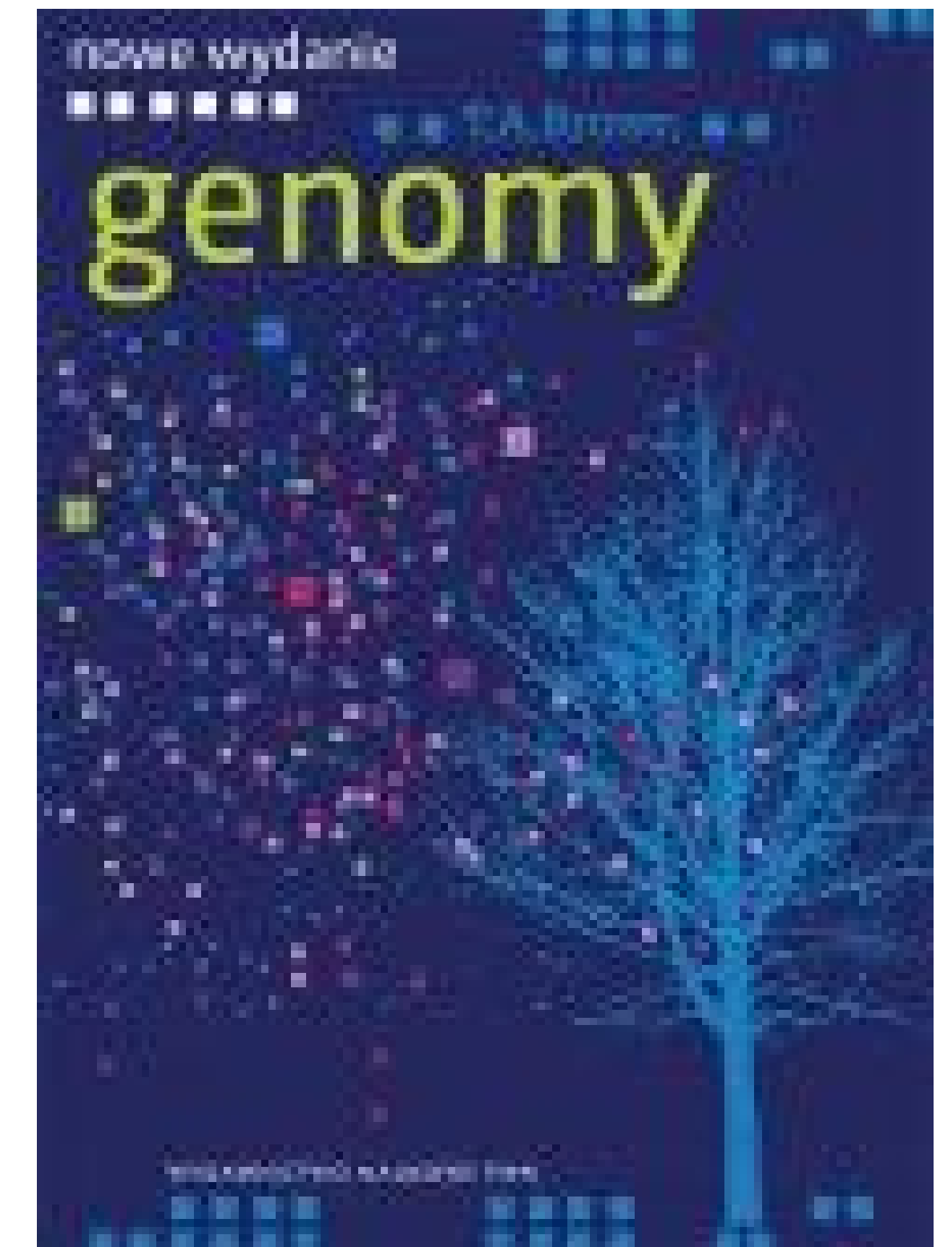
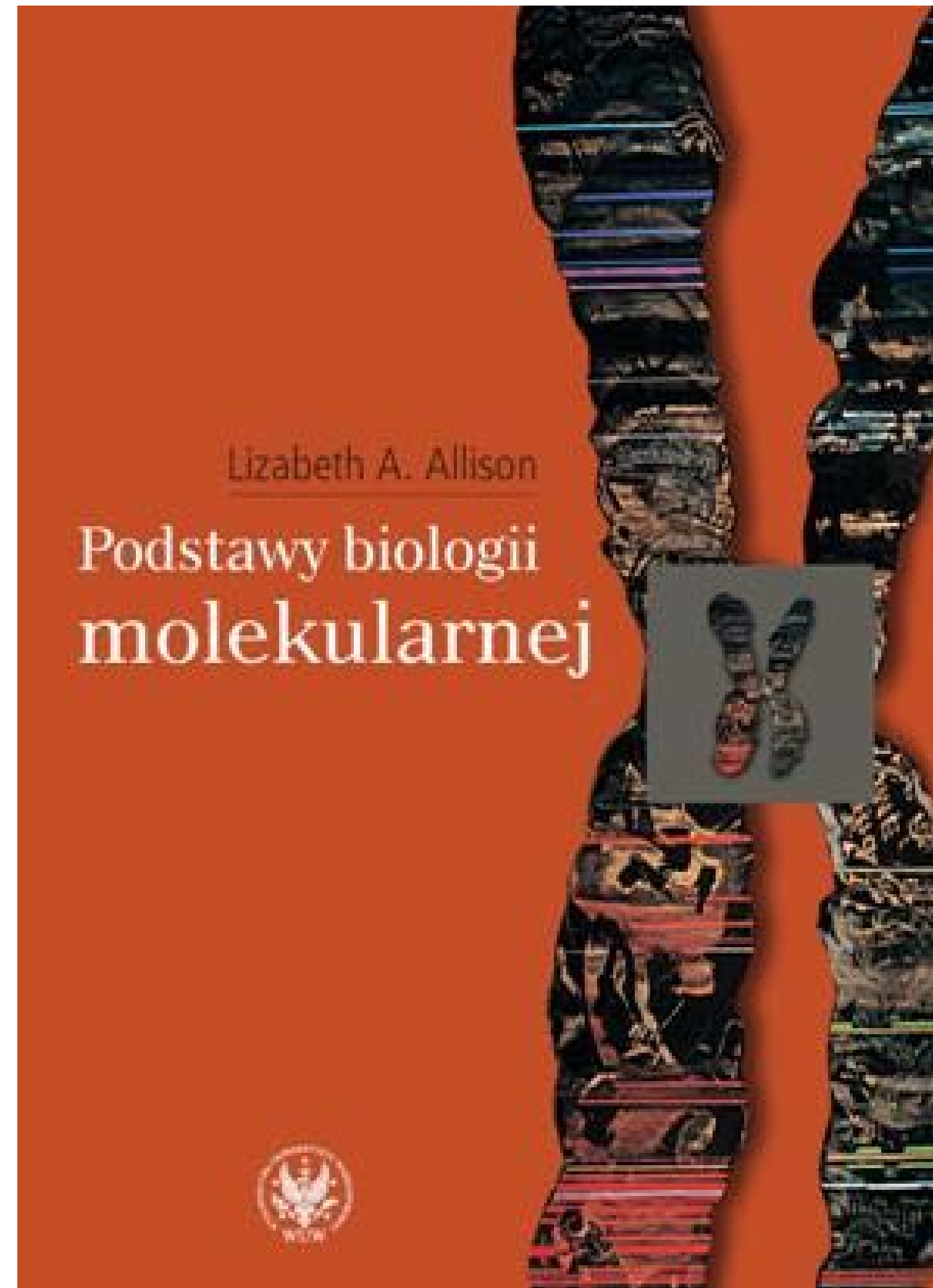


Podstawy genetyki I

Podstawowe pojęcia i genetyka klasyczna

Podręczniki

- “Podstawy biologii molekularnej” L.A. Allison
- “Genomy” TA Brown, wyd. 4



Informacje

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

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
- **Genotyp**
 - Dziedziczna informacja zapisana w materiale genetycznym specyficzna dla każdego osobnika

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 (+ przypadek)
- 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
 - naturalne lub indukowane (podział umowny)
- 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

WIADOMOŚCI 24.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.



Szukaj w serwisie...

SZ

Wersja mobilna

Pogoda | Warszawa | zmień | 2°C, 1001 hPa | 3°C, 1000 hPa

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.



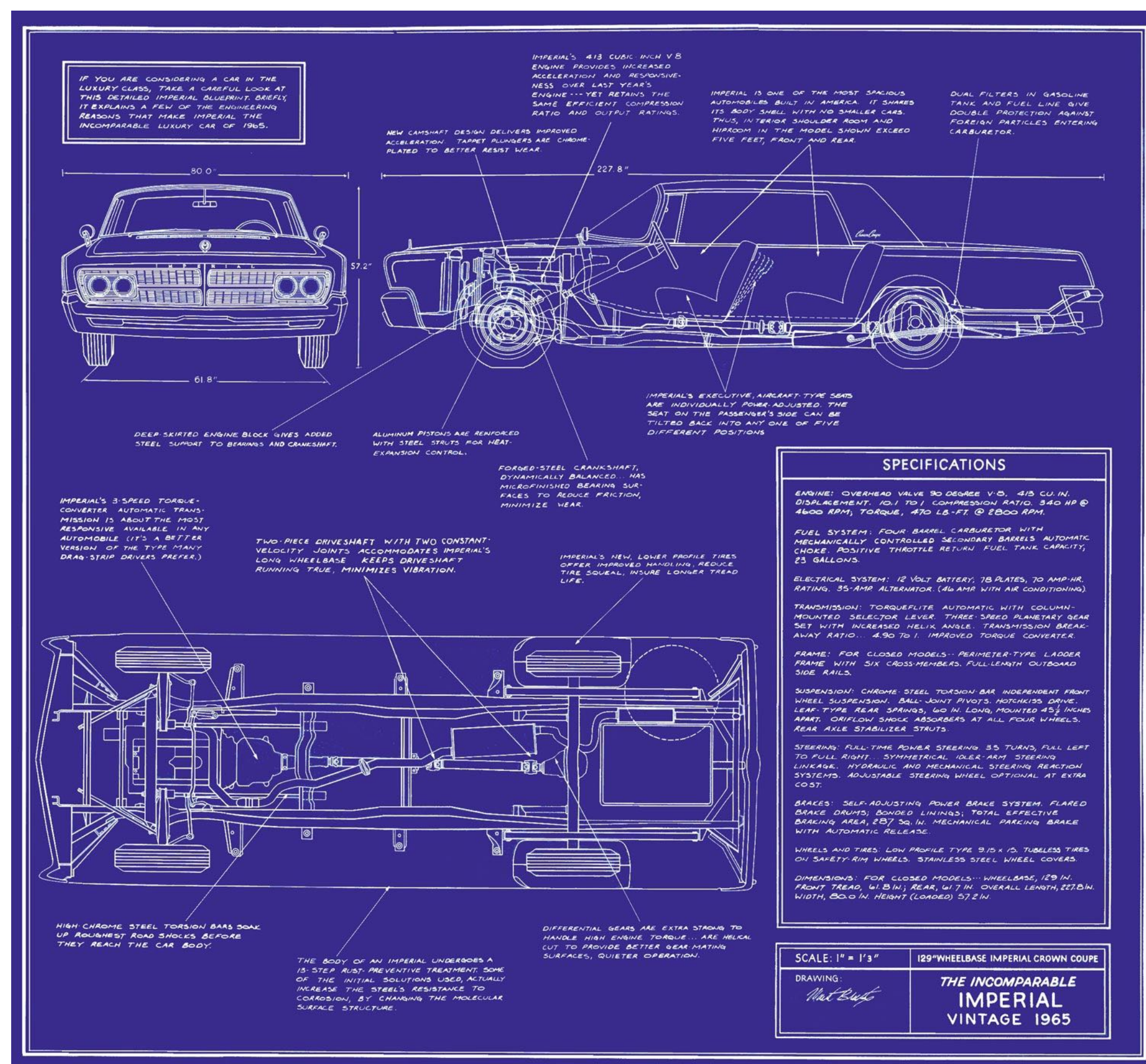
Przed trzema laty dwie konkurujące ze sobą grupy badawcze opublikowały zaledwie szkice do tej mapy życia, teraz na nią naniesiono poprawki. Ta mapa, czyli genom zawiera ponad trzy miliony par ściśle określonych związków chemicznych, tworzących od 35 do 40 tysięcy genów. Te z kolei są odpowiedzialne za 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

“blueprint”



Szarlotka

Opis:

Bardzo smaczne i łatwe w przygotowaniu ciasto

Składniki:

- cukier 0,5 szklanki
- jabłka 1 kg
- białka 5 sztuk średnich
- żółtka 5 sztuk średnich
- mąka 3 szklanki
- cynamon 1 według gustu
- margaryna 1 szt
- proszek do pieczenia 2 łyżeczki

Sposób przyrządzenia:

Mąkę, margarynę, cukier, proszek do pieczenia i żółtka zagnieść na pół kruche ciasto. Jabłka zetrzeć, odcisnąć sok, posłodzić do smaku i dodać cynamonu. Połowa ciasta wylepić średnią blachę uprzednio posmarowaną tłuszczem i obsypana mąką. Na to wyłożyć jabłka a na jabłka ubite białka. Resztę ciasta zetrzeć na tarce posypując białka. Piec 40 min posypać cynamonem.

Drukuj przepis

Ocena przepisu



Wyświetlenia: 5543

Ile porcji: 11

Łączny czas przyrządzenia:
Czas przygotowania: 30 min



martyna1718

Data dodania: 2007-08-29
Zgłoś naruszenie przepisu

Zdjęcia:



Dodane przez dorota20w
(2009-01-08)
szarlotka

- 1 Zgłoś naruszenie
- 2 Więcej zdjęć
- 3 Dodaj zdjęcie

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 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

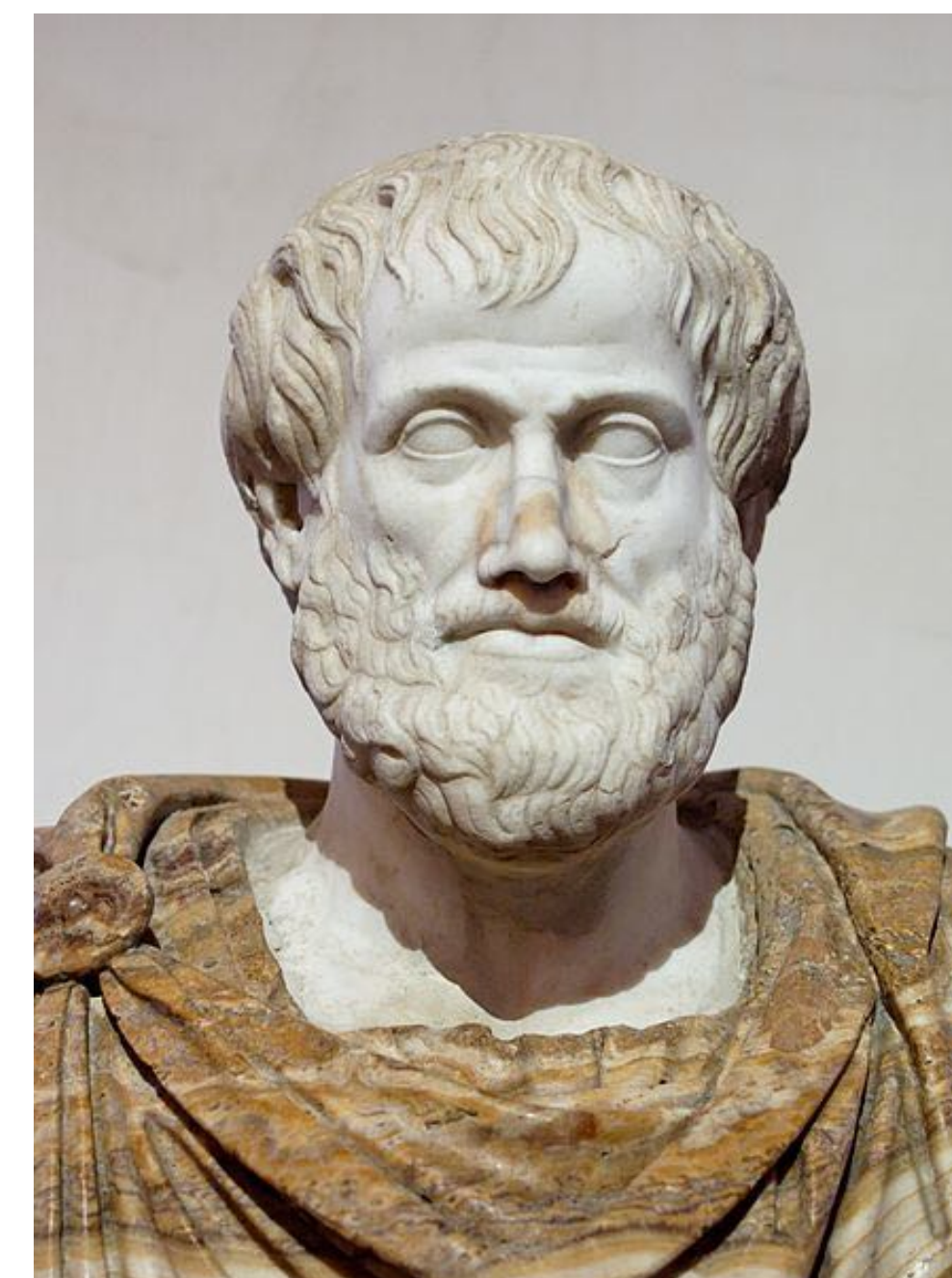
- Dziedziczy się fizyczny materiał z poszczególnych narządów
- Elementy z narządów gromadzą się w nasieniu i krwi menstruacyjnej
 - wcześniej uważano, że tylko męczyzna przekazuje cechy potomstwu
- Dziedziczenie cech nabytych - rozwinięte mięśnie zapaśnika wytworzą wiele “nasion” mięśni w nasieniu



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

Arystoteles

- Zauważył, że:
 - osoba bez ręki może mieć zdrowe dzieci z kompletem kończyn
 - 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.

Dominacja, recesywność, 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..."



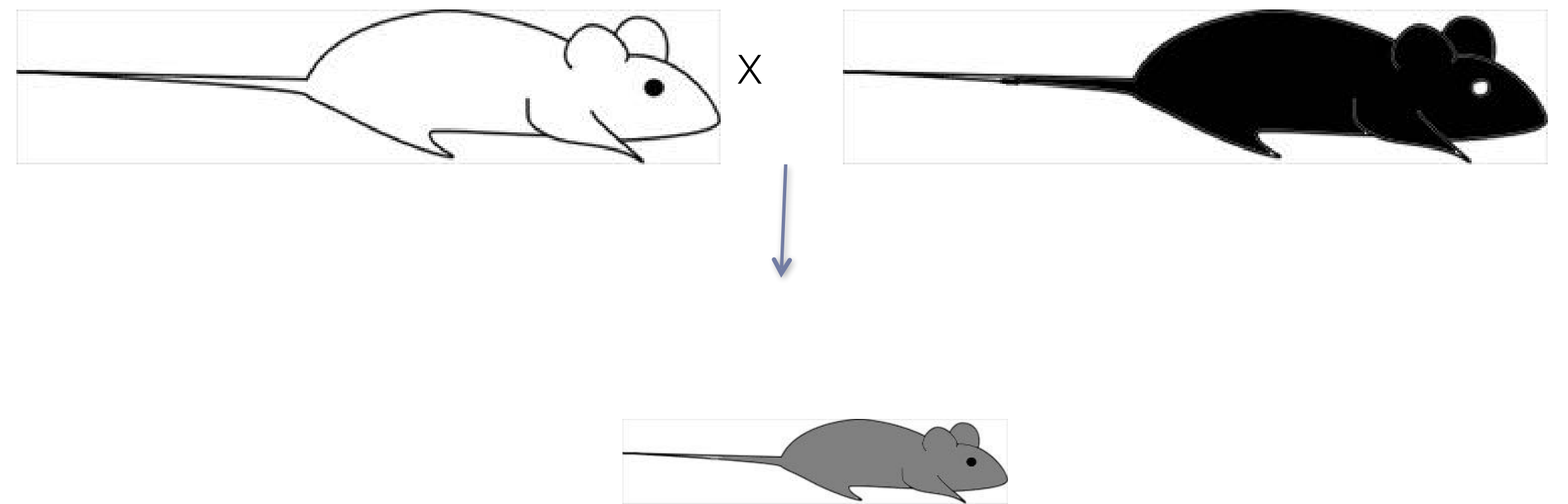
Juda HaLevi (יהודה הלוי)
1075-1141

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)

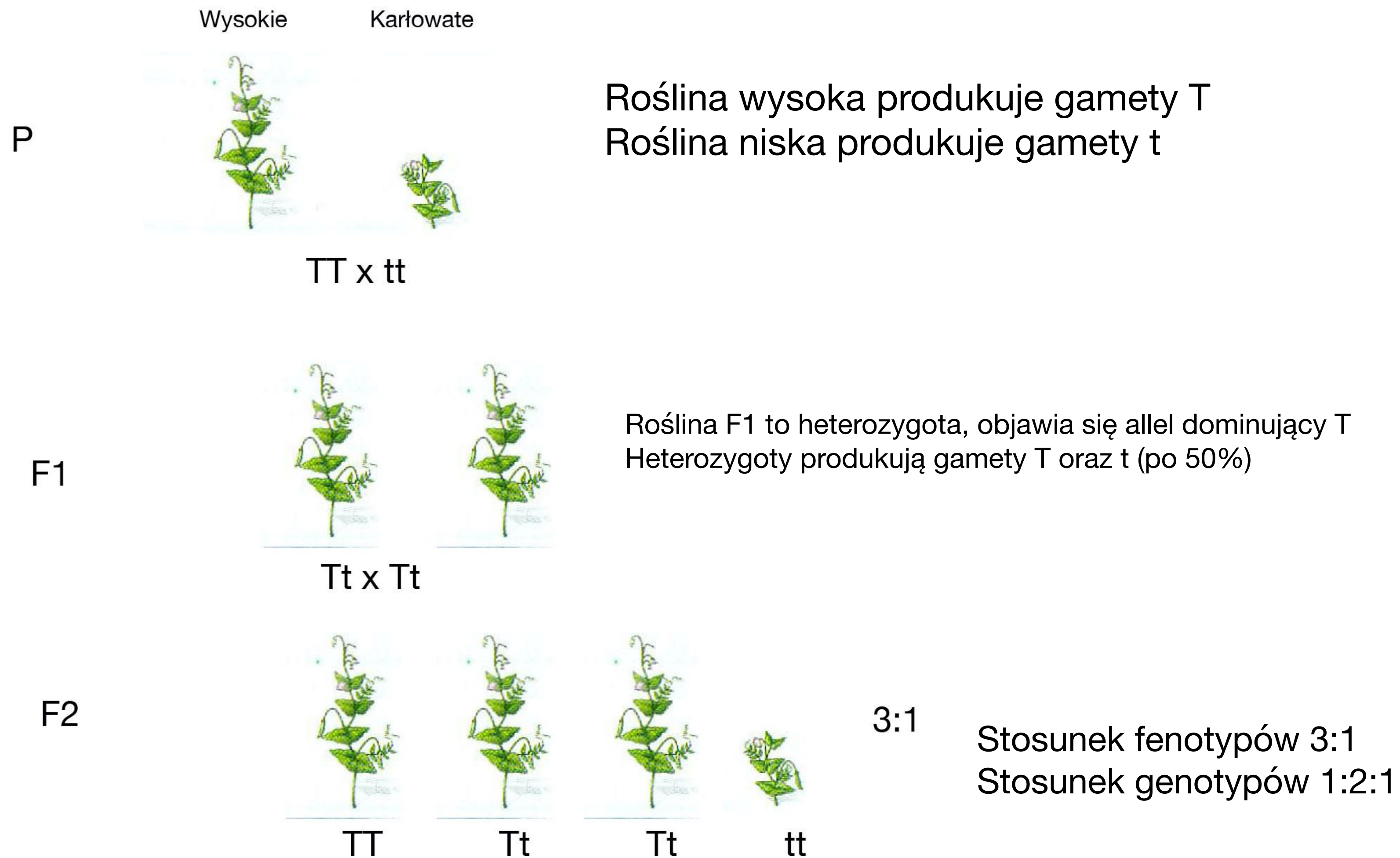
Mendel i jemu współcześni

- Publikacja Mendla w 1866 w *Verhandlungen des Naturforschenden Vereins Brünn* (Raporty Towarzystwa Nauk Przyrodniczych w Brnie)
 - czasopismo mało znane w Europie
 - tytuł “Doświadczenia nad hybrydyzacją u roślin”
- Prace Mendla przez kilkadziesiąt lat były praktycznie nieznane

