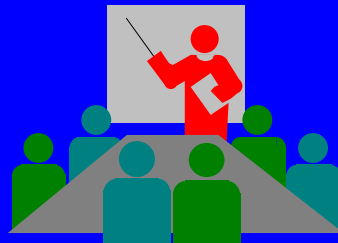


II. ročník, zimní semestr
1. týden **6.10. - 10.10.2008**

OPAKOVÁNÍ

Úvod do POPULAČNÍ GENETIKY



Informace o výuce (vývěska)

- nahrazování (zcela výjimečně)
- podmínky udělení zápočtu (docházka, prospěch z testů 16/24, 18/26, 14/20)
- zkouška (písemný test, ústní)
- termíny (předtermíny, řádné, opravné - IS)

technická asistentka výuky

paní Milena Novotná

plná kompetence v oblasti výuky - dotazy, shromažďování písemných žádostí (např. o trvalý přesun praktik), ztráty a nálezy aj.

OPAKOVÁNÍ

VYBRANÉ PŘÍKLADY letního semestru

- 1. Nondisjunkce u Downova, Turnerova a Klinefelterova syndromu*
- 2. Hodnocení karyotypu s aberací*
- 3. Vazba*

Úvod do POPULAČNÍ GENETIKY

- 4. Odhady genových frekvencí*

1. Nondisjunkce u Downova, Turnerova a Klinefelterova syndromu

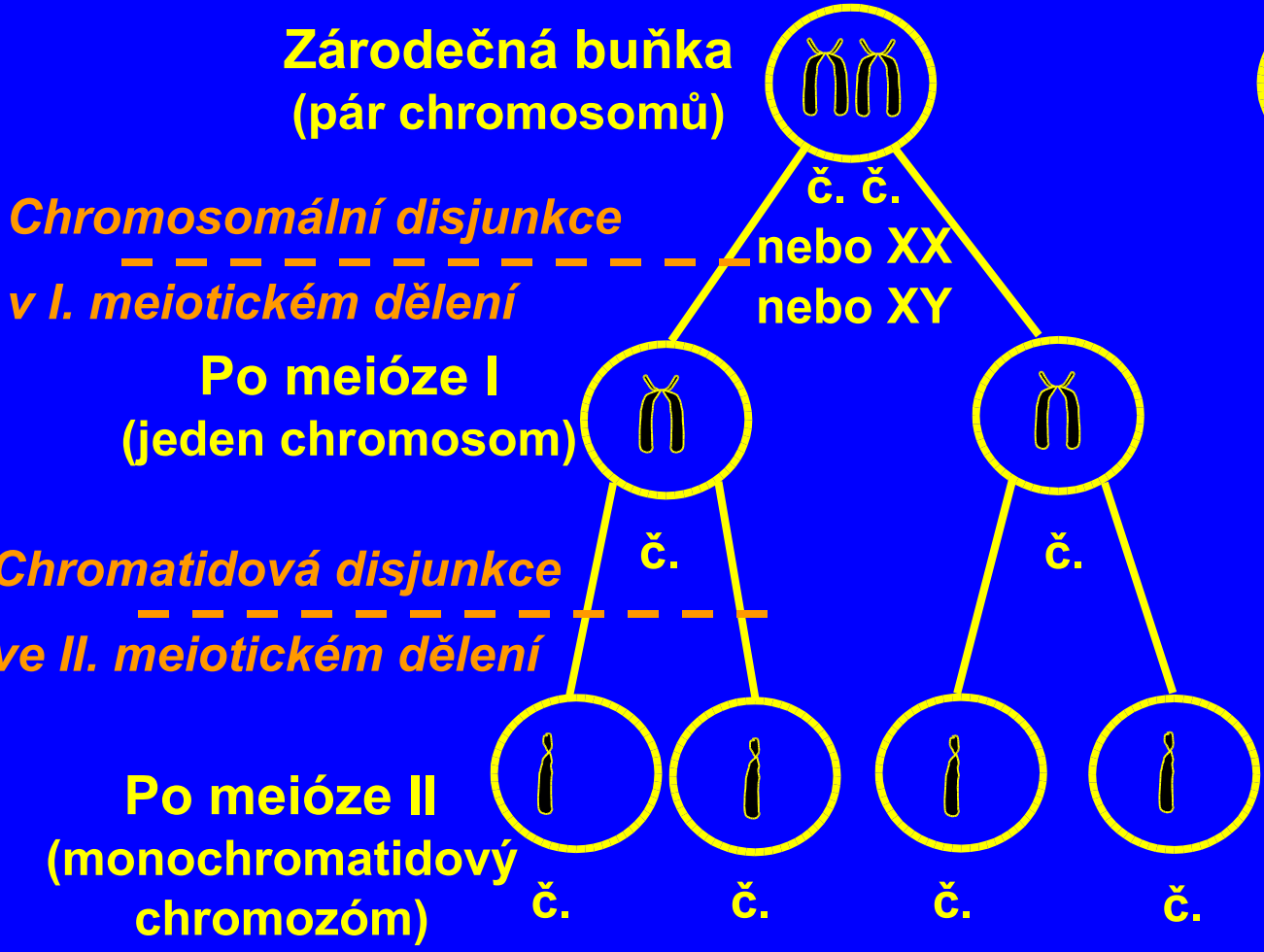
**Úkol 17e, a, b/str. 45 Kot (toto pořadí
dodržte)**

**Zbylé c) a d) - sy tří X a supermale
-k dokončení doma jako samostudium!**

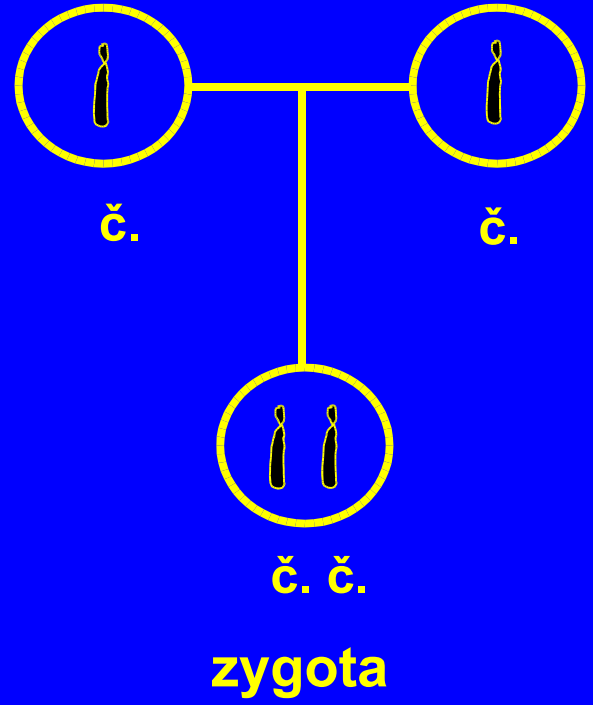
***Pozn.:* Text požaduje, stejně jako je tomu
v předrigorózním testu, všechny možnosti
vzniku jednotlivých syndromů.**

