

# MUNI MED

## Genetika, epigenetika a stárnutí

- Podstata dědičnosti
- Genetická variabilita  
(mutace × polymorfismus)
- Monogenní × komplexní  
nemoci

# Obsah

- Historie genetiky, hlavní pojmy, struktura DNA
- Genetická variabilita
- Epigenetika
- Genové mutace vs polymorfismus
- Monogenní vs polygenní nemoci
- Stárnutí

# Historie

- brněnský kněz a středoškolský profesor **Johann Gregor Mendel** se zabýval křížením různobarevných odrůd hrachu

- Genotypové zákony:

- **Zákon o samostatnosti alel**

*Genotyp je soubor samostatných genů určujících znaky. Každý znak je určen dvojicí samostatných alel.*

- **Zákon o segregaci alel**

*Dvojice samostatných alel se při zrání rozcházejí a do každé gamety přechází jedna z obou alel.*

- **Zákon o nezávislé kombinaci alel**

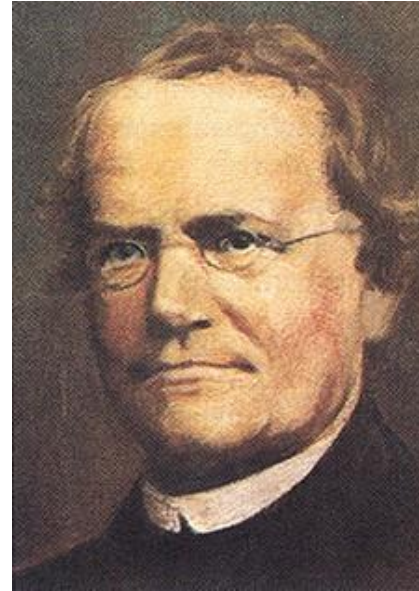
- Fenotypové zákony

- **Zákon o uniformitě hybridů**

*Křížíme-li dominantního homozygota s homozygotem recesivním, jsou jejich potomci F1 generace v sledovaném znaku všichni stejní. Reciproká křížení u jakýchkoliv jedinců F1 generace dávají shodné výsledky.*

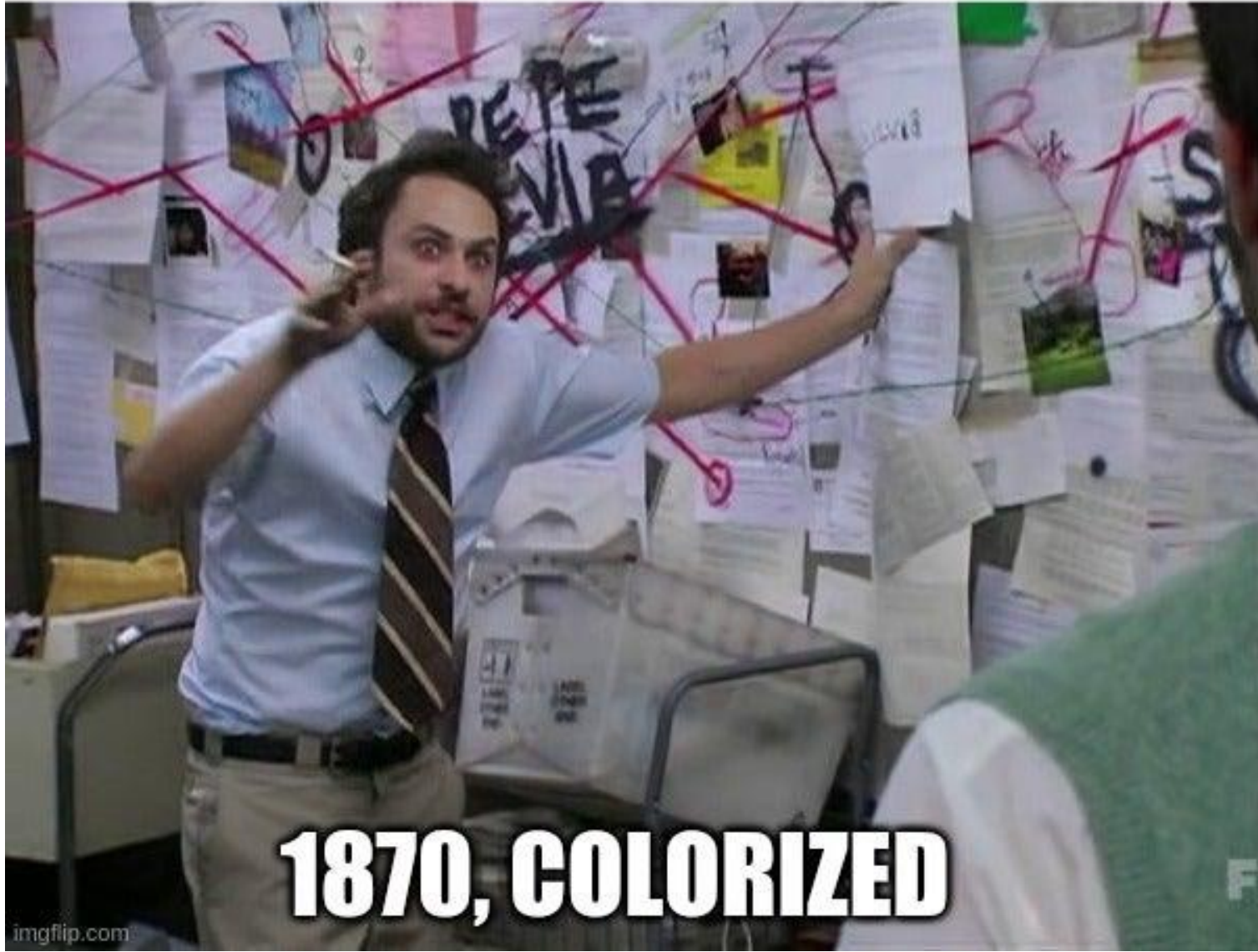
- **Zákon o štěpení v potomstvu hybridů**

*Při křížení heterozygotů lze genotypy a fenotypy vzniklých jedinců vyjádřit poměrem malých celých čísel. Vzniká genotypový a fenotypový štěpný poměr.*



# Historie

**GREGOR MENDEL EXPLAINING HIS PEA STUFF TO MORAVIAN FARMERS**



# Genetika

- specializovaný biologický obor zabývající se variabilitou a dědičností
  - **klinická genetika**
    - zabývá se genetikou patologických stavů
    - zabývá se diagnostikou, léčením a prevencí genetických nemocí (u celé rodiny!)
    - genetické poradenství
  - **lidská genetika**
    - studuje variabilitu a dědičnost u člověka
  - **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 organismů
  - **strukturní genomika** = pochopení struktury genomu
    - konstrukce detailních genetických, fyzických a transkripčních map genomů příslušných organismů
    - reprezentovala zejména iniciální fázi analýzy genomů; konečným cílem byla kompletní znalost DNA sekvence (např. HUGO projekt)
  - **bioinformatika** = shromažďování, analýza a vizualizace biologických souborů dat
    - využívá metod výpočetní techniky, tvorba databází a softwarů
  - **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 (kvasinka, nematoda, *Drosophila melanogaster*, *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*, *Mesocricetus auratus* aj.) jako časově a finančně výhodnou alternativu vyšších živočichů

**Drosophila** (zejm. pro možnost studovat mnoho generací v relativně krátkém čase)



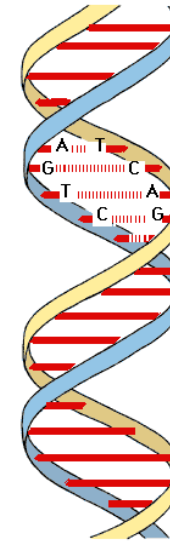
**Melanogangster**

# Chromozomální podstata dědičnosti

- **DNA, RNA, proteiny**

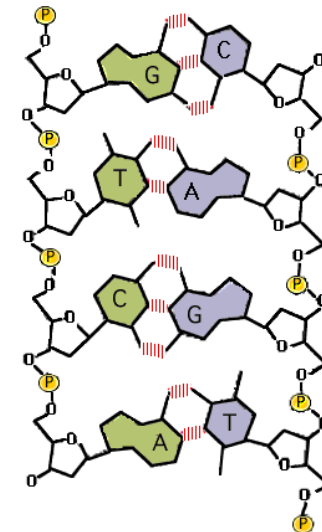
**DNA:** nese potřebnou informaci potřebnou pro regulaci vývoje, růstu, metabolismu a reprodukce

- 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)



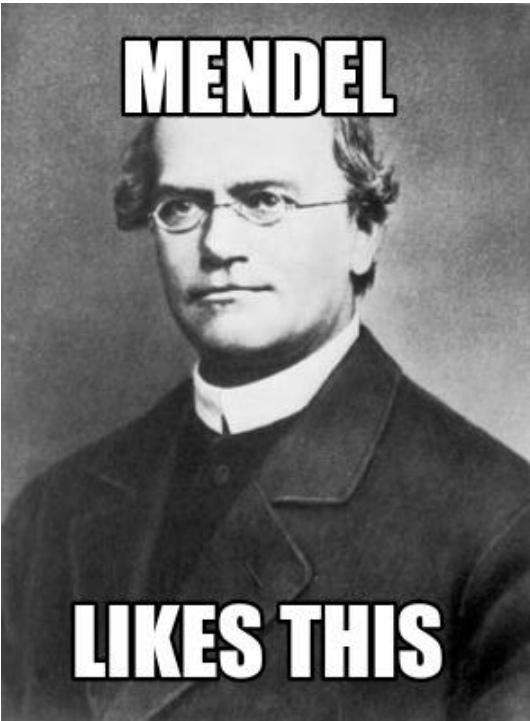
**RNA:** transport informace z jádra do cytoplazmy

**proteiny:** základní stavební kameny

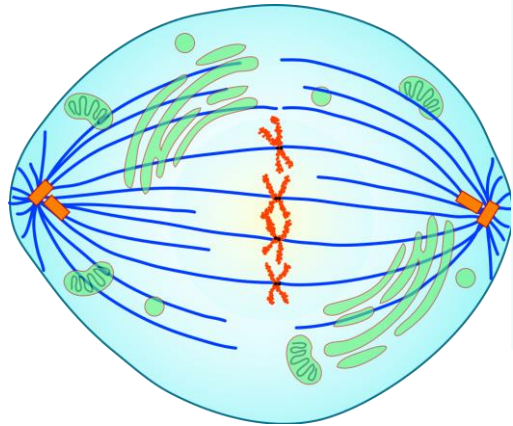


# Centrální dogma molekulární biologie

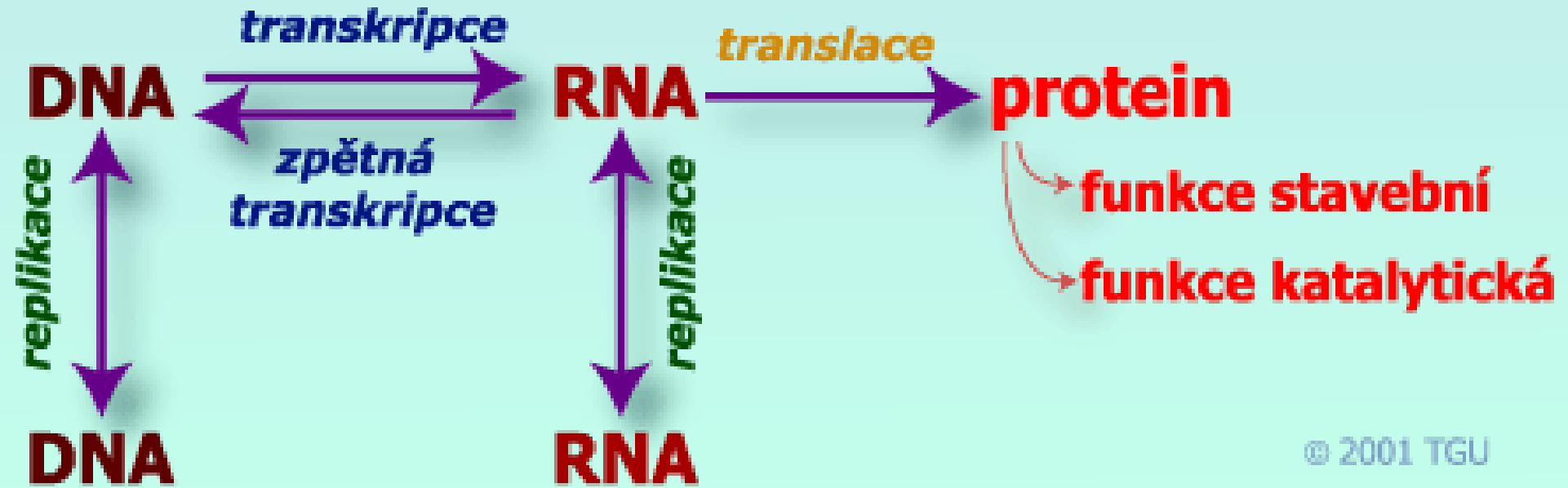
**MENDEL**



**LIKES THIS**



## Schéma ústředního dogmatu molekulární biologie



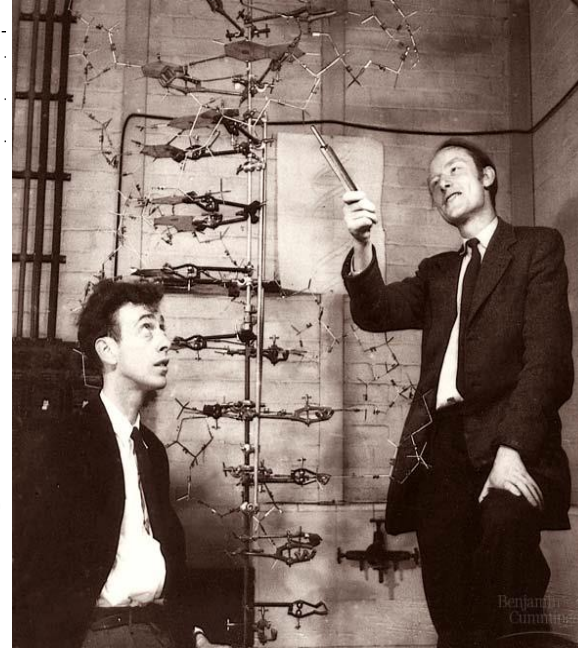
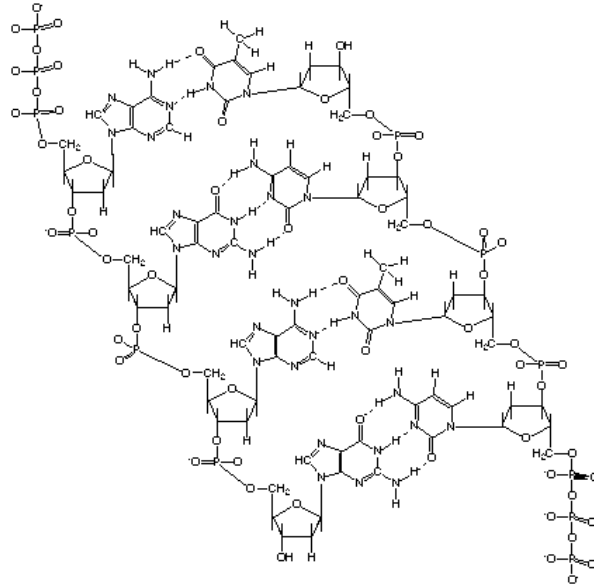
© 2001 TGU

+ epigenetické faktory

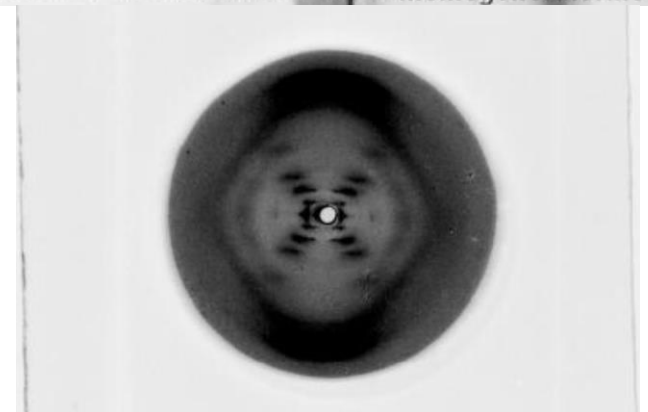
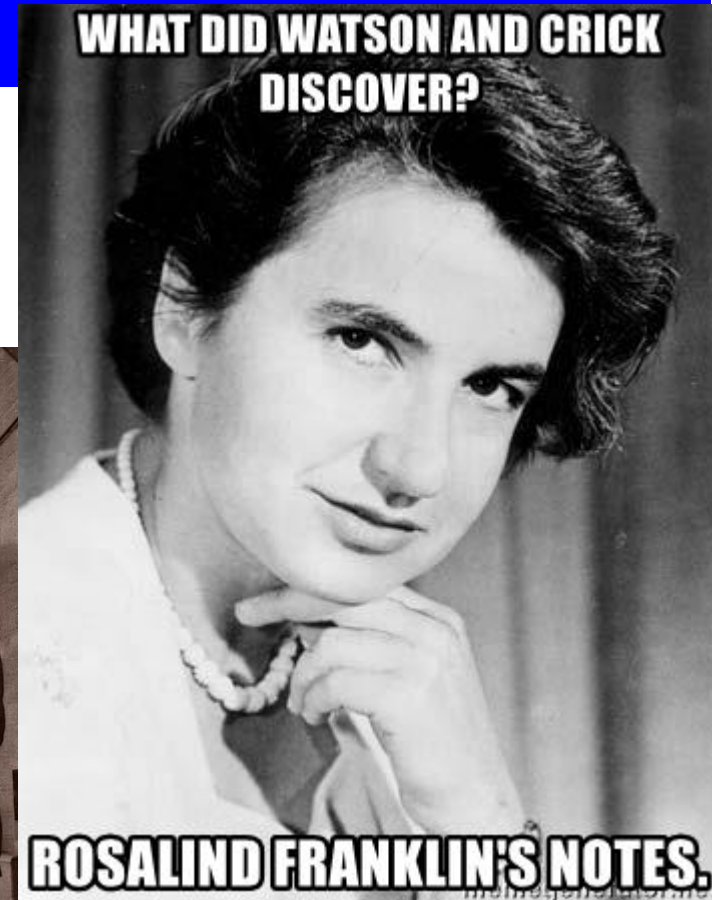


# DNA

- molekula DNA jako taková byla objevena v roce 1869, kdy se švýcarskému lékaři Friedrich Miescherovi podařilo vyizolovat DNA z bílých krvinek



- 1962 obdrželi společně Francis Crick, James Watson a Maurice Wilkins Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství. Rosalyn Franklin se pro tragické úmrtí této ceny nedočkala.



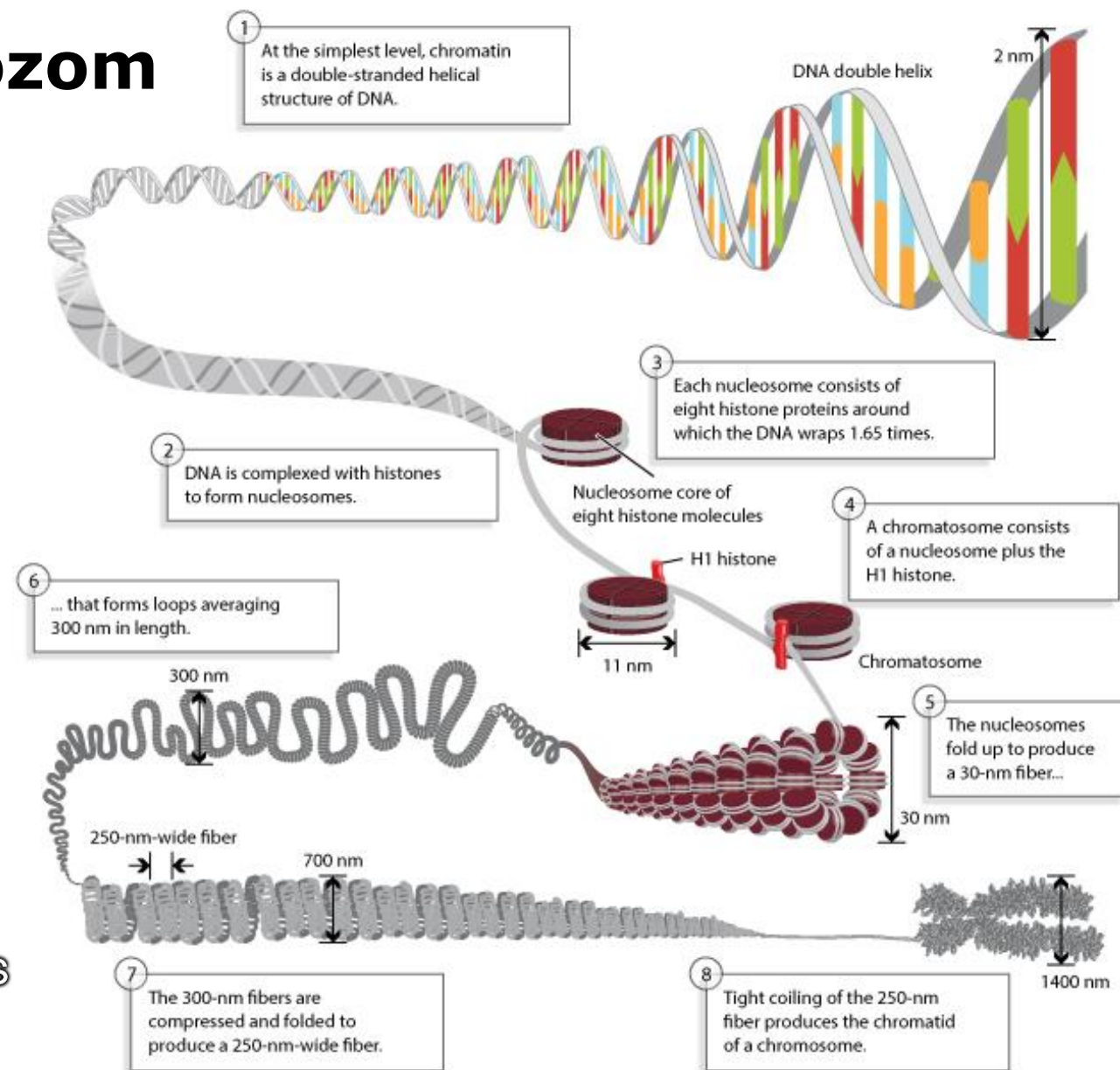
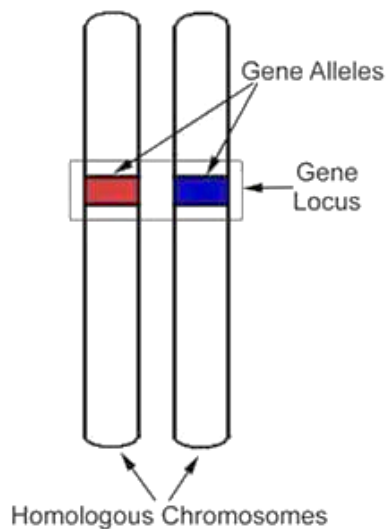
# Základní genetické pojmy

- **gen, alela, genom, chromozom**

- lokus
- alely
- dominantní
- recesivní

- homozygot
- heterozygot

- genotyp
- fenotyp



# Gen

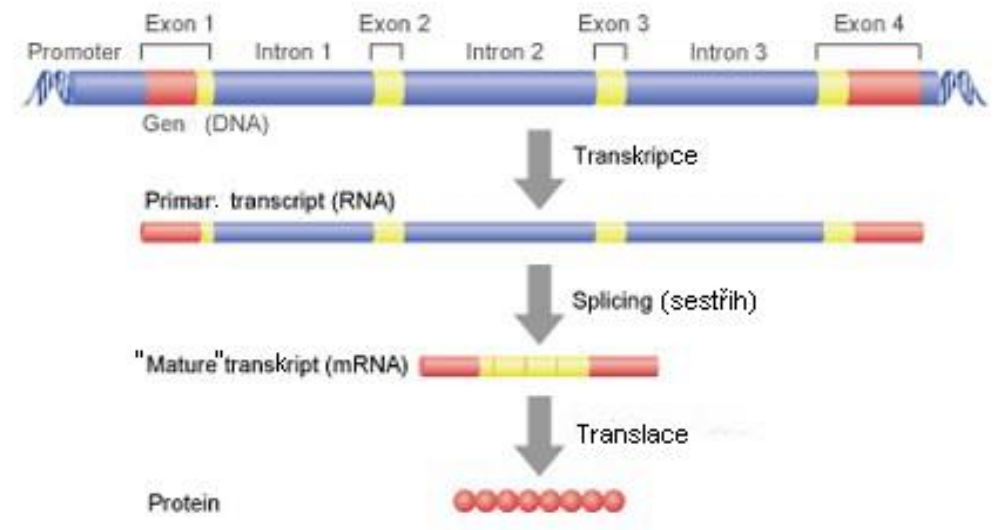
## základní jednotka dědičnosti

konkrétní úsek molekuly DNA nesoucí informaci pro tvorbu proteinu nebo NA  
(rRNA, tRNA...)

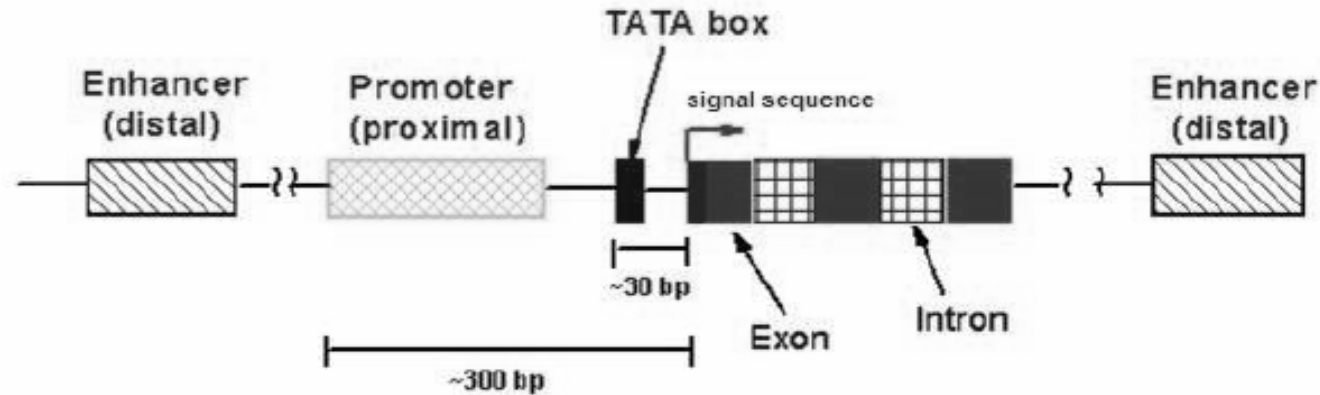
- geny strukturní
- geny pro RNA
- geny regulační (promotory)
- **exony** = funkční úseky genu, které jsou přepisovány do mRNA a dále translatovány při proteosyntéze
- **introny** = úseky genu, jejichž funkce dosud nebyla zcela objasněna a které nejsou využívány pro translaci

Dle jejich obsahu geny dělíme na:

- **jednoduché - obsahují pouze exony**
- **složené - obsahují i introny**
- **genové rodiny** = sekvenčně podobné geny, které vznikly zřejmě duplikací během evoluce, např. geny pro (hemo)globiny, imunoglobuliny...



# Struktura genu



- Introny a Exony
- Promotor
- Enhancer a Silencer
- Počátek transkripce
- Transkripční faktory
- Signální sekvence

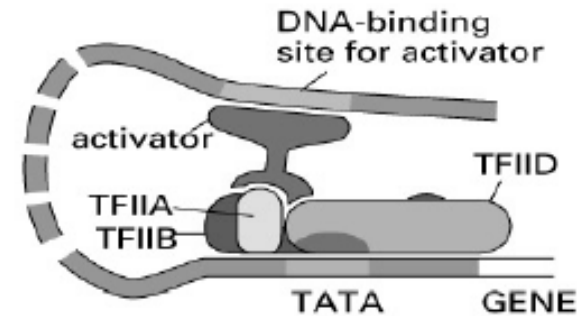


Figure 7-44. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

**Introny a Exony:** Kodující sekvence (ORF) mnoha eukaryotických genů je přerušena sekvencí známou jako **introny**. Introny jsou úseky DNA jejichž transkripty nejsou přítomny ve zralé mRNA. **Exony** jsou části sekvence přítomné ve zralé mRNA a kodují produkt eukaryotického genu.

# Struktura genu

**Místo počátku transkripce:** místo kde začíná syntéza mRNA (pozice 0, -30bp od TATA boxu) .

**Promotor:** Oblast genu (5'-konec) upstream od místa počátku transkripce sloužící jako templát pro navázání transkripční jednotky a iniciaci transkripce. **Inducibilní promotor** – je závislý na přítomnosti induktoru (nízkomolekulární látka). **Konstitutivní promotor** – nezávislý (provozní „house keeping“ geny).

**Enhancer:** Část sekvence genu která interaguje s transkripčními faktory a tak zvyšuje účinnost transkripce. Je umístěna upstream nebo downstream od kódující sekvence a může být stovky bází daleko od kódující sekvence kterou kontroluje.

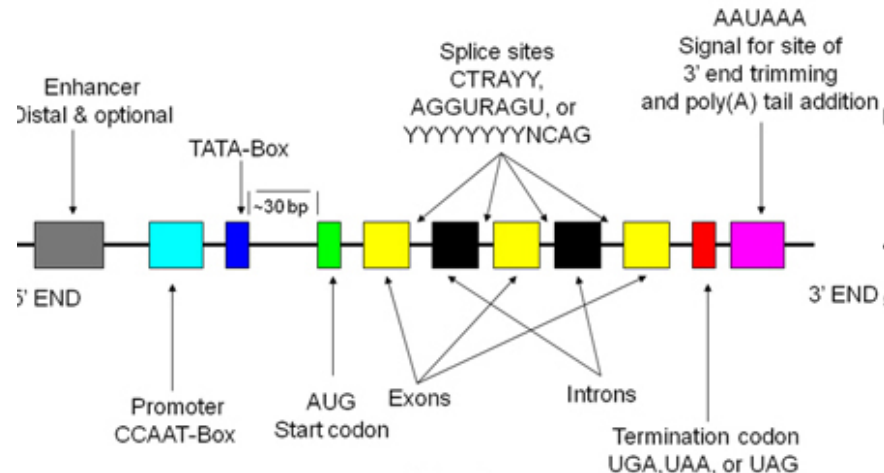
**Silencer:** Opak enhanceru.

**Transkripční faktory:** Proteiny interagující se specifickou sekvencí DNA, většinou ovlivňující terciální strukturu DNA a tak regulují transkripční jednotku. Jsou buď aktivátory nebo represory viz výše.

Např. HIF, NF-κB,...

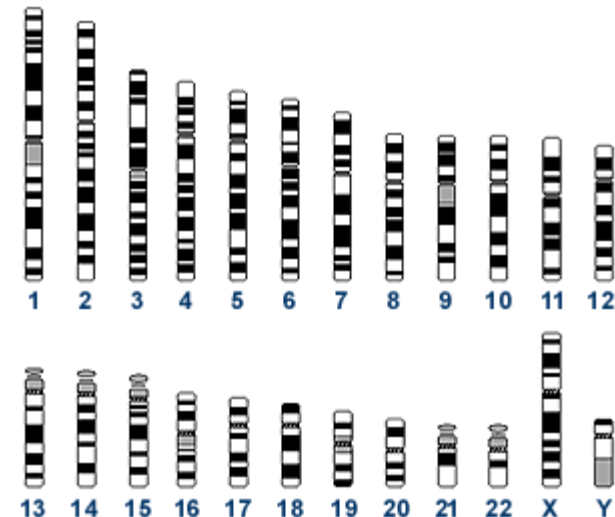
**Koaktivátory:** Proteiny interagující s transkripčními faktory (ale ne s DNA) regulující transkripci.

**Signální sekvence:** kóduje signální peptid, který předurčuje zacílení proteinu na buněčné úrovni a následně se odštěpuje.



# Karyotyp člověka

- každý biologický druh má svou charakteristickou chrom. výbavu (počet a morfologii) = **karyotyp**
  - u člověka mají somatické **diploidní** - 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 prometáfazi 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) se po obarvení vyfotí, vystřihnou a seřadí do párů
  - automatizované (mikroskop + software)



# Lidský genom



- **Human Genome Project** (HUGO) – James D. Watson  
v r. 2001 zveřejnění prvních výsledků

(The first complete human genome was only decoded in 2007)

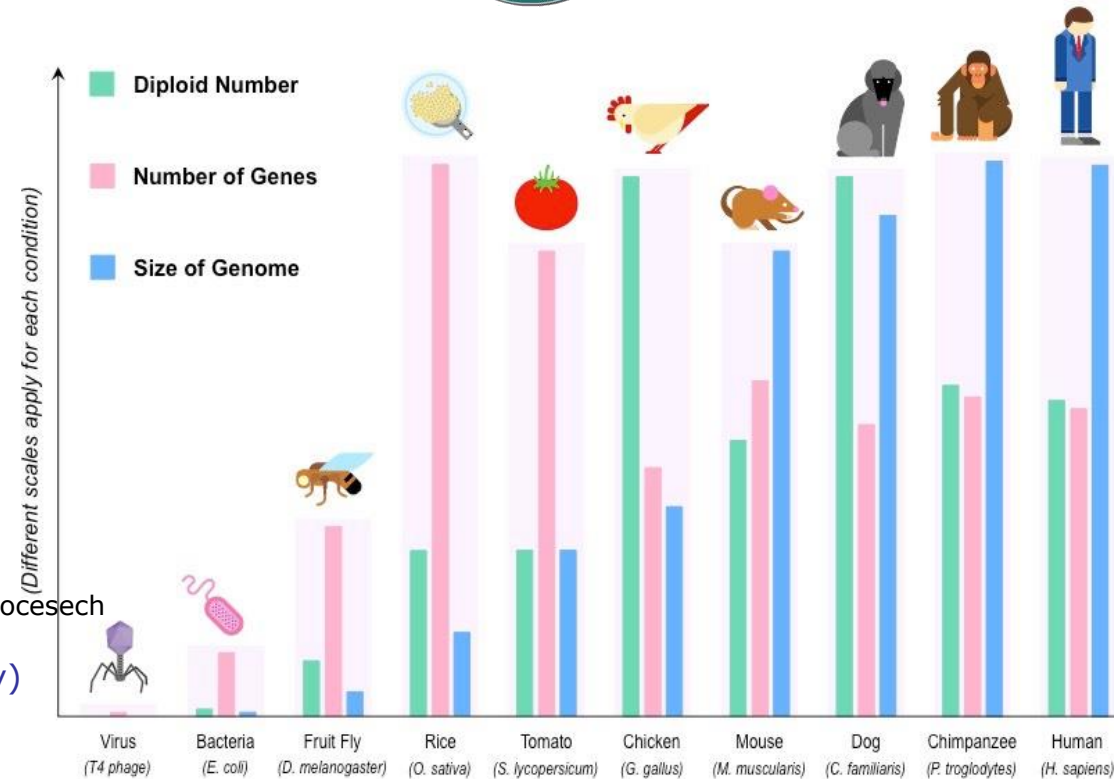
haploidní genom obsahuje cca  $3.3 \times 10^9$  bp

- **gen** = konkrétní úsek molekuly DNA nesoucí informaci pro tvorbu proteinu nebo NA (rRNA, tRNA...)  
~ 21 tisíc genů (2011) + alternativní splicing
- **pseudogen** = sekvence DNA, která je podobná genu, ale nedochází k jejímu přepisování v RNA (transkripci)  
~ 20 tisíc pseudogenů
- **genom** = soubor všech genů v jedné buňce,  
**genom jaderný a mitochondriální** (mtDNA)  
několik desítek genů kódujících proteiny zapojené v mitochondriálních procesech  
přenos pouze od matky!

v jádru diploidní lidské buňky 22 párů chromozomů (autozomy)  
a pár pohlavních chromozomů X/Y (gonozomy) = karyotyp

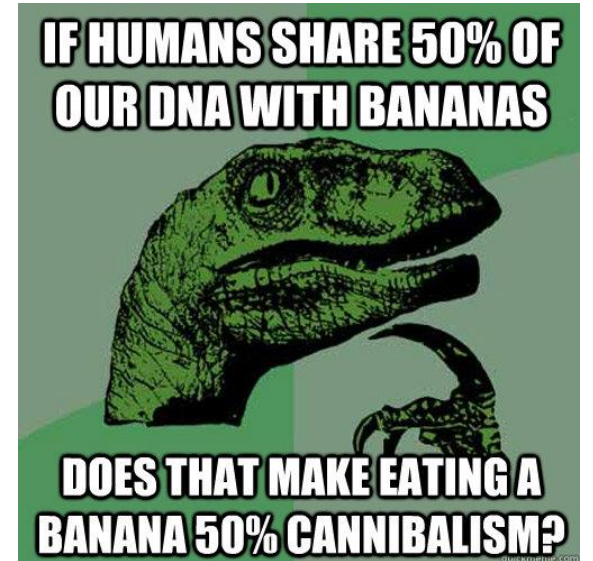
- hustota genů na jednotlivých chromozomech heterogenní
  - pouze ~ 10 % kódující sekvence, ~ 2 % kóduje proteiny
  - ~ 75 % se skládá z jedinečné (neopakující se) sekvence
  - zbytek repetitivní sekvence

nejasná funkce, zřejmě udržují strukturu chromozomů,  
možná jsou "evoluční rezervou"



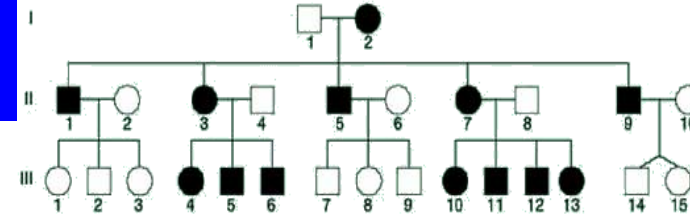
# Jak velký genom sdílí člověk s banánem?

- 50% - 60%
  - Most DNA is involved in production of proteins, enzymes for creating or breaking down sugars, for building cellular structures and processes, etc. etc.
  - Structure of the hemoglobin pigment (a protein) has a lot of common code with the structure of the chlorophyll pigment. the same basic molecule structure was basically readapted for two very different functions
  - lot of DNA has no function called "junk DNA."
  - It's this junk DNA that's really a tell-tale sign of common ancestry. Why else would there be common sequences of base-pairs in the DNA, that are present in both species, but serves no function in either species?
- 
- 90% identita savců, 99,9% identita mezi lidmi



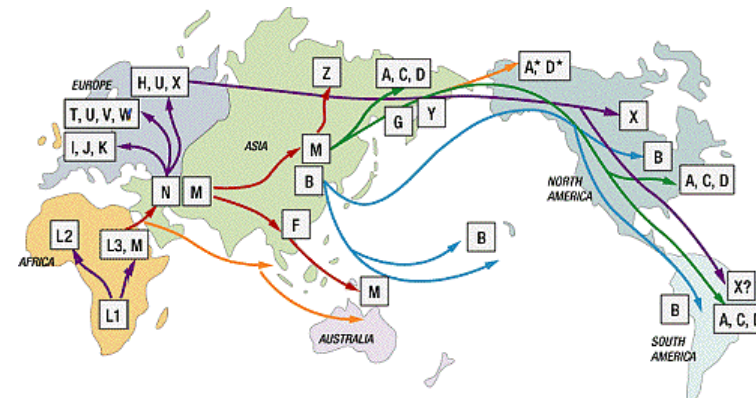
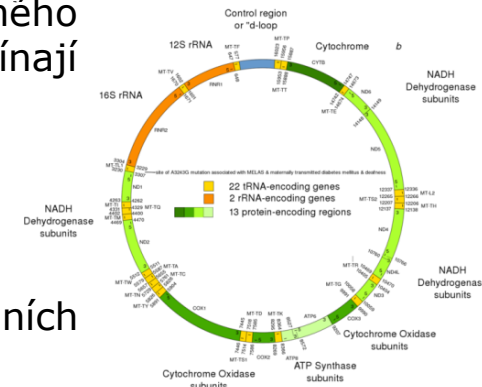


# Mimojaderná DNA

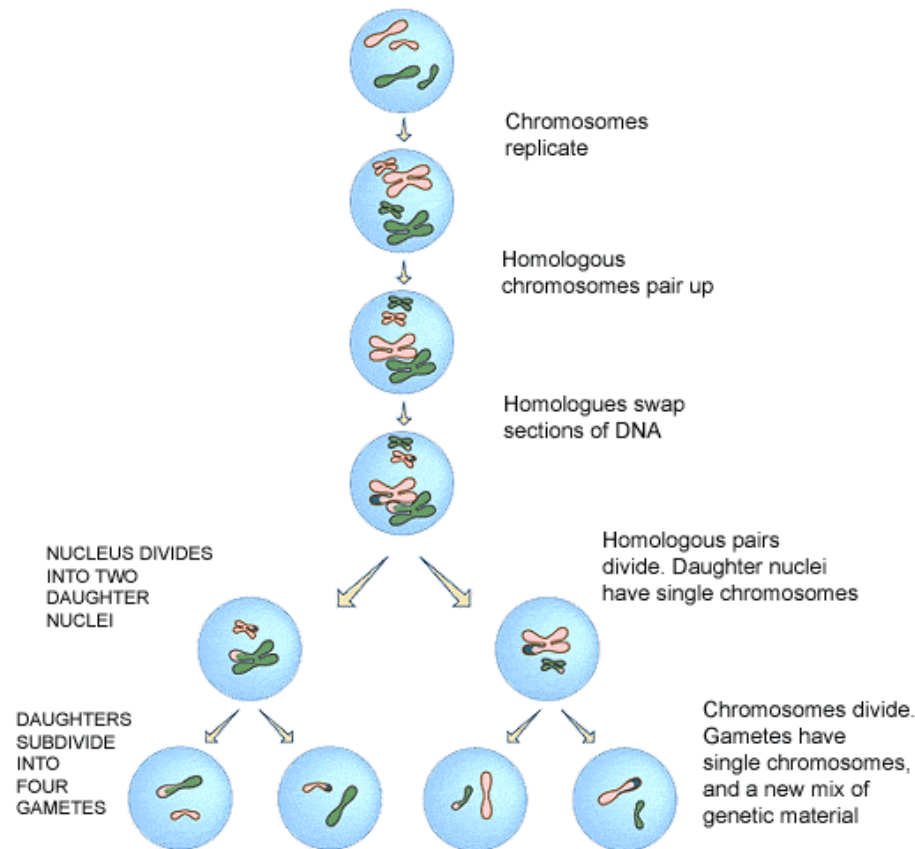


## mitochondriální DNA

- původ: alfaproteobakterie pohlcena eukaryotickou buňkou
- mnoho genů během evoluce bylo z mtDNA horizontálně přeneseno do buněčného jádra (geny v jádře kódující různé mitochondriální proteiny silně připomínají bakteriální proteiny)
- ~ 16,5 tisíce bp
- kóduje 37 genů
  - 24 genů pro různou nekódující RNA
  - 13 genů kóduje vlastní mitochondriální polypeptidy zapojené v mitochondriálních procesech (využívány během oxidativní fosforylace)
- maternální dědičnost
- genetické analýzy: na základě mtDNA určena migrace lidstva - „mitochondriální Eva“, která žila ~ před 140 000 lety v místech dnešní Etiopie, Keni nebo Tanzanie



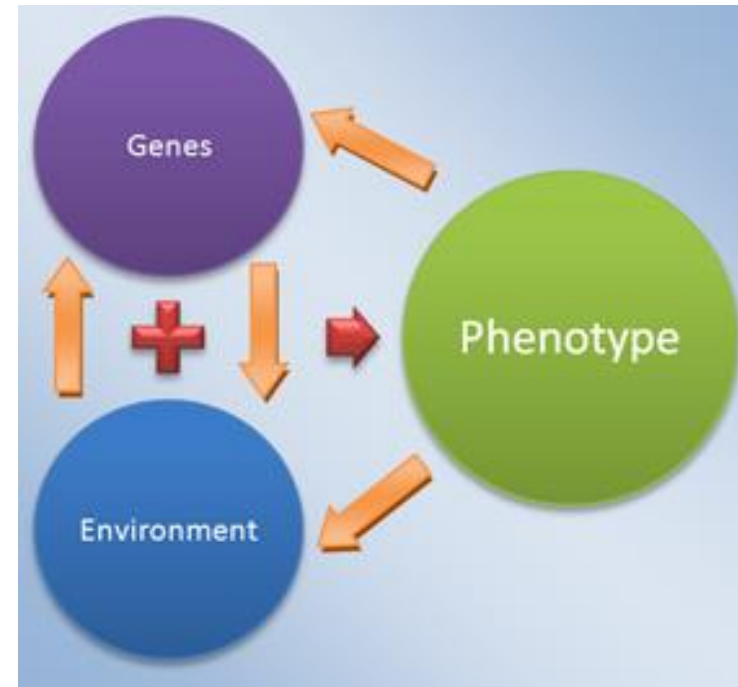
# Genetická variabilita (~0.1%)



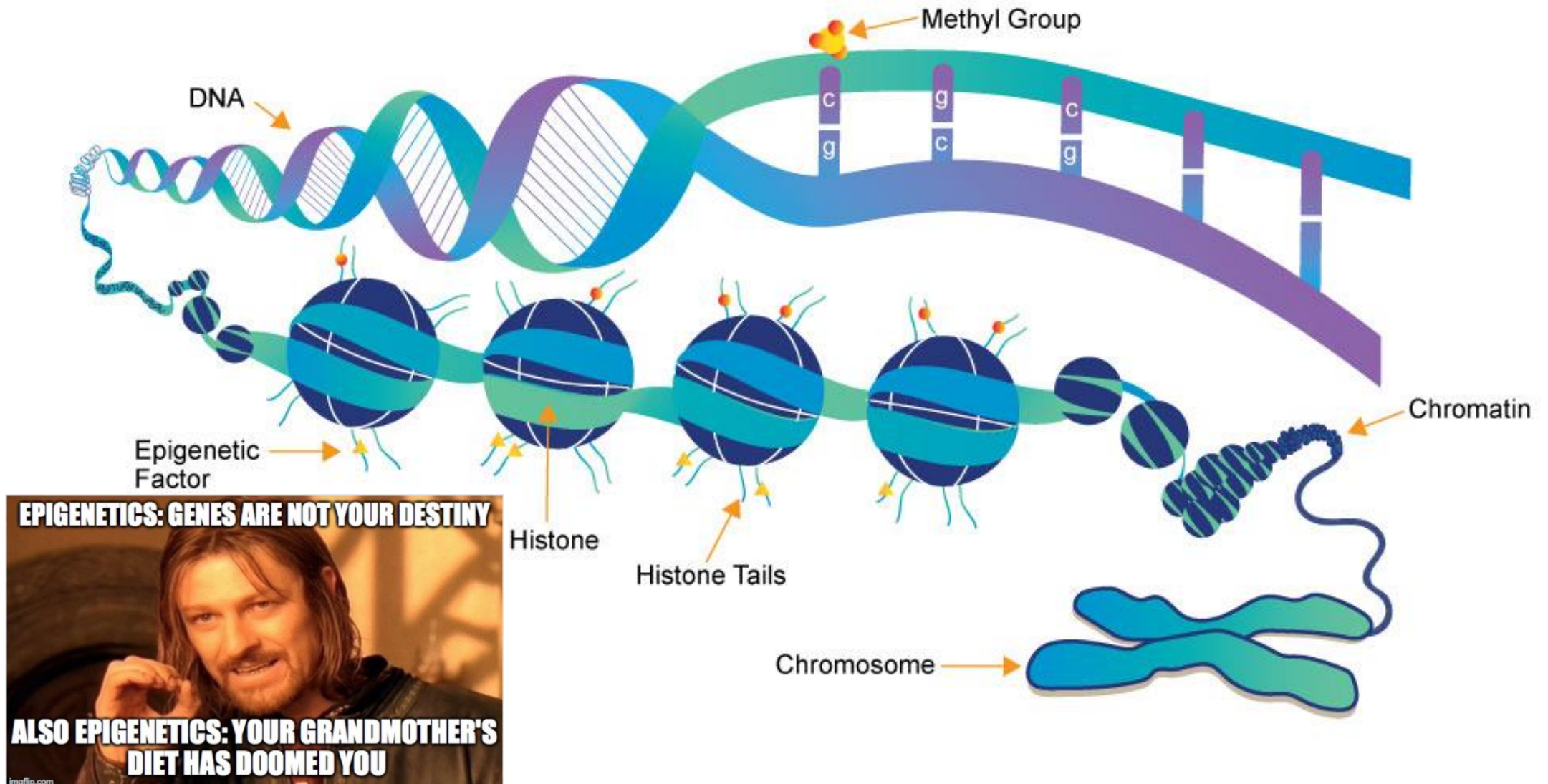
- DNA sekvence kódujících i nekódujících úseků genomu je variabilní
- v populaci pro daný gen vyskytuje vícero variant (= alel) s různou populační frekvencí = **genetická variabilita**, která je výsledkem několika procesů
  - 1) sexuální reprodukce
  - 2) nezávislé meiotické segregace
    - 23 párů ch.  $\rightarrow 2^{23}$  kombinací = 8,388,608 různých gamet
  - 3) rekombinace (meiotický crossing-over)
    - >> kombinací než 8 miliónů
  - 4) mutagenese *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

# Vliv prostředí na lidský genom

- Genetická výbava jedince je sice osudově zadána v okamžiku zplodění, ale není pro další život konečná, protože v průběhu života se může měnit jak pod vlivem čtených faktorů **epigenetických** (vlivy prostředí), tak pod vlivem **dalších faktorů genetických** (např. mutacemi somatických buněk v průběhu maligní transformace).
- **Biologické mutageny:**  
onkogenní viry: adenoviry, herpes viry, virus Epstein-Barr, Rousův sarkomální virus a Rauscherův virus leukémie
- **Fyzikální mutageny:**  
záření (rentgenové, gama, UV – tvorba thymidinových dimerů)
- **Chemické mutageny:**  
organické, alkylační činidla (ATB), anorganické látky, alkaloidy, kationty těžkých kovů, peroxidy, dusitany, aromatické chlorované deriváty, volné radikály (O·)



# Epigenetické faktory



**EPIGENETICS: GENES ARE NOT YOUR DESTINY**

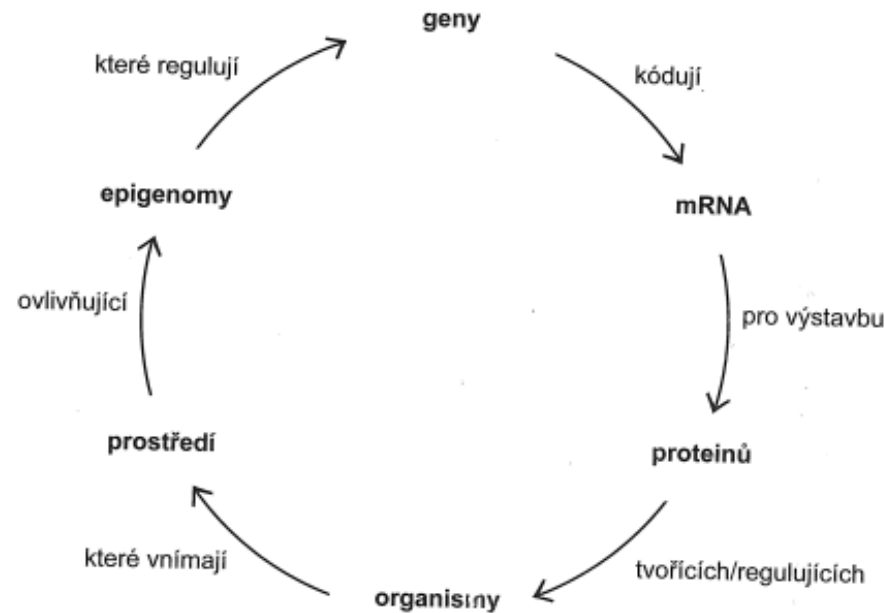
**ALSO EPIGENETICS: YOUR GRANDMOTHER'S DIET HAS DOOMED YOU**

# Epigenetické faktory

Proč nejsou dvojčata stejná?

John Gurdon (1958, Filadelfie) – klonování žab -> Dolly

Shinya Yamanaka (~2000) klonování myší  
Odstranění epigenetických značek za pomoci proteinů a RNA přítomných ve vajíčku (použil 4 geny, *c-myc*)



# Genetická proměnlivost

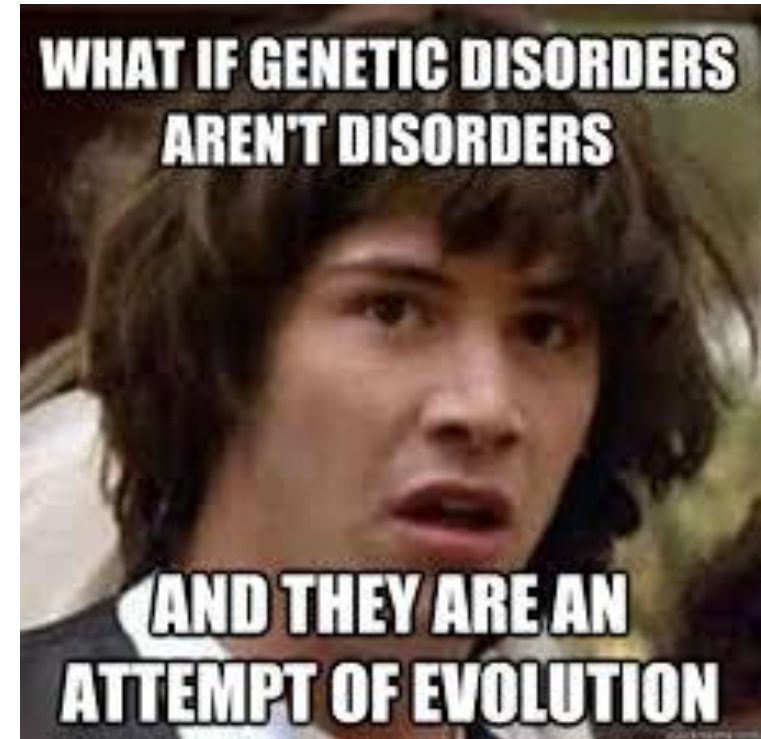
- je zdrojem individuální variability (vytváří se nové kombinace alel):
  - segregace alel při vzniku gamet
  - rekombinace při crossing-overu
  - vznik náhodných kombinací alel při oplození

## Mutace

- procesy, při kterých se mění počet alel (mění se kvalita a kvantita genů)
- **mutageneze** = proces vzniku mutací
- mutace = náhodné změny genotypu, změna genetické informace, poměrně vzácné

Typy mutací (indukované nebo spontánní, ty mají četnost  $\sim 10^{-7}$ , oprava polymerázou a proteinem p53):

- **Genové mutace**
- **Chromozomové mutace = aberace**
- **Genomové mutace**

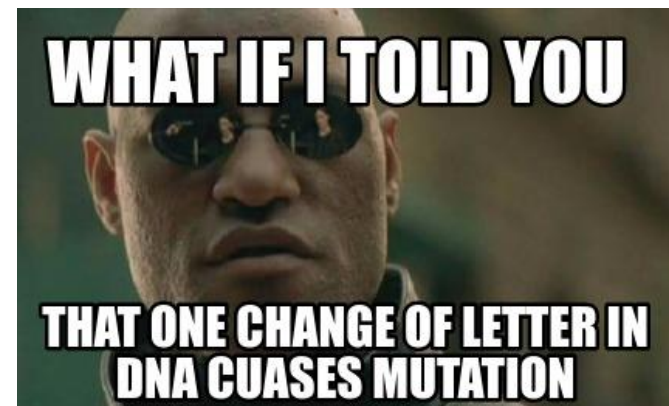


# Vzácné mutace a polymorfismus

- **vzácné mutace** - jsou výrazně patologické a tudíž jsou z populace odstraňovány selekcí, nebo vznikly nedávno a nestačily se v populaci rozšířit), vyskytuje se v populaci méně než v 1 %
- **polymorfismus** – nukleotidová záměna, jsou základem interindividuální variability jedinců, v jediném genu je často mnoho polymorfizmů, jejich kombinace tvoří haplotypy, vyskytuje se v populaci více než v 1 %. Představují 90% veškeré variability mezi jedinci.
  - **SNP** = jednonukleotidový polymorfismus - bialelické
  - **minisatelitní a mikrosatelitní polymorfismy** - multialelické

## Germinativní a somatická mutace

- **germinativní mutace** - přenášeny na potomstvo (často příčinou zániku plodu), u potomka přítomny ve všech buňkách, mají vliv na vývoj druhu, „úspěšnost“ germinativní mutace 1:100000
- **somatické mutace** - vznikají v somatických buňkách v průběhu života (maligní transformace x žádný fyziologický vliv)



# Genové mutace

- mění jednotlivé geny (alely), většinou jsou indukované
- podstata je molekulární, mění se struktura DNA, ale nenarušuje se celistvost stavby chromozomu
- v somatických nebo v pohlavních buňkách
- mutace v regulačních genech pro množení a diferenciaci → nádorového onemocnění
- **bodové mutace - substitute** = záměna páru nukleotidu za jiný (→ změna AA sekvence, změna v regulaci, ovlivnění transkripce a translace... nebo tvorba STOP kodonu)
- **delece/inzerce** = ztráta/zařazení nukleotidů (→ možný posun čtecího rámce), spíše v intronech

insertion mutations  
be like





# Genové mutace

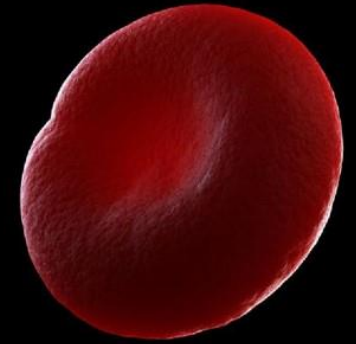


## Srpkovitá anemie

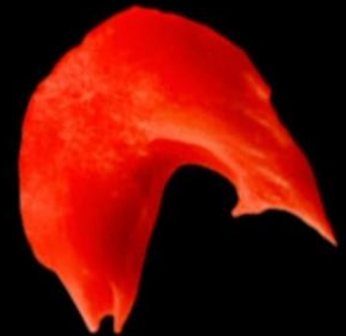
- missense mutace genu pro hemoglobin na 6. pozici v  $\beta$ -řetězci (hydrofóbní valin místo hydrofilní glutamové kyseliny, tvorba shluků Hb a tím změna tvaru ery)  $\rightarrow$  HbS
- autosomálně recesivní

	ancestral	mutant
DNA	-CTC-	-CAC-
mRNA	-GAG-	-GUG-
AA	-glu-	-val-

- Srpkovité červené krvinky mnohem hůř přenášejí kyslík. Lidé se srpkovitou anémií mají proto ve srovnání s obyčejnými lidmi červenýchrvinek víc. **To jim dává proti malárii velkou výhodu, díky níž mají lepší šanci přežít.**



Normal Blood Cell



Sickle Cell

# Genové mutace

## Hemofilie A

= nedostatek srážecího faktoru VIII

- inzerce 3000 bp – snížení tvorby proteinu
- gonozomálně recesivní – vazba na X chromozom
- žena je přenašečka



Member of European Royalty-  
Alas! My baby has hemophilia!

Queen Victoria-



# Chromozomové mutace - aberace

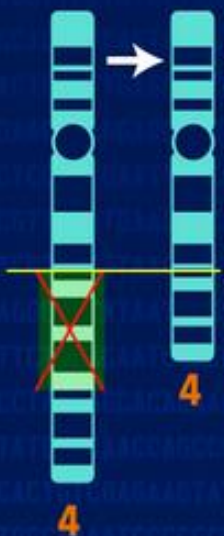
- nemění strukturu samotných genů, ale mění strukturu chromozomů.
- dají se pozorovat ve světelném mikroskopu
- mohou být překážkou normálního průběhu meiózy a jimi postižené gamety mohou být sterilní nebo mohou po splnutí vznikat neživota schopné zygoty.

## Strukturní chromozomové aberace

- následkem chromozomových zlomů, na které navazuje určitá přestavba. Primární je tedy porucha struktury, přičemž původní množství genetického materiálu může - ale nemusí - být zachováno. Dělíme je na **balancované** (kdy je zachováno původní množství genetického materiálu) a **nebalancované** (kdy část genetického materiálu chybí či přebývá).
- **deficience** = ztráta koncové části chromozomu, oddělený kousek se rozpadne v cytoplazmě, dochází ke ztrátě genů, ztráta důležitých genů vede ke smrti
- **delece** = ztráta vnitřní části chromozomu.
- **duplikace** = zdvojení některých částí chromozomů
- **inverze** = převrácení části chromozomu o 180°
- **translokace** = přesun části chromozomu na jiný chromozom, může vést k vytvoření nového znaku
- **fragmentace** = rozpad na malé části

# Chromosome Abnormalities

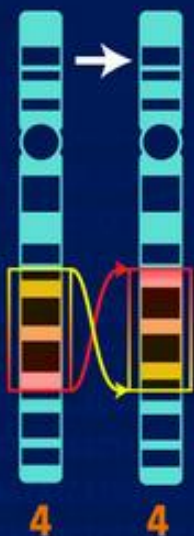
## Deletion



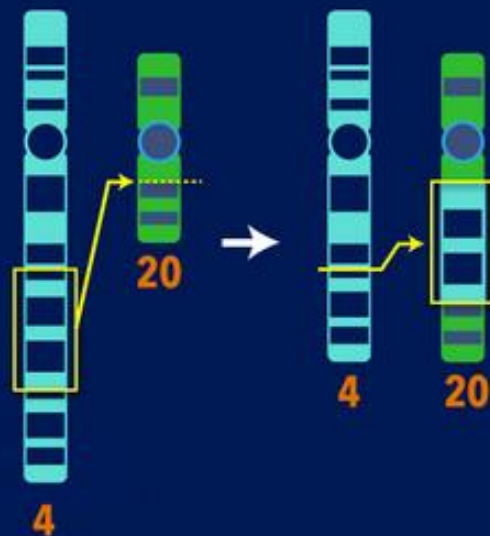
## Duplication



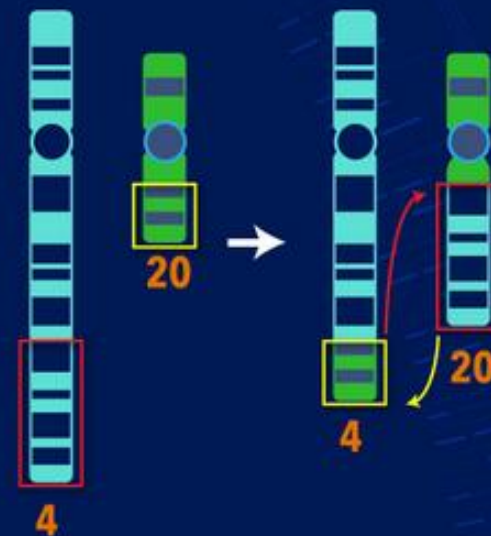
## Inversion



## Substitution



## Translocation



# Chromozomové mutace

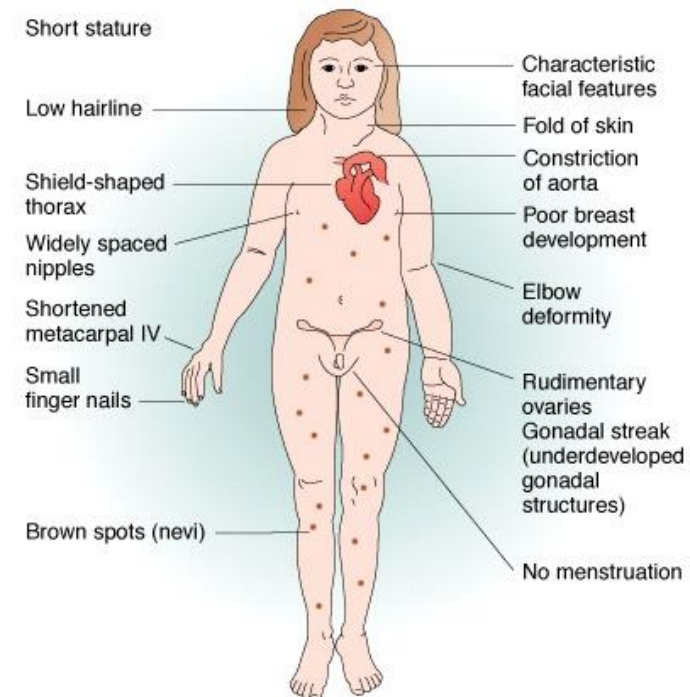
## Numerické chromozomové aberace

- způsobeny abnormálním počtem chromozomů v karyotypu
- struktura chromozomů je neporušená, patologicky se uplatňuje nestandardní množství genů
- vznikají díky chybě při rozchodu chromozomů do dceřiných buněk během buněčného dělení (nondisjunkce) nebo abnormalitami fertilizace či časně embryogeneze
- **aneuploidie** - numerická odchylka se týká pouze určitého chromozomu nebo chromozomů, ne však celé sady. Konkrétní chromozom může být buď znásoben - **trisomie** (3x - tři kopie chromozomu), **tetrasomie** (4x - čtyři kopie chromozomu), nebo naopak ztracen - **monosomie** (1x - jedna kopie chromozomu), **nulisomie** (0x - žádná kopie chromozomu)
- **polyploidie** - znásobena je celá chromozomová sada - porucha rozdělení celých sad nebo oplození spermii (dispermie]), u člověka přichází v úvahu zejména triploidie ( $3n = 69$  chromozomů) a tetraploidie ( $4n = 92$  chromozomů), většinou ale:
  - těhotenství je potraceno
  - molla hydatidosa (a pak těhotenství nutno ukončit potratem)
  - porod novorozence s triploidíí – velmi časná letalita

# Aneuploidie

**Aneuploidie** (změna počtu chromozomů v sadě)

- 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)
    - XXX sy.
    - XYY sy.



# 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
  - **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
  - **chromozomální poruchy**
    - nejedná se o konkrétní chybu ale o nadbytek/nedostatek genů obsažených v celých chromozomech nebo jejich segmentech ("gene dosage" efekt)
  - **komplexní (poly-, multigenní) nemoci**
    - genetická dispozice podmíněná kombinací alel několika genů je výrazně manifestována prostředím a komorbiditami

# Monogenní nemoci

- Rozvoj molekulárně biologických metod umožnil detailní analýzu genetického podkladu mnoha mendelisticky děděných, tzv. **monogenních nemocí**.
- U těchto chorob se dědičný podklad uplatňuje jako **velký faktor**, tj. je přítomen prakticky u všech nemocných a jedná se prokazatelně o faktor příčinný (např. defekty v dystrofinovém genu u muskulárních dystrofií), k němuž se přidávají jen jako přídatné další faktory genetické i faktory zevního prostředí. Příčinou těchto nemocí bývají především tzv. vzácné alely.
- je determinována alelami v jednom lokusu
- variantní alela, která vznikla mutací někdy v nedávné nebo vzdálené minulosti a je většinou relativně málo častá, nahrazuje původní „divokou“ alelu na jednom nebo obou chromozomech
- mají charakteristický způsob přenosu v rodinách



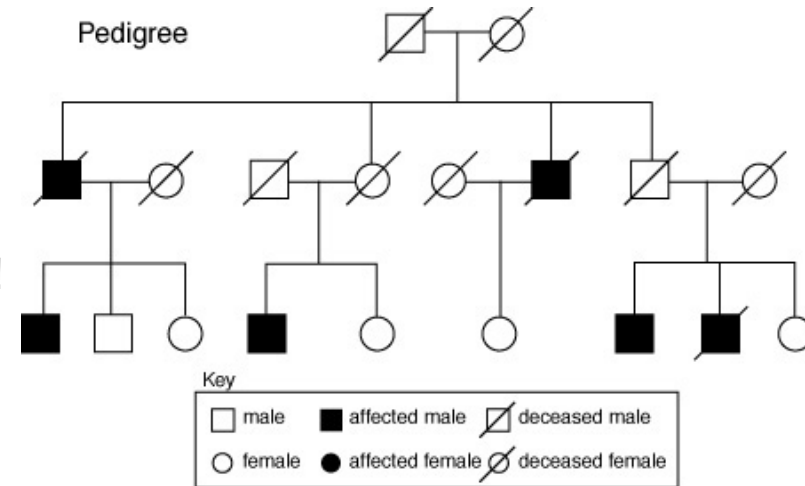
# Monogenní nemoci

- choroby dětského věku
- méně než 10% z nich se manifestuje po pubertě a pouhé 1% se objeví po skončení reprodukčního věku
- často výrazně patologické
- V populační studii na 1 milionu živě narozených dětí byla incidence vážných monogenních chorob odhadnuta na 0,36%, u 6-8% hospitalizovaných dětí se uvažuje o monogenních chorobách.
- doposud známé shrnuje OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man)  
~6000 klinicky významných fenotypů
- čtyři základní typy dědičnosti:

	dominantní	recesivní
autosomální	autosomálně dominantní (AD)	autosomálně recesivní (AR)
X-vázaný	X-dominantní (XD)	X-recesivní (XR)

# Monogenní nemoci

- typy přenosu
  - autozomální
    - geny na obou autozomech aktivní
  - gonozomální (X-chromozom vázané)
    - muži hemizygotní
    - u žen 1 X-chromozom inaktivován!!
  - jiné
    - imprinting, mozaicismus, ...
- 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

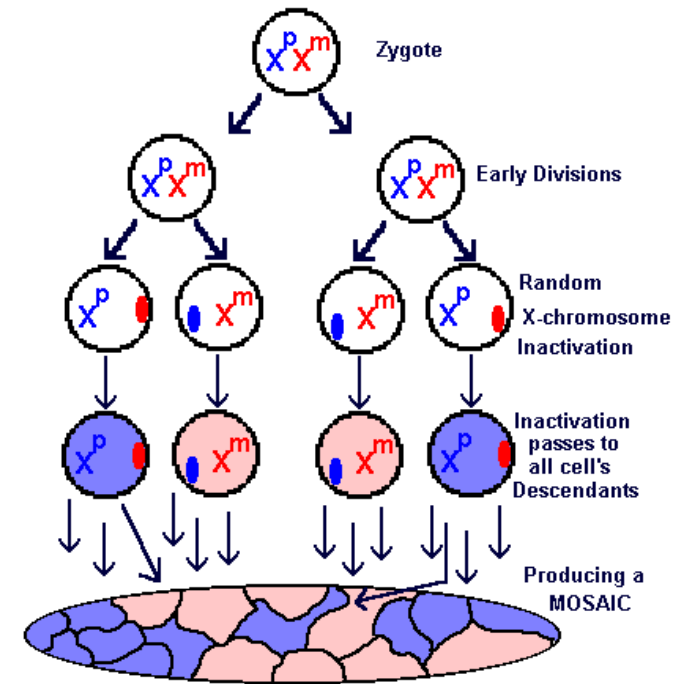


# Monogenní nemoci - AD

- nemoci jsou důsledkem jak mutací přenášených mezi generacemi tak vzniklých nově
- 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)
  
- familiární hypercholesterolemie (1/500),
- myotonická svalová dystrofie (1/1000)
- Huntingtonova chorea (1/3000)

# Monogenní nemoci - X-vázané

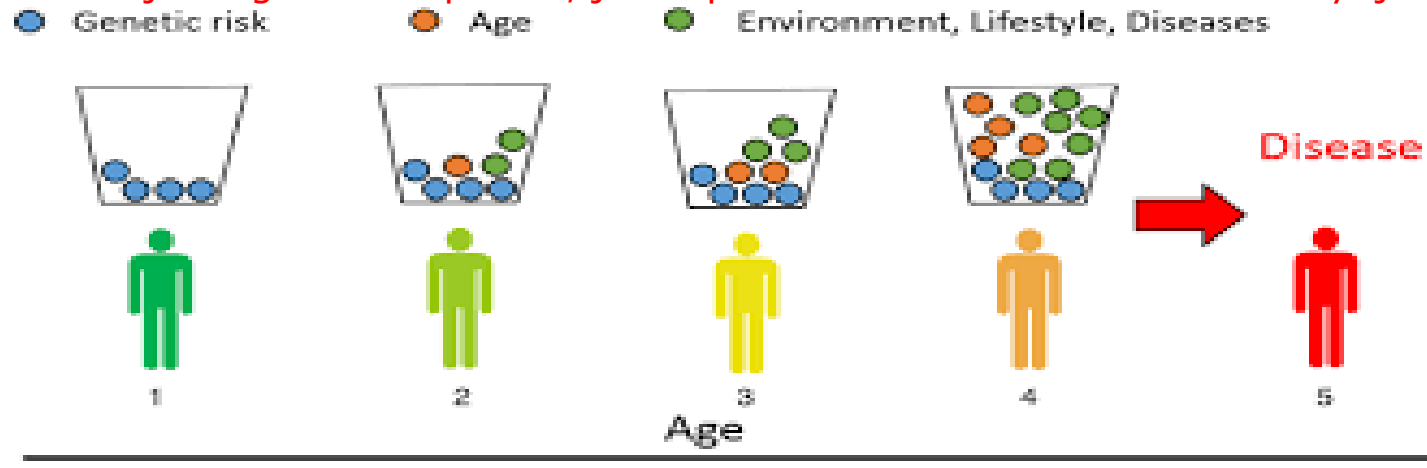
- ženy 3 genotypy, muži pouze 2
- X-vázané nemoci se manifestují u všech mužů, kteří zdědili mutaci, a pouze u homozygotních žen
- hemofilie A
- Duchenneova muskulární dystrofie
- Wiskott-Aldrichův syndrom (imunodeficiencie)
  
- inaktivace X-chromozomu u žen
  - kompenzace dávky a exprese X-vázaných 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 nemoci

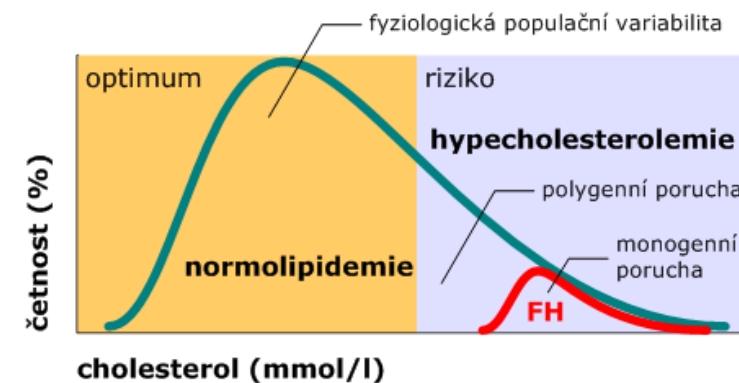
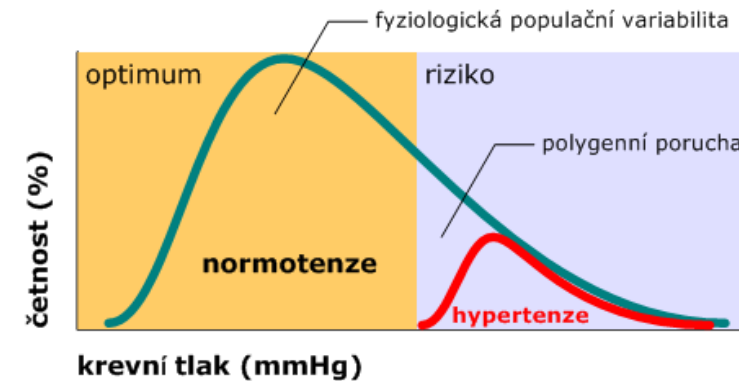
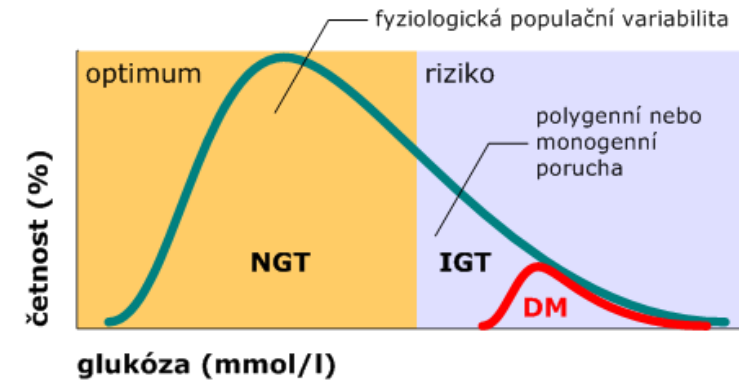
- multifaktoriální, multigenní, polygenní
- roli hrají kombinace určitých genů a určitých faktorů zevního prostředí
- Na odhalení nejobecnějších principů genetiky multifaktoriálních nemocí se na rozdíl od genetiky nemocí mendelistických v současné době stále ještě čeká.
- v klinické praxi často kolísá názor na výsledky genetických studií, které se snaží odhalit genetický podklad komplexních nemocí, od neodůvodněného očekávání nad nalezenými geny velkého účinku až po velkou skepsi vzhledem k existenci genetického podkladu v populaci četných nemocí (nad 1%), jako je v kardiologii např. esenciální hypertenze.
- pokud choroba má prokazatelně familiární výskyt, musíme očekávat podíl genetického podkladu na její manifestaci, a to i v tom případě, že není dosud dobře definován nebo dosavadní znalost nepovažujeme za přesvědčivou.
- Své genetické pozadí mají i tak relativně vzdálené proximální fenotypy, jako je např. kvalita života u nemocných s chronickým kardiovaskulárním onemocněním.

Každá choroba má nějaké genetické pozadí, jehož podíl na manifestaci dané choroby je různý.



# 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, ....
  - a **interakcí genů** mezi sebou
- nejčastější komplexní nemoci
  - diabetes (1. i 2. typu)
  - dyslipidemie
  - esenciální hypertenze
  - alergie



# Klinická genetika

- **zabývá se diagnostikou, léčením a prevencí genetických nemocí**
- **genetické poradenství**
- **vrozené vady** - poruchy utváření orgánů, které vznikly v období nitroděložního života, i poruchy funkční (např. duševní opoždění) a poruchy na úrovni biochemické a molekulární (např. vrozené vady metabolismu).

<b>Skupina</b>	<b>Příčina</b>	<b>Zastoupení</b>
Primárně (geneticky)	chromozomální aberrace	10 %
	monogenní dědičnost	20 %
Sekundárně (prostředí)	léky, infekce, záření	5 %
	porodní poranění	12 %
	infekce po narození	7 %
Neznámé (multifaktoriální)	geny + prostředí	46 %

# Klinická genetiká

## Prenatální diagnostika

- zahrnuje vyšetřovací postupy směřující k vyhledávání statisticky významné odchylky ve struktuře nebo funkci, která přesahuje hranice fenotypové variability
- umožňuje v závažných případech ukončení gravidity, u dalších je možno v předstihu plánovat optimální perinatální péči.

## Rizikové faktory:

- věk matky v době porodu je vyšší jak 35 let
- pozitivní biochemický screening z krve matky
- ultrazvukový nález, který zvyšuje riziko přítomnosti chromozomální aberace (nahromadění tekutiny v podkoží, nepřítomnost nosní kůstky, srdeční vada plodu aj.)
- přítomnost chromozomální aberace v rodině





# Klinická genetika

## Stanovení pohlaví plodu

- volné fetální DNA kolující v krvi matky
- neinvazivní s přesností ~98 %
- od 10. týdne těhotenství
- DNA plodu z venózní krve matky
- z klinického hlediska je určení pohlaví plodu důležité v případě rizika nějaké genetické choroby vázané na určité pohlaví (např. hemofilie).



## Preimplantační diagnostika

- metodu časně prenatalní diagnostiky, která je vázána na techniky umělého oplodnění. Za účelem minimalizace chyby genetického vyšetření je třeba k oplozování vajíček použít metody intracytoplazmatické injekce spermie
- buňky pro genetické vyšetření jsou odebírány z embrya nejčastěji ve stadiu 8 buněk nebo blastocysty



## Postnatální diagnostika

- např. trombofilie , cystická fibróza...

# Klinická genetika

## Trombofilie

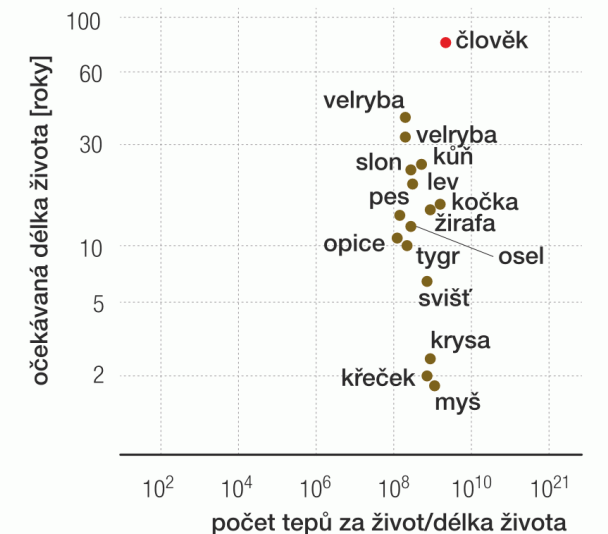
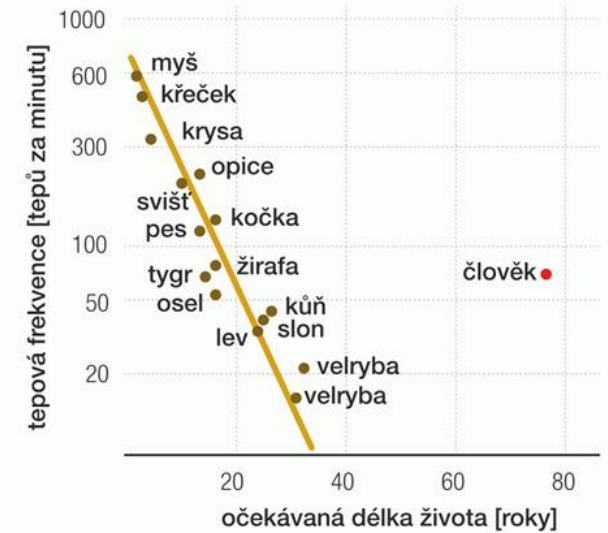
- vrozený sklon ke zvýšenému srážení krve
  - může být v některých případech pro své nositele výhodná (omezení ztrát krve při poranění)
  - i příčinou různých komplikací v těhotenství, při dlouhodobém znehybnění nebo při užívání některých léků může způsobit hlubokou trombózu či plicní embolii
  - genetické vyšetření u: gravidních, před začátkem užívání hormonální antikoncepce, před chirurgickým zákrokem
- 
- Leidenská mutace** – mutace genu pro inhibitor koagulace faktor V - riziko trombembolie ~30 %, genová mutace rs6025 G1691A, R506Q (arg→gln), AD
- 
- Hyperhomocysteinemie** - mutace enzymu konvertujícího kyselinu listovou – metyltetrahydrofolátreduktáza (MTHFR) - projeví při nedostatku vitaminů B6, B12 a kyseliny listové, genová mutace rs1801133 C677T, AR
- 
- Defekt antitrombinu** (FII) - mutace koagulačního faktoru II zvyšujícího hladinu protrombinu – riziko trombembolie ~70 – 90 %, genová mutace rs1799963 G20210A



# Stárnutí

- stárnutí
  - přirozený celoživotní proces
  - změny postihující
    - tělesné funkce
    - fyzickou výkonnost
    - kognitivní funkce
- gerontologie
  - obor zabývající se stárnutím
    - gerontos = starý člověk
    - logos = nauka
  - studium změn a patologických projevů spojených se stárnutím
- geriatrie

- stárnutí  $\neq$  nemoc
  - starší jedinec je schopen vykonávat většinu funkcí
    - může trvat déle
    - větší motivace/úsilí
    - méně „precise“
  - k udržení funkce/schopnosti je nutné její používání
- starší populace
  - > 65 let
    - arbitrární
    - 1935 – Social Security Act – první penzijní systém v USA
    - „young old“: 65 – 74
    - „middle-old“: 75 – 84
    - „old-old“: > 85



# Stárnutí

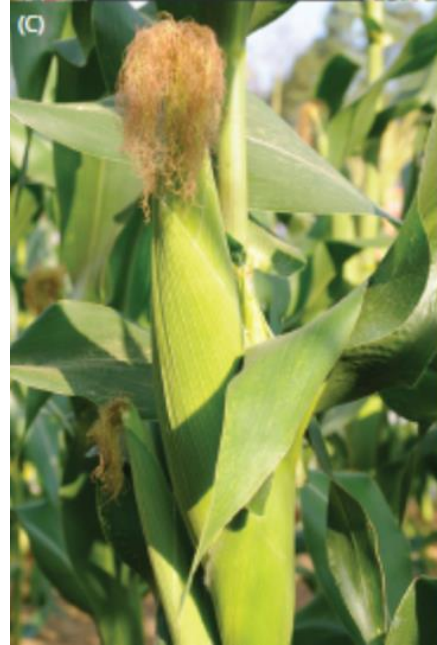
Jeanne Calment  
122 let



Jepice  
dny



Sladká kukuřice  
Životní cyklus 4  
měsíce

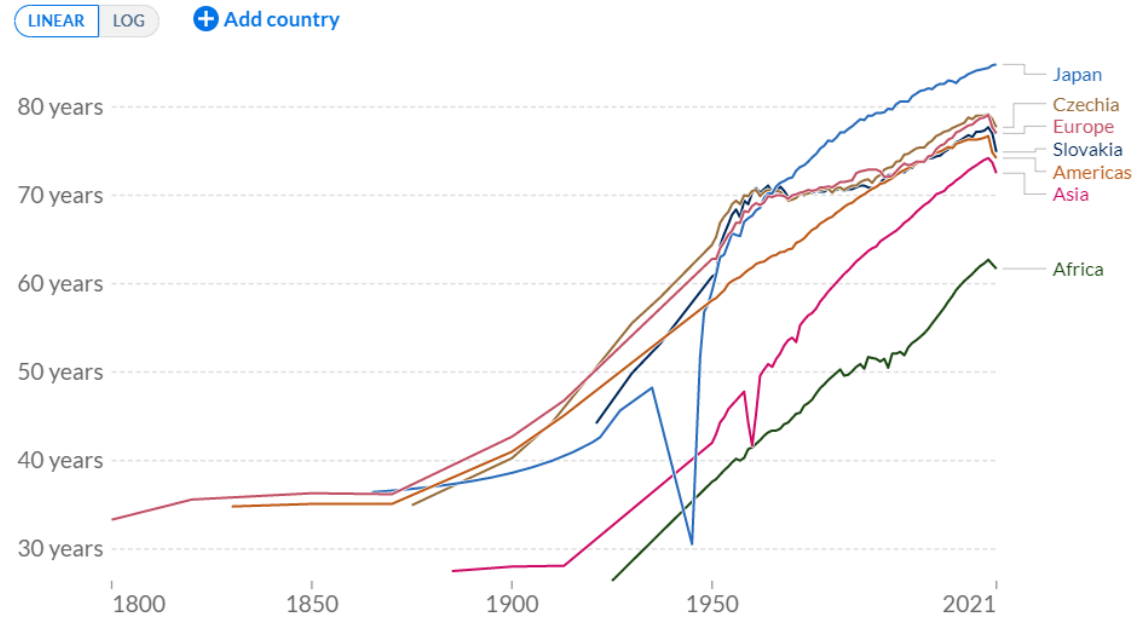


Bristlecone  
pine  
5000 let



# Gerentologie

## Life expectancy, 1800 to 2021



Source: UN WPP (2022); Zijdeman et al. (2015); Riley (2005)  
 Note: Shown is the 'period life expectancy'. This is the average number of years a newborn would live if age-specific mortality rates in the current year were to stay the same throughout its life.

**TABLE 1.1**  
**LEADING CAUSES OF DEATH IN THE UNITED STATES FOR THE YEARS 1900 AND 2005**

1900	% of deaths	2005	% of deaths
Influenza and pneumonia	12	Heart disease	31
Tuberculosis	11	Cancer	26
Diarrheal disease	8	Stroke	8
Heart disease	8	COPD <sup>1</sup>	6
Stroke	6	Influenza and pneumonia	3
Kidney disease	5	Alzheimer's disease	3
Accidents	4	Diabetes mellitus	3
Cancer	4	Kidney disease	2
Senility <sup>2</sup>	3	Accidents	2
Diphtheria	2	Septicemia	1

<sup>1</sup> COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

<sup>2</sup> All dementias were referred to as senility. Alzheimer's disease had not yet been characterized.

# Stárnutí

- **Stochastické** (náhodné jevy)
  - poškození životně důležitých molekul
  - akumulace poškození
  - teorie somatické mutace
    - stárnutí vyvoláno mutacemi DNA nebo deficitem reparačních enzymů
  - teorie radikálová
    - oxidativní metabolismus, radikály
- **nestochastické**
  - Hayflickův limit
    - limitovaná replikace kultivovaných fibroblastů
    - předtím zpomalení dělení, morfologické změny jako u starých buněk
  - telomeráza
    - při každém dělení se zkracují telomery
      - změny genové exprese
      - inhibice replikace buňky
    - nádorové buňky
      - telomeráza udržuje délku telomer

# Známky stárnutí



Každá známka by měla splňovat tato kritéria:  
přítomnost v průběhu stárnutí  
experimentální zesílení zrychluje stárnutí  
zeslabení stárnutí zpomaluje

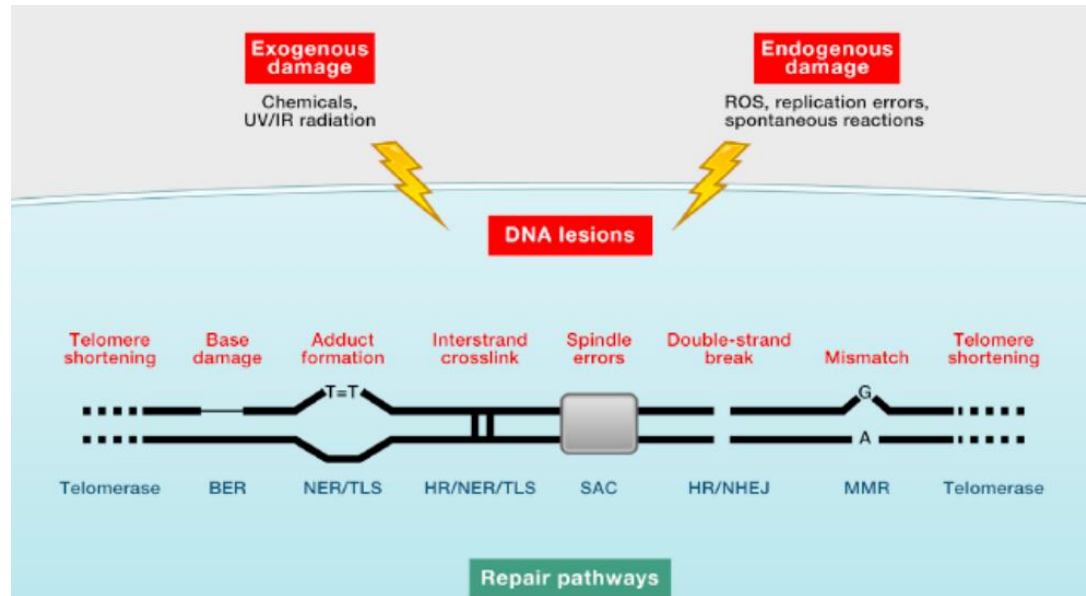
**Qui-Gon at  
age 60 when  
he died  
(legends)**

**Obi-Wan at  
age 57 in  
Episode 4**



made with mematic

# Genomová nestabilita

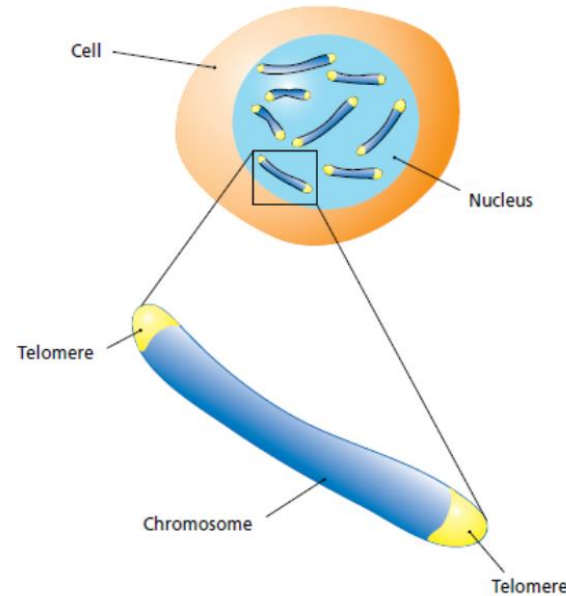


- akumulace genetického poškození
- integrita a stabilita DNA je trvale ohrožována
  - replikační chyby
  - kyslíkové radikály
- poškození somatických i kmenových buněk
- mtDNA
  - oxidativní mikroprostředí
  - chybí histony
  - méně účinná reparace
  - indukce buněčného stárnutí/apoptózy



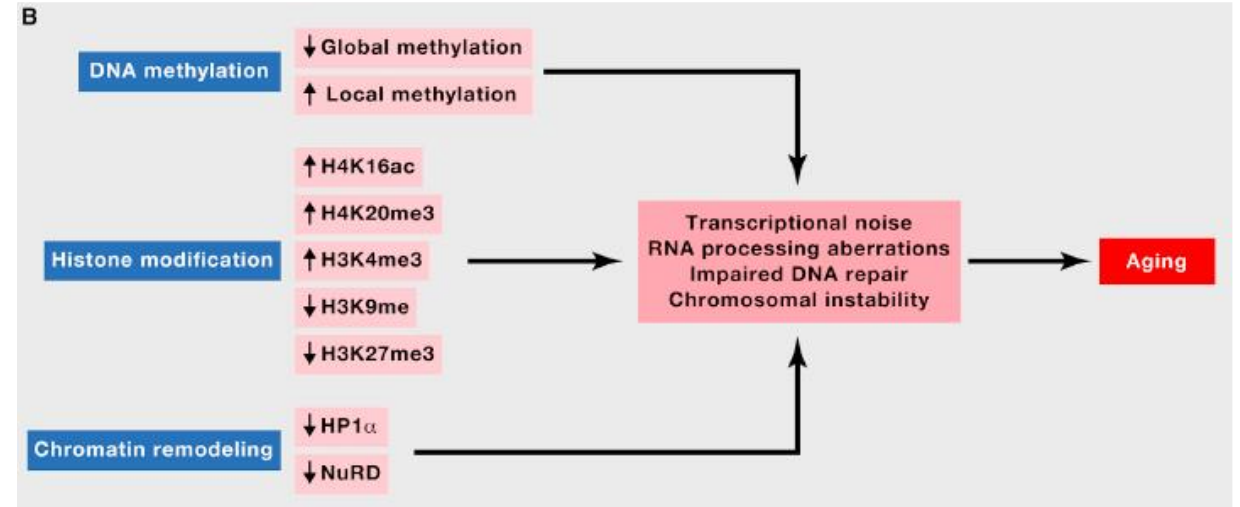
# Zkracování telomer

- omezená reparační schopnost
- konce DNA nejsou replikovány pomocí DNA polymerázy
- enzym telomeráza
  - chybí většině somatických buněk
  - omezená proliferační kapacita
- experimenty na zvířatech
  - aktivace telomer zpomaluje stárnutí
- humánní studie
  - vztah mezi délkou telomer a rizikem smrti, zvláště u mladších lidí



# Epigenetické změny

- epigenetika
  - dědičné změny ve funkci genu, které nastávají bez ohledu na změny v sekvenci jaderné DNA
- strukturní i chemické modifikace chromatinu, především DNA a histonů
- reverzibilní
- enzymy
  - DNA metyltransferázy
  - acetylázy a deacetylázy
  - metylázy a demethylázy
  - příklad: sirtuin 6 (SIRT6)
    - H3K9 deacetylace - regulace
      - genomové stability
      - NF-KB signalizace
      - glukózové homeostázy

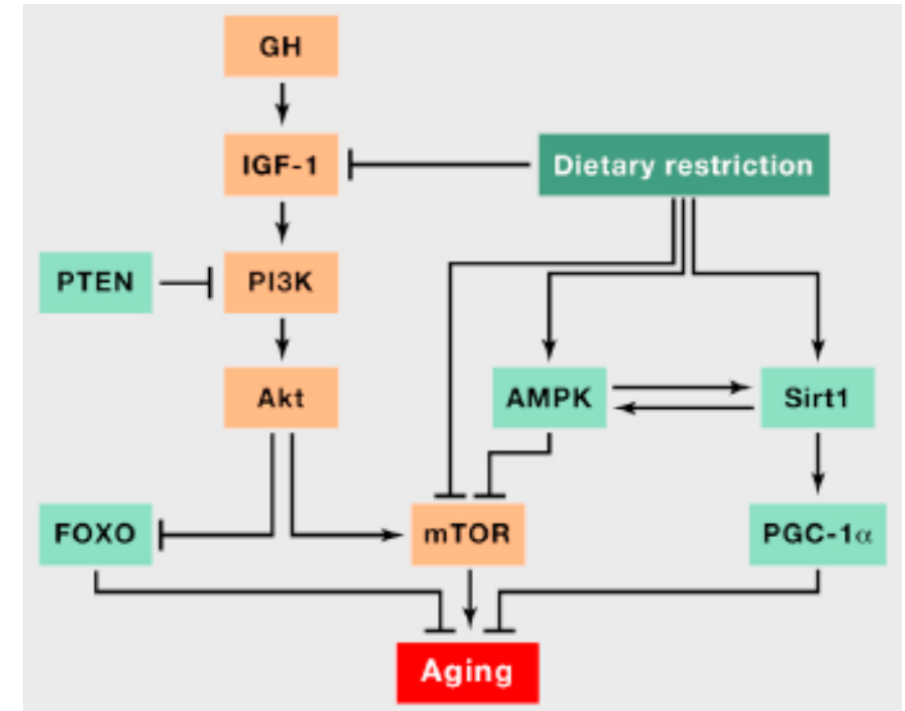


# Ztráta proteostázy

- proteostáza
  - proteinová homeostáza
- kontrolní mechanismy udržující stabilitu a funkčnost proteinů
  - heat-shock proteiny (HSP)
- mechanismy degradace proteinů
  - proteazom
  - lyzozom
- stárnutí
  - změny v proteostáze
    - uplatňují u některých nemocí spojených se stářím
      - Alzheimerova a Parkinsonova choroba
- proteiny teplotního šoku (HSP)
  - udržení prostorového uspořádání bílkovin
- jejich aktivace je odpověď na stres
- významný homeostatický mechanismus
  - umožňuje přežít poškození vyvolané faktory zevního i vnitřního prostředí
- označení podle molekulové hmotnosti
  - HSP90, HSP70 a HSP60

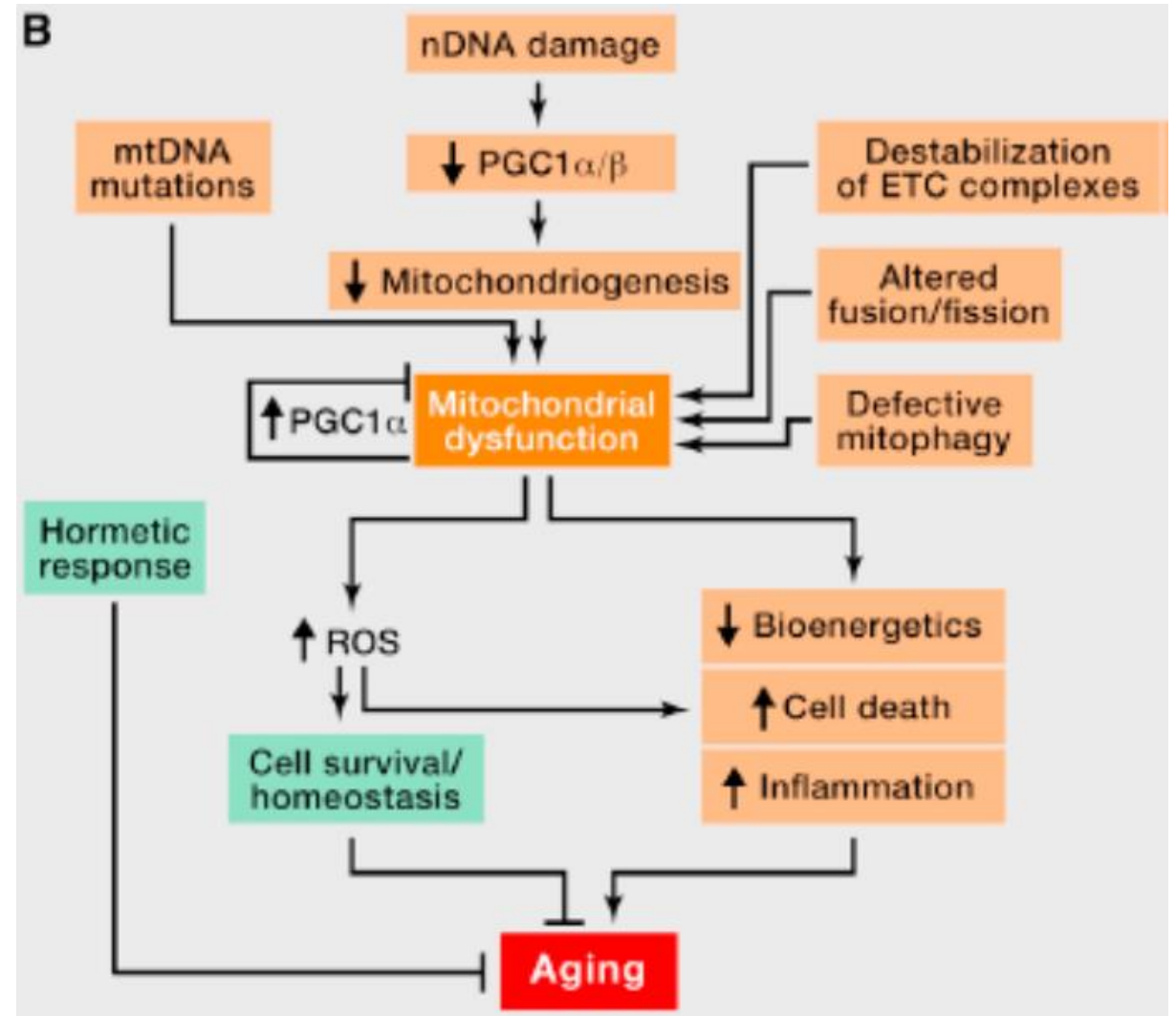
# Dysregulace detekce živin

- somatotropní osa
  - adenohypofýza – růstový hormon
  - IGF1
    - produkován hl. hepatocyty
  - intracelulární signalizace
  - experimentální zeslabení této osy vede k prodloužení života
    - kalorická restrikce
  - aktivita osy paradoxně klesá při stárnutí
  - možná i reakce na poškození
    - záleží na intenzitě potlačení
  - polymorfizmy spojené se sníženou aktivitou
    - dlouhověkost
    - stejně tak genetická manipulace u bezobratlých a u myši

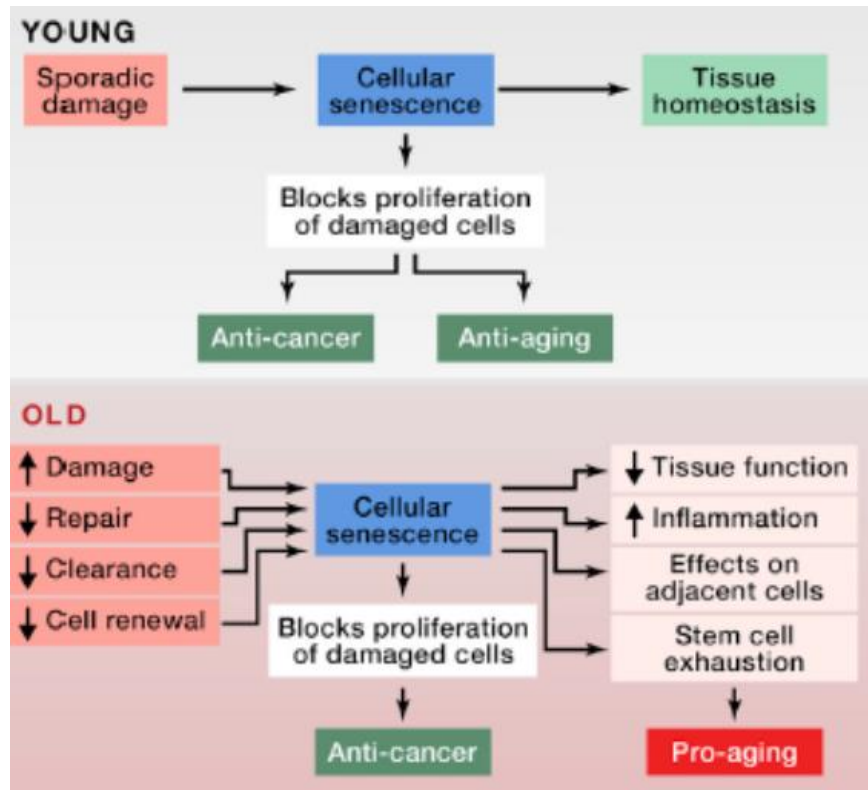


# Mitochondrie

- důležitá organela živočišné buňky
- velikost mitochondrií
  - je variabilní a souvisí s typem buňky a s funkcí, kterou buňka vykonává
  - délka 0,5 - 20  $\mu\text{m}$  a šířka 0,1 - 5  $\mu\text{m}$
- počet mitochondrií v buňce
  - variabilní
  - záleží na
    - v hepatocytu 1000 - 2000
- mají vlastní molekulu DNA
  - 37 genů, 13 proteinů
  - v mitochondrii cca. 1000 proteinů



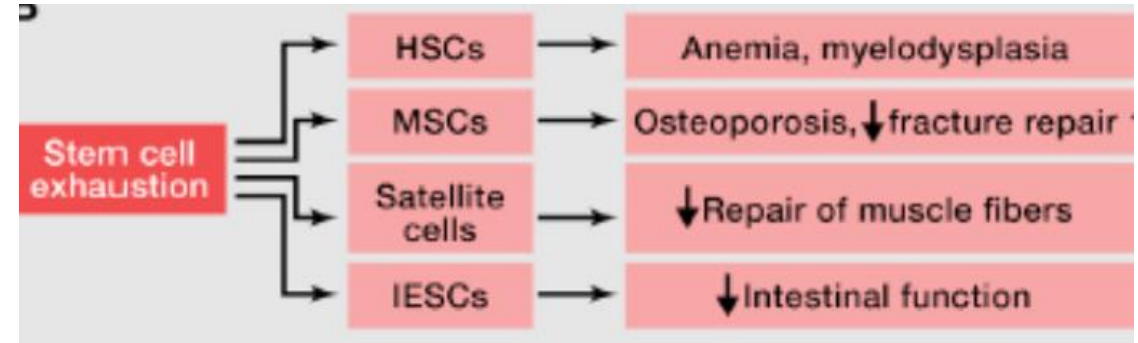
# Buněčné stárnutí



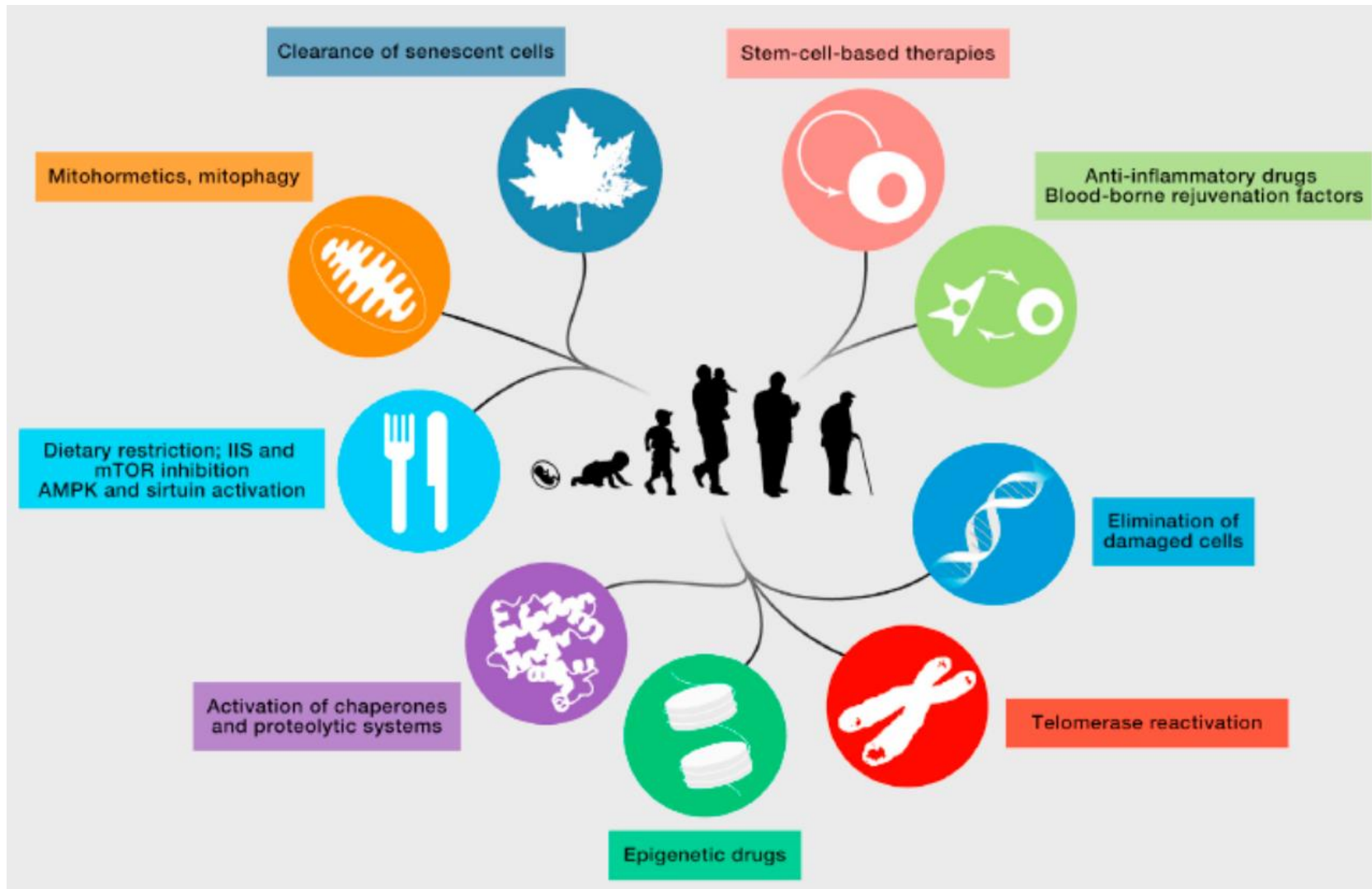
- zástava buněčného cyklu spojená s fenotypovými změnami
- odpověď na poškození
  - je-li vyčerpána regenerativní kapacita tkáně, stává se škodlivou a zrychluje stárnutí
- nejedná se o generalizovaný proces

# Vyčerpání kmenových buněk

- snížení regeneračního potenciálu tkáně
  - pokles hematopoézy,
  - ↓ produkce imunitních buněk
  - ↑ incidence anemie a myeloidních malignit

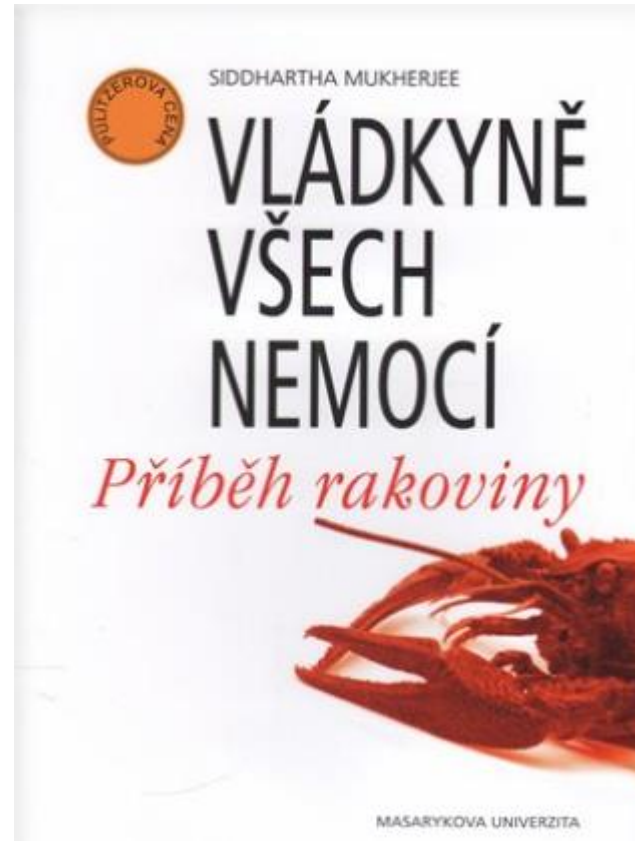
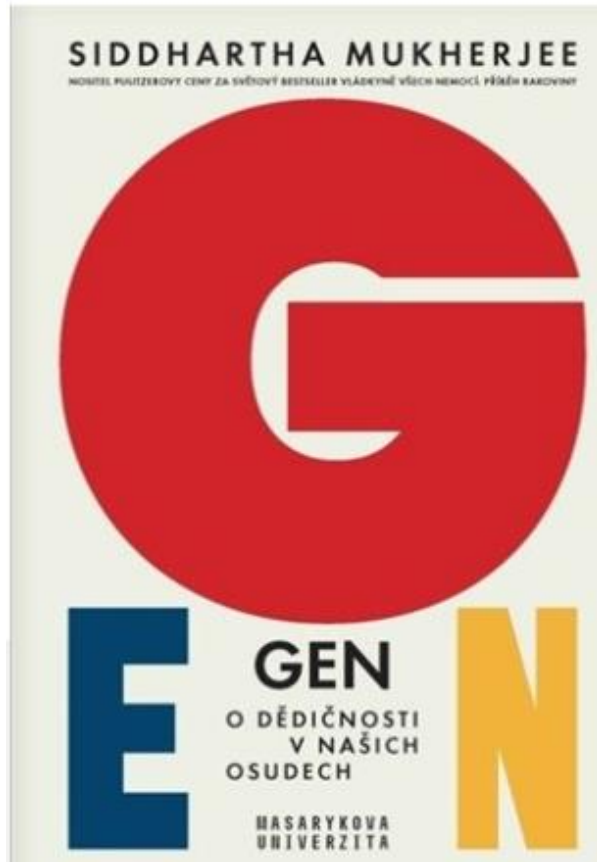


# Intervence k prodloužení života





# Doporučená literatura



Příběhy vědy: rakovina

Bi0001

Příběhy vědy: gen

Bi0002

<https://www.ceskatelevize.cz/porady/1044129465>

3-hyde-park-

civilizace/220411058090

919/