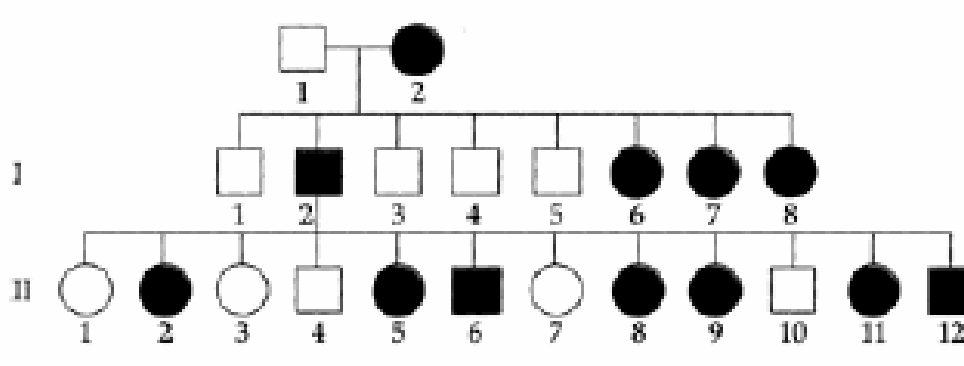


Μενδελιανή Κληρονομικότητα



Πέρη Πάσχου, PhD

Επανάληψη

- Τα διαφορετικά αντίγραφα του ίδιου γονιδίου σε ένα ζευγάρι **ομόλογων** χρωμοσωμάτων ονομάζονται **αλληλόμορφα**
- **Φαινότυπος**: η φυσική εμφάνιση ενός ατόμου,
- **Γονότυπος**: η γενετική του σύσταση
- Η μίτωση καταλήγει σε διπλάσιο αριθμό θυγατρικών κυττάρων με τον **ίδιο** αριθμό χρωμοσωμάτων με το πατρικό κύτταρο
- Η μείωση καταλήγει σε κύτταρα με το **μισό** αριθμό χρωμοσωμάτων από το πατρικό κύτταρο
- Κατά τη μείωση συμβαίνει **επιχιασμός**
- Κατά τη μείωση τα πατρικά ή μητρικά χρωμοσώματα διαχωρίζονται **ανεξάρτητα** στους γαμέτες

Σήμερα...

- Τα πειράματα του Mendel και η θεωρία του
 - Μονουβριδισμός
 - Διυβριδισμός
- Ανάλυση της Μενδελιανής κληρονομικότητας
 - Τετράγωνο Punnett
 - Πιθανότητες
- Εφαρμογή στη γενετική του ανθρώπου

Κληρονομικότητα

- Ο Ιπποκράτης αναγνώριζε το σπέρμα ως φορέα κληρονομικότητας
- Ο Αριστοτέλης πίστευε ότι η κληρονομικότητα προερχόταν αποκλειστικά από τον πατέρα και ότι η γέννηση ενός κοριτσιού ήταν το αποτέλεσμα παρεμβολών από το αίμα της μητέρας
- Στα 1800 ήταν γενικά παραδεκτό και ιδιαίτερα από τους μαθητές της εξελικτικής θεωρίας ότι τα χαρακτηριστικά των παιδιών προέρχονταν από την ανάμειξη των χαρακτηριστικών της μητέρας και του πατέρα (blending inheritance)

Gregor Mendel (1822-1884)

Σωματιδιακή θεωρία της
κληρονομικότητας



Οι σημερινοί «νόμοι της
κληρονομικότητας»



Ο πειραματικός σχεδιασμός του Mendel (1857-1866)

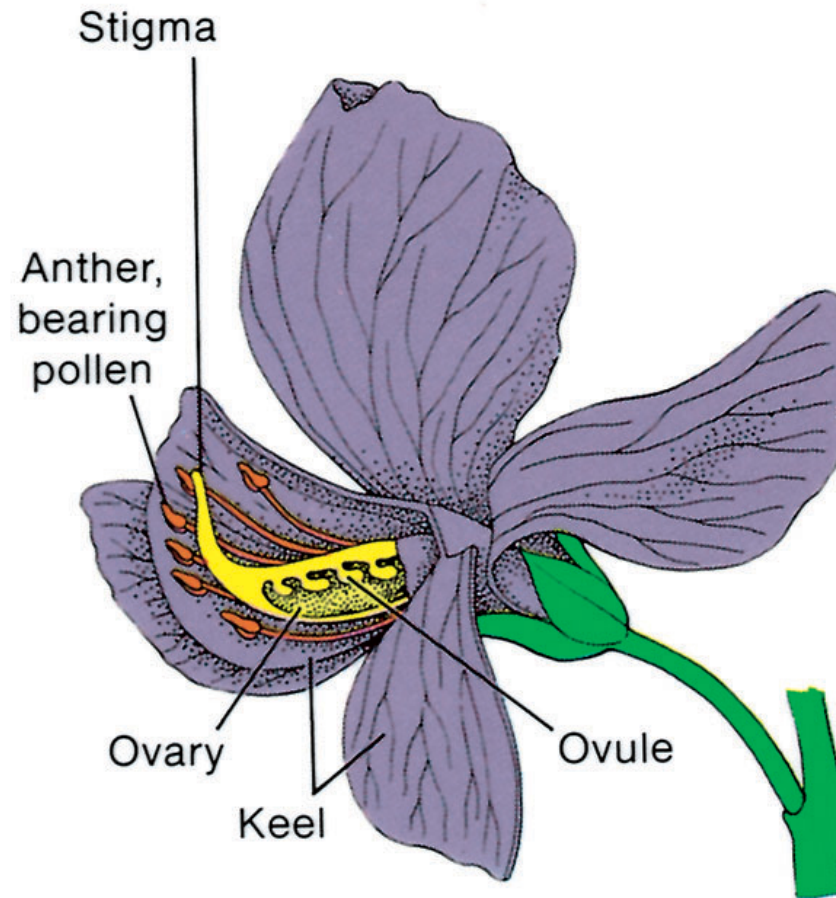
- 1. Καλή επιλογή πειραματικού οργανισμού (model organism)**
2. Προσεκτική επιλογή παραμέτρων
3. Δημιουργία καθαρών σειρών για τον καθένα από τους χαρακτήρες που μελετήθηκαν
4. Στατιστική ανάλυση
5. Επαλήθευση της υπόθεσης

Τα μπιζέλια σαν οργανισμός-μοντέλο



- Καλά μελετημένα υβρίδια
- Μεγάλος αριθμός καθαρών ποικιλιών
- Μικρά φυτά, εύκολη και φθηνή καλλιέργεια
- Μικρή διάρκεια γενιάς και πολλοί απόγονοι
- Εύκολη αυτογονιμοποίηση αλλά και διασταύρωση

Το μπιζέλι (*Pisum sativum*)



Γονιμοποίηση



Ο πειραματικός σχεδιασμός του Mendel (1857-1866)

1. Καλή επιλογή πειραματικού οργανισμού (model organism)
- 2. Προσεκτική επιλογή παραμέτρων**
3. Δημιουργία καθαρών σειρών για τον καθένα από τους χαρακτήρες που μελετήθηκαν
4. Στατιστική ανάλυση
5. Επαλήθευση της υπόθεσης

Ο Mendel μελέτησε επτά διακριτά χαρακτηριστικά



στρογγυλό



ρυτιδωμένο



κίτρινο



πράσινο



πράσινο ή κίτρινο χρώμα λοβού



πορφυρό ή λευκό άνθος



διογκωμένο ή συσφιγμένο
σχήμα λοβού



αξονική ή ακραία θέση άνθους

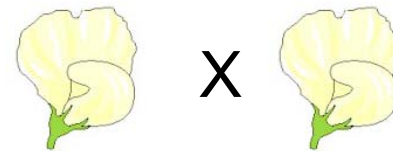
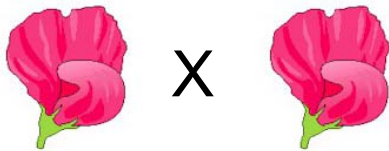
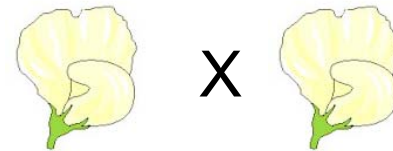
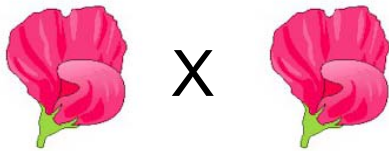
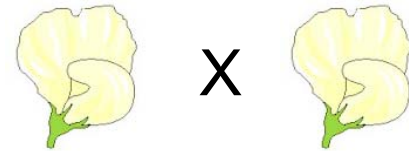
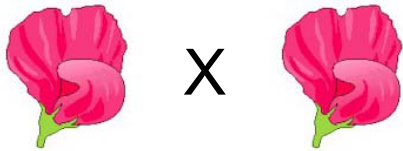


υψηλό ή χαμηλό μήκος στελέχους

Ο πειραματικός σχεδιασμός του Mendel (1857-1866)

1. Καλή επιλογή πειραματικού οργανισμού (model organism)
2. Προσεκτική επιλογή παραμέτρων
3. Δημιουργία καθαρών σειρών για τον καθένα από τους χαρακτήρες που μελετήθηκαν
4. Στατιστική ανάλυση
5. Επαλήθευση της υπόθεσης

