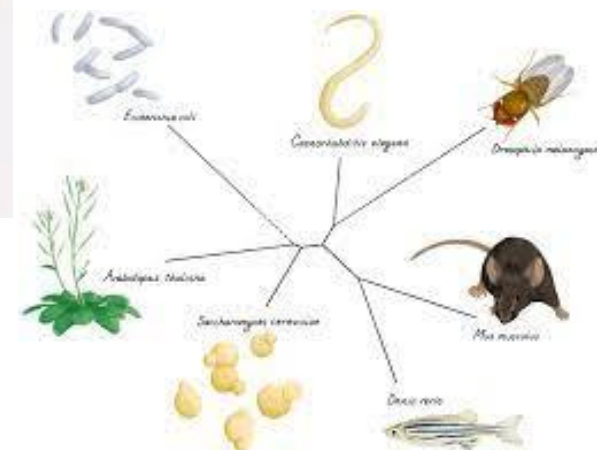
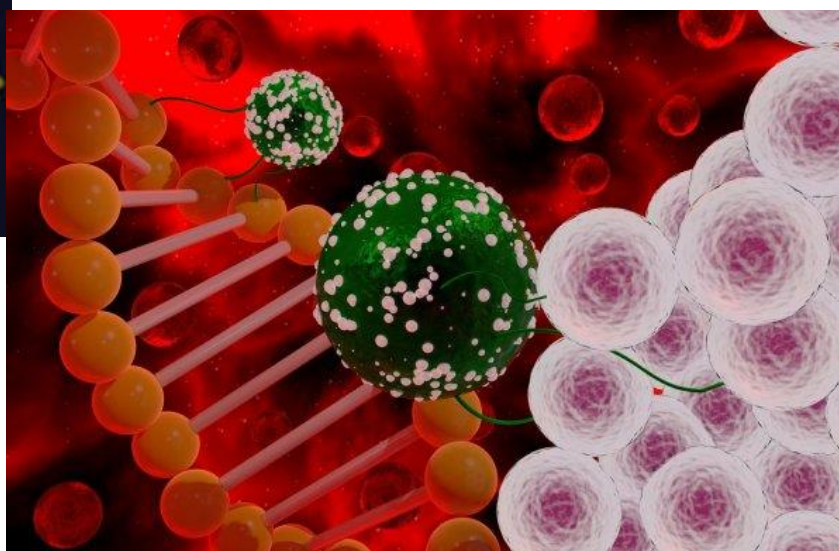


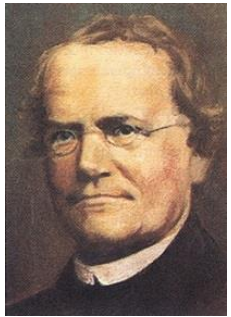


GREGOR MENDEL



GENETICKÁ PODMÍNĚNOST NEMOCÍ





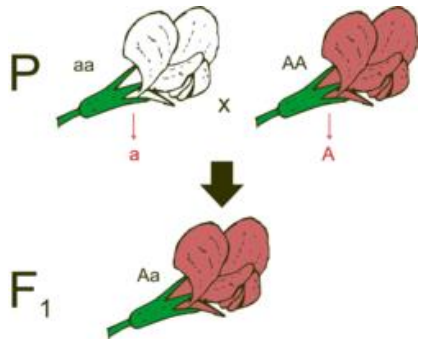
JOHAN GREGOR MENDEL

- Jednotky dědičnosti se nemísí, jsou materiální povahy, párové, předávají se z generace na generaci
- Při pohlavním rozmnožování se může z každého rodiče přenést na jeho potomka vždy pouze jediná alela z páru

1. Mendelův zákon

Zákon o uniformitě F1 hybridů a identitě reciprokých křížení

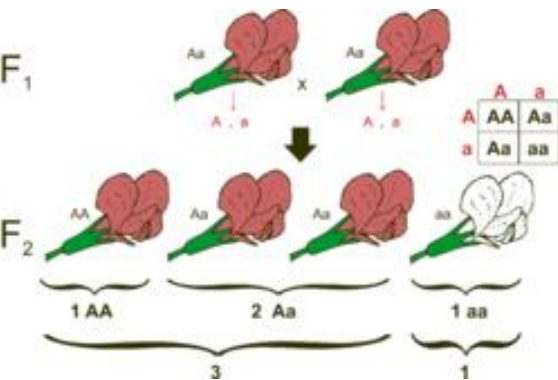
Při vzájemném křížení 2 homozygotů vznikají potomci genotypově i fenotypově jednotní.



2. Mendelův zákon

Zákon o náhodné segregaci genů do gamet

Při křížení 2 heterozygotů může být potomkovi předána každá ze dvou alel (dominantní i recesivní) se stejnou pravděpodobností. Při křížení heterozygotů lze genotypy a fenotypy vzniklých jedinců vyjádřit poměrem malých celých čísel. Vzniká genotypový a fenotypový štěpný poměr.



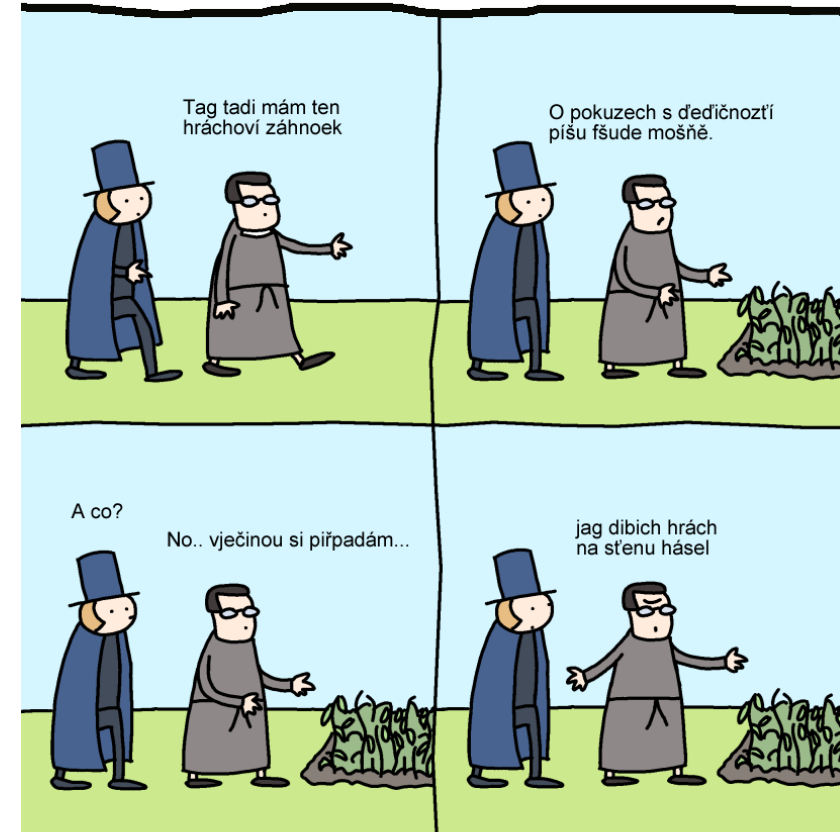
3. Mendelův zákon

Zákon o nezávislé kombinaci alel

Vzájemným křížením polyhybridů (vícenásobných heterozygotních hybridů) vzniká fenotypově i fenotypově nejednotné potomstvo s toliko kombinacemi genů, kolik je možných matematických kombinací mezi dvěma matematickými veličinami.

OPRÁSKY SČESKÍ HISTORIE

G.I. MENGEL



MENDEL
200



MENDEL
ŽIJE

MENDELISTICKÁ DĚDIČNOST

1. Zákony platí pro znaky kvalitativní, dědičnost jednoho znaku je řízena **1 genem**, bez genové interakce
2. Geny nesmí být na **pohlavních chromozomech** a **semiautonomních organelách**
3. Mezi dvěma geny nesmí existovat **genová vazba**
4. Všichni jedinci i jejich gamety musejí mít shodnou **životnost**



[Introduction](#)
[Arm folding](#)
[Asparagus urine](#)
[Attached earlobe](#)
[Beeturia](#)
[Bent pinkie](#)
[Cheek dimples](#)
[Cleft chin](#)
[Darwin's tubercle](#)
[Earwax](#)
[Eye color](#)
[Hair color](#)
[Hair whorl](#)
[Hand clasping](#)
[Hitchhiker's thumb](#)
[Mid-digital hair](#)
[PTC tasting](#)
[Toe length](#)
[Tongue rolling](#)
[Widow's peak](#)

Introduction to the myths

A fun way to teach the basics of genetics is to have students look at traits on themselves. Just about every biology student has, in one class or another, been asked to roll their tongue, look at their earlobes, or check their fingers for hair. Students can easily collect data on several different traits and learn about genes, dominant and recessive alleles, maybe even Hardy-Weinberg proportions. Best of all, these data don't require microscopes, petri dishes, or stinky fly food.

Unfortunately, what textbooks, lab manuals and web pages say about these human traits is mostly wrong. Most of the common, visible human traits that are used in classrooms do NOT have a simple one-locus, two-allele, dominant vs. recessive method of inheritance. Rolling your tongue is not dominant to non-rolling, unattached earlobes are not dominant to attached, straight thumbs are not dominant to hitchhiker's thumb, etc.

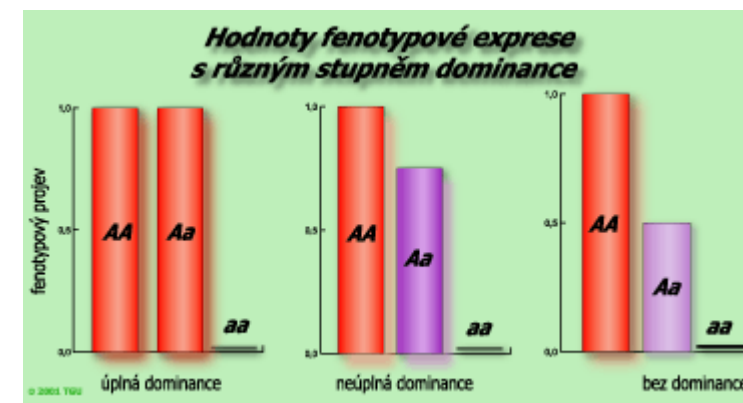
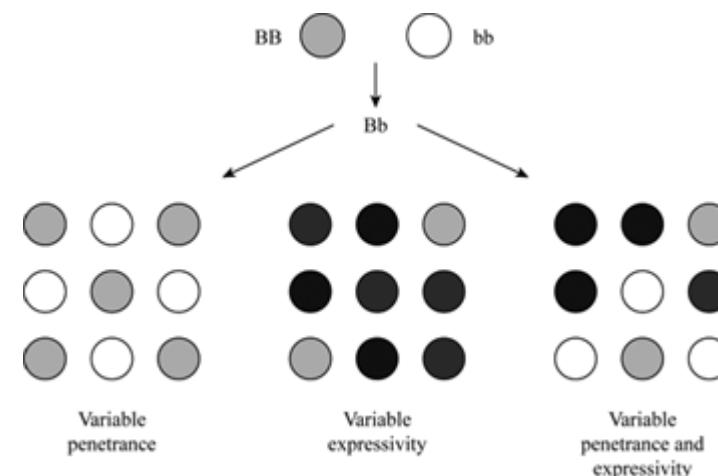
In some cases, the trait doesn't even fall into the two distinct categories described by the myth. For example, students are told that they either have a hitchhiker's thumb, which bends backwards at a sharp angle, or a straight thumb. In fact, the angle of the thumb **ranges continuously**, with most thumbs somewhere in the middle. This was clearly shown in the very first paper on the genetics of hitchhiker's thumb (Glass and Kistler 1953), yet 60 years later, teachers still ask students which of the two kinds of thumb they have.

In other cases, the trait really does fall into two categories, but it isn't determined by genetics. For example, students are asked to fold their arms, then told that the allele for having the right forearm on top is dominant. It is true that most people fall into two categories, right arm on top or left arm on top, but the



ODCHYLKY OD MENDELOVÝCH ZÁKONŮ

- **letalita, snížená vitalita** (vitální-subvitální-semiletální-letální)
Huntington. chorea – dom. hom – abort, horší projevy nemoci
- snížená **penetrance** (*Polydaktylie*) a odlišná **expresivita**
- dědičnost vázaná **na pohlaví**
- **vazba genů**
- genové **interakce**
 - epistáze - potlačují (*Hh*, fenotyp *Bombai* - *hh* epistatický nad *AB*, *AB+hh-0*)
 - inhibice
 - komplementarita (alespoň 2 dom. alely)
 - duplicita - jeden znak – různé geny, k jeho vyjádření stačí jediná dominantní alela
 - mnohonásobný alelismus – polymorfní geny (*ABO*, *HLA*)
 - kodominance alel – *krevní skupiny*
 - superdominance – heterozygot má vyšší fenotyp hodnotu než oba homozygoti (heteroza)
 - pleiotropie – jeden gen více znaků (*metabolické řetězce*, *Fenylketonurie*)
- **polygenní dědičnost**
- **mitochondriální dědičnost** (cytoplazmatická dědičnost) – maternální efekt
- genový **imprinting** (transkripce pouze jedné alely)
- **dynamické mutace** (amplifikace opakování tripletů)
- strukturní balancované **chromozomální aberace**
- **epigenetika**



GENETIKA

studium variability a dědičnosti

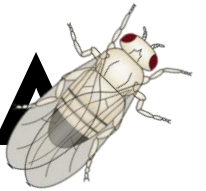
- **klinická genetika**
 - zabývá se genetikou patologických stavů
 - zabývá se diagnostikou, léčením a prevencí genetických nemocí (u celé rodiny!)
 - genetické poradenství
- **lidská genetika**
 - studium variability a dědičnost u člověka
- **cytogenetika**
 - studium chromozomů
 - onkocytogenetika
- **molekulární genetika**
 - studium struktury a funkce jednotlivých genů
- **populační genetika**
 - studium proměnlivosti populací
- **komparativní a evoluční genetika**
 - mezidruhové srovnání a studium evoluce druhů

GENETICS VERSUS GENOMICS

Genetics is the study of heredity of traits of an organism & their variations within a population	Genomics is the study of genomes or the complete set of genetic material of an organism
Introduced by Gregor Mendel in 1865	Introduced by Tom Roderick in 1986
Focuses on the behavior of genes	Focuses on the entire genome of an organism
Can be studied with the use of biochemistry and biology	Can be studied with the use of bioinformatics and molecular biology
Involved in the study of a single gene	Involved in the study of interactions between genes
Epigenetics and population genetics are the two subfields	Heterosis, epistasis, pleiotropy, and the study of interactions between loci and alleles are the subfields

<https://pediaa.com/difference-between-genetics-and-genomics/>

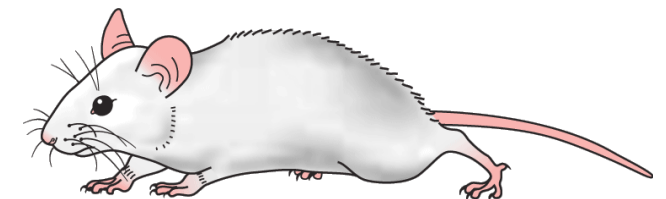
GENOMIKA



studium struktury a funkce genomů

- využívá metod 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
 - konečným cílem -kompletní znalost DNA sekvence (např. HUGO projekt)
- **funkční genomika** = studium funkce genů a ostatních částí genomu
 - využívá modelové organizmy (kvasinka, nematoda, *Drosophila melanogaster*, *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*, *Mesocricetus auratus* aj.) **transkriptomika; proteomika; metabolomika; toxikomika**
- **bioinformatika** = shromažďování, analýza a vizualizace biologických souborů dat
 - využívá metod výpočetní techniky, tvorba databází a softwarů



ZÁKLADNÍ POJMY GENETIKY

- **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

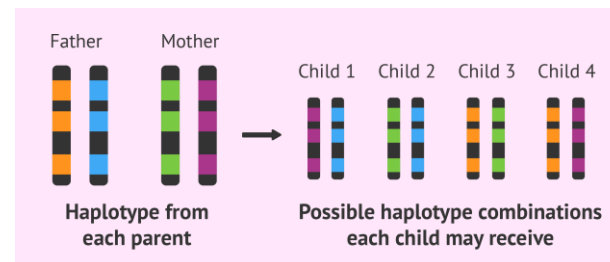
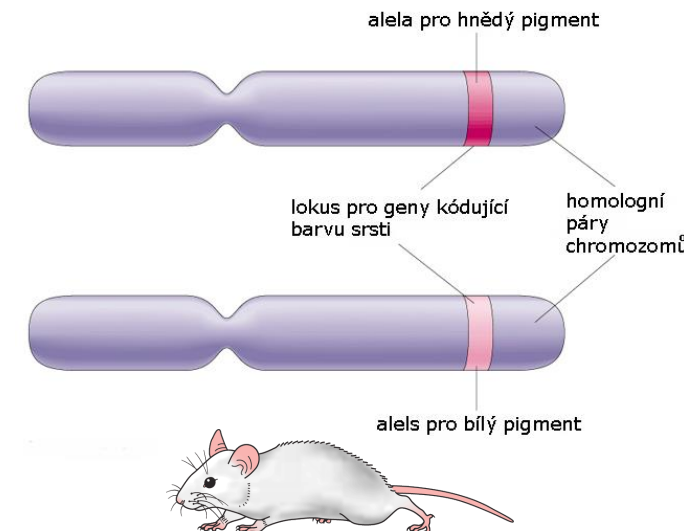
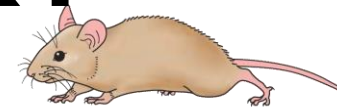
- v populaci se pro naprostou většinu genů vyskytuje vícero variant (= alel), které mohou být různě časté = **genetický polymorfismus**

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

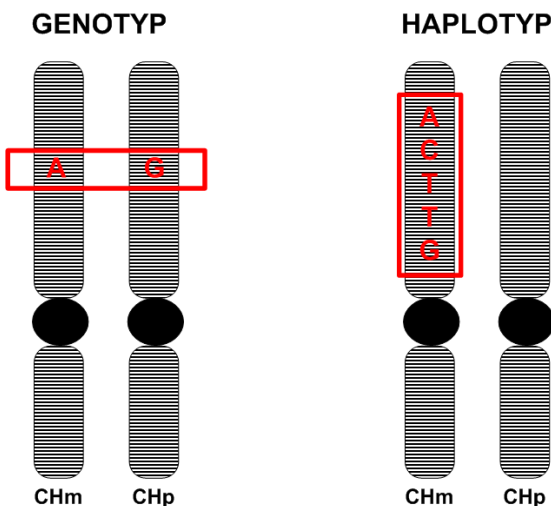
- **haplotyp** – lineární kombinace genů/alel na jenom z homologních párů chromozomů, které jsou ve vazbě a jsou tudíž preferenčně předávány rodiči potomkům pohromadě (výjimečně dochází k rekombinaci)

- **fenotyp** – vnější projev (vyjádření) genotypu

- znak – jednoduše měřitelná, většinou spojitá proměnná
- fenotyp – sbor znaků
- intermediární fenotyp – podobný znaku, ne vždy musí být spojitý



<https://www.invitro.com/en/savior-sibling/inheritance-of-hla-haplotypes/>



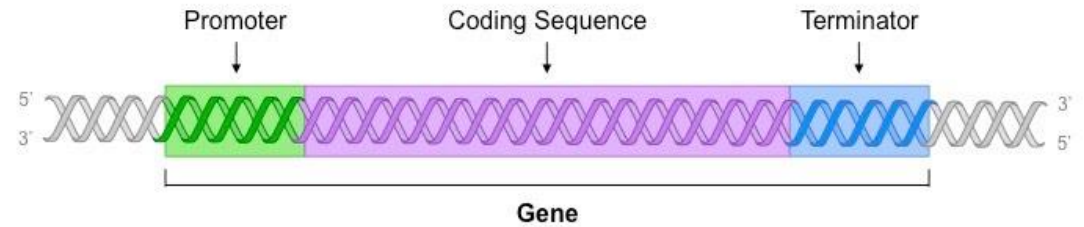
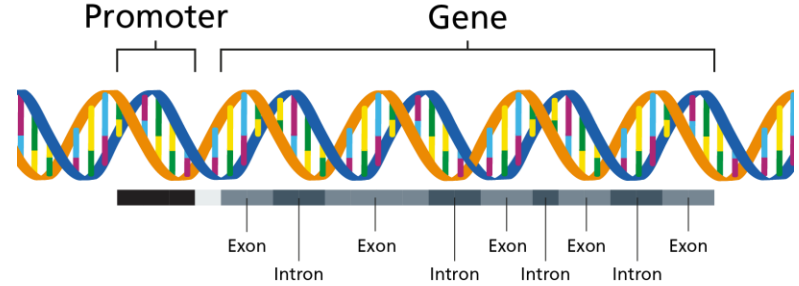
GEN

základní jednotka dědičnosti - tvoří jen 2% DNA (20-25 000)
 - konkrétní úsek molekuly DNA nesoucí informaci pro tvorbu **proteinu nebo RNA** (rRNA, tRNA...)

- geny strukturální
- geny pro RNA
- geny regulační (promotory)

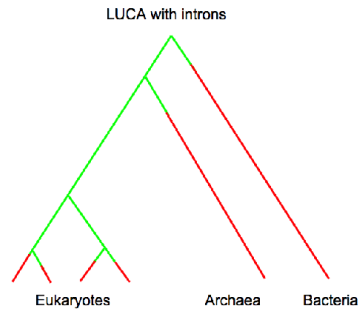
- jednoduché - obsahují pouze exony
- složené - obsahují i introny

- **Geny, pseudogeny, genové fragmenty**
- **genové rodiny** = sekvenčně podobné geny, které vznikly zřejmě duplikací během evoluce, např. geny pro (hemo)globiny, imunoglobuliny...

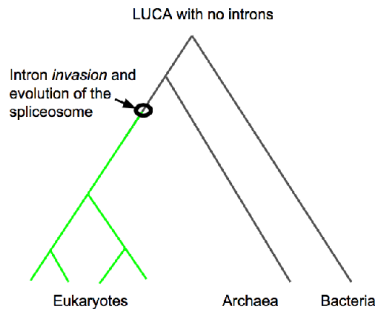


Proč prokaryota nemají introny?

Intron Early Theory



Intron Late Theory



DNA Alignment

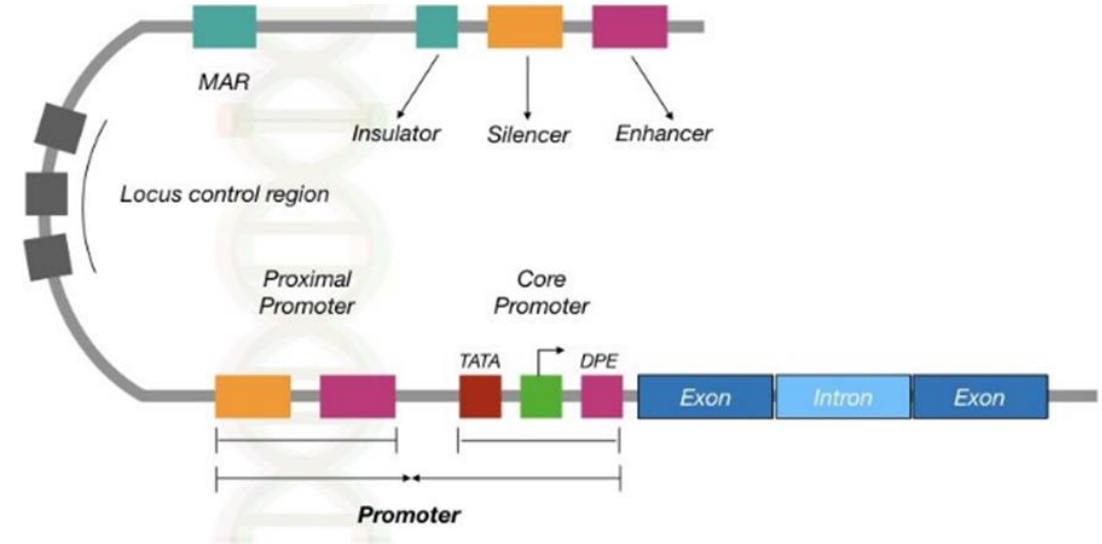
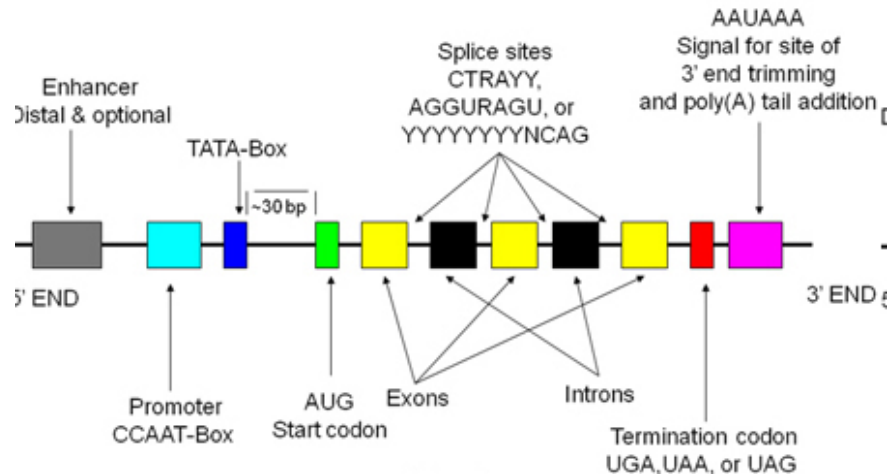
	0000000000000000000111111111111111111111
	88888888889999999999000000000111111111122
	12345678901234567890123456789012345678901
Taxon 1	GCCTAGCCAAAGCTCTTCCAAGGTGACTCTCAGTTCAAGCT
Taxon 2	GCCTAGCCAAAGCTCTTCCAAGCTGACTCTCA-----GCT
Taxon 3	GCCTAGCCTAAGCTCAACCAAGGTGTCTCTCAGTTCAAGCT
Taxon 4	GCCTAGCCTAAGCTCTTCCAAGGTGTCTCTCAGTTCAAGCT
Taxon 5	GCCTAGCCAAAGCTCTTCCAAGCTGACTCTCA-----GCT
Taxon 6	CCCTAGCCAAAGCTCTTCCAAGCTGACTCTCAGTTCAAGCT
Taxon 7	CCCTAGCCAAAGCTCTTCCAAGCTGACTCTCAGTTCAAGCT
Taxon 8	GCCTAGCCTAAGCTCTTCCAAGCTGACTCTCAGTTCAAGCT

Character Coding

	1	2	3	4	5	6
Taxon 1	2	0	3	2	0	4
Taxon 2	2	0	3	1	0	5
Taxon 3	2	3	0	2	3	4
Taxon 4	2	3	3	2	3	4
Taxon 5	2	0	3	1	0	5
Taxon 6	1	0	3	1	0	4
Taxon 7	1	0	3	1	0	4
Taxon 8	2	3	3	1	0	4

Teorie „introns early (původně krátké geny-exony a mezi nimi vznikly introny) a „introns late“ (geny původně introny neměly, invadovaly později z organel?)

GEN



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.

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.

1. **Genes that encode a single protein** - hemoglobin gene HBA and HBB

2. **Genes that encode many proteins**

“A single fruit fly gene can encode 38,000 types of different proteins”

3. **Non-protein coding genes** – gene regulation

Podle funkce:

Housekeeping genes: code protein products for transcription, translation and replication.

Inducible genes: remain inactive, expressed under the influence of extrinsic factors.

Developmental genes: help in the early stage of the growth and development of organisms.

Tissue-specific genes: express only in some type of tissue, remains inactive in other types of tissues.

Homologous genes: inherited from a common ancestor, share a common function and have sequence similarities are categorized into homologous genes.

Non-homologous genes: not inherited from a common ancestor instead, it is originated due to some evolutionary forces are known as non-homologous genes.

Autosomal genes: genes located on autosomal chromosomes are categorized into autosomal genes

Sex-linked genes: Genes located on the X or Y chromosome (in humans) or on sex chromosomes are classified in this category. These genes are very crucial for the reproductive health of a person.

GENOTYP

- **soubor všech genů v konkrétních alelách**, které má organismus k dispozici pro zajištění svých biochemických, fyziologických a morfologických znaků
- soubor alel **specificky uspořádaných** v genomu - všechny molekuly DNA + **soubor epigenetických faktorů**

- Genotyp (v užším pojetí):

- **dvojice alel** téhož genu (maternální x paternální) – **genetický polymorfismus**
- gen pro fenylalaninhydroxylasu : 2 alelní formy: dominantní *A* a recesivní *a*
 - 3 genotypy - *AA* (dominantní homozygoti), *Aa* (heterozygoti) a *aa* (recesivní homozygoti)
- **vícealelní systémy**- krevní skupiny ABO - tři alely - 6 genotypů
 - např. HLA lokus - **vysoká variabilita genotypů** (více než 60 alel) - sada HLA genů na jednom chromosomu tvoří **haplotyp** (jedinec- dva v každém 5 determinantů) – vazba genů (↓ rekombinace) –
 - genetický marker při populačních výzkumech, určování otcovství.
 - geny
 - počet kopií genů (rRNA geny) nebo menších či větších oblastí genomu (CNV – copy number variation)
 - polymorfismy v sekvenci nukleotidů (SNP, indel – insertion or deletion)
 - variabilita v délce repetitivních sekvencí



Krevní skupina = fenotyp	Možné genotypy
A	AA, Ao
B	BB, Bo
0	oo
AB	AB

genotyp určuje rozsah, míru fenotypových možností svého nositele
genotypy jedinců téhož druhu mají odlišné genomické sekvence
(genových x mimogenové oblasti)

GENETICKÁ VARIABILITA

Genetická variabilita vs Genetická diverzita

- Genetická variabilita - v populacích, když se vyskytuje více než jedna alela v lokusu – čím variabilnější – rychleji se vyvíjí a lépe přežívá
- Genetická diverzita – různost mezi organismy (genet. fixovaná) – nutná podmínka života

U různých populací téhož druhu mohou být různé poměry zastoupení mezi jednotlivými alelami

Vznik nových alel – mutací (spontánní x indukovaná)
četnost menší než alely původní

- **polymorfismus x fixace alely**
- **Alely s nulovým nebo negativním vlivem na fitness** - minimální šance na zachování v dostatečně velké **panmiktické populaci**
- **Nové alely se ve větších populacích časem zafixují**, pokud se jim podaří přestát první období, kdy je jich velmi málo a kdy jim hrozí vymizení z důvodu prosté smůly.
- **Výjimka** - změna okolních podmínek změní vliv jednotlivých alel na fitness - vymizení nově nevýhodných alel; v malých populacích - větší šance, fixace - genetický drift nebo efekt hrdla lahve
- U malých oddělených populací nebo kdy je vliv alely na vnější znaky u různých populací různý - výskyt alely pro srpkovitou anemii.



Home / News & Opinion

Identical Twins Accumulate Genetic Differences in the Womb

DNA replication errors during cell division cause monozygotic twins to diverge from each other even during the earliest stages of development, a new study finds.



Catherine Offord

Jan 7, 2021 / 4 min read

PDF VERSION

Identical twins are not as identical as previously assumed, according to a study published today (January 7) in *Nature Genetics*. Rather than having exactly the same DNA sequences, twins start accumulating genetic variation from the earliest stages of development, researchers at Iceland-based company deCODE genetics found, meaning that one twin harbors variants that aren't present in the other.

ABOVE: JON GUSTAFSSON/DECODE

Z 381 párů: 38 geneticky identických
39 více než 100 změn

GENETICKÝ POLYMORFISMUS, SNP

Polymorfní znaky: barva očí, vlasů, kůže, ABO

nejvíce polymorfní: beta haemoglobin (HBB)- 176 SNVs per kilobase (kb)

Monomorfní znaky: jedna alela je fixovaná, všichni jedinci exprimují stejný fenotyp pro daný znak (jsou homozygoti)

- *single nucleotide polymorphisms (SNPs)*
- *small-scale insertions/deletions (INDEL)*
- *polymorphic repetitive elements*
- *microsatellite variation*

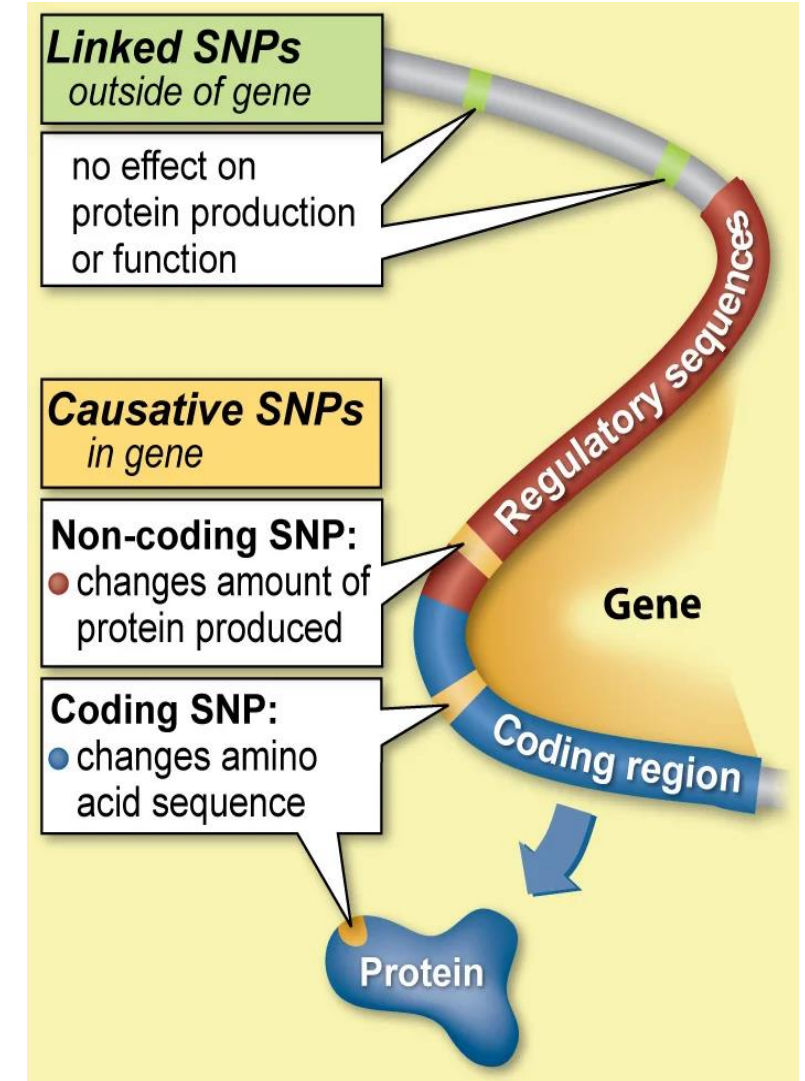
• **SNP (Single nucleotide polymorphism)** - polymorfismus jediného nukleotidu); představuje **nejčastější formu polymorfizmu** v lidském genomu, vyskytující se asi jedenkrát na 1000 bází,

HUGO, 2000 - 1.5 milionu SNP, **dnes 9 milionů**

SNP se vyskytují v **nekódujících** oblastech častěji

• **SNV- jednonukleotidová varianta** - změna v jediném nukleotidu **nezávisle na frekvenci výskytu v populaci** a tyto varianty mohou vzniknout **v somatických buňkách**. Somatické jednonukleotidové varianty (např. mutace související s rakovinou), mohou být také nazývány "single-nucleotide alterations".

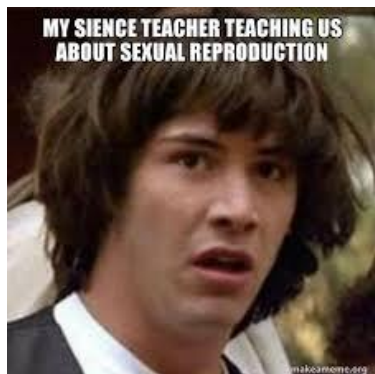
• Většina genů - 4 SNVs per kilobase, ~ 97% genů má alespoň 1 SNV, 149 genů-bez SNV nebo INDEL.15



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**

1) sexuální reprodukce



2) nezávislé meiotické segregace

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



3) rekombinace (meiotický c-o)

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

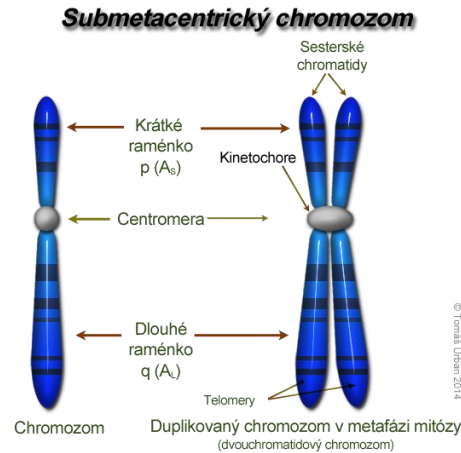
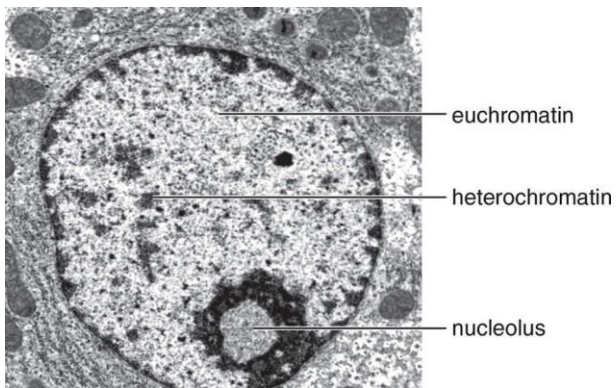
5) genetický drift

6) přirozená selekce



CHROMATIN × CHROMATIDA × CHROMOZOM

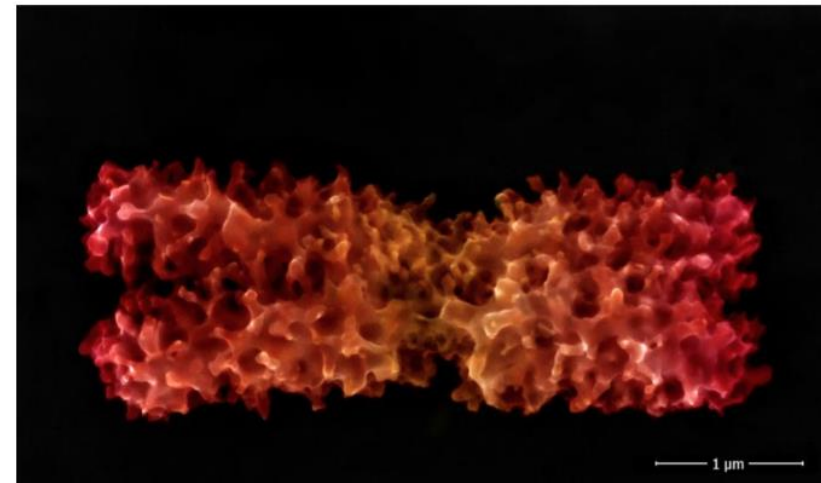
- DNA je organizována v **chromozomech**
 - **chromatin** + chromozomální proteiny (histony)
- chromozom = lineární sekvence genů přerušovaných nekódujícími úseky
- **v nedělicí** se buňce je chromatin rozprostřen volně v jádře
- **u dělicí** se organizuje do viditelných chromozomů
- struktura chromozomu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



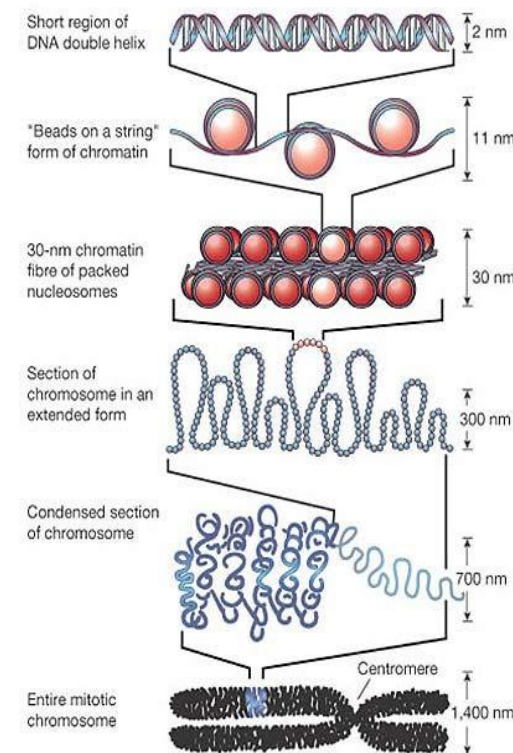
Čeští vědci jako první na světě zobrazili strukturu chromozomu v přirozeném stavu

Čeští vědci ukázali světu skutečnou podobu chromozomu, tedy buněčné struktury obsahující DNA. Odborníky přitom překvapilo, že vypadá jinak, než se dosud domnívali.

24.10.2024 - Kateřina Sedláková Droščinová

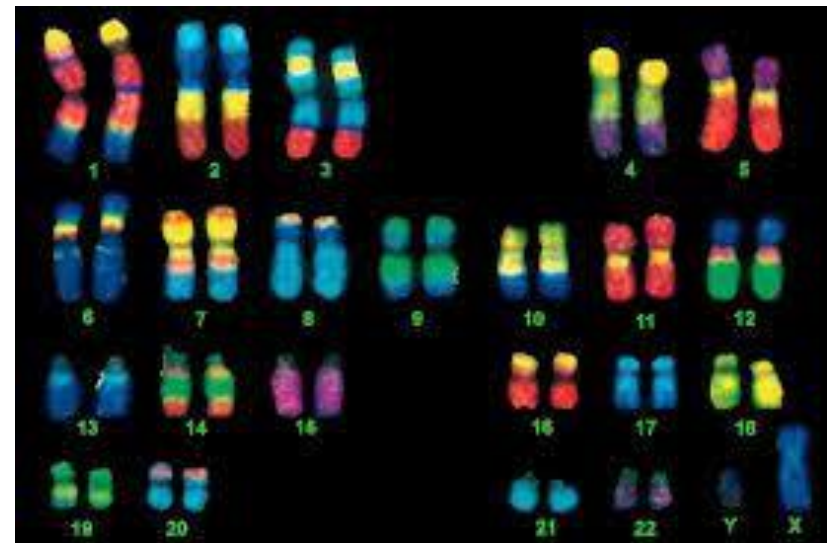
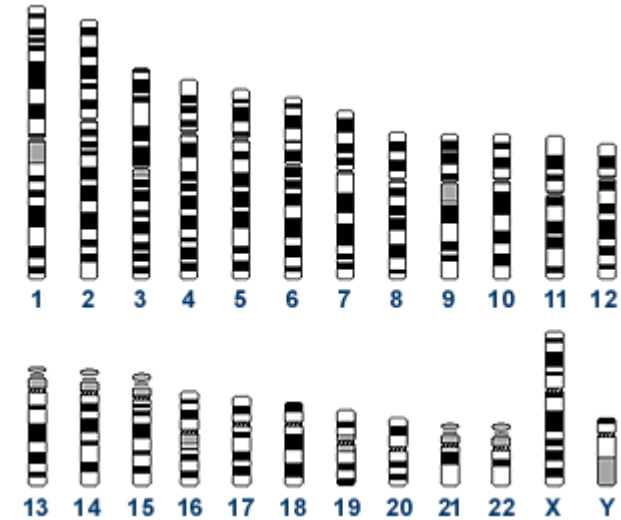
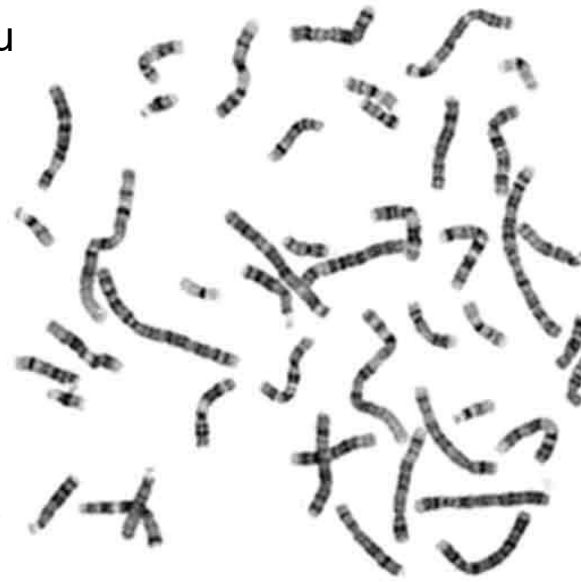


Barevný obraz chromozomu v jeho přirozeném stavu získaný pomocí nové vyvinuté zobrazovací metody A-ESEM. (foto: Akademie věd ČR, CC BY 4.0)



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**
- 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, vystříhnou a seřadí do párů
 - **automatizované (mikroskop + software)**



LIDSKÝ GENOM



- **Human Genome Project (HUGO)**
 - James D. Watson 2001
- genom obsahuje $3-3.3 \times 10^9$ bp
(3 054 815 472 bp with X, 2 963 015 935 bp with Y)
- **gen** = konkrétní úsek molekuly DNA nesoucí informaci pro tvorbu proteinu nebo NA (rRNA, tRNA)
- **pseudogen** = sekvence DNA, podobná genu, nedochází k translaci
- **virová DNA** – 5-8% endogenní retroviry

Vědci oznámili, že poprvé rozluštili kompletní lidský genom

Mezinárodní tým vědců představil kompletní lidský genom – je to poprvé, kdy byl sekvencován ve své úplnosti. Objev by mohl pomoci například v lékařství.

03.04.2022 - Zuzana Rychlá a ČTK













Kompletní informace o lidském genomu nám umožní lépe pochopit, jak se formujeme jako individuální organismus a jak se lišíme nejen od ostatních lidí, ale i od jiných druhů.

V roce 2003 se vědci z Projektu lidského genomu (Human Genome Project) zapsali do dějin, když se jim podařilo přečíst 92 procent lidského genomu. Od té doby se téměř dvě desetiletí snažili rozluštit zbyvajících osm procent. Nyní badatelé oznámili, že se jim to podařilo.

Výzkum publikovaný ve čtvrtek mezinárodním vědeckým konsorciem T2T v časopisu *Science* dodává do dříve přečtené DNA dalších 400 milionů písmen. Přečtení zbyvajících osmi procent lidského genomu trápilo vědce dlouhá léta kvůli své složitosti. Průlom umožnila až kombinace dvou nových metod sekvenování, z nichž jedna dokáže s určitou mírou chybovosti přečíst milion písmen DNA najednou, druhá jich sice přečte „pouze“ 20 000 v kuse, ovšem s přesností 99,9 procenta.

Lidské puzzle

Species	<i>Escherichia coli</i>	<i>Gallus gallus</i>	<i>Homo sapiens</i>	<i>Daphnia pulex</i>	<i>Oryza sativa</i>
Number of Genes	~4,200	~17,000	~21,000	~31,000	~38,000
Common Name	 Bacteria	 Chicken	 Human	 Water flea	 Rice

Species	T2 phage	<i>Escherichia coli</i>	<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>Homo sapiens</i>	<i>Paris japonica</i>
Genome Size	170,000 bp	4.6 million bp	130 million bp	3.2 billion bp	150 billion bp
Common Name	 Virus	 Bacteria	 Fruit fly	 Human	 Canopy Plant

2% geny

70% repetitivní sekvence (45% retrotranspozony)

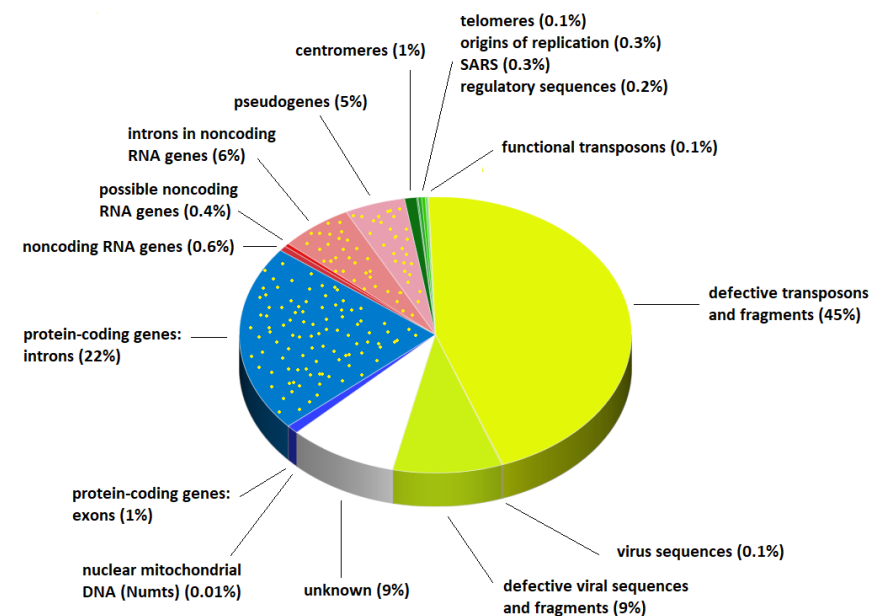
90% identita savců

99,9% identita mezi lidmi



50% - 60%

Většina DNA se podílí na produkci enzymů pro tvorbu nebo štěpení cukrů či stavbu buněčných struktur np. struktura hemoglobinového pigmentu x strukturou pigmentu chlorofylu



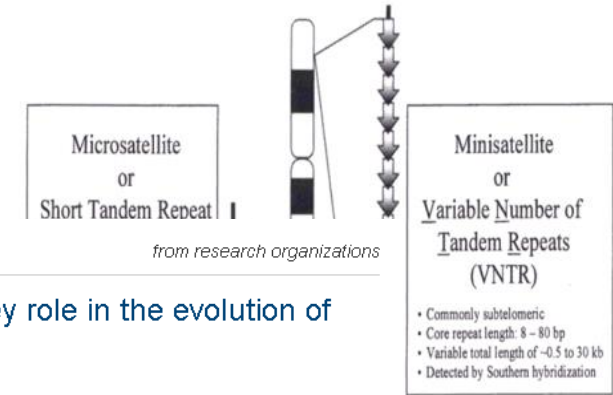
REPETITIVNÍ SEKVENCE

Repetitivní sekvence = DNA s vysokým množstvím kopií

- podílí se na formování vyšších nukleoproteinových struktur, jako jsou [telomery nebo centromery](#)
- při chromozomových přestavbách
- mají vliv na regulaci genové exprese - RNA interference
- zajišťují ochranu konců lineárních chromozomů
- řídí správný průběh mitotického i meiotického dělení buňky
- zřejmě udržují strukturu chromozomů, možná jsou “evoluční” rezervou

- **rozptýlené** – mohou se pohybovat
- DNA transpozony (př. „Sleeping Beauty“ – genová terapie)
- retrotranspozony – schopnost kopírovat se díky reverzní transkriptáze
- endogenní retrovity = LTR
- autonomní – LINE – L1-repetice
- neautonomní – SINE – Alu-repetice

- **tandemové** - za sebou jdoucí identické repetice, VNTR
- makrosatelity - centromery
- minisatelity - 5-30bp, které se více vyskytují v subtelomerických oblastech chromozomů, podkladem polymorfismů
- mikrosatelity – opakování 1-5 bp
- telomerické sekvence



Science News

from research organizations

Ancient retroviruses played a key role in the evolution of vertebrate brains

Date: February 15, 2024

Source: Cell Press

Summary: Researchers report that ancient viruses may be to thank for myelin -- and, by extension, our large, complex brains. The team found that a retrovirus-derived genetic element or 'retrotransposon' is essential for myelin production in mammals, amphibians, and fish. The gene sequence, which they dubbed 'RetroMyelin,' is likely a result of ancient viral infection, and comparisons of RetroMyelin in mammals, amphibians, and fish suggest that retroviral infection and genome-invasion events occurred separately in each of these groups.

Share: [f](#) [t](#) [p](#) [in](#) [✉](#)

RELATED TOPICS

Mind & Brain

- > [Schizophrenia](#)
- > [Huntington's Disease](#)
- > [Multiple Sclerosis](#)

Plants & Animals

- > [Biology](#)

FULL STORY

Researchers report February 15 in the journal *Cell* that ancient viruses may be to thank for myelin -- and, by extension, our large, complex brains. The team found that a retrovirus-derived genetic element or "retrotransposon" is essential for myelin production in mammals, amphibians, and fish. The gene sequence, which they dubbed "*RetroMyelin*," is likely a result of ancient viral infection, and comparisons

MITOTICKÉ HODINY - TELOMERY

- vysoce konzervované nukleoproteinové komplexy - ochrana pro konce chromozomů
- repetice TTAGGG (3000x)
- posledních 100-200bp- přesah G-bohaté ss vlákno + proteiny-T-smyčka (telozom)

Hayflickův limit - diferencované buňky - kratší telomery

telomeráza - prodlužuje nejkratší telomery v buňkách!

- v zárodečných buňkách
- v nádorových buňkách (90%)

Homeostáza systému telomery - telomeráza je komplexní a svázána s genetickými a environmentálními faktory

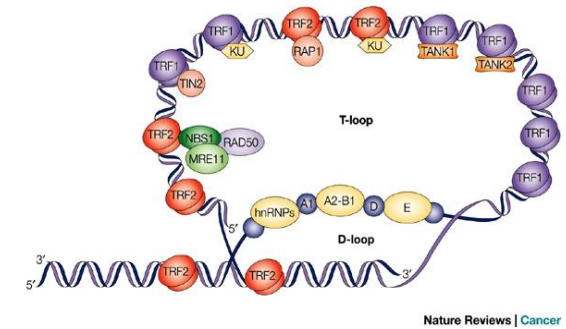
TELOMERÁZOVÁ TERAPIE

Cíle:

- immortalizace b. bez maligního zvrhnutí
- omlazení dárcovské tkáně, nebo své vlastní
- genová terapie (imunoterapie)

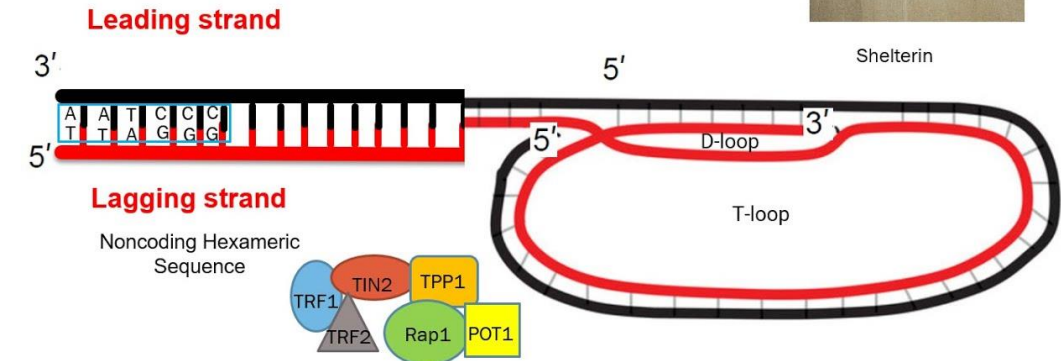
Nature Communications, 2019:

- kmenové buňky - prodloužení telomer
- myší chiméry- o 12,74% delší života, než medián
- bez fyziologických rozdílů
- schopnost nadále prodlužovat si stávající telomery
- o 20% méně náchylné k vývoji nádorů, souvisejících s věkem



TELOMERE AND TELOMERASES

It prevents the **telomere** ends from being recognized as break points by the DNA repair system.



Snížení aktivity telomerázy - volné radikály, diferenciační činidla, epigallocatechin gallate z čaje, tamoxifen, antineoplastické látky – cisplatina, doxorubicin, protein fosfatáza 2, MAPK, androgeny inhibitory reverzní transkriptázy
Zvýšení aktivity telomerázy - chemické karcinogeny, mutace telomerických sekvencí, gamma záření, PKC, EGF, estrogeny



REPETITIVNÍ SEKVENCE - PATOLOGIE

Myotonická dystrofie

- AD, svalová dystrofie se svalovou slabostí provázenou paradoxně zvýšeným svalovým tonem
- patologická expanze trinukleotidu CTG v 3' nepřekládané oblasti genu DMPK (*dystrophia myotonica protein kinase*). Mutantní mRNA má sama o sobě patogenní potenciál
- **ANTICIPACE (Paradox Shermanové) - závažnost nemoci se stupňuje (nebo klesá věk nástupu) v následujících generacích**

Huntingtonova chorea

- AD, fatální neurologické onemocnění s nástupem v dospělosti (4–10/100 000)
- demence s extrapyramidovou poruchou motoriky
- gen pro huntingtin - repetitivní sekvence (CAG)_n (9-35x) - kóduje úsek bílkoviny tvořený zbytky glutaminu (polyglutaminový úsek), nad 36x- premutace – nepatologická nad 40 tripletů, protein nepracuje správně, mechanismus toxicity není objasněn
- progresivní odumírání neuronů v nucleus caudatus
- **Neúplná dominance**
- **Juvenilní forma – rychlejší progresse**

Revealed: Why the fatal Huntington's gene takes so long to cause harm

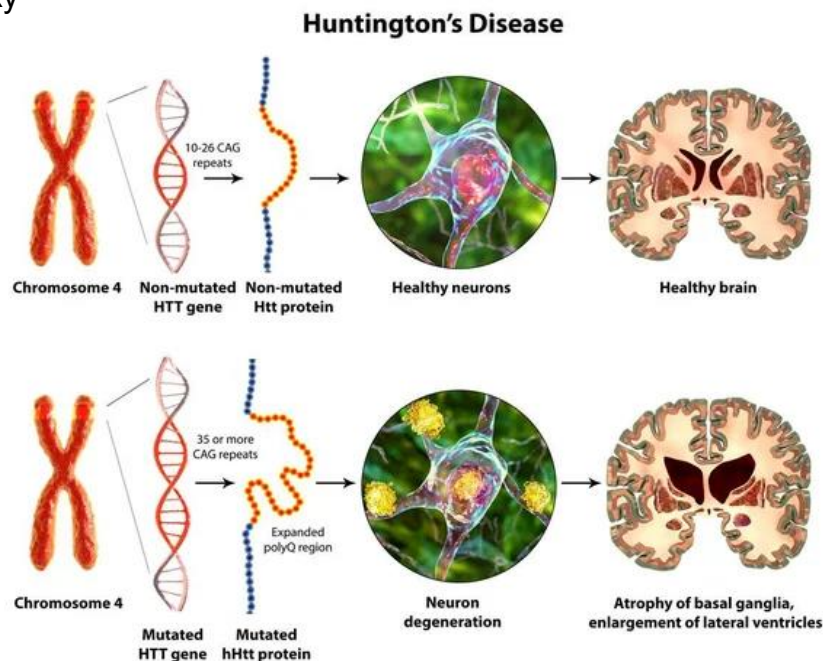
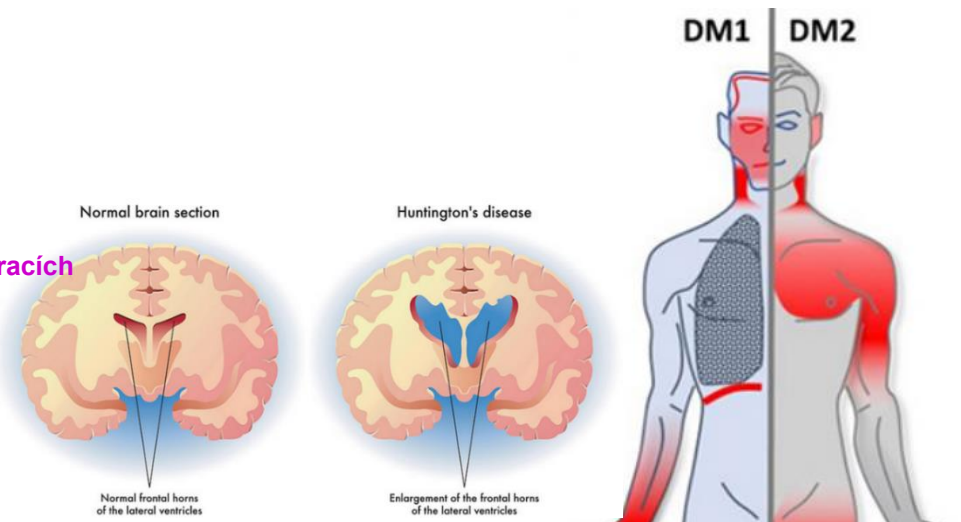
A mutation in neurons grows for decades before it reaches a deadly limit.

For about 95% of a neuron's life, the HTT gene doesn't have a toxic effect, which explains why it takes so long for people with the disease to show symptoms. The neurons seem healthy until they hit the 150-CAG threshold.

JOURNAL ARTICLE

Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course

Ferdinando Squitieri ✉, Cinzia Gellera, Milena Cannella, Caterina Mariotti, Giuliana Cislighi, David C. Rubinsztein, Elisabeth W. Almqvist, David Turner, Anne-Catherine Bachoud-Lévi, Sheila A. Simpson ... Show more



VLIV PROSTŘEDÍ NA LIDSKÝ GENOM

„Nature versus nurture“

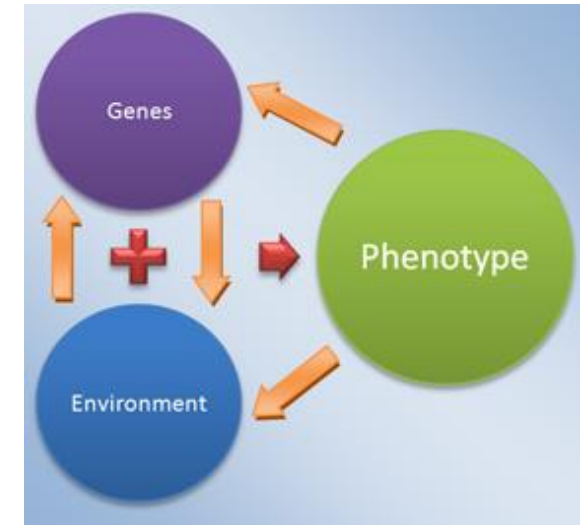
• Genetická výbava jedince je sice osudově zadána v okamžiku zplodění, ale není pro další život konečná, protože v průběhu života se může měnit jak pod vlivem četných faktorů **epigenetických** (vlivy prostředí), tak pod vlivem **dalších faktorů genetických** (např. mutacemi somatických buněk v průběhu maligní transformace).

• Genetická proměnlivost

(zdroj individuální variability - vytváří se nové kombinace alel):

- segregace alel při vzniku gamet
- rekombinace při crossing-overu
- vznik náhodných kombinací alel při oplození
- **Mutace**
náhodné změny genotypu, změna genetické informace
- mutace jako evoluční nástroj patogenů (prokaryota),

dlouhodobě evolučně prospěšné



MUTACE

Očkování funguje: Austrálie se stane první zemí bez rakoviny děložního čípku

Rakovina děložního čípku zabíjí. V Austrálii už ale nejspíš nebude

11.03.2018 - Stanislav Míhulka



99,9% případů - HPV

- **Biologické mutageny:**

onkogenní viry: lidský papillomavirus (HPV), virus hepatitidy B (HBV) a C (HCV), adenoviry, herpes viry, virus Epstein-Barr, Rousův sarkomální virus a Rauscherův virus leukémie; transpozony

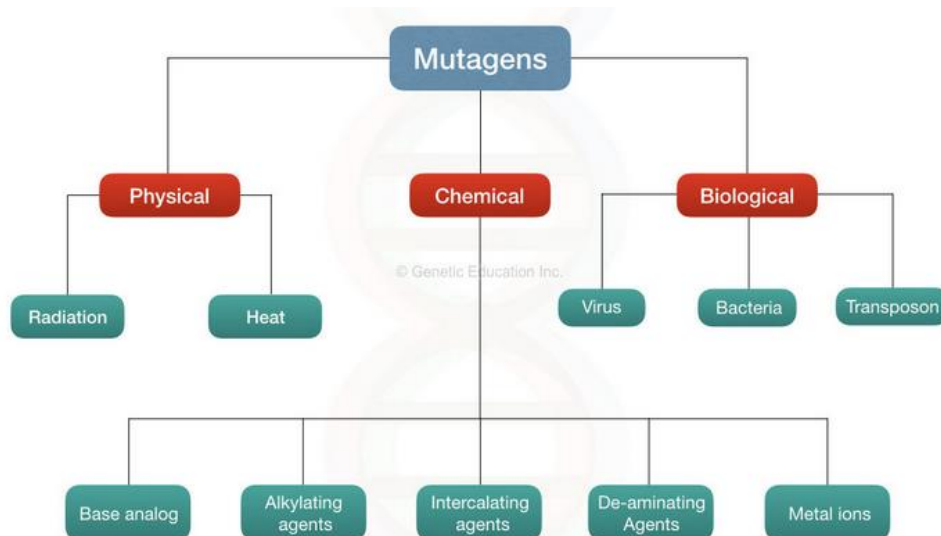
bakterie a plísně (Aspergillus, Fusarium)

- **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·)



Typy mutací (klasifikace)

1. Dle okolností jejich vzniku

- **spontánní**
- **indukované** (četnost $\sim 10^{-7}$, oprava polymerázou a p53)

2. Dle zasažené buňky

- **somatické** (de novo, prenatalně, aborty, vvv)
- **germinativní** (přenášeny na potomstvo, aborty, u potomka přítomny ve všech buňkách, mají vliv na vývoj druhu, „úspěšnost“ germinativní mutace 1:100 000

- a. snížená plodnost/neplodnost
- b. embryonální mortalita
- c. abort
- d. dědičná onemocnění a VVV

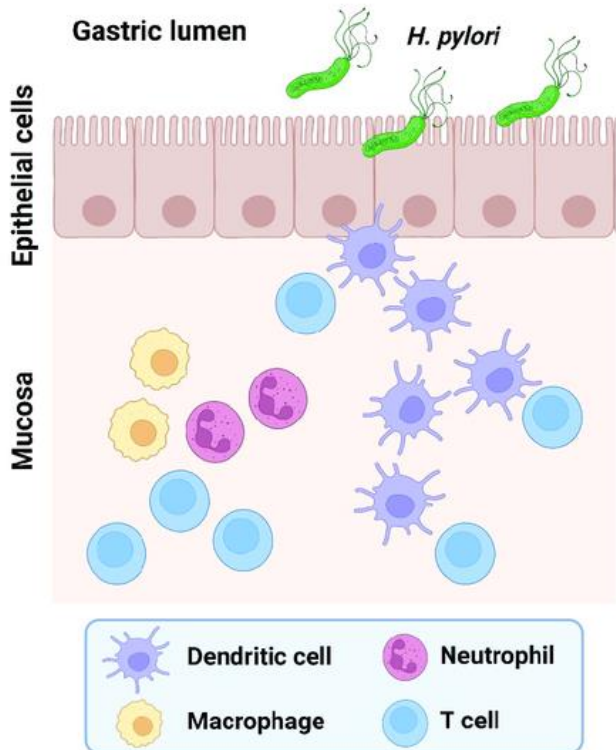
3. Dle evoluce: **výhodné, nevýhodné a neutrální**

4. Dle alelických interakcí: **úplná dominance, neúplná dominance, kodominance a recesivita**

5. Dle sekvencí v DNA: **kódující a nekódující sekvence**

6. Dle úrovně, na kterou působí:

- **genomové**
- **chromozomové**
- **genové**
- **dynamické mutace**



Action on gastric epithelial cells:

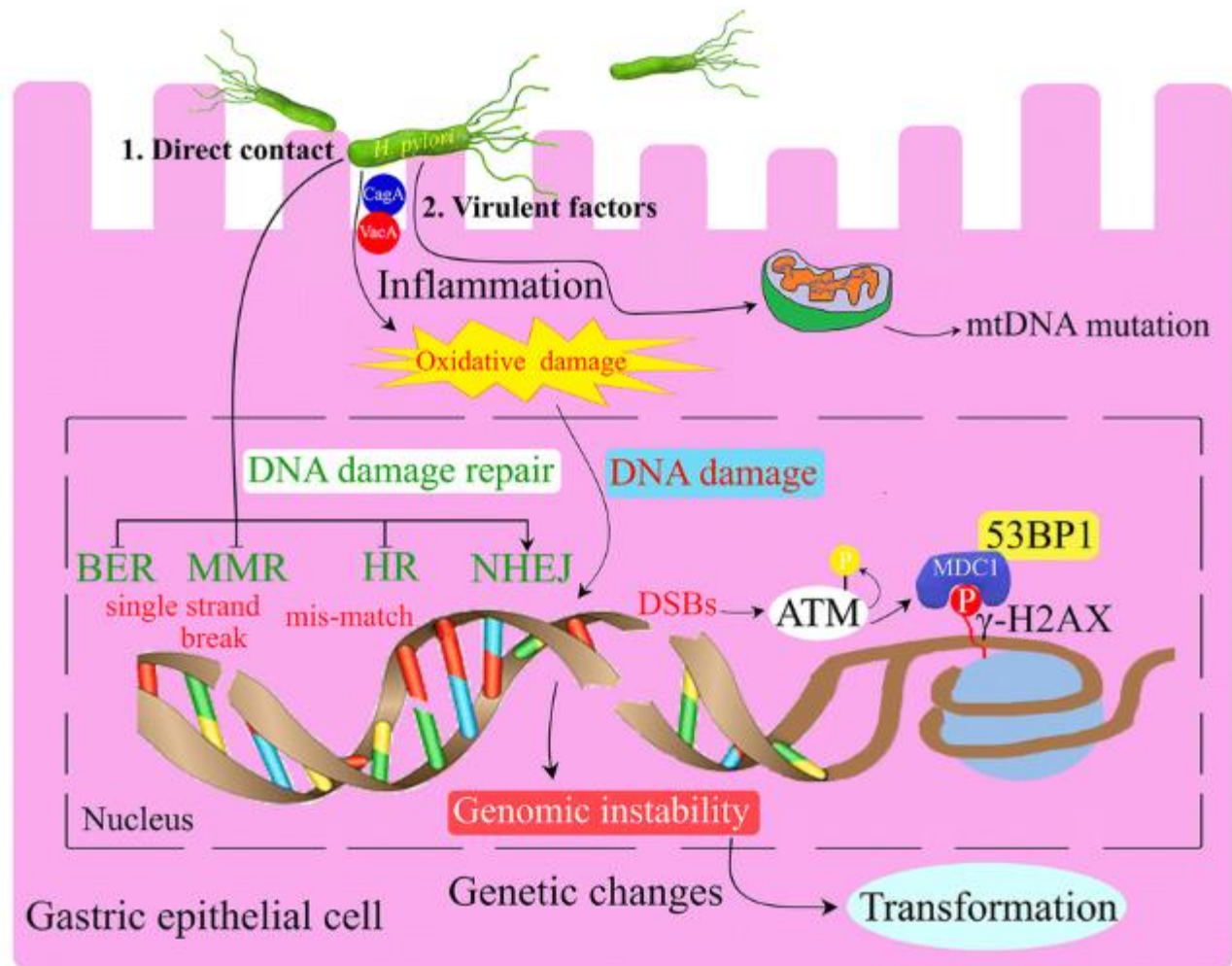
- Oxidative stress
- DNA damage
- Impairment of DNA repair pat.
- Endoplasmic reticulum stress

Action through the modulation of inflammatory pathways:

- ↑ *Smad7*
- ↑ *ROS, RNS*
- ↑ *IL-17, IL-21*
- ↑ *NF-κB* activity

Short-term

Long-term



VZÁCNÉ MUTACE A POLYMORFISMUS

MUTACE = výsledek mutageneze - nově vzniklá změna v DNA

(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)

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 %**

Vznik mutací- pravděpodobně genetickým driftem (selekce)

POLYMORFISMUS = existence několika (přinejmenším dvou) alel pro daný gen, z nichž

nejméně častá má populační frekvenci alespoň 1%

- **bodový (SNP)** - jednonukleotidový polymorfismus-substituce vzniká následkem bodových mutací DNA-často bíalelické
- **variabilní počet tandemových repetitivních** - repetitivní- multialelické minisatelitní (VNTR) a mikrosatelitní (STR)polymorfismy
- **přítomnost/nepřítomnost spec. sekvence na spec. místě** (np.Alu, indel)

Mutation and polymorphism are two terms used to describe DNA variants

Mutation refers to a DNA variant in a particular individual

Polymorphism refers to DNA variants within a population.

Polymorphism is a mutation that occurs in more than 1% of a particular population (minor allele frequency of a particular allele in the population is more than 1%)

Mutation is an alteration of the nucleotide sequence of a gene. If a mutation occurs in a population with a frequency of more than 1%, the mutation is called a polymorphism.

MUTATION VERSUS POLYMORPHISM

Mutation is a permanent alteration of a nucleotide sequence of a gene	Polymorphism is the presence of more than one allele at a particular locus in a particular population
A physical event	A population attribute
A single base pair change in the nucleotide sequence of a gene is called a point mutation	A single base pair change in the nucleotide sequence is called a single nucleotide polymorphism
Sickle cell anemia, hemophilia, cystic fibrosis, Klinefelter syndrome, and Turner syndrome are results of mutations	Human gender, and ABO blood group are a result of polymorphism
Natural selection selects the mutations that are best suited for the environment	Natural selection does not affect alleles that brings polymorphism

GENOVÉ MUTACE

- mění jednotlivé geny (alely), většinou jsou indukované
- v kódujících i nekódujících oblastech
- podstata je molekulární, mění se struktura DNA, nenarušuje se celistvost stavby chromozomu
- v somatických nebo v pohlavních buňkách

Podle mechanismu vzniku:

- **Substituce** = záměna nukleotidů (bází)
 - Tranzice** (purin-purin: A-G; pyrimidin-pyrimidin: C-T)
 - Transverze** (purin-pyrimidin; A-C, A-T, G-C, G-T...)
- **Adice** (inzerce) = Zařazení 1/více nadbytečných nukleotidů.
 - < 3nt=posun čtecího rámce (frameshift mutation) = odlišný polypeptid
 - = 3nt (nerušující ORF) = prodloužení polypeptidu
- **Delece** = ztrátu 1/více nukleotidů původní sekvence
- (zkracování polypeptidového řetězce)
- **Inverze** = převrácení pořadí nukleotidů

- **Typ dědičnosti - monogenní onemocnění**

a. Mutace neměnicí smysl (silent, synonymous)

Po mutaci zařazena stejná AMK

Způsobeny substitucemi na třetí pozici tripletu.

b. Mutace měnicí smysl (missense, non-synonymous)

Po mutaci zařazena odlišná AMK

Konzervativní = záměna za chemicky podobnou AMK

Nekonzervativní = záměna za AMK s odlišnými vlastnostmi (vliv na funkci polypeptidu)

c. Nesmyslné mutace (nonsense, damaging)

vznik předčasného terminačního kodonu v sekvenci DNA

d. Mutace měnicí čtecí rámec (frameshift)

vznik předčasného terminačního kodonu v sekvenci DNA

Normal



BEAST

Substitution



FEAST

Insertion



BREAST



Deletion



BEST



A

Inversion



BEATS

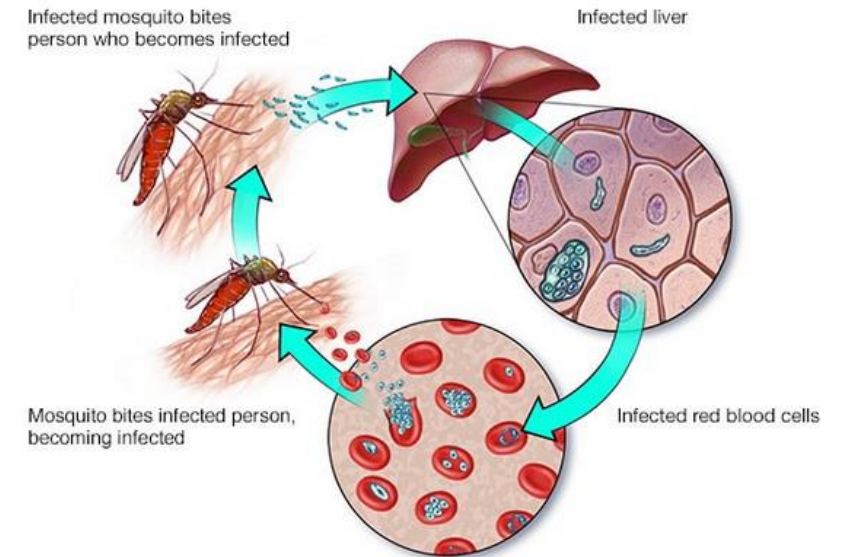
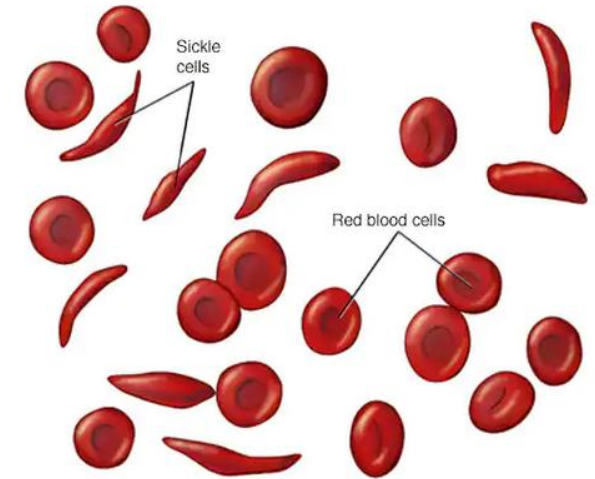
GENOVÉ MUTACE

SRPKOVITÁ ANÉMIE

- AR
- missense mutace genu pro hemoglobin na 6. pozici v β -řetězci (hydrofóbní valin místo hydrofilní glutamové kyseliny, tvorba shluků Hb a tím změna tvaru ery.)
→ HbS

	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 červených krvinek víc. **To jim dává proti malárii velkou výhodu, díky níž mají lepší šanci přežít.**



GENOVÉ MUTACE

β^0 THALASEMIE

- AR
- nonsense mutace pro Hb – chybná syntéza jednoho z řetězců globinu

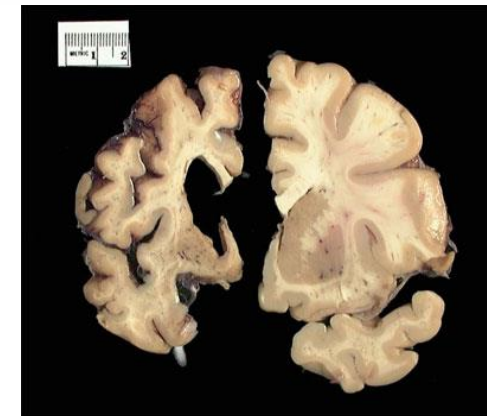
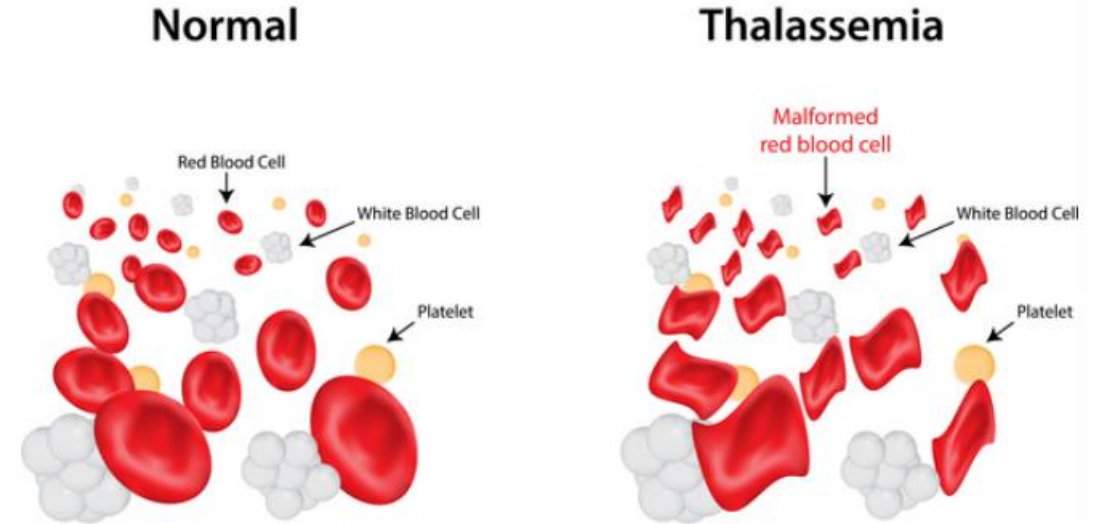
	ancestral	mutant
DNA	-AGT-	-ACT-
mRNA	-UCA-	-UGA-
AA	-ser-	-STOP

HUNTINGTONOVA CHOROBA

- AD, trinukleotidová expanze

	ancestral	mutant
DNA	...TAC-GTC-...	...TAC-(GTC-GTC-GTC) ₂₀ -GTC-...
mRNA	...-AUG-CAG-...	...-AUG-(CAG-CAG-CAG) ₂₀ -CAG-...
AA	...-met-gln-...	...-met-(gln-gln-gln) ₂₀ -gln-...

Thalassemia

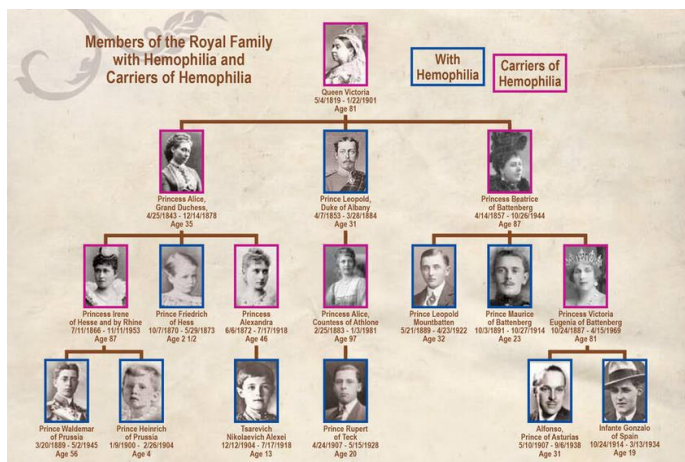


GENOVÉ MUTACE

HEMOFILIE A (HA)

XR nebo *de novo*

- 1 / 5 000–10 000
- nedostatek srážecího faktoru VIII
- velká alelická heterogenita
- inverze části genu F8C (45%)
- inserce (LINE1) do genu F8 - snížení tvorby proteinu

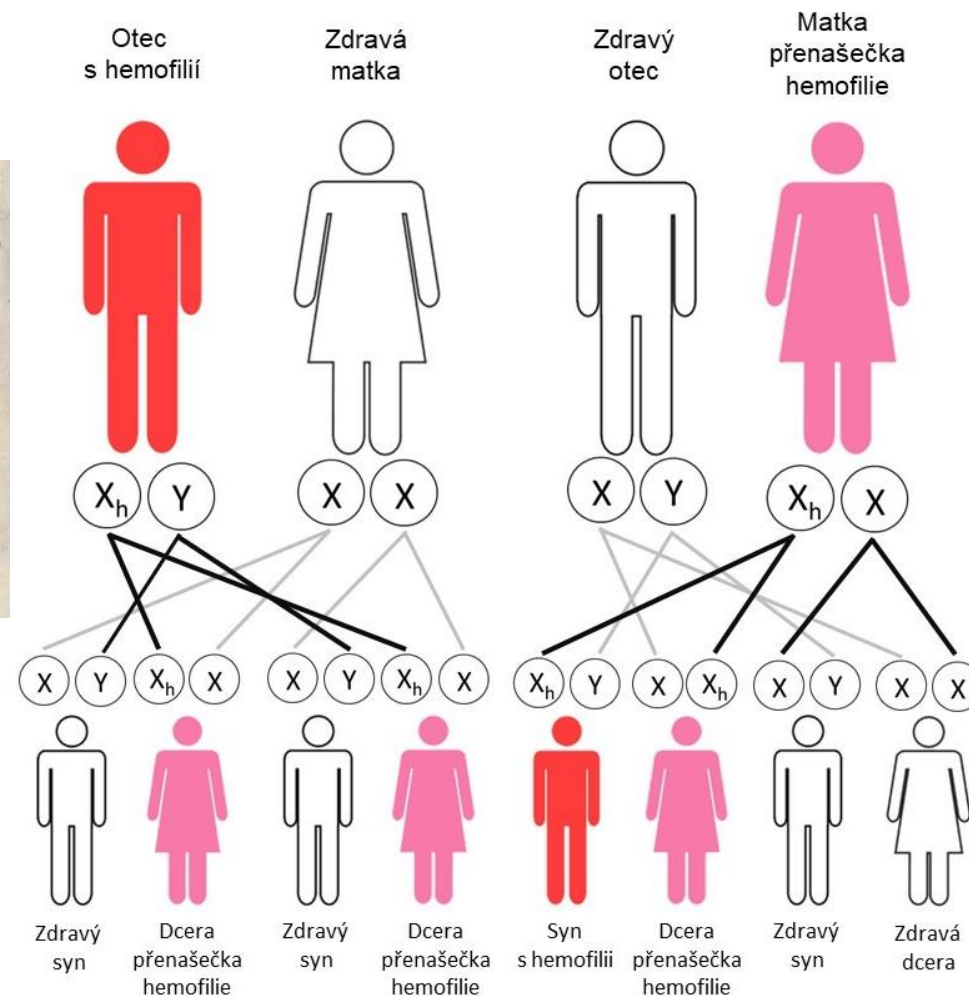


projev nemoci u žen:

1. Mozaika u přenašeček - v játrech se exprimuje dysfunkční chromozom
2. Dcera matky přenašečky X_hX a otce hemofilika X_hY
3. Hemizygot s Turnerovým syndromem XhO

gravidita u žen přenašeček (nízkou aktivitou FVIII/FIX)

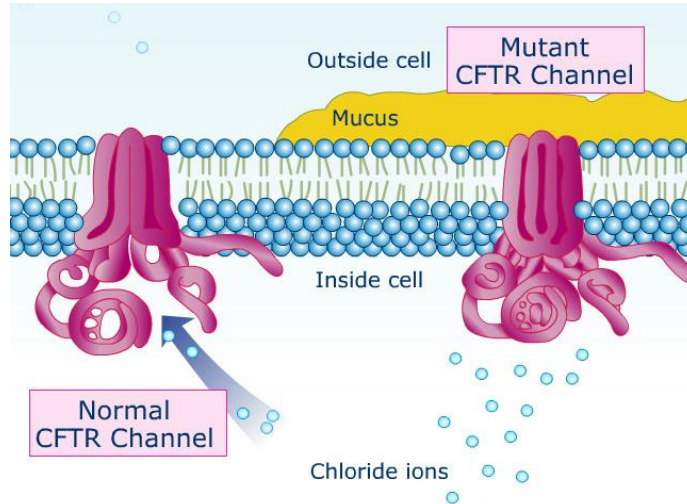
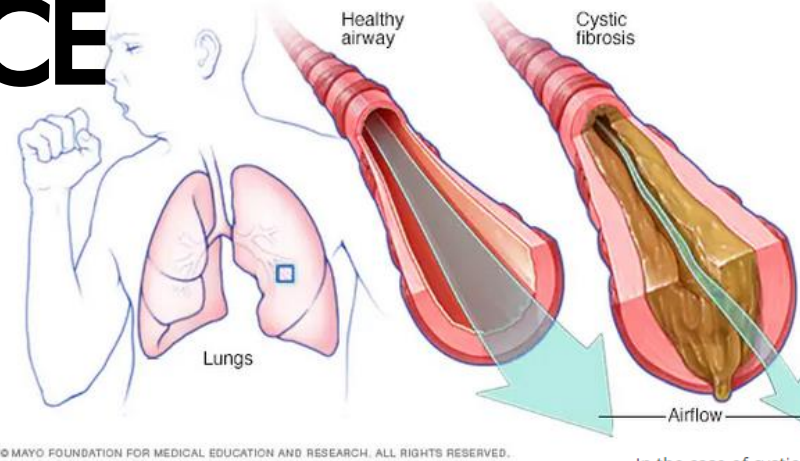
1. Genetické poradenství (prenatální a preimplantační diagnostika)
2. Zvýšené krvácení přenašeček – v prvním trimestru - např. při samovolném potratu, invazivních prenatálních diagnostických metodách nebo v případě ukončení gravidity + zvýšené riziko peripartálního krvácení (substituce koagulačních faktorů)



GENOVÉ MUTACE

CYSTICKÁ FIBRÓZA

- AR
- deleční mutací genu produkujícího protein CFTR (chloridový ABC transportér na buň. membráně) → nefunkční protein
- delta F508-delece 3 bp v pozici 1652 až 1655 v exonu 10 (delece phe v kodonu 508)
- více než 1200 mutací - selekce ve prospěch heterozygotů? (cholera, tyfus, tuberkulóza?)



Three candidate agents emerged:

- Vibrio cholerae*. It is geographically incongruent. The original cholera reservoir existed in the Ganges river in India, and was only spread to Europe via trade routes in the 19th century. Cholera did not kill enough people to explain the observed frequency, even if heterozygotes' immunity was 100%.
- Salmonella typhi*.
- Mycobacterium tuberculosis* (TB). TB was seen as a 'white plague'. As humans moved North, hunter-gatherers became farmers. Intimate human contact, along with the domestication of cattle, accelerated spread. TB comfortably killed enough people. A heterozygote resistance of just 13% would explain the observed allele frequency. In vitro, fibroblasts of heterozygotes produce an excess of hyaluronic acid, a substance with a known role in defence against TB.

In the case of cystic fibrosis, the evolutionary advantage it confers is still a matter of debate. One theory is that it may give resistance to cholera or other illnesses that cause diarrhea and dehydration. The logic of this theory is that the altered salt and water balance may protect against dehydration during bouts of severe diarrhea.

Vibrio cholerae, the organism that causes cholera, binds to the cells of the small intestine and causes all of the transmembrane regulatory proteins, including CFTR, to pour salt and water out, resulting in diarrhea. A study in mice with cystic fibrosis showed that their intestines did not secrete fluid when infected with *V. cholerae*. Those mice carrying only one copy of mutant CFTR expelled half as much fluid as normal mice.

Another theory points to typhoid as the source of the advantage of the cystic fibrosis gene. *Salmonella typhi*, the bacteria that causes typhoid fever, binds to CFTR to gain entry into intestinal cells. In a study in mice with defective CFTR, *S. typhi* bacteria were prevented from entering the intestinal cells.

However, scientists have subsequently calculated the effects of such a survival advantage against cholera and typhoid and determined that a gene offering protection against those illnesses would not confer enough of a selective advantage to drive the prevalence of the gene to its high levels among Europeans.

The model did show that a gene that was protective against tuberculosis would give enough advantage to result in a 1 in 20 carrier rate. Tuberculosis was very common in Europe in the 17th, 18th, and 19th centuries. During that time, 20 percent of all deaths were caused by tuberculosis. A gene that gave an advantage against tuberculosis could mathematically have increased in prevalence to the current levels.

How to make hybridoma-based antibody discovery more efficient eBook

Sphere Fluidics showcases solutions to boost hybridoma-based antibody discovery.

[Download the latest edition](#)



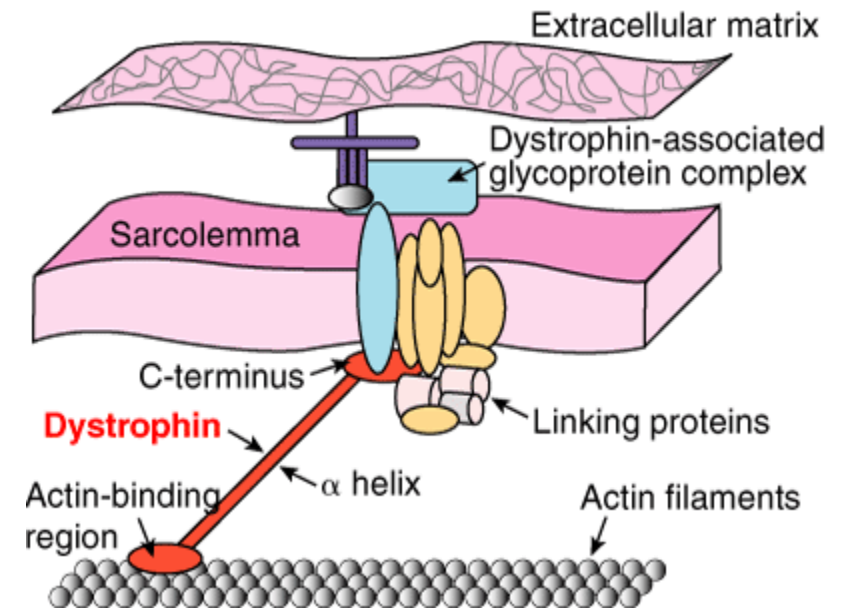
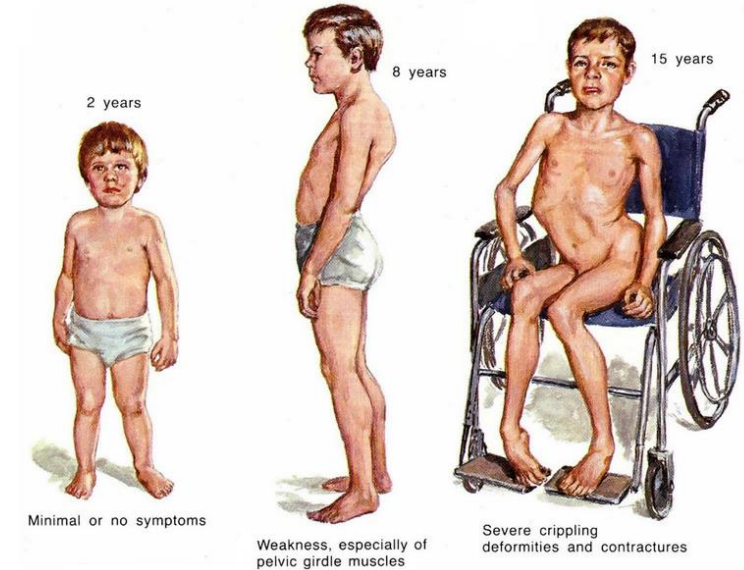
	ancestral	mutant
DNA	-TAG-AAA-CCA-	-TA A-CCA-
mRNA	-AUC-UUU-GGU-	-AUU-GGU-
AA	-ile-phe-gly-	-ile-gly-

GENOVÉ MUTACE

DUCHENNOVA SVALOVÁ DYSTROFIE

- XR
- „frameshift“ mutace = posun čtecího rámce v genu pro protein dystrofin
- nejzávažnější a nejagresivnější svalovou dystrofií -způsobuje ochabnutí a ztrátu aktivní svalové hmoty.

	ancestral	mutant
DNA	-CAC-TGT	-CAC-TTG-T..-
mRNA	-GUG-ACA-	-GUG-AAC-U..-
AA	-val-thr-	-ile-gly-

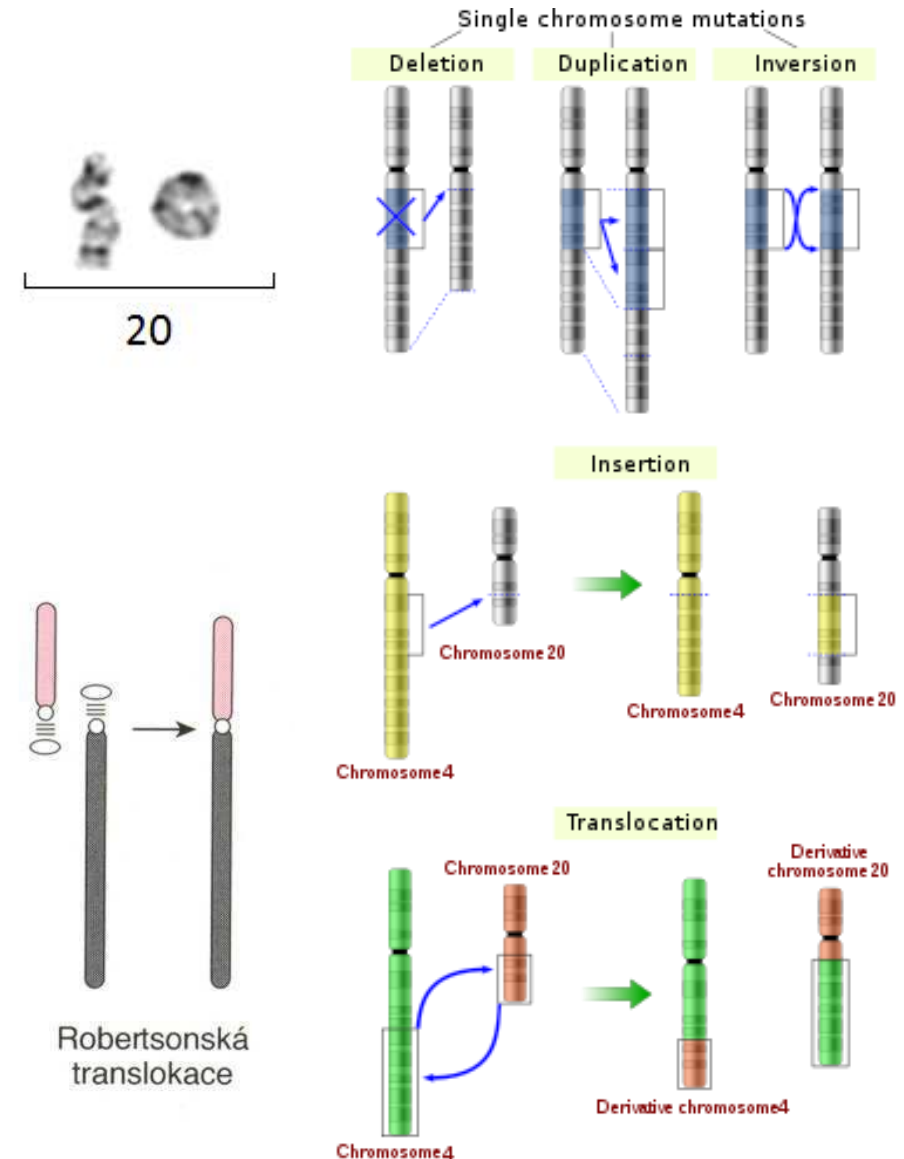


CHROMOZOMOVÉ MUTACE - ABERACE

- nemění strukturu samotných genů, ale mění strukturu chromozomů
- dají 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.
- Dělíme na: **strukturní x numerické (genomové mutace)**
 - **balancované x nebalancované**
 - **autosomální x gonosomální**

STRUKTURNÍ CHROMOZOMOVÉ ABERACE

- **balancované**
- (kdy je zachováno původní množství genetického materiálu)
- **Inzerce** - část chromozomu vyštěpena z původního chromozomu a připojena k jinému chromozomu
- **inverze** = převrácení části chromozomu o 180°
- **translokace** = přesun části chromozomu na jiný chromozom, může vést k vytvoření nového znaku (přímé x Robertsonovské)
- **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
- **fragmentace** = rozpad na malé části (buňka se nedělí)
- **ring chromozom** = spojení konců chromozomu (po delecii telomer)
- **izochromozom** = chromozom, který má pouze dlouhá, či naopak pouze krátká raménka



GENOMOVÉ MUTACE

NUMERICKÉ CHROMOZOMOVÉ ABERACE – ANEUPLOIDIE

- abnormální počet chromozomů v karyotypu
- struktura chromozomů je neporušená, patologie - **nestandardní množství genů**
- vznik:** při rozchodu chromozomů do dceřiných buněk během buněčného dělení (**nondisjunkce**) nebo abnormalitami fertilizace či časná embryogeneze atd.
- 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) (nádory)

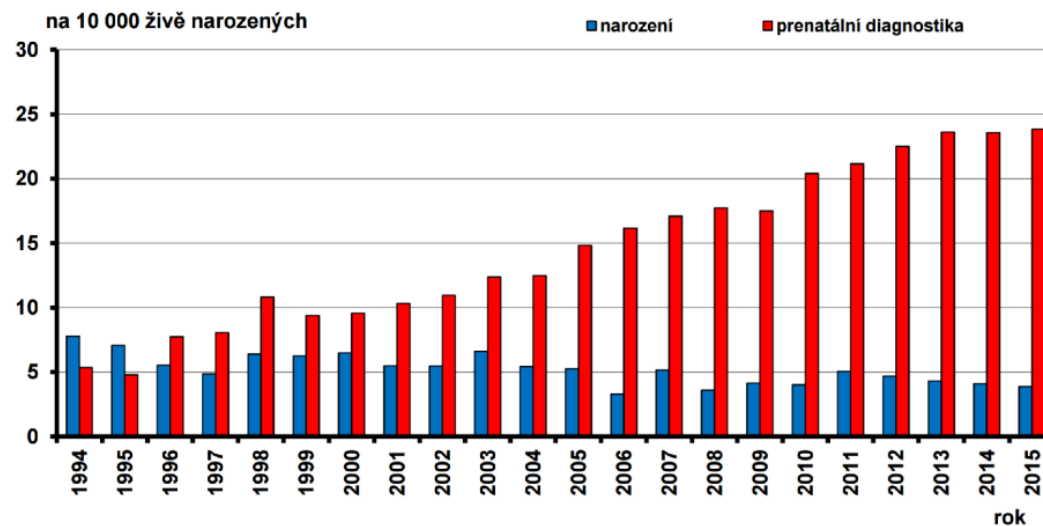
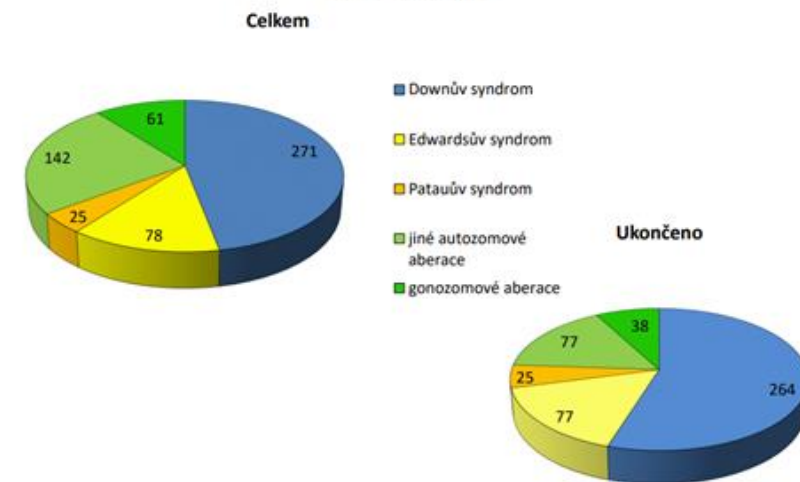
Aneuploidie pohlavních chromozómů (Gonozomy)

- Turnerův syndrom (žena: 45, X0) 1: 2500
- Klinefelterův syndrom (muž: 47, XXY) 1:1000
- XXX syndrom (žena: 47, XXX) – „Superfemale“ 1:1000
- XYY syndrom (muž: 47, XYY) – „Supemale“ 1:1000

Aneuploidie somatických chromozómů (Autozomy)

- Downův syndrom (žena/muž: 47, + 21) 1:2500
- Edwardsův syndrom (žena/muž: 47, + 18) 1:6000
- Patauův syndrom (žena/muž: 47, + 18) 1:5000

Diagnostikované vrozené chromozomové aberace v ČR v roce 2015

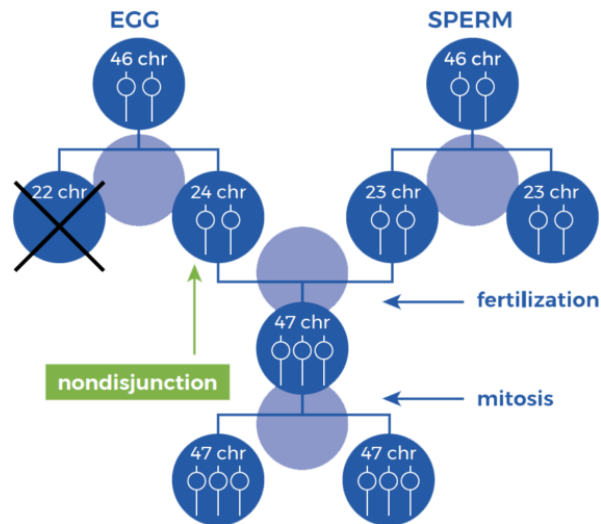


Downův syndrom 47, 21+

1. Non-disjunkce

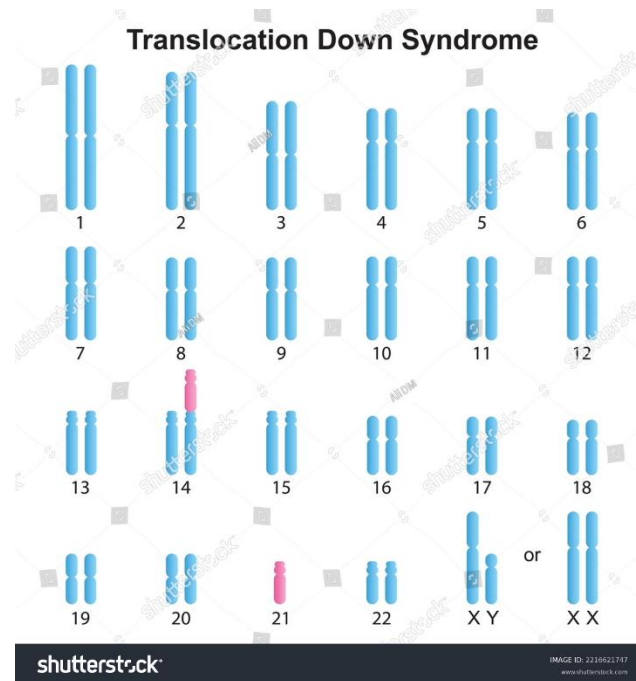
meiotického dělení I nebo II.

TRISOMY 21 (NONDISJUNCTION CELL DIVISION)



2. Translokace

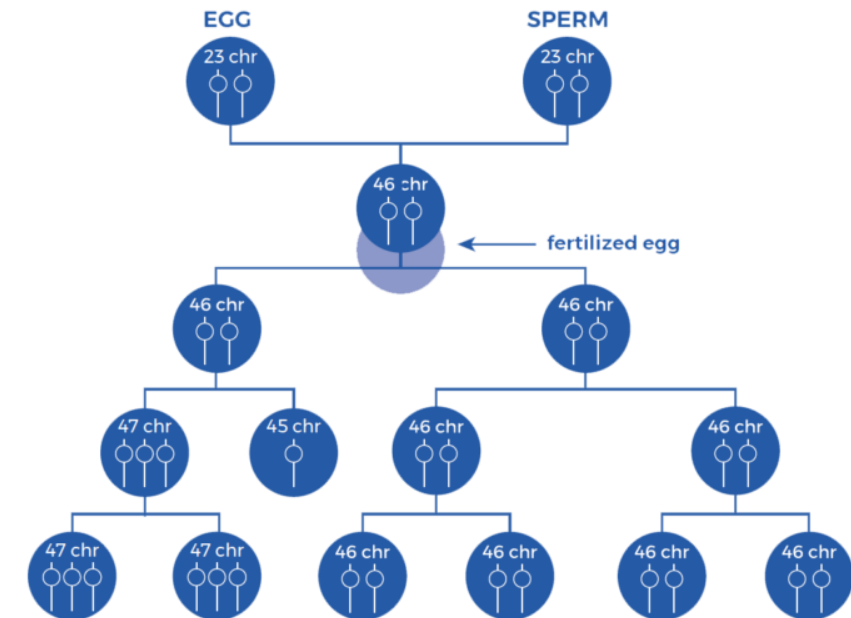
(během formace reprod. b.)
„translocation Down syndrome“



3. Mozaicismus

jen některé buňky

MOSAIC CELL DIVISION



GENOMOVÉ MUTACE

NUMERICKÉ CHROMOZOMOVÉ ABERACE - POLYPLOIDIE

• **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:

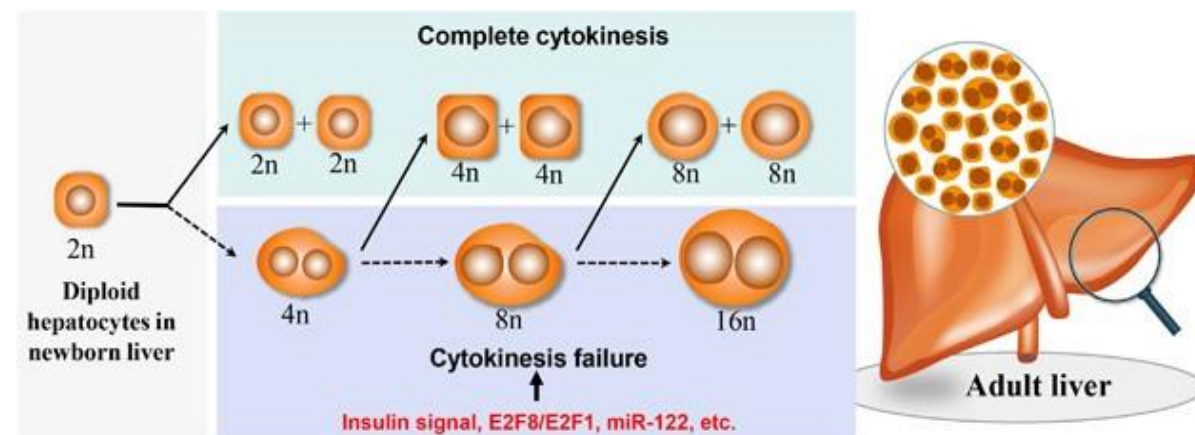
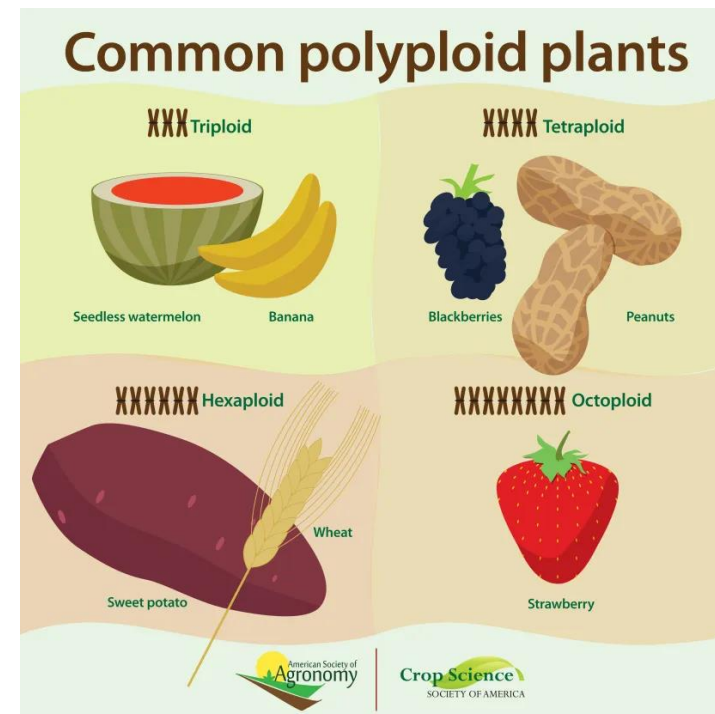
- těhotenství je potraceno
- molla hydatidosa (a pak těhotenství nutno ukončit potratem)
- porod novorozence s triploidii – velmi časná letalita

Polyploidie lidských buněk

(vznik endoreplikací – endomitózou, fúzi b., cytokiny...)

1. vývoj tkáně (játra, svaly, srdce, placenta, mozek, kostní dřeň)
2. patologické procesy - hyperthyroidóza (thyroidní b.), hypertenze (VSMC), nádory

- Nuliploidie – erytrocyt
- Tetraploidie, oktaploidie - jaterní b. (vícejaderné)
 jádro může být $2n$ nebo polyploidní + aneuploidie
- Endopolyploidie - megakaryocyty (8-16ploidie)-128 sad chrom.
- Embryonický trofoblast - tetraploidní



KLASIFIKACE GENETICKY PODMÍNĚNÝCH NEMOCÍ

1. Z hlediska etiologie nemoci - **Monofaktoriální** (gen.x negen. charakter) x **multifaktoriální**

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

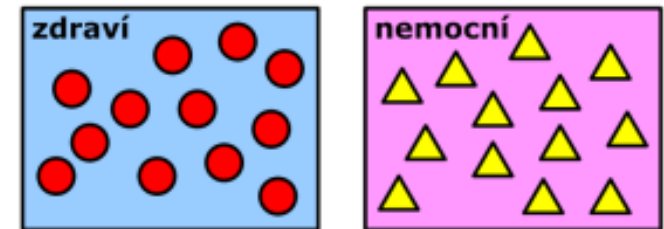
nejedná se o konkrétní chybu ale o nadbytek/nedostatek genů obsažených v celých chromozomech nebo jejich segmentech (“gene dosage” efekt)

komplexní (poly-, multigenní) nemoci

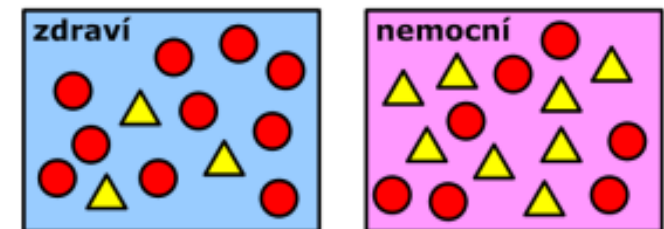
genetická dispozice podmíněná kombinací alel několika genů je výrazně manifestována prostředím a komorbiditami

2. Podle typu dědičnosti – **mendelistické** - dom/rec- monogenní, autozomální (nezávislá segregace, volná kombinovatelnost)
nemendelistické – multifaktoriální, mitochondriální, imprinting, expanze trin. repetit (HD, fraX)

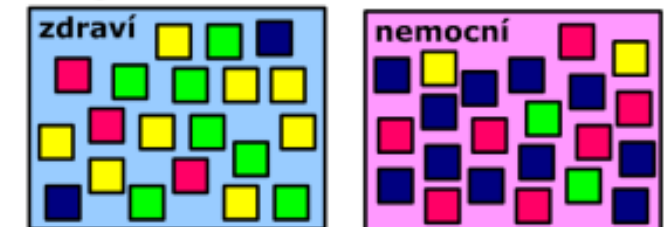
monogenní nemoc



mono-/oligogenní dispozice k nemoci



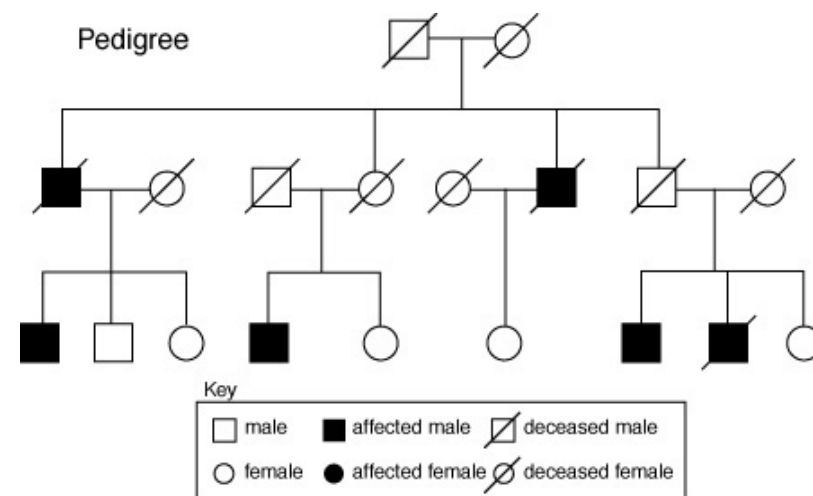
multigenní nemoc



○ běžná (většinová) alela △ patologická alela (= mutace) □ polymorfismus

MONOGENNÍ NEMOCI

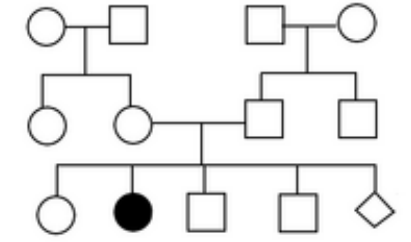
- **mendelistická dědičnost (charakteristický způsob přenosu v rodinách)**
- dědičný podklad se uplatňuje jako **velký faktor**, tj. je přítomen prakticky u všech nemocných a jedná se prokazatelně o faktor příčinný + přídatné faktory genetické i faktory zevního prostředí.
- příčinou těchto nemocí bývají především tzv. **vzácné alely** - 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
- determinována alelami v **jednom lokusu**
- choroby **dětského věku** (méně než 10% -po pubertě, 1% 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:



neúplně dominantní - odstupňovaná tíže nemoci u heterozygota a mutovaného homozygota
kodominantní - jak normální tak patologická alela jsou vyjádřeny ve fenotypu
PLEIOTROPIE- fenylyketonurie -rec. alela ovlivňuje víc fenotypových znaků

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

MONOGENNÍ NEMOCI - AR

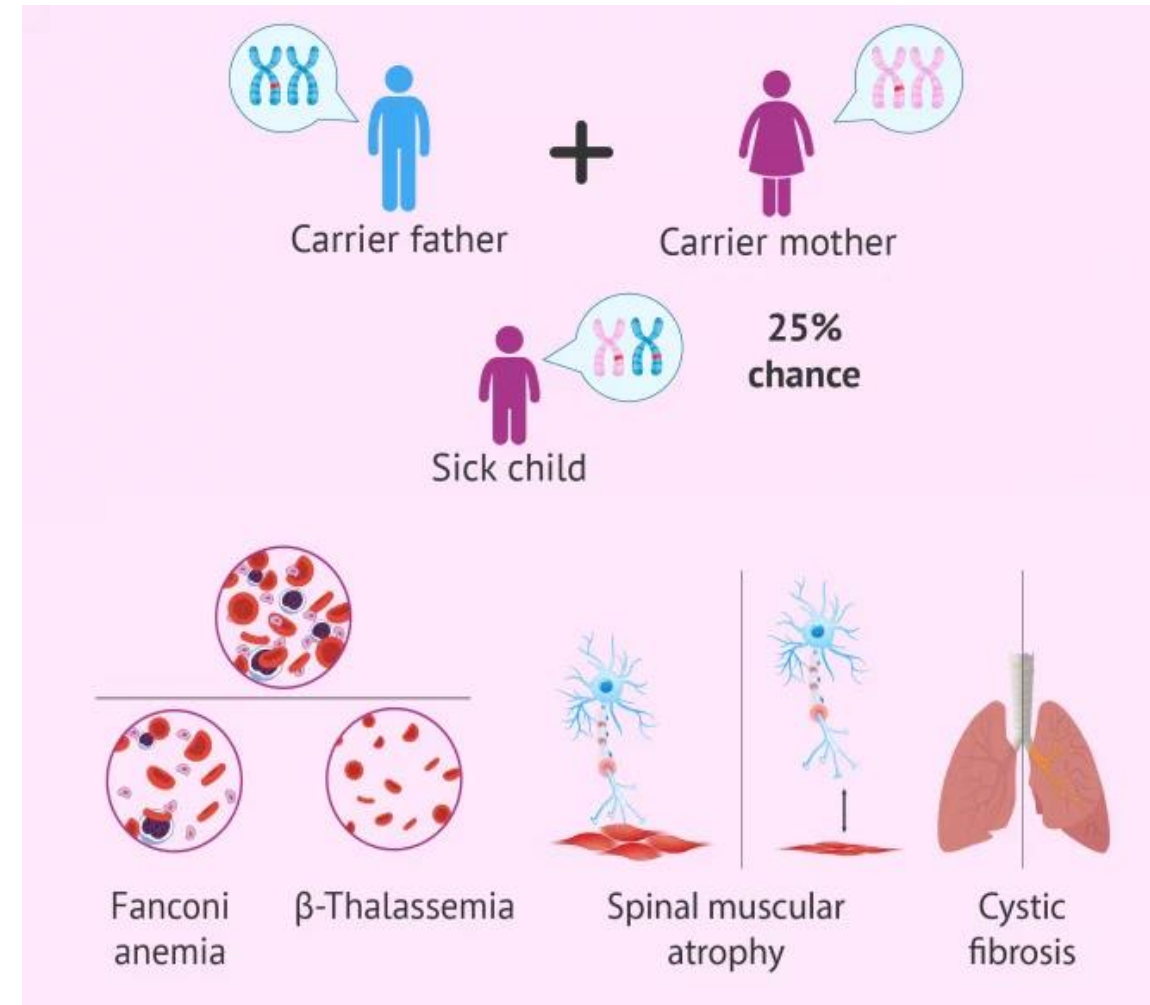


- nemoc jen u **mutovaného homozygota**, u heterozygotů s 1 mutovanou alelou stačí produkt k udržení normální funkce
- manifestní onemocnění u heterozygota je důsledkem:
 - **haploinsuficience** - pro normální funkci je potřeba >50% aktivního genového produktu
 - **dominantě negativního efektu** - syntéza abnormálního proteinu, který "soutěží" s normálním a ovlivňuje fenotyp (např. osteogenesis imperfecta)
 - zesílení funkce ("**gain-of-function**") - mutací je posílena přirozená vlastnost proteinu
 - **ztráty heterozygoty** (loss-of-heterozigosity, LOH) v somatické buňce - např. familiární predispozice k nádorům v důsledku mutací v supresorových genech (např. retinoblastom)

- **velmi často enzymové defekty**

- postižen je mutovaný homozygot (popř. sourozenci), heterozygotní rodiče jsou přenašeči (asymptomatictí) - riziko $0.50 \times 0.50 = 0.25$,
- **frekvence přenašečů nemoci v populaci >>> frekvence nemocných**

- **Cystická fibróza** - (f nemocných 1/2000, f přenašečů 1/22)
- **Enzymopatie** - Fenylketonurie, Galaktosemie, Tay-Sachsova choroba
- **Spinální muskulární dystrofie**
- **Srpkovitá anémie**
- **Thalasémie**
- **Imunodeficience: Hyper-IgE syndrom (Jobův syndrom), WHIM syndrom, DiGeorgův syndrom**



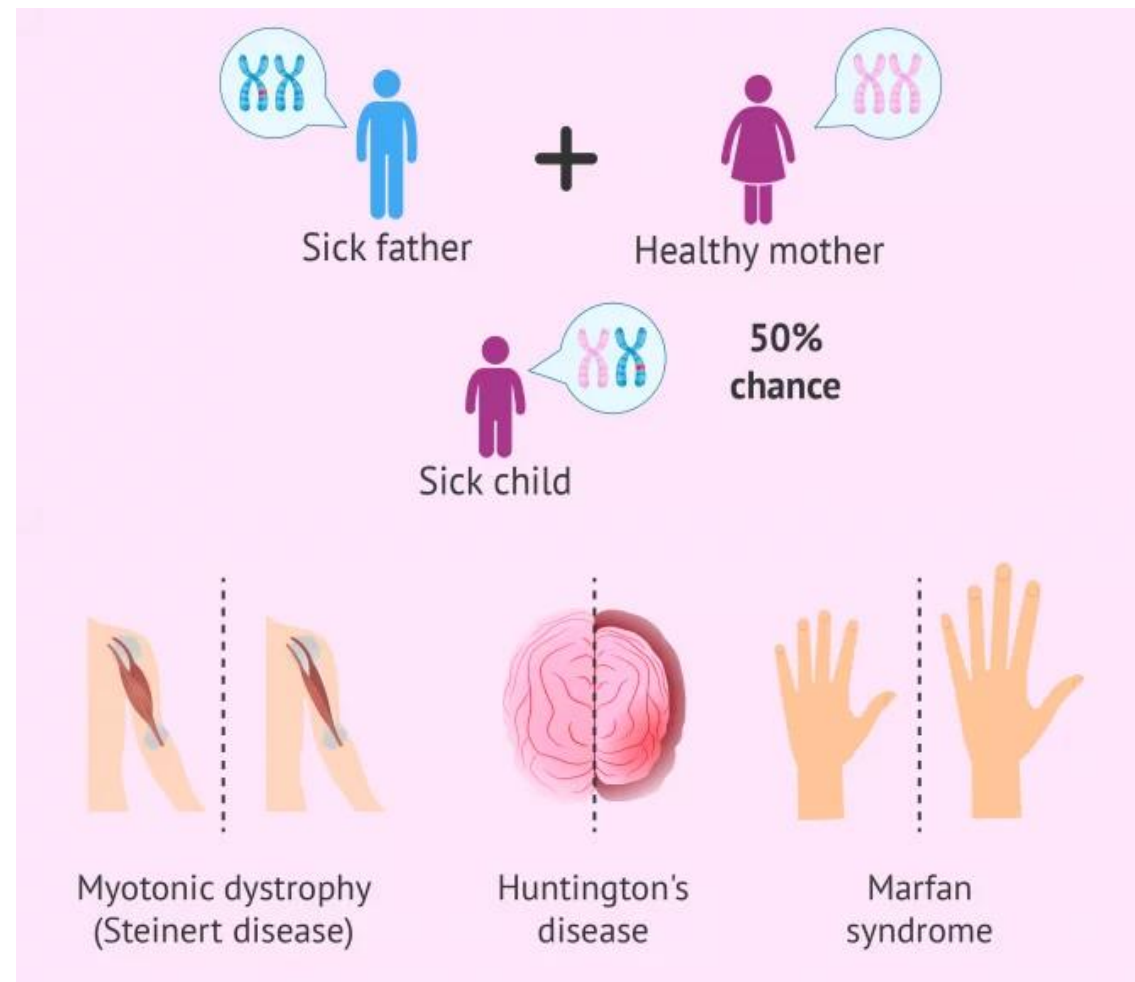
MONOGENNÍ NEMOCI - AD

- Mendelistická dědičnost, dominantní alela je na autozomu
- nemoc se projevuje **v každé generaci** - postižený jedinec má postiženého jednoho rodiče (a prarodiče)
- **nemocní jsou i heterozygoti**
- riziko opakování pro potomky a sourozence postiženého je 50%
- nemoci jsou důsledkem i nově vzniklých mutací

- **Familiární hypercholesterolemie - nejčastější dědičné metabolické onemocnění (1/200 - 500)**

homozygoti pro mutovanou alelu jsou obzvláště těžce postiženi - neúplná dominance

- **Myotonická svalová dystrofie (1/1000), Huntingtonova chorea (1/3000)**
- **Marfanův syndrom, EDS**
- **Neurofibromatóza**
- **Achondroplasie**
- **Brachydaktylie, Syndaktylie**
- **Osteogenesis imperfecta**
- **Těžké kombinované imunodeficiency (SCID), Chronická granulomatózní choroba, Deficity adenosindeaminázy**
- **MHC II deficit, Deficit adhezivity leukocytů**
- **Leidenská mutace: (Faktor V Leiden) - heterozygoti mají riziko žilní trombózy 5-10x vyšší, homozygoti 80-100x vyšší!!! (neúplná dominance)**



MARFANŮV SYNDROM

- AD
- porucha pojivové tkáně
– mutace genu pro fibrilin-1
- maxilární/mandibulkární retrognácie
- mikrognácie

dolichocephaly
malar hypoplasia
long and narrow face
frontal bossing
prominent supraorbital ridges
maxillary and mandibular retrognathia
skeletal malocclusion
hypermobility of the temporomandibular joint

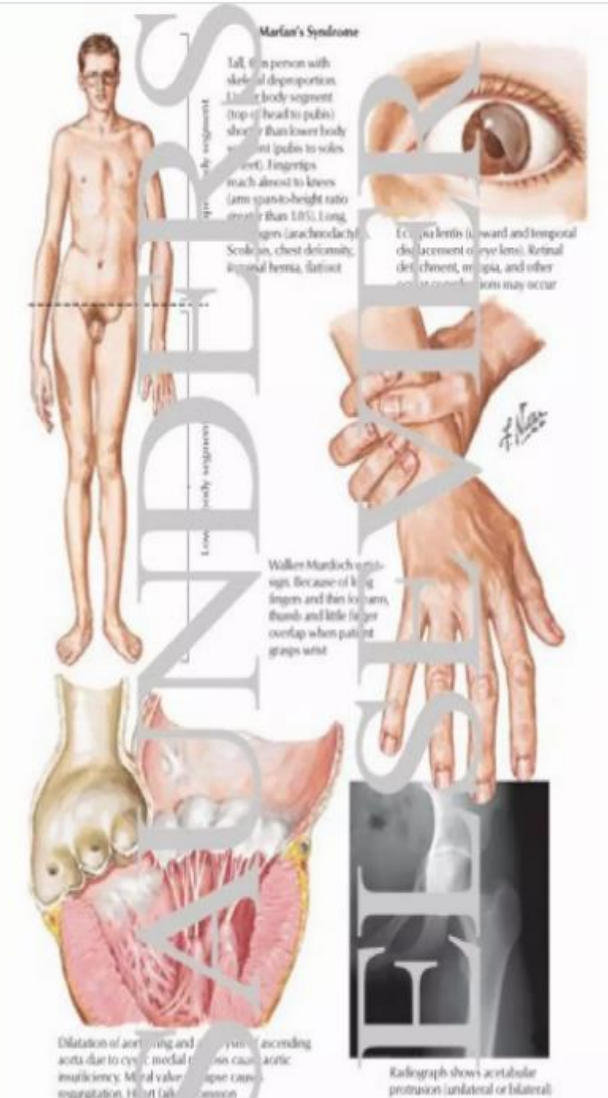
Marfan's Syndrome:

genetic disorder that affects the body's connective tissue.

- Mutation in the fibrillin gene.
- Fibrillin important component of microfibrils in Elastin.

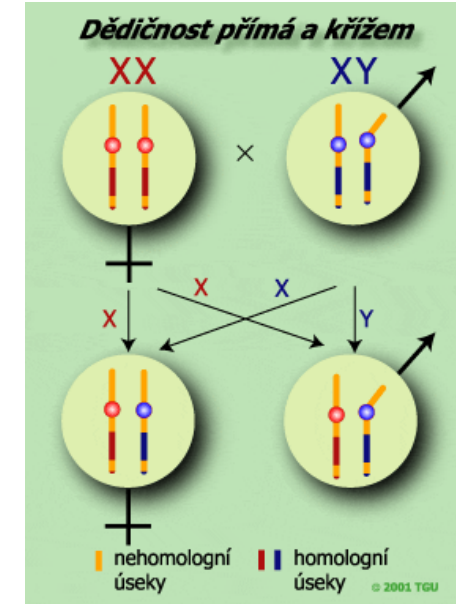
Tissues affected are Skeleton, Eyes and the CVS.

- C/F include tall stature, long fingers, pigeon breast deformity, hyper-extensible joints, high arched palate, BL subluxation of lens, floppy Mitral valve, Aortic aneurysm and dissection, defects in skin, lungs.



MONOGENNÍ NEMOCI – X-VÁZANÉ

- **nemendelistická dědičnost - není identita reciprokových křížení**
- ženy 3 genotypy, muži pouze 2
- X-vázané nemoci se **manifestují u všech mužů, kteří zdělili mutaci**, a pouze u homozygotních žen
- **inaktivace X-chromozomu u žen** (16 dní po oplození)
- kompenzace dávky a exprese X-vázaných genů
- má počátek inaktivace (blízko centromery), nepodléhá 20 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**



XD - Hypertrychoza

Parciální barvoslepost

Deficience GGPH

Ichtyosis

Lesh-Nhyanův syndrom

XR - Hemofilie A

Duchenneova muskulární dystrofie

Wiskott-Aldrichův syndrom

Imunodeficience



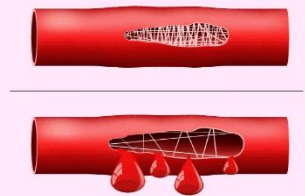
Retinitis pigmentosa



Fragile X syndrome



Duchenne and Becker muscular dystrophies



Hemophilia

KOMPLEXNÍ NEMOCI

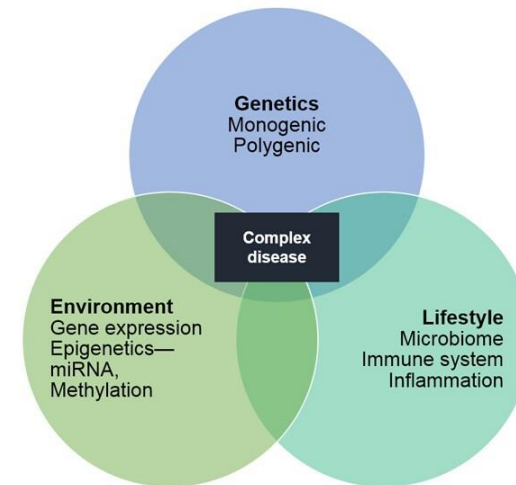
- multifaktoriální, multigenní
- kombinace **genů a faktorů** zevního prostředí (genotyp-genotyp+genotyp-prostředí)
- choroba má **prokazatelně familiární výskyt**- musíme očekávat podíl genetického podkladu na její manifestaci
- své genetické pozadí mají i tak relativně vzdálené proximální fenotypy, jako je např. kvalita života u nemocných s chronickým kardiovaskulárním onemocněním.

Hledání genetické determinace:

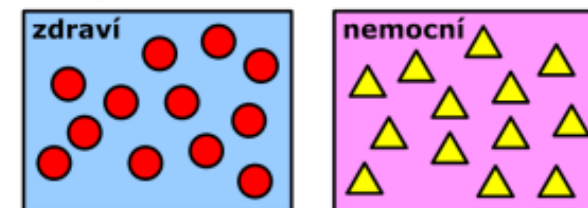
1. **zvýšený výskyt v rodinách - familiární agregace**- příbuzní sdílejí větší podíl genů navzájem než s nepříbuznými (obráceně to neplatí!)
2. **zvýšená incidence u dvojčat** MZ větší než DZ (stupeň fenotypové shody, konkordance, odhad heritability)
3. **dědičnost intermediálních fenotypů**

- **heritabilita** – relativní podíl variability podmíněné geneticky na celkové variabilitě znaku

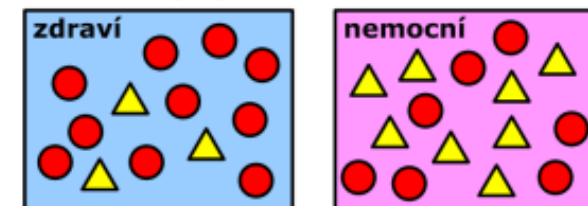
Až 80% populace onemocní do konce života komplexní nemocí



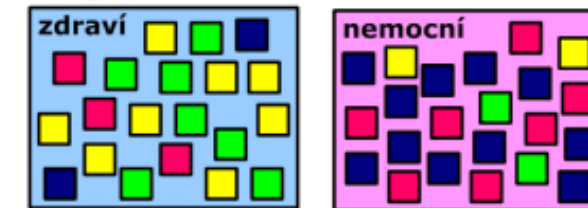
monogenní nemoc



mono-/oligogenní dispozice k nemoci

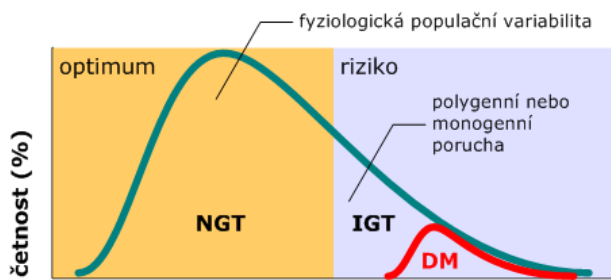


multigenní nemoc

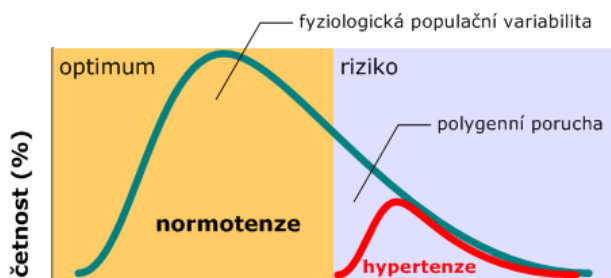


○ běžná (většinová) alela △ patologická alela (= mutace) □ polymorfismus

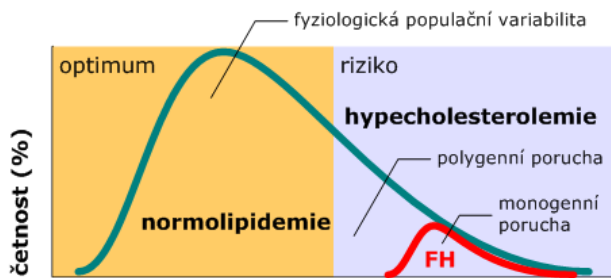
KOMPLEXNÍ CHOROBY



glukóza (mmol/l)

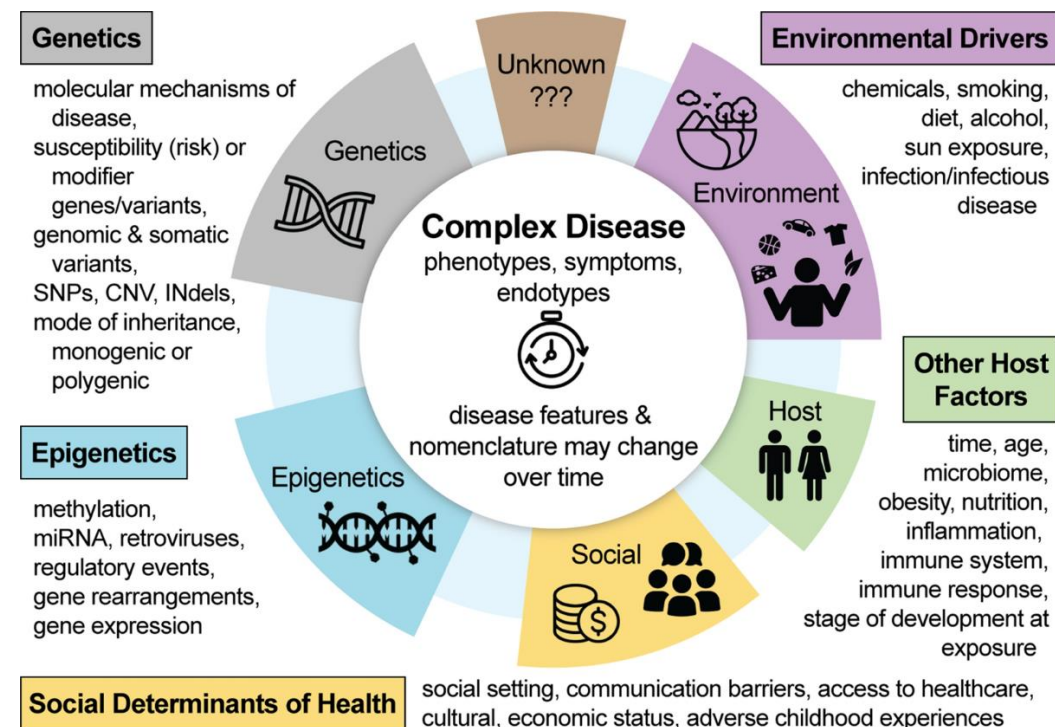


krevní tlak (mmHg)



cholesterol (mmol/l)

- fenotyp **nevykazuje klasickou mendelistickou** dominantní či recesivní dědičnost jako důsledek změn v jediném lokusu (tzv. jednolokusových)
- genová složka není homogenní, vztah genů není aditivní – multiplikativní model**
- 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)
 - dyslipidémie
 - celiakie
 - esenciální hypertenze
 - schizofrenie
 - astma, alergie
 - nádory



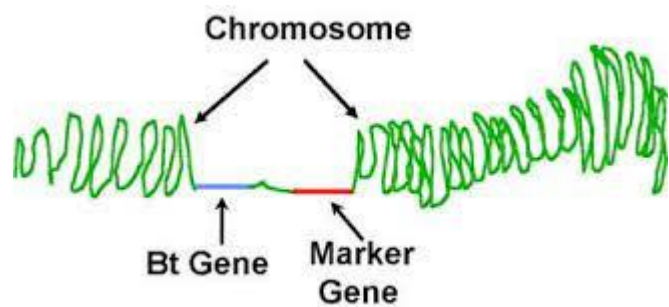
KOMPLEXNÍ NEMOCI

komplexní onemocnění jsou charakterizována:

- **neúplnou penetrancí** patologického fenotypu
 - u určité části osob, přestože zdědí nevýhodný genotyp (zde ve smyslu souboru vícero genů) se patologický fenotyp nerozvine
- existencí **fenokopíí**
 - patologický fenotyp může být přítomen u lidí, kteří nejsou nosiči zmíněného genotypu (somatická mutace, teratogen)
- existencí **genokopíí**
 - genotyp determinující velmi podobný fenotyp determinovaný odlišným genotypem
- **genetickou heterogenitou** (lokusovou a alelickou)
 - klinický obraz není specifický, ale může se rozvinout v důsledku záměn v genech ležících na různých lokusech (= lokusová heterogenita) hluchota, v jednotlivých genech může být přítom vícero mutací či polymorfizmů (= alelická heterogenita)
- **polygenní dědičností**
 - predispozice k rozvoji patologického fenotypu se zvyšuje pouze při simultánním výskytu určitého souboru alel
- **vysokou populační frekvencí alel** zodpovědných za rozvoj patologického fenotypu
 - každá jednotlivá predisponující alela pravděpodobně není sama o sobě výrazně patogenní
 - alely příznivé, nepříznivé a neutrální
- **pleiotropie**
 - mnohočetné fenotypové efekty jednoho genu nebo páru genů
- spolupůsobením dalších mechanismů přenosu -**mitochondriální dědičnost, imprinting (patern./matern.)**

GENETICKÉ STUDIE

- Hledání **markerů/kandidátních genů** (jednodušší u mendelisticky děděných nemocí)
- s klinickou manifestací nemoci
- s klinickou závažností nemoci
- s intermediálním fenotypem
- s odpovídavostí nemoci na léčbu
- Markery - neexprimované a exprimované (vázané)



Age, Sex and Population Variation as Genetic marker

This triad of age, sex, and population variation as genetic markers forms the cornerstone of personalized medicine, allowing for interventions tailored to an individual's unique genetic makeup. Future research in this area will continue to unravel the profound influence of these markers on our health, longevity, and biological diversity.

www.anthroholic.com

The infographic features a central DNA double helix with various molecular models and icons around it. Two scientists, a man and a woman, are shown in the foreground, looking at a laptop and pointing towards the DNA structure. The background is a light blue sky with clouds. The logo 'ANTHROHOLIC' is in the top right corner.

- Systematické hledání genů (sekvenace) nebo komplexní analýza (chipy)
Celogenomové asociační studie (GWAS=Genome-Wide Association Study) vyhledávají polymorfismus jednotlivých nukleotidů nebo běžné genové variace, které se typicky chovají jako ukazatelé genových oblastí s malým efektem u stoupajícího rizika nemocí (u komplexních nemocí)
Genome-wide association studies have identified various strong associations between genetic polymorphisms and susceptibility to common infectious disease phenotypes, such as HIV-1, hepatitis B and C viruses, dengue, malaria, tuberculosis, leprosy, meningococcal disease and prion disease
- Dalším významným momentem je výběr statistické metodologie, která zhodnotí sílu asociace genů s chorobami. Možnosti jsou v zásadě dvě: **linkage (vazebná) analýza a asociační studie**. K detekci specifických genetických oblastí a genů, které se účastní v transmissi nemoci, je v principu možné použít obě metody.

GENETICKÉ STUDIE

LINKAGE (VAZEBNÁ) ANALÝZA

vztah mezi lokusy

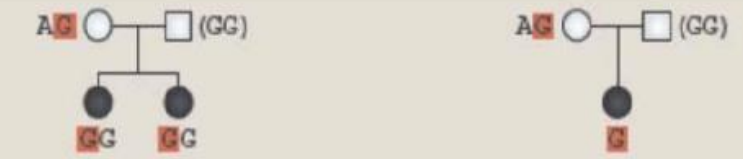
Testuje kosegregaci genového markeru a fenotypu nemoci v rodině, čili marker a nemoc se v dané rodině mají vždy vyskytovat spolu.

ASOCIAČNÍ STUDIE

Společný výskyt alel či fenotypů (vztah mezi alelami/fenotypy)

Vyšetřují souvýskyt markeru a nemoci na populační úrovni, tj. u nepříbuzných jedinců, obvykle srovnáním frekvencí markerů u nepříbuzných nemocných a kontrolních subjektů (studie case-control)

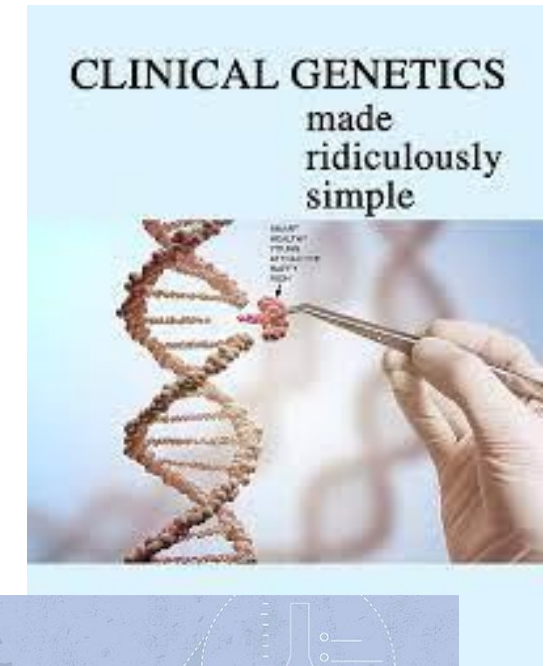
Statistickou sílu asociace je možno dále zvýšit obohacením o další kritéria, jako jsou klinické subtypy nemoci (studie case-case), závažnost nemoci, časný začátek nemoci, rizikové faktory pro nemoc včetně pohlaví a vhodné biologické znaky (např. plasmatické hladiny cytokinů při asociaci genetických polymorfismů v cytokinových genech; studie genotyp-fenotyp).



Property of mapping approach	Linkage analysis	Association analysis
Data type studied	Relatives	Unrelated or related individuals
Relevant parameter	Recombination fraction	Association statistic
Range of effect detected (linkage or association)	Long (≤ 5 Mb)	Short (≤ 100 kb)
Number of markers required for genome-wide coverage	Moderate (500–1,000)	Large ($> 100,000$)
Statistics used	Cumbersome (requires tailor-made likelihood methods)	Elegant; can use the range of classical statistical tools
Dealing with correlated markers	Pose problems in presence of ungenotyped individuals	Can be handled efficiently
Biological basis of approach	Observe (or infer) recombination in pedigree data	Exploit unobserved recombination events in past generations
Dealing with allelic heterogeneity	Not a problem	Reduces power
Detecting genotyping errors	Potentially detected as Mendelian inconsistencies	Potentially detected only in family data, but not in case-control data
Most suitable application	Rare, dominant traits	Common traits

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)
- Prenatální, preimplantační, postnatální



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



KLINICKÁ GENETIKA - DIAGNOSTIKA

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 nálezn, který zvyšuje riziko přítomnosti chromozomální aberace (nahromadění tekutiny v podkoží, nepřítomnost nosní kůstky, srdeční vada plodu aj.)
- přítomnost chromozomální aberace v rodině



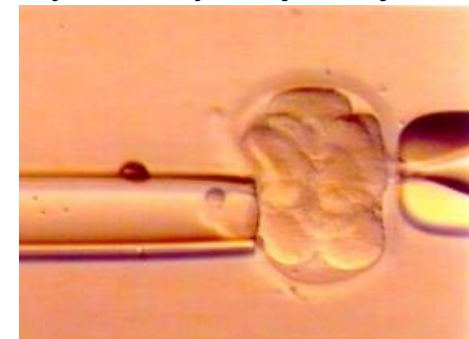
Stanovení pohlaví plodu

- 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 prenatální 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



PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA

- Ultrazvuk, MRI
- Vyšetření karyotypu - cytogenetické vyšetření

FISH – fluoresceční hybridizace in situ - vazba denaturované sDNA se specifickou sondou

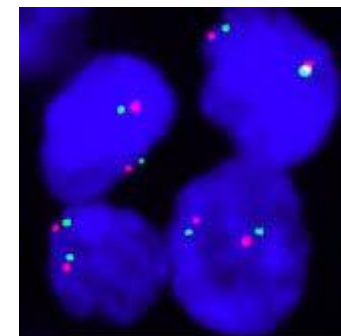
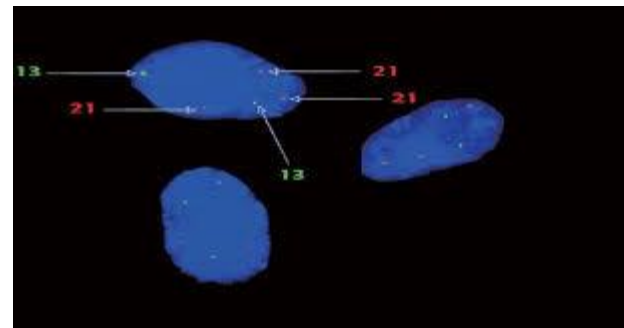
AmnioPCR (Quantitative fluorescent PCR (QF-PCR)) - genetické vyšetření plodu - porovnání DNA markerů matky i plodu - stanovení počtu jednotlivých chromozomů u plodu; potvrzení klasickým cytogenetickým vyšetřením; vyšetření 21. chromozomu - amnioPCR, nebo sada vyšetřující chromozomy 13,18, 21, X a Y- tzv. multiamnioPCR.

Invazivní metody

- amniocentéza,
- biopsie choriových klků
- kordocentéza

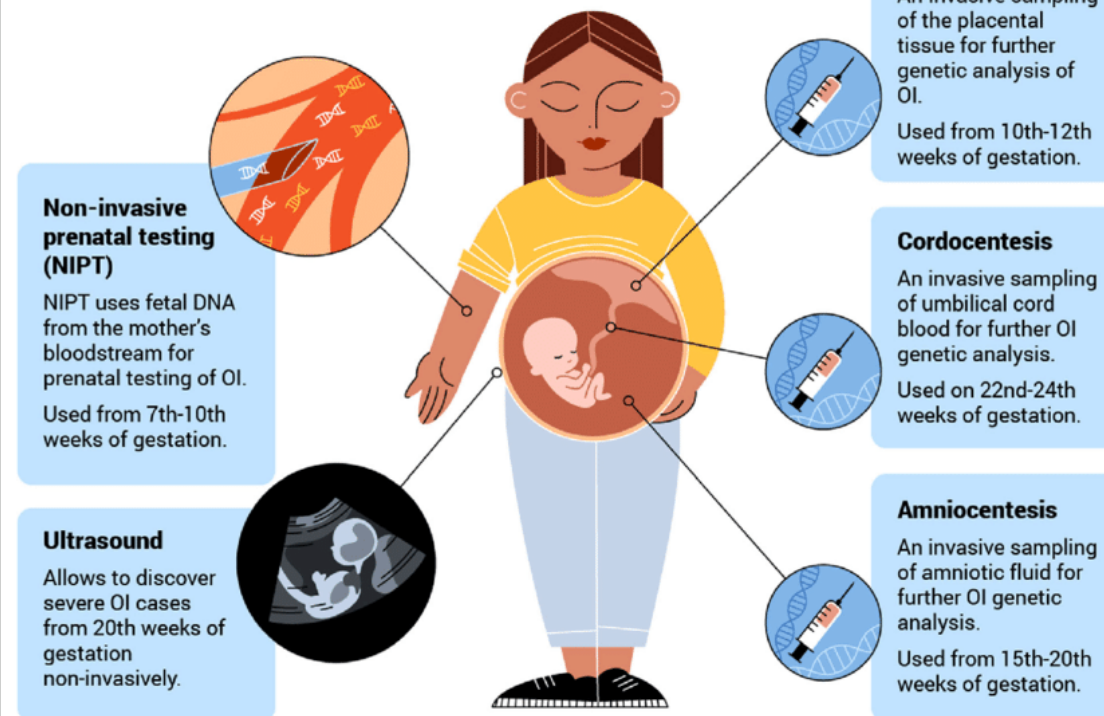
NIPT - Neinvazivní prenatální testování - vyšetření volné DNA plodu, která koluje v krvi matky - Cell-free fetal DNA (cffDNA) – nejcitlivější dostupný test pro stanovení rizika Downova, Edwardsova a Patauova syndromu, stanovení pohlaví, RH krevní skupiny nebo vyloučení de novo nebo dědičných monogenních chorob

- CffDNA - fragmentovaná DNA pocházející z plodu a cirkulující v krvi matky
 - pochází z různých zdrojů, většina z odumírajících fetálních buněk, jako jsou buňky placenty, které se aktivně uvolňují do krevního oběhu matky
 - přítomna v malých množstvích, cca 10-15 % celkové cfDNA v těle matky (ve druhém a třetím trimestru může být výrazně vyšší než v prvním trimestru)
 - zdroje fetální cfDNA zahrnují: Placentu (během těhotenství je placenta silně metabolicky aktivní) apoptóza fetálních buněk nebo mikroskopické fragmenty DNA aktivně transportovány prostřednictvím placentárních buněk



PRENATAL TESTING

Non-invasive and invasive tests used during pregnancy for the identification of OI and other birth anomalies.



Non-invasive prenatal testing (NIPT)

NIPT uses fetal DNA from the mother's bloodstream for prenatal testing of OI. Used from 7th-10th weeks of gestation.

Ultrasound

Allows to discover severe OI cases from 20th weeks of gestation non-invasively.

Chorionic villus sampling (CVS)

An invasive sampling of the placental tissue for further genetic analysis of OI. Used from 10th-12th weeks of gestation.

Cordocentesis

An invasive sampling of umbilical cord blood for further OI genetic analysis. Used on 22nd-24th weeks of gestation.

Amniocentesis

An invasive sampling of amniotic fluid for further OI genetic analysis. Used from 15th-20th weeks of gestation.

KLINICKÁ GENETIKA

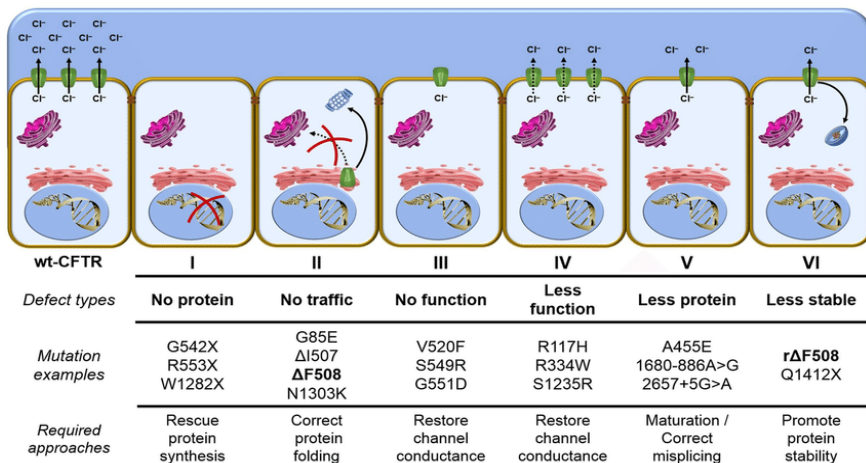


Postnatální diagnostika

- **Trombofilie** - příčinou různých komplikací v těhotenství, genetické vyšetření u: gravidních, před začátkem užívání hormonální antikoncepce, před chirurgickým zákrokem
- **Leidenská mutace** – mutace genu pro inhibitor koagulace faktor V
 - riziko trombembolie ~30 %,AD (5-10% výskyt)
- **Hyperhomocysteinemie** - mutace enzymu konvertujícího kyselinu listovou – projeví při nedostatku vitaminů B6, B12 a kyseliny listové, AR
- **Defekt antitrombinu (FII)** - mutace koagulačního faktoru II– riziko trombembolie ~70 – 90 %

Cystická fibróza

- více než 30 mutací, které způsobují toto onemocnění
- 2074 variants listed in the CFTR mutation database with wide variability in phenotype expression
- classical CF or CF-like diseases -congenital absence of the vas deferens, bronchiectasis, or chronic pancreatitis.

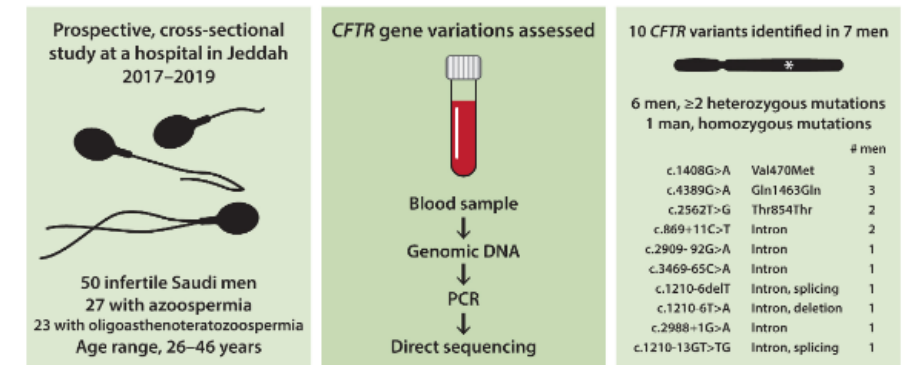


Examination reasons:

- suspected clinical disease
- parents' relationship
- repeated abortions
- treated infertility



Study identifies 10 CFTR mutations in 7 out of 50 Saudi men with infertility



EPIGENETIKA

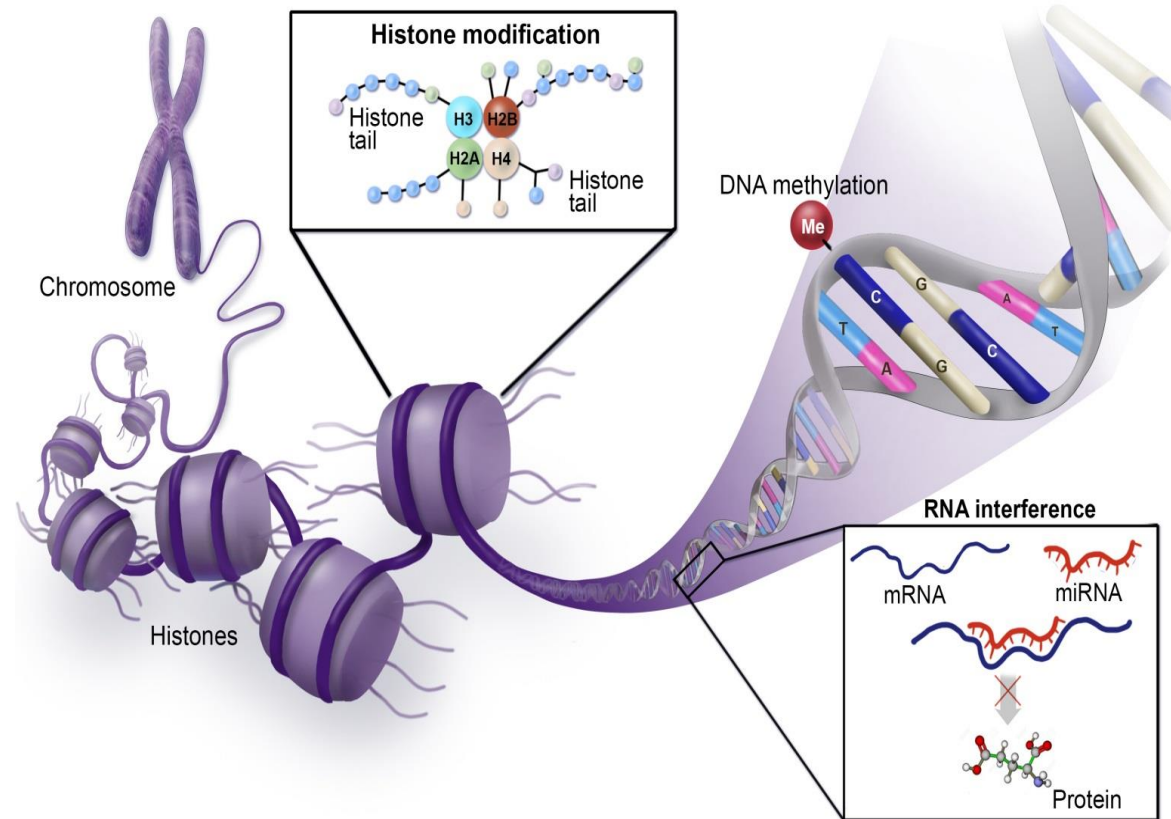
Genetická výbava každé buňky jedince je identická, profil proteinů nikoliv

- Zabývá se studiem **reverzibilních dědičných změn ve funkci genu** (změny v genové expresi), které **nejsou způsobeny změnami v nukleotidové sekvenci DNA**.
- Conrad Waddingtonem r. 1940 - Něco „navíc“, „mimo“ v porovnání s mendelistickou genetikou
- Epigenom - **tvořen během buněčné diferenciaci v embryonální fázi**, kdy se z pluripotentních buněk vyvíjejí buňky specializované
- **Diferenční proces** je ve změně exprese genu, aktivní geny se mohou vypnout a neaktivní geny zapnout, výsledkem je diferencovaná buňka - nese tzv. „vzor“ genové exprese - a specifický pro daný buněčný typ.

Methylace DNA - 5-methylcytosin (5mC) - v tzv. CpG ostrůvcích promotorových oblastí genu

Modifikace histonů - metylace, acetylace, fosforylace, sumoylace, ubiquitinace, deaminace, ADP ribosylace, prolinová izomerace

RNA interference

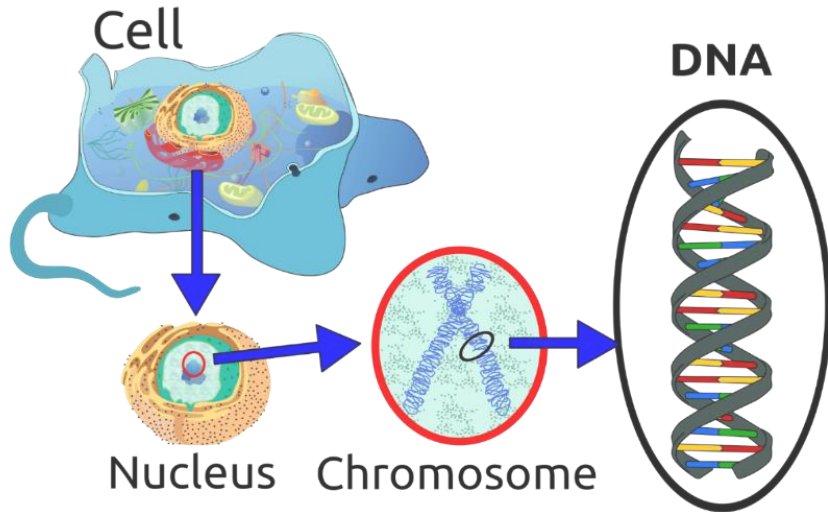


Adenovirus E1A - regulace genové exprese hostitele *cause global epigenetic reprogramming accompanied by erasure of histone acetylation marks by modulation of acetyltransferase activity a cell-cycle-represor RB1*

JADERNÁ A MIMOJADERNÁ DĚDIČNOST

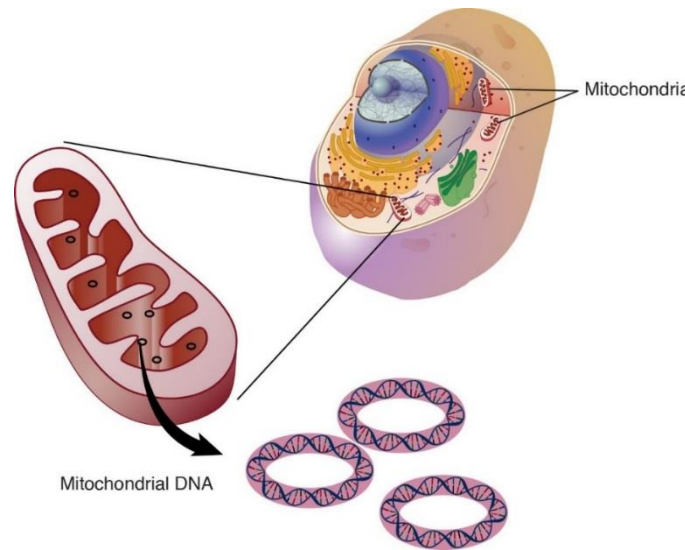
There are two kinds of genetics – „nuclear and unclear“ Boris Ephrussi (1901 -1979)

Jádro



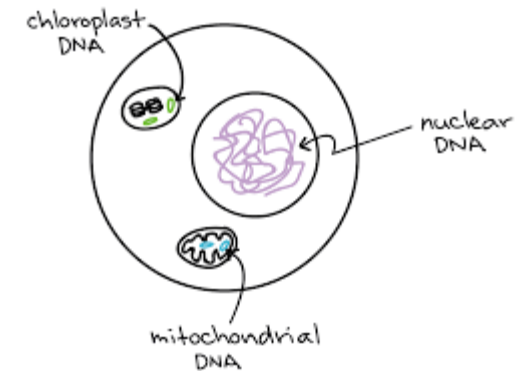
3 200 000 000 pb

Mitochondrie



16 569 pb

„Exklusome“ a infekční částice



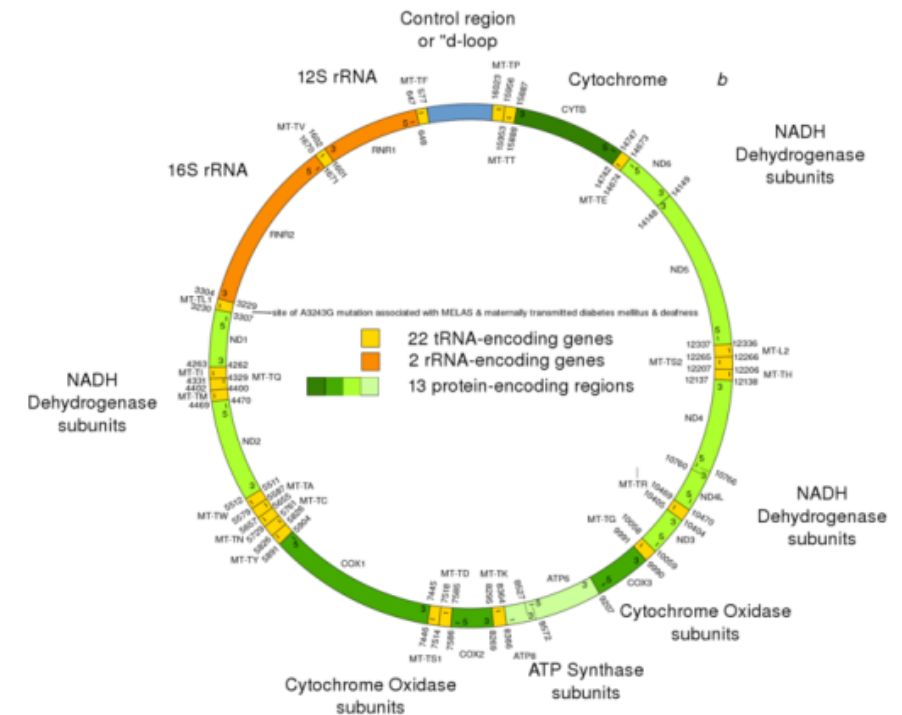
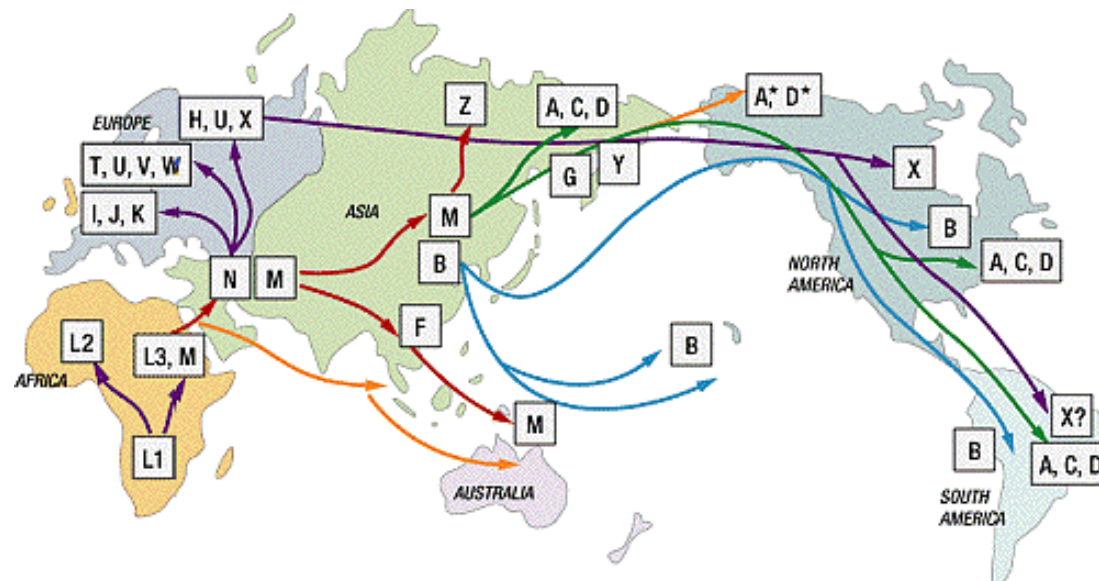
Cell-free DNA

Organelová dědičnost – cytoplazmatická dědičnost

nemendelistická segregace, rozdíl v reciprokém křížení, vyštepování v průběhu ontogeneze

MITOCHONDRIÁLNÍ DNA

- apoteobakterie 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, H a L vlákno, **nemá histony, nemá introny, 93% kódující DNA**
- **nemá repetitivně sekvence, kóduje 37 genů**
 - 24 genů - nekódující RNA
 - 13 genů - vlastní mitochondriální polypeptidy zapojené v mitochondriálních procesech (oxidativní fosforylace)
- **maternální dědičnost**
- genetické analýzy: na základě mtDNA určena migrace lidstva - „mitochondriální Eva“
(bez rekombinace-přenos „*en bloc*“ - haplotypy, haploskupiny, vysoká mutabilita)



MITOCHONDRIÁLNÍ NEMOCI

- počet mitochondrií v buňce - variabilní až 2000
- 8-10 DNA v každé mitochondrii, množí se autonomně, náhodné rozdělení do různých tkání
- **Mutační rychlost 10x vyšší než jádro (delece a bodové mutace)**

Mutace homoplazmické - ve všech molekulách mt – recesivní
 Mutace heteroplazmické - častější - v některých mt

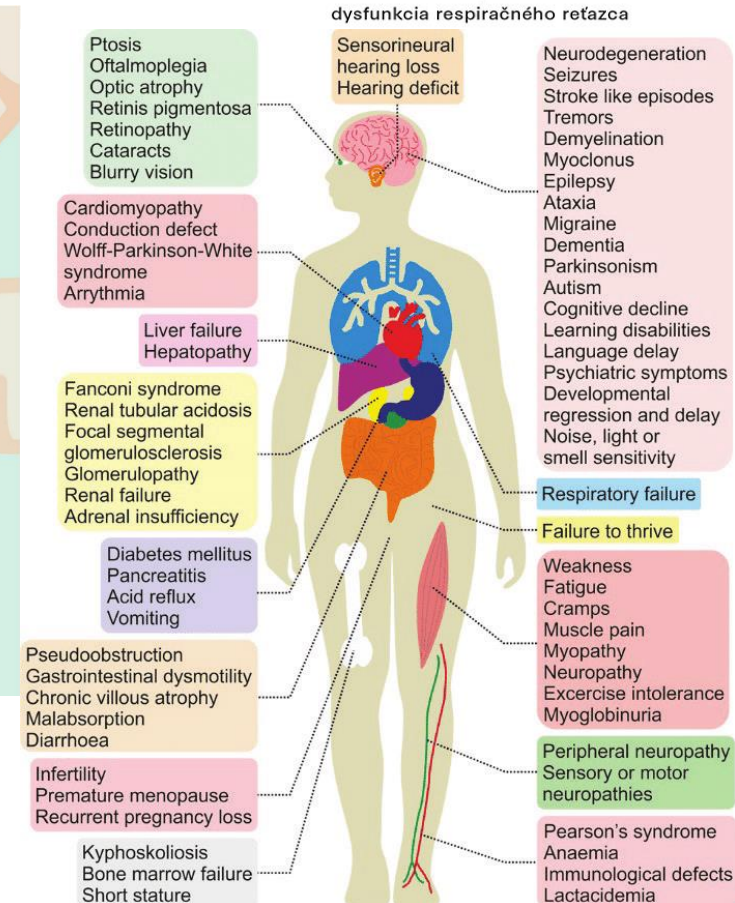
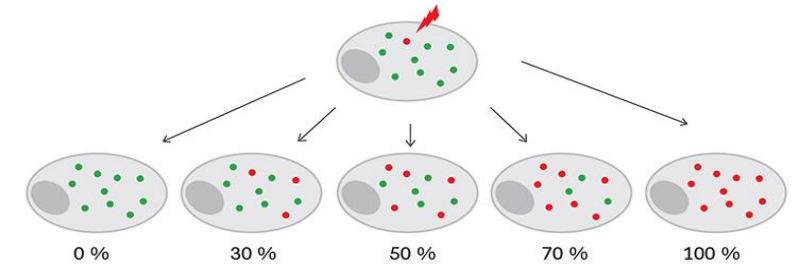
Hladina Heteroplazmie - pro každou buňku jiná
 m.8993T>G v genu MT-ATP6
 heteroplazmie nad 90 % - diagnostikován Leighův syndrom (LS)
 heteroplazmie 70 až 90 % - projev neuropatie, ataxie a retinitis pigmentosa (NARP)

Děti jedné matky tak mohou mít odlišné fenotypy v závislosti na množství mutantní mtDNA v jednotlivých tkáních!

Mitochondriální nemoci (1/5000) - AR nebo AD nebo de novo
 Sekundární mitochondriální nemoci (AD, DM1, MD, MS, nádor)

- Porucha oxidativní fosforylace
- Variabilita - stejná mutace se jinak manifestuje
- Neurometabolická onemocnění, myopatie
- „Common deletion“ cca 500bp - cancerogeneze

Leberova hereditární optická neuropatie (LHON), Leighův syndrom, NARP, MELAS, MERRF, Maternálně dědičný diabetes a hluchota (MIDD), Pearsonův syndrom, Syndrom Kearns-Sayre



DĚDIČNOST INFEKČNÍCH ČÁSTIC

Infekční dědičnost - symbiotické nebo parazitické asociace mikroorganismů s eukaryotní buňkou

-zahrnuje **vloženou cizorodou genetickou informaci** různých patogenů, virů, bakteriofágů či bakterií do genomu eukaryotní buňky

-forma nemendelistické dědičnosti, infekční částice v buňce hostitele může způsobit změny ve fenotypu hostitelského organismu a poté **přenést změněný fenotyp na své potomky.**

*„The latent human **herpesvirus-6A** genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro“*

„it specifically and efficiently integrates into telomeres of chromosomes during latency rather than forming episomes, and the integrated viral genome is capable of producing virions.“

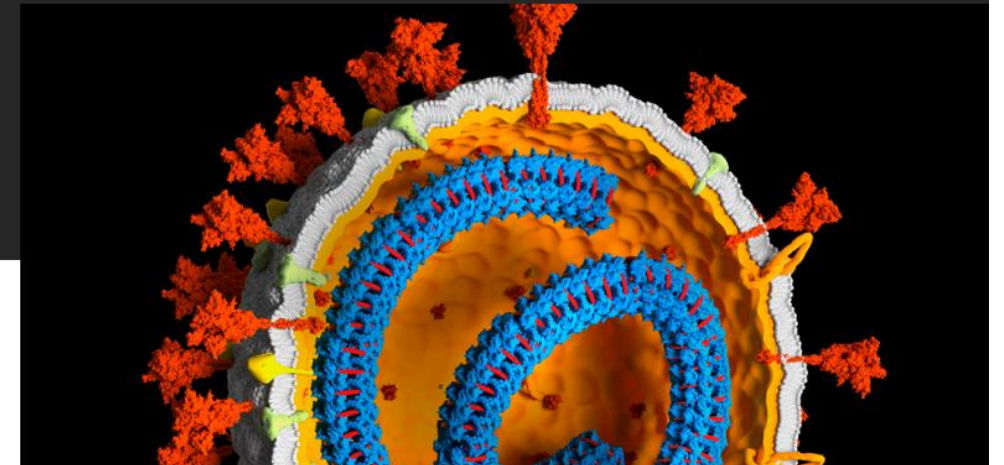


*Reverse-transcribed **SARS-Cov-2 RNA** can integrate into genome of cultured human cells and can be expressed as chimeric transcripts in patient-derived tissues*

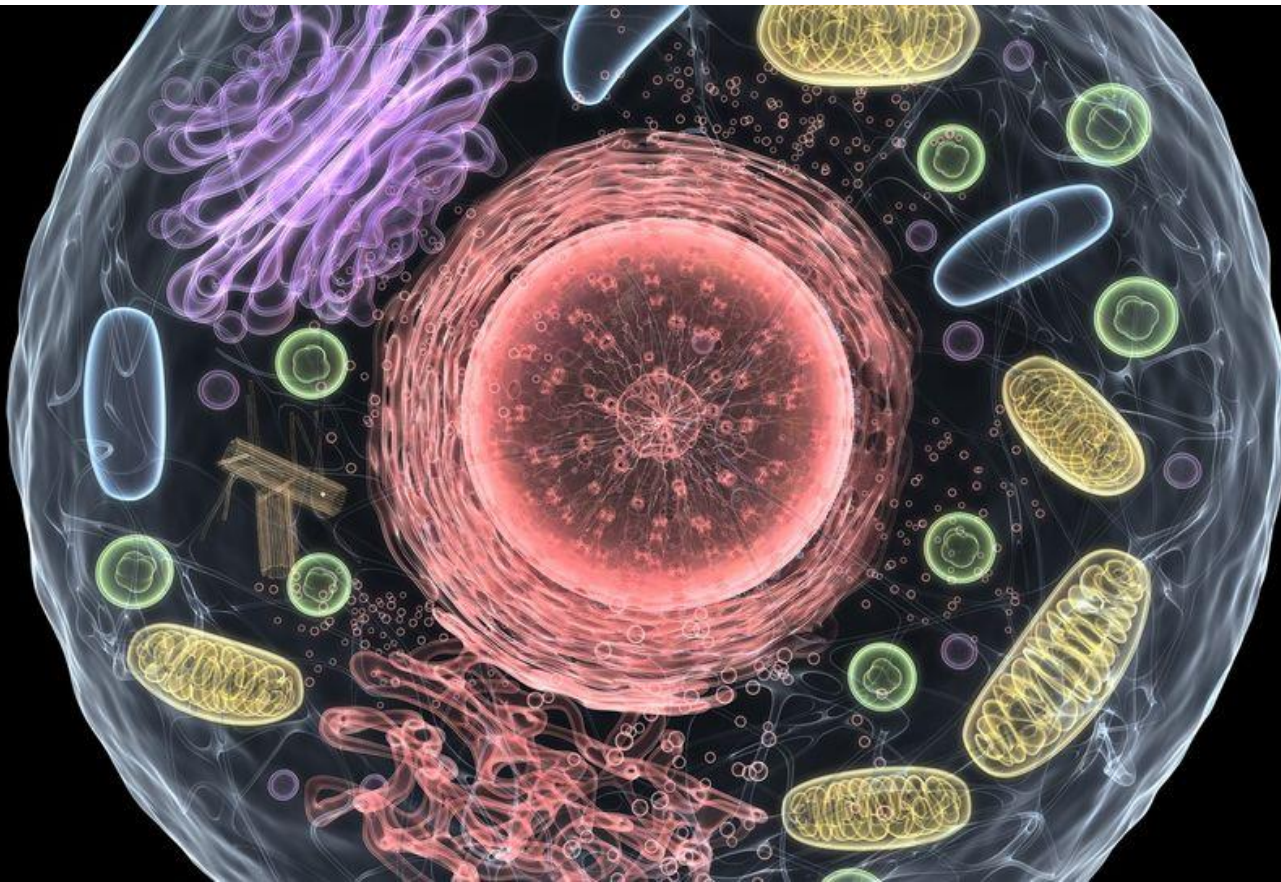
Further evidence supports controversial claim that SARS-CoV-2 genes can integrate with human DNA

After being challenged, research team provides more data to back its controversial hypothesis but the relevance to human health is unclear

6 MAY 2021 · BY JON COHEN



ZDROJE NUKLEOVÝCH KYSELIN

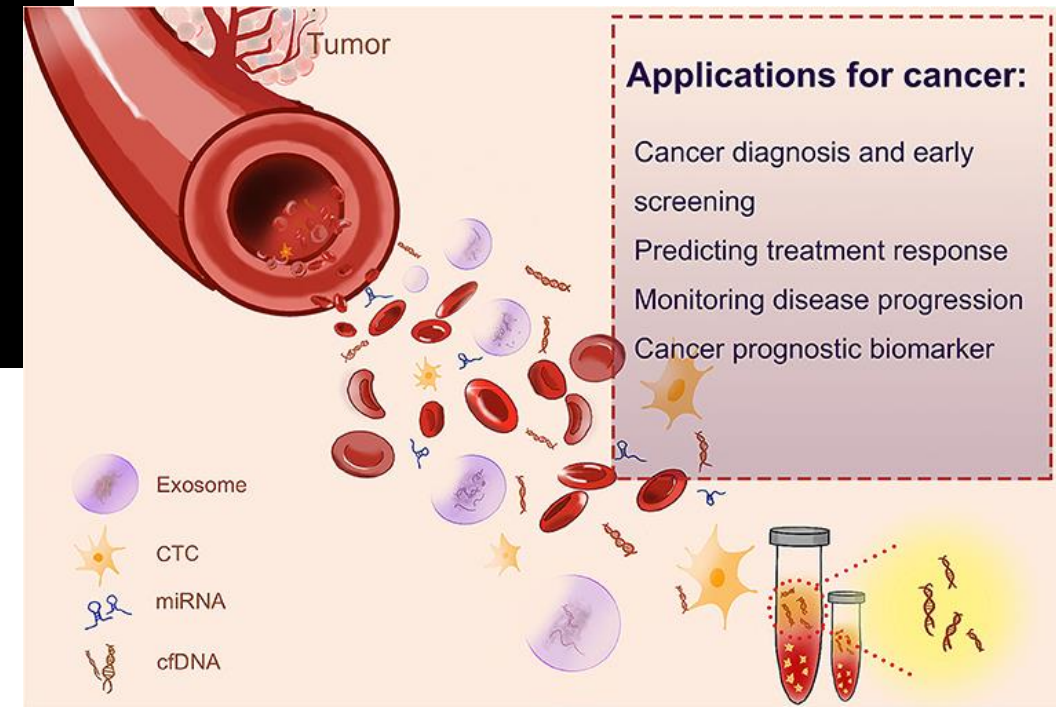


INTRACELULÁRNÍ

- DNA - jádro, mitochondrie, „exclusome“
- RNA a ncRNA (miRNA, siRNA)

EXTRACELULÁRNÍ

- cirkulující cell-free DNA
- ncRNA
- extracelulární vezikuly
 - exozomy, mikrovezikuly, apoptická tělíska
 - nesou gDNA, mtDNA, RNA, proteiny, lipidy



Liquid biopsy

EXCLUSOME

"It's one of the key **hygiene functions**" cells perform to protect the chromosomes.

Some of the plasmids that end up in the exclusome originate from outside the cell, while others—known as telomeric rings—come from the capped ends of chromosomes, the telomeres.

1. Plasmids that can't be separated off could theoretically embed themselves in the chromosomes.
2. More likely is that the nuclear plasmid genes of viruses or bacteria are translated into proteins, which disrupts the cell physiology

This proves that cells are capable of differentiating between both DNA that is their own and still needed and DNA that is foreign or presumably no longer required, which they then eject from the nucleus.

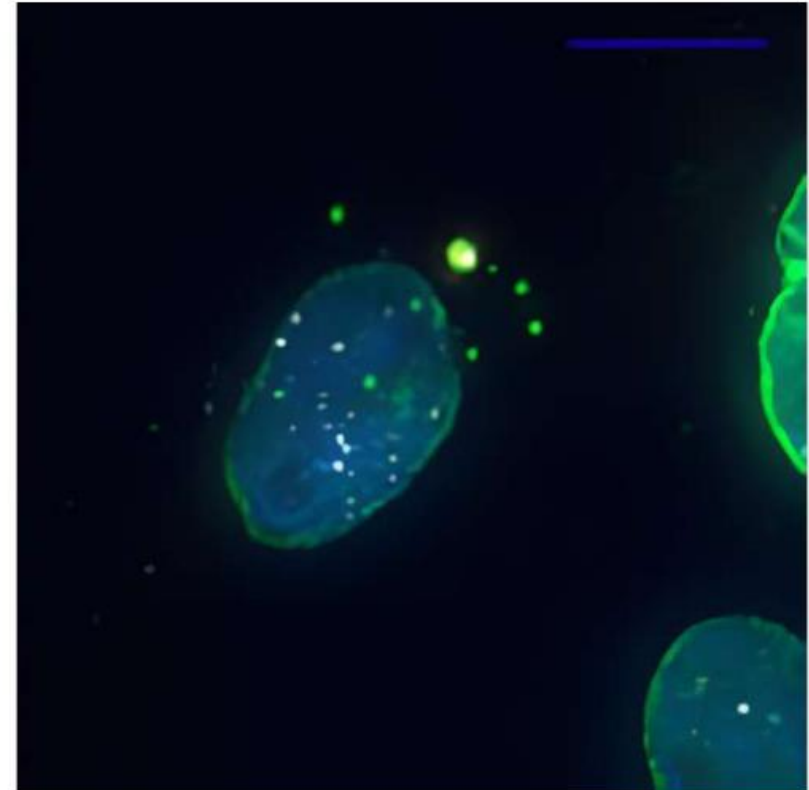
*Does the exclusome trigger autoimmune responses?
(cellular immunological memory)*

OCTOBER 2, 2023

Editors' notes

Cell biologists identify new organelle present in mammalian cells made of rings of DNA

by Peter Rügge, ETH Zurich



Almost like a moon in a planet, the exclusome (yellow-green dot) lies in the cytoplasm near the nucleus (blu...

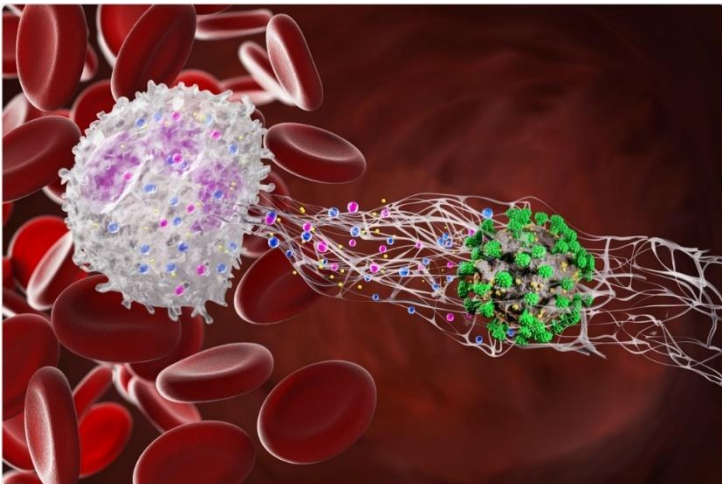
Researchers at ETH Zurich recently identified a previously unknown compartment in mammalian cells. They have named it the exclusome. It is made up of DNA rings known as plasmids. The researchers have [published details of their discovery in the journal *Molecular Biology of the Cell*](#).

Cell-free DNA

- circulating cell-free DNA – cfDNA
- NK přítomny v tělních tekutinách
 - volné fragmenty
 - vazba na proteiny
 - v extracelulárních vezikulách

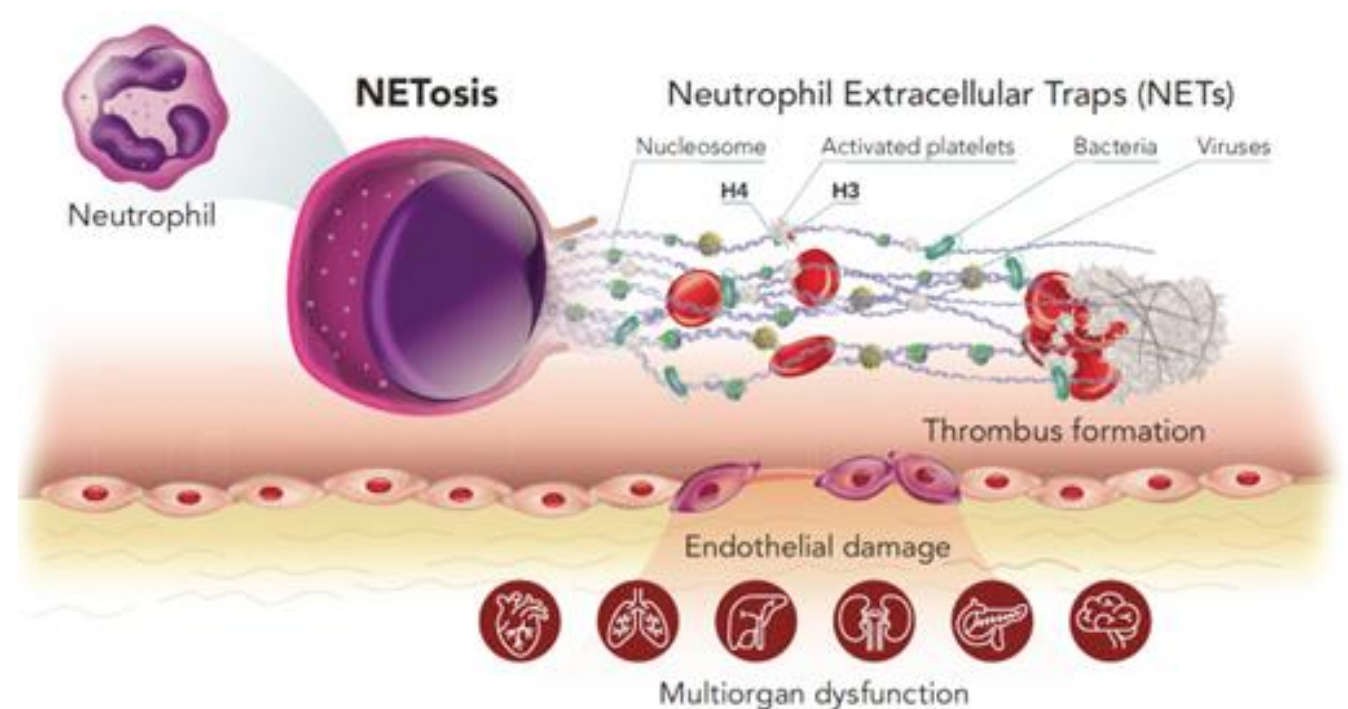
- *endogenous nuclear DNA (gDNA)*
- *mitochondrial DNA (mtDNA)*
- *bacteria (bDNA)*
- *viral (vDNA)*

- zdroj - apoptóza, nekróza, NETóza
- vliv - pohlaví, dieta, infekce, oxidační stres a těhotenství
- fyziologická koncentrace cfDNA v plazmě pod 10 ng/ml
- zvýšená - úraz, zánět, nádorové a systémové n, n. srdce
- běžně používaný biomarker - prenatální analýza, onkologie



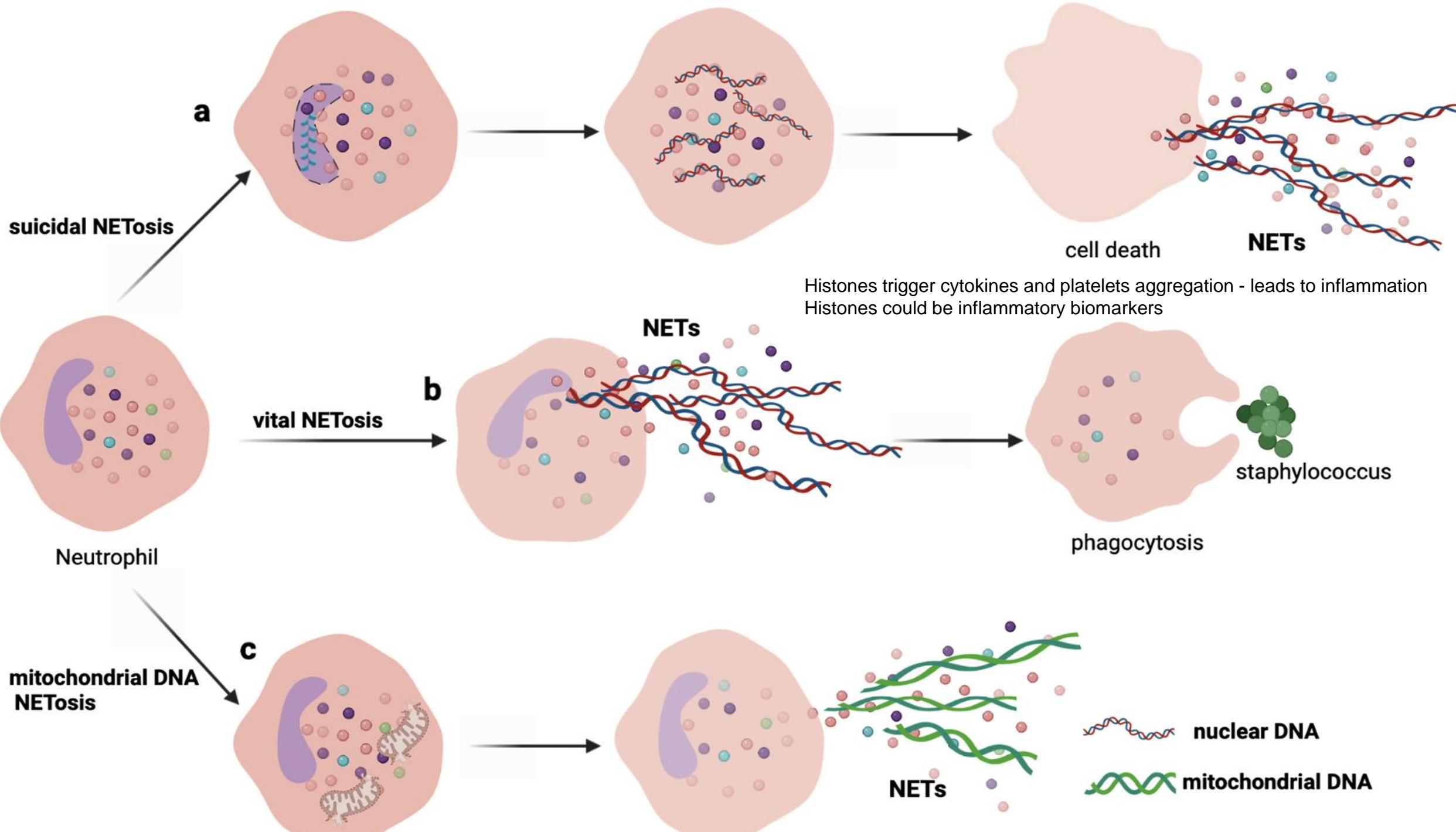
NETóza

- uvolnění pastí (NETs, neutrophil extracellular traps) po kontaktu s patogenem, protilátkou, cytokinem, nádorovou b., (hyperglykémie, alkohol)
- dekonenzovaný chromatin, histony + proteiny z granul (myeloperoxidáza–MPO, neutrofil elastáza-NE)
- aktivní zdroj cfDNA



NET-mediated thrombosis, inflammation, tissue damage, or autoimmune responses

- NETs function as scaffolds for platelets and adhesion factors, NETs mechanistically activate platelets
- NETs activates macrophages, dendritic cells, and T cells – cytokines
- NETs can trigger autoimmunity - revealing phospholipids and autoantigens to the immune system. B cells are stimulated by NET components to produce autoantibodies against the exposed autoantigen
- RA, SLE, antiphospholipid.syndr.,kawasaki d., dm1



Impact of Circulating Cell-Free DNA (cfDNA) as a Biomarker of the Development and Evolution of Periodontitis

by  Gaia Viglianisi ¹ ,  Simona Santonocito ¹ ,  Alessandro Polizzi ¹ ,
 Giuseppe Troiano ^{2,*} ,  Mariacristina Amato ¹ ,  Khrystyna Zhurakivska ² ,
 Paolo Pesce ³  and  Gaetano Isola ¹ 

¹ Department of General Surgery and Surgical-Medical Specialties, School of Dentistry, University of Catania, 95124 Catania, Italy

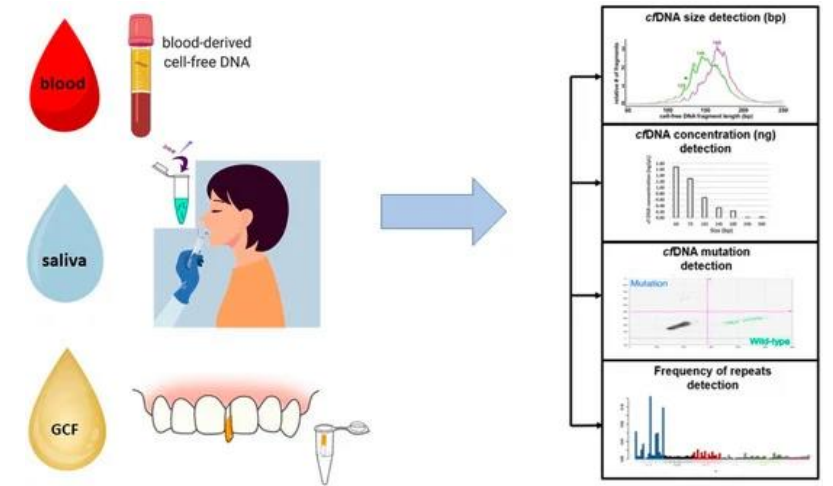
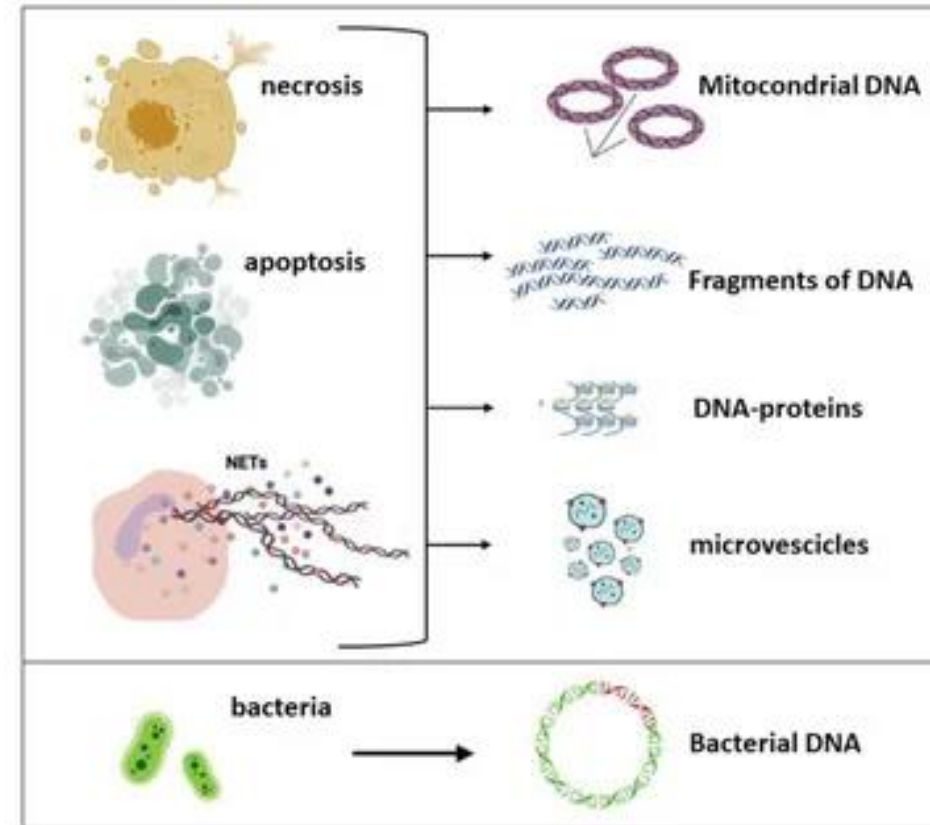
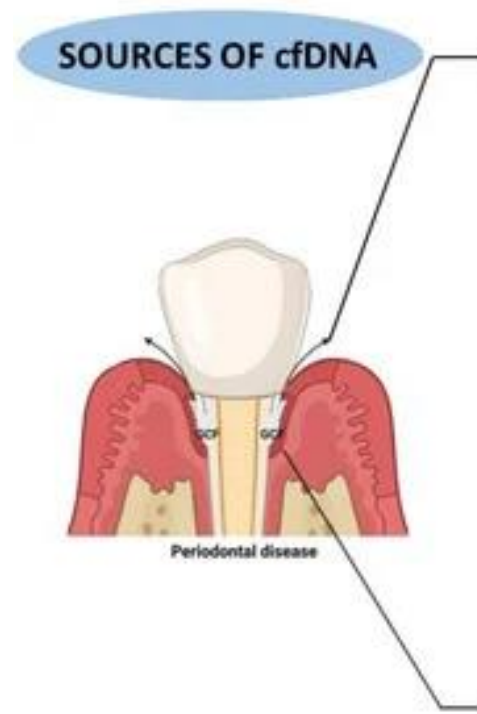
² Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Foggia, 71122 Foggia, Italy

³ Department of Surgical Sciences and Integrated Diagnostics (DISC), University of Genoa, Ospedale S. Martino, 16148 Genoa, Italy

* Author to whom correspondence should be addressed.

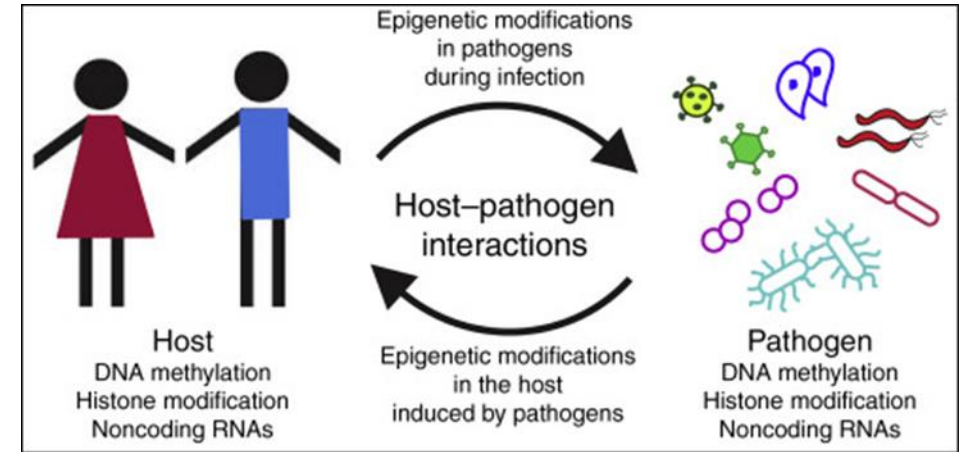
Int. J. Mol. Sci. **2023**, *24*(12), 9981; <https://doi.org/10.3390/ijms24129981>

- *The presence of hyperactive polymorph nucleate neutrophils (PNMs), which characterize periodontitis, induces the NETs system's overstimulation.*
- *cfDNA actively participates in alveolar bone resorption*
- *dysfunction of mitochondria participates in the pathogenesis of the periodontitis*
- *bdDNA and mtDNA presence in the extracellular environment stimulates inflammation in many inflammation-related diseases*
- *mtDNA outside the cells leads to bone resorption*
- *therapy - nanoparticle to remove the cfDNA in the periodontal pockets*
- *periodontal cfDNA is present in different biomaterials – serum, atherosclerotic plaque, synovial fluid and intrauterine environment - possible relationship between periodontitis and systemic disease (P.gingivalis cfDNA in saliva, serum in AMI)*



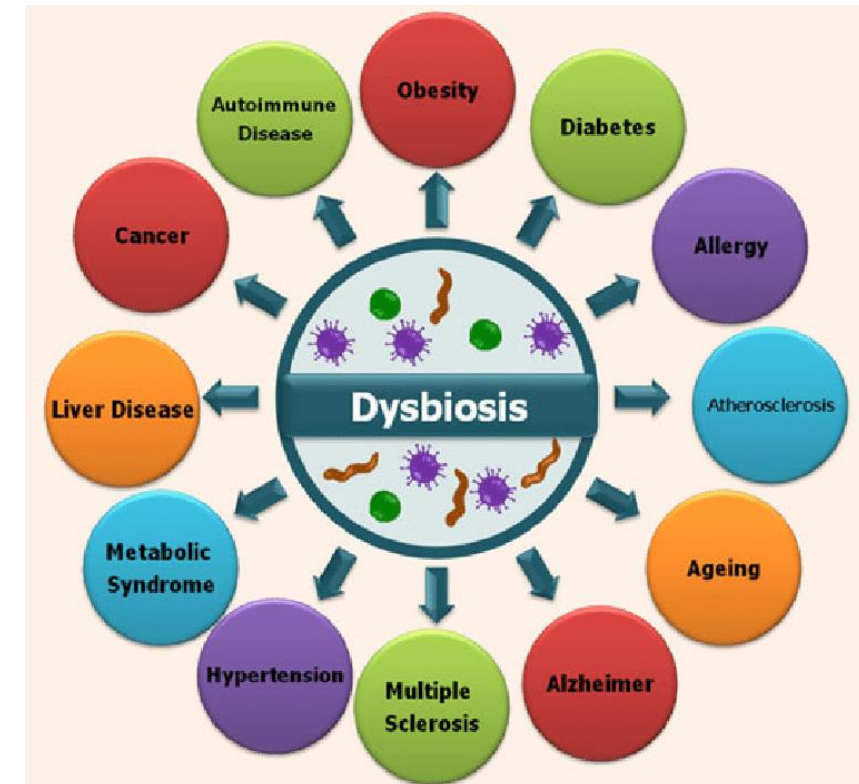
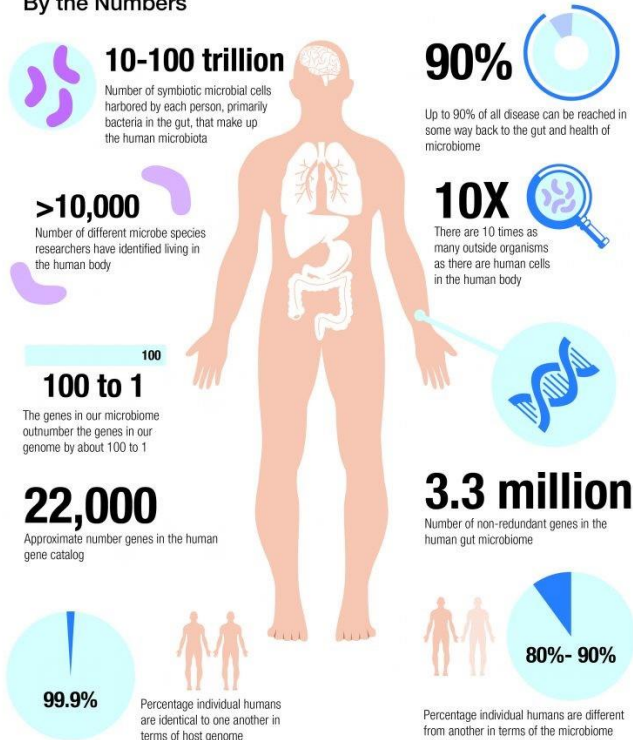
MIKROBIOM - DRUHÝ LIDSKÝ GENOM

- **10 krát** více bakterií, plísní a jiných mikroorganismů než lidských buněk
- **2011** - Human Microbiome Project, viz <http://commonfund.nih.gov/hmp/>
- střevní mikrobiom – individuální - střevní skupiny“ neboli **enterotypy**
- střevo má po mozku nejvíce nervových buněk - „**druhý mozek**“
- střevní mikroorganismy přímo interagují s enterickým NS - **chování** (psychotika)



The Importance of the MICROBIOME

By the Numbers



THE END

Flow of genetic information be like:

