

MUNI MED

Genetika, epigenetika a stárnutí

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

Obsah

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

Historie

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

- Genotypové zákony:

- **Zákon o samostatnosti alel**

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

- **Zákon o segregaci alel**

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

- **Zákon o nezávislé kombinaci alel**

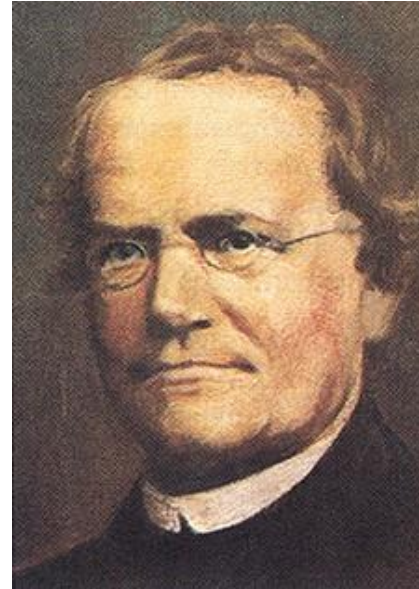
- Fenotypové zákony

- **Zákon o uniformitě hybridů**

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

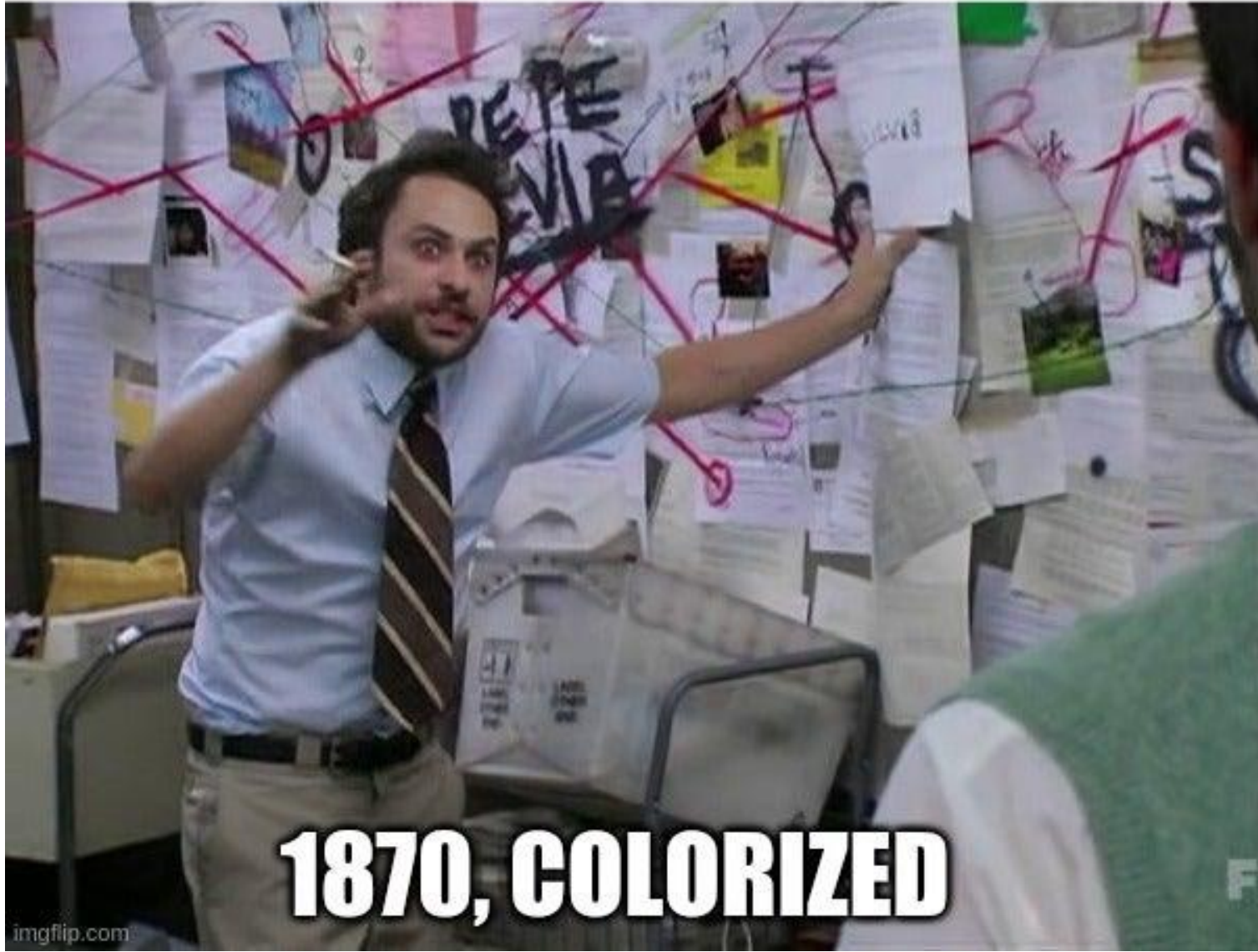
- **Zákon o štěpení v potomstvu hybridů**

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



Historie

GREGOR MENDEL EXPLAINING HIS PEA STUFF TO MORAVIAN FARMERS



Genetika

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



Genomika



- studuje strukturu a funkci genomů pomocí genetického mapování, sekvenování a funkční analýzy genů
- snaží se o pochopení veškeré informace obsažené v DNA živých organismů
 - **strukturní genomika** = pochopení struktury genomu
 - konstrukce detailních genetických, fyzických a transkripčních map genomů příslušných organismů
 - reprezentovala zejména iniciální fázi analýzy genomů; konečným cílem byla kompletní znalost DNA sekvence (např. HUGO projekt)
 - **bioinformatika** = shromažďování, analýza a vizualizace biologických souborů dat
 - využívá metod výpočetní techniky, tvorba databází a softwarů
 - **funkční genomika** = studium funkce genů a ostatních částí genomu
 - využívá poznatků strukturní genomiky a snaží se o poznání funkce genů; velmi často k tomu využívá modelové organizmy (kvasinka, nematoda, *Drosophila melanogaster*, *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*, *Mesocricetus auratus* aj.) jako časově a finančně výhodnou alternativu vyšších živočichů

Drosophila

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



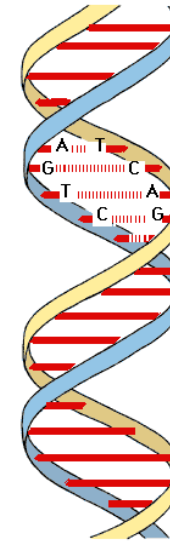
Melanogangster

Chromozomální podstata dědičnosti

- **DNA, RNA, proteiny**

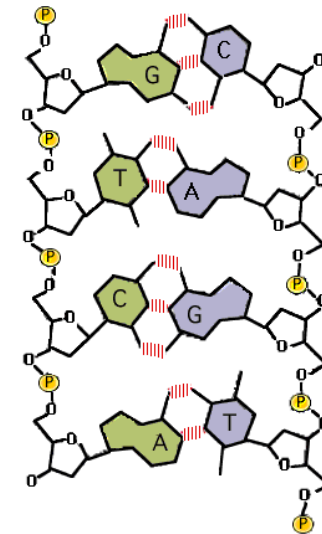
DNA: nese potřebnou informaci potřebnou pro regulaci vývoje, růstu, metabolismu a reprodukce

- složena z nukleotidů (zbytek kys. fosforečné, deoxyribóza a dusíkatá báze [A, G, C, T])
 - DNA kostra – polynukleotidový řetězec
 - zbytky deoxyribózy a kys. fosforečné spojené fosfodiesterovou vazbou
 - DNA dvojšroubovice - 2 polynukleotidové řetězce v opačné orientaci
 - jedno vlákno v 5' → 3' směru, druhé opačně
 - vodíkové vazby mezi páry bází (A=T, G=C)



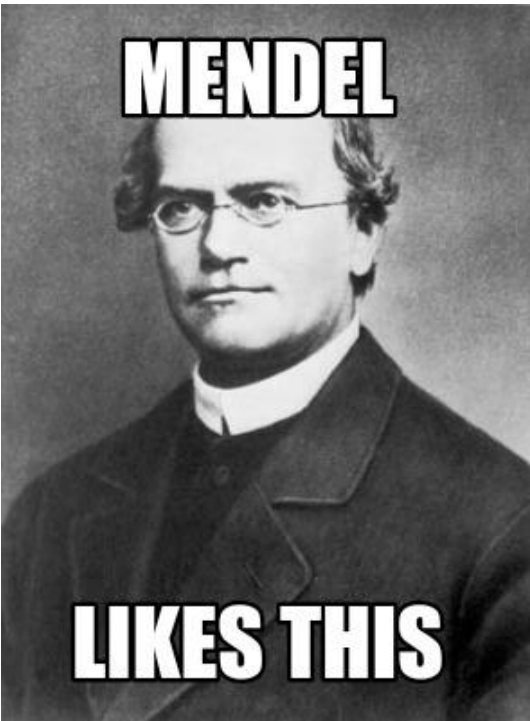
RNA: transport informace z jádra do cytoplazmy

proteiny: základní stavební kameny



Centrální dogma molekulární biologie

MENDEL



LIKES THIS

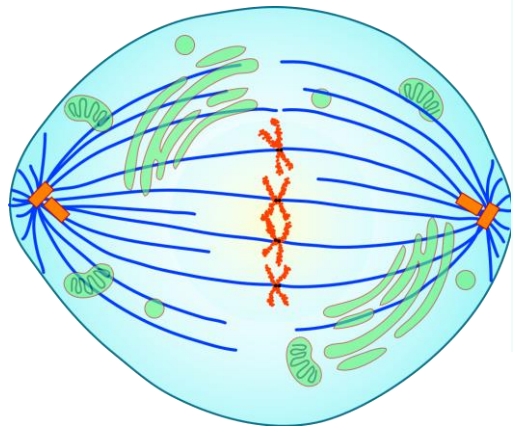
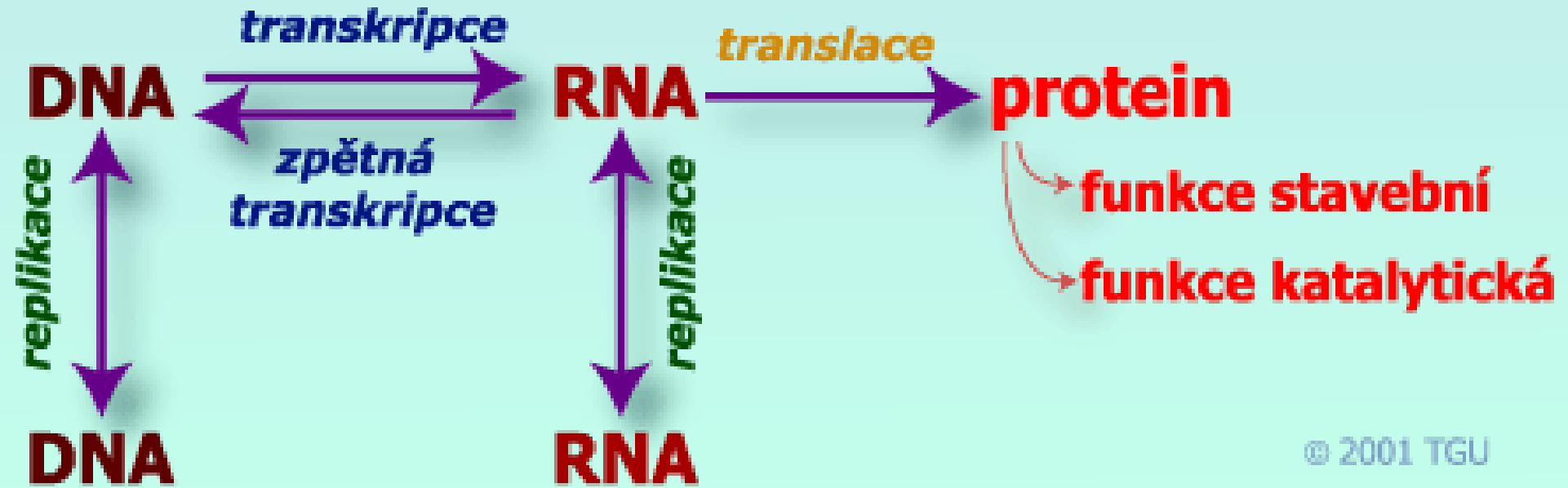


