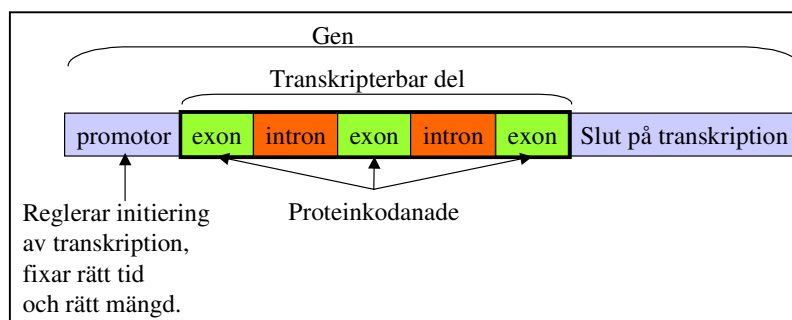


Gener är viktiga i biologin och idag ett aktuellt ämne. Genetik = läran om arvbarhet. Startade på 1860-talet med munken Gregor Mendel, som påvisade det som vi kallar gener. Genetik = läran om gener. Gen är en sektion av en trådlig dubbelhelix molekyl som kallas DNA. Gener bestämmer de ärvbara egenskaperna hos arter. Produkten av de flesta gener är specifika proteiner. Proteiner är huvudmakromolekylen i en organism. Gener kodar för aminosyrasekvensen i proteiner. Timingen och produktionshastigheten av proteiner bestäms av gener och miljö. Alleliska variationer orsakar variation av arv inom arter. Alleler = olika former av samma gen (ofta små skillnader). 3 grundläggande egenskaper som krävs av gener och DNA:

1. Replikation. Arvsmolekyler måste kunna kopieras både vid förökning (avkomma) och förökning av celler i en organism. Könsceller = gameter.
  2. Information. DNA innehåller information för att skapa formen på organismen.
  3. Mutation. En gen som ändras från en allel till en annan har muterat. Grunden för variation och evolution.
- Genom= organismens hela DNA. Somatiska (kroppss-) celler innehåller två kopior av deras genom, de är diploida. Svampar, alger och bakterier innehåller bara en kopia av genomet, de är haploida. Även gameter är haploida. Genomet består av en eller flera långa DNA-molekyler ordnade i kromosomer, Gener är regioner av kromosomalt DNA som ingår i cellernas proteinproduktion. Varje kromosom i genomet bär på olika ordningar av gener. I diploida celler finns varje kromosom och generna i dubletter. Mänskliga somatiska celler innehåller två set av 23 kromosomer (=totalt 46 kromosomer). Två kromosomer med samma gen ordning är homologa. DNA dubbelhelixens byggblock kallas nukleotider. Varje nukleotid består av en fosfatgrupp, en sockermolekyl samt en av de fyra olika kvävebaserna (adenin, guanin, cytosin och tymin). DNA-ryggraden består av fosfatgrupp + socker. C passar ihop med G och A passar ihop med T, som pusselbitar. Basparen är komplementära. Vid replikation öppnas DNA som ett blixtlås. Varje öppnad del byggs på med fria nukleotider tills två kopior av originalet är gjorda. DNA polymeras är enzymet som öppnar blixtlåset. DNA= information, kodat som sekvens av nukleotider. Proteiner kan vara strukturella (microtubuli, muskler, hår) eller funktionella (aktiva transport proteiner eller enzymer som katalyserar reaktioner i cellerna). Proteiner har fyra olika strukturer. Aminosyrasekvensen (polypeptid) bildar en kedja som viks till ett funktionellt protein. DNA –transkription → RNA. RNA har ett annat socker än DNA och har molekylen uracil istället för tymin. Transkription sker i cellkärnan och liknar DNA replikation. RNA brukar få gå igenom lite ändringar (ta bort intron avsnitt bort) innan det blir ett mRNA (messenger). mRNA lämnar kärnan och går ut i cytoplasman där den oftast används för proteintillverkning.

mRNA – translation → protein. Nukleotidsekvensen av mRNA läses tre och tre i avsnitt som kallas kodoner. T ex AUU = ett kodon. De fyra olika nukleotiderna kombineras ihop tre och tre =  $4^3 = 64$  olika möjliga kodoner. Det finns 20 olika aminosyror. Mer än ett kodon kan därför koda för en och samma aminosyra. T ex AUU, AUC och AUA kodar alla för isoleucin. Proteinsyntes sker på ribosomerna i cytoplasman. En ribosom fäster vid ena änden av mRNA och katalyserar bildandet av en aminosyrakedja. Varje aminosyra tas till processen med tRNE (transfer).



