

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



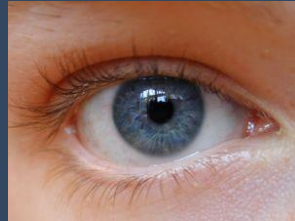
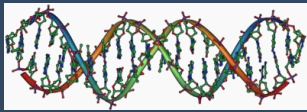
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Genetika člověka / GCPSB

Lekce 8

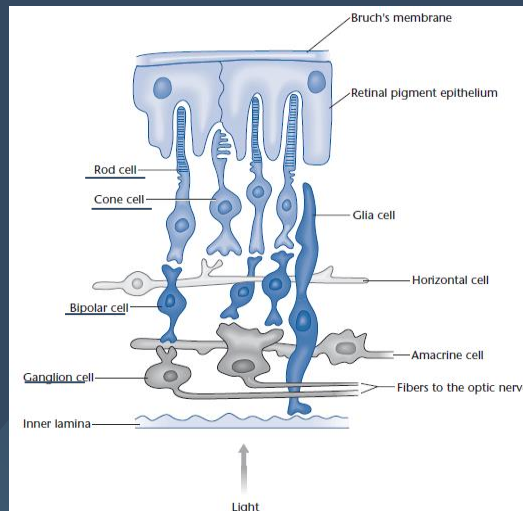
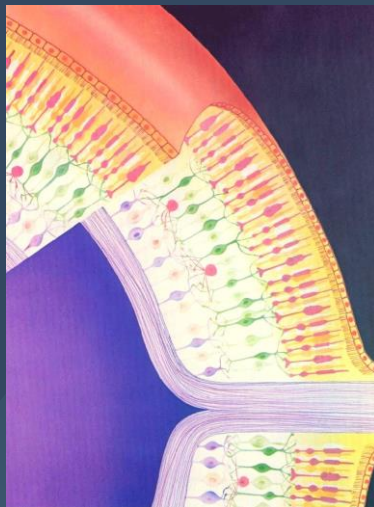
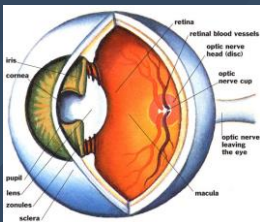
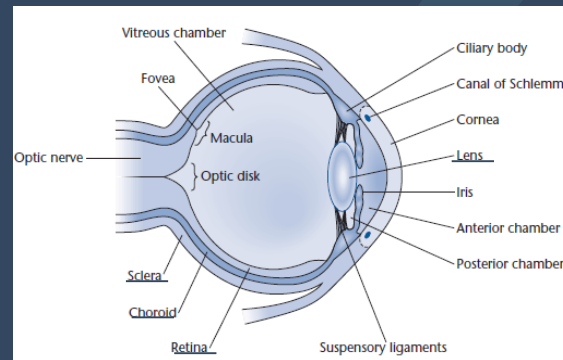
- Molekulární genetika oka



Lidský vizuální systém – struktura oka

- téměř sférický útvar o průměru cca 25 mm
- 3 vrstvy v zadní části oka (běльмо, cévnatka, sítnice), 2 z nich tvoří specializované komponenty v přední části (řasnaté tělísko, duhovku, čočka)

- Čočka se v průběhu vývoje oka tvoří nezávisle
- Rozsah otevření zornice je kontrolován hladkými svaly duhovky
- Přední oční komora – rohovka až duhovka
- Zadní oční komora – duhovka až čočka
- Sklivec – síť kolagenových vláken a mukopolysacharidů



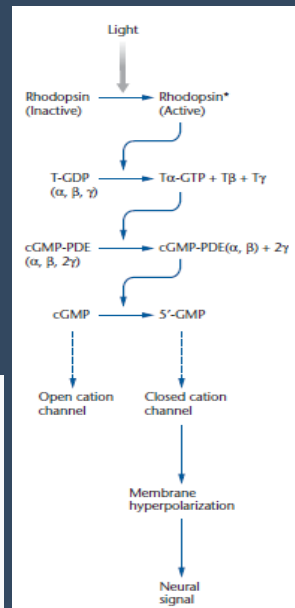
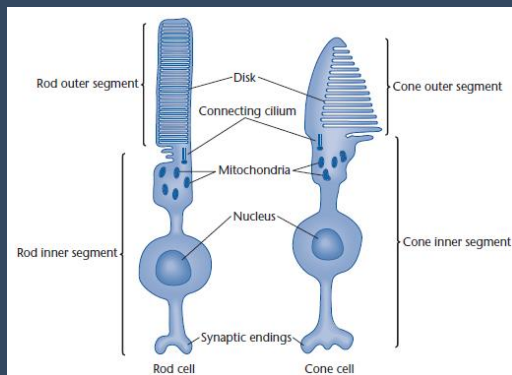
120 milionů tyčinek – noční vidění

