

Inovace předmětu

Genetika člověka GCPSB

„Propojení výuky oborů
Molekulární a buněčné biologie
a Ochrany a tvorby životního
prostředí“

Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0032



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

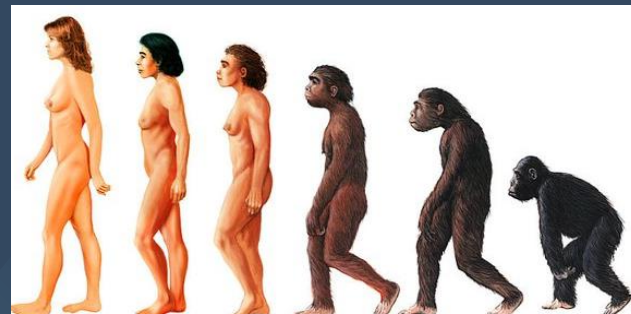
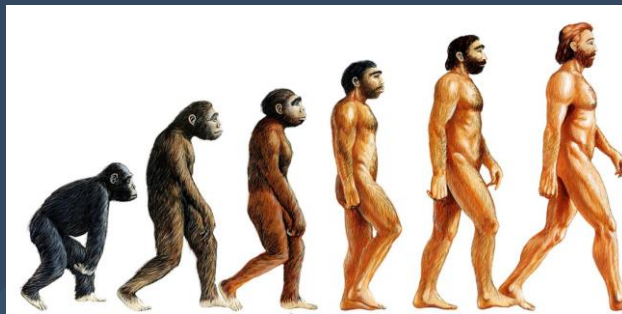
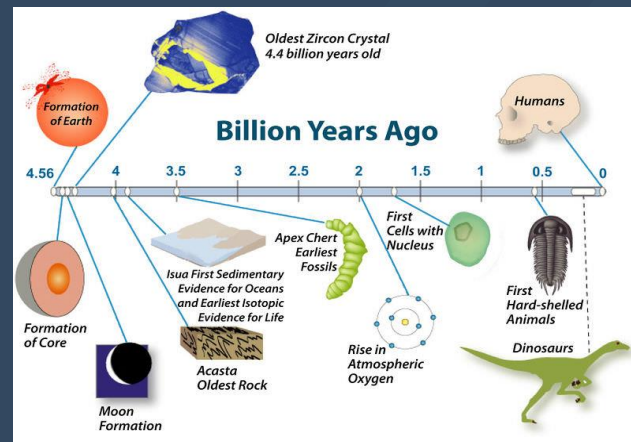
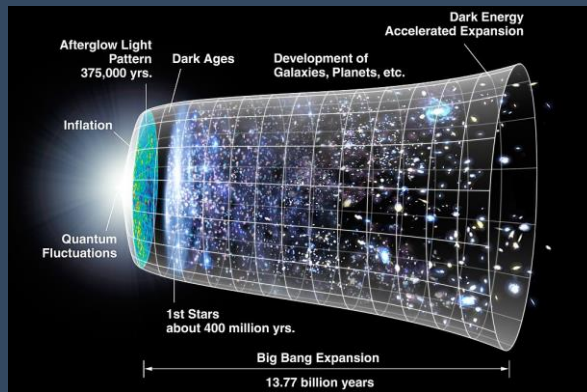
Genetika člověka / GCPSB

Lekce 1

- Historie genetiky
- Základní pojmy



Historie genetiky člověka...aneb na začátku všeho



Temné období (Dark ages)

- **Tisíce let zpátky** - lidské nemoci = infekční původ / malnutrice → izolované skupiny
- **Posledních 1000 let** – infekce fatální pro **hustá osídlení** (Španělská chřipka 1917-1920, cca 50 milionů mrtvých)



Léčba

Vysvětlení podstaty nemocí !!!!



Svítá na lepší časy ...

18. st. - systematický přístup

- aseptické techniky
- lepší vybavení
- anestézie
- publikovaný výzkum

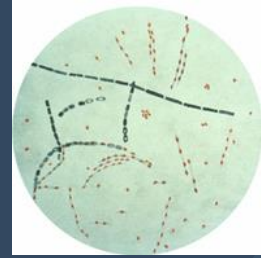
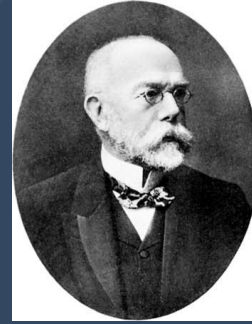


Sjednocení nemocí na základě symptomů !

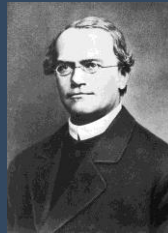


Průlom.....

- 1876 – R. Koch – *Bacillus anthracis* = původce antraxu (1905 Nobelova cena)
- 1881 – L. Pasteur vakcína



Skrytá zpráva:



(1822-1884)

1866, Versuche über Pflanzen-Hybriden

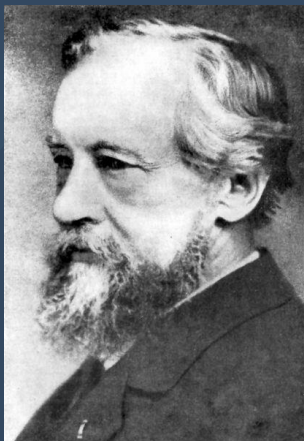
Přelom 19./ 20.st:

– identifikace biologických příčin nemocí –
syfilitida, cholera, tyfus, aj., → vakcíny, léčiva

No jo, ale ...

Kolem 1900 – znovuobjevení práce
J.G.Mendela → lze použít Zákony
dědičnosti na nemoci rodinného
původu ???

