

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



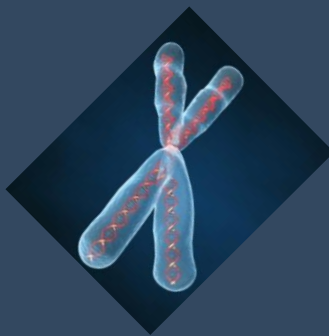
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Genetika člověka / GCPSB

Lekce 3

- Chromosomy
- Autosomy



Chromosomy Je třeba se správně dělit

Úkoly genetického systému

Jak každá buňka dostane kompletní sadu nosičů genetické informace?

Jaký je způsob přenosu jednotek genetické informace?

Jak je genetická informace zakódována a jak je dekováána?



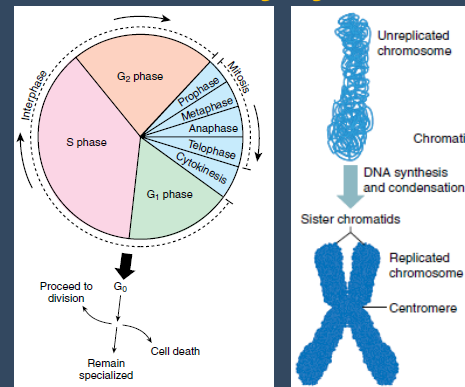
Zygota



Série buněčných dělení



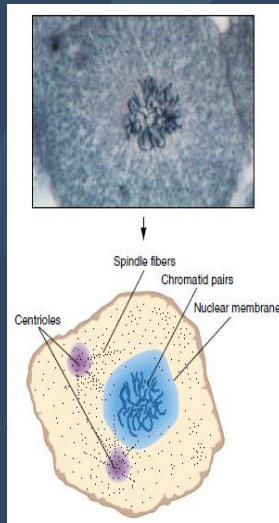
Buněčný cyklus



4 fáze buněčného cyklu

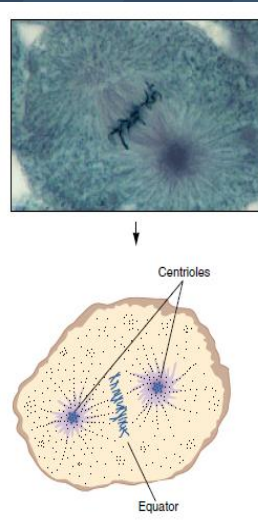
- gap 1 (G1)
- syntetická fáze (S)
- gap 2 (G2)
- mitóza (M)

Mitosa ...aneb jak nepřibrat na váze



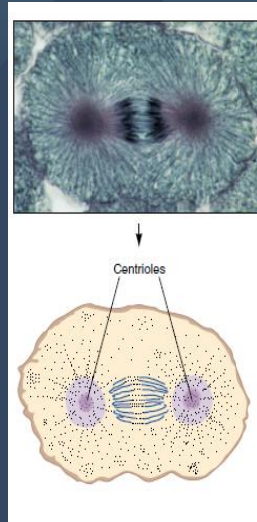
Profáze :

**Kondenzace
chromosomů
Pohyb centriol**



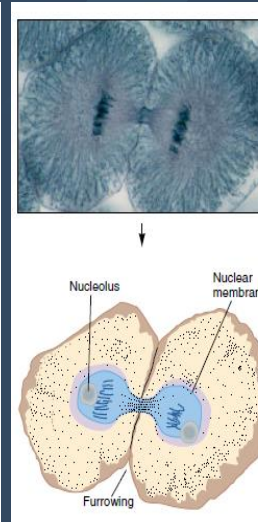
Metafáze :

**Vazba
mikrotubul na
centrioly**



**Anafáze
(Disjunkce):**

**Separace
chromosomů**

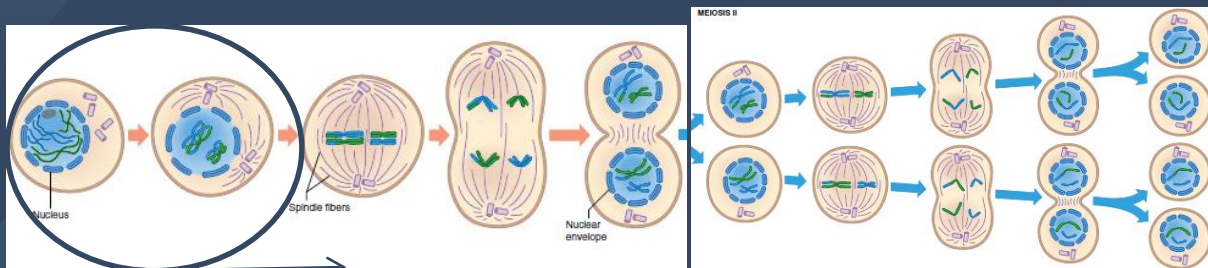
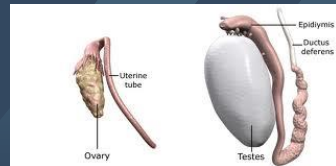


Telofáze :

**Tvorba
jaderné
membrány**

Meiosa...aneb jak efektivně zhubnout

- Jen v gonádách
- 2 dělení

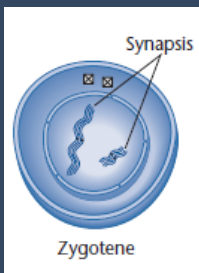


Profáze I – rozdělena do 5 stadií

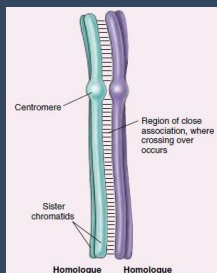
Bivalent



**Zdvojené
chromosomy
začínají
kondenzovat.**



**Podélné spojení
mezi členy páru
chromosomů
(homologní) =
synapse**



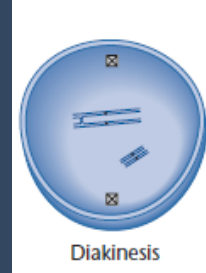
**Člověk = 23
bivalentů**



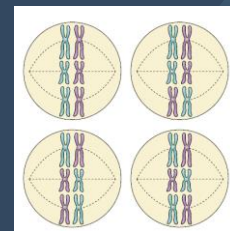
**Reciproká
výměna
materiálu =
crossing over**



**Ústup
synapsí s
výjimkou
chiasmat**



**Chiasmata
ustupují k
telomerám.
Jaderná blána se
rozpouští.**



**2ⁿ kombinací
uspořádání (n =
počet
chromosomových
párů)**

Charakterizace chromozomů

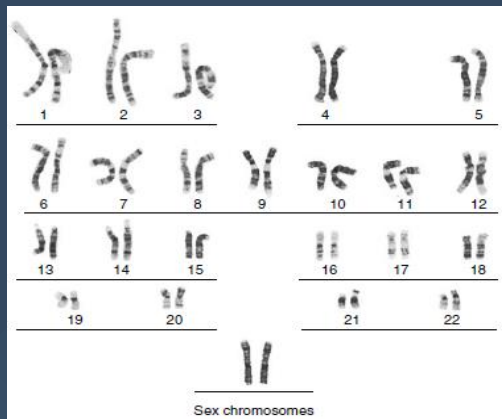
Cytogenetika – spojuje variace chromosomů k určitému znaku (spojení HUGO + cytogenetika)

Velikost a tvar → 22 párů drží pohromadě = autosomy
23-tí pár = pohlavní chromosomy,
u žen oba stejné = X, muži = X + Y

