

WPROWADZENIE DO MEDYCYNY MOLEKULARNEJ

DZIEDZICZENIE, KWASY NUKLEINOWE, GENY

DR N. MED. AGNIESZKA SARNECKA

ORGANIZACJA MATERIAŁU GENETYCZNEGO

- ⦿ materiałem genetycznym są kwasy nukleinowe
- ⦿ w organizmach komórkowych materiałem genetycznym jest kwas deoksyrybonukleinowy (DNA)
- ⦿ w przypadku niektórych wirusów (retrowirusy) materiał genetyczny stanowi kwas rybonukleinowy (RNA)

ORGANIZACJA MATERIAŁU GENETYCZNEGO

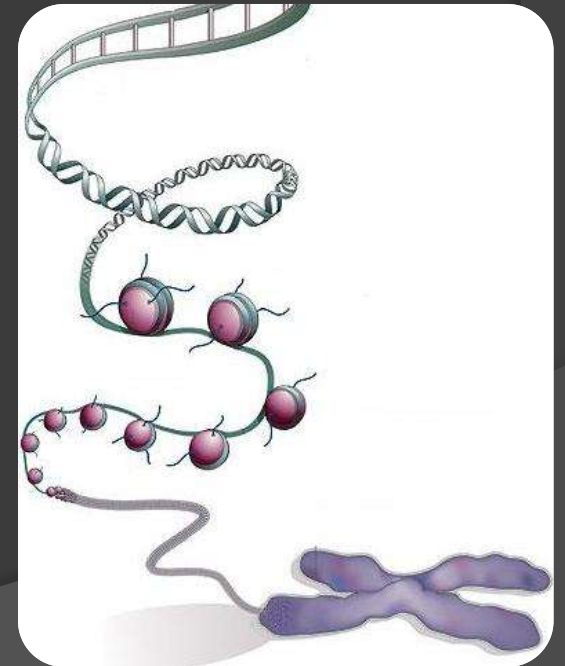
DNA



CHROMATYNA



CHROMOSOMY



ORGANIZACJA MATERIAŁU GENETYCZNEGO

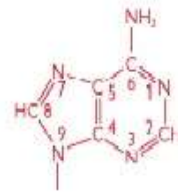
DNA

➤ zasada azotowa

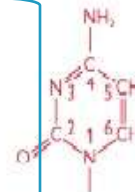
➤ pentoza

➤ fosforan

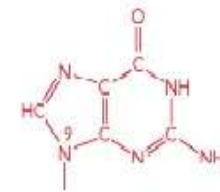
NUK



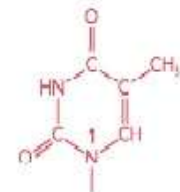
Adenina (A)



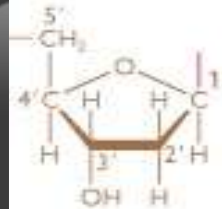
Cytozyna (C)



Guanina (G)

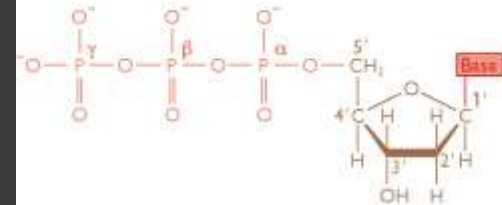


Tymina (T)



Deoksyryboza

NUKLEOYTYD



ORGANIZACJA MATERIAŁU GENETYCZNEGO

Właściwości kwasów nukleinowych

- ⦿ dobrze rozpuszczają się w wodzie
- ⦿ reszta fosforanowa w nukleotydzie nadaje cząsteczce charakter silnie kwaśny
- ⦿ w roztworze wodnym o odczynie obojętnym nukleotydy są anionami
- ⦿ przy ogrzewaniu w rozcieńczonym kwasie wiązania N-glikozydowe pomiędzy cukrem a zasadą azotową rozszczepia się
- ⦿ reszta fosforanowa odszczepia się jedynie w warunkach drastycznej hydrolizy kwasowej

ORGANIZACJA MATERIAŁU GENETYCZNEGO

Występowanie i rola biologiczna nukleotydów

- ⦿ w stanie związanym są jednostką budulcową kwasów nukleinowych
- ⦿ wolne nukleotydy występują we wszystkich komórkach (w wyniku hydrolizy tych kwasów)
- ⦿ ATP- uniwersalny nośnik energii chemicznej

ORGANIZACJA MATERIAŁU GENETYCZNEGO

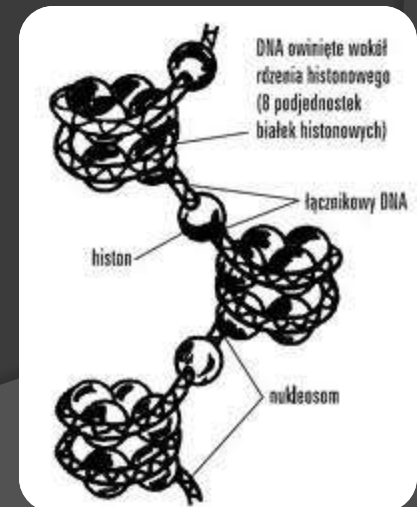
Występowanie i rola biologiczna nukleotydów c.d.

