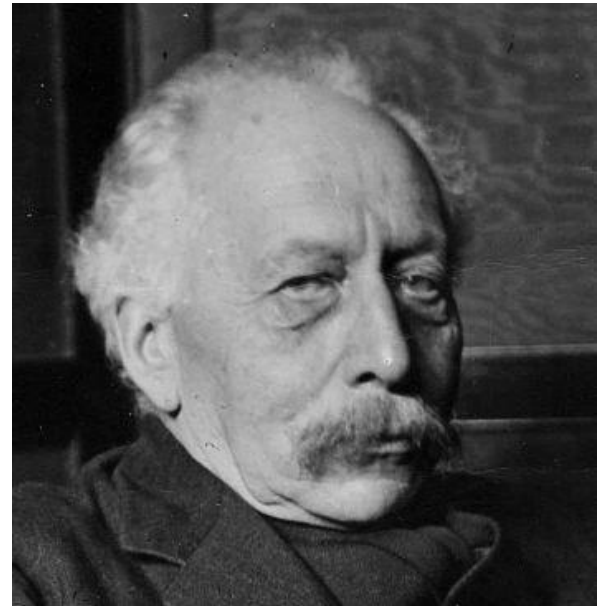


Nadstavba Mendelizmu



- ▶ Alelové varianty a funkcie génov
- ▶ Od genotypu po fenotyp






Alelové varianty a funkcie génov

Gény môžu existovať vo viac ako dvoch alelových formách a každá alela má na fenotyp iný vplyv

Mendlové experimenty

- ▶ Každý znak, ktorý Mendel študoval bol kontrolovaný jedným génom s dvoma alelami.
- ▶ Gény môžu existovať vo viac ako dvoch alelových formách.
- ▶ Rôzne alely môžu mať rôzny vplyv na fenotyp.

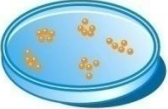

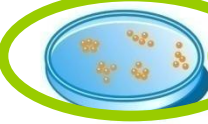
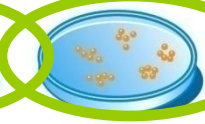

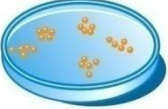
Neúplná dominancia

	<u>Phenotype</u>	<u>Genotype</u>	<u>Amount of gene product</u>
	Red	WW	2x
	Pink	Ww	x
	White	ww	0

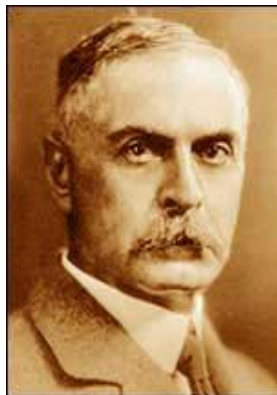
- Fenotyp heterozygota je presne medzi fenotypmi oboch homozygotov.
- Jedna alela je čiastočne alebo neúplne dominantná nad druhou.



Kodominancia

Genotype	Blood type (antigen present)	Reactions with anti-sera	
		Anti-M serum	Anti-N serum
$L^M L^M$	M (M)		
$L^M L^N$	M N (M and N)		
$L^N L^N$	N (N)		

Karl Landsteiner



- Kodominancia je jav, pri ktorom heterozygot vyjadruje fenotypy oboch homozygotov.
- žiadna alela nie je dominantná nad inou.

Kodominancia

- ▶ **AB0 systém**
- ▶ na krvnú skupinu nemá životné prostredie žiadny vplyv
- ▶ monogénne dedičný znak - lokus príslušného génu **autozómový**
- ▶ alely určujúce skupiny A a B sú úplne dominantné a navzájom kodominantné, tzn. že v heterozygotnom genotype sú vo fenotype vyjadrené obidve
- ▶ Tretia alela pre krvné skupiny 0 je proti obidvom predchádzajúcim úplne recesívna.

Kodominancia

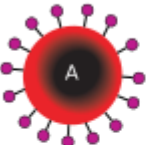
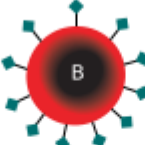
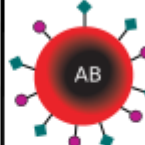
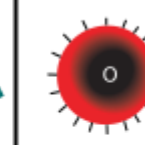







Znamená to, že lokus pro krvný systém AB0 je multialelický s třemi alelami **I_A , I_B a i**

Genotypy krvných skupín

	genotyp
A	$I^A I^A$ alebo $I^A i$
B	$I^B I^B$ alebo $I^B i$
AB	$I^A I^B$
0	ii

Gén, ktorý pomieňuje tvorbu antigénov A a B sa označuje písmenom I.

Frequency in Genotype	Blood Type	A Antigen Present	B Antigen Present	U.S. White Population (%)
$I^A I^A$ or $I^A i$	A	+	—	41
$I^B I^B$ or $I^B i$	B	—	+	11
$I^A I^B$	AB	+	+	4
ii	O	—	—	44

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies present	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens present	A antigen 	B antigen 	A and B antigens  	None





Frekvencia krvných skupín v našej populácii SR

15.09.2007

Imunohematológia

A pozit	36,7%	O pozit	27,2%
A negat	6,3%	O negat	4,8%
B pozit	15,3%	AB pozit	6,8%
B negat	2,7%	AB negat	1,2%

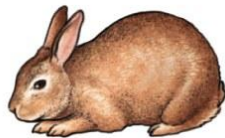
Mnohonásobný alelizmus

	<u>Genotype</u>	<u>Phenotype</u>
 Albino	cc	White hairs over the entire body
 Himalayan	$c^h c^h$	Black hairs on the extremities; white hairs everywhere else
 Chinchilla	$c^{ch} c^{ch}$	White hair with black tips on the body
 Wild-type	$c^+ c^+$	Colored hairs over the entire body

- ▶ Najčastejšie sa vyskytujúce alely v prírode sú štandardné alebo wild-type alely.
- ▶ Všetky ostatné sú mutantné.

Série alel

Phenotype



Wild-type



Light chinchilla



Light chinchilla with black tips



Himalayan

Genotype

c^+c
 c^+c^{ch}
 c^+c^h

$c^{ch}c$

$c^{ch}c^h$

c^hc

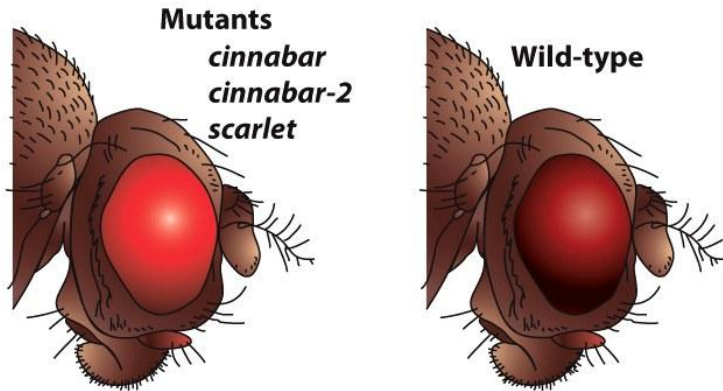
- ▶ Alelické série opisujú hierarchiu dominancie mnohonásobných alel.
- ▶ Alela albino nie je funkčná vôbec – nulová alela - amorfná.
- ▶ Hypomorfná alela má čiastočnú funkciu.

Testovanie recesívnych mutácií

<u>New recessive mutation</u>		<u>Tester genotype</u>	<u>Hybrid phenotype</u>	<u>Conclusion</u>
c*c*	X {	<i>a a</i> →	Wild-type	<i>a</i> and <i>c*</i> not alleles
		<i>b b</i> →	Wild-type	<i>b</i> and <i>c*</i> not alleles
		<i>c c</i> →	Mutant	<i>c</i> and <i>c*</i> alleles
		<i>d d</i> →	Wild-type	<i>d</i> and <i>c*</i> not alleles

Pokiaľ hybrid, ktorý nesie obe tieto alely vykazuje mutantný fenotyp

Phenotypes



Tests for allelism

Cross		Hybrid eye color	Conclusion
<i>cinnabar</i>	X <i>scarlet</i>	Wild-type	<i>cinnabar</i> and <i>scarlet</i> are mutations in different genes.
<i>cinnabar-2</i>	X <i>cinnabar</i>	Mutant	<i>cinnabar-2</i> and <i>cinnabar</i> are alleles of the same gene.
<i>cinnabar-2</i>	X <i>scarlet</i>	Wild-type	<i>cinnabar-2</i> and <i>scarlet</i> are mutations in different genes.

