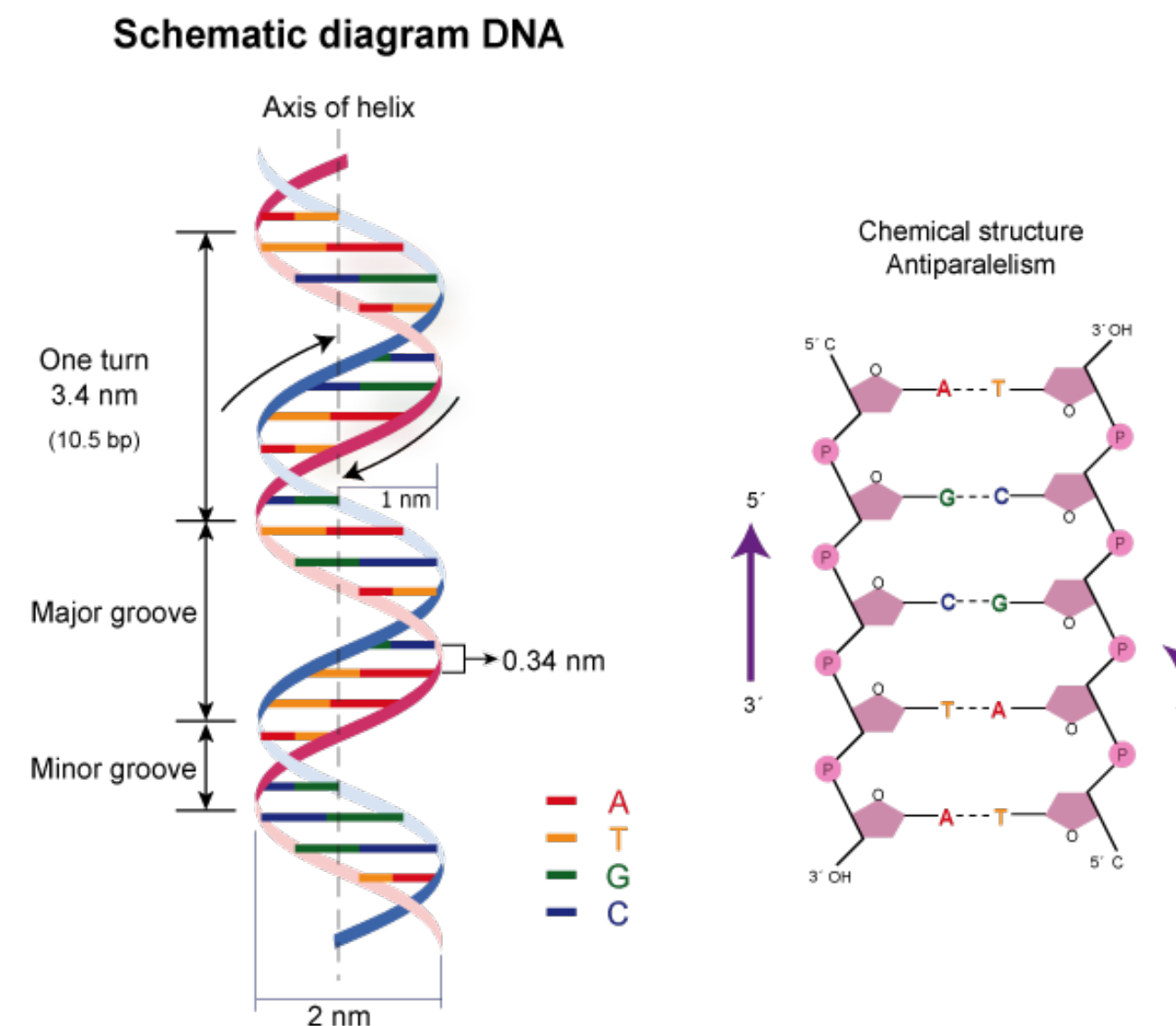


Podstawy genetyki

Podstawowe pojęcia i metoda badań genetyki - podstawy genetyki klasycznej

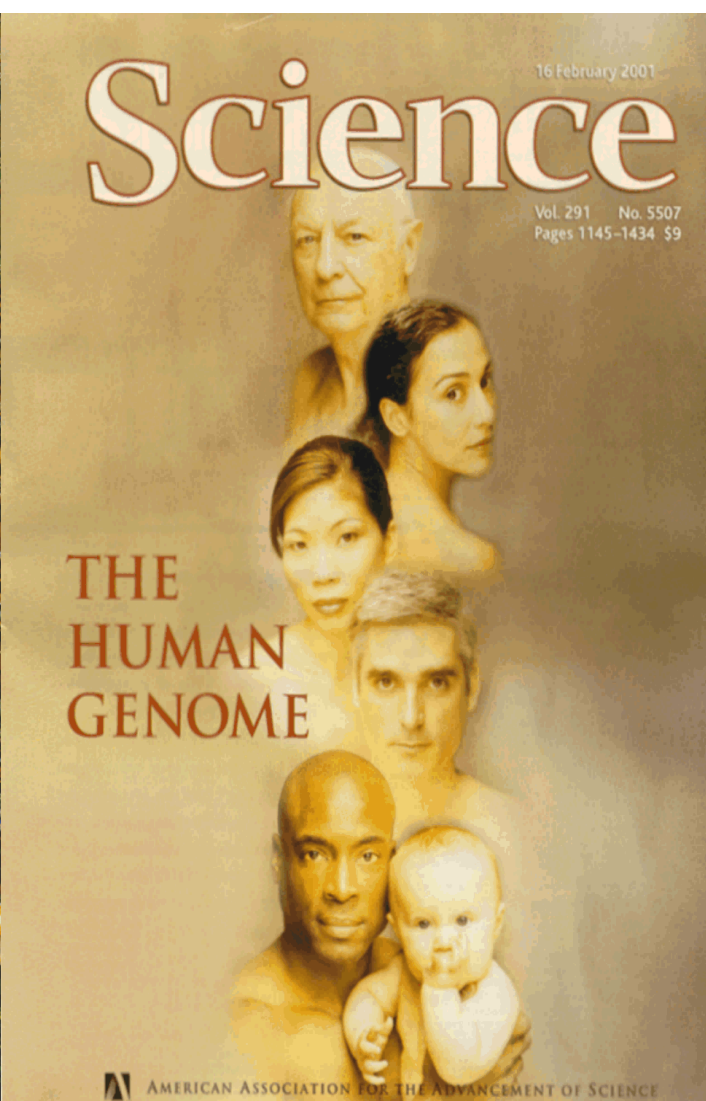
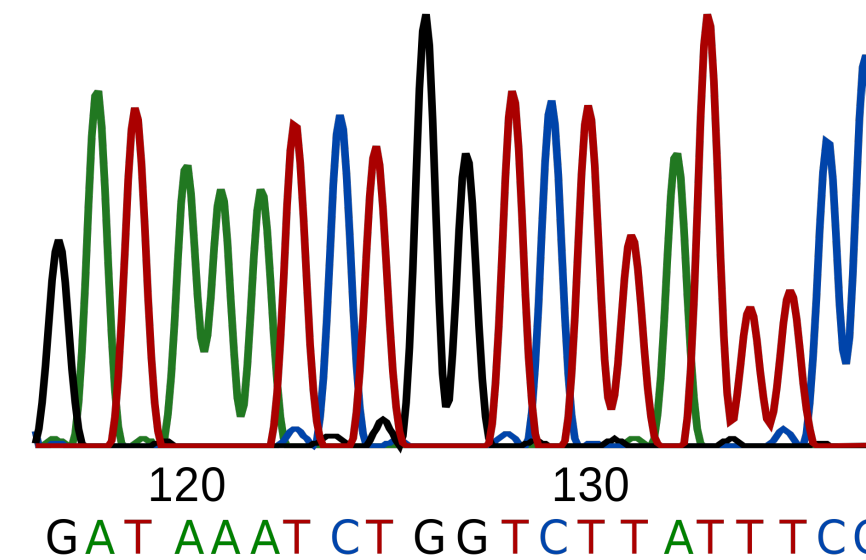
Trochę historii - XX wiek

- Początek - wejście teorii Mendla do dyskursu naukowego
- Lata 20. - teoria chromosomowa (Morgan)
- 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 niedrogi poznawanie genomów tysięcy ludzi
 - coraz lepiej rozumiemy, jak działa gen

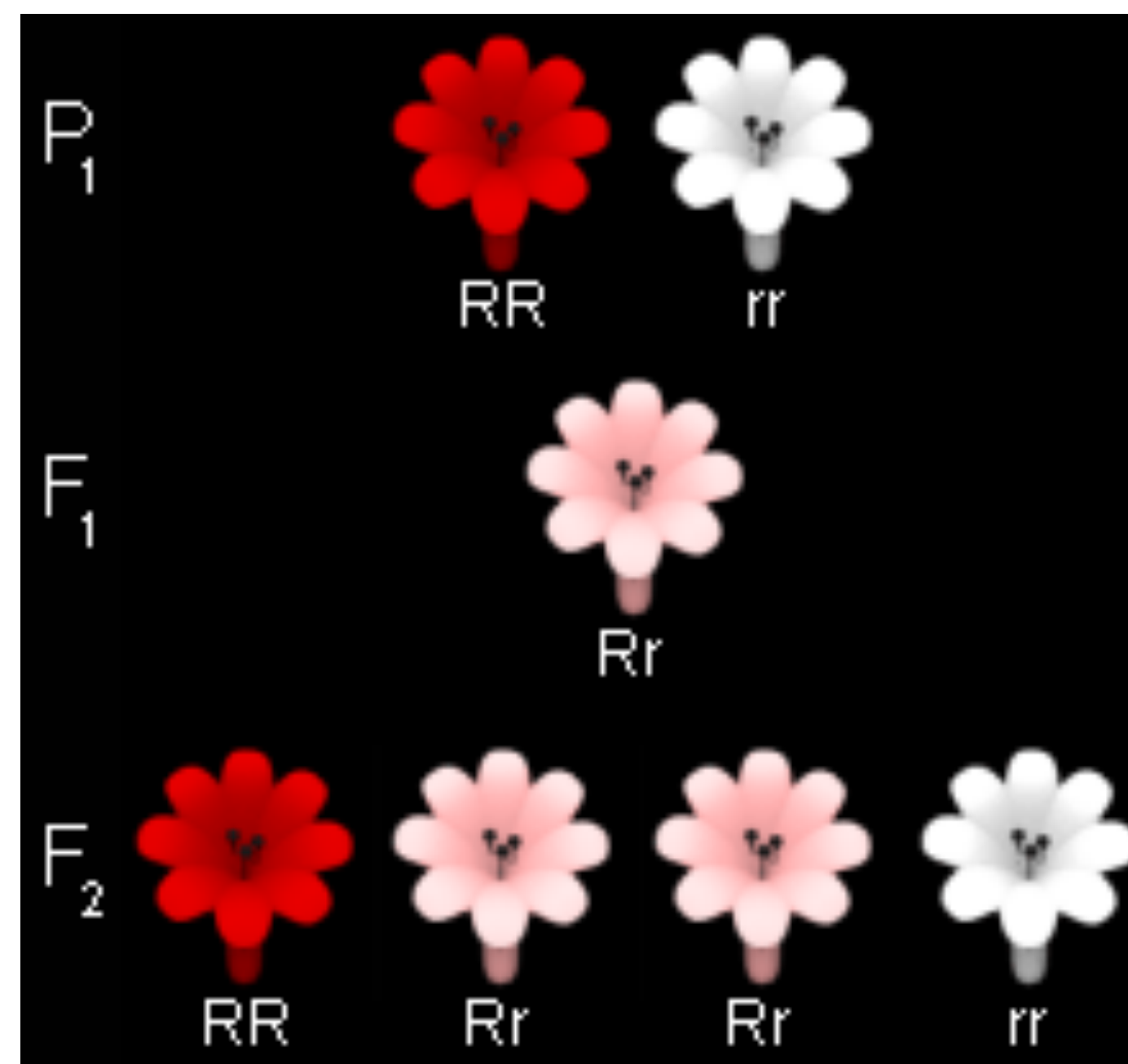


Genetyka Mendłowska w XX w.

- Czynniki modyfikujące proste, mendłowskie stosunki fenotypów
 - Inne relacje genotyp-fenotyp (kodominaacja, 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



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 antygeny A nie będzie miał przeciwciał anty-A. 0 – brak antygeny (przeciwciała anty-A i anty-B)
 - Allele I^A oraz I^B – kodominujące, i^0 – recesywny
- Genotypy i fenotypy
 - $I^A I^A$; $I^A i^0$ – grupa A, przeciwciała anty-B
 - $I^B I^B$; $I^B i^0$ – grupa B, przeciwciała anty-A
 - $I^A I^B$ – grupa AB, nie wytwarza przeciwciał przeciwko A ani B
 - $i^0 i^0$ – 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”

$\frac{A}{a} \frac{B}{b}$ lub $\frac{A}{a} \frac{b}{B}$ lub

różne genotypy

$\frac{A}{a} \frac{B}{b}$

geny na różnych
chromosomach

Różne notacje

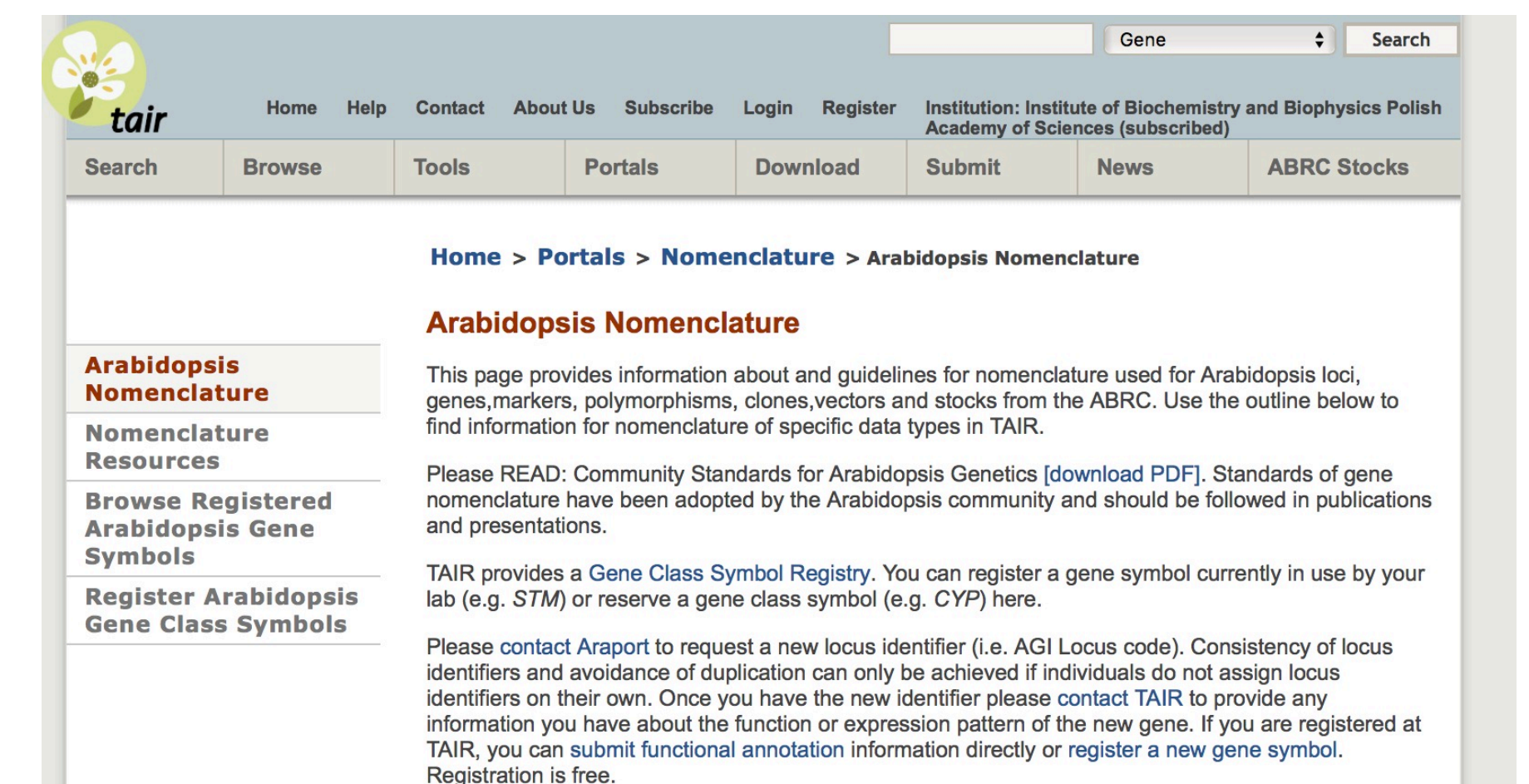
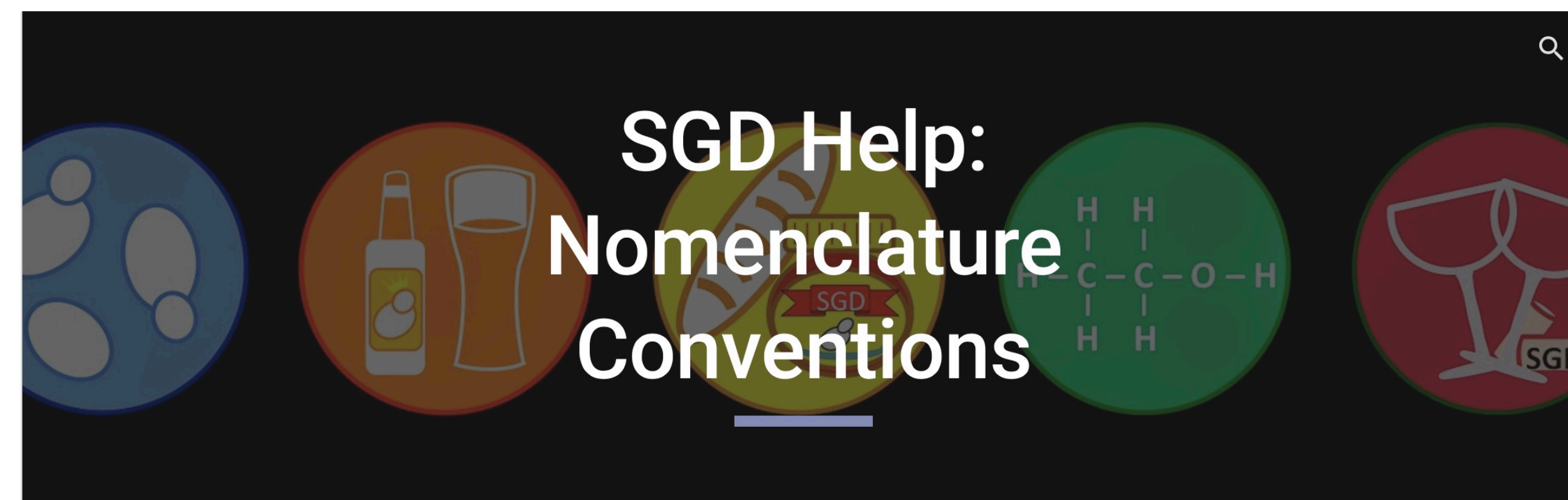
- Standardy nazywania genów i zapisywania genotypów są różne u różnych organizmów
- np. *LEU2* (drożdże), *leuB* (*E. coli*)
- u *Drosophila* nazwy opisowe (np. *white*, *yellow*)
- u człowieka kombinacje liter i cyfr (unika się nazw znaczących)

