



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace předmětu

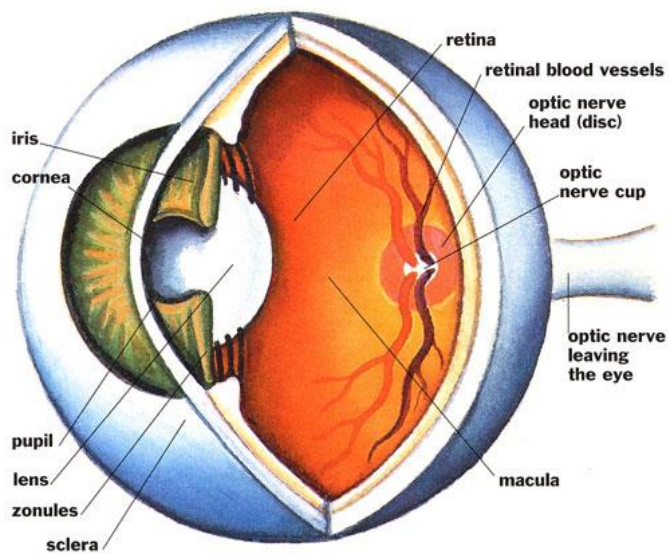
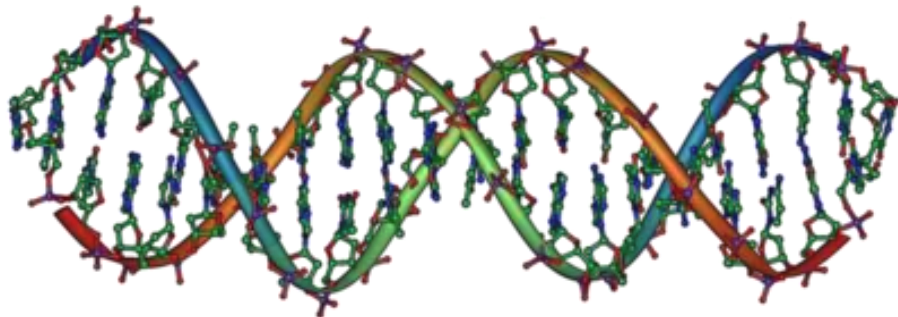
# Genetika člověka

## GCPSB

**„Propojení výuky oborů  
Molekulární a buněčné biologie  
a Ochrany a tvorby životního  
prostředí“**

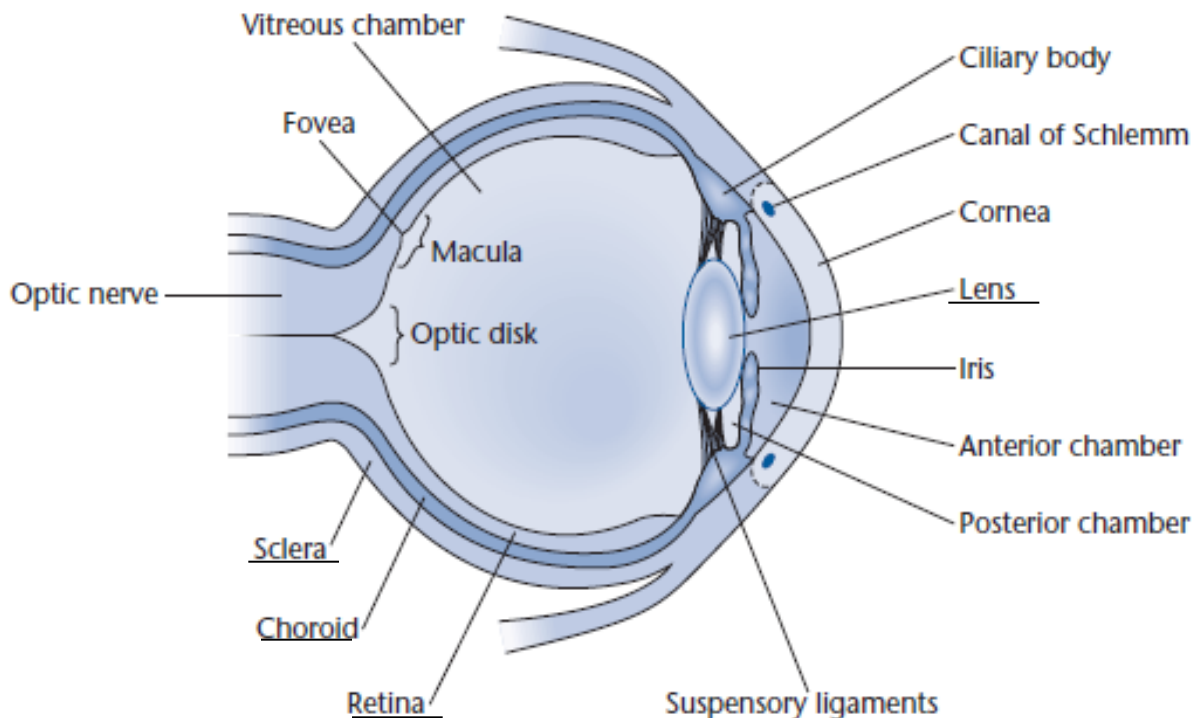
**Reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0032**

# Molekulární genetika oka



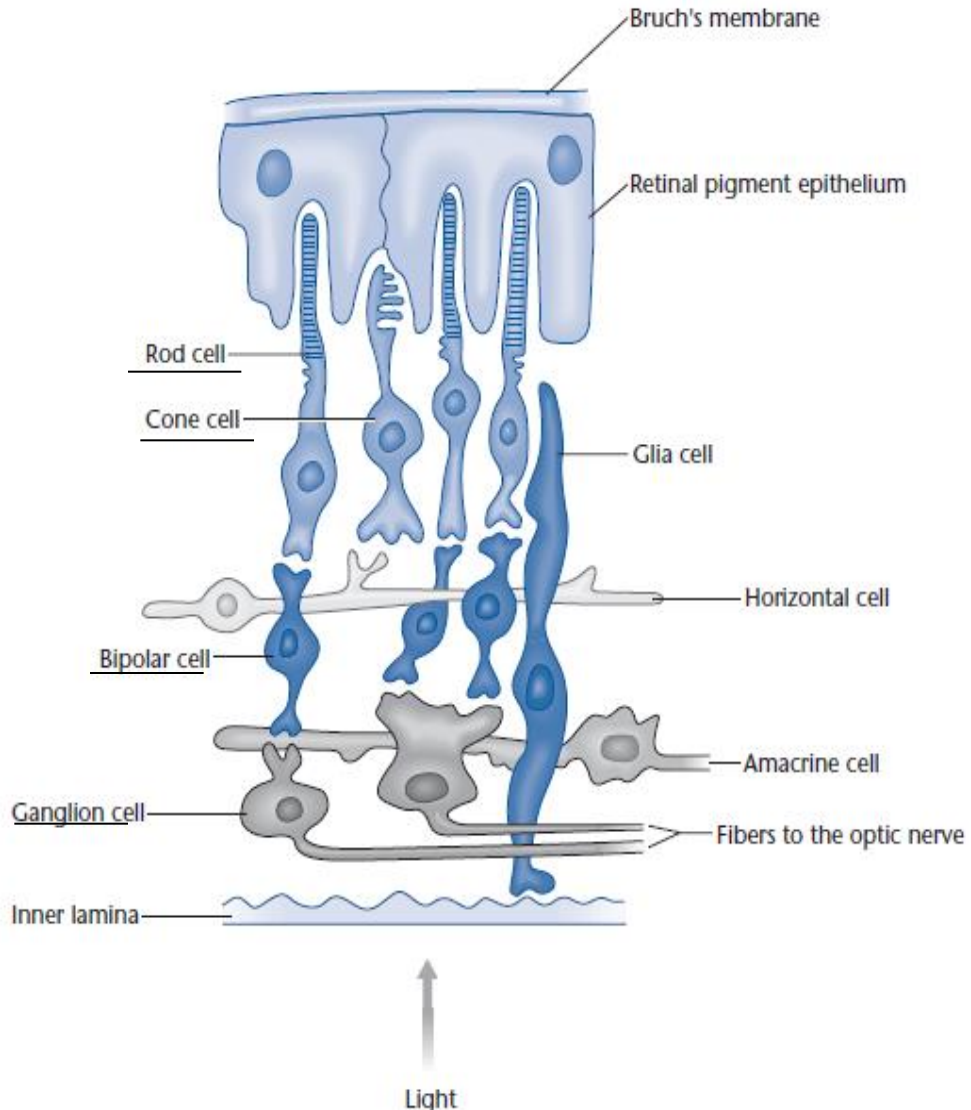
# Lidský vizuální systém – struktura oka