Genstrukturen är mer komplex i eukaryoter. Prokaryoter saknar t ex introner. Introner tas bort vid RNA-processningen till mRNA. De kodande delarna kallas exoner. Signalen som tystnar respektive sätter på genen kan komma utifrån cellen ( t ex hormoner eller näringsämnen) eller inifrån cellen (som ett resultat av att andra gener kodas). De regulatoriska ämnena (signalerna) binder till regulator delen på målgenen och kontrollerar syntesen av transkription. Syntetiseringen av proteiner som ska på "export" ut ur cellen sker på ribosomer som sitter på ytan av "rough" ER, går via golgiapparaten till sekreterande blåsor som smälter samman med cellmembranet och frigör då sitt innehåll till utsidan. Proteiner som ska till speciella organeller märks med en "adresslapp". Intracellulära proteiner syntetiseras i cytoplasman på icke-membranbundna ribosomer. Mitokondrier och kloroplaster har sina egna cirkulära DNA-molekyler, men de kan ändå få proteiner skickade till sig från kärnans DNA.

I en population finns för varje gen en till flera olika alleler. Varje individ kan dock bära en eller två alleler per gen. Allelen i en gen finns alltid på samma position längs kromosomen. Allelvariation är grunden för ärftlig variation. Osammanhängande variation är lätt att analysera, förekommer i en population som två eller fler distinkta fenotyper. T ex blodgrupp A eller 0. Sådana fenotyper kodas ofta av alleler i en gen. T ex albino hos människor aa. Allelen som kodar det normala enzymet A. Genotyp är den alleliska uppbyggnaden av en

organism. AA, Aa eller aa. AA och Aa är pigmenterade, aa är albino. A är dominant över a. I en naturlig population kallas existensen av två eller fler osammanhängande variationer för polymorfism (flera former). Ofta är olika former bestämda av olika alleler i en gen. Ovanliga osammanhängande varianter kallas mutanter och den vanligare fenotypen kallas för vildtyp. Ofta bestäms mutant och vildtyps fenotypen av olika alleler i samma gen. Både polymorfism och mutanter kommer från mutationer i DNA (ändringar). Kan orsaka icke-fungerande proteiner.

Kontinuerlig variation har ofta en obruten skala av fenotyper i en population. T ex längd, vikt och hårfärg. Intermediära fenotyper är ofta vanligare än extrema fenotyper. Ibland är skillnaden pga miljö och inte gener ( tex språk). Kontinuerlig variation är vanligare än osammanhängande variation, vilket är viktigt för avelsarbete. Mutationer i "active sites" på enzymer kan leda till 1, ett mindre effektivt enzym, 2, ett helt icke-fungerande enzym, 3, eller i sällsynta fall ett mer effektivt enzym. Gener kallas ofta haplosufficient om en någorlunda normal funktion fås fast det bara finns en normal kopia av genen ( en normal allel), detta är ofta fallet med vildtyps alleler.

Olika typer av mutationer:

- Enklast och vanligast är nukleotidparssubstitution (leder till att en aminosyra byts eller ett för tidigt stoppkodon).
- Deletioner (borttagningar).
- Duplikation
- Frameshift mutation – ett nukleotidpar tas bort/sätts dit men leder till att hela aminosyrasekvensen byts då nukleotiderna kodas tre och tre.

Viktigaste resultatet av ändringar är proteinets form och storlek. Mutationer kan orsaka: ingen funktion, mindre funktion, mer funktion eller ny funktion.

