Podstawy genetyki

Podstawowe pojęcia, zarys historii, genetyka klasyczna

Informacje

- http://www.igib.uw.edu.pl/ - tu będą udostępniane materiały z wykładów
- Dydaktyka IGiB – sprawy organizacyjne:

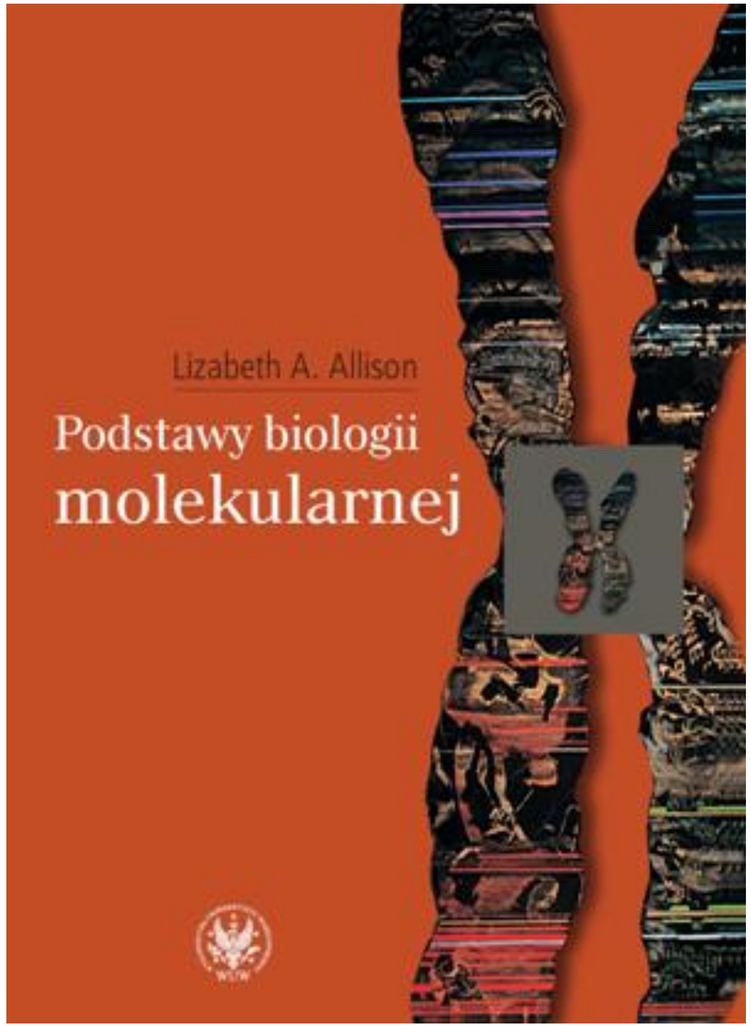
  dr hab. Katarzyna Tońska

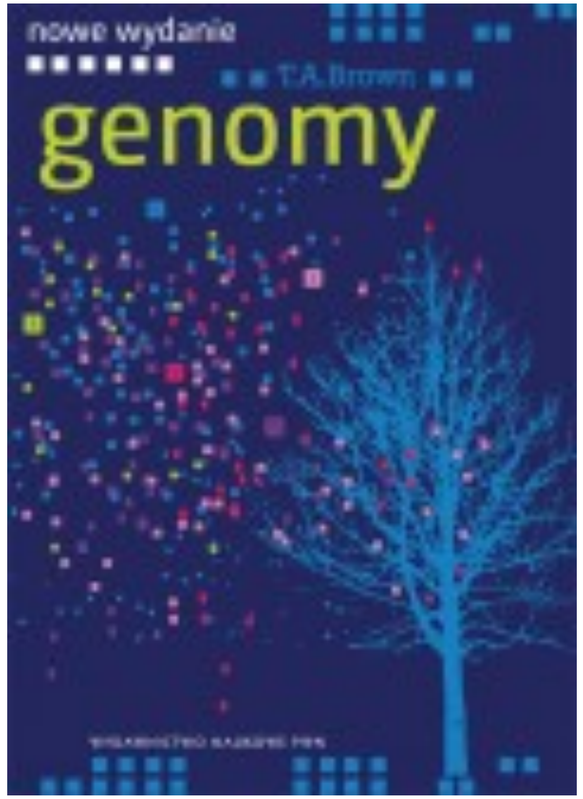
Egzamin: 14.06.2018, 10:30

Poprawa: 27-30.08 !!