Genenames.org: the HGNC and VGNC resources in 2017

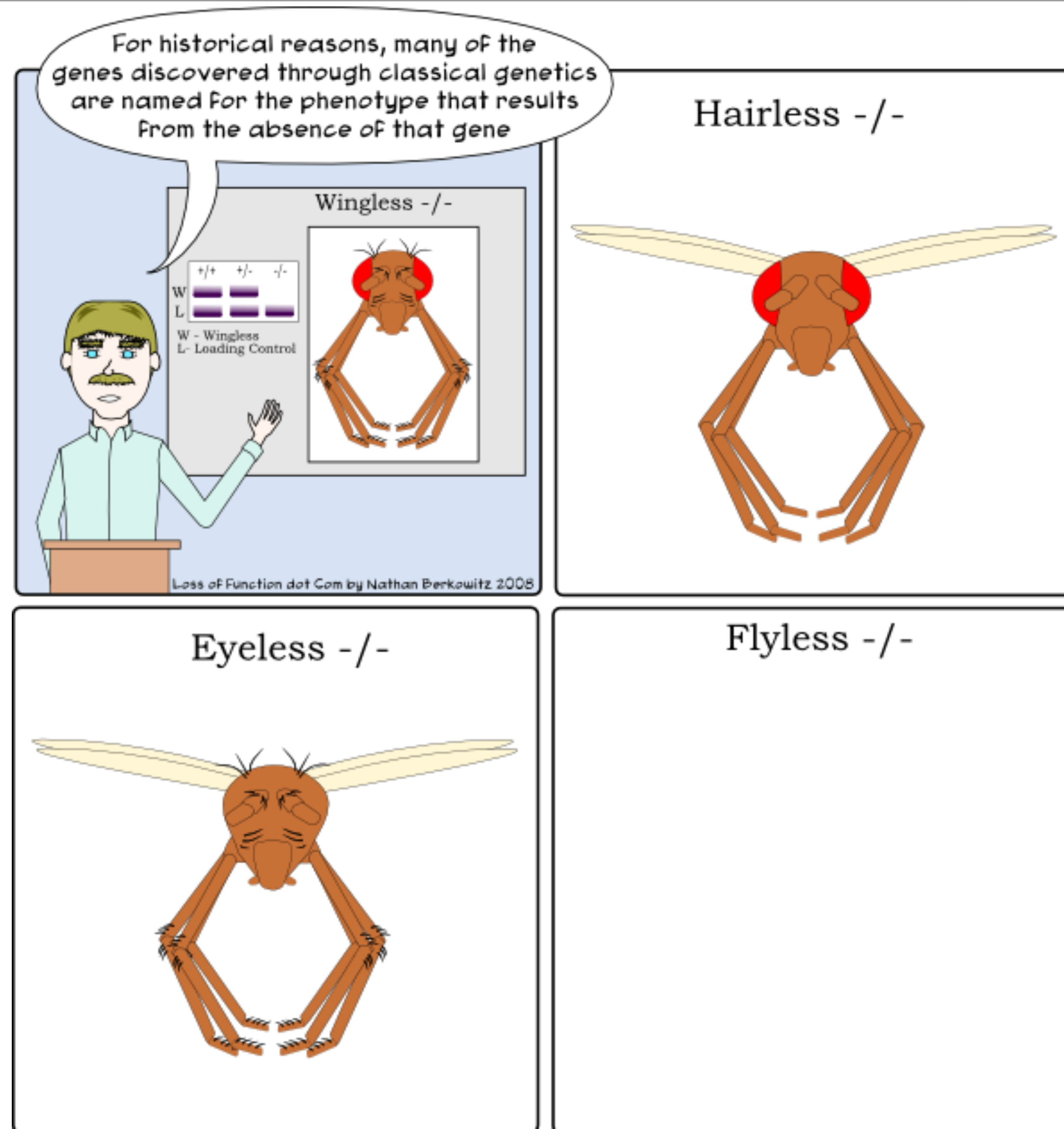
Bethan Yates*, Bryony Braschi, Kristian A. Gray, Ruth L. Seal, Susan Tweedie and Elspeth A. Bruford

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

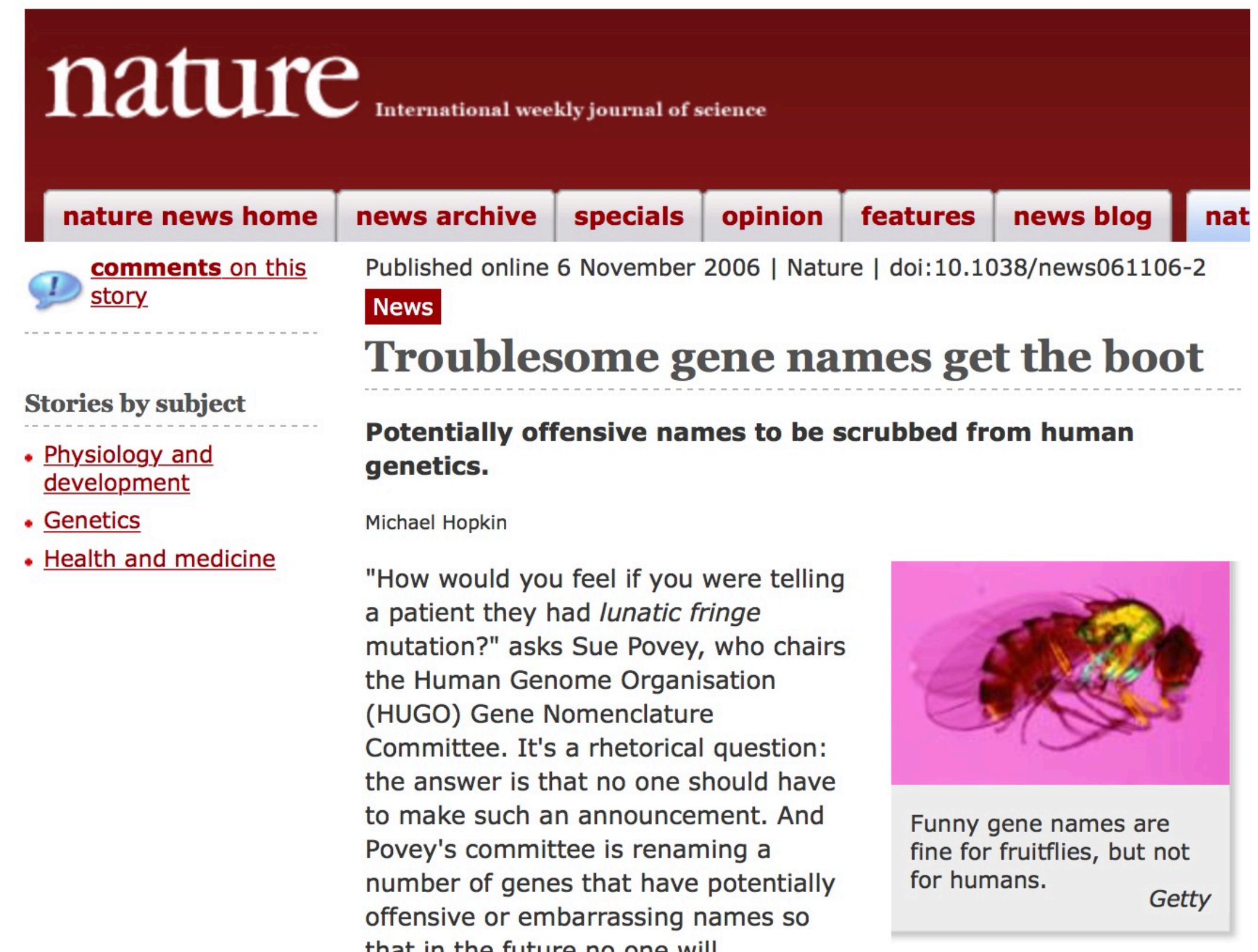
- Opisowe, nierzadko humorystyczne nazwy tradycyjnie np. u *Drosophila* i *Danio*
 - *cheapdate* - obniżona tolerancja etanolu
 - *tinman* - defekt rozwoju serca
 - *I'm not dead yet (indy)* - wydłużony czas życia
- Problem pojawia się, gdy mutacje ludzkiego homologa genu powodują choroby
 - *lunatic 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*}



The screenshot shows the top of a Nature news article. The header includes the 'nature' logo and the tagline 'International weekly journal of science'. Below this is a navigation bar with links: 'nature news home', 'news archive', 'specials', 'opinion', 'features', 'news blog', and 'nat'. The article title is 'Troublesome gene names get the boot' by Michael Hopkin. The sub-headline reads: 'Potentially offensive names to be scrubbed from human genetics.' The article text begins with a quote from Sue Povey, chair of the HUGO Gene Nomenclature Committee, discussing the renaming of genes with potentially offensive or embarrassing names. To the right of the text is a small image of a fruitfly with a colorful, patterned body. Below the image is a caption: 'Funny gene names are fine for fruitflies, but not for humans. Getty'.

nature International weekly journal of science

nature news home news archive specials opinion features news blog nat

comments on this story

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

News

Troublesome gene names get the boot

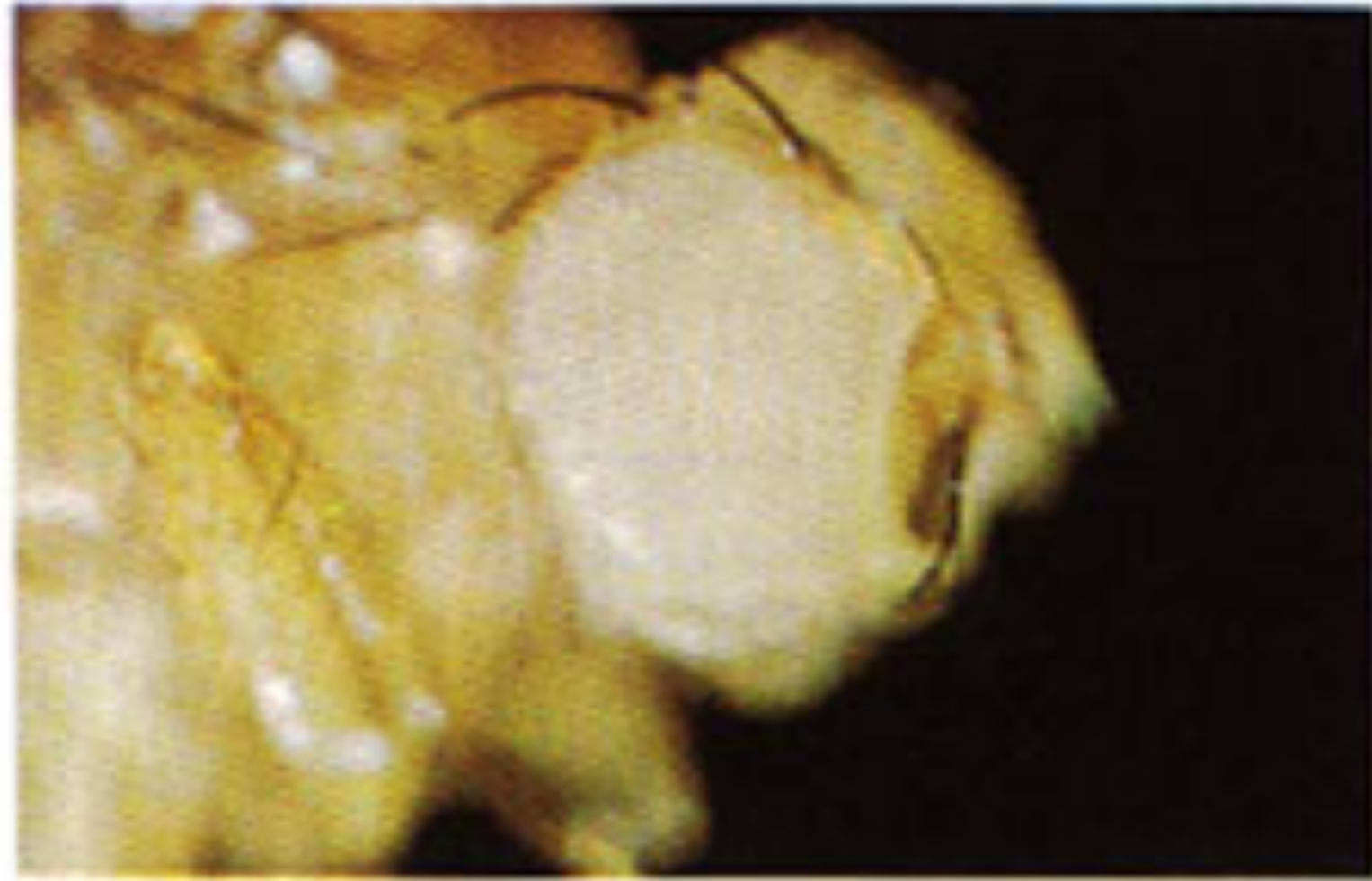
Potentially offensive names to be scrubbed from human genetics.

Michael Hopkin

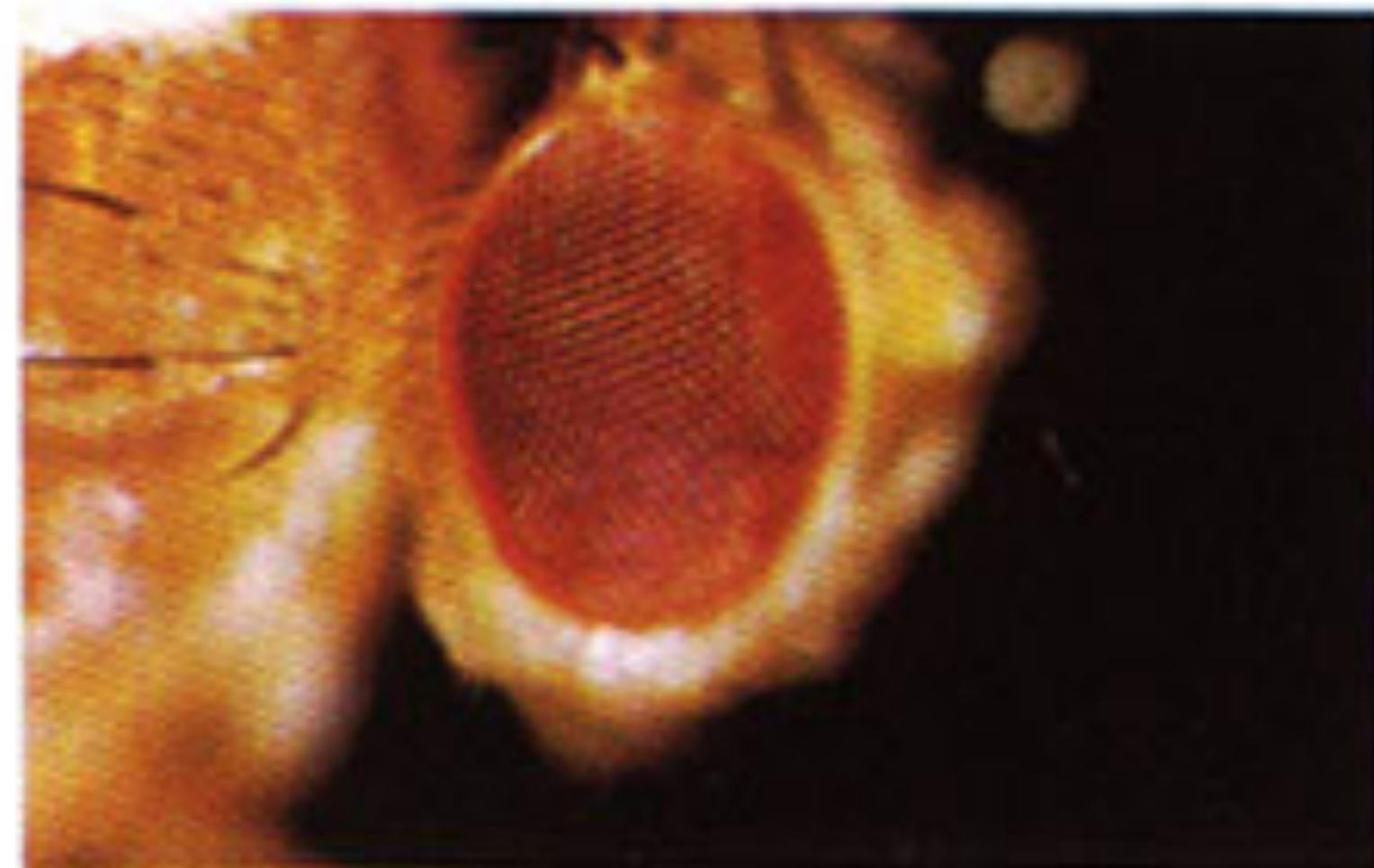
"How would you feel if you were telling a patient they had *lunatic fringe* mutation?" asks Sue Povey, who chairs the Human Genome Organisation (HUGO) Gene Nomenclature Committee. It's a rhetorical question: the answer is that no one should have to make such an announcement. And Povey's committee is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

