

Podstawy genetyki 2

Genetyka klasyczna

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 kotów

- Dziedziczenie ubarwienia u 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 m. in. geny determinujące:
 - barwę rudą
 - pręgowanie
 - dominujący allel genu Agouti
 - białe łaty
 - kodominujący gen S
 - długość włosa
- Dla zainteresowanych: <https://agiliscattus.pl/podstawy-genetyki-kotow.html>



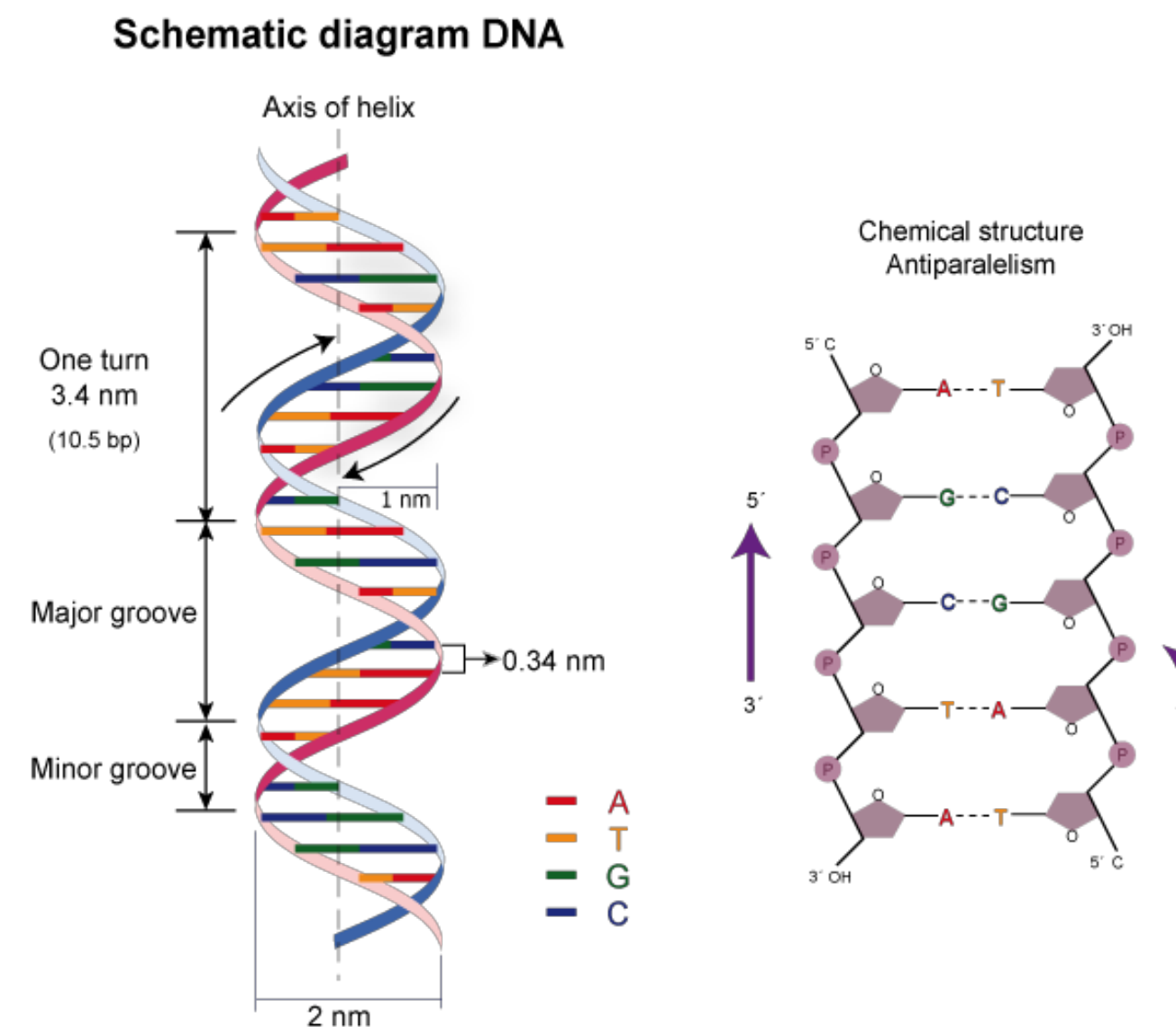
Od Mendla do genetyki współczesnej

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

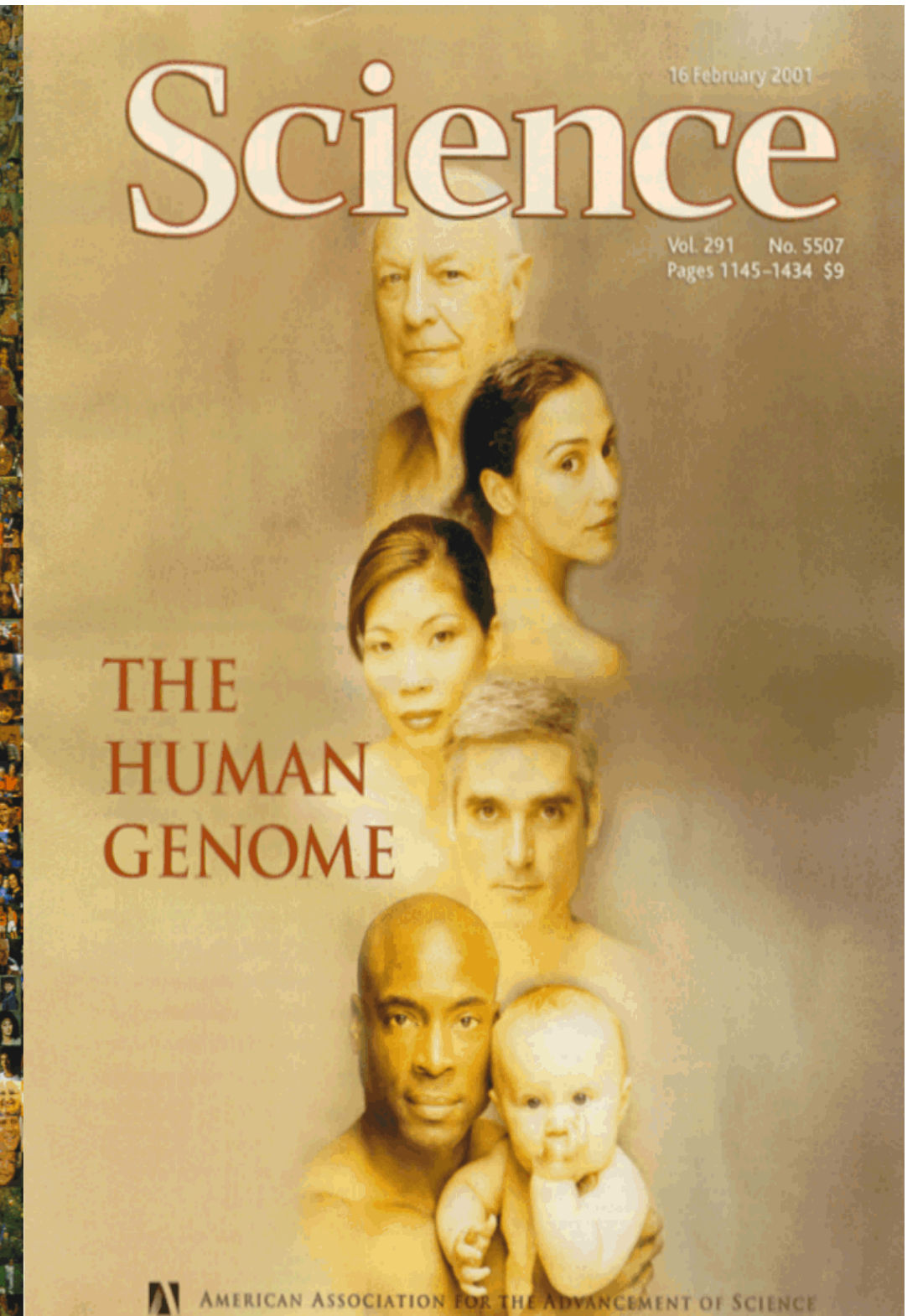
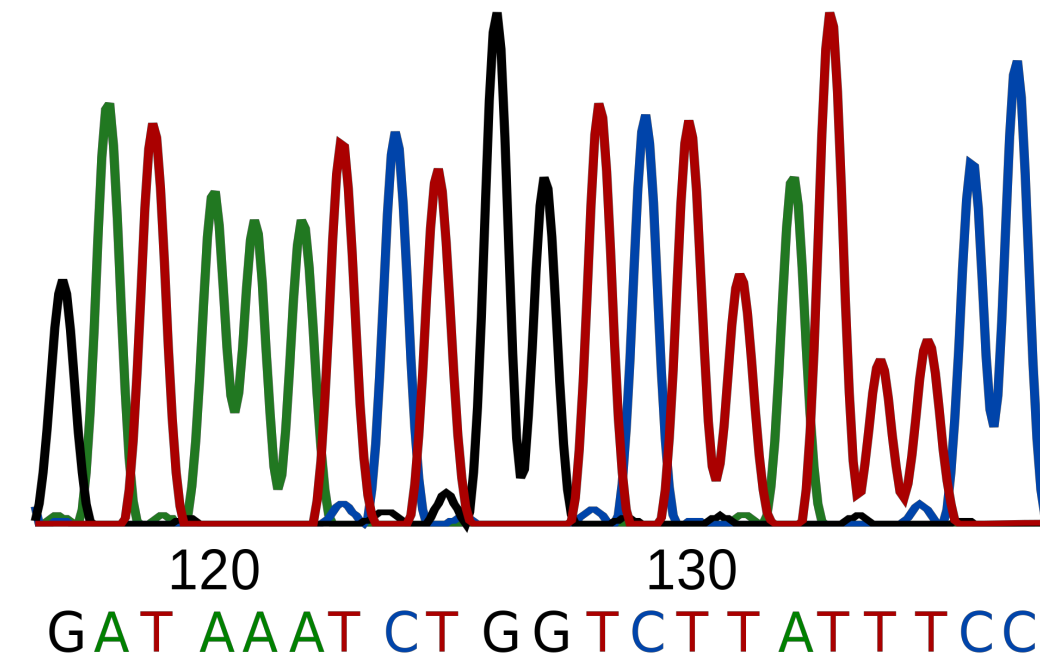
Trochę historii - XX wiek