Podręczniki

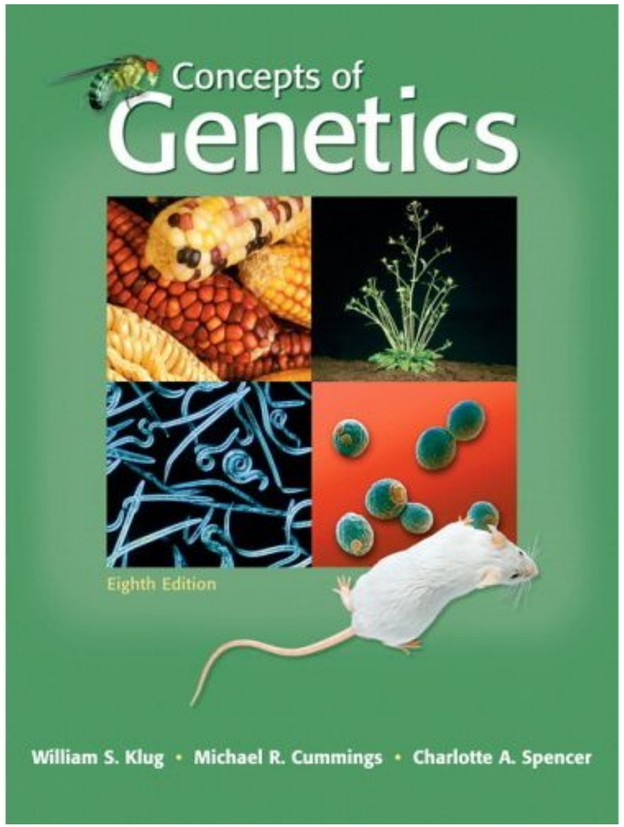
- “Podstawy biologii molekularnej” L.A. Allison
  - “Genomy” TA Brown, wyd. 3
- Nie ma współczesnych polskich podręczników części “klasycznej” (np. interakcje genetyczne we współczesnym ujęciu) - wykłady!