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



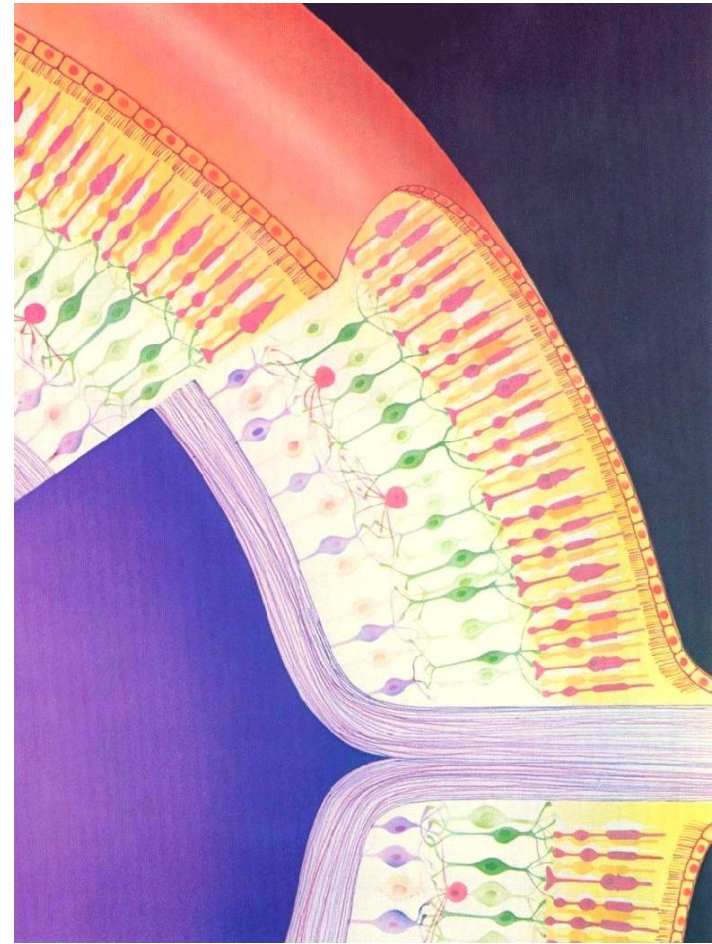
- Čočka se v průběhu vývoje oka tvoří nezávisle
- Rozsah otevření zornice je kontrolován hladkými svaly duhovky
- Přední oční komora – rohovka až duhovka
- Zadní oční komora – duhovka až čočka
- Sklivec – síť kolagenových vláken a mukopolysacharidů

# Struktura sítnice



120 milionů tyčinek – noční vidění

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

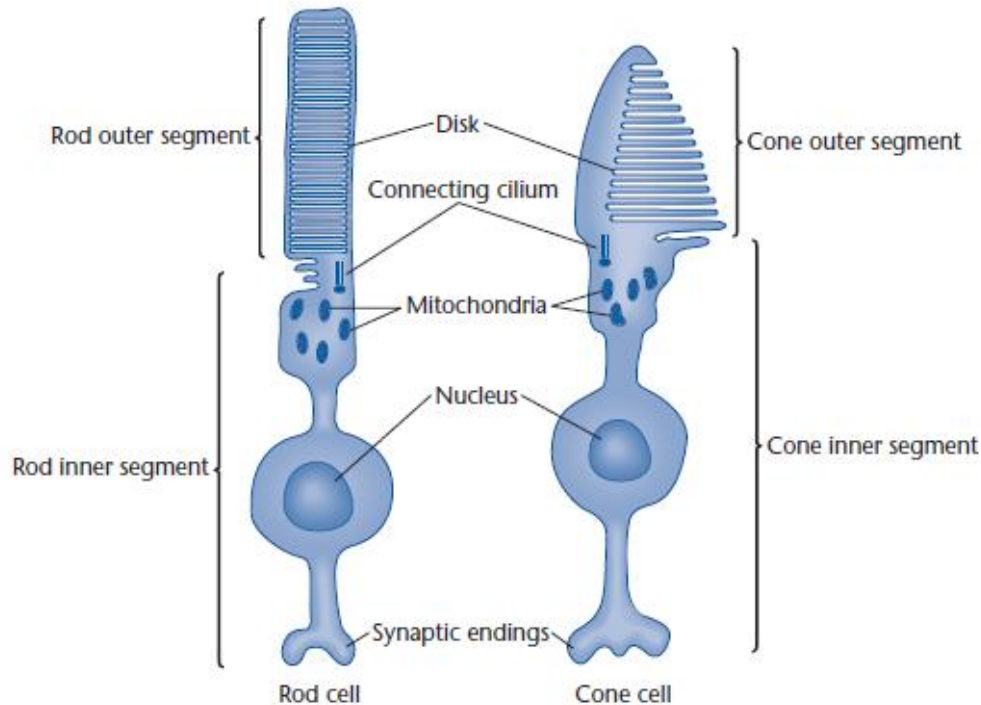




# Struktura tyčinek a čípků

**Tyčinky – navrstvené membránové disky obklopené cytoplasmou napojené na vnitřní segment s jádrem a synaptickým zakončením**

**Čípky – disky v kuželovité uspořádání napojené na vnitřní segment s jádrem a synapsí**

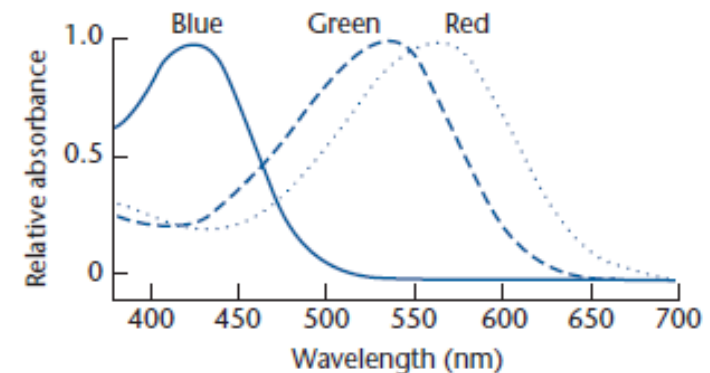


**Světlo – cca 370 – 760 nm**

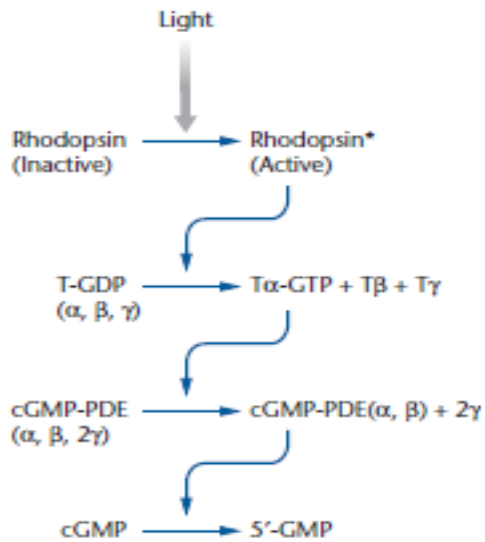
**Rhodopsin - protein tyčinek lokalizovaný v discích vnějšího segmentu - absorpční maximum 500nm**