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

Mendelowska krzyżówka jednogenowa



Metoda kwadratu (szachownicy) Punnetta



Tt x Tt

Gamety

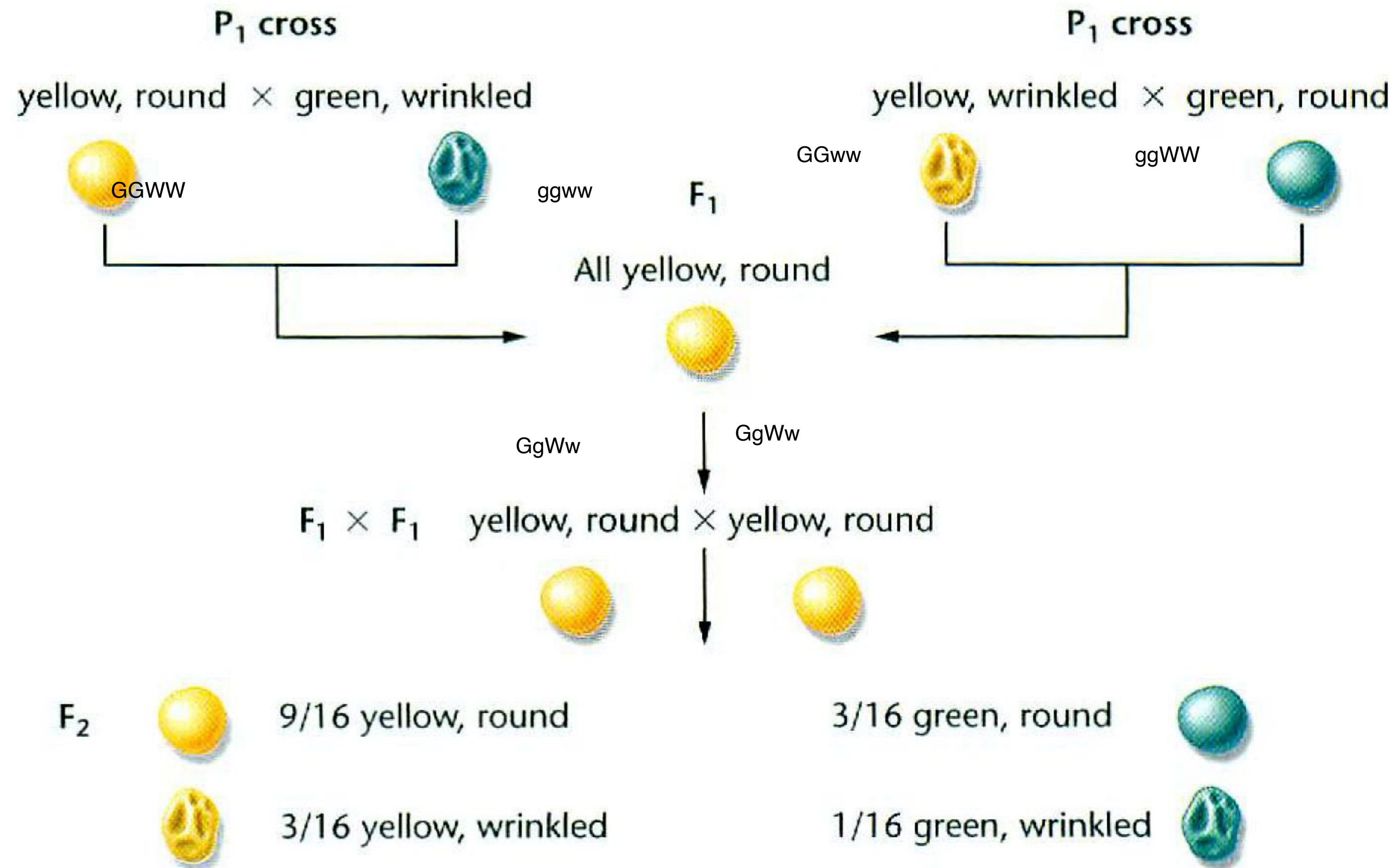
	T	t
T	TT	Tt
t	Tt	tt

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

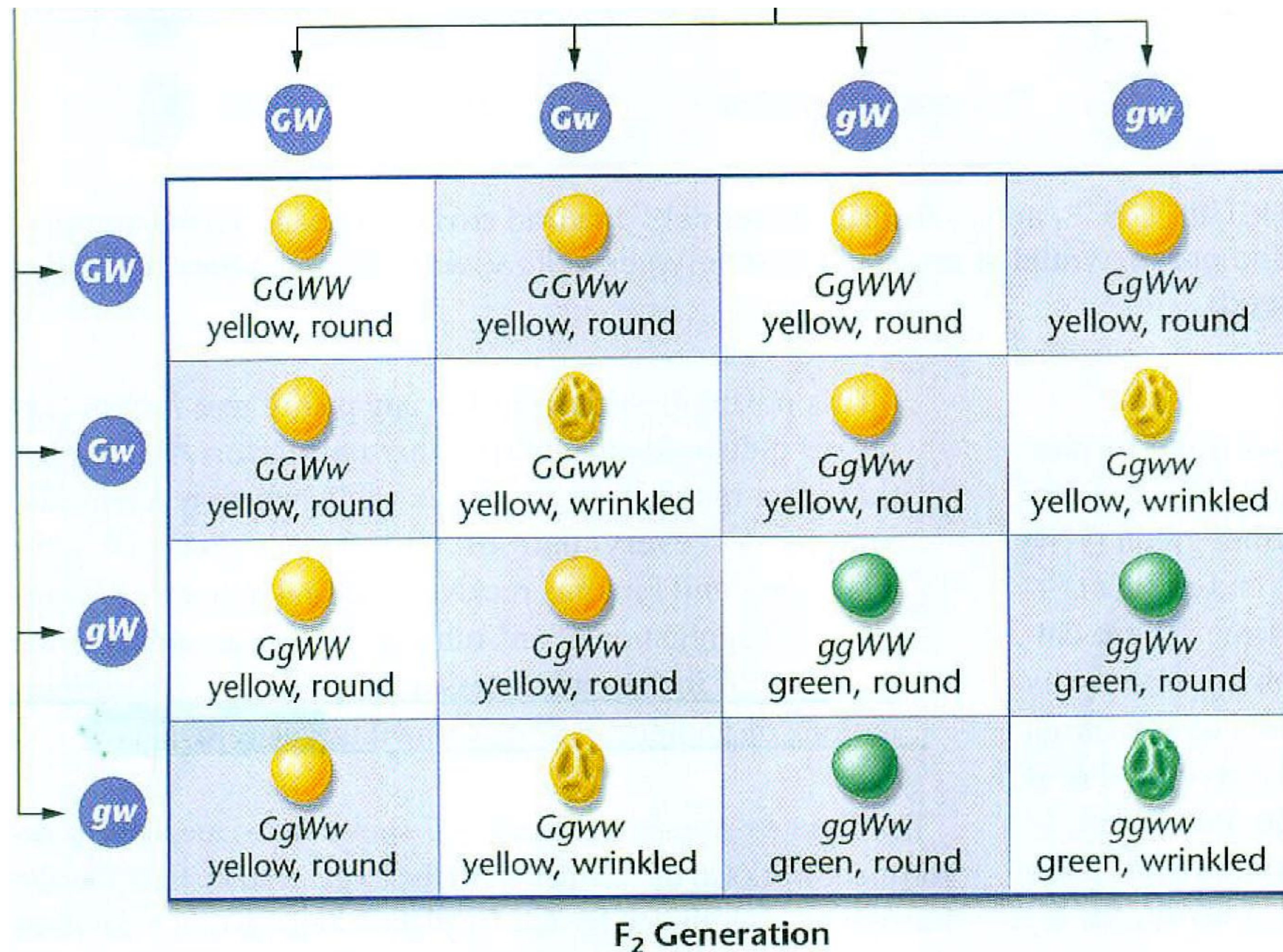
II prawo Mendla

- 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



Krzyżówka dwugenowa: kwadrat Punnetta



9:3:3:1

Krzyżówka dwugenowa

GgWw x GgWw

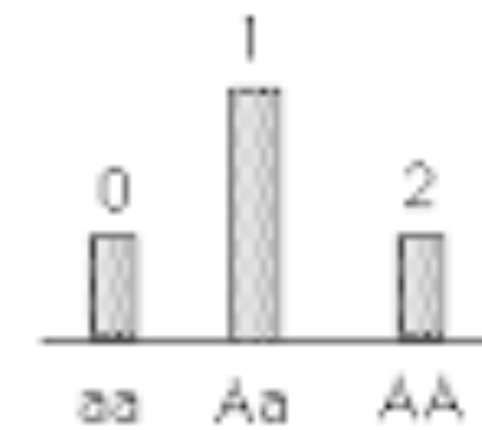
Fenotyp: żółty, gładki	$p = \frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{9}{16}$
żółty, pomarszczony	$p = \frac{3}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{3}{16}$
zielony, gładki	$p = \frac{1}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{3}{16}$
zielony, pomarszczony	$p = \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$

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

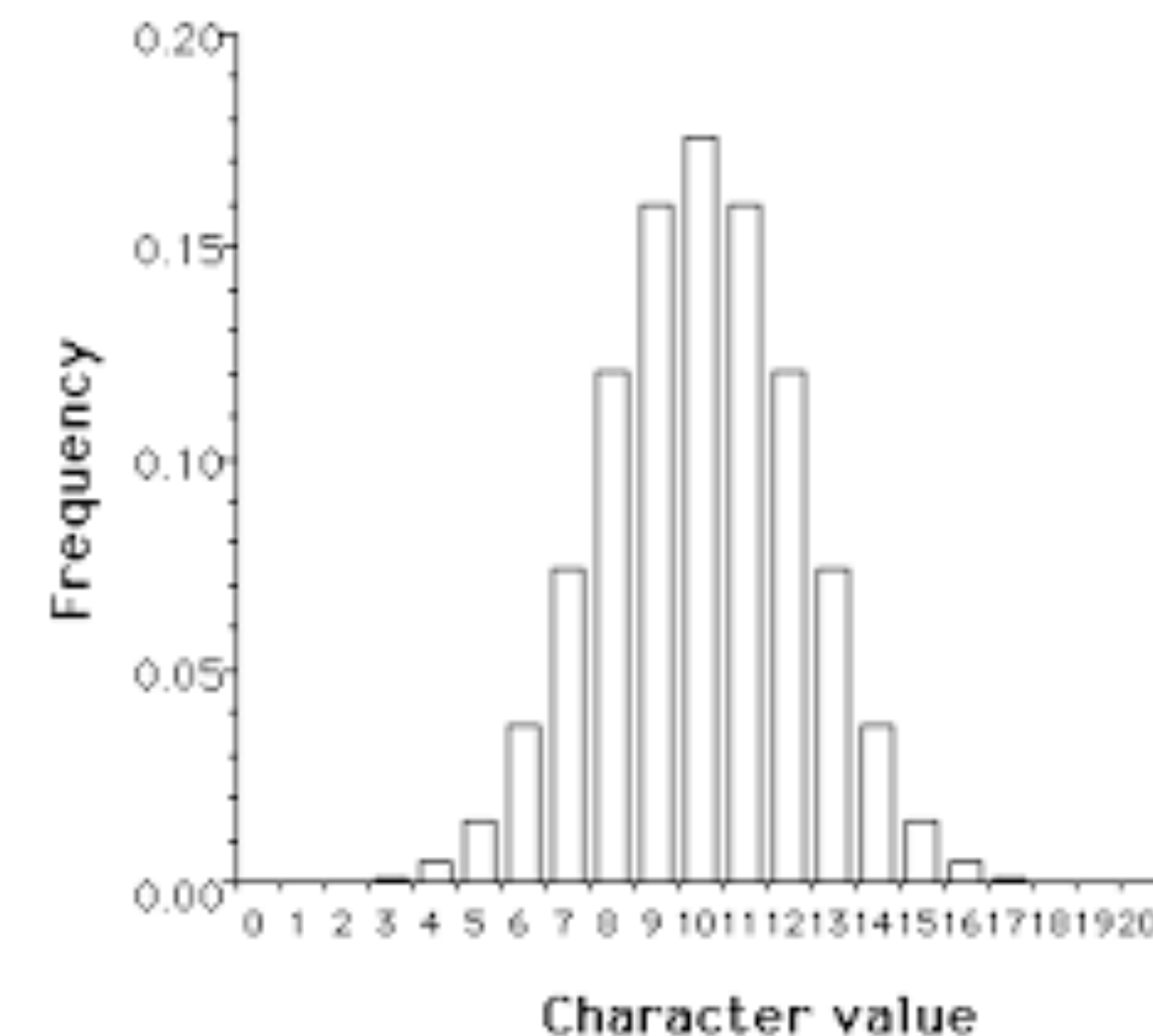
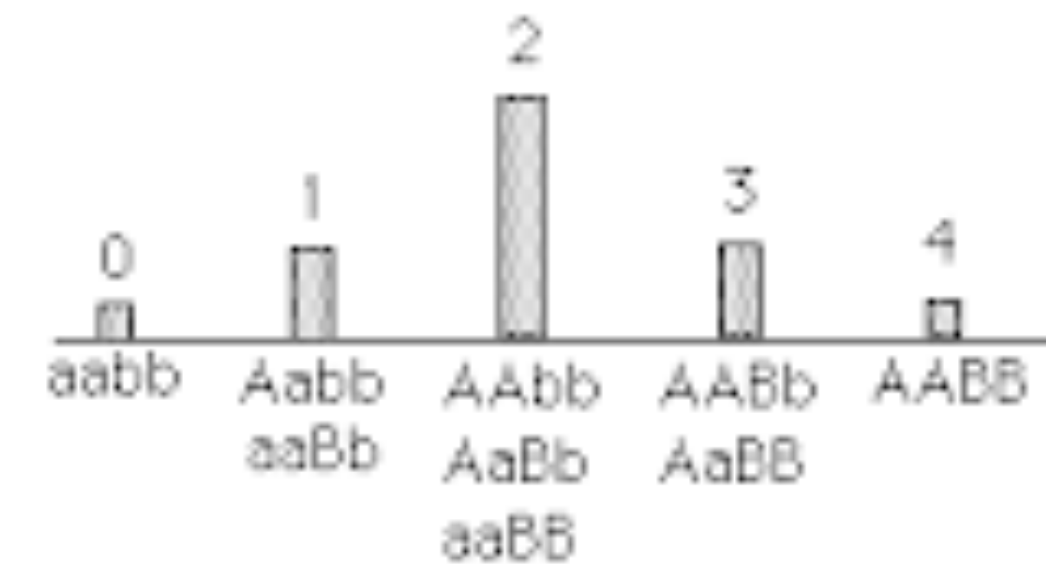
Fisher i cechy ilościowe

- 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
- Na ile cechy wielogenowe są addytywne?

One gene underlies the character



Two genes of equal effect underlie the character

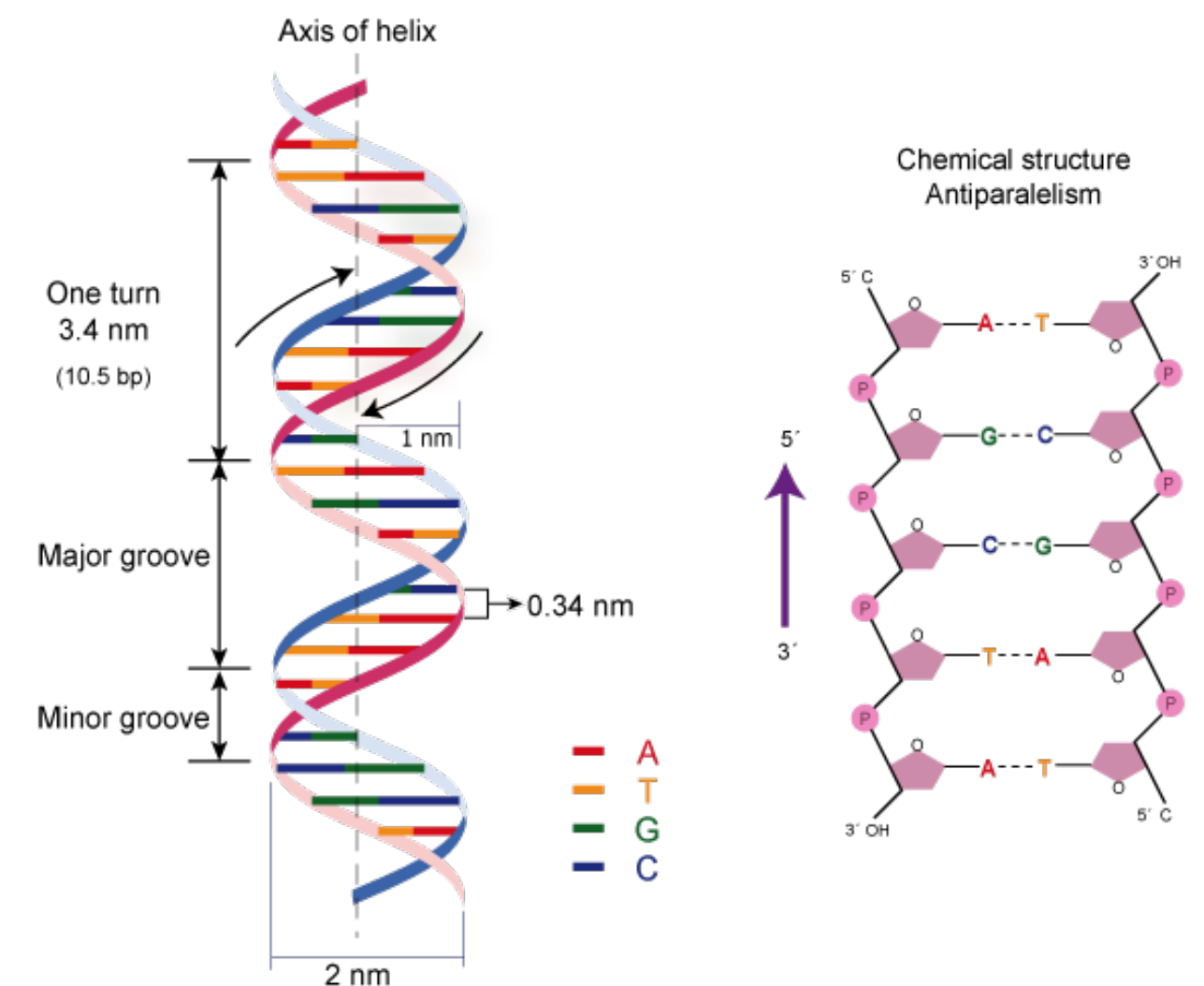


Trochę historii - XX wiek

- 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

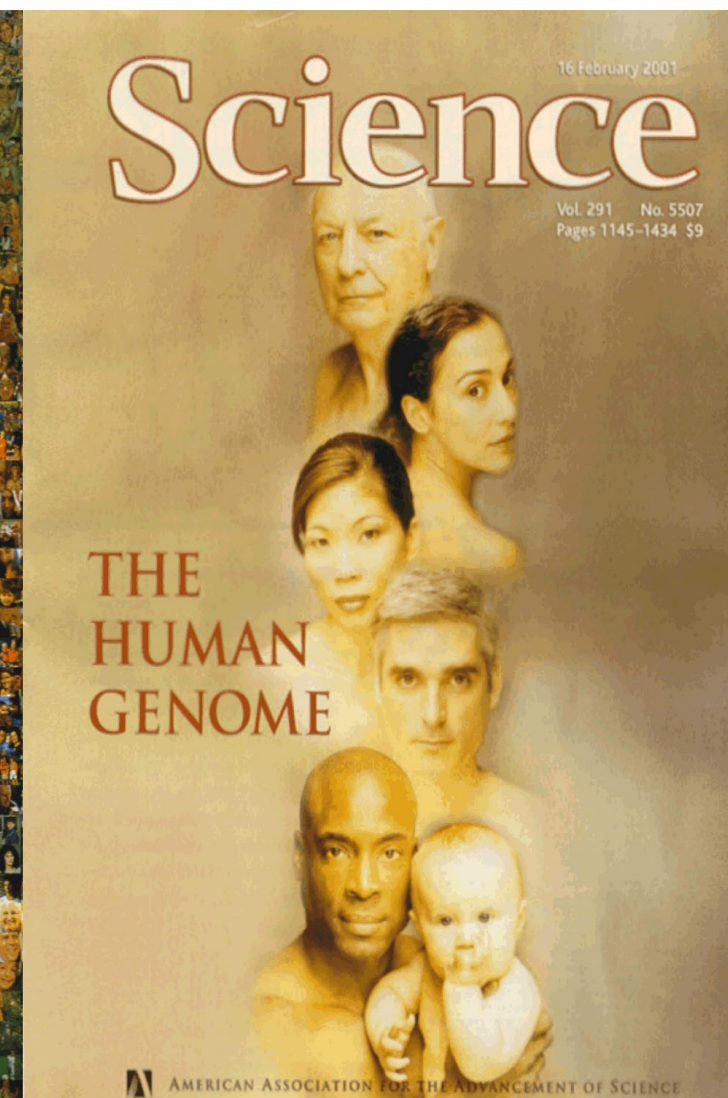
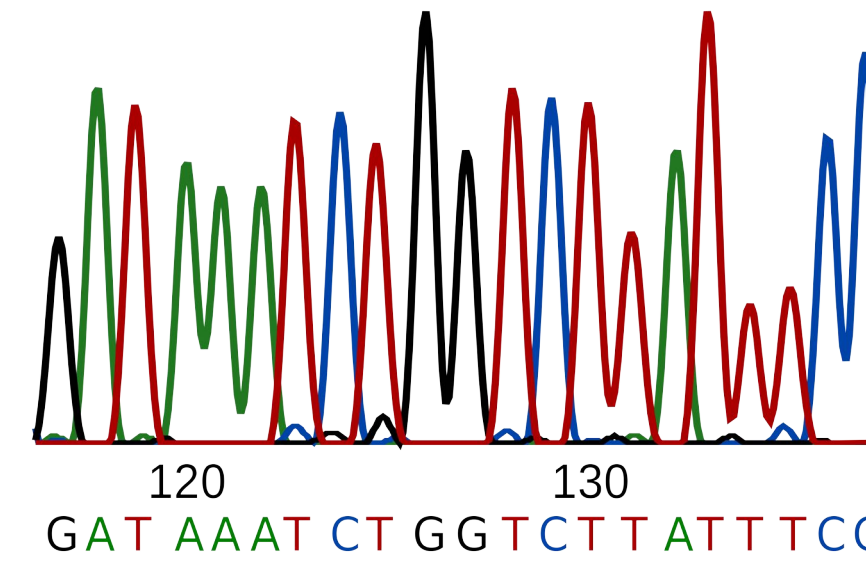


Schematic diagram DNA



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

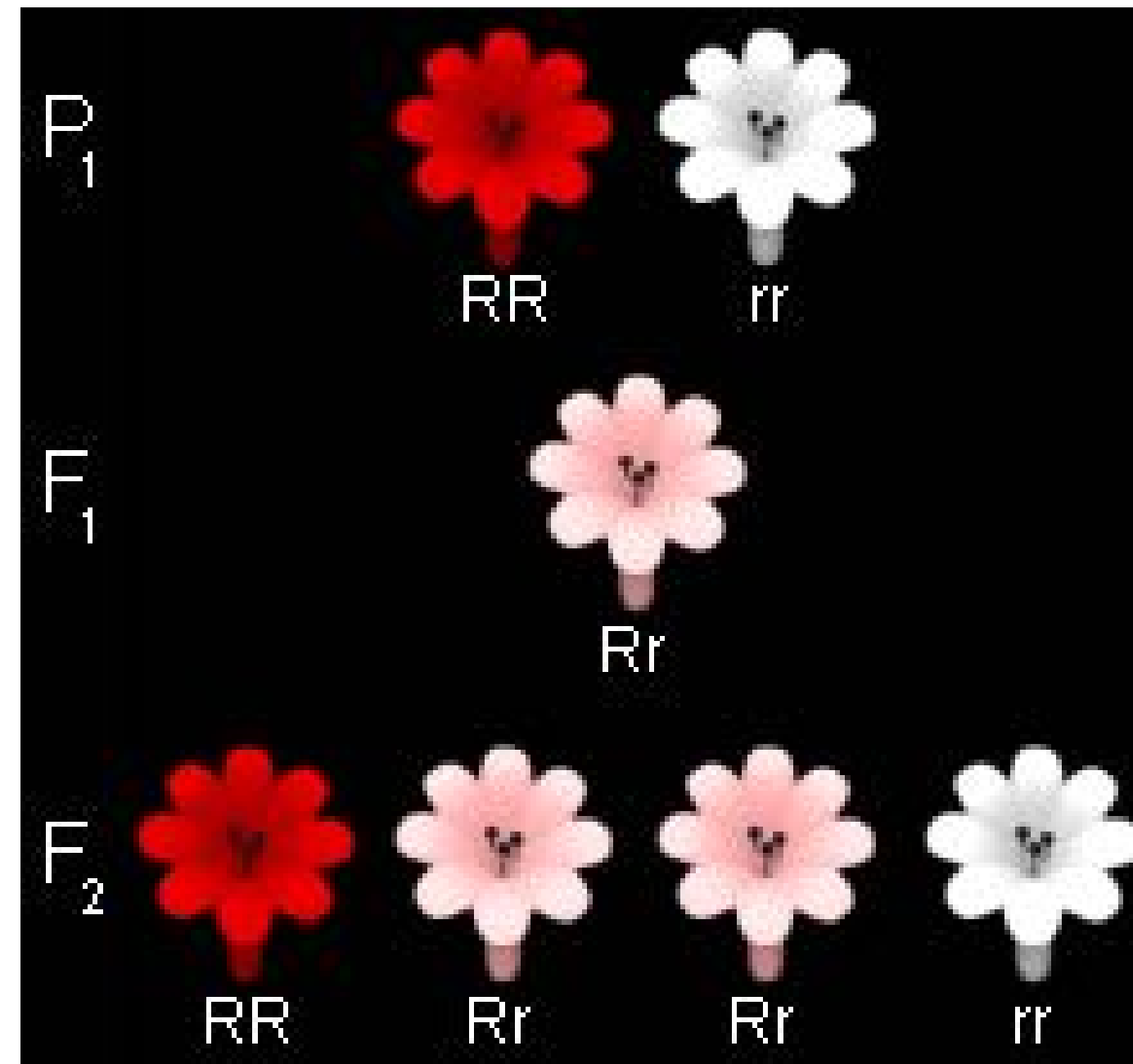


Genetyka mendlowska w XX w.

- Czynniki modyfikujące proste, mendlowskie stosunki fenotypów
 - Inne relacje genotyp-fenotyp (kodominaacja, allele wielokrotne)
 - Inne relacje dla układów wielogenowych
 - Sprzężenie
 - Interakcje genetyczne w tworzeniu fenotypu

Kodominacja i niepełna dominacja

- fenotyp heterozygoty pośredni pomiędzy homozygotami - niepełna dominacja
- w heterozygocie z taką samą intensywnością widoczny fenotyp obu alleli - kodominacja (np. grupa krwi AB)



Stosunek 1:2:1



fenotyp pośredni

Haploinsuficjencja

- Efekt ilościowy mutacji utraty funkcji
- Zbyt mała ilość produktu genu w heterozygotcie, pojedynczy dziki allel nie wystarcza
- całkowita: mutacja dominująca
- częściowa: niepełna dominacja



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 antygeny A nie będzie miał przeciwciał anty-A. 0 – brak antygeny (przeciwciała anty-A i anty-B)
 - Allele I^A oraz I^B – kodominujące, i^0 – recesywny
 - Genotypy i fenotypy
 - $I^A I^A$; $I^A i^0$ – grupa A, przeciwciała anty-B
 - $I^B I^B$; $I^B i^0$ – grupa B, przeciwciała anty-A
 - $I^A I^B$ – grupa AB, nie wytwarza przeciwciał przeciwko A ani B
 - $i^0 i^0$ – 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 jednorodnie genetycznie, obecnie raczej kwestia umowy
- Notacja:
 - allel recesywny a
 - allel dominujący A
 - allel dziki (funkcjonalny) niekiedy oznaczany $+$ (np. a^+)

Zapis genotypów

- Po opracowaniu chromosomowej teorii dziedziczności odejście od zapisu typu $AaBb$ na rzecz zapisu “ułamkowego”

$\frac{A}{a} \frac{B}{b}$ lub $\frac{A}{a} \frac{b}{B}$ lub

różne genotypy

$\frac{A}{a} \frac{B}{b}$

geny na różnych chromosomach

Różne notacje

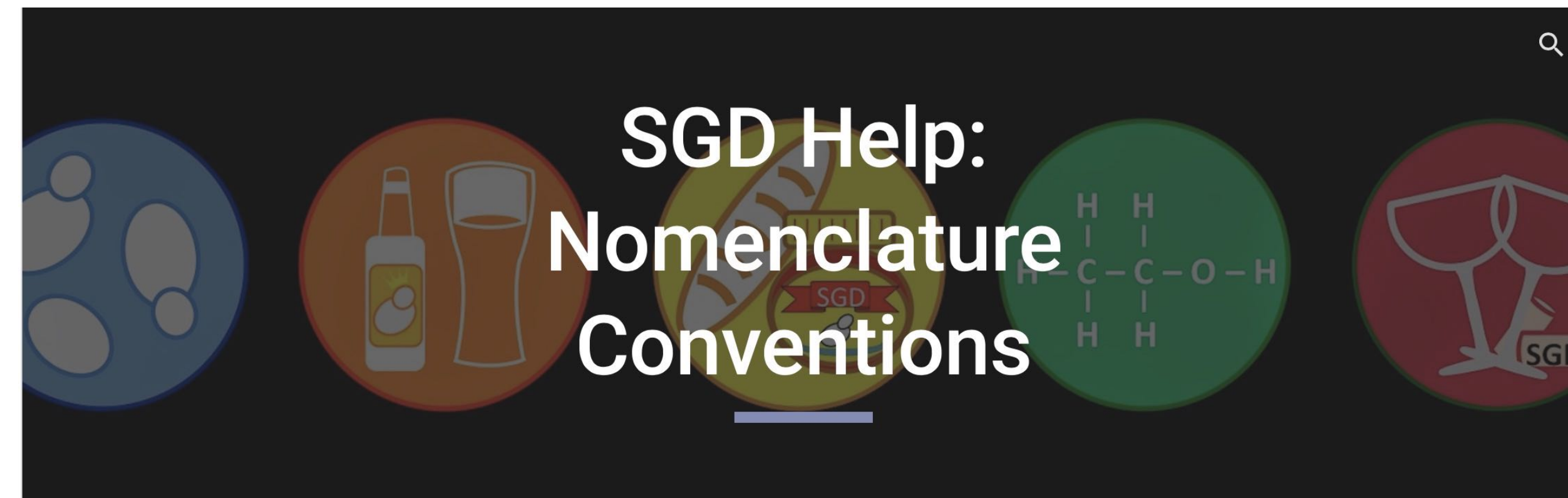
- Standardy nazywania genów i zapisywania genotypów są różne u różnych organizmów
- np. *LEU2* (drożdże), *leuB* (*E. coli*)
- u *Drosophila* nazwy opisowe (np. *white*, *yellow*)
- u człowieka kombinacje liter i cyfr (unika się nazw znaczących)

Genenames.org: the HGNC and VGNC resources in 2017

Bethan Yates*, Bryony Braschi, Kristian A. Gray, Ruth L. Seal, Susan Tweedie and Elspeth A. Bruford

HUGO Gene Nomenclature Committee, European Molecular Biology Laboratory, European Bioinformatics Institute, Wellcome Genome Campus, Hinxton, Cambridge, CB10 1SD, UK

Received October 14, 2016; Revised October 18, 2016; Editorial Decision October 19, 2016; Accepted: October 20, 2016



A screenshot of the TAIR (The Arabidopsis Information Resource) website. The page is titled 'Arabidopsis Nomenclature' and is part of a breadcrumb trail: Home > Portals > Nomenclature > Arabidopsis Nomenclature. The page provides information and guidelines for nomenclature used for Arabidopsis loci, genes, markers, polymorphisms, clones, vectors, and stocks from the ABRC. It includes a section for 'Arabidopsis Nomenclature Resources' with links to 'Browse Registered Arabidopsis Gene Symbols' and 'Register Arabidopsis Gene Class Symbols'. The main content area contains text explaining the importance of community standards and providing instructions on how to register a new gene symbol or request a new locus identifier.