6 milionů čípků – koncentrovány v žluté skvrně (macula) – barevné vidění a ostrost vidění

Struktura tyčinek a čípků a biochemie transdukce

Tyčinky (rod cell) – navrstvené membránové disky obklopené cytoplasmou napojené na vnitřní segment s jádrem a synaptickým zakončením

Čípky (cone cell) – disky v kuželovité uspořádání napojené na vnitřní segment s jádrem a synapsí



11-cis-retinal – vazba na rhodopsin (K296)

Fotoizomerace na all-trans-retinal při 500nm

Aktivace Transducinu – trimer – α, β, γ

Náhrada GDP za GTP →

Aktivace cGMP-fosfodiesterasy

Zavřený kanál →

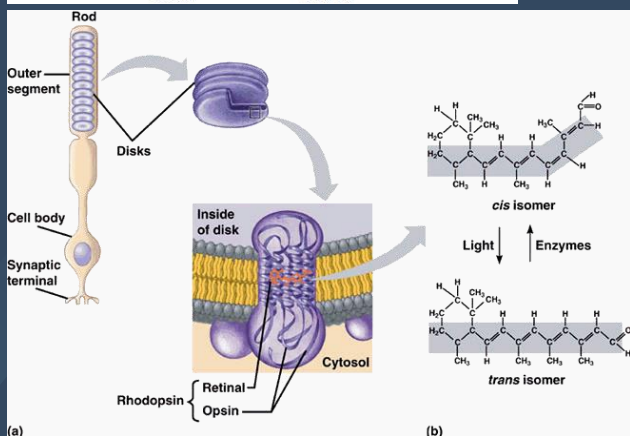
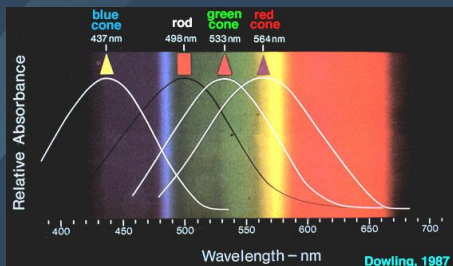
Hyperpolarizace = signál

Světlo – cca 370 – 760 nm

Rhodopsin - protein tyčinek lokalizovaný v discích vnějšího segmentu - absorpční maximum 500 nm

- Váže retinal – produkován sítnicí z vitamínu A

- 3 typy čípků – 426, 530, 555 nm – modrý, zelený, červený

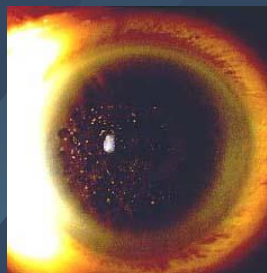


Genetické poruchy oka

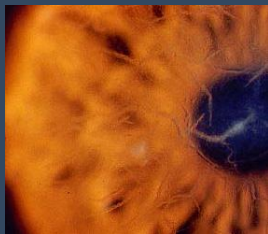
Dystrofie rohovky – skupina poruch charakterizovaná neprůhledností rohovky
- klasifikace často dle – místa, rozsahu akumulace usazenin

- I.kategorie – stromální deposity se podobají zrnkům cukru či strouhanky a tvoří neprůsvitné skvrny = granulární korneální dystrofie (GCD)

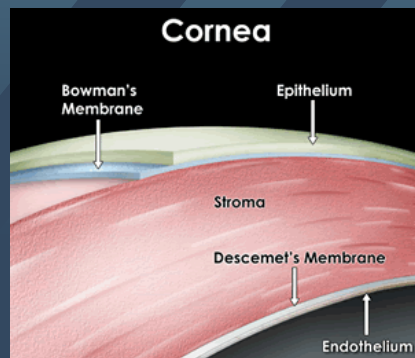
- GCD typ I+II – druhá dekáda po narození
- GCD typ III – dříve v životě, bolestivější



- II.kategorie – akumulace hustých skvrn s překrývajícími se radiálními filamenti ve stromatu pod epitelem = lattice corneal dystrophy (LCD, mřížovitá korneální dystrofie)



- LCD typ I - dříve v životě, bolestivější, ztráta vidění, často nutná ransplantace rohovky



Rohovka (cornea) – 3 vrstvy

- epitel
- stroma – cca 90% tloušťky – vrstvy se svazky kolagenových vláken zapuštěné do skupiny proteoglykanů
- endotel

Lokus - 5q31 – gen BIGH3 / TGFB1 – kóduje keratoepithelin – syntéza jen v rohovce – vazba na kolagen typ I, II a IV - buď váže stromální buňky dohromady nebo je směruje do extracelulární matrix

Nejčastější mutace:

- GCD typ I. – R555W (Arg555Trp)
- GCD typ II. – R124H (Arg124His)
- GCD typ III.– R555Q (Arg555Gln)
- LCD typ I. – R124C (Arg124Cys)

Mutace v TGFB1 genu → konformační změny či abnormální proteolýza → tvorba agregátů

Rychlost akumulace a vzor usazování závisí na mutaci !!!