- Początek - wejście teorii Mendla do dyskursu naukowego
- Lata 40. - DNA jest nośnikiem genów
- Lata 50. - wiemy jak wygląda DNA (Franklin, Watson, Crick, 1953)
- Od lat 60. - zaczynamy rozumieć, jak działa gen
 - kod genetyczny - jak litery ATCG tłumaczyć na 20 aminokwasów w białkach
 - ekspresja i regulacja genów



Trochę historii - XX/XXI wiek

- Lata 70. - inżynieria genetyczna, izolowanie i manipulowanie genami
- 1977 - odczytywanie sekwencji DNA
- 1995 - pierwsze sekwencje całych genomów (bakterii)
- 2001 - genom człowieka - znamy wszystkie geny
- XXI. wiek - sekwencjonowanie nowej generacji
 - szybkie i niedrogie poznawanie genomów tysięcy ludzi
 - coraz lepiej rozumiemy, jak działa gen

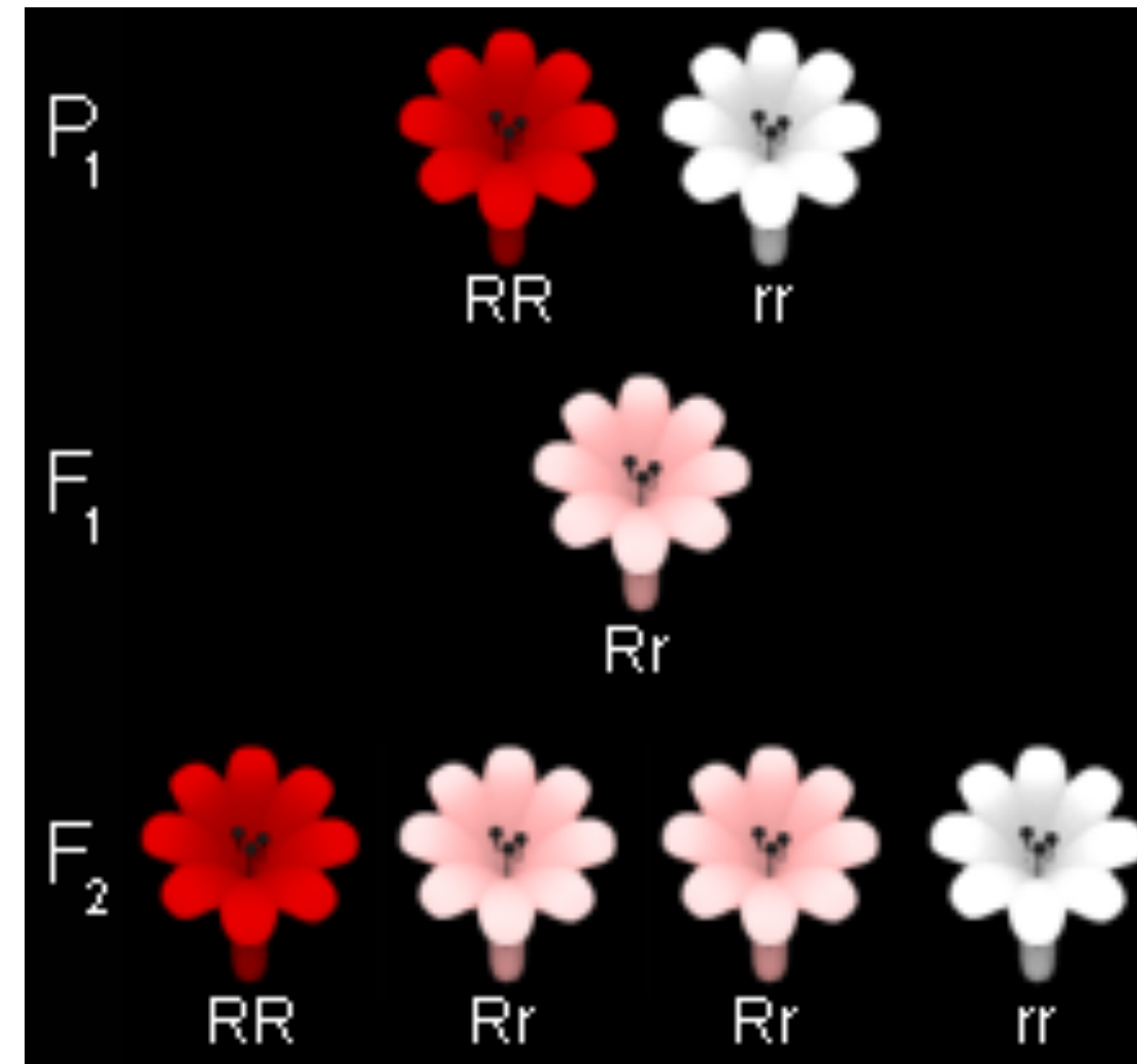


Genetyka Mendłowska w XX w.

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

Kodominacja

- fenotyp heterozygoty pośredni pomiędzy homozygotami
- Heterozygota wytwarza czerwony barwnik, ale w mniejszej ilości
- Tzw. haploinsuficjencja - efekt ilościowy



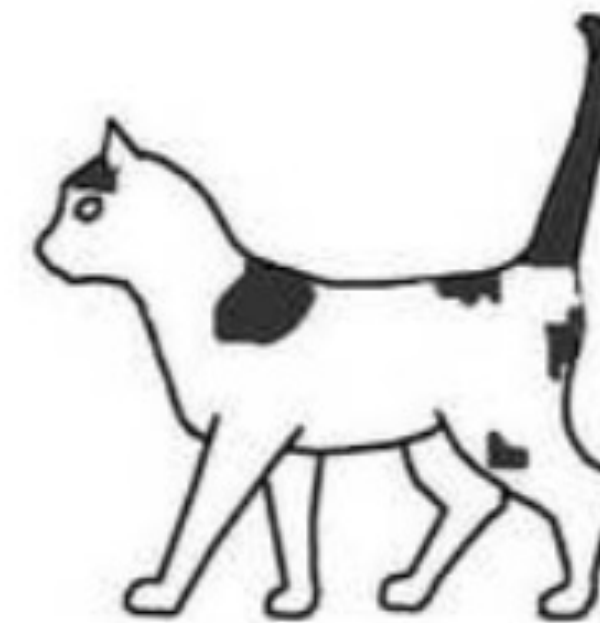
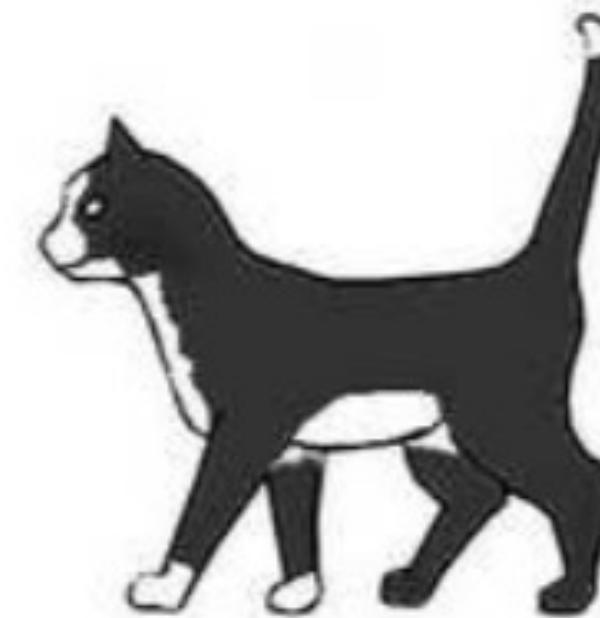
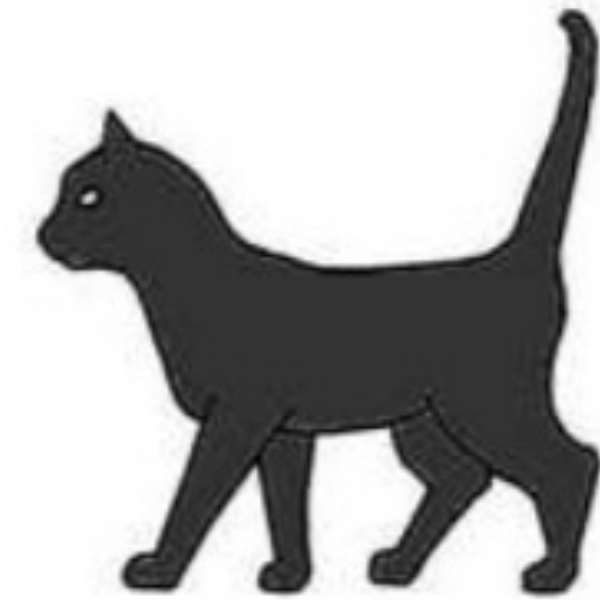
Stosunek 1:2:1



fenotyp pośredni

Kodominacja

- U kotów białe plamy:
 - ss - całkowicie wybarwione
 - Ss - <50% białego
 - SS - >50% białego
- Zwierzęta jednolicie białe - inny gen



