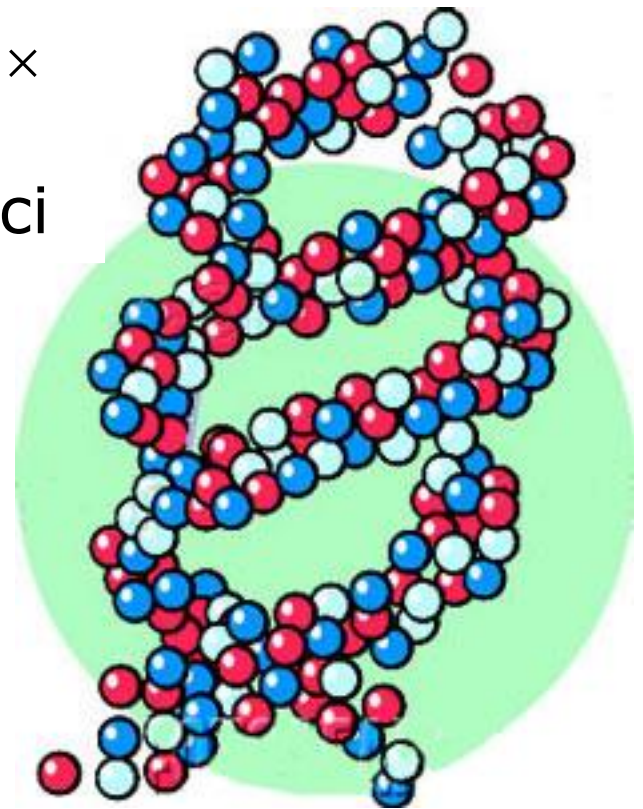


Genetická podmíněnost nemocí

Podstata dědičnosti

Genetická variabilita (mutace ×
polymorfismus)

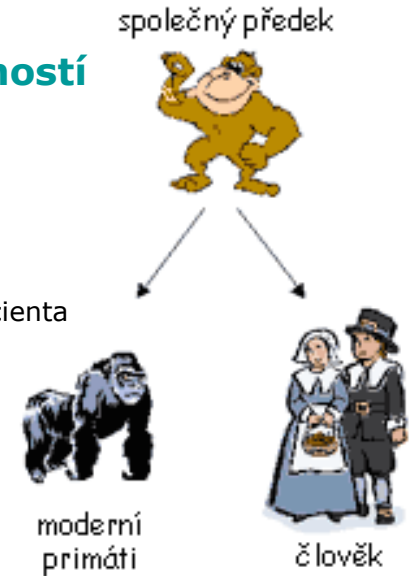
Monogenní × komplexní nemoci



Genetika, genomika

▪ genetika

- specializovaný biologický obor zabývající se **variabilitou** a **dědičností** u všech živých organizmů
- **lidská genetika**
 - studuje variabilitu a dědičnost u člověka
- **klinická genetika**
 - zabývá se genetikou patologických stavů
 - diagnostika, genetické poradenství a prevencí genetických nemocí (nejen u pacienta ale celé rodiny!)
- **cytogenetika**
 - studium chromozomů
- **molekulární genetika**
 - studium struktury a funkce jednotlivých genů
- **populační genetika**
 - studium proměnlivosti populací
- **komparativní a evoluční genetika**
 - mezidruhové srovnání a studium evoluce druhů



▪ genomika

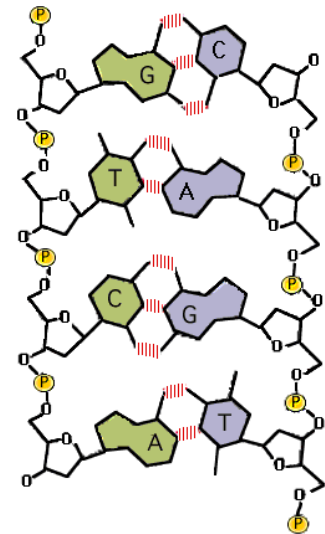
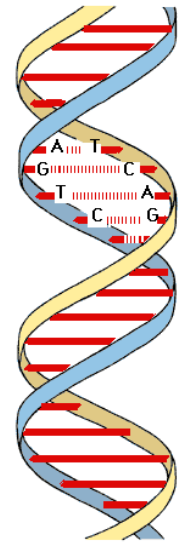
- studuje strukturu a funkci **genomů** pomocí genetického mapování, sekvenování a funkční analýzy genů
- snaží se o pochopení veškeré informace obsažené v DNA živých organizmů
 - **strukturní genomika** = pochopení struktury genomu
 - konstrukce detailních genetických, fyzických a transkripčních map genomů příslušných organizmů, konečným cílem je kompletní znalost DNA sekvence (např. HUGO projekt)
 - **funkční genomika** = studium funkce genů a ostatních částí genomu
 - využívá poznatků strukturní genomiky a snaží se o poznání funkce genů; velmi často k tomu využívá modelové organizmy (myš, kvasinka, nematoda, Drosophila aj.) jako časově a finančně výhodnou alternativu vyšších živočichů (zejm. pro možnost studovat mnoho generací v relativně krátkém čase)



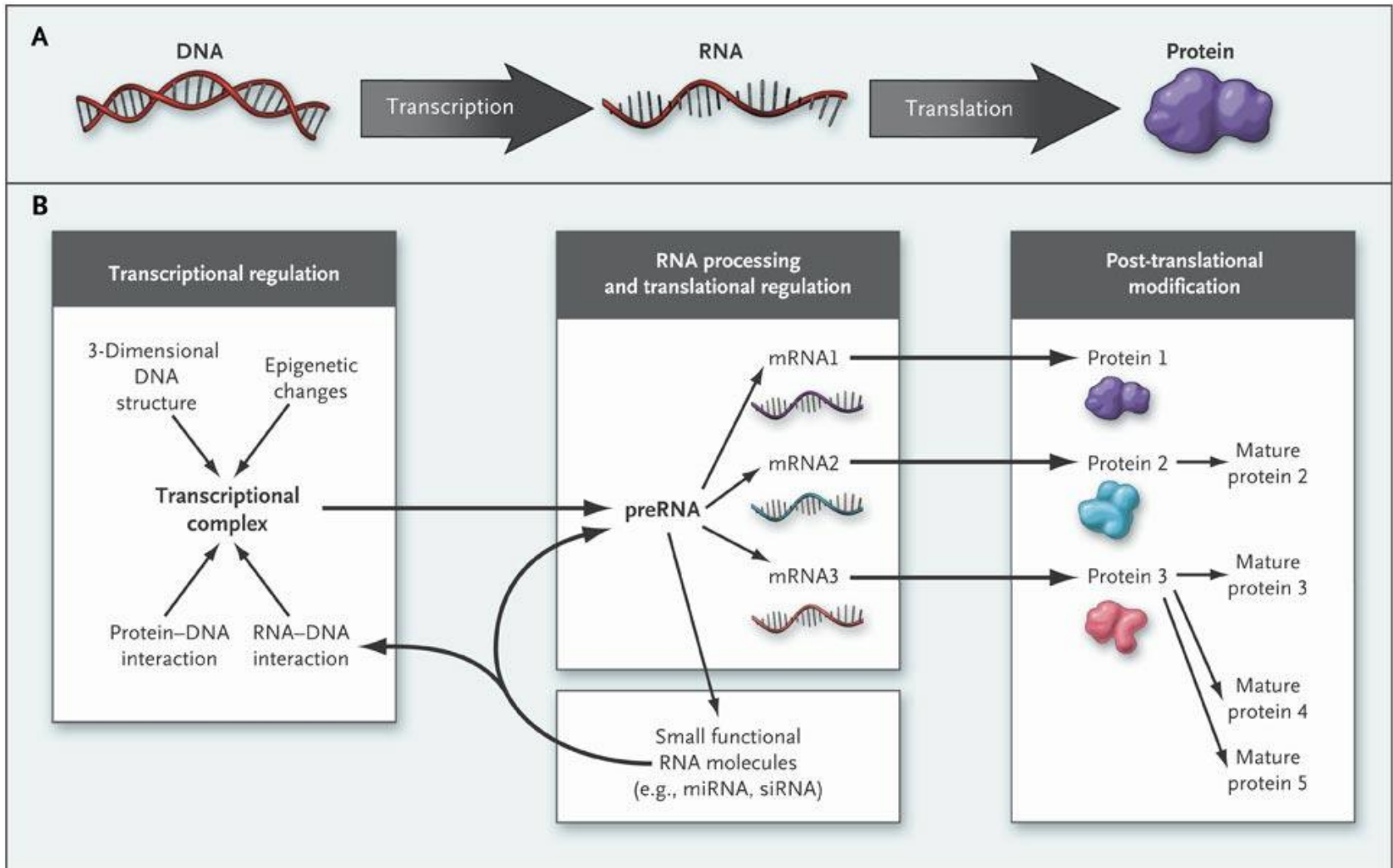
Chromozomální podstata dědičnosti

▪ DNA, RNA, proteiny

- DNA nese potřebnou informaci potřebnou pro regulaci vývoje, růstu, metabolismu a reprodukce
- složena z nukleotidů (zbytek kys. fosforečné, deoxyribóza a dusíkatá báze [A, G, C, T])
 - DNA kostra – polynukleotidový řetězec
 - ☛ zbytky deoxyribózy a kys. fosforečné spojené fosfodiesterovou vazbou
 - DNA dvojšroubovice - 2 polynukleotidové řetězce v opačné orientaci
 - ☛ jedno vlákno v 5' → 3' směru, druhé opačně
 - ☛ vodíkové vazby mezi páry bází (A=T, G≡C)
- dvojšroubovice se rozpadá při replikaci a transkripci
- **molekulárně-biologické dogma**: DNA → RNA → protein



