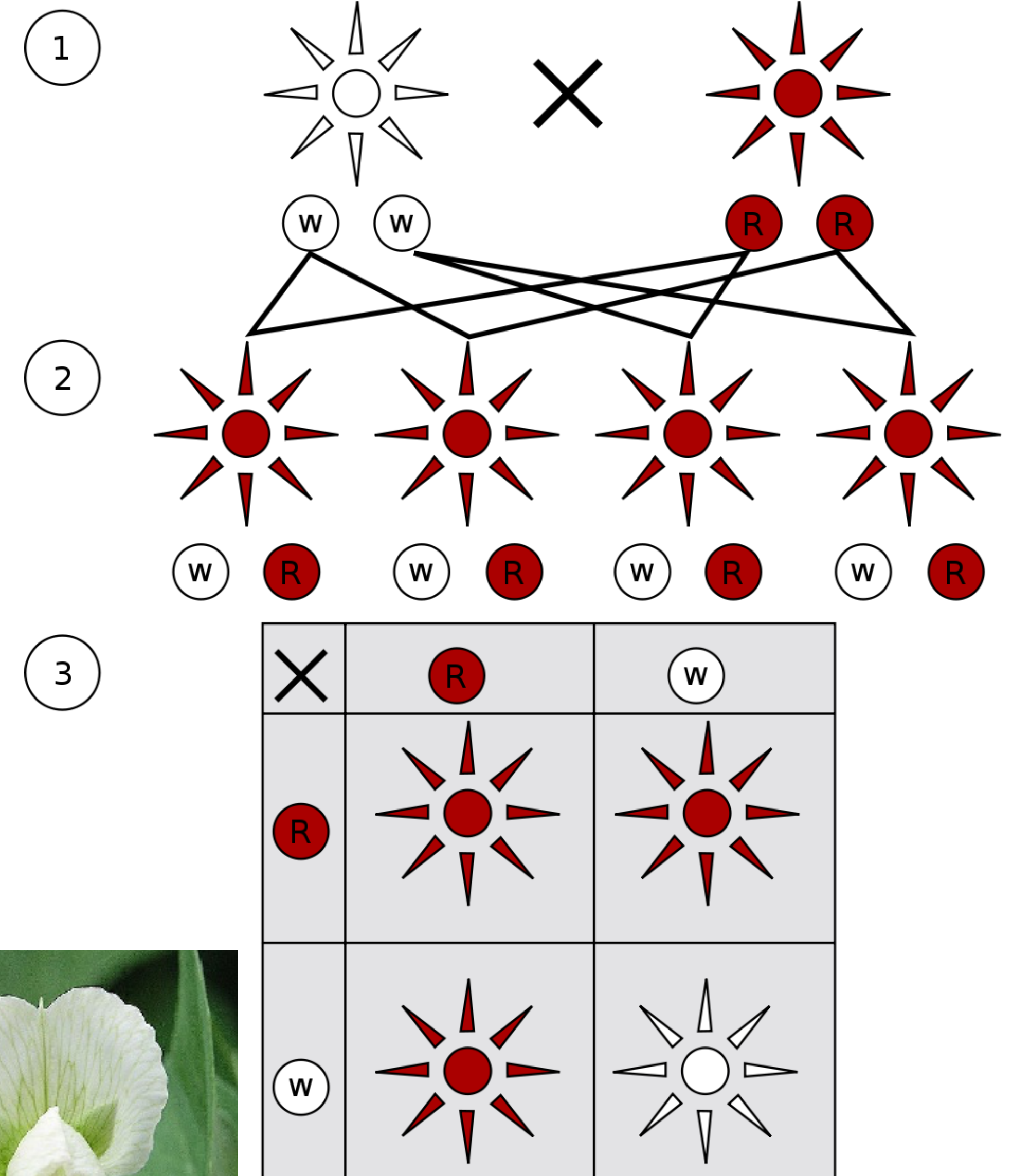


Podstawy genetyki II

Genetyka mendlowska. Metody genetyki i ich ograniczenia

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?



Istota genetyki mendlowskiej

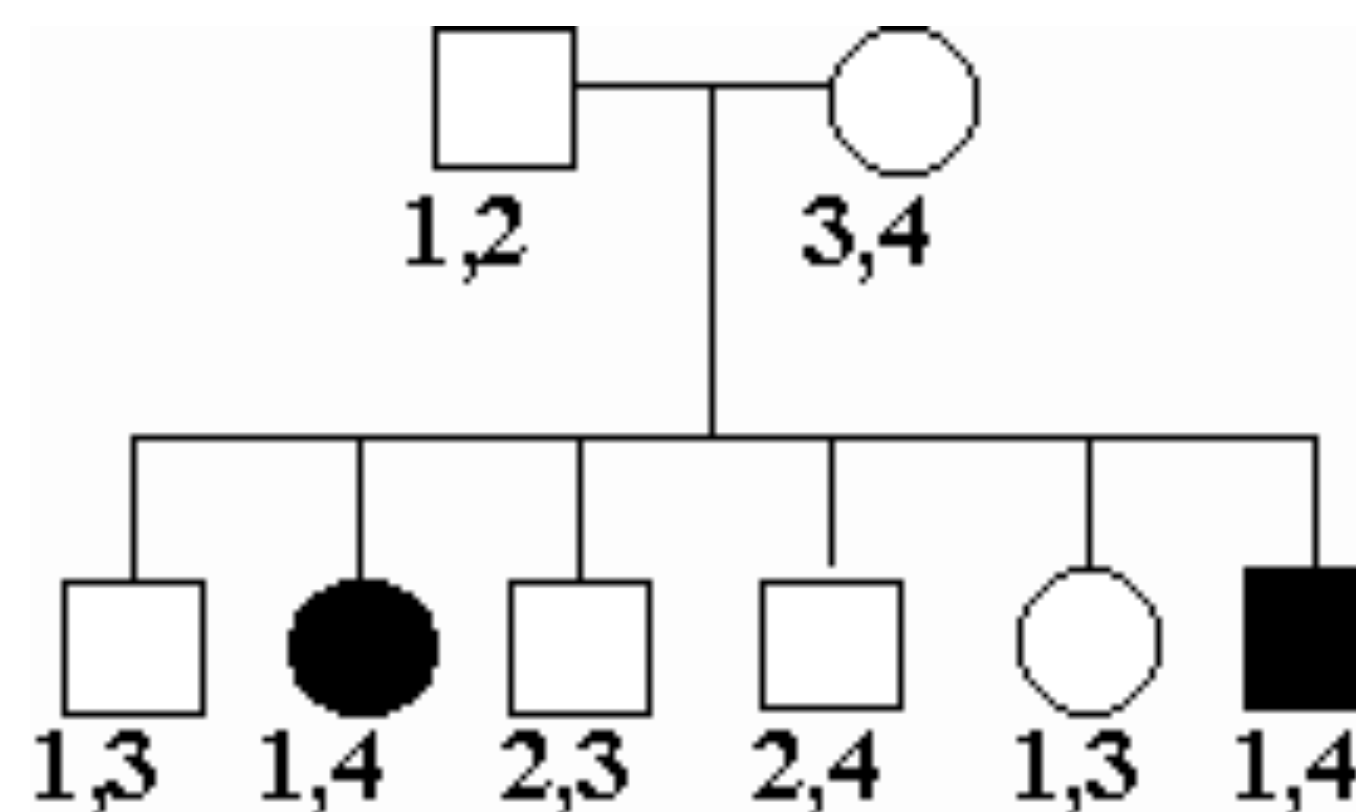
- Za konkretną cechę fenotypową odpowiadają allele pojedynczego genu lub niewielkiej liczby genów
- Prosta analiza genotypu pozwala przewidywać fenotyp
- **Funkcję genu poznajemy dzięki analizie fenotypu mutantu utraty funkcji tego genu - podstawowa metoda badawcza genetyki**

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

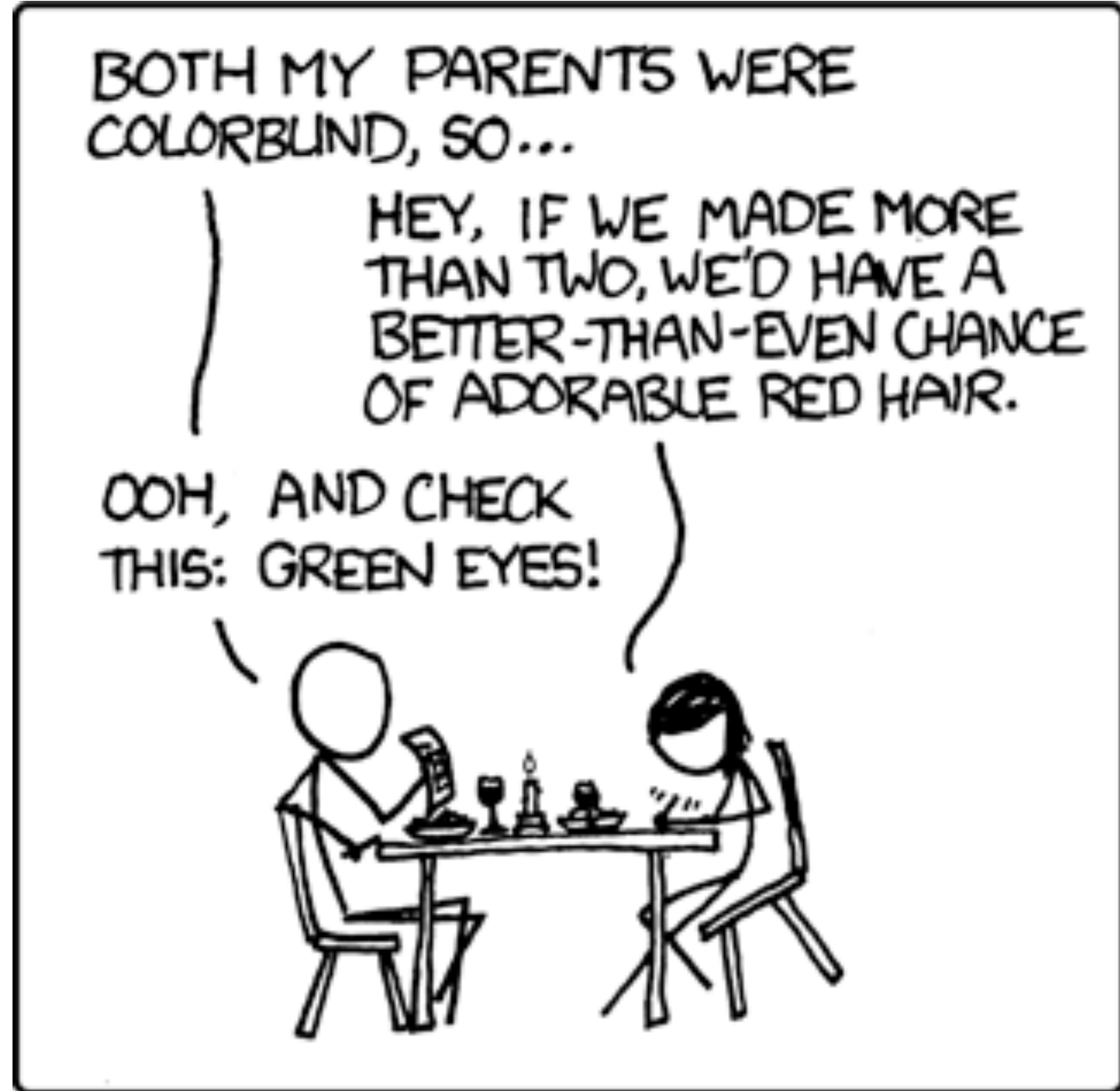
- Mężczyzna (chory)
- Mężczyzna (zdrowy)
- Kobieta (chora)
- Kobieta (zdrowa)
- ◇ Płeć nieokreślona



Cecha recesywna, autosomalna
Rodzice są heterozygotami (nosiciele)

Człowiek mendlowski?

- Na ile taka prosta genetyka pozwala na opisywanie zmienności fenotypowej człowieka?
- **Cechy pigmentacji człowieka nie są cechami jednogenowymi!**
- wyjątki: rude włosy homozygot MC1R, albinizm



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

Mity o dziedziczeniu

- Leworęczność nie jest cechą jednogenową
- Kolor oczu nie jest cechą jednogenową

Zadanie 1. (3pkt)

Praworęczność i leworęczność są cechami dziedzicznymi, przy czym tendencja do używania prawej ręki jest cechą dominującą. Gen warunkujący tę cechę jest zlokalizowany w autosomie. Określ, czy praworęczni heterozygotyczni rodzice mogą oczekiwać leworęcznego potomstwa. Odpowiedź uzasadnij za pomocą poprawnie rozpisanej krzyżówki genetycznej. Wśród genotypów potomstwa wskaż ten (lub te), który warunkuje leworęczność.