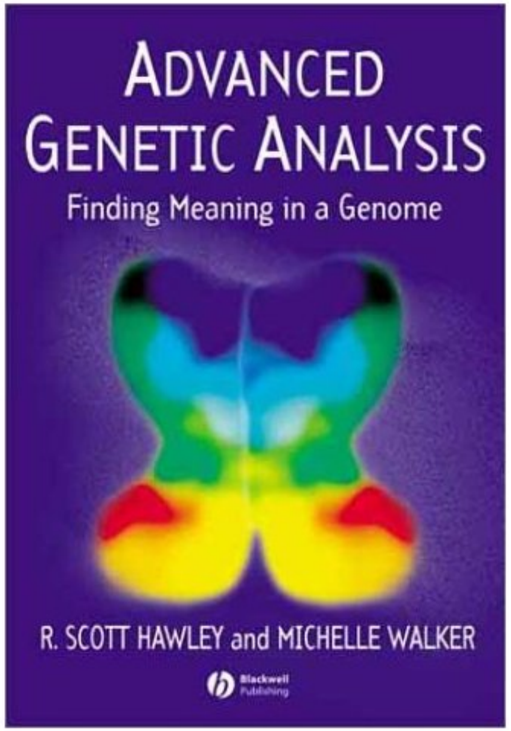


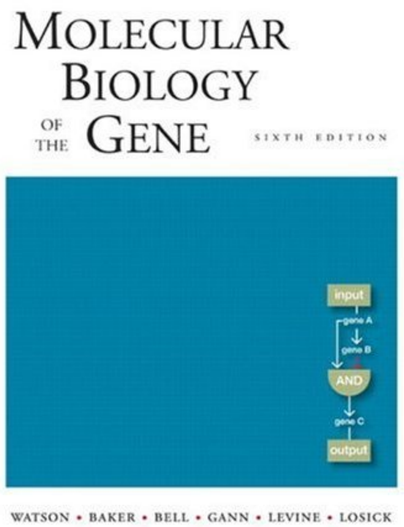


Podręczniki dodatkowe

- “Advanced Genetic Analysis: Finding Meaning In A Genome” RS Hawley, MY Walker
- “Concepts of Genetics” WS Klug, MR Cummings, C Spencer, wyd 8 lub dalsze
- “Molecular biology of the gene” JD Watson i wsp., wyd. 5 lub dalsze







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 (w tym zachowanie
- **Genotyp**
  - Informacja zapisana w genach konkretnej osoby

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
- 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
- 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

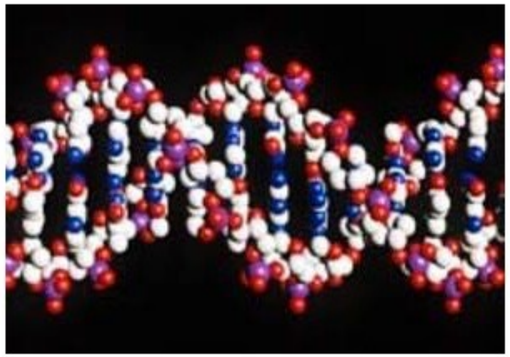
Start | Fakty | Ekonomia | Sport | Kultura | Nauka | Opinie | Raporty | W

NAUKA Rozmiar tekstu: A A A

Kod genetyczny człowieka rozszyfrowany

Poniedziałek, 14 kwietnia 2003 (21:45)

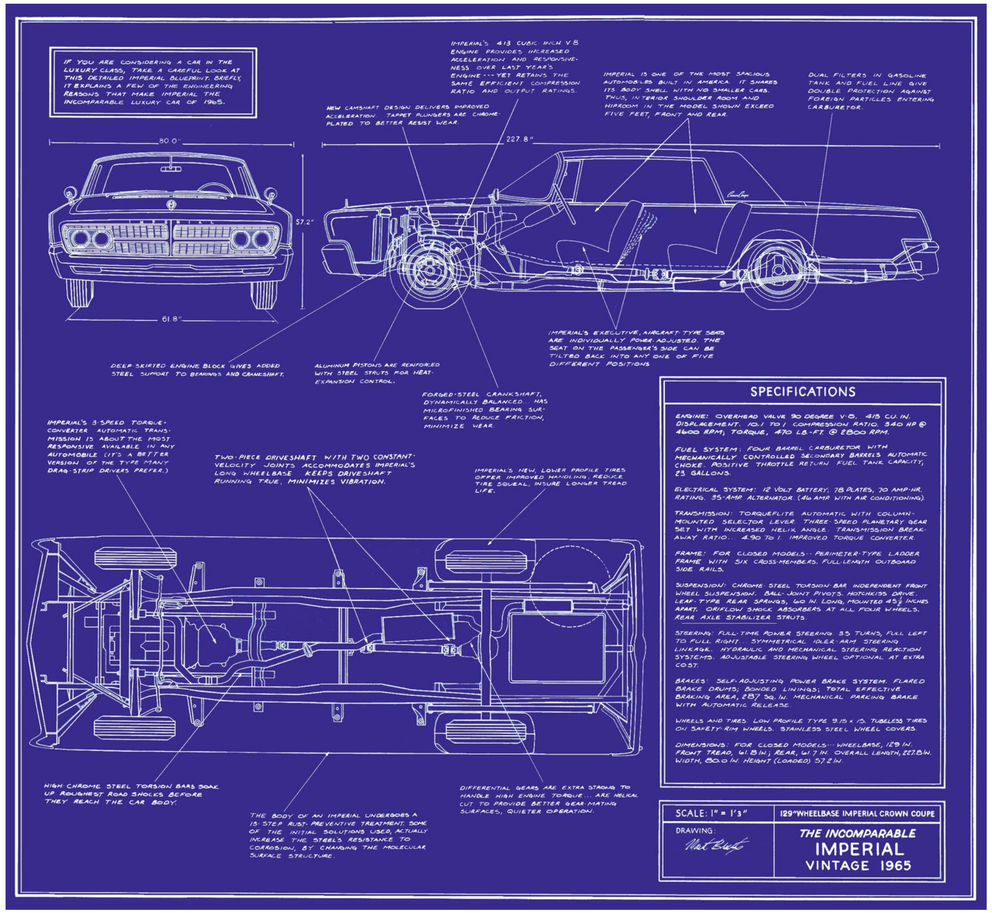
Zespół naukowców z sześciu krajów świata: Stanów Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, Chin, Francji, Niemiec i Japonii zakończył właśnie jeden z najbardziej ambitnych programów badawczych w dziejach świata. Chodzi o rozszyfrowanie kodu genetycznego człowieka, czyli instrukcji, w której zapisano to jak wyglądamy,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