- ⊙ UDP- przenośnik reszt cukrowych w biosyntezie wielocukrów
- ⊙ cykliczne nukleotydy cAMP i cGMP- wtórne przenośniki sygnałów przekazywanych między komórkami za pośrednictwem hormonów
- ⊙ substancje pokrewne nukleotydom biorą udział w reakcjach utleniania biologicznego (koenzymy: NAD⁺, FMN, FAD, CoA)

ORGANIZACJA MATERIAŁU GENETYCZNEGO

CHROMATYNA

- niepodziałowa postać materiału genetycznego występująca w jądrze komórkowym
- zbudowana z DNA, histonów (u Eucaryota) i niehistonowych białek
- może się kurczyć i rozkurczać, decydując o zmianie upakowania struktury chromosomów
- dwa typy:
 1. **Euchromatyna** - mniej skondensowana (luźna), aktywna genetycznie
 2. **Heterochromatyna** – chromatyna skondensowana, zwykle nieaktywna genetycznie



ORGANIZACJA MATERIAŁU GENETYCZNEGO

CHROMOSOM

- ⦿ podziałowa postać materiału genetycznego
- ⦿ maksymalna kondensację wykazuje podczas metafazy (widoczne 2 chromatydy oraz centromer)
- ⦿ liczba chromosomów w komórkach organizmu jest stała i określona dla danego gatunku (*Homo sapiens* 46, *Drosophila melanogaster* 8)

ORGANIZACJA MATERIAŁU GENETYCZNEGO

RODZAJE RNA

➤ tRNA-transportujący RNA

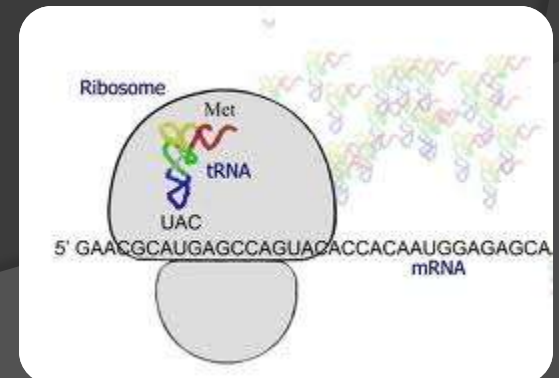
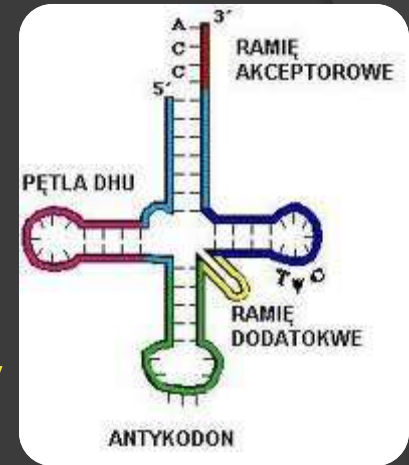
wychwytuje w cytoplazmie aminokwasy i przenosi do rybosomów, gdzie stanowią one substraty do syntezy białka

