

Podstawy genetyki człowieka część II

Człowiek mendlowski?

Trochę historii - co i od kiedy już wiemy

- Do połowy XIX w. - brak poprawnej teorii dziedziczenia
 - dziedziczenie przez uśrednianie (mieszanie) cech rodzicielskich
- Grzegorz Mendel (1865)
 - cechy zależą od wyodrębnionych nieciągłych jednostek (genów)
 - geny się nie mieszają - każdy rodzic przekazuje potomstwu jeden z pary
 - gdy organizm ma dwa różne warianty (allele) genu, ujawnia się tylko jeden - dominujący



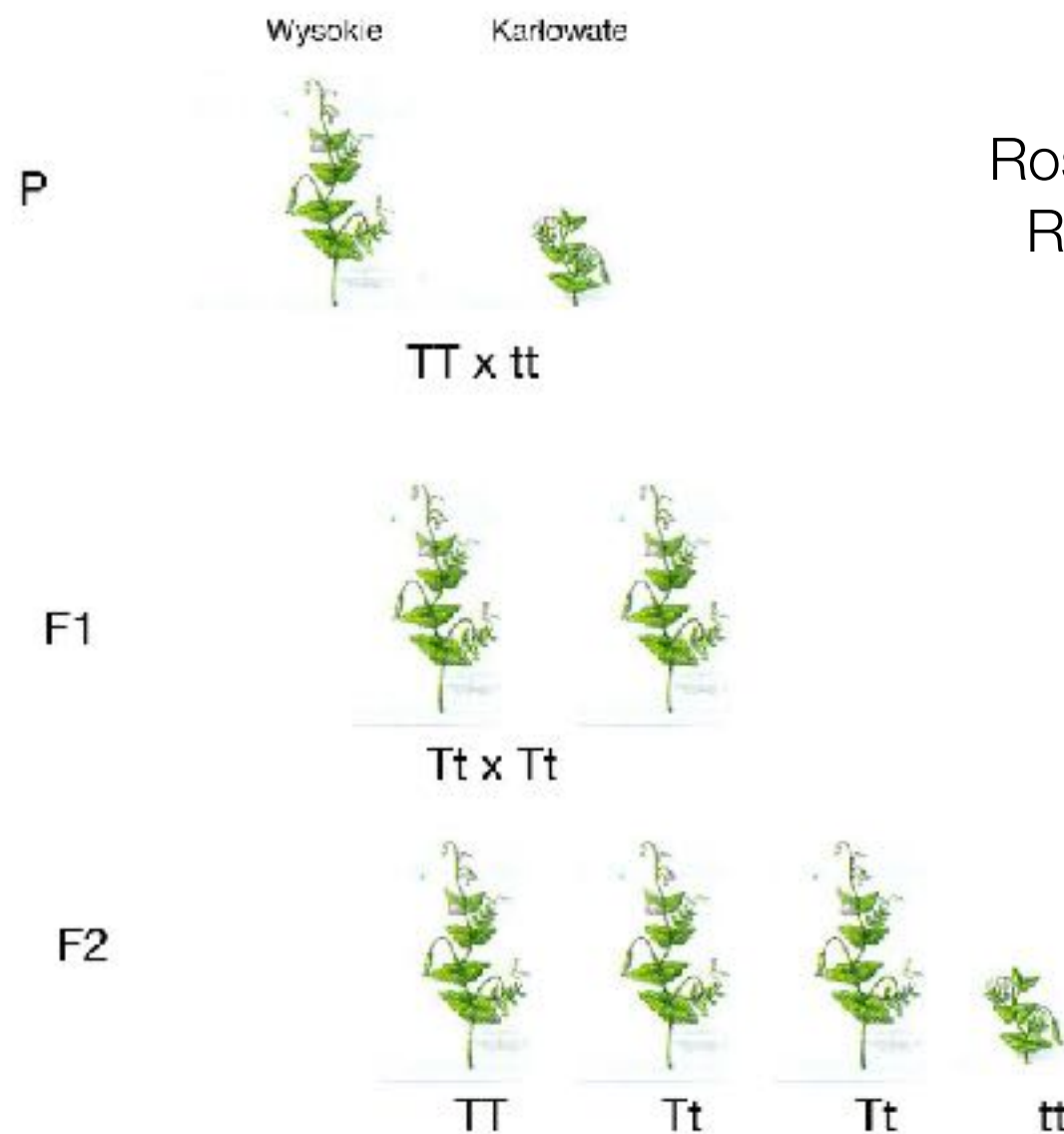
Gregor Mendel
(1822-1884)