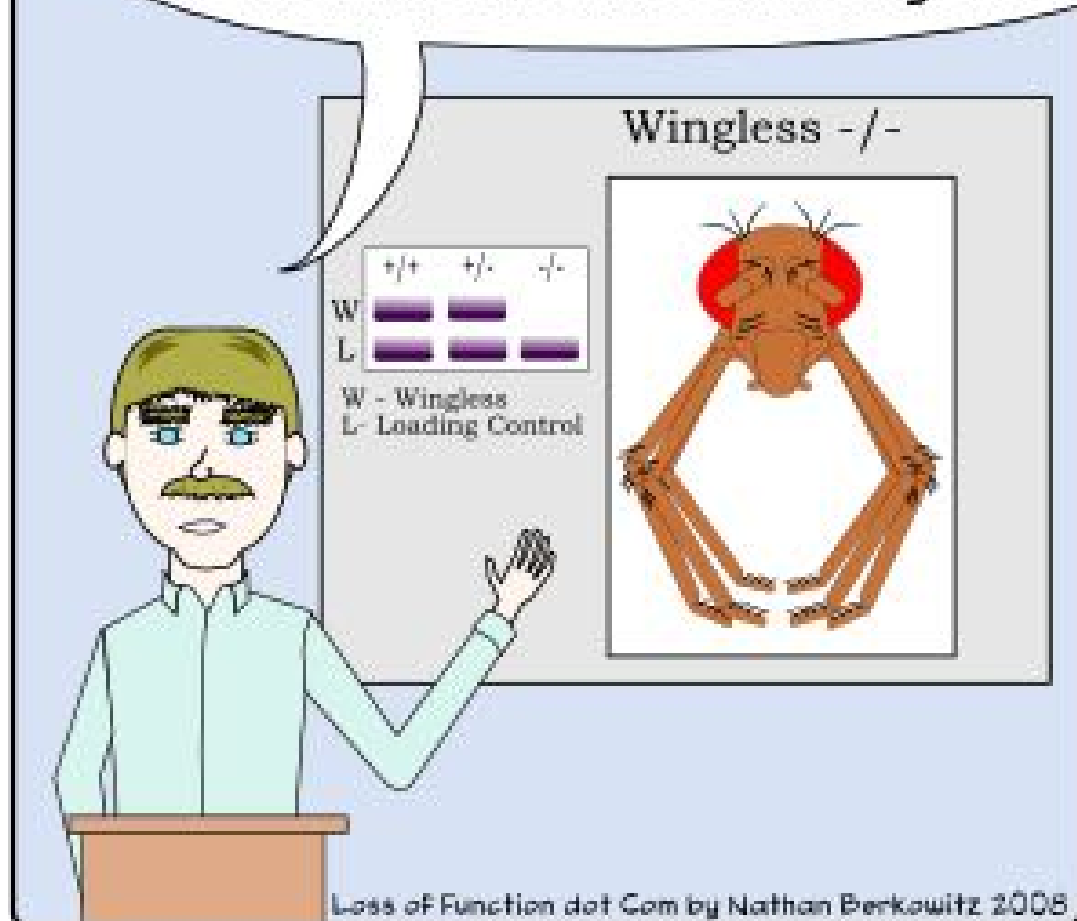
Mutacje *Drosophila* i nazwy genów

For historical reasons, many of the genes discovered through classical genetics are named for the phenotype that results from the absence of that gene

Wingless -/-

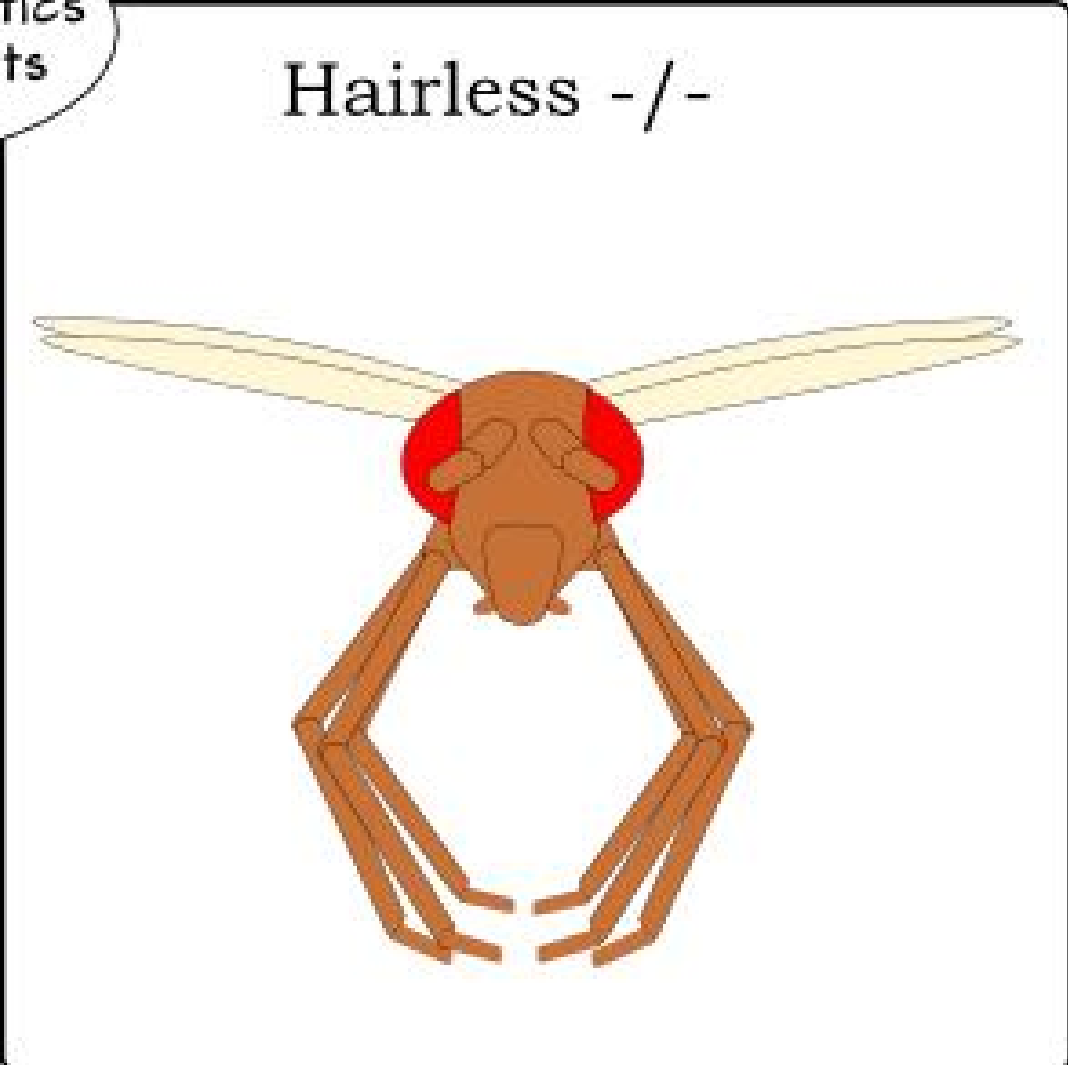
+	+	-
W	W	W
L	L	L

W - Wingless
L - Loading Control

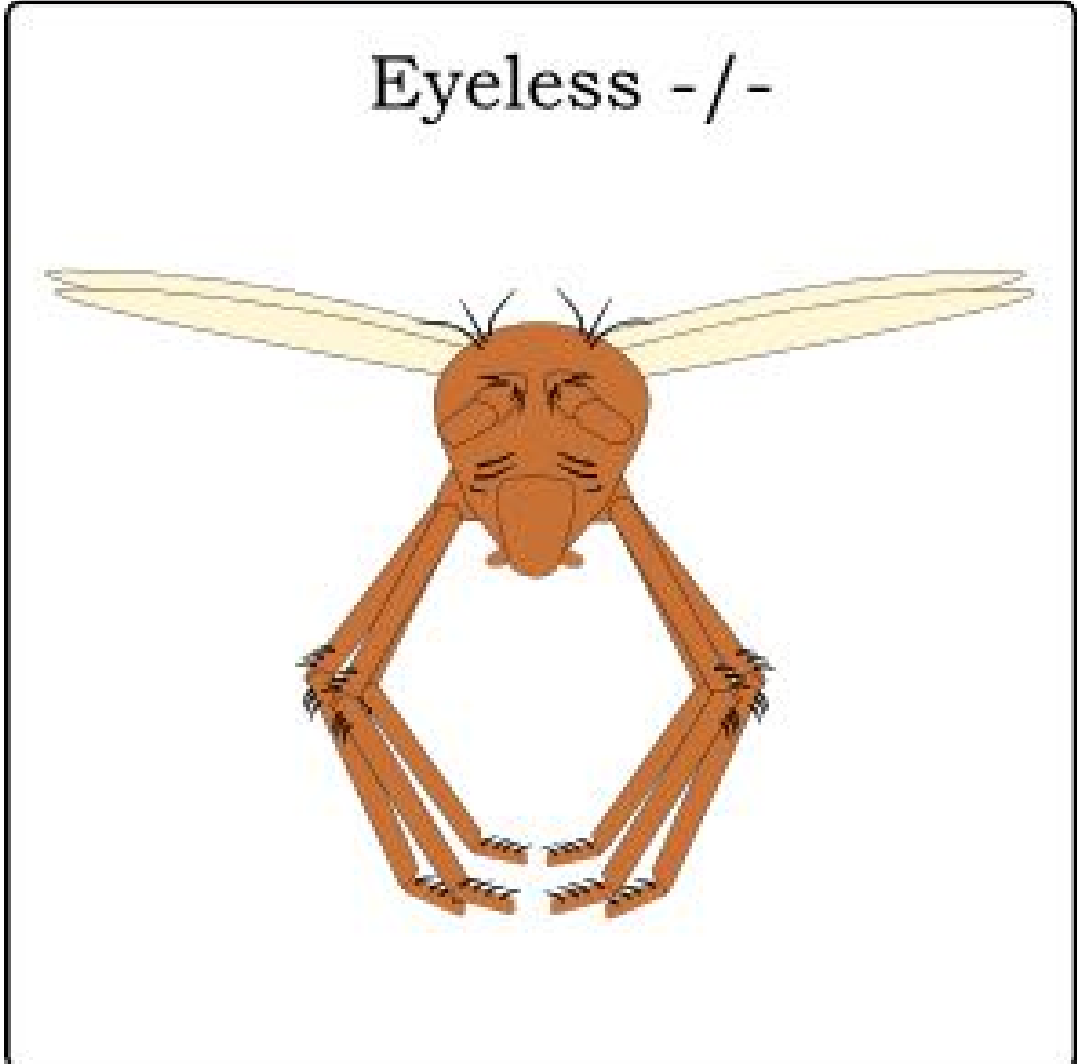


Loss of Function dot Com by Nathan Berkowitz 2008

Hairless -/-



Eyeless -/-



Flyless -/-

Problem z opisowymi nazwami

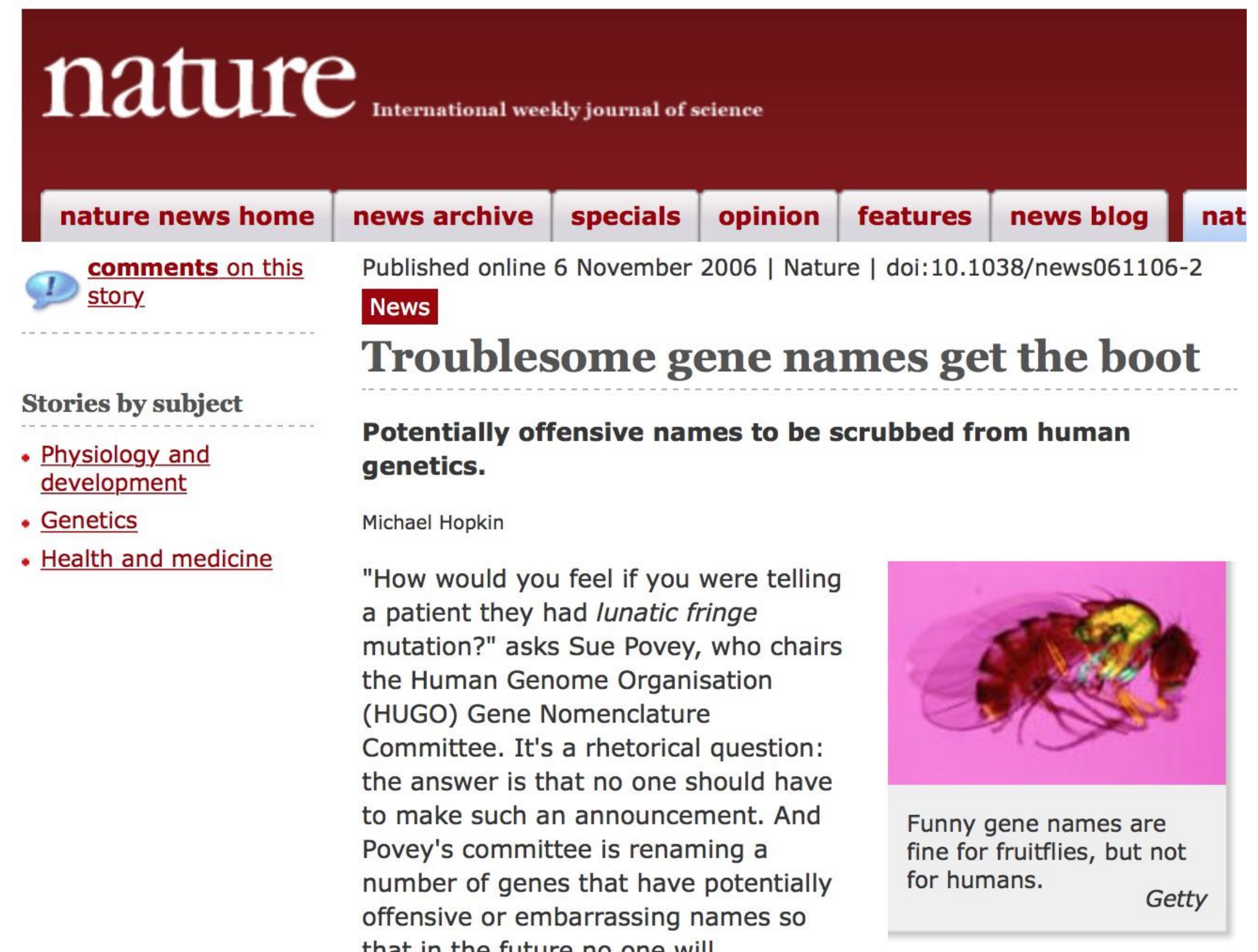
- Opisowe, nierzadko humorystyczne nazwy tradycyjnie np. u *Drosophila* i *Danio*
 - *cheapdate* - obniżona tolerancja etanolu
 - *tinman* - defekt rozwoju serca
 - *I'm not dead yet (indy)* - wydłużony czas życia
- Problem pojawia się, gdy mutacje ludzkiego homologa genu powodują choroby
 - *lunatic fringe*
 - *sonic hedgehog*
- Od 2006 r. zalecenie, by unikać nazw, które mogą być obraźliwe lub kontrowersyjne

DEVELOPMENTAL DYNAMICS 238:2550–2563, 2009

RESEARCH ARTICLE

Craniofacial Skeletal Defects of Adult Zebrafish *glypican 4 (knypek)* Mutants

Elizabeth E. LeClair,¹ Stephanie R. Mui,² Angela Huang,¹ Jolanta M. Topczewska,² and Jacek Topczewski^{2*}



The screenshot shows the top portion of a Nature news article. At the top is the 'nature' logo with the tagline 'International weekly journal of science'. Below the logo is a navigation bar with links for 'nature news home', 'news archive', 'specials', 'opinion', 'features', 'news blog', and 'nat'. The article title is 'Troublesome gene names get the boot' with a sub-headline 'Potentially offensive names to be scrubbed from human genetics.' by Michael Hopkin. The article text begins with a rhetorical question: 'How would you feel if you were telling a patient they had *lunatic fringe* mutation?' and discusses the Human Genome Organisation (HUGO) Gene Nomenclature Committee's efforts to rename genes with potentially offensive or embarrassing names. A small image of a fruit fly is shown on the right side of the article.

nature International weekly journal of science

[nature news home](#) [news archive](#) [specials](#) [opinion](#) [features](#) [news blog](#) [nat](#)

[! comments on this story](#)

Published online 6 November 2006 | Nature | doi:10.1038/news061106-2


News

Troublesome gene names get the boot

Potentially offensive names to be scrubbed from human genetics.

Michael Hopkin

"How would you feel if you were telling a patient they had *lunatic fringe* mutation?" asks Sue Povey, who chairs the Human Genome Organisation (HUGO) Gene Nomenclature Committee. It's a rhetorical question: the answer is that no one should have to make such an announcement. And Povey's committee is renaming a number of genes that have potentially offensive or embarrassing names so that in the future no one will



Funny gene names are fine for fruitflies, but not for humans. *Getty*

Przykłady mutantów *Drosophila*

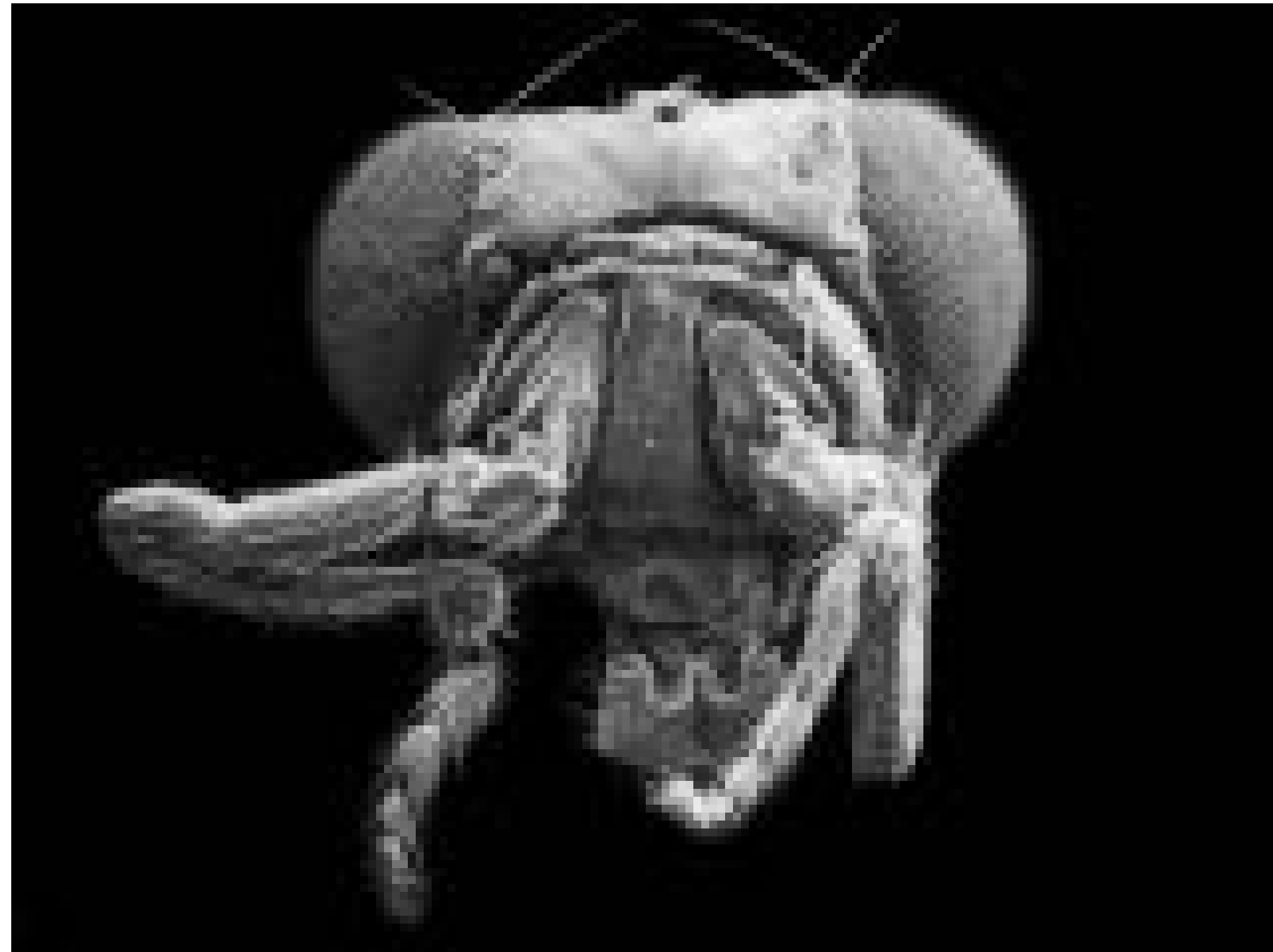
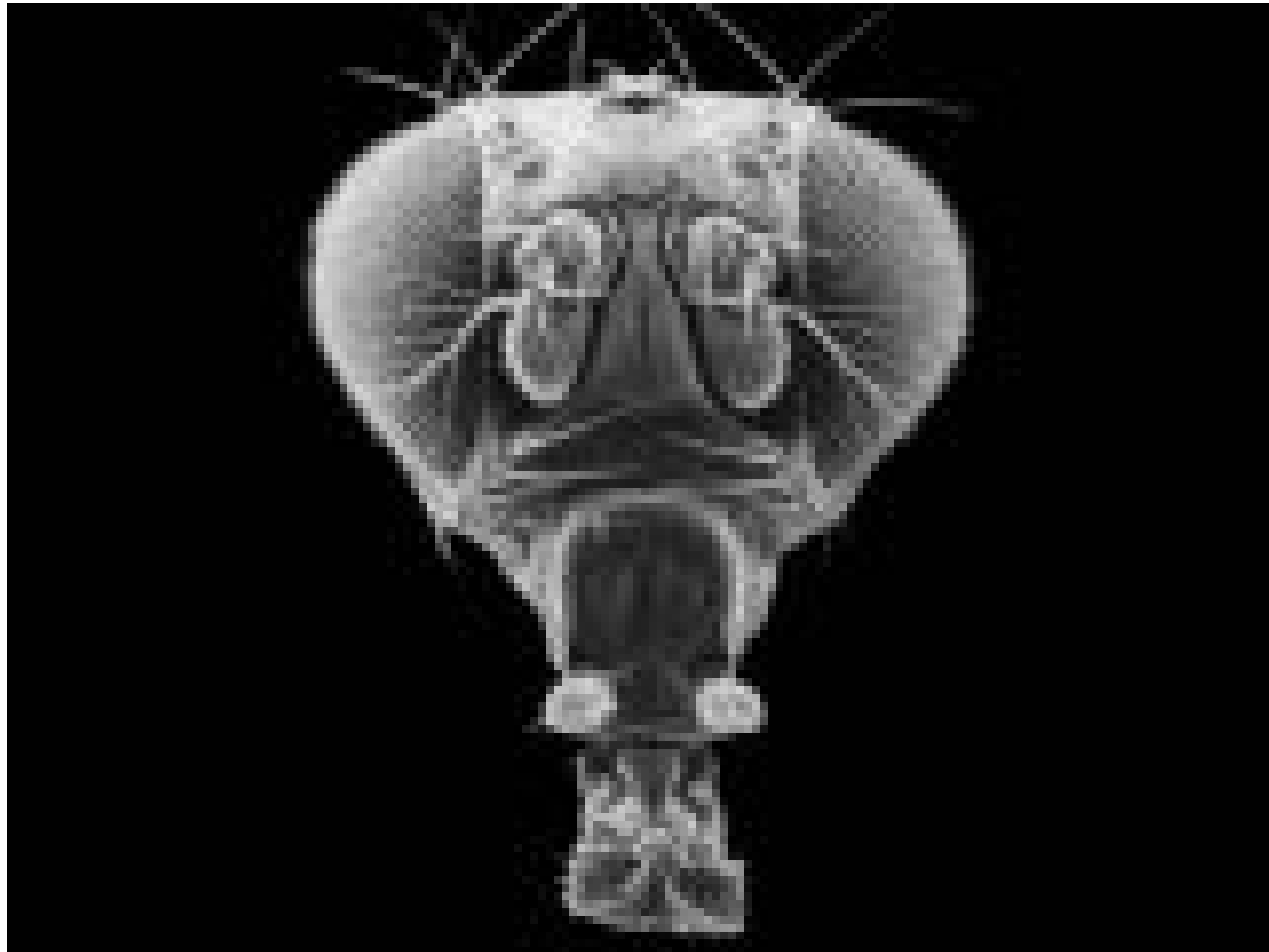


gen *white*: genotyp w/w



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

Mutacje rozwojowe



Antennapedia

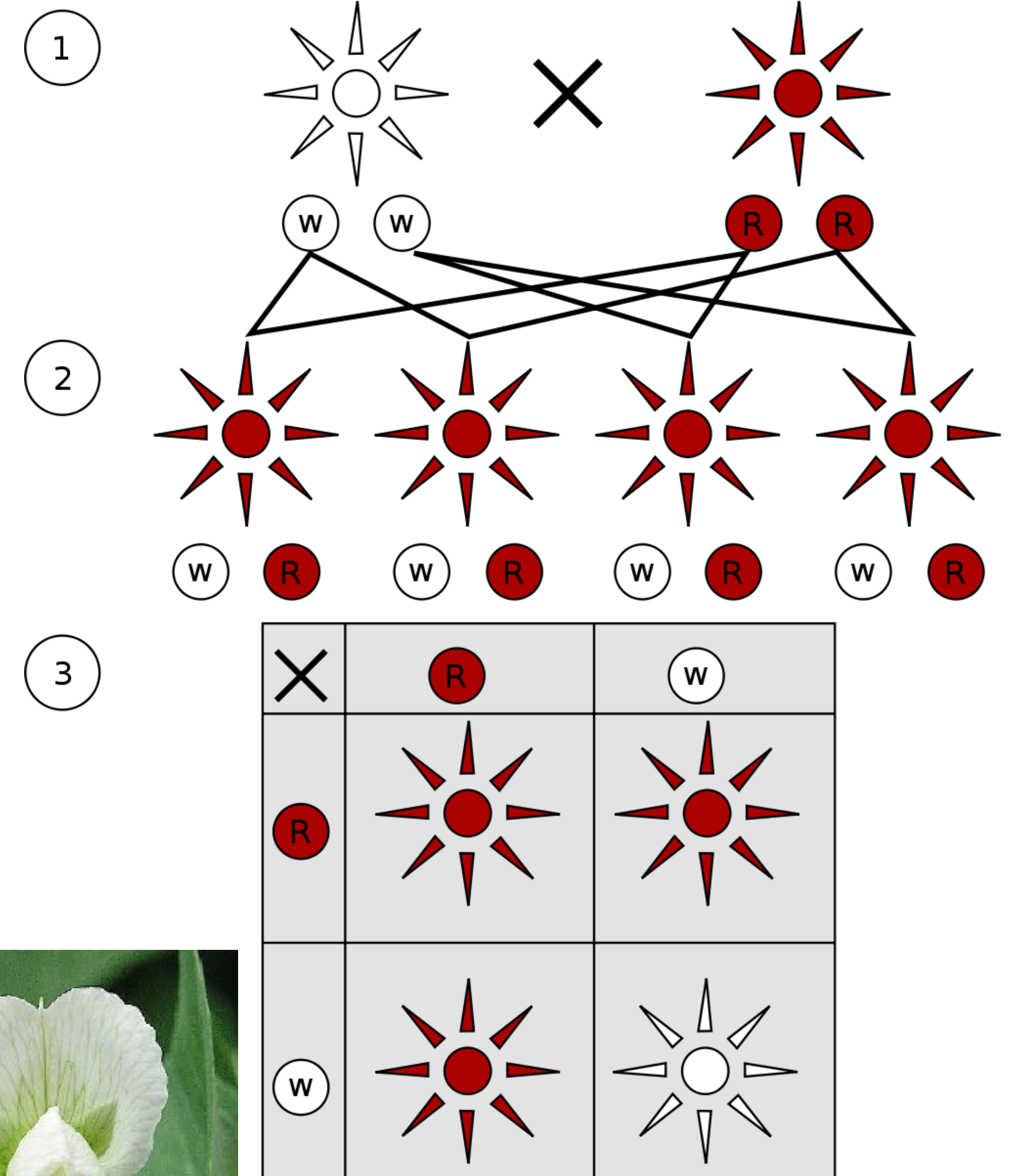
Mutacje rozwojowe



Ultrabithorax

Istota genetyki mendelowskiej ("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

