

**Prednášky z Patofyziológie**

Všeobecné lekárstvo

Zubné lekárstvo

2013-2022

**Zimný semester**

# **GENETIKA 1**

(Výber z prednášky)

**R.Beňačka**

Ústav Patologickej fyziológie

Lekárska fakulta, Univezita P.J.Šafárika

Košice

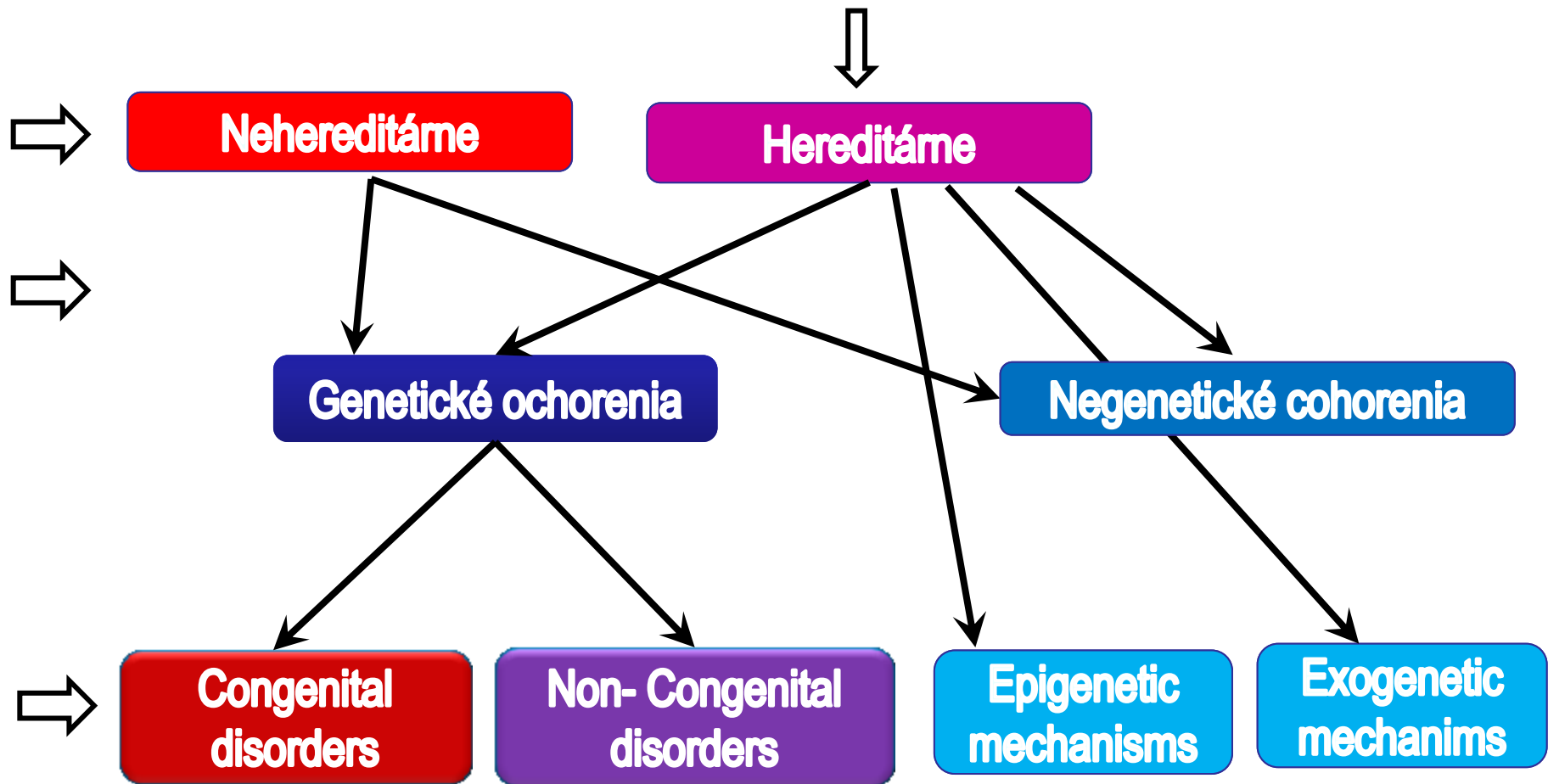
Templates, figures, tables and data were modified and/or combined from various printed and electronical resources and may serve only for educational purposes

# **Základné termíny**

# Terminológia

- **Genetický stav (choroba)** – tvorený zmenami genetickej informácie; nie všetky genet. poruchy sú dedičné (napr. všetky druhy rakoviny sú genetické, ale len časť je dedičná)
- **Epigenetický stav** – vnútorné a vonkajšie (environmentálne) vplyvy, ktoré majú vplyv na spôsob realizácie genetickej informácie (zapínanie a vypínanie; náhodné a nenáhodné)
- **Ektogenetické podmienky** – endogénne a exogénne regulácie a princípy, ktoré ovplyvňujú realizáciu genetických/epigenetických mechanizmov – programovanie, neimplicitné, náhodné, ovplyvňujú rýchlosť mutácií, in utero, postnatálna ontogenéza
- **Kongenitálne (Vrodené) choroby** – prítomné choroby a patologické stavy, manifestatívny pôrod alebo v perinatálnom období
- **Hereditárny (dedičný) stav (choroba)** - dedičnosť je odovzdávanie vlastností z rodičov na potomkov; buď nepohlavným rozmnožovaním alebo pohlavným rozmnožovaním, potomstvo bunky alebo organizmy získavajú genetické vlastnosti svojich predchodcov
- **Familiálny stav (ochorenie)** - podskupina dedičných stavov; choroby, patológie, ktoré sa vyskytujú v rodinách; ide o podskupinu genetických a dedičných