Genom att studera gener kan man lättare förstå biologiska system. Metoder:

1. Isolering av mutationer som påverkar biologiska processer. Varje mutantgen avslöjar en genetisk komponent av processen och tillsammans visar mutantgenerna skalan av proteiner som inverkar i processen.
2. Analys av avkomma från kontrollerade parningar mellan mutanter och vildtyps individer. Denna analys identifierar gener och deras alleler, deras kromosomala läge och arvbarhetsmönster.
3. Genanalys av cellens biokemiska processer. Livet är i grunden ett komplext set av kemiska reaktioner, så att studera hur gener är relevanta för dessa reaktioner är ett viktigt sätt att förstå denna komplexa kemi. Mutant alleler som orsakar nedsatt funktion är ovärderlig vid denna analys.
4. Mikroskåpanalys. Kromosomstruktur och rörelse har länge varit en viktig del av genetiken men har nu ersatts av gen "labeling" (märkning) som kan ses i mikroskåp.
5. Direkt DNA analys genom olika tekniker. T ex kloning av en gen mha bakterier.

Probing (hitta en specifik makromolekyl i en blandning) utnyttjar specificiteten i intramolekylära bindningar. Proben binder bara till den makromolekyl som söks. Proben är märkt så att bindningen lätt kan hittas.

DNA-probing: en klonad gen kan fungera som prob för att hitta ett DNA-segment. Elektrofores fraktionerar upp DNA-fragment baserat på storlek. Restriktionsenzymer klipper upp DNA. Southern blot.

RNA-probing: (transkriberas genen i denna vävnad?). mRNA extraheras, fraktioneras upp med elektrofores och fäster på ett membran. Northern blot.

Protein-probing: görs ofta med antikroppar (proteinet då antigen). Western blot.

Gener kan inte själva bestämma organismen, miljön påverka också. T ex förser miljön råmaterial för genkontrollerade syntesprocesser. Även inom arter är vissa variationer helt en konsekvens av genetiska skillnader. Sickelsjukan orsakas av en variant av Hb i röda blodkroppar. Normala har hemoglobin A, mutationer leder till hemoglobin S. SS = död av syrebrist, AA = dör av malaria och AS = överlever malaria och syrebrist. Om enäggsdvillingar får växa upp under olika miljöer och blir olika personer. Generellt skiljer sig organismer i både gener och miljö. Det finns "fönster" i utvecklingen av en organism då den är mottaglig för miljöpåverkan. T ex för sent att lära sig tala ett nytt språk flytande efter ca 12 års ålder.

Genotyp = uppsättning gener (ändras inte under livet)

Fenotyp = ser eller fungerar lika (ändras genom livet)

Gener + miljö + slump.

Variation är skillnaden mellan individer. T ex ögonfärg, storlek mm. Kan vara svårt att avgöra ifall den observerade variationen är ärftlig eller ej. Man behöver veta antal inblandade gener och hur dessa förs vidare till nästa generationer. Kräver analys av nedärvningsmönster. Två olika varianter paras och deras avkommor följs i flera generationer. Här tittar vi på icke-kontinuerliga variationer ( de som kan grupperas i distinkta fenotyper).

Enkla gen skillnader står för grunden till en stor del av genetiken. 3 nedärvningsmönster:

- Autosomal nedärvning (baseras på variation av enstaka gener i autosomer (kroppsceller)).
- Könsrelaterad nedärvning (baseras på variation av enstaka gener i könskromosomerna).

- Cytoplasmatisk nedärvning (baseras på variationen av enstaka gener i organellkromosomer som mitokondrier).

Autosomal nedärvning är vanligast då de bär på flest gener.

Korsningsschema

A	a	
A	Aa	A är dominant över a, a är ressesiv. Den ressesivt homozygota individen kan vara drabbad av "fel". En fungerade allel räcker för god funktion. Genotyp = 1:2:1, fenotyp = 3:1.
a	aa	

Autosomal nedärvning sker på gener på autosomala kromosomer. Upptäcktes av Mendel.

Han undersökte luktärt ty det fanns i många färger och kunde både självpollineras och korsningspollineras. Mendel studerade olika karaktärer (egenskaper). Han gjorde renrasiga linjer för den studerade egenskapen. En med röda blommor och en med vita blommor t ex. P= föräldragenerationen, F<sub>1</sub> = första generationen avkomma. Alla i F<sub>1</sub> blev röda oavsett om hanen eller honan var vit, så länge en förälder var röd. Men i de självpollinerade F<sub>2</sub> fanns vita även om alla F<sub>1</sub> var röda. Vithet fanns i F<sub>1</sub> men uttrycktes inte. Röd var dominant över vit, vit var ressesiv. Mendel räknade antalet vita respektive röda i F<sub>2</sub>. Förhållandet var 3 röda:1 vit.

Ärtfärg: P = gul x grön → F<sub>1</sub> alla gula (dvs gul dominant över grön).

F<sub>2</sub>: ¾ gula (¼ rent gula och ½ "orena" gula) och ¼ grön

Mendels modell: 1, Gener finns. 2, Gener finns i par som kallas alleler. 3, I gameter delas genparen åt. 4, Jämn uppdelning = 50% bär en gen från genparet och 50% bär den andra genen från genparet. 5, Slumpmässig befruktning. Gameter kombineras slumpmässigt. Mendels första lag: De två medlemmarna i et genpar skiljs från varandra vid bildning av gameter, hälften av gameterna bär på en medlem av genparet och den andra halvan av gameter bär den andra medlemmen av genparet. Aa – heterozygot. AA och aa - homozygota. AA - dominant homozygot, aa – ressesiv homozygot. AA och Aa olika genotyper men samma fenotyp. 3:1 fenotypiskt förhållande kopplat till 1:2:1 genotypiskt förhållande. A och a är två olika alleler, de brukar bara skilja åt vid en eller ett fåtal nukleotider av alla tusentals nukleotider som en gen består av. Vildtypen av en gen är den allel som används som standard (återfinns i naturliga populationer). Mutationer = ändringar av gener.

AA → aktivt enzym → röd	Vildtypsallel A	
Aa → aktivt enzym → röd	Mutant a'	x
aa → inaktivt enzym → vit	Mutant a''	x
	Mutant a'''	x

} a

Två gener på olika kromosomer A/a; B/b. Två gener på samma kromosom AB/ab, oklart om två gener sitter på två olika kromosomer eller ej A/a x B/b.

P = AA x bb (ren linje gula och rynkiga ärtor). aa x

BB (ren linje gröna och runda ärtor).

F<sub>1</sub> = Aa x Bb (gula och runda).

F<sub>2</sub> = 9/16 rund gul, 3/16 rund grön, 3/16 rynkig gul

och 1/16 rynkig grön. 9:3:3:1

Runda: rynkiga = 3:1

Gula: gröna = 3:1

Mendels andra lag: Olika genpar nedärvs

oberoende i gamet bildningen. Denna lag stämmer bara för gener på olika kromosomer.

Genotyp	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

3/4 av F <sub>2</sub> rund	3/4 av de runda var gula. 3/4 * 3/4 = 9/16
	1/4 av de runda var gröna. 3/4 * 1/4 = 3/16
1/4 av F <sub>2</sub> rynkig	3/4 av de rynkiga var gula. 1/4 * 3/4 = 3/16
	1/4 av de rynkiga var gröna. 1/4 * 1/4 = 1/16

Testkorsning = korsning mellan en helt ressesiv homozygot med en okänd genotyp. Den okända genotypen kan då bestämmas.

Sannolikhetsregler:

Produktregeln = sannolikheten att oberoende händelser sker tillsammans är produkten av sannolikheterna av individuella händelser. p (för en 4 på en tärning) = 1/6. p (för två fyror på två tärningar) = 1/6 \* 1/6 = 1/36.

