

Genetyka niemendlowska

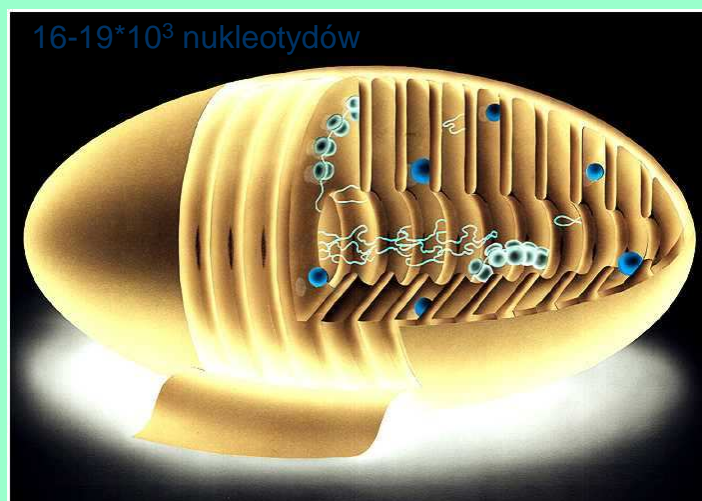
Dziedziczenie niemendlowskie

- Dział genetyki zajmujący się dziedziczeniem cech/genów, które nie podporządkowuje się prawom Mendla/Morgana
- Chociaż dziedziczenie u wirusów, bakterii i grzybów jest w zasadzie zawsze niemendlowskie, terminu tego używa się do dziedziczenia cech u eukariontów.

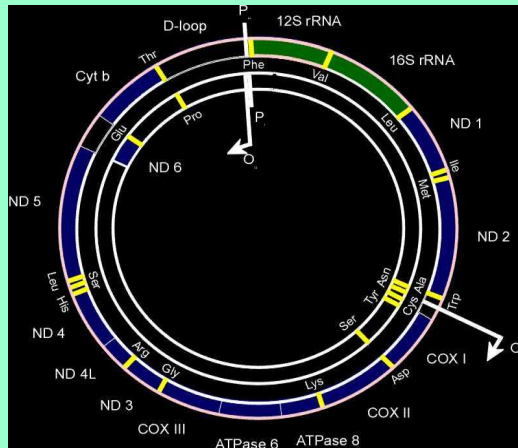
Dziedziczenie niemendlowskie

- Dziedziczenie cytoplazmatyczne
- Dziedziczenie infekcyjne
- Konwersja genów
- Imprinting rodzicielski
- Dziedziczenie powtórzeń trzynukleotydowych

Dziedziczenie cytoplazmatyczne



Genom mitochondrialny



•37 genów:

•22 geny tRNA

•2 geny rRNA

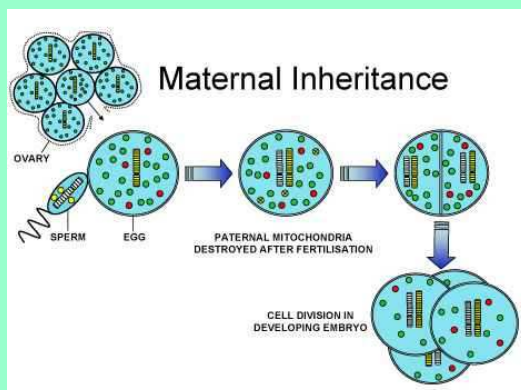
•16S rRNA

•23S rRNA

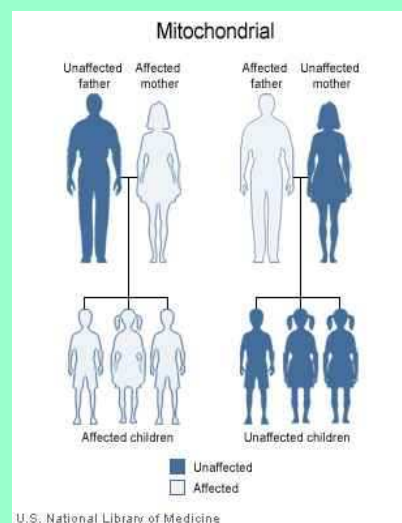
•13 enzymów

•Składniki łańcucha oddechowego

Dziedziczenie cytoplazmatyczne



Heteroplasmia



Choroby mitochondrialne

- Powstają przy występowaniu mutacji w genach mitochondrialnych kodujących białka łańcucha oddechowego
- Objawy chorobowe występują gdy mutacja występuje w wystarczająco dużej liczbie mitochondriów (efekt progowy)
- Najcięższe objawy powstają w obrębie układu nerwowego, gdyż komórki tego układu są bardzo uzależnione od dostaw energii. Dotykają również mięśni szkieletowych, nerek i wątroby.

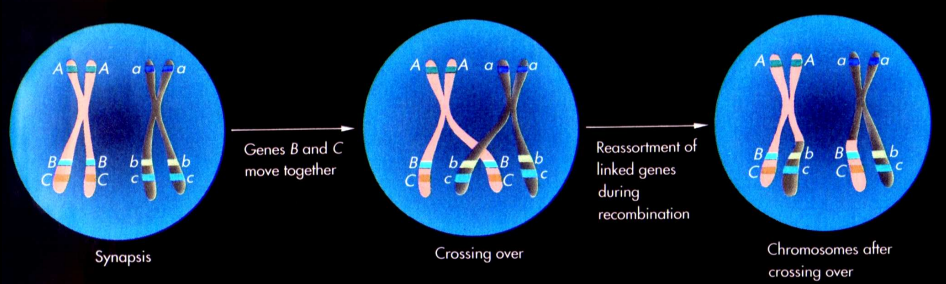
Choroby mitochondrialne

- Choroba Lebera (wrodzona neuropatia wzrokowa)
 - Wczesna utrata wzroku
 - Oczy mogą być dotknięte jednocześnie, lub w odstępie czasu
 - Objawy podobne do stwardnienia rozsianego
 - 85% dotkniętych to mężczyźni
- Zespół Leigha
 - Napady padaczkowe
 - Zaburzenia świadomości
 - Demencja
 - Zaburzenia oddychania
- NARP
 - Neuropatia
 - Ataksja
 - Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki
 - Opadanie powiek

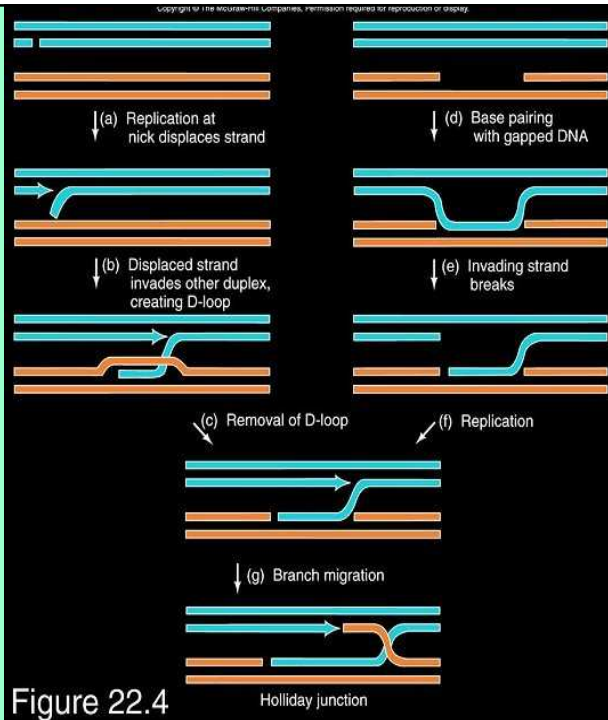
Konwersja genów

- Konwersja genów jest procesem zachodzącym w okresie crossing-over podziału meiotycznego.
- W wyniku różnic sekwencji nukleotydów 2 alleli dochodzi do wymuszenia zmiany sekwencji jednego allelu na sekwencję obecną w drugim allelu
- Za proces ten odpowiedzialne są mechanizmy naprawy mutacji
- Proces ten skutkuje powstaniem gamet posiadających identyczne allele, pomimo tego, że organizm rodzicielski był heterozygotą

