

Bevezetés a biológiába II.

A MENDELI GENETIKA ALAPJAI

A szülői tulajdonságok átörökítésének alapjai

- Az embereknek már Mendel előtt is voltak elképzeléseik az öröklődésről.
- Megfigyelték, hogy az utódok hasonlítanak a szüleikre, tehát az utódok tulajdonságait valamiképpen a szülők határozzák meg.
- Arra is rájöttek, hogy a szülők tulajdonságai az ivarsejtek közvetítésével jutnak át az utódokba.
- Vajon a tulajdonságok hogyan kerülnek be az ivarsejtekbe?

A keveredő öröklődés elmélete

- A 19. század elején még úgy gondolták, hogy a szaporodási időszakban minden egyes szervből parányi részecskék (gemmulák) gyűlnek az ivarsejtekbe és ott összekeverednek.
- Ezt nevezték **pángenezisnek** vagy **keveredő öröklődésnek** (*blending inheritance*).
- Darwin is ebben hitt...
- Kb., mint a festékek: kék+sárga=zöld
- Csakhogy így adott nemzedék után mindenki egyforma lenne!
- Nem magyarázza egyes jellegek eltűnését, majd - akár több nemzedékkel későbbi - újramegjelenését.

A részecskékkel történő öröklődés elmélete

- Mendel bizonyította, hogy a jellegek öröklődéséért törvényszerűen kombinálódó, diszkrét jellegű örökítő faktorok a felelősek (particulate hypothesis).
- Kb. mint egy pakli kártya lapjai
- Mendel **1866**-ban tette közzé felfedezését.
- (*"Versuche über Pflanzen-Hybriden"* – „*Experiments on Plant Hybridization*”, „*Növényhibridizációs kísérletek*”
Verh. Naturforsch. Ver. Brünn, Proceedings of the Brunn Society for Natural History)

A genetika születése

- Munkássága visszhang nélkül a homályba merült, mígnem 1900-ban - egymástól függetlenül hárman is - felfigyeltek rá.
- Hugo de Vries, Carl Errich Correns és Erich von Tschermak
- „Mendeli törvényeknek” nevezték el megfigyeléseit, melyeket még maga Mendel sem mert törvényeknek nevezni.

Gregor Mendel

- Német származású szerzetes, a brünni (ma csehország) Ágoston-rendi monostor apátja.
- Borsónövények öröklődési mintázatait vizsgálva kimutatta, hogy azok egyszerű statisztikai szabályokat követnek.
- Statisztikai elemzéseiből arra következtetett, hogy az öröklődésnek van alapegysége (amit ő allélnak nevezett).

- A "gén" szót - amely a görög *életet adni* kifejezésből származik - Wilhelm Johanssen dán botanikus alkotta 1909-ben. (Darwin öröklődési elmélete, a „pangenesis” nyomán.)



Mendel sikerének kulcsa

1. Szerencsésen kiválasztott kísérleti organizmus.

Pisum sativum:

- Sokféle, könnyen elkülöníthető változata van.
- Tetszés szerint lehet önbeporozni vagy idegen beporzást alkalmazni (kontrollált párosodás).
- Rövid a generációs ideje és sok utód nyerhető

2. Jól megtervezett kísérletek.

3. Nagy mennyiségű kísérleti adat.

4. Matematikai analízist alkalmazása, a kezdeti hipotézis igazolására.

5. Hipotézis érvényességének kísérletes tesztelése.

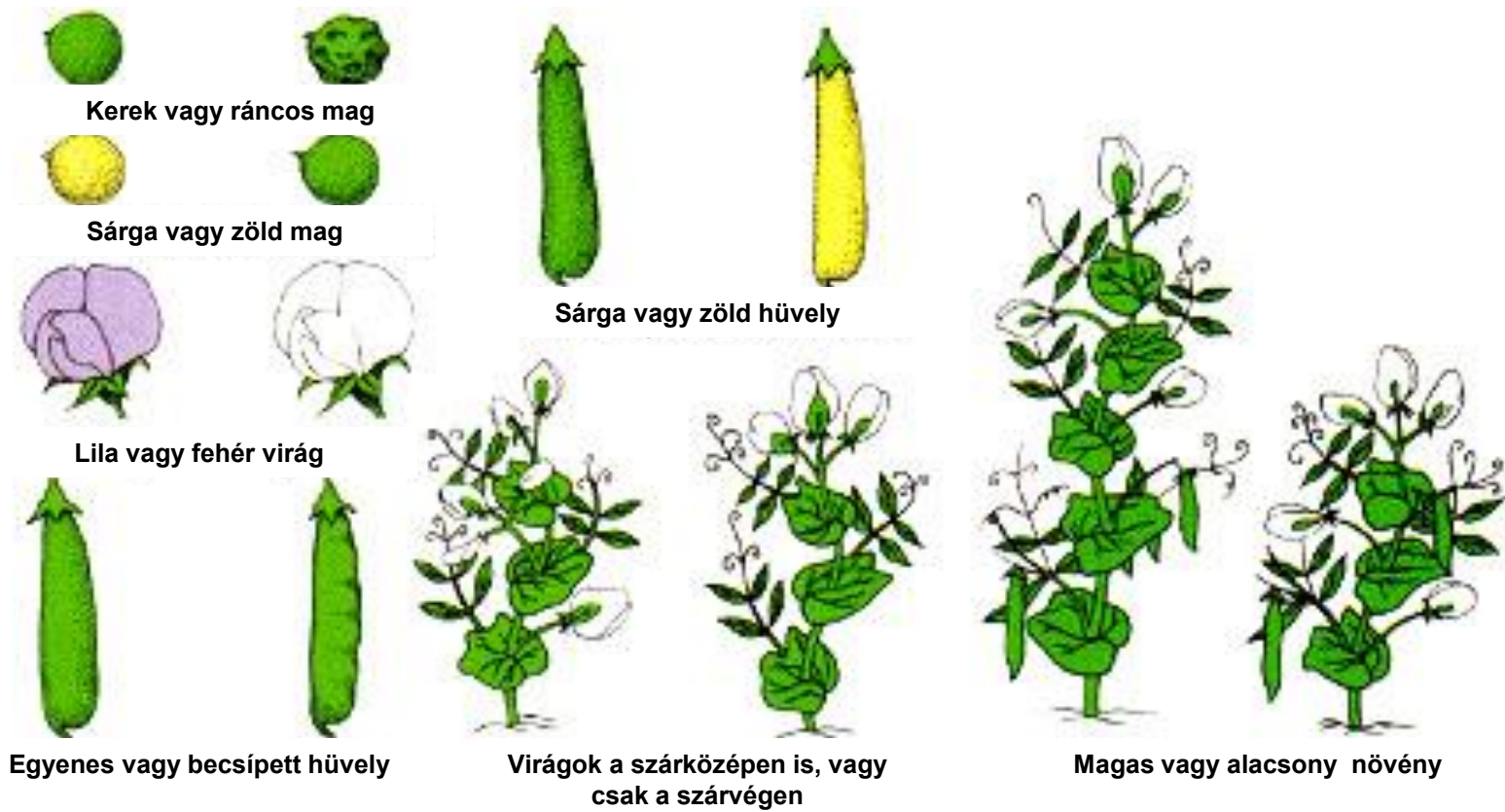
A tiszta vonal

- Mendel olyan jellegeket választott ki vizsgálatra, amiknek két elkülöníthető alternatív formája volt.
- Első lépésben minden egyes jellegre „tiszta” vonalakat állított elő.
 - Minden adott jelleget hordozó vonalat két évig termesztett, hogy biztosan tisztán tenyésszenek.
 - A **tiszta vonal** olyan populáció, amely adott jellegre tisztán tenyészik, vagyis nem mutat variációt. A populáción belül bármely utód, akár önbeporzással akár keresztebeporzással alakul ki, az adott jelleg azonos variánsát hordozza.

Mendel tiszta vonalai

- Első kísérleteiben olyan tiszta vonalakat használt, amik csak egyetlen jellegben különböztek.
- Az említett tiszta vonalak az adott jelleg variánsait, alternatív formáit, vagy fenotípusait képviselték.
- Hét jellegre nézve állított elő tiszta vonalat
 - 1.) magforma: kerek - ráncos
 - 2.) magszín: sárga - zöld
 - 3.) virágszín: bíbor - fehér
 - 4.) hüvelyforma: egyenes - becsípett
 - 5.) éretlen hüvely színe: sárga - zöld
 - 6.) virágállás: axiális - terminális
 - 7.) termet: magas - alacsony

Figure 14.2



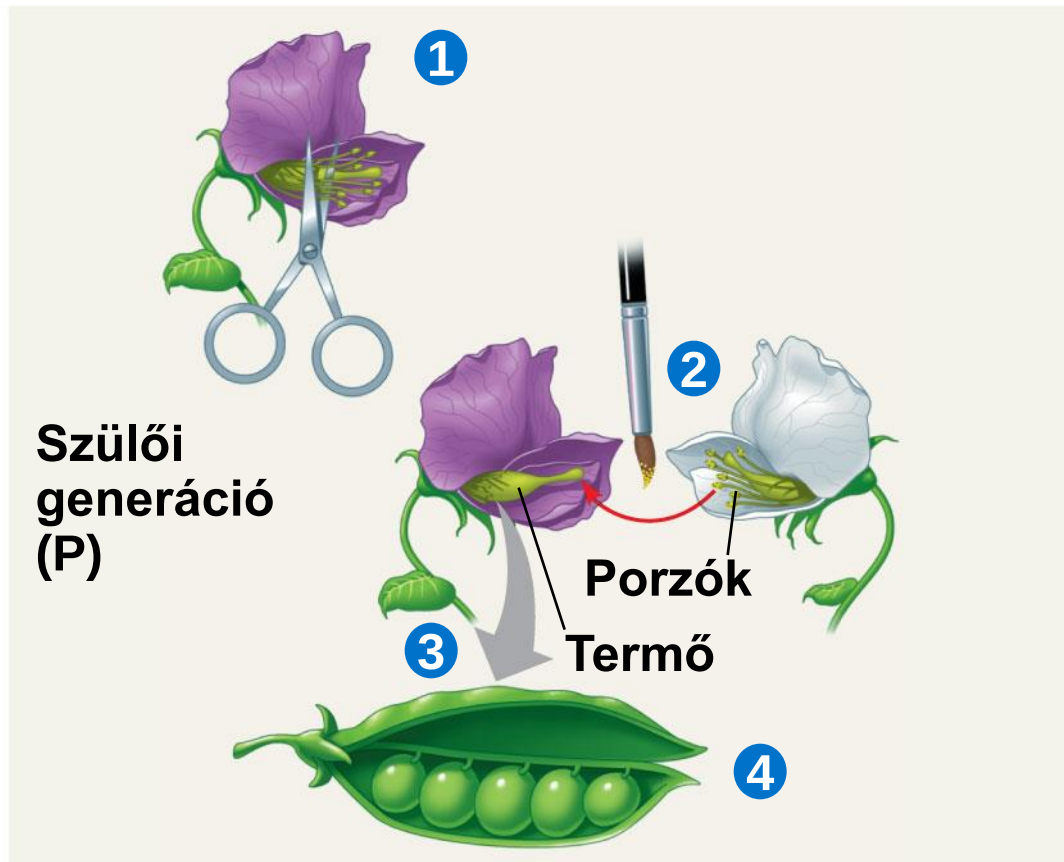
Hibridizáció

- Mendel az általa létrehozott tiszta vonalakat keresztezte. Ezt **hibridizációnak** nevezzük.
- A tiszta vonalakból származó szülőnövényeket **P**, azaz **parentális** generációnak nevezzük.
- A szülőnövények keresztezéséből származó utódgenerációt **F1** generációnak, vagyis **Filiális 1** generációnak nevezzük.
- A következő, az F1 növények önmegtermékenyítéséből eredő generáció az F2, az F2 önmegtermékenyítéséből eredő az F3 stb.

Első kísérlet

- Mendel fehér virágú növény pollenjével bíborszín virágú növényt termékenyített meg.
- Az F_1 hibridek valamennyien bíborszínűek lettek.
- A keresztezés iránya közömbös.
- A következő lépésben Mendel hagyta, hogy az F_1 növények önmagukat beporozzák.
- Ekkor 929 borsót nyert, ezek között néhány fehér virágú is.

MÓDSZER

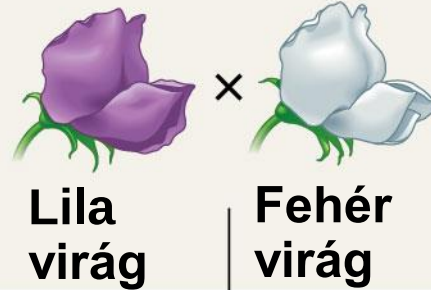


EREDMÉNYEK



KÍSÉRLET

P Generáció
(tiszta vonalú
szülők)



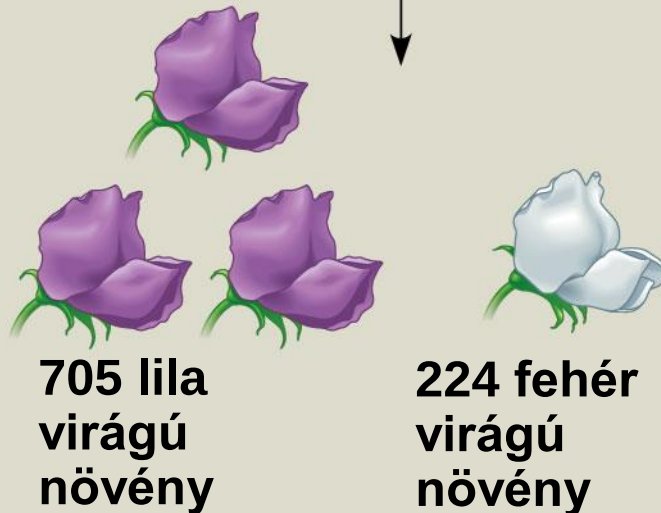
F₁ Generáció
(hibridek)



Minden növény lila virágú

Önbeporzás:

F₂ Generáció



Mendel és a statisztika

- Ekkor olyat tett, amit addig senki: (és ezzel megalapította a modern genetikát): **megszámolta** a bíbor és fehér színű egyedeket.
- 705 bíbor és 224 fehér virágú utódot kapott, ami megközelítőleg 3:1.
- A keresztezéseket elvégezte a többi hat jellegre is és az F2-ben rendszeresen 3:1 körüli értékeket kapott.
- Mendel azt a következtetést vonta le, hogy a szülők az utódoknak továbbadják azt a képességet, hogy bíbor és fehér utódokat hozzanak létre.
- A „keveredő öröklődés” elmélete biztosan téves.

Table 14.1 The Results of Mendel's F₁ Crosses for Seven Characters in Pea Plants

Character	Dominant Trait	×	Recessive Trait	F ₂ Generation Dominant: Recessive	Ratio
Flower color	Purple 	×	White 	705:224	3.15:1
Flower position	Axial 	×	Terminal 	651:207	3.14:1
Seed color	Yellow 	×	Green 	6,022:2,001	3.01:1
Seed shape	Round 	×	Wrinkled 	5,474:1,850	2.96:1
Pod shape	Inflated 	×	Constricted 	882:299	2.95:1
Pod color	Green 	×	Yellow 	428:152	2.82:1
Stem length	Tall 	×	Dwarf 	787:277	2.84:1

Domináns -recesszív

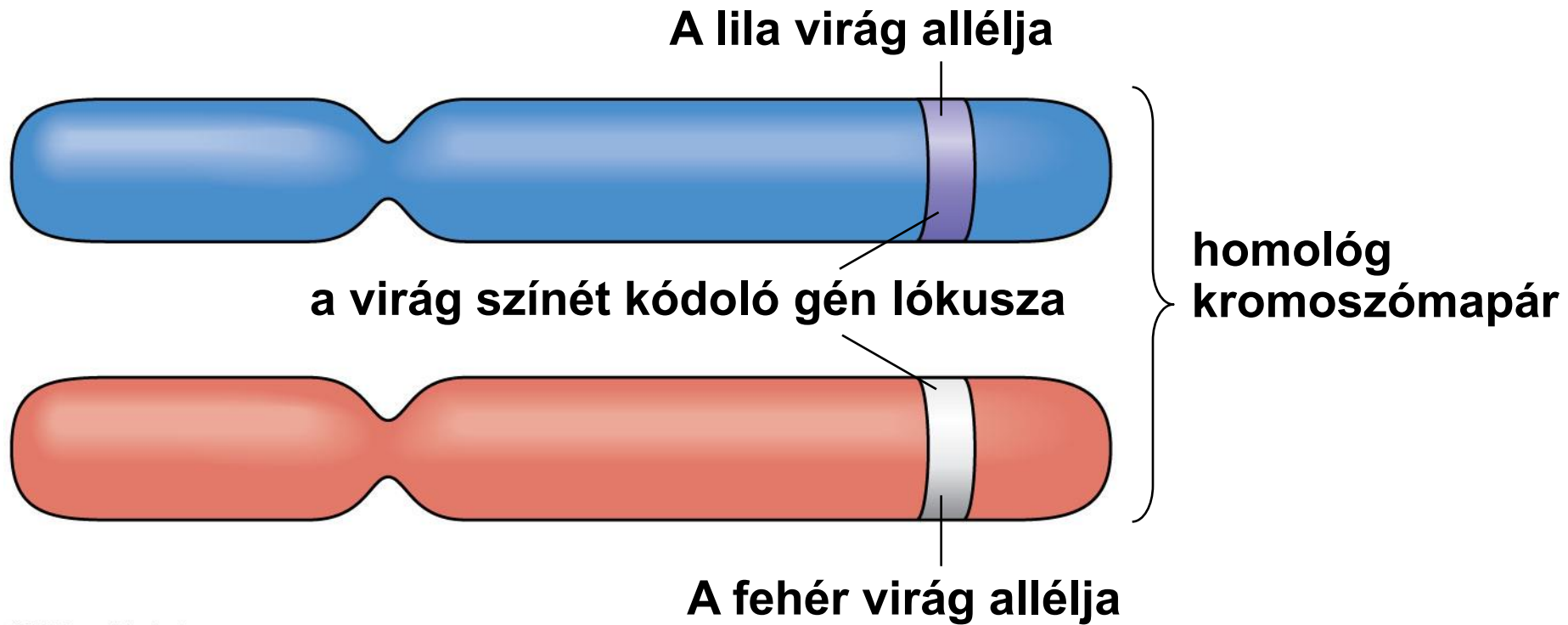
- Miért nem fejeződik ki a fehér fenotípus az F1-ben?
- Mendel a domináns és recesszív kifejezést alkalmazta: A bíbor szín domináns a fehér színnel szemben - a fehér recesszív a bíborhoz viszonyítva.
- Mendel nem is keresett magyarázatot a jelenségre.
- A **domináns fenotípus** definíciója: két tiszta vonal keresztezésekor az F1-ben a megjelenő szülői fenotípus.

Második kísérlet

- A következő lépésben Mendel észrevette, hogy az F2 generáció domináns fenotípusú egyedei két félék lehetnek.
- Ekkor a magszínnel dolgozott.
- Az F2 zöld borsóit továbbtermesztve mindig tisztán tenyésztő zöld vonalat kapott (recesszív jelleg).
- A sárga borsók $\frac{1}{3}$ -a tisztán tenyésztett, $\frac{2}{3}$ -a viszont 3:1 arányban adott sárga és zöld utódokat.
- Az F2 tehát 1:2:1 arányban hasadt "tisztá" sárga: "nem tisztá" sárga: "tisztá" zöld utódokra.
- 1:2:1 általánosnak bizonyult !

Mendel hipotézise

- Hogyan lehet megmagyarázni az 1:2:1 arányt?
- Minden hipotézist alkotott! - amely
- **(1)** Léteznek diszkrét öröklődési egységek, amik változatlanul kerülnek át az utódokba. Mai elnevezésük: **gén**.
- Ezek az egységek többféle változatban - mai néven: **allél** - fordulnak elő.
- Ma már tudjuk, hogy a gének a DNS molekula szakaszai, melyek adott kromoszóma meghatározott helyén (**lókus**) találhatóak. Az allélok a DNS szekvenciájának kismértékben - néha csak 1 nukleotidnyiban - különböző változatai.



Mendel hipotézise

- **(2)** Minden egyed minden jellegével kapcsolatban két allélt örököl, mindkét szülőtől egyet-egyet.
- A két allél lehet azonos - mint pl. a tisztán tenyésző P szülői nemzedékben.
- A két allél lehet különböző - mint pl. az F1 hibridnemzedék esetében.
- Mendel mindezt úgy találta ki, hogy nem tudott a kromoszómák létezéséről.

Mendel hipotézise

- **(3)** Amennyiben a két allél különbözik, kizárólag az egyik - a domináns allél - által meghatározott jelleg jut érvényre. A másik - recesszív - allél nincs hatással az egyed megjelenésére.
- Pl. a bab virágának színénél maradva: az F1 nemzedék kivétel nélkül lila színű, mert a lila szín a domináns.

Mendel hipotézise

- **(4)** A két allél különválik (szegregál) az ivarsejtképződés során. Minden egyes gaméta - petesejt vagy spermium - a génpárnak csak egyik tagját hordozza.
- Ez egyben **Mendel első törvénye** ill. a **Szegregáció törvénye**.
- Ez a folyamat felel meg a homológ kromoszómák szétválásának a meiózis során.

Mendel hipotézise

- **(5)** A zigóta keletkezése véletlenszerűen zajlik le: a megtermékenyítési folyamatban a génpár bármelyik tagját hordozó gaméták találkozhatnak.
- A lehetséges kombinációk áttekintésére szolgál az un. **Punnett -tábla**.
- A táblán egy adott jellegnek egy adott betű felel meg. A domináns allélt nagybetűvel, a recesszívet kisbetűvel jelöljük.
- Pl. lila virágszín: P - fehér virágszín: p

P Generáció

Fenotípus:

Genotípus:

Ivarsejtek:

Lila virág

PP

Fehér virág

pp



F₁ Generáció

Fenotípus:

Genotípus

Ivarsejtek:

Lila virágok

Pp

$\frac{1}{2} P$

$\frac{1}{2} p$



F₂ Generáció

F₁ (Pp) növény
női ivarsejtjei

F₁ (Pp) növény hímivarsejtjei

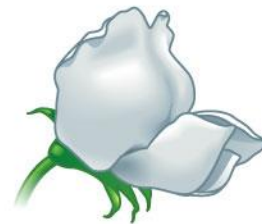
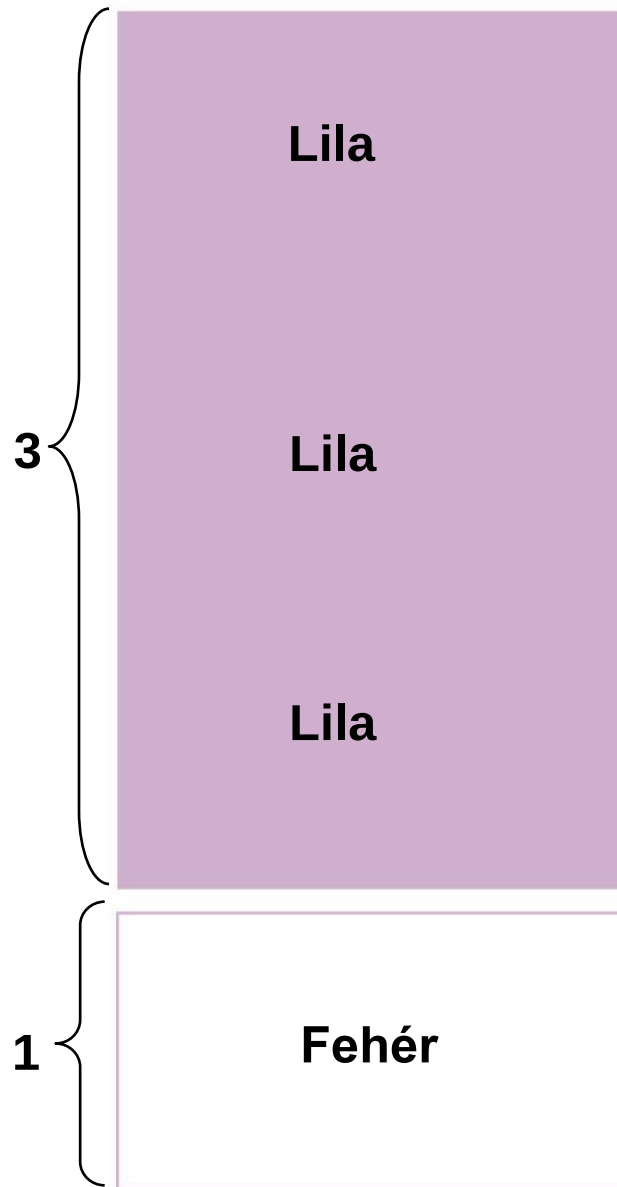
	P	p
P	 PP	 Pp
p	 Pp	 pp

3  : 1 

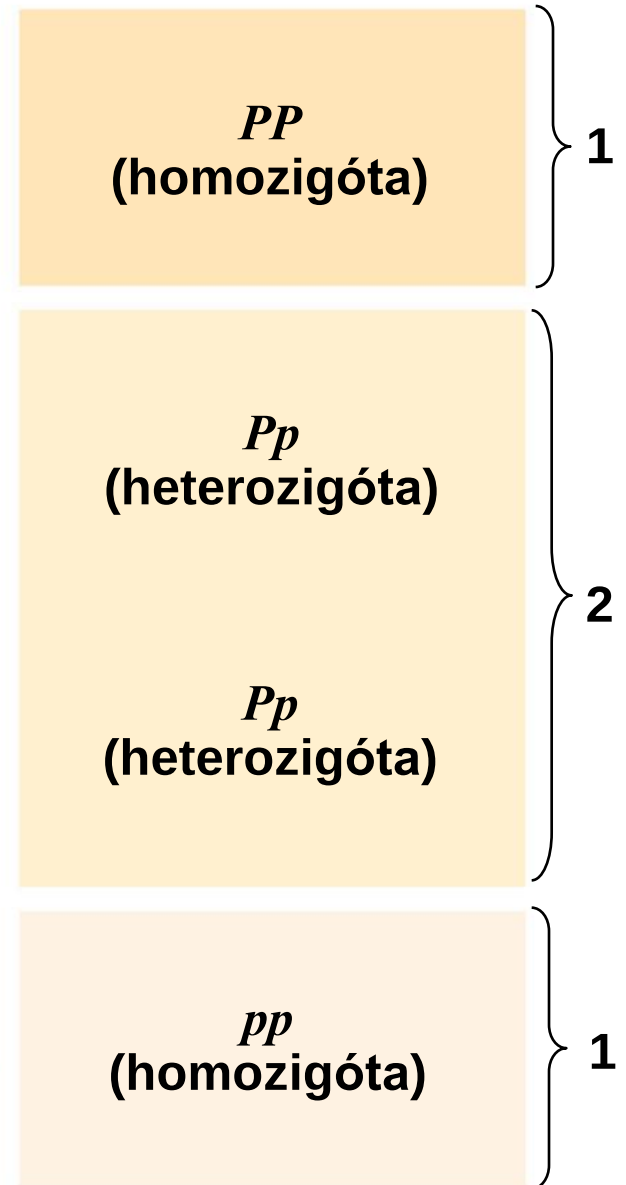
Fontos definíciók:

- Azok az egyedek, akik megegyező allélokat hordoznak : **homozigóták** az adott jellegre nézve.
- Azok az egyedek, akik különböző allélokat hordoznak : **heterozigóták** az adott jellegre nézve. A heterozigóták nem tisztán tenyésznek.
- **Fenotípus:** Egy egyed megnyilvánuló tulajdonságainak összessége, vagy bármely ezek közül kiválasztott megfigyelhető jellege.
- **Genotípus:** Azon allél-kombináció, mely a vizsgált fenotípusos jelleget meghatározza. Általános értelemben a genom teljes allélkészletét jelenti.

Fenotípus



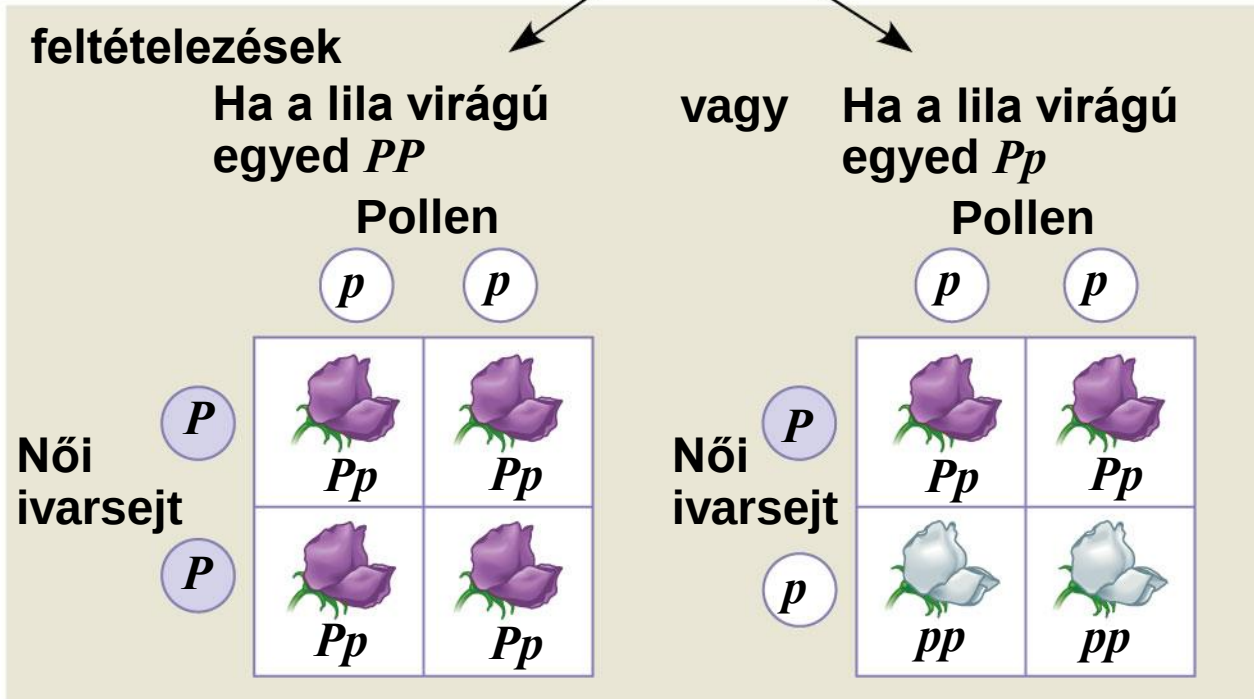
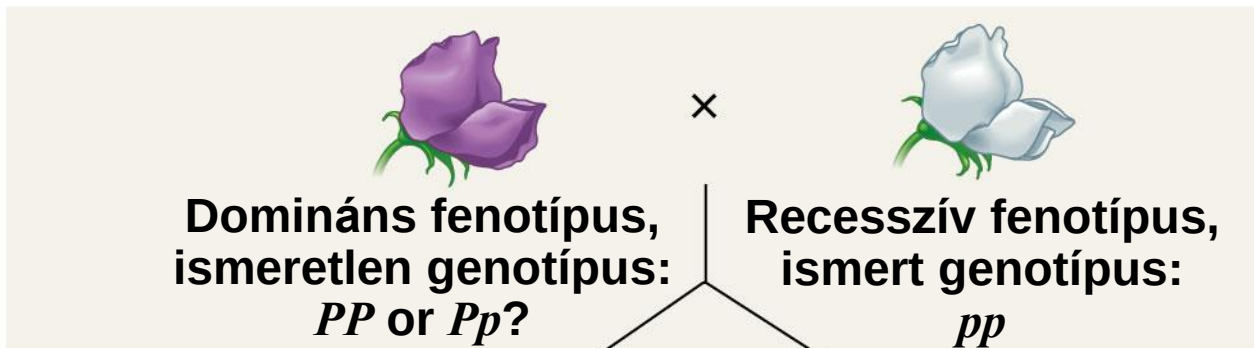
Genotípus



Teszt keresztezés

- Hogyan lehet megállapítani, hogy a domináns fenotípusú egyed milyen genotípusú: homozigóta vagy heterozigóta?
- Tesztekeresztezéssel: azaz keresztezzük egy homozigóta recesszív egyeddel!
- Ha az utódok között megjelenik a recesszív jelleg, az domináns fenotípusú egyed heterozigóta.

TECHNIKA



EREDMÉNYEK

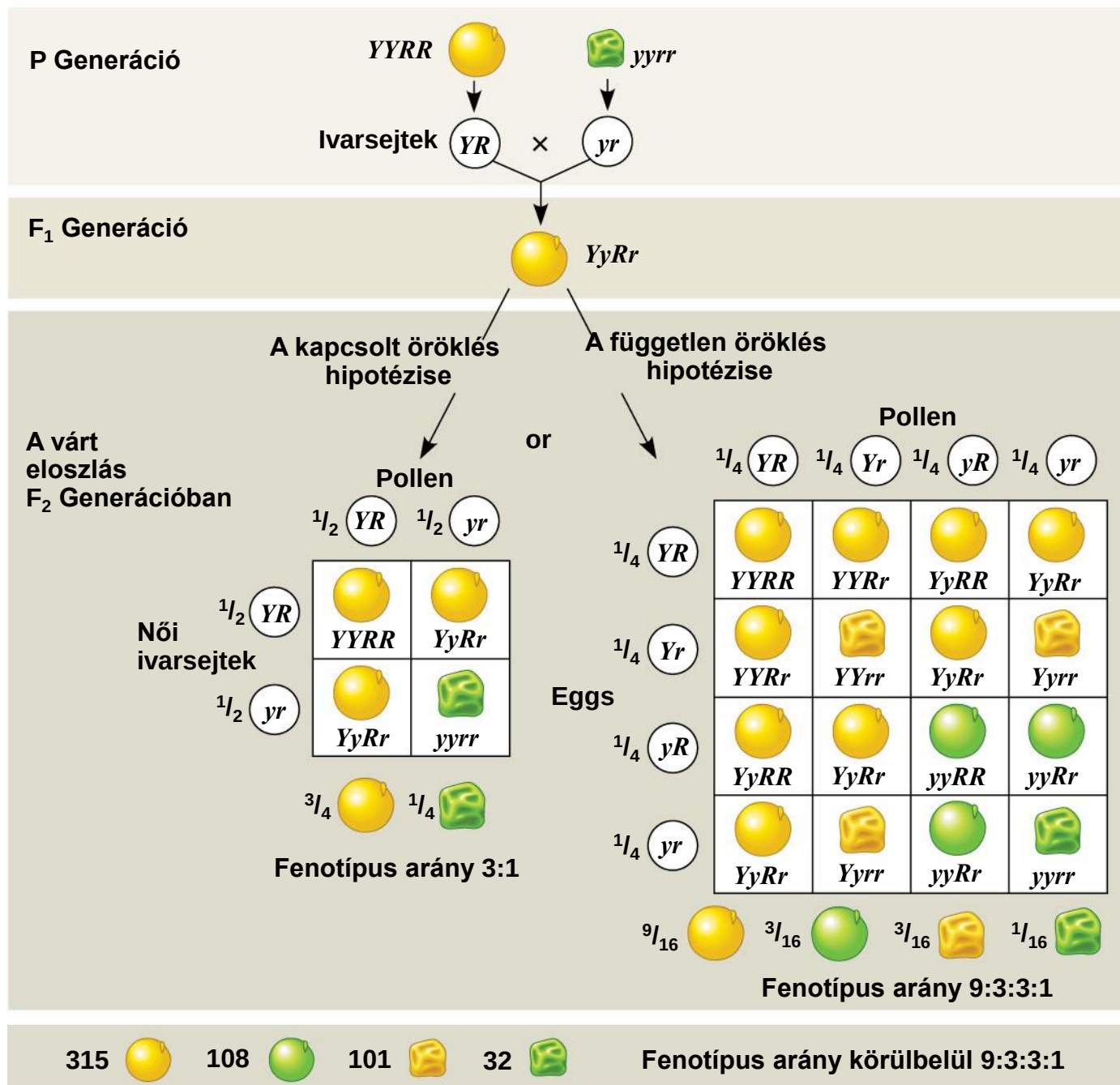


Harmadik kísérlet

- Eddig csak egyetlen jelleg öröklődését követtük nyomon.
- Ebben az esetben F1 nemzedéket **monohibrid** nemzedéknek nevezzük.
- A továbbiakban Mendel két tulajdonság öröklődését tanulmányozta egy időben.
- Ebben az esetben F1 nemzedéket **dihibrid** nemzedéknek nevezzük.

Mendel második törvénye

- Dihibrideket keresztezve egymással Mendel megállapította, hogy a különböző jellegek egymástól független módon öröklődnek.
- Ez egyben Mendel második törvénye, azaz a **független öröklődés törvénye**.
- A törvény szerint az ivarsejtképződés során a különböző jelleget meghatározó allélpárok egymástól független módon szegregálódnak.
- Ma már tudjuk, hogy azonos kromoszómán egymáshoz közel elhelyezkedő gének kapcsoltnak öröklődnek.



Mendel törvényei követik a matematikai valószínűség szabályait

- A heterozigóta egyed ivarsejtjei $\frac{1}{2}$ valószínűséggel hordozzák a domináns és $\frac{1}{2}$ valószínűséggel a recesszív allélt.
- A valószínűségszámítás törvénye szerint két független esemény egyidejű előfordulásának valószínűsége a két (független) esemény előfordulási valószínűségének a szorzata.
- Ez alapján az F1 monohibridek keresztezésének várható eredménye kiszámítható.

Mendel törvényei követik a matematikai valószínűség szabályait

- Annak valószínűsége, hogy két vagy több esemény közül valamelyik (bármelyik) bekövetkezik, az egyes (független) események valószínűségének az összege.
- Mivel heterozigóta egyed kétféle ivarsejt-kombinációval keletkezhet, homozigóta domináns (és homozigóta recesszív) viszont csak egyféleképpen, F2 nemzedékben a heterozigóták kétszer annyian vannak.

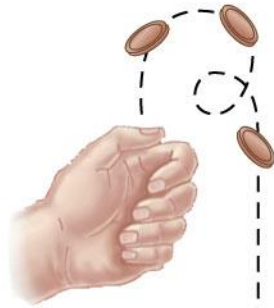
Rr

Az ellélok szétválása
a női ivarsejtben

×

Rr

Az ellélok szétválása
a hímivarsejtben



hímivarsejt

$\frac{1}{2}$



$\frac{1}{2}$



$\frac{1}{2}$



női ivarsejt

$\frac{1}{2}$



 $\frac{1}{4}$	 $\frac{1}{4}$
 $\frac{1}{4}$	 $\frac{1}{4}$

Mendel törvényeinek kiterjesztése

- Mendel - szerencsés módon - olyan tulajdonságokat vizsgált, amiket egyetlen gén két domináns-recesszív viszonyban lévő allélja határozott meg és egymástól függetlenül öröklődtek.
- Az öröklődés nem mindig ilyen egyszerű.
 - Az allélok között nem mindig van egyértelmű dominancia-viszony
 - Néha az adott génnek több allélja létezik.
 - Néha egy adott jelleget több gén határoz meg.
 - Néha egy gén több tulajdonságot is meghatároz.
 - Néha a környezet is befolyásolja a fenotípust.
 - Néha a gének kapcsolatosan öröklődnek.

A dominancia-viszonyok változatai

- A teljes dominancia esetében a homozigóta domináns és a heterozigóta genotípusú egyedek fenotípusa tökéletesen megegyezik.
- Nem teljes dominancia esetében az F_1 hibridek fenotípusa valahol a két szülői tulajdonság keveréke.
- Ha piros és fehér virágú csodatölcsért (*Mirabilis jalapa*) kereszteztek, akkor az F_1 nemzedék ugyan egységes, de a virágszíne sem nem piros, sem nem fehér, hanem rózsaszínű.

P Generáció

Vörös
 $C^R C^R$



×



Fehér
 $C^W C^W$

ivarsejtek

C^R

C^W

F₁ Generáció



Rózsaszín
 $C^R C^W$

ivarsejtek $\frac{1}{2} C^R$

$\frac{1}{2} C^R$

$\frac{1}{2} C^W$

pollen

F₂ Generáció

$\frac{1}{2} C^R$

$\frac{1}{2} C^W$

$\frac{1}{2} C^R$

női ivarsejtek

$\frac{1}{2} C^W$

 $C^R C^R$	 $C^R C^W$
 $C^R C^W$	 $C^W C^W$

A dominancia-viszonyok változatai

- **Kodominanciáról** beszélünk, ha a heterozigóta utód mindkét allél fenotípusát mutatja.
- Pl. az emlősök MN vércsoportja.
 - Ezt a vércsoportot két vörösvérsejt sejtfelszíni antigén határozza meg.
 - Specifikus ellenanyag segítségével kimutatható, hogy a vizsgált egyed vörösvérsejtjei az M vagy az N antigént hordozzák.
 - Az MN heterozigóta vörösvérsejtjei mindkét ellenanyaggal kicsaphatók.
 - Az M és az N allélok **kodominánsak**

Az egyes allélok előfordulási gyakorisága általában nem egyforma

- A recesszív allél gyakorisága többnyire kisebb. Ez főleg a recesszíven öröklődő betegségek esetében van így.
- Ha azonban a recesszív jelleg nem jelent szelekciós hátrányt - pl. kék szemszín a hideg éghajlaton - akkor a meghatározó allél előfordulási gyakorisága lehet magas.
- Sőt a domináns jelleg néha egészen ritka. Pl. a hatujjúságot okozó allél ilyen.

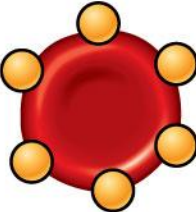
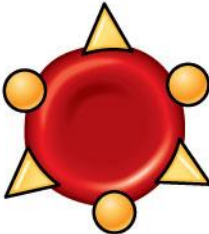
Kettőnél több allél

- Az ABO vércsoportot a vörösvértestek felületén elhelyezkedő poliszacharid láncok határozzák meg.
- A cukorláncok szintézisét végző enzimet (I) kódoló génnek három allélja létezik:
- Ezek közül kettő - I^A , I^B - funkcióképes, de egymástól némiképp eltérő cukorláncokat (A ill. B) hoznak létre.
- A harmadik allél (i) működésképtelen enzimet kódol.

(a) Az AB0 vércsoport három allélja és az általuk kódolt enzim által szintetizált szénhidrátok

Allél	I^A	I^B	i
Szénhidrát	A 	B 	nincs

(b) Vércsoport fenotípusok és genotípusok

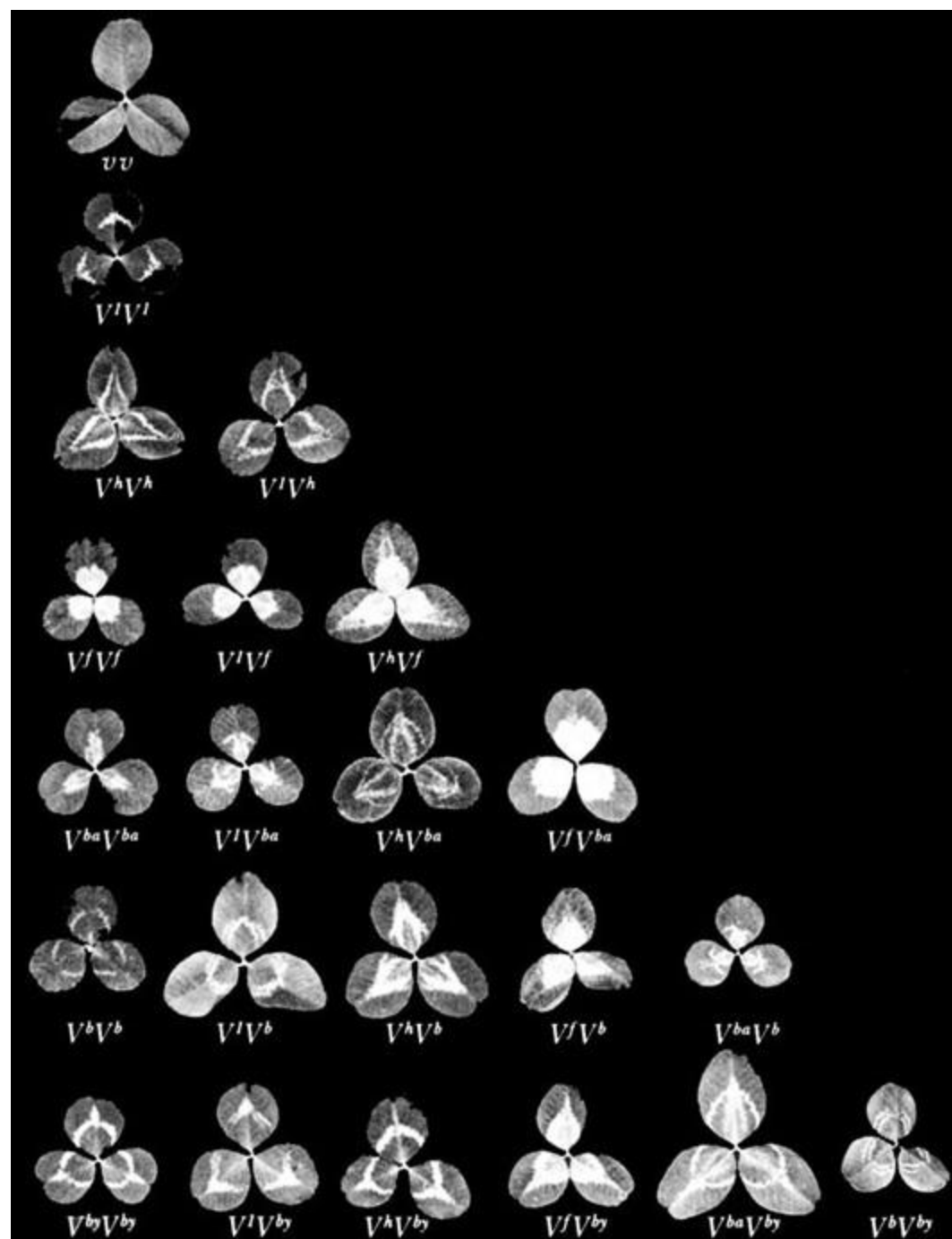
Genotípus	$I^A I^A$ or $I^A i$	$I^B I^B$ or $I^B i$	$I^A I^B$	ii
A vvt megjelenése				
Fenotípus (vércsoport)	A	B	AB	O

Allél erősségi sor

- Egy gén alléljai között fokozatos dominancia viszony is lehet.
- Pl. az emlősök bundaszínéért felelős C gén ($C = colour =$ színes) esetében. A házi nyulakban a C gén legalább négy allélja fordul elő:
 - A C a domináns allél, jelenlétében a bunda színes.
 - A c^{ch} allél úgynevezett csincsilla bundát eredményez (szürkés).
 - A c^h a himalájai allél (hatására a test fehér, a fülek, orr és lábak feketék).
 - A c az albínó allél, ami fehér bundát, és piros szemszínt eredményez.

Lehetséges genotípus	CC, Cc^{ch}, Cc^h, Cc	$C^{ch}C^{ch}, C^{ch}C^h, C^{ch}C$	c^hc^h, c^hc	cc
Fenotípus	Sötétszürke	Csincsilla	Himalája	Albínó





Génkölcsönhatások

- Mendel kétfaktoros keresztezéseiben arra láttunk példákat, hogy a gének hatása egymástól független.
- A gének azonban az élő szervezet bonyolult rendszerében más génekkel együttműködve alakítják ki a fenotípust.
- A kölcsönhatások miatt gyakran eltérést tapasztalunk a mendeli arányoktól.

Gén-interakció	Öröklési minta	A-/B-	A-/bb	aa/B-	aabb	arány
Többgénes additív	A domináns allélok együtt új fenotípust határoznak meg.	9	3	3	1	9:3:3:1
Kiegészítő	Mindkét gén domináns allélja kell	9	3	3	1	9:7
Recesszív episztázis	Egyik gén domináns allélja kell a másik gén kifejeződéséhez.	9	3	3	1	9:3:4
Domináns episztázis	Egyik gén domináns allélja gátolja a másik gén kifejeződését.	9	3	3	1	12:3:1
Duplikált gének	Az egyik gén domináns allélja elegendő.	9	3	3	1	15:1

Többgénes öröklésmenet

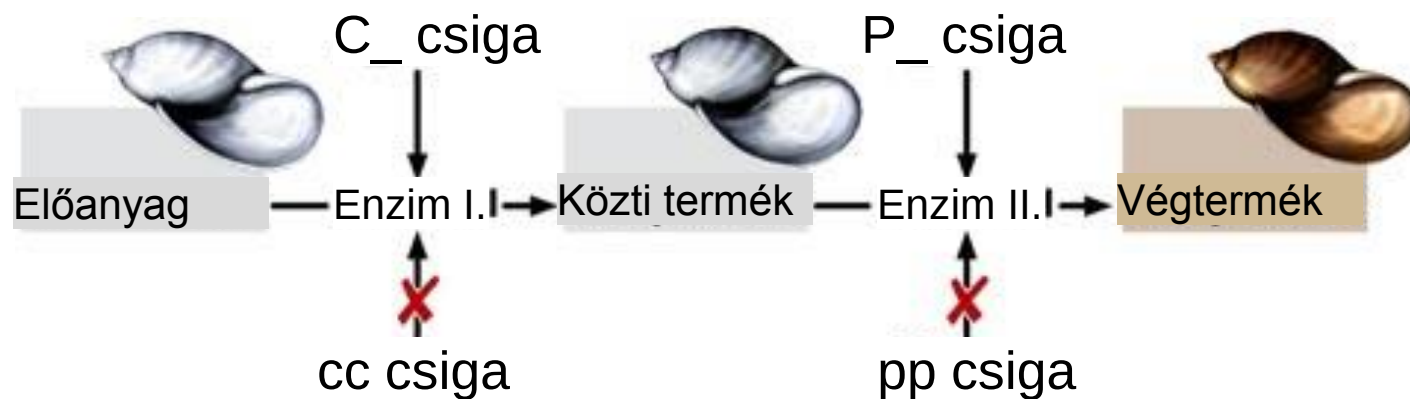
- Egyes fenotípusos jellegeket több gén határoz meg.
- Pl. a tyúkok tarajának formáját két gén alakítja ki, mindkét génnek van egy recesszív és egy domináns allélváltozata.
- A vad típus duplán recesszív (rrbb). R gén domináns allélja rózsatarajt B gén domináns allélja borsótarajt eredményez.
- Ha mindkét domináns allél jelen van, diótaraj fejlődik ki.
- Vagyis a két mutáció - külön-külön és együtt is - önálló fenotípust eredményez.
- F2 arányok: 9:3:3:1

	RP	Rp	rP	rp
RP	RRPP	RRPp	RrPP	RrPp
Rp	RRPp	RRpp	RrPp	Rrpp
rP	RrPP	RrPp	rrPP	rrPp
rp	RrPp	Rrpp	rrPp	rrpp
(Rózsa x Borsó F1) x (Rózsa x Borsó F1) F2 generáció				



Egymást kiegészítő gének

- Mindkét gén domináns alléljára szükség van a jelleg megjelenéséhez. Bármelyik hiánya egy másik fenotípust eredményez.
- Pl. Csigák héjának pigmentje
- A pigment többlépéses szintézisét végző enzimek egyikének (P) szubsztrátja a másik enzim (C) terméke.
- A C vagy P gén recesszív mutációja az általa kódolt enzim hibás működését okozza (fehér csigahéj).
- Két különböző mutáció következtében fehér csiga utódai között sok a pigmentált fenotípusú egyed.
- F2 arányok: pigmentált:fehér = 9:7



P CCpp X ccPP

F₁ CcPp

CcPp X CcPp

F ₂	CP	Cp	cP	cp
CP	CCPP	CCPp	CcPP	CcPp
Cp	CCPp	CCpp	CcPp	Ccpp
cP	CcPP	CcPp	ccPP	ccPP
cp	CcPp	Ccpp	ccPp	ccpp

Recesszív episztázis

- Egy gén domináns alléljának jelenléte szükséges egy másik által meghatározott jelleg érvényrejutásáért.
- Az episztázis szó felette állót jelent.
- Pl. a kutyák szőrszínét - sok más emlőséhez hasonlóan - két gén határozza meg.
- Egyik gén a barna (b) vagy fekete (B) szőrszínért felel.
- A másik gén (E) felel a festékanyag szőrben való lerakódásáért.
- E gén homozigóta recesszív állapota episztatikus, megakadályozza a másik gén (B) fenotípusának kialakulását.
- F2 arányok: 9:3:4



Spermium

$\frac{1}{4}$ *BE* $\frac{1}{4}$ *bE* $\frac{1}{4}$ *Be* $\frac{1}{4}$ *be*

Pete

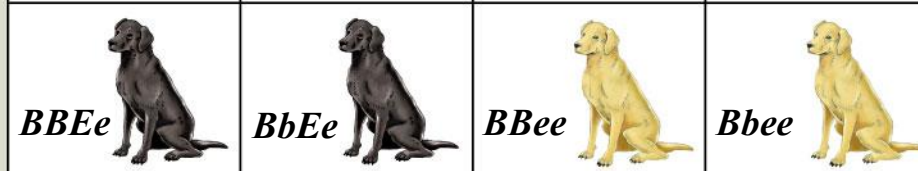
$\frac{1}{4}$ *BE*



$\frac{1}{4}$ *bE*



$\frac{1}{4}$ *Be*



$\frac{1}{4}$ *be*



9 : 3 : 4

Domináns episztázis

- Egy gén domináns alléljának jelenléte akadályozza egy másik által meghatározott jelleg érvényrejutását.
- Pl. a csillagtök (*Cucurbita pepo*) termésének a színe sárga, zöld, vagy fehér.
- A szín két géntől (ill. az általa kódolt enzimtől) függ.
- Az egyik enzim (W) terméke a másik enzim (Y) szubsztrátja.
- A W gén domináns mutációja az enzim hibás működését okozza. Ekkor nem keletkezik szubsztrát Y számára (lényegtelen, hogy működik-e Y vagy se).
- Ha W működőképes (ww) akkor Y működése vagy nem-működése megmutatkozik.
- F2 arányok: 12:3:1



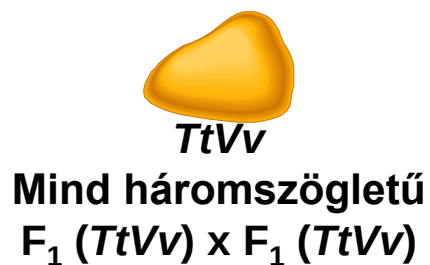
F2	WY	Wy	wY	wy
WY	WWYY	WWYy	WwYY	WwYy
Wy	WWYy	WWyy	WwYy	Wwyy
wY	WwYY	WwYy	wwYy	wwYy
wy	WwYy	Wwyy	wwYy	wwyy

Redundancia – duplikált gének

- Ha két gén domináns allélja ugyanazért a fenotípusért felel, akkor eltérő fenotípus csak abban az esetben fordul elő, ha az egyed mindkét génre nézve homozigóta recesszív.
- Pl. Pásztortáska magformája (háromszög vs. ovális)
- F2 arányok: 15:1



F_1 generáció



		♂ TV	Tv	tV	tv
♀	TV	$TTVV$ 	$TTVv$ 	$TtVV$ 	$Ttvv$ 
	Tv	$TTVv$ 	$TTvv$ 	$TtVv$ 	$Ttvv$ 
	tV	$TtVV$ 	$TtVv$ 	$ttVV$ 	$ttVv$ 
	tv	$TtVv$ 	$Ttvv$ 	$ttVv$ 	$ttvv$ 

Sokgénes additív öröklésmenet

- **A kvantitatív tulajdonságok** azok a külső jegyek, amik a populációban adott intervallumon belül bármilyen értéket felvehetnek.
- Pl. bőrszín.
- Ezeket a jellegeket több gén határozza meg, és ezek additív módon működnek.



AaBbCc × *AaBbCc*

Hímivarsejt

$\frac{1}{8}$ $\frac{1}{8}$ $\frac{1}{8}$ $\frac{1}{8}$ $\frac{1}{8}$ $\frac{1}{8}$ $\frac{1}{8}$ $\frac{1}{8}$

ooo ●oo oob oob ●oo ●ob oob ●ob

**Női
ivarsejt**

$\frac{1}{8}$ ooo							
$\frac{1}{8}$ ●oo							
$\frac{1}{8}$ oob							
$\frac{1}{8}$ oob							
$\frac{1}{8}$ ●ob							
$\frac{1}{8}$ ●ob							
$\frac{1}{8}$ oob							
$\frac{1}{8}$ oob							

Fenotípusok:

A sötét bőrszín

Alléljeinek száma:

0

1

2

3

4

5

6

$\frac{1}{64}$

$\frac{6}{64}$

$\frac{15}{64}$

$\frac{20}{64}$

$\frac{15}{64}$

$\frac{6}{64}$

$\frac{1}{64}$

A környezet hatása a fenotípusra

- Különböző genotípusok a környezettől függetlenül különböző fenotípust eredményeznek.
- Különböző környezetben azonos genotípusok különböző fenotípusokat alakíthatnak ki.
- A kerti hortenzia (*Hydrangea macrophylla*) virágzatának színe a talaj savasságától függ. A savanyú talajt kedveli. Meszes talajon a kék fajták virága lila vagy akár rózsaszín lesz.

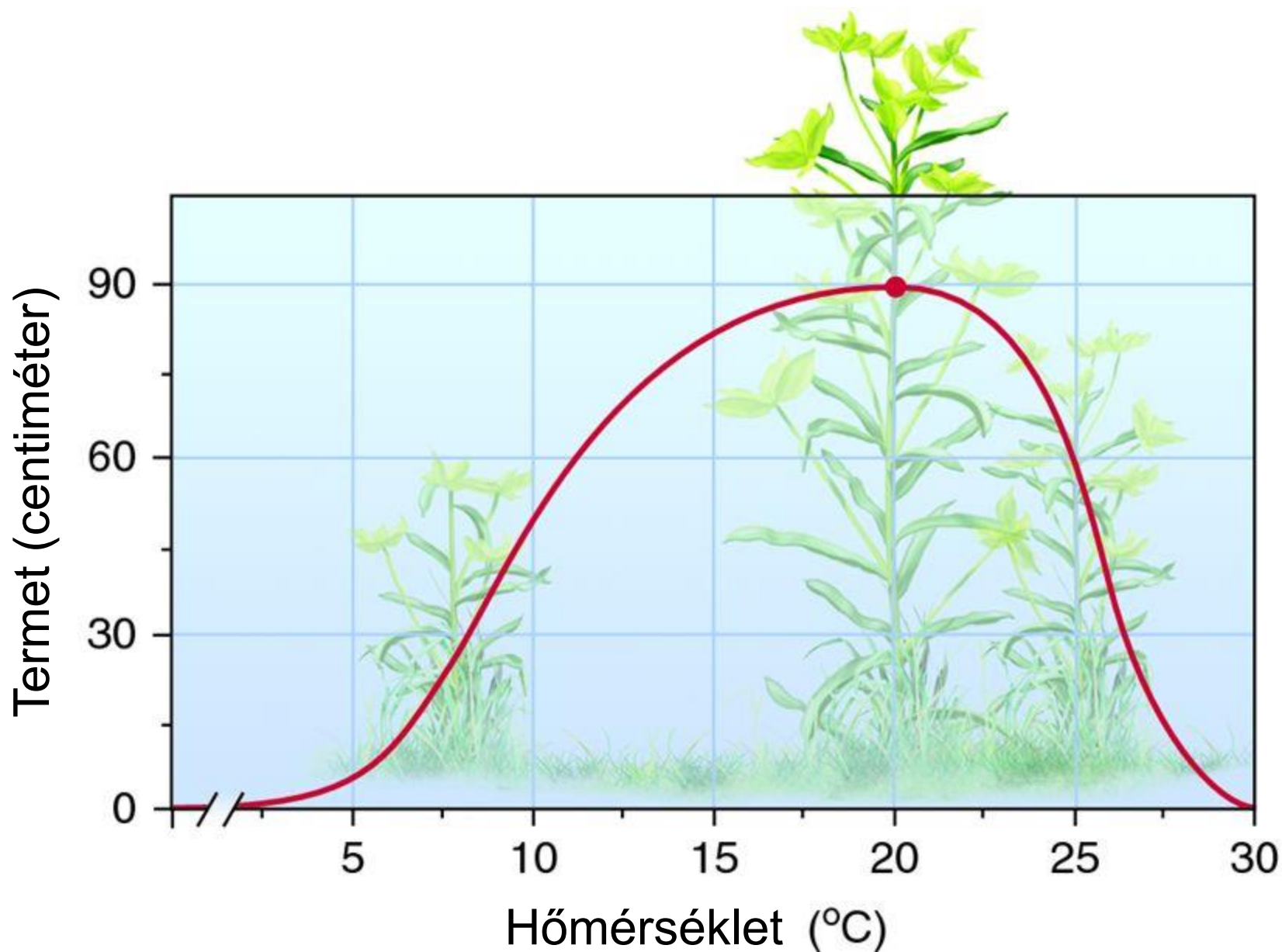


© 2011 Pearson Education, Inc.



Multifaktoriális tulajdonságok

- A poligénes öröklődésű tulajdonságokra nézve a környezet hatása általában erősebb – még nagyobb a környezeti hatások okozta fenotípusos változatosság.
- Ezeket a tulajdonságokat **multifaktoriálisnak** nevezzük – mert genetikai és környezeti tényezők komplex módon határozzák meg őket.
- A környezeti paraméterek és a fenotípusok jellemzőinek függvénytípusú ábrázolása az adott genotípushoz tartozó **reakciónorma**.



Pleiotropia

- Azt a jelenséget, amikor egy gén sokféle fenotípusos jellegre hatással van, **pleiotrópiának** nevezzük.
- A pleiotrópia nem ritka jelenség. A legtöbb gén nem csak egyetlen folyamatra hat, hanem több szervben, vagy sejttípusban, és a fejlődés különböző szakaszaiban működik.

Letális gének

- Laboratóriumi egér tenyészetben előforduló fenotípusos jelleg a sárga bundaszín.
- Tesztkeresztezés: A sárga és a szürke egerek keresztezése egyforma arányban ad sárga és szürke utódokat. A sárga szülő tehát heterozigóta domináns.
- Az F1 sárga egereket egymással keresztezve azonban nem 3:1, hanem csak 2:1 arányban kaptak sárga és szürke utódokat és a sárgák mind heterozigóták.
- A homozigóta domináns kategória miért nem jelenik meg az F2-ben?

Letális gének

- A terhes F1 egerek méhében elpusztult embriókat is találtak az élők mellett.
- Következtetés: A homozigóta domináns fenotípusú egyed nem életképes.
- Azokat a géneket, amelyeknek letális allélja van, **esszenciális, vagy nélkülözhetetlen géneknek** tekintjük.
- A gének kb. húsz-harminc százaléka ilyen
- A sárga egérben tehát az S allél legalább két folyamatot befolyásol, a szőrszínt dominánsan, az életképességet recesszív módon.

P1

sárga

sárga

Figure 14.23

×

Yy

Yy

gaméták

Y

y

Y

y

megtermékenyítés

F1

halott

sárga

nem sárga



$\frac{1}{4} YY$



$\frac{1}{2} Yy$



$\frac{1}{4} yy$

Következtetés: YY egér elpusztul
2/3 sárga (Yy), 1/3 nem sárga (yy)



Családfa-analízis

- Az ember genetikai vizsgálatának fontos problémái, hogy keresztezések nem tervezhetők, és alacsony az utódok száma.
- Előnye viszont, hogy a nagymennyiségű adat áll rendelkezésre a felmenőkkel kapcsolatban.
- A mendeli genetika alkalmazása az emberi tulajdonságok öröklésmenetének vizsgálatára a **családfaelemzés** vagy **pedigré vizsgálat**.

Családfa

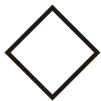
- A **családfa** vagy **pedigré** a rokoni kapcsolatok grafikus ábrázolása.
- A nőket körrel, a férfiakat négyzettel jelképezzük.
- A házasságot a két szimbólum vízszintes összekötésével jelöljük, a gyermekeket függőleges vonallal kapcsoljuk a szüleik házasságát jelölő vonalhoz.
- A személyeket ábrázoló szimbólumokat balról jobbra születési évük növekvő sorrendjében tüntetjük fel.



Férfi



Nő



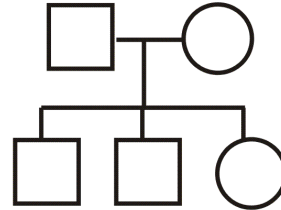
Ismeretlen nemű



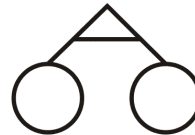
Terhelt egyed



Propositus, proband



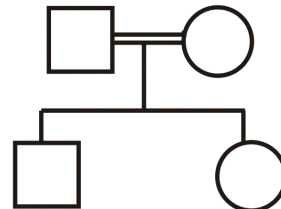
Háromgyerekes család
ábrázolása: két idősebb fiú
és egy lány



Egypetējű ikrek



Kétpetējű ikrek



Rokonházasság.
Kétgyermekes család, ahol
a szülők rokonok

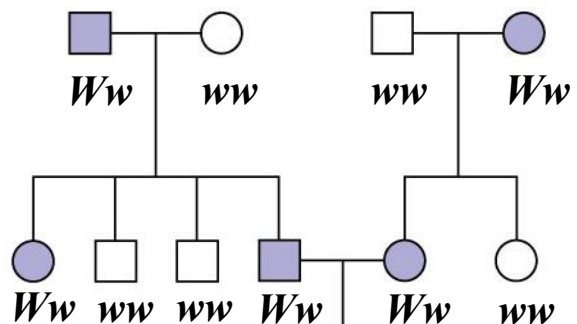
Példák domináns - recesszív jellegekre

- **Vörös haj:** A fekete/barna pigment (eumelanin) hiánya, a vörös pigment (feomelanin) többlete.



Photo taken by Bryan Lathrop

- **Lenőtt fülcimpa:**
- **V alakú hajvonal (widow's peak):**

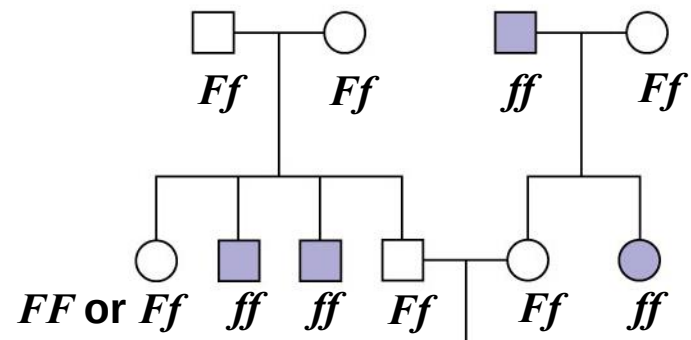


V alakú hajvonal



Egyenes hajvonal

WW
vagy
 Ww



Lenőtt fülcimpa



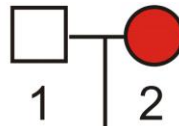
Szabad fülcimpa

ff FF
or
 Ff

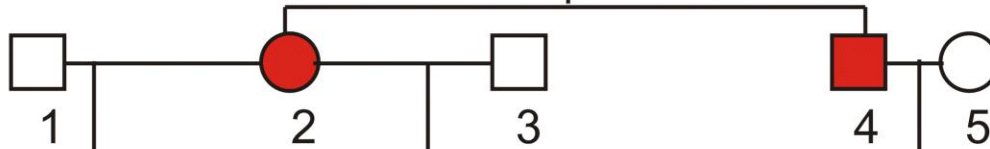
Dominánsan öröklődő betegségek

- Az ember öröklődő rendellenességei között vannak dominánsak. Ekkor az egészséges allél recesszív.
- Domináns rendellenességek jellegzetességei :
 - Az öröklésmenetben minden nemzedékben megjelenik a terheltség, nemtől függetlenül.
 - Egészséges szülőknek nincs beteg gyermeke, de beteg utódnak legalább egyik szülője mindig beteg.
 - A betegséget mutató egyén heterozigóta, (a homozigóták többnyire életképtelenek).
 - Beteg szülő gyermekeinek elméletileg fele beteg, de a kis utódszám miatt ettől az aránytól jelentős eltérés is előfordulhat.

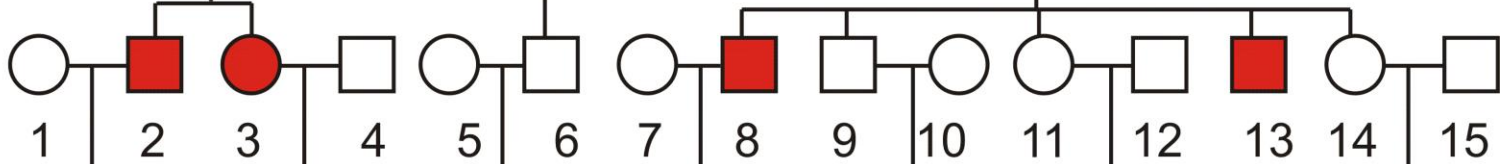
I.



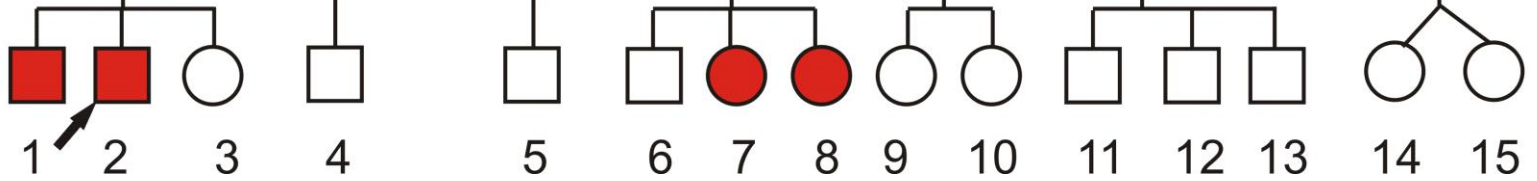
II.



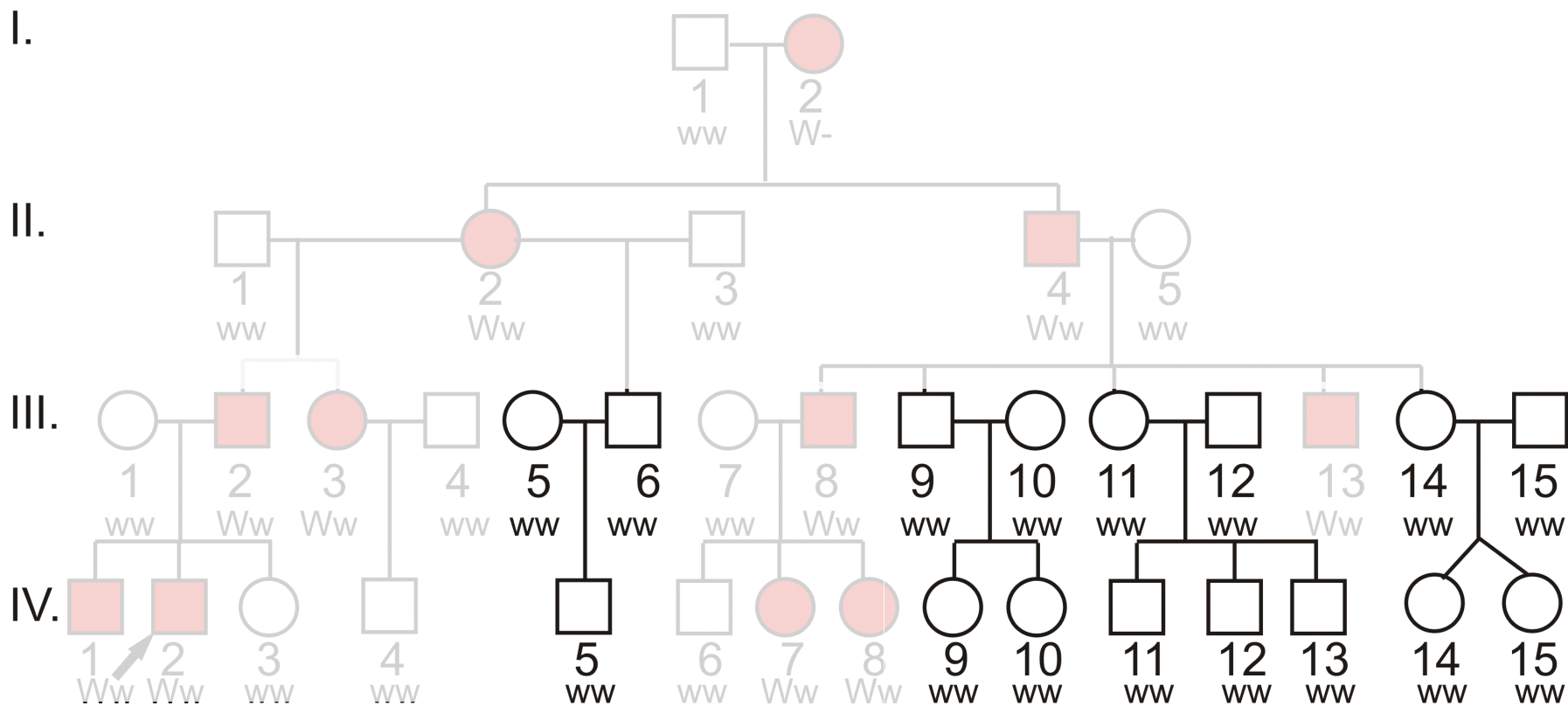
III.



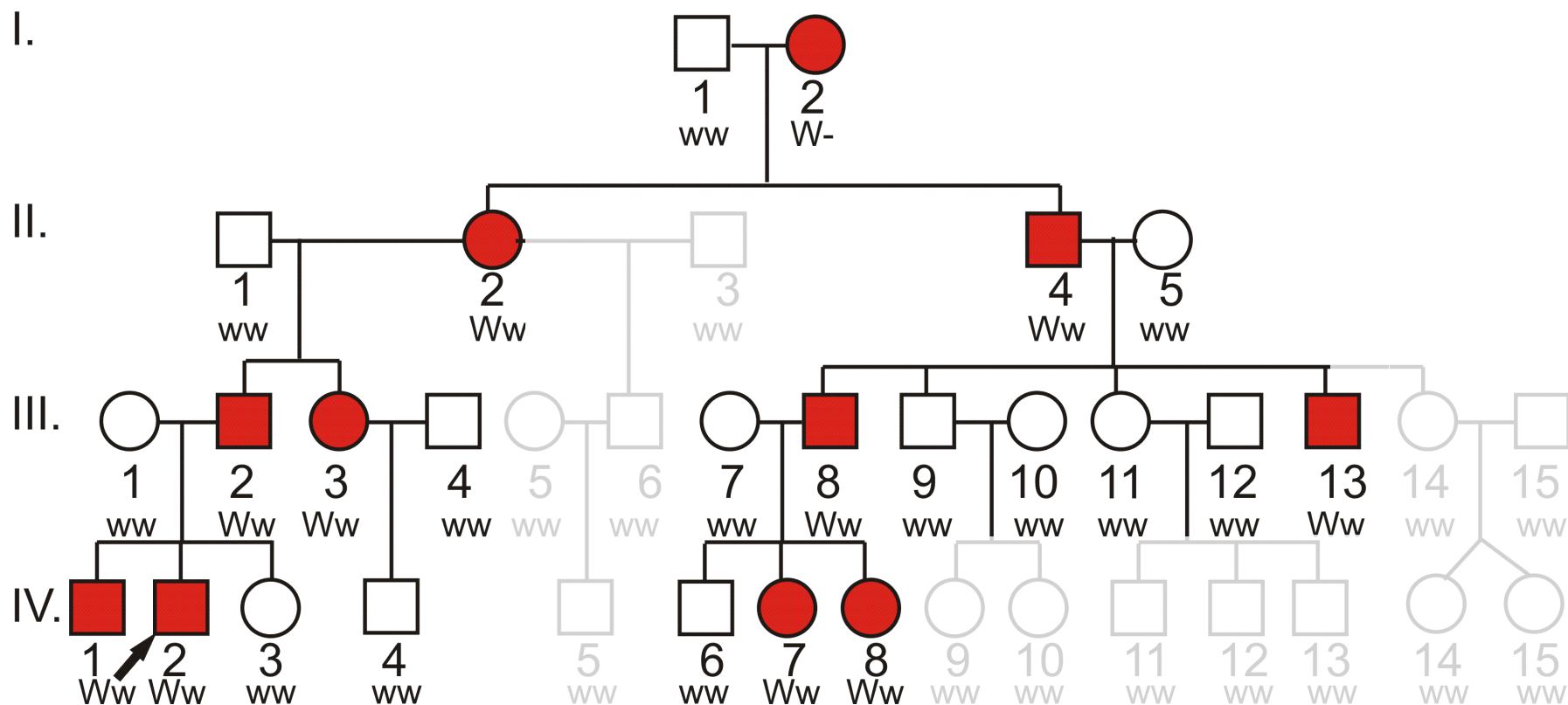
IV.



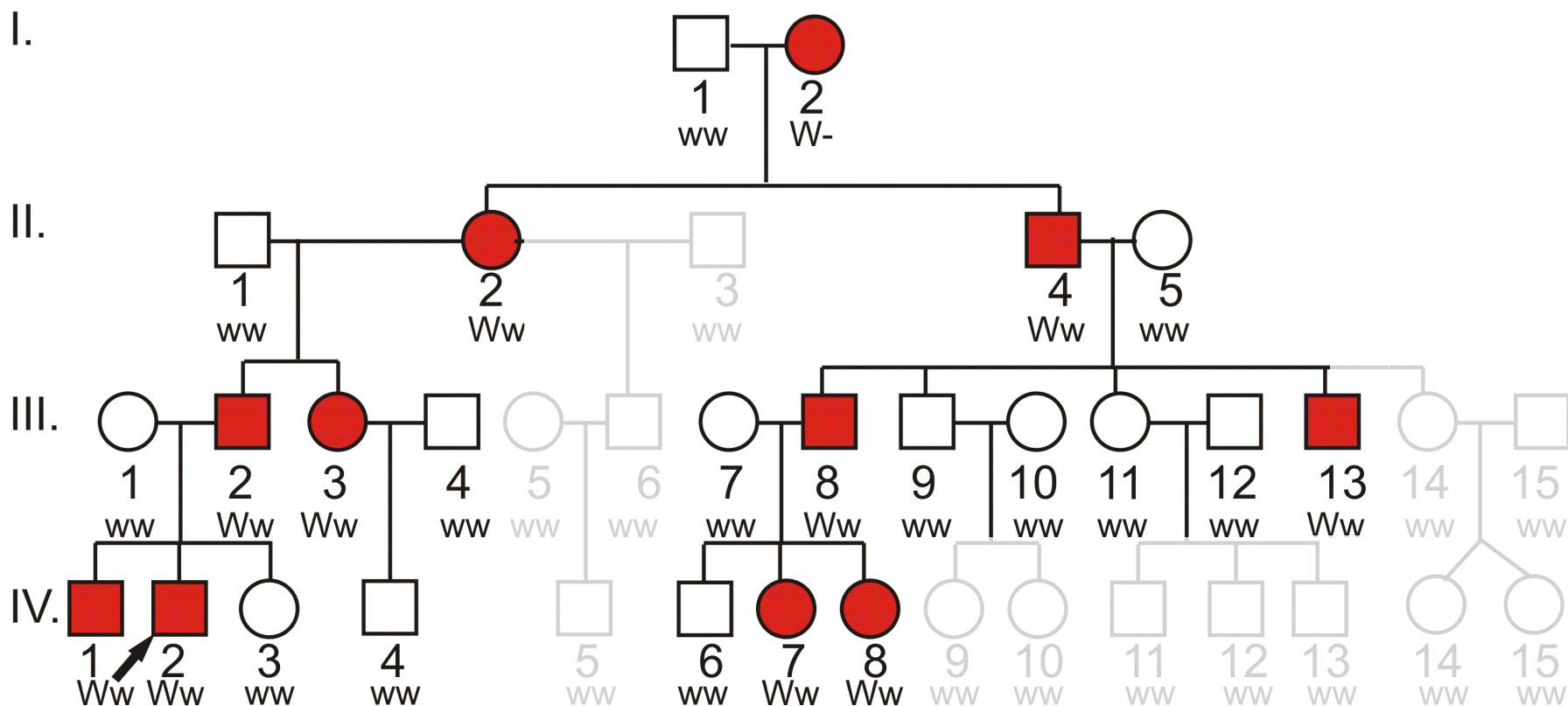
Egészséges szülőknek nincs beteg gyermeke.



A beteg utódnak legalább egyik szülője mindig beteg.



Beteg szülő gyermekeinek elméletileg fele beteg, (a kis utódszám miatt ettől az aránytól jelentős eltérés is előfordulhat). Itt 14 utódból 10 rendellenes.



Példák domináns rendellenességekre:

- akondroplázia (a törpeség egyik formája)
- polydactylia (hatujjúság)
- brachydactylia (rövid ujjúság)
- Waardenburg betegség:
 - Világos bőr, türkizkék, gyakran kétszínű szivárványhártya, a homlok hajában fehér tincs, hallás és látászavar.
- Huntington betegség (vagy vitustánc):
 - A felnőttkor közepén megnyilvánuló neurodegeneratív rendellenesség, ami az izommozgás koordinációjának elvesztésével és hiperaktivitással, és végül halállal jár.

Szülők

Törpe

Dd

×

Normalis

dd

Spermium

D

d

Pete

d

d

<i>Dd</i> Törpe	<i>dd</i> Normalis
<i>Dd</i> Törpe	<i>dd</i> Normalis

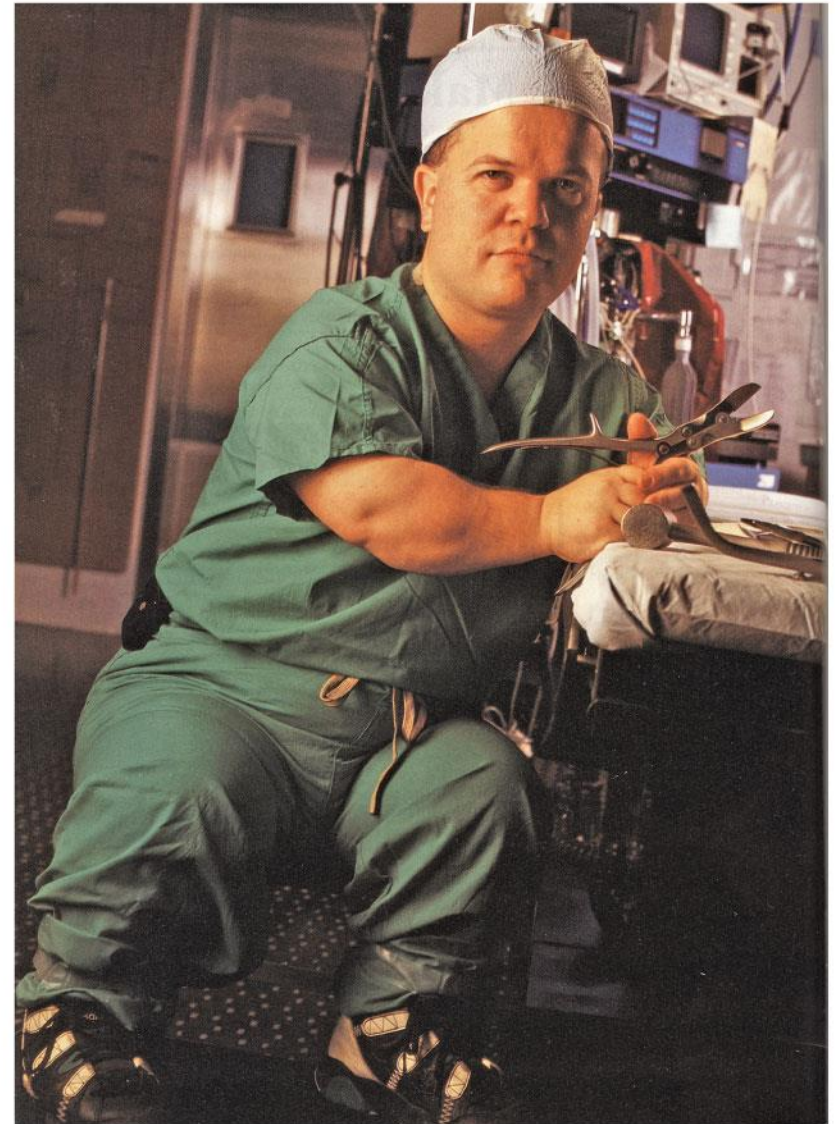
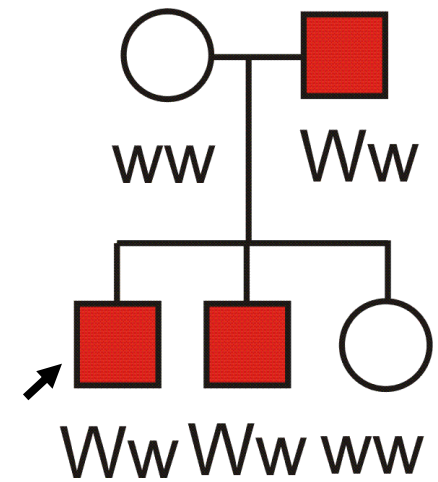


Figure 14.28





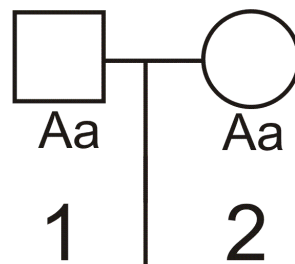




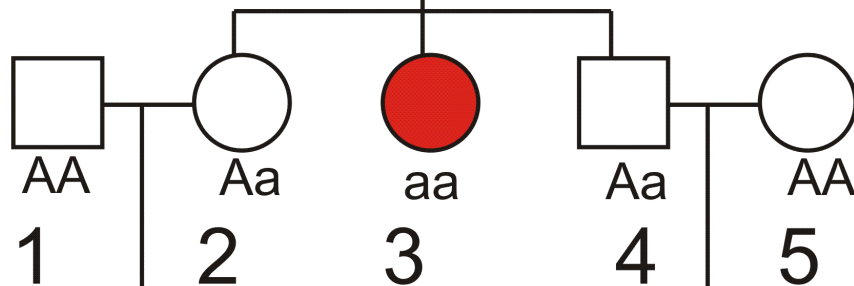
Recesszíven öröklődő betegségek

- A recesszív rendellenességek jellegzetességei:
 - A fenotípust mutató egyed recesszív homozigóta.
 - Nem fordulnak elő minden generációban, ezért a terhelttség egészséges szülők gyermekeiben bukkan fel.
 - A beteg egyén szülei biztosan heterozigóták. A rendellenesség ritkasága miatt a nem terhelt egyedeket homozigóta dominánsnak tételezzük fel.
 - Bár a kis utódszámok miatt nem várunk számszerűen pontos mendeli arányokat, a beteg testvéreinek várhatóan $\frac{1}{4}$ -e szintén beteg.
 - Rokonházasságok esetén gyakoribb a betegség megjelenése.

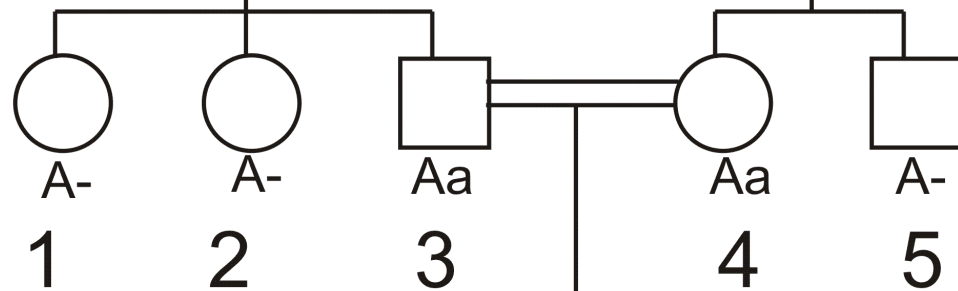
I.



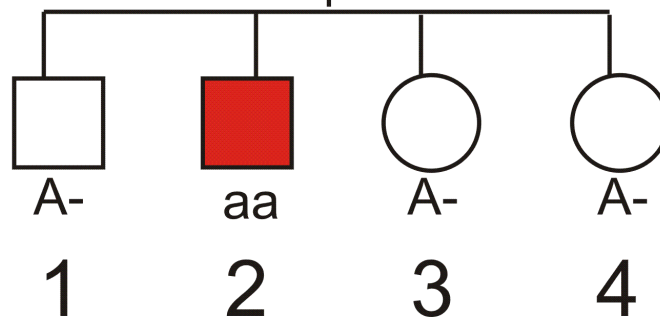
II.



III.

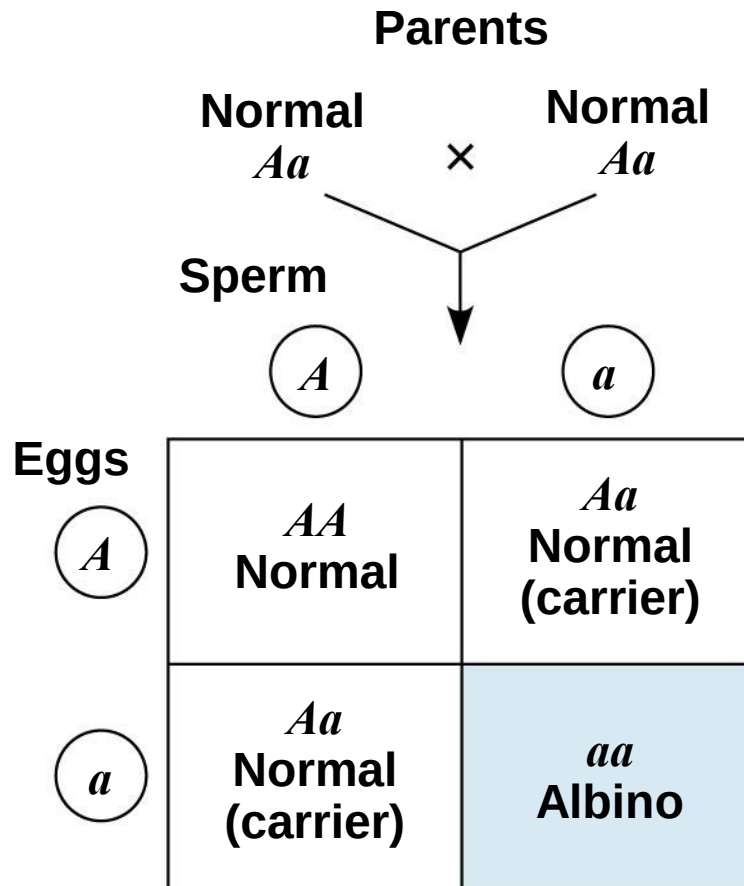


IV.



Példák recesszív rendellenességekre

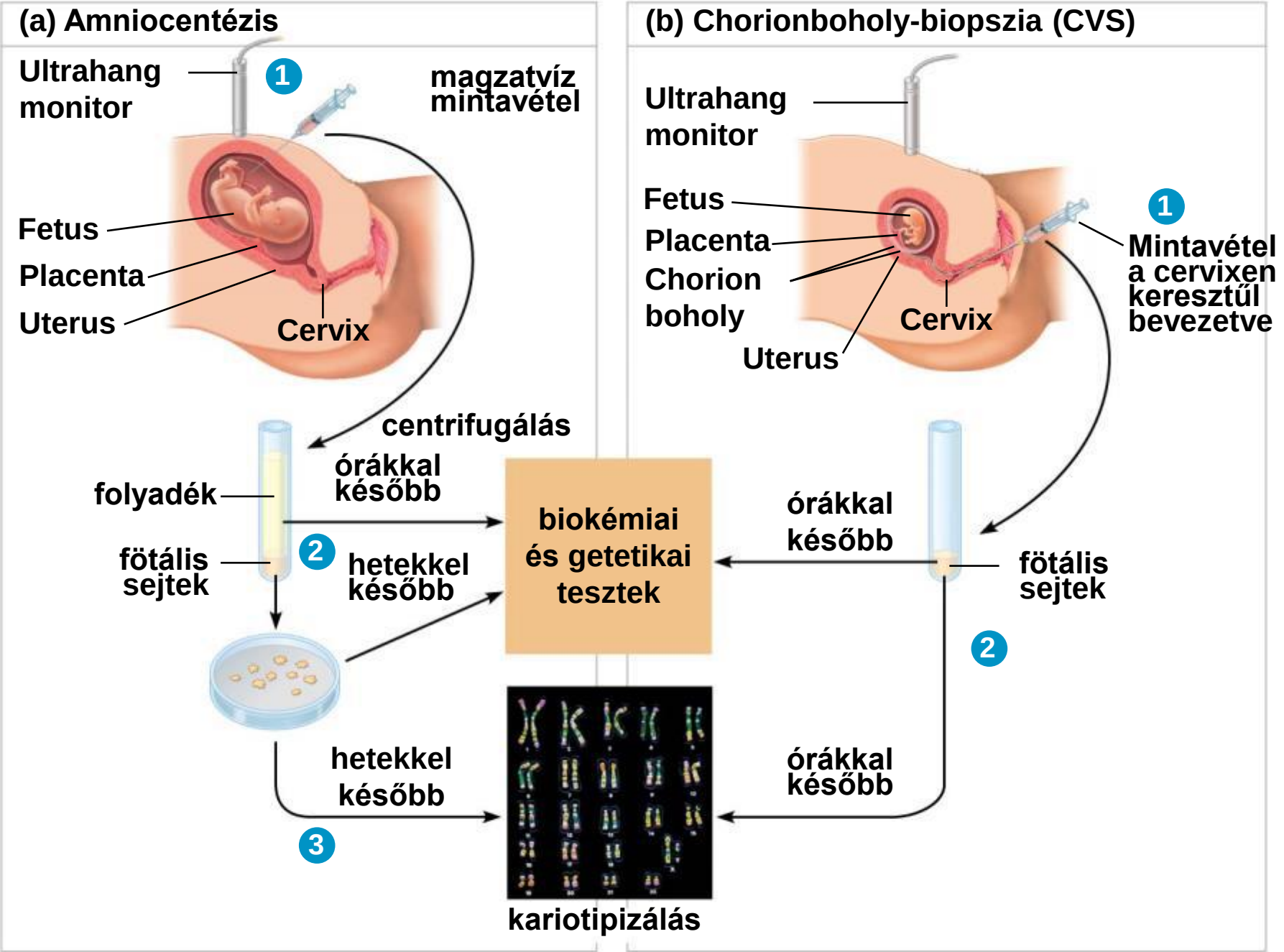
- **Albinizmus:** a melaninszintézis zavara nagyon világos bőr- és hajszínt és a szivárványhártya kékes-rózsaszín színét okozza.
- **Sarlóssejtes vérszegénység:** a hemoglobint kódoló gén hibás a 11-es kromoszómán. A vörösvérsejtek sérülékenyek.
- **Xeroderma pigmentosum:** a DNS hibajavító mechanizmusa sérül, ezért az UV fény bőrrákot okoz („az éjszaka gyermekei”).



Példák recesszív rendellenességekre

- **Fenilketonúria:** Egy, a fenilalanin lebontásában szereplő enzim sérül a 12-es kromoszómán. Szellemi fogyatékoság, epilepszia stb. Fenilalanin-diéta mellett viszont normális élet.
- **Cisztikus fibrózis:** A sejtmembrán iontranszportjának defektusa, három nukleotidnyi mutáció a 7-es kromoszómán. A sűrű váladék miatt tüdőgyulladás, hasnyálmirigy gyulladás stb.
- **Tay-Sachs disease:** A transzportenzim sérülése miatt (15-ös kromoszóma) a szfingolipid felhalmozódik a neuronokban, amik idővel elpusztulnak. Mentális és fizikális visszafejlődés, halálos. Várható élettartam 4 év...

A kromoszómális rendellenességek vizsgálati módszerei magzatoknál



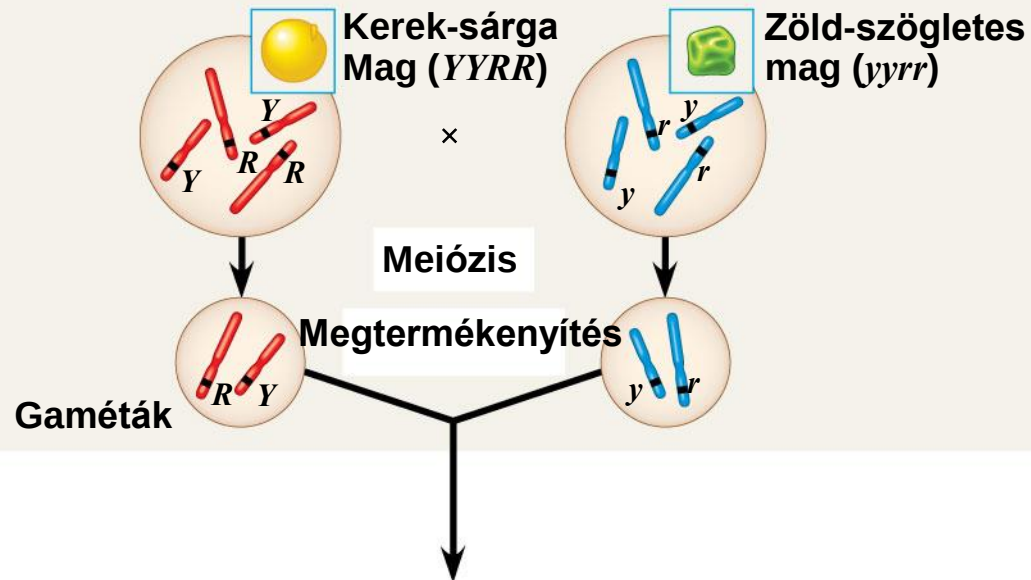
Bevezetés a biológiába II.

AZ ÖRÖKLŐDÉS KROMOSZÓMÁLIS ALAPJAI

Gének és kromoszómák

- Mendel újrafelfedezése után Walter Sutton amerikai egyetemista és Theodor Boveri német biológus - egymástól függetlenül - rájött arra, hogy Mendel „partikulumainak” viselkedése párhuzamot mutat a kromoszómák meióziskor tanúsított viselkedésével:
 - (1) A gének párokban vannak- akárcsak a kromoszómák.
 - (2) A gének alléljai egyenlően szegregálódnak a gamétákba, mint a homológ kromoszómák tagjai.
 - (3) A különböző gének függetlenül hatnak, akárcsak a különböző kromoszóma párok.
- SUTTON, W. S., 1903 The chromosomes in heredity. Biol. Bull 4:231-251
- Boveri, Th. 1903. Über die Konstitution der chromatischen Kernsubstanz. Verh. D. Zool. Ges. 13. Würzburg.

P Nemzedék

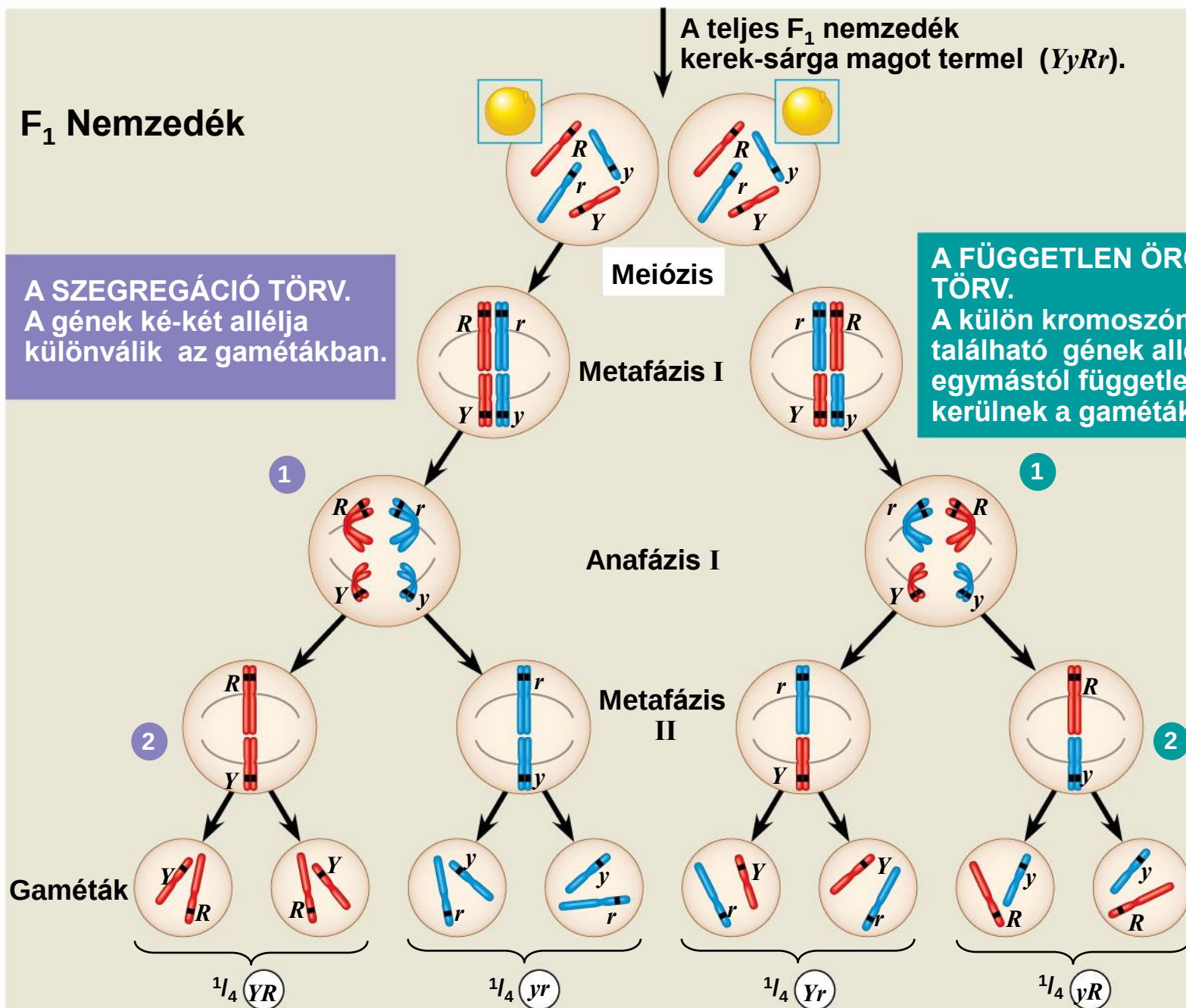


F₁ Nemzedék

A teljes F₁ nemzedék
kerek-sárga magot termel ($YyRr$).

A SZEGREGÁCIÓ TÖRV.
A gének ké-két allélja
különválik az gamétákban.

**A FÜGGETLEN ÖRÖKLŐDÉS
TÖRV.**
A külön kromoszómákon
található gének alléljai
egymástól függetlenül
kerülnek a gamétákba.



A SZEGREGÁCIÓ TÖRV.

F₂ Generáció

3 A megtermékenyülés során *R* és *r* allélok véletlenszerűen kombinálódnak.



F₁ × F₁ keresztezés



A FÜGGETLEN ÖRÖKLŐDÉS TÖRV.

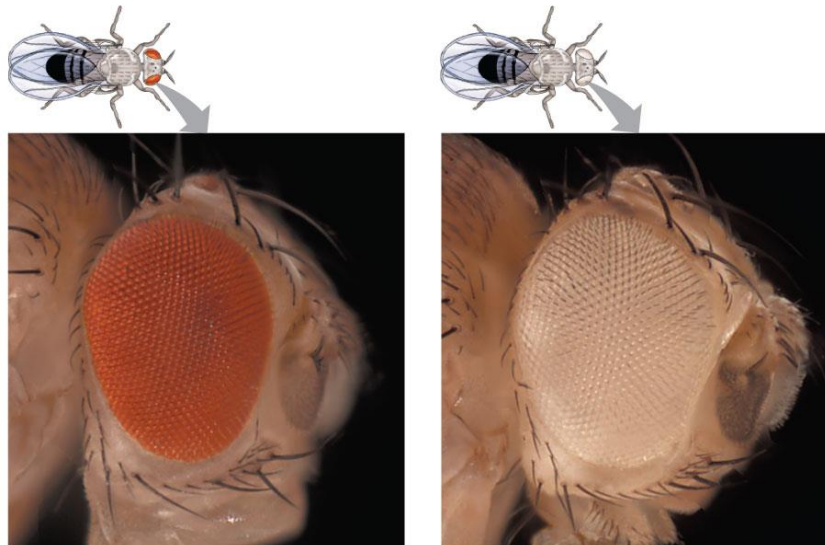
3 A megtermékenyülés eredményeképpen a fenotípusok eloszlása F₂ nemzedékben 9:3:3:1

A Sutton-Boveri elmélet

- Közös konklúzió (Sutton - Boveri elmélet):
A gének a kromoszómákon vannak.
- Az elmélet Morgan híres ecetmuslica (***Drosophila melanogaster***) kísérletei után vált elfogadottá.
- Nobel-díj 1933.
- Thomas Hunt Morgan at.al.1915 *The Mechanism of Mendelian Heredity*.

Morgan és a muslicák

- Ismét szerencsés a kísérleti alany megválasztása
 - Nagy számú utód (két hetente új nemzedék)
 - Mindössze négy pár kromoszóma
- Morgan definiált egy un. **vad típust**, a populációban leggyakrabban előforduló fenotípust.
- Minden a vad típustól eltérő fenotípust **mutánsnak** nevezett.



A nemhez kapcsolt öröklődés felfedezése

- Kísérlet: Morgan fehér szemű hímeket pároztatott piros szemű nőstényekkel.
- F1 generáció tisztán piros szemű volt.
- F2 3:1 arányban volt piros:fehér DE a fehér szeműek mind hímek voltak!
- Morgan rájött, hogy a szemszín génje az X kromoszómán helyezkedik el.
- Ez a magyarázat megerősíti a kromoszóma-teória helyességét.

KÍSÉRLET

P
Generáció



F₁
Generáció



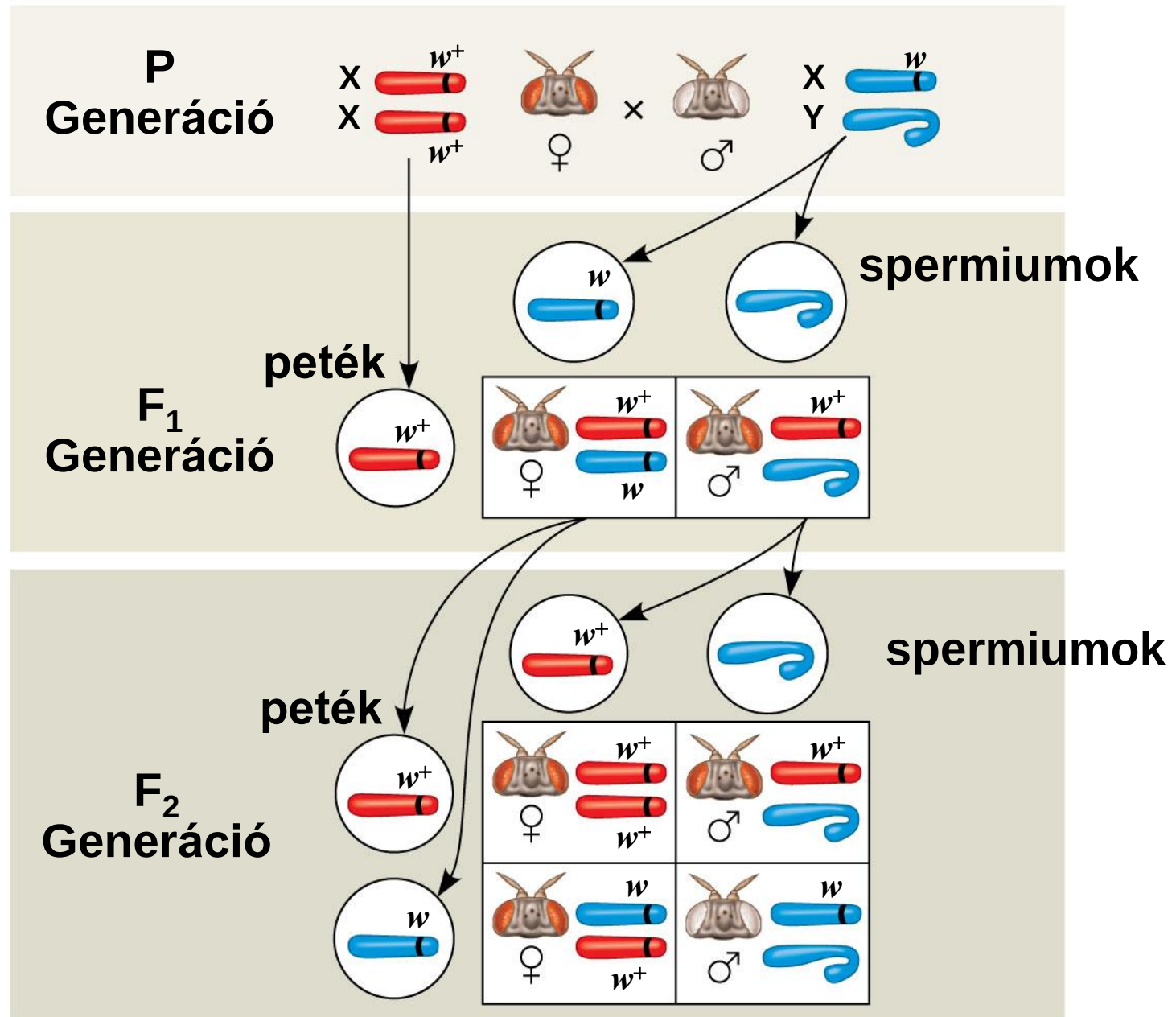
**Az utódok mind
piros szeműek.**

EREDMÉNYEK

F₂
Generáció

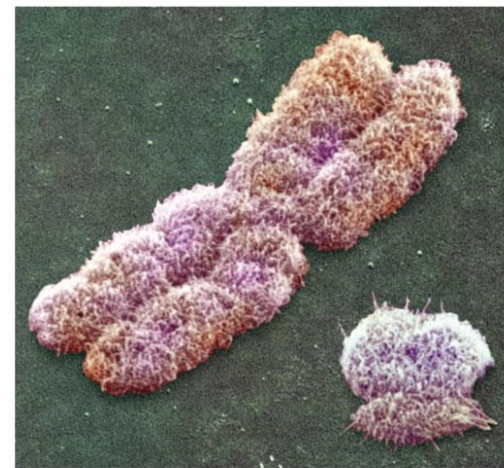


KÖVETKEZTETÉS

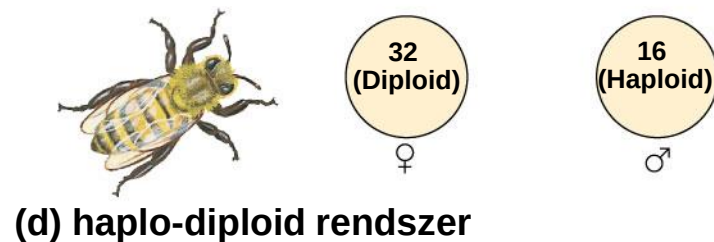
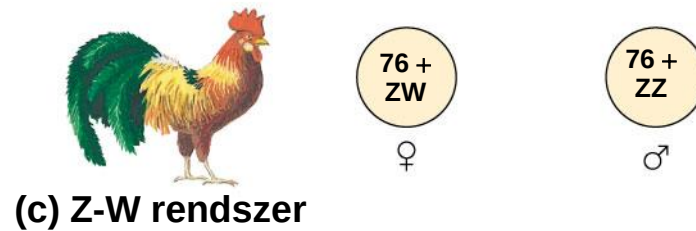
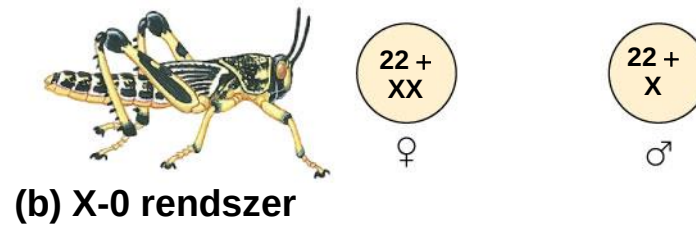
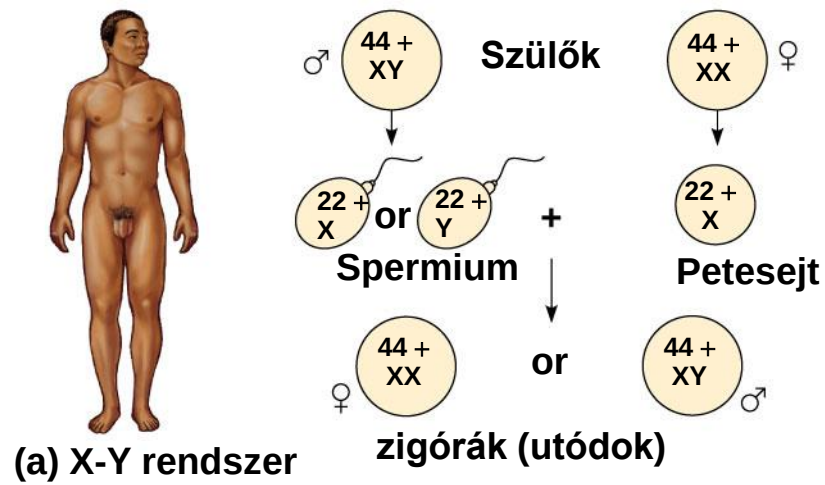


A nem kromoszómális alapja

- Az állatok egy részében a nemi különbség kromoszómális szinten is megmutatkozik.
- Az emlősállatokban (pl. ember) az egyik kromoszómapár a hímekben nem két teljesen homológ kromoszómából áll, hanem egy nagyobb (X) és egy kisebb (Y) kromoszóma képezi. A nőstények genotípusa XX, a hímeké XY.
- Az állatvilágban más megoldások is előfordulnak:
 - A hímeknek eggyel kevesebb kromoszómája van (sáskák)
 - A nőstény ivari kromoszómái különböznek (madarak)
 - A nőstény diploid a hím haploid (méhek)



© 2011 Pearson Education, Inc.



Az Y kromoszóma

- Az Y kromoszóma néhány szakasza (a végei) homológ az X megfelelő szakaszaival.
- A férfi jellegek kialakulásához az Y kromoszóma jelenléte nélkülözhetetlen.
- Találtak azonban olyan férfiakat, akiknek a sejtjeiben nem Y kromoszómát, hanem két X kromoszómát találtak.
- Alapos vizsgálatok kimutatták, hogy ezekben a férfiakban az Y kromoszóma egy kis darabja beépült az X kromoszómába.

Az SRY gén és a tesztoszteron

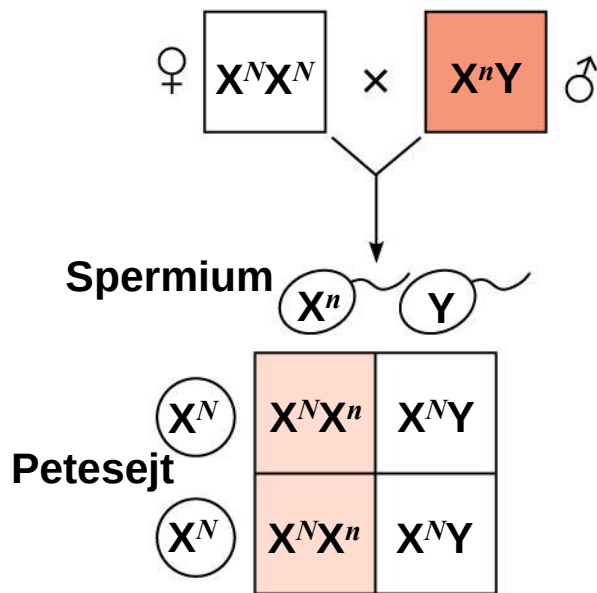
- Vagyis a hím jellegeket nem a teljes Y kromoszóma, hanem csak egy darabja szabja meg. Ez a kromoszóma szakasz hordozza az SRY (sexdetermining region on Y) gént.
- Ez az ember **férfimeghatározó génje**.
- Ez a gén a zigóta fejlődés hatodik hete körül kapcsol be, egy növekedési faktort kódol, melynek hatására a gonád kezdeményekből here fejlődik.
- A here **tesztoszteront** termel. A tesztoszteron jelenlétében a férfi jellegek kifejlődnek.
- A SRY hiányában a gonád kezdeményből petefészek lesz, és női jellegek alakulnak ki.

Az androgén-érzéketlenségi szindróma.

- Ellenpélda:
- Termékenységi gondokkal küzdő nők között találtak olyanokat, akik kromoszómaik szerint férfiak (XY), hüvelyük vakon végződik, a hasüregben heréik vannak.
- A tesztoszteron-szint a vérükben férfiakra jellemzően magas, de a hormon receptora hiányzik sejtjeikből, ezért a másodlagos nemi jellegek nőkre jellemző módon alakulnak ki.
- Az tesztoszteron receptor génje az X kromoszómán található.

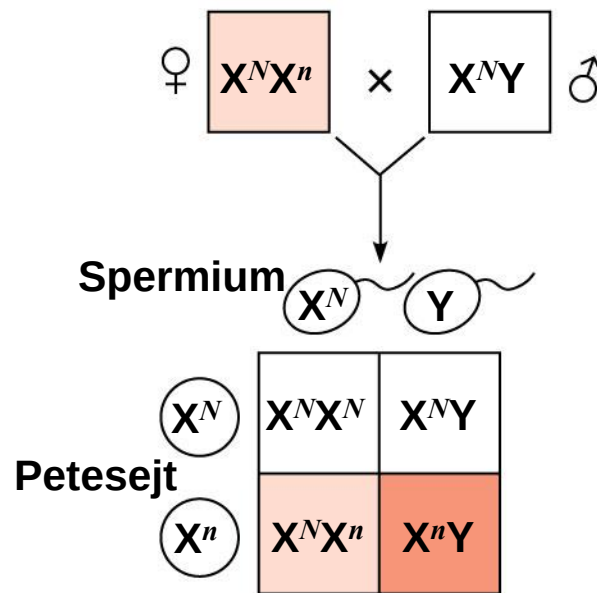
A nemhez kapcsolt gének

- Minden gén, ami az X vagy Y kromoszómán helyezkedik el **nemhez kapcsolt gén**.
- A Y kromoszómán főleg a hím nemi jelleggel kapcsolatos gének vannak, az X kromoszóma azonban hordoz számos, nemiséggel nem kapcsolatos gént is.
- A recesszív allél kifejeződéséhez a nősténynek az allélból két példányt kell hordoznia (homozigóta) a hímnek viszont csak egyet (un. **hemizigóta**).
- Az X-hez kapcsolt recesszív betegségek sokkal gyakoribbak hímekben.

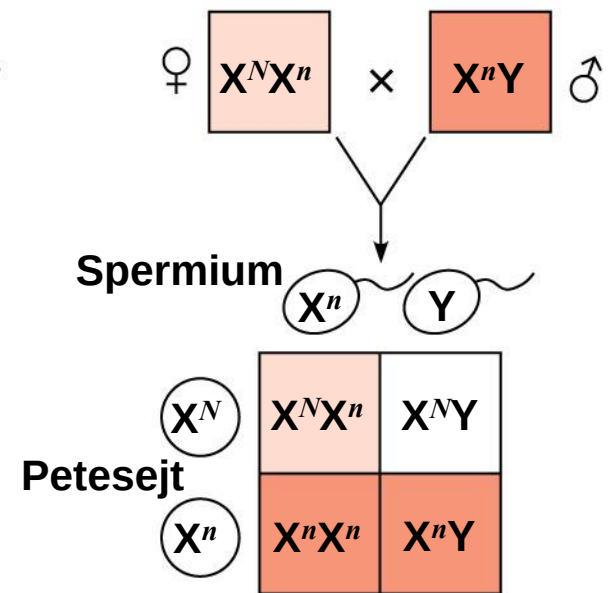


(a)

© 2011 Pearson Education, Inc.



(b)



(c)

X-hez kötött betegségek

- **Piros-zöld színtévesztés:** a színlátásért felelős csapok fotopigmentjét kódoló gén hibája.
- **Hemofília:** A VIII. (hemofília A) vagy IX. (hemofília B) véralvadási faktort kódoló gén hibája, súlyos, de kezelhető.
- **Duchenne-szindróma:** izomsorvadás (letális, gyógyíthatatlan, várható élettartam max. pár év)

X kromoszóma inaktiváció

- A nőstény emlősállatokban sem működik mindkét X kromoszóma.
- Az embrionális fejlődés során inaktiválódik, minden egyes sejtben, véletlenszerűen.
- Az összetömörödött, inaktiválódott X kromoszóma a **Barr test**.
- A heterozigóta nőstények tehát **mozaikosak** az adott gén által hordozott jellegre nézve.



Korai embrió:

X kromoszómák

**A narancsszínű
bunda allélja**

**A fekete
bunda allélja**

**Sejtosztódás és
X kromoszóma
inaktiváció**

**A felnőtt állat
Két sejt-
populációja:**

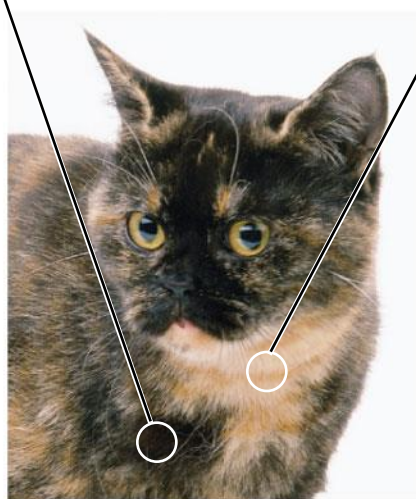
Aktív X

Inaktív X

Aktív X

Fekete bunda

Narancsszínű bunda



Kapcsolt gének

- Minden egyes kromoszóma több ezer gént tartalmaz (kivéve az Y).
- Az azonos kromoszómán lokalizálódó gének nem teljesen függetlenül öröklődnek, „hajlamosak” együtt öröklődni.
- Ezeket a géneket **kapcsolt géneknek** nevezzük.
- Morgan több olyan gént is talált, aminek az öröklésmenete nem követte a mendeli törvényeket, és az eltérést - helyesen - a fenti módon magyarázta.
- Újabb bizonyíték a kromoszómaelmélet mellett.

KÍSÉRLET

P Generáció (homozigóták)

Vad típus
(szürke test,
normál szárnyak)

$b^+ b^+ vg^+ vg^+$

Duplamutáns
(fekete test,
rövid szárnyak)

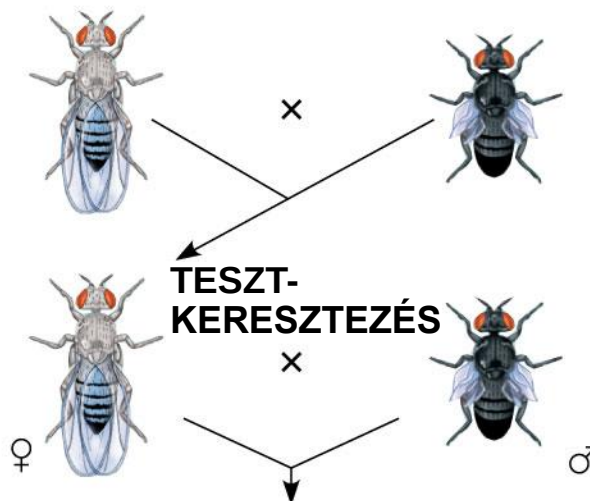
$b b vg vg$

F₁ dihibrid
(vad típus)

$b^+ b vg^+ vg$

Duplamutáns

$b b vg vg$



TESZT-
KERESZTEZÉS

A tesztkeresztezés
utódnemzedéke

Petéék

$b^+ vg^+$

$b vg$

$b^+ vg$

$b vg^+$

Spermiumok

$b vg$

Vad típus



$b^+ b vg^+ vg$

Fekete-
rövid



$b b vg vg$

Szürke-
rövid



$b^+ b vg vg$

Fekete-
normál



$b b vg^+ vg$

A VÁRT ELOSZLÁSOK

Ha a gének különböző kromoszómákon vannak:

1 : 1 : 1 : 1

Ha a gének azonos kromoszómákon vannak, és
mindig együtt öröklődnek :

1 : 1 : 0 : 0

EREDMÉNYEK

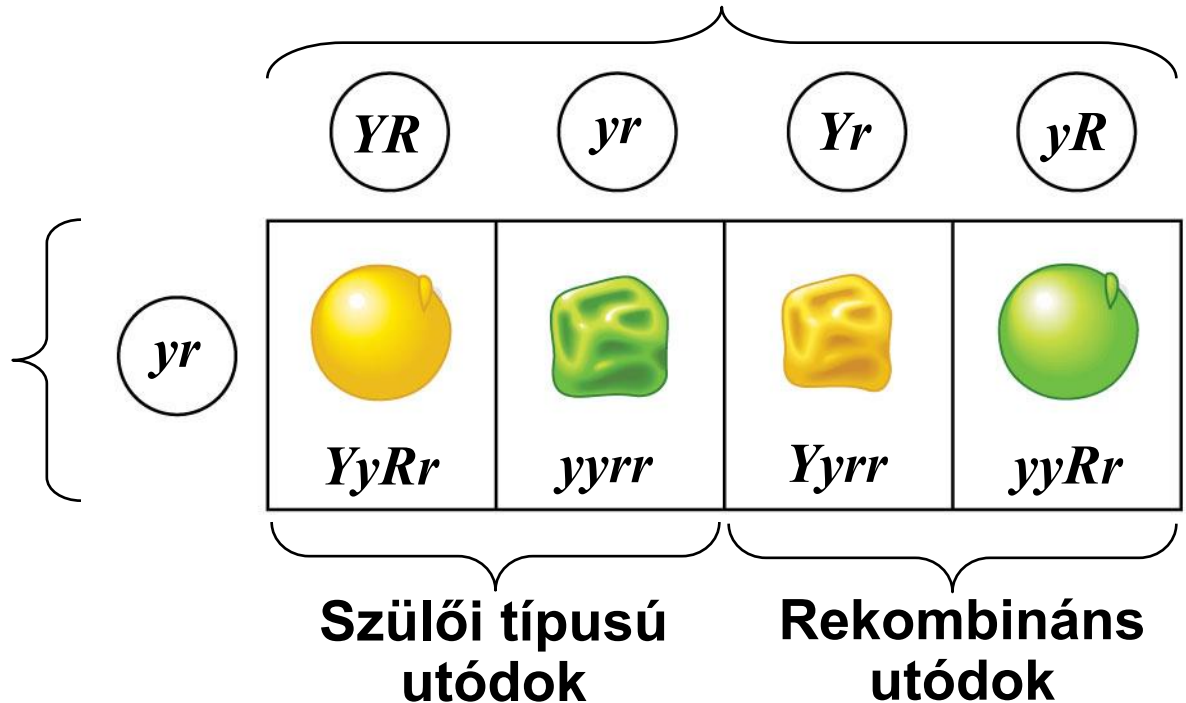
965 : 944 : 206 : 185

Független gének rekombinációja

- Az utódoknemzedékben megjelenő, a szülőkével megegyező fenotípusú egyedeket **szülői típusoknak** nevezzük.
- A szülőkétől eltérő fenotípusúakat (melyek a vizsgált jellegek új kombinációit hordozzák) rekombináns típusnak, röviden **rekombinánsoknak** nevezzük.
- Külön kromoszómákon elhelyezkedő gének esetében a rekombinánsok megjelenésének valószínűsége az utódnemzedékben **50%**.
- Mendel - szerencsésjére - ilyenekkel dolgozott.

**Zöld-szögletes
homozigóta recesszív
szülő ($yyrr$) ivarsejtjei**

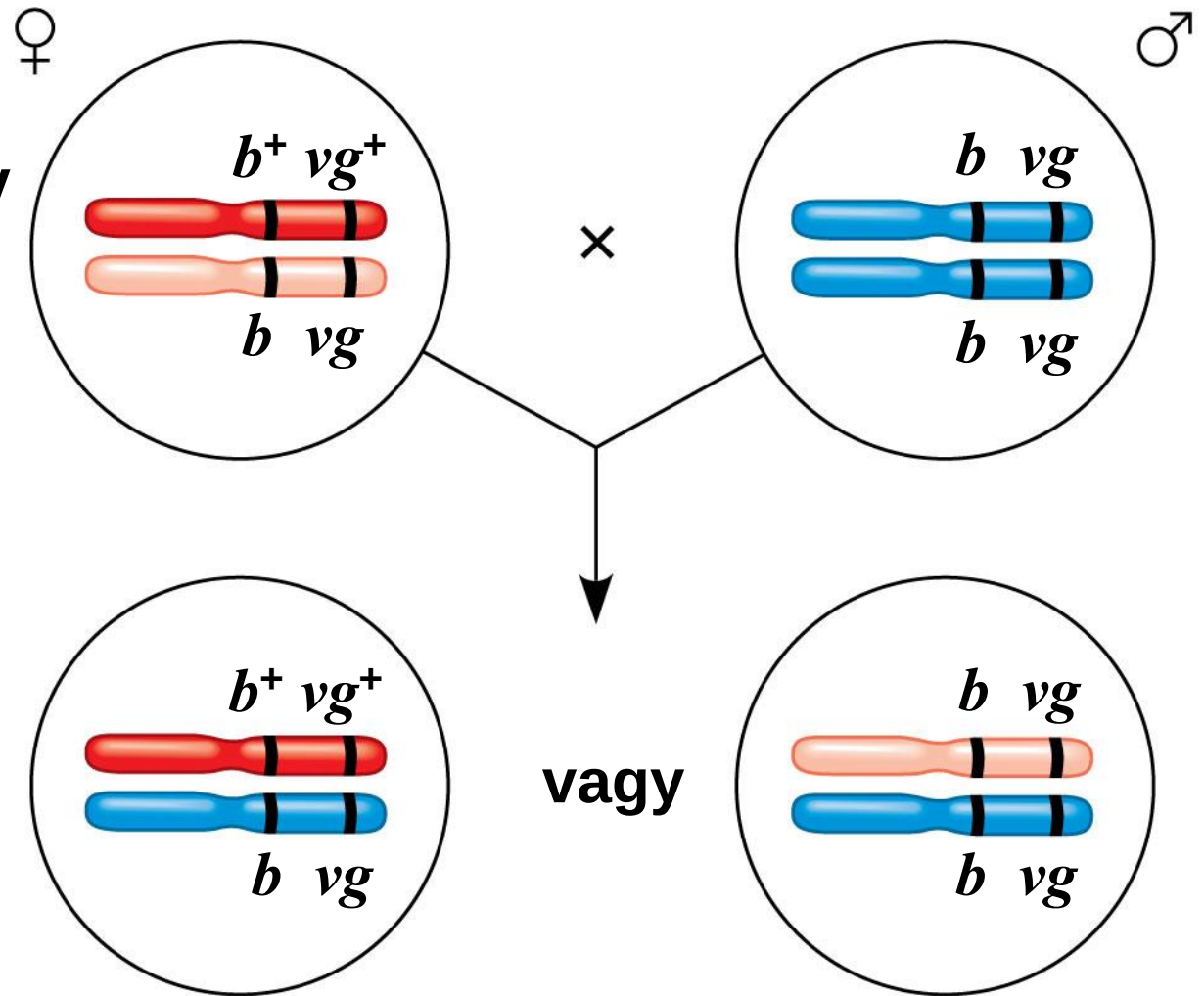
**Sárga-kerek dihibrid
szülő ($YyRr$) ivarsejtjei**



Független gének rekombinációja: Crossing Over

- Egyazon kromoszómán elhelyezkedő gének esetében a rekombinánsok megjelenésének valószínűsége elvileg 0%...
- A kapcsoltság azonban nem teljes.
- Hogyan keletkezhetnek mégis a rekombinánsok?
- Morgan feltételezte, hogy a fizikai kapcsolat esetenként, valamilyen módon megszakad a gének között.
- Ez a **crossing over**-nek nevezett folyamat során történik.

**F₁ dihibrid nőtény
És homozigóta
Recesszív hím
tesztkeresztezése**



**Az utódok
többsége**

Tesztkeresztelés
szülők

Szürke test, normáa szárny
(F₁ dihibrid)

Fekete test (b:black),
rövid szárny (vg:vestigial wings)
(dupla mutáns)

Replikáció

Replikáció

Meiózis I

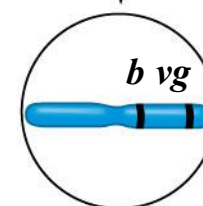
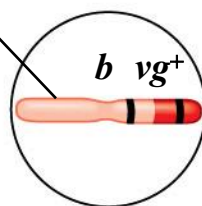
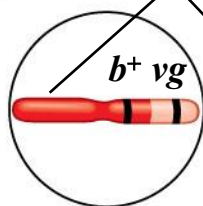
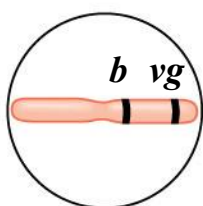
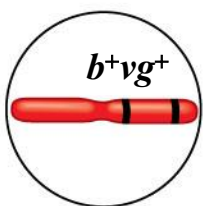
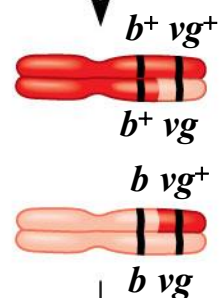
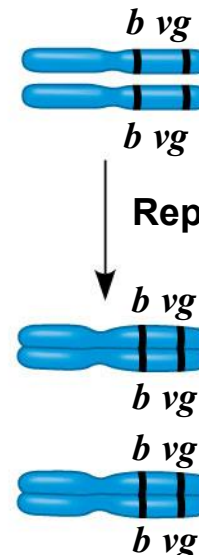
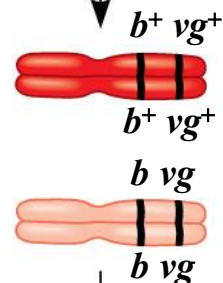
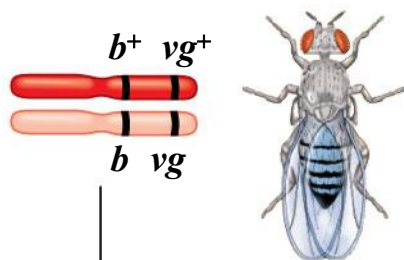
Meiózis I and II

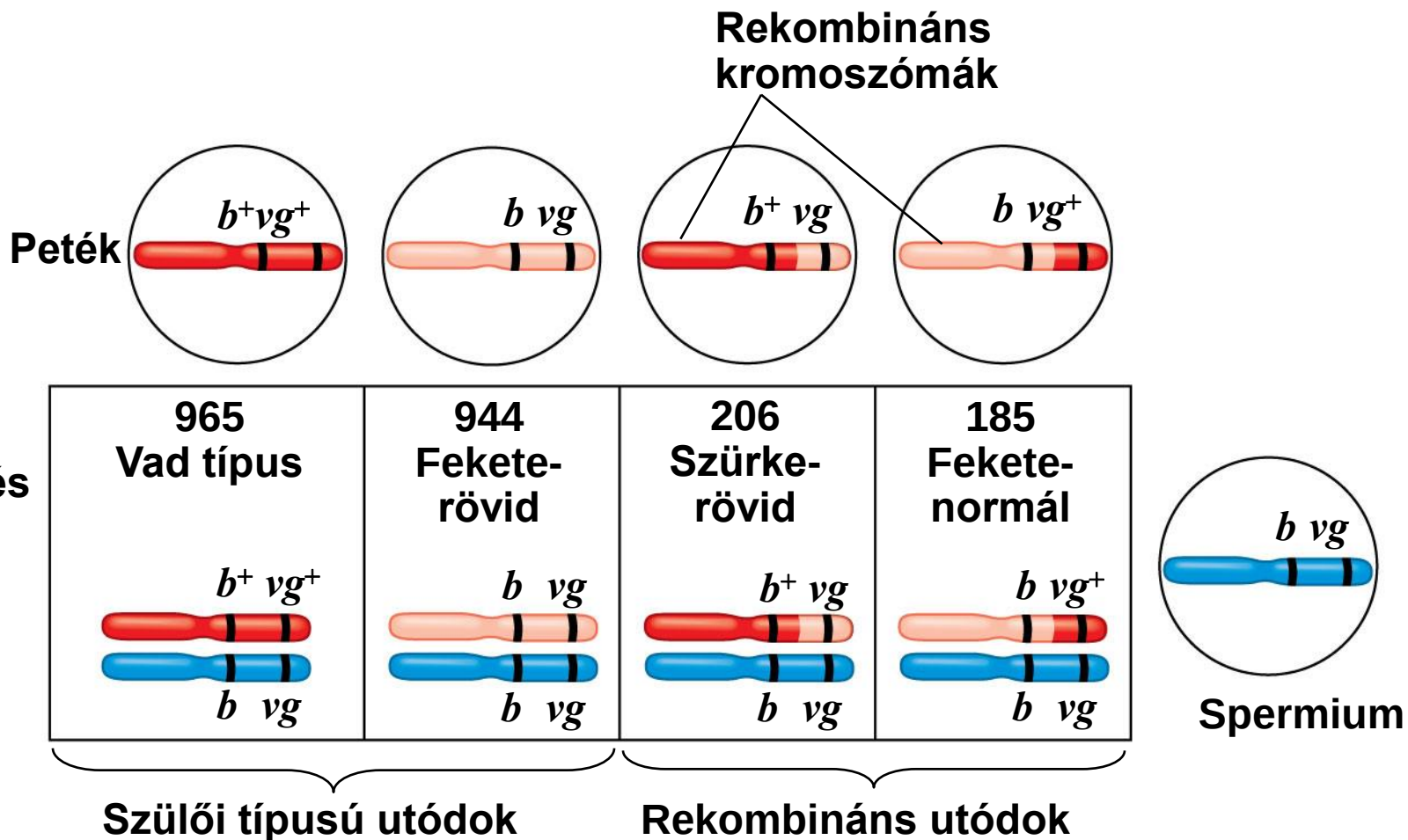
Meiózis II

Rekombináns
kromoszómák

Peték

Spermium





$$\text{Rekombinációs frekvencia} = \frac{391 \text{ rekombinánsok}}{2,300 \text{ összes utód}} \times 100 = 17\%$$

A rekombináció és a természetes szelekció

- A rekombináció a génváltozatok új kombinációit hozza létre az ivarsejtekben
- Az ivarsejtek véletlenszerű egyesülése a megtermékenyítés során tovább növeli a kombinációk számát.
- A genetikai variációk óriási száma adja az „alapanyagot” a természetes szelekció számára.

Géntérképezés

- Alfred Sturtevant, Morgan tanítványa készítette az első géntérképet (muslicáét).
- Sturtevant feltételezte, hogy minél messzebb van két gén egymástól a kromoszómán, annál nagyobb a valószínűsége, hogy közöttük átkereszteződés (crossing over) történik, így nagyobb lesz a rekombináció előfordulási gyakorisága.

Kapcsoltsági térkép

- A **kapcsoltsági térkép** olyan genetikai térkép, ami a rekombinációs gyakoriság számításain alapul.
- Ez alapján született meg a genetikai térképegység (genetic map unit, m.u.), mértékegysége: morgan.
- Egy centimorgan 1%-os rekombinációs frekvenciát képvisel.
 - Vagyis olyan két gén, ami 1% valószínűséggel rekombinálódik az utódnemzedékben, 1 centimorgan távolságra van egymástól az adott kromoszómán.
- Ez a mértékegység a gének sorrendjét jelzi, nem a valódi fizikai távolságukat!!!

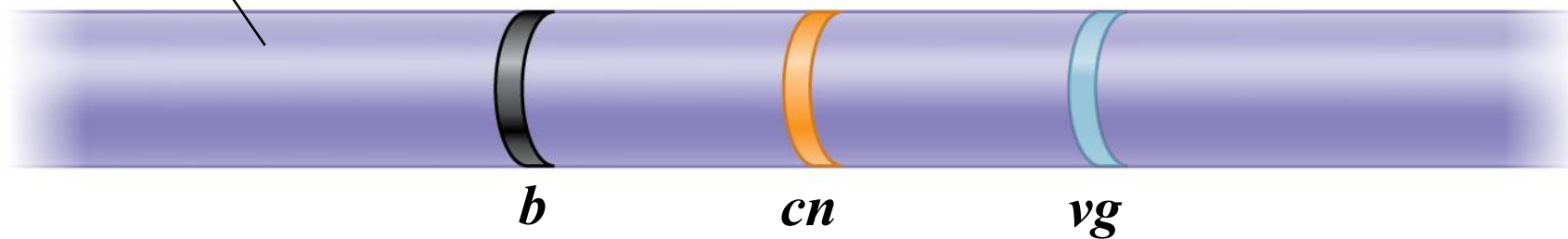
EREDMÉNYEK

Rekombinációs frekvencia

← 9% → ← 9.5% →

Kromoszóma

← 17% →



© 2011 Pearson Education, Inc.

Cn: cinnabar eye
(cinóbervörös szem)

Mutáns fenotípusok

Rövid
csáp



0

Fekete
test



48.5

Cinóber
szem



57.5

Csökkent
szárny

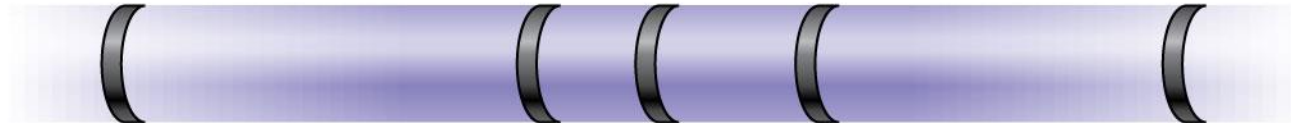


67.0

Barna
szem



104.5



Hosszú
csáp



Szürke
test



Vörös
szem

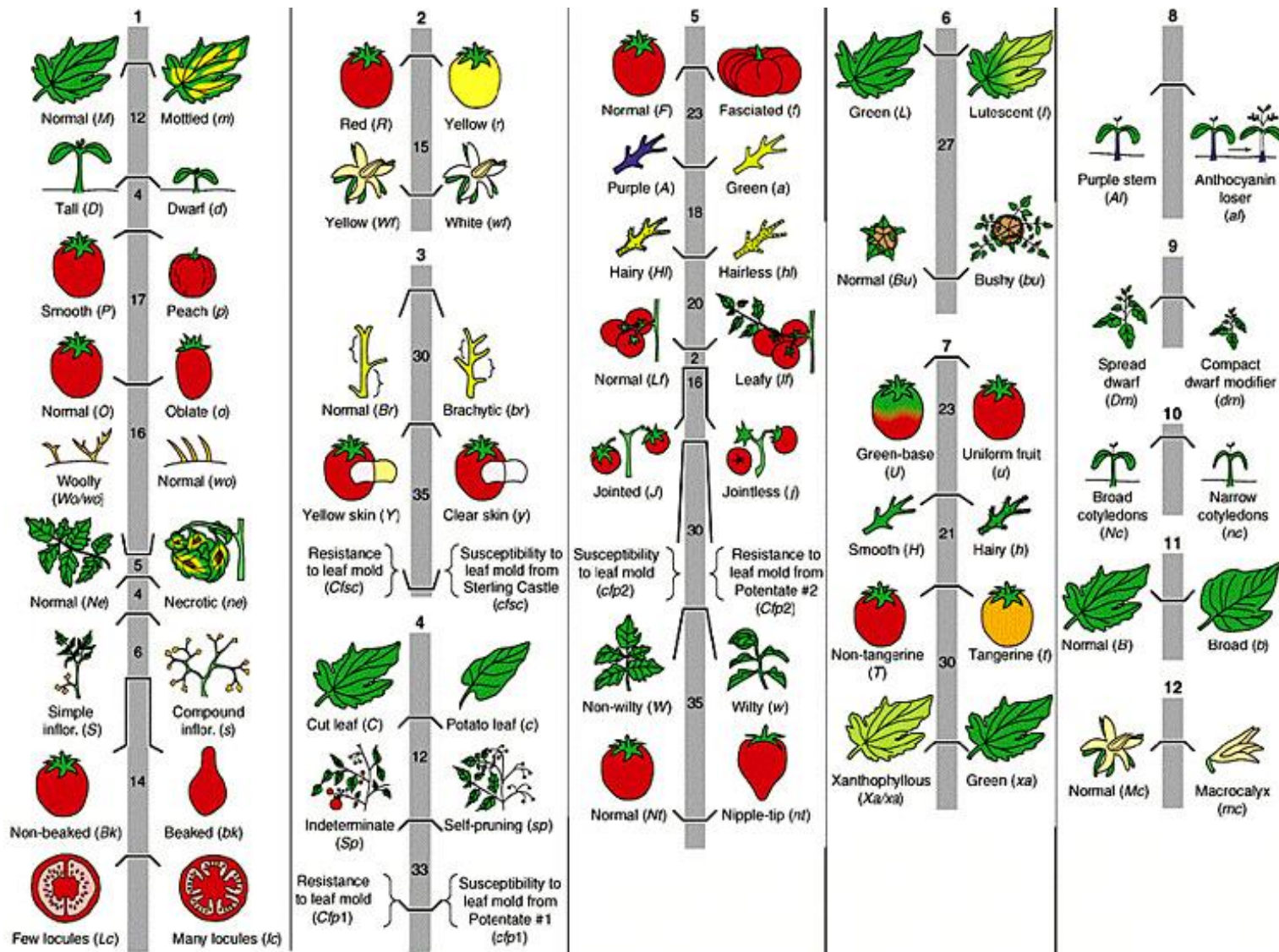


Normál
szárny



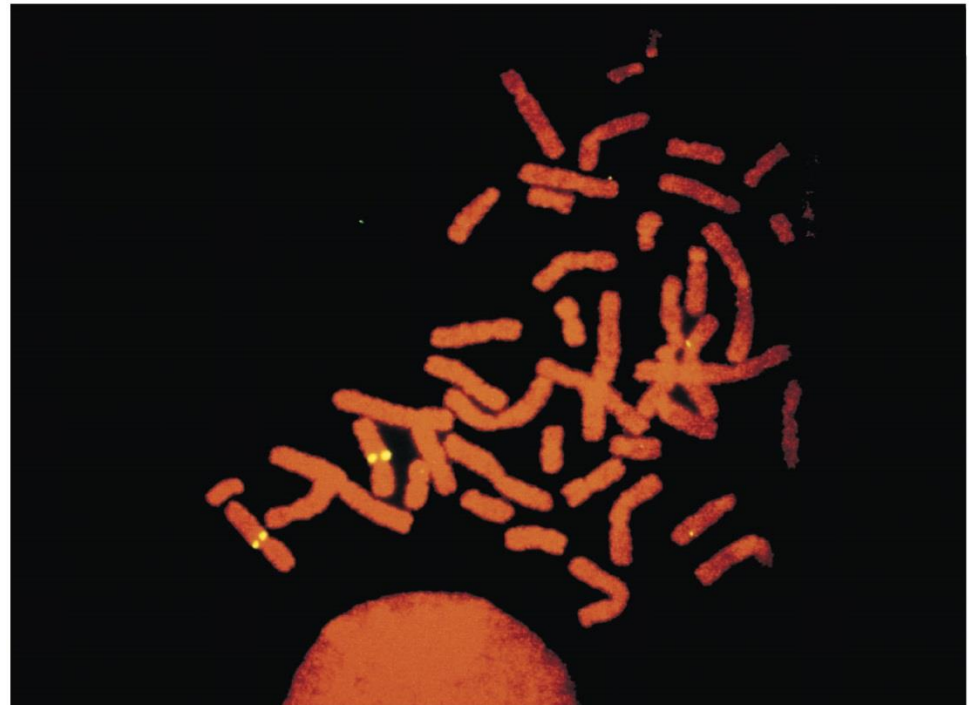
Vörös
szem

Vad fenotípusok



A paradicsom 1952-ben elkészült kapcsoltsági térképe

- Egyazon kromoszómán egymástól távol elhelyezkedő gének rekombinációs frekvenciája akár 50% is lehet.
- Ezek a gének fizikailag ugyan kapcsoltak, de genetikai értelemben nem.
- Ma már modern citológiai módszerekkel - pl. Fluoreszcens in situ hibridizáció - a gének pontos helyét meghatározhatjuk.
 - Fluoreszcens festékekkel jelölt komplementer DNS v. RNS darabok kötése.
- Ezeket a térképeket **citológiai térképeknek** nevezzük.

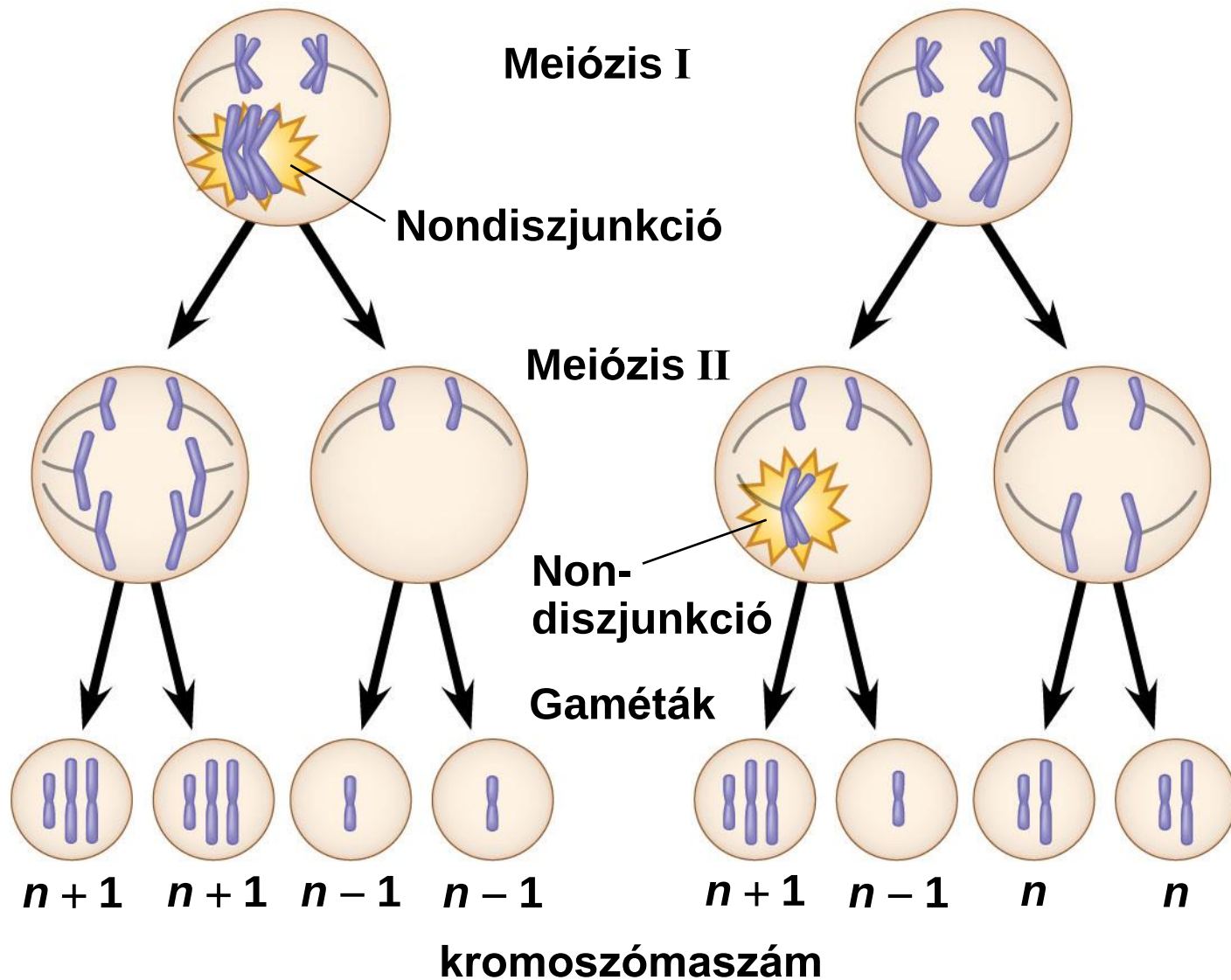


A kromoszómák számának vagy szerkezetének megváltozásán alapuló genetikai betegségek.

- Az esetek túlnyomó részében abortuszhoz vezet.
- Kisebb részben súlyos fejlődési rendellenességet okoz.
- A növények jobban tolerálják.

A kromoszómák számában bekövetkező változások

- A meiózis során a homológ kromoszómák vagy a testvér-kromatidák nem válnak szét: **nondiszjunkció**.
- Ha ezek az ivarsejtek vesznek részt a megtermékenyülésben, az utódok rendellenes számú kromoszómával rendelkeznek.
- Ez az **aneuploidia**
- A **monoszómia** estében a zigóta az adott kromoszómából csak egy példánnyal rendelkezik.
- A **triszmia** esetében viszont hárommal.



(a) A homológ kromoszómák nondiszfunkciója a meiózis I során

(b) A testvér-kromatidák nondiszfunkciója a meiózis II során

Poliploidia

- **A poliploidia** az az állapot, amikor az organizmus kettőnél több komplett kromoszóma készlettel rendelkezik.
 - Triploidia ($3n$) három kromoszóma-készlet
 - Tetraploidia ($4n$) négy kromoszóma-készlet
- Növényekben gyakori, állatokban viszont szinte soha nem fordul elő.
- A poliploid növények jobban hasonlítanak a normális egyedekre, mint az aneuploidok.
- Sőt a növénynemesítésben gyakran használt eljárás.

A kromoszómák szerkezeti változása

- A kromoszómák szakadása következtében az alábbi változások jöhetnek létre:
 - **Deléció:** egy kromoszómaszakasz „letörik” és elvész.
 - **Duplikáció:** egy kromoszómaszakasz megkettőződik.
 - **Inverzió:** egy kromoszómaszakasz megfordul (letörik és fordítva forr vissza)
 - **Transzlokáció:** egy kromoszómaszakasz letörik és egy másik kromoszómára forr vissza

(a) Deléció



Egy kromoszómaszakasz elvész.



(b) Duplikáció



A kromoszómában ismétlődő szakaszok lesznek.



(c) Inverzió



A kromoszóma egy szakasza megfordul



(d) Transzlokáció

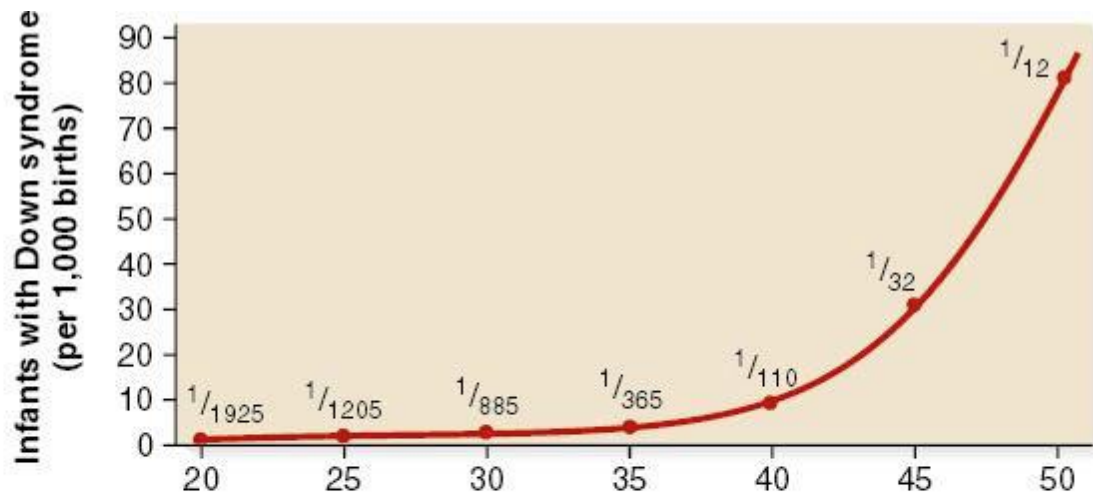


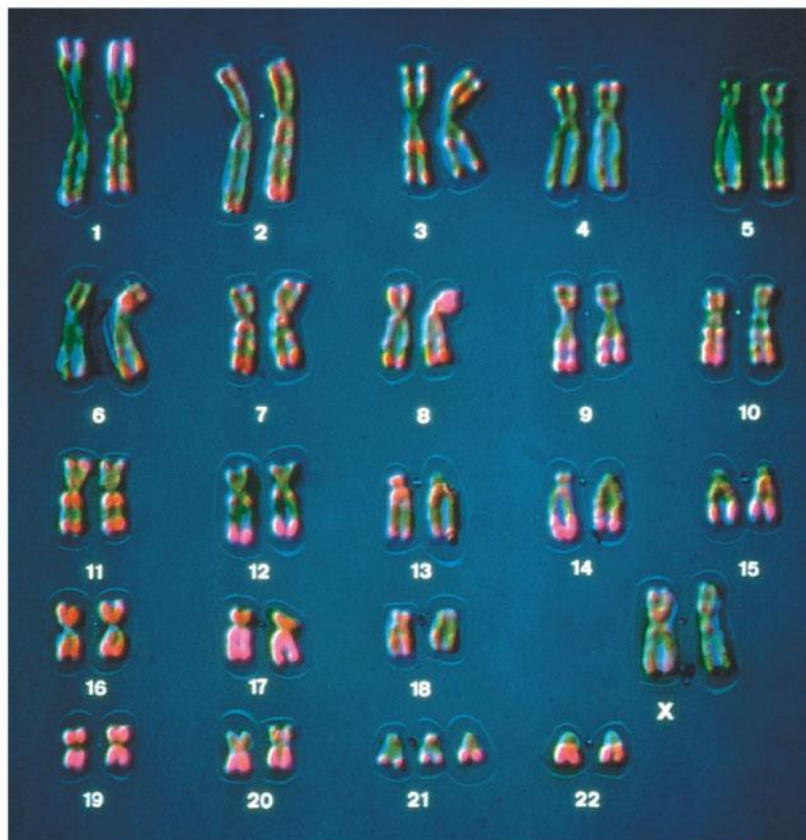
A kromoszóma egy szakasza egy másik, nemhomológ kromoszómára kerül.



A testi kromoszómák aneuploidiái

- **Down-kór:** aneuploidia, a 21-es kromoszóma triszómiája
 - Gyakoriság: 1:700 (US)
 - Szellemi fogyatékoság, szervi problémák, tipikus külső jegyek
 - Az anya életkorával nő a gyakoriság





A nemi kromoszómák aneuploidiái

- **Turner szindróma:** X monoszómia (az egyetlen nem letális monoszómia),
 - gyakoriság:1:3000 (csak lányok)
 - Az XO egyedek nőkre jellemző nemi tulajdonságokat mutatnak, de sterilek.
 - Alacsony növésűek, hajuk a homlokukba nő, szellemi képességeik (többnyire) normálisak.
- **TriploX szindróma:** Három X kromoszómát hordozó egyedek.
 - gyakoriság:1:1000 (csak lányok)
 - magas, karcsú alkatúak és fertilisek, a szellemi visszamaradottság kissé gyakoribb, mint az XX nők között (de nem általános).

A nemi kromoszómák aneuploidiái

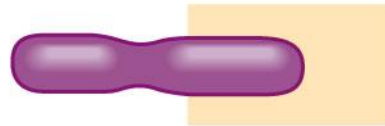
- **Klinefelter szindróma:** Kromoszómakészletükben kettőnél több nemi kromoszóma van, ált. XXY.
 - Gyakoriság 1:1000 (fiúk).
 - Az XXY egyedek férfiakra jellemző nemi tulajdonságokat mutatnak, de sterilek.
 - Arcszőrzetük ritka, intelligenciájuk normális.
- **XYY szindróma:** XYY kariotípus
 - Gyakoriság: 1:1000 (fiúk).
 - „szuperférfiak” Az átlagosnál magasabb termet, normális testi és szellemi funkciók.

A kromoszómák szerkezeti változásain alapuló humán betegségek

- **Macskanyávogásos betegség v. cri du chat-szindróma:**
 - az 5-ös kromoszóma rövid karjának nagy deléciója
 - A gége fejletlensége miatt az újszülött hangja a macska nyávogására emlékeztet. Szellemi visszamaradottság, gyenge izomzat, szervi problémák.
- **Krónikus mielogén leukémia (CML):**
 - a 9-es és 22-es kromoszóma hosszú szárainak végei felcserélődnek.
 - Hibás enzim képződik (ami a sejtciklus szabályozásában is szerepel). Az enzim inhibitorával ma már „gyógyítható”!



Normalis 9-es kromoszóma



Normalis 22-es kromoszóma

Reciprok transzlokáció



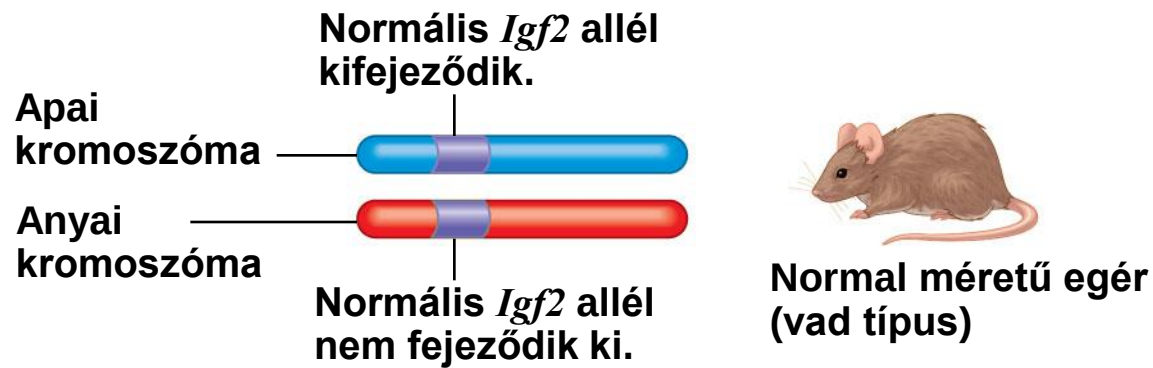
9-es kromoszóma transzlokáció után



**22-es kromoszóma transzlokáció után
(Philadelphia kromoszóma)**

Nem-Mendeli öröklődés: Genomikus Imprinting

- Van néhány jelleg, ahol a fenotípus függ attól, hogy az adott allél apai vagy anyai eredetű-e.
- Ezt a jelenséget nevezik **genomikus imprintingnek**.
- Az ivarsejtképződés során egyes gének „zár alá kerülnek” és az utódban nem fejeződnek ki.
 - Pl. egerekben az IGF2 gén (növekedési faktor) csak az apai eredetű kromoszómában működik.
 - Azok az utódok lesznek mutáns fenotípusúak (törpe egér), akik az apjuktól hibás gént kapnak.



(a) Homozigóta

Mutáns *Igf2* allél az anyától örököelve



Normal méretű egér (vad típus)

Mutáns *Igf2* allél az apától örököelve



Törpe egér (mutáns)

Normális *Igf2* allél kifejeződik.



Mutáns *Igf2* allél nem fejeződik ki.

Mutáns *Igf2* allél kifejeződik.



Normális *Igf2* allél nem fejeződik ki.

(b) Heterozigóták

A genomikus imprintingből eredő betegségek.

- **Angelman szindróma:**

- Az anyai eredetű 15-ös kromoszóma részleges deléciója.
- Szellemi, fejlődési problémák, epilepszia, gyakori mosoly, szelíd természet. „angyalok”

- **Prader-Willi szindróma:**

- Az apai eredetű 15-ös kromoszóma részleges deléciója.
- Alacsony termet, szexuális fejletlenség, értelmi deficit, krónikus éhségérzet miatt elhízás.



Nem-Mendeli öröklődés: Extranukleáris gének

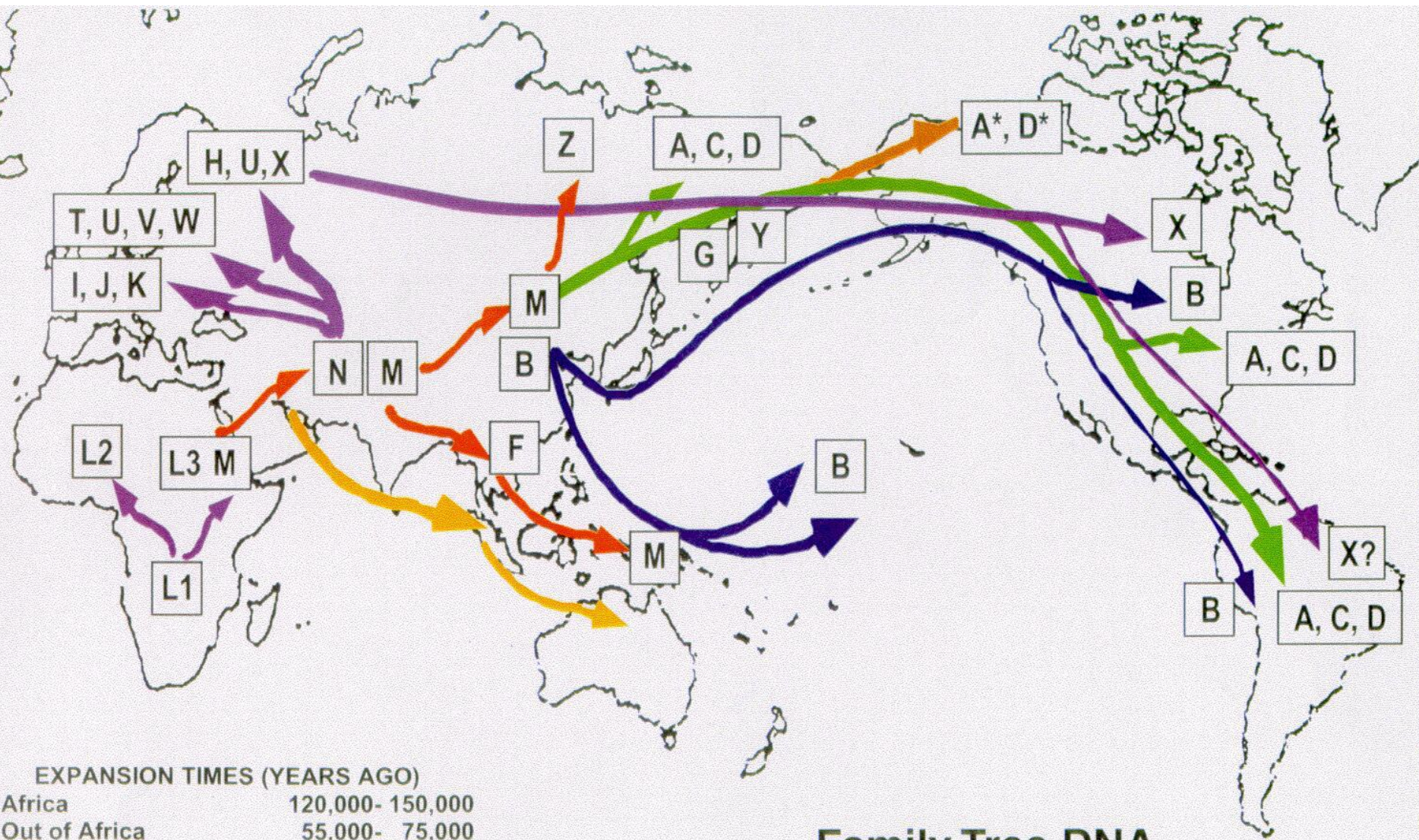
- A mitokondriumok és színtestek is tartalmazznak DNS-t, ezek a prokariótákhoz hasonlóan gyűrű alakúak.
- A rajtuk elhelyezkedő - sejtmagon kívüli (extranukleáris) - gének **kizárólag anyai** ágon öröklődnek, mert a zigóta citoplazmája kizárólag a petesejtből származik.
- A legelső felismert extranukleáris gén egyes növények levelének foltosságát okozza.



(Ilex aquifolium)

Extranukleáris gének okozta betegségek.

- Kearns-Sayre szindróma:
 - Mitokondriális eredetű izomsorvadás, a szem- szív- és vázizmok fokozatos pusztulása
- Lehetséges, hogy az **öregedési** folyamatban és öregedéssel összefüggő kórfolyamatokban szerepet játszik.
 - A mitokondriális DNS különösen erősen ki van téve a reaktív oxigéngyökök okozta oxidatív stressznek (a közelben zajló sejtlégzés miatt). A hibajavító mechanizmusok pedig kevésbé hatékonyak, mint a nukleáris DNS esetében.



EXPANSION TIMES (YEARS AGO)

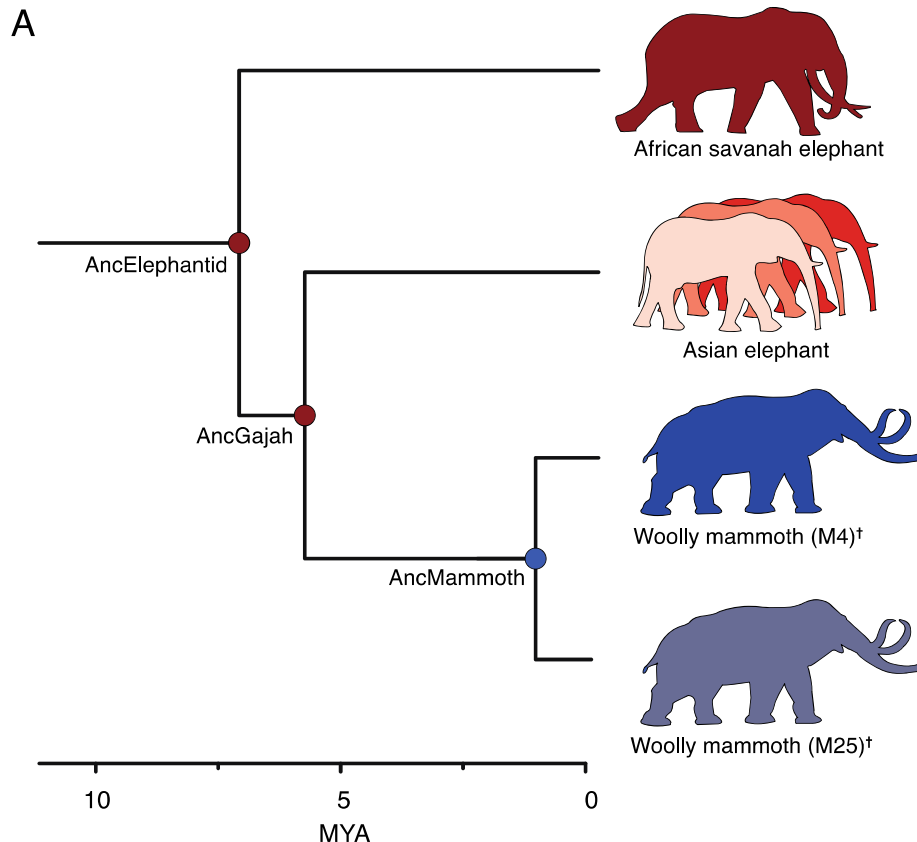
Africa	120,000- 150,000
Out of Africa	55,000- 75,000
Asia	40,000- 70,000
Australia/PNG	40,000- 60,000
Europe	35,000- 50,000
Americas	15,000- 35,000
Na-Dene/Esk/Aleuts	8,000- 10,000

Family Tree DNA
mtDNA Migrations Map

Bevezetés a biológiába II.

DNS ÉS FEHÉRJE TECHNOLÓGIA

A gyapjas mamut teljes DNS szekvenciáját 2015-ben publikálták amerikai kutatók



A mamutban megváltozott gének milyen funkciókhoz köthetőek:

- biológiai ritmusok,
- bőr és szőr fejlődés,
- lipid anyagcsere,
- zsírszövet fejlődése és élettana,
- hőmérséklet érzékelés.

A gyapjas mamut filogenetikai kapcsolata a ma élő elefántokkal



- a) **Biotechnológia** olyan alkalmazási területe a biológiának, ahol a szervezet vagy részeinek manipulációja használható eredményekre/termékekhez vezet
- b) **DNA technológiák** alkalmazása a mezőgazdaságtól az orvosi alkalmazáson át a kriminalisztikáig igen széleskörű

DNS szekvenálás

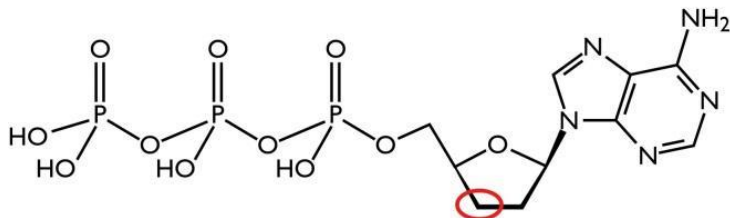
- a) a DNS-szekvenálás az a folyamat, melynek során meghatározzák a DNS molekula nukleotid-sorrendjét
- b) Az 1970-es évektől kezdve két módszert fejlesztettek ki, amelyek kidolgozási elvéért Gilbert és Sanger megosztott Nobel-díjat kaptak (1980).
- c) Ezek közül a Sanger-féle **lánctermínációs (stop nukleotid) módszer** szinte egyeduralkodóvá vált

Sanger-féle láncterminációs (didezoxi) szekvenálás

A kettős szálú DNS-t magas hőmérsékleten denaturálják

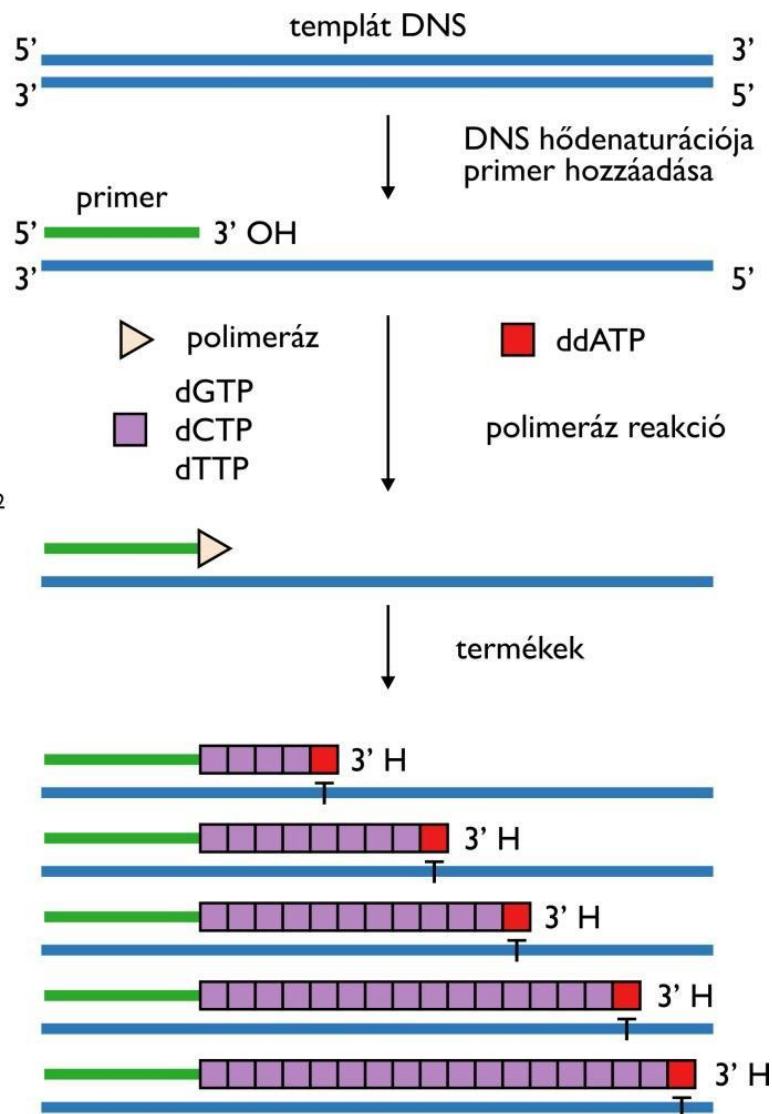
templát szálhoz (a leolvasandó szekvenciától 5'-irányban) komplementer, rövid egyszálú DNS-szálat, primert párosítanak

négy párhuzamos szekvenáló reakció összeállítása
(a sémán a ddATP látszik!)



ddATP: 2', 3'-didezoxi-ATP

A DNS-láncok méret szerinti elválasztása poliakrilamid gélen történt (szekvenáló létra)

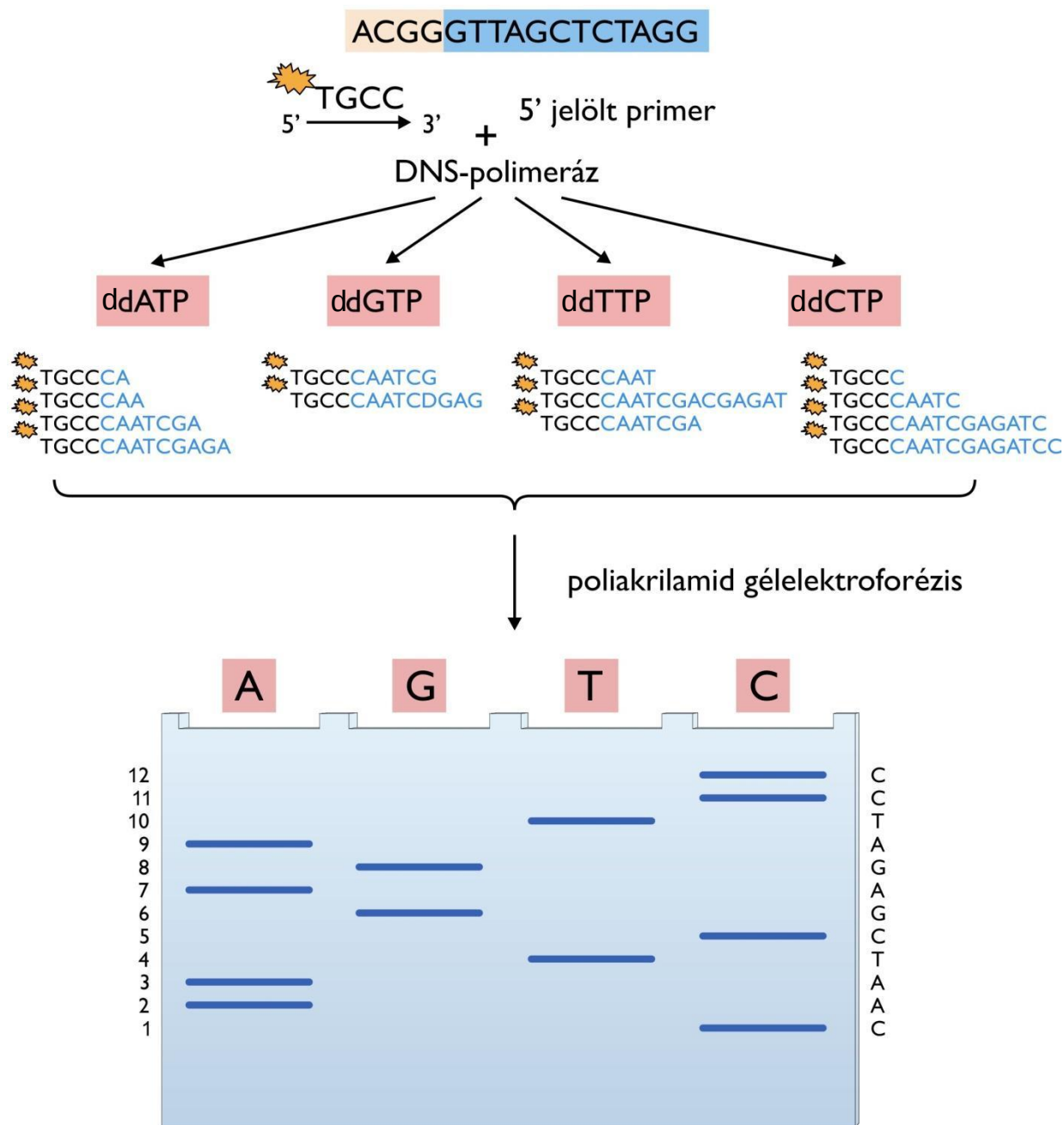


A szekvenáló létra leolvasása a Sanger-féle szekvenálás során

A didezoxi nukleotidok vagy a szekvenáló primer ^{32}P vagy ^{35}S izotóppal jelöltek

A jelölés előhívása autoradiográfiával történik

Elvárás, hogy mindkét DNS szálát szekvenálni kell.

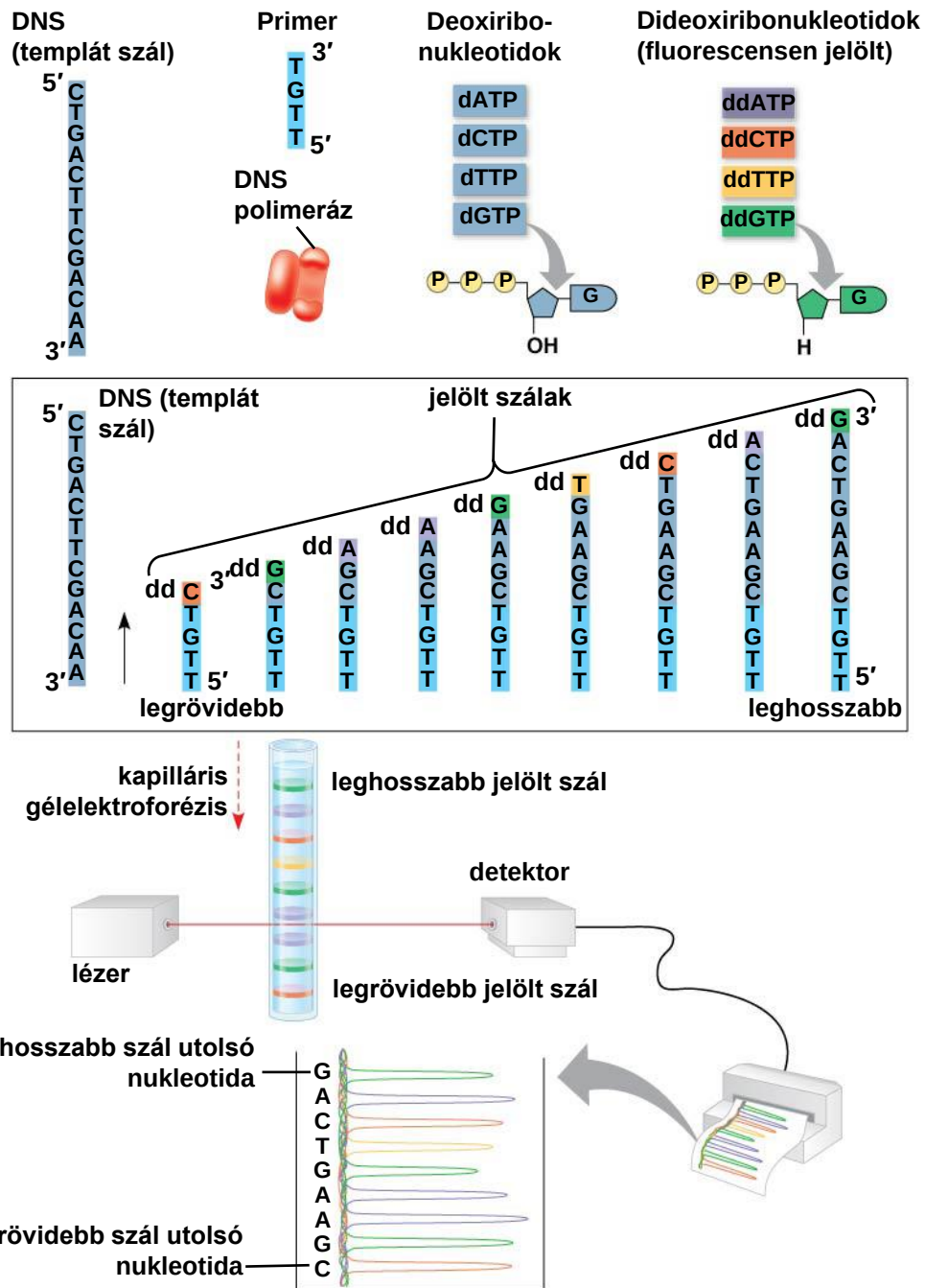


Automata szekvenálás

4 reakcióelegy helyett csak egy kell

A végeredmény egy szekvenáló kromatogram.

A módszerrel 900-1000 nukleotid hosszú szakasz "olvasható".





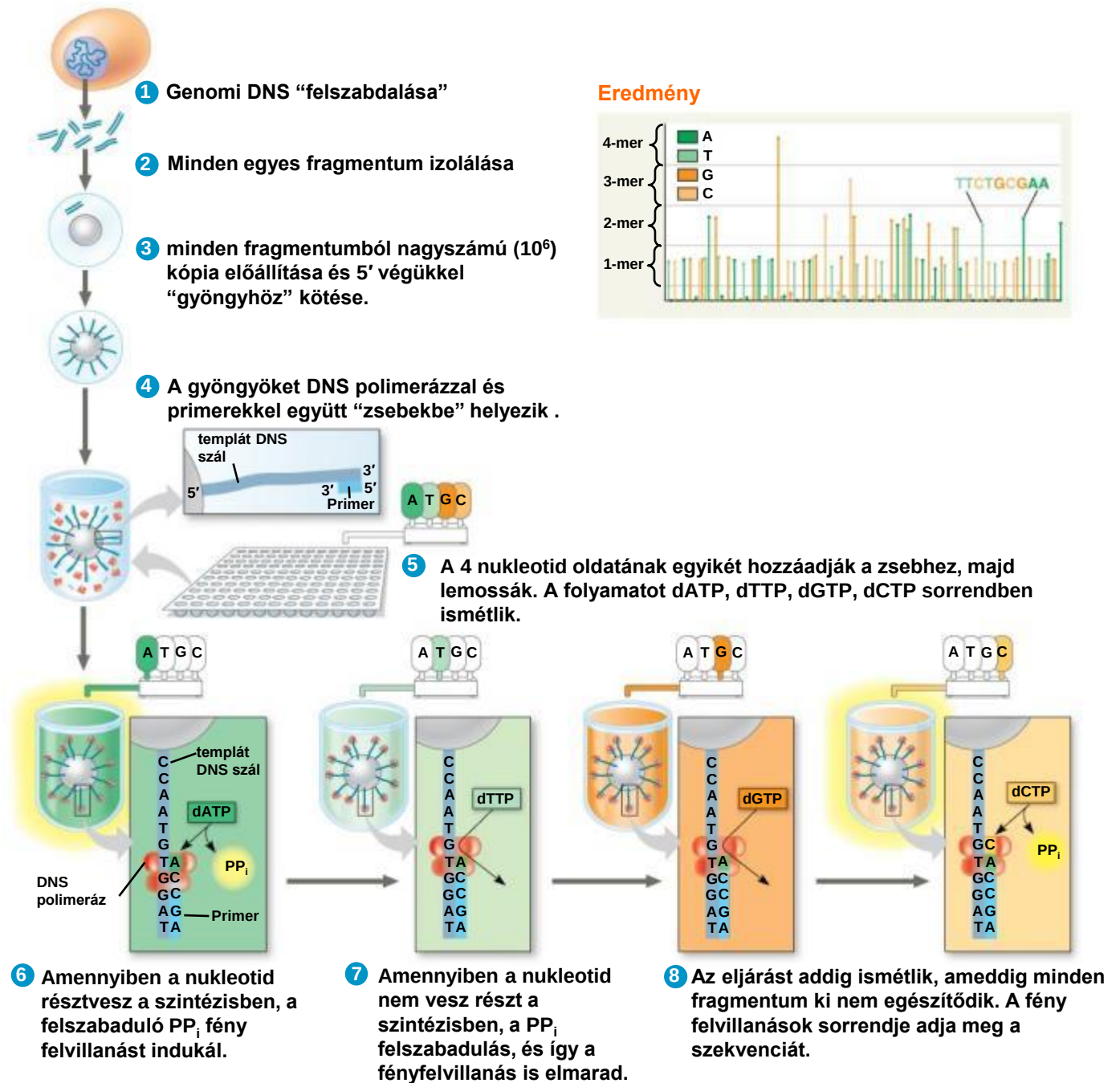
(a) Általános szekvenáló berendezés



(b) “Next-generation” szekvenáló berendezés

Új-generációs (next-generation) szekvenálás

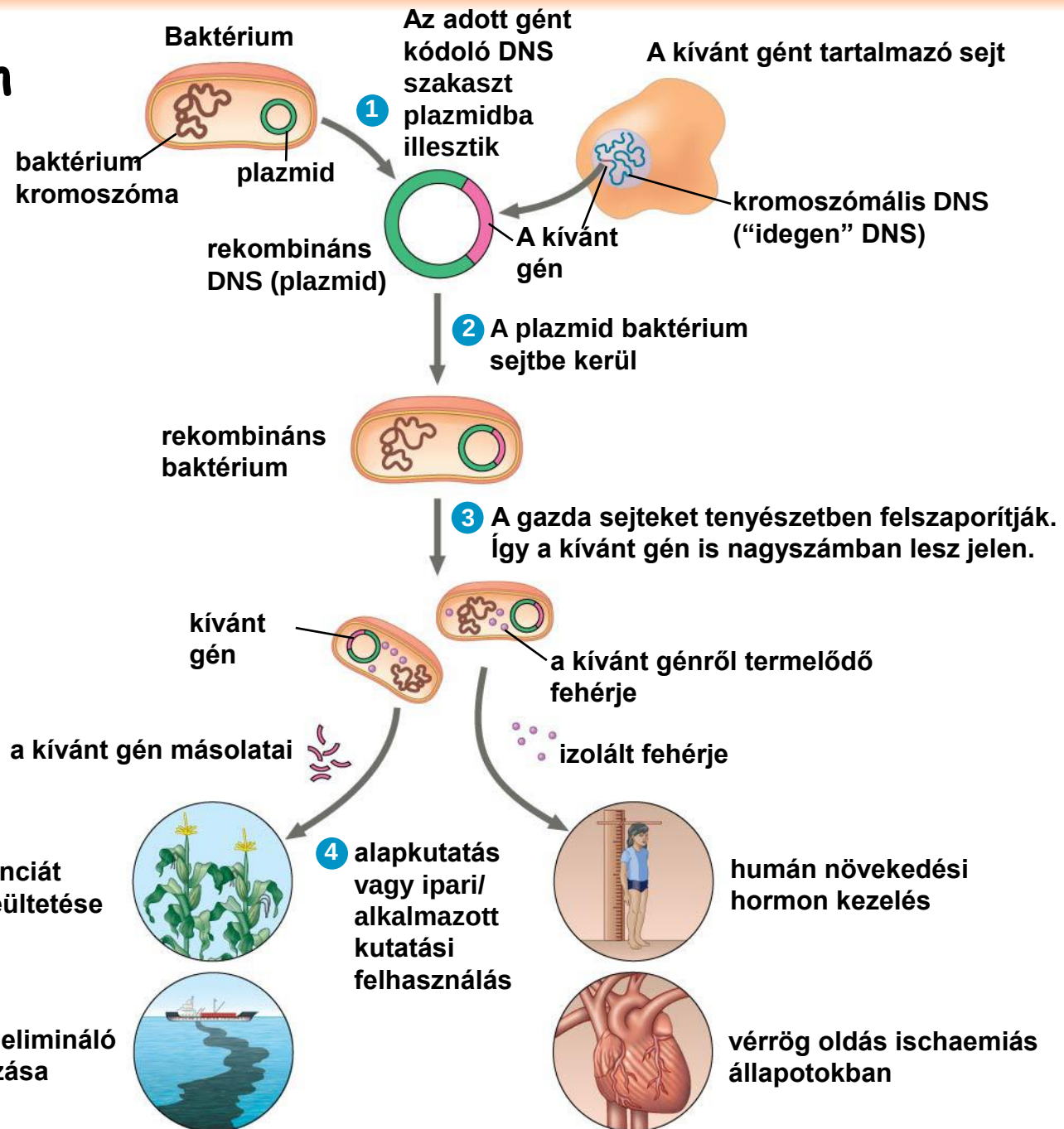
- a) "Next-generation szekvenálási" technikák
felszaporított, egyszálú, immobilizált templát szálat
használnak
- b) Ezer vagy százezer, 400-1,000 nukleotid hosszú
szakasz (fragment) szekvenálása történik
párhuzamosan
- c) nagy áteresztő képességű "high-throughput"
technológia



Másolatok készítése génekről vagy más DNS szakaszokról

- a) Annak érdekében, hogy közvetlenül dolgozhassunk a kívánt génekkel, a kutatók a meghatározott DNS szakasz(oka)t számos identikus kópiában állítják elő. Ez a **DNS klónozás**.
- b) Az eljárás során önállóan replikálódó genetikai elemeket, **plasmidokat** használnak. Ezek kisméretű cirkuláris DNS elemek, melyek a kromoszómáktól függetlenül sokszorozódnak.
- c) A **rekombináns DNS technikák** segítségével a kutatók különböző forrású DNS-eket kombinálhatnak

A kívánt gén (*gene of interest*) klónozása



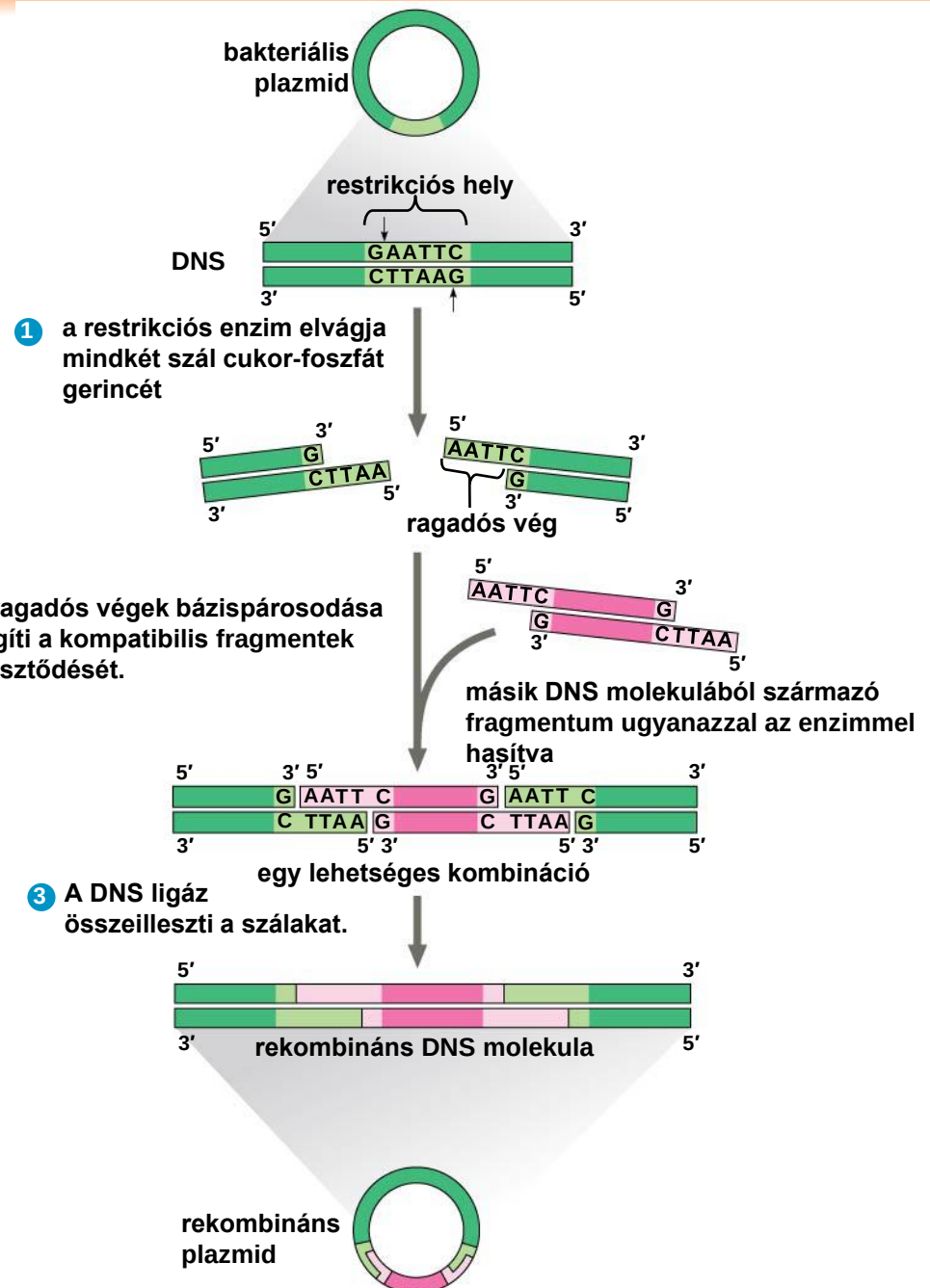
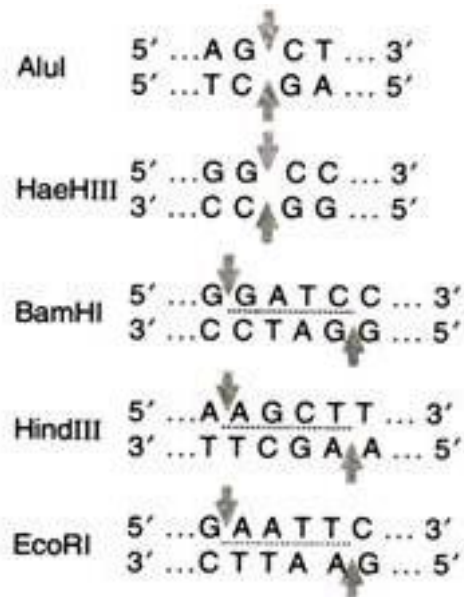
- a) Az idegen DNS szakasz felszaporításához használt plazmidot **klónozó vektornak nevezzük.**
- b) A bakteriális plazmidokat széleskörűen használják klónozó vektorként, mivel könnyen izolálhatóak, manipulálhatóak, könnyen juttathatók bakteriális sejtekbe és a baktériumok gyors osztódása miatt könnyen felszaporíthatóak (*egy baktériumban adott plazmid több kópiában is jelen lehet!*).
- c) A klónozás segítségével felszaporított DNS számos célra használható beleértve az alapkutatót, fehérje termelést, orvosi alkalmazást.

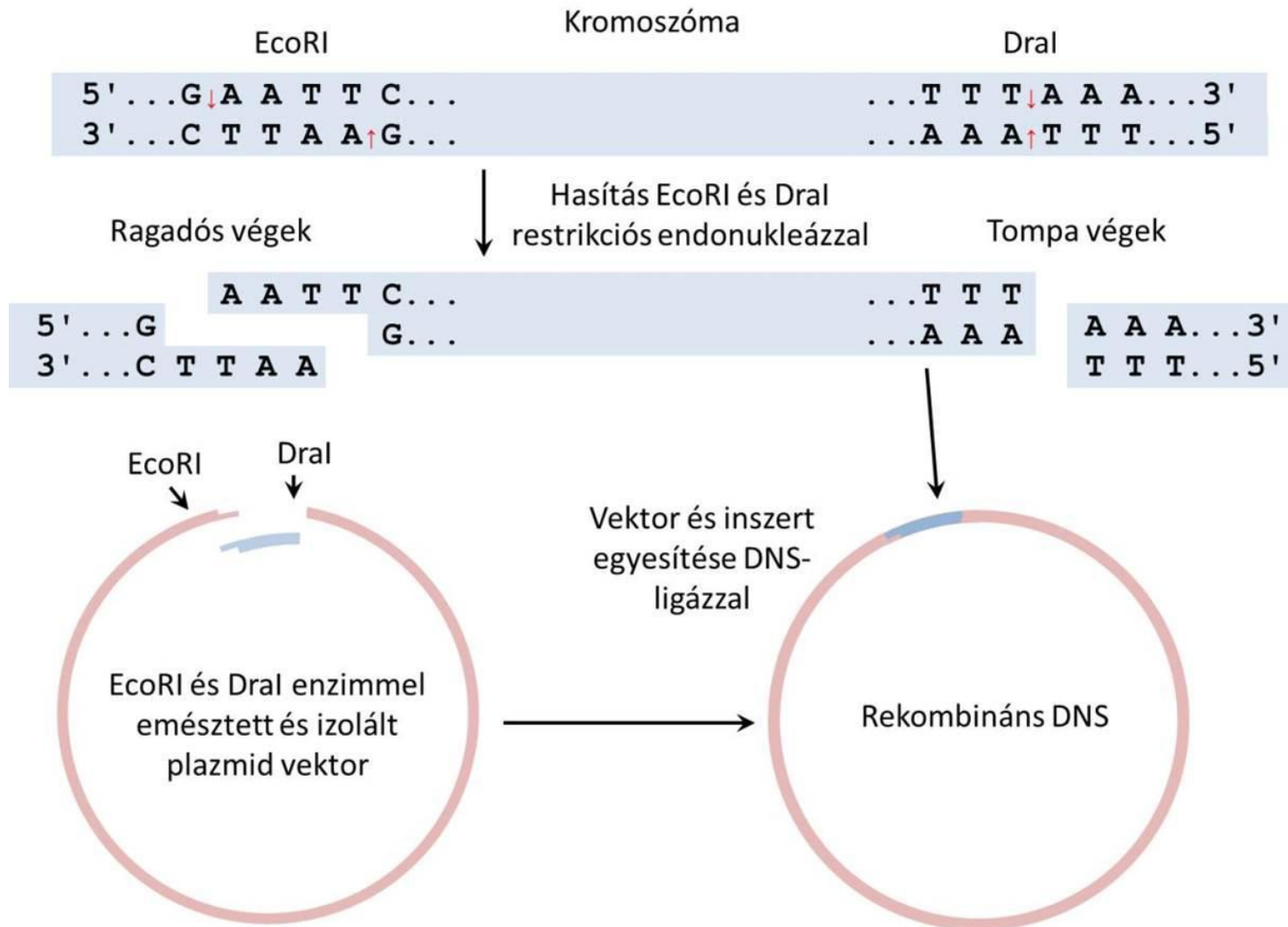
Rekombináns DNS-t tartalmazó plazmidok készítése restrikciós enzimek segítségével

- a) A bakteriális **restrikciós endonukleázok** specifikus DNS szekvenciáknál, ún. **restrikciós helyeknél** vágják el a DNS molekulákat
- b) A restrikciós enzimek általában több hasítás végeznek, így **restrikciós fragmenteket** állítanak elő.
- c) Ha a DNS két szálának elhasítása egymással szemközti foszfodiészter-kötéseknél történik, ún. tompa végek keletkeznek.
- d) Ha azonban egymáshoz képest elcsúsztatva, néhány bázissal távolabb van a felismerőhely a szimmetriatengelytől, úgy ragadós végek (sticky end) jönnek létre

Rekombináns DNS létrehozása

Ma közel 3000 restrikciós enzimet ismerünk, melyek több mint 250 különböző szekvenciát ismernek fel.

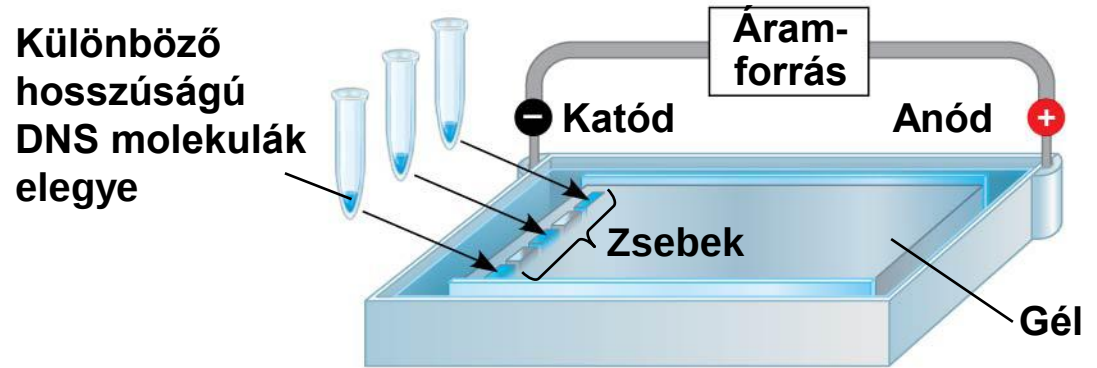




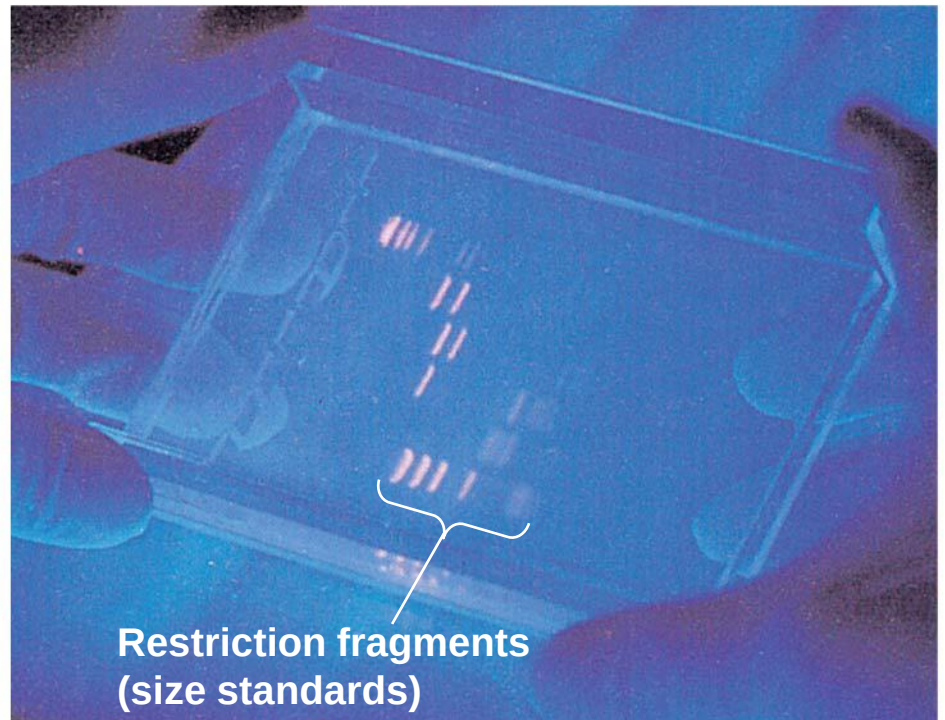
Rekombináns DNS létrehozása irányított klónozással. A plazmidot és a kromoszómális DNS-t is ugyanazzal a két restrikciós endonukleázzal hasítjuk. Az egyik vég ragadós vég, a másik vég tompa vég lesz.

- a) A rekombináns plazmidok ellenőrzése céljából a kutatók gyakran ugyanazokkal az enzimekkel elhasítják a keletkezett plazmidot.
- b) A keletkezett fragmentumokat, **gél elektroforézissel** választják el, és teszik láthatóvá.
- c) Az elválasztás során az alkalmazott gél (agaróz, akrilamid) polimer mátrixa segít a nukleinsav keverék méret, töltés és alak szerinti szétválasztásában.

DNS molekulák elválasztása horizontális gélelektroforézissel



(a) A negatívan töltött DNS molekulák a pozitív elektróda (anód) felé mozognak.

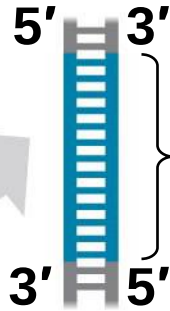
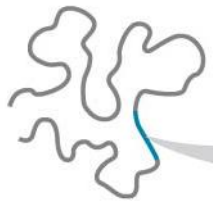


(b) A kisebb molekulákat kevésbé akadályozza a gél anyagának térhálója, így gyorsabban mozognak, mint a nagyobbak.

DNS felszaporítása *in vitro*: A PCR (Polymerase Chain Reaction)

- a) A polimeráz láncreakció (PCR: polymerase chain reaction) segítségével egyetlen vagy kisszámú DNS-molekula meghatározott szakasza szaporítható felgazdaszervezet igénybevétele nélkül, *in vitro* enzimatis reakcióval. (K. Mullis - Nobel-díj 1993.)
- b) Az eljárás során 3 lépést ismételnék ciklusosan. A denaturáció, anellálás és elongáció minden ciklusban exponenciálisan növeli a kívánt szakasz mennyiségét

Genomi
DNS

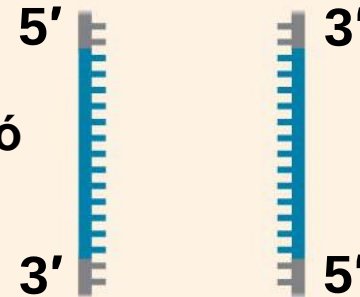


Cél
szekvencia

PCR

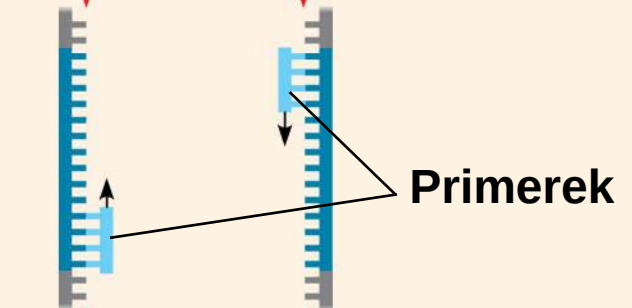
1

Denaturáció
(95C)



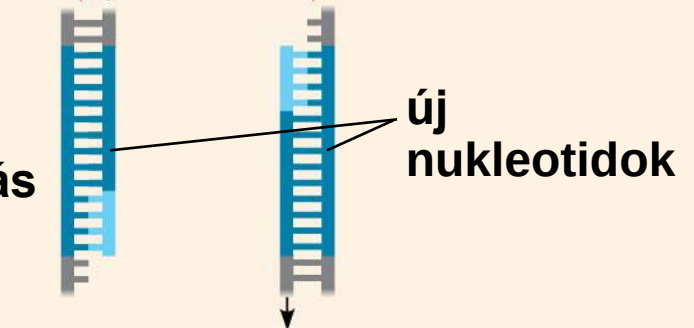
2

Anellálás
(55-65C)



3

Lánc-
hosszabítás

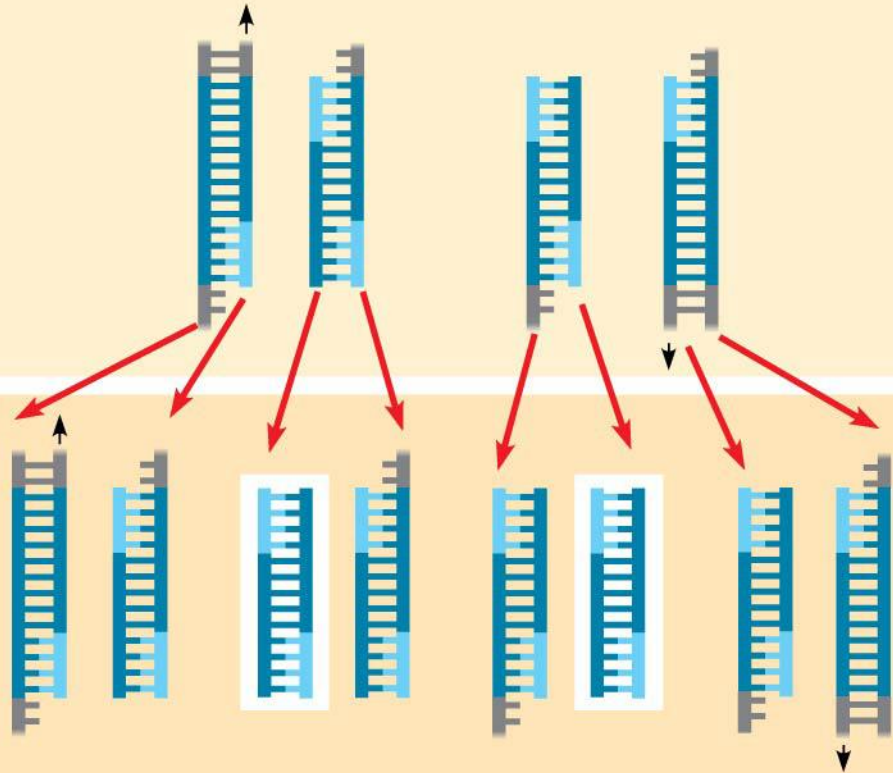


1. ciklus - 2 molekula

PCR

2. ciklus - 4 molekula

3. ciklus - 8 molekula;
2 molekula (fehér jelölés)
célszekvencia hosszúságú

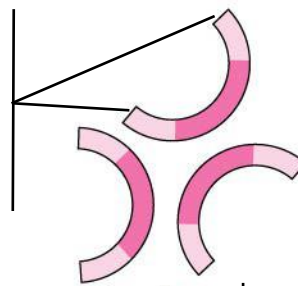


Eredmény 30+ ciklus után, 10^9 molekula felel meg a célszekvenciának

A PCR felhasználása klónozásban

- a) A PCR-rel felszaporított szakaszok plazmidba integrálhatók, ha restrikciós enzimmel hasíthatóak.
- b) Ehhez segítséget nyújtanak olyan primerek, melyek restrikciós helyet tartalmaznak.
- c) Az elkészült másolatokat szekvenálják, és a hibamentes inzerteket kiválasztják

**A PCR-ből származó fragmentumok
a klónozó vektornak megfelelő
restrikciós helyekkel**



**antibiotikum rezisztanciát
kialakító gének a plazmidon.**

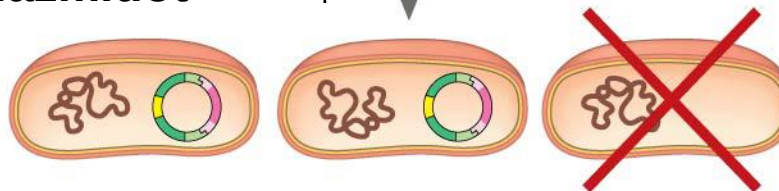
**klónozó vektor
(bakteriális plazmid)**

**Hasítás a klónozó
vektorban használttal
megegyező restrikciós
enzimmal**

összekeverés és ligálás

**rekombináns
plazmid DNS**

**Csak azok a sejtek élnek túl,
akik felvették a plazmidot**



Klónozott eukarióta gének kifejeztetése (expresszáltatása)

- a) A gén klónozását követően fehérje terméke nagy mennyiségben állítható elő, akár további tudományos, akár alkalmazott/ipari használat céljából
- b) A klónozott gének bakteriális és/vagy eukarióta expressziós rendszerekben is kifejeztethetők. A megfelelő rendszer kiválasztását a fehérje természete, mennyiségi és feldolgozási megfontolások döntik el.

Bakteriális expressziós rendszerek

- a) Bár a bakteriális rendszerekben a fehérjetermeltetés sok esetben egyszerűbb és gazdaságosabb, számos technikai nehézség hátráltatja, hogy az eukarióta génekről működő fehérjetermék készüljön baktérium gazdasejtekben
- b) A promóterekben és a DNS szabályozó régiókban megfigyelhető különbségek leküzdésére a kutatók általában erős aktivitású bakteriális promóterrel rendelkező klónozó vektorokat, ún **expressziós vektorokat** alkalmaznak.
- c) Szintén problémát jelent az eukarióta gének exon-intron szerkezete, mert a prokariótákban nincs RNS splicing (RNS editálás). Ez a probléma leküzdhető cDNS (lásd később) alkalmazásával
- d) Számos eukarióta fehérje helyes működéséhez megfelelő poszttraszlációs módosításokra van szükség (pl. glikoziláció). Ez prokariótákban nem működik.

Eukarióta gének klónozása és kifejeztetése

- a) Az eukarióta-prokarióta inkompatibilitást eukarióta rendszerek segítségével lehet áthidalni. Ilyen az élesztő (pl. *Saccharomyces cerevesiae*), melyet klónozó és expressziós rendszerként is használnak.
- b) Az élesztő előnye: olcsó, könnyen kezelhető; viszonylag nagy kitermelést ad (5-10g/liter kultúra); az emlős fehérjék feltekeredése és a diszulfid hidak kialakulása is jó.
- c) A glikolizáció azonban sokszor nem megfelelő. Ilyen esetekben emlős sejtvonalakat (pl. CHO - kínai aranyhőrcsög ovárium sejtvonal) kell alkalmazni.

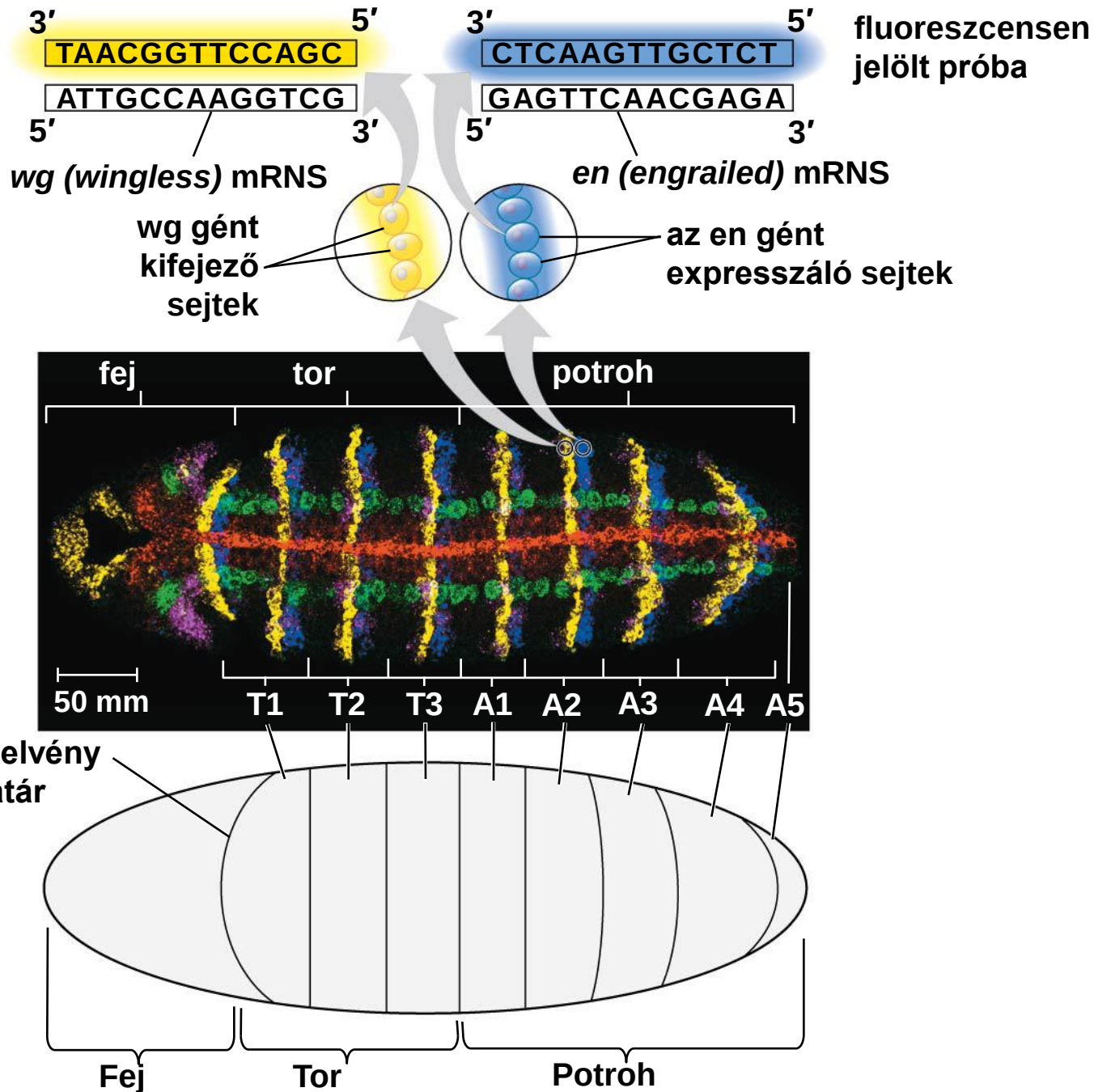
A génkifejeződés (expresszió) tanulmányozása

Egy adott sejt adott idejű génexpresszióját jól jellemzi, hogy milyen mRNS készlettel rendelkezik.

- a) Ha **adott gén** mRNS-ét keressük, az megtalálható az adott mRNS szakaszra komplementer egyszálú nukleinsav molekulával.
- b) Az ilyen egyszálú RNS vagy DNS molekulát **nukleinsav próbának** nevezzük.

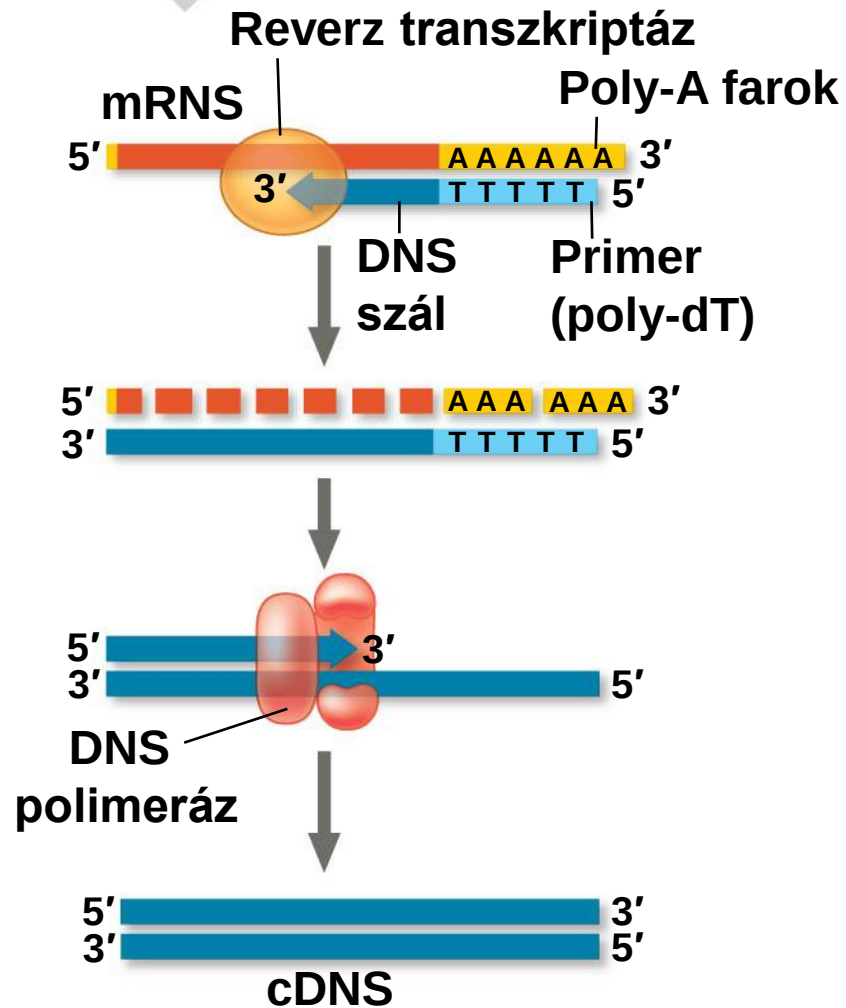
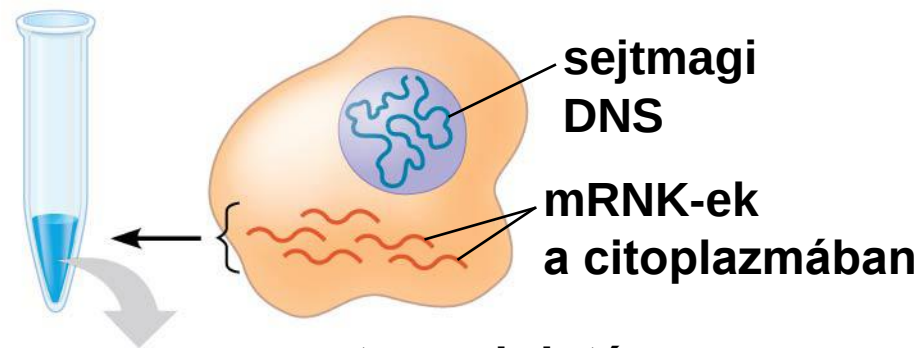
In situ hibridizáció során fluorescens festéket kötnek a próbához, mellyel a szöveti környezetben (ott helyben, in situ) keresik az adott gént kifejező sejteket.

A génexpresszió vizsgálata in situ hibridizációval.
(Válasz a Mi? és Hol? kérdésekre)



A génexpresszió vizsgálata (RT-PCR)

- a) **Reverz traszkriptáz-PCR (RT-PCR)** módszer segítségével egy adott gén mRNS-ének kimutatása és mennyiségi összehasonlítása végezhető el.
- b) Az eljárás során a biológiai mintából *totál* mRNS-t izolálnak, amiről **komplementer DNS-t készítenek (cDNS)**. A cDNS szolgál templátjául az adott gént "kereső" PCR reakciónak.
- c) A reakcióterméket gélen megfuttatva az adott gén expressziója kimutatható és összehasonlítható.



Technika

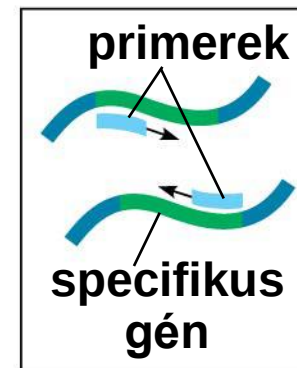
1 cDNS szintézis

mRNS-ek



2 PCR amplifikáció

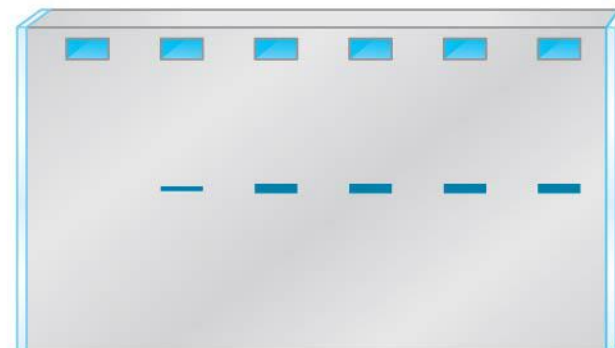
cDNS-ek



3 Gél elektroforézis

Embrionális állapotok

1 2 3 4 5 6

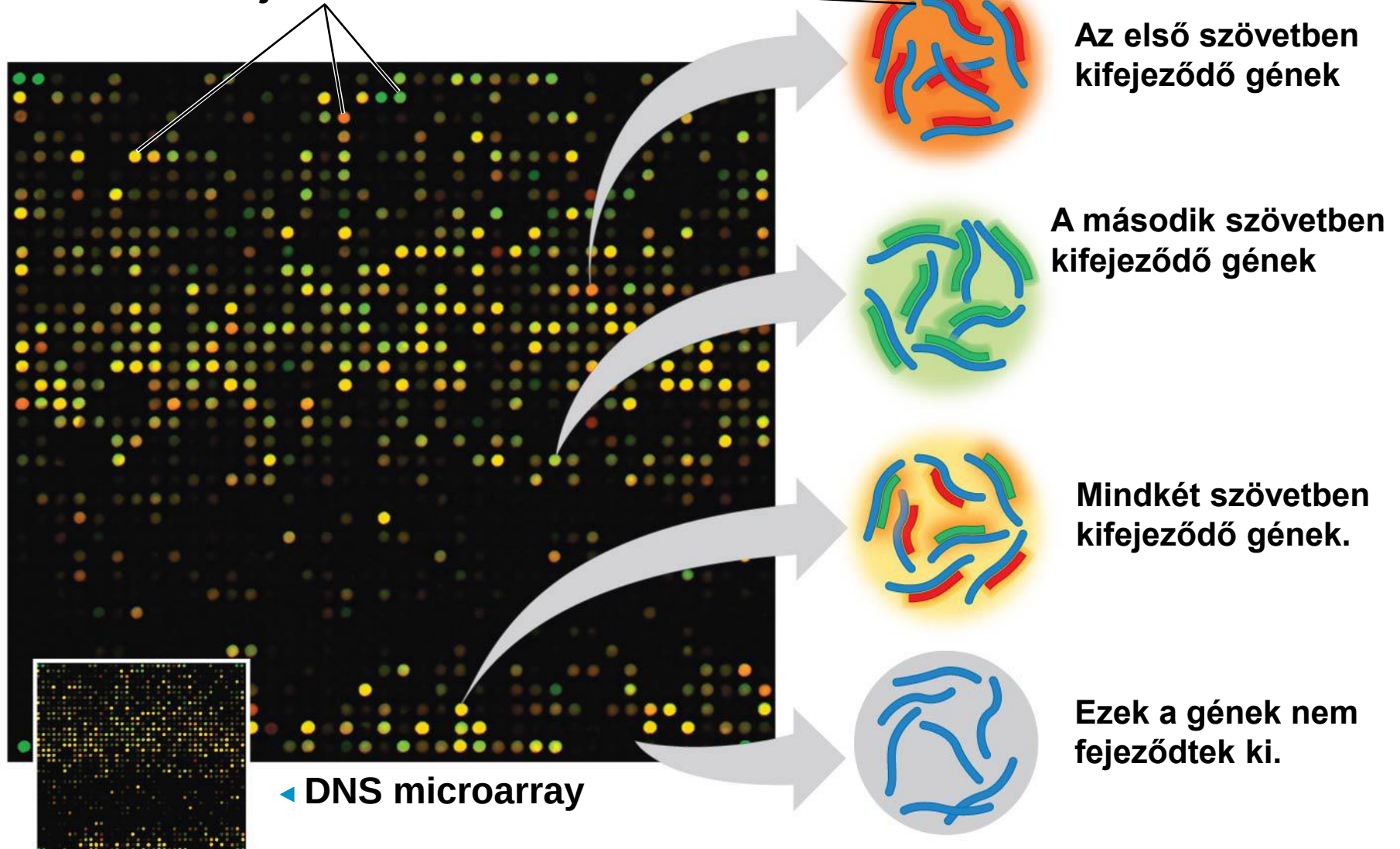


Eredmények

Kölcsönható géncsoportok kifejeződésének tanulmányozása

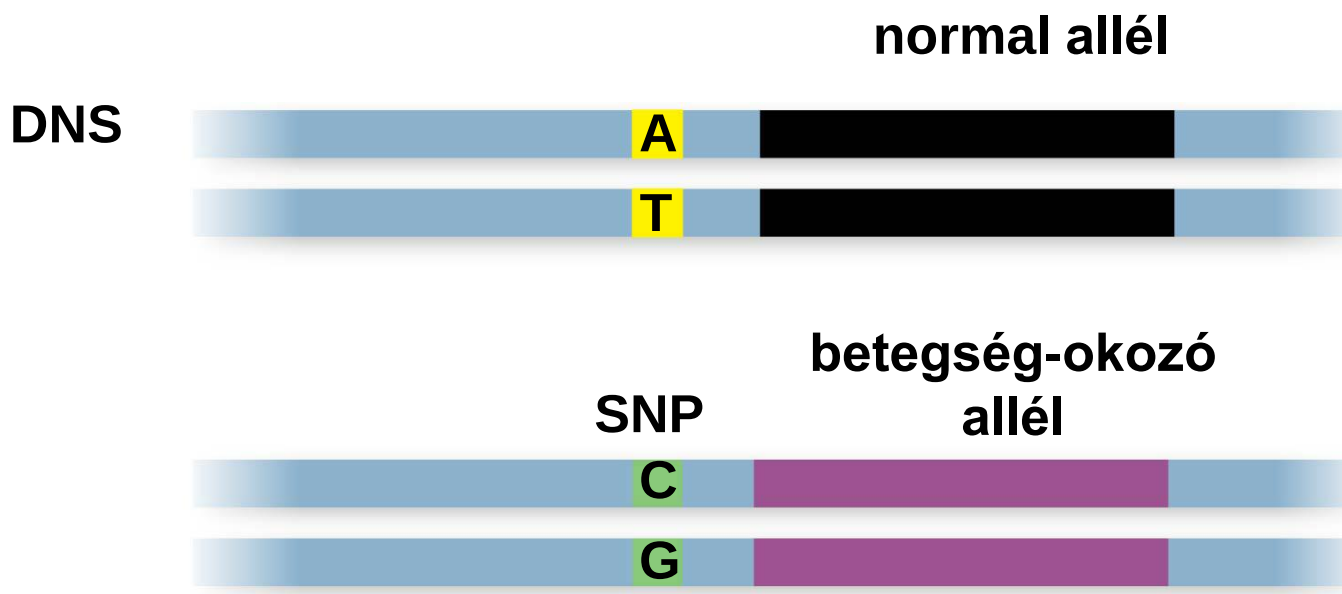
- a) A **DNS microarray rendszerek** (DNS chip) kifejlesztése olyan automata eszközt adott a kutatók kezébe, melyek gének százainak expresszióját képesek tanulmányozni.
- b) A vizsgálat lehetőséget nyújt a gének új funkcióinak azonosítására. Betegség modellek felállítására és tanulmányozására is alkalmazható. Diagnosztikai felhasználása is lehetséges (ha már ismerjük az adott betegségben kialakuló expressziós változásokat).

Minden egyes pont egy-egy zsebet jelent, mely egy adott gént hordozó DNS molekulákat tartalmaz az aljzathoz kötve.



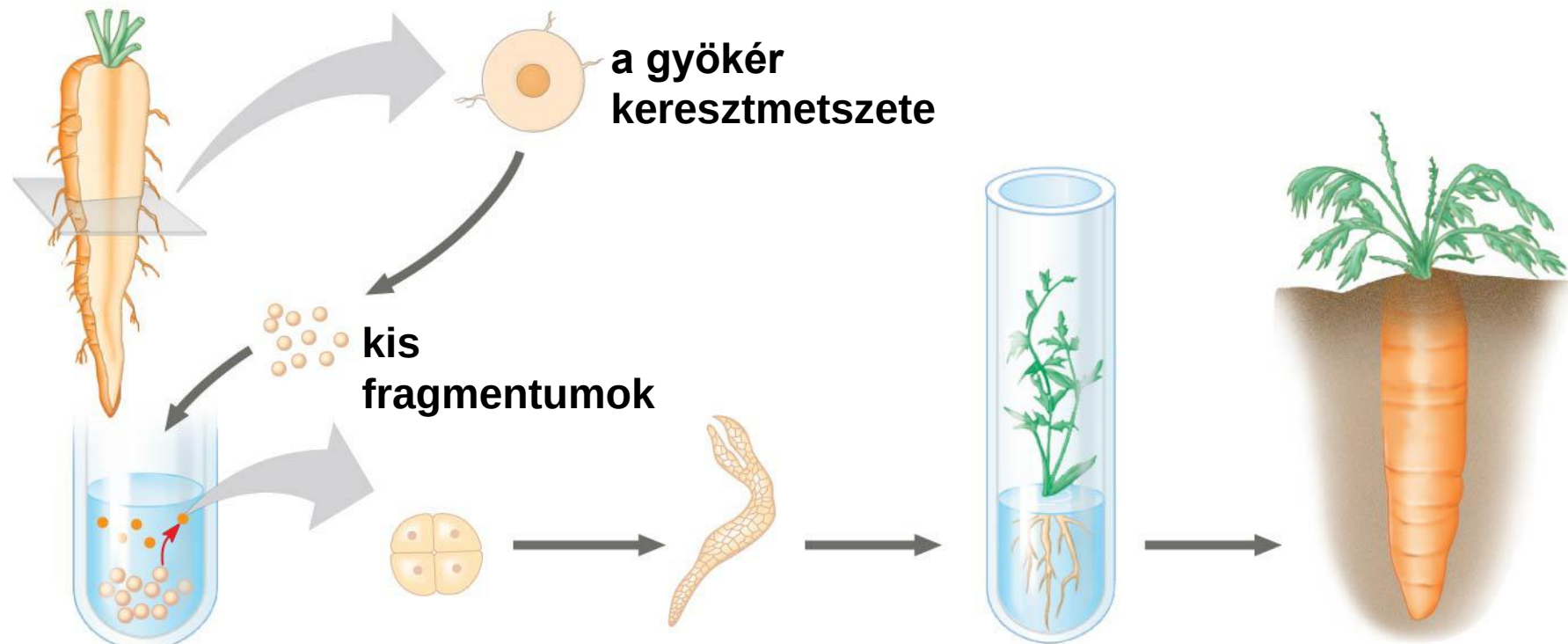
- a) Az adott genetikai állapottal jellemezhető egyének genomjának elemzése közelebb vihet az adott állapot megértéséhez.
- b) Az ilyen az egész genomot magába foglaló asszociációs vizsgálatok genetikai markereket, egyének között variáló szekvenciákat keresnek.
- c) Ilyen az **SNP (single nucleotide polymorphisms, egyedi nukleotid polimorfizmus)**, egy adott nukleotid variáns, mely a leghasználhatóbb genetikai markerek egyike.

- a) Azok az SNP variánsok, melyek gyakran társulnak egy bizonyos öröklődő betegséghez, felhívhatják a figyelmet a betegségben érintett gén(ek)re
- b) Az SNP-k ritkán vesznek részt közvetlenül egy betegségben; legtöbbször a genom nem-kodoló részében vannak



Növényi klónozás: egysejt tenyészetek

- a) Növényekben a sejtek képesek dedifferenciálódni, majd az élőlény összes specializált sejttypusát kialakítani.
- b) Az ilye, a szervezet összes sejtjének kialakítására képes sejteket **totipotensnek** nevezzük.
- c) A növény klónozást a növénytermesztés széleskörűen használja.



**A darabkákat
tápfolyadékban
rázatva
tenyésztik;
az egyedi
sejtek az
oldatba
kerülnek**

**Az egyedi
sejtek
osztódni
kezdenek**

**A tenyésztett
egyedi sejt-
ekből
embrionális
növény
képződik.**

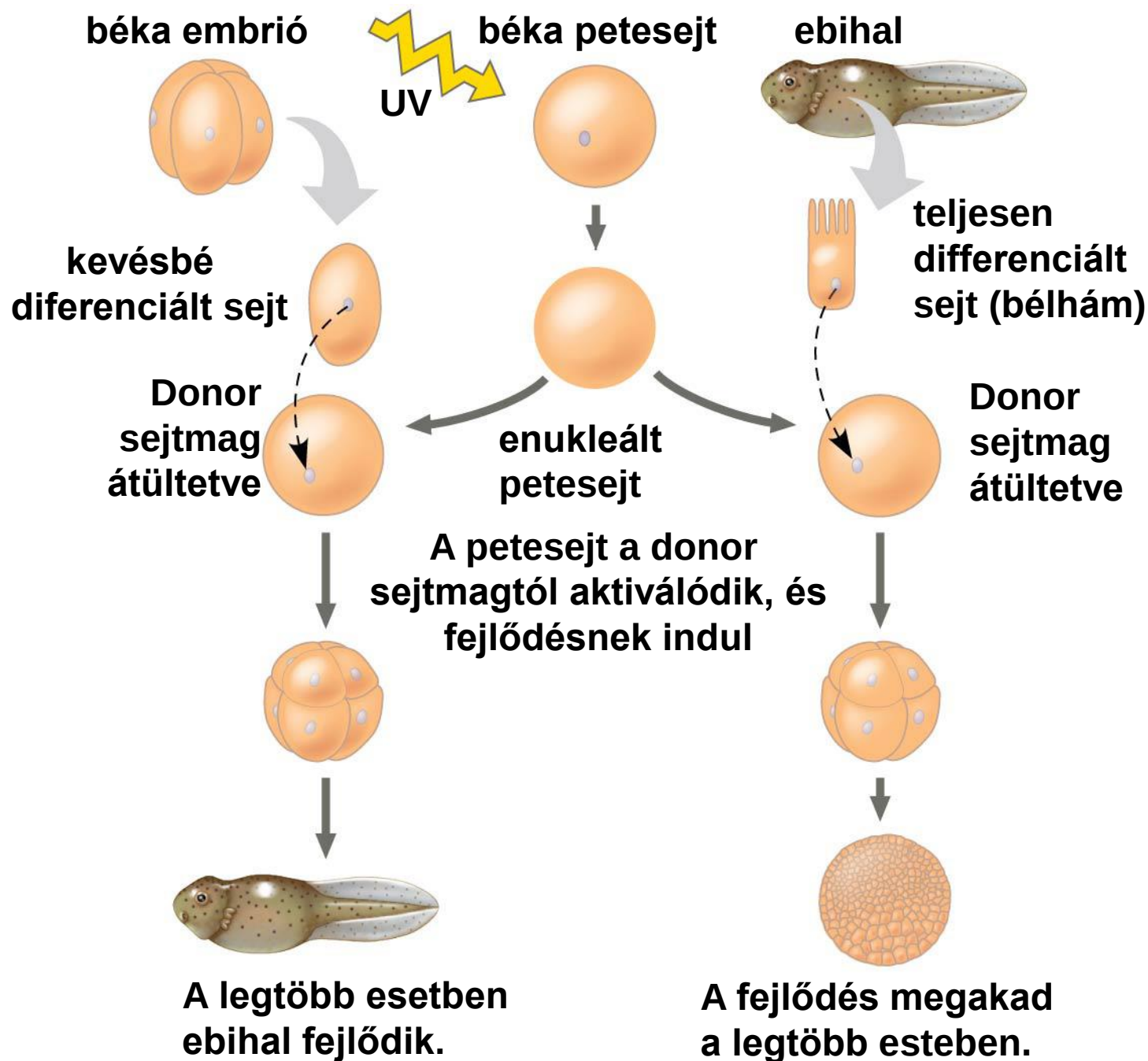
**A növénykét
agarban
tenyésztik.
Később talajba
ültetik.**

felnőtt növény

Állatok reprodukzív klónozása: sejtmag traszplantáció

- a) Sejtmag traszplantáció során, a megtermékenyítetlen petesejt sejtmagját egy testi sejt sejtmagjára cserélik
- b) Béka embriókon elvégzett kísérletek megmutatták, hogy az átültetett sejtmag képes a békapete normál fejlődését támogatni
- c) Azonban, minél öregebb volt a sejtmag, annál kisebb arányban képződtek életképes ebihalak

Kísérlet



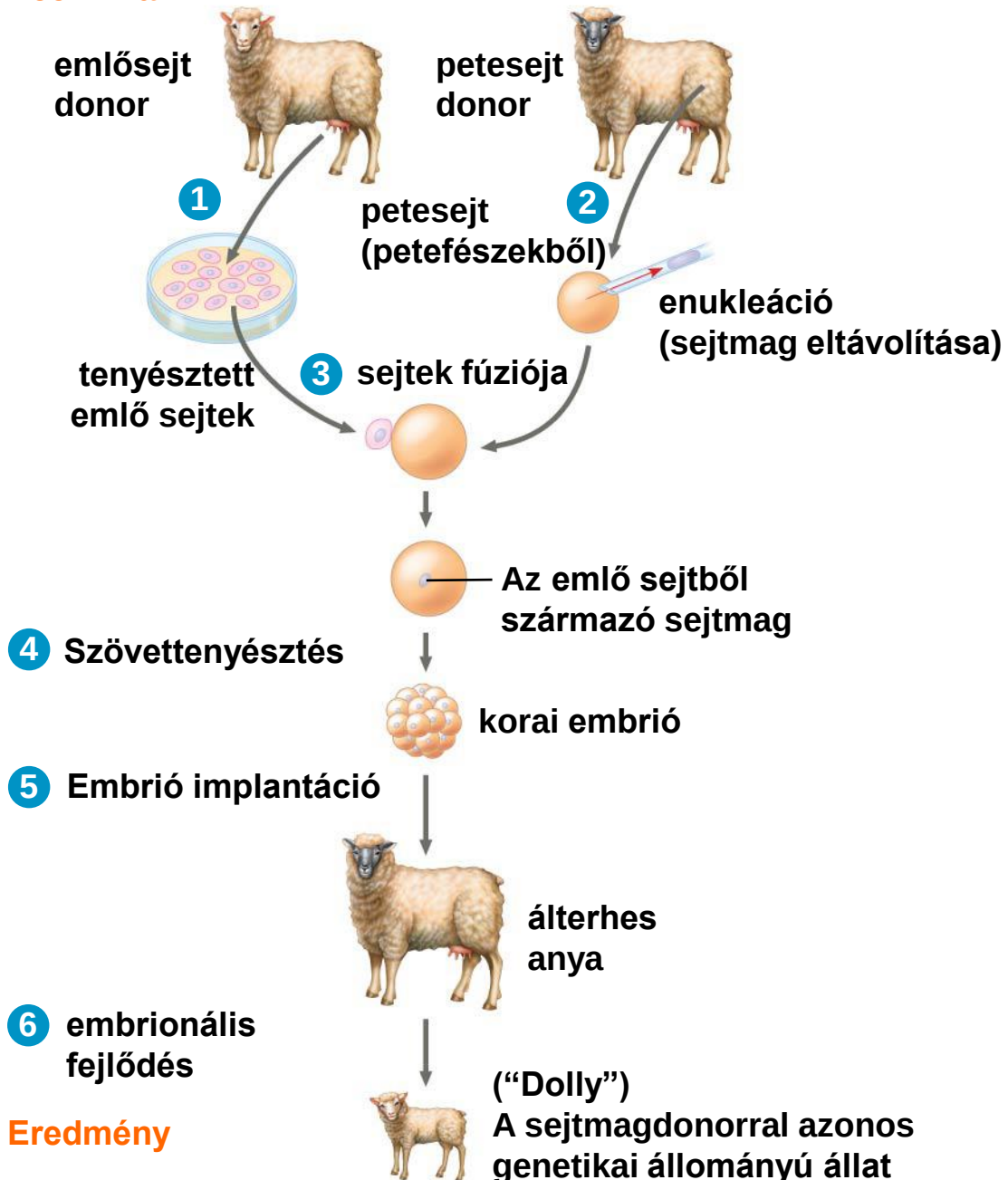
Eredmény

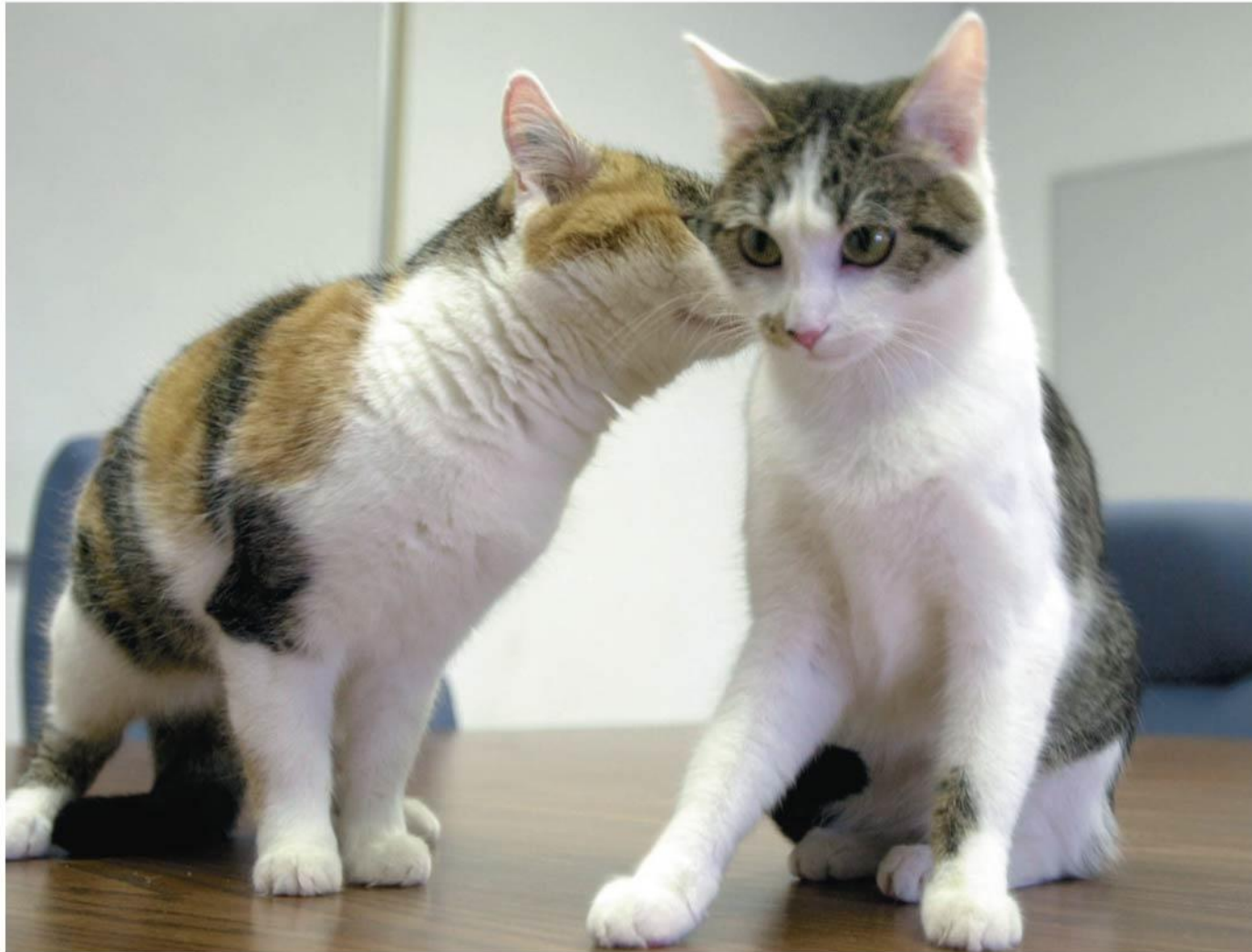
Emlősök reprodukív klónozása

- a) 1997-ben skót kutatók bejelentették Dolly bárány születését. Az eljárás során egy felnőtt állat emlősejtjének sejtmagját ültették enukleált petesejtbe, majd azt álterhes nőténybe.
- b) Dolly korai halála (2003) és az őt sújtó ízületi gyulladás, felvetette annak lehetőségét, hogy sejtjei nem voltak teljesen egészségesek. (jelezve, hogy a transzplantált sejtmag visszaprogramozása nem volt tökéletes)

- 1997 óta, a klónozást számos emlősön demonstrálták
- (egerek - Klonilla, macskák - CC,
- tehenek, lovak, kutyák...),
- CC (Carbon Copy vagy CopyCat) volt az első klónmacska
- Ugyanakkor a klónozott állatok nem mindenben hasonlítottak "szüleikre"

Technika

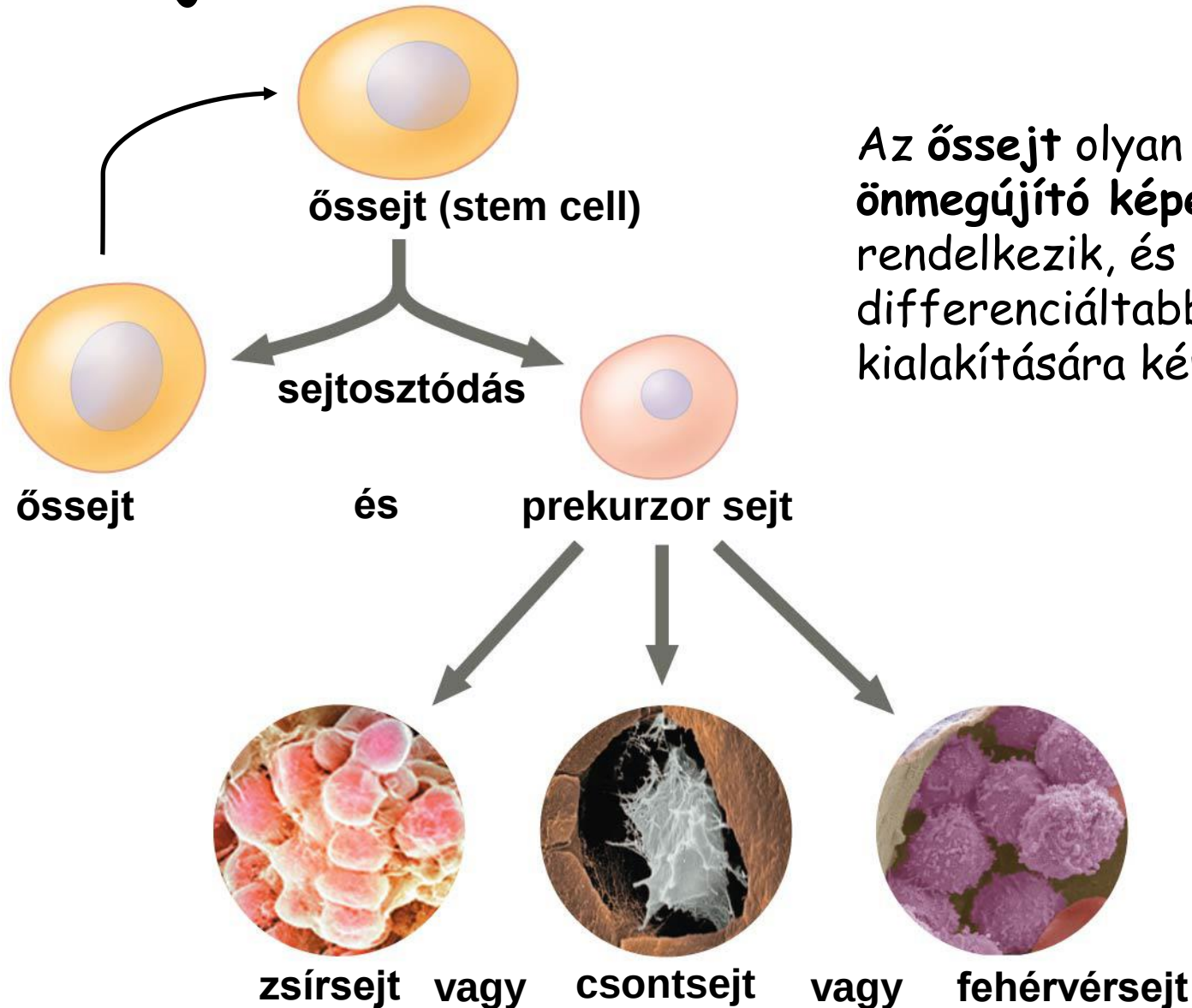




A klónotott állatoknál sokszor hibás a gének szabályozása

- a) A legtöbb sejtmag traszplantációs vizsgálatban, a klónozott embrióknak csak egy kis százaléka fejlődött megfelelően, és számos klónozott egyed mutatott valamilyen defektust.
- b) Számos epigenetikai változást, mint hiszton acetiláció és DNS metiláció, meg kell változtatni a donor sejtmagban, hogy a fejlődés korai szakaszában szükséges gének aktiválódjanak.

Őssejtek az állati szervezetben



Az őssejt olyan sejt, melyek **önmegújító képességgel** rendelkeznek, és önmagánál differenciáltabb sejttípusok kialakítására képesek.

Van-e a differenciációnak általános menete?



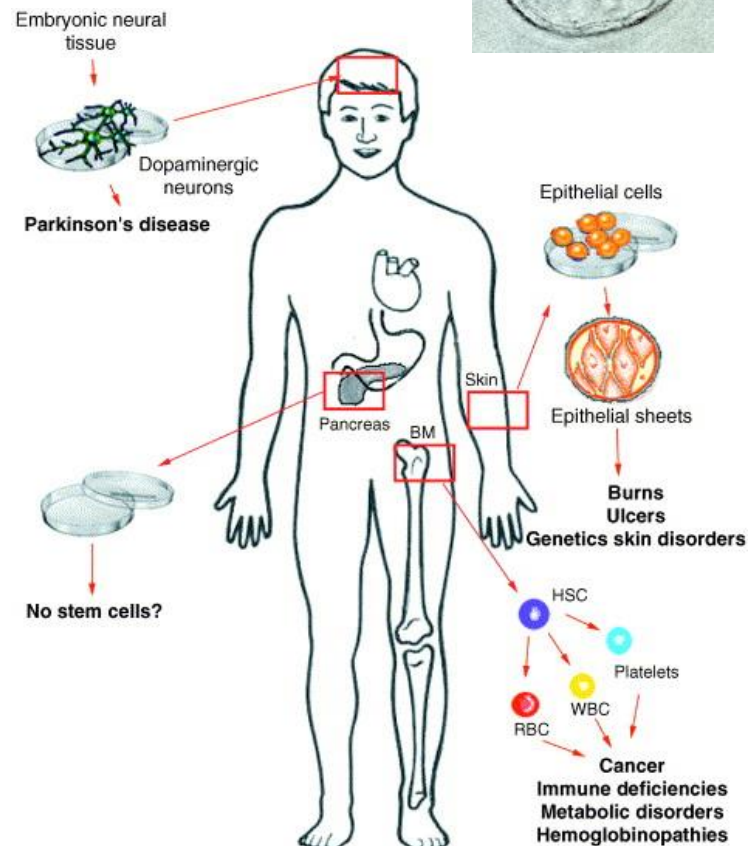
Pluripotens őssejt: korlátlan fejlődési potenciállal (ICM, ES)

Multipotens őssejtek: korlátozott fejlődési potenciállal (szövet-specifikus őssejtek)

Köztes sokszorozó sejt /progenitor: korlátozott számú osztódás

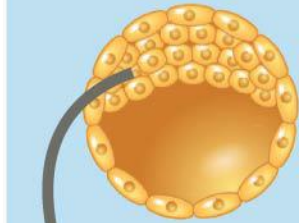
Korai differenciált sejttípus
posztmitotikus

Végdifferenciált sejt

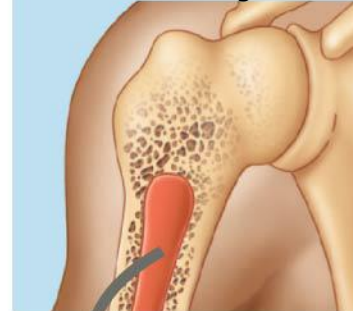


Current Opinion in Cell Biology

**embrionális
őssejt**



**felnőttkori
őssejt**



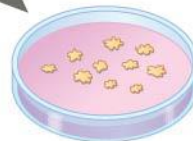
**minden sejtípus
kialakítására képesek**

**Csak néhány sejtípus
kialakítására képesek**

tenyésztett őssejtek



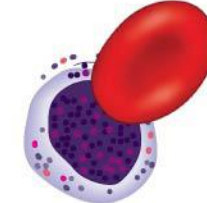
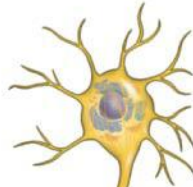
**A tenyésztési
feltételek változtatása**



májsejt

idegsejt

vér sejt

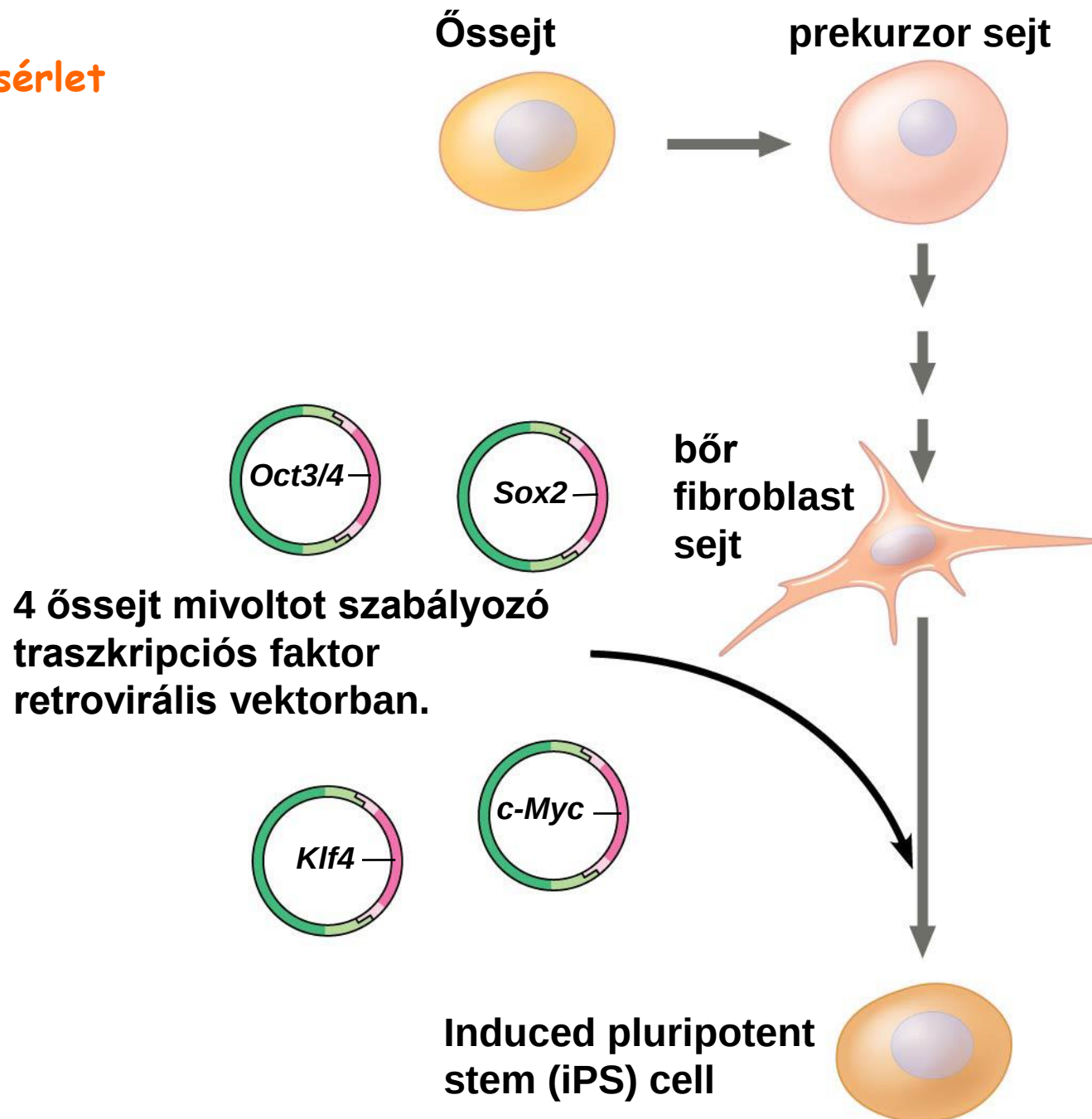


**Különböző
végdifferenciált
sejttípusok**

Indukált pluripotens őssejt (IPSc)

- a) A kutatóknak sikerült (2005) differenciált sejteket embrionális őssejt állapotba hozni, újraprogramozni.
- b) A kutatók retrovírusokkal 4 őssejt-szabályozásban (és a pluripotencia fenntartásában) fontos szabályozó gént termeltettek túl testi sejtekben és így indukált pluripotens őssejteket (iPS) állítottak elő.
- c) iPS sejtek az embrionális őssejtekhez hasonlóak
- d) Elsősorban betegség modellek kialakításában és a regeneratív orvoslásban **lehetnek** használhatóak

Kísérlet



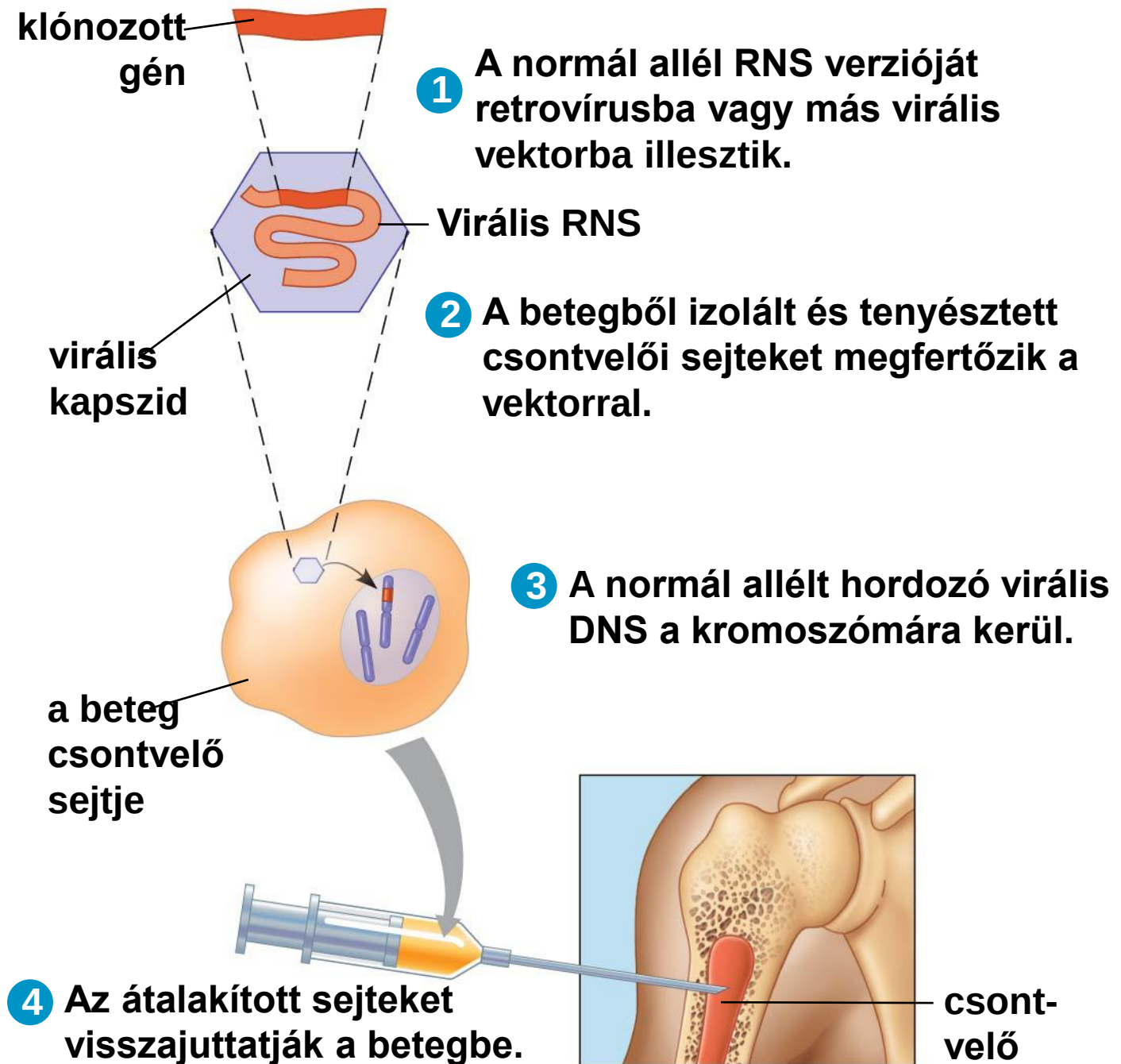
Orvosi alkalmazások

- a) Egyik fontos hozadéka a DNS technológiáknak azon humán gének felismerése, melyek mutációi szerepet játszanak genetikai betegségek kialakításában
- b) A microarray assay-ek segítségével megállapíthatók mely gének kapcsoltak ki vagy be az adott betegségben.
- c) Így az adott gének vagy géntermékek potenciális terápiás célpontok lehetnek.

Diagnózis és terápia

- a) Számos emberi genetikai rendellenességet lehet diagnosztizálni PCR és szekvencia-specifikus primerek segítségével (pl. DMA, SMA), majd az amplifikált termékek szekvenálásával meg lehet keresni a betegséget okozó mutációt.
- b) SNP-k kapcsoltak lehetnek betegség okozó mutációkkal
- c) SNP-k szintén jelzői lehetnek bizonyos betegségek megnövekedett rizikójának (pl. szívinfarktus, rák)

Humán génterápia



Gyógyszeripari termékek

Drogeként használható kis molekulák gyártása

- a) Az "imatinib" egy kis molekula, mely gátolja egy leukémiát okozó receptor túltermelődését.

Fehérje termelés sejtkultúrákban

- a) A gazdasejtek a tenyészetekben (bio reaktorokban) nagymennyiségű fehérjeterméket állítanak elő.
- b) Ez a technika felhasználható pl. insulin, humán növekedési hormonok és vakcinák előállítására

Fehérje termelés állatokban

a) Transzgén állatok esetén az adott állat genomjába beilleszthető egy másik faj DNS-e.

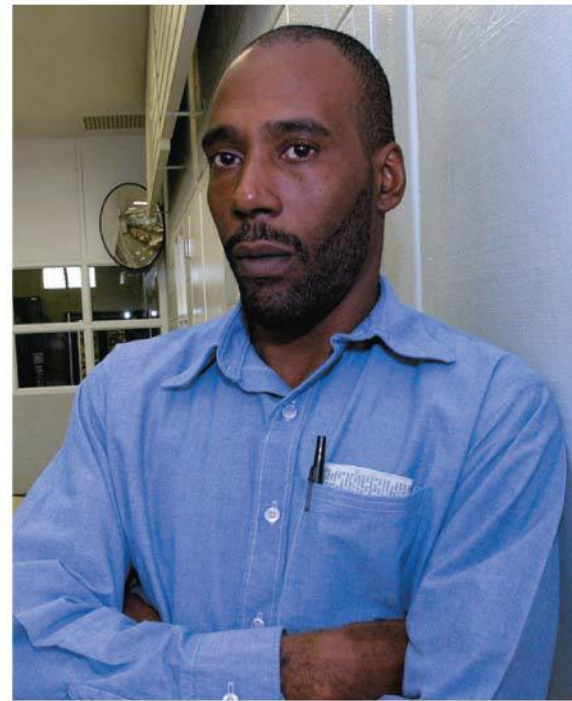


Törvényszéki DNS technológia

- a) Mivel minden személy "egyedi" DNS szekvenciával rendelkezik ezért róla **genetikai profil** készíthető
- b) DNS teszt során az adott személy nagy biztonsággal azonosítható
- c) Ma leginkább az ún. **short tandem repeats (STRs)**, rövid tandem ismétlődéseket alkalmazzák az analízishez.
- d) Ilyen analízis még az RFLP is.

- a) Egyes DNS szekvenciák ismétlődéseinek száma egyedi jellemző.
- b) PCR és gél-elektroforézis alkalmazásával, felszaporítják, és azonosítják az STR szakaszokat.
- c) Két (nem egypetéjű iker) személy esetén az egyezés valószínűsége igen csekély.
- d) 2013-ban több mint 300 bebörtönzött személyt engedtek szabadon Amerikában miután a fenti technikával ártatlanságuk igazolódott.

**Earl Washington 2001-ben
szabadult 17 év után.**



Minta	STR marker 1	STR marker 2	STR marker 3
Áldozaton talált	17,19	13,16	12,12
Earl Washington	16,18	14,15	11,12
Kenneth Tinsley	17,19	13,16	12,12