

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

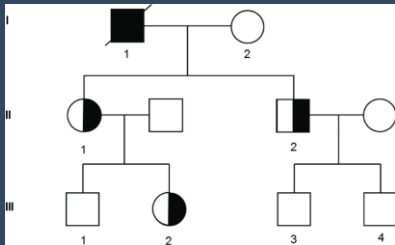
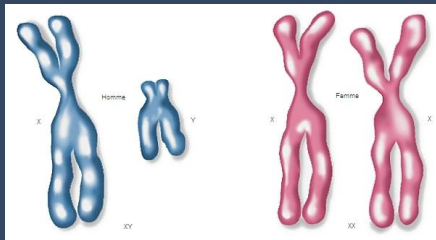
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Genetika člověka / GCPSB

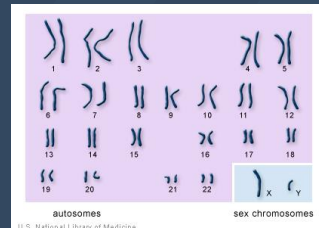
Lekce 3

- Gonosomy

- Rodokmen



Gonosomy...na pohlaví záleží



Ženy = 2 chromosomy X = homogametické

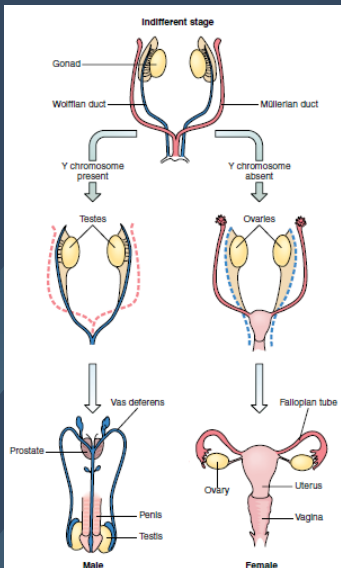
Muži = chromosom X a Y = heterogametické

Během 5. týdne prenatalního vývoje –
vývin dvou nespecializovaných gonád
Do 9. týdne děložního vývoje = pohlaví
nelze rozlišit

Müllerův vývod – vývoj ve vejcovody
Wolffův vývod – vývoj v chánovody

Volba vývoje v muže či ženu během
6. týdne → závislá na konstituci
pohlavních chromosomů

Aktivace **SRY** (sex-determining region
of the Y) = vývoj v muže



Chromozom Y

- poprvé vizualizován v 1923
- asociace s mužností

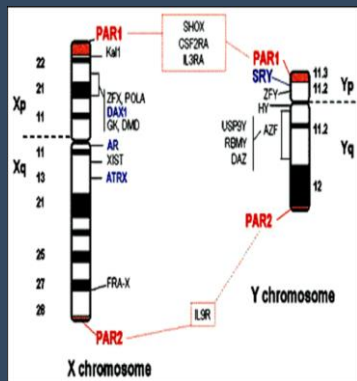
Klíčová data z 2 typů lidí

- muži XX – malý kousek Y
- ženy XY – chyběl kousek Y

Kritická oblast o velikosti cca 0,5 %
Y = cca 300 kbp

- 1990 – identifikace SRY genu v
těchto oblastech

- nemá homolog na crossing-over
- mnoho DNA opakujících se sekvencí velice málo genů



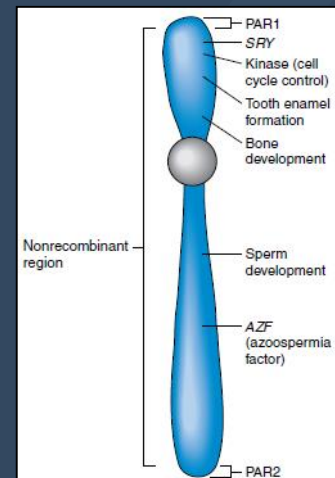
3 skupiny genů na základě podobnosti s X

- pseudoautosomální oblasti (PAR1, PAR2)
- protějšek na X, crossing over
- růst kostí, syntéza hormonů, receptorů

- X-Y homology

- geny podobné v sekvencích jistým genům na X, ale neidentické (DDX3Y, TBL1Y)
- amelogenin – vývoj zubní skloviny

- jedinečné pro Y – SRY (1 kopie)



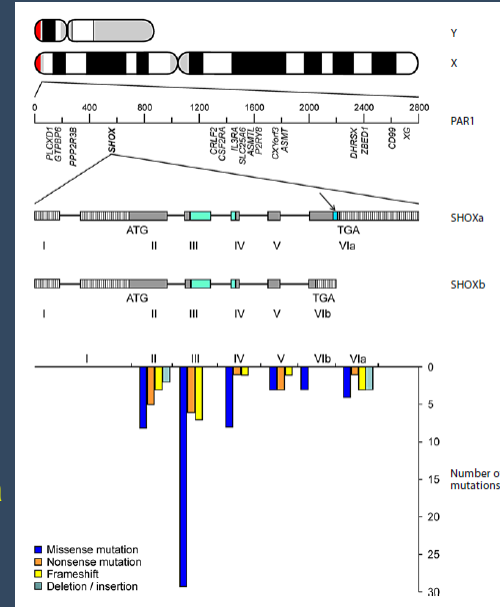
Chromozom Y... gen SHOX

SHOX = short stature homebox

Lokalizace – PAR1

Funkce:

- regulace aktivity jiných genů = transkripční faktor
- kontrola vývoje kostry – zejména paží a nohou
- 2 kopie u mužů i žen
- u žen s Turnerovým syndromem (45, X) – krátký vzrůst a kosterní abnormality (nezvyklá rotace zápěstí)
- mutace vedoucí ke krátké postavě v obecné populaci – cca 1 : 1 000
- Mutace obou kopií = Langerova mesomelická dysplasie