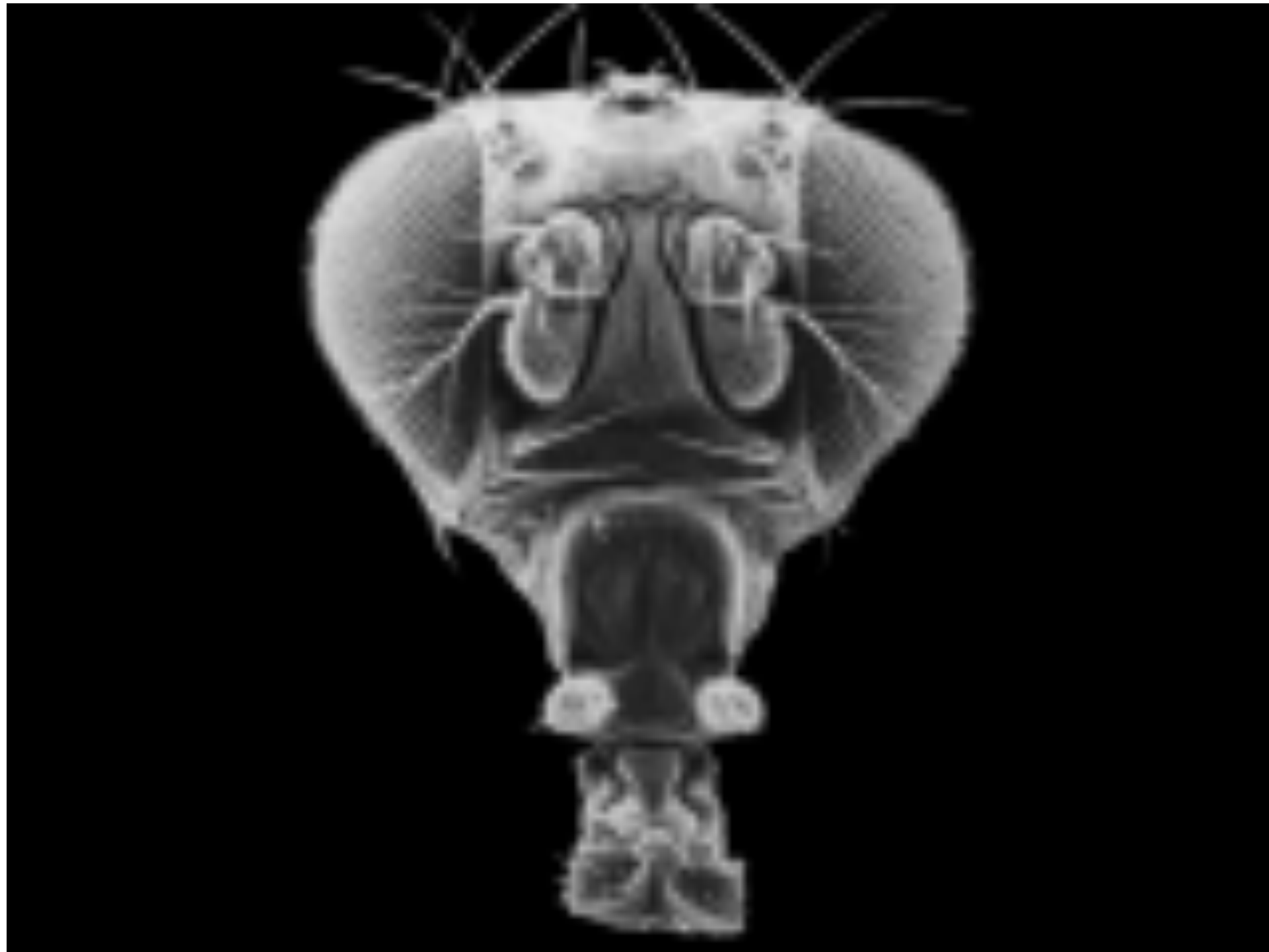


gen *white*: genotyp w/w



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

Mutacje rozwojowe



Antennapedia

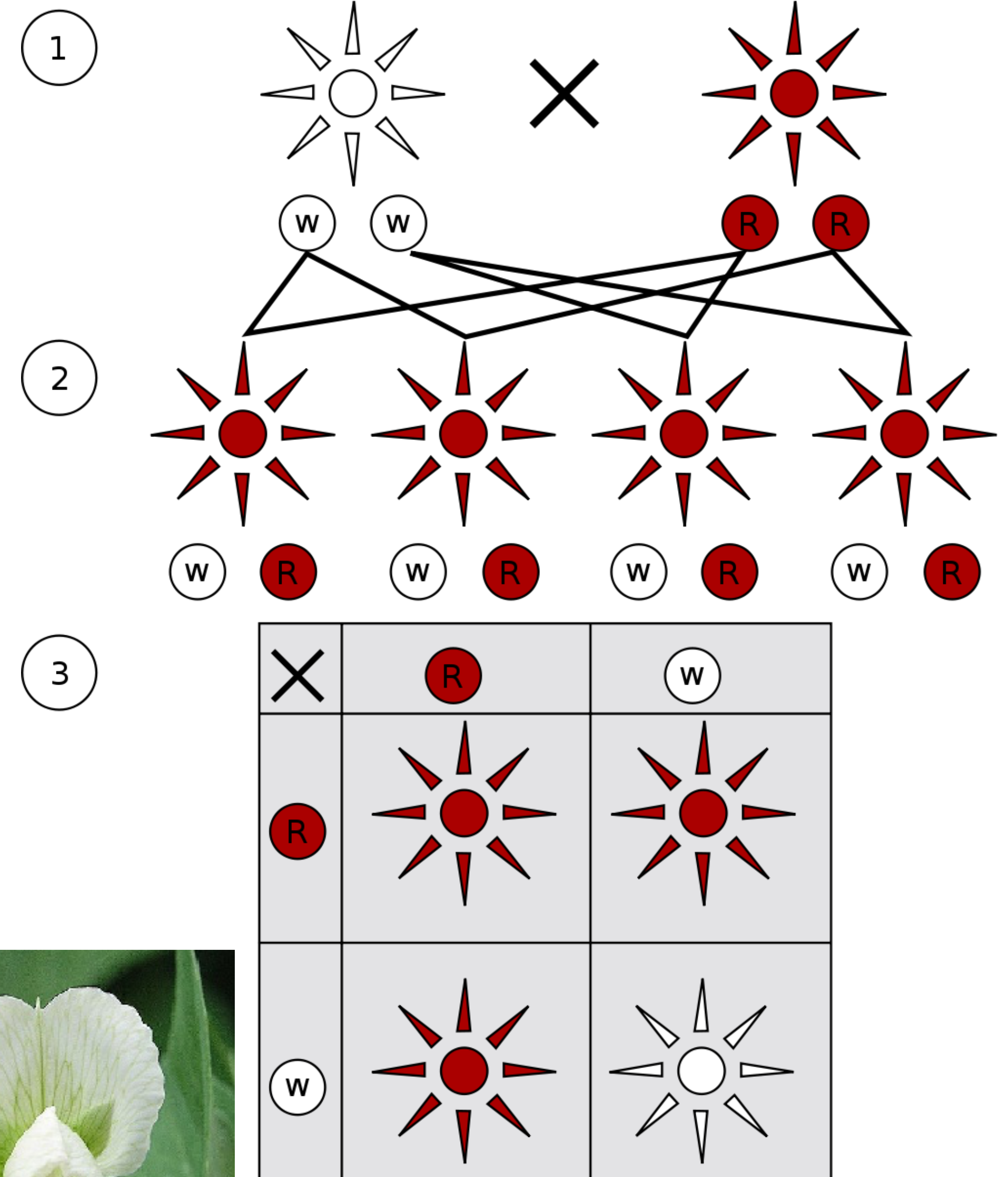
Mutacje rozwojowe



Ultrabithorax

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?



Istota genetyki mendlowskiej

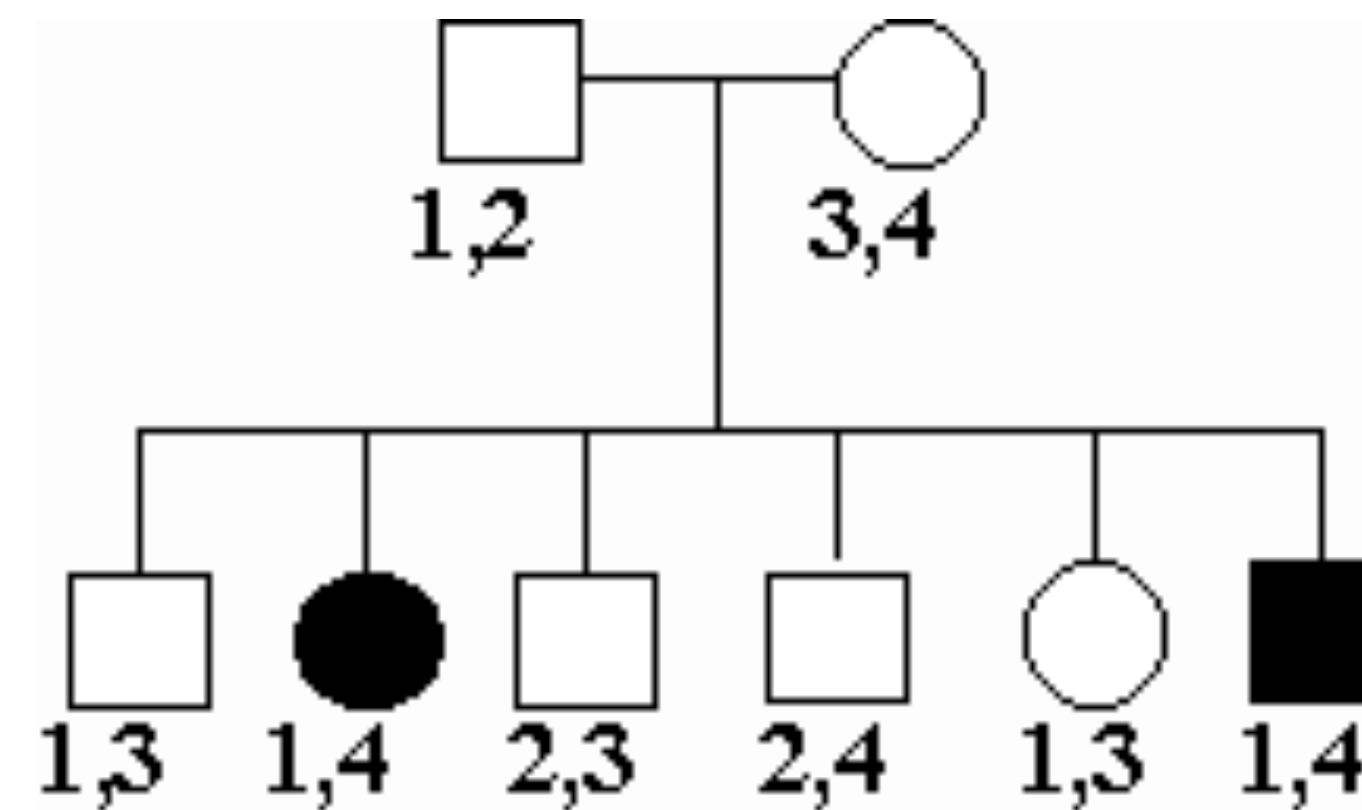
- **Za konkretną cechę fenotypową odpowiadają allele pojedynczego genu lub niewielkiej liczby genów**
- Prosta analiza genotypu pozwala przewidywać fenotyp
- Funkcję genu poznajemy dzięki analizie fenotypu mutantu utraty funkcji tego genu

Istota genetyki mendlowskiej

- 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

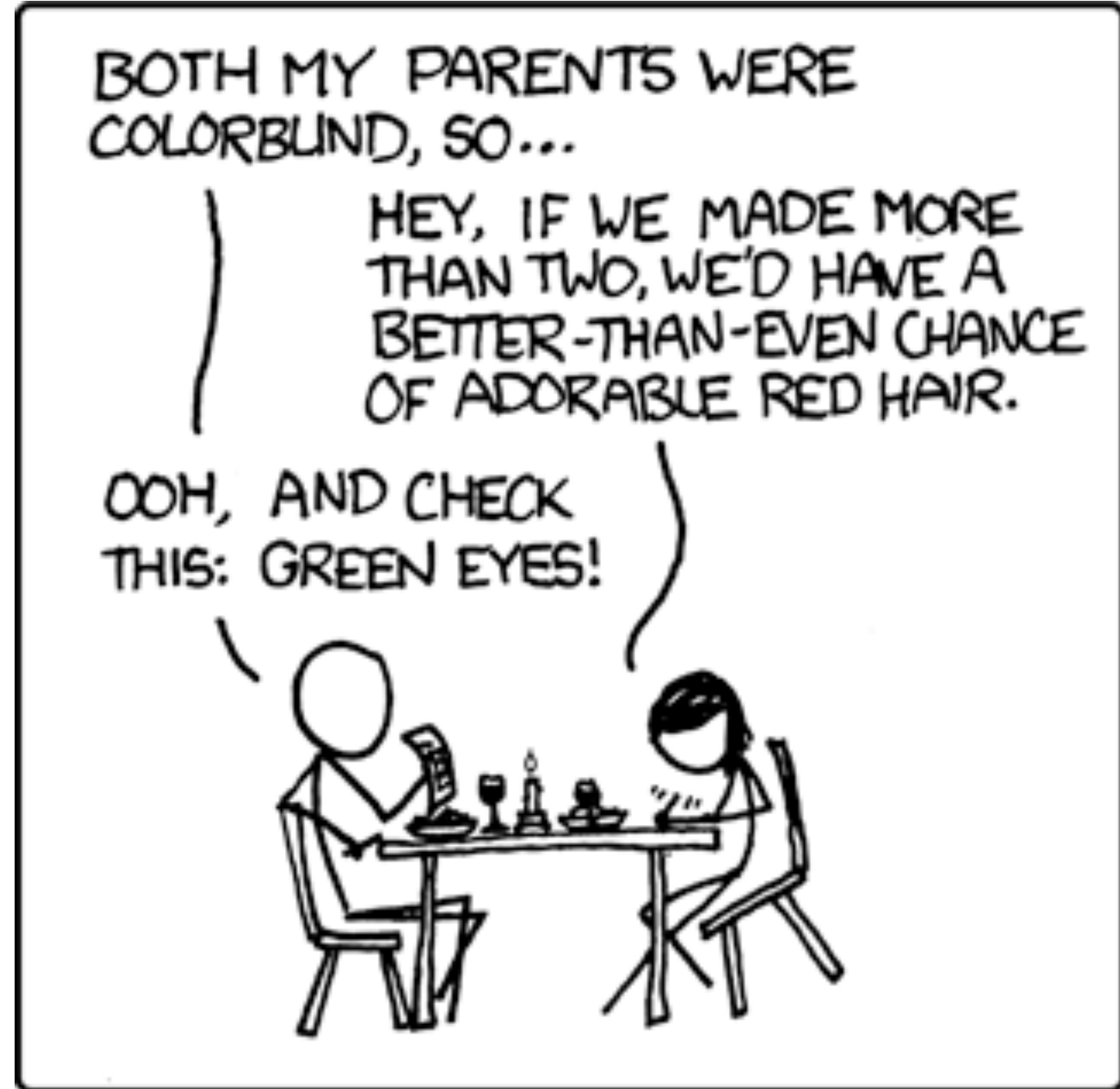
- Mężczyzna (chory)
- Mężczyzna (zdrowy)
- Kobieta (chora)
- Kobieta (zdrowa)
- ◇ Płeć nieokreślona



Cecha recesywna, autosomalna
Rodzice są heterozygotami (nosiciele)