Rozmanitosť účinkov jednotlivých mutácií

- ▶ Viditeľné mutácie
- ▶ Sterilné mutácie
- ▶ Letálne mutácie

P

Yellow
 $A^Y A^+$



×

Yellow
 $A^Y A^+$



F₁



A^+

**Female
gametes**



A^Y







A^+

**Male
gametes**



A^Y

 Gray-brown (agouti) $A^+ A^+$	 Yellow $A^Y A^+$
 Yellow $A^Y A^+$	 Embryonic lethal $A^Y A^Y$

Letálne gény u človeka - prejav v rôznych fázach života

Hungtingtonova choroba –
autozomálne dominantné
ochorenie
letálny prejav – 50.roky života



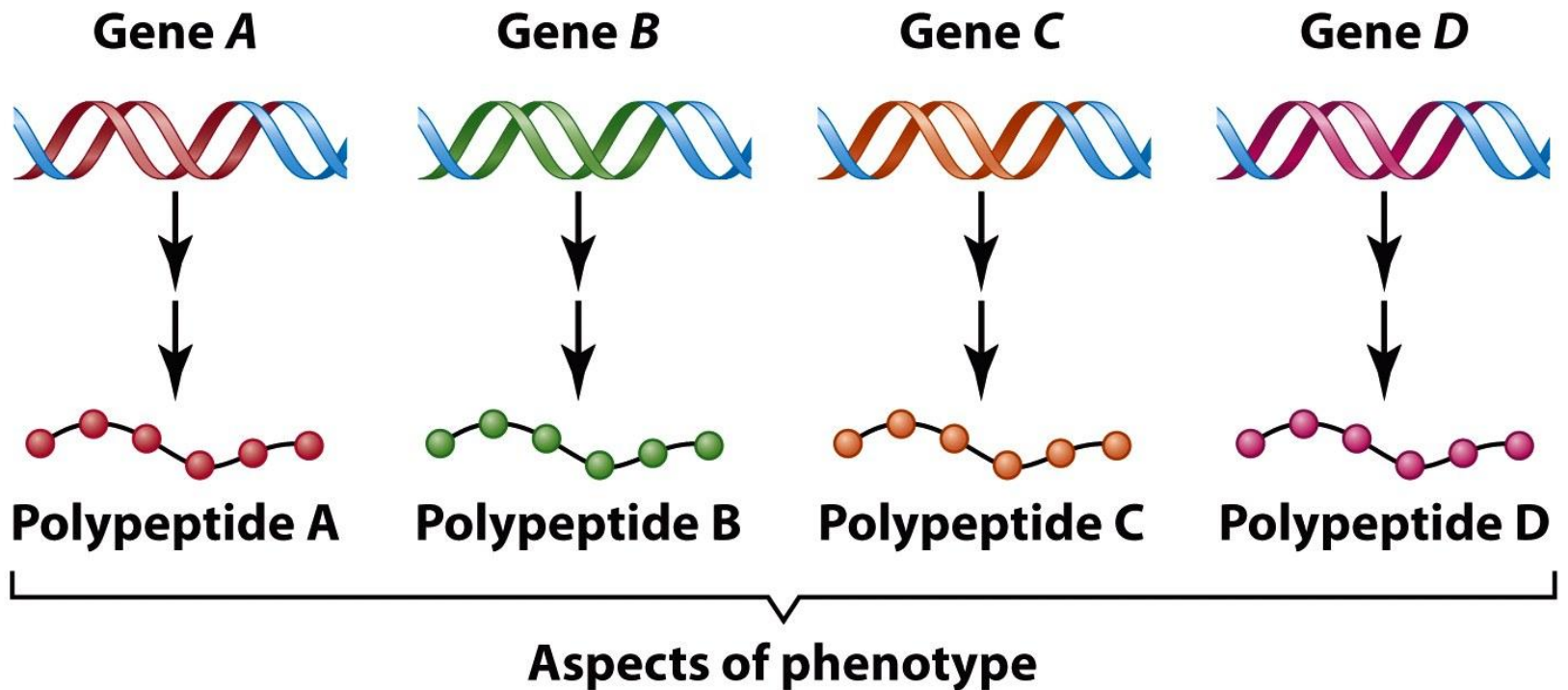
Lesch-Nyhanov syndrom –
recesívne ochorenie viazané
na X chromozóm
letálny prejav – 20.r.života



Ichtyosis congenita gravis –
autozomálne recesívne
ochorenie
letálny prejav – intrauterinne,
do 3 dní po
narodení

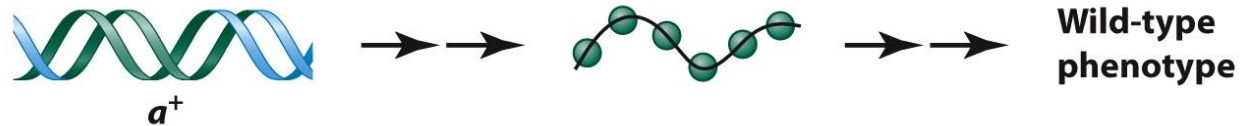


Gény slúžia k tvorbe polypeptidov



Dominantné a recesívne mutácie

Wild-type allele produces a functional polypeptide.



Recessive amorphic loss-of-function allele does not produce a functional polypeptide.



Recessive hypomorphic loss-of-function allele produces a partially functional polypeptide.



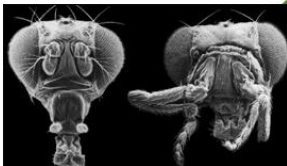
Dominant-negative allele produces a polypeptide that interferes with the wild-type polypeptide.

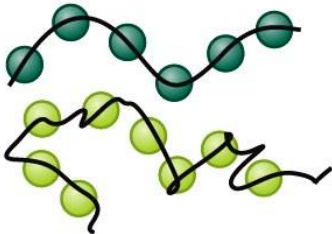
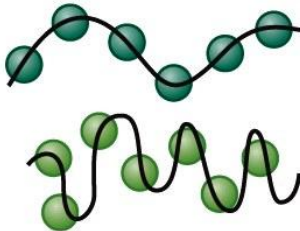
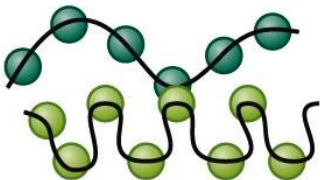


Alela so stratou
funkcie **amorfná**
cinnabar

Alela s čiastočnou
stratou funkcie
hypomorfná
himalayan

Dominantne negatívne
alely so ziskom funkcie
Antennapedia



Genotype	Polypeptides present	Phenotype	Nature of mutant allele
$a^+ a$		Wild-type	Recessive
$a^+ a^h$		Wild-type	Recessive
$a^+ a^D$		Mutant	Dominant

Najdôležitejšie poznatky

- ▶ Gény sa často vyskytujú vo viacerých alelách.
- ▶ Mutatné alely môžu byť dominantné, recesívne, neúplne dominantné alebo kodominantné.
- ▶ Pokiaľ hybrid, ktorý zdedil inú recesívnu mutantnú alelu od každého zo svojich rodičov, vykazuje mutantný fenotyp, potom tieto recesívne alely sú alelami toho istého génu, ak tento hybrid vykazuje štandardný fenotyp, sú mutantné alely alelami rôznych génov

Najdôležitejšie poznatky

- ▶ Väčšina génov kóduje polypeptidy.
- ▶ Recesívna mutantná alela v homozygotnom stave vedie často ku strate alebo zníženiu aktivity polypeptidu
- ▶ Niektoré dominantné mutácie vedú k tvorbe polypeptidu, ktorý interferuje s aktivitou polypeptidu kódovaného štandardou alelou.

Od genotypu ku fenotypu

Fenotyp závisí na prostředí aj na
genetických faktorech

Vplyv prostredia

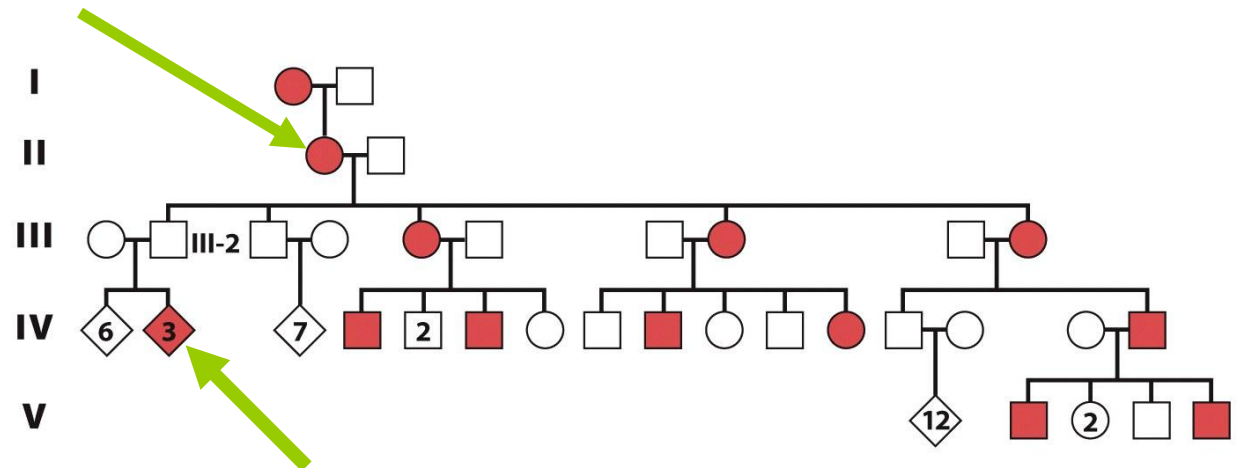
- ▶ Gény musia fungovať v kontexte vnútorného aj vonkajšieho prostredia
- ▶ Príklady
 - *Drosophila shibire* mutácia (teplota) paralýza (japonsky)
 - Phenylketonúria (dieta, fenylalanín)
 - Predčasná plešatosť (testosterón)

Neúplná penetrancia

Príklad: Polydactylylia

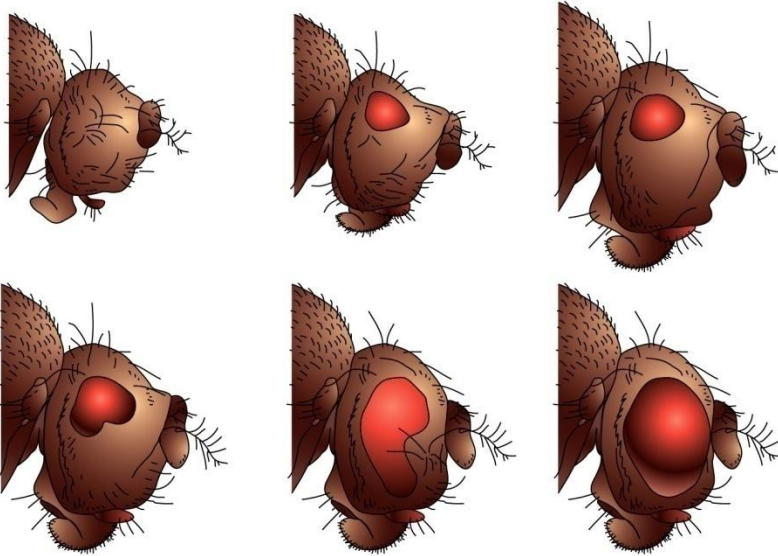


- Ak sa u jedincov neprejavuje určitý znak, aj keď majú zodpovedajúci genotyp



Variabilná expresivita

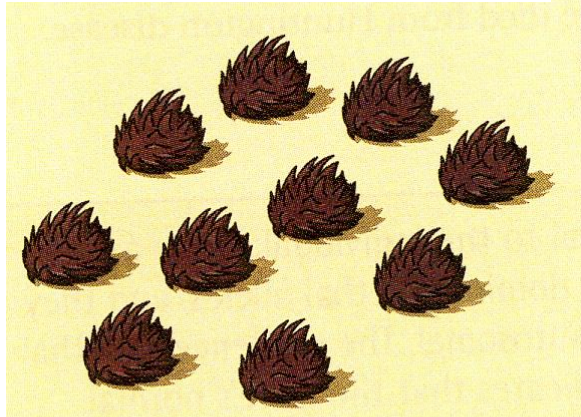
Príklad: *Lobe* mutácia



- Keď sa znak nemanifestuje rovnakým spôsobom u všetkých jedincov, ktorí ho majú.