Horm Res Paediatr 2011; 75: 81–89



Am J Med Gen 2002, 110: 158-163

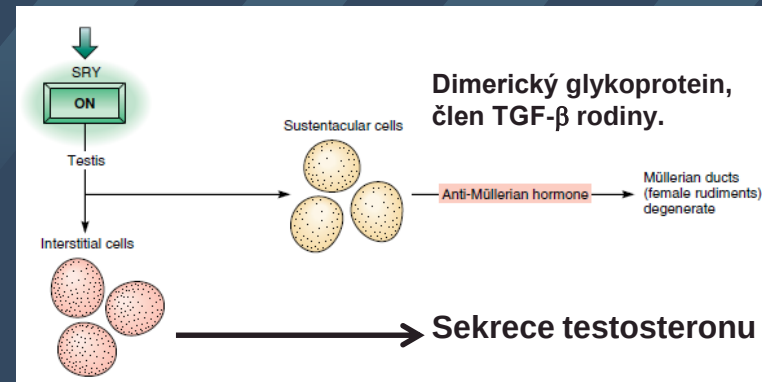


Chromozom Y

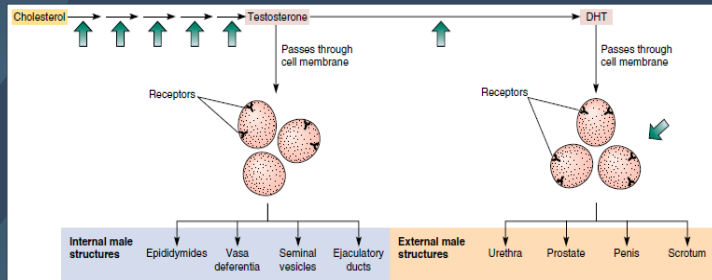
- Obsahuje cca 57 milionů párů bazí (MBP) – dle MBP je však větší než 21 (cca 47) + 22 (cca 51) – často vynecháván v (epi)genetických studiích
- Považován za genetickou poušť (genetic desert) = repetitivní + nekódující oblasti
- Nízká rekombinace a otcovský typ dědičnosti
- S věkem možná ztráta chromozomu Y (LOY) – hematopoetické buňky (> 50 let známo)
- Specifické deletece (Yq11) → oligospermie a azoospermia
- Pohlavní chromozomy (X, Y) vynechávány často na GWAS, EWAS, TWAS na komplexních chorobách či znacích
- Studie z 2019 – změna v metylaci na CpG s věkem, oproti autozomům nárůst (hypermetylace) !!! → aktivní odpověď na stárnutí mužů ve snaze zachovat přežití mužů vysokého věku (funkce genů: NLGN4Y – asociace s autismem, DDX3Y – modulace neuronální diferenciace)

SRY fenotyp

Gen SRY kóduje transkripční faktor (TDF; testis-determining factor) = stimulace vývoje v muže – řídí indukci exprese transkripčních faktorů → pozitivní regulace MIS (mullerian-inhibiting substance; anti-mullerian hormone) = degenerace Müllerova vývodu



Syndrom necitlivosti vůči androgenům – mutace v genu pro AR (androgenní receptor) – jedinec s konstitucí XY se vyvine jako žena = hermafrodit



Vývoj:

- nadvarlat
- chámovodu
- semenných váčků
- ejakulačních vývodů

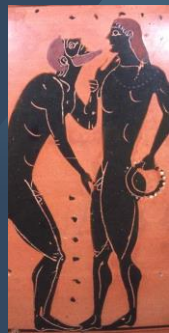


Mužský pseudohermafroditismus

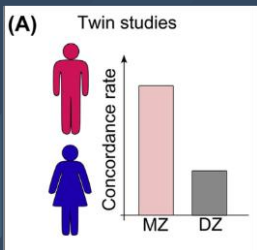
- varlata přítomna → SRY funkční
- produkce MIS
- BLOK v syntéze testosteronu → dítě vypadá jako děvče
- puberta – testosteron z nadledvinek → klitoris vypadá jako penis = Guevedoces

Dědičnost homosexuality ???

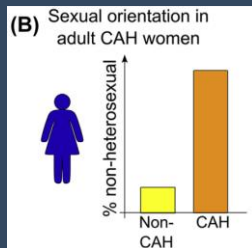
Částečná dědičnost – pocity
homosexuálnosti jedinců už v
dětství, ještě před obeznámením s
významem pojmu HOMOSEXUALITA



HOMOSEXUALITA = fyzická přitažlivost
je vůči jedincům stejného pohlaví

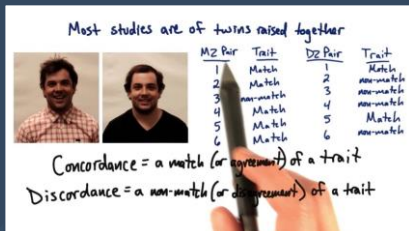
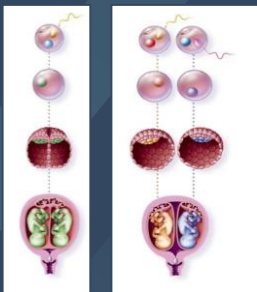


Studie dvojčat 1991 –
jednovaječná (MZ) dvojčata mají
vyšší pravděpodobnost, že
budou OBA homosexuální než
OBA z dvojvaječných (DZ)
dvojčat (52 % jednovaječných vs.
22 % dvojvaječných) = vyšší
konkordance



Ženy s **CAH** → vyšší frekvence
ne-heterosexuální orientace

Studie 1993 – odhalena korelace mezi
homosexuální orientací a dědičností DNA
markerů na chromosomu X v rodinách s
homosexuálními muži → identifikace oblasti
Xq28 - ale odpovědný gen nebyl nalezen

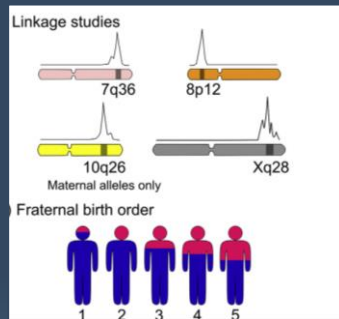


Následné studie:

– vazba mužské sexuální orientace k jiným
oblastem genomu

- nárůst pravděpodobnosti, že chlapci
budou gayové s narůstajícím počtem
bratrů (o 33% ve vztahu k běžné populaci)

– náznak epigenetické modifikace → není
gen pro gaye (No Gay gene !)



MZ konkordance = 100% = genetika
MZ = DZ konkordance = prostředí
MZ >> DZ – genetická komponenta

Dědičnost homosexuality???

Manipulace s octomilkou – mutantní alela pro gen barvy očí „white“ (1905, Morgan) exprimován v každé buňce těla (1995) → párování samců mezi sebou navzájem



Genetická kontrola - gen „white“ = transportér (ABC) – dimerizuje s produkty „brown“ či „scarlet“ genu – transport GTP- a Trp-odvozených pigmentů → syntéza serotoninu



„white“ = mutant → hladina serotoninu klesne v mozku → nezvyklé chování



Znaky děděné na pohlavních chromosomech

X chromozom – rozdílná exprese genů mezi mužem/ženou.

