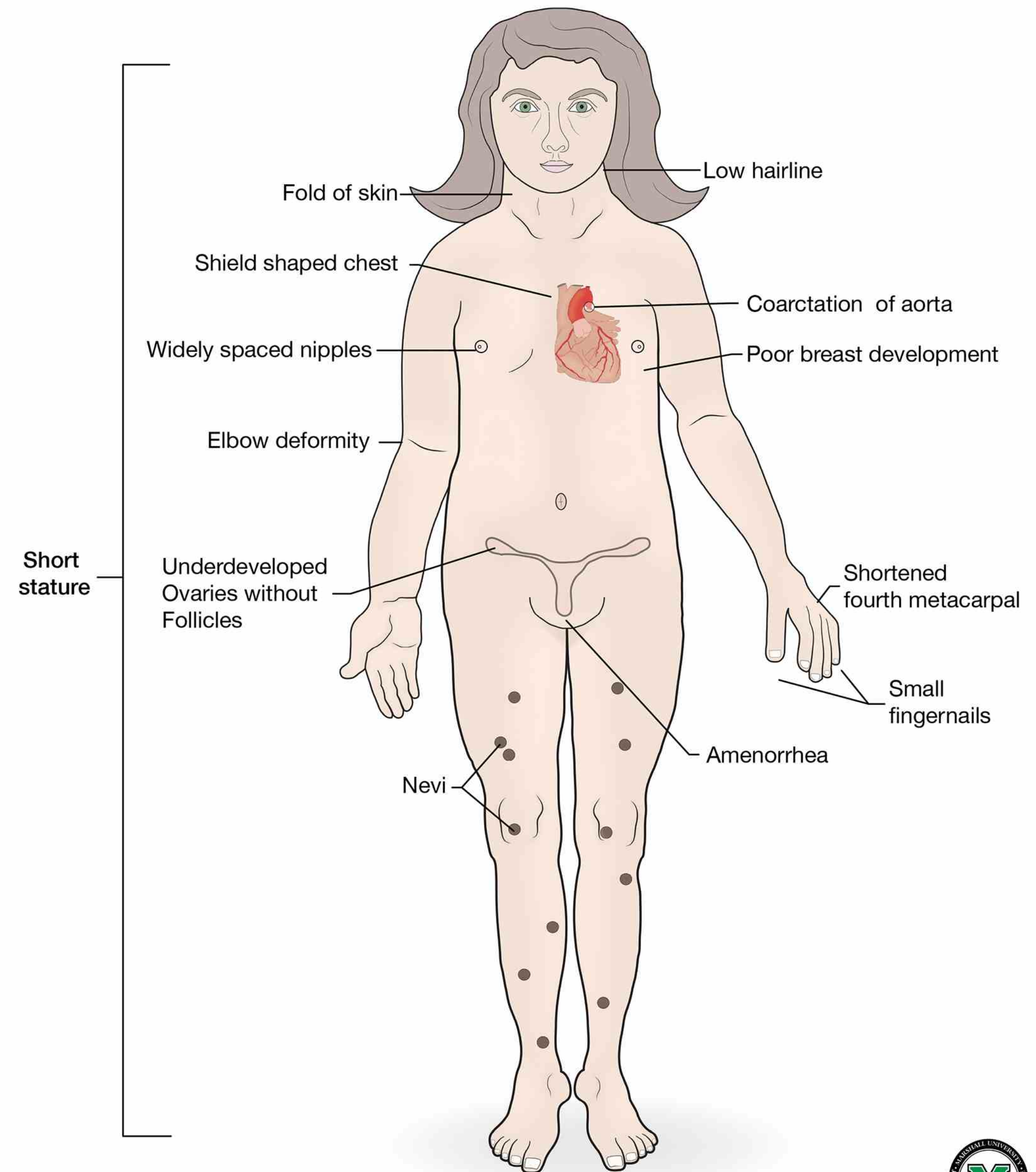
- W ok. 85% nierozdzielone chromosomy w oogenezie
- Mimo tego, większość przypadków to dzieci młodych matek!