Hugo de Vries



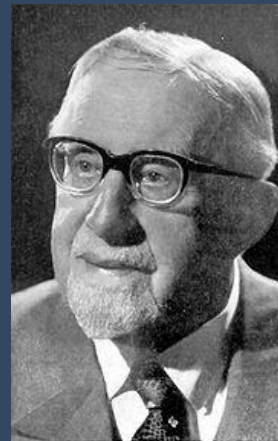
(1848 -1935)

Carl Correns



(1864 -1933)

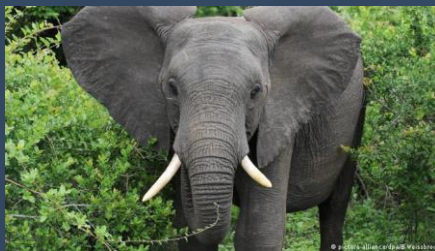
Erich von Tschermak



(1871-1962)

Filozofie podstaty jedinců – včetně člověka

Organismy vykazují „kontinuitu“ forem a struktur v generacích = dědičnost



Problém variace uvnitř druhu

Co určuje neměnnost druhu ?

Jak se příslušníci stejného druhu stanou odlišnými jeden od druhého?



..odpovědi v minulosti..

Využití dědičnosti v dávných dobách: zlepšování vlastností zvířat, rostlin křížením = domestikace



Mnoho nemocí rodinných („run in family“)

Např. Talmud - obřízka → výjimky
→ hemofilici



Např. Bible : (Filištínský šampion)

„ A byl tam muž veliké postavy, kterýž měl u rukou a u noh po šesti prstech, všech čtyřmecítma, a byl také syn toho obra.“

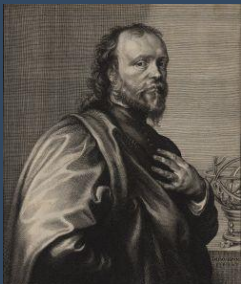


(2 kniha Samuelova, kapitola 21, verš 20)

..odpovědi v minulosti..

Rodinné nemoci nebyly studovány systematicky – d'áblové, křížení člověka se zvířaty.

- 1644 – *Kenelm Digby* –
popis: 8 členů z 5
generací jedné rodiny
mělo extra palec na levé
ruce = rodinná
polydaktylie



(1603 – 1665)

18.st. – *René Antoine Ferchault de Réaumur* = popis: každý potomek
měl alespoň jednoho rodiče se
stejným stavem, stejný počet
mužů a žen bylo ovlivněno →
znaky autozomálně dědičné
nemoci (polydaktylie)



(1683 – 1757)

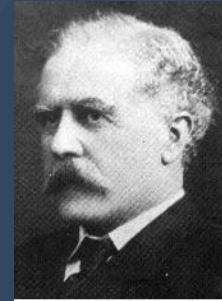
Později v 18.st. – rozpoznání hemofilie a barevného vidění → X-vázaná choroba

1900 – znaky organismu určeny jednotkami dědičnosti (geny) – přenášeny z
generace na generaci s matematickou přesností → typy dědičnosti lze určit
z rodokmenů !!!

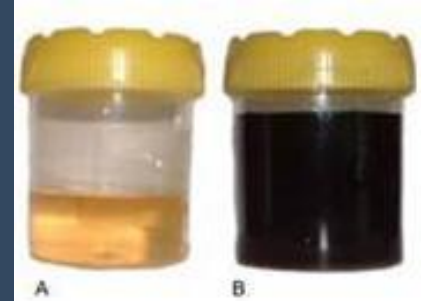
Systematické studie a misinterpretace

1902 – alkaptonurie = moč se zbarví do černa stáním na vzduchu (v pozdním věku vznik ochronózy, neohrožuje životaschopnost)

1908 – *Archibald Garrod* – některé nemoci způsobeny chybnými fermenty (enzymy) - *Vrozené poruchy metabolismu*



Sir Archibald Garrod,
around 1910.



Nadbytek homogentisové kyseliny (alkaptonu) se hromadí v moči

Značná část případů z manželství mezi bratranci a sestřenicemi – rodiče neměli příznaky → *Mendelův dědičný znak*

Misinterpretace:

První čtvrtina 20.st – veřejnost vs. věda – *cokoliv je genetické podstaty*



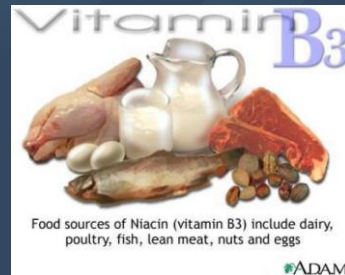
Mendelovi zákony brány umírněně či ignorovány !!!

....misinterpretace

Zanedbání vlivu prostředí – např. jih USA, zač. 20.st – Pellagra- infekční či genetická podstata????



Nutriční deficit -
niacin



Přítomnost jakéhokoliv znaku v
následujících generacích není
důkaz genetické podstaty !!!

Kolem 1920 – *lidské* (bída, zbožnost) a *sociální* (kriminalita, intelligence) vlastnosti = geneticky podmíněné

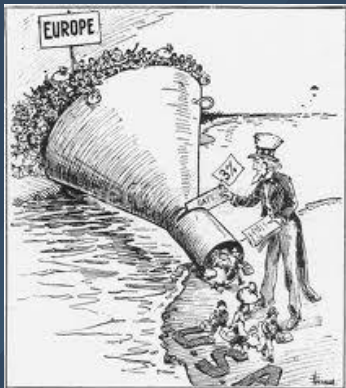


- Civilizace (zámožní, pocházející ze severní Evropy) je v nebezpečí !!!!
- „zlé“ geny převažují nad „dobrymi“ geny → „zlé geny JE nutno zastavit“ → EUGENIKA

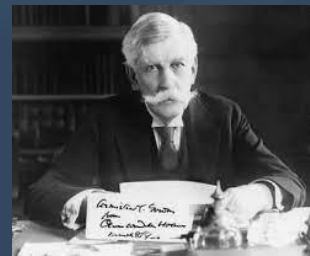


....eugenické misinterpretace

- Populární ve společnosti → vliv na imigrační zákony (1921 - Emergency Quota Act, 1924 - Johnson-Reed Act)