Mendel i Darwin

- Publikacja Mendla w 1866 w *Verhandlungen des naturforschenden Vereins Brünn* (Raporty Towarzystwa Nauk Przyrodniczych w Brnie)
 - czasopismo mało znane w Europie
 - tytuł “Doświadczenia nad hybrydyzacją u roślin”
- Wysłał kopie do kilkudziesięciu uczonych
- W tym do Darwina
- Po śmierci Darwina w jego bibliotece odnaleziono nieprzeczytany (nierozcięty) egzemplarz pracy Mendla

Mendłowska krzyżówka jednogenowa



Roślina wysoka produkuje gamety T
Roślina niska produkuje gamety t

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

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

Metoda kwadratu Punnetta



$Tt \times Tt$

Gamety

T

t

T

TT

Tt

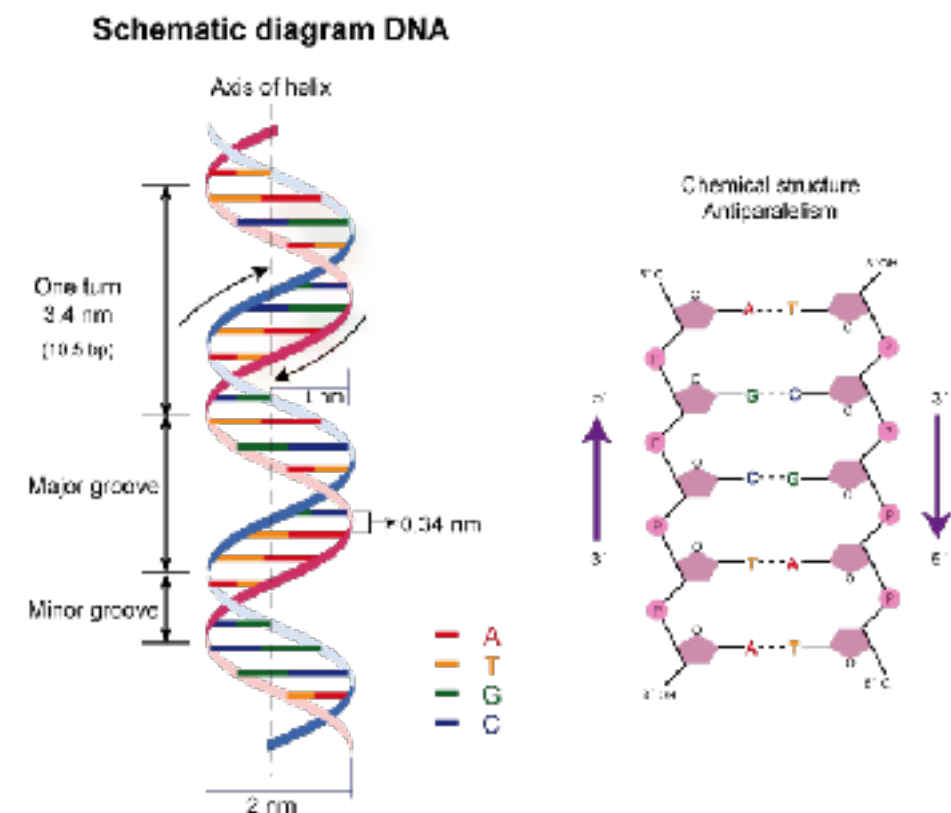
t

Tt

tt

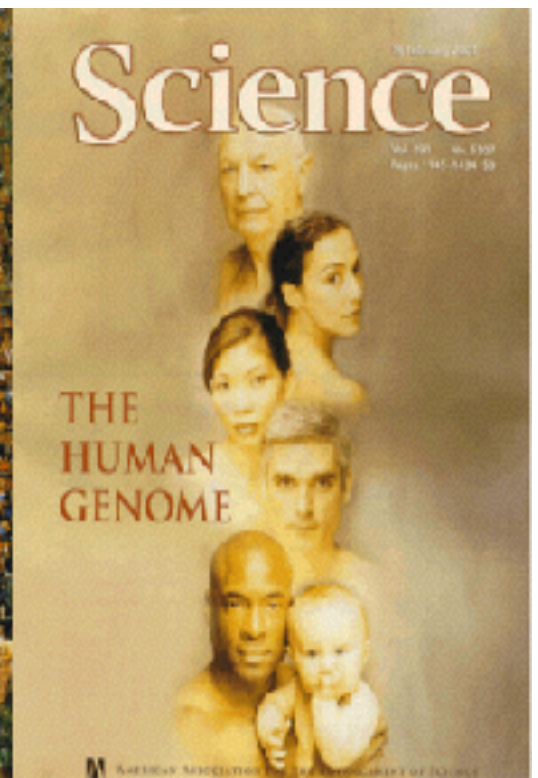
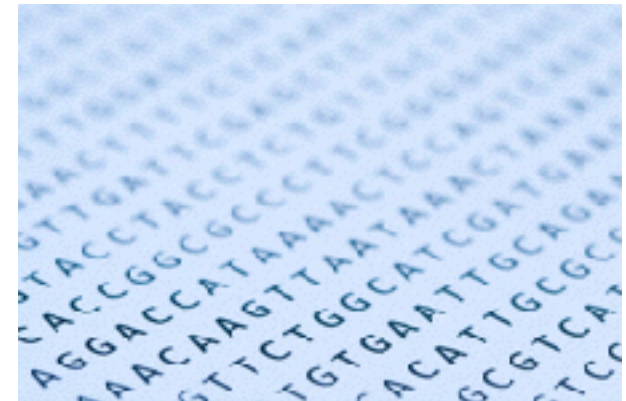
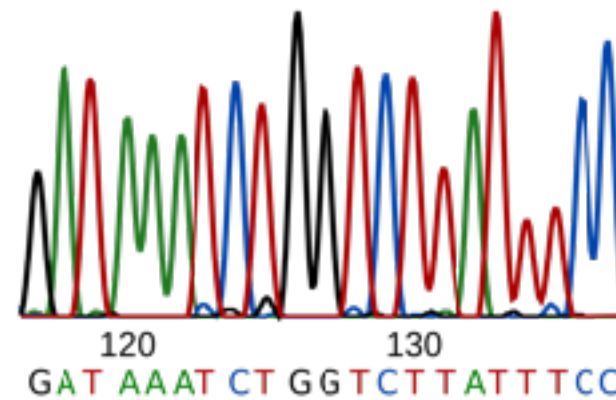
Trochę historii - XX wiek