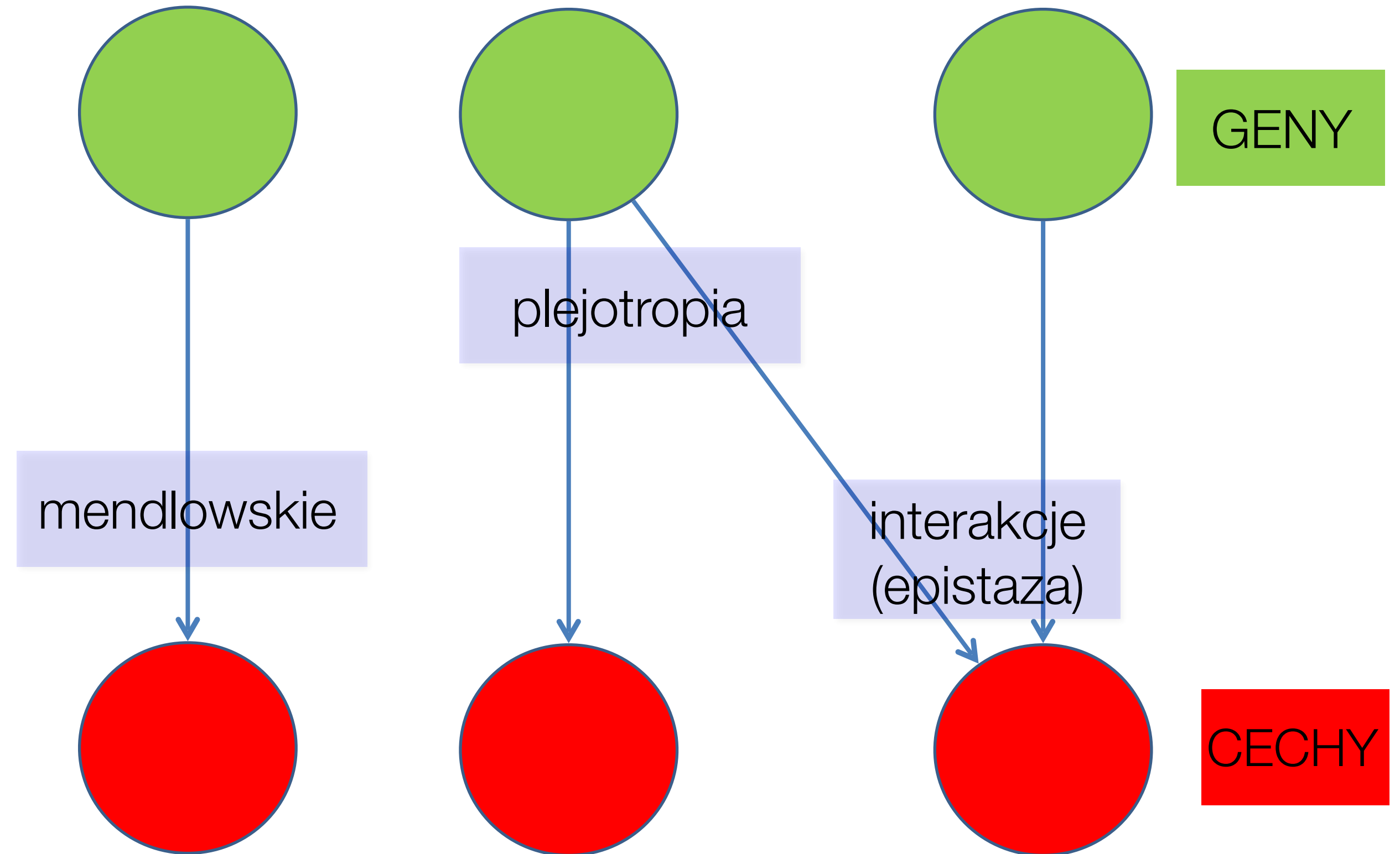
Człowiek mendlowski?

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



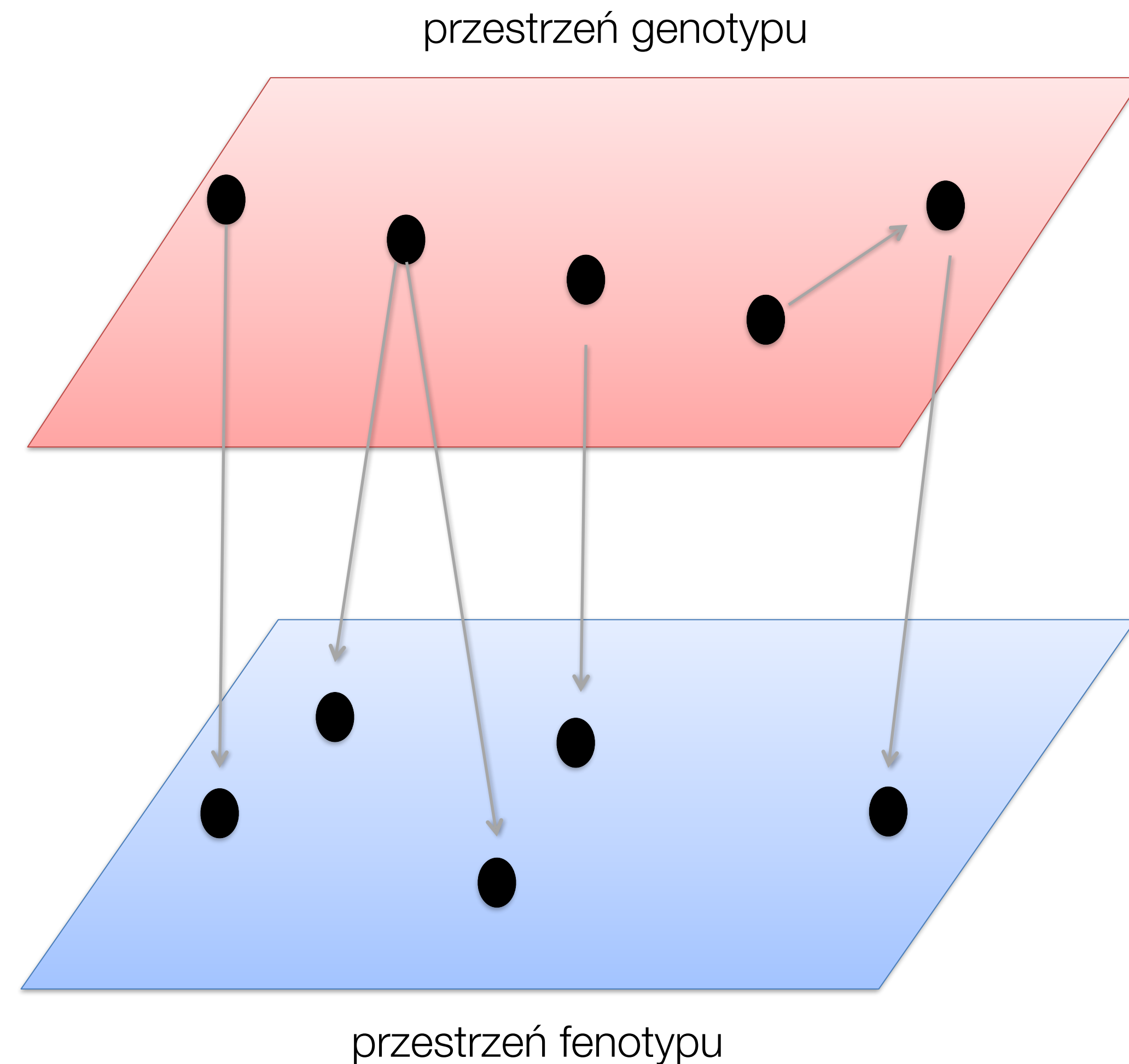
Pleiotropia i interakcje genetyczne

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

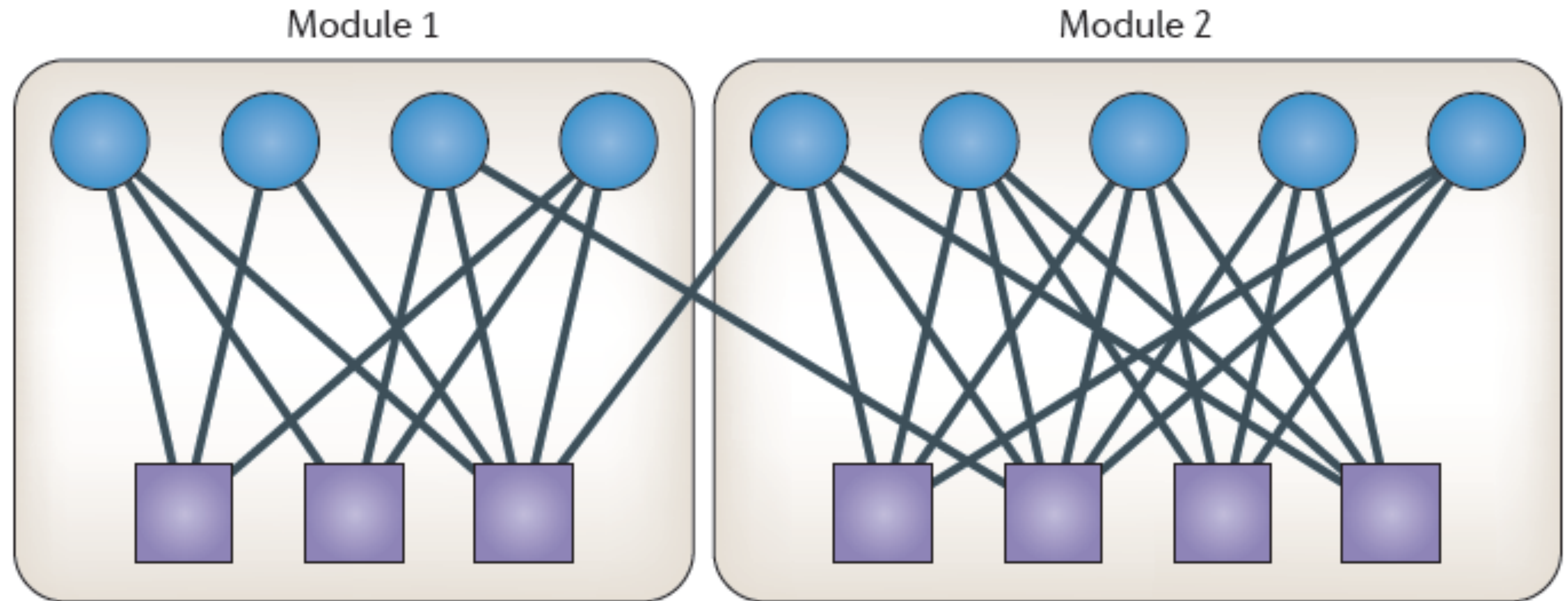


Mapa genotyp-fenotyp

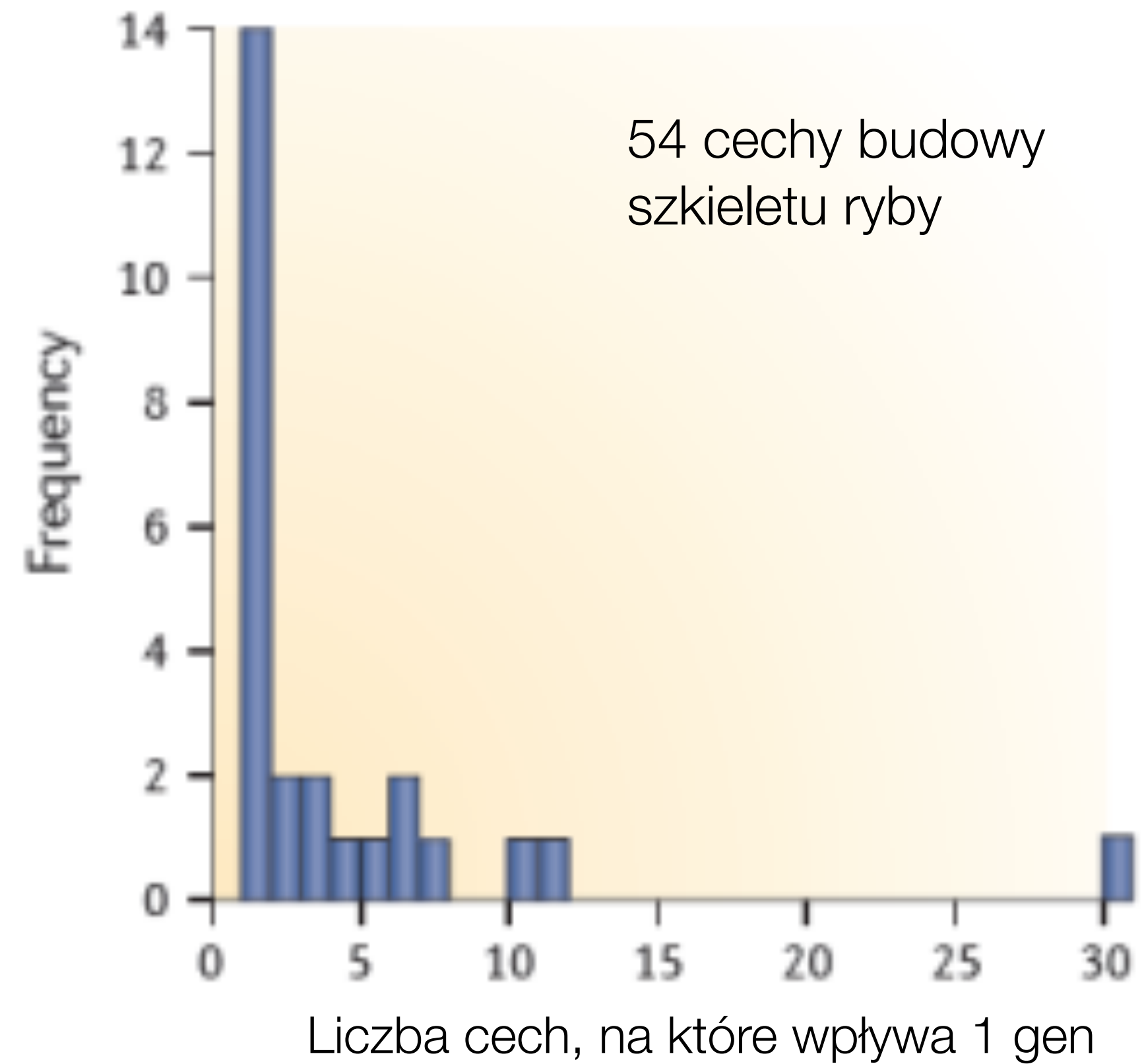
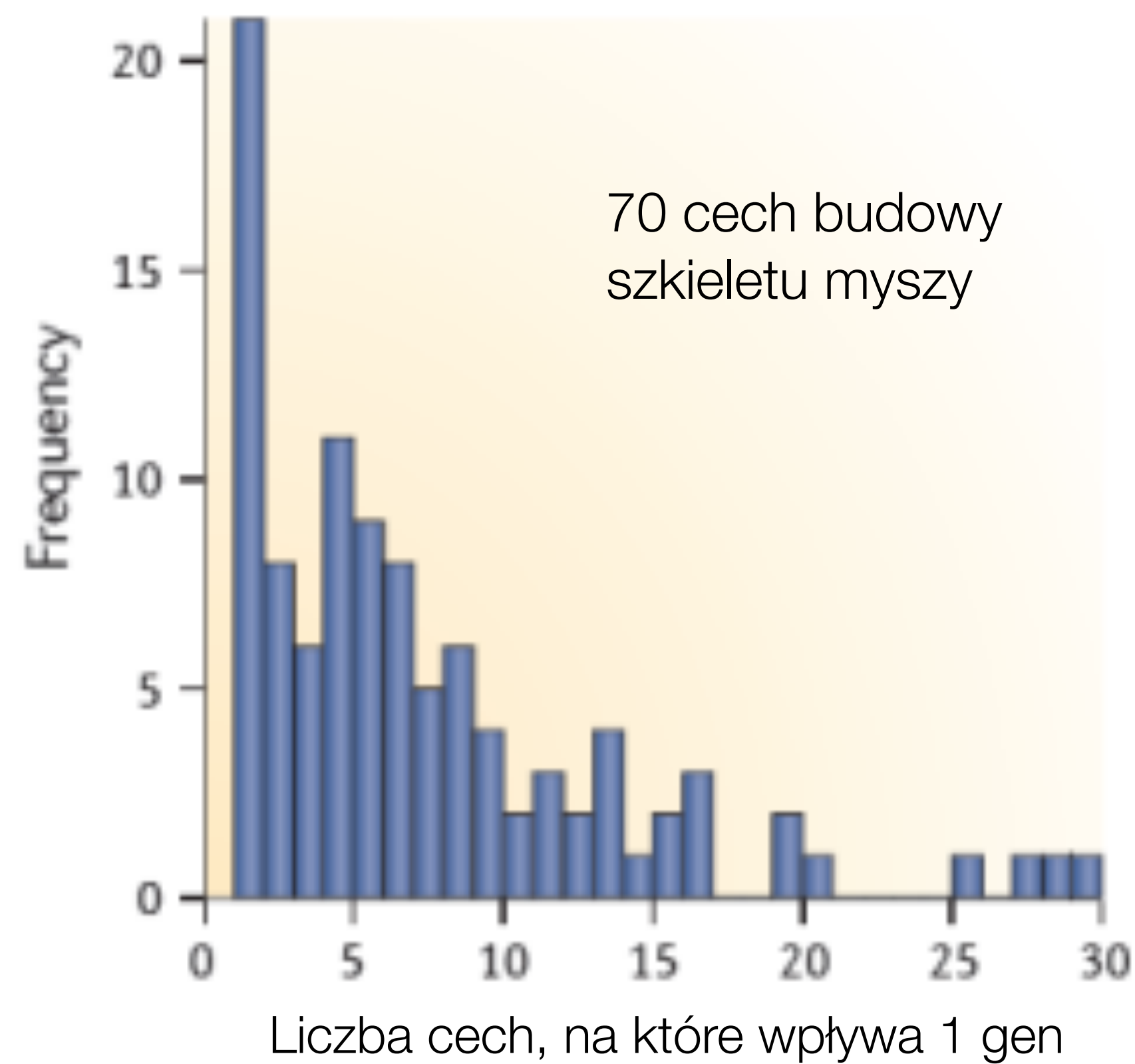
- Genom człowieka: około 23 tys. genów, o wiele więcej różnych cech
- Plejotropia i interakcje genetyczne generują złożoność
- Koszt złożoności wg. Fishera - im bardziej złożone relacje genotyp-fenotyp, tym mniej prawdopodobne, że losowa mutacja będzie korzystna



Modularność plejotropii



Jak częsta jest plejotropia?