Genetické poruchy oka

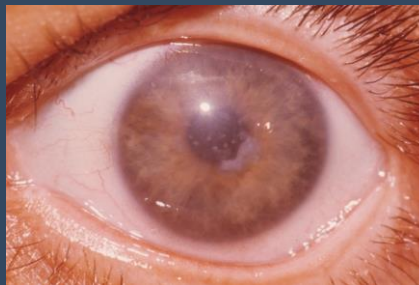
Dystrofie rohovky

Macular corneal dystrophy

- mutace karbohydrát sulfotransferasy (CHST6) – 16q23.1
- AR, stroma se pokrývá nepravidelnými skvrnami
- N-acetyl-6-O-sulfotransferasa – přidává sulfát na proteoglykany zodpovědné za průhlednost rohovky

Gelatinous drop-like corneal dystrophy

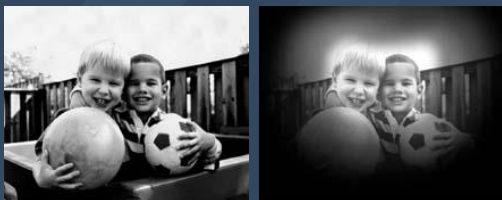
- úložiště materiálu pod vrstvou epithelia během dětství
- 1p32.1 – TACSTD2 – tumor-associated calcium signal transducer 2 – membránový produkt – mutace vede k zvýšené epitheliální propustnosti



Genetické poruchy oka

Glaukom (Zelený zákal)

- Skupina poruch charakterizovaná poškozením
očního nervu a progresivní ztrátou vidění



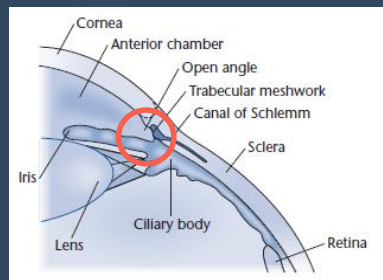
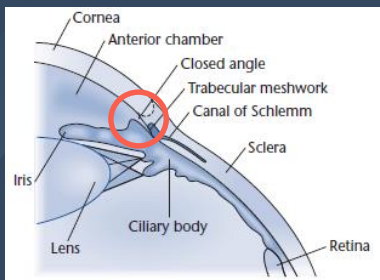
Cca 66 milionů lidí na světě má glaukom

90% sporadický
10% rodinný

→ - první klinické znaky nad 50 let
- léčba: chirurgie, laserová terapie, léky

Běžným znakem je zvýšený vnitrooční tlak – molekulární podstata není známa

2 typy – closed-angle (angle-closure) a open-angle glaucoma



Statut iridokorneálního (rohovkoduhovkového) úhlu - ke klasifikaci glaukomů

- jediný defekt či součást multisystémové poruchy

- věk začátku

- pediatrický glaukom (PCG) – narození až 3 roky

- juvenilní glaukom (JPOAG) – od 3 do 30 let

- dospělý glaukom (APOAG) – od 30 výše



Genetické poruchy oka

Glaukom (Zelený zákal)

- Identifikace přinejmenším 10 lokusů POAG (primary open angle glaucoma), 5 charakterizováno

| Disorder | Gene | Site | Protein |
|---|--------|--------|---|
| Primary open-angle glaucoma with increased intraocular pressure | MYOC | 1q24.3 | Myocilin |
| Primary open-angle glaucoma with normal intraocular pressure | OPTN | 10p13 | Optineurin |
| Primary congenital glaucoma | CYP1B1 | 2p21 | Cytochrome P4501B1; monooxygenase |
| Axenfeld–Regier syndrome with glaucoma | PITX2 | 4q25 | Bicoid-like homeobox transcription factor |
| Axenfeld–Regier syndrome with glaucoma | FOXC1 | 6p25.3 | Forkhead transcription factor |

Funkce
neznámá, *in vitro* – špatné složení – agregace - apoptosa

Optineurin – funkce neznámá, komponenta Golgiho aparátu v trabekulárních síťových buňkách oka

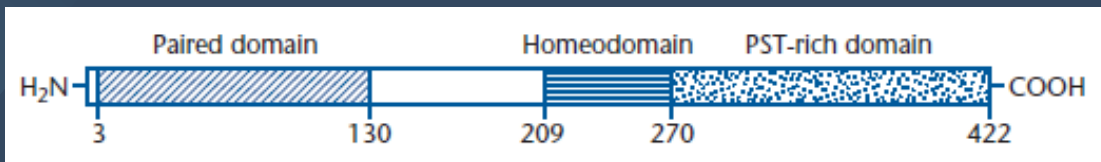
CYP1B1 – patří do rodiny cytochromů P450, monooxygenasy, 1:1250 u Romů na Slovensku, funkce CYP1B1 v očních buňkách není známa, snad mutant je neschopen metabolizovat určitou molekulu