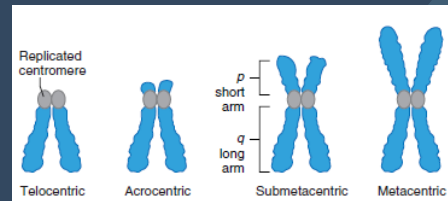
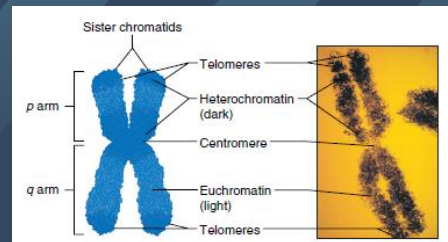
In vitro studie – metafázní blok (kolchicin)

Počáteční klasifikace – dle poměru p/q, centromerového indexu $100 \cdot p/(p+q)$, délky každého chromosomu vůči celkové délce haploidní sestavy → nejdelší chromosom = 1 – dle konvence

Karyotyp = soubor všech chromozomů v jádře buňky



Místo primárního zaškrčení (centromera) - společný znak chromosomů → dvě raménka chromosomů → krátké (p), malé (q)



Reálně označení chromosomů neodrážejí skutečnou velikost ($22 > 21$)

Některé chromosomy mají další rozlišující znaky než polohu centromery – sekundární zaškrčení – 13, 14, 15, 21, 22

Relativní délky nejsou příliš uspokojivé – 8, 9, 10, 11 – podobná délka a pozice centromery při homogenním barvení

Charakterizace chromozomů

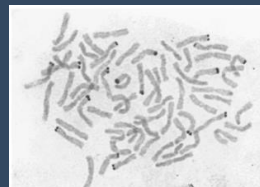
Rozdílná barvení = rozdílné proužkování

Proužek = **band** = ta část chromosomu snadno odlišitelná od sousedního segmentu jevíci se tmavší či světlejší jednou z barvicích technik

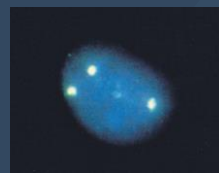
Q-banding – fluorescenční chinakrin, vzorec barvení je podobný G-bandingu (pro Y)



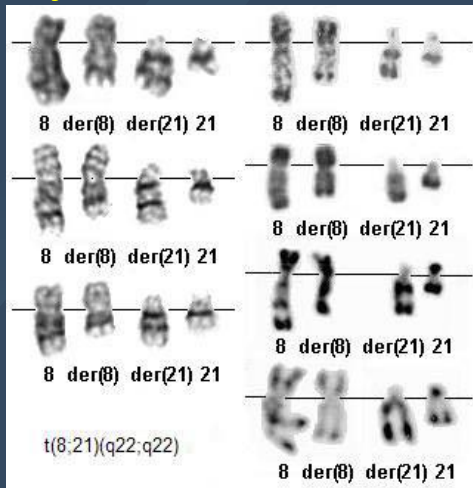
Barvení stříbrem (NOR) - AgNO_3 barví asociované proteiny s oblastí organizující jadérko



FISH – specifická DNA komplementární k určitým místům na chromozomu (13,18,21, X); oligonukleotid s fluorescenční značkou



G-banding

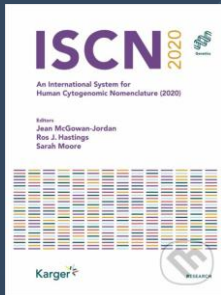


R-banding

R-banding – reversní k G – AT, heterochromatické, světlé; GC-tmavé, euchromatické, tmavé

G-banding – Giemsovo barvivo (směs methylenové modři + eosinu) po digesti trypsinem – tmavé bandy vázající barvu jsou většinou AT

Charakterizace chromozomů



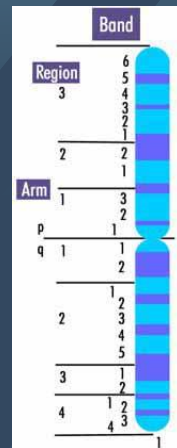
The International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)

Novinky 2020

- popis od pter k qter (podél genomické sekvence)
- abnormality popisovány od pohlavních chromozomů

Chromozomová raménka rozdělena do oblastí (regions) – souhlasné a odlišné morfologické znaky (orientační body) byly použity k pojmenování každé oblasti

Oblast (Region)= úsek chromosomového raménka ležící mezi středy dvou orientačních bodů - značeny arabskými číslicemi od centromery směrem ke koncům



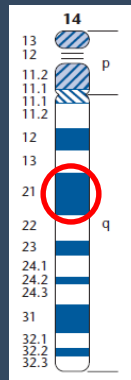
Chromosom 14

14q21

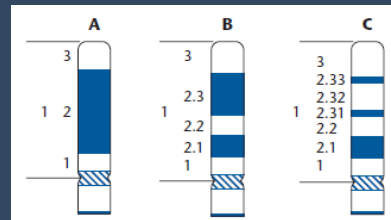
První proužek

Druhá oblast

Dlouhé raménko



Použití vysoko-rozlišovacích technik - staré se „rozpadaly“ na větší počet. → proužky rozděleny na podproužky



Ideogram, idiogram = grafické schéma zobrazující chromozomové bandy

Chromozomové abnormality

Mitosa / meiosa nejsou bezchybné – občasná ztráta či zisk chromozomu v důsledku defektního mitotického vřeténka.

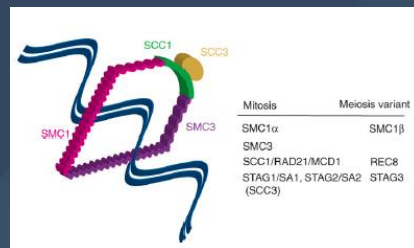
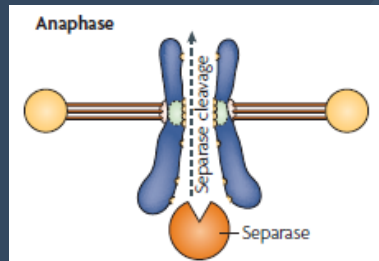
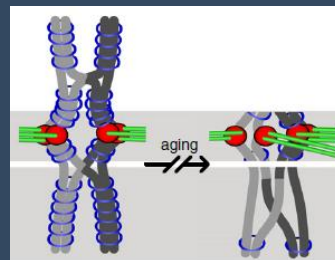
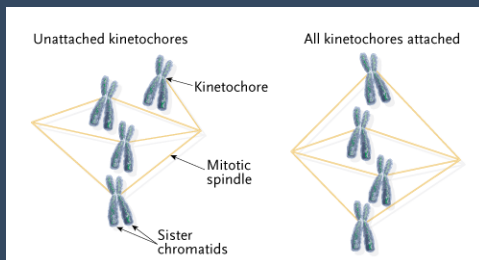
Změna v počtu chromozomů = aneuploidie

Somatická buňka = ztráta schopnosti se dělit nebo v kombinaci s ostatními chromozomálními a buněčnými změnami → rakovina

Pohlavní buňka = ztráta schopnosti správně segregovat v meiose I či II (nondisjunkce) → gamety s chromosomem navíc či chybějícím

Výskyt extra chromozomu navíc (trisomie) ve většině případů vede k ztrátě embrya *in utero*.

Výjimky: 13, 18, 21 a X.



