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*

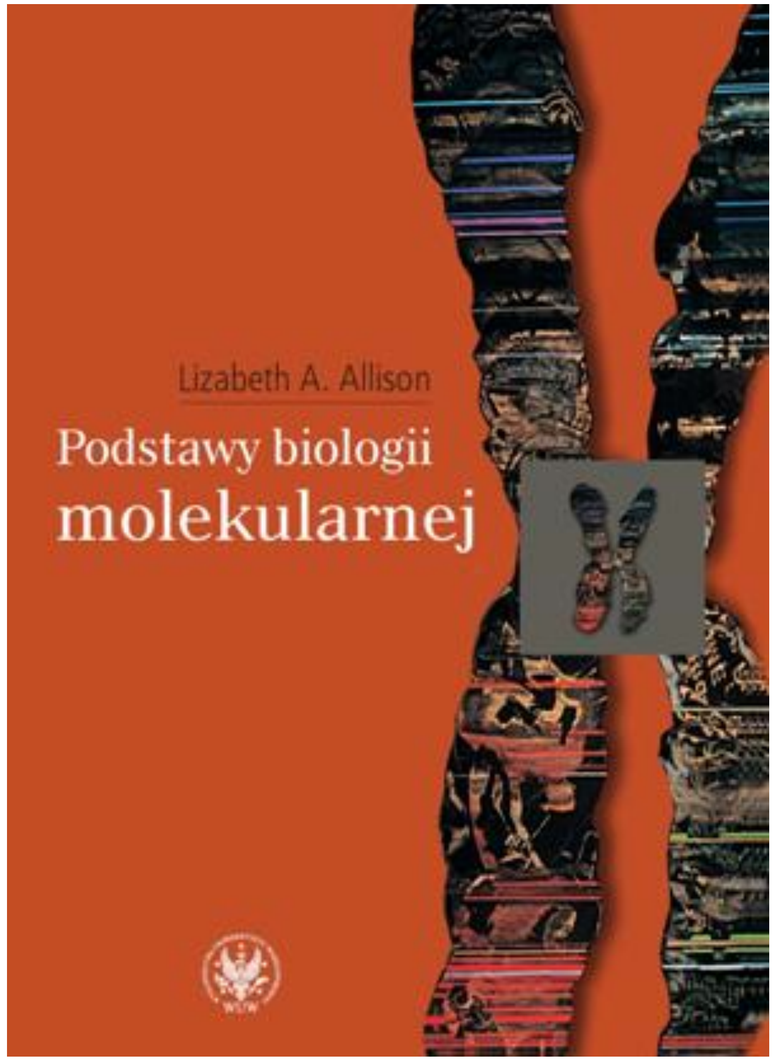
Informacje

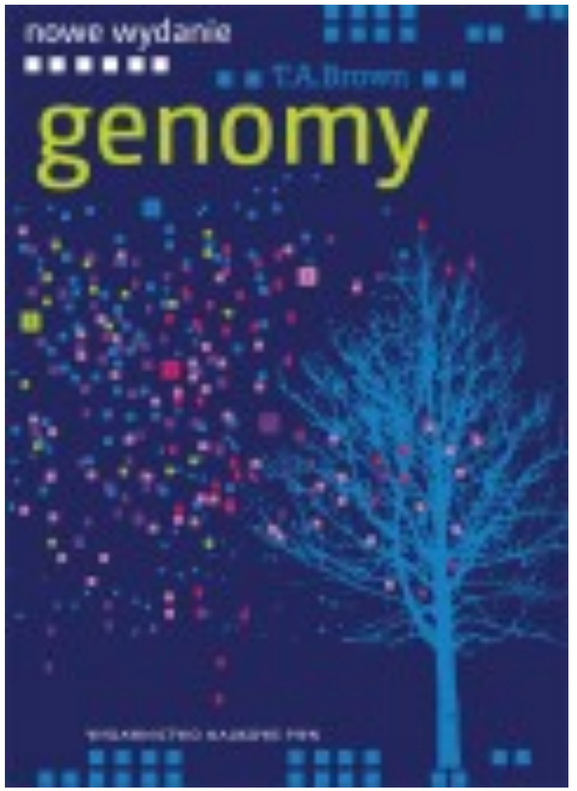
- http://www.igib.uw.edu.pl/

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

Podręczniki

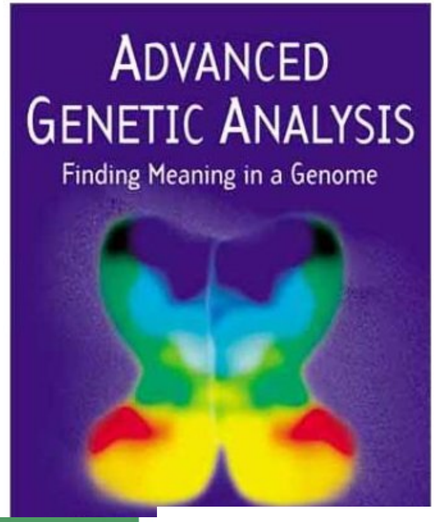
- “Podstawy biologii molekularnej” L.A. Allison
- “Genomy” TA Brown, wyd. 3

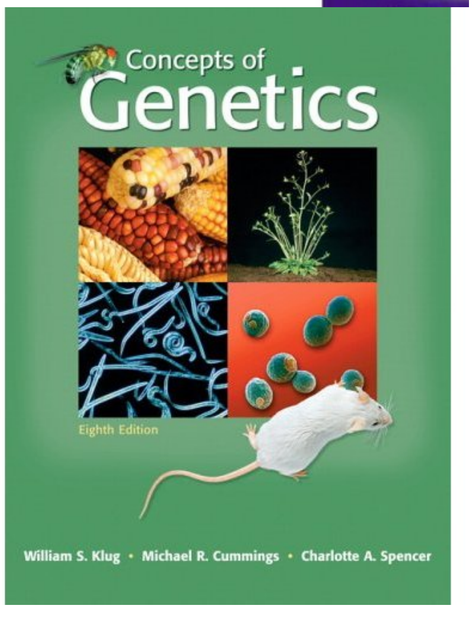




Podręczniki dodatkowe

- “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

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 stricte
- Wykorzystanie wiedzy o funkcjonowaniu genów do badania wszelkich procesów biologicznych (biologia molekularna)
  - Ogromna część biochemii, biologii komórki
  - Znaczna część neurobiologii, fizjologii
- Genetyka jako narzędzie to też np.
  - Medycyna
  - Ekologia
  - Antropologia, archeologia

Czy to wciąż genetyka?

- Użycie genu dla wyprodukowania białka do badań enzymologicznych
- Porównywanie genów dla ustalenia filogenezy
- itp.

- Trudno obecnie znaleźć dział biologii, w którym nie sięga się do poziomu genu.

Podstawowe pytanie genetyki

- W jaki sposób genotyp determinuje fenotyp?

Podstawowe narzędzie genetyki

- Mutacje
  - uzyskiwane losowo lub w sposób ukierunkowany
- Fenotyp mutacji w genie pozwala na badanie funkcji tego genu

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

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

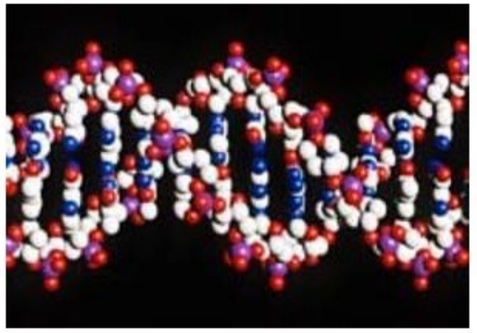
Start | Fakty | Ekonomia | Sport | Kultura | Nauka | Opinie | Raporty | W

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.

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
- Genom
  - Całokształt informacji genetycznej organizmu
- Transkryptom, proteom, metabolom interaktom (i inne “–omy”)

Podstawowe pojęcia genetyki

- Genotyp
  - Informacja genetyczna w postaci konkretnych alleli wszystkich genów
- Fenotyp
  - Zbiór obserwowalnych cech organizmu
  - Produkt interakcji genotypu i środowiska

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” - wykorzystywana w codziennych działaniach, ale nie sformalizowana i trudna do wyartykułowania
  - w genetyce wiedza milcząca wyprzedziła wiedzę formalną o tysiące lat!

Choroby dziedziczne

- Znane od starożytności
  - Talmud, Yebamoth 64b - jeżeli pierwszych dwóch synów kobiety umrze po obrzezaniu, nie może poddać obrzezaniu kolejnych synów - hemofilia
  - Az-Zahrawi Abu Al-Kasim (Abulcasis, 912-1013) - opis hemofilii i jej dziedziczenia
  - *Nieszczęsne dziecko, które pocałowane w czoło zostawia na ustach słony smak. Jest nawiedzone przez złe duchy i wkrótce umrze (saga skandynawska z IX w.)* - mukowiscydoza

Nie tylko Europa

- Sušruta (Sushruta) – Indie ok. 600 lat p.n.e.

- Opis cukrzycy jako choroby o dwoistej przyczynie:
- *sanhaja: defekt “nasion” rodziców*
- *apathaja: “umiłowanie jadła i gnuśnego życia”*

- Zgodne ze współczesną wiedzą o współdziałaniu genotypu i środowiska

Pierwsze próby opisania dziedziczenia

- Zjawisko dziedziczenia zauważyli i próbowali wyjaśniać klasycy filozofii greckiej

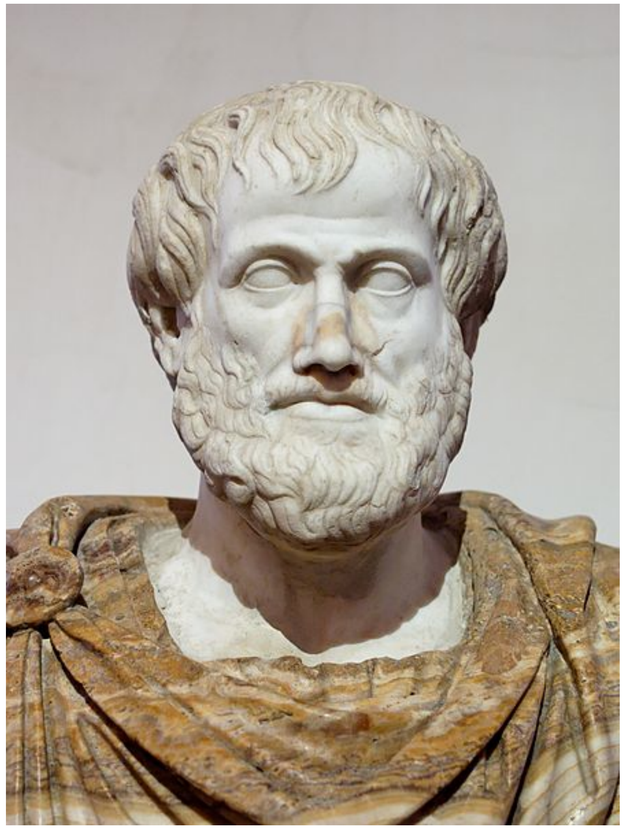
Hipokrates i jego szkoła

- 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:
  - kaleka 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

D. Henry. J. Hist. Biol. (2006) 39:425-55

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.

Przeskakiwanie pokoleń

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

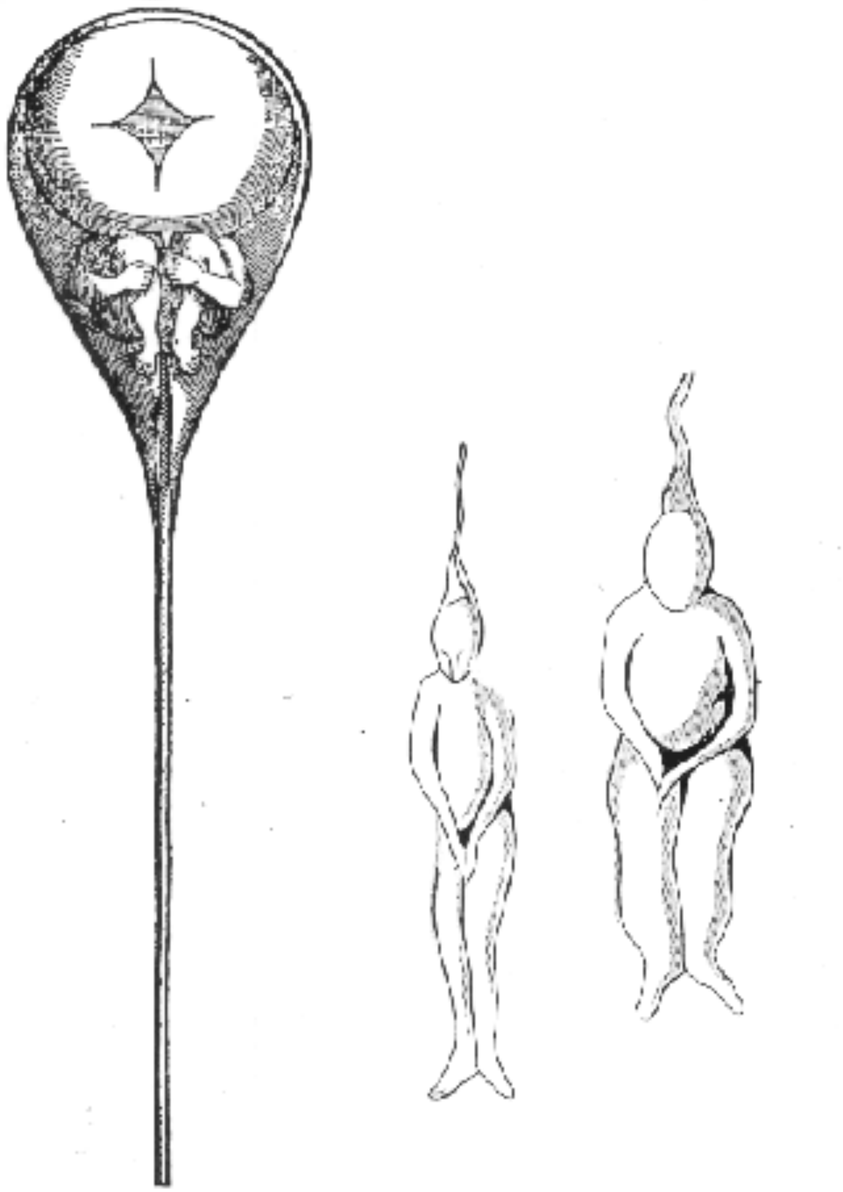
“Obserwujemy podobne zjawisko w naturze. Wielu ludzi nie przypomina swych ojców, ale podobni są do dziadków. Nie może więc być wątpliwości, że ta natura i podobieństwo były ukryte u ojca, ale nie były na zewnątrz widoczne…”

Juda HaLevi (יהודה הלוי)
1075-1141

Program czy materia

- Preformizm - plemniki (lub komórki jajowe) zawierają w pełni ukształtowanego człowieka - rozwój polega tylko na wzroście

- Epigeneza (Caspar F. Wolff (1733-1794) – “Theoria Generationis”) - rozwój przez tworzenie nowych struktur