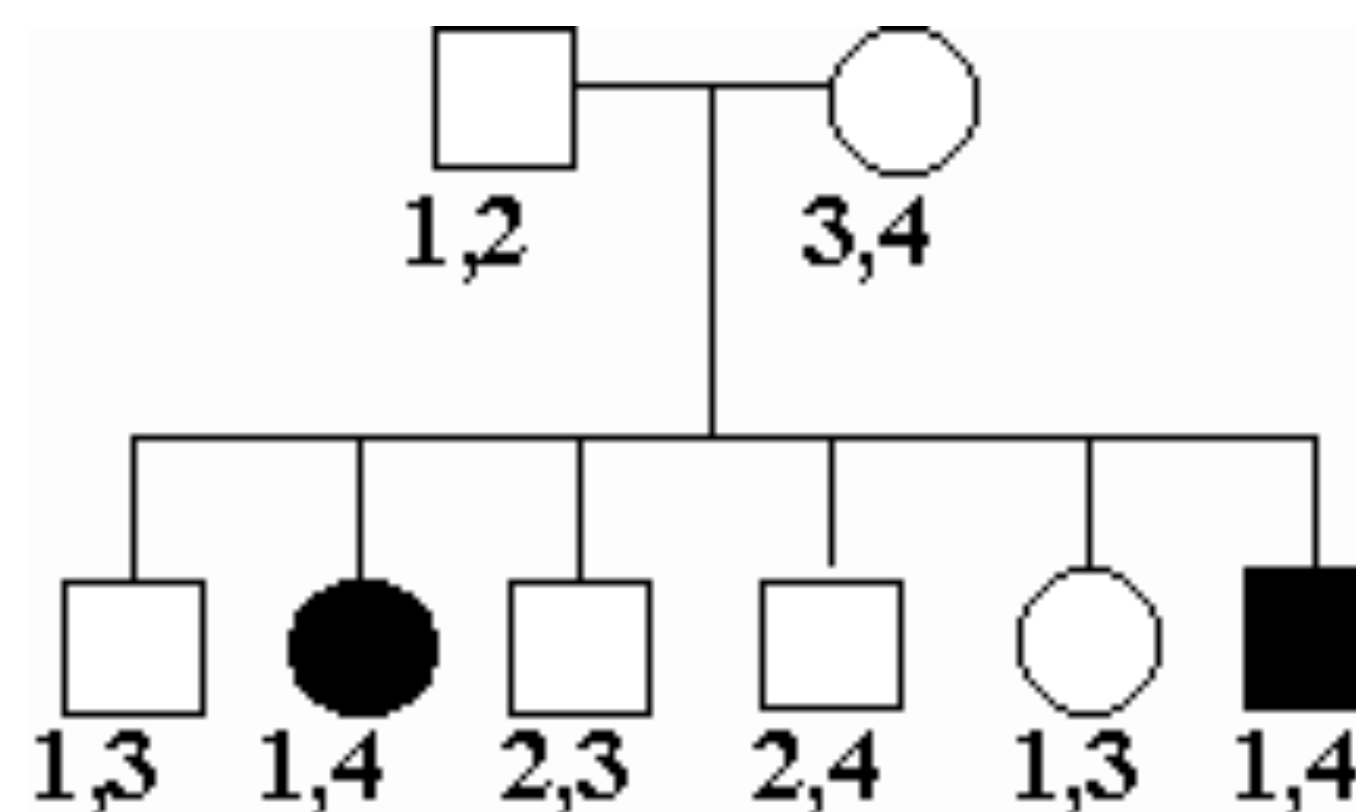
- **Za konkretną cechę fenotypową odpowiadają allele pojedynczego genu lub niewielkiej liczby genów**
- Prosta analiza genotypu pozwala przewidywać fenotyp
- Funkcję genu poznajemy dzięki analizie fenotypu mutantu utraty funkcji tego genu

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

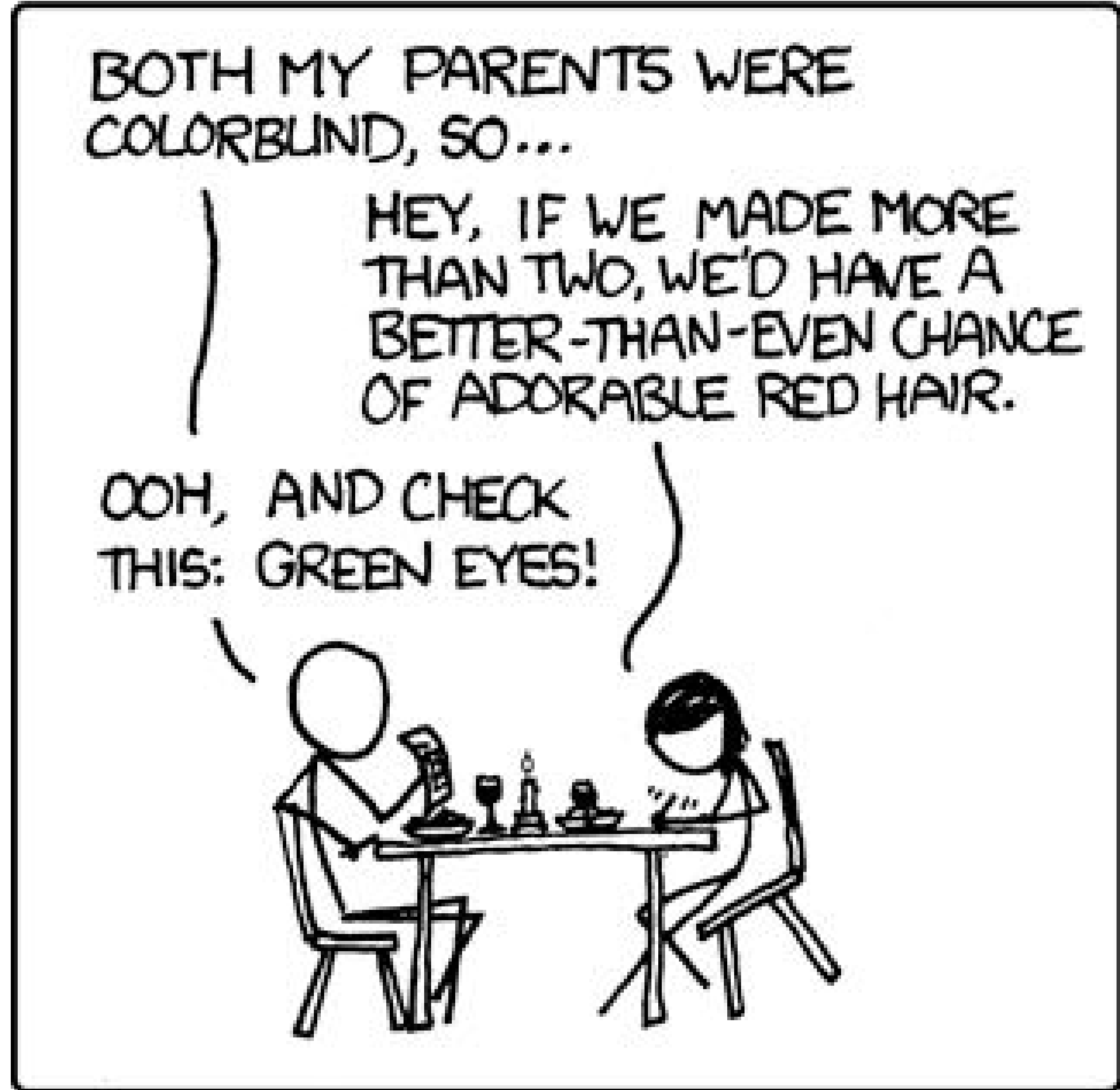
- Mężczyzna (chory)
- Mężczyzna (zdrowy)
- Kobieta (chora)
- Kobieta (zdrowa)
- ◇ Płeć nieokreślona



Cecha recesywna, autosomalna
Rodzice są heterozygotami (nosiciele)

Człowiek mendlowski?

- Na ile taka prosta genetyka pozwala na opisywanie zmienności fenotypowej człowieka?



Mity o dziedziczeniu

- Leworęczność nie jest cechą jednogenową
- Kolor oczu nie jest cechą jednogenową
- Nie należy omawiać genetyki mendlowskiej na tych cechach człowieka

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

Czarnowłosa 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

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**



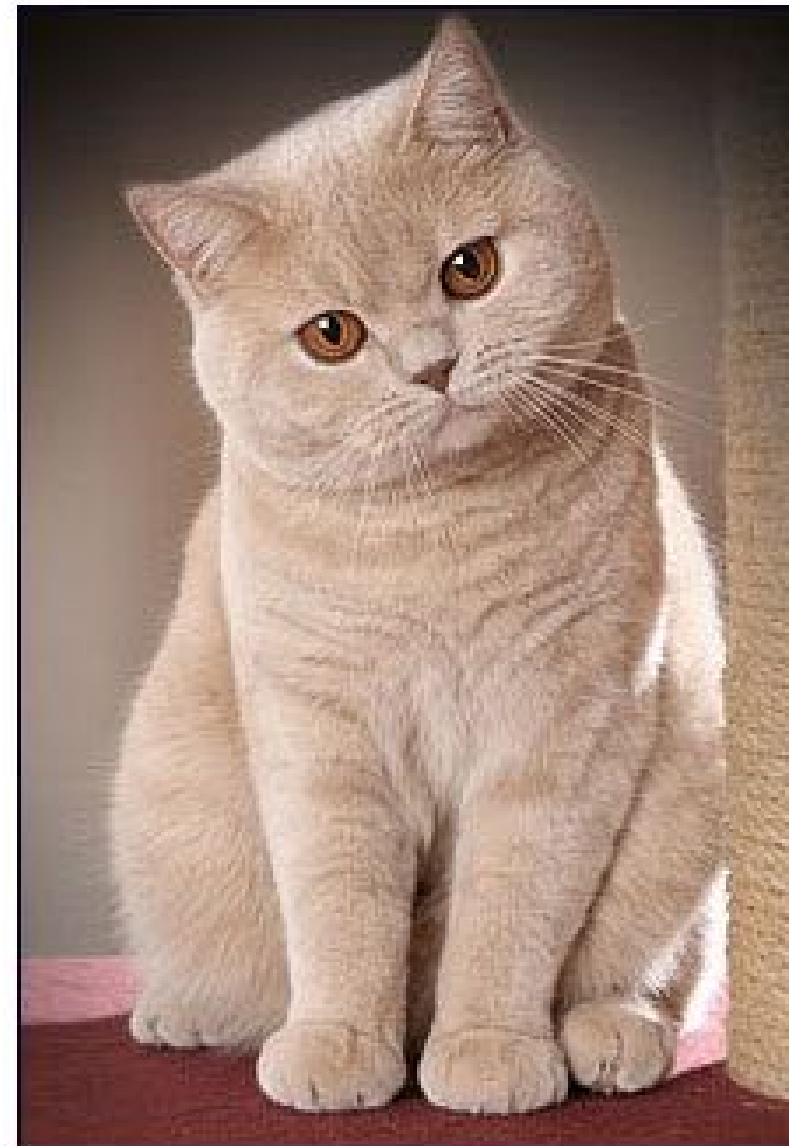
Podstawowa barwa: gen B

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



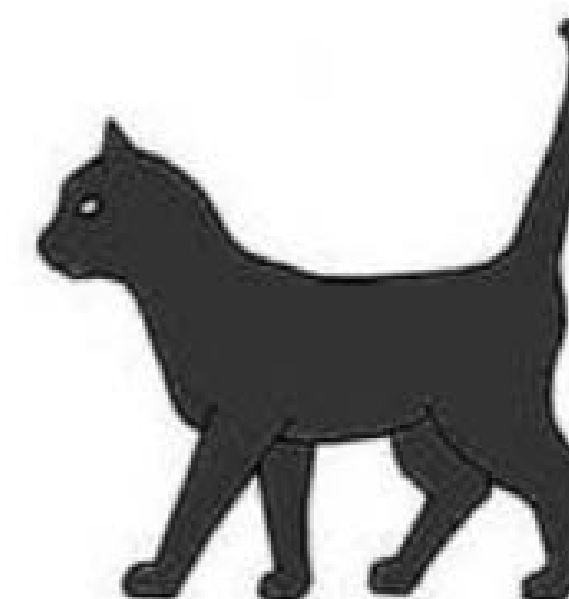
Gen D - rozjaśnienie

- 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



Kodominacja - białe plamy

- U kotów białe plamy - S :
 - s/s - całkowicie wybarwione
 - S/s - <50% białego
 - S/S - >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)



s/s



S/s



S/S

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

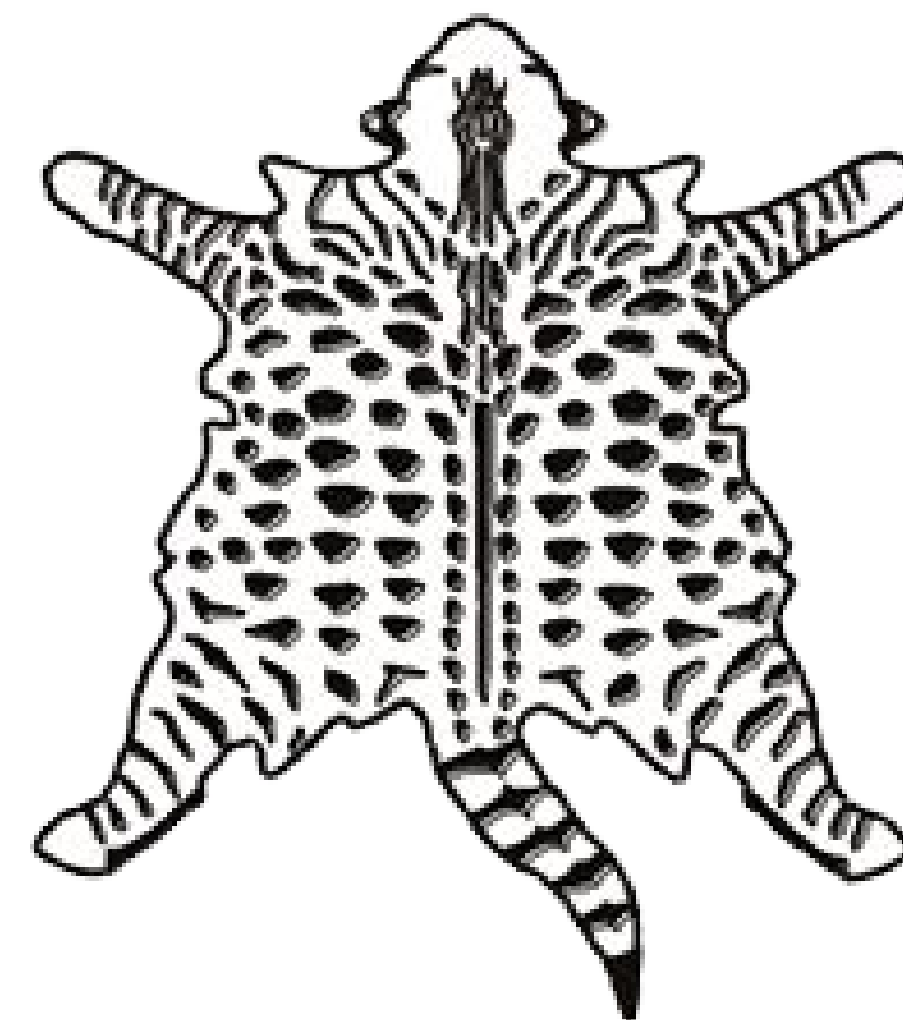
- wzór pręgowania zależy od innych genów
- *Mc* dominujący - tygrysie, recesywny "blotched"
- *Ta* - "ticked" (abisyńskie)
- Ale u homozygot *agouti* tego nie zobaczymy!



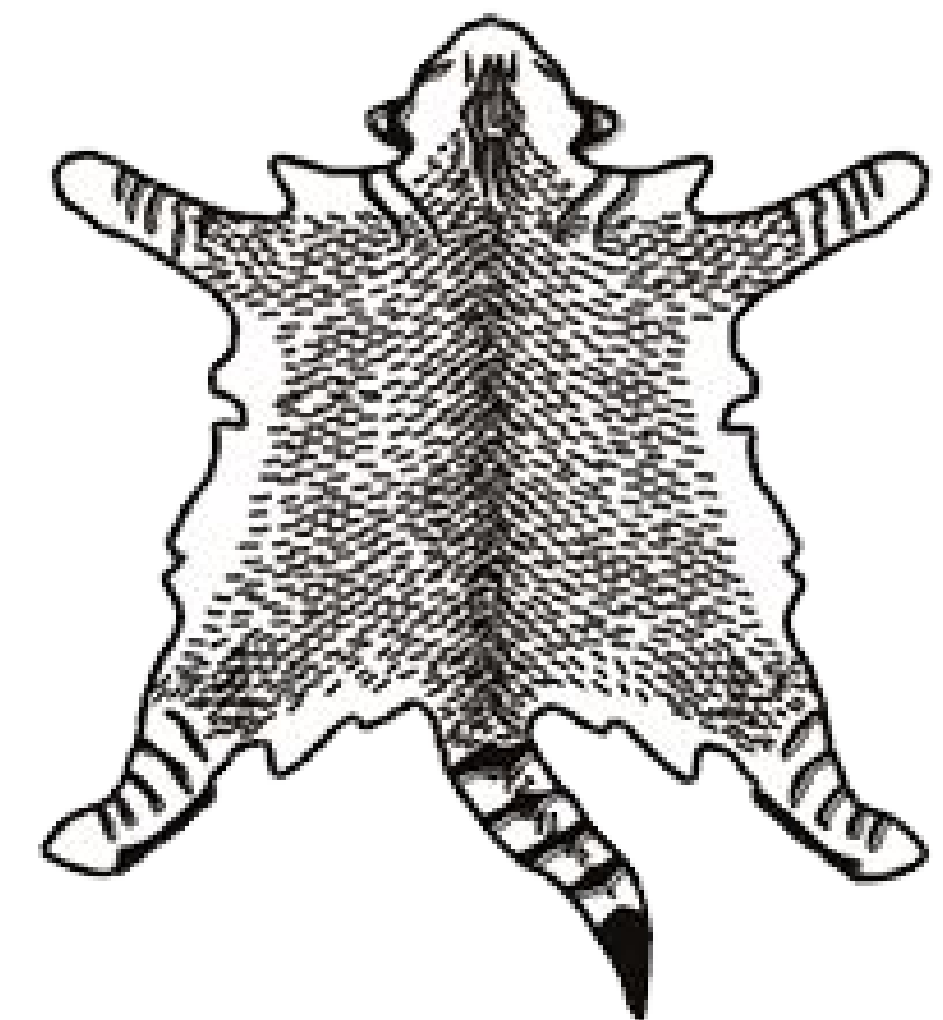
Pręgowanie klasyczne, blotched, 22



Pręgowanie tygrysie, mackarel, 23



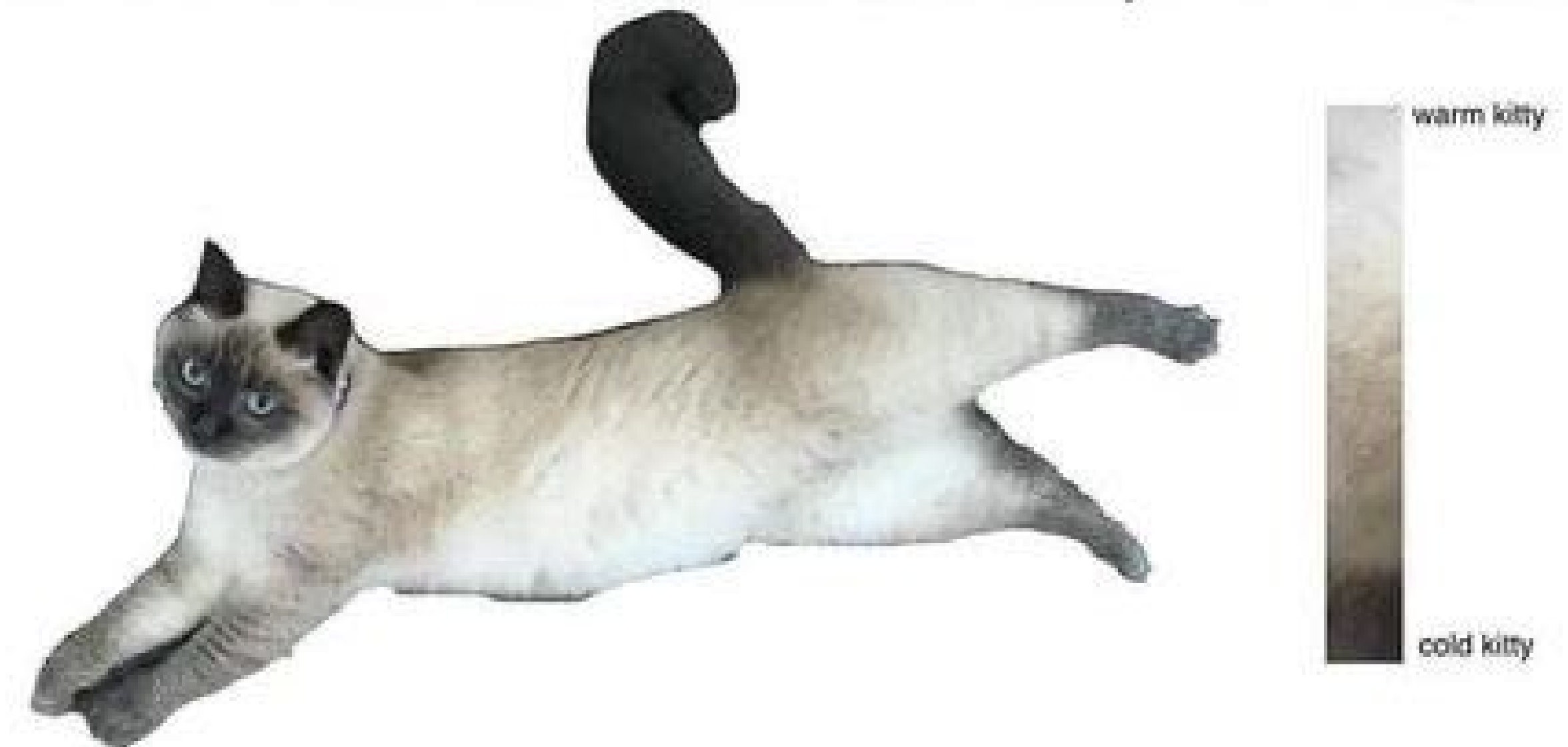
Pręgowanie cętkowane, spotted, 24



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

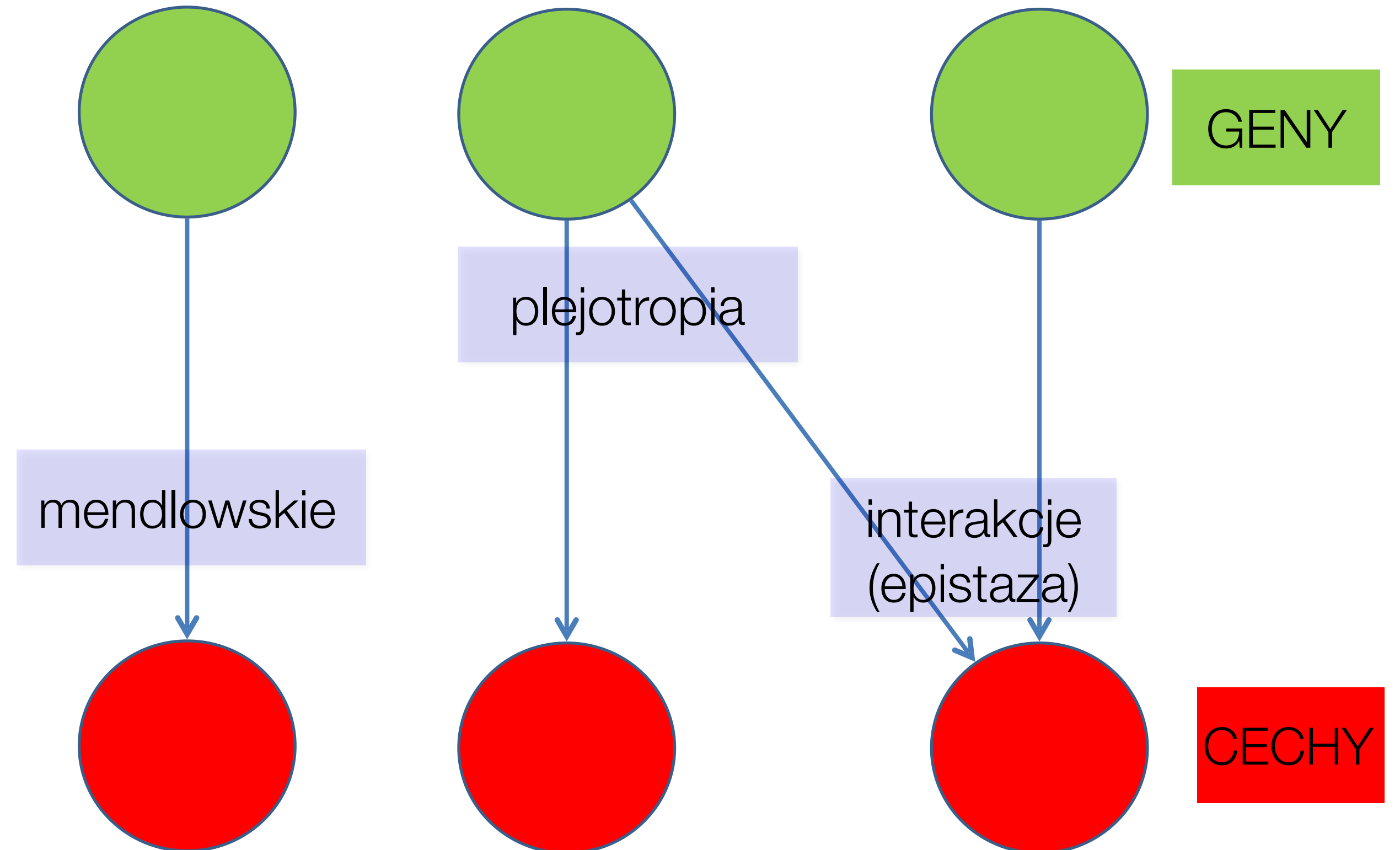
- Za konkretną cechę fenotypową odpowiadają allele pojedynczego genu lub niewielkiej liczby genów
 - np. barwa kwiatu groszku - allele pojedynczego genu
 - zasadniczo prawdziwe na poziomie molekularnym - geny i ich produkty (białka, RNA)
 - mutacja jednego genu wpływa na syntezę jednego białka (chyba, 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