Zadanie 21. (2pkt)

Ciemnooki mężczyzna, którego ojciec miał oczy piwne a matka niebieskie, poślubił ciemnooką kobietę. Syn tej pary jest niebieskooki. Przyjmując oznaczenia: allel dominujący (barwnik ciemny w tęczówce oka) - B, allel recesywny (brak barwnika ciemnego w tęczówce oka) – b, zapisz genotyp tej kobiety i genotyp jej syna.

.....

Zad. 2

Czarnowłosy mężczyzna, którego matka była blondynką a ojciec brunetem, ożenił się z blondynką. Jakie kolory włosów będzie miało potomstwo tej pary?

Genetyka mendlowska na przykładzie zwierząt

Trudny wybór przykładu

- Oryginalne prace Mendla na roślinach
- Uniwersalność podstawowych praw biologii
- Znalezienie cech dziedziczących się według prostych mendlowskich reguł nie jest proste
 - zmienność większości cech zależy od współdziałania wielu genów

Elementy genetyki barwy sierści kotów

- Na przykładzie rasy brytyjskiej (jednolite umaszczenie)



Podstawowa barwa: gen B

- allel B - dominujący: barwa czarna
- każdy kot mający przynajmniej jeden allel B będzie czarny
- Funkcja genu - produkcja eumelaniny



Podstawowa barwa: gen B

- allel b : barwa czekoladowa
- recesywny w stosunku do B
- ale dominujący w stosunku do $b1$
- bb i $bb1$ - czekoladowe
- **dominacja i recesywność są względne**



<http://mysticat.ru/colours-bri.htm>

Podstawowa barwa: gen B

- allel $b1$: barwa cynamonowa
- recesywny w stosunku do B i do b
- tylko genotyp $b1b1$ - cynamonowe



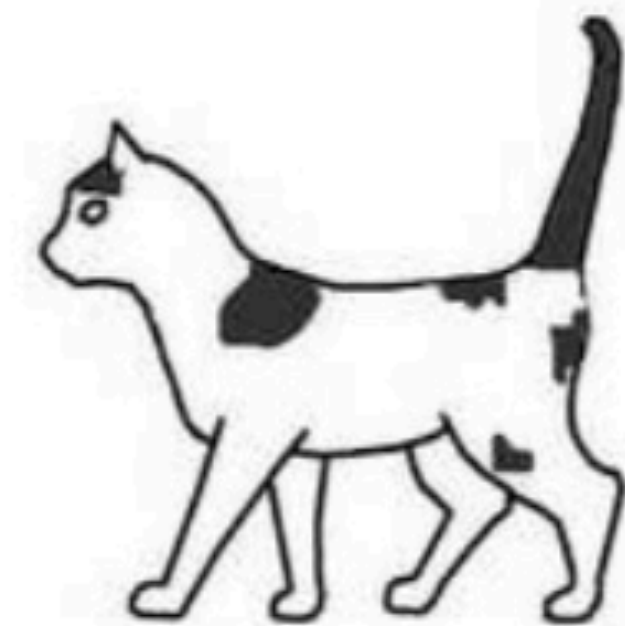
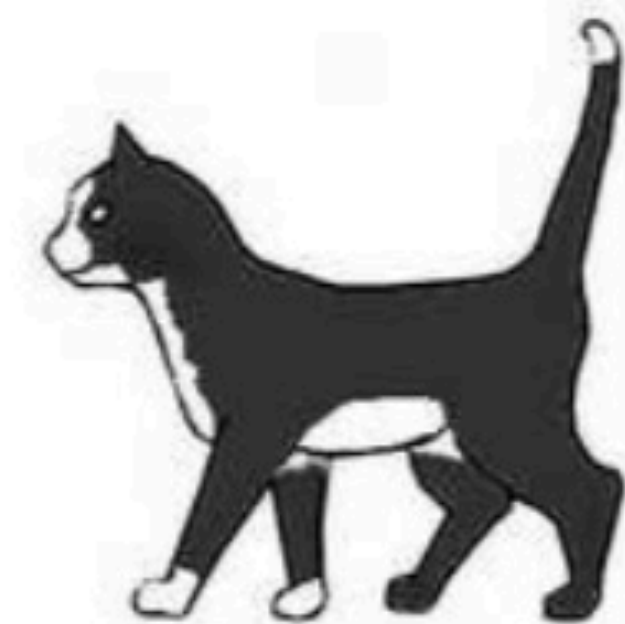
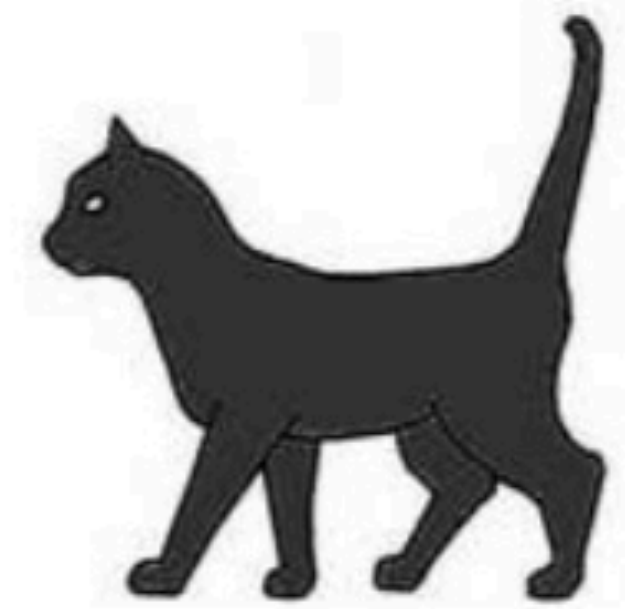
Gen D - rozjaśnienie

- Dominujący allel D - ubarwienie jednolite (czarne, czekoladowe, lub cynamonowe)
- każdy kot z przynajmniej jednym allelem D (DD lub Dd)
- Recesywny allel d - nierównomierne rozmieszczenie melaniny we włosach - barwa rozjaśniona
- Homozygoty dd
 - czarne \rightarrow niebieskie
 - czekoladowe \rightarrow liliowe
 - cynamonowe \rightarrow płowe



Kodominacja - białe plamy

- U kotów białe plamy - *S*:
 - *ss* - całkowicie wybarwione
 - *Ss* - <50% białego
 - *SS* - >50% białego
- Zwierzęta jednolicie białe - dominujący allel *W^D*
 - obecnie wiadomo, że to allel tego samego genu, co *S* (gen *KIT*)
 - fenotyp często powiązany z głuchotą (zaburzenia w trakcie rozwoju dotyczące prekursorów melanocytów, ale też cewy nerwowej)



To nie wszystko

- Są jeszcze geny determinujące:
 - barwę rudą - dominujący allel O, sprzężony z płcią (do niego wrócimy)
 - pręgowanie
 - długość i kształt włosa
- Dla zainteresowanych: https://www.wikiwand.com/en/Cat_coat_genetics



Pręgowanie

- gen *Agouti* (*a*)
- Allel dominujący, pozwala na zobaczenie wzoru sierści
- Homozygoty recesywne *a/a* - wybarwienie jednolite, bez żadnych wzorów
- Mechanizm - cykliczne zmiany ekspresji genów odpowiadających za syntezę melanin w trakcie wzrostu



Pręgowanie

- wzór pręgowania zależy od innych genów
- *Mc* dominujący - tygrysie, recesywny "blotched"
- *Ta* - "ticked" (abisyńskie)
- Ale u homozygot *agouti* tego nie zobaczymy!



Pręgowanie klasyczne, blotched, 22



Pręgowanie tygrysie, mackarel, 23



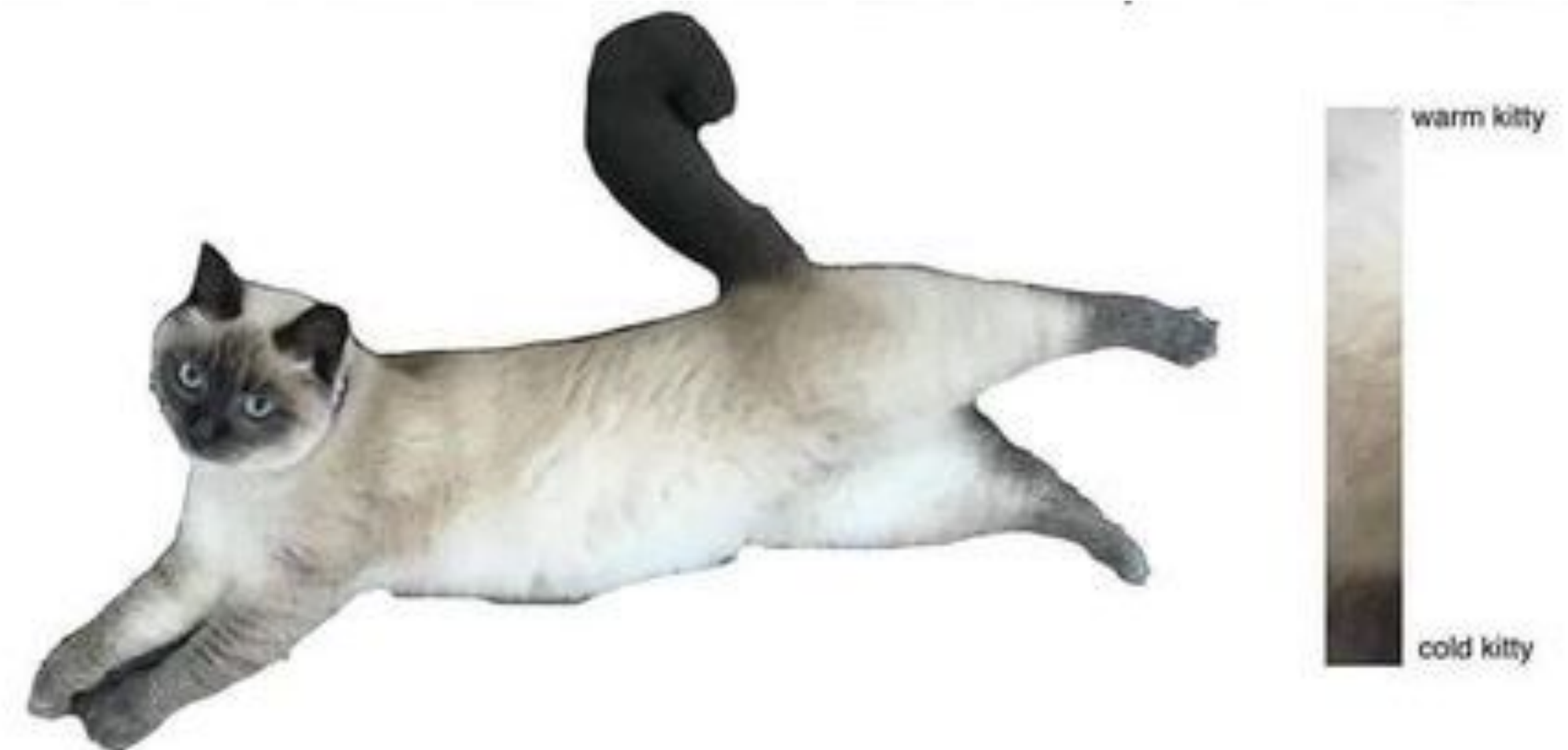
Pręgowanie cętkowane, spotted, 24



Pręgowanie ticked, 25

Allele warunkowe - fenotyp zależny od środowiska

- U kotów syjamskich ciemna barwa zależy od ekspresji allelu c^s
- Jego produkt wytwarza ciemny barwnik w sposób zależny od temperatury
- Wysoka temperatura obniża aktywność
- Chłodniejsze części ciała są ciemniejsze
 - koty niewychodzące są jaśniejsze
 - kocięta są białe, ciemnieją później
- Przykład interakcji genotypu i środowiska