Schéma ústředního dogmatu molekulární biologie

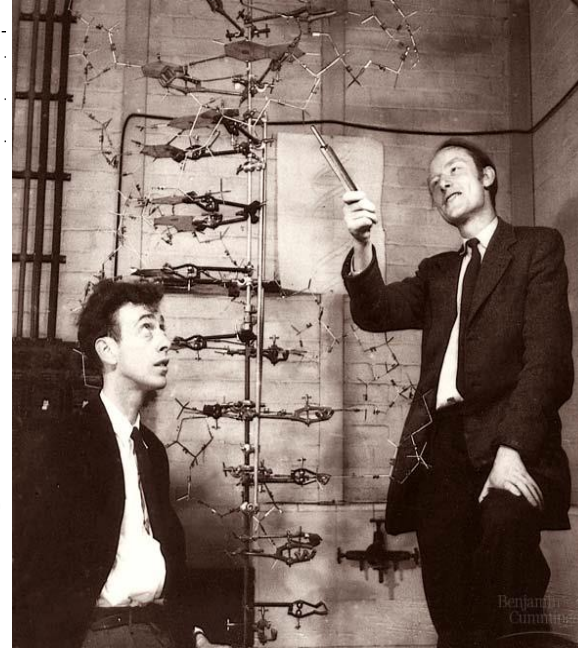
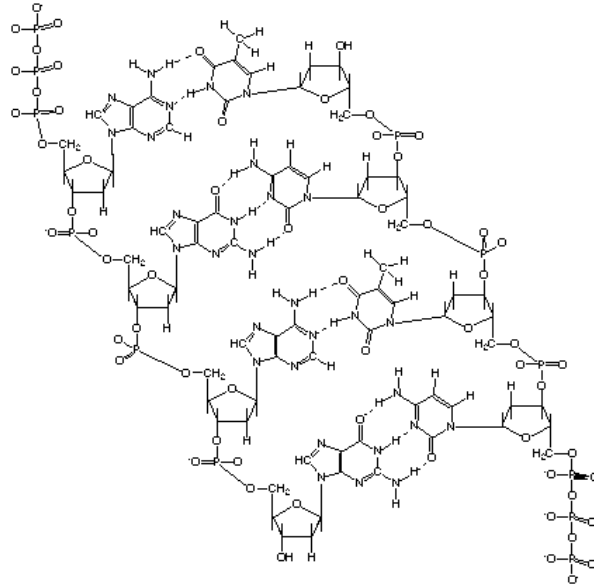


© 2001 TGU

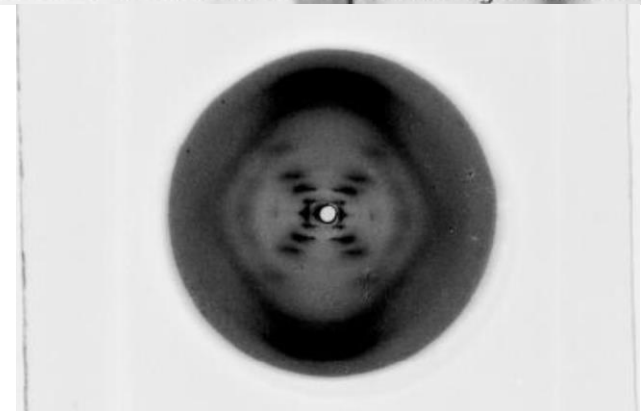
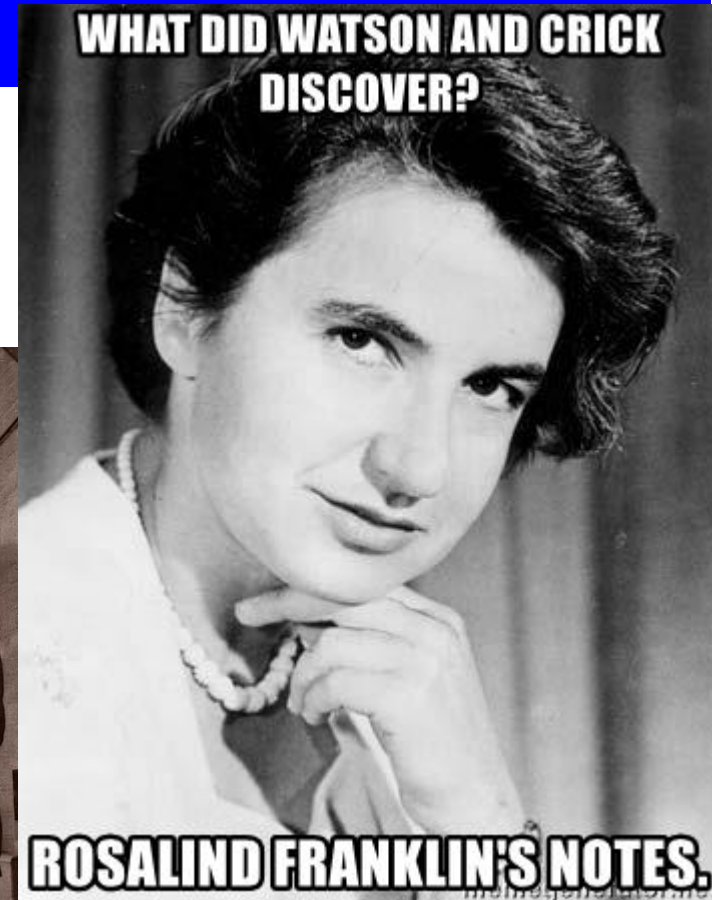
+ epigenetické faktory

DNA

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



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



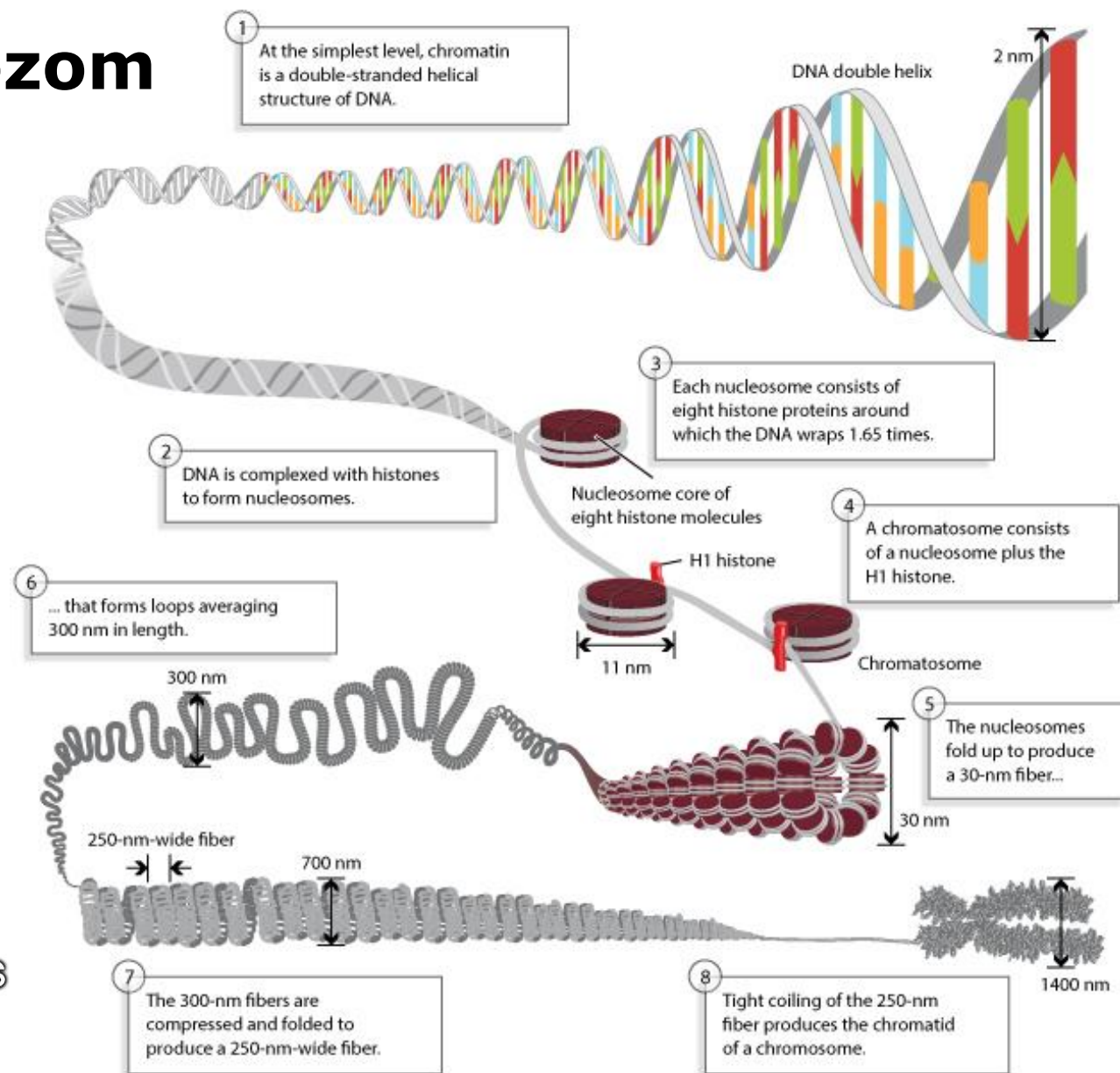
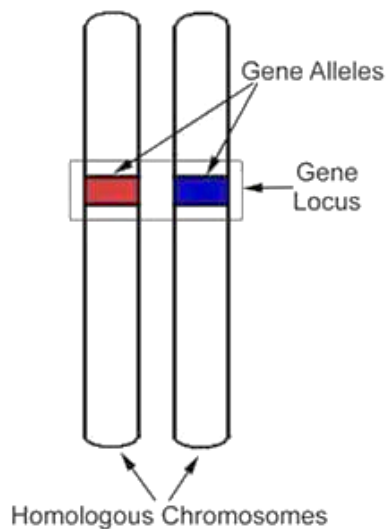
Základní genetické pojmy

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

- lokus
- alely
- dominantní
- recesivní

- homozygot
- heterozygot

- genotyp
- fenotyp



Gen

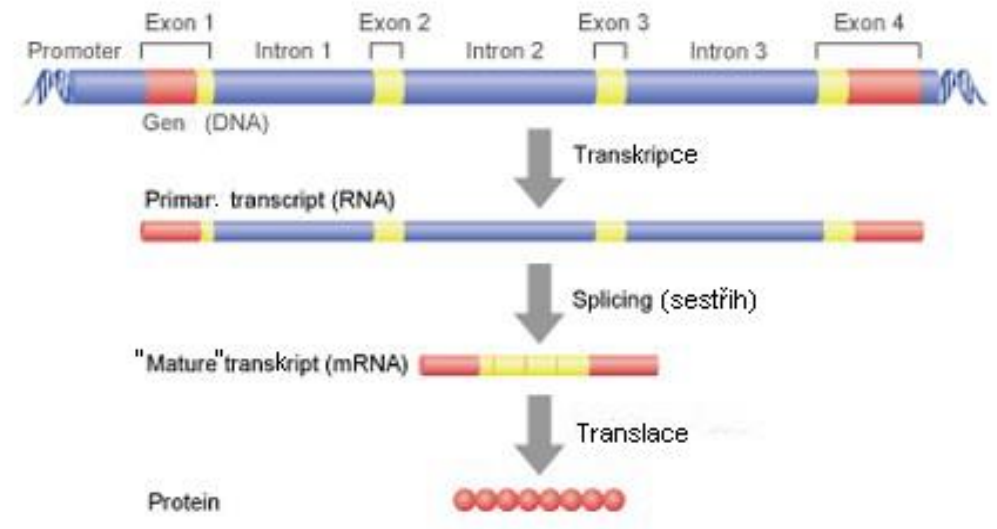
základní jednotka dědičnosti

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

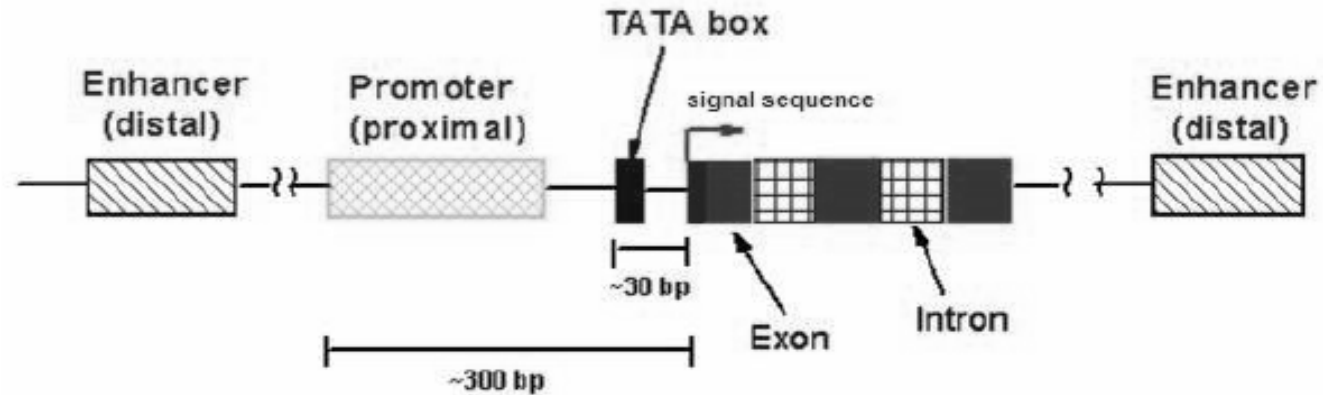
- geny strukturní
- geny pro RNA
- geny regulační (promotory)
- **exony** = funkční úseky genu, které jsou přepisovány do mRNA a dále translatovány při proteosyntéze
- **introny** = úseky genu, jejichž funkce dosud nebyla zcela objasněna a které nejsou využívány pro translaci

Dle jejich obsahu geny dělíme na:

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



Struktura genu



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

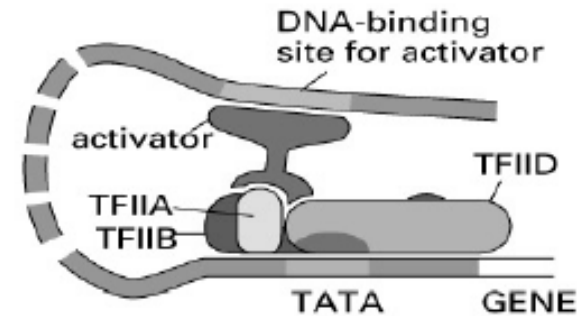


Figure 7-44. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

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

Struktura genu

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

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

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

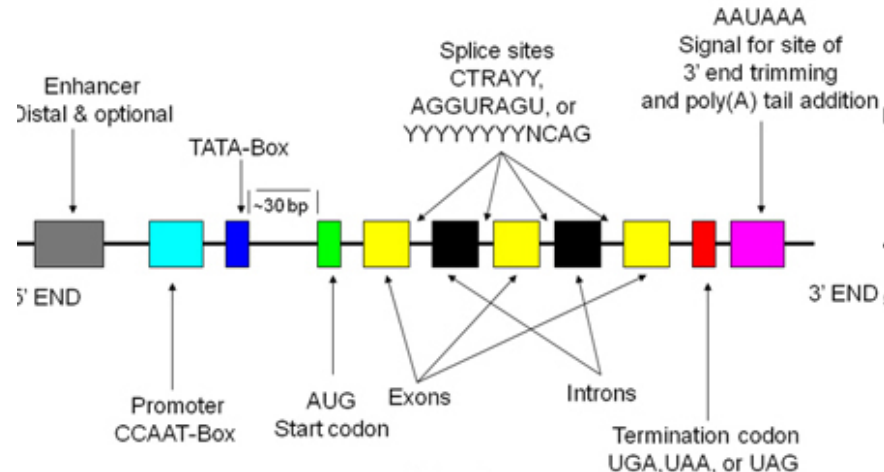
Silencer: Opak enhanceru.

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

Např. HIF, NF-κB,...

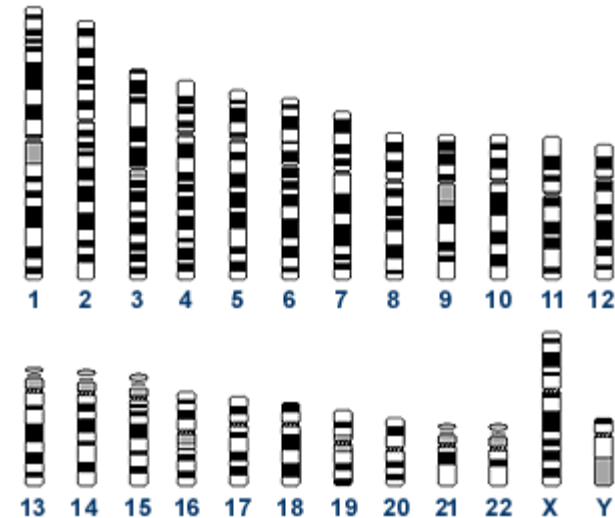
Koaktivátory: Proteiny interagující s transkripčními faktory (ale ne s DNA) regulující transkripci.

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



Karyotyp člověka

- každý biologický druh má svou charakteristickou chrom. výbavu (počet a morfologii) = **karyotyp**
 - u člověka mají somatické **diploidní** - 46 chromozomů
 - 22 párů homologních autozomů
 - 1 pár gonozomů (44XX nebo 44XY)
 - gamety (vajíčko, spermie) 23 – **haploidní**
 - standardní klasifikace číslováním podle velikosti
- zpracování vzorku buněk pro karyotyp
 - nejlépe hodnotitelné jsou kondenzované chromozomy v metafázi nebo 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) se po obarvení vyfotí, vystřihnou a seřadí do párů
 - automatizované (mikroskop + software)



Lidský genom



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

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

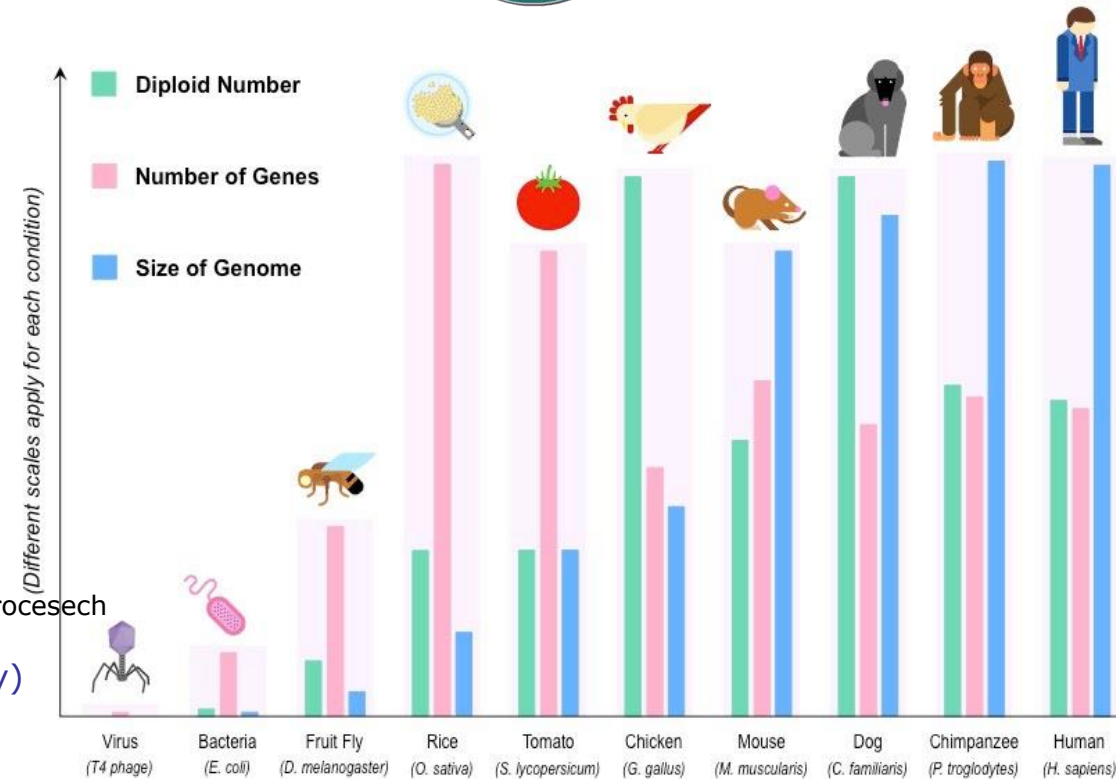
haploidní genom obsahuje cca 3.3×10^9 bp

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

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

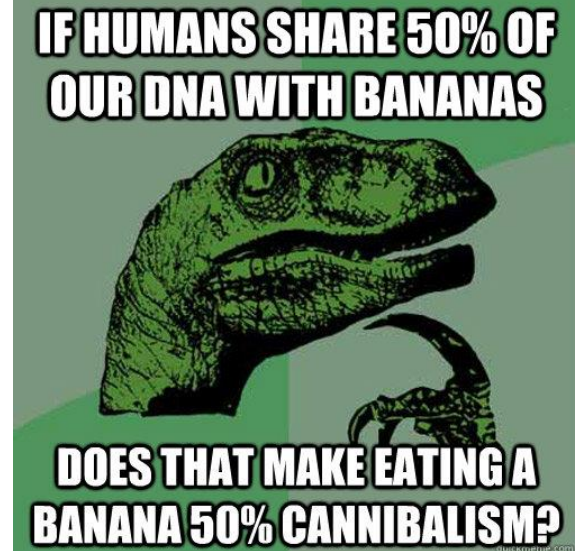
- hustota genů na jednotlivých chromozomech heterogenní
 - pouze ~ 10 % kódující sekvence, ~ 2 % kóduje proteiny
 - ~ 75 % se skládá z jedinečné (neopakující se) sekvence
 - zbytek repetitivní sekvence

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

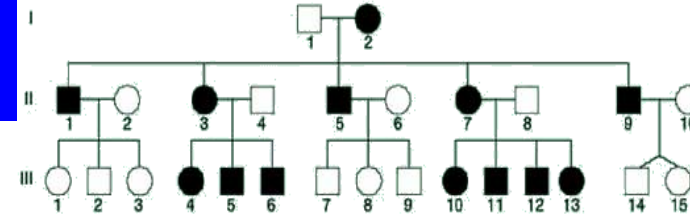


Jak velký genom sdílí člověk s banánem?

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

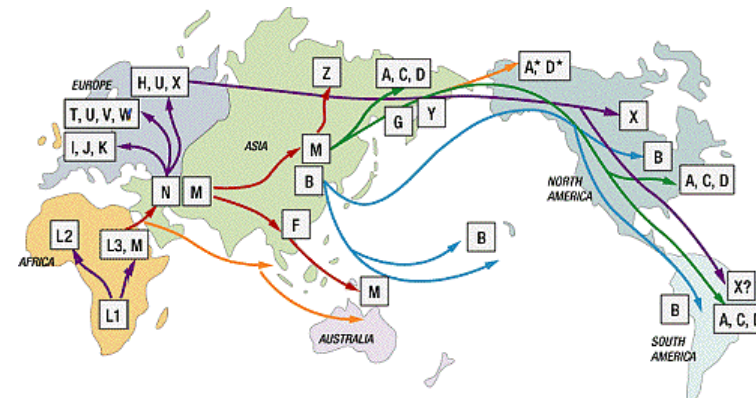
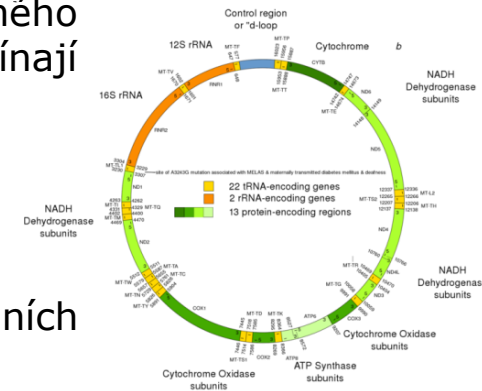


Mimojaderná DNA

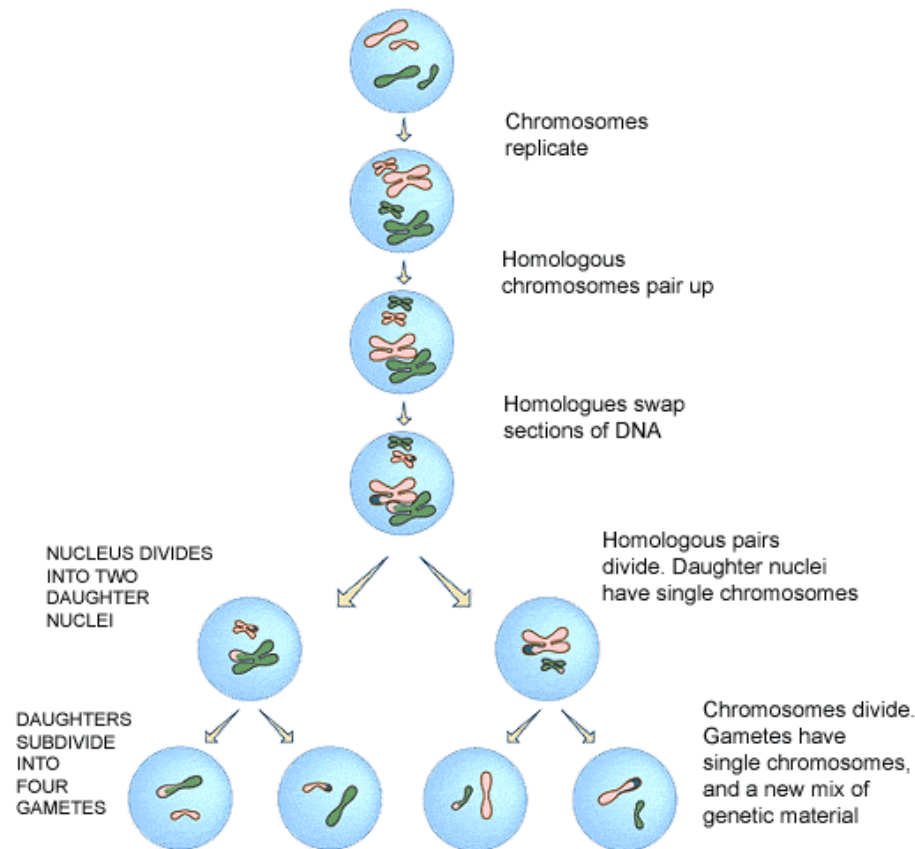


mitochondriální DNA

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



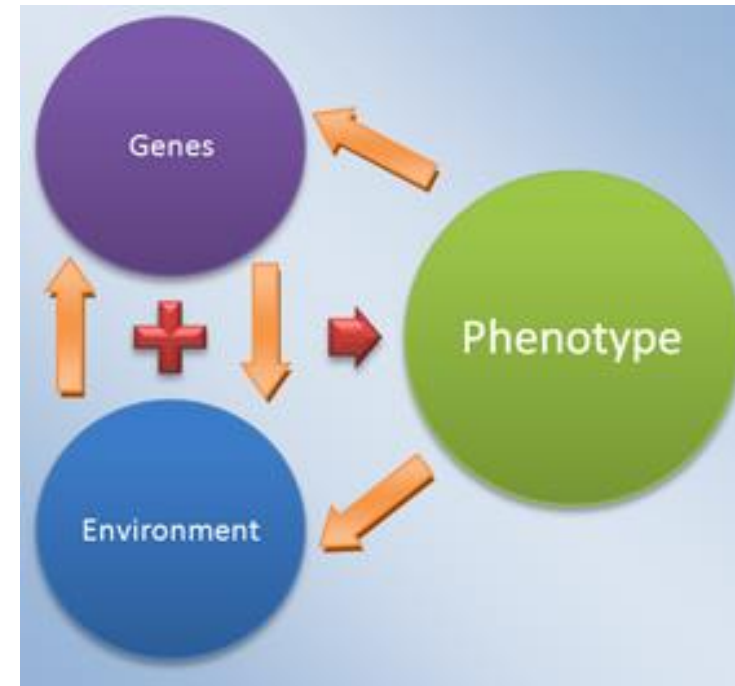
Genetická variabilita (~0.1%)



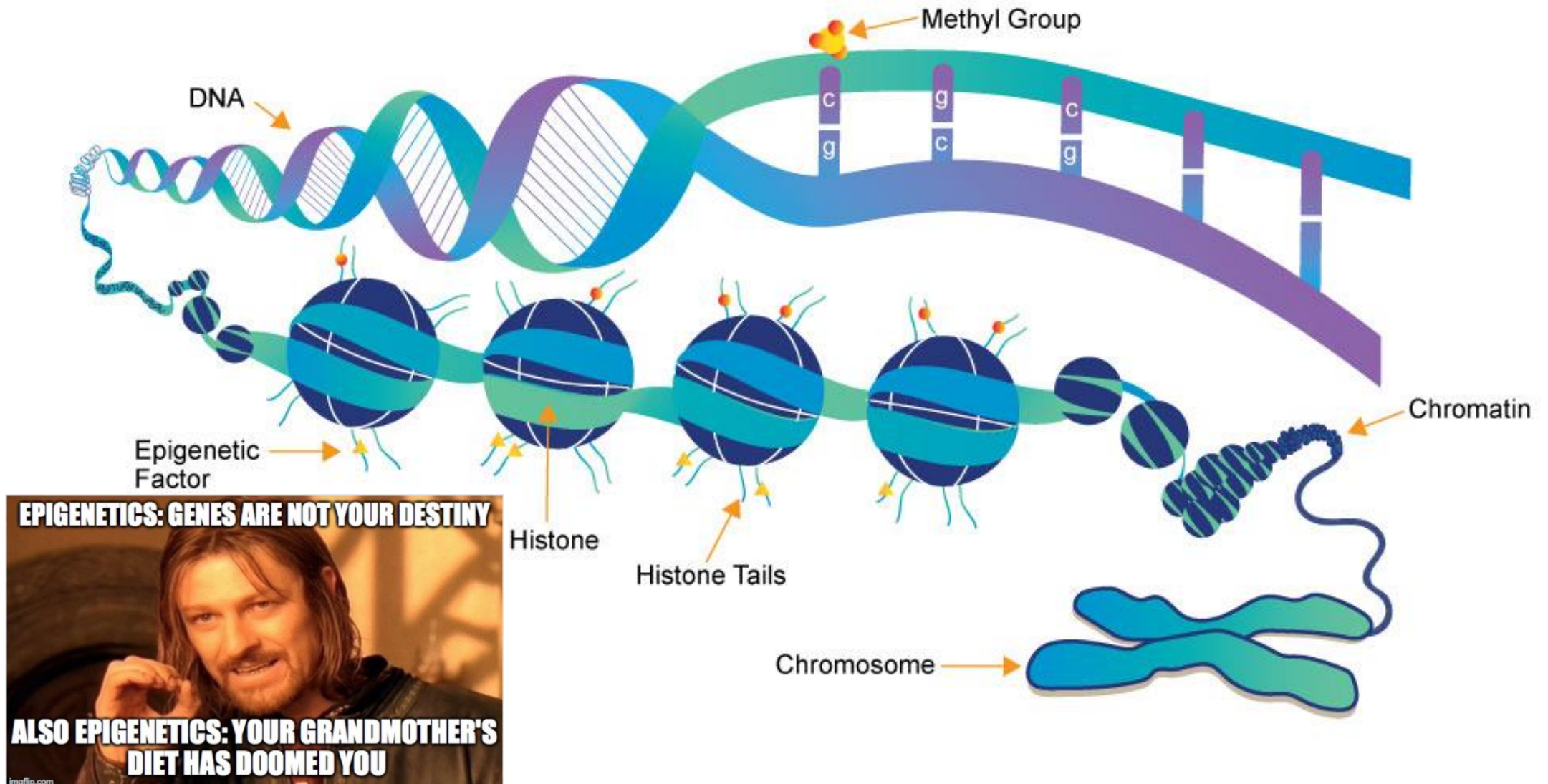
- DNA sekvence kódujících i nekódujících úseků genomu je variabilní
- v populaci pro daný gen vyskytuje vícero variant (= alel) s různou populační frekvencí = **genetická variabilita**, která je výsledkem několika procesů
 - 1) sexuální reprodukce
 - 2) nezávislé meiotické segregace
 - 23 párů ch. $\rightarrow 2^{23}$ kombinací = 8,388,608 různých gamet
 - 3) rekombinace (meiotický crossing-over)
 - \gg kombinací než 8 miliónů
 - 4) mutagenese *de novo*
 - chyba při DNA replikaci
 - proof-reading DNA polymerázy ani mismatch DNA repair není 100%
 - působení externích mutagenů
 - 5) genetický drift
 - 6) přirozená selekce

Vliv prostředí na lidský genom

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



Epigenetické faktory



EPIGENETICS: GENES ARE NOT YOUR DESTINY

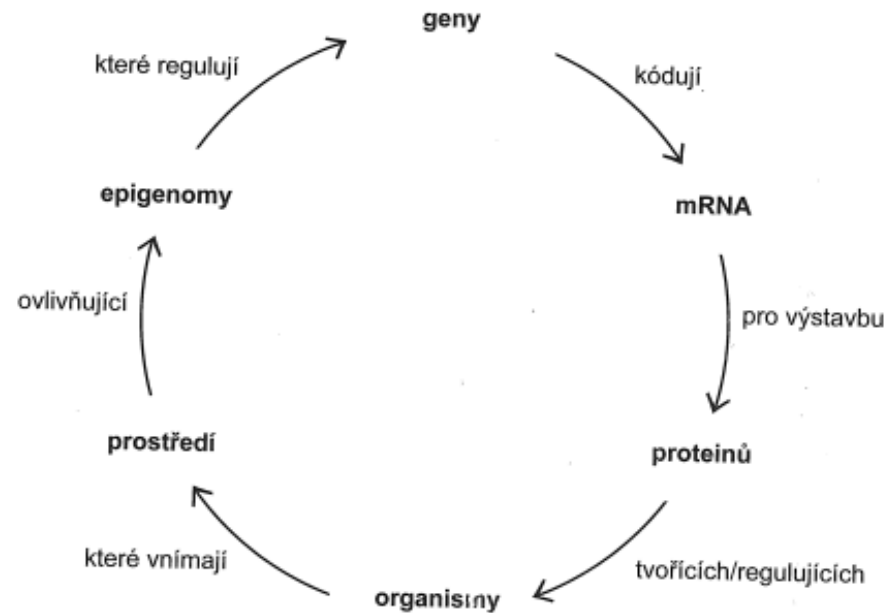
ALSO EPIGENETICS: YOUR GRANDMOTHER'S DIET HAS DOOMED YOU

Epigenetické faktory

Proč nejsou dvojčata stejná?

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

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



Genetická proměnlivost

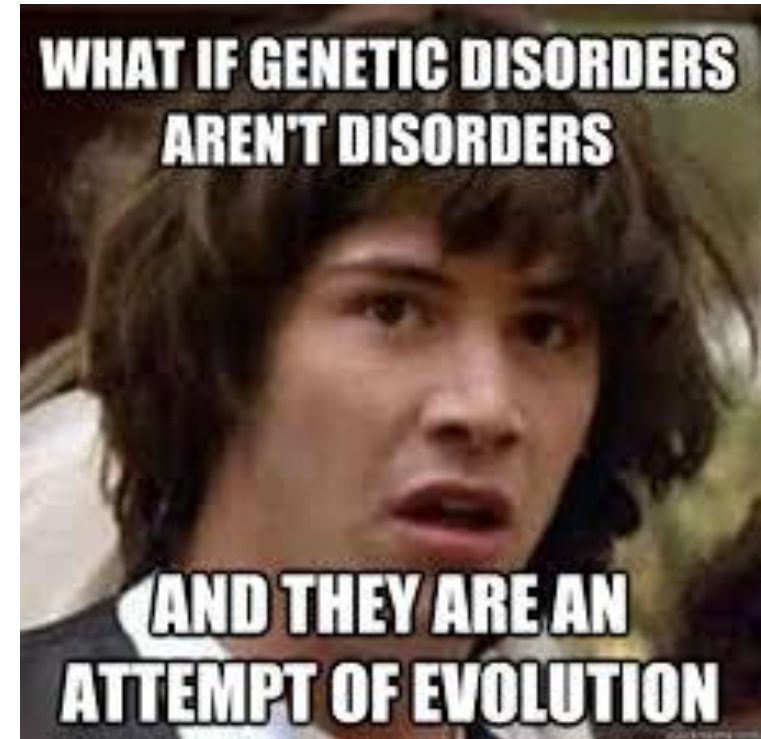
- je zdrojem individuální variability (vytváří se nové kombinace alel):
 - segregace alel při vzniku gamet
 - rekombinace při crossing-overu
 - vznik náhodných kombinací alel při oplození

Mutace

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

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

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

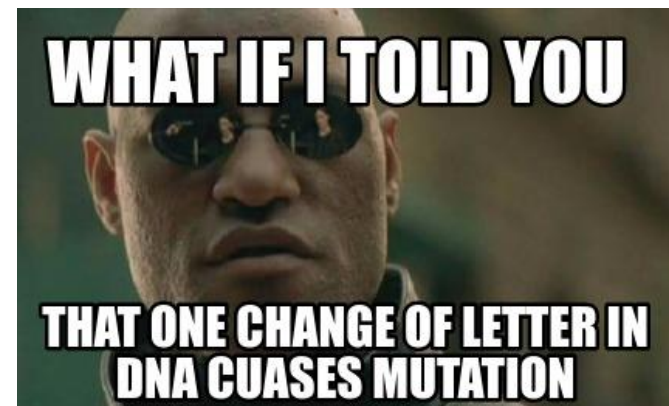


Vzácné mutace a polymorfismus

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

Germinativní a somatická mutace

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



Genové mutace

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

insertion mutations
be like



Genové mutace

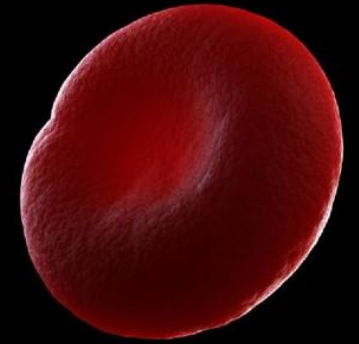
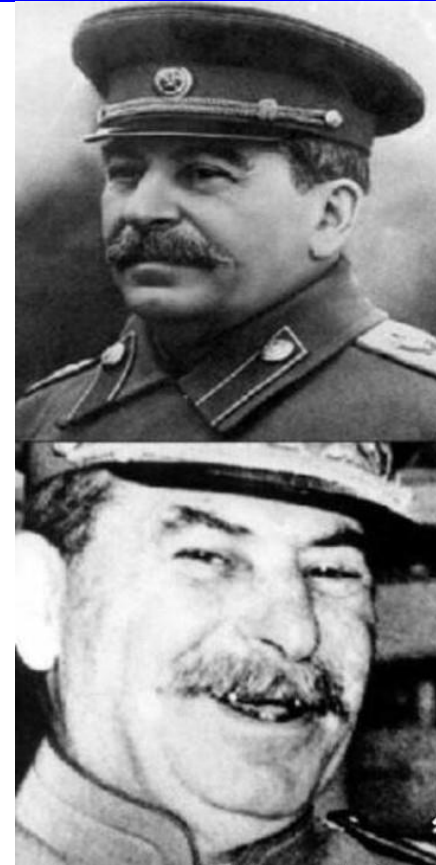


Srpkovitá anemie

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

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

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



Normal Blood Cell



Sickle Cell

Genové mutace

Hemofilie A

= nedostatek srážecího faktoru VIII

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



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

Queen Victoria-



Chromozomové mutace - aberace

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

Strukturní chromozomové aberace

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

Chromozomové mutace

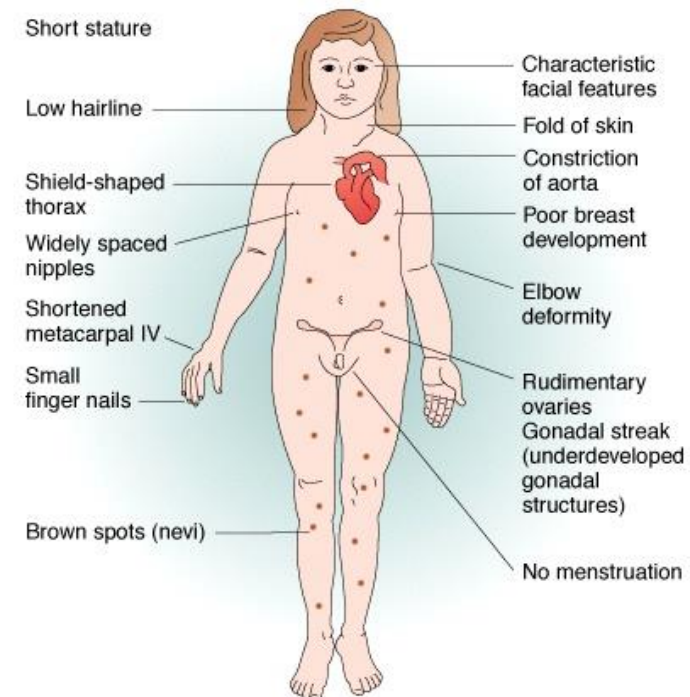
Numerické chromozomové aberace

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

Aneuploidie

Aneuploidie (změna počtu chromozomů v sadě)

- monosomie
 - gonozomální
 - Turnerův sy. (45, X0)
- trisomie
 - autozomální
 - **Downův sy.** (47, XX/XY + 21)
 - Edwardsův sy. (47, XX/XY + 18)
 - Patauův sy. (47, XX/XY + 13)
 - gonozomální
 - Klinefelterův sy. (47, XXY)
 - XXX sy.
 - XYY sy.



Klasifikace geneticky podmíněných nemocí

- prakticky každá nemoc (tj. její vznik a progres) je u daného jedince modifikována genetickou výbavou, avšak s různým podílem na finálním fenotypu
 - snad s výjimkou úrazů, závažných intoxikací a vysoce virulentních infekcí, kde individuální genetická konstituce nehraje prakticky žádnou roli
 - **monogenní nemoci**
 - jedna kritická "chyba" (tj. alela) konkrétního genu je sama o sobě nebo v homozygotní kombinaci téměř výhradně zodpovědná za rozvoj nemoci (fenotypu) nebo přenašečství a tedy zvýšenému riziku pro potomky
 - **chromozomální poruchy**
 - nejedná se o konkrétní chybu ale o nadbytek/nedostatek genů obsažených v celých chromozomech nebo jejich segmentech ("gene dosage" efekt)
 - **komplexní (poly-, multigenní) nemoci**
 - genetická dispozice podmíněná kombinací alel několika genů je výrazně manifestována prostředím a komorbiditami

Monogenní nemoci

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

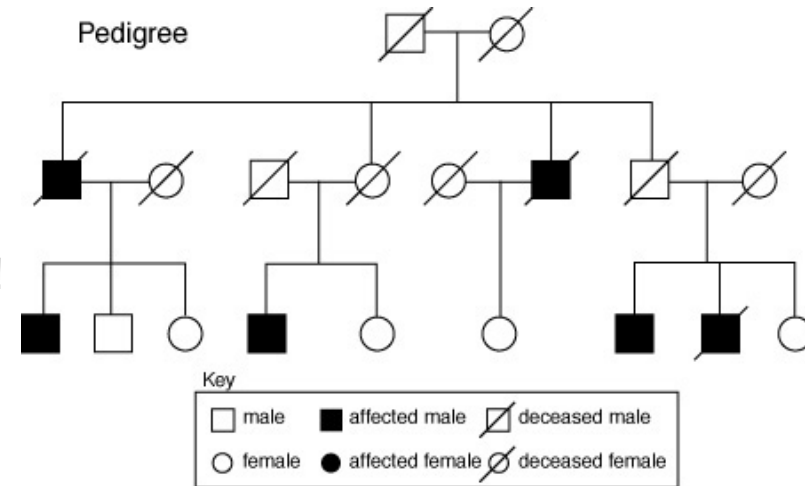
Monogenní nemoci

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

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

Monogenní nemoci

- typy přenosu
 - autozomální
 - geny na obou autozomech aktivní
 - gonozomální (X-chromozom vázané)
 - muži hemizygotní
 - u žen 1 X-chromozom inaktivován!!
 - jiné
 - imprinting, mozaicismus, ...
- podle projevu genotypu ve fenotypu
 - recesivní
 - nemoc jen u mutovaného homozygota
 - dominantní
 - nemoc stejná u heterozygota a mutovaného homozygota
 - neúplně dominantní
 - odstupňovaná tíže nemoci u heterozygota a mutovaného homozygota
 - kodominantní
 - jak normální tak patologická alela jsou vyjádřeny ve fenotypu



Monogenní nemoci - AD

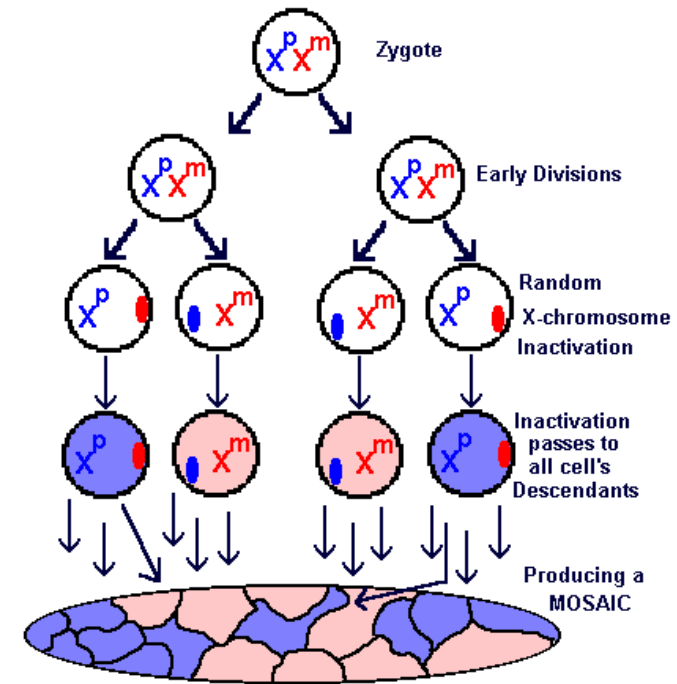
- nemoci jsou důsledkem jak mutací přenášených mezi generacemi tak vzniklých nově
- nemoc se projevuje v každé generaci - postižený jedinec má postiženého rodiče (a prarodiče), a to matku nebo otce
- riziko pro potomka 0.50 (pokud by byli oba rodiče postižení pak 0.75, ale to je vzácné)

- familiární hypercholesterolemie (1/500),
- myotonická svalová dystrofie (1/1000)
- Huntingtonova chorea (1/3000)

Monogenní nemoci - X-vázané

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

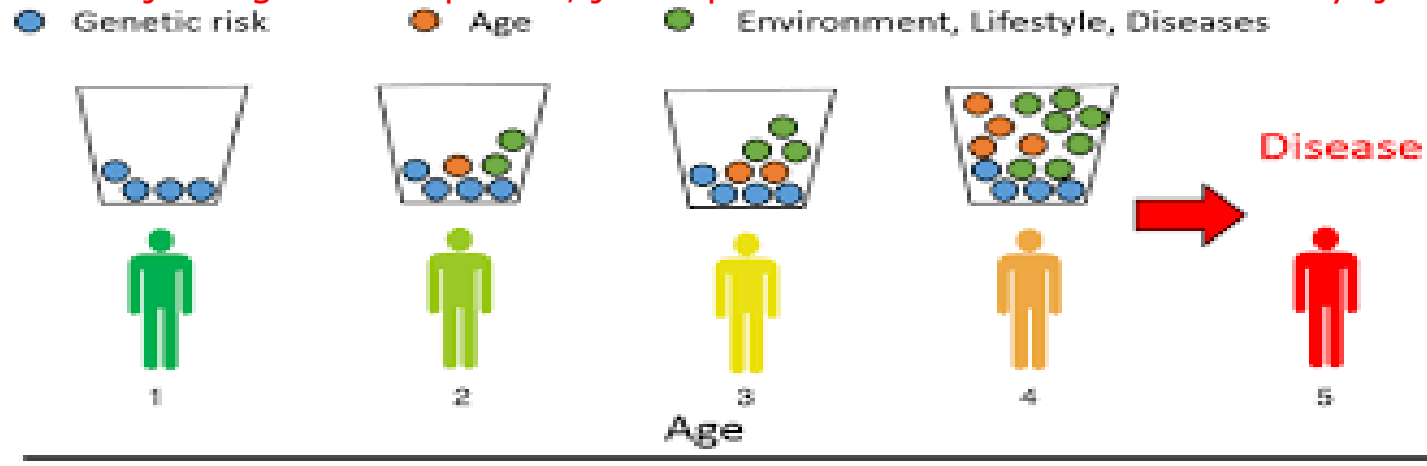
- inaktivace X-chromozomu u žen
 - kompenzace dávky a exprese X-vázaných genů
 - hypotéza Lyonové ("lyonizace")
 - v somatických bb. je 1 X inaktivovaný a v interfázi se zobrazuje jako "Barrovo" tělísko (viz sporné identifikace pohlaví)
 - proces je náhodný, může se týkat jak otcovského tak mateřského X
 - důsledkem je variabilní exprese X-vázaných genů u heterozygotek ("manifestující přenašečka")
 - funkční mozaicismus



Komplexní nemoci

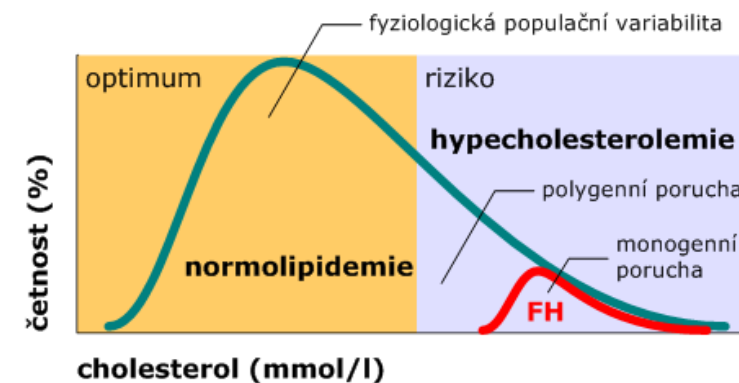
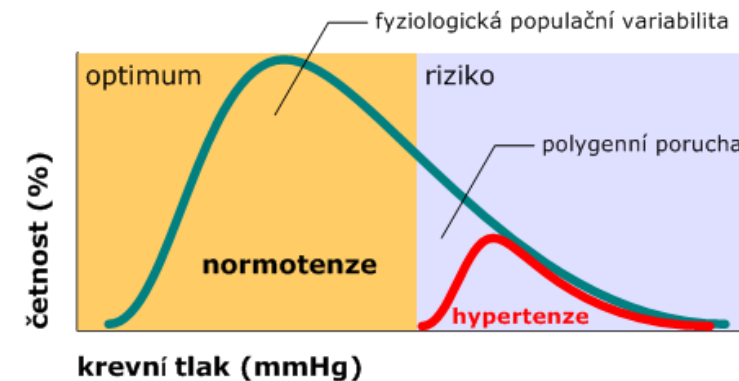
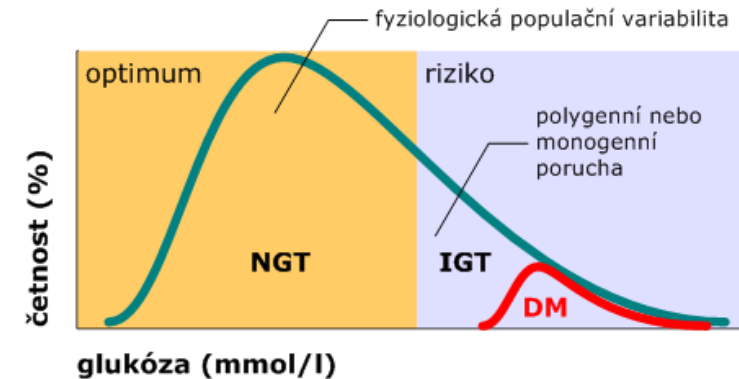
- multifaktoriální, multigenní, polygenní
- roli hrají kombinace určitých genů a určitých faktorů zevního prostředí
- Na odhalení nejobecnějších principů genetiky multifaktoriálních nemocí se na rozdíl od genetiky nemocí mendelistických v současné době stále ještě čeká.
- v klinické praxi často kolísá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

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



Komplexní choroby

- choroby, na jejichž vzniku a progresi se podílí „komplex“ genetických, epigenetických a vnějších faktorů
 - fenotyp nevykazuje klasickou mendelistickou dominantní či recesivní dědičnost jako důsledek změn v jediném lokusu (tzv. jednolokusových)
- **predisponující „geny“** zvyšují pravděpodobnost onemocnění, ale nedeterminuje jednoznačně jeho přítomnost
 - je nutné spolupůsobení negenetických faktorů (**prostředí**)
 - dieta, fyzická aktivita, kouření,
 - a **interakcí genů** mezi sebou
- nejčastější komplexní nemoci
 - diabetes (1. i 2. typu)
 - dyslipidemie
 - esenciální hypertenze
 - alergie



Klinická genetika

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

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

Klinická genetika

Prenatální diagnostika

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

Rizikové faktory:

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



Klinická genetiká

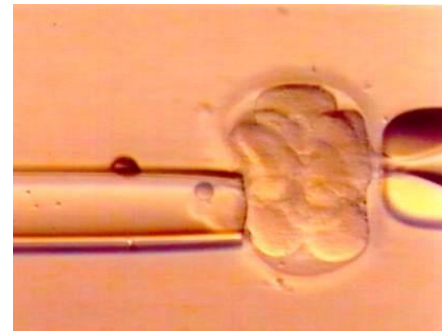
Stanovení pohlaví plodu

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



Preimplantační diagnostika

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



Postnatální diagnostika

- např. trombofilie , cystická fibróza...

Klinická genetiká

Trombofilie

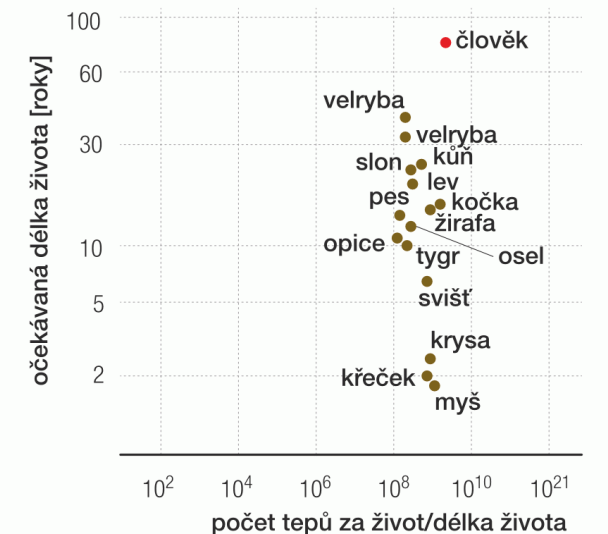
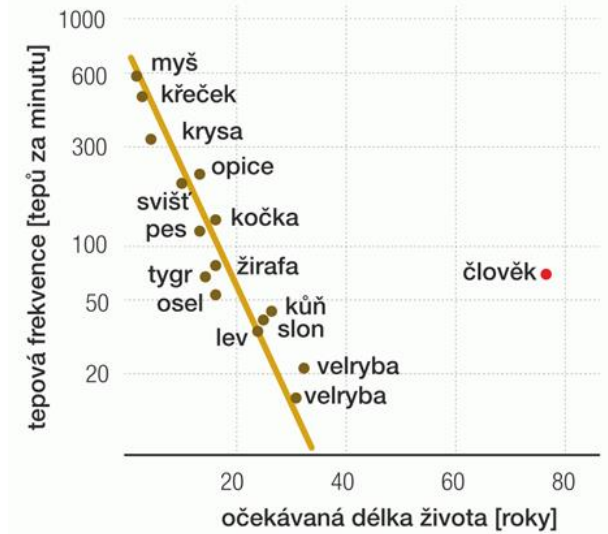
- vrozený sklon ke zvýšenému srážení krve
 - může být v některých případech pro své nositele výhodná (omezení ztrát krve při poranění)
 - i příčinou různých komplikací v těhotenství, při dlouhodobém znehybnění nebo při užívání některých léků může způsobit hlubokou trombózu či plicní embolii
 - genetické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



Stárnutí

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

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



Stárnutí

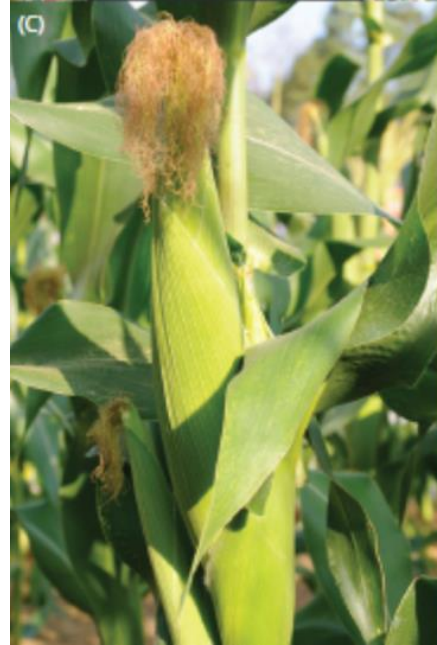
Jeanne Calment
122 let



Jepice
dny



Sladká kukuřice
Životní cyklus 4
měsíce

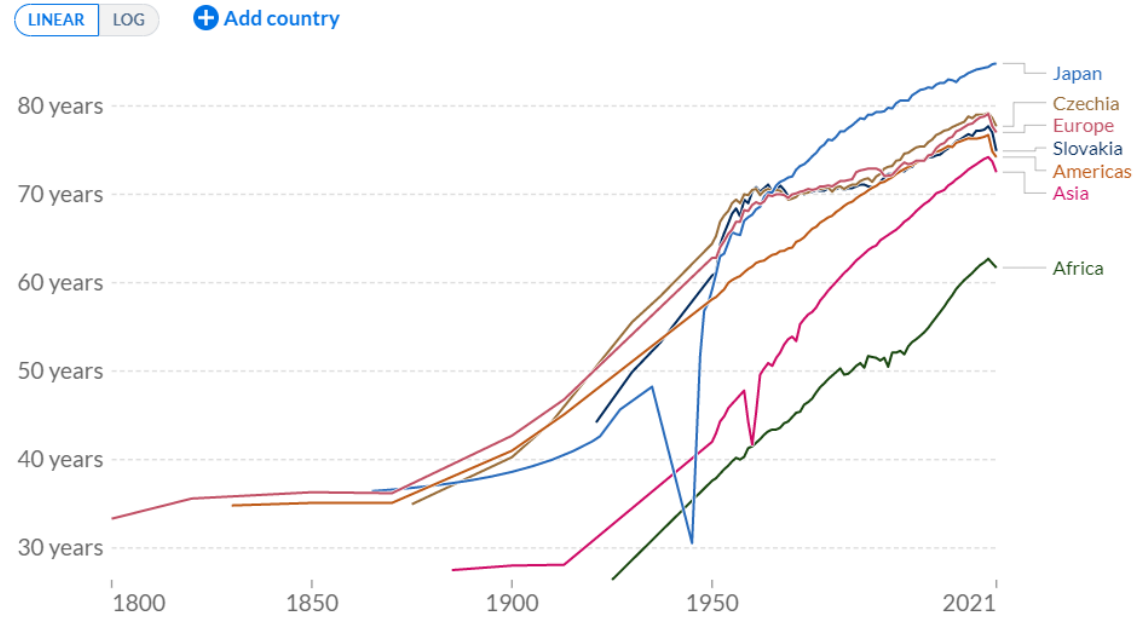


Bristlecone
pine
5000 let



Gerentologie

Life expectancy, 1800 to 2021



Our World in Data

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

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

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

¹ COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

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

Stárnutí

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

Známky stárnutí



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

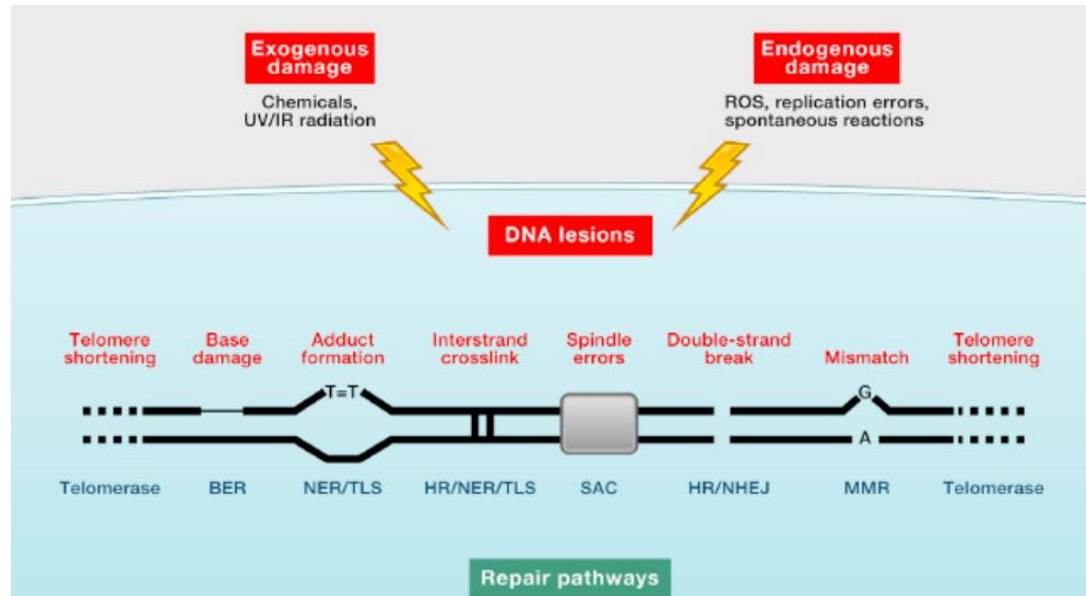
**Qui-Gon at
age 60 when
he died
(legends)**

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



made with mematic

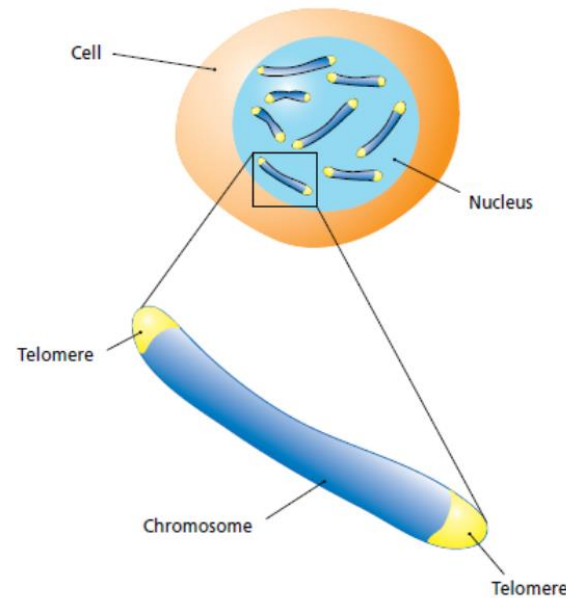
Genomová nestabilita



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

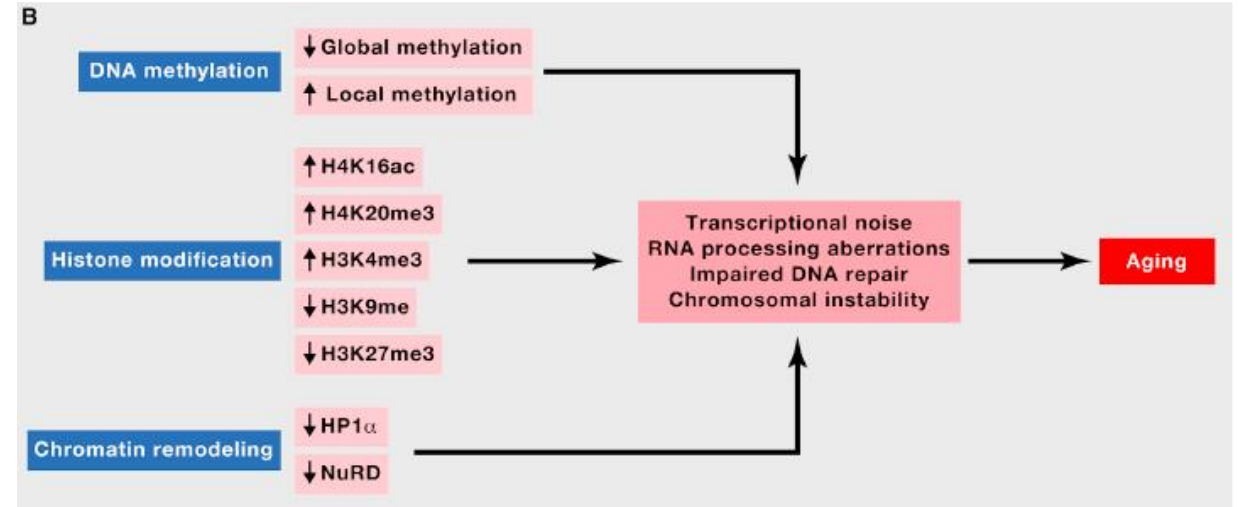
Zkracování telomer

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



Epigenetické změny

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

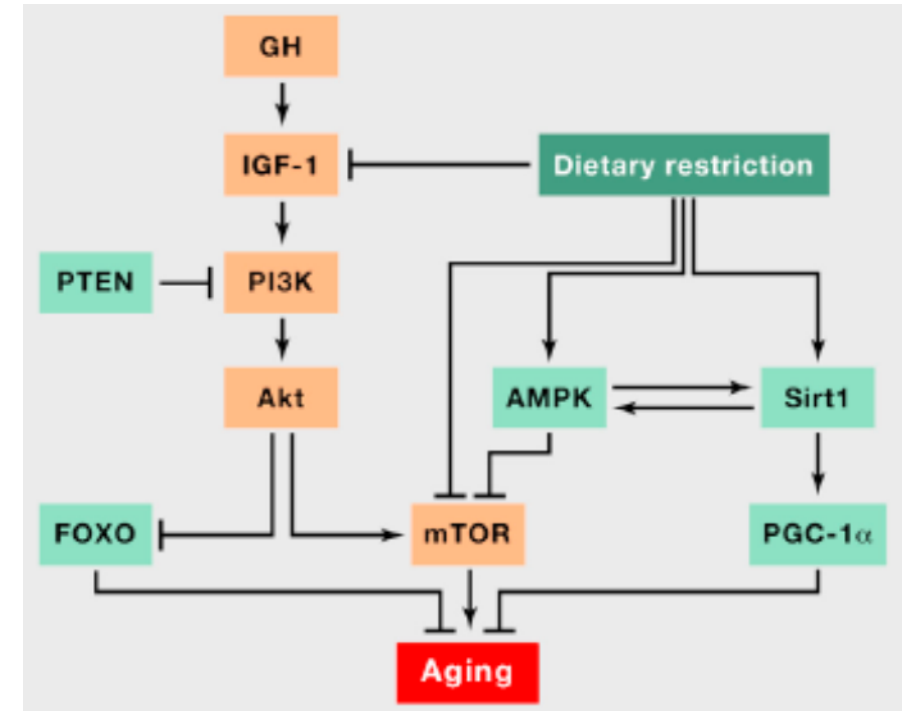


Ztráta proteostázy

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

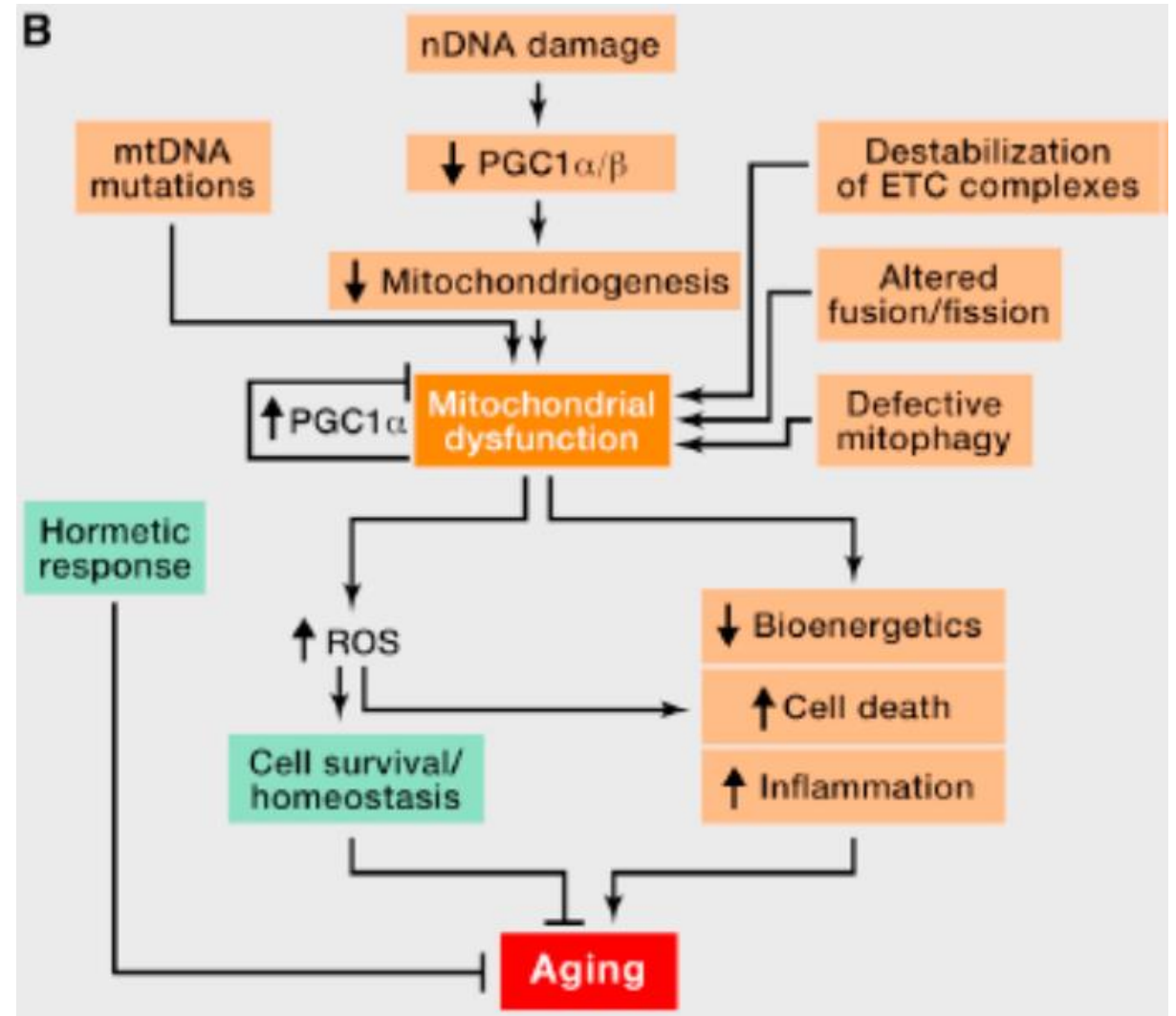
Dysregulace detekce živin

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

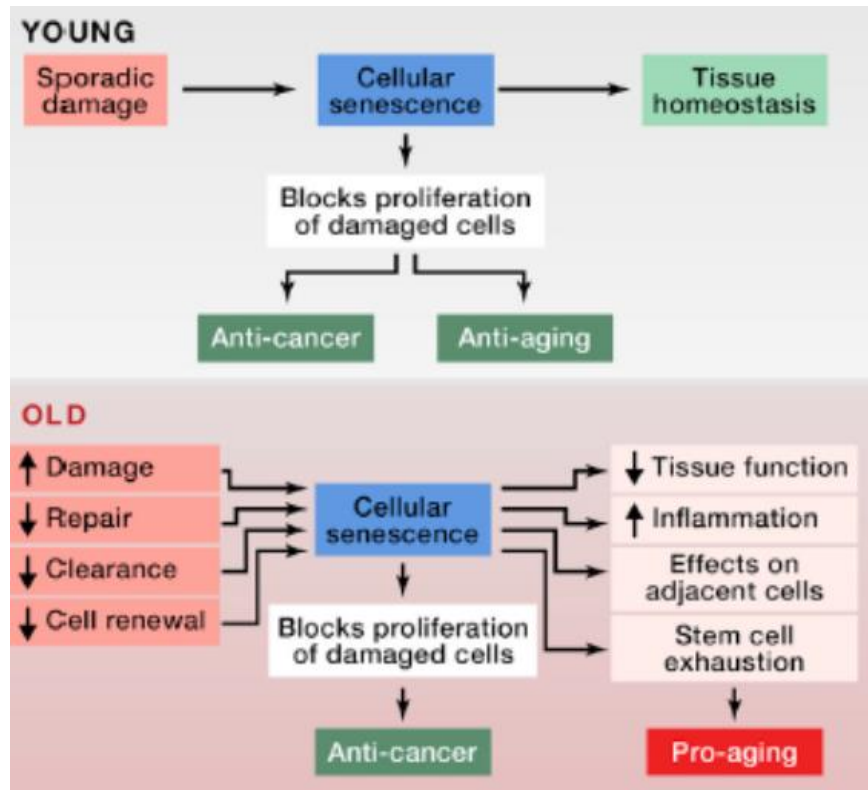


Mitochondrie

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



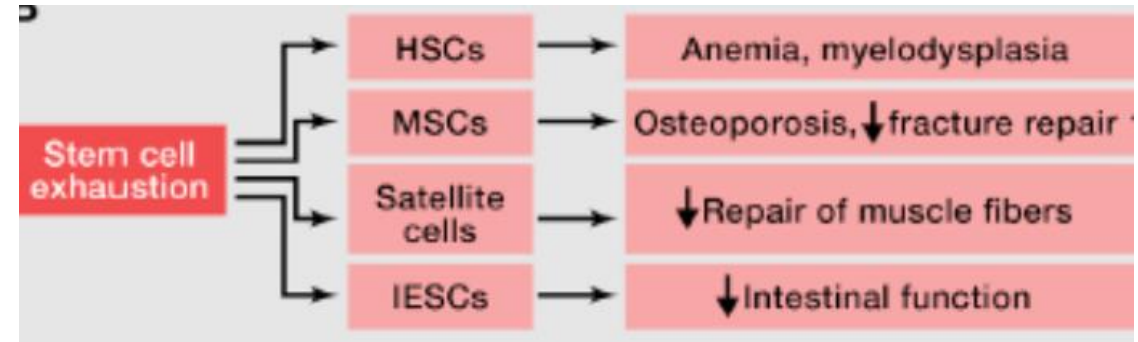
Buněčné stárnutí



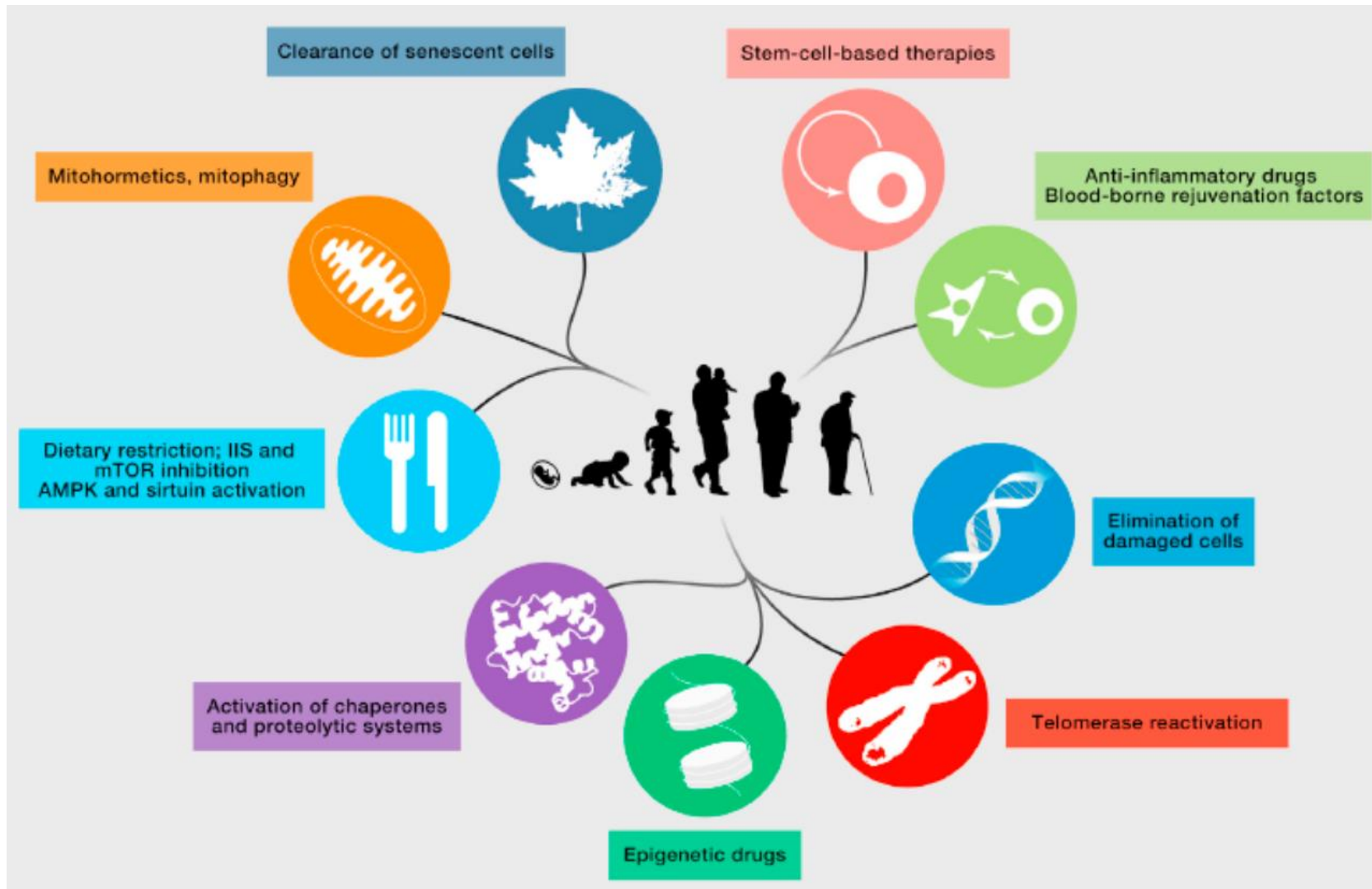
- zástava buněčného cyklu spojená s fenotypovými změnami
- odpověď na poškození
 - je-li vyčerpána regenerativní kapacita tkáně, stává se škodlivou a zrychluje stárnutí
- nejedná se o generalizovaný proces

Vyčerpání kmenových buněk

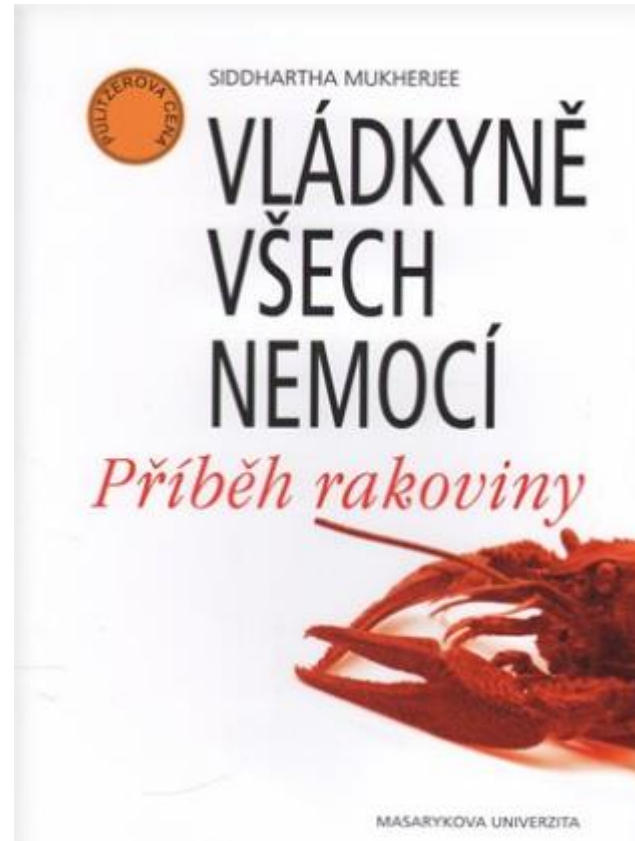
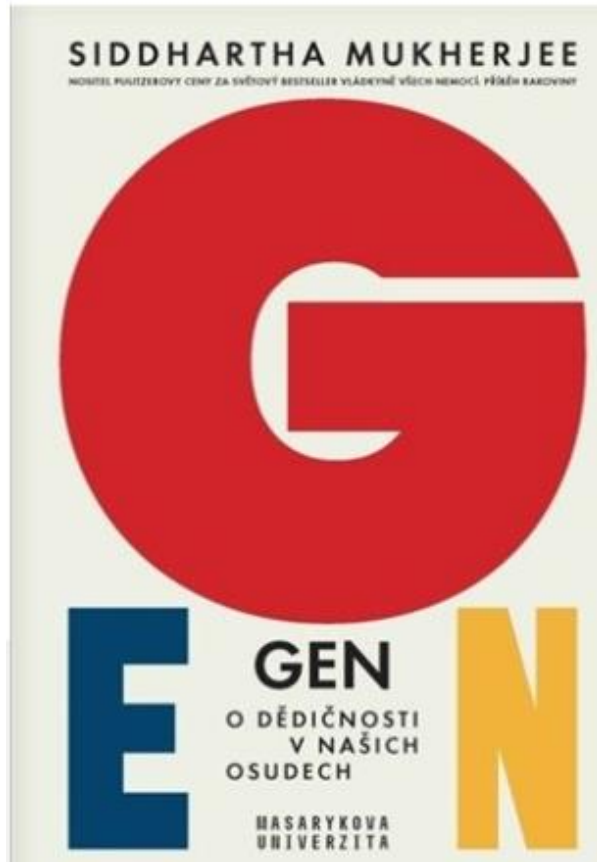
- snížení regeneračního potenciálu tkáně
 - pokles hematopoézy,
 - ↓ produkce imunitních buněk
 - ↑ incidence anemie a myeloidních malignit



Intervence k prodloužení života



Doporučená literatura



Příběhy vědy: rakovina
Bi0001
Příběhy vědy: gen
Bi0002
<https://www.ceskatelevize.cz/porady/10441294653-hyde-park-civilizace/220411058090919/>