Centrální dogma molekulární



Organizmy s přečteným genomem

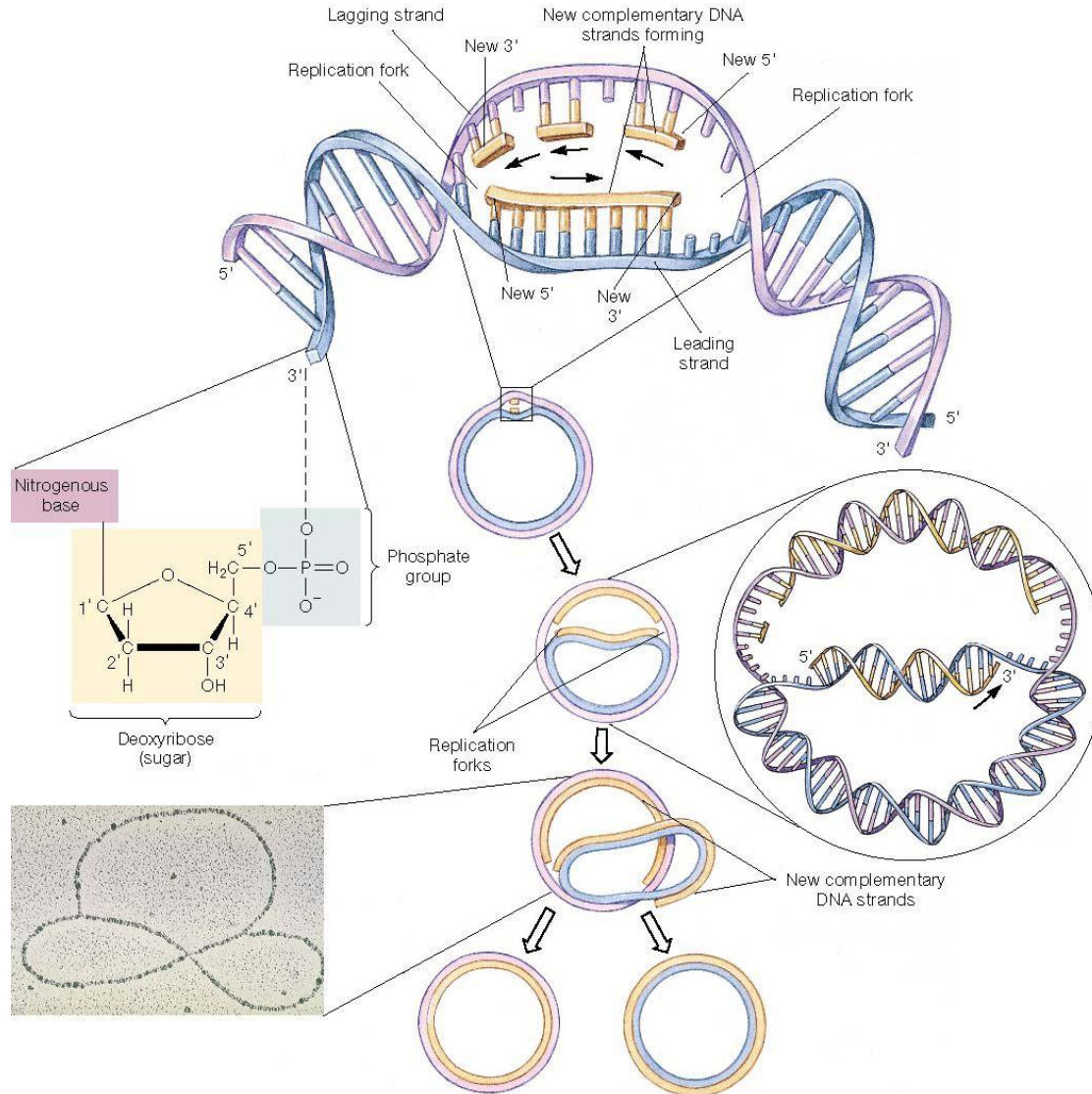
Table 1. Representative List of Organisms with Fully Sequenced Genomes.

Organism	Classification	Genome Size*	Estimated No. of Protein-Coding Genes†
Human (<i>Homo sapiens</i>)	Placental mammal	3.2 Gb	19,042
Chimpanzee (<i>Pan troglodytes</i>)	Placental mammal	2.7 Gb	19,000
Mouse (<i>Mus musculus</i>)	Placental mammal	2.6 Gb	20,210
Dog (<i>Canis familiaris</i>)	Placental mammal	2.4 Gb	19,300
Platypus (<i>Ornithorhynchus anatinus</i>)	Monotreme	2.2 Gb	18,527
Rice (<i>Oryza sativa</i>)	Plant	389 Mb	37,544
Mosquito (<i>Anopheles gambiae</i>)	Insect	278 Mb	15,189
<i>Plasmodium falciparum</i> (organism causing malaria)	Protozoa	22.8 Mb	5,300
Yeast (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Fungus	12.1 Mb	6,607
<i>Escherichia coli</i>	Bacterium	4.6 Mb	3,200
Human immunodeficiency virus	Retrovirus	9.1 Kb	9

* Kb denotes kilobases (10^3), Mb megabases (10^6), and Gb gigabases (10^9).

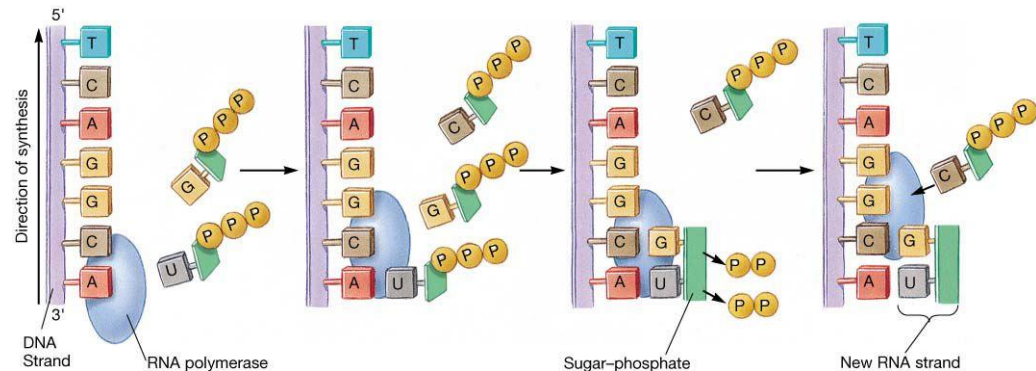
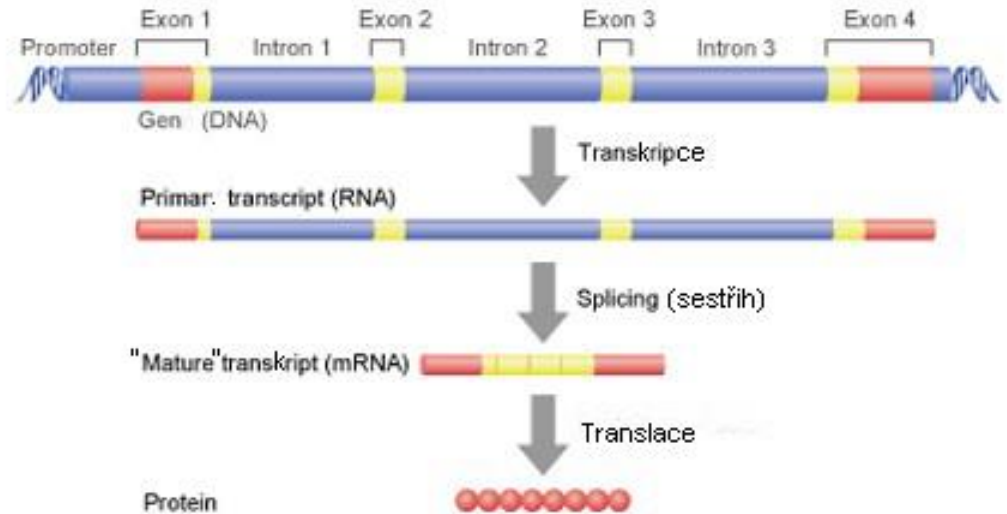
† Because the process of predicting protein-coding sequences is complex, estimates of gene numbers vary in the literature and change over time.