Istota genetyki mendlowskiej

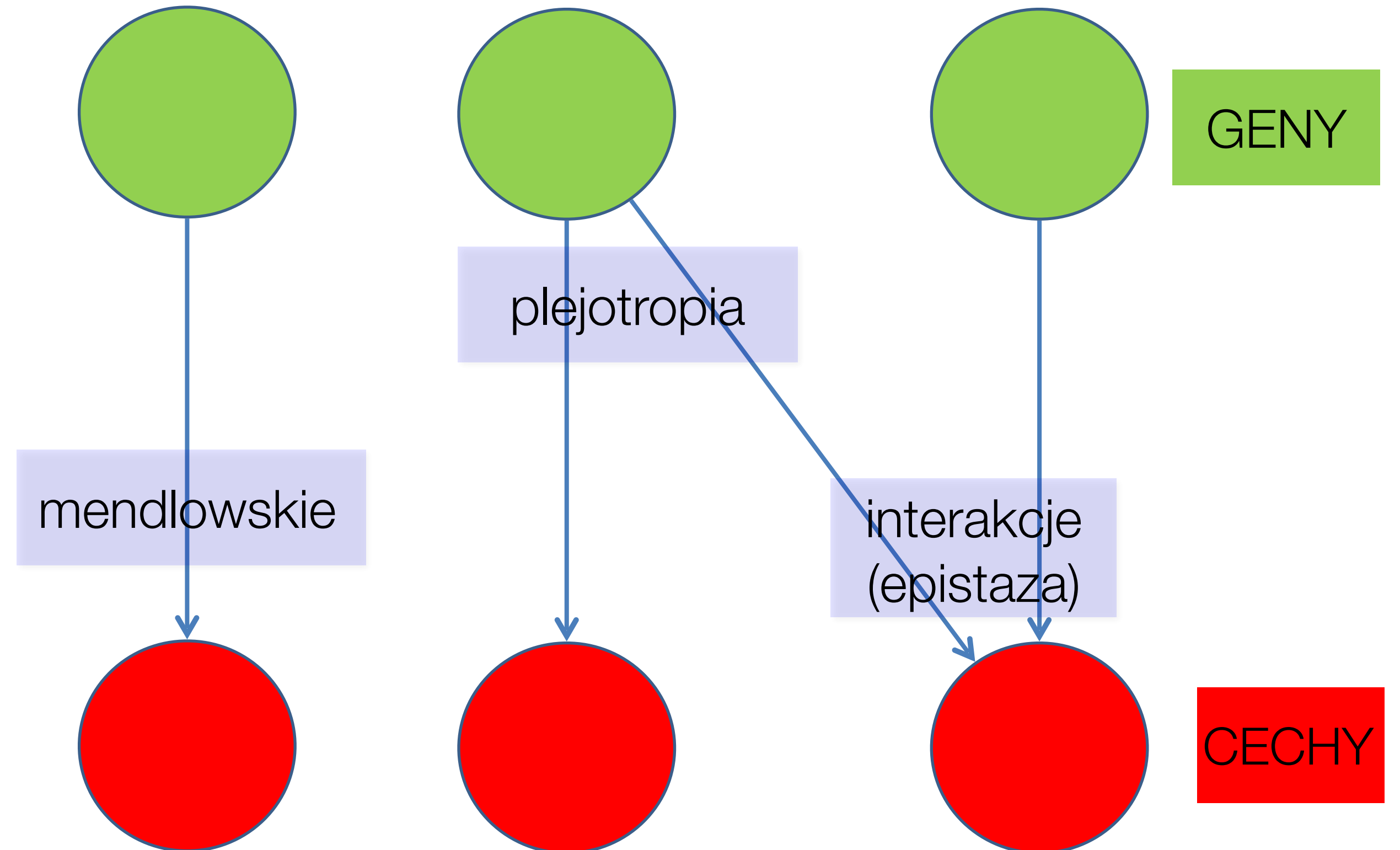
- Za konkretną cechę fenotypową odpowiadają allele pojedynczego genu lub niewielkiej liczby genów
 - np. barwa kwiatu groszku - allele pojedynczego genu
 - zasadniczo prawdziwe na poziomie molekularnym - geny i ich produkty (białka, RNA)
 - mutacja jednego genu wpływa na syntezę jednego białka (chyba, że nie)
 - ale jak często cecha fenotypowa zależy od aktywności pojedynczego białka (albo RNA)?

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

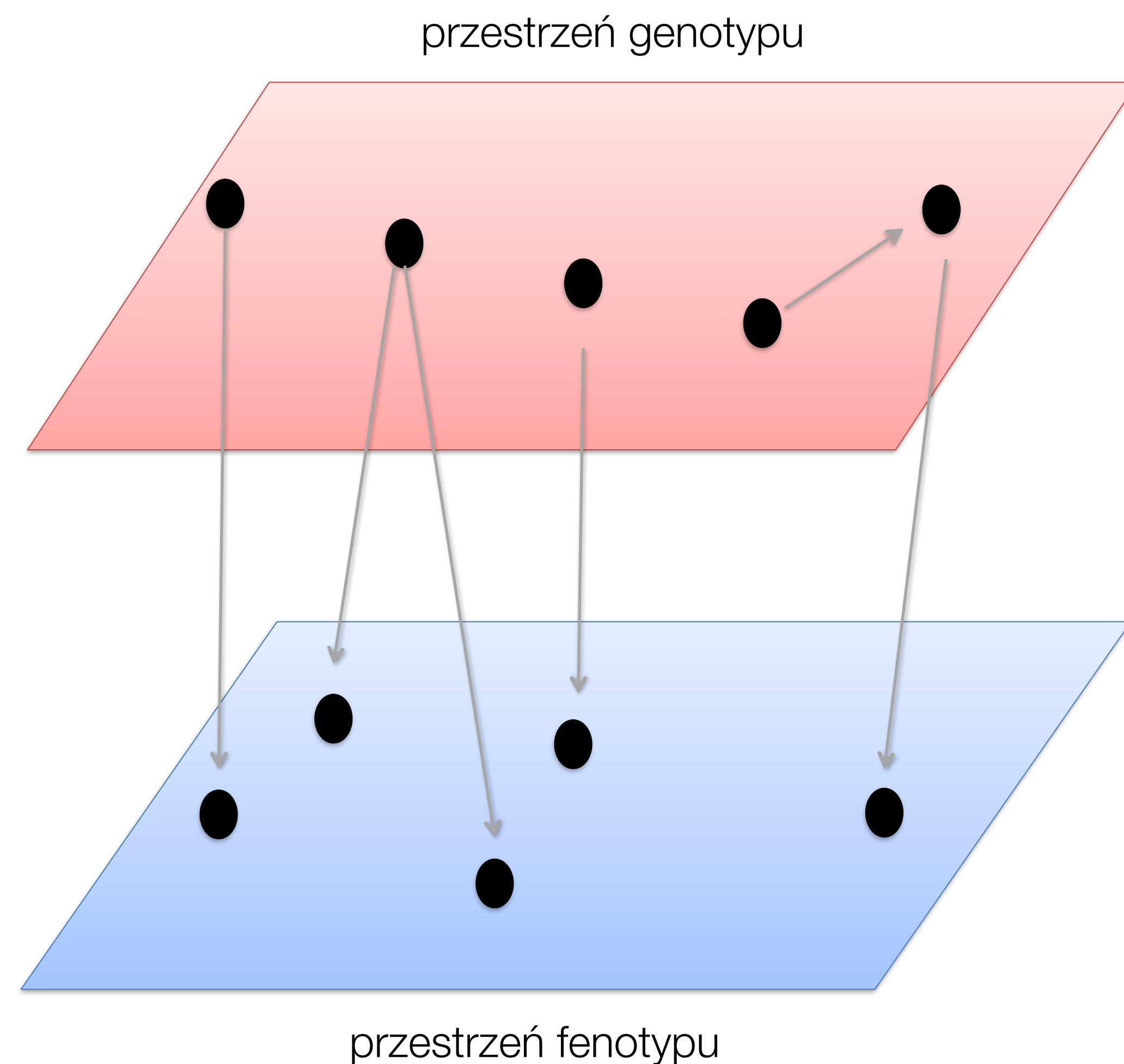
Plejotropia i interakcje genetyczne

- Plejotropia - jeden gen wpływa na wiele cech
- rzadsza u bakterii, częsta u złożonych eukariontów
- Interakcje genetyczne (epistaza *sensu lato*) - wiele genów wpływa na jedną cechę