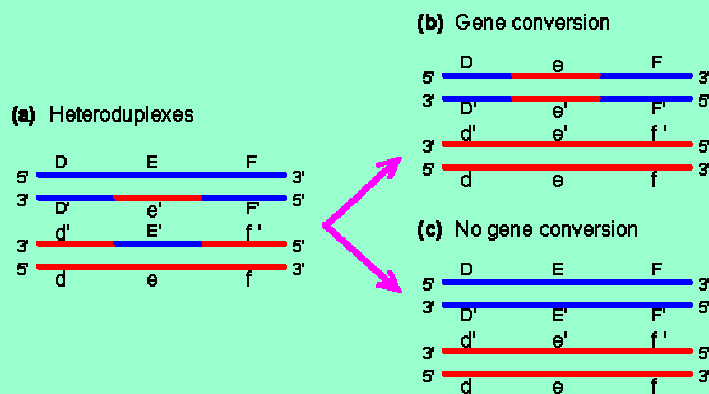
Rekombinacja homologiczna



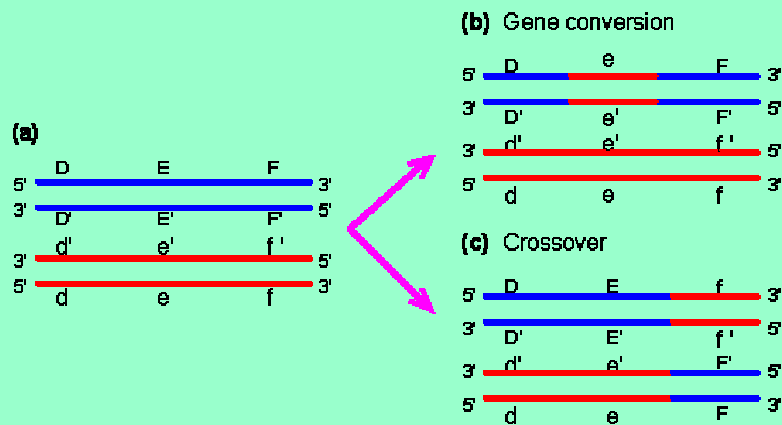
Rekombinacja homologiczna



Konwersja genów



Konwersja genów



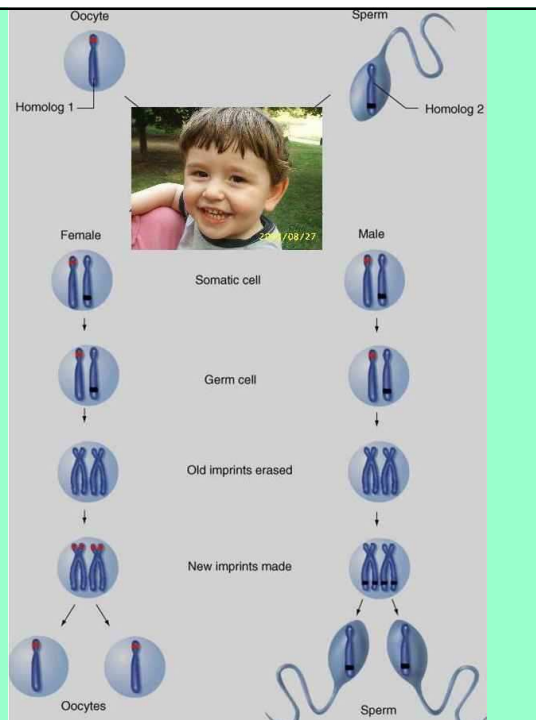
Dziedziczenie infekcyjne

- Dziedziczenie infekcyjne polega na przekazywaniu czynnika zakaźnego poprzez cytoplazmę komórki jajowej zakażonej matki.
- Jeśli zakażenie powoduje zmianę fenotypu, lub pojawienie się objawów chorobowych, to wtedy stan ten będzie dziedziczony tylko po matce.