1927 – Nejvyšší soud US prosadil práva států zahrnout sterilizaci (soudce *O. W. Holmes* – „Three generations of imbeciles are enough.“)

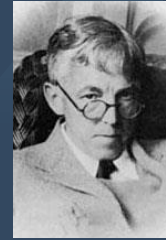


Případ *Buck vs Bell*

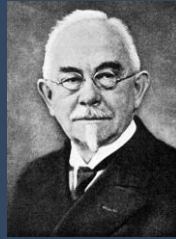
Principy eugenického hnutí prosazované nacisty → **ztráta věrohodnosti**

Milníky 20. století

1908 – Hardy + Weinberg – alelové a genotypické frekvence zůstávají stabilní v populaci vzniklé náhodným pářením ($p + q = 1$)



1909 – Johanssen – pojem „gen, genotyp, fenotyp“

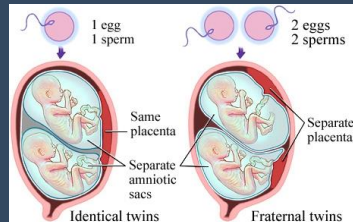


1910 – Dungen / Hirszfeld – ABO jsou dědičné dle Mendelových zákonů

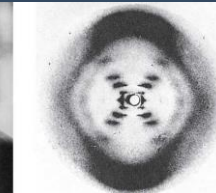
1919 – Haldane – pojem „centimorgan“

1930-32 – Haldane, Wright, Fischer - základy populační genetiky

30.léta – Newman - studie znaků u dvojčat



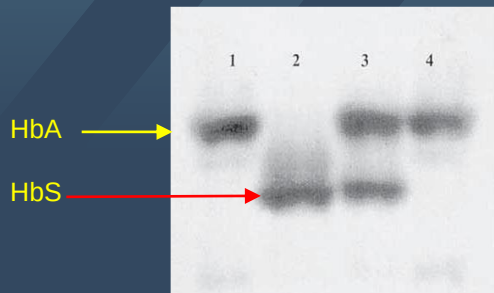
1953 - Watson / Crick / „Franklin“ – struktura DNA



1944 – Avery, MacLeod, McCarthy - DNA je genetický materiál !!!

Milníky 20.století

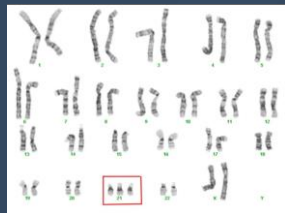
1949 - Teorie jeden gen = jeden protein / enzym – rozdíl v pohyblivosti HbS vs. HbA



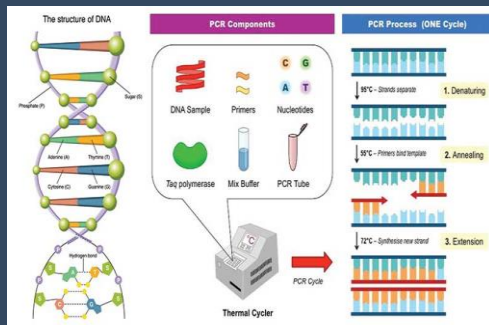
1957 - Ingram – HbS vs. HbA – rozdíl 1 AK v β -řetězci hemoglobinu, Val místo Glu



1959 – Lejeune – trisomie chromosomu 21 = Downův syndrom



1986 – Mullis – PCR



1971 – Q-banding

1983 – lokalizace genu pro Huntingtonovu chorobu na chromozomu 4

1990 – HUGO spouští HGP v USA

Milníky 21.století

2003 – mapa lidského genomu je dokončena

21.1.2018 – metoda CRISPR testována na lidech
- Čína, 86 pacientů

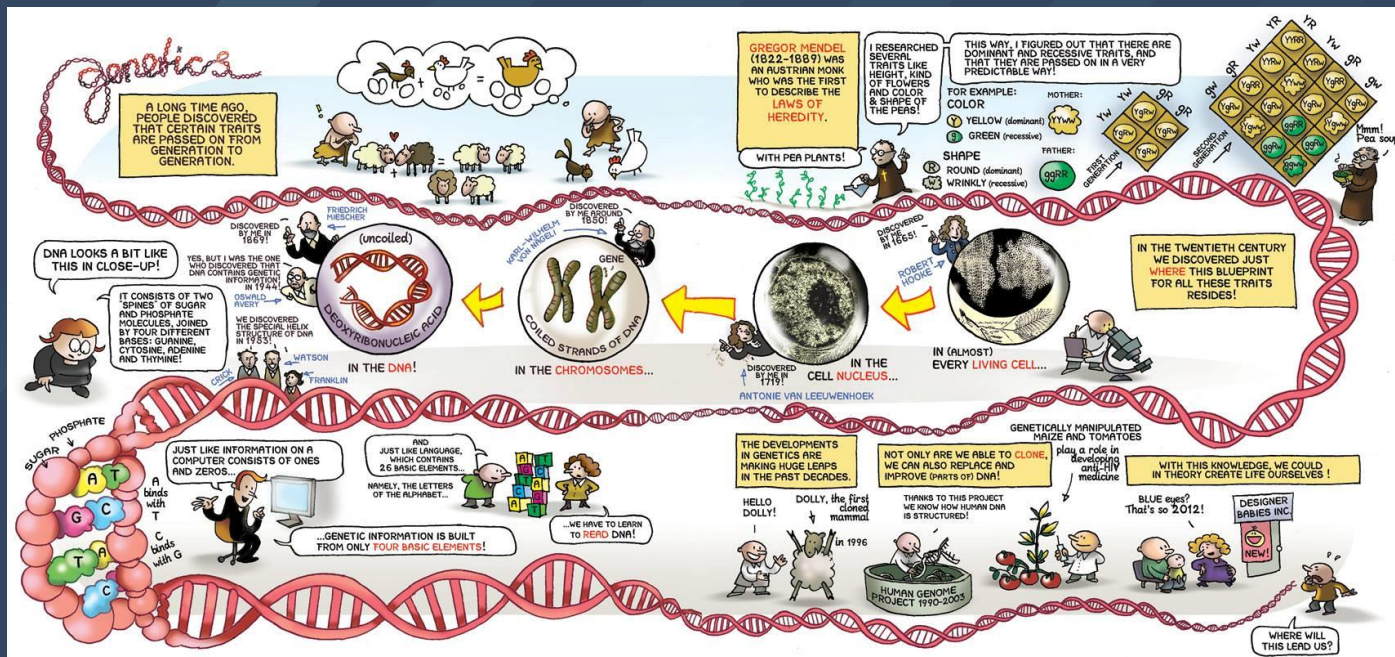
26.11.2018 – editace oplozeného vajíčka – Čína



He Jiankui



..aneb trocha historie nikoho nezabije...