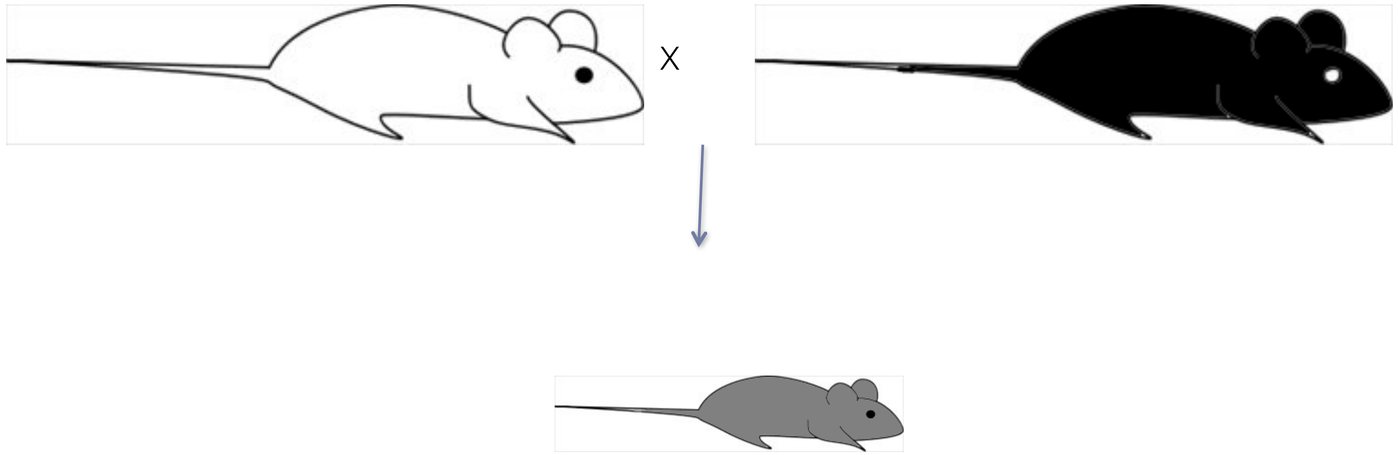
N. Hartsoecker 1695

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

- 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)

Gregor Mendel (1822-1884)

- Wybór organizmu modelowego
- Starannie zaprojektowane eksperymenty
- Statystyczna obróbka danych

Mendlowska krzyżówka jednogenowa

Wysokie Karłowate

P

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 Punnetta

Tt x Tt

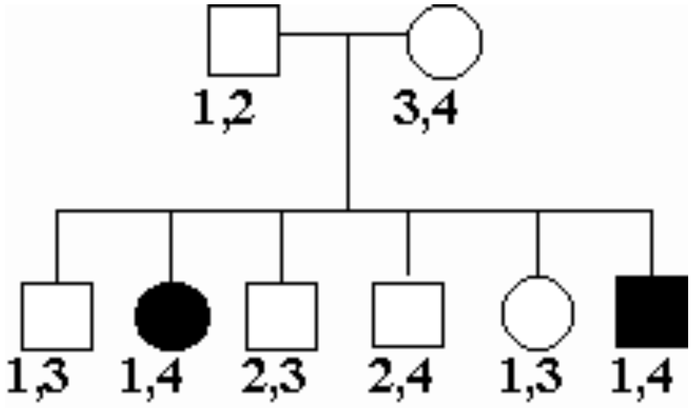
W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

Gamety

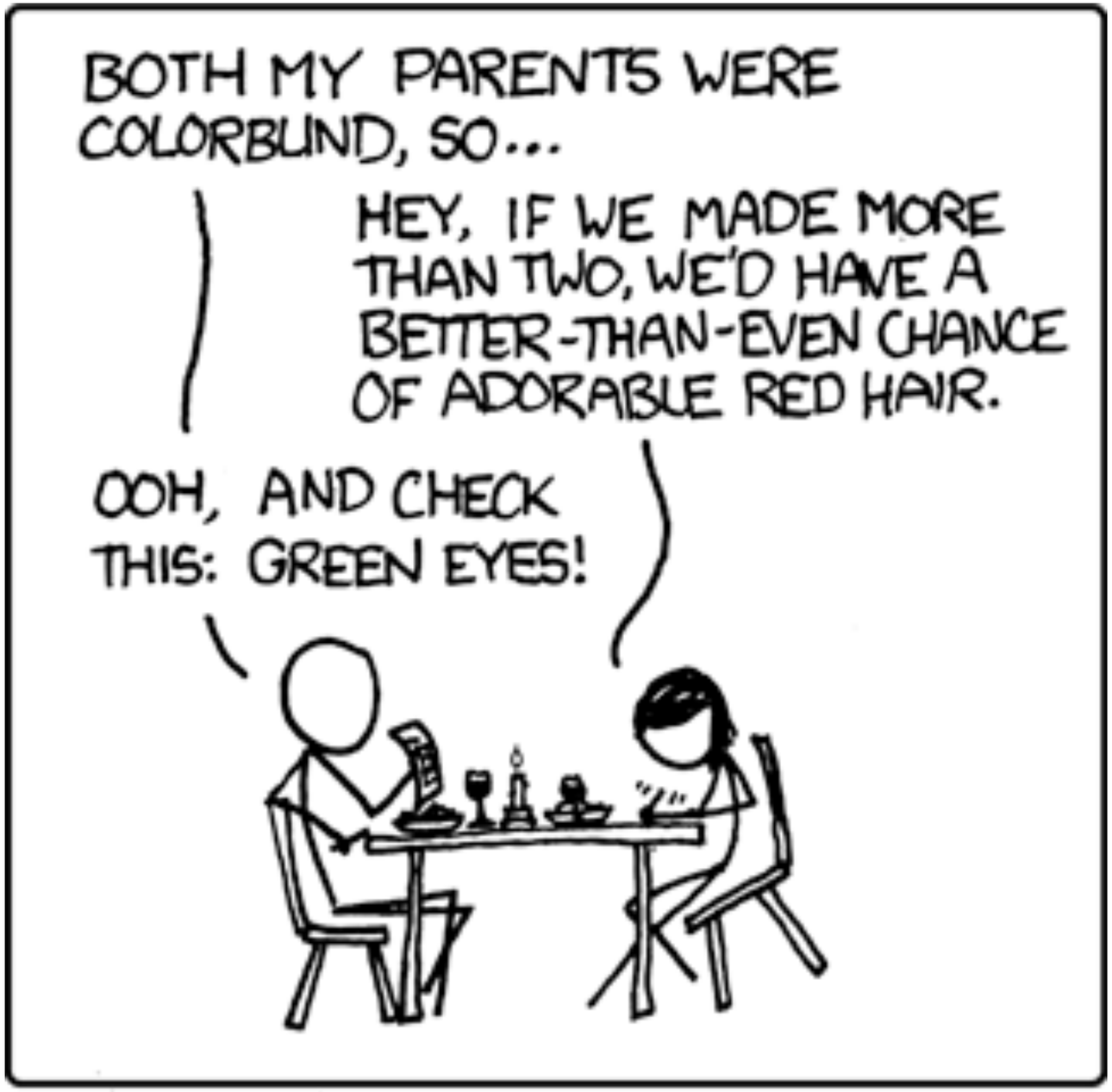
	T	t
T	TT	Tt
t	Tt	tt

Człowiek jako obiekt w genetyce klasycznej

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



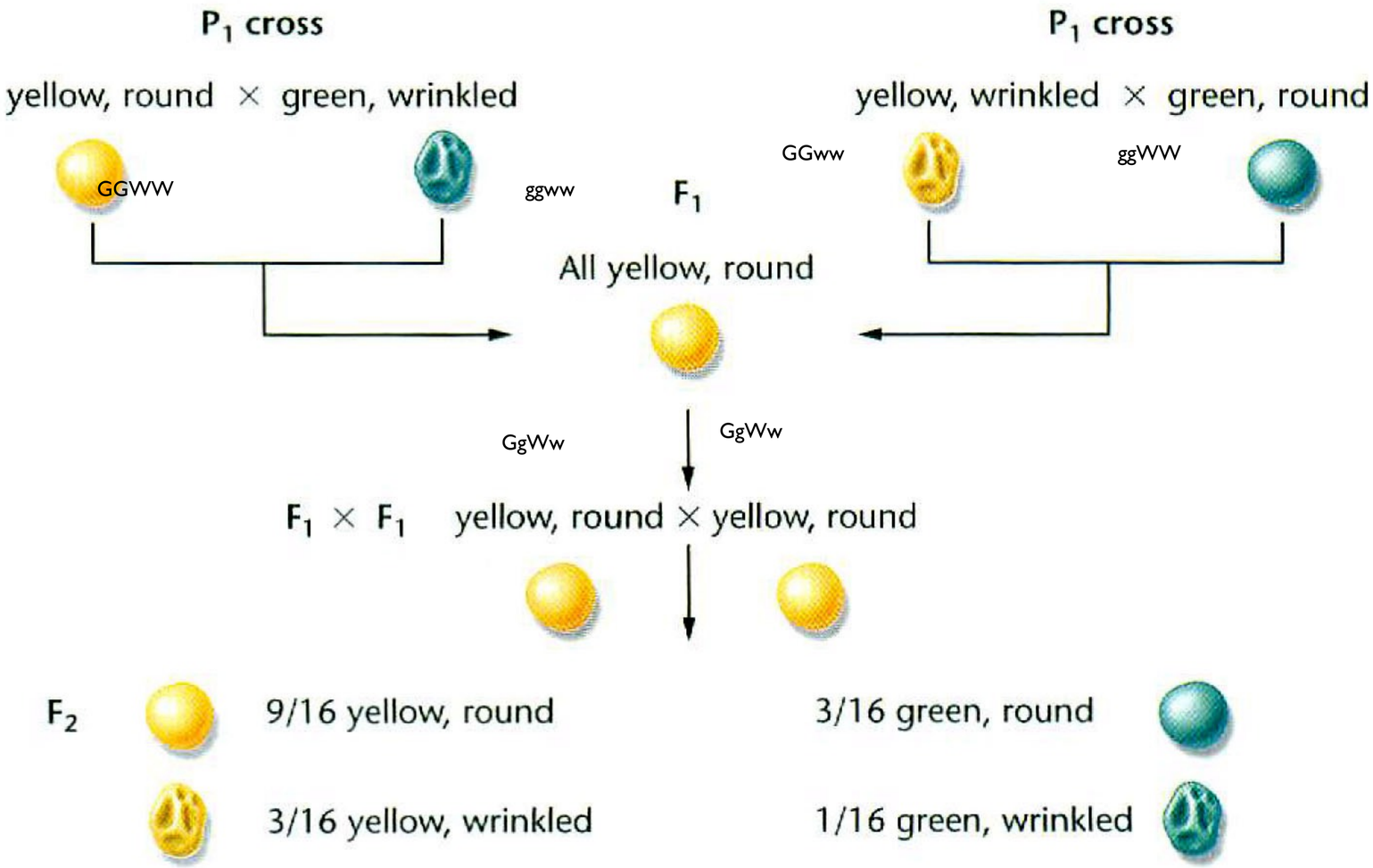
Cecha recesywna, autosomalna
Rodzice są heterozygotami (nosiciele)



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

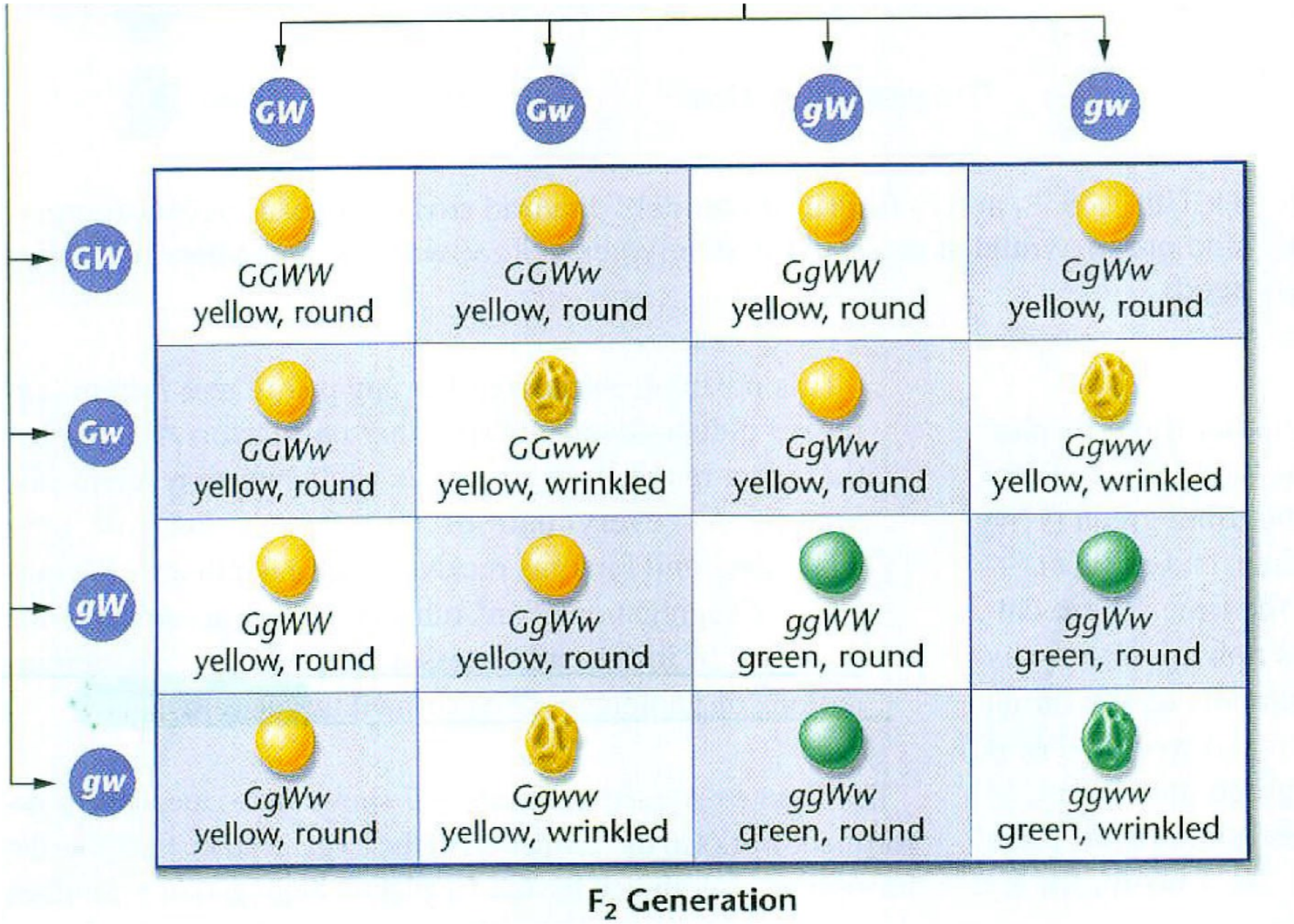
xkcd.com

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 = ¾ × ¾ = 9/16
	żółty,pomarszczony	p = ¾ × ¼ = 3/16
	zielony, gładki	p = ¼ × ¾ = 3/16
	zielony, pomarszczony	p = ¼ × ¼ = 1/16

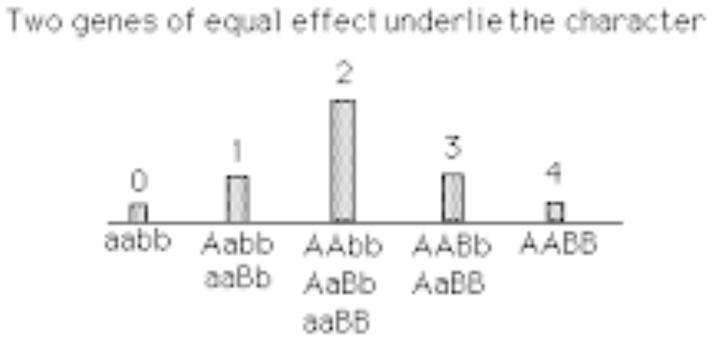
II prawo Mendla – allele różnych genów dziedziczą się niezależnie
prawdopodobieństwa zdarzeń niezależnych się mnoży