Trisomie autosomů

Downův syndrom - 47, XX/Y, +21



- mentální retardace
- opožděný růst
- krátký nos
- široký, plochý obličej
- zkrácení kostí
- frekvence 1:800, roste s věkem matky (1:952 – pod 30, 1:378 pod 35, 1:106 pod 40)

Edwardsův syndrom - 47, XX/Y, +18



- mentální retardace
- malformace srdce
- zvláště sevřené pěsti
- frekvence 1:8000
- většina případů v důsledku **nondisjunkce v meiose II** během vývoje oocyty

1866 – John Langdon Haydon Down – nepřesný výraz *mongoloidní* – neodůvodněná podobnost

1958 – odhaleno 47 chromosomů u osob s D.s.

U osob starších 40 - černá vlákna a klubka amyloidu charakteristická pro Alzheimerovu chorobu.

Vyšší riziko - 25% vs 6% obecné populace

90% případů je v důsledku **nondisjunkce** během meiózy I

Patauův syndrom - 47, XX/Y, +13



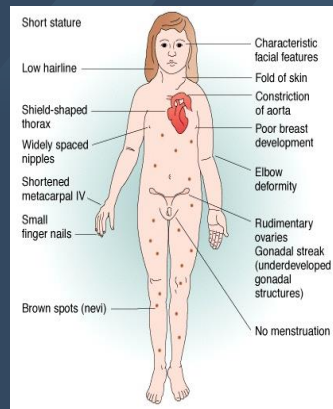
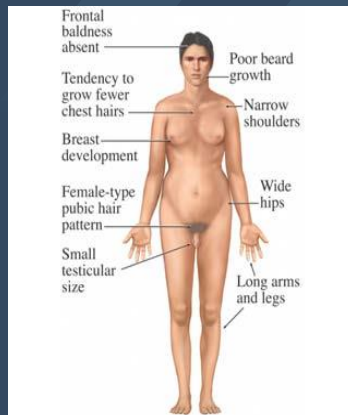
- těžké defekty v CNS, rozštěp patra
- fúze očí v jednu oku podobnou strukturu
- frekvence 1:25000
- výskyt extra prstu či rozštěpu patra jsou dostatečné důkazy pro provedení chromosomové analýzy plodu
- ultrazvuk odhalí extra slezinu, abnormální struktury jater

Chromozomové abnormality gonosomů

47, XXY

Klinefelterův syndrom

- 1:600 mužů
- neplodní muži, vysocí
- dlouhé paže a chodidla



45, X

Turnerův syndrom

- 1:2500 žen
- krátké, neplodné
- tlustý krk

Disomie Y – 47, XYY – Syndrom Jacobsové

- 1:1000 mužů
- vysocí, normální inteligence, plodní
- 1961 prvně identifikován u muže s nevázaným chováním
- 1965 – P.Jacobs – studie mezi vězni – asociace s agresivním chováním

Trisomie X - 47, XXX

- 1:1000 žen
- většina trpí problémy s učením
- menstruační nepravidelnosti

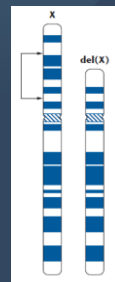
Změny ve struktuře chromosomů

= vznikají při zlomení chromosomu a znovuspojení s jiným zlomeným kouskem chromosomové DNA

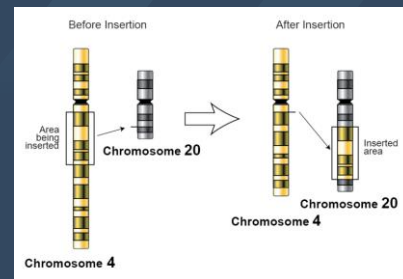
Většinou v S fázi – chybná oprava DNA nebo chyby během replikace

Rentgenové paprsky / chemikálie – indukce zlomů

Delece



Insertce



Inverse



Nomenklature ISCN – zkratka pro popis abnormality – např. 46, XY, del(5)(p13)

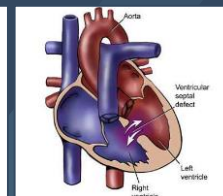
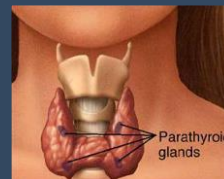
Cri-du-chat (kočičí pláč) – jakákoliv **terminální delece chromosomu 5**

- dítě vydává pláč jako když kočka mňouká
- malé hlavy (mikrocefálie)
- široký rozestup očí (okulární hypertelorismus)
- malé čelisti (mikrognathia)
- výrazná mentální retardace



DiGeorge Syndrom (22q11.2 deleční syndrom) – jakákoliv **terminální delece chromosomu 22**

- hypoparathyroidismus
- rozštěp patra
- defekty srdce
- snížená funkce imunitního systému



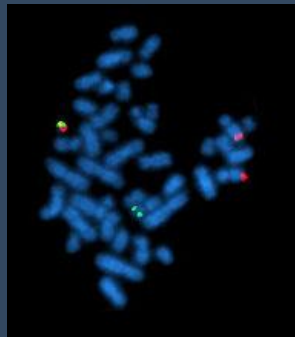
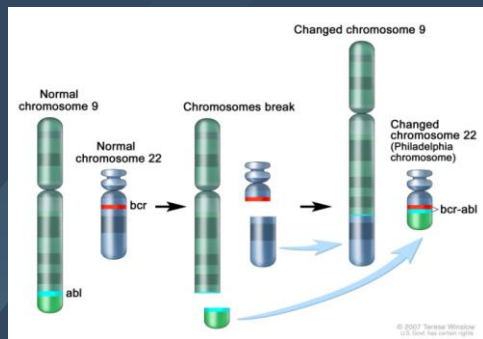
Změny ve struktuře chromosomů

= mezi nehomologními chromosomy – výměna části chromosomů bez ztráty materiálu = **Reciproká / balancovaná translokace**

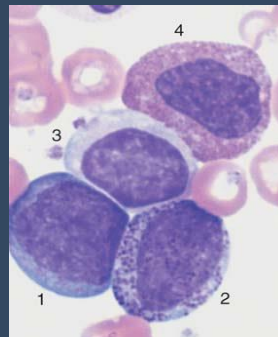
Většina rodinně specifická, i když existují výjimky t(11;22)(q23;q11.2)
= zachování materiálu → žádný zvláštní vliv na fyzické / mentální schopnosti

!!! Vyjimky – u některých typů rakovin

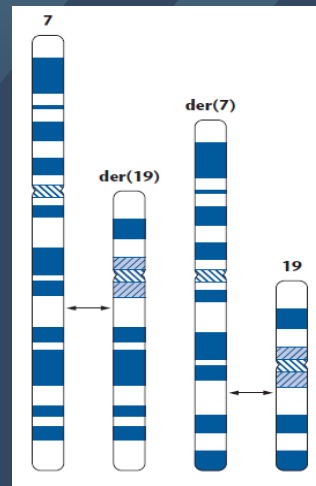
-t(9;22)(q34;q11) – nález u 95% CML (**Filadelfský chromosom**)



- splenomegalie, anemie, leukocytosa,
levý posun v řadě granulocytů
- fúzní protein BCR-ABL se zvýšenou
Tyr kinasovou aktivitou