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 **naturalną 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

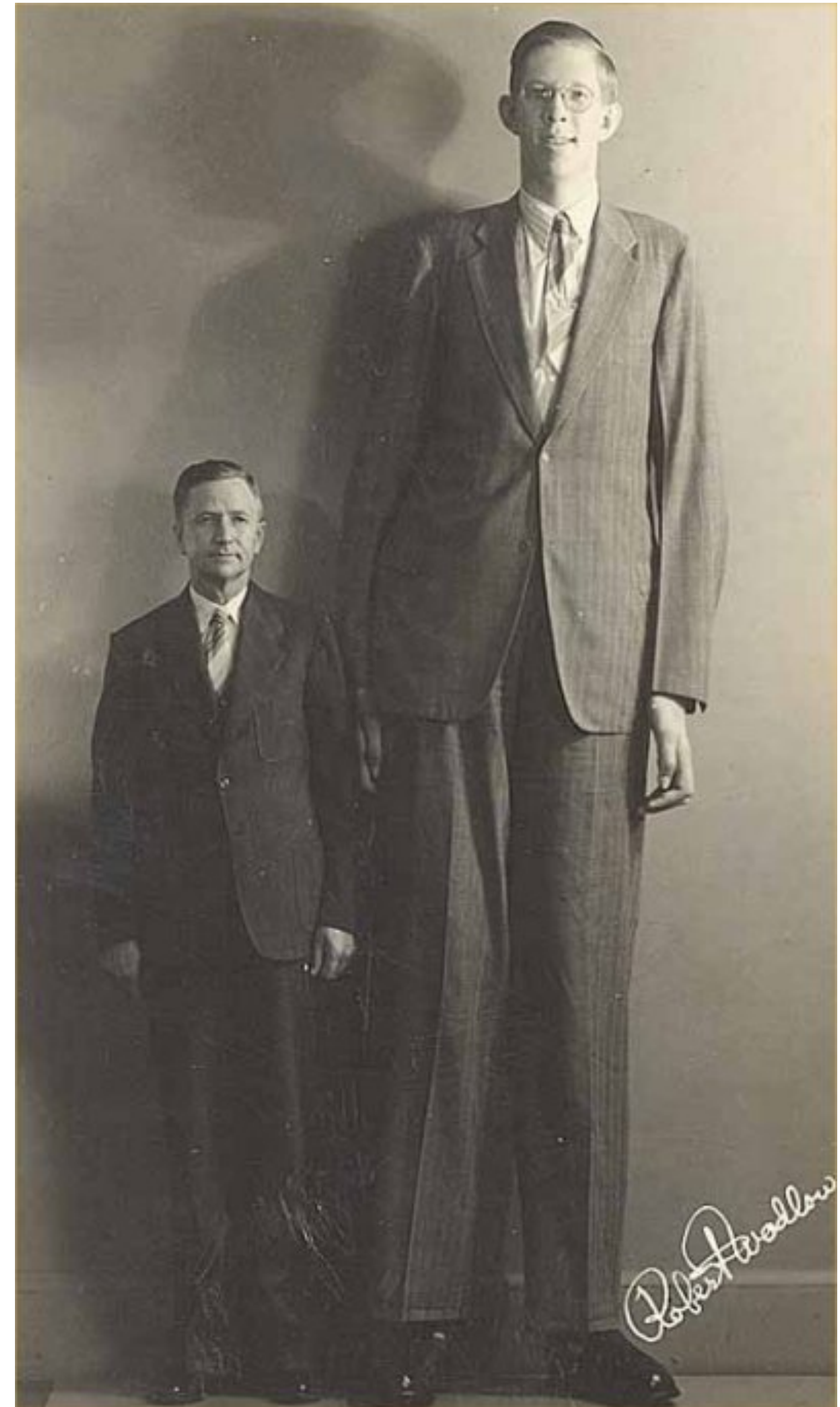
- Achondroplazja
- Mutacja pojedynczego genu *FGFR3* u człowieka
- cecha mendłowska, dominująca (letalna u homozygot)
- niski wzrost, nieproporcjonalnie krótkie kończyny



Defekty a zmienność prawidłowa

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

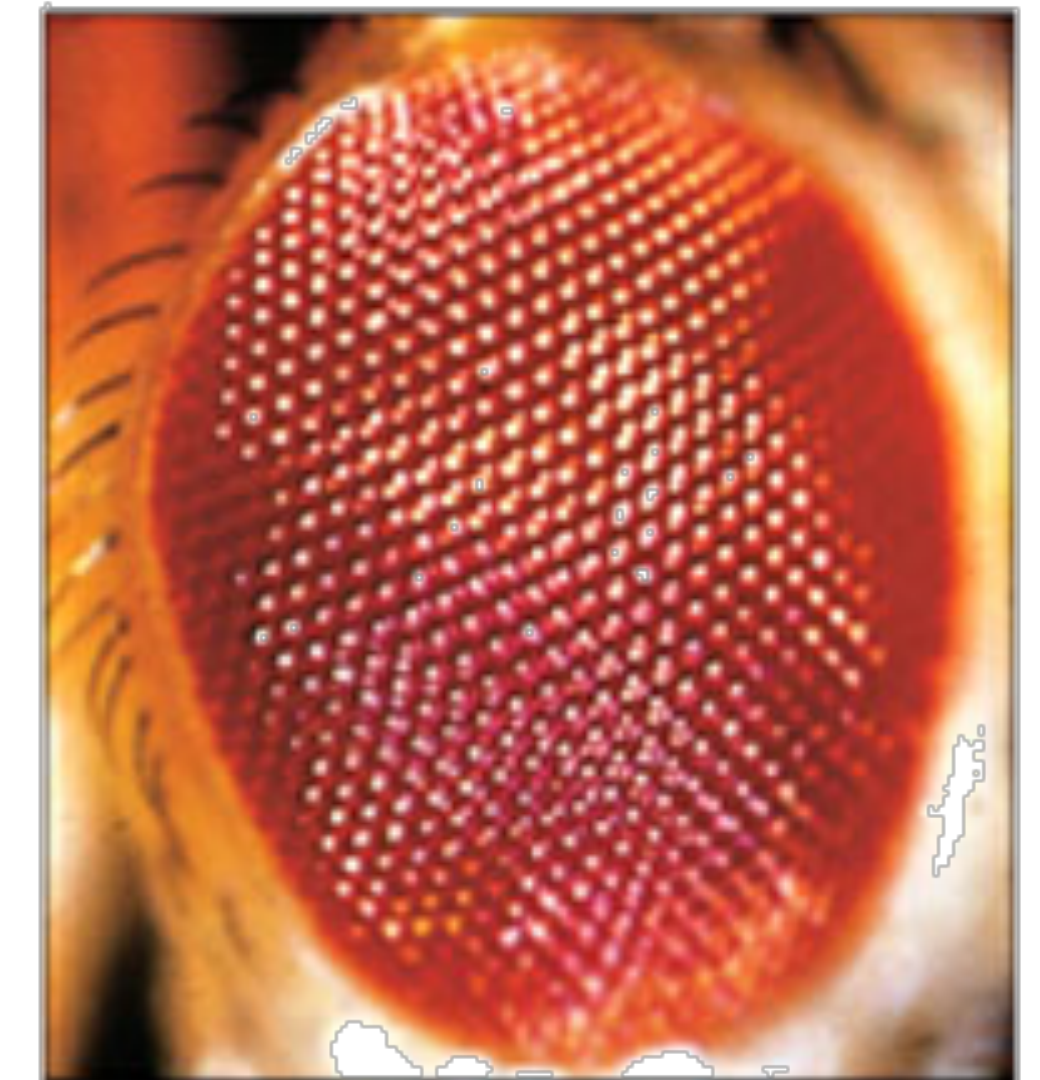
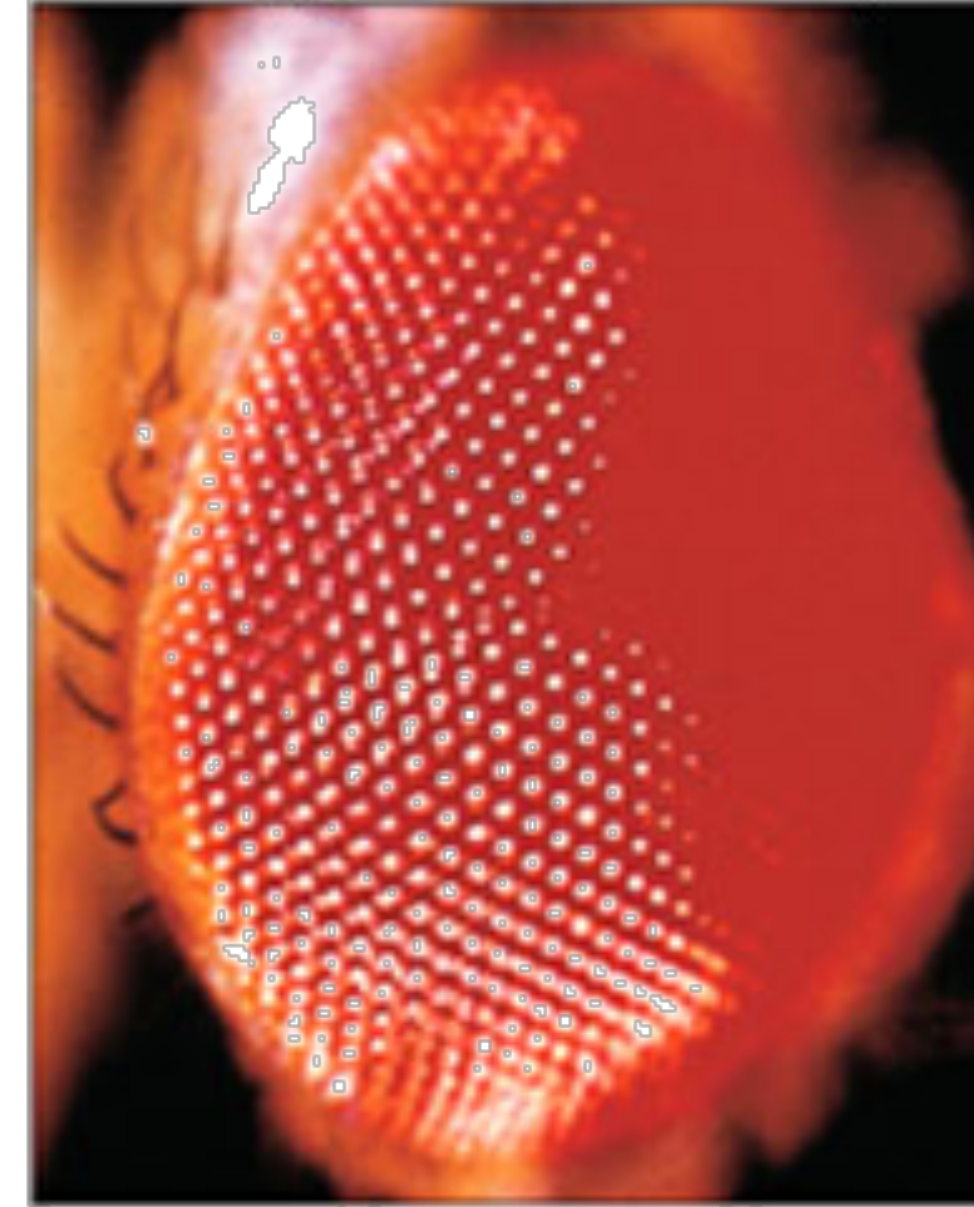
Podstawowe pytanie genetyki

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

Komplementacja

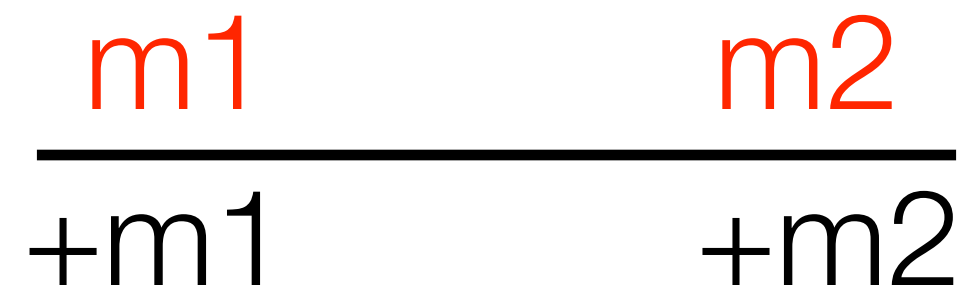
- Wiele mutacji dających taki sam, lub podobny fenotyp
- Czy są to mutacje w tym samym genie, czy w różnych
- Ile genów związanych jest z daną funkcją?

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



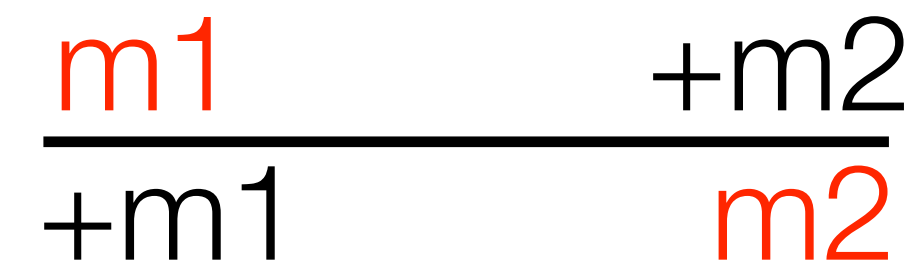
Podwójne heterozygoty *cis* i *trans*

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



Układ *cis*

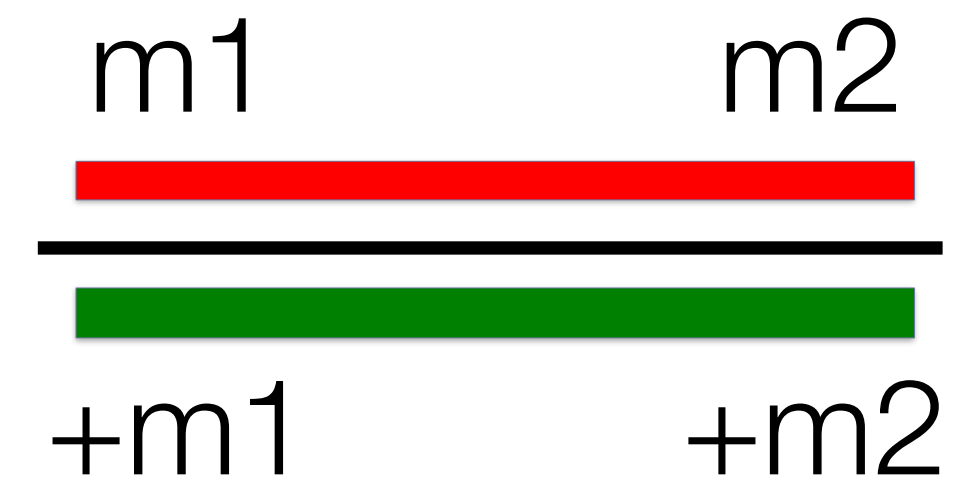
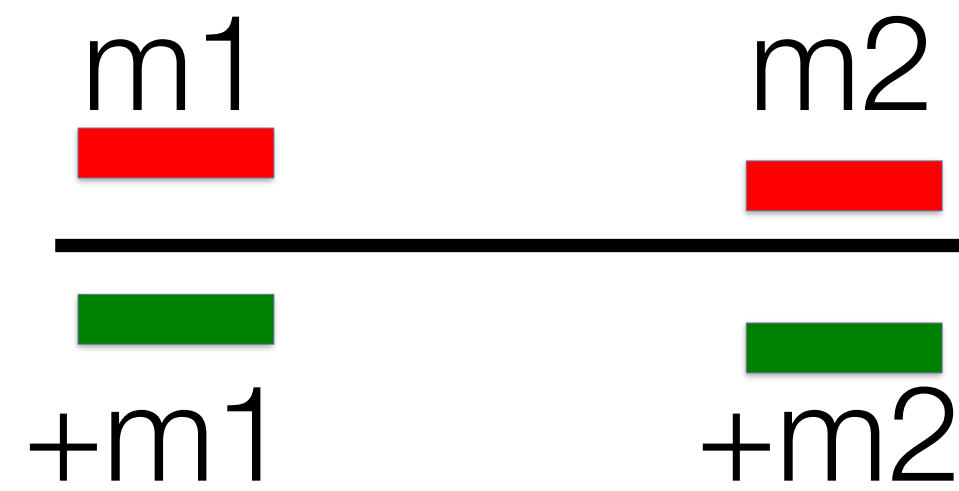
Otrzymywanie:
m1,m2 x wt (czyste linie)



Układ *trans*

Otrzymywanie:
m1 x m2 (czyste linie)

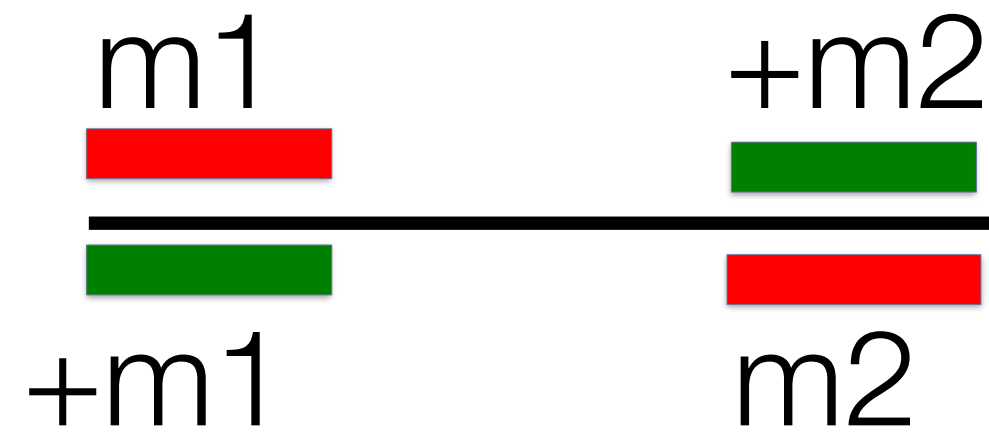
Komplementacja



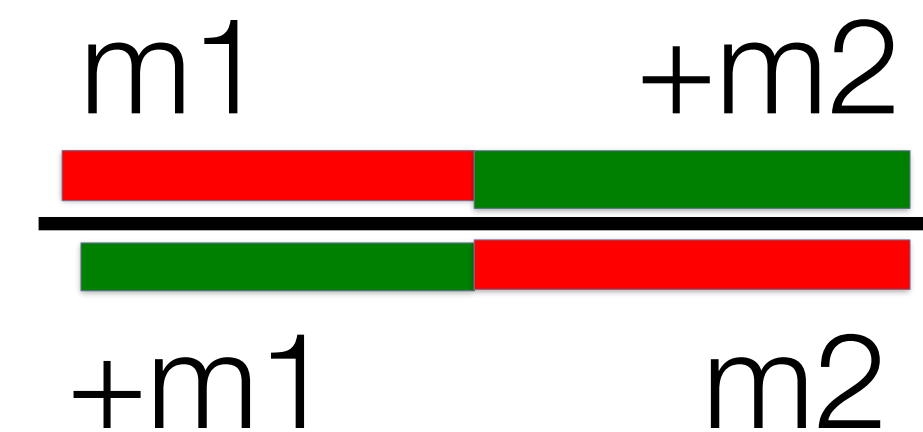
W układzie *cis* fenotyp zawsze dziki, niezależnie od tego, czy $m1$ i $m2$ są w tym samym genie, czy w różnych.