Disjunkce chromosomů v meióze

- obecné schéma

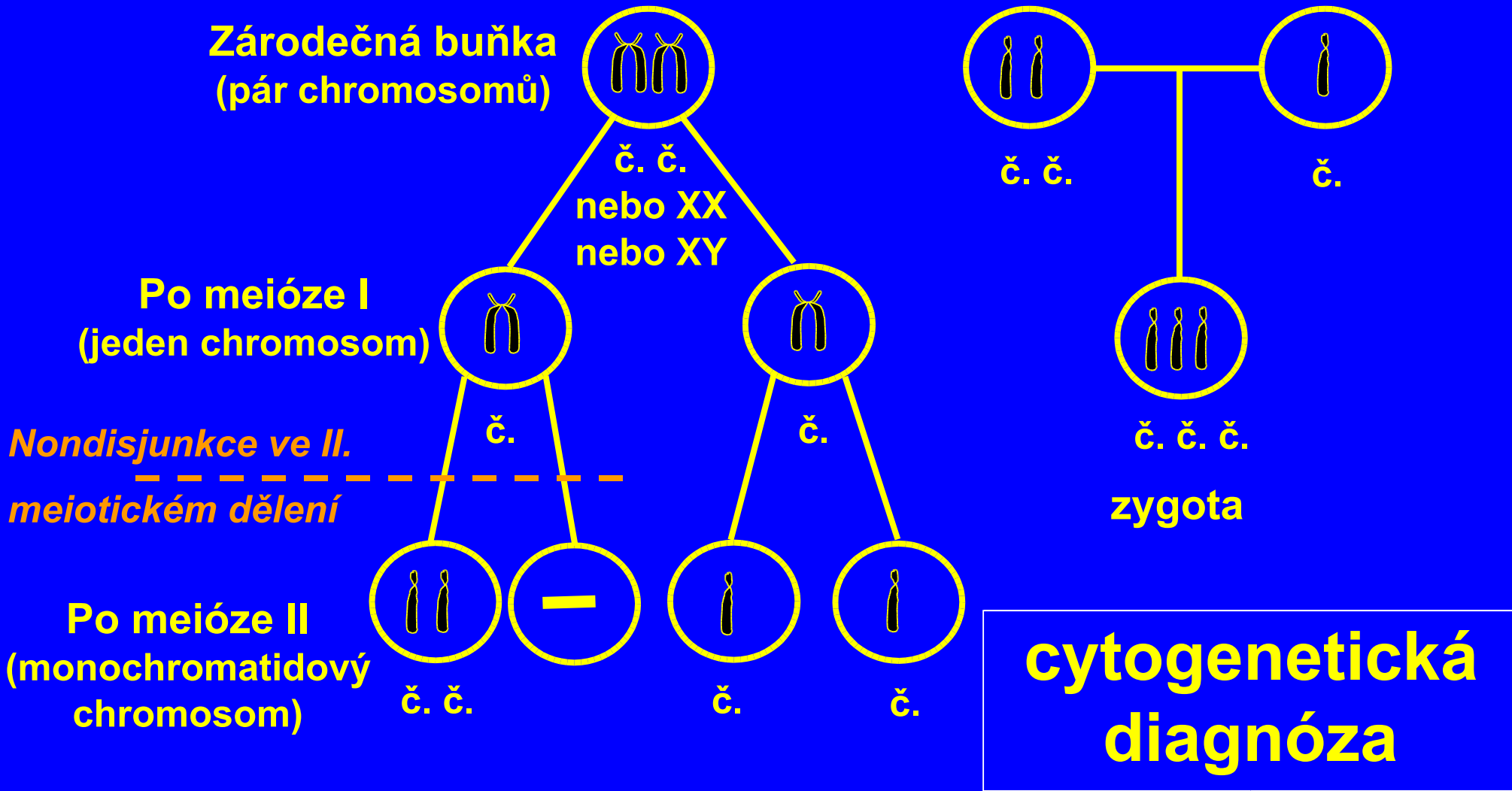


normální gameta normální gameta
gameta druhého rodiče

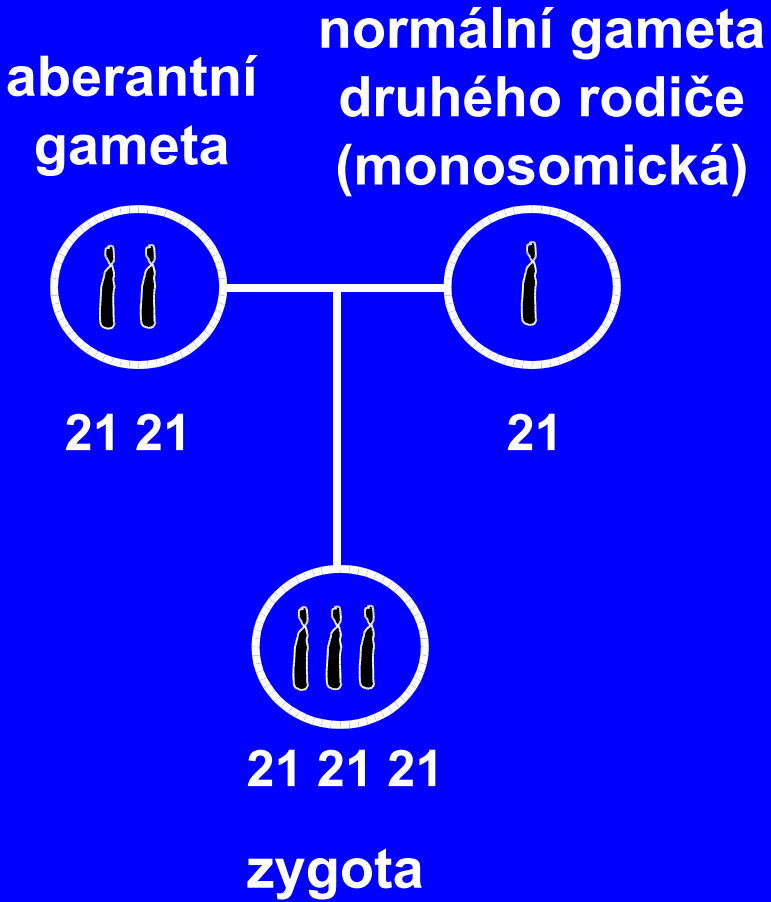
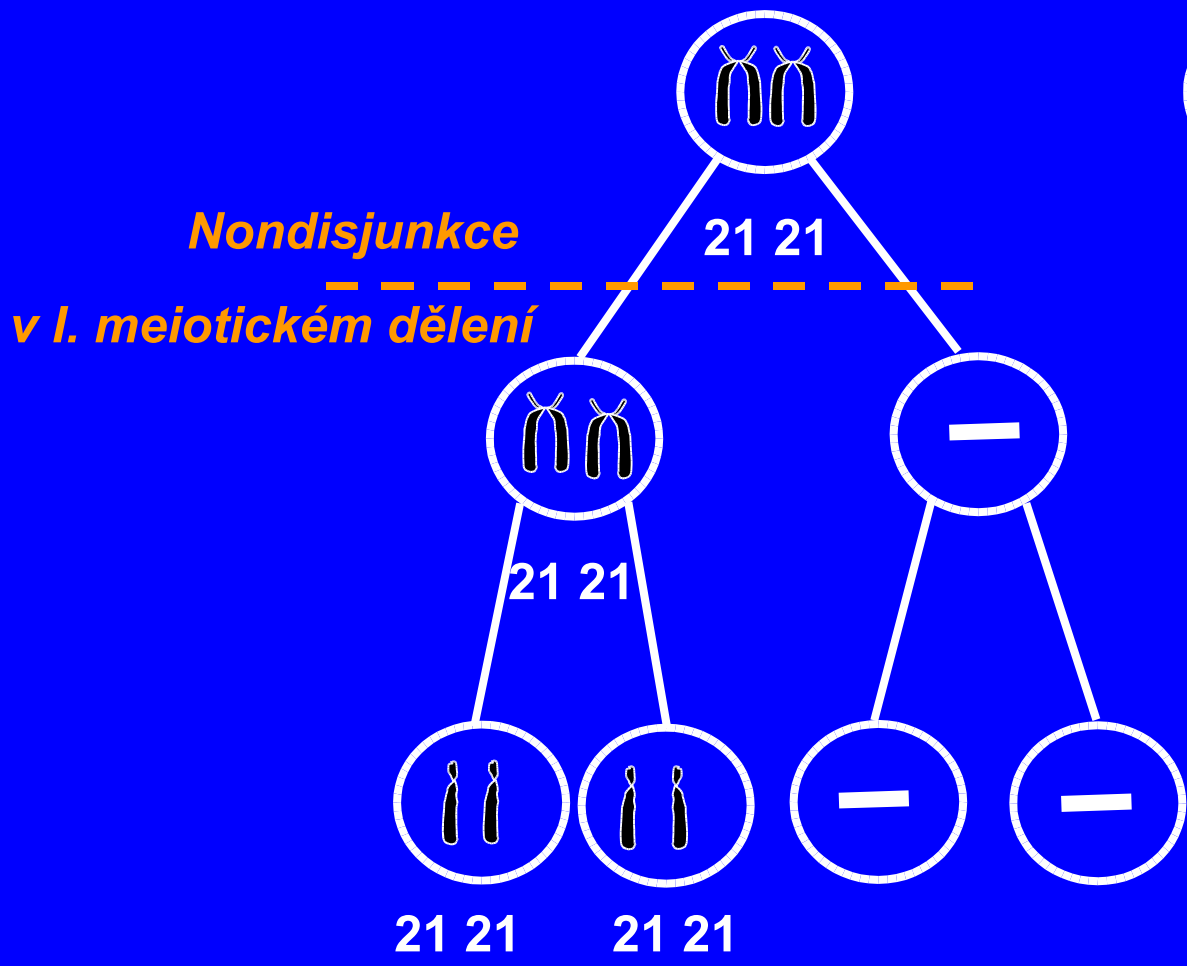


Normální karyotyp

Obecné schéma nondisjunkce (postup, příklad)



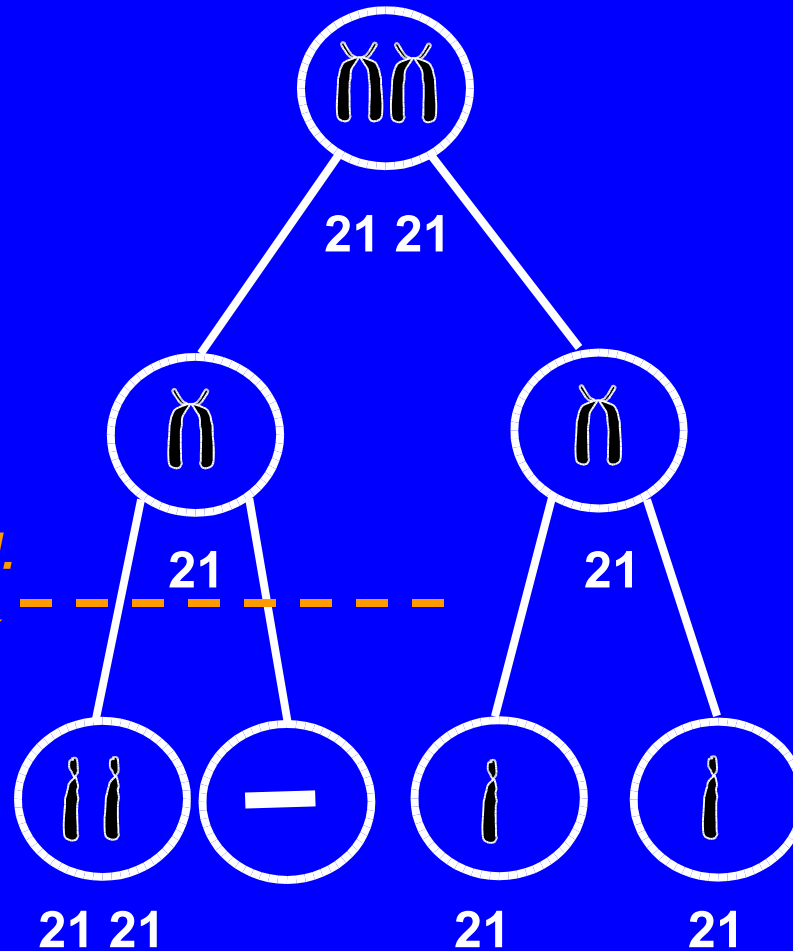
17e) Schéma vzniku Downova syndromu (prostá trisomie) za předpokladu, že k nondisjunkci došlo v meióze I u jednoho z rodičů



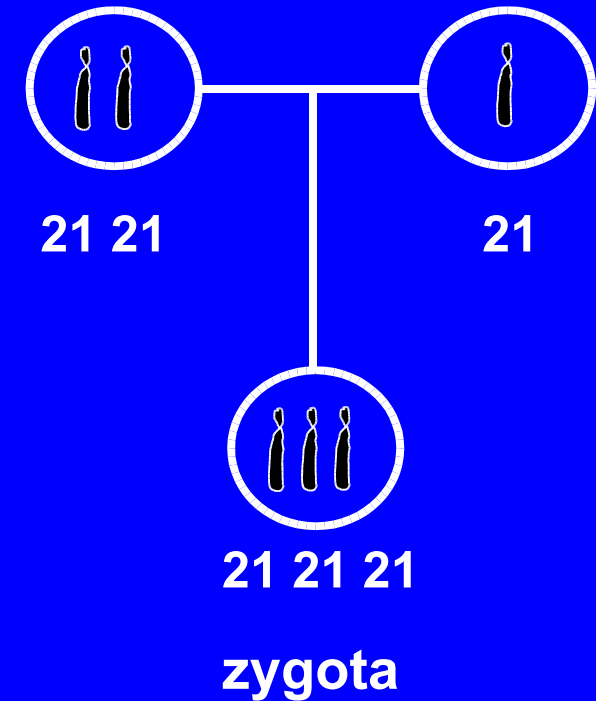
47,XX,+21
47,XY,+21

**17e) Schéma vzniku Downova syndromu
(prostá trisomie) za předpokladu,
že k nondisjunkci došlo
v meióze II
u jednoho
z rodičů**