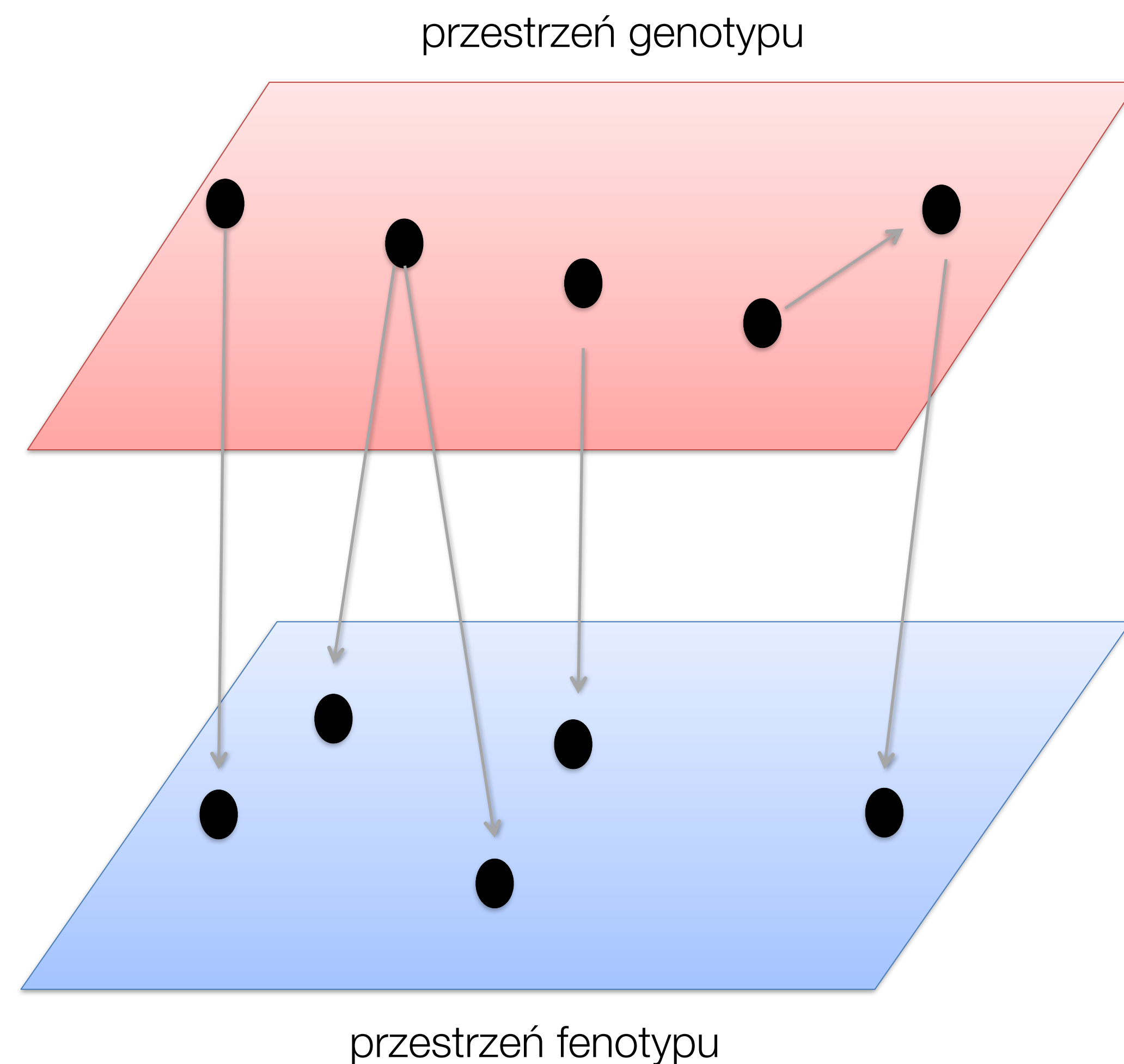
Pleiotropia i interakcje genetyczne

- **Pleiotropia** - jeden gen wpływa na wiele cech
 - rzadka u bakterii, częsta u złożonych eukariontów
- **Interakcje genetyczne** (epistaza) - wiele genów wpływa na jedną cechę

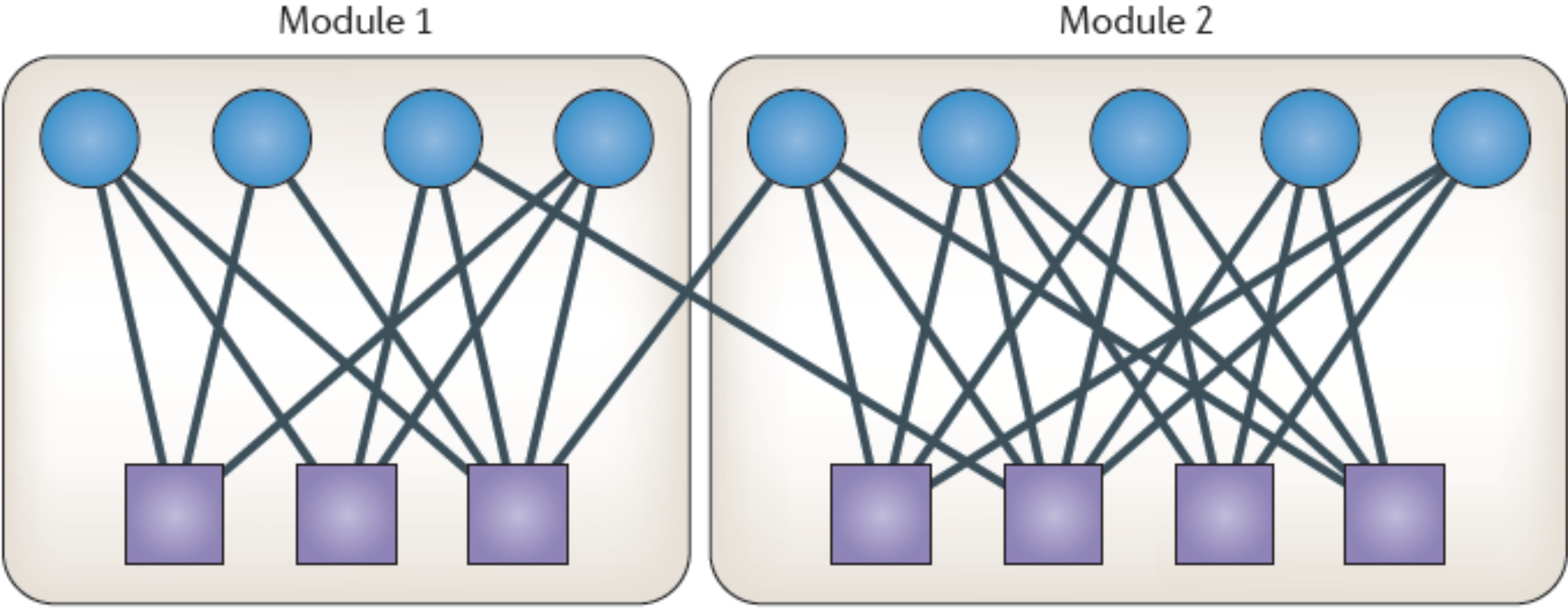


Mapa genotyp-fenotyp

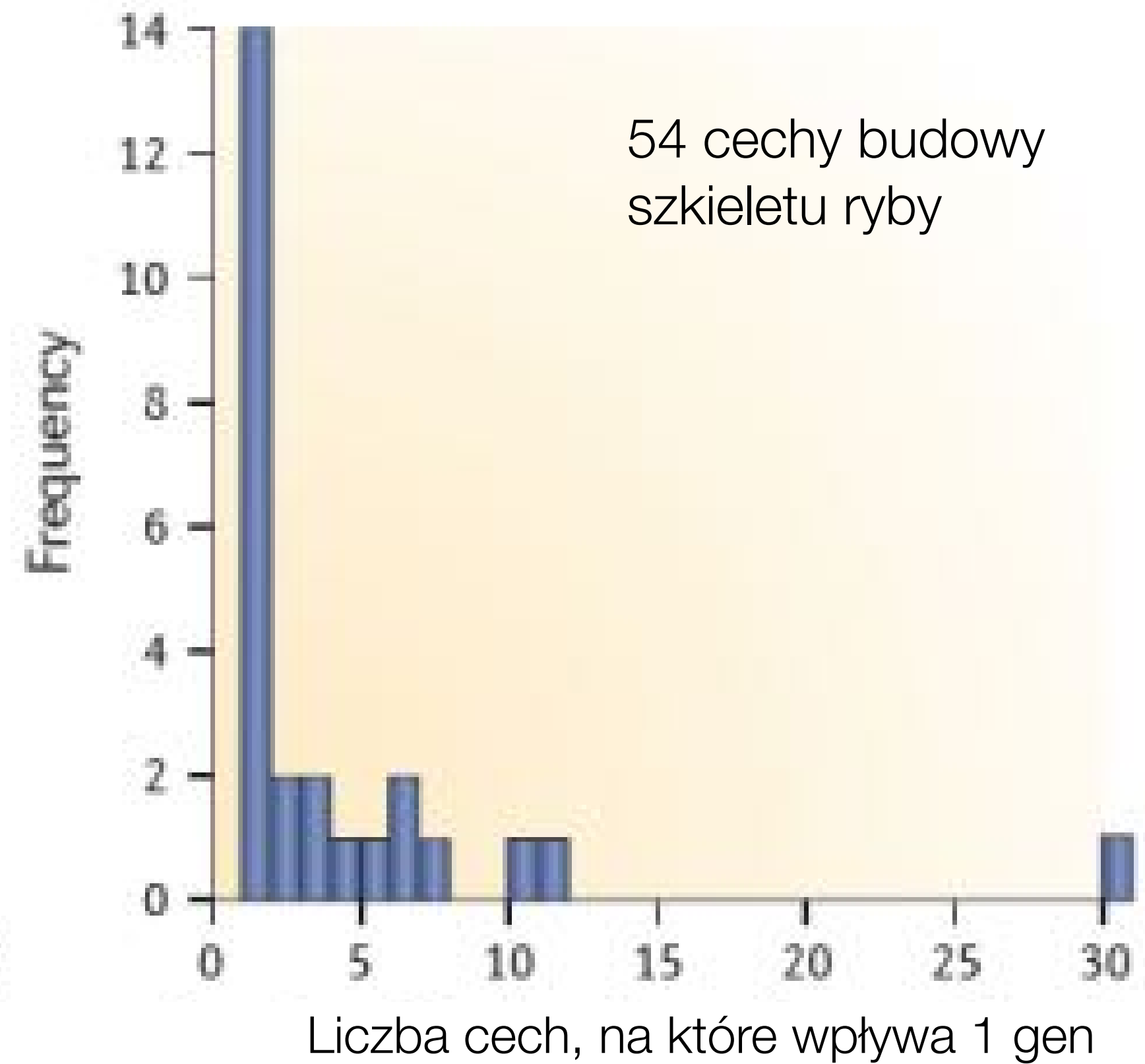
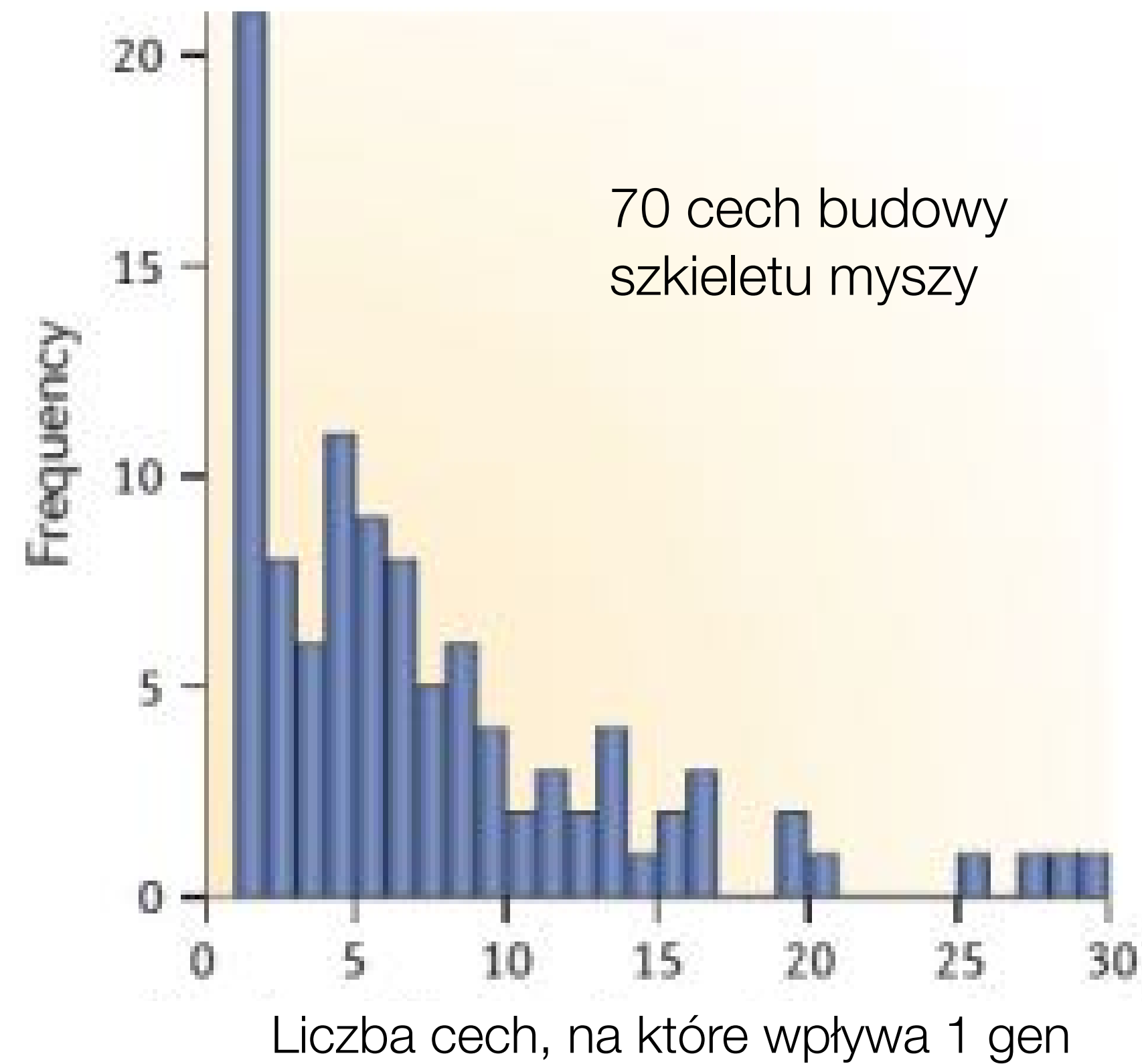
- Genom człowieka: około 23 tys. genów, o wiele więcej różnych cech
- Plejotropia i interakcje genetyczne generują złożoność
- Koszt złożoności wg. Fishera - im bardziej złożone relacje genotyp-fenotyp, tym mniej prawdopodobne, że losowa mutacja będzie korzystna



Modularność plejotropii



Jak częsta jest plejotropia?



Metoda poznawcza genetyki

- 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

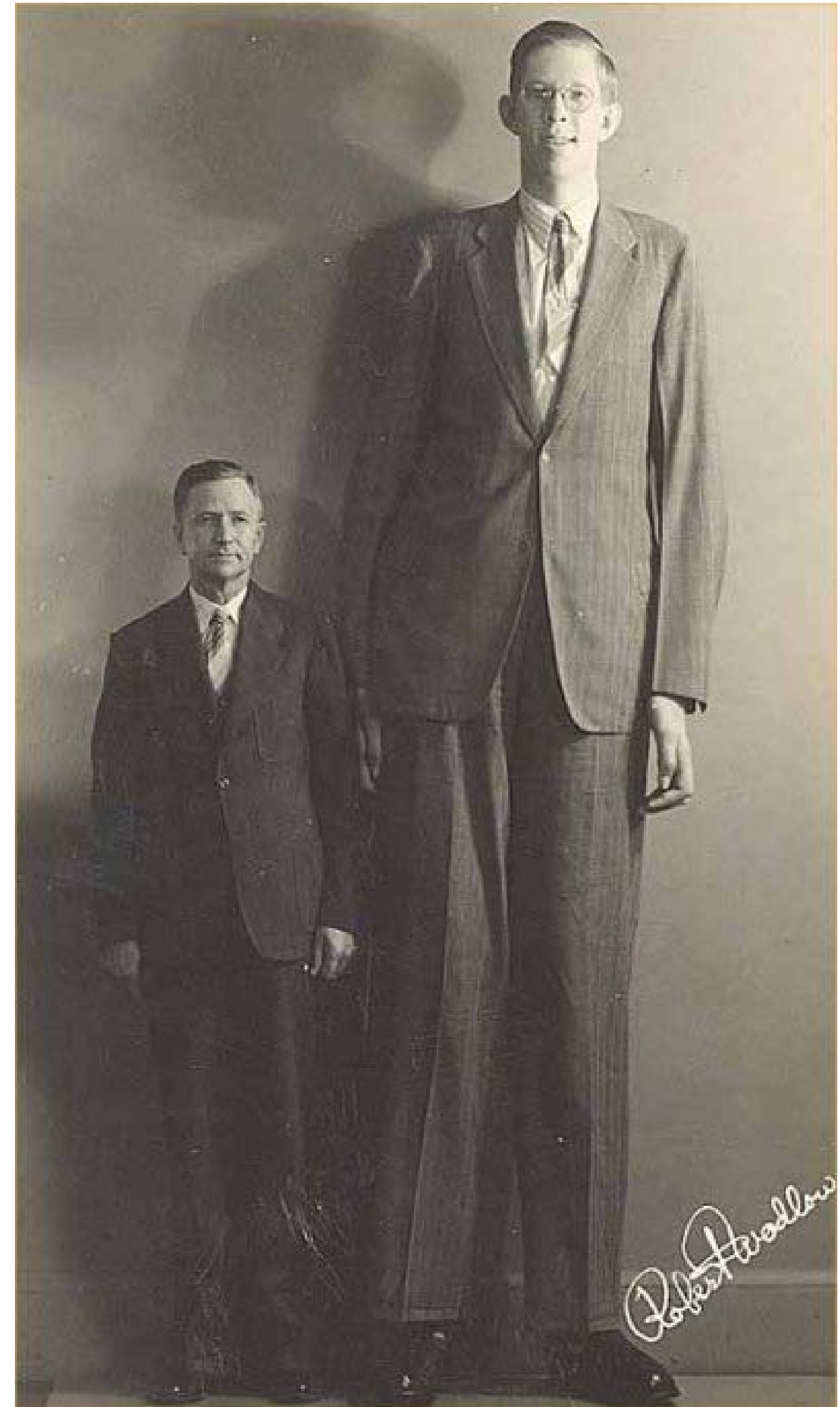
- Achondroplazja
- Mutacja pojedynczego genu *FGFR3* u człowieka
- cecha mendlowska, dominująca (letalna u homozygot)
- niski wzrost, nieproporcjonalnie krótkie kończyny



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 conajmniej 200 genów (2010). 2020 - co najmniej 1000 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

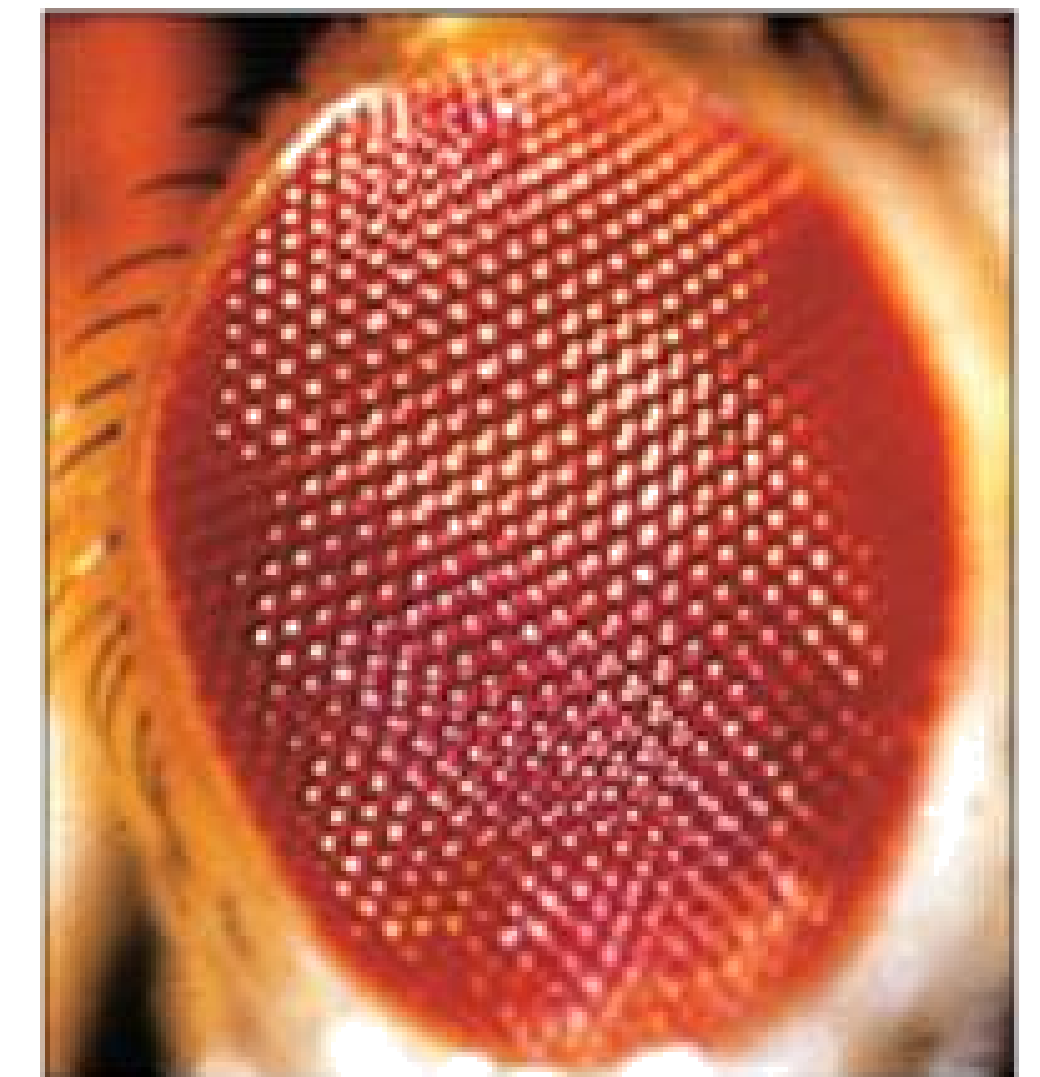
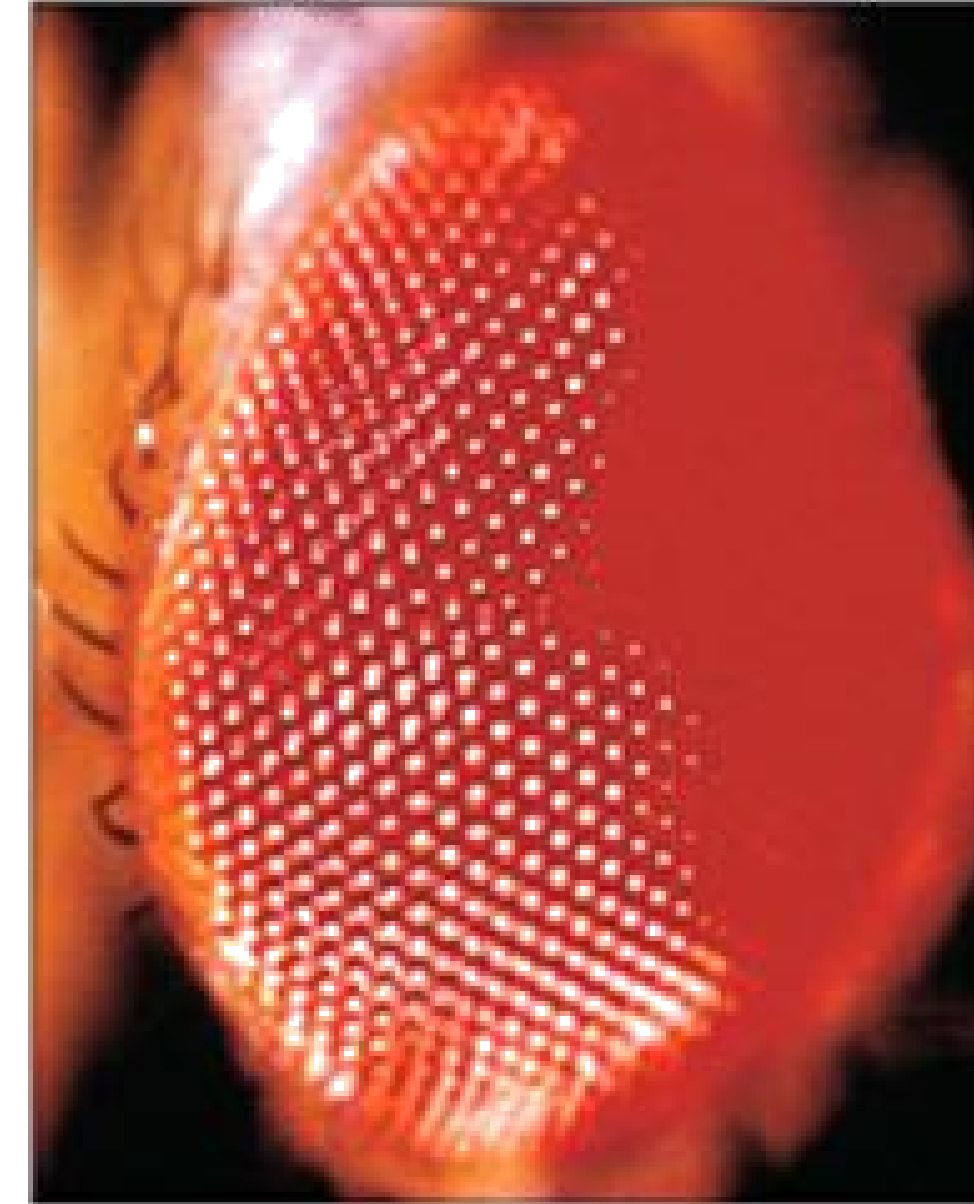
- W jaki sposób genotyp determinuje fenotyp?
- Dla cech wieloczynnikowych i zmienności prawidłowej wciąż wiadomo niewiele
- Badanie efektów mutacji w pojedynczych genach pomaga identyfikować elementy, ale nie wystarcza do zrozumienia całego systemu

Klasyczne metody genetyki

Komplementacja

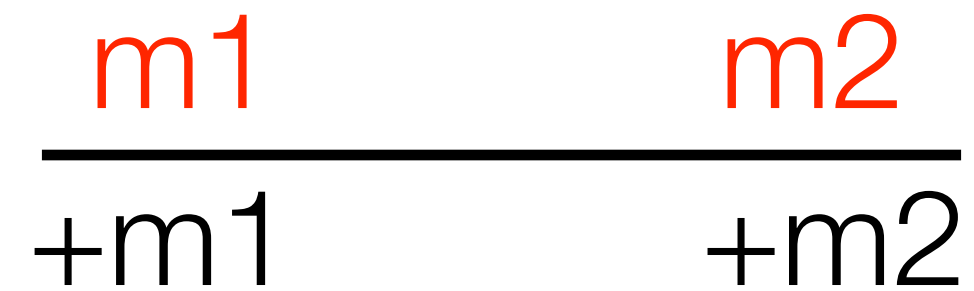
- Wiele mutacji dających taki sam, lub podobny fenotyp
- Czy są to mutacje w tym samym genie, czy w różnych
- Ile genów związanych jest z daną funkcją?