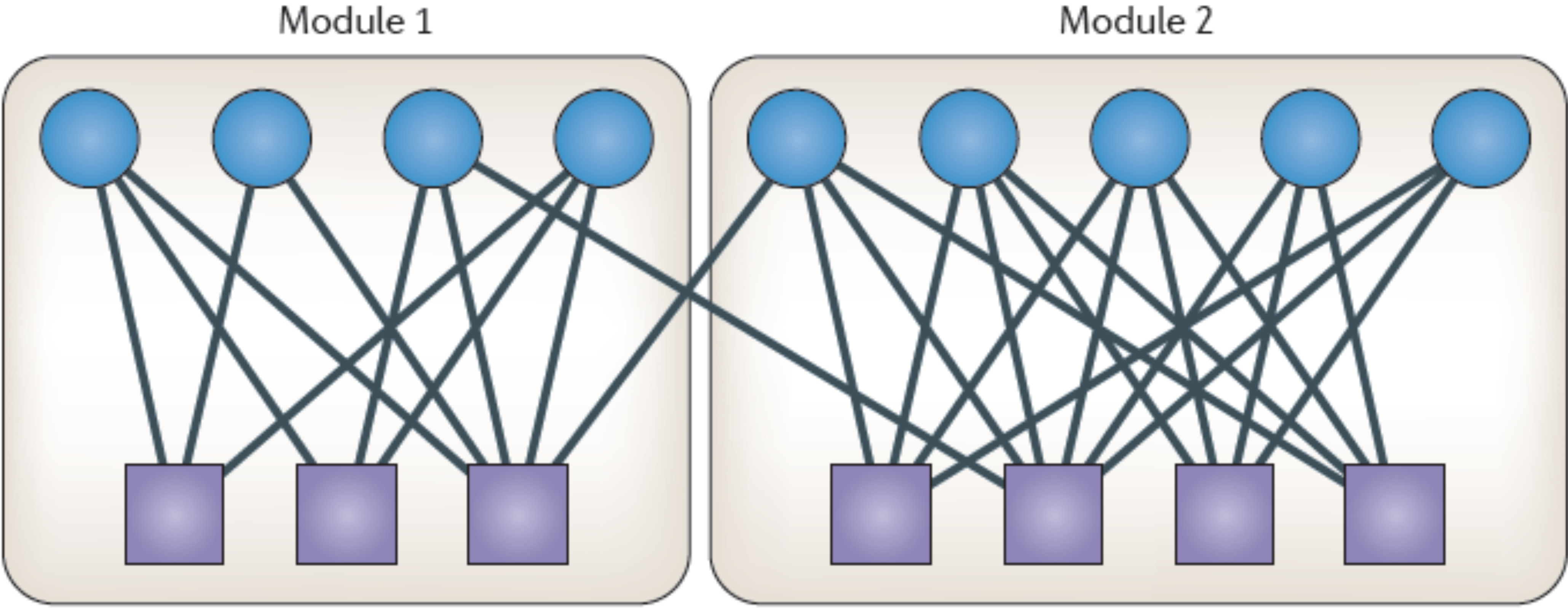


Mapa genotyp-fenotyp

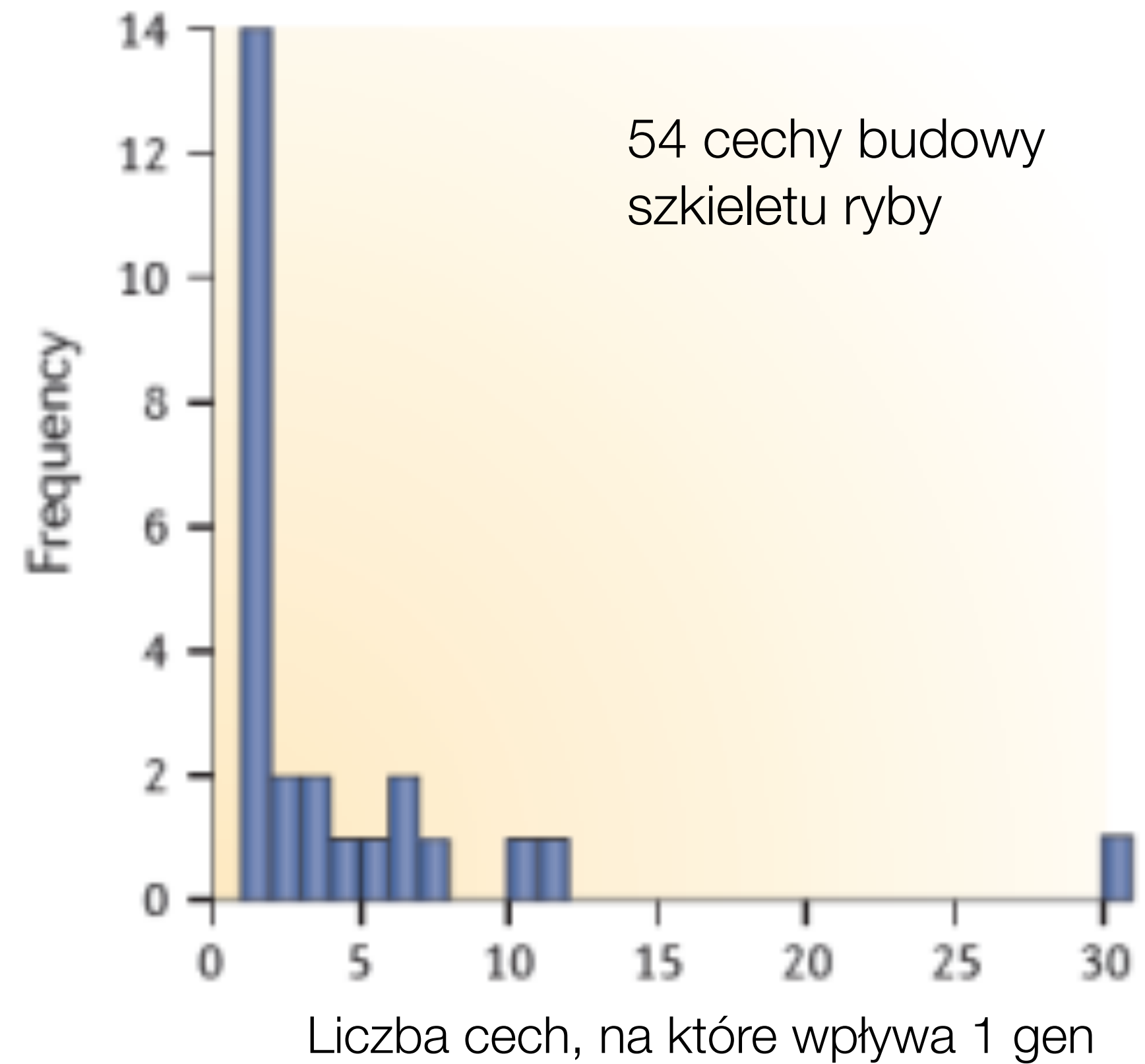
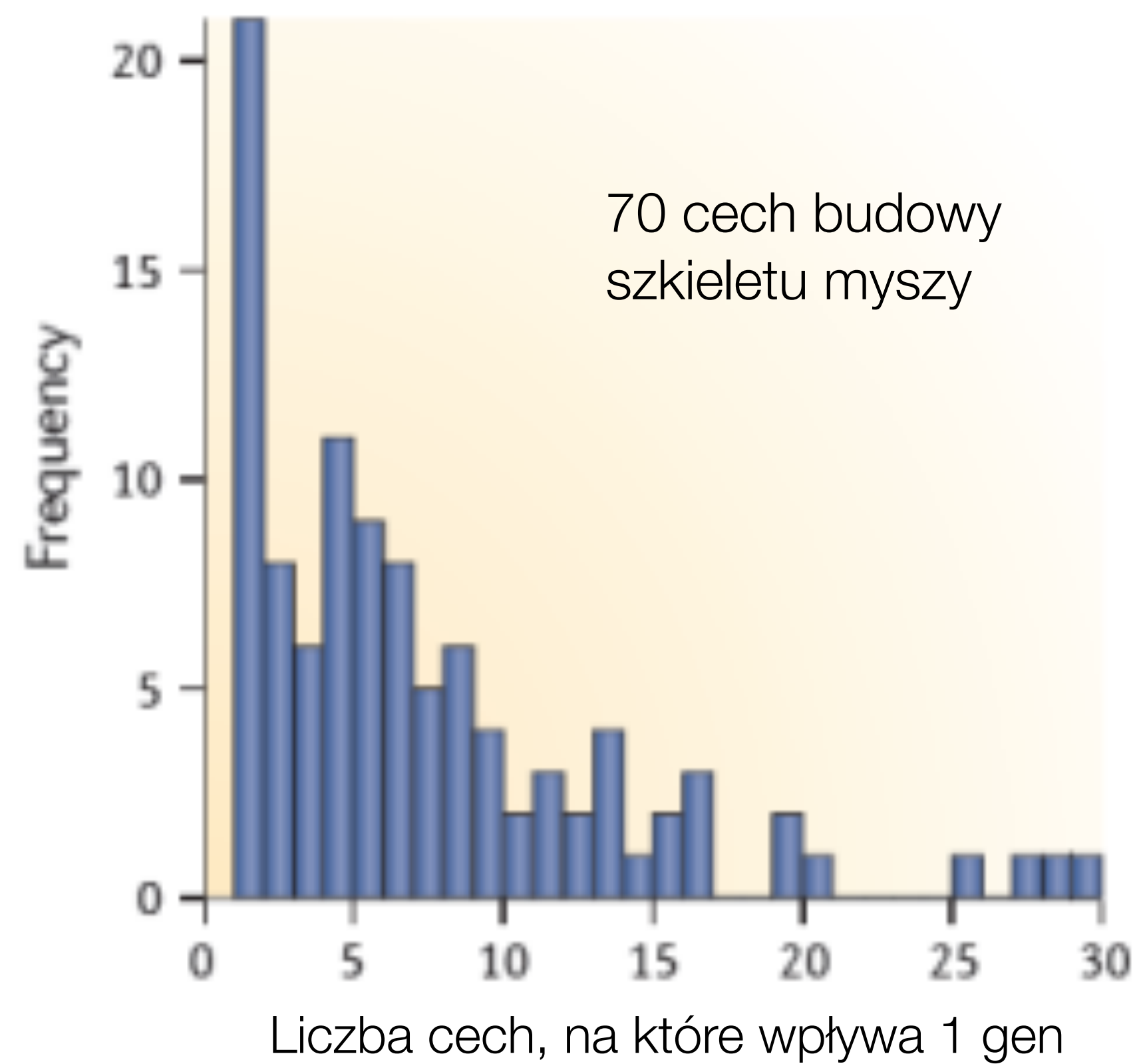
- Genom człowieka: około 20 tys. genów (kodujących białka), o wiele więcej różnych cech
- Plejotropia i interakcje genetyczne generują złożoność
- Koszt złożoności wg. Fishera - im bardziej złożone relacje genotyp-fenotyp, tym mniej prawdopodobne, że losowa mutacja będzie korzystna



Modularność plejotropii



Jak częsta jest plejotropia u kręgowców?



Metoda poznawcza genetyki - fenotyp mutantów

- 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 **zmiennność** cechy odpowiada zmiennność 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 zmiennność prawidłowa

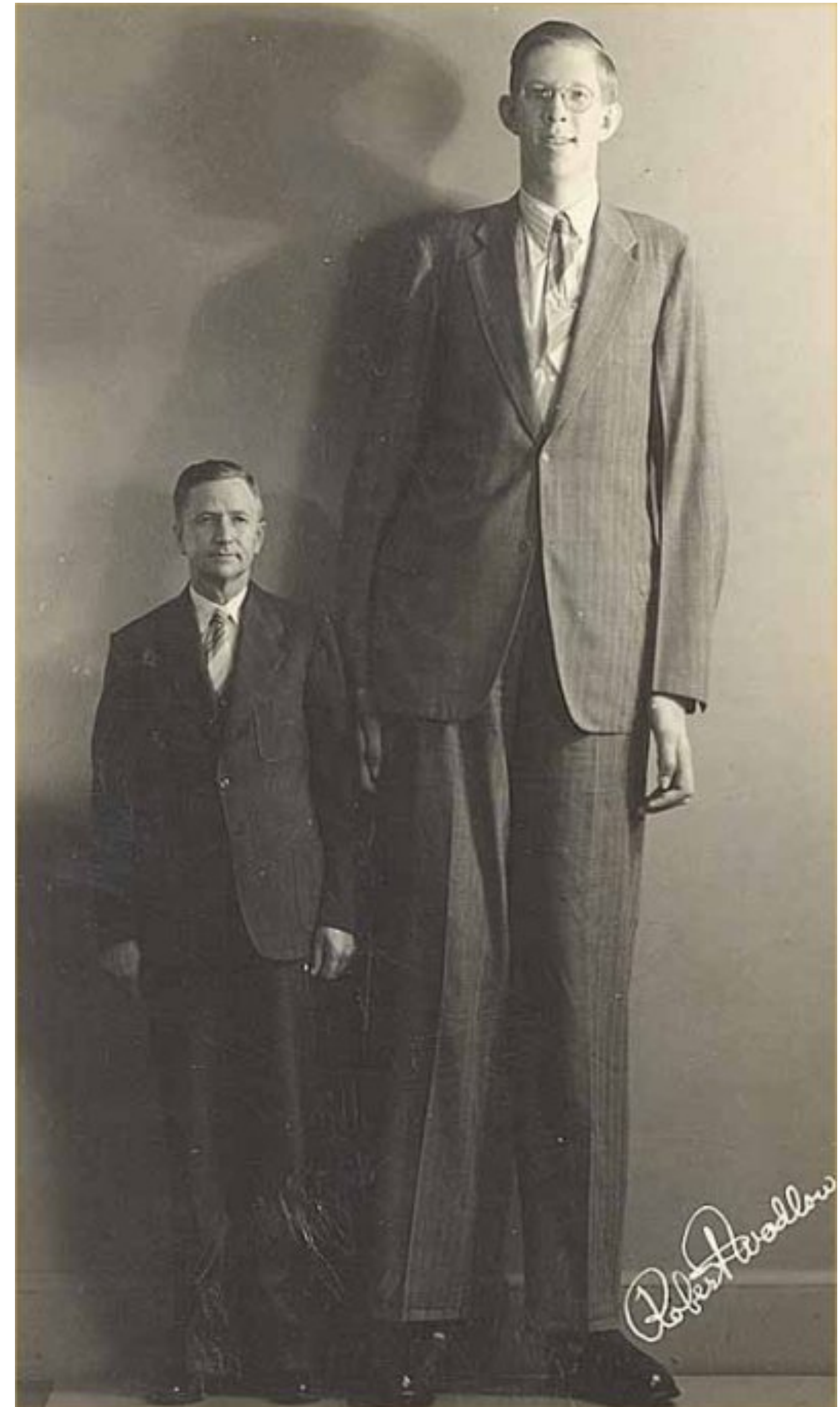
- Achondroplazja
- Mutacja pojedynczego genu *FGFR3* u człowieka
- cecha mendlowska, dominująca (letalna u homozygot)
- niski wzrost, nieproporcjonalnie krótkie kończyny



Defekty a zmiennność prawidłowa

- Czy gen *FGFR3* wystarczy do zrozumienia genetyki różnic wzrostu u ludzi?
- Nie - to nie jest cecha jednogenowa
- W odziedziczną zmiennność wzrostu zaangażowane jest 200, a nawet 1000 różnych genów

GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits), Lango et al. Nature. 2010 467(7317):832-8.



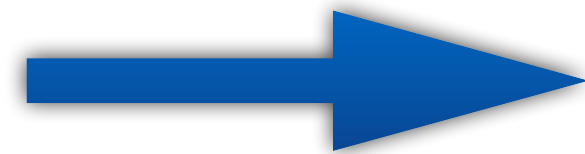
Defekty a zmienność prawidłowa

- 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

Biologia systemów - wyzwanie



Istota problemu

- Przejście od opisu genów (i ich produktów) do opisu działania całych systemów - genomów i komórek
- Zrozumienie dziedziczenia wieloczynnikowego wymaga stworzenia systemowego modelu współdziałania genów
- Przejście od opisu części do opisu całości
- **Emergencja** – cechy całego systemu nie są prostą ekstrapolacją cech jego elementów



Znamy części, teraz pora na poznanie całości

- Projekt interdyscyplinarny, wymaga połączenia biologii z teoriami matematyki i fizyki
 - próby, np. teoria sieci
- W nauce mamy jeszcze dużo do zrobienia
- Ale systemy złożone nie zawsze są przewidywalne



Dlaczego biologia jest trudna

- Organizmy żywe są bardzo złożone w porównaniu z obiektami badanymi np. przez chemię czy fizykę
- Ze zrozumienia elementów nie wynika zrozumienie całości - problem emergencji
- Nie ma jeszcze aparatu teoretycznego do opisu tak złożonych systemów
- Dane zbierane przez biologię są bardzo heterogenne i obejmują bardzo dużo różnych zmiennych

Dlaczego biologia jest trudna

- Problem “dużego p i małego n ”
- Obserwacje współczesnej biologii (genomika): dużo zmiennych w stosunku do liczby próbek
- Np. analizy genomiki człowieka: miliony miejsc zmiennych w genomie, najwyżej tysiące próbek
- Wymaga odpowiednich metod statystycznych