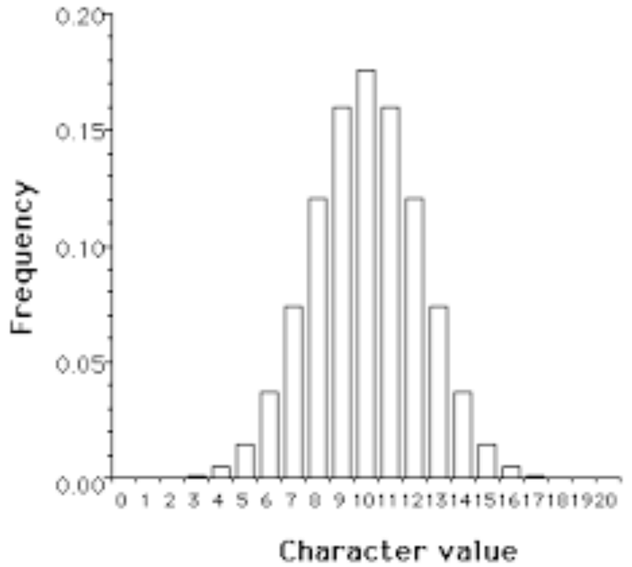
Od Mendla do współczesnej genetyki

- Prace Mendla odkryto ponownie na początku XX wieku
- Mutacje jako źródło nowych alleli, “allel dziki”
- Test komplementacji
  - Gen jako cistron (Benzer 1955)
- Niepełna dominacja
- Interakcje genetyczne (supresja, epistaza)
- Teoria chromosomowa
  - Analiza sprzężeń
  - Dziedziczenie płci i sprzężenie z płcią

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





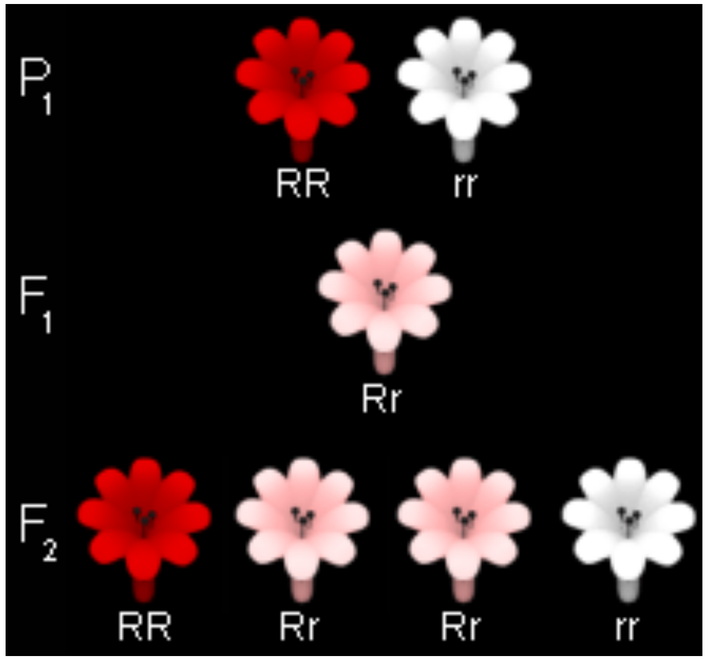
nitro.biosci.arizona.edu

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
- 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

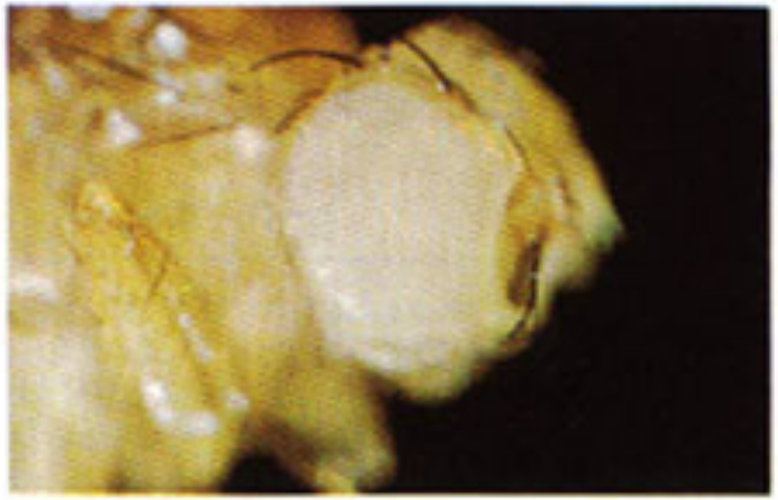
Allele wielokrotne

- 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

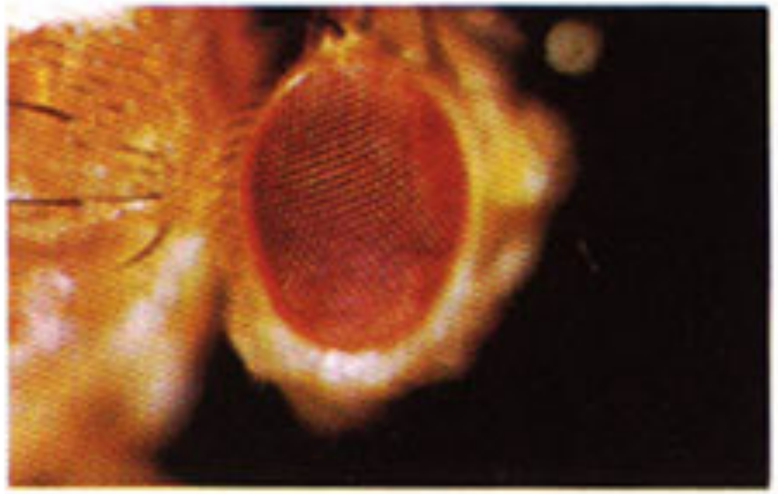
Mutacje jako źródło nowych alleli

- “Dziki” allel – najczęściej spotykany w populacji fenotyp
  - Dawniej uważano, że naturalne populacje są jednorodne genetycznie, obecnie raczej kwestia umowy
- Notacja:
  - mutacja recesywna *a*, allel dziki a^+ (albo $+^a$),
    - genotypy a^+/a^+ ; a^+/a; a/a
  - mutacja dominująca *A*, allel dziki (recesywny) A^+
    - genotypy A^+/A^+; A^+/A; A/A

Przykłady mutantów *Drosophila*



w/*w*



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

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

Figure 16 Wild-type *Drosophila*.

Figure 17 Homozygous aristapedia.

Figure 18 Recessive sex-linked white.

Figure 19 Recessive autosomal eyeless.

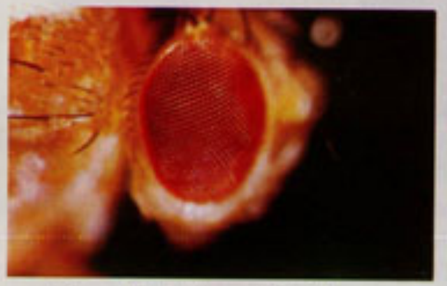


Figure 20 Red eye of wild type.

Figure 21 Recessive autosomal sepia.

Figure 22 Dominant sex-linked Bar.

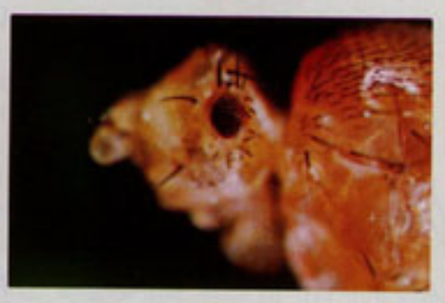
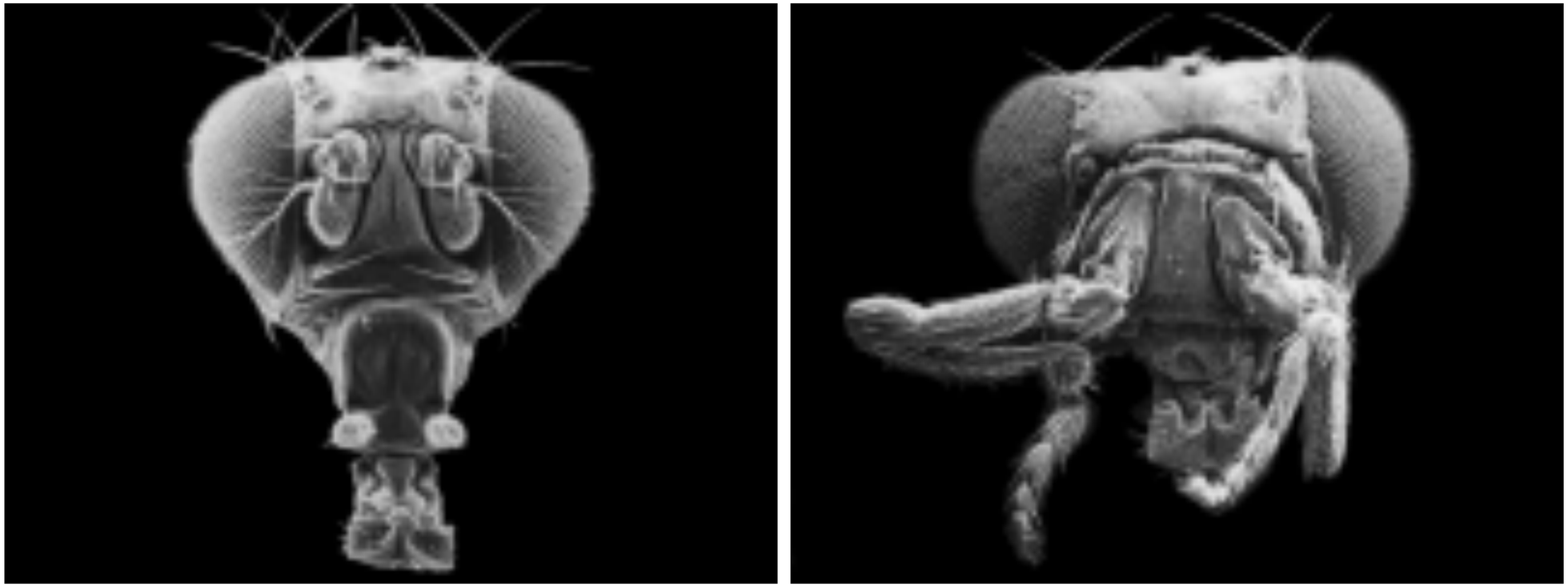


Figure 23 Dominant autosomal Lobe.

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

Mutacje rozwojowe

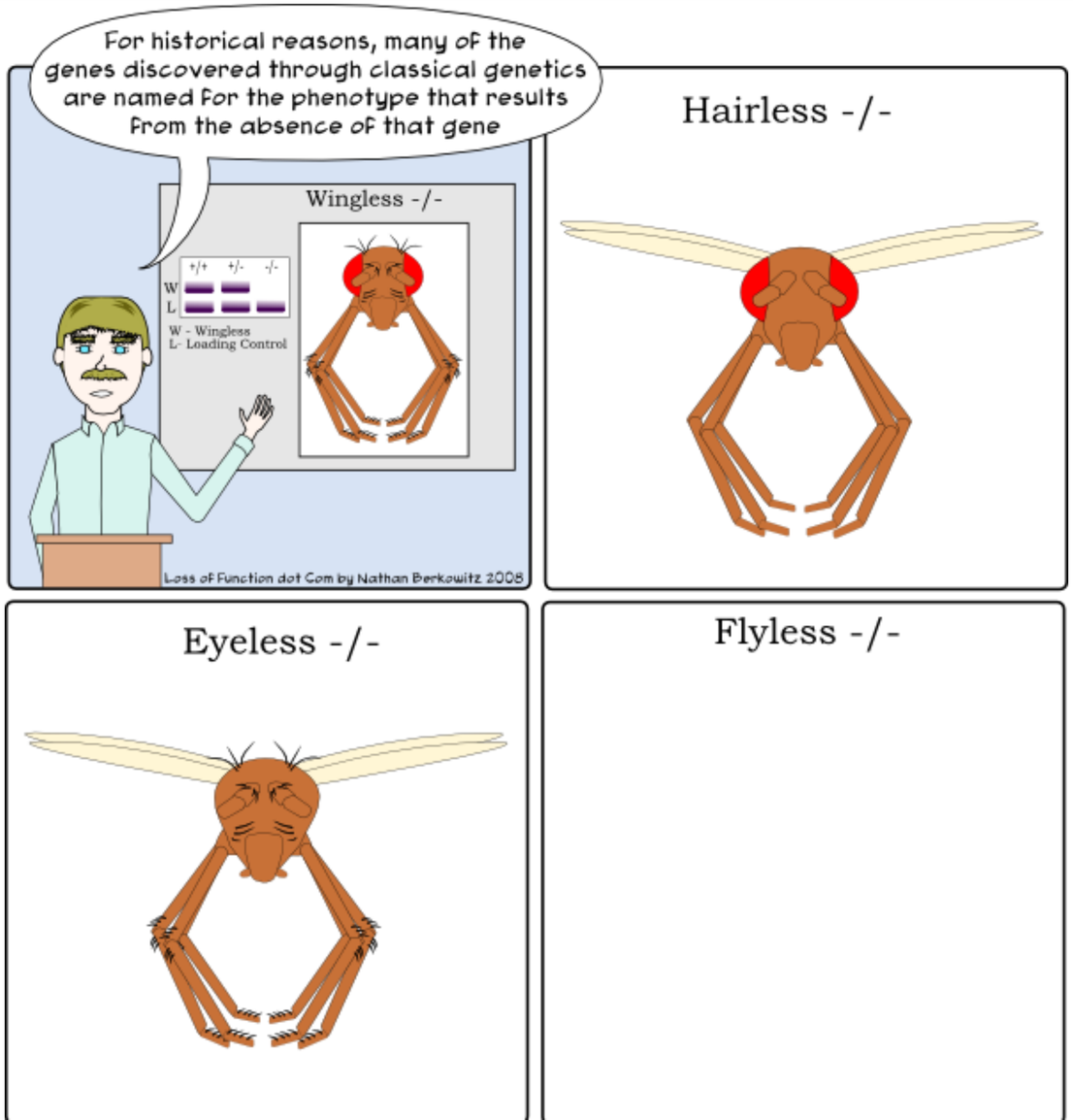


Antennapedia

Mutacje rozwojowe

Ultrabithorax

Mutacje *Drosophila* i nazwy genów



Istota genetyki mendlowskiej

- Za konkretną cechę fenotypową odpowiadają allele pojedynczego genu lub niewielkiej liczby genów

- Prosta analiza genotypu pozwala przewidywać fenotyp

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)

