

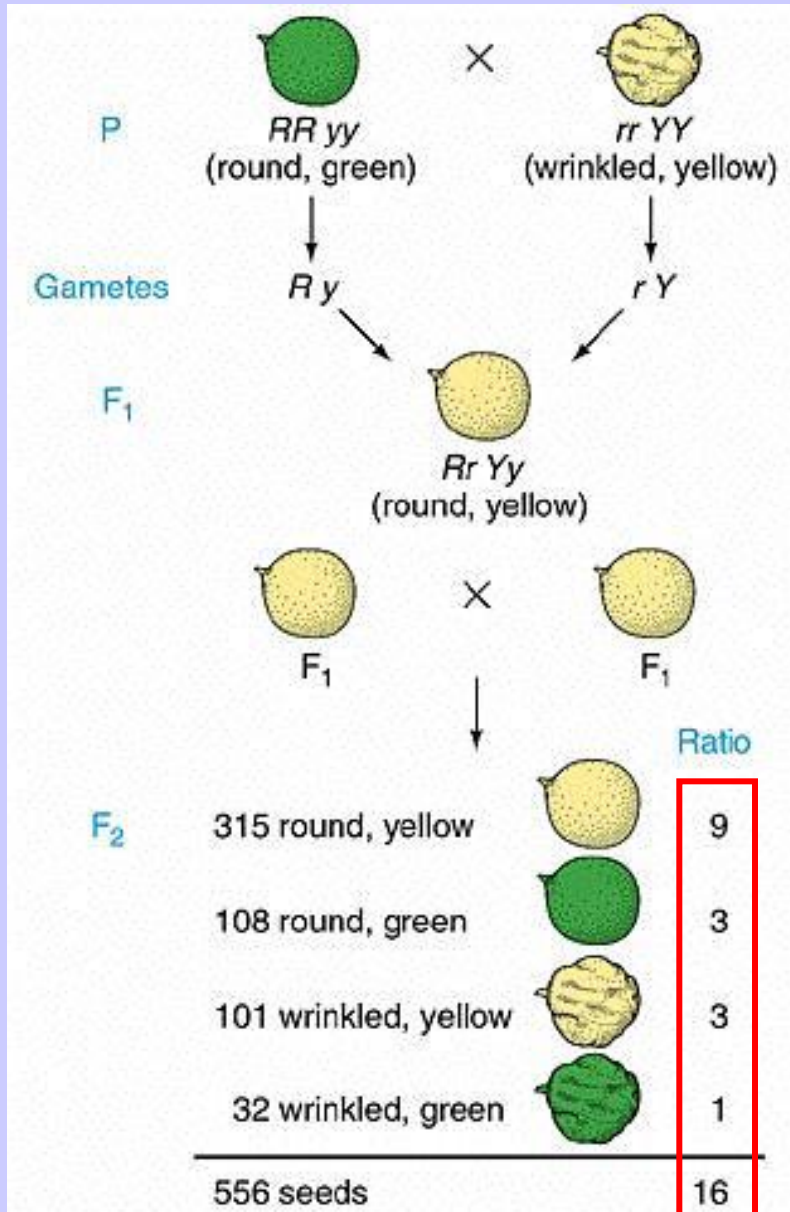
Základy neMendelovské genetiky

(„Odchylky od klasické genetiky“)





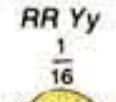

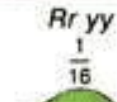
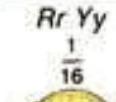




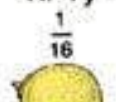
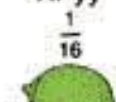


Typy dědičnosti

- **Mendelovská dědičnost - pravidla**
 - o uniformitě F_1 ($AA \times aa \rightarrow Aa$)
 - o štěpení v F_2 generaci
 - o nezávislé segregaci vloh





Mendelovy pokusy



♂ gametes

	RY $\frac{1}{4}$	Ry $\frac{1}{4}$	ry $\frac{1}{4}$	rY $\frac{1}{4}$
RY $\frac{1}{4}$	$RR\ YY$ $\frac{1}{16}$ 	$RR\ Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr\ Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr\ YY$ $\frac{1}{16}$ 
Ry $\frac{1}{4}$	$RR\ Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$RR\ yy$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr\ yy$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr\ Yy$ $\frac{1}{16}$ 
ry $\frac{1}{4}$	$Rr\ Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr\ yy$ $\frac{1}{16}$ 	$rr\ yy$ $\frac{1}{16}$ 	$rr\ Yy$ $\frac{1}{16}$ 
rY $\frac{1}{4}$	$Rr\ YY$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr\ Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$rr\ Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$rr\ YY$ $\frac{1}{16}$ 

♀ gametes

9  **:** **3**  **:** **3**  **:** **1** 

Round, yellow **Wrinkled, yellow**

Round, green **Wrinkled, green**

dihybridismus

Typy dědičnosti

- **Mendelovská dědičnost - pravidla**
 - o uniformitě F_1 ($AA \times aa \rightarrow Aa$)
 - o štěpení v F_2 generaci
 - o nezávislé segregaci vloh
- **Nemendelovská dědičnost**
 - neobvyklé způsoby přenosu znaků
 - „neřídí se Mendelovými pravidly“
 - způsobená rozdílnými mechanismy

Základy nemendelovské genetiky

(Odchylky od klasické genetiky)

- **neúplná dominance, semidominance, kodominance**
- mnohotná alelie (AB0)
- vazba (geny lokalizované na téměř chromosomu, poblíž sebe)
- interakce nealelních genů
- polygenní dědičnost, kvantitativní znaky
- pleiotropní znaky (efekt) - produkt se širokým fenotypem, více znaků

Neúplná dominance

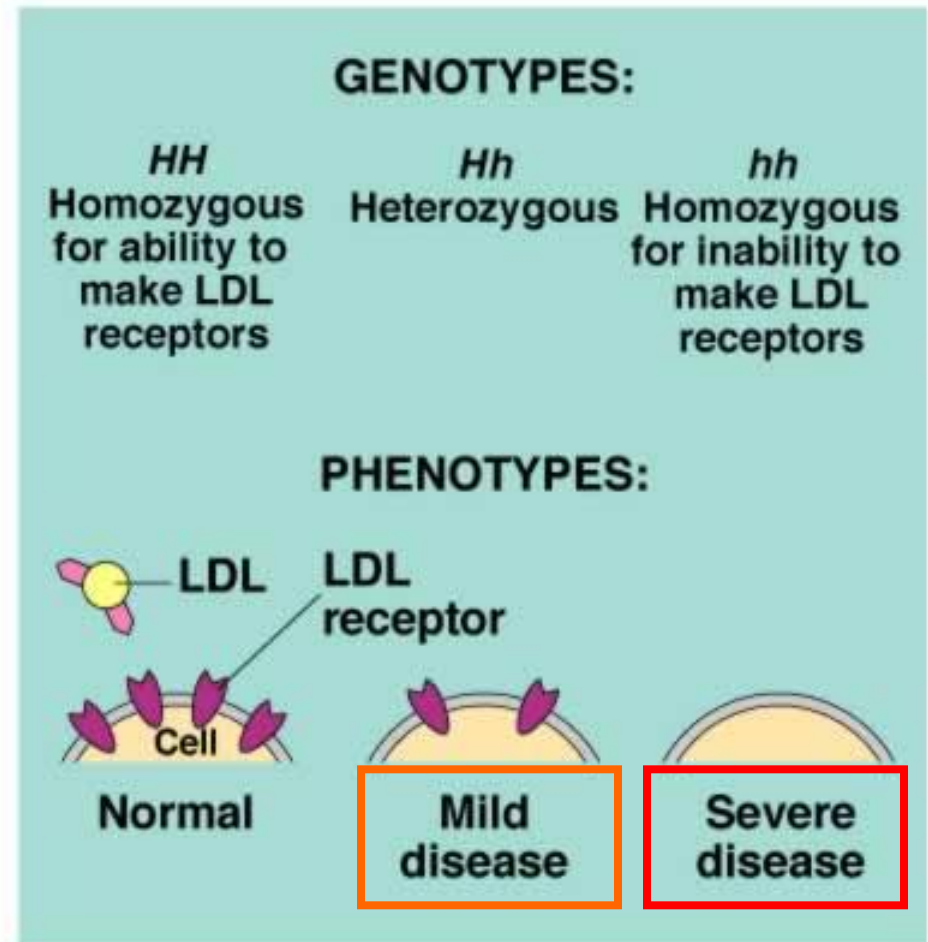
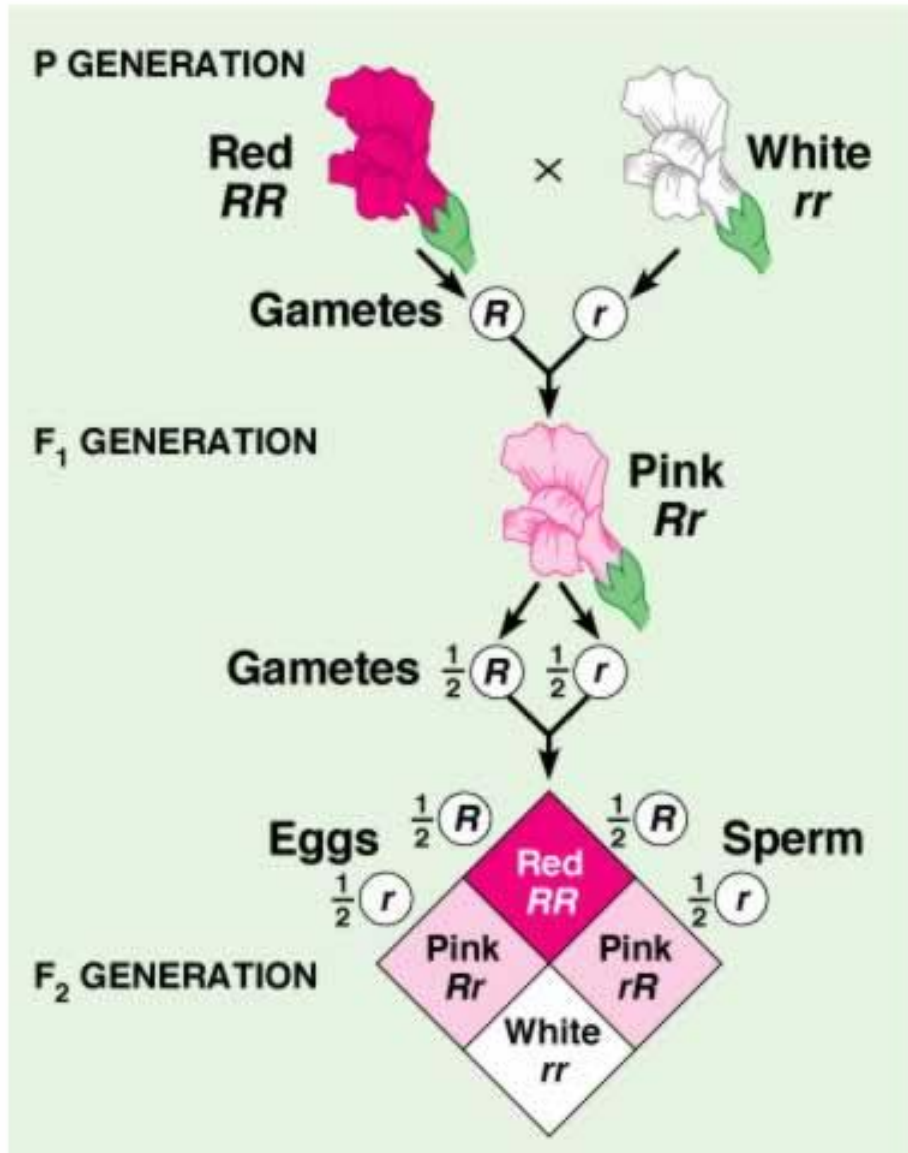


P: *aa*

AA

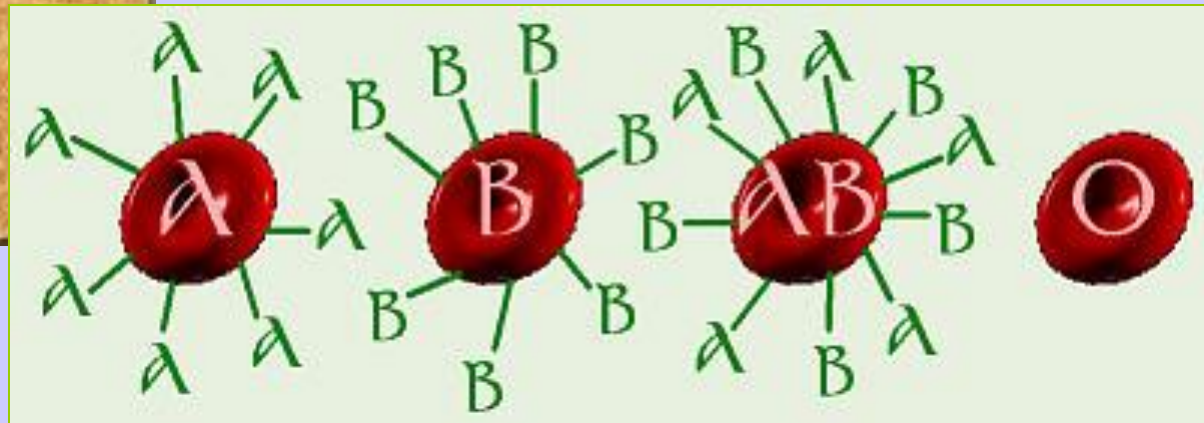
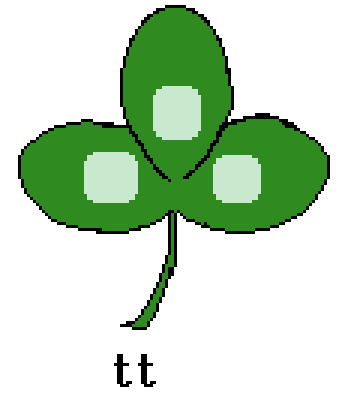
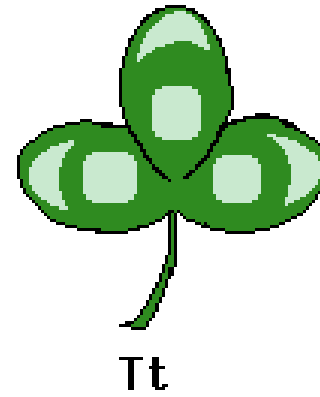
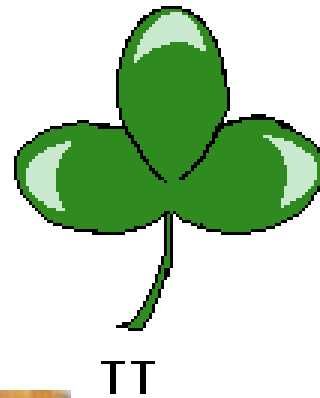
F₁ *Aa*

Neúplná dominance



Familiární hypercholesterolémie

Kodominance



Základy nemendlovské genetiky

(Odchylky od klasické genetiky)

- neúplná dominance, semidominance, kodominance
- **mnohotná alelie (ABO, CFTR aj.)**
- vazba (geny lokalizované na témže chromosomu, poblíž sebe)
- interakce nealelních genů
- polygenní dědičnost, kvantitativní znaky
- pleiotropní znaky (efekt) - produkt se širokým fenotypem, více znaků

Mnohotná alelie



$V, V^f, V^h, V^i, V^{ba}, V^b, V^{by}$

Genotypy- gamety rodičů (v populaci)

Mnohotná alelie u člověka

		alely v gametách od matek		
		A	B	O
alely v gametách od otců	A	AA	AB	AO
	B	AB	BB	BO
	O	AO	BO	OO

Krevní skupina (fenotyp)	
A	AA, AO
B	BB, BO
AB	AB
O	OO

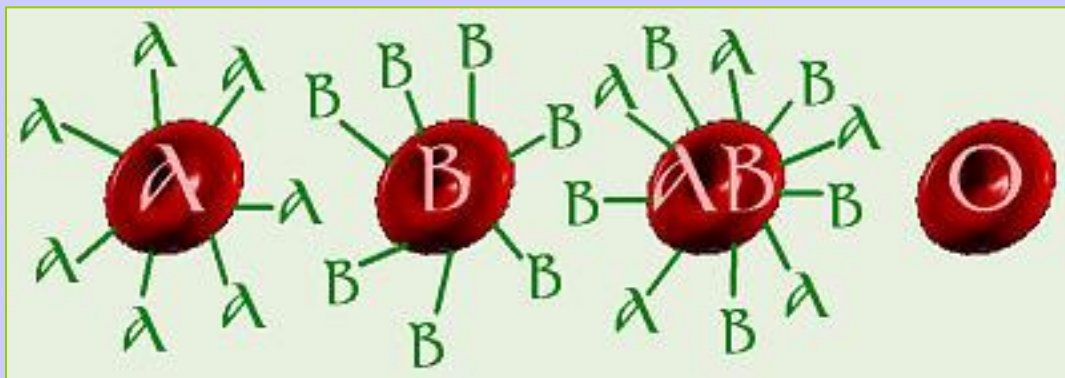
genotypy
(v populaci)

Mnohotná alelie

krevní skupiny (fenotypy)

genotypy

A	$i^A i$	AA
	$i^A i^A$	AO
B	$i^B i$	BB
	$i^B i^B$	BO
AB	$i^A i^B$	AB
O	ii	OO



Základy nemendlovské genetiky

(Odchylky od „klasické genetiky“)

- neúplná dominance, semidominance, kodominance
- mnohotná alelie (AB0)
- vazba (geny lokalizované na stejném chromosomu, poblíž sebe)
- interakce mezi geny
- polygenní dědičnost, kvantitativní znaky
- pleiotropní znaky (efekt) - produkt se širokým fenotypem, více znaků