- 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



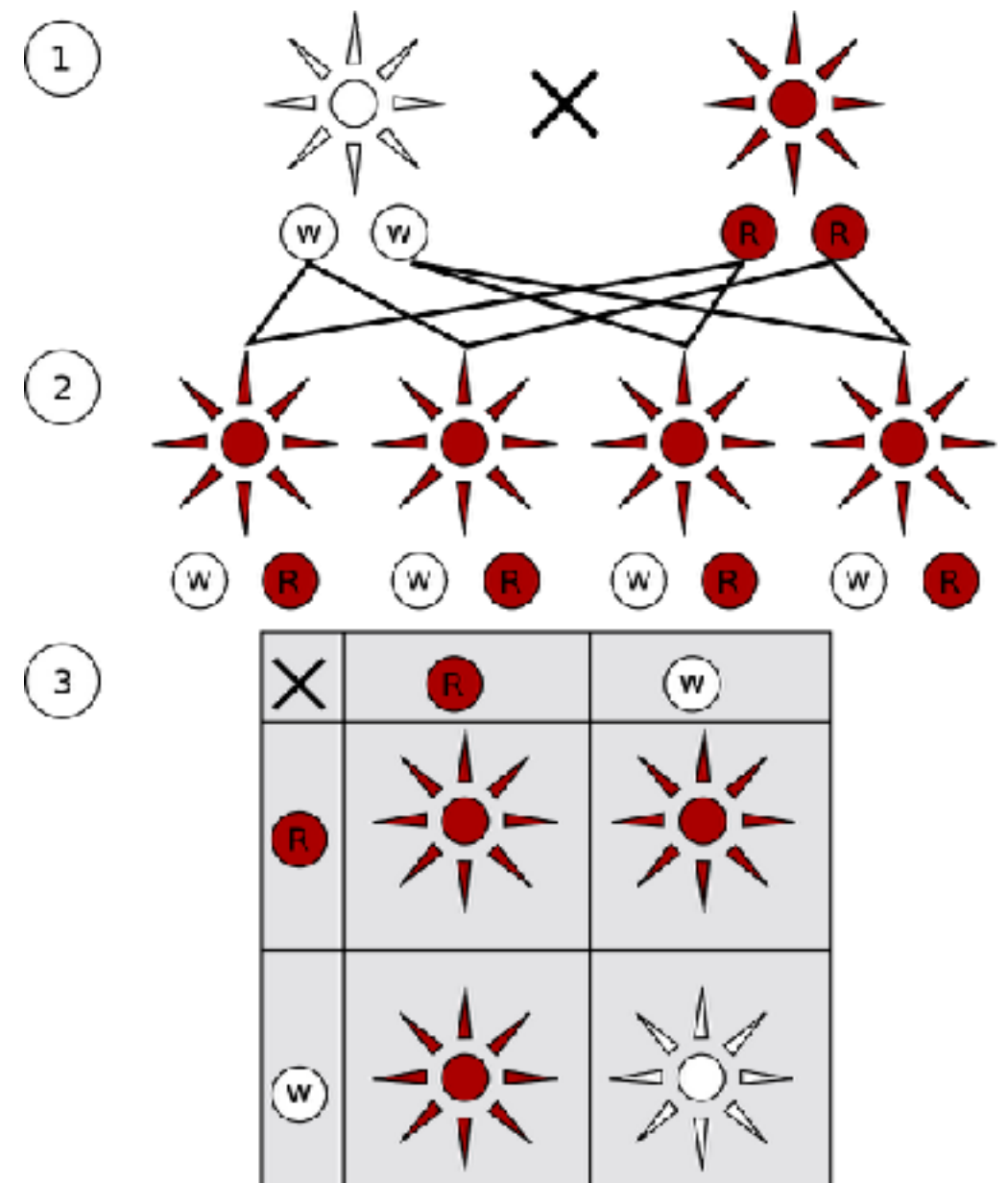
Trochę historii - XX/XXI wiek

- 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



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?