**Produkt: A och B.**

Summaregeln = sannolikheten för att en av två lika troliga händelser att hända är summan av deras individuella sannolikheter. p (två 4:or eller två 5:or) = 1/36 + 1/36 = 1/18. **Summa: A eller B.**

Könskromosomer och könsrelaterade nedärvningar. De flesta djur och växter är antingen honor eller hanar. Kön bestäms av könskromosomerna. Människor: XX = kvinna, XY = man. XX är homogametiskt, XY är heterogametiskt. Nedärvningsmönster från gener på könskromosomerna skiljer sig från det på autosomala gener. Homologa delar innehåller liknande DNA-sekvenser i båda könskromosomerna. Differentiella delar har ingen motsvarighet på den andra könskromosomen (kallas hemizygota hos män). X-kromosomen har flera hundra gener medan Y-kromosomen har bara några få dusin gener. Vissa av de har ingen motsvarighet på X-kromosomer och är involverade i mäns sexuella funktion. En av dessa är SRY-genen som bestämmer manlighet,

andra är specifika för spermieproduktion. Gener i de differentiella delarna sägs visa könsbundenhet. Det är dessa gener som skiljer sig från de autosomala mönstrena. Människans X och Y kromosomer har två homologa delar (en i varje ända). Dessa kallas pseudoautosomal region 1 och 2. Ögonfärg hos bananflugor är ett exempel. Vildtyp har röda ögon och det finns rena linjer med vita ögon. Denna fenotypiska skillnad bestäms av två alleler av en gen som sitter i de differentiella delarna av X-kromosomen.  $w$  = vita ögon och  $w^+$  = vildtyp.  $w$  är ressesiv.

P	Hane: $w$	Hona: $w^+$	Hane: $w^+$	Hona: $w$
F1	alla röda ögon		Vita hanar: röda honor 1:1	
F2	3:1 röd:vīt		1:1:1:1	
	Men alla vita är hanar.		Röd hona: vīt hona: röd hane: vīt hane	

Könsrelaterad nedärvning brukar visa olika fenotypiska förhållanden mellan de två könen bland avkomman, även olika förhållanden i reciprokala korsningar.

Då det finns två olika alleler i en heterozygot brukar bara en uttryckas och den andra inte (dominans och ressesivitet). En dominant gen brukar kunna producera tillräckligt för att täcka behovet som den ressesiva inte klarar av. Haplosufficient = AA fungerar lika bra som Aa, men aa fungerar inte alls. Haploinsufficient = Aa klarar inte av normal funktionsom AA. Fulldominans = AA=Aa (man ser ingen skillnad) Ofullständig dominans om man korsar röd och vita blommor och får rosa.

Allel	Genotyp	Fenotyp
$I^A$	$I^A I^A, I^A i$	A
$I^B$	$I^B I^B, I^B i$	B
	$I^A I^B$	AB
$i$	$ii$	0
3 st	6 st	4 st

Mänskliga blodgrupper bestäms av 3 alleler av en gen. Dessa tre interagerar och ger fyra olika blodtyper. Det finns tre alleler, men en person kan bara bära en eller som mest två av dessa alleler. Det finns 6 möjliga genotyper. Allelerna ger olika antigen.  $I^A$  och  $I^B$  är två olika antigen som sitter på ytan av de röda blodcellerna.  $i$  ger ingen antigen alls.  $I^A I^B$  uttrycks båda antigenen lika mycket, de är ko-dominanta.

Sickelcell är deformerade röda blodkroppar.

Allel	Genotyp	Fenotyp
$Hb^A$	$Hb^A / Hb^A$	normal syretransport, inga sicklar
$Hb^S$	$Hb^S / Hb^S$	Dödlig anemi och sicklar,
	$Hb^A / Hb^S$	ingen anemi, somliga sicklar vid lågt $O_2$ -halt, malariaresistent

Fenotyp	Dominans
Anemi	Fullständig dominans
Sicklar	Ofullständig dominans
Hemoglobin	Kodominans (lika många Hb som Hb)
Malariaresistens	Överdominans i locuset

$Hb^A$  är dominant över anemi på organsnivå.  $Hb^A$  och  $Hb^S$  råder ofullständig dominans för sicklar på cellulärnivå. På molekylärnivå råder ko-dominans mellan A och S.

