

Genetika ve výživě, úvod

Julie Dobrovolná, Ústav patologické fyziologie, MED MUNI

Genetika, genomika

genetika

specializovaný biologický obor zabývající se **variabilitou** a **dědičností** u všech živých organizmů

lidská genetika

studuje variabilitu a dědičnost u člověka

klinická genetika

zabývá se genetikou patologických stavů

diagnostika, genetické poradenství a prevenci 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

studuje strukturu a funkci **genomů** pomocí genetického mapování, sekvenování a funkční analýzy genů

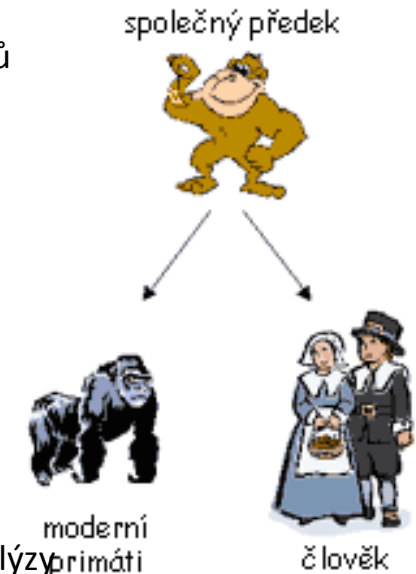
snaží se o pochopení veškeré informace obsažené v DNA živých organizmů

strukturní genomika = pochopení struktury genomu

konstrukce detailních genetických, fyzických a transkripčních map genomů příslušných organizmů, 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 organizmy (myš, kvasinka, nematoda, Drosophila aj.) jako časově a finančně výhodnou alternativu vyšších živočichů (zejm. pro možnost studovat mnoho generací v relativně krátkém čase)



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

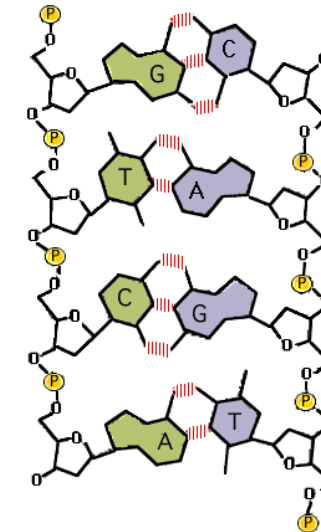
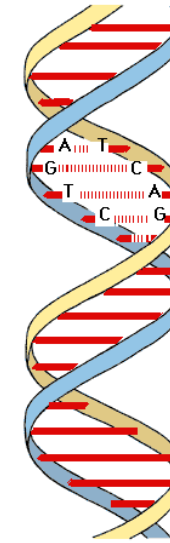
DNA dvojšroubovice - 2 polynukleotidové řetězce v opačné orientaci

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

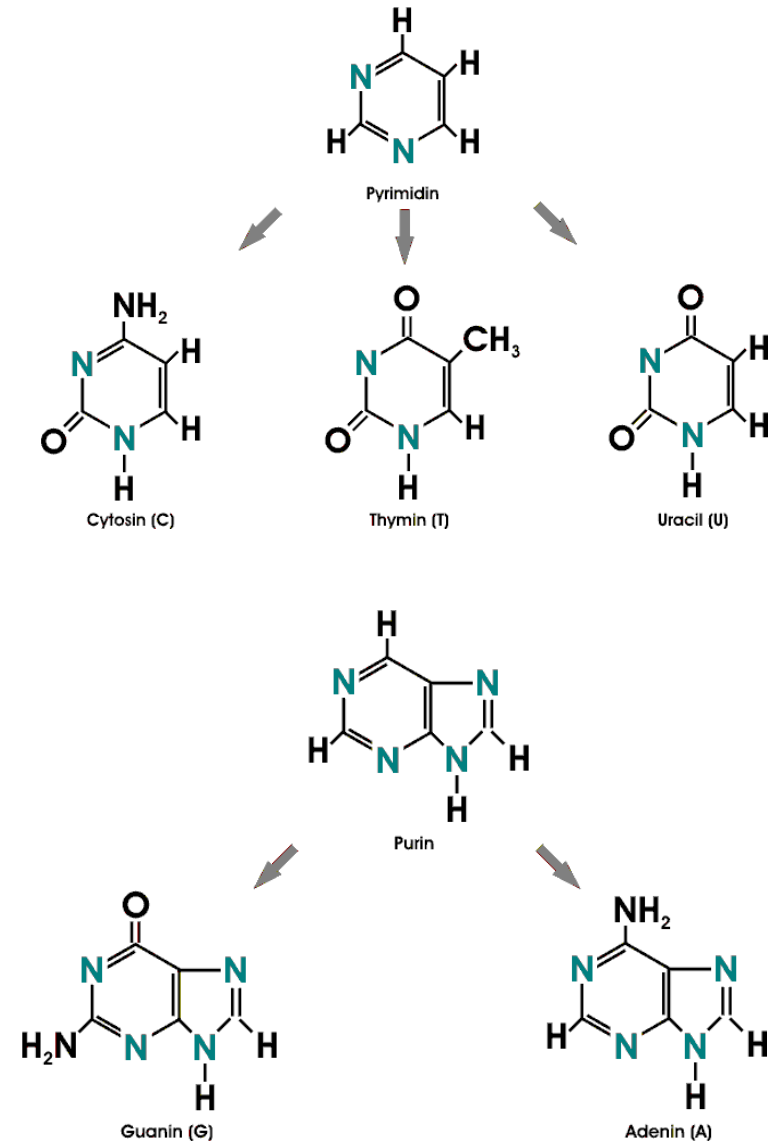
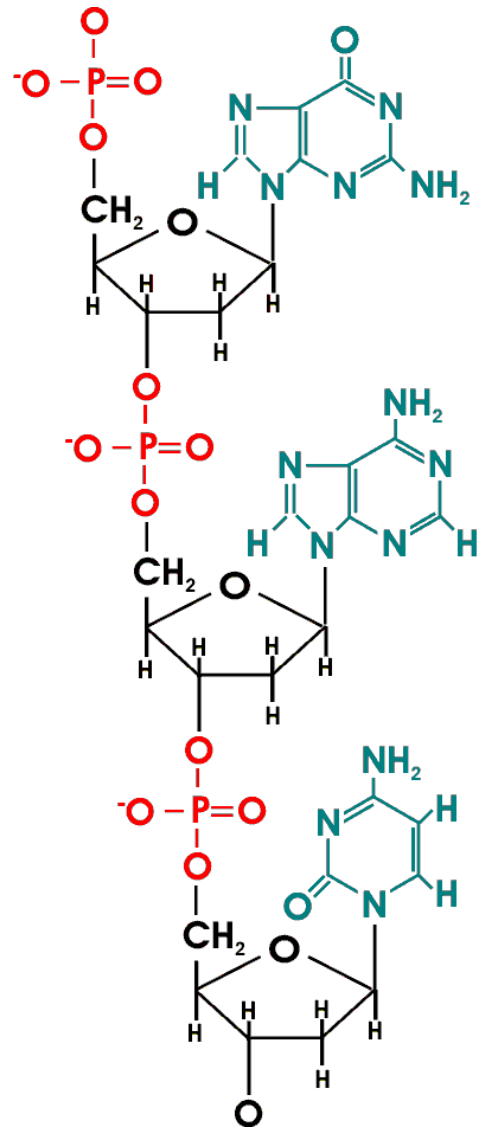
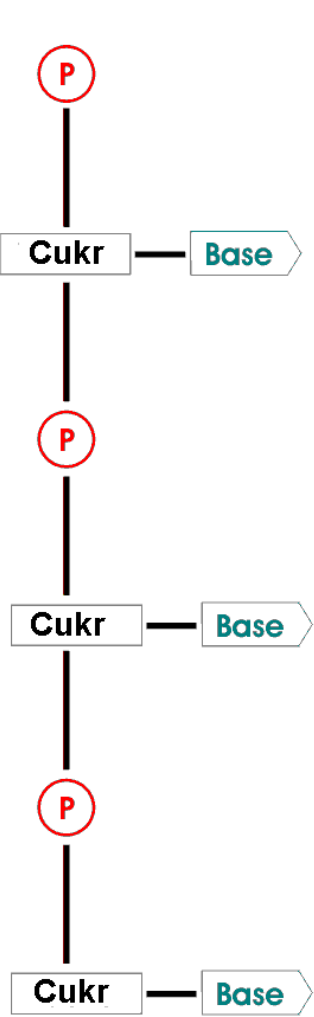
vodíkové vazby mezi páry bází (A=T, G≡C)

dvojšroubovice se rozpadá při replikaci a transkripci

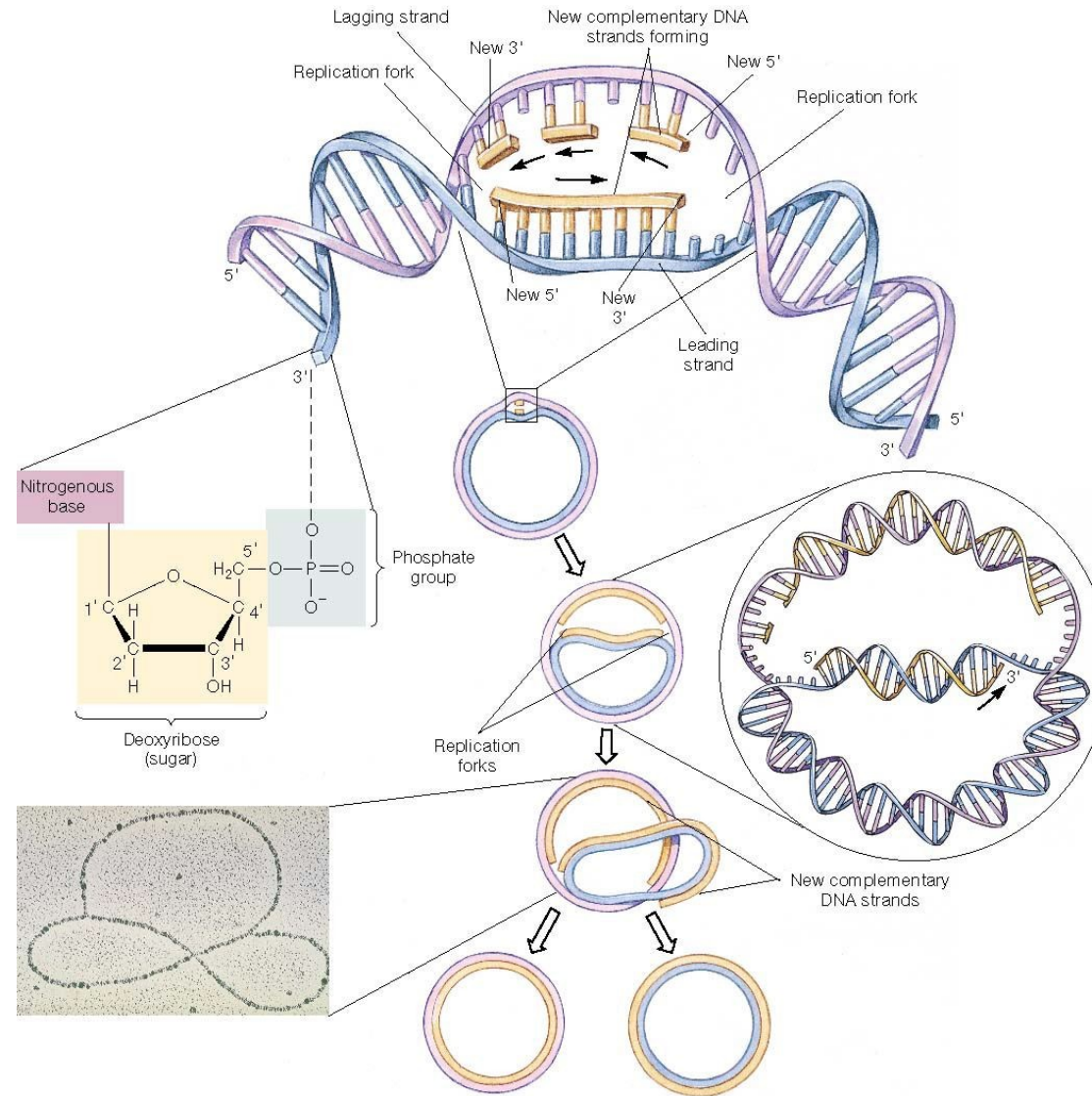
molekulárně-biologické dogma: DNA → RNA → protein



Nukleosid × nukleotid × báze × DNA



DNA replikace



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

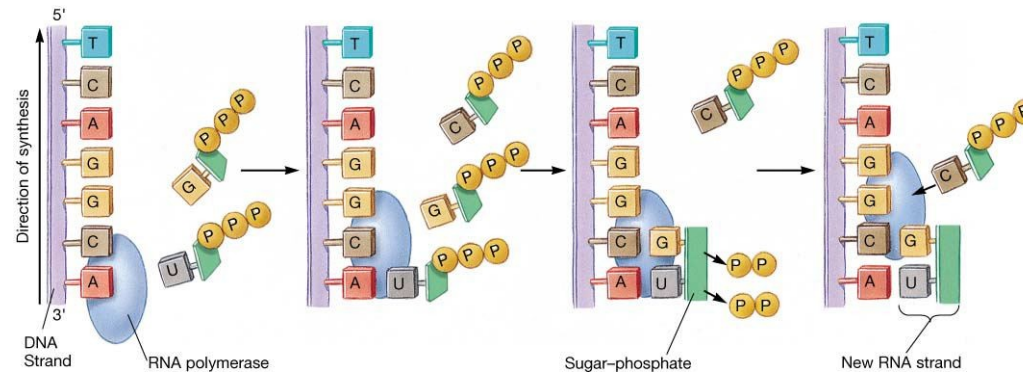
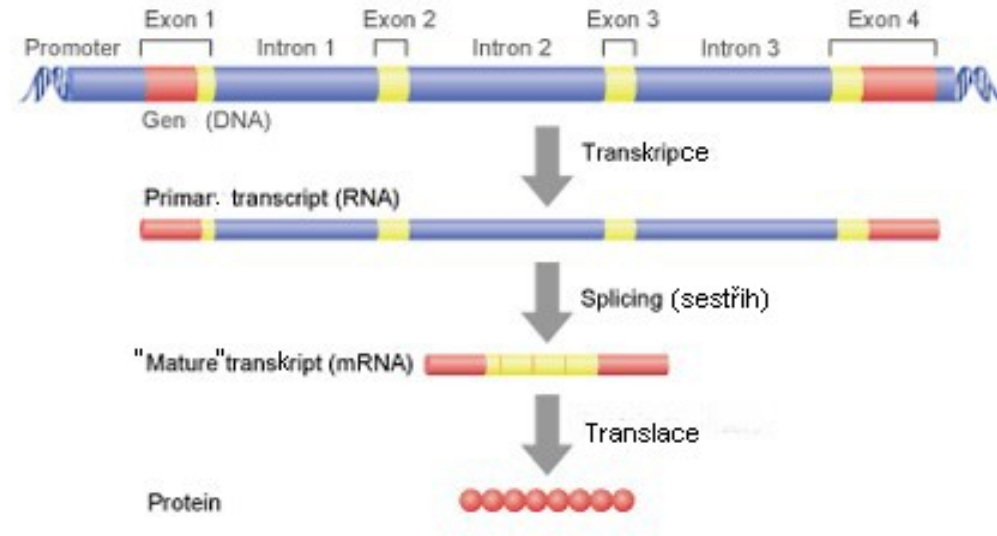
3' nepřepisovaná oblast (UTR)

při **transkripci** vzniká RNA

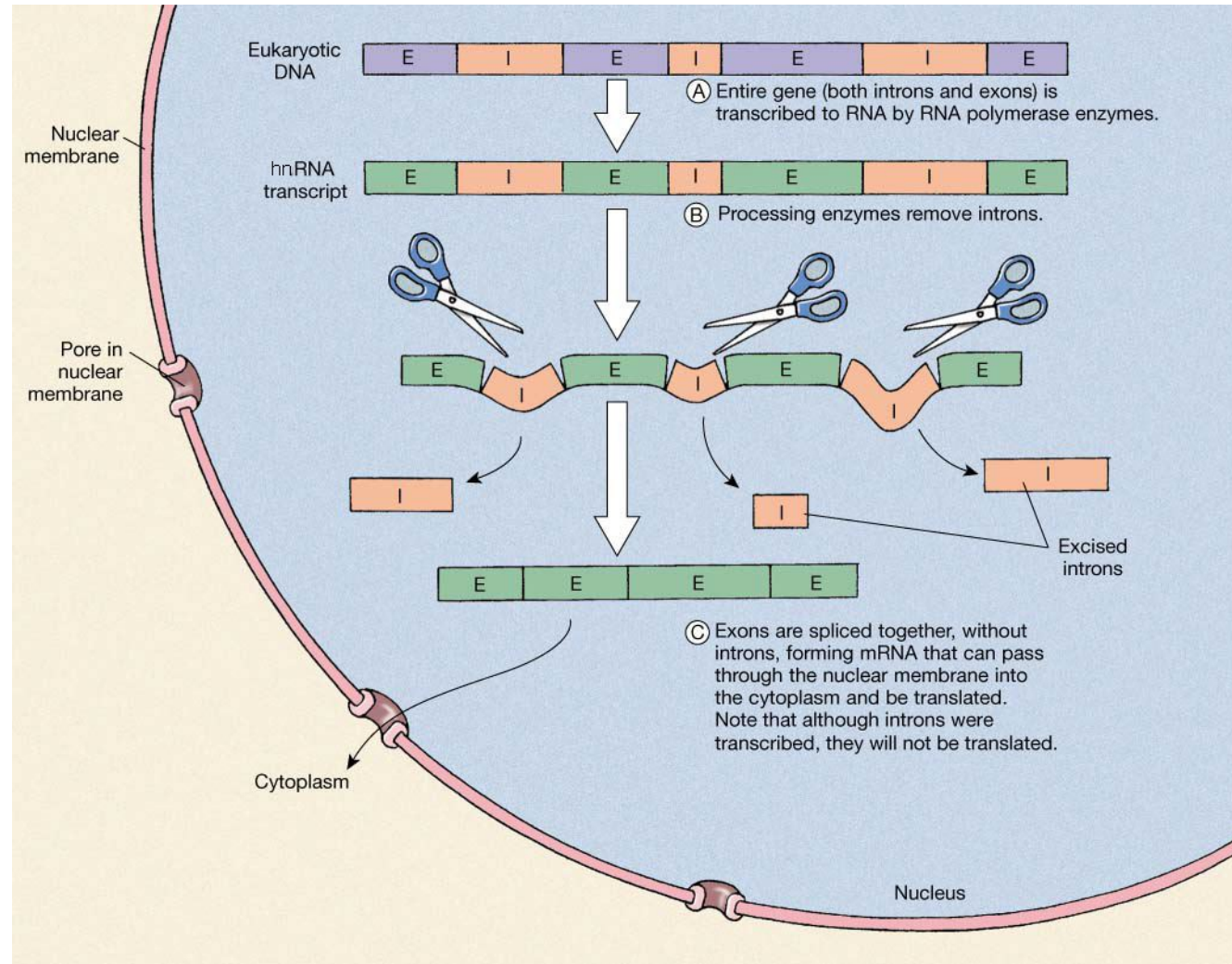
1) hnRNA je komplementární celému genu (1. exon → poly-A konec)

2) mRNA vzniká sestřihem hnRNA (intronů)

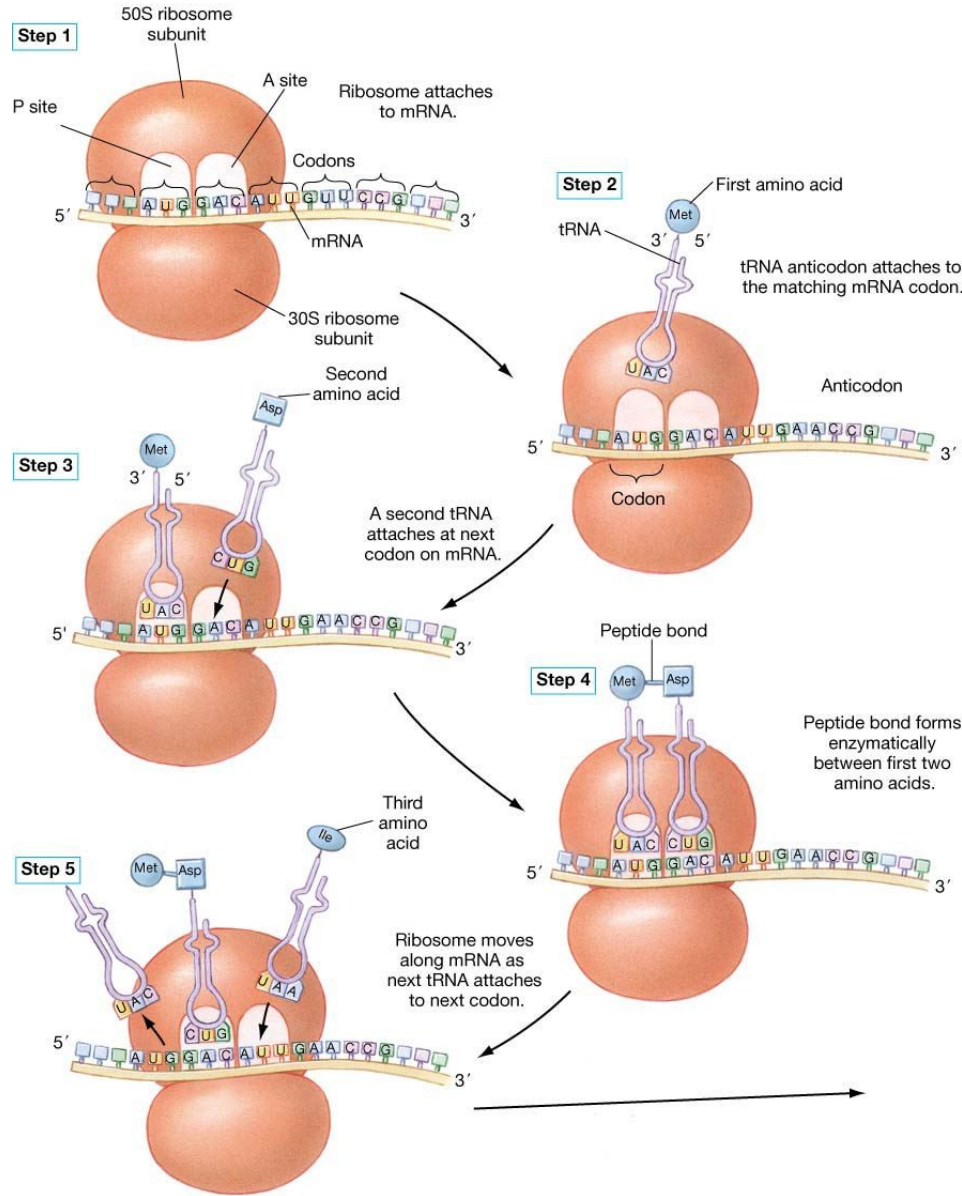
translací vzniká protein



RNA "splicing"



Translase



Genetický kód

	1. pozice		2. pozice				3. pozice		
	U	C	A	G	U	C	A	G	
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G

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
rozprostřen volně v jádře

u dělicí se organizuje do viditelných
chromozomů

struktura chromozomu

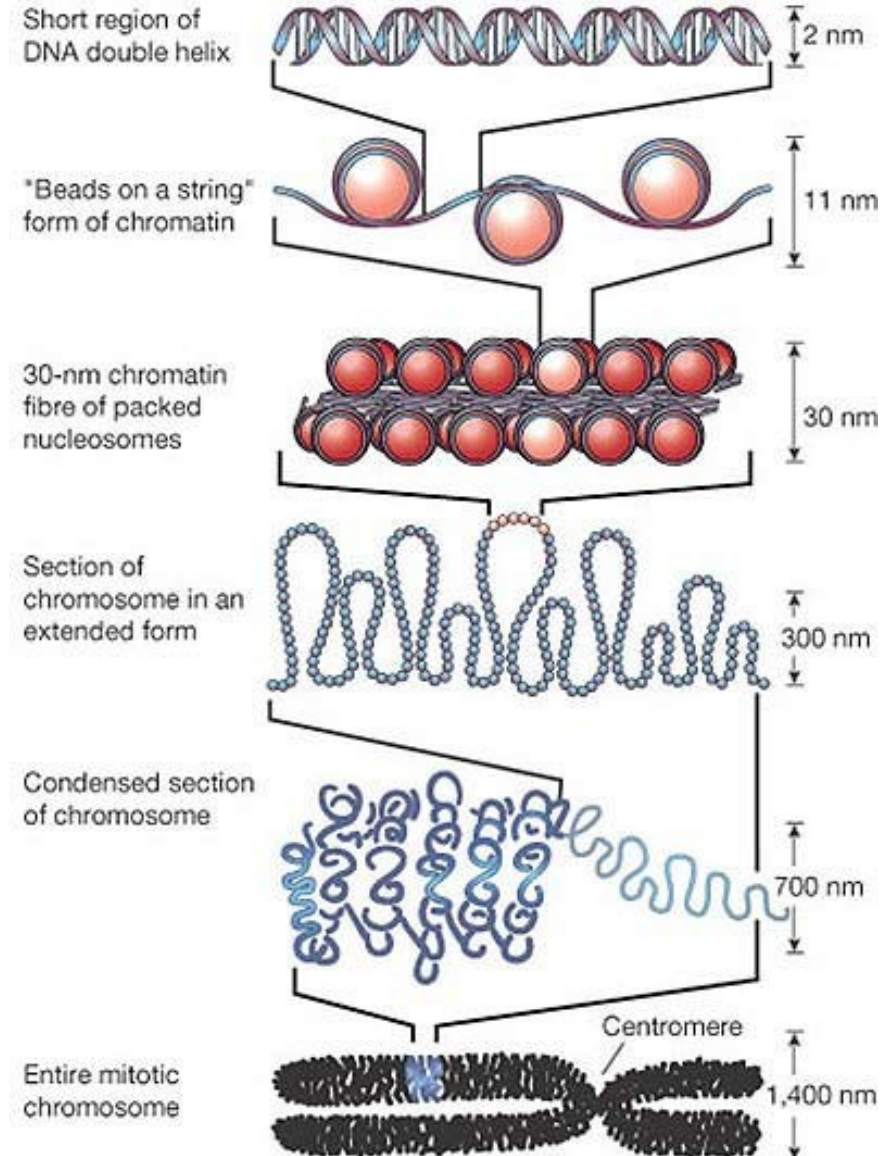
centromera

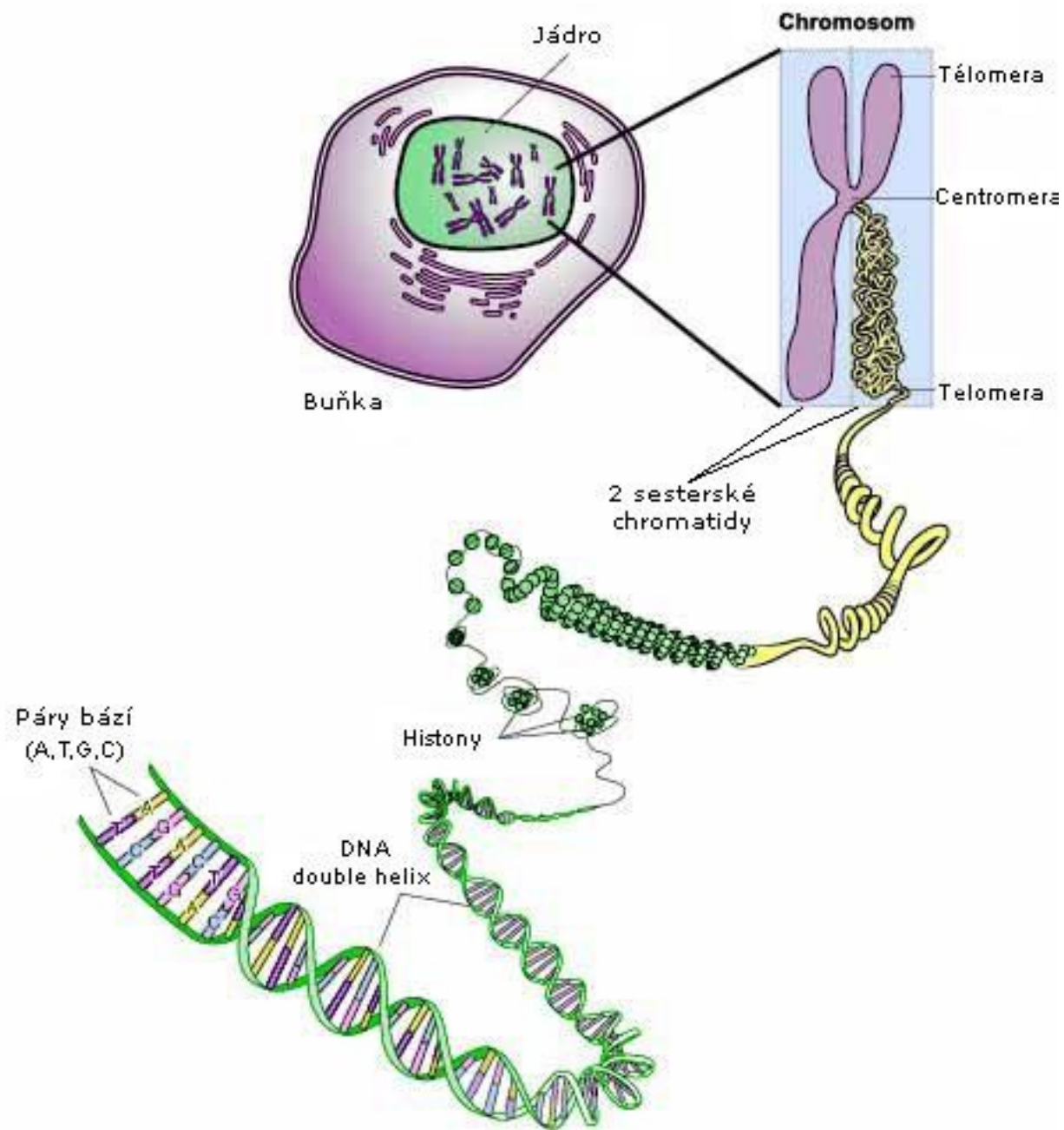
telomery (raménka)

dlouhé - q

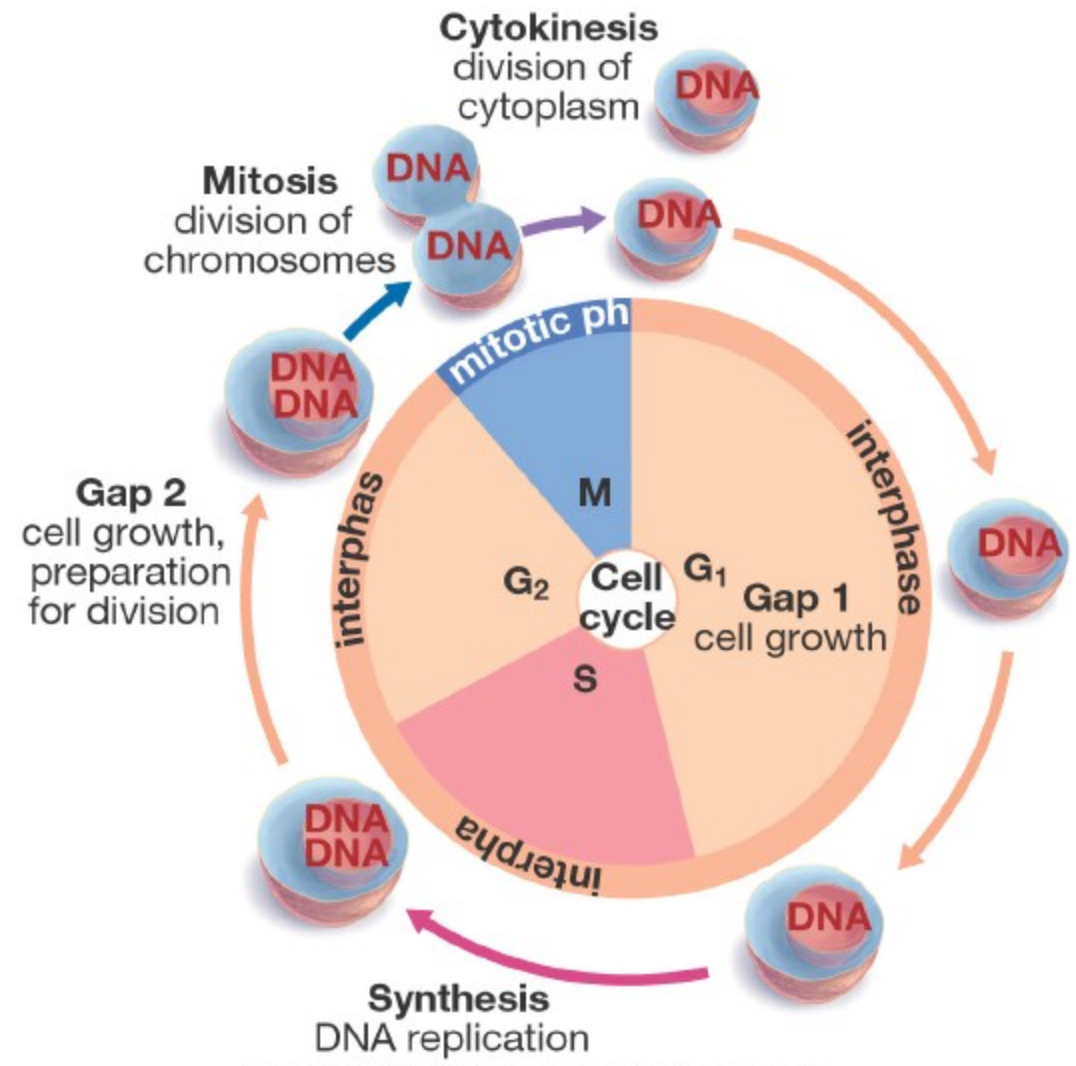
krátké - p

dvě kopie daného chromozomu po
replikaci (před dělením) = sesterské
chromatidy

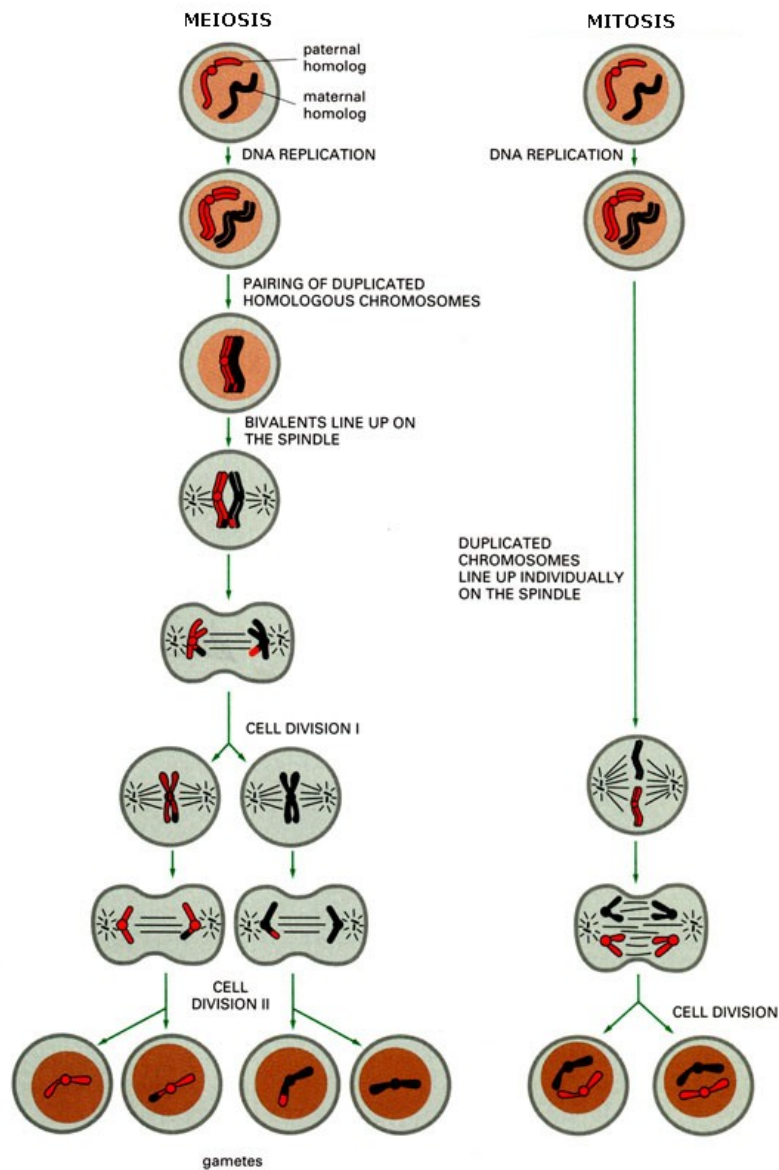




Buněčný cyklus



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

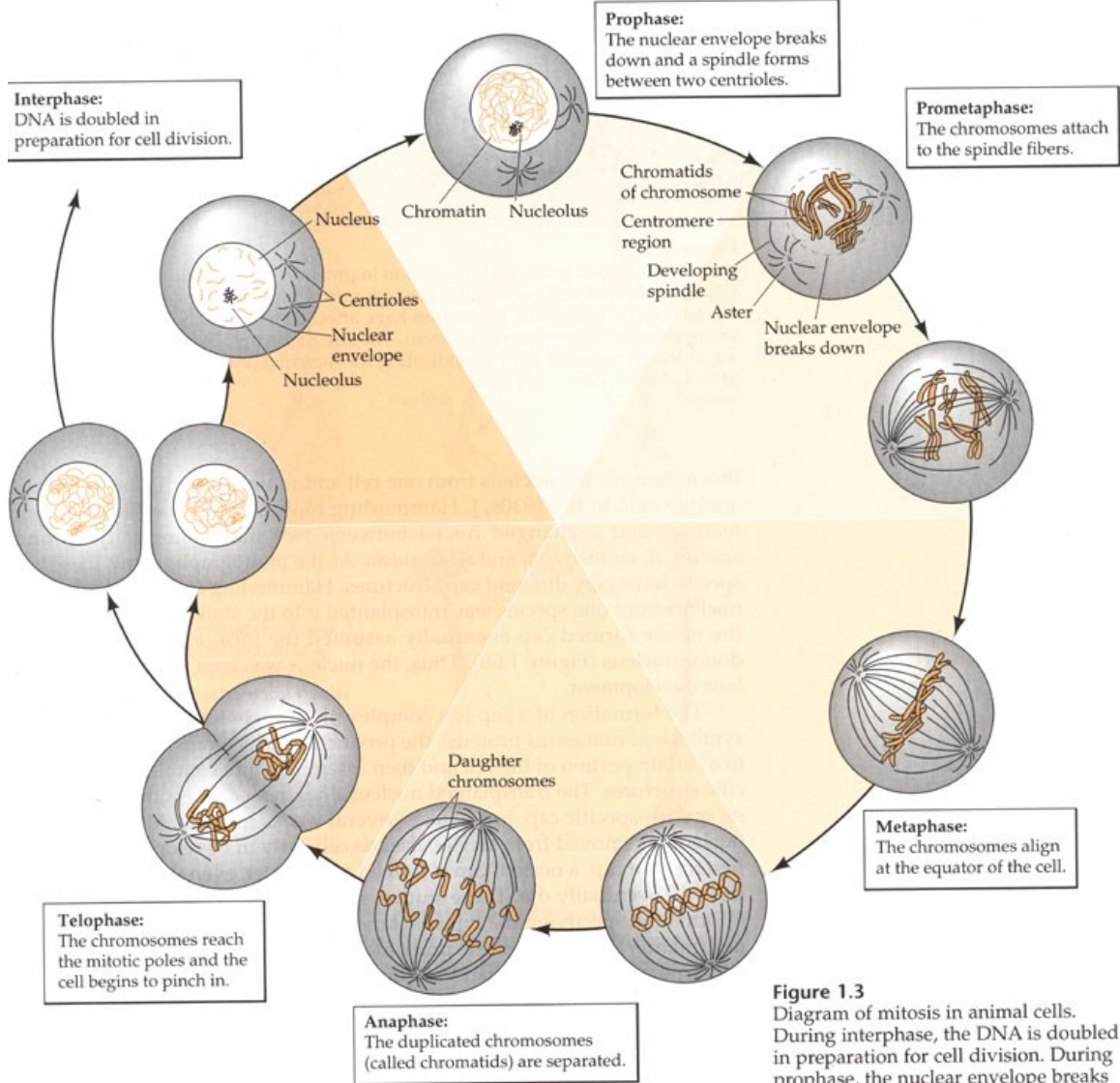


Figure 1.3
Diagram of mitosis in animal cells. During interphase, the DNA is doubled in preparation for cell division. During prophase, the nuclear envelope breaks down and a spindle forms between the

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 prometáfázi mitózy

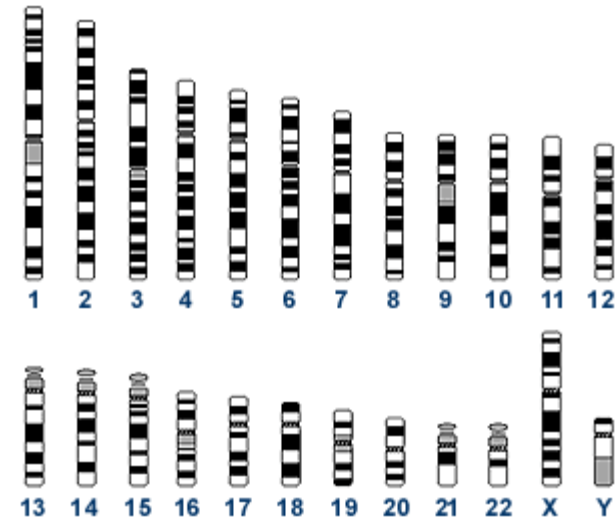
lymfocyty perif. krve nutno uvést do mitózy mitogenem a zastavit v metafázi např. colchicinem

barvením chromozomů (např. Giems) se dosáhne charakteristického pruhování a tím rozlišení jednotlivých chromozomů

hodnocení karyotypu

manuální – obarvený chromozomový “rozptyl” (nejč. mitotické lymfocyty nebo bb. plodové vody) se po obarvení vyfotí, vystřihnou a seřadí do párů

automatizované (mikroskop + software)



Gen × alela × genotyp × 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 vícero variant (= alel), které mohou být různě časté = **genetický polymorfismus**

genotyp – kombinace alel v určitém lokusu na paternálním a maternálním chromozomu diploidního genomu

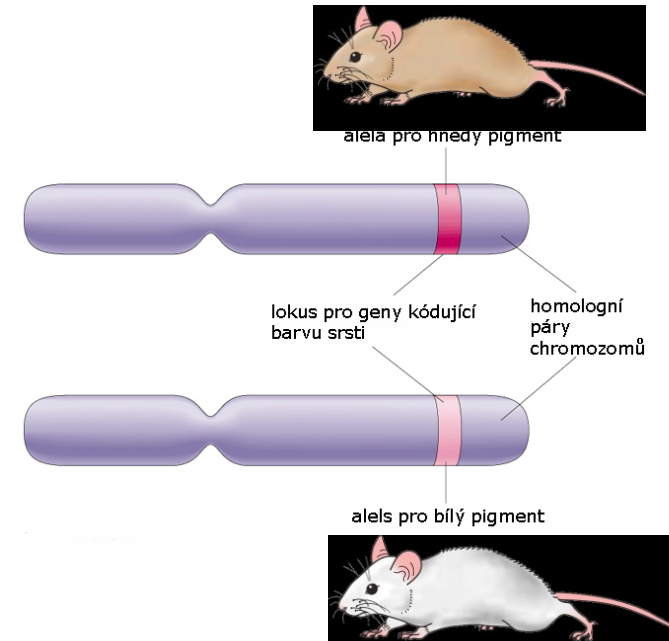
haplotyp – lineární kombinace alel na jenom z homologních párů chromozomů

fenotyp – vnější projev (vyjádření) genotypu

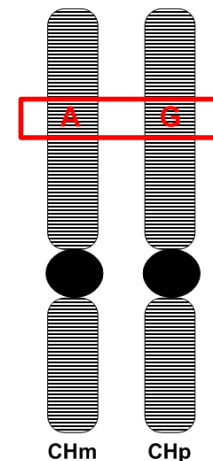
znak – jednoduše měřitelná, většinou spojitá proměnná

fenotyp – sobor znaků

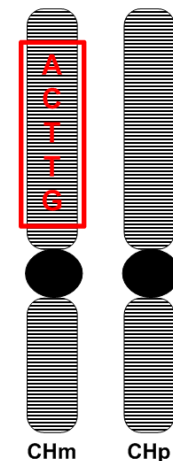
intermediární fenotyp – podobný znaku, ne vždy musí být spojitý



GENOTYP

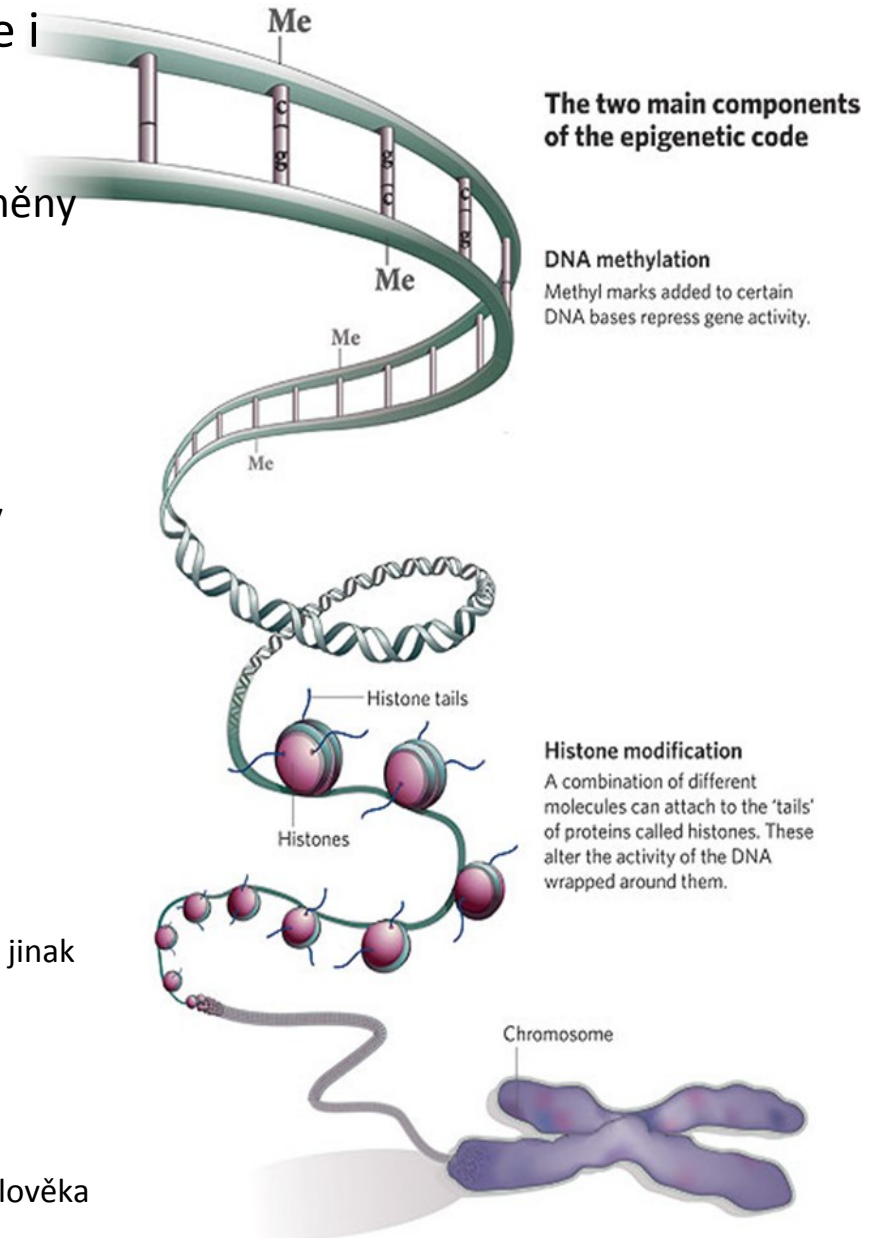


HAPLOTYP



Epigenetika

- studuje změny v genové expresi (a tedy obvykle i ve fenotypu), které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA
- výjimky 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



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

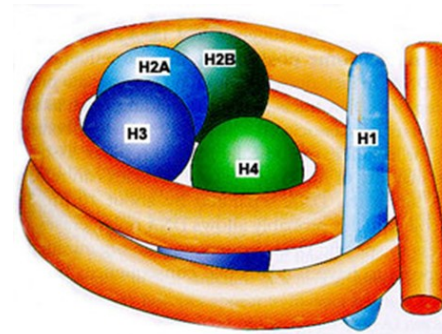
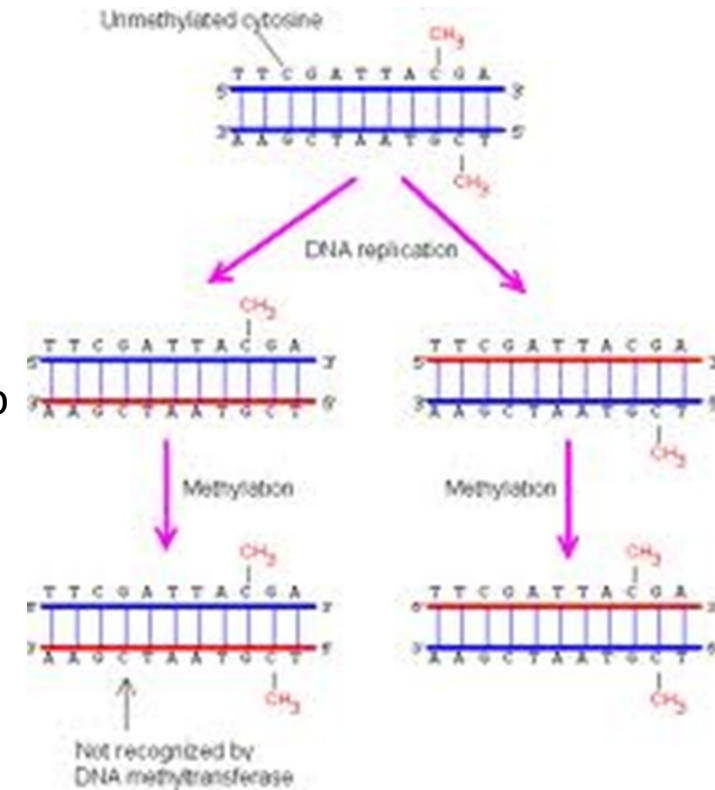
- velmi často v promotorových oblastech genů

• ne u "housekeeping" genů

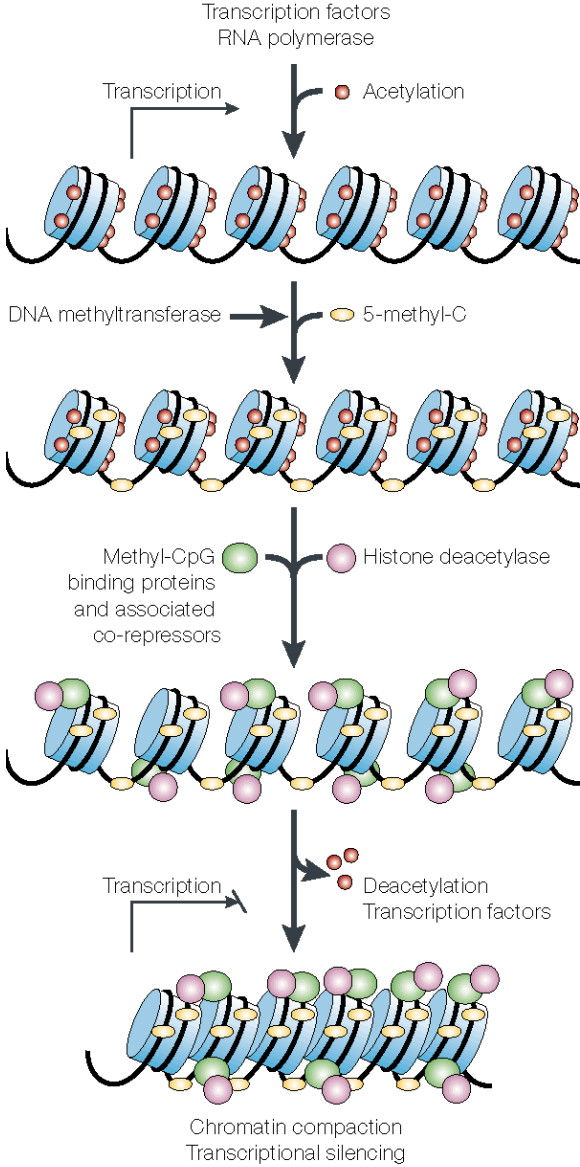
- hyper- nebo hypometylace mění "assembly" transkripčního komplexu a tím intenzitu exprese

- spolupracuje s ostatními enzymy podílejícími se na modifikaci h

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



Kooperace DNA metylace a modifikace histonů



Epigenetika ve fyziologickém a patofyziologickém kontextu

•fyziologicky

- (1) diferenciacie buněk v mnohobuněčném eukaryotickém organizmu = 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 instability
 - hypometylace protoonkogenů nebo hypermetylace supresorů (inaktivace Rb, p53, ...)
 - mikrosatelitová instabilita
 - nenádorová onemocnění
 - diabetes, obezita, ateroskleróza

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 proteiny)

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

mikrosatelity

minisatelity

Alu-repetice

L1-repetice

hustota genů na jednotlivých chromosomech je dost

heterogenní

mitochondriální DNA

několik desítek genů kódujících proteiny zapojené v

mitochondriálních procesech

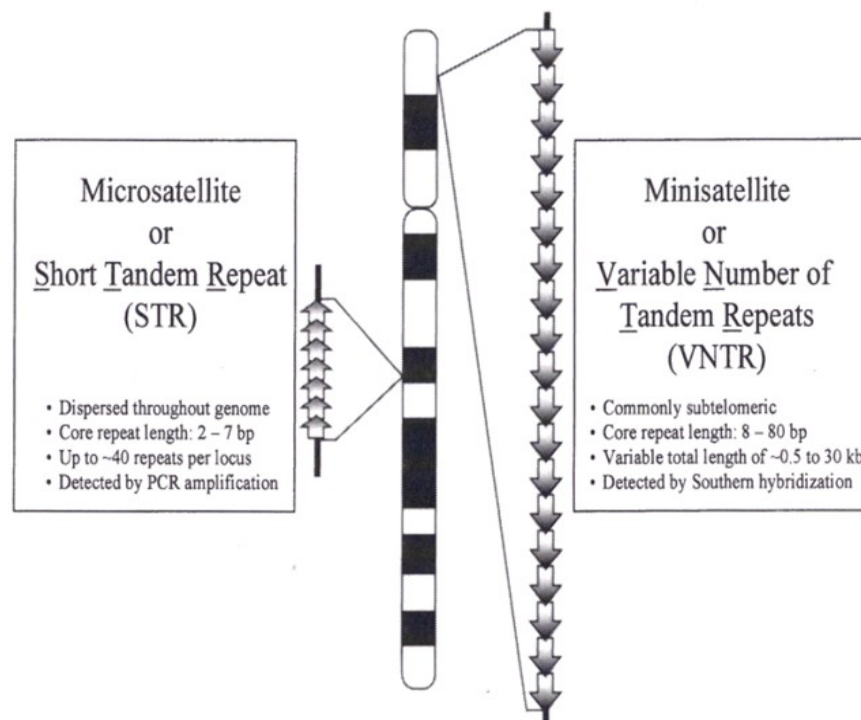
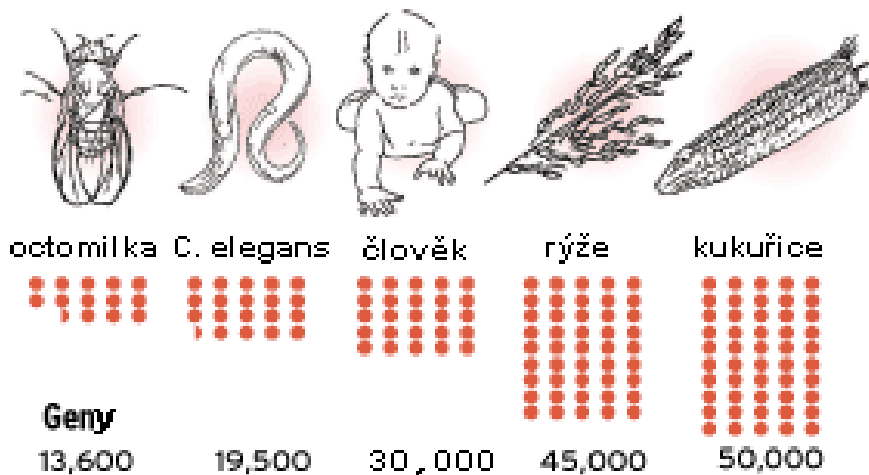
přenos pouze od matky!

HapMap project 2003 – 2005

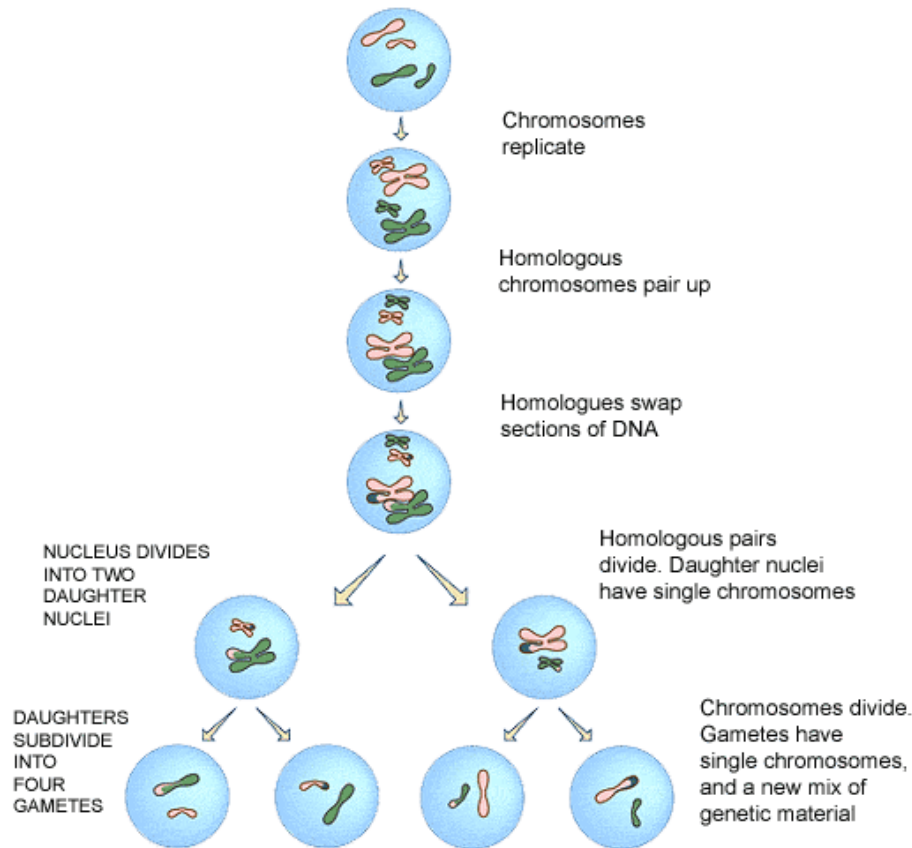
na n=269 osob 4 etnik (Yoruba, Han, Japanese, Caucasian)

popisuje charakter LD a rozsah **genetické variability (=**

0.1%)



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 párů ch. → 2^{23} kombinací = 8,388,608 různých gamet

3) rekombinace (meiotický crossing-over)

>> kombinací než 8 miliónů

4) mutageneze *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

Crossing-over a rekombinace

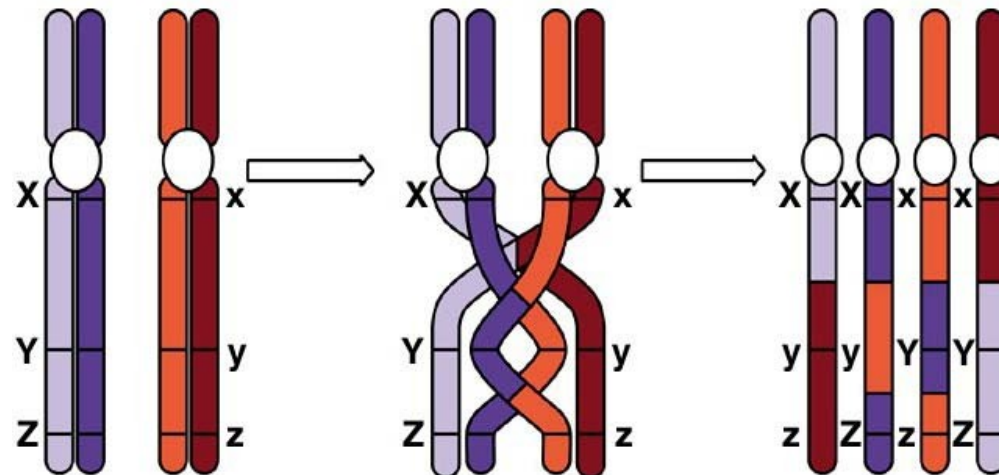
při meióze získává každá gameta **náhodně** 1 z páru homologního chromozomu - paternálního (CHp) nebo maternálního (CHm)

při celkovém množství 23 páru 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 záleží na vzdálenosti čím blíže jsou geny u sebe tím menší je pravděpodobnost rekombinace

vzdálenost se může udávat i v centimorganech (1cM = 1% pravděpodobnost rekombinace)



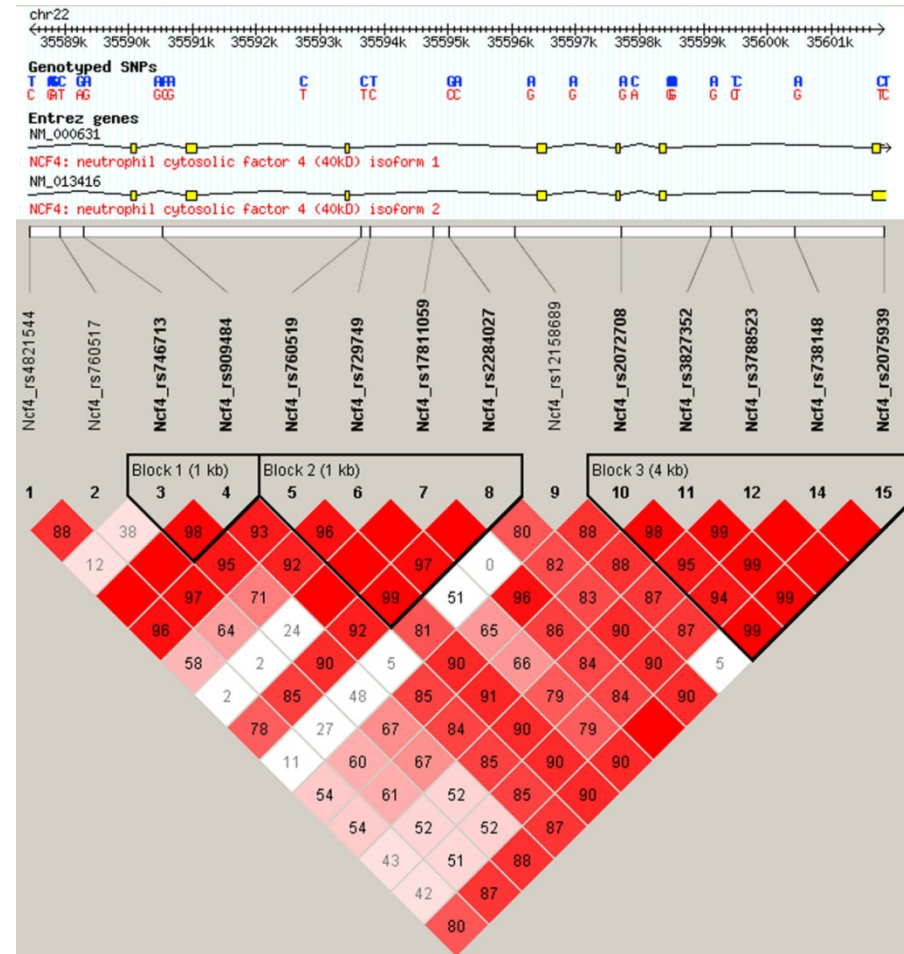
Haplotypové bloky

existence **haplotypů**

lineární kombinace alel (SNPs) na vícero sousedních lokusech jednoho z homologních chromozomů přenášená pohromadě (∅ rekombinace)

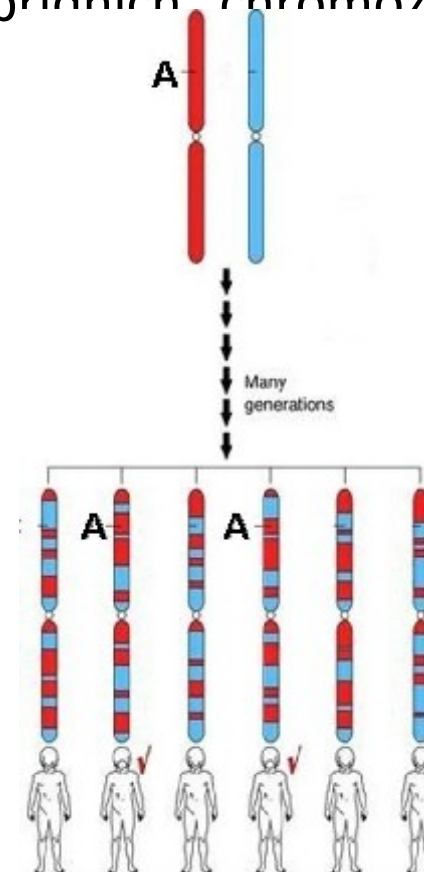
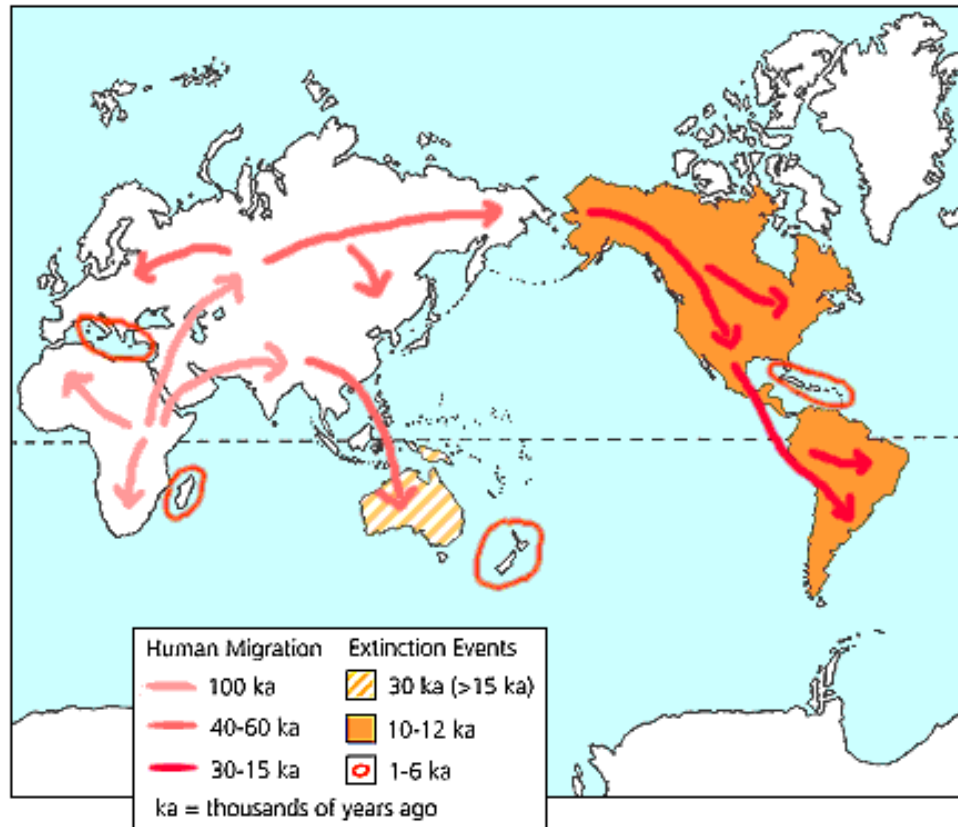
statistická asociace mezi DNA variantami
linkage disequilibrium (LD)

na dané chromatidě se tedy vyskytují skupiny těsně vázaných variant = **haplotypové bloky**

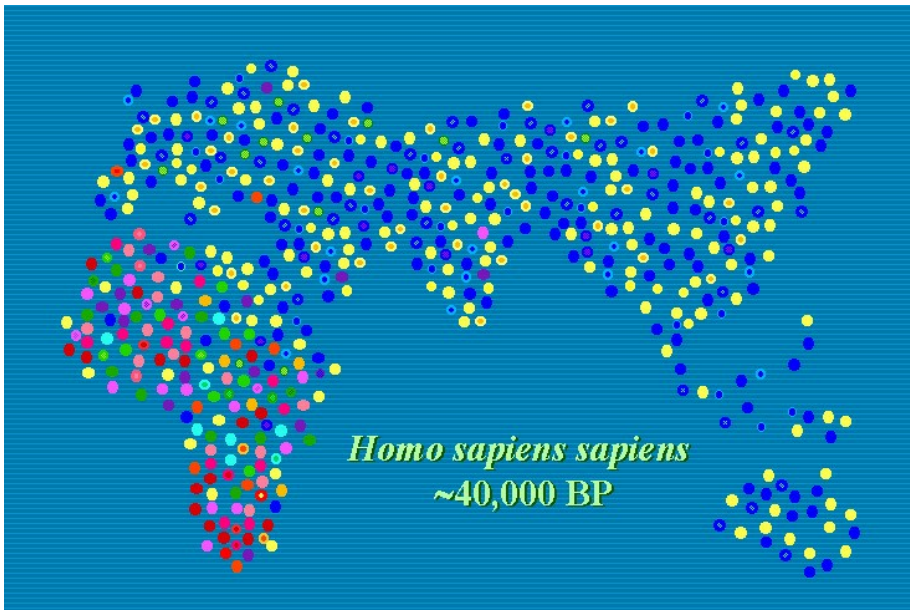
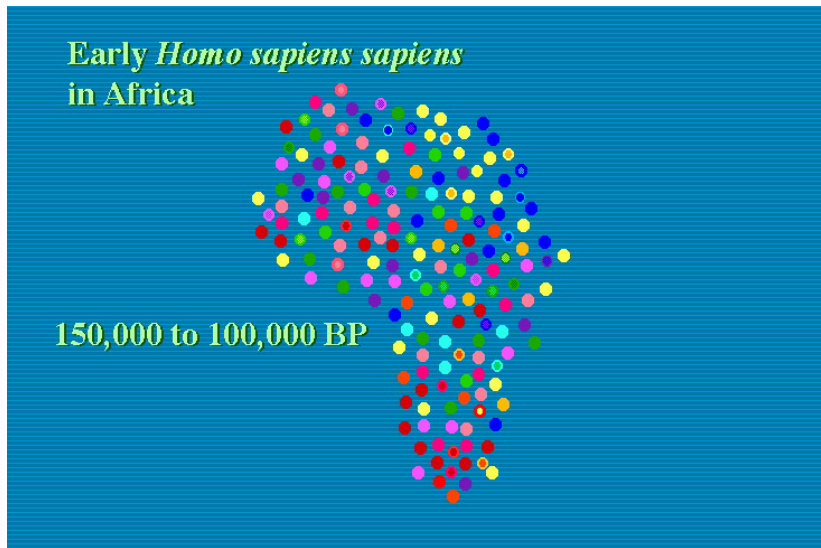


Troška historie (antropologie)

- 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



Lidská populační historie



[© 1999 Kenneth K Kidd, Yale University]

Evoluce – selekce na kontinuálně se měnící prostředí??



Klasifikace geneticky podmíněných nemocí

prakticky každá nemoc (tj. její vznik a progres) je u daného jedince modifikována genetickou výbavou, 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

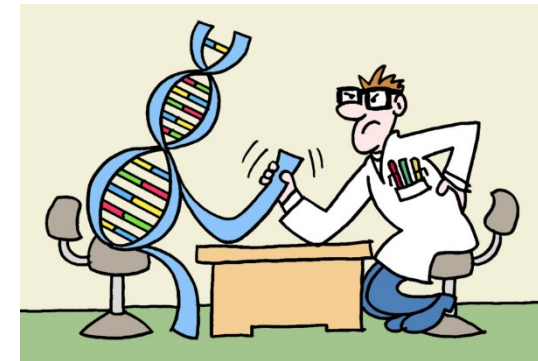
nejedná se o konkrétní chybu ale o nadbytek/nedostatek genů obsažených v celých chromozomech nebo jejich segmentech (“gene dosage” efekt)

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 (tzv. civilizační)

genetická dispozice podmíněná kombinací alel několika genů je výrazně manifestována prostředím a komorbiditami

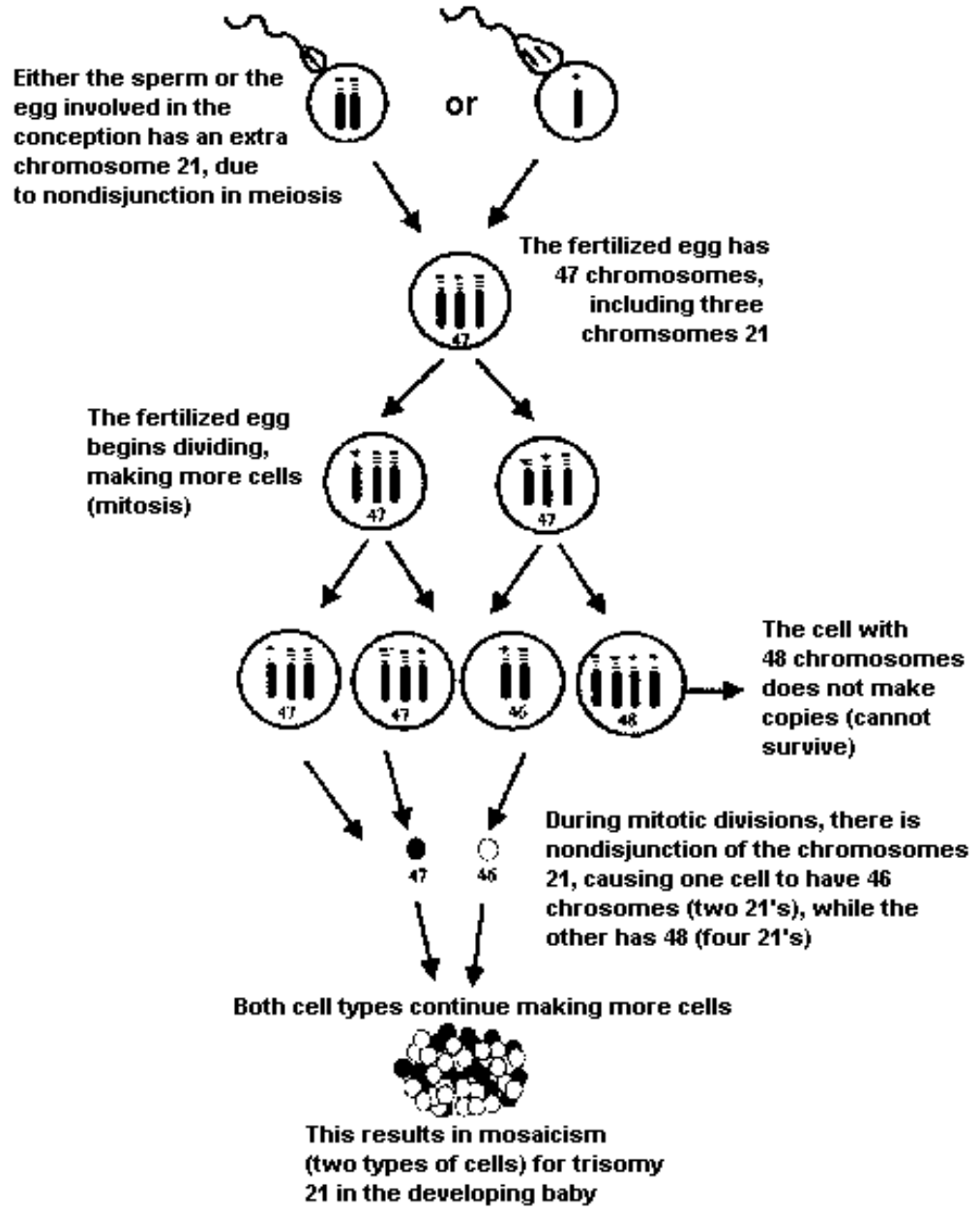


Chromozomální poruchy

- 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
 - molla hydatidosa (a pak těhotenství nutno ukončit potratem)
 - porod novorozence s triploidí – velmi časná letalita



Kompletní aneuploidie vs. mozaicismus



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 frekvenci <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 chromozomů (trisomie, monosomie)

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

naprostá většina DNA záměn leží v nekódujících oblastech genomu

repetitivní – mikrosatelity CTGACTTTGAGACACACACACACATGGTCTGATGCG

nerepetitivní – SNPs CTGGCTAGTCGGCTATAGC[A/G]GTCAGGAACGTCGAG

Klasifikace genových mutací/polymorfizmů

bodové (tranzice a transverze)

nejč. bi-alelické **jednonukleotidové polymorfizmy** (angl. 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

expansi trinukleotidových repeticí – 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)

introny - kvalitativní efekt (změna sestřihového místa) nebo kvantitativní efekt (vazba represorů nebo enhancerů)

3' UTR - efekt na stabilitu mRNA

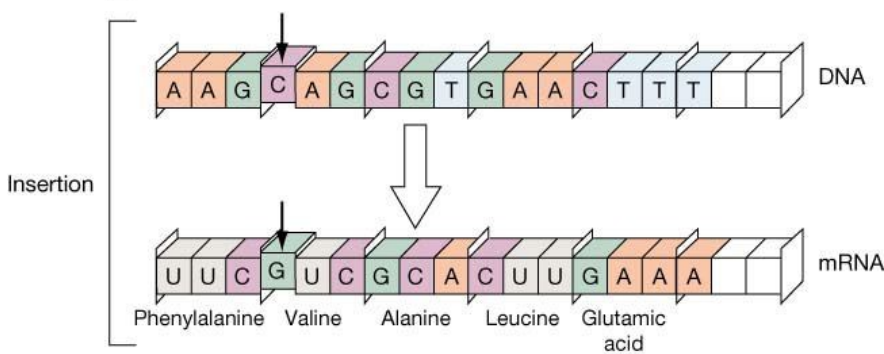
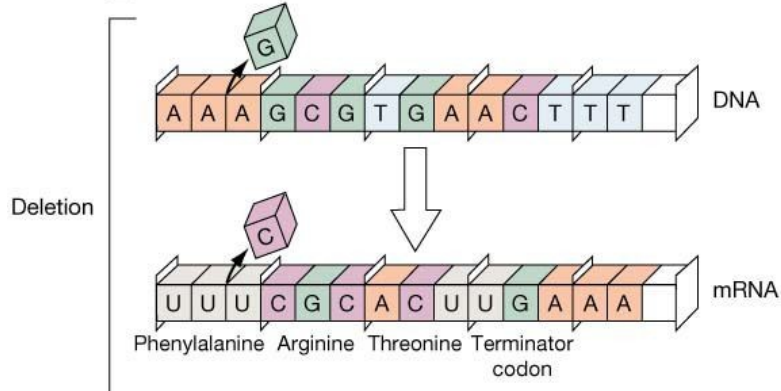
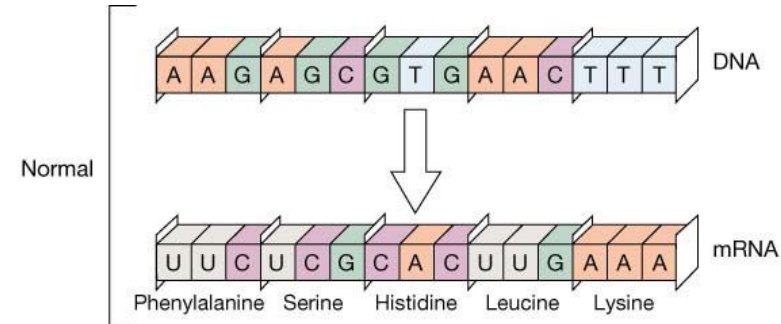
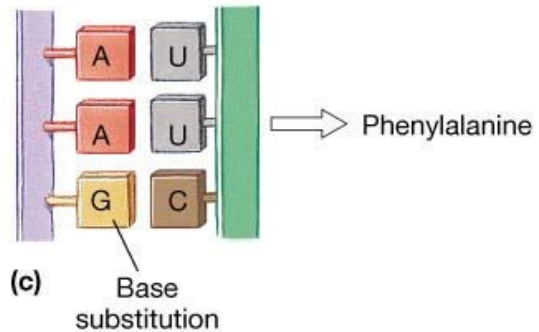
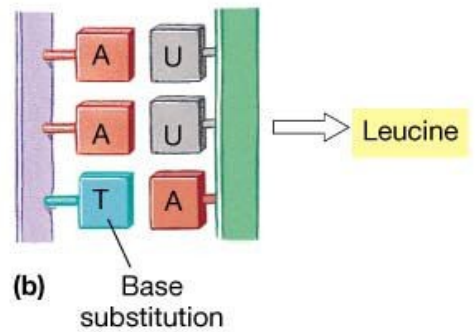
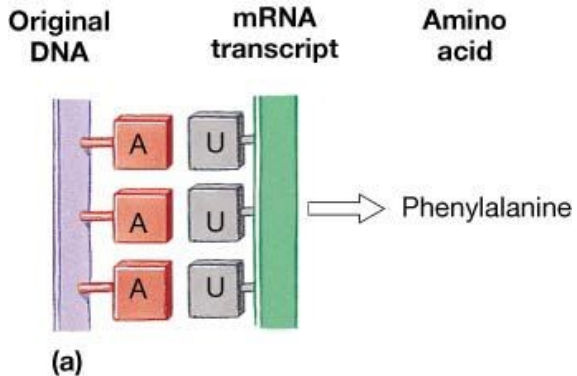
výsledkem může být znásobení dávky genu (tzv. gene-dosage effect)

důsledky

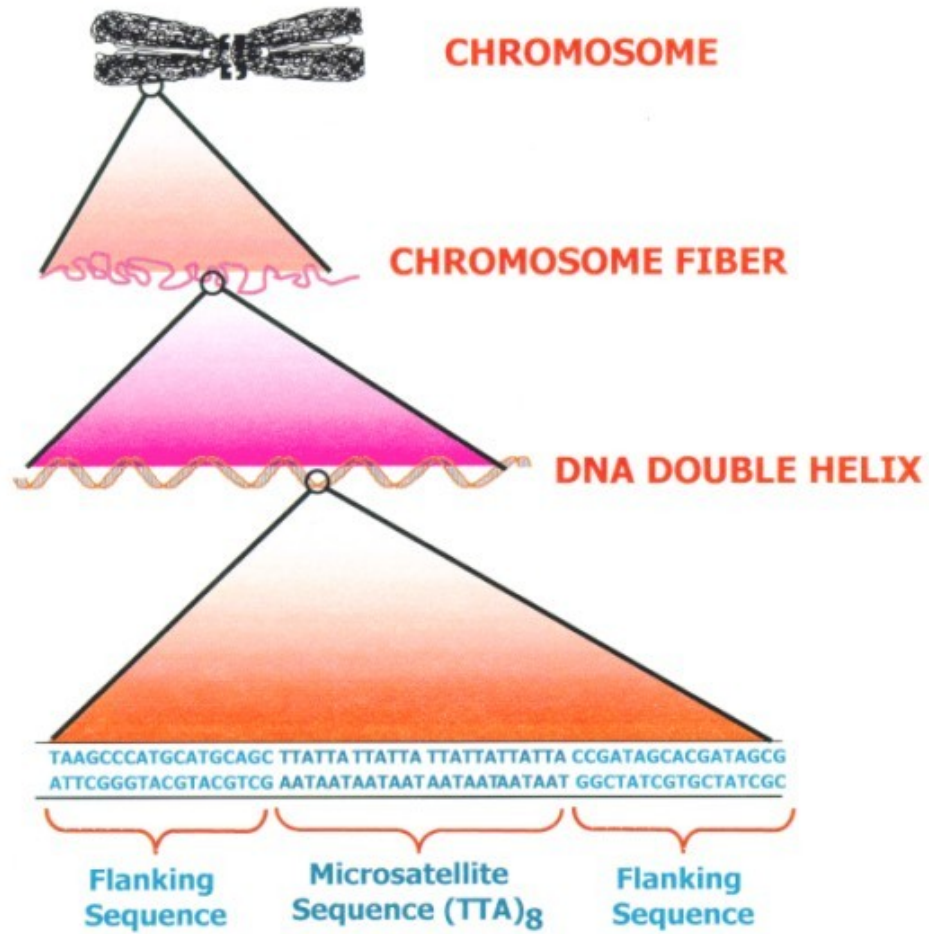
gamety ⇒ **fyziologická variabilita a geneticky podmíněné nemoci**

somatické bb. ⇒ **nádory**

Missense a frameshift substitute



Mikrosatelity



Species	Microsatellite DNA	Vasopressin Receptor Gene	Social Behavior
Prairie Voles			
Montane Voles			
Chimpanzees			
Bonobos			
Humans			

Interindividuální variabilita

fyziologická **interindividuální variabilita** znaků je důsledkem genetické variability

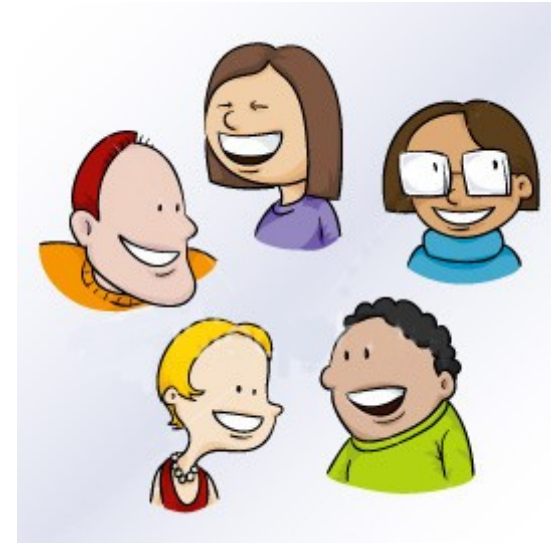
pokud působí na daný znak hodně faktorů, které se vzájemně neovlivňují, blíží se populační distribuce normálnímu rozložení
pokud je jeden faktor významně silnější než ostatní, nebo pokud jsou mezi nimi interakce, je pak distribuce asymetrická, více vrcholová aj.

interindividuální variabilita daného znaku je přítomna v celé populaci (tedy zdravých i nemocných)

nemoc jako plynulá funkce znaku

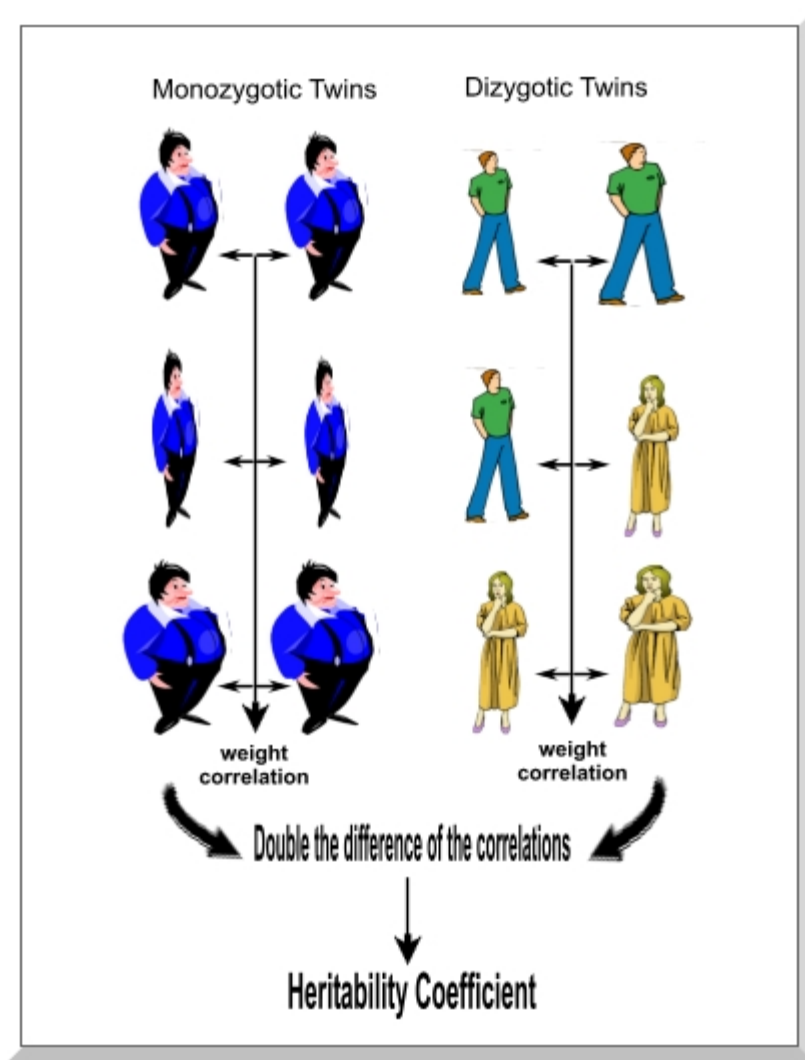
etiologie nemocí

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



MUNI
MED

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



binární fenotyp (ano/ne)

familiární agregace

prevalence v rodinách postižených probandů > prevalence v celk. populaci

platí jak pro monogenní tak komplexní nemoci

segregační 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

gonozomální (X-chromozom vázané)

(imprinting, mozaicizmus)

podle projevu genotypu ve fenotypu

recesivní

dominantní

neúplně dominantní

kodominantní

doposud známé shrnuje OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man)

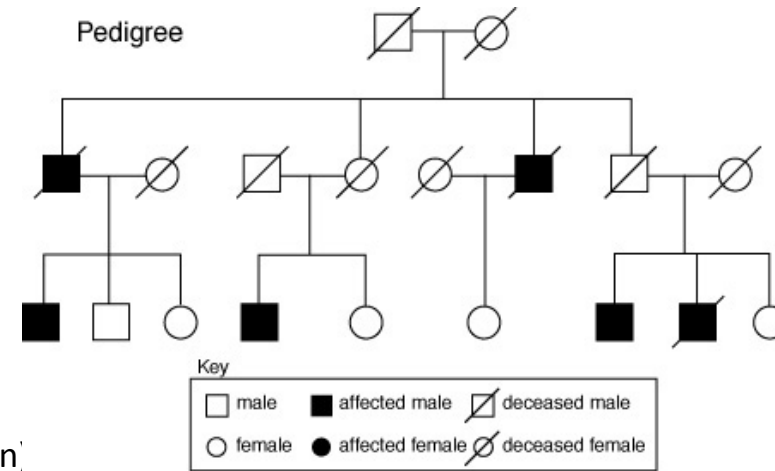
~6000 klinicky významných fenotypů

typické znaky

časná manifestace (dětství)

malá frekvence v populaci

většinou výrazně patologické



Gregor Mendel

Zakladatel klasické genetiky

Johan Mendel narozen 1822 v selské rodině na severu Moravy, která v té době byla součástí Rakousko-Uherské monarchie.

Rakouský augustiniánský mnich (působil v Brně, kde mu bylo umožněno velkorysým nadřízeným, opatem F.C. Nappem pracovat a bádát)

Gregor Mendel

Od roku 1856 Mendel studoval hrách, který pěstoval v zahradě vedle opatství, kde žil (Mendelovo náměstí v Brně)

Podařilo se mu prokázat, že znaky, které sledoval, se chovaly podle přesných matematických principů a vyvrátil tak teorii „míchaných znaků“.

Mendelova práce byla znovuobjevena v roce 1900 třemi botaniky
Carl Correns (Německo)
Erich von Tschermak (Rakousko)
Hugo de Vries (Holandsko)

Historické souvislosti

1866 publikoval svoje dílo

1875 poprvé popsána mitóza

1890 poprvé popsána meióza

1900 znovuobjeveno Mendelovo dílo

1902 Walter Sutton, Theodore Boveri a další popsali paralelu mezi chováním chromosomů a alel.

Proč hrách?

Mendel použil pro studium genetiky hrách, protože:

Byly komerčně dostupné vhodné odrůdy

Hrách je jednoduché pěstovat

Hrách má mnoho pozorovatelných znaků:

Barva semen – zelená nebo žlutá

Tvar semen – okrouhlá nebo svařtělá















Barva lusku – zelená nebo žlutá

Tvar lusku – hladký nebo svařtělý

Barva květů – bílá nebo červená

Pozice květů – Axiální nebo terminální

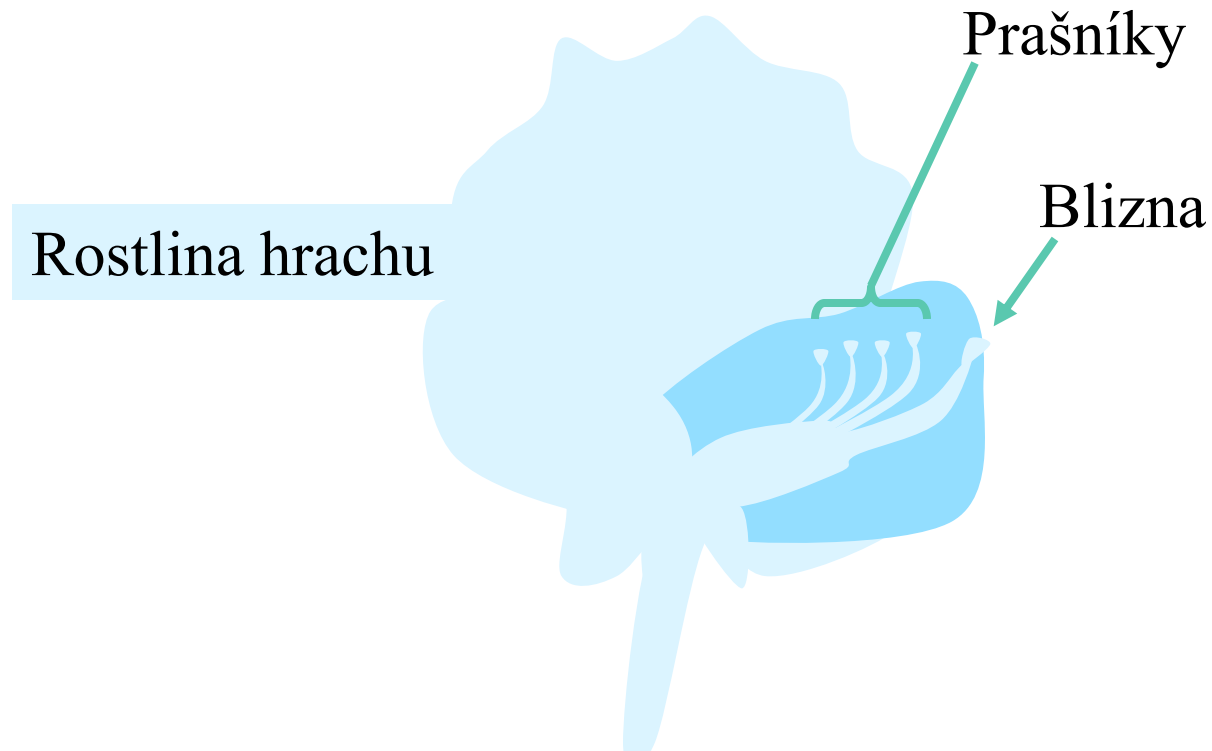
Rozměr květiny – Vysoká nebo trpasličí

semeno		květ	plod		stonek	
tvar	dělohy	barva	tvar	barva	umístění květů	velikost
						
kulatý	žluté	bílá	hladký	žlutý	úžlabní	vysoké rostliny
						
hranatý, svařtělý	zelené	červená	zaskřobaný	zelený	vrcholové	nízké rostliny
1	2	3	4	5	6	7

Proč hrách?

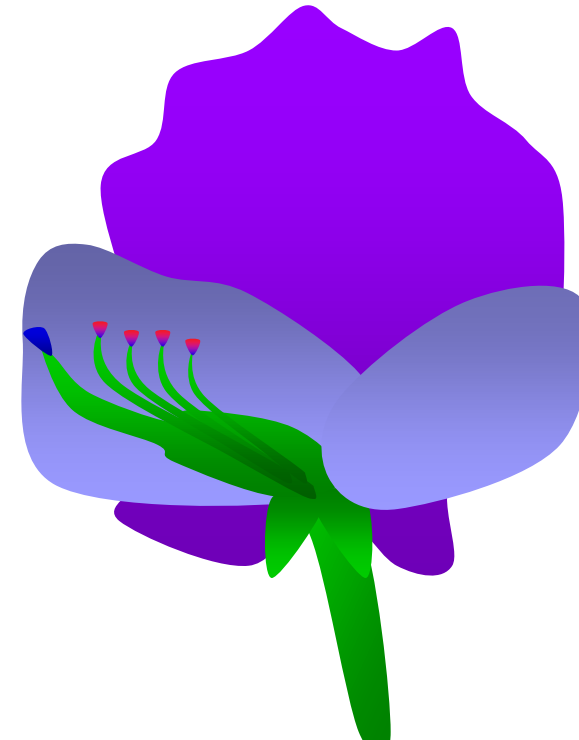
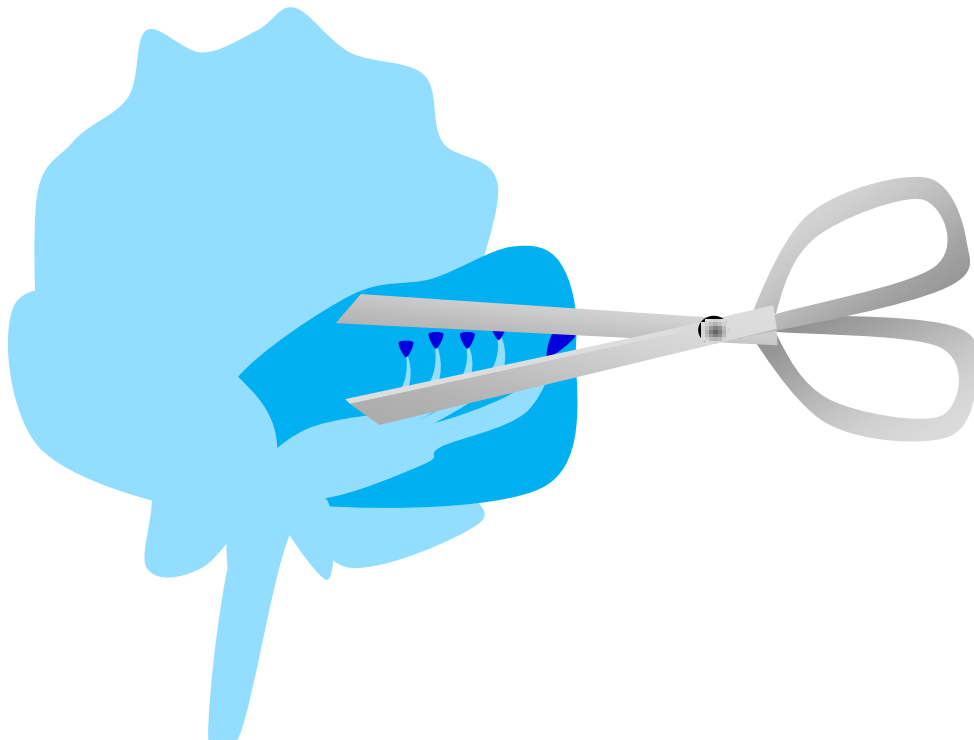
Květiny hrachu jsou takové konstituce, že se v typickém případě samoopylují

Díky tomu lze relativně jednoduše kontrolovat křížení u této rostliny



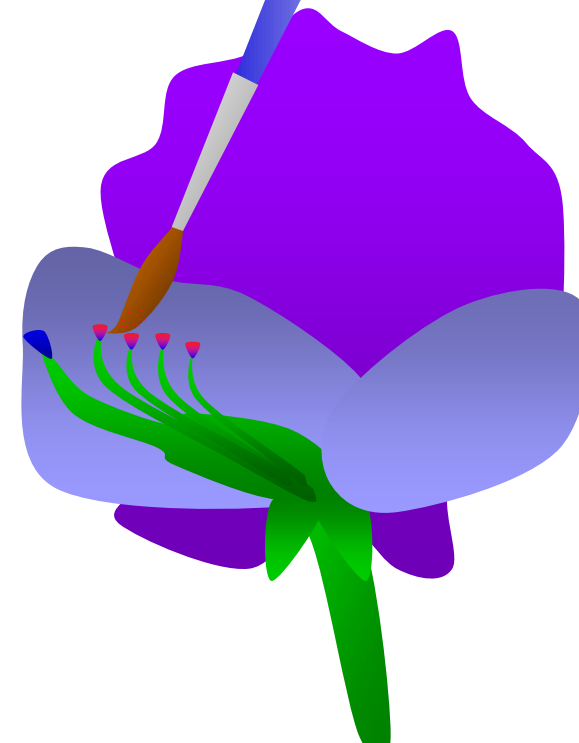
Proč hrách?

Odstraněním prašníků z jedné rostliny a umělého oplodnění za pomoci opylovacího kartáčku lze dosáhnout u hrachu snadno kontrolovaného křížení.



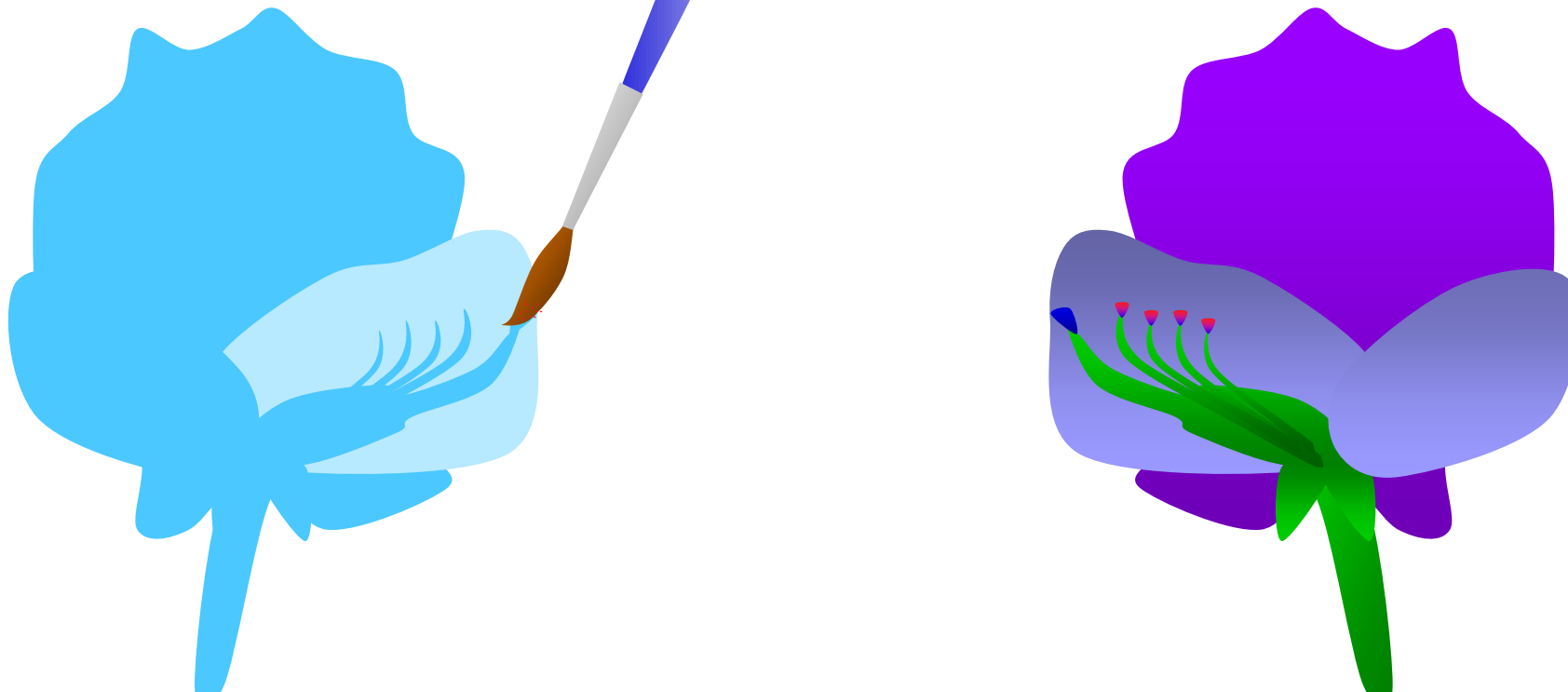
Proč hrách?

Odstraněním prašníků z jedné rostliny a umělého oplodnění za pomoci opylovacího kartáčku lze dosáhnout u hrachu snadno kontrolovaného křížení.



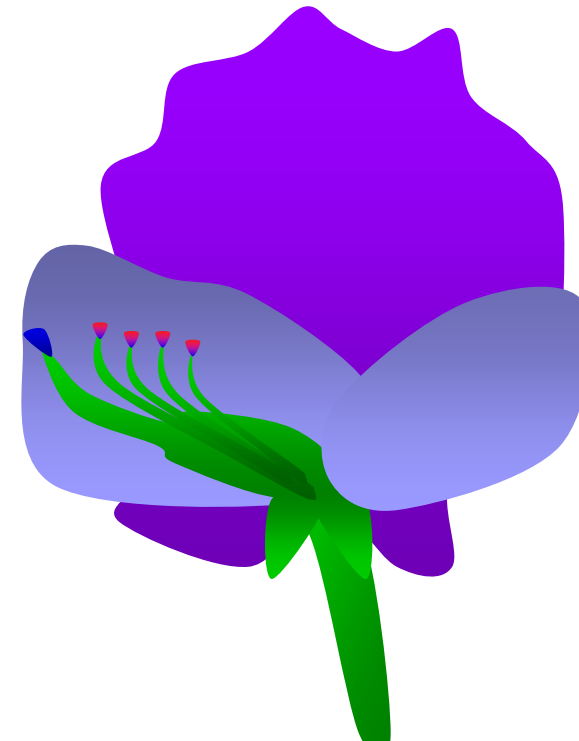
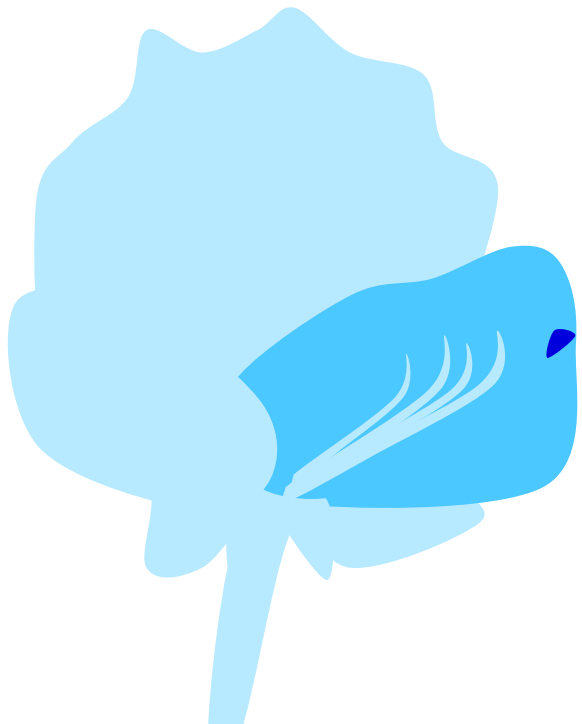
Proč hrách?

Odstraněním prašníků z jedné rostliny a umělého oplodnění za pomoci opylovacího kartáčku lze dosáhnout u hrachu snadno kontrolovaného křížení.



Proč hrách?

Odstraněním prašníků z jedné rostliny a umělého oplodnění za pomoci opylovacího kartáčku lze dosáhnout u hrachu snadno kontrolovaného křížení.



Mendelovy výsledky

Při křížení hrachu s červenou a bílou barvou květů získal Mendel následující výsledky: :

V první dceřinné generaci (F_1) měly všechny rostliny červené květy

Ve druhé generaci (druhá dceřinná neboli F_2):

705 červených

224 bílých

Poměr červených k bílým cca 3:1

Mendelovy výsledky II

Protože generace F1 neměla žádné světle červené květy a protože se v generaci F2 znovu objevily květy bílé, vyvrátil Mendel teorii „mísení znaků“.

Mendel formuloval, že pokud dvě rodičovské rostliny hrachu mají dvě sady všech genů, mají také i dvě kopie genu pro barvu květů

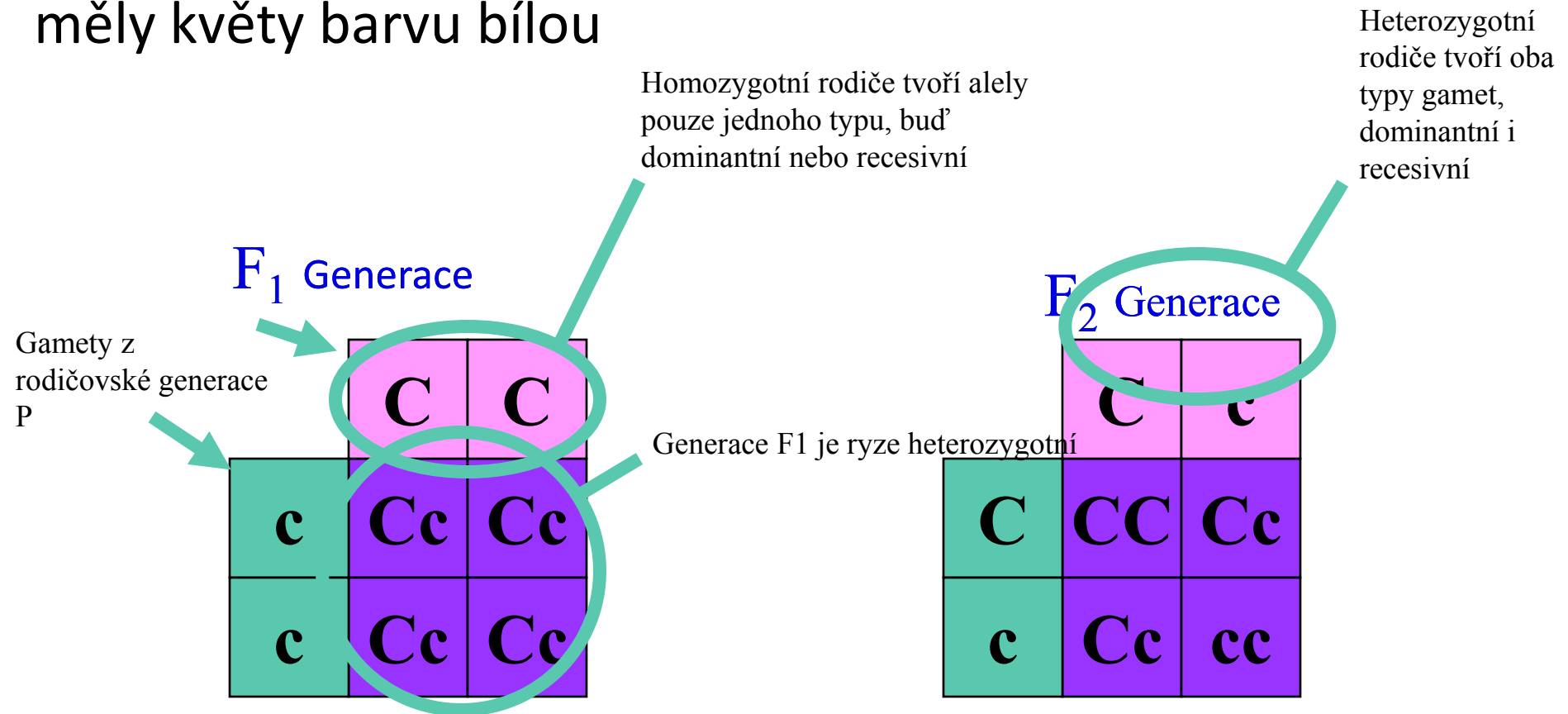
Každý gen má dvě varianty zvané alely

V případě alel pro barvu květů hrachu je to alela pro červenou a alela pro bílou barvu.

Vysvětlení Mendelových experimentů

V první dceřinné generaci, tedy F_1 generaci, byla bílá alela schována za dominantní červenou alelu

Ve druhé dceřinné generaci, tedy F_2 generaci, 1/4 potomstva získalo dvě kopie alel pro bílou barvu, proto měly květy barvu bílou



Mendelovy výsledky

Znak

Semena

Kulaté/svraštělé

Žluté/zelené

Plné/svraštělé

Maskované
recesivní znaky se
znovuobjeví v F2

Lusky

zelené/žluté

axiální/terminální

Květy

červené/bílé

Vzrůst

Vysoké/trpasličí

F1 Výsledky

Všechny kulaté

Všechny zelené

Všechny plné

Všechny zelené

Všechny axiální

Všechny červené

Všechny vysoké

F2 Výsledky

Dominantní znaky v F1 maskují
fenotypicky recesivní znaky

5,474 Kulaté

1,850

svraštělé

6,022 Žluté

2,001 zelené

882 Plné

299 svraštělé

428 Zelené

152 žluté

651 Axiální

207

terminální

705 červené

224 bílé

787 vysoké

277

trpasličí

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

dominantě negativního efektu

syntéza abnormálního proteinu, který "soutěží" s normálním a ovlivňuje fenotyp (např. osteogenesis imperfecta)

zesílení funkce ("gain-of-function")

mutací je posílena přirozená vlastnost proteinu (např. Huntingtonova chorea)

familiární predispozice k nádorům

ztráta heterozygosity (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 (asymptomatictí)

riziko $0.50 \times 0.50 = 0.25$

muži a ženy většinou postiženi stejně

frekvence přenašečů nemoci v populaci >>> frekvence nemocných

nejčastější AR nemocí 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 / sestřenice)

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)

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

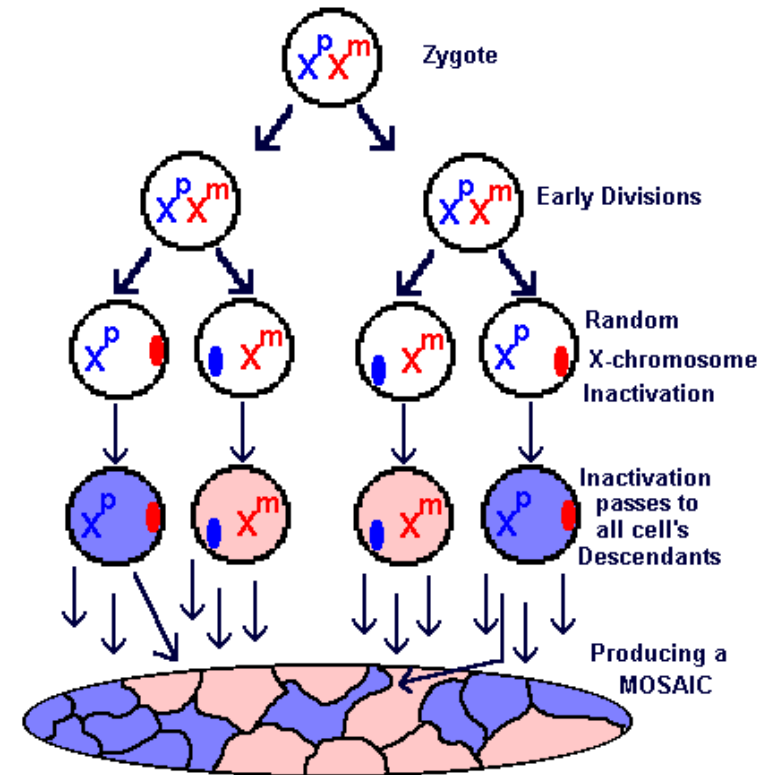
kompenzace dávky a exprese X-vázaných genů

hypotéza Lyonové ("lyonizace")

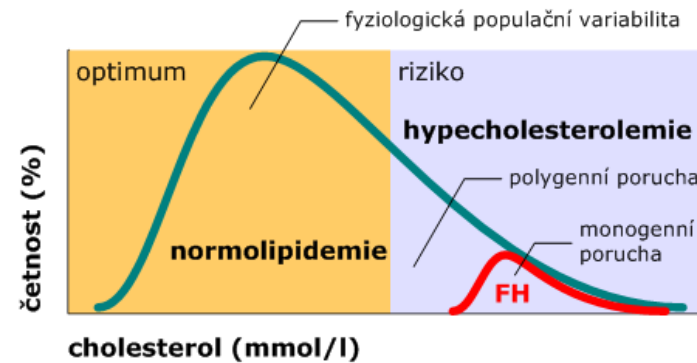
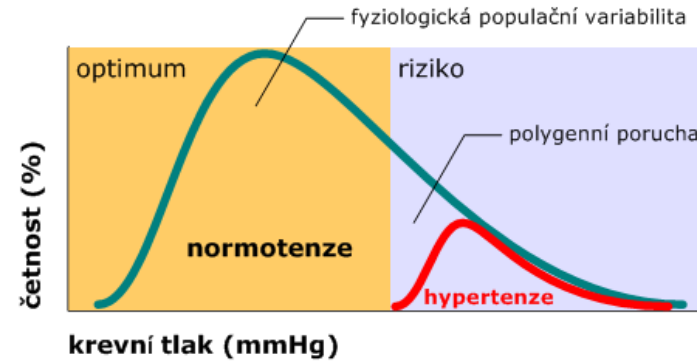
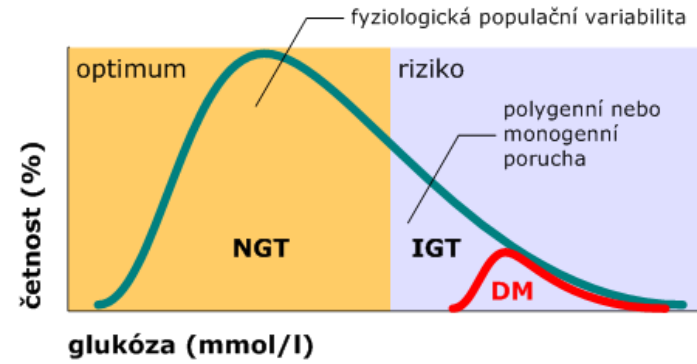
v somatických bb. je 1 X inaktivovaný a v interfázi se zobrazuje jako "Barrovo" tělíčko (viz sporné identifikace pohlaví)
proces je náhodný, může se týkat jak otcovského tak mateřského X

důsledkem je variabilní exprese X-vázaných genů u heterozygotek ("manifestující přenašečka")

funkční mozaicismus



Komplexní choroby (spojitý fenotyp)



Komplexní choroby

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)

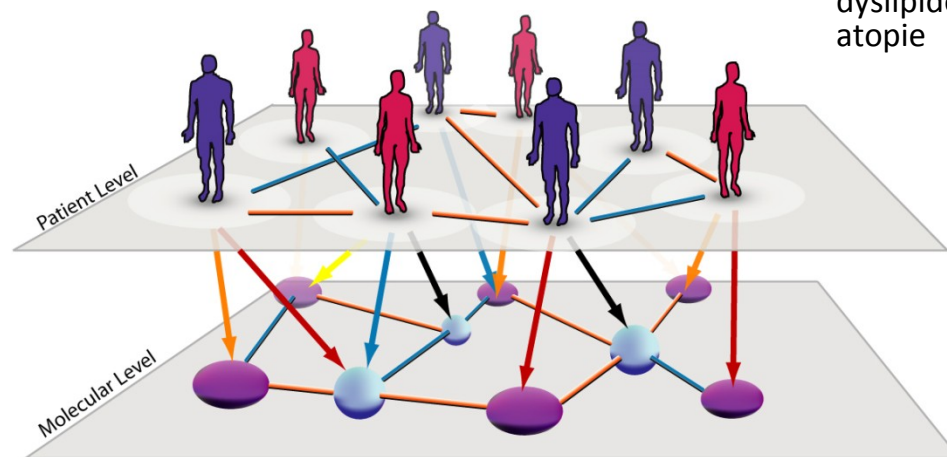
predisponující „geny“ zvyšují pravděpodobnost onemocnění, ale nedeterminuje jednoznačně jeho přítomnost

je nutné spolupůsobení 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

existencí fenokopíí

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 dědičnosti

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 gluk. tolerance / diabetes (1. i 2. typu)

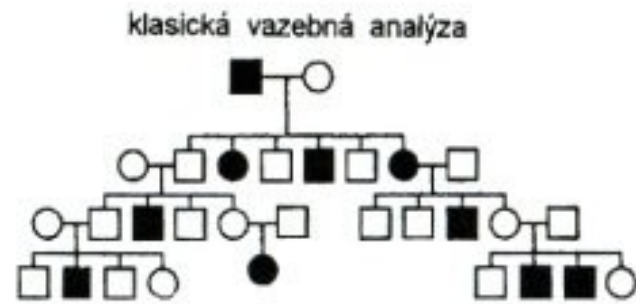
dyslipidemie

atopie

Srovnání zákl. charakteristik

	MONOGENNÍ NEMOCI	KOMPLEXNÍ NEMOCI
Závažnost	Obvykle narušují homeostázu zásadním způ.	
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	

Mapování kauzálních variant = genetická epidemiologie



vazebná (linkage) studie

sleduje přenos genetického (nejč. mikrosatelity) a fenotypového znaku mezi přímými příbuznými v postižených rodinách, popř. mezi sourozeneckými páry

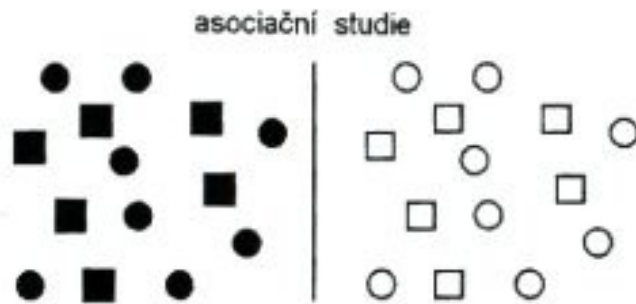
podle toho zda je či není stanoven model dědičnosti se dále dělí na

parametrické

neparametrické

concordant sibling pairs (oba nemocní)

discordant sibling pairs (jeden ano druhý ne)



asociační studie

srovnává výskyt genetického znaku (nejč. SNPs) mezi fenotypicky odlišnými skupinami nepříbuzných osob

studie kontroly x případy (case x control) –

retrospektivní

kohorty = prospektivní

“Candidate-gene” strategie vs. GWAS

“candidate-gene” AA

hypotéza o funkčnosti

SNP jako kauzální faktor

znalost patofyziologie limitujícím faktorem

“indirect” AA

předchozí indikace asociace na základě neparametrické linkage

změna v uvažování díky poznání LD a haplotypové struktury lidského genomu

SNP jako marker

pokrok v designu GWAS díky HapMap

~ do r. 2005

detekční metody pro všech ~10 mil. SNPs

shromáždit ~1000 případů a ~1000 kontrol

genotypovat všechny DNA pro všechny SNPs

tedy ~20 miliard genotypů

s tehdejší cenou (~0.5 USD/genotyp = \$10 billion USD pro každou komplexní nemoc) = naprosto nemyslitelné

od ~2007

detekce setu ~300,000 “tagging SNPs”

shromáždit ~1000 případů a ~1000 kontrol

genotypovat všechny DNA pro všechny SNPs

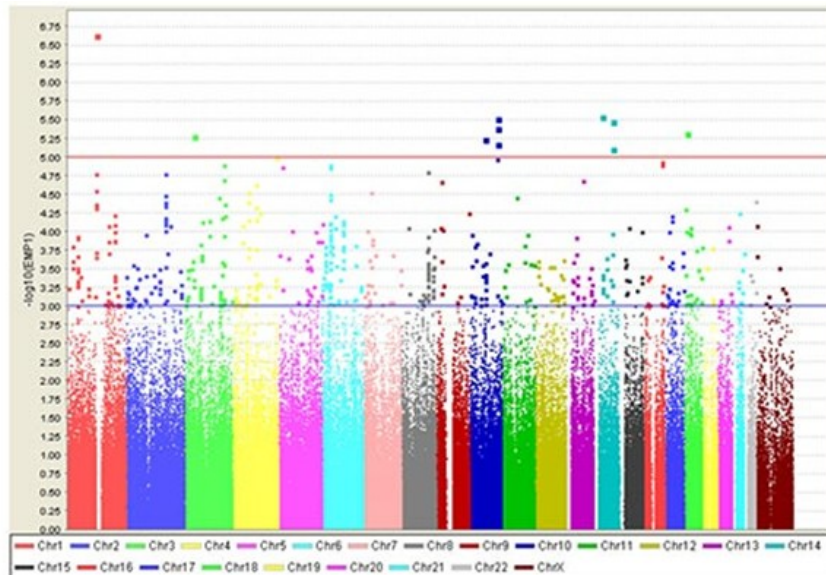
tedy ~600 milionů genotypů

s dnešní cenou (~0.001 USD/genotyp = \$800,000 USD pro každou komplexní nemoc) = naprosto reálné



GWAS

Studie GWAS je definována jako jakákoli studie genetických variací v celém lidském genomu, která je určena k identifikaci genetických asociací s pozorovatelnými rysy (jako je krevní tlak nebo váha) nebo s přítomností nebo nepřítomností onemocnění (jako je nádorové onemocnění) nebo stav.



472

J.R. Peirce et al./Biochemical Pharmacology 81 (2011) 471–477

Table 1
38 validated type 2 diabetes associated variants and impact on glucose-insulin homeostasis.

Chromosome	SNP	Nearest gene	Description	Reduced beta cell function	Reduced insulin action
1	rs10923931	NOTCH2	Notch Homolog 2		
1	rs340874	PROX1	Prospero homeobox 1		
2	rs780094	GCKR	Glucokinase (hexokinase 4) regulator		Yes
2	rs11898663	THADA	Thyroid adenoma associated	Yes	
2	rs243021	BCL11A	B-cell CLL/lymphoma 11A (zinc finger protein)		Yes
2	rs7578426	IRS1	Insulin receptor substrate 1		Yes
3	rs13081389	PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma		Yes
3	rs6795735	ADAMTS9	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 9	Yes	
3	rs11708067	ADCY5	Adenylate cyclase 5	Yes	
3	rs1470579	IGFBP2	Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2	Yes	
4	rs1801214	WFS1	Wolfram syndrome 1 (wolframin)	Yes	
5	rs4457053	ZBED3	Zinc finger, BED-type containing 3		
6	rs10440833	CDKAL1	CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1	Yes	
7	rs2191349	DGKB-TMEM195	Diacylglycerol kinase, beta	Yes	
7	rs849134	JAZF1	JAZF zinc finger 1	Yes	
7	rs4607517	GCK	Glucokinase	Yes	
7	rs972283	KLH4	Kruppel-like factor 14		Yes
8	rs896854	TP53BP1	Tumor protein p53 inducible nuclear protein 1		
8	rs3802177	SLC30A8	Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 8	Yes	
9	rs10965250	CDKN2A/B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B	Yes	
9	rs13292136	CHCHD9	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 9		
10	rs12779790	CAMK1D	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase ID	Yes	
10	rs5015480	HHEX/IDE	Hematopoietically expressed homeobox/insulin-degrading enzyme	Yes	
10	rs7903146	TCF7L2	Transcription factor 7-like 2	Yes	
11	rs2334499	Imprinted region			
11	rs231362/rs163184	KCNQ1	Potassium voltage-gated channel, KCQ-like subfamily, member 1	Yes	
11	rs5215	KCNJ11	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily 11, member 11	Yes	
11	rs1552224	CENPD2	Centaurin, delta 2	Yes	
11	rs1387153	MTRNR1B	Melatonin receptor 1B	Yes	
12	rs1531343	HMGCA2	High mobility group AT-hook 2		Possible
12	rs4760790	TSPAN8	Tetraspanin 8	Yes	
12	rs7957197	HNF1A	Hepatic nuclear factor 1 alpha		
15	rs11634397	ZFAND6	Zinc finger, AN1-type domain 6		
15	rs8042680	PRCI	Protein regulator of cytokinesis 1		
16	rs11642841	FTO	Fat mass and obesity associated		Yes
17	rs4430796	HNF1B	Hepatic nuclear factor 1 beta	Yes	
19	rs10423928	GLPR	Gastric inhibitory polypeptide receptor	Yes	
X	rs5945326	DUSP9	Dual specificity phosphatase 9		Possible

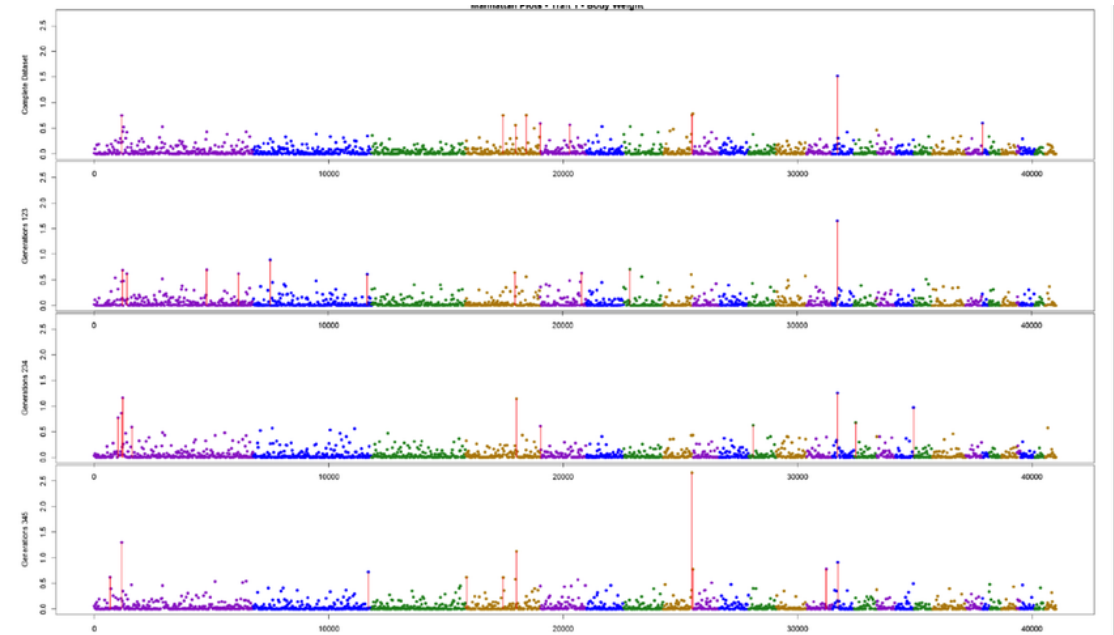
SNP, single nucleotide polymorphism.

GWAS

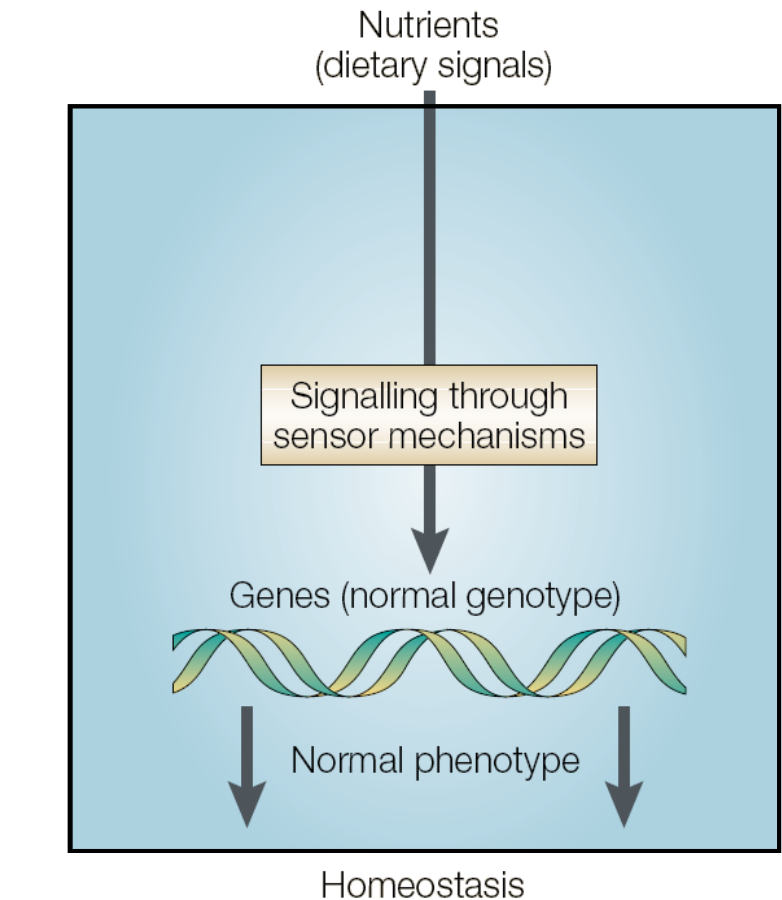
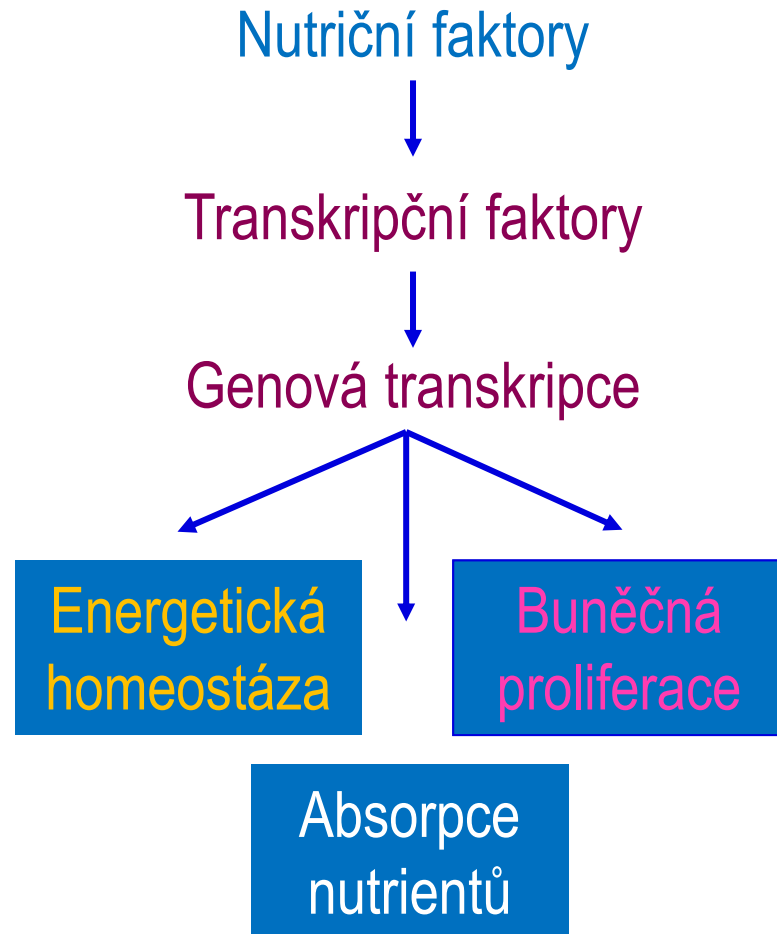
Informace o celém genomu v kombinaci s epidemiologickými, klinickými a jinými fenotypovými údaji usnadňují pochopení základních biologických procesů ovlivňujících lidské zdraví, zlepšení predikce nemoci a péče o pacienta a v konečném důsledku pro realizaci příslibu personalizované medicíny. Kromě toho rychlý pokrok v porozumění vzorům lidských genetických variací a zraní vysoce výkonných a nákladově efektivních metod genotypizace poskytují výkonné výzkumné nástroje pro identifikaci genetických variant, které přispívají ke zdraví a nemocem.

Selekce SNP pro GWAS:

- 1) Molekulární (Affymetrix, Illumina)
- 2) Analytická

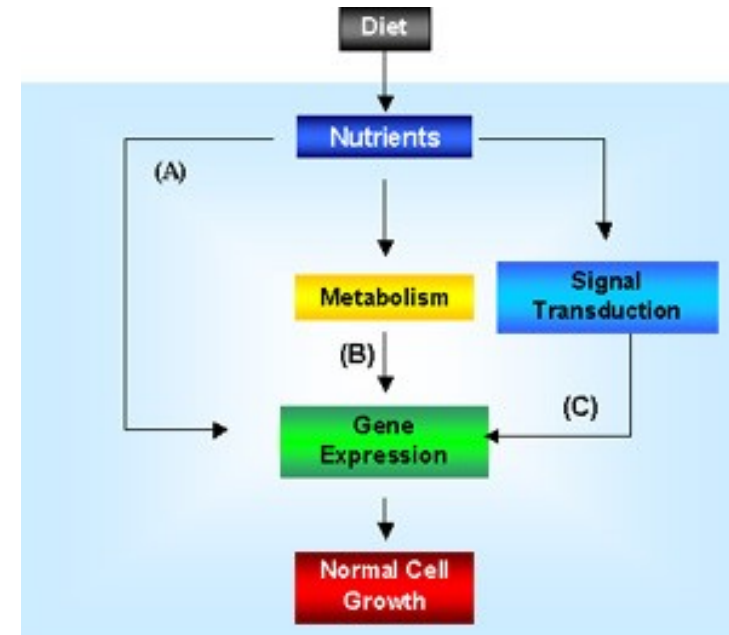


NUTRIENTY JAKO DIETNÍ SIGNÁLY



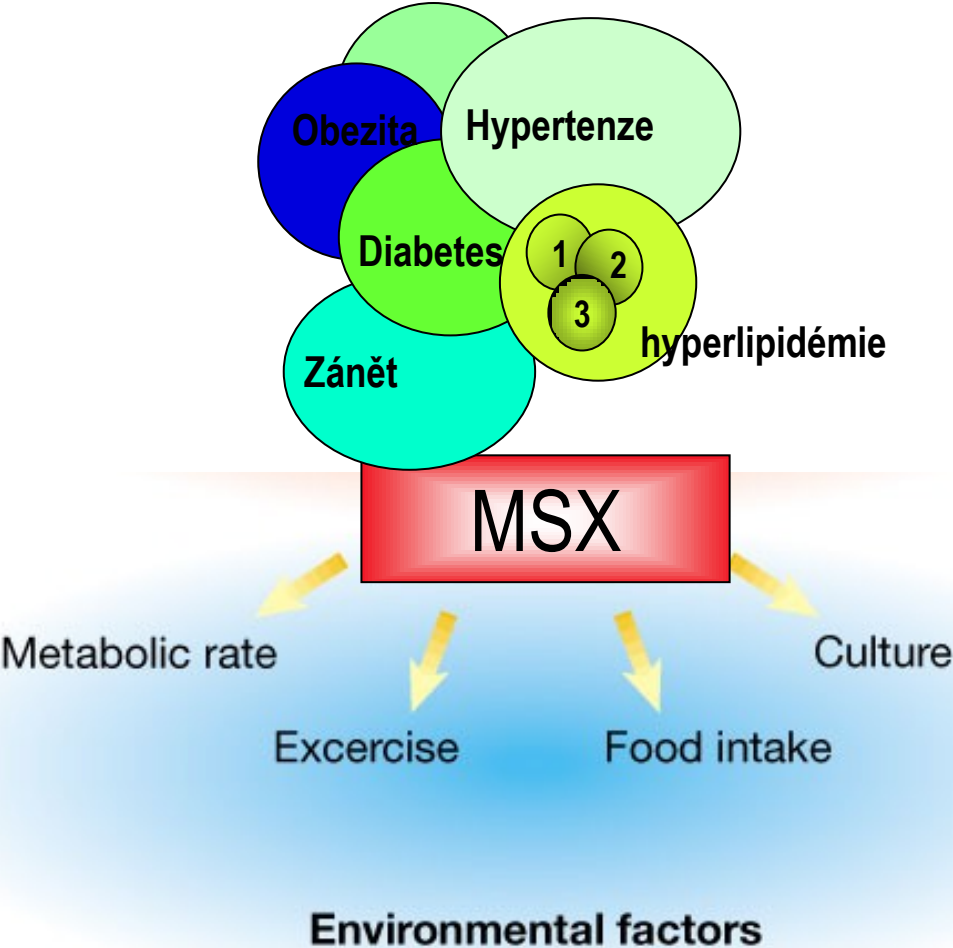
VZTAH NUTRIENTŮ KE GENOVÉ EXPRESI

- A) Přímý – Nutrienty jsou ligandy receptorů pro transkripční faktory.
- B) Nepřímý – Nutrienty jsou metabolizovány primárními nebo sekundárními metabolickými drahami, mění koncentrace substrátů nebo intermediálních metabolitů
- C) Nepřímý – Nutrienty alterují signální transdukci



KOMPLEXNÍ CHOROBY: FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ

ROZVOJ METABOLICKÉHO SYNDROMU



VARIABILITA DNA

- ▶ 99.9 % párů nukleotidových bází je u všech lidí totožných

0.1 % zodpovídá za fenotypické rozdíly
~ více než milion míst, kde se vyskytují rozdíly na úrovni jednoho nukleotidu (SNP)

- ▶ Např. AGGCCTA na AGGCTTA
- ▶ Tyto mohou vést k onemocnění a modulovat odpověď na:

patogeny

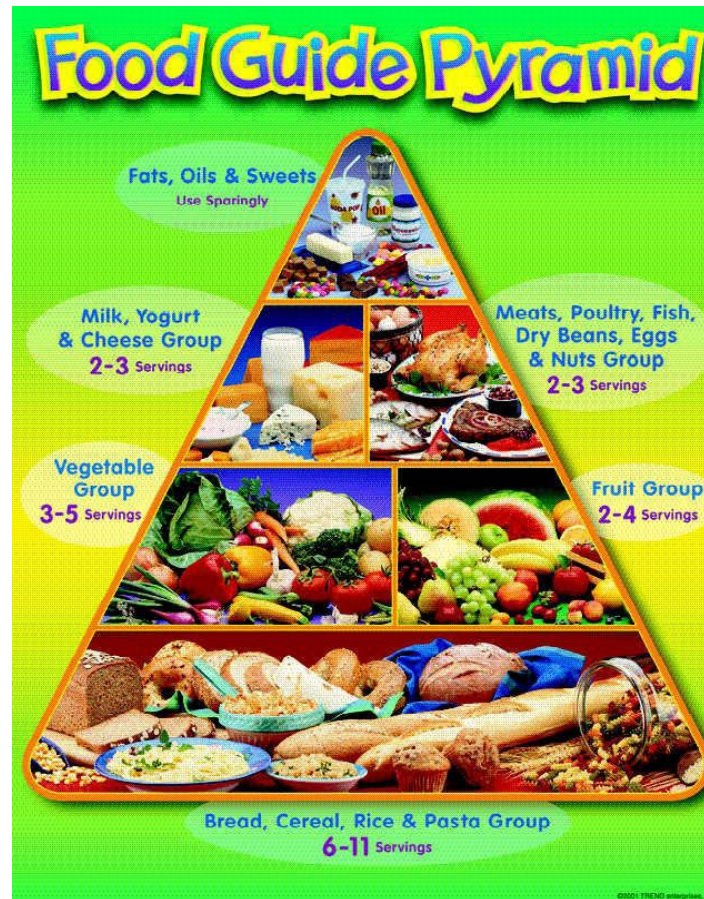
léky

cvičení

výživu



JSME IDENTIČTÍ?



➔ Doporučení vycházejí z předpokladu, že lidé jsou

kulturně

etnicky

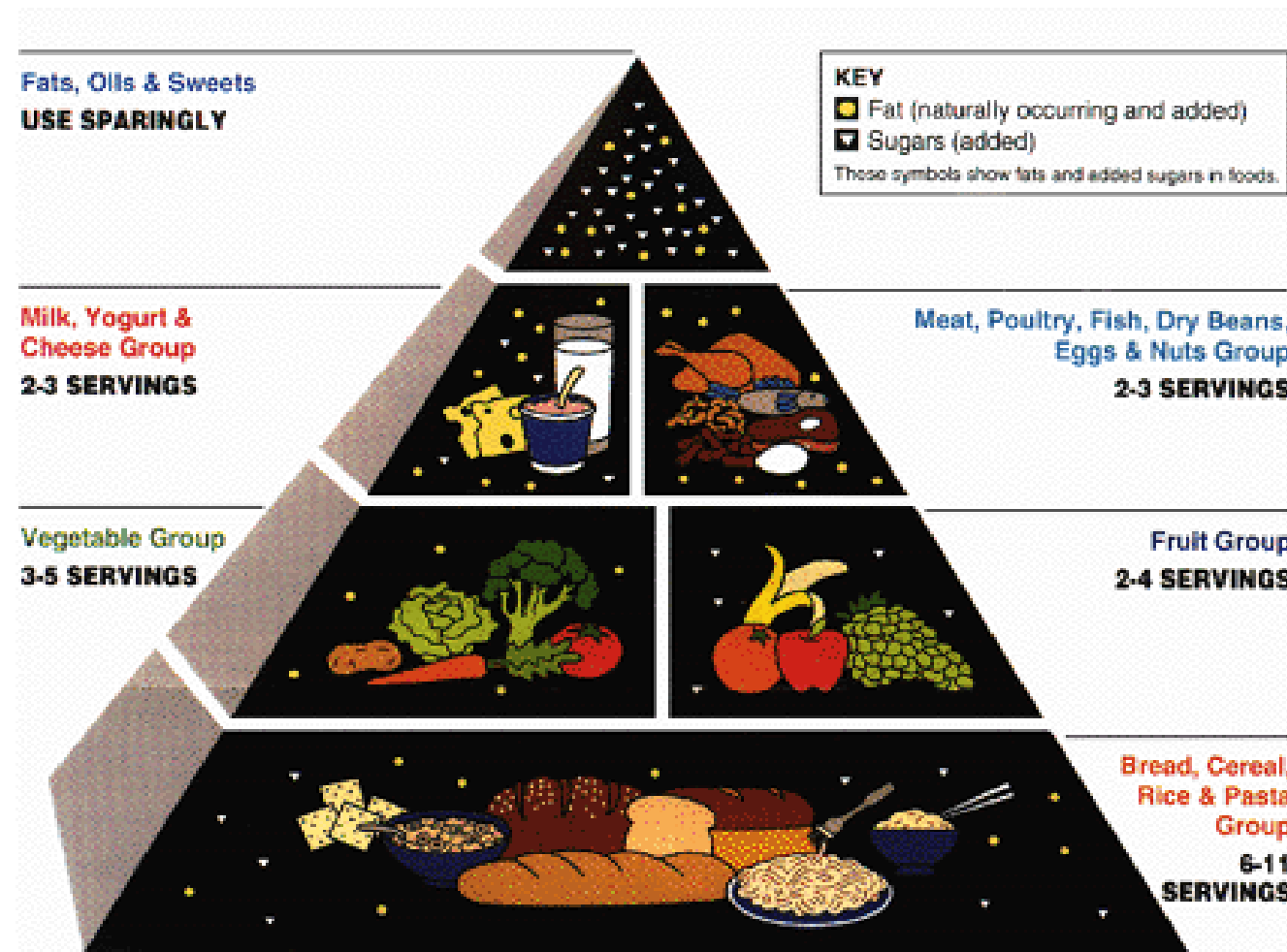
socioekonomicky

geneticky

➔ identiční

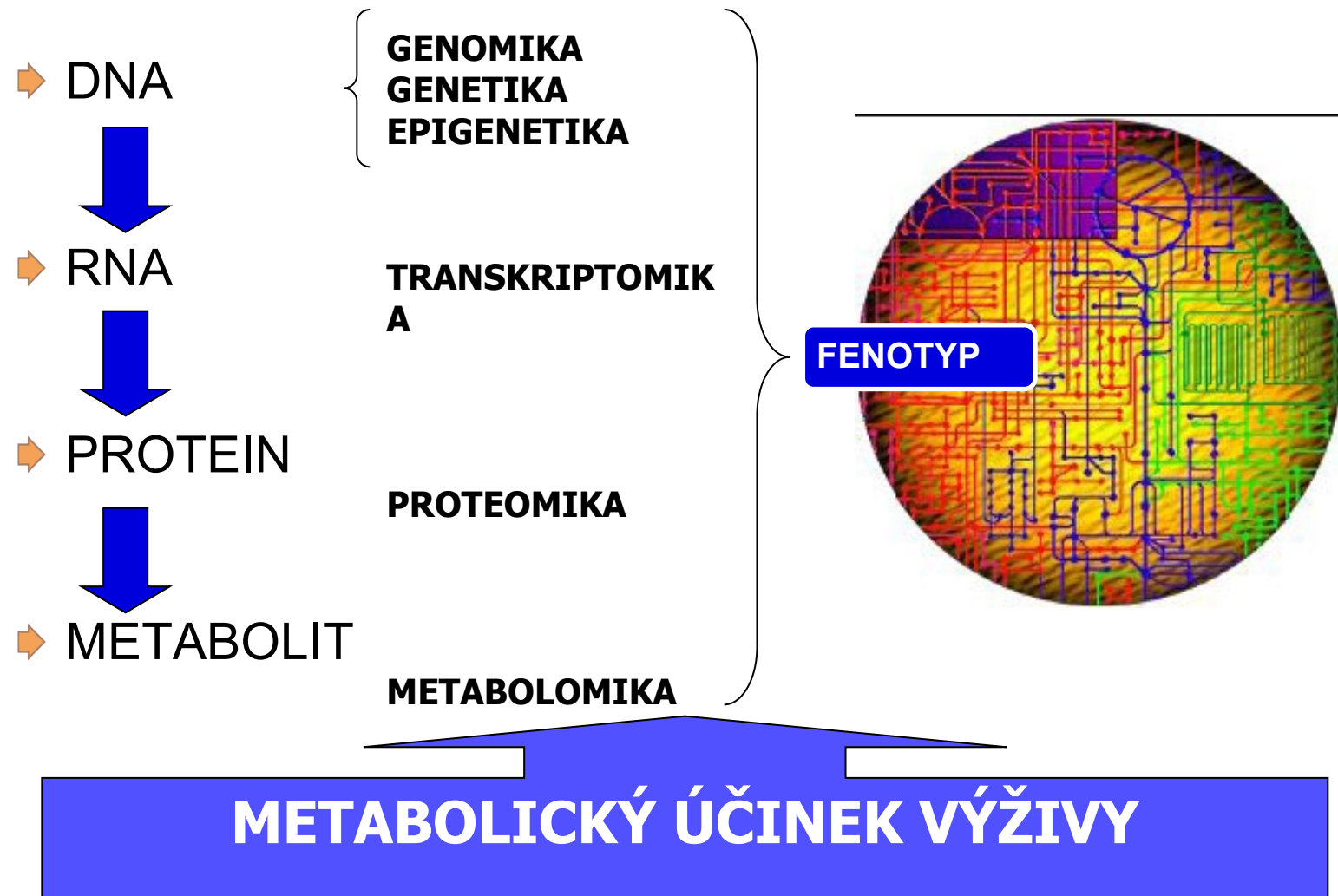
➔ TO ALE NENÍ PRAVDA

STRAVA



USDA and the US Department of Health and Human Services

PARADIGMA MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE



GENY-ŽIVOTNÍ STYL



VÝŽIVA A ZDRAVÍ: HISTORIE A TRENDY

1900 – Detekce-prevence selektivních nutričních deficitů, např. vit. A, železo

1970 – vyvážené **diety** dodávka dostatečného množství živin (polysacharidy, tuky, proteiny, minerály, vitaminy. Nutritiční doporučení “Schijf van 5”

1990 – výhody specifických stavěných diet“ jde za vyváženou **dietu**” – bere v úvahu roli ne-nutrientů

Nárůst specificky fungujících diet na trhu

Nárůst zájmu o terapii výživou

HISTORIE: POKRAČOVÁNÍ

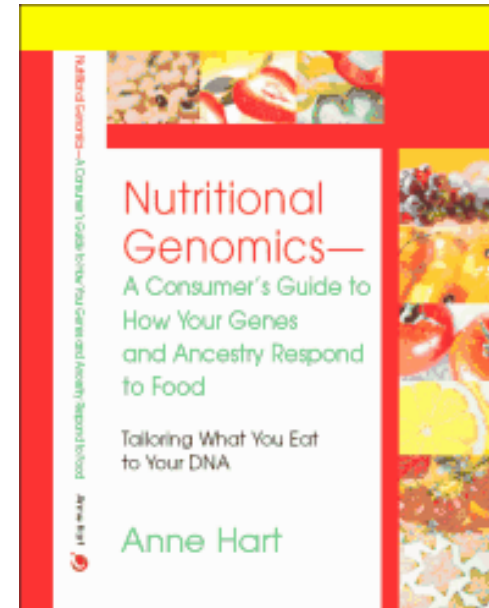
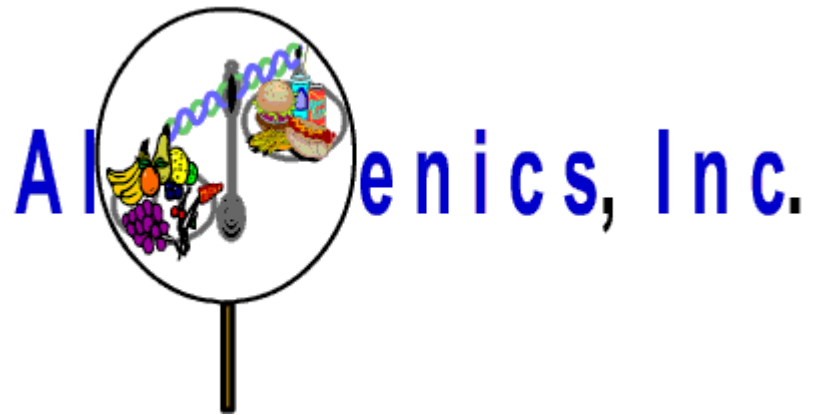
Asociace mezi výživou a chronickým onemocněním
(Ignatovski –1908)

První příklady prokazatelného vztahu výživy k rozvoji
onemnění (disease-causing):

Galaktosémie (1917)
Fenylketonurie (1934)

Human Genome Project and SNPs (1998)

CO JE NUTRIGENOMIKA?



Jezte správně pro váš genotyp, vaše genetické pozadí

“Dříve byly chytré léky...”

NUTRIGENOMIKA VS. NUTRIGENETIKA

Nutrigenomika

- “Nutrigenomika se zabývá aplikací genomiky v nutričním výzkumu, umožňuje poznání souvislostí mezi specifickými nutrienty a genetickými faktory, např. zkoumá způsob, jakým potrava nebo složky potravy ovlivňují genovou expresi. Nutrigenomika by měla umožnit lepší porozumení způsobu, jakým výživa ovlivňuje metabolické cesty a jakým způsobem toto souvisí s chorobami, u nichž existuje souvislost s výživou.” Chadwick R. (2004) Proceedings of the Nutrition Society 63:161-166.

Nutrigenetika

- “Nutrigenetika se zabývá studiem individuálních rozdílů na genetické úrovni, které ovlivňují odpověď na přijímanou stravu. Tyto individuální rozdíly jsou spíše na úrovni SNP polymorfismů než na úrovni poškození celého genu. Nutrigenomika by měla umožnit individualizované nutriční poradenství. “Chadwick R. (2004) Proceedings of the Nutrition Society 63:161-166.

NUTRIGENOMIKA VS. NUTRIGENETIKA

Nutrigenomika

- “Nutrigenomics se pokouší studovat vlivy výživy na úrovni celého genomu....(a) má za cíl identifikovat geny, které ovlivňují riziko onemocnění se vztahem k výživě na celogenomové úrovni... má za cíl porozumět mechanismům, které jsou podkladem těchto genetických predispozic.“ Muller M & Kersten S. (2003) Nature Reviews Genetics 4:315-322.

Nutrigenetika

- “Nutrigenetika zkoumá účinek genetických variací na interakci mezi stravou a onemocněním nebo nutričními požadavky. Genetika má zásadní úlohu pro identifikaci individuálního rizika rozvoje určitého onemocnění.“ Muller M & Kersten S. (2003) Nature Reviews Genetics 4:315-322.

NUTRIGENOMIKA VS. NUTRIGENETIKA

Nutrigenomika

- ▶ “Nutrigenomika popisuje použití prostředků funkční genomiky pro zkoumání biologického systému po vydání nutričního signálu, což umožní porozumět mechanismu, jakým molekuly z potravy ovlivňuje metabolické dráhy a kontrolu homeostázy.“ Mutch D, et al. (2005) FASEB Journal 19:1602-1616.
- ▶ “Nutrigenomika se zaměřuje na efekt složek potravy na genom, proteom a metabolom.” Ordovas J & Mooser M. (2004) Current Opinion in Lipidology 15:101-108.

Nutrigenetika

- ▶ “Nutrigenetika představuje vědu zabývající se identifikací a charakterizací genových variant souvisejících s různou odpovědí na různé nutrienty a zaměřuje se na hledání souvislostí mezi těmito variacemi a stavem onemocnění.” Mutch D, et al. (2005) FASEB Journal 19:1602-1616.
- ▶ “Nutrigenetika zkoumá účinek genetických variací na interakci mezi stravou a cvičením. To zahrnuje.... genové varianty související nebo zodpovědné za diferencovanou odpověď na nutrienty ve stravě.“ Ordovas J & Mooser M. (2004) Current Opinion in Lipidology 15:101-108..

NUTRIGENOMIKA VS. NUTRIGENETIKA

Genomika: studie lidského genomu

Geny takéž determinují, jakým způsobem
výživa ovlivňuje zdraví, event. souvisí s nemocí

Komerční potenciál:

Individualizované nutriční poradenství

Individuálně sestavené produkty

NUTRIGENOMIKA: PRINCIPY

Látky obsažené v potravě (mikro- i makronutrienty) působí přímo či nepřímo na lidský genom a mění tak jeho strukturu či genovou expresi.

Za určitých okolností může být dieta u některých jedinců významným rizikovým faktorem vzniku řady chorob.

Některé z cílových genů látek obsažených v potravě hrají pravděpodobně roli v nástupu, incidenci, průběhu a závažnosti některých

NUTRIGENOMIKA: NÁSTROJE

expresní profilování genů – transkriptomu, např. pomocí expresních cRNA nebo cDNA čipů, analogické postupy vyvinuty pro sledování exprese na úrovni proteinů (proteomu – především dvojrozměrná elektroforéza a různé formy hmotnostní spektrometrie) a metabolitů (metabolomu) = dietní otisky, signatury

populační izoláty, u kterých je omezena genetická variabilita, umožňují detailní analýzu samotné genetické komponenty komplexních metabolických onemocnění už bez zahrnutí její interakce s prostředím (tj. dietou v případě nutriční genomiky), např. Huterité (původně tyrolská komunita, žijící nyní v oblasti Jižní Dakoty, držící se velmi striktně původní receptů a způsobů přípravy potravy)
Geneticky definované savčí modely: potkan, myš

NUTRIGENOMIKA: NOVÁ DEFINICE

Nutrigenomika zkoumá celogenomové vlivy a interakce ovlivněné výživou
Z perspektivy nutrigenomiky jsou nutrienty dietní signály, jež jsou detekovány buněčnými systémy, které ovlivňují genovou a proteinovou expresi a postupně produkci specifických metabolitů

Vzorci genové exprese, proteinové exprese a produkce metabolitů v odpovědi na přítomnost určitých nutrientů nebo určitých nutričních režimů se označuje jako „dietní podpis=otisk“

Nutrigenomika se pokouší tyto dietní otisky ve specifických buňkách, tkáních a organizmech studovat a pochopit, jakým způsobem výživa ovlivňuje homeostázu

Nutrigenomika má za cíl identifikovat ty geny, jež ovlivňují riziko dietně závislých onemocnění v celogenomovém měřítku a pochopit mechanismy, které jsou podkladem těchto genetických predispozic

NUTRIGENOMIKA

Studuje, jak různé složky potravy mohou interagovat s určitými geny a zvyšovat tak riziko onemocnění jako je diabetes II. Typu, obezita, kardiovaskulární choroby a některé typy nádorových onemocnění

Cíl : použít personalizované diety k prevenci nebo oddálení nástupu onemocnění a optimalizaci a udržení lidského zdraví

<http://nutrigenomics.ucdavis.edu/pressarticles.htm>

VÝŽIVA A REGULACE GENOVÉ EXPRESE

Přichází éra nutrigenomiky: byl popsán a charakterizován genom člověka a několika rostlin a geneticky modifikované potraviny jsou nyní hojně dostupné

Nové genomické technologie umožnily výzkum nutriční modulace nejrůznějších patofyziologických drah prostřednictvím nutrientů, mikronutrientů a dalších látek

NUTRIGENETIKA A NUTRIGENOMIKA – DVĚ STRANY TÉŽE MINCE

Mutch D, et al. (2005) *FASEB Journal* 19:1602-1616.

NUTRIGENOMIKA – NOVÁ VLNA V NUTRIČNÍM VÝZKUMU



Potravinářské a farmaceutické společnosti již na celosvětové úrovni rozpoznaly komerční potenciál nutrigenomiky a začaly vyvíjet výrazné výzkumné úsilí.

POTRAVINÁŘSKÝ PRŮMYSL SMĚŘUJE K VYTVOŘENÍ TŘETÍ GENERACE TZV. FUNKČNÍCH POTRAVIN

1. generace

Doplňky:
• vitamínové doplňky
• obohacení vápníkem
• vláknina

Components with
established efficacy

Research based on
epidemiology

2. generace

Celé potraviny:
• brokolice
• jogurt
• zelený čaj
• celozrnné produkty

Research based on
safety and efficacy
assessment:

‘discovery’ of positive
effects of food
compounds

Active component(s)
identified or the
efficacy confirmed

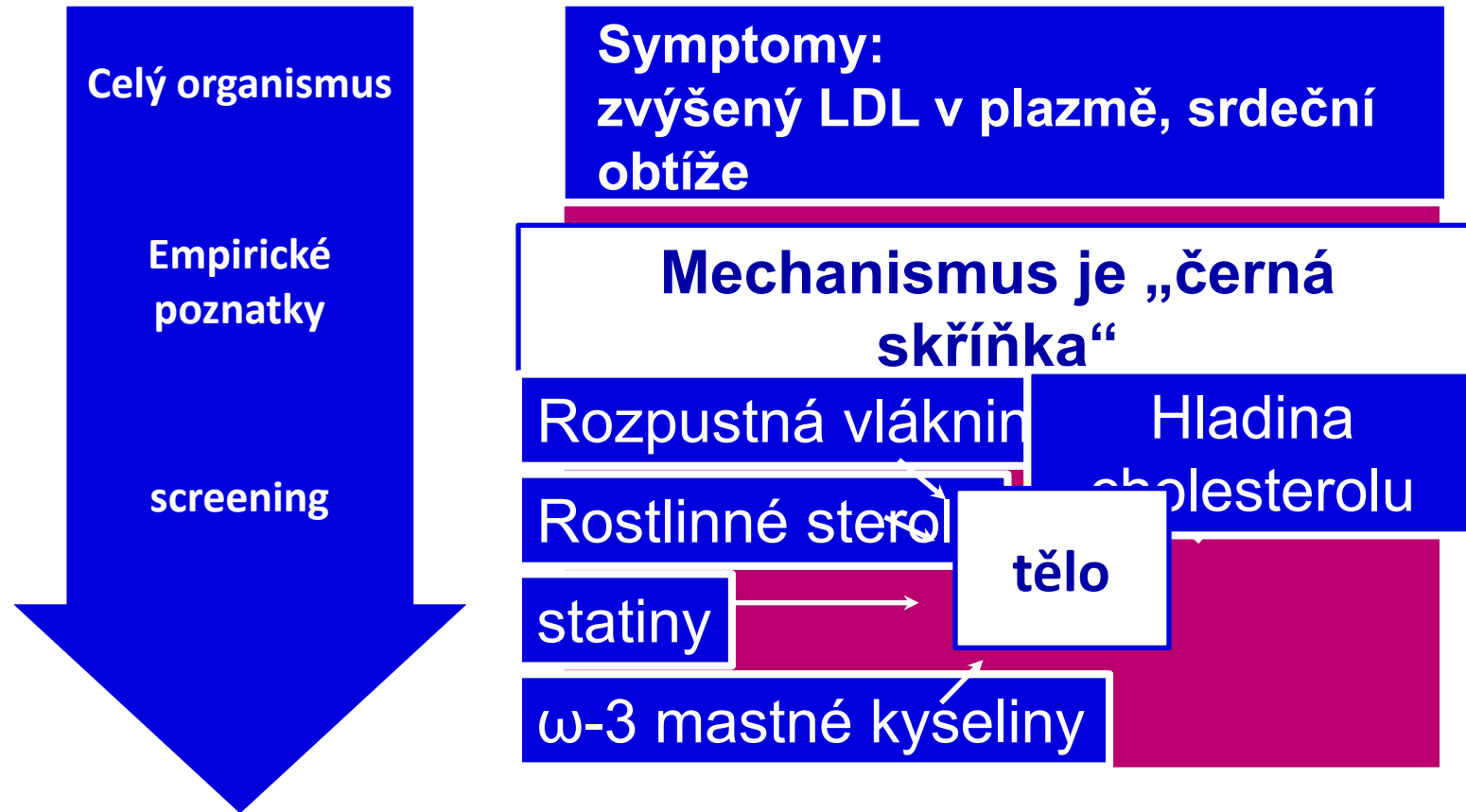
3. generace

„enhanced“ potraviny:
• nové složení?
• nové produkty?
• ??

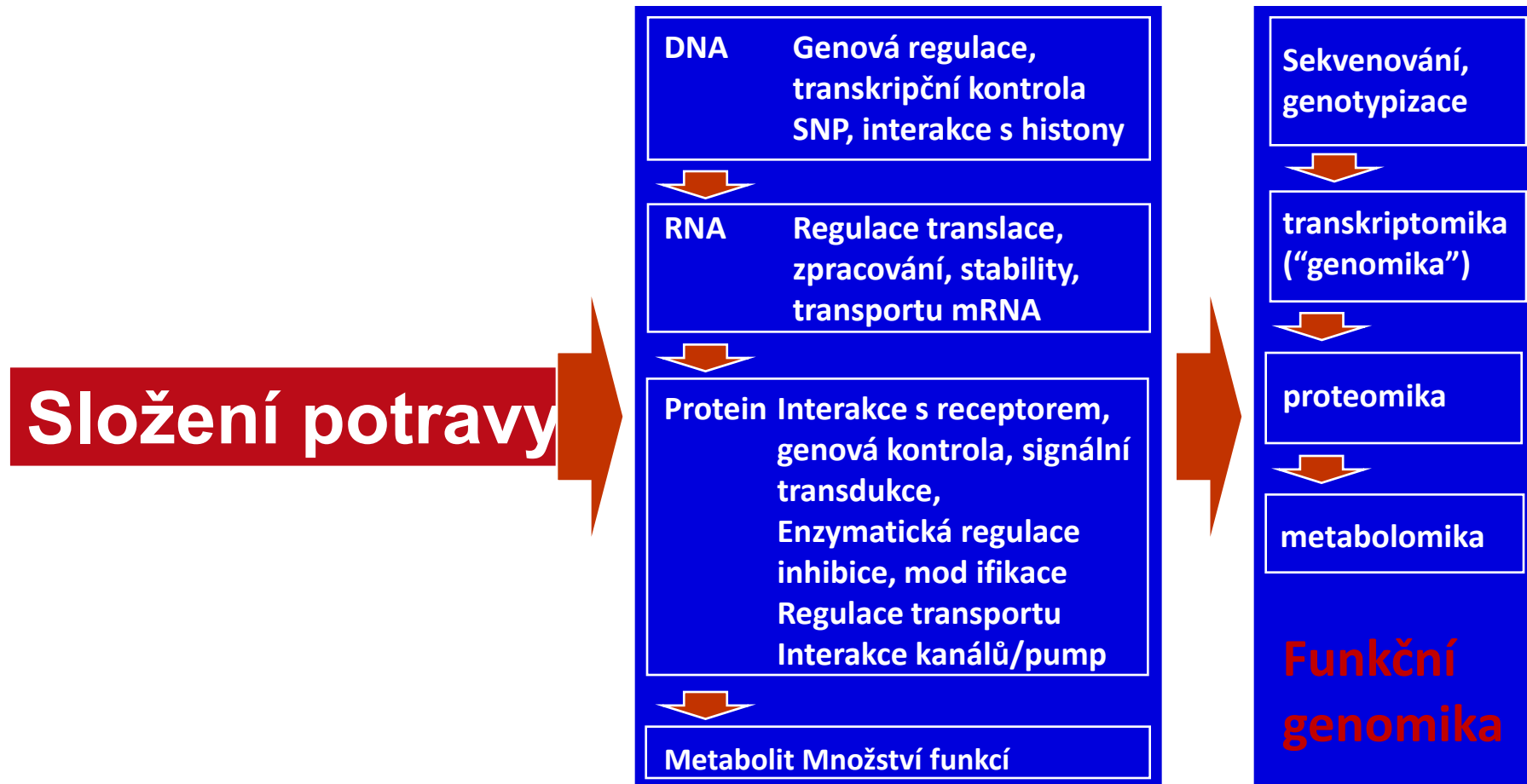
- Nově vytvořené funkční součásti / potraviny založené na mechanisticky prokázané účinnosti
- Výzkum zaměřený na „farmaceutický“ screening: účinek, cílený vývoj, řízená optimalizace, biologická dostupnost

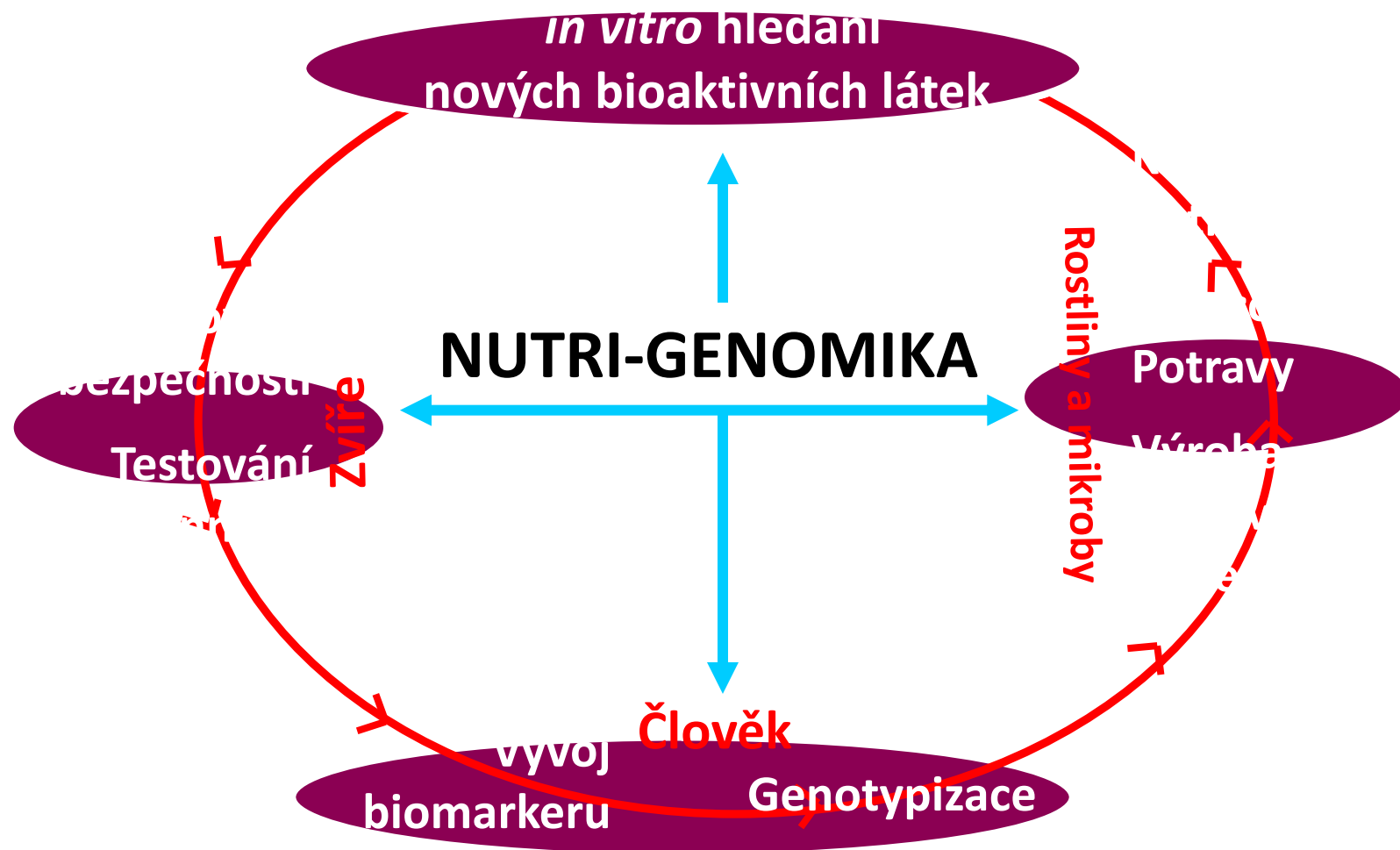
may not have been

TRADIČNÍ ZKOUMÁNÍ BIOLOGICKÝCH CEST V RÁMCI JE MNOHOSTUPŇOVÝ PROCES



ÚČINEK SLOŽEK POTRAVY NA ZDRAVOTNÍ STAV BÝVÁ NEJČASTĚJI SPOJEN SE SPECIFICKÝMI INTERAKCEMI NA MOLEKULÁRNÍ ÚROVNI



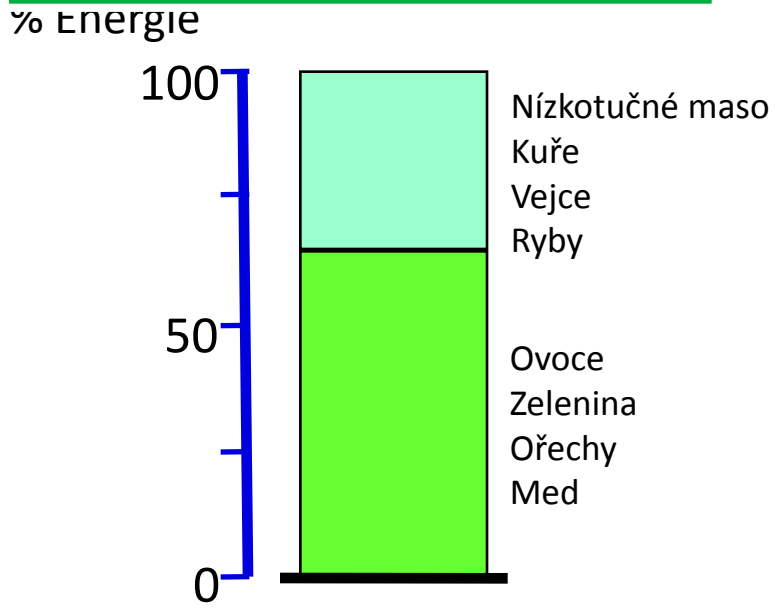


STEJNÉ GENY, RŮZNÁ STRAVA



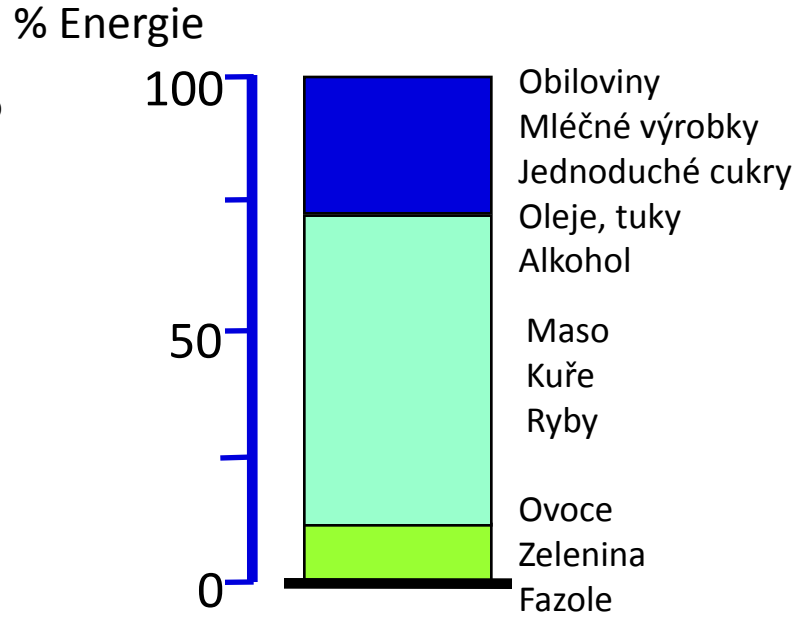
Paleolit

1.200.000 generací pod hrozbou hladomoru



Současnost

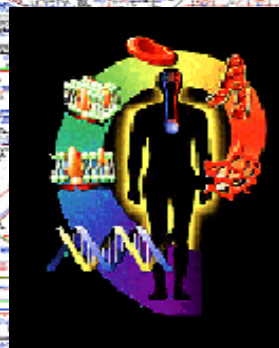
2-3 Generací v relativním nadbytku



GENOMIKA – VĚDA O GENOMU

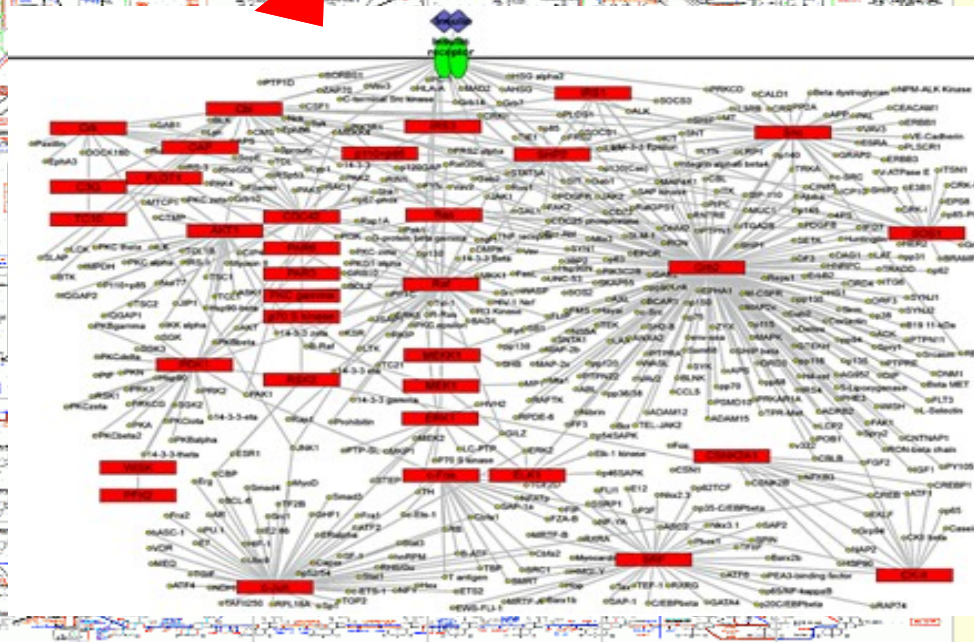
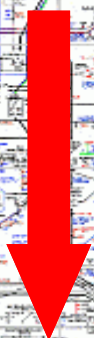


NUTRIGENOMIKA



KOMPLEXNÍ PROBLÉMY

JEDNODUCHÉ OTÁZKY



Nutrigenomics

- Now: early stage of development
 - But already happening!

FOOD

navigator.com | europe

[Print](#)

Breaking News on Food & Beverage Development - Europe

Previous page : [DSM dishes \\$6.5m to personalise nutrition](#)

DSM dishes \$6.5m to personalise nutrition

03/04/2006- DSM has re-affirmed its commitment to the innovative field of personalized nutrition, pledging \$6.5m (€5.4) in follow-on funding to US nutrigenomics company Sciona.

The latest funding from DSM Venturing, the venturing unit of Royal DSM, means the Dutch company is now a major shareholder in Sciona. Its initial investment was in September 2004.

Personalized nutrition has been identified as one of DSM's 'emerging business areas', as the one-size-fits-all approach to nutrition is no longer seen as fulfilling all the needs of an increasingly health conscious and ageing population that is determined to remain healthy for longer.

It falls under the broader banner of nutrigenomics – a scientific term coined only in 1999 which also involves the development of new nutrients and understanding of how they work in the human body.

For DSM, this new area is regarded as a good fit with its existing strengths in nutrition, food, and biotechnology.



„PERZONALIZOVANÉ“ STRAOVÁNÍ?



Nutritional Genetic Profile Request Form

Client Information

To order testing, either contact Genelex directly or complete this form and return it either by fax at (425) 825-1870 or mail to Genelex Corporation, 12277 134th Ct NE, Ste. 130 Redmond, WA 98052.

Name: _____ Phone: _____ E-mail: _____

Address: _____

City: _____ State: _____ Zip: _____

Nutritional Genetic Profile Requested

Item	Number ordered	Cost (per item)	Total
Nutritional Genetic Panel		\$445.00	
Nutritional Genetic Collection Kit (Additional \$410 due with samples)		\$35.00	
International Shipping		\$50.00	
Amount Due			

Payment: Prepayment is required. Send Cash, Check, or Money Order to the address shown above.

Cash Check or Money Order Credit Card (all major cards)

Type of credit card: _____

Print cardholder's name: _____

Card number: _____ Expiration date: _____

For immediate consultation Call 800-TEST-DNA (800-837-8362)

Hours 7:00 AM to 6:00 PM PST, 10:00 AM to 9:00 PM EST, fax 425-825-1870,

e-mail: info@genelex.com

www.genelex.com

©2002 Genelex Corporation

Consumers warned that time is not yet ripe for nutrition profiling

Erika Check

One day, information about your genome may well help you decide what breakfast cereal to eat. But that day's a long way off, the second International Nutrigenomics Conference in Amsterdam was told last week. In the meantime, researchers at the meeting heard, the emerging field badly needs a regulatory framework that will stop its first customers from being scared off.

Nutrigenomics researchers aim to learn how nutrients interact with genes to lead to health or disease. But people eat wildly different levels of nutrients over their lifetimes, and teasing apart the precise interactions is notoriously difficult.

The researchers who gathered in Amsterdam on 6-7 November were in optimistic mood, however. Their science is progressing quickly, and food industry executives have expressed interest in the idea of using genetic information to customize their products.

In January, the US National Institutes of Health used a 5-year, \$6.5-million grant to create a National Center of Excellence for Nutritional Genomics at the University of California, Davis, and the Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI) in Oakland. In July, the European Commission set up the European NutriGenomics Organisation to coordinate work. Now the Netherlands looks set to embark on a \$20-million nutrigenomics project, jointly funded by the government and the food industry.

But some researchers warn that the field is in danger of developing too quickly. They want experts to back off from the sometimes-extravagant claims for the field's potential, and instead to sit down and patiently work out a scientific vision and ethical framework for the discipline.

"Our aim is to bring the field a little bit back down to Earth, because people tend to start with a lot of science fiction," says Michael Müller, a genomicist at Wageningen University in the Netherlands who helped to organize the meeting.

The main fruits of this field are still years away, researchers say. So far, most of the studies on profiling gene expression — measuring genome-wide responses to nutrients —



Looks good, tastes good, and one day individuals may know exactly how much good it does them.

have been done in mice. And much more work is needed on the basic mechanisms by which nutrients turn genes on or off. But that hasn't stopped a handful of companies from selling nutritional profiles directly to consumers over the Internet.

The companies test a tissue sample — such as a cheek swab — from a "patient". The patient can choose which genetic profile he or she wants to learn about, for example skin ageing or susceptibility to osteoporosis. The company then gives the patient a "personalized profile" based on its tests for single nucleotide polymorphisms (SNPs): genetic variants that have been linked to disease. For instance, one company, GeneLink of Margate, New Jersey, tells people what vitamins they should take, based on SNPs involved in cellular responses to certain toxins. GeneLink declined to comment on its products.

But many scientists argue that it's far too early for most of these tests to be useful. "The idea of marketing any individual genetic test at this point assumes there is information to justify the use of that test, and we really don't have evidence that any single genetic marker

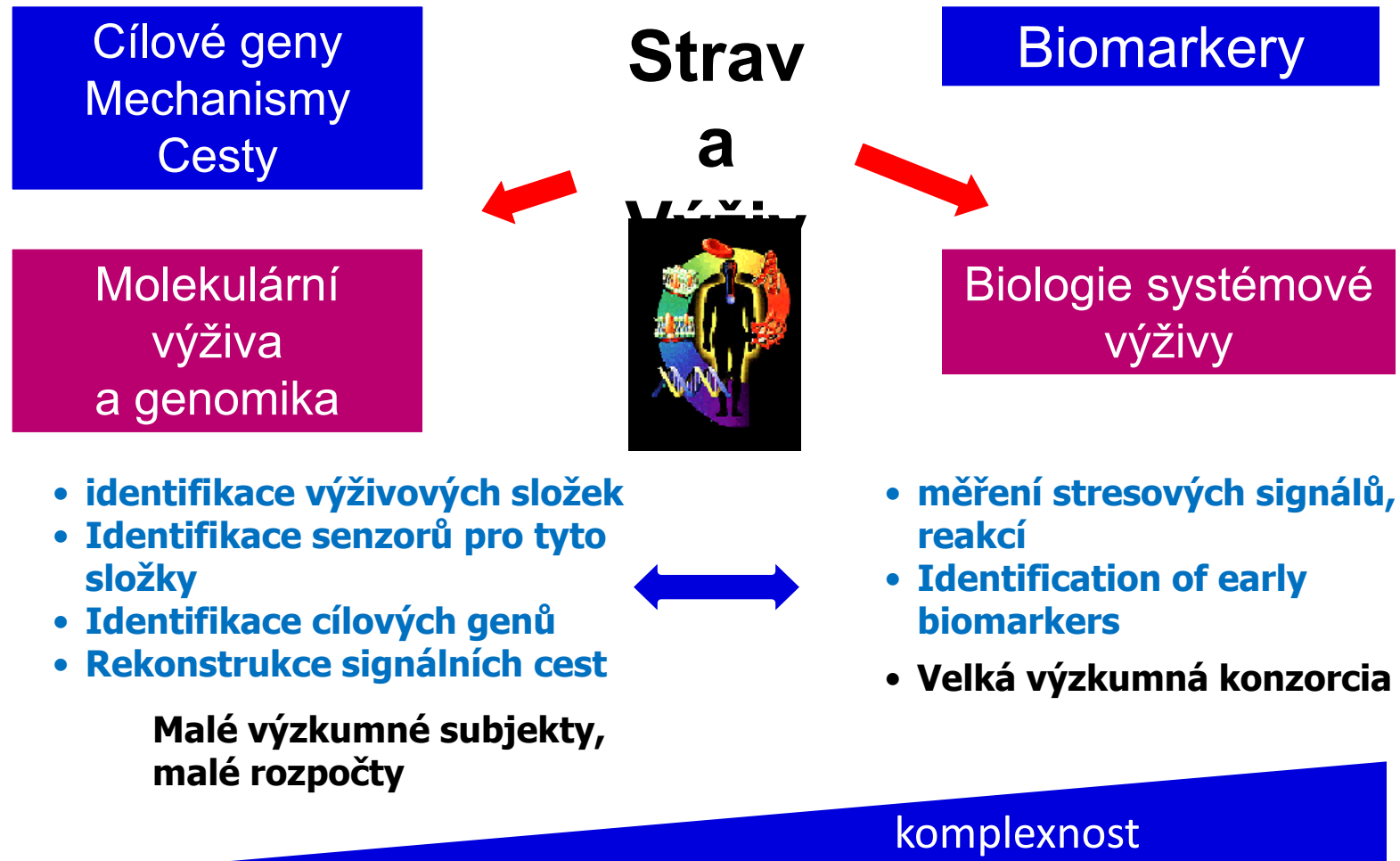
carries enough information to guide dietary treatments," says Ronald Krauss, director of atherosclerosis research at CHORI.

The direct-to-consumer tests also raise ethical issues that affect the whole field. For instance, some companies sell the results of their genetic profiles to other firms, which use the information for research on genes and disease. Although consumers must give their consent, they may not necessarily understand what they're agreeing to, says ethicist David Castle of the University of Guelph. Castle is collaborating with the University of Toronto Joint Center for Bioethics in soliciting comments on a joint working paper on ethics and nutrigenomics.

At the nutrigenomics meeting, Castle argued that even though the field is very young, scientists must begin talking to the public about such issues.

"This technology could end up affecting something that every person does every day, which is eat," Castle says. "It's not a situation where you want to roll out the science and the products and then go back and ask people how they feel about it."

NUTRIGENOMIKA



STRATEGIE NUTRIGENOMIKY

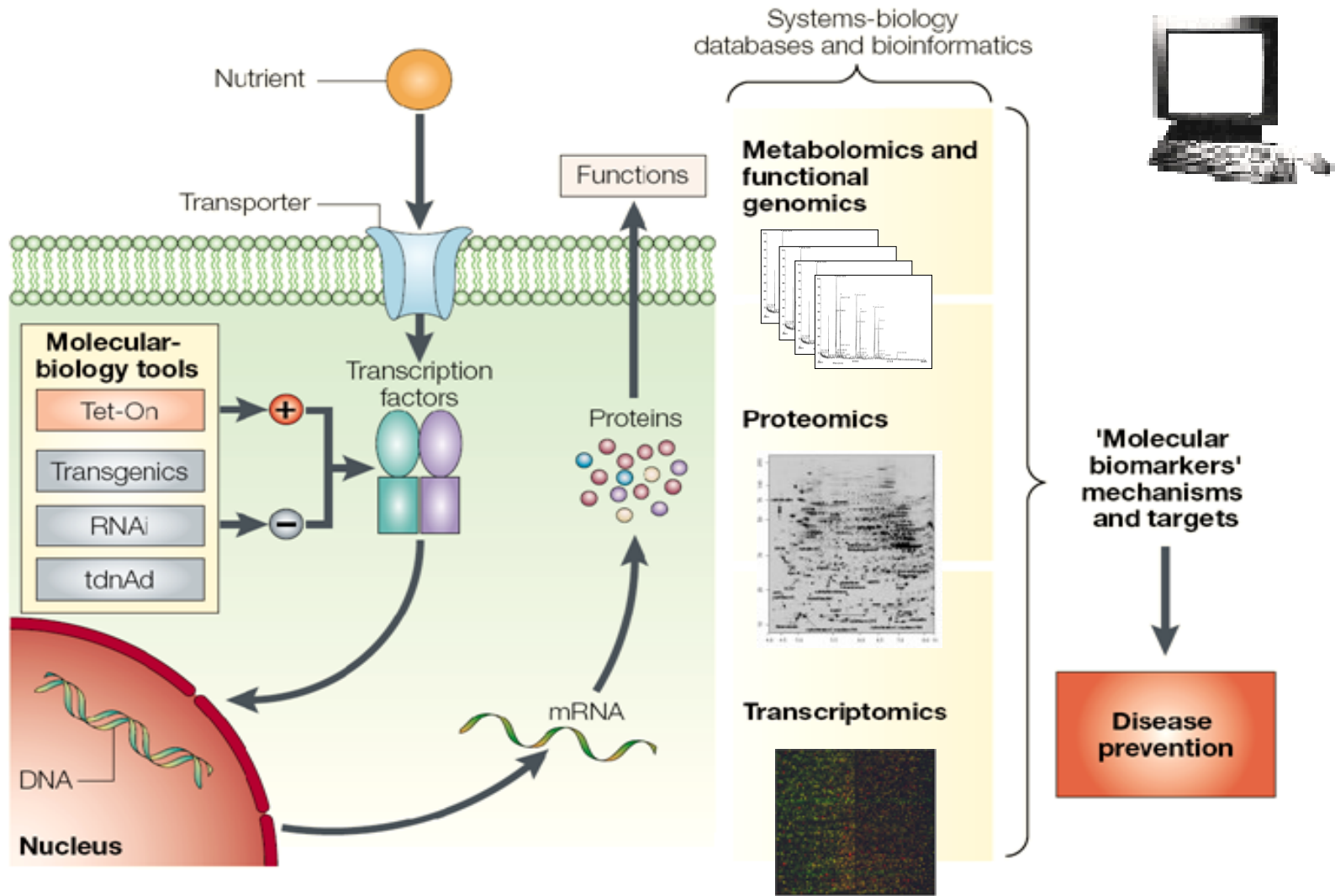


50000 (?)
metabolitů

80-100000
proteinů

100000
transkriptů

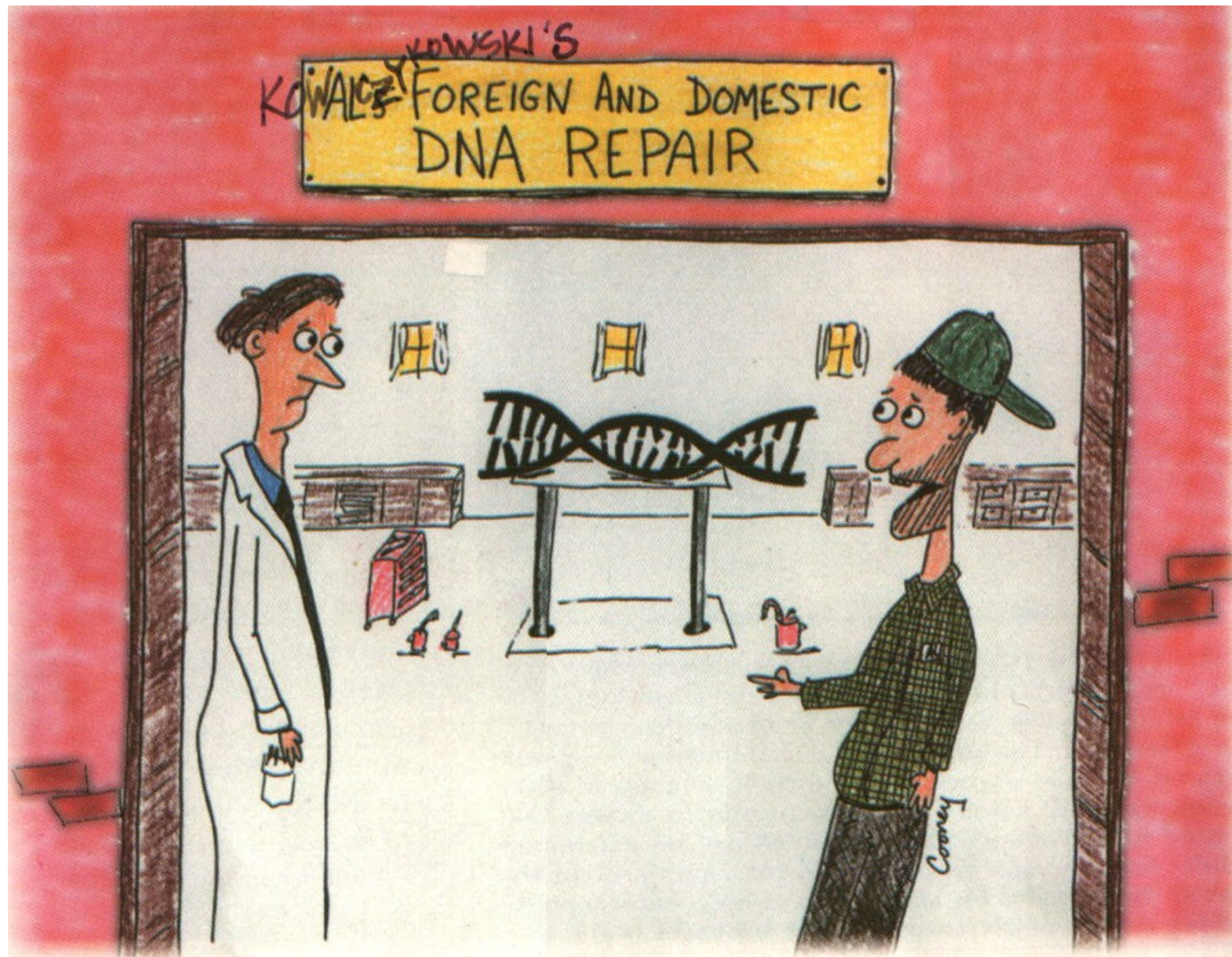
20-25000
genů



'Molecular biomarkers' mechanisms and targets

Disease prevention

Děkuji za pozornost



"You're lucky nobody was injured. Your base pairs are out of alignment and that has your reading frames all messed up."