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

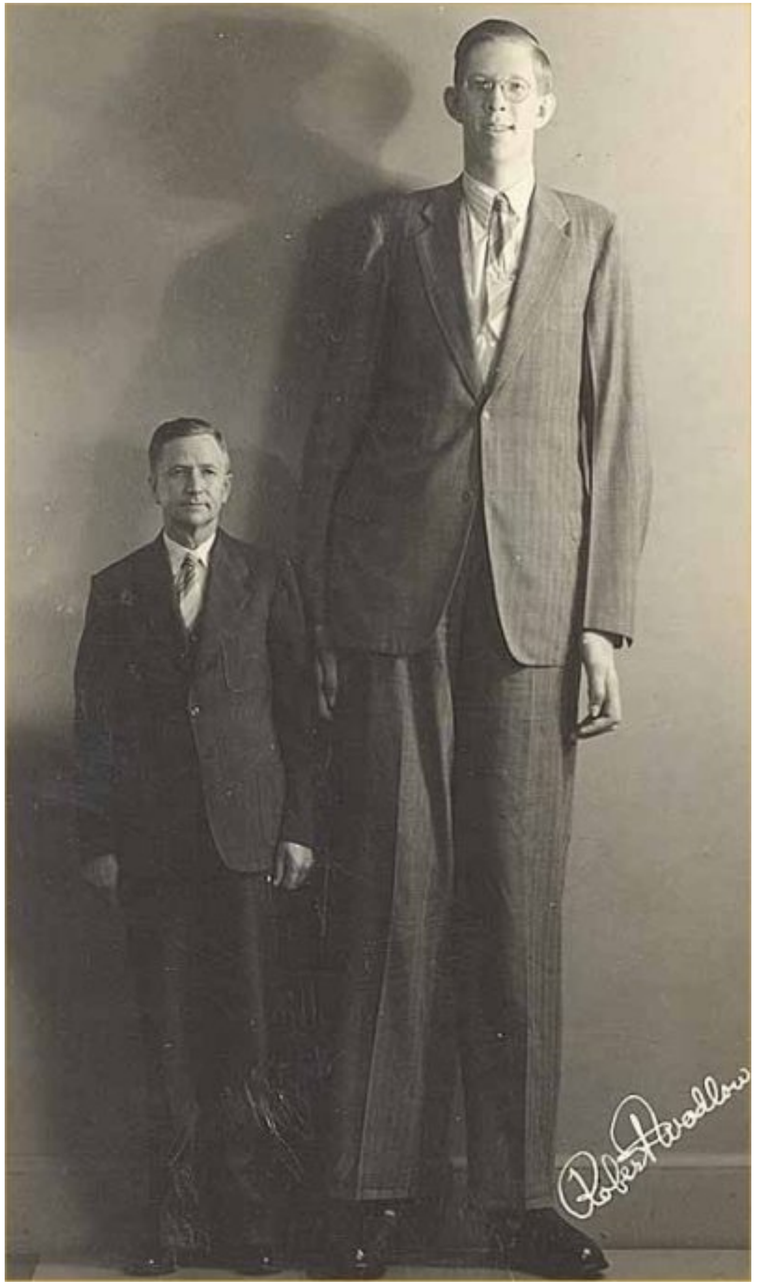
- Mutacja pojedynczego genu może silnie zaburzyć określony proces
  - np. mutanty *wingless* u *D. melanogaster* - nie rozwijają się skrzydła
  - prosta analiza
  - ale w powstawaniu skrzydeł biorą udział produkty setek różnych genów

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

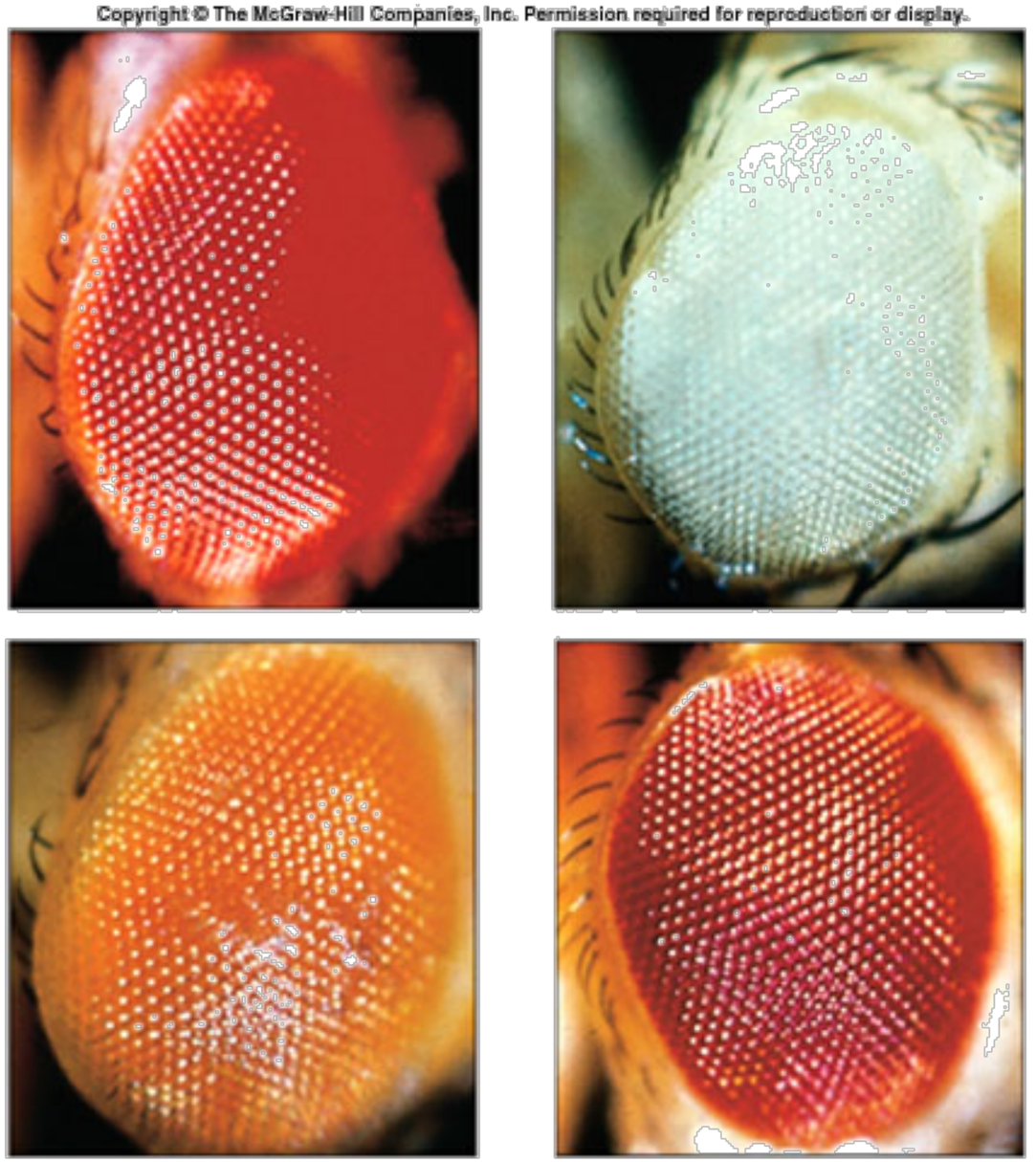
- To, że mutacja jakiegoś pojedynczego genu całkowicie zaburza działanie jakiegoś systemu nie oznacza, że
  - jest on jedynym czynnikiem odpowiadającym za ten system
  - odgrywa on istotną rolę w prawidłowej (populacyjnej) zmienności tej cechy

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

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

$$\frac{m1 \quad m2}{+m1 \quad +m2}$$

Układ *cis*

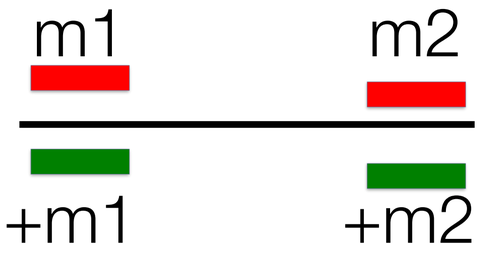
Otrzymywanie:
m1,m2 x wt (czyste linie)

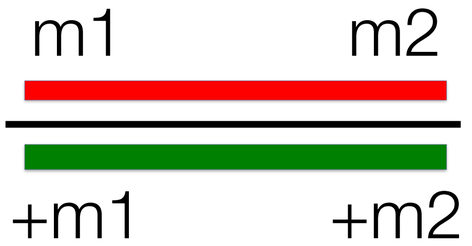
$$\frac{m1 \quad +m2}{+m1 \quad m2}$$

Układ *trans*

Otrzymywanie:
m1 x m2 (czyste linie)

Komplementacja

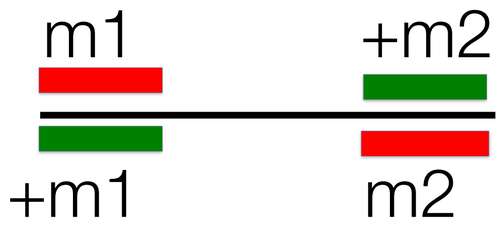




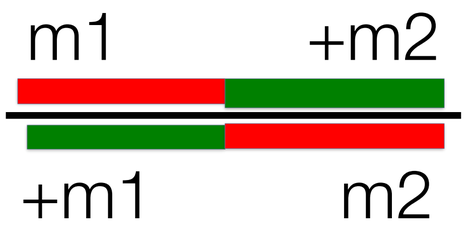
W układzie *cis* fenotyp zawsze dziki, niezależnie od tego, czy m1 i m2 są w tym samym genie, czy w różnych.

Warunek m1 i m2 recesywne.

Komplementacja



Jest funkcjonalny allel jednego i drugiego genu



Oba allele niefunkcjonalne

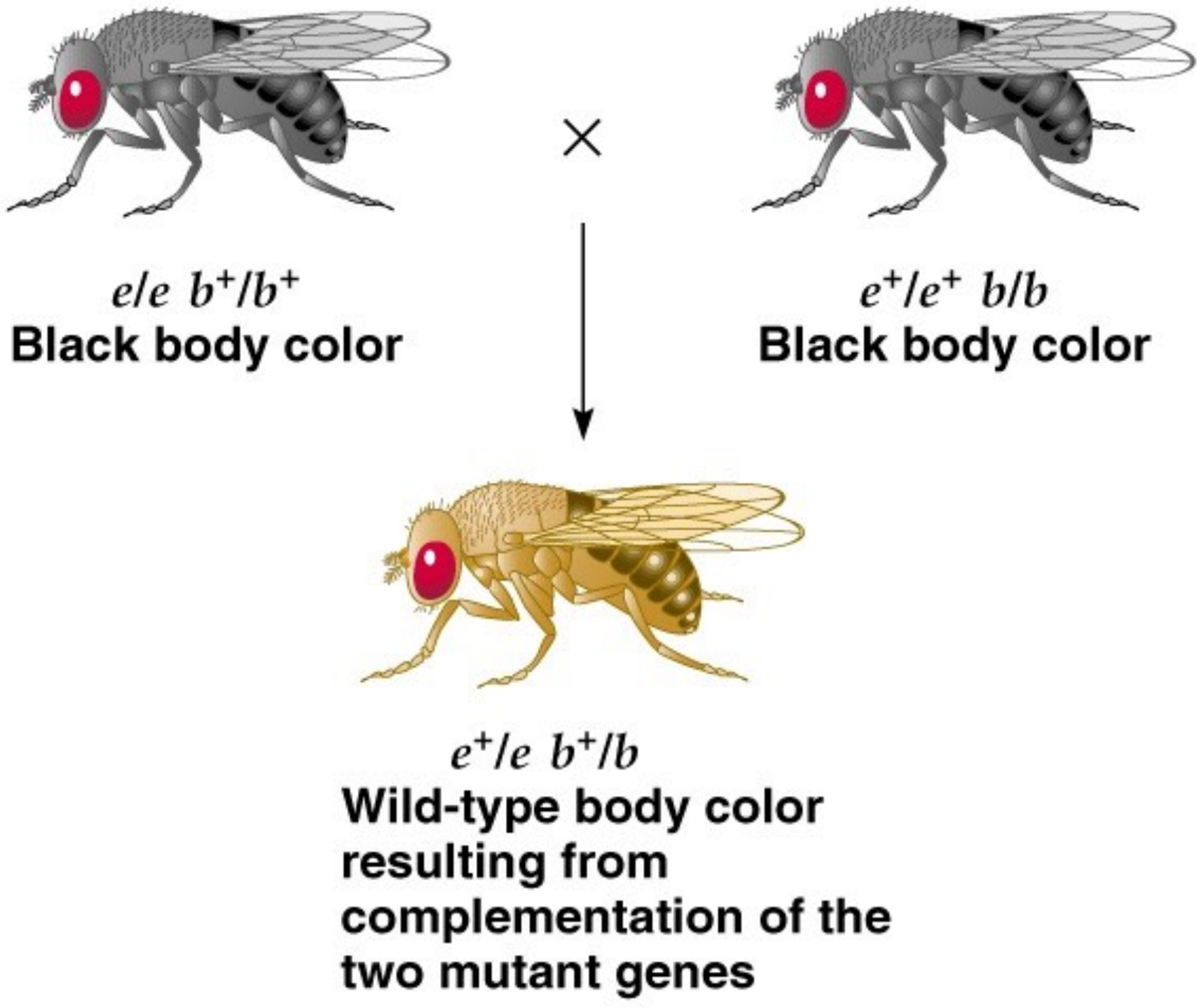
W układzie *trans* test daje odpowiedź

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.

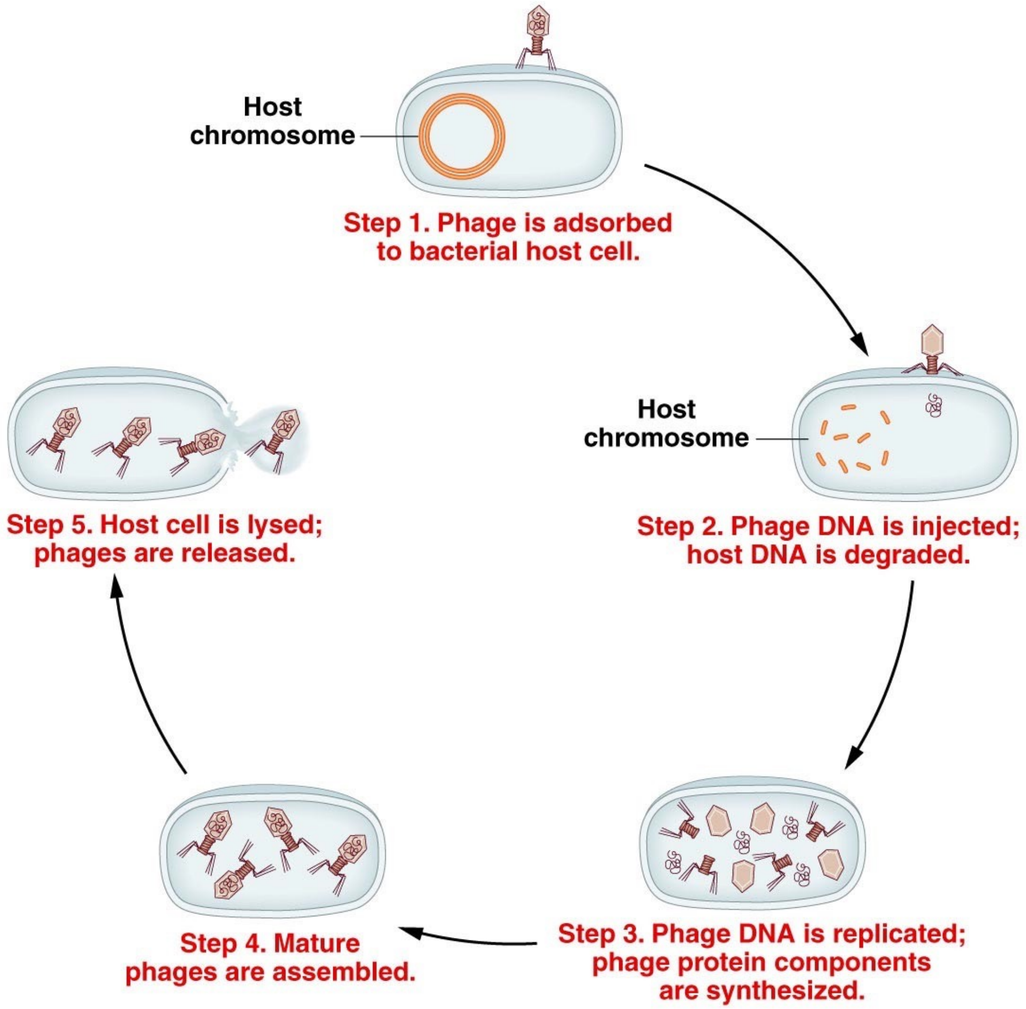
Grupy komplementacji

- 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?