DNA replikace

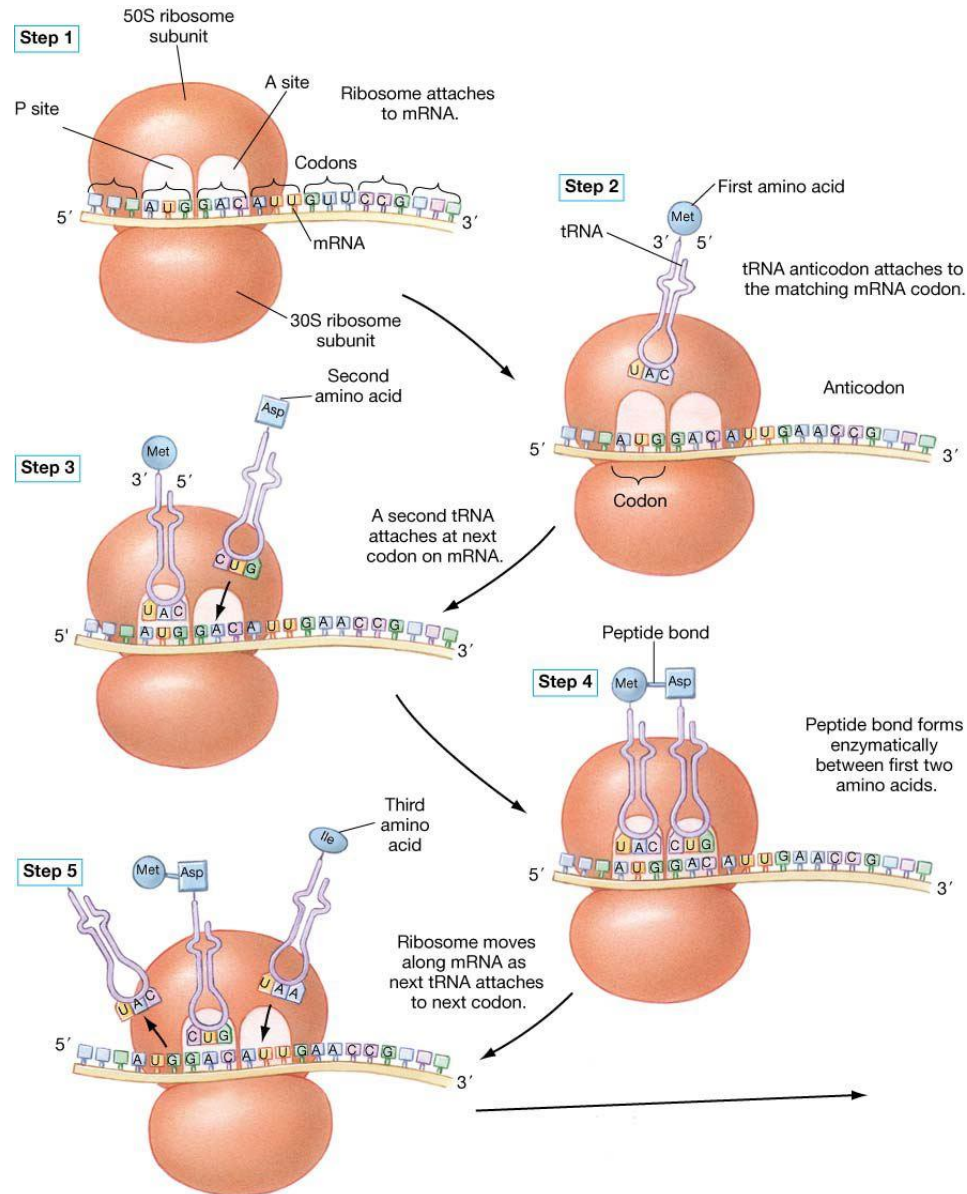


Gen

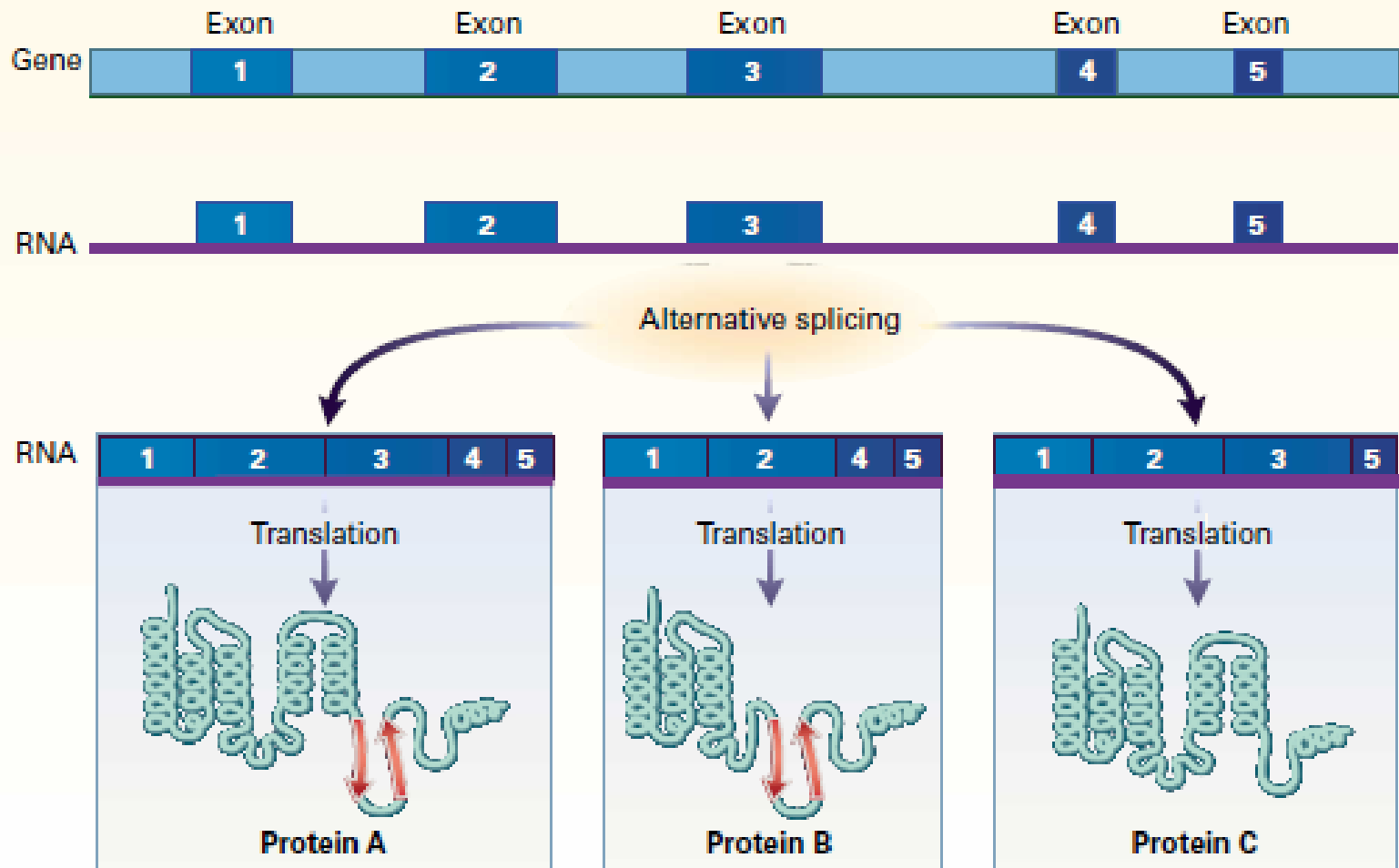
- DNA obsahuje definované úseky zvané **geny** – základní jednotky dědičnosti
- gen = segment molekuly DNA, který obsahuje kód pro AK přísl. polypeptidu a nezbytné regulační sekvence pro regulaci své exprese
 - promotor (5'-konec)
 - vazebná místa pro transkripční faktory
 - exony
 - introny
 - 3' nepřepisovaná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



