



Chromosomowa teoria dziedziczności

- 1. Chromosomy**
 - Chromosom: definicja i struktura chromosomu
 - Liczba chromosomów
 - Kariotyp
- 2. Determinacja płci**
 - Chromosomy płci
 - Systemy determinacji płci
 - Geny sprzężone z płcią
- 3. Sprzężenie genów**
 - Chromosomy a prawa Mendla
 - Sprzężenie całkowite
 - Crossing-over
 - Odległość i mapy genetyczne

Genetic map showing coordinates and gene names:

- 0.0 OPA10
- 0.1 MctgEaac16
- 9.2 OPA08-8
- 11.2 MctgEaac17
- 14.7 MctgEaac18
- 16.3 McaaEacg27
- 17.3 TpPal24
- 21.3 OPA12-4
- 23.4 TmMca28
- 25.8 ~~Skdh1~~
- 27.2 **Skdh1**
- 30.5 LcRMcc19
- 34.3 ISJ3-13
- 36.5 OPA02-4
- 40.0 MctgEaac31
- 41.2 McaaEacg3
- 43.7 ISJ3-12
- 45.4 ISJ3-6
- 46.4 ISJ3-3
- 46.4 OPA02-13
- 47.6 McaaEacg42
- 48.7 ISJ3-15
- 50.0 OPA20
- 51.0 ISJ3-8
- 52.0 MctgEaac1
- 54.1 OPA08-6
- 56.2 MctgEaac1
- 59.2 MctgEaac1
- 60.7 MctgEaac1
- 62.0 OPA08-10
- 63.2 MctgEaac1
- 64.3 MctgEaac1
- 65.8 MctgEaac1
- 67.1 MctgEaac1
- 67.1 MctgEaac1
- 70.3 MctgEaac1
- 74.3 MctgEaac1
- 75.3 MctgEaac1
- 8.3 OPA08-8
- 8.3 MctgEaac1
- 8.3 MctgEaac1
- 11.2 OPA20-12
- 11.2 ISJ3-9 MctgEaac7
- 11.2 ISJ3-4

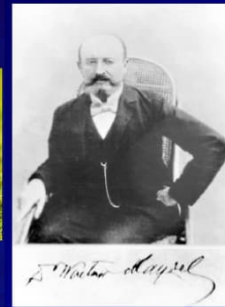
1. Chromosomy: historia

Chromosomy to struktury widoczne podczas podziałów komórek Eukariota w procesach zwanych mitozą i mejozą.

- Mayzel W. 1875. O szczególnych zjawiskach przy dzieleniu się jąder w komórkach nabłonkowych. *Medycyna* 3: 409-412.
- Mayzel. W. 1875. Ueber eigenthümliche Vorgänge bei der Theilung der Kerne in Epithelialzellen. *Zentralblatt für die Medizinischen Wissenschaften*.
- Rozróżnił kilka obrazów typowych dla faz mitozy i przedstawił dokładny ich opis u zwierząt.



„...wątpić prawie nie można, że mamy przed sobą prawdziwe zjawiska podziału komórek i jąder”.



Waclaw Mayzel

Mitoza zachodzi w komórkach somatycznych i prowadzi do powstania dwóch komórek potomnych.



1. Chromosomy: historia

Podczas fazy S cyklu komórkowego DNA podwaja się. Chromosomy mitotyczne zawierają dwie cząsteczki DNA - chromatydy.

- Edward Strasburger: polski botanik, niemieckiego pochodzenia.
- Stworzył podstawy biologii komórki i cytologii, zwłaszcza u roślin, w latach 1867-1912.
- Twórca terminów: mitoza, mejoza, haploid, diploid, chromosom, chromatyda, cytoplazma, kariokineza.
- Prowadził badania nad embriogenezą roślin nago- i okrytonasiennych.
- Badał procesy regeneracyjne w komórkach zwierzęcych.



Tradescantia, mitoza



Fritillaria, mitoza



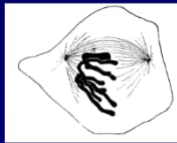
Podręcznik botaniki E. Strasburgera z 1887 r.

W wyniku mitozy powstają komórki potomne z taką samą liczbą chromosomów i identyczną informacją genetyczną jak komórki wyjściowe.



1. Chromosomy: historia

- Chromosomy zachowują się jak mendlowskie czynniki dziedziczne.
- Pozycja każdego chromosomu w płytce metafazowej jest przypadkowa.
- W chromosomie jest więcej genów (traits).



Brachystola magna i płytka metafazowa (Sutton, 1903)



THE CHROMOSOMES IN HEREDITY.

WALTER S. SUTTON.

In a recent announcement of some results of a critical study of the chromosomes in the various cell-generations of *Brachystola*¹ the author briefly called attention to a possible relation between the phenomena there described and certain conclusions first drawn from observations on plant hybrids by Gregor Mendel in² 1865, and recently confirmed by a number of able investigators. Further attention has already been called to the theoretical

Sutton W. 1903. The chromosomes in heredity. *Biological Bulletin* 4: 231-251

Walter S. Sutton: student biologii i medycyny na Uniwersytecie w Kansas.

Chromosomes.		Combinations in Gametes.	Combinations in Zygotes.
Somatic Series.	Reduced Series.		
2	1	2	4
4	2	4	16
6	3	8	64
8	4	16	256
10	5	32	1,024
12	6	64	4,096
14	7	128	16,384
16	8	256	65,536
18	9	512	262,144
20	10	1,024	1,048,576
22	11	2,048	4,194,304
24	12	4,096	16,777,216
26	13	8,192	67,108,864
28	14	16,384	268,435,456
30	15	32,768	1,073,741,824
32	16	65,536	4,294,967,296
34	17	131,072	17,179,869,484
36	18	262,144	68,719,476,736

Liczba możliwych kombinacji gamet w zależności od liczby chromosomów (Sutton, 1903).

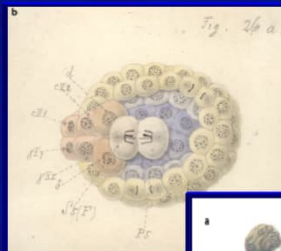


1. Chromosomy: historia

- Chromosomy przekazywane są niezmienione do komórek potomnych.
- W komórkach rozrodczych liczba chromosomów jest zredukowana do połowy względem komórek somatycznych (proces mejozy).
- Każdy chromosom zawiera specyficzne dla organizmu cechy.

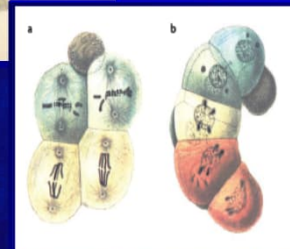
T. Boveri: uznany niemiecki cytolog. Profesor zoologii i anatomii na Uniwersytecie Würzburg.

Chromosomowa teoria dziedziczości określana jest jako teoria Boveri'ego i Suttona.



Rozwój zarodka *Ascaris megalocephala*.

Chromosomy w komórkach linii zarodkowej glisty końskiej, *Ascaris megalocephala*.



Boveri T. 1902. Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. *Verhandlungen der physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg*. 35, 67–90.



1. Chromosom: definicja

Chromosom to cząsteczka DNA połączona z białkami, która zawiera materiał genetyczny danego organizmu.

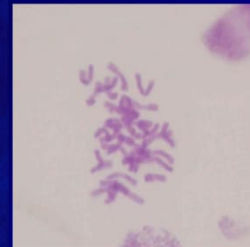
Chromosomy można uwidocznic za pomocą barwników. Widoczne są wówczas jako ciemno zabarwione struktury na jasnym tle. Stąd wywodzi się nazwa: od greckiego słowa oznaczającego kolor (χρῶμα, chroma).



Pisum sativum, DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole),



Pisum sativum, SYTO17



Triticale, Feulgen

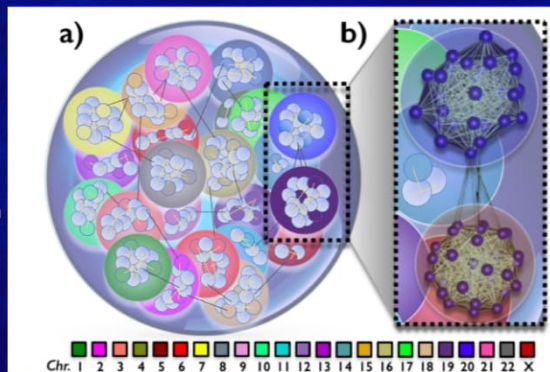
W metafazie DNA jest najbardziej skondensowany. W Eukariota widoczna wówczas struktura określana jest jako chromosom metafazowy.



1. Chromosom: definicja

Chromosomy w jądrach Eukariota tworzą sieć wzajemnych kontaktów przestrzennych i funkcjonalnych.