# Možnosti z hľadiska dedičnosti



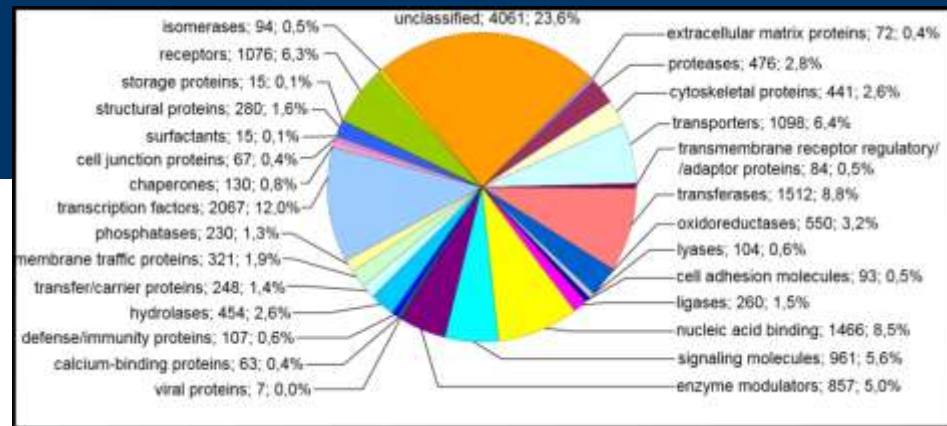
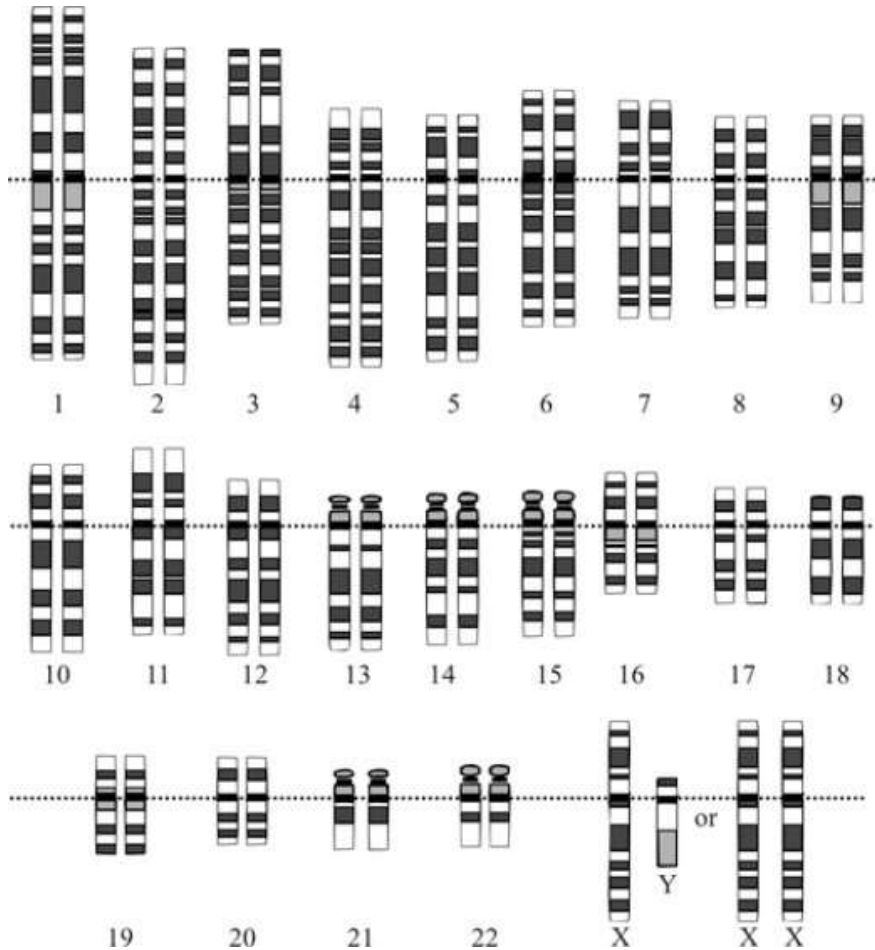
# Príklady rôznych ochorení s využitím termínov

- Kosáčikovitá anémia = genetická + dedičná + nevrodená
- Hemofília A, B = genetická+ dedičná (súvisiaca s X) + vrodená
- Rázštep pery a podnebia = negenetický+ nededičný+ vrodený
- Fakomatóza = genetická /alebo/ negenetická + nededičná + vrodená
- Detská mozgová obrna = negenetická + nededičná + vrodená + nefamiliárna
- Syndróm fragilného X = genetický + dedičný (nemendelovský) + + vrodený
- Downov syndróm = genetický + nededičný + vrodený
- Spina bifida = negenetický + nededičná + vrodená
- Cystická fibróza = genetická + dedičná (znak AR) + vrodená
- Srdcové chyby = genetické /alebo negenetické + nededičné + vrodené
- Marfanov syndróm. = genetický+ dedičný (znak AD) +vrodená
- Chlopňové chyby (kvôli rubeole v gravidite ) = negenetická + vrodená
- Ca hrubé črevo = genetické+ nekongenitálne + nededičné (alebo) dedičné+ familiárne/alebo nefamiliárne
- Ca pankreas = genetické+ nededičné+ nekongenitálne ;
- Trizómie (Downov sy. Edwardsov sy.) = genetické+ vrodené; dedičné (1%) alebo nededičné; nefamiliárne

# Znalosť ľudského genetického kódu

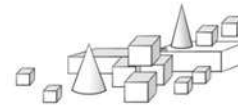
- **Human Genome Project (HUGO)** (začatý 2/2001) = kompletne zmapovanie jednotlivých ľudských génov sekvenovaním DNA; prvý návrh sekvencie a počiatočná analýza zverejnená vo februári 2001
- Počet počiatočných predpovedí 100 000 génov
- HGP-Write (začal 6/2016) = plán na syntézu ľudského genómu
  
- **A) Kódujúca DNA (~ 1,5 – 2 % genómu)** = sekvencie, ktoré možno prepísať do mRNA a preložiť do proteínov
  - Historicky sa odhady ľudských génov pohybovali od 2 000 000 a (začiatok 60. rokov), 100 000 (koniec roku 1960), 40 000 (začiatok 70. rokov) až 19 000 (2005); Dnes je zaregistrovaných ~ 21 000 (Uniprot; Švajčiarsko)
  - Počet génov kódujúcich ľudský proteín nie je väčší ako počet oveľa menej zložitých organizmov (škrkavka, ovocná muška). !!! U ľudí sa vo veľkej miere používa alternatívny zostrih pre-mRNA (veľký počet modulárnych proteínov prostredníctvom selektívnej inkorporácie exónov).
  