Warunek $m1$ i $m2$ recesywne.

Komplementacja



Jest funkcjonalny allel
jednego i drugiego genu



Oba allele
niefunkcjonalne

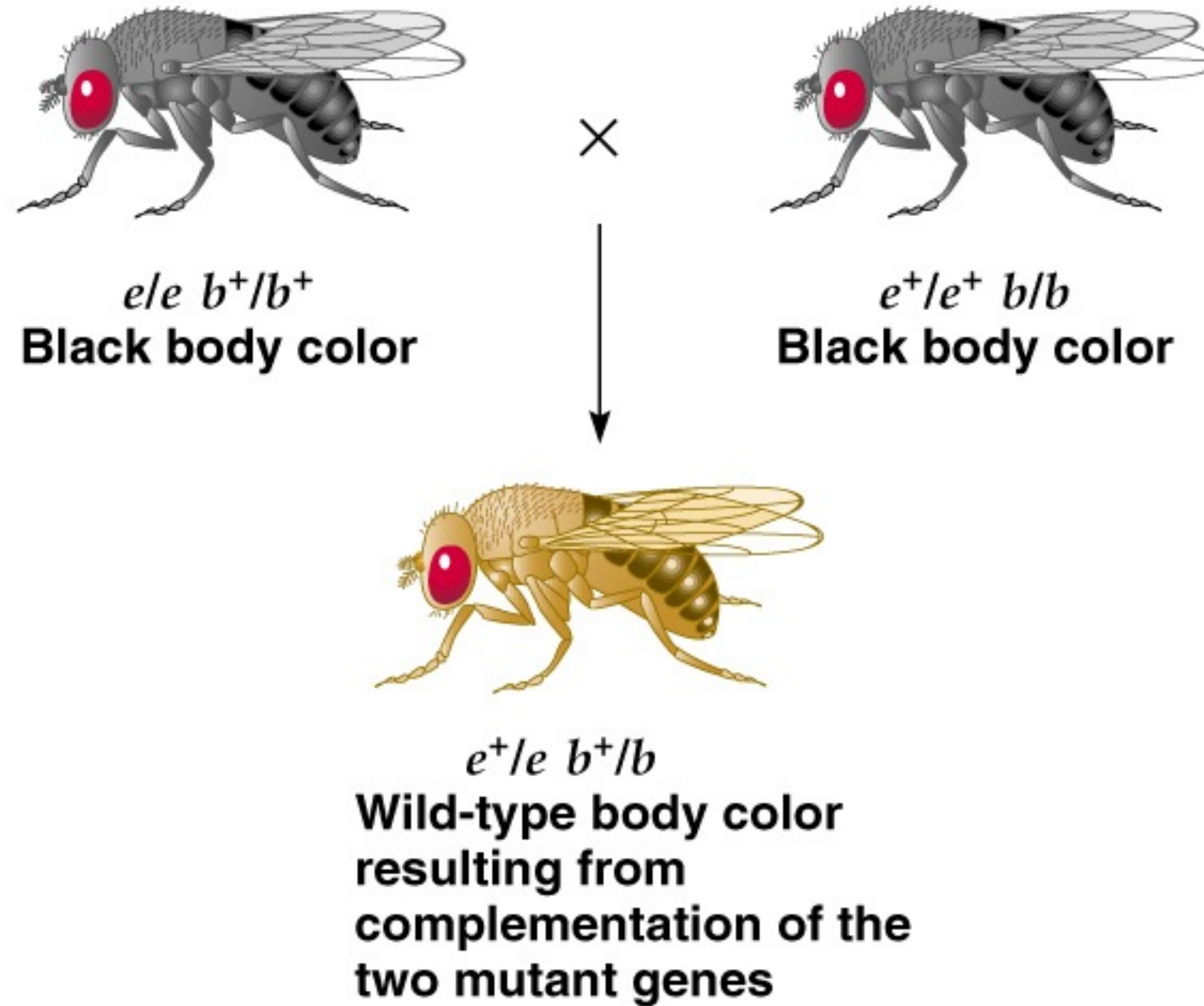
W układzie *trans* test daje odpowiedź

Warunek m1 i m2 recesywne.

Test komplementacji – wersja najprostsza

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

Komplementacja



Grupy komplementacji

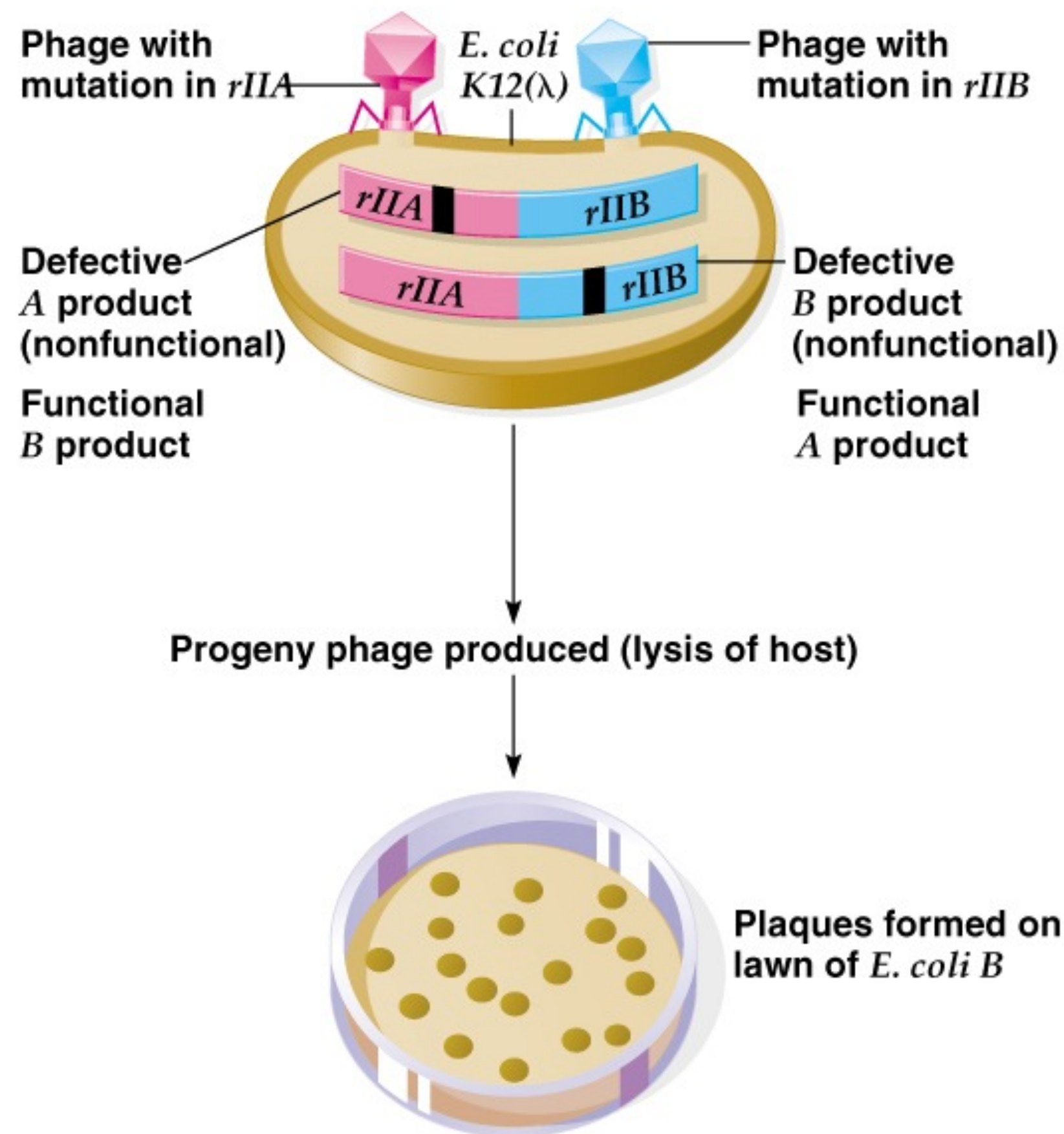
- *white* i *cherry* to allele tego samego genu
- *white* i *garnet* to allele w różnych genach
- Ile jest genów w tym doświadczeniu? Który gen ma wiele alleli?

[illegible]

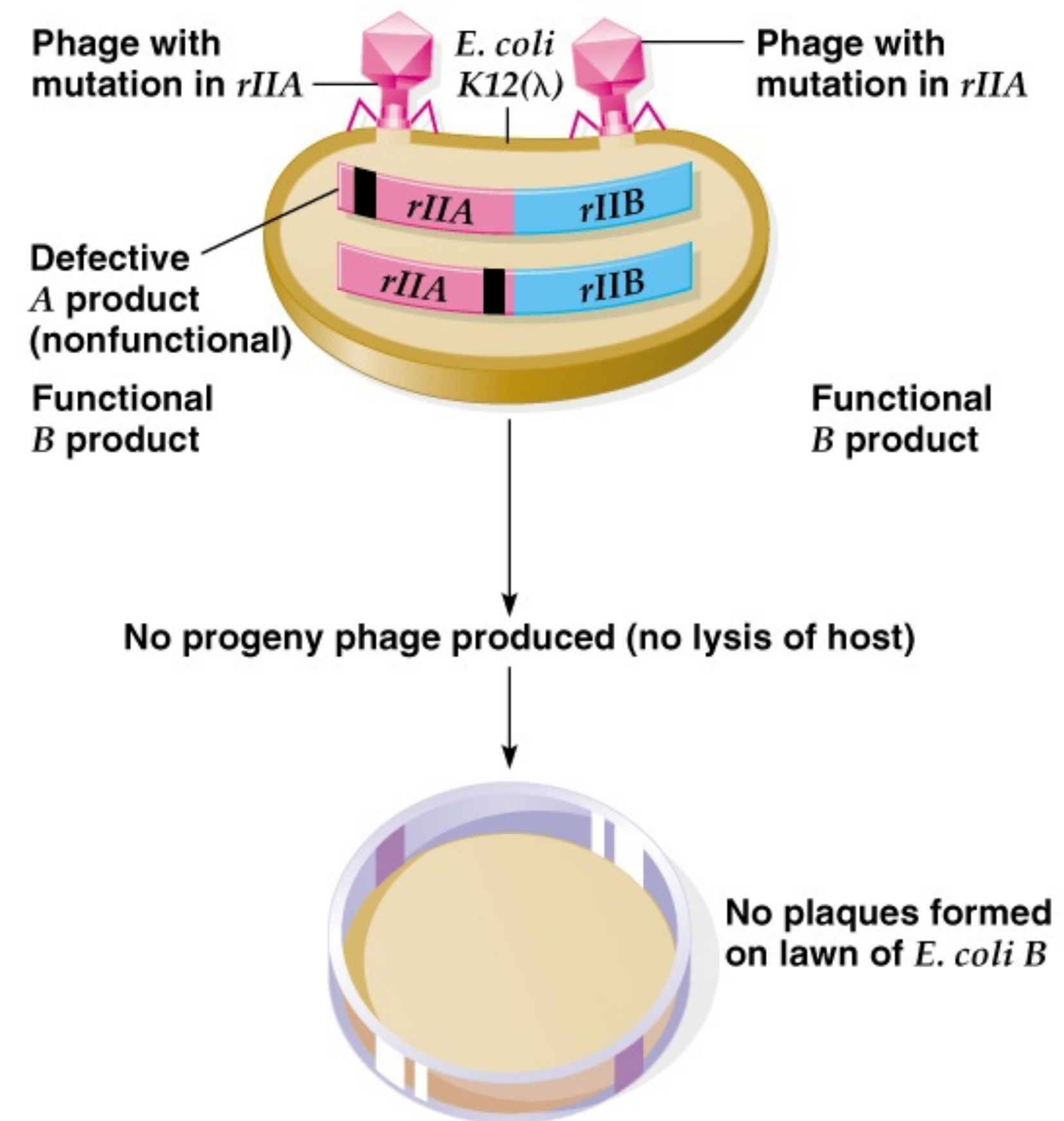
Cistron

Mutacje w obrębie tego samego cistronu nie komplementują

a) Complementation



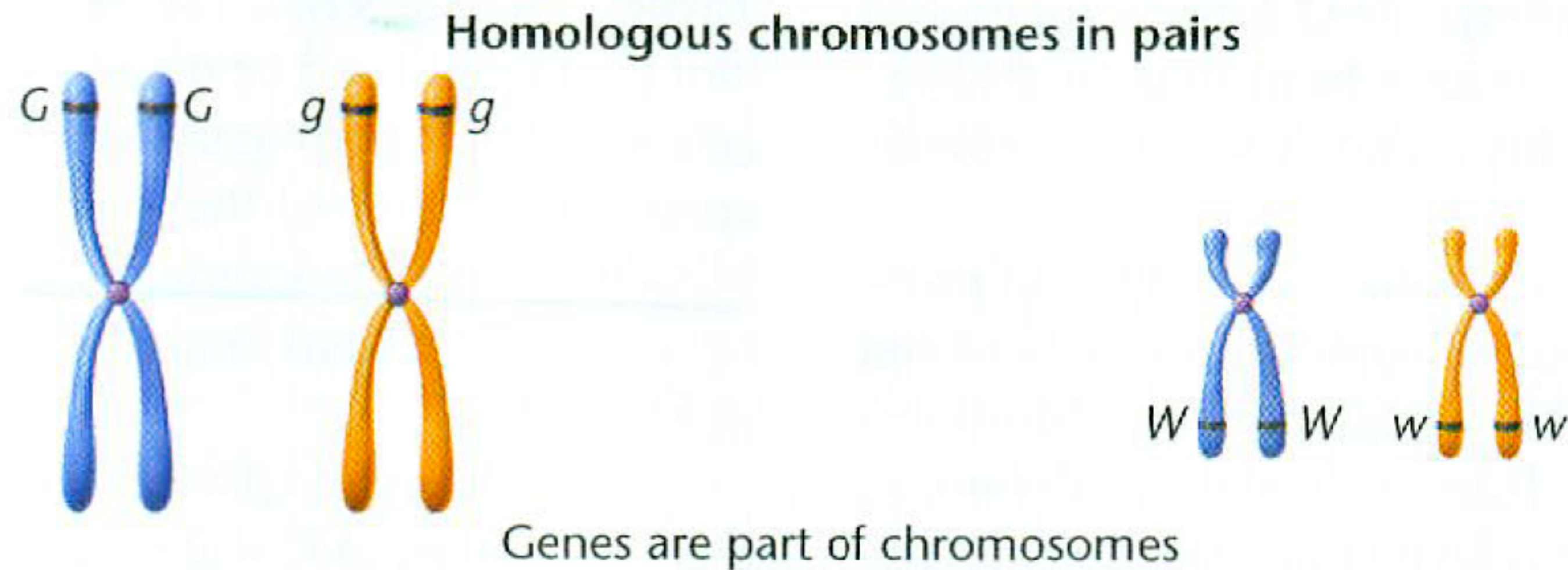
b) No complementation



Geny i chromosomy

Dwa allele genu – dwa chromosomy homologiczne u organizmów diploidalnych

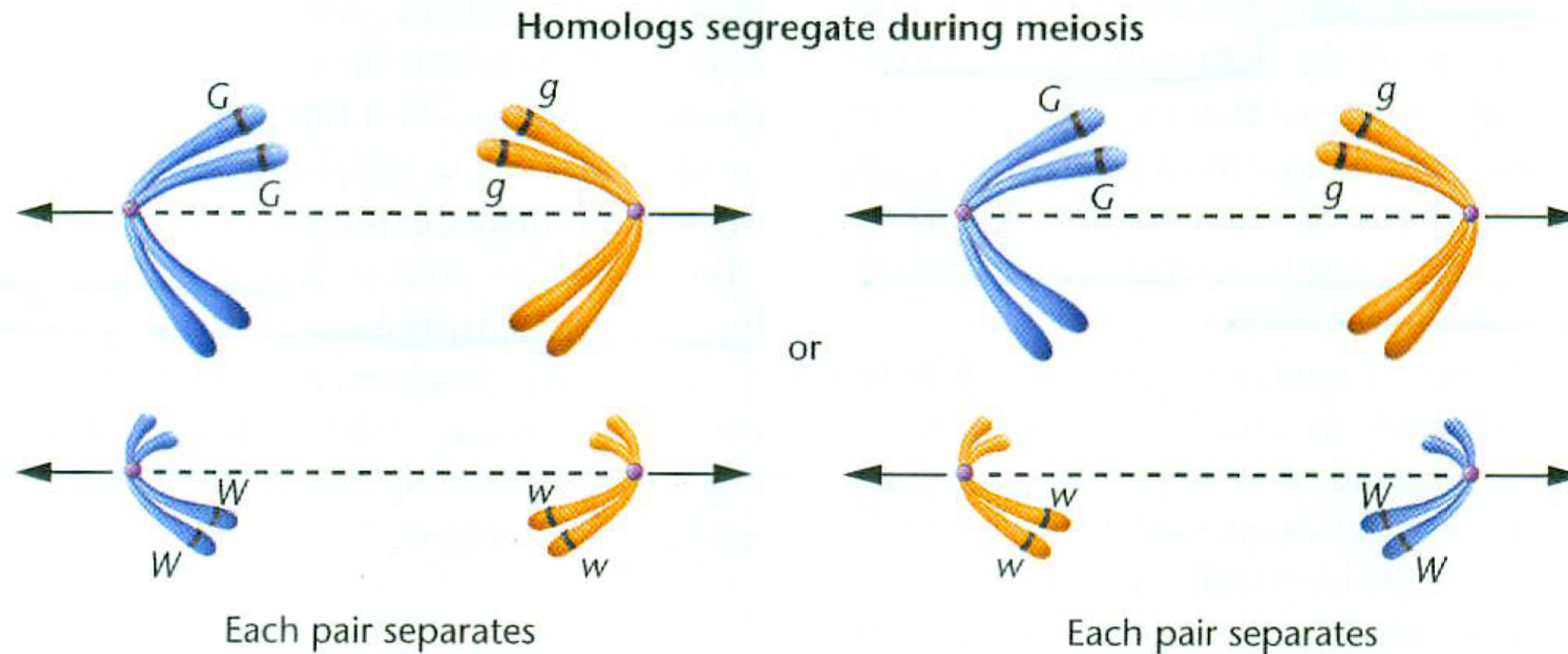
(a) Unit factors in pairs (first meiotic prophase)