Genetické poruchy oka

Aniridie



- nepřítomnost duhovky
- 1: 80 000, AD
- oční abnormality – zhoršená vizuální jasnost, nekontrolovatelné trhavé pohyby očí, neprůhlednost čoček (katarakta), časný nástup glaukomu
- V mnoha případech se vyskytuje s dětským ledvinným nádorem (Wilmsův nádor) – abnormality genitálií a močového traktu, mentální retardace = WAGR syndrom
- Mnoho dětí má delecí na 11p13
- PAX6 – reguluje expresi genů během vývoje a embryogenese



- Pozorované mutace většinou způsobují zkrácení proteinu
- Možná léčba: indukce PAX6 pomocí MEK inhibitorů – zatím u myší

Genetické poruchy oka

Katarakta (Šedý zákal)



- Ztráta průhlednosti čočky oka
- čočka = transparentní struktura lámající světlo
- Protein krystallin – zodpovědný za průhlednost
- 90% proteinů čočky
- α , β , γ – krystallin - zvýšení indexu lomu
- 16 milionů na světě
- 46% všech slepot

| Gene | Site | Protein | Cataract |
|--------|----------|---|--|
| CRYAA | 21q22.3 | α A-crystallin | Nuclear |
| CRYAB | 11q23.1 | α B-crystallin | Posterior polar |
| CRYBB1 | 22q12.1 | β B1-crystallin | Pulverulent |
| CRYBB2 | 22q11.2 | β B2-crystallin | Cerulean; nuclear; pulverulent |
| CRYBA1 | 17q11.2 | β A1/A3-crystallin | Nuclear; pulverulent; lamellar; sutural |
| CRYGC | 2q33.3 | γ C-crystallin | Pulverulent; lamellar; |
| CRYGD | 2q33.3 | γ D-crystallin | Nuclear; lamellar; cerulean; aculeiform; pulverulent |
| MIP | 12q13.3 | Lens fiber major intrinsic protein (aquaporin 0); water transport channel protein | Lamellar; variable morphology (polymorphic) |
| GJA8 | 1q21.1 | Connexin 50; gap junction protein | Nuclear; pulverulent |
| GJA3 | 13q12.11 | Connexin 46; gap junction protein | Nuclear; pulverulent |
| BFSP2 | 3q22.1 | Beaded filament structural protein 2 (phakinin); lens-specific cytoskeleton protein | Lamellar; pulverulent |
| PITX3 | 10q24.32 | Paired-like homeodomain transcription factor 3 | Total; pulverulent |
| MAF | 16q23.1 | Leucine zipper transcription (bZIP) factor | Pulverulent |
| HSF4 | 16q22.1 | Heat shock transcription factor 4 | Lamellar |

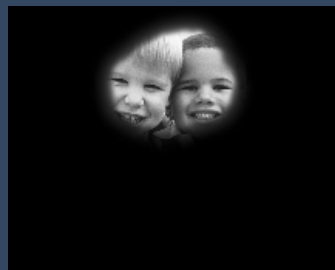
Vrozené katarakty – u novorozenců, následky infekce, vývojové defekty, mutace proteinů ovlivňující proteiny čočky

Na věku závislé katarakty – UV, kouření

Genetické poruchy oka

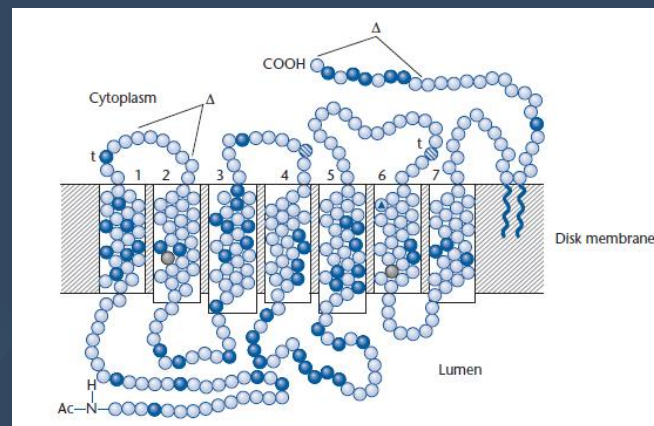
Retinitis pigmentosa

- Nejběžnější progresivní porucha sítnice, 1:4000
- Cca 20% AD, 15% AR, 10% XR, zbytek sporadický
- Časné symptomy – snížené noční vidění a ztráta periferního vidění (tunelové vidění)