- Sieć kontaktów pomiędzy poszczególnymi chromosomami (b) tworzy sieć globalną (a).
- Interakcje wewnątrz chromosomu dotyczą obszarów o podobnych sekwencjach oraz wzorach metylacji.
- Interakcje pomiędzy chromosomami dotyczą regionów, w których zlokalizowane są geny podlegające silnej ekspresji.



Sieć kontaktów między chromosomami w jądrze człowieka (a) oraz chromosomem 19 i 20 (b).

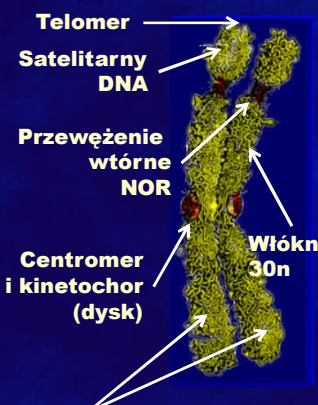
(Sarnataro et al. 2017).

TAD: (ang. Topological Associated Domains): sekwencja domen związanych ze wzajemnymi interakcjami wewnątrz- i międzychromosomowymi.



1. Chromosomy: struktura

Chromosom metafazowy tworzą dwie cząsteczki DNA, każda odpowiada jednej chromatydzie.



A Chromosom metafazowy w mikroskopie elektronowym

B Topoizomeraza (czerwone), DNA (zielone)

C Włókno 30 nm (białe strzałki)

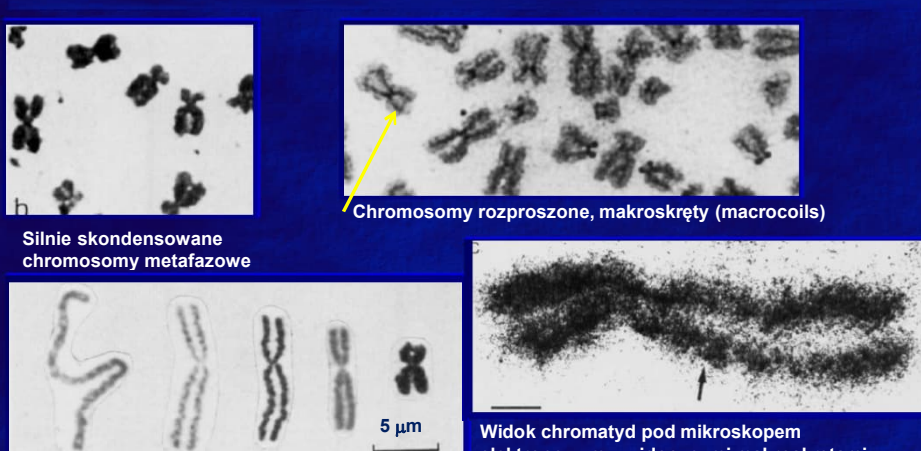
D Białko SMC2 (czerwone), DNA (zielone)

Chromosom metafazowy jest najbardziej skondensowaną postacią chromatyny – skondensowanych włókien 30 nm (DNA + histony)

Hancock 2012

1. Chromosom: struktura

Chromosom metafazowy człowieka jest 10 000 razy krótszy od DNA wchodzącego w jego skład (1,7-8,5 cm).



Silnie skondensowane chromosomy metafazowe

Chromosomy rozproszone, makroskręty (macrocoils)

Widok chromatyd pod mikroskopem elektronowym z widocznymi makroskrętami

Chromosomy na różnym etapie kondensacji

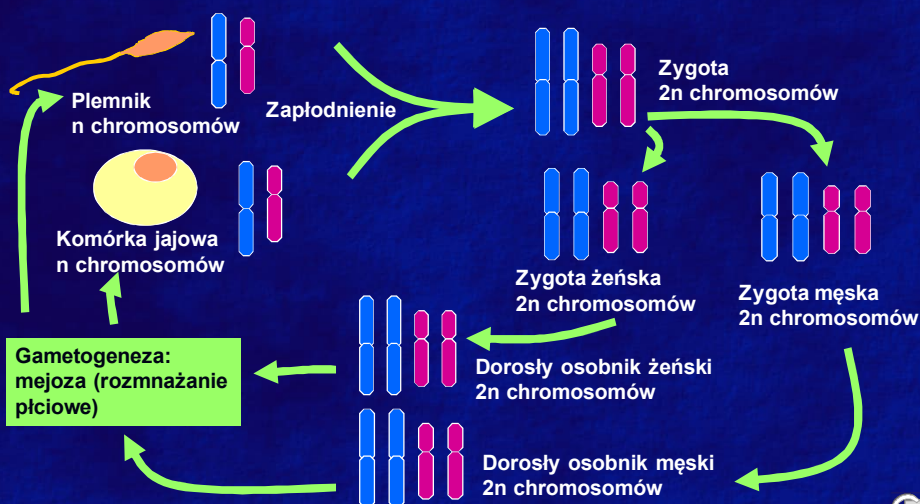
Chromosomy człowieka barwione srebrem.

1. Chromosomy: liczba u wybranych gatunków

Gatunek	2n	Gatunek	2n
Proste Eukariota		Rośliny	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	32	<i>Equisetum arvense</i>	216
<i>Neurospora crassa</i>	14	<i>Pinus sylvestris</i>	24
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	34	<i>Arabidopsis thaliana</i>	10
<i>Amoeba proteus</i>	>500	<i>Hordeum vulgare</i>	14
Bezkęgowce		<i>Triticum aestivum</i>	42
<i>Aurelia aurita</i>	44	Zwierzęta	
<i>Caenorhabditis elegans</i>	6	<i>Danio rerio</i>	50
<i>Drosophila melanogaster</i>	8	<i>Xenopus laevis</i>	34
<i>Anopheles culicifacies</i>	6	<i>Gallus domesticus</i>	78
<i>Mytilus edulis</i>	14	<i>Mus musculus</i>	40
<i>Asterias forbesi</i>	36	<i>Homo sapiens</i>	46

1. Chromosomy: liczba chromosomów

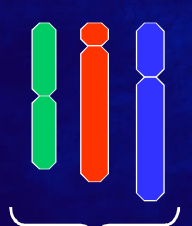
W gametach Eukariota jest o połowę mniej chromosomów niż w komórkach somatycznych.



1. Chromosomy: liczba

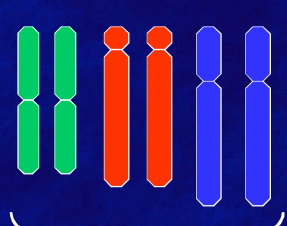
Liczba haploidalna (n) to liczba chromosomów w gametach. Komórki somatyczne zawierają 2n chromosomów, są diploidalne.

Haploid (n):
tylko jeden z dwóch chromosomów homologicznych
 $n = 3$




Chromosomy niehomologiczne

Diploid:
dwa chromosomy homologiczne
 $2n = 6$



Trzy pary chromosomów homologicznych

U organizmów diploidalnych takich jak człowiek, *D. melanogaster*, jęczmień, liczba haploidalna odpowiada pojedynczemu genomowi.

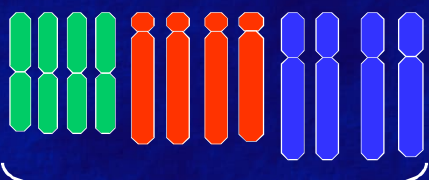


1. Chromosomy: liczba

Ploidalność to liczba zestawów chromosomowych w komórce, czyli liczba genomów w komórce.


- Poziom ploidalności definiuje się w stosunku do podstawowej (monoploidalnej) liczby chromosomów.
- Liczba podstawowa (monoploidalna) odpowiada pojedynczemu zestawowi chromosomów czyli pojedynczemu genomowi.
- Liczbę podstawową oznaczamy jako x .

Tetraploid (2n), (4x)
cztery zestawy chromosomów,
cztery genomy
 $n = 6, 2n = 12, x = 3$
liczba podstawowa i haploidalna są różne



Trzy czwórki chromosomów homologicznych


Liczba podstawowa (x) jest identyczna jak liczba haploidalna (n) tylko u diploidów, np. u człowieka $x = n = 23, 2n = 2x = 46$



1. Chromosomy: liczba, euploidy

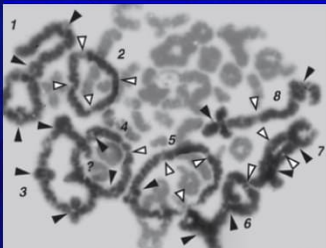
Euploidy: zawierają pełny podstawowy zestaw (x) chromosomów lub wielokrotność pełnych zestawów.

- Człowiek jest euploidem, który w komórkach somatycznych ma 2 podstawowe zestawy chromosomów, $2n = 2x = 46$. Jest on diploidem.
- Pszenica jest euploidem, który zawiera w komórkach somatycznych 6 podstawowych zestawów chromosomów, $2n = 6x = 42$. Jest ona przykładem poliploidu - jest heksaploidem.



Strzałki wskazują kwadriwalenty, które składają się z 4 chromosomów homologicznych. Są one efektem autotetraploidalności spermatogoniów.

