

Biologická variabilita člověka

Biologická variabilita člověka

- Genetický základ variability
- Epigenetický základ variability

Genetický základ variability člověka



- Monogenně děděné znaky = Mendelisticky děděné

- Pojmy:

Monogenní znak

Alely

Lokus

Wild type alela

Polymorfní alela

Mutantní alela

Genotyp

Fenotyp

Homozygot

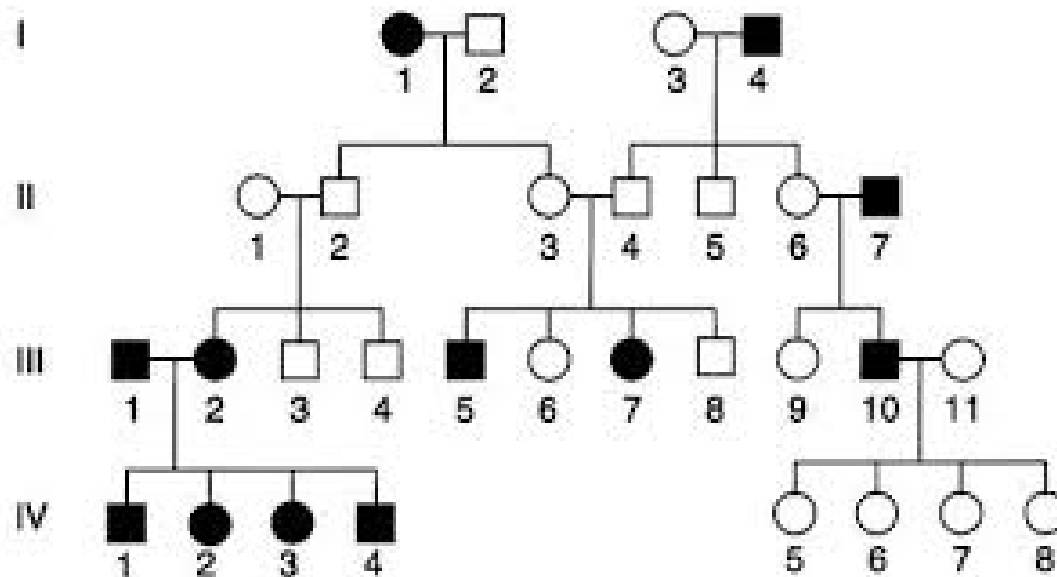
Heterozygot

Dominantní dědičnost

Recesivní dědičnost

Monogenní dědičnost

- **Phenylthiokarbamid (PTC)**
- „chutnačství“

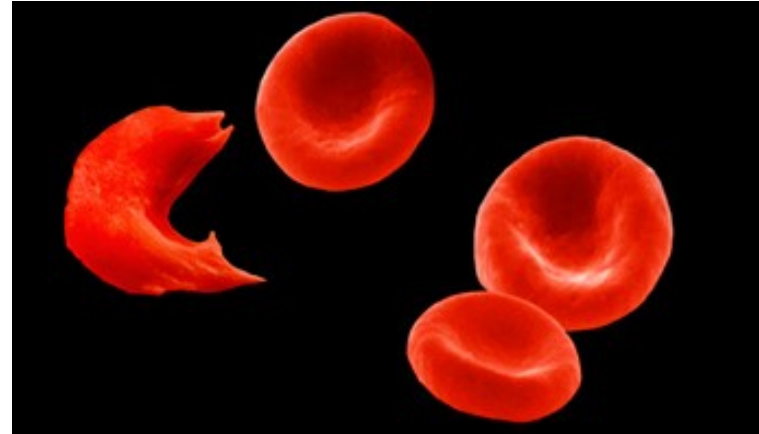


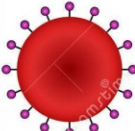
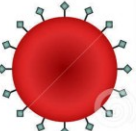
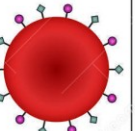







Genetický základ variability člověka

- Atypické způsoby dědičnosti
- Neúplná dominance a kodominance
- Alelové série a série alel
- Penetrance a expresivita
- Genové interakce
- Epistáze
-

Atypické způsoby dědičnosti

- **Neúplná dominance**
Srpkovitá anemie?
- **Kodominance**
Krevní systém ABO



ABO Blood Group System				
Group	A	B	AB	O
Red Blood Cell Type				
Antigens Present	 Antigen A	 Antigen B	 Antigen A & B	None
Antibodies Present	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A & Anti-B

Atypické způsoby dědičnosti

- **Penetrance**

- „model vše nebo nic“

genotyp se exprimuje buď úplně nebo vůbec



Polydaktylie

- **Expresivita**

- variabilní expresivita genu říká, že tentýž (parciální) genotyp se u různých jedinců žijících v různých prostředích může do fenotypu promítnout různě silně

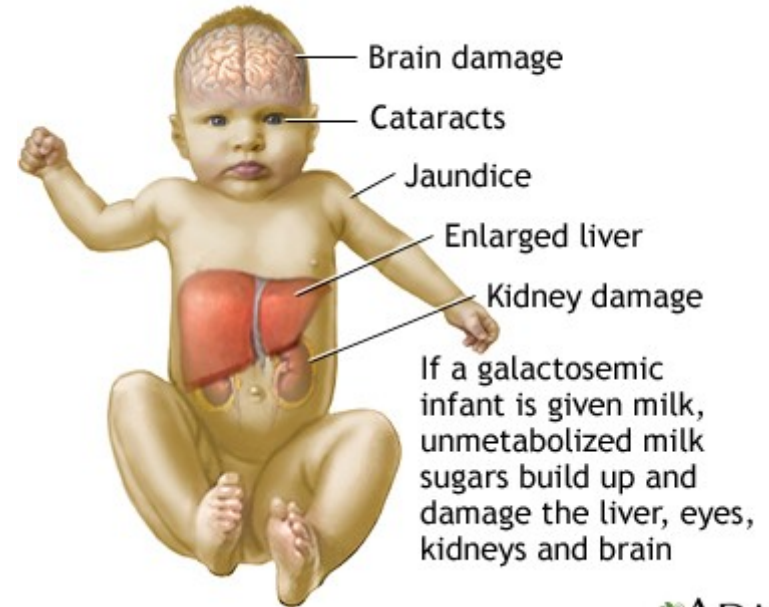
věk manifestace Huntingtonovy choroby

Atypické způsoby dědičnosti

- Pleiotropie

Polymorfní gen má celou řadu fenotypových projevů

Fenylketonurie (PKU)



<http://www.nature.com/scitable/topicpage/pleiotropy-one-gene-can-affect-multiple-traits-569>

Genové interakce

- Epistáze

Je situace, kdy je aktivita jednoho genu maskována efekty genu jiného

Dědičně podmíněná hluchota

- Inhibice

Produkt jednoho genu inhibuje expresi jiného genu

Komplexní znaky

- Ovlivněny genetickými faktory a faktory prostředí
- Genetický faktor komplexních znaku je dán několika až mnoha geny a několika až mnoha alelami
- Mnoho komplexních znaku vykazuje v populaci kontinuální průběh (variabilitu)
- Tato variabilita může být kvantifikována měřením daného znaku u vzorku jedinců v populaci, znak je pak vyjádřen číslem
- Měřitelné znaky se nazývají kvantitativní, opakem jsou kvalitativní, které jsou rozděleny do tříd
- Variabilita kvantitativního znaku je ovlivněna genetickými a environmentálními faktory

Komplexní znaky

Fenotypová hodnota (P) vlastnosti je výsledkem působení genotypové hodnoty (G) a prostředí (E). Z grafů popisujících kvantitativní vlastnosti vyplývá hlavní koncept kvantitativní genetiky (~ příčiny způsobující variabilitu vlastnosti), který navrhl Johanssen již v roce 1909:

fenotyp = genetické faktory + faktory prostředí

$$\mathbf{P = G + E}$$

Rozdělení vlastností na kvalitativní a kvantitativní

<ul style="list-style-type: none">•diskontinuální, nespojitá (diskrétní) variabilita<ul style="list-style-type: none">•podmíněna 1 nebo několika málo geny•monogenní (popř. oligenní) dědičnost<ul style="list-style-type: none">•mendelistické poměry v F1•lze určit fenotypovou hodnotu každého genotypu•vlastnosti jsou hodnoceny podle kvality projevu (krevní skupiny, chutnačství)•geny s interakčními účinky (dominance, epistáze)<ul style="list-style-type: none">•na projev vlastnosti nemá vliv prostředí•lze detekovat efekt jednotlivých genů podílejících se na vlastnosti	<ul style="list-style-type: none">•kontinuální, spojitá variabilita<ul style="list-style-type: none">•podmíněna mnoha geny na více lokusech<ul style="list-style-type: none">•polygenní dědičnost•poměry v F1 nejsou mendelistické•rozdělení fenotypů vykazují více nebo méně kontinuální variabilitu (lze určit rozmezí hodnot)•vlastnosti jsou kvantifikovány měřením, vážením, počítáním...•vlastnosti jsou determinovány geny velkého účinku (nepřispívají kvantitativně) a větším počtem genů malého účinku (polygeny), většina genů má aditivní účinek<ul style="list-style-type: none">•projev vlastnosti modifikuje vliv prostředí•nelze rozpoznat účinek jednotlivých genů podílejících se na vlastnosti
---	--

Rozdělení vlastností na kvalitativní a kvantitativní

- **Typy kvantitativních vlastností:**
- **Vlastnosti s plynulou kontinuální proměnlivostí**
– výška, IQ, krevní tlak...
- **Vlastnosti meristické** – počet zubů
- **Vlastnosti prahové** – projev nemoci (schizofrenie, cukrovka), výskyt dvojčat... (jednotlivé fenotypové třídy lze odlišit, buď se projeví, nebo neprojeví, ale vlastnost je determinována polygenní dědičností a modifikována prostředím

Heritabilita H^2

- **Dědivost** - heritabilita v širokém smyslu udává, jak velká část proměnlivosti znaku je zapříčiněna genetickými faktory, takže ji lze vypočítat jako podíl variance (rozptylu) fenotypu způsobený genetickými faktory (V_G) a celkového rozptylu hodnot fenotypu (V_P).
:
- $H^2 = 0$ až 1
- $H^2 = 0$ – pouze faktor prostředí
- $H^2 = 1$ - pouze faktor genetický
- Heritabilitu lze vypočítat, či spíše odhadovat pomocí řady postupů, např. regresí v rodinách, studiem dvojčat atp.

Studie na dvojčatech

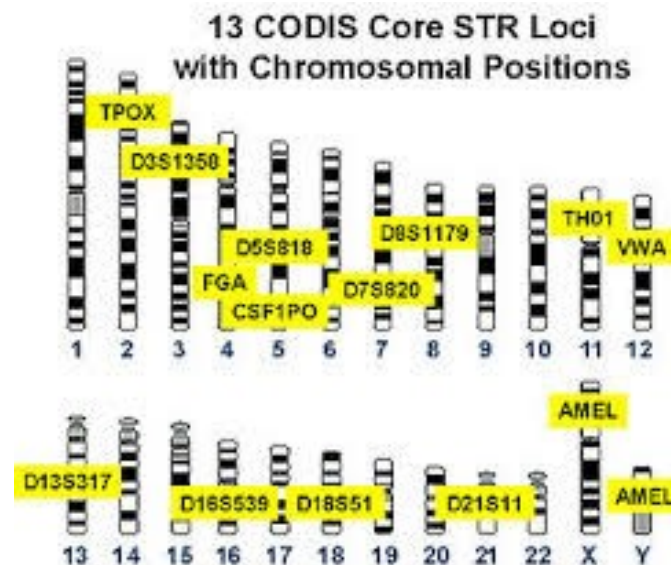
- Minnesotská studie dvojčat (Minnesotská univerzita)
- Dvojčata po narození oddělena a vychovávána nezávisle
- Od r. 1979
- Dosud 130 párů dvojčat
- monozygotních a dizygotních
- Závěry:
- Genetické faktory mají zřetelný vliv na variabilitu chování.
- Vliv výchovy ve stejném prostředí je u mnoha psychologických znaku zanedbatelný
- Rozpor s předpoklady psychologů a sociologů

Variabilita na úrovni DNA

- **Bodový polymorfismus** – SNP (single nucleotide polymorphism)
- Genové x tiché mutace
- **Mutace genová** – strukturní, regulační
- **Typy genových mutací**
- **inzerce a delece** - dochází k přidání či vypadnutí jednoho či více párů bází
- **inverze** - převrácení posloupnosti několika bází
- **substituce** - nahrazení jedné nebo několika bází jinou. Rozlišujeme substituci tranzicí (náhrada stejným typem báze - purinové purinovou (A, G) a pyrimidinové pyrimidinovou (C, T) a substituci transferní (náhrada odlišným typem báze - purinové pyrimidinovou a obráceně)

Variabilita na úrovni DNA

- Repetitivní sekvence
- Tandemová repetitivní DNA:
 - Satelitní DNA
 - Minisatelity
 - Mikrosatelity
- Rozptýlená repetitivní DNA:
 - SINEs (short interspersed nuclear elements) - zejména Alu sekvence
 - LINEs (long interspersed nuclear elements) - zejména LINE-1



Epigenetika

- = studuje změny v genové expresi (a tedy obvykle i ve fenotypu), které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA
- Epigenom je označení pro genom včetně epigenetických změn
- DNA vazebné proteiny (kovalentně vázané, vázané za použití ATP)

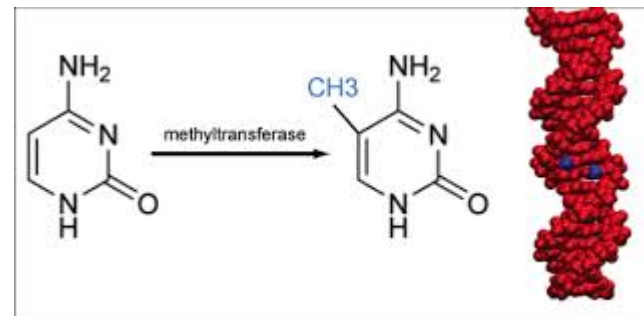
DNA metylace

- Cytosin - 5-methyl cytosin (5mC) u savců
- Methyltransferázy přenášejí methyl (alkyl methanu) z S-adenosyl-1-methioninu na pátý uhlík cytosinové báze
- Význam při diferenciaci buněk a tkání – tvorba fenotypu
- CpG ostrůvky

= akumulované CpG dinukleotidy, které se často vyskytují v oblasti promotoru. Asi 60 % genů má promotory asociované s těmito CpG ostrůvky. Ty jsou nemetylovány u aktivních genů, zde se váží transkripční faktory. Methylace této oblasti je spojena s inaktivací genů.

inaktivace chromozomu X v samičích savčích buňkách - lyonizace

- Methylace je dědičná, ale princip není dosud zcela objasněn
- Demethylace DNA
 - pasivně při replikaci
 - aktivně na replikaci nezávislým způsobem (v zygotách a v pluripotentních zárodečných buňkách , určité oblasti DNA u neuronů či T lymfocytech)

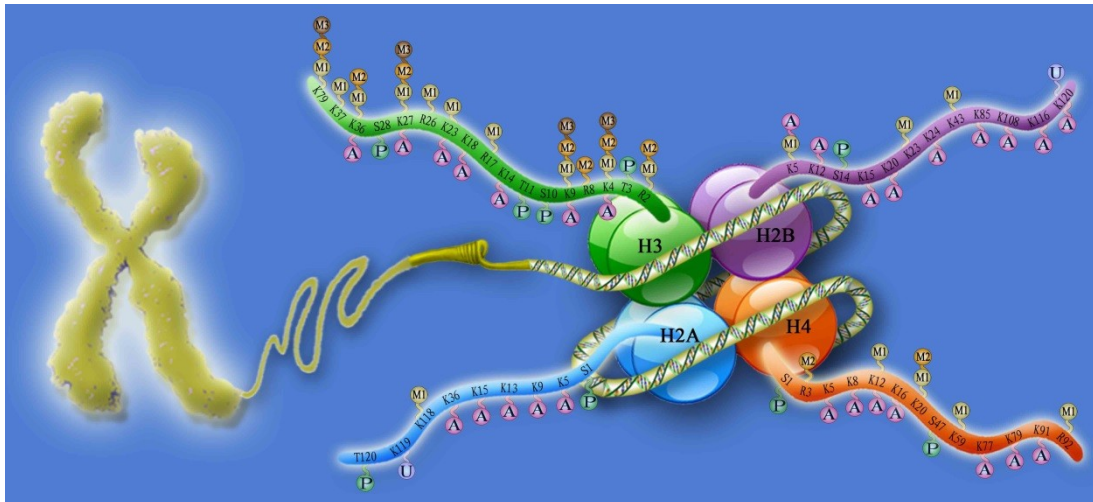


DNA metylace

- Rozdíly metylace promotorů mezi europoidní, afroamerickou a čínskou populací (Heyn et al., 2013)
- Methylace promotorů vede ke změně míry exprese
- Metabolismus xenobiotik, faktory ovlivňující imunitu, růstové faktory, geny spojené s růstem keranocytů, melanogeneze, cukrovky, Parkinsonovy choroby, nemoci jater, náchylnosti na enterobakterie...

Remodelace chromatinu

- Histony – kovalentně se vážou na DNA
 - Modifikace histonů: metylace, acetylace, fosforylace, ubiquitinace
- Pomocí enzymů jsou na histon připojeny proteinové komplexy, histony mění svou strukturu a tedy i vlastnosti DNA, která je na ně navázána. Například acetylace histonů způsobí rozvolnění kondenzovaných chromozomů, které jsou přístupné pro transkripční faktory. Jejich navázání na DNA vede ke genové expresi.



Micro RNA (microRNA)

- nekódující RNA o délce 21-23 pb
- reguluje genovou expresi
- nedochází k jejich translaci v protein, ale váže se každý primární transkript miRNA (tzv. *primi-miRNA*) a páruje s některými vlastními komplementárními bázemi a nakonec se mění na plně funkční miRNA
- regulují (konkrétně snižovat) tímto výrobu proteinů, které tyto mRNA kódují

Micro RNA (microRNA)

- Onkologické onemocnění
- Kardiovaskulární choroby
- Duševní choroby
- Alkoholismus
- Obezita