

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 7

### - Neurologické poruchy



# Fyziologie nervového systému

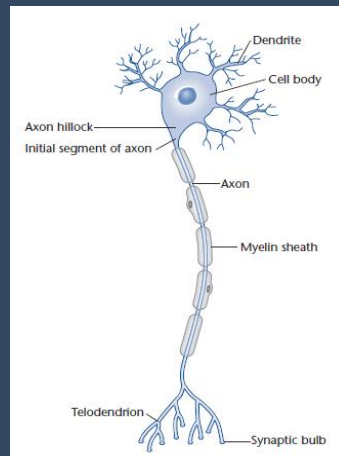
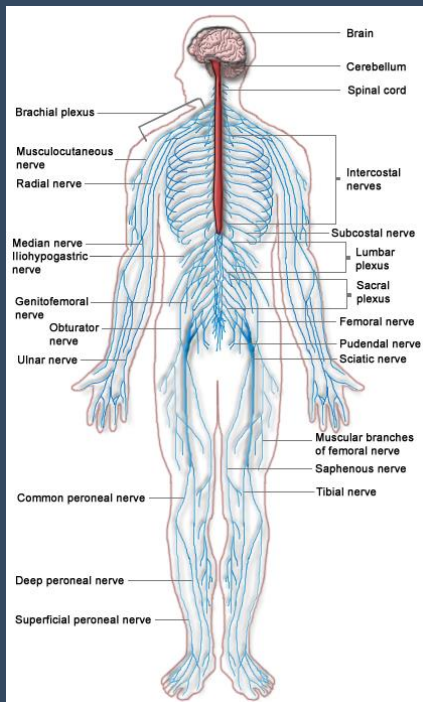


## Centrální nervový systém (CNS)

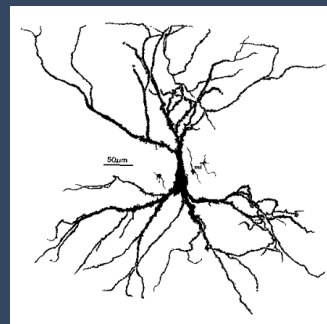
- mozek
- mícha

## Periferní nervový systém (PNS)

- Informace přenášeny impulsy podél nervů do CNS = interpretace
- celý nervový systém cca 100 miliard neuronů

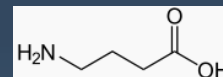
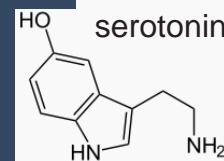


## Neuron

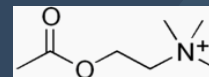


= přenos elektrických impulsů  
- biochemicky diferencované –  
**acetylcholin, dopamin, serotonin,  $\gamma$ -aminomáselná kyselina (GABA)**  
- 3 části = tělo (soma), dendrity, axon

- Soma - biosyntéza, metabolismus
- Dendrity – přijímají signály a přenášejí je do těla neuronu
- Axon (neurit) – pouze 1, odvádí impuls od těla neuronu, milimetry až metr na délku, transport látek



GABA



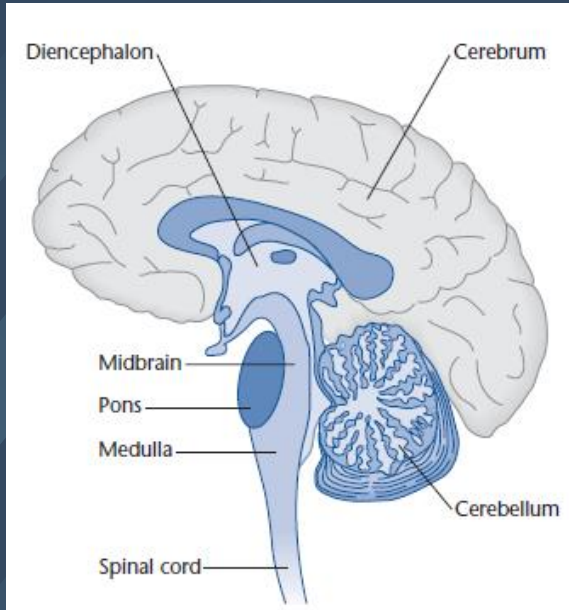
acetylcholin



# Anatomie mozku

6 oblastí

– mozek (cerebrum), mezimozek (diencephalon), střední mozek (midbrain), most (pons), prodloužená mícha (medulla), mozeček (cerebellum)



**Střední mozek** – kontrola svalové koordinace, držení těla

**Most** - pohyb očí, chuť, výrazy obličeje

**Mozeček** - držení těla, svalový tonus, kontrakce kosterních svalů

**Mezimozek** - thalamus – sluch, chuť, vidění  
- hypothalamus – kontrola autonomního nervového systému (srdeční stahy, pohyb potravy ve střevě, agrese)