- **B) Nekódujúca DNA (98 % genómu)** = sekvencie, ktoré sa nepoužívajú na kódovanie proteínov; regulujú génovú expresiu, organizáciu chromozómovej architektúry a kontrolujú epigenetickú dedičnosť.
  - nekódujúce molekuly RNA, regulačné sekvencie DNA, LINE, SINE, intróny a sekvencie, pre ktoré ešte nebola stanovená žiadna funkcia.

# Ľudský genóm



"How to build a castle" story on genome

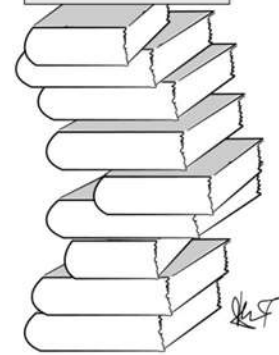
2%



Building blocks



98%



Manual



- 22 párov chromozómov + 2X (ženy) alebo 1X+1Y (muži)
- 3 234,83 Mb (mega-párov báz) haploidné bunky
- 6 469,66 Mb diploidné bunky ; Variabilita medzi ľuďmi ~ 0,1 %
- Rozdiel – najbližší príbuzní šimpanzy a bonobovia (4 %)

# Počet chromozómov u rôznych druhov (diploidný stav) (2n)

Drosophila ( <i>Drosophila melanogaster</i> )	8	Mačka ( <i>Felis catus</i> )	38
Háďatká ( <i>C. elegans</i> )	12	Myš ( <i>Mus musculus</i> )	40
Mucha domáca ( <i>Musca domestica</i> )	12	Sója ( <i>Glycine max</i> )	40
Arabidopsis ( <i>Arabidopsis thaliana</i> )	14	Pšenica ( <i>Triticum aestivum</i> )	42
Hrach ( <i>Pisum sativum</i> )	14	Človek rozumný ( <i>H. sapiens sapiens</i> )	46
Jačmeň ( <i>Hordeum vulgare</i> )	14	Šimpanz ( <i>Pan troglodytes</i> )	48
Raž (Rye)	41	Zemiaky ( <i>Solanum N</i> )	48
Chlamydomomas	17	Kôň ( <i>Equus caballus ferrus</i> )	64
Konope ( <i>Cannabis sativa</i> )	20	Kurčatá ( <i>Gallus gallus</i> )	78
Kukurica ( <i>Zea mays</i> )	20	Pes (čel'ad' vlkov <i>Canis</i> )	78
Ryža ( <i>Oryza sativa</i> )	24	Domáci dobytok ( <i>Bos taurus</i> )	78
Kvasnice ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	32	Kapor ( <i>Cyprinus carpio</i> )	104



# Epigenetika

# Epigenetika

- Špecifické epigenetické procesy zahŕňajú paramutáciu, bookmarking, imprinting, umlčanie génov, inaktiváciu X chromozómov, efekt polohy, preprogramovanie metylácie DNA, transvekciu, materské efekty, postup karcinogenézy, mnohé efekty teratogénov, reguláciu modifikácií histónov a heterochromatínu a technické obmedzenia ovplyvňujúce partenogéza a klonovanie.
- „**Epigenetické templátovanie**“, udržiavanie a prenos stavov metylovanej DNA, modifikácií histónov a dokonca aj cytoplazmatických (štrukturálnych) dedičných stavov
- CpG miesta: oblasti DNA (5'-C-fosfát-G-3'C) Cis nasledované G v smere 5' → 3'; u cicavcov je 70% až 80% C v CpG miestach metylovaných (cytozín --> 5 -metylcytozín --> tymíny)
- CpG ostrovy. genómové oblasti (najmenej 200 bp; typicky dĺžka 300 – 3 000 párov báz) s vysokou frekvenciou CpG dinukleotidov; „pomer pozorovanej a očakávanej CpG“ > 60 % očakávaných. Približne 70 % proximálnych promótorov obsahuje ostrovček CpG
- 40 % promótorov cicavčích génov. 60 % ľudských génov všetky gény na udržiavanie
- Zvyšok genómu má oveľa nižší počet CpG miest; tie sú často mutované a stávajú sa vzácnymi v genóme (frekvencia ~ 1 %) (CG supresia), s výnimkou CpG ostrovov, kde zostávajú nemetylované. DNA metyltransferázy, DNMT1, DNMT3A a DNMT3B

# Epigenetika

## (1) Chromatínová modifikácia

### a) Postranlačná modifikácia aminokyselín, ktoré tvoria históny

### b) Kovalentná modifikácia DNA – metylácia, hydroxymetylácia

- väčšinou na CpG ostrovoch DNA metyltransferázami (DNMT); demetylácia pomocou TET enz.
- represia (v promótoroch + oblasti enganceru; transkripčné faktory (22 %) + zosilňovače --> umlčanie
- represia proteínmi metyl-CpG-väzbovej domény (MBD) --> interaguje s históndeacetylázami
- zvýšená (metylácia v kódujúcej oblasti)

### c) Kovalentná modifikácia histónových proteínov – metylácia a acetylácia ((Lys/Arg), fosforylácia (Ser/Thr) a ubikvitinácia a sumoylácia lyzínu, laktylácia, ribozylácia a citrulinácia – Históny H3 a H4 je možné manipulovať aj demetyláciou pomocou histón lyzínu demetyláza (KDM).