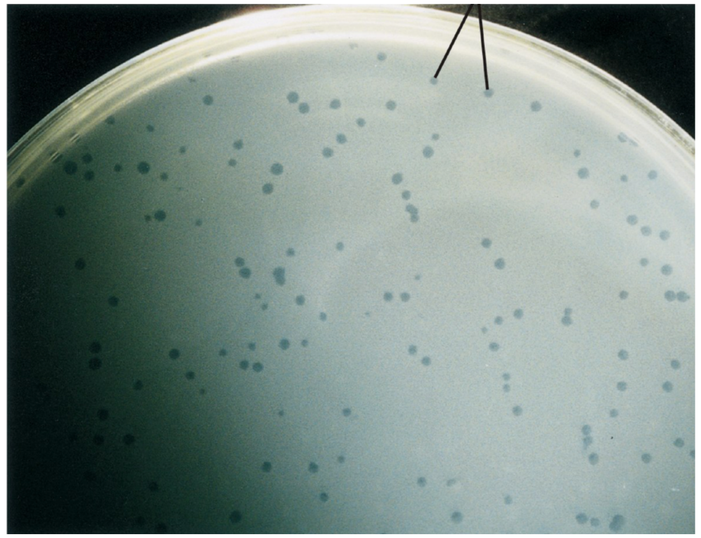
Mutation	white	garnet	ruby	vermilion	cherry	coral	apricot	buff	carnation
white	−	+	+	+	−	−	−	−	+
garnet		−	+	+	+	+	+	+	+
ruby			−	+	+	+	+	+	+
vermilion				−	+	+	+	+	+
cherry					−	−	−	−	+
coral						−	−	−	+
apricot							−	−	+
buff								−	+
carnation									−

Cistron

Eksperymenty Benzera na bakteriofagach

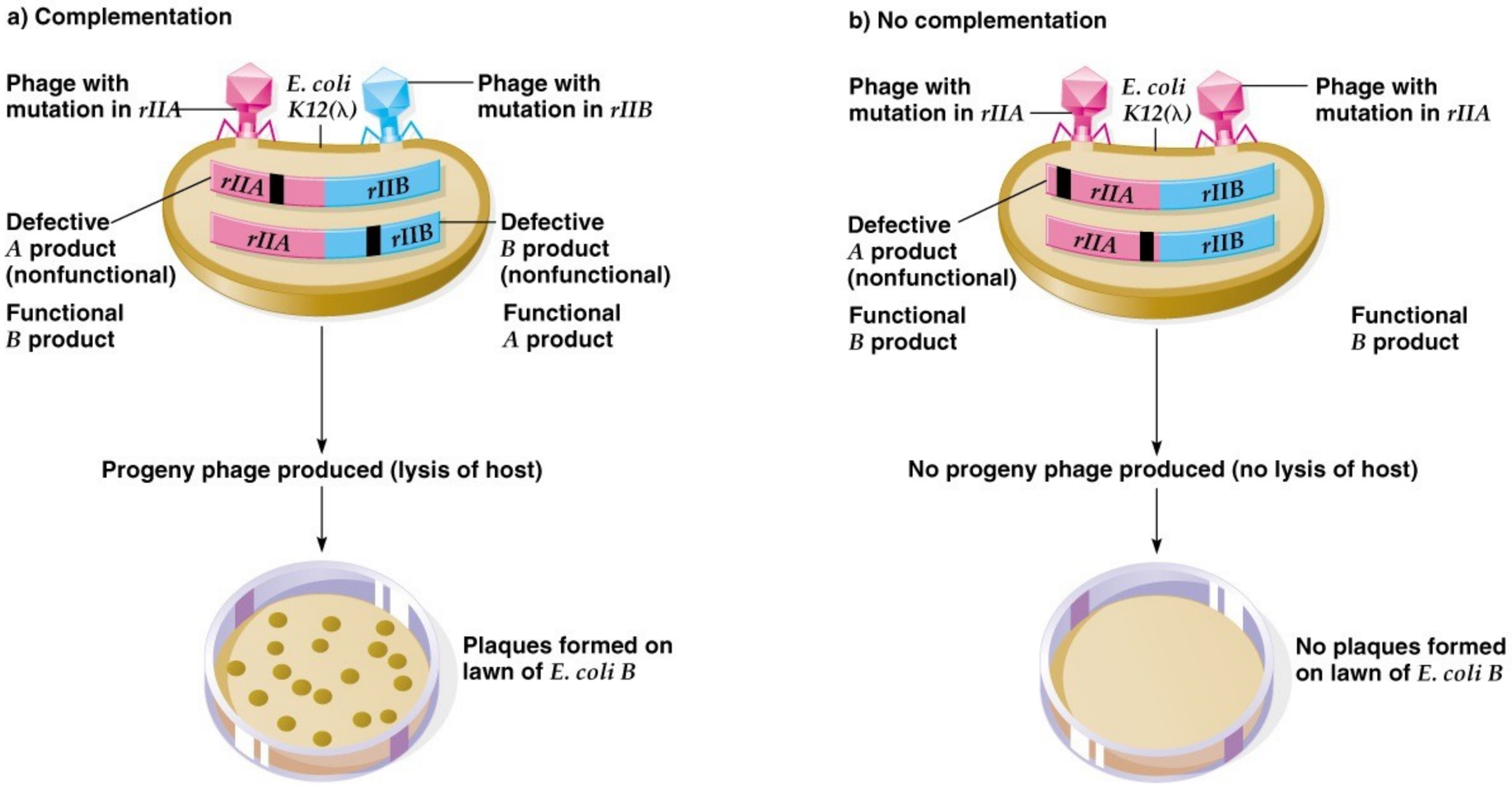


Łysinki fagowe



Cistron

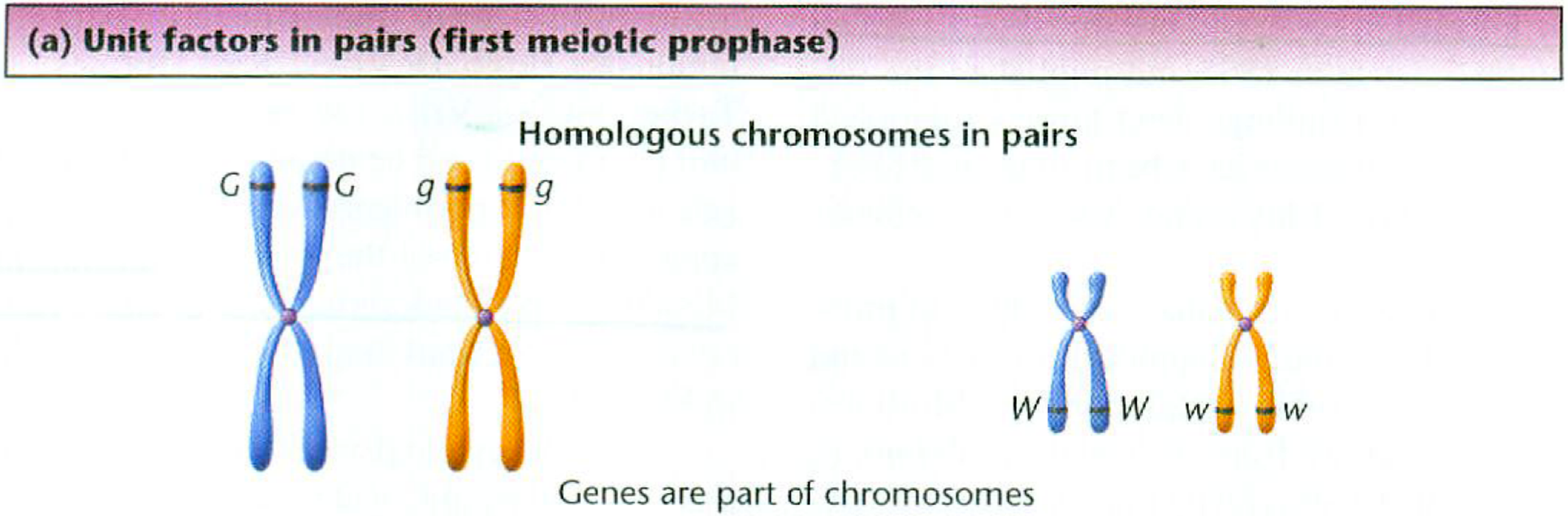
Mutacje w obrębie tego samego cistronu nie komplementują



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

Geny i chromosomy

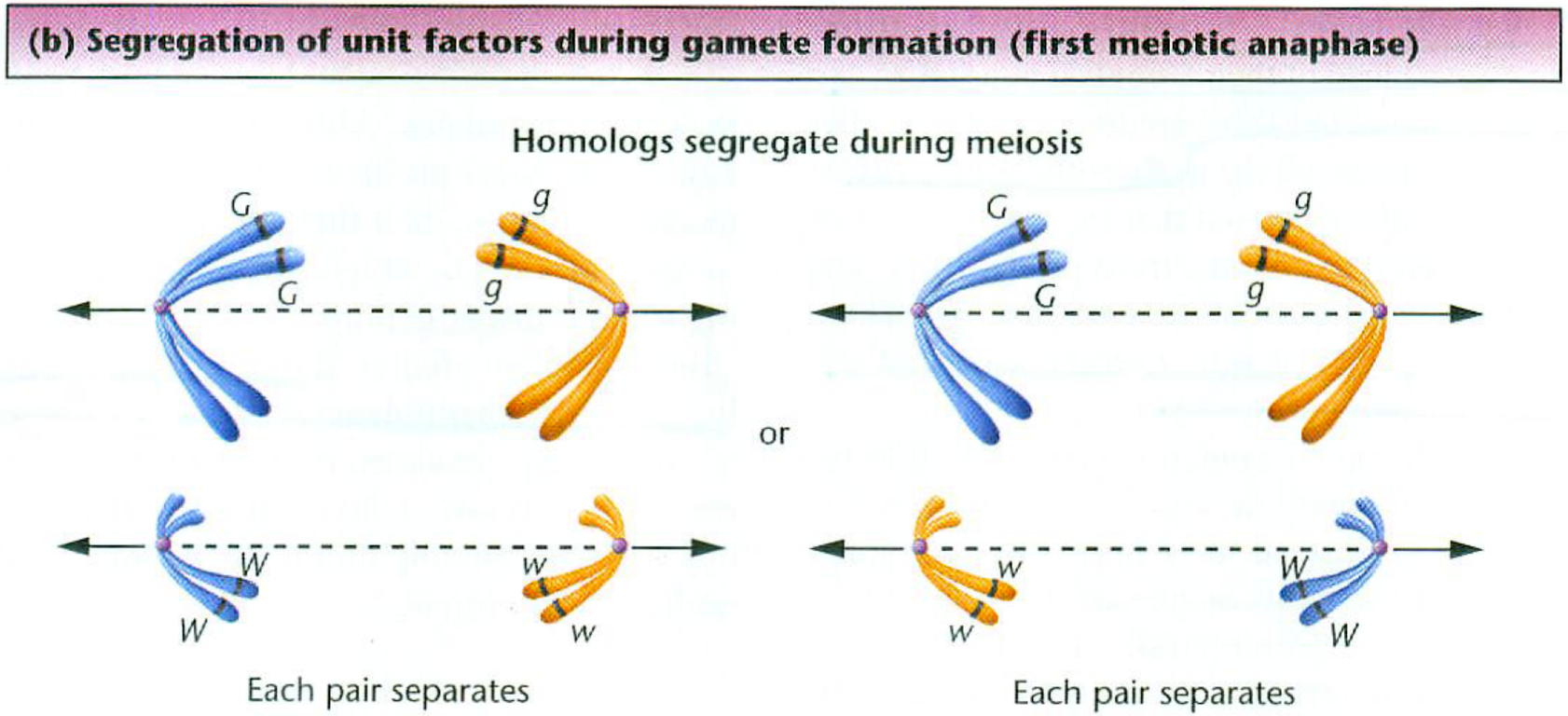
Dwa allele genu – dwa chromosomy homologiczne u organizmów diploidalnych



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



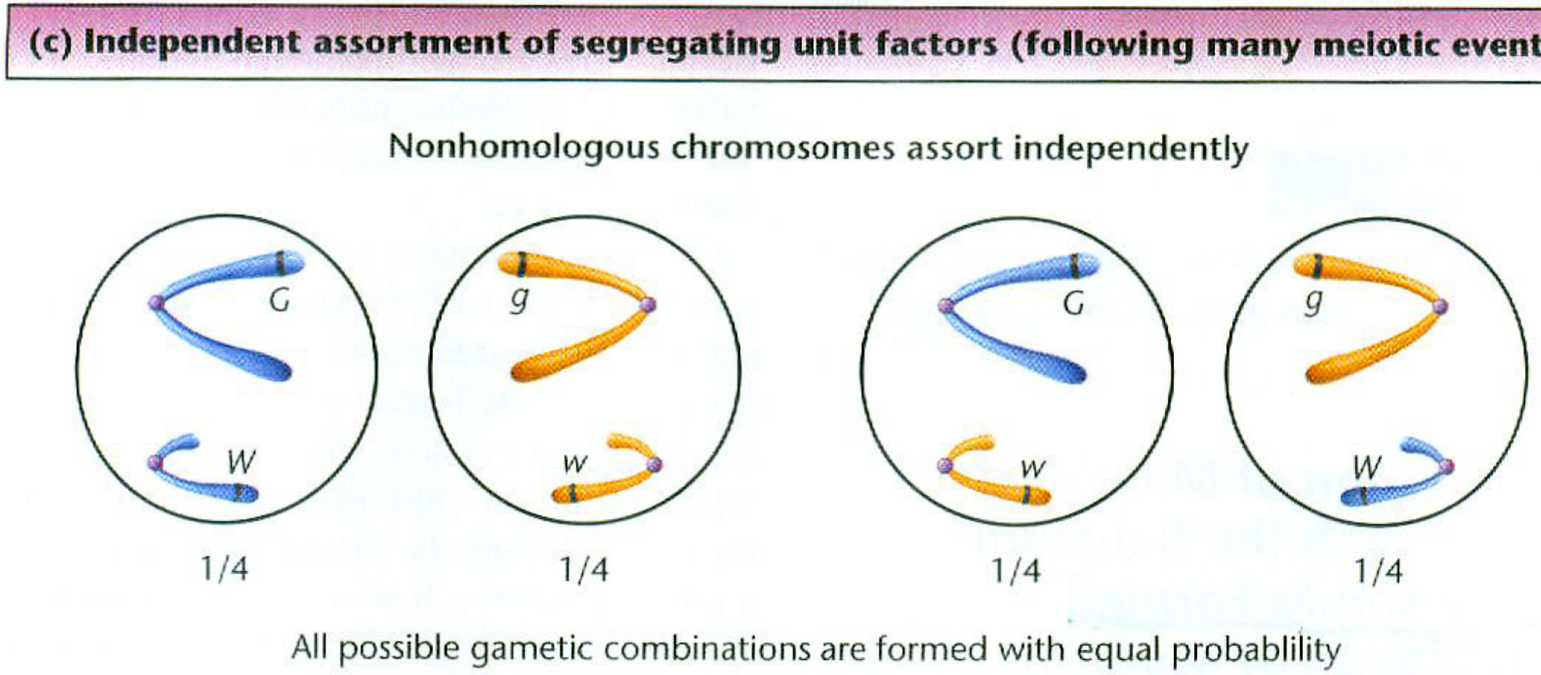
W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