Úplná penetrancia

100% rovnaký
fenotyp

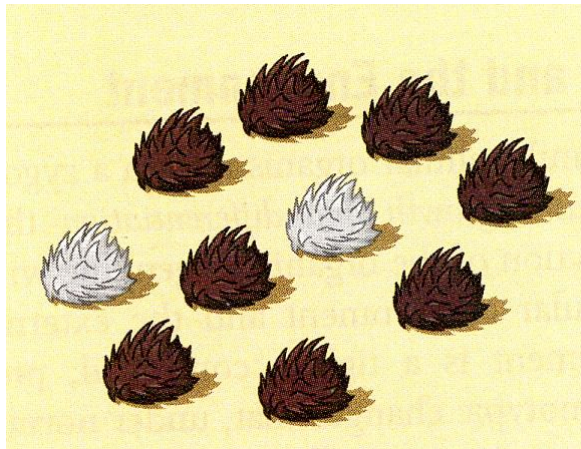


Konštantná
expresivita

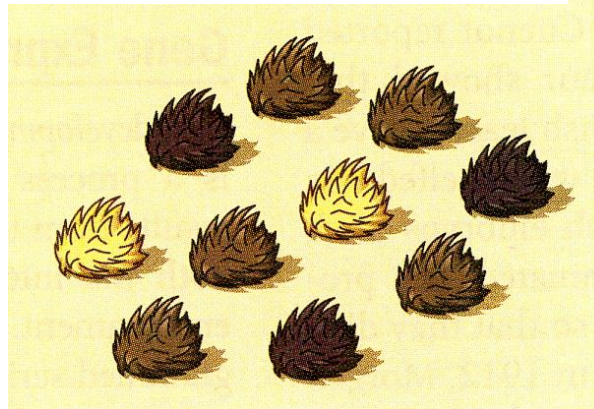


Neúplná
penetrancia
s variabilnou
expresivitou

Neúplná penetrancia
<100% rovnaký fenotyp



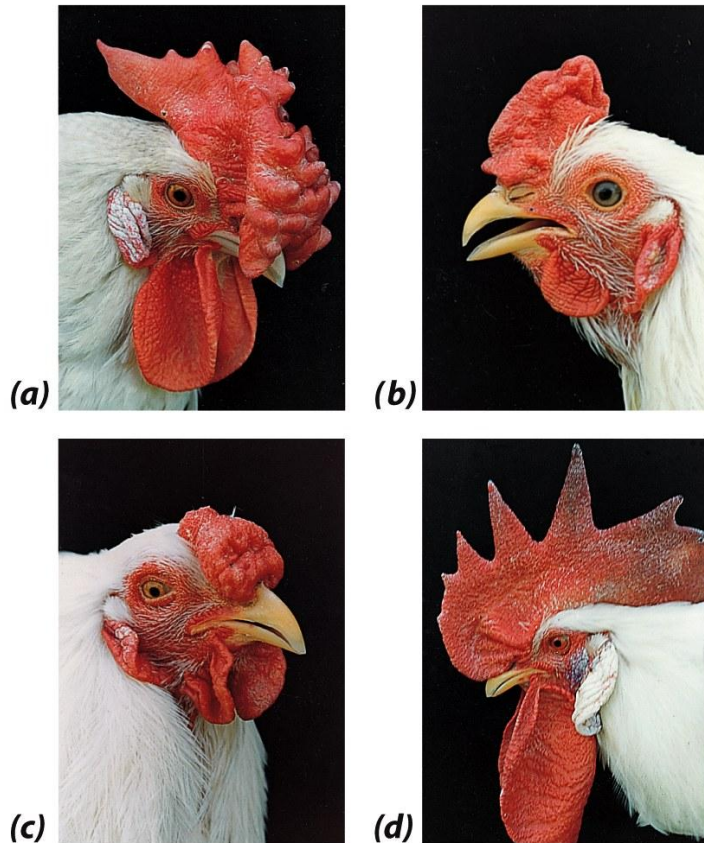
Variabilná
expresivita



Génové Interakcie

Nezmenený štiepny pomer

Príklad: hrebene u sliepok



- Rozličné kombinácie alel z dvoch génov poskytujú rozličné fenotypy

- Príklad

R-P- orechovitý

R-pp ružicovitý

rrP- hráškovitý

rrpp jednoduchý

9 : 3 : 3 : 1

a)

P generation

Parent 1 ♀

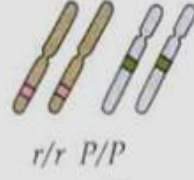
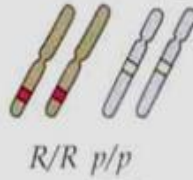
Parent 2 ♂

Parental phenotype

Rose comb

Pea comb

Diploid parental genotype



Haploid gametes



Parent 2 ♂ gametes

F₁ generation



Parent 1 ♀ gametes



F₁ genotypes: All $R/r P/p$

F₁ phenotypes: All walnut comb

b)

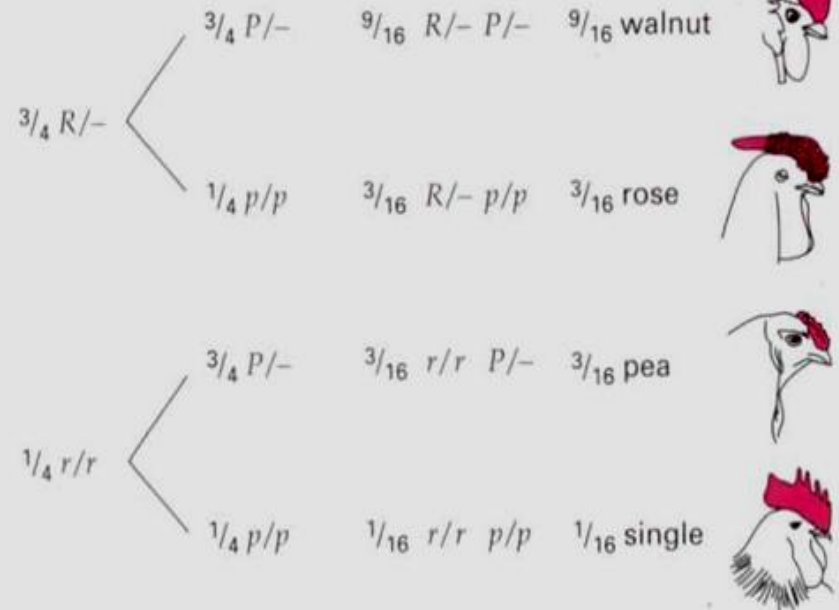
F₂ generation

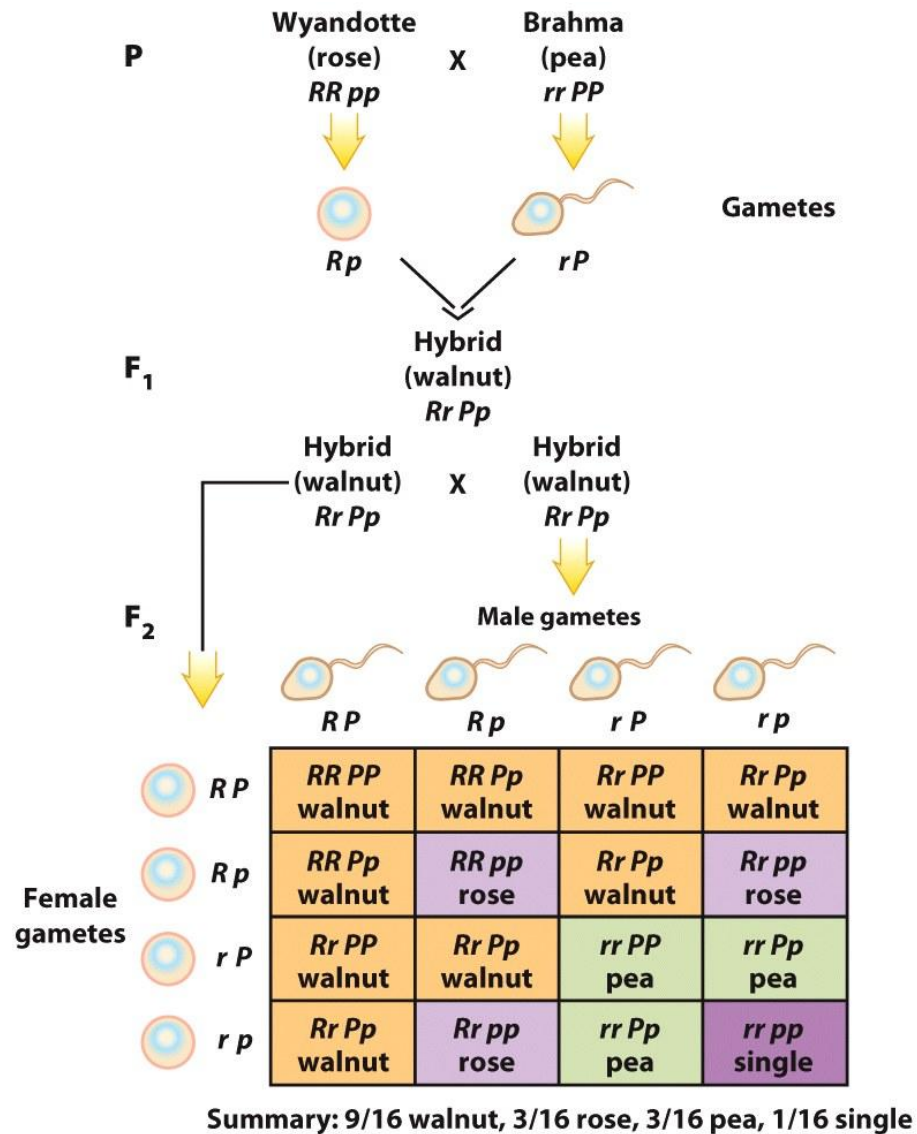
F₂ phenotypic ratio for $R/r \times R/r$