Δημιουργία καθαρών σειρών



Μονοϋβριδισμός



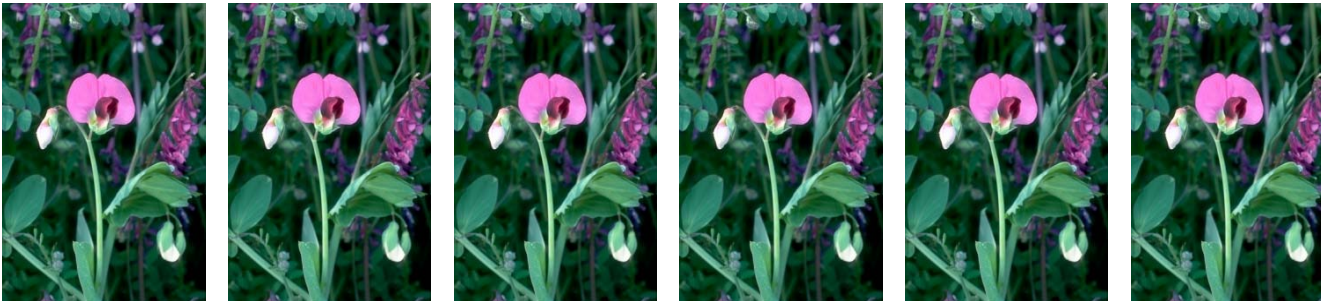
X



Γονείς

♂

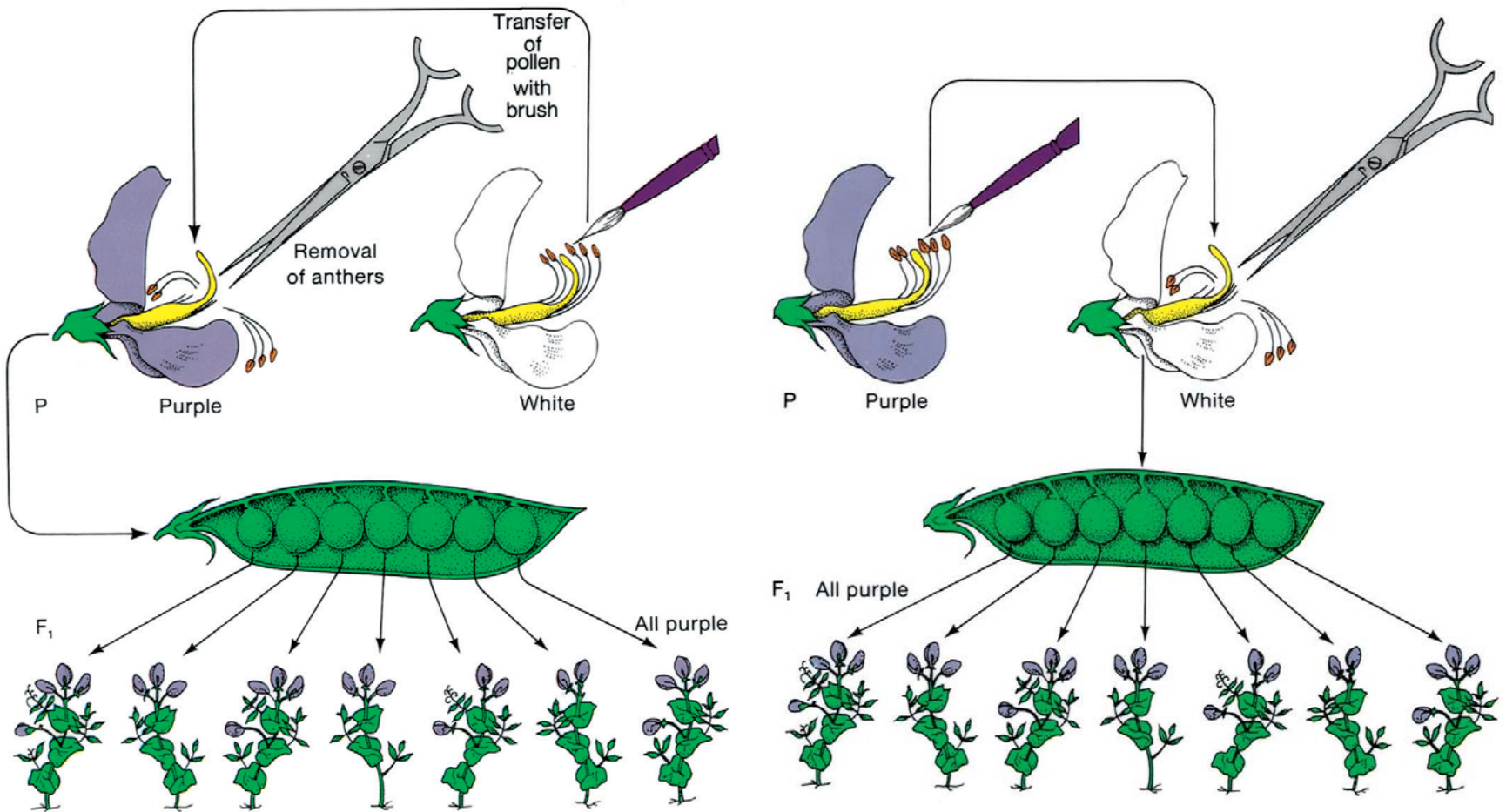
♀



F1

Όλοι οι απόγονοι έχουν πορφυρό χρώμα άνθους

Αμοιβαία διασταύρωση



Ο Mendel χρησιμοποίησε για πρώτη φορά στατιστική ανάλυση στη γενετική



X



F1



F2

705 πορφυρά : 224 λευκά, λόγος = 3.15:1

Επανάληψη του πειράματος για άλλους χαρακτήρες

| Γονείς | F1 | F2 | F2 λόγος |
|--|------------|-----------|----------|
| στρογγυλό x συρρικνωμένο (σχήμα σπόρου) | στρογγυλό | 5474:1850 | 2.96:1 |
| κίτρινο x πράσινο (χρώμα σπόρου) | κίτρινο | 6022:2001 | 3.01:1 |
| πορφυρό x λευκό (χρώμα άνθους) | πορφυρό | 705:224 | 3.15:1 |
| διογκωμένο x συσφιγμένο (σχήμα λοβού) | διογκωμένο | 882:299 | 2.95:1 |
| πράσινο x κίτρινο (χρώμα λοβού) | πράσινο | 428:152 | 2.82:1 |
| αξονικό x ακραίο (θέση άνθους) | αξονικό | 651:207 | 3.14:1 |
| υψηλό x νάνος (μήκος στελέχους) | υψηλό | 787:277 | 2.84:1 |

Ο λόγος στην F2 γενιά ήταν πάντα περίπου 3:1

1ο συμπέρασμα

- Ο Mendel συμπέρανε ότι τα χαρακτηριστικά ελέγχονται από **διακριτούς παράγοντες κληρονομικότητας**
- Οι παράγοντες αυτοί εμφανίζονται στους οργανισμούς ανά **ζεύγη**

2ο συμπέρασμα

- Όταν σε ένα άτομο εμφανίζονται δύο ανόμοιοι παράγοντες κληρονομικότητας για το ίδιο χαρακτηριστικό, τότε ο ένας είναι **επικρατής** ως προς τον άλλο που είναι **υπολειπόμενος**

Τα συμπεράσματα του Mendel με σημερινούς όρους

- Αλληλόμορφο P για το πορφυρό χρώμα άνθους και p για το λευκό
- Τα **ετερόζυγα** άτομα φέρουν δύο διαφορετικά αλληλόμορφα για ένα χαρακτήρα
- Ο Mendel κατάλαβε ότι ένα άτομο μπορεί να φέρει πληροφορία για ένα αλληλόμορφο που δεν εκφράζει (εισήγαγε τους όρους **επικρατές** και **υπολειπόμενο**)
- Όλα τα πορφυρά άνθη πρέπει να έχουν τουλάχιστον ένα P
(ομοζυγώτες **PP** ή ετεροζυγώτες **Pp**)
- Όλα τα λευκά άνθη πρέπει να έχουν δύο p
(ομοζυγώτες **pp**)

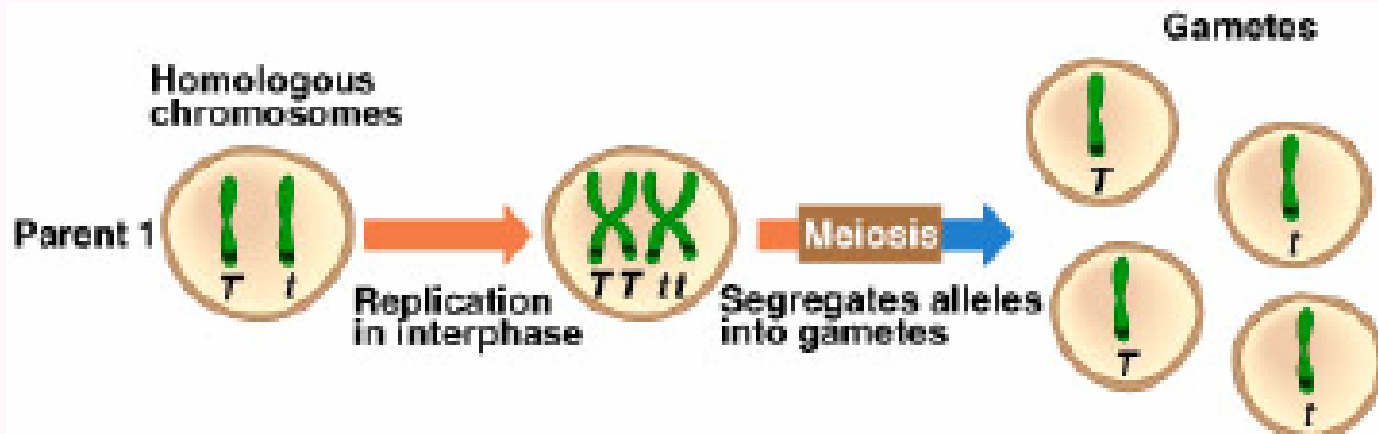
3ο συμπέρασμα

Πρώτος Νόμος του Mendel – Νόμος του διαχωρισμού

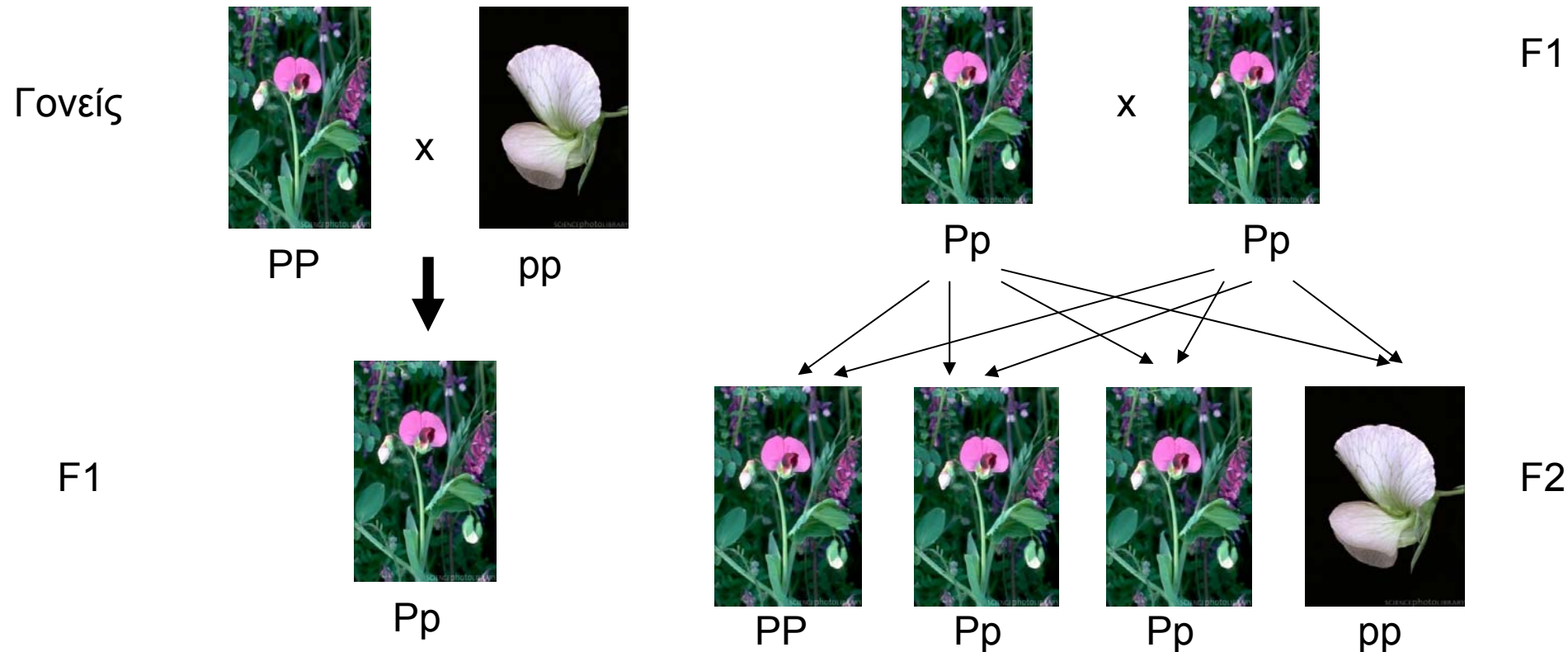
- Κάθε φυτό δεχόταν ένα αντίγραφο γονιδίου π.χ. για το χρώμα άνθους από κάθε γονέα. Δηλαδή όλοι έχουμε δύο αντίγραφα κάθε γονιδίου
- Οπότε κάθε αρσενικός ή θηλυκός γαμέτης φέρει μόνο ένα αντίγραφο κάθε γονιδίου

- Κατά το σχηματισμό των γαμετών, οι χαρακτήρες κληρονομικότητας (γονίδια) από ένα ζευγάρι διαχωρίζονται τυχαία, έτσι ώστε κάθε γαμέτης μεταφέρει το ένα ή το άλλο μέλος του ζεύγους με ίση πιθανότητα

Ο νόμος του διαχωρισμού



Η θεωρία εξηγεί τα δεδομένα



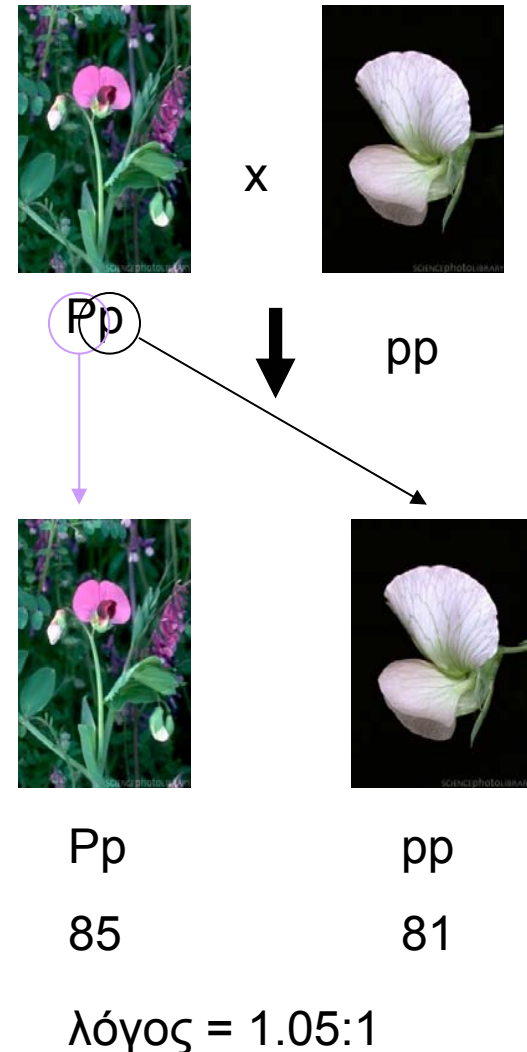
1. Διαφορετικές εκδοχές ενός γονιδίου εξηγούν την ποικιλότητα: αλληλόμορφα
2. Ένας οργανισμός κληρονομεί δύο γονίδια για ένα χαρακτήρα: έναν από κάθε γονιό
3. Τα αλληλόμορφα μπορεί να είναι επικρατή ή υπολειπόμενα
4. Τα αλληλόμορφα διαχωρίζονται τυχαία κατά την παραγωγή των γαμετών

Επιβεβαίωση: ανάδρομη διασταύρωση

Διασταύρωση ενός
ετεροζυγώτη με άτομο
ομόζυγο για τον
υπολειπόμενο χαρακτήρα

Αναμενόμενο αποτέλεσμα:

Ίσος αριθμός λευκών και πορφυρών
φυτών



Ανάλυση μενδελιανής κληρονομικότητας

- Τετράγωνο Punnett
- Πιθανότητες

Μονοϋβριδισμός

- Οι γονείς διαφέρουν σε ένα χαρακτήρα
- Παράδειγμα

T = αλληλόμορφο για ψηλό στέλεχος

t = αλληλόμορφο για φυτό νάνος

TT = ομόζυγο ψηλό φυτό

tt = ομόζυγο φυτό νάνος

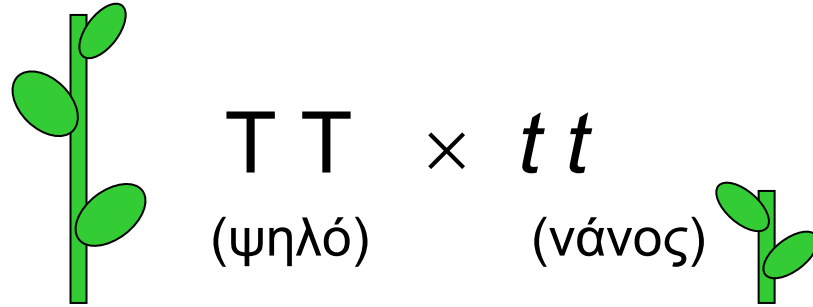


Long or short stems

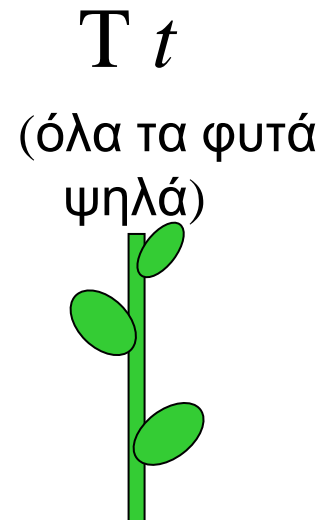
TT × tt

Μονοϋβριδισμός για το μήκος στελέχους

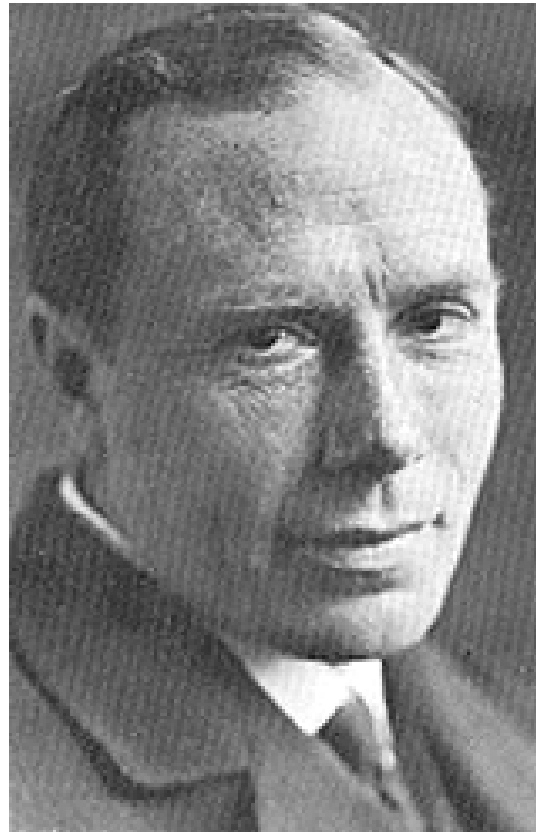
P = ομόζυγοι γονείς:



F₁ γενιά, ετερόζυγη:



Reginald Punnett (1875-1967)



Εισήγαγε τα "τετράγωνα Punnett"

Χρησιμοποιώντας ένα τετράγωνο Punnett

βήματα:

1. καθορίστε τους γονότυπους των γονιών
2. γράψτε τη διασταύρωση
3. σχεδιάστε ένα τετράγωνο

Γονότυποι των γονιών:

TT και *tt*

διασταύρωση

TT × *tt*

| | |
|--|--|
| | |
| | |

Punnett square

4. Χωρίστε τα αλληλόμορφα του γονότυπου για κάθε γονιό και τοποθετήστε τα έξω από το τετράγωνο
5. Καθορίστε τους συνδυασμούς
6. Καθορίστε γονότυπους και φαινότυπους

$T T \times t t$

| | | |
|----------|------------|------------|
| | T | T |
| t | T t | T t |
| t | T t | T t |

γονότυποι:
100% T t

φαινότυποι:
100% ψηλά φυτά

Μονοϋβριδισμός : F₂ γενιά

- Αυτογονιμοποίηση στην F₁:

$$\begin{array}{c} \mathbf{Tt} \times \mathbf{Tt} \\ \text{(ψηλό φυτό)} \quad \text{(ψηλό φυτό)} \end{array}$$

| | | |
|----------|-----------|-----------|
| | T | <i>t</i> |
| T | TT | Tt |
| <i>t</i> | Tt | <i>tt</i> |

γονότυποι:

1 TT = ψηλό φυτό

2 Tt = ψηλά φυτά

1 tt = νάνος

λόγος = 1:2:1

φαινότυποι:

3 ψηλά φυτά

1 νάνος

λόγος = 3:1

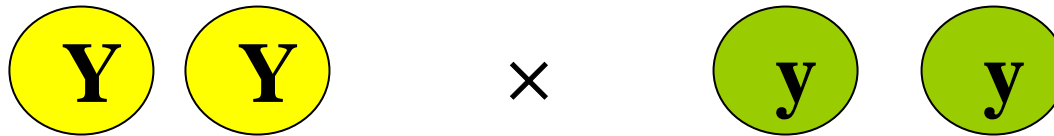
Βρίσκετε ένα κίτρινο μπιζέλι....



Έχει γονότυπο YY ή Yy ;

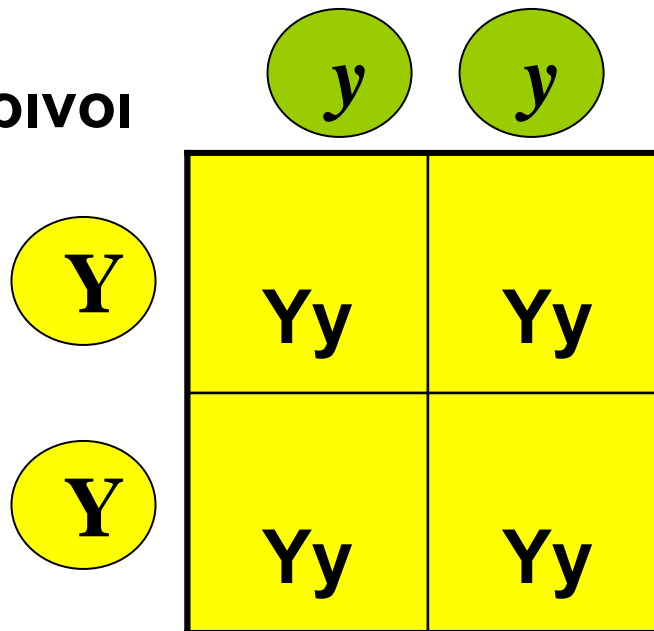
**Αν Y : αλληλόμορφο για το κίτρινο χρώμα και
 y : αλληλόμορφο για το πράσινο χρώμα και
 $Y > y$**

Ανάδρομη διασταύρωση...

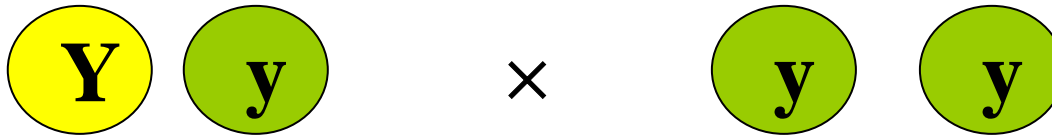


1η πιθανή περίπτωση:

Όλοι οι απόγονοι κίτρινοι



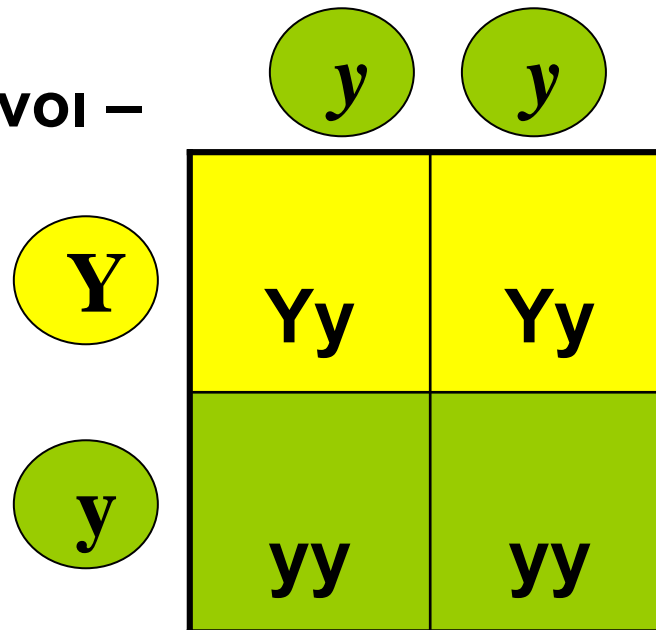
Ανάδρομη διασταύρωση...



2η πιθανή περίπτωση:

Μισοί απόγονοι κίτρινοι –
Μισοί πράσινοι

(αναλογία 1:1)



διασταύρωση ελέγχου:
αυτογονιμοποίηση

Ένα φυτό με το γονότυπο Dd μπορεί να δώσει γαμέτες με ποια αλληλόμορφα;

A. d

B. D

Γ. DD

Δ. D ή d

Μια διασταύρωση ελέγχου σχεδιάζεται ώστε να διευκρινιστεί ο γονότυπος ενός φυτού με τον επικρατή φαινότυπο. Οι απόγονοι είναι $\frac{1}{2}$ ψηλοί και $\frac{1}{2}$ νάνοι. Ποιος είναι ο γονότυπος του γονιού με το ψηλό στέλεχος;

A. Dd

B. DD

Γ. dd

Ένα φυτό είναι ετερόζυγο για πορφυρά άνθη και διασταυρώνεται με ένα φυτό με λευκά άνθη. Ποιο ποσοστό των απογόνων θα έχουν λευκά άνθη; (Το πορφυρό χρώμα είναι επικρατές)

A. μηδέν

B. 25%

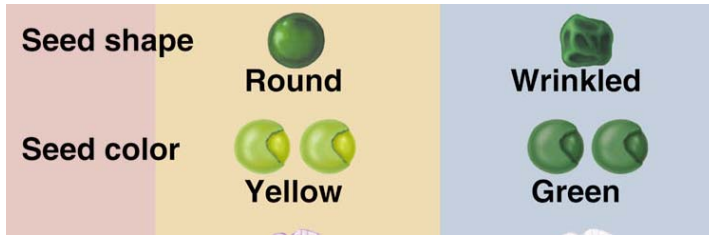
Γ. 50%

Δ. 75%

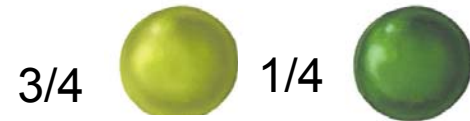
E. 100%

Διαβριδισμός: δύο χαρακτήρες μαζί...

ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ



Φαινότυποι για το χρώμα σπόρου







Αναμενόμενη αναλογία F2

κίτρινο: πράσινο 3:1

στρογγυλό: ρυτιδωμένο 3:1

Φαινότυποι για το σχήμα σπόρου



| | |
|---|---|
|  |  |
| 9/16 | 3/16 |
|  |  |
| 3/16 | 1/16 |

Ο Mendel παρατήρησε:

| | | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  |  |
| 9/16 Round, yellow | 3/16 Round, green | 3/16 Wrinkled, yellow | 1/16 Wrinkled, green |

| | | | | |
|----------|------|------|------|----|
| αριθμός | 315 | 108 | 101 | 32 |
| αναλογία | 9.84 | 3.38 | 3.16 | 1 |

Η αναλογία 3:1 διατηρείται

- Στρογγυλο προς ρυτιδωμένο:

$$9/16 + 3/16 = (3/4) \text{ στρογγυλά}$$

$$3/16 + 1/16 = (1/4) \text{ ρυτιδωμένα}$$

F₂

315 round, yellow



9

108 round, green



3

101 wrinkled, yellow



3

32 wrinkled, green



1

556 seeds

16

- Η αναλογία 3:1 διατηρείται για κάθε χαρακτήρα

Punnett στο διυβριδισμό

διασταύρωση:



$A/a;B/b \times A/a;B/b$

AB Ab aB ab



| | | | | |
|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| AB | 1/16 A/A;B/B | 1/16 A/A;B/b | 1/16 A/a;B/B | 1/16 A/a;B/b |
| Ab | 1/16 A/A;b/B | 1/16 A/A;b/b | 1/16 A/a;b/B | 1/16 A/a;b/b |
| aB | 1/16 a/A;B/B | 1/16 a/A;B/b | 1/16 a/a;B/B | 1/16 a/a;B/b |
| ab | 1/16 a/A;b/B | 1/16 a/A;b/b | 1/16 a/a;b/B | 1/16 a/a;b/b |

αποτέλεσμα:

$1/16 A/A;B/B + 2/16 A/A;B/b + 2/16 A/a;B/B + 4/16 A/a;B/b$

9

+

$1/16 A/A;b/b + 2/16 A/a;b/b$

3

+

$1/16 a/a;B/B + 2/16 a/a;B/b$

3

+

$1/16 a/a;b/b$

1

Δεύτερος νόμος του Mendel

Νόμος του ανεξάρτητου συνδυασμού

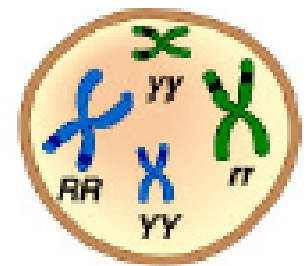
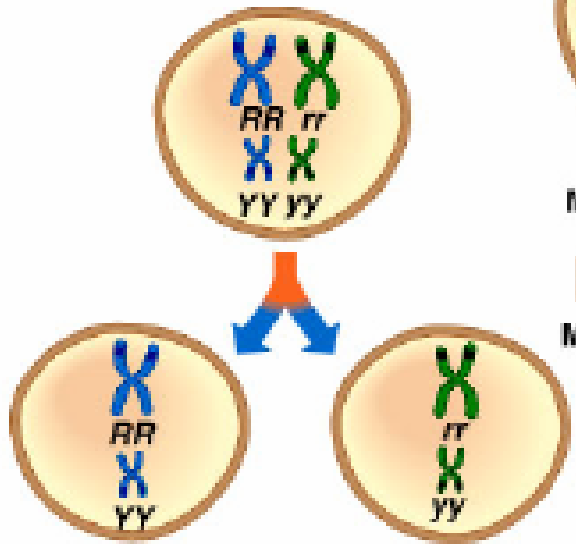
Κατά το σχηματισμό γαμετών, ο διαχωρισμός των αλληλομόρφων ενός γονιδίου είναι ανεξάρτητος από το διαχωρισμό των αλληλομόρφων ενός άλλου γονιδίου

Εξαιρέσεις: γονίδια που βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα σε κοντινή απόσταση (δε γίνεται ανασυνδυασμός)

Νόμος του ανεξάρτητου συνδυασμού

Η κληρονομία ενός αλληλομόρφου για ένα γονίδιο δεν καθορίζει ποιο αλληλόμορφο θα κληρονομηθεί σε ένα δεύτερο γονίδιο

Possibility A

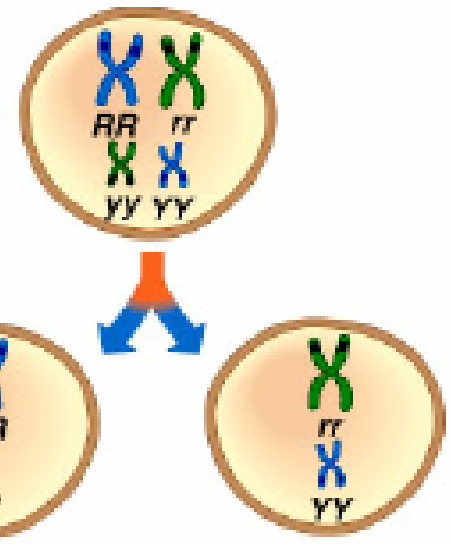


Metaphase I

Meiosis I

Metaphase II

Possibility B



Διασταύρωση δοκιμασίας

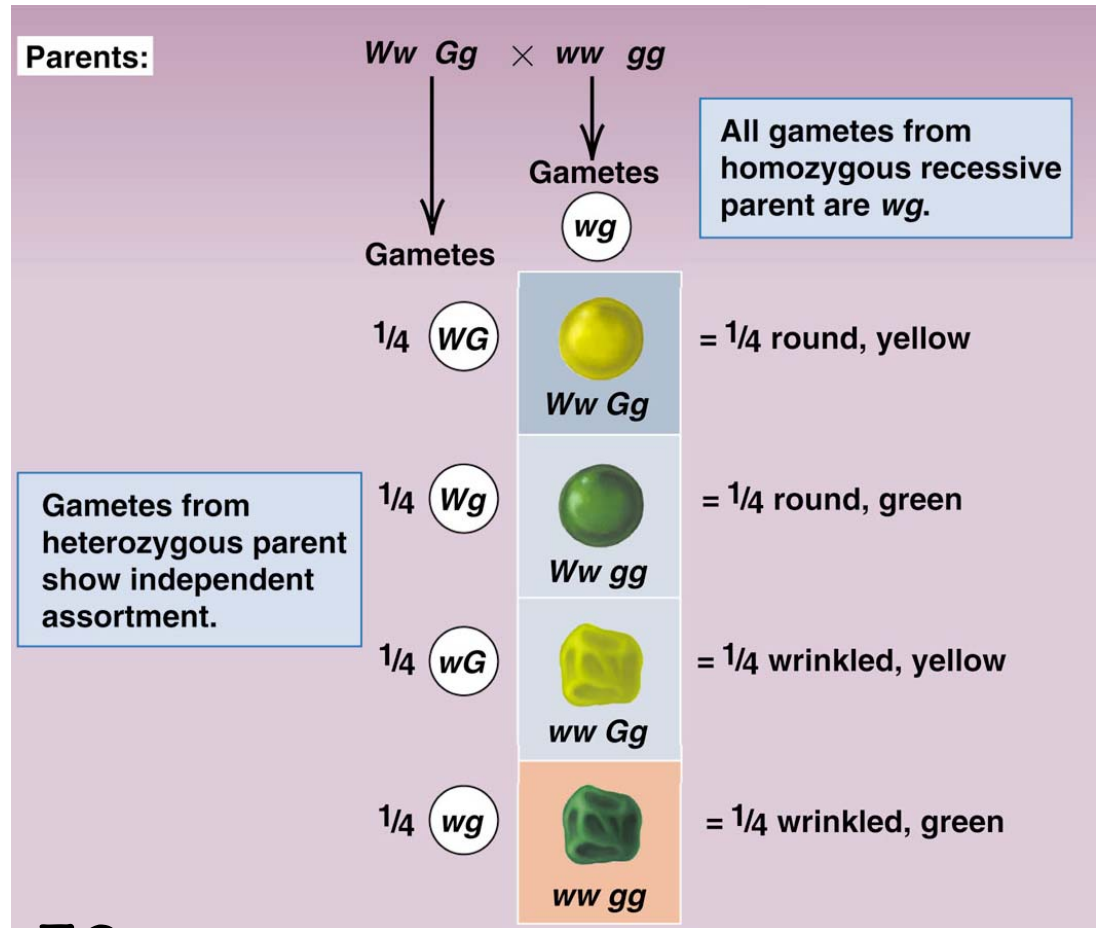
G: κίτρινο, **g:** πράσινο

W: στρογγυλό, **w:** ρυτιδωμένο

Ο Mendel παρατήρησε

55 51 49 53

1.12 1.04 1 1.08



Διασταύρωση ελέγχου

Ομόζυγο
Για τους
υπολειπόμενους
χαρακτήρες

$A/a;B/b$ × $a/a;b/b$
(στρογγυλό, κίτρινο) ↓ (ρυτιδωμένο, πράσινο)

$a;b$ $a;b$ $a;b$ $a;b$

| | | | | | |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------|
| $A;B$ | $A/a;B/a$ | $A/a;B/b$ | $A/a;B/b$ | $A/a;B/b$ | στρογγυλό, κίτρινο |
| $A;b$ | $A/a;b/b$ | $A/a;b/b$ | $A/a;b/b$ | $A/a;b/b$ | στρογγυλό, πράσινο |
| $a;B$ | $a/a;B/b$ | $a/a;B/b$ | $a/a;B/b$ | $a/a;B/b$ | ρυτιδωμένο, κίτρινο |
| $a;b$ | $a/a;b/b$ | $a/a;b/b$ | $a/a;b/b$ | $a/a;b/b$ | ρυτιδωμένο, πράσινο |

Πόσοι διαφορετικοί γαμέτες μπορούν να παραχθούν από άτομα με το γονότυπο AaBbcc ;