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

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

II prawo Mendla

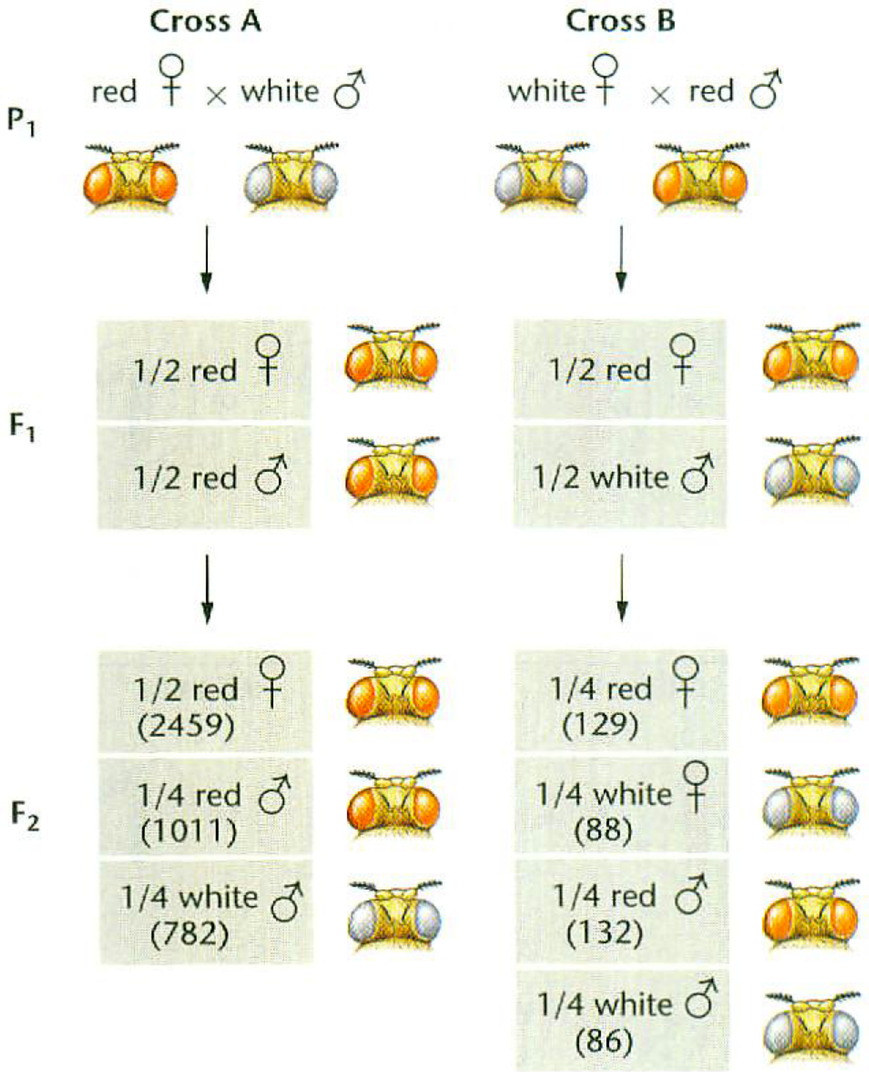
- geny należące do jednej pary alleli są dziedziczone **niezależnie** od genów należących do drugiej pary alleli

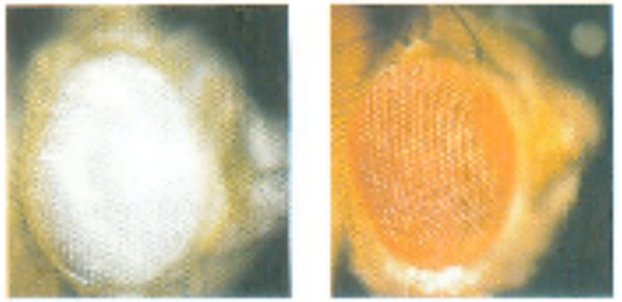
- prawdziwe dla genów spełniających I prawo Mendla i leżących na **różnych** chromosomach, lub dostatecznie **daleko** od siebie

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



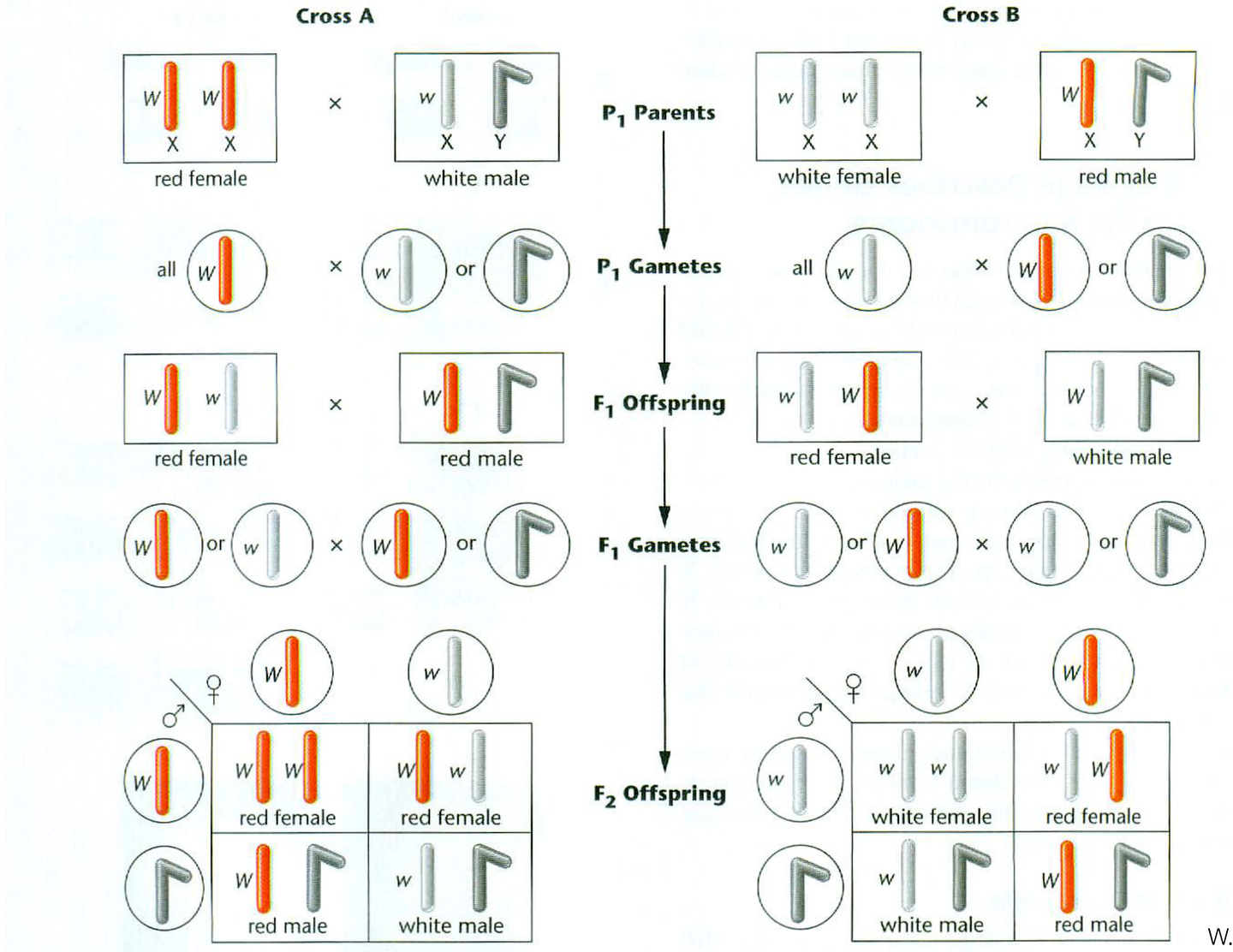


w wt (*w*+)

Thomas H. Morgan - 1910

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

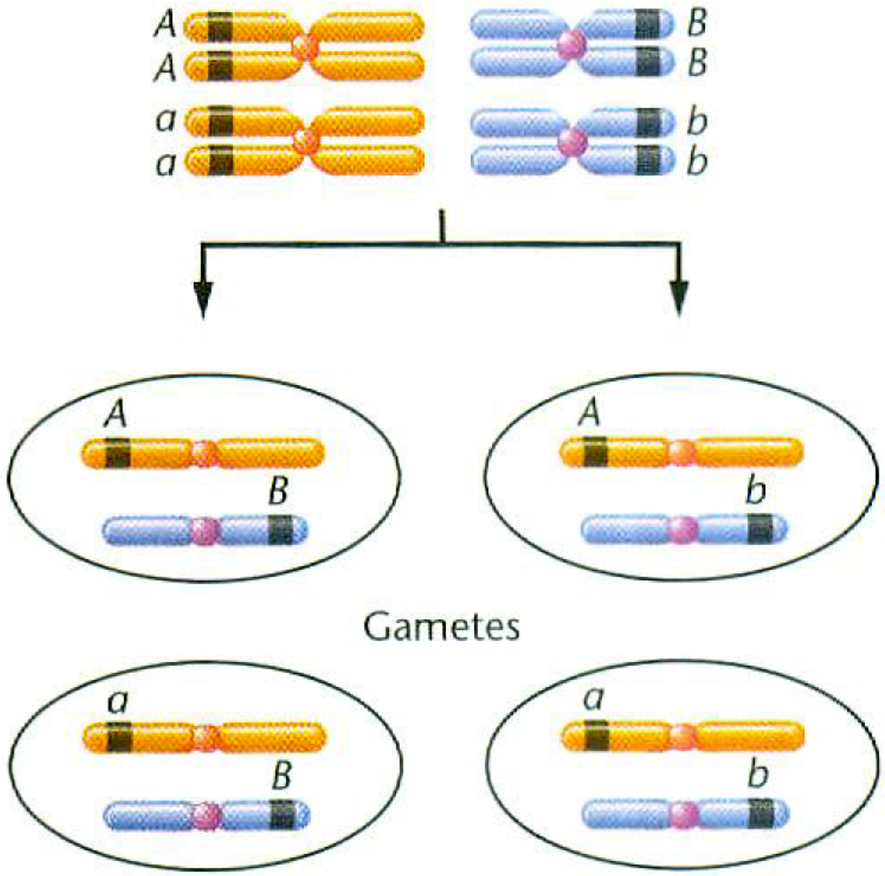
Sprzężenie z płcią - interpretacja



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

Sprzężenie

Geny leżące na różnych chromosomach spełniają II prawo Mendla

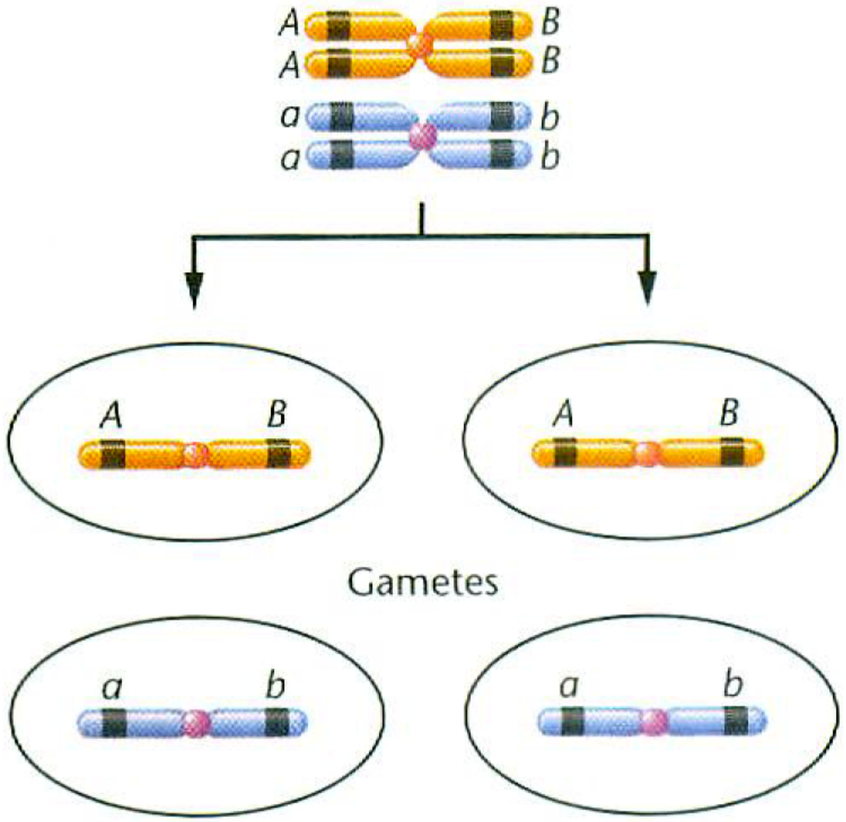


Dla 2 genów:
4 równoliczne klasy gamet

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

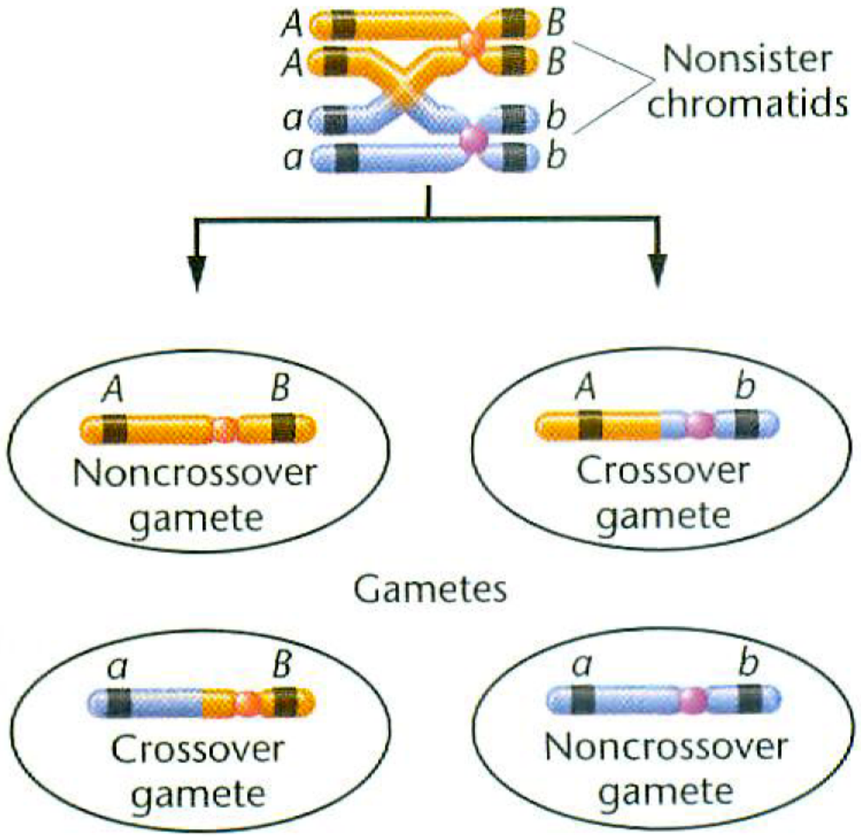


Dla 2 genów:
2 równoliczne klasy
gamet rodzicielskich

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

Sprzężenie

Crossing-over (rekombinacja chromatyd niesiostrzanych)

