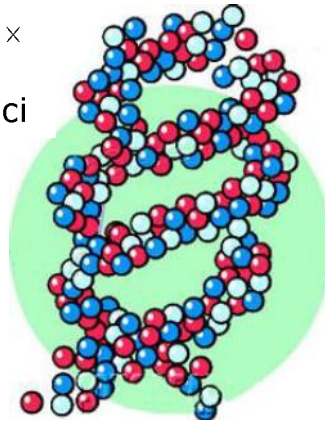


Genetická podmíněnost nemocí

Podstata dědičnosti

Genetická variabilita (mutace × polymorfismus)

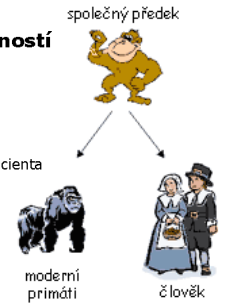
Monogenní × komplexní nemoci



1

Genetika, genomika

- **genetika**
 - specializovaný biologický obor zabývající se **variabilitou a dědičností** u všech živých organismů
 - **lidská genetika**
 - studuje variabilitu a dědičnost u člověka
 - **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
- **genomika**
 - studium struktury a funkce **genomů** pomocí genetického mapování, sekvenování a funkční analýzy genů
 - snaží se o pochopení veškeré informace obsažené v DNA živých organismů
 - **strukturní genomika** = pochopení struktury genomu
 - konstrukce detailních genetických map genomů příslušných organismů, konečným cílem je kompletní znalost DNA sekvence (např. HUGO projekt)
 - **funkční genomika** = studium funkce genů a ostatních částí genomu
 - využívá poznatků strukturní genomiky a snaží se o poznání funkce genů; velmi často k tomu využívá modelové organismy (mš. kvasinka, nematoda, Drosofila at.) jako časově a finančně výhodnou alternativu vyšších živočichů (zejm. pro možnost studovat mnoho generací v relativně krátkém čase)

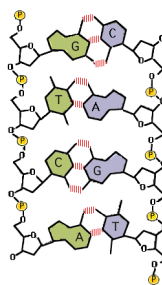


2

Chromozomální podstata dědičnosti

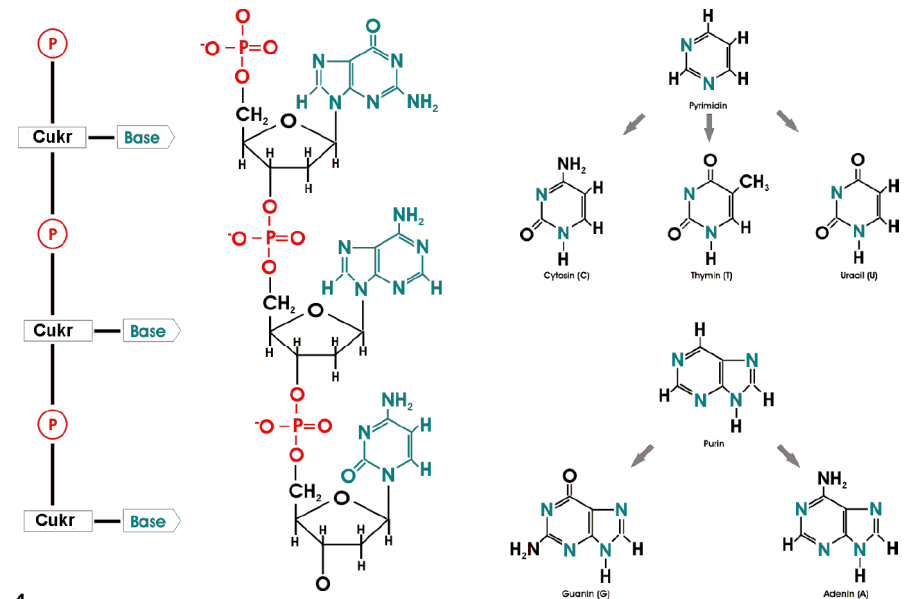
• DNA, RNA, proteiny

- 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
- **molekulárně-biologické dogma:** DNA → RNA → protein



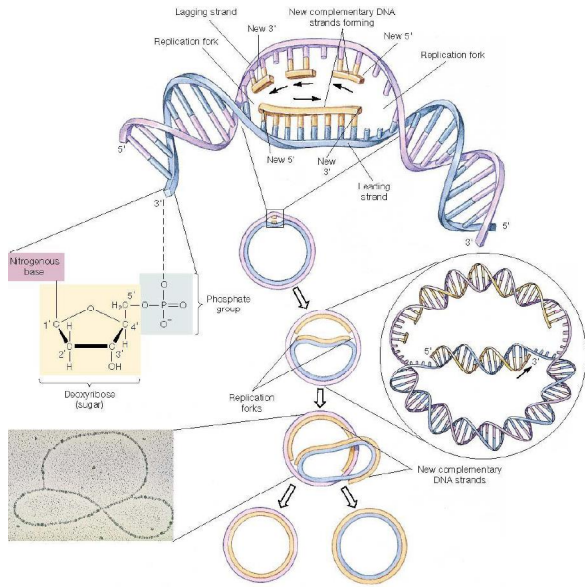
3

Nukleosid × nukleotid × báze × DNA



4

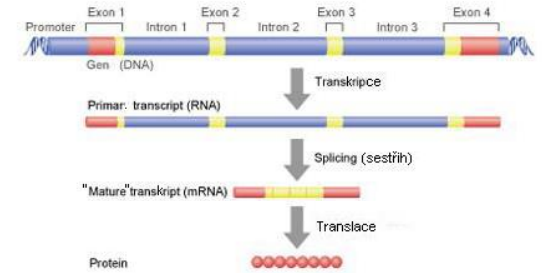
DNA replikace



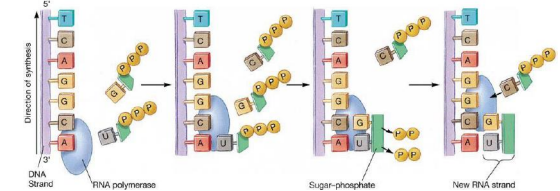
5

Gen

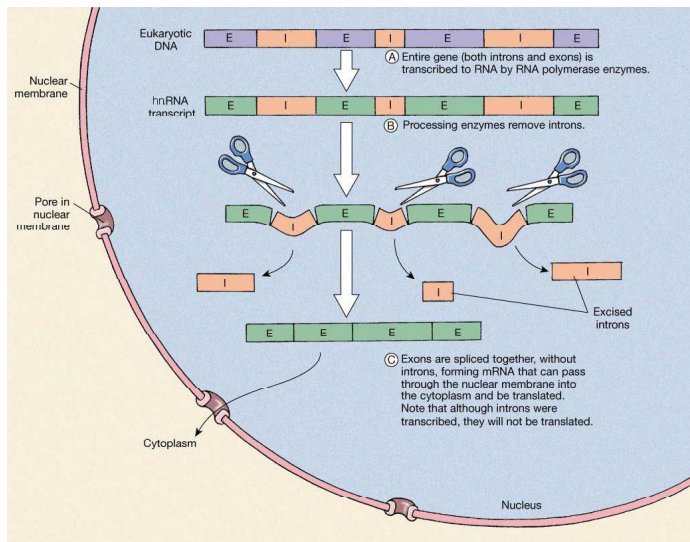
- DNA obsahuje definované úseky zvané **geny** – základní jednotky dědičnosti
- gen = segment molekuly DNA, který obsahuje kód pro AK přísl. polypeptidu a nezbytné regulační sekvence pro regulaci své exprese
 - promotor (5'-konec)
 - vazebná místa pro transkripční faktory
 - exony
 - introny
 - 3' nepřepisovaná oblast (UTR)
- při **transkripci** vzniká RNA
 - 1) hnRNA je komplementární celému genu (1. exon → poly-A konec)
 - 2) mRNA vzniká sestřihem hnRNA (intronů)
- **translací** vzniká protein



6

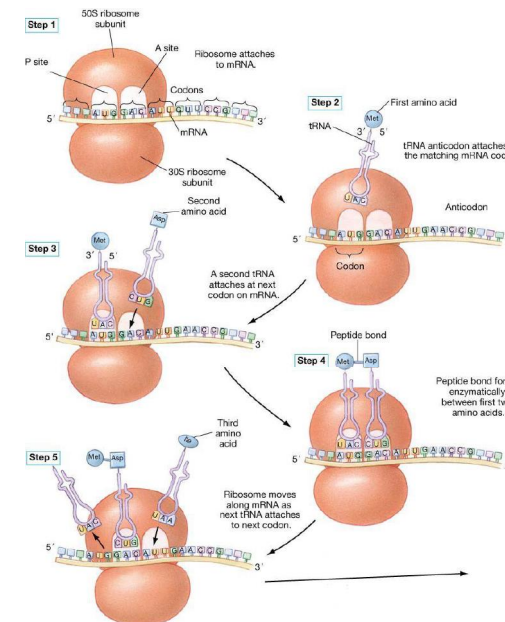


RNA "splicing"



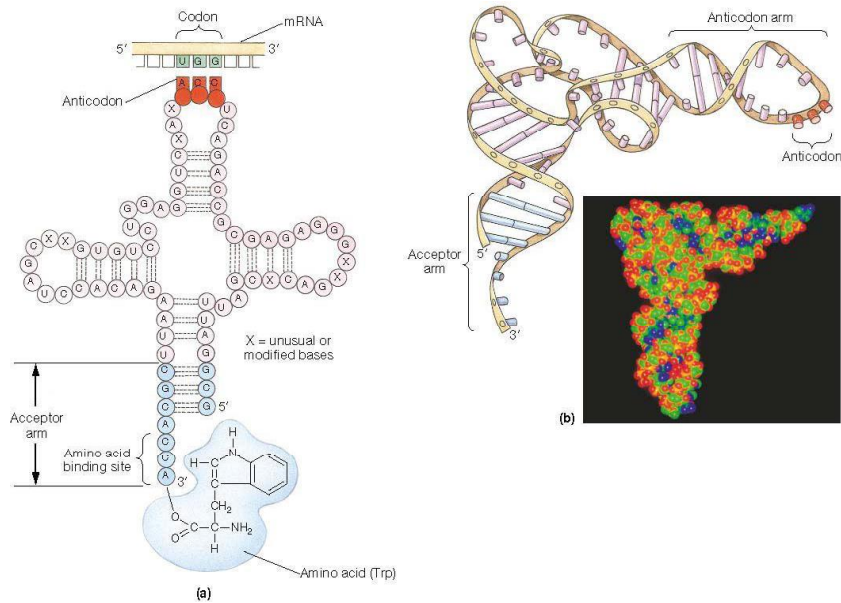
7

Translace



8

Translace – detail tRNA / AK



9

Genetický kód

	1. pozice			2. pozice			3. pozice			
	U	C	A	U	C	A	U	C	A	G
U	UUU Phe	UUC Phe	UUA Leu	UUU Phe	UUC Phe	UUA Leu	UGU Cys	UGC Cys	UGA Stop	UGG Trp
C	CUU Leu	CUC Leu	CUA Leu	CCU Pro	CCC Pro	CCA Pro	CAU His	CAC His	CAA Gln	CGU Arg
A	AUU Ile	AUC Ile	AUA Ile	AAU Asn	ACC Thr	ACA Thr	AAU Asn	AAC Asn	AAA Lys	AGU Ser
G	GUU Val	GUC Val	GUA Val	GCU Ala	GCC Ala	GCA Ala	GAU Asp	GAC Asp	GAA Glu	GGU Gly

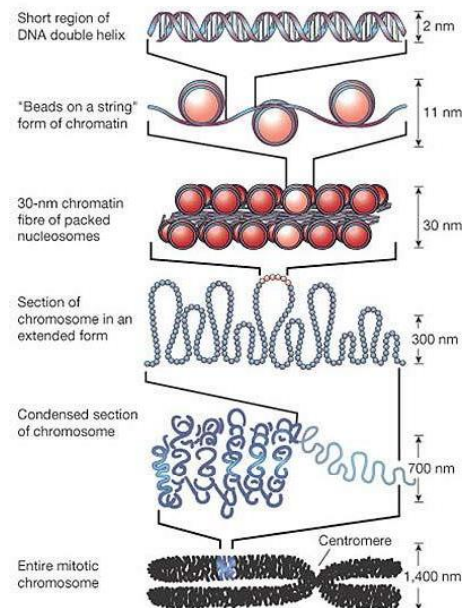
10

- určuje pořadí AK v proteinu
- univerzální
 - podobný princip u většiny živých organismů
- tripletový
 - trojkombinace z celkem 4 nukleotidů (A, C, G, T)
- degenerovaný
 - $4^3 = 64$, ale aminokyselin jen 21

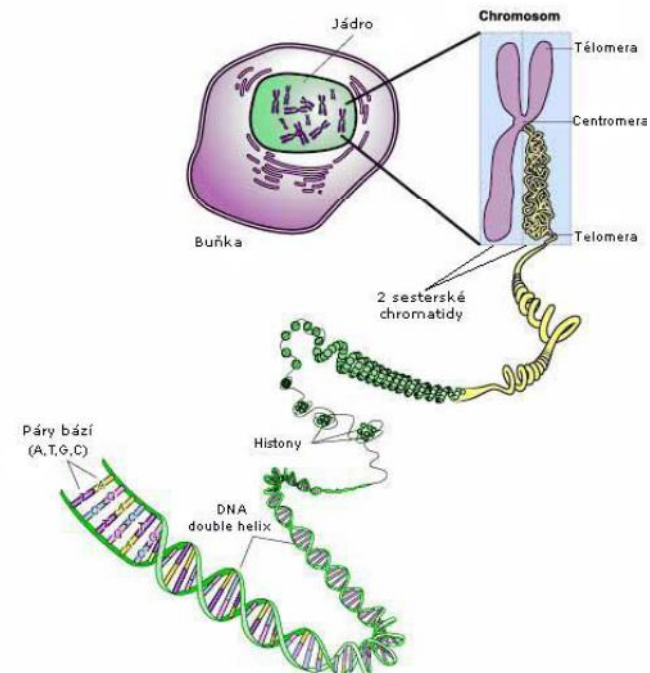
Chromatin ☒ chromatida ☒ chromozom

- DNA je organizována v **chromozomech**
 - chromatin + chromozomální proteiny (histony)
- chromozom = lineární sekvence genů přerušovaných nekódujícími úseky
- v nedělicí se buňce je chromatin rozptýlen volně v jádře
- u dělicí se organizuje do viditelných chromozomů
- struktura chromozomu
 - centromera
 - telomery (raménka)
 - dlouhé - q
 - krátké - p
- dvě kopie daného chromozomu po replikaci (před dělením) = sesterské chromatidy

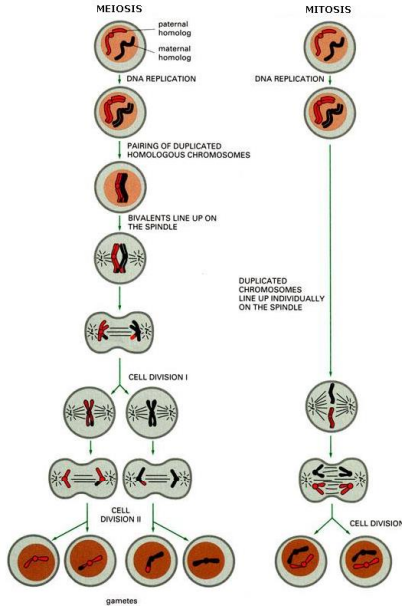
11



12



Dělení buněk



- **mitóza**
 - 1 cyklus DNA replikace následuje rozdělení chromozomů a jádra (profáze → prometafáze → metafáze → anafáze → telofáze) a násl. celé buňky (cytokineze)
 - vzniknou 2 dceřinné buňky s diploidním počtem chromozomů
- **meióza**
 - 1 cyklus replikace následován 2 cykly segregace chromozomů a buněčného dělení
 - 1. meiotické (redukční) dělení – rozdělení homologních chromozomů
 - významné – odehrává se zde meiotický crossing-over (rekombinace) – žádná z gamet není identická!
 - poruchy rozestupu – např. trisomie
 - 2. meiotické dělení – rozestup sesterských chromatid
 - 2 dceřinné buňky s haploidním počtem chromozomů
 - vznik pohlavních buněk (spermie, vajíčko)
 - dodatečné promíchání genetického materiálu crossing-overem

Mitóza - detail

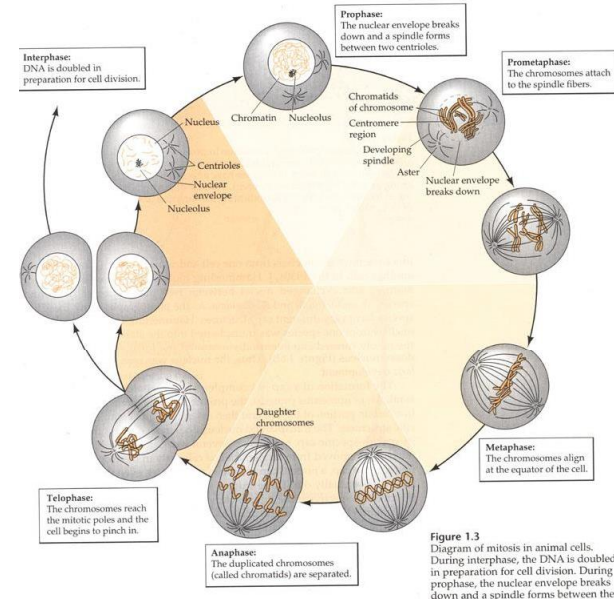
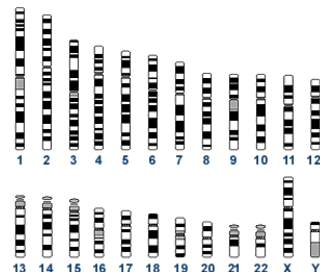


Figure 1.3 Diagram of mitosis in animal cells. During interphase, the DNA is doubled in preparation for cell division. During prophase, the nuclear envelope breaks down and a spindle forms between the

14

Karyotyp člověka

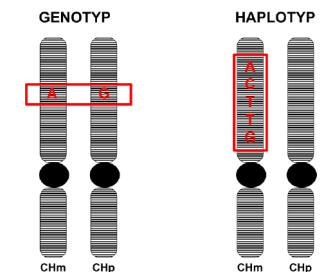
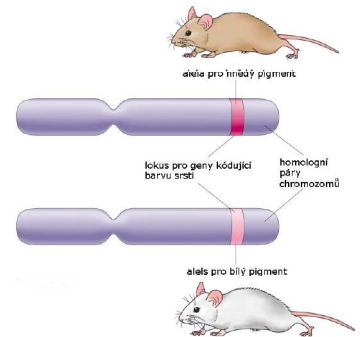
- každý biologický druh má svou charakteristickou chrom. výbavu (počet a morfologii) = **karyotyp**
 - u člověka mají somatické **diploidní** bb. 46 chromozomů
 - 22 párů homologních autozomů
 - 1 pár gonozomů (44XX nebo 44XY)
 - gamety (vajíčko, spermie) 23 – **haploidní**
 - standardní klasifikace číslováním podle velikosti
- zpracování vzorku buněk pro karyotyp
 - nejlépe hodnotitelné jsou kondenzované chromozomy v metafázi nebo prometafázi mitózy
 - lymfocyty perif. krve nutno uvést do mitózy mitogenem a zastavit v metafázi např. colchicinem
 - barvením chromozomů (např. Giemsa) se dosáhne charakteristického pruhování a tím rozlišení jednotlivých chromozomů
- hodnocení karyotypu
 - manuální – obarvený chromozomový "rozptyl" (nejč. mitotické lymfocyty nebo bb. plodové vodv) se po obarvení vyfotí, vystřihnou a seřadí do párů
 - automatizované (mikroskop + software)



15

Gen x alela x genotyp x fenotyp

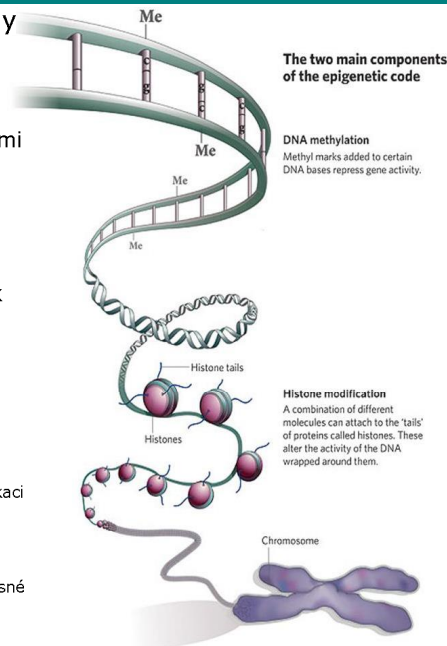
- **gen** – základní jednotka dědičnosti
 - **genové rodiny**
 - sekvenčně podobné geny, které vznikly zřejmě duplikací během evoluce
 - např. geny pro hemoglobiny, imunoglobuliny, některé enzymy, ...
 - **pseudogeny**
 - podobné konkrétním genům ale nefunkční
- každý gen je umístěn na konkrétním místě konkrétního chromozomu = **lokus** (např. 12q21.5)
 - lokalizace genů je u všech lidí stejná, sekvence ale ne!
- **alela** – konkrétní varianta genu
 - v populaci se pro naprostou většinu genů vyskytuje více variant (= alel), které mohou být různé časté = **genetický polymorfismus**
- **genotyp** – kombinace alel v určitém lokusu na paternálním a maternálním chromozomu diploidního genomu
- **haplotyp** – lineární kombinace alel na jenom z homologních párů chromozomů
- **fenotyp** – vnější projev (vyjádření) genotypu
 - znak – jednoduše měřitelná, většinou spojitá proměnná
 - fenotyp – sobor znaků
 - intermediární fenotyp – podobný znaku, ne vždy musí být spojitý



16

Epigenetika

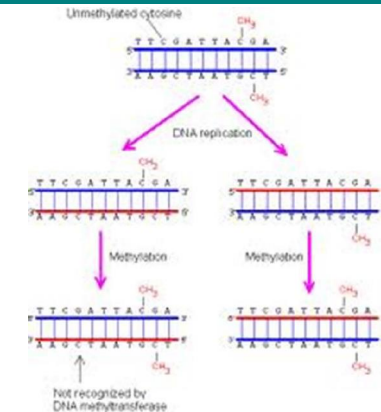
- studuje změny v genové expresi (a tedy obvykle i ve fenotypu), které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA
 - všímkv z obecného pravidla, že dědičné fenotypické změny jsou způsobeny změnami v genech
- epigenetické jevy mohou být děděny
 - z buňky na buňku tedy jak při **mitóze**
 - z generace na generaci, tj. při **meióze**
- "epigenetický kód"
 - přenáší se při replikaci DNA a dělení buněk (tj. identický fenotyp dceřině buňky)
 - chromatin
 - DNA
 - histony
 - nehistonové proteiny
 - typy epigenet. modifikací
 - (1) heterochromatin = modifikace histonů
 - (2) euchromatin = DNA metylace
 - 5-methylcytosin se chová analogicky při replikaci ale jinak při transkripci
 - (3) micro-RNAs (silencing)
 - translace ale i DNA metylace
 - (4) priony
 - možná transmise na dceřině buňky – ale nejasné u člověka



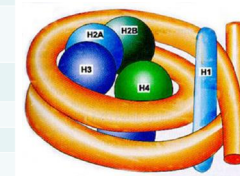
17

DNA metylace a modifikace histonů

- oblasti DNA s >55% CG (lineárně) se nazývají CpG oblasti
- cíle DNA-metyltransferáz = 5-methylcytosin
 - "maintenance" metylace
 - metyltransferázy
 - *de novo* metylace
- velmi často v promotorových oblastech genů
 - ne u "housekeeping" genů
- hyper- nebo hypometylace mění "assembly" transkripčního komplexu a tím intenzitu exprese
- spolupracuje s ostatními enzymy podílejícími se na modifikaci histonů

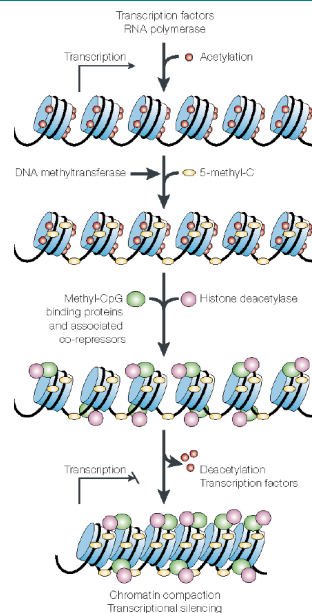


modifikace	reziduum	efekt
acetylace	lyzín	-transkripce, ↓ kondenzace, reparace, replikace
metylace	lyzín (mono-, di-, tri-M) arginin (mono-, di-M)	↓ transkripce, reparace ↓ transkripce
fosforylace	serin, treonin	transkripce, reparace, kondenzace
ubiquitinylace	lyzín	transkripce, reparace
sumoylace	lyzín	transkripce
O-GlcNac	serin, treonin	transkripce
glykace ???	???	???



18

Kooperace DNA metylace a modifikace histonů



19

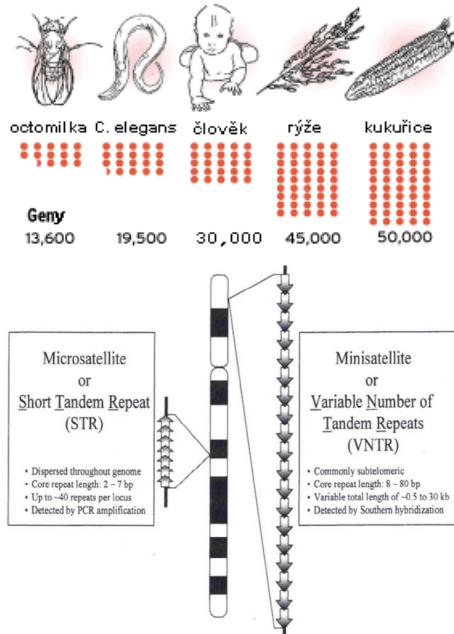
Epigenetika ve fyziologickém a patofyziologickém kontextu

- fyziologicky
 - (1) diferenciace buněk v mnohobuněčném eukaryotickém organismu = epigenetika
 - totipotentní kmenová buňka
 - embryo: zygota ---> blastocysta
 - fetus: pluripotentní buňky ---> progenitorové buňky ----> diferencované buňky
 - regenerace diferencovaných buněk = přenos epigenetických změn
 - zejm. díky konformaci histonů
 - a setrvalé tvorbě faktorů zodpovědných za epigenetické změny
 - (2) inaktivace jednoho z X-chromozomů u žen
 - (3) evoluce ?????
 - patofyziologie
 - (1) germinativní buňka
 - nemoci na základě genomického imprintingu
 - behaviorální poruchy a mentální retardace!
 - Angelmanův/Prader/Williho syndrom, fragilní X syndrom, některé thalasémie,
 - fetální programování
 - (2) somatická buňka
 - nádory a další chromozomální instabilita
 - hypometylace protoonkogenů nebo hypermetylace supresorů (inaktivace Rb, p53, ...)
 - mikrosatelitová instabilita
 - nenádorová onemocnění
 - diabetes, obezita, ateroskleróza

20

Lidský genom

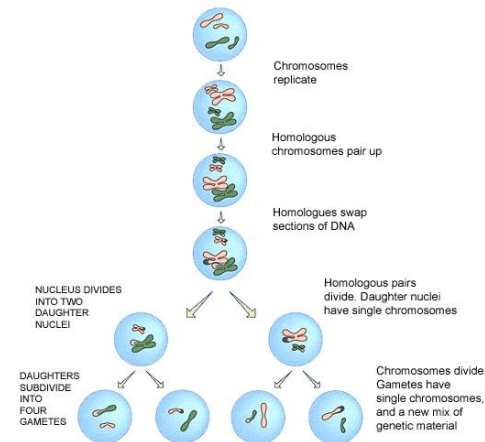
- **Human Genome Project (HUGO) – 1990 – 2003**
 - v haploidní genom obsahuje cca 3.3×10^9 bp
 - z **99.9% identická sekvence**
 - pouze **3% jsou kódující sekvence**
 - popsáno cca 30 000 genů (20 - 25 000 proteinů) exprimovaných v libovolném čase v průběhu života organismu
 - ~75% se skládá z **jedinečné (neopakující se) sekvence**
 - zbytek tvoří repetitivní sekvence
 - nejasná funkce, zřejmě udržují strukturu chromozomů, možná jsou "evoluční" rezervou
 - typy repetice
 - tandemové
 - mikrosatellity
 - minisatellity
 - Alu-repetice
 - L1-repetice
- hustota genů na jednotlivých chromozomech je dost heterogenní
- mitochondriální DNA
 - několik desítek genů kódujících proteiny zapojené v mitochondriálních procesech
 - přenos pouze od matky!
- **HapMap project 2003 – 2005**
 - na n=269 osob 4 etnik (Yoruba, Han, Japanese, Caucasian) popisuje charakter LD a rozsah **genetické variability (= 0.1%)**



21

Genetická variabilita (~0.1%)

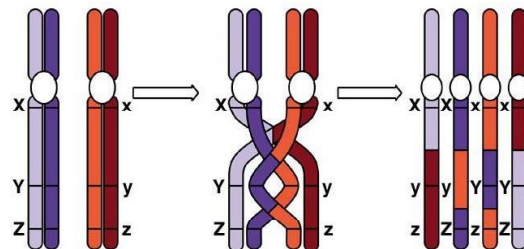
- DNA sekvence kódujících i nekódujících úseků genomu je variabilní
- v populaci pro daný gen vyskytuje vícero variant (= alel) s různou populační frekvencí = **genetická variabilita**, která je výsledkem několika procesů
 - 1) sexuální reprodukce
 - 2) nezávislé meiotické segregace
 - $23 \text{ párů ch} \rightarrow 2^{23} \text{ kombinací} = 8,388,608$ různých gamet
 - 3) rekombinace (meiotický crossing-over)
 - >> kombinací než 8 miliónů
 - 4) mutagenéze *de novo*
 - chyba při DNA replikaci
 - proof-reading DNA polymerázy ani mismatch DNA repair není 100%
 - působení externích mutagenů
 - 5) genetický drift
 - 6) přirozená selekce



22

Crossing-over a rekombinace

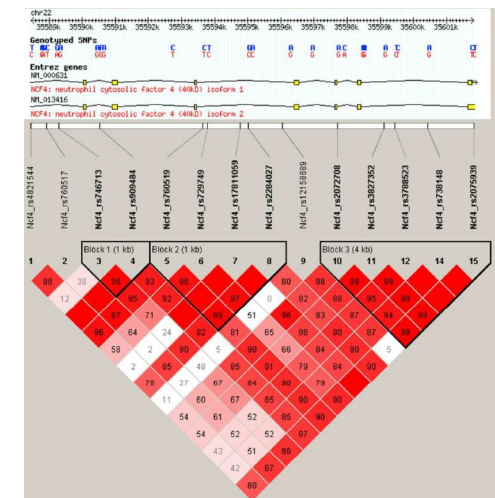
- při meióze získává každá gameta **náhodně 1** z páru homologního chromozomu - paternálního (CHp) nebo maternálního (CHm)
 - při celkovém množství 23 párů je tedy teoreticky možných 2^{23} kombinací (= 8,388,608 různých gamet)
- ve skutečnosti ale gameta obsahuje směs homologního CHm a CHp chromozomu v důsledku procesů během prvního meiotického dělení = **crossing-overu a rekombinace**
 - takže např. alely, které původně pocházely od různých prarodičů, mohou být na jednom chromozomu
 - vzniká tedy mnohem vyšší počet kombinací než 8 miliónů
- **pravděpodobnost rekombinace** ale není pro každý úsek DNA stejná, ale závisí na vzdálenosti
 - čím blíže jsou geny u sebe tím menší je pravděpodobnost rekombinace
 - vzdálenost se může udávat i v centimorganech (1cM = 1% pravděpodobnost rekombinace)



23

Haplotypové bloky

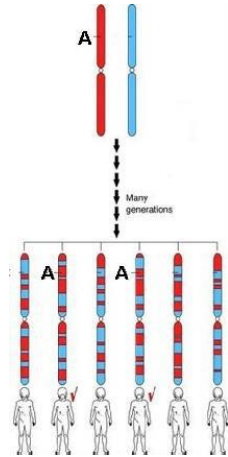
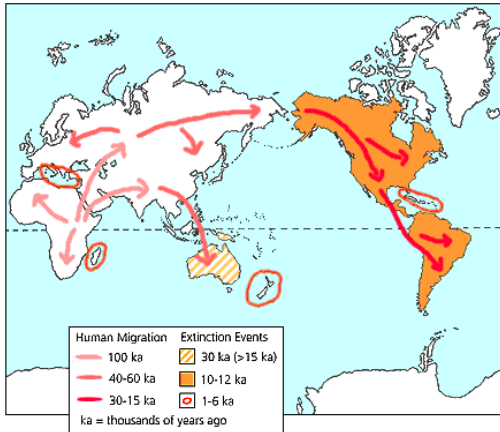
- existence **haplotypů**
 - lineární kombinace alel (SNPs) na vícero sousedních lokusech jednoho z homologních chromozomů přenášená pohromadě (\emptyset rekombinace)
 - statistická asociace mezi DNA variantami
 - linkage disequilibrium (LD)
- na dané chromatidě se tedy vyskytují skupiny těsně vázaných variant = **haplotypové bloky**



24

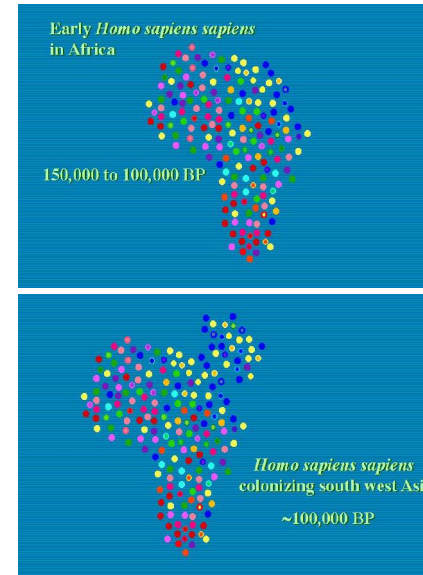
Troška historie (antropologie)

- původ haplotypových bloků
 - rekombinační historie ancestrálních chromozomů
 - současná populace je potomstvem anatomicky moderního Homo sapiens (Afrika před cca 150 000 let)
 - migrace malých populací (↓ effective breeding pool) + selekce + drift + "bottlenecks" aj. → většina neafrických populací je homogennějších
 - současná (inter-breeding) populace = určitý počet "hybridních" chromozomů



25

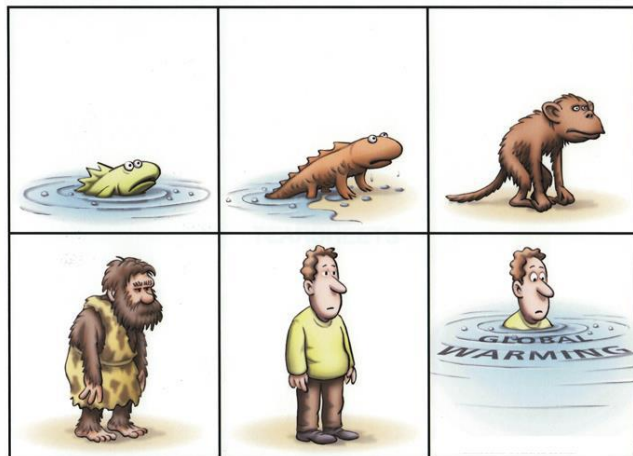
Lidská populační historie



26

[© 1999 Kenneth K Kidd, Yale University]

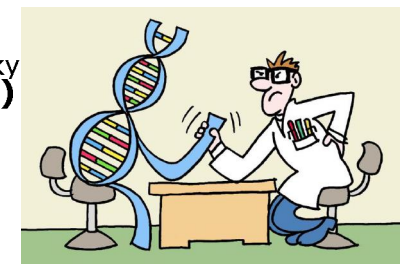
Evoluce – selekce na kontinuálně se měnící prostředí??



27

Klasifikace geneticky podmíněných

- prakticky každá nemoc (tj. její vznik a progres) je u daného jedince modifikována genetickou výhovou, avšak s různým podílem na finálním fenotypu
 - snad s výjimkou úrazů, závažných intoxikací a vysoce virulentních infekcí, kde individuální genetická konstituce nehraje prakticky žádnou roli
 - **chromozomální poruchy**
 - nejedná se o konkrétní chybu, ale o nadbytek/nedostatek genu obsažených v celých chromozomech nebo jejich segmentech ("gene dosage" efekt)
 - **monogenní nemoci**
 - jedna kritická "chvha" (tj. alela) konkrétního genu je sama o sobě nebo v homozygotní kombinaci téměř výhradně zodpovědná za rozvoj nemoci (fenotypu) nebo přenosu a tedy zvýšenému riziku pro potomky
 - **komplexní (poly-, multigenní) nemoci (tzv. civilizační)**
 - genetická dispozice podmíněná kombinací alel několika genu je výrazně manifestována prostředím a komorbiditymi



28

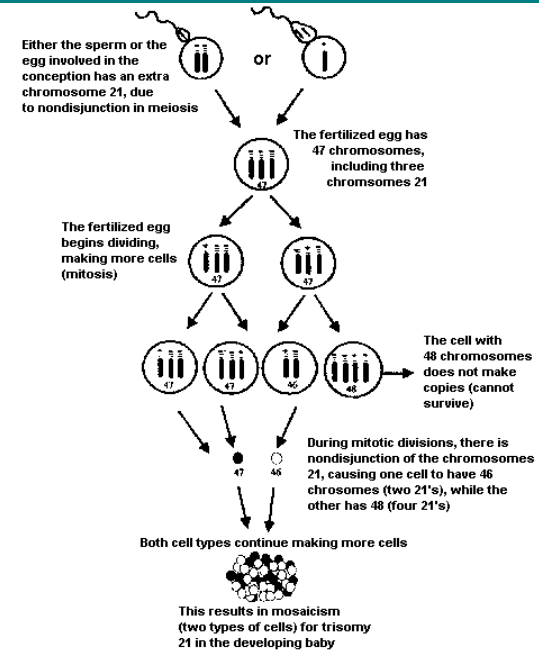
Chromozomální poruchy

- vznikají v důsledku změn genetické informace, ale na rozdíl od monogenních a komplexních se nedědí!
- 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])
 - u člověka neslučitelné se životem
 - těhotenství je potraceno
 - mollá hvdatidosa (a pak těhotenství nutno ukončit potratem)
 - porod novorozence s triploidii – velmi časná letalita



29

Kompletní aneuploidie vs. mozaicismus



30

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** = méně častá alela má populační frekvencí <1%
 - pozor, existuje ale značná nejednotnost v terminologii – někdy se mutací myslí záměna v kódující oblasti genu a polymorfizmem záměna v nekódující, jindy např. mutací záměna vedoucí k rozvoji patologického fenotypu, polymorfizmem záměna bez patologického důsledku
- typy záměn
 - 1) genomové
 - změna počtu chromosomů (trisomie, monosomie)
 - změny celých sad (aneuploidie, polyploidie)
 - 2) chromozomové (aberrace)
 - výrazná změna struktury jednotlivých chromozomu (duplikace, delece, inverze, translokace)
 - 3) **genové – podílí se na genetické variabilitě v populaci**
 - kratší změny (1 – tisíce bází) = mutace a polymorfizmy v pravém slova smyslu
- naprostá většina DNA záměn leží v nekódujících oblastech genomu
 - repetitivní – mikrosatelity CTGACTTTGAGACACACACACACATGGTCTGATGCG
 - nerepetitivní – SNPs CTGGCTAGTCGGCTATAGC[A/G]GT CAGGAACGT CCG

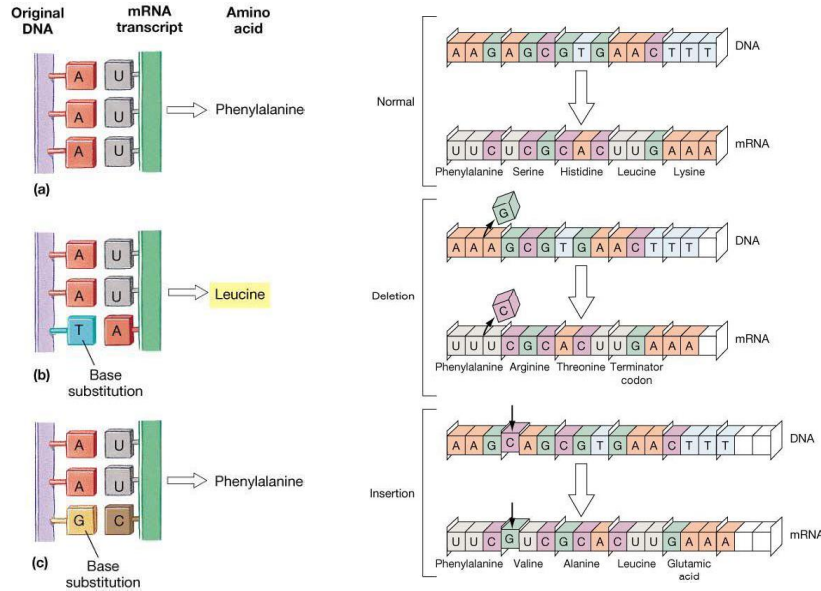
31

Klasifikace genových mutací/polymorfizmů

- bodové (tranzice a transverze)
 - nejč. bi-alelické **jednonukleotidové polymorfizmy** (anql. single nucleotide polymorphisms, tzv. SNP) – cca 100 000 v lidském genomu
- délkové
 - repetice
 - nejč. **mikrosatelity** (např. CA₁₂)
 - delece (1bp – MB)
 - inzerce + duplikace
 - inverze
 - translokace
- funkční dopad substitucí – podle lokalizace v genu!
 - v kódující oblasti (exonech)
 - žádný (tzv. silent)
 - substitucí vytvořen stop-kodon (tzv. nonsense) – např. thalasemie
 - záměna aminokyseliny (tzv. missense) – např. patologické hemoglobiny
 - změna čtecího rámce (tzv. frameshift) – např. Duchennova muskulární dystrofie, Tay-Sachs
 - expance trinukleotidových repetací – např. Huntingtonova choroba
 - delece vede ke zkrácení proteinu – např. cystická fibróza
 - ke změně místa sestřihu
 - výsledkem může být kvalitativní efekt (např. různá primární, sekundární a terciární struktura, aktivita proteinu, afinita, ...)
 - v nekódujících oblastech
 - 5' UTR (tj. promotor genu) = kvantitativní efekt (např. různá intenzita transkripce)
 - intronu – kvalitativní efekt (změna sestřihového místa) nebo kvantitativní efekt (vazba represorů nebo enhancerů)
 - 3' UTR - efekt na stabilitu mRNA
 - výsledkem může být znásobení dávky genu (tzv. gene-dosage effect)
- důsledky
 - gamety ⇒ **fyzilogická variabilita a geneticky podmíněné nemoci**
 - somatické bb. ⇒ **nádory**

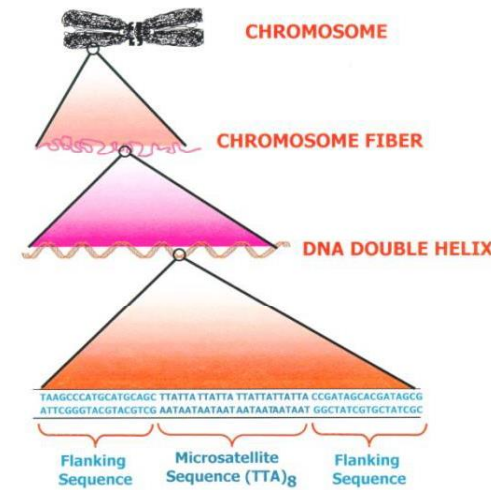
32

Missense a frameshift substituce



33

Mikrosatelity



Species	Microsatellite DNA	Vasopressin Receptor Gene	Social Behavior
Prairie Voles	Red bar	Green bar	Monogamous pair
Montane Voles	Red bar	Green bar	Non-monogamous
Chimpanzees	Red bar	Green bar	Non-monogamous
Bonobos	Red bar	Green bar	Non-monogamous
Humans	Red bar	Green bar	Non-monogamous

34

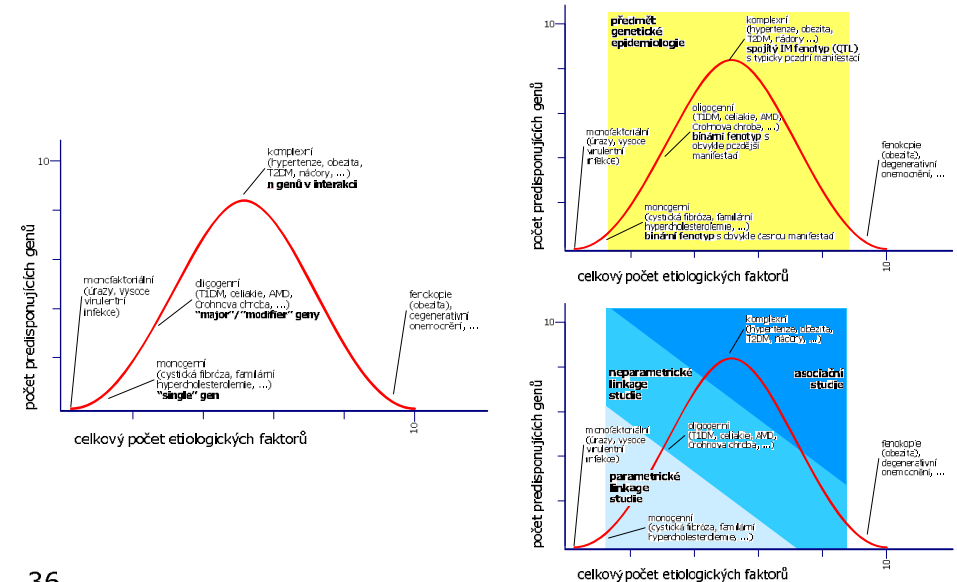
Interindividuální variabilita

- fyziologická **interindividuální variabilita** znaků je důsledkem genetické variability
 - pokud působí na daný znak hodně faktorů, které se vzájemně neovlivňují, blíží se populační distribuce normálnímu rozložení
 - pokud je jeden faktor významně silnější než ostatní, nebo pokud jsou mezi nimi interakce, je pak distribuce asymetrická, více vrcholová aj.
- interindividuální variabilita daného znaku je přítomna v celé populaci (tedy zdravých i nemocných)
 - nemoc jako plynulá funkce znaku
- etiologie nemocí
 - nemoc "z jedné velké příčiny" × nemoc multifaktoriální
 - dominantní příčinou nebo částí z mnoha příčin můžou být faktory genetické, pak specificky hovoříme o monogenních a komplexních nemocech



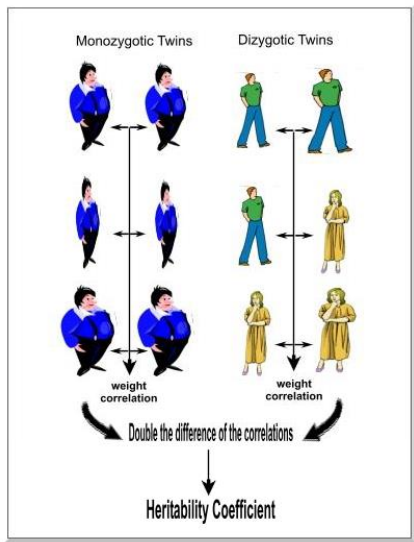
35

Nemoci podle počtu etiologických faktorů a genetické podmíněnosti



36

Z čeho lze poznat, že na vzniku určité nemoci (IM fenotypu) se podílí genetické faktory?

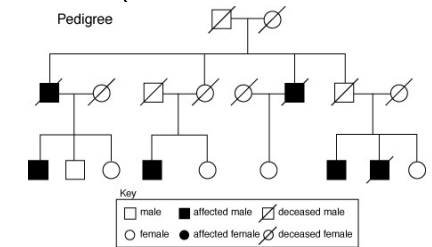


37

- binární fenotyp (ano/ne)
 - familiární agregace
 - prevalence v rodinách postižených probandů > prevalence v celk. populaci
 - platí jak pro monogenní tak komplexní nemoci
 - segreganční analýza
 - nalezení modelu dědičnosti daného fenotypu rodinách (tj. recesivní nebo dominantní)
 - pouze u monogenních (pro "major" geny)
- spojitý fenotyp (jak moc)
 - intra-family correlation coefficient
 - proporce celk. variability ve fenotypu způsobená variabilitou mezi rodinami
 - heritabilita
 - procento variability fenotypu v důsledku variability genotypu (studie na dvojčatech MZT, DZT)

Monogenní nemoci (ano / ne)

- onemocnění je důsledkem **mutace v jediném lokusu** (= jednolokusové)
- přenos mutace (a fenotypu) odpovídá Mendelovým zákonům (= mendelistické nemoci)
 - konstrukce rodokmenů
- typy přenosu
 - autozomální
 - geny na obou autozomech aktivní
 - gonozomální (X-chromozom vázané)
 - muži hemizygotní
 - u žen 1 X-chromozom inaktivován!!
 - (imprinting, mozaicizmus)
- podle projevu genotypu ve fenotypu
 - recesivní
 - nemoc jen u mutovaného homozygota
 - dominantní
 - nemoc stejná u heterozygota a mutovaného homozygota
 - neúplně dominantní
 - odstupňovaná tíže nemoci u heterozygota a mutovaného homozygota
 - kodominantní
 - jak normální tak patologická alela jsou vyjádřeny ve fenotypu
- doposud známé shrnuje OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man)
 - ~6000 klinicky významných fenotypů
- typické znaky
 - časná manifestace (dětství)
 - malá frekvence v populaci
 - většinou výrazně patologické



38

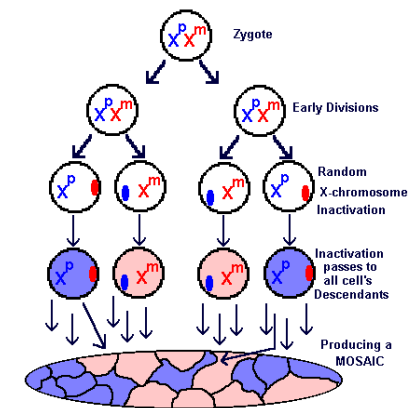
Autozomální monogenní nemoci

- u heterozygotů s 1 mutovanou alelou stačí produkt normální k udržení normální funkce ⇒ **recesivní**
- pokud ne ⇒ **dominantní**
- onemocnění je důsledkem:
 - haploinsuficience
 - pro normální funkci je potřeba >50% aktivního genového produktu
 - dominantně negativního efektu
 - syntéza abnormálního proteinu, který "soutěží" s normálním a ovlivňuje fenotyp (např. osteogenesis imperfecta)
 - zesílení funkce ("gain-of-function")
 - mutaci je posílena přirozená vlastnost proteinu (např. Huntingtonova chorea)
 - familiární predispozice k nádorům
 - ztráta heterozygoty (loss-of-heterozygosity, LOH) u supresorových genů (např. retinoblastom)
- **nemoci jsou důsledkem jak mutací přenášených mezi generacemi tak vzniklých nově**
- **autozomálně recesivní (AR)**
 - velmi často enzymové defekty
 - postižen je mutovaný homozygot (popř. sourozenci), heterozygotní rodiče jsou přenašeči (asymptomatici)
 - riziko $0.50 \times 0.50 = 0.25$
 - muži a ženy většinou postiženi stejně
 - frekvence přenašečů nemoci v populaci >>> frekvence nemocných
 - nejčastější AR nemoci u bělochů je cystická fibróza
 - f nemocných 1/2000, f přenašečů 1/22 !!!
 - konsanguinita (příbuzní rodiče) a imbreeding významně zvyšuje riziko AR (přenašeči v rodinách)
 - domluvené sňatky (např. bratranec / sestřence)
 - geneticky izolované populace (např. Aškenazi židé – Tay-Sachsova choroba)
- **autozomálně dominantní (AD)**
 - nemoc se projevuje v každé generaci - postižený jedinec má postiženého rodiče (a prarodiče) a to matku nebo otce
 - riziko pro potomka 0,50 (pokud by byli oba rodiče postižení pak 0,75, ale to je vzácné)
 - příklady nejčastějších AD
 - familiární hypercholesterolemie (1/500),
 - myotonická dystrofie (1/1000)
 - Huntingtonova chorea (1/3000)

39

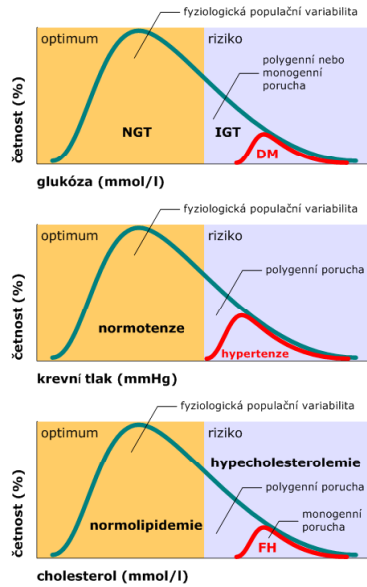
X-vázané monogenní nemoci

- ženy 3 genotypy, muži pouze 2
- X-vázané nemoci se manifestují u všech mužů, kteří zdědili mutaci, a pouze u homozygotních žen
 - ale výjimky viz dále
- příklady
 - hemofilie A
 - Duchenneova muskulární dystrofie
 - Wiskott-Aldrichův syndrom (imunodeficience)
- inaktivace X-chromozomu u žen
 - kompenzace dávky a exprese X-vázaných genů
 - hypotéza Lyonové ("lyonizace")
 - v somatických bb. je 1 X inaktivovaný a v interfázi se zobrazuje jako "Barrovo" tělíčko (viz sporné identifikace pohlaví)
 - proces je náhodný, může se týkat jak otcovského tak mateřského X
 - důsledkem je variabilní exprese X-vázaných genů u heterozygotek ("manifestující přenašečka")
 - funkční mozaicismus



40

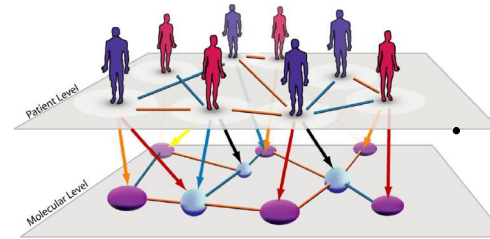
Komplexní choroby (spojitý fenotyp)



41

Komplexní choroby

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



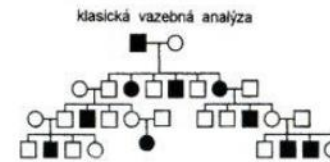
- komplexní onemocnění jsou charakterizována:
 - neúplnou penetrancí patologického fenotypu**
 - u určité části osob, přestože zdědí nevýhodný genotyp (tedy soubor vícero alel) se patologický fenotyp nerozvine
 - existenci fenokopii**
 - patologický fenotyp může být přítomen u lidí, kteří nejsou nosiči zmíněného genotypu
 - genetickou heterogenitou (lokusovou a alelickou)**
 - klinický obraz není specifický, ale může se rozvíjet v důsledku změn v genech ležících na různých lokusech (= lokusová heterogenita). v jednotlivých genech může být přítom vícero mutací či polymorfizmů (= alelická heterogenita)
 - polygenní dědičnosti**
 - predispozice k rozvoji patologického fenotypu se zvyšuje pouze při simultánním výskytu určitého souboru alel
 - vsokou populační frekvenci alel zodpovědných za rozvoj patologického fenotypu**
 - každá jednotlivá predisponující alela pravděpodobně není sama o sobě výrazně patogenní
 - spoluděsáním dalších mechanismů přenosu**
 - mitochondriální dědičnost, imprinting
- nejčastější komplexní nemoci
 - esenciální hypertenze
 - porucha gluk. tolerance / diabetes (1. i 2. typu)
 - dyslipidemie
 - atopie

Srovnání zákl. charakteristik

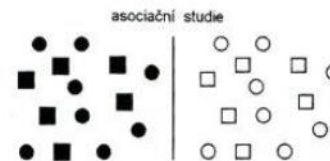
	MONOGENNÍ NEMOCI	KOMPLEXNÍ NEMOCI
Závažnost	Obvykle narušují homeostázu zásadním způs.	
Interakce s prostředím	Většinou	
Variabilita fenotypu	Modifikující geny a efekt prostředí činí fen.	
Penetrance	Obecně vys.	
Populační	Obecně velmi nízká jako důsledek vysok.	
Genetická architektura	Poměrně velmi velká lokusová homogenita, ale	

43

Mapování kauzálních variant = genetická epidemiologie



- vazebná (linkage) studie**
 - sleduje přenos genetického (neič. mikrosatelitv) a fenotypového znaku mezi příjmy příbuznými v postižených rodinách, popr. mezi sourozeneckými páry
 - podle toho zda je či není stanoven model dědičnosti se dále dělí na
 - parametrické
 - neparametrické
 - concordant sibling pairs (oba nemocní)
 - discordant sibling pairs (jeden ano druhý ne)



- asociační studie**
 - srovnává výskyt genetického znaku (neič. SNPs) mezi fenotypicky odlišnými skupinami nepříbuzných osob
 - studie kontrol x případy (case x control) – retrospektivní
 - kohorty = prospektivní

44