➤ mRNA-informacyjny RNA

stanowi zakodowaną informację o strukturze pierwszorzędowej danego białka

➤ rRNA-rybosomowy RNA

wchodzi w skład rybosomów

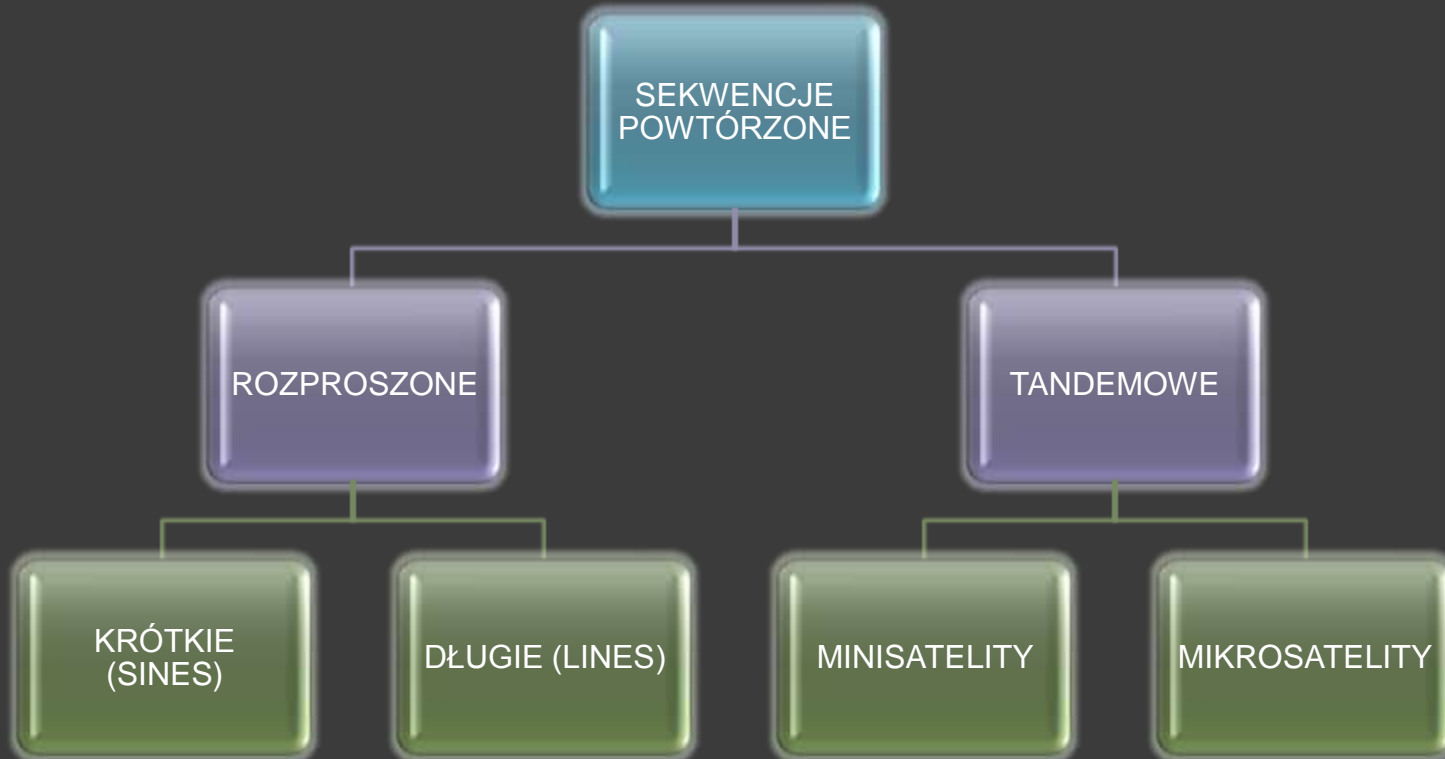


ORGANIZACJA MATERIAŁU GENETYCZNEGO

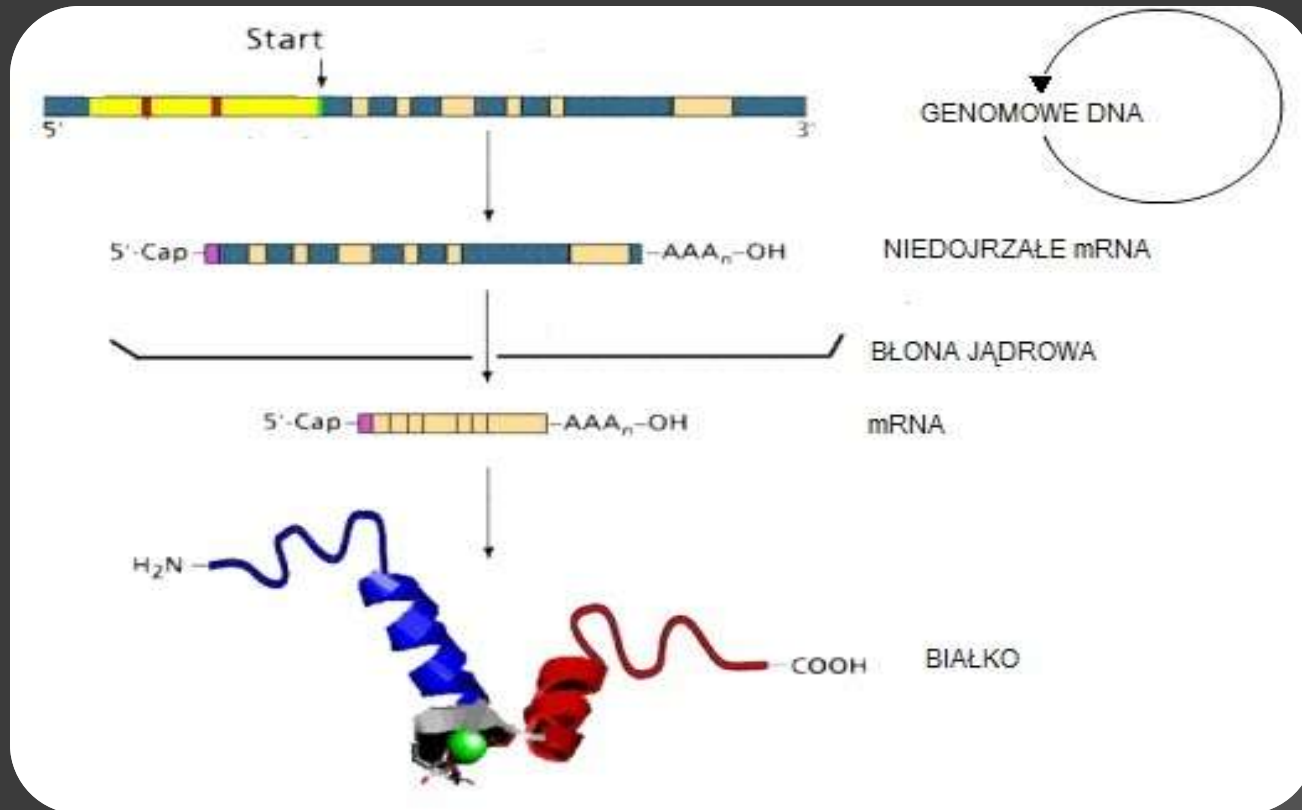
RÓŻNICE POMIĘDZY KWASAMI NUKLEINOWYMI