**-Váže retinal – produkován sítnicí z vitamínu A**

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



# Biochemie fototransdukce



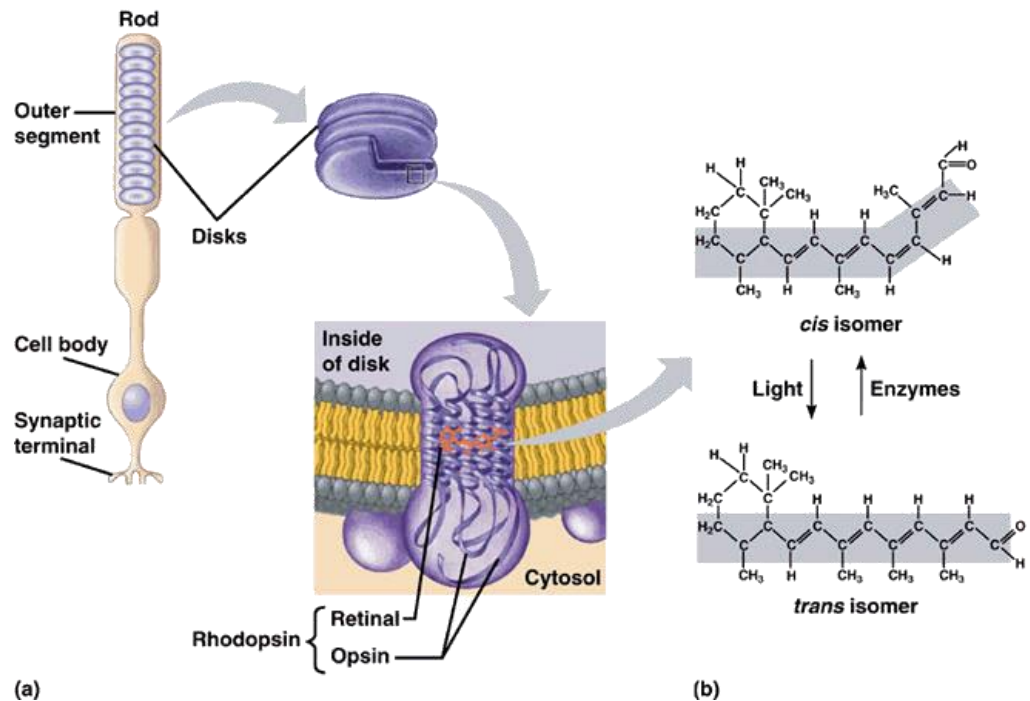
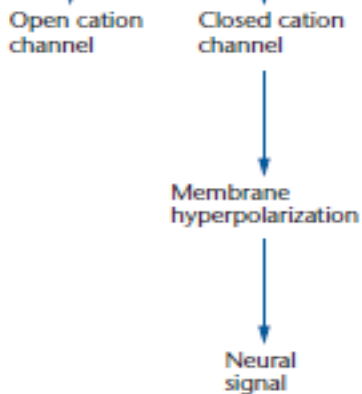
11-cis-retinal – vazba na rhodopsin (K296)

Fotoizomerace na all-trans-reinal při 500nm

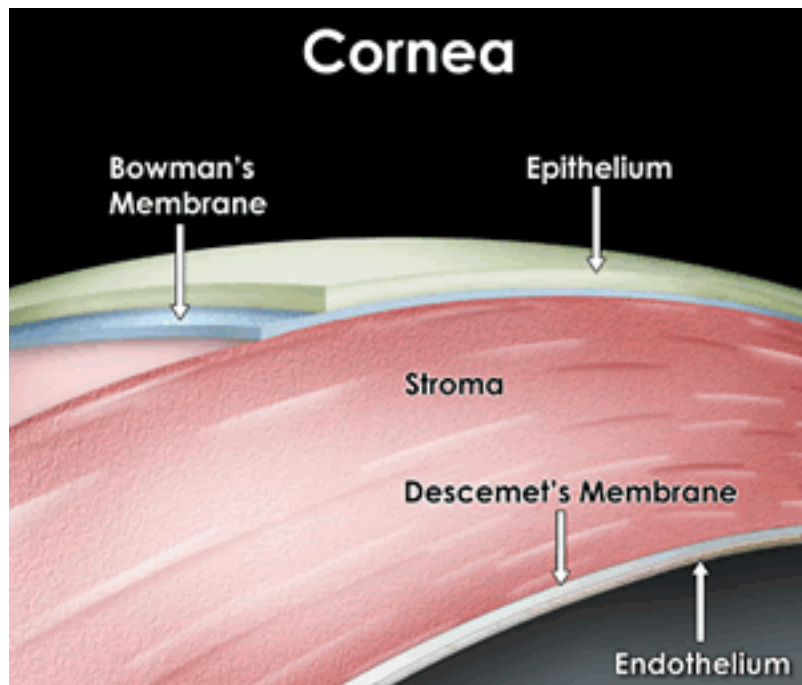
Aktivace Transducinu – trimer –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$

Náhrada GDP za GTP → Aktivace cGMP-fosfodiesterasy

Zavřený kanál → Hyperpolarizace = signál



# Genetické poruchy oka



Rohovka (cornea) – 3 vrstvy

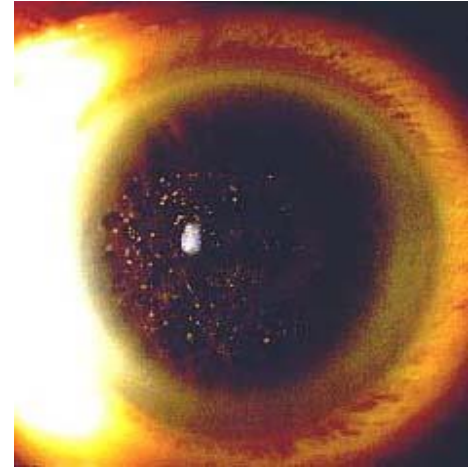
- epitel
- stroma – cca 90% tloušťky – vrstvy se svazky kolagenových vláken zapuštěné do skupiny proteoglykanů
- endotel

Dystrofie rohovky – skupina poruch charakterizovaná neprůhledností rohovky

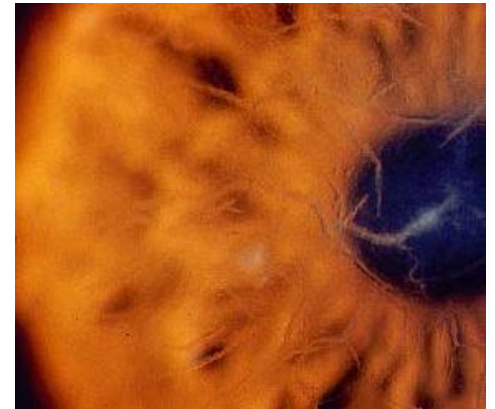
- klasifikace často dle – místa, rozsahu akumulace usazenin

# Dystrofie rohovky

- I.kategorie – stromální deposity se podobají zrnkům cukru či strouhanky a tvoří neprůsvitné skvrny = granulární korneální dystrofie (GSD)
  - GCD typ I+II – druhá dekáda po narození
  - GCD typ III – dříve v životě, bolestivější



- II.kategorie – akumulace hustých skvrn s překrývajícími se radiálními filamenty ve stromatu pod epitelem  
= lattice corneal dystrophy (LCD, mřížovitá korneální dystrofie)
  - LCD typ I - dříve v životě, bolestivější
  - ztráta vidění, často nutná transplantace rohovky





# Dystrofie rohovky

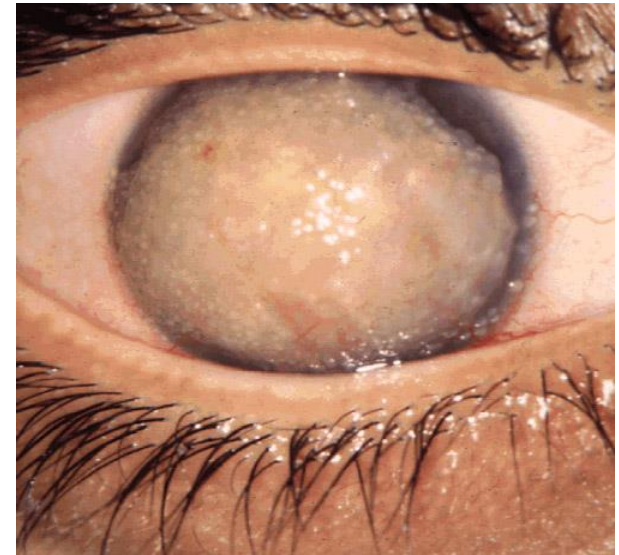
- Lokalizace genu do oblasti 5q31
- BIGH3 / TGFBI – kóduje keratoepithelin – syntéza jen v rohovce
  - funkce neznámá – buď váže stromální buňky dohromady nebo je směruje do extracelulární matrix
- Analýzy rodin odhalily nejčastěji následující mutace keratoepithelinu
  - GCD typ I. – R555W (Arg555Trp)
  - GCD typ II. – R124H (Arg124His)
  - GCD typ III. – R555Q (Arg555Gln)
  - LCD typ I. – R124C (Arg124Cys)
- Mutace v TGFBI genu → konformační změny či abnormální proteolýzu  
→ tvorba agregátů
- Rychlost akumulace a vzor usazování závisí na mutaci !!!