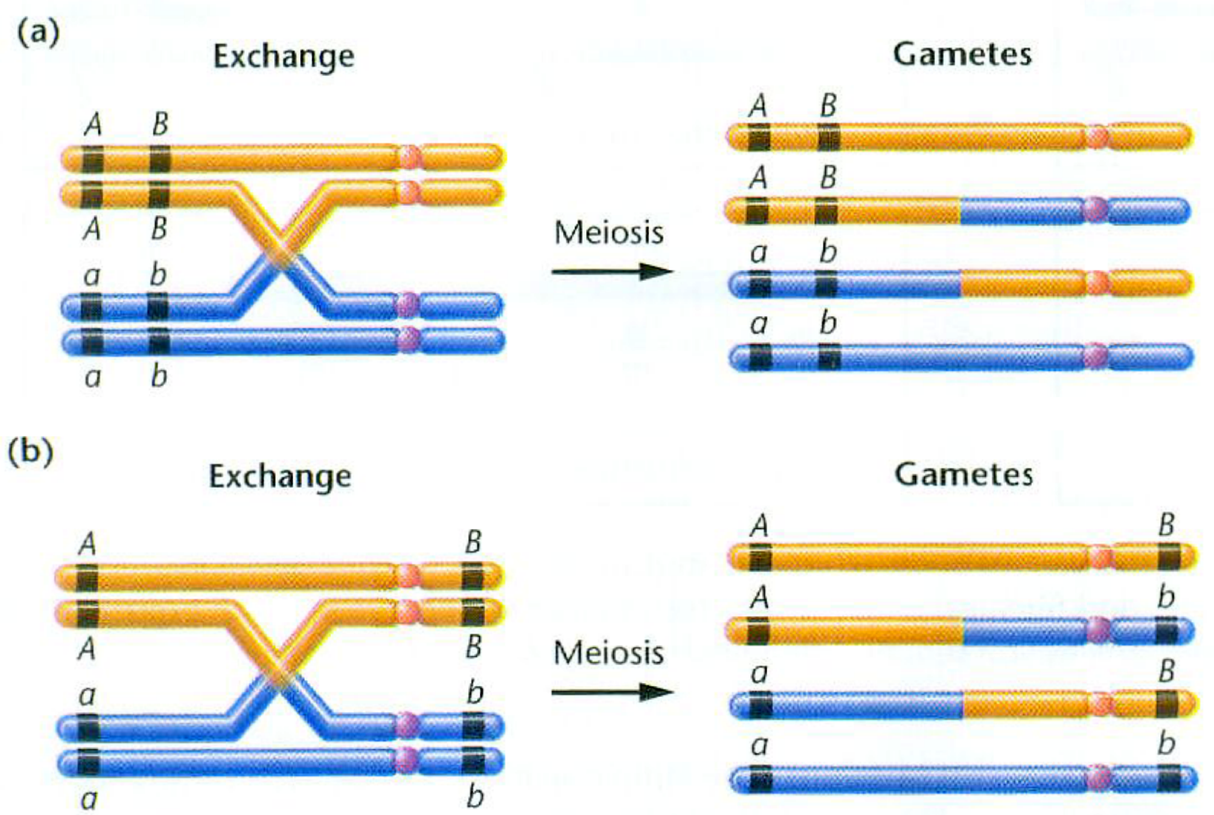


Dla 2 genów:
2 równoliczne klasy gamet rodzicielskich
2 równoliczne klasy gamet zrekombinowanych
Klasy zrekombinowane mniej liczne od rodzicielskich

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)



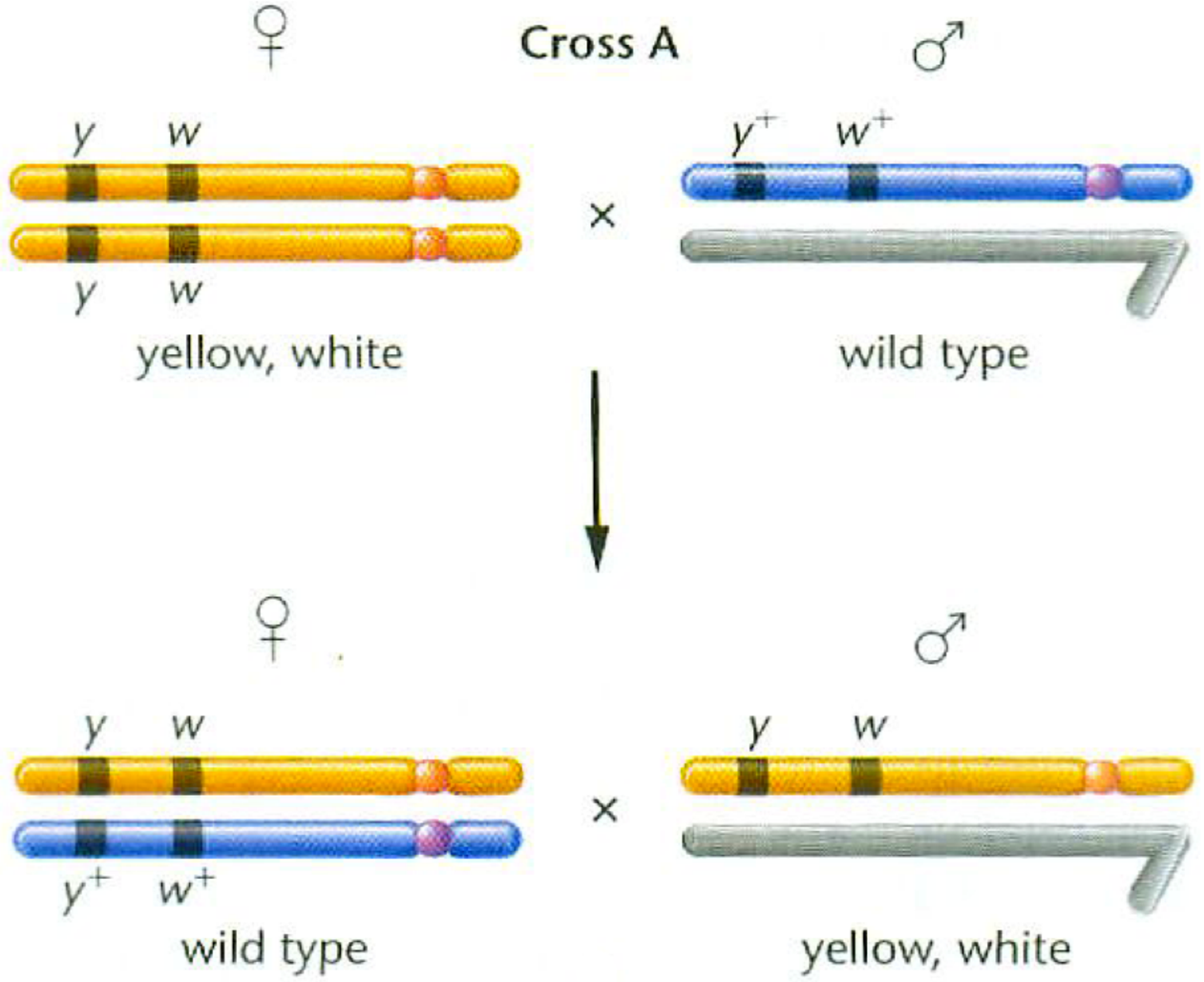
powstają gamety zrekombinowane

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

Mapowanie genów

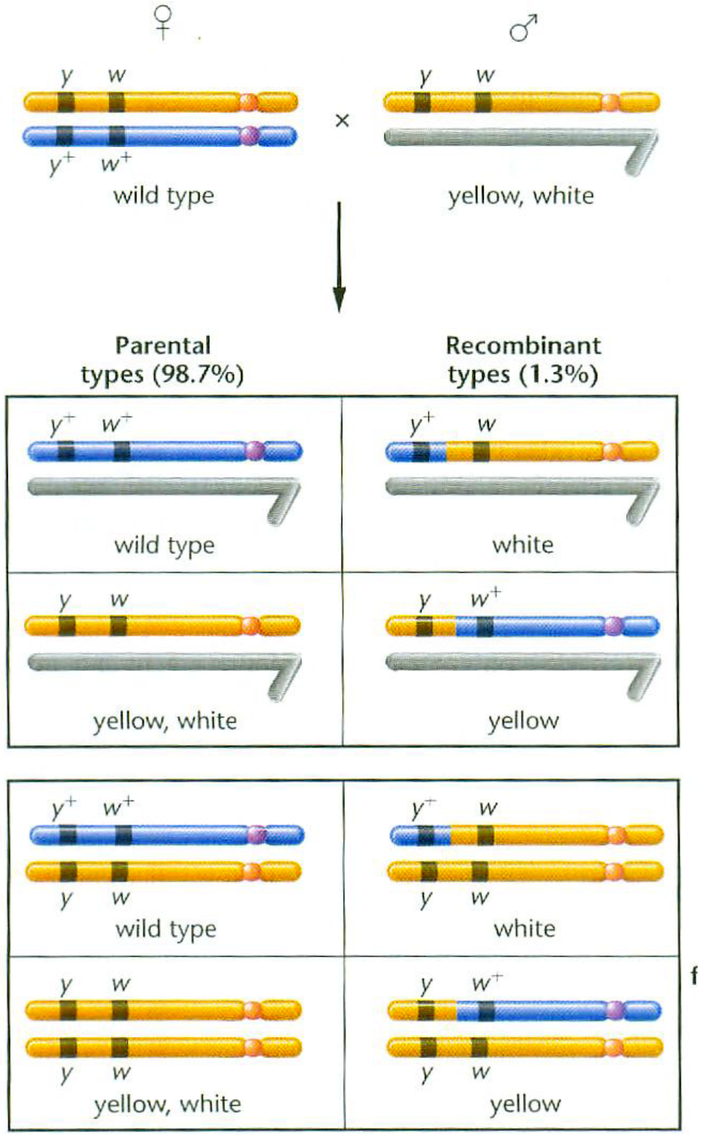
- Prawdopodobieństwo crossing-over pomiędzy genami jest proporcjonalne do odległości między nimi na chromosomie
- Liczebność klas rodzicielskich w potomstwie jest miarą odległości genetycznej
- U *Drosophila* najlepiej mapować za pomocą heterozygotycznej samicy i samca recesywnego