American Family Physician: Aug 15, 2000

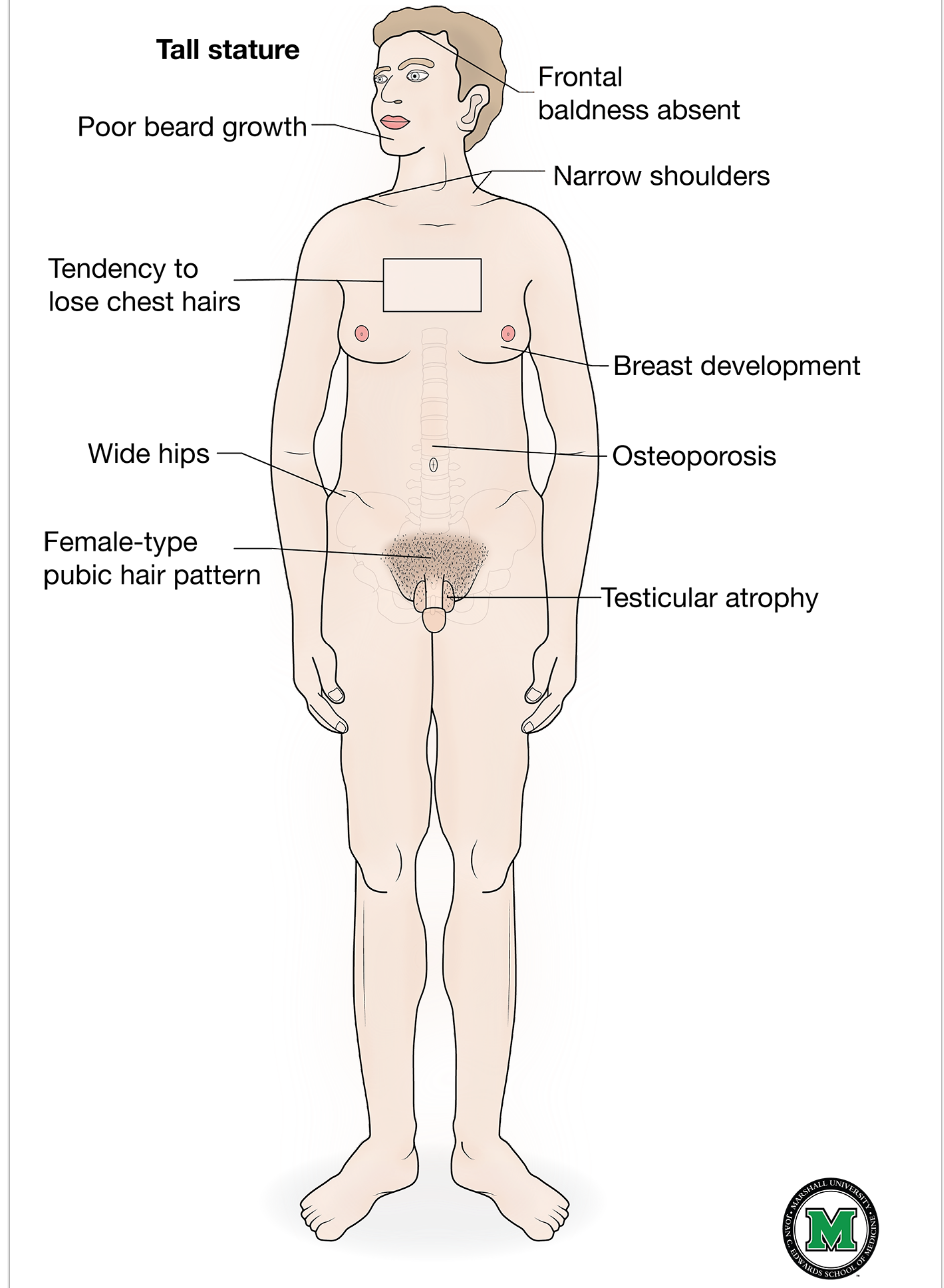
Zaburzenia chromosomów płci - cięższe

- XO – zespół Turnera
- ~1/2500 dziewczynek
- Cukrzyca 2 x częściej, nadciśnienie, osteoporoza, niedoczynność tarczycy
- Normalna długość życia
- IQ na ogół normalne



Zaburzenia chromosomów płci - cięższe

- XXY – zespół Klinefeltera
 - ~1/1000 chłopców
 - Długie ręce i nogi
 - 70% drobne problemy rozwojowe i z uczeniem
 - Piersi, żeńskie owłosienie, bezpłodność



Zaburzenia chromosomów płci - lekkie

- **XXX**

- Lekkie objawy ze względu na inaktywację X, zwykle brak ewidentnych zewnętrznych objawów
- Niekiedy zaburzenia cyklu menstrualnego i umiarkowane problemy rozwoju intelektualnego, wysoki wzrost
- ~1/1000 dziewczynek
- bardzo rzadko XXXX i XXXXX (kilkaset przypadków w historii, cięższe objawy)

