

Genetyka ogólna

wykład dla studentów II roku biotechnologii

Andrzej Wierzbicki

Uniwersytet Warszawski

Wydział Biologii

andw@ibb.waw.pl

<http://arete.ibb.waw.pl/private/genetyka/>

Choroby genetyczne o złożonym dziedziczeniu

<i>choroba</i>	względne ryzyko <i>rodzeństwo</i>	względne ryzyko <i>bliźnięta jednojajowe</i>
schizofrenia	12	48
autyzm	150	2000
psychoza maniakalno- depresyjna	7	60
cukrzyca typu I	12	80
stwardnienie rozsiane	24	800

Mutacje chromosomowe

Outcome	Pregnancies	Spontaneous Abortions		Live Births
		No.	Percent	
<i>Total</i>	10,000	1500	15	8500
<i>Normal Chromosomes</i>	9200	750	8	8450
<i>Abnormal Chromosomes</i>				
Total	800	750	94	50
Triploid/tetraploid	170	170	100	—
45,X	140	139	99	1
Trisomy 16	112	112	100	—
Trisomy 18	20	19	95	1
Trisomy 21	45	35	78	10
Trisomy, other	209	208	99.5	1
47,XXY, 47,XXX, 47,XYY	19	4	21	15
Unbalanced rearrangements	27	23	85	4
Balanced rearrangements	19	3	16	16
Other	39	37	95	2

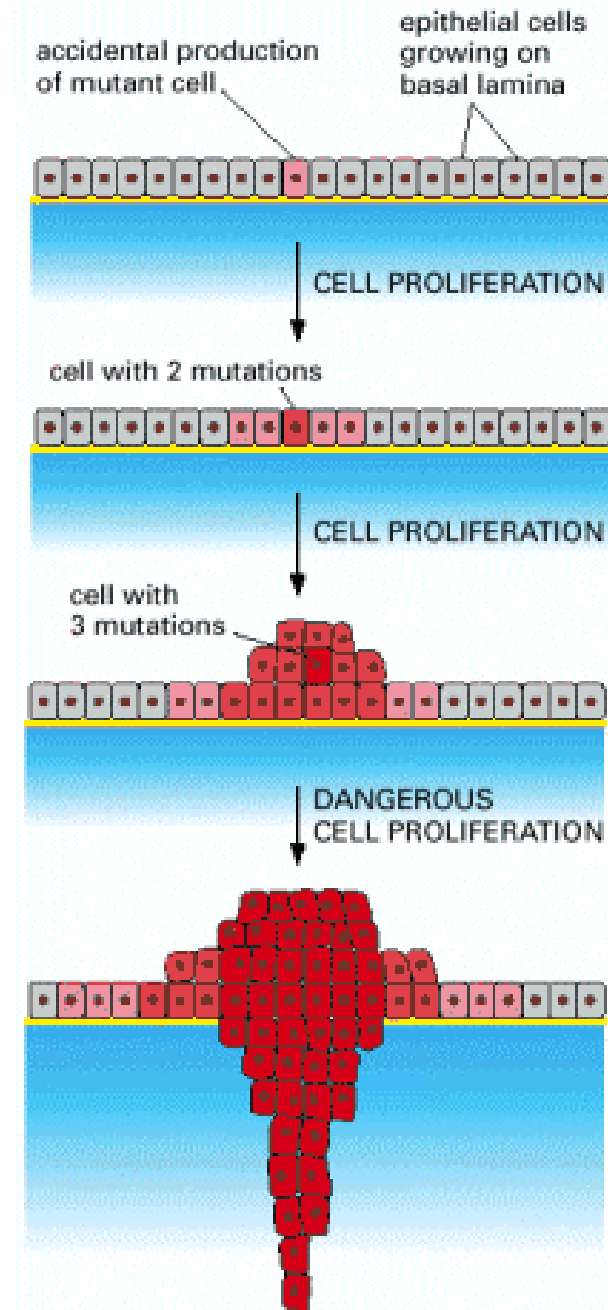
Mutacje chromosomowe

Type of Abnormality	Number	Approximate Incidence
Sex Chromosome Aneuploidy		
Males (43,612 newborns)		
47,XXY	45	1/1000
47,XYY	45	1/1000
Other X or Y aneuploidy	32	1/1350
Total	122	1/360 male births
Females (24,547 newborns)		
45,X	6	1/4000
47,XXX	27	1/900
Other X aneuploidy	9	1/2700
Total	42	1/580 female births
Autosomal Aneuploidy (68,159 newborns)		
Trisomy 21	82	1/830
Trisomy 18	9	1/7500
Trisomy 13	3	1/22,700
Other aneuploidy	2	1/34,000
Total	96	1/700 live births
Structural Abnormalities (68,159 newborns) (Sex chromosomes and autosomes)		
Balanced rearrangements		
Robertsonian	62	1/1100
Other	77	1/885
Unbalanced rearrangements		
Robertsonian	5	1/13,600
Other	38	1/1800
Total	182	1/375 live births
All Chromosome Abnormalities	442	1/154 live births

Genetyczne podłoże nowotworów

Jakie są przyczyny powstawania nowotworów?

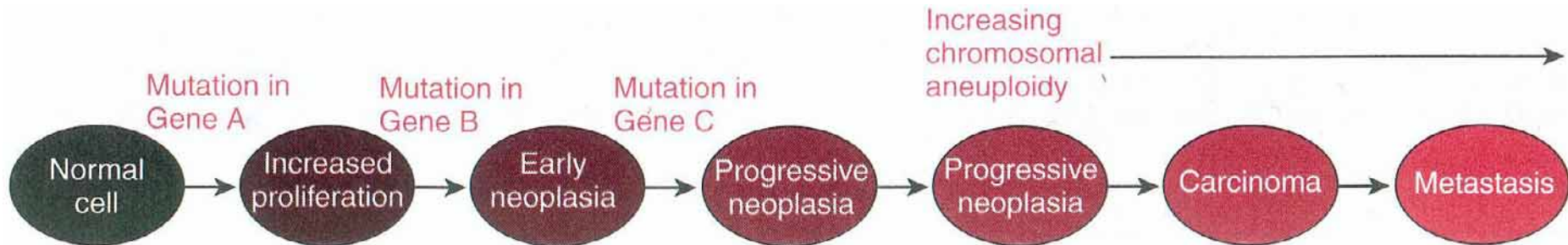
- niekontrolowana proliferacja komórek
- selekcja klonalna komórek o zwiększonej proliferacji



Genetyczne podłoże nowotworów

Jakie są przyczyny nadmiernej proliferacji?