## (2) RNA metylácia N6-metyladenozínu (m6A) - najrozšírenejšia eukaryotická RNA modifikácia

(3) Regulácia transkriptu RNA a) udržiava aktivitu tohto génu (Hnf4 a MyoD zvyšujú transkripciu mnohých pečeno špecifických a svalovo špecifických génov); b) nábor hierarchie generických komplexov modifikujúcich chromatín a DNA metyltransferáz; c) zstrihové formy RNA alebo tvorbou dvojvláknovej RNA (RNAi), d) RNA sa môže šíriť priamo do iných buniek alebo jadier difúziou

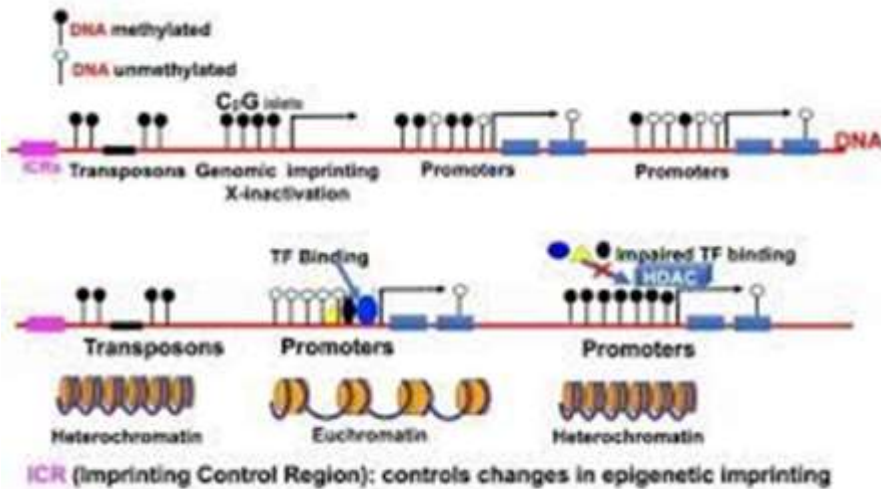
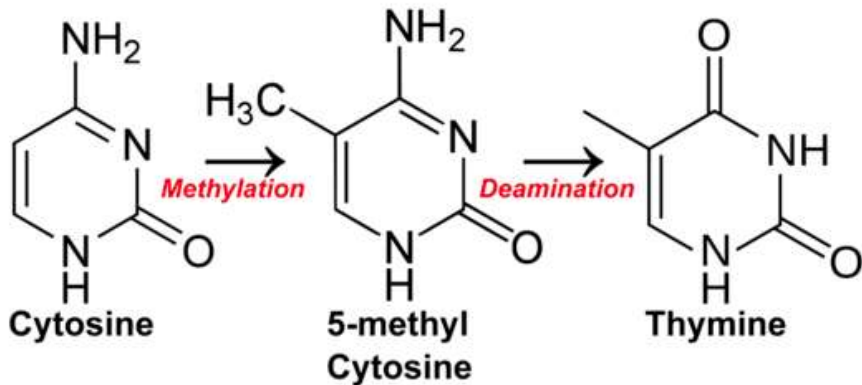
## (4) ncRNA – nekódujúce RNA

# RNA svet

- **messengerová RNA (mRNA)** - molekula RNA, ktorá bude neskôr preložená na polypeptid.
- **ribozomálna RNA (rRNA)** - bude použitá pri stavbe ribozómov (organelov používaných na syntézu peptidov transláciou mRNA).
- **transferová RNA (tRNA)** – molekuly RNA, ktoré prenášajú aminokyseliny do rastúceho polypeptidu.

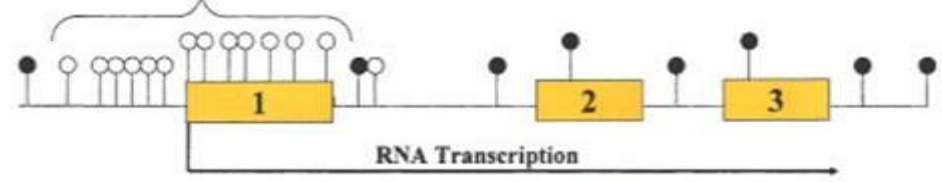
## Nekódujúce RNA

- **MikroRNA (miRNA) (cca 2000)** sú ncRNA (17 - 25 bp) regulujú veľké množstvo biologických funkcií zameraných na približne 100 až 200 messengerových RNA (mRNA), ktoré znižujú (rozpad cieľovej mRNA) alebo úroveň translácie na proteín. Asi 60 % génov kódujúcich ľudský proteín je regulovaných miRNA; 50 % miRNA génov je spojených s CpG ostrovmi.
- **circRNA**
- **snRNA (malá jadrová RNA)** - transkripcia DNA génov pre mRNA, rRNA a tRNA vytvára veľké prekursorové molekuly ("primárne transkripty"), ktoré sa musia spracovať v jadre, aby sa vytvorili funkčné molekuly na export do cytosólu.
- **malá nukleárna RNA (snoRNA)** – RNA v jadierku majú viacero funkcií
- **Malá interferujúca RNA (siRNA)**, krátka interferujúca RNA alebo umlčiaca RNA je triedou dvojvláknovej ncRNA (20–24 bp) podobnej miRNA a fungujúcej v rámci dráhy interferencie RNA (RNAi). Zasahuje do expresie špecifických génov s komplementárnymi nukleotidovými sekvenciami degradáciou mRNA po transkripcii, čím bráni translácii



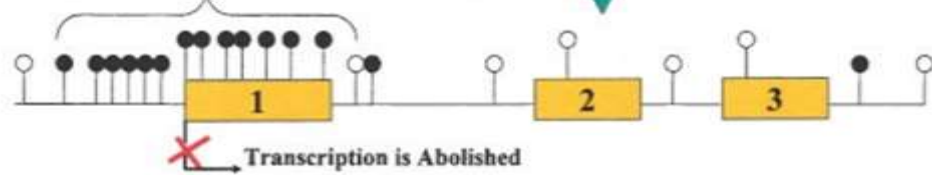
### Unmethylated CpG Island

Activators, Histone Acetyltransferases, Basal Transcriptional Machinery Protect the Island



