

# Podstawy genetyki 3

---

Dziedziczenie jednogenowe i wieloczynnikowe na przykładzie człowieka

# 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 ♂

# 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 (mendelowskie) - 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

# 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
- Odkrycie: 1958 - Marthe Gautier
  - niesłusznie przypisywane Jérôme Lejeune



# 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**

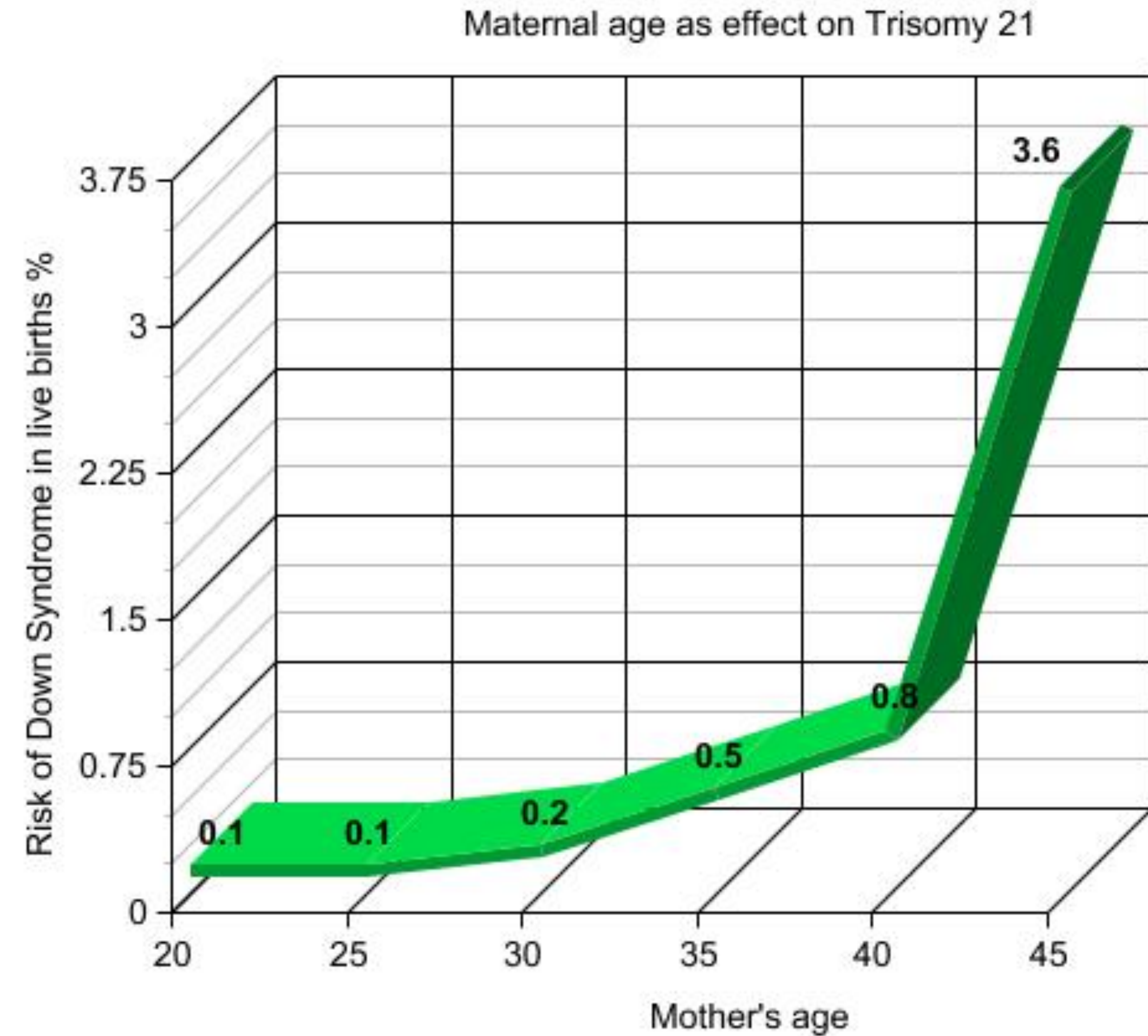
- 1/3000 – 1/8000 urodzeń
- Liczne wady rozwojowe, niedorozwój, mikrocefalia, wady serca
- 5% szans na przeżycie 1 r. ż.