Dlaczego biologia jest łatwa

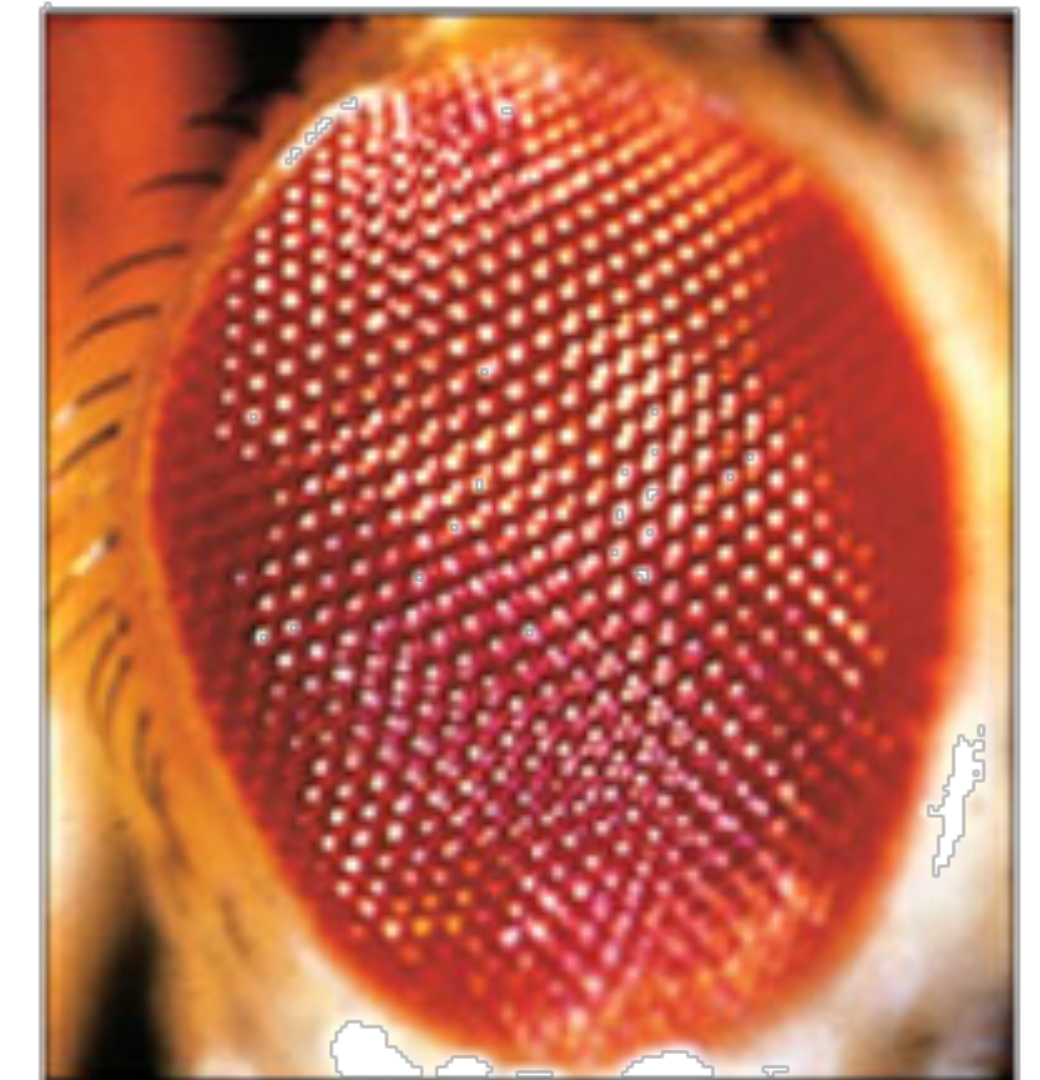
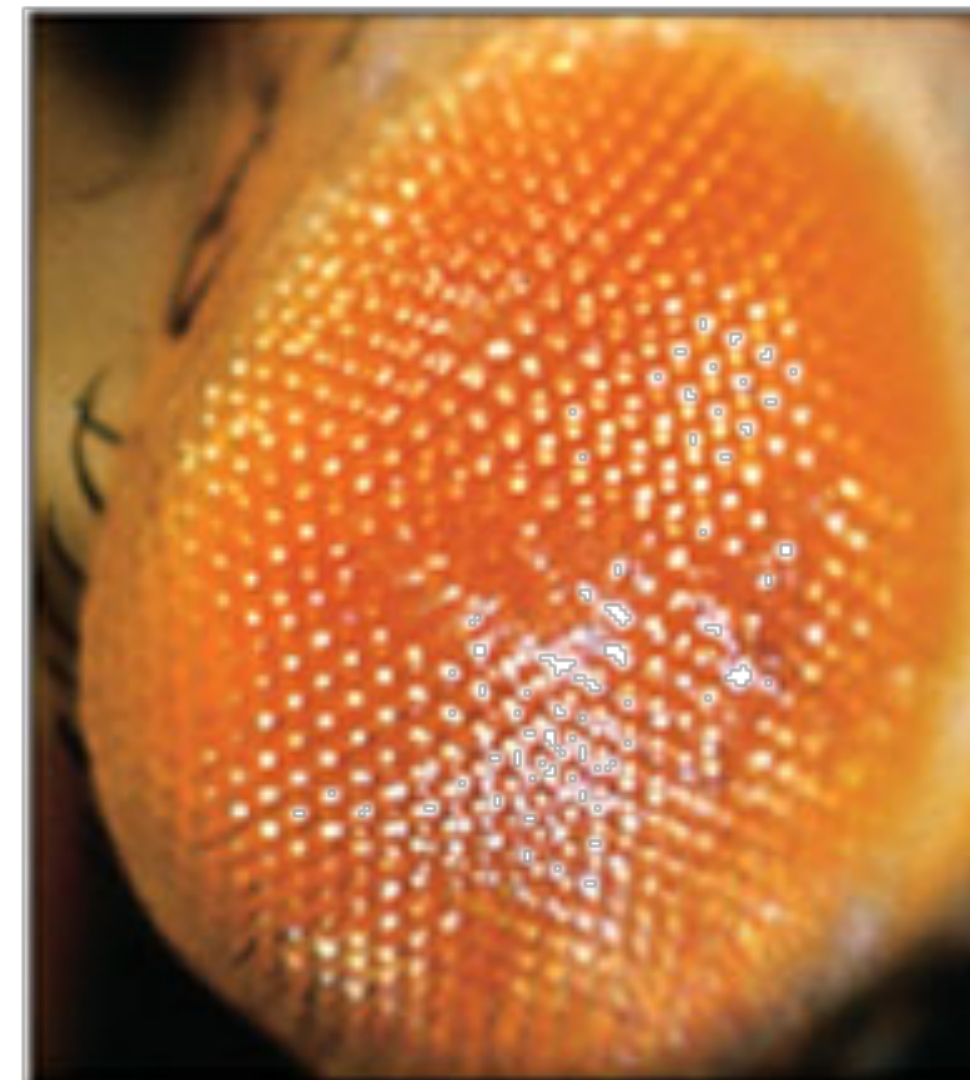
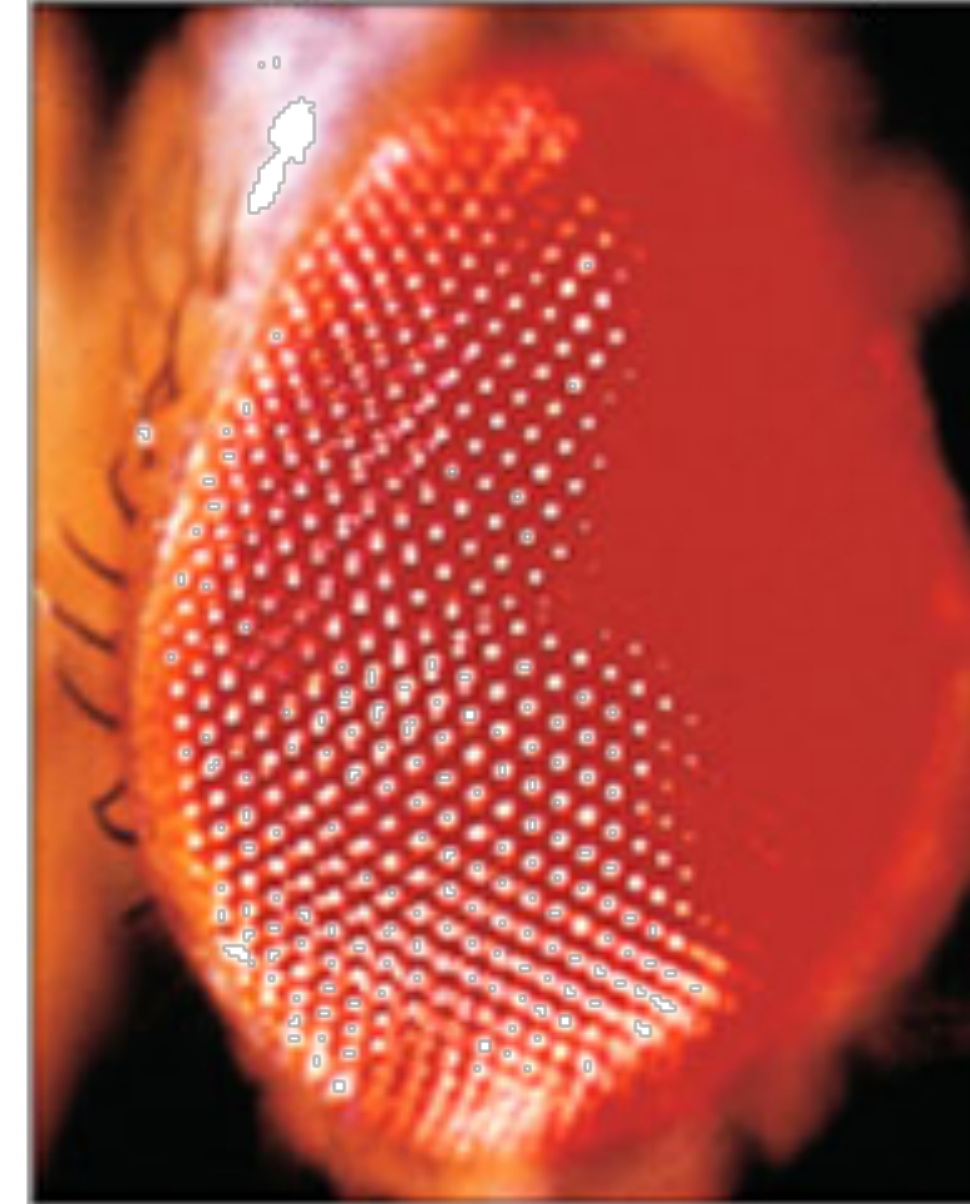
- Nie wymaga postulowania nieobserwowalnych obiektów o właściwościach sprzecznych z intuicją
- W odróżnieniu od fizyki (mechanika kwantowa, opis czasoprzestrzeni w OTW)
 - wiele zastrzeżeń formułowanych w filozofii nauki wobec fundamentalnych pojęć istnienia, rzeczywistości, itp. nie odnosi się do biologii - istnienie komórek i organizmów nie przedstawia takich problemów, jak istnienie cząstek elementarnych

Klasyczne metody genetyki

Komplementacja

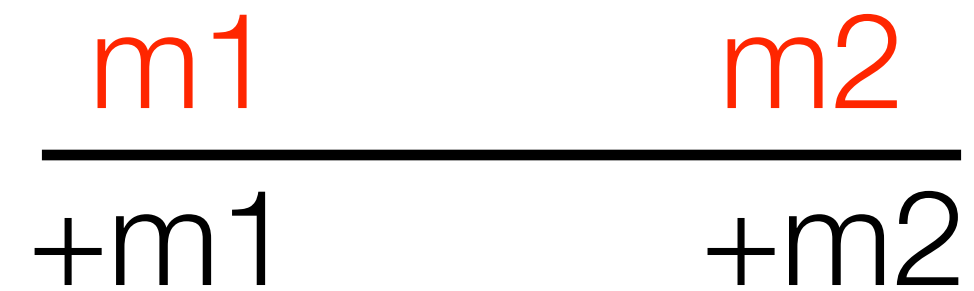
- Wiele mutacji dających taki sam, lub podobny fenotyp
- Czy są to mutacje w tym samym genie, czy w różnych
- Ile genów związanych jest z daną funkcją?