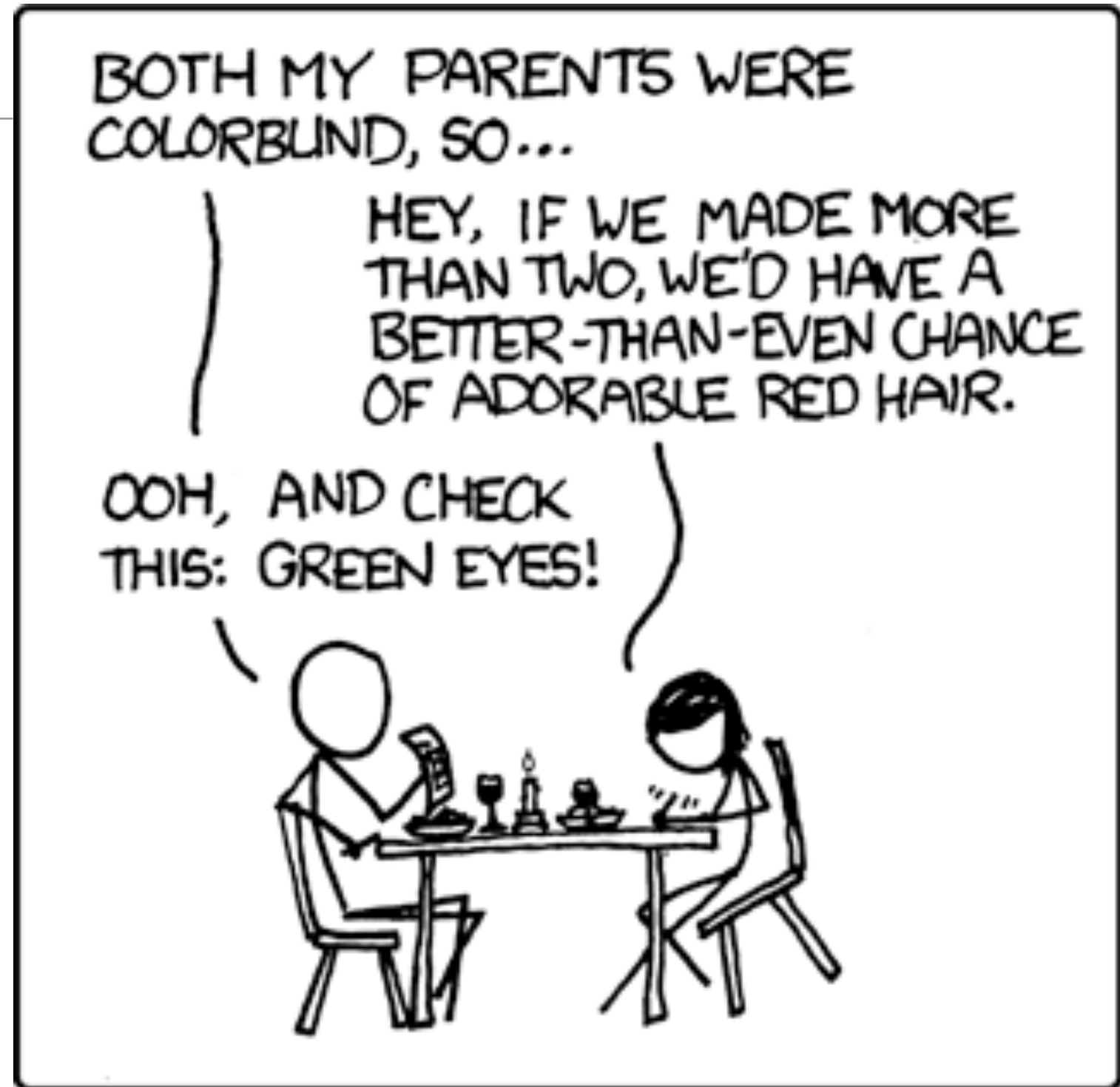


© wikimedia



Człowiek mendlowski?

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



TRIVIA: 30% OF BIOLOGIST FIRST DATES DISINTEGRATE INTO MAKING PUNNETT SQUARES.

Dlaczego genetyka człowieka

- Pod względem genetycznym człowiek nie różni się zasadniczo od innych zwierząt
- Ale...
- W badaniach nad organizmami modelowymi:
 - jednolite i kontrolowane tło genetyczne (czyste linie)
 - jednolite i kontrolowane warunki środowiska



Dlaczego genetyka człowieka

- Tymczasem w badaniach nad człowiekiem
 - efekty fenotypowe genetycznych różnic między osobnikami
 - współdziałanie genotypu i zmiennych warunków środowiskowych w tworzeniu fenotypu



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 grozku
- 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

Zaburzenia chromosomowe

- W przypadku autosomów ciężki i plejotropowy fenotyp
 - 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