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



# Wiek matki a zespół Downa

- W ok. 85% nierozdzielone chromosomy w oogenezie

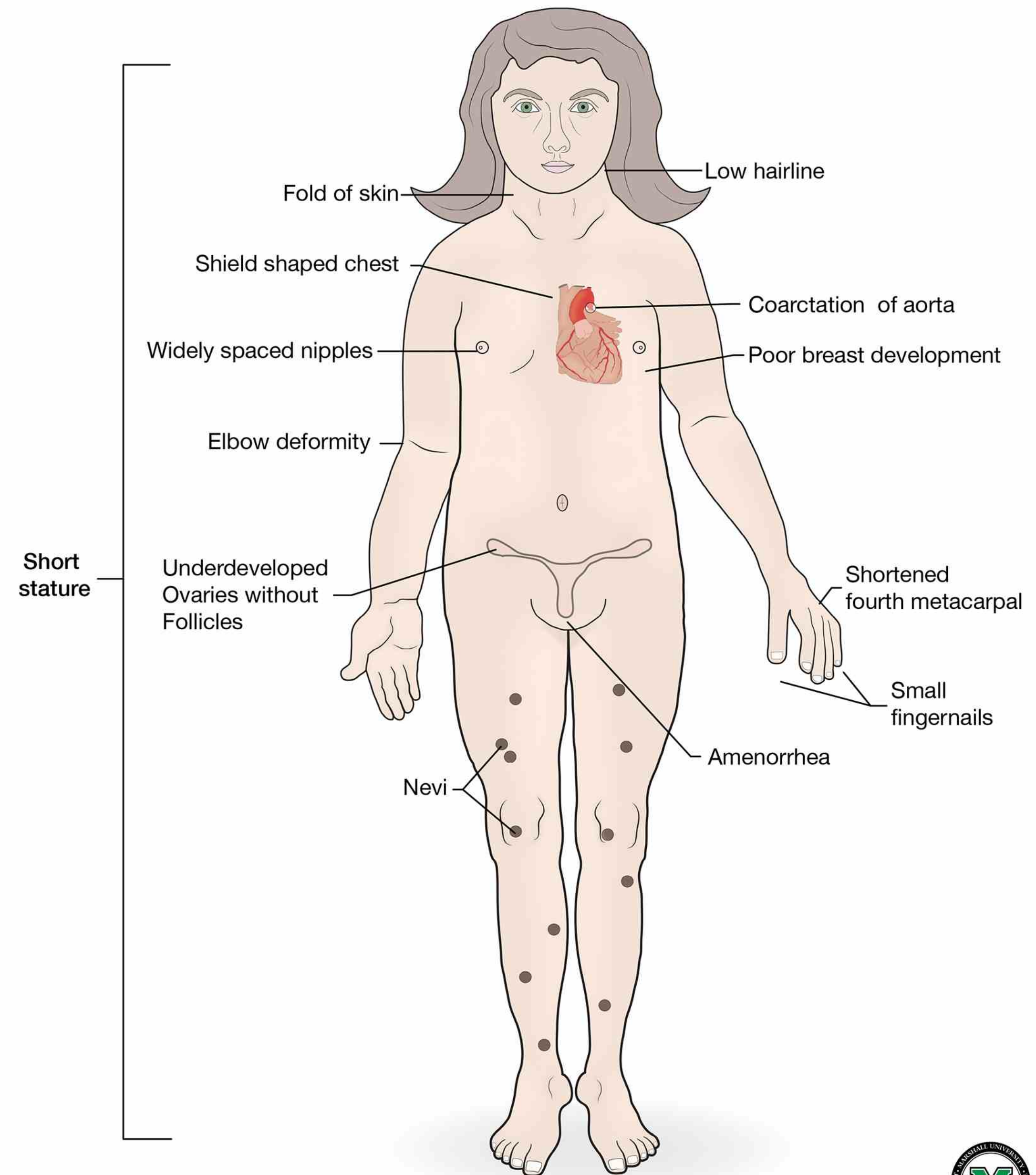


American Family Physician: Aug 15, 2000



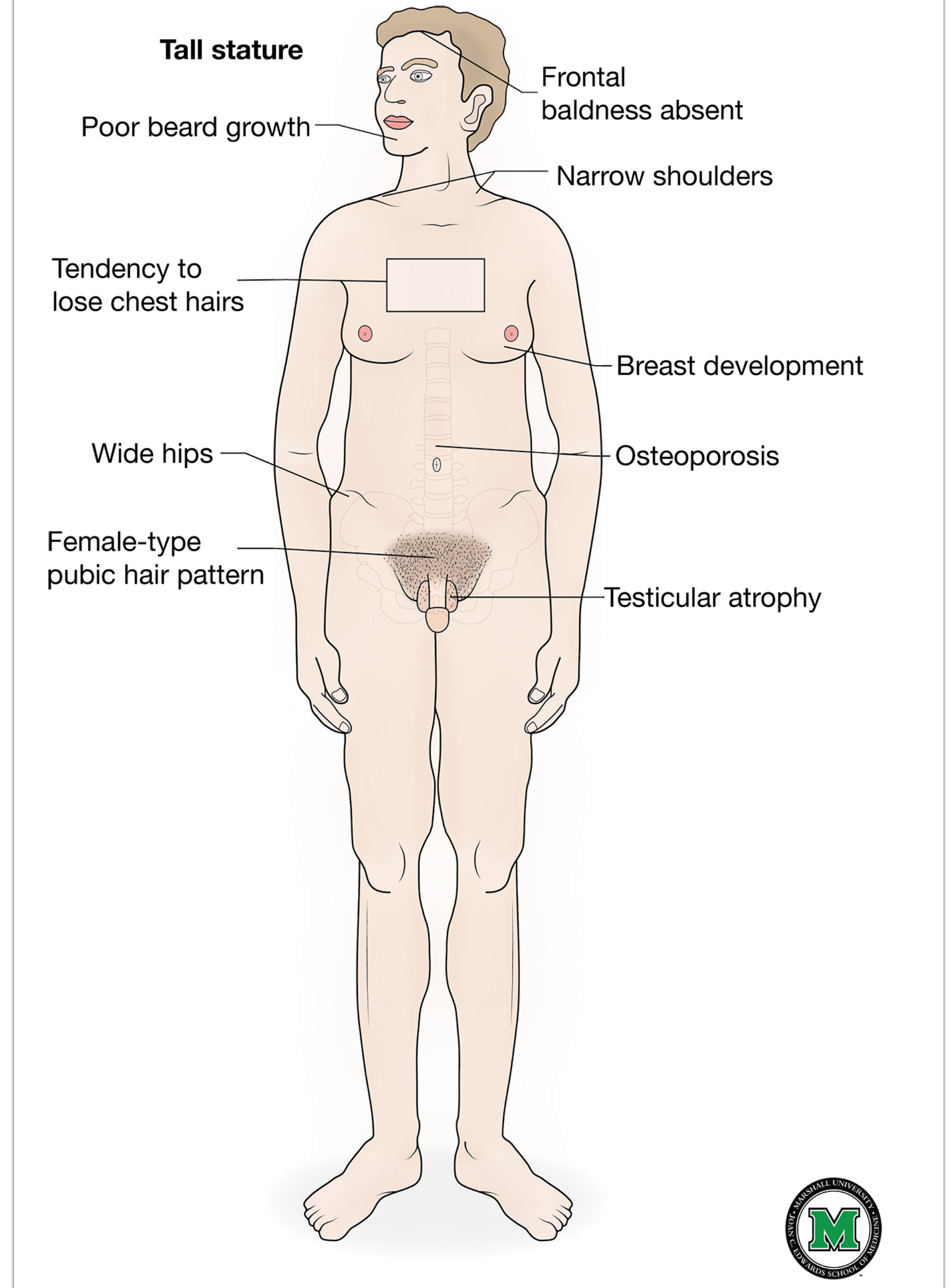
# Zaburzenia chromosomów płci - cięższe

- X0 – 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 menstruального 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

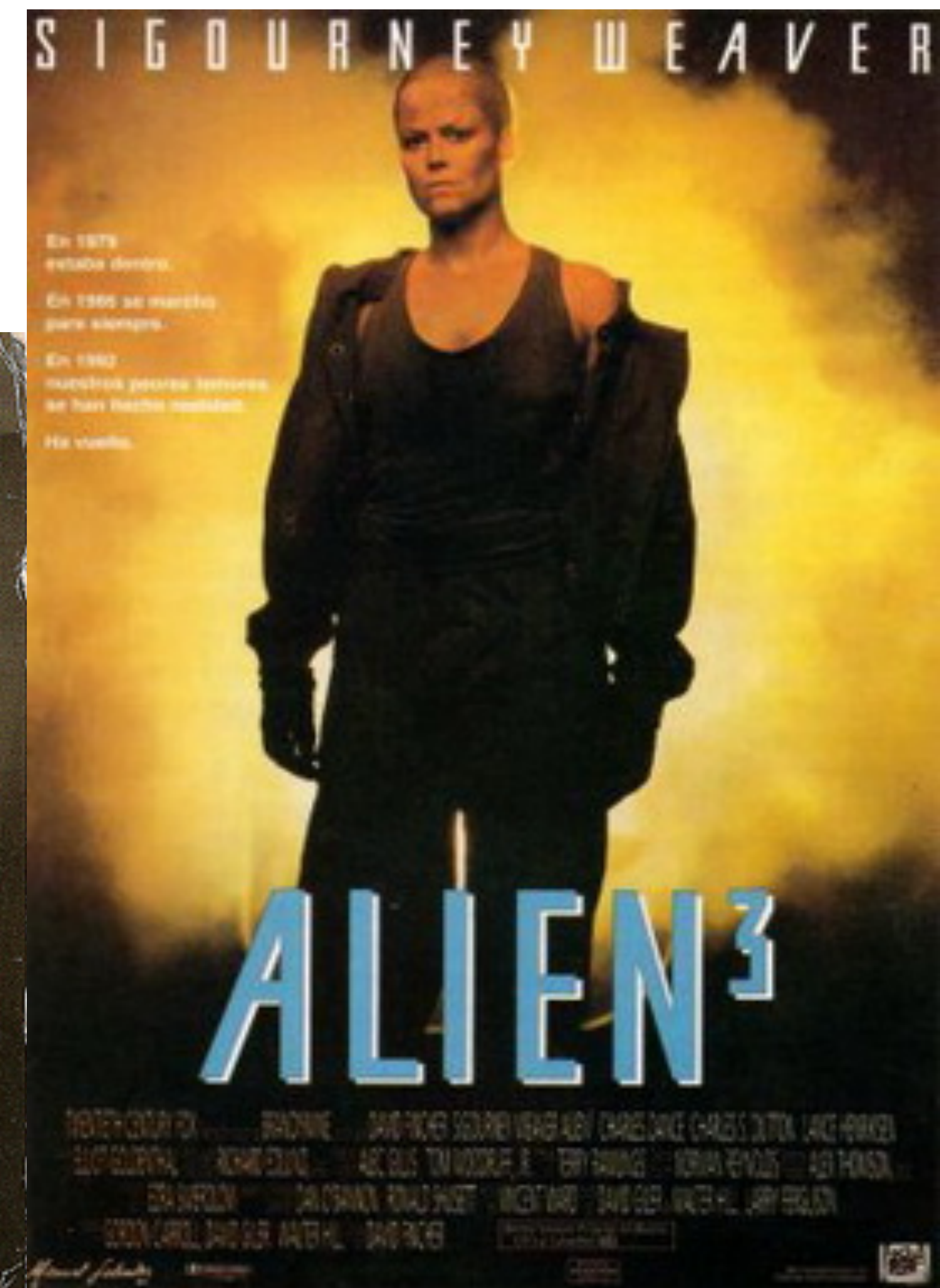
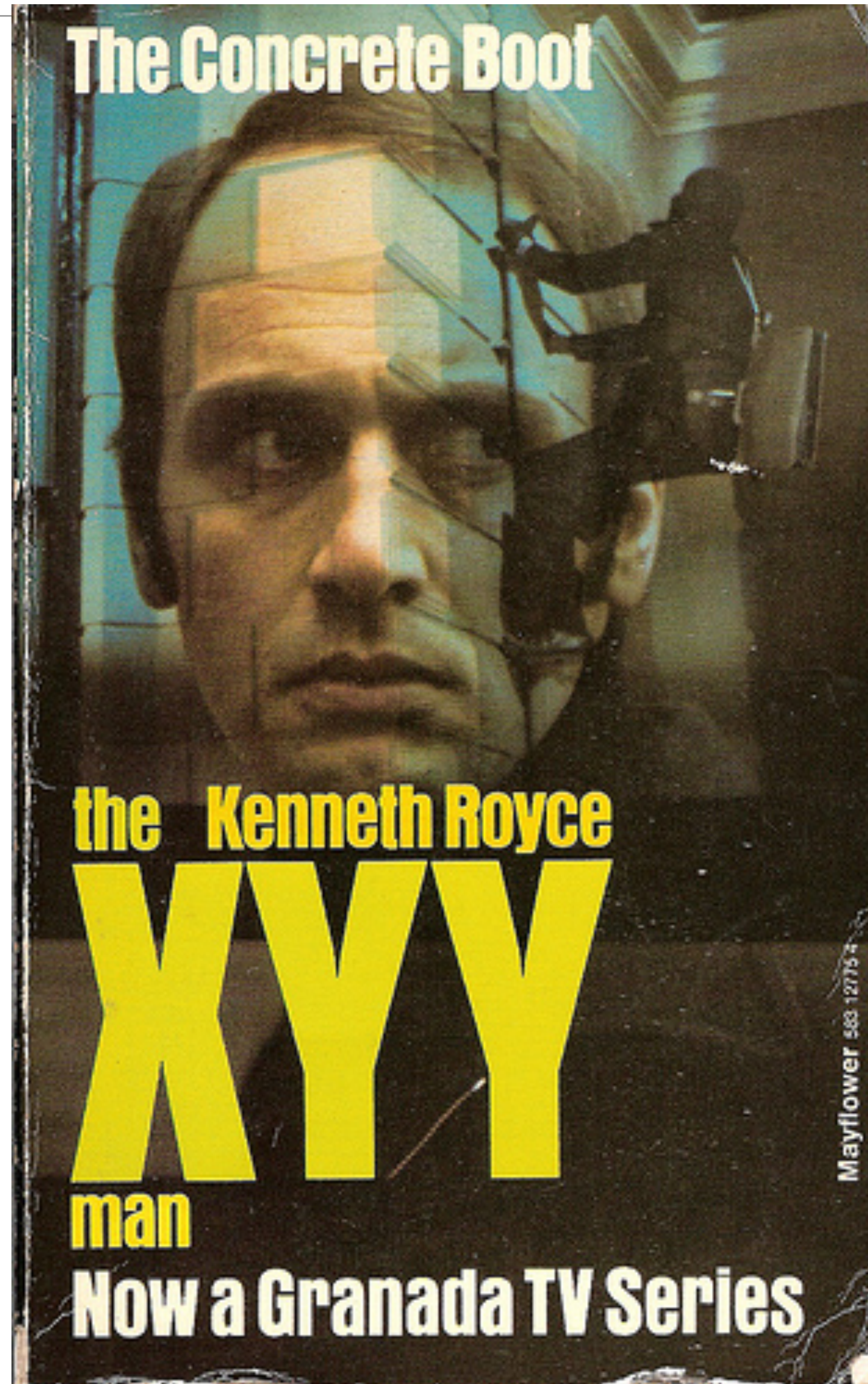
---