*Nondisjunkce ve II.
meiotickém dělení*

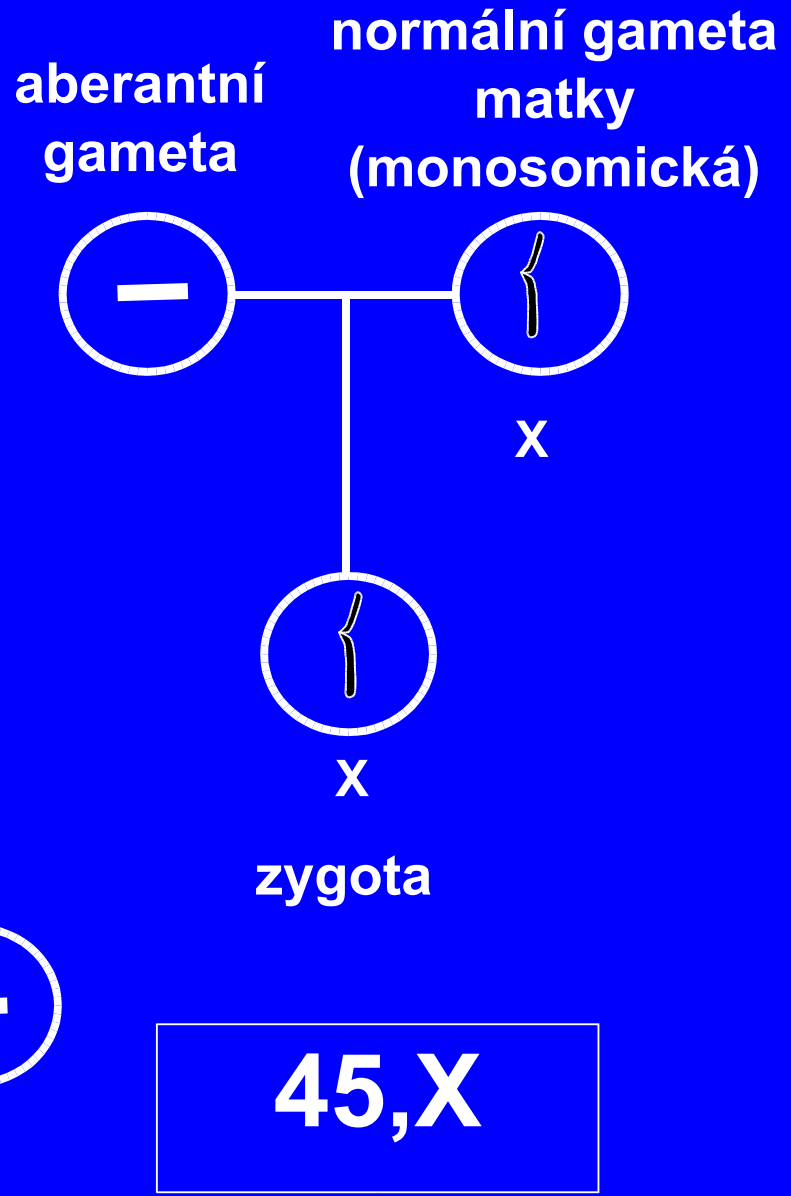
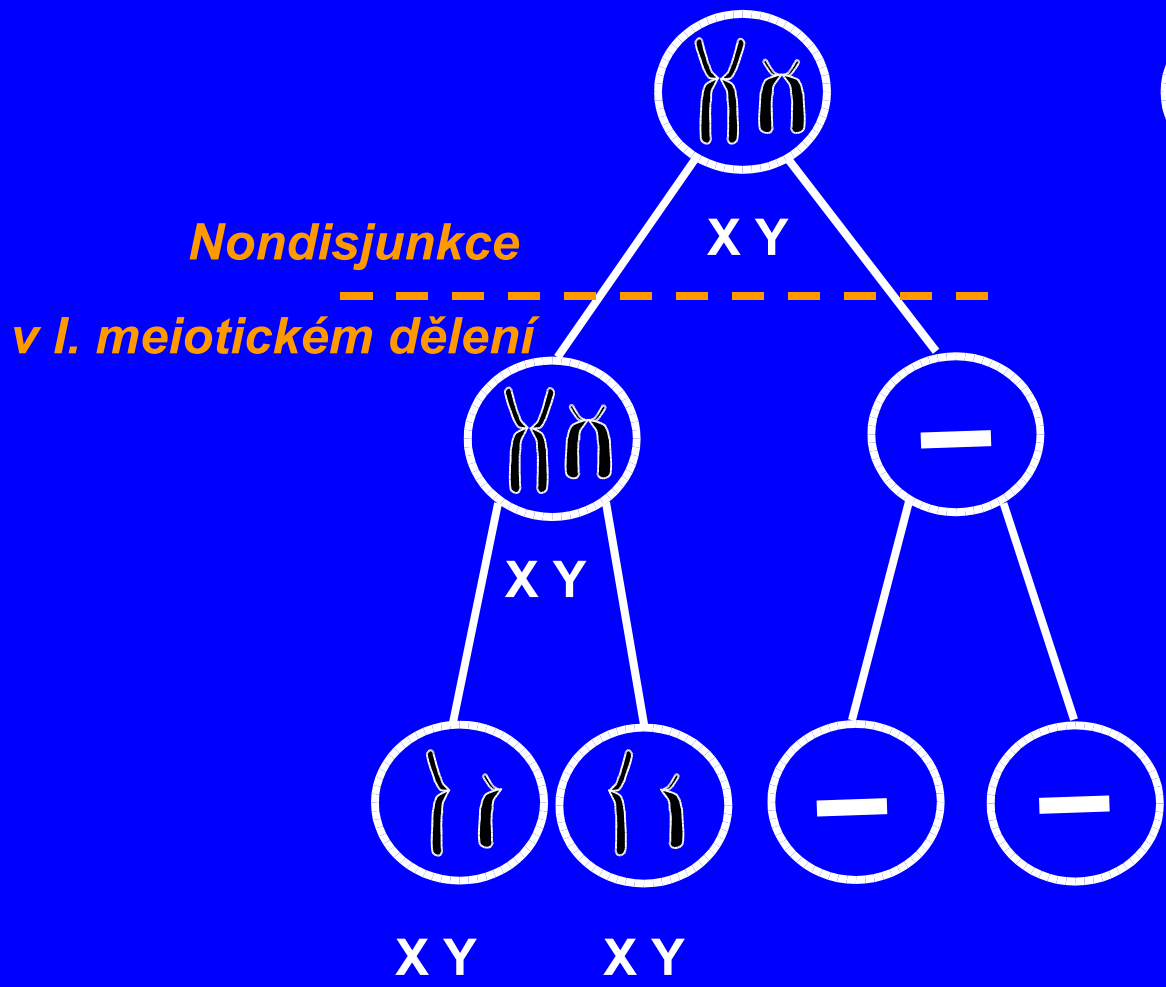


aberrantní gameta
normální gameta druhého rodiče (monosomická)

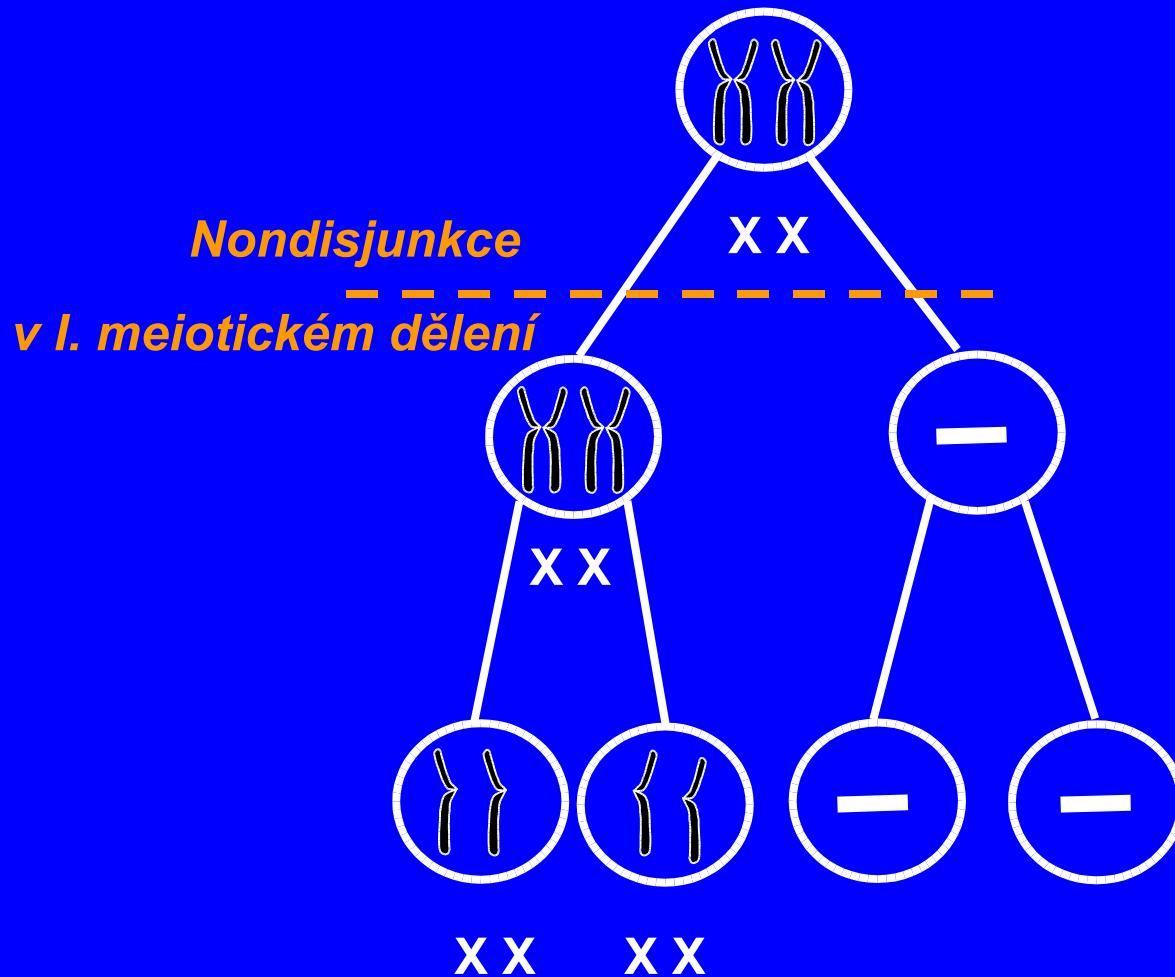


**47,XX,+21
47,XY,+21**

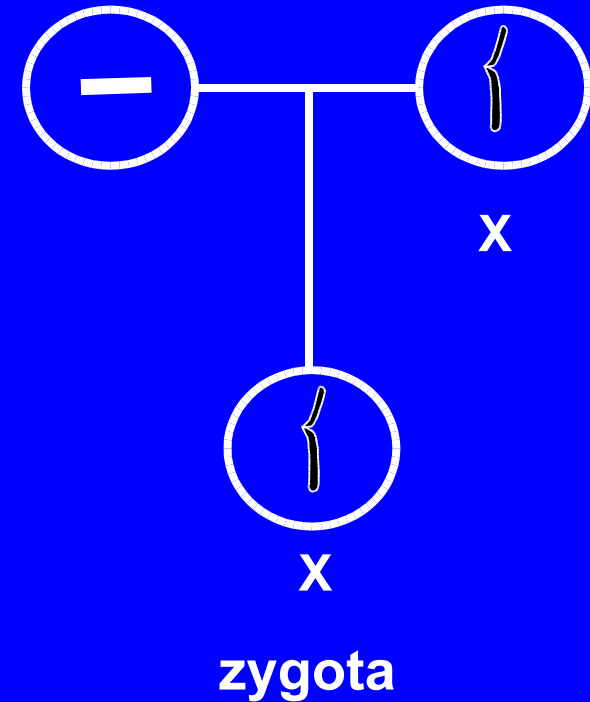
17a) Schéma vzniku Turnerova syndromu za předpokladu, že k nondisjunkci došlo v meioze I u otce