Samostatné přednášky

Základy nemendlovské genetiky

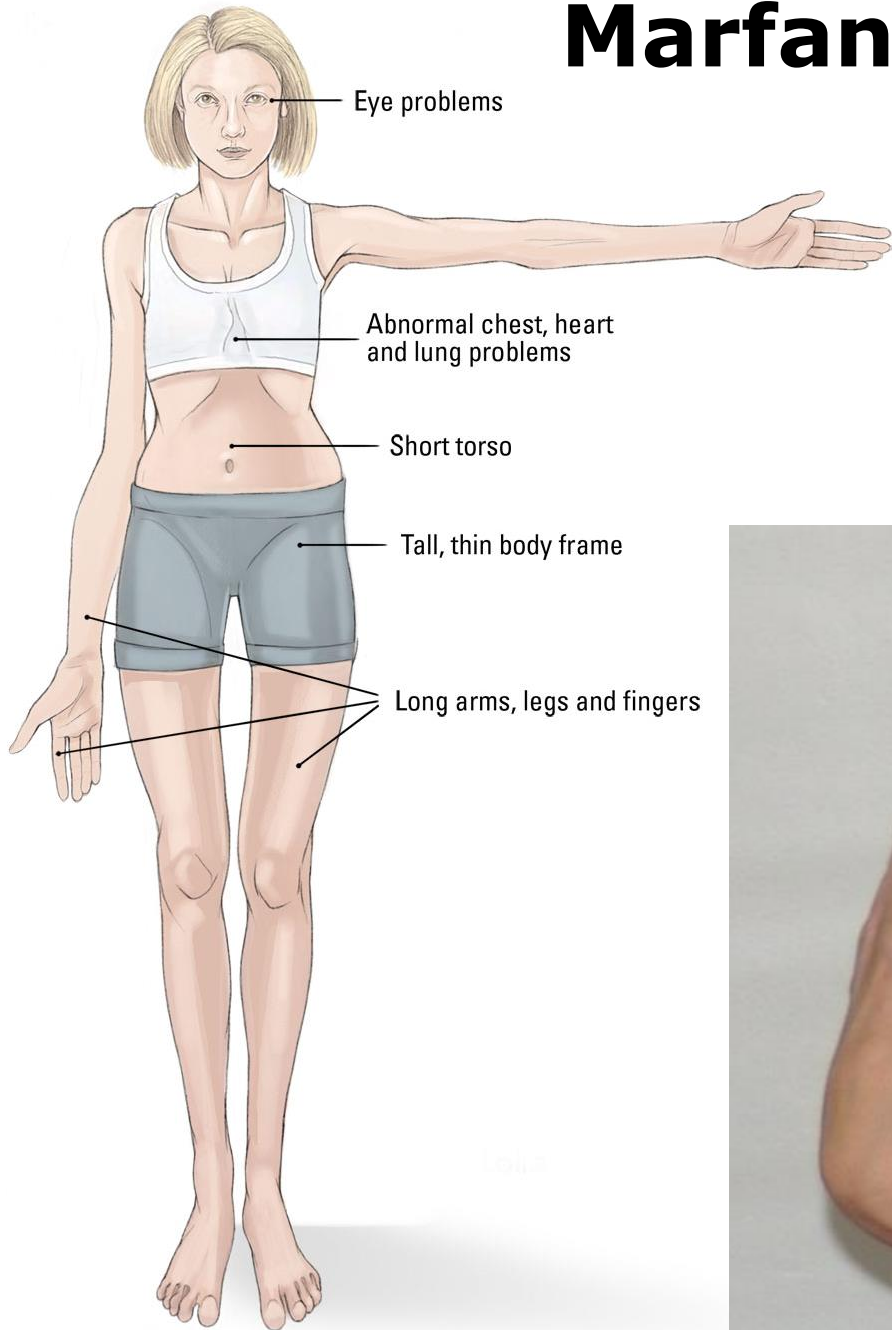
(Odchylky od „klasické genetiky“)

- neúplná dominance, semidominance, kodominance
- mnohotná alelie (AB0)
- vazba (geny lokalizované na téměř chromosomu, poblíž sebe)
- interakce nealelních genů
- polygenní dědičnost, kvantitativní znaky
- pleiotropní znaky (efekt) - produkt se širokým fenotypem, více znaků

Pleiotropie

- Výskyt několika zjevně (či zdánlivě) nepříbuzných fenotypových efektů způsobených jediným genem;
- týká se mendelovského onemocnění s několika různými symptomy;
- různé skupiny symptomů u různých jedinců.
- Obvykle znamená, že gen je zahrnut v mnoha procesech.
- Příklady: Marfanův syndrom
 Porfyrie

Marfanův syndrom



Normal hands

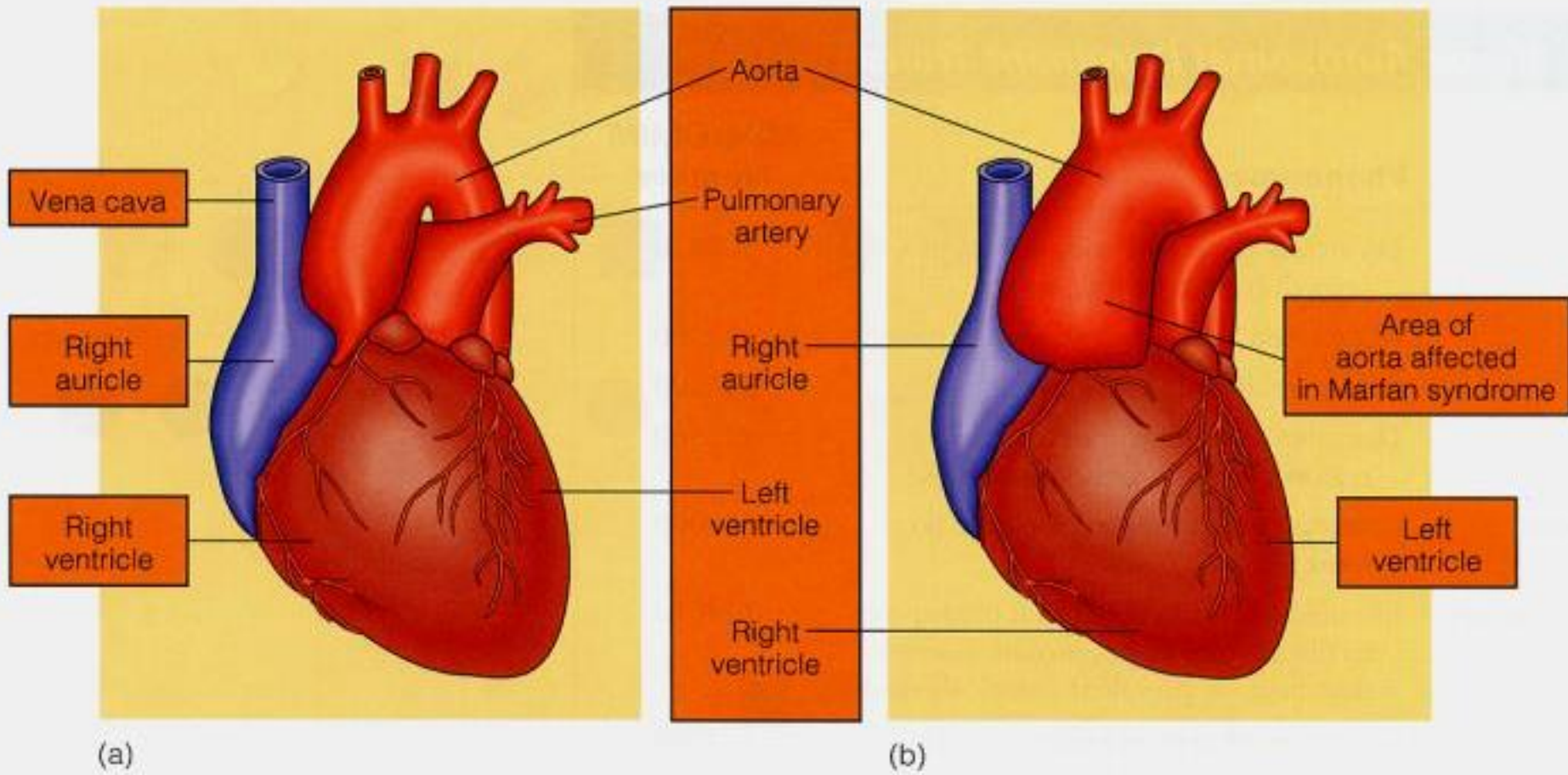
Marfan Syndrome

Elongated finger and arm bones



Normální

Marfanův syndrom



Jiné odchylky od Mendelových pravidel

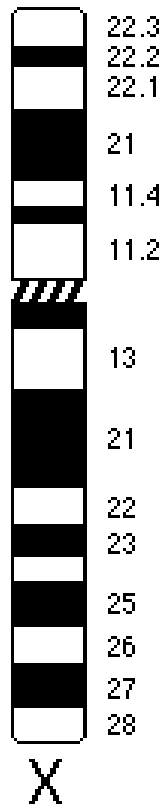
- Dědičnost pohlavně vázaná
- Penetrance - Expresivita
- Fenokopie - gravidita u homozygotek pro PKU
- Genokopie (heterogenie) - vrozená hluchota, kardiomyopatie, ataxie
- Mozaicismus somatický - tumory
- Mozaicismus gonadální - achondroplazie (AD)
- uniparentální iso-, heterodisomie (přenos hemofilie A z otce na syna, CF u dítěte heterozygotky a zdravého muže)

Jiné odchylky od Mendelových pravidel

- **Dědičnost pohlavně vázaná**
- Penetrance - Expresivita
- Fenokopie - gravidita u homozygotek pro PKU
- Genokopie (heterogenie) - vrozená hluchota, kardiomyopatie, ataxie
- Mozaicismus somatický - tumory
- Mozaicismus gonadální - achondroplazie (AD)
- uniparentální iso-, heterodisomie (přenos hemofilie A z otce na syna, CF u dítěte heterozygotky a zdravého muže)

Dědičnost pohlavně vázaná

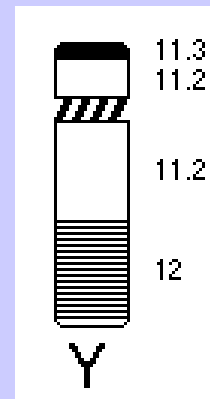
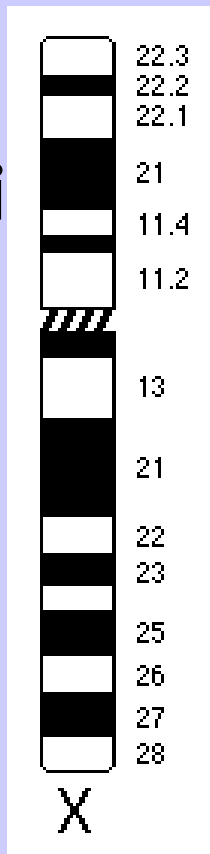
- nehomologní část chr. X (běžné GR nemoci a méně časté GD)
- hemizygocie, pseudodominance u samců (DMD, hemofilie A a B, barvoslepost aj.)
Pozn.: pojem „hemizygocie“ – obecně všechny delece na autosomech (del5p, del4p, mikródeleční syndromy)
- u samic je většinou inaktivace X náhodná, avšak „diskuse“: mozek spíše X_{pat} , orgány spíše X_{mat} ; řízeno na úrovni genů (*XIST*)
- nepříznivá („pokřivená“) inaktivace X
=> GR fenotyp vyjádřený u heterozygotek



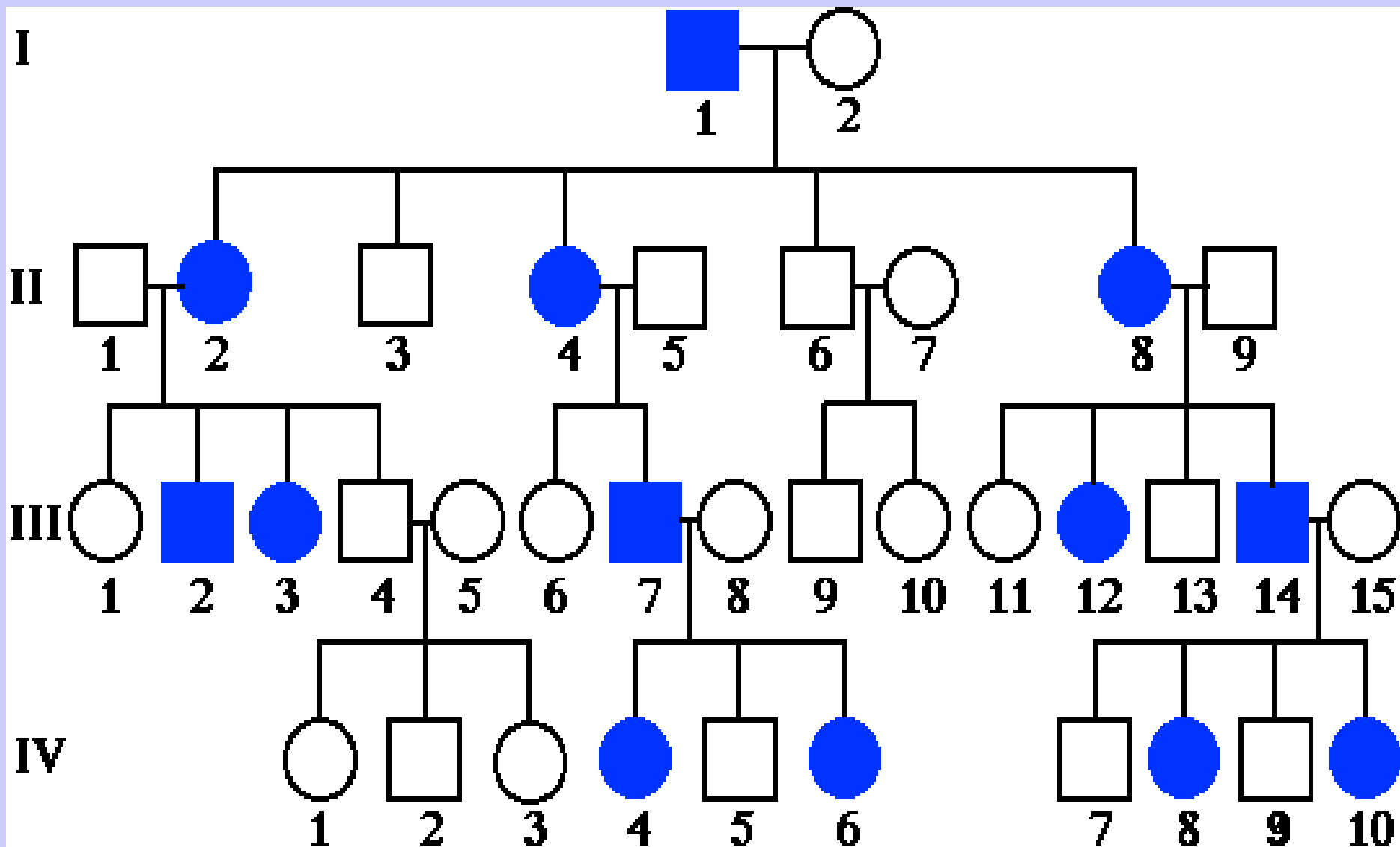
Dědičnost pohlavně vázaná

- nehomologní část chr. X (běžné GR nemoci a méně časté GD)
- hemizygocie, pseudodominance u samců (DMD, hemofilie A a B, barvoslepost aj.)

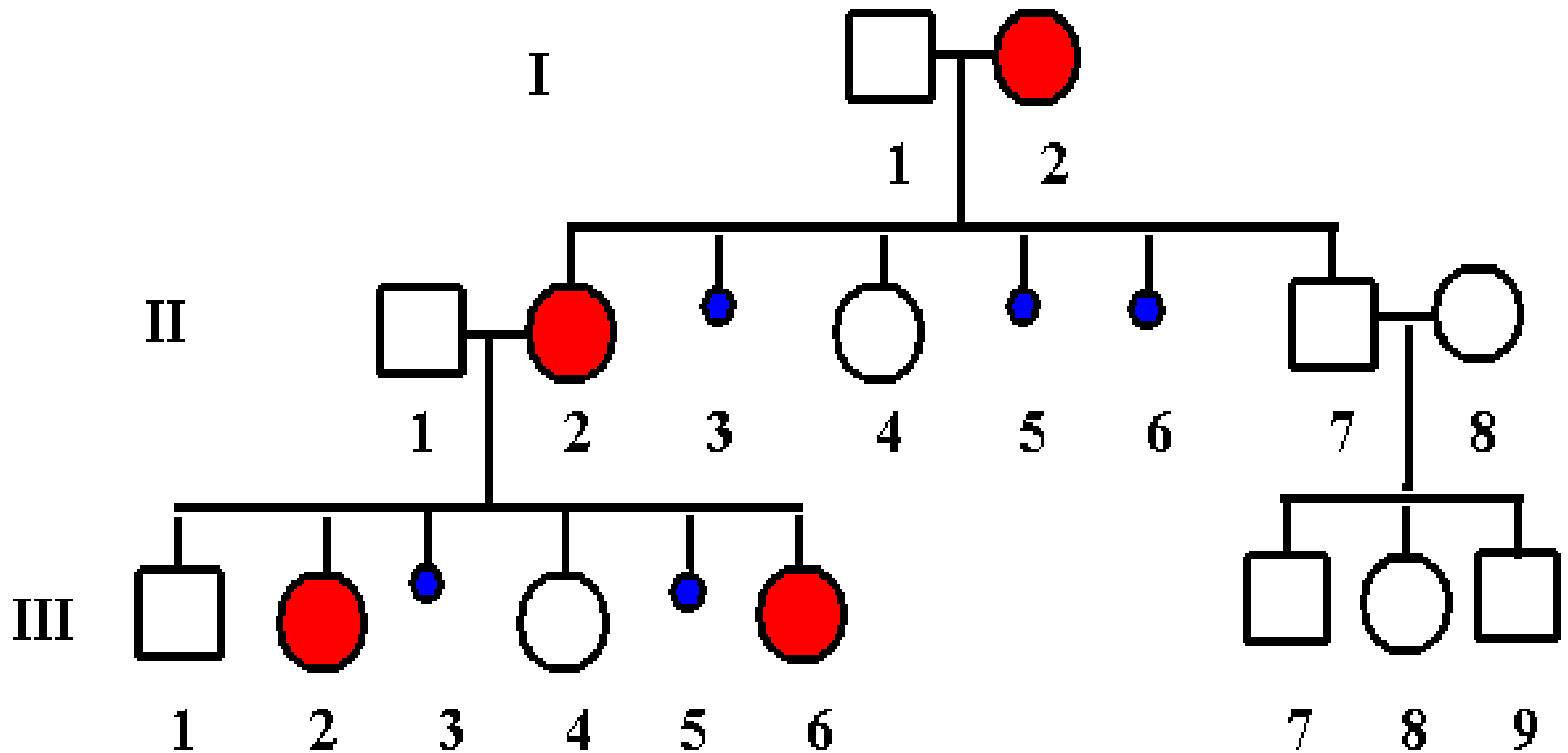
Pozn.: pojem „hemizygocie“ – obecně všechny delece na autosomech (del5p, del4p, mikródeleční syndromy)
- u samic je většinou inaktivace X náhodná, avšak „diskuse“: mozek spíše X_{pat} , orgány spíše X_{mat} ; řízeno na úrovni genů (*XIST*)
- nepříznivá („pokřivená“) inaktivace X => GR fenotyp vyjádřený u heterozygotek
- !!! nehomologní část chr. Y (holandrická dědičnost) - znak pouze u mužů