- 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

---

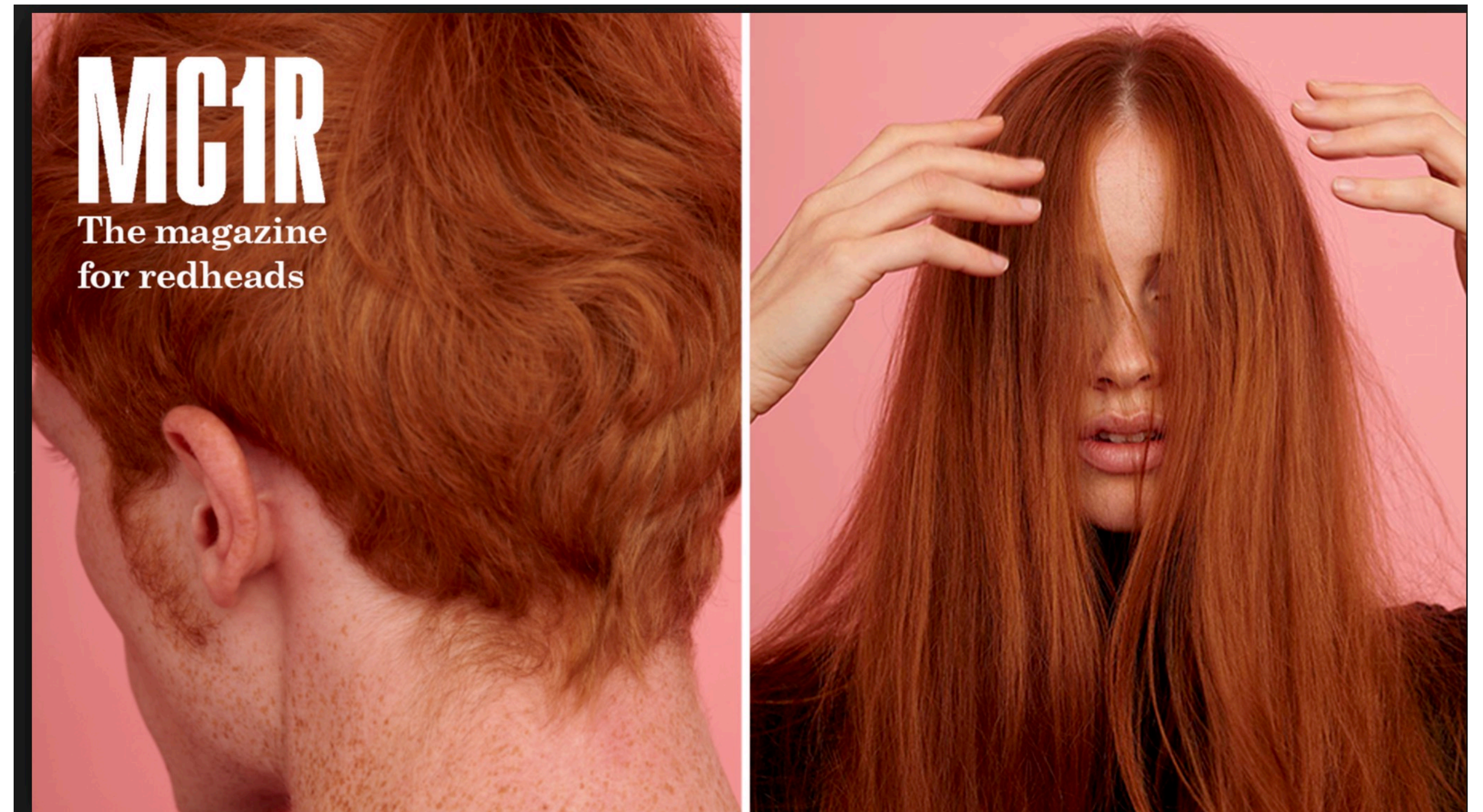
- Prosty wzór dziedziczenia
- Oprócz chorób
  - nieliczne cechy o charakterze anegdotycznym
    - rude włosy (80% - recesywny allel genu MC1R)
  - markery immunologiczne (grupy krwi)
    - układ ABO, czynnik Rh
- markery molekularne



# 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

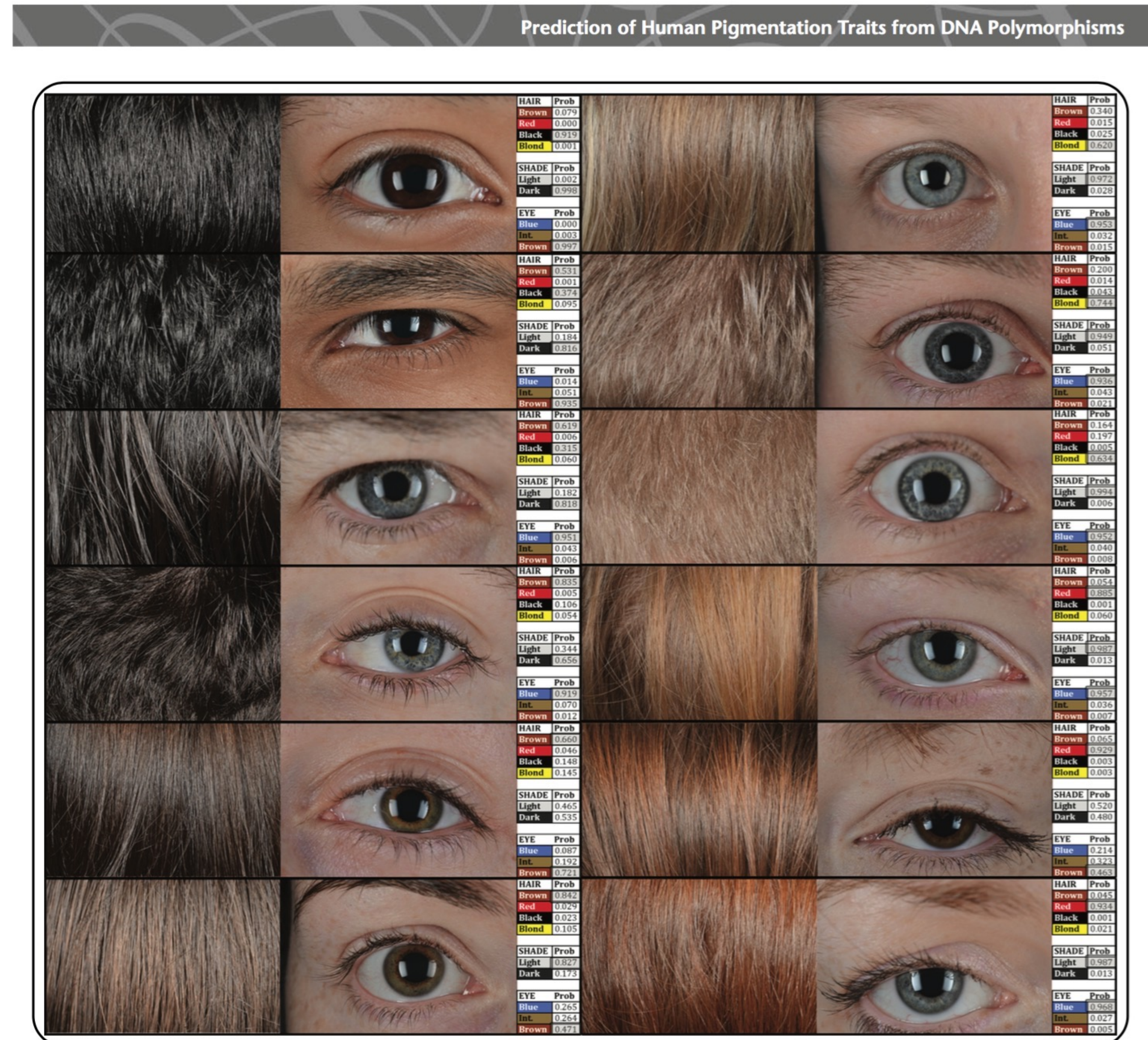




# Cechy wielogenowe zależne od niewielkiej liczby genów - pigmentacja

- System HirisPlex
- 24 geny
- przewidywanie koloru oczu, włosów i pigmentacji skóry
- >86% dokładność
  - najwyższa dla włosów rudych, najniższa dla jasnych
- Genetyczny rysopis
  - można też przewidywać:
    - skłonność do łysienia
    - wiek (na podstawie metylacji DNA)