17a) Schéma vzniku Turnerova syndromu za předpokladu, že k nondisjunkci došlo v meioze I u matky

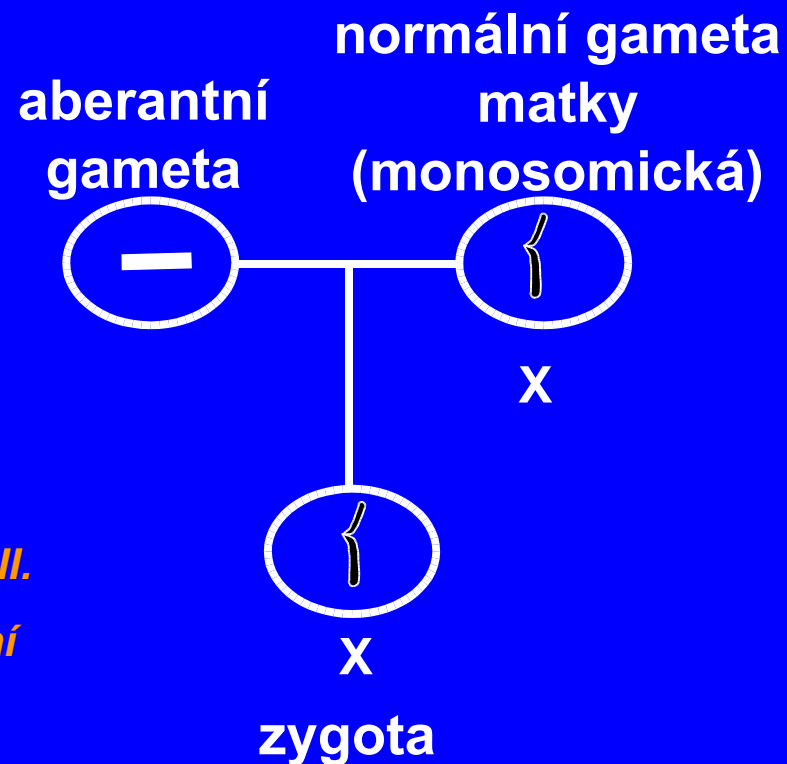
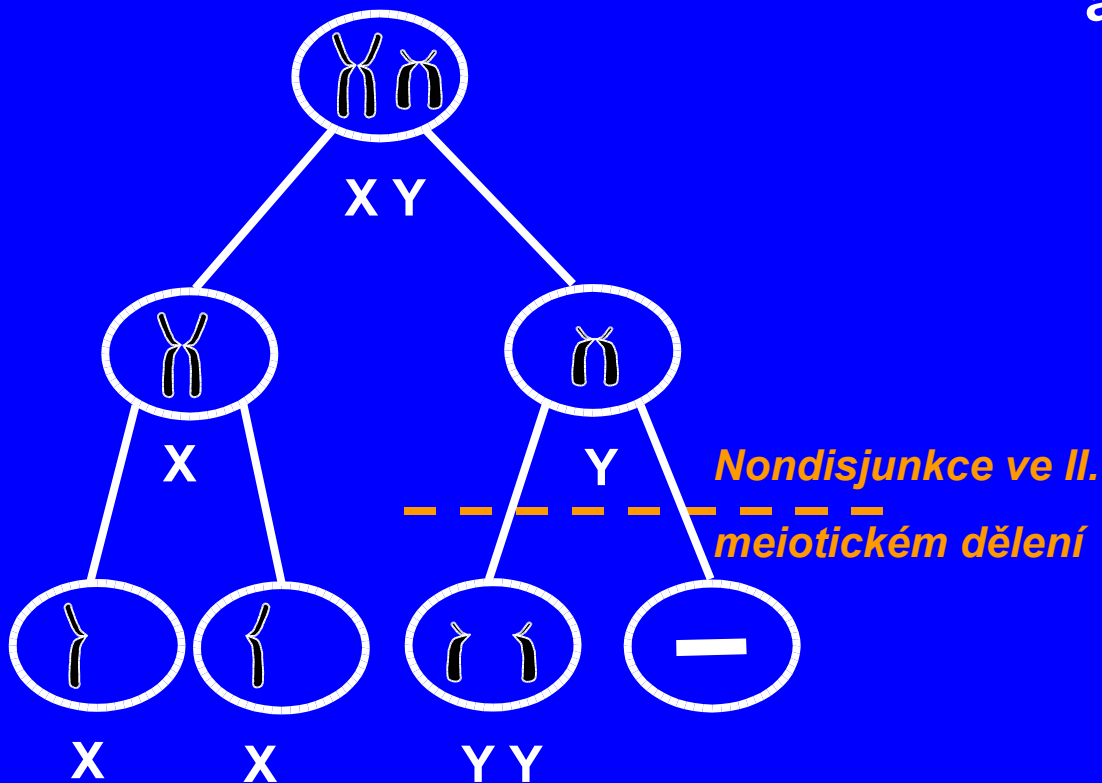


aberrantní gameta normální gameta
otce
(monosomická)



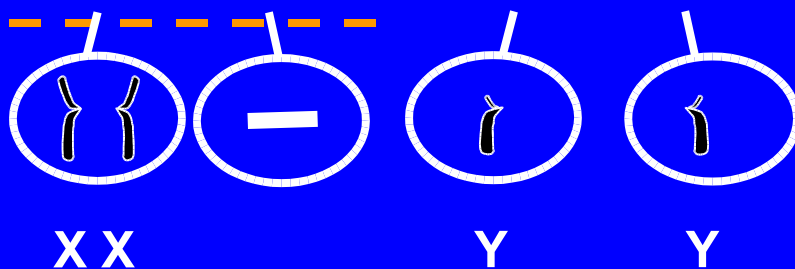
45,X

17a) Schéma vzniku Turnerova syndromu za předpokladu, že k nondisjunkci došlo v meioze II u otce



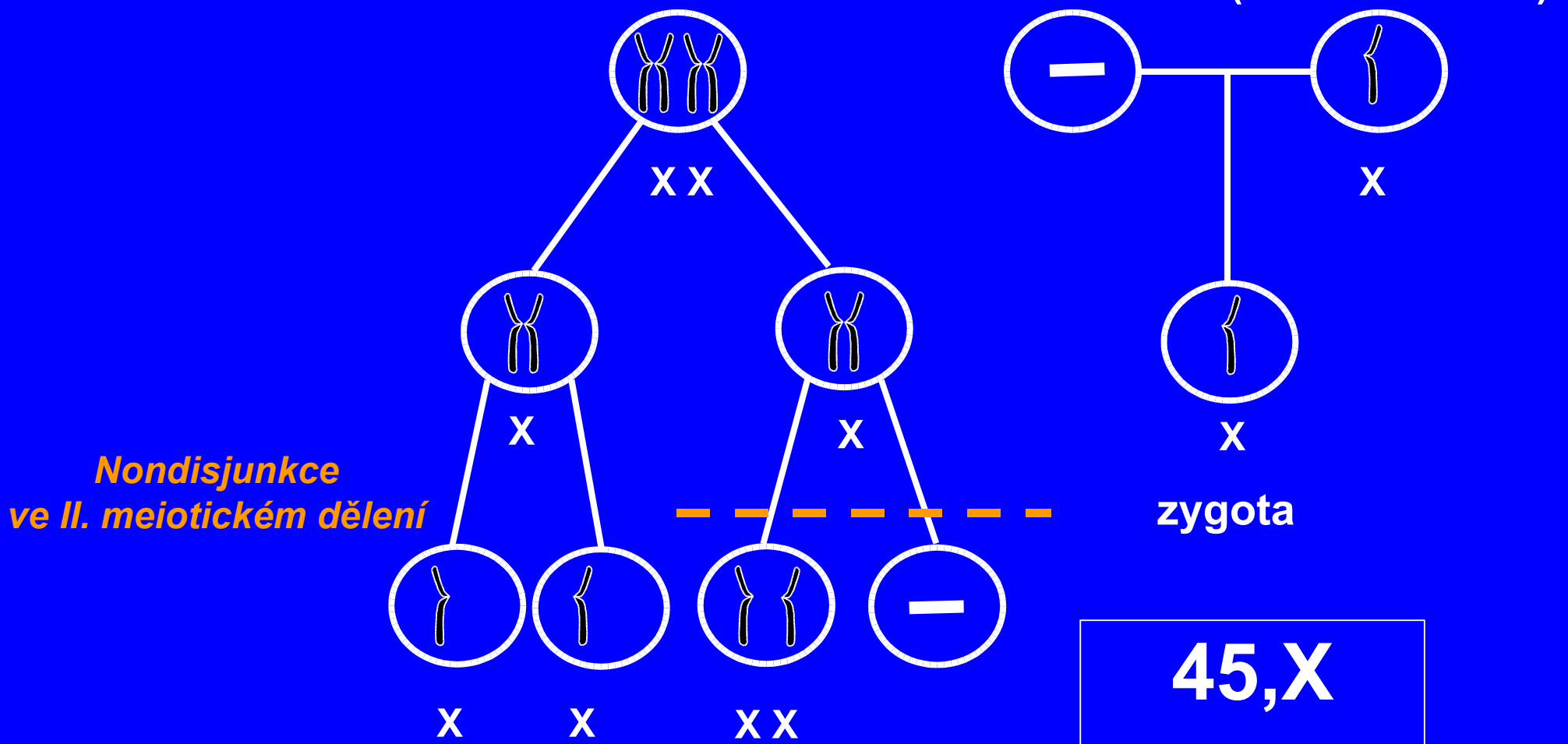
45,X

!! nebo:

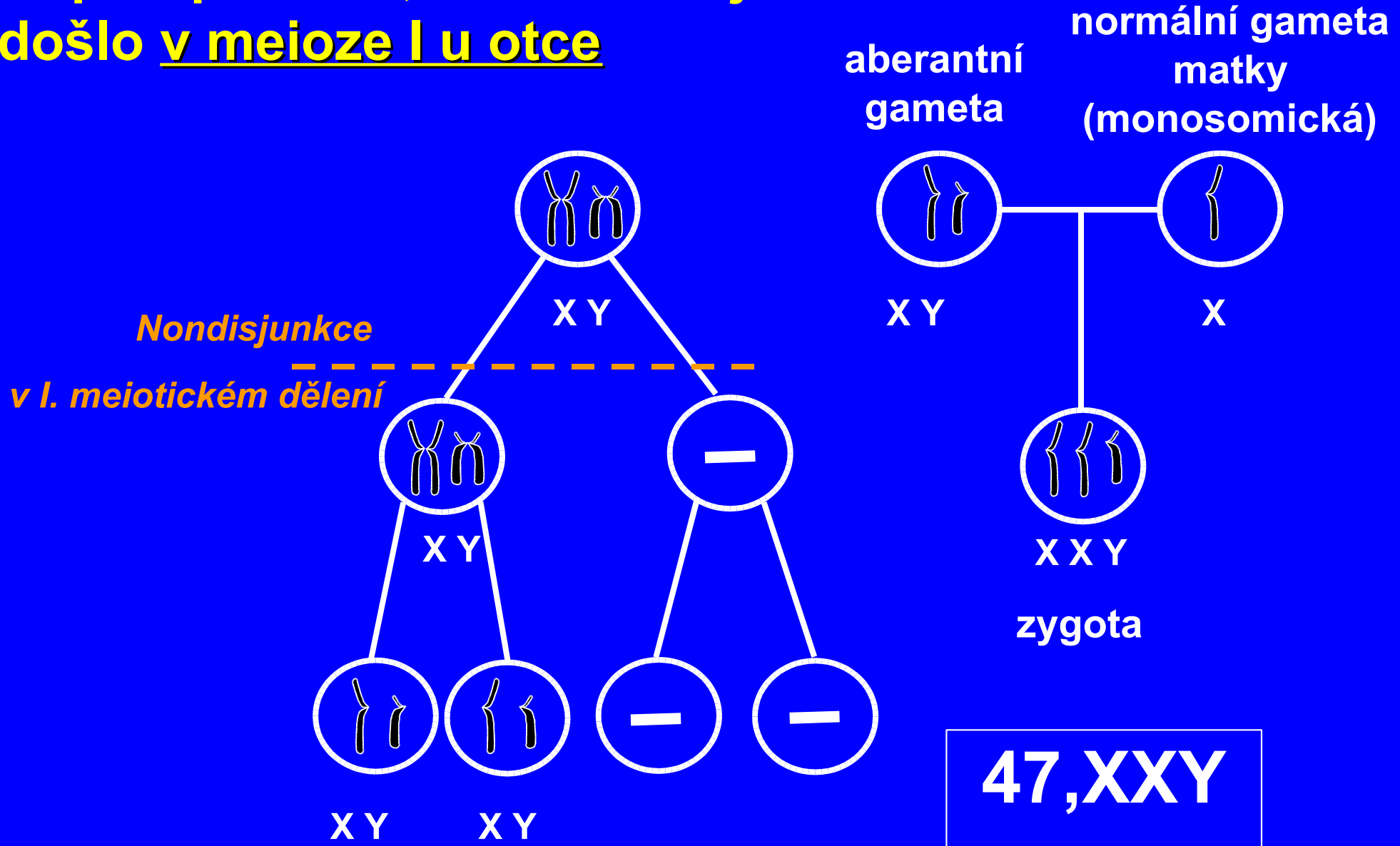


17a) Schéma vzniku Turnerova syndromu za předpokladu, že k nondisjunkci došlo v meioze II u matky

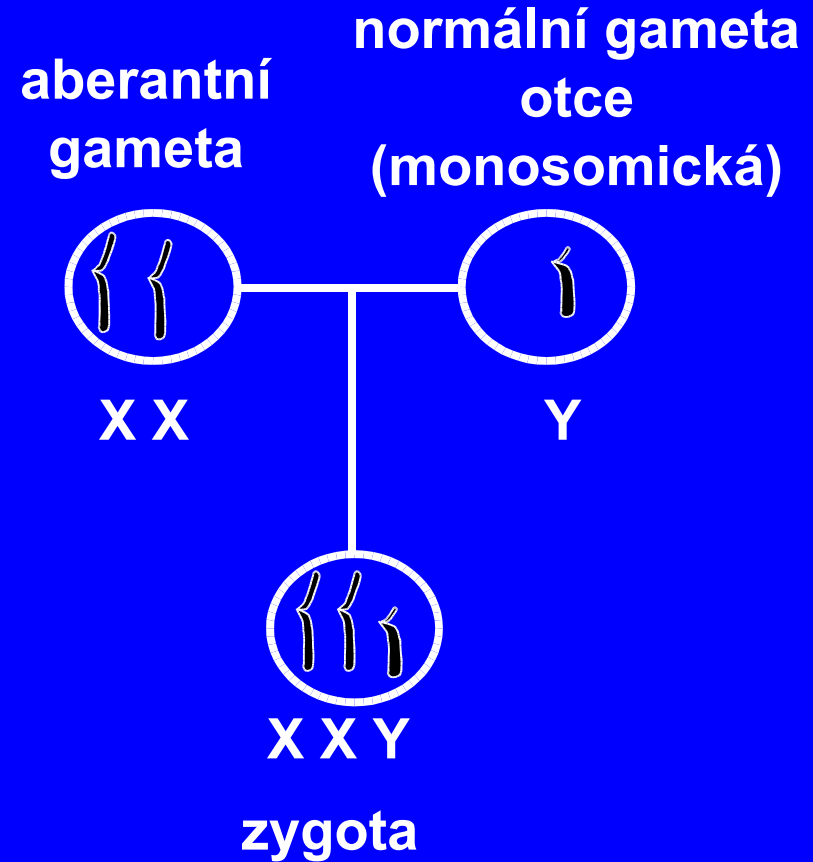
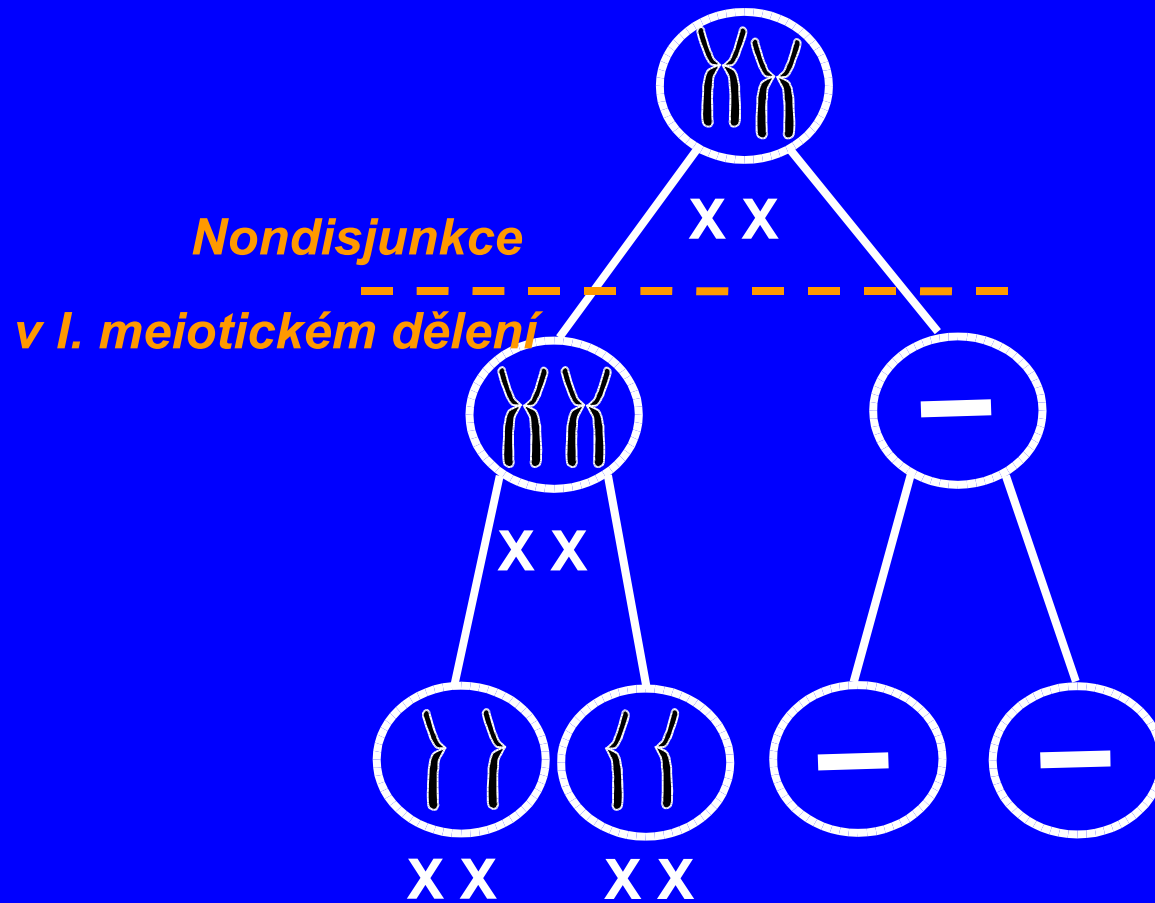
v meioze II u matky



17b) Schéma vzniku Klinefelterova syndromu za předpokladu, že k nondisjunkci došlo v meioze I u otce