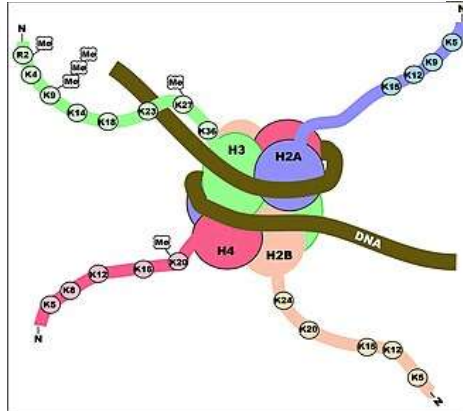
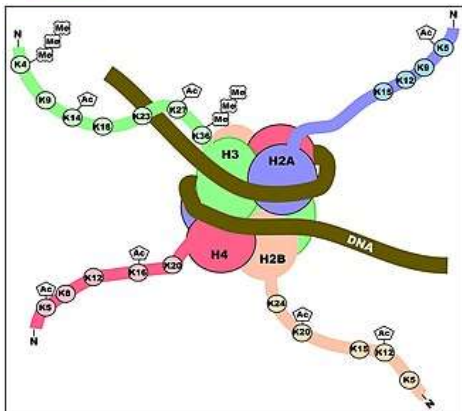
### Hypermethylated CpG Island

Transcriptional Repressors, Histone Deacetylases, DNA Methyltransferases and Methyl-binding Proteins Shut-Down the Island

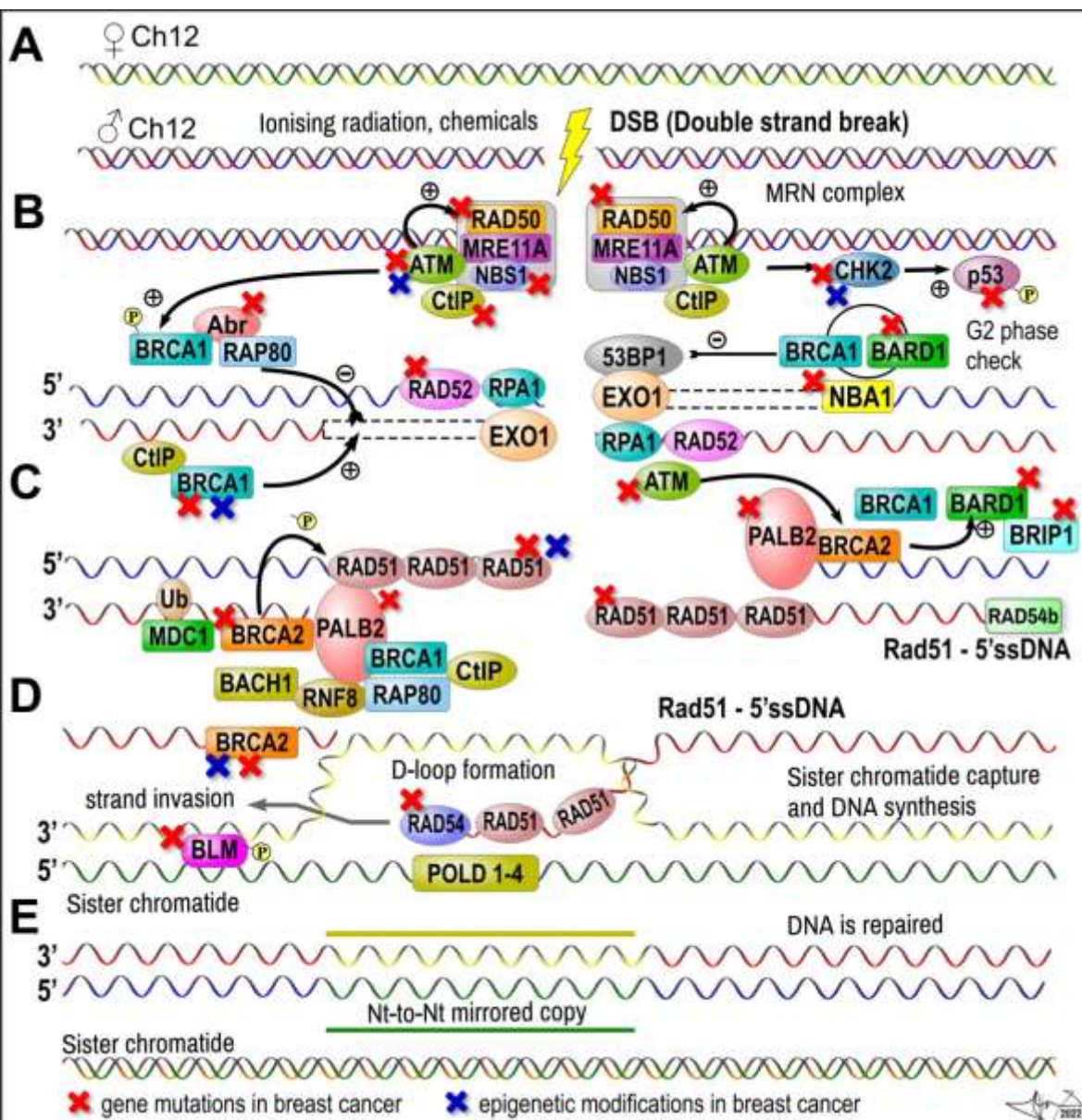


Spreading from Methylation Centers, Seeding of Methylation, Selective Advantage...