Branicki & Keyser, 2015





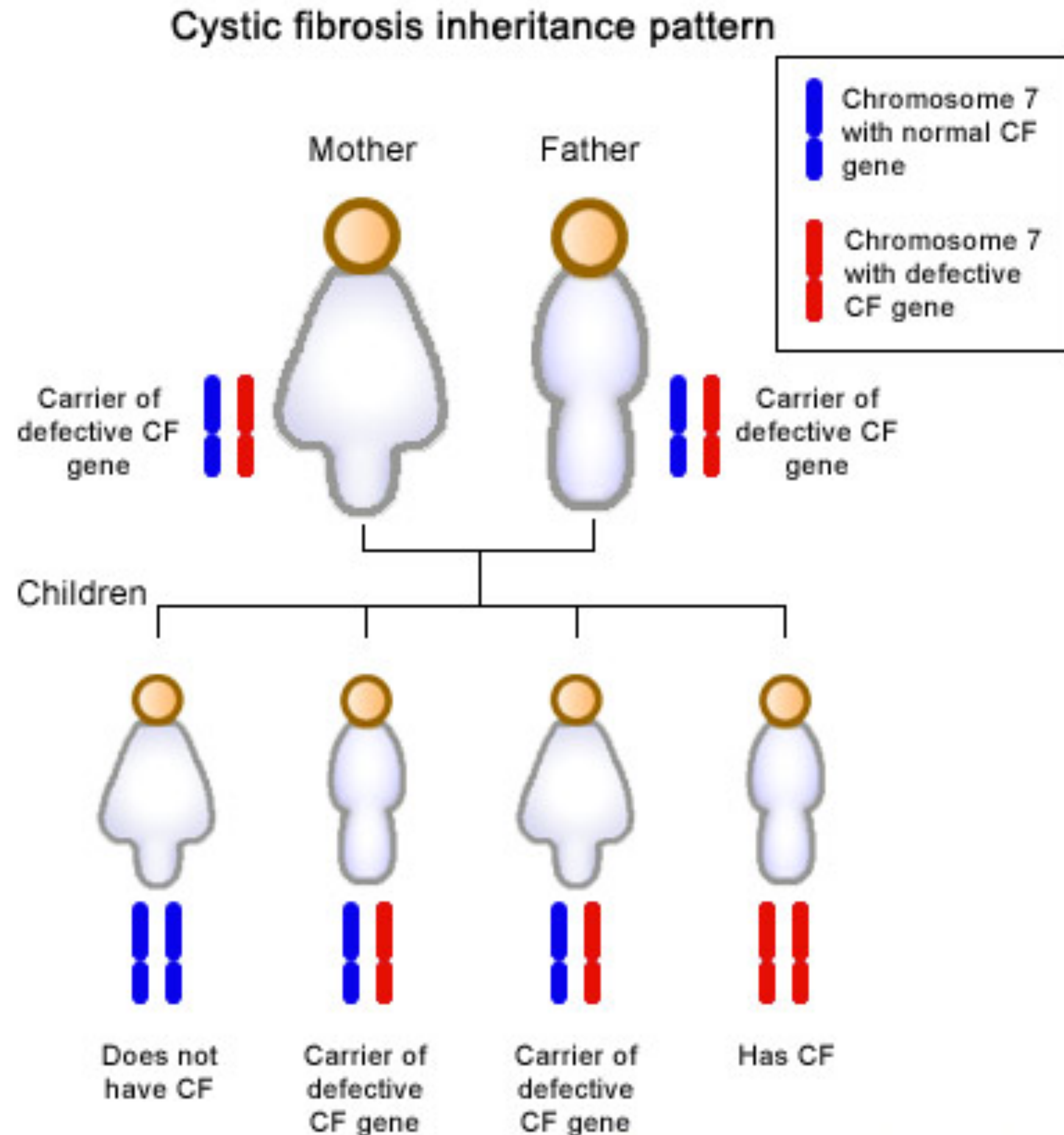
# Choroby jednogenowe

---

- Znanych jest bardzo wiele (~5800) chorób jednogenowych
  - Większość jest bardzo rzadka (najczęstsze ~1/1000 - 1/2000 urodzeń)
  - W sumie ~4/1000 żywych urodzeń

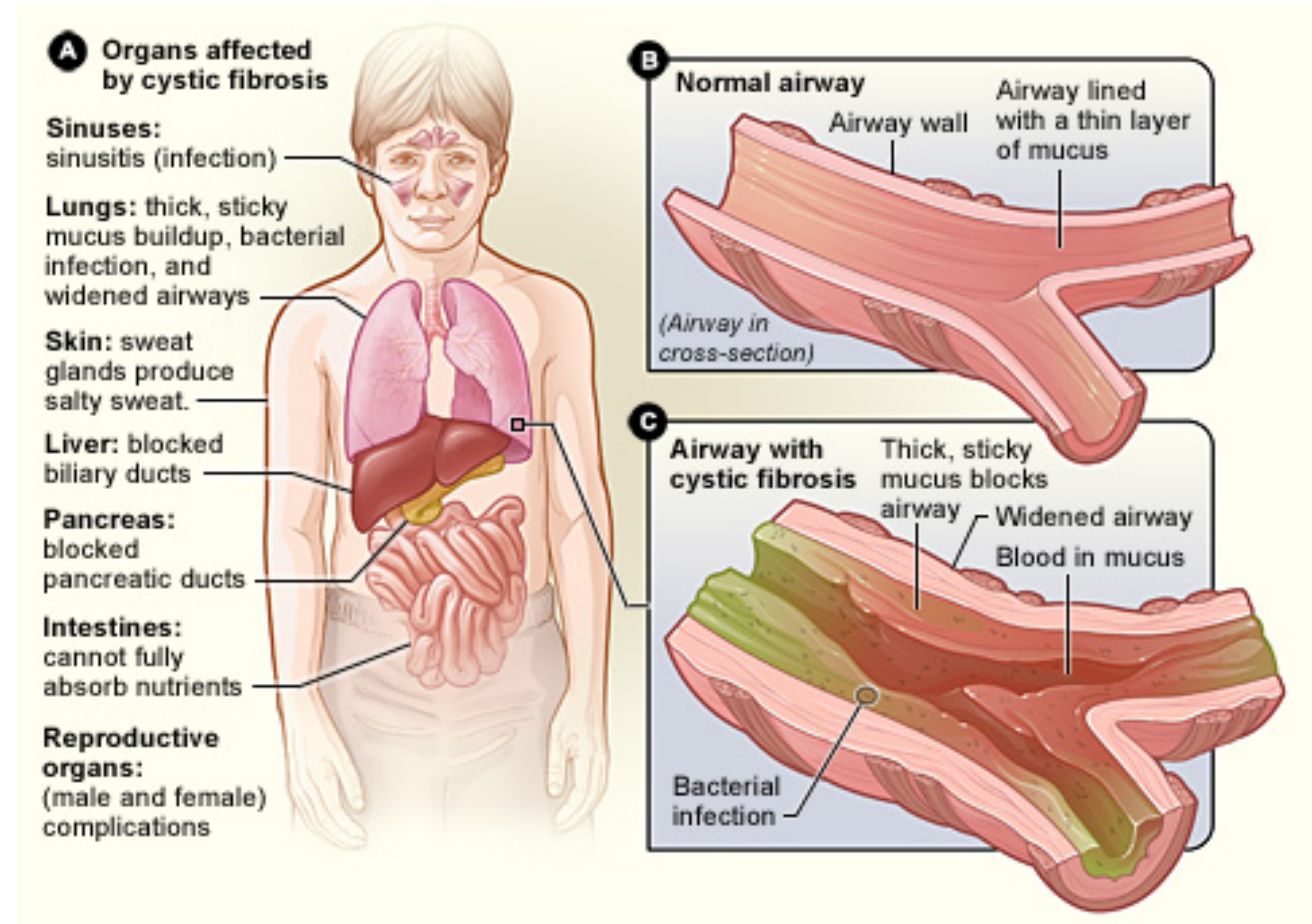
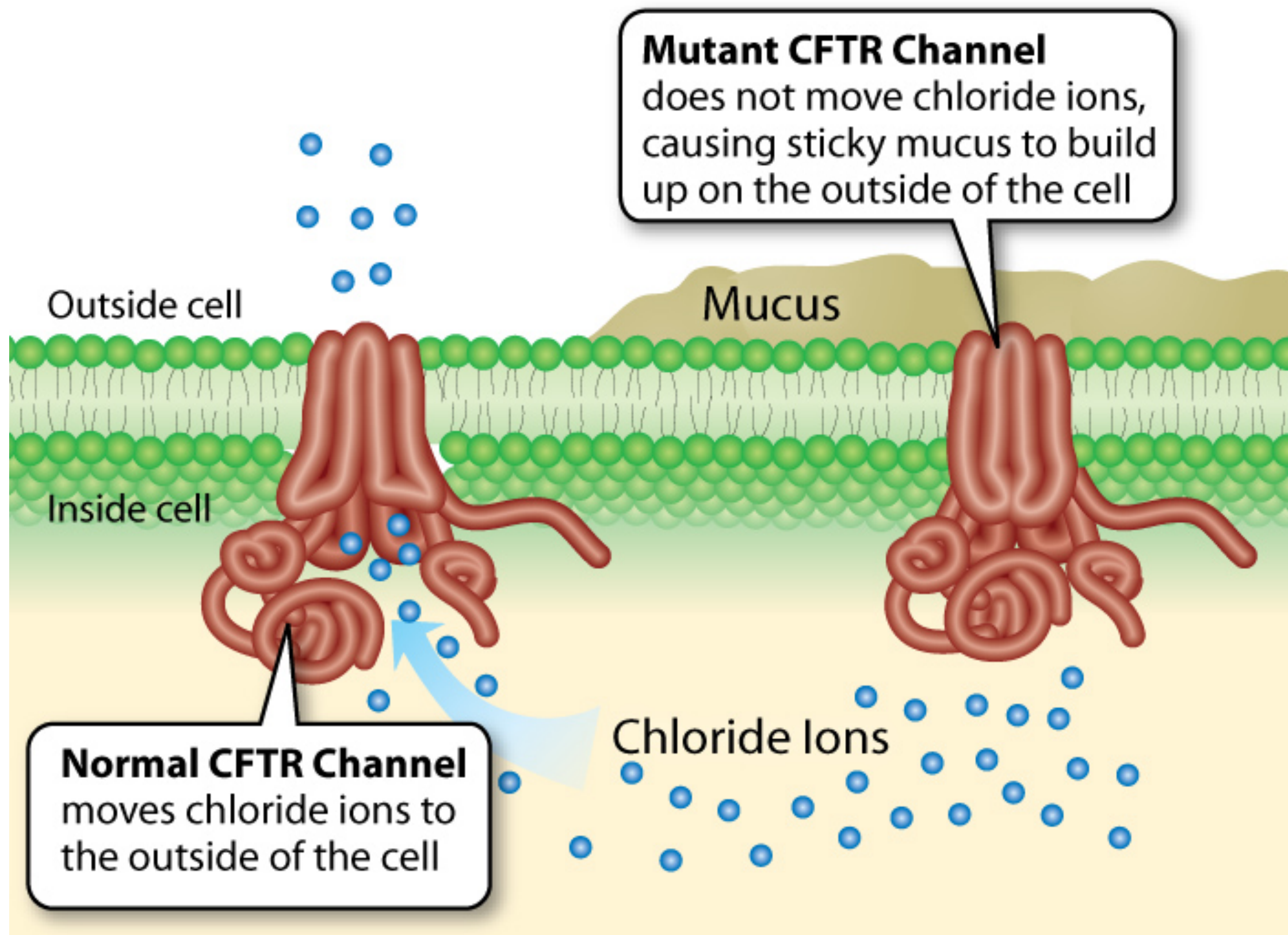
# Mukowiscydoza