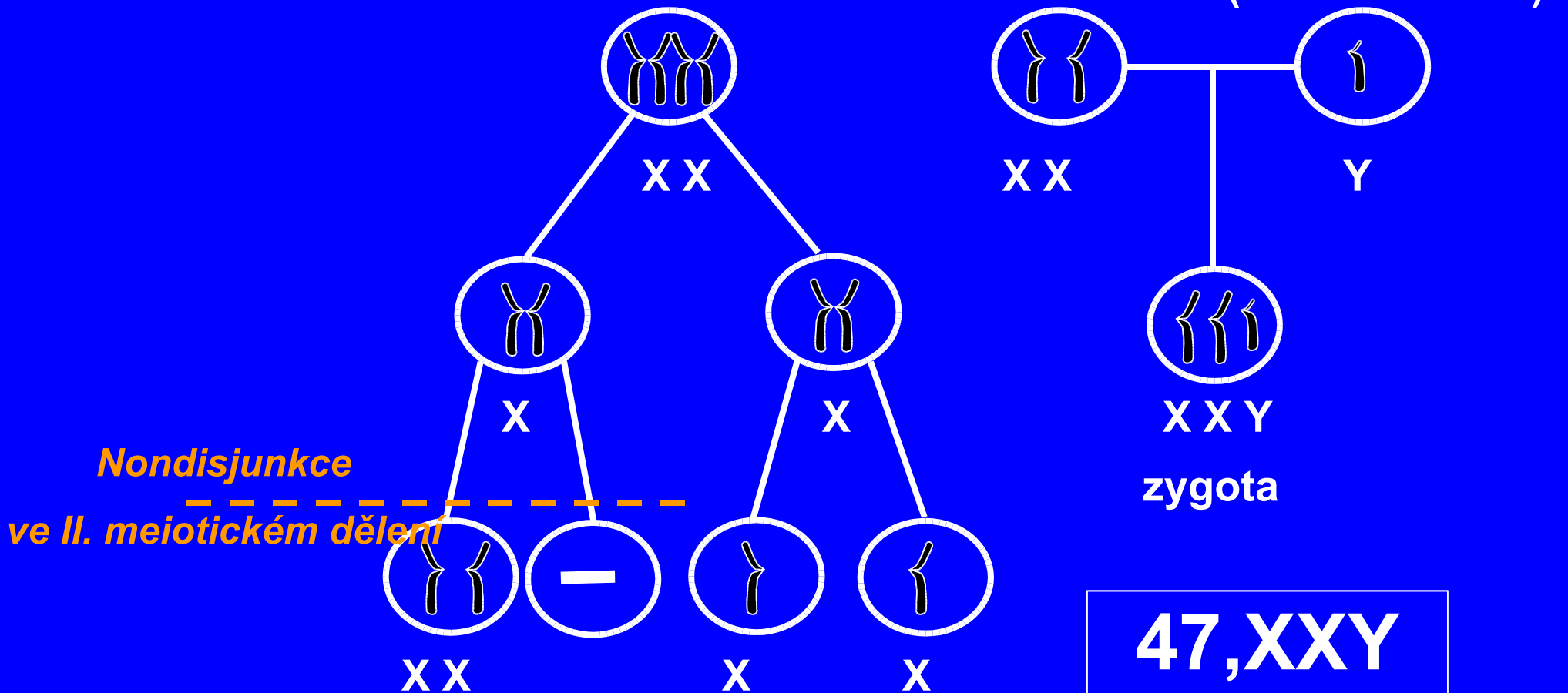


17b) Schéma vzniku Klinefelterova syndromu za předpokladu, že k nondisjunkci došlo v meioze I u matky



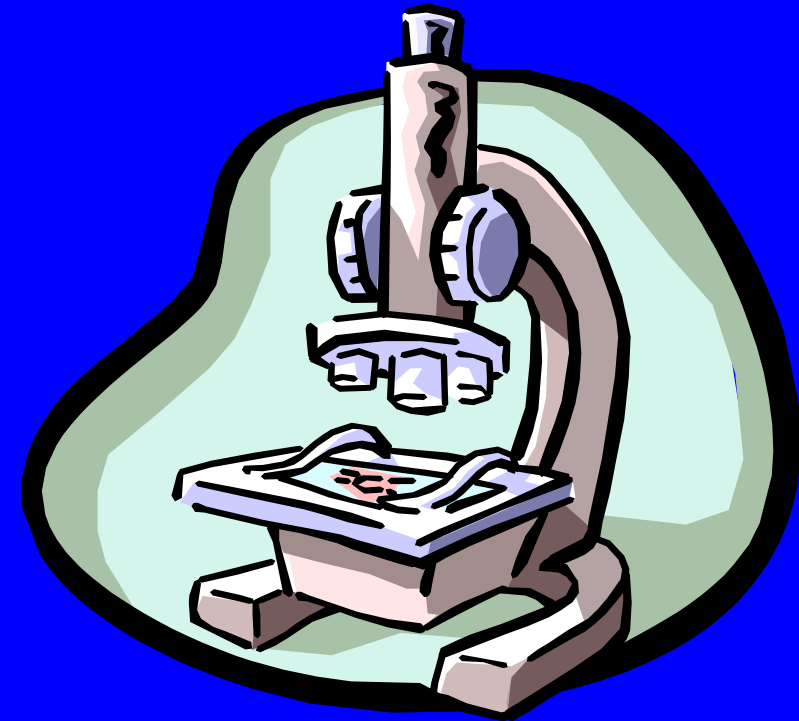
47,XXY

17b) Schéma vzniku Klinefelterova syndromu za předpokladu, že k nondisjunkci došlo v meioze II u matky



2. Hodnocení karyotypu s aberací

- a) úkol 7/str. 41 *Kot*
- b) úkol 11/str. 42 *Kot*
- c) segregace chromosomů do gamet
- d) celkové shrnutí m. Down



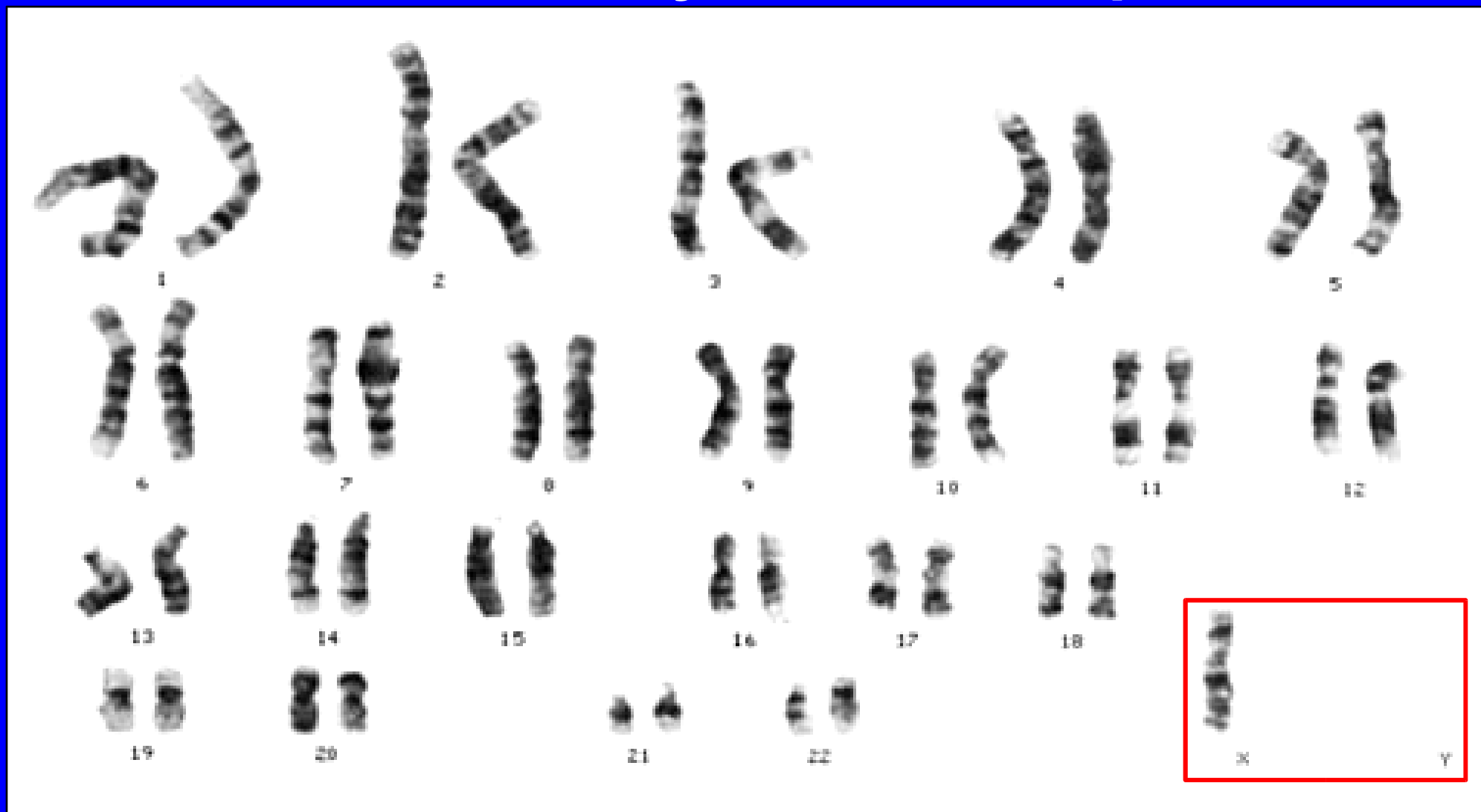
Obecný postup hodnocení karyotypu:

- celkový počet chromosomů (46, 45, 47, jiný)
- heterochromosomální komplement (XX, XY, jiný)
- úplnost párů (disomie, monosomie)
- nadbytečné chromosomy (trisomie, markery)
- strukturální odchylky

a) úkol 7/str. 41 Kot - karyotyp 08

Řešení: Turnerův syndrom

Zápis: 45,X



Rozdíl mezi cytogenetickou a klinickou diagnózou

Řešení: Turnerův syndrom

Zápis: 45,X

Klinická diagnóza

Cytogenetická diagnóza

Nikoliv všichni jedinci mající příznaky (symptomy) určitého (zde např. Turnerova) syndromu musejí mít stejný cytogenetický nález (zápis, diagnózu).