- Zpočátku degenerují tyčinky, posléze i čípky
- Často nemoc dospělých
- Některé z genů kódují proteiny fototransdukční kaskády
- Známo víc než 100 různých mutací genu pro (RHO) rhodopsin
- Většina ADRP jsou missense mutace vedoucí ke změně AK v doménách

| Gene | Site | Protein | Function |
|-------|---------|---|---|
| RHO | 3q22.1 | Rhodopsin | Phototransduction cascade |
| RDS | 6p21.2 | Peripherin/RDS | Rim protein of photoreceptor disks |
| PDE6A | 5q33.1 | Rod α subunit cGMP phosphodiesterase | Phototransduction cascade |
| PDE6B | 4p16.3 | Rod β subunit cGMP phosphodiesterase | Phototransduction cascade |
| CNGA1 | 4p12 | Rod α subunit cGMP-gated channel | Phototransduction cascade |
| CNGB1 | 16q13 | Rod β subunit cGMP-gated channel | Phototransduction cascade |
| SAG | 2q37.1 | Arrestin | Deactivates activated rhodopsin |
| RP2 | Xp11.23 | Tubulin-specific chaperone cofactor C | Link from plasma membrane to cytoskeleton; triggers tubulin GTPase activity |
| RPGR | Xp11.4 | RP GTPase regulator | Protein transport |



Delta = delece
t = terminace

Proužkovaná kulička = AR

Plná kulička = AD



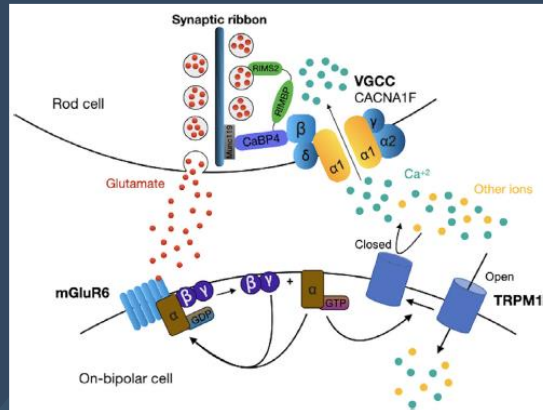
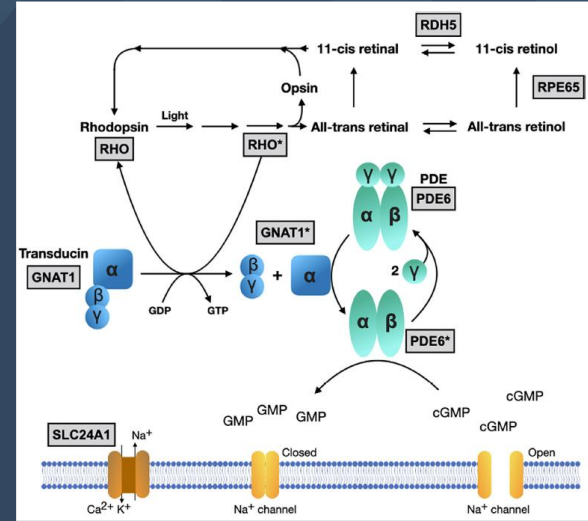
Genetické poruchy oka

Vrozená Stacionární Noční Slepota

Congenital Stationary Night Blindness (CSNB) – zhoršené vidění při utlumeném světle jako následek defektní odpovědi tyčinky

- stacionární = nepostupující
- nystagmus – koulení / škubání očních bulv
- 2 skupiny:
 - kompletní CSNB – žádná aktivita tyčinek, krátkozrakost (myopie), normální aktivita čípků
 - nekompletní CSNB – aktivita tyčinek a čípků je snížena, buď myopie nebo hyperopie (dalekozrakost)

- geneticky heterogenní – AD, AR, XR
- identifikováno 8 lokusů
- GNAT1 (3p21.31) – kóduje podjednotku α transducinu
- CACNA1F (Xp11.3) – kóduje podjednotku α_1 napět'ového kanálu pro vápník – nedochází k uvolnění vápníku a neprodukuje se nervový vzruch



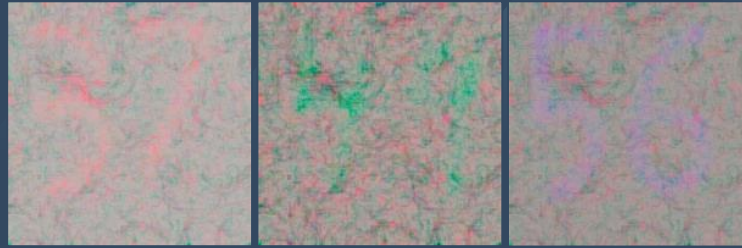
Genetické poruchy oka

Defekty barevného vidění

3 druhy čípků – červený, zelený, modrý

V každém je visuální pigment – opsin – absorbuje určitou vlnovou délku

- modrý – 426 nm – tritanopia
- zelený – 530 nm – deuteranopia
- červený – 555 nm – protanopia
- Defekty v červené a zelené – X-vázané
- cca 8% mužů a 0,5% žen



celková ztráta

- Na základě předpokládané podobnosti – screening s cDNA pro bovinní rodopsin → izolace lidského

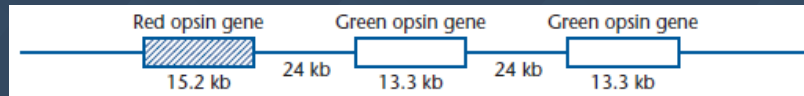
Gen lidského rhodopsinu – RHO (OPN2), 3q22.1

Gen modrého opsinu – OPN1SW (opsin 1, short-wave sensitive), 7q32.1

Gen zeleného opsinu – OPN1MW (opsin 1, medium-wave sensitive), Xq28

Gen červeného opsinu – OPN1LW (opsin 1, long-wave-sensitive), Xq28

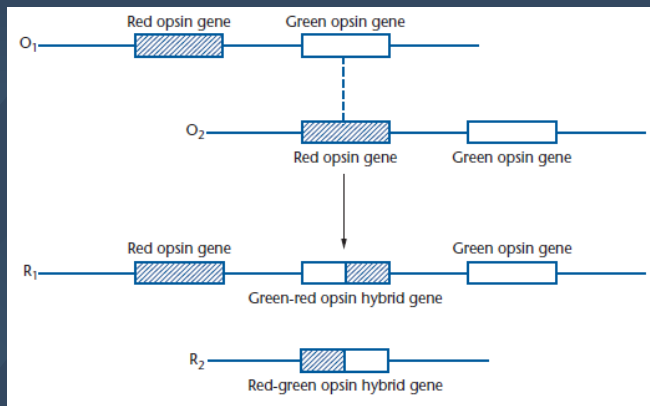
OPN1LW a OPN1MW – 96% AK podobnost, geny uspořádaný head-to-tail – 1 červený následovaný 2 geny pro zelený opsin



Genetické poruchy oka

Defekty barevného vidění

Abnormality barevného vidění často následky vzniku nových (hybridních) genů
Špatné spárování mezi geny na homologních chromozomech během meiózy

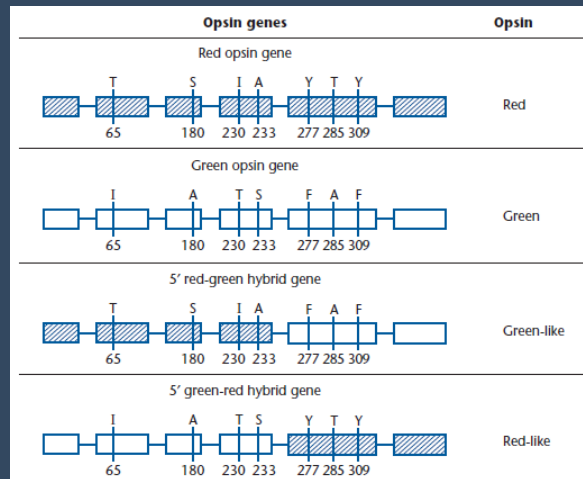


Protanopové – (většinou) první je červeno-zelený hybridní gen

U červených čípků – hybrid kóduje protein, který ztratil svoji citlivost na červené světlo

Deutanopové – často jeden červený a žádný zelený opsin

Přítomnost **Tyr (Y)**, **Thr (T)**, **Ser (S)** – ovlivňuje spektrální vlastnosti opsinů



→ Větší citlivost zelenou

→ Větší citlivost na červenou

65, 277, 285, 309 – **hydroxylovány** u červeného opsinu, nikoliv u zeleného opsinu

233, 230 – **hydroxylovány** u zeleného opsinu, nikoliv u červeného opsinu

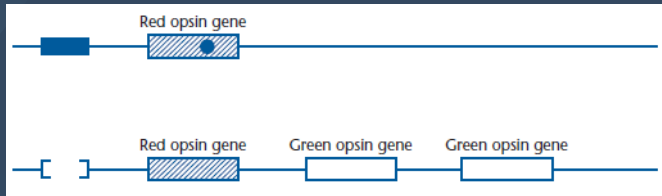
Genetické poruchy oka

Monochromatičnost modrých čípků

- ztráta červeného a zeleného vidění – X-vázané, 1:100 000
- Bezbarvý svět – snížená vizuální jasnost, nystagmus



- Jedinci trpící monochromatičností - Inaktivující mutace C203R (Cys203Arg)



- delece v upstreamu – 579 bp delece cca 4 kb od červeného opsinu → esenciální pro transkripci červeného a zeleného opsinu !!!