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



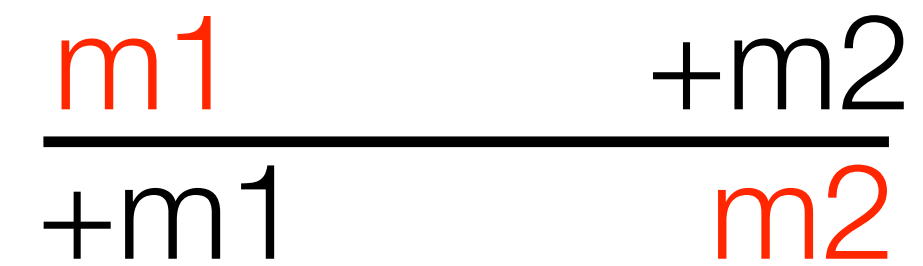
Podwójne heterozygoty cis i trans

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



Układ *cis*

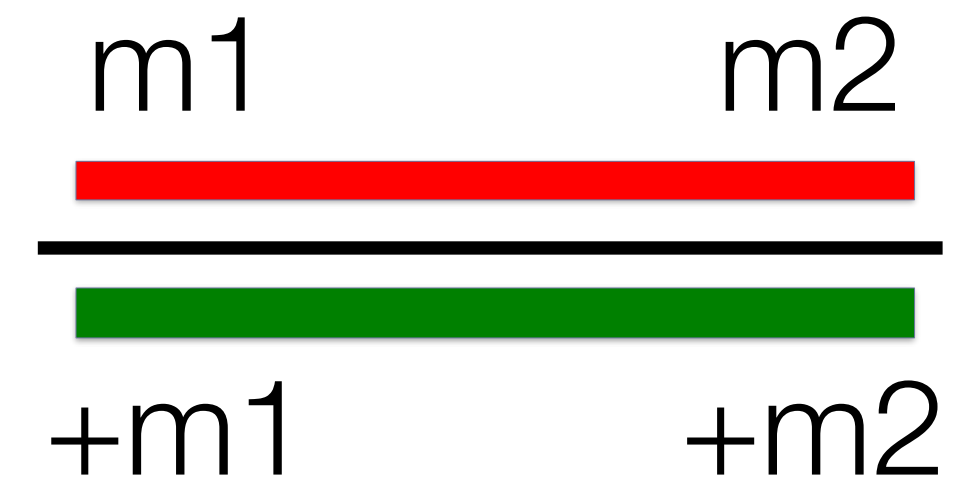
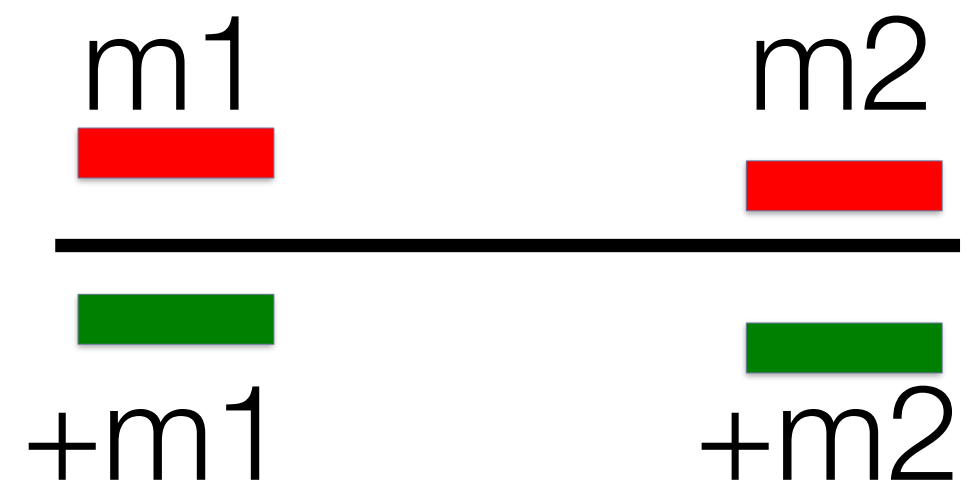
Otrzymywanie:
m1, m2 x wt (czyste linie)



Układ *trans*

Otrzymywanie:
m1 x m2 (czyste linie)

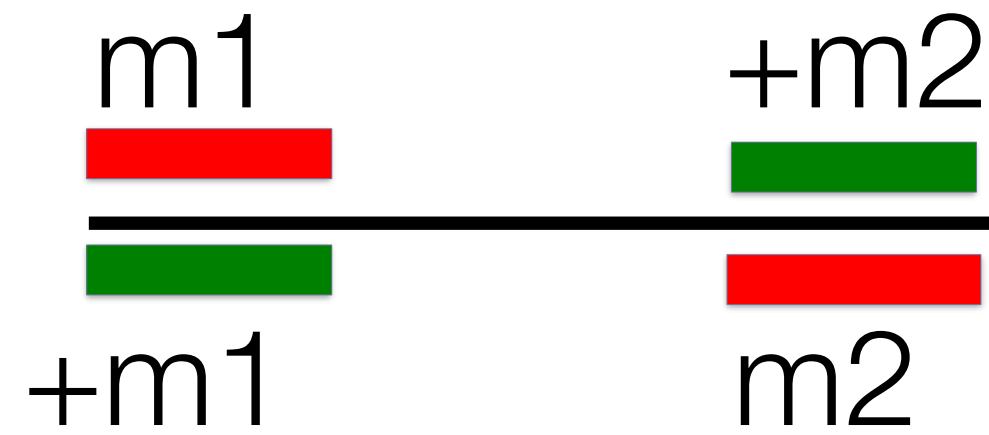
Komplementacja



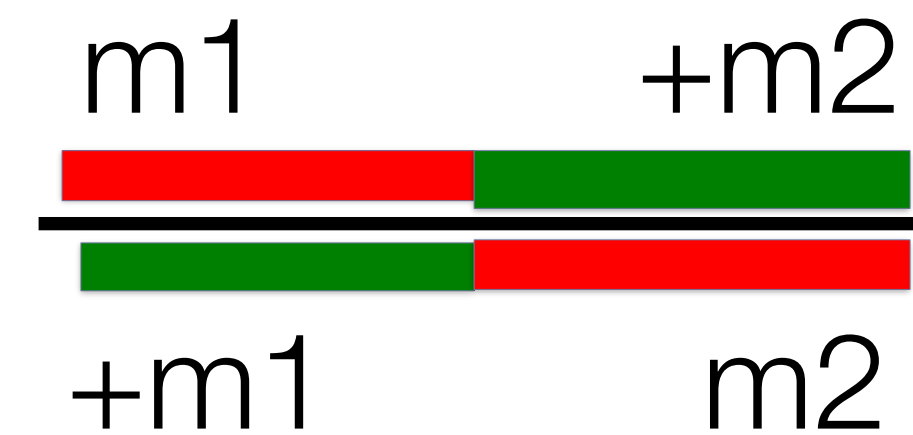
W układzie *cis* fenotyp zawsze dziki, niezależnie od tego, czy m1 i m2 są w tym samym genie, czy w różnych.

Warunek m1 i m2 recesywne.

Komplementacja



Jest funkcjonalny allel
jednego i drugiego genu



Oba allele
niefunkcjonalne

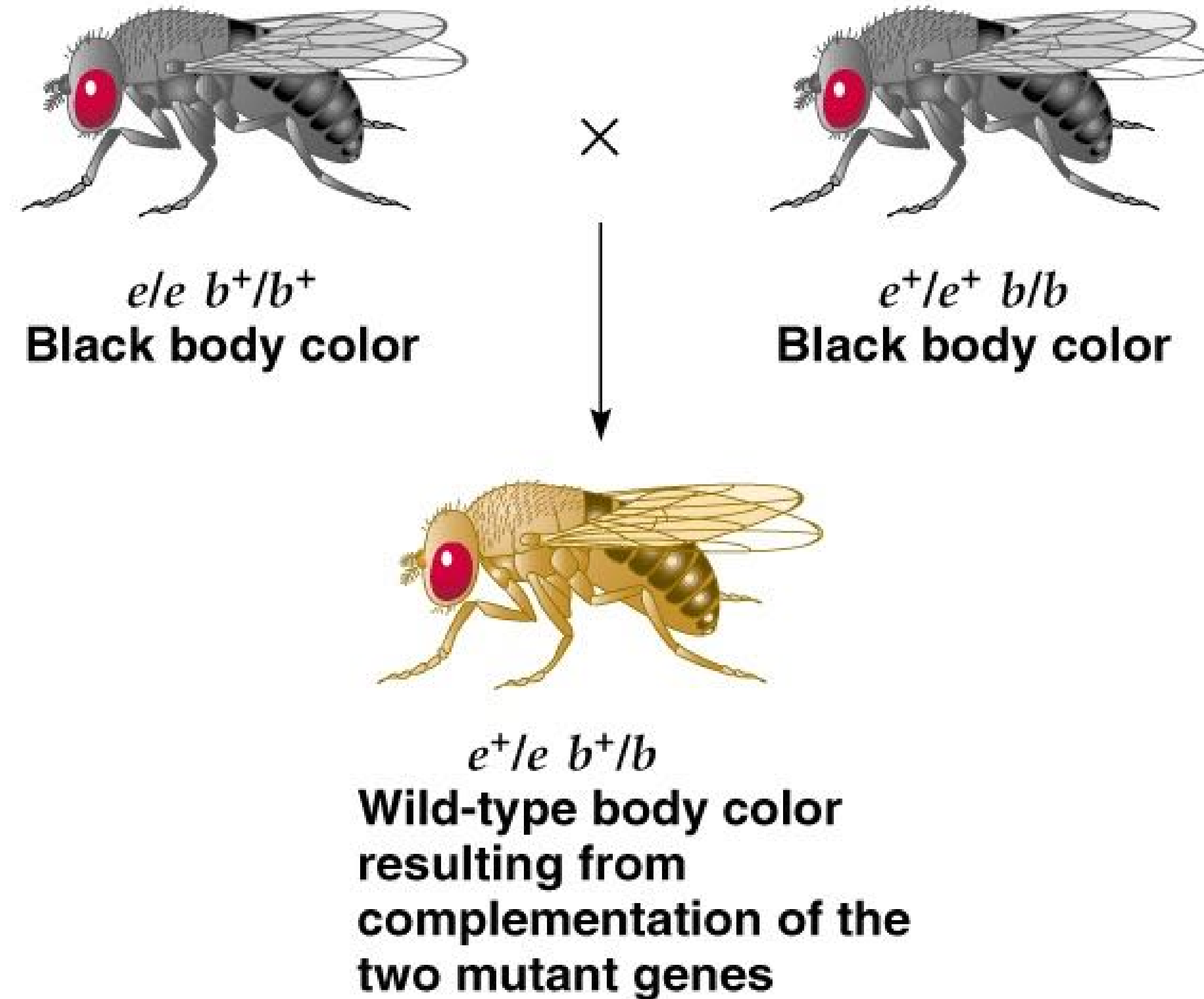
W układzie *trans* test daje odpowiedź

Warunek m1 i m2 recesywne.

Test komplementacji – wersja najprostsza

- Podwójna heterozygota trans
 - Fenotyp dziki – komplementacja, różne geny
 - Fenotyp mutantna – brak komplementacji – ten sam gen
- Tylko dla mutacji recesywnych

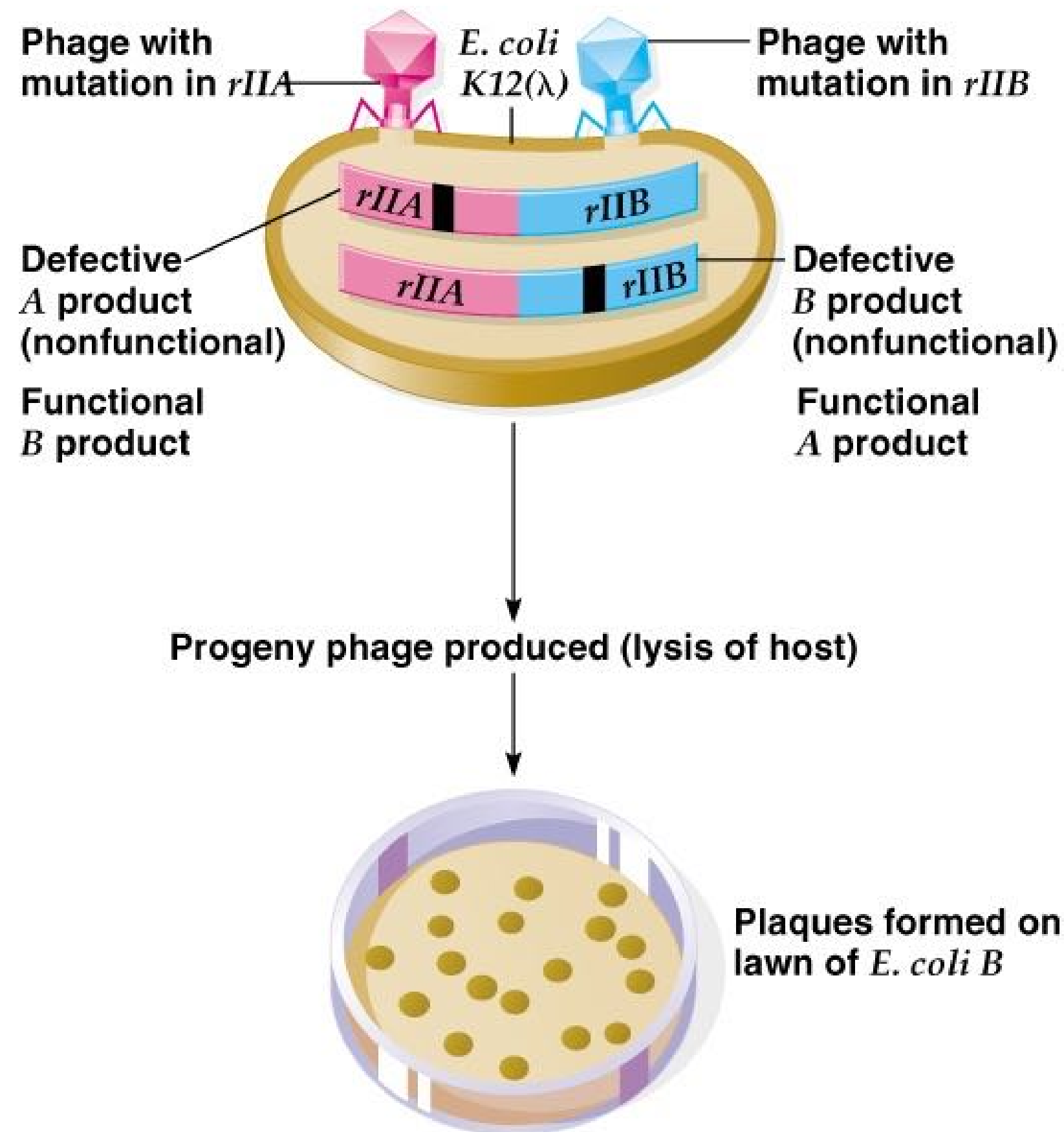
Komplementacja



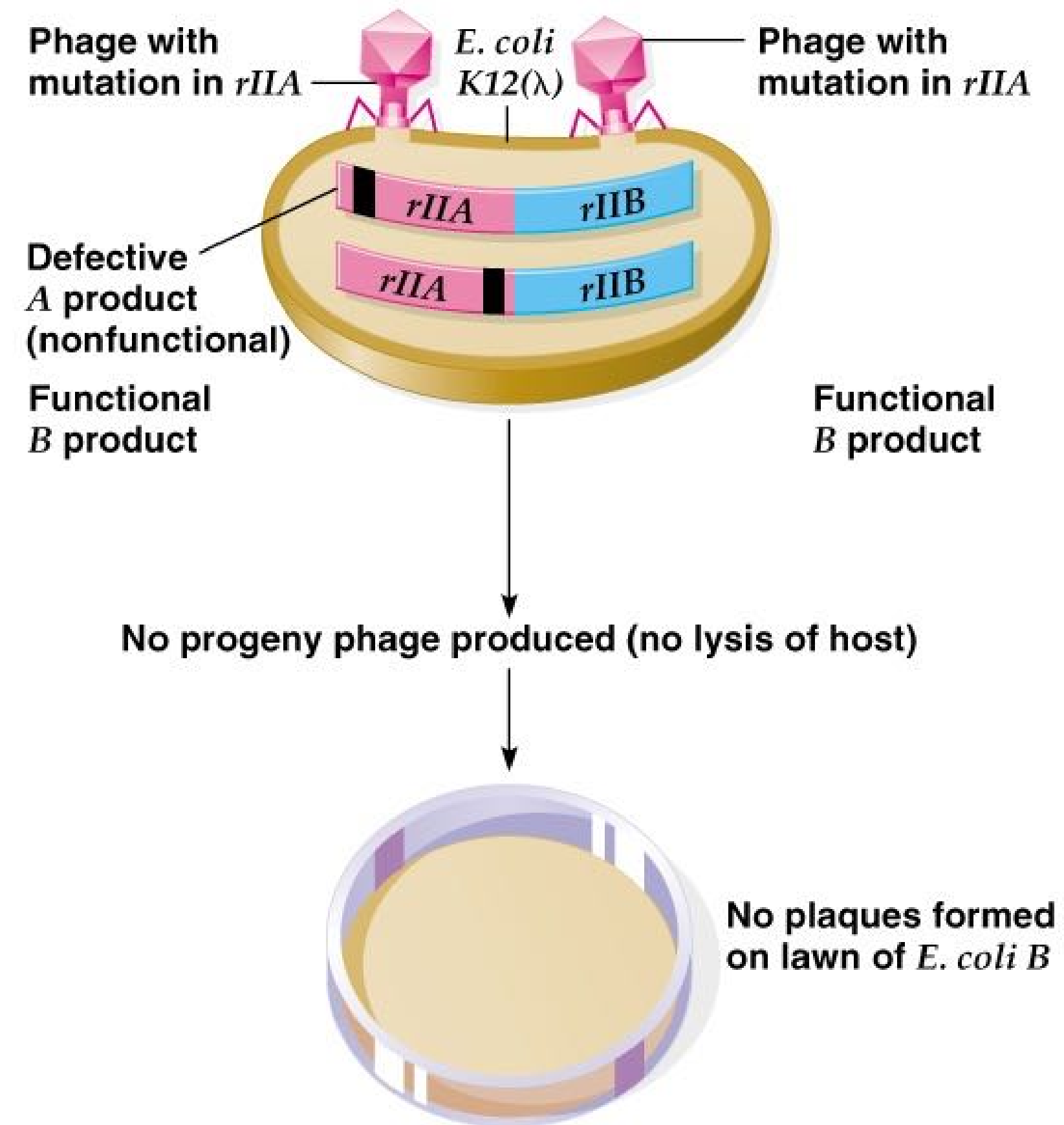
Cistron

Mutacje w obrębie tego samego cistronu nie komplementują

a) Complementation



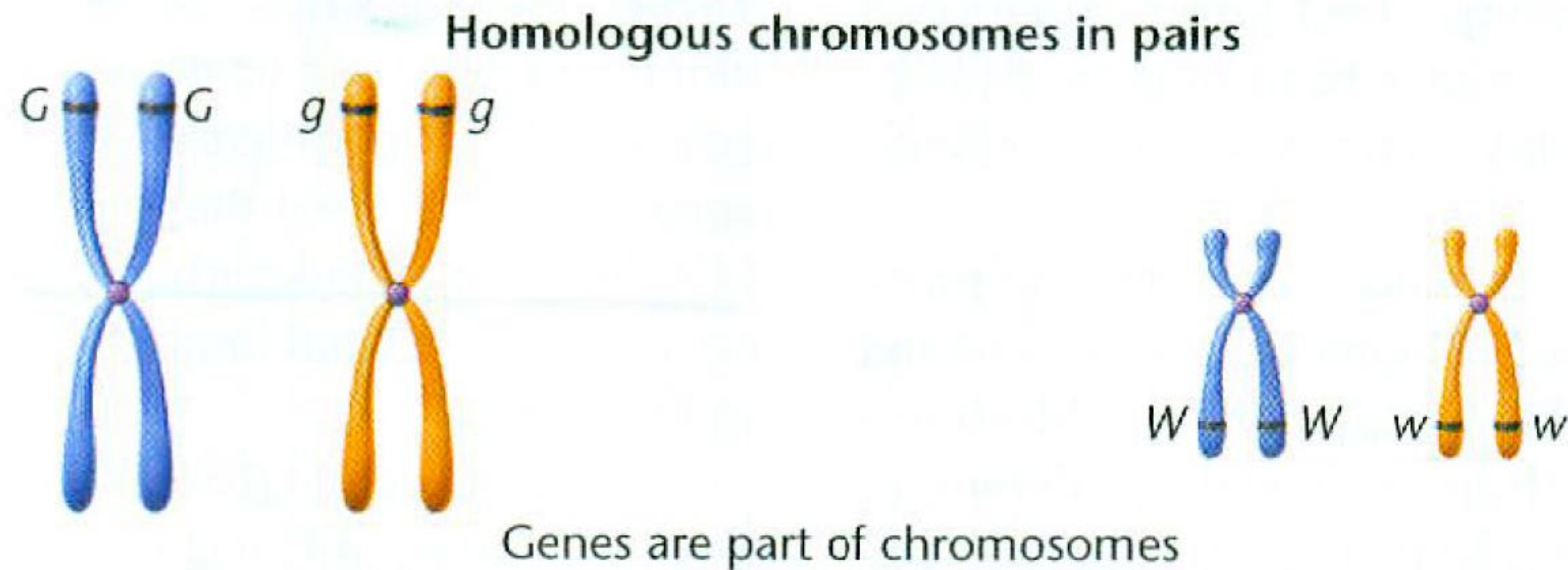
b) No complementation



Geny i chromosomy

Dwa allele genu – dwa chromosomy homologiczne u organizmów diploidalnych

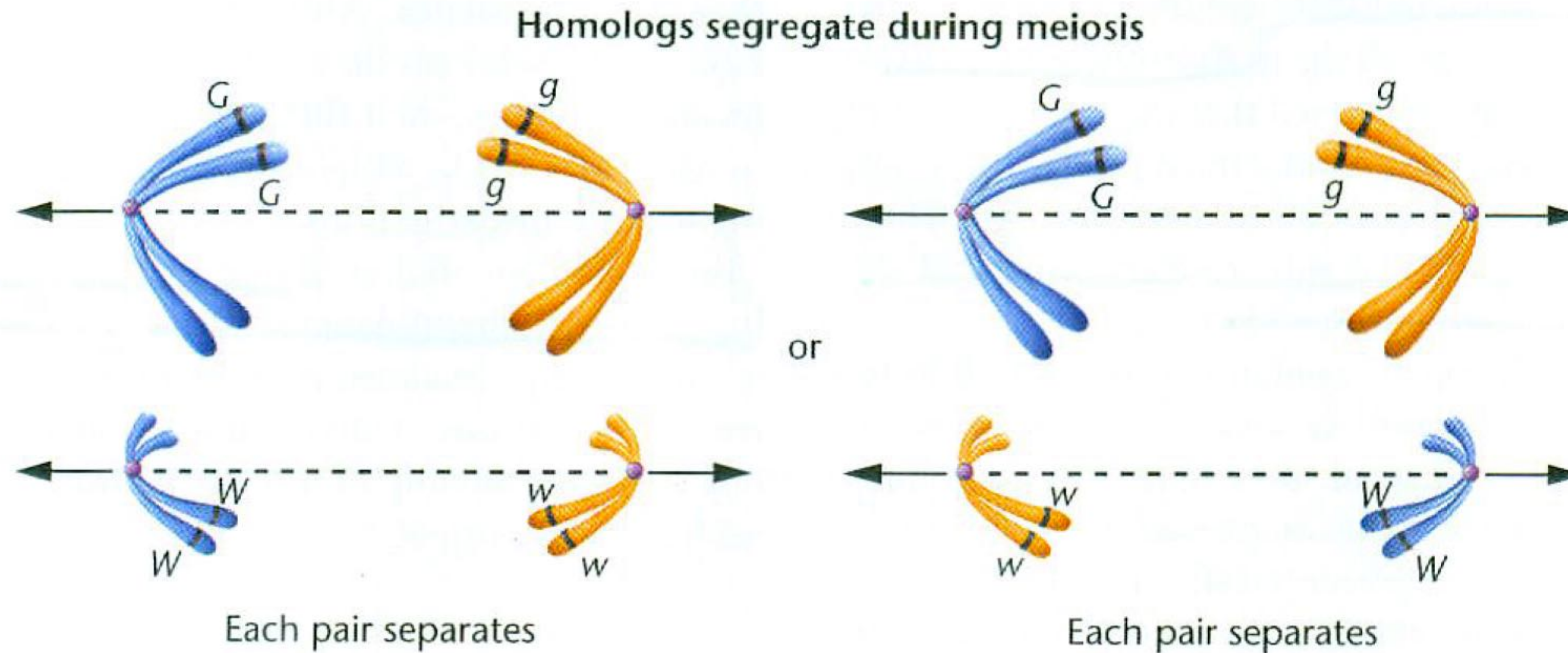
(a) Unit factors in pairs (first meiotic prophase)