Translase



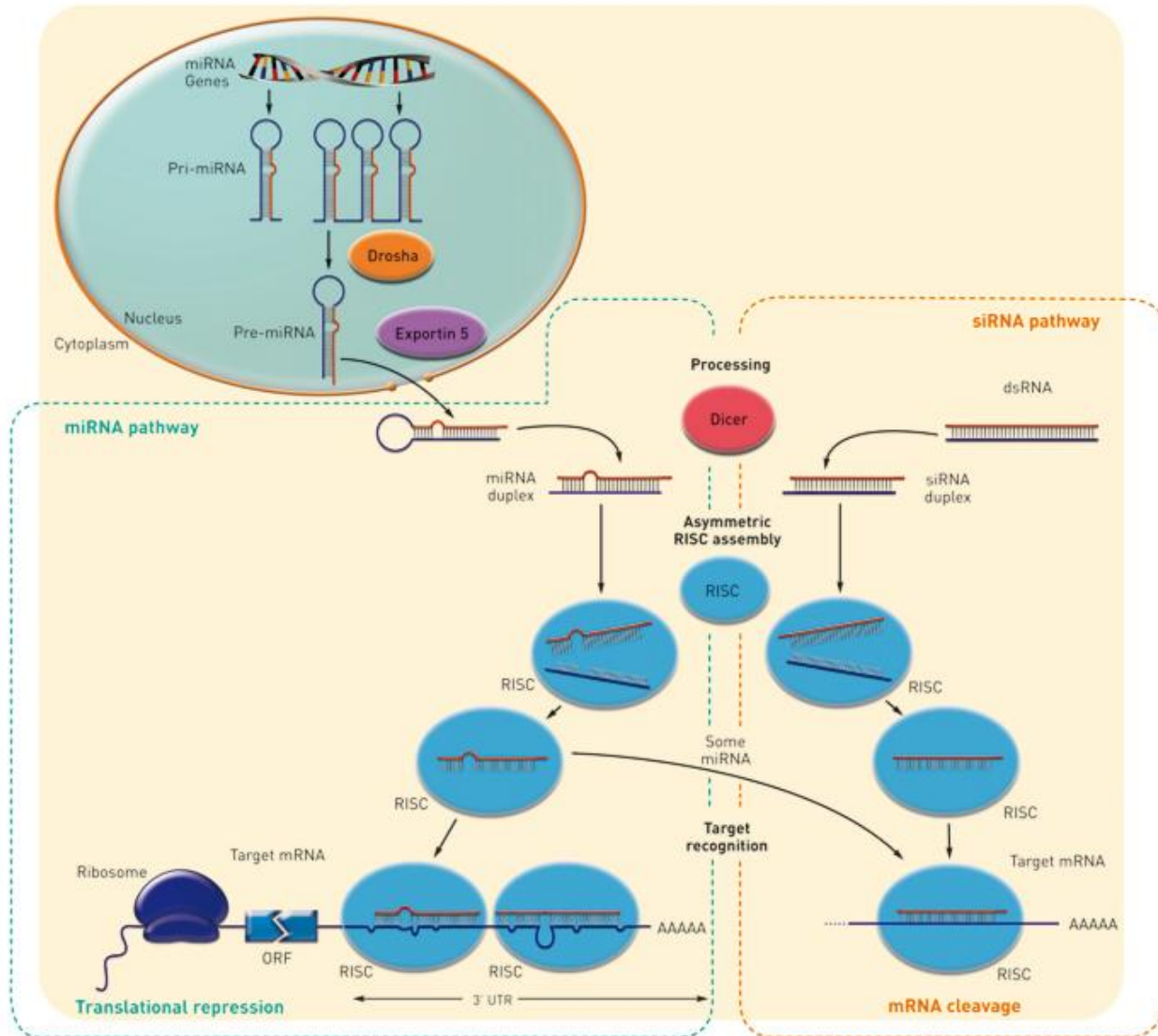
Alternativní sestřih



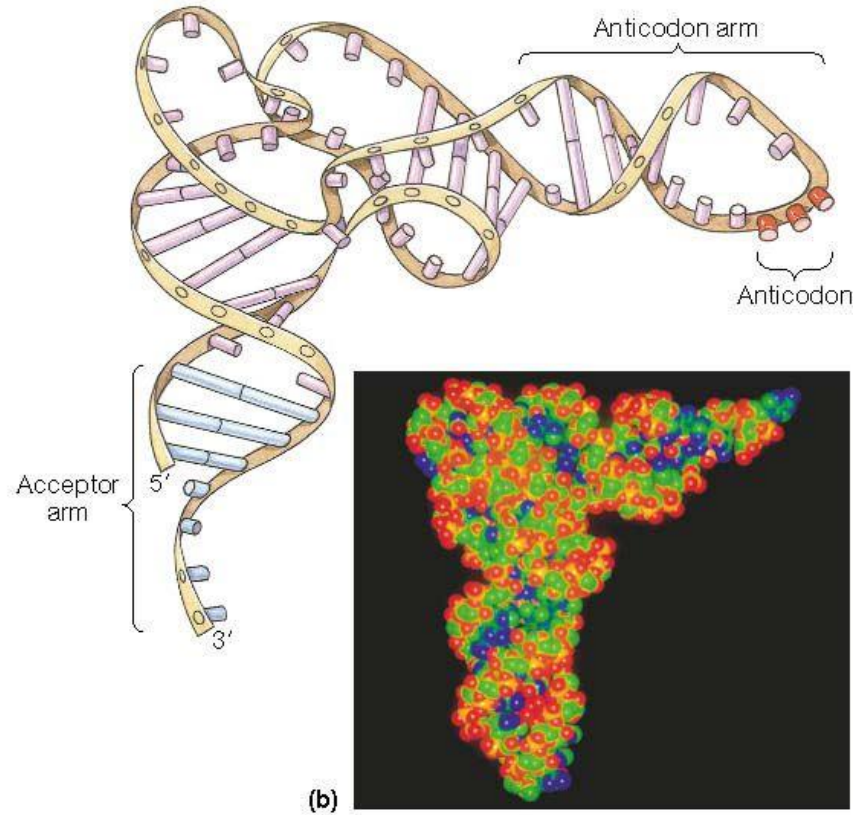
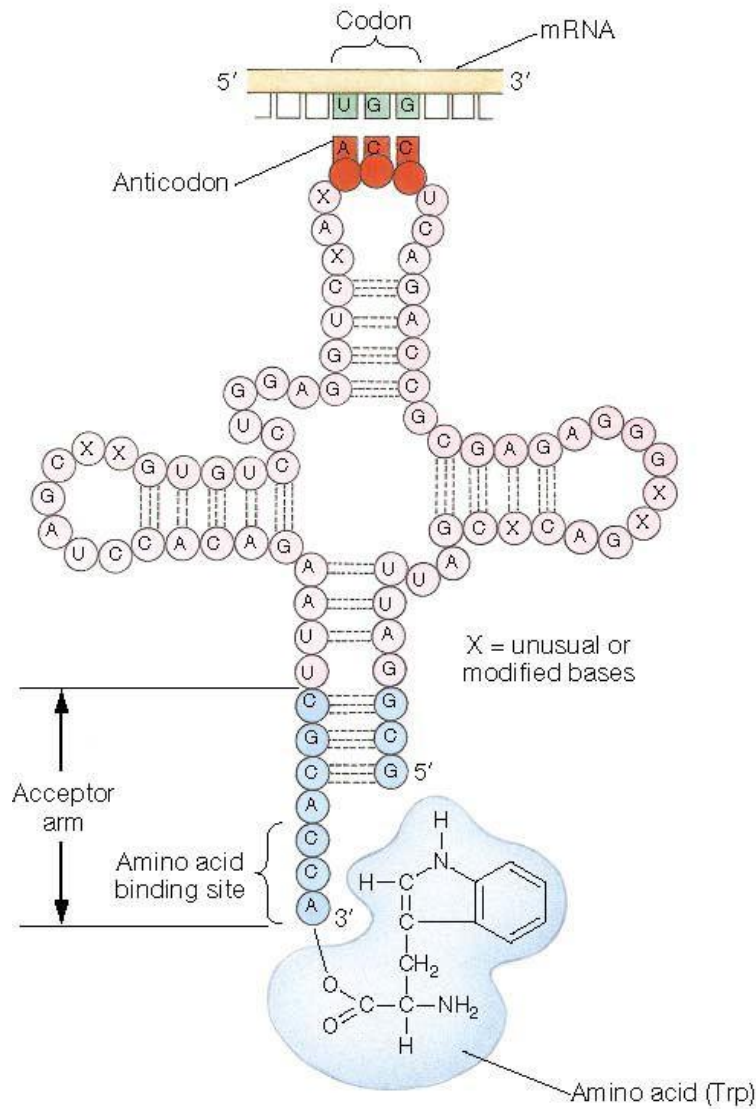
Malé regulační molekuly RNA

- ovlivňují patogenzi někt. chorob
 - rakovina, dysregulace imunitního systému
- microRNA (miRNA)
 - endogenní nekódující molekuly RNA
 - délka 22 nukleotidů, inhibují translaci cílové RNA
- small (short) interfering RNA (siRNA)
 - vazba na mRNA a její degradace (potlačení translace)
 - navržené siRNA jsou testovány v klinických studiích

Mechanismus působení



Translase – detail tRNA/AK



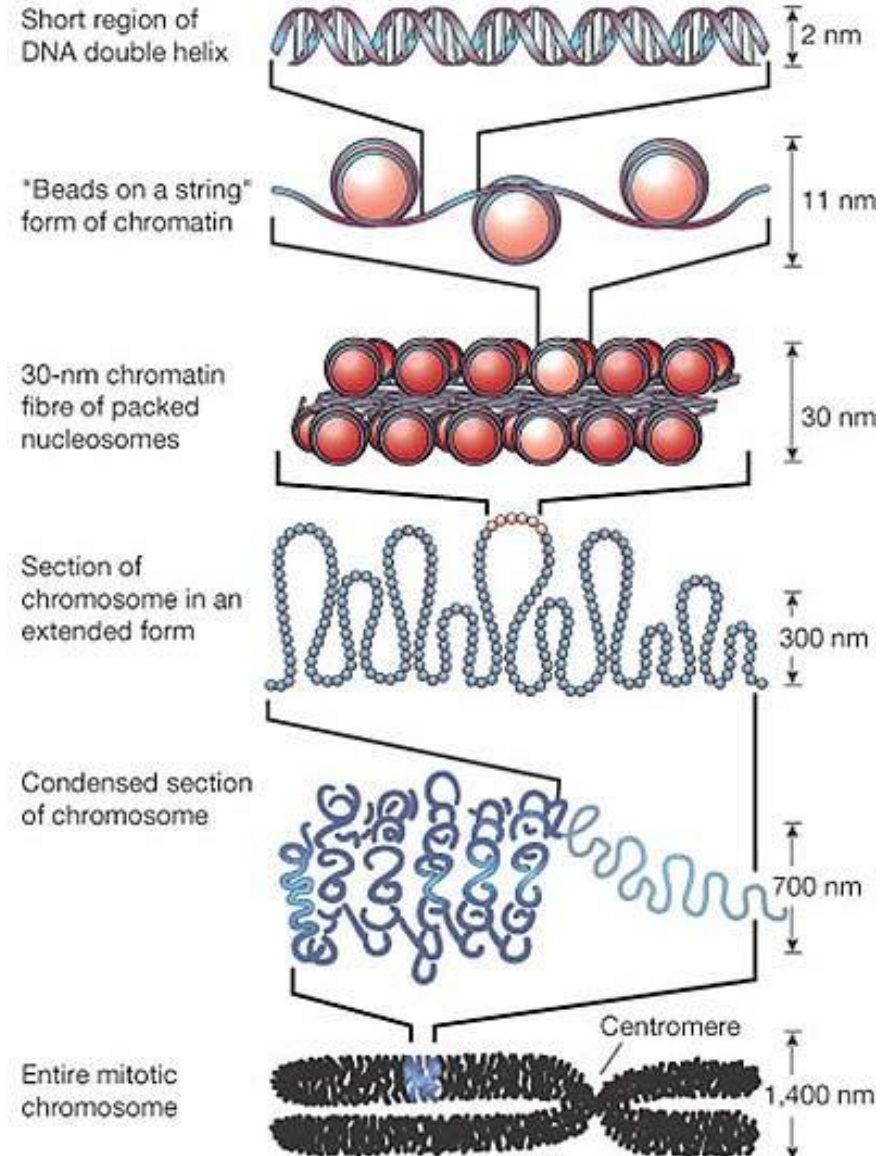
Genetický kód

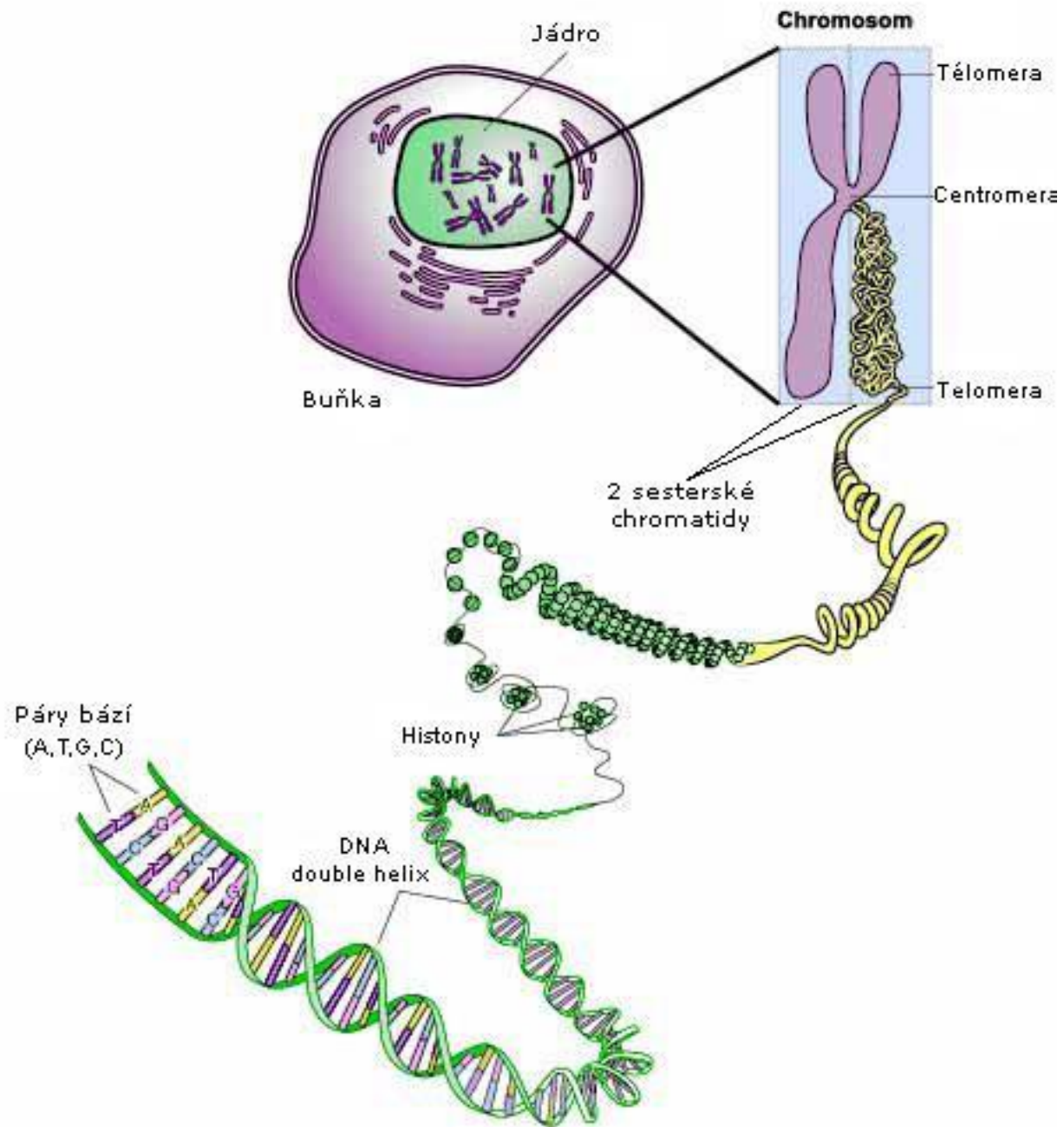
	1. pozice		2. pozice				3. pozice		
	U	C	A	G	U	C	A	G	
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg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

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

Chromatin × chromatida × chromozom

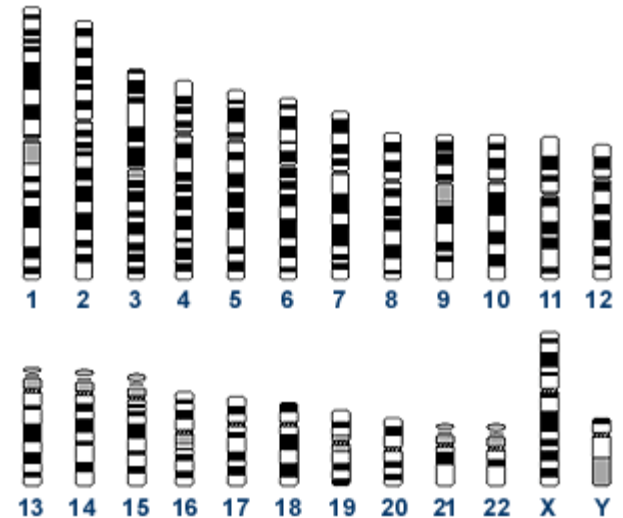
- DNA je organizována v **chromozomech**
 - chromatin + chromozomální proteiny (histony)
- chromozom = lineární sekvence genů přerušovaných nekódujícími úseky
- v nedělicí se buňce je chromatin rozprostřen volně v jádře
- u dělicí se organizuje do viditelných chromozomů
- struktura chromozomu
 - centromera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



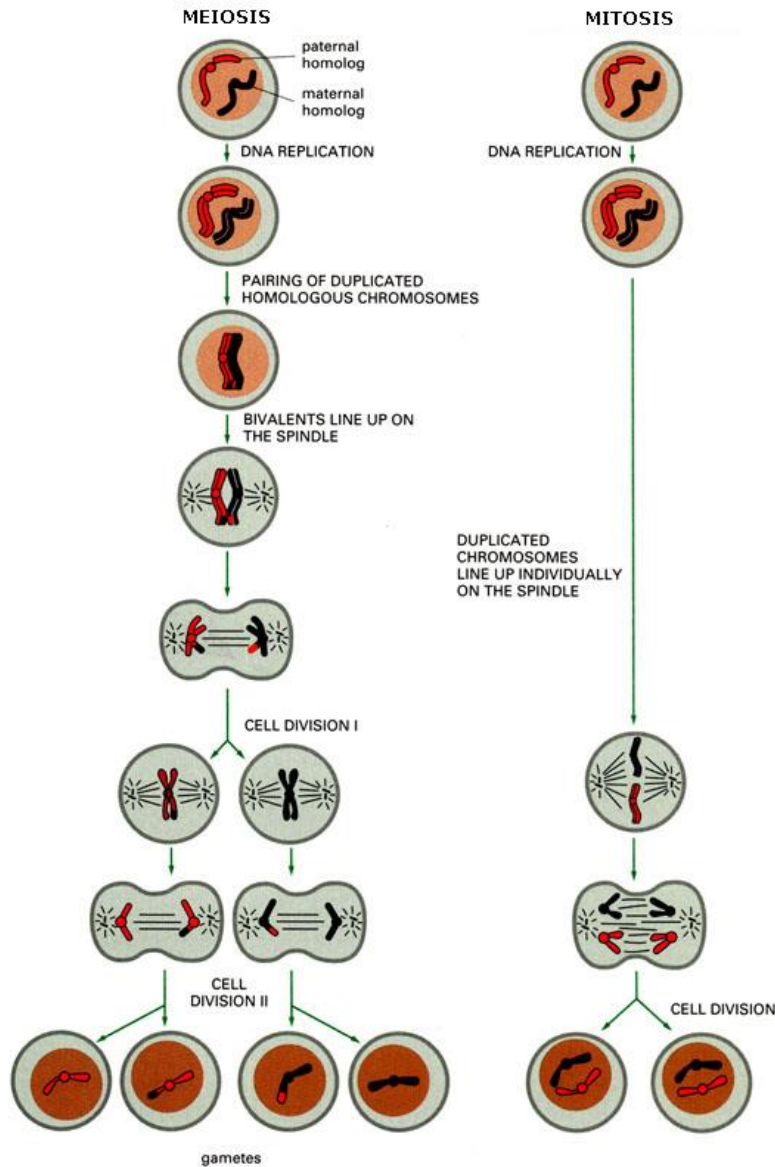


Karyotyp člověka

- 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**
- nejlépe hodnotitelné jsou kondenzované chromozomy v metafázi nebo prometáfázi mitózy
- barvením chromozomů (např. Giems) se dosáhne charakteristického pruhování a tím rozlišení jednotlivých chromozomů
 - standardní klasifikace číslováním podle velikosti
- hodnocení karyotypu
 - manuální – obarvený chromozomový “rozptyl” (nejč. mitotické lymfocyty nebo bb. plodové vody) se po obarvení vyfotí, vystřihnou a seřadí do párů
 - automatizované (mikroskop + software)



Dělení buněk



■ mitóza

- 1 cyklus DNA replikace následuje rozdělení chromozomů a jádra (profáze → prometafáze → metafáze → anafáze → telofáze) a násl. celé buňky (cytokineze)
- vzniknou 2 dceřinné buňky s diploidním počtem chromozomů

■ meióza

- 1 cyklus replikace následován 2 cykly segregace chromozomů a buněčného dělení
 - 1. meiotické (redukční) dělení – rozdělení homologních chromozomů
 - ☛ významné – odehrává se zde meiotický crossing-over (rekombinace) – žádná z gamet není identická!
 - ☛ poruchy rozestupu – např. trisomie
 - 2. meiotické dělení – rozestup sesterských chromatid
- 2 dceřinné buňky s haploidním počtem chromozomů
 - vznik pohlavních buněk (spermie, vajíčko)
 - dodatečné promíchání genetického materiálu crossing-overem

Mitóza - detail

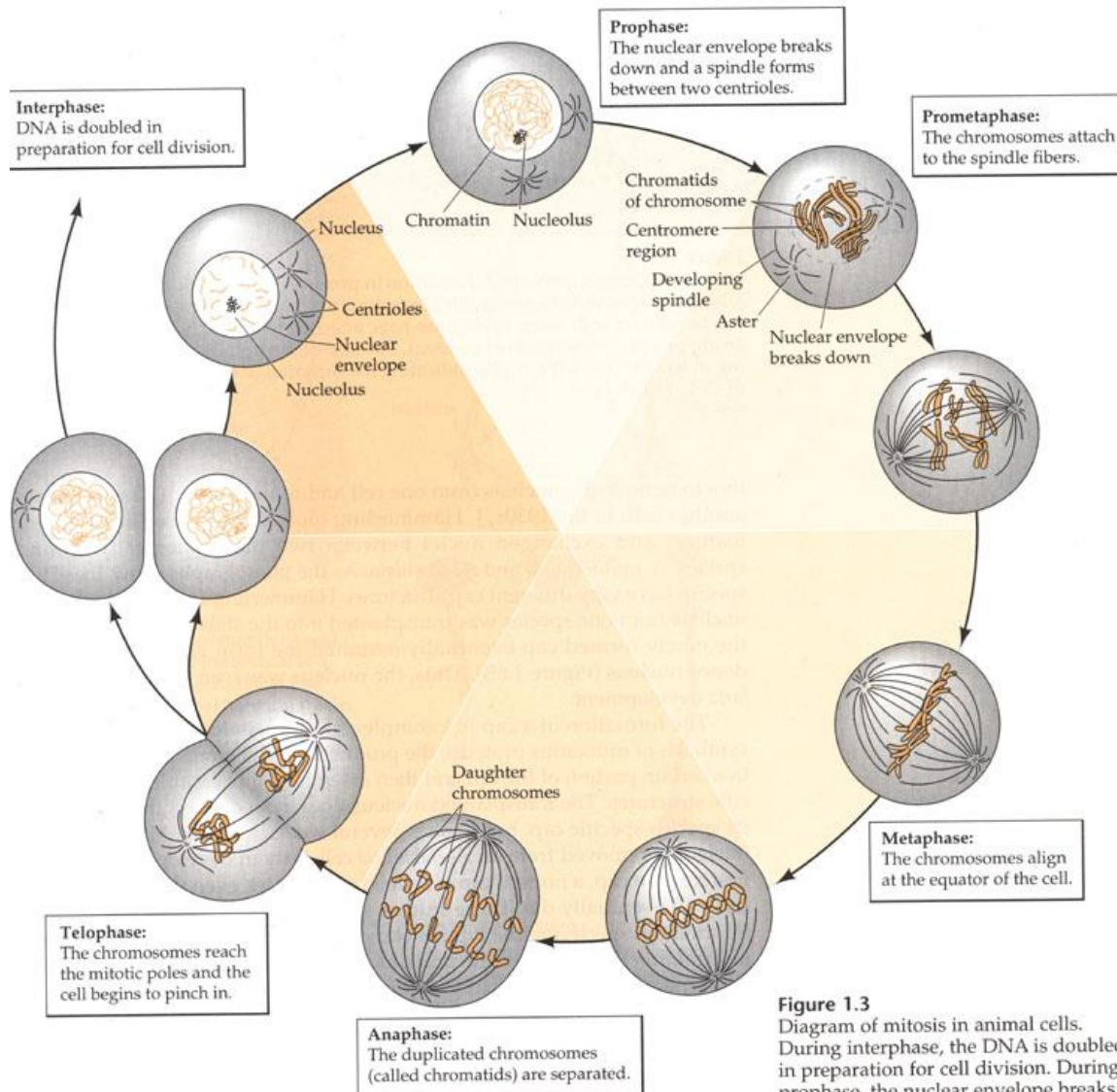
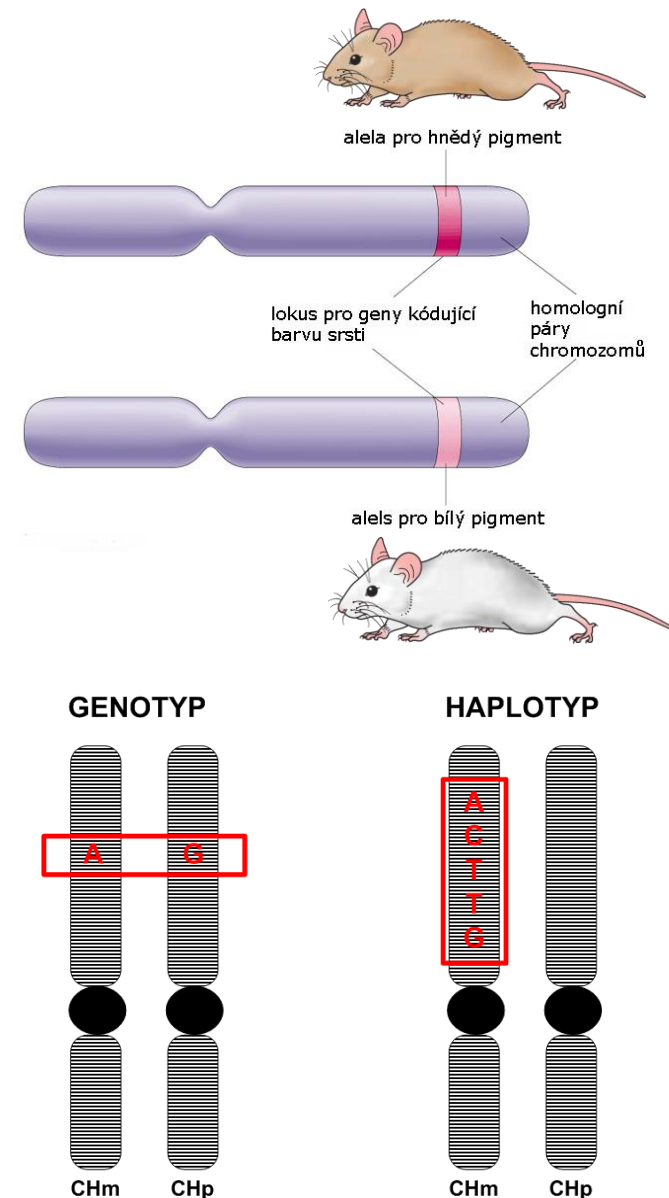


Figure 1.3
Diagram of mitosis in animal cells. During interphase, the DNA is doubled in preparation for cell division. During prophase, the nuclear envelope breaks down and a spindle forms between the

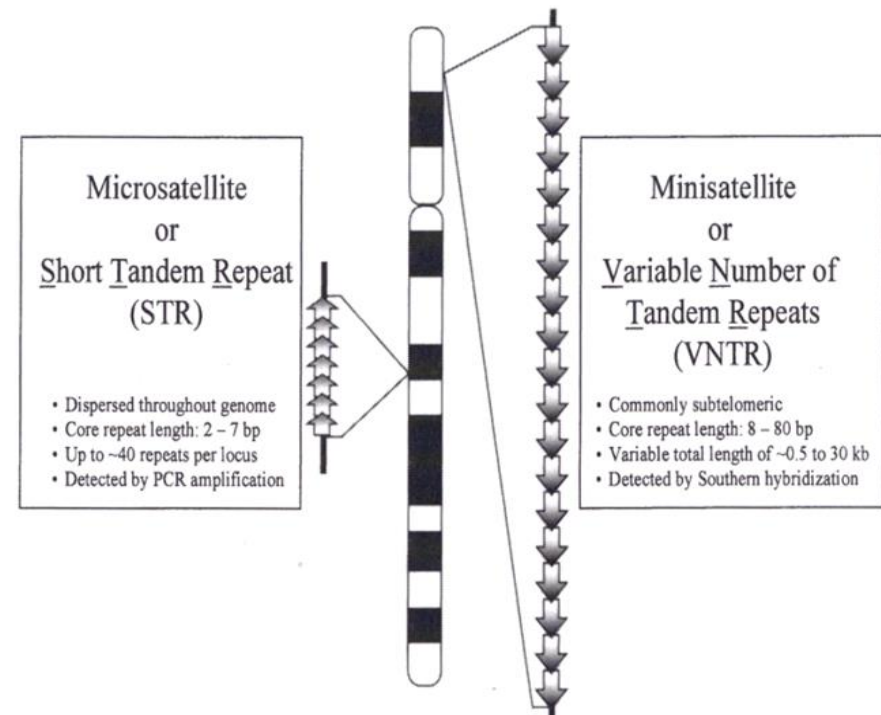
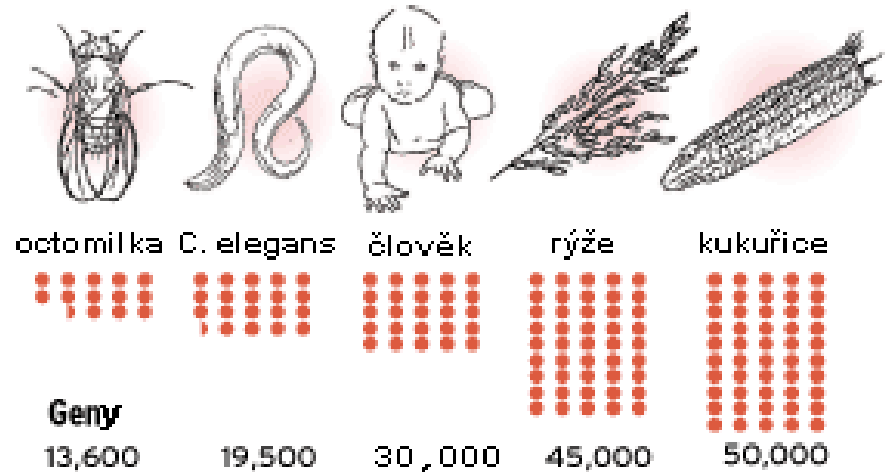
Gen × alela × genotyp × fenotyp

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

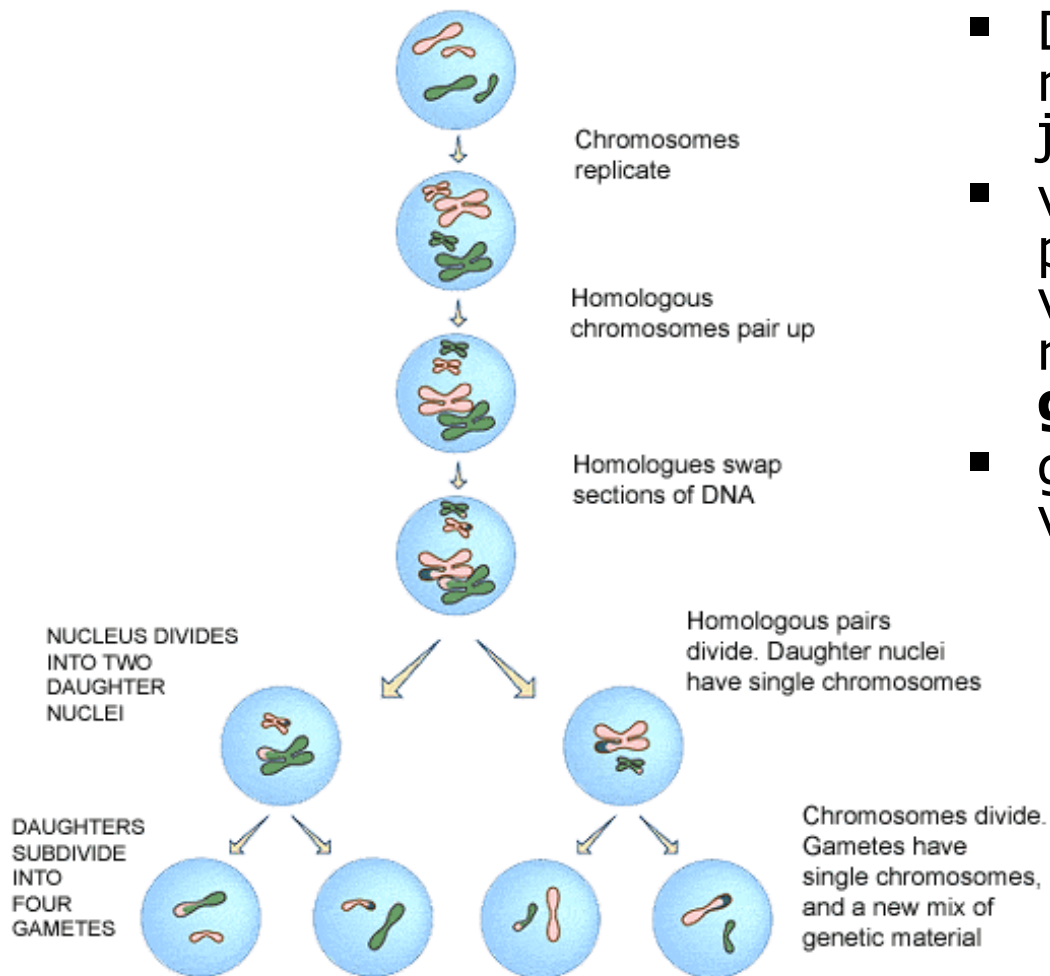


Lidský genom

- Human Genome Project (HUGO)
 - v haploidní genom obsahuje cca 3.3×10^9 bp
 - pouze 3% jsou kódující sekvence
 - popsáno cca 30 000 genů exprimovaných v libovolném čase v průběhu života organismu
 - ~75% se skládá z jedinečné (neopakující se) sekvence
 - zbytek tvoří repetitivní sekvence
 - nejasná funkce, zřejmě udržují strukturu chromozomů, možná jsou "evoluční" rezervou
 - typy repetice
 - tandemové
 - » mikrosatelity
 - » minisatelity
 - Alu-repetice
 - L1-repetice
- hustota genů na jednotlivých chromosomech je dost heterogenní
- mitochondriální DNA
 - několik desítek genů kódujících proteiny zapojené v mitochondriálních procesech
 - přenos pouze od matky!



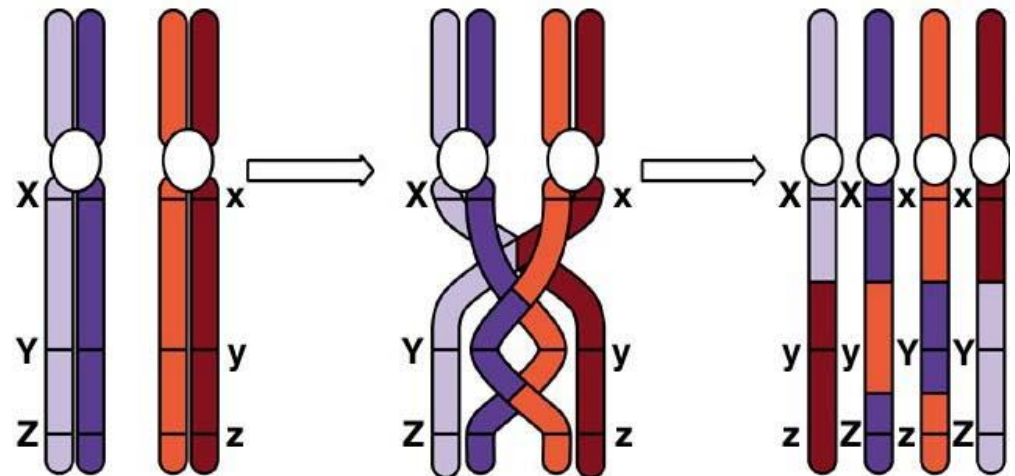
Genetická variabilita



- DNA sekvence kódujících i nekódujících úseků genomu je variabilní
- v případě genů se v populaci pro daný gen vyskytuje vícero variant (= alel) s různou populační frekvencí = **genetická variabilita**
- genetická variabilita je výsledkem dvou procesů
 - 1) mutací *de novo*
 - chyba při DNA replikaci
 - » proof-reading DNA polymerázy není 100%
 - nebo působení mutagenů
 - 2) rekombinace (meiotický crossing-over)
- na výsledné frekvenci alel v populaci se dále odráží genetický drift a přirozená selekce

Crossing-over a rekombinace

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



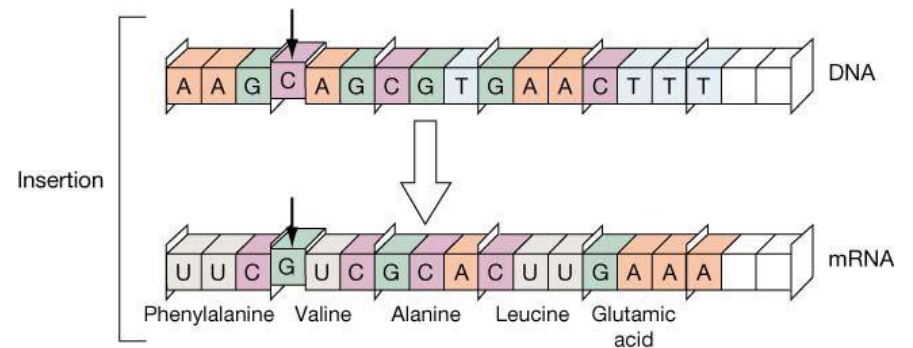
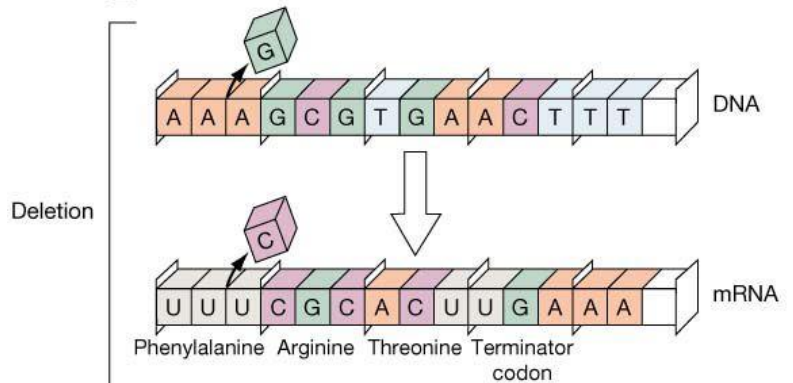
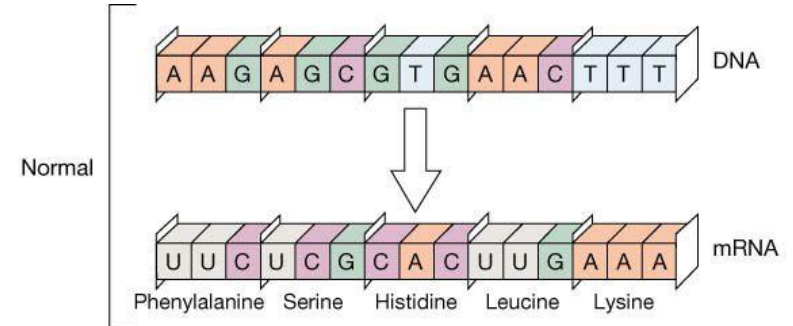
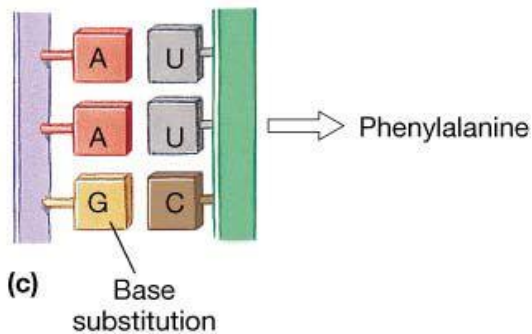
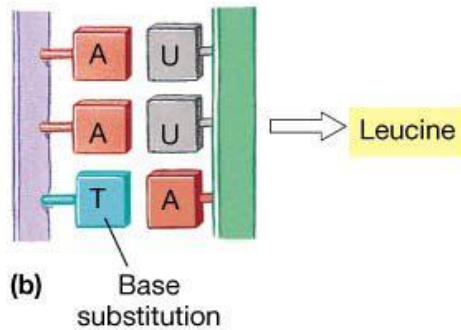
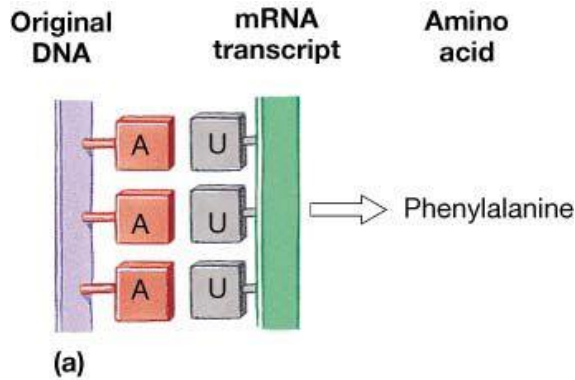
Typy DNA záměn

- na základě populační frekvence se tradičně rozlišují polymorfismus a mutace
 - **polymorfismus** = existence několika (přinejmenším dvou) alel pro daný gen, z nichž nejméně častá má populační frekvenci alespoň 1%
 - **mutace** = méně častá alela má populační frekvencí <1%
 - ☛ pozor, existuje ale značná nejednotnost v terminologii – někdy se mutací myslí záměna v kódující oblasti genu a polymorfizmem záměna v nekódující, jindy např. mutací záměna vedoucí k rozvoji patologického fenotypu, polymorfizmem záměna bez patologického důsledku
- typy záměn
 - 1) genomové
 - změna počtu chromozomů (trisomie, monosomie)
 - změny celých sad (aneuploidie, polyploidie)
 - 2) chromozomové (aberrace)
 - výrazná změna struktury jednotlivých chromozomu (duplikace, delece, inzerce, inverze, translokace)
 - 3) genové
 - kratší změny (1 – tisíce bází) = mutace a polymorfizmy v pravém slova smyslu

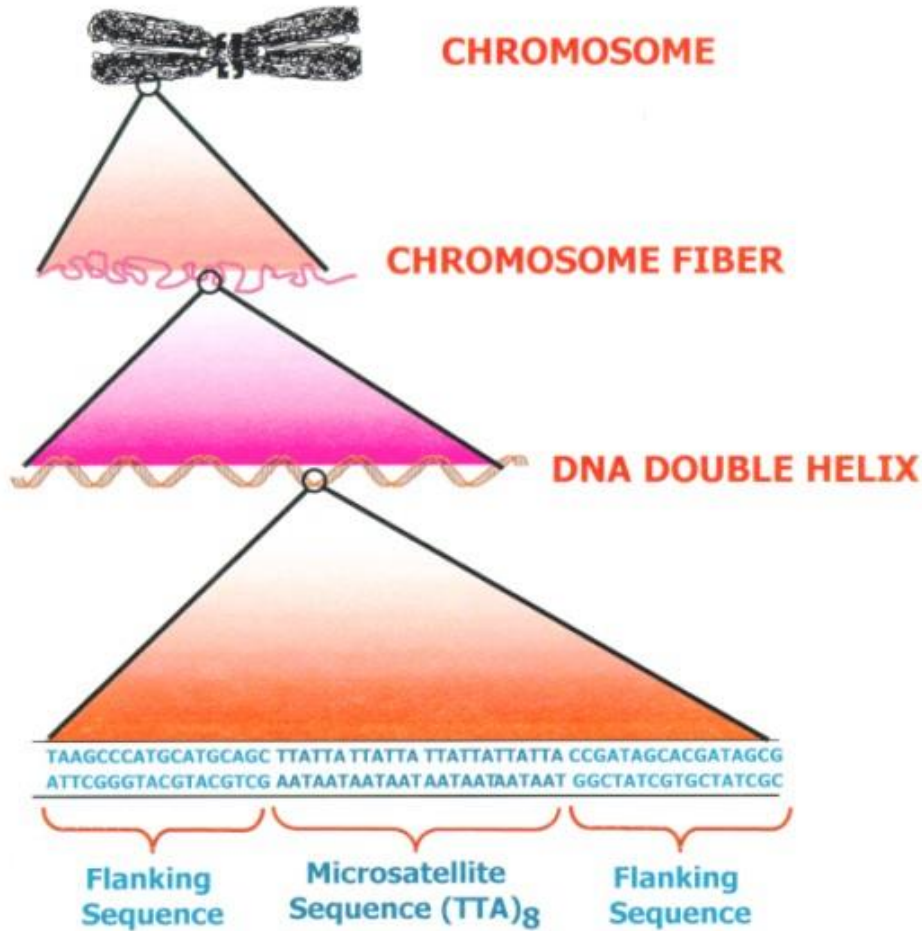
Klasifikace genových mutací/polymorfizmů

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

Missense a frameshift substitute



Mikrosatellity



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

Interindividuální variabilita

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



Klasifikace geneticky podmíněných nemocí

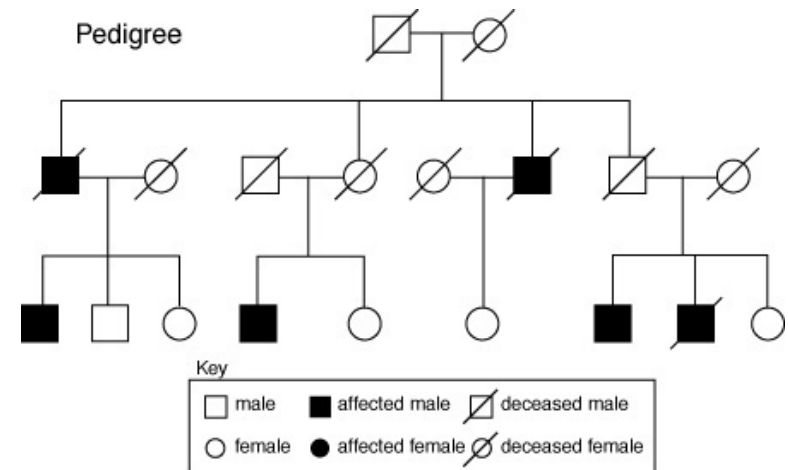
- prakticky každá nemoc (tj. její vznik a progres) je u daného jedince modifikována genetickou výbavou, avšak s různým podílem
 - snad s výjimkou úrazů, závažných intoxikací a vysoce virulentních infekcí
- **monogenní nemoci**
 - jedna kritická “chyba” (tj. alela) konkrétního genu je téměř výhradně zodpovědná za rozvoj nemoci (fenotypu)
- **chromozomální poruchy**
 - nejedná se o konkrétní chybu ale o nadbytek/nedostatek genů obsažených v celých chromozomech nebo jejich segmentech
- **komplexní (poly-, multigenní) nemoci**
 - genetická dispozice podmíněná kombinací alel několika genů je manifestována prostředím

Chromozomální poruchy

- vznikají v důsledku změn genetické informace, ale na rozdíl od monogenních a komplexních se nedědí!
- **aneuploidie** (změna počtu chromosomů v sadě)
 - porucha rozdělení sesterských chromosomů [meiotická non-disjunkce]
 - monosomie
 - gonozomální
 - ☛ Turnerův sy. (45, X0)
 - trisomie
 - autozomální
 - ☛ Downův sy. (47, XX/XY + 21)
 - ☛ Edwardsův sy. (47, XX/XY +18)
 - ☛ Patauův sy. (47, XX/XY +13)
 - gonozomální
 - ☛ Klinefelterův sy. (47, XXY)
- **polyploidie** (porucha rozdělení celých sad nebo oplození 2 spermii [dispermie])
 - u člověka neslučitelné se životem
 - těhotenství je potraceno
 - molla hydatidosa (a pak těhotenství nutno ukončit potratem)
 - porod novorozence s triploidí – velmi časná letalita

Monogenní nemoci

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

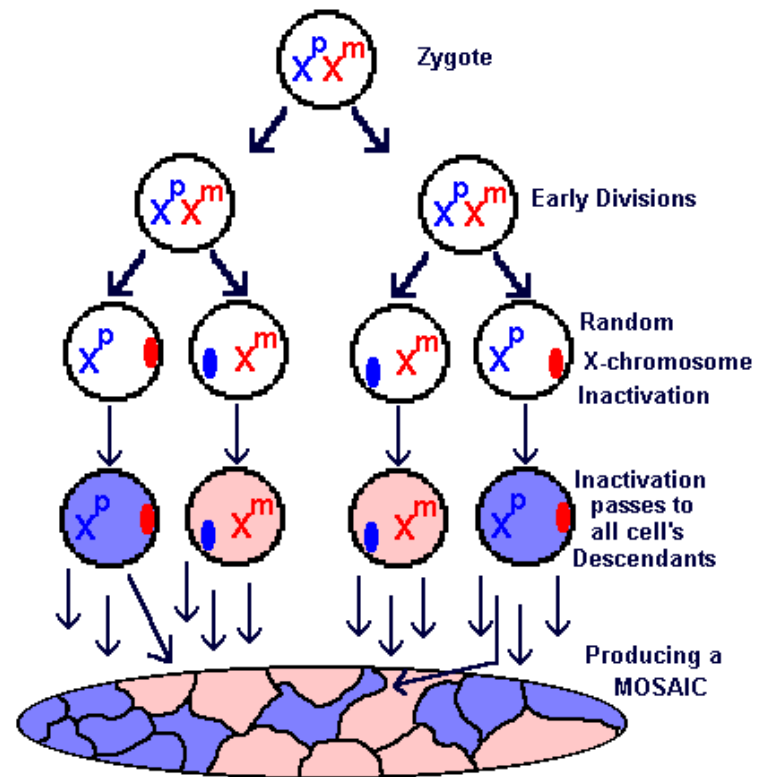


Autozomální monogenní nemoci

- u heterozygotů s 1 mutovanou alelou stačí produkt normální k udržení normální funkce ⇒ **recesivní**
- pokud ne ⇒ **dominantní**
- onemocnění je důsledkem:
 - haploinsuficience
 - pro normální funkci je potřeba >50% aktivního genového produktu
 - dominantně negativního efektu
 - syntéza abnormálního proteinu, který "soutěží" s normálním a ovlivňuje fenotyp (např. osteogenesis imperfecta)
 - zesílení funkce ("gain-of-function")
 - mutací je posílena přirozená vlastnost proteinu (např. Huntingtonova chorea)
 - familiární predispozice k nádorům
 - ztráta heterozygosity (loss-of-heterozygosity, LOH) u supresorových genů (např. retinoblastom)
- **nemoci jsou důsledkem jak mutací přenášených mezi generacemi tak vzniklých nově**
- **autozomálně recesivní (AR)**
 - velmi často enzymové defekty
 - postižen je mutovaný homozygot (popř. sourozenci), heterozygotní rodiče jsou přenašeči (asymptomaticí)
 - riziko $0.50 \times 0.50 = 0.25$
 - muži a ženy většinou postiženi stejně
 - frekvence přenašečů nemoci v populaci >>> frekvence nemocných
 - nejčastější AR nemocí u bělochů je cystická fibróza
 - f nemocných 1/2000, f přenašečů 1/22 !!!
 - konsanguinita (příbuzní rodiče) a imbreeding významně zvyšuje riziko AR (přenašeči v rodinách)
 - domluvené sňatky (např. bratranec / sestřenice)
 - geneticky izolované populace (např. Aškenazi židé – Tay-Sachsova choroba)
- **autozomálně dominantní (AD)**
 - nemoc se projevuje v každé generaci - postižený jedinec má postiženého rodiče (a prarodiče) a to matku nebo otce
 - riziko pro potomka 0.50 (pokud by byli oba rodiče postižení pak 0.75, ale to je vzácné)
 - příklady nejčastějších AD
 - familiární hypercholesterolemie (1/500),
 - myotonická dystrofie (1/1000)
 - Huntingtonova chorea (1/3000)

X-vázané monogenní nemoci

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



Komplexní choroby

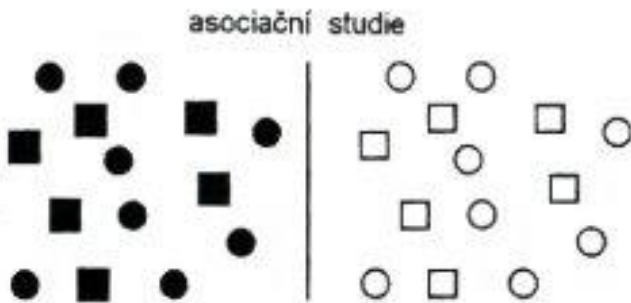
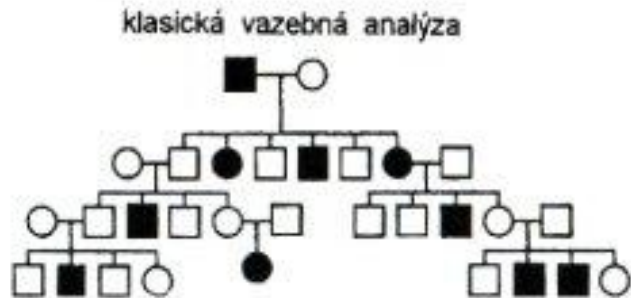
- choroby, na jejichž vzniku a progresi se podílí „komplex“ genetických, epigenetických a vnějších faktorů
 - fenotyp nevykazuje klasickou mendelistickou dominantní či recesivní dědičnost jako důsledek změn v jediném lokusu (tzv. jednolokusových)
- **predisponující „geny“** zvyšují pravděpodobnost onemocnění, ale nedeterminuje jednoznačně jeho přítomnost
 - je nutné spolupůsobení negenetických faktorů (**prostředí**)
 - dieta, fyzická aktivita, kouření, ...
 - a **interakcí genů** mezi sebou
- komplexní onemocnění jsou charakterizována:
 - neúplnou penetrancí patologického fenotypu
 - u určité části osob, přestože zdědí nevýhodný genotyp (tedy soubor vícero alel) se patologický fenotyp nerozvine
 - existencí fenokopii
 - patologický fenotyp může být přítomen u lidí, kteří nejsou nosiči zmíněného genotypu
 - genetickou heterogenitou (lokusovou a alelickou)
 - klinický obraz není specifický, ale může se rozvinout v důsledku záměn v genech ležících na různých lokusech (= lokusová heterogenita), v jednotlivých genech může být přítom vícero mutací či polymorfizmů (= alelická heterogenita)
 - polygenní 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
 - spolupůsobením dalších mechanismů přenosu
 - mitochondriální dědičnost, imprinting
- nejčastější komplexní nemoci
 - esenciální hypertenze
 - diabetes (1. i 2. typu)
 - dyslipidemie
 - atopie

Srovnání zákl. charakteristik

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

Genetická epidemiologie

- vazebná (linkage) studie
 - sleduje přenos genetického (nejč. mikrosatelity) a fenotypového znaku mezi přímými příbuznými v postižených rodinách, popř. mezi sourozeneckými páry
 - podle toho zda je či není stanoven model dědičnosti se dále dělí na parametrické a neparametrické
- asociační studie
 - srovnává výskyt genetického znaku (nejč. SNPs) mezi fenotypicky odlišnými skupinami nepříbuzných osob
 - retrospektivní nebo prospektivní



genetic engineering