Gonozomálně dominantní dědičnost



GD dědičnost s letálním efektem pro embrya mužského pohlaví

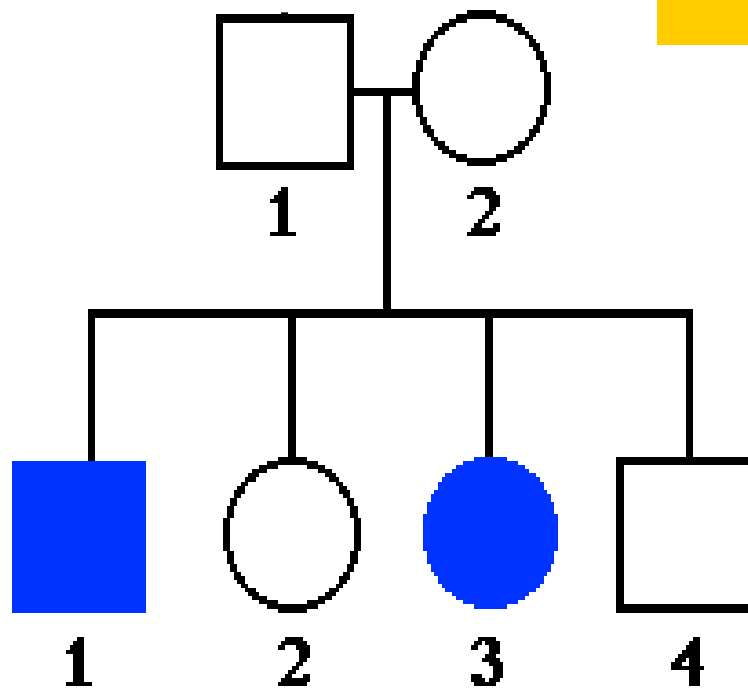


Jiné odchylky od Mendelových pravidel

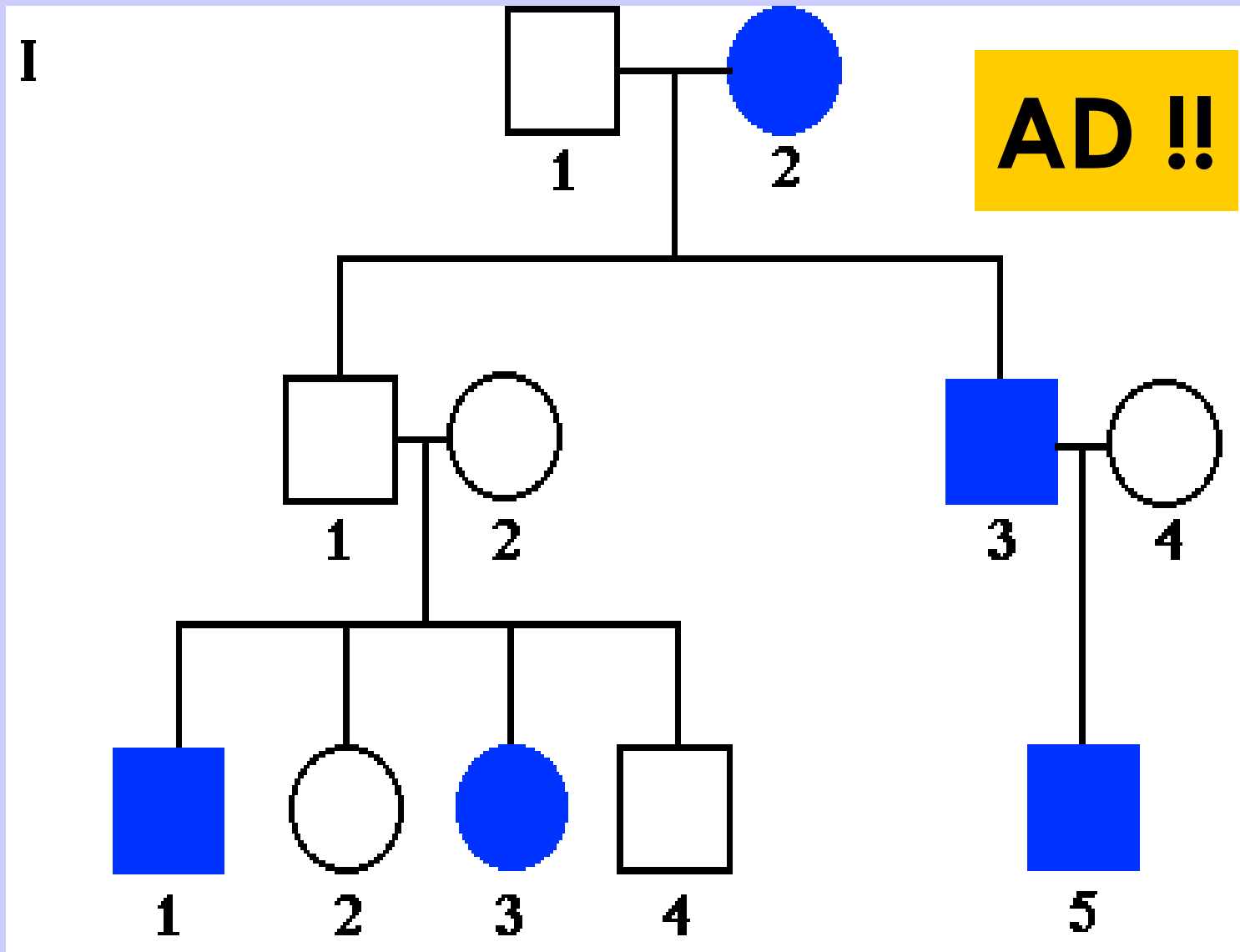
- Dědičnost pohlavně vázaná
- **Penetrance - Expresivita**
- Fenokopie - gravidita u homozygotek pro PKU
- Genokopie (heterogenie) - vrozená hluchota, kardiomyopatie, ataxie
- Mozaicismus somatický - tumory
- Mozaicismus gonadální - achondroplazie (AD)
- uniparentální iso-, heterodisomie (přenos hemofilie A z otce na syna, CF u dítěte heterozygotky a zdravého muže)

Dědičnost?

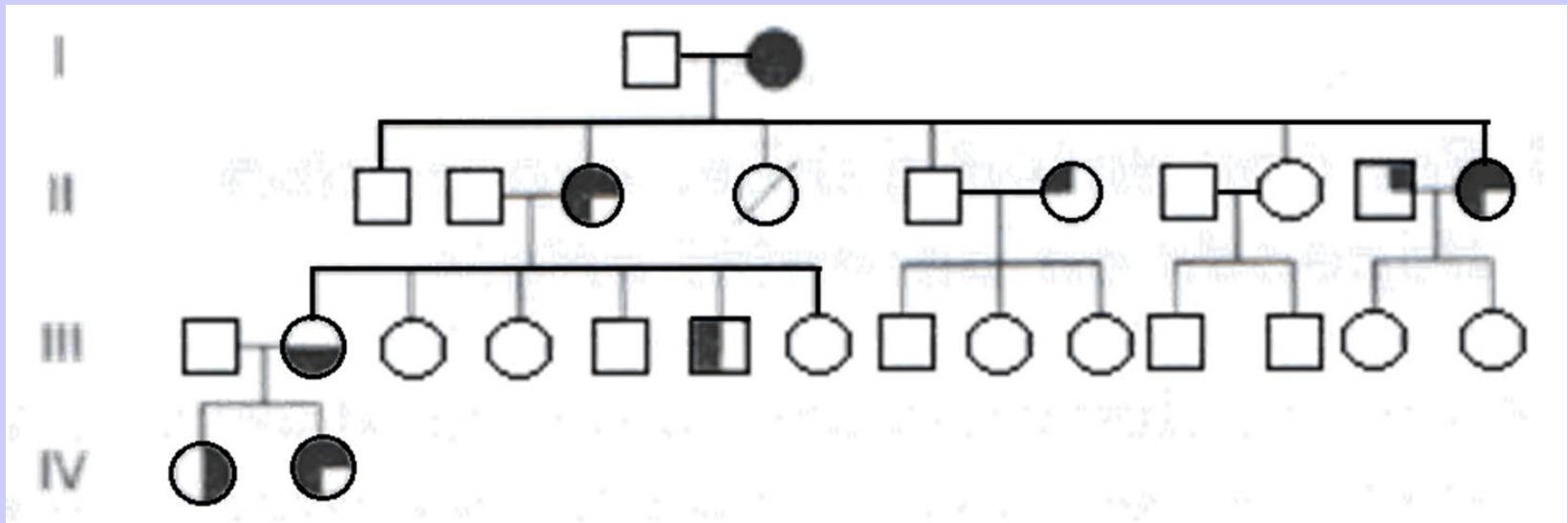
AR?



Neúplná penetrance 1



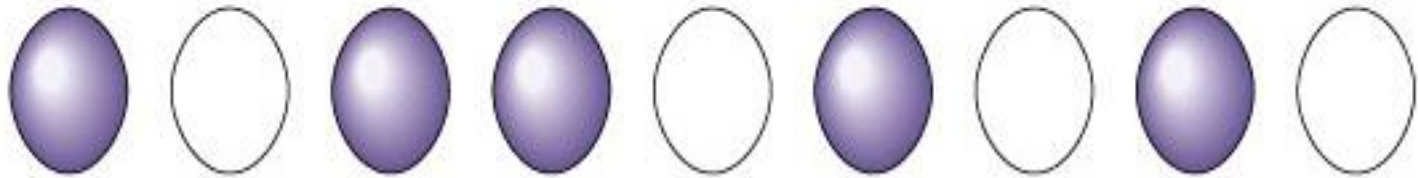
Variabilní exprese



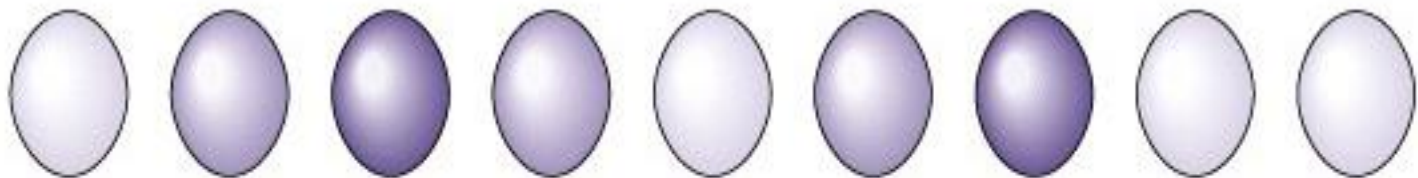
často pod vlivem dalších genetických faktorů
nebo faktorů (zevního) prostředí

Penetrance a expresivita

fenotypová exprese shodného genotypu (Aa , aa)



Variable penetrance



Variable expressivity



Variable penetrance and expressivity

Jiné odchylky od Mendelových pravidel

- Dědičnost pohlavně vázaná
- Penetrance - Expresivita
- **Fenokopie – zvířecí modely, gravidita u homozygotek pro PKU**
- Genokopie (heterogenie) - vrozená hluchota, kardiomyopatie, ataxie
- Mozaicismus somatický - tumory
- Mozaicismus gonadální - achondroplazie (AD)
- uniparentální iso-, heterodisomie (přenos hemofilie A z otce na syna, CF u dítěte heterozygotky a zdravého muže)



Divoké zbarvení zadečku
Drosophila melanogaster

Fenokopie

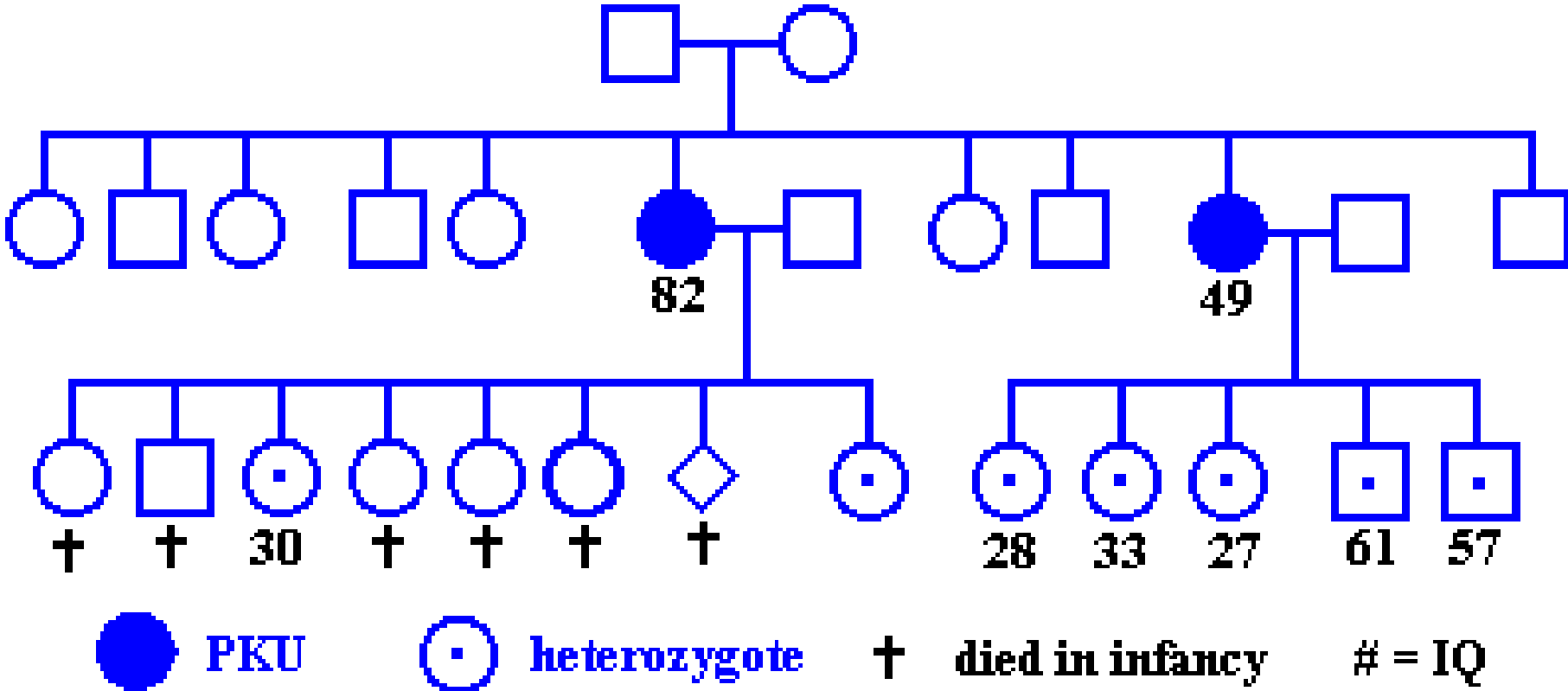
Když jsou drosofilí embrya krátce vystavena zahřátí během celulizace, vykazují následkem toho dospělé mušky homeotické transformace na zadečku.

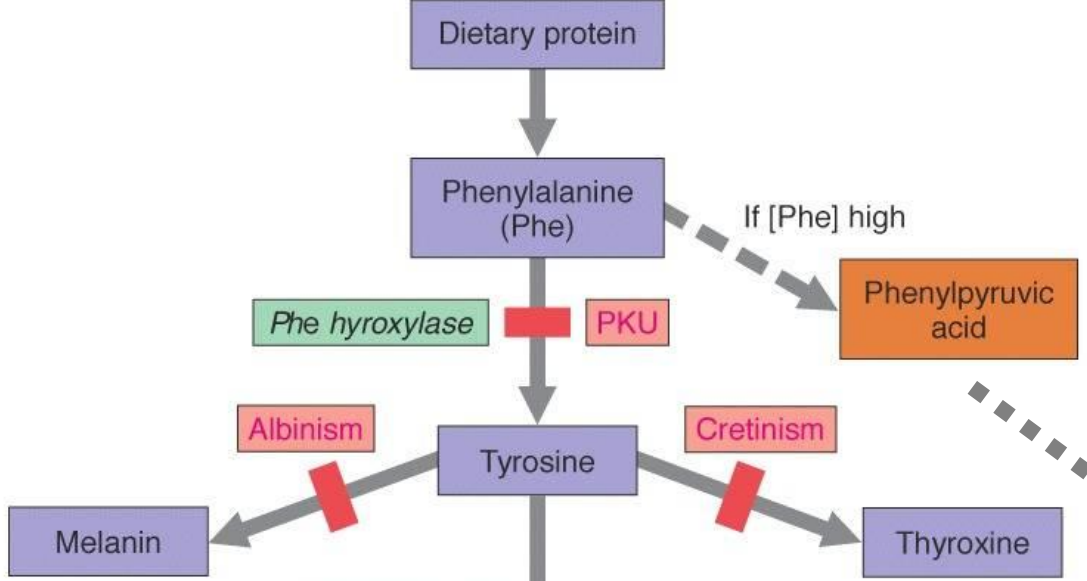


Poškození indukované teplem v embryonálním období – polovina prvního zadečkového segmentu vykazuje pigmentaci a chloupky, které jsou typické pro segmenty více vzadu.

Rodokmen: Dvě sestry, obě homozygotní pro PKU, porodily děti, které jsou heterozygotní pro PKU, ale mají metální retardaci charakteristickou pro jedince postižené PKU. Proč?

To proto, že během fetálního vývoje byla vysoká koncentrace Phe v krvi matky, což poškodilo vývoj fetálního mozku.