Imprinting

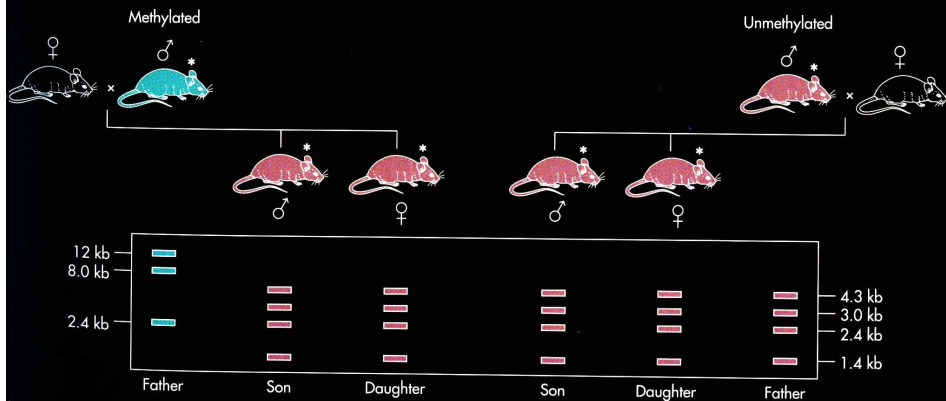
- Zjawisko imprintingu rodzicielskiego polega na przekazywaniu przez jednego rodzica (matkę, lub ojca) **ZAWSZE** nieczynnej kopii genu, podczas gdy drugie z rodziców **ZAWSZE** przekazuje **czynną** kopię genu.
- Unieczynnienie genu dokonywane jest w drodze metylacji reszt cytozynowych.
- Stan metylacji genu znajdującego się w zygocie po zapłodnieniu jest następnie „dziedziczony” przez komórki organizmu.
- Stan metylacji jest „wymazywany” w linii komórek płciowych i zastępowany stanem **zależnym od płci osobnika**.
- Przykładem jest gen IGF2, którego aktywny allel jest zawsze przekazywany przez ojca, zaś matka zawsze przekazuje allel nieaktywny
- Ok. 1% genów wykazuje zjawisko imprintingu. U człowieka jest znanych ok. 80 genów, w których występuje zjawisko imprintingu.
- Zjawisko imprintingu występuje u łożyskowców i torbaczy.