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*

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.

Nie tylko Europa

- Suśruta (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

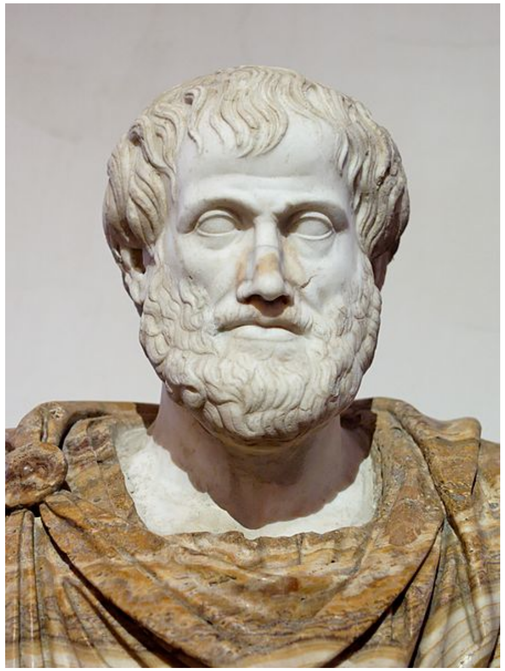
Hipokrates i jego szkoła

- 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

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

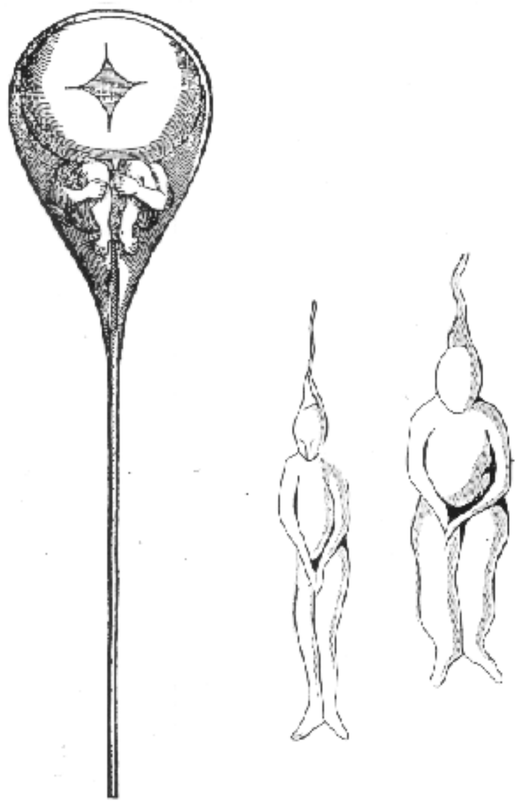
Kuzari (Kitab al Khazari, ”Księga argumentów na korzyść pogardzanej religii”)