- mutacje w genach kontrolujących podziały komórkowe
- dopiero mutacje w wielu genach prowadzą do rozwoju choroby



Genetyczne podłoże nowotworów

Supresory nowotworów

- Retinoblastoma
- p53
- BRCA

- białka uniemożliwiające nieuprawnioną proliferację
- mutacje powodują utratę funkcji

onkogeny

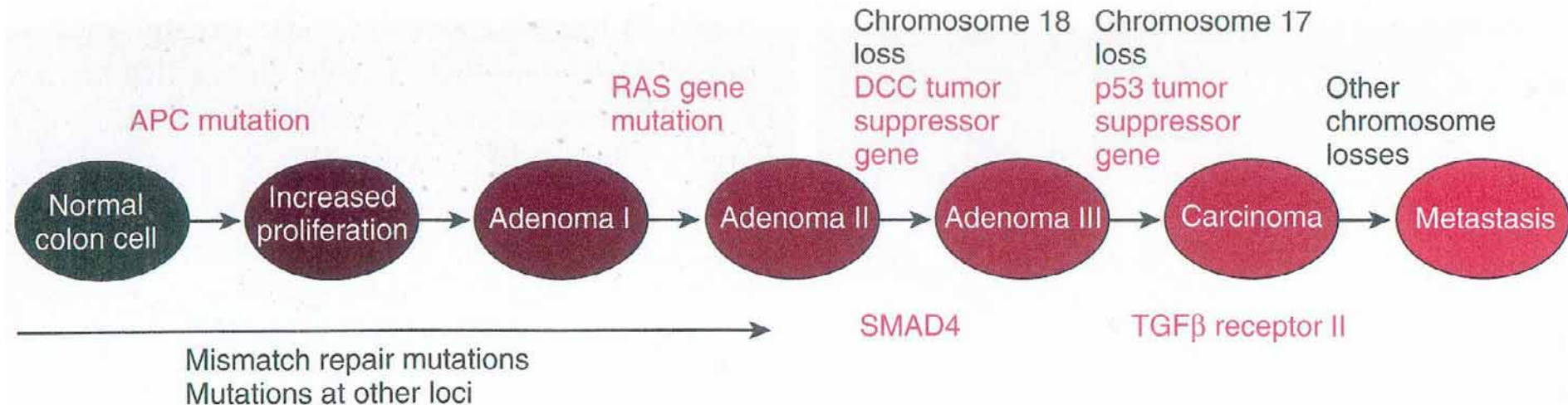
- telomeraza
- RET

- białka w pewnych sytuacjach aktywujące proliferację
- mutacje powodują nadmierną aktywność

Genetyczne podłoże nowotworów

Nowotwory dziedziczne

- rodziny z dużą częstością nowotworów
- mutacje w genach supresorów nowotworowych
- pierwszy etap procesu transformacji nowotworowej jest wykonany we wszystkich komórkach organizmu



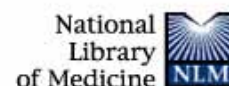
Co w większym stopniu wpływa na cechy złożone?

- geny
- środowisko

<i>pokrewieństwo</i>	<i>wychowane razem</i>	<i>wychowane osobno</i>
bliźnięta jednojajowe	0,85	0,74
bliźnięta dwujajowe	-	0,59
rodzeństwo	0,46	0,24
rodzic-dziecko	0,41	0,24
rodzic adopcyjny-dziecko	0,20	-

współczynnik korelacji między krewnymi

1. Rozwojem organizmów sterują geny.
2. Niektóre uszkodzenia w genach wywołują choroby genetyczne.
3. Nowotwory to choroby o podłożu genetycznym.
4. Na cechy człowieka wpływają zarówno środowisko jak i geny



Search PubMed

for p53

Go

Clear

☒ Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

Field: Title

Display

Summary

Show: 20

Sort

Send to

Text

Items 1 - 20 of 15748

Page

1

of 788 Next

☐ 1: [Chuang SC, Lee KT, Tsai KB, Sheen PC, Nagai E, Mizumoto K, Tanaka M.](#)[Related Articles, Links](#)

Immunohistochemical Study of DPC4 and p53 Proteins in Gallbladder and Bile Duct Cancers.
World J Surg. 2004 Oct;28(10):995-1000. Epub 2004 Sep 29.
PMID: 15573254 [PubMed - in process]

☐ 2: [Mahasneh AA, Abdel-Hafiz SS.](#)[Related Articles, Links](#)

Polymorphism of p53 gene in Jordanian population and possible associations with breast cancer and lung adenocarcinoma.
Saudi Med J. 2004 Nov;25(11):1568-73.
PMID: 15573180 [PubMed - in process]

☐ 3: [Yoon K, Smart RC.](#)[Related Articles, Links](#)

C/EBP(alpha) Is a DNA Damage-Inducible p53-Regulated Mediator of the G1 Checkpoint in Keratinocytes.
Mol Cell Biol. 2004 Dec;24(24):10650-10660.
PMID: 15572670 [PubMed - as supplied by publisher]

☐ 4: [Nielsen JS, Jakobsen E, Holund B, Bertelsen K, Jakobsen A.](#)[Related Articles, Links](#)

Prognostic significance of p53, Her-2, and EGFR overexpression in borderline and epithelial ovarian cancer.
Int J Gynecol Cancer. 2004 Nov-Dec;14(6):1086-96.
PMID: 15571614 [PubMed - in process]

☐ 5: [Boehrer S, Nowak D, Schaaf S, Bergmann M, Brieger A, Hoelzer D, Mitrou PS, Weidmann E, Chow KU.](#)[Related Articles, Links](#)