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

Allele wielokrotne

- Układ grup krwi AB0
- 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

Zapis genotypów

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

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

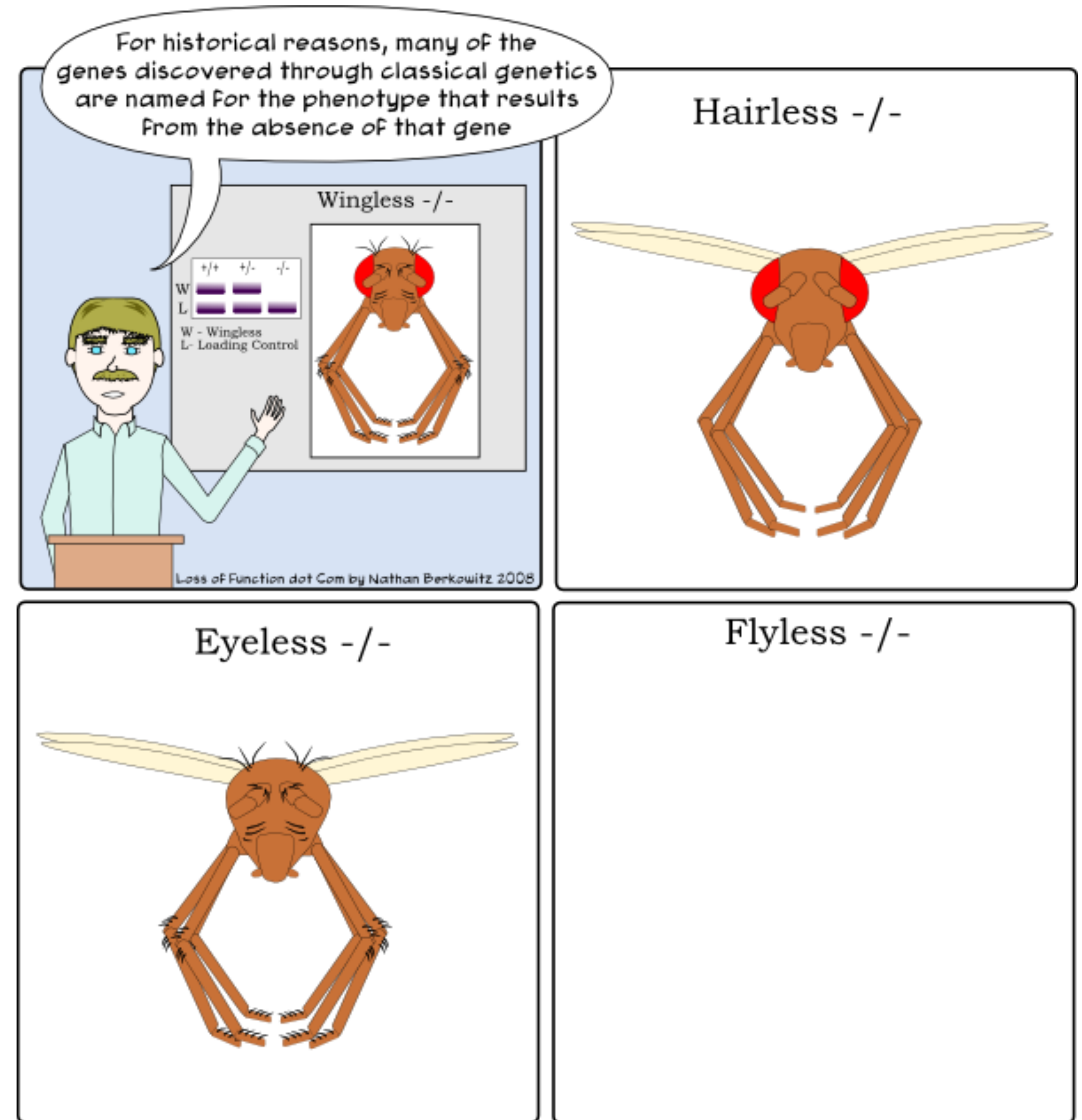
różne genotypy

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

geny na różnych chromosomach

Mutacje *Drosophila* i nazwy genów

- Funkcje genów poznawane poprzez fenotyp mutantu - co się stanie, jeżeli gen zostanie inaktywowany



Problem z opisowymi nazwami

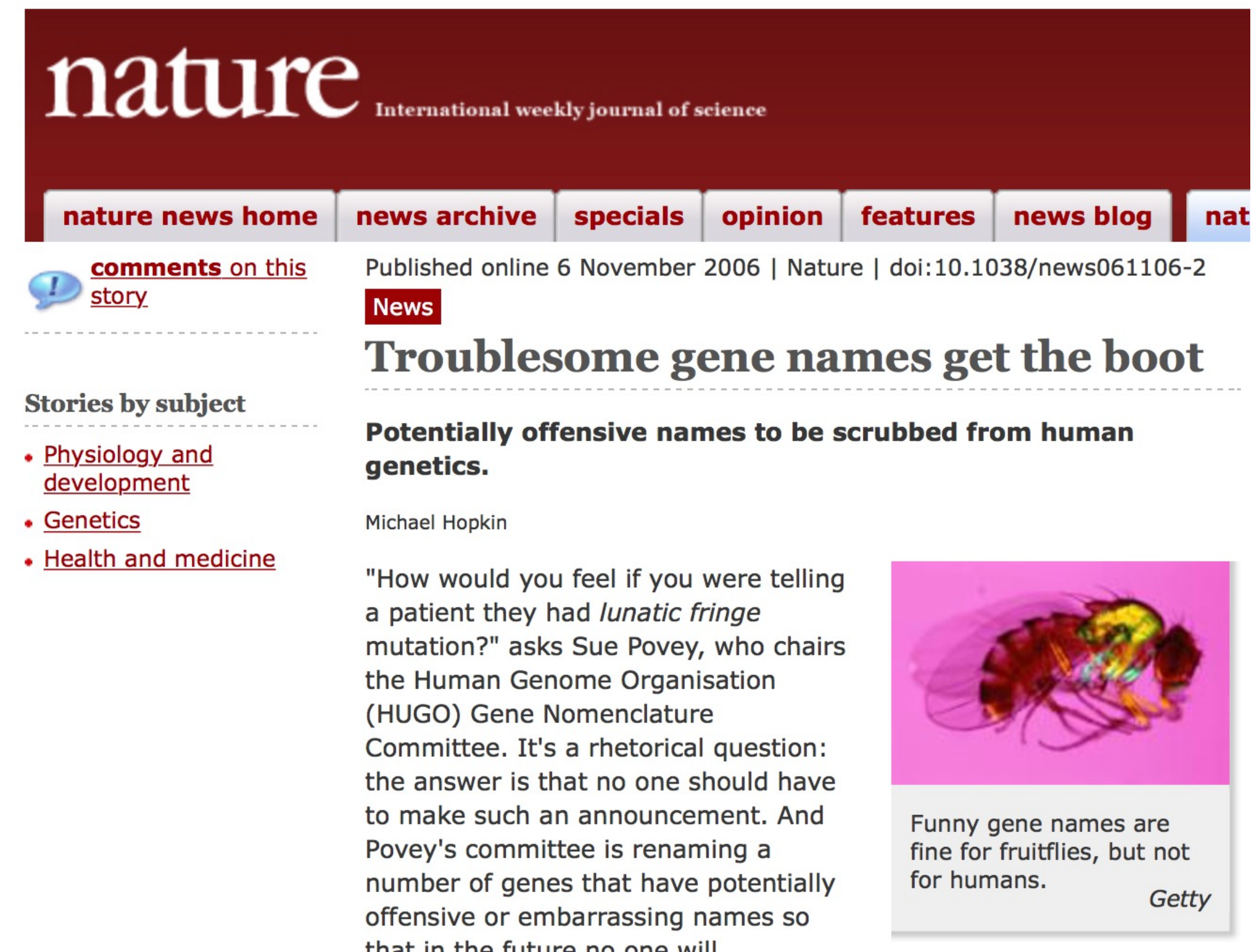
- Opisowe, nierzadko humorystyczne nazwy tradycyjnie np. u *Drosophila* i *Danio*
 - *cheapdate* - obniżona tolerancja etanolu
 - *tinman* - defekt rozwoju serca
 - *I'm not dead yet (indy)* - wydłużony czas życia
- Problem pojawia się, gdy mutacje ludzkiego homologa genu powodują choroby
 - *lunatic 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 of a Nature news article. The header includes the 'nature' logo and navigation links like 'nature news home', 'news archive', 'specials', 'opinion', 'features', 'news blog', and 'nat'. The article title is 'Troublesome gene names get the boot' by Michael Hopkin. The text discusses the renaming of genes with potentially offensive names. A small image of a fruitfly is shown on the right, with a caption: 'Funny gene names are fine for fruitflies, but not for humans. Getty'.

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.

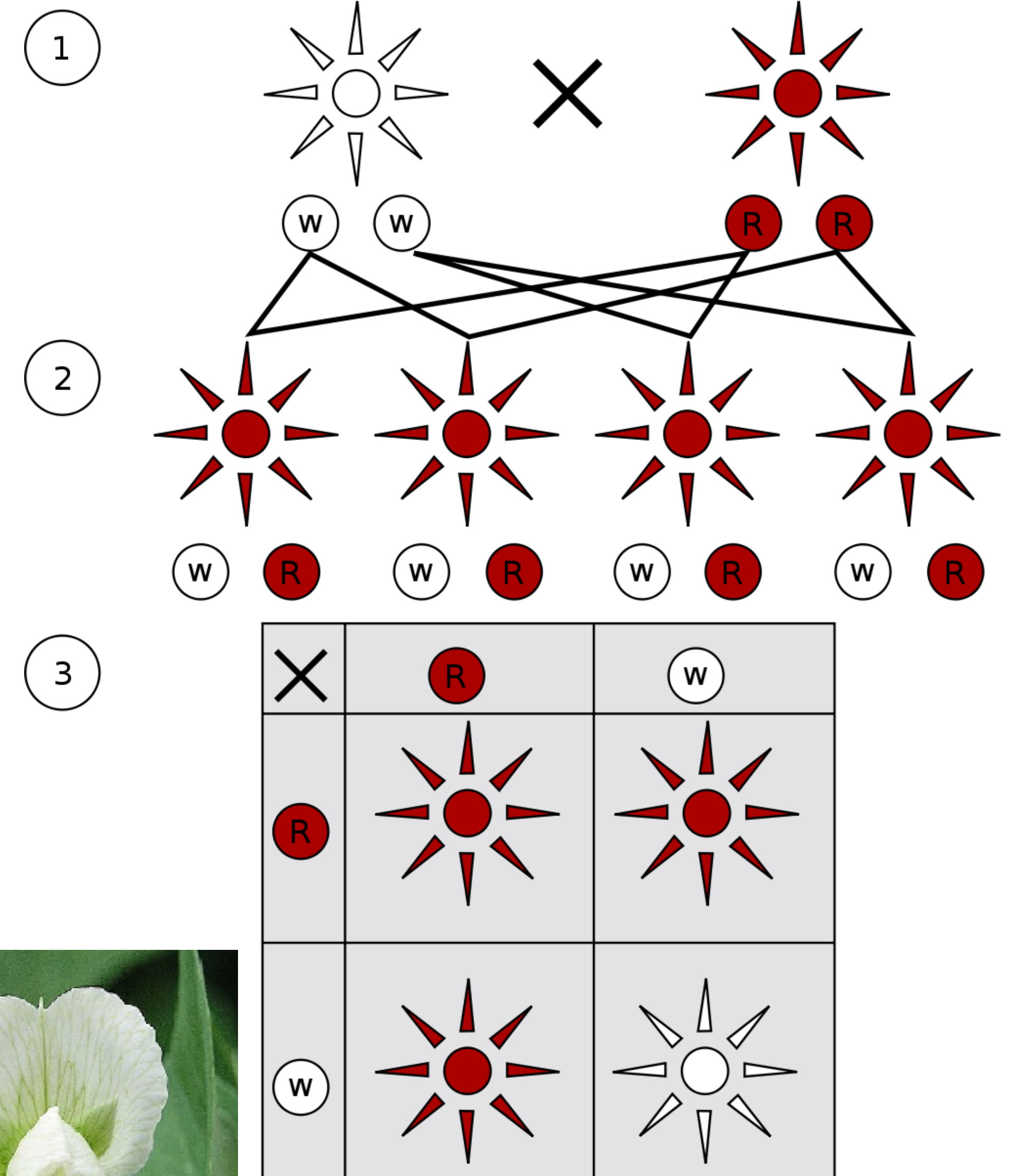
Michael Hopkin

"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

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

Odwrotna genetyka – od genu do funkcji

Genetyka tradycyjna

Funkcja (mutacja, fenotyp)



Identyfikacja genu



Analiza genu

Genetyka „odwrotna”

Gen (z sekwencji całego genomu)



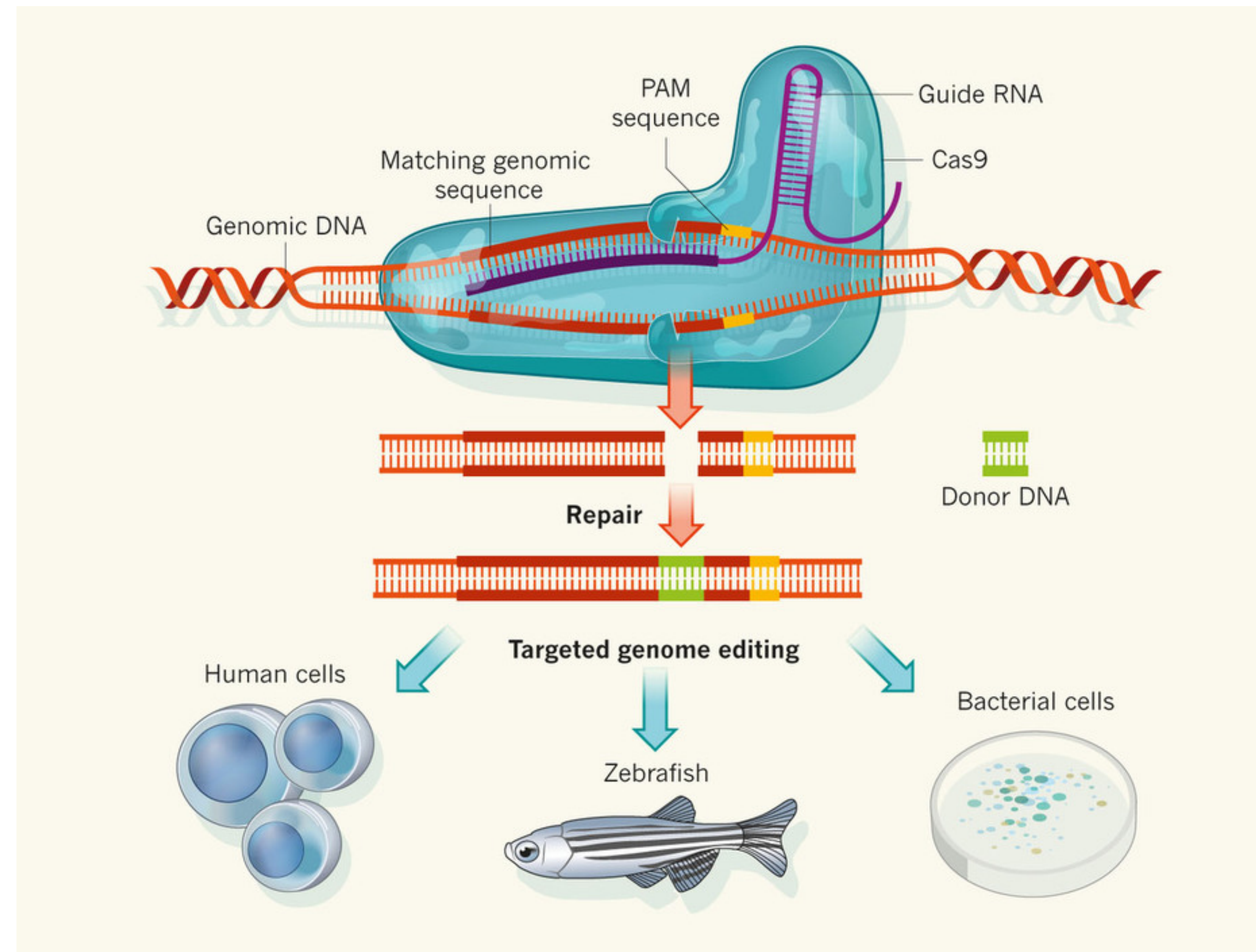
Inaktywacja genu



Analiza uzyskanego fenotypu

Redagowanie genomu

- W ostatnich latach pojawiły się możliwości wprowadzania dowolnych zmian w genomach praktycznie dowolnych organizmów (w tym człowieka)
- Metoda CRISPR/Cas9 - redagowanie genomu
- Umożliwia stosunkowo łatwe wprowadzenie zmian w dowolnym genie
 - zmienia gen, nie wprowadza nowego z zewnątrz
- Działa w wielu różnych organizmach



Co to oznacza dla nauki i biotechnologii

- Można zmienić dowolny gen u roślin i zwierząt
- Można łatwo adaptować do kolejnych gatunków (w odróżnieniu od tradycyjnej inżynierii genetycznej)
- Modyfikacja nie pozostawia żadnego śladu, nie zostaje włączony obcy DNA
- Wg. obecnej ustawy to nie jest GMO
 - co pokazuje absurd definiowania ograniczeń dla metod, a nie wytworów



Common buckeye wings: normal (left) and with optix deleted (right) (Robert Reed)

A dla człowieka

- Możliwa jest zmiana sekwencji dowolnego genu w komórkach zarodkowych
- Skuteczność: około 50-80%
- W połączeniu z zapłodnieniem pozaustrojowym możliwość uzyskania zmodyfikowanego człowieka
- Pierwsze badania - na komórkach, z których nie mogły rozwinąć się zarodki (2015)
- Obecnie badania na komórkach zarodkowych człowieka



Anna Tämhuud

Fredrik Lanner, who will conduct gene-editing in human embryos at the Karolinska Institute in Sweden.

Dzieci na zamówienie?



<http://www.shutterstock.com/gallery-54706p1.html> Photosani/Shutterstock



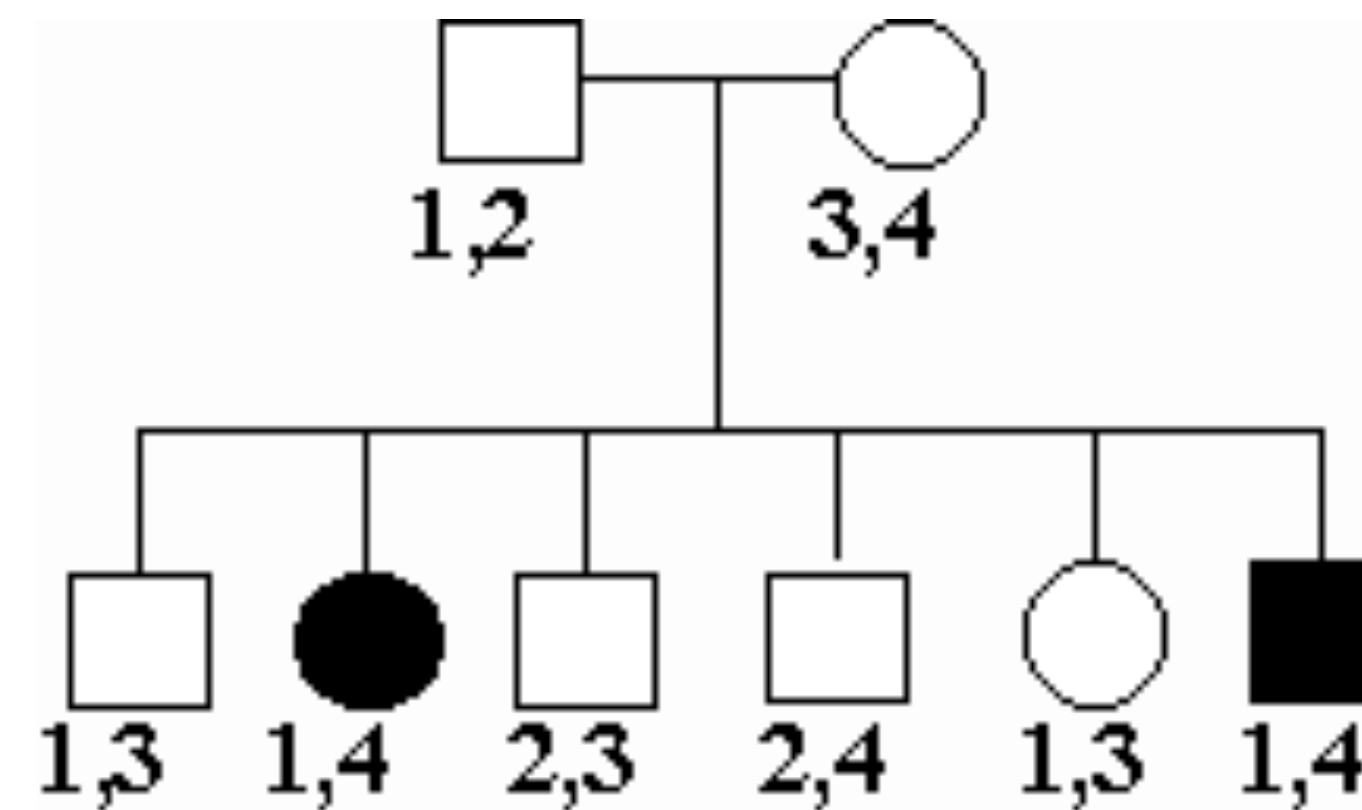
?

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)

Człowiek jako obiekt w genetyce klasycznej

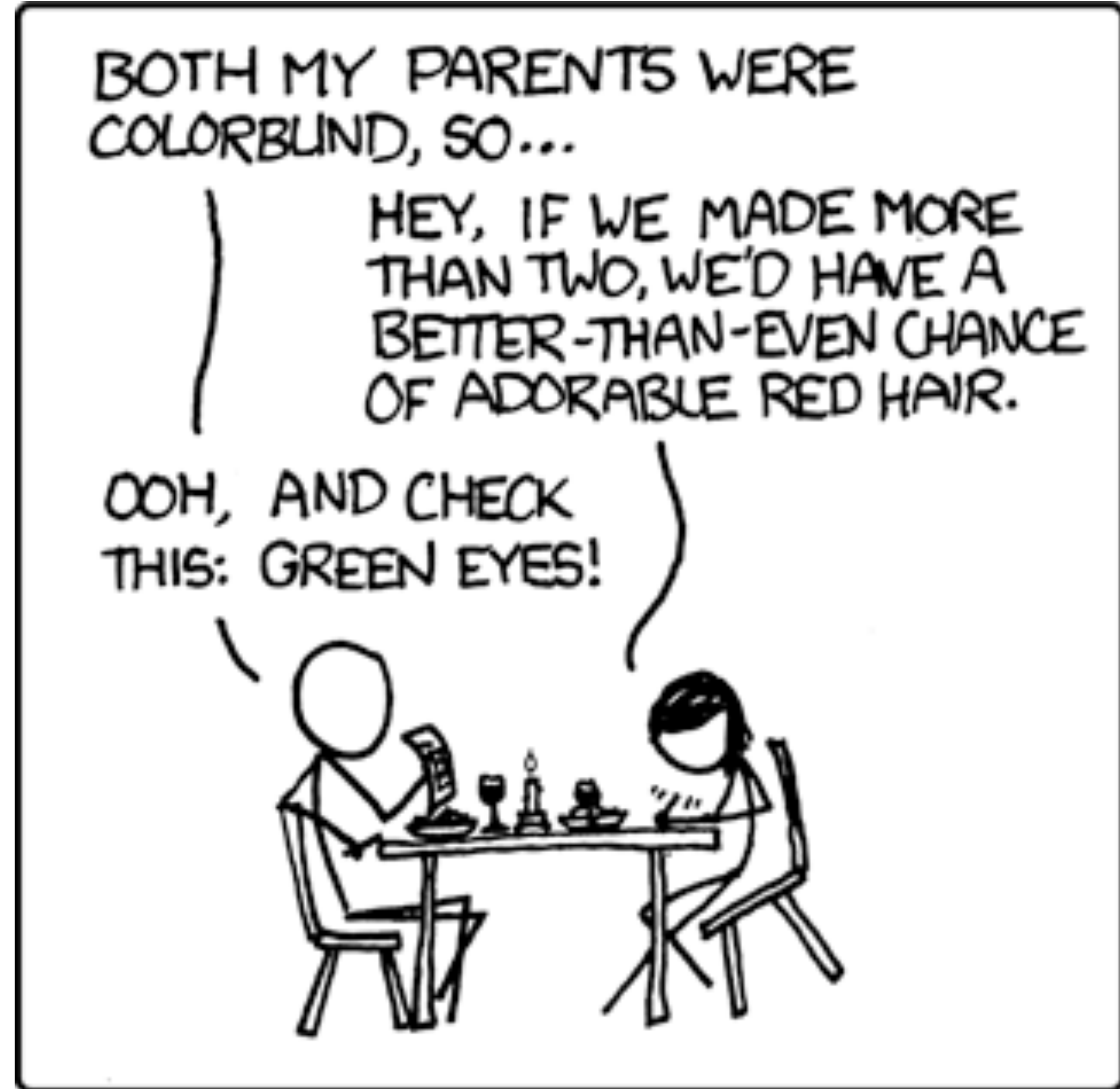
- Mężczyzna (chory)
- Mężczyzna (zdrowy)
- Kobieta (chora)
- Kobieta (zdrowa)
- ◇ Płeć nieokreślona



Cecha recesywna, autosomalna
Rodzice są heterozygotami (nosiciele)

Człowiek mendlowski?

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



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 - 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 zmienność prawidłowa

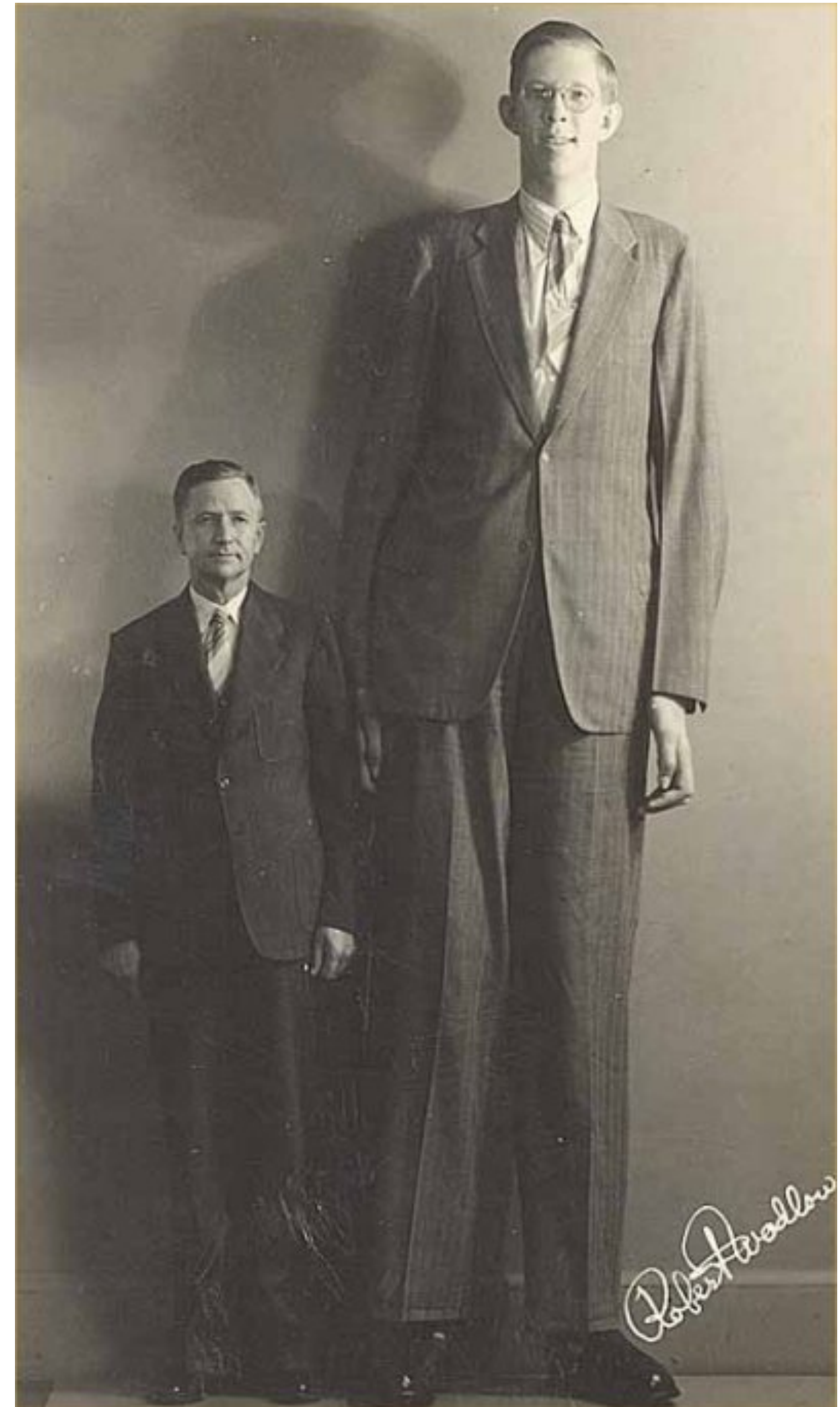
- Achondroplazja
- Mutacja pojedynczego genu *FGFR3* u człowieka
- cecha mendłowska, dominująca (letalna u homozygot)
- niski wzrost, nieproporcjonalnie krótkie kończyny



Defekty a zmienność prawidłowa

- Czy gen *FGFR3* wystarczy do zrozumienia genetyki różnic wzrostu u ludzi?
- Nie - to nie jest cecha jednogenowa
- W odziedziczną zmienność 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

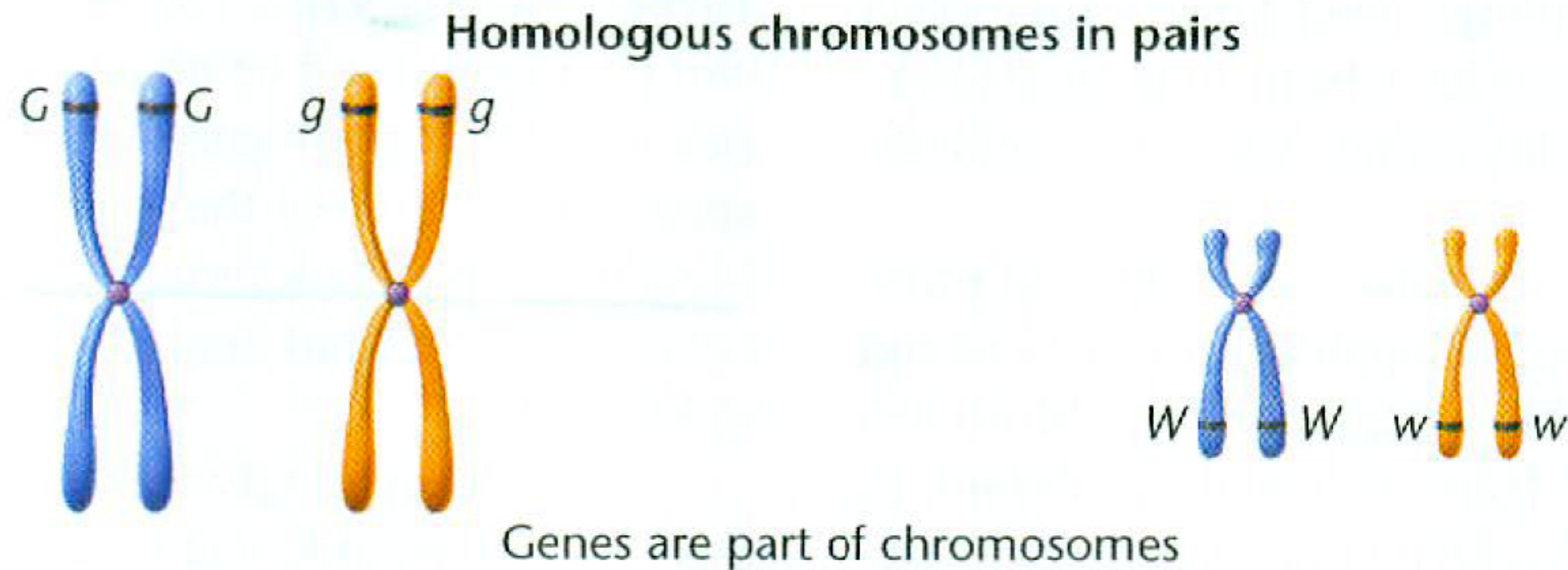
Podstawowe pytanie genetyki

- 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

Geny i chromosomy

Dwa allele genu – dwa chromosomy homologiczne u organizmów diploidalnych

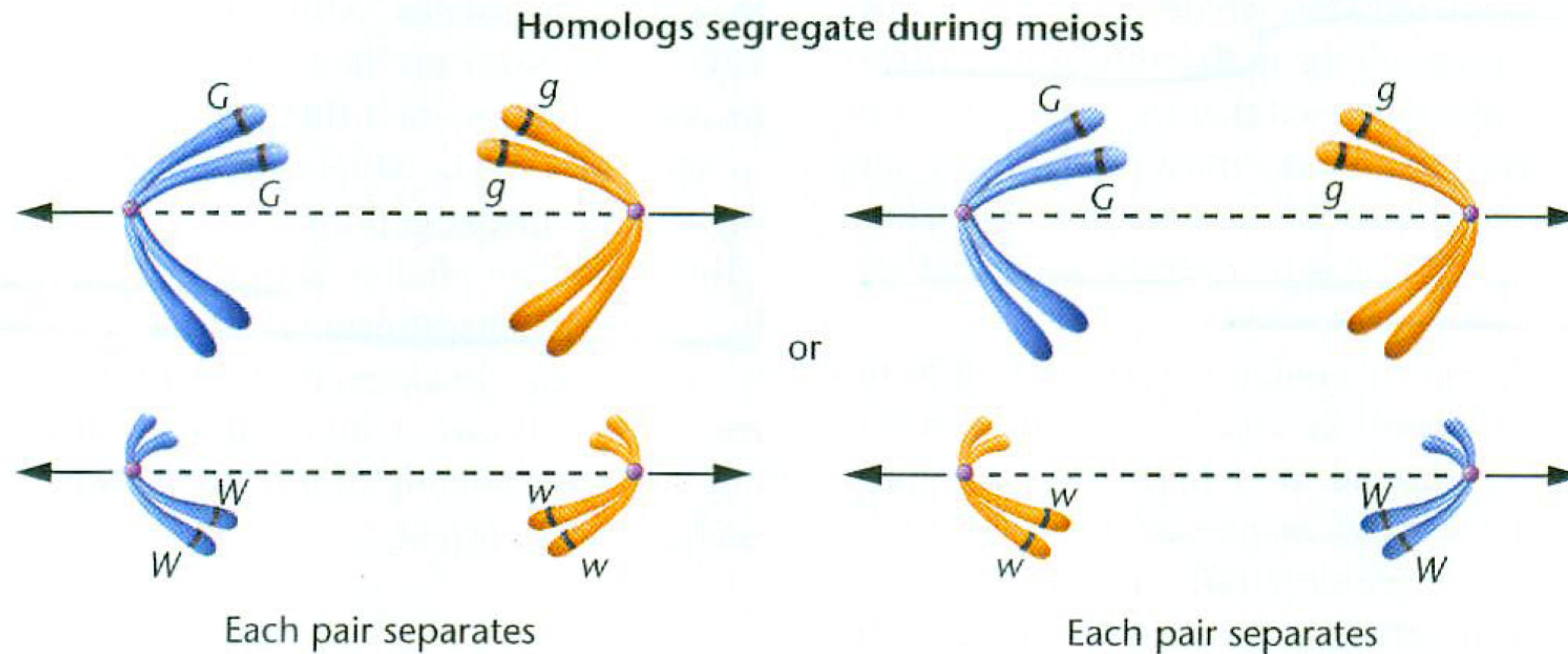
(a) Unit factors in pairs (first meiotic prophase)