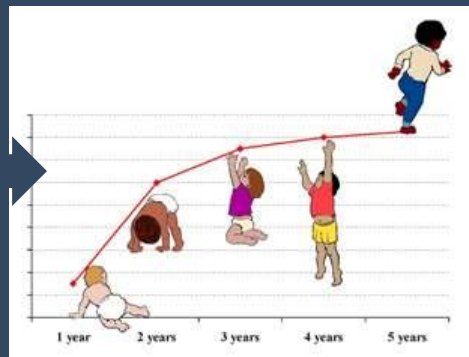
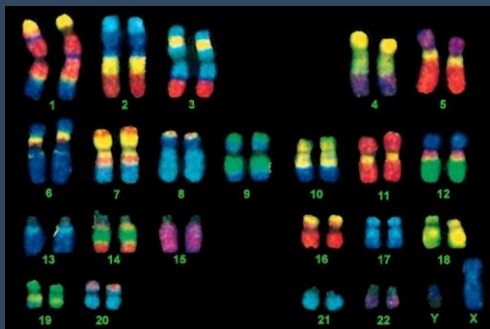
1 – myeloblast, 2-
promyelocyt, 3-
myelocyt s defektní
granulací, 4 – nezralý
eosinofil



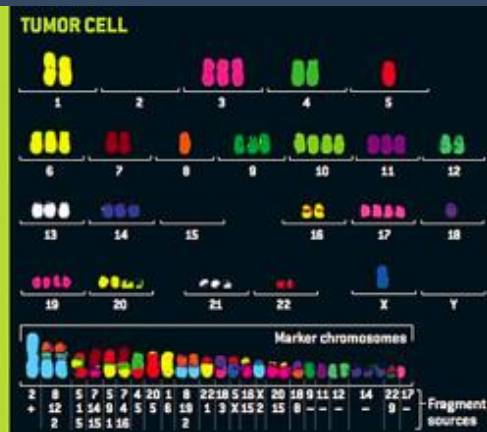
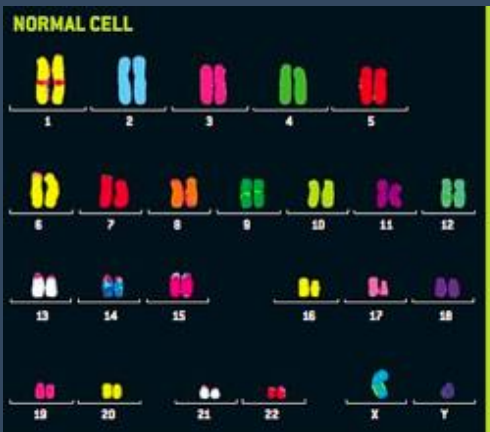
t(7;19) (q22;q13.1)

der – odvozený
chromosom

Shrnutí části I.:



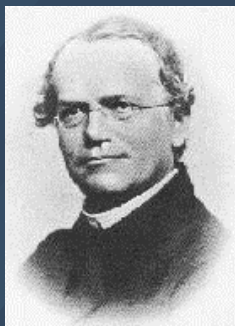
Správný počet chromosomů a množství genetické informace jsou esenciální pro normální vývoj.



Přeuspořádání chromosomů je typickým znakem rakoviny.

Autosomy .. A monogenní dědičnost s nimi spojená

Mendelovská dědičnost



(1822 - 1884)

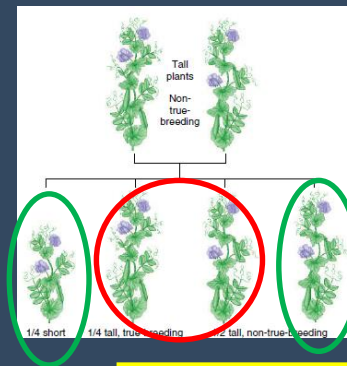
Hrách setý (*Pisum sativum*) – snadno roste, rychle se vyvíjí, mnoho znaků s dvěma snadno odlišitelnými formami

	Seed form	Seed color	Pod form	Pod color	Flower position	Seed coat color	Stem length
Dominant							
	Round (R)	Yellow (Y)	Inflated (V)	Green (G)	Axial (F) along stem	Gray or gray-brown (A)	Tall (L)
Recessive							
	Wrinkled (r)	Green (y)	Restricted (v)	Yellow (g)	Terminal (f) on top	White (a)	Short (f)

Vysoké vs vysoké →
1/4 malé vs 3/4 vysoké



„vysokost“
maskuje
„krátkost“



Znak, který maskuje = dominantní

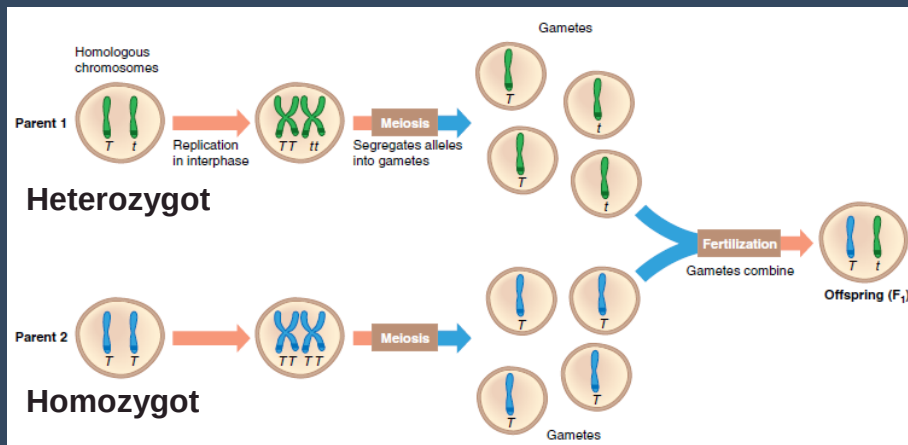
Maskovaný znak = recesivní

VYSOKÉ

Mendelův návrh :

Gamety distribuuji elementy (geny).
Spárovaná sada elementů se odděluje/separuje při tvorbě gamet = zákon segregace

Sledování segregace



TT, Tt – hrachy oba vysoké

- Genotyp – specifická skladba alel

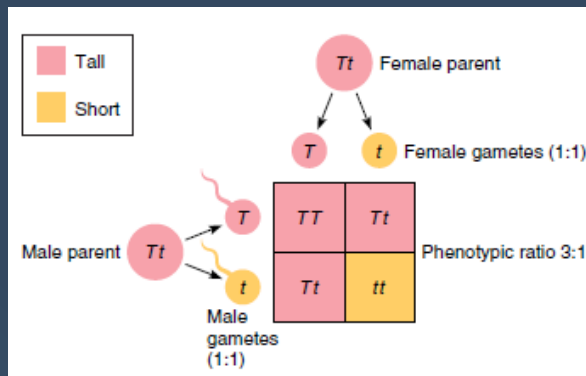
Fenotyp – popisuje projev alel navenek

Wild-type – nejběžnější výskyt kombinace určitých alel v populaci

Mutant – je varianta vzniklá mutací v genu

Genotypy – 1 : 2 : 1

Fenotypy – 3 : 1



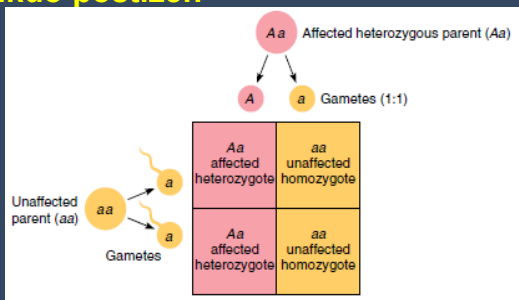
Typy dědičnosti

Pravidla vysvětlující způsob přenosu v rodinách

Odvozené z Mendelových zákonů

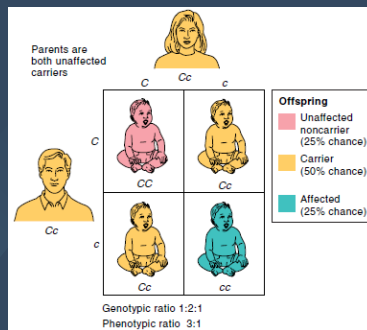
Autosomálně dominantní

- achondroplazie
- familiální hypercholesterolemie
- porfyria variegata
- Huntingtonova nemoc
- laktosová intolerance
- polydaktylie
- Obě pohlaví postižena stejně často
- Má-li dítě znak, alespoň jeden rodič musí mít taky
- Nachází se v každé generaci
- Přenos se zastaví, pokud v nově vzniklé generaci není nikdo postižen