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)

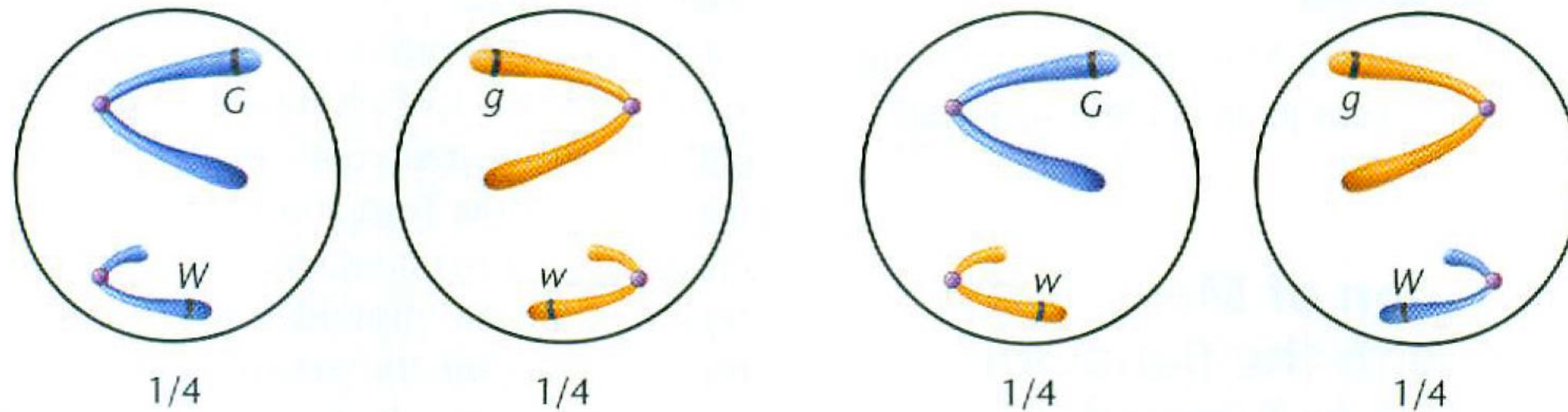


Geny i chromosomy

Niezależne dziedziczenie alleli różnych genów – niezależna segregacja różnych chromosomów

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

Nonhomologous chromosomes assort independently

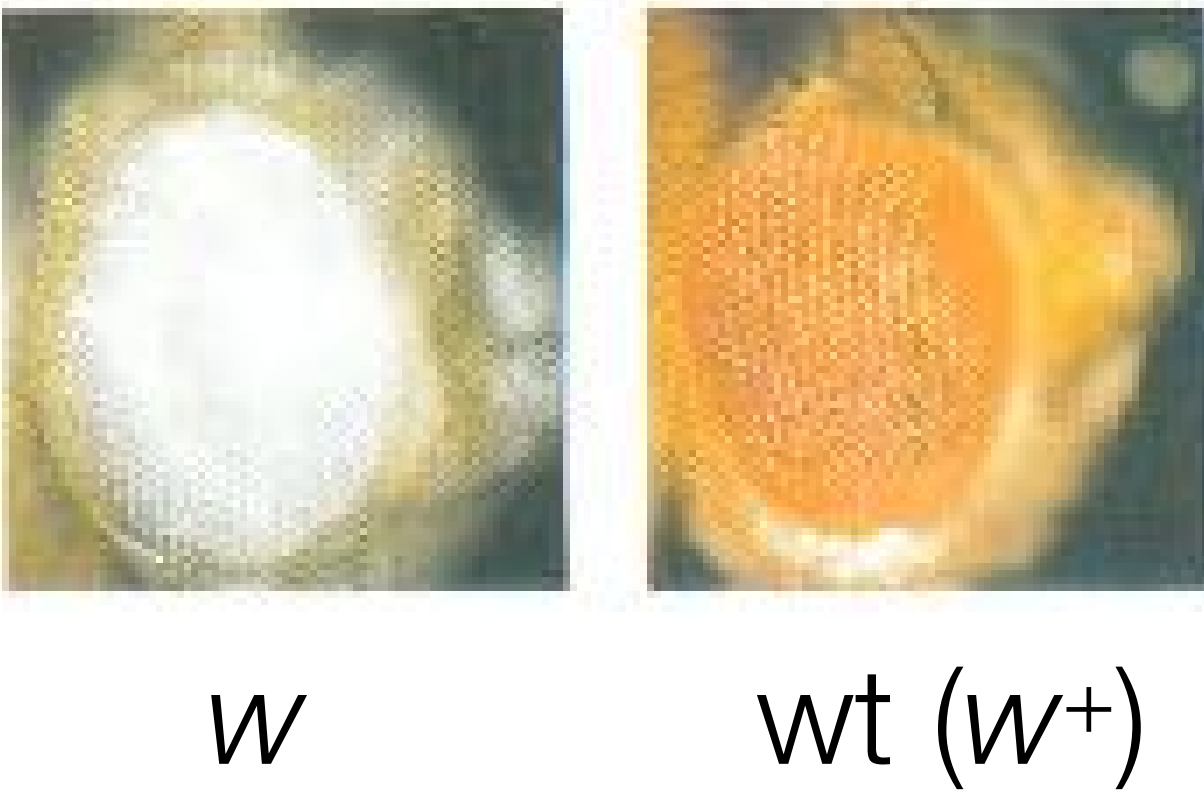
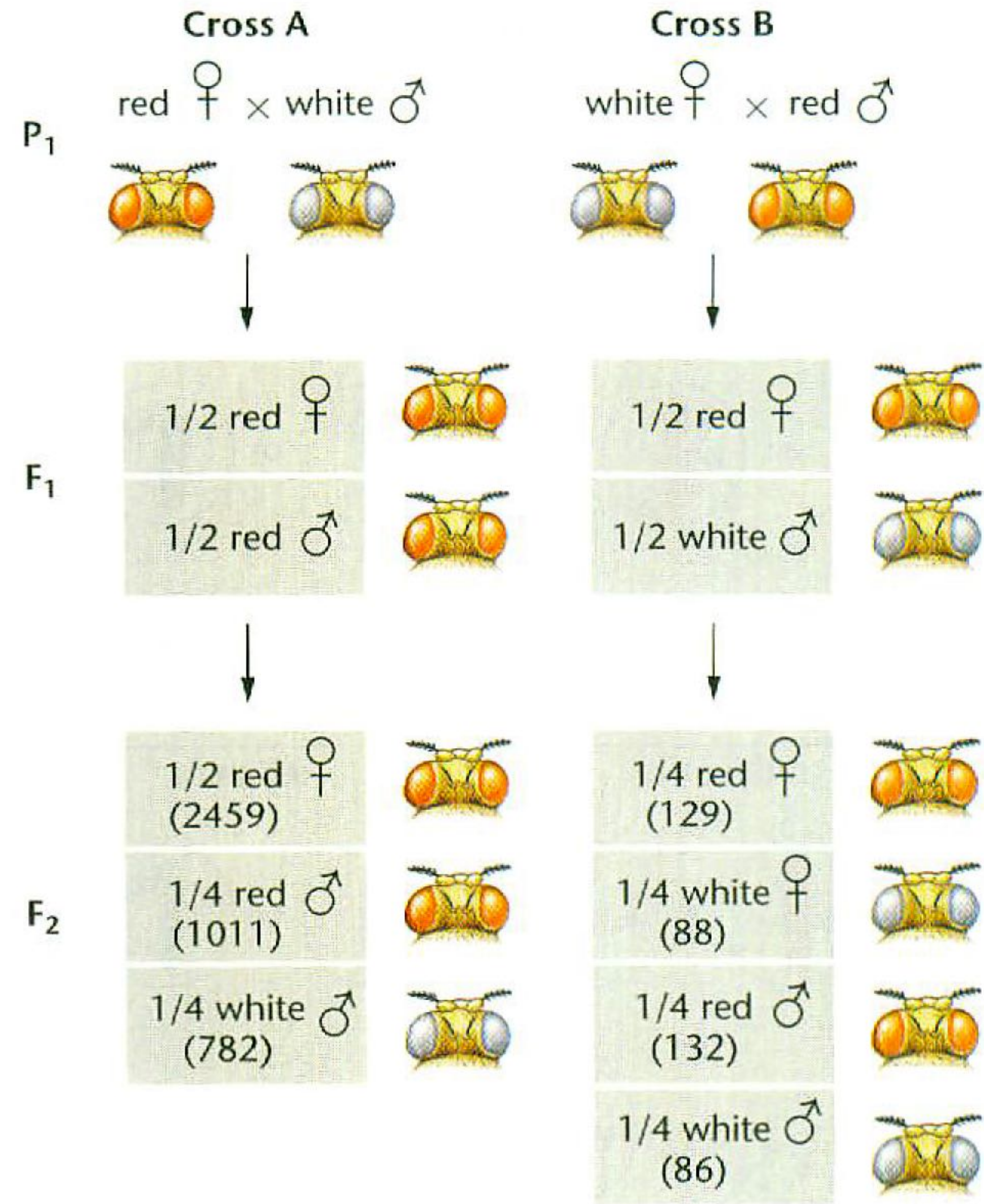


All possible gametic combinations are formed with equal probability

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 ♂

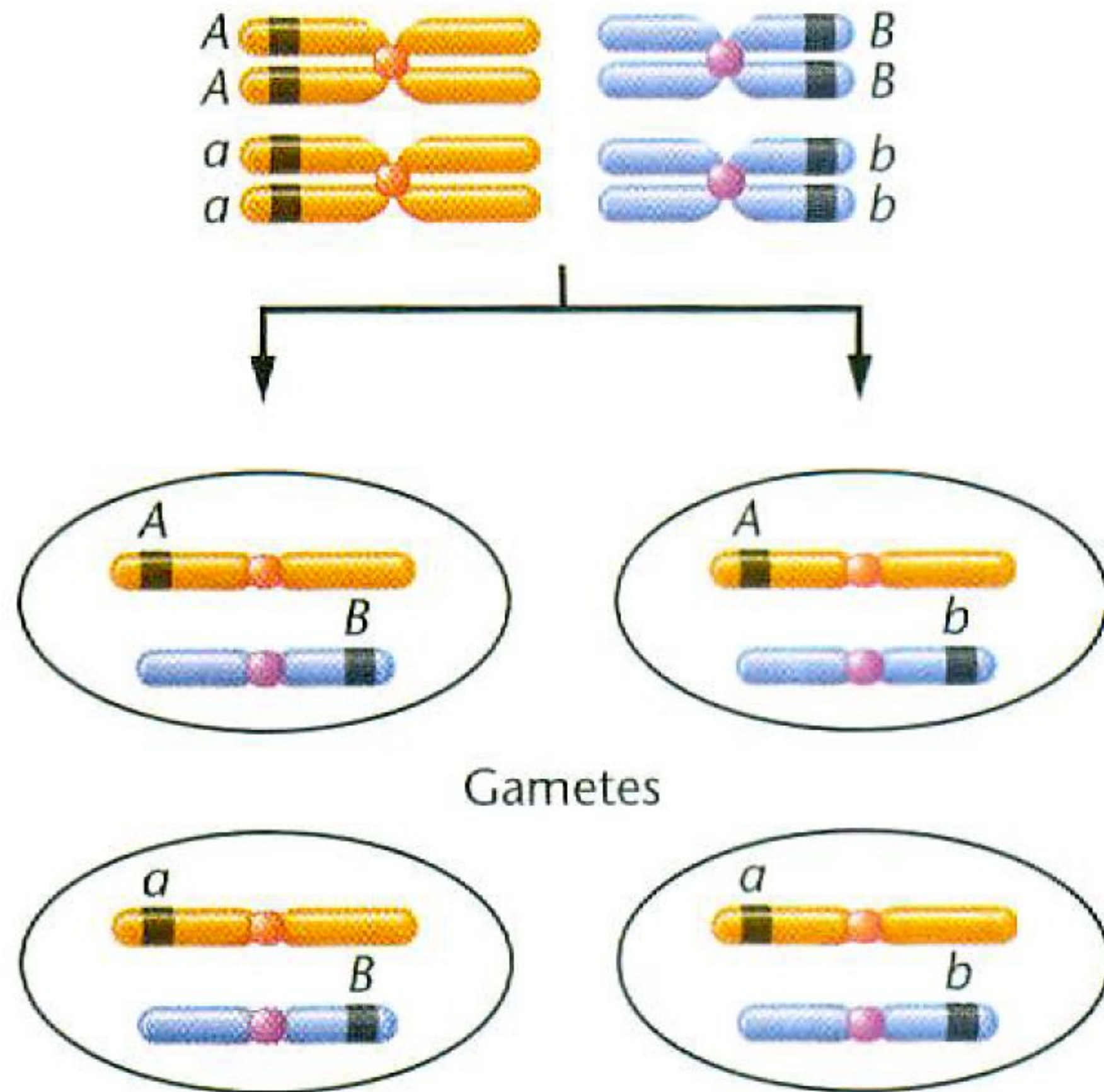
Sprzężenie z płcią



Thomas H. Morgan - 1910

Sprzężenie

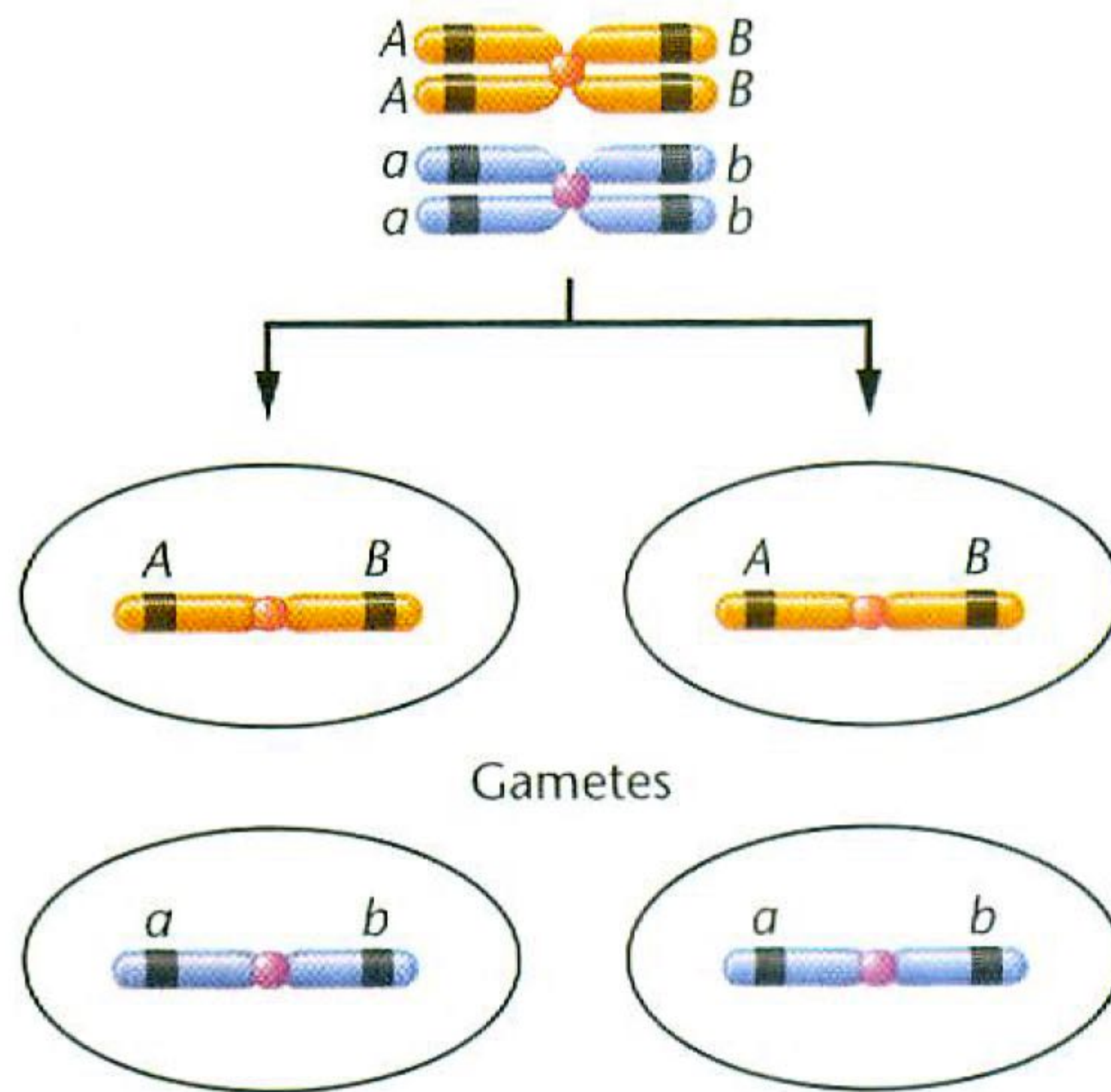
Geny leżące na różnych chromosomach spełniają II prawo Mendla



Dla 2 genów:
4 równoliczne klasy gamet

Sprzężenie

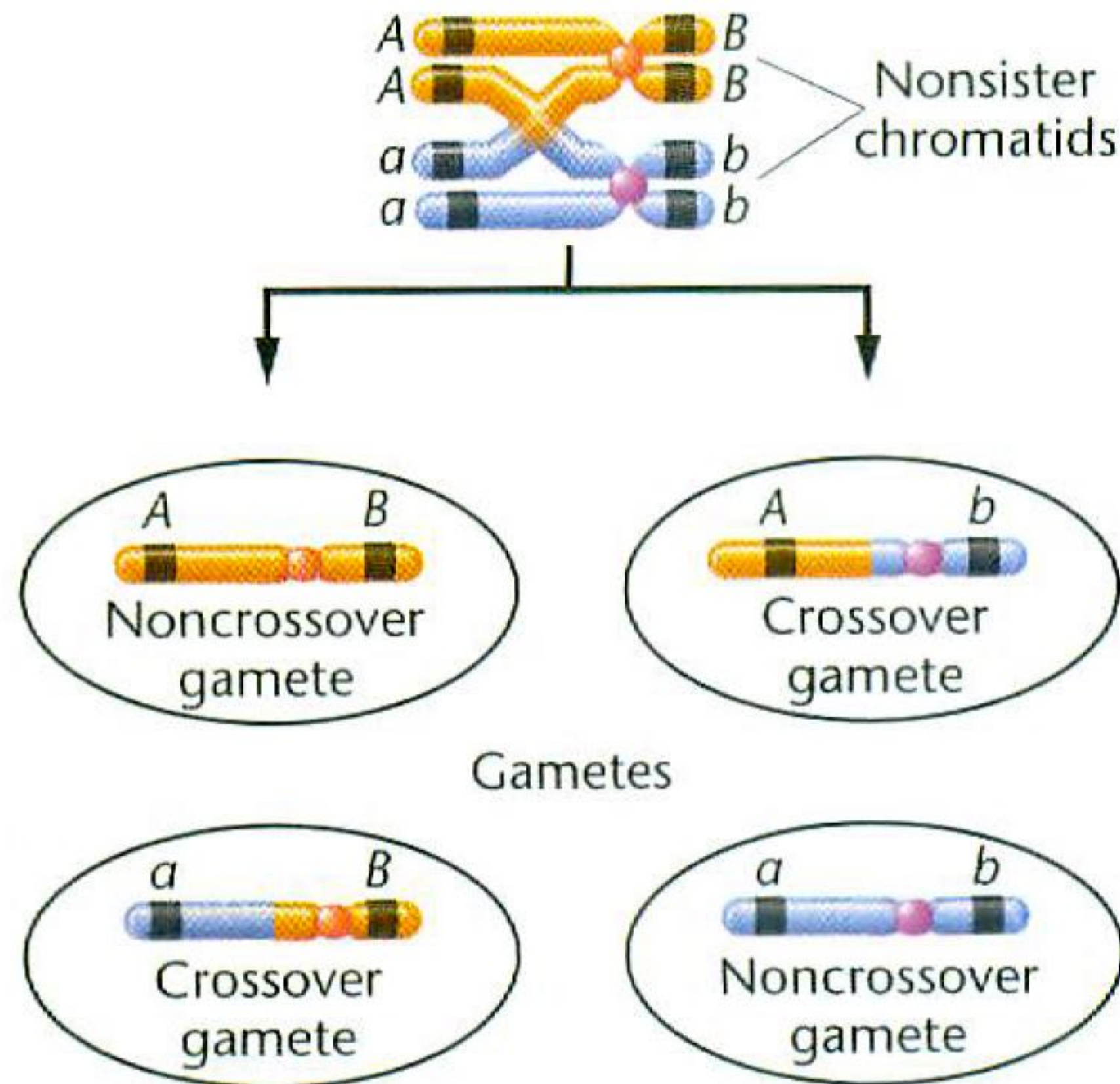
Allele genów leżących na tym samym chromosomie dziedziczą się razem – sprzężenie



Dla 2 genów:
2 równoliczne klasy
gamet rodzicielskich

Sprzężenie

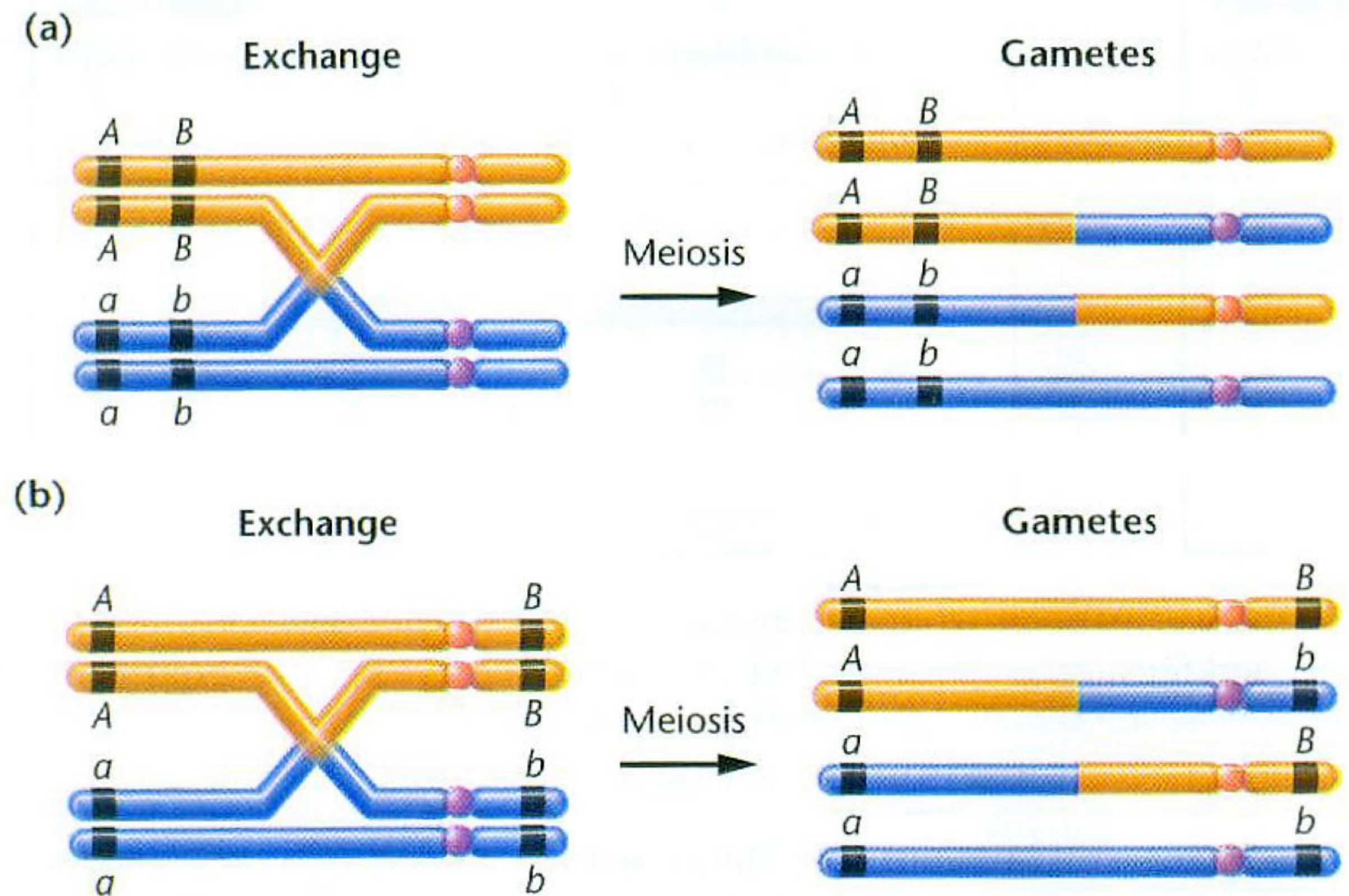
Crossing-over (rekombinacja chromatyd niesiostrzanych)



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)