In malignant myeloid cells expression of Daxx downregulates expression of p53 and of the inhibitors of apoptosis proteins.
Hematol J. 2004;5(6):513-8.
PMID: 15570294 [PubMed - in process]

About Entrez

Text Version

Entrez PubMed

Overview

Help | FAQ

Tutorial

New/Noteworthy

E-Utilities

PubMed Services

Journals Database

MeSH Database

Single Citation

Matcher

Batch Citation Matcher

Clinical Queries

LinkOut

Cubby

Related Resources

Order Documents

NLM Catalog

NLM Gateway

TOXNET

Consumer Health

Clinical Alerts

ClinicalTrials.gov

PubMed Central

Entrez PubMed - Mozilla

File Edit View Go Bookmarks Tools Window Help

Back Forward Reload Stop <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt> Search Print

Home Bookmarks Różne Podróże Bio

NCBI PubMed National Library of Medicine NLM

Entrez PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books

Search PubMed for Go Clear

☒ Limits Preview/Index History Clipboard Details

Field: Title

Display Abstract Show: 20 Sort Send to Text

☐ 1: Nat Med. 2004 Nov 21; [Epub ahead of print] [Related Articles, Links](#)

Small molecule RITA binds to p53, blocks p53-HDM-2 interaction and activates p53 function in tumors.

Issaeva N, Bozko P, Enge M, Protopopova M, Verhoef LG, Masucci M, Pramanik A, Selivanova G.

Microbiology and Tumor Biology Center, Karolinska Institutet, SE-171 77 Stockholm, Sweden.

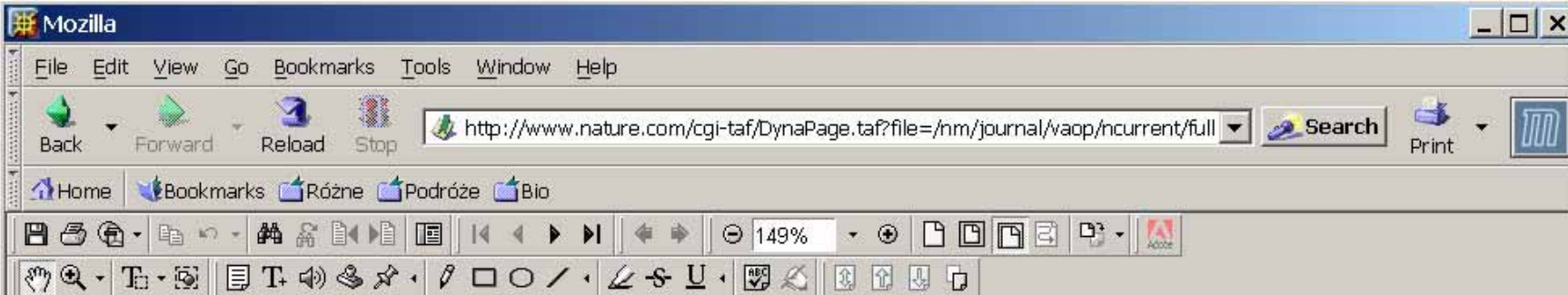
In tumors that retain wild-type p53, its tumor-suppressor function is often impaired as a result of the deregulation of HDM-2, which binds to p53 and targets it for proteasomal degradation. We have screened a chemical library and identified a small molecule named RITA (reactivation of p53 and induction of tumor cell apoptosis), which bound to p53 and induced its accumulation in tumor cells. RITA prevented p53-HDM-2 interaction in vitro and in vivo and affected p53 interaction with several negative regulators. RITA induced expression of p53 target genes and massive apoptosis in various tumor cells lines expressing wild-type p53. RITA suppressed the growth of human fibroblasts and lymphoblasts only upon oncogene expression and showed substantial p53-dependent antitumor effect in vivo. RITA may serve as a lead compound for the development of an anticancer drug that targets tumors with wild-type p53.

PMID: 15558054 [PubMed - as supplied by publisher]

Display Abstract Show: 20 Sort Send to Text

Done

About Entrez
Text Version
Entrez PubMed
Overview
Help | FAQ
Tutorial
New/Noteworthy
E-Utilities
PubMed Services
Journals Database
MeSH Database
Single Citation
Matcher
Batch Citation Matcher
Clinical Queries
LinkOut
Cubby
Related Resources
Order Documents
NLM Catalog
NLM Gateway
TOXNET
Consumer Health
Clinical Alerts
ClinicalTrials.gov
PubMed Central



ARTICLES

**nature
medicine**

Small molecule RITA binds to p53, blocks p53-HDM-2 interaction and activates p53 function in tumors

Natalia Issaeva¹, Przemyslaw Bozko¹, Martin Enge¹, Marina Protopopova¹, Lisette G G C Verhoef¹, Maria Masucci¹, Aladdin Pramanik² & Galina Selivanova¹