Avšak všichni jedinci sdílející stejnou cytogenetickou diagnózu obvykle mají stejný komplexní fenotyp (syndrom, chorobu).

b) úkol 11/str. 42 *Kot* - karyotyp 2C



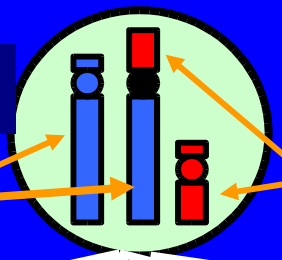
Řešení: nositel balancované translokace 14;21

zápis dle ISCN 1995: 45,XY,der(14;21)

zápis dle ISCN 2005: 45,XY,rob(14;21)

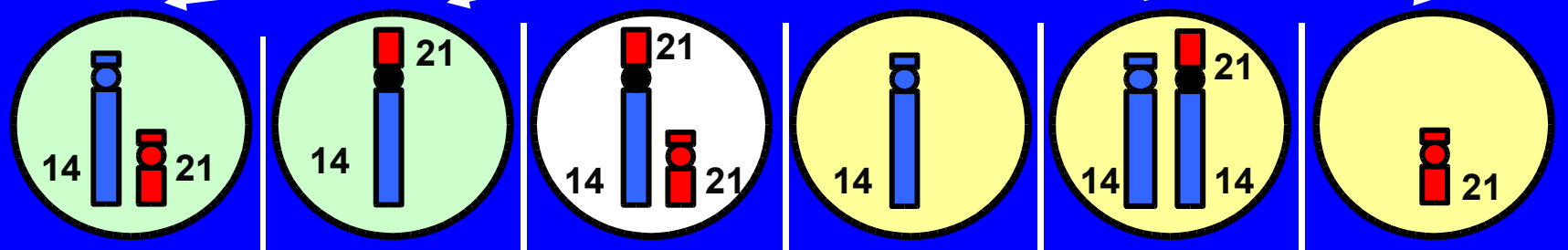
c) segregace chromosomů do gamet u předchozího jedince

45,XY,rob(14;21)

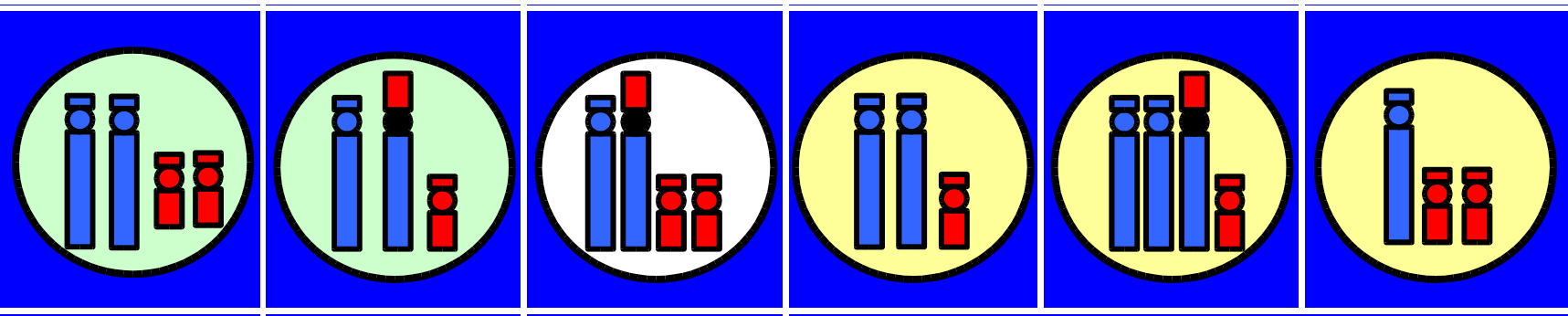
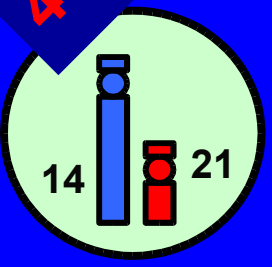


14

21



46,XX



NORMA

M.DOWN

LETÁLNÍ

**BALANCOVANÁ
TRANSLOKACE**

33,3%

d) úkol 18, str. 45 Kot - shrnutí m. Down

(předpokládané chromosomální nálezy u rodičů a rizika opakování v závislosti na nálezů u postiženého)

MORBUS DOWN			
PROBAND	RODIČE		RIZIKO
$47, X^X/_{Y}, +21$	$46, X^X/_{Y}$	$46, X^X/_{Y}$	> než populační závisí na věku matky
$46, X^X/_{Y}, der(21;21), +21$	$45, X^X/_{Y}, der(21;21)$	$46, X^X/_{Y}$	100% TEORETICKÉ 100% EMPIRICKÉ
$46, X^X/_{Y}, der(D;21), +21$ $46, X^X/_{Y}, +21, der(21;22)$	$45, X^X/_{Y}, der(D;21)$ $45, X^X/_{Y}, der(21;22)$	$46, X^X/_{Y}$	33,3% TEORETICKÉ EMPIRICKÉ: cca 5% - nositel otec cca 15% - nositelka matka
$46, X^X/_{Y}, der(D;21), +21$ $46, X^X/_{Y}, +21, der(21;G)$	$46, X^X/_{Y}$	$46, X^X/_{Y}$	NOVÁ MUTACE NONPATERNITA
$47, X^X/_{Y}, +21$	$47, X^X/_{Y}, +21/46, X^X/_{Y}$	$46, X^X/_{Y}$	MOZAIKA – závisí na zastoupení linií aberovaných a normálních buněk

3. Vazba

- a) úkol 4/str. 54 Kot - zpětné křížení ve fázi trans, tvorba gamet a zastoupení fenotypů
- b) úkol 19/str. 61 Kot – vazba v rodokmenu (sy nail-patella)

Demonstrace:

zpětné křížení ve fázi trans (odpovídá úkolu 4/str. 54 *Kot*), opakování tvorby gamet a zastoupení fenotypů

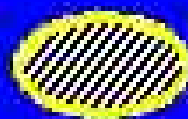
Geny/Lokusy: A Znaky: "tvar"  (oblý)  (hranatý)
 B "barva"  (tmavá)  (světlá)

Zpětné křížení (Bc) - fáze trans (repulsion)

dvojnásobný heterozygot (F1 hybrid) \times recesivní homozygot

Fenotyp

AB



ab



Genotyp

Ab/aB

ab/ab

Gamety


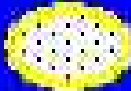


Ab, aB





AB, ab

ab

(původní kombinace)

(rekombinanty)





	Vzdálenost (p =)	Genotyp Fenotyp	AB/ab 	Ab/ab 	aB/ab 	ab/ab 
a)	0 cM	frekvence	0	0,5	0,5	0
b)	20 cM	frekvence	0,1	0,4	0,4	0,1
c)	50 cM	frekvence	0,25	0,25	0,25	0,25

Geny: A Znaky: "tvar"  (oblý)  (hranatý)
 B "barva"  (tmavá)  (světlá)

Zpětné křížení (Bc) - fáze trans (repulsion)

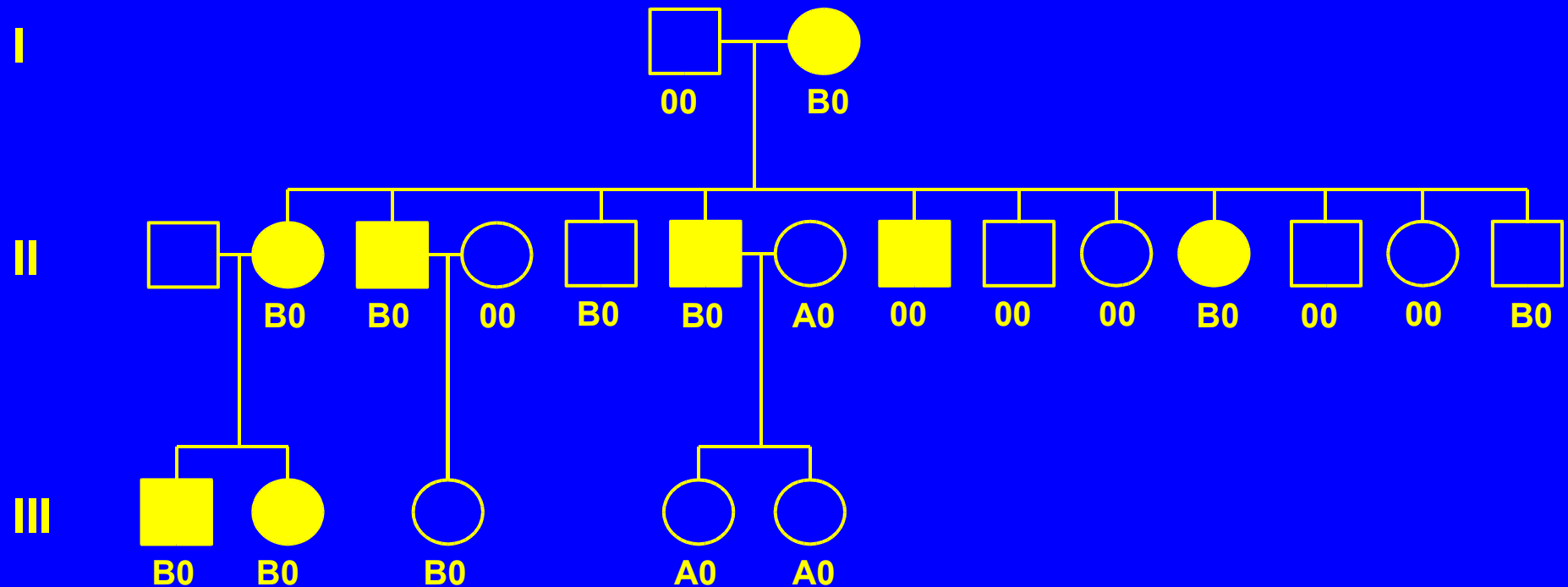
dvojnásobný heterozygot (F1 hybrid) x recesivní homozygot

Fenotyp AB  ab 
 Genotyp Ab/aB ab/ab
 Gamety Ab, aB AB, ab ab
 (původní kombinace) (rekombinarty)