A. 1: AaBbcc

B. 2: ABc, Abc

Γ. 3: ABc, Abc, aBc

Δ. 4: ABc, Abc, aBc, abc

Ε. 3: Aa, Bb, cc

- Το 1866 δημοσίευσε τα αποτελέσματά του (*Versuche über Pflanzen-Hybriden*)
- Προσπάθησε να επαναλάβει τα πειράματα σε άλλο φυτό αλλά απέτυχε
- Πέθανε το 1882
- Η εργασία του παρέμεινε στην αφάνεια μέχρι το 1900, όταν τρεις ανεξάρτητοι ερευνητές «ξανα-ανακαλύψαν» τα αποτελέσματά του
- Ο Δαρβίνος έλαβε αλλά δεν διάβασε ποτέ την εργασία του Mendel



- Ο Mendel ήταν ο πρώτος βιολόγος που χρησιμοποίησε μαθηματικά για να εξηγήσει τα αποτελέσματά του ποσοτικά.
- Προέβλεψε την έννοια των γονιδίων, την ύπαρξη διπλοειδών οργανισμών και τον σχηματισμό των γαμετών κατά τη μείωση



Εισαγωγή στους νόμους των πιθανοτήτων

Πιθανότητα για ένα γεγονός: πόσες φορές θα συμβεί

1. Πιθανότητα να φέρουμε κορώνα αν ρίξουμε ένα νόμισμα = $1/2$
2. Πιθανότητα ένα βρέφος να γεννηθεί αγόρι = $1/2$

Πιθανότητες
τιμή μεγαλύτερη από 0 και μικρότερη από 1

Πιθανότητα 0 = ένα γεγονός δεν θα συμβει ποτέ

Πιθανότητα 1 = ένα γεγονός συμβαίνει πάντα

Πολλαπλασιαστικός κανόνας

*Η πιθανότητα να συμβούν ταυτόχρονα δύο ανεξάρτητα γεγονότα, είναι ίση με το **γινόμενο** των πιθανοτήτων για το καθένα από τα επιμέρους γεγονότα*

Παράδειγμα: Ποια η πιθανότητα ένα ζευγάρι να αποκτήσει δύο αγόρια με δύο ανεξάρτητες εγκυμοσύνες;

Πιθανότητα να γεννηθεί αγόρι στην πρώτη εγκυμοσύνη = $1/2$

Πιθανότητα να γεννηθεί αγόρι στη δεύτερη εγκυμοσύνη = $1/2$

Δύο αγόρια (στην πρώτη **ΚΑΙ** στη δεύτερη εγκυμοσύνη) = $1/2 \times 1/2 = 1/4$

Αθροιστικός κανόνας

*Η πιθανότητα να συμβεί το ένα από δύο συμπληρωματικά γεγονότα είναι ίση με το **άθροισμα** των πιθανοτήτων για το καθένα από τα επιμέρους γεγονότα*

Παράδειγμα: Ας θεωρήσουμε μια μονουβριδική διασταύρωση για το κίτρινο/πράσινο χρώμα σπόρου στα μπιζέλια ($Y/y \times Y/y$). Ποιά είναι η πιθανότητα ότι δύο σπόροι από τη διασταύρωση θα έχουν το ίδιο χρώμα (και οι δύο κίτρινοι ή και οι δύο πράσινοι);

$$P(\text{κίτρινο}) = 3/4. \quad P(\text{και οι δύο απόγονοι κίτρινοι}) = 3/4 \times 3/4 = 9/16$$

$$P(\text{πράσινο}) = 1/4. \quad P(\text{και οι δύο απόγονοι πράσινοι}) = 1/4 \times 1/4 = 1/16$$

$$P(\text{δύο σπόροι κίτρινοι} \quad \mathbf{\cup} \quad \text{δύο σπόροι πράσινοι}) = 9/16 + 1/16 = 10/16$$

Ποιά είναι η πιθανότητα ένα παιδί να είναι αγόρι ή κορίτσι;

$$P(\text{αγόρι})=1/2$$

$$P(\text{κορίτσι})= 1/2$$

$$P(\text{αγόρι ή κορίτσι})= 1/2 + 1/2 = 1$$

**Το άθροισμα των πιθανοτήτων για όλα τα πιθανά
ενδεχόμενα πρέπει να είναι ίσο με 1**

Πιο πολύπλοκα γεγονότα...

Μπορεί να χρειάζονται περισσότερα βήματα

**Προσπαθήστε να διασπάσετε ένα πολύπλοκο
ενδεχόμενο σε όσα απλά χρειάζεται...**

Πρόκειται να γεννηθούν δύο παιδιά με δύο διαδοχικές εγκυμοσύνες. Ποιά είναι η πιθανότητα το ένα να είναι αγόρι και το άλλο κορίτσι;

1ο ενδεχόμενο: το πρώτο παιδί είναι αγόρι και το δεύτερο κορίτσι

Ή

2ο ενδεχόμενο: το πρώτο παιδί είναι κορίτσι και το δεύτερο αγόρι

1ο ενδεχόμενο: το πρώτο παιδί είναι αγόρι και το δεύτερο κορίτσι

2ο ενδεχόμενο: το πρώτο παιδί είναι κορίτσι και το δεύτερο αγόρι

$$P(\text{1ο ενδεχόμενο}) = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$$

$$P(\text{2ο ενδεχόμενο}) = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$$

$P(\text{ένα παιδί αγόρι και ένα κορίτσι}) =$

$$P(\text{1ο ενδεχόμενο} \cup \text{2ο ενδεχόμενο}) = \frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$$

Δύο άτομα είναι ετερόζυγα για το αλληλόμορφο R (Rr). Το αλληλόμορφο R είναι φυσιολογικό. Το r μπορεί να προκαλέσει αναιμία.

Ποιά είναι η πιθανότητα ότι το παιδί τους έχει τουλάχιστον ένα R;

- A. $\frac{1}{4}$
- B. $\frac{1}{2}$
- Γ. $\frac{3}{4}$
- Δ. 1

| | | |
|---|----|-----------|
| | R | r |
| R | RR | Rr |
| r | Rr | rr 1/4 |

$$P(RR) = \frac{1}{4}$$

$$P(Rr) = \frac{1}{2}$$

$$P(rr) = \frac{1}{4}$$

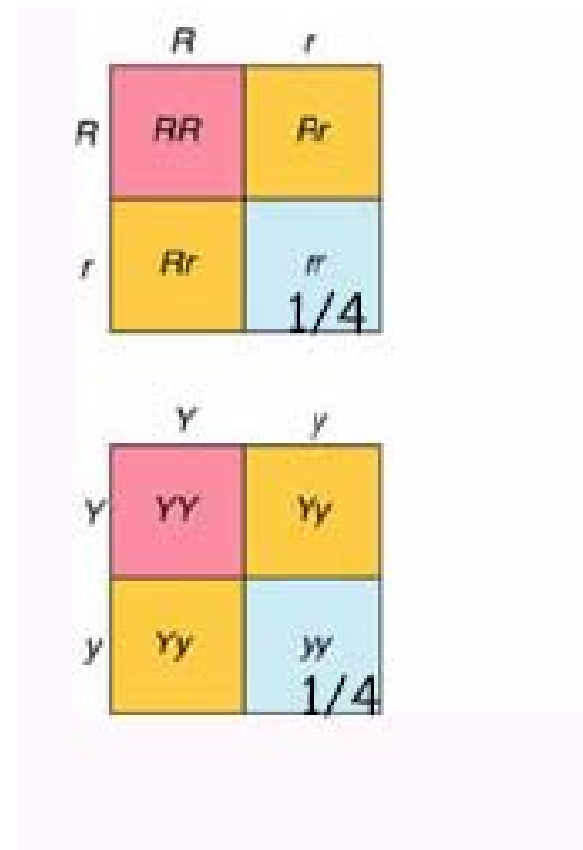
$$P(\text{τουλάχιστον ένα R}) = \frac{1}{4} + \frac{1}{2} = \frac{3}{4} \quad \text{εξαρτημένα γεγονότα}$$

Δύο γονείς είναι ετερόζυγοι (δεν έχουν αναιμία και δεν έχουν κολλημένους λοβούς αυτιών) $RrYy \times RrYy$

Ποιά είναι η πιθανότητα ότι θα αποκτήσουν ένα παιδί με αναιμία και κολλημένους λοβούς αυτιών; Τα γονίδια βρίσκονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα

- A. $1/16$
- B. $1/8$
- Γ. $1/4$
- Δ. $1/2$

$$P = \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16} \text{ ανεξάρτητα γεγονότα}$$



Διυβριδισμός με πιθανότητες...

-Δύο διασταυρώσεις μονουβριδισμού

-Στην γενιά F2

$\frac{3}{4}$ κίτρινοι σπόροι $\frac{1}{4}$ πράσινοι σπόροι

$\frac{3}{4}$ στρογγυλοί σπόροι $\frac{1}{4}$ ρυτιδωμένοι

Κίτρινο και στρογγυλό $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{9}{16}$

Κίτρινο και ρυτιδωμένο $\frac{3}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{3}{16}$

Πράσινο και στρογγυλό $\frac{1}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{3}{16}$

Πράσινο και ρυτιδωμένο $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$

Δοκιμασία χ^2

**Συμβαδίζουν τα πραγματικά δεδομένα με μια υπόθεση;
Εάν υπάρχει αριθμητική απόκλιση είναι αρκετή ώστε να
απορρίψουμε την υπόθεση που έχουμε κάνει;**

**Παράδειγμα: Το χρώμα ενός μύκητα μπορεί να είναι λευκό ή μαύρο
και ελέγχεται από δύο αλληλόμορφα ενός γονιδίου. Αν
διασταυρώσουμε έναν ετεροζυγώτη με ένα ομοζυγώτη για το
υπολειπόμενο αλληλόρφο, ο Mendel προβλέπει ότι θα πάρω
λευκούς και μαύρους μύκητες σε αναλογία 1:1 .**

Το πείραμα δίνει 52 άτομα μαύρα και 35 λευκά.

Έχει κάνει λάθος ο Mendel?

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

O = αριθμός που παρατηρήθηκε (observed)

**E = αριθμός που αναμενόταν σύμφωνα
με την υπόθεση (expected)**

Σ = Άθροισμα

Βαθμοί ελευθερίας

Ρίχνουμε ένα νόμισμα 10 φορές

Έρχεται κορώνα τρεις φορές

Τις υπόλοιπες επτά **πρέπει** να ήρθε γράμματα

Οπότε αν γνωρίζουμε το πόσες φορές ήρθε κορώνα,
αναγκαστικά γνωρίζουμε και το πόσες φορές ήρθε γράμματα –
Η παράμετρος αυτή δεν είναι ελεύθερη

Για τη δοκιμασία χ^2 σε αυτό το πείραμα **1 βαθμός ελευθερίας**

Γενικά...