Autosomálně recesivní

- cystická fibróza
- Gaucherova nemoc
- maple sirup urine disease
- fenylketonurie
- srpkovitá anémie
- Tay-Sachsova nemoc
- Obě pohlaví postižena stejně často
- Ovlivnění jedinci = homozygotně recesivní genotyp
- Heterozygotní genotyp = přenašeči, rodiče
- „přeskakuje“ generace



Autosomálně dominantní dědičnost

Segregační poměr – 1 : 1

Odchytky

- čistě náhodný efekt
- rodinu založí postižení lidé
- úmrtí před dosažením reprodukčního věku
- pozdní nástup nemoci (neprojeví se fenotyp)

Někdy se fenotyp neprojeví u části heterozygotů



Penetrance je neúplná.

Úplná penetrance = nutno prokázat
genotypovou heterozygotnost.

Kvantifikace epidemiologickými studiemi.

Fenotyp některých nemocí je kombinace více znaků
(např. osteogenesis imperfecta – křehké kosti, volné
klouby, lomivá kůže, měkké zuby, modré bělmo)

Heterozygoti nevykazují vždy vše → variabilní
expresivita

Dominance vs Recesivita = koncepce založena
na fenotypu

- v současnosti lze vysvětlit na buněčné úrovni,
zda je alela dominantní či recesivní

- recesivní = ztráta funkce (např. nedostatečná
tvorba enzymu konvertující Phe na Tyr – PKU →
vrozené vady metabolismu = buňky heterozygota
(přenašeč / nosič / carrier) tvoří polovinu enzymu
– dostatečné k zachování funkce !!!)

- dominantně děděné nemoci = získaná funkce
(např. tvorba abnormálního proteinu -
Huntingtonova choroba)

- **recesivní choroby vážnější** – alely zůstávají v
populaci – heterozygoti jsou zdraví
- dominantní choroby – exprese v časně fázi
života – jedinec nedospěje do reprodukčního
věku

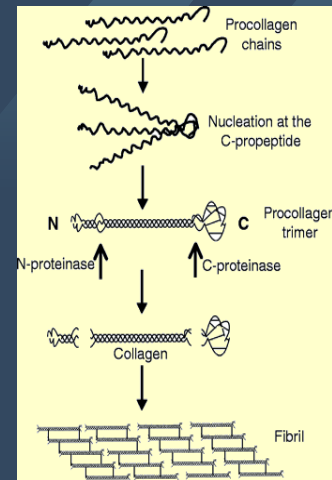
Osteogenesis imperfecta, typ I

- autosomálně dominantní (AD), 1 : 10 000
- porucha pojivových tkání

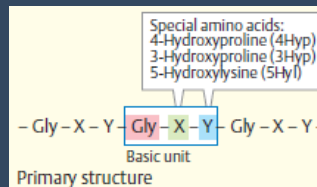


- lomivé kosti a modré zbarvení sklér
- krátká postava, křehká kůže, svalová slabost, snadná tvorba podlitin, krvácení, ztráta sluchu, problémy s dýcháním

- Fenotyp produkován mutacemi v genu COL1A1 (chr. 17) nebo COL1A2 (chr. 7) → snížené množství kolagenu I.



- kolagen = podjednotka větších agregátů – fibril
- složen z 3 alfa řetězců
- 1/6 – Pro, Hyp; 1/3 Gly

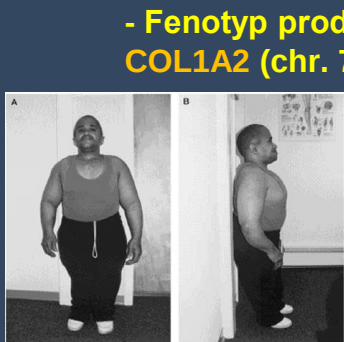


Časté chyby:

- funkčně nulové alely – neznámý mechanismus snížení pro-alfa(I)
- substituce Gly, mutace v místech splicingu, tvorba stop kodonu = stejný biochemický obraz a fenotyp

Léčba:

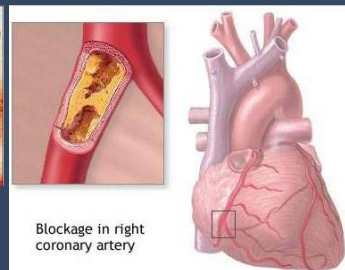
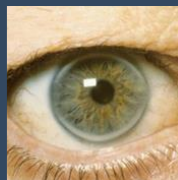
- bezpečné cvičení
- ochranné dlahy
- vyztužení kolen, kotníků, zápěstí
- léky na posílení kostí (Aredia, Fosamax, vit D)



Recesivní forma OI daná defektem genu CRTAP nebo LEPRE1 (kódují proteiny napomáhající hydroxylaci kolagenu)

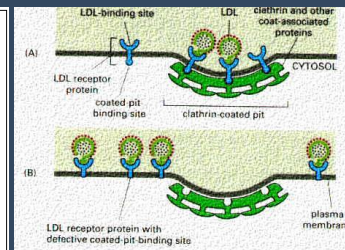
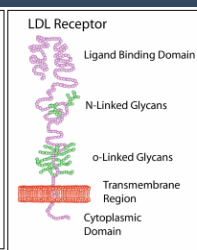
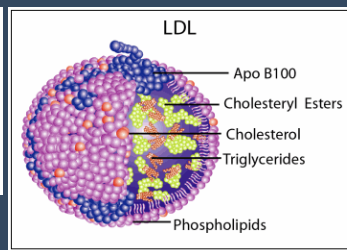
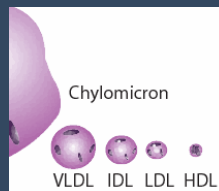
Familiární hypercholesterolemie (LDL receptor disorder)

- autosomálně dominantní
- fenotyp dán zvýšenou hladinou LDL → xanthomy na šlachách, nemoc věnčitých tepen, oblouk nad rohovkou
- Hodnoty LDL > 7,8 mmol/l



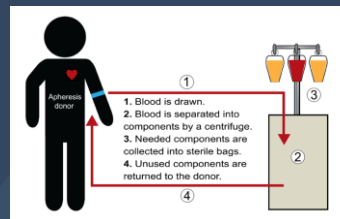
Blockage in right coronary artery

- mutace LDL receptoru (chr. 19; heterozygoti 1 : 500)
- mutace vazebné domény apolipoproteinu B-100 pro LDL receptoru (chr. 2) - Typ B



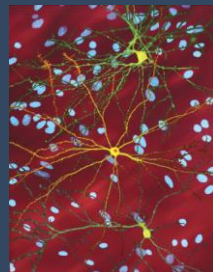
Léčba:

- statiny (inhibice HMG-CoA reduktázy)
- afaréza
- transplantace jater
- genová terapie (homozygoti) – hepatocyty inkubovány *ex vivo* s LDLR-exprimujícím virem



Huntingtonova nemoc

- Autosomálně dominantní - neurodegenerativní porucha
- rozdílný fenotyp – porucha pohybu (tanec sv. Víta), úpadek v poznávání, potíže s chováním, porucha koordinace

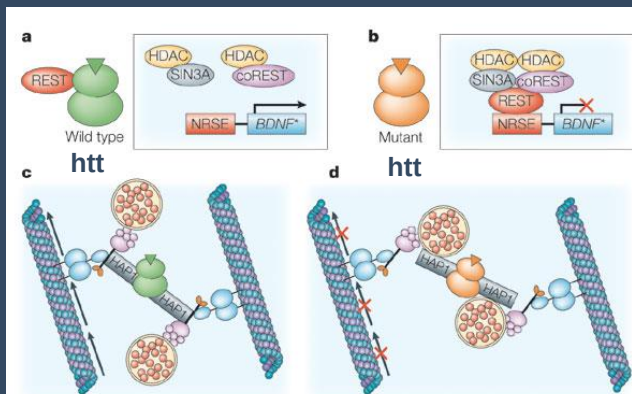


Jádra netransfektovaných neuronů jsou vidět v pozadí. Neuron v centru (žlutý) obsahuje abnormální buněčnou akumulaci huntingtinu nazývaná inkluzní tělíska (oranžová).

- progresivní ztráta nervových buněk, atrofie určitých oblastí mozku

- Trinukleotidová expanze (CAG = Gln) v genu pro huntingtin (HTT) (chr. 4) → neuronální inkluze agregátů polyQ

- Nástup mezi 30 - 40 rokem, závislé na počtu CAG opakování v HTT genu, neúplná penetrace s 36 - 40 opakováními – počet repetití přispívá k variabilitě věku nástupu



BDNF – brain-derived neurotrophic factor
REST – repressor element 1 silencing transcription factor
HAP1 – huntingtin-associated protein 1

wt-htt – oddělí REST od korepresorového komplexu → transkripce BDNF
- kontrola transportu váčků s BDNF

Mutant htt – nižší schopnost udržet REST v cytoplasmě → snížená transkripce neurálních genů
- pevnější vazba na HAP1, snížený transport BDNF

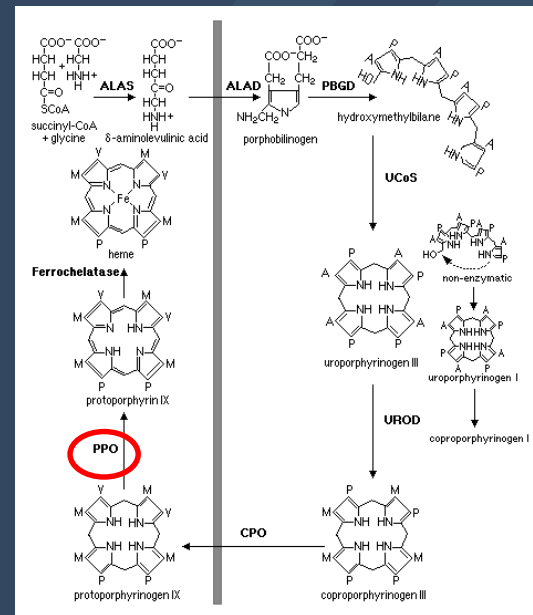
Porfyría variegata

- autosomálně dominantní
- klinický obraz:
 - zvýšená fotocitlivost
 - kožní symptomy – hyperpigmentace, hypertrichosa
- akutní záchvaty – často indukovány léky
 ➔ abdominální bolest, zácpa, tachykardie, hypertenze; svalová paralýza
- zvýšené hladiny protoporphyrinogenu, koproporphyrinu ve stolici (celou dobu)
- při akutních záchvatech 5-aminolevulová kyselina (ALA) + Porfobilinogen (PBG) v moči (fluorescence)



Časté chyby:

- missense mutace
- nonsense mutace



- mutace v genu pro protoporphyrinogen oxidasu (PPOX) (chr. 1 ; EC 1.3.3.4) – syntéza hemu

Cystická fibróza (Mukoviscidosa)

- Autosomálně recesivní (AR)
- tvorba cyst a fibróza pankreatu
- mutace v genu regulátoru transmembránové vodivosti cystické fibrózy (CFTR) (chr. 7)

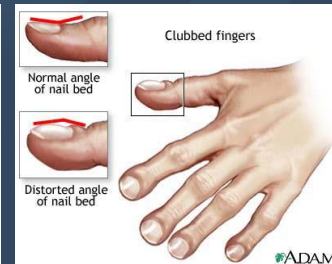
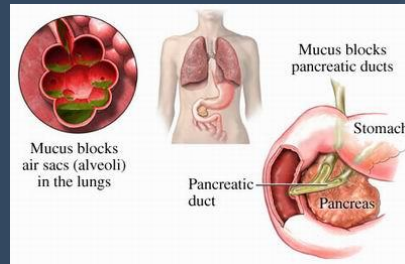
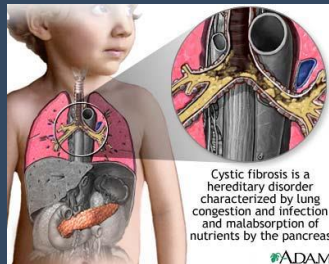
- 1 : 2 500 v USA, podobné i pro ČR
- frekvence závisí i na rase

- Potíže s dýcháním, časté infekce (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) – tvorba hleny v plicích, snížená oxidace tkání (hypoxie)

- Pankreatická insuficience – tvorba zesílené vrstvy hleny brání vstupu trávicích enzymů do střeva → pankreatitida → malabsorbce, malnutrice – pálení žáhy, zácpa

- Poškození jater – neschopnost žlučových kyselin se vylučovat do střeva → časem cirhóza

- Neplodnost u 97 % mužů

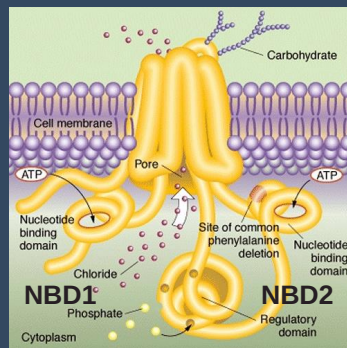


Screening

- pilokarpinový potní test
- zdravý jedinec 10 - 30 mmol/l potu
- CF > 60 mmol/l

Cystická fibróza (Mukoviscidosa)

- CFTR je chloridový kanál – podílí se na tvorbě potu, trávicích šťáv, hlenu
- 2 ATP-hydrolyzující domény
- CFTR kontroluje regulaci jiných transportních cest – neznámo jak
- Pacienti s CF mají vyšší absorpci Na^+



- známo přes 2000 variant CFTR
- nejčastější mutace (přes 70%) – delece 3 nukleotidů → ztráta Phe na pozici 508

CFTR Sequence:

Nucleotide	ATC	ATC	CTT	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Phe	Gly	Val
	506		508		510