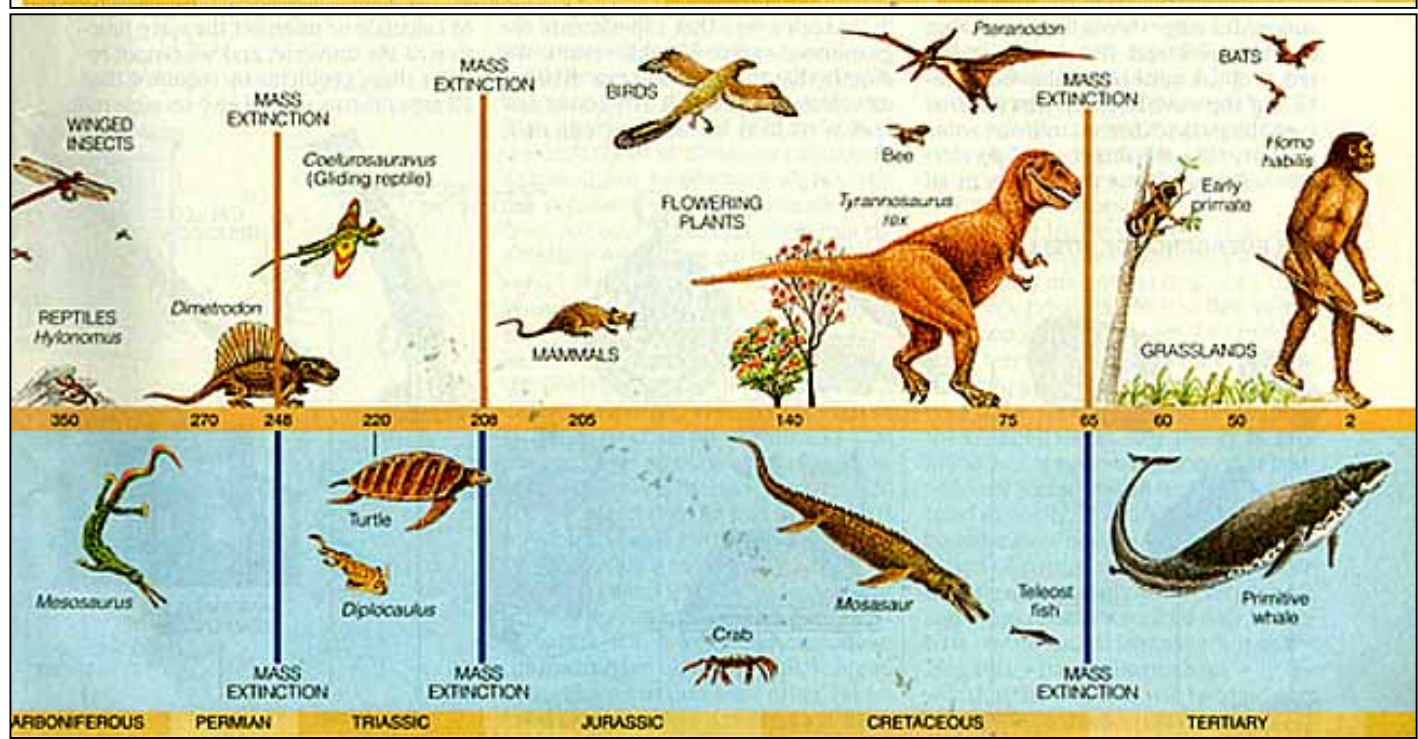
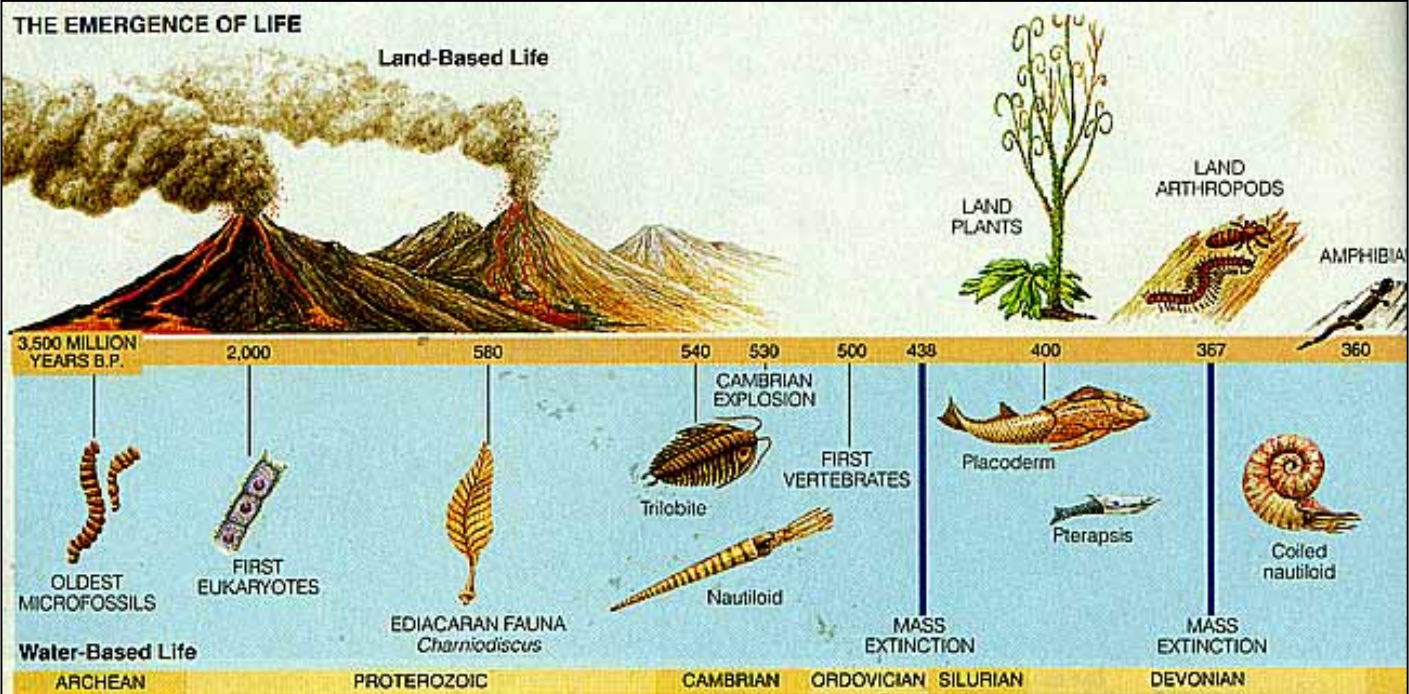
In tumors that retain wild-type p53, its tumor-suppressor function is often impaired as a result of the deregulation of HDM-2, which binds to p53 and targets it for proteasomal degradation. We have screened a chemical library and identified a small molecule named RITA (reactivation of p53 and induction of tumor cell apoptosis), which bound to p53 and induced its accumulation in tumor cells. RITA prevented p53-HDM-2 interaction *in vitro* and *in vivo* and affected p53 interaction with several negative regulators. RITA induced expression of p53 target genes and massive apoptosis in various tumor cells lines expressing wild-type p53. RITA suppressed the growth of human fibroblasts and lymphoblasts only upon oncogene expression and showed substantial p53-dependent antitumor effect *in vivo*. RITA may serve as a lead compound for the development of an anticancer drug that targets tumors with wild-type p53.