Οι βαθμοί ελευθερίας είναι συνήθως ο αριθμός των ενδεχομένων μείον ένα

Για μια διαστάυρωση μονουβριδισμού:

δύο ενδεχόμενα (φαινότυποι) – ένας βαθμός ελευθερίας

Για μια διασταύρωση διυβριδισμού:

τέσσερα ενδεχόμενα (φαινότυποι) – τρεις βαθμοί ελευθερίας

Υπολογισμός χ^2

- Φτιάξτε έναν πίνακα με μια σειρά για καθέμία από τις μεταβλητές που μελετάτε (βάλτε τα ονόματα των μεταβλητών στην πρώτη στήλη)
- Σημειώστε τους αριθμούς που παρατηρήθηκαν στη δεύτερη στήλη και προσθέστε τους
- Σημειώστε τους αναμενόμενους αριθμούς (θεωρητική πιθανότητα επί το σύνολο των παρατηρήσεων) και προσθέστε τους
- Υπολογίστε το $\chi^2 = (\text{Obs} - \text{Exp})^2 / \text{Exp}$ για κάθε γραμμή και προσθέστε τις γραμμές

χ^2 - υπολογισμός

| Ομάδα | Observed | Expected | (Obs-Exp) ² /Exp |
|--------|----------|----------|-----------------------------|
| μαύρο | 52 | 43.5 | 1.66 |
| λευκό | 35 | 43.5 | 1.66 |
| σύνολο | 87 | 87 | 3.32 |

- **Βαθμοί ελευθερίας ν = αριθμός ανεξάρτητων παραμέτρων μείον 1 = 1.**
- **Αποφασίστε για το επίπεδο σημαντικότητας.**
 - Για 95% επίπεδο σημαντικότητας $\chi^2_c = 3.841$ για $\nu=1$
- **$\chi^2 < \chi^2_c$ δεν απορρίπτουμε την υπόθεση**
 - Η θεωρία του Mendel ισχύει

Ερμηνεία της τιμής P που αντιστοιχεί στο χ^2

(τι σημαίνει το πείραμά μας)

Αν η υπόθεση είναι σωστή, η πιθανότητα να εμφανιστεί η παρατηρούμενη απόκλιση από τις θεωρητικές τιμές είναι ίση ή μεγαλύτερη από αυτή την πιθανότητα P

Αν η πιθανότητα είναι μεγάλη ($P > 0.05$) τότε η διαφορά ανάμεσα στις παρατηρούμενες τιμές και τις θεωρητικές οφείλεται στην τύχη

Το πείραμα συμβαδίζει με την υπόθεση που κάναμε και δεν πρέπει να απορρίψουμε την υπόθεσή μας

Αν η πιθανότητα είναι μικρή ($P < 0.05$), τότε η παρατηρούμενη απόκλιση ανάμεσα στο πείραμα και τις θεωρητικές τιμές είναι μάλλον απίθανο (όχι όμως αδύνατο) ότι οφείλεται μόνο στην τύχη. Απορρίπτουμε την υπόθεση.

Προσοχή: Τα στατιστικά αποτελέσματα δεν είναι πάντα αληθή.

$$\chi^2 = \sum (O-E)^2/E$$

Critical values of the X2 distribution

| df | P | | | | | | | | | |
|----|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
| | .995 | .975 | .9 | .5 | .1 | .05 | .025 | .01 | .005 | |
| 1 | .000 | .000 | 0.016 | 0.455 | 2.706 | 3.841 | 5.024 | 6.635 | 7.879 | |
| 2 | 0.010 | 0.051 | 0.211 | 1.386 | 4.605 | 5.991 | 7.378 | 9.210 | 10.597 | |
| 3 | 0.072 | 0.216 | 0.584 | 2.366 | 6.251 | 7.815 | 9.348 | 11.345 | 12.838 | |
| 4 | 0.207 | 0.484 | 1.064 | 3.357 | 7.779 | 9.488 | 11.143 | 13.277 | 14.860 | |
| 5 | 0.412 | 0.831 | 1.610 | 4.351 | 9.236 | 11.070 | 12.832 | 15.086 | 16.750 | |
| 6 | 0.676 | 1.237 | 2.204 | 5.348 | 10.645 | 12.592 | 14.449 | 16.812 | 18.548 | |
| 7 | 0.989 | 1.690 | 2.833 | 6.346 | 12.017 | 14.067 | 16.013 | 18.475 | 20.278 | |
| 8 | 1.344 | 2.180 | 3.490 | 7.344 | 13.362 | 15.507 | 17.535 | 20.090 | 21.955 | |
| 9 | 1.735 | 2.700 | 4.168 | 8.343 | 14.684 | 16.919 | 19.023 | 21.666 | 23.589 | |
| 10 | 2.156 | 3.247 | 4.865 | 9.342 | 15.987 | 18.307 | 20.483 | 23.209 | 25.188 | |
| 11 | 2.603 | 3.816 | 5.578 | 10.341 | 17.275 | 19.675 | 21.920 | 24.725 | 26.757 | |
| 12 | 3.074 | 4.404 | 6.304 | 11.340 | 18.549 | 21.026 | 23.337 | 26.217 | 28.300 | |
| 13 | 3.565 | 5.009 | 7.042 | 12.340 | 19.812 | 22.362 | 24.736 | 27.688 | 29.819 | |
| 14 | 4.075 | 5.629 | 7.790 | 13.339 | 21.064 | 23.685 | 26.119 | 29.141 | 31.319 | |
| 15 | 4.601 | 6.262 | 8.547 | 14.339 | 22.307 | 24.996 | 27.488 | 30.578 | 32.801 | |

P, probability; df, degrees of freedom.

Η Απόκλιση αποδίδεται στην τύχη

Η Απόκλιση δεν αποδίδεται στην τύχη

df = n-1, n= αριθμός φαινοτύπων

χ^2 - ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ

| Ομάδα | Observed | Expected | (Obs-Exp) ² /Exp |
|--------|----------|----------|-----------------------------|
| μαύρο | 52 | 43.5 | 1.66 |
| λευκό | 35 | 43.5 | 1.66 |
| σύνολο | 87 | 87 | 3.32 |

- **Βαθμοί ελευθερίας ν = αριθμός ανεξάρτητων παραμέτρων μείον 1 = 1.**
- **Αποφασίστε για το επίπεδο σημαντικότητας.**
 - Για 95% επίπεδο σημαντικότητας $\chi^2_c = 3.841$ για $\nu=1$
- **$\chi^2 < \chi^2_c$ δεν απορρίπτουμε την υπόθεση**
 - Ο χαρακτήρας αυτός κληρονομείται σύμφωνα με τη θεωρία του Mendel

Η πιθανότητα να γεννηθεί κορίτσι είναι $\frac{1}{2}$ και η πιθανότητα να γεννηθεί αγόρι είναι επίσης $\frac{1}{2}$. Αν μια οικογένεια έχει δύο κορίτσια, ποια είναι η πιθανότητα ότι το επόμενο παιδί θα είναι αγόρι;

A. $\frac{1}{2}$

B. $\frac{1}{4}$

Γ. $\frac{1}{8}$

Δ. $\frac{3}{8}$

Ε. $\frac{3}{16}$

Ένα ζευγάρι μαθαίνει ότι είναι και οι δύο φορείς για την ίδια μετάλλαξη κυστικής ίνωσης. Ποια είναι η πιθανότητα ότι το πρώτο τους παιδί θα έχει τη νόσο; Ποια είναι η πιθανότητα ότι το δεύτερο παιδί τους θα νοσεί;

A. $3/4$ και $3/4$

B. $1/4$ και $3/4$

Γ. $1/4$ και $1/4$

Δ. $1/2$ και $1/2$

E. $1/4$ και $1/16$

Ποιά είναι η πιθανότητα ότι το πρώτο παιδί του ίδιου ζευγαριού θα είναι ένα αγόρι που δεν θα νοσεί;

A. $1/2$

B. $1/4$

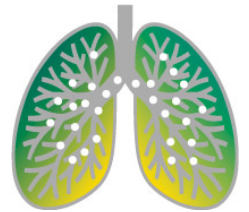
Γ. $3/8$

Δ. $1/8$

E. $1/16$

Μενδελιανή κληρονομικότητα στον άνθρωπο

- Το παράδειγμα της κυστικής ίνωσης: θανατηφόρα νόσος, ιδιαίτερα συχνή στους Ευρωπαίους
- Προκαλείται από ένα μεταλλαγμένο υπολειπόμενο γονίδιο – φορείς = $1/20$ άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής
- $1/400$ ($1/20 \times 1/20$) ζευγάρια θα είναι και οι δύο φορείς και από τα παιδιά τους $1/4$ θα έχει τη νόσο
- Η κυστική ίνωση επηρεάζει την μεταφορά ιόντων Cl στους ιστούς (οι εκκρίσεις/βλέννες γίνονται αδιάλυτες)



Κληρονομικότητα της κυστικής ίνωσης

Αν και οι δύο γονείς είναι φορείς
(ετερόζυγοι) $\frac{1}{4}$ από τα παιδιά τους θα
νοσεί