- Najczęstsza choroba jednogenowa w Europie Północnej (w tym Polska)
- ~1/2000 urodzeń
- Cecha recesywna - rodzice to heterozygoty - **nosiciele**





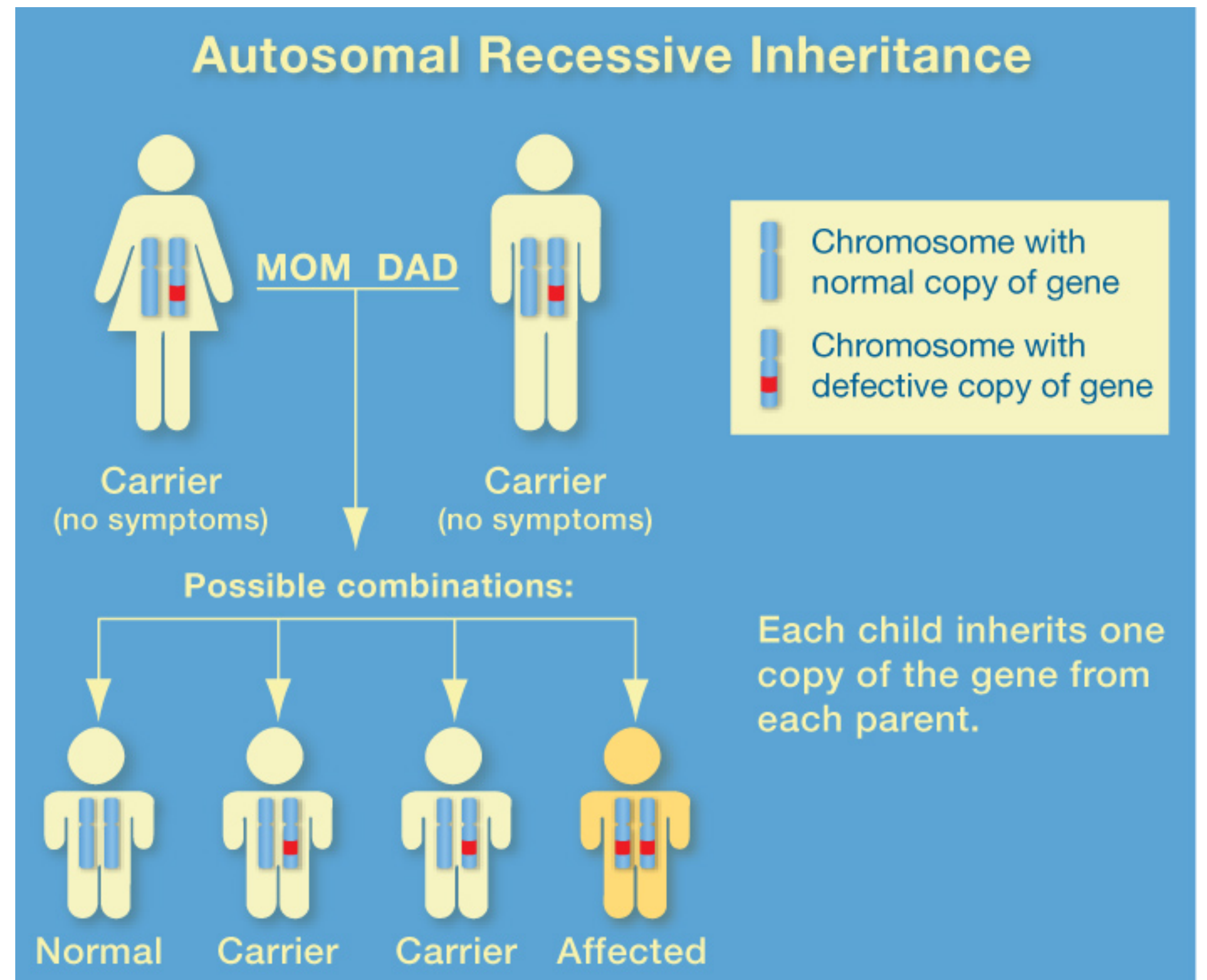
# Mukowiscydoza





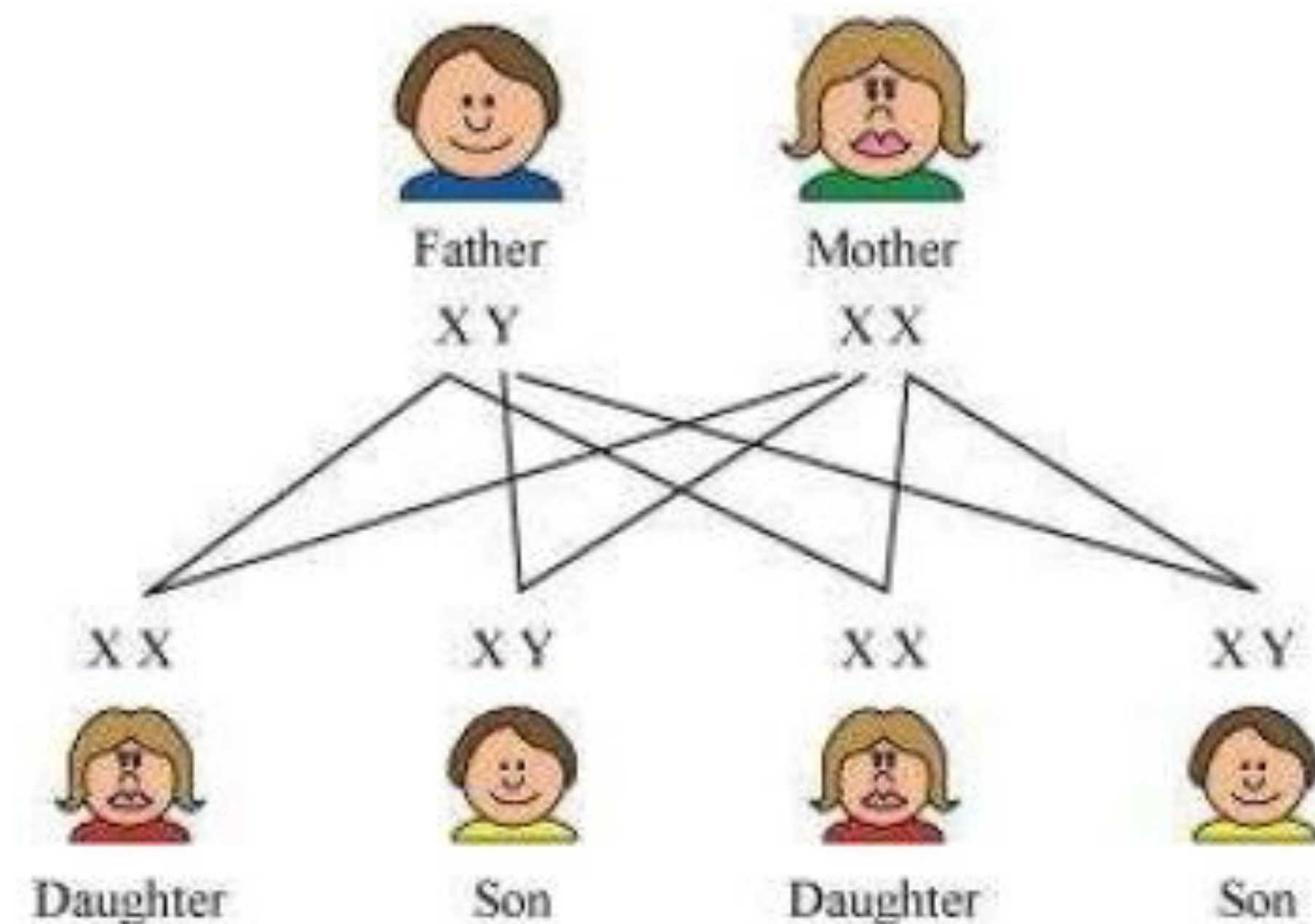
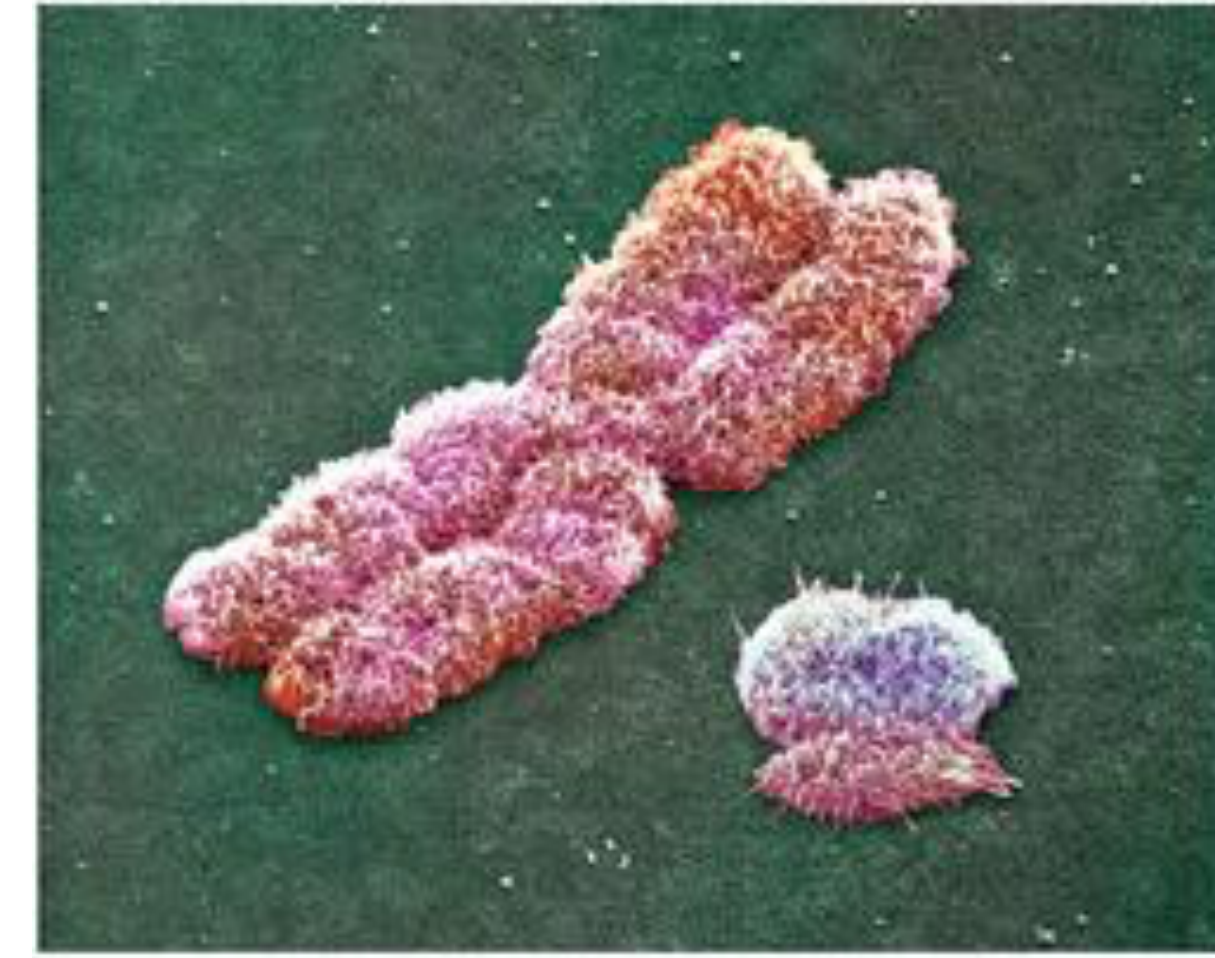
# Mukowiscydoza - ilu jest nosicieli?

- Rodzi się 1/2000 chorych
- Oboje rodzice muszą być nosicielami
- Jeżeli nosicieli jest w populacji  $n$  to
- par 2 nosicieli jest  $n^2$
- choruje  $\frac{1}{4}$  dzieci nosicieli,
- zatem  $\frac{1}{4} \times n^2 = 1/2000$
- $n \approx 1/22$
- Nosicieli jest o wiele więcej niż chorych!



# Cechy sprzężone z płcią

- Płeć chromosomowa człowieka: typowo kobiety XX, mężczyźni XY
- odstępstwa od binarności stosunkowo częste (1:100)