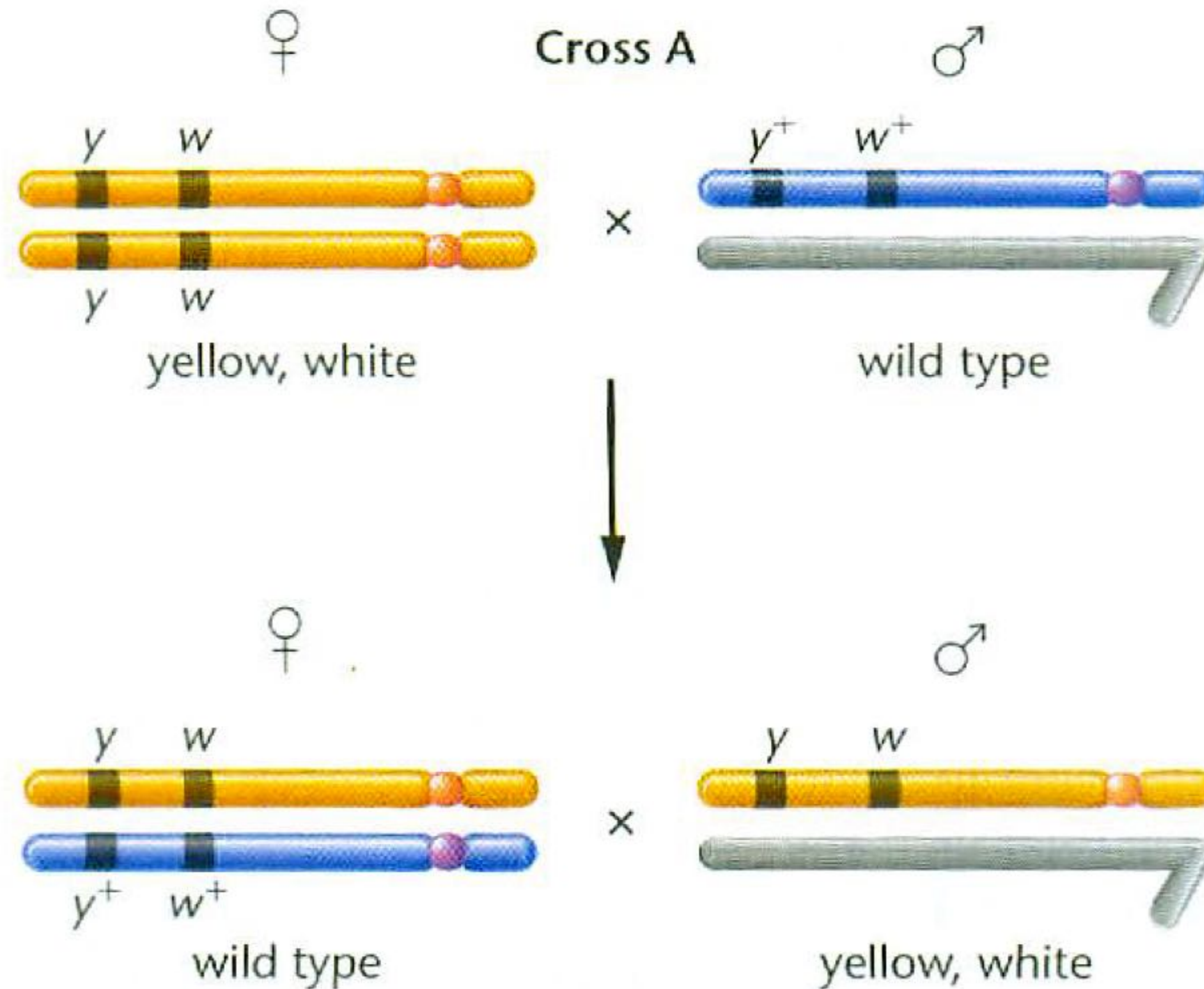


powstają gamety zrekombinowane

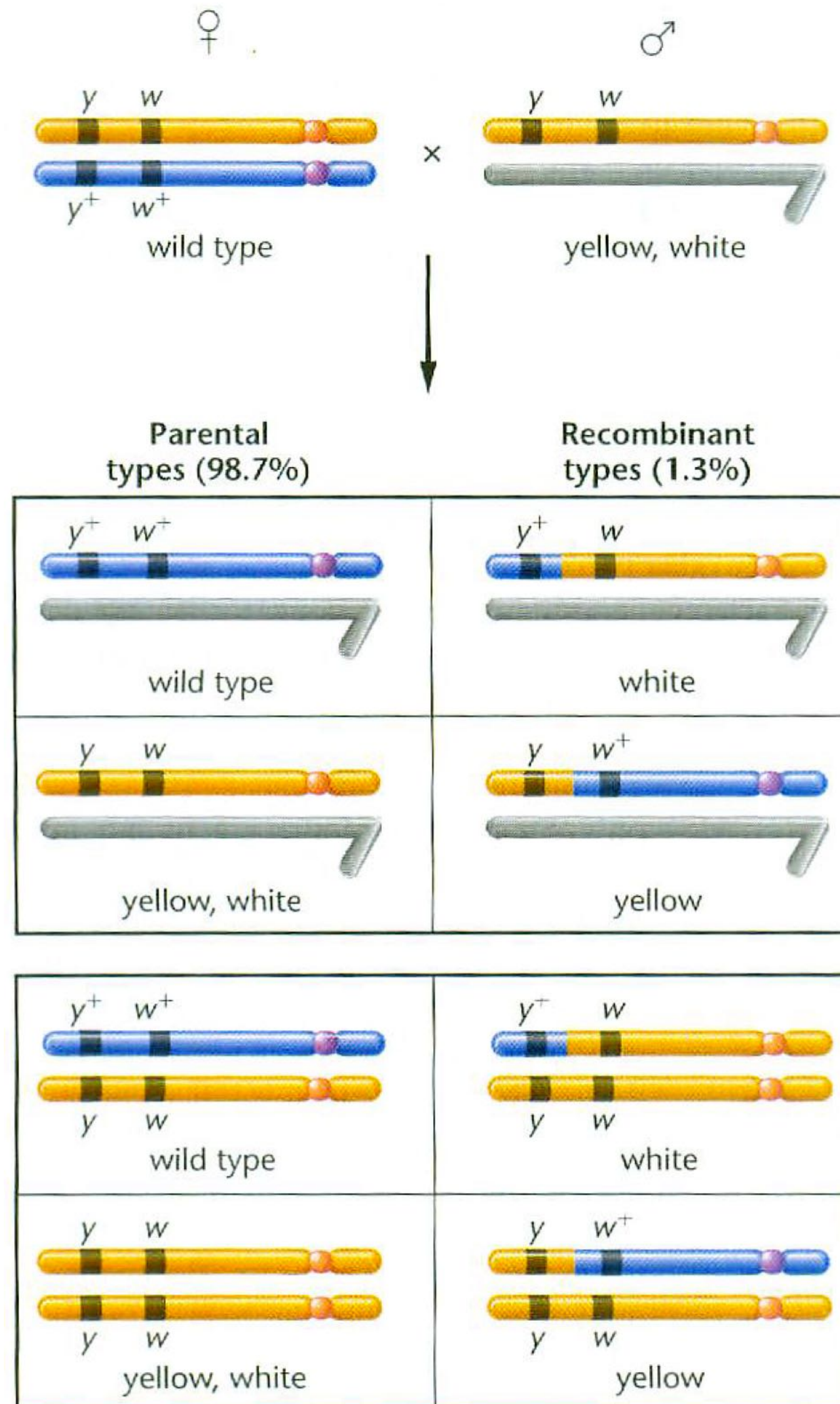
Mapowanie genów

- 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

Przykład mapowania



Przykład mapowania



♀ y w; y⁺ w⁺
y⁺ w; y w⁺

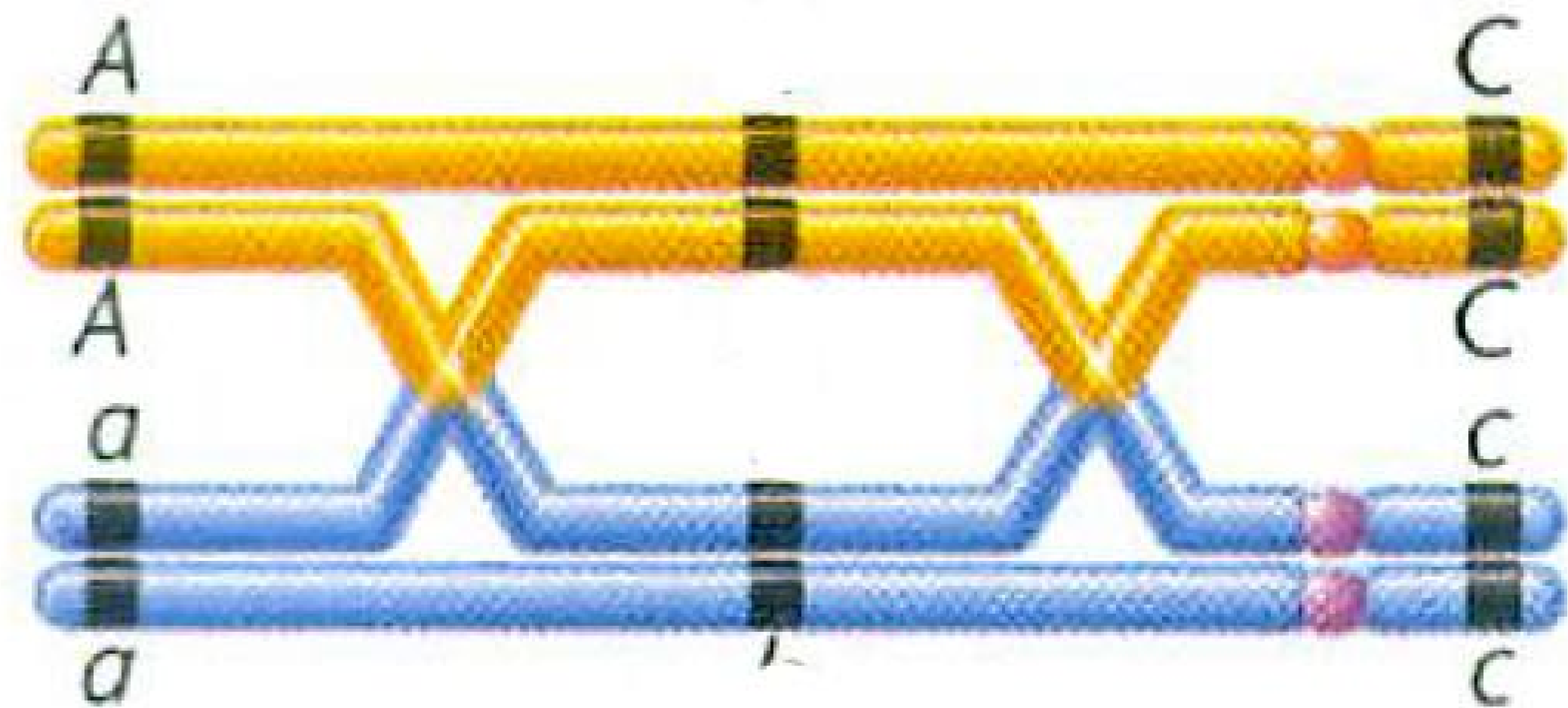
gamety:
rodzicielskie
rekombinanty

♂ y w; -

W tego typu krzyżówce fenotypy potomstwa bezpośrednio odzwierciedlają układ gamet samicy

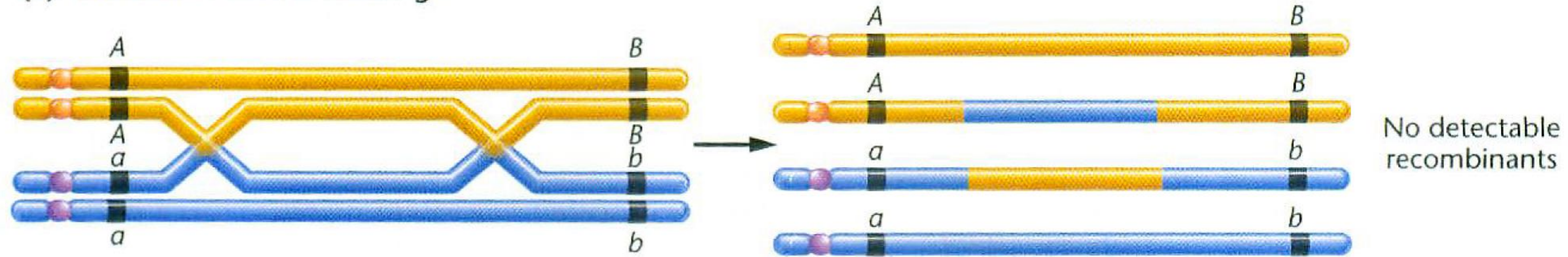
Mapowanie

- 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

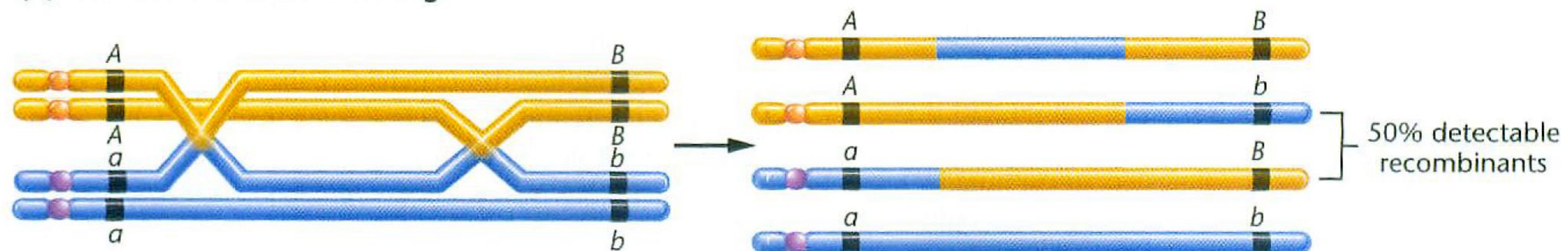


Podwójny c-o – jeszcze bardziej złożony

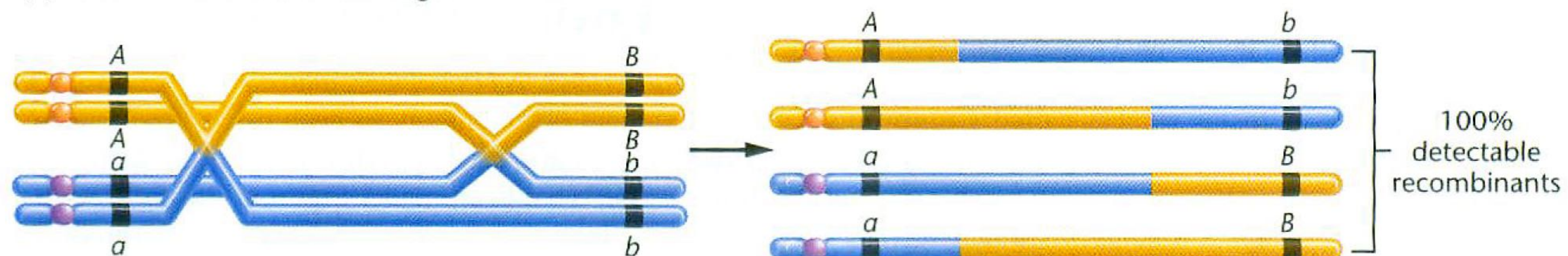
(a) Two-strand double exchange



(b) Three-strand double exchange



(c) Four-strand double exchange



Funkcja mapowa

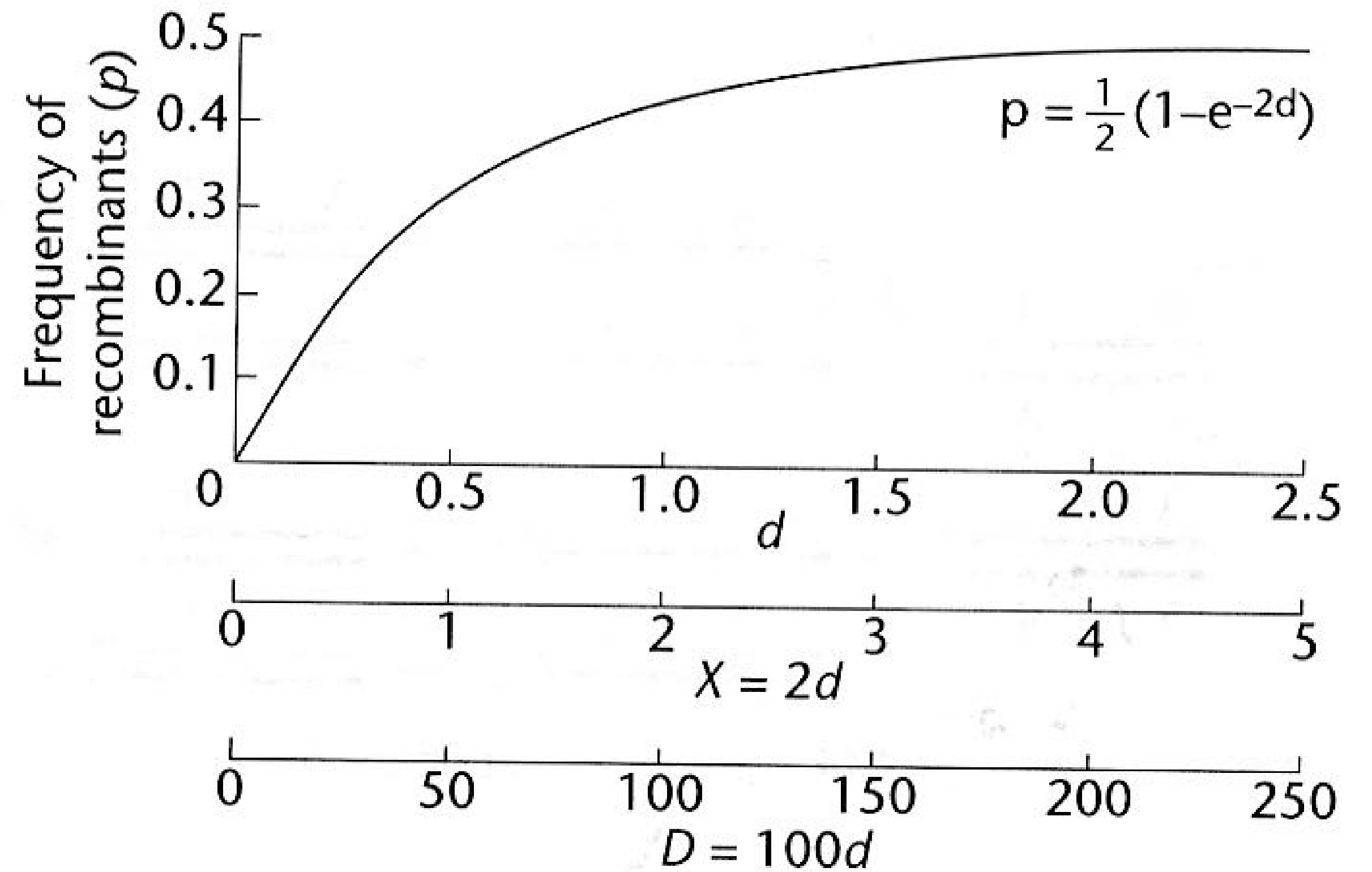
- Zależność odległości genetycznej od częstości rekombinacji
- Funkcja mapowa Haldane'a
 - wielokrotne c-o, bez interferencji
- Funkcja Kosambi'ego
 - uwzględnia też interferencję, szeroko stosowana
- Dla małych θ : $d \approx \theta$

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

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

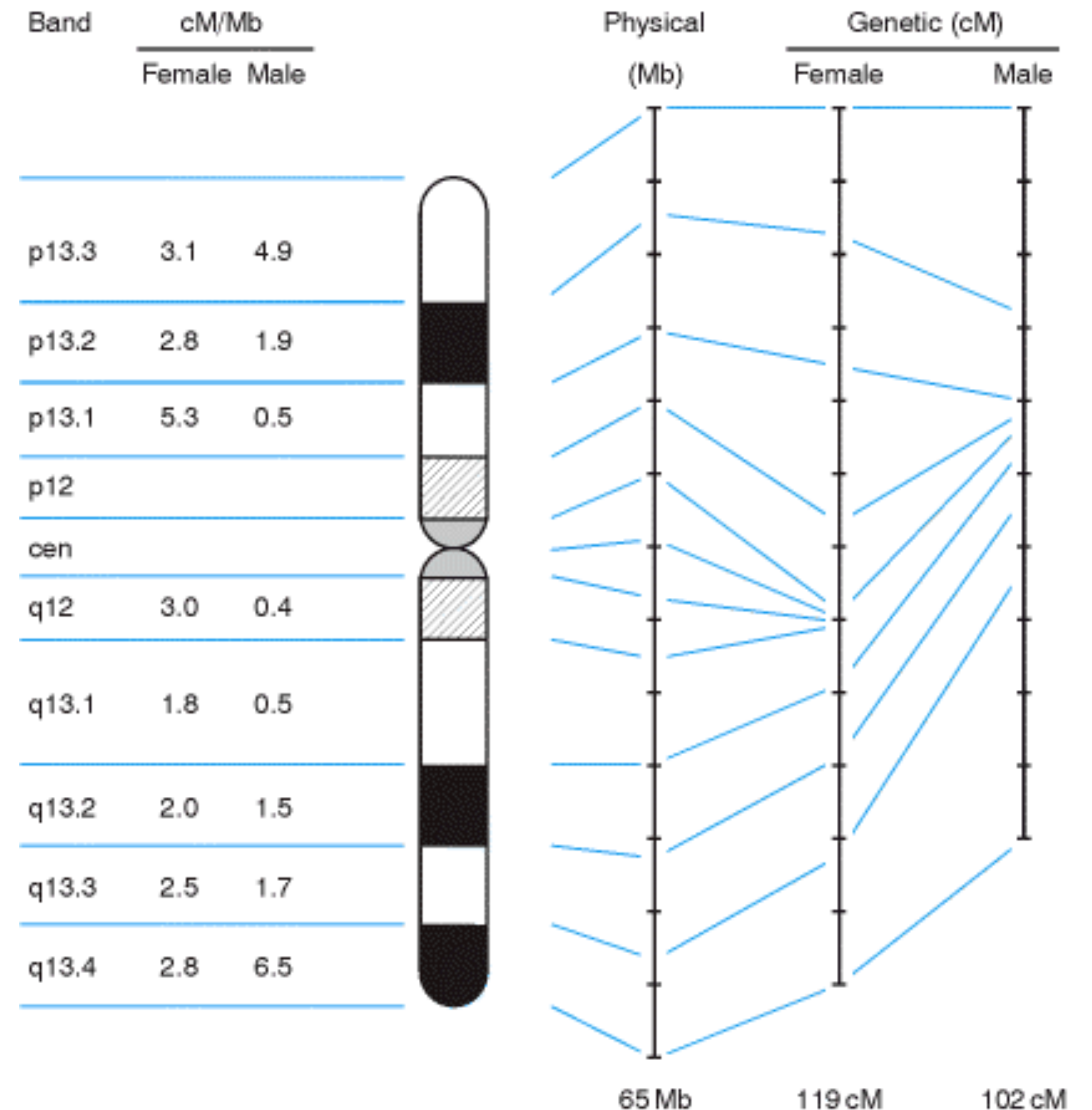
Funkcja mapowa

- 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 \approx 1,05 Mb
 - 1 cM u kobiety \approx 0,88Mb
- 1 cM u *Drosophila* \approx 0,5 Mb
- 1cM u drożdży \approx 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 ($\theta=0,5$)
- Stosunek wiarygodności dla danej wartości θ : $L(\theta)/L(\theta=0,5)$
- lod score (Z) = *logarithm of odds* – logarytm dziesiętny stosunku wiarygodności

Proste przykłady obliczeń *lod*

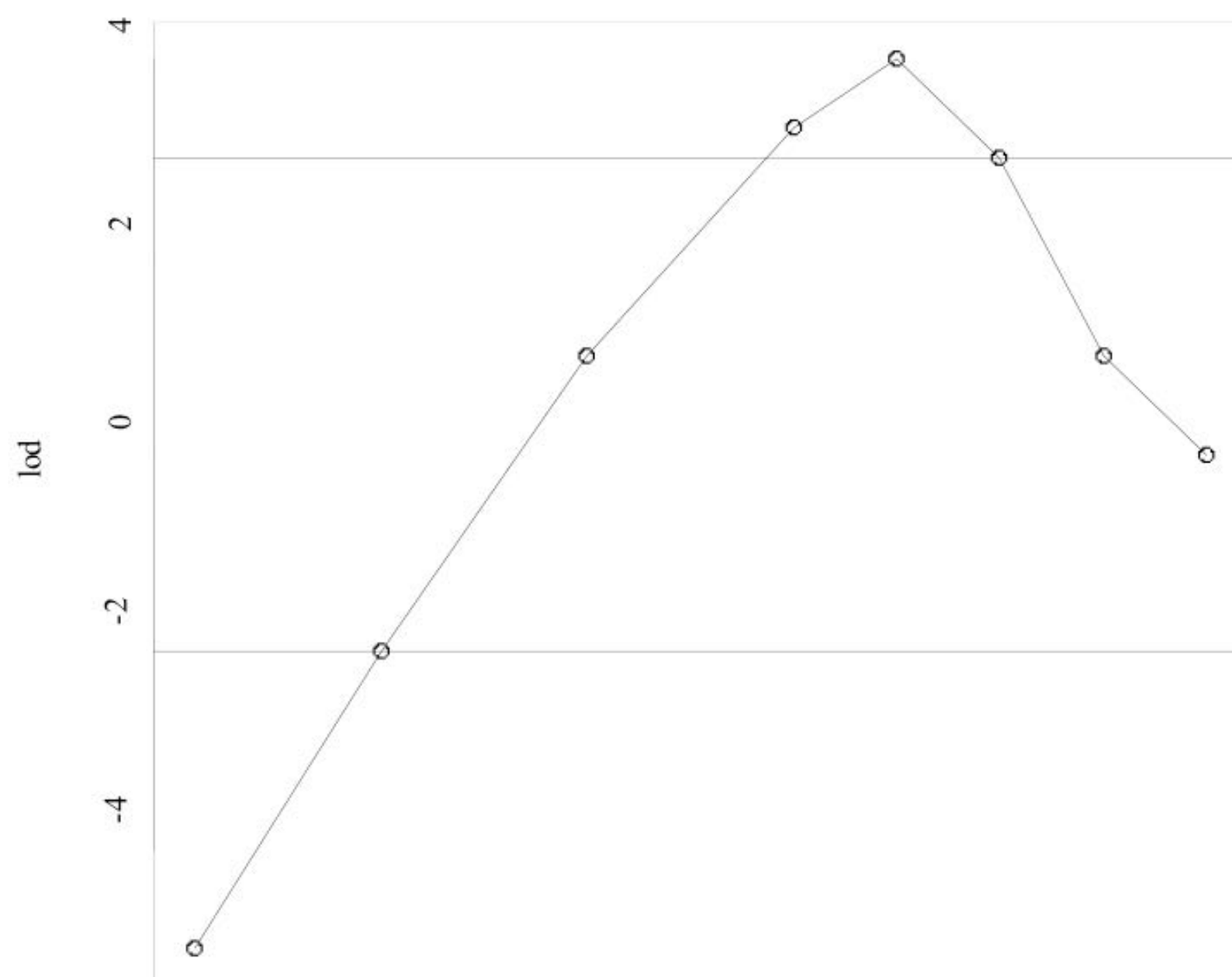
Dla danego rodowodu (i), *lod* dla danego θ wynosi:

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

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

$\theta =$	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