$C C$ = φυσιολογικό άτομο

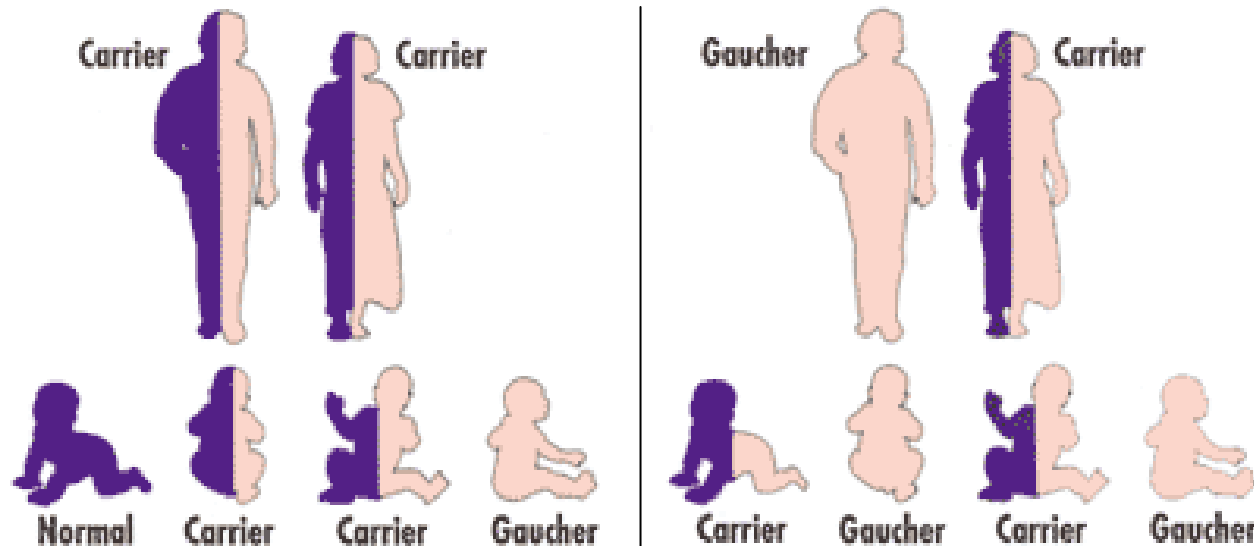
$C c$ = φορέας ασυμπτωματικός

$c c$ = κυστική ίνωση

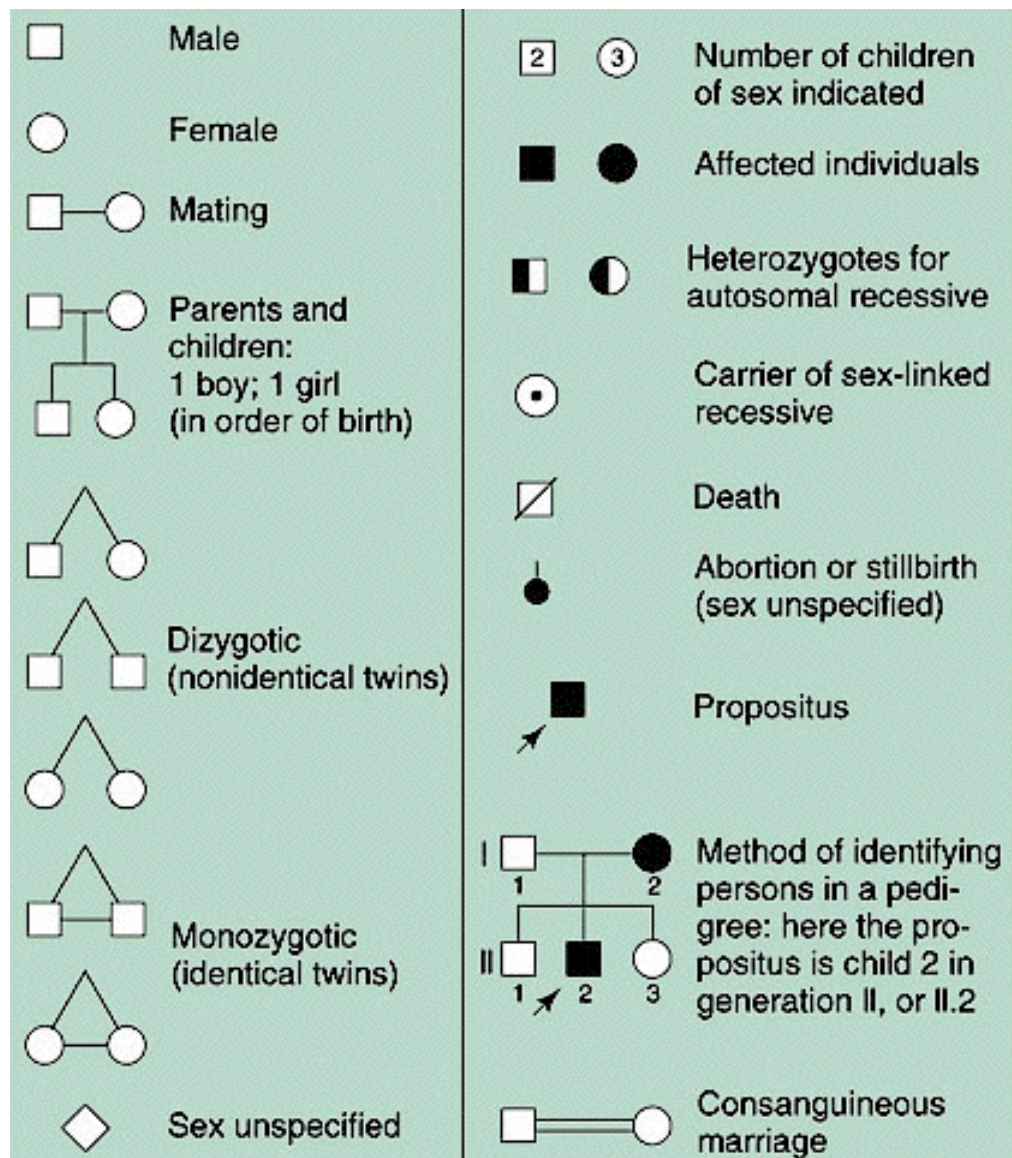
| | C | c |
|-----|-------|-------|
| C | $C C$ | $C c$ |
| c | $C c$ | $c c$ |

Νόσος του Gaucher

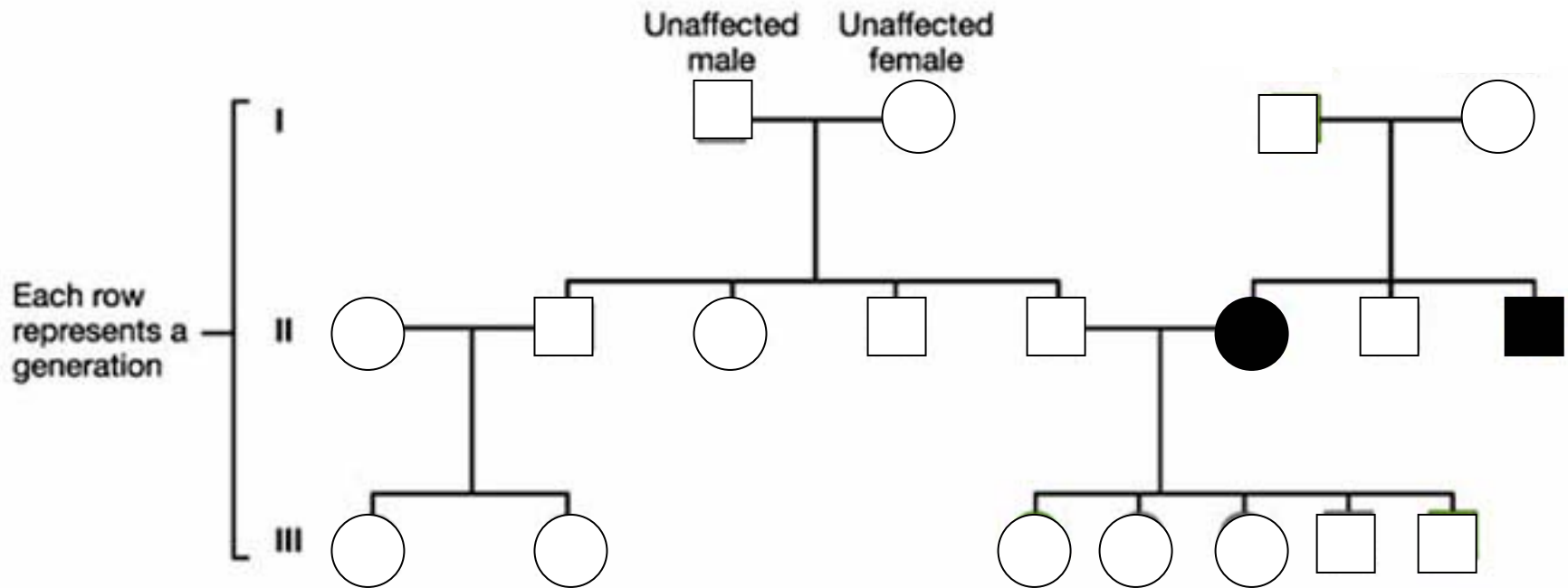
- Σπάνια νόσος καταβολισμού λιπιδίων
- Η πιο συχνή γενετική νόσος στους Εβραίους
Ασkenάζι με καταγωγή από την ανατολική
Ευρώπη (1 στους 500 για τους Εβραίους; 1 in
100,000 για τον υπόλοιπο πληθυσμό)



Standard Symbols for Pedigree Analysis

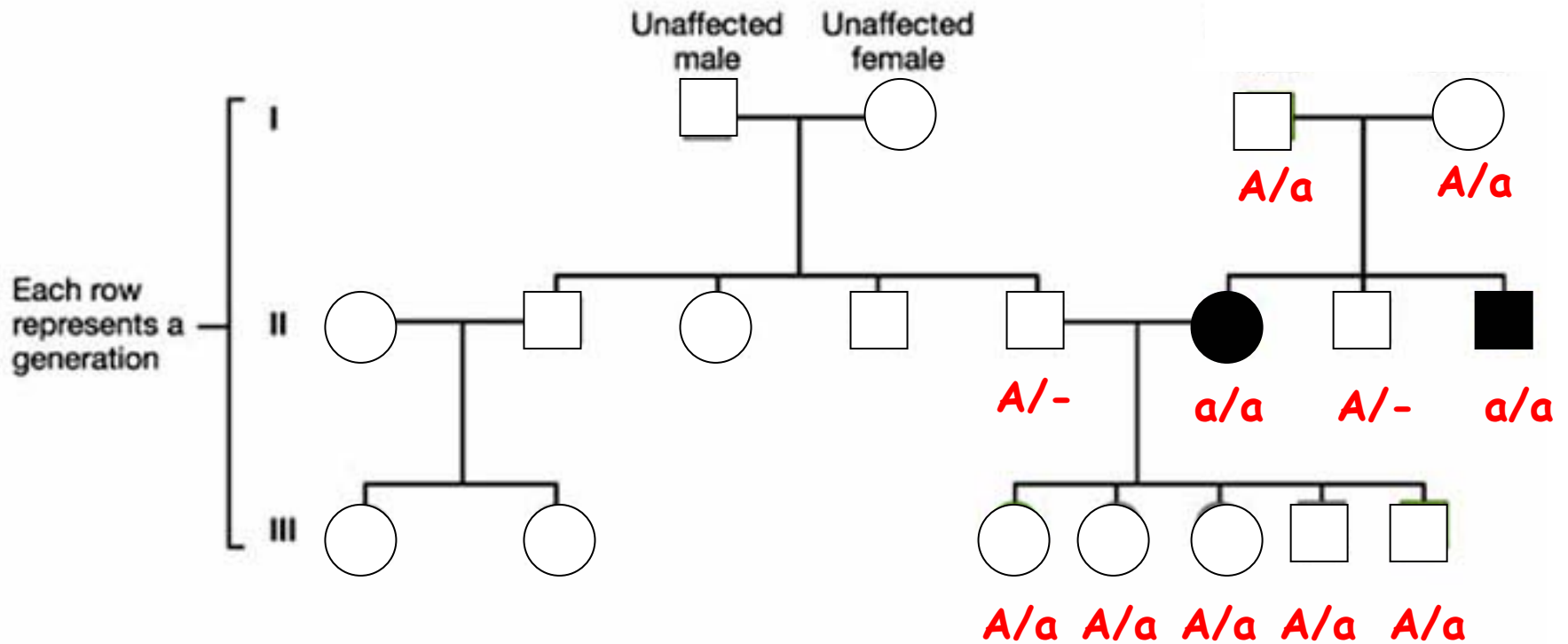


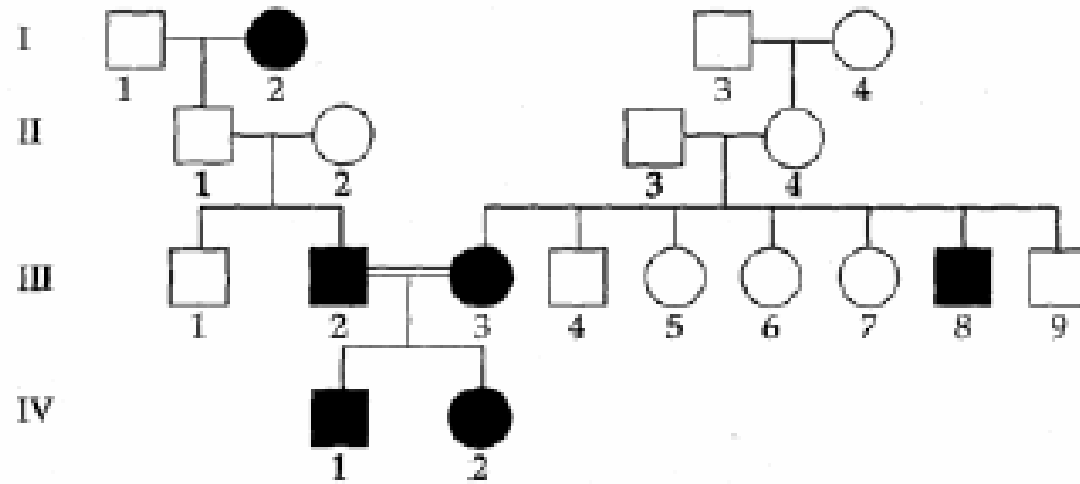
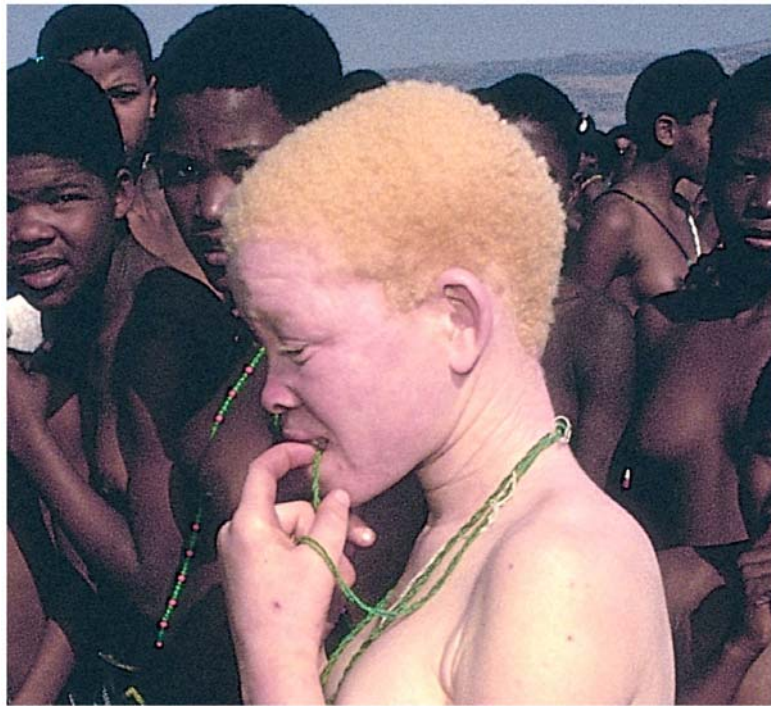
Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα



- Η ασθένεια εμφανίζεται σε παιδιά υγιών γονιών
- Τα προσβεβλημένα άτομα πρέπει να είναι ομόζυγα
- Συνήθως σπάνιες ασθένειες
- Ίση συχνότητα προσβεβλημένων ανδρών και γυναικών
- Μεγαλύτερη συχνότητα σε αιμομικτικούς γάμους
- Συχνά μοιάζει να μην προσβάλλει μια γενιά

Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα



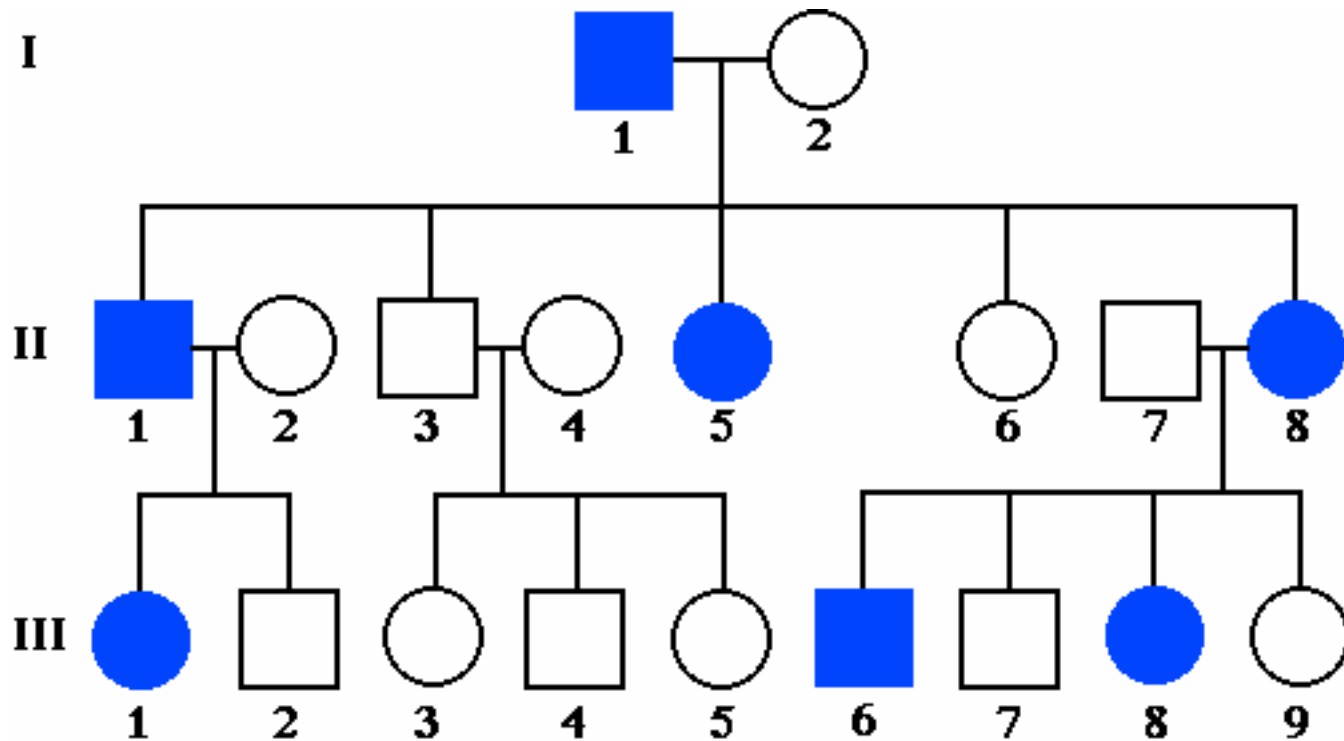


- 5% of newborns suffer from a significant medical disorder
- Disorders caused by:
 - Single Gene – Simple mendelian inheritance
 - Multifactorial – Mix of genetic & environmental
 - Chromosomal imbalance

Major monogenic recessive disorders

| | |
|-------------------------|---|
| Cystic fibrosis | 1 in 2000 (N. Europeans) |
| α 1 -antitrypsin | 1 in 5-10000 (N. Europeans) |
| Phenylketonuria | 1 in 2-5000 (N. Europeans) |
| Tay-Sachs | 1 in 3000 (Ashkenazi Jews) |
| Sickle-Cell Anemia | 1-2 in 100 (Africa where malaria endemic) |
| Haemochromatosis | 1 in 500 |
| Albinism | 1 in 10000 (N. Ireland) |
| Thalassaemias | 1-2 in 100 (Mediterranean & Asia where malaria endemic) |

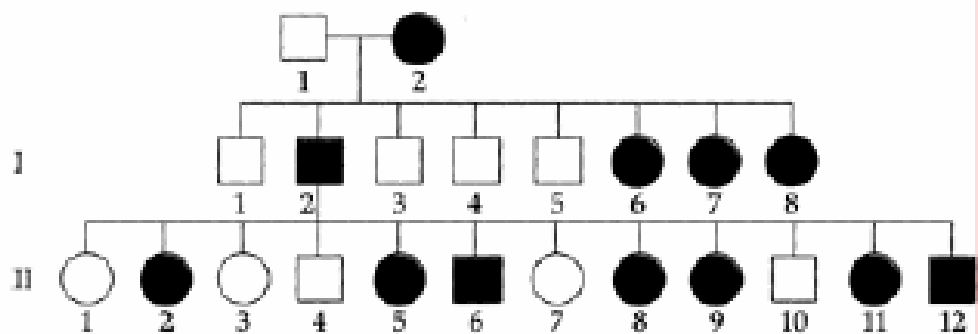
Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα



- Πολύ σπάνιες νόσοι
- Τα προσβεβλημένα άτομα είναι συνήθως ετερόζυγα
- Κάθε ασθενής έχει τουλάχιστον έναν προσβεβλημένο γονιό
- Ίσο ποσοστό ασθενών ανδρών και γυναικών
- Εμφανίζεται σε κάθε γενιά

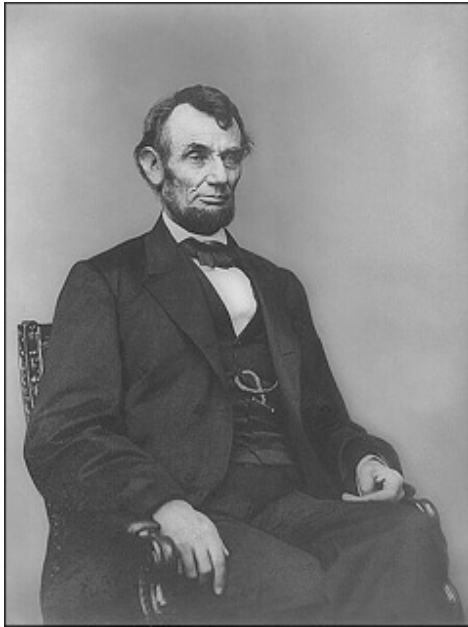


Βραχυδακτυλία



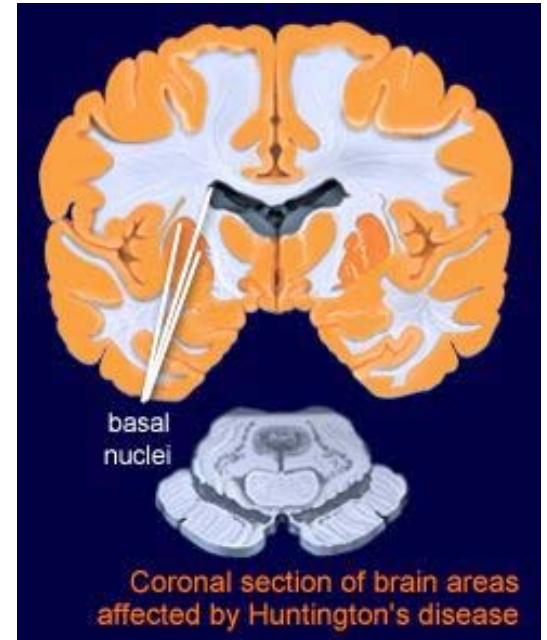
Examples of Autosomal Dominant Disorders

Marfan's syndrome



Fibrillin gene

Huntington's disease



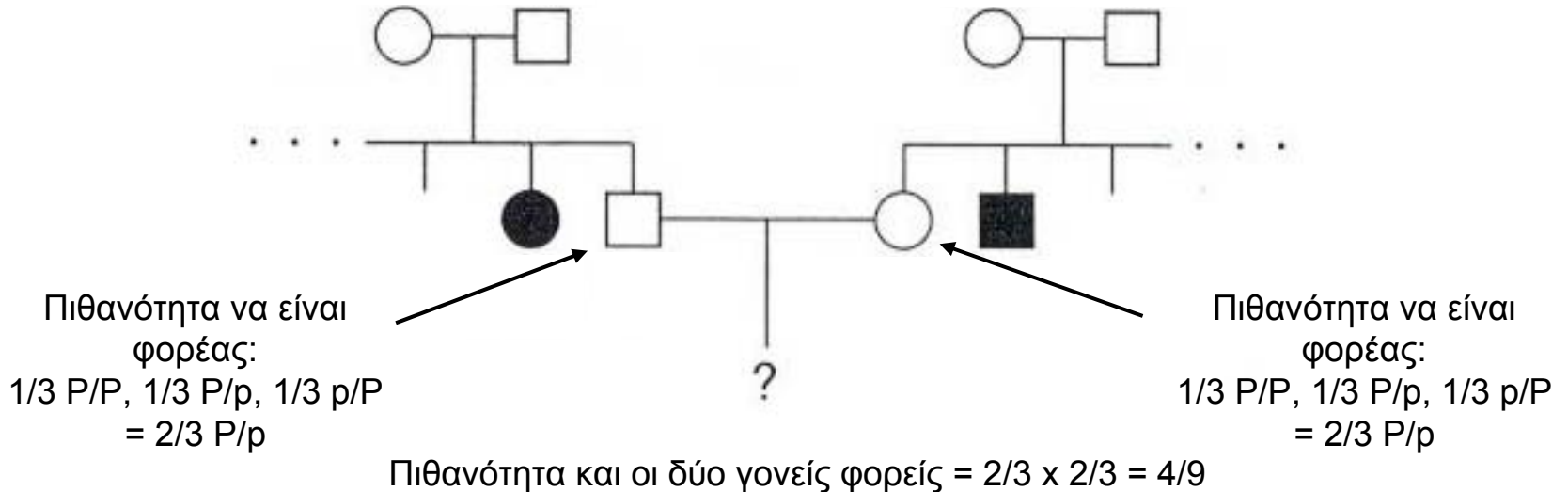
Huntingtin gene (CAG)

Major monogenic dominant disorders

| | |
|-----------------------|----------------------------------|
| Hypercholesterlaemia | 1 in 500 (1 in 122 F. Canadians) |
| Familia Breast Cancer | |
| <i>BRCA1</i> | 1 in 800 (USA) |
| <i>BRCA2</i> | 1 in 100 (Ashkenazi Jews) |
| Familial Alzheimers | 10% risk at age 80 |
| Huntington's Disease | 1-2 in 10000 |
| Myotonic dystrophy | 1 in 8500 |
| Neurofibromatosis I | 1 in 4000 |

Παράδειγμα γενετικής συμβουλευτικής

Το ζευγάρι που ήρθε να σας συμβουλευτεί έχει ιστορικό φαιυλκετονουρίας.
Ποιός είναι ο κίνδυνος ότι το έμβρυο είναι προσβεβλημένο;



Πιθανότητα το παιδί να είναι p/p , αν και οι δύο γονείς είναι φορείς $= 1/4$

Συνολική πιθανότητα $= 4/9 \times 1/4 = 4/36 = 1/9$