- Na chromosomie X znajduje się wiele genów
- Na chromosomie Y kilkanaście genów, w tym *SRY* kierujący rozwojem jąder
- Geny leżące na chromosomie X - sprzężenie z płcią





# Inaktywacja X

---

- Kobiety mają dwie kopie chromosomu X, mężczyźni jedną
- Regulacja genów człowieka jest bardzo wrażliwa na liczbę kopii
  - np. zespół Downa - trzecia kopia chromosomu 21
- U kobiet (i samic innych ssaków) jedna z dwóch kopii X jest nieaktywna
  - losowo, w różnych komórkach różna



# Mozaikowość inaktywacji X

---

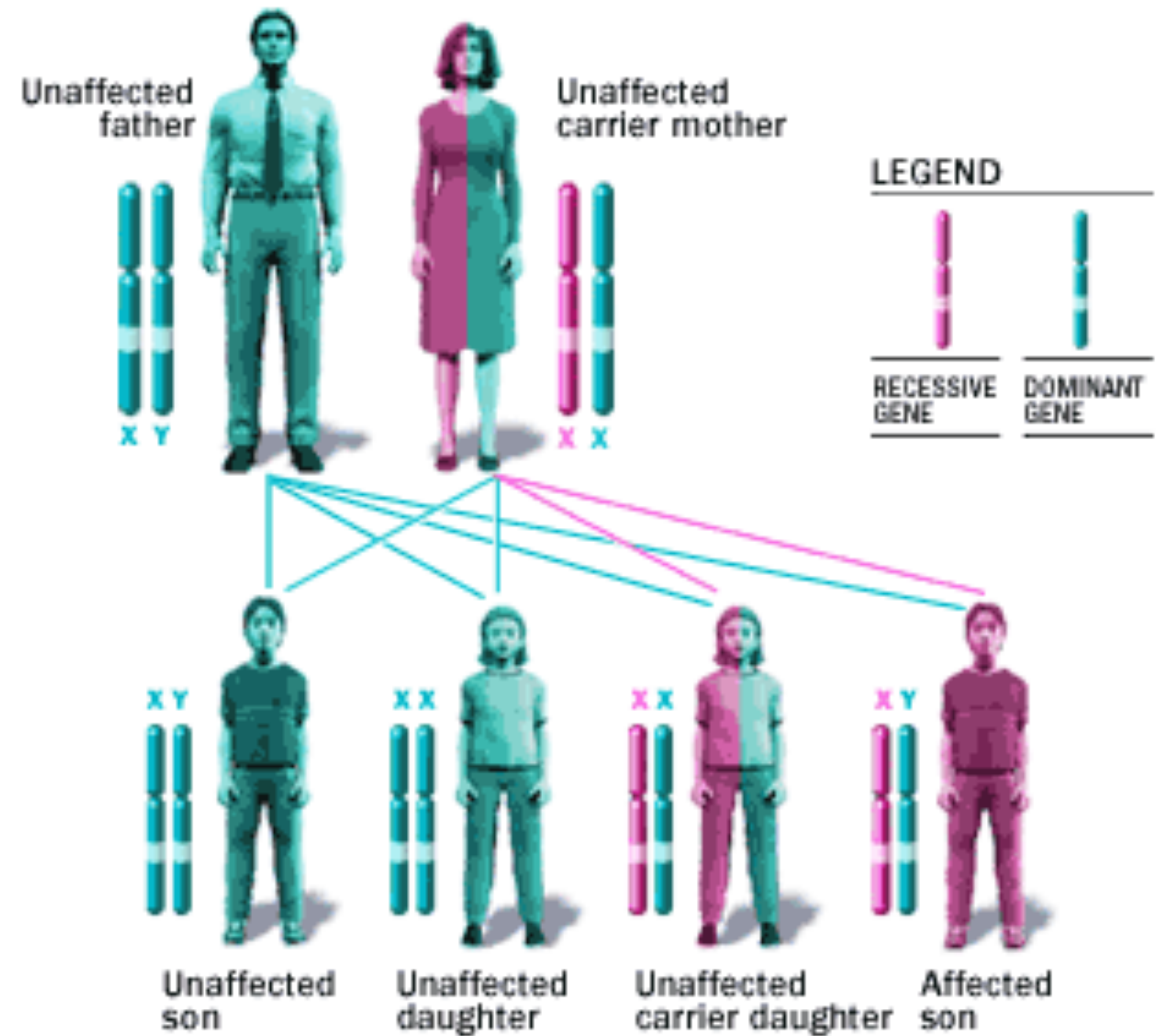
- Gen O odpowiadający za barwę futra (czarne lub rude) na chromosomie X
- U samic łaty czarne i rude zależnie od inaktywacji
- Samce albo czarne, albo rude