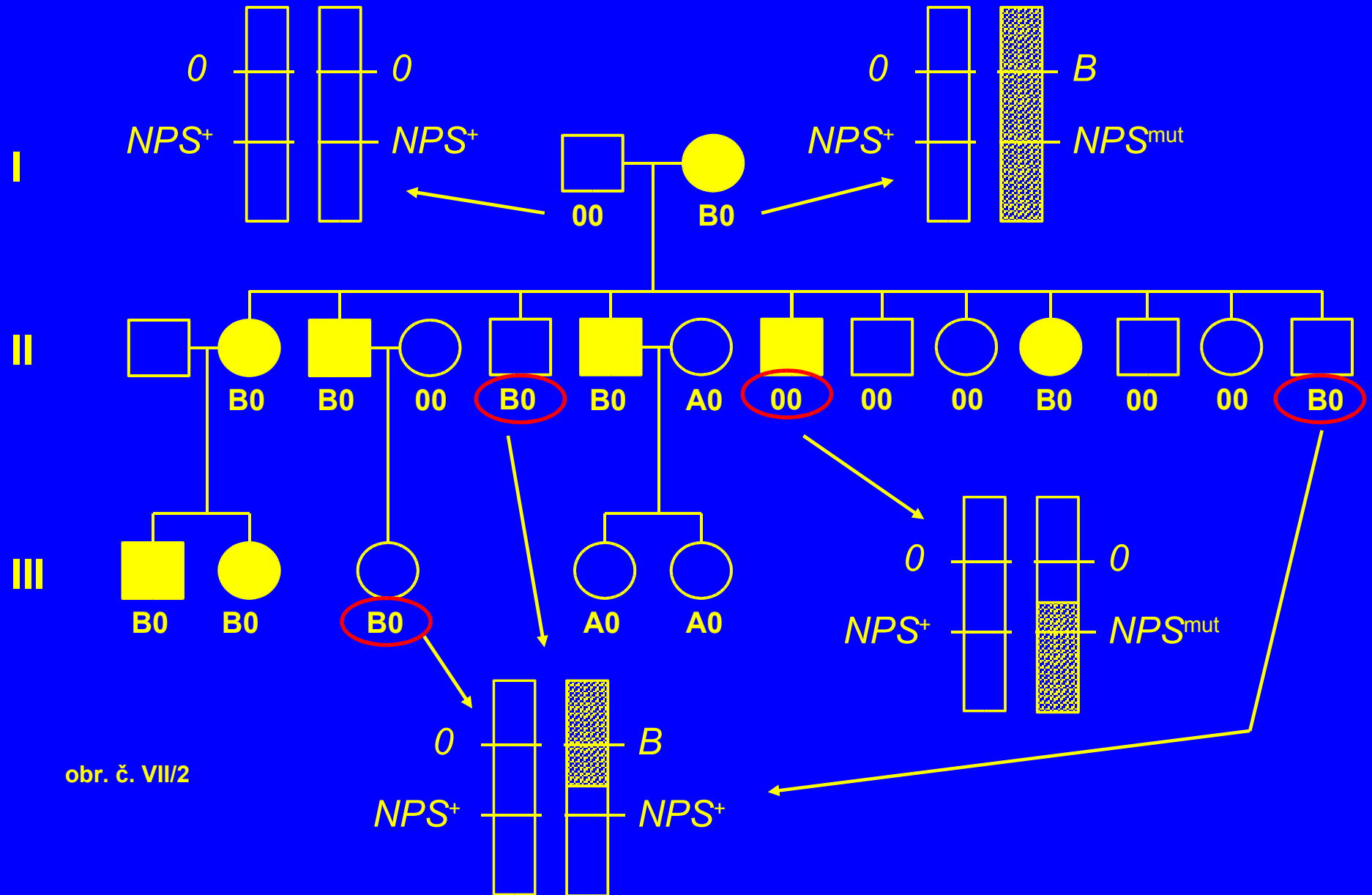
	Vzdálenost p =	Genotyp Fenotyp	AB/ab 	Ab/ab 	aB/ab 	ab/ab 
a)	0 cM	frekvence	0	0,5	0,5	0
b)	20 cM	frekvence	0,1	0,4	0,4	0,1
c)	50 cM	frekvence	0,25	0,25	0,25	0,25

b) úkol 19/str. 61 *Kot*

– vazba v rodokmenu (sy nail-patella)

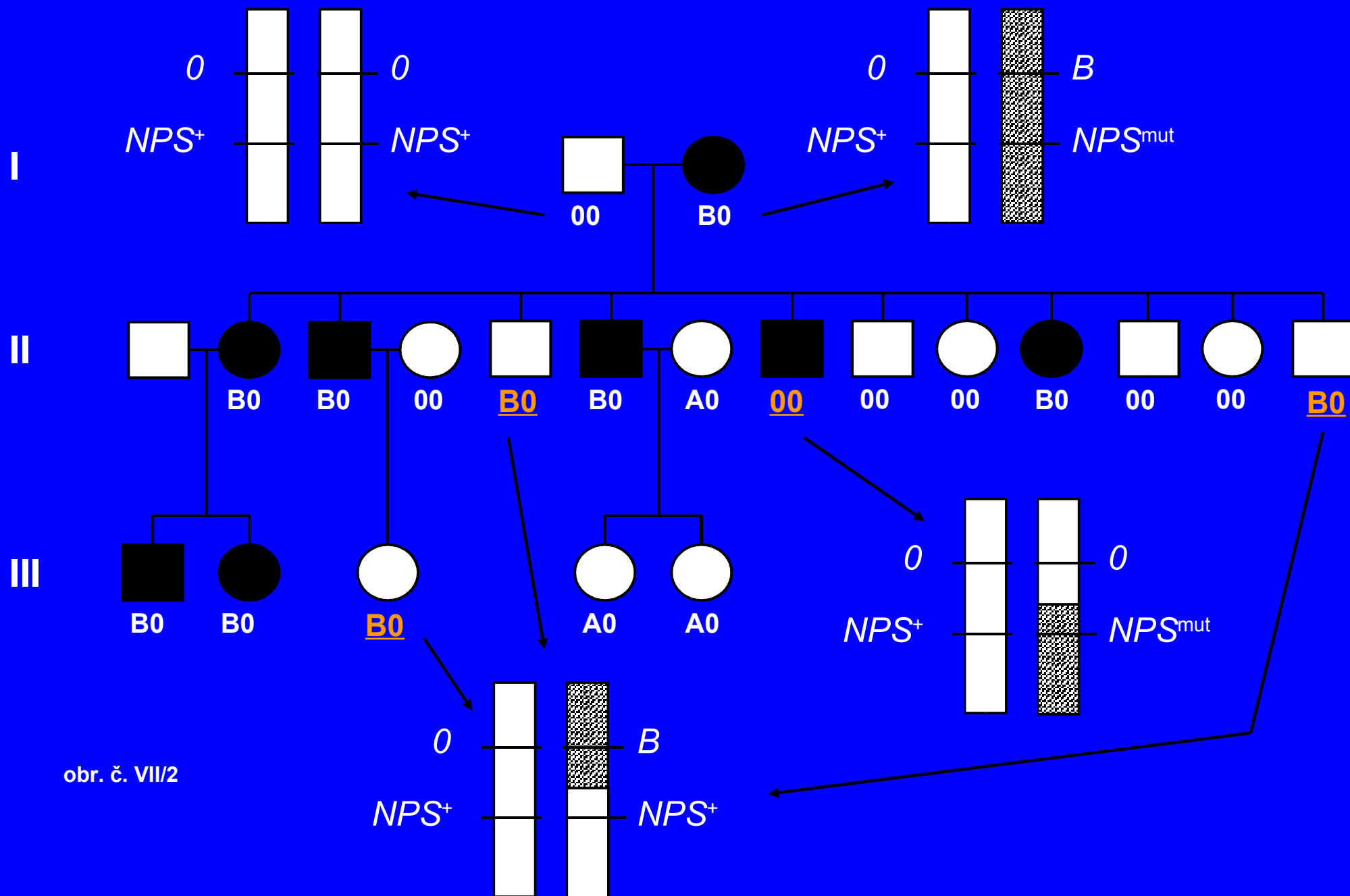


obr. č. VII/2



Odpovědi:

- a) AD (alely označme např. NPS^{mut} a NPS^+),
- b) ano (*pozn.:* lokalizace dnes známa, 9q34),
- c) homologní chromosomy (haplotypy) u dědečka I/1 jsou 0 NPS^+ / 0 NPS^+ a u babičky I/2 jsou B NPS^{mut} / 0 NPS^+ ,
- d) rekombinace je u synů II/5, II/8 a II/14 a vnučky III/3,
- e) rekombinační zlomek je $4/16 = 0,25$, tj. 25 % rekombinací (*pozn.:* současné odhady mapové vzdálenosti 1,5 – 3 cM),
- f) ano – rekombinace u III/3 vznikla při meioze u muže II/3.



4. Úvod do populační genetiky

– odhady genových frekvencí

- a) úkol č. 5/str. 101 Kot – frekvence alel systému MN
- b) úkol č. 9/str. 102 Kot – odhady frekvencí nežádoucích (recesivních) alel
- c) úkol č. 6/str. 101 Kot (rozdíly ve frekvencích genů pro jednotlivá etnika)

Přednáška byla v minulém semestru
krátký text na str. 99 *Kot*
rovnice 3/ a 4/ na str. 100 dole a 101 nahoře.

Castle-Hardy-Weinbergova zákonitost

$$p^2_{(AA)} + 2pq_{(Aa)} + q^2_{(aa)} = 1$$

**platí v panmiktické populaci za
předpokladu omezujících podmínek**

Castle-Hardy-Weinbergova zákonitost

základní vztah pro systém se dvěma alelami
sledovaného genu

$$p_{(A)} + q_{(a)} = 1$$

$$p_{(A)} = 1 - q_{(a)}$$

aproximace

$$2pq_{(Aa)} \doteq 2q, \text{ když } p_{(A)} \text{ se blíží } 1$$

úkol č. 5/str. 101 *Kot*

– frekvence alel systému MN

Fenotyp	Počet osob
M	406
MN	744
N	332

úkol č. 5/str. 101 Kot

– frekvence alel systému MN

Řešení:

- **přímý výpočet frekvence jedné alely podle vzorce 3/str. 100 Kot,**

$$P_{(A)} = \frac{2 \times \text{počet homozygotů } (AA) + \text{počet heterozygotů } (Aa)}{2 \times \text{počet všech jedinců ve vzorku}}$$

- **výpočet frekvence druhé alely $q_{(a)}$ jako doplněk do 1.**

úkol č. 5/str. 101 Kot

– frekvence alel systému MN

Fenotyp	Počet		
	osob	alel M	alel N
M	406	812	0
MN	744	744	744
N	332	0	664
Celkem	1 482	1 556	1 408

$$p = \frac{2 \times 406 + 744}{2 \times 1482} = \frac{1556}{2964} = 0,525$$

$$q = 1 - p = 0,475$$

úkol č. 9/str. 102 *Kot*

– odhady frekvencí nežádoucích
(recesivních) alel

choroba	zkratka	výskyt v populaci
fenylketonurie	PKU	1/8100
cystická fibróza (mukoviscidóza)	CF	1/2500

úkol č. 9/str. 102 *Kot*

– odhady frekvencí nežádoucích (recesivních) alel

Řešení: odhad vypočten podle vzorce 4/ str. 101 *Kot* (nahore),

$$q = \sqrt{\frac{\text{počet recesivních homozygotů}}{\text{počet všech osob ve vzorku}}} =$$
$$= \sqrt{\text{frekvence v populaci}}$$

úkol č. 9/str. 102 *Kot* – odhady frekvencí nežádoucích (recesivních) alel

choroba	výskyt v populaci	odhad		
		q	$p = 1 - q$	$2pq \doteq 2q$
PKU	1/8100	1/90	89/90 $\doteq 1$	$2 \times 1 \times 1/90$ $= 1/45$
CF	1/2500	1/50	49/50 $\doteq 1$	$2 \times 1 \times 1/50$ $= 1/25$

DÚ: doma lze dále procvičovat na úkolu č. 6/str. 101 *Kot* (ukazuje též rozdíly ve frekvencích genů pro jednotlivá etnika).

Domácí studium populační genetiky nutné - další přednáška už nebude.

Erata textu ve skriptech budou vyvěšena na vývěsce a jsou na ústavní stránce na internetu.



<http://biol.lf1.cuni.cz/menu.htm>