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



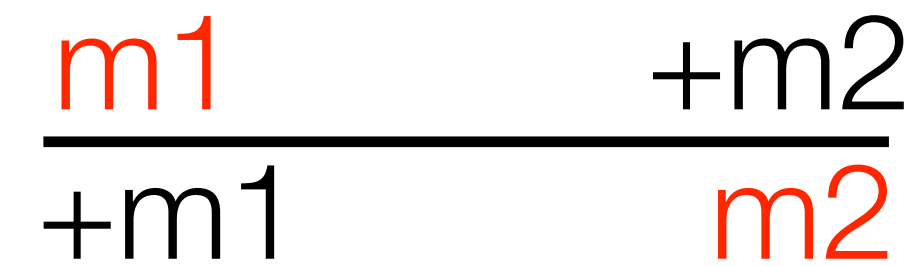
Podwójne heterozygoty cis i trans

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



Układ *cis*

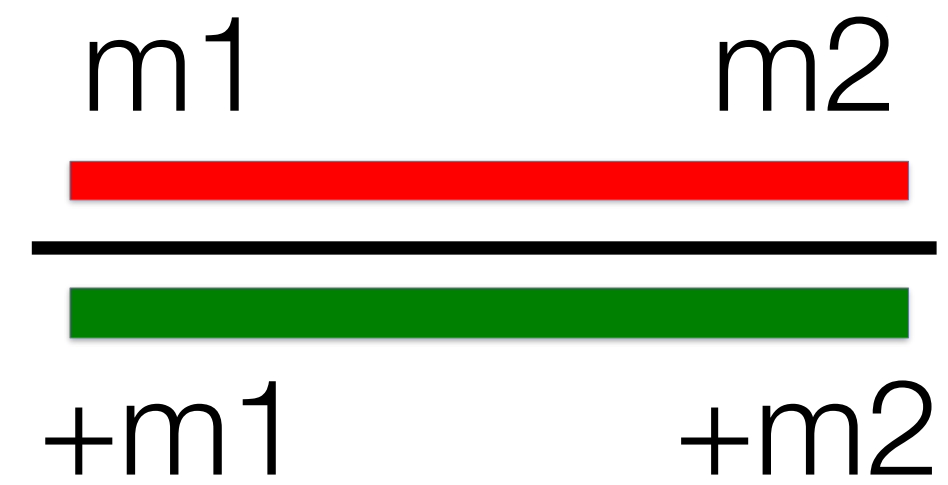
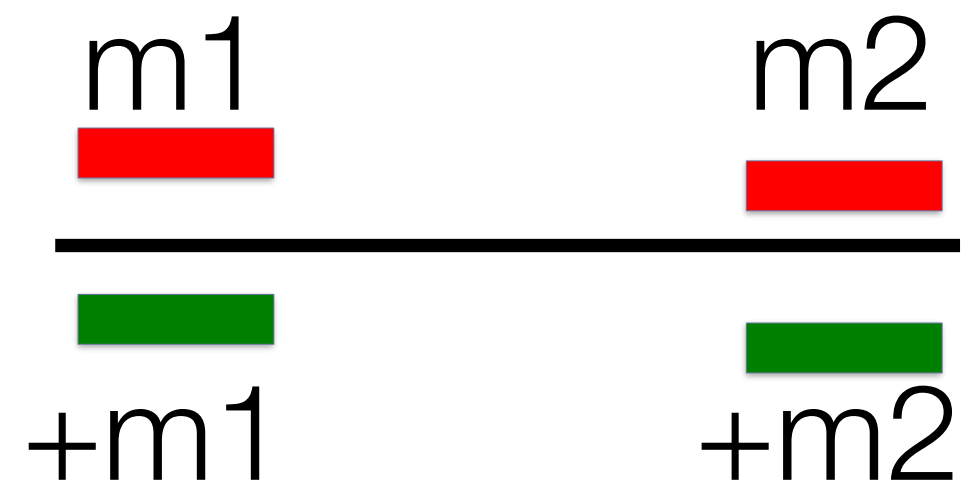
Otrzymywanie:
m1,m2 x wt (czyste linie)



Układ *trans*

Otrzymywanie:
m1 x m2 (czyste linie)

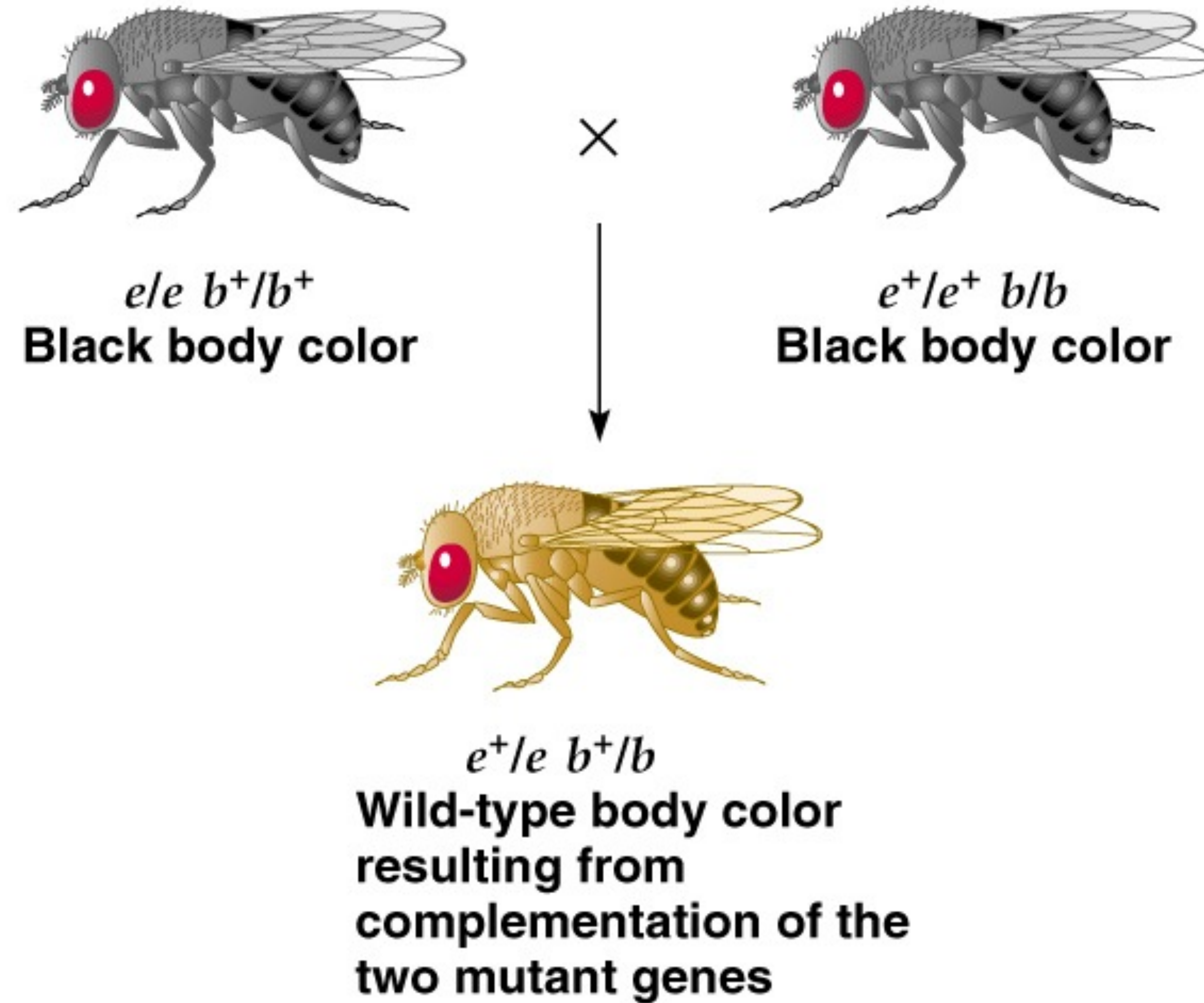
Komplementacja



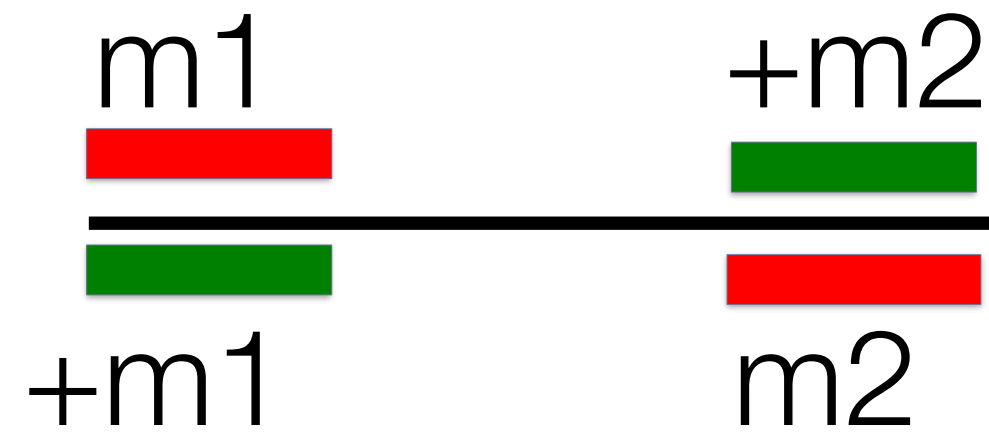
W układzie *cis* fenotyp zawsze dziki, niezależnie od tego, czy m1 i m2 są w tym samym genie, czy w różnych.

Warunek m1 i m2 recesywne.

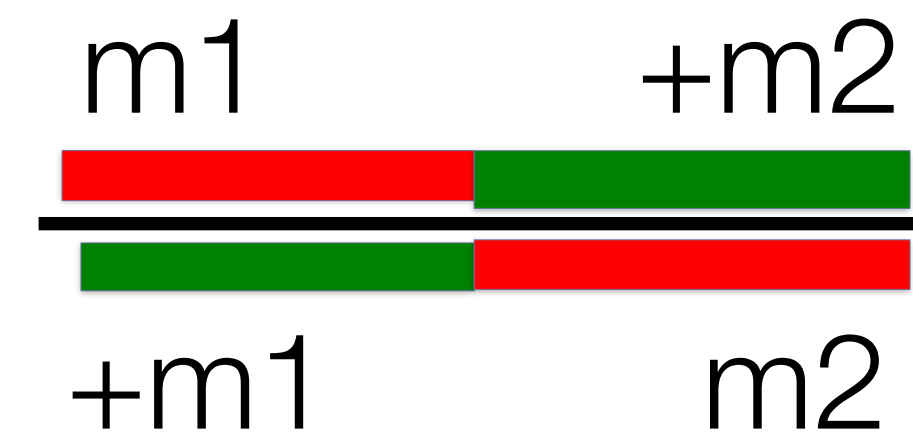
Komplementacja



Komplementacja



Jest funkcjonalny allel
jednego i drugiego genu



Oba allele
niefunkcjonalne

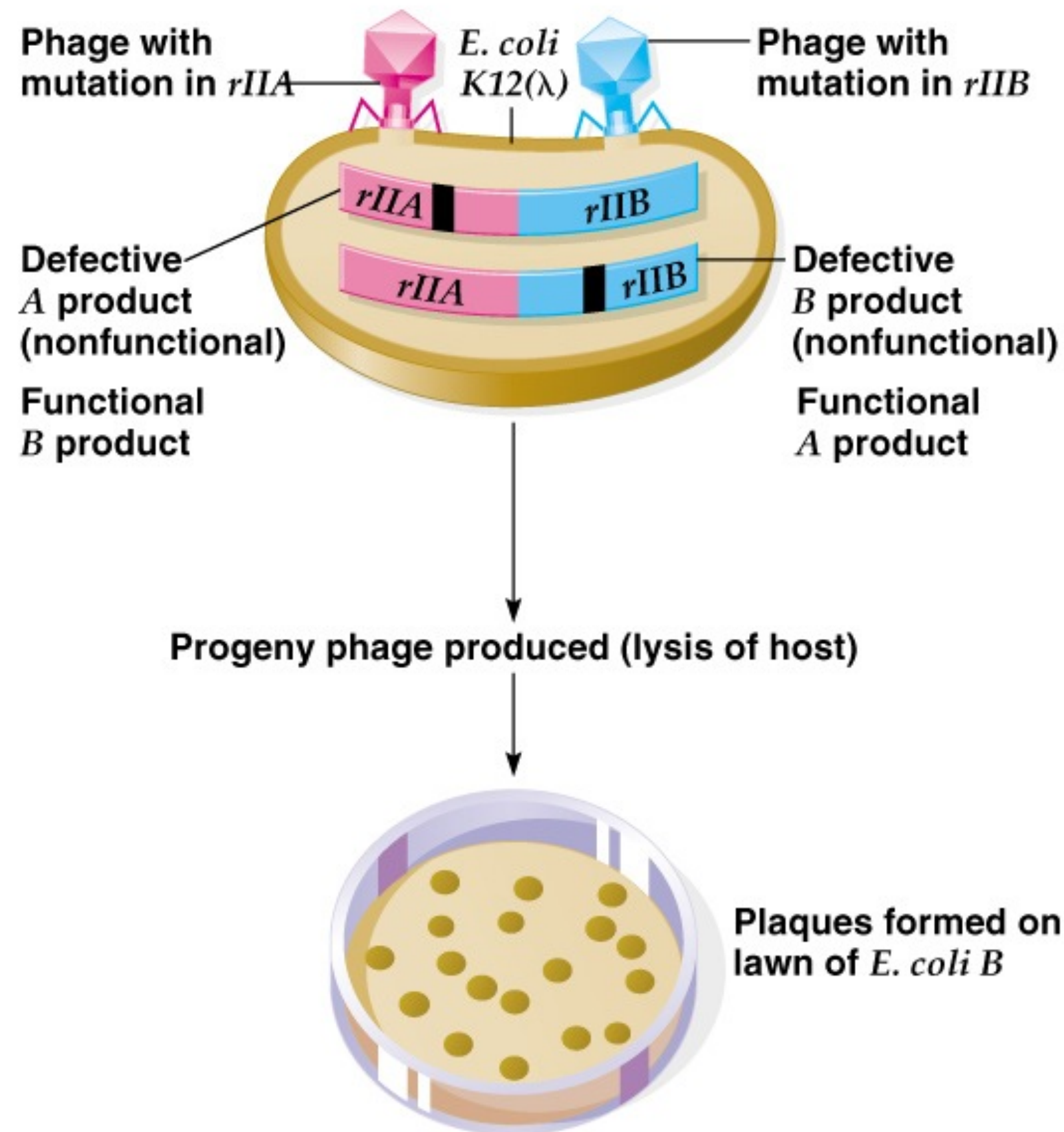
W układzie *trans* test daje odpowiedź

Warunek m1 i m2 recesywne.