DNA	RNA
dwuniciowy	jednoniciowy
deoksyryboza	ryboza
tymina	uracyl

RODZAJE SEKWENCJI GENOMOWYCH



DOGMAT GENETYKI



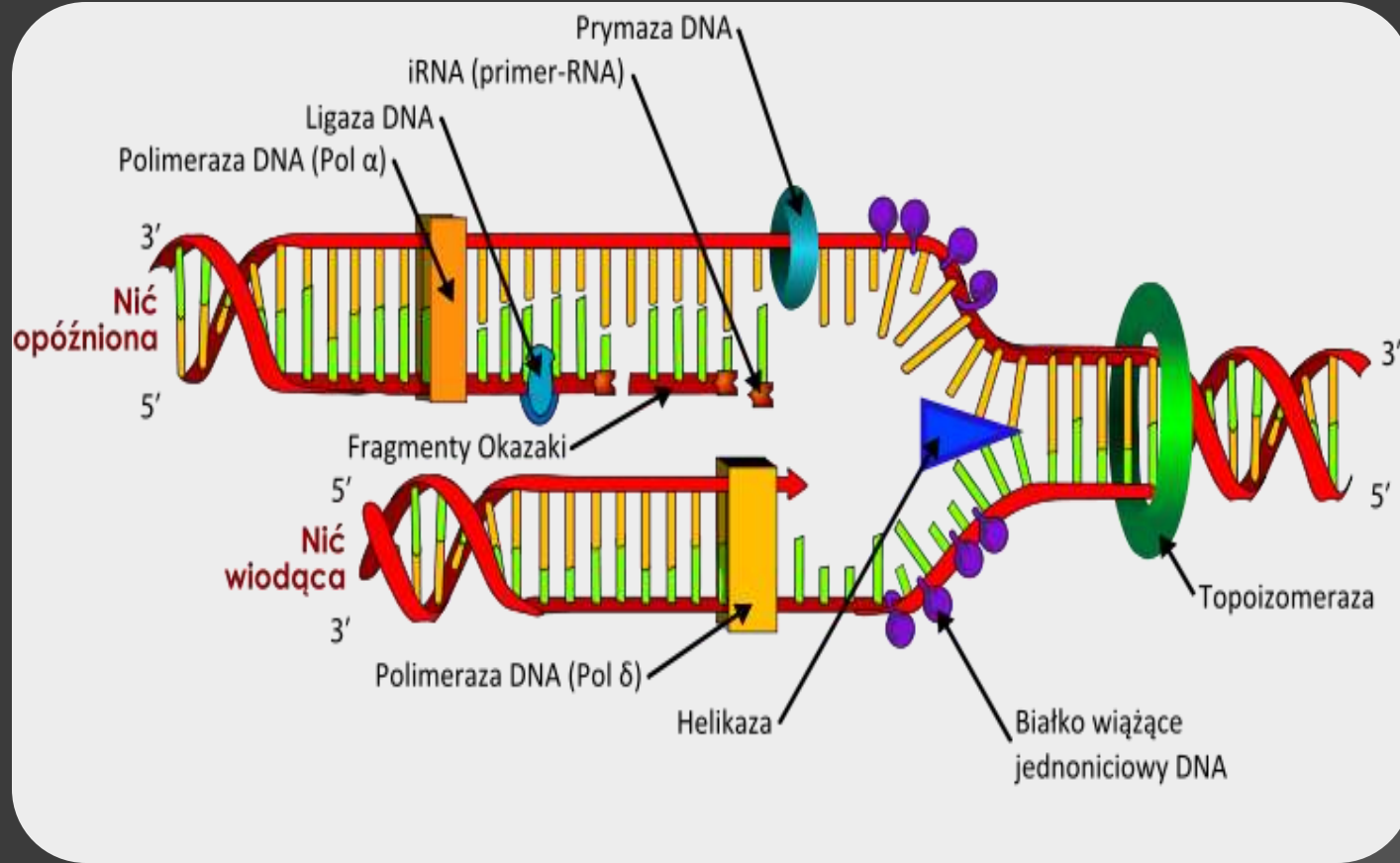
REPLIKACJA DNA

- ⦿ Aparat replikacyjny
 - enzymy rozplatające helisę DNA (helikazy)
 - białka stabilizujące jednoniciowe DNA (SSB)
 - polimerazy DNA