# 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



# Glaukom

- Skupina poruch charakterizovaná poškozením očního nervu a progresivní ztrátou vidění



**Cca 66 milionů lidí  
na světě má  
glaukom**

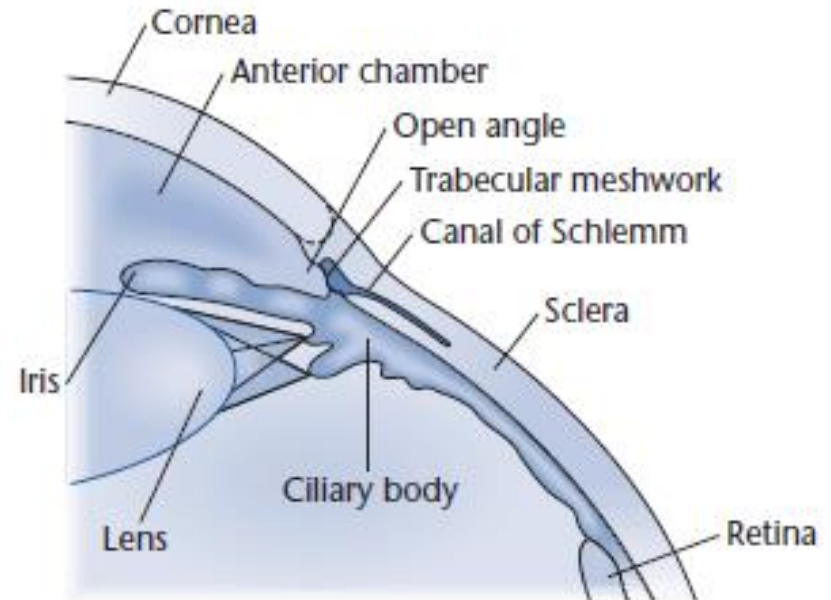
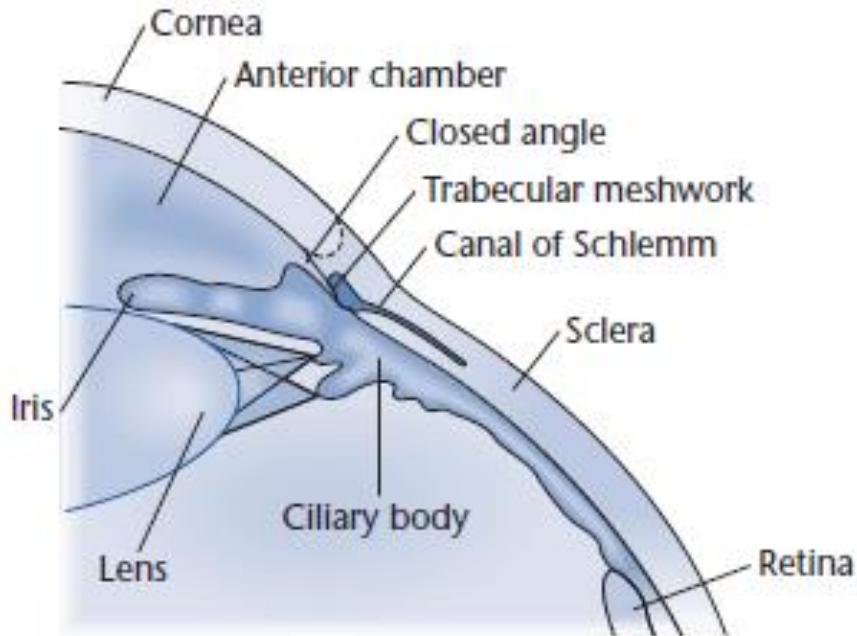
**90% sporadický  
10% rodinný**

**Sporadický glaukom – první klinické znaky nad 50 let – chirurgie, laserová terapie, léky**

**Běžným znakem je zvýšený vnitrooční tlak – molekulární podstata není známa**

# Glaukom

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

# Glaukom

- 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

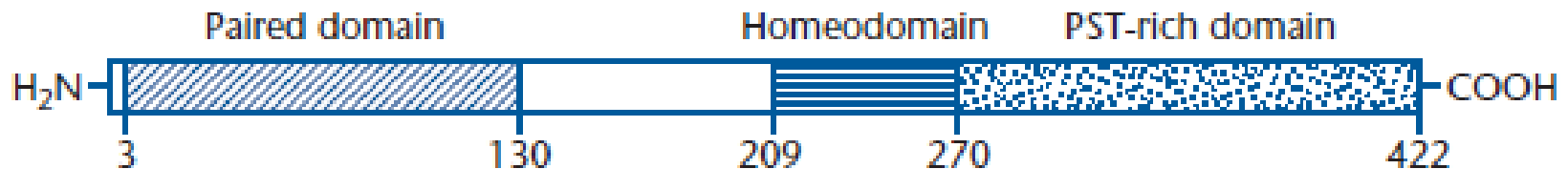
CYP1B1 – patří do rodiny cytochromů P450, monooxygenasy, 1:1250 u Romů na Slovensku, funkce CYP1B1 v očních buňkách není známa, snad mutant je neschopen metabolizovat určitou molekulu



# Aniridie



- 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 deleci na 11p13
- PAX6 – reguluje expresi genů během vývoje a embryogenese



- Pozorované mutace většinou způsobují zkrácení proteinu

# Katarakta

## -Ztráta průhlednosti čočky oka

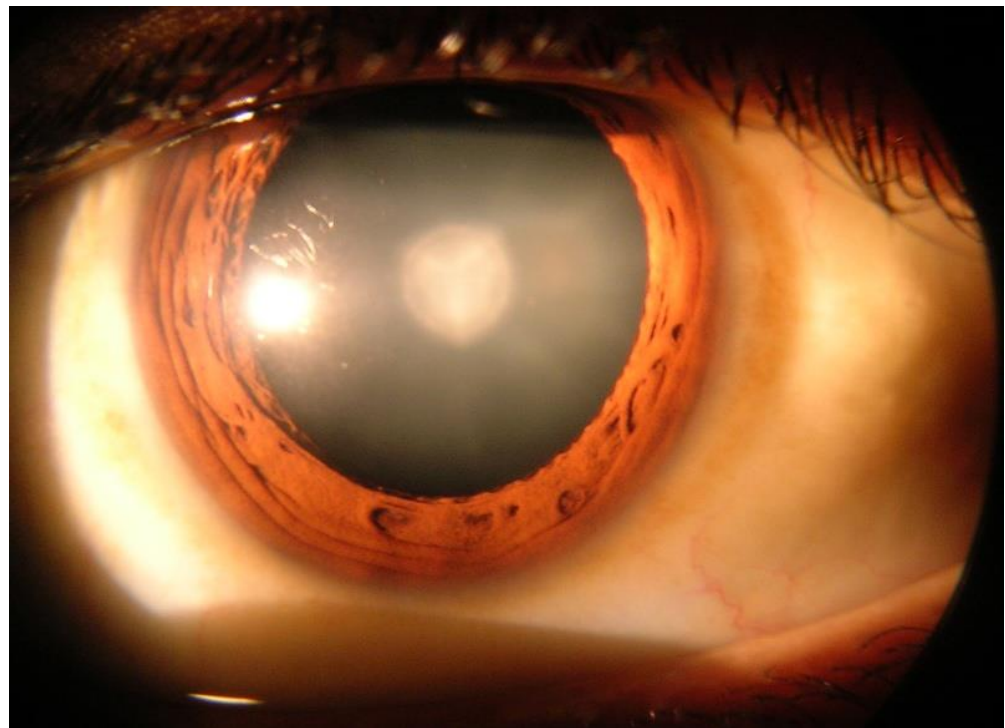
- čočka = transparentní struktura lámající světlo

- Protein krystallin – zodpovědný za průhlednost – 90% proteinů čočky

-  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  – krystallin - zvýšení indexu lomu

- 16 milionů na světě

- 46% všech slepot



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

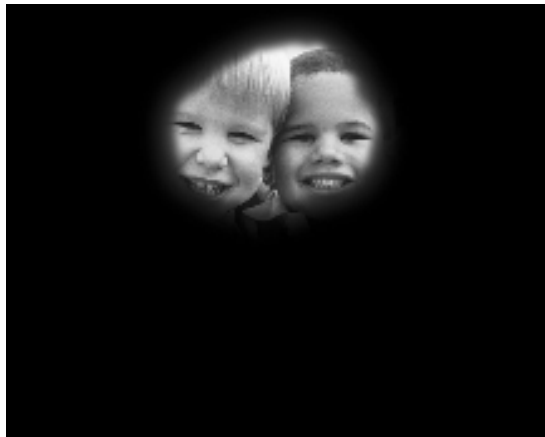
**Na věku závislé katarakty – UV, kouření**

# Katarakta

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

# 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

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





# 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  $\alpha$  transducinu
  - CACNA1F (Xp11.3) – kóduje podjednotku  $\alpha_1$  napět'ového kanálu pro vápník – nedochází k uvolnění vápníku a neprodukuje se nervový vzruch

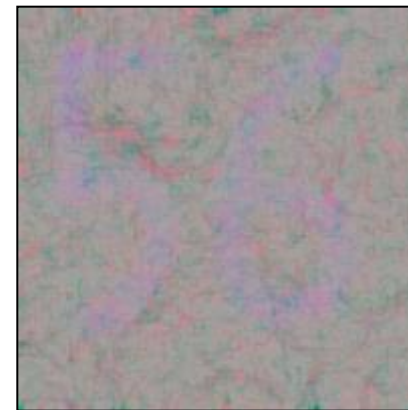
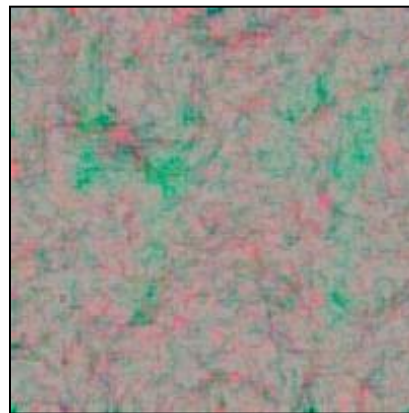
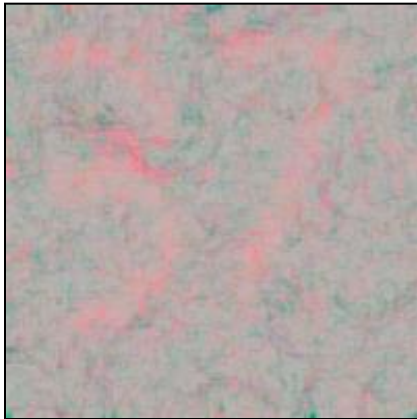
# Defekty barevného vidění

3 druhy čípků – červený, zelený, modrý

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

- modrý	- 426 nm	- tritanopia	} celková ztráta
- zelený	- 530nm	- deuteranopia	
- červený	- 555 nm	- protanopia	

- Defekty v červené a zelené – X-vázané – cca 8% mužů a 0,5% žen



# Isolace lidského rodopsinu a genů opsinů

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

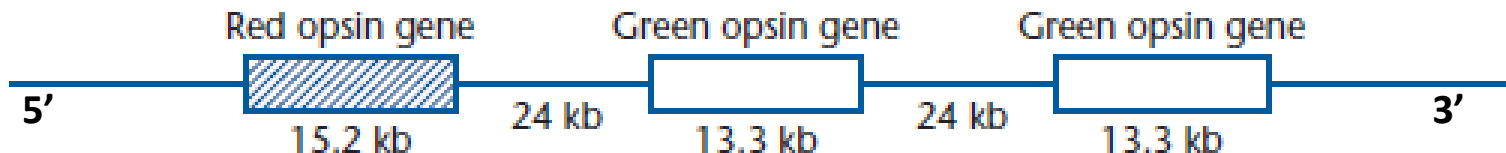
Gen lidského rhodopsinu – RHO, 3q22.1

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

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

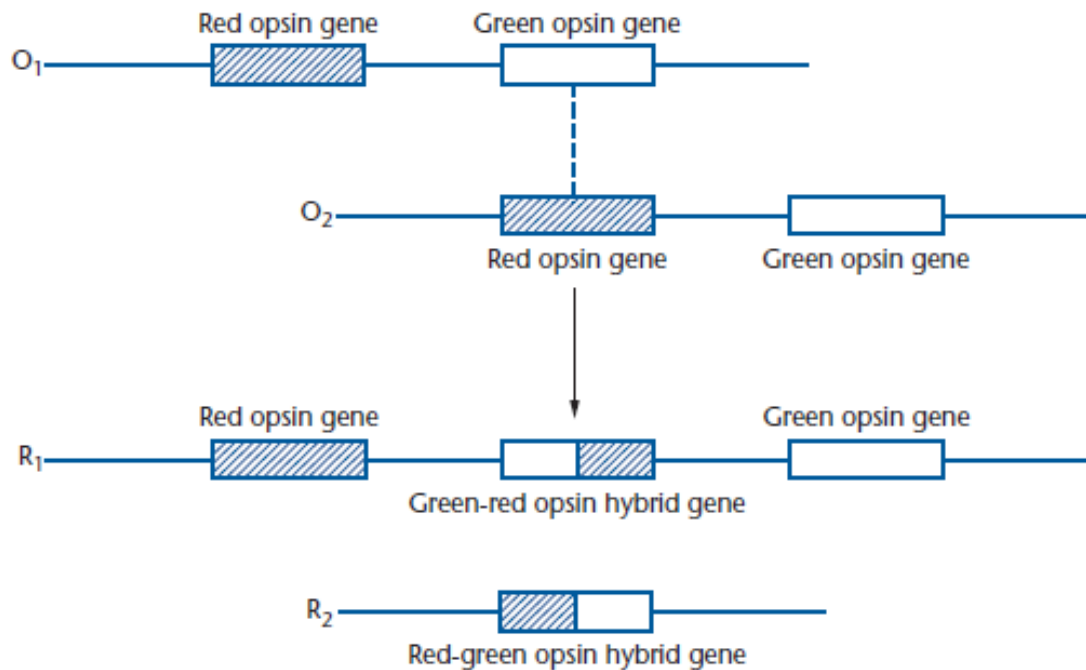
Gen červeného opsinu – OPN1LW (opsin 1, long-wave-sensitive), Xq28

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



# Molekulární genetika defektů barevného vidění

- Abnormality barevného vidění často následky vzniku nových (hybridních) genů
- Špatné spárování mezi geny na homologních chromosomech během meiosis



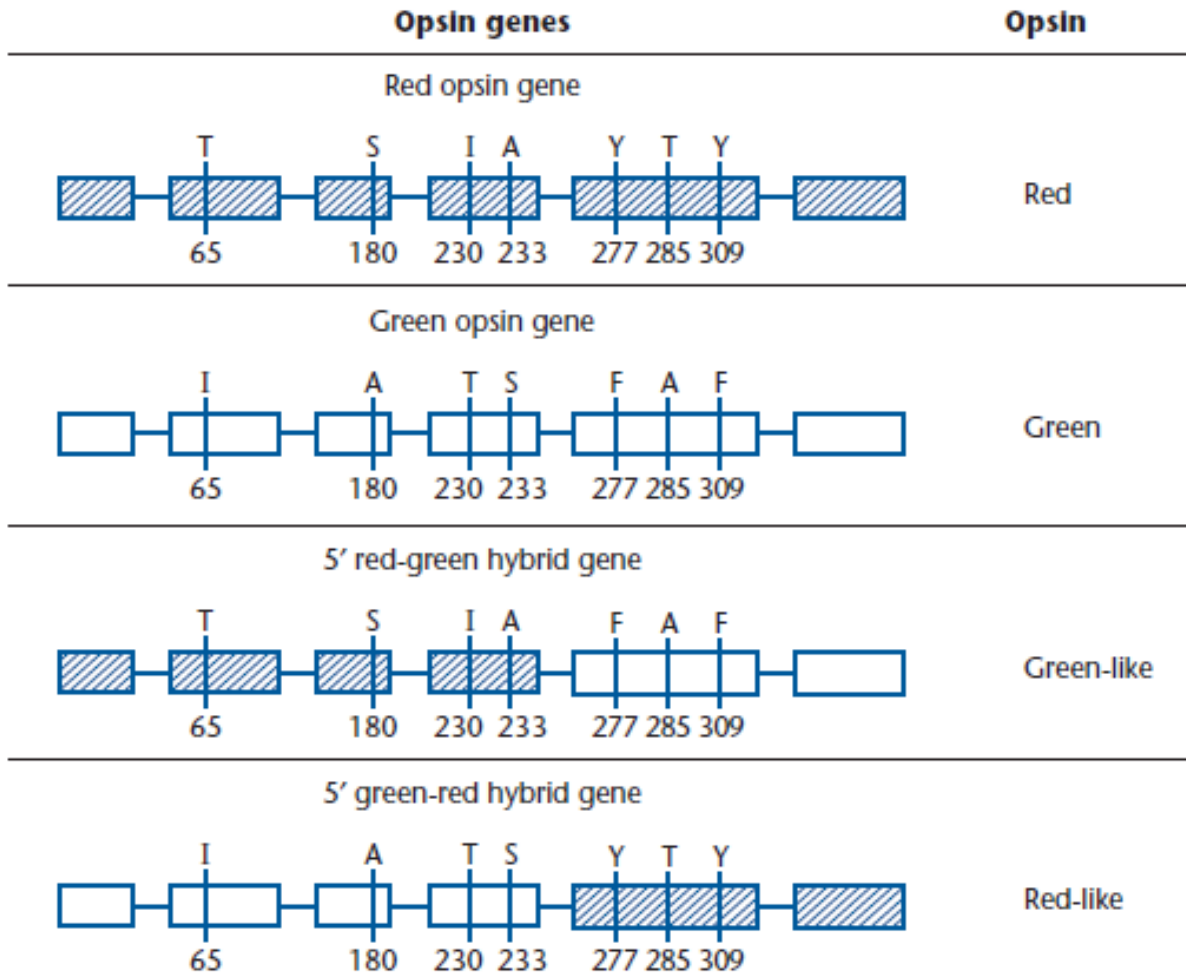
**Protanopové – (většinou) první je červeno-zelený hybridní gen**

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

**Deuteranopové – často jeden červený a žádný zelený opsin**

# Molekulární genetika defektů barevného vidění

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



65, 277, 285, 309 –  
hydroxylovány u  
červeného opsinu  
-Nikoliv u zeleného  
opsinu

233, 230 – hydroxylovány  
u zeleného opsinu  
-Nikoliv u červeného

➔ Větší citlivost zelenou

➔ Větší citlivost na  
červenou

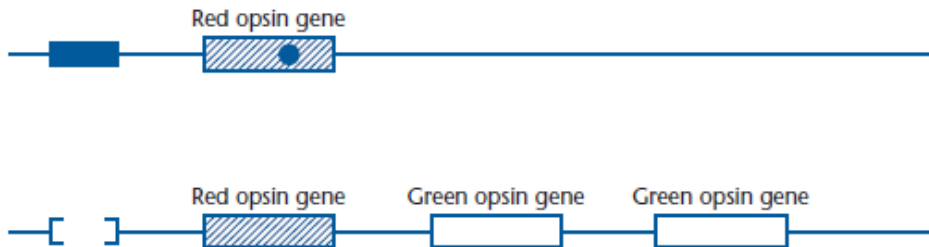


# Monochromatičnost modrých čípků

- 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 !!!

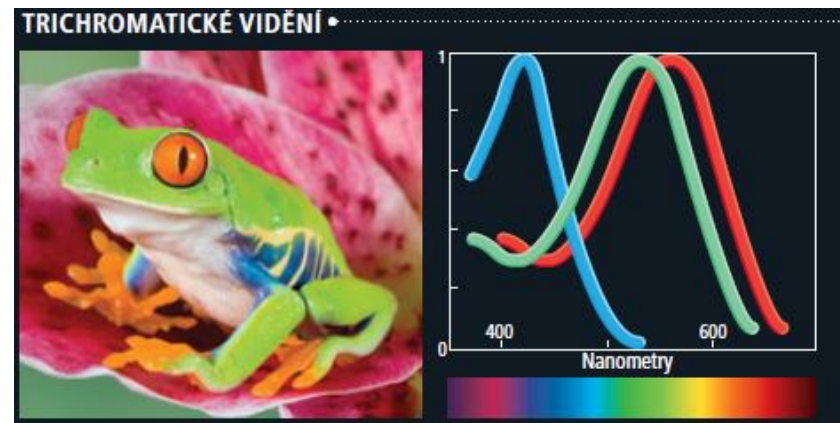
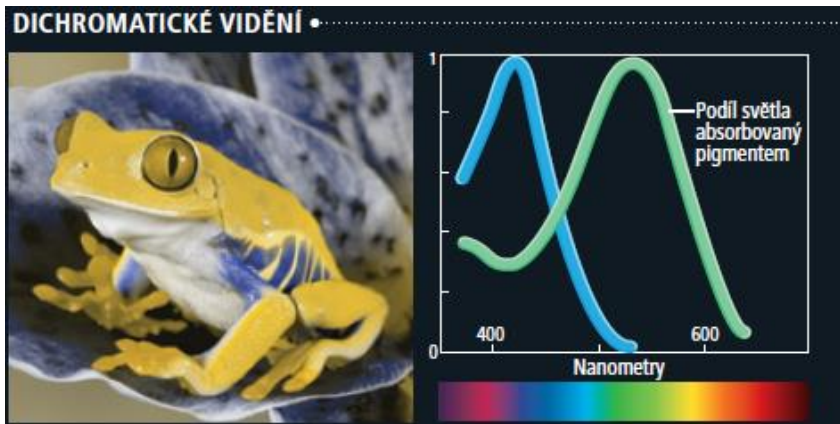
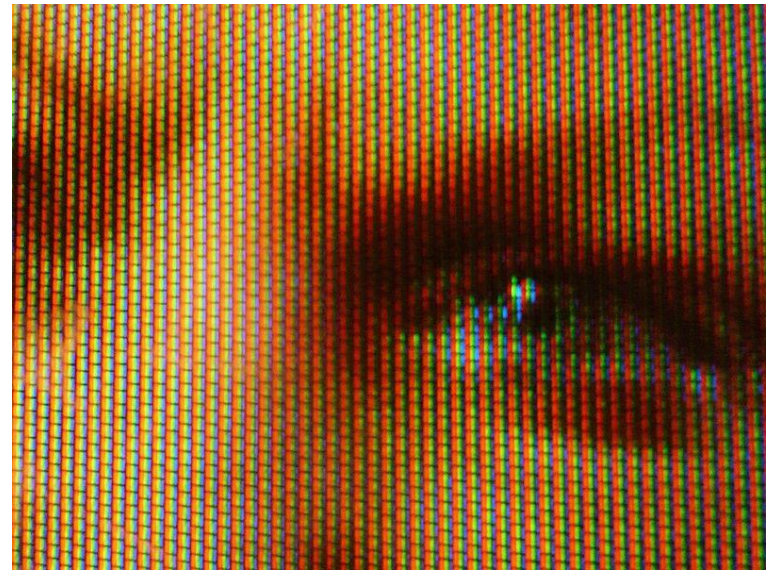
# Evoluce barevného vidění

**Trichromacie** – vlastnost oka kdy má 3 nezávislé kanály pro vyjádření barevné informace

Skoro všichni savci co nepatří mezi primáty = dichromatické vidění

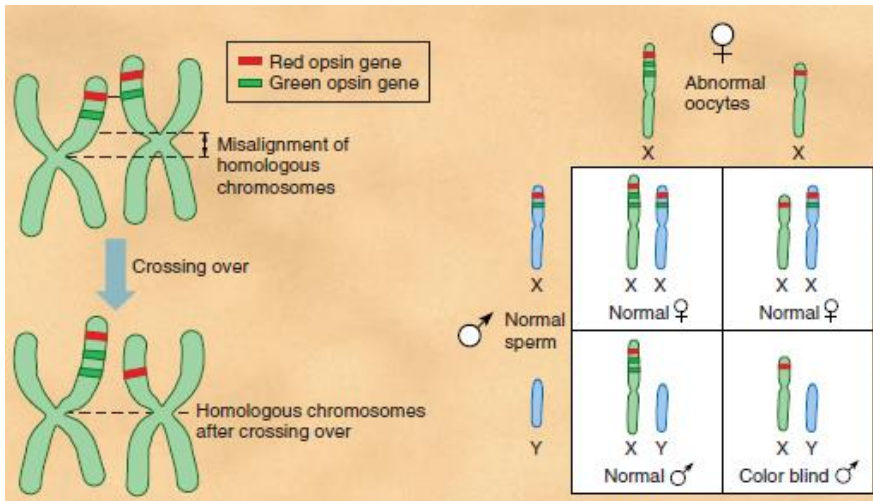
Někteří noční savci = 1 pigment

Některé ryby, ptáci – 4 pigmenty (UV)





# Evolve barevného vidění



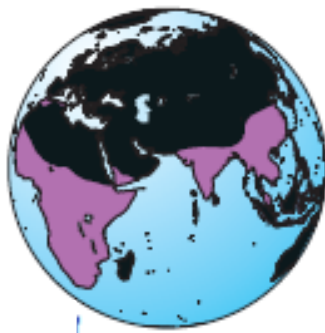
Během evoluce duplikace → následná mutace a selekční výhoda (podobné např. hemoglobin, imunoglobuliny)



2 mechanismy pro trichromacií:

## Primáti Starého světa

## Primáti Nového světa



# Evolve barevného vidění

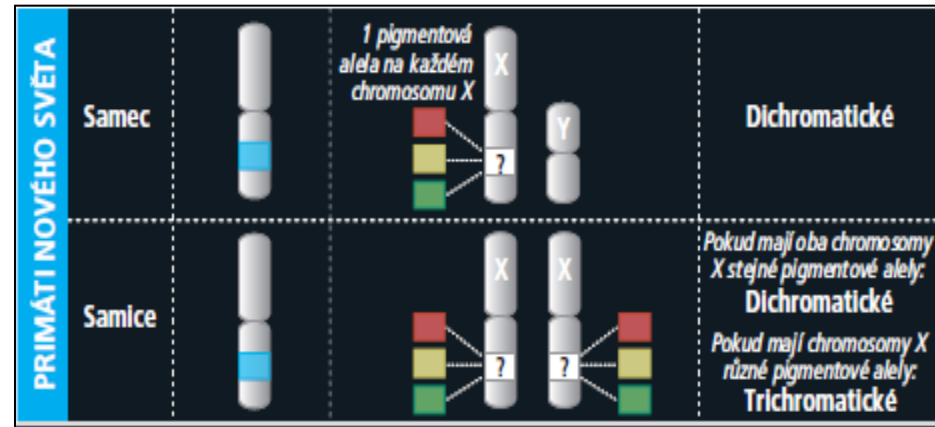
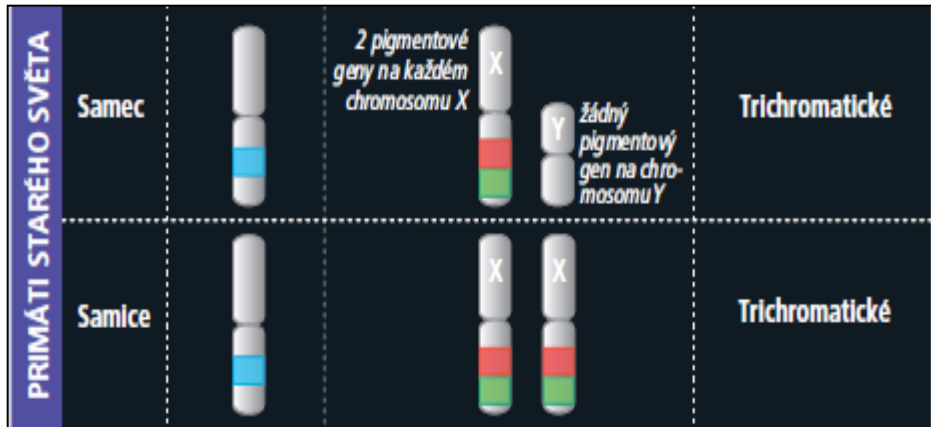
Primáti Starého světa – chromozom X – obě pohlaví

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 ???**

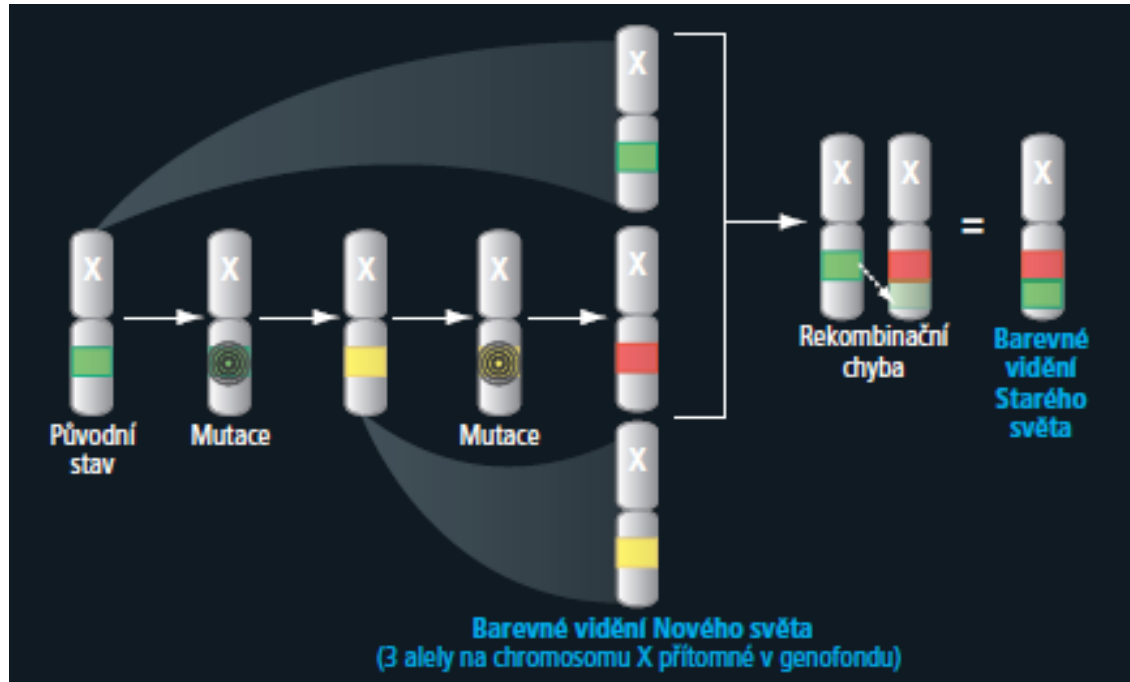


**KODOMINANCE**



# Evoluce barevného vidění

Společní předci primátů Starého a Nového světa = původní primitivní stav



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



# Evoluce barevného vidění

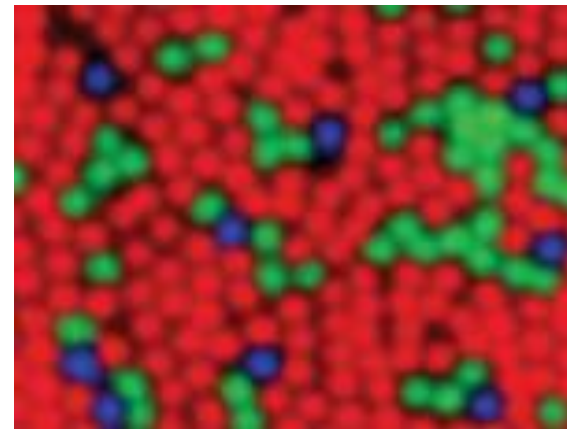
Trichromacie = 3 typy pigmentů = počáteční podmínka

-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

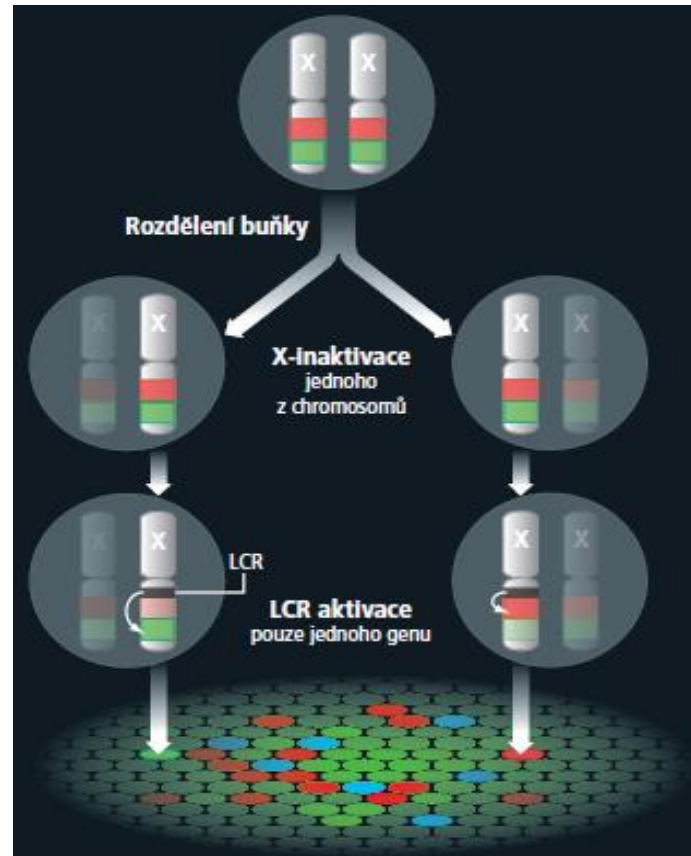
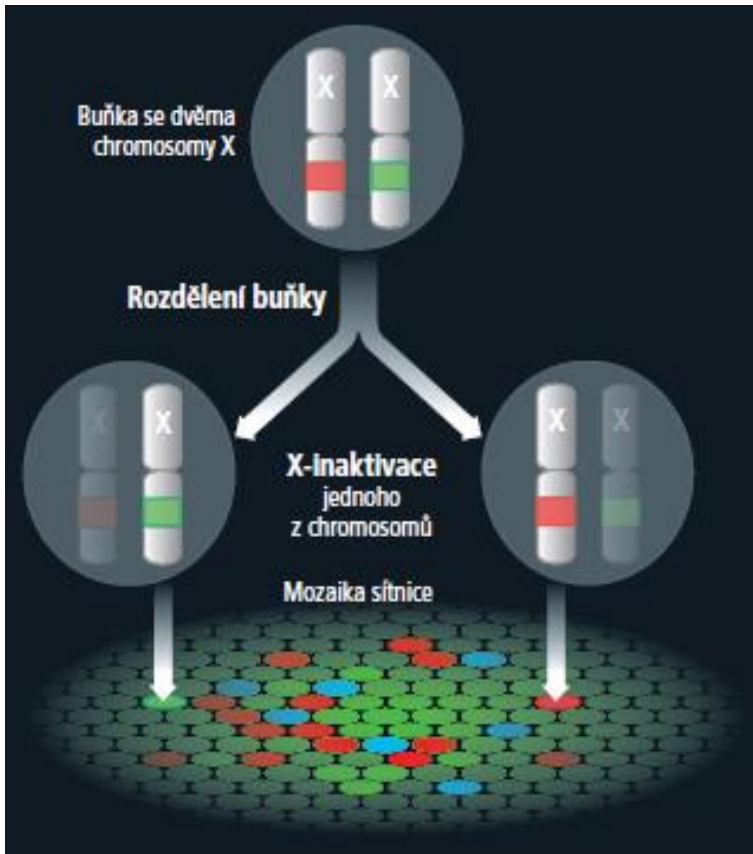
Čípkový systém s odlišnými pigmenty  
rozmístěny blízko sebe = MOZAIKA



# Evoluce barevného vidění

## Mechanismus exprese pigmentových genů

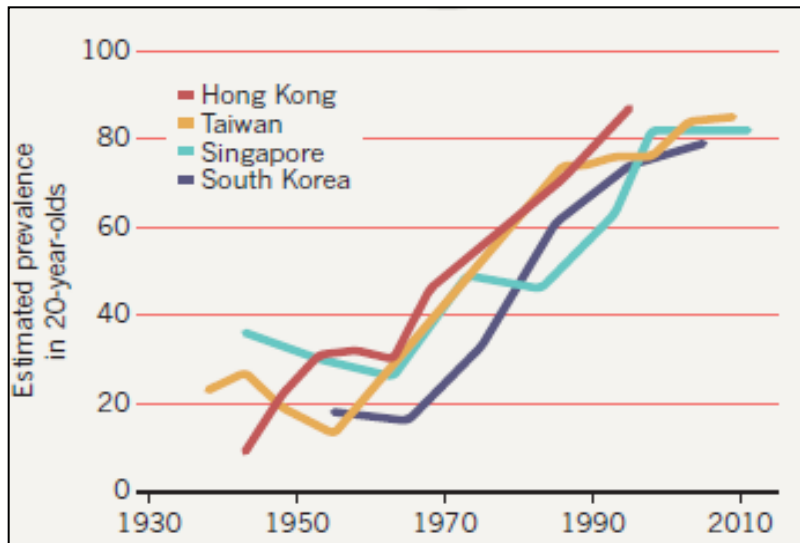
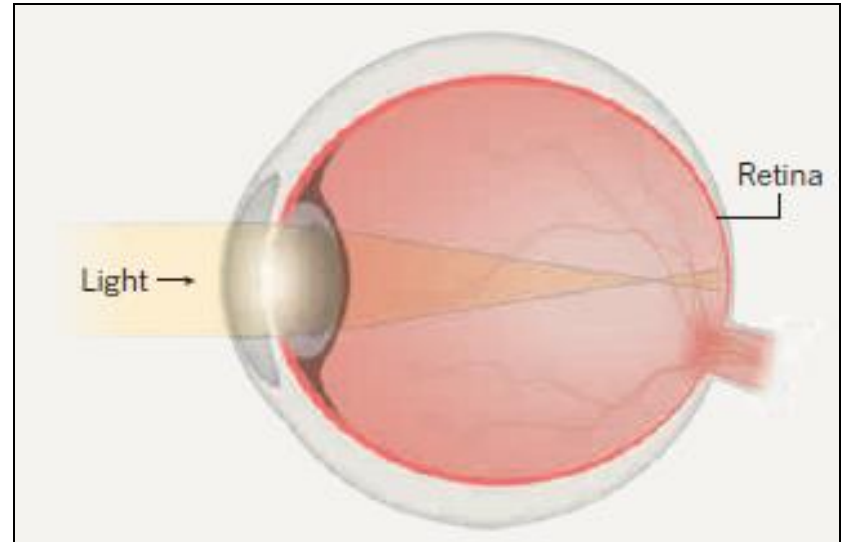
### – X inaktivace



LCR =  
regulační  
oblast lokusu  
(locus  
control  
region)

# Myopie - krátkozrakost

Prudký nárůst v posledních 60ti letech – zejména v Asii



- Zlehka prodloužená bulva, čočka zaměřuje světlo před sítnicí.
- 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

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

Inuit – 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 !!**



**Světlo má  
protektivní  
účinky !!!**



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

**2009 – vysoká hladina osvětlení zpomalila vznik myopie**



# Myopie – krátkozrakost

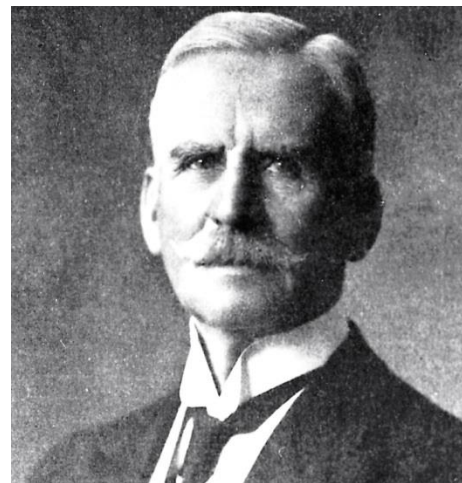
**Hypotéza:** světlo stimuluje uvolnění dopaminu v sítnici → blokáce prodloužení oční koule v průběhu vývoje !!!

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

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 !!!**





# Závěr

Nezúžený a **plně barevný** pohled  
na celý svět.