“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



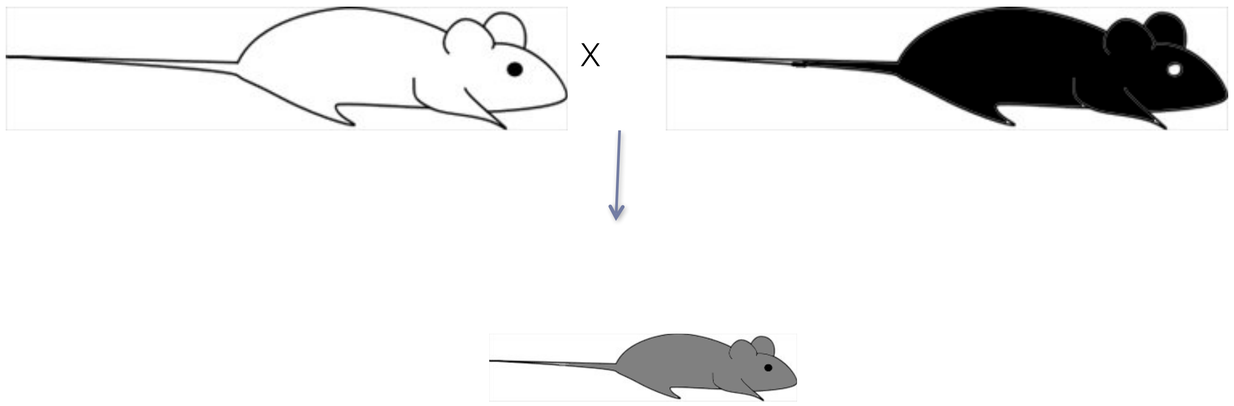
N. Hartsoecker 1695

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 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)

Gregor Mendel (1822-1884)

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

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

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 (szachownicy) Punnetta

Tt x Tt

Gamety

	T	t
T	TT	Tt
t	Tt	tt

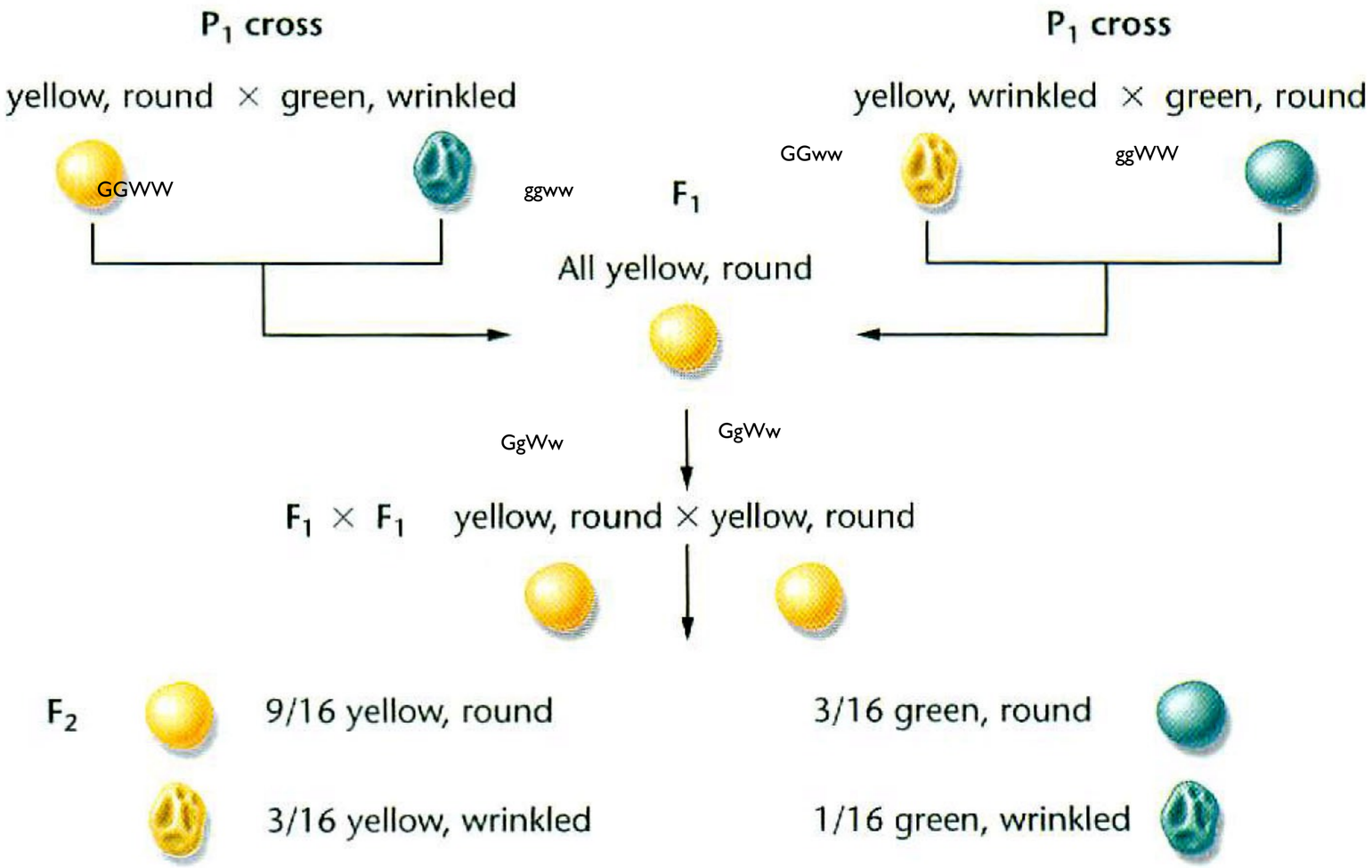
W. S Klug, M.R Cummings “Concepts of Genetics” 8th edition, Prentice Hall, 2005