The ability of p53 to respond to stress signals by triggering cell-cycle arrest and cell death by apoptosis is crucial for the prevention

block p53-HDM-2 interaction *in vitro* and in cells. A strong antitumor effect has been observed without obvious toxic effects¹³.

Ewolucja

- Dlaczego organizmy żywe są takie jakie są?
- Co to jest ewolucja?
- Jak ewoluują geny?
- Jak powstają gatunki?
- Jak powstało życie?



Co to jest ewolucja?

zmienność

- organizmy zawsze wykazują zmienność genetyczną i fenotypową
- zmienność jest losowa

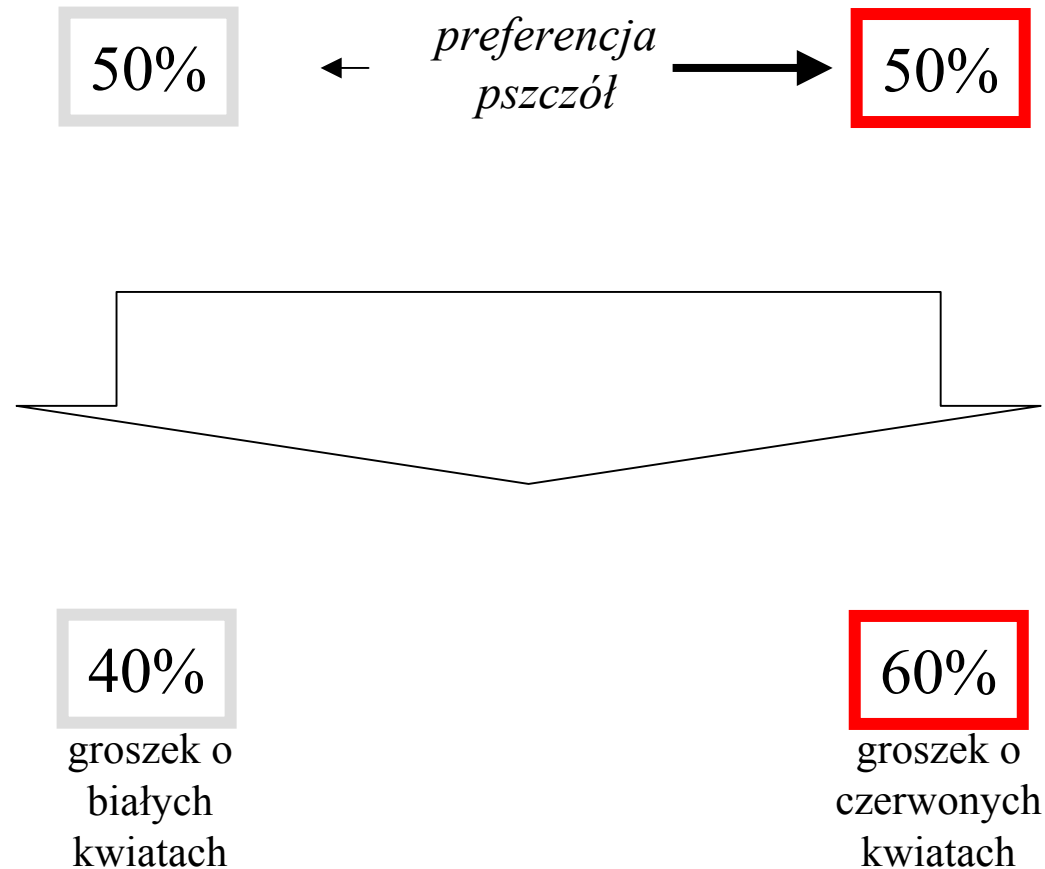
selekcja

- przeżywają i wydają więcej potomstwa tylko najlepiej przystosowane do środowiska
- selekcja działa w określonym kierunku

Ewolucja molekularna

Na czym polega ewolucja na poziomie molekularnym?

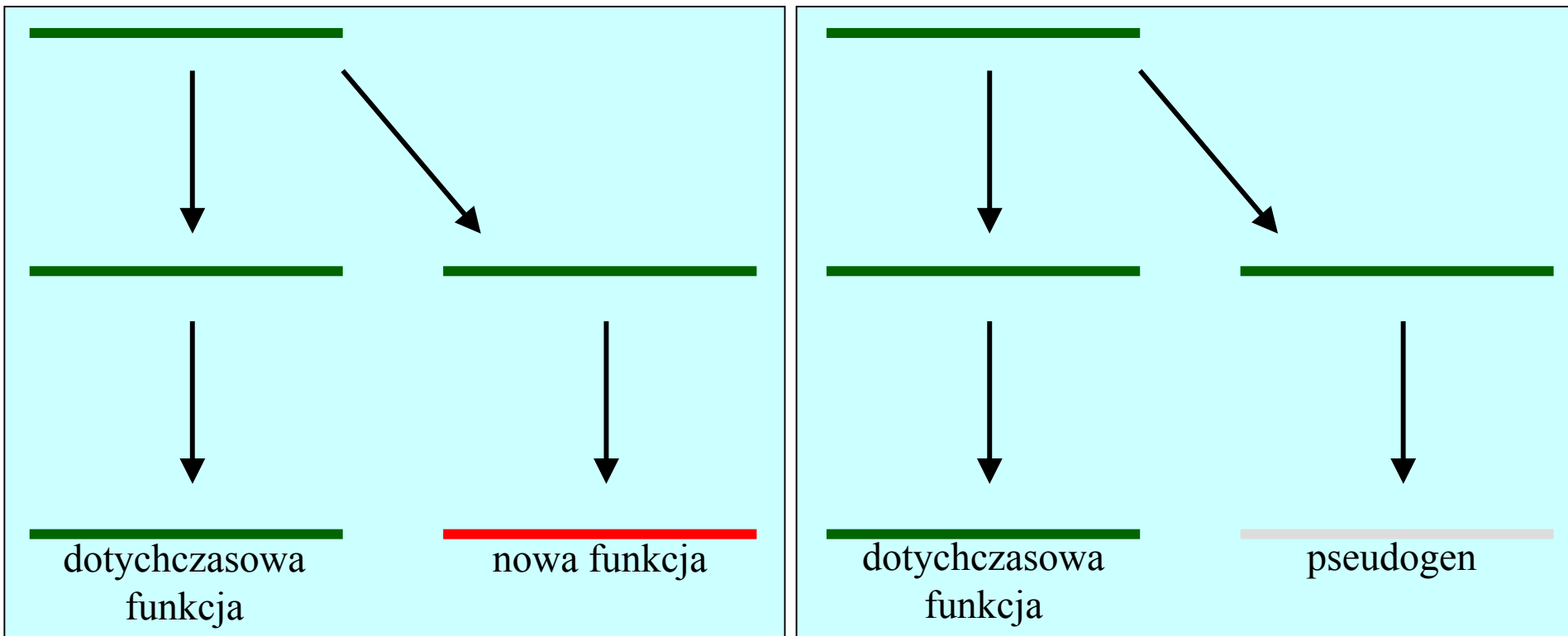
- zmiana częstości alleli
- powstawanie nowych alleli przez mutacje
- powstawanie nowych genów