Syndrom maternální PKU:

**Plasmatická koncentrace
přes 0,2 mg/ml:**

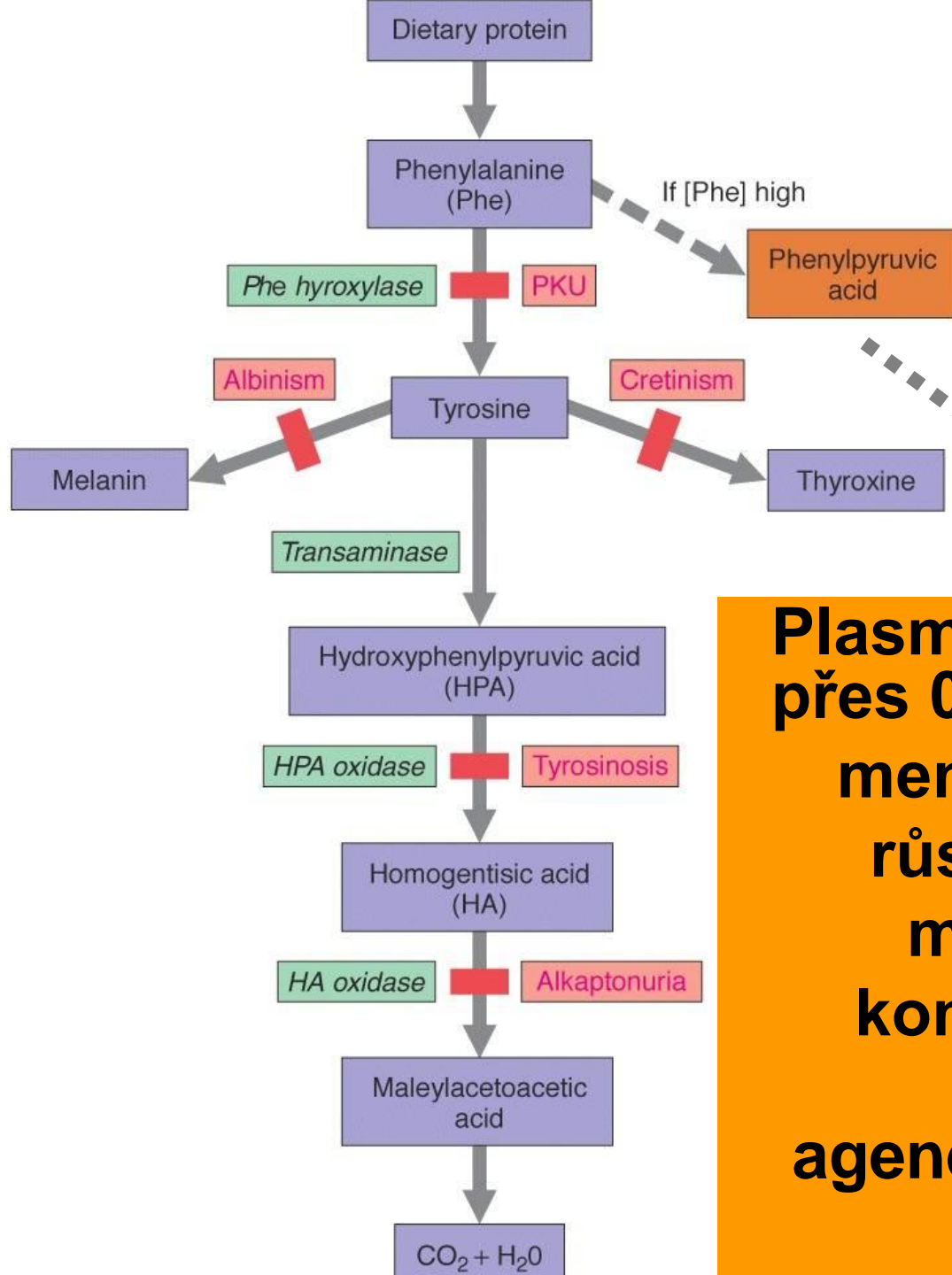
mentální retardace (92 %)

růstová retardace (40 %)

microcefalie (27 - 75 %)

**konotrunkální VVV srdce
(12 %)**

**ageneze *Corpus Callosum*,
rozštěpy aj. (1 - 5 %)**



**Syndrom
maternální PKU:**

**Plasmatická koncentrace
přes 0,2 mg/ml:**

- mentální retardace (92 %)**
- růstová retardace (40 %)**
- microcefalie (27 - 75 %)**
- konotrunkální VVV srdce (12 %)**
- ageneze *Corpus Callosum*,
rozštěpy aj. (1 - 5 %)**

Jiné odchylky od Mendelových pravidel

- Dědičnost pohlavně vázaná
- Penetrance - Expresivita
- Fenokopie - gravidita u homozygotek pro PKU
- **Genokopie (heterogenie) - vrozená hluchota, kardiomyopatie, ataxie**
- Mozaicismus somatický - tumory
- Mozaicismus gonadální - achondroplazie (AD)
- uniparentální iso-, heterodisomie (přenos hemofilie A z otce na syna, CF u dítěte heterozygotky a zdravého muže)

Ataxie

(z řeckého ατάξις, latinsky: **ataxia**)

neurologický příznak (symptom) či soubor příznaků spočívající v **poruše správné koordinace vůlí ovládaných pohybů**.

nespecifický klinický projev naznačující dysfunkci části nervové soustavy (např. mozečku) zodpovědné za koordinaci pohybů.

Příčiny:

1. intoxikace – alkohol (projevy silné opilosti), antiepileptika, benzodiazepiny
2. nedostatek vitaminů (B12) nebo hormonů (závažně nížená funkce štítné žlázy)
3. mozkové a míšní choroby – může být při mozkové mrtvici, roztroušené skleróze, důsledek růstu mozkových nádorů, aj.
4. poškození mozku vlivem ukládání mědi u Wilsonovy choroby.
5. **řada vrozených onemocnění CNS s projevy ataxie.**

Hereditární ataxie AD

Tabulka 1. Orientační porovnání klasifikace dle Hardingové (1983) se současnými možnostmi DNA diagnostiky

Typ ADCA dle Hardingové	Příznaky spojené s ataxií	Gen
I	± dysartrie ± oftalmoplegie ± atrofie optiku ± demence ± extrapyramidové příznaky ± amyotrofie	SCA1–4, SCA8, SCA12, SCA17, SCA27–28
II	progresivní retinální degenerace ± oftalmoplegie ± demence ± extrapyramidové příznaky	SCA7
III	čistá cerebelární ataxie ± pyramidové příznaky	SCA5–6, SCA10–11, SCA14–15, SCA22, SCA26
ostatní	ataxie a epilepsie	SCA7, SCA10, DRPLA
	ataxie a mentální retardace	SCA13, SCA21, SCA27
	± myoklonus	SCA1–2, SCA3, SCA6–7, SCA14, SCA19
	± chorea	DRPLA, vzácně SCA2
	± demence	SCA2, SCA7, SCA17, DRPLA

Hereditární ataxie AD

Z molekulárně genetického hlediska bylo zatím detekováno
29 různých lokusů

- + dva lokusy epizodické ataxie
- + jeden pro ataxii spastickou.

V genech *SCA1–3* a *6–7, 12, 17* a *DRPLA* je příčinou spinocerebelární ataxie (SCA) **expanze CAG repeatů** (= zmnožení opakování tripletů CAG),

kódován a produkován je tak abnormálně dlouhý polyglutamínový segment (řetězec) v jinak normálních genových produktech, proteinech – část z nich byla označena jako ataxiny.

Např.: onemocnění SCA1 je zapříčiněno zvýšeným počtem trinukleotidových repetitiv v genu pro ataxin-1 (*ATXN1*; OMIM 601556; leží na chromosomu 6p22)

Hereditární ataxie **AR** a **X** vázané

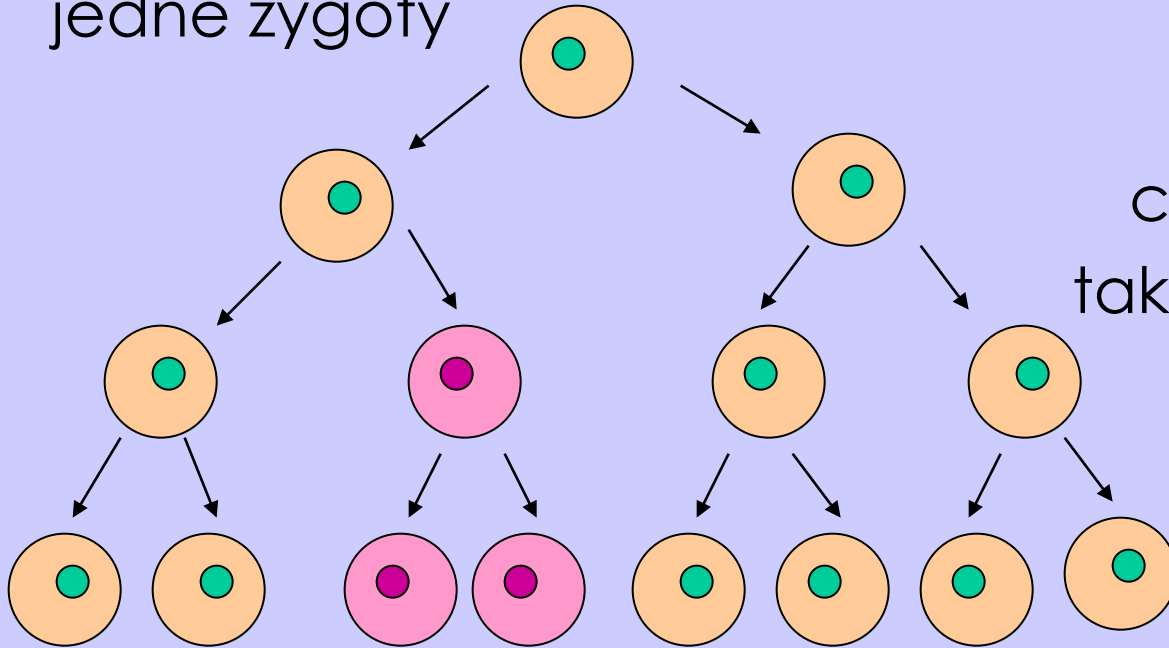
- **Ataxia teleangiectasia** (Louisové-Barové syndrom) - tumorsupresorový **gen *ATM*** (11q22–q23), ve kterém již bylo popsáno více než 270 mutací
- **Ataxie Friedreichova (FRDA)** je dědičné neurodegenerativní onemocnění, příčinou je intronová expanze GAA repetice v **genu *FXN*** (9q21.11). Nejběžnější, s incidencí 1–2/100 000. FRDA byla popsána v roce 1863 jako neurodegenerativní onemocnění postihující mozeček a míchu.
- **Syndrom fragilního chromozomu X s tremorem/ataxií (FXTAS)** je progresivním, zatím pouze v dospělosti popsaným onemocněním v důsledku premutace v genu *FMR1* (plná mutace, **elongace CGG repeatů** přesahující počet 200 je příčinou syndromu fragilního X chromozomu); prevalence premutace v populacích (1 na 260 žen a 1 na 800 mužů)

Jiné odchylky od Mendelových pravidel

- Dědičnost pohlavně vázaná
- Penetrance - Expresivita
- Fenokopie - gravidita u homozygotek pro PKU
- Genokopie (heterogenie) - vrozená hluchota, kardiomyopatie, ataxie
- **Mozaicismus somatický - tumory**
- **Mozaicismus gonadální - achondroplazie (AD)**
- uniparentální iso-, heterodisomie (přenos hemofilie A z otce na syna, CF u dítěte heterozygotky a zdravého muže)

Mozaicismus, mozaikismus

Jedinec se 2 různými buněčnými liniemi odvozenými od jedné zygoty



Vztahuje se jak na chromosomální poruchy, tak na monogenní nemoci

Somatický → méně závažné formy monogenních nemocí

Segmentální distribuce v těle (příp. i v jedné z gonád nebo v její části)

Přenáší se, když je mutace přítomna v zárodečných bb.;

od jejich vzniku v gonádách – **gonadální** mozaicismus

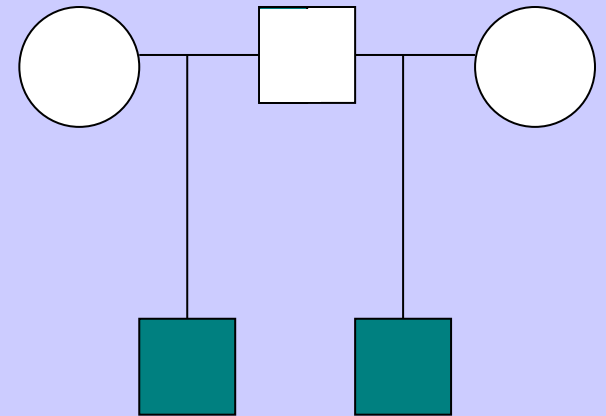
Germline/Gonadální Mosaicismus

- **Osteogenesis imperfecta**

- AD nemoc
- Mutace v genu pro kolagen → křehké, lámavé kosti

- **Kazuistika:**

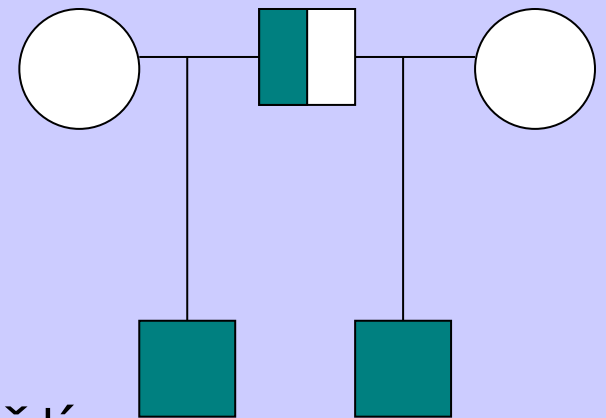
- dvě postižené děti, otec zdrav



Germline/Gonadální Mosaicismus

- **Osteogenesis imperfecta**

- AD nemoc
- Mutace v genu pro kolagen → křehké, lámavé kosti



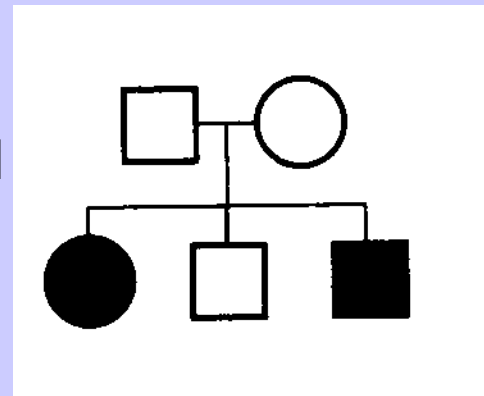
- **Kazuistika:**

- dvě postižené děti, otec zdrav
- mutace identifikována u obou dětí, avšak nikoliv v DNA z rodičovské krve
- DNA z vlasových folikulů – mozaicismus u otce

Mozaicismus zárodečných buněk, gonadální

AD genetická onemocnění - normální
parentální fenotyp/genotyp, rodina s
postiženými dětmi

- achondroplázie
- osteogenesis imperfecta
- Duchenova muskulární dystrofie

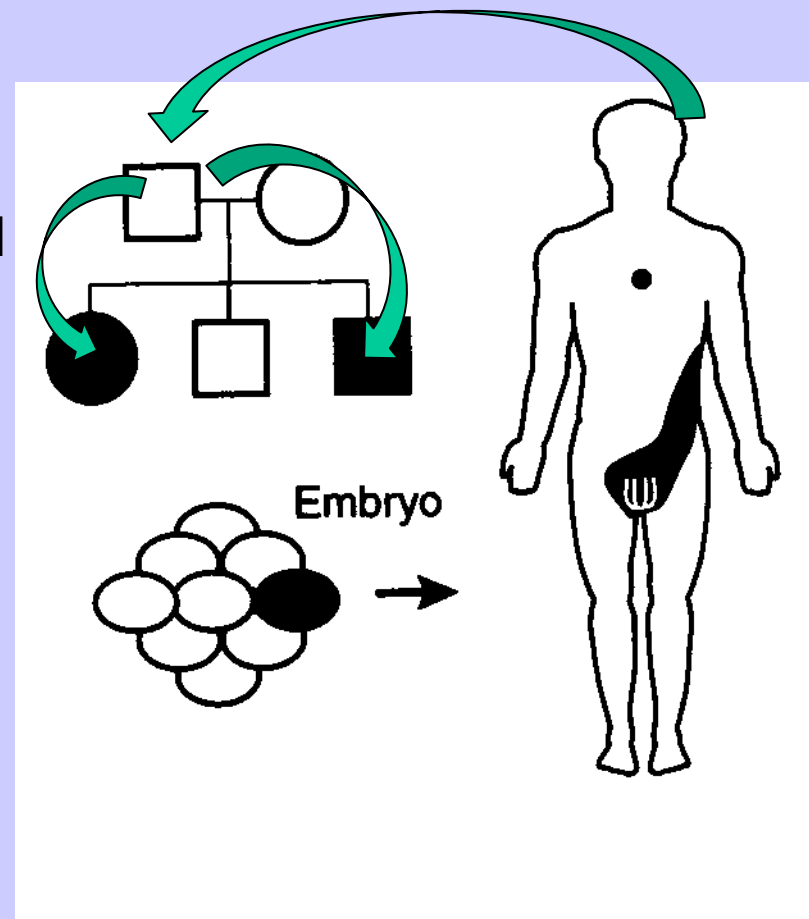


Mozaicismus zárodečných buněk, gonadální

AD genetická onemocnění - normální
parentální fenotyp/genotyp, rodina s
postiženými dětmi

- achondroplázie
- osteogenesis imperfecta
- Duchenova muskulární dystrofie

**důsledky pro stanovení
rizika opakování**

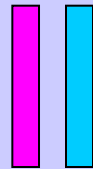
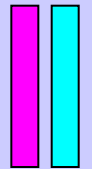
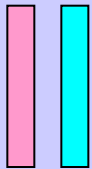
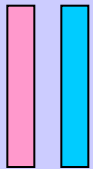
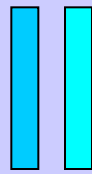
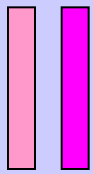


Jiné odchylky od Mendelových pravidel

- Dědičnost pohlavně vázaná
- Penetrance - Expresivita
- Fenokopie - gravidita u homozygotek pro PKU
- Genokopie (heterogenie) - vrozená hluchota, kardiomyopatie, ataxie
- Mozaicismus somatický - tumory
- Mozaicismus gonadální - achondroplasia (AD)
- uniparentální iso-, heterodisomie (přenos hemofilie A z otce na syna, CF u dítěte heterozygotky a zdravého muže)

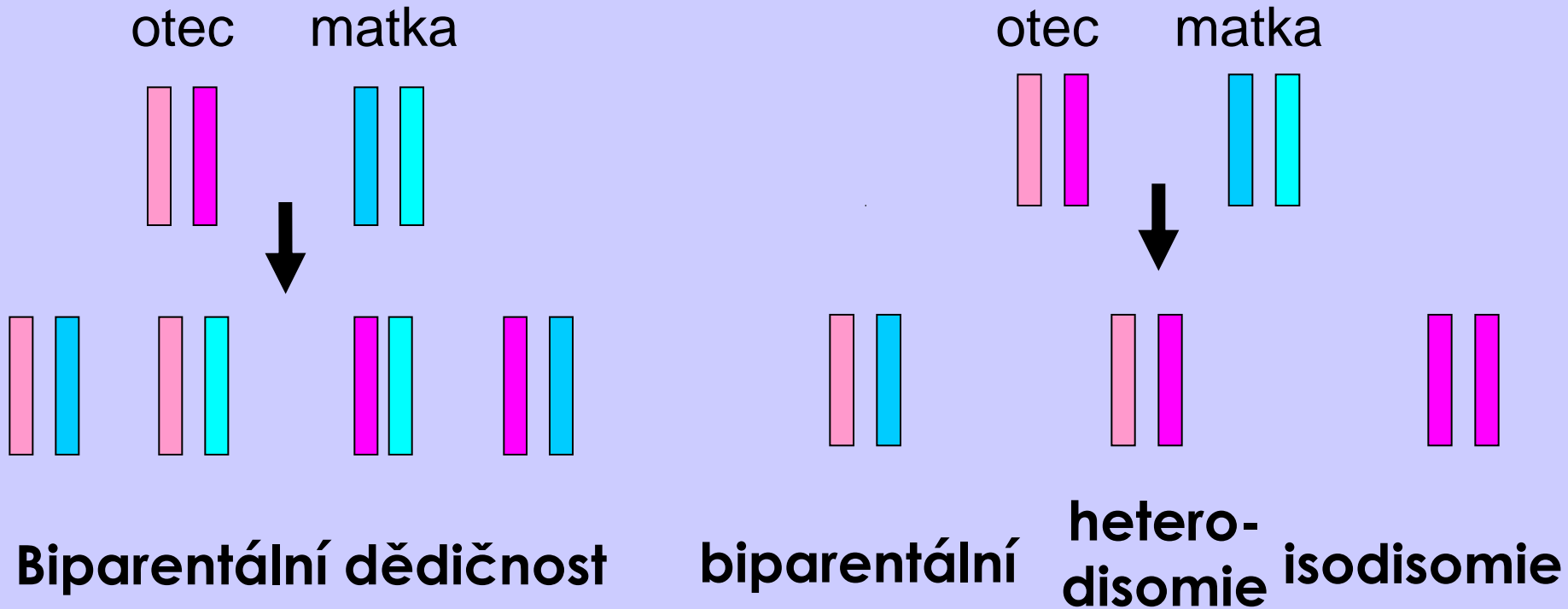
otec

matka



Biparentální dědičnost

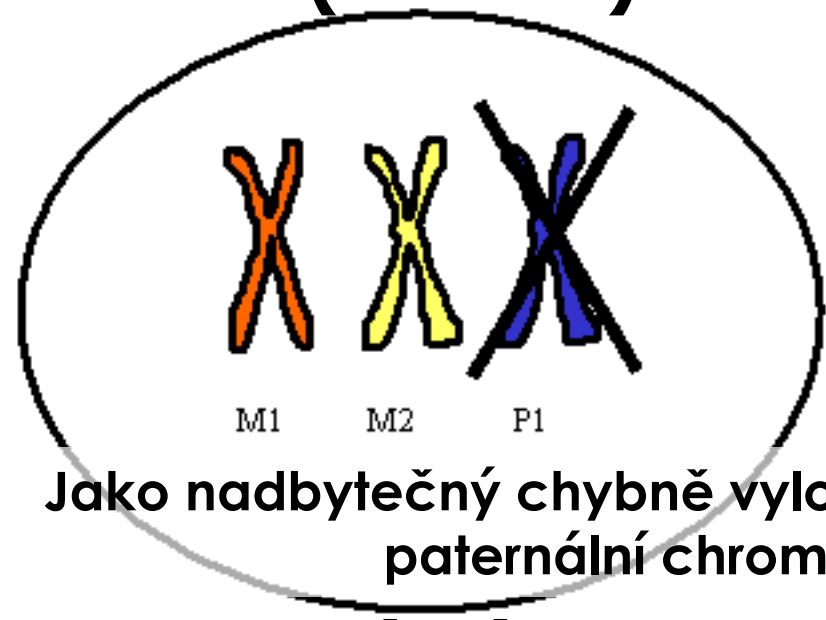
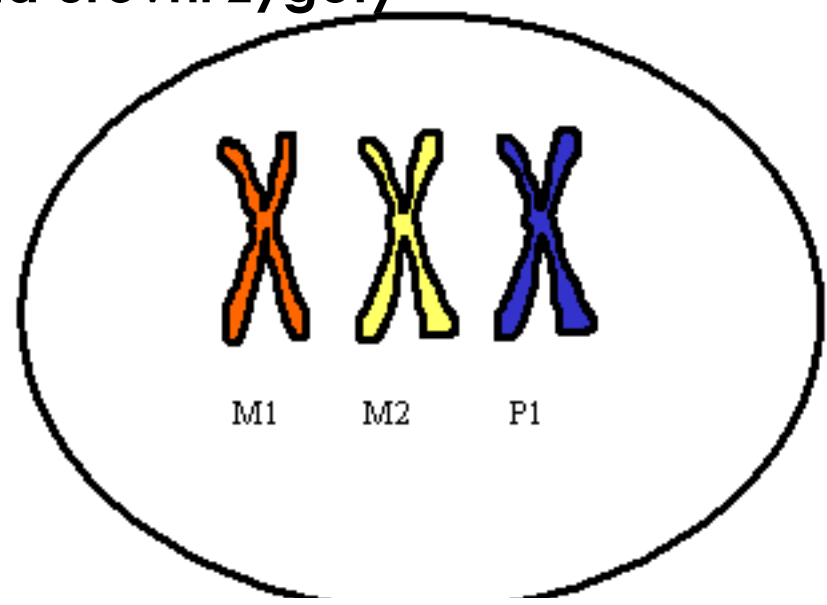
Uniparentální disomie (UPD)



Jedinec zdědí **oba chromosomy**
jednoho homologního páru
od jednoho rodiče

Opravný mechanismus na úrovni zygoty

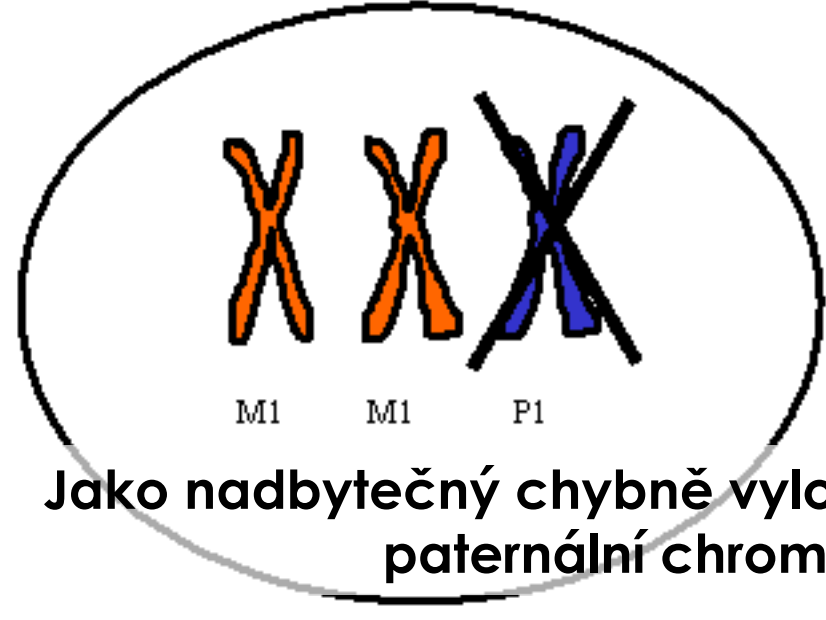
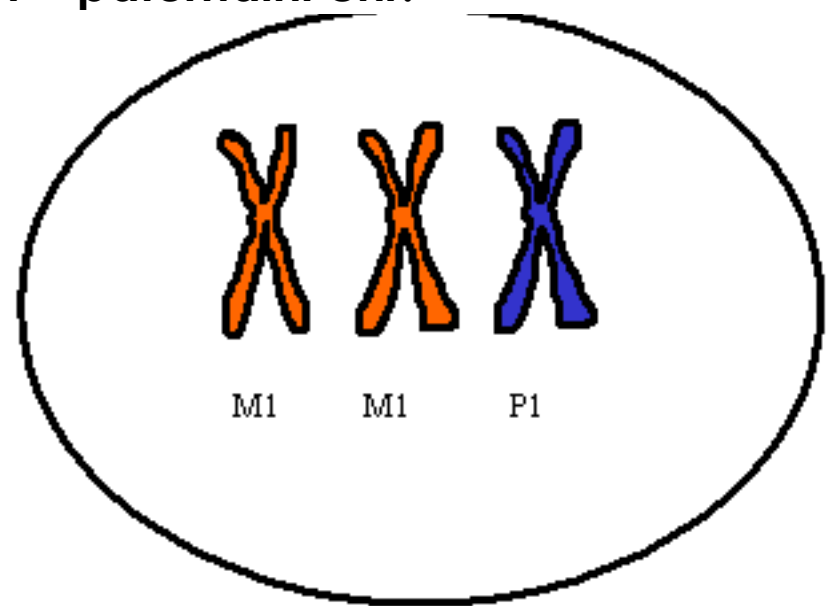
Uniparentální (hetero)disomie



Jako nadbytečný chybně vyloučen paternální chromosom

M1, M2 – maternální chr.
P1 – paternální chr.

Uniparentální isodisomie



Jako nadbytečný chybně vyloučen paternální chromosom

Genomic Imprinting

Genomické imprintování

- Exprese alel rozdílná v závislosti na tom, od kterého rodiče pochází
- Při přenosu od rodiče jednoho pohlaví je manifestace častější než při přenosu od rodiče druhého pohlaví
- Objeveno – konec 70. a začátek 80. let
- Vysvětlení později: založeno na alelově-specifických epigenetických modifikacích
 - metylaci DNA (cytosinu)
 - acetylaci a metylaci histonu

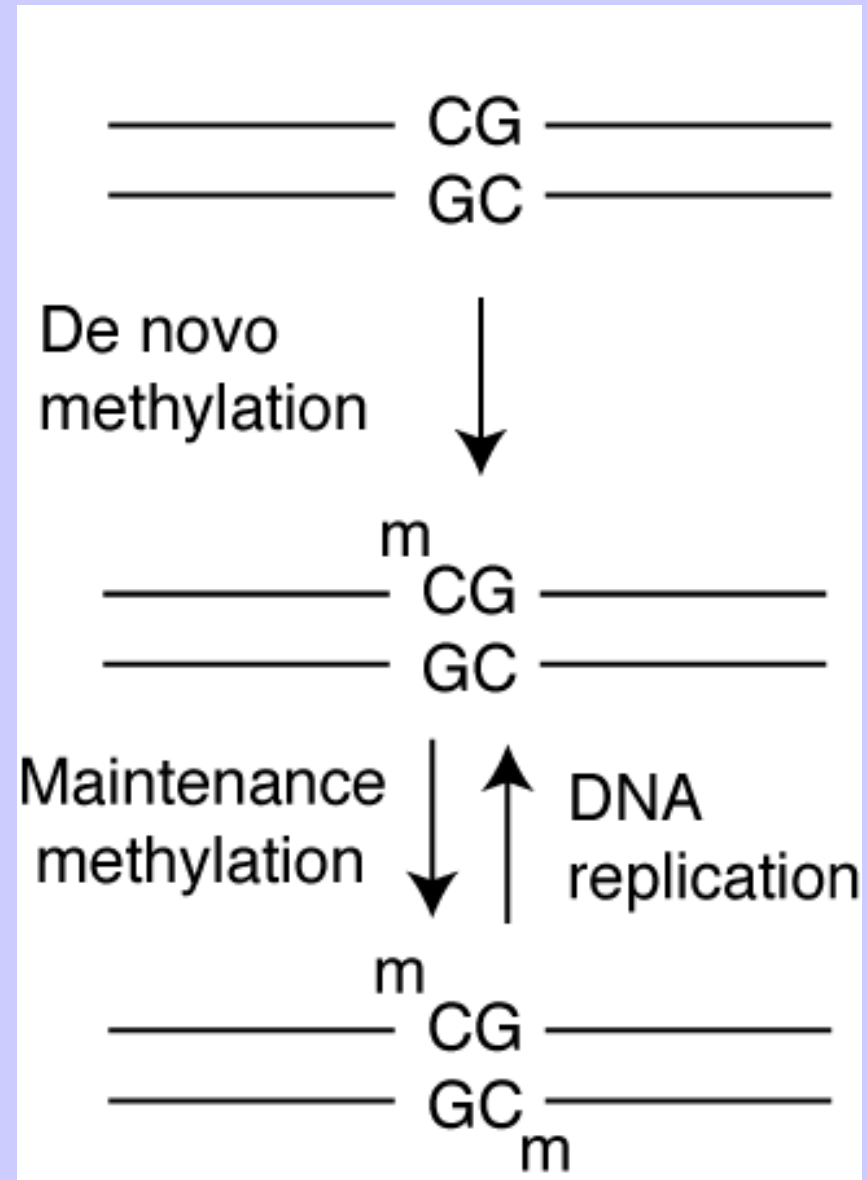
Genomický imprinting

- inaktivace genu (silencing) vyvolána metylací cytosinů (CpG), neovlivňuje replikaci

alelově-specifické
epigenetické
modifikace

- metylace DNA
(cytosinů)

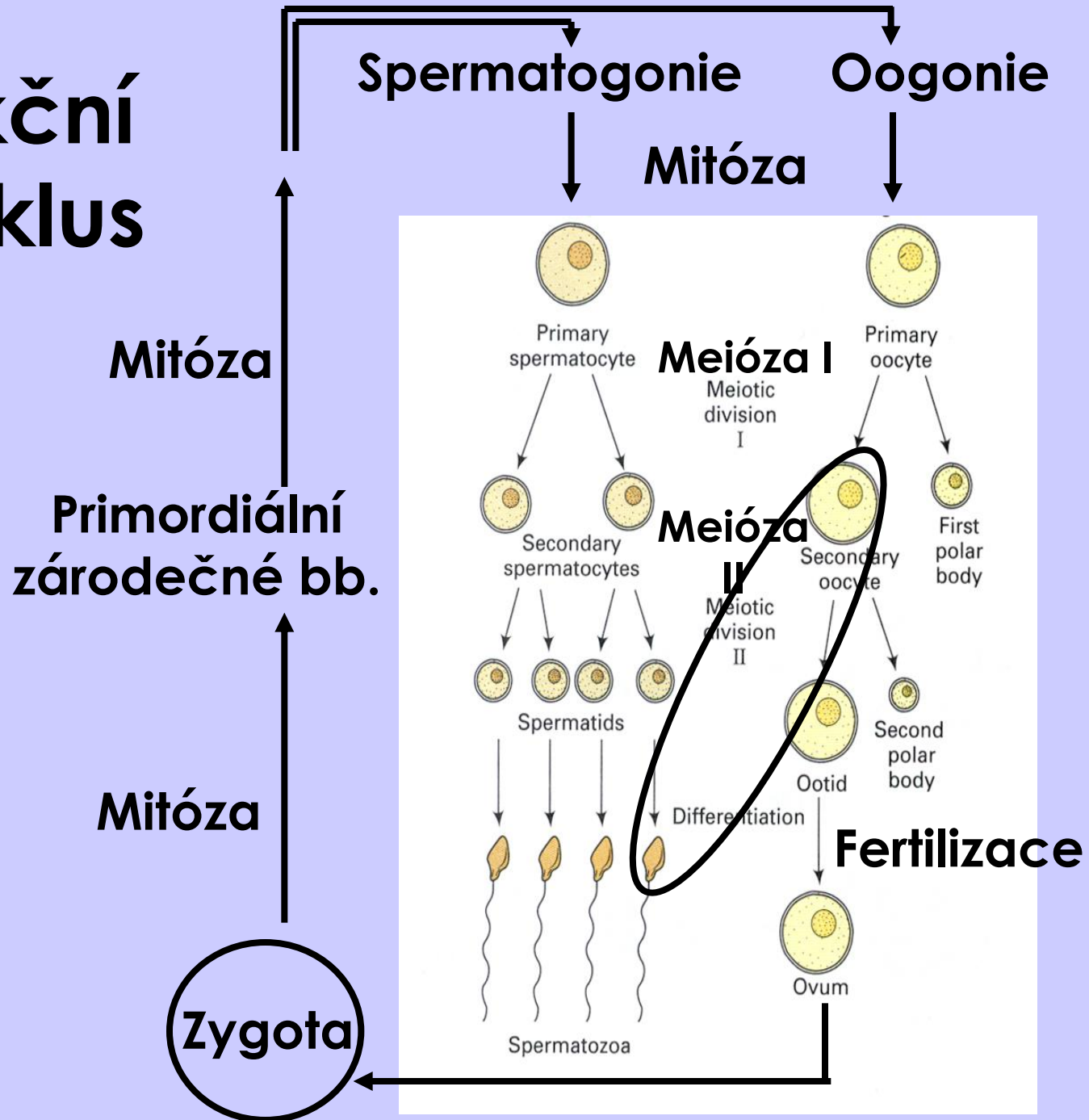
Metylace DNA

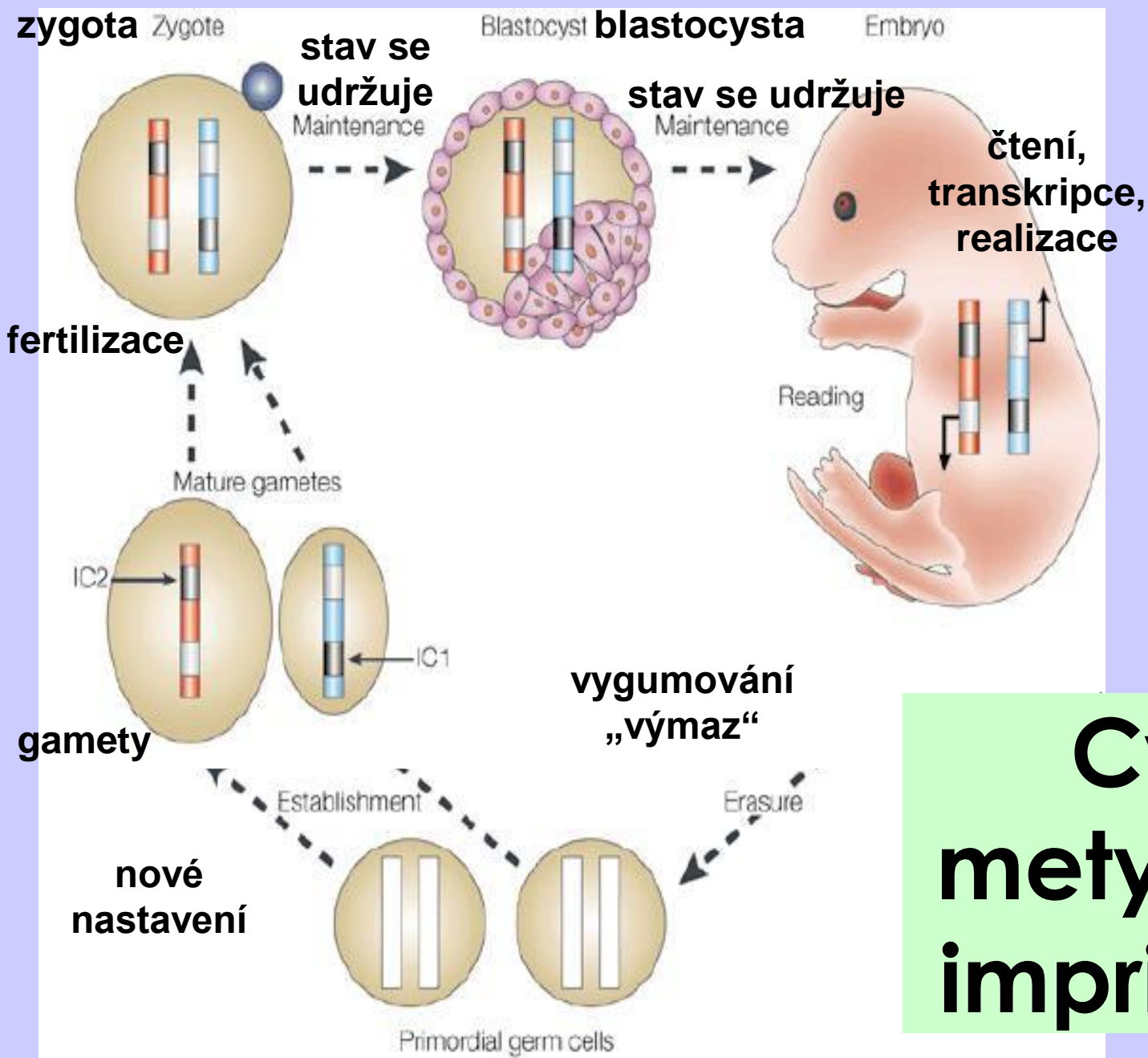


Genomický imprinting

- inaktivace genu (silencing) vyvolána metylací cytosinů (CpG), neovlivňuje replikaci
- odlišný stupeň metylace na maternálním a paternálním chromosomu, jen jedna funkční kopie genu – je-li v ní mutace, vede k nemoci
- metylace nastává v zygotě, stejný stav až do gametogeneze u tohoto jedince

Reprodukční životní cyklus





Cyklus metylačního imprintování

primordiální zárodečné bb.

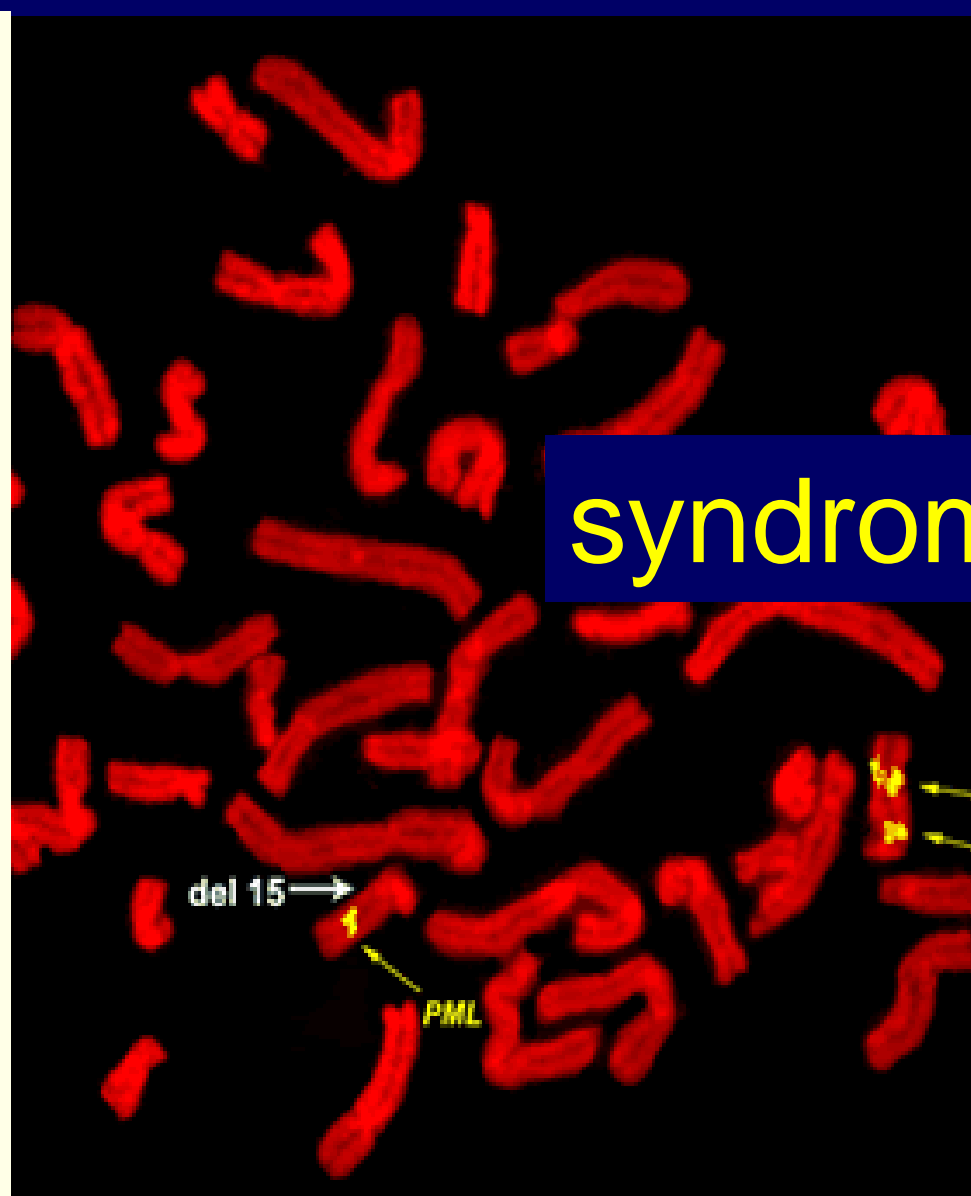
Genomický imprinting

- inaktivace genu (silencing) vyvolána metylací cytosinů (CpG), neovlivňuje replikaci
- odlišný stupeň metylace na maternálním a paternálním chr., jen jedna funkční kopie genu, mutace v ní vede k nemoci
- metylace nastává v zygotě, stejný stav až do gametogeneze u tohoto jedince
- častěji postižení potomci postižených matek (např. *WT1*, *NF1*)
- Wilmsův tu (11p13, *WT1*) exprese obou alel jen v ledvinách, mat. alely v bb. placenty a CNS, ztráta alely zděděné po matce

Genomický imprinting

- Oba parentální genomy jsou u savců zapotřebí pro normální vývoj
- G.I. ovlivňuje vývoj, růst a chování u savců
- Účinky jsou zprostředkovány ztrátou nebo získem funkce (loss/gain of function)
- Příčinou jsou epigenetické modifikace vyskytující se v gametogenezi, které jsou stabilní a věrně přenesené
- Deregulace imprintovaných genů
 - u člověka nemoci charakterizované
 - nemendelovskou dědičností
 - efektem podle rodičovského původu

Chromosome 15



syndrom Prader-Willi

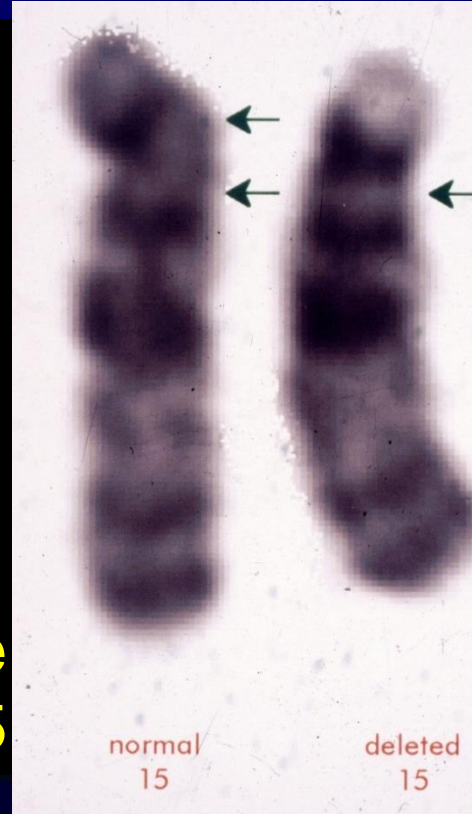
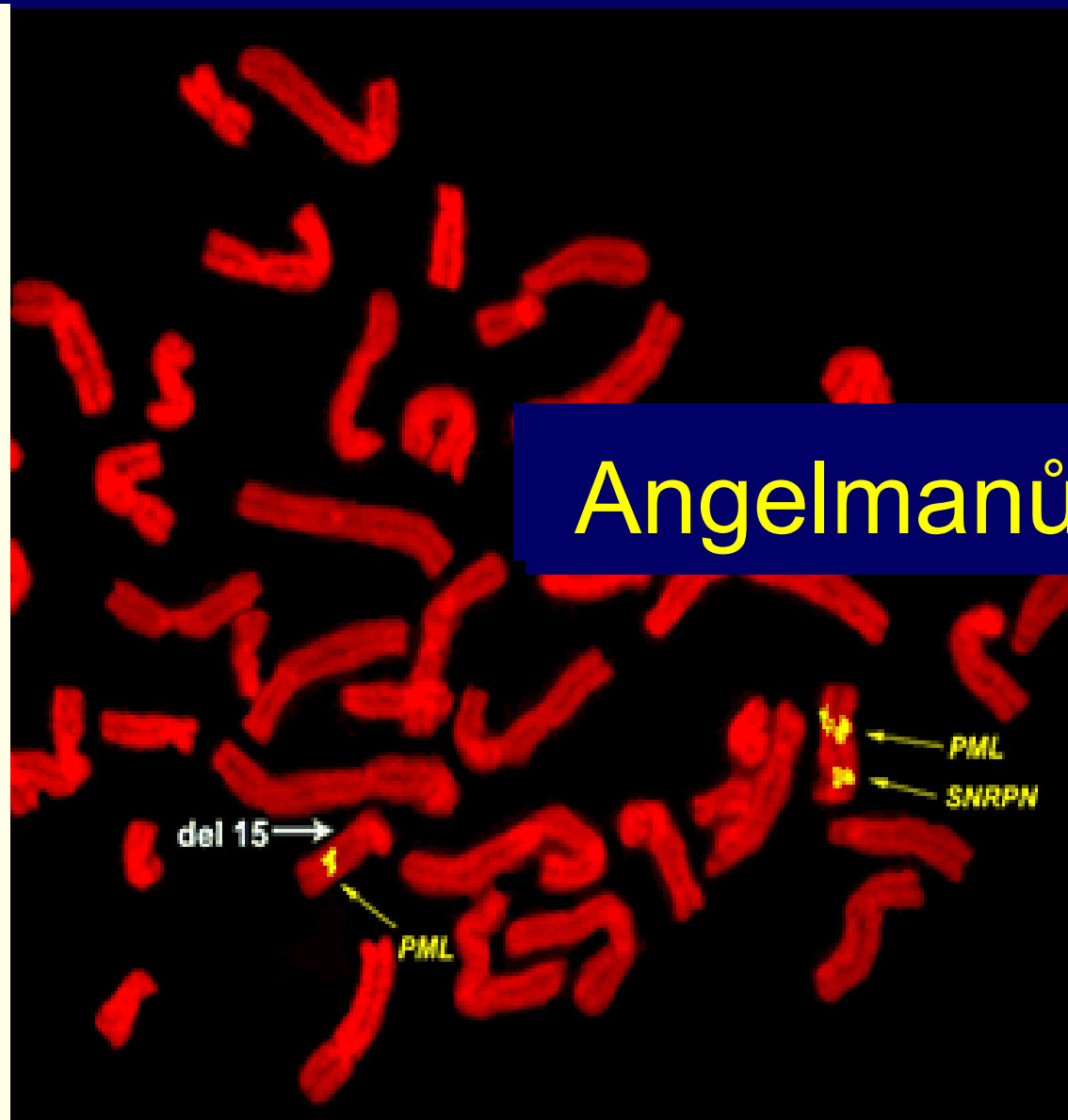


Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) ukazuje delecii (del) lokusu *SNRPN* na chromosomu 15

Chromosome 15



Angelmanův syndrom

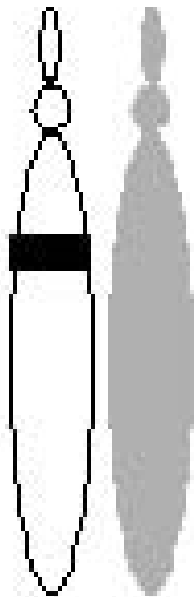


Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) ukazuje delecí (del) lokusu *SNRPN* na chromosomu 15

Mechanismy vzniku Angelmanova a Prader-Williho syndromů

1. del 15q11-q13

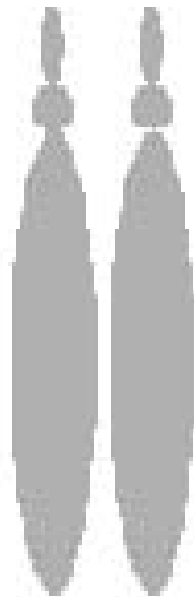
65-75%



M P

2. UPD

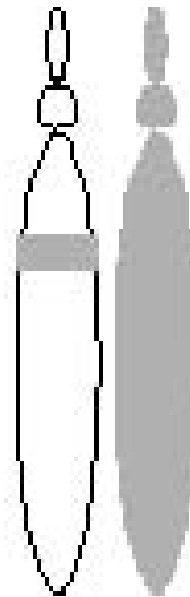
3-7%



P P

3. IC mutation

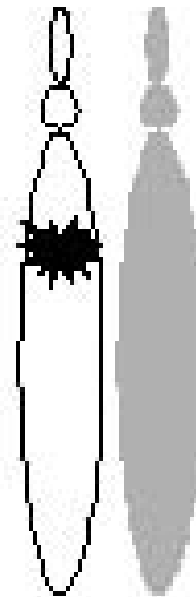
3 %



M P

4. UBE3A mutation

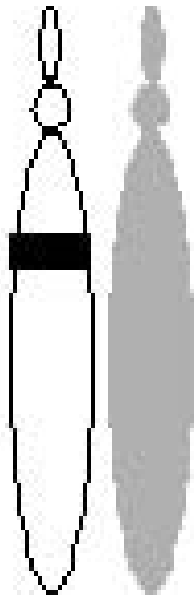
5-11 %



M P

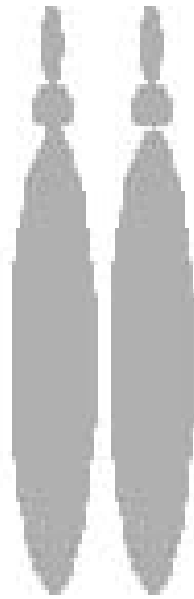
Mechanismy vzniku Angelmanova a Prader-Williho syndromů

1. del 15q11-q13
65-75%



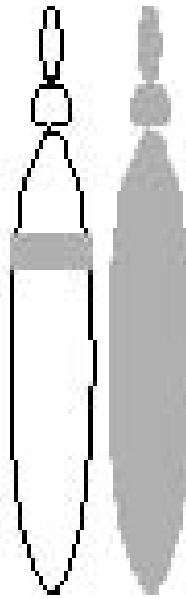
P M

2. UPD
20-30%



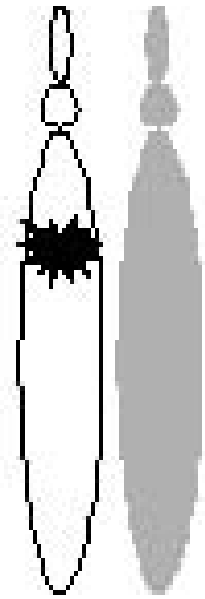
M M

3. IC mutation
5%



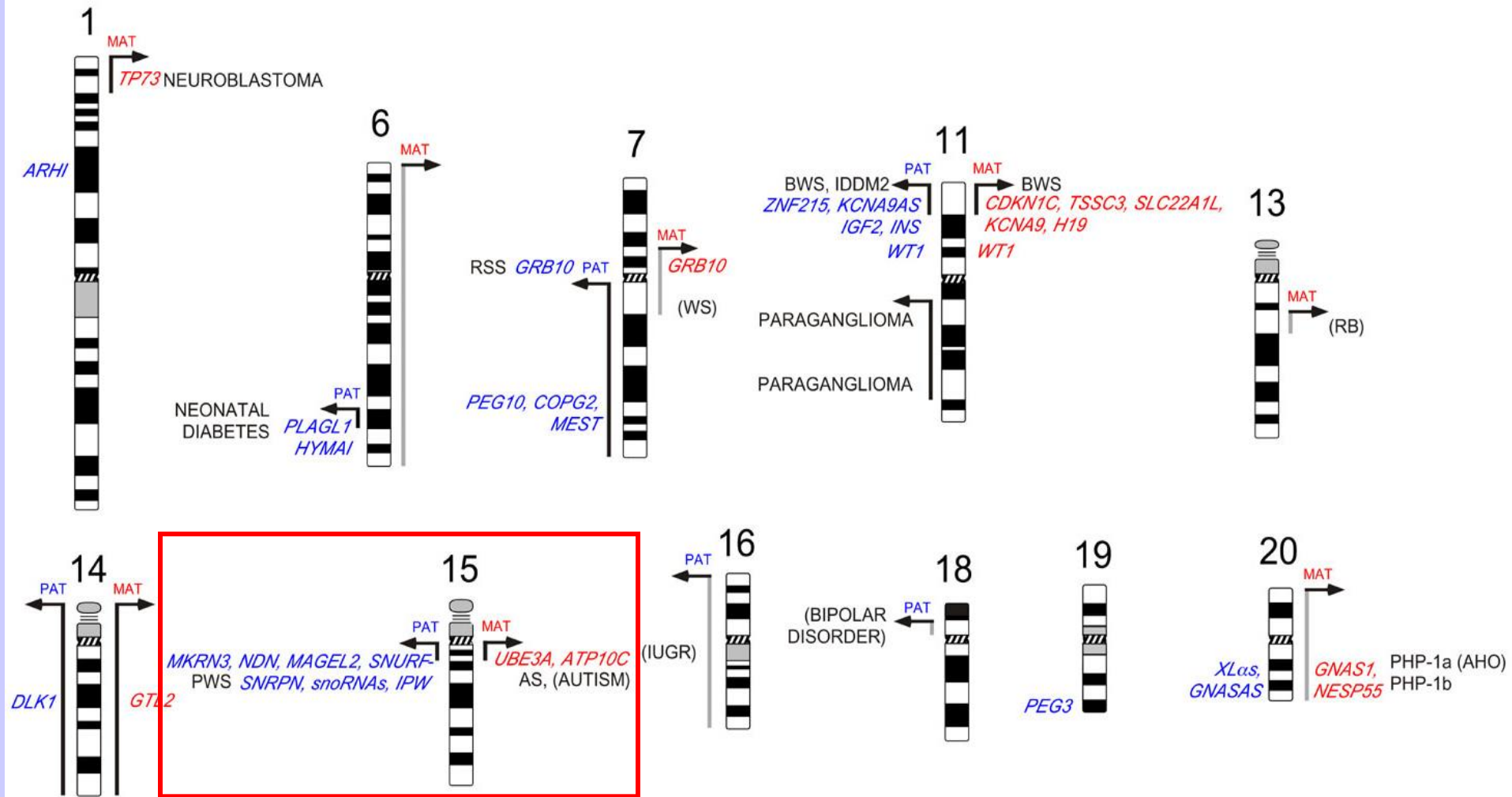
P M

4. 0.1%
SNRPN mutation



P M

Mapa imprintovaných oblastí u člověka



- RSS: Russell-Silver syndrome
- WS: Williams syndrome
- BWS: Beckwith-Wiedemann syndrome
- IDDM: Insulin-dependent diabetes mellitus
- RB: Retinoblastoma
- PWS: Prader-Willi syndrome
- AS: Angelman syndrome
- IUGR: Intrauterine growth retardation
- PHP: Pseudohypoparathyroidism

- | Imprinted phenotypic effect clear
- | Possible Imprinted phenotypic effect

- ← PAT Evidence for paternally expressed gene(s)
- MAT Evidence for maternally expressed gene(s)

Anticipace

v následných generacích se znak manifestuje
časněji (a častěji)

Huntingtonova choroba (HD)

- **Hlavní fenotypové znaky:**
 - Pohybové abnormality - chorea, dystonie
 - Intelekt – postupná ztráta
 - Psychiatrické abnormality – změny osobnosti
 - Pozdní nástup (od dospívání do pozdní dospělosti)
- **Progresivní neurodegenerativní postižení**
 - Degenerace striata a kortexu

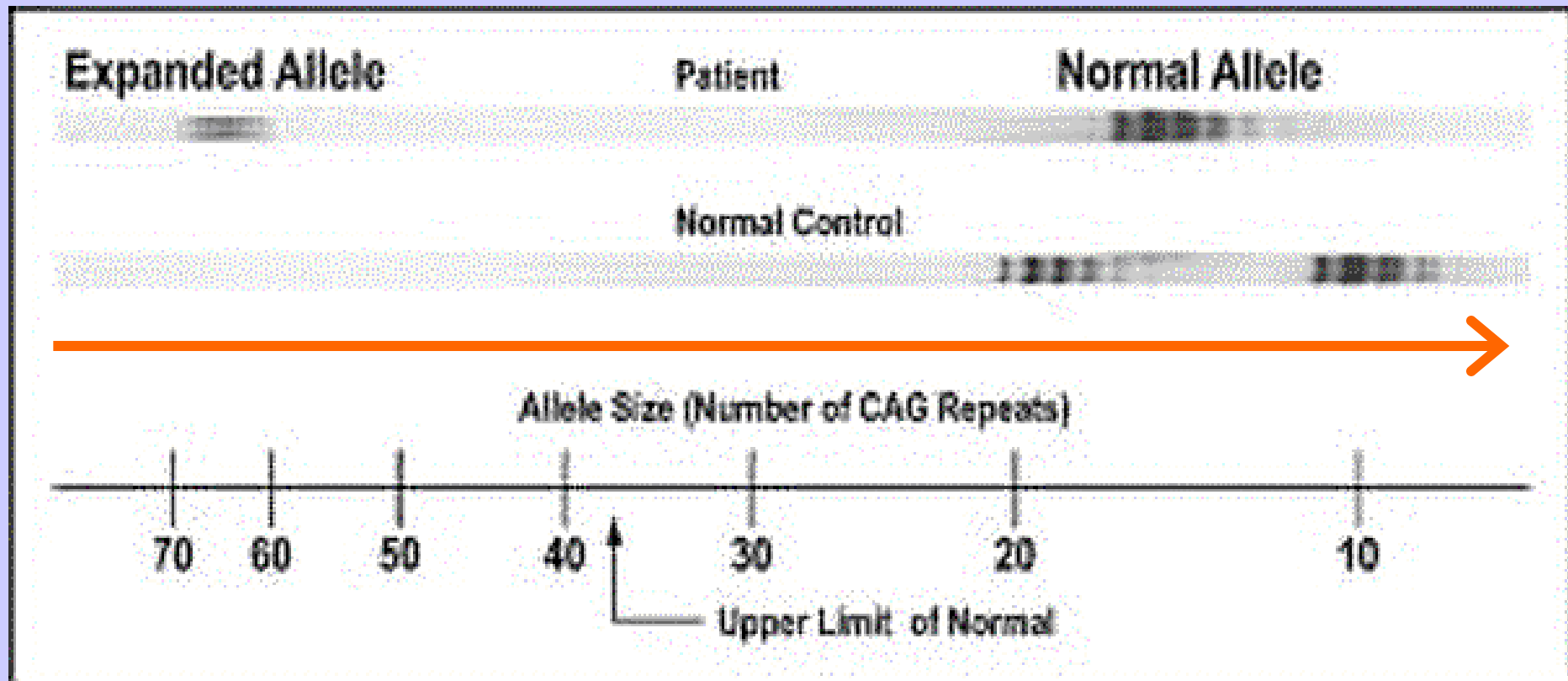
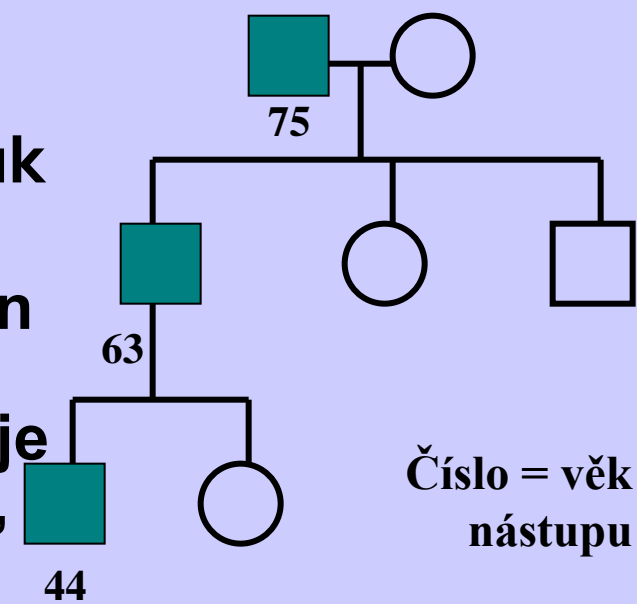
Rodokmenové nálezy u HD

- Dědičnost formálně AD, avšak s neobvyklými nálezy
- Proměnlivý věk nástupu onemocnění
- ~50 % nositelů mutace má příznaky ve věku <40 let
- Časnější nástup nemoci – mutantní alela zděděná od otce
- Anticipace pouze při přenosu od otce

HD – anticipace

(v následných generacích se znak manifestuje časněji, a častěji)

gen *HTT* (protein huntingtin) – exprimován ve všech tkáních, především však v CNS; přesná funkce stále není známa; interaguje s řadou proteinů a transkripčních faktorů, pravděpodobný význam při vývoji CNS.



Expanze tripletů CAG u HD

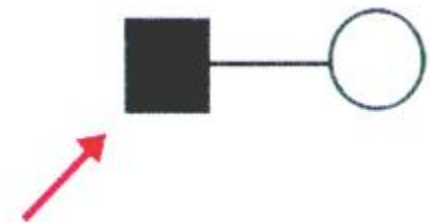
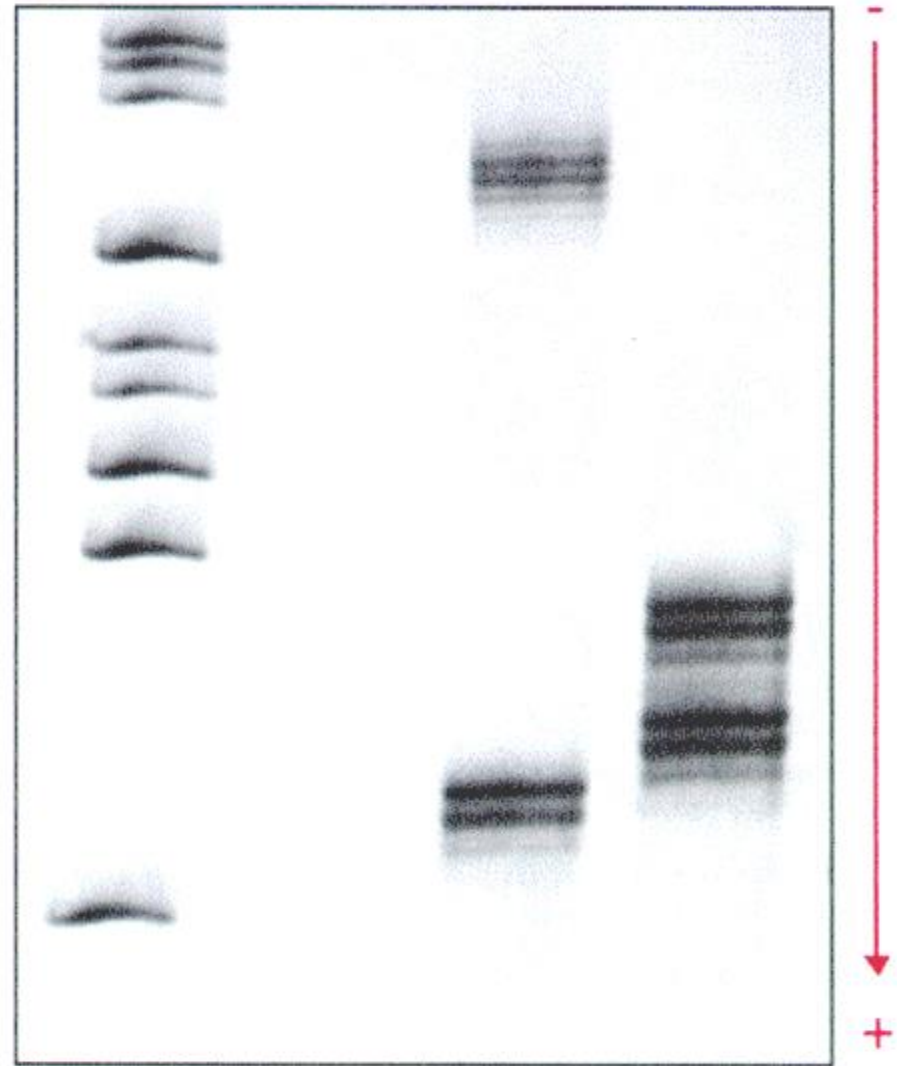
Produkty PCR zahrnující triplety
CAG (na 5' UTR genu *HD*):

zdravá žena = alely s 20 a 24
kopiemi CAG

postižený manžel = alela s 18
kopiemi a expandovaná
alela se 44 kopiemi

97 % zděděno

3 % jsou nové expanze
z premutací k plným
mutacím (děděné
paternálně)



Genetika HD

- **Mutace v genu *HD* :**
 - Expanze sekvence CAG repetit v 1. exonu, která kóduje polyglutaminovou sekvenci
 - Propůjčuje proteinu nové vlastnosti
 - **Není to důsledek haploinsuficience**
 - Delece nevedou k fenotypu
 - Homo- i heterozygotní mutace vedou → ke stejnému fenotypu

Velikost repetice u HD + **Anticipace**

Normální alely	9 - 35 repetice CAG
HD	> 40 repetice
+/- HD	36 - 39 repetice
Premutace	29 - 35 repetice

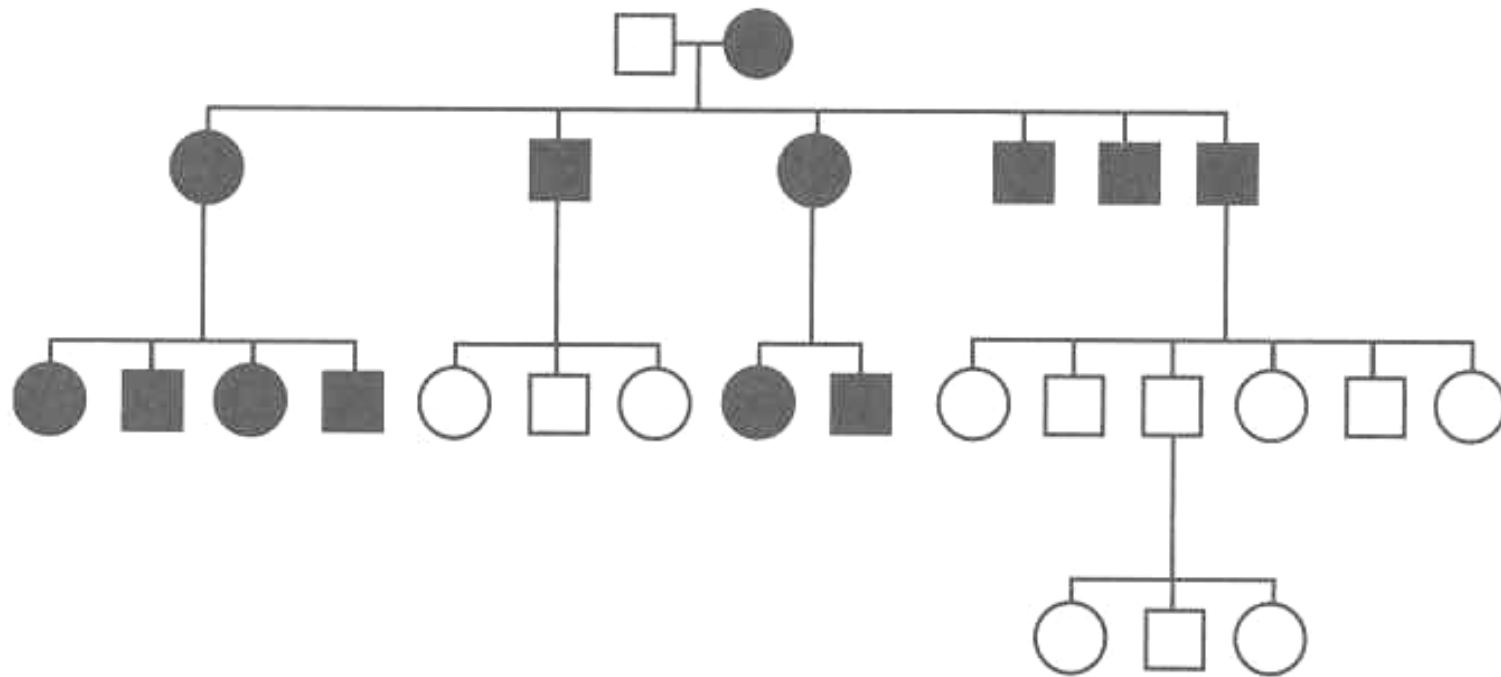
Čím delší je expanze, tím dříve nastupuje nemoc

Expanze premutací – závažné onemocnění s časným nástupem, juvenilní forma (70 - 121 repetice) je vždy **paternálně dědičná** – **meiotická expanze**

Anticipace

v následných generacích se znak manifestuje
časněji (a častěji)

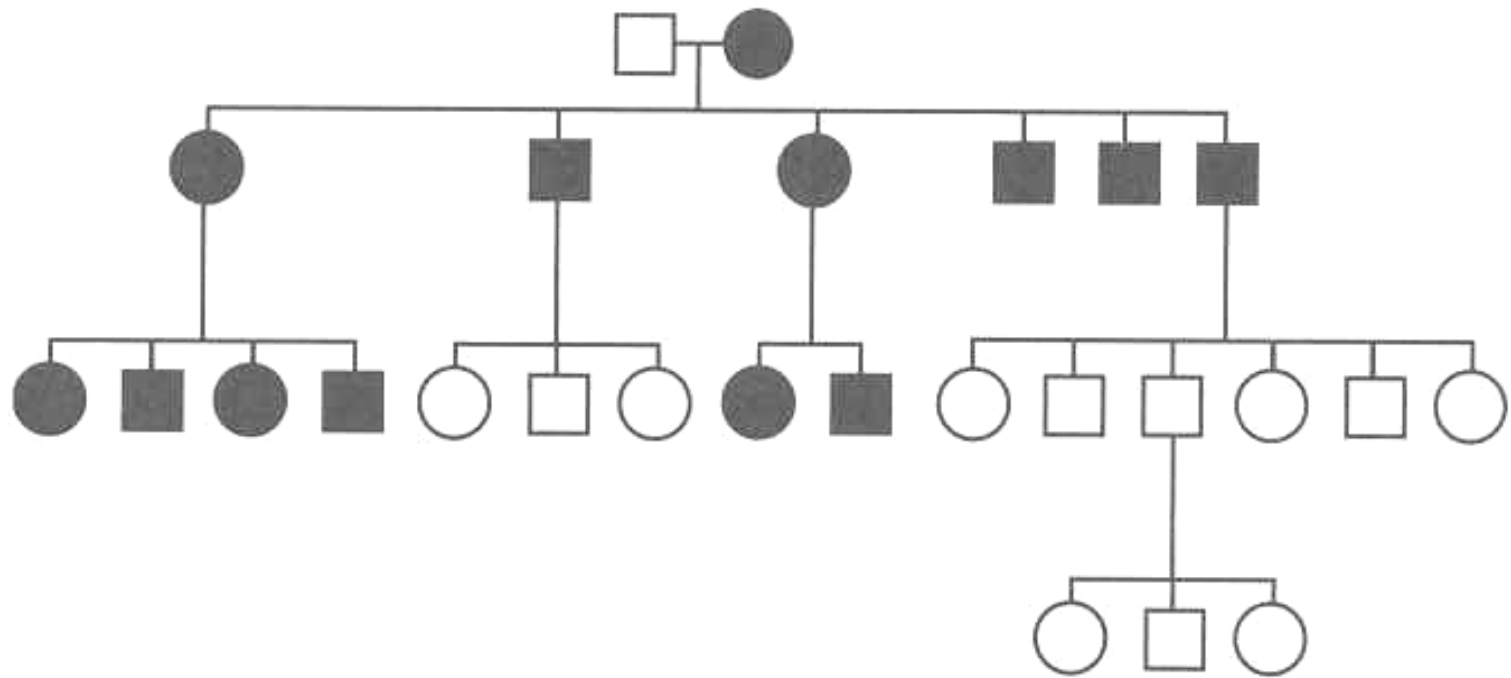
- neurofibromatóza (17q12, *NF1*) těžší postižení při dědění po matce
 - a) diskuse: chyba ve výběru souboru?? - častější záchyt dříve postižených, jen lehčeji (později) postižení plodí děti
 - b) inekvální cross-over
- Huntingtonova choroba (AD) - expanze (více než 40) tripletů CAG (norma 11 - 36), zejména v otcovské meióze
- myotonická dystrofie (AD) - expanze CTG, zejména v mateřské meióze
- sy fragilního X (CGG, premutace 52 - 200, mutace až 4000, nestabilita při dědění po matce (paradox Shermanové), nelze vysvětlit inekvální rekombinací



Zvláštní typ dědičnosti ??



Mitochondrie



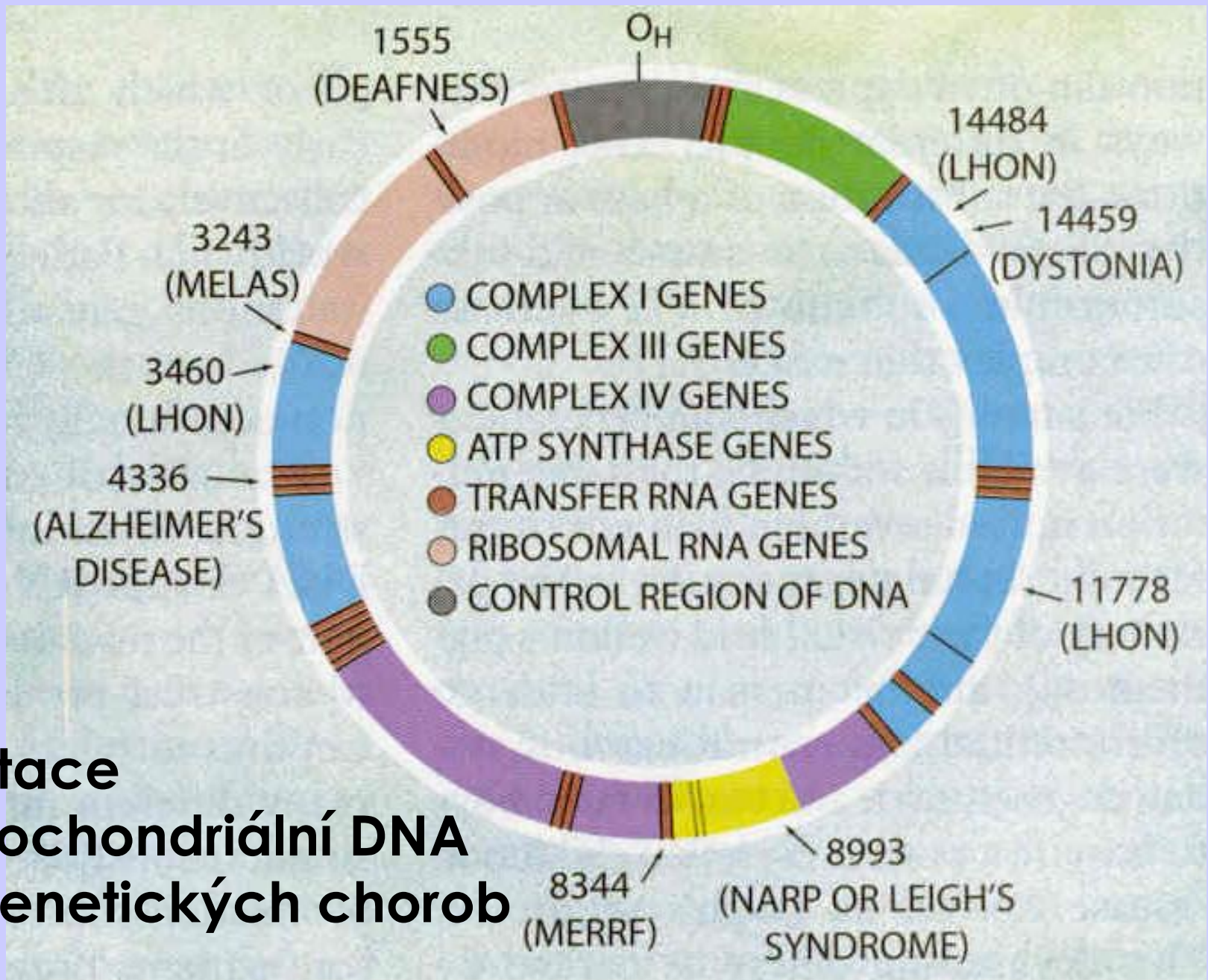
Mitochondriální dědičnost

Mitochondrie

- intracelulární symbionti, oxidativní fosforylace cukrů a tuků - ATP (makroergní fosfátové vazby)
- malá cirkulární mtDNA (16 kb), více kopií
- 37 genů: 2 rRNA, 22 tRNA, 13 proteinů (enzymy)

Mitochondriální mutace a nemoci

- První sekvenace mtDNA v r. 1981
- Patogenní mutace poprvé publikovány - 1988
 - Holt et al (1988) – velké delece u pacientů s mitochondriální myopatií
 - Wallace et al (1988) – bodová mutace v genu ND4 asociovaným s Leberovou atrofií dědičnou atrofií optického nervu (LHON)
- r. 2000: 118 bodových mutací (50 má vztah k nemocem), bezpočet (>100) delecí a duplikací
- mutabilita je asi 10x vyšší než u jaderného genomu
- r. 2020: www.mitomap.org



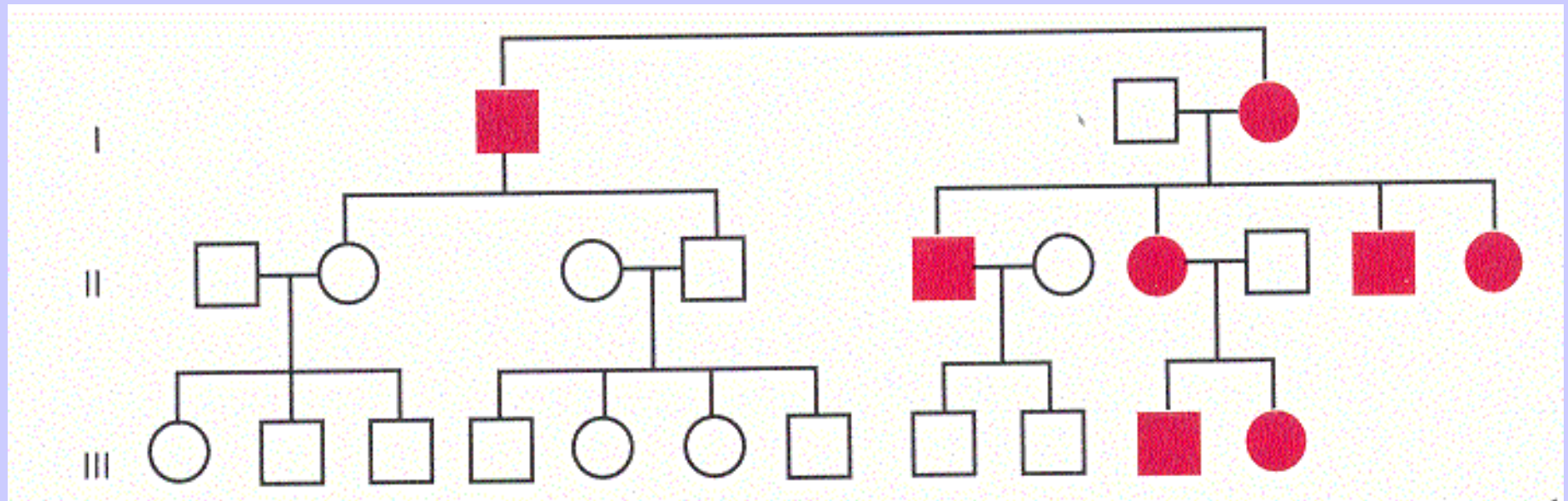
**Mutace
mitochondriální DNA
u genetických chorob**

Mitochondriální dědičnost

Mitochondrie

- intracelulární symbionti, oxidativní fosforylace cukrů a tuků - ATP (makroergní fosfátové vazby)
- cirkulární mtDNA (16 kb), více kopií
- 37 genů 2 rRNA, 22 tRNA, 13 proteinů (enzymy)
- **vyšší podíl mutací, nejsou reparativní enzymy** - postižení buňky závisí na počtu mutací
heteroplasmie - rozdíl mezi bb.,
homoplasmie jedné b.
- **v zygotě pouze mateřské mitochondrie** (100 000 kopií = 1/3 celkového obsahu DNA)
- **matroklinní dědičnost**, postiženy všechny děti postižených žen
- **výskyt:** Leberova atrofie optiku (LHON) **1 : 50 000**, myopatie aj.

Rodokmen dokládající matroklinní dědičnost LHON



Thompson&Thompson 6th ed (2001)

Fenotyp mitochondriálních onemocnění

Mutace mtDNA postihují tkáně vyžadující funkční (neporušenou) oxidativní fosforylaci, s velkými nároky na energii

- CNS
- kosterní svalstvo
- srdeční sval
- slinivka
- oko
- ledvina

Široké klinické spektrum neuromuskulárního postižení

- Encefalopatie – degenerativní postižení mozku
- Myopatie – onemocnění svalstva
- Ataxie – porucha svalové koordinace
- Degenerace sítnice
- Porucha okohybných svalů

Mitochondriální dědičnost 2

Charakteristiky:

Rozdílné výsledky v recipročním křížení

**Štěpné poměry v potomstvu
neodpovídají mendelovským**

**Segregace různých genotypů
prostřednictvím mitotických dělení
(somatická segregace)**

Dědičnost mutací mtDNA

- Počet kopií mtDNA v buňce = stovky až tisíce
- mutace mohou postihovat některé, nikoli však všechny genomy
- **Heteroplasmie** - buňky/tkáně mohou mít dvě populace mtDNA (normální vs. mutovanou)
- **Patogenní práh** – klinické projevy nemoci
- S mutacemi mtDNA je spojena řada různých syndromů, dokonce v jediném rodokmenu!

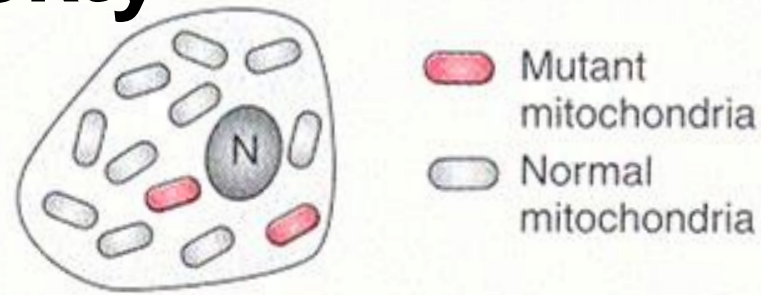
Rychlá segregace savčí mtDNA

(Jenuth et al. Nature Genet. 14:146-151)

Typ buňky	Počet buněk	mtDNA molekul v buňce	Variabilita mezi buňkami v zastoupení různých mtDNA
Primordiální zárodečná	50	200	nízká
↓ <i>Migrace & mitóza</i>			
Oogonie		200	
↓ <i>Mitóza</i>			
Primární oocyty	25 000	1 000	nízká
↓ <i>Meióza</i>			
Zralé oocyty		100 000	vysoká
↓ <i>Fertilizace</i>			
Zygota	1	1 000	nízká v jedné zygotě vysoká mezi zygotami
↓ <i>Mitóza</i>			
Embryonální (morula)	10 - 20	1 000	nízká v jednom embryu vysoká mezi embryi

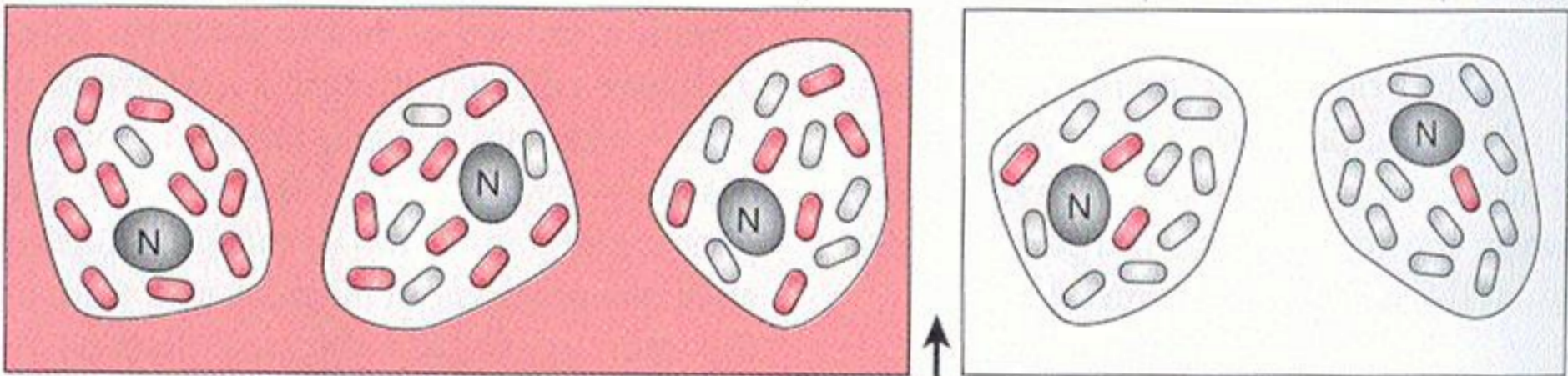
Homoplasmie/Heteroplasmie - prahové efekty

Podle:
Thompson and Thompson 6th Ed (2001)



Clonal MtDNA proliferation

Random Segregation



Disease phenotype

Normal phenotype

Threshold for phenotypic expression

Choroby způsobené mitochondriálními mutacemi - SOUHRN

Maternálně dědičné

Vysoká variabilita mezi sourozenci ve

- věku nástupu symptomů
- závažnosti příznaků

Asociované s mutacemi v mitochondriálních genech

Postižení jedinci jsou heteroplasmičtí pro konkrétní mutaci

- Závažnost příznaků obvykle koreluje s relativním přebytkem mutantní nad normální mitochondriální DNA

Obecně jsou to degenerativní neuromuskulární nemoci s pozdním nástupem

Markery mitochondriálního genomu v soudním lékařství

Lidská mitochondriální DNA

má hypervariabilní nekódující oblast,
která je obvykle rozdílná u nepříbuzných jedinců
lze ji charakterizovat amplifikací (PCR) a následně
sekvenováním

je přítomna ve velkém množství a je odolná k degradaci
vlivem nepříznivých podmínek

je proto markerem první volby u forenzních vzorků,
které jsou k dispozici jen v omezeném množství a/nebo
které byly vystaveny extrémním vlivům zevního prostředí

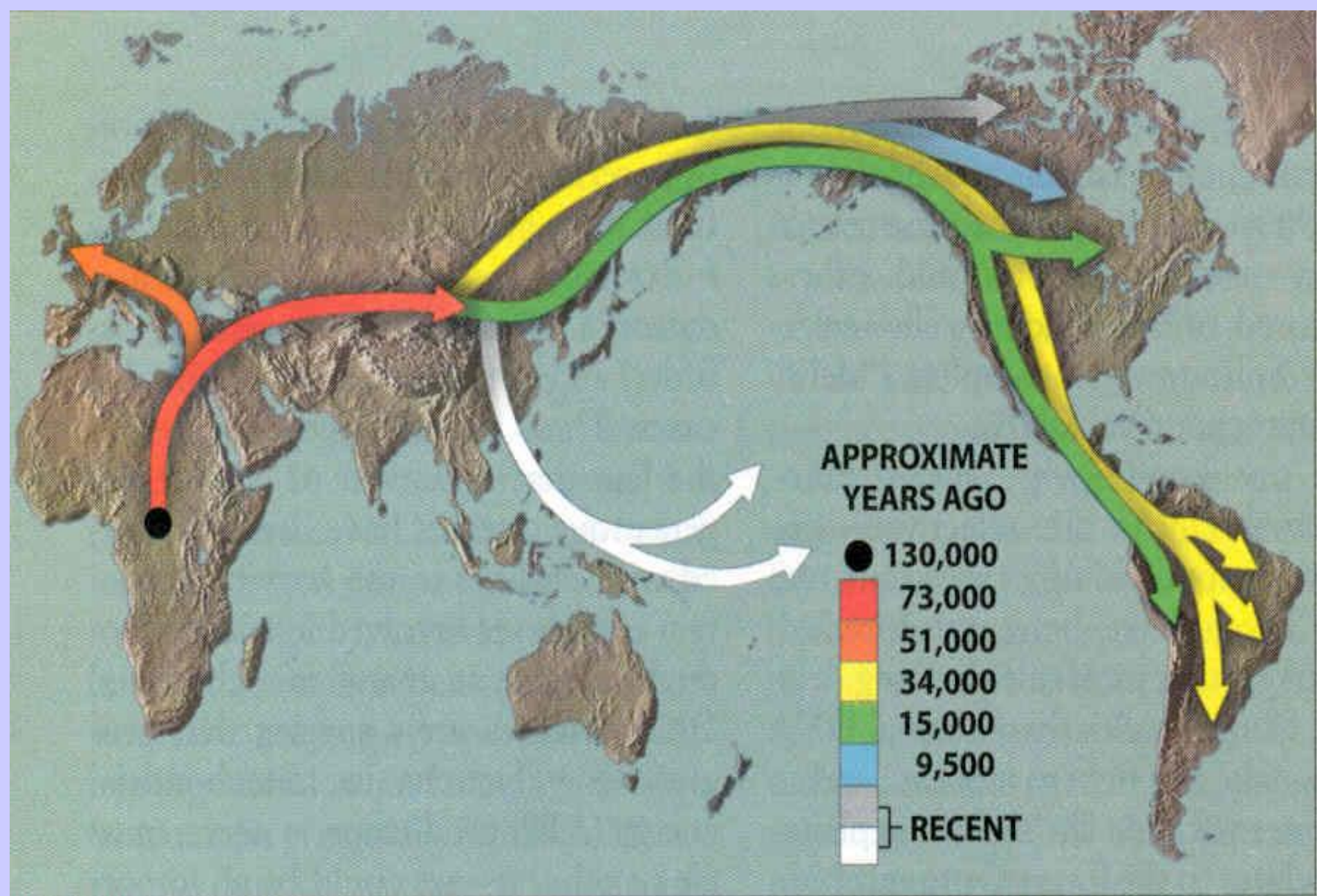
Markery mitochondriálního genomu v evoluci druhu *Homo sapiens*

Mitochondriální genotypy současných lidských populací odrážejí maternální linie

- Maternálně dědičné
- Nedochází k rekombinacím
- Mutační spád (mutabilita) je ve srovnání s geny v jádře vysoký

Markery mitochondriálního genomu v evoluci druhu *Homo sapiens*

- Lidská mitochondriální DNA vykazuje přísně maternální dědičnost a nevykazuje rekombinace; proto polymorfismy odrážejí maternální linie.
- Největší počet genotypů lidské mitochondriální DNA se nachází v Africe, což je v souladu s ideou, že africké populace jsou nejstarší z populací moderního člověka (a tudíž akumulovaly nejvíce mutací).
- Studium mitochondriální DNA současných populací nám umožnilo sledovat stopu až k počátkům a migraci lidských populací.



**Polymorfismy mitochondriální DNA stopují migraci lidských populací
(Wallace: *Sci. Amer.* 277:40)**