Imprinting rodzicielski



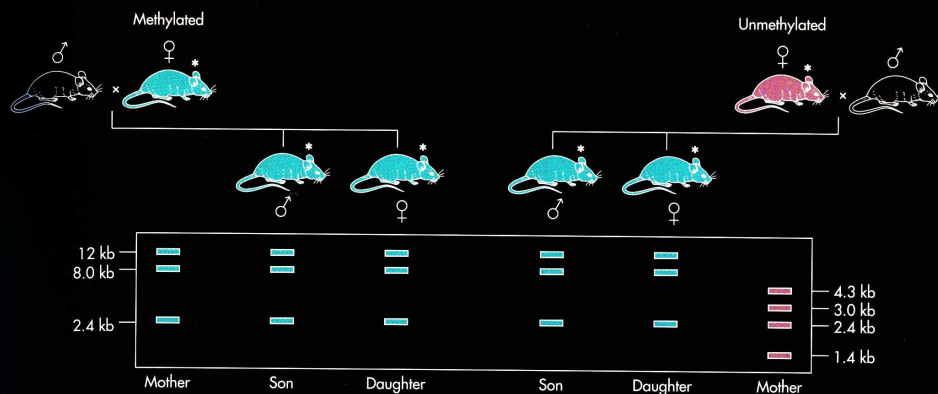
Imprinting ojcowski

PATERNAL INHERITANCE OF TRANSGENE



Imprinting matczyzny

MATERNAL INHERITANCE OF TRANSGENE



Dziedziczenie powtórzeń trzy-nukleotydowych

- Obecnie znanych jest 14 chorób wywoływanych zmienną liczbą powtórzeń trzy-nukleotydowych w różnych białkach.
- Wszystkie te białka są związane z funkcjonowaniem układu nerwowego.
- W dziedziczeniu powtórzeń trzy-nukleotydowych występuje zjawisko antycypacji genetycznej, polegające na zwiększeniu prawdopodobieństwa wystąpienia choroby w miarę przekazywania genu z pokolenia na pokolenie.

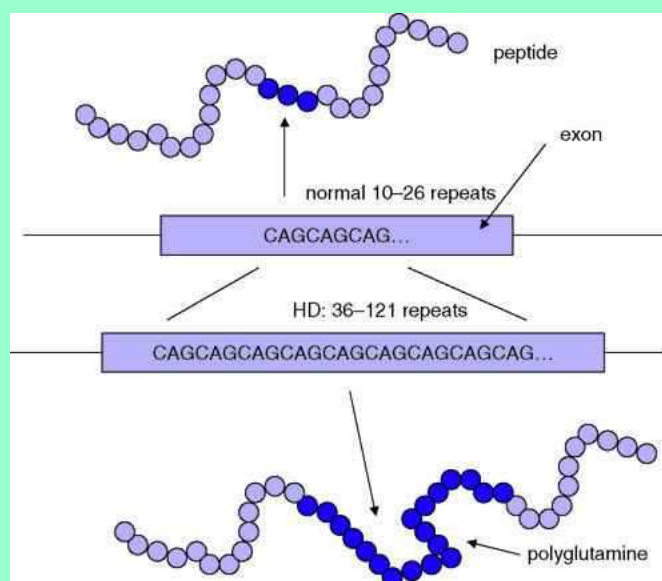
Dziedziczenie powtórzeń trzy-nukleotydowych

- Choroba Huntingtona
 - Powtórzenie motywu CAG w genie Hd (HTT; chromosom 4)
 - Normalnie 9-35
 - Chorzy ponad 35
 - Objawy
 - Upośledzenie ruchowe (niezborność)
 - Zaburzenia kognitywne
 - Depresja, agresywność

Choroba Huntingtona

- Gen Hd koduje białko zwane huntingtyną. W normalnej formie białka występuje 6-35 reszt glutaminy. U ludzi chorych na HD występuje 35-155 reszt glutaminy.
- Huntingtyna jest czynnikiem transkrypcji odpowiedzialnym za ekspresję BDNF (mózgowego czynnika neurotroficznego). Wpływa również na ekspresję kilkudziesięciu innych białek.

Choroba Huntingtona



Choroba Huntingtona

Repeat Ranges for Huntington Disease	
Description	CAG Repeat Size
Normal	10 to 26
Premutation	27 to 41
Affected	36 to 121

Choroba Huntingtona

- Modele transgeniczne
- Knock-out genu Hd
- Gatunek: myszy
 - Zwierzęta +/- - mutanty letalne
- Transfer genu Hd ze zwiększoną liczbą powtórzeń CAG
- Gatunek: myszy
 - (CAG)₁₁₅ – objawy w wieku 1 roku
 - (CAG)₁₄₅ – objawy w wieku 5 miesięcy
 - (CAG)₁₅₅ – objawy w wieku 2 miesięcy

Dziedziczenie powtórzeń try- nukleotydowych

- Zespół łamliwego chromosomu X
 - Powtórzenie motywu CGG w genie FMR1 (chrom. X)
 - Normalnie 5-54
 - Nosiciele 60-230
 - Chorzy 230-4000
 - Objawy
 - Upośledzenie umysłowe
 - Zniekształcenie twarzy
 - Makroorchydyzm u mężczyzn
 - 230 powtórzeń daje objawy u połowy dziewczynek i wszystkich chłopców

Epigenetyka

- Gałąź biologii badająca dziedziczenie pozagenowe, w szczególności dziedziczenie cech nie determinowanych przez sekwencję DNA.
- Bada powstawanie i przekazywanie cech nie związanych ze zmianami w sekwencji DNA

Epigenetyka

- Epigenom – całkowity stan procesów zachodzących w komórce, determinujących jej właściwości
- Kod epigenetyczny – całość czynników determinujących określony fenotyp w konkretnej komórce

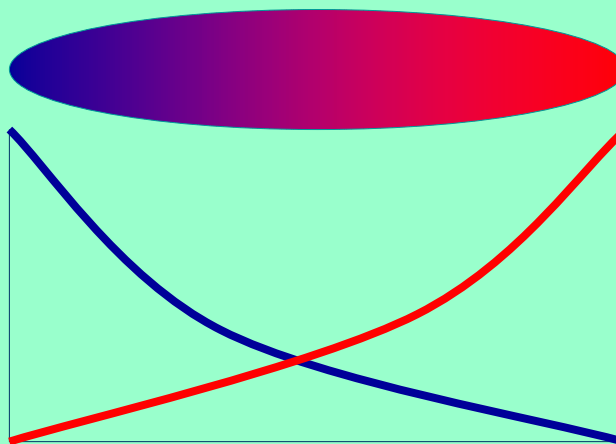
Epigenetyka

- Metylacja DNA
 - Dodanie reszt metylowych do cząsteczek cytozyny w miejscach CpG, co wpływa na aktywność DNA w procesie transkrypcji
- Modyfikacja białek histonowych w nukleosomach
 - Acetylacja histonów może wpływać na aktywność transkrypcyjną chromatyny
 - Acetylacja
 - Metylacja
 - Ubikwitynacja

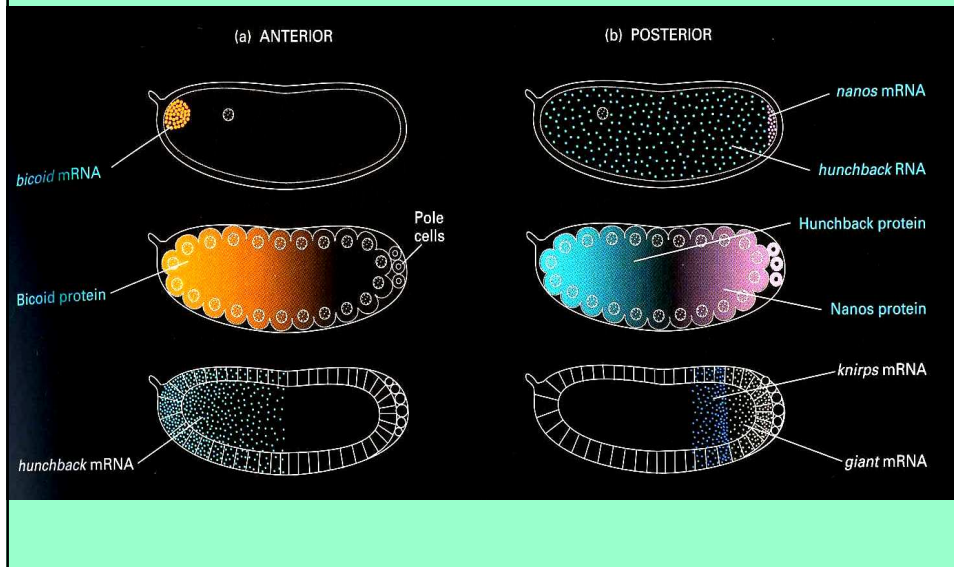
Epigenetyka

- Wpływ matczynych RNA
 - Cząsteczki mRNA zdeponowane w oocyte (pochodzenia matczynego) mogą wpływać na aktywność genów zarodka i determinować jego ważne cechy
- Wpływ matczynych białek
 - Zdeponowane w oocyte białka pochodzenia matczynego wpływają na cechy rozwijającego się organizmu