Deleted in $\Delta F508$

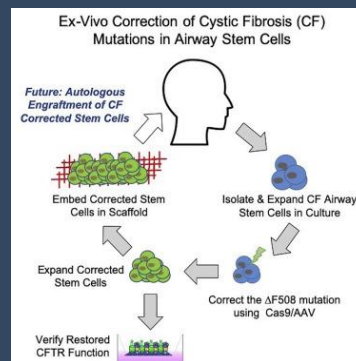
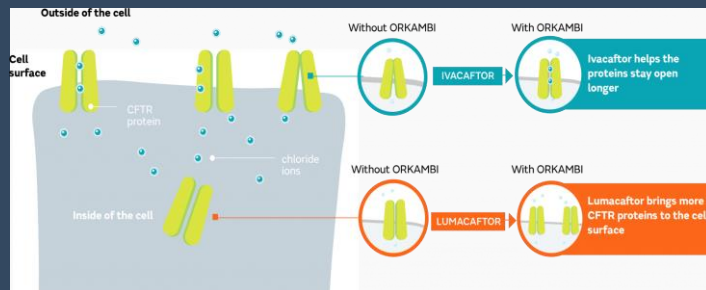
$\Delta F508$ CFTR Sequence:

Nucleotide	ATC	ATT	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Gly	Val
	506			

Léčba:

- trávící potíže enzymovými suplementy, antibiotika, transplantace plic

- léky potlačující tvorbu hlenu (corrector + shepherd = ORKAMBI, TRIKAFTA)



- bakteriofágy
- „organoids + CRISP/Cas“

Nemoc javorového sirupu (Maple syrup urine disease)



- autosomálně recesivní
- celosvětově 1:185 000 (1:176 Mennonité v Pensylvánii)

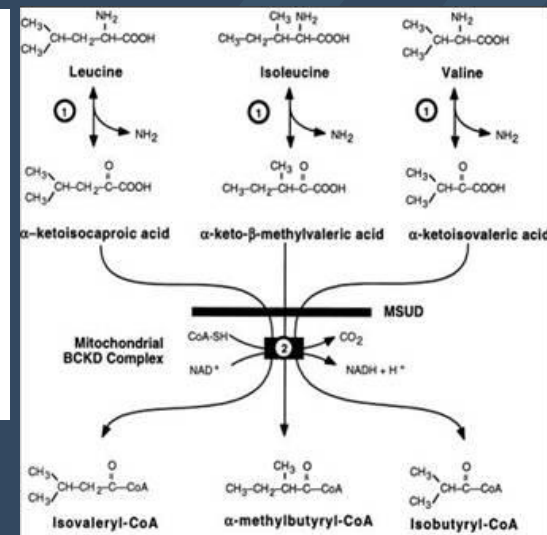
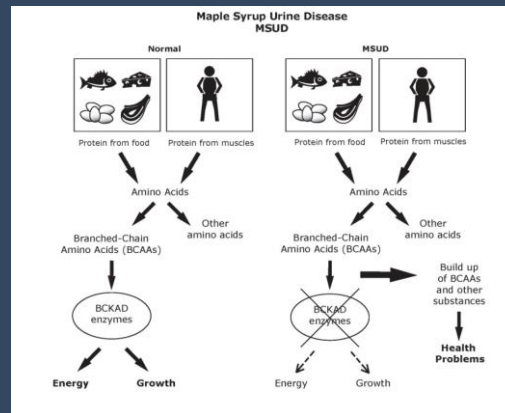
Klinický obraz:

- mentální, fyzická retardace,
- problémy se stravováním,
- zápach moči po javorovém sirupu

- 5 klinických subtypů
- Klasická těžká novorozenecká MSUD

- aktivita BCKD < 2%
- symptomy do 4-7 týdnů po narození – otupělost, ztráta hmotnosti, encefalopatie
- mutace v genu E1-alfa podjednotky BCKD - BCKDHA, chr.19

- Jedna z forem Thiamin (B1) -responzivní



- Způsobena mutací až 4 genů
- Komponenty dehydrogenasového komplexu BCAA (BCKD; 1.2.4.4) – E1, E2, E3 podjednotky

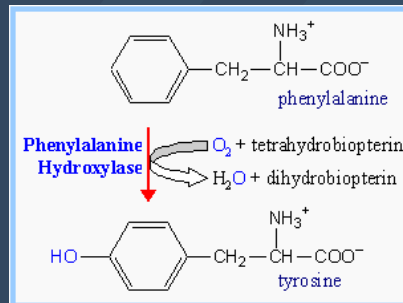
Léčba:

- upravená dieta



Fenylketonurie (PKU)

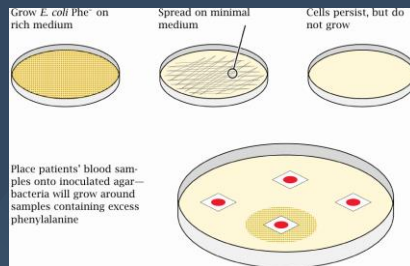
- autosomálně recesivní, 1:8-10 000 v ČR
- mentální retardace (IQ 20-50), snížená pigmentace kůže, vlasů, ekzémy, hyperaktivita, myšší zápach potu a moče (fenylacetát)
- Hyperfenylalaninémie >120 $\mu\text{mol/l}$
- Deficience fenylalanin hydroxylázy (PAH; 1.14.16.1), chr.12



Časté chyby:

- min. 50 mutací, většinou substituce 1 báze – nonsense, missense, splicing

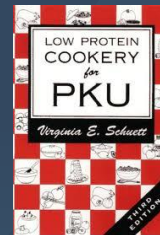
Post-natální diagnostika - Gutrieho test



Léčba:

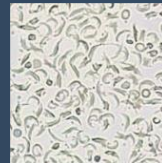
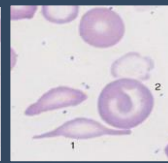
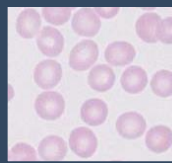
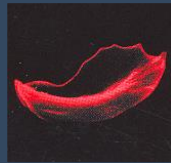
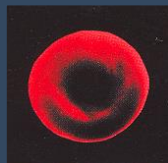
- upravenou stravou

- subtyp závislý na tetrahydrobiopterinu (BH4), orální dávky snižují krevní Phe



Srpkovitá anemie (Sickle cell anemia = Sickling disorders, SCD)

- autosomálně recesivní, u afričanů > 15% výskyt HbS alely
- orgánové poškození - polymerizace hemoglobinu a tuhost erytrocytů, anemie, hemolýza



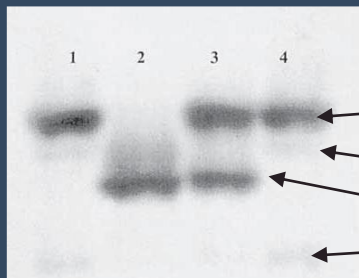
1-srpkovitý Ery (pouze Homo),
2-terčovitá buňka; normální podmínky (normoxia)

Homozygot,
hypoxie

Příčina: MUTACE v genu pro β -globin (chr. 11) vede k záměně AA peptidovém řetězci - Val na pozici 6 místo Glu $\rightarrow$ HbS o 2 náboje méně $\rightarrow$ menší rozpustnost $\rightarrow$ tvorba gelu $\rightarrow$ srpkovitý tvar