- **XYY**

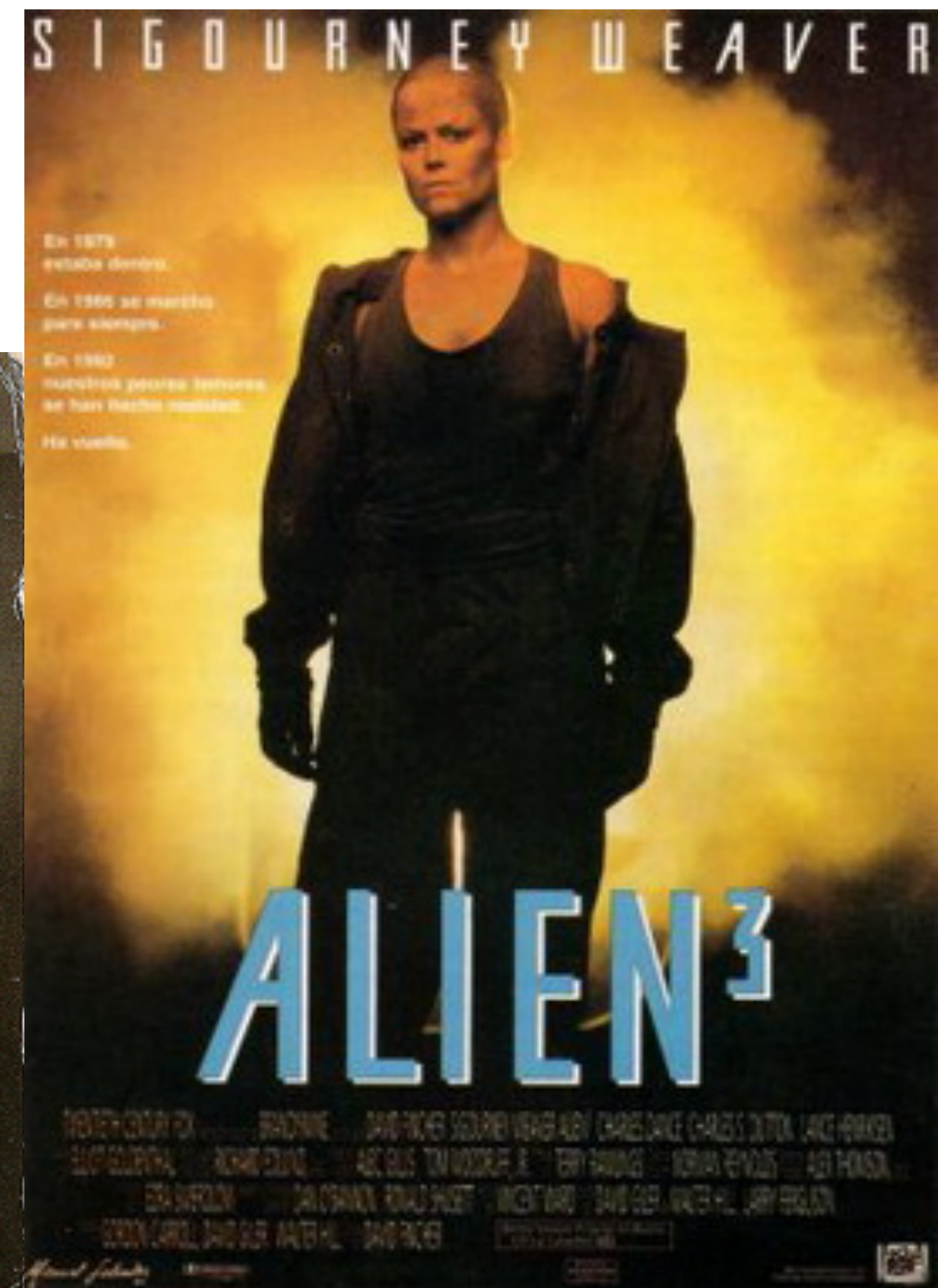
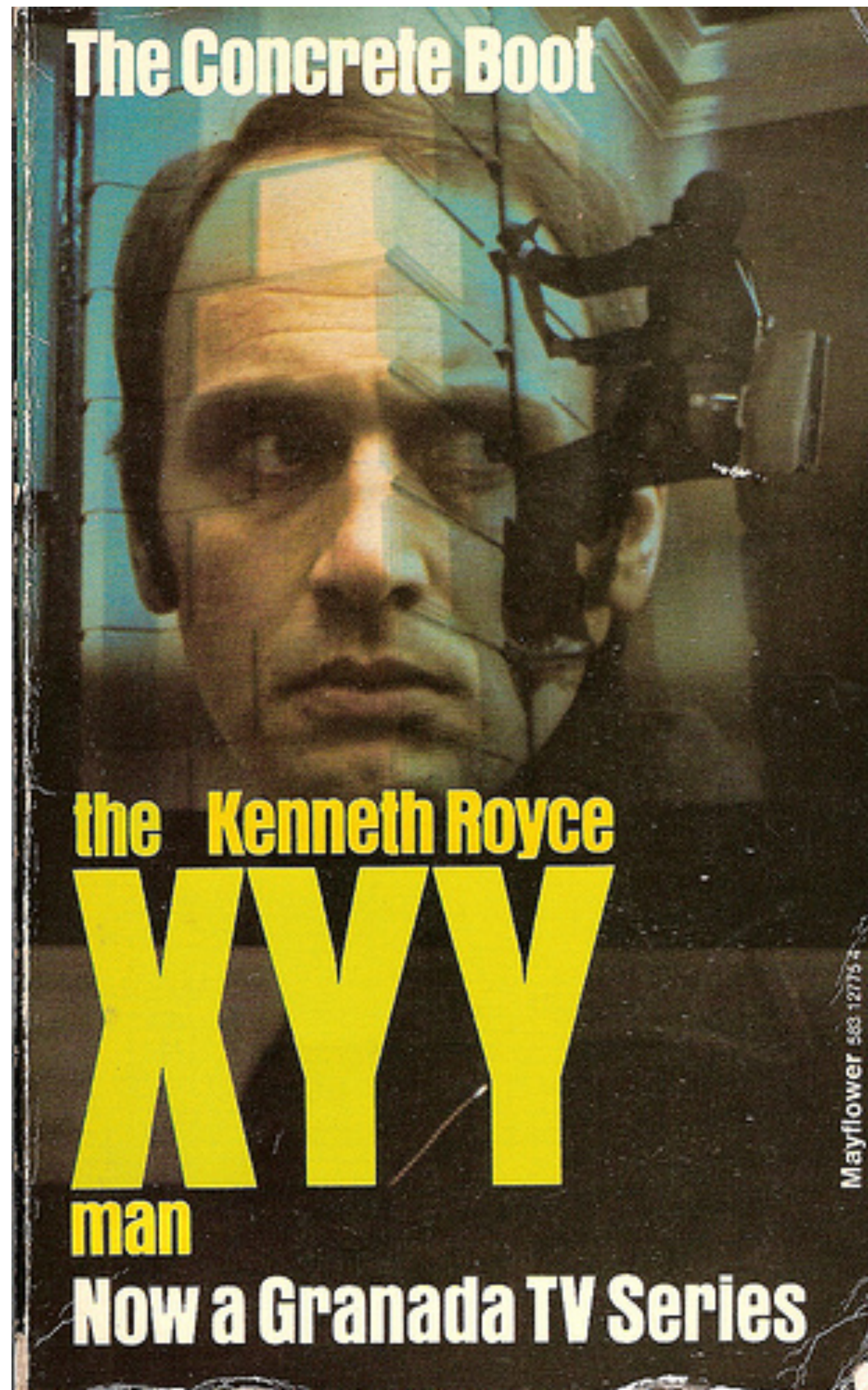
- Zwykle brak ewidentnych zewnętrznych objawów, >90% nie wie, że ma ten kariotyp
- ~1/1000 chłopców
- Nieco zwiększone ryzyko opóźnień w nauce, wysoki wzrost, normalny poziom testosteronu
- Wcześniejsze doniesienia o korelacji z zachowaniem agresywnym - fałszywe