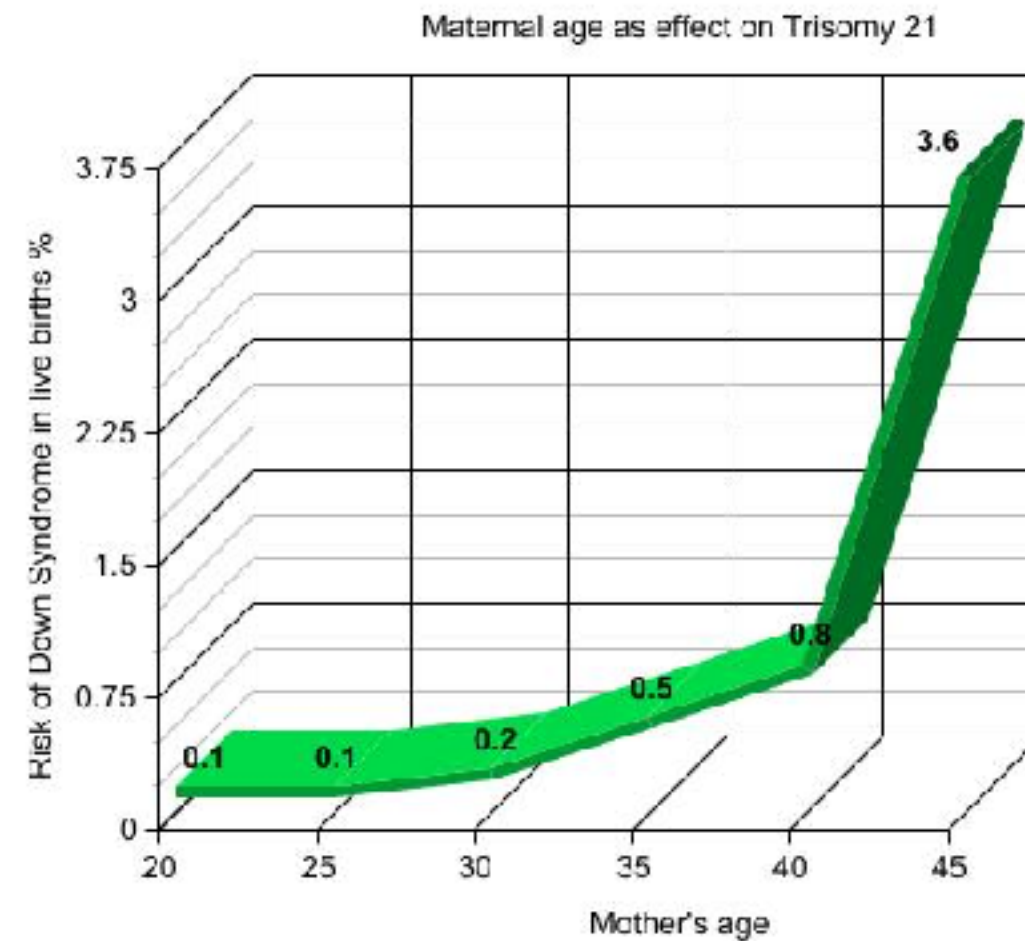
- **Trisomia 18 – zespół Edwardsa**

- 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