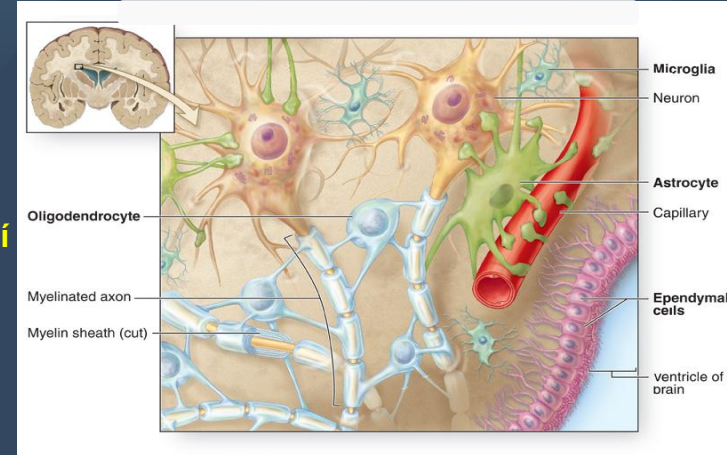
**Mozek** - lidské vědomí, řeč, uvažování

# Ostatní buňky nervového systému

**Neuroglie, glie** – netvoří a nepřevádějí nervové impulsy.

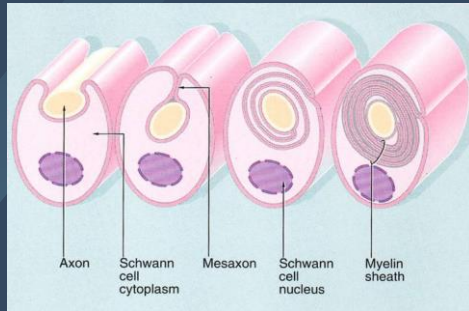
**V CNS jsou 4 typy:**

- **astrocyty** – poskytují výživu a fyzickou podporu neuronům, tvoří mozkomíšni / hemato-encefalickou bariéru (blood-brain barrier)
- **oligodendrocyty** – obklopují výběžky neuronů a vytvářejí myelinové pochvy axonů
- **mikroglie** – malé buňky schopny fagocytózy, účastní se obranných a uklidových reakcí
- **ependymové buňky** – tvoří výstelku dutin v CNS, usnadňují cirkulaci likvoru

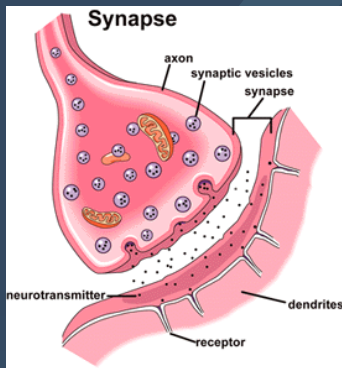


**V PNS jsou 2 typy:**

- **satelitní buňky (amficyty)** - obklopují a ochraňují těla ganglií
- **Schwannovy buňky** - tvoří myelinovou pochvu opakovaným obklopením buněčné membrány kolem axonu
- metabolický význam pro příslušný axon
- za patologických podmínek schopnost fagocytózy



# Fyziologie nervového systému

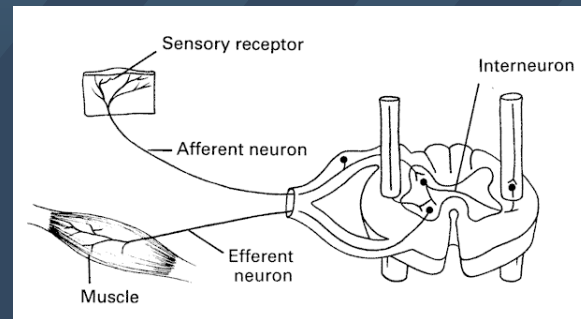


- Konec axonu - synaptická cibulka
- Mezera mezi cibulkou a dalším neuronem = synapse (cca. 20  $\mu\text{m}$ )

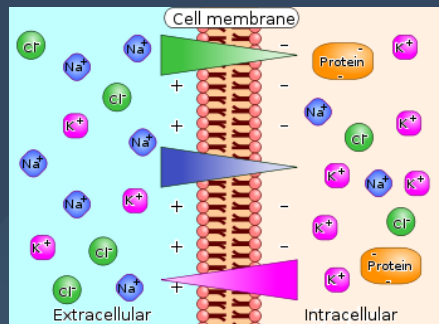
V každé synaptické cibulce - cca 500 membránově vázaných váček obsahující jeden druh molekul – neurotransmitery - transportovány na konec axonu, syntetizovány v těle neuronu.

## 3 typy neuronů dle funkce:

Aferentní - transportují impulsy z periferií do CNS (senzorické).  
Eferentní - vedou impulsy z CNS do svalů a žláz (motorické).  
Interneurony - převážně v CNS, spojují neurony s neurony.