Poliiploidy powstają na skutek braku podziału chromosomów w mitozie lub mejozie.




Diakineza u 75-letniego mężczyzny leczonego na przepuklinę.

Poliploidy to organizmy zawierające więcej niż 2 homologiczne genomy w komórkach somatycznych. Poliploidalność u ssaków, w tym u człowieka jest letalna.

Pearson i Madan, 2018

1. Chromosomy: liczba, euploidy


Pszenica zwyczajna, *Triticum aestivum* jest eupoliploidem powstałym ze skrzyżowania trzech gatunków. Ma trzy różne genomy.



A. speltoides


Aegilops speltoides
 $2N = 2x = 14$
BB
A.s A.s

Triticum urartu
(emmer)
 $2N = 2x = 14$
A^uA^u
T.u T.u



T. urartu
(samopsza)


Hybridization Polyploidization



T. turgidum

Triticum turgidum
ssp. *dicoccoides*
 $2N = 4x = 28$
A^uA^uBB
A.s A.s

Aegilops tauschii
 $2N = 2x = 14$
DD
A.t A.t



A. tauschii

Hybridization Polyploidization

Triticum aestivum
common wheat
 $2N = 6x = 42$
A^uA^uBBDD
A.s A.s

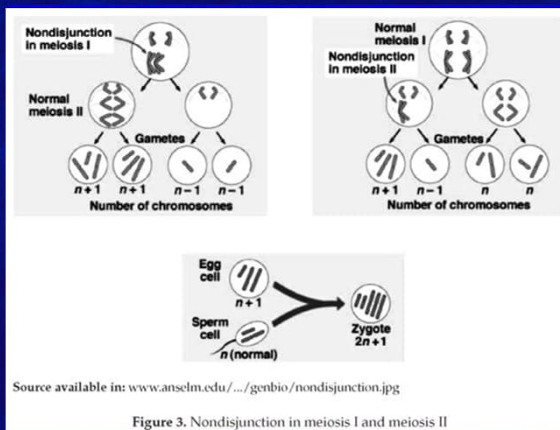
Chloroplasts
 Mitochondria

Liczba podstawowa u pszenicy, $x = 7$. Liczba haploidalna to $n = 3x = 21$, liczba diploidalna $2n = 6x = 42$. Pszenica jest heksaploidem.

1. Chromosomy: liczba, aneuploidy

Aneuploidy zawierają co najmniej jeden nieprawidłowy podstawowy zestaw chromosomów np. chromosom dodatkowy.

- Aneuploidia jest wynikiem zaburzeń podziału meiotycznego, najczęściej nondysjunkcji.
- Nondysjunkcji występuje, gdy pary chromosomów nie rozejdą się do przeciwległych biegunów.
- Monosomiki: brak jednego chromosomu w parze, u człowieka $2n - 1 = 45$.
- Trisomiki: jeden dodatkowy chromosom w parze, u człowieka $2n + 1 = 47$.



Ogólny wzór aneuploidów w diploidalnych komórkach somatycznych to $2n \pm x$, gdzie $x < n$, np. trisomia u człowieka to $2n = 46 + 1$.



1. Chromosomy: kariotyp

Kariotyp opisuje liczbę chromosomów i ich wygląd. Najczęściej przedstawia się go w postaci diagramu.



Płytkę metafazową chromosomów człowieka uzyskana w wyniku barwienia różnicowego (Giemza).




Kariotyp człowieka, 44A + XY.



1. Chromosomy: kariotyp


Typy chromosomów metafazowych Eukariota w zależności od położenia centromerów.

Telocentryczny - T




Centromer terminalny

Submetacentryczny - sm




Region submedialny

Akrocentryczny - t




Region terminalny

Metacentryczny - m




Region medialny

Subakrocentryczny - s t




Region subterminalny

Metacentryczny - M



Punkt medialny

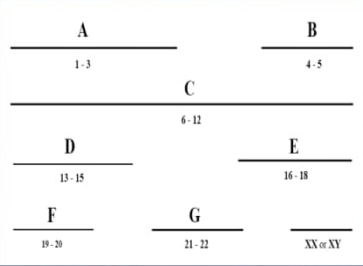
p: ramię krótkie
q: ramię długie




1. Chromosomy: kariotyp

U człowieka wyróżnia się 7 grup chromosomów w zależności od długości i morfologii chromosomów.

Grupa	Chromosomy	Wielkość i kształt
A	1-3	Duże, metacentryczne
B	4-5	Duże, submetacentryczne
C	6-12, X	Średnie, submetacentryczne
D	13-15	Średnie, akrocentryczne
E	16-18	Krótkie, submetacentryczne
F	19-20	Krótkie, metacentryczne
G	21-22	Krótkie akrocentryczne

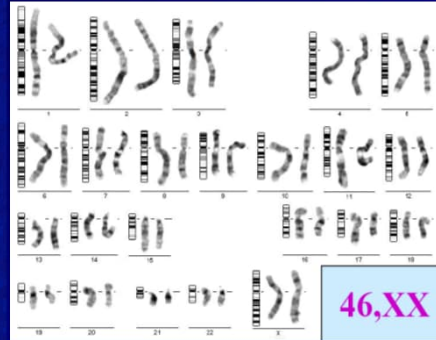
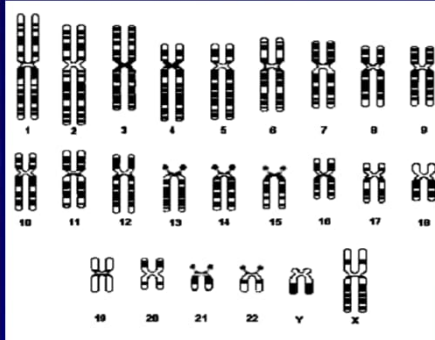


Kolejność grup na diagramie przedstawiającym kariotyp.



1. Chromosomy: kariotyp

W kariotypie człowieka uwzględnia się także wzór prążkowania otrzymany w wyniku barwienia różnicowego.

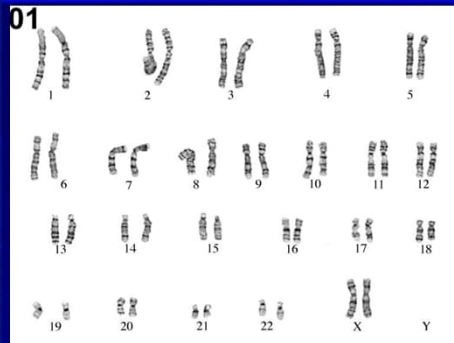


Wzór prążków G chromosomów człowieka oraz kariotyp z uwzględnieniem prążków G.

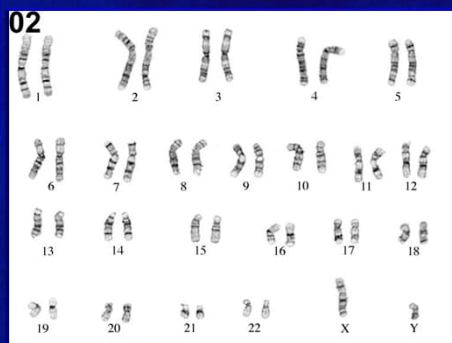
Prążki G i R powstają przy zastosowaniu barwnika Giemzy, prążki Q przy pomocy kwinakryny, a AgNOR to wybarwiane srebrem organizatory jąderkotwórcze.



1. Chromosomy: kobieta (XX)



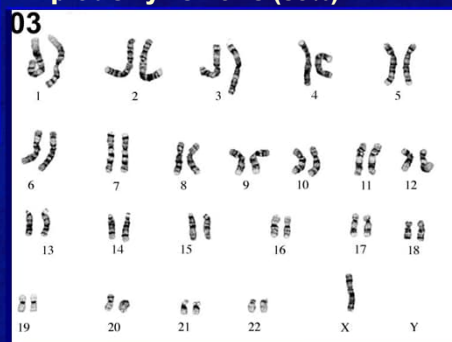
1. Chromosomy: męczyzna (XY)



1. Chromosomy: X0, zespół Turnera



- Kobieta
- Niski wzrost widoczny od 5 roku życia.
- Komórki jajowe degenerują przed urodzeniem, bezpłodność.
- Nieprawidłowości szkieletowe, problemy nerkowe (30%).



- Dodatkowe fałdy skóry na szyi, niski poziom włosów na karku, obrzęki limfatyczne (30%).
- Wady serca (koarktacja aorty, nieprawidłowe zastawki).
- Częstość: 0.04% (1/2500 urodzeń).

Na ogół nie występuje upośledzenie zdolności uczenia się.



1. Chromosomy: XXX - Triplo X, 47XXX

04

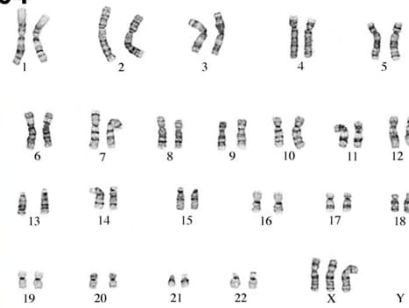


- Opóźniony rozwój umiejętności motorycznych (siedzenie, chodzenie).
- Napady padaczkowe i zaburzenia czynności nerek (10%).
- Częstość: 0.1% (1/1000 urodzeń).

Mutacja jest efektem błędu podczas podziału komórek. Na ogół nie dziedziczy się.

- Kobieta.
- Może występować tendencja do wysokiego wzrostu.
- Normalny rozwój płciowy, płodne.
- Opóźniony rozwój umiejętności mowy.

04



1. Chromosomy: 47XYY

05

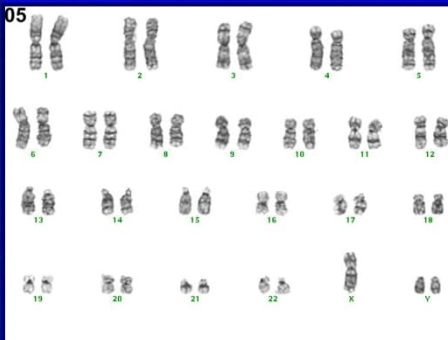


- Ryzyko problemów behawioralnych i społecznych, w tym ADHD.
- Może występować duża głowa, płaskie stopy, szeroko rozstawione oczy, skolioza.
- Częstość: 0.1% (1/1000 urodzeń)

Natężenie cech jest różne i u wielu mężczyzn mutacje wykrywa się późno.

- Mężczyzna.
- Tendencja do wysokiego wzrostu.
- Normalny rozwój płciowy, płodny.
- Ryzyko opóźnionego rozwoju mówienia, trudności w uczeniu się.
- Opóźniony rozwój motoryczny.

05



1. Chromosomy: XXY, zespół Klinefeltera

06

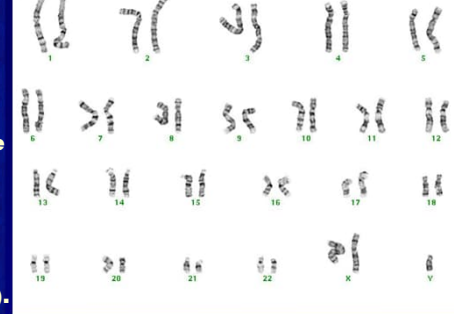


- Problemy z koordynacją, upośledzenie funkcji motorycznych.
- Opóźnienie w rozwoju mowy.
- Ograniczone umiejętności rozwiązywania problemów.
- Częstość: 0.1-0.2% (1-2/1000 urodzeń).

Jeżeli objawy są łagodne to zespół wykrywa się w okresie dojrzewania.

- Mężczyzna.
- Małe jądra i obniżona ilość testosteronu, bezpłodny.
- Powiększenie piersi, redukcja owłosienia.
- Nieprawidłowe łączenia kości przedramienia, krzywe palce.

06



1. Chromosomy: trisomia 21, zespół Downa

07

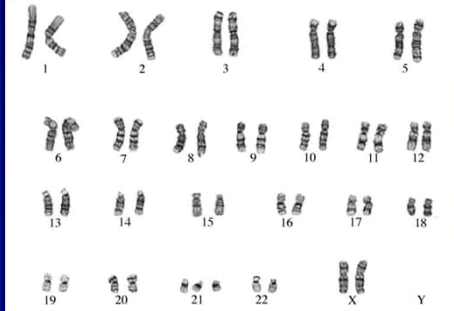


- Znaczny spadek zdolności poznawczych w miarę starzenia się.
- Ryzyko choroby Alzheimera (50%).
- Zaburzenia pracy mózgu prowadzące do utraty pamięci.
- Częstość: 0.125% (1/800 urodzeń).

Zespół związany z niepełnosprawnością umysłową i charakterystycznym wyglądem twarzy, przy czym niepełnosprawność często jest łagodna.

- Wady serca (50%), niedrożność jelit, refluks żołądkowo-przelykowy.
- Celiakia.
- Niedoczynność tarczycy (15%).
- Niedosluch i niedowidzenie.

07



1. Chromosomy: trisomia 10

08

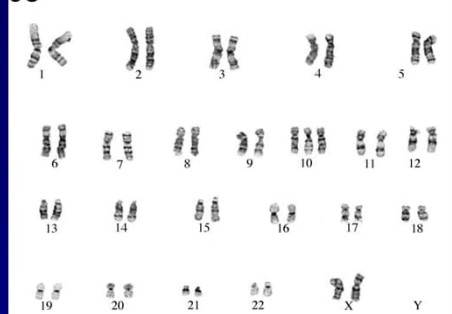


- Rozszczep wargi, anomalie kostno-szkieletowe.
- Niedosluch oraz upośledzenie intelektualne i motoryczne.
- Niewydolność serca i nerek.
- Częstość: opisano 50 przypadków.

Częściej występuje trisomia długiego ramienia chromosomu 10.

- Powolny wzrost przed i po urodzeniu.
- Wysokie, wydatte czoło i mała twarz, cienkie łukowate brwi do skroni.
- Usta trójkątne, podbródek mały i nieokreślony.

08



1. Chromosomy: trisomia 13, zespół Patau

09

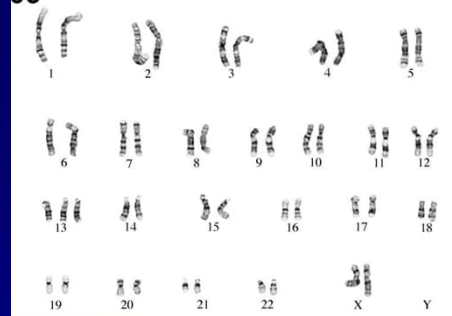


- Nieprawidłowo rozwinięty mózg i kręgosłup.
- Ciężka niepełnosprawność intelektualna.
- Częstość: 0.006 (1/16 000 urodzeń).

Ze względu na liczne wady zagrażające życiu, tylko 10% dzieci przeżywa pierwszy rok.

- Małe, słabo rozwinięte oczy.
- Dodatkowe palce u nóg, rozszczep podniebienia.
- Słabe napięcie mięśni.
- Wady serca.

09



1. Chromosomy: trisomia 15

10



- Trudności w połykaniu.
- Zaburzenia w pigmentacji skóry.
- Ciężkie upośledzenie umysłowe.
- Częstość: od 1974 r. opisano 30 przypadków.

- Prenatalne i poporodowe opóźnienie wzrostu.
- Krótki kark, zniekształcenia palców, skolioza.
- Nieprawidłowo rozwinięte narządy płciowe.
- Wady serca.

10



Większość opisanych przypadków dotyczyła tylko częściowej trisomii, tzn. zwielokrotnieniu uległo jedno ramię lub tylko część dystalna.



1. Chromosomy: trisomia 16

11



- Trisomie mozaikowe to przypadek, gdy tylko część komórek zawiera dodatkowy chromosom.
- Trisomia mozaikowa wiąże się z szeregiem zaburzeń.
- Częstość: 1-1.5% ciąż.

- Na ogół prowadzi do poronienia.
- Żadne dziecko z pełną trisomią 16 nie urodziło się do tej pory.
- Trisomie częściowe (dotyczą części chromosomu) to ograniczenie wzrostu, defekty serca i nerek.

11



Trisomia 16 chromosomu nawet w postaci mozaikowej jest letalna.



1. Chromosomy: trisomia 18, zespół Edwardsa

12



- Ciężkie zaburzenia intelektualne.
- U 5% chorych występuje trisomia mozaikowa. Zaburzenia zależą od liczby komórek z dodatkowym chromosomem.
- Częstość: 0.02% (1/5 000 urodzeń).

Liczne wady zagrażające życiu powodują, że zaledwie 10% dzieci przeżywa pierwszy rok.

- Prenatalne i postnatalne opóźnienie wzrostu.
- Wady serca i nieprawidłowości narządowe, które rozwijają się przed urodzeniem.
- Mała szczęka, małe usta, zaciśnięte pięści.

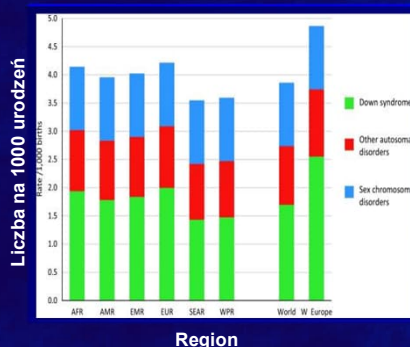
12



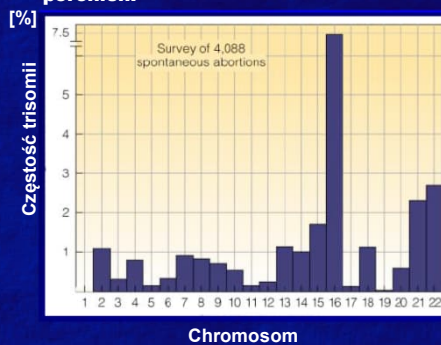
1. Chromosomy: trisomie autosomalne

Trisomie autosomalne są odpowiedzialne za około 50% poronień. Częstość trisomii zależy od chromosomu.

Częstość mutacji chromosomowych na świecie.



Dane na podstawie analizy >4000 poronień.



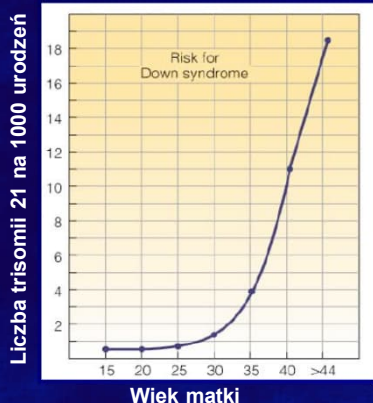
Różnice w częstości urodzeń z mutacjami chromosomowymi liczbowymi wynikają głównie z różnic w częstości urodzeń dzieci z zespołem Downa.

WHO, 2010-2014

1. Chromosomy: trisomie autosomalne

Ryzyko trisomii wzrasta wraz z wiekiem matki ze względu na wyższe prawdopodobieństwo non-dysjunkcji chromosomów.

Ryzyko zespołu Downa



Ryzyko trisomii autosomalnych



Chromosomowa teoria dziedziczości

1. Chromosomy

- Chromosom: definicja i struktura chromosomu
- Liczba chromosomów
- Kariotyp

2. Determinacja płci

- Chromosomy płci
- Systemy determinacji płci
- Geny sprzężone z płcią

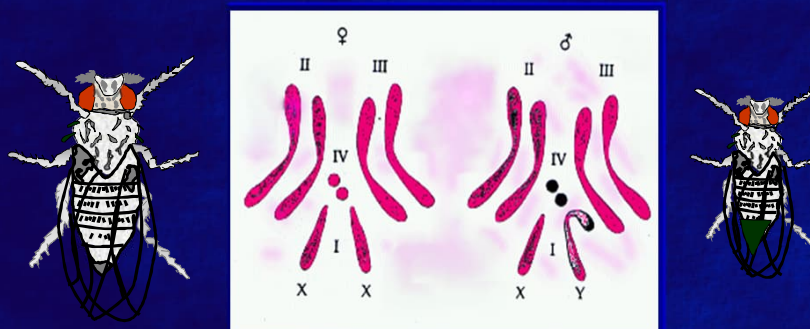
3. Sprzężenie genów

- Mejoza
- Crossing-over
- Geny sprzężone
- Odległość i mapy genetyczne



2. Determinacja płci: chromosomy płci

Chromosomy płci uczestniczą w determinacji płci. Różnią się one strukturą od pozostałych chromosomów - autosomów.

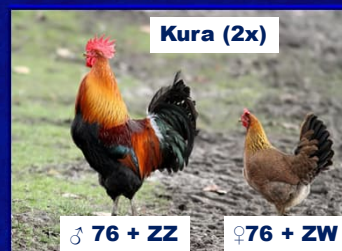
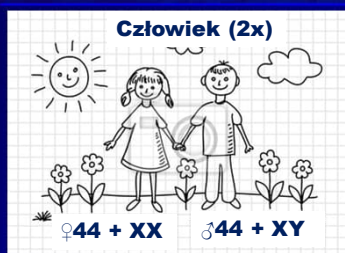


D. melanogaster posiada tylko cztery pary chromosomów, z których jedna para to tzw. chromosomy płci ($2n = 6A + XX/XY$).



2. Determinacja płci: chromosomy

Chromosomy płci występują u wielu gatunków zwierząt, w tym u człowieka. Spotyka się je także u roślin.



2. Determinacja płci: chromosomy

T. H. Morgan wykazał, że barwa oczu u *Drosophila melanogaster* dziedziczy się podobnie jak chromosom X.

- 1933: nagroda Nobla z fizjologii i medycyny.
- Uzasadnienie: „za odkrycia dotyczące roli chromosomów w dziedziczności”.
- „Dzięki badaniom statystycznym nad sposobem dziedziczenia cech u *D. melanogaster* otworzył nową erę genetyki. Jego badania potwierdziły, że geny są liniowo ułożone w chromosomach. Również wykrył zjawisko „crossing-over”.

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1933/morgan/facts/>



Dr Thomas Hunt Morgan w laboratorium, 1914. (American Society for Cell Biology)

C.B. Bridges dostarczył ostatecznego dowodu potwierdzającego chromosomową teorię dziedziczności.



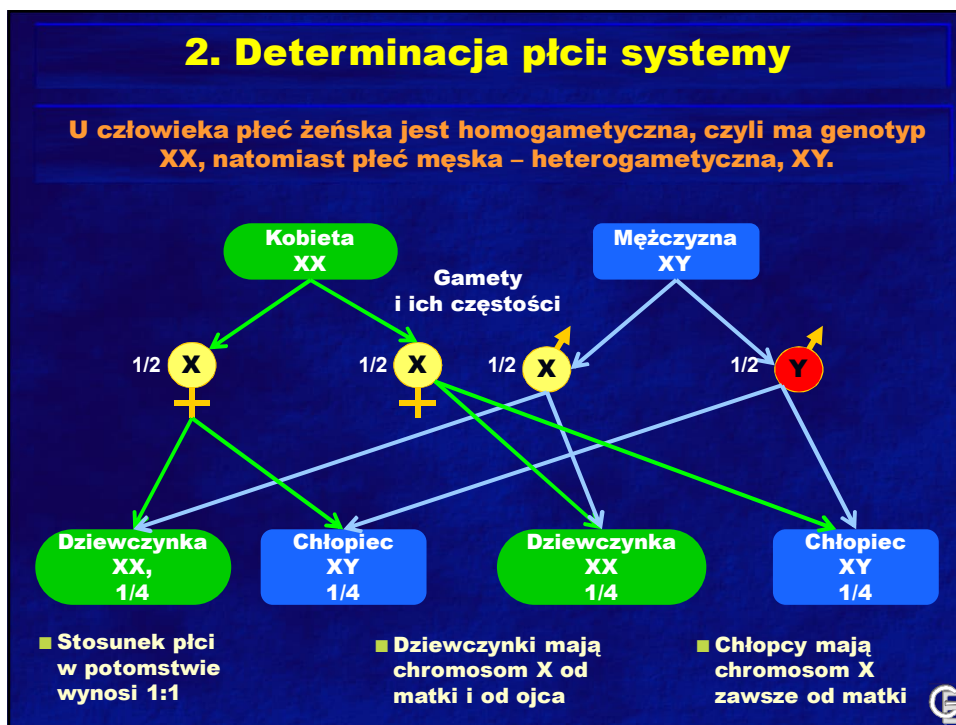
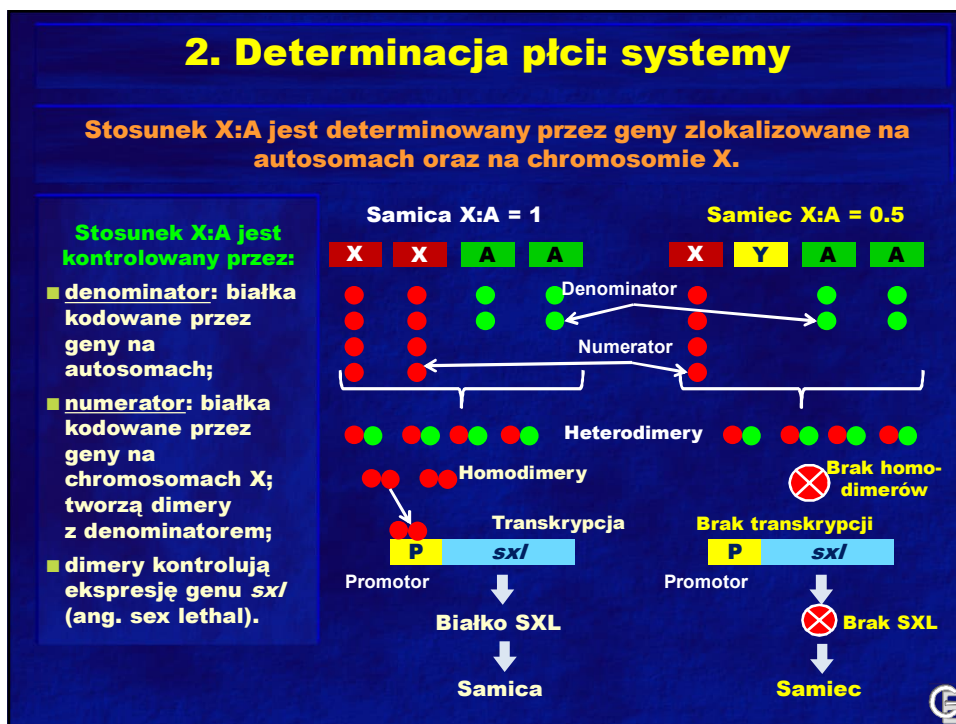
2. Determinacja płci: systemy

U *Drosophila melanogaster* o płci decyduje stosunek chromosomów X do autosomów (A).

Chromosomy płci	Autosomy	Stosunek X:A	Płeć
XX	AA	1.00	Samica
XXY	AA	1.00	Samica
XXX	AA	1.50	Metasamica (S)
XXXX	AA	2.00	Metasamica (S)
XY	AA	0.50	Samiec
X0	AA	0.50	Samiec (S)
XXX	AAAA	0.75	Intersex (S)
XX	AAA	0.67	Intersex (S)

S: sterylny





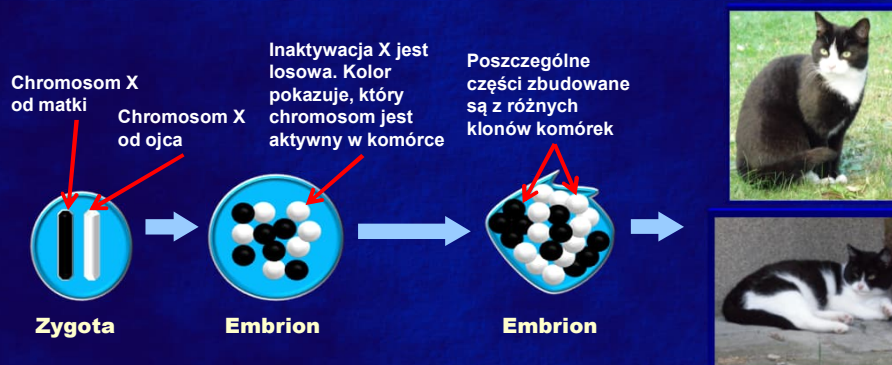
2. Determinacja płci: systemy

U człowieka chromosom Y odgrywa istotną rolę w determinacji płci. Dodatkowy chromosom X powoduje liczne zaburzenia.

Chromosomy płci	Liczba chromosomów	Liczba ciałek Barra	Opis
XX	46	1	Kobieta
X0	45	0	Kobieta, zespół Turnera
XXX	47	2	Kobieta, triplo-X
XXXX	48	3	Kobieta, tetra-X
XY	46	0	Mężczyzna
XYY	47	0	Mężczyzna
XXY	47	1	Mężczyzna, zespół Klinefeltera
XXXY	48	2	
XXYY	48	1	

2. Determinacja płci: systemy

U samic ssaków, w tym u człowieka, jeden z chromosomów X jest inaktywowany we wczesnych etapach rozwoju zarodkowego.



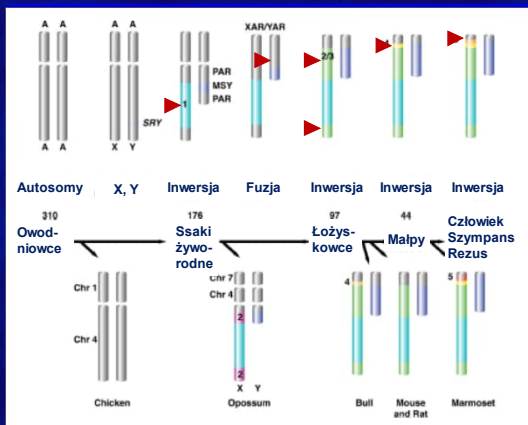
Chromosom X jest inaktywowany losowo. Samice ssaków są mozaiką złożoną z dwóch typów klonów komórek: z aktywnym matczynym X oraz z aktywnym ojcowskim X.

U kotów jeden z genów barwy sierści leży na chromosomie X, dlatego heterozygotyczne samice na ogół są łaciate.

2. Determinacja płci: systemy, ssaki

Chromosomy płci ssaków X i Y, w tym człowieka, wyewoluowały z autosomów około 300 mln. lat temu.

- Chromosomy X i Y ssaków wyewoluowały z autosomów poprzez różnicowanie, utratę genów oraz akumulację genów związanych z reprodukcją.
- Utrata genów była efektem selekcji ukierunkowanej na zachowanie balansu pomiędzy X i Y. Balans wpływa na transkrypcję, translację i stabilność białek.
- Chromosomy X i Y zawierają nowe geny odpowiedzialne za funkcjonowanie jąder, które nie były obecne w pierwotnych autosomach.



Ewolucja chromosomów płci u ssaków.

W chromosomie Y pozostało jedynie 3% genów, przy czym ich utrata szczególnie szybko przebiegała w ciągu ostatnich 25 mln. lat.

Bellot et al., 2014.

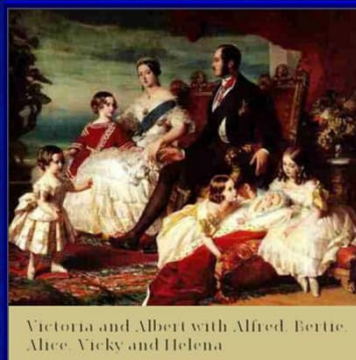


2. Determinacja płci: sprzężenie z płcią

Jeżeli gen warunkujący daną cechę jest zlokalizowany na chromosomie X to cecha ta jest sprzężona z płcią.

Hemofilia (choroba królów):

- skaza krwotoczna wywołana niedoborem czynników krzepnięcia;
- występują trzy typy,
 - hemofilia A – czynnik VIII,
 - hemofilia B – czynnik IX,
 - hemofilia C – czynnik XI;
- wszystkie typy uwarunkowane są allelami recesywnymi;
- geny warunkujące typ A i B leżą na chromosomie X,
- geny warunkujące typ C leżą na chromosomie 4.



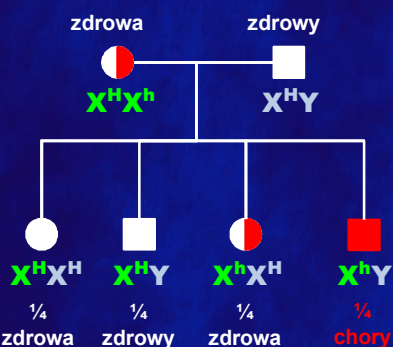
Victoria and Albert with Alfred, Bertie, Alice, Vicky and Helena

Hemofilia pojawiła się po raz pierwszy u księcia Leopolda, 4-go syna królowej Wiktorii. Wcześniej nie obserwowano choroby. Przypuszcza się, że mutacja zaszła u ojca Wiktorii.



2. Determinacja płci: sprzężenie z płcią

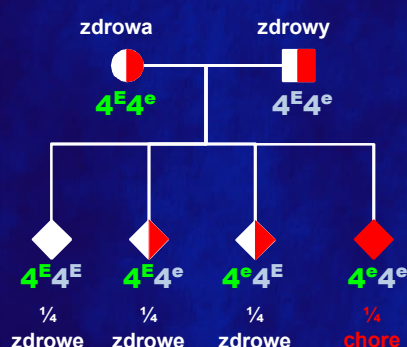
Dziedziczenie hemofilii typu A:
recesywna, sprzężona z płcią



Prawdopodobieństwo:

- chorego dziecka: $\frac{1}{4}$ (25%);
- chore dziecko wśród chłopców: $\frac{1}{2}$ (50%)
- chorej dziewczynki: 0
- dziewczynki, nosicielki: $\frac{1}{2}$ (50%)

Dziedziczenie hemofilii typu C:
recesywna, autosomalna



Prawdopodobieństwo:

- chorego dziecka: $\frac{1}{4}$ (25%);
- dziecka, nosiciela: $\frac{1}{2}$ (50%)
- chorego chłopca: $\frac{1}{8}$ (12,5%)
- chorej dziewczynki: $\frac{1}{8}$ (12,5%)

Chromosomowa teoria dziedziczości

1. Chromosomy

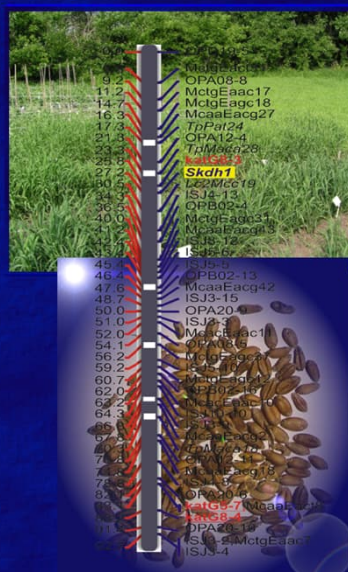
- Chromosom: definicja i struktura chromosomu
- Liczba chromosomów
- Kariotyp

2. Determinacja płci

- Chromosomy płci
- Systemy determinacji płci
- Geny sprzężone z płcią

3. Sprzężenie genów

- Mejoza a prawa Mendla
- Sprzężenie całkowite
- Crossing-over
- Odległość i mapy genetyczne



3. Sprzężenie genów: mejoza

Geny zachowują się tak jak chromosomy, na których są zlokalizowane. Segregacja chromosomów wynika z mejozy.

Mejoza: podział redukcyjny

- Jest to podział komórek szlaku płciowego, który prowadzi do powstania gamet.
- Składa się z dwóch podziałów:
 - I podział – redukcyjny, gdyż liczba chromosomów jest redukowana z $2n$ do n ,
 - II podział typu mitotycznego.
- Komórki potomne różnią się między sobą oraz różnią się od komórki wyjściowej.



Oscar Hertwig, 1876
(mejoza w jajach jeżowca)

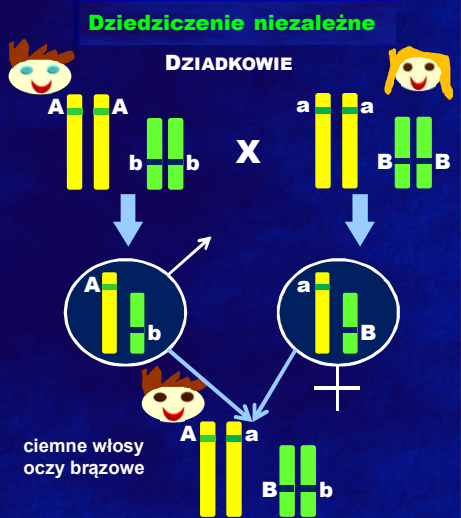
Termin mejoza pochodzi od greckiego słowa oznaczającego zmniejszanie. Pierwotnie brzmiał on „majozja” (ang. maiosis).

3. Sprzężenie genów: całkowite

A: ciemne włosy, a: jasne włosy

Dziedziczenie niezależne

DZIADKOWIE

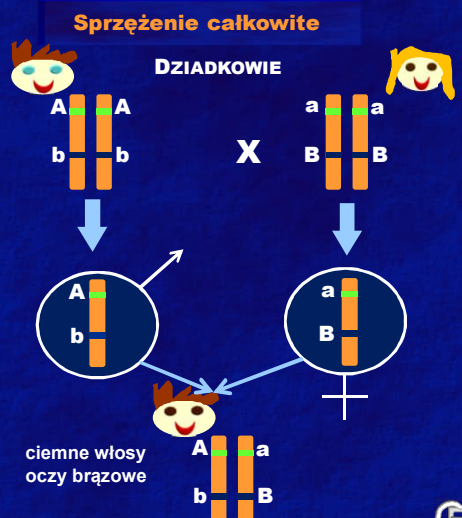


ciemne włosy
oczy brązowe

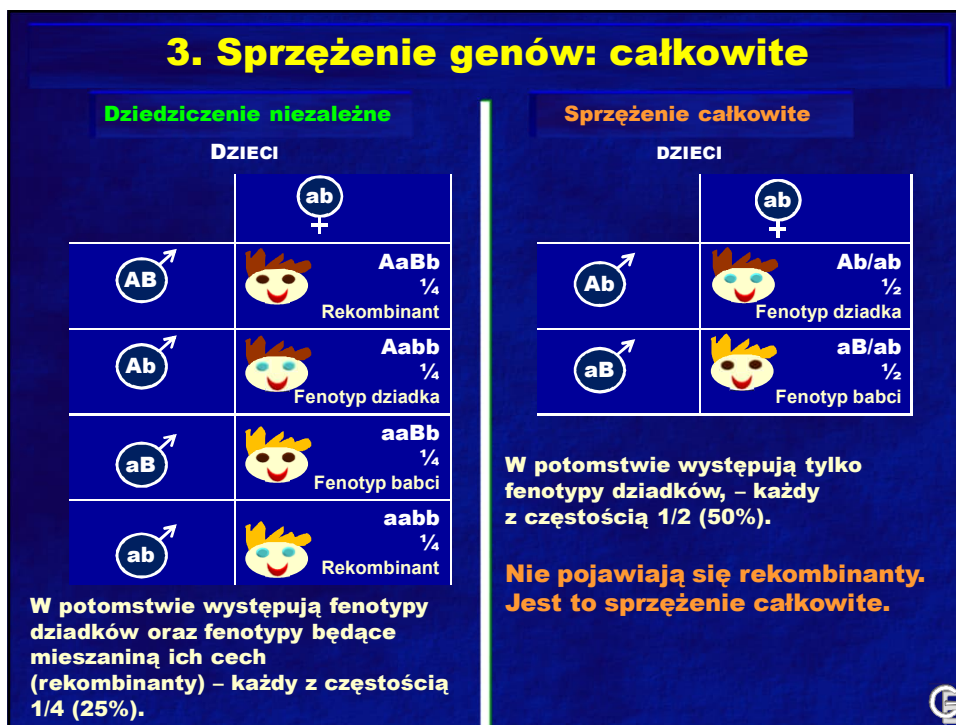
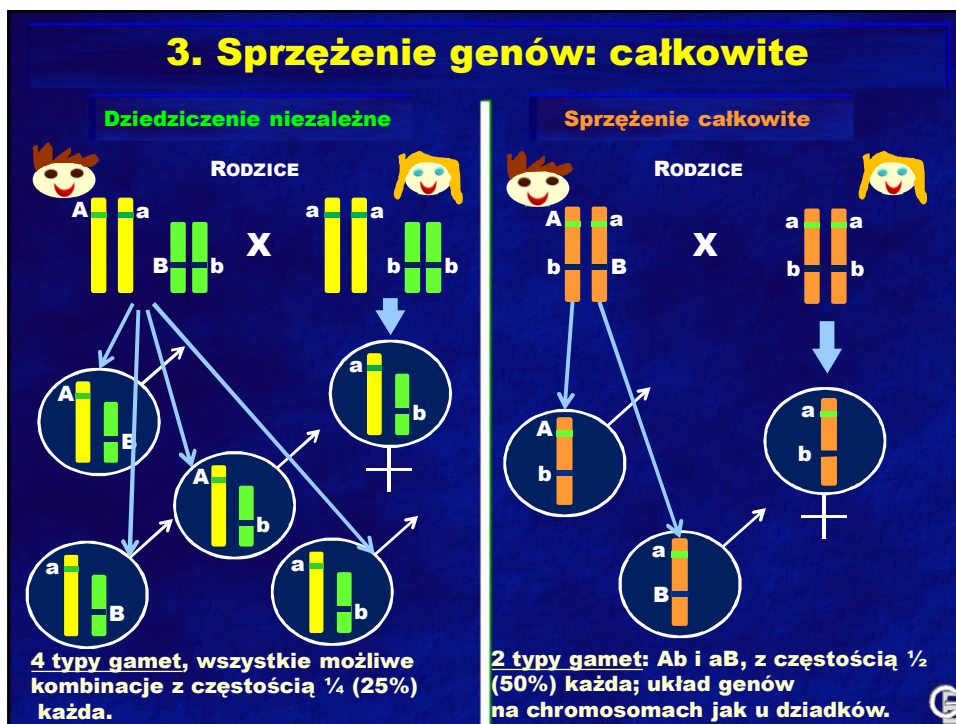
B: brązowe oczy, b: niebieskie oczy

Sprzężenie całkowite

DZIADKOWIE

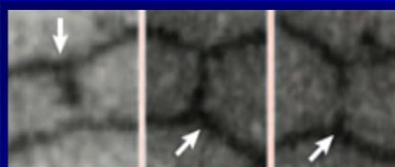
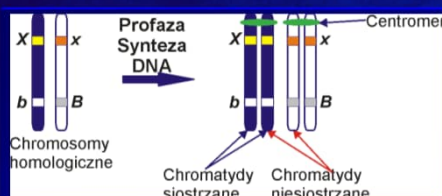


ciemne włosy
oczy brązowe

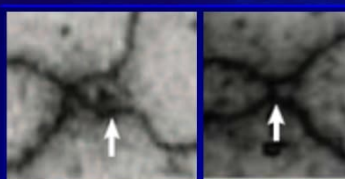


3. Sprzężenie genów: crossing over

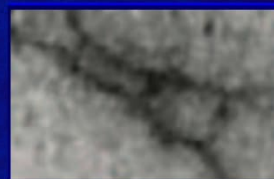
Crossing-over to wymiana materiału genetycznego pomiędzy chromatydami niesiostrzanymi chromosomów homologicznych.



Miejsca c/o jako 400 nm mosty



Interakcja pomiędzy nićmi DNA



Kompleks synaptonemalny (synaptemalny)

Formowanie się mostów i wymiana materiału genetycznego zależą od homologów genu *RecA*, które kodują białka rekombinacyjne.

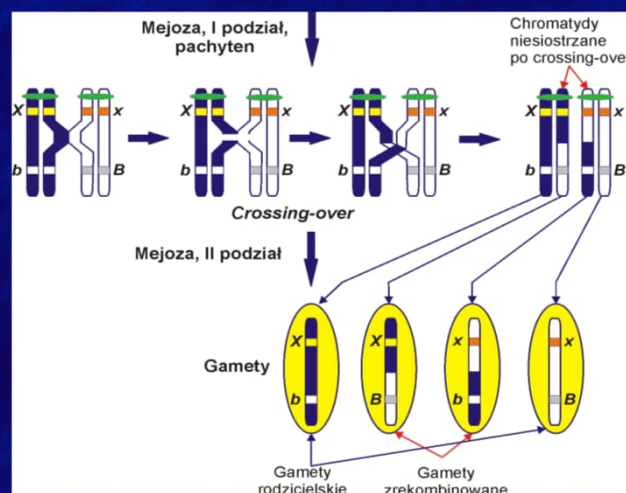
Crossing-over u cebuli, (Borner et al. 2004. Cell 117:29-45.



3. Sprzężenie genów: crossing over

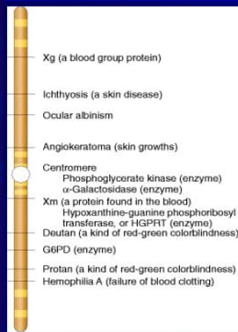
Crossing-over zachodzi w profazie I podziału mejozy, w pachytenie.

- W wyniku crossing-over powstają gamety zrekombinowane czyli o zmienionym układzie genów w porównaniu z formami rodzicielskimi.
- Częstość gamet zrekombinowanych jest niższa niż wynikałoby to z niezależnego dziedziczenia.
- Częstość crossing-over zależy od odległości pomiędzy genami.

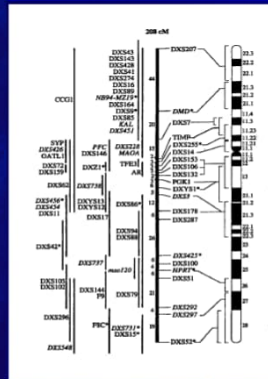


Sprzężenie genów

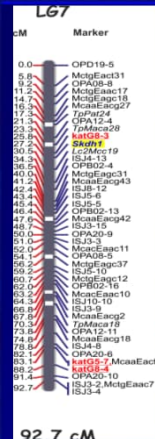
Crossing-over jest podstawą tworzenia map genetycznych, które określają kolejność genów oraz odległości pomiędzy nimi.



Mapa genów na chromosomie X warunkujących choroby człowieka



Mapa markerów DNA na chromosomie X człowieka



Mapa genetyczna chromosomu 7 u *Lolium*

Częstość crossing-over różni się w poszczególnych regionach chromosomów. Zjawisko c/o częściej zachodzi na końcach chromosomów a najrzadziej w pobliżu centromerów.



Zagadnienia 1-2

1. Chromosomy: definicja, struktura

- Co to jest chromosom Eukariota?
- Ile cząsteczek DNA znajduje się w chromosomie metafazowym?
- Ile cząsteczek DNA znajduje się w chromatydach chromosomu metafazowego?
- Kiedy chromosom Eukariota przybiera najbardziej skondensowaną postać?
- Budowa chromosomu metafazowego.



2. Chromosomy: liczba

- Jak wyjaśnić istnienie stałej liczby chromosomów u organizmów eukariotycznych rozmnażających się płciowo (w drodze zapłodnienia)?
- Wyjaśnij pojęcia haploid i diploid.
- Czy człowiek jest haploidem czy diploidem?
- Kiedy haploidalna liczba chromosomów odpowiada pojedynczemu genomowi?
- Wyjaśnij pojęcie ploidalności?
- Jaka jest różnica pomiędzy liczbą haploidalną chromosomów, n a liczbą podstawową (monoploidalną), x.
- Narysuj schemat komórki haploidalnej, diploidalnej i tetraploidalnej.
- Jak powstała pszenica. Przedstaw na schemacie zmianę liczby chromosomów w trakcie ewolucji pszenicy.
- Podaj liczbę podstawową (monoploidalną), haploidalną i diploidalną pszenicy.
- Co oznacza pojęcie aneuploid?



Zagadnienia 3-5

3. Chromosomy: kariotyp

- Definicja kariotypu.
- Narysuj chromosom telocentryczny, akrocentryczny i metacentryczny.
- Na jakiej podstawie klasyfikuje się chromosomy?
- Ile grup chromosomów wyróżnia się u człowieka?
- Podaj skrócony zapis kariotypu człowieka.

4. Determinacja płci: chromosomy płci

- Jak dzielimy chromosomy ze względu na ich udział w determinacji płci?
- Co to są autosomy?
- Podaj przykłady chromosomowej determinacji płci poza człowiekiem.

5. Determinacja płci: systemy

- Co decyduje o płci u *Drosophila melanogaster*?
- Jaką płęć mają osobniki *D. melanogaster*: XXY, XXX, X0?
- Co odpowiada za rozróżnienie stosunku X:A (1,0 od 0,5) u *Drosophila melanogaster* na poziomie molekularnym?
- Z czym związane są pojęcia denominator, numerator, *slx*?
- Co to jest płęć homogametyczna i heterogametyczna u człowieka? Zapisz obie płęć za pomocą symboli chromosomów.
- W pewnym małżeństwie urodził się chłopiec. Jakie jest prawdopodobieństwo, że następne dziecko będzie też chłopcem?



Zagadnienia 6-7

6. Determinacja płci: systemy cd.

- W pewnym mieście są dwa szpitale. W roku 2016, w szpitalu nr 1 urodziło się 495 dziewczynek i 505 chłopców. W szpitalu nr 2 urodziło się 75 dziewczynek i 25 chłopców. Czy uzyskane stosunki są zgodne z spodziewanym stosunkiem chłopców do dziewcząt 1:1. Jak wyjaśnisz wyniki w szpitalu nr 2?
- Co świadczy o istotnej roli chromosomu Y człowieka w determinacji płci?
- Podaj płęć osób X0, XXX, XYY, XXY, XXYY

7. Determinacja płci: geny sprzężone z płcią

- Co to jest hemofilia i jakie wyróżniamy jej typy?
- Dlaczego trudno jest znaleźć czarną kotkę?
- Podaj lokalizację genów hemofilii typu A, B, C.
- W pewnej rodzinie urodził się chłopiec z hemofilią. Żadne z rodziców nie cierpiało na tę chorobę. Wyjaśnij sposób dziedziczenia się hemofilii w tej rodzinie. Podaj genotypy rodziców. Oblicz prawdopodobieństwo urodzenia się w tej rodzinie chorej dziewczynki?
- Pewna, zdrowa kobieta ma ojca chorego na hemofilię. W związku tej kobiety ze zdrowym mężczyzną urodziła się dziewczynka, u której stwierdzono hemofilię. Jak dziedziczy się hemofilia w tej rodzinie. Jakie jest prawdopodobieństwo, że następne dziecko będzie zdrowe?



Zagadnienia 8-9

8. Sprzężenie genów: mejoza

- Ile typów gamet wytwarza osobnik o genotypie AaBb jeżeli geny dziedziczą się niezależnie?
- Ile typów gamet wytwarza jedna komórka o genotypie AaBb w wyniku pojedynczego podziału mejotycznego?
- Ile typów gamet wytwarza heterozygota AaBb jeżeli geny są sprzężone całkowicie?

9. Sprzężenie genów: sprzężenie całkowite

- Na czym polega sprzężenie całkowite?
- Jakie jest prawdopodobieństwo urodzenia dziecka o ciemnych włosach i brązowych oczach w związku brązowookiego mężczyzny o ciemnych włosach z kobietą niebieskooką o włosach jasnych jeżeli wiadomo, że geny warunkujące obie cechy leżą na różnych chromosomach, a oboje rodzice mężczyzny mieli genotypy AA bb i aaBB (A, a: barwa włosów; B, b: barwa oczu).
- Jakie jest prawdopodobieństwo urodzenia dziecka o ciemnych włosach i brązowych oczach w związku brązowookiego mężczyzny o ciemnych włosach z kobietą niebieskooką o włosach jasnych jeżeli wiadomo, że geny warunkujące obie cechy leżą na jednym chromosomie, a oboje rodzice mężczyzny mieli genotypy AA bb i aaBB (A, a: barwa włosów; B, b: barwa oczu). Jakie jest prawdopodobieństwo urodzenia się dziecka o oczach niebieskich i ciemnych włosach?



Zagadnienia 10

10. Sprzężenie genów: crossing-over

- Na czym polega crossing-over?
- Kiedy zachodzi crossing-over?
- Jak można zaobserwować crossing-over pod mikroskopem?
- Jakie gamety powstają w wyniku crossing-over? Jaka jest ich względna częstość, tj. w porównaniu z niezależnym dziedziczeniem?
- Jak miejsce położenia genów na chromosomie wpływa na crossing-over?



**Centre for Evolution, Genomics
and Biomathematics, e-Gene**



prof.romanzielinski@gmail.com

<https://www.matgen.pl>

**Centre for Evolution, Genomics
and Biomathematics, e-Gene**



polokkornelia@gmail.com

<https://www.matgen.pl>