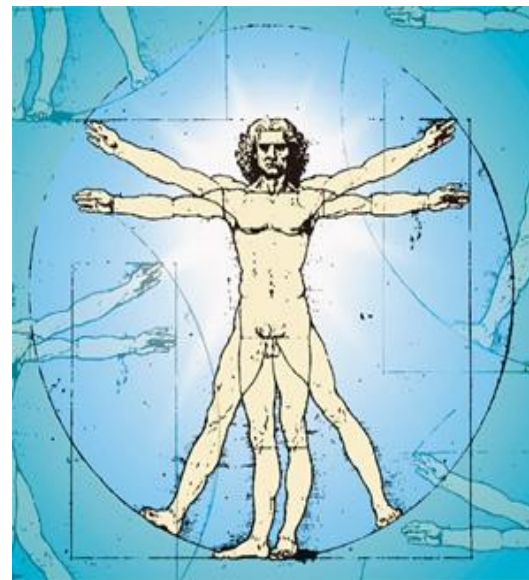


Genetika člověka / GCPSB



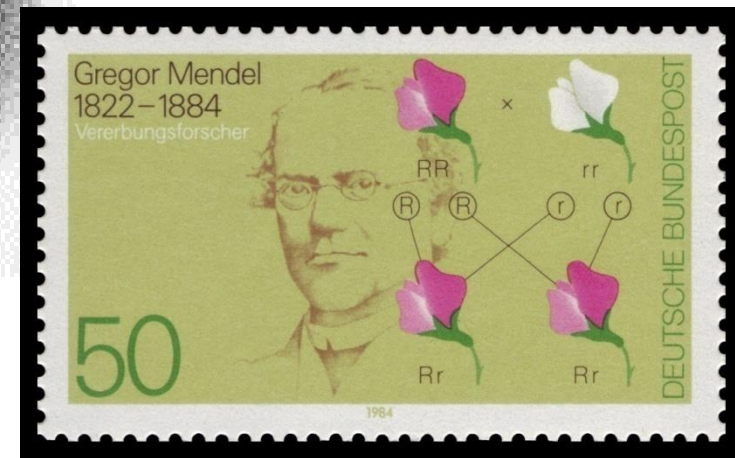
Radim Vrzal



Mendelistická dědičnost



(1822 - 1884)



Mendelovy experimenty

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 (<i>R</i>)	 Yellow (<i>Y</i>)	 Inflated (<i>V</i>)	 Green (<i>G</i>)	 Axial (<i>F</i>) along stem	 Gray or gray-brown (<i>A</i>)	 Tall (<i>L</i>)
Recessive	 Wrinkled (<i>r</i>)	 Green (<i>y</i>)	 Restricted (<i>v</i>)	 Yellow (<i>g</i>)	 Terminal (<i>f</i>) on top	 White (<i>a</i>)	 Short (<i>l</i>)

Mendelovy experimenty

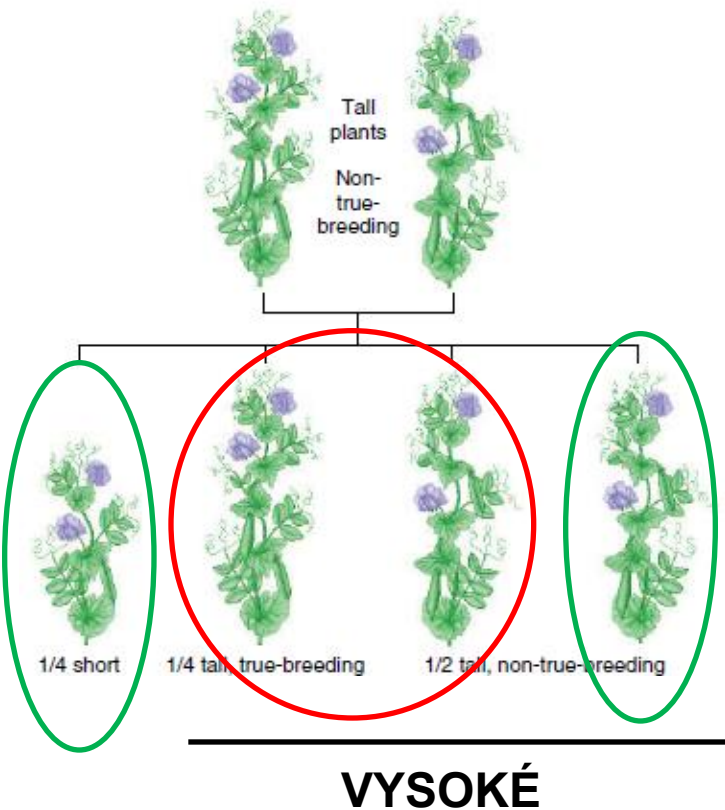
Vysoké vs vysoké → $\frac{1}{4}$ malé vs $\frac{3}{4}$ vysoké



„vysokost“
maskuje „krátkost“

Znak, který maskuje = **dominantní**

Maskovaný znak = **recesivní**



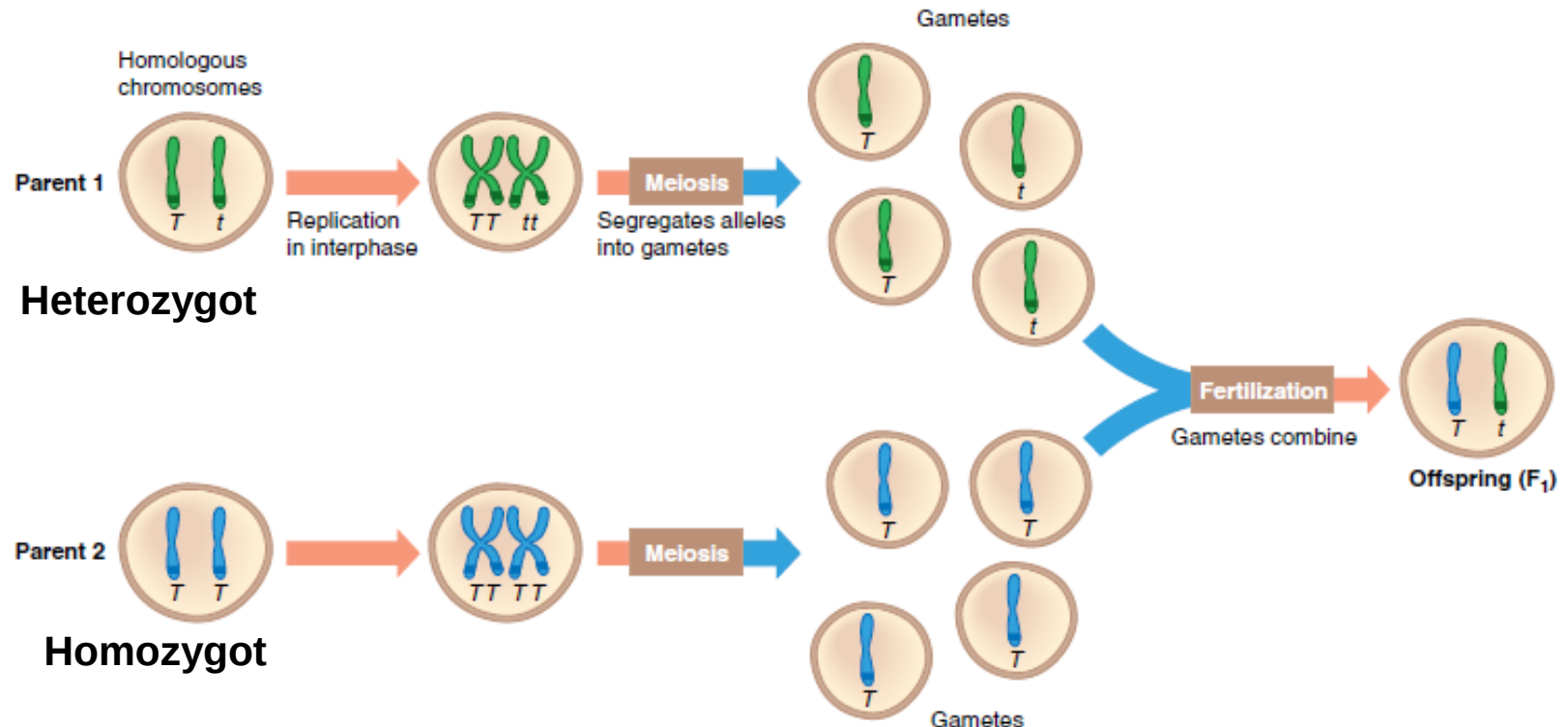
Sleduje-li se **jeden** znak u kříženců /hybridů = **monohybridní křížení**

Mendelův návrh :

Gamety distribuují elementy (geny).