Neuron nešířící impuls – vnější povrch = pozitivně, vnitřní = negativně nabit → membrána je polarizovaná – rozdíl v nábojích se nazývá klidový membránový potenciál  
- složen z koncentračních gradientů iontů, zejména  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$



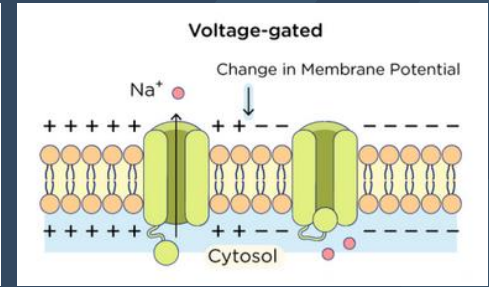
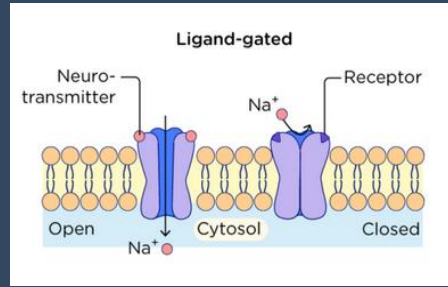
Rozdíl udržován Na, K-ATPasou – 3  $\text{Na}^+$  ven a 2  $\text{K}^+$  dovnitř = iontový kanál  
Negativní náboj uvnitř = převážně proteiny



# Akční potenciál

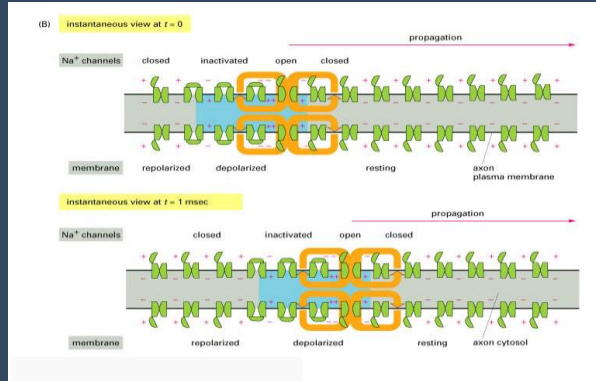
## Kanály

- otevřeny kontinuálně
- otevírání / zavírání dle lokálních podmínek
  - např.: vazba nízkomolekulárních látek → ligand-gated channels
  - změna náboje → voltage-gated channels (napětově řízené) channels

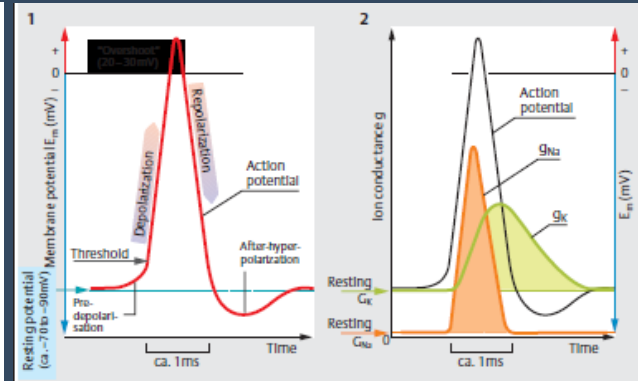


Nervový impuls - depolarizace / obrácení klidového membránového potenciálu → přesun  $\text{Na}^+$  dovnitř a  $\text{K}^+$  ven → akční potenciál

Změna náboje se šíří do přilehlých segmentů buněčné membrány, což otevírá  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  kanály a způsobuje další depolarizaci



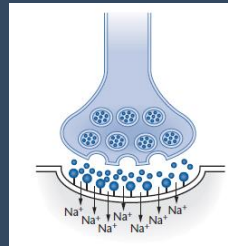
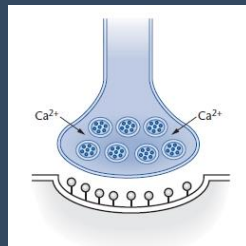
Po 1-2 ms se kanály předcházejícího segmentu uzavrou !!  
 $\text{Na,K-ATPasa}$  začne pumpovat ionty tak že ustanoví klidový potenciál (repolarizace)



Akční potenciál = maximální odpověď na otevření voltage-gated kanálu  
Je-li dosaženo prahové hodnoty, dojde k iniciaci akčního potenciálu. Jakmile se vytvoří, šíří se podél axonu.

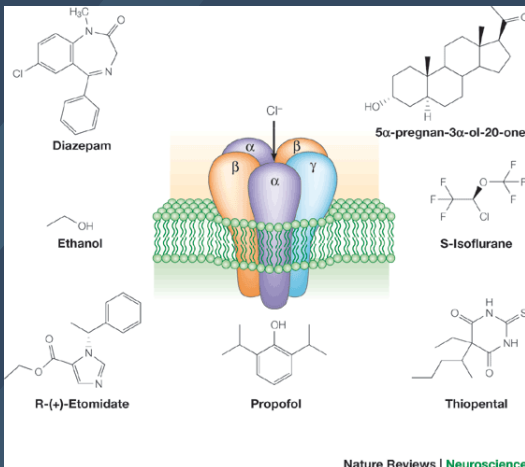
# Akční potenciál

Jakmile dosáhne presynapse - depolarizace otevře napětím-řízené kanály pro  $\text{Ca}^{2+}$  ionty. Váčky fúzí s presynaptickou membránou a jejich obsah (neurotransmitery) se vylíje do synaptické štěrbiny.