Geny i osobowość

- Przypadek kariotypu XYY
- Zaburzenie liczby chromosomów
- Występuje u $\sim 1/1000$ mężczyzn
- >80% nie ma żadnych objawów i nie szuka porady genetycznej
- Badania z lat 60.-70. - postulowana korelacja z agresją, skłonnością do brutalnych zbrodni, itp.
- Na podstawie badań osadzonych w jednym zakładzie psychiatrycznym dla niebezpiecznych przestępców (Wielka Brytania)

XYY - “supersamiec”

- Wyniki pierwszych badań przeniknęły do kultury masowej
- Były próby wykorzystania w sądzie (sprawa Richarda Specka)



XYY - rzeczywistość

- Badania na dużych grupach wybieranych losowo nie potwierdziły korelacji XYY ze skłonnością do popełniania zbrodni i brutalnością
- Korelacja z wysokim wzrostem i skłonnością do trądziku młodzieńczego
- Normalna inteligencja
- Środowisko i wychowanie mają decydujący wpływ na zachowania kryminalne

Cechy jednogenowe

- Prostý wzór dziedziczenia
- Oprócz chorób
 - nieliczne cechy o charakterze anegdotycznym
 - rude włosy (80% - recesywny allel genu MC1R)
 - markery immunologiczne (grupy krwi)
 - układ AB0, czynnik Rh
 - markery molekularne

Cechy jednogenowe zmienności prawidłowej

- Bardzo nieliczne przykłady
- Większość “podręcznikowych” przykładów to uproszczenia (np. płatek ucha, zwijanie języka)
- Przykłady:
 - M1CR - receptor melanokortyny 1 (receptor MSH), rude włosy, jasna skóra, piegi, podatność na czerniaka
 - OR6A2 - wariant genu (~17% w Europie) powoduje negatywną reakcję smakową na związki (aldehydy) występujące w świeżej naci kolendry