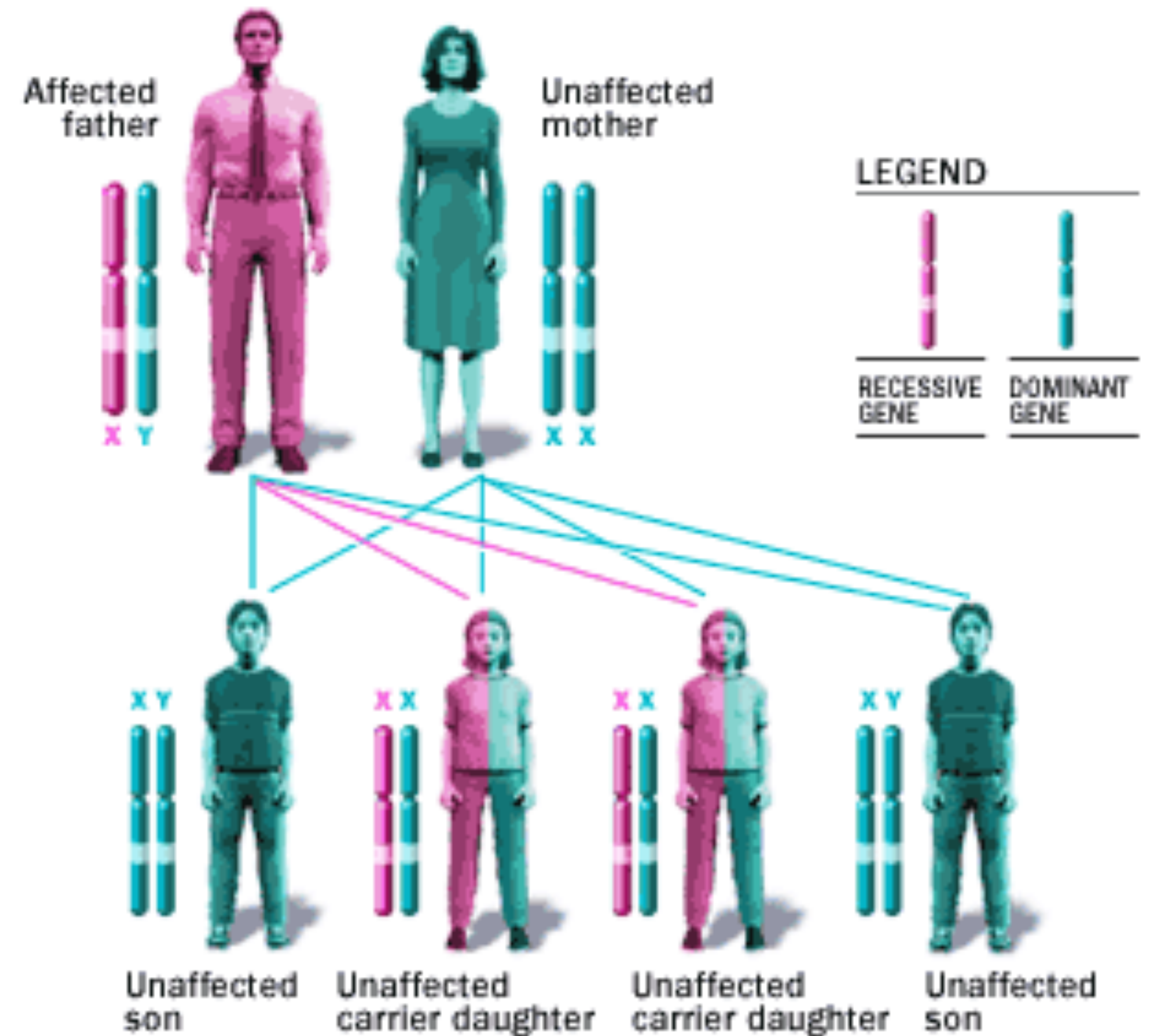
# Choroby sprzężone z X

- Jeżeli matka jest nosicielką, to zachoruje średnio  $\frac{1}{2}$  synów (a  $\frac{1}{2}$  córek będzie nosicielkami)



# Choroby sprzężone z X

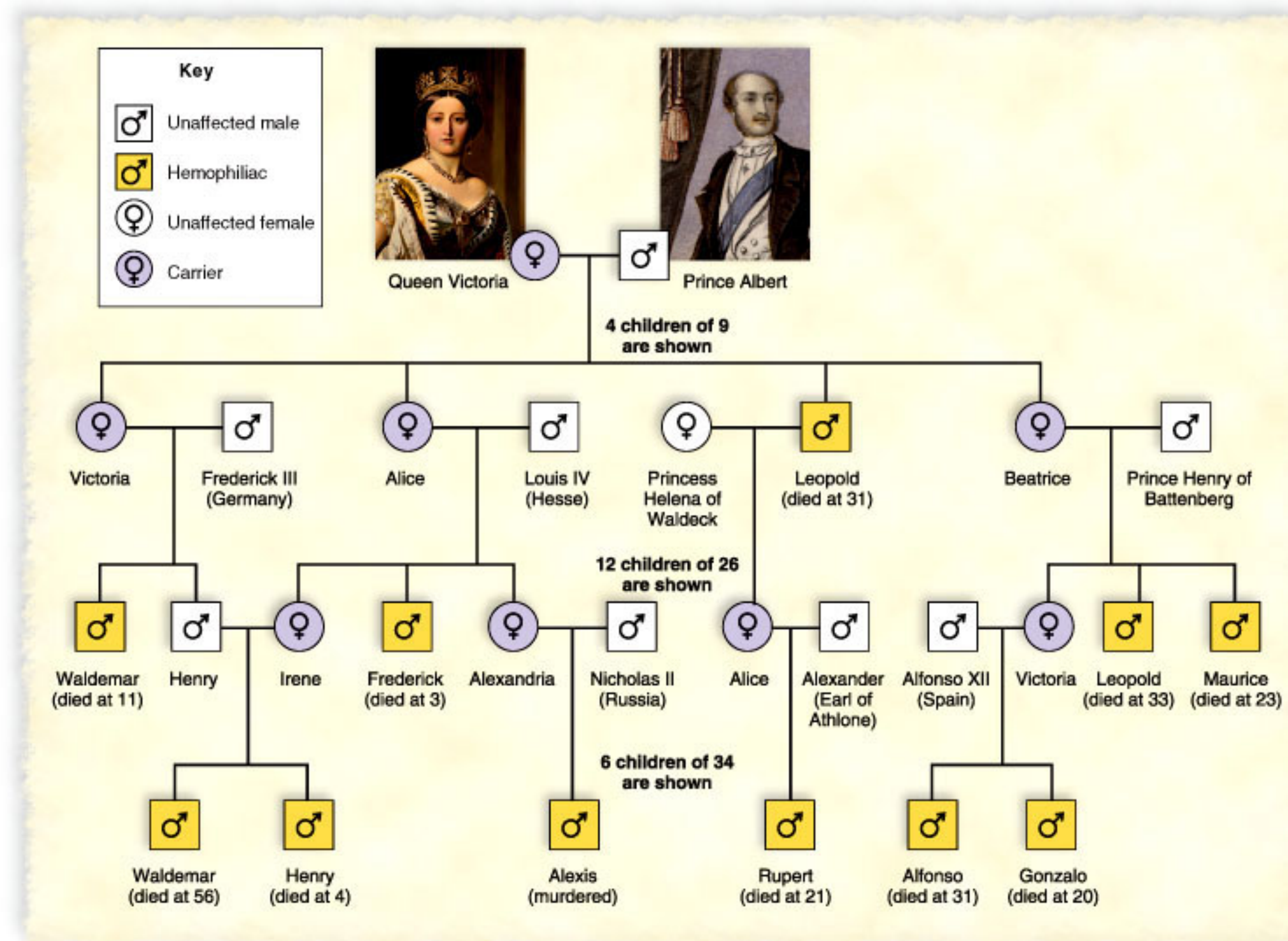
- Jeżeli ojciec jest chory, to wszystkie córki będą nosicielkami, ale żaden syn nie zachoruje





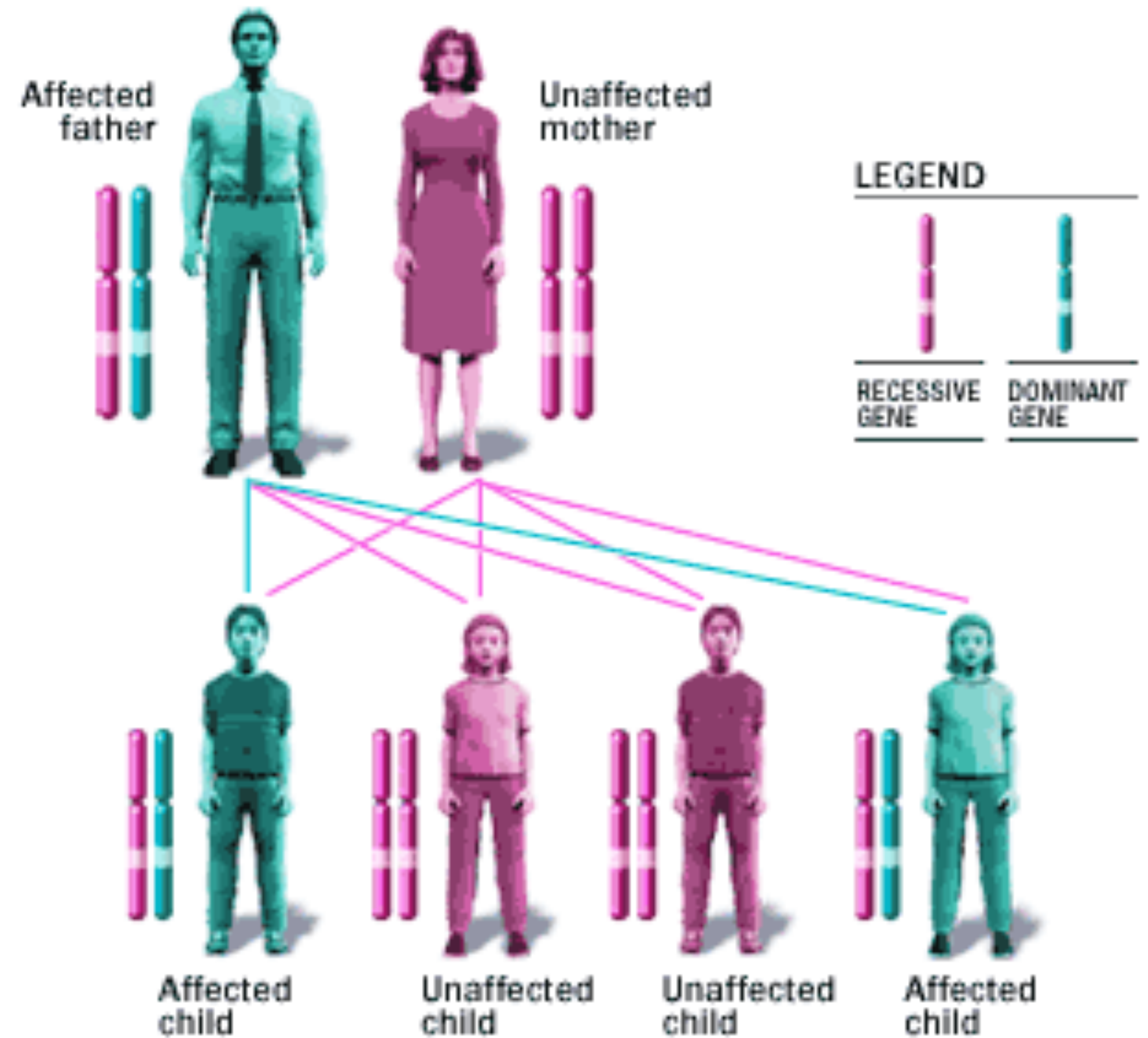
# “Królewska” hemofilia

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



# Cechy dominujące

- Wystarczy jeden zmutowany allel, by zachorować
- Choruje średnio  $\frac{1}{2}$  dzieci chorych rodziców
- Np. choroba Huntingtona

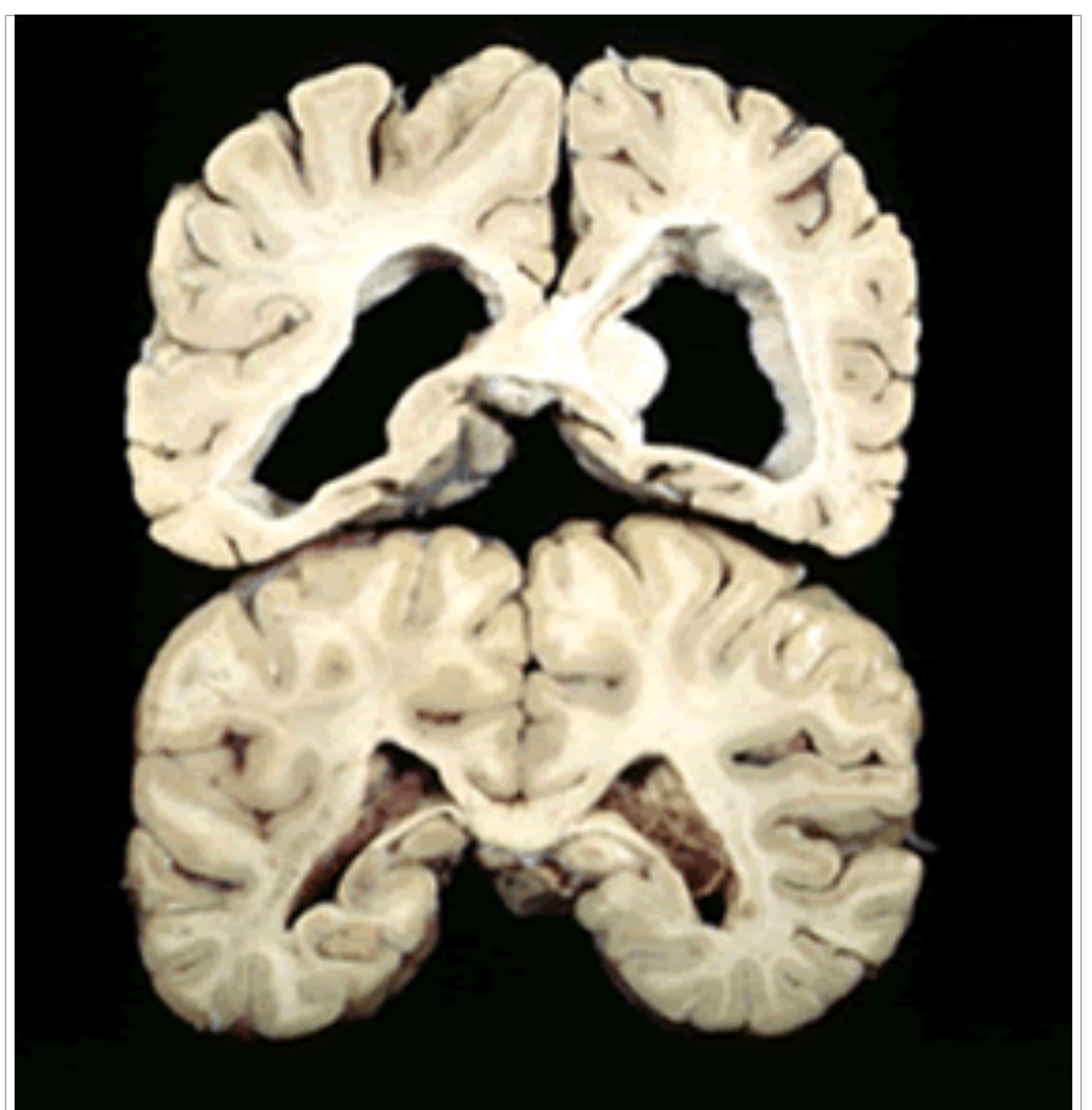




# Choroba Huntingtona

---

- Postępująca degeneracja tkanki mózgu
- Pierwsze objawy zwykle w wieku 35-45 lat
- Zaburzenia behawioralne, zaburzenia ruchu (płásawica), postępująca ciężka demencja
- Oczekiwany czas życia - ~20 lat od pojawienia się objawów



**The human brain, showing the impact of HD on brain structure in the basal ganglia region of a person with HD (top) and a normal brain (bottom).**

<http://kobiljak.msu.edu>

# Cechy wieloczynnikowe

---

- Choroby jednogenowe są rzadkie lub bardzo rzadkie
- Jednogenowych cech zmienności prawidłowej jest bardzo niewiele
- Podstawą do zrozumienia i przewidywania fenotypu (prawidłowego i chorób) u człowieka są cechy wieloczynnikowe
  - np. nowotwory (nie dziedziczne)
  - choroby serca i układu naczyniowego
  - cukrzyca
  - choroby psychiczne
  - prawidłowa zmienność fenotypowa

# Odziedziczalność

---

- Za każdy fenotyp odpowiada interakcja genotypu ze środowiskiem
- Odziedziczalność: **proporcja zmienności fenotypowej wyjaśnianej zmiennością genetyczną w populacji**
  - badania bliźniąt
    - monozygotyczne (MZ) vs. dizygotyczne (DZ)
  - agregacja rodzinna
    - częstość objawów u krewnych I stopnia przewyższa obserwowaną u dalszych krewnych i osób niespokrewnionych