

Faktory vzniku nemocí

Genetika

Jan Kučera, Ph.D.

150663

Co je to genetika?

Věda zabývající se dědičností a proměnlivostí organismů

klinická genetika

zabývá se genetikou patologických stavů

diagnostika, genetické poradenství a prevencí genetických nemocí (nejen u pacienta ale celé rodiny)

cytogenetika

studium chromozomů

molekulární genetika

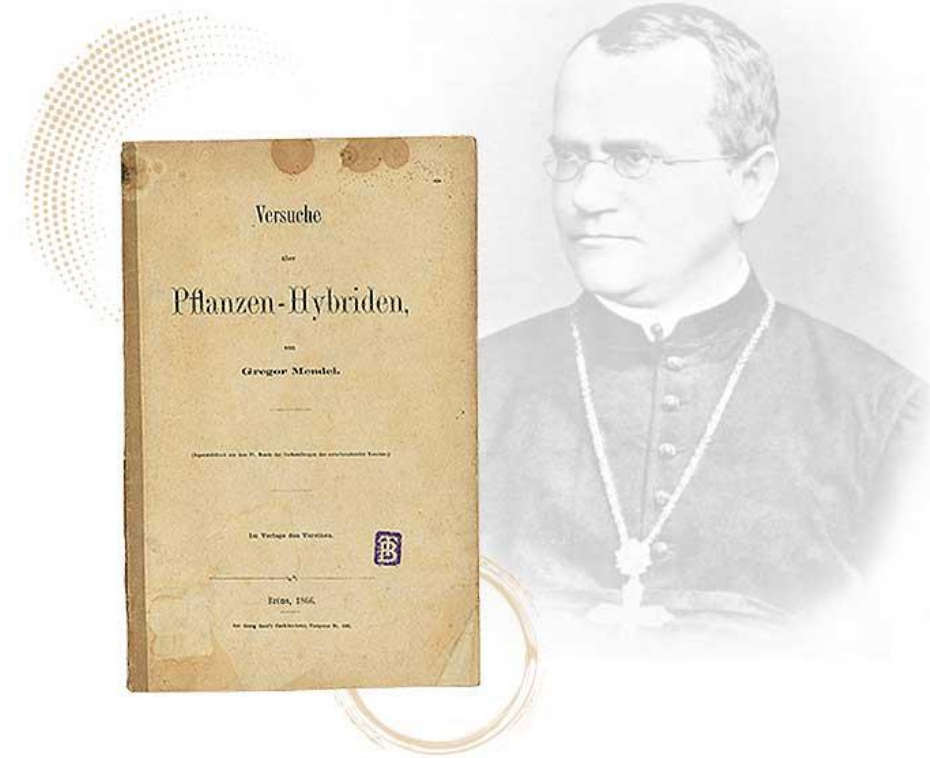
studium struktury a funkce jednotlivých genů

populační genetika

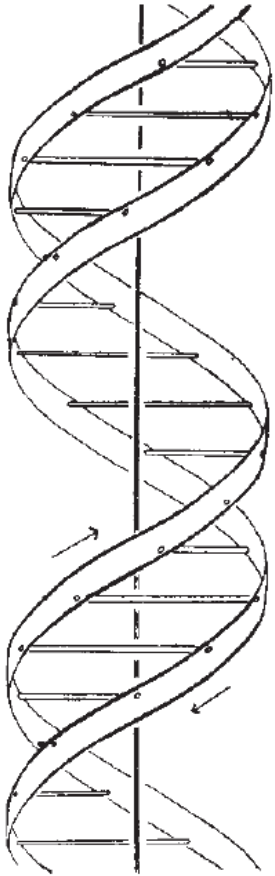
studium proměnlivosti populací

komparativní a evoluční genetika

mezidruhové srovnání a studium evoluce druhů



Podstata dědičnosti



It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

DNA, RNA, proteiny

- DNA nese potřebnou informaci potřebnou pro regulaci vývoje, růstu, metabolismu a reprodukce
- složena z nukleotidů (zbytek kys. fosforečné, deoxyribóza a dusíkatá báze [A, G, C, T])

DNA kostra – polynukleotidový řetězec

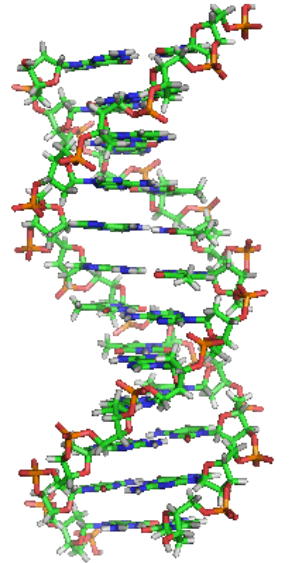
zbytky deoxyribózy a kys. fosforečné spojené fosfodiesterovou vazbou

DNA dvojšroubovice - 2 polynukleotidové řetězce v opačné orientaci

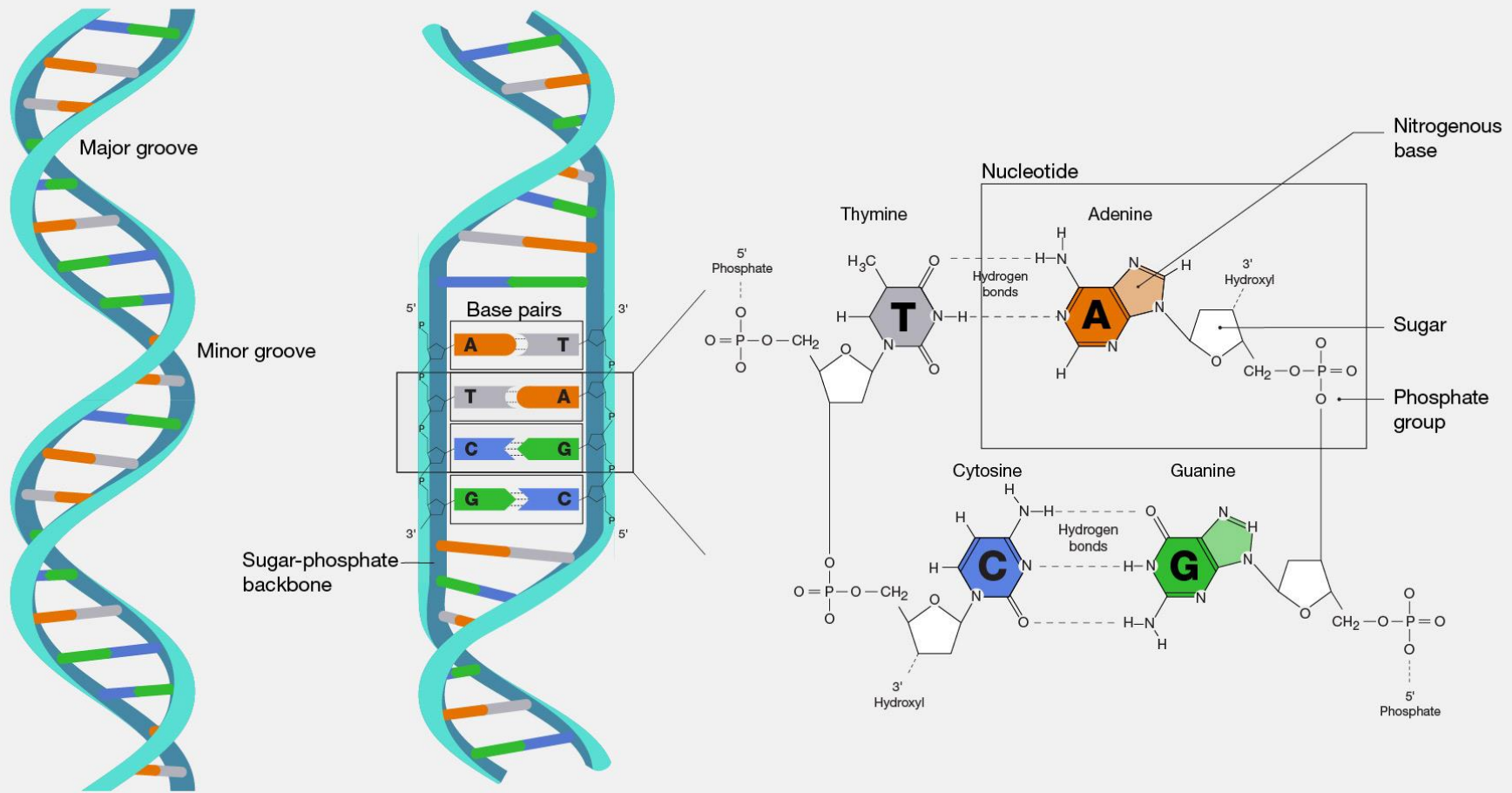
jedno vlákno v 5' → 3' směru, druhé opačně

vodíkové vazby mezi páry bází (A=T, G≡C)

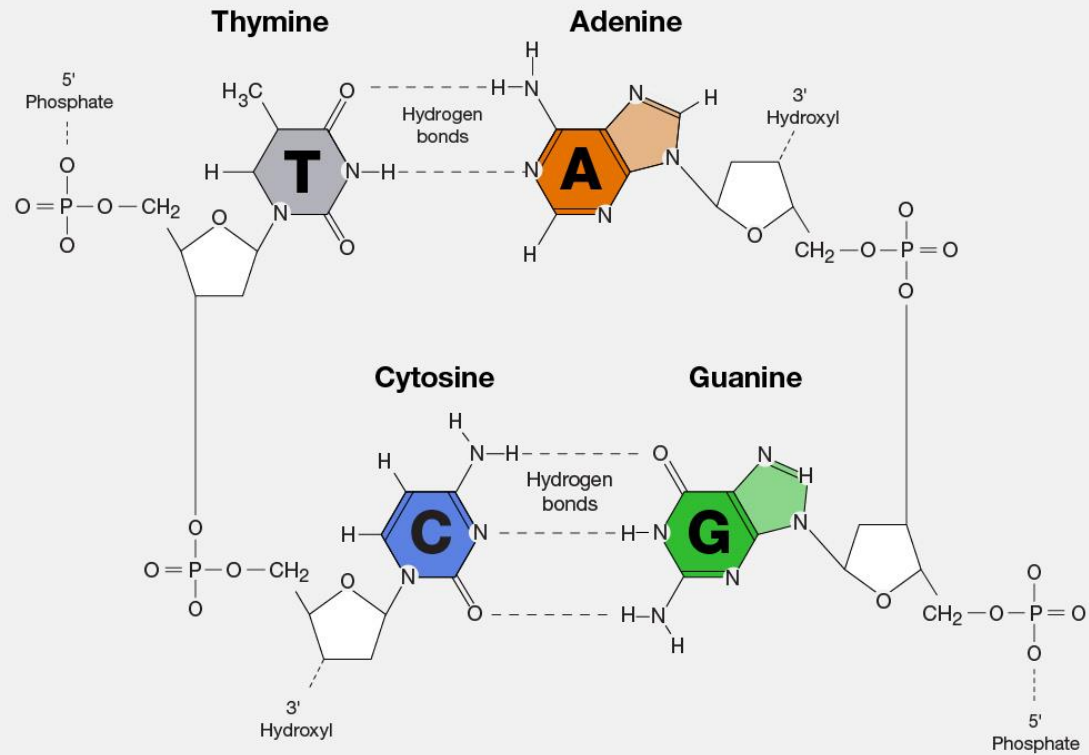
- dvojšroubovice se rozpadá při replikaci a transkripci



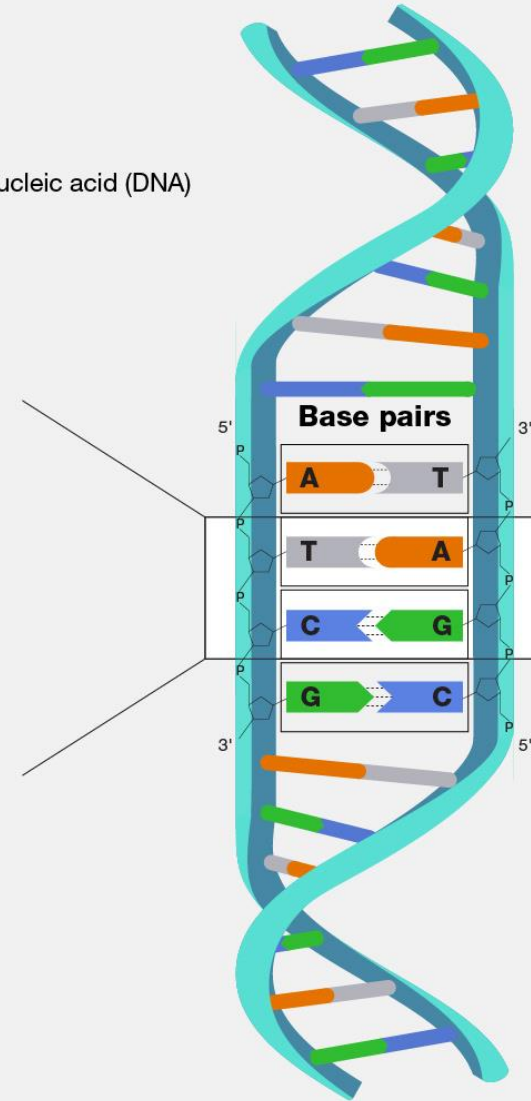
Deoxyribonucleic acid (DNA)



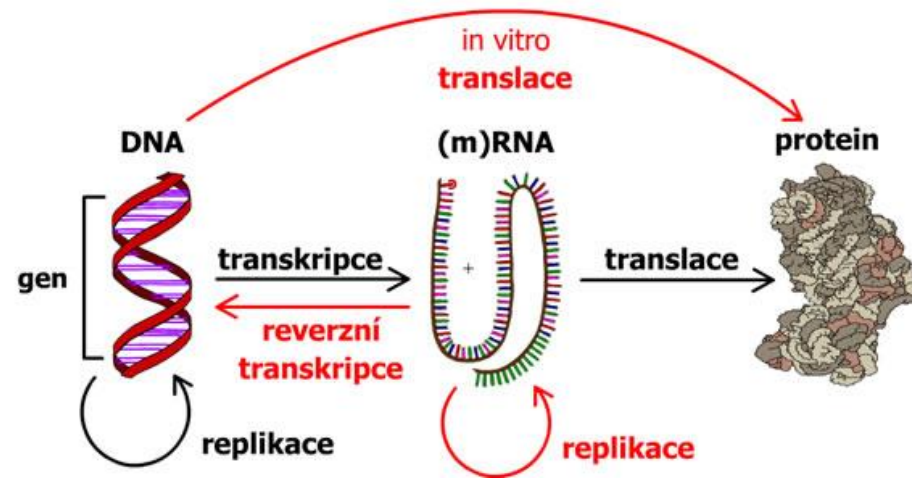
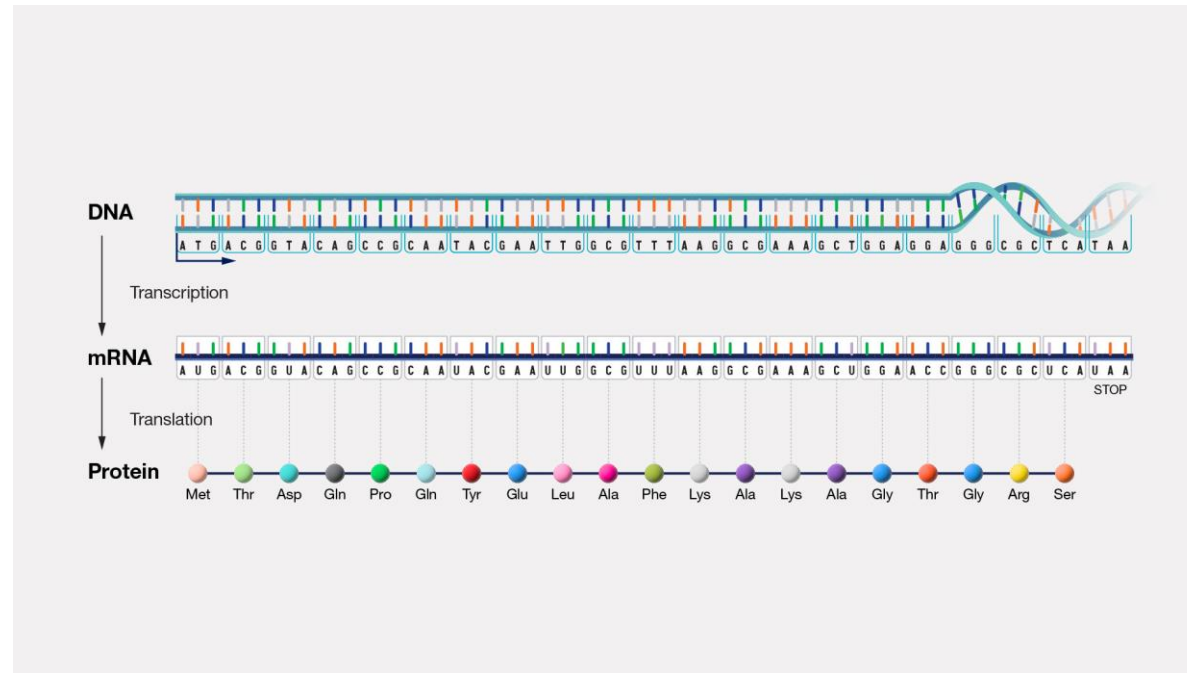
Base pairs



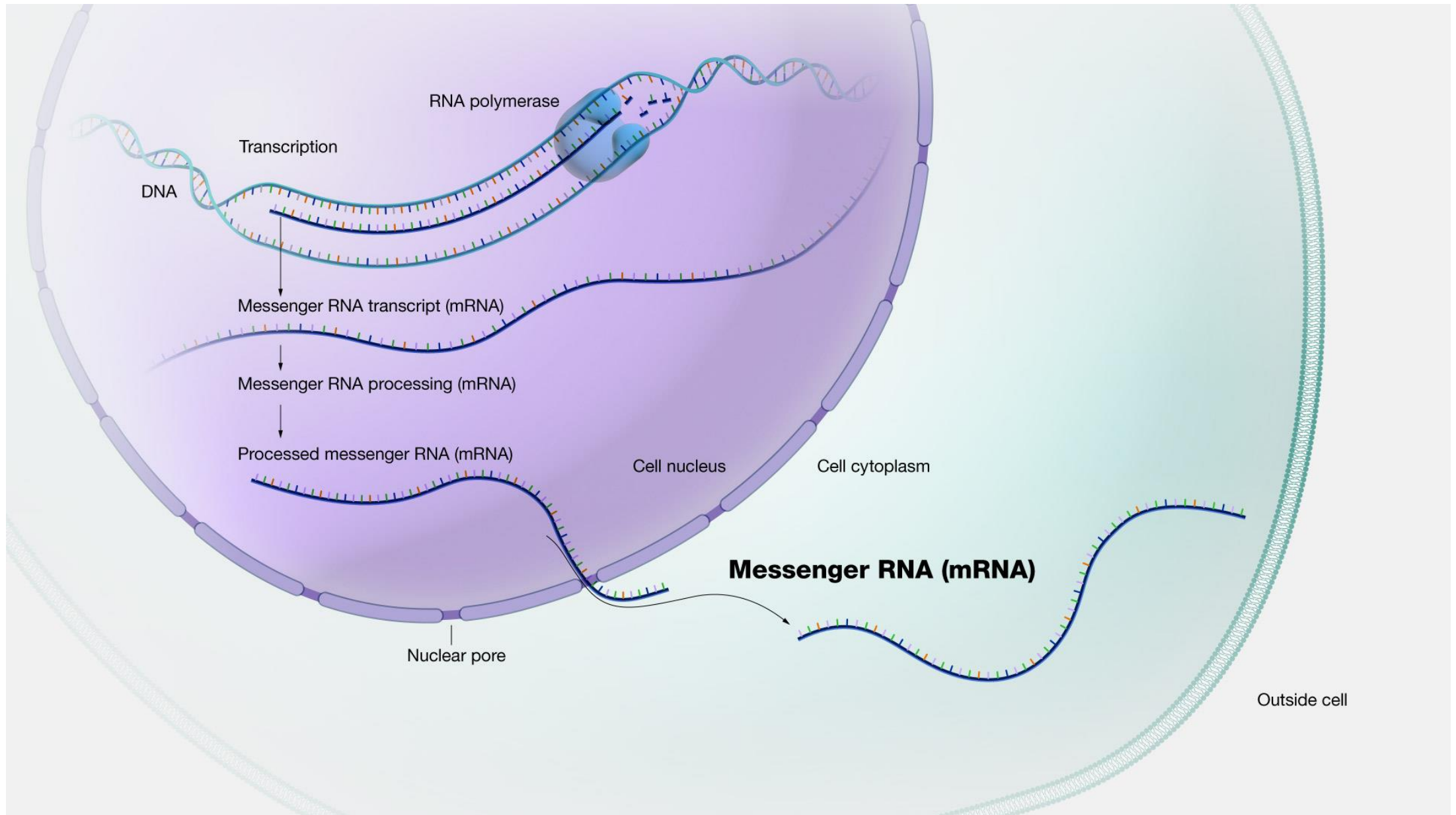
Deoxyribonucleic acid (DNA)



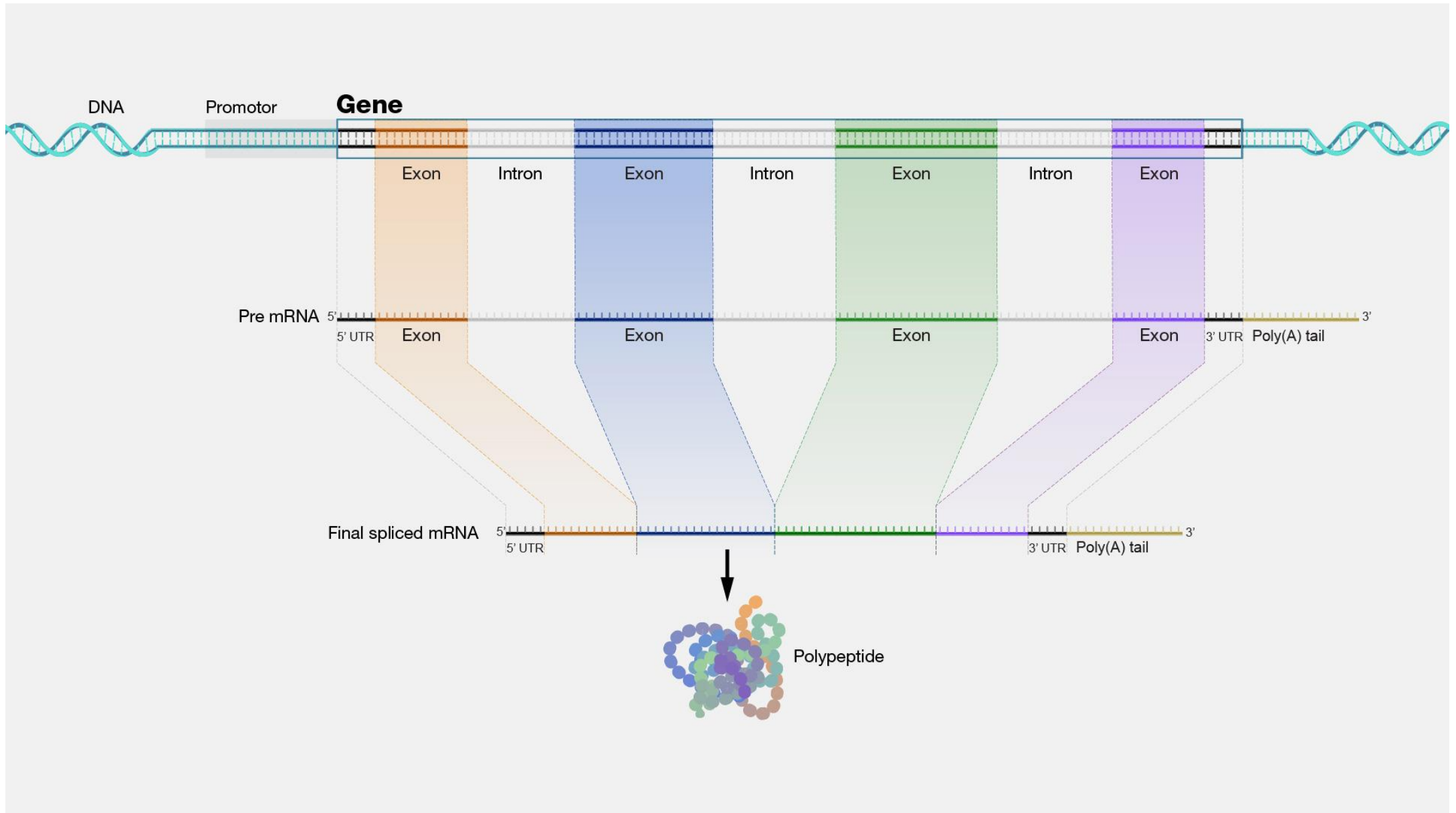
Centrální molekulárně-biologické dogma: DNA → RNA → protein



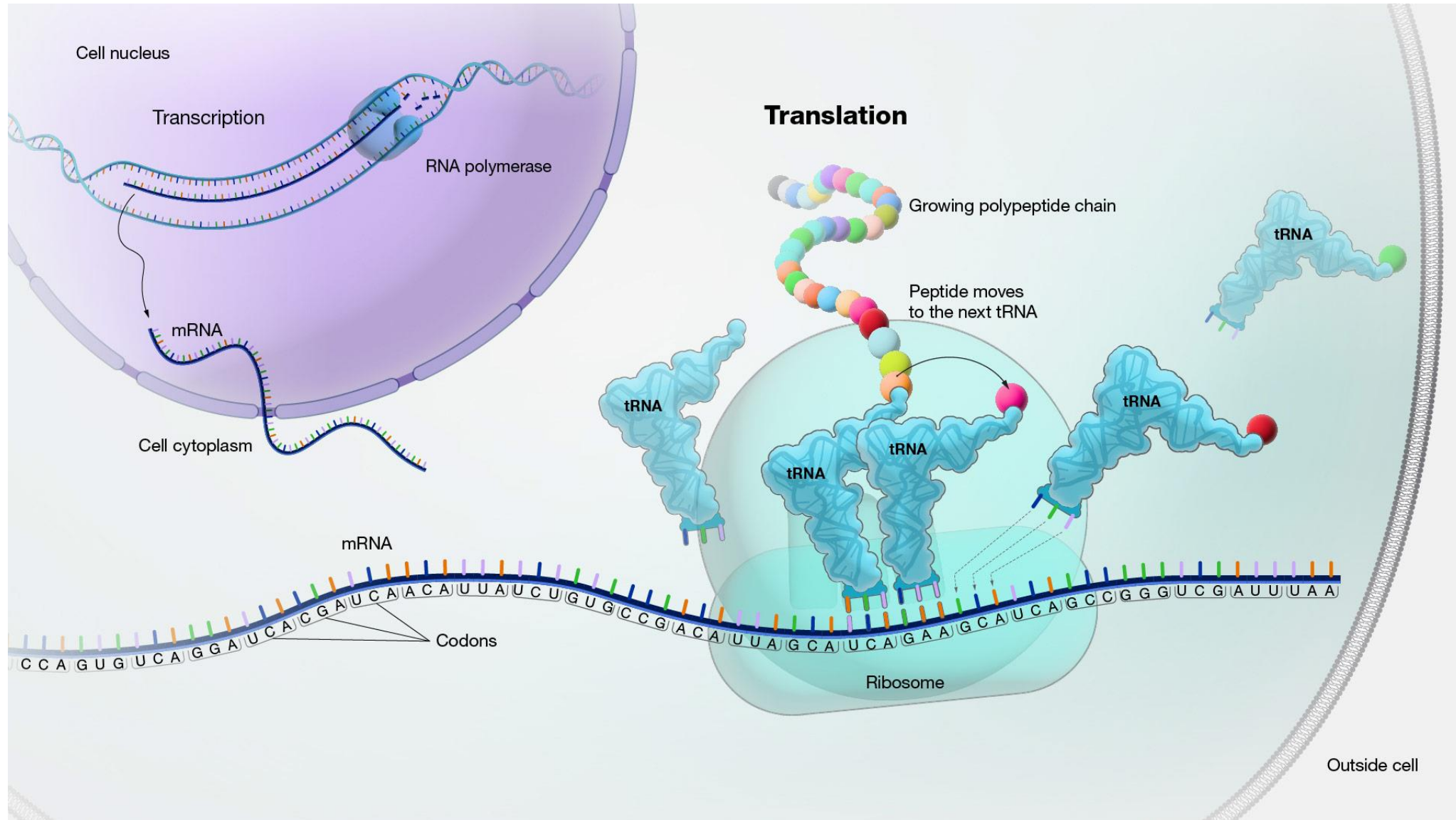
Transkripcje



Sestřih

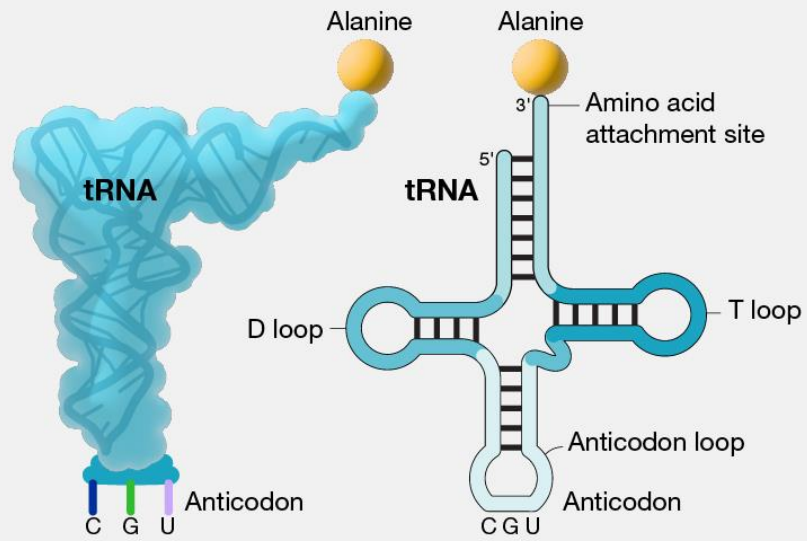


Translance

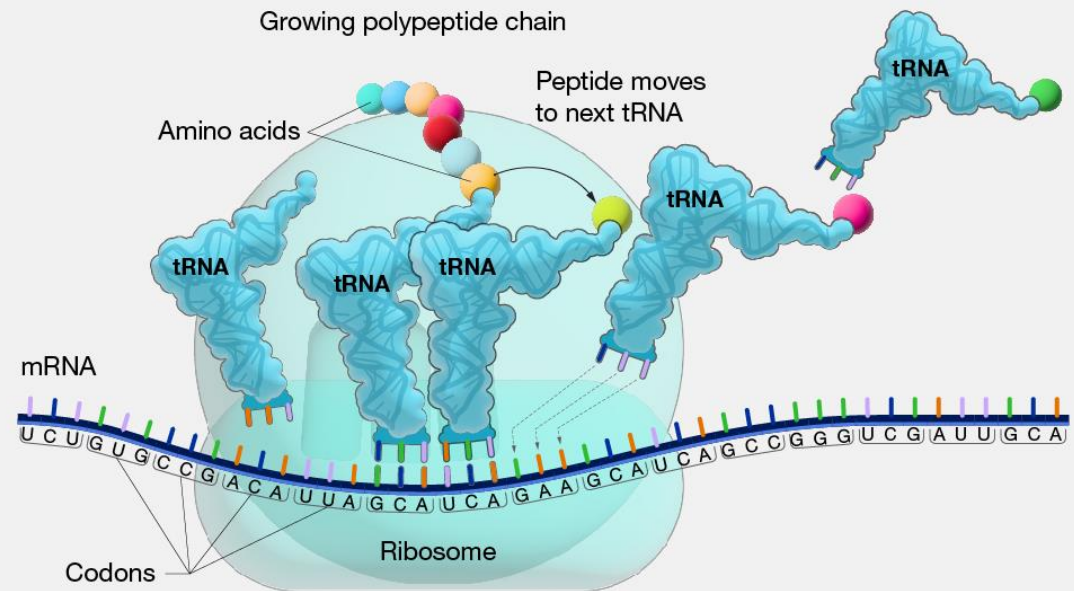


tRNA

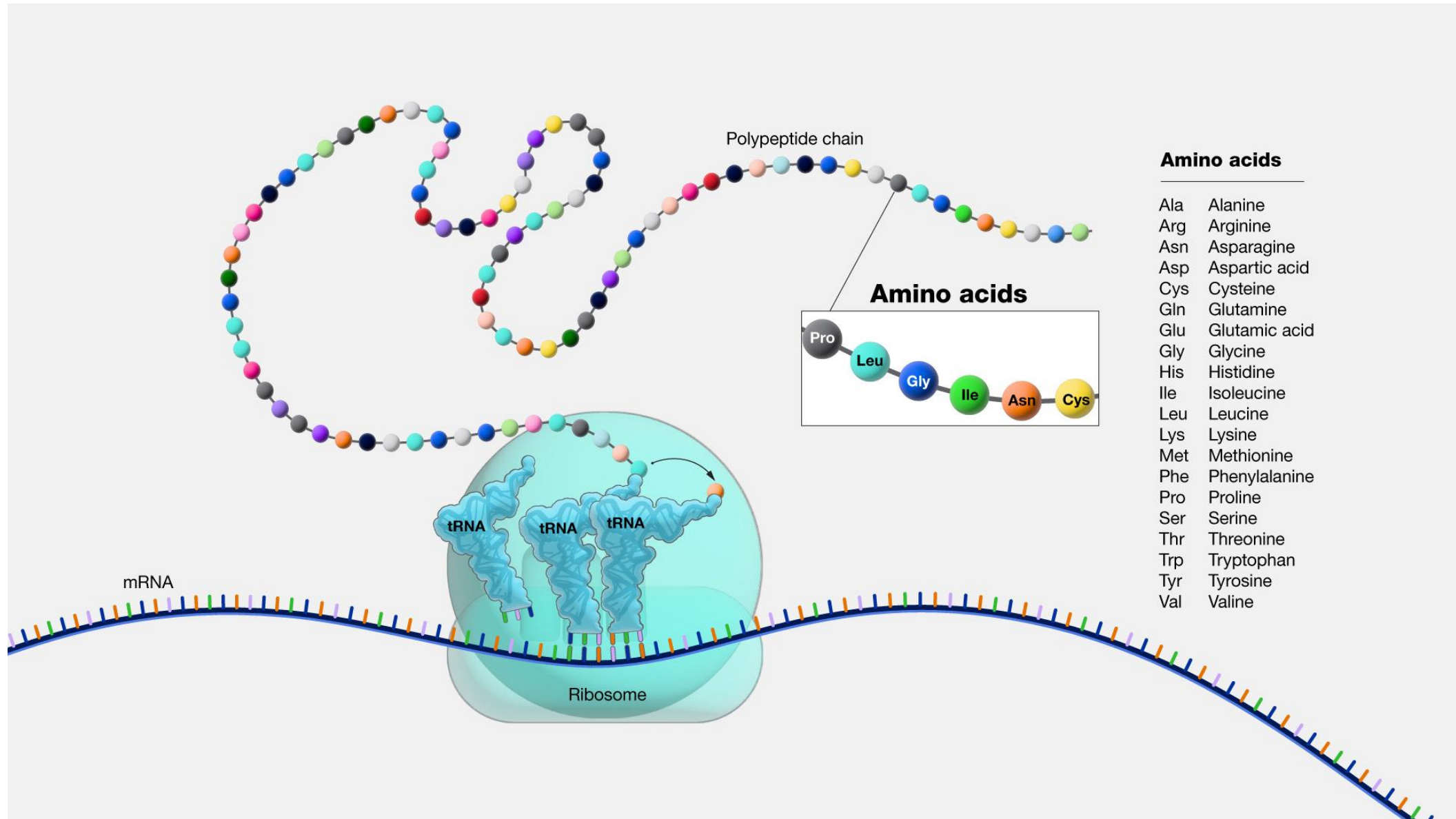
Common ways of depicting transfer RNA (tRNA)



During translation



Aminokyseliny



Amino acids

- | | |
|-----|---------------|
| Ala | Alanine |
| Arg | Arginine |
| Asn | Asparagine |
| Asp | Aspartic acid |
| Cys | Cysteine |
| Gln | Glutamine |
| Glu | Glutamic acid |
| Gly | Glycine |
| His | Histidine |
| Ile | Isoleucine |
| Leu | Leucine |
| Lys | Lysine |
| Met | Methionine |
| Phe | Phenylalanine |
| Pro | Proline |
| Ser | Serine |
| Thr | Threonine |
| Trp | Tryptophan |
| Tyr | Tyrosine |
| Val | Valine |

Genetický kód

univerzální

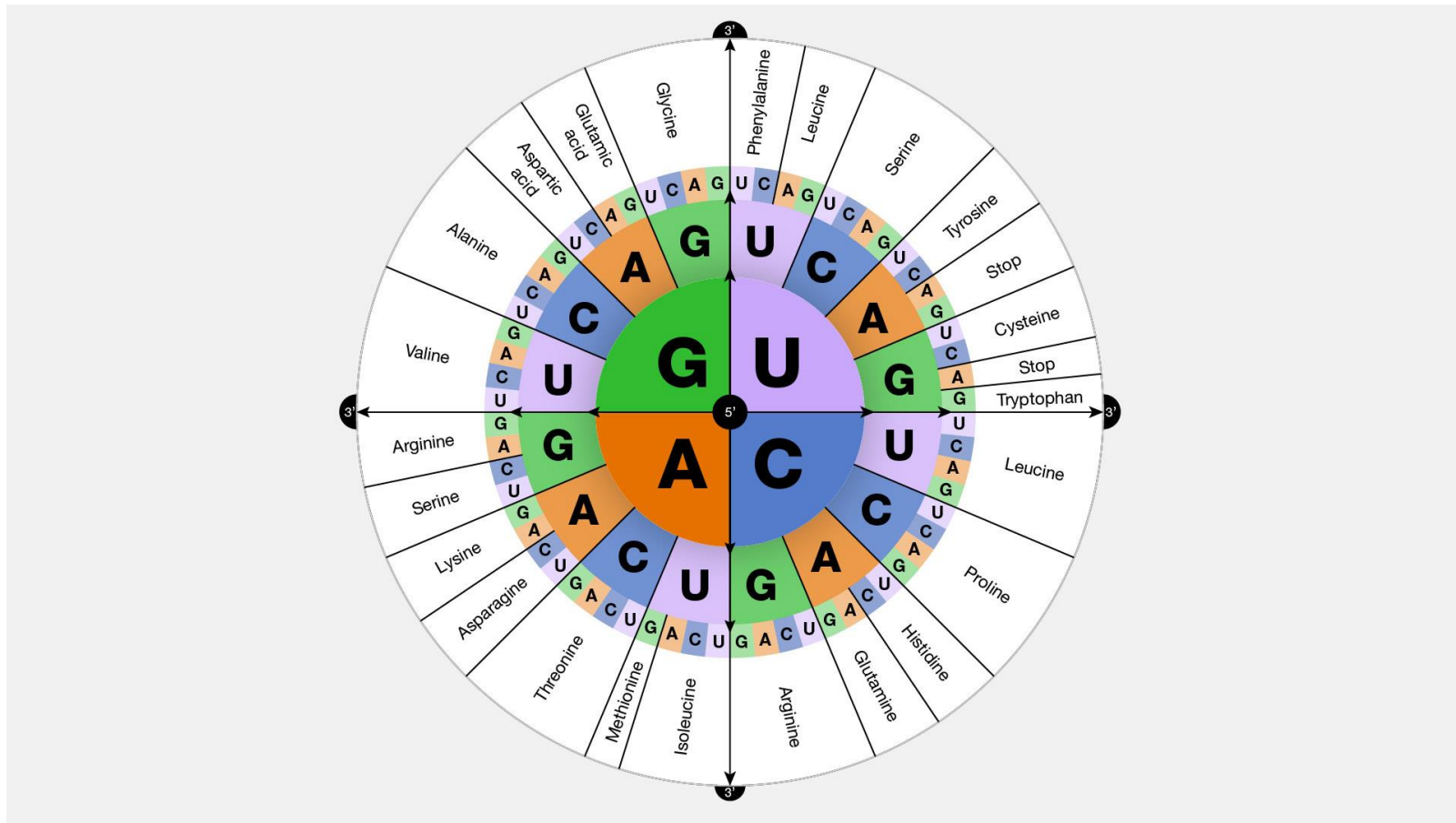
podobný princip u všech živých organismů

tripleťový

trojkombinace z celkem 4 nukleotidů (A, C, G, T)

degenerovaný

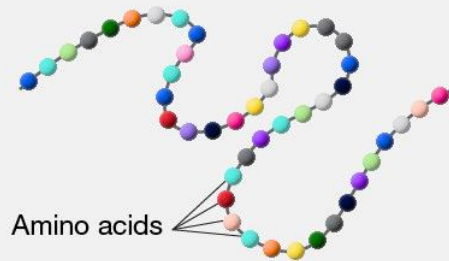
$4^3 = 64$, ale aminokyselin jen 21



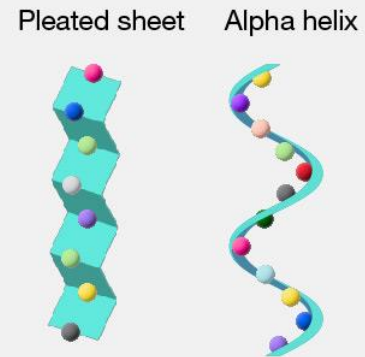
Proteiny

Levels of protein organization

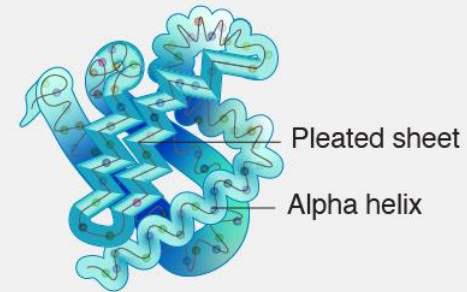
Primary protein structure is the sequence of a chain of amino acids.



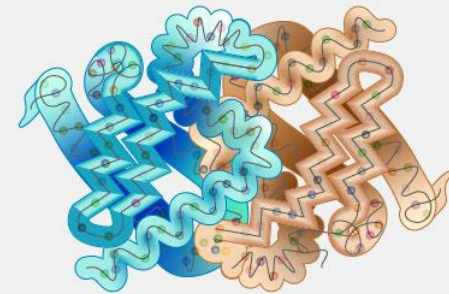
Secondary protein structure occurs when the sequence of amino acids folds into a three-dimensional shape.

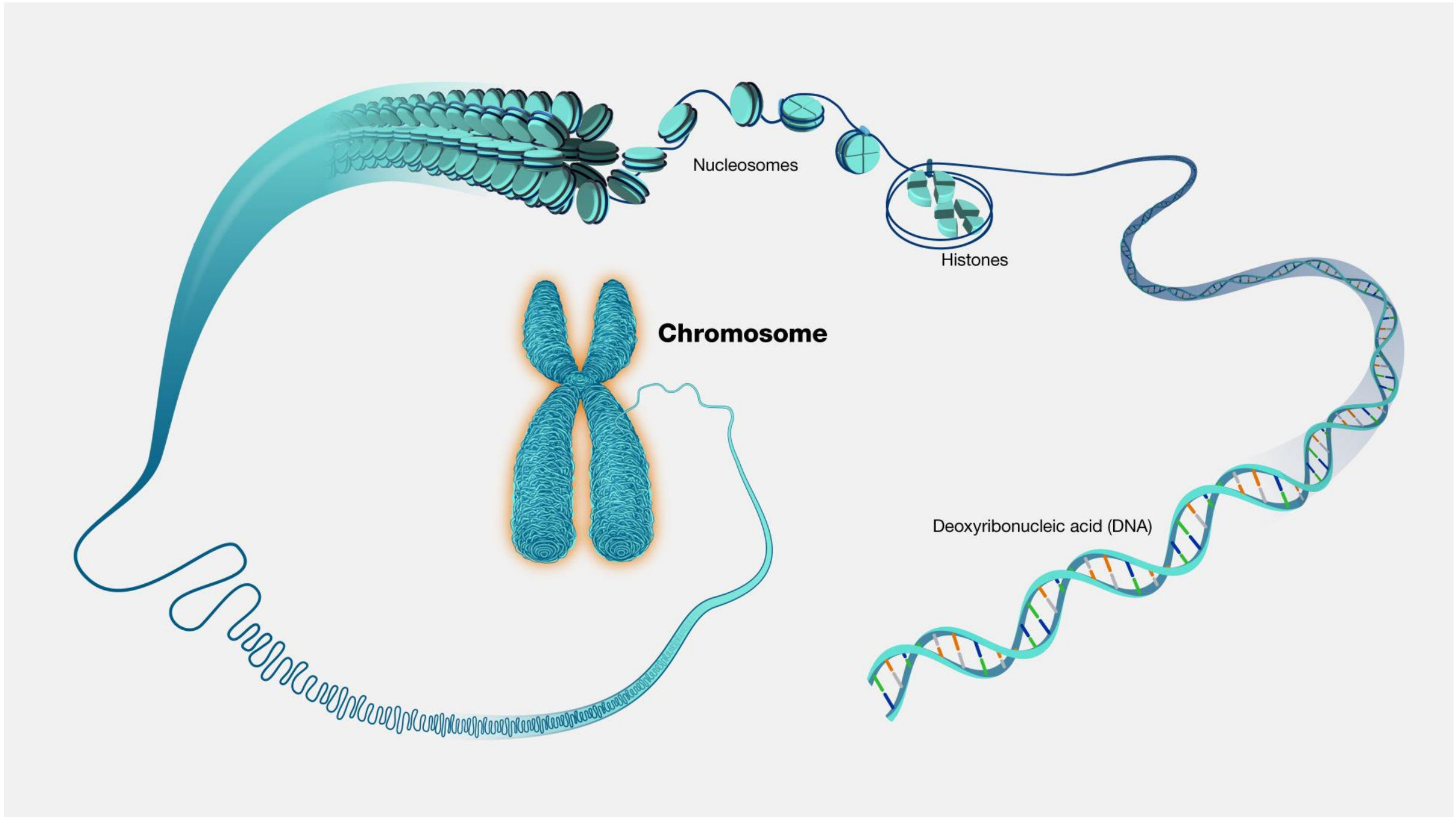


Tertiary protein structure occurs when a mature protein folds upon itself.

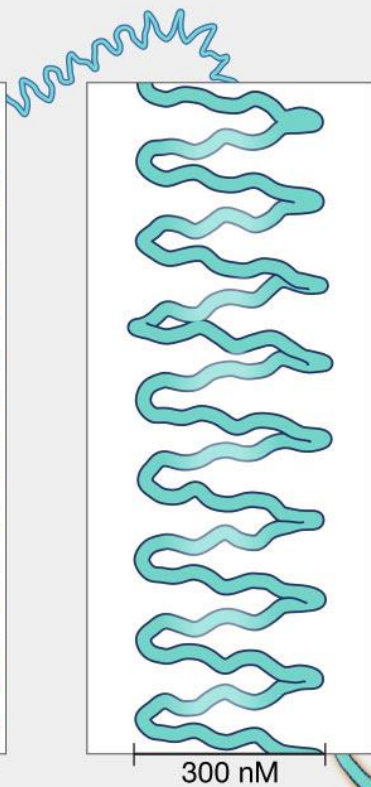
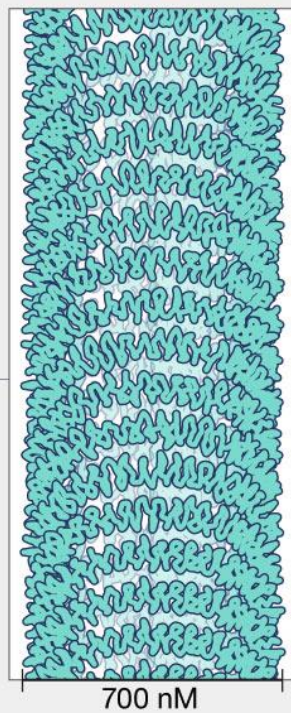
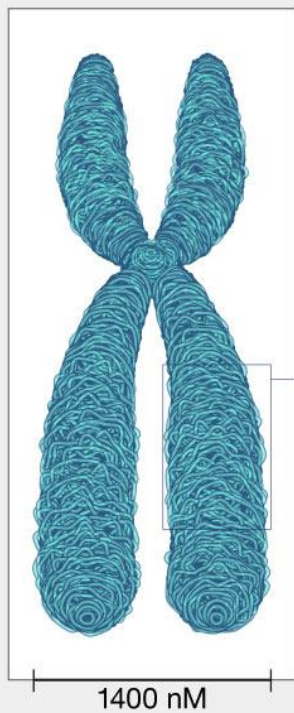


Quaternary protein structure is a protein consisting of more than one polypeptide chain.

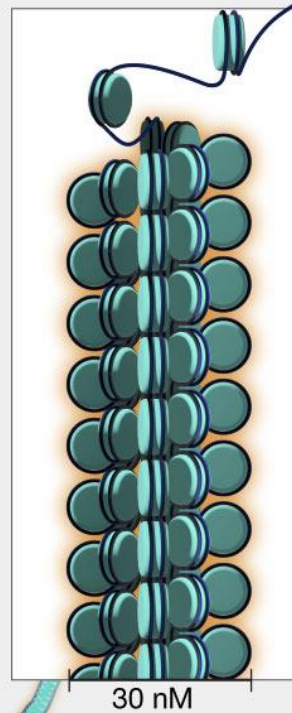




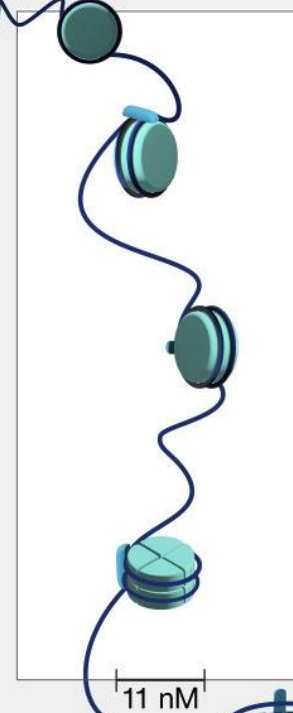
Metaphase chromosome



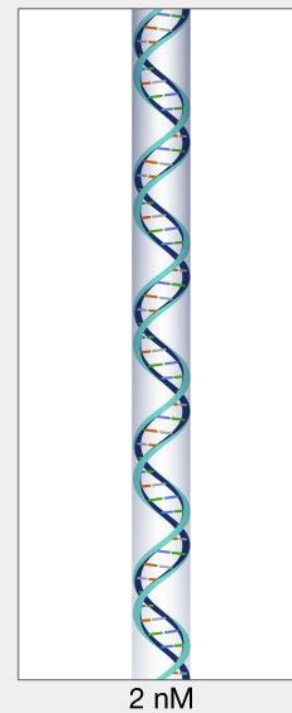
Chromatin fiber



Nucleosomes



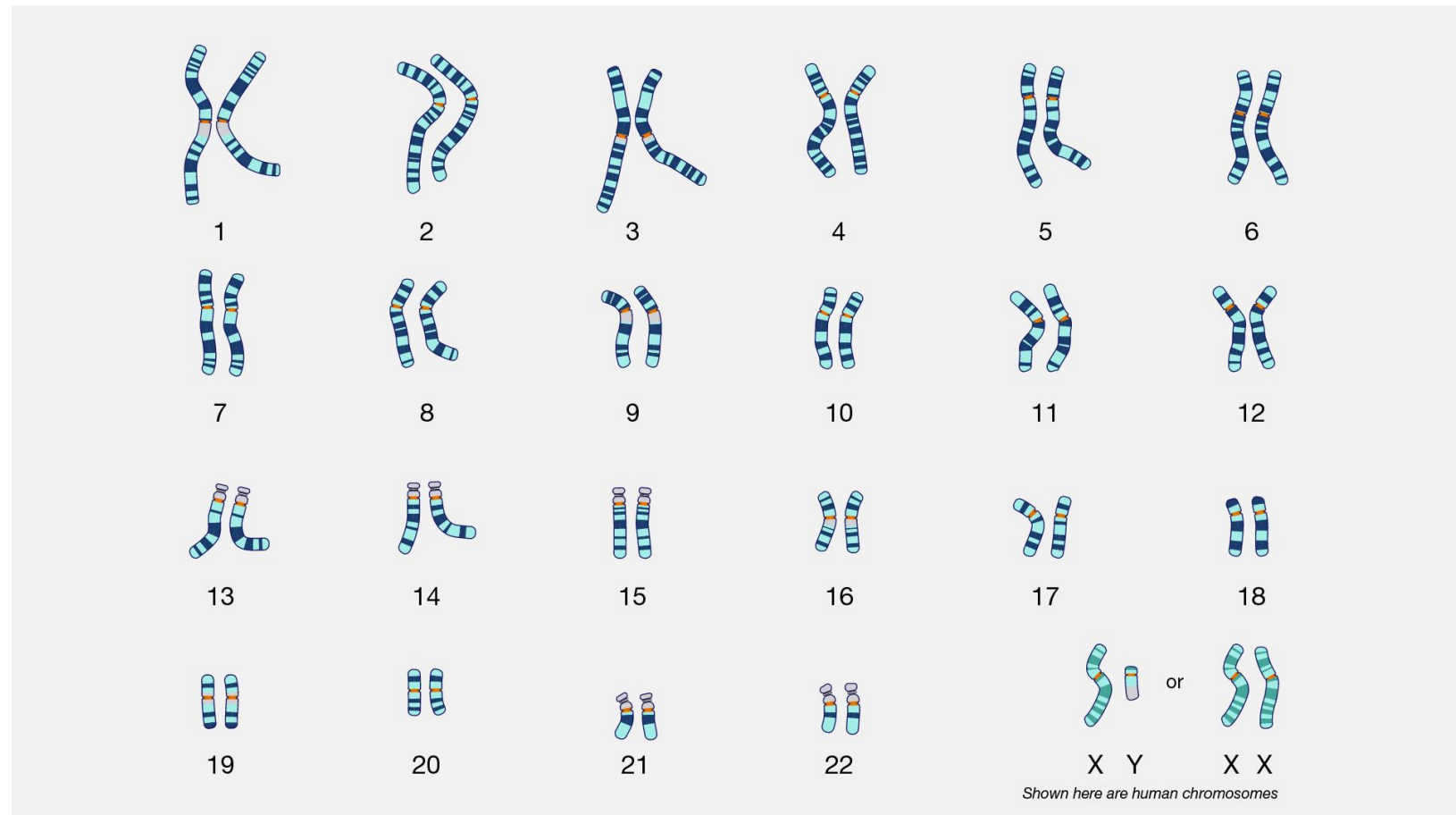
DNA

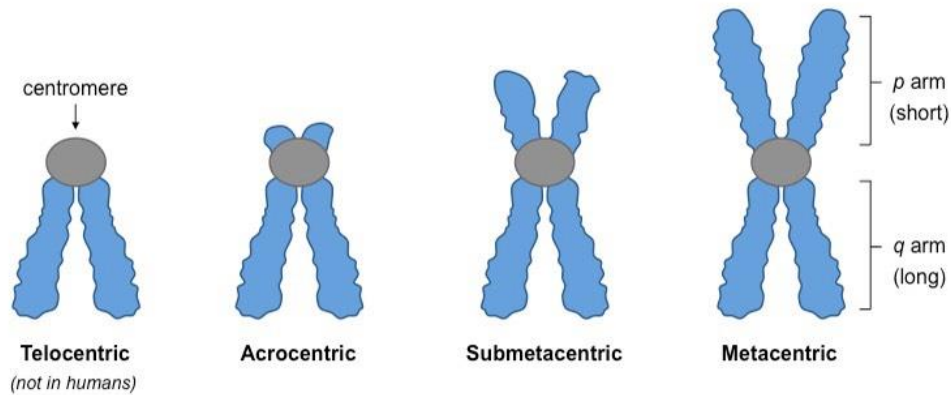
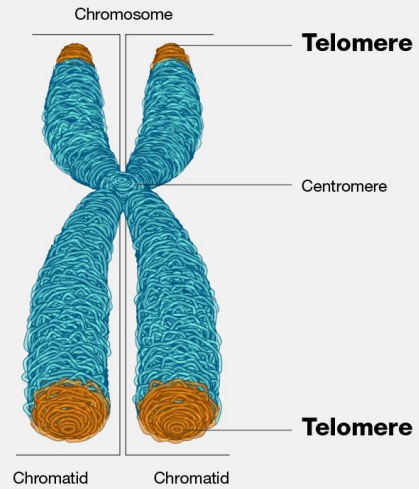


Histones

Karyotyp

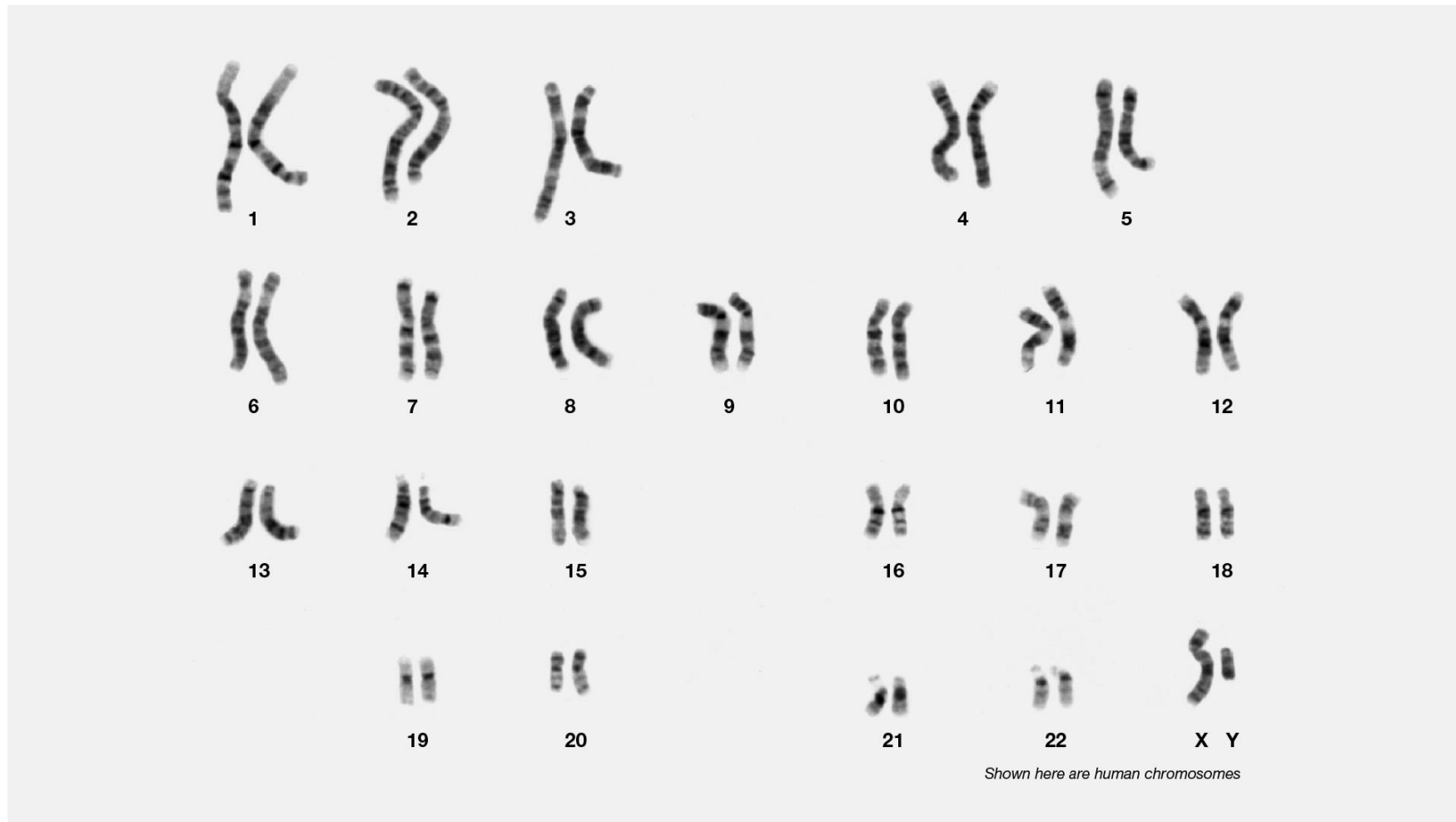
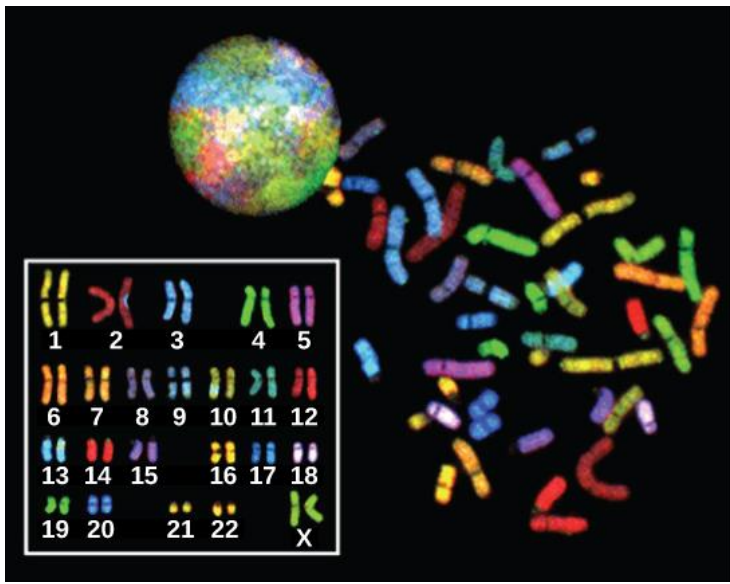
- každý biologický druh má svou charakteristickou chrom. výbavu (počet a morfologii) = **karyotyp**
 - u člověka mají somatické **diploidní** b. 46 chromozomů
 - 22 párů homologních autozomů
 - 1 pár gonozomů (44XX nebo 44XY)
 - gamety (vajíčko, spermie) 23 – **haploidní**
 - standardní klasifikace číslováním podle velikosti (22 je ale větší než 21)



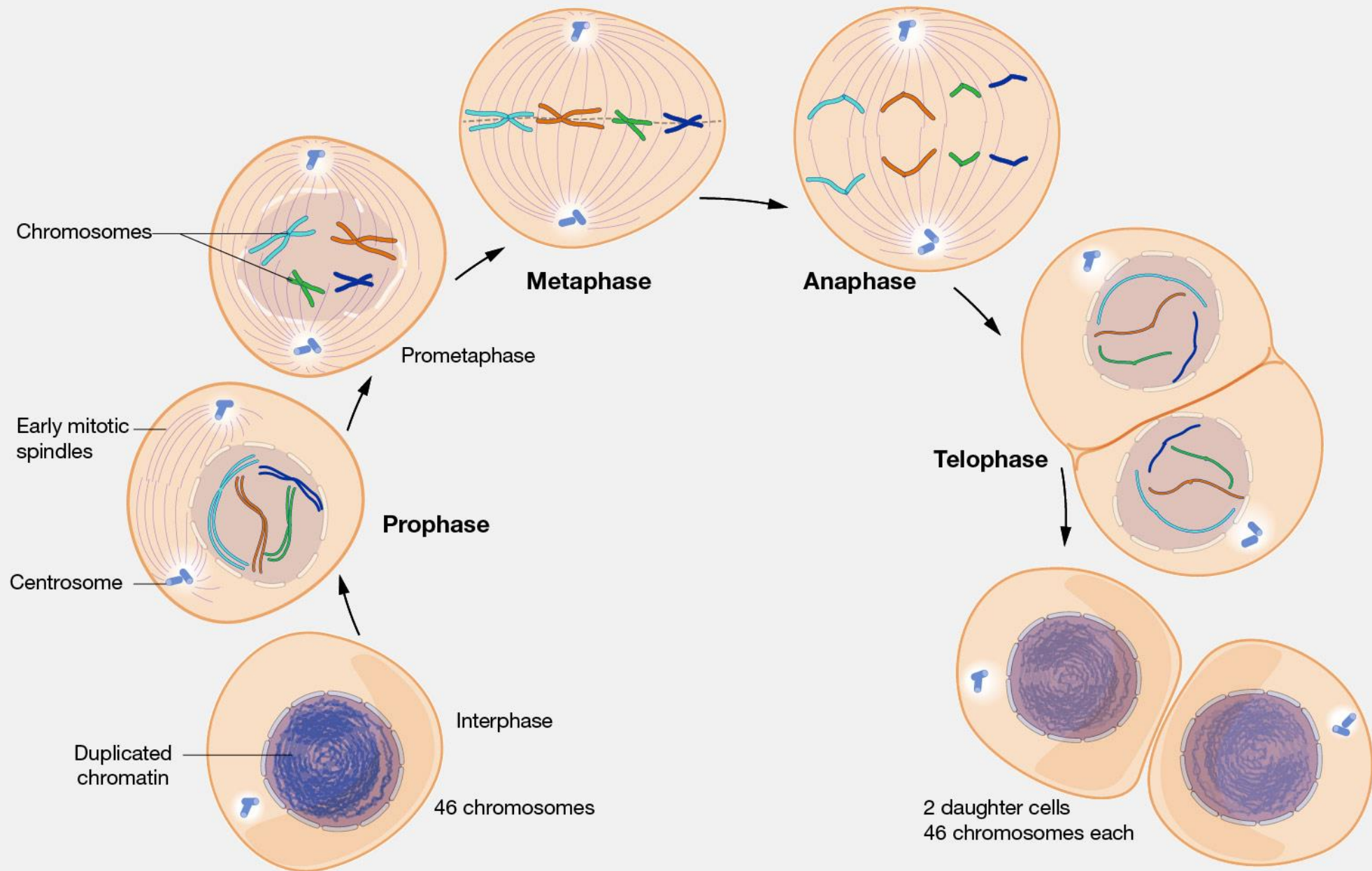


group

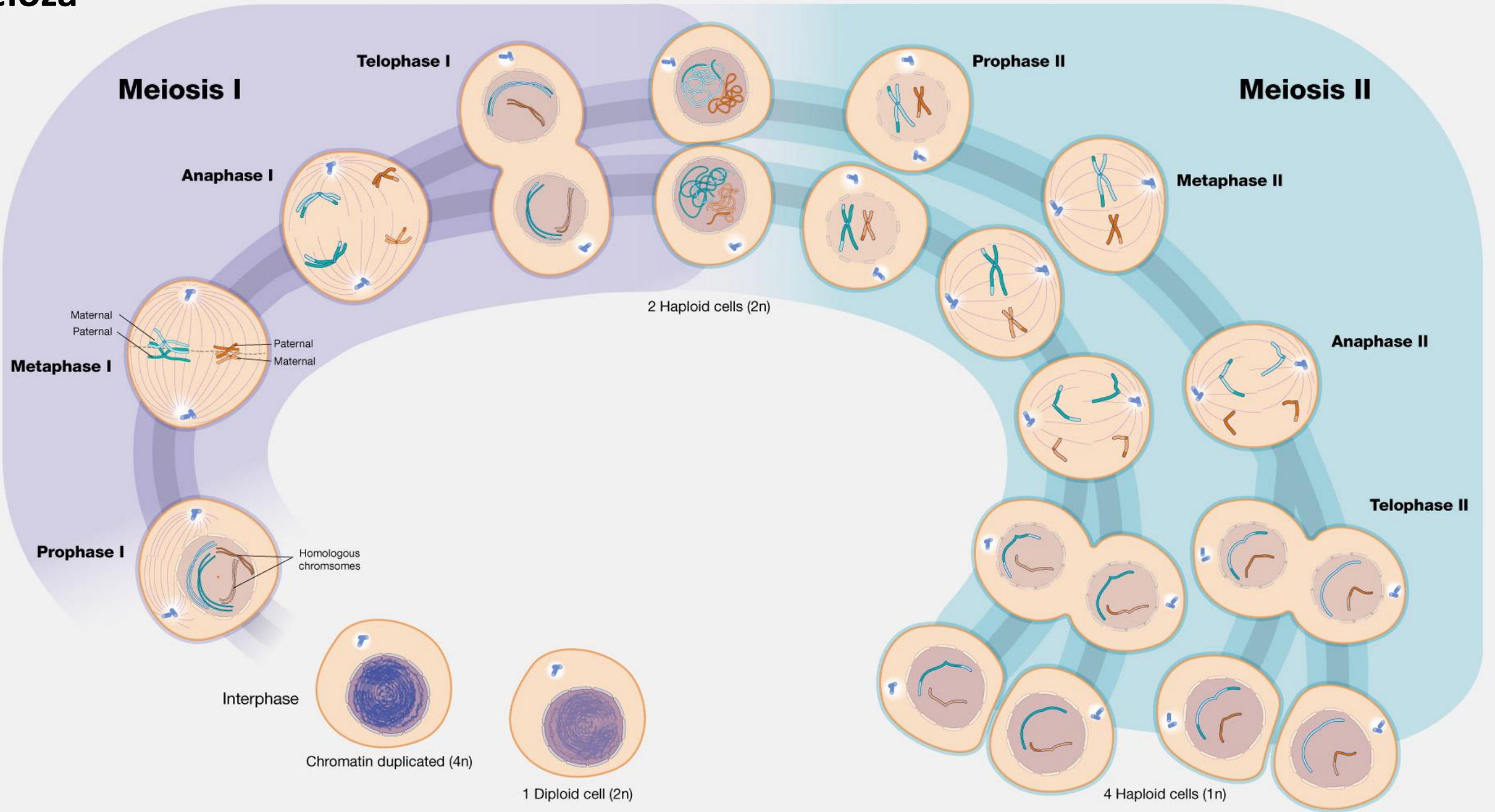
| Group | Subgroup or subclass | Size | Relative position of centromere |
|---------|----------------------|------------------|---------------------------------|
| group A | 1-3 | large | metacentric |
| group B | 4-5 | large | submetacentric |
| group C | 6-12, X | medium | submetacentric |
| group D | 13-15 | medium | acrocentric |
| group E | 16-18 | relatively short | submetacentric |
| group F | 19-20 | short | metacentric or submetacentric |
| group G | 21-22, Y | short | acrocentric |



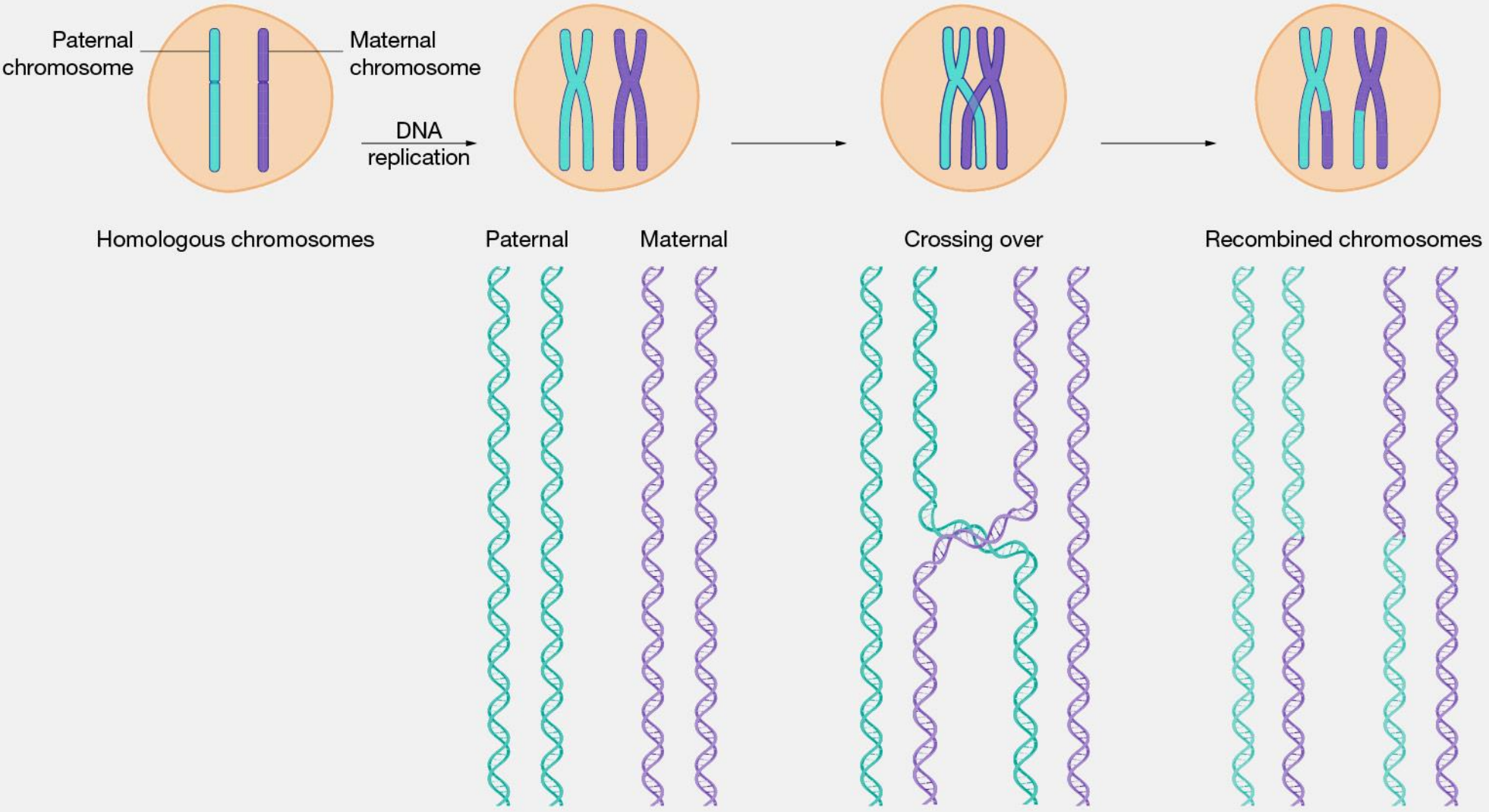
Mitóza



Meiόza

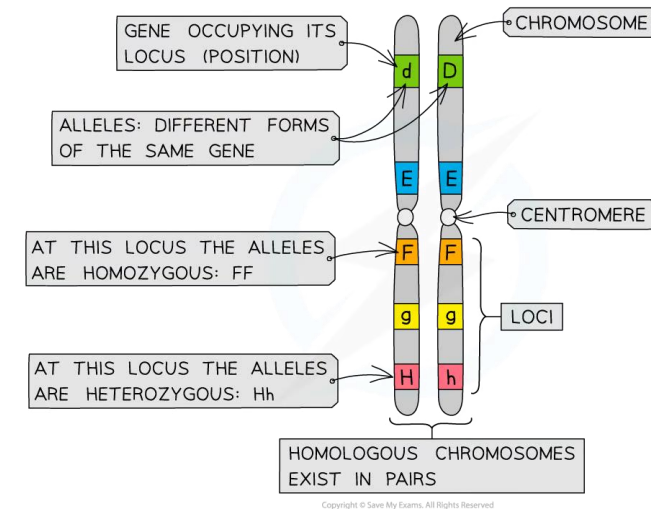
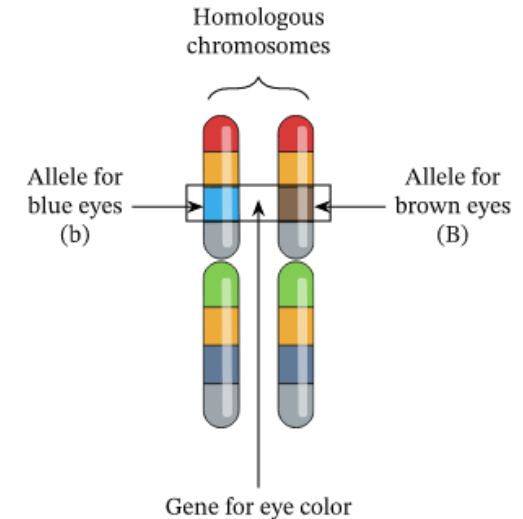


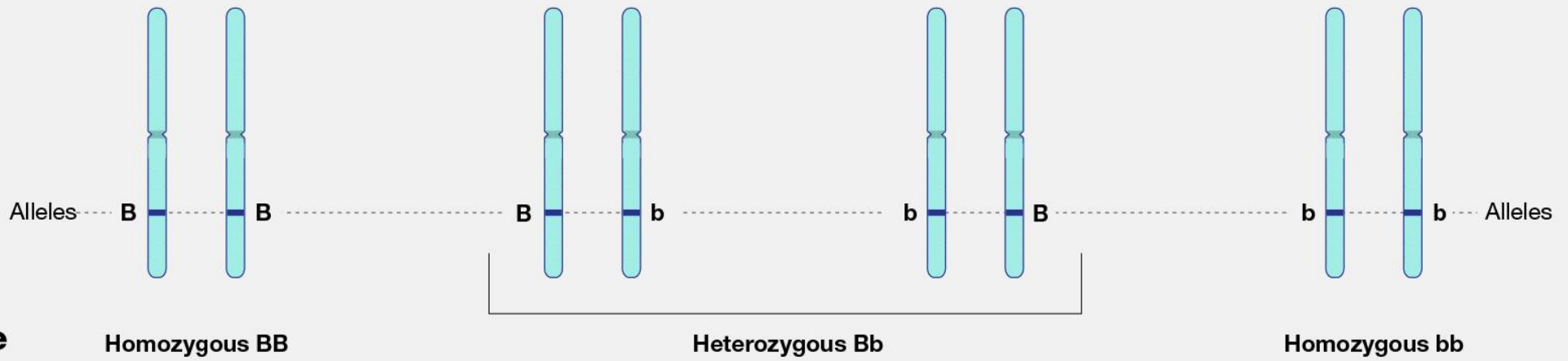
Crossing-over



Základní pojmy

- **gen** – základní jednotka dědičnosti
 - **genové rodiny**
 - sekvenčně podobné geny, které vznikly zřejmě duplikací během evoluce
 - např. geny pro hemoglobiny, imunoglobuliny, některé enzymy, ...
- **lokus** – konkrétní umístění genu (např. 12q21.5)
- **alela** – konkrétní varianta genu
 - v populaci se pro naprostou většinu genů vyskytuje vícero variant (= alel), které mohou být různě časté = **genetický polymorfismus**
- **haplotyp** - skupina alel na jednom chromozomu, které jsou na potomky přenášeny pohromadě
- **genotyp** – kombinace alel v určitém lokusu na paternálním a maternálním chromozomu diploidního genomu
- **fenotyp** – vnější projev (vyjádření) genotypu



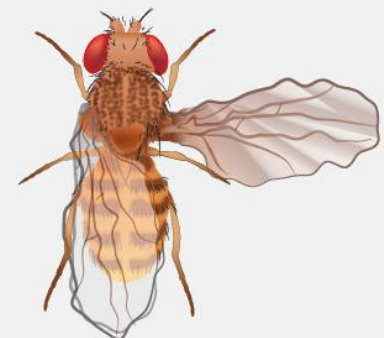


Genotype

Homozygous BB

Heterozygous Bb

Homozygous bb



Phenotype

Normal wings

Normal wings

Normal wings

Wrinkled wings

Typy DNA záměn

na základě populační frekvence se tradičně rozlišují polymorfismus a mutace

polymorfismus = existence několika (přinejmenším dvou) alel pro daný gen, z nichž nejméně častá má populační frekvenci alespoň 1%,

mutace (vzácná alela) = méně častá alela mající populační frekvenci <1%

typy záměn

1) genomové

změna počtu chromozomů (trisomie, monosomie) – zaviněna nondisjunkcí v meióze
změny celých sad (aneuploidie, polyploidie)

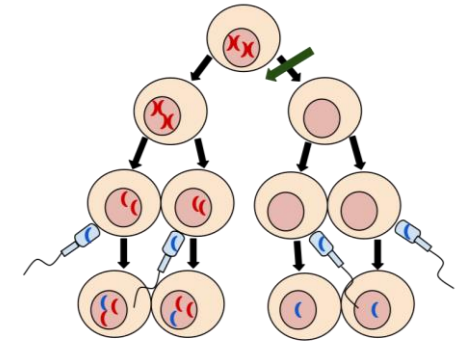
2) chromozomové (aberrace)

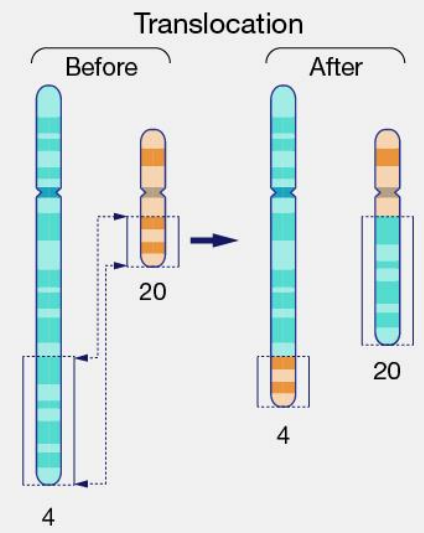
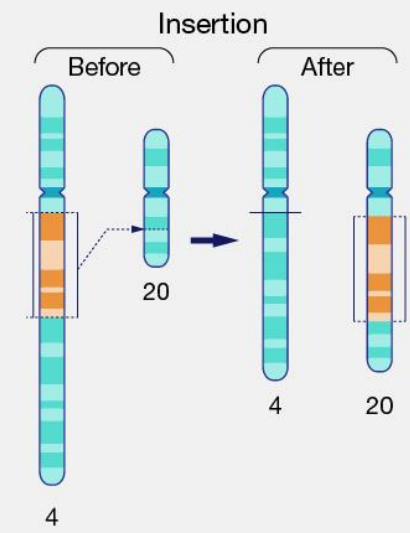
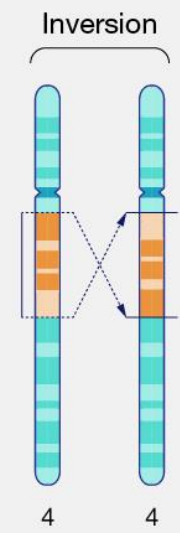
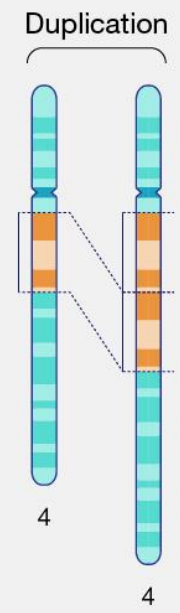
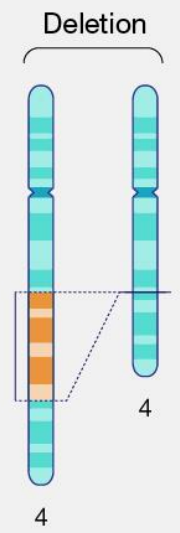
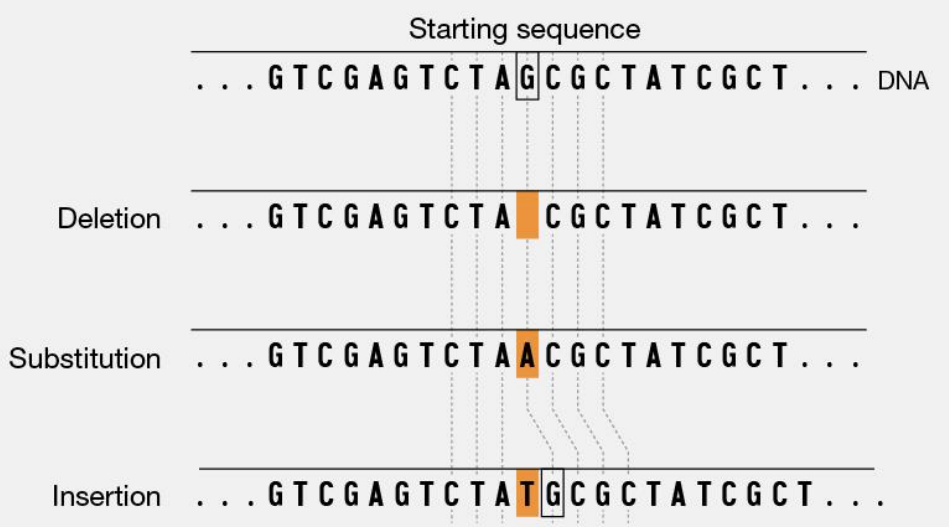
výrazná změna struktury jednotlivých chromozomu (duplikace, delece, inserce, inverze, translokace)

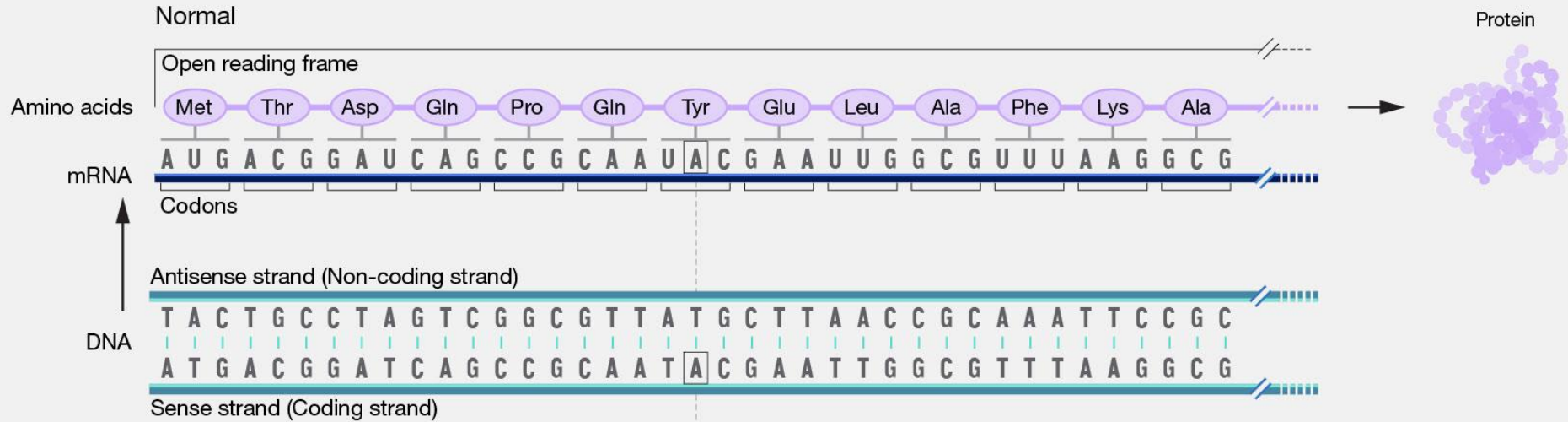
3) genové

podílí se na genetické variabilitě v populaci

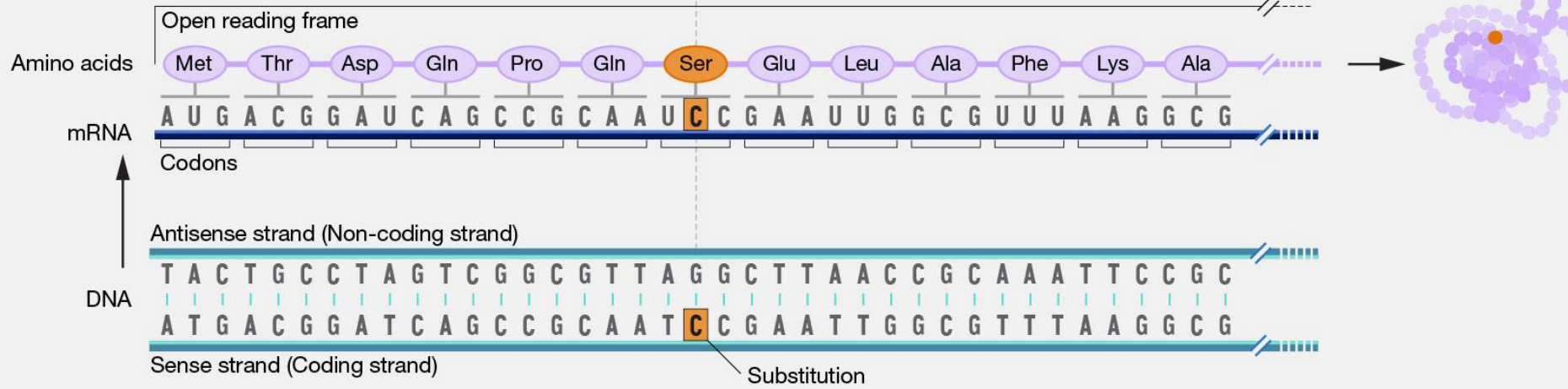
kratší změny (1 – tisíce bází) = mutace a polymorfizmy v pravém slova smyslu

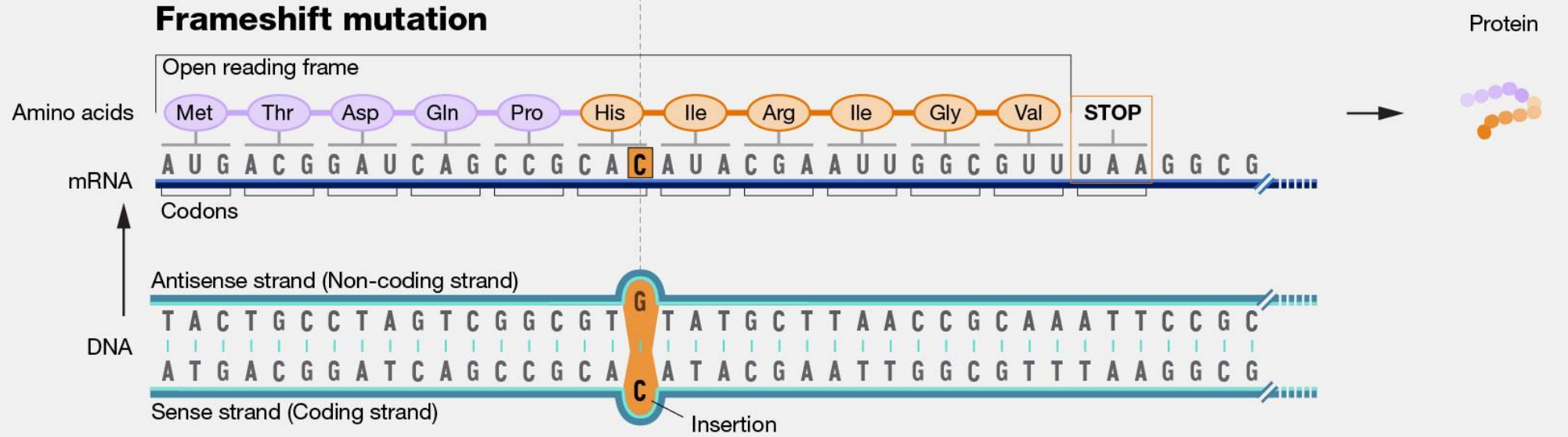
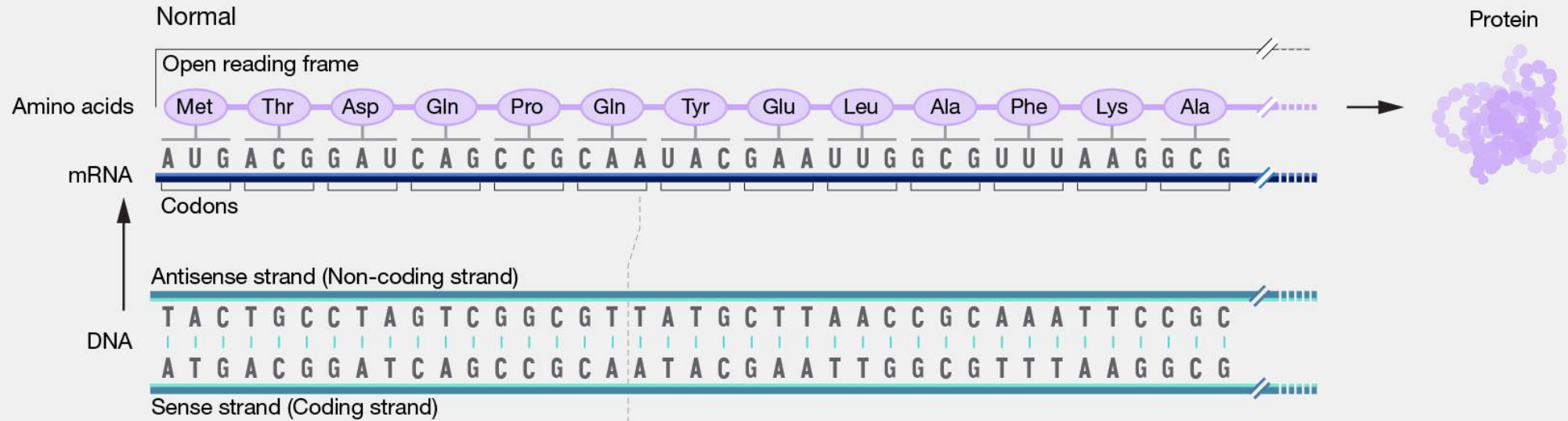


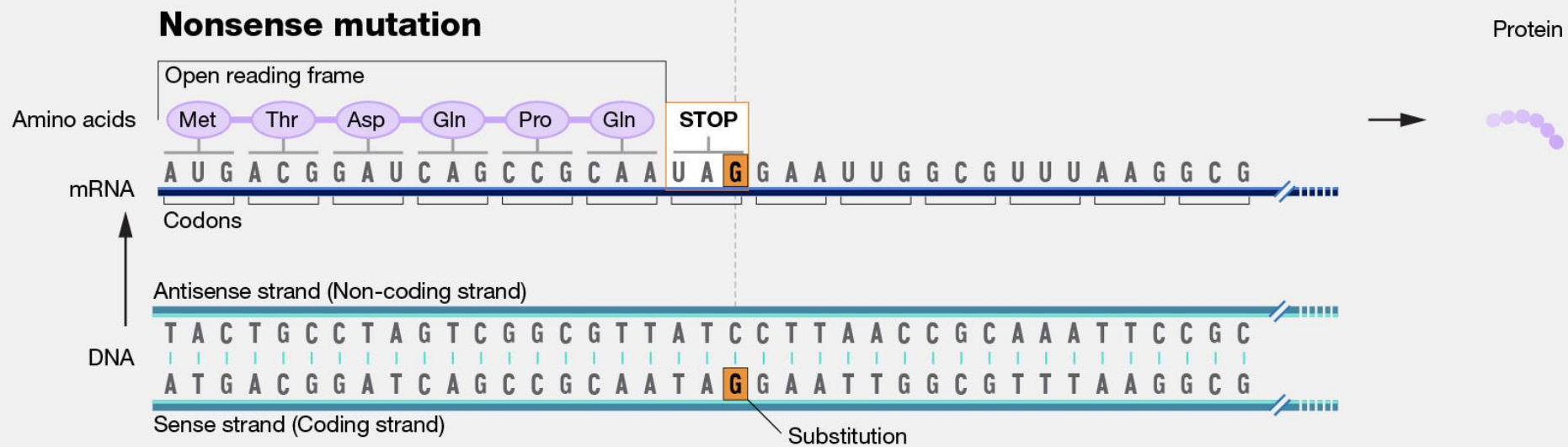
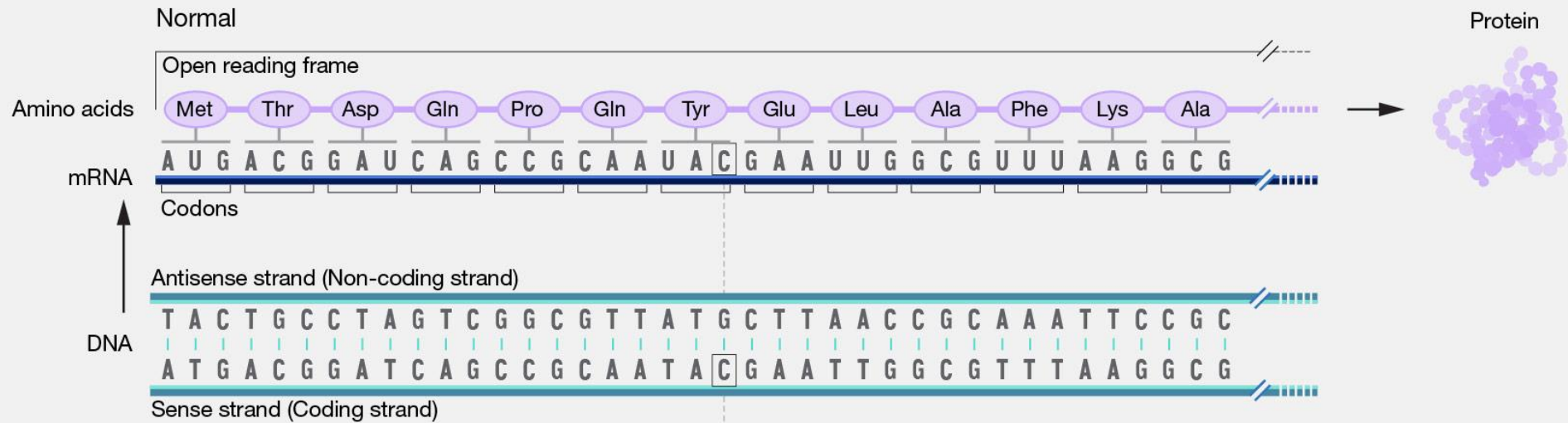




Missense mutation







Klasifikace geneticky podmíněných onemocnění

prakticky každá nemoc je u daného jedince modifikována genetickou výbavou, avšak s různým podílem na finálním fenotypu

- **chromozomální poruchy**
 - nejedná se o konkrétní chybu ale o nadbytek/nedostatek genů obsažených v celých chromozomech nebo jejich segmentech
- **monogenní nemoci**
 - jedna kritická “chyba” (tj. alela) konkrétního genu je sama o sobě nebo v homozygotní kombinaci téměř výhradně zodpovědná za rozvoj nemoci (fenotypu) nebo přenašečství a tedy zvýšenému riziku pro potomky
- **komplexní (poly-, multigenní) nemoci**
 - genetická dispozice podmíněná kombinací alel několika genů je výrazně manifestována prostředím a komorbiditami

Chromozomální poruchy

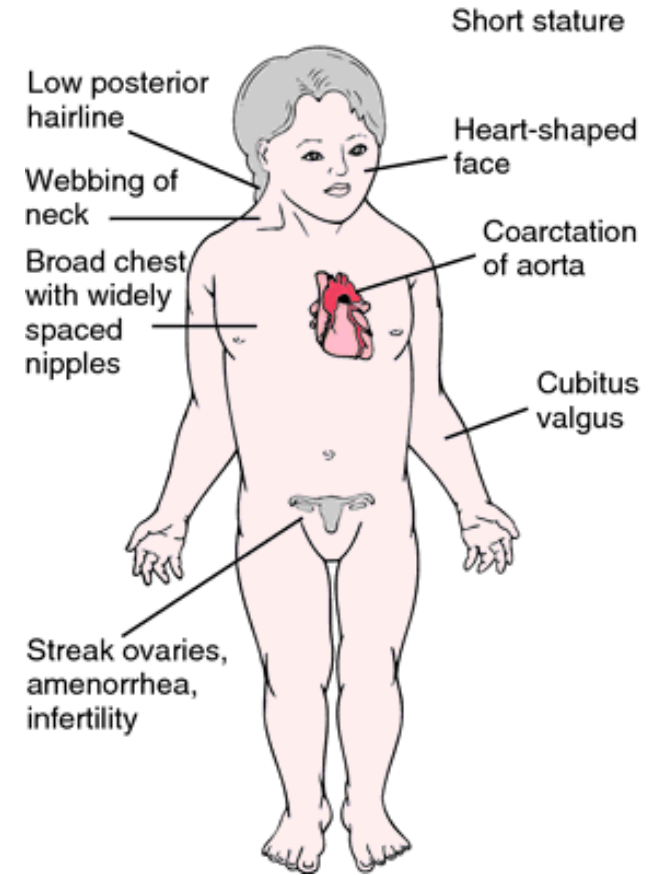
- **aneuploidie** (změna počtu chromosomů v sadě)
porucha rozdělení sesterských chromosomů [meiotická non-disjunkce]
 - monosomie**
 - gonozomální
Turnerův sy. (45, X0)
 - trisomie**
 - autozomální
Downův sy. (47, XX/XY + 21)
Edwardsův sy. (47, XX/XY +18)
Patauův sy. (47, XX/XY +13)
 - gonozomální
Klinefelterův sy. (47, XXY)
- **polyploidie** (porucha rozdělení celých sad nebo oplození 2 spermii [dispermie] 3n, 4n)
u člověka neslučitelné se životem
- **mikrodeleční syndromy** (delece menšího rozsahu, chybí části chromosomů)
Praderův-Williho syndrom a Angelmanův syndrom (del del 15q11-13), Syndrom Cri du chat (del 5p15), DiGeorgův syndrom (del 22q11).

Turnerův syndrom

Monosomie chromosomu X

1 z 2500 narozených dívek

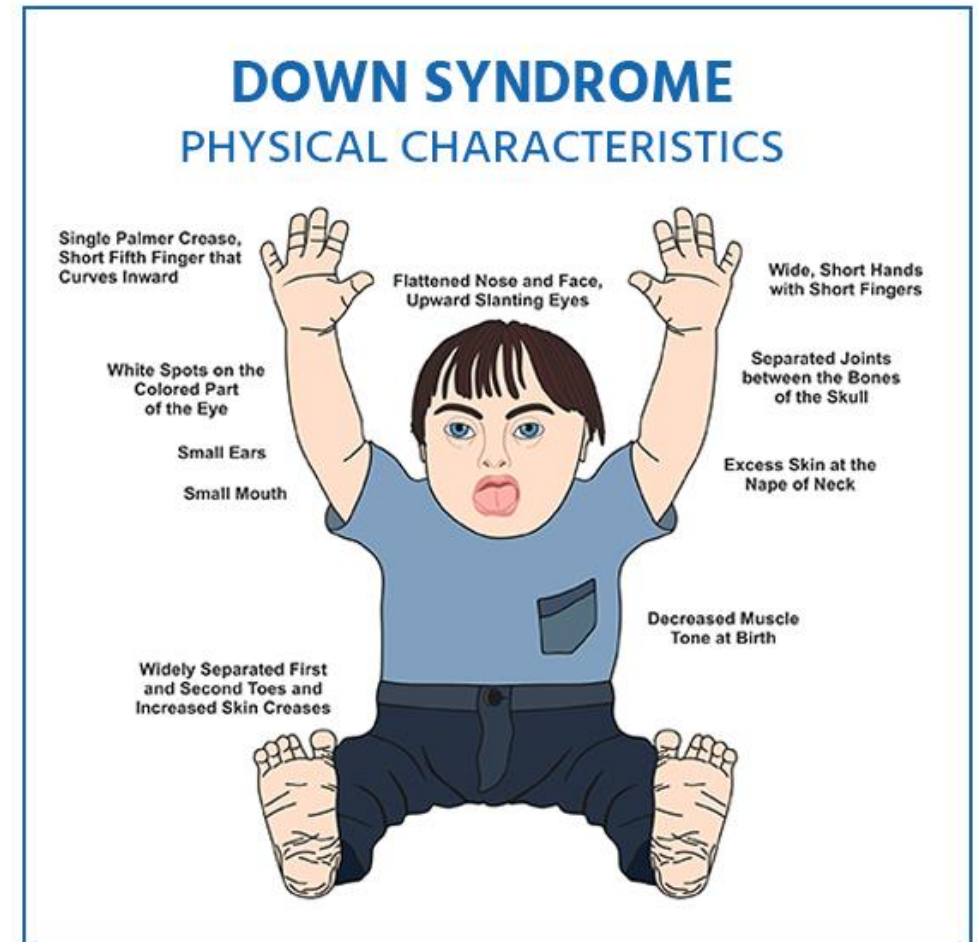
- Dysgeneze ovarií s deficitem estrogenů
- vyšší riziko kardiovaskulární mortality
- hormonální terapie estrogenem, somatotropinem (nízký vzrůst)
- častější kardiovaskulární problémy



Downův syndrom

trisomie chromosomu 21

- 1 ze 700 (stoupající riziko s věkem matky)
- poruchy **vývoje srdce**
- pomalejší **růst**, pomalejší **mentální a motorický vývoj**
- zvýšené riziko **leukemie** a **Alzheimerovy choroby**

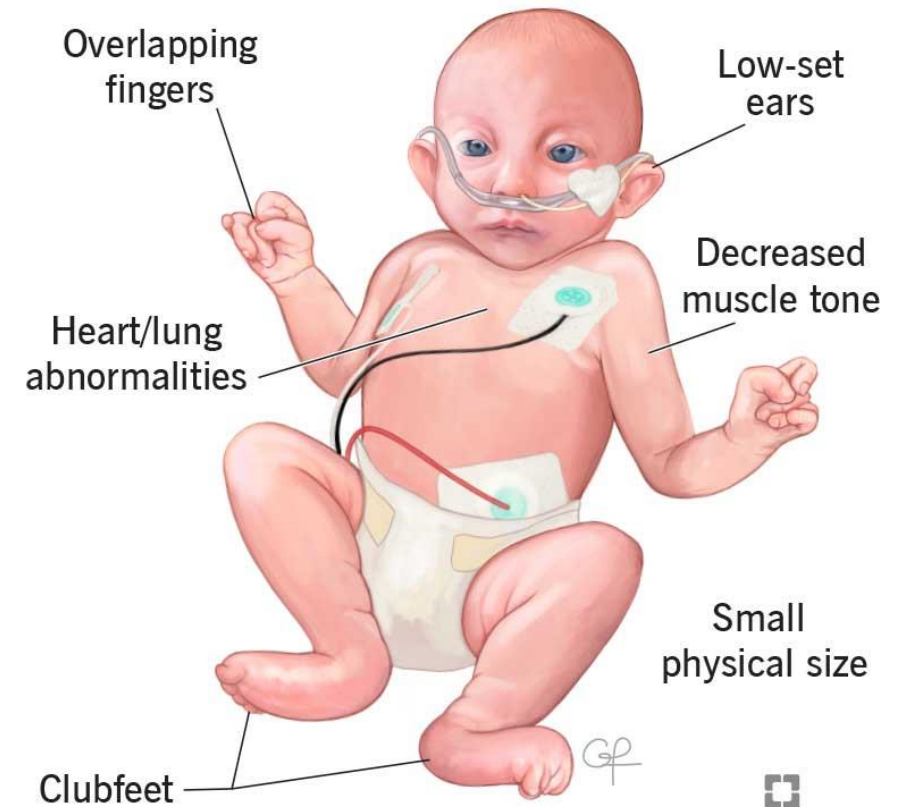


Edwardsův syndrom

trisomie chromosomu 18

- 1 ze 7000
- těžké vývojové poruchy
- vrozené malformace všech soustav, rozštěpy
- průměrná délka života v řádech týdnů/měsíců

Trisomy 18 (Edward's Syndrome)

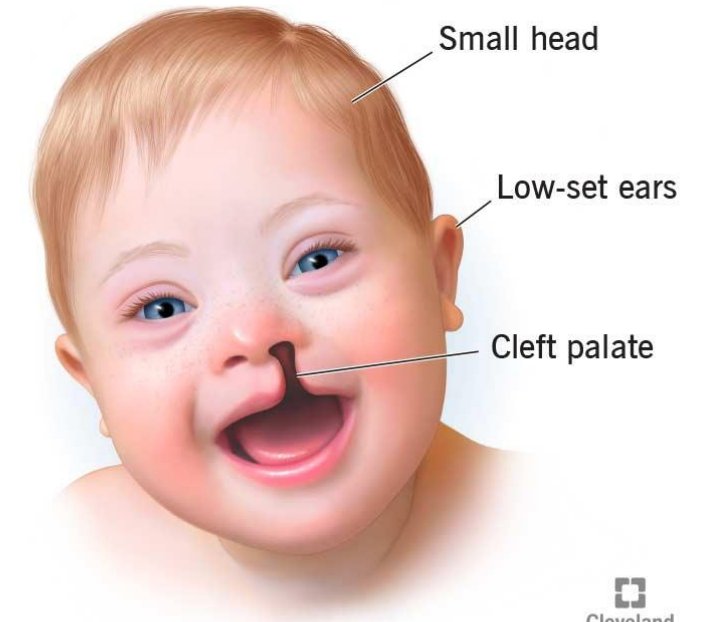


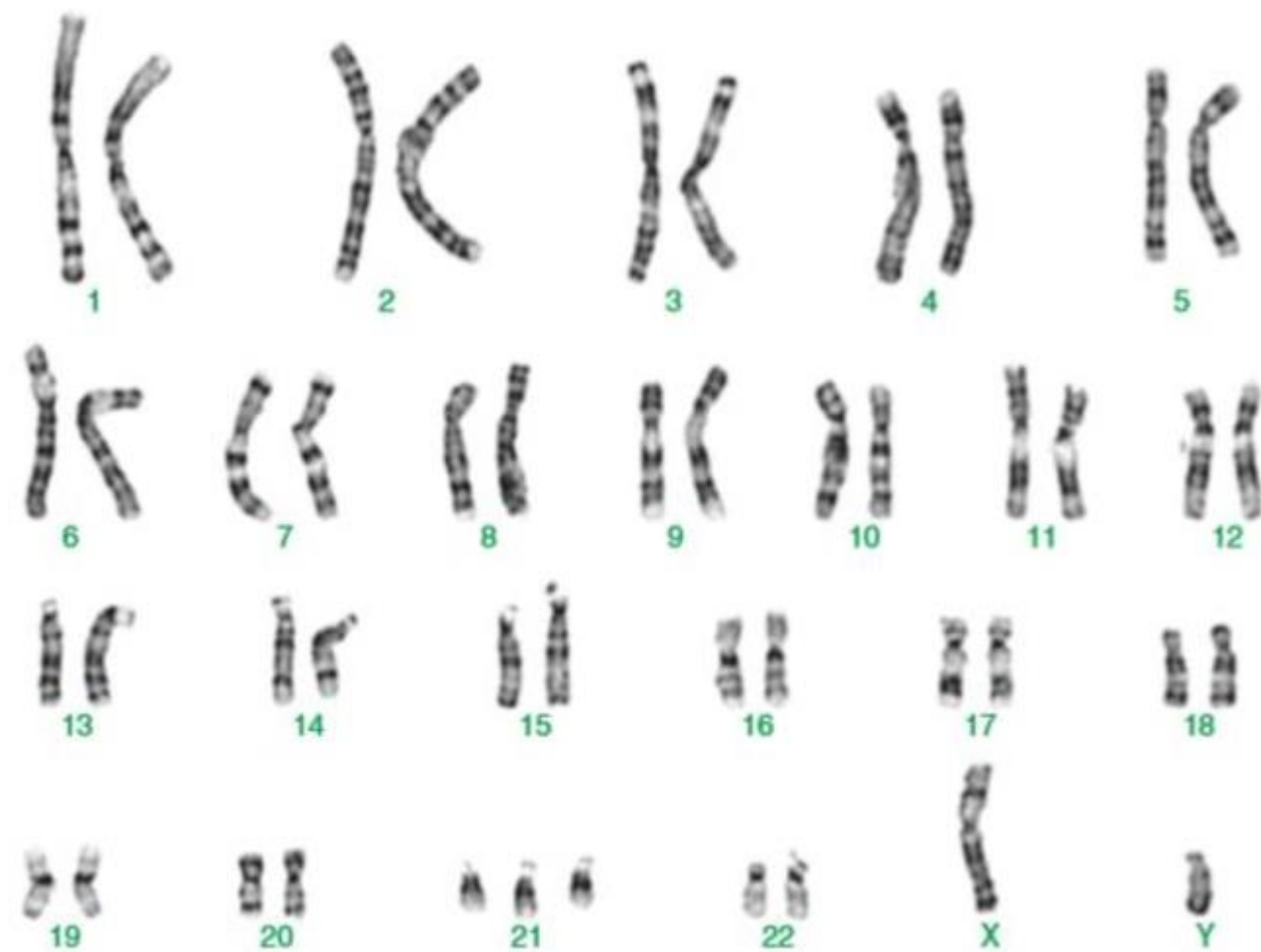
Patauův syndrom

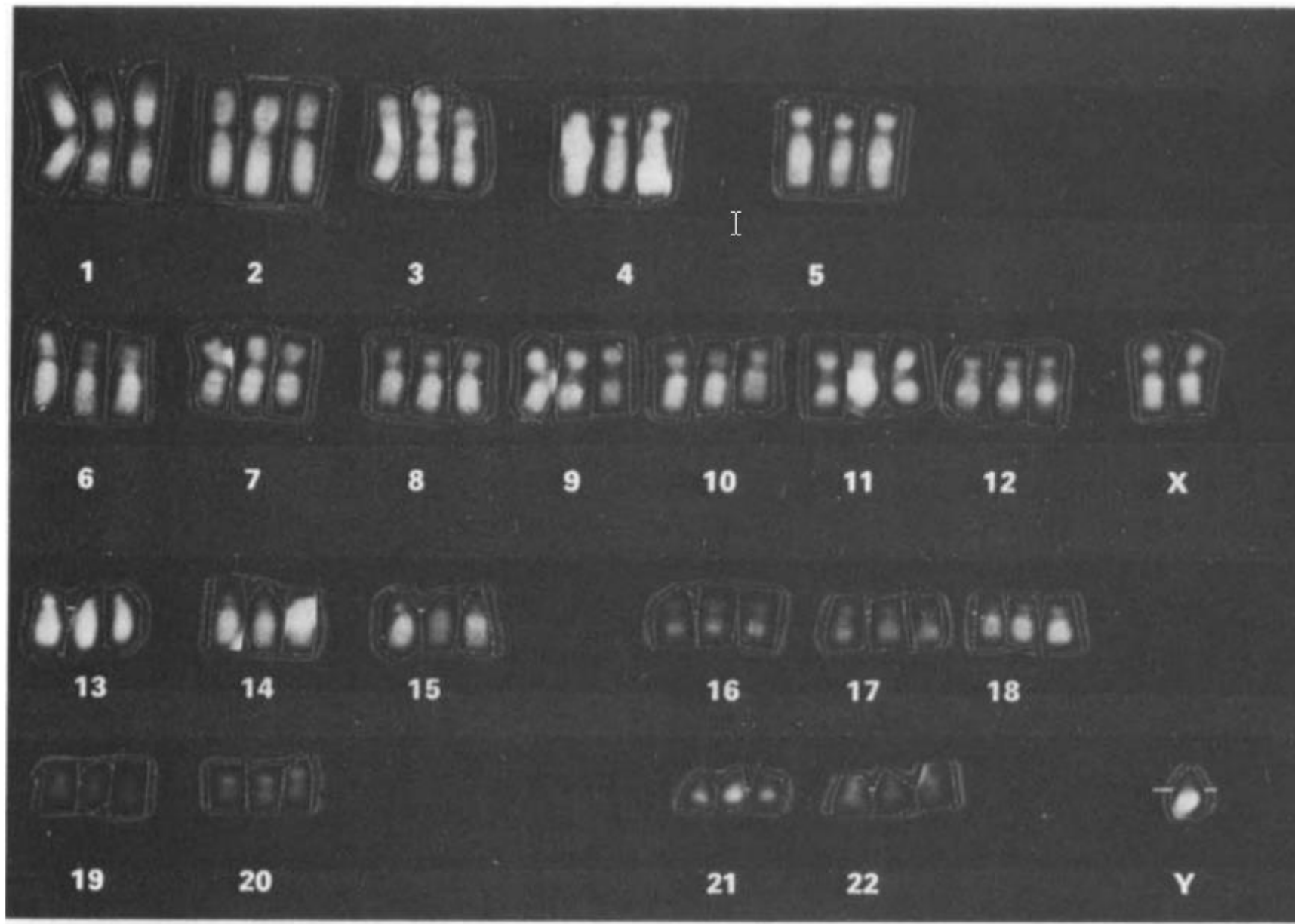
trisomie chromosomu 13

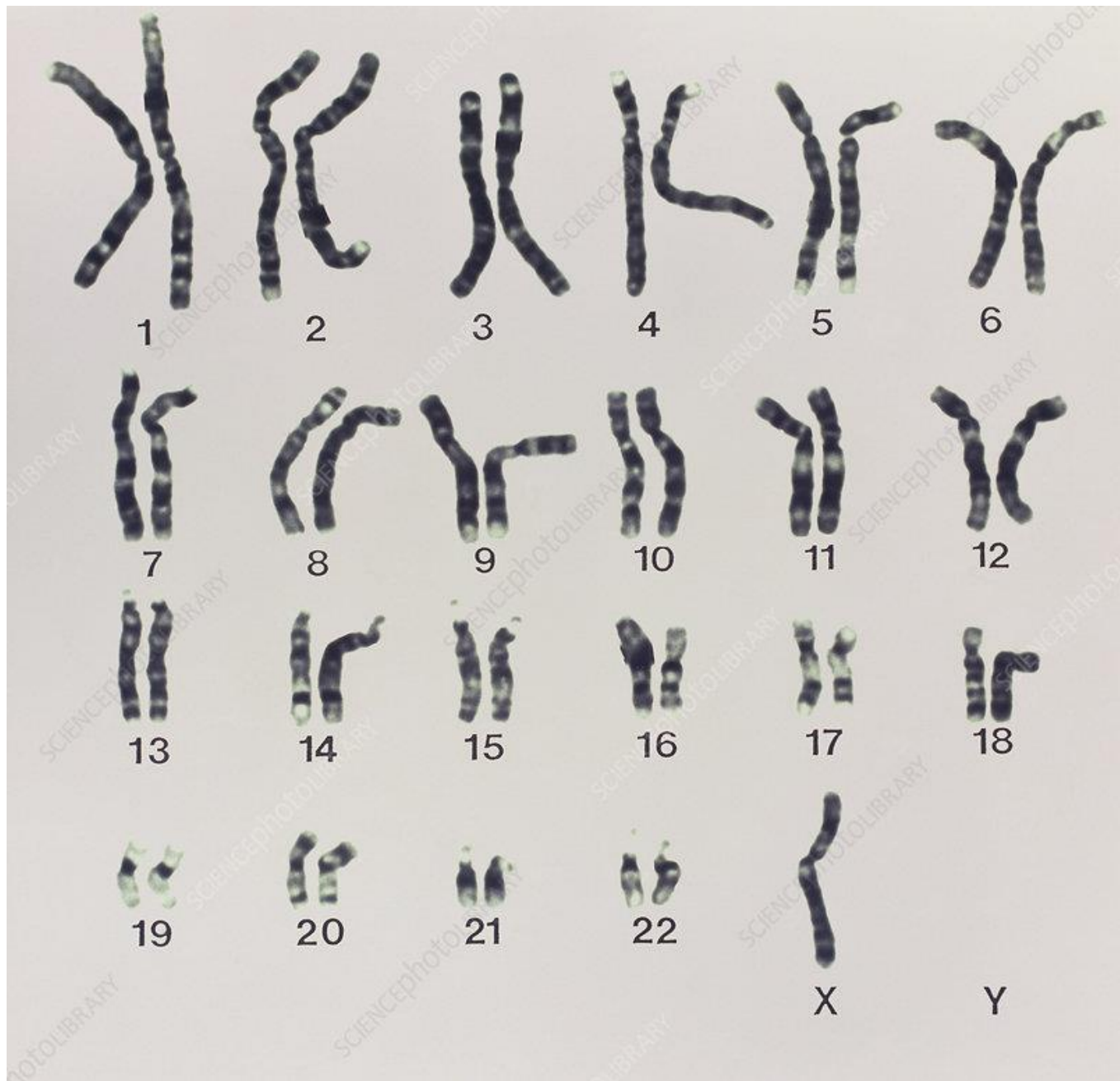
- 1 ze 14000
- těžké vývojové poruchy
- vrozené malformace všech soustav, rozštěpy
- průměrná délka života v řádech týdnů/měsíců

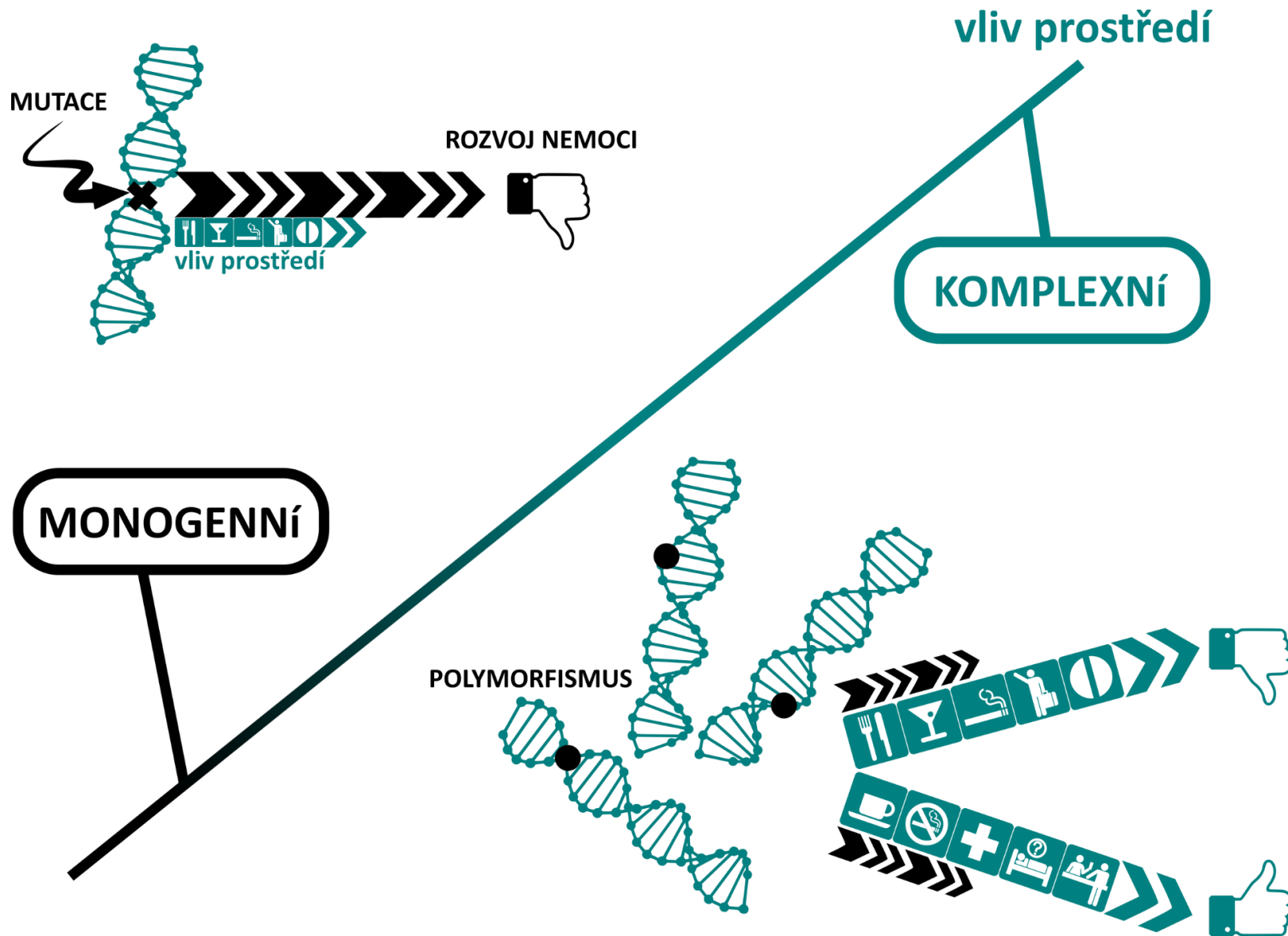
Trisomy 13











Monogenní onemocnění

- onemocnění je důsledkem mutace v jediném genu
- přenos odpovídá Mendelovým zákonům

Riziko přenosu onemocnění do dalších generací je u monogenních onemocnění obvykle vyšší než u onemocnění multifaktoriálních a obvykle se dá určit podle konkrétních vzorců přenosu.

Základní způsoby dědičnosti monogenních onemocnění jsou:

1. Recesivní

2. Dominantní

3. X-vázané

Autozomální recesivní nemoci

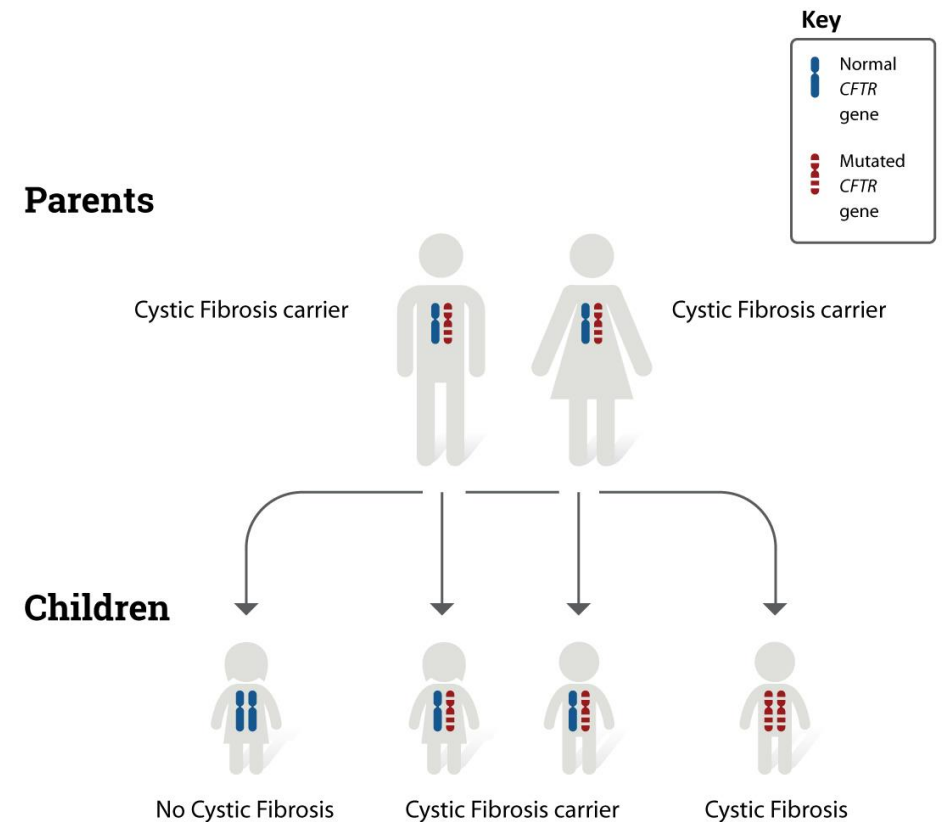
mutované proteiny chybí nebo nefungují (k zajištění funkce ale stačí 50% fungujícího proteinu)

- obvykle **enzymy** nebo **transportní kanály**

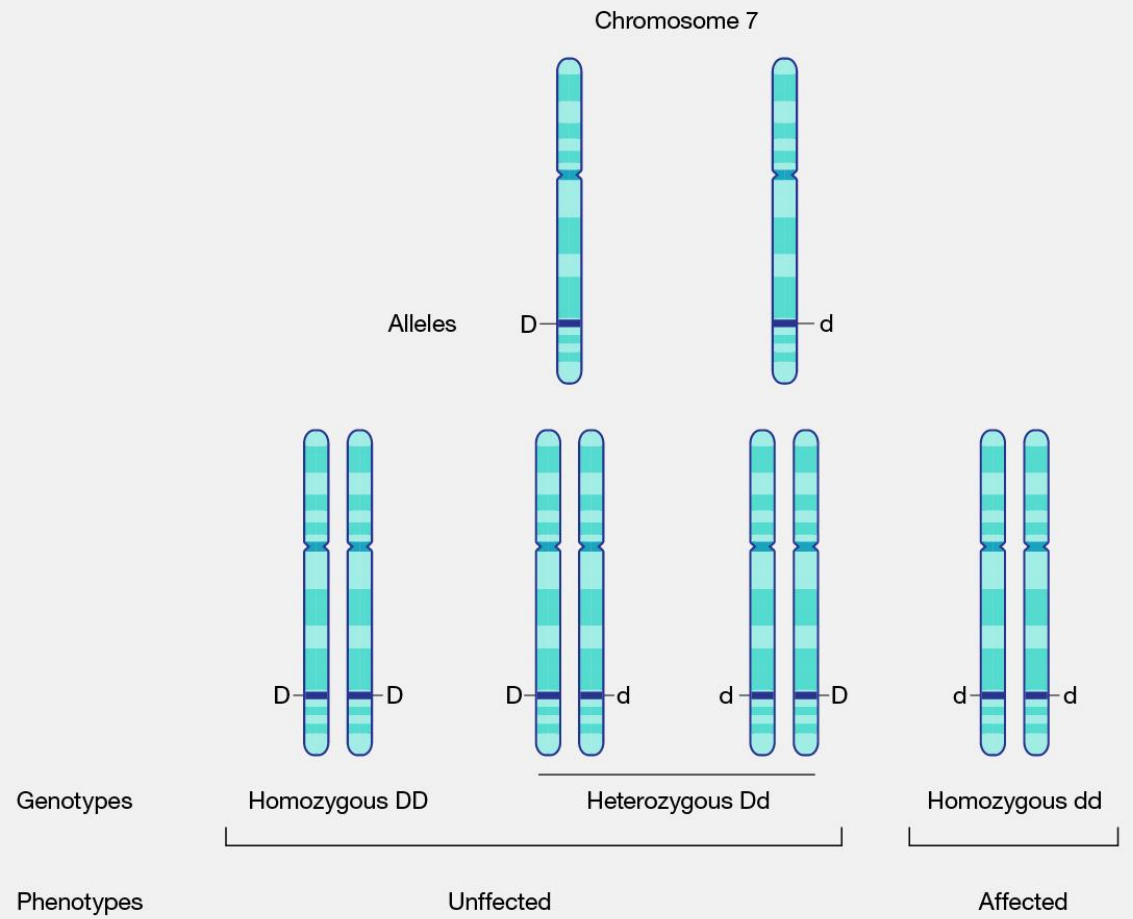
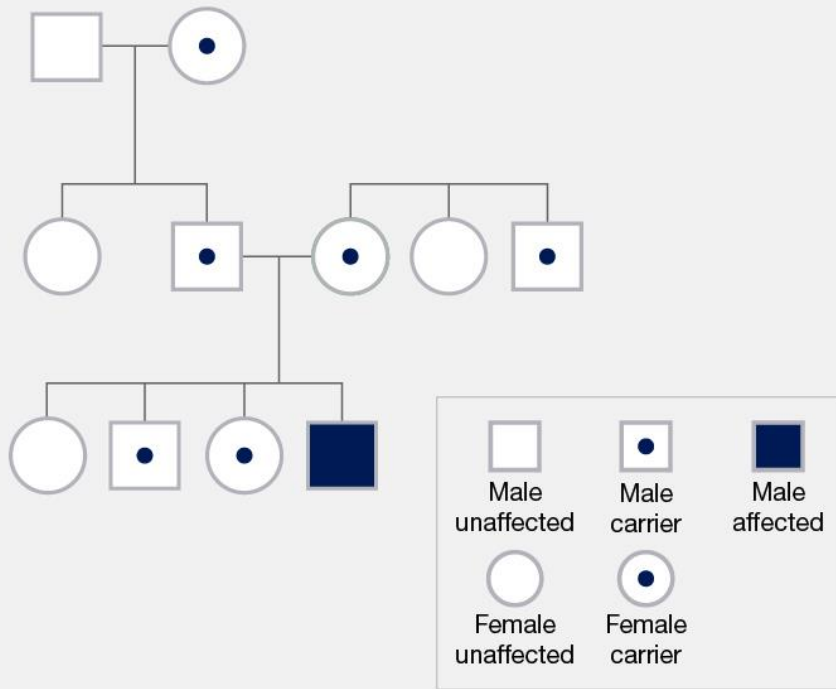
Recesivní mutace

- u heterozygota se ve fenotypu **neprojeví**, aby se projevila ve fenotypu, musí být mutované obě alely daného genu (recesivní homozygot)

Cystická fibróza
Fenylketonurie
Srpkovitá anémie

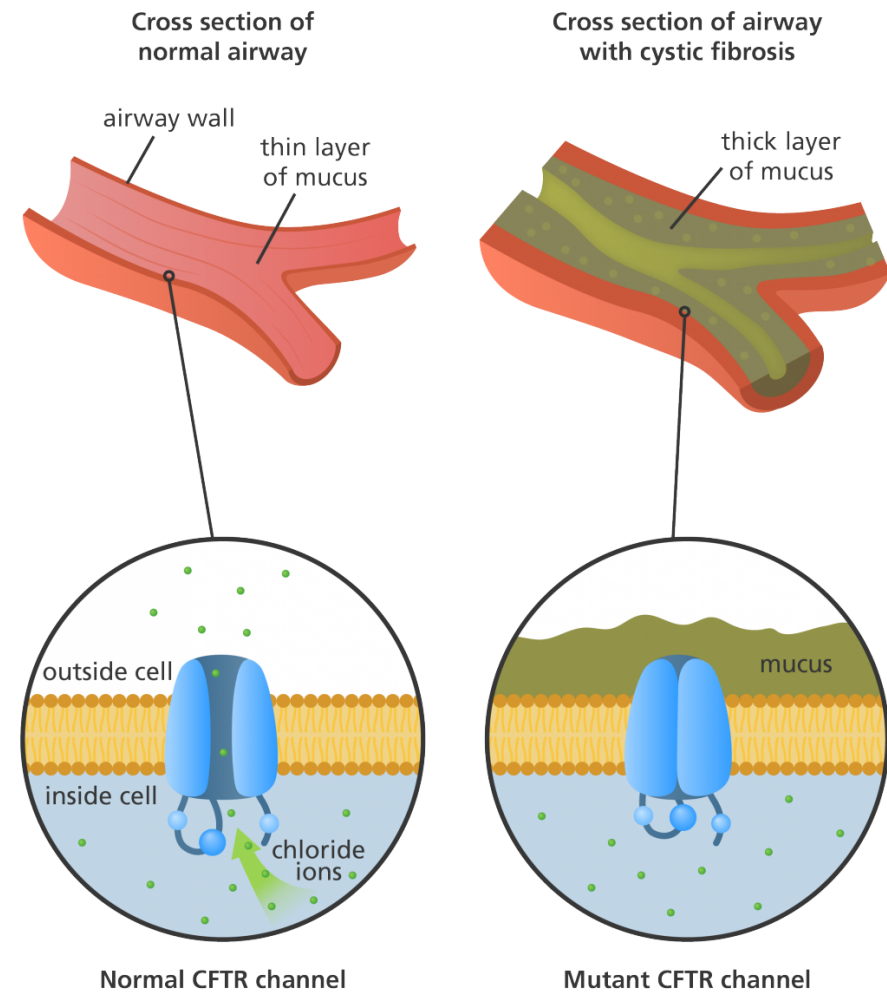


Cystic Fibrosis



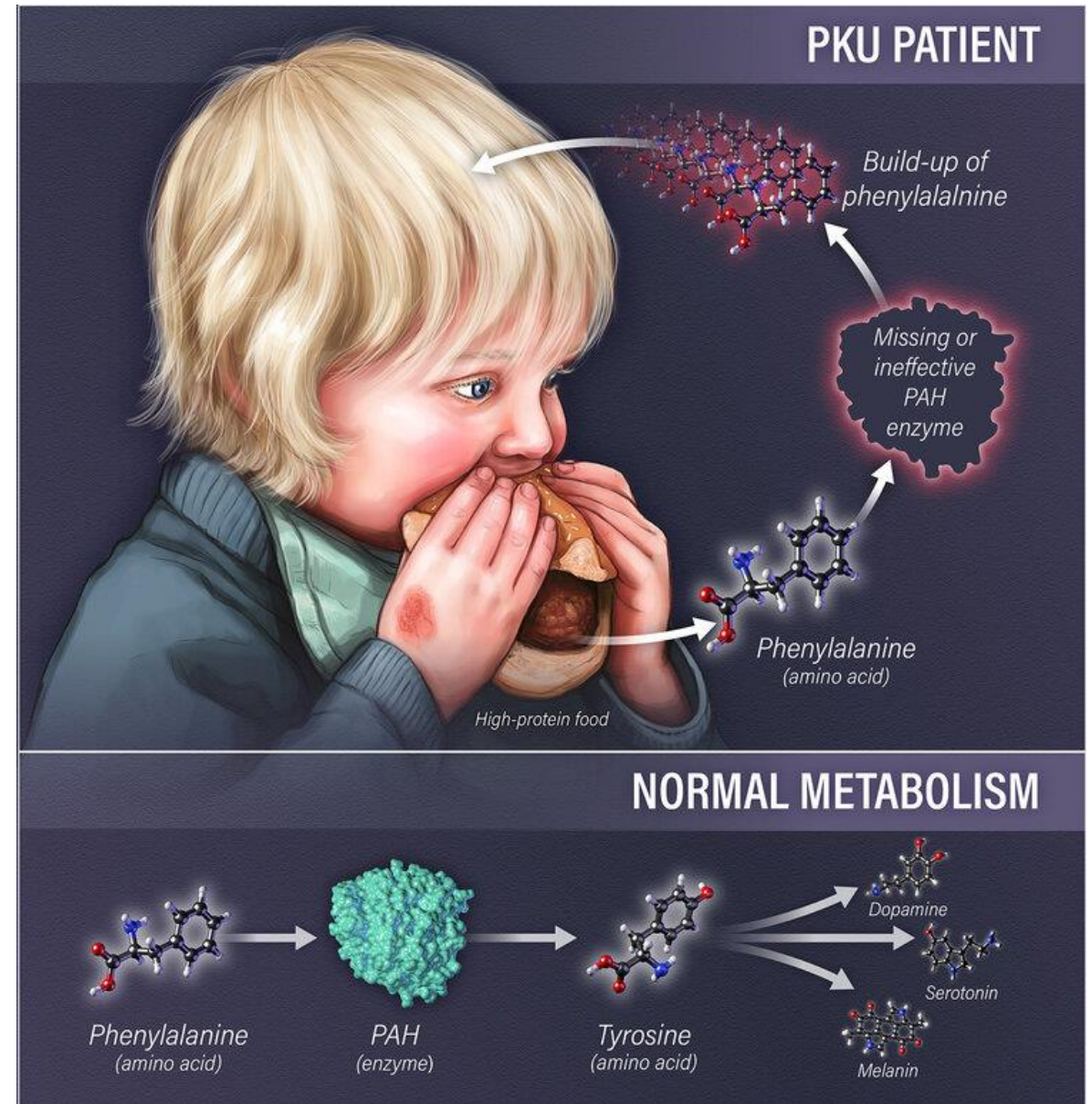
Cystická fibróza

- frekvence v populaci 1:2500
- mutace v genu CFTR, který řídí činnost chloridového kanálu v membráně buněk
- narušení osmózy – hustý hlen na povrchu vnitřních epitelů, množení bakterií, dýchací problémy, trávicí problémy, diabetes, osteoporóza, neplodnost
- průměrný věk dožití 25 let



Fenylketonurie

- 1:10 000
- mutace v genu pro jaterní enzym fenylalanin hydroxylázu (PAH)
- Narušená přeměna aminokyseliny fenylalaninu běžně přijímané v potravě tyrozin
- nahromadění fenylalaninu vede následně k postižení činnosti mozku.
- nutná přísná nízkofenylalaninová dieta
- při správně vedené léčbě je psychomotorický vývoj normální



Autosomálně dominantní nemoci

- **aberantní aktivace signální dráhy** (bez potřeby ligandu)
- **haploinsuficience**
pro normální funkci je potřeba >50% aktivního genového produktu (jen jedna kopie genu nestačí)
- **dominantě negativní efekt**
syntéza abnormálního proteinu který interaguje s normálním produktem a ovlivňuje jeho funkci (např. oligomerizace receptorů, neaktivita)

Dominantní mutace

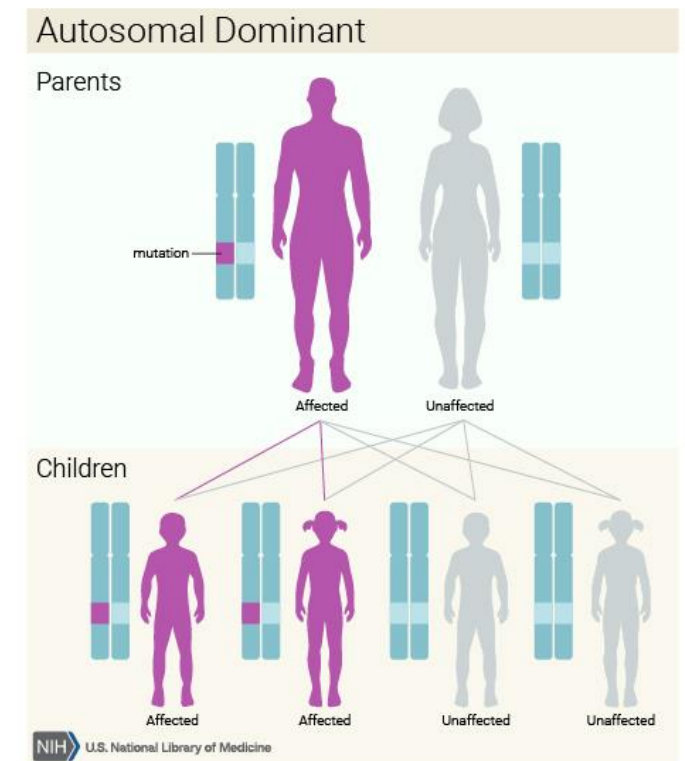
- u heterozygota se ve fenotypu **projeví**

Achondroplazie

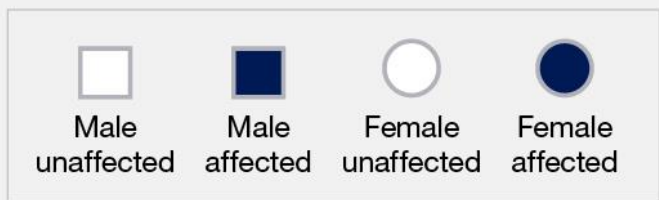
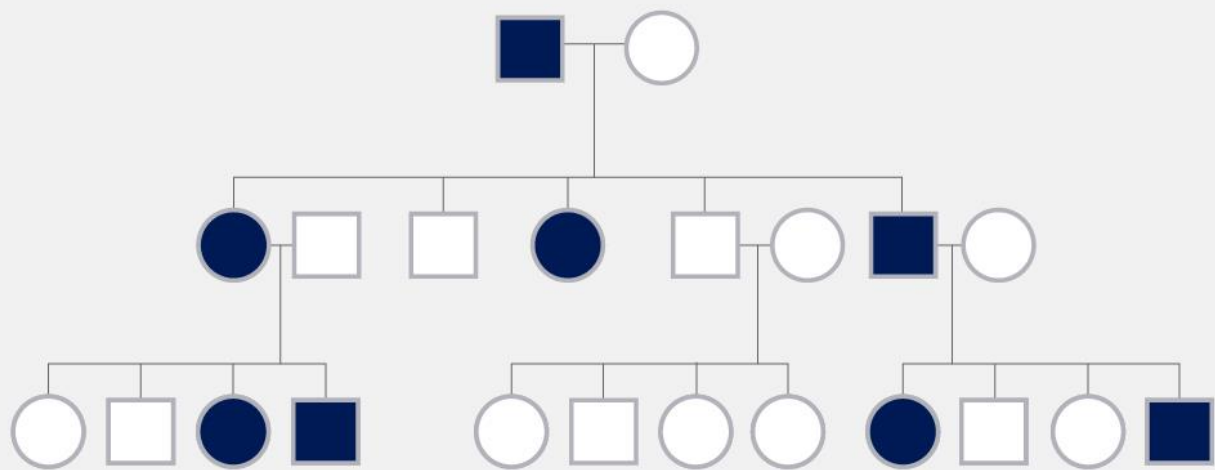
Familiární hypercholesterolemie

Huntingtonova chorea

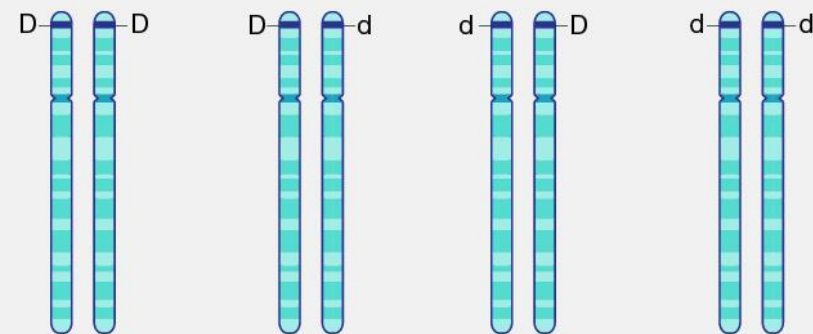
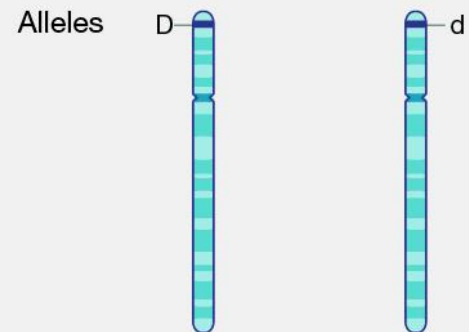
Marfanův syndrom



Huntington's disease



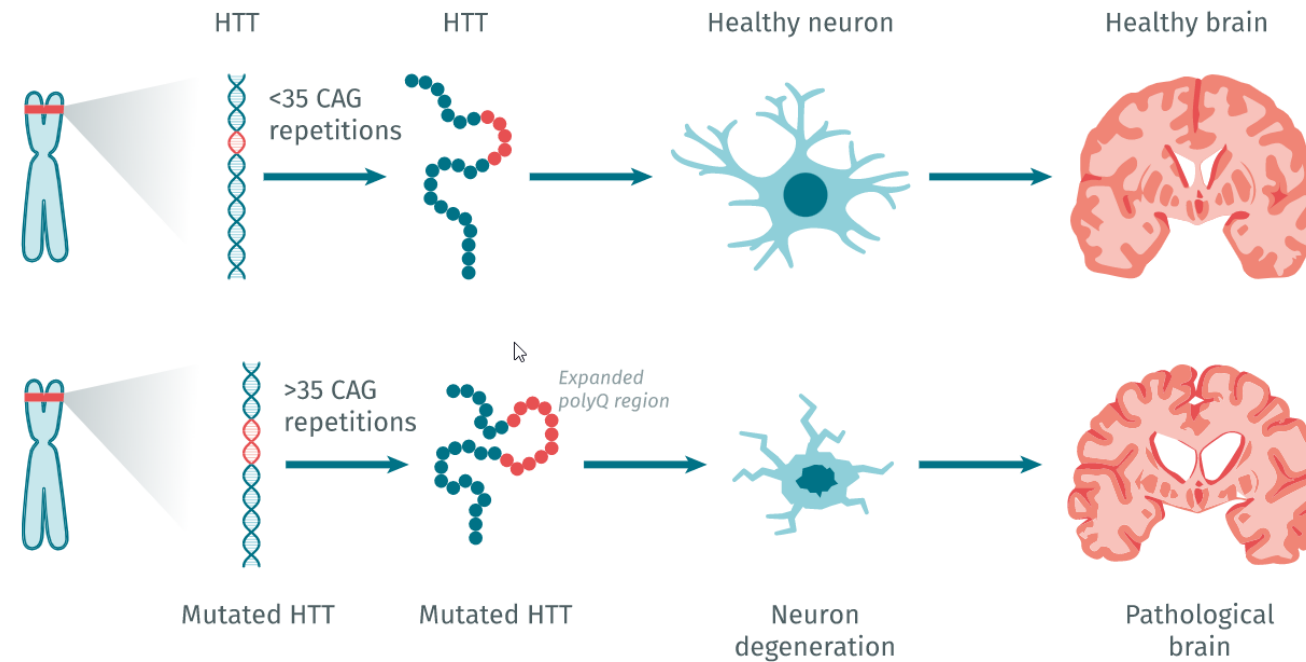
Chromosome 4



| | | | |
|------------|-----------------------------|-----------------|---------------|
| Genotypes | Homozygous DD | Heterozygous Dd | Homozygous dd |
| Phenotypes | Affected Dominant | | Unaffected |

Huntingtonova choroba

- 1:20000
- muce v genu pro protein huntingtin (HTT, zmnožení opakující se sekvence tří nukleotidů CAG kódující glutamin, tripletová porucha, polyglutaminová porucha)
- porucha motoriky, kognice, změny osobnosti, psychózy, deprese, progradující demence



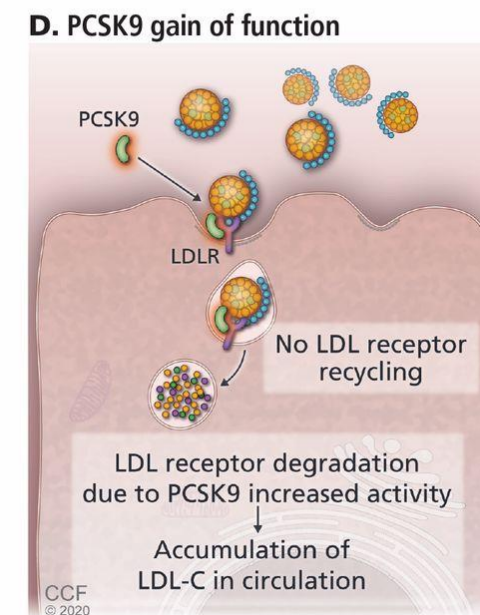
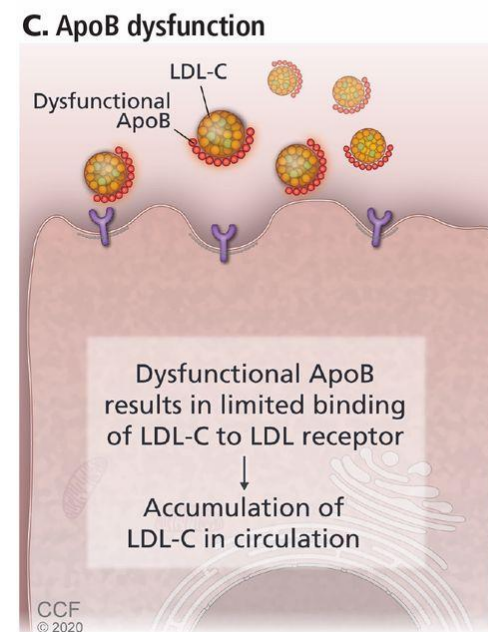
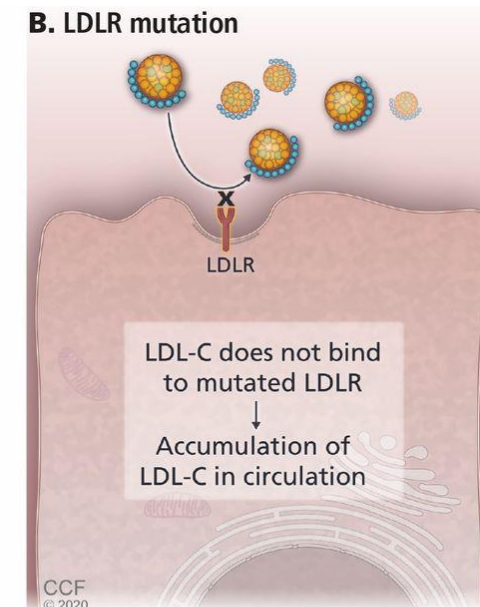
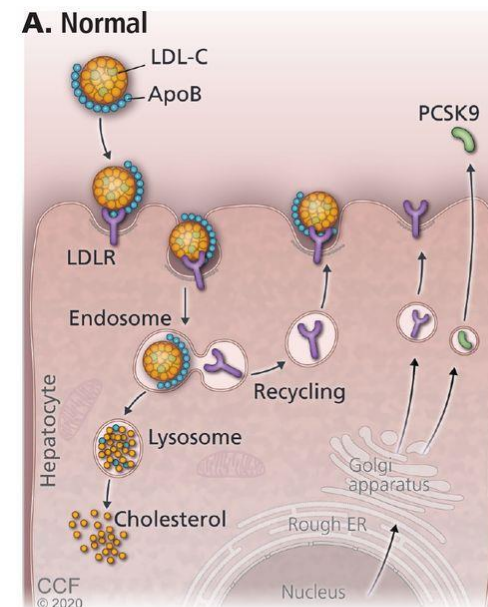
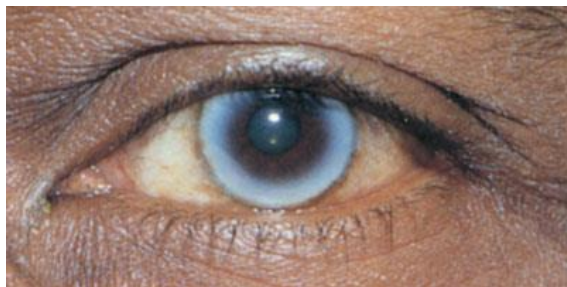
Achondroplazie

- mutace v genu kódujícím receptor fibroblastového růstového faktoru 3 (FGF3)
- Skeletální dysplazie, porucha přeměny chrupavky na kost, postiženy dlouhé kosti



Familiární hypercholesterolémie

- 1:500
- Vysoké hladiny cholesterolu s nízkou hustotou (LDL), v krvi a časný rozvoj kardiovaskulárních onemocnění.
- Léčba statiny, sekvestranty žlučových kyselin nebo jinými přípravky pro snížení hladiny cholesterolu. U závažných forem se provádí LDL aferéza, často bývá nutná transplantace jater.
- Cholesterol se může ukládat na různých místech v těle
 - nažloutlá políčka okolo očních víček (xanthelasma palpebrarum),
 - kolem vnějšího obvodu duhovky (arcus senilis corneae)
 - ve formě bulek na šlachách rukou, nohou, lokte, zejména v oblasti Achillovy šlachy (xantom šlachy).



X-vázané nemoci

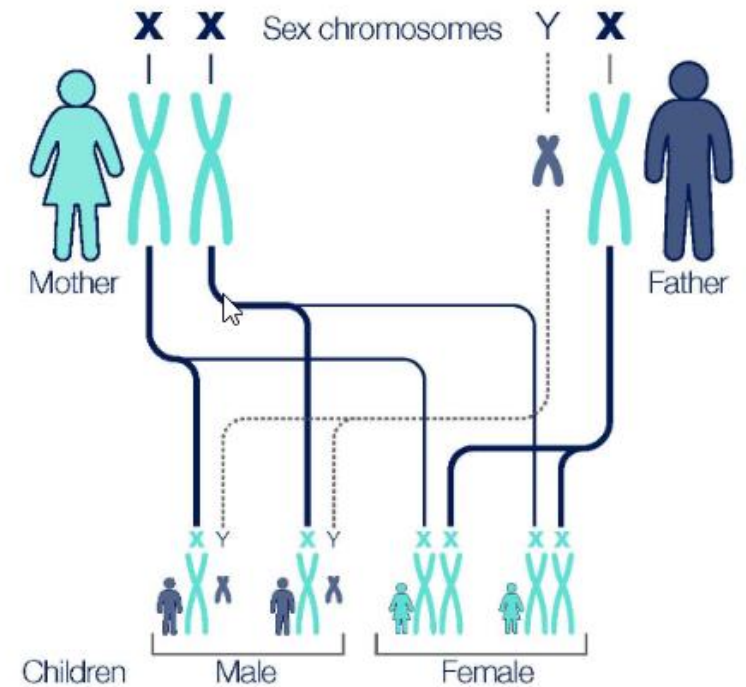
- ženy - trpí X-vázanými recesivními chorobami pouze když jsou mutované obě kopie jednoho genu
- muži - trpí X-vázanými recesivními chorobami když je mutovaná jejich jediná kopie příslušného X-vázaného genu
- ženy jsou většinou přenašečky, nemocní jsou jejich synové, synové předávají mutovanou alelu dcerám a opět z nich dělají přenašečky

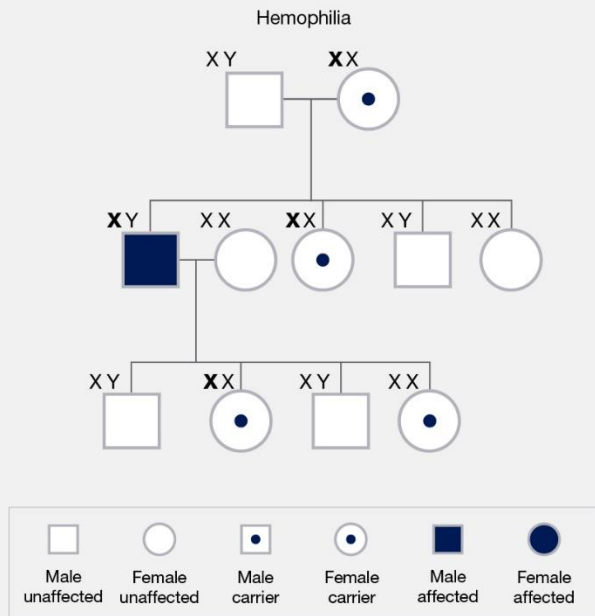
→ X-vázaná recesivní onemocnění se mnohem častěji vyskytují u mužů

Hemofilie A, B

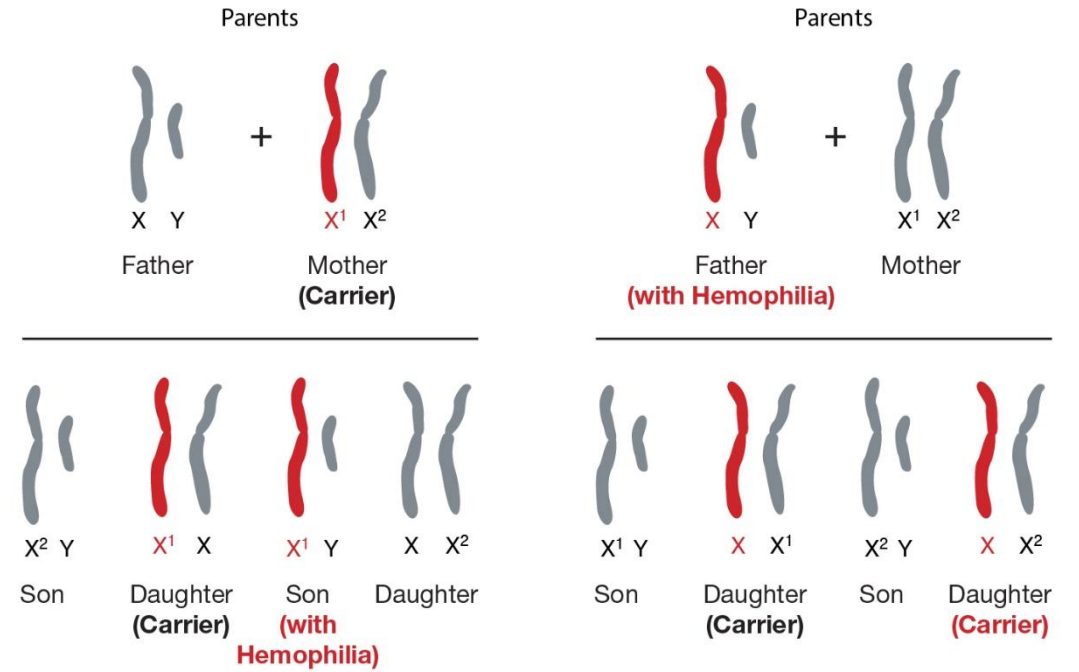
Daltonismus (barvoslepost)

Duchennova muskulární dystrofie





Hemophilia

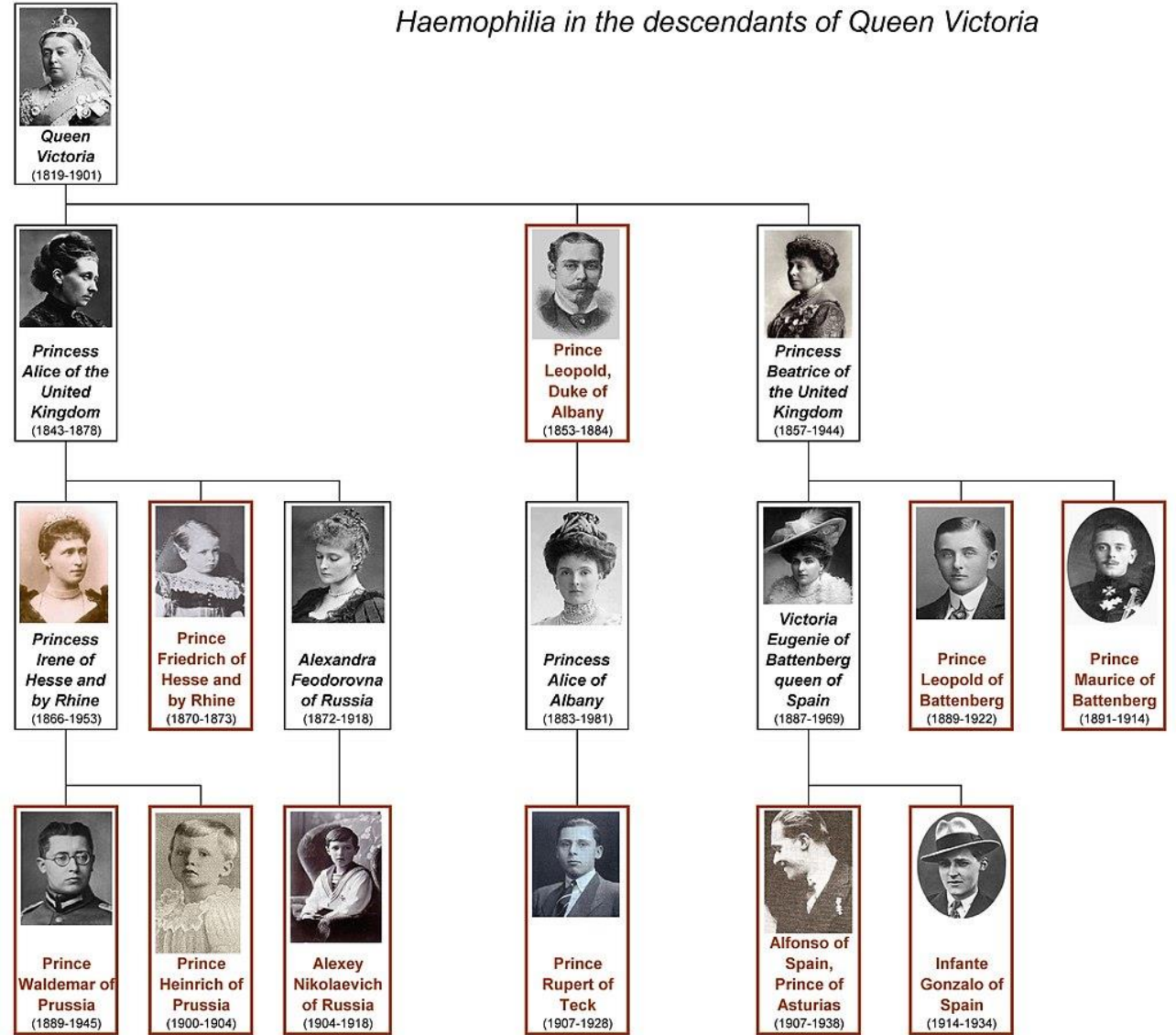


Hemofilie A, B

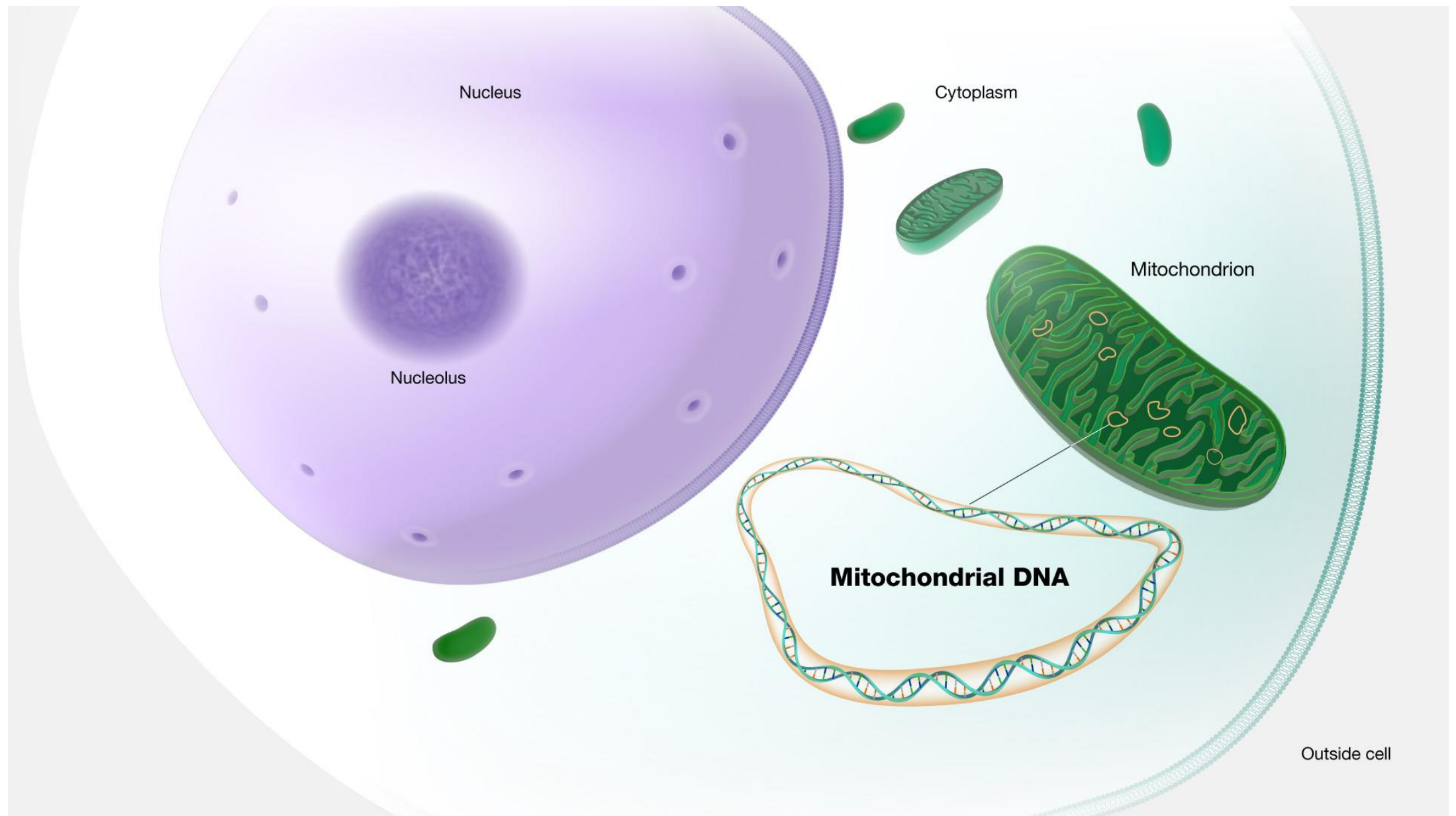
nedostatečná tvorba **koagulačních faktorů VIII** (Hemofilie A) nebo **IX** (Hemofilie B).

spontánní krvácení
krvácení po drobných traumatech)
krvácení do kloubů
krvácení do GIT, URO (hematurie)

léčba aplikací srážecího faktoru



Mitochondriální DNA



- mitochondriální DNA se **dědí** pouze **od matky**
- **mtDNA** - **cirkulární DNA**, 37 genů, 13 proteinů (geny pro enzymy dýchacího řetězce, geny pro tRNA a rRNA)
- jedna mitochondrie obvykle obsahuje několik kopií DNA
- mtDNA mutuje častěji než jaderná DNA
- defekt se projeví v metabolicky náročných tkáních (nervová soustava, svaly)
 - myopatie, neuropatie, hluchota, oční vady...
- **ne každá patologie mitochondrií je způsobena mutacemi v mtDNA**

Komplexní nemoci

- choroby, na jejichž vzniku a progresi se podílí „**komplex**“ genetických, epigenetických a vnějších faktorů
fenotyp nevykazuje klasickou mendelistickou dominantní či recesivní dědičnost jako důsledek změn v jediném lokusu (tzv. jednolokusových)
- predisponující **geny** (geny malého účinku, polygeny) **zvyšují pravděpodobnost onemocnění, ale nedeterminují jednoznačně jeho přítomnost**
je nutné spolupůsobení negenetických faktorů (prostředí)
dieta, fyzická aktivita, kouření, komorbidity, a interakcí genů mezi sebou

komplexní onemocnění jsou charakterizována:

neúplnou penetrancí patologického fenotypu

u určité části osob, přestože zdědí nevýhodný genotyp (tedy soubor vícero alel) se patologický fenotyp nerozvine

existencí fenokopii

patologický fenotyp může být přítomen u lidí, kteří nejsou nosiči zmíněného genotypu

genetickou heterogenitou (lokusovou a alelickou)

klinický obraz není specifický, ale může se rozvinout v důsledku záměn v genech ležících na různých lokusech (= lokusová heterogenita), v jednotlivých genech může být přítom vícero mutací či polymorfizmů (= alelická heterogenita)

polygenní dědičností

predispozice k rozvoji patologického fenotypu se zvyšuje pouze při simultánním výskytu určitého souboru alel

vysokou populační frekvencí alel zodpovědných za rozvoj patologického fenotypu

každá jednotlivá predisponující alela pravděpodobně není sama o sobě výrazně patogenní

spolupůsobením dalších mechanismů přenosu

mitochondriální dědičnost, imprinting

nejčastější komplexní nemoci

esenciální hypertenze

porucha glukozové tolerance

dyslipidemie

atopie