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)

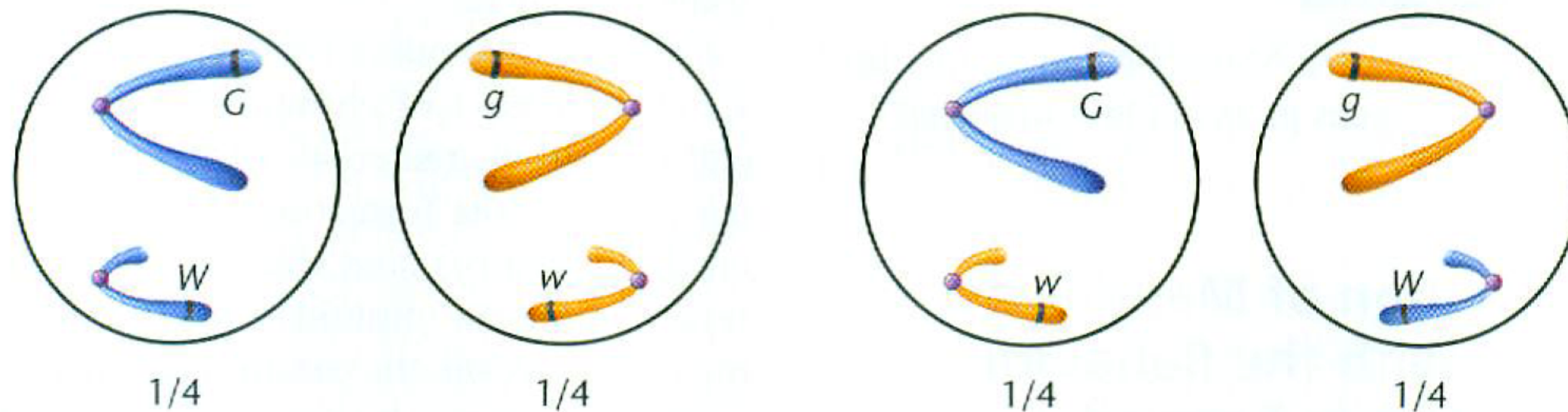


Geny i chromosomy

Niezależne dziedziczenie alleli różnych genów – niezależna segregacja różnych chromosomów

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

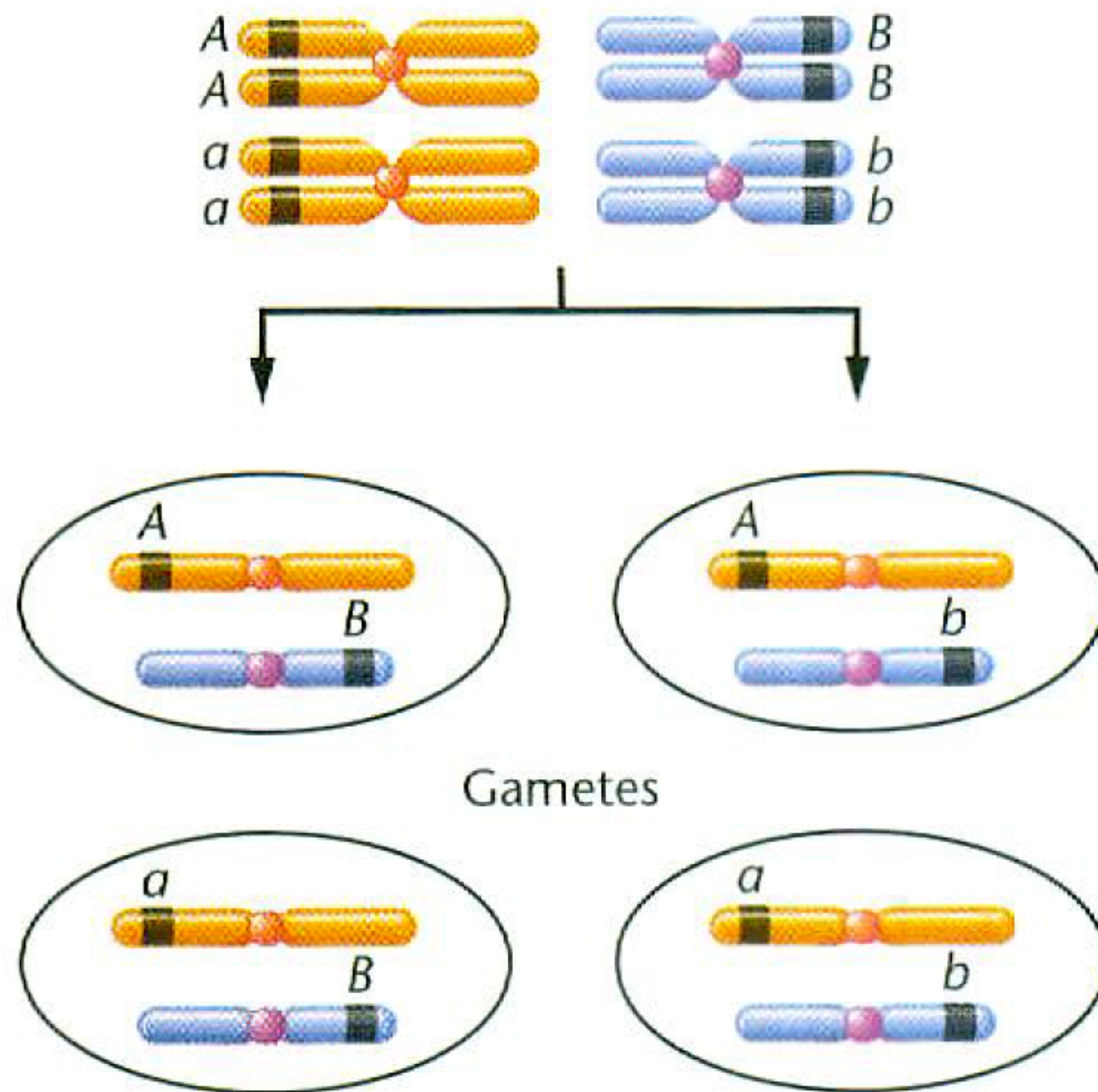
Nonhomologous chromosomes assort independently



All possible gametic combinations are formed with equal probability

Sprzężenie

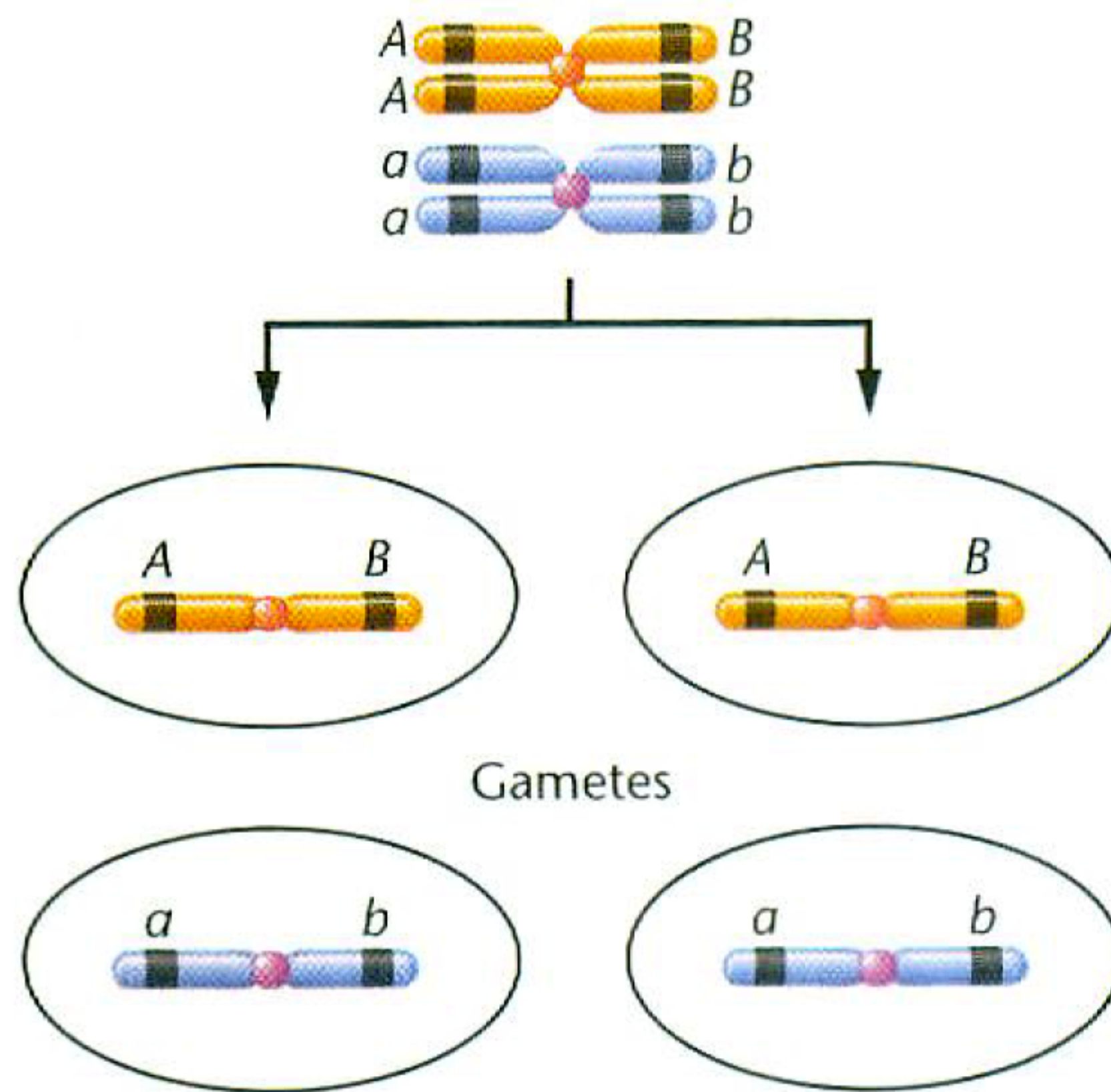
Geny leżące na różnych chromosomach spełniają II prawo Mendla