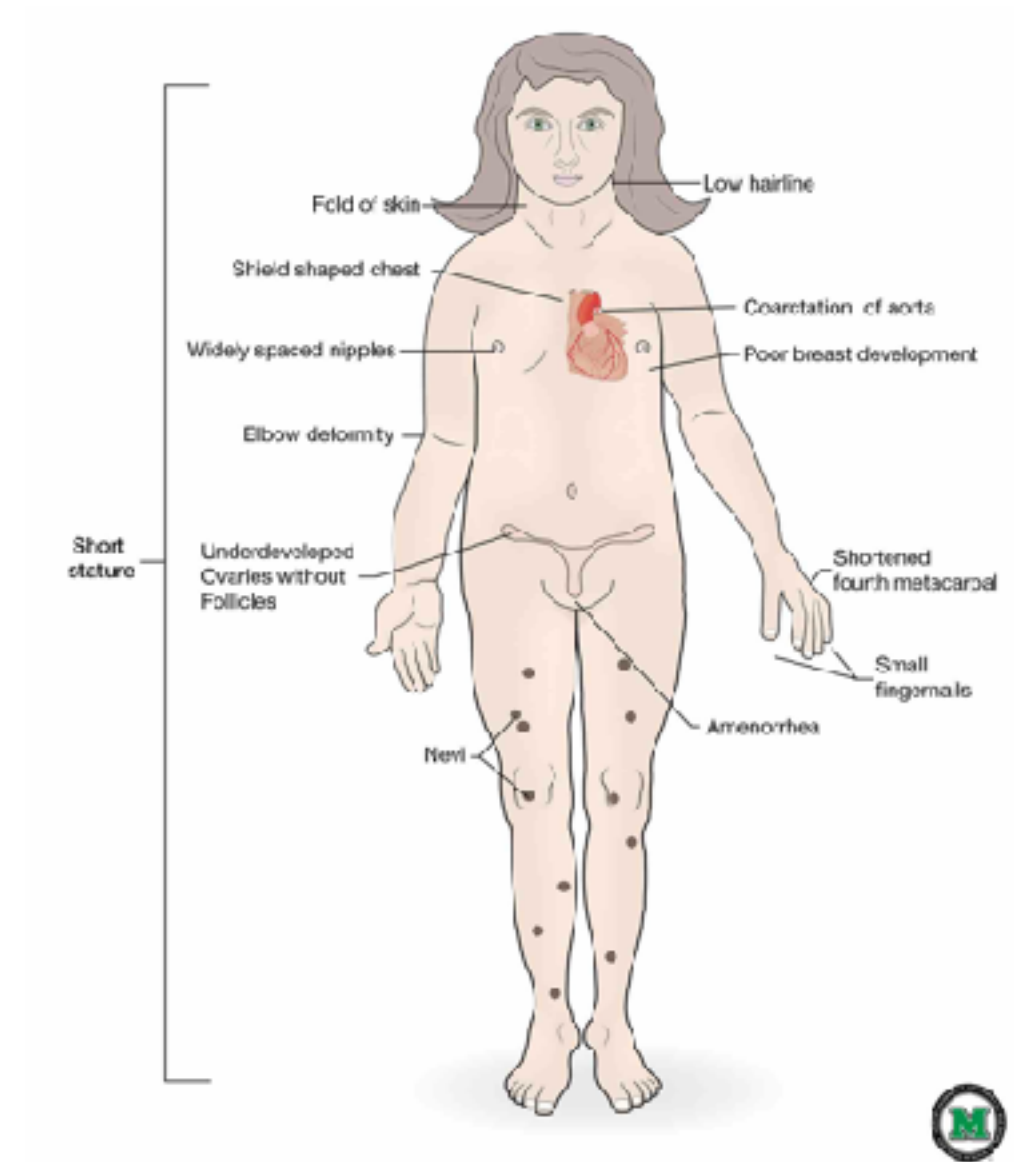
- W ok. 85% nierozdzielone chromosomy w oogenezie