II prawo Mendla

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

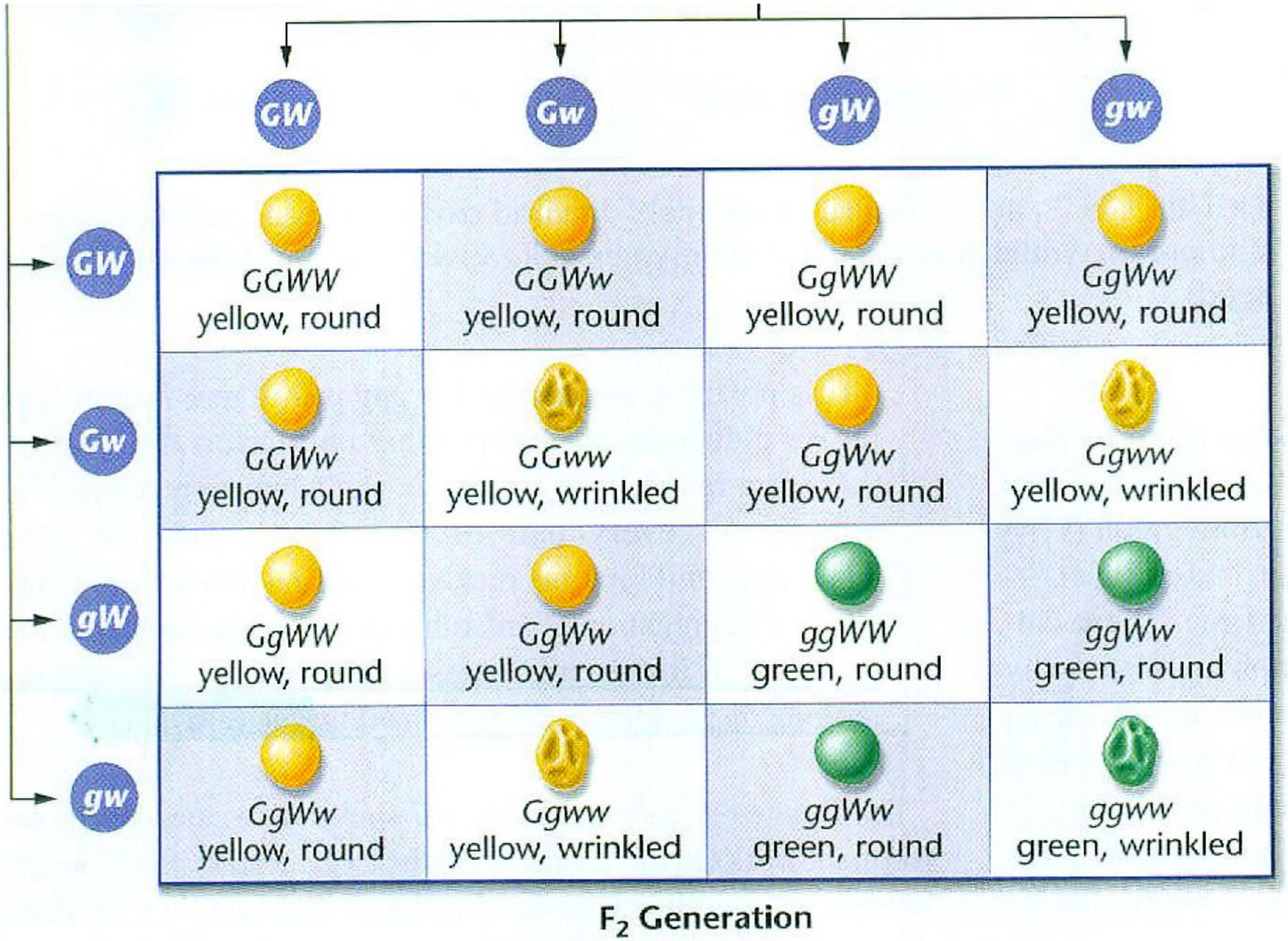
- prawdziwe dla genów spełniających I prawo Mendla i leżących na **różnych** chromosomach, lub dostatecznie **daleko** od siebie