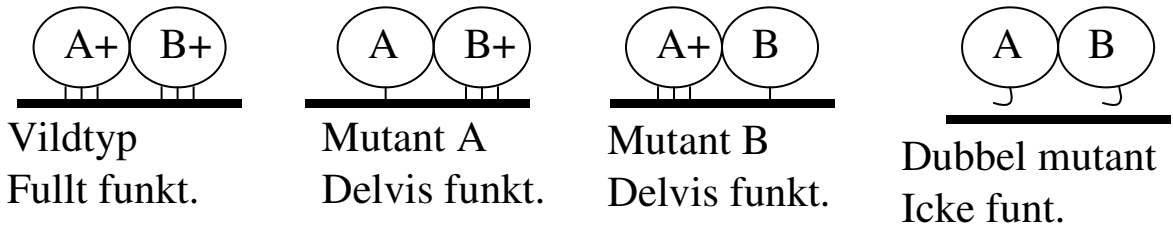
Letala alleler gör att organismen dör. Ressesiva letala alleler kan bevaras som heterozyoter. Vildtypsmöss är mörka, finns en gul mutation. Vildtyp + gultyp som föräldrar ger hälften gula och hälften svarta barn. Korsar man två gula får man 2/3 gula och 1/3 svarta barn. Det råder ett 2:1 förhållande då gul letal som homozygot. De gula som lever är heterozygoter. Gul-genen påverkar färg och överlevnad. Det samma gäller för svanslösa katter. Men om en allel är letal eller ej beror ofta på miljön, t ex utan behandling är cystisk fibros dödlig. Subletal = dödlighet uttrycks inte i alla homozygoter, kan variera mellan 0,1 och 99,9 %. Pleiotropiska effekter = en genmutation kan ha flera olika effekter, precis som gulfärgen och dödlighet. Baseras på komplexa geninteraktioner i cellen. PKU-genen gör att man ej tål fenylalanin. Uttrycket beror inte bara på PAH-locus utan även andra gener och miljö. Påverkar gör: mängden fenylalanin i maten, transport av fenylalanin till rätt plats i levern och i levern måste PAH ta hänsyn till sin co.faktor mm.

Identifiering av interagerande gener som bidrar till en viss biologisk egenskap:

- 1, Behandla celler med mutagener (mutationsskapande) t ex UV-ljus. Ger flertalet mutationer med ett onormalt uttryck för egenskapen som studeras.
  - 2, Testa mutationerna för att bestämma hur många genlocus som är inblandade och vilka mutationer är alleler av samma gen.
  - 3, Kombinera mutationer parvis för att få dubbelmutanter för att se om de interagerar.
- Komplementärttest (hur många gener representeras i egenskapen): T ex vildtyp (blå) utsätts för UV-ljus. Man får flera vita avkommor. Det är dock olika mutationer som orsakat det vita. Man korsar sedan vildtypen blå med alla olika vita. Får då 3/4 blå och 1/4 vita. Är det 3 alleler av en gen, två eller kanske tre gener? Kollar om mutationerna komplementerar varandra = Antal vildtyp fenotyp då två ressesiva mutant alleler korsas. Om ressesiva



Modifikare: en modifikations mutation vid ett andra locus ändrar uttrycket för en muterad gen vid ett första locus. Tex kan en mutation i ett regulatoriskt protein upp- eller nedreglera den transkriberade genen. a+b+ vildtyp, a+b låg transkription, ab+felaktigt protein, ab låg transkription av felaktigt protein A. Syntetiska letala = två olika mutationer korsas och dubbelmutanter dör.



Penetrans = procent individer med en given allel som uttrycker fenotypen som hör ihop med den allelen.

Anledningar till att genotyp och fenotyp inte överensstämmer:

- 1, Miljön påverkar. Omöjligt att skilja mutanter från vildtyp.
- 2, Inverkan av andra gener. Tex modifierade, epistasiska eller suppressorer.
- 3, Subtlety av den muterade fenotypen.

Expressivitet mäter graden av en given allels uttryck på fenotypnivå. Tex brun (bb) kan finnas i olika bruna nyanser, från ljus till mörk.