Geny i chromosomy

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

(b) Segregation of unit factors during gamete formation (first meiotic anaphase)

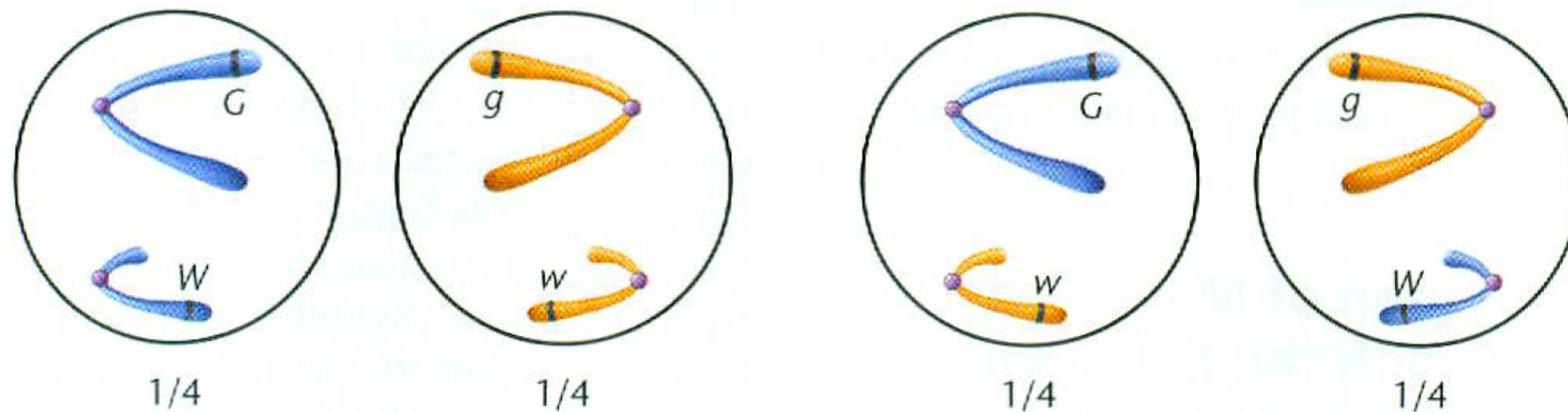


Geny i chromosomy

Niezależne dziedziczenie alleli różnych genów – niezależna segregacja różnych chromosomów

(c) Independent assortment of segregating unit factors (following many meiotic events)

Nonhomologous chromosomes assort independently

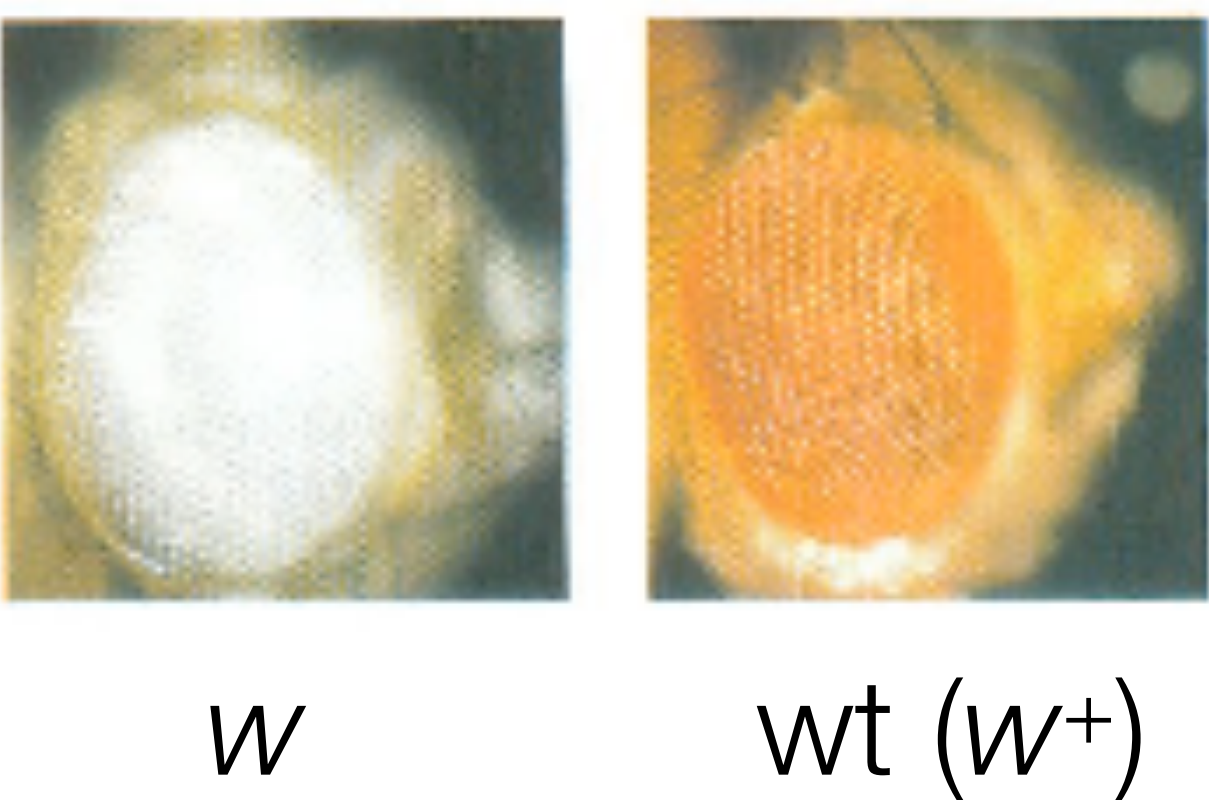
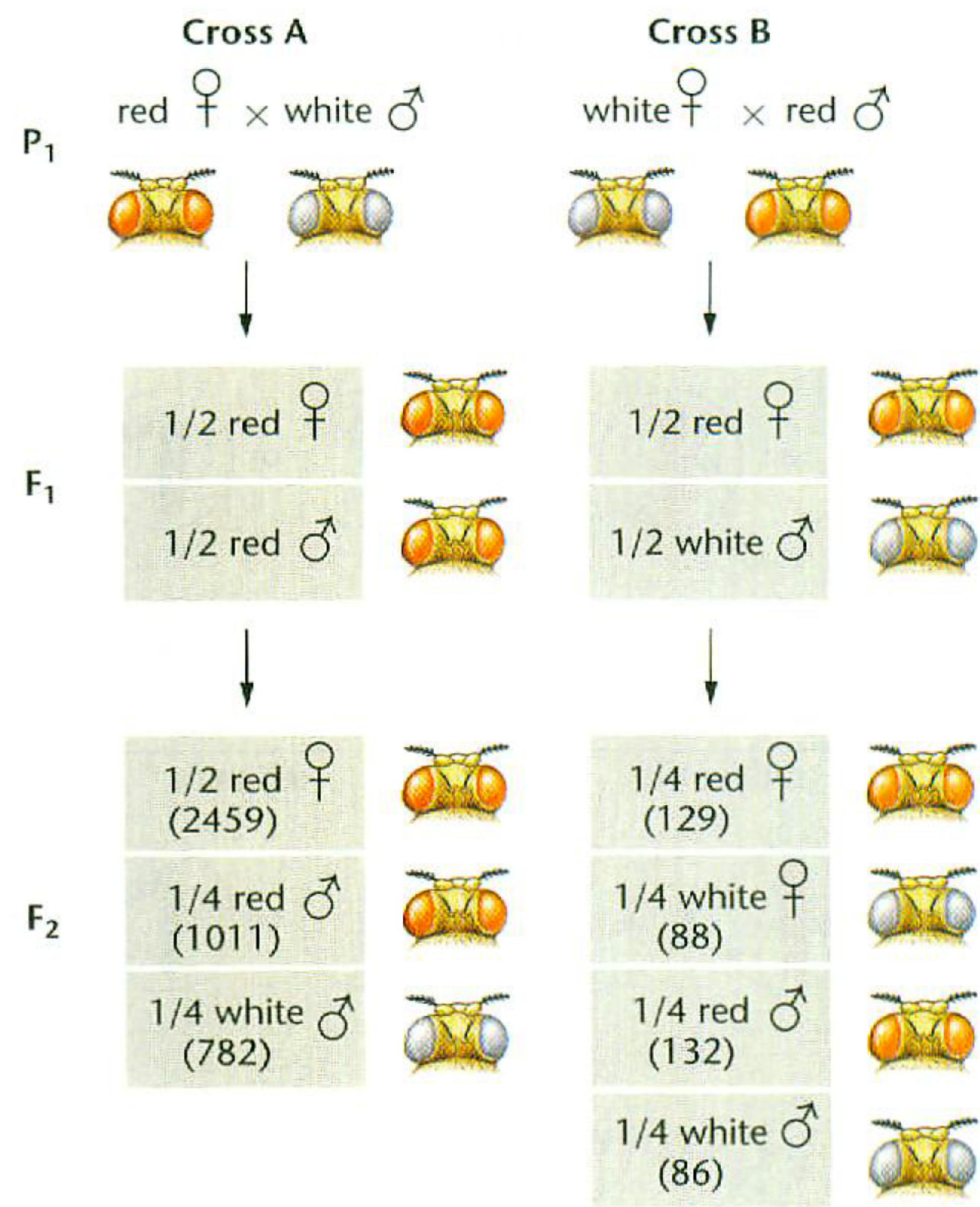


All possible gametic combinations are formed with equal probability

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 ♂

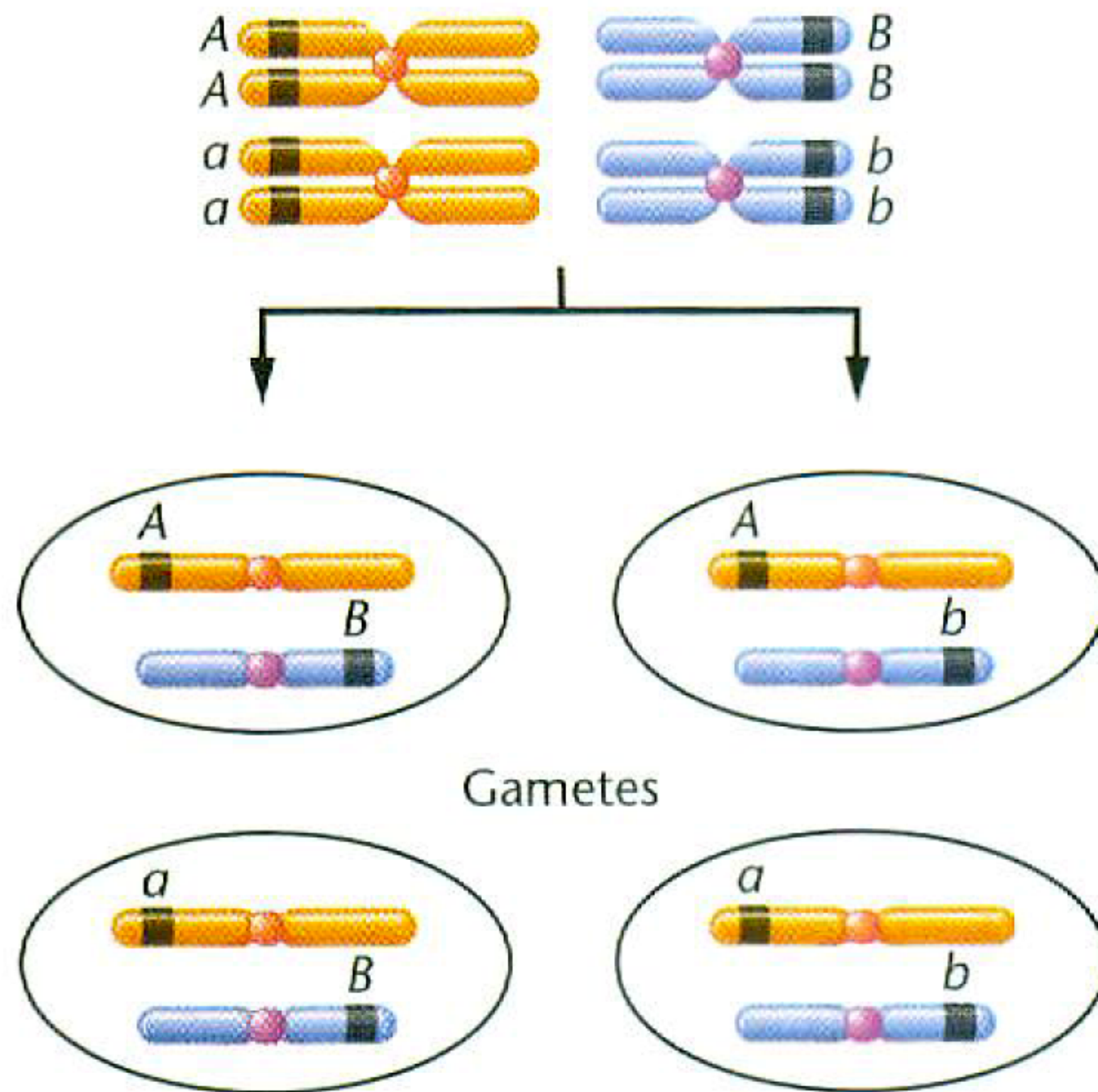
Sprzężenie z płcią



Thomas H. Morgan - 1910

Sprzężenie

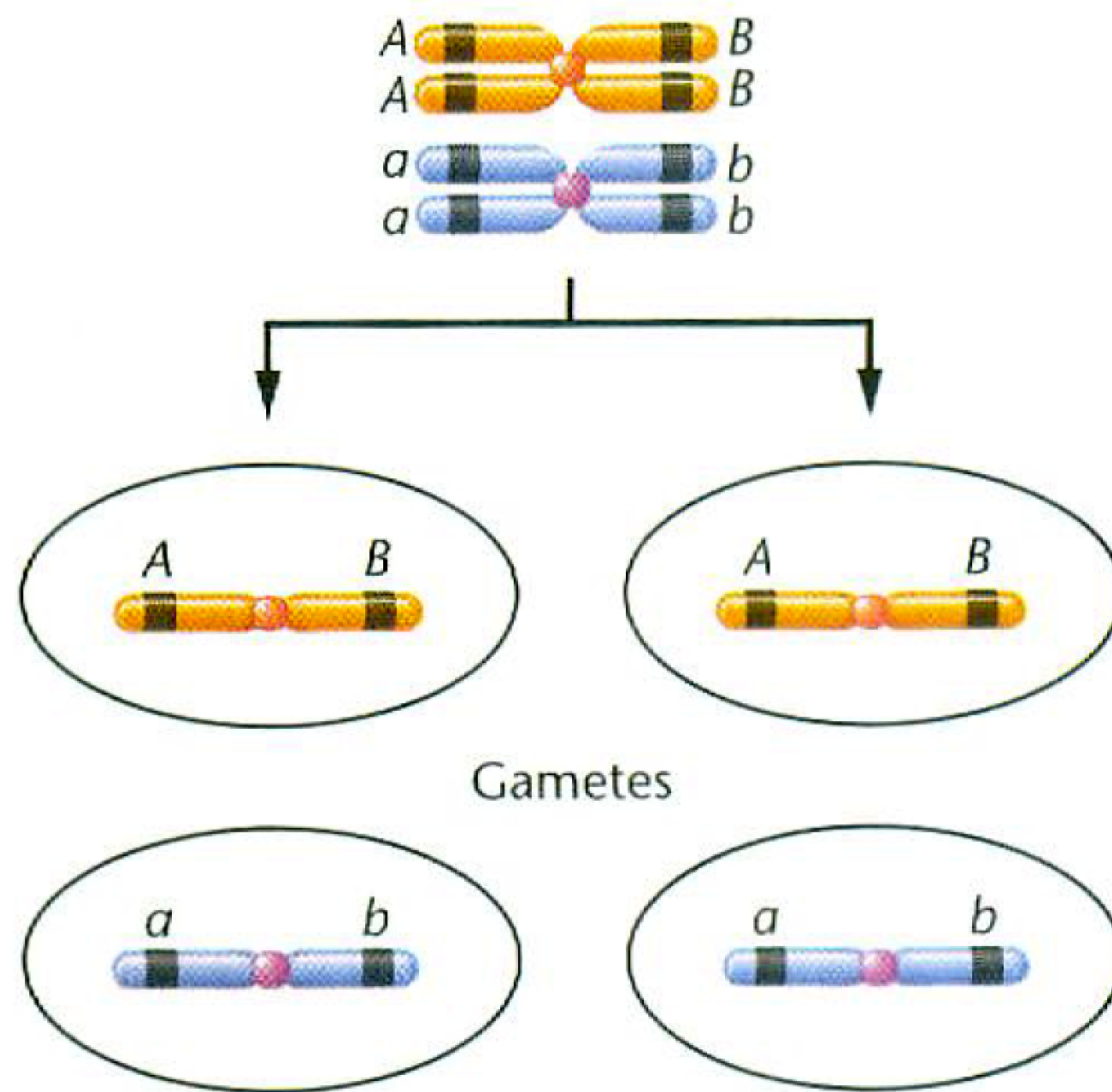
Geny leżące na różnych chromosomach spełniają II prawo Mendla