Spárovaná sada elementů se odděluje/separuje při tvorbě gamet = **zákon segregace**

Sledování segregace



TT , Tt – hrachy oba vysoké

- Genotyp – specifická skladba alel

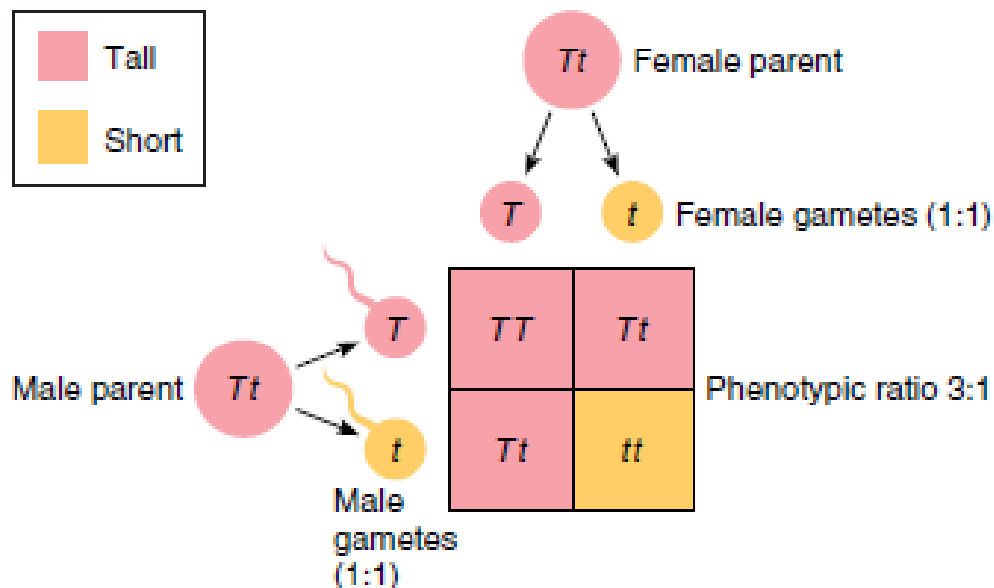
Fenotyp – popisuje projev alel navenek



Wild-type – nejběžnější výskyt kombinace určitých alel v populaci

Mutant – je varianta vzniklá mutací v genu

Punnetova tabulka



Genotypy – 1 : 2 : 1

Fenotypy – 3 : 1

Typy dědičnosti

- Pravidla vysvětlující způsob přenosu v rodinách
- Pomáhají určit pravděpodobnost s jakou bude mít určitý pár dítě, které zdědí určitou vlastnost
 - Autosomy vs. gonosomy
 - Dominantní vs. recesivní

Odvozené z Mendelových zákonů



Autosomálně dominantní

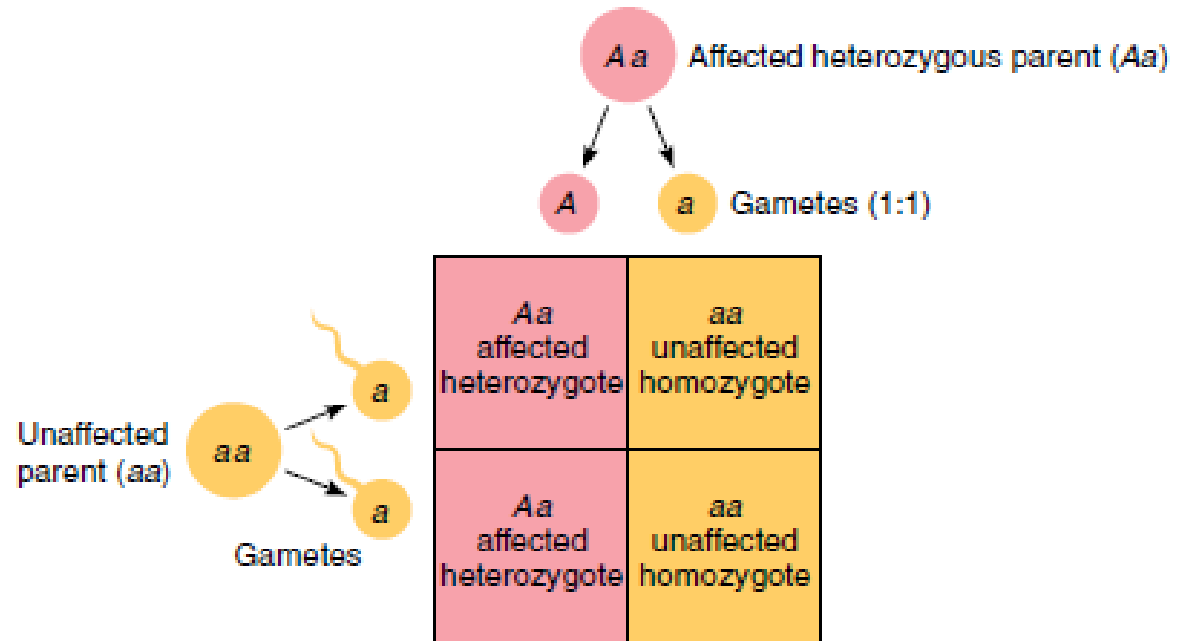
- achondroplazie
- familiální hypercholesterolemie
- porfyria variegata
- Huntingtonova nemoc
- laktosová intolerance
- polydaktylie

Autosomálně recesivní

- cystická fibróza
- Gaucherova nemoc
- maple sirup urine disease
- fenylketonurie
- srpkovitá anémie
- Tay-Sachsova nemoc

Autosomálně dominantní dědičnost

- 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 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.

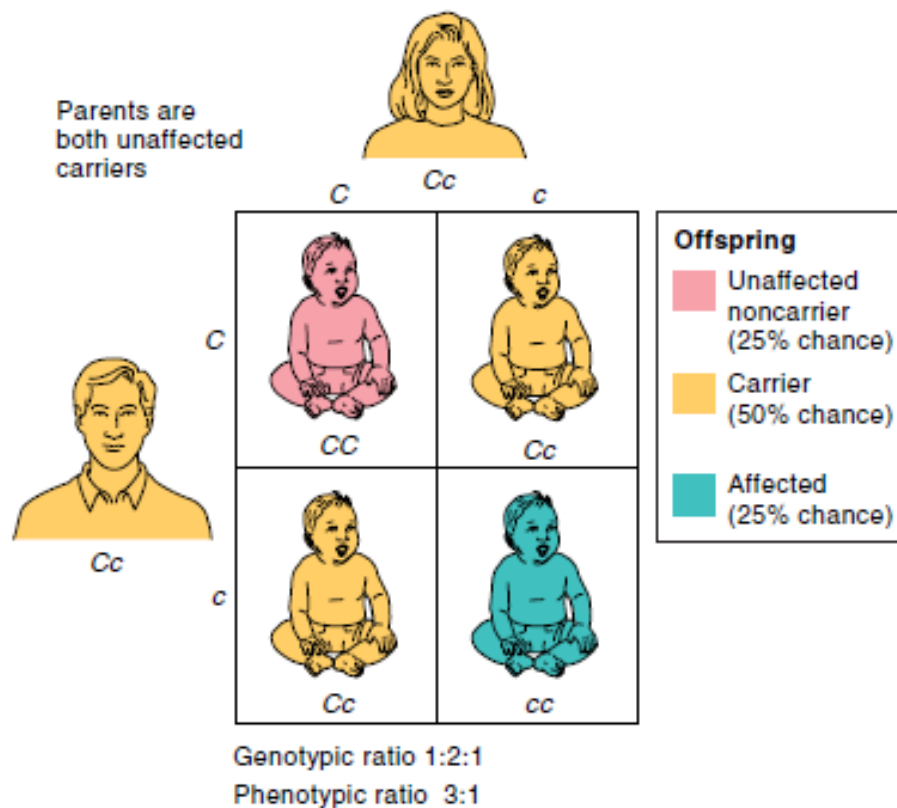
Fenotyp některých nemocí je kombinace více znaků (např.
osteogenesis imperfecta – křehké kosti, volné klouby, lomivá kůže,
měkké zuby, modré bělmo)