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	$p = \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = 1/16$

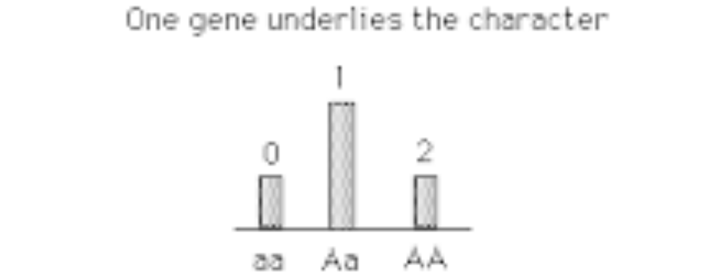
II prawo Mendla – allele różnych genów dziedziczą się niezależnie
prawdopodobieństwa zdarzeń niezależnych się mnoży

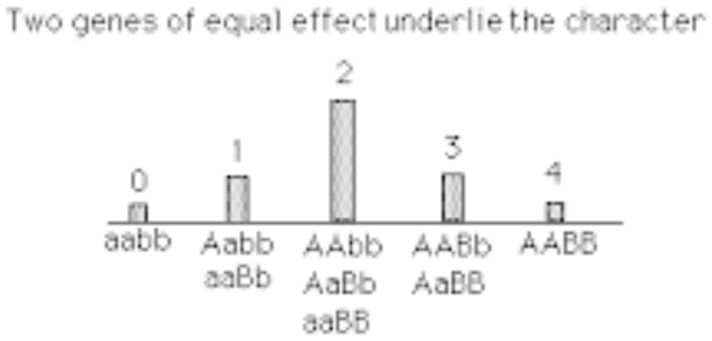
Od Mendla do współczesnej genetyki

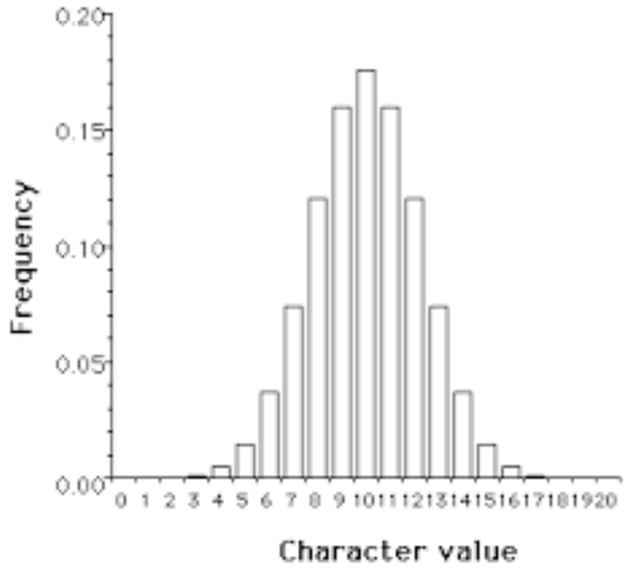
- Prace Mendla odkryto ponownie na początku XX wieku (pojęcie genu, współczesna notacja i terminologia)
- Mutacje jako źródło nowych alleli, “allel dziki”
- Test komplementacji
  - Gen jako cistron (Benzer 1955)
- Niepełna dominacja
- Interakcje genetyczne (supresja, epistaza)
- Teoria chromosomowa
  - 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