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

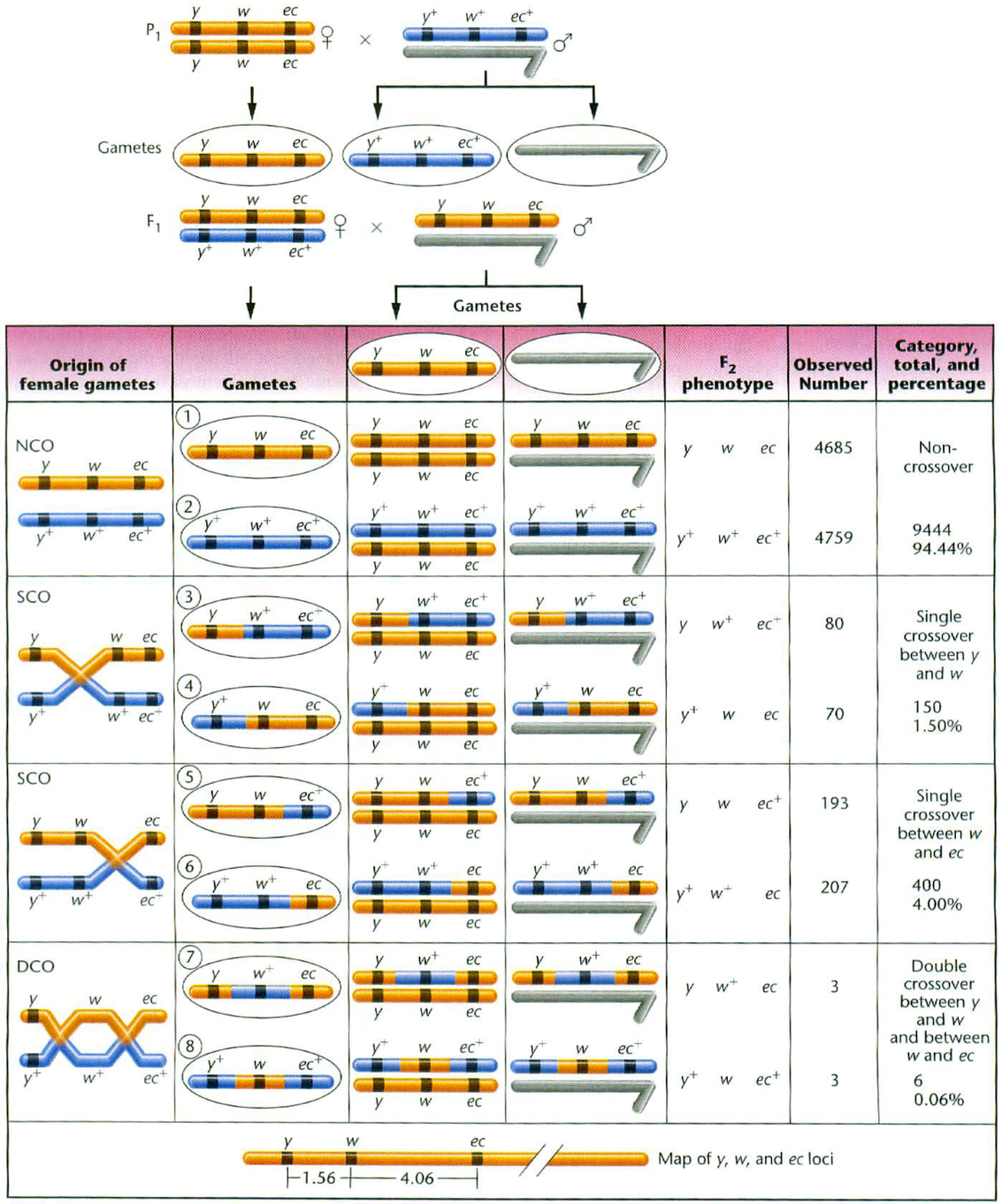
♂ y w; ¬

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

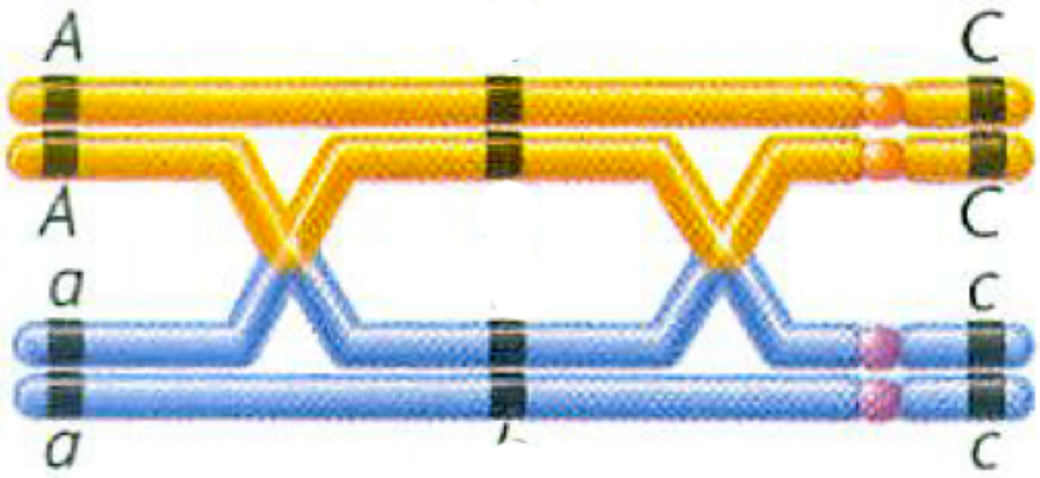
Krzyżówka trzypunktowa

- 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

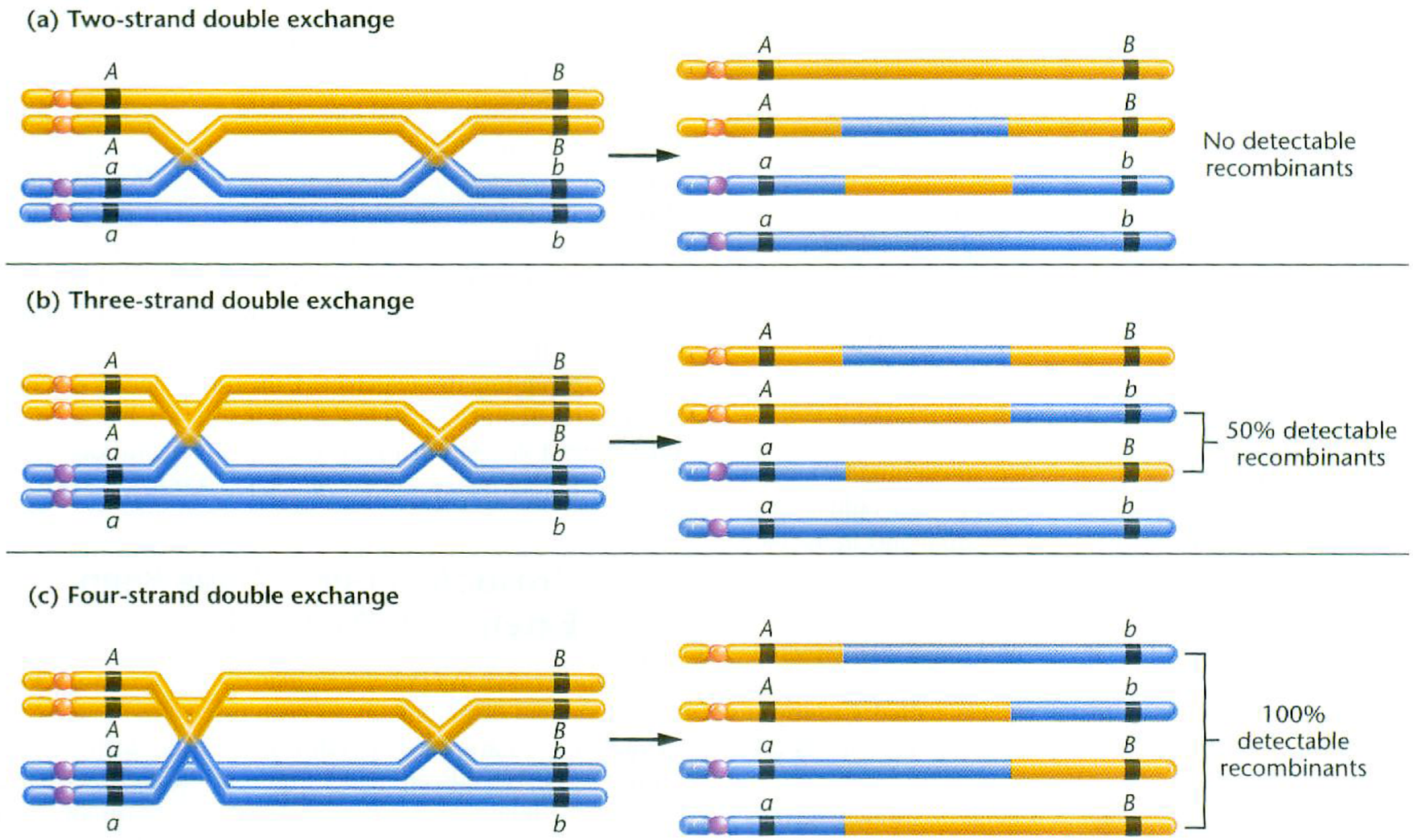


Mapowanie

- 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

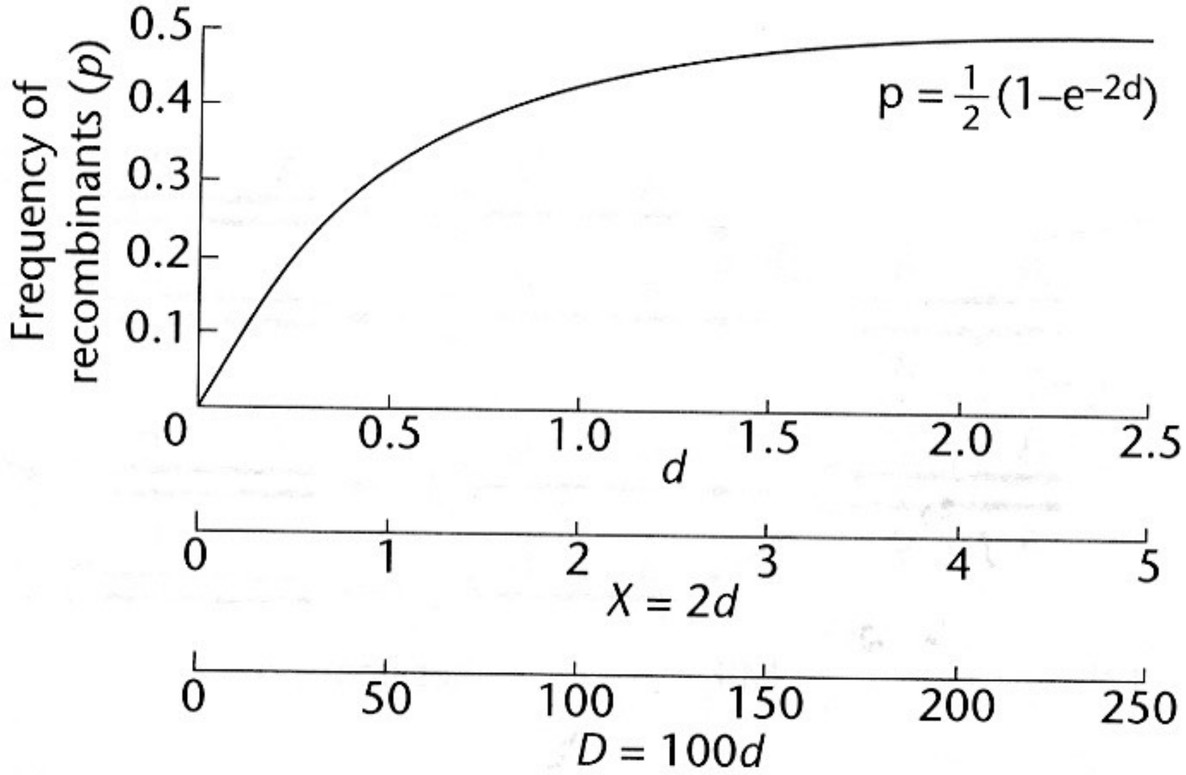
$$d = \frac{\ln(1-2\theta)}{2}$$

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

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

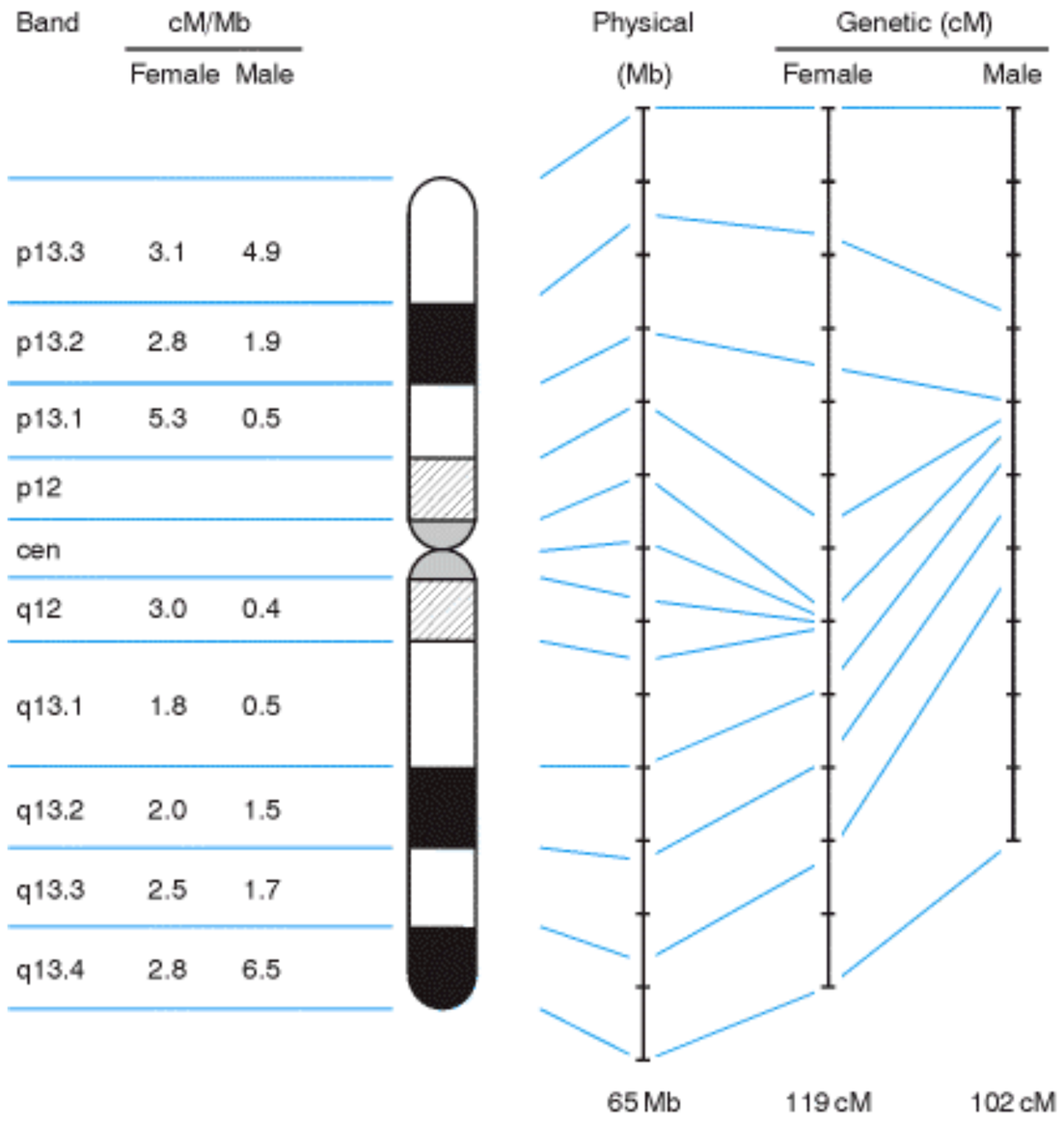
Funkcja mapowa

- 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

Wiarygodność (*likelihood*)

- Wiarygodność: prawdopodobieństwo uzyskania zaobserwowanych danych przy założeniach modelu i jego określonych parametrach

Wiarygodność (*likelihood*)

- W rodowodzie w pełni informatywnym
  - dane: R=liczba rekombinantów; NR=liczba genotypów rodzicielskich
  - parametr: częstość (prawdopodobieństwo) rekombinacji θ
- Hipoteza zerowa – brak sprzężenia (θ=0,5)
- Stosunek wiarygodności dla danej wartości θ: L(θ)/L(θ=0,5)
- lod score (Z) = *logarithm of odds* – logarytm dziesiętny stosunku wiarygodności

Proste przykłady obliczeń *lod*

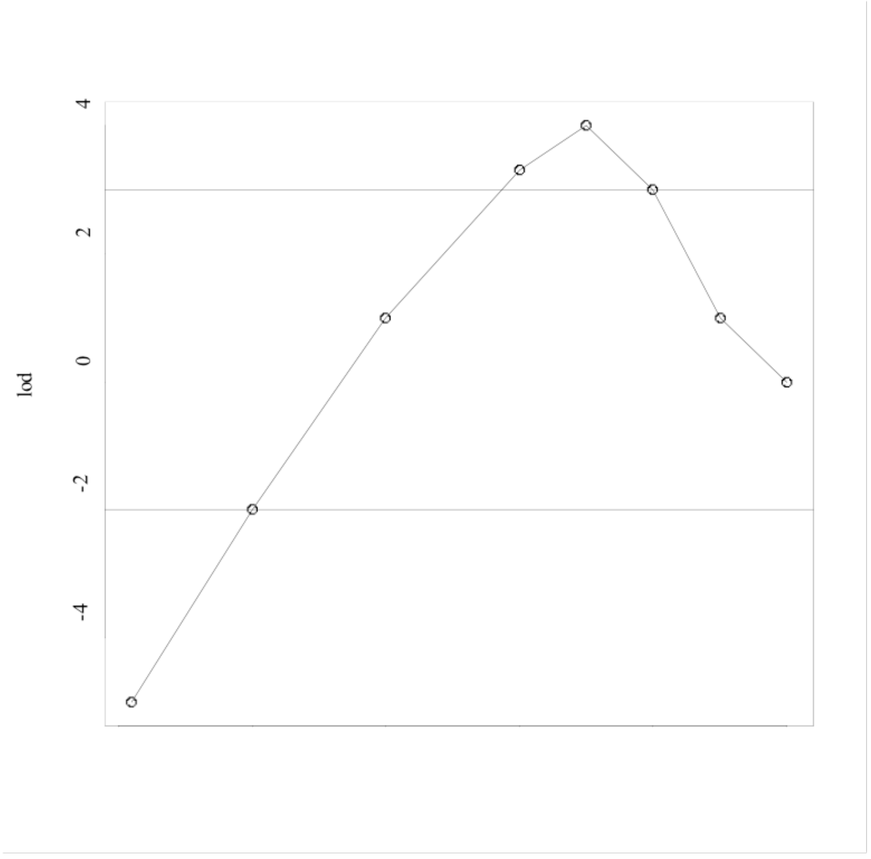
Dla danego rodowodu (i), *lod* dla danego θ wynosi:

$$Z_i(\theta) = \log_{10} \frac{L(rodowód \,/\, \theta)}{L(rodowód \,/\, \theta = 0{,}5)}$$

Dla danej wartości θ, sumuje się *lod-score* z różnych rodowodów (F):

$$Z(\theta) = \sum_{i=1}^{F} Z_i(\theta)$$

Analiza dwupunktowa



znaczące
(Z>3,
Z>2 dla sprzężonych z płcią)

wykluczone

Tabela

θ =	0.01,	0.10,	0.20,	0.30,	0.35,	0.40,	0.45,	0.50
lod=	-5.0,	-2.0,	1.0,	3.3,	4.0,	3.0,	1.0,	0.0

Markery w analizie sprzężeń u człowieka

- Sprzężenie dwóch genów o obserwowalnym fenotypie – praktycznie niespotykane
  - wyjątek – zespół paznokciowo-rzepkowy (NPS – *Nail Patella Syndrome*) i grupy krwi AB0
  - *Loci* w obrębie kompleksów MHC
- Markery molekularne
  - PCR, RFLP

Czy genetyka klasyczna ma dziś znaczenie?

- Wciąż aktualne metody:
  - Izolacja i charakterystyka mutantów
  - Test komplementacji
  - Interakcje genetyczne! – jedna z podstaw biologii systemów
  - Konstrukcje organizmów (głównie mikroorganizmy) przez odpowiednio dobrane krzyżówki
  - Dziedziczenie mendlowskie w medycynie – poradnictwo genetyczne. Metody probabilistyczne