Neurotransmitter se naváže na receptor postsynaptického neuronu → otevření iontového kanálu → vstup  $\text{Na}^+$  → depolarizace membrány → akční potenciál

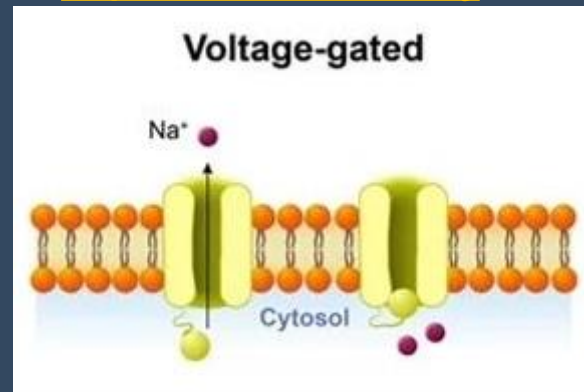
## Ligand-gated channels



### GABA<sub>A</sub>

- neurotransmitter se váže na zavřený chloridový kanál  
- po otevření vnikají  $\text{Cl}^-$  do buňky → zvětšení negativního náboje (hyperpolarizace) → brání tvorbě akčního potenciálu (GABA, glycin)

## Napětově-řízené kanály



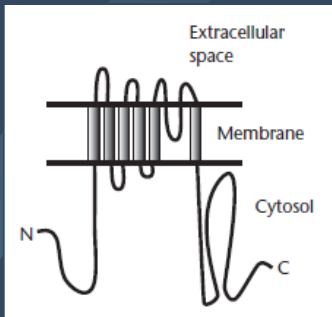


# Neuronální kanálopatie

Kanálové proteiny – regulace toku iontů  
Iontové kanály - vysoce specifické pro  
Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup> - tvorba, potlačení,  
propagace akčního potenciálu

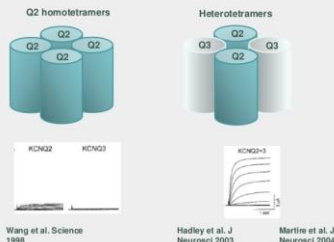
Mutace genů kódující kanály → **kanálopatie**  
– záchvaty, křeče, ataxie, bolesti hlavy se  
zvracením, migrény

**K<sup>+</sup> - kanály** – 4 samostatné podjednotky (alfa  
podjednotky s 6 transmembránovými  
segmenty) (A)



A – K<sup>+</sup> kanál

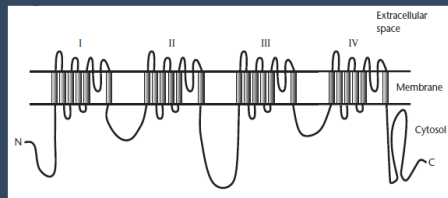
KCNQ2 and KCNQ3: two subunit  
compositions are important in neurons



**BFNC** – 1  
měsíc po  
narození  
záchvaty, po  
prvním roce  
ústup záchvatů

**BFNIS** – nástup  
6 měsíců po  
narození, po 12  
měsících už  
žádné záchvaty

**Ostatní ionty** – jednoduché  
polypeptidy s 4 membránově  
vázanými doménami, každá s 6  
transmembránovými segmenty



kanál pro ostatní ionty

Channels	Locus	Location	Subunit	Function	Clinical features (ion current effect)
<b>Voltage-gated</b> Potassium	KCNA1	12p13	Kv1.1α	Repolarization of axons	Episodic ataxia; neuromyotonia (decreased)
	KCNQ2	20q13.3	KCNQ2α	Low threshold current modulated by muscarinic receptors	Benign familial neonatal convulsions (decreased)
	KCNQ3	8q24	KCNQ3α	Low threshold current modulated by muscarinic receptors	Benign familial neonatal convulsions (decreased)
Calcium	CACNA1A	19p13	Ca <sub>v</sub> 2.1α	Current in Purkinje and granule cells; presynaptic terminals	Unilateral migraine; episodic ataxia; spinocerebellar ataxia (decreased)
Sodium	SCN1A	2q24	Na <sub>v</sub> 1.1α	Somatodendritic Na <sup>+</sup> influx	Seizures with high fever; infant epilepsy (increased)
	SCN2A	2q23–q24.3	Na <sub>v</sub> 1.2α	Axonal fast Na <sup>+</sup> influx	Benign familial neonatal-infantile seizures (increased)
	SCN1B	19q13.1	Brain β <sub>1</sub>	Accessory protein	Seizures with high fever (increased)
<b>Ligand-gated</b> γ-Aminobutyric acid (GABA <sub>A</sub> ) receptors	GABRG2	5q31.1–q33.1	γ <sub>2</sub>	Fast inhibition	Seizures with high fever (decreased Cl <sup>-</sup> )
	CHRNA4	20q13.2–q13.3	α <sub>4</sub>	Presynaptic transmitter release	Nocturnal frontal lobe epilepsy (increased Na <sup>+</sup> )
Nicotinic acetylcholine (ACh) receptors	CHRNB2	1p21	β <sub>2</sub>	Presynaptic transmitter release	Nocturnal frontal lobe epilepsy (increased Na <sup>+</sup> )
	GLRA1	5q32	α <sub>1</sub>	Fast inhibition	Extreme startle response, i.e., hyperkplexia (decreased Cl <sup>-</sup> )