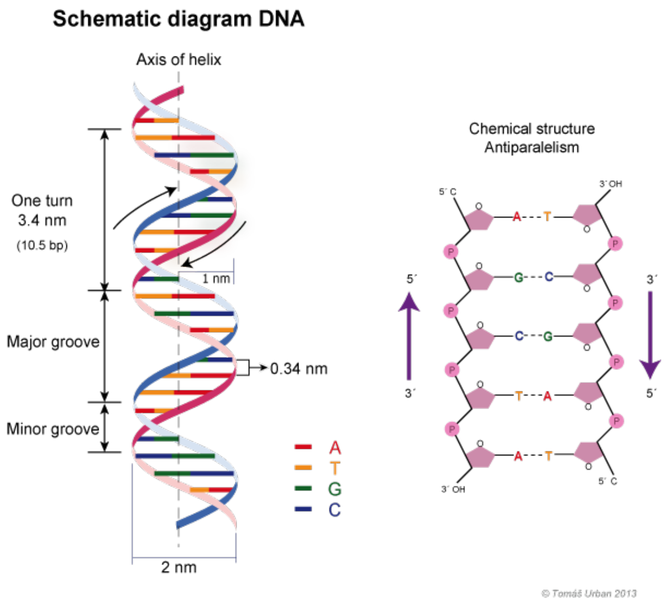




nitro.biosci.arizona.edu

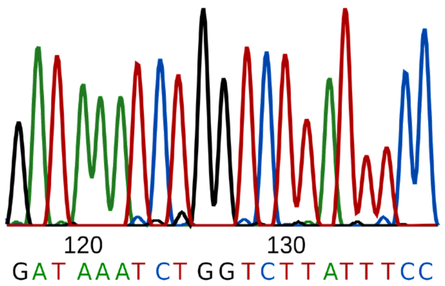
Trochę historii - XX wiek

- 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

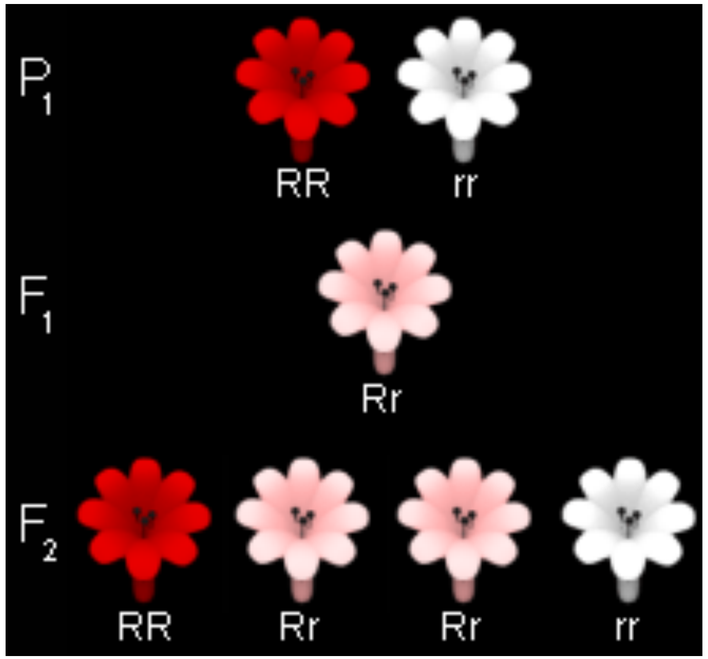


Genetyka Mendlowska w XX w.

- 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