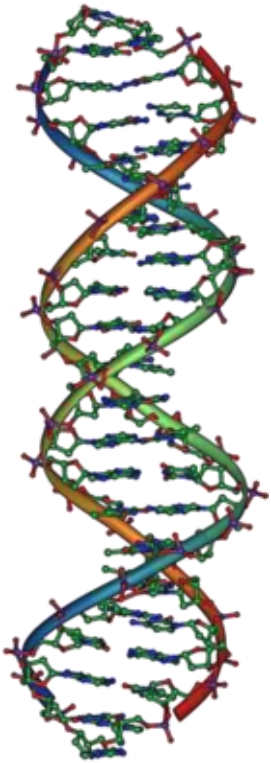
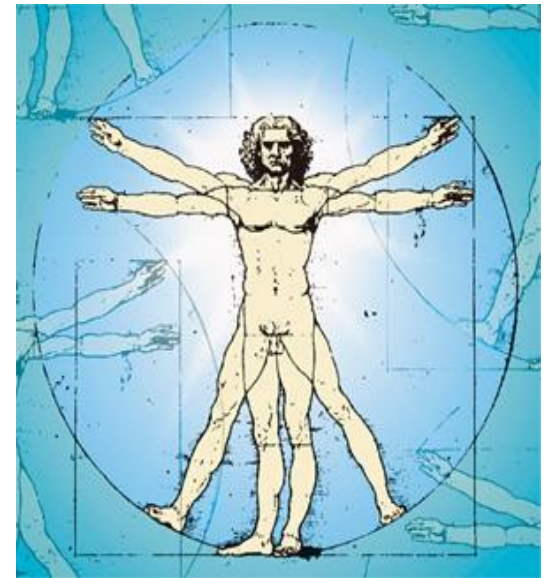


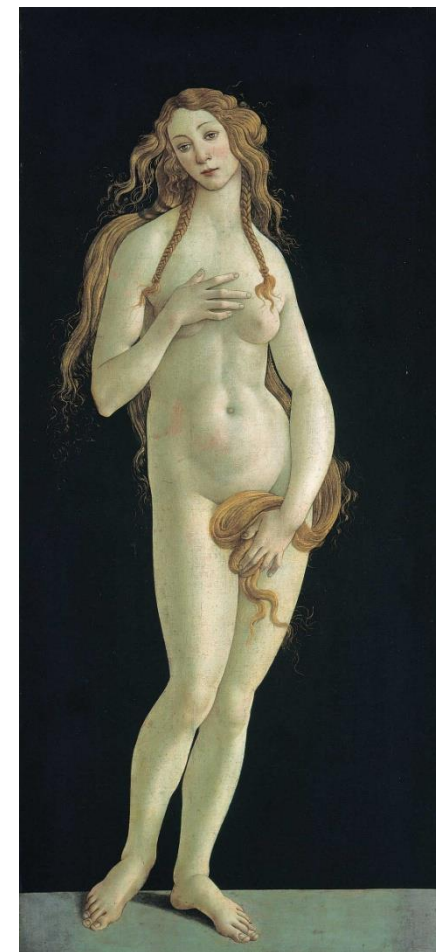
Genetika člověka / GCPSB



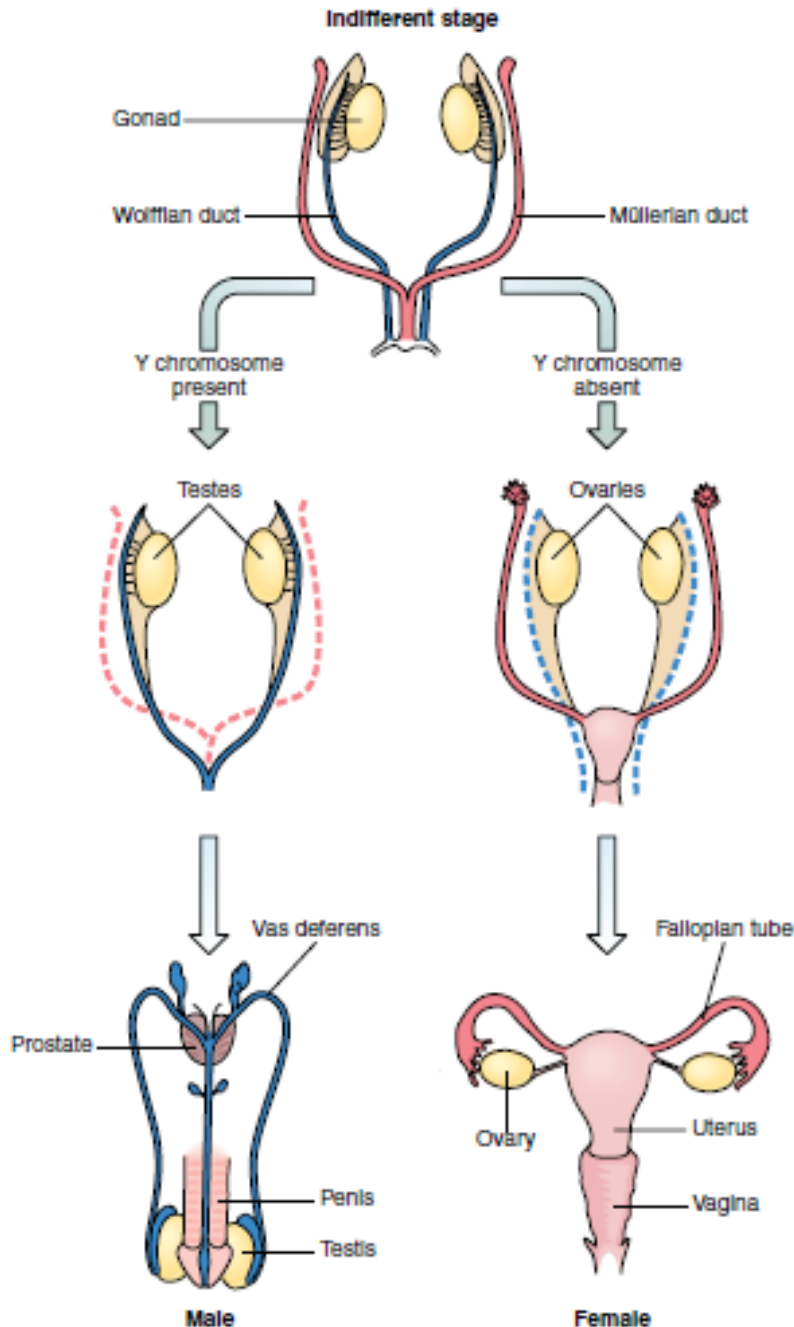
Radim Vrzal



Je t'aime, oui je t'aime.....moi non plus aneb Záležitost pohlaví



Pohlavní vývoj



Během 5. týdne prenatalního vývoje –
vývin dvou gonád (nespecializovaných)

Do 9. týdne děložního vývoje = pohlaví
nelze rozlišit

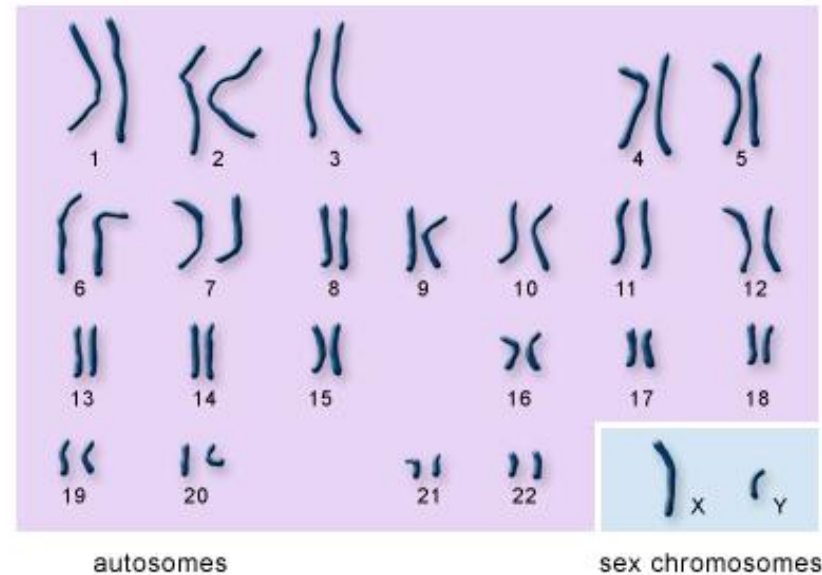
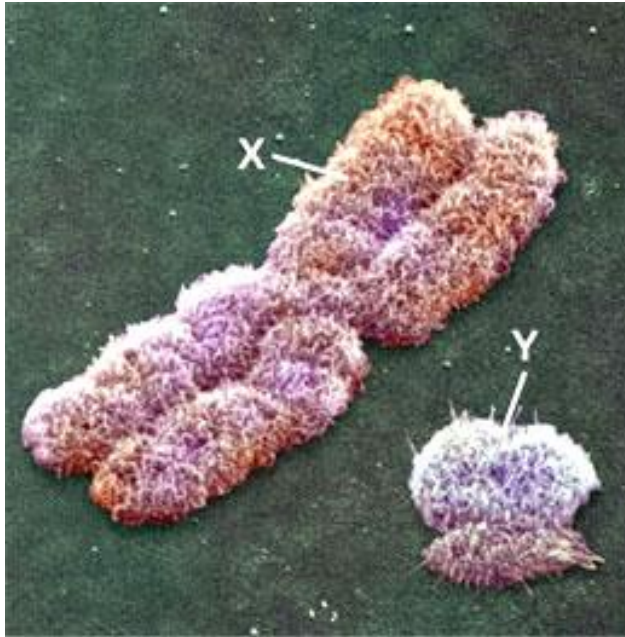
Müllerův vývod – vývoj ve vejcovody

Wolffův vývod – vývoj v chámovody

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**

Pohlavní chromozomy



U.S. National Library of Medicine

Ženy = 2 chromosomy X = **homogametické**

Muži = chromosom X a Y = **heterogametické**

Chromosom X – obsahuje víc jak 1 000 genů

Chromosom Y – 134 protein kódujících genů (2014, *Origins and functional evolution of Y chromosome across mammals*, Cortez et al., Nature)

Při meióze u mužů se chovají
jako by byly homology.

Chromozom Y

- poprvé vizualizován v 1923

- asociace s mužností

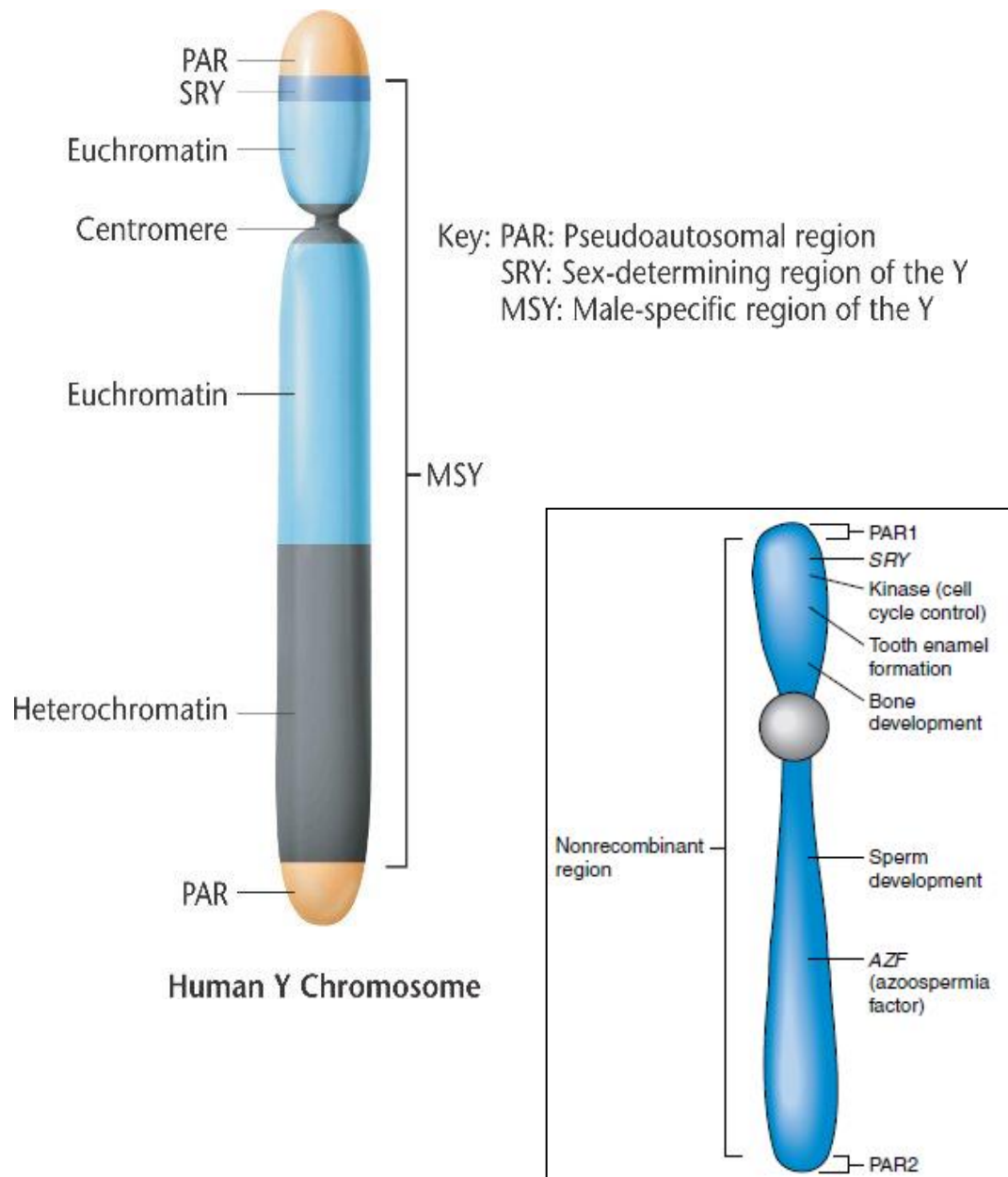
- Klíčové poznání důležitosti
přišlo z 2 typů lidí

- 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

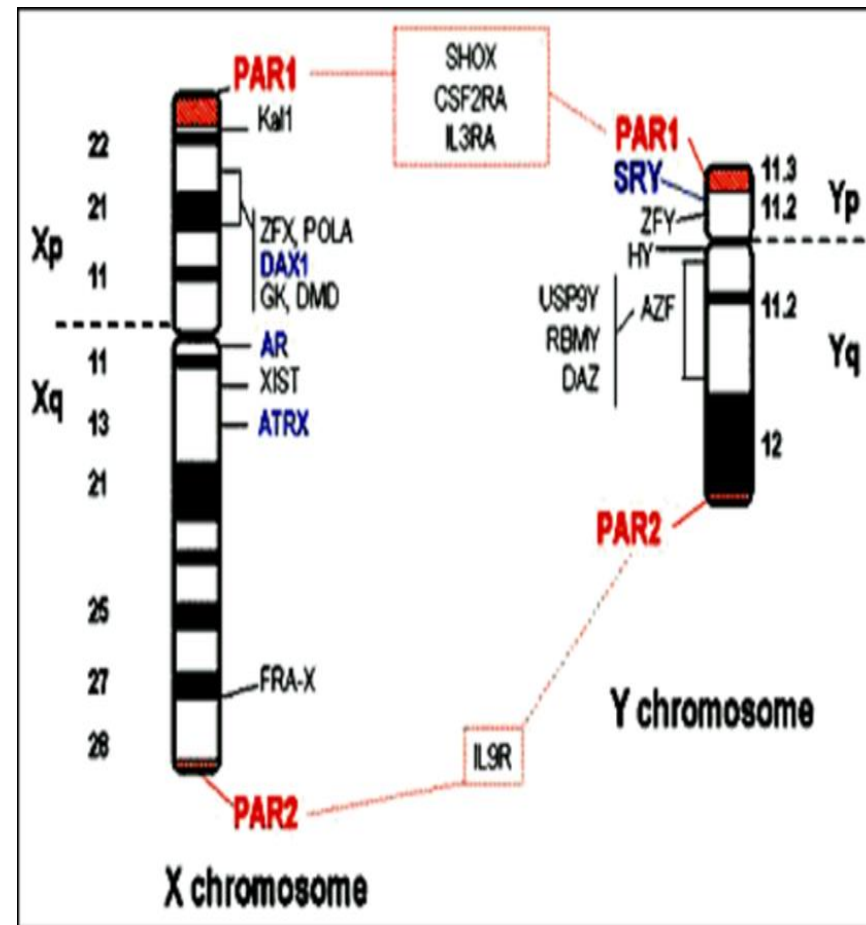


Chromozom Y

- nemá homolog na crossing-over
- mnoho DNA opakujících se sekvencí
- velice málo genů
- dedukce funkce z mužů, kterým chybí část Y

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
 - **amelogenin** – vývoj zubní skloviny
- **jedinečné pro Y** – SRY (1 kopie)



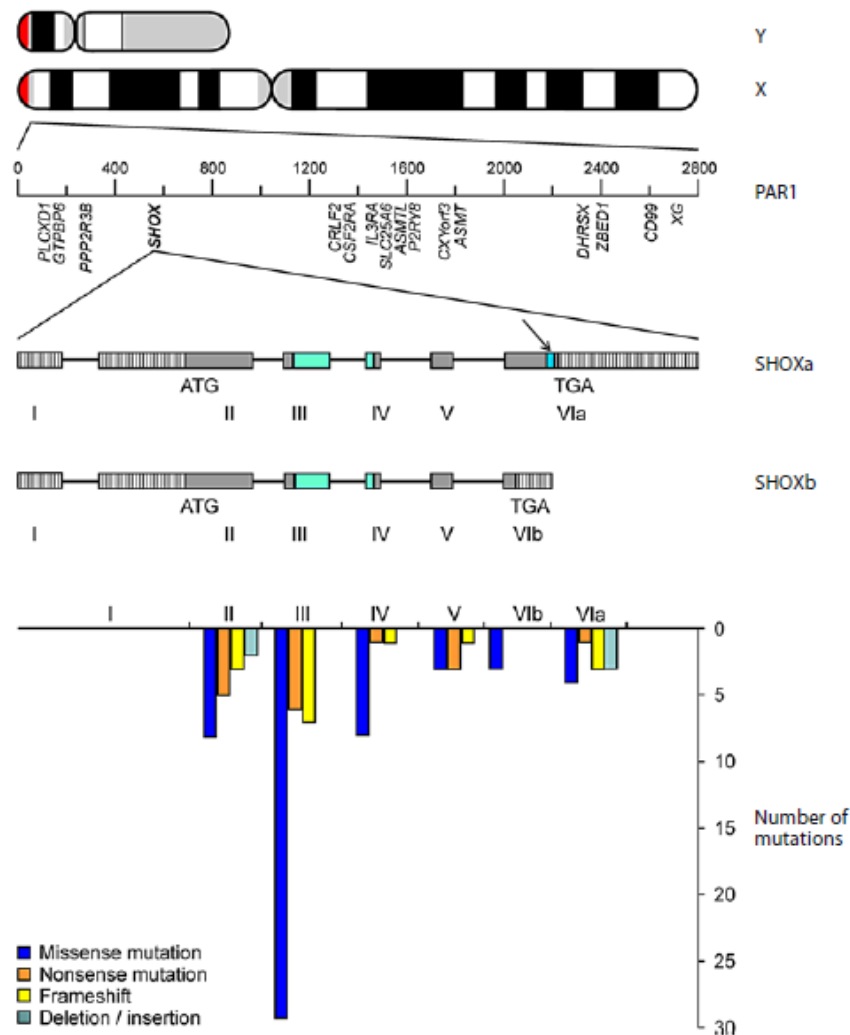
Chromozom Y..... gen SHOX

SHOX = short stature homeobox

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



Horm Res Paediatr 2011; 75: 81–89

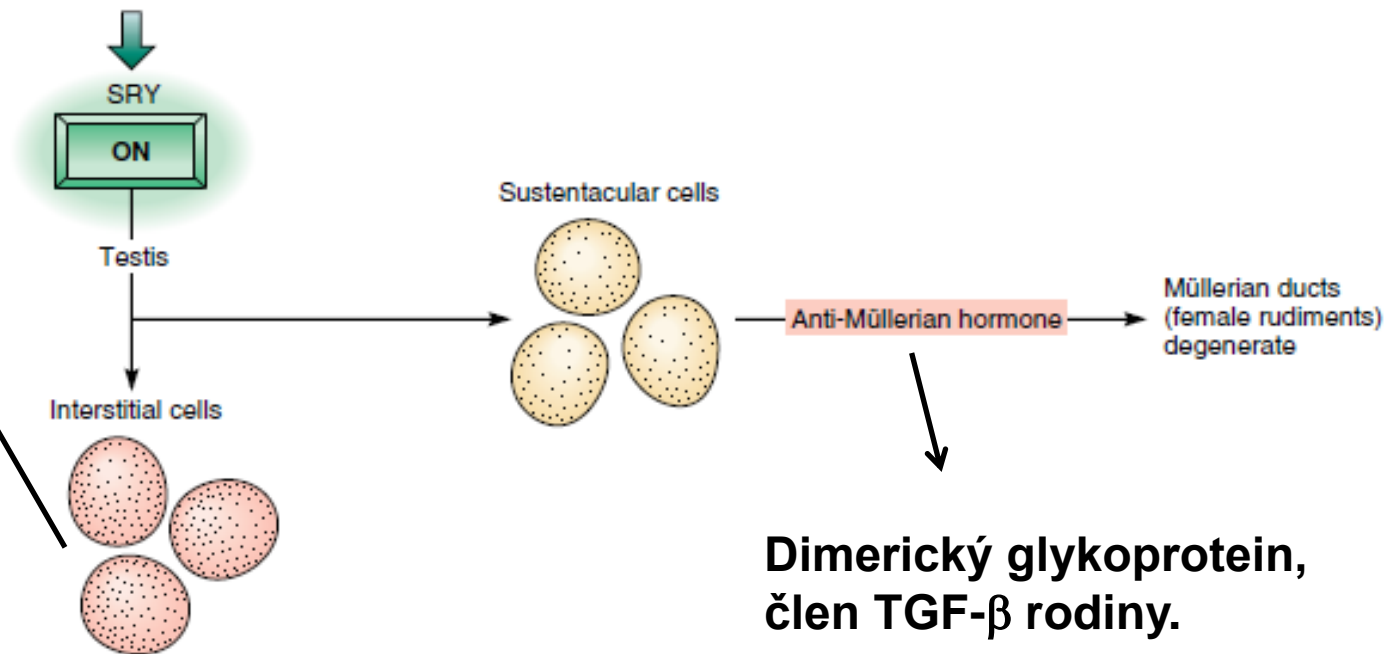
SRY fenotyp

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

**Sekrece
testosteronu**

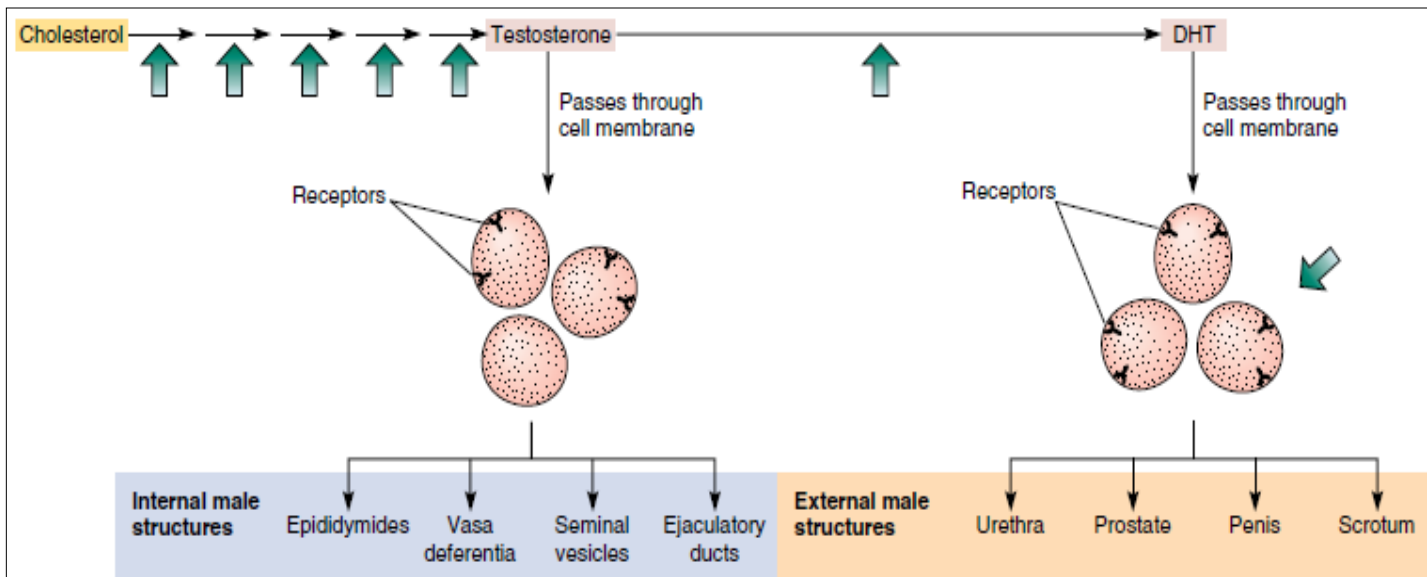
Vývoj:

- nadvarlat
- chámovodu
- semenných váčků
- ejakulačních vývodů



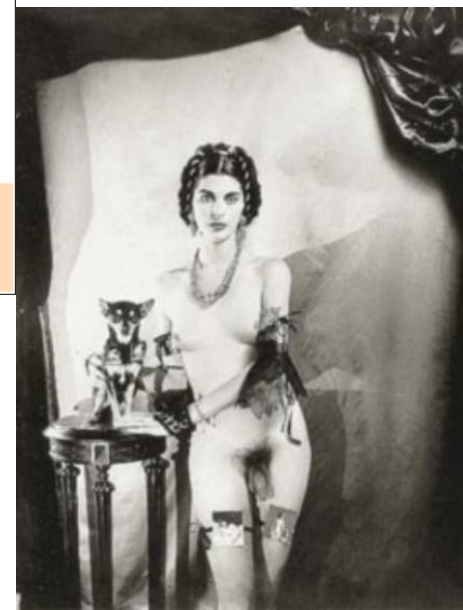
SRY fenotyp

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

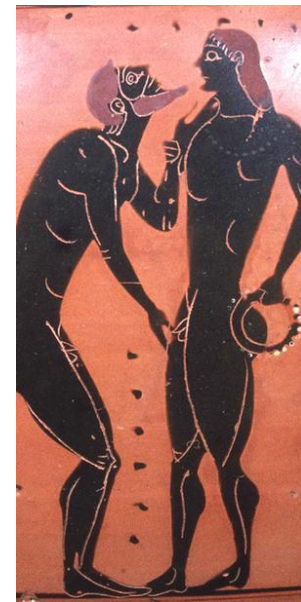


Mužský pseudohermafroditismus

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

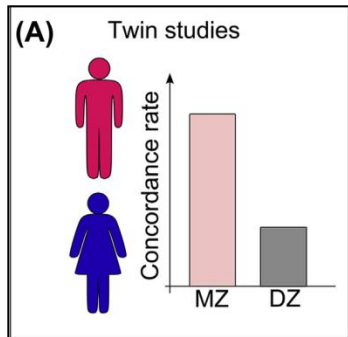


Dědičnost homosexuality ???

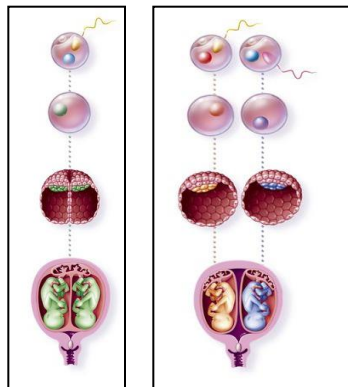


HOMOsexualita = fyzická přitažlivost je vůči jedincům stejného pohlaví

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



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



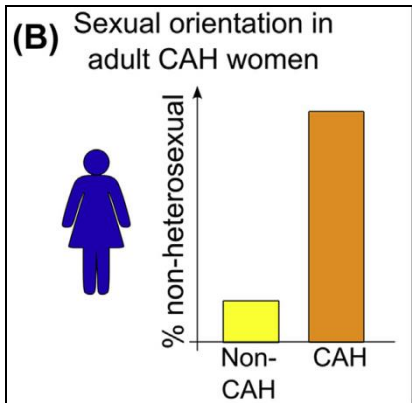
Most studies are of twins raised together

MZ Pair	Trait	DZ Pair	Trait
1	Match	1	Match
2	Match	2	non-match
3	non-match	3	non-match
4	Match	4	non-match
5	Match	5	Match
6	Match	6	non-match

Concordance = a match (or agreement) of a trait
Discordance = a non-match (or disagreement) of a trait

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

Dědičnost homosexuality???



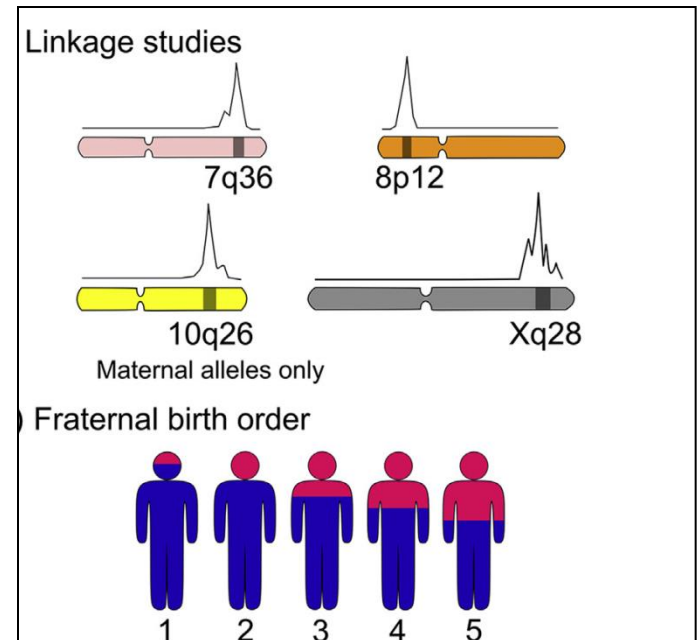
Ženy s **CAH** → vyšší frekvence ne-heterosexuální orientace

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



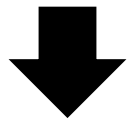
Souhrn – sexuální orientace je regulována „genetickou sítí“ – ta je u dospělých ovlivněn genetickými ale i negenetickými faktory

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

Y chromozom – málo genů, dědí jen muži

- „chlupaté uši“ (Hypertrichosis Pinnae Auris) nejsou Y-vázaným znakem

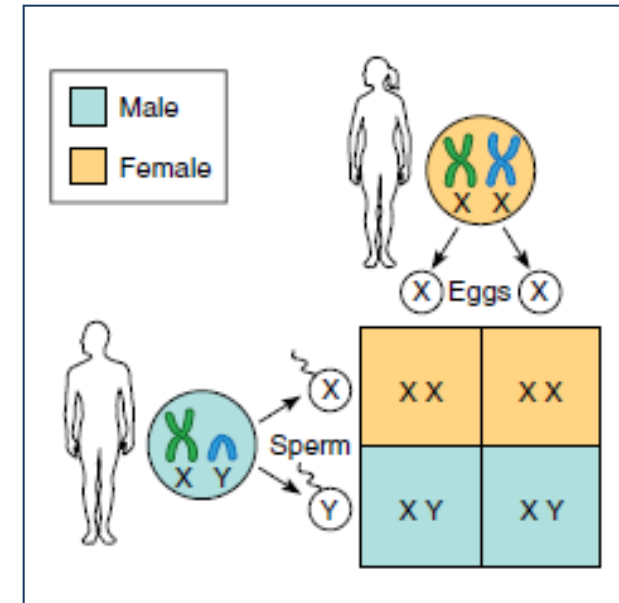


X chromozom – rozdílná exprese genů mezi mužem a ženou.

- u žen podobné s autosomy
- u mužů neexistuje protějšek

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

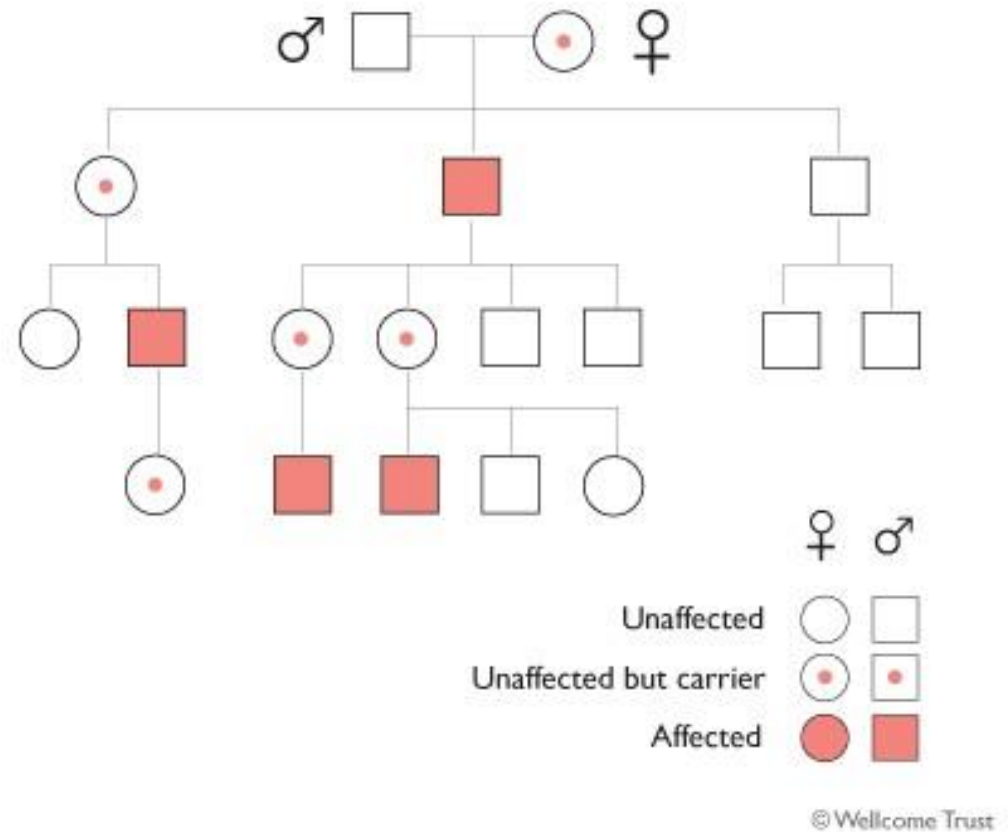
Je-li matka heterozygot pro určitý X-vázaný
gen → dcery i synové mají 50 %, že ho zdědí



X-vázaná recesivní dědičnost

U žen exprimována v přítomnosti 2 recesivních alel.

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



Ichthyosa – deficit cholesterol sulfatasy

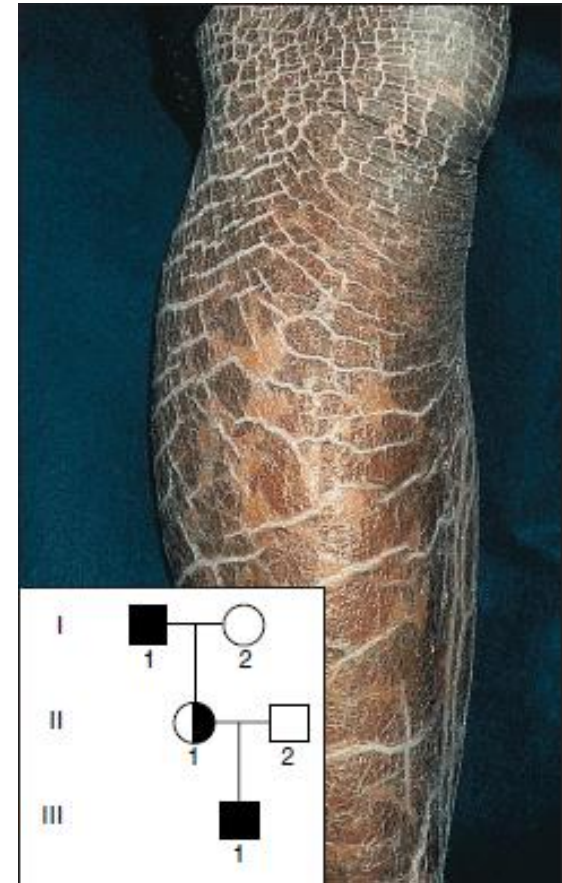
Rodokmen:

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

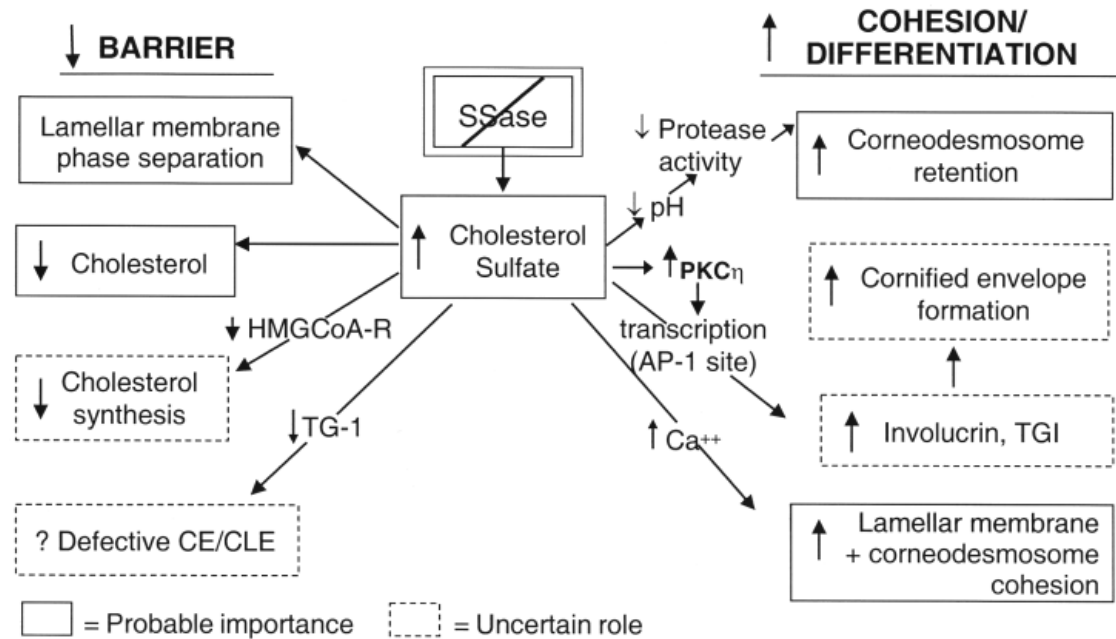
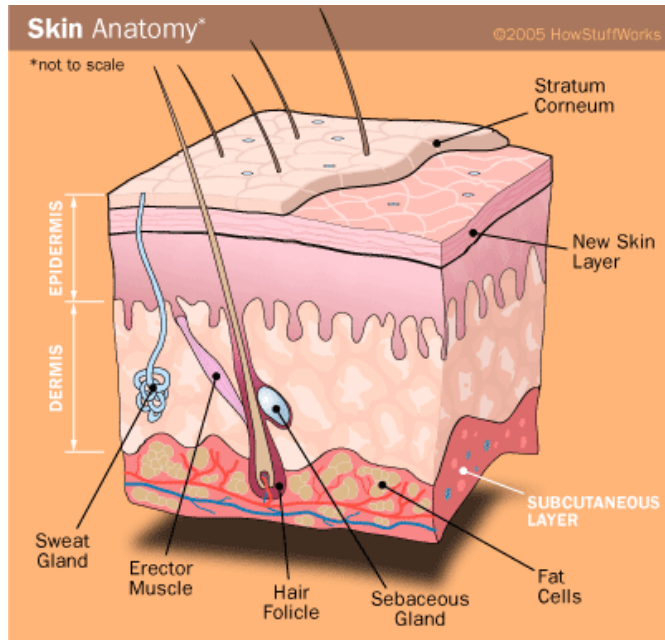
→ **Ichthyosa** (deficit steroid sulfatasy - Ssasa, STS),
EC 3.1.6.2)

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

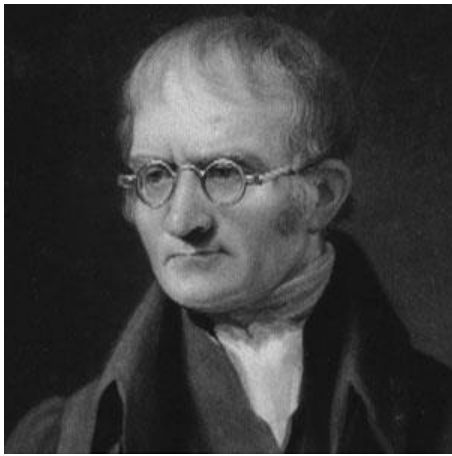
- 1 : 6 000 v různých populacích



Ichthyosa – deficit cholesterol sulfatasy

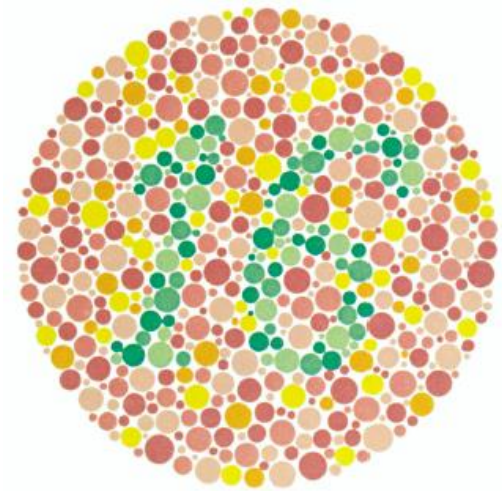


- Akumulace cholesterol sulfátu v epidermis – tvorba fázového rozhraní v mezerách SC (Stratum Corneum)
- Retence korneodesmosomu (struktura zprostředkující soudržnost korneocytů = mrtvých zrohovatělých buněk kůže) – není degradován



Barvoslepost

- 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

- J. Ransome pitval Daltonovo oko – sítnice normální

1994 – DNA analýza v Londýnském institutu oftalmologie

- nedostatek jednoho ze tří typů pigmentů v čípku



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

Barvoslepost – základy barevného vidění

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

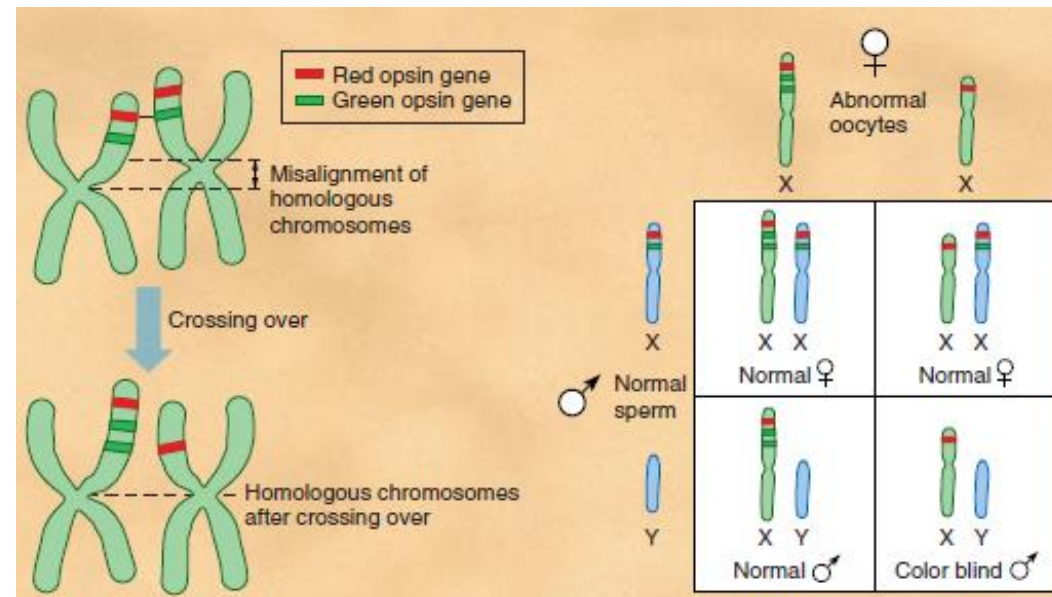
Dalton = **Deuteranopia** (barvoslepost na zelenou barvu)

- **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

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

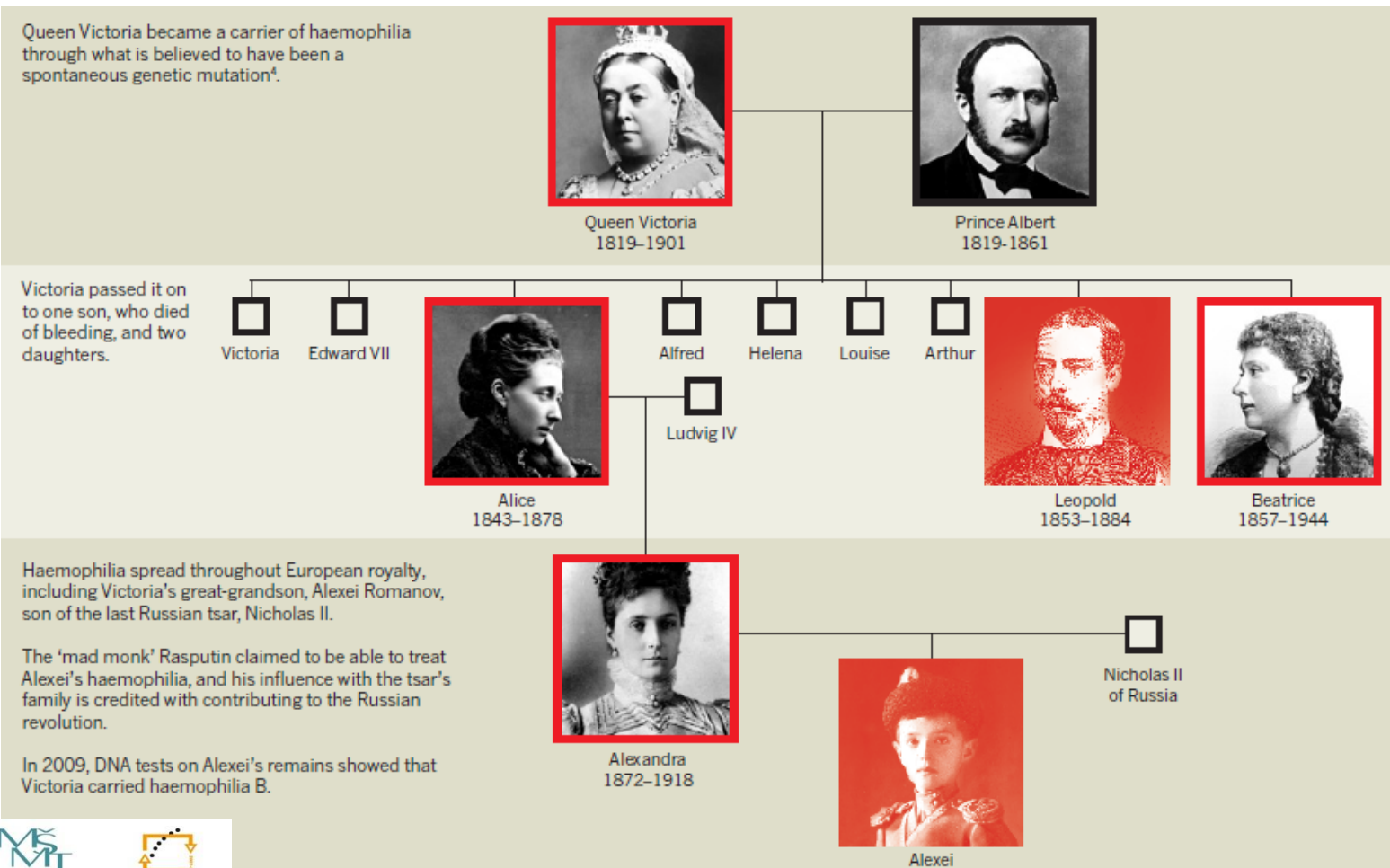
A/B - podobná klinická manifestaci (spontánní krvácení do kloubů, svalů, hematuria)



- defekt produkce antihemolického faktoru VIII (F8)/ IX

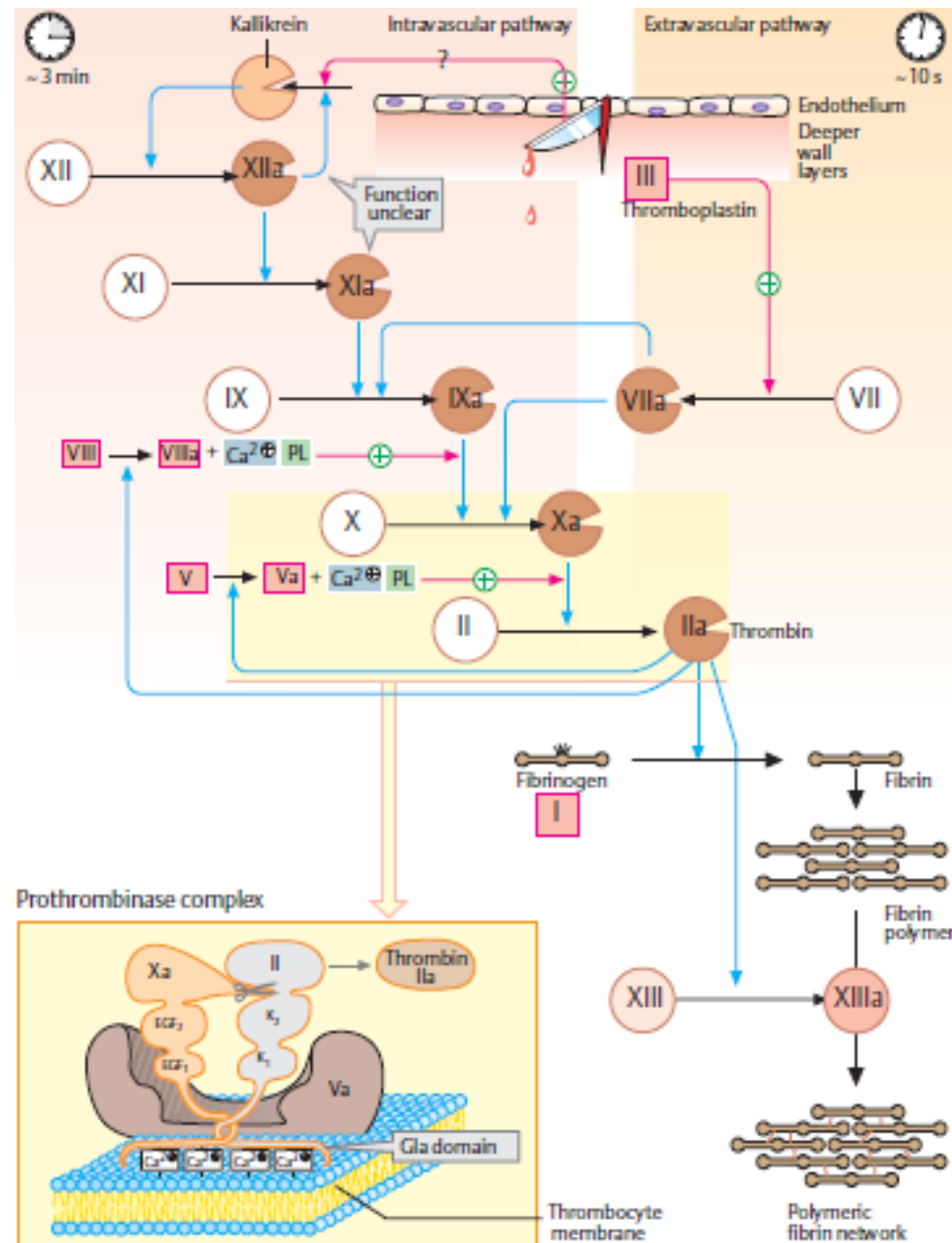
- nonsense, missense mutace (A; > 2000 mutací)

- delece genu (B)



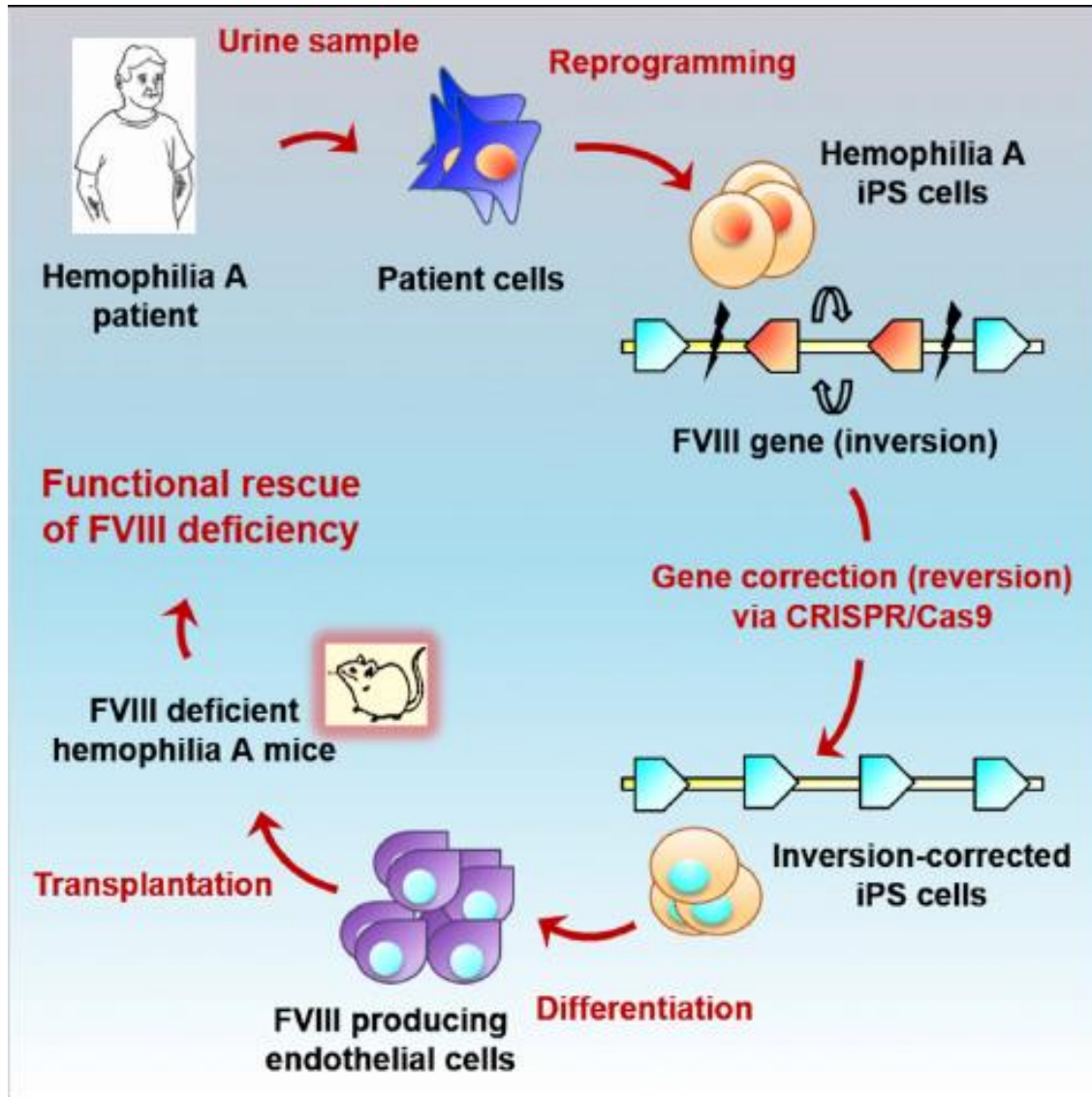
Hemofilie A/B

- tvorba zátky je opožděna v důsledku pomalé tvorby thrombinu
- léčba – TXA (antifibrinolytikum) rekombinantním proteinem, genová terapie (virus AAV8, 2011) (snažší pro B) či CRISPR z iPSC (zatím jen myši)



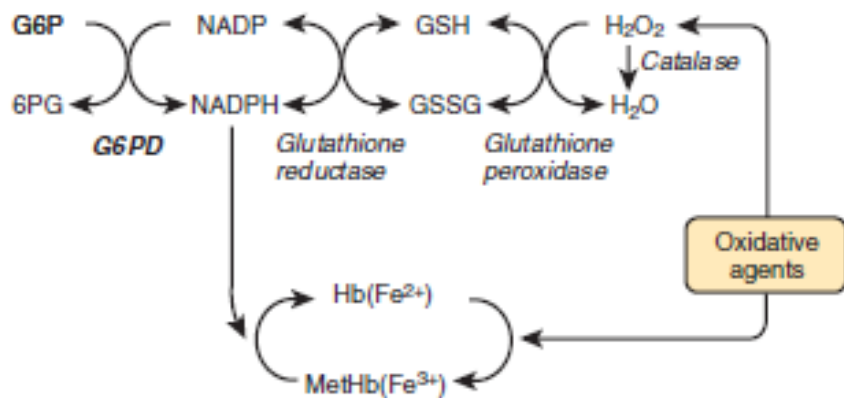
I	Fibrinogen	Half-life (h):	96
II ^K	Prothrombin		72
III	Tissue thromboplastin		
IV	Ionized calcium (Ca ²⁺)		
V	Proaccelerin		20
VII ^K	Proconvertin		5
VIII	Antihemophilic factor A		12
IX ^K	Antihemophilic factor B; plasma thromboplastin component (PTC); Christmas factor		24
X ^K	Stuart–Prower factor		30
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)		48
XII	Hageman factor		50
XIII	Fibrin-stabilizing factor (FSF)		250
-	Prekallikrein (PKK); Fletcher factor		
-	High-molecular-weight kininogen (HMK); Fitzgerald factor		

Hemofilie A/B – léčba ??



- 1) Získání 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



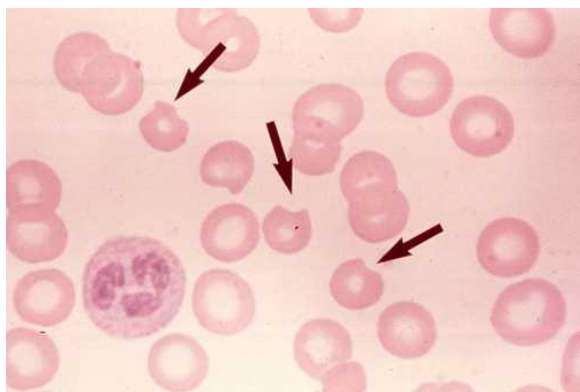
→ ↓ NADPH → oxidační stres

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

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

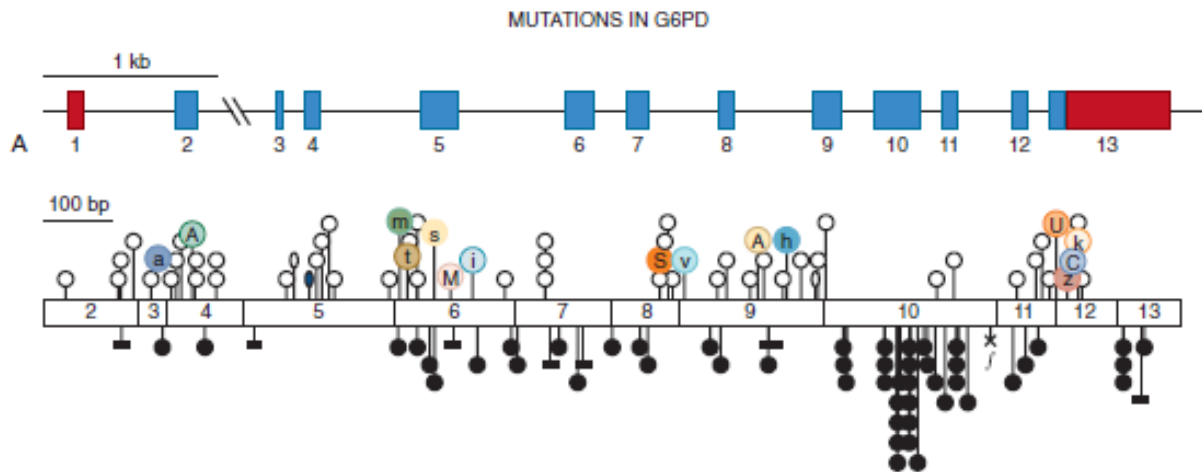
- tvorba Heinzových tělísek → „bite cells“

- léčba – fototerapie, transfúze



- výhoda proti malárii – pokles rizika cca o 50 %

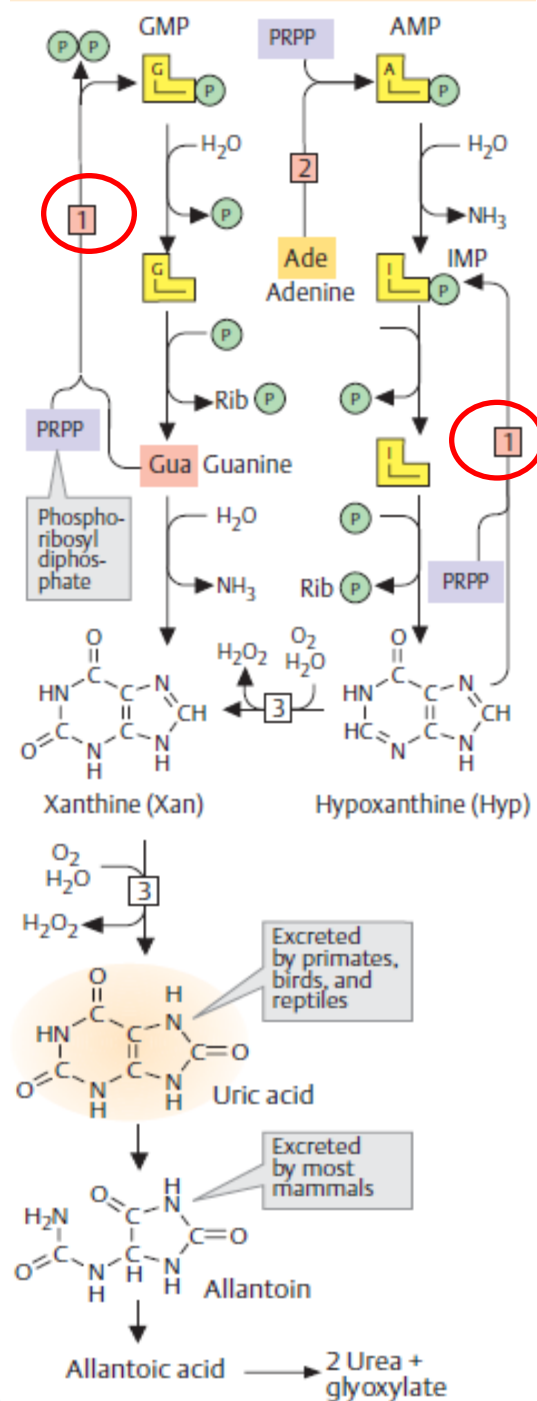
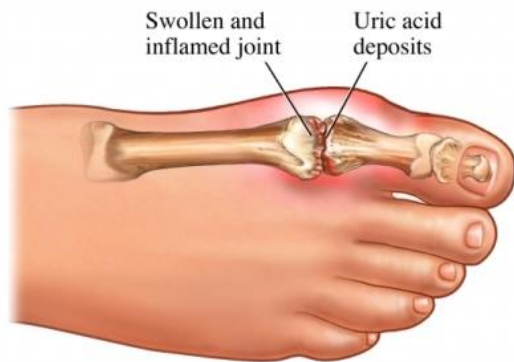
- ovlivňuje asi 400 milionů lidí



U Union; C Canton; M Mediterranean; A A-(202A); k Kaiping; t Taipei; v Viangchan; m Mahidol; h Chatham; i Coimbra; S Seattle; s Santamaria; a Aures; z Cosenza; A A-(968C).

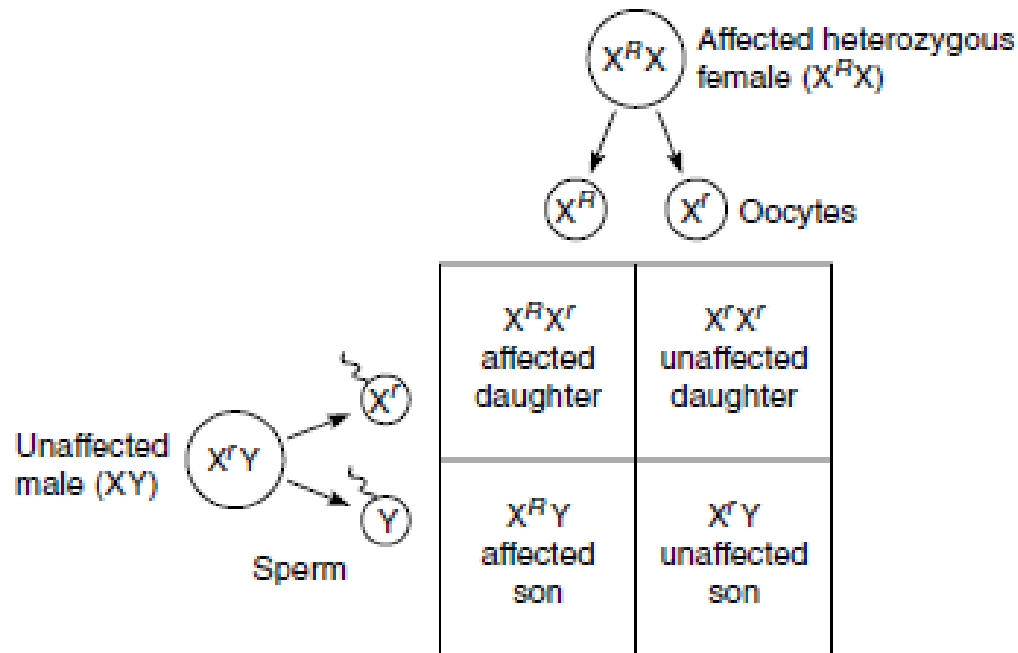
Lesh-Nyhanův syndrom

- Deficience HPRT (EC 2.4.2.8)
- DNA – hyperurikémie, mentální retardace, sebepoškozování prstů a rtů, ledvinové kameny
- léčba symptomatická – allopurinolem, diazepam, S-adenosylmethionin



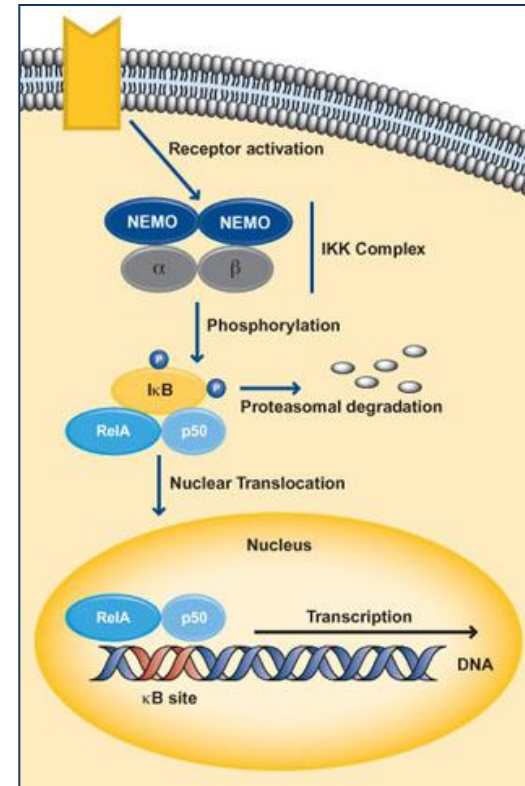
X-vázaná dominantní dědičnost

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



Incontinentia pigmenti

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



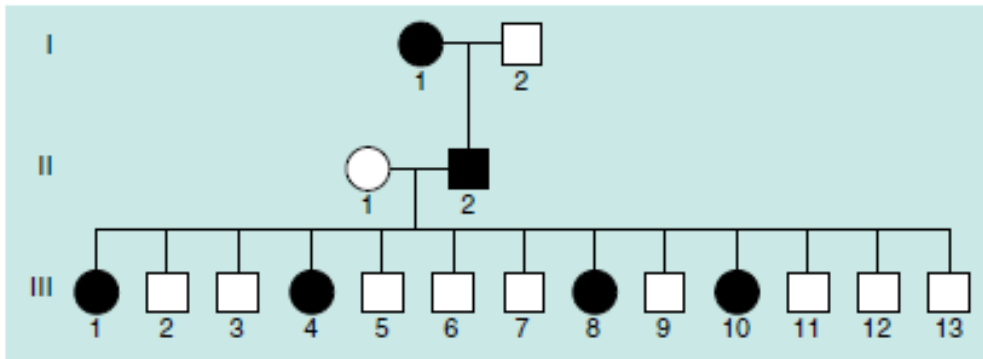
Příčina: mutace v genu NEMO (IKK γ) – defektní aktivace NF- κ B (role v prozánětlivých a apoptotických drahách)



Copyright © 2000, Dr. D. J. G. Casas.
Reservados todos los derechos.

Vrozená celková hypertrichosa (CGH)

- nadbytek vlasových folikulů → husté vlasy, bohaté vlasy na místech obličeje a horní části těla
- atavistický gen – kontrola znaku přítomného u předků – přítomen u šimpanzů



Inaktivace chromozomu X

Ženy = 2 X

Muži = 1 X → nerovnost



Inaktivace X - náhodně → mozaicismus



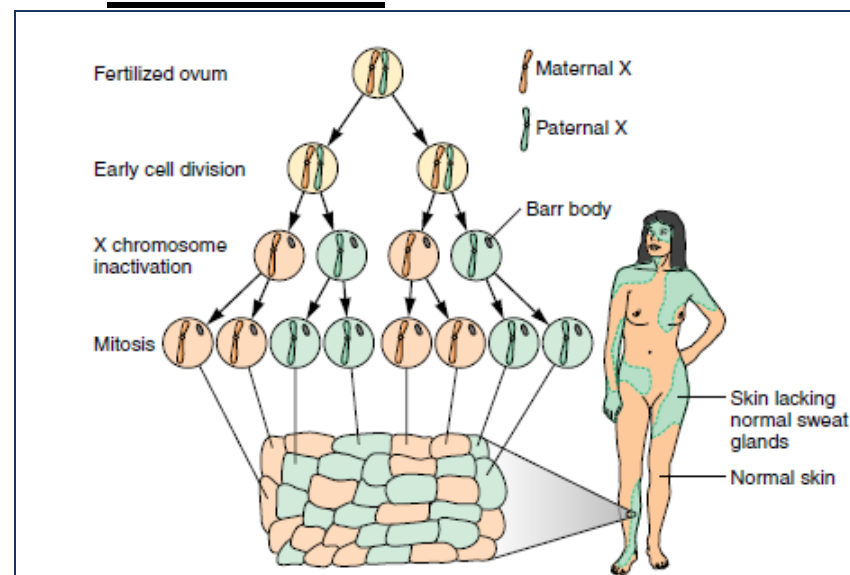
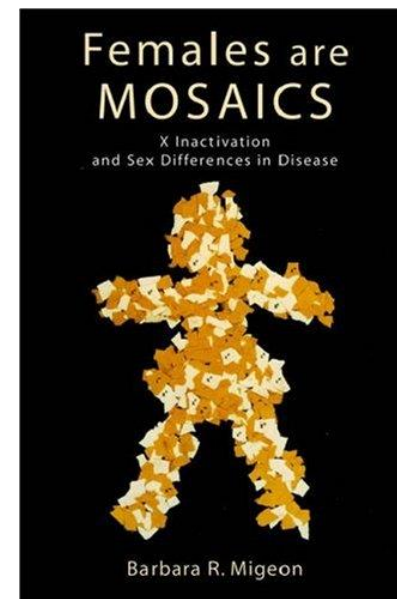
„vypnutí“ většinu genů (výjimka PAR)



Kontrola genem XIST – produkce „siRNA“ → inaktivace X

Inaktivace není **permanentní** –
aktivace v zárodečných
buňkách oocytů

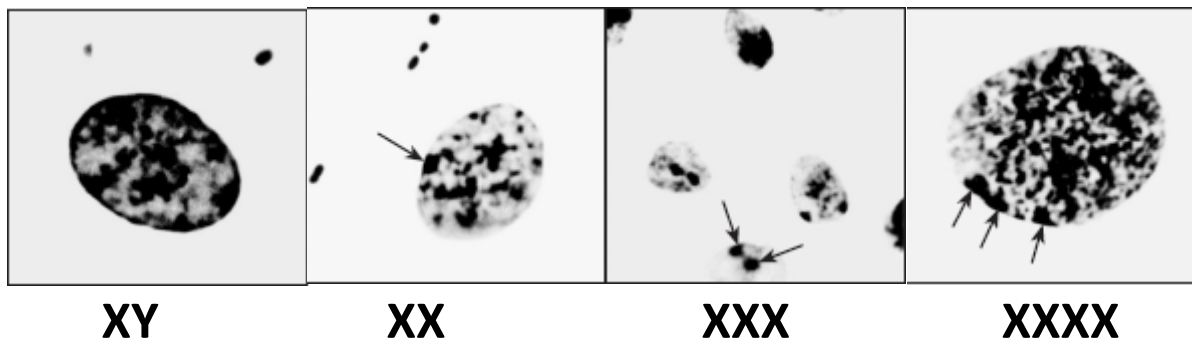
Anhidrotická ektodermální
dysplazie – místa kůže bez
potních žláz a vlasů



Inaktivace chromozomu 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

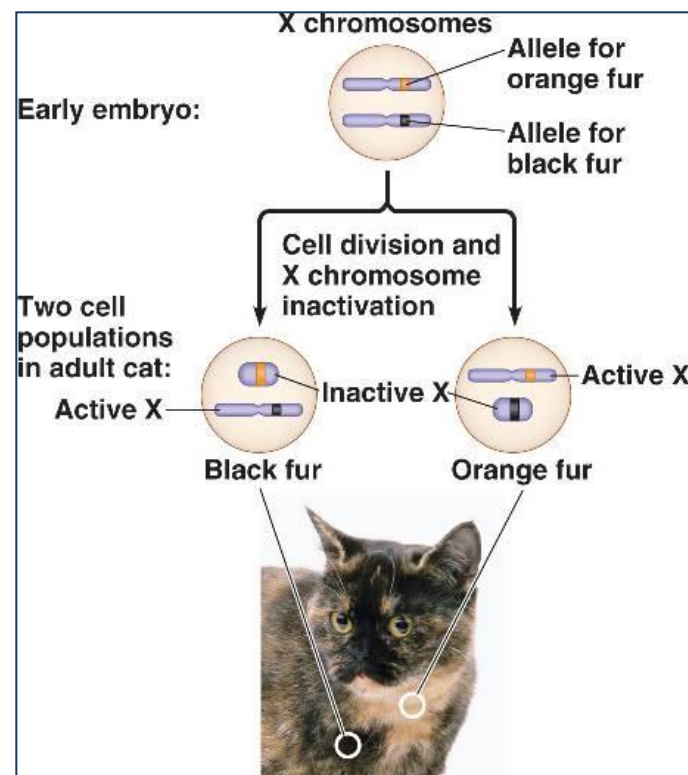
XXXX



Tortoiseshell (želvovinová) kočka



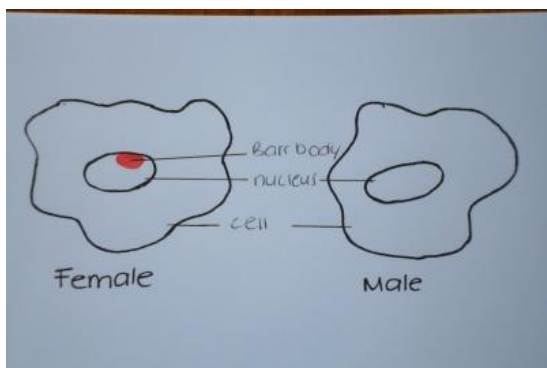
Kočka Calico



Inaktivace chromozomu X

1961 – Mary Lyon – Co to je Barrovo tělísko?

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



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



Inaktivace chromozomu

X - podstata

a) XIC – X inaktivační centrum (cca 1 Mbp) produkuje nekódující RNA genu *Xist* (nestabilní) – polyadenylován – lokalizace v jádře

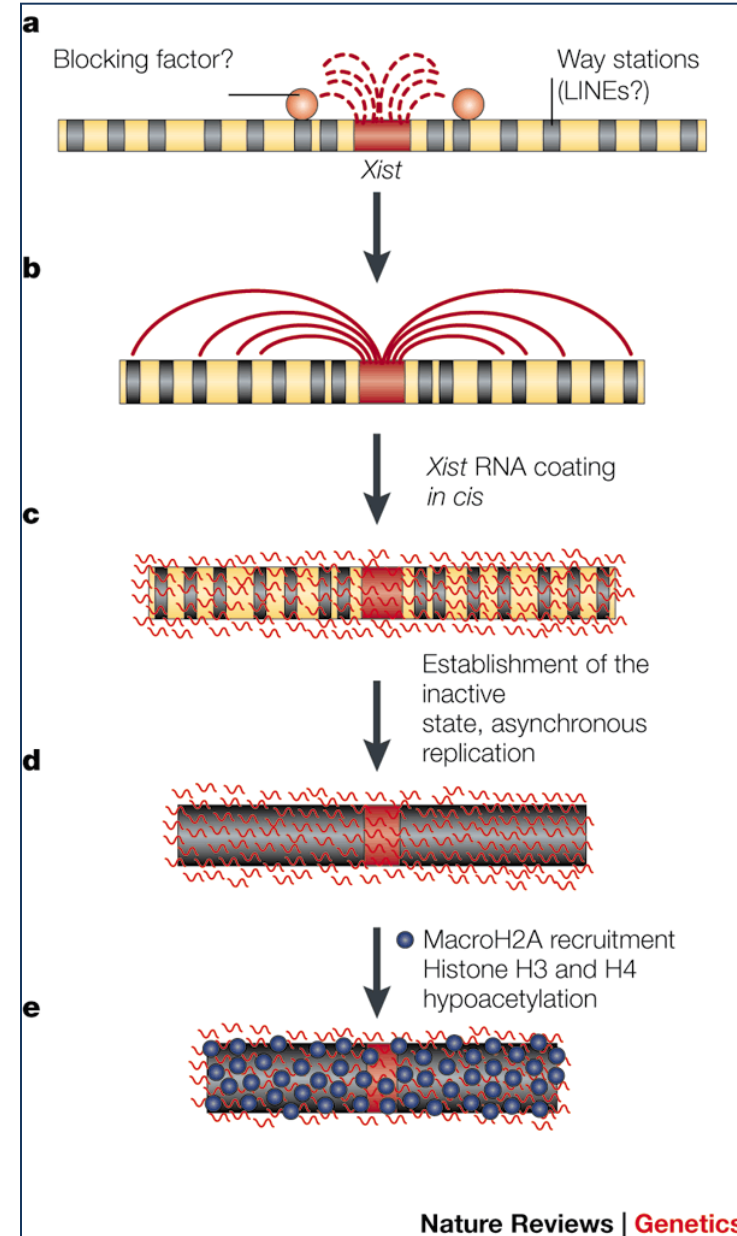
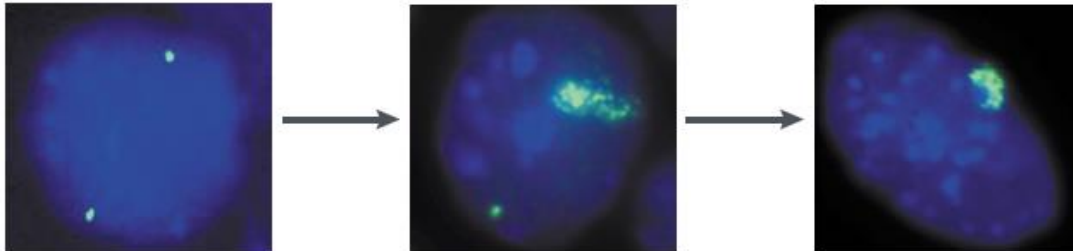
Blokační faktor brání upregulaci *Xist*

b) Upregulace *Xist*

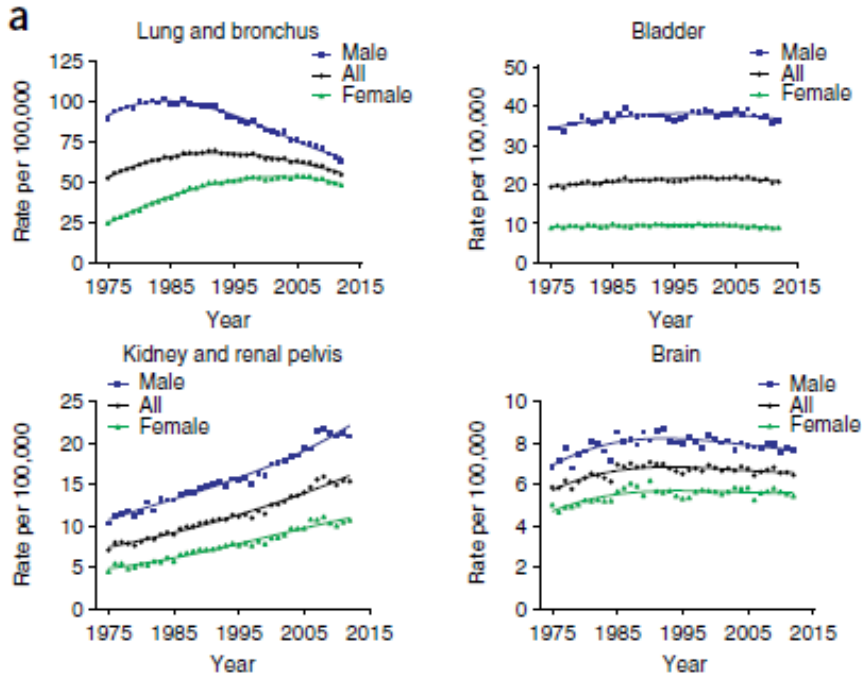
c) Stabilizovaná *Xist* RNA pokryje X chromosom

d) Transkripční umlčení genů na X chromosomu

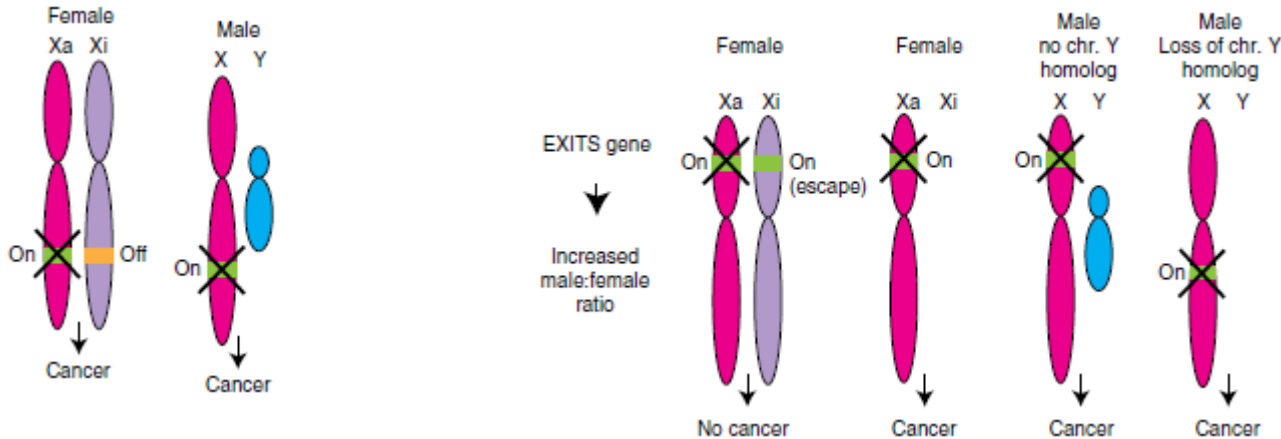
e) Modifikace chromatinu – deacetylace histonů a metylace promotorů → stabilně inaktivní a kondenzovaný chromatinový stav



X – vázaná nerovnost výskytu některých rakovin



- Mnoho rakovin postihuje více muže
- 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 tělíška

1991 - PCR analýza SRY genu

1992 - Barcelona – 15/2 000 pozitivních

1999 - International Olympic Committee – opustila testování pohlaví



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)



Vliv pohlaví na fenotyp

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



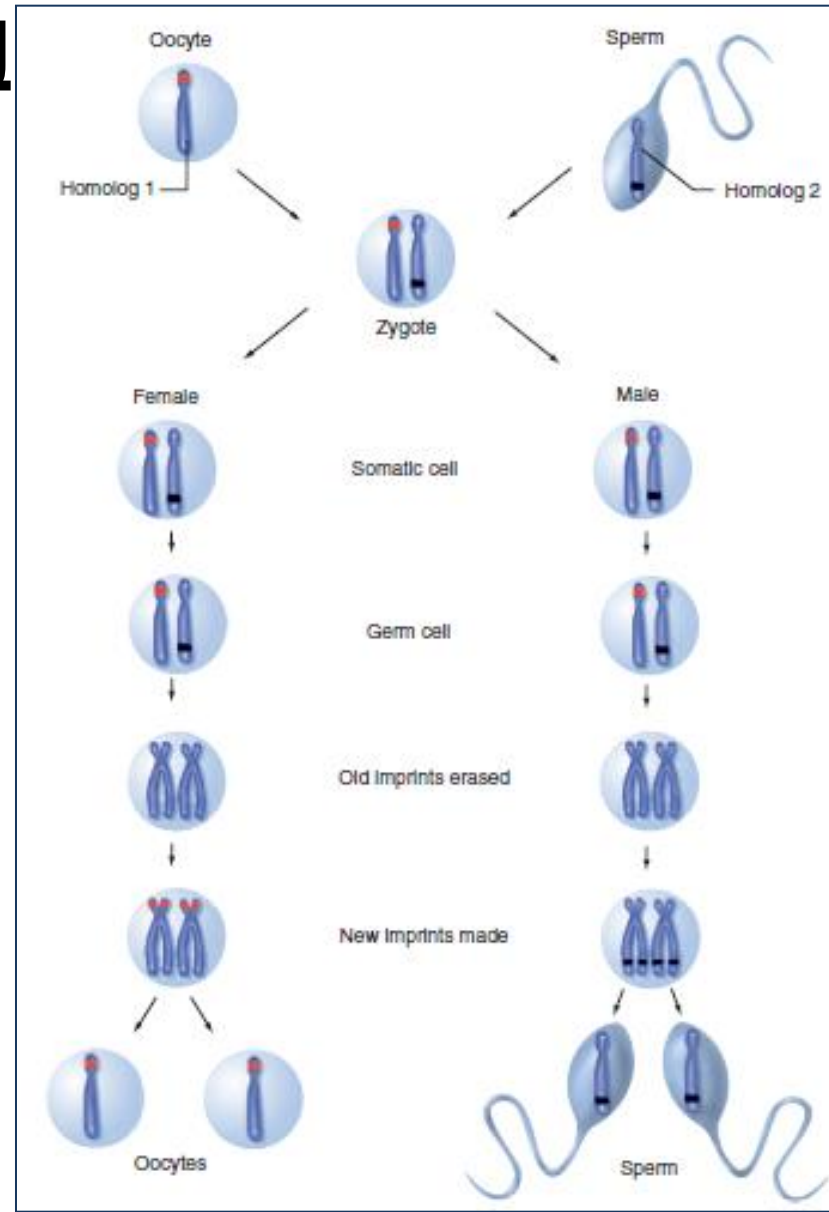
Charles Francis Adams (1807-1886), diplomat



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



Genomický imprinting - praktický pohled

Jedinci s neúplnou penetrací znaku → imprintovaný gen umlčuje

mutantní alelu → genotyp je přítomen ale neexprimován !!!

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

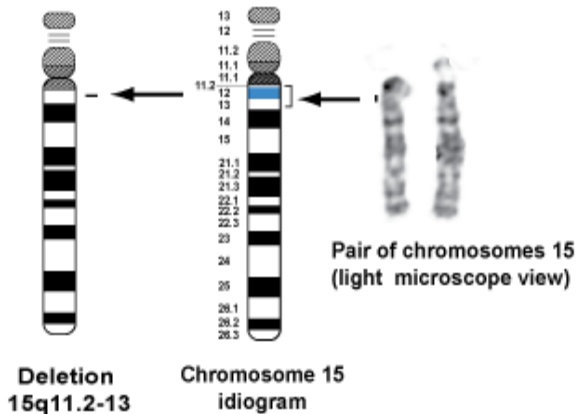
Dva rozdílné syndromy mající původ v deleci na chromozomu 15:

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

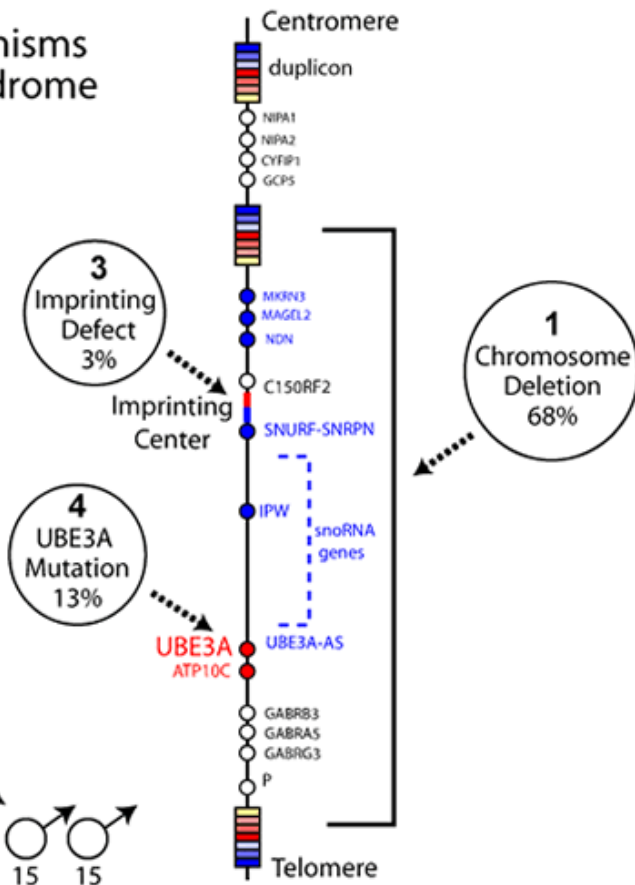


Angelmanův syndrom (AS) - „happy puppet syndrome“ - častý smích, prodloužený jazyk, široké čelisti, plandavá chůze, mentální retardace (oblast mateřského chromozomu umlčena)

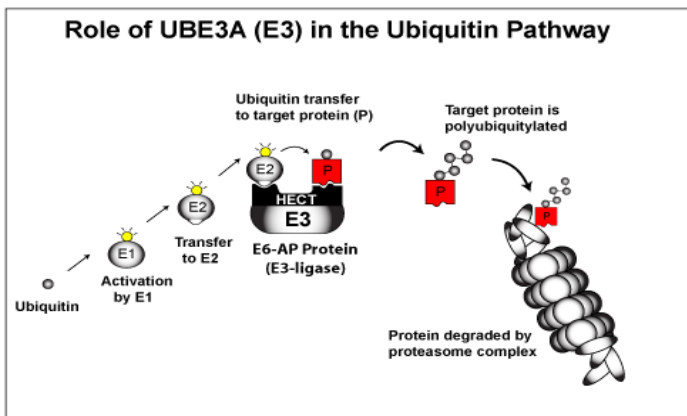
Genomický imprinting - AS



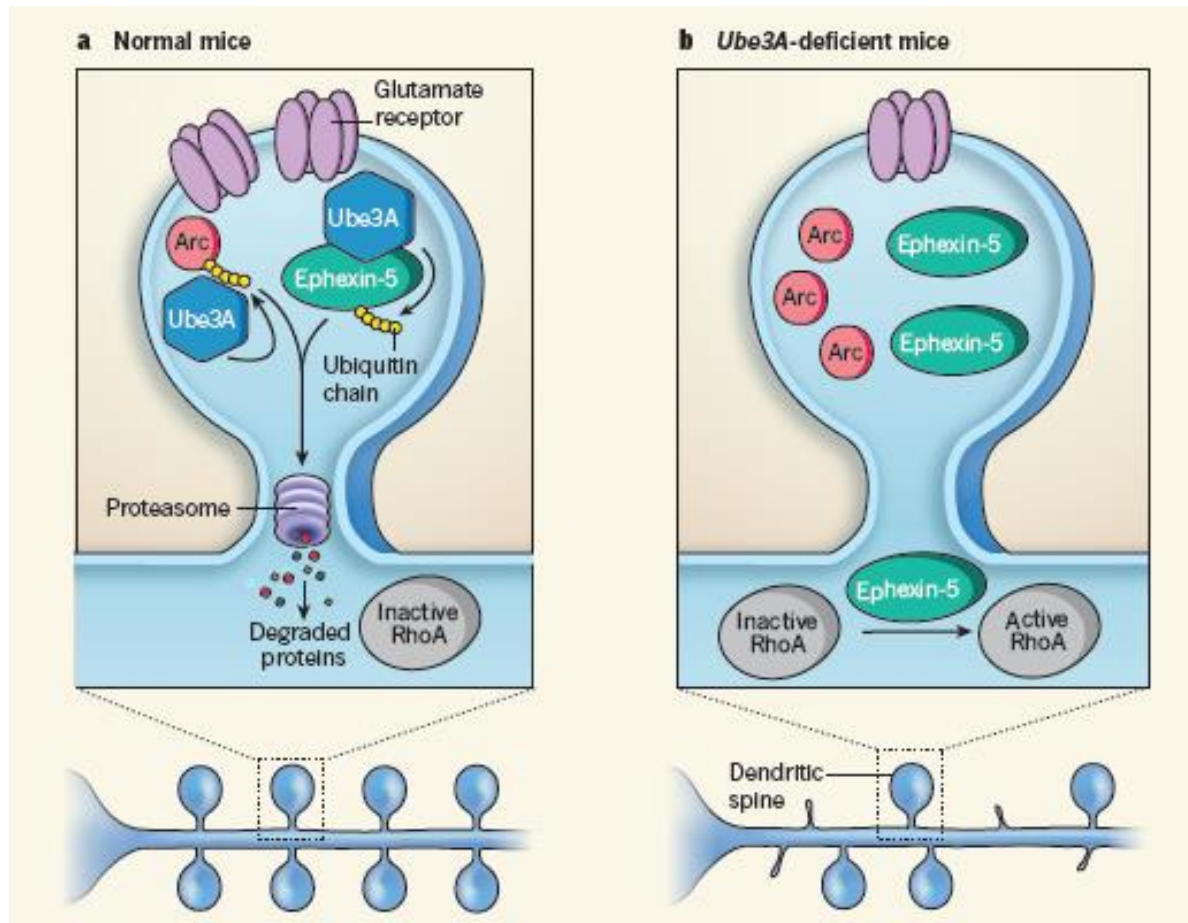
4 Genetic Mechanisms of Angelman Syndrome



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



Genomický imprinting - AS



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

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



search ID: rj00713

"Can you start by telling us what sex you are?"

Závěr



Genetický úhel pohledu



„Pohlaví si nejsou rovna.“



search ID: jby0066

Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com