American Family Physician: Aug 15, 2000

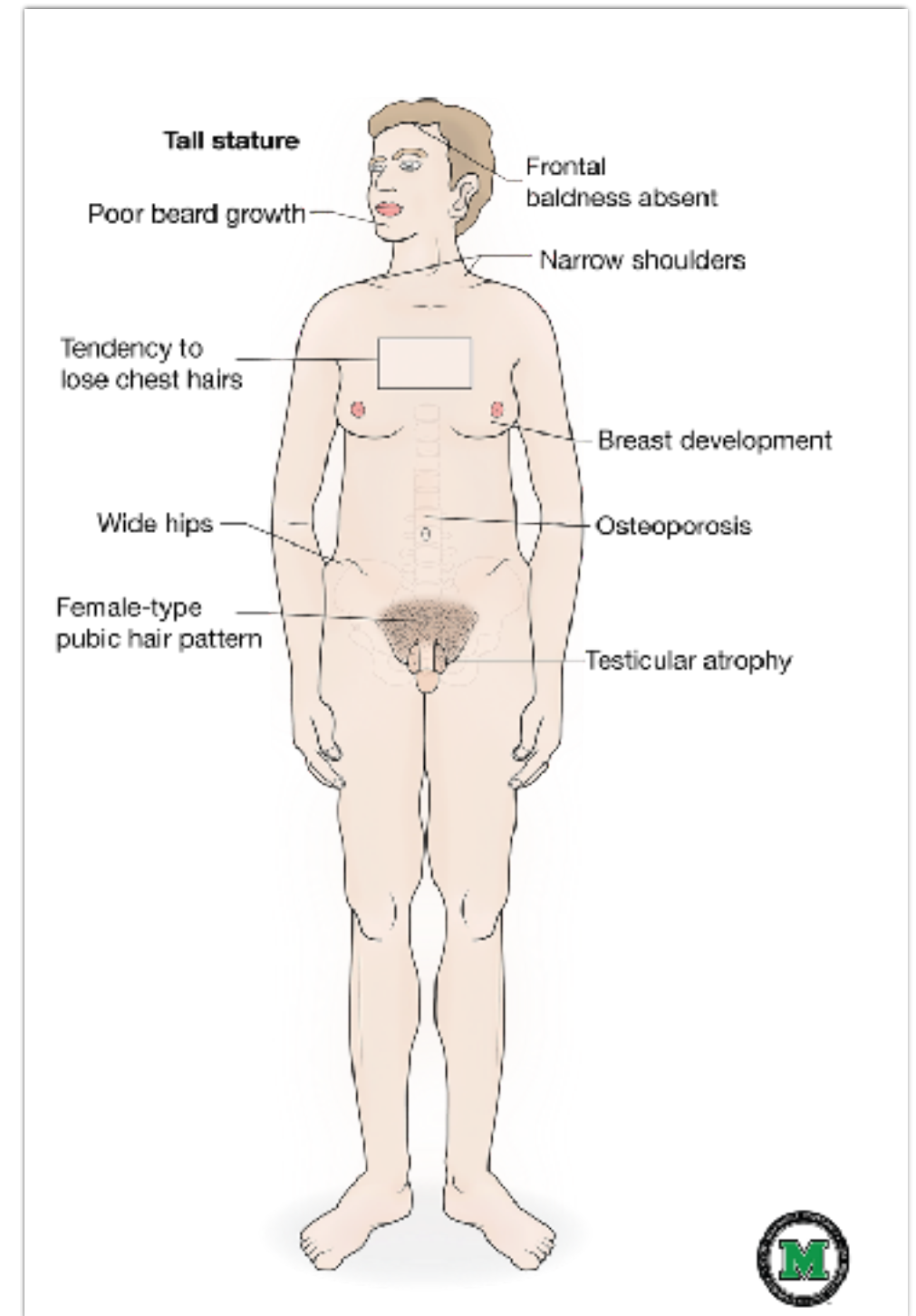
Zaburzenia chromosomów płci - cięższe

- 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**

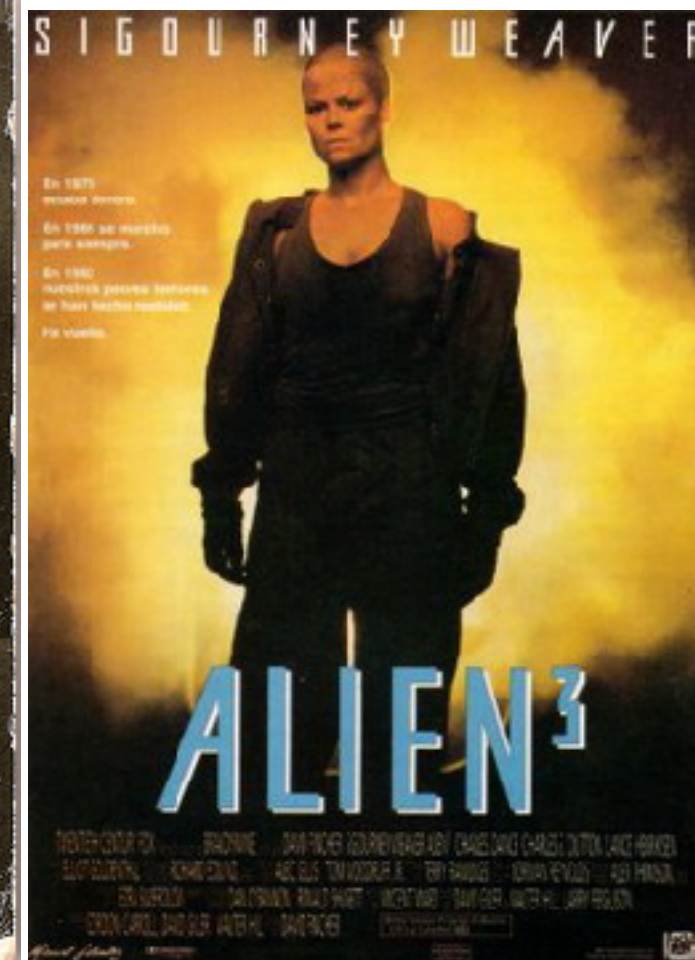
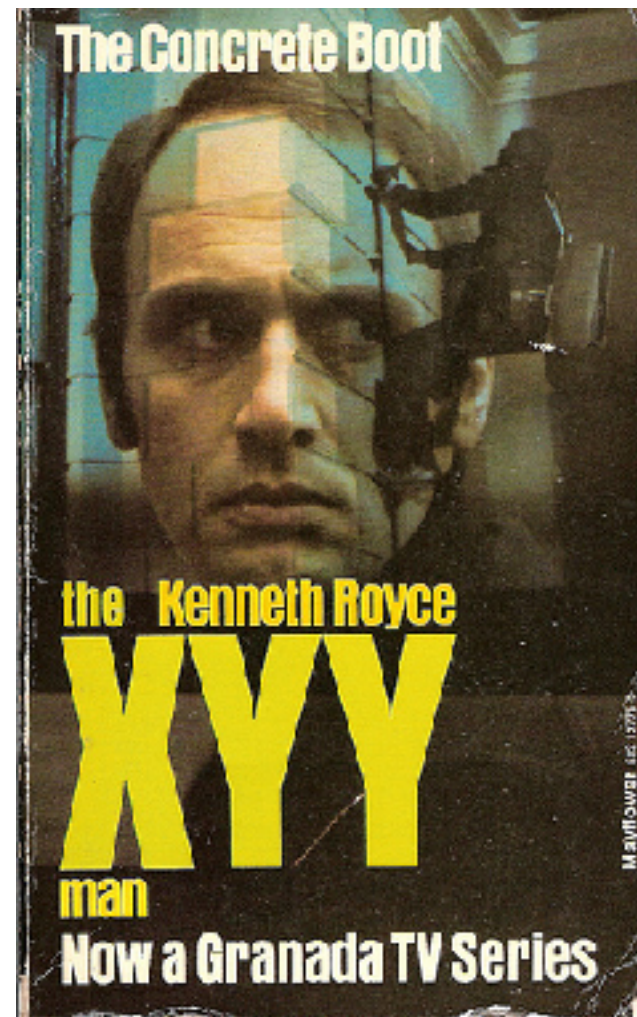
- Zwykle brak ewidentnych zewnętrznych objawów, >90% nie wie, że ma ten karyotyp
- ~1/1000 chłopców
- Nieco zwiększone ryzyko opóźnień w nauce, wysoki wzrost, normalny poziom testosteronu
- Wcześniejsze doniesienia o korelacji z zachowaniem agresywnym - fałszywe

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