Molekulární biologie genu...aneb trochu opakování

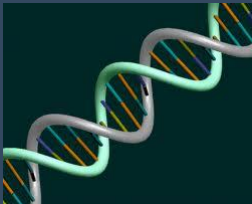
Problém

Co určuje neměnnost druhu ?

Jak se příslušníci stejného druhu stanou odlišnými jeden od druhého?

Hypotéza

Genetický materiál by mohl být protein ale i DNA !

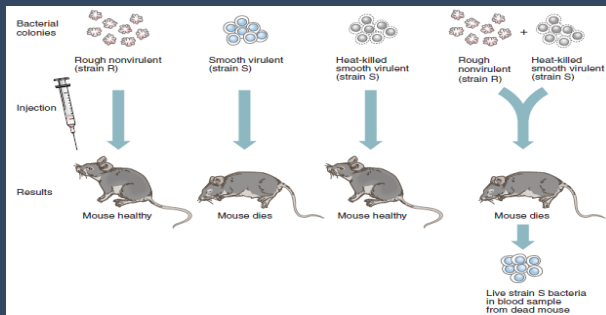


Experiment

Vezmeme myši a bakterie a proteasu nebo nukleasu

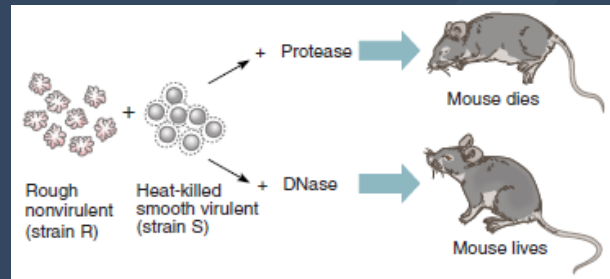
Výsledky

1928 - F.Griffith - myši s pneumonií - *Diplococcus pneumoniae* - dva typy R (rough) a S (smooth)



Jaká je příčina?

1944 - Avery, MacLeod, M.McCarthy -



Závěr

DNA řídí syntézu specifických buněčných produktů které přispívají k fenotypu !

Molekulární biologie genu...aneb trochu opakování

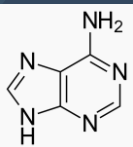
1) Jaká je struktura genu / DNA?

2) Jak je zajištěna kontinuita forem ?

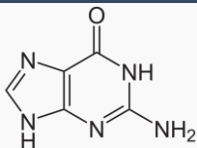
3) Jak přispívá struktura k základním vlastnostem genetického materiálu / jak se tvoří proteiny ?

A

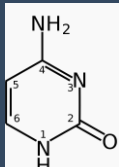
Struktura DNA



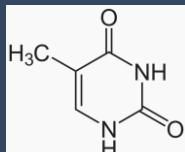
Adenin



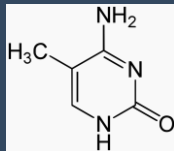
Guanin



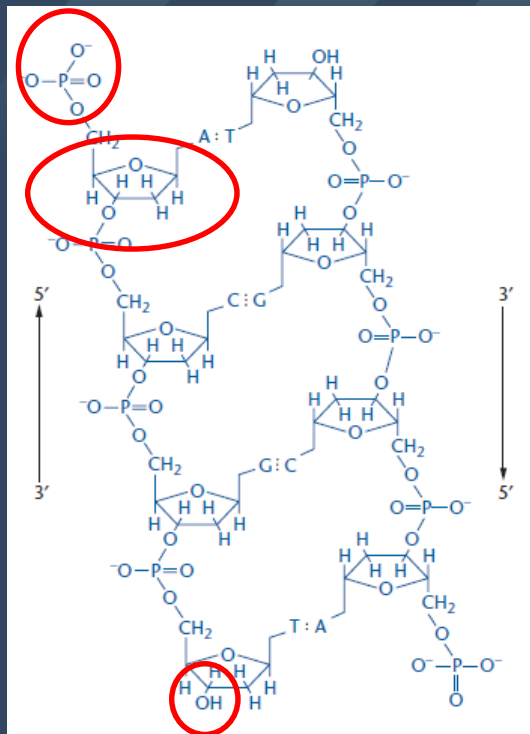
Cytosin



Thymin



5-methylcytosin
(m⁵C)



Genetická informace
kódována sekvencí
nukleotidů !

DNA složena z
nukleotidů

=

- sacharid (2-deoxyribosa)
- fosfát
- báze (A, G, C, T)

Komplementarita
bází

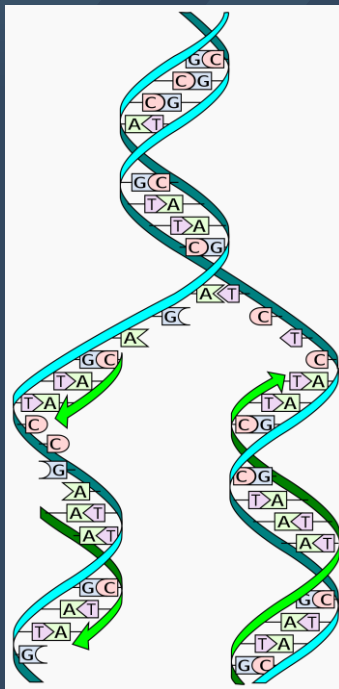
– A+T (2), C+G
(3) → 1 řetězec
určuje druhý

Molekulární biologie genu...aneb trochu opakování

- 1) Jaká je struktura genu / DNA?
- 2) **Jak je zajištěna kontinuita forem ?**
- 3) Jak přispívá struktura k základním vlastnostem genetického materiálu / jak se tvoří proteiny ?