Dla 2 genów:
4 równoliczne klasy gamet

Sprzężenie

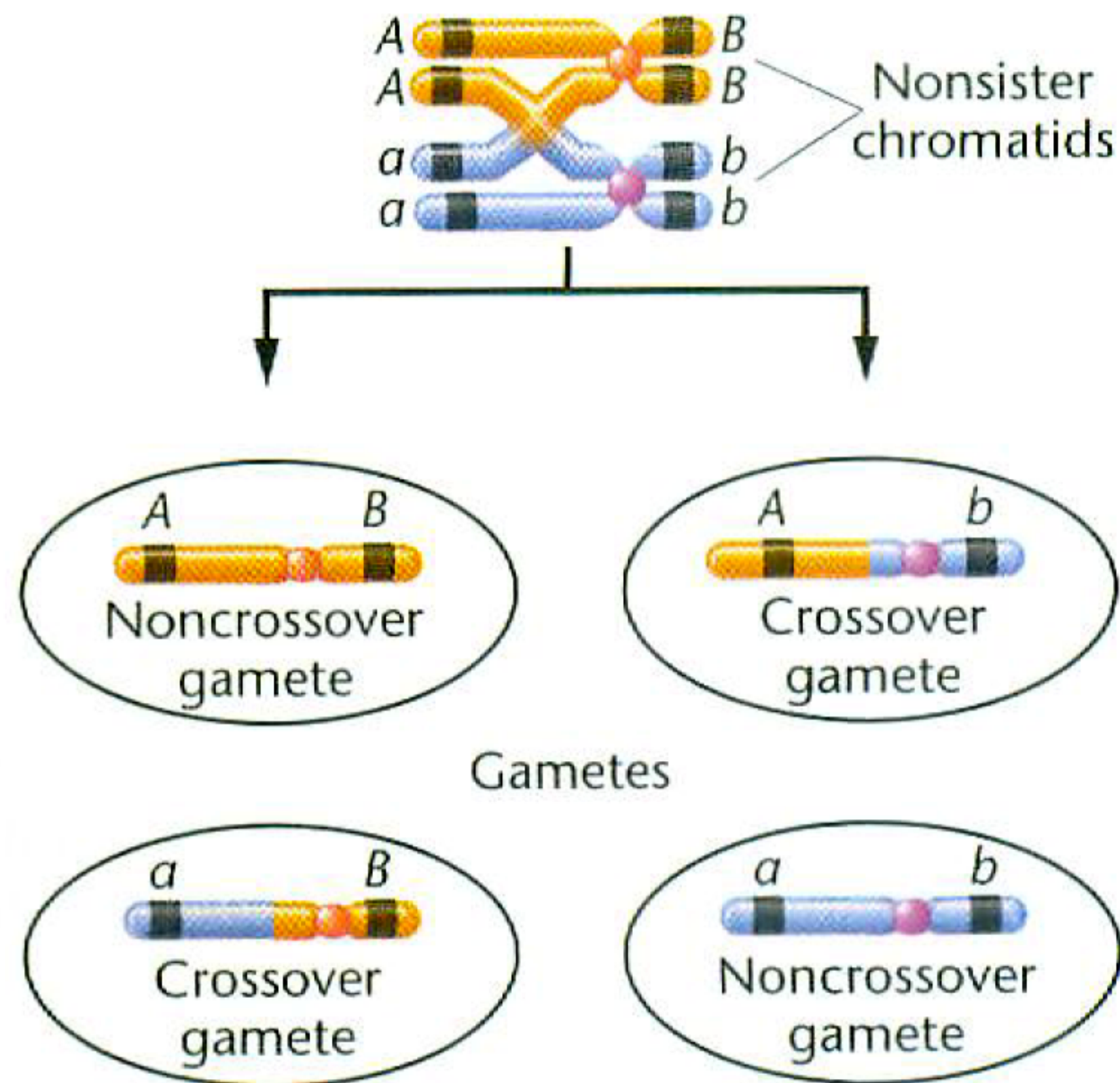
Allele genów leżących na tym samym chromosomie dziedziczą się razem – sprzężenie



Dla 2 genów:
2 równoliczne klasy
gamet rodzicielskich

Sprzężenie

Crossing-over (rekombinacja chromatyd niesiostrzanych)



Dla 2 genów:

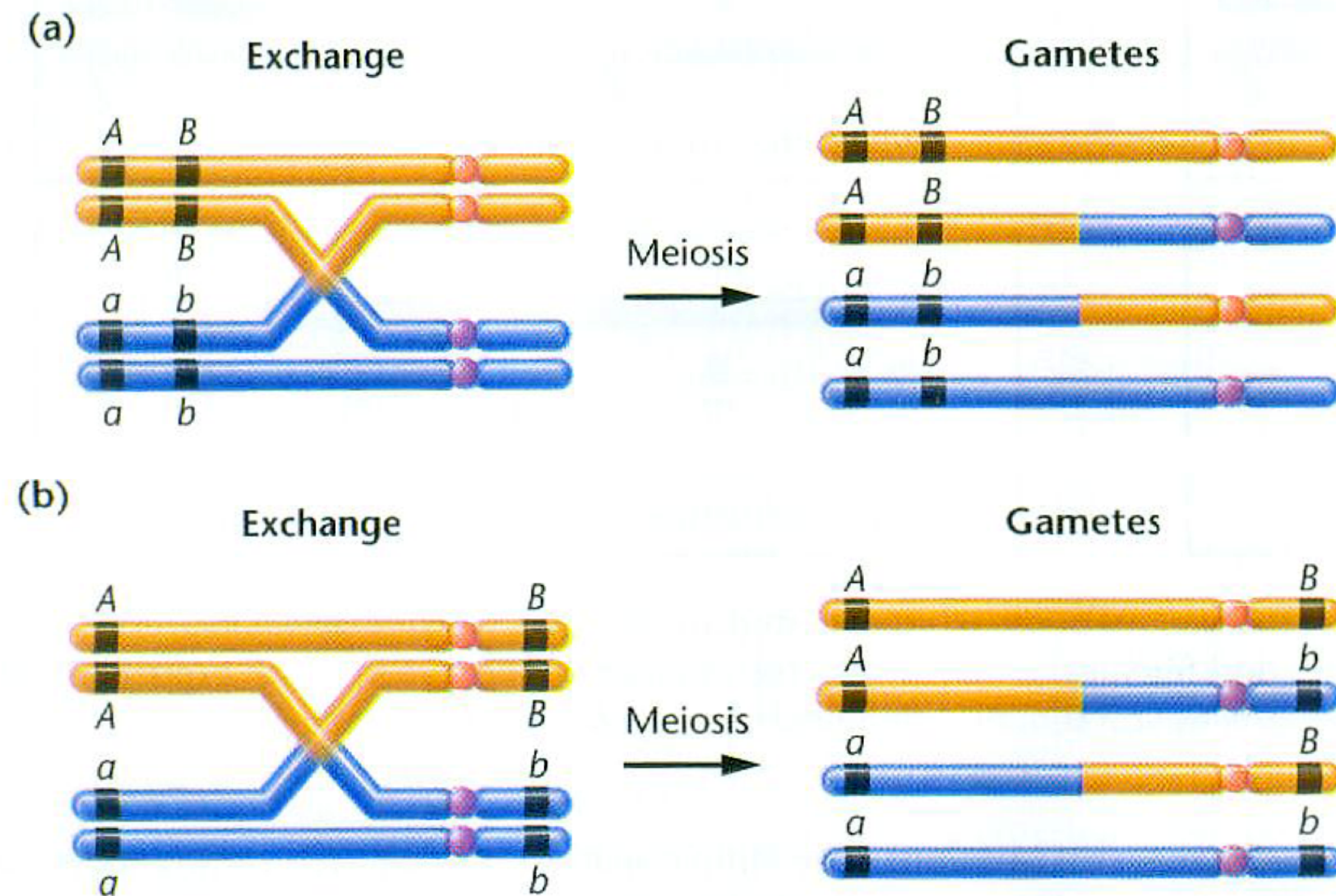
2 równoliczne klasy gamet rodzicielskich

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

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 grozku
- 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