Powstawanie nowych genów

Duplikacje genów

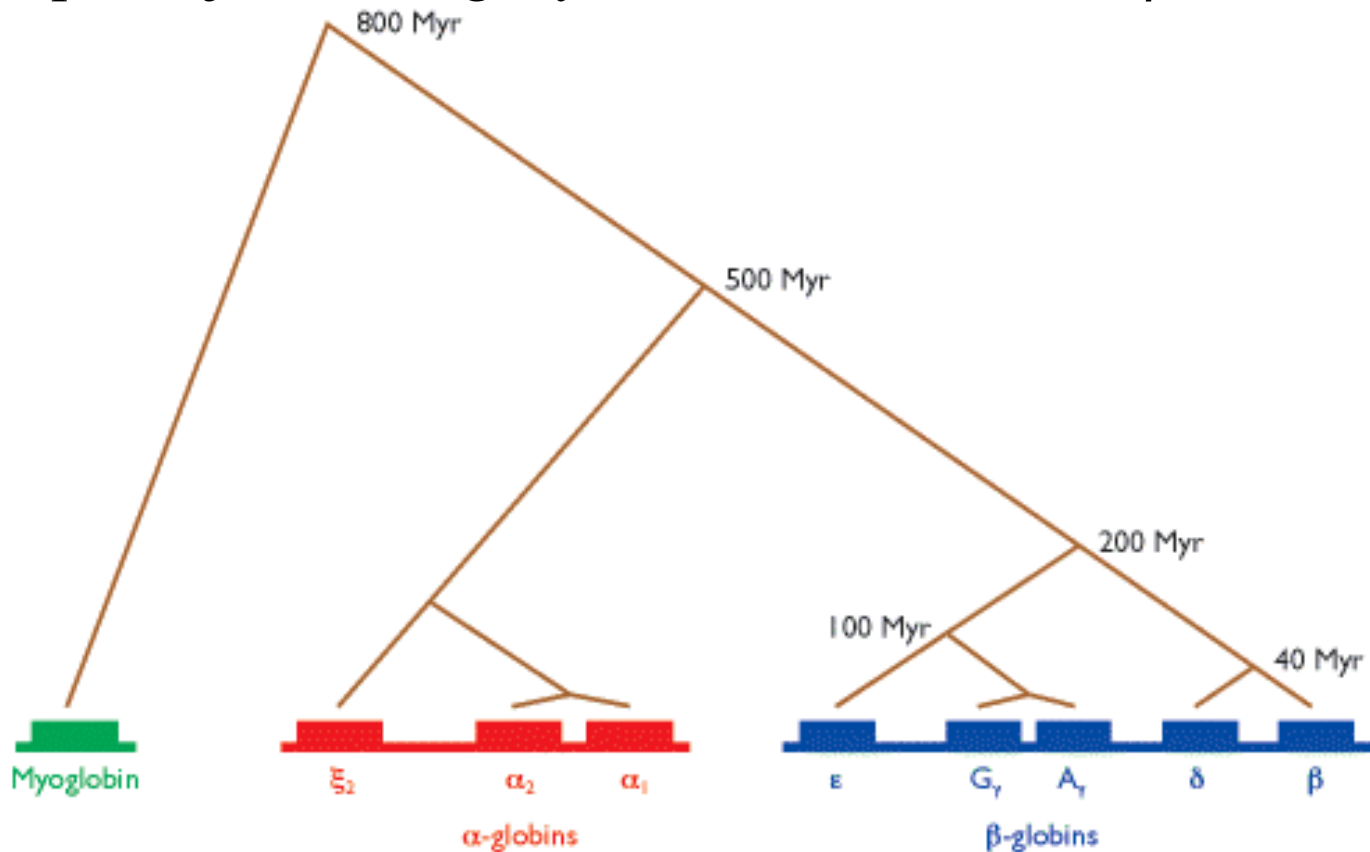
- po powieleniu jedna kopia spełnia dotychczasową funkcję
- druga kopia może uzyskać nową funkcję lub stać się pseudogenem



Powstawanie nowych genów

Ewolucja genów globin

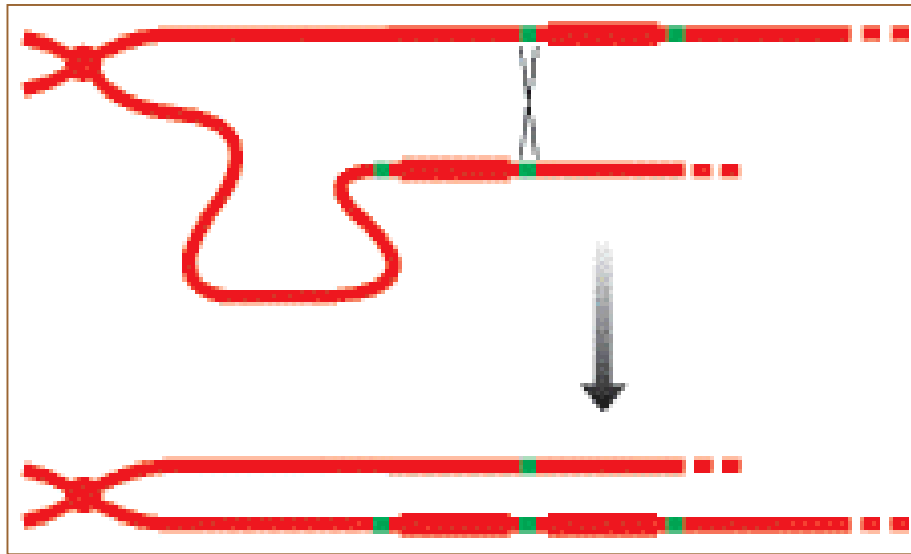
- pierwsza duplikacja - mioglobina i właściwe globiny
- druga duplikacja - globiny α i β
- dalsze duplikacje - nowe geny w obrębie rodzin α i β



Powstawanie nowych genów

Mechanizmy duplikacji genów

- błędna rekombinacja w mejozie
- niezbalansowane mutacje chromosomowe

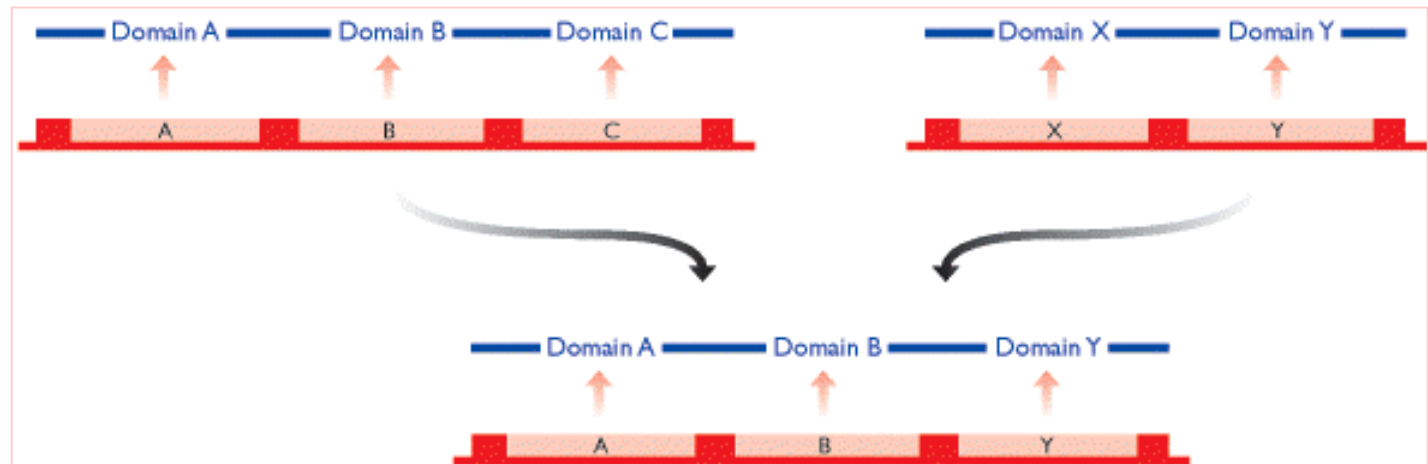
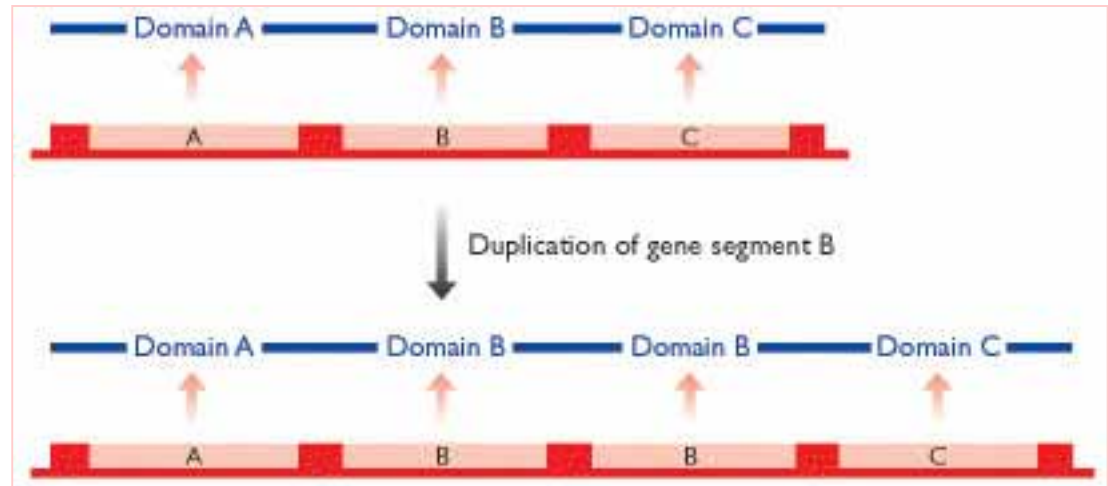


duplikacja genów podczas mejozy

Powstawanie nowych genów

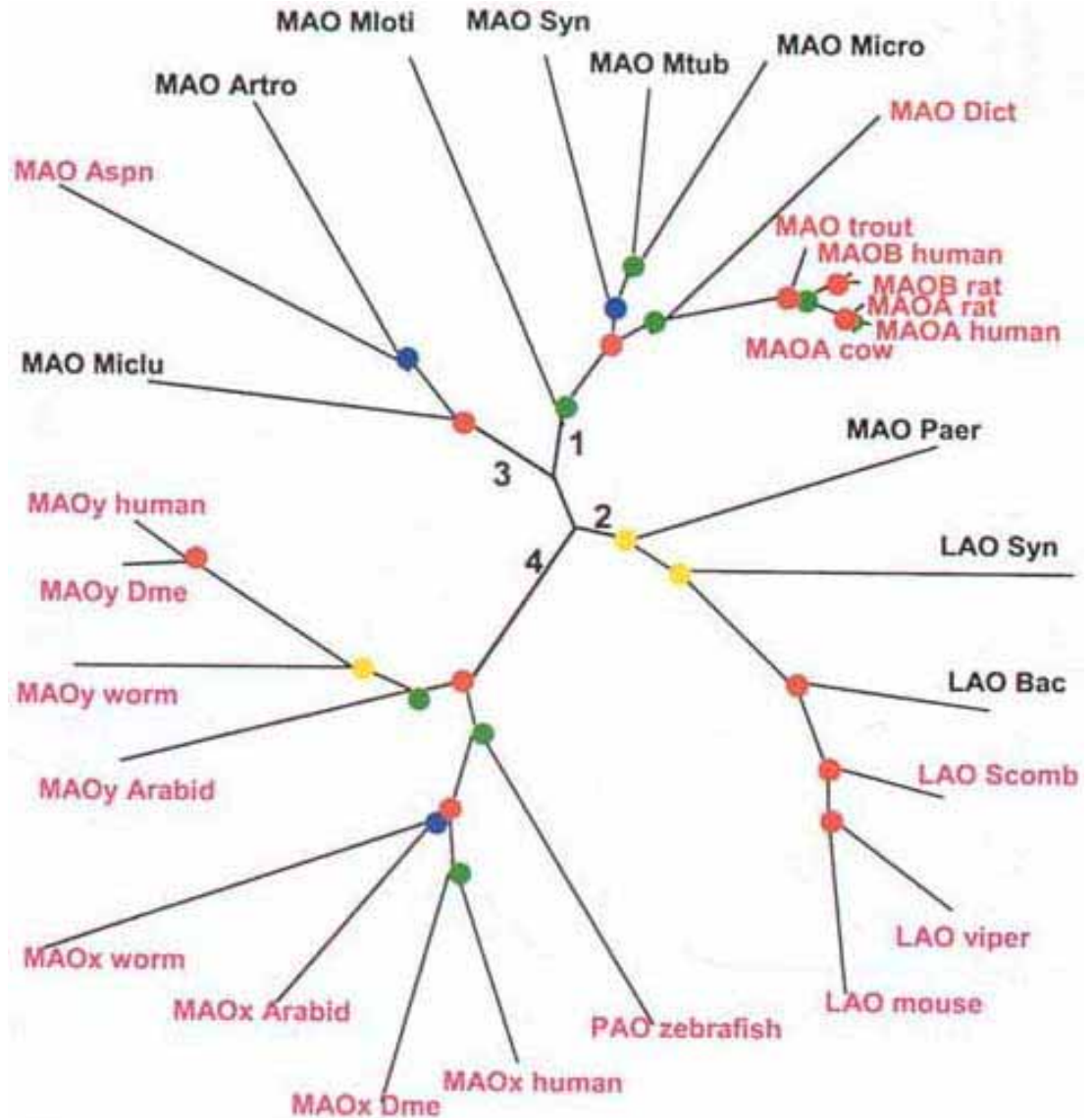
Duplikacja i tasowanie domen

- duplikacja domen - nowa funkcja lub niezależna ewolucja
- tasowanie domen - łączenie różnych funkcji cząstkowych w jednym białku



Powstawanie nowych genów

Horyzontalny przepływ genów



geny monoaminooksydaz

- u kręgowców

- u bakterii

Genetyka populacji

Równowaga Hardy-Weinberga

- losowe kojarzenie
- brak migracji
- brak doboru naturalnego
- brak mutacji
- duża wielkość populacji

częstość A

$$p = \frac{n_A}{2N} = \frac{2n_{AA} + n_{Aa}}{2N}$$

częstość a

$$q = \frac{n_a}{2N} = \frac{2n_{aa} + n_{Aa}}{2N}$$

$$p + q = 1$$

częstość AA

$$p^2$$

częstość Aa

$$2pq$$

częstość aa

$$q^2$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Przewidywanie częstości genotypów

- mukowiscydoza

$$q^2 = \frac{1}{2500} = 0,0004$$

$$q = \sqrt{0,0004} = 0,02$$

$$p = 1 - q = 0,98$$

$$2pq = 0,039$$

- fenyloketonuria

$$q^2 = \frac{1}{15000}$$

$$q = \sqrt{\frac{1}{15000}} = 0,008165$$

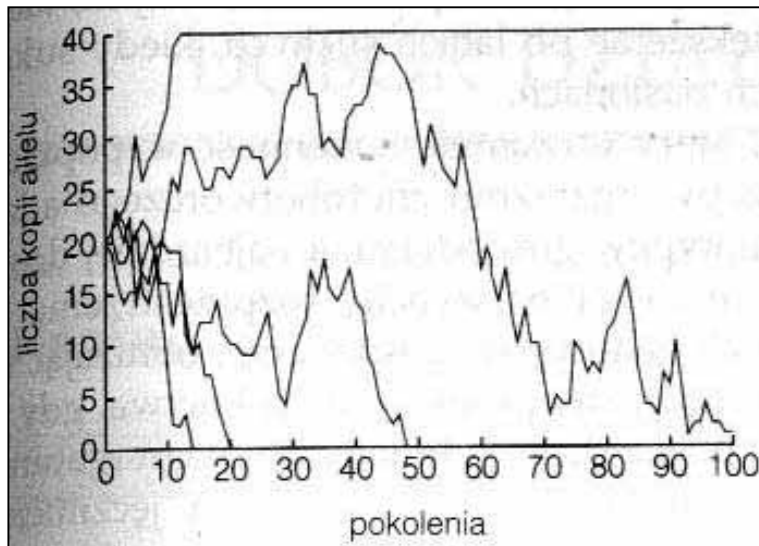
$$p = 1 - q = 0,991835$$

$$2pq = 0,016$$

Dryf genetyczny

- im mniejsza populacja tym większe znaczenie zjawisk losowych
- znaczenie w przypadku rzadkich alleli
- znaczenie w przypadku alleli neutralnych

N=20



N=200