### The SCN2A protein

Epileptic encephalopathies  
● Ohtahara Syndrome  
● Unclassified EE with or without dystonia  
● West Syndrome/Lennox-Gastaut Syndrome

BFNIS  
■ BFNIS

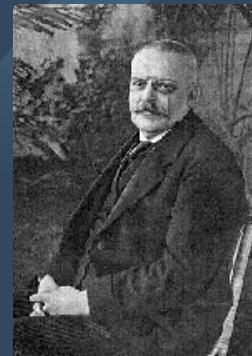
Autism/ID  
✗ Truncating mutation  
▲ Missense mutation

# Alzheimerova choroba

Demence = poškození intelektuálních schopností, paměti, úsudku a osobnosti v rozsahu, že každodenní fungování a kvalita života jsou vážně narušeny.

Klinické příznaky – neschopnost tvorby nových vzpomínek, ztráta krátkodobé paměti, snížená schopnost koncentrace

Smrt často jako následek respiračního selhání.



Alois Alzheimer  
(1864 – 1915)

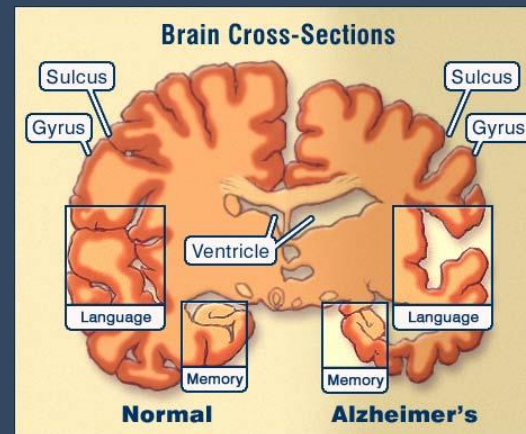
Histologie mozku – ztráta synapsí a neuronů v hipokampu

1) Degenerace neuronů v cerebrálním kortexu

2) Převládající tvorba senilních plaků (husté kulovité struktury) vně neuronů hipokampu.

Tvorba neuritických plaků = senilní plaky obklopené buněčnými zbytky

3) Agregáty fibril se akumuluji uvnitř buněk.



# Biochemie senilních plaků

Jádro senilních plaků – amyloid <= amyloidóza

Hlavní součást - amyloid beta (4 kDa, A $\beta$ ) – tvořen isoformami s obsahem AK 39-43 (dva hlavní – A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42)

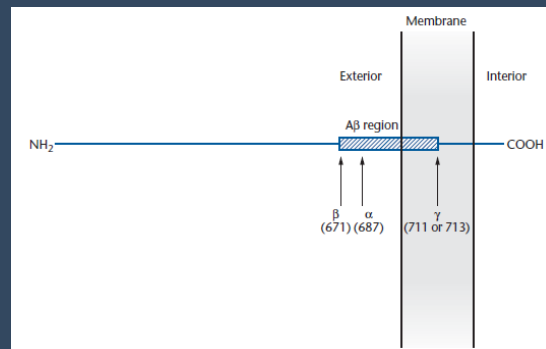
Proteiny amyloidových tělísek = Abnormální degradační produkty či zmutovaná verze prekursorových proteinů

- Amyloidová vlákna jsou rovná, hladká, a mají cca 10 nm v průměru – husté shluky se barví kongo červení

- Amyloidové shluky obsahují i nefibrilární peptidy – ApoE, alfa-anti-chymotrypsin

Isoformy Amyloidu beta – odvozeny z proteolytického štěpení – amyloid precursor protein (APP) – 21q21.2

APP – transmembránový protein, **3 isoformy**, 695 AK isoforma v celé CNS, 751 a 770 AK formy jsou produkovány gliálními buňkami

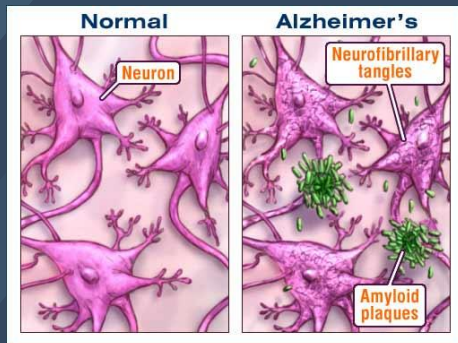


AK číslování je založeno na 770 AK isoformě. A $\beta$ 43 isoforma zahrnuje oblast od 672-714

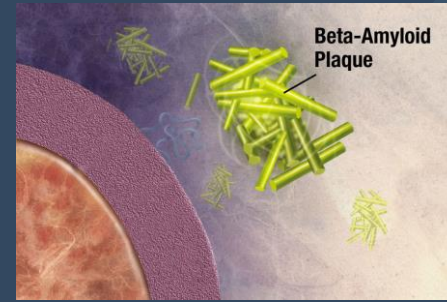
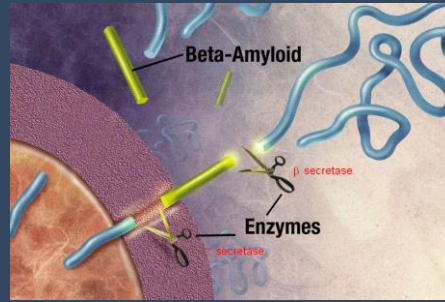
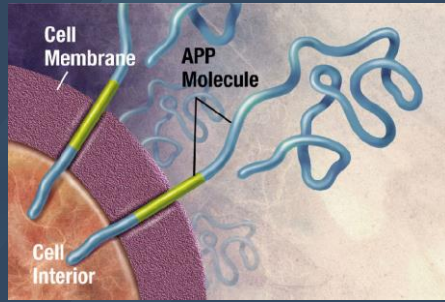
Za normálních podmínek – APP štěpena  $\alpha/\beta$ -sekretasou za 687/671 AK → NEamyloidogenní fragmenty

Štěpení  $\beta$ - a  $\gamma$ - sekretasou → **AMYLOIDOGENNÍ FRAGMENTY (A $\beta$ 40, A $\beta$ 42)**

Štěpení  $\alpha$ - a  $\gamma$ -sekretasou → **NEamyloidogenní fragment**



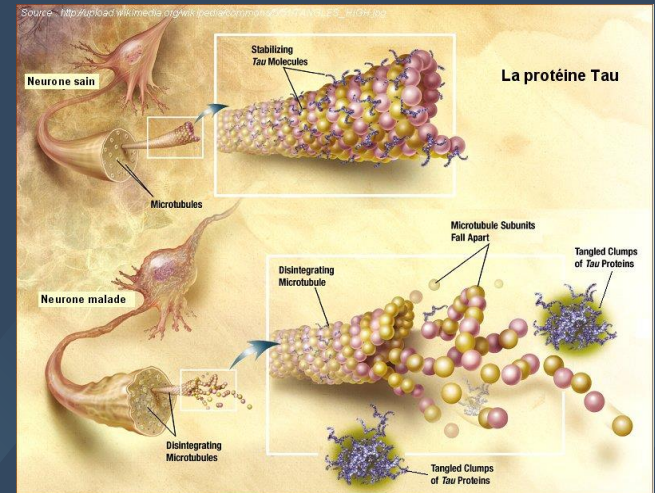
# Biochemie senilních plaků



Funkce APP a fragmentů není zcela pochopena – 695 AK isoforma může usnadňovat mezibuněčný kontakt, synaptickou stabilitu, adhezi na extraneuronální matrix.

Hlavní vláknité jednotky neurofibril jsou spárovaná helikální filamenta. Skládají se ze dvou propletených vláken s připojeným proteinem  $\tau$  (**tau**) - kódován MAPT genem (17q21) – váže se na tubulin a usnadňuje uspořádávání do mikrotubul

$\tau$  tvořící plaky = hyperfosforylovaný (HP-tau) – neváže se na tubulin, blokuje vznik mikrotubul - zřejmě funguje jako agregační centrum





# Genetika Alzheimerovy choroby

## Komplikované onemocnění

- cca 10% AD s úplnou penetrací – nástup nemoci mezi 55-60 rokem (EOAD – Early Onset Alzheimer Disease)
- cca 90% pozdní nástup > 65 letech – 25-40% má příbuzného – není zřejmý způsob dědičnosti → genetická heterogenita

## Časný nástup (EOAD)

- mezi 55-60 lety
- missense mutace mění AK v 717 (V717I) APP
- dvojitá mutace v APP (K670N) a (M671L) – přilehlá k straně štěpení  $\gamma$ -sekretasou
- kromě nástupu onemocnění – jedinci vykazují stejný fenotyp

Zajímavá mutace – **APP (E693Q)** – tvoří se amyloidová tělíska ale žádný ze znaků choroby není přítomen

Typickým fenotypem jsou vážná prasknutí malých krevních kapilár (krvácení) – v kortexu a mozečku jako následek difuzních  $A\beta$  tělísek.

= cerebrální amyloidní angiopatie (CAA)

- Děděna jako AD, nástup mezi 45-55

## APP mutace v in vitro a in vivo aplikacích

- transfekce expresního vektoru pro mutovaný APP *in vitro*
- buňky a plasma jedinců s APP mutací byly sledovány na relativní výskyt  $A\beta_{40}$  a  $A\beta_{42/43}$
- byla sledována přítomnost  $A\beta_{40}$  a  $A\beta_{42/43}$  v transgenních myších nesoucích mutantní APP gen

Větší produkce  $A\beta_{40}$  a  $A\beta_{42/43}$  než u zdravých jedinců

## Lokus nemoci pro EOAD:

- 14q24.3 → gen **presenilin-1 (PSEN1)** – mutace přispívají k cca 40% všech rodinných případů choroby s EOAD mezi 30-55 rokem života
- 1q32-q42 → **presenilin-2 (PSEN2)**

OBA participují v štěpení  $\gamma$ -sekretasou → mutace (PSEN1, PSEN2) zvyšují produkci  $A\beta_{42}$

- Mutace APP, PSEN1, PSEN2 = cca 50% EOAD

# Genetika Alzheimerovy choroby

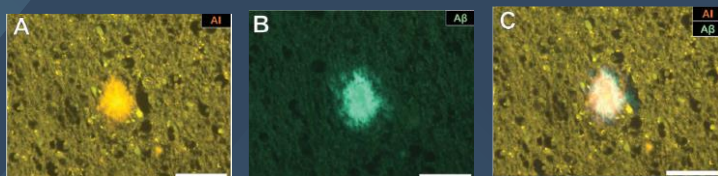
**LOAD – více enigmatická**

- Lokus 19q13.2 - gen *APOE*
- polymorfní – 3 alely – *APOE\*2*, *APOE\*3*, *APOE\*4* - s frekvencemi 8, 78 a 14% v běžné populaci
- apolipoprotein E: syntetizován primárně v mozku astrocyty
- Vychytává TAG a cholesterol

## Nature vs Nurture;

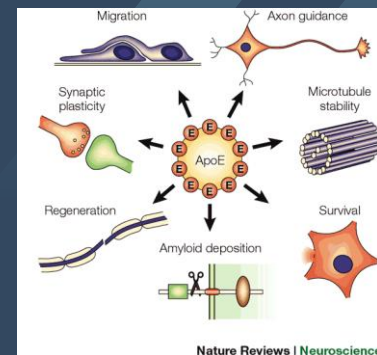
**Kontaminace z vnějšího prostředí:**

**Hliník (Al)**<sup>1</sup> – mutace PS1-E280A (Glu280Ala)– kolumbijská kohorta- zvýšená hladina amyloid-beta, časný nástup (EOAD, <50 let), agresivní etiologie; 42% tkání mělo zvýšenou hladinu hliníku; 2/3 Al depositů v šedé hmotě mozku.



## *APOE\*4*

- významně asociován s AD
- Přítomnost není nutná ni postačující
- Rizikový faktor – 4x hetero-, 15x homozygoti
- Příspěvek k AD není znám – „snad“ poškozené neurony v přítomnosti ApoE4 mohou vyvolávat nadprodukcii HP- $\tau$  nebo A $\beta$ .



- **Kadmium (Cd)**<sup>2</sup> – interakce ApoE4 s expozicí Cd v urychluje kognitivní poškození – narušení neuronální diferenciaci v hipokampu myši ! (Ale nikoliv s ApoE3 !!!!) – u lidí expozice = strava, kouření

- **Železo (Fe)**<sup>3</sup> – vysoké koncentrace Fe nalezené v šedé hmotě a oblasti neokortexu podporují hromadění A $\beta$  a s ním spojenou neurotoxicitu → kognitivní úpadek.

1 – Mold M et al: Aluminum and Amyloid- in Familial Alzheimer's Disease, Journal of Alzheimer's Disease, 2019

2 – Zhang L et al: The Effects of Gene-Environment Interactions Between Cadmium Exposure and Apolipoprotein E4 on Memory in a Mouse Model of Alzheimer's Disease, Toxicological Sciences, 2019

3 – Damulina A et al: Cross-sectional and Longitudinal Assessment of Brain Iron Level in Alzheimer Disease Using 3-T MRI, Radiology, 2020



# Genetika Alzheimerovy choroby – Léčba / Prevence

## Léčba:

- Inhibitory AChE, antagonismus NMDA-receptorů, selektivní inhibice zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)
- CBD (canabidiol) <sup>1</sup> - zpomalení kognitivního úpadku, zlepšení symptomů AD u myši !!
- „Alternativní – vitamin E, omega 3, curcumin, Ginkgo, Melatonin“

## Prevence:

- Rumba, cha-cha, etc. = fyzická / kognitivní / sociální aktivita
- Středomořská strava – ovoce, zelenina, celozrnné pečivo, olivový olej, červené víno
- Kognitivní trénink – mozkový trénink na paměť, zpracování údajů, uvažování → zvyšování neuroplasticity
- Dostatek spánku



# Huntingtonova nemoc

- Postihuje 1:10 000 na celém světě
- První známky kolem 35 roku života
- Zhoršená svalová koordinace, zapomětivost, změny osobnosti, deprese, paranoidní deziluze, nekontrolovatelná zuřivost

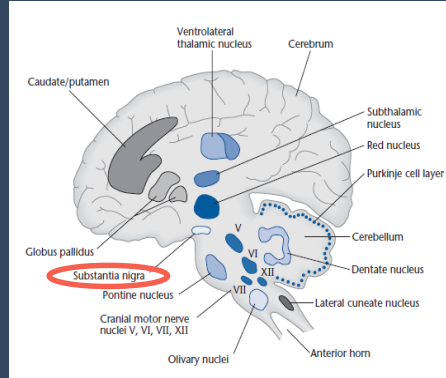
AD, geneticky homogenní, 4p16.3  
HD gen – izolován 1993

Nepřerušené rozmnožení CAG/GTC  
repetic HD genu v prvním exonu !!!

- CAG je kodon pro Gln (Q)
- HD mutace je výsledek nárůstu délky trinukleotidové repetic
- Huntingtin (produkt HD genu) se nachází v cytoplasmě neuronů – asociován s membránou, cytoskeletem

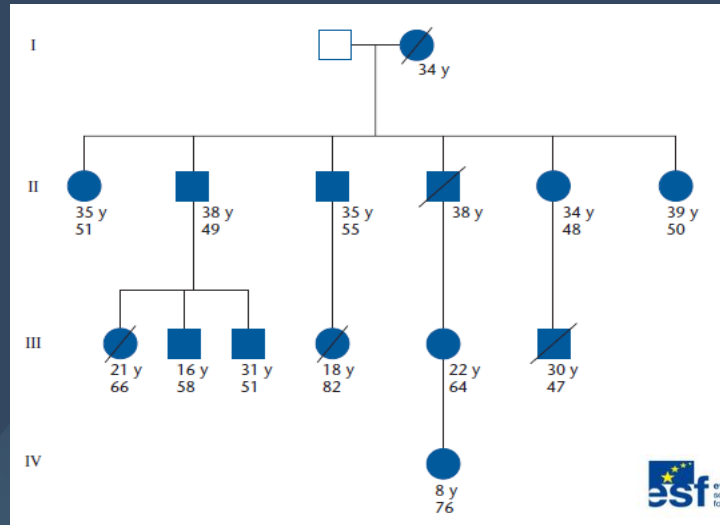
- Trinukleotidové repetic jsou nestabilní !!!

- Genetická anticpase / Shermanův paradox – některé nemoci (HD) jsou vážnější v následujících generacích



Senilní či neuritické plaky typické pro AD nejsou přítomny.

Dochází k akumulaci granulárního a filamentozního materiálu v neuronech. Na konci HD ztrácí mozek 25% původní hmotnosti.





# Huntingtonova nemoc

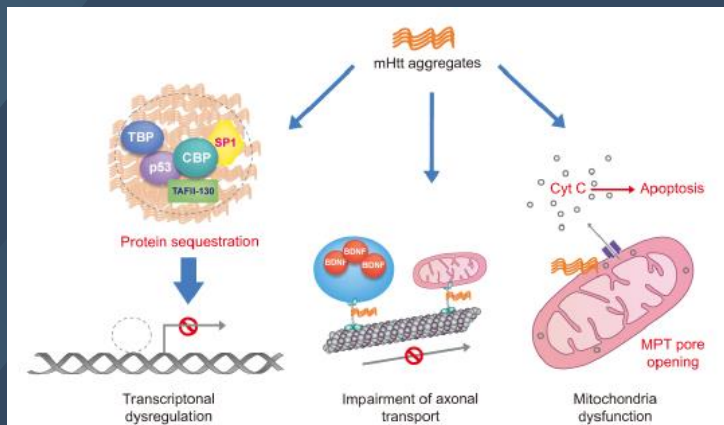
Proč některé neurony uniknou poškození i přes syntézu mutantu ?

- specifické proteiny v některých neuronech se váží s huntingtinem
  - huntingtin-associated protein 1 (HAP1)
  - huntingtin-interacting protein 1 (HIP-1)
  - cystathione  $\beta$ -synthase

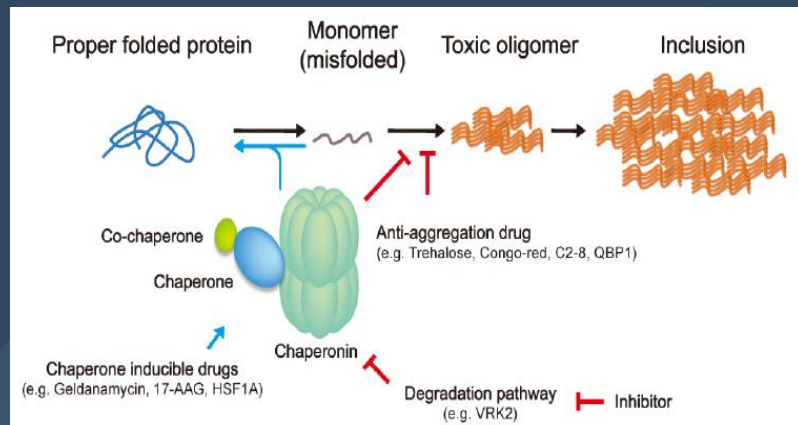
- HAP1 a HIP-1 – asociovány s cytoskeletem a transportem váčků
- Expanze polyQ může odstranit tyto proteiny z místa účinku



## Rozpad cytoskeletu a neuronální degenerace

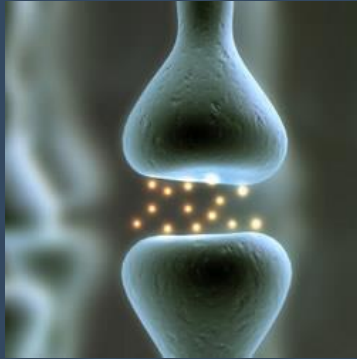


## Možný terapeutický přístup



**Naše synapse jsme my.  
My jsme naše synapse.**

**Úsměv je projev jejich  
fungování !**





# Thanks!

**Do you have any questions?**

[youremail@freepik.com](mailto:youremail@freepik.com)

+91 628 421 838

[yourcompany.com](http://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**