F₂ phenotypic ratio for $P/p \times P/p$

Combined F₂ ratios

Expected F₂ phenotypic proportions







(a)



(b)



(c)



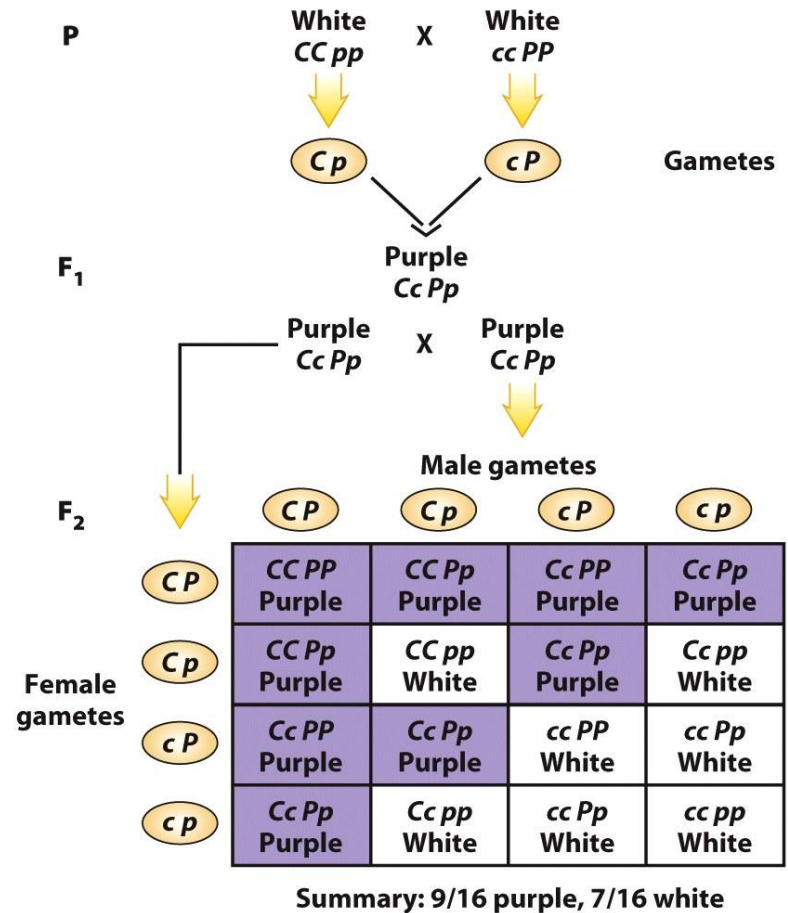
(d)

Génové Interakcie komplementárne faktory

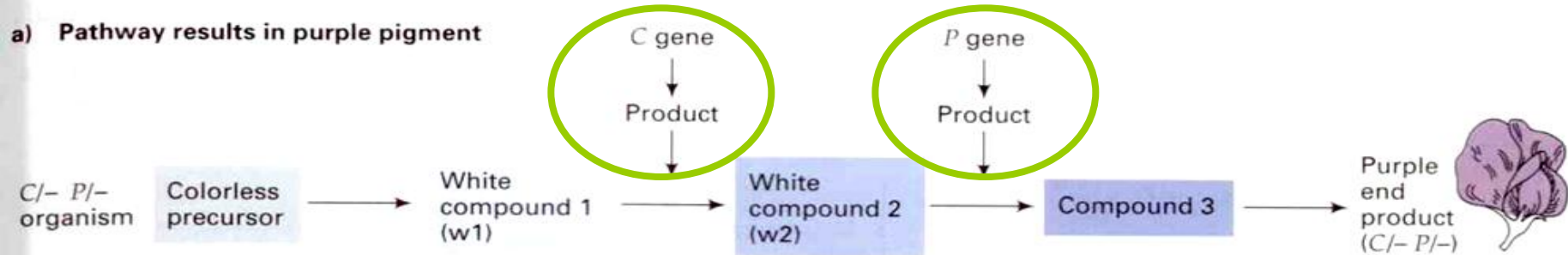


Gene		C		P	
	Precursor	→	Intermediate	→	Anthocyanin
Genotype					
$C-P-$	+		+		+
$ccP-$	+		-		-
$C-pp$	+		+		-
$ccpp$	+		-		-

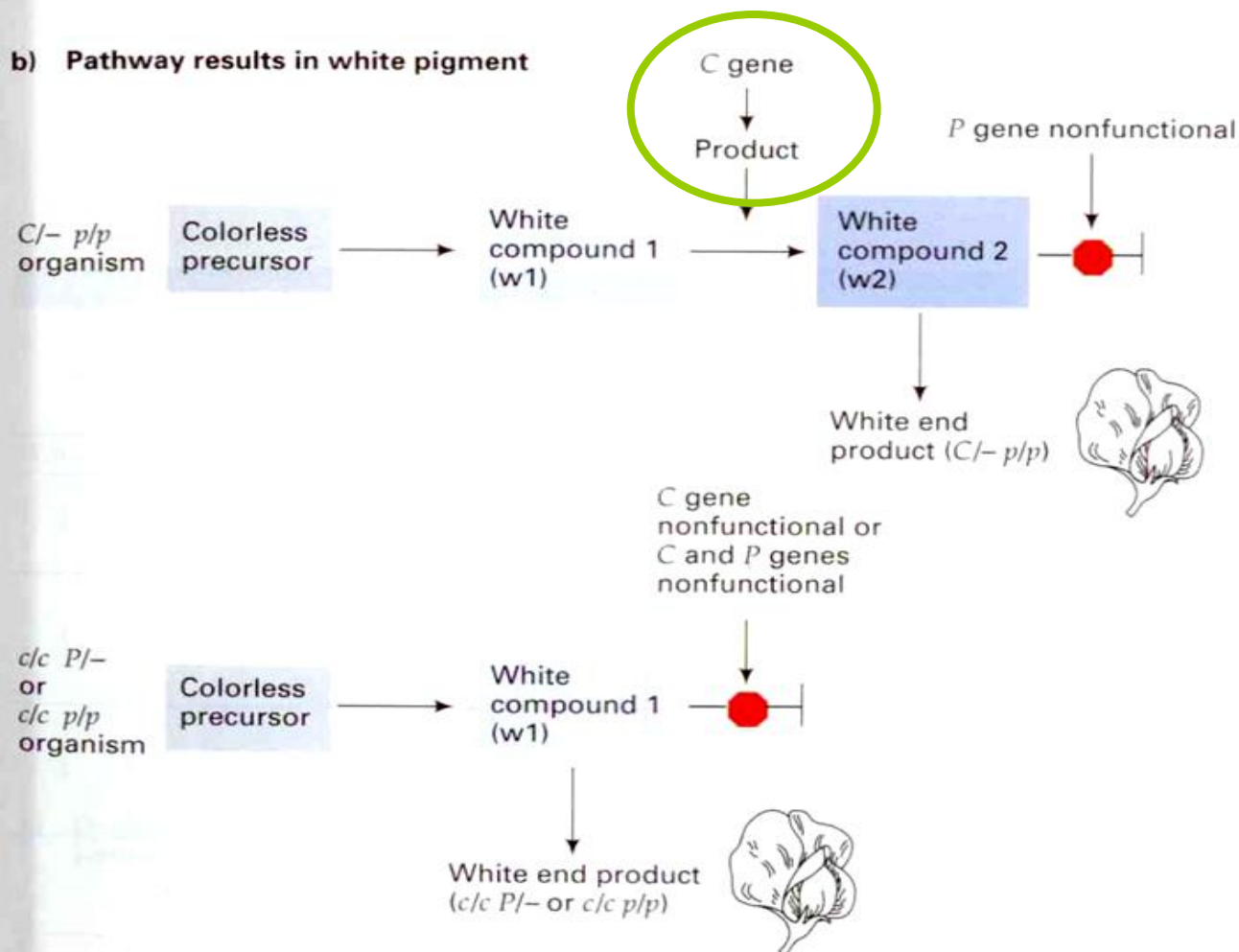
9 : 7



a) Pathway results in purple pigment



b) Pathway results in white pigment



Génové Interakcie

epistáza dominantná

F ₂	F ₂	Výsledný F ₂	Očakávané	12 : 3 : 1	
fenotypový	fenotypový	štiepny pomer	fenotypy v F ₂		
štiepny	štiepny		generácii		
pomer pre	pomer pre				
<i>Cc</i> x <i>Cc</i>	<i>Dd</i> x <i>Dd</i>				
$\frac{3}{4} C-$	$\frac{3}{4} D-$	9/16 <i>C-D-</i>	9/16 biele tekvice	12/16	
	$\frac{1}{4} dd$	3/16 <i>C-dd</i>	3/16 biele tekvice		
$\frac{1}{4} cc$	$\frac{3}{4} D-$	3/16 <i>ccD-</i>	3/16 žlté tekvice	3/16	
	$\frac{1}{4} dd$	1/16 <i>ccdd</i>	1/16 zelené tekvice	1/16	

Génové Interakcie

dominantná epistáza

12 : 3 : 1



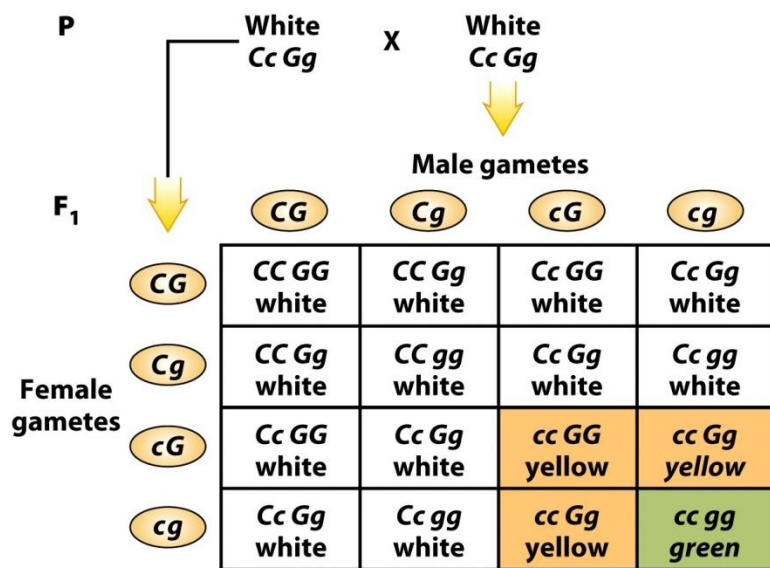
Genotype

$C- G-$
 $C- gg$
 $cc G-$
 $cc gg$



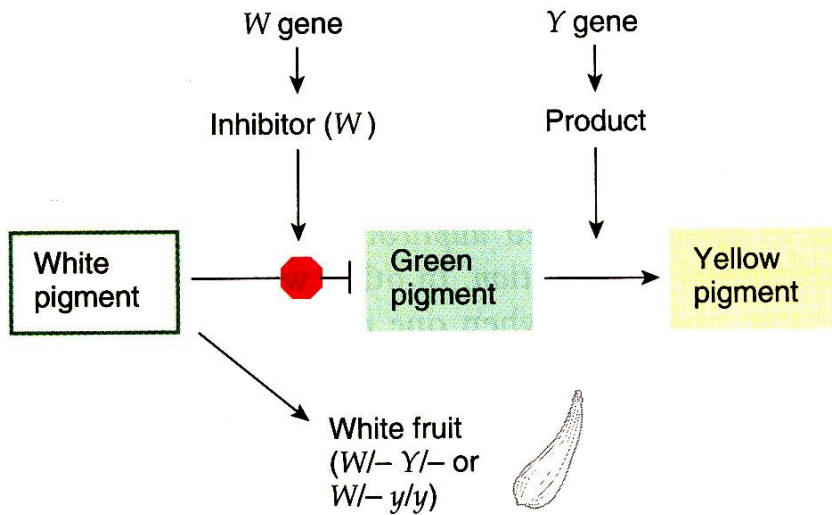
Phenotype

white
white
yellow
green

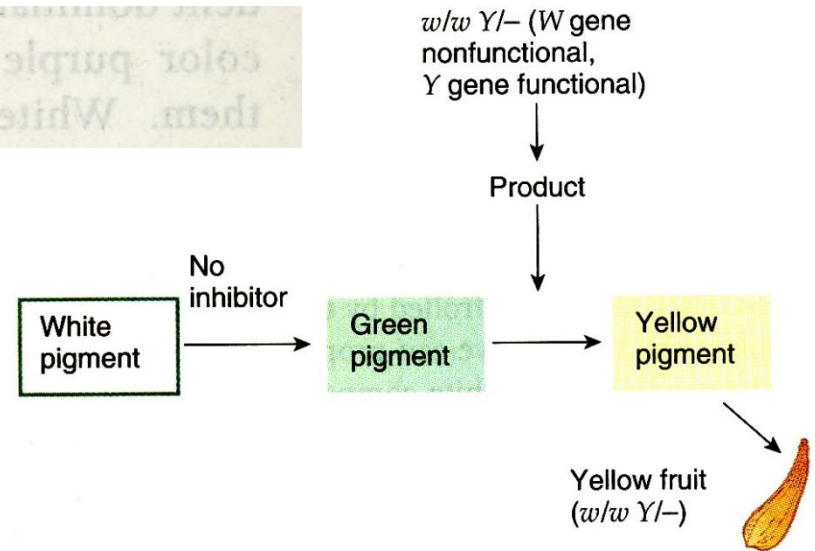


Summary: 12/16 white, 3/16 yellow, 1/16 green

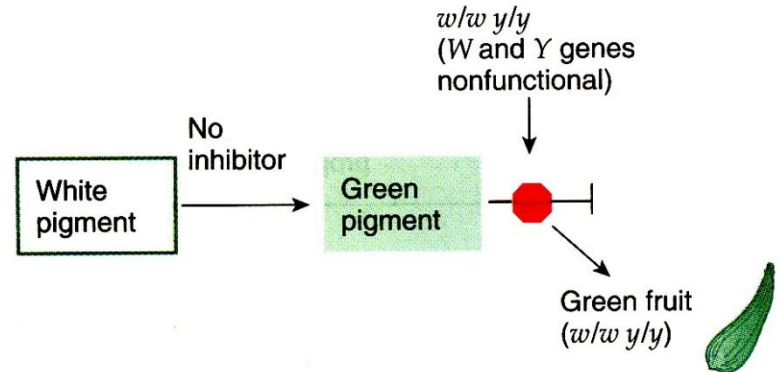
a) White fruit-producing pathway



b) Yellow fruit-producing pathway

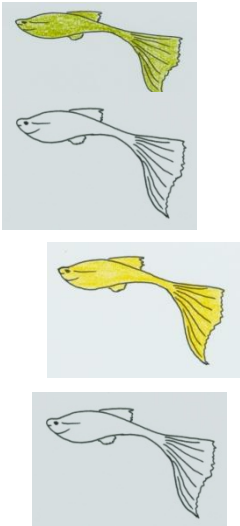


c) Green fruit-producing pathway



Génové Interakcie

recesívna epistáza

F2 fenotypový štiepny pomer pre Ss x Ss	F2 fenotypový štiepny pomer pre Tt x Tt	Výsledný F2 štiepny pomer	Očakávané fenotypy v F2 generácii	<div>9 : 3 : 4</div> 
$\frac{3}{4}$ S-	$\frac{3}{4}$ T-	9/16 S-T-	9/16 zelené rybičky	
	$\frac{1}{4}$ tt	3/16 S-tt	3/16 biele rybičky	
$\frac{1}{4}$ ss	$\frac{3}{4}$ T-	3/16 ssT-	3/16 žlté rybičky	
	$\frac{1}{4}$ tt	1/16 sstt	1/16 biele rybičky	

Collinsia parviflora

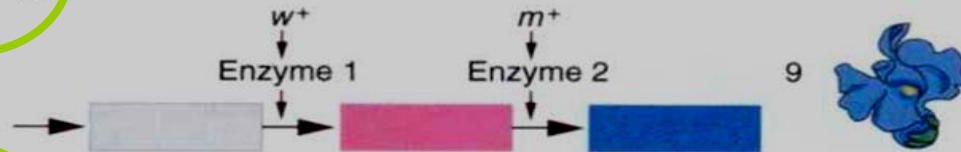


Dihybrid $w^+/w^- ; m^+/m^-$

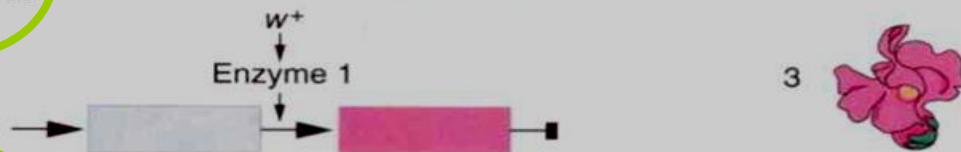
Selfed



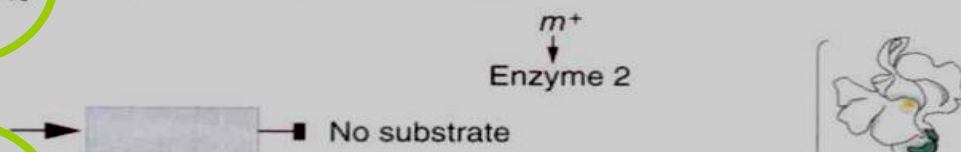
$\frac{9}{16} w^+/- ; m^+/-$ Both enzymes active



$\frac{3}{16} w^+/- ; m/m$ Blocked at second enzyme



$\frac{3}{16} w/w ; m^+/-$ Blocked at first enzyme



$\frac{1}{16} w/w ; m/m$ Blocked at first enzyme



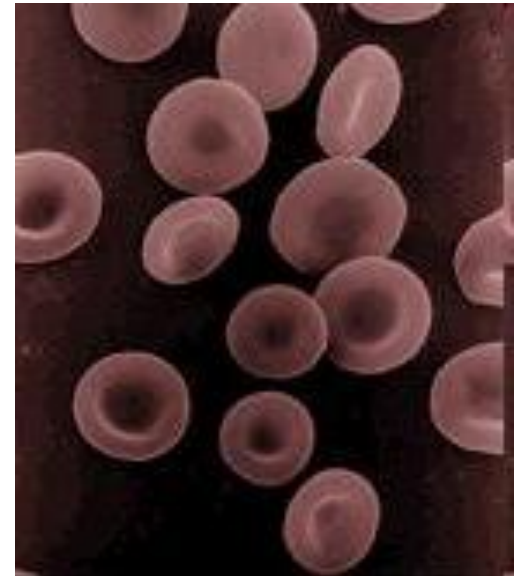
4

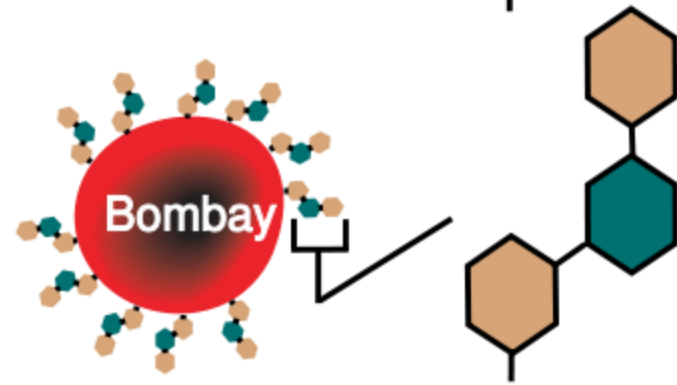
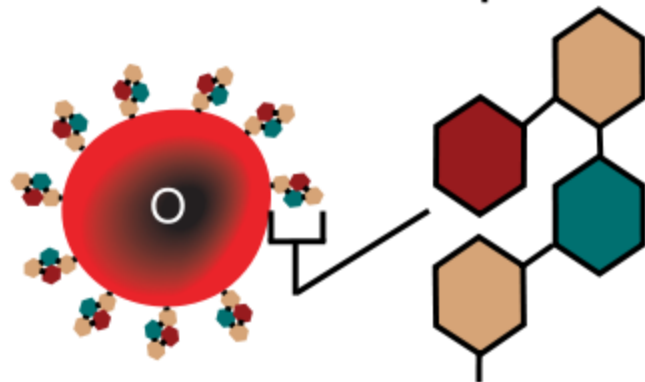
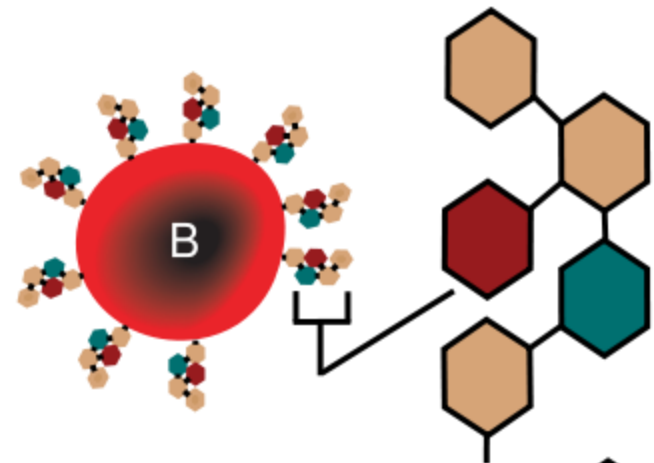
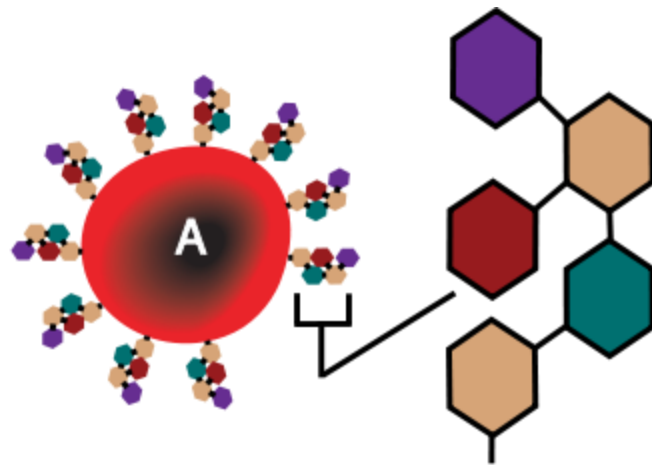


Génové Interakcie recesívna epistáza

Veľké množstvo antigénov, medzi ktoré patria aj **aglutinogény** nachádzajúce sa na vonkajšej strane plazmatickej membrány červených krviniek, sú charakteru **oligosacharidov**, resp. **glykolipidov**.

Ich špecifickosť je určená prítomnosťou konkrétnych monosacharidových zvyškov a ich usporiadaním (vetvenie oligosacharidového reťazca).





H antigen

h antigen

Legend



Red blood
cell



N acetyl-galactosamine



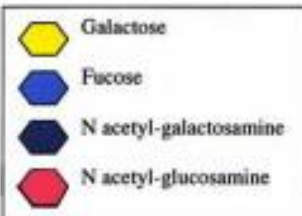
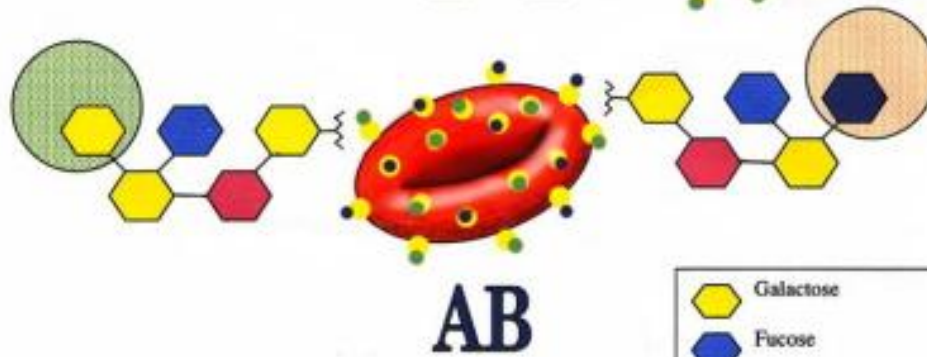
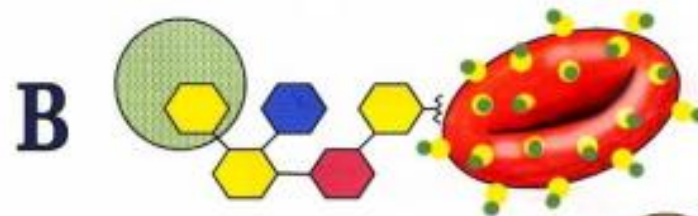
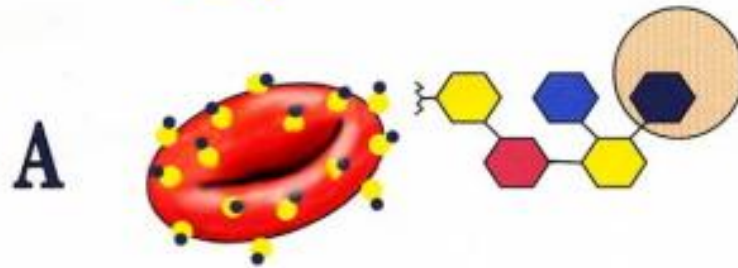
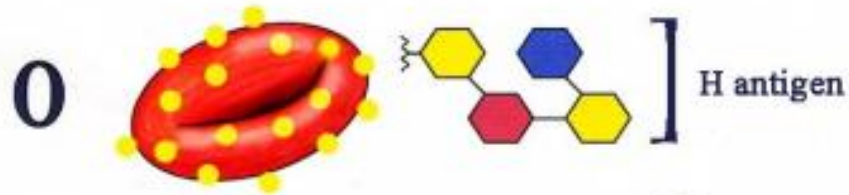
Fucose



N acetyl-glucosamine



Galactose



Génové Interakcie recesívna epistáza

- ▶ Za tvorbu krvných skupín sú zodpovedné dve **glykozyltransferázy**, čo sú enzýmy, ktoré sa podieľajú na prenose špecifického monosacharidu na základnú oligosacharidovú "kostru"
- ▶ (alela **i** nepridáva žiadny monosacharid)

Glykozyltransferázy a krvné skupiny človeka

Glykozyltransferáza



prenos monosacharidu

N-acetylgalaktozamín

galaktóza

krvná
skupina

alela

A

I^A

B

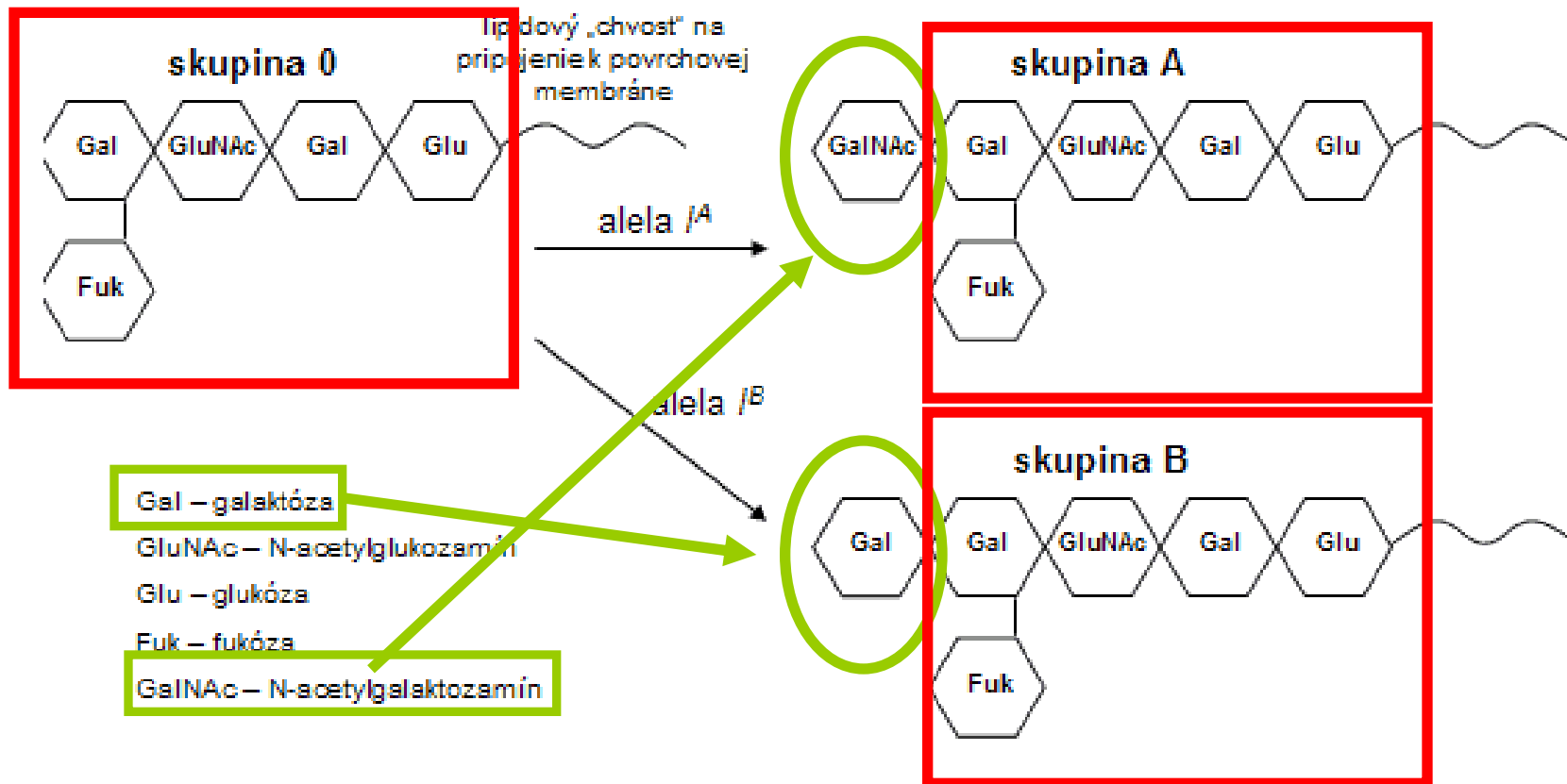
I^B

0

i

-

Glykozyltransferázy a krvné skupiny človeka



Obr. Zloženie antigénov krvných skupín ABO systému u človeka

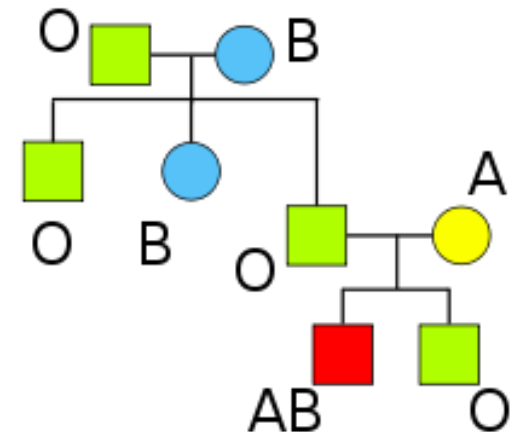
Krvné skupiny človeka

- ▶ Aj základný oligosacharidový prekursor krvnej skupiny **0** nevzniká "z ničoho", ale je k tomu potrebný enzým, ktorý je odlišný od lokusu **AB0** systému
- ▶ Jeho alela **H** zabezpečuje syntézu kompletného prekursoru.

Krvné skupiny človeka

► Recesívna alela **h** vo veľmi vzácnom homozygotnom stave zapríčiňuje tzv. **Bombay fenomén**, ktorý sa prejavuje neočakávaným výskytom fenotypu krvnej skupiny O u detí rodičov, z ktorých aspoň jeden má genotyp AA, BB alebo AB.

Y.M. Bhende in 1952



0.0004% (4/1 000 000)

Mumbai **0.01%** (1/10 000)

„Pravú nulku“ od Bombay fenoménu vieme rozlíšiť pomocou produkcie protilátok voči antigénu H (jedinci iiH⁻ protilátky neprodukujú, hh produkujú) (imunitná reakcia).

Génové Interakcie

recesívna epistáza



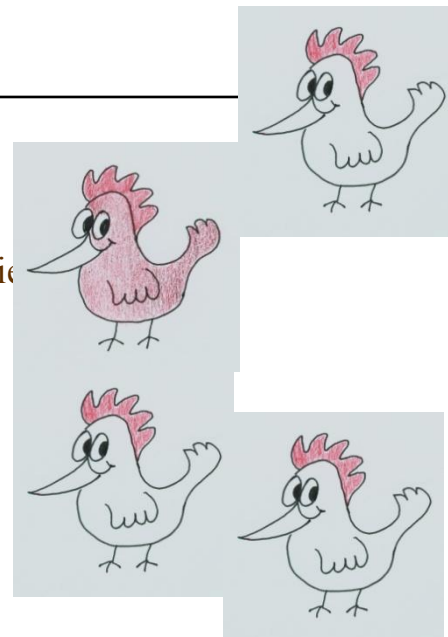
9 : 3 : 4

Génové Interakcie

Inhibícia

13 : 3

F2 fenotypový štiepny pomer pre Aa x Aa	F2 fenotypový štiepny pomer pre Ii x Ii	Výsledný F2 štiepny pomer	Očakávané fenotypy v F2 generácii
$\frac{3}{4}$ A-	$\frac{3}{4}$ I-	9/16 A-I-	9/16 biele perie
	$\frac{1}{4}$ ii	3/16 A-ii	3/16 červené perie
	$\frac{3}{4}$ I-	3/16 aaI-	3/16 biele perie
$\frac{1}{4}$ aa	$\frac{1}{4}$ ii	1/16 aaii	1/16 biele perie

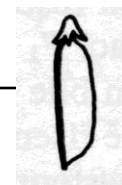


Génové Interakcie

Kompenzácia

10 : 3 : 3

F2	F2	Výsledný F2	Očakávané
fenotypový	fenotypový	štiepny pomer	fenotypy v F2
štiepny	štiepny		generácii
pomer pre	pomer pre		
Vv x Vv	Dd x Dd		
$\frac{3}{4} V-$	$\frac{3}{4} D-$	9/16 V-D-	9/16 rovné
	$\frac{1}{4} dd$	3/16 V-dd	3/16 zakrivené
$\frac{1}{4} vv$	$\frac{3}{4} D-$	3/16 vvD-	3/16 zakrivené
	$\frac{1}{4} dd$	1/16 vvdd	1/16 rovné



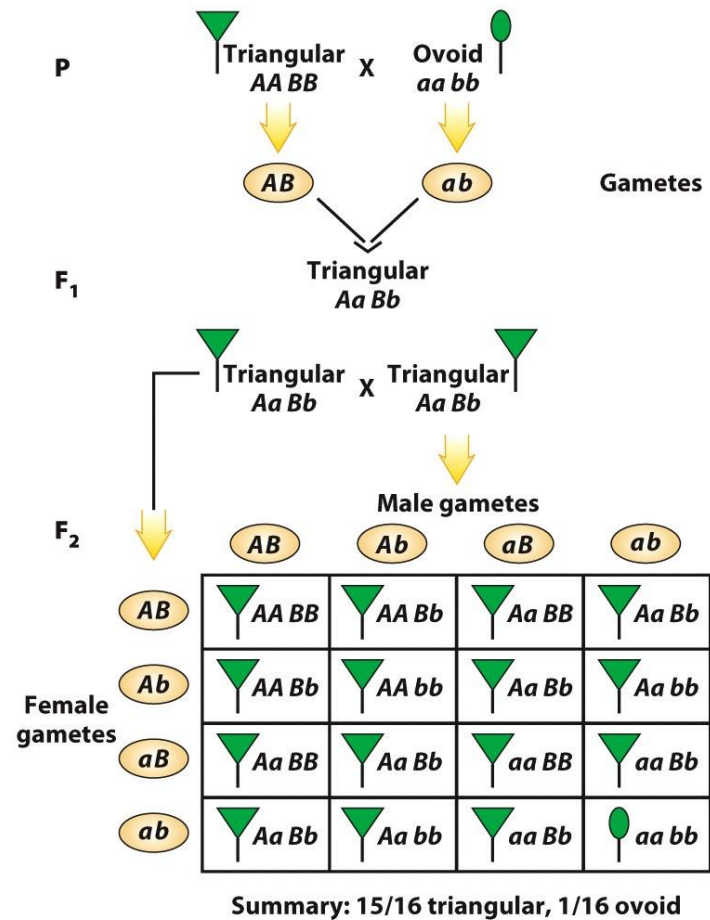
Génové Interakcie

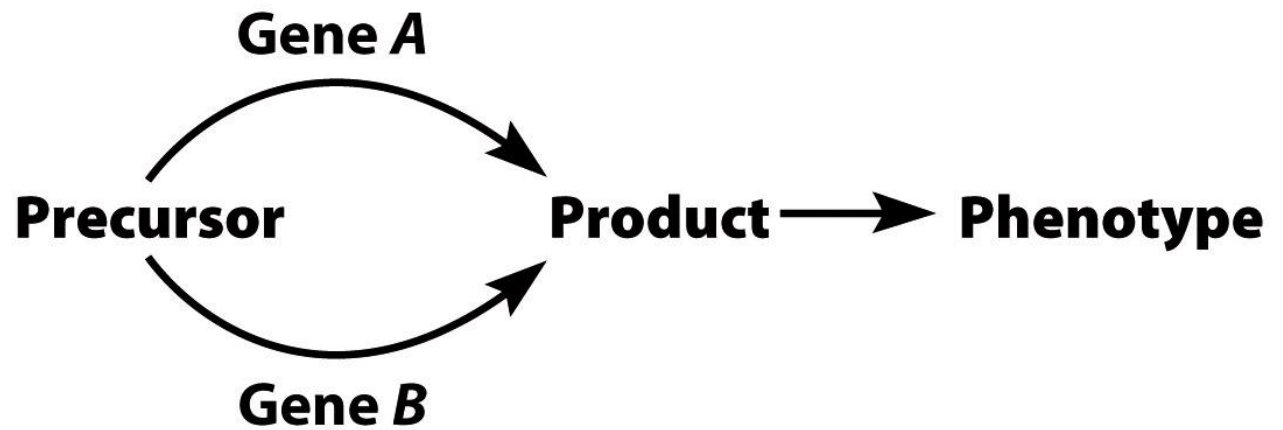
Duplicita

Duplicita nekumulatívna s dominanciou



15 : 1





Genotype

A- B-

aa B-

A- bb

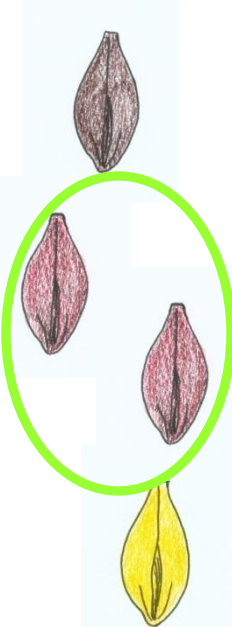
aa bb

	+		+		triangular
	+		+		triangular
	+		+		triangular
	+		-		ovoid

Génové Interakcie

Duplicita

Duplicita kumulatívna s dominanciou

F2	F2	Výsledný F2	Očakávané	9: 6 : 1
fenotypový	fenotypový	štiepny pomer	fenotypy v F2	
štiepny	štiepny		generácii	
pomer pre	pomer pre			
P1p1xP1p1	P2p2xP2p2			
$\frac{3}{4}$ P1-	$\frac{3}{4}$ P2-	9/16 P1-P2-	9/16 tmavohnedé	
	$\frac{1}{4}$ p2p2	3/16 P1-p2p2	3/16 hnedočervené	
$\frac{1}{4}$ p1p1	$\frac{3}{4}$ P2-	3/16 p1p1P2-	3/16 hnedočervené	
	$\frac{1}{4}$ p2p2	1/16 p1p1p2p2	1/16 žlté zrná	

1 : 4 : 6 : 4 : 1

Génové Interakcie Duplicita

Duplicita kumulatívna bez dominancie

F2 fenotypový štiepny pomer pre R1r1xR1r1	F2 fenotypový štiepny pomer pre R2r2xR2r2	Výsledný F2 štiepny pomer	Očakávané fenotypy v F2 generácii	Výsledný fenotyp	
	1/4 R2R2	1/16 R1R1R2R2	1/16 tmavočervené zrná	1/16	
1/4 R1R1-	2/4 R2r2	2/16 R1R1R2r2	2/16 červené zrná	4/16	
	1/4 r2r2	1/16 R1R1r2r2	1/16 svetločervené zrná		
2/4 R1r1-	1/4 R2R2	2/16 R1r1R2R2	2/16 červené zrná	6/16	
	2/4 R2r2	4/16 R1r1R2r2	4/16 svetločervené zrná		
	1/4 r2r2	2/16 R1r1r2r2	2/16 ružové zrná	4/16	
1/4 r1r1	1/4 R2R2	1/16 r1r1R2R2	1/16 svetločervené zrná		
	2/4 R2r2	2/16 r1r1R2r2	2/16 ružové zrná	1/16	
	1/4 r2r2	1/16 r1r1r2r2	1/16 biele zrná		

Pleiotropia

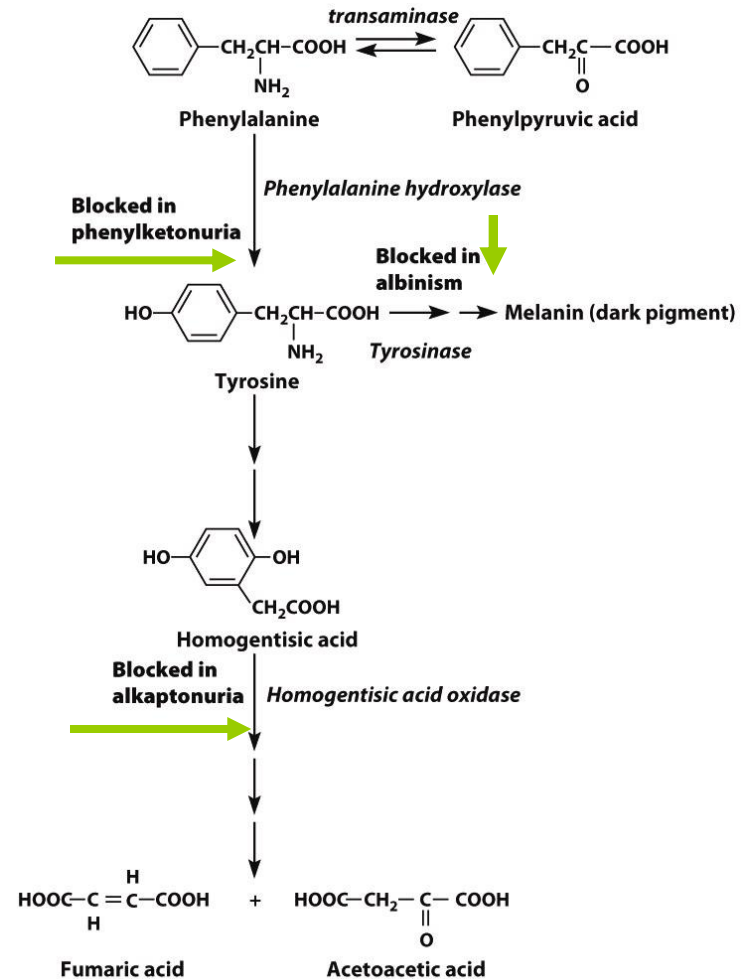


Boy with untreated PKU

- ▶ Ak gén môže ovplyvniť viac fenotypových znakov.
- ▶ Mutácia v gène pre fenylketonúriu zapríčiňuje mentálne postihnutie ako aj svetlé vlasy a prítomnosť metabolitov v krvi a moči
- ▶ Mutácia v *singed* gène u *drozofily* spôsobuje zmenu chlpkov a vajíčok.



© G Reuter



Najdôležitejšie poznatky

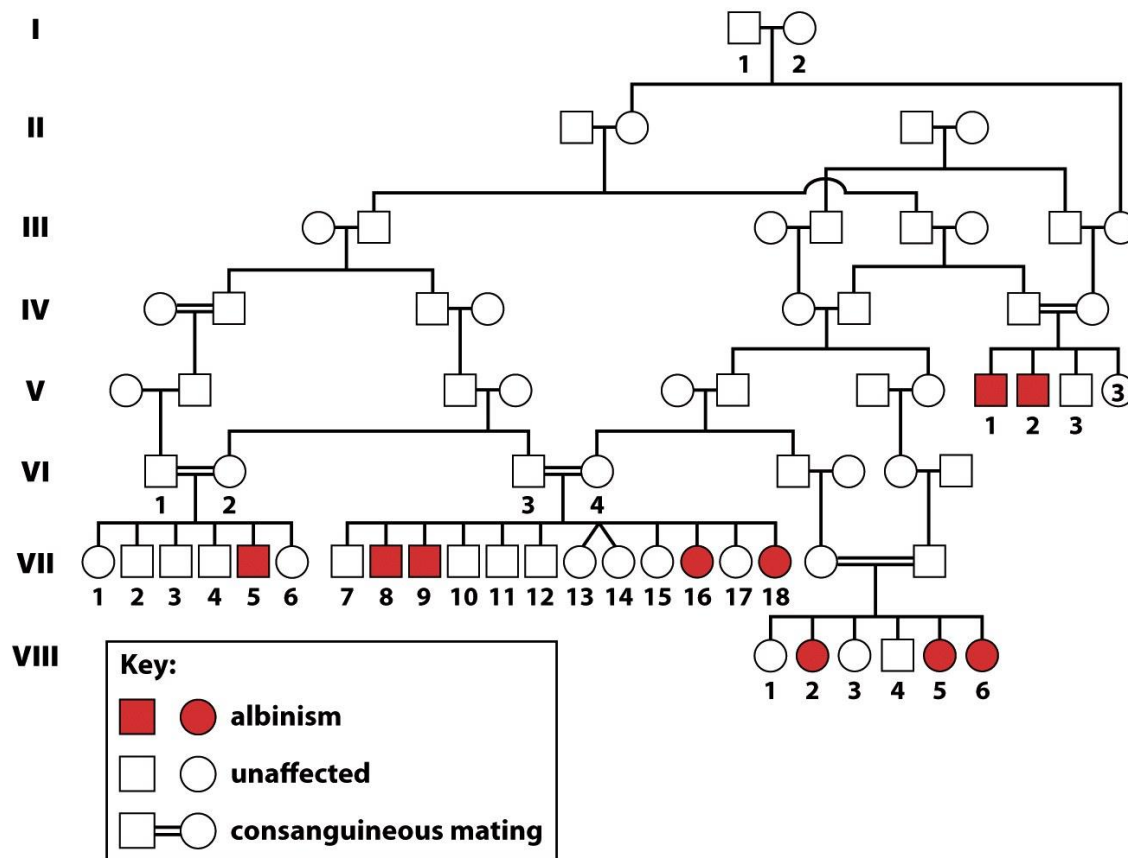
- ▶ Pôsobenie génov je ovplyvnené faktormi vonkajšieho prostredia a biologickými vlastnosťami organizmu.
- ▶ Jeden znak môže byť ovplyvnený dvoma alebo viacerými génmi.
- ▶ Interakcie génov.
- ▶ Gén sa označuje ako pleiotropný pokiaľ ovplyvňuje viacero fenotypových znakov súčasne.

Inbriding:

Iný pohľad na rodokmene

Genetici používajú jednoduchú štatistiku – koeficient inbridingu k analýze dôsledkov párenia.

Príbuzenské sobáše a recesívne ochorenia



Inbredná depresia

- Inbredné línie sú menej životaschopné



Inbred 1

Inbred 2

Hybrid

Heteróza



Inbred 1

Hybrid

Inbred 2

- ▶ Ak dve rozličné inbredné línie pokrížime hybridi sú heterozygoti pre mnoho génov.
- ▶ Hybridi sú životaschopnejší