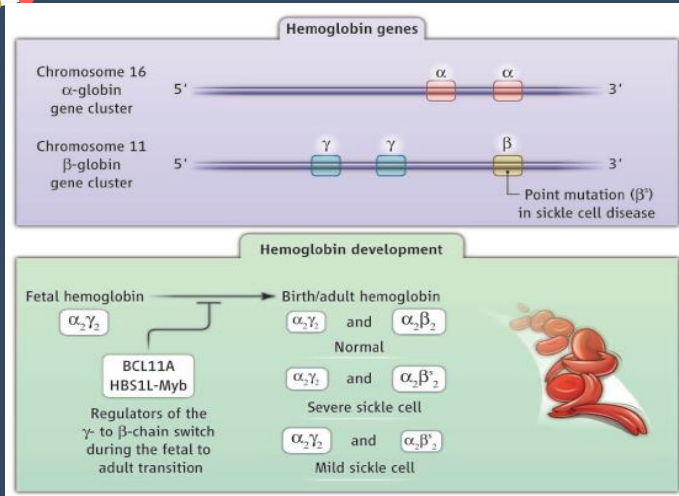
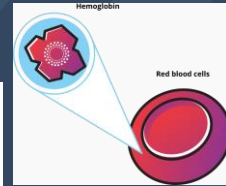
Homozygot - Malá tvarová přizpůsobivost $\rightarrow$ ucpání kapilár s městnáním krve $\rightarrow$ orgánové infarkty (zřídka dosažení reprodukčního věku)

Heterozygot – bez symptomů, výjimka nízký $p(O_2)$, selekční výhoda v Africe = buňky napadené původcem malarie srpkují snadno a tím se eliminují



Elektroforesa Hb:
1,4-normální
2-srpkovitá anemie
3- jeden normální a jeden abnormální β gen, neanemičtí

Srpkovitá anemie (Sickle cell anemia = Sickling disorders, SCD)



Léčba:

- nárůst HbF (hydroxyurea, erythropoietin)
- zabránění agregaci - Oxymorphone

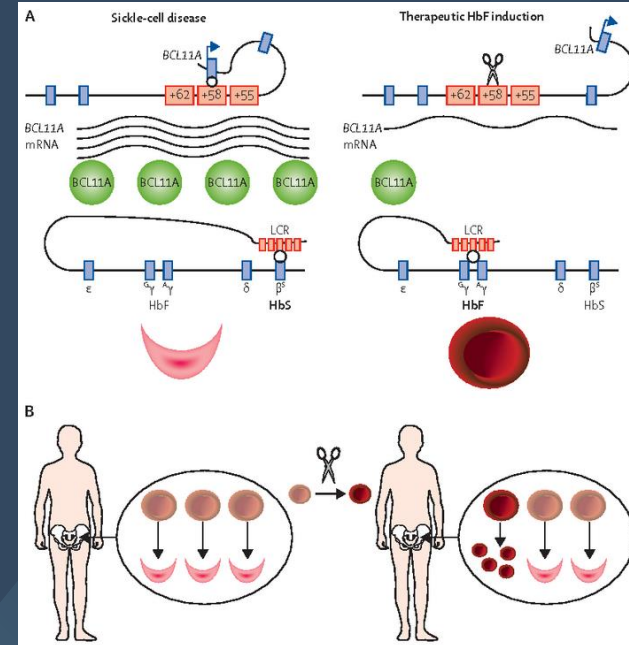
- CRISPR / Cas – 2019, první použití u člověka

- CTX001 (Vertex Pharmaceuticals) = gene-edited stem cell therapy

- Značná variace v symptomech pro jedince s SCD – Proč?
- HbF – množství se liší mezi jedinci, redukuje tendenci HbS polymerizovat

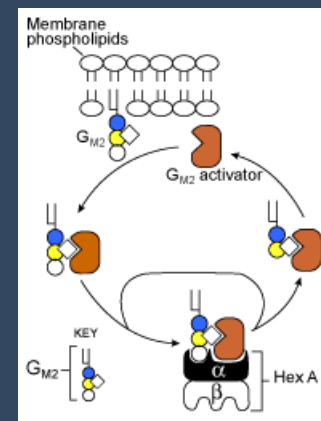
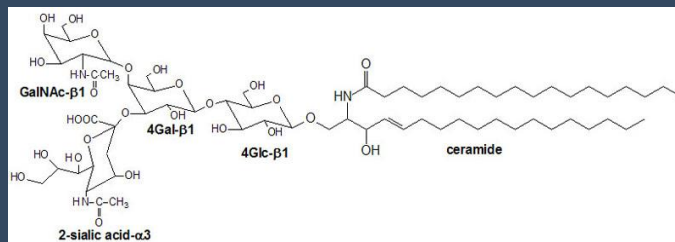
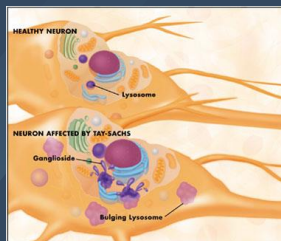


Victoria Gray



Tay-Sachsova choroba

- autosomálně recesivní, obecná populace (nosič) - 1:250, Aškenazi židé (nosič) – 1:30
- retardace, paralýza, demence, slepota - letální v infantilní formě do 2-3 let
- mutace alfa podjednotky hexosaminidasy A (HEXA; 3.2.1.52), chr.15 - lysosomální enzym degradující gangliosid G_{M2}
- u Aškenazi židů – 4 bp inserce v exonu 11 genu HEXA



Časté chyby:

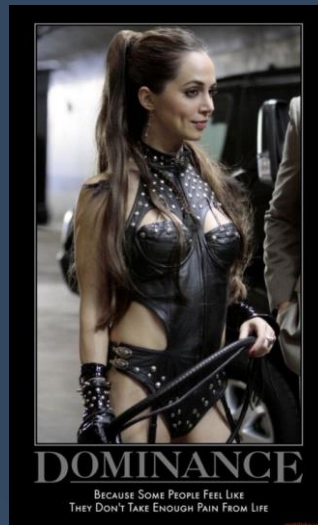
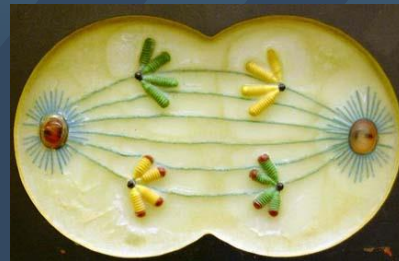
- substituce jedné báze, delece, inserce

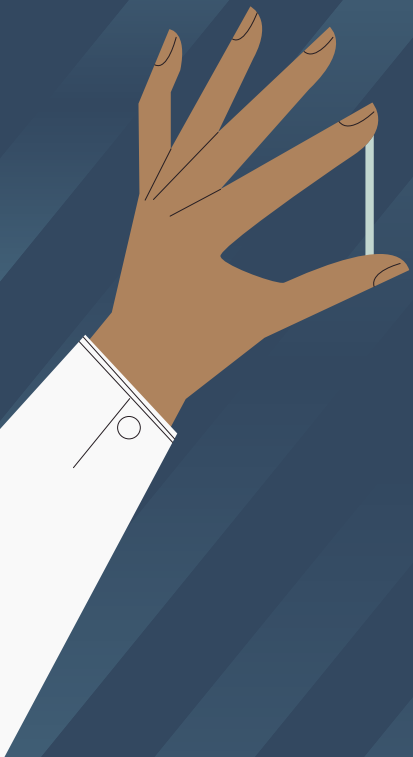
Shrnutí části II.:

Zákon segregace – alely genu se rozcházejí do jednotlivých gamet při meiose

Způsoby dědičnosti dovolují predikovat fenotyp = AD, AR

Dominance / recesivita odráží alely ovlivňující množství či aktivitu proteinu





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