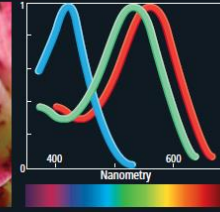
Evolve barevného vidění

Trichromacie – vlastnost, kdy oko má 3 nezávislé kanály pro vyjádření barevné informace

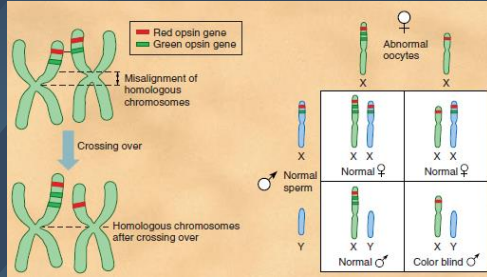
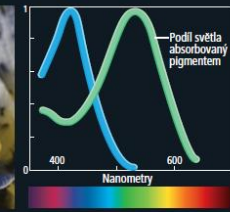
Skoro všichni savci co nepatří mezi primáty = dichromatické vidění
Někteří noční savci = 1 pigment
Některé ryby, ptáci = 4 pigmenty (UV)



TRICHROMATICKÉ VIDĚNÍ •



DICHROMATICKÉ VIDĚNÍ •

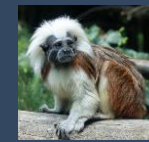


2 mechanismy pro trichromacii:

Primáty Starého světa



Primáty Nového světa



Během evoluce duplikace → následná mutace a **selekční výhoda** (podobné např. hemoglobin, imunoglobuliny)

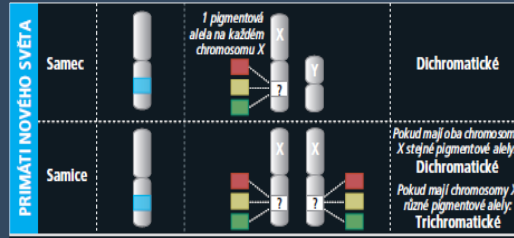
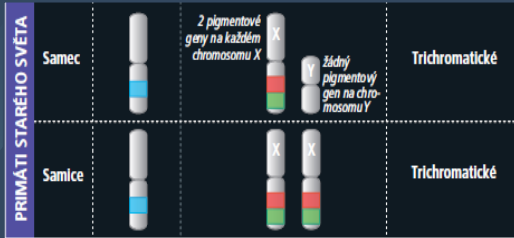


Evoluce barevného vidění

Primáti Starého světa – chromozom X – obě pohlaví



Primáti nového světa – Trichromacie JEN u samic – všichni samci a 1/3 samic = dichromacie

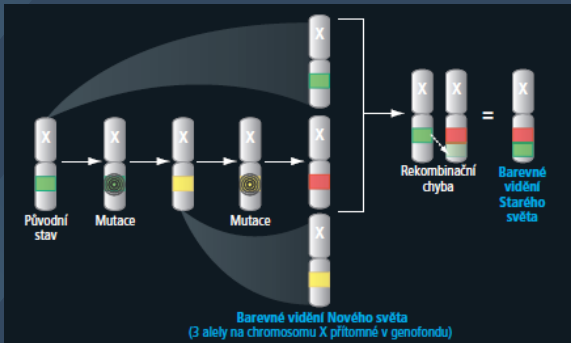


2 geny pro pigmenty – krátký a dlouhý (chromozom X)



Jak mohly získat trichromatické vidění ???

Společní předci primátů Starého a Nového světa = představují původní primitivní stav



2 geny pro pigmenty na X = selekční výhoda → chromosomy X s 1 pigmentem vymizely z genofondu !!!

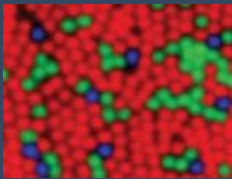
Evoluce barevného vidění

Trichromacie = 3 typy pigmentů
= počáteční podmínka
Nervové zpracování signálů
generovaných fotoreceptory

!!! Čípek nedokáže generovat informaci, která
vlnová délka byla absorbována !!!!

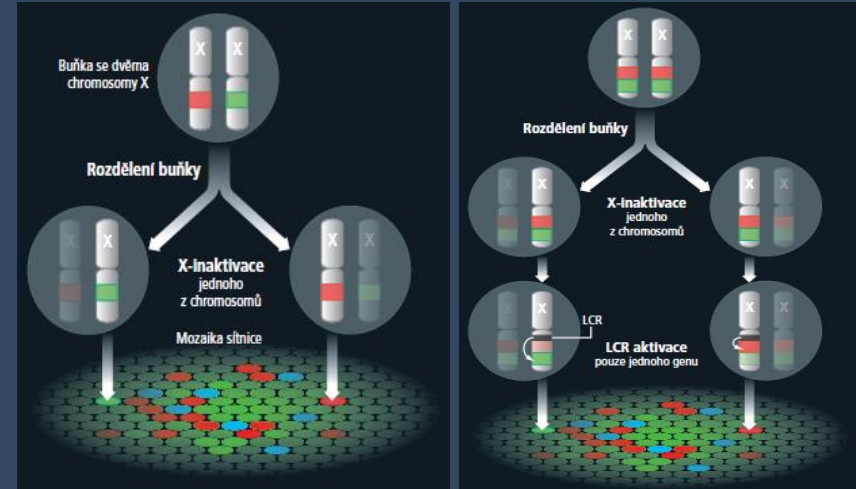
Zrakový systém musí porovnat odezvy sousedních čípků
→ každý čípek = 1 typ pigmentu

Čípky s odlišnými pigmenty rozmístěny blízko sebe
= **MOZAIKA**



Mechanismus exprese pigmentových genů

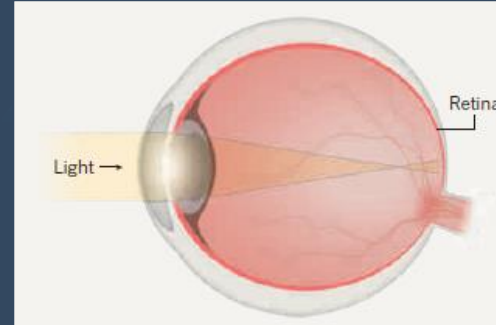
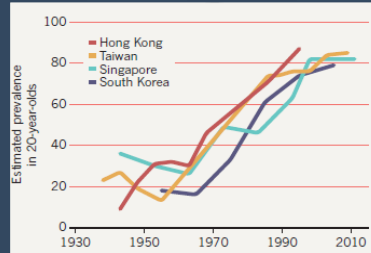
– X inaktivace



LCR = regulační oblast lokusu (locus control region)

Myopie - krátkozrakost

Prudký nárůst v posledních 60-ti letech – zejména v Asii



60.léta 20.století – běžnější mezi monozygotickými než mezi dizygotickými dvojčaty !!! → GENETIKA (7 lokusů na 13 chromosomech; asociační studie – COL2A1, TGFB1, HGF, IGF1, MMP (matrix metaloproteinázy)

Inuité – domorodí obyvatelé v Grónsku, Kanadě, Aljašce

- dospělí 2/131 = myopie
- víc než 50% dětí a vnoučat = myopie

- Nelze vysvětlit pouze genetikou
- Společný jmenovatel = Práce s knihami !!
- Studie 500 dětí (8-9letých v Kalifornii) a 4000 dětí (5-11let v Sydney) = čas strávený venku !!



G x E = Nature vs Nurture

- Zlehka prodloužená bulva, čočka zaměřuje světlo před sítnici.
- Nutnost: brýle, čočky, operace
- Vyvine se u školních dětí a mladistvých
- 20% univerzitních studentů v Asii má extrémní formu - 50% z nich zřejmě ztratí zrak

Myopie - krátkozrakost

Světlo má protektivní účinky !!!



Model slepice / kuřata s brýlemi – možnost vyvolat myopii !!!

2009 – vysoká hladina osvětlení zpomalila vznik myopie

Hypotéza: světlo stimuluje uvolnění dopaminu v sítnici → blokuje prodloužení oční koule v průběhu vývoje !!!

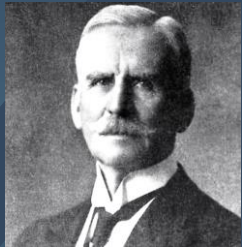


2009, Čína – 3-letý pokus – 40 min venku pro 6-7 leté děti → 30% mělo myopii v 9/10 letech oproti 40%

Taiwan – děti po dobu 80 min venku → po 1 roce 8% dětí myopických ve srovnání s 18 % v kontrolách !!!

Zpátky do minulosti: Edward Juler, 1904 - the myopia had become stationary, change of air — a sea voyage if possible — should be prescribed !!!

3 hodiny denně pod světlem o intenzitě 10 000 lux !!! = s brýlemi, pod stromem za jasného dne



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



Getty/indianexpress.com

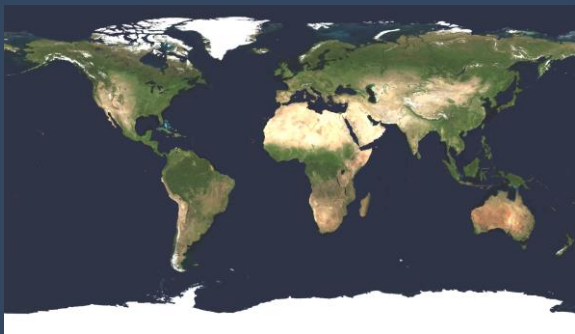




**Vidět „nepokřivený“ svět můžeme jen skrze
naše oči.**

**Avšak to, co je očím skryto, lze vidět jedině
srdcem.**

Nicméně i to je produktem našich genů !!!





Thanks!

Do you have any questions?

youremail@freepik.com

+91 628 421 838

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