Heterozygoti nevykazují vždy vše → **variabilní expresivita**

Autosomálně recesivní (AR) dědičnost

- Obě pohlaví postižena stejně často
- Ovlivnění jedinci = homozygotně recesivní genotyp
- Heterozygotní genotyp = přenašeči, rodiče
- „přeskakuje“ generace

Sňatky mezi pokrevně příbuznými →
vyšší pravděpodobnost AR nemoci



Dominance vs. recesivita

- Mendel založil tuto koncepci na fenotypu
- v dnešní době lze určit i z hlediska vysvětlení na buněčné úrovni, zda je alela dominantní či recesivní
 - vrozené vady metabolismu – recesivní – buňky přenašeče tvoří polovinu enzymu – dostatečné k zachování funkce
 - recesivní = ztráta funkce (např. nedostatečná tvorba enzymu konvergující Phe na Tyr - fenylketonurie)
 - 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, 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.
- Studie z 2004
 - pacienti s COL1A1 mutacemi = častější modré bělmo než s COL1A2
 - nebyla nalezena korelace mezi mutacemi a ztrátou sluchu



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



Osteogenesis imperfecta, typ I

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

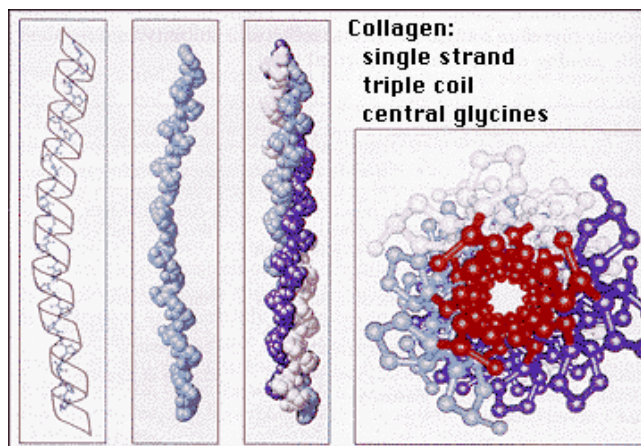
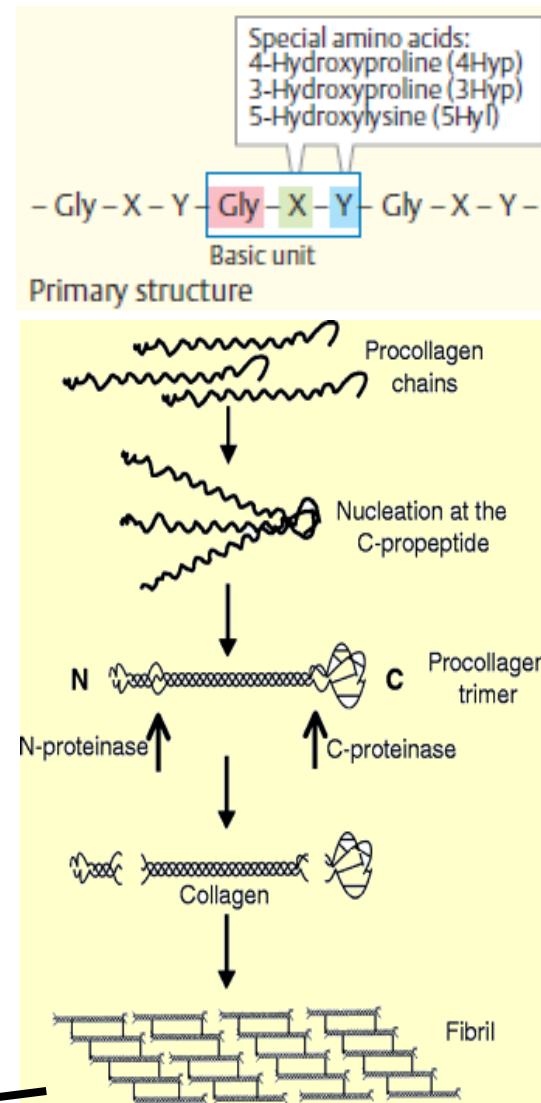


Image found on Web identical to Lehninger textbook image, creator unknown.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ



Familiární hypercholesterolemie (LDL receptor disorder)

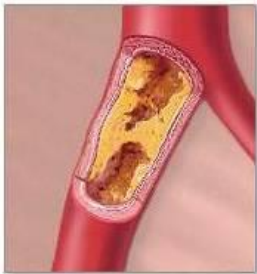
- Autosomálně dominantní
- **fenotyp dán zvýšenou hladinou LDL**
xanthomy na šlachách, nemoc věnčitých tepen, oblouk nad rohovkou
- **mutace LDL receptoru** (chr. 19; heterozygoti 1 : 500)
- **mutace vazebné domény** apolipoproteinu B-100 pro LDL receptory (chr. 2) - Typ B
- Hodnoty LDL > 7,8 mmol/l



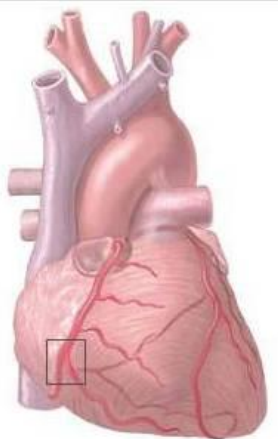
Fig. 1 - Xanthelasma - case 1.



Fig. 2 - Tendinous xanthomas in the fingers in case 1, prior to ileal bypass surgery.



Blockage in right coronary artery



ADAM.

Familiární hypercholesterolemie

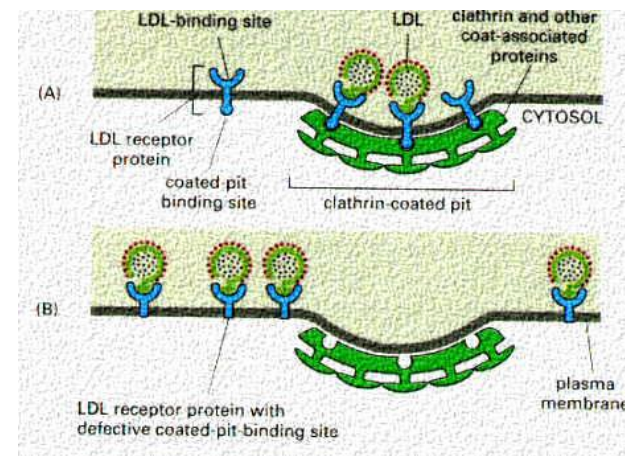
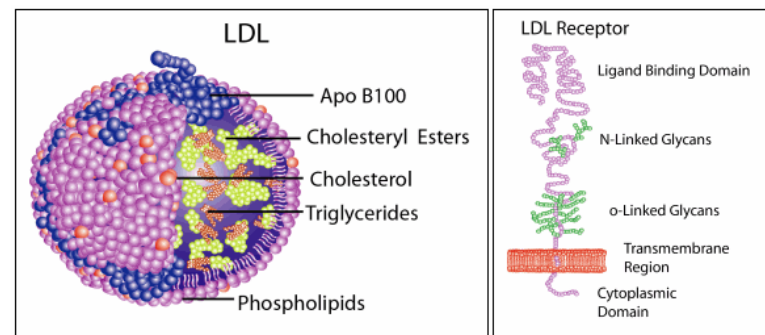
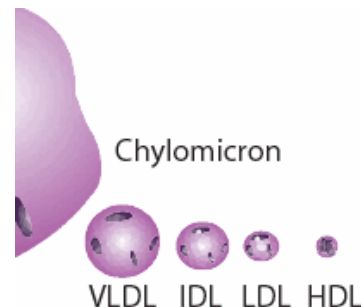
(LDL receptor disorder)

- Delece exonů v LDLR genu;
2029 T > C tranzice (exon 14) → Cys za Arg

1985 - nalezen RFLP genu pro LDL receptor (cca 30 % osob heterozygoti) – časná diagnóza

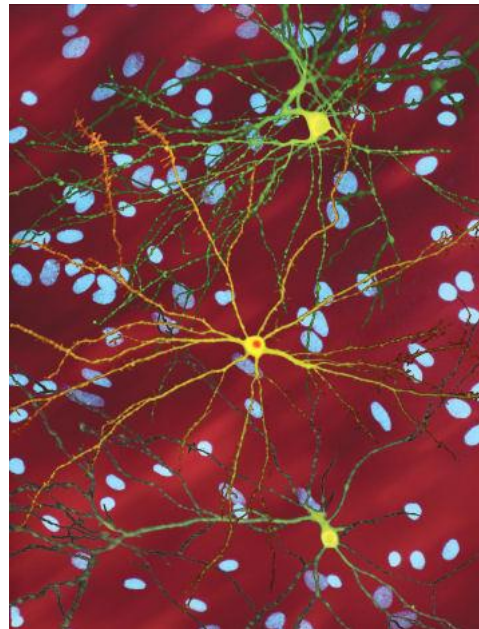
Léčba:

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



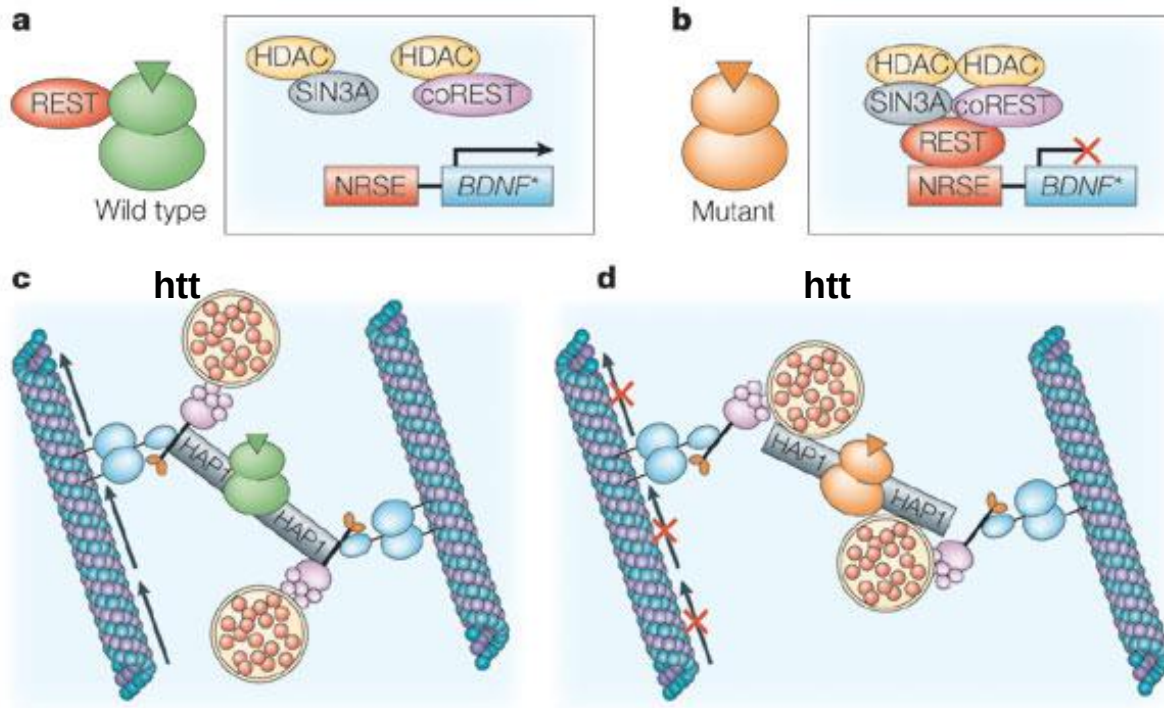
Huntingtonova nemoc

- Autosomálně dominantní - neurodegenerativní porucha
- rozdílný fenotyp – porucha pohybu (tanec sv. Víta), úpadek v poznávání, potíže s chováním, porucha koordinace
 - 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 repetitív přispívá k variabilitě věku nástupu



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

Huntingtonova nemoc



BDNF – brain-derived neurotrophic factor

REST – repressor element 1 silencing transcription factor

HAP1 – huntingtin-associated protein 1

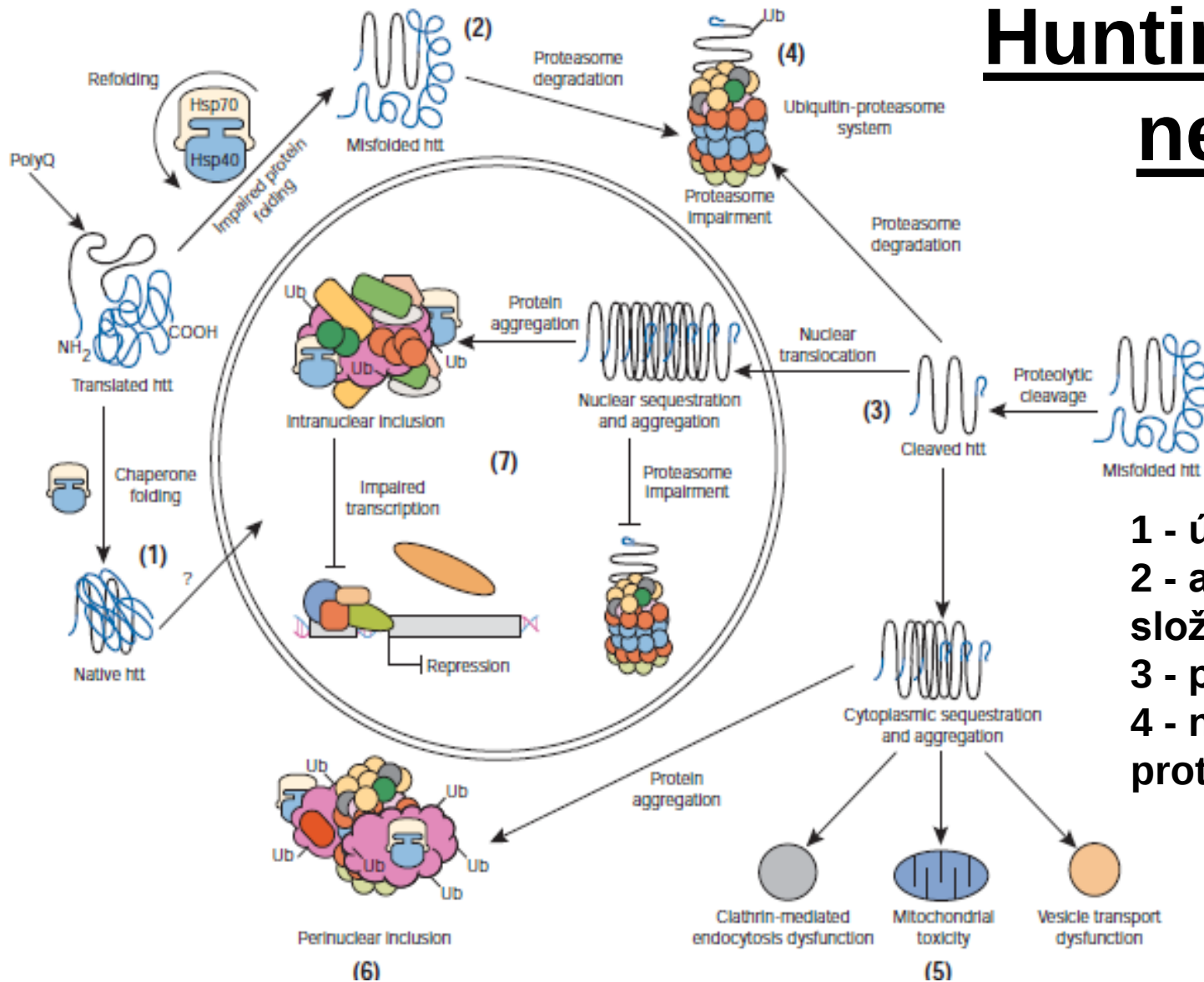
Wt-htt – oddělí REST od korepresorového komplexu → transkripce BDNF

- usnadňuje transkripci mnoha genů – synapsin I (synaptogenese), muscarinic acetylcholine receptor 4 (snížení ATP, inhibiční účinek)
- kontrola transportu váčků s BDNF

Mutant htt – nižší schopnost udržet REST v cytoplasmě → snížená transkripce neurálních genů

- pevnější vazba na HAP1, snížený transport BDNF

Huntingtonova nemoc

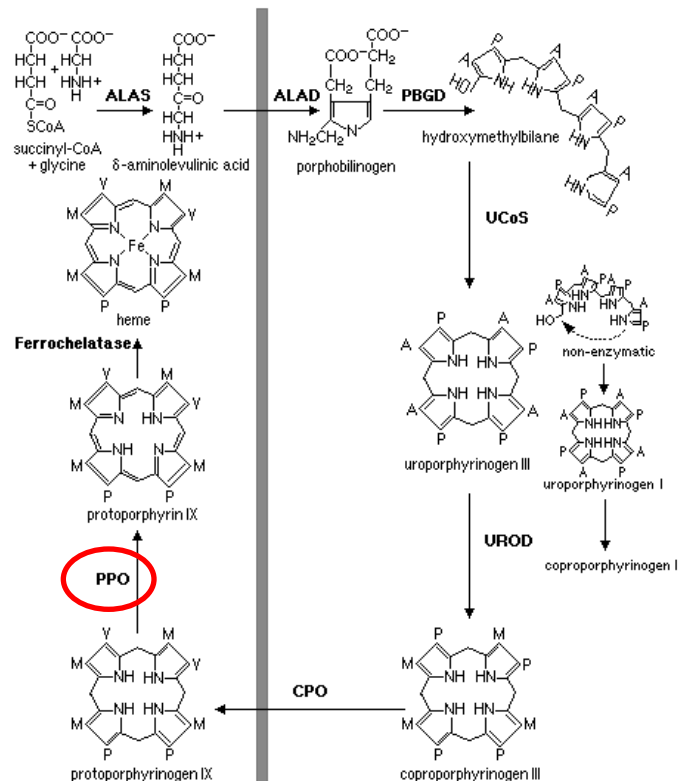


- 1 - účast na transkripci
- 2 - akumulace špatně složeného htt
- 3 - proteolýza
- 4 - narušení degradace proteasomem

- 5 – aktivace proapoptických drah
- 6 – jaderné inkluze označené ubikvitinem
- 7 – translokace do jádra – narušení transkripce

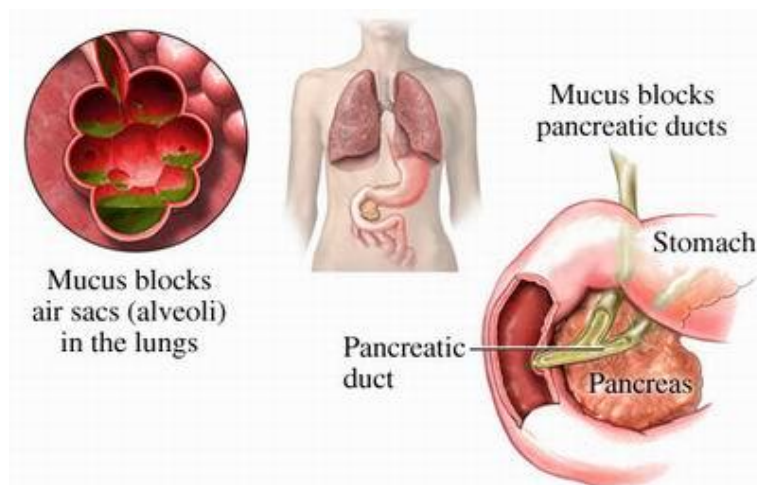
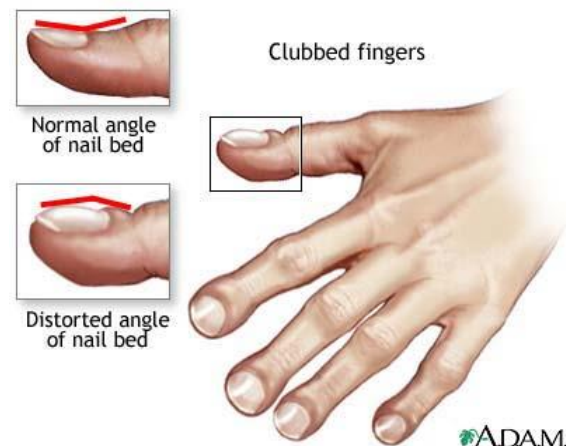
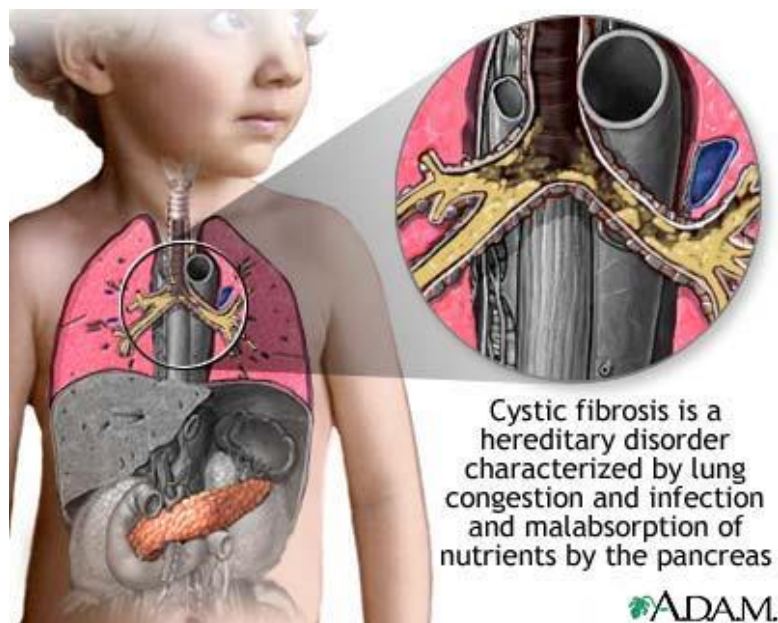
Porfyrria variegata

- Autosomálně dominantní
- Mutace v genu pro **protoporfyriinogen oxidasu** (PPOX) (chr. 1 ; EC 1.3.3.4) – syntéza hemu
- klinický obraz: zvýšená fotocitlivost
kožní symptomy – hyperpigmentace, hypertrichosa
- akutní záchvaty – často indukovány léky → abdominální bolest, zácpa, tachykardie, hypertenze; svalová paralýza
- zvýšené hladiny protoporfyriinogenu, koproporfyriinu ve stolici (celou dobu)
- při akutních záchvatech 5-aminolevulová kyselina (ALA) + Porfobilinogen (PBG) v moči (fluorescence)
- missense mutace, nonsense mutace



Cystická fibroza (Mukoviscidosa)

- Autosomálně recesivní
- Mutace v genu regulátoru transmembránové vodivosti cystické fibrosy (CFTR) (chr. 7)
- tvorba cyst a fibróza pankreatu
- 1 : 2 500 v USA, podobné i pro ČR
- frekvence závisí i na rase



Cystická fibróza (Mukoviscidosa)



- Potíže s dýcháním, časté infekce – tvorba hlenu v plicích, snížená oxidace tkání (hypoxie)
- Pankreatická insuficience – tvorba zesílené vrstvy hlenu brání vstupu trávicích enzymů do střeva → pankreatitida → malabsorbce, malnutrice – pálení žáhy, zácpa
- Poškození jater – neschopnost žlučových kyselin se vylučovat do střeva → časem cirhosa
- Neplodnost u 97 % mužů

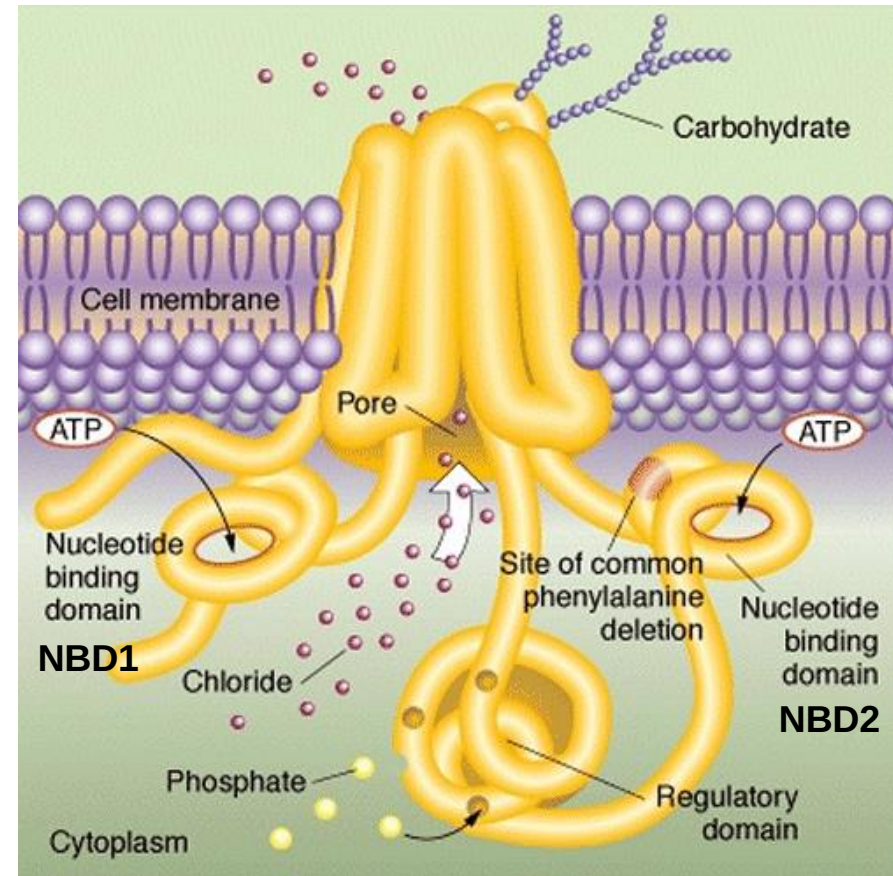
Screening – potní test, zdravý jedinec 10 - 30 mmol/l potu, CF > 60 mmol/l

Léčba – trávicí potíže enzymovými suplementy, léky potlačující tvorbu hlenu, antibiotika, transplantace plic

Cystická fibroza (Mukoviscidosa)

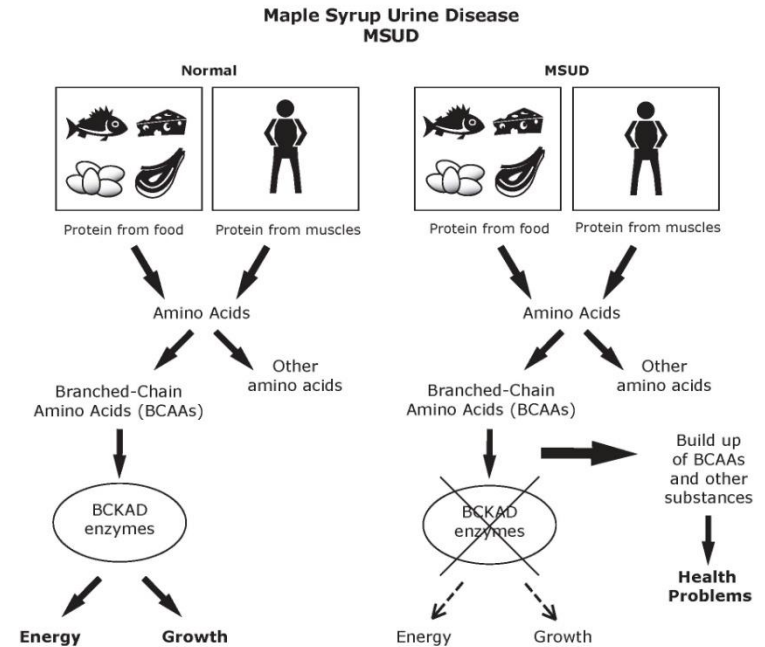
- **CFTR je chloridový kanál** – podílí se na tvorbě potu, trávicích šťáv, hlenu
- 2 ATP-hydrolyzující domény
- CFTR kontroluje regulaci jiných transportních cest – neznámo jak
- Pacienti s CF mají vyšší absorpci Na^+
- Nejčastější mutace (cca 70%) – **delece 3 nukleotidů → ztráta Phe na pozici 508**

CFTR Sequence:					
Nucleotide	ATC	AT	C T T	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Phe	Gly	Val
	506		508		510
Deleted in ΔF508					
ΔF508 CFTR Sequence:					
Nucleotide	ATC	ATT	GGT	GTT	
Amino Acid	Ile	Ile	Gly	Val	
	506				



Nemoc javorového sirupu / Maple syrup urine disease

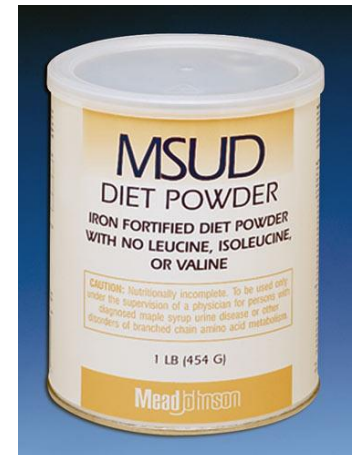
- Autosomálně Recesivní
- Celosvětově 1:185 000
(1:176 Mennonité v
Pensylvánii)



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

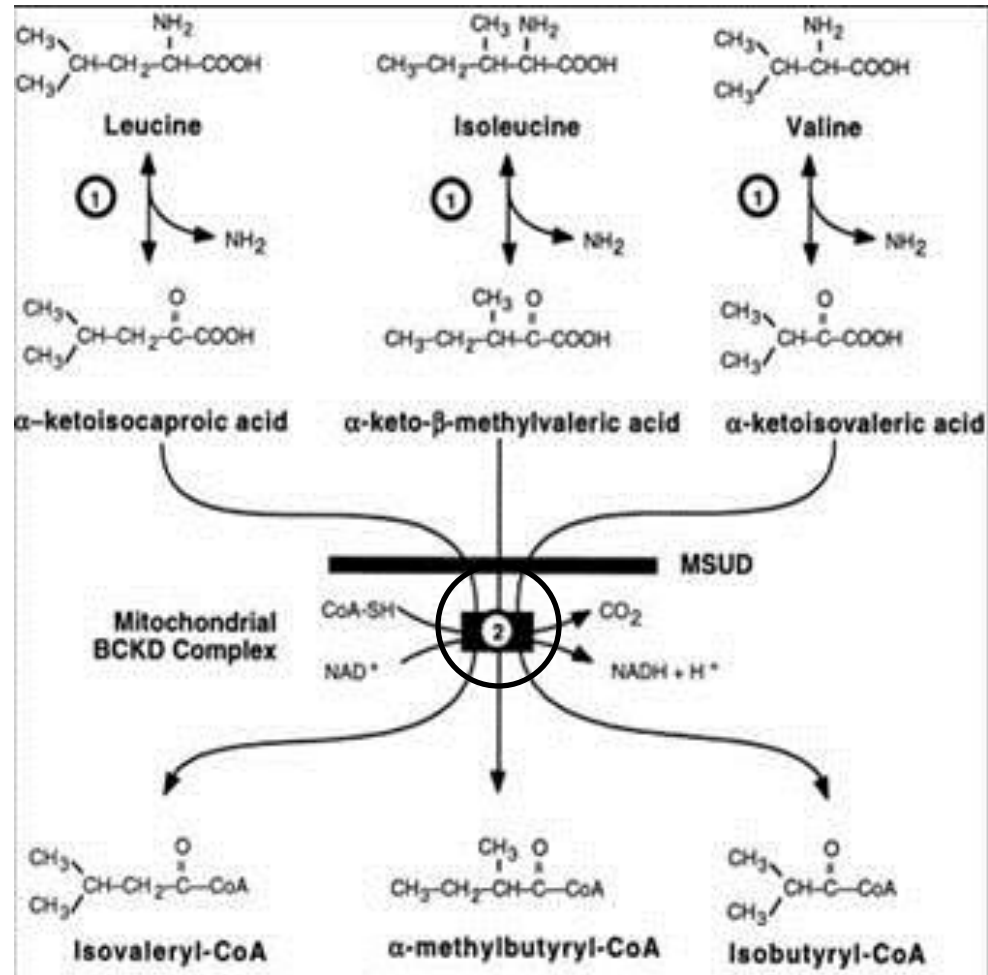
Léčba –
upravená dieta

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



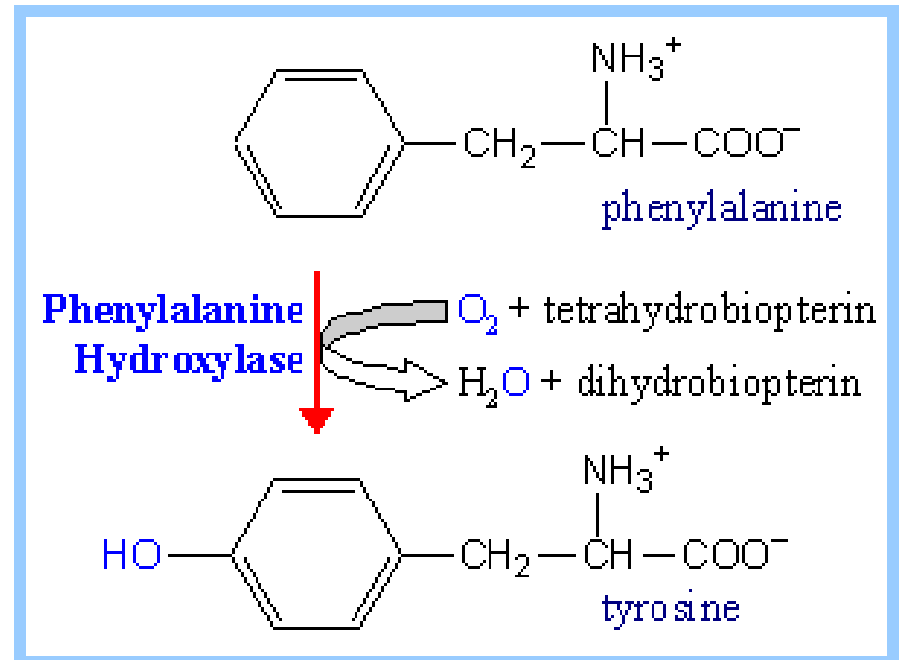
Nemoc javorového sirupu / Maple syrup urine disease

- 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
- Neznámá v Středomoří – podobný zápach Pískavice (Fenugreek)



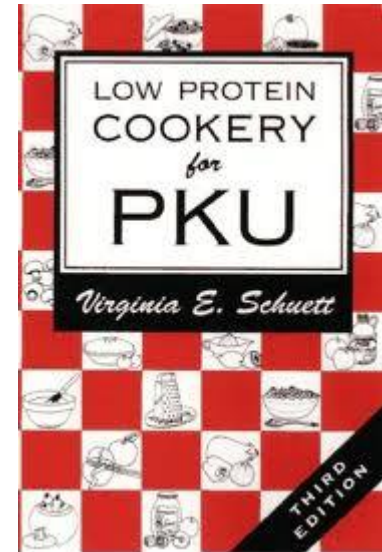
Fenylketonurie (PKU)

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



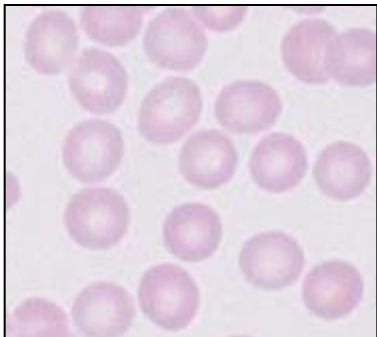
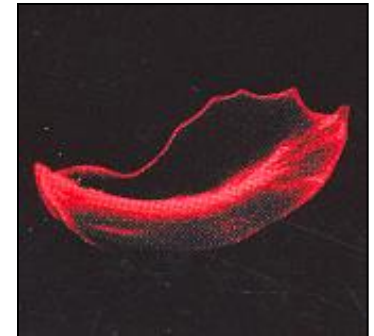
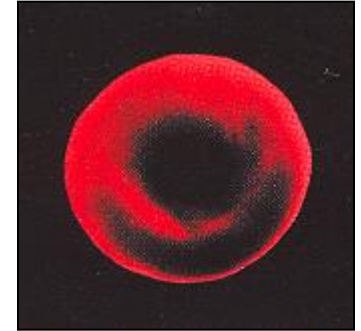
Fenylketonurie (PKU)

- Popsáno min. 50 mutací, většina substituce 1 báze – nonsense, missense, splicing
- Léčba – upravenou stravou
- Subtyp závislý na tetrahydrobiopterinu (BH4), orální dávky snižují krevní Phe
- Screening – Guttrieho test



Srpkovitá anemie (Sickle cell anemia = Sickling disorders)

- **Autosomálně Recesivní**, u afričanů > 15% výskyt HbS alely
- **orgánové poškození - polymerizace hemoglobinu a tuhost erytrocytů, anemie, hemolýza**
- **příčina: záměna AA v β -globinovém řetězci (chr. 11) - Val na pozici 6 místo Glu $\rightarrow$ HbS o 2 náboje méně**
- **HbS – menší rozpustnost $\rightarrow$ tvorba gelu $\rightarrow$ srpkovitý tvar**



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

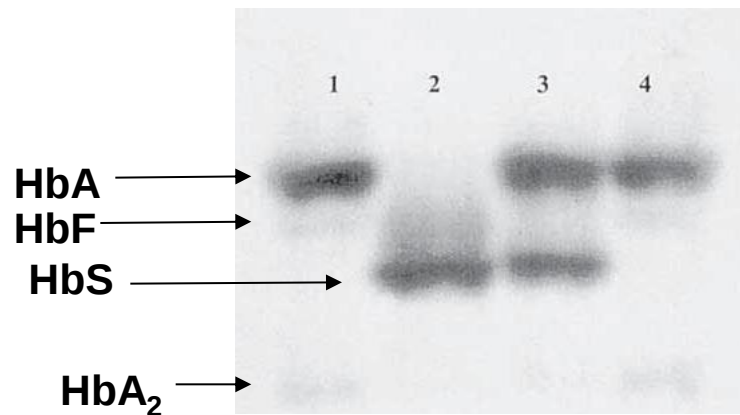
Srpkovitá anemie (Sickle cell anemia = Sickling disorders)

-Homozygot - Malá tvarová přizpůsobivost → ucpání kapilár s městnáním krve → 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



Homozygot, hypoxie



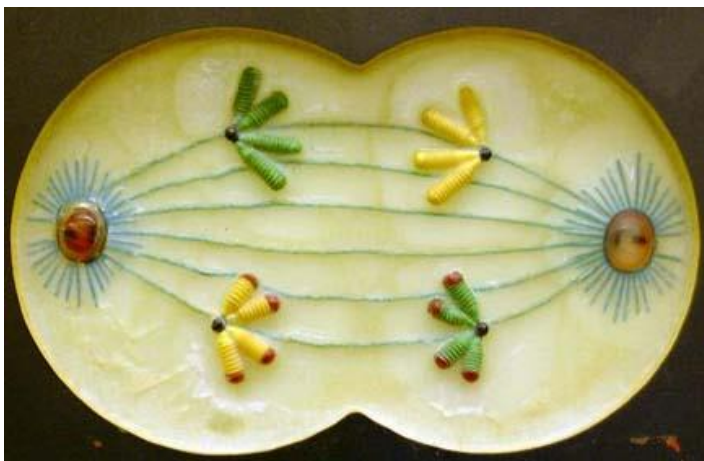
Elektroforesa Hb:

1,4-normální

2-srpkovitá anemie

3- jeden normální a jeden abnormální β gen, neanemičtí)

Terapie – nárůst HbF (hydroxyurea, erythropoietin)



Závěr (část I.)

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

-Způsoby dědičnosti dovolují predikovat fenotyp
= AD, AR

-**Dominance / recesivita** odráží jak alely ovlivňují množství či aktivitu proteinu



© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com



"I take it you are both of the same mind?"

search ID: dpan1272



DOMINANCE

BECAUSE SOME PEOPLE FEEL LIKE
THEY DON'T TAKE ENOUGH PAIN FROM LIFE

motifake.com

Rodokmen

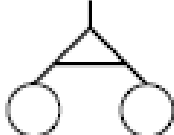
- pedigree/pied de grue – jestřábí stopa
- Způsob identifikace geneticky determinovaných nemocí
- Vztahy mezi příbuznými, ukazuje fenotyp, dle Mendelových zákonů lze snadno určit typ přenosu
- Několik číslujících systémů – Registr system ([New England Historic Genealogical Society](#)) římské + arabské 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](#)

Rodokmen

Symbols

		= Normal female, male	
		= Female, male who expresses trait	
		= Female, male who carries an allele for the trait but does not express it (carrier)	
		= Dead female, male	
		= Sex unspecified	
		= Stillbirth	
			= Pregnancy
		= Spontaneous abortion (miscarriage)	
		= Terminated pregnancy (shade if abnormal)	

Lines

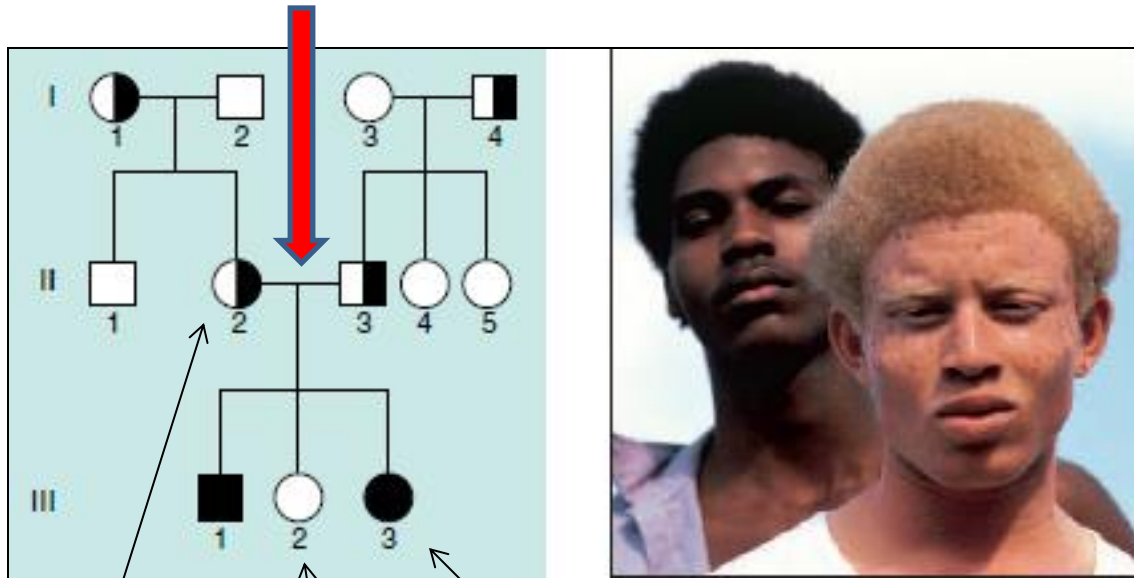
	= Generation
	= Parents
	= Adoption
	= Siblings
	= Identical twins
	= Fraternal twins
	= Parents closely related (by blood)
	= Former relationship
	= Person who prompted pedigree analysis (proband)

Numbers

Roman numerals = generations

Arabic numerals = individuals in a generation

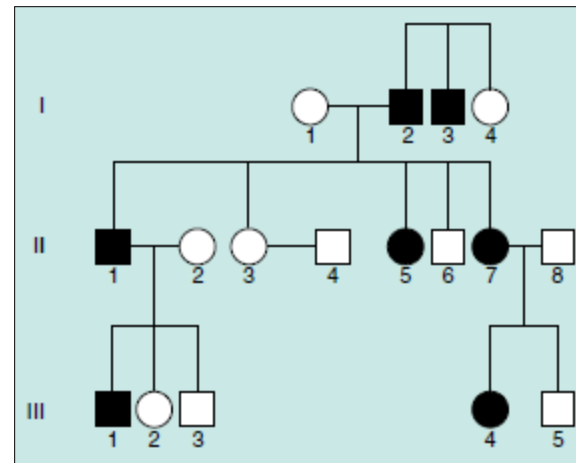
Rodokmen



Zdravý,
přenašeč,
heterozygot,
žena

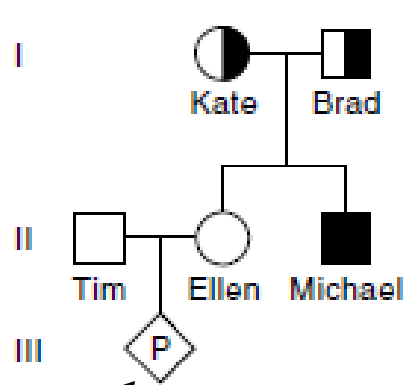
Nemocný,
homozygot,
žena

Zdravý
jedinec,
žena



Predikce z rodokmenu I.

- Odhad rizika pro nenarozené dítě postiženého jedince
- Mendelovy zákony, Punnetova tabulka
- Př: Michael má srpkovitou anemii → AR, rodiče musí být přenašeči



		Kate	
		S	s
Brad	S	SS	Ss
	s	Ss	ss



		Ellen	
		S	s
Tim	S	SS	Ss
	s	SS	Ss

Ellen má
pravděpodobnost
 $\frac{2}{3}$, že je přenašeč

Pokud je Ellen
přenašečka, šance
že i plod je přenašeč
je $\frac{1}{2}$



Pravděpodobnost že dítě bude přenašeč je $\frac{1}{3}$
(Tim bez rodiného záznamu).

Předpoklad stejného genetického zázemí jako Ellen pro Tima
→ pravděpodobnost, že dítě bude přenašeč je $(\frac{2}{3} * \frac{2}{3} * \frac{1}{2})$
 $\frac{2}{9}$ a že bude trpět anemií je $\frac{1}{9}$.

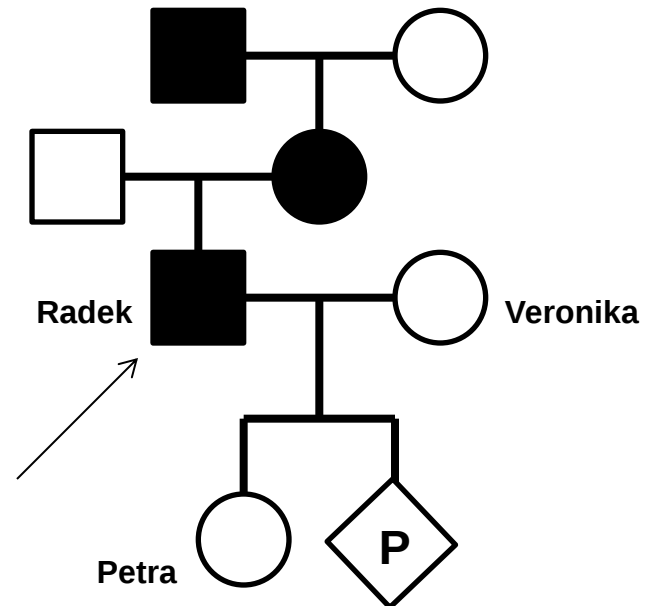
Predikce z rodokmenu II.

Radek má dvě řady očních řas, které zdědil jako autosomálně dominantní 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. Teď je Veronika opět těhotná a doufá, že budou mít dítě s dvěma řadami očních řas.

- 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.

Otec Radka neměl znak
→ Radek heterozygot

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



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



"I still say there was some kind of mixup at the hospital!"