B Replikace DNA

- Každý řetězec je templátem pro produkci nového řetězce (semikonzervativní způsob)
- Změna v bázi změni informaci a ta je předávána v replikaci dále



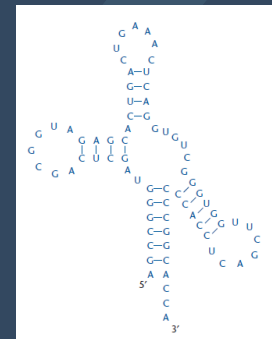
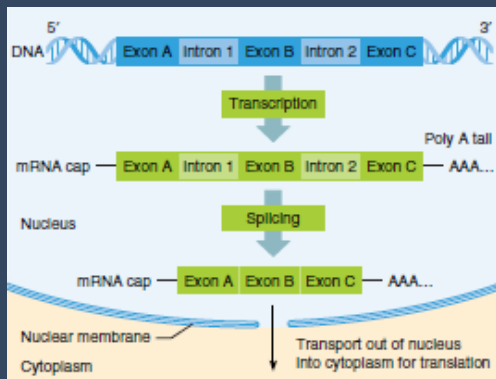
- Rychlost cca 3000 nukleotidů/min (savci)
- Mnoho počátků replikace (lidský genom)
- Telomery
- Pochopení → PCR

Molekulární biologie genu...aneb trochu opakování

- 1) Jaká je struktura genu / DNA?
- 2) Jak je zajištěna kontinuita forem ?
- 3) Jak přispívá struktura k základním vlastnostem genetického materiálu / jak se tvoří proteiny ?

C1 Transkripce DNA

U eukaryot – kódující sekvence (exony),
nekódující sekvence (introny)



- RNA = lineární polynukleotid
- Odlišnost od DNA - sacharid (ribosa) + jedna z bazí (U)
- 3 základní druhy – *mRNA*, *rRNA*, *tRNA* – transkripce různými RNA polymerasami

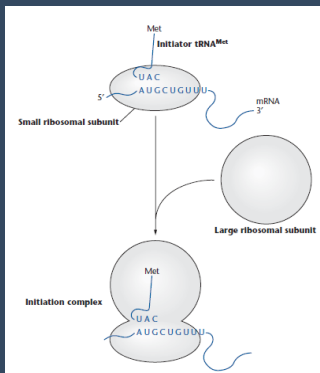
Segment předcházející genu = 5'-flanking
(*upstream*) region

Segment následující po genu = 3'-flanking
(*downstream*) region

Molekulární biologie genu...aneb trochu opakování

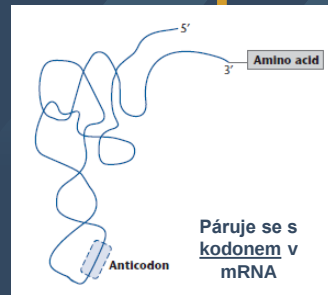
- 1) Jaká je struktura genu / DNA?
- 2) Jak je zajištěna kontinuita forem ?
- 3) Jak přispívá struktura k základním vlastnostem genetického materiálu / jak se tvoří proteiny ?

C2 Translace

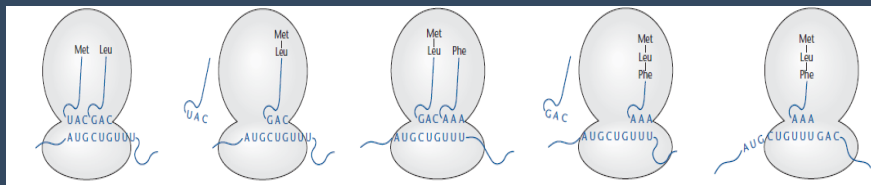
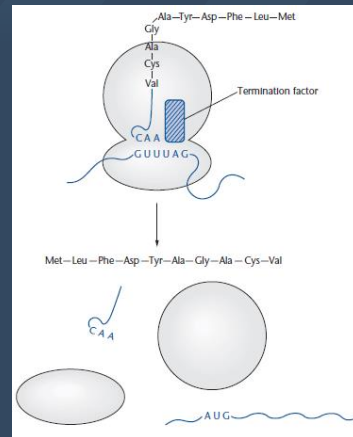