Dla 2 genów:
4 równoliczne klasy gamet

Sprzężenie

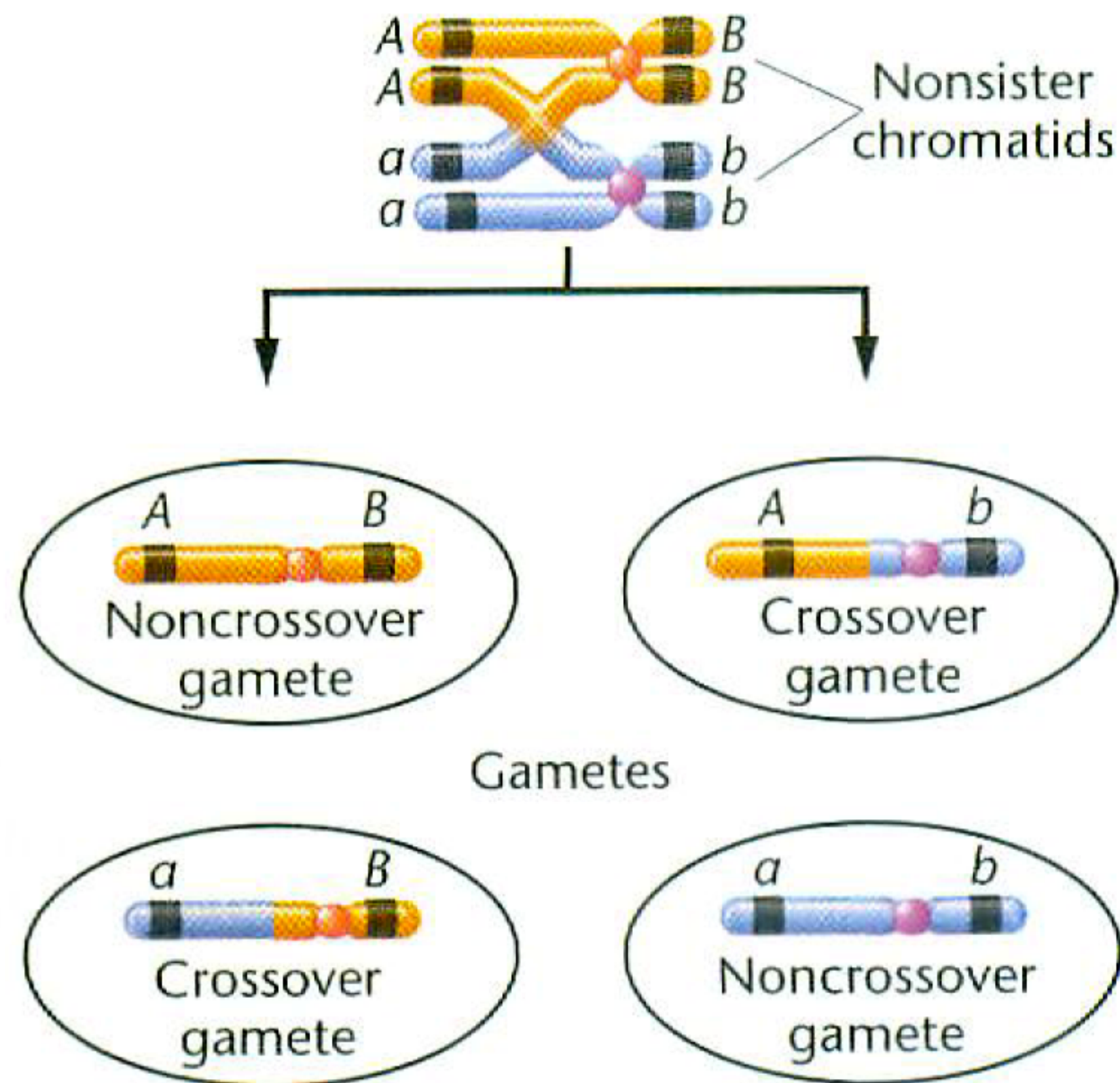
Allele genów leżących na tym samym chromosomie dziedziczą się razem – sprzężenie



Dla 2 genów:
2 równoliczne klasy
gamet rodzicielskich

Sprzężenie

Crossing-over (rekombinacja chromatyd niesiostrzanych)



Dla 2 genów:

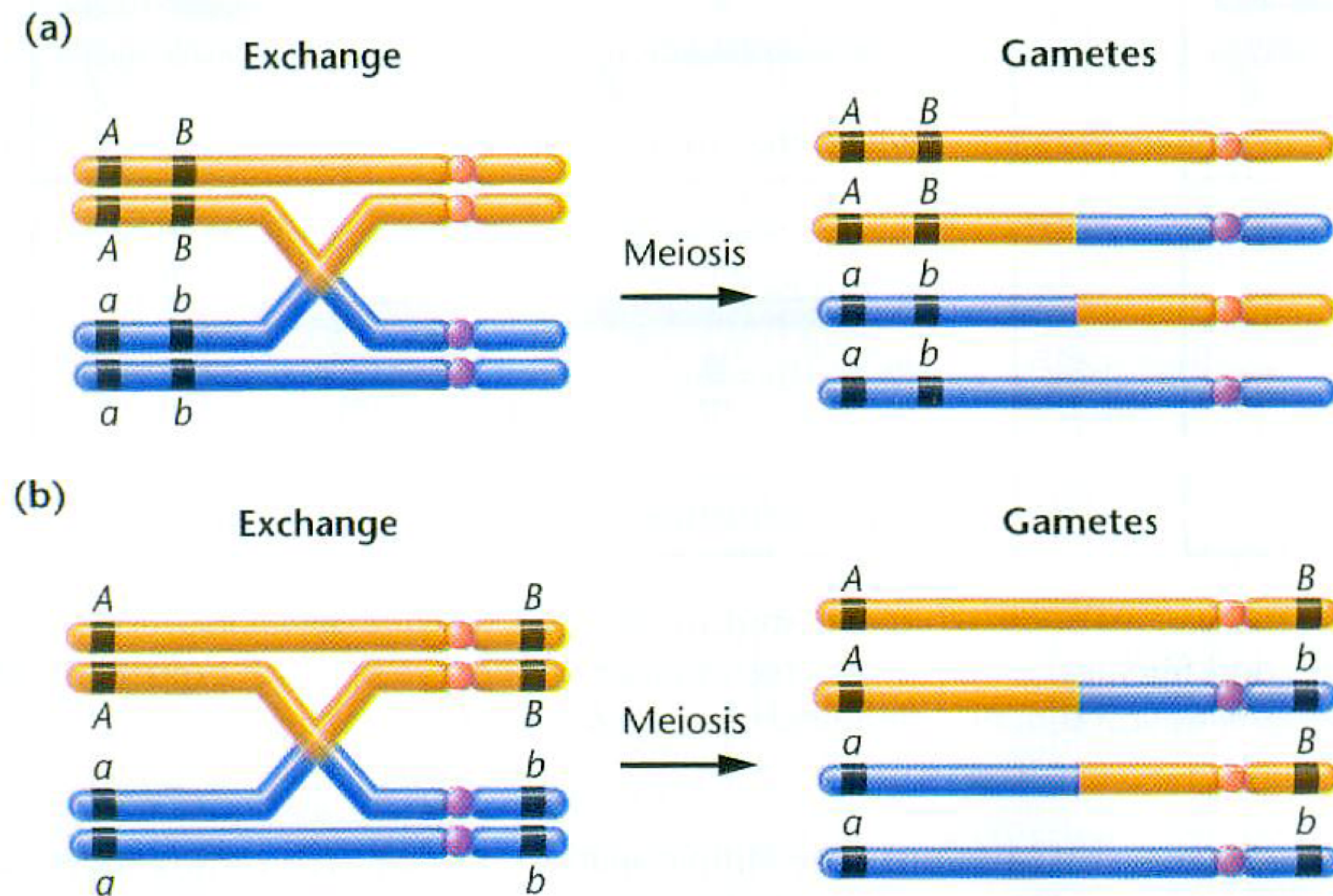
2 równoliczne klasy gamet rodzicielskich

2 równoliczne klasy gamet zrekombinowanych

Klasy zrekombinowane mniej liczne od rodzicielskich

Mapowanie genów

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



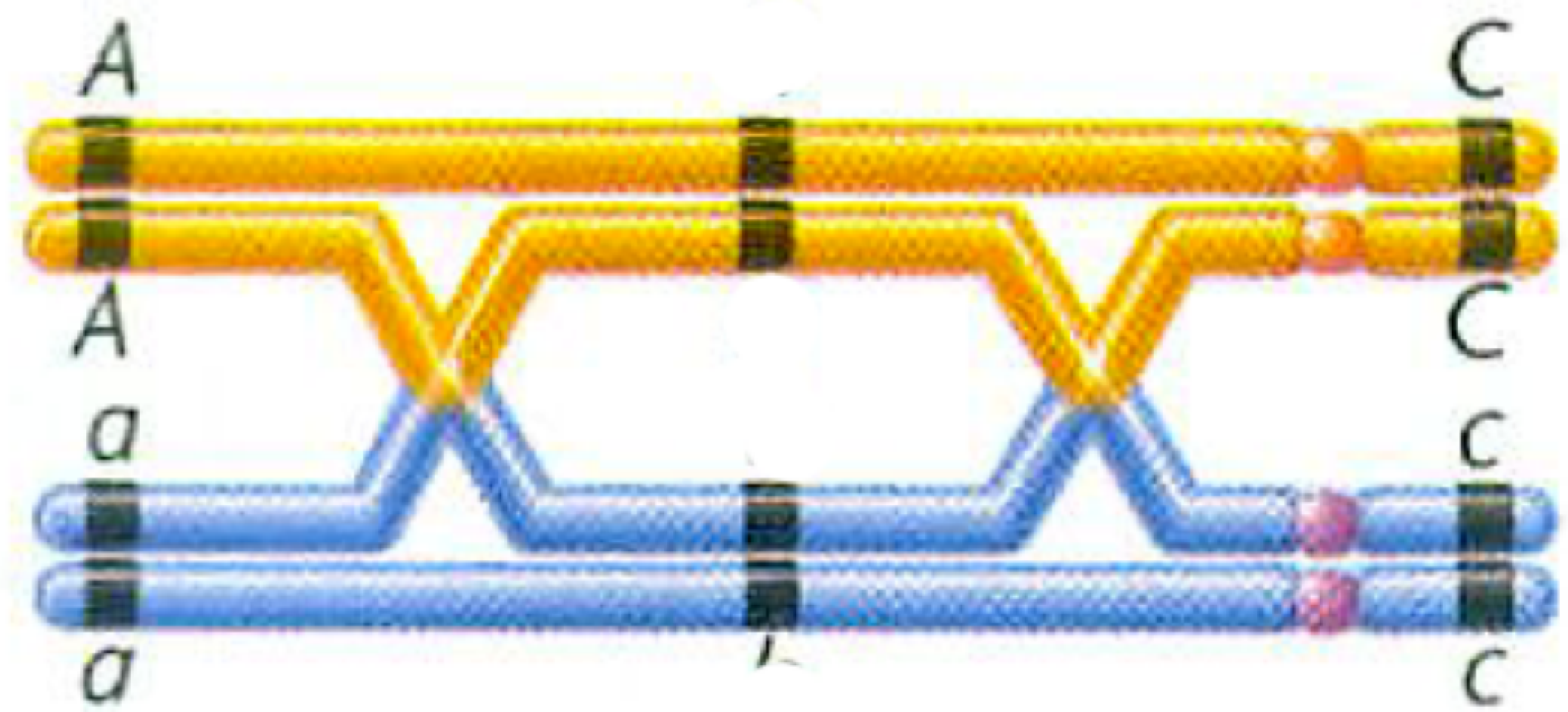
powstają gamety zrekombinowane

Mapowanie genów

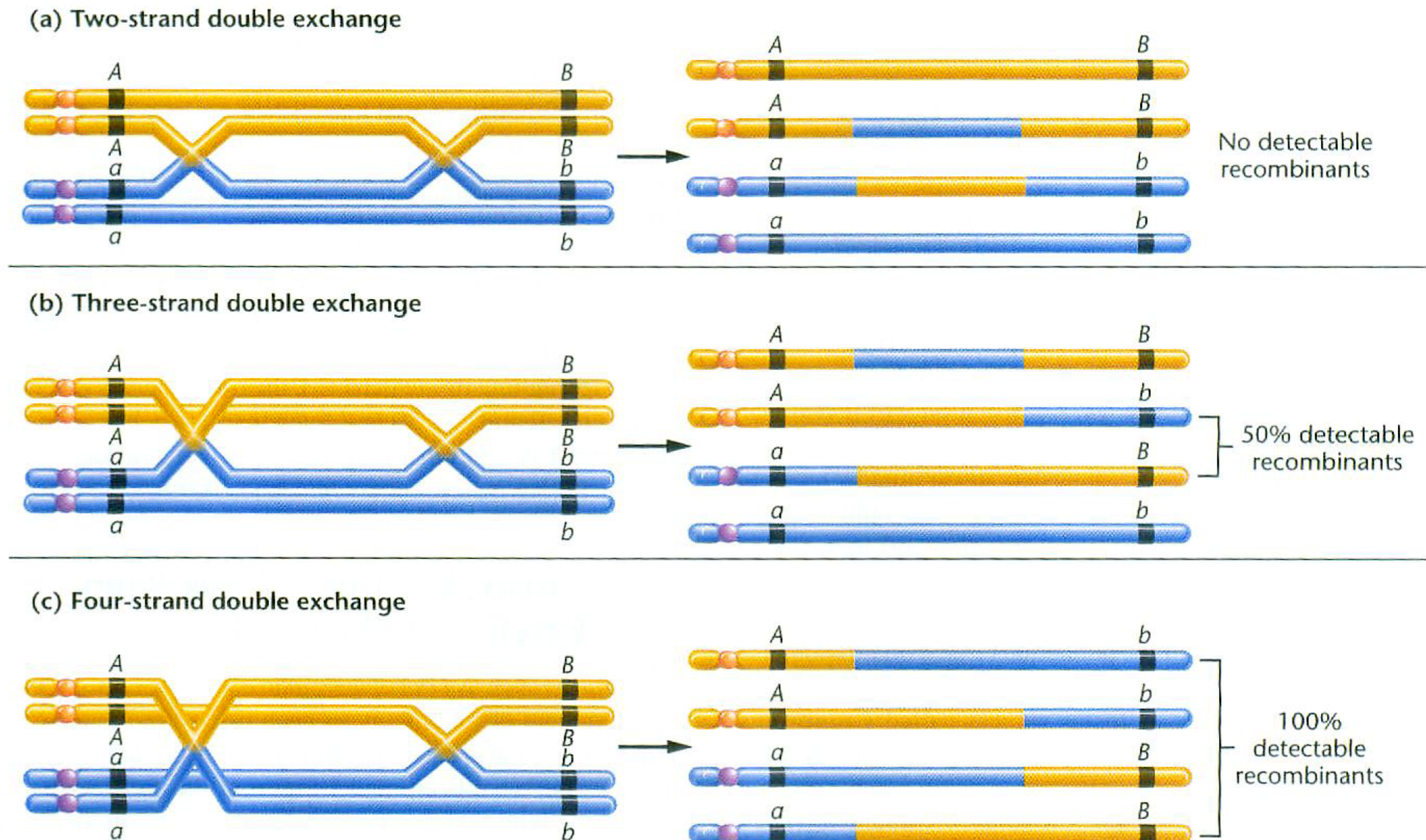
- Prawdopodobieństwo crossing-over pomiędzy genami jest proporcjonalne do odległości między nimi na chromosomie
- Liczebność klas rodzicielskich w potomstwie jest miarą odległości genetycznej

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



Funkcja mapowa

- Zależność odległości genetycznej od częstości rekombinacji
- Funkcja mapowa Haldane'a
 - wielokrotne c-o, bez interferencji
- Funkcja Kosambi'ego
 - uwzględnia też interferencję, szeroko stosowana
- Dla małych θ : $d \approx \theta$

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

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

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