- Hypermetylácie promótorov → inih9cia traskripcie



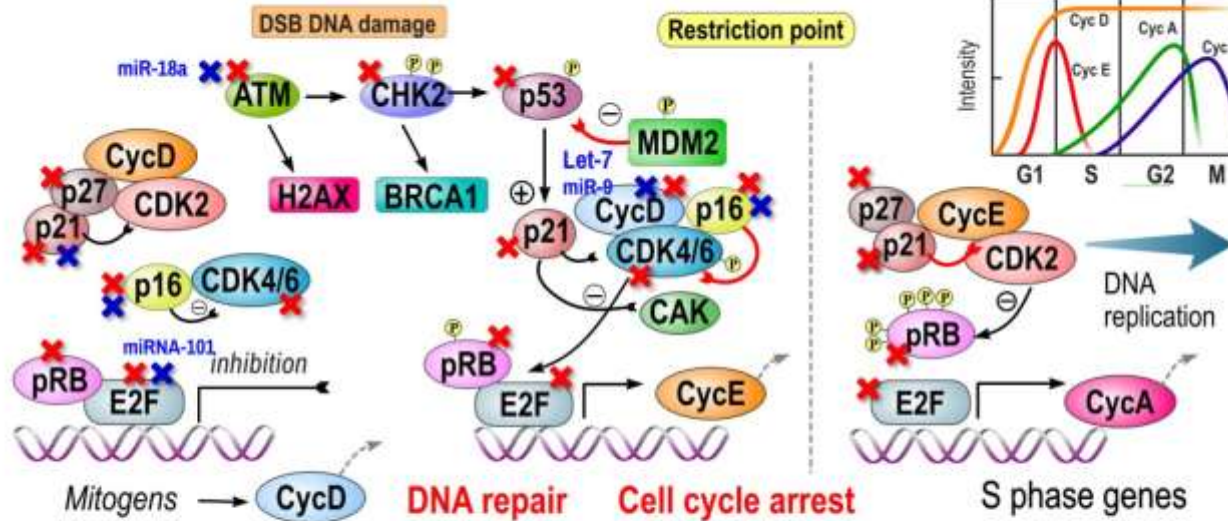
# Nádory – epigenetické modifikácie opravných génov



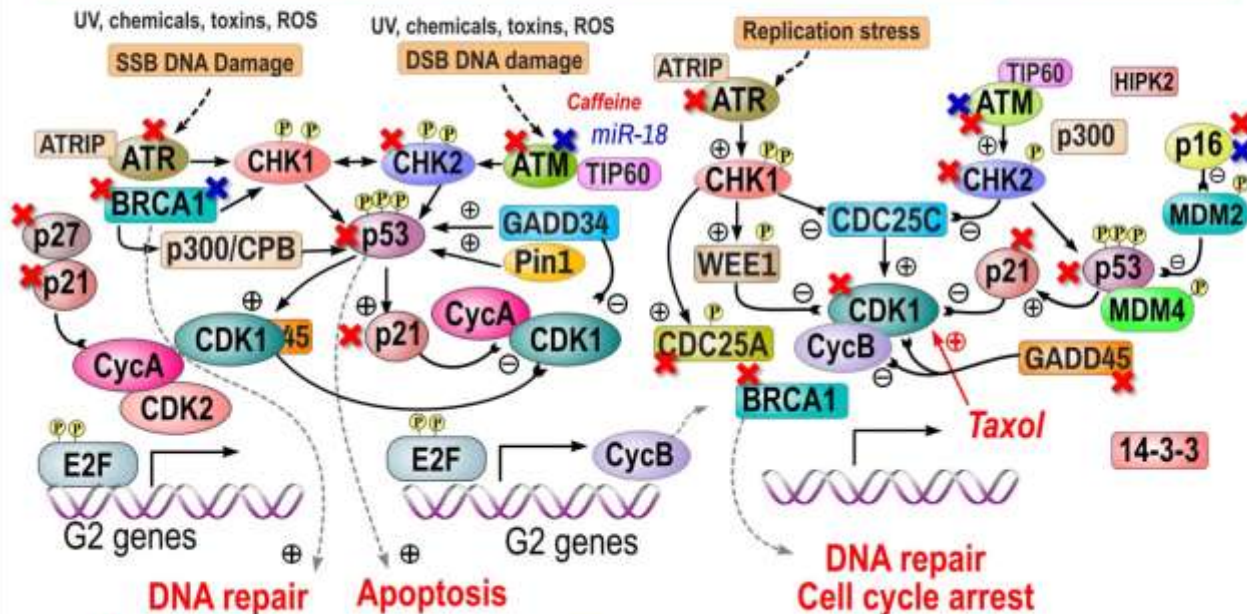
DNA opravné gény s hyper/hypermetylovanými promótorami pri rakovinách; 15 DNA opravných génov (XRCC1, MLH3, PMS1, RAD51B, XRCC3, RAD54B, BRCA1, SHFM1, GEN1, FANCE, FAAP20, SPRTN, SETMAR, HUS1 a PER1); 93% Ca, 88% žalúdka, 74% štítnej žľazy, 40%-90% hrubého čreva, 50% mozgu.

**Hypermetylácia promótorov :**  
LIG4 82 % kolorektálnych Ca ;  
NEIL1 62 % rakovín hlavy a krku  
42 % nemalobunkových Ca pľúc.  
ATM 47 % Ca pľúc; MLH1 48 %  
skvamocelulárnych Ca;  
nemalobunkového Ca karcinómu  
pľúc. FANCB 46 % prípadov  
rakoviny hlavy a krku.

Go → Early G1 phase      Early G1 phase → Late G1 phase      Late G1 phase → S phase

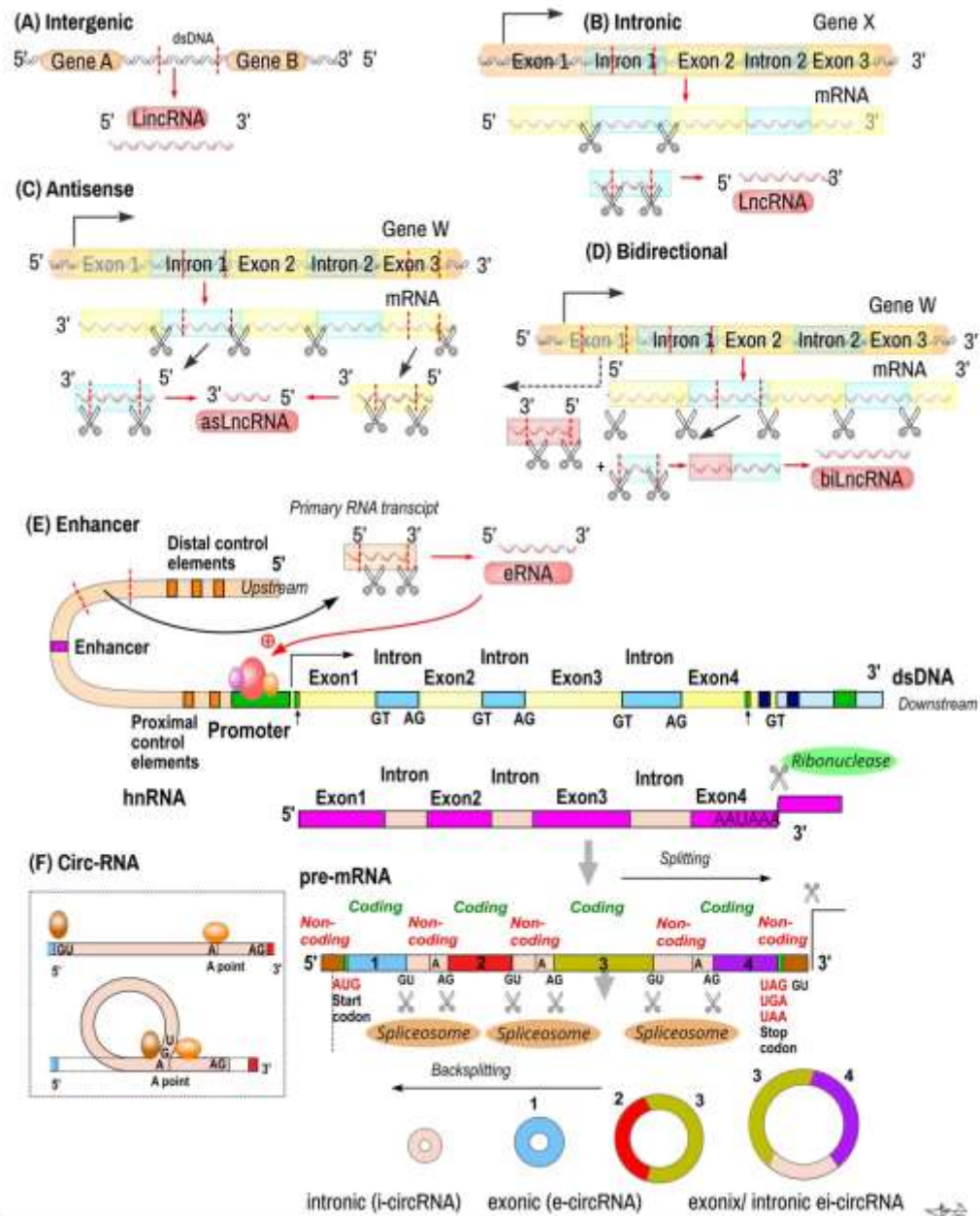
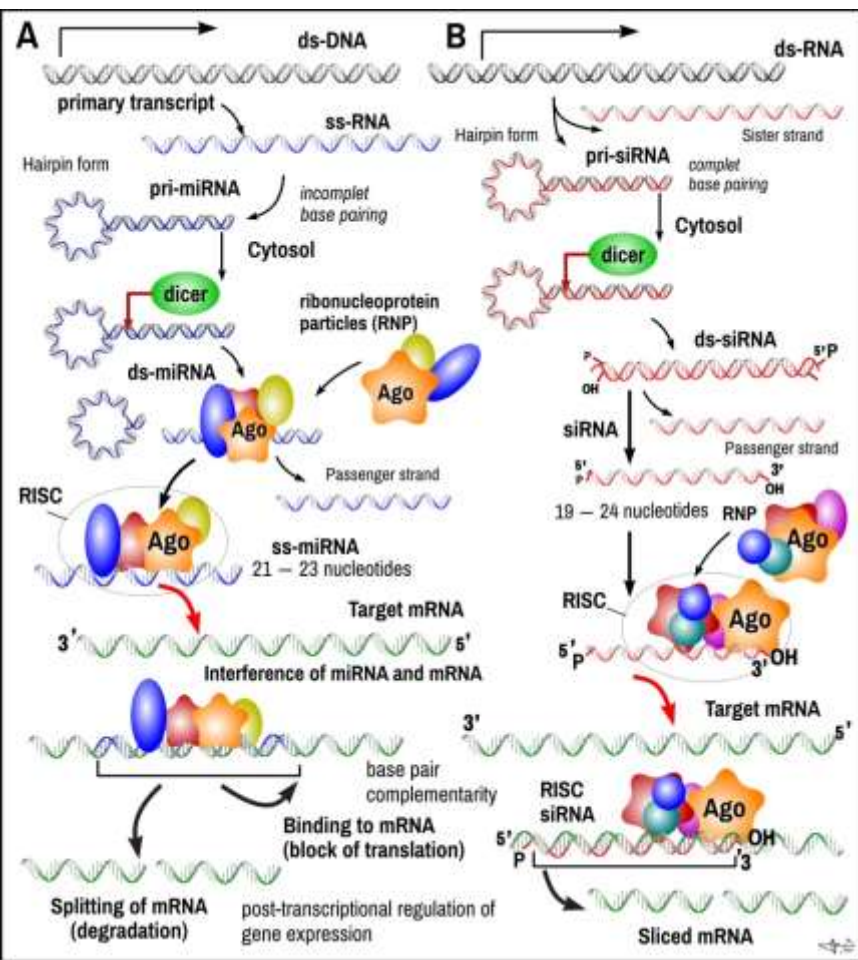


S phase      S phase → G2 phase      G2 phase → M phase



✗ gene mutations in breast cancer      ✕ epigenetic modifications in breast cancer

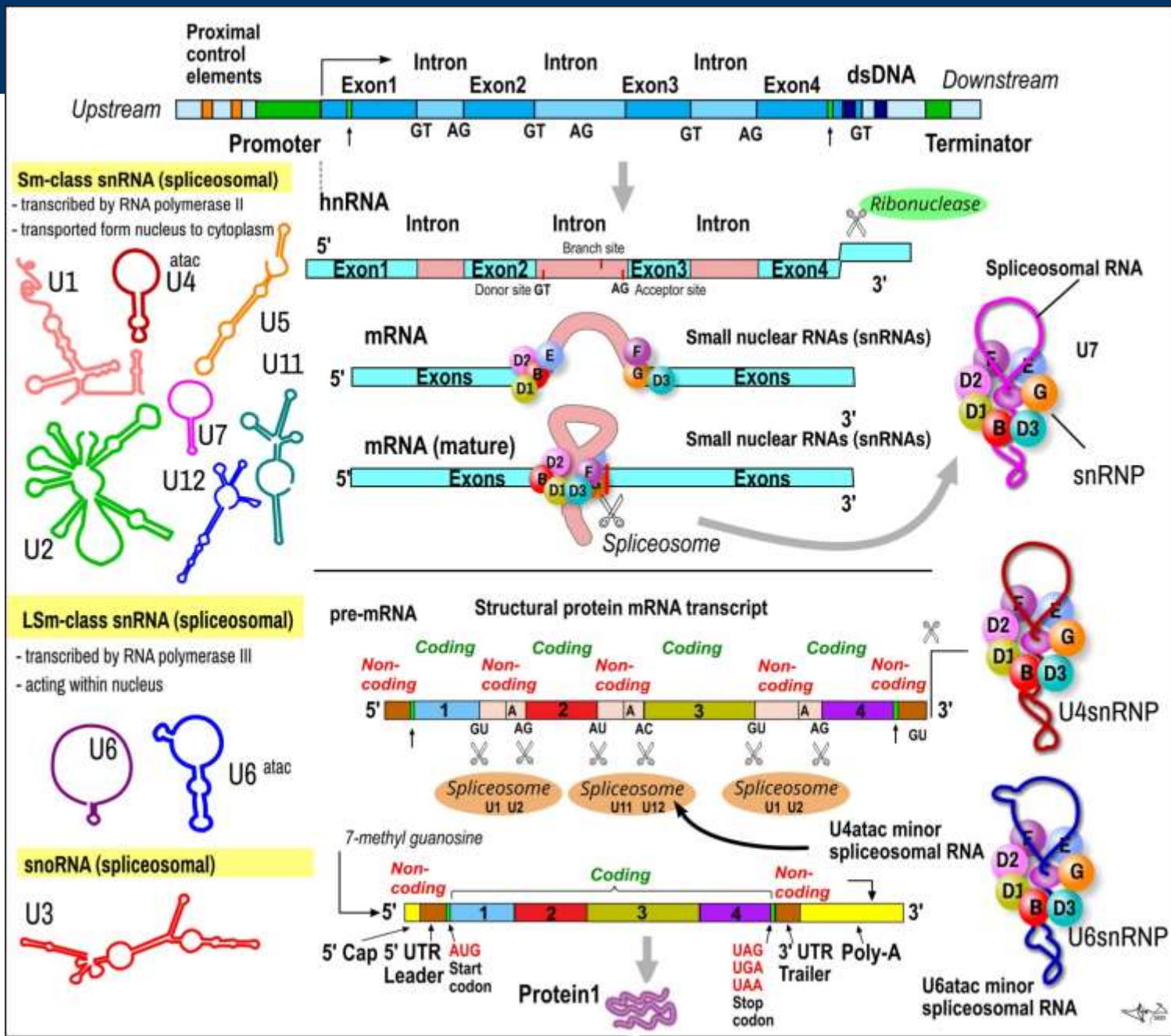






# SnRNA

## SnoRNA



# ncRNA in cancer diagnostics

**Breast** (breast carcinomas)

**miRNA** miR-17-92, miR-141, miR-155, mi-766  
miR-30, miR140, miR143, miR-34a/b/c, Let-7

**LncRNA** GASS  
CircANRIL, CircSEPT9, CircFoxo3, CircANKS1B, CircHER2, CircRAK3, CircFAM64A, CircAmmot1

**piRNA** piR-36249, piR-34736, piR-35407, piR-36318, piR-34377, piR-36249, piR-36743, piR-36026

**Liver** (hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma)

**miRNA** miR-21, miR-17-92, miR-192, miR-155

**LncRNA** NEAT1

**circRNA** circMDK, circMAP3K4, circSETD3, circ-ZEB1.33, hsa\_circ\_0079929, circC3P, circCRMI1, hsa\_circ\_0001955, hsa\_circ\_0056838, hsa\_circ\_0085618, circACTN4

**piRNA** piR-Hep1

**Kidney** (kidney cancers)

**miRNA** miR-17-92

**LncRNA** LUCAT1 (cancer)

**circRNA** circPCNXL2, hsa\_circ\_001895, circ-AKT3, circEGLN3, circATP2B1, circABC810, circNOX4, circSOD2, circAFAP1

**piRNA** piR-823, piR-32051, piR-38894, piR-43807

**Bladder** (carcinoma)

**miRNA** miR-17-92

**LncRNA** GAS6-AS2

**circRNA** circANRIL, circHIPK3, circHIPK3, circITCH, circMYLK, circGpreSn hsa\_circ\_0041103,

**piRNA** piRNA DQ594040

**Prostate** (prostatic cancer)

**miRNA** miR-17-92, miR-34a/b/c

**circRNA** circPDLIM5, circSCAF8, circPLXDC2, circSCAMP1, circCCNT2

**piRNA** piR-001773, piR-017184

**Cervix/ Endometrium/ Ovaria**

**miRNA** miR-17-92

**LncRNA** NEAT1 (ovaria)

**circRNA** circRNA\_0000285 (cervix), circRNA WHSC1 (endometrial/ovarian)

**piRNA** piRNA-14633

**Leukemia**

**miRNA** miR-155 (CLL, ALL), miR-17-92 (AML, ALL), miR-15a, miR-16-1 (CLL), miR-29 (CLL)

**LncRNA** LUNAR1 (ALL)

**circRNA** circRNF220, F-circPR, circMYBL2, F-circM9, circPVT1, circPAN3, circHIPