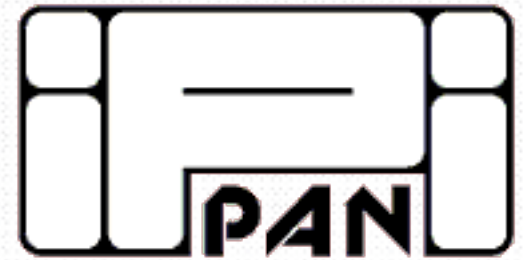




Zaawansowane Metody Analizy Danych w Biologii Molekularnej

Semest Letni 2018

Prowadzący



Zespół Biologii Obliczeniowej IPI PAN

- dr Magdalena Mozolewska (5 zajęć)
- **dr Michał J. Dąbrowski** (5 zajęć)
m.dabrowski@ipipan.waw.pl
(ZMADBMx_imię_nazwisko)
- dr inż Michał Dramiński (5 zajęć)

<http://zmdbm.ipipan.waw.pl/>





Podstawy informacji genetycznej

Zagadnienia powiązane z genetyką

- Czego Państwo chcieliby się dowiedzieć na temat genetyki?
- Co prowadzący uważa za istotne dla studentów?

Czy te strategie są ze sobą zbieżne?

- Rozwiązanie:
 - Przesłać własne pytania
 - Cały wykład tematy prowadzącego

Wypracowanie satysfakcjonującej strategii



Subiektywność w poznawaniu



Teoria samoródtwa

Arystoteles twierdził, że abiogeneza jest obserwowalnym faktem

- *generatio spontea*: samorzutne powstawanie

Gdzie w gospodarstwie wiejskim można spotkać myszy?



Myszy powstają z brudnego siana



Teoria samoródtwa

- *generatio spontea*: samorzutne powstawanie

Czym szczury wyścielają swoje gniazda?



Szczury powstają ze szmatek



Teoria samoródtwa

- *generatio spontea*: samorzutne powstawanie

Co zbiera się na liściach o poranku?



Mszyce powstają z kropli rosy



Teoria samoródtwa

- *generatio spontea*: samorzutne powstawanie

Pierwsze skojarzenia z pchłami



Pchły powstają z gnijącej materii



Teoria samoródtwa

- *generatio spontea*: samorzutne powstawanie

Gdzie muchy chętnie składają jaja?



Muchy powstają z mięsa



Zaplanować eksperyment

- Teoria samoródtwa
 - *generatio spontea*: samorzutne powstawanie

Jak obalić teorię samoródtwa?

- Robaki obserwowane w gnijącym mięsie nie powstają samoistnie (Włoch Francesco Redi, 1668 r.)
- Eksperymenty Pasteura obalają abiogenezę nawet dla bakterii (wykład 07.04.1864 r.)

Formułowanie hipotez

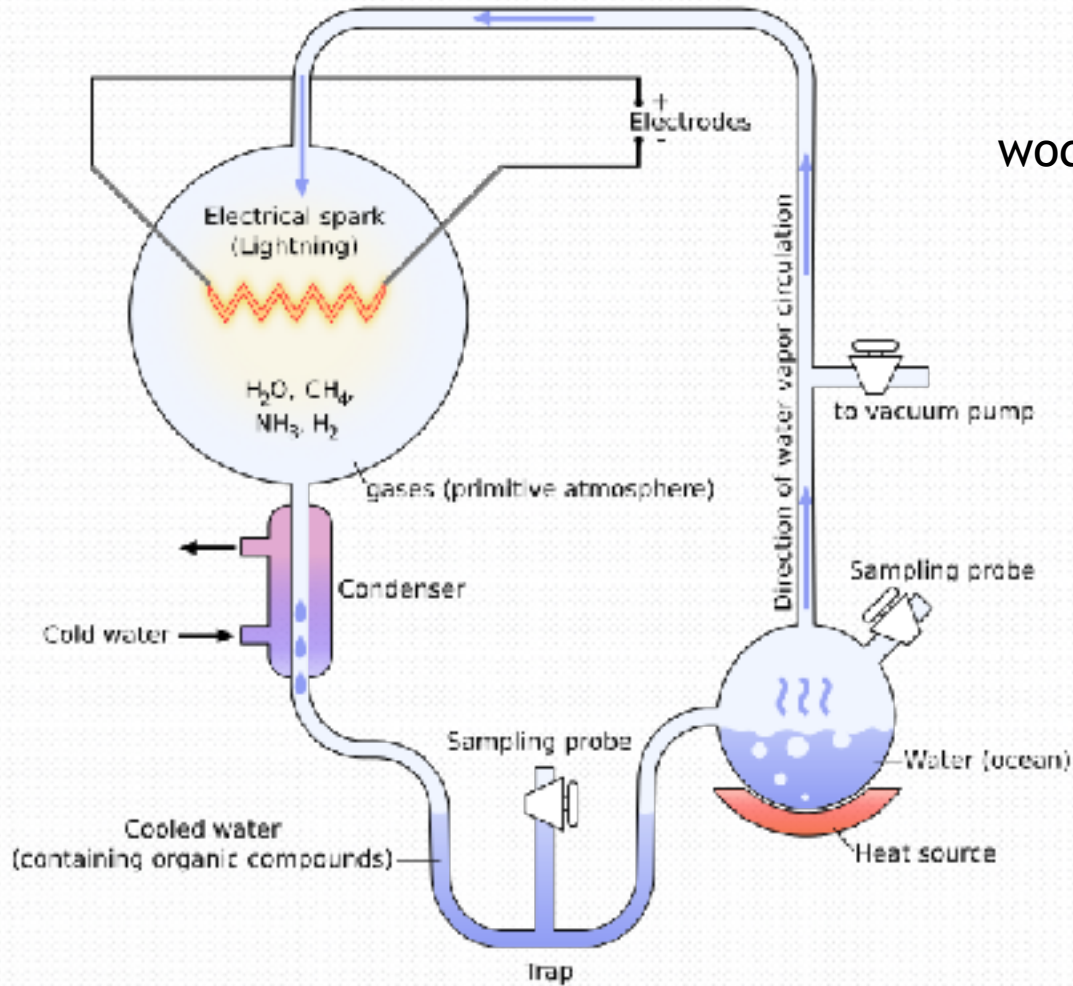


Początki biogenezy - powstania pierwszych żywych organizmów

- Eksperyment Stanleya Millera 1953 r.



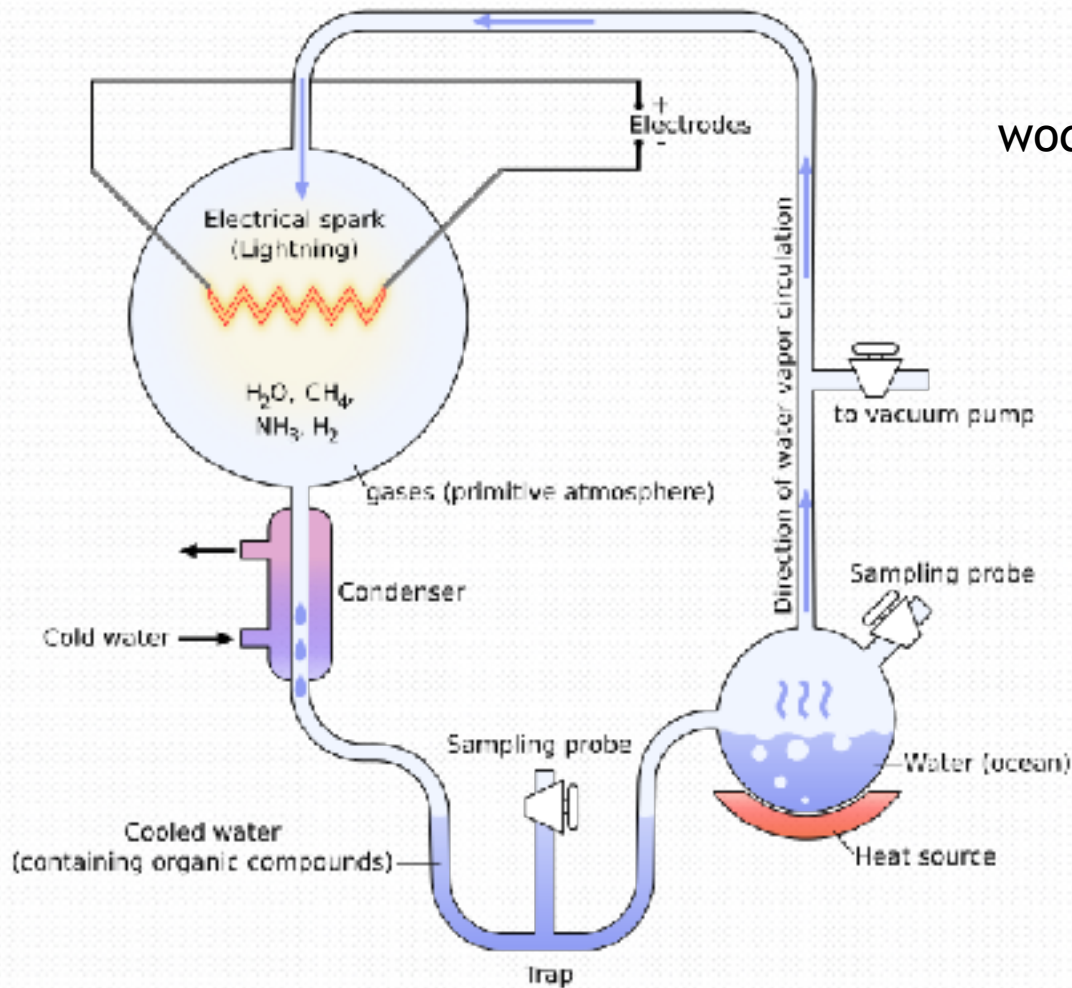
- Eksperyment Stanleya Millera



woda, metan, amoniak, wodór, pierze



- Eksperyment Stanleya Millera

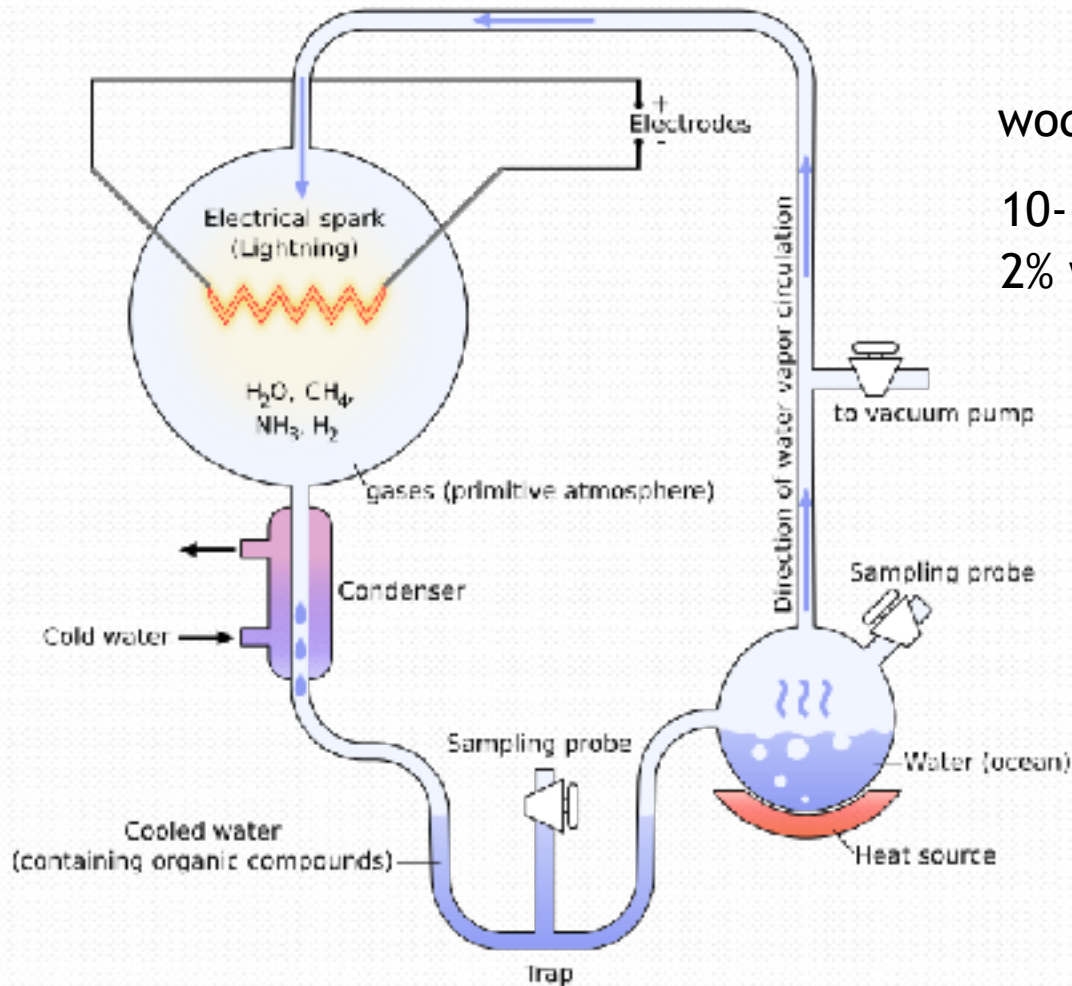


woda, metan, amoniak, wodór

~~pierze~~



- Eksperyment Stanleya Millera



woda, metan, amoniak, wodór

10-15% węgla znajdowało się w zw.org.

2% węgla utworzyło 13 aminokwasów



Czym jest genetyka?

- Badanie mechanizmów dziedziczenia i powstawania dziedzicznej zmienności
 - Dziedziczenie i kodowanie cech fenotypowych
 - Działanie genów
 - Interakcje genetyczne
 - Zmienność genetyczna



Kluczowe pojęcia

- Fenotyp

wszystko to co widzimy

- Genotyp

informacja zapisana w genach danego organizmu



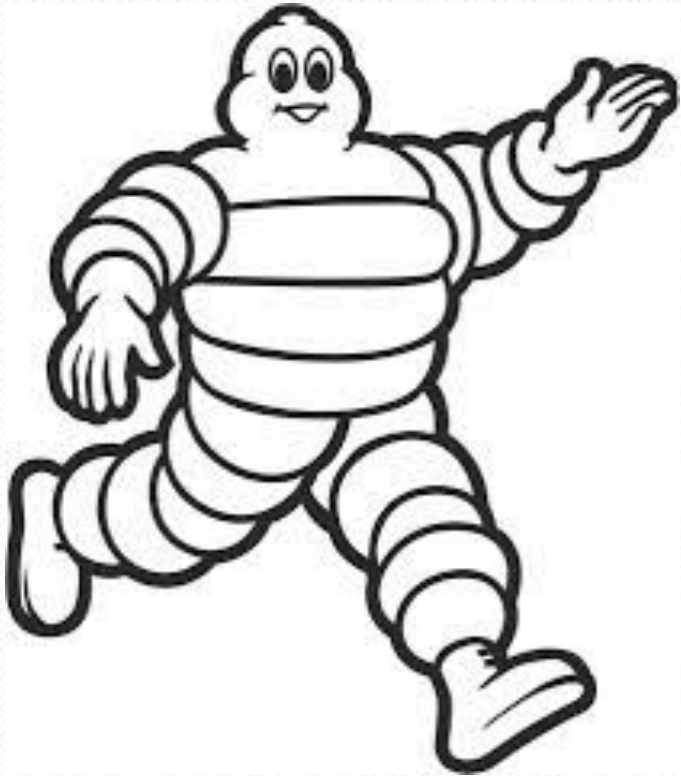
Jakie może być zatem kluczowe zadanie genetyki - co jest istotą tej nauki?

- Na ile genotyp determinuje fenotyp?
- Czy można przewidzieć fenotyp na podstawie genotypu?



Jakie może być zatem kluczowe zadanie genetyki - co jest istotą tej nauki?

- Dwie postacie mające identyczny genotyp



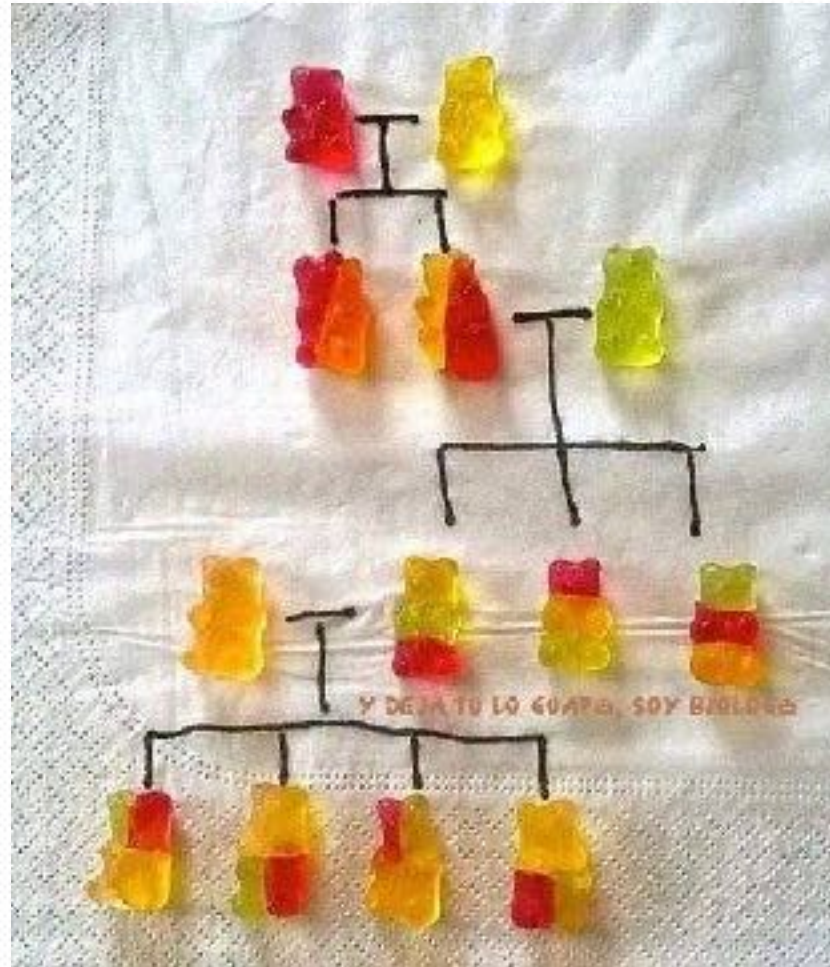
fenotyp = genotyp + środowisko



Czym zatem jest genetyka?

- Genetyka klasyczna i molekularna

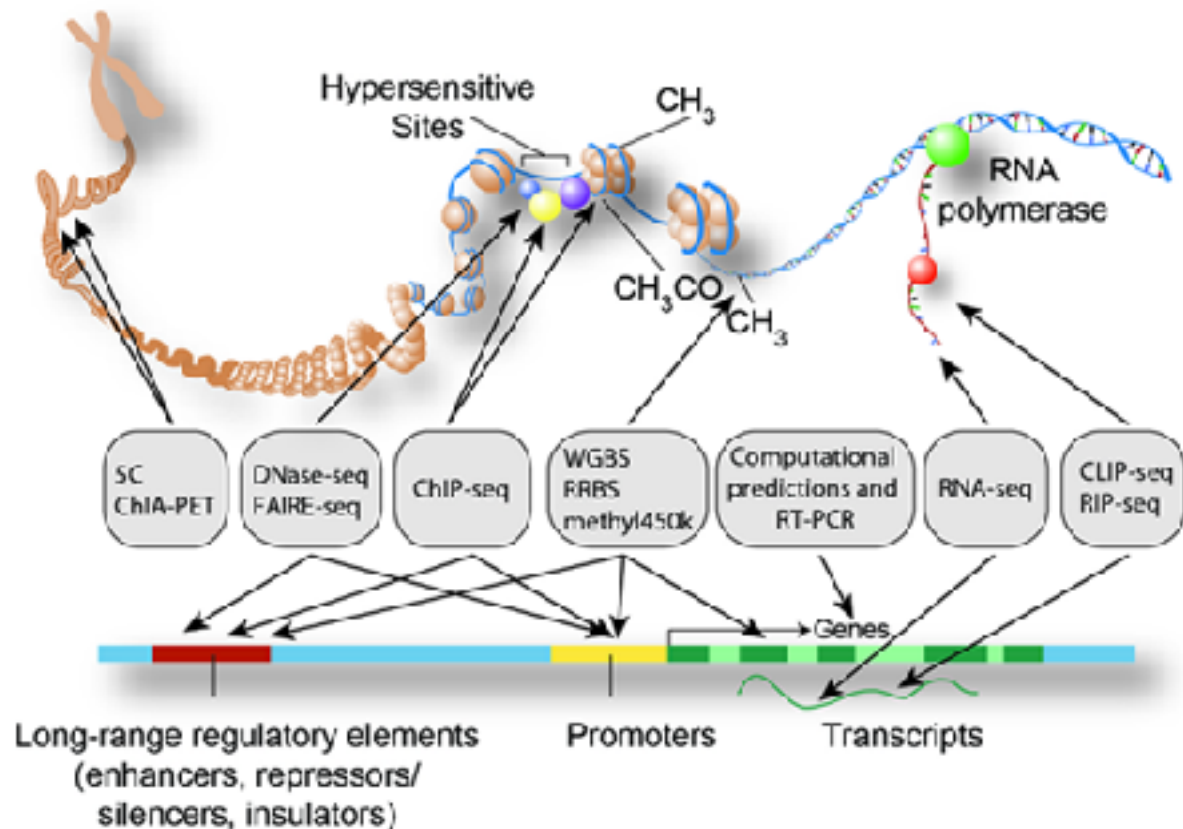
Ta pierwsza:



Czym zatem jest genetyka?

- Genetyka klasyczna i molekularna

Ta druga:



Podstawowe pojęcia

- Informacja genetyczna

Informacja umożliwiająca odtworzenie całej struktury komórkowej, jest przekazywana podczas podziału komórkowego

- Materiał genetyczny

Nośnik informacji genetycznej (DNA)

- Kod genetyczny

Sposób przełożenia informacji genetycznej na sekwencję aminokwasów.

- Gen

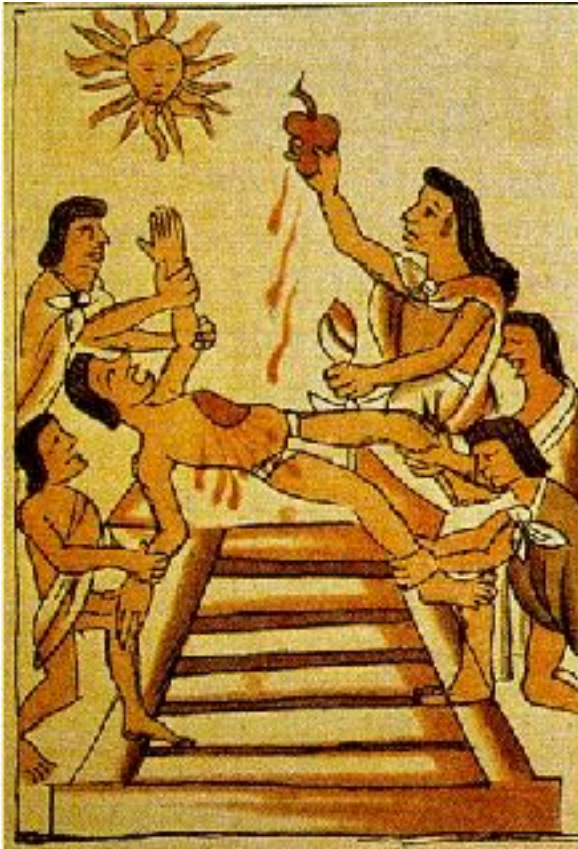
Podstawowa jednostka dziedziczenia. Dlatego genom to...

- Allel

Dany wariant danego genu



NIE genetyka NIE klasyczna, czyli od kiedy obserwujemy przekazywanie cech?



Czasy Majów/Azteków/Inków
Kukurydza: kłós 5-7cm i 20-30 ziaren



XVIII-XIX Ameryka
Kukurydza: kilkanaście cm i ponad 100 ziaren



NIE genetyka NIE klasyczna, czyli od kiedy obserwujemy przekazywanie cech?

- Kukurydza
- Przodek świni domowej to...
- Konie czystej krwi/półkrwi
- Psy
- Koty
- Zakazy kulturowe
- Choroby
- Podobieństwo potomstwa

Nośnik informacji genetycznej



Opis dziedziczenia

- Hipokrates i jego szkoła

- Dziedziczy się fizyczny materiał z poszczególnych narządów
- Jest on zgromadzony w nasieniu i krwi menstuacyjnej (pierwszy raz nie tylko mężczyźnie przypisuje się przekazanie cech)
- Wytwarzanie wielu nasion - dziedziczenie cech nabytych

- Arystoteles

- osoby kalekie mają mogą mieć zdrowe dzieci
- niektóre cechy objawiają się późno
- koncepcja “nasion” podważona
- dziedziczy się formę - program, który kształtuje materię

- Juda Halevi Kuzari

“Obserwujemy podobne zjawisko w naturze. Wielu ludzi nie przypomina swych ojców, ale podobni są do dziadków. Nie może więc być wątpliwości, że ta natura i podobieństwo były ukryte u ojca, ale nie były na zewnątrz widoczne...”

Ojciec klasycznej genetyki

- Gregor Mendel (1822-1884)
- Wyodrębnione jednostki (geny) odpowiadają za dziedziczenie danej cechy. Nie mieszają się i nie zmieniają.
- Każda gameta wytwarzana przez organizm posiada tylko jeden allel z danej pary alleli genu. Rozdział alleli zachodzi z jednakowym prawdopodobieństwem
- Każdy organizm posiada dwie kopie (dwa allele dla każdego genu)
- Gdy organizm posiada dwa warianty (allele) danego genu, w fenotypie ujawnia się tylko jeden z nich - dominująca



Ojciec klasycznej genetyki

- Gregor Mendel (1822-1884)
- Groch uprawny (*Pisum sativum*)
- Wyróżnił pary cech przeciwnych
 - nasiona (**okrągłe** x kanciaste)
 - (**żółte** x zielone)
 - strąki (**gładkie** x pomarszczone)
 - (**zielone** x żółte)
- Prowadził dokładne rodowody
- Obserwował pierwsze, drugie i trzecie pokolenie mieszańców (F1, F2, F3)



P:



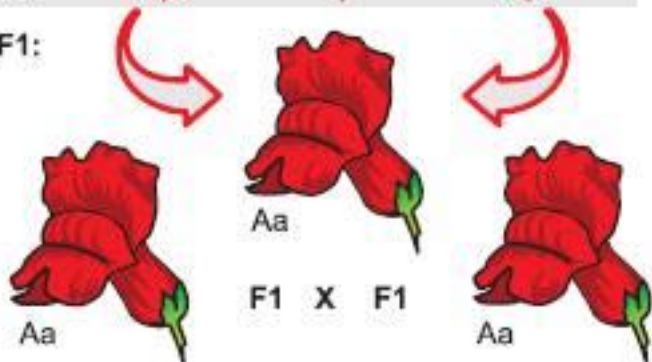
x



<div><div>G</div><div>G</div></div>	<div>p=0,5</div> <div>A</div>	<div>p=0,5</div> <div>a</div>
<div>p=0,5</div> <div>A</div>	<div>AA</div>	<div>A a</div>
<div>p=0,5</div> <div>a</div>	<div>A a</div>	<div>a a</div>

G: A,A ; a,a

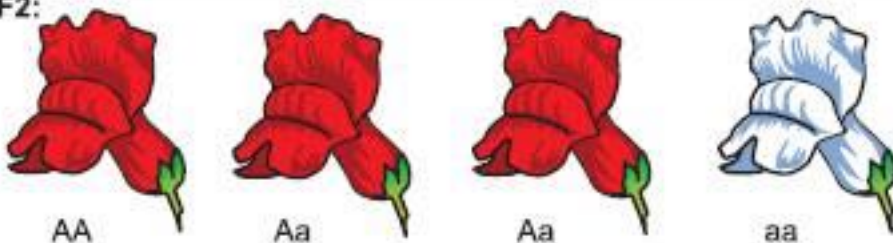
F1:



Fenotypowo 3:1
Genotypowo 1:2:1

G: A,a A,a

F2:



Rys. 1.

Krzyżówka grochu pomiędzy roślinami różniącymi się jedną cechą – barwą kwiatów; uwzględniono stosunki genotypowe i fenotypowe



Pokolenie F2

N=929

czerwone n=705

białe n=224

proporcja 3:1

Brak enzymu
katalizującego syntezę
czerwonego barwnika



Jak sprawdzić czy dany osobnik jest homozygotą dominującą?



I prawo Mendla

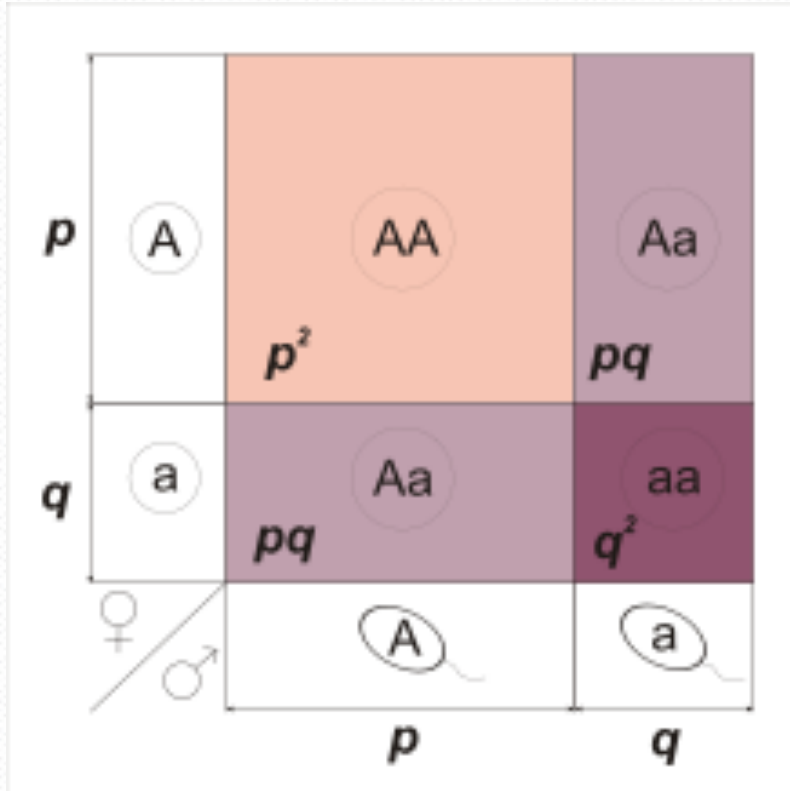
- W gametach jest umieszczony jeden allel - jeden wariant genu
- Cechy niemendlowskie - np. DNA arganellowe

II prawo Mendla

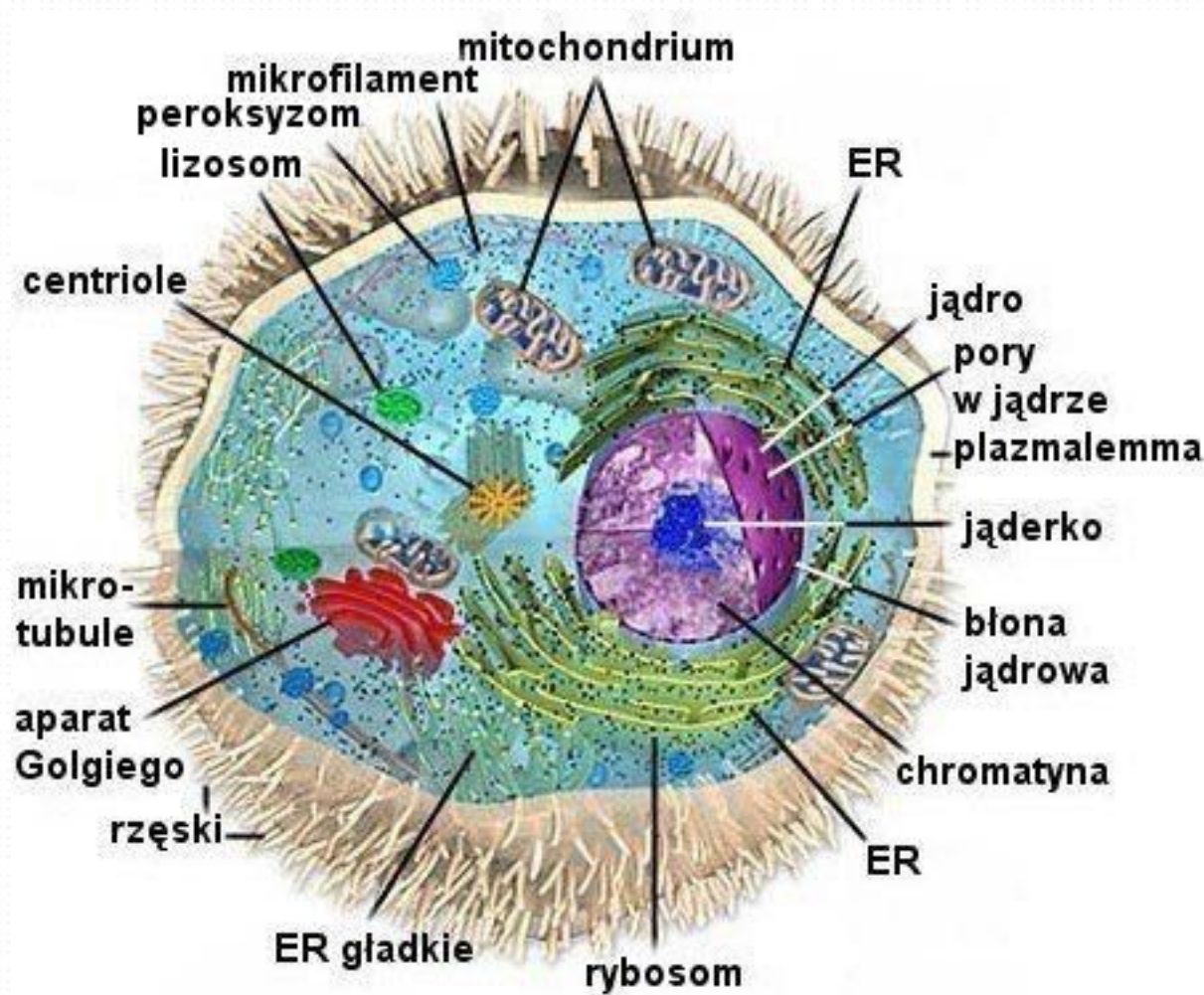
- Geny należące do jednej pary alleli są dziedziczone niezależnie od genów należących do drugiej pary alleli



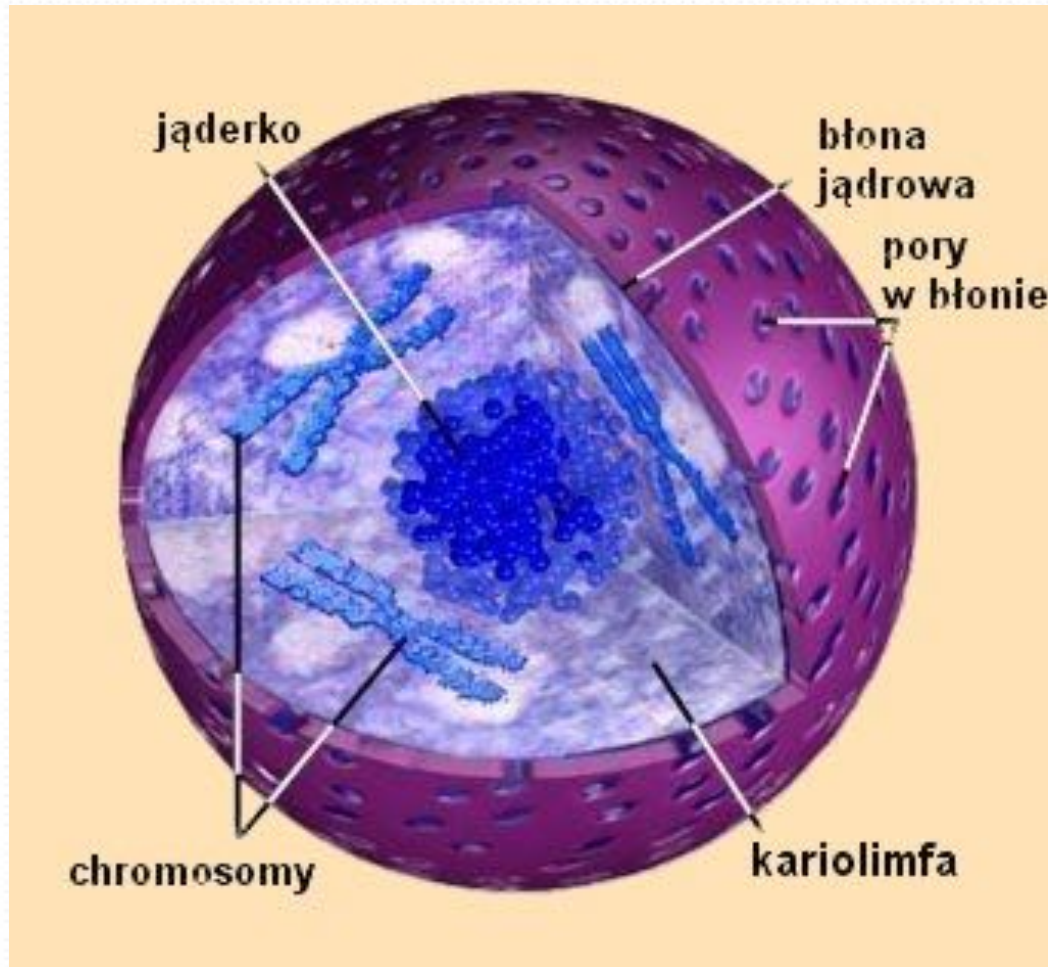
Metoda kwadratu Punnetta



Biologia molekularna



Biologia molekularna



Biologia molekularna

Matriks jądrowa - jądro komórkowe

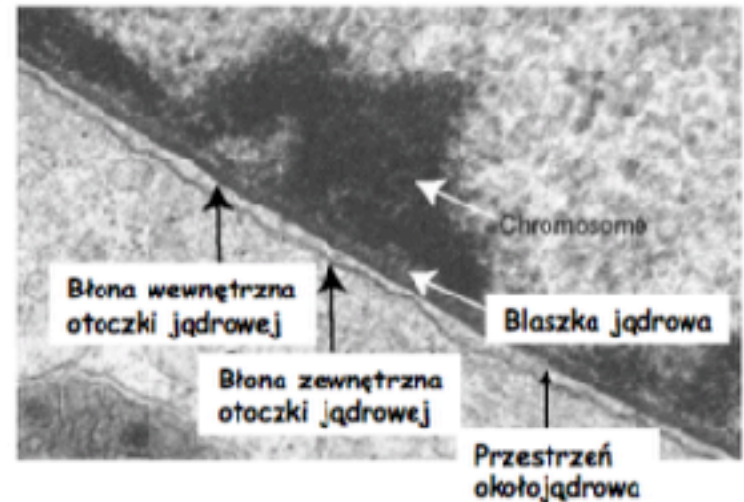
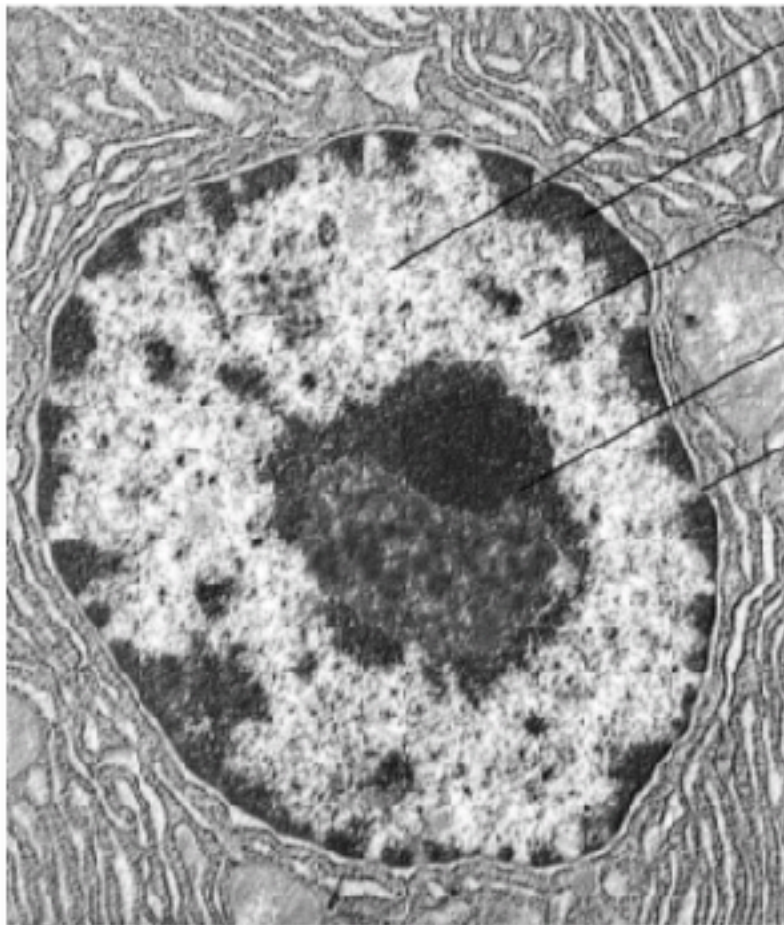
Nukleoplazma

Heterochromatyna

Euchromatyna

Jąderko

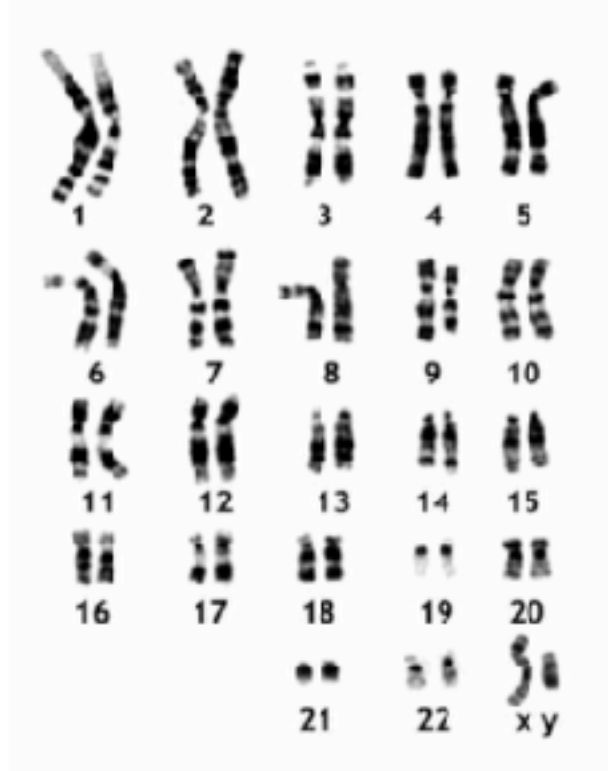
Otoczka jądrowa



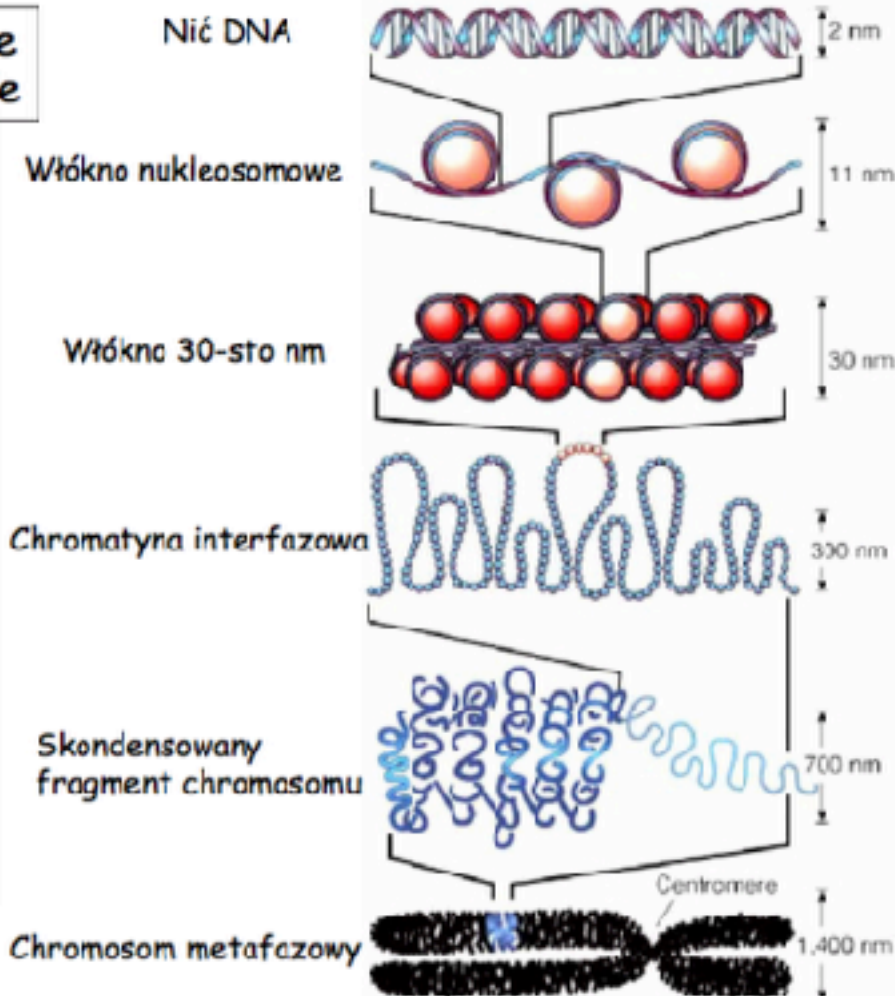
Biologia molekularna

DNA w jądrze jest ściśle upakowane

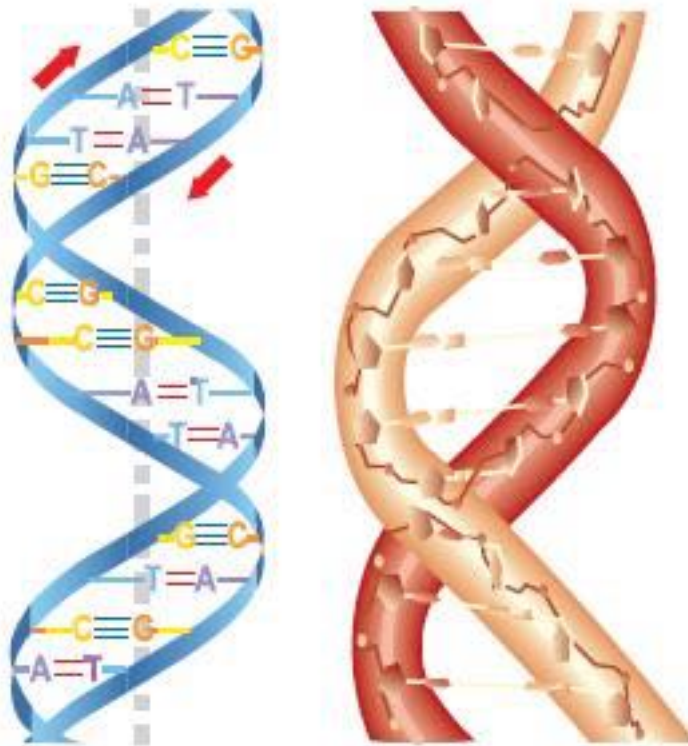
- 2 metry DNA w każdej komórce
- 5×10^{10} km DNA w ludzkim ciele



Całkowita długość 46 chromosomów metafazowych wynosi tylko 200 μm



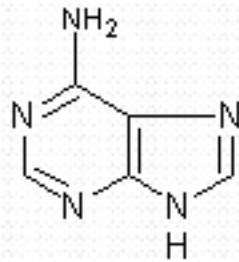
Gen ze względu na chemiczną budowę jest kwasem dezoksyrybonukleinowym (DNA)



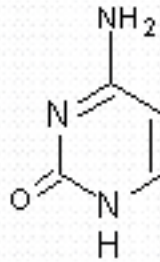
Rys. 4.
Dwuniciowa cząsteczka DNA przypomina
skręconą drabinę



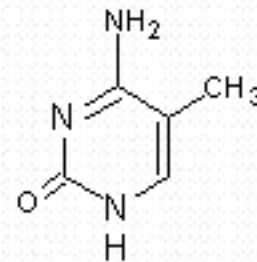
Budowa kwasów nukleinowych



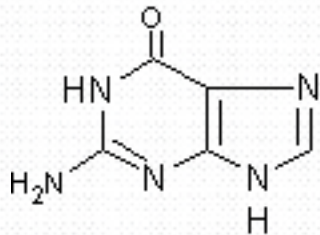
adenina



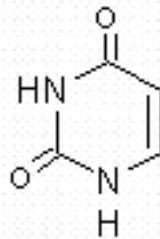
cytozyna



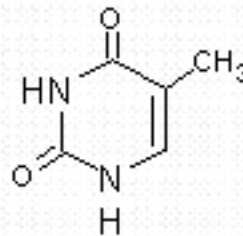
5-metylocytozyna



guanina



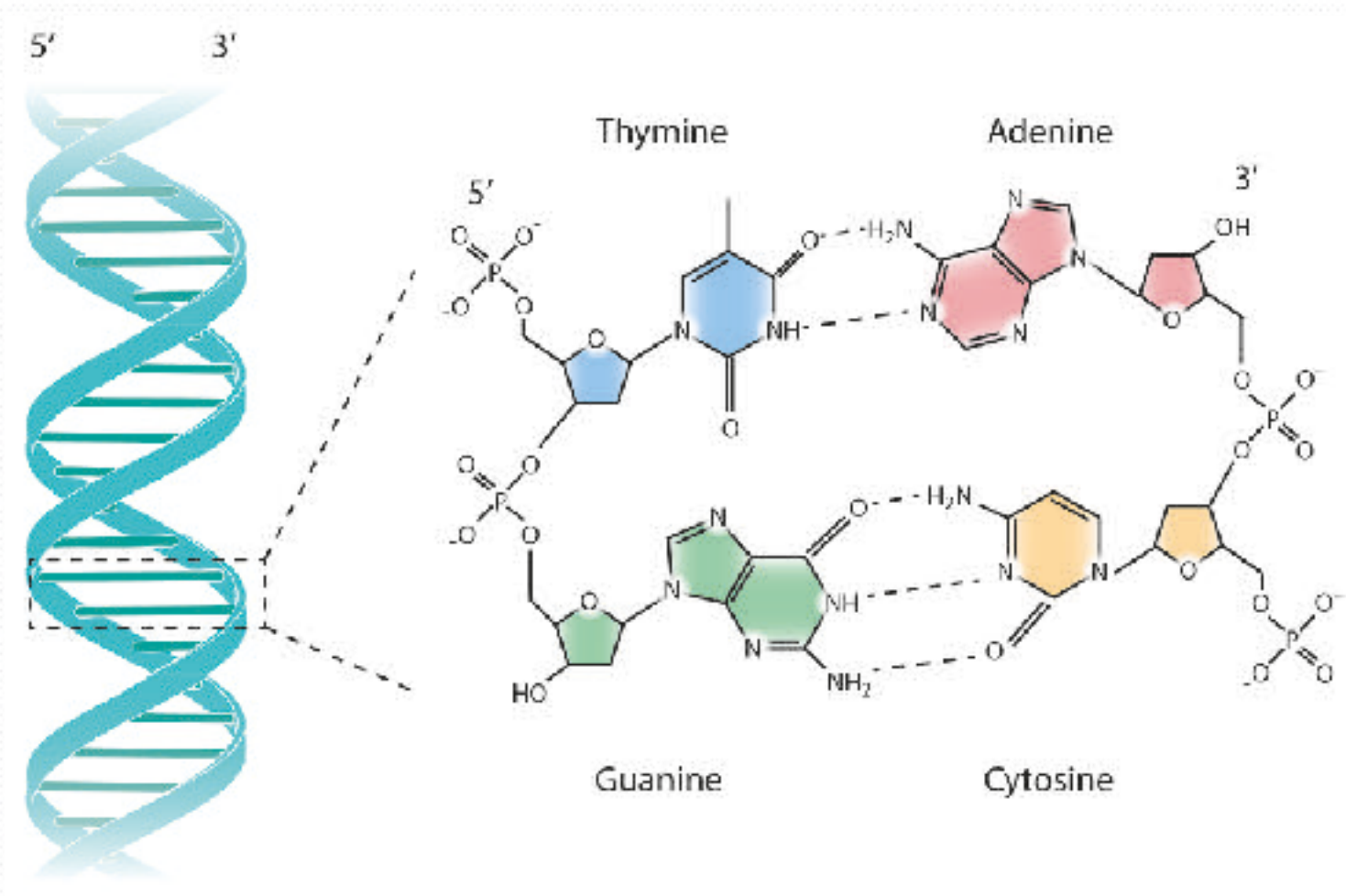
uracyl



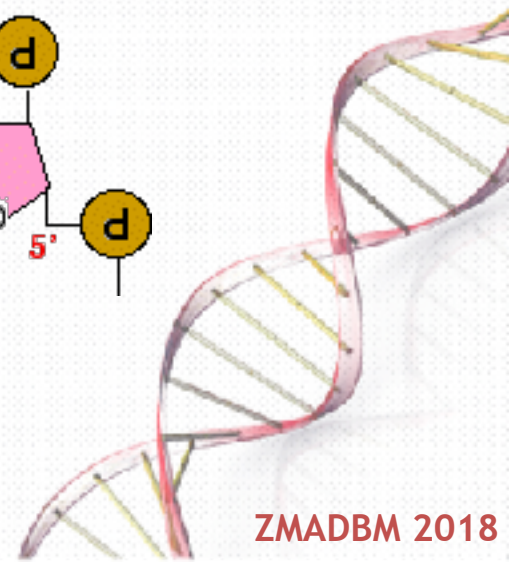
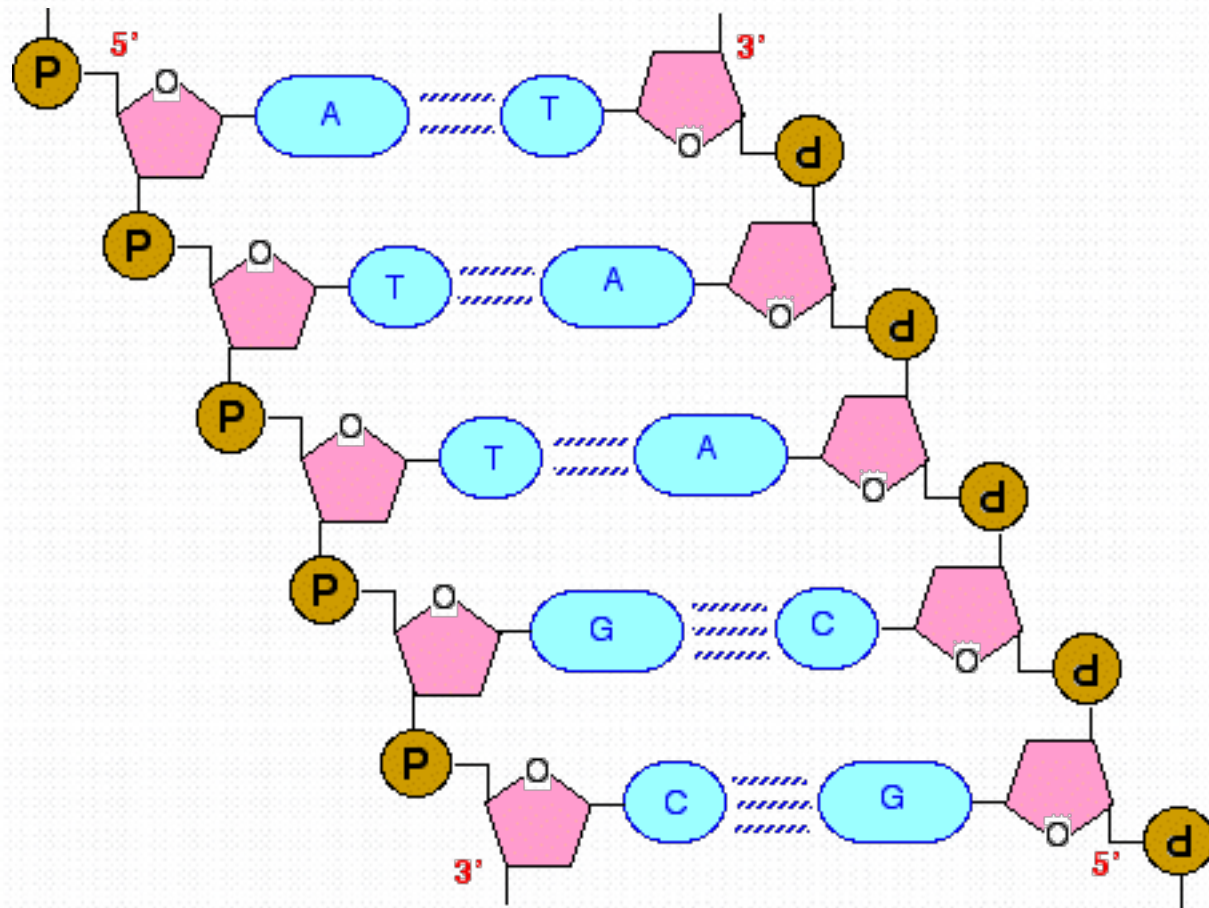
tymina



DNA to polimer



DNA i RNA to polimery



Zadania

1) (3pkt.) Przejdź na stronę Genome Browser

<https://genome.ucsc.edu>

Zakładka „Genomes”

– Zdefiniuj czym jest GRCh38/hg38

- Czym różni się hg38 i hg19?

Zakładka „Genomes/Human GRCh38/hg38

Znajdź gen *HOXA1*, napisz jego pełną nazwę.

Spisz jego pozycję w genomie (chromosom, początek, koniec), napisz jego długość.

Używając rozwijanych opcji (ciemne granatowe paski) sprawdź czy jest to gen bardziej konserwatywny ewolucyjnie niż *KIR3DL1*.

Dla genu *KIR3DL1* wykonaj „zoom out 3x”. Opisz jakimi graficznymi symbolami opisane są różne elementy genu. Najedź kursorem na gen i wypisz z jakich elementów się on składa.

Dla genu: *FCGR1A* wyświetl jaki procent GC jest w sekwencji tego genu (granatowe paski: Mapping and Sequencing/GC Percent)

Zgraj na komputer sekwencję tego genu (zakładka View/DNA).

Wyjaśnij jakie informacje są zawarte w nagłówku sekwencji.



W R studio:

2) (4pkt.) Przedstaw liczbę poszczególnych nukleotydów w sekwencji genu *FCGR1A* (pomocna będzie funkcja `table`).

Wygeneruj losowy ciąg nukleotydów nici DNA o takiej samej długości co nić genu *FCGR1A*.

Dla wygenerowanej sekwencji sprawdź liczbę wystąpień poszczególnych nukleotydów.

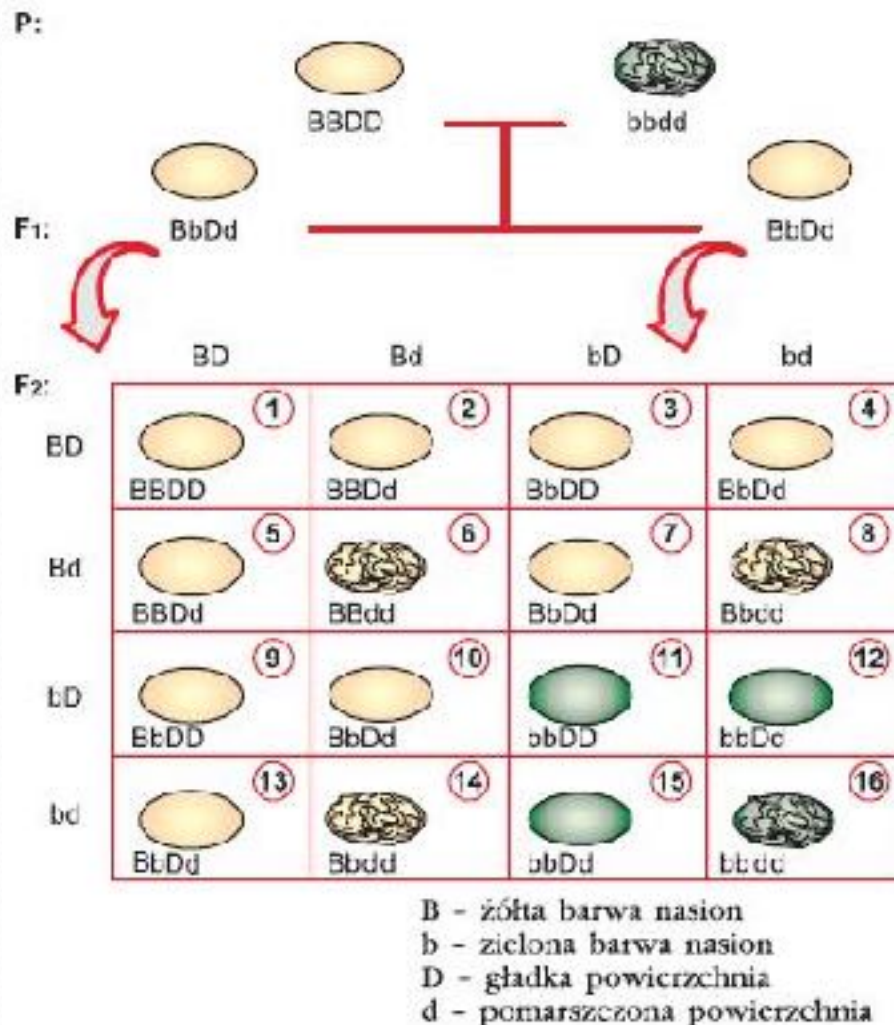
Porównaj liczbę wystąpień nukleotydów z genu i nici losowej – sformułuj wniosek z tego porównania.

Dla sekwencji genu *FCGR1A* dopisz nić komplementarną.

3) (3pkt.) Stwórz macierz/data frame pokazujący genotypy dwóch cech jednogenowych (w odniesieniu do pracy Mendla)



Ad.3



Kombinacja z pól: 1 2 3 4 5 7

9 10 13 daje nasiona żółte, gładkie

Kombinacja z pól: 6 8 14
daje nasiona żółte, pomarszczone

Kombinacja z pól: 11 12 15
daje nasiona zielone, gładkie

Kombinacja z pola: 16
daje nasiona zielone, pomarszczone

Fenotypowo 9:3:3:1

Genotypowo 1:2:1:2:4:2:1:2:1

ponieważ powstało:

- 1-BBDD
- 2-BBDD
- 1-BBdd
- 2-BbDD
- 4-BbDd
- 2-Bbdd
- 1-bbDD
- 2-BBDD
- 1-bbdd

Rys. 2.

Krzyżówka roślin różniących się dwiema cechami – barwą nasion i ich ukształtowaniem