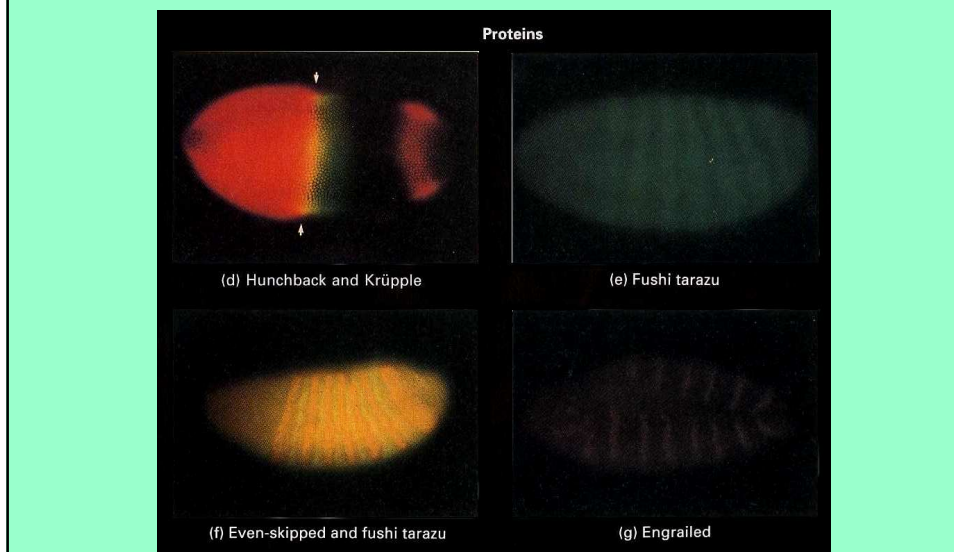
Gradientsy morfogenów determinują topografię zarodka



Determinacja osi „przód-tył”



Produkty genów regulacyjnych w zarodku *D. melanogaster*



Epigenetyka

- Wyciszenie genów
 - Wyłączanie genów na poziomie transkrypcji lub translacji
 - Na poziomie transkrypcji
 - Modyfikacja histonów i zmiana stanu chromatyny
 - Na poziomie translacji
 - Niszczanie specyficznych mRNA przez regulatorowe kwasy rybonukleinowe iRNA

Epigenetyka

- Efekt pozycyjny – zmiana ekspresji genu wywołana zmianą jego lokalizacji na chromosomie (w wyniku translokacji, lub rekombinacji)
 - Powodowany jest stanem chromatyny w miejscu, w którym gen znajduje się w danym momencie, lub działaniem lokalnych sekwencji wzmacniających i/lub wyciszających należących do innych pobliskich genów

Epigenetyka

- Paramutacja – interakcja pomiędzy dwoma allelami w jednym lokus, gdy jeden alleli indukuje w drugim allelu zmianę przenoszącą się z pokolenia na pokolenia, nawet gdy allel wywołujący tę zmianę nie został odziedziczony
- Paramutacja zwykle jest skutkiem odziedziczenia produkowanych przez ten allel regulatorowych cząsteczek RNA

Epigenetyka

- Transwekcja – zjawisko oddziaływania na siebie alleli w jednym lokus polegające na aktywowaniu lub wyciszaniu jednego allelu przez drugi.
 - Przykładem jest tzw. ekskluzja alleliczna genów kodujących przeciwciała zachodząca w dojrzewających limfocytach B, umożliwiająca im produkcję tylko jednego rodzaju immunoglobulin