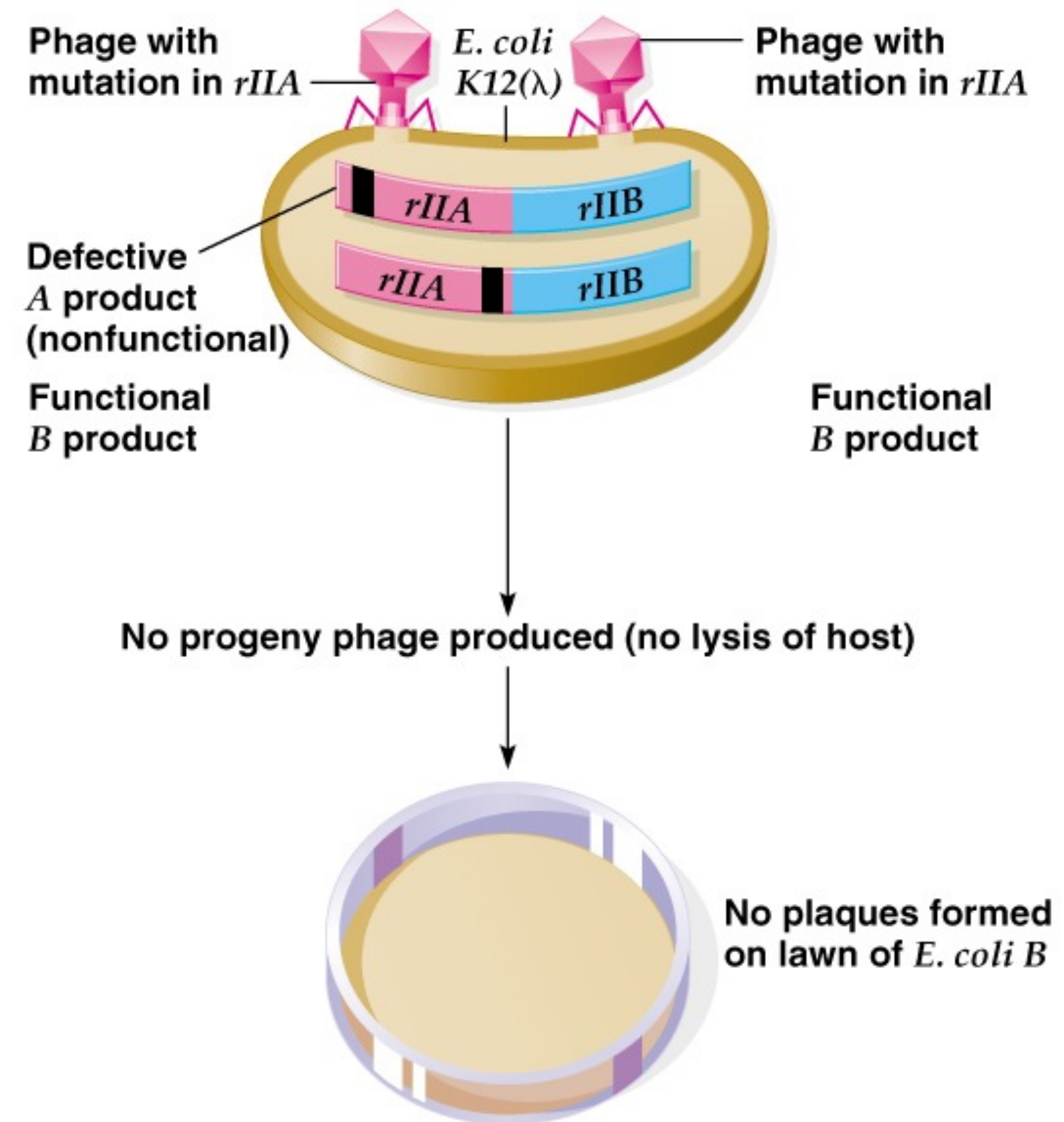
Cistron

Mutacje w obrębie tego samego cistronu nie komplementują

a) Complementation



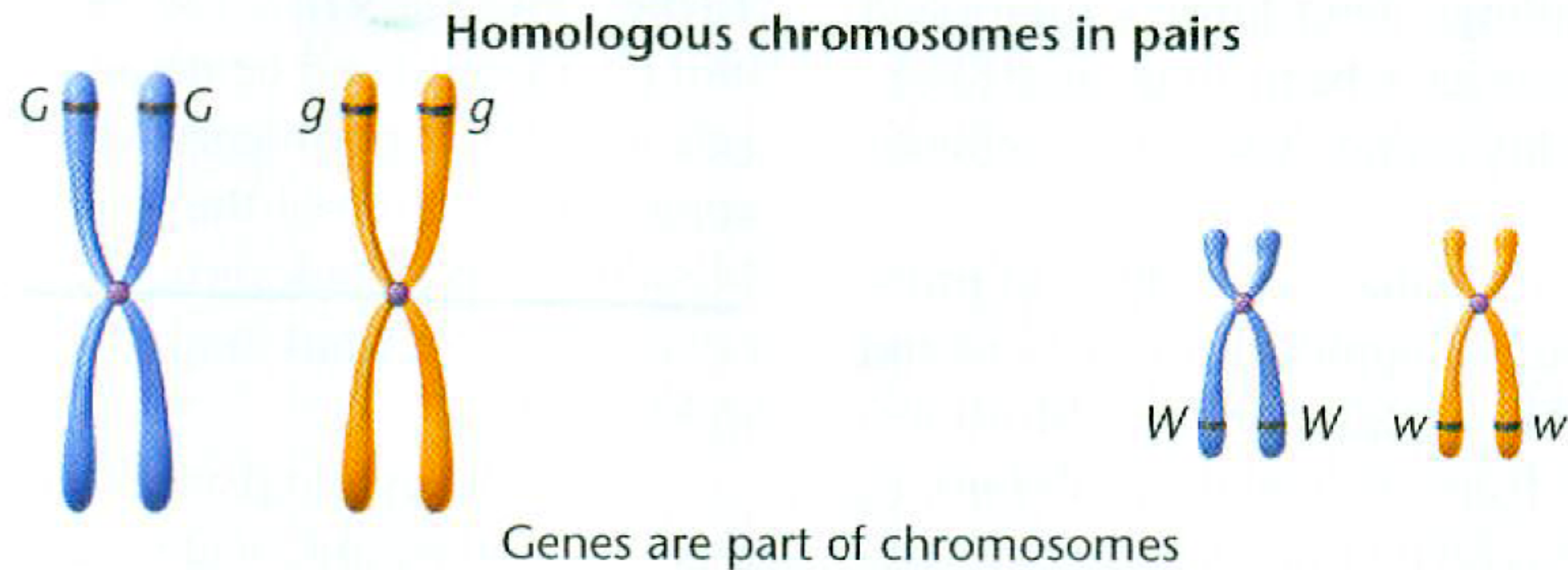
b) No complementation



Geny i chromosomy

Dwa allele genu – dwa chromosomy homologiczne u organizmów diploidalnych

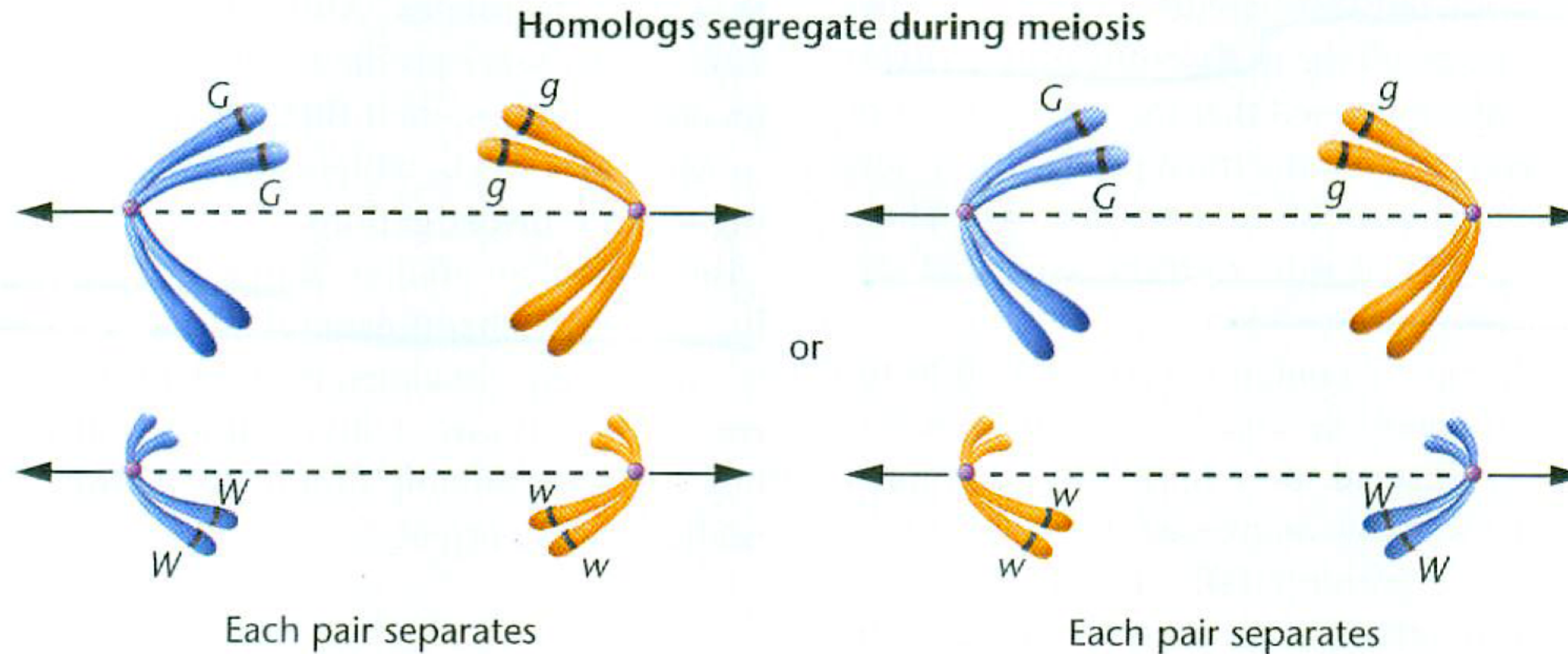
(a) Unit factors in pairs (first meiotic prophase)



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)

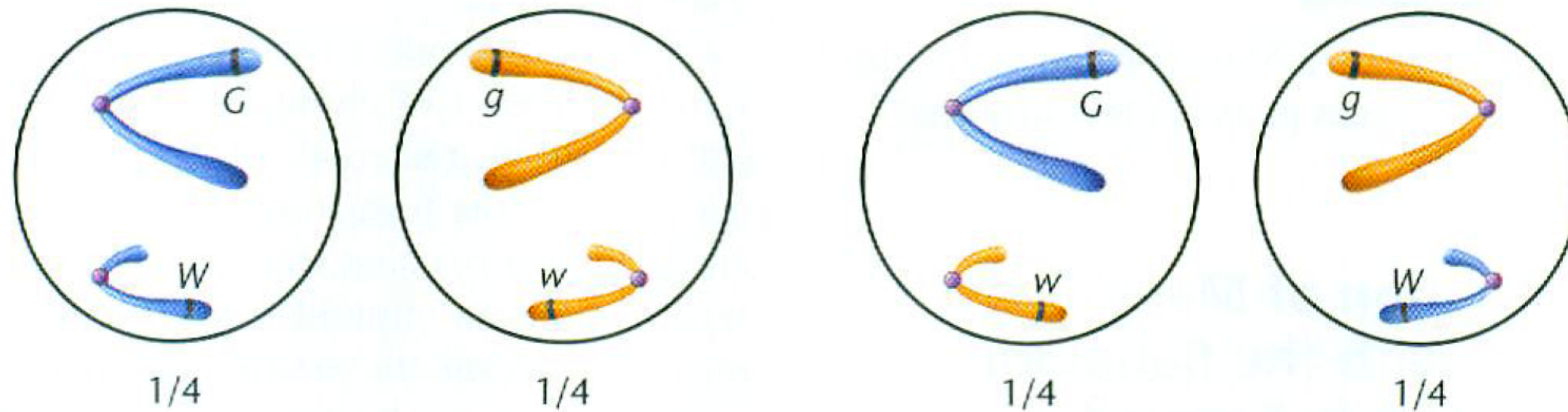


Geny i chromosomy

Niezależne dziedziczenie alleli różnych genów – niezależna segregacja różnych chromosomów