REPLIKACJA DNA

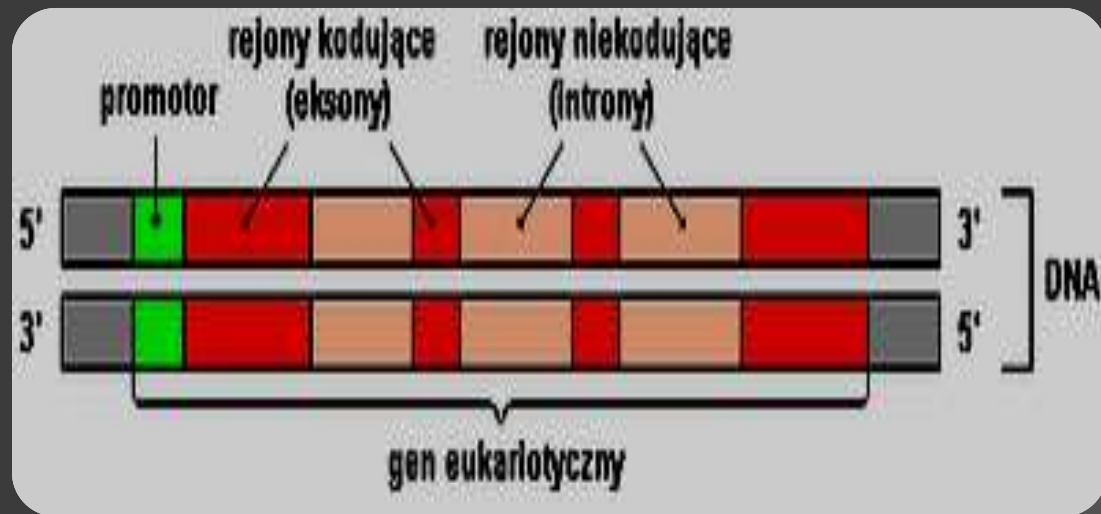
- rozplatanie nici (helikaza DNA i gyraza DNA)
- synteza starterów RNA (primaza)
- elongacja (polimeraza DNA)
- korekta błędów (egzonukleaza)
- usuwanie startera RNA i wypełnianie luk (egzonukleaza i polimeraza)
- ligacja nici (ligaza DNA)

REPLIKACJA DNA



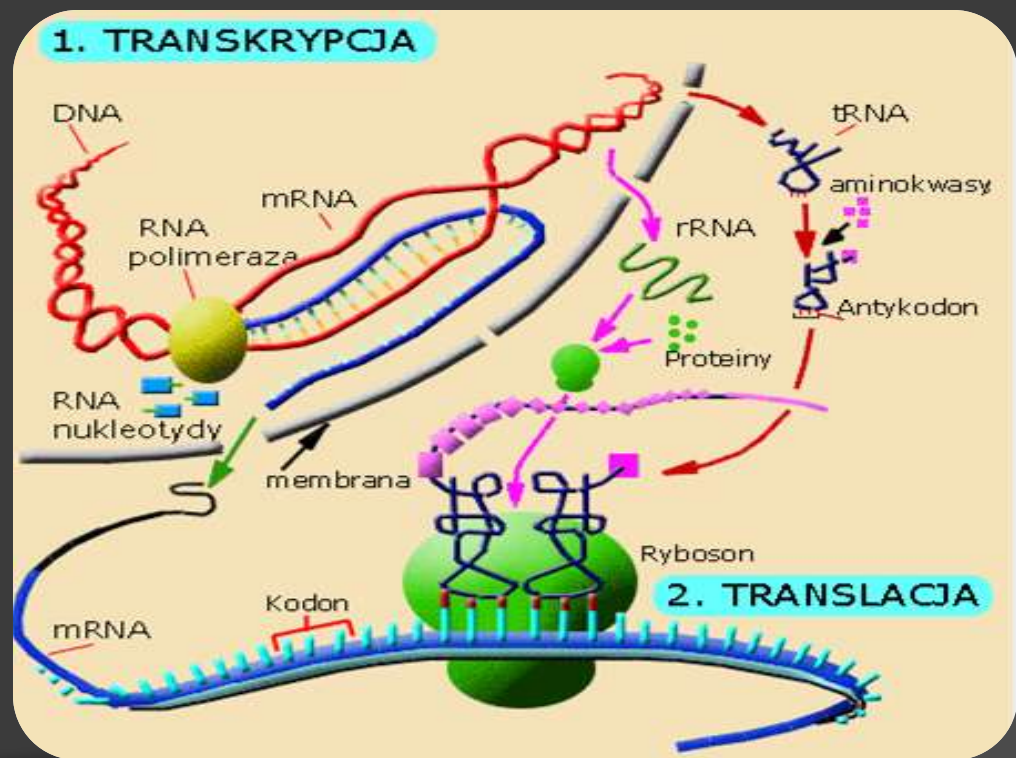
STRUKTURA GENÓW U EUCARYOTA

Gen- sekwencja DNA kodująca pojedynczy polipeptyd



EKSPRESJA GENÓW

- transkrypcja fragmentu DNA na mRNA
- translacja informacji z mRNA na polipeptyd z udziałem rybosomów oraz tRNA

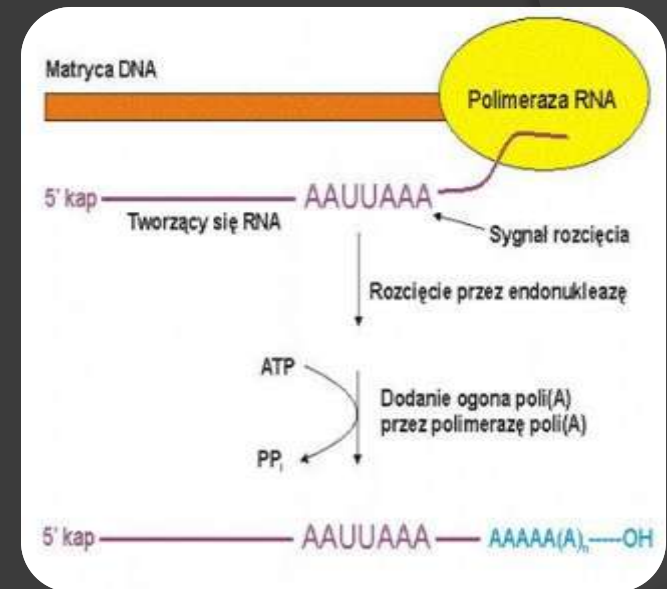


TRANSKRYPCJA U EUCARYOTA

- umiejscowiona w jądrze komórkowym
- udział trzech polimeraz RNA i białek regulatorowych
- jednostka transkrypcyjna genu - pierwotny transkrypt (pre-mRNA)
- „dojrzewanie” mRNA

MODYFIKACJE POSTTRANSKRYPCYJNE

- ◉ dodanie czapeczki
- ◉ poliadenylacja
- ◉ składanie RNA (splicing)



Po zakończeniu modyfikacji cząsteczka RNA jest gotowa do transportu do cytoplazmy

TRANSLACJA U EUCARYOTA

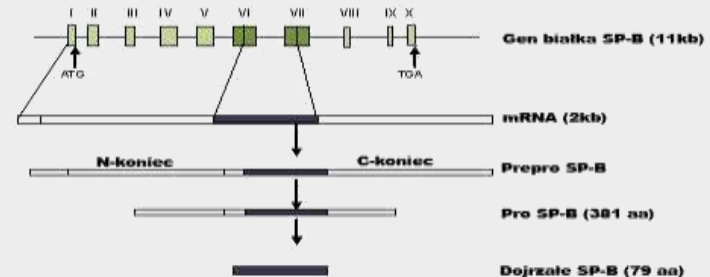
- umiejscowiona w cytoplazmie
- kodon START (ATG)
- kodony STOP (TAA, TAG, TGA)
- rybozomy



MODYFIKACJE POSTTRANSLACYJNE

Aparat Golgiego (obróbka i sortowanie białek)

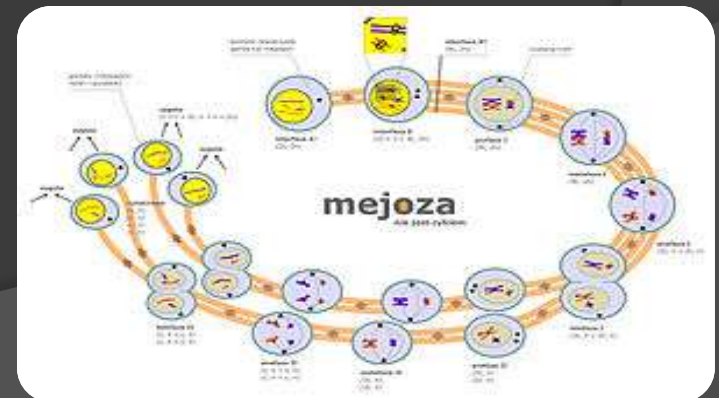
- hydroksylacja
- fosforylacja aminokwasów
- glikozylacja



MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

⦿ MEJOZA

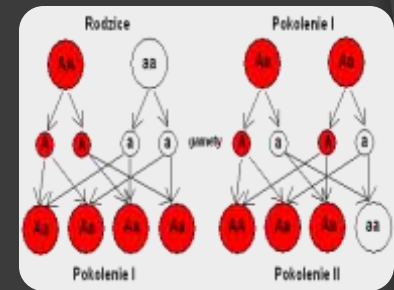
- z komórki diploidalnej w wyniku podziałów mejotycznych powstają haploidalne gamety
- decyduje o unikalności kombinacji chromosomów u potomstwa
- pierwszy podział – replikacja, rekombinacja i rozdział
- drugi podział-rozdział i segregacja



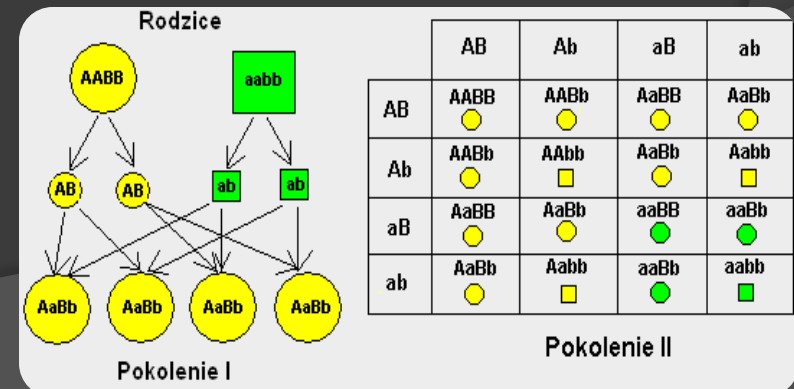
MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

PRAWA MENDLA

1. SEGREGACJA – dwa allele każdego genu segregują do dwóch różnych komórek rozrodczych



2. NIEZALEŻNOŚĆ – geny związane z różnymi cechami segregują niezależnie



MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

Dziedziczenie mendlowskie (klasyczne)

- Dziedziczenia autosomalne recesywne
 - obie płci
 - rodzice to zwykle bezobjawowi nosiciele
 - wzrost ryzyka chorobą przy pokrewieństwie rodziców
 - pojedynczy allel recesywny-brak objawów fenotypowych
 - oboje rodzice nosiciele-ryzyko choroby u wszystkich dzieci 25%, prawdopodobieństwo nosicielstwa 50%, brak dziedziczenia zmienionego genu 25%
 - jeden rodzic jest nosicielem - ryzyko nosicielstwa u dziecka 50%



MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

Dziedziczenie mendlowskie (klasyczne)

- Dziedziczenia autosomalne dominujące
 - obie płci
 - mutacja dziedziczona od jednego z rodziców lub powstaje *de novo*
 - pojedyncza kopia dominującego allela ma wpływ na fenotyp
 - każde dziecko chorego rodzica - 50% ryzyko wystąpienia choroby

MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

Dziedziczenie mendlowskie (klasyczne)

- Dziedziczenia sprzężone z chromosomem X recesywne
 - prawie zawsze chorują mężczyźni
 - syn-50% ryzyka wystąpienia choroby a córka 50% prawdopodobieństwa nosicielstwa
 - heterozygotyczne córki-łagodne objawy choroby (nielosowa inaktywacja chromosomu X)

MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

Dziedziczenie mendlowskie (klasyczne)

- Dziedziczenia sprzężone z chromosomem X dominujące
 - częściej ujawnia się u córek, lecz ma lżejszy przebieg niż u synów
 - niektóre mutacje mogą być letalne
 - synowie chorych ojców-zdrowi (X od matki)
 - córki chorego ojca-chore (X od ojca)
 - dziecko chorej matki 50% ryzyka wystąpienia choroby

MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

Antycypacja genetyczna

- pojawienie się cięższego obrazu klinicznego choroby i/lub wcześniejszego jej występowania w kolejnych pokoleniach
- choroby związane z wielokrotnymi powtórzeniami trójek nukleotydów np. CAG (glutamina), CTG (leucyna), CGG (arginina)
- ekspansja powtórzeń to skutek „poślizgu” w procesie replikacji, błędów naprawy DNA oraz rekombinacji

MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

Dziedziczenie niemendlowskie

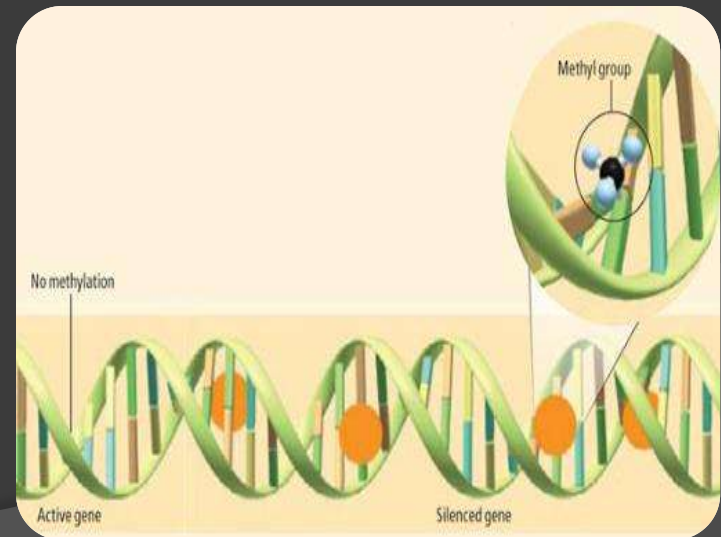
- związane z wpływem cytoplazmy pochodzenia matczynego
- udział genów mitochondrialnych i białek cytoplazmatycznych oddziałujących na geny jądrowe



MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

Dziedziczenie niemendlowskie

- Metylacja (mechanizm regulacji ekspresji genów, sygnał wyłączenia genu)
 - przeprowadzana przez metylazy
 - proces dynamiczny
 - cały genom
 - ustalanie wzoru metylacji



MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

Dziedziczenie niemendlowskie

○ ANEUPLOIDIA

➤ różna od prawidłowej liczba chromosomów

➤ powstaje na skutek nondysjunkcji

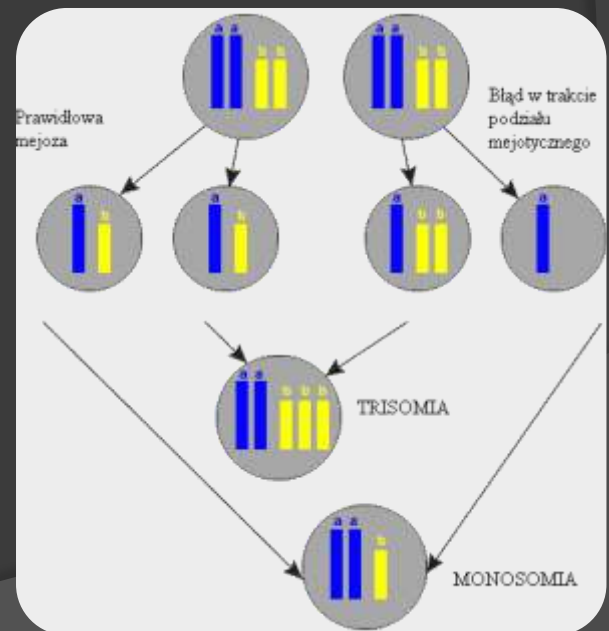
➤ najczęstsze zmiany:

○ trisomia ($2n+1$)

○ monosomia ($2n-1$)

○ nullisomia ($2n-2$)

○ disomia ($n+1$)



MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

Dziedziczenie niemendlowskie

- ◎ **Trisomia**
 - najczęstsza trisomia 21 chromosomu (zespół Downa)
 - ryzyko rośnie wraz z wiekiem matki
 - prawdopodobna przyczyna – przerwa pomiędzy kolejnymi podziałami mejotycznymi

MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

Dziedziczenie niemendlowskie

- Disomia uniparentalna
 - jeden rodzic przekazuje dziecku obie kopie genu a drugi żadnej
 - nierówna rekombiancja pomiędzy chromosomami
 - translokacja
 - nondysjunkcja w czasie pierwszego podziału mejozy
 - izodisomia – wywołana duplikacją jednego z chromosomów
 - heterodisomia – przekazanie jednej kopii każdego ze zreplikowanych chromosomów

MECHANIZMY I ZASADY DZIEDZICZENIA

Dziedziczenie niemendlowskie

- Dziedziczenie mitochondrialne
 - odziedziczenie od matki uszkodzonego mtDNA
 - w trakcie cytokinezy mitochondria losowo dzielone pomiędzy komórkami potomnymi
 - objawy ujawniają się zwykle w tkankach o wysokim zapotrzebowaniu na energię i zawierających dużo mitochondriów

DNA MITOCHONDRIALNE

- ⦿ znajduje się każdej komórce z wyjątkiem erytrocytów
- ⦿ dziedziczone jest jedynie od matki
- ⦿ brak intronów i praktycznie mRNA = brak części nie ulegających translacji
- ⦿ w mitochondriach ludzkich jeden obszar niekodujący tzw. pętla D (miejsce inicjacji transkrypcji obu nici i początek replikacji jednej z nich)

DNA MITOCHONDRIALNE

- ⦿ zapis informacji o syntezie 22 tRNA, 2 rRNA i 13 polipeptydów wchodzących w skład łańcucha oddechowego
- ⦿ większość genów znajduje się na jednej nici, na drugiej tylko jedno białko i 8 tRNA
- ⦿ ulega szybszym mutacjom niż genom jądrowy (bliskość wolnych rodników, brak histonów, brak pełnej gamy systemów naprawczych)
- ⦿ mutacje w mtDNA zwykle dają najsilniejsze objawy w komórkach mięśniowych lub nerwowych

DNA MITOCHONDRIALNE

- Odstępstwa od uniwersalnego kodu (na przykładzie ssaczego mtDNA)

Kodon	Kod uniwersalny	mtDNA ssacze
UGA	STOP	Trp
AGA/AGG	Arg	STOP
AUA	Ile	Met
CUN	Leu	Leu

- W mtDNA 22 tRNA odpowiada za odczyt 20 kodonów aminokwasowych, z wyjątkiem Ser i Leu dla każdego aminokwasu istnieje jedna cząsteczka tRNA

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