Kompletní genetický kód = 64 kodonů

- 3 stop
- 1 iniciační
- 1 Trp
- pro ostatní AK – 2-6 kodonů



tRNA – tvar L – AK je enzymaticky spojena s 3'-koncem tRNA



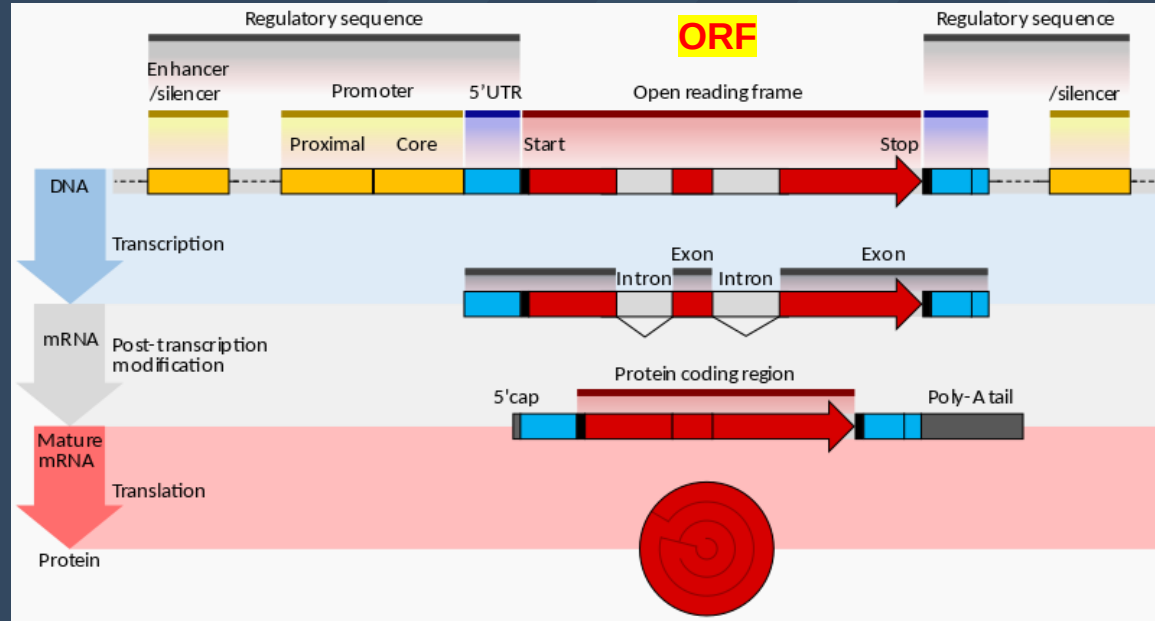
Vznik proteinů z aminokyselin (20 kódovaných) ! (enzymy, transportéry, skelet)

Terminační /stop kodon – UAG, UAA, UGA

Po translaci – modifikace (PTM) – fosforylace, glykosylace, selektivní proteolýza

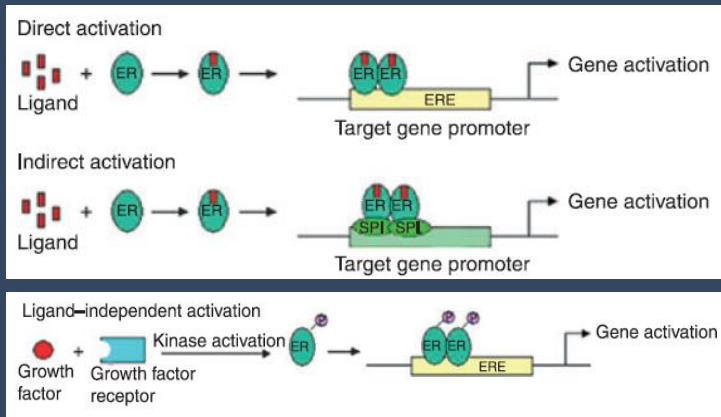
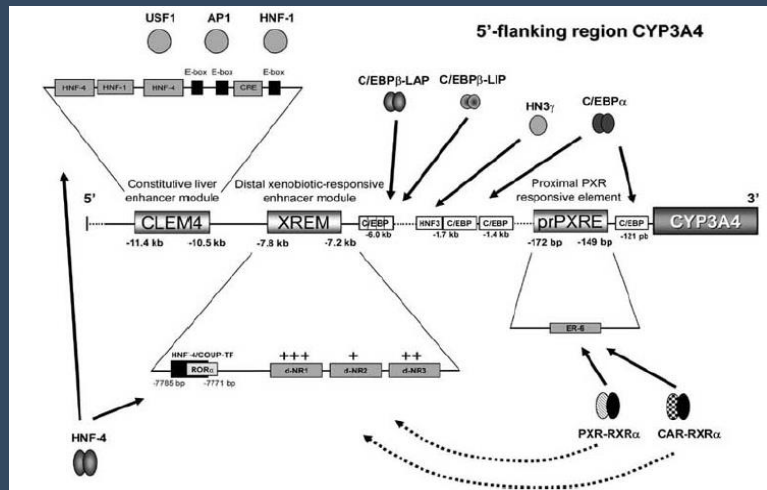
Molekulární biologie genu...aneb trochu opakování

Úrovně
regulace



- Transkripční faktory – reakce na stimul – hormony, látky z vnějšího prostředí (GR, AR, ER, AhR, PXR, apod.)

- Místo vazby = „DNA moduly, boxy, iniciátorové elementy, responsivní elementy“



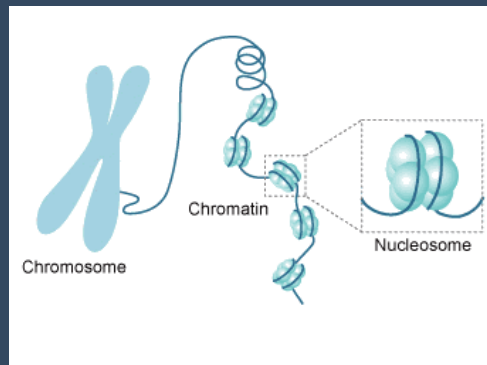
Molekulární biologie genu...aneb trochu opakování



Regulace transkripce

Změna exprese skrze – epigenetické modifikace

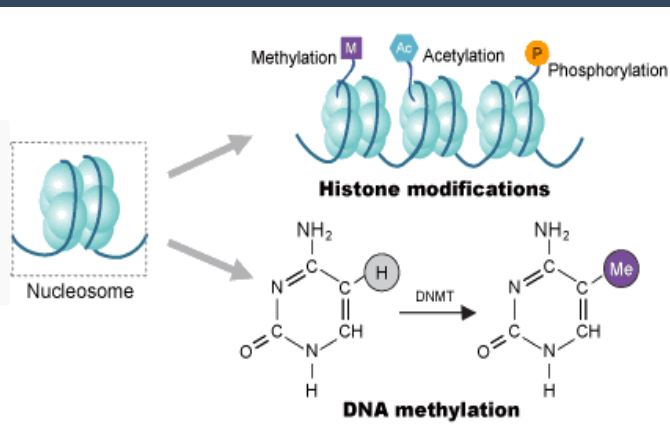
- **Kovalentní modifikace DNA (m⁵C)**
- **Kovalentní modifikace histonů (acetylace lysinu, fosforylace Ser/Thr, ubikvitinace, sumoylace)**



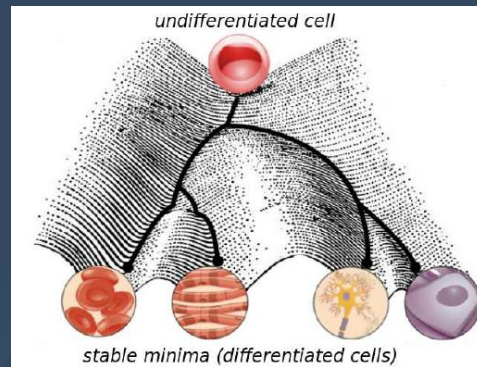
Chromatin – komplex DNA a proteinů

Nukleosom – základní stavební jednotka tvořená DNA a histony

Histony – bazické nukleoproteiny v jádře eukaryotické buňky bohaté na lysin a arginin



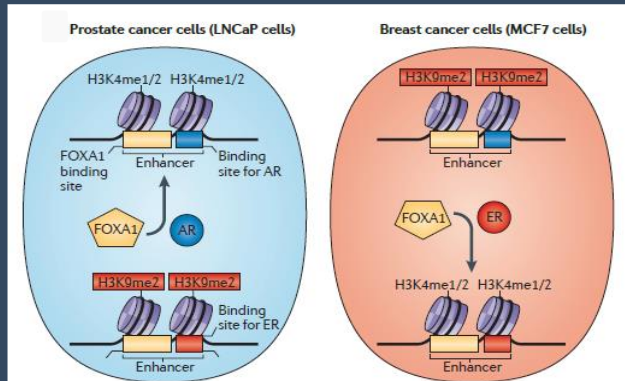
➔ **Kompaktace DNA a aktivace / represe genové exprese**



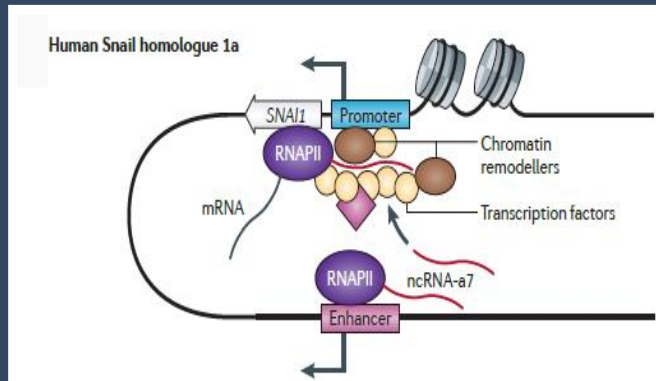
Waddingtonova krajina

Molekulární biologie genu...aneb trochu opakování

Regulace transkripce



Rozdílná metylace histonů vede k vazbě buď AR nebo ER a následně rozdílné transkripci.



Long ncRNA (dlouhé nekódující RNA):

- můstek pro vhodné uspořádání a usnadnění genové aktivity
- min 200 nukleotidů, 5-čepička, polyAAA, sestřih
- regulace i translace

Regulace translace

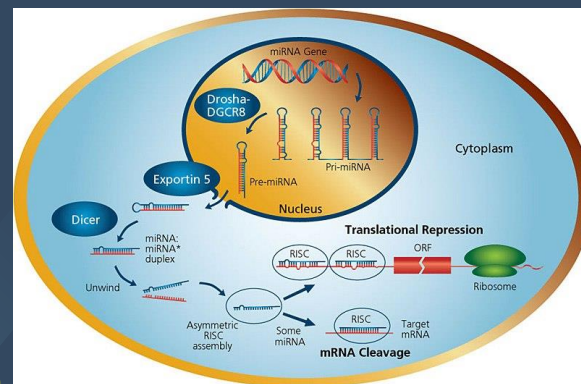
Malé nekódující RNA (snRNA)

- miRNA – 19-23 bp ssRNA

- blokáce translace
- z jednoho dlouhého transkriptu tvořící vlásečkovou strukturu

- siRNA – 21-25 bp dsRNA

- usnadňují degradaci mRNA
- ze dvou odlišných řetězců vzájemně se párujících

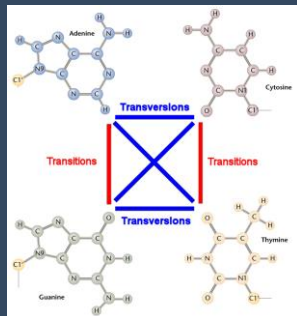


Molekulární biologie genu...aneb trochu opakování

Co způsobuje odlišnost jedinců v rámci druhu?

Změna v sekvenci = mutace !!!

- Replikace není bezchybný proces
- Chyby vytvářeny i vnějším zásahem – UV záření, radioaktivní sloučeniny, rozličné sloučeniny
- Rozsah – změny báze (bodová mutace) až po části chromozomů (chromozomové aberace)
- Mutace v somatických buňkách – nepřenáší se na potomstvo
- Mutace v zárodečných buňkách – přenos na potomstvo



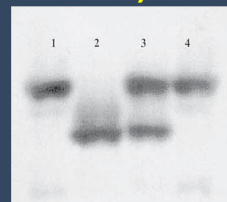
- Mutace v genu strukturního proteinu –
záměna kodonu a následně i AK v proteinu
(Val vs Glu v Hb) → změna funkce (nižší
rozpuštěnost) → změna fenotypu (Srpkovitá
anémie)

HBB Sequence in Normal Adult Hemoglobin (Hb A):

Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser
	1	3	4	6	7	8	9

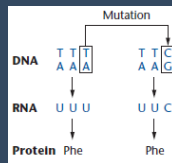
HBB Sequence in Mutant Adult Hemoglobin (Hb S):

Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys	Ser
	1	3	4	6	7	8	9

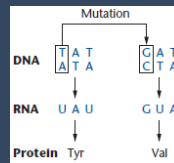


Mutace v kodonu DNA:

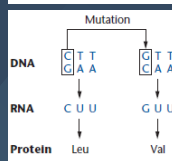
silent



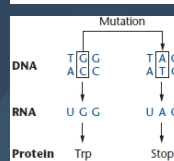
missense



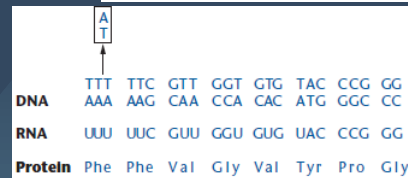
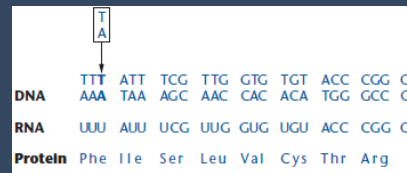
neutral



nonsense



Delece či inserce páru basí → posun
čtecího rámce – devastující účinek

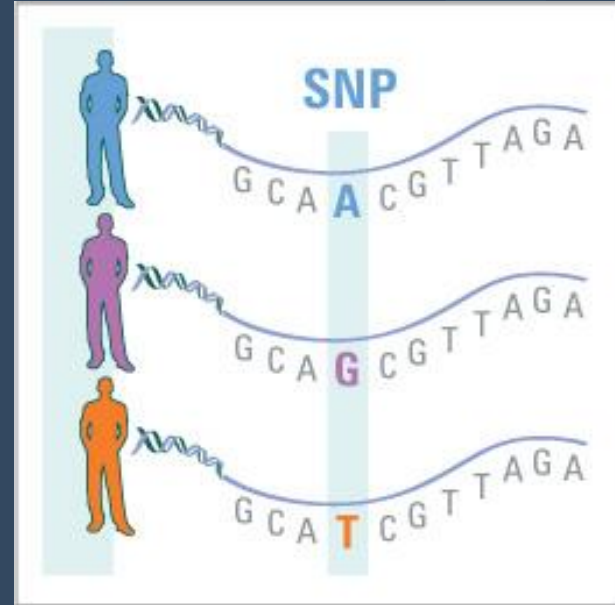


Molekulární biologie genu...aneb trochu opakování

Co způsobuje odlišnost jedinců v rámci druhu?

SNP – genetická variace v páru bazí, kde alespoň 2 alely se nachází s frekvencí větší než 1% v populaci

- většina 2 alely
- nízká mutační rychlost
- rozlišení mezi populacemi



Lidský genom ~ $3 \cdot 10^9$ bp – odhad SNPs cca 10 milionů

Molekulární biologie genu...aneb trochu opakování

Co způsobuje odlišnost jedinců v rámci druhu?

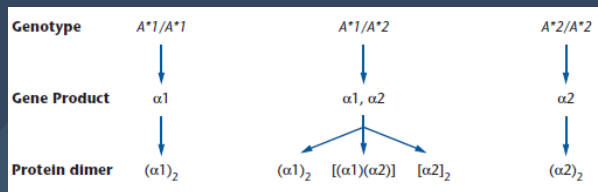
Dominance a recesivita = otázka fenotypu

Běžné je se odkazovat na dominantní/recesivní gen

Většina mutací = recesivní účinek

Mnoho nemocí důsledek jedné dominantní alely – jak je to možné?

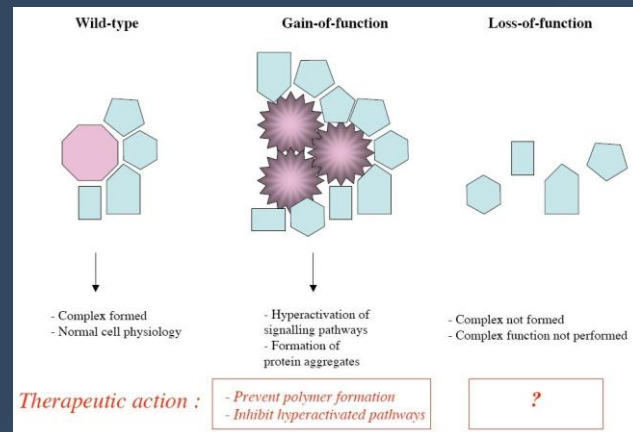
- Nedostatečná / nadbytečná produkce proteinu
- tvorba toxického produktu
- tvorba produktu s nezvyklou funkcí
- mutace v místě degradace - snadná precipitace- tvorba agregátů
- chromosomová translokace – tvorba“hybridního“ produktu



Mutace typu:

„Loss of function“

„Gain of function“



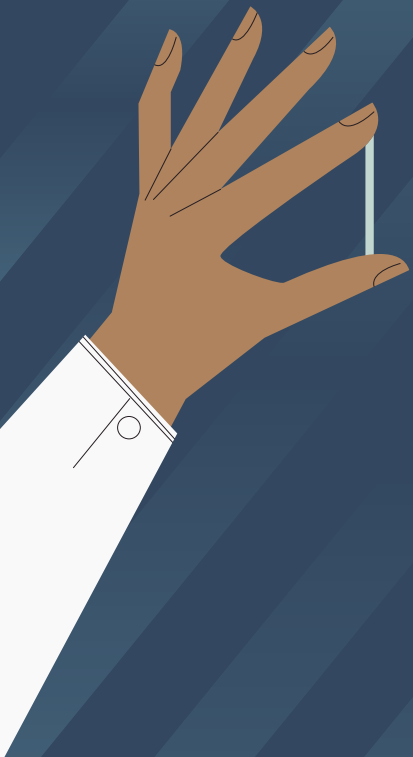
“Genetická podobnost
mezi člověkem a
člověkem je : 99.9%.”



**Náš genetický materiál
nás určuje jako lidi.**

**Ale jeho potenciál se
musíme naučit rozvinout
sami.**





Thanks!

Do you have any questions?

youremail@freepik.com

+91 620 421 838

yourcompany.com

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**

Please keep this slide for attribution