- u žen podobné s autosomy
- u mužů neexistuje protějšek

Muži dědí X-znak jen od matky, je hemizygotní pro X-vázané znaky.

Je-li matka heterozygot pro určitý X-vázaný gen → dcery i synové mají 50 %, že ho zdědí

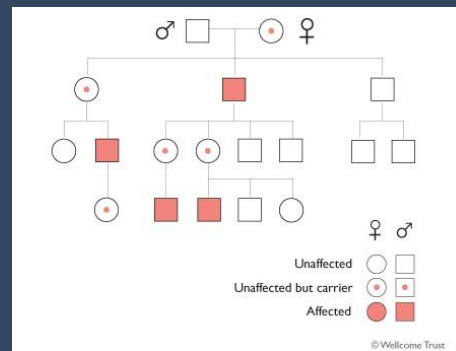
Y chromozom – málo genů, dědí jen muži

- „chlupaté uši“ (Hypertrichosis Pinnae Auris) nejsou Y-vázaným znakem
- plodnost (AZF oblasti)
- hypermetylace narůstá s věkem

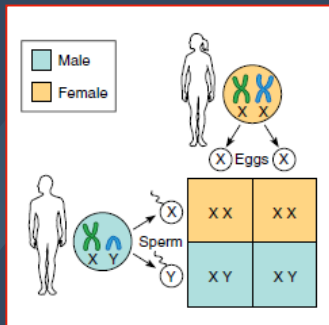


X-vázaná recesivní dědičnost (XR / GR)

1. Vždy exprimován u mužů
2. Exprimován u ženského homozygota, ne u heterozygota
3. Přenášen z matky na syna
4. Postižené dcery mají postiženého otce a matku, která je buď postižena, nebo heterozygot



U žen exprimována v přítomnosti 2 recesivních alel.



Ichthyosa – deficit cholesterol sulfatasy (XR)

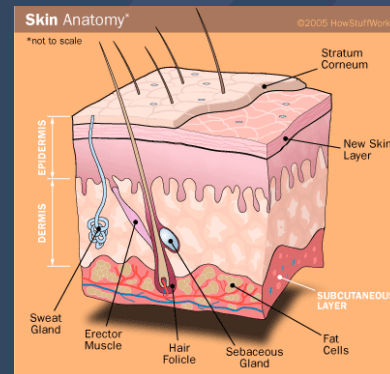
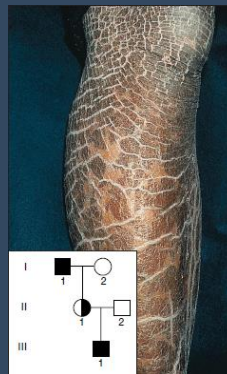
Rodokmen:

- Muž (I.1) - hrubá, hnědá, šupinatá kůže („rybí kůže“)
- Syn (III.1) dcery (II.1) – podobná kůže ve věku 1 roku

→ Ichthyosa (deficit steroid sulfatasy - Ssasa, STS), EC 3.1.6.2)

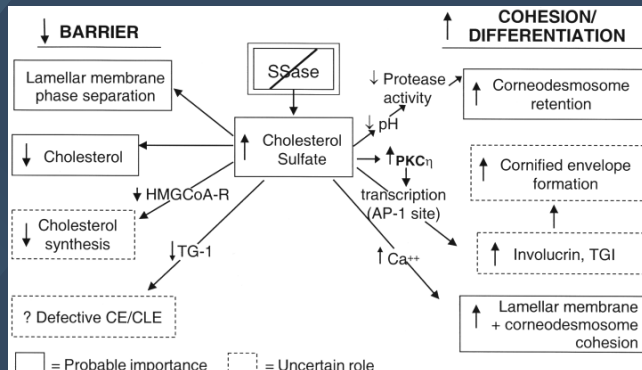
- mutace či delece (90 % pacientů) STS genu
- mentální retardace, hypogonadismus, krátká postava, okulární albinismus

- 1 : 6 000 v různých populacích

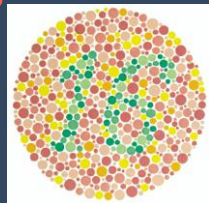


Akumulace cholesterol sulfátu v epidermis – tvorba fázového rozhraní v mezerách SC (Stratum Corneum)

Retence korneodesmosomu (struktura zprostředkující soudržnost korneocytů = mrtvých zrohovatělých buněk kůže) – není degradován



Barvoslepost (XR)



- nebrání rozmnožování
- 3 typy – 2 jsou X-recesivní
- normální vidění = trichromatické
- v Evropě cca 8 % mužů, 0.5 % žen



1794 - J. Dalton - popsal svůj vizuální svět → doktor Ransome pitval Daltonovo oko – sítnice normální

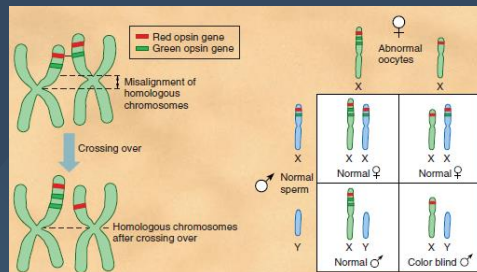
1994 – DNA analýza v Londýnském institutu oftalmologie - nedostatek jednoho ze tří typů pigmentů v čípku

Čípky – 3 typy fotopigmentů - barevný objekt = odráží určité λ
→ mozek interpretuje příchozí informaci jako vizuální vjem.

Každý pigment = retinal (mrkev) + protein opsin (geny) → mutace v opsinech způsobují 3 typy barvosleposti

Dalton = **Deutanopia** (barvoslepost na zelenou barvu)
- **Protanopia** (barvoslepost na červenou barvu)

J. Nathans – detekce vlastních opsinů → špatný crossing over



- 1 gen pro červený pigment
- variabilní počet pro gen zeleného pigmentu

Hemofilie A/B (XR)

1 : 5 000 - 10 000 (A)/ 1 : 30 000 v UK (B)

A/B - podobná klinická manifestaci (spontánní krvácení do kloubů, svalů, hematuria)



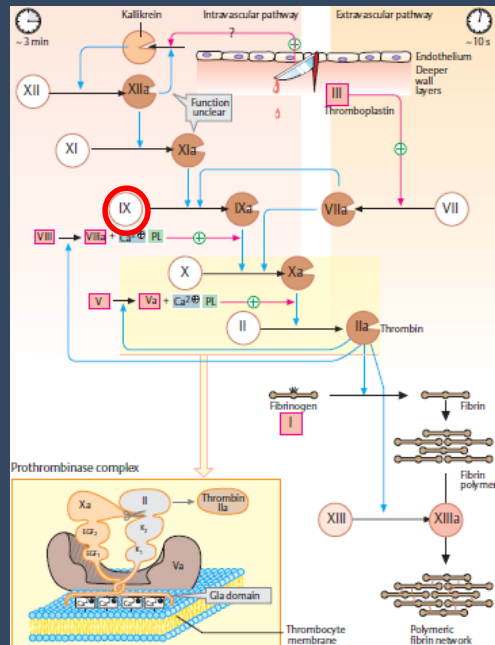
Příčina:

- defekt produkce antihemolitic-kého faktoru VIII (F8)/ IX

Časté chyby:

- nonsense, missence mutace (A; > 2000 mutací)
- delece genu (B)

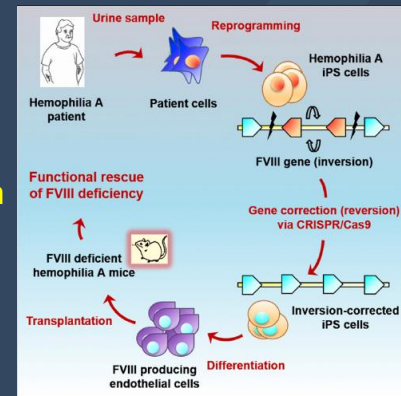
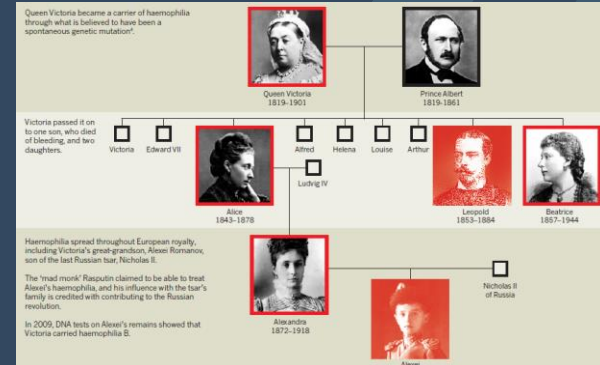
- tvorba zátky je opožděna v důsledku pomalé tvorby trombinu



Léčba:

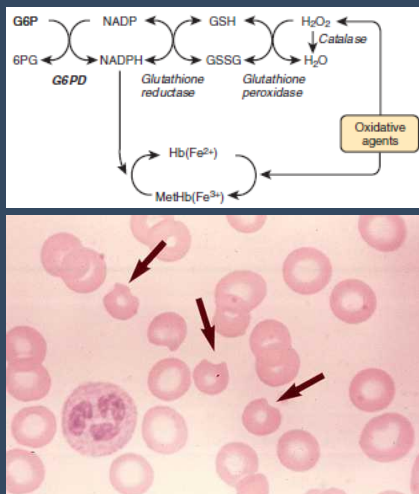
- TXA (antifibrinolytikum)
- rekombinantním proteinem
- genová terapie (virus AAV8, 2011) (snažší pro B) či CRISPR z iPSC (zatím jen myši)

- 1) Zisk buněk pacientů
- 2) Přeprogramování na indukované pluripotentní kmenové buňky (iPSCs)
- 3) Korekce dvou běžných inverzí pomocí CRISPR/Cas9 systému
- 4) Diferenciace do buněk produkujících funkční hemolytický faktor VIII
- 5) Transplantace do myši



Nedostatek G6P dehydrogenázy (XR)

- tvorba
Heinzových
tělísek →
„bite cells“



- výhoda proti malárii –
pokles rizika cca o 50 %

- ovlivňuje asi 400 milionů lidí

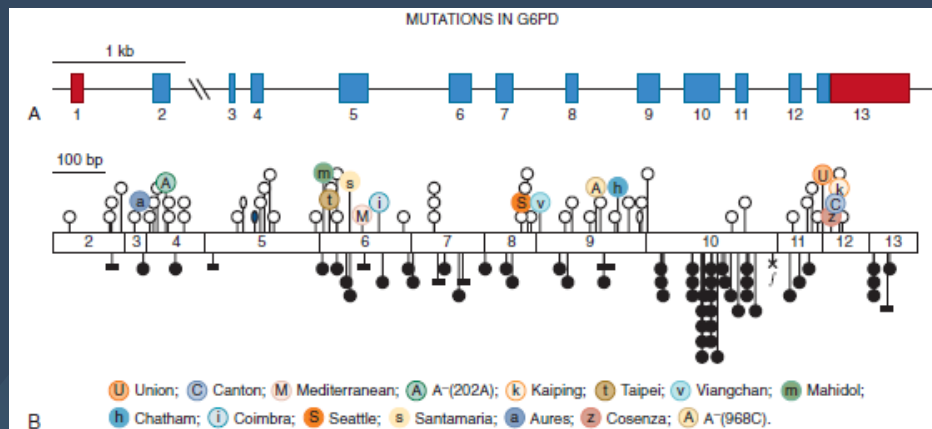
→ ↓ NADPH → oxidační stres

- hemolýza jako následek infekce či
přítomnosti oxidantů (antimalarikum
primaquine) → žloutenka

- akutní hemolytické záchvaty po požití
koňských bobů (fava beans) → favismus

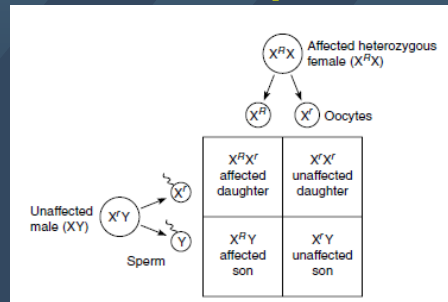
Léčba:

– fototerapie, transfúze



X-vázaná dominantní dědičnost (XD / GD)

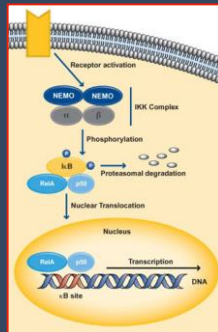
1. Exprimováno u žen v jedné kopii
2. Exprimované mnohem vážněji u mužů
3. Vysoké procento potratů, časná letalita mužů



Incontinentia pigmenti (XD)

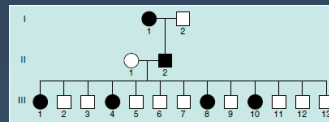
- záchvaty, ztráta vlasů, abnormální zuby
- melanin proniká hlouběji do kůže = kudrlinky pigmentu
- dívka novorozenec – hněs naplněné váčky na končetinách - následně plné bradavic – nahrazeno hnědými skvrnami
- **vysoká úmrtnost pro mužské novorozence** – výjimka XXY, somatický mosaicismus

Příčina: mutace v genu NEMO ($IKK\gamma$)
– defektní aktivace NF- κ B (role v prozánětlivých a apoptotických drahách) imunitě



Vrozená celková hypertrichosa (CGH) (XD)

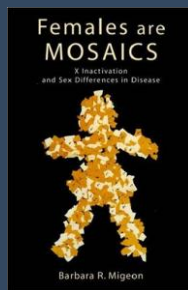
- nadbytek vlasových folikulů → husté vlasy, bohaté vlasy na místech obličeje a horní části těla
- atavistický gen – kontrola znaku přítomného u předků – přítomen u šimpanzů
- interchromozomální inzerce / snížená exprese genu FGF13



Inaktivace chromozomu X

Inaktivace není permanentní –
aktivace v zárodečných buňkách
oocytů

Anhidrotická ektodermální dysplazie –
místa kůže bez potních žláz a vlasů



Ženy = 2 X

Muži = 1 X → nerovnost

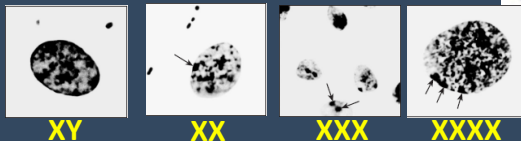
Inaktivace X - náhodně → mozaicismus

„vypnutí“ většinu genů (vyjimka PAR)

Kontrola genem **XIST** – produkce „siRNA“ → inaktivace X

Inaktivovaný X lze pozorovat
– absorbuje barvivo snáze
než aktivní X

1949 – Murray Barr – temná
tělíska v nervových buňkách
koček → Barrovo tělísko



XY

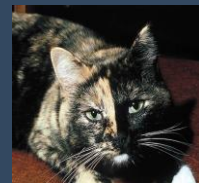
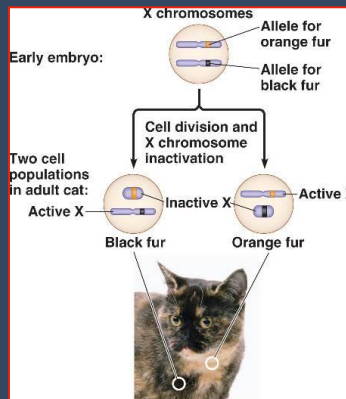
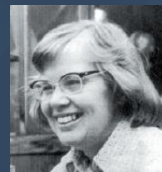
XX

XXX

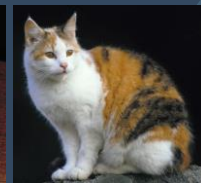
XXXX

1961 – Mary Lyon – Co to je
Barrovo tělísko?

- pro homozygota nemá význam
- pro heterozygota se exprimuje
jedna z alel



Tortoiseshell
(želvovinová)
kočka



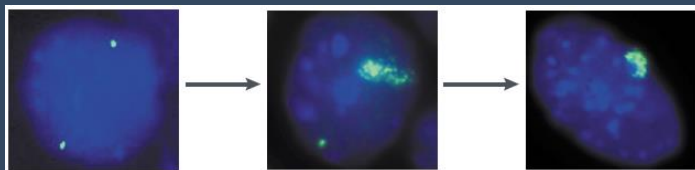
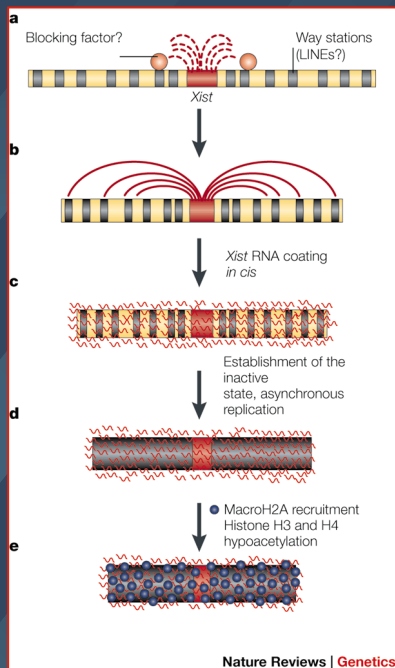
Kočka
Calico

Incontinentia pigmenti – v
místech inaktivace X
(vypnutá alela pro
melanin) = bílá místa



Inaktivace chromozomu X - podstata

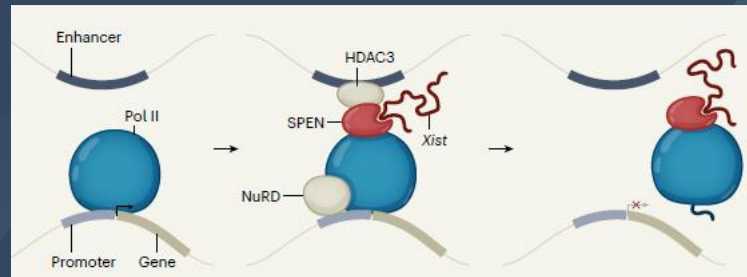
- a) XIC – X inaktivační centrum (cca 1 Mbp) produkuje dlouhou nekódující (lnc) RNA genu Xist (nestabilní) – polyadenylován – lokalizace v jádře
Blokační faktor brání upregulaci Xist (17 kb)
- b) Upregulace Xist (na chromozomu, který má být inaktivován)
- c) Stabilizovaná Xist RNA pokryje X chromozom a asociuje s proteiny
- d) Transkripční umlčení genů na X chromozomu
- e) Modifikace chromatinu – deacetylace histonů a metylace promotorů → stabilně inaktivní a kondenzovaný chromatinový stav



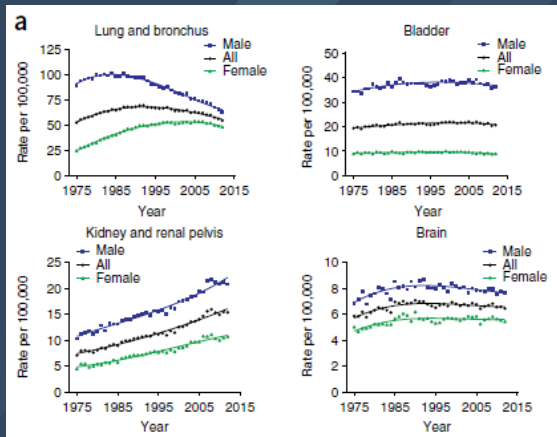
Ale jak přesně???s jakými konkrétními proteiny asociuje?

Xist-vazebný protein = SPEN

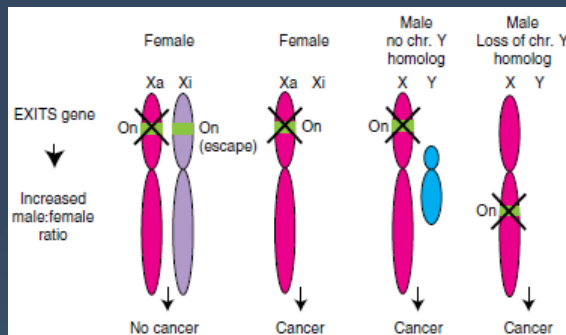
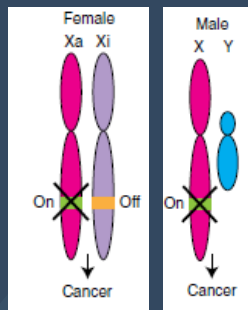
- 4 RNA vazebné domény (vazba Xist na 5' konci)
- doména SPOC – esenciální pro umlčení genů (3' konci)
- asociace s HDAC3, NCOR1/2 a komponenty komplexu pro remodelaci a deacetylaci (NuRD) = Epigenetické umlčení / Silencing



X – vázaná nerovnost výskytu některých rakovin



- Mnoho rakovin postihuje více mužů
- Ne vše lze vysvětlit vlivem prostředí (kouření vs rakovina plic)
- Identifikace 6 genů (tumor supresory) z non-PAR, jež unikly inaktivaci
- Bialelická exprese u žen vysvětluje část nižšího rizika vzniku některých rakovin



2017, Dunford et al: Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias, *Nature Genetics*

Inaktivace chromozomu X = analytický nástroj

- pohlavní nejasnost = mezipohlaví (intersex)
- výskyt 0,018 % - v případě XXY a XO až 1,7 %
- klasifikace mezipohlaví – maskulinizované ženy, málo maskulinizovaní muži, hermafroditi → poruchy vývoje pohlaví (Disorders of Sex Development ; DSD)

1936 – Hitlerova Olympiáda (Berlín) – Stella Walsh + Helen Stephens –
vzhled mužů → podvod ??? → vyšetření = Je to žena !!!

1980 - Walsh – post-mortem vyšetření – nejasné pohlaví

1966 - gynekologické vyšetření

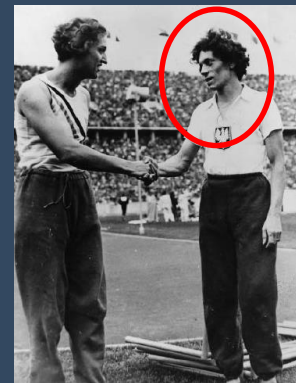
1968 - detekce Barrova tělíska

1991 - PCR analýza SRY genu

1992 - Barcelona – 15/2 000 pozitivních

1999 - International Olympic Committee

– opustila testování pohlaví



Irina a Tamara

Vliv pohlaví na fenotyp

Na pohlaví vázané znaky – ovlivňují funkci či strukturu u jednoho pohlaví (husté vousy, velikost prsů)

Stav, který se vyvine v průběhu těhotenství, je pohlavně limitovaný znak !!!

Preeklampsie – náhlá hypertenze u těhotných s blížícím se porodem



Norská studie z 1998 – druhá manželka měla 2x vyšší riziko → muži mohou přenášet toto riziko

Studie z Utahu 2001 – pokud tchýně měla preeklampsii → manželky synů měly 2x vyšší riziko → gen od muže ovlivňuje placentu → zvýšená hypertenze



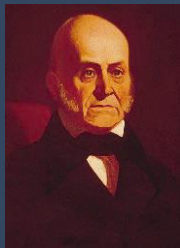
Jaký gen ????
(možná např. COMT – degradace estrogenů a katecholaminů)

Pohlavím ovlivněné znaky – alela dominantní u jednoho pohlaví, ale recesivní u druhého – např. v důsledku exprese hormonů

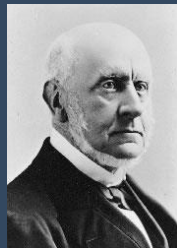
- gen pro růst vlasů má dvě alely – vlasy po celé hlavě/plešatost
- alela „plešatosti“ je dominantní u mužů, u žen je recesivní – muž heterozygot je plešatý, ale žena NE



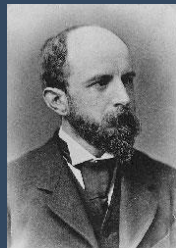
John Adams
(1735-1826),
2. prezident
USA



John Quincy
Adams (1767-
1848),
6. prezident USA



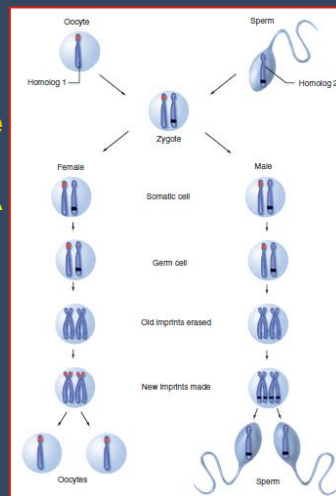
Charles Francis
Adams (1807-1886),
diplomat



Henry Adams
(1838-1918),
historik

Genomický imprinting

- Rozdíl v expresi genů závislý na tom, zda je zděděn od otce či matky
- „parent-of-origin“ effect = gen od jednoho rodiče je umlčen
- Methylace, vazba proteinů, lokální zkroucení DNA
- Otisk (imprint) genů při mitóze do nové DNA → vtisk je udržován tak, jakoby si každý gen pamatoval z jakého rodiče pochází
- imprinting = druh epigenetické modifikace
- 1991 – myši embryo exprimovalo IGF pokud normální alela od otce



Jedinci s neúplnou penetrací znaku → imprintovaný gen umlčuje mutantní alelu → genotyp je přítomen ale neexprimován !!!

Vážné důsledky - osobě chybící jeden gen (delece) – normální kopie je umlčena → žádná další alela, která by poskytovala normální funkci

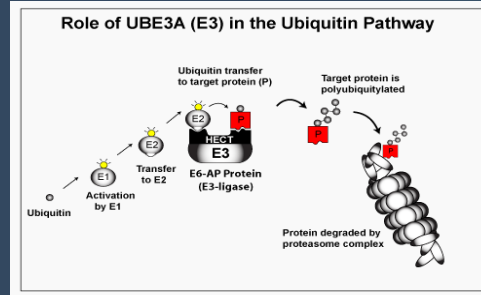
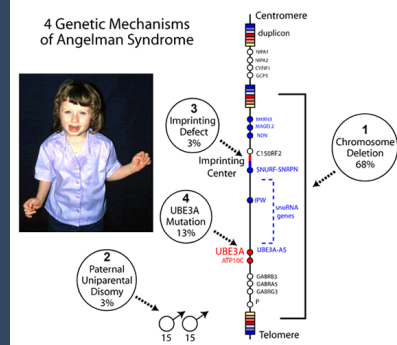
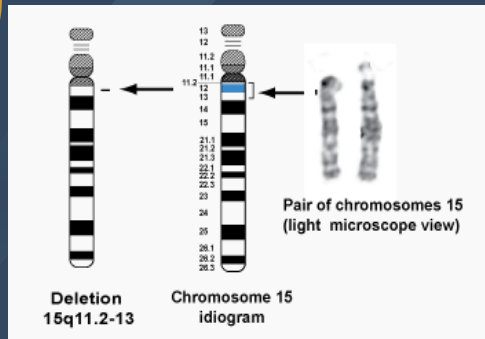
Dva rozdílné syndromy mající původ v deleci na chromozomu 15:

Prader-Williho syndrom
- obézní, malé ruce a chodidla, nevyzraje sexuálně
(oblast otcovského chromozomu umlčena)

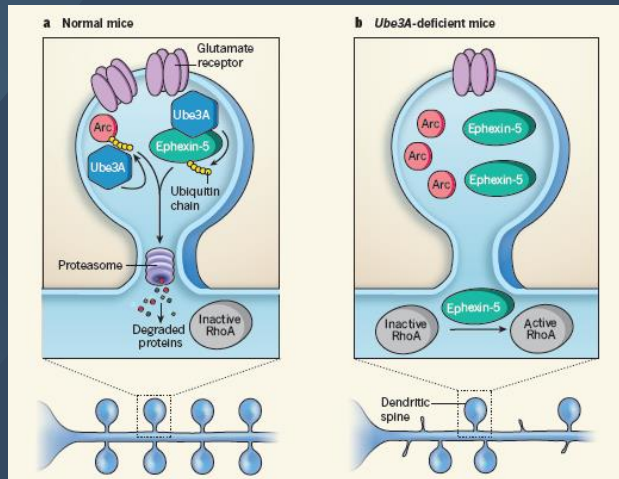


Angelmanův syndrom (AS)
- „happy puppet syndrome“ - častý smích, prodloužený jazyk, široké čelisti, plandavá chůze, mentální retardace (oblast materského chromozomu umlčena)

Genomický imprinting - AS

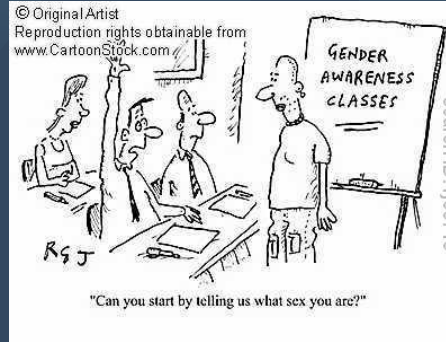


UBE3A – E3 ubiquitin ligáza
- delece, mutace → hromadění proteinů nutných pro vývoj mozku



NEPŘÍTOMNOST / NEFUNKČNOST UBE3A =
akumulace Ephexinu-5 → inhibice RhoA
(GTPasa) → příliš málo synapsí = neuronální dysfunkce

Shrnutí části I.:



Genetický úhel pohledu

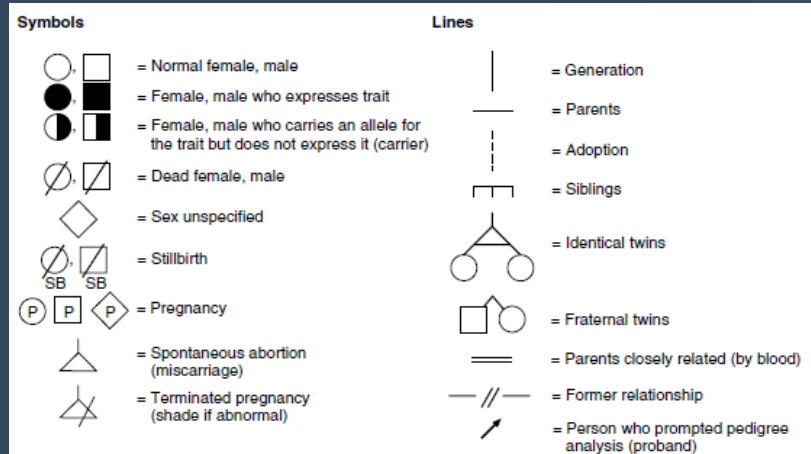


„Pohlaví si nejsou rovna.“



Rodokmen

- pedigree/pied de grue – jestřábí stopa
- Způsob identifikace geneticky determinovaných nemocí
- Vztahy mezi příbuznými, ukazuje fenotyp, dle Mendelových zákonů lze snadno určit typ přenosu
- Několik číslicích systémů – Registr system (New England Historic Genealogical Society)
římské + arabské číslování
 - Ahnentafelova metoda
 - NGSQ Systém – (National Genealogical Society)
 - Henryho systém
 - Meurgey de Tupigny systém – francouz, římské = generace, arabské = jedinec
- ČR – česká genealogická a heraldická společnost (www.genealogie.cz)
 - www.genea.cz

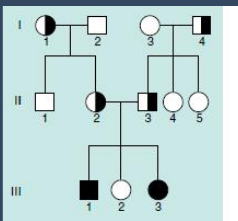


Numbers

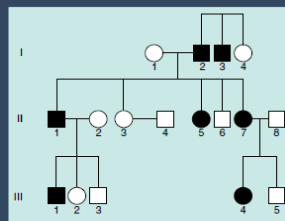
Roman numerals = generations

Arabic numerals = individuals in a generation

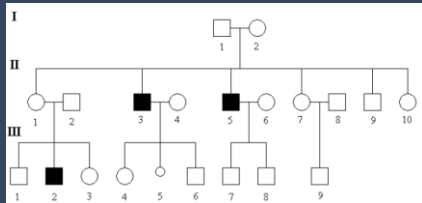
Rodokmen



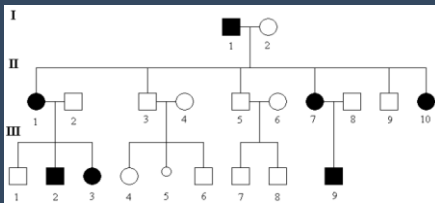
AR, albinismus
- Méně či chybí melanin v očích, kůži, ve vlasech
- Více typů



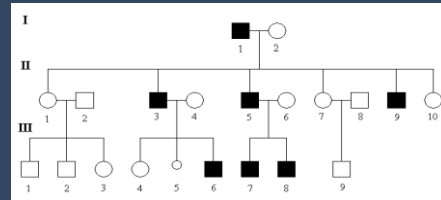
AD, brachydaktylie
- krátké prsty



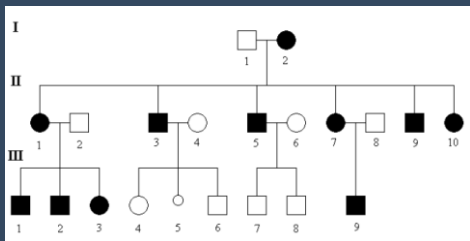
GR, hemofilie A
- spontánní krvácení do měkkých tkání



GD, vitamin D rezistentní křivice
- krátká postava, deformity kostí



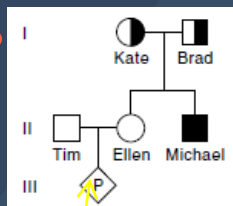
Holandrická dědičnost, hluchota vázaná na Y (DFNY1)
- poškození sluchu



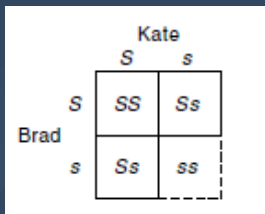
Mitochondriální dědičnost, Leberova atrofie optiku / zrakového nervu
- nebolestivá ztráta zraku

Predikce z rodokmenu

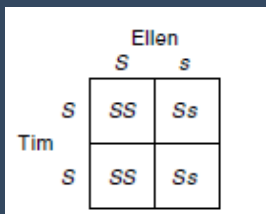
Př: Michael má srpkovitou anemii → AR, rodiče musí být přenašeči



těhotenství



Ellen má pravděpodobnost 2/3, že je přenašeč



Pokud je Ellen přenašečka, šance, že i plod je přenašeč je 1/2

Odhad rizika pro nenarozené dítě postiženého jedince
Mendelovy zákony, Punnetova tabulka

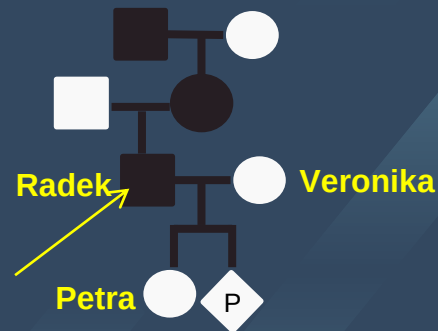
Pravděpodobnost že dítě bude přenašeč je 1/3 (2/3*1/2) (Tim bez rodinného záznamu).

Jiná varianta: Předpoklad stejného genetického zázemí jako Ellen pro Tima → pravděpodobnost, že dítě bude přenašeč je (2/3 * 2/3 * 1/2) 2/9 a že bude trpět anemií je 1/9.

Radek má dvě řady očních řas, které zdědil jako AD znak od své matky. Děd z matčiny strany je jediný další příbuzný, který má znak. Veronika, děvče s normálními řasami, se šíleně zamilovala do Radka a mají spolu dceru Petru, která má normální řasy. Ted' je Veronika opět těhotná a doufá, že budou mít dítě s dvěma řadami očních řas.

Otec Radka neměl znak
→ Radek heterozygot

- a) Nenarozené dítě = 50%
- b) Nenarozené dítě = 40%



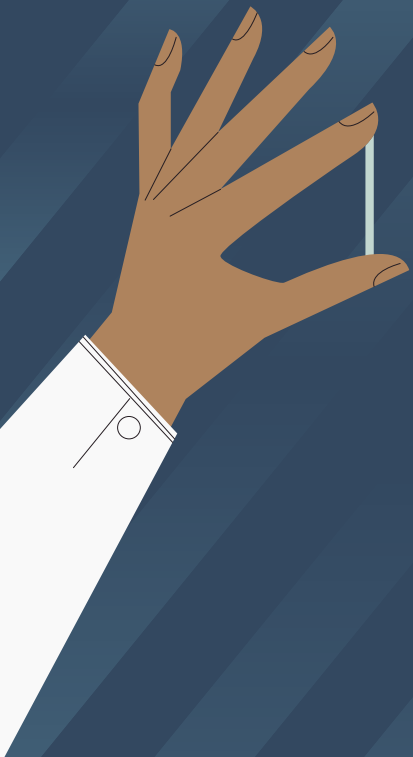
- a) Jaké jsou šance, že dítě Veroniky a Radka zdědí dvě řady řas?
- b) Jaká je pravděpodobnost, že nenarozené dítě bude mít dvojité řasy, pokud zdědí příslušnou alelu a penetrance znaku je 80%?
- c) Nakreslete rodokmen.

Závěr (část II.)

Překážky konstrukce rodokmenu:

- stud za symptomy
- adopce
- mimomanželské děti
- smíšené rodiny
- asistovaná reprodukce (náhradní matka, umělé oplodnění)
- neschopnost vystopovat rodinný původ dál než 3-4 generace zpátky





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