

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



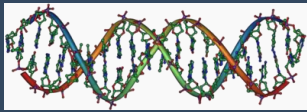
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Genetika člověka / GCPSB

Lekce 8

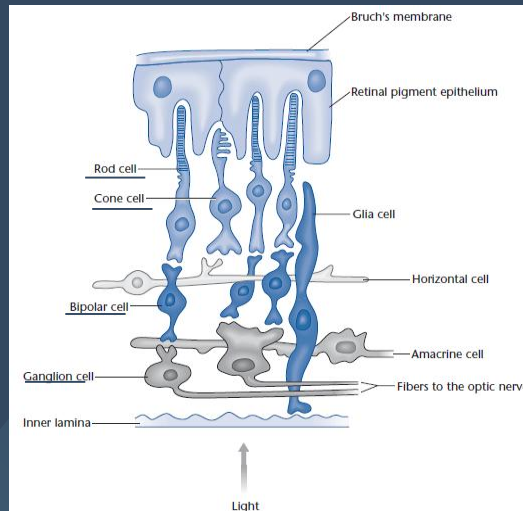
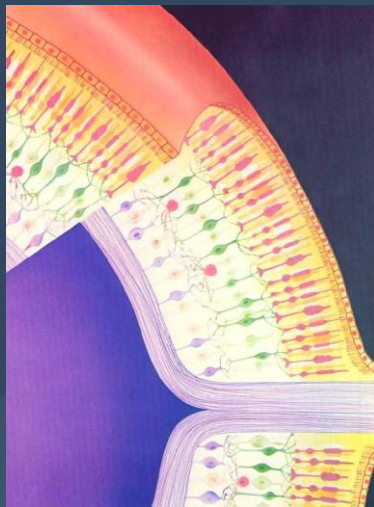
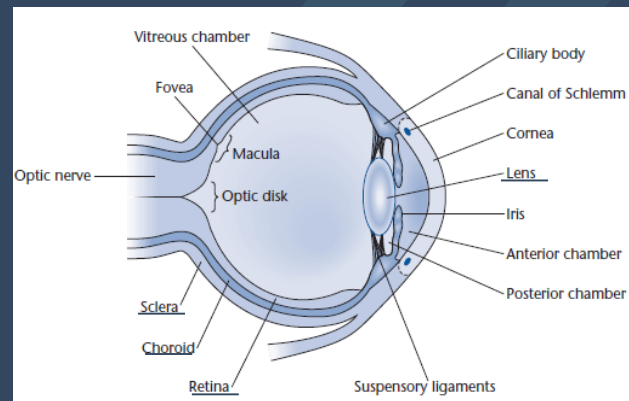
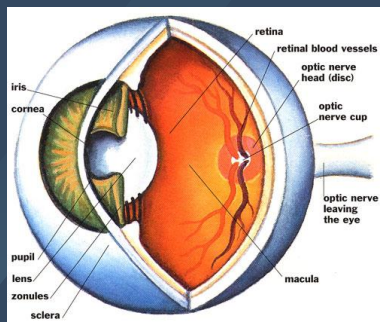
- Molekulární genetika oka



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 (rašnaté 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



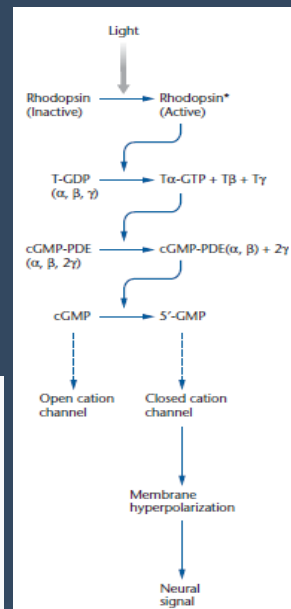
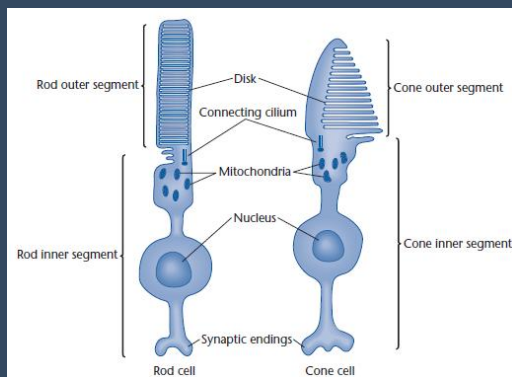
120 milionů tyčinek – noční vidění

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

Struktura tyčinek a čípků a biochemie transdukce

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

Čípky (cone cells) – 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

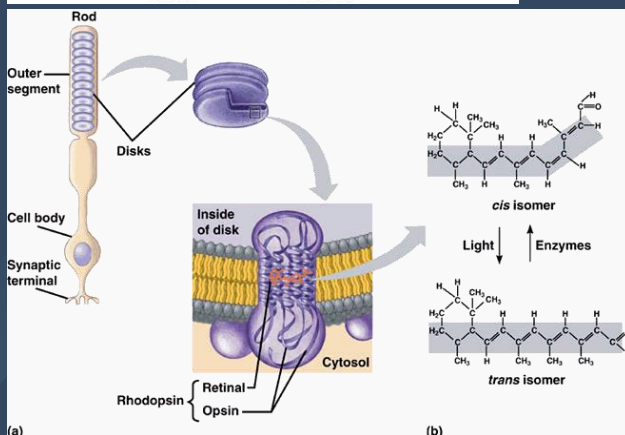
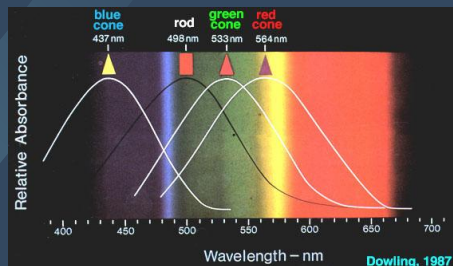
Světlo – cca 370 – 760 nm

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

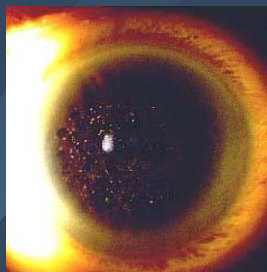


Genetické poruchy oka

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

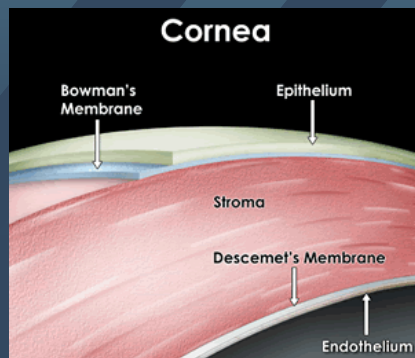
- I.kategorie – stromální deposity se podobají zrnkům cukru či strouhanky a tvoří neprůsvitné skvrny = granulární korneální dystrofie (GCD)

- 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 transplantace 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

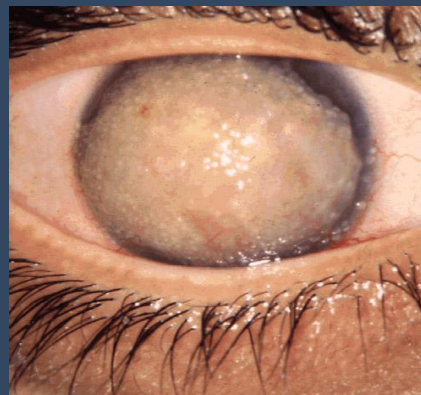
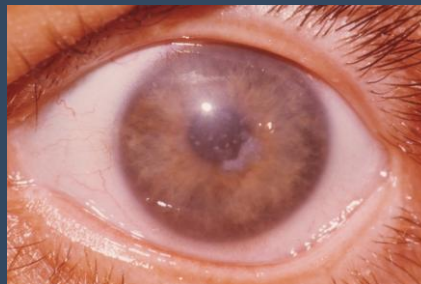
Dystrofie rohovky

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 epiteliální propustnosti



Genetické poruchy oka

Glaukom (Zelený zákal)

- Skupina poruch charakterizovaná poškozením
očního nervu a progresivní ztrátou vidění



Cca 80 milionů lidí na světě má glaukom

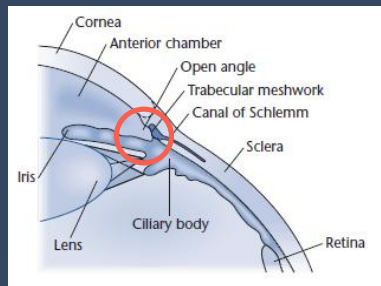
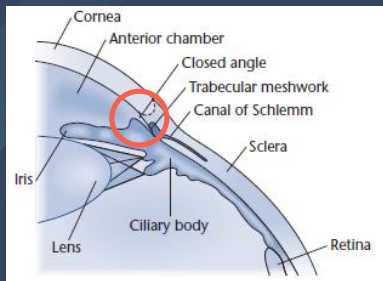
90% sporadický
10% rodinný



- 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

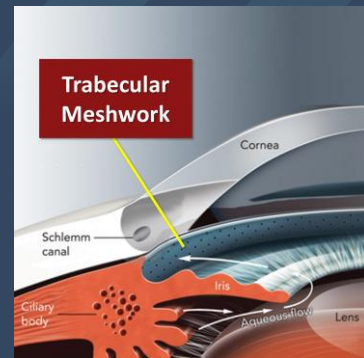
Genetické poruchy oka

Glaukom (Zelený zákal)

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

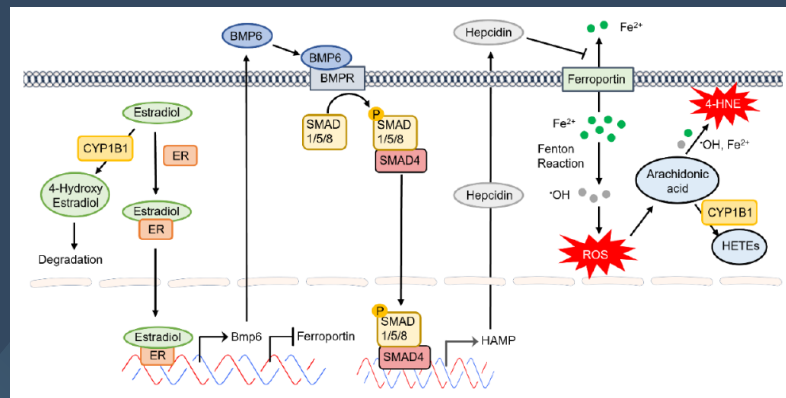
Disorder	Gene	Site	Protein
Primary open-angle glaucoma with increased intraocular pressure	MYOC	1q24.3	Myocilin
Primary open-angle glaucoma with normal intraocular pressure	OPTN	10p13	Optineurin
Primary congenital glaucoma	CYP1B1	2p21	Cytochrome P4501B1; monooxygenase
Axenfeld–Regier syndrome with glaucoma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

Funkce neznámá, exprese proteinu v *trabekulární trámčině*, sekretován do komorové vody (aqueous humour) - mutace vedou *in vitro* k špatnému složení → agregace → apoptosa (gain of function)



Optineurin – funkce neznámá, komponenta Golgiho aparátu v *trabekulární trámčině / síťovině*, náznaky regulace apoptózy

CYP1B1 – patří do rodiny cytochromů P450, monooxygenasy, 1:1250 u Romů na Slovensku, CYP1B1 v očních buňkách participuje v metabolismu neznámé látky, snad mutant je neschopen metabolizovat estradiol, arachidonovou kyselinu a přispívá k správné homeostázi železa



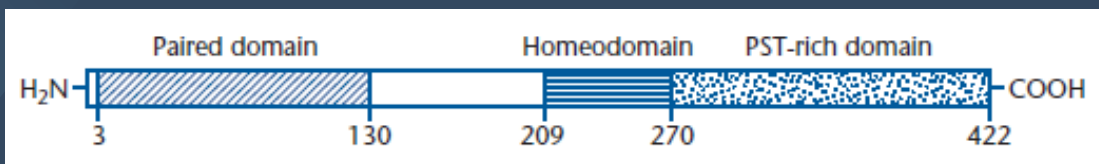
Léčba: omega-3 (?), oční kapky, operace

Genetické poruchy oka

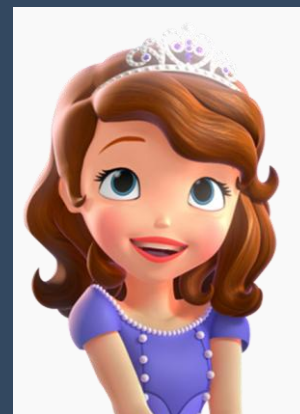
Aniridie



- nepřítomnost duhovky
- 1: 80 000, AD
- oční abnormality – zhoršená visuální 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

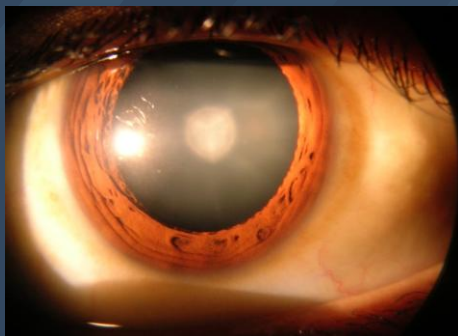


- Pozorované mutace většinou způsobují zkrácení proteinu
- Možná léčba: indukce PAX6 pomocí MEK inhibitorů – zatím u myší



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
- odhad 60 milionů na světě (Lancet, 2015; doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6), - 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

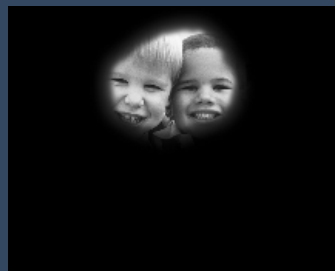
Vrozené katarakty – u novorozenců, následky infekce, vývojové defekty, mutace proteinů ovlivňující proteiny čočky

Na věku závislé katarakty – UV, kouření

Genetické poruchy oka

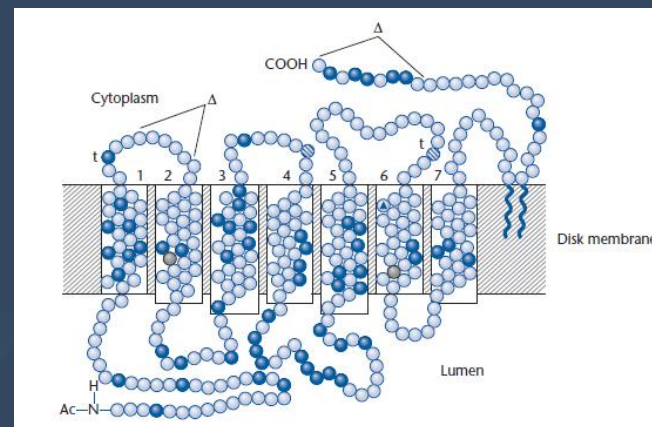
Retinitis pigmentosa

- 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

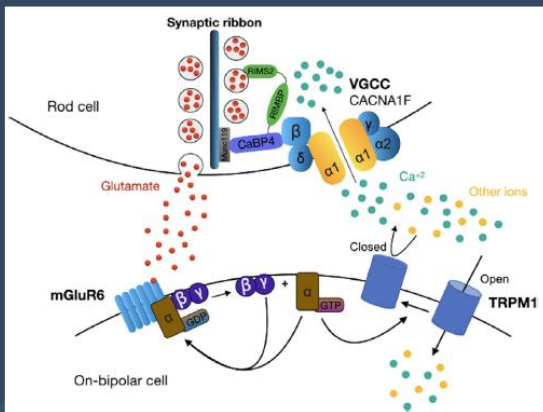
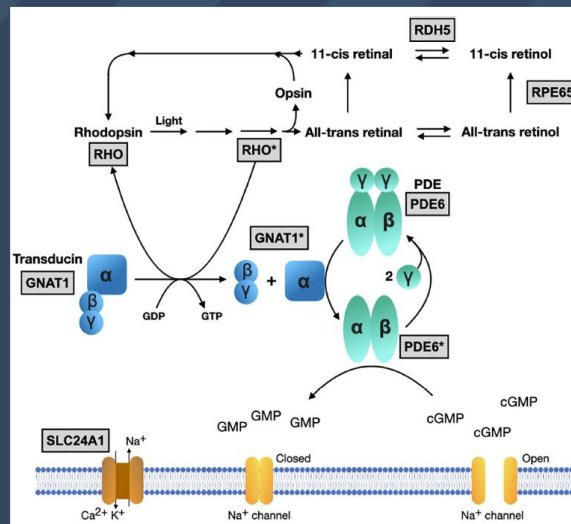
Genetické poruchy oka

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



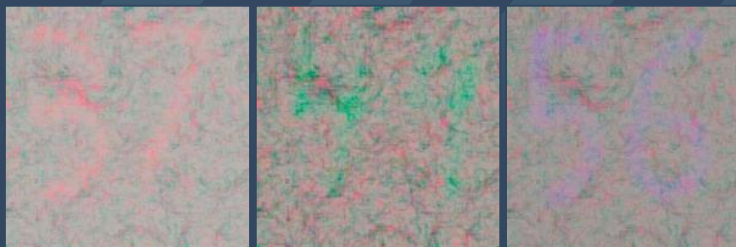
Genetické poruchy oka

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

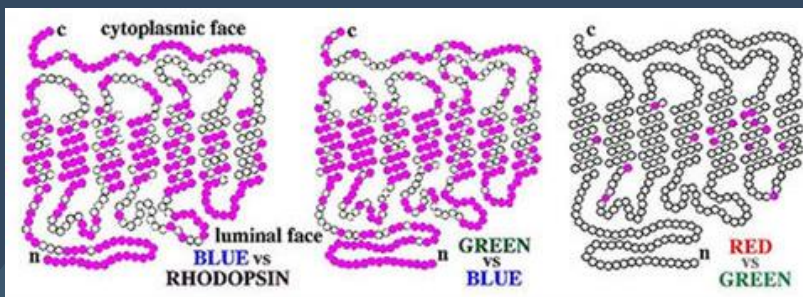
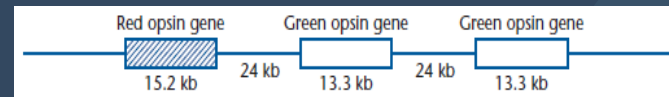
- Na základě předpokládané podobnosti – screening s cDNA pro bovinní rodopsin → izolace lidského

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

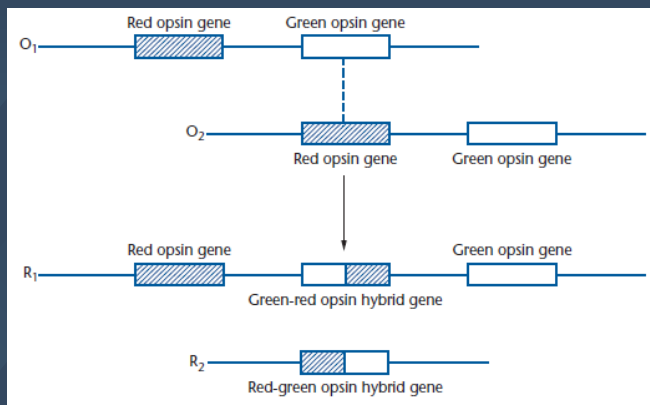


OPN1LW a OPN1MW – 96% AK podobnost, geny uspořádaný head-to-tail – 1 červený následovaný 2 geny pro zelený opsin

Genetické poruchy oka

Defekty barevného vidění

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

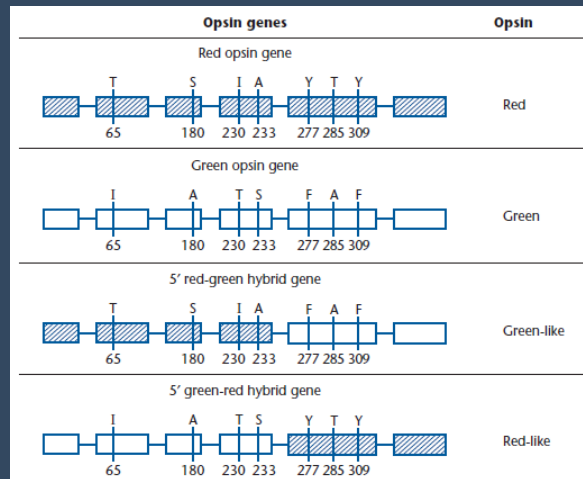


Protanopové – (většinou) první je červeno-zelený hybridní gen

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

Deuteranopové – 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

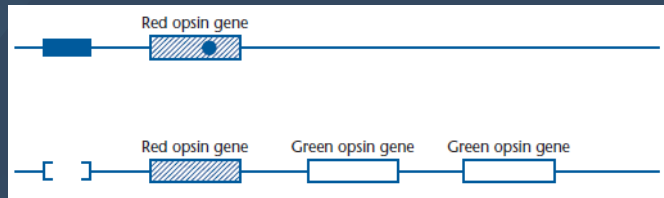
Genetické poruchy oka

Monochromaticnost modrých čípků

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



- Jedinci trpící monochromaticností - Inaktivující mutace C203R (Cys203Arg)



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



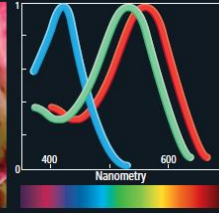
Evoluce barevného vidění

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

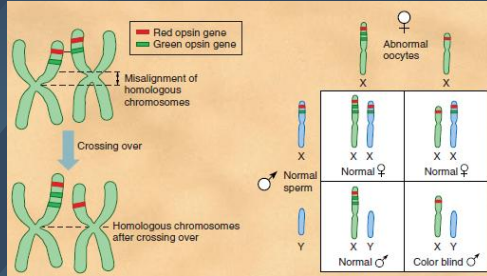
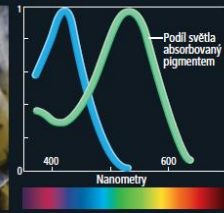
Skoro všichni savci co nepatří mezi primáty = dichromatické vidění
Někteří noční savci = 1 pigment
Některé ryby, ptáci = 4 pigmenty (UV)



TRICHROMATICKÉ VIDĚNÍ •



DICHROMATICKÉ VIDĚNÍ •

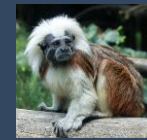


2 mechanismy pro trichromaci:

Primáty Starého světa



Primáty Nového světa



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

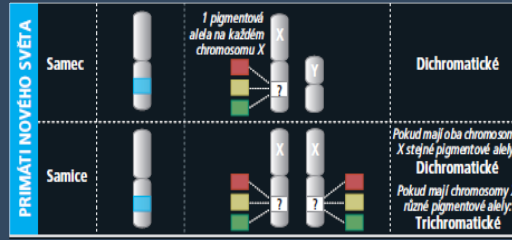
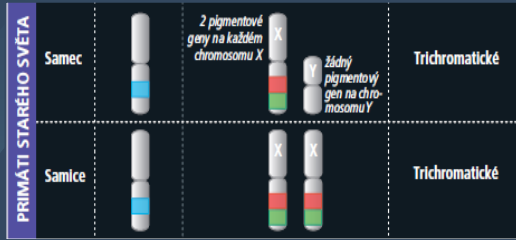


Evoluce barevného vidění

Primáti Starého světa – chromozom X – obě pohlaví



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

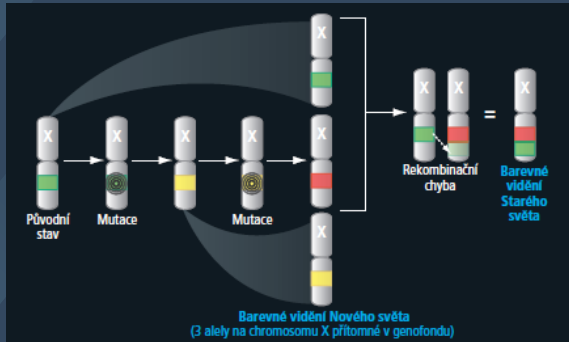


2 geny pro pigmenty – krátký a dlouhý (chromozom X)



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 !!!

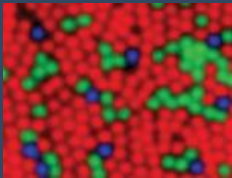
Evoluce barevného vidění

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

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

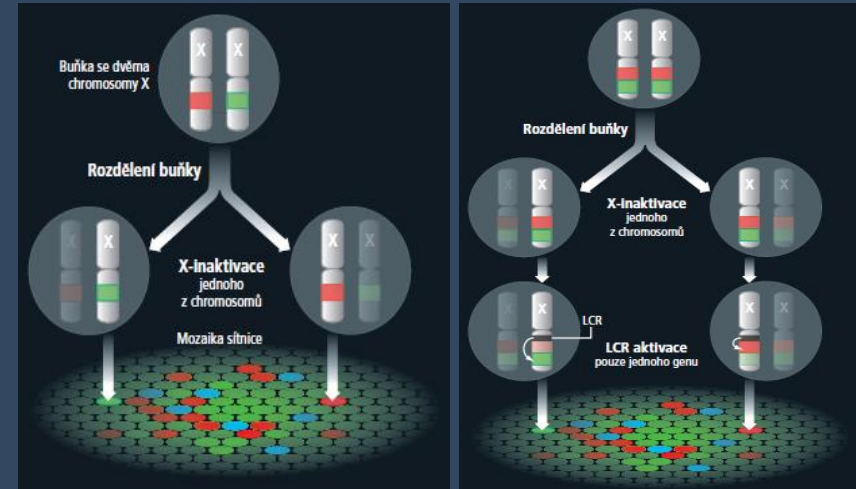
Zrakový systém musí porovnat odezvy sousedních čípků
→ každý čípek = 1 typ pigmentu

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



Mechanismus exprese pigmentových genů

– X inaktivace



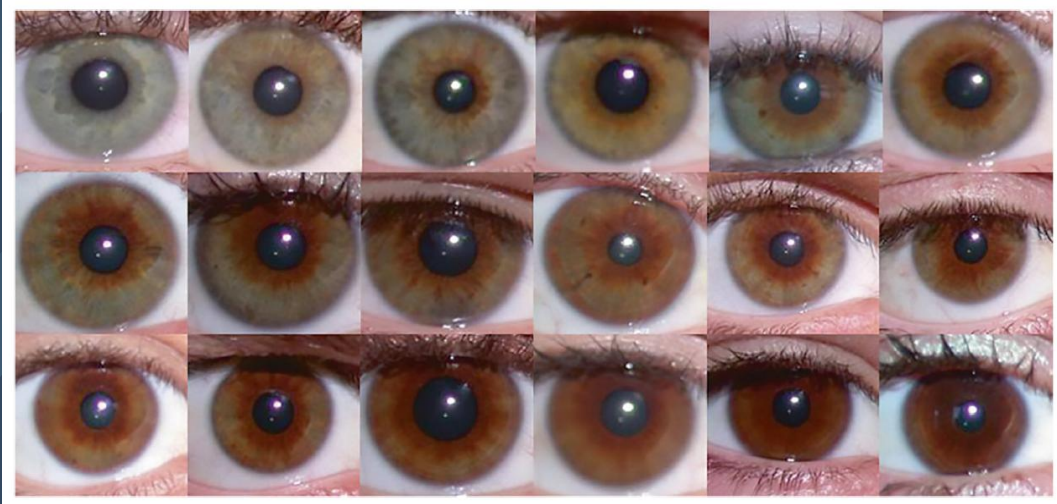
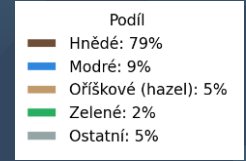
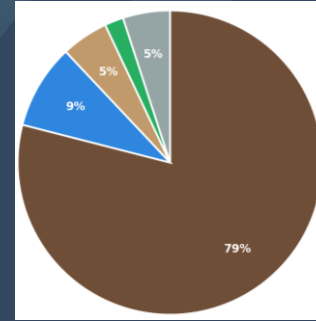
LCR = regulační oblast lokusu (locus control region)

Oko...pohled do duše...aneb jakou má ta duše barvu ?

Dominant
Brown



Recessive
Blue / Albino

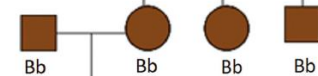


Recessive Eye Colour

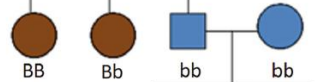
First Generation (Grandparents)



Second Generation (Parents)



Third Generation (Grandchildren)



Four Generation (Great-grandchildren)



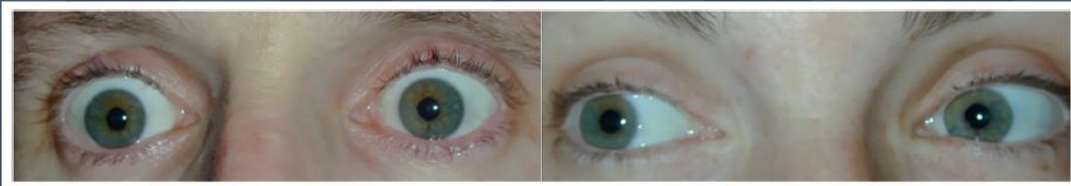
Blue Eyes
Brown Eyes

Předpoklad Mendelistického znaku, ve většině případů lze usuzovat na základě fenotypu !!

Genetika barvy očí



Rodiče
→

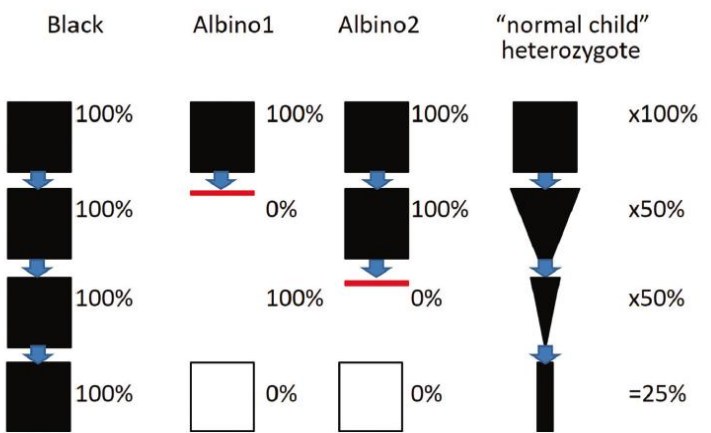


Potomci
→



1952 – rodiče modroocí, ale děti hnědoocí → porušení Mendelových pravidel ???

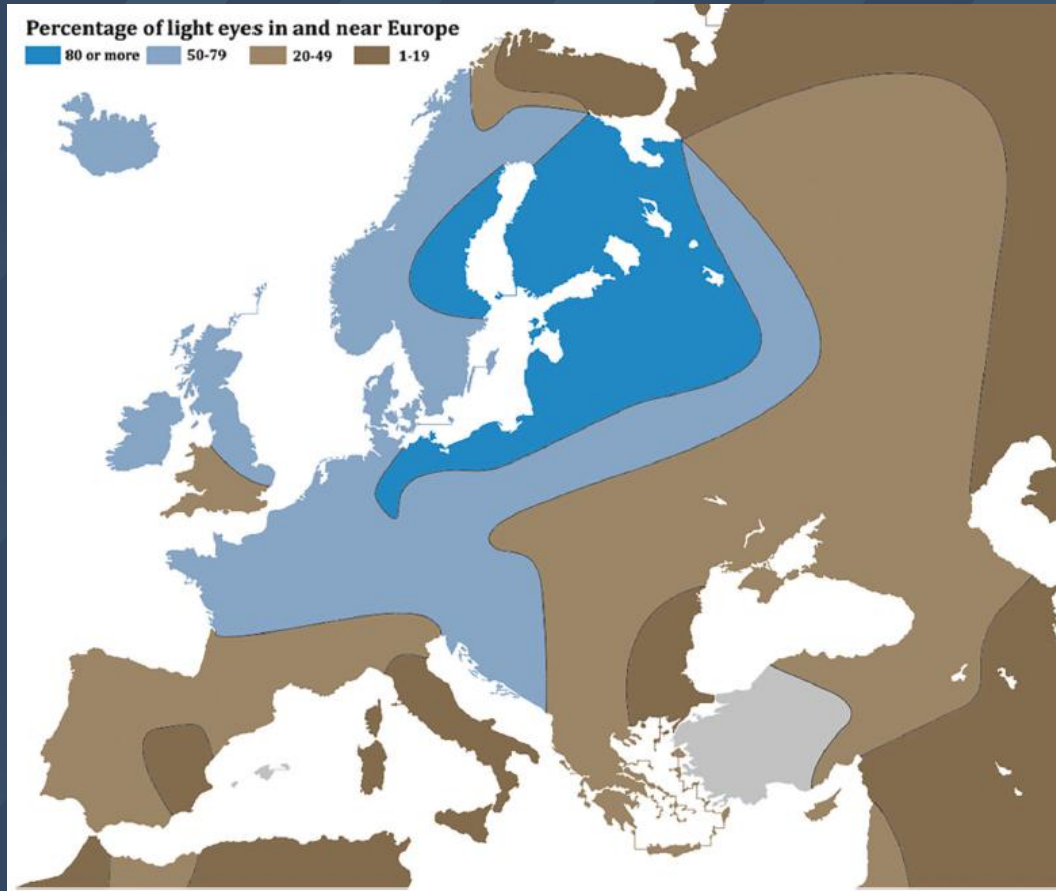
Multi-step Pathway for Pigment



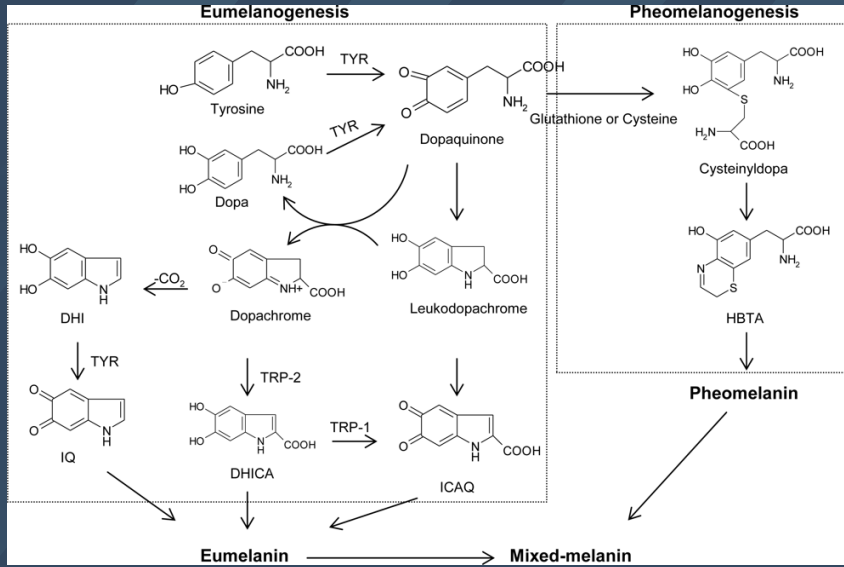
- Concordance pro MZ = 0.98, pro DZ = 0.49
 - Stabilizace barvy očí cca kolem 6roku, ale může se měnit i do dospělosti u cca 10-20% dvojčat.



Genetika barvy očí



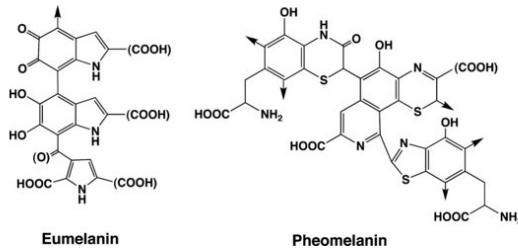
Genetika barvy očí



Kde je modrá barva ?



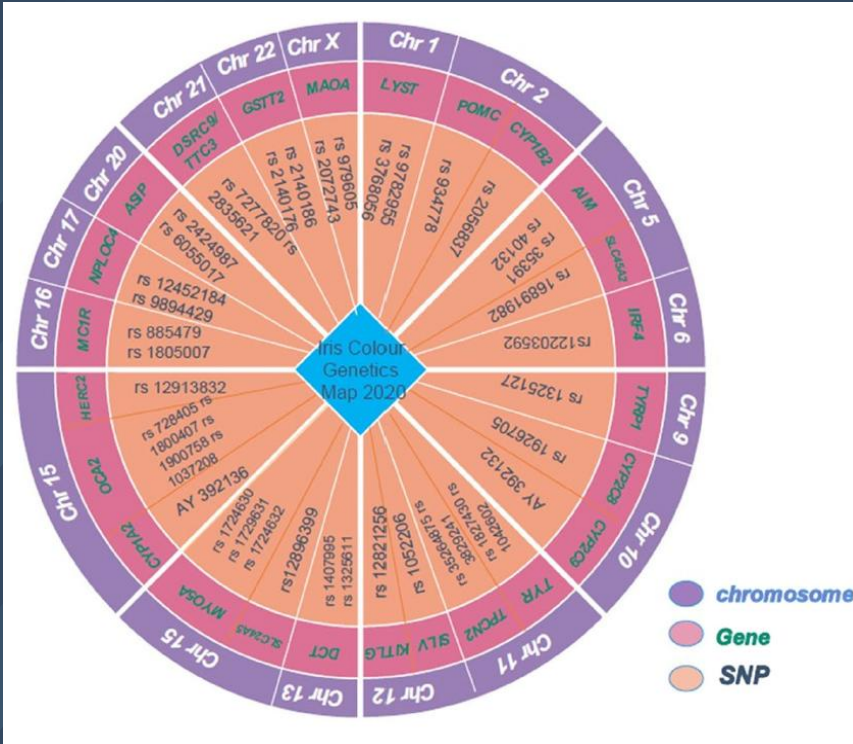
Tyndall Effect



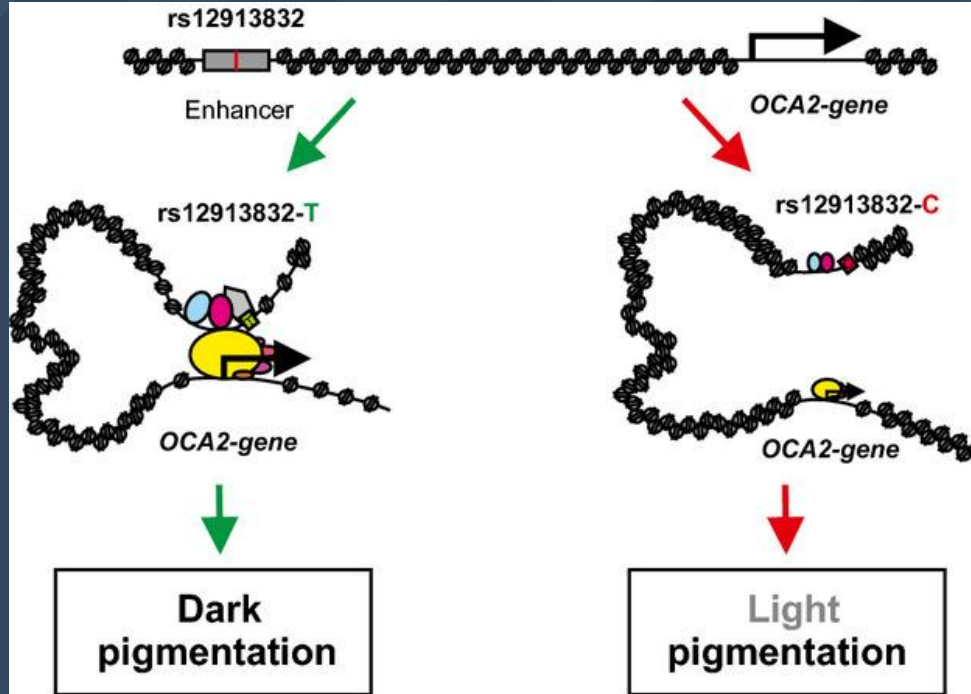
Okolo... pohled do duše.... aneb jakou má ta duše barvu ?

Barva oka = duchovky – je polygenní znak, polymorfní
Expresí genů určuje pigmentaci duhovky a jak moc je melaninu v duhovce

2 klíčové geny – OCA2, HERC2
Cca 23 zbylých – přispívá k variaci barvy očí, či se podílí na struktuře melanosomů



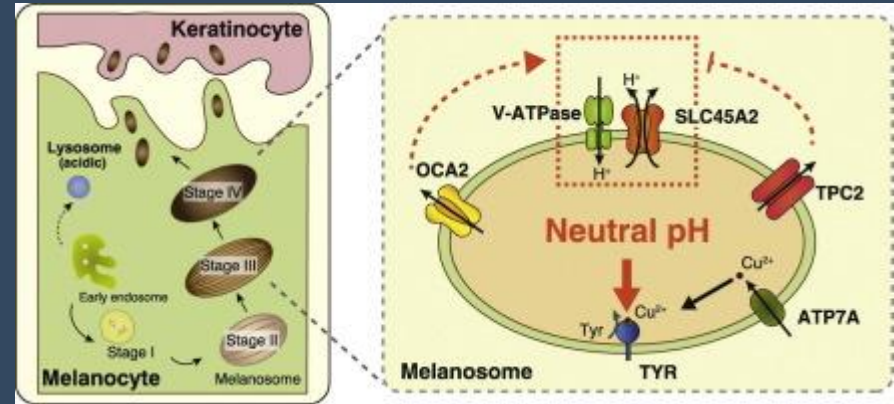
Genetika barvy očí



Genetika barvy očí

Pár dalších důležitých genů...ale opravdu jenom pár

- 3) **TYR (OCA1)** – tyrozináza, chr. 11q14.3, 6 exonů, exprese v oku a kůži → mutace = oculokutánní albinismus 1, kategorizace na OCA1A (úplný deficit) a OCA1B (snížená aktivita)
- 4) **TYRP1 (OCA3)** – TYR-related protein 1, melanomální enzym klíčový v syntéze melaninu, stabilizuje a moduluje aktivitu TYR
- 5) **SLC45A2 (OCA4)** – transportér zprostředkovávající syntézu melaninu tím, že TYR vnáší do melanosomů a kontroluje pH a iontovou homeostázu

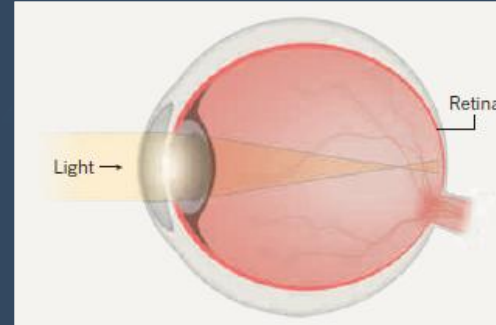
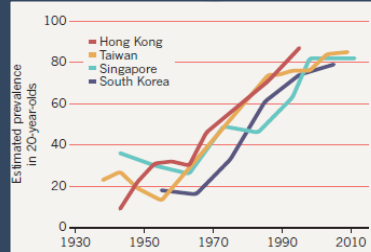


..ale vliv může mít i prostředí .. (infekce, rvačka)



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

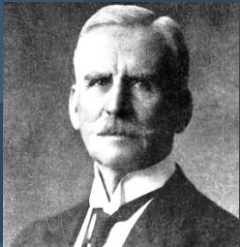
Hypotéza: světlo stimuluje uvolnění dopaminu v sítnici → blokuje prodloužení oční koule v průběhu vývoje !!!



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 – if he myopia had become stationary, change of air — a sea voyage if possible — should be prescribed !!!



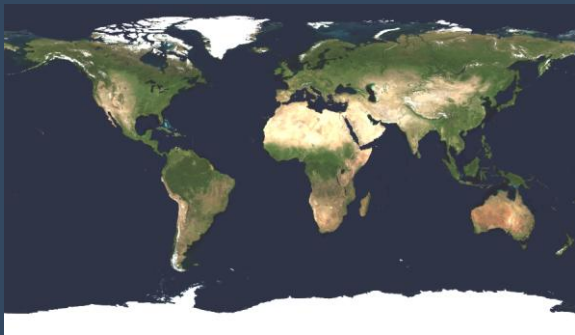
3 hodiny denně pod světlem o intenzitě 10 000 lux !!! = s brýlemi, pod stromem za jasného dne

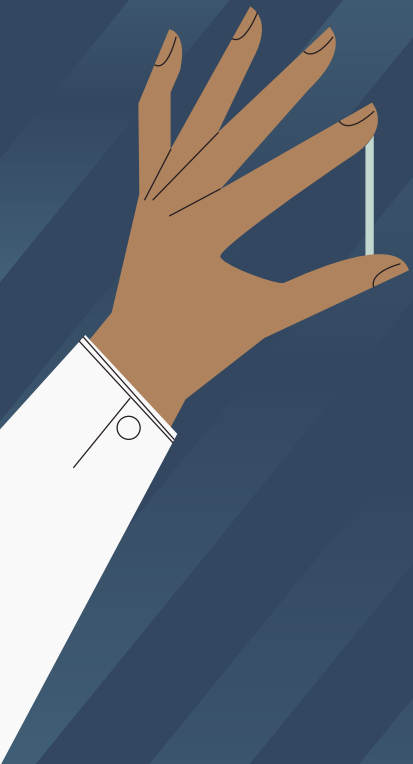


**Vidět „nepokřivený“ svět můžeme jen skrze
naše oči.**

**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

+91 620 421 838

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