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

Nonhomologous chromosomes assort independently



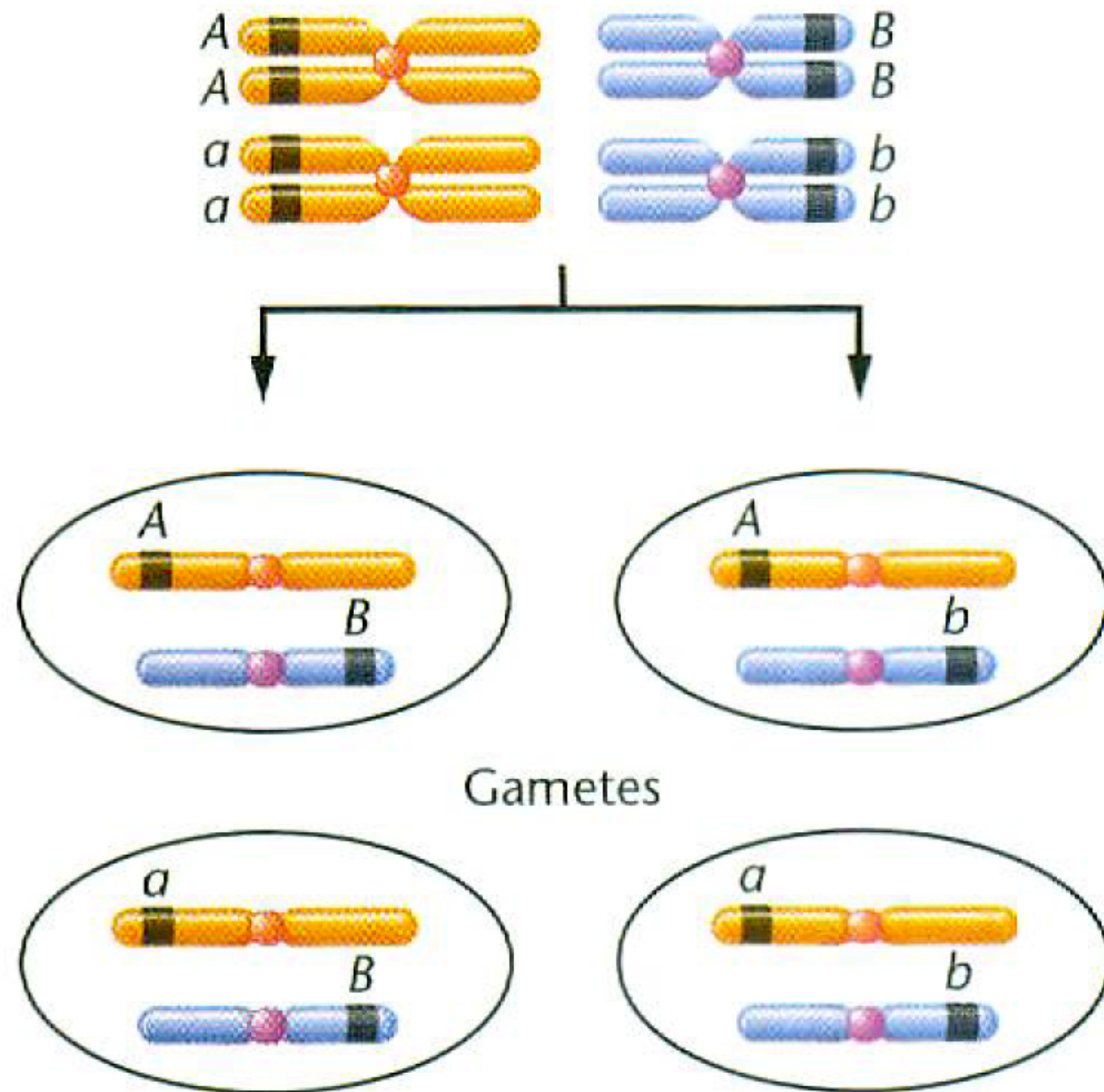
All possible gametic combinations are formed with equal probability

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

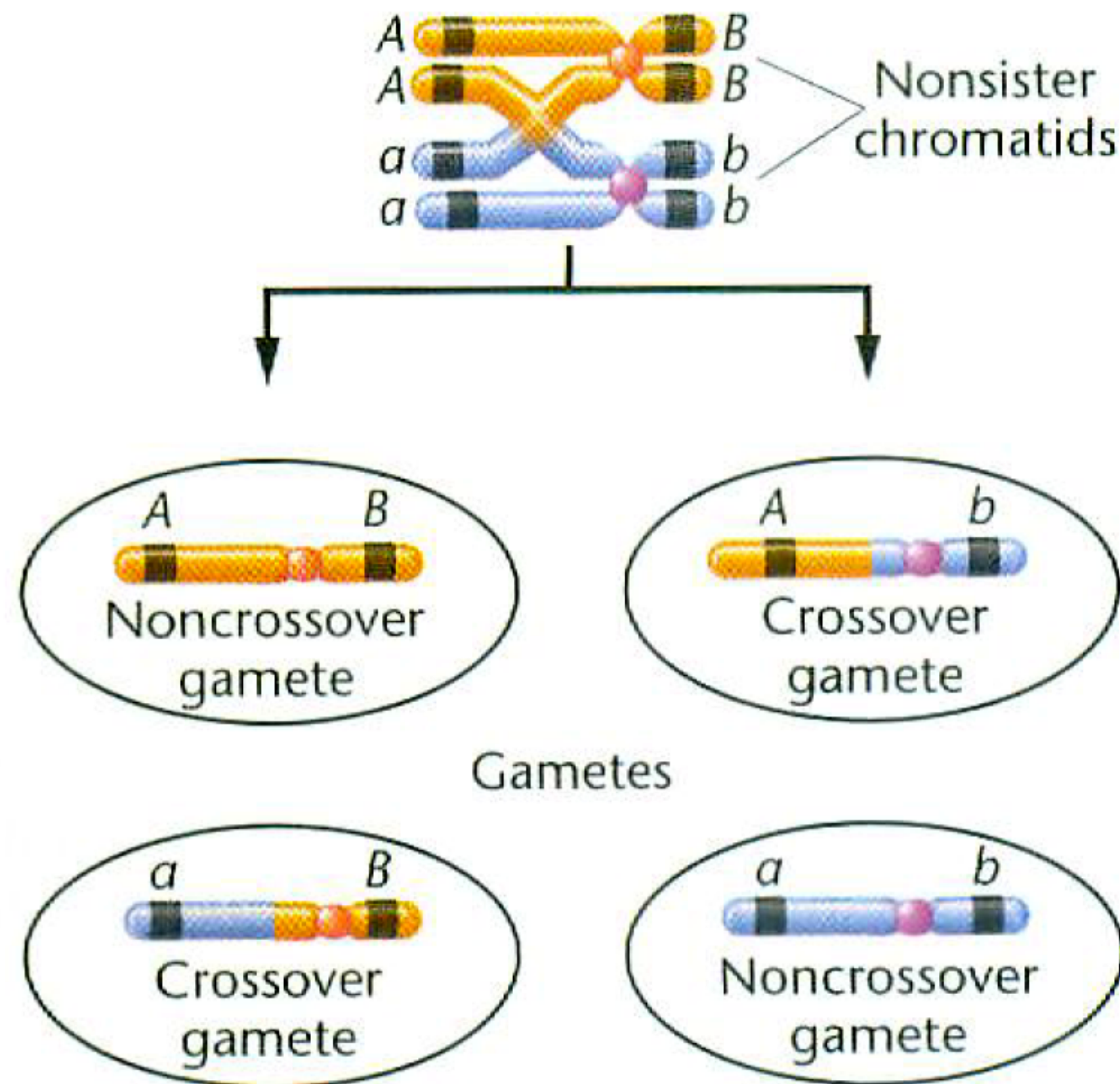
Geny leżące na różnych chromosomach spełniają II prawo Mendla



Dla 2 genów:
4 równoliczne klasy gamet

Sprzężenie

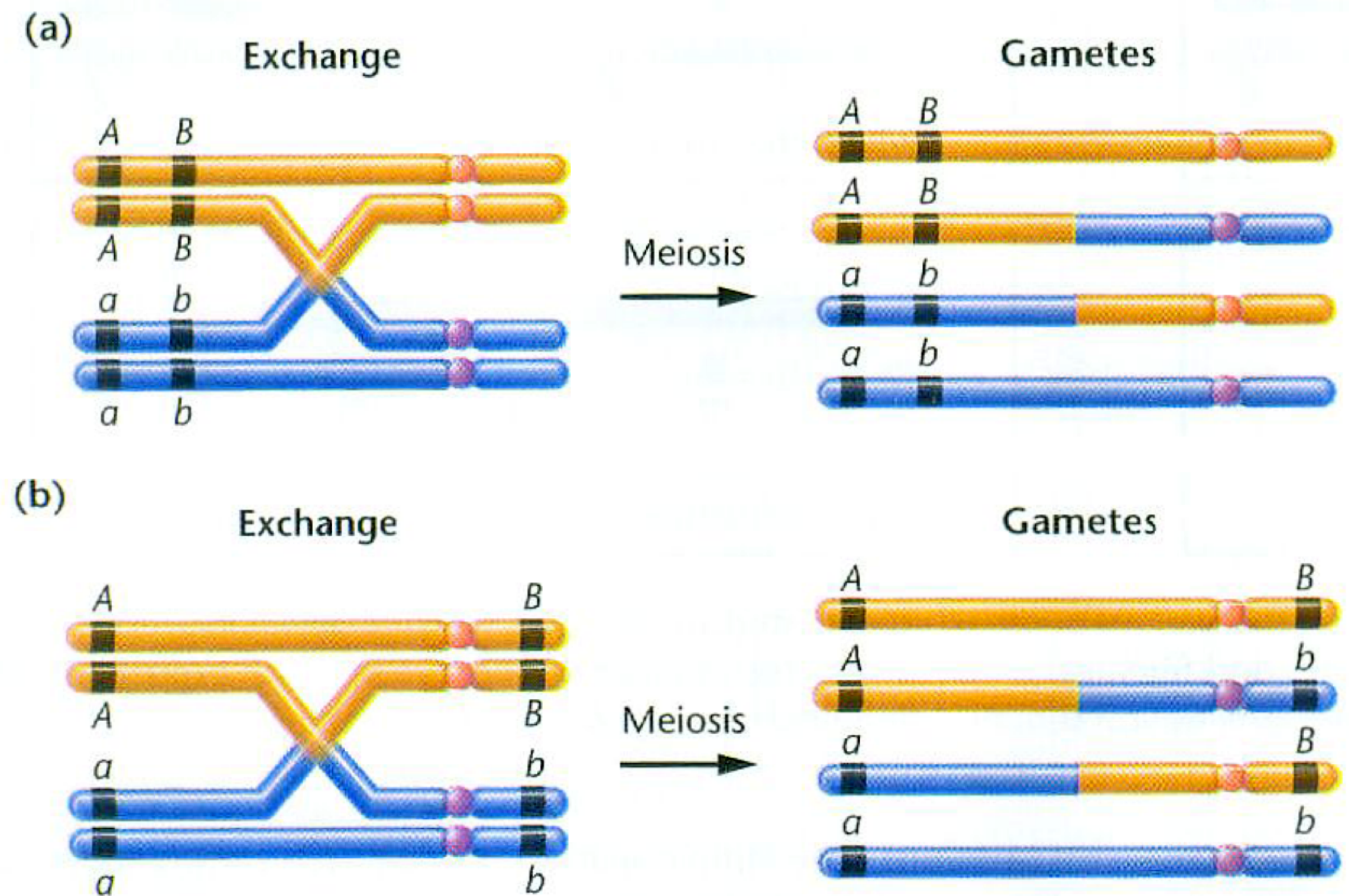
Crossing-over (rekombinacja chromatyd niesiostrzanych)



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
- U *Drosophila* najlepiej mapować za pomocą heterozygotycznej samicy i samca recesywnego
- U człowieka (i wielu innych organizmów) bezpośrednio mapowanie nie jest możliwe. Rozwiązanie: analiza wiarygodności.

Prawdopodobieństwo i wiarygodność

- Różne podejścia ilościowe do analizy eksperymentów i obserwacji
- Metoda największej wiarygodności (*maximum likelihood*)
 - dobieramy taki model i parametry, które dają zaobserwowane zjawisko z największym prawdopodobieństwem
 - czy zaobserwowane wyniki powstałyby z większym prawdopodobieństwem przy założeniach hipotezy zerowej, czy hipotezy roboczej?
 - w przypadku mapowania: czy hipoteza o sprzężeniu ma większą wiarygodność, niż hipoteza o niezależnej segregacji? Jaka wartość odległości maksymalizuje wiarygodność?