

Základy genetiky

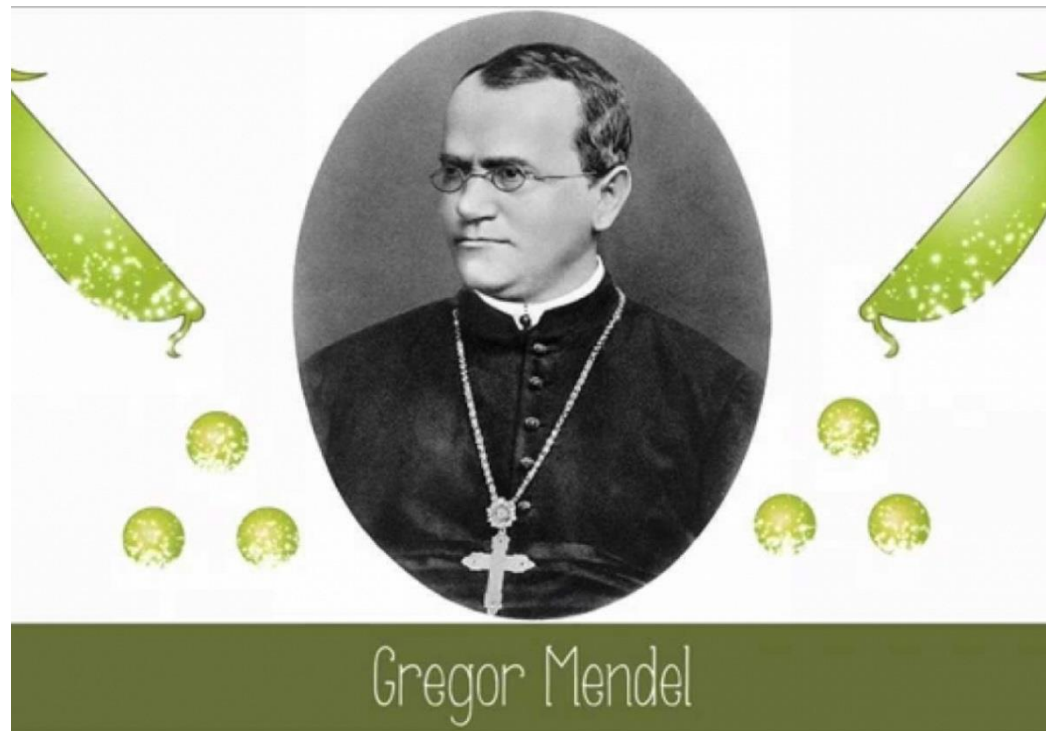
Principy dominance a recesivity

seminář

Kateřina Vopěnková

vopenkova@med.muni.cz

Je každý znak kódovaný jedním genem?



- málokterý znak nebo onemocnění u člověka je kódovaný jedním genem – málokterý proces v lidském těle závisí jen na fungování **jednoho proteinu**

Znaky ovlivněné působením mnoha proteinů

- Mnoho enzymů podílejících se na fungování jedné **metabolické dráhy**
 - Mnoho proteinů signálních drah (signálů, receptorů, přenašečů, transkripčních faktorů i inhibitorů a dalších regulátorů) podílejících se na **vývoji** anebo fungování **jedné tkáně nebo orgánu**
- **polygenní dědičnost** (většina lidských znaků a onemocnění)
- Pokud je tato metabolická dráha, vývojový proces nebo fungování tkáně či orgánu navíc ovlivněno **faktory prostředí** (což je také velmi časté)
- **multifaktoriální dědičnost**

Více příští týden na semináři č. 11 – Molekulární podstata
geneticky podmíněných onemocnění

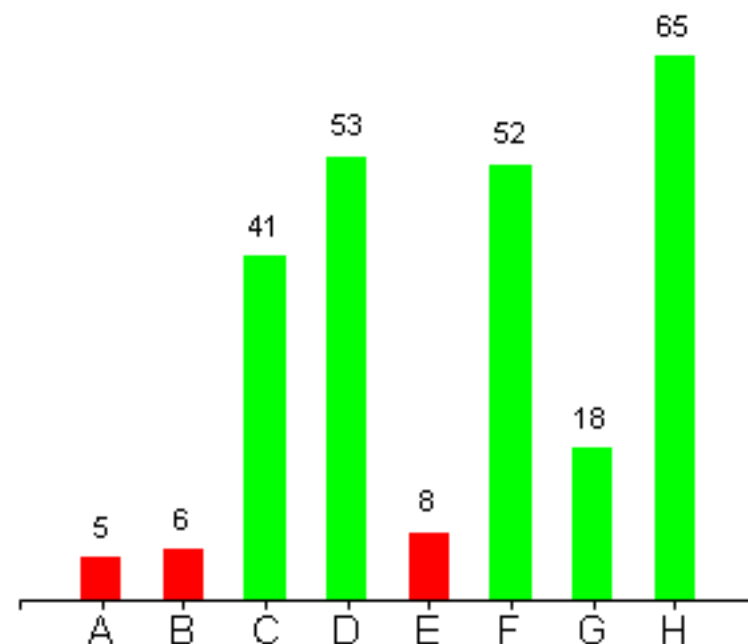
Principy dominance a recesivity

U kterých typů mutací musí být mutované obě alely (není žádná zdravá alela), aby se projevily změnou vlastností buňky nebo organismu?

- A. U mutací, které způsobí neustálou aktivaci receptorů signálu
- B. U mutací, které vedou k permanentní aktivaci signálových přenašečů
- C. U mutací v genech pro faktory srážlivosti krve, vedoucích k tvorbě nefunkčního proteinu
- D. U mutací v genech pro trávicí enzymy, vedoucích k tvorbě nefunkčního enzymu
- E. U mutací, které vedou k tvorbě proteinu poškozujícího buňku
- F. U mutací v genech pro iontové kanály a další membránové přenašeče, pokud těchto přenašečů stačí pro zachování funkce poloviční množství
- G. U mutací nádorových supresorů
- H. U recesivních mutací

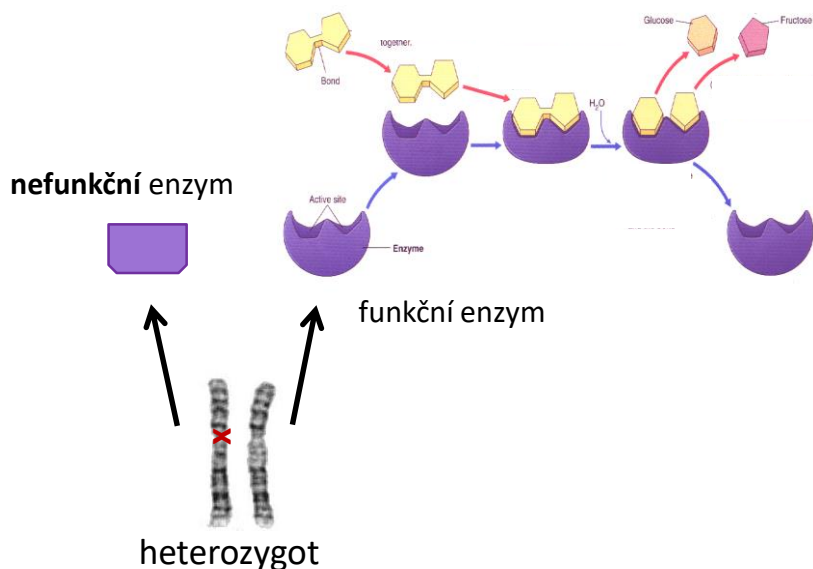
U kterých typů mutací musí být mutované obě alely (není žádná zdravá alela), aby se projevíly změnou vlastností buňky nebo organismu?

- A. U mutací, které způsobí neustálou aktivaci receptorů signálu
- B. U mutací, které vedou k permanentní aktivaci signálových přenašečů
- ✓ C. U mutací v genech pro faktory srážlivosti krve, vedoucích k tvorbě nefunkčního proteinu
- ✓ D. U mutací v genech pro trávicí enzymy, vedoucích k tvorbě nefunkčního enzymu
- E. U mutací, které vedou k tvorbě proteinu poškozujícího buňku
- ✓ F. U mutací v genech pro iontové kanály a další membránové přenašeče, pokud těchto přenašečů stačí pro zachování funkce poloviční množství
- ✓ G. U mutací nádorových supresorů
- ✓ H. U recesivních mutací

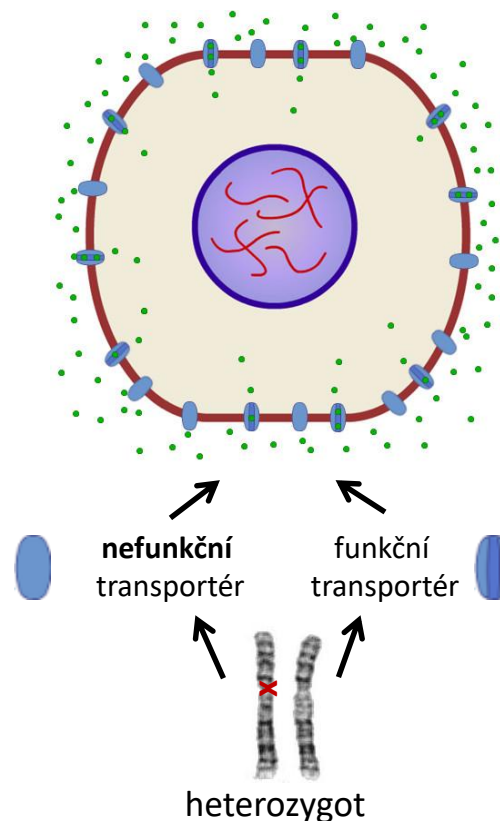


Onemocnění s recesivní dědičností

- mutované proteiny obvykle chybí nebo jsou nefunkční, k zajištění funkce stačí 50% fungujícího proteinu
- často **enzymy, transportních kanály** nebo somatické mutace nádorových supresorů



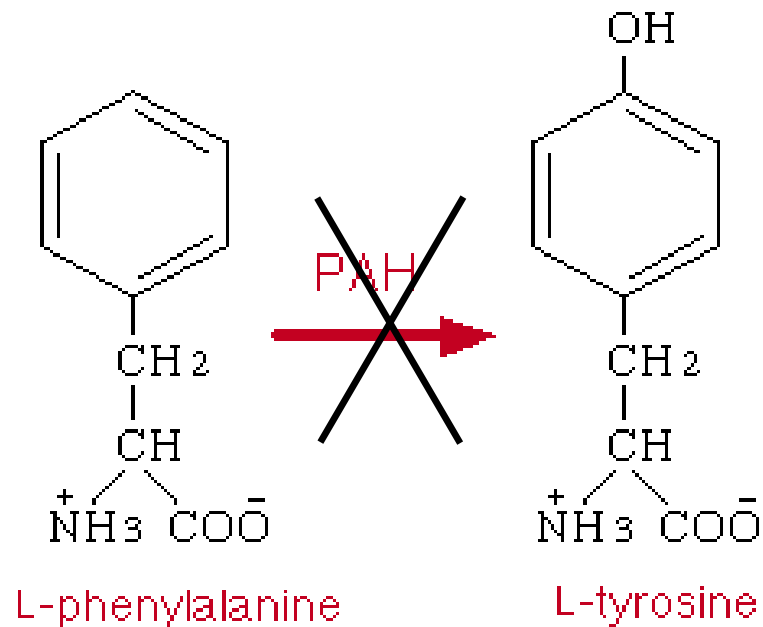
- veškerý metabolismus glukózy v organismu může být zajištěn 50% dávkou příslušného enzymu
- reakce probíhá déle, dokud zbývá nemetabolizovaný substrát (ale neprobíhá, pokud enzym úplně chybí)



- veškerý transport příslušných molekul v organismu může být zajištěn 50% dávkou funkčního kanálu
- transport probíhá, dokud je koncentrační gradient (ale neprobíhá, pokud funkční kanál úplně chybí)

Fenylketonurie

- metabolické onemocnění, způsobené mutací v genu pro jaterní enzym fenylalanin hydroxylázu (PAH) – mutovaná alela kóduje nefunkční enzym
- neschopnost strávit fenylalanin (není metabolizován na tyrozin a hromadí se v organismu) – křeče, trvalé **poškození mozku**

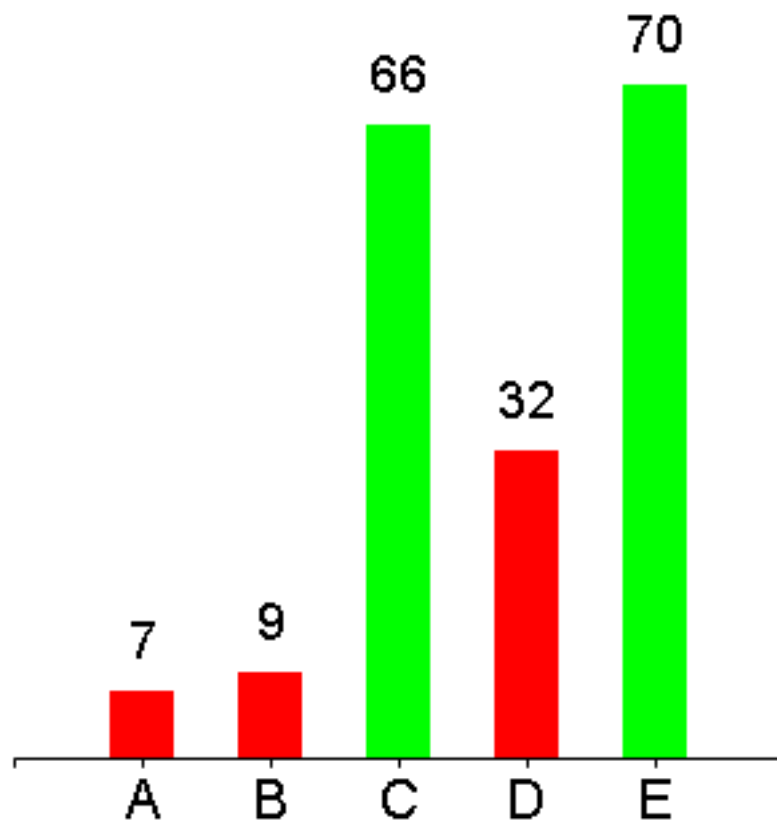


Co platí o člověku heterozygotním pro mutaci v genu pro enzym fenylalanin hydroxylázu?

- A. má fenylketonurii
- B. má normální množství fenylalanin hydroxylázy v těle
- C. tráví fenylalanin pomaleji než zdraví homozygoti
- D. musí držet dietu s nízkým příjmem fenylalaninu, aby u něj nedošlo k poškození mozku
- E. může mít nemocné dítě, pokud je jeho partner/partnerka také heterozygotní pro tuto mutaci

Co platí o člověku heterozygotním pro mutaci v genu pro enzym fenylalanin hydroxylázu?

- A. má fenylketonurii
- B. má normální množství fenylalanin hydroxylázy v těle
- ✓ C. tráví fenylalanin pomaleji než zdraví homozygoti
- D. musí držet dietu s nízkým příjmem fenylalaninu, aby u něj nedošlo k poškození mozku
- ✓ E. může mít nemocné dítě, pokud je jeho partner/partnerka také heterozygotní pro tuto mutaci



Fenylketonurie

- **Heterozygoti** mohou přenést mutovanou alelu do další generace (50 % pravděpodobnost), ale sami onemocněním netrpí – 50 % funkčního proteinu stačí pro zachování funkce
- Snížená hladina enzymu PAH lze ale změřit **biochemickými testy**
- obojí platí i pro další metabolická onemocnění s mutací v genu pro enzym



pacientka s fenylketonurií

Vliv genů na znaky u člověka

- vlivy jednotlivých proteinů v organismu **nejsou izolované**, mohou ovlivňovat i několik procesů v těle – geny pro některé proteiny ovlivňují **více znaků**, a naopak většina onemocnění je ovlivňována **více geny** (různý stupeň projevů, různá náchylnost k infekčním onemocněním...)



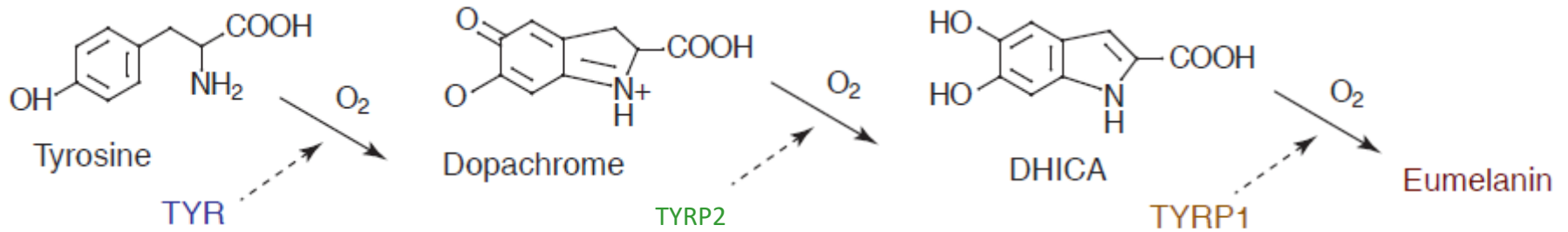
pacientka s fenylketonurií

Fenylketonurie – neschopnost metabolizovat fenylalanin **na tyrozin** (prekurzor syntézy pigmentu melaninu) – pacienti s fenylketonurií nemohou trávit fenylalanin a zároveň mohou mít světlejší pigmentaci očí, kůže a vlasů, než jejich zdraví sourozenci

→ **pleiotropie** – mutace v jednom genu ovlivňuje více znaků

Barva očí

Je barva očí monogenně dědičná?



Pigmentace melaninem

Pigmentace očí, kůže a vlasů

- spolu těsně souvisí (vše závisí na tvorbě **typu a množství melaninu**)
- zároveň ale není daná jen jedním genem – na syntéze melaninu se podílejí například proteiny kódované geny TYR, OCA2, MATP, TYRP1, MITF, MC1R...
 - TYR – enzym tyrozináza, nezbytný pro přeměnu tyrozinu na melanin
 - OCA2 – iontový přenašeč regulující pH v melanozomech
 - MATP – membránový přenašeč důležitý pro dokončení tvorby melaninu
 - TYRP1 – enzym stabilizující tyrozinázu
 - MITF – transkripční faktor regulující expresi genů důležitých pro syntézu melaninu
- **není to tedy monogenní dědičnost**

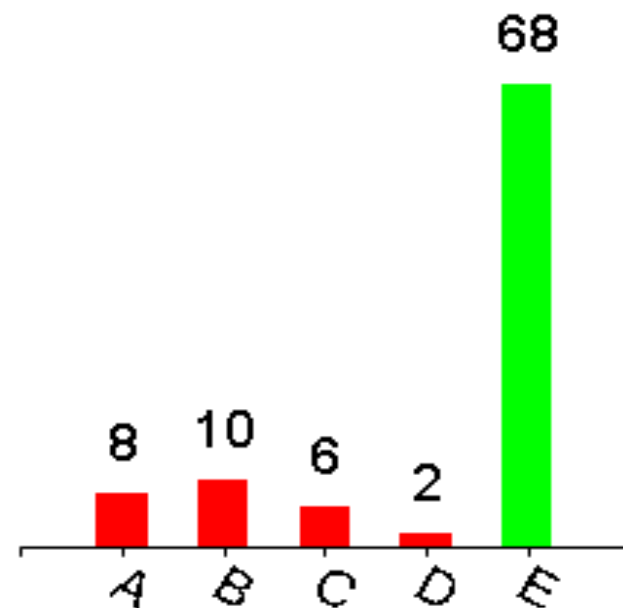


Vyberte všechna správná tvrzení:

- A. U mutace v genu pro signální protein, která způsobuje neustálou aktivitu tohoto proteinu, platí, že heterozygot je zdravý (nemá klinické symptomy)
- B. U mutace pro signální protein, která způsobuje neustálou aktivitu tohoto proteinu, platí, že homozygot s mutací v obou alelách genu má stejně vážné postižení jako heterozygot pro tuto mutaci
- C. U mutace způsobující tvorbu aberantního proteinu, blokujícího funkci normální varianty stejného typu proteinu, platí, že heterozygot je zdravý (nemá klinické symptomy)
- D. U mutace, která vede k tvorbě proteinu poškozujícího buňky, platí, že heterozygot je zdravý (nemá klinické symptomy)
- E. U mutace, která vede k tvorbě proteinu poškozujícího buňky, platí, že homozygot s mutací v obou alelách genu má vážnější poškození příslušné tkáně než heterozygot pro stejnou mutaci

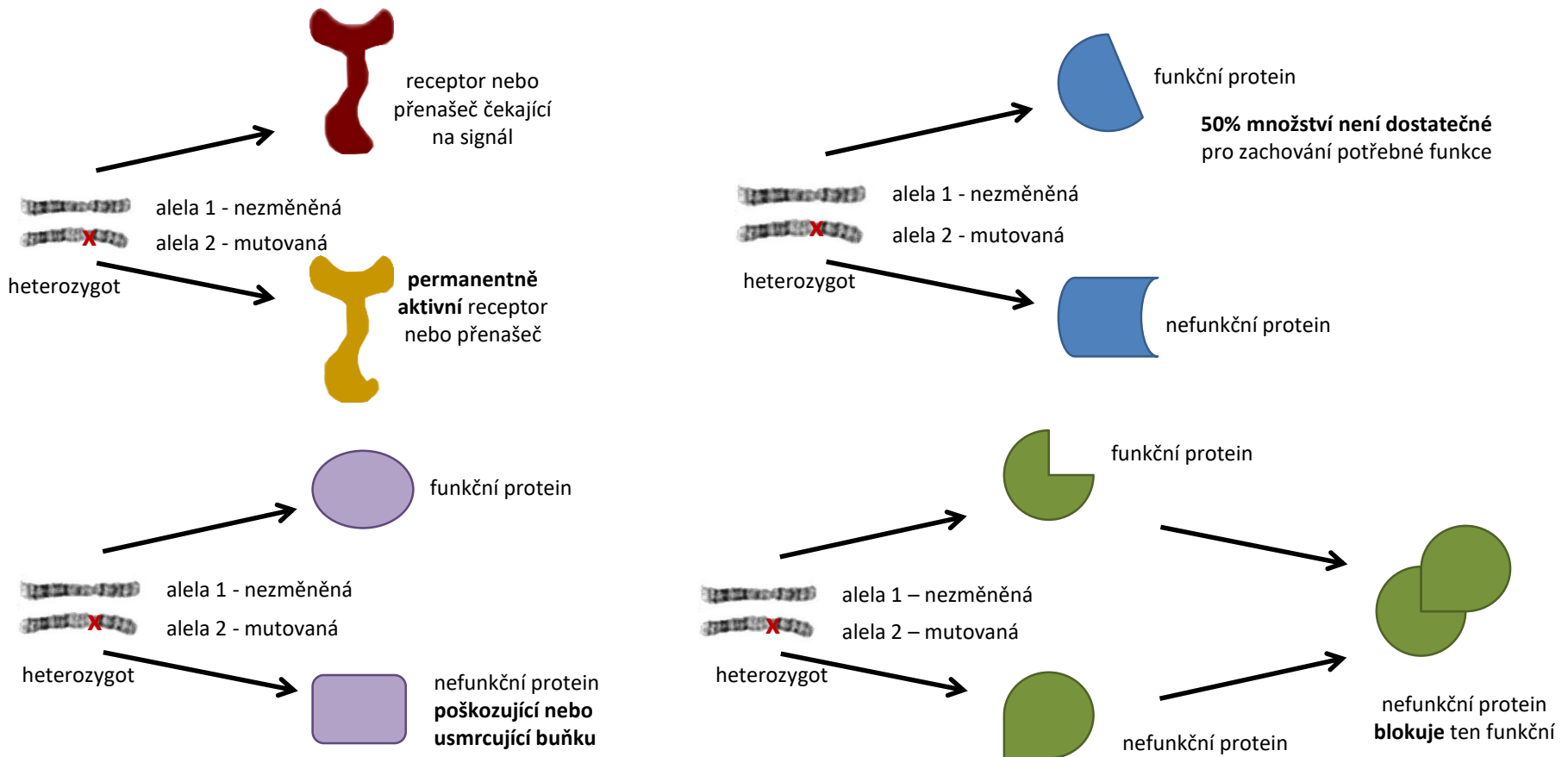
Vyberte všechna správná tvrzení:

- A. U mutace v genu pro signální protein, která způsobuje neustálou aktivitu tohoto proteinu, platí, že heterozygot je zdravý (nemá klinické symptomy)
- B. U mutace pro signální protein, která způsobuje neustálou aktivitu tohoto proteinu, platí, že homozygot s mutací v obou alelách genu má stejně vážné postižení jako heterozygot pro tuto mutaci
- C. U mutace způsobující tvorbu aberantního proteinu, blokujícího funkci normální varianty stejného typu proteinu, platí, že heterozygot je zdravý (nemá klinické symptomy)
- D. U mutace, která vede k tvorbě proteinu poškozujícího buňky, platí, že heterozygot je zdravý (nemá klinické symptomy)
- ✓ E. U mutace, která vede k tvorbě proteinu poškozujícího buňky, platí, že homozygot s mutací v obou alelách genu má vážnější poškození příslušné tkáně než heterozygot pro stejnou mutaci



Onemocnění s dominantní dědičností

- mutované proteiny obvykle aktivují signalizaci bez jakéhokoliv podnětu; zabraňují funkci standardního proteinu tím, že ho navážou; nebo změna množství těchto proteinů v organismu vede ke změně fenotypu
 - často **receptory, signální molekuly, strukturní proteiny**



Proč se některé vrozené dominantní mutace neprojeví onemocněním hned po narození nebo v dětském věku?

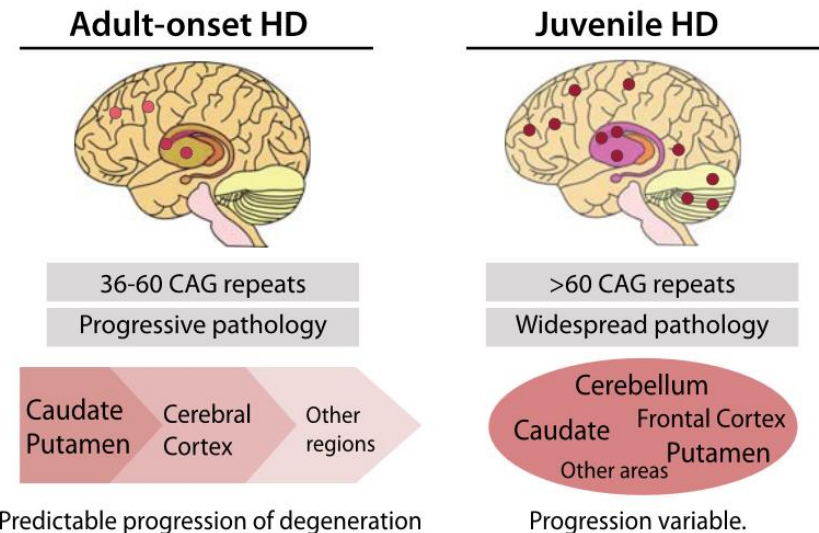
Proč se některé vrozené dominantní mutace neprojeví onemocněním hned po narození nebo v dětském věku?

- K **expresi** daného genu nemusí docházet už v prenatálním vývoji, ale až později během života
- Může trvat i roky, než dojde k **takovému narušení tkáně** nebo orgánu, aby se to **projevilo i klinicky**



Huntingtonova
choroba

zdravá
mozková tkáň



health-innovations.org

- Čím **vyšší počet nadbytečných repetitivních** v genu (a víc prodloužený protein), tím dřívější poškození mozkové tkáně a časnější nástup Huntingtonovy choroby
- Pokud má pacient **mutované obě alely**, vzniká více aberantního proteinu → také **časnější nástup choroby**

Huntingtonova choroba

Huntingtonova choroba

- mutace v genu pro protein huntingtin (zmnožení opakující se sekvence tří nukleotidů CAG) → prodloužení proteinu
- **prodloužený protein** způsobuje ztrátu transkripce mnoha genů specifických pro neurony, tvorbu proteinových shluků v neuronech, a také je pomaleji degradován v proteazomu
- jeden z těchto mechanismů pravděpodobně způsobuje **odumírání neuronů** centrální nervové soustavy → nekoordinované pohyby těla, ovlivnění duševních schopností, obvykle se projeví až po 40. roce věku pacienta

<https://www.youtube.com/watch?v=U4BSZ4FlGRg>

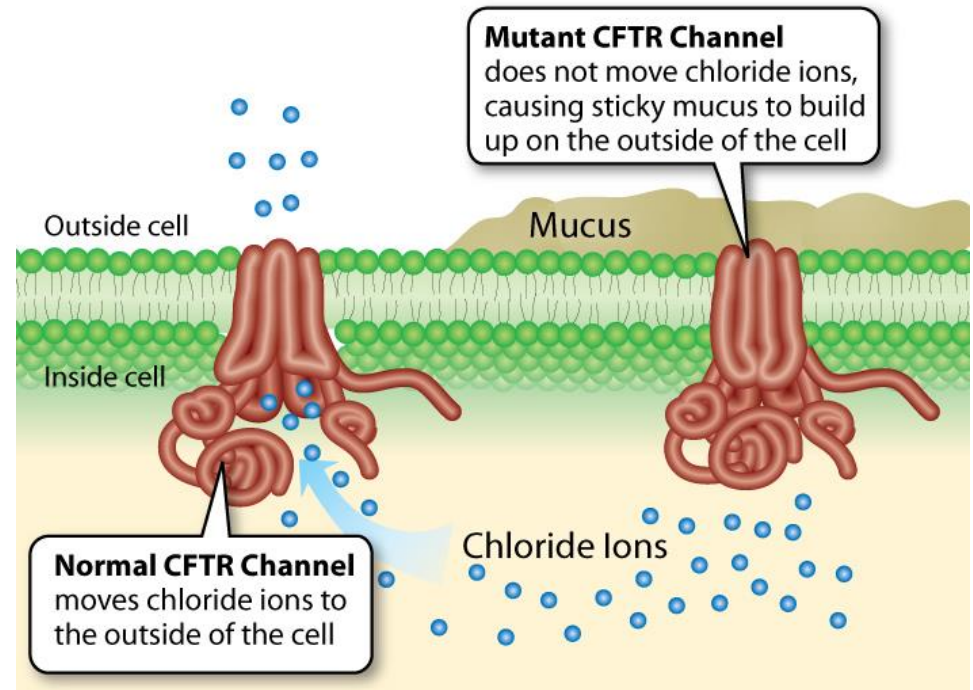
<https://www.youtube.com/watch?v=-s6h-JuYHEE>

Klinický případ

Desetiletý pacient má problémy s dýcháním, trávením, časté bolesti břicha a infekce dýchacích cest, a začínající diabetické problémy. Co navrhuje vyšetřit?

Desetiletý pacient má problémy s dýcháním, trávením, časté bolesti břicha a infekce dýchacích cest, a začínající diabetické problémy. Co navrhuje vyšetřit?

- **test potu** – obsah chloridu v potu přes 60 mmol/L
- **genová diagnostika** – sekvenace kódující sekvence genu CFTR



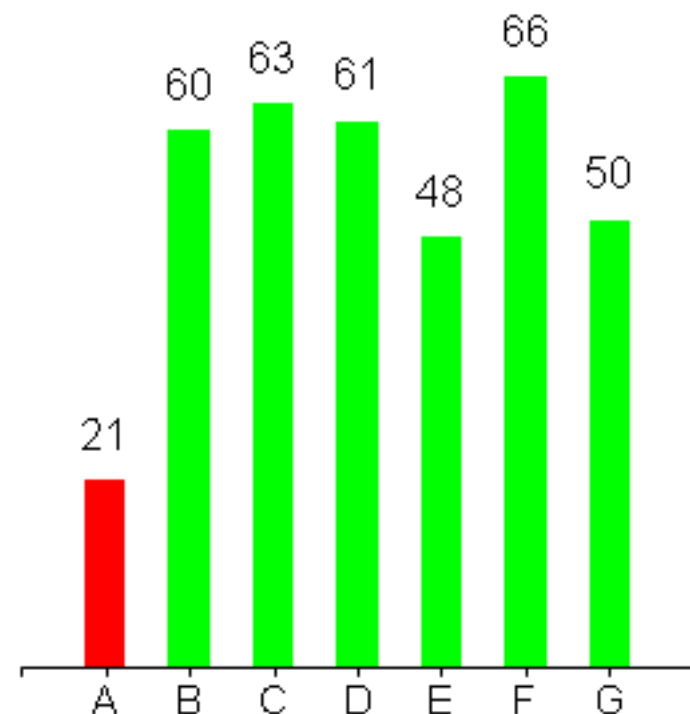
- nefunkční iontový kanál transportující Cl^- a regulující funkci kanálů pro Na^+
 - bez správného transportu iontů je narušená **osmóza** – narušení tvorby trávicích šťáv, slizničních hlenů a potu – hustý hlen blokuje funkci mnoha tkání a orgánů

Co může pomoci pacientům s cystickou fibrózou?

- A. Dieta s nízkým příjmem chloru
- B. Minimalizovat riziko infekcí udržováním se v dobré fyzické kondici, zdravou výživou, užíváním vitamínů a probiotik
- C. Antibiotická léčba případných infekcí dýchacího systému
- D. Zabraňování houstnutí a usazování hlenů v dýchacích cestách použitím inhalátorů
- E. Zabraňování diabetických komplikací podáváním pankreatických enzymů
- F. Uvolňování hustého hlenu z dýchacích cest pomocí dýchacích cviků, respirační fyzioterapie anebo vibračních vest, aby se zabránilo selhání plic
- G. Cílená terapie nízkomolekulárními léčivými látkami, která se přímo váže na nefunkční iontový kanál, vnořuje ho do plazmatické membrány a interaguje s jeho tvarem

Co může pomoci pacientům s cystickou fibrózou?

- A. Dieta s nízkým příjmem chloru
- ✓ B. Minimalizovat riziko infekcí udržováním se v dobré fyzické kondici, zdravou výživou, užíváním vitamínů a probiotik
- ✓ C. Antibiotická léčba případných infekcí dýchacího systému
- ✓ D. Zabraňování houstnutí a usazování hlenů v dýchacích cestách použitím inhalátorů
- ✓ E. Zabraňování diabetických komplikací podáváním pankreatických enzymů
- ✓ F. Uvolňování hustého hlenu z dýchacích cest pomocí dýchacích cviků, respirační fyzioterapie anebo vibračních vest, aby se zabránilo selhání plic
- ✓ G. Cílená terapie nízkomolekulárními léčivy, která se přímo vážou na nefunkční iontový kanál, vnořují ho do plazmatické membrány a interagují s jeho tvarem



Cystická fibróza

- **hustý hlen** na povrchu vnitřních epitelí (dýchací cesty, střevo, reprodukční orgány...) → dýchací problémy, trávicí problémy, bolesti břicha, neplodnost...
- zahlenění slinivky, u některých pacientů i záněty → diabetické problémy
- neschopnost odstraňovat bakterie a prachové částice z dýchacích cest → potíže s dýcháním, časté **infekce** dýchacího systému
- nejčastější fatální komplikací je **selhání plic**



pacient s inhalátorem a vibrační vestou uvolňující hlen



pacient po transplantaci plic

Cystická fibróza – péče a léčba

Prodloužení a zkvalitnění života pacienta:

- péče o **průchodnost dýchacích cest** (inhalátor zajišťující rozšíření průdušek a ředění hlenů – enzymy DNázy)
- **dýchací cvičení** (respirační fyzioterapie už od kojeneckého věku, dechové cviky, inhalační techniky), **kondiční cvičení** (chůze, turistika, kolo, plavání...)
- **výživa** – o 50 % vyšší energetický příjem než zdravý člověk, hodně kvalitních tuků, vitamíny, dostatečný příjem tekutin, **probiotika**
- medikace zabraňující komplikacím (**antibiotika**, protizánětlivé léky, pankreatické **enzymy**), od 2012 **cílená léčba** přímo reagující s defektním iontovým kanálem – lumacaftor a ivacaftor – jen pro některé pacienty s konkrétními mutacemi)

Pacienti v 50. letech umírali v předškolním věku; medián délky života dnešních pacientů je 40 let (= 50 % pacientů umírá dříve a 50 % později); děti narozené po roce 2000 s časně zahájenou péčí mají odhad délky života ještě vyšší

Typy mutací v genu *CFTR* způsobující cystickou fibrózu

- Třída I: **Není vytvořený funkční protein** (například mutace G542X, W1282X, R553X)
- Třída II: Protein je vytvořený, ale špatně poskládaný do 3D struktury a **nedokáže se integrovat do plazmatické membrány** (například mutace F508del, N1303K, I507del)
- Třída III: Protein je vytvořený a integrovaný do membrány, ale **nefunguje správně** (například mutace G551D, S549N, V520F)
- Třída IV: Protein je vytvořený a integrovaný do membrány, ale **otevírání iontového kanálu nefunguje správně** (například mutace R117H, D1152H, R347P)
- Třída V: Protein je vytvořený a integrovaný do membrány, funguje otevírání kanálu, ale **není tvořen v dostatečném počtu** pro normální fungování tkáně (například mutace 3849+10kbC->T, 2789+5G->A, A455E)

Mutace nejčastější v České republice:

„Compound heterozygot“ – 2 odlišné mutace vedoucí ke vzniku onemocnění

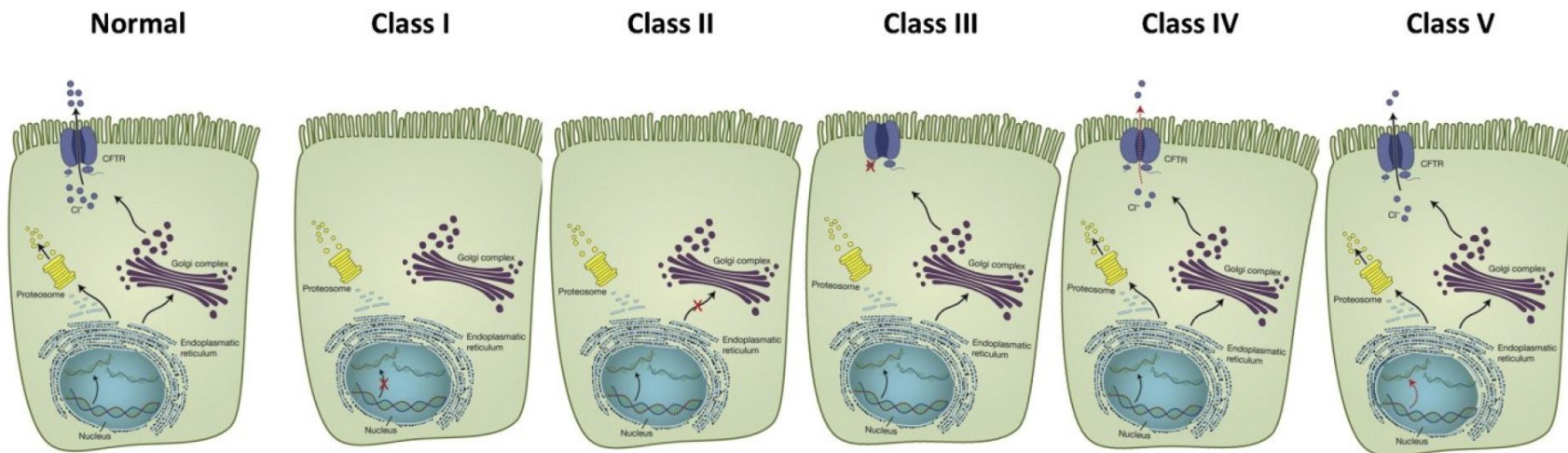
F508del (70,7 %) – protein není v membráně

CFTRdele2,3(21kb) (6,4%) – netvoří se protein (chybí 2 exony nebo celá mRNA)

G551D (3,7 %) – protein je v membráně, ale nefunkční

N1303K (2,8 %) – protein není v membráně

Různé typy mutací v genu *CFTR* vyžadují odlišný přístup k cílené léčbě



Biochemical phenotype	No CFTR synthesis	CFTR trafficking defect	Dysregulation of CFTR (diminished ATP binding and hydrolysis)	Defective chloride conductance or channel gating	Reduced <i>CFTR</i> transcription and synthesis
Types of mutations (examples)	Nonsense G542X, W1282X Frameshift 394delTT Splicing 711+1G>T, 1717-1G>A	Missense G85E, S549R, L1065P, N1303K Amino acid deletion ΔF508	Missense S492F, V520F, G551D, R553G, R560S, R560T	Missense R117C, L227R, R347P, A455E, D1152H	Splicing 1811+1.6kb A>G, 2789+5G>A, 3849+10kbC>T, IVS8-5T
Potential therapy (examples)	Gentamicin Ataluren (PTC 124) Gene transfer	Butyrates Curcumin Gentamicin Gene Transfer	Gentamicin Gene transfer	Milrinone Gene transfer	Ataluren (PTC 124) Gene transfer



HETEROZYGOATS

Just allele uneven.