

# Podstawy genetyki II

---

Podstawowe pojęcia, zarys historii, genetyka mendlowska

# 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
  - 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)



# Pytania 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.

# Choroby dziedziczne

---

- Znane od tysiącleci
  - 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 dziedziczności

# 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 seltsams an ihme hat, man dasselbig sobald es von der Mutter kombt, soll am ersten auf die bloß Erden vnder ein Bandt legen. Puerperium Marianum, Unser Lieben Frawen Kindelbeth, durch Christ. Marianum. Costanz 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 Ausseßling 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.

# Pierwsze próby opisanie dziedziczenia

---

- Zjawisko dziedziczenia zauważyli i próbowali wyjaśnić 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 męczyzna przekazuje cechy potomstwu
- Dziedziczenie cech nabytych - rozwinięte mięśnie zapaśnika wytworzą wiele “nasion” mięśni w nasieniu



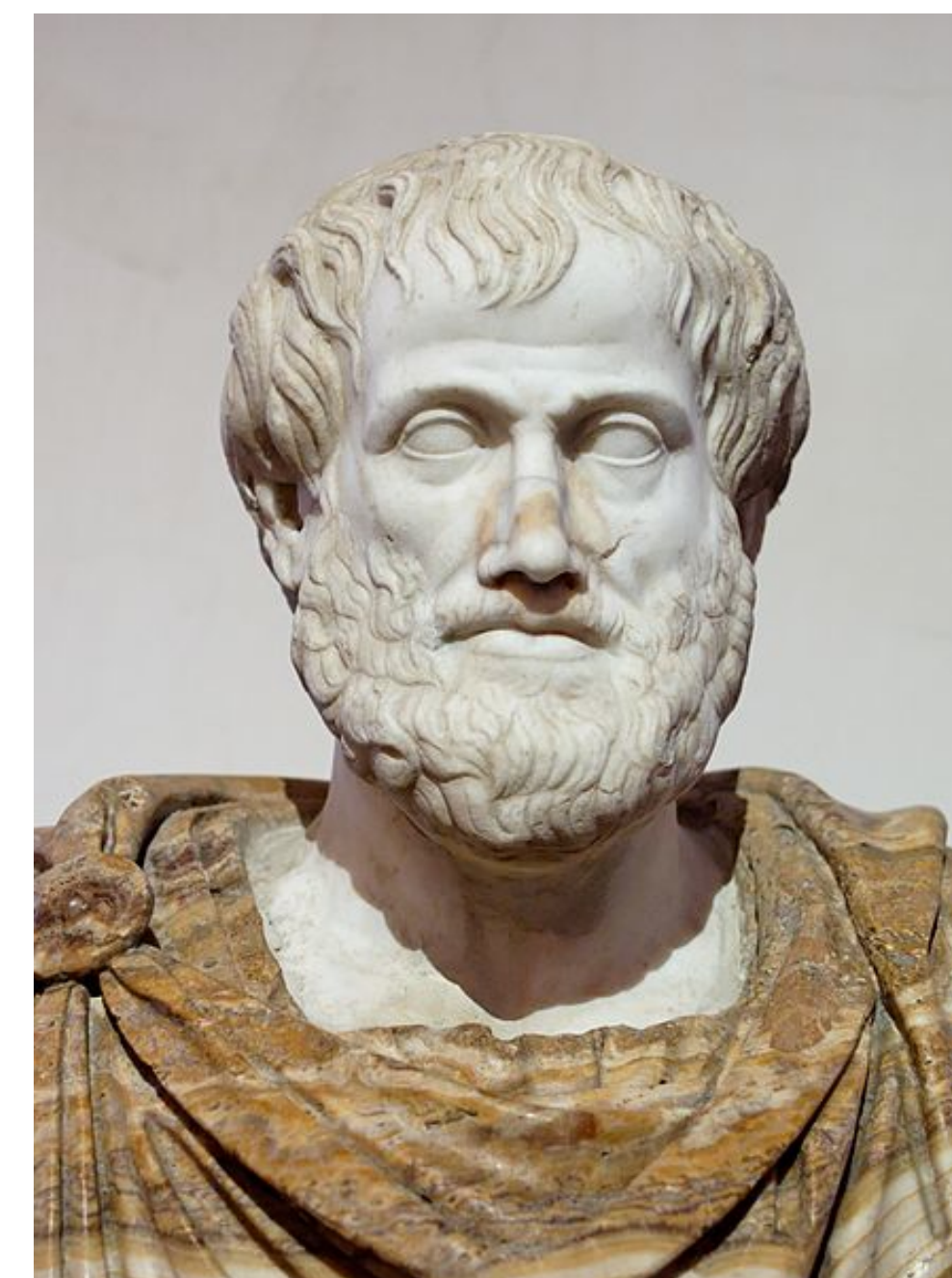
~460 p.n.e - 370 p.n.e



# Arystoteles

---

- Zauważył, że:
  - osoba bez np. ręki może mieć dzieci z kompletem kończyn
  - niektóre cechy dziedziczne (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

# 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..."*

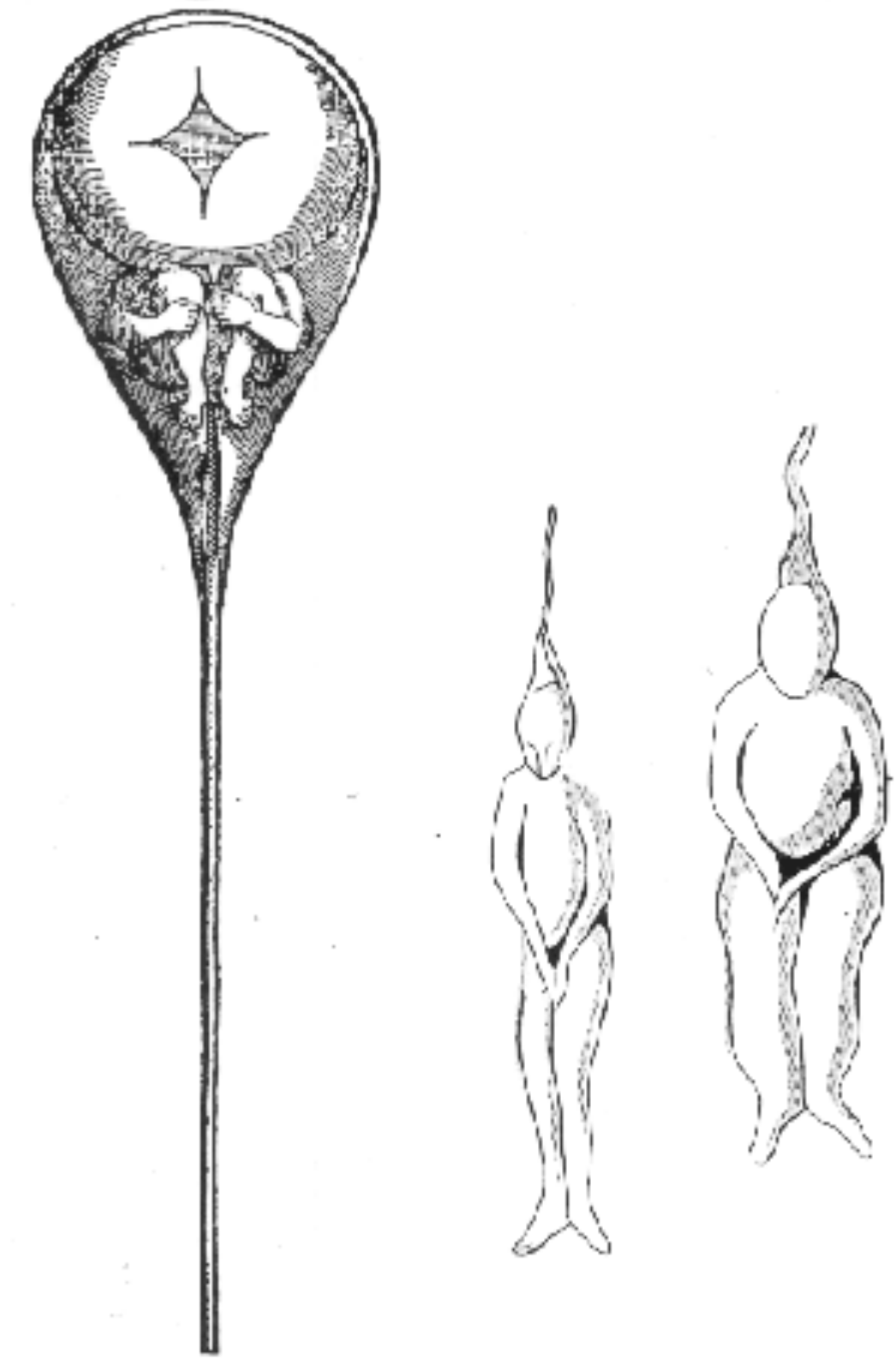


Juda HaLevi (יהודה הלוי)  
1075-1141

# 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

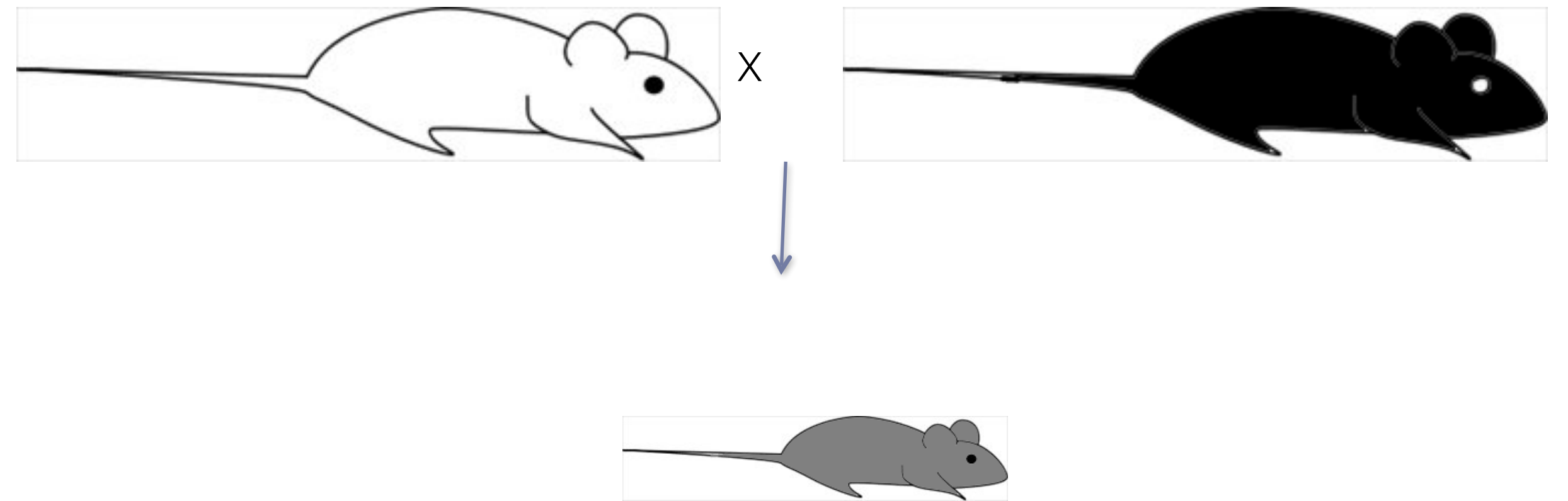
---

- 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

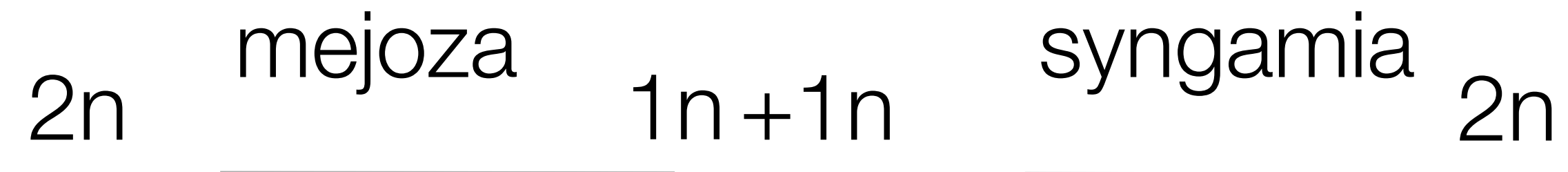


Gregor Mendel  
(1822-1884)

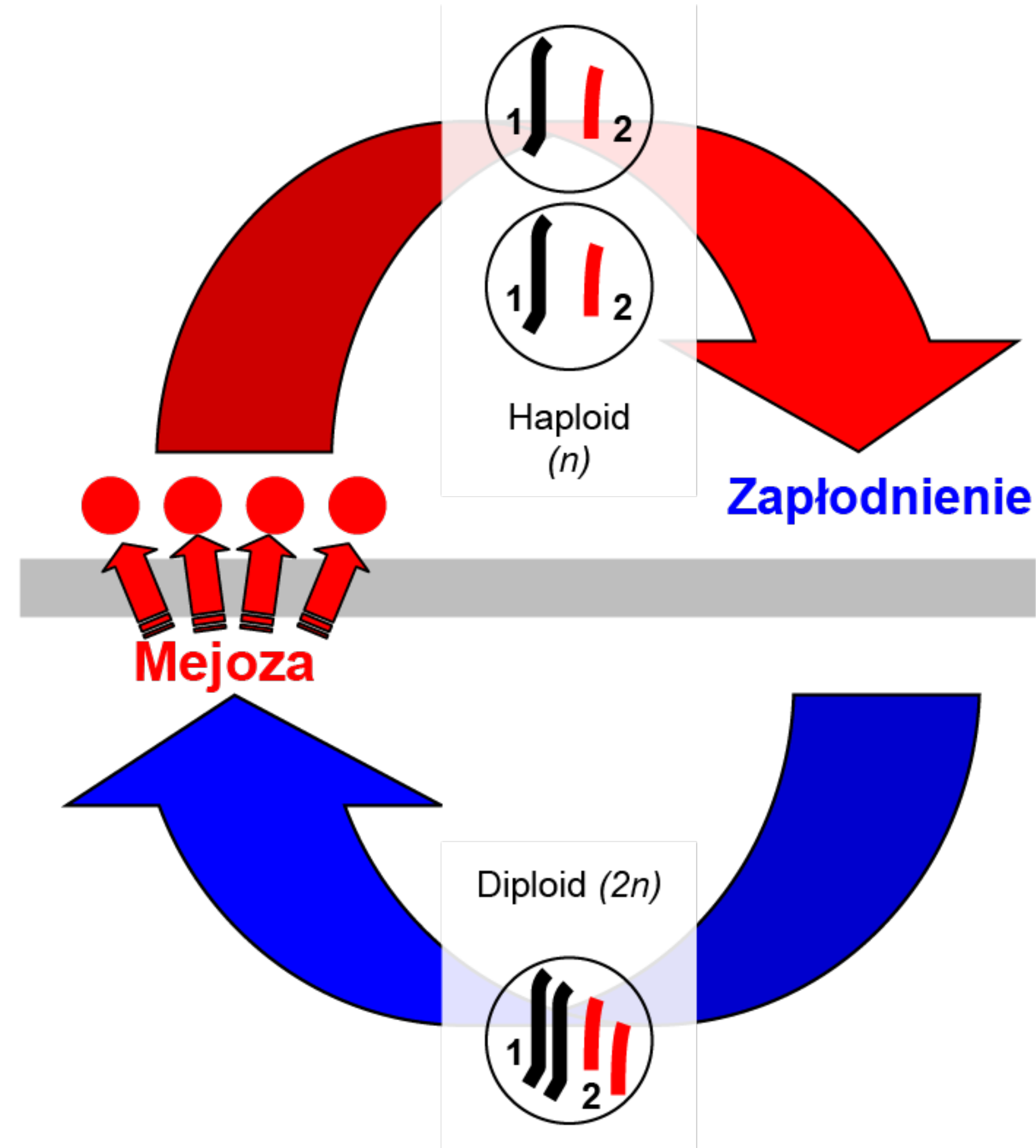
# Płeć u Eukaryota

---

- Cykliczna wymiana materiału genetycznego obejmująca cały genom (n pojedynczy zestaw chromosomów)



- Wymiana faz diploidalnych i haploidalnych
- U wszystkich Eukaryota wygląda podobnie
  - Najprawdopodobniej proces taki istniał już u ostatniego wspólnego przodka Eukaryota



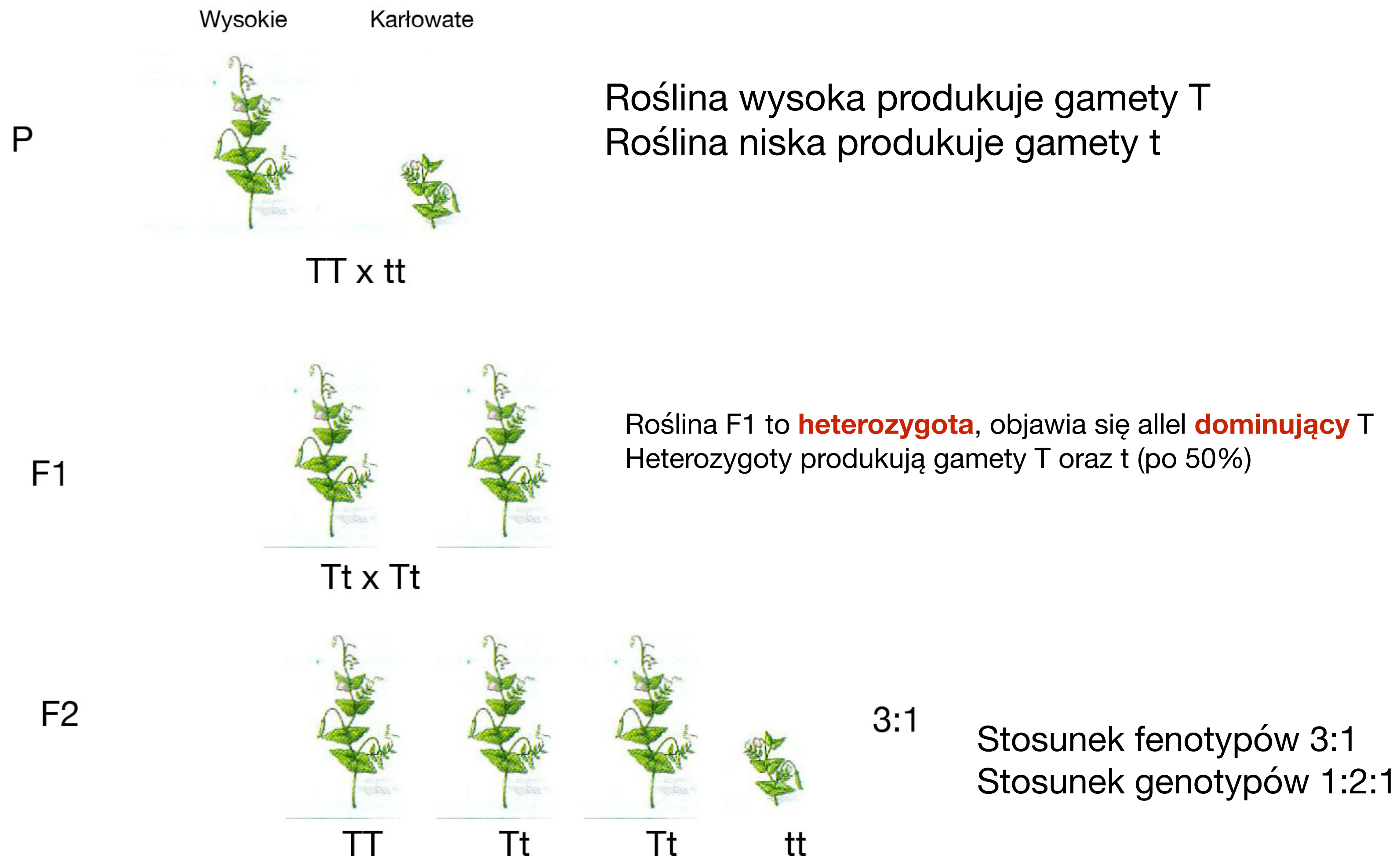


# I prawo Mendla

---

- **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 (mitochondria, chloroplasty)

# Mendelowska krzyżówka jednogenowa



# 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

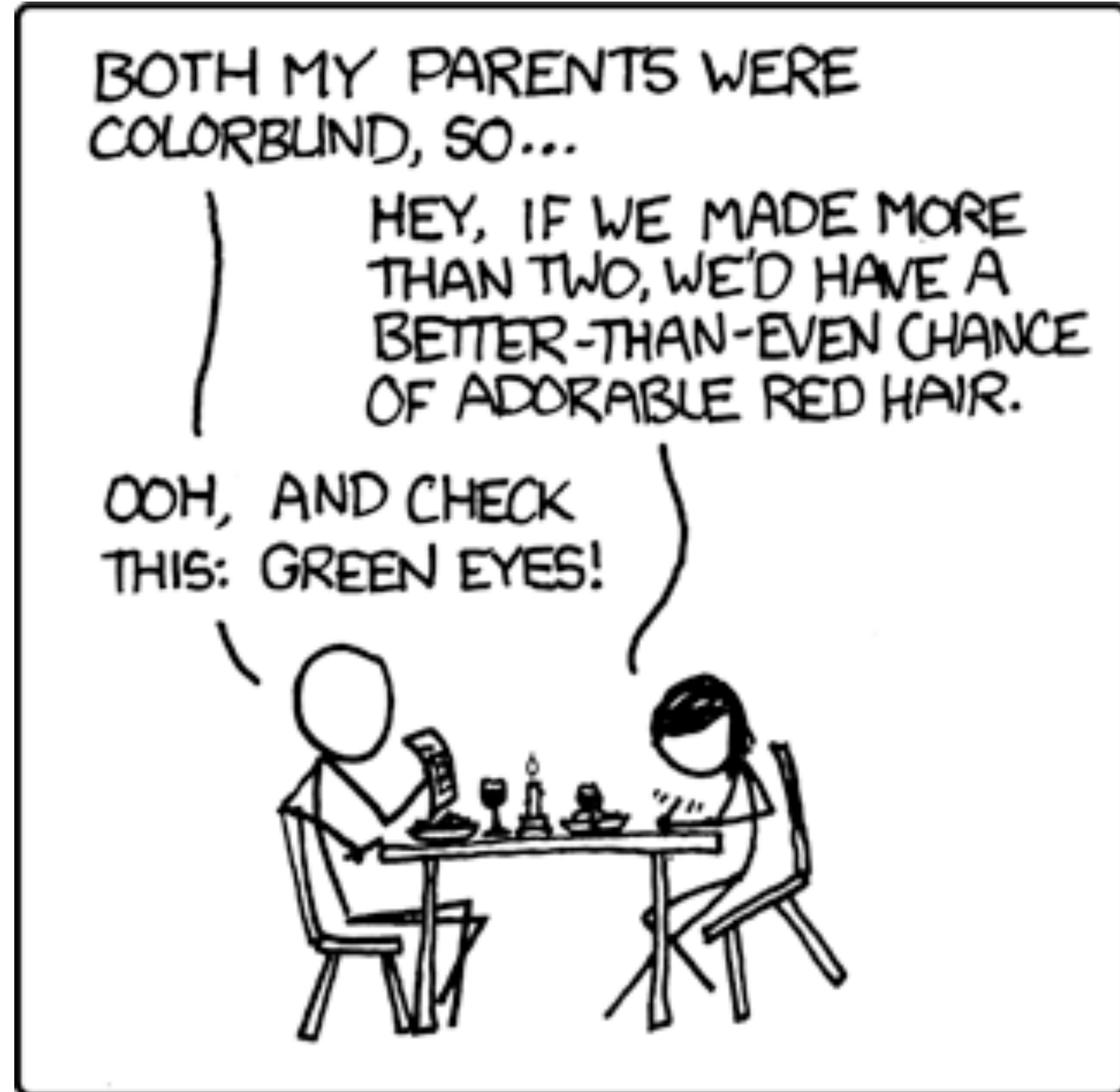
# A kogo obchodzi groszek?

---

- Oryginalne prace Mendla na roślinach
- Uniwersalność podstawowych praw biologii
- Znalezienie cech dziedziczących się według prostych mendlowskich reguł nie jest proste, zwłaszcza u organizmów wielokomórkowych
  - zmienność większości cech zależy od współdziałania wielu genów
    - w tym cech behawioralnych

# Człowiek mendlowski?

- Na ile taka prosta genetyka pozwala na opisywanie zmienności fenotypowej człowieka?
- **Kolor oczu, włosów, itp. - to nie są cechy jednogenowe!**



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
    - w tym cech behawioralnych



# Elementy genetyki barwy sierści kotów

---

- Na przykładzie rasy brytyjskiej



# Podstawowa barwa: gen $B$

---

- allel  $B$  - dominujący: barwa czarna
- każdy kot mający przynajmniej jeden allel  $B$  będzie czarny
- ale jeżeli będzie heterozygotą (np.  $Bb$ ), to w potomstwie mogą być inne barwy
- 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



<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 → niebieskie
  - czekoladowe → liliowe
  - cynamonowe → płowe



# To nie wszystko

---

- Są jeszcze geny determinujące:
  - barwę rudą (do niego wrócimy)
  - pręgowanie
  - białe łaty
  - długość włosa
- Dla zainteresowanych: <https://agiliscattus.pl/podstawy-genetyki-kotow.html>



# Pręgowanie

---

- gen *agouti* (*a*)
- Dominujący allel, pozwala na zobaczenie wzoru sierści
- Homozygoty recesywne *a/a* - wybarwienie jednolite, bez żadnych wzorów



# 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

- 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

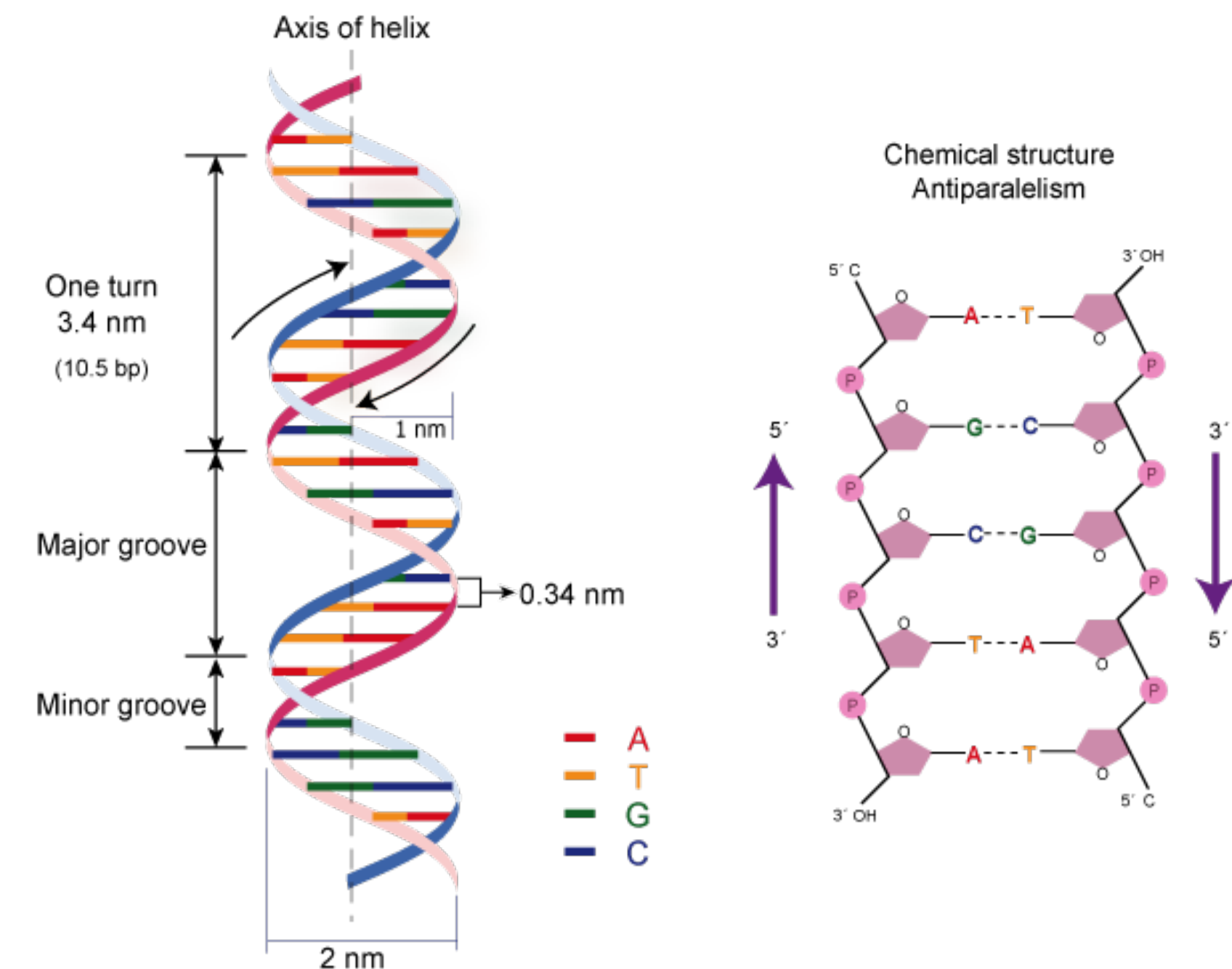


# Trochę historii - XX wiek

- 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

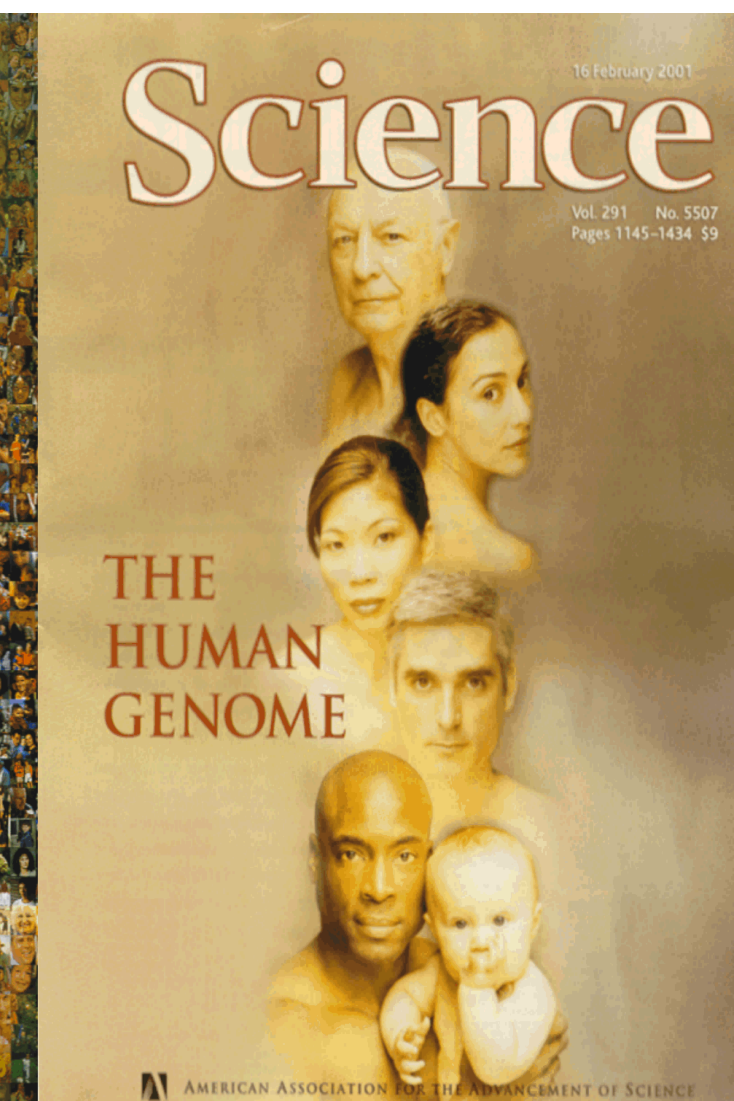
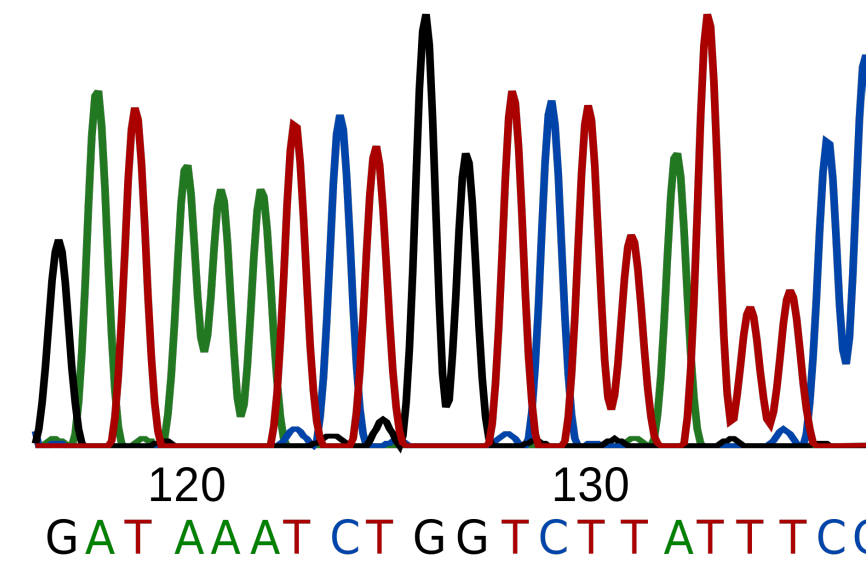


Schematic diagram DNA



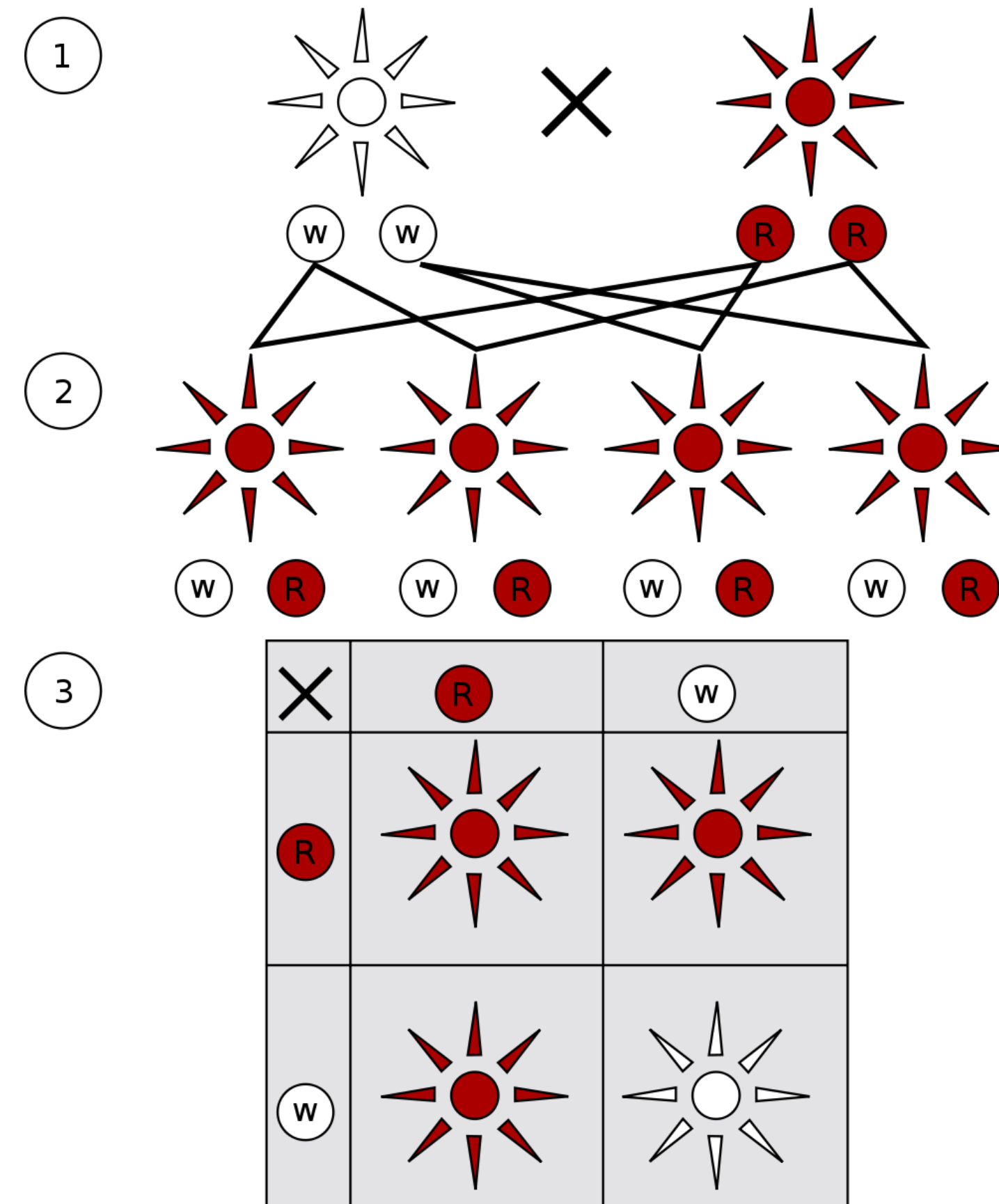
# Trochę historii - XX/XXI wiek

- 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 niedrogię poznawanie genomów tysięcy ludzi
  - coraz lepiej rozumiemy, jak działa gen



# Istota genetyki mendlowskiej ("szkolnej")

- Jeden gen determinujący barwę kwiatu
- Allel "czerwony", allel "biały"
- Jeden gen – jedna cecha
- Wystarczy, że poznamy wszystkie geny, a będziemy mogli opisać, zrozumieć i przewidzieć wszystkie cechy organizmu?



© wikimedia



# 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

# 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

---

- Podstawa podejścia genetycznego - fenotyp 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 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

# Jakie cechy badamy (u człowieka)

---

- 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

# Zaburzenia chromosomowe

---

Większość prowadzi do bardzo poważnych zaburzeń i jest letalna – **spontaniczne poronienia**

Wada	Częstość
triploidia	10%
tetraploidia	5%
trisomia	30%
Zespół Turnera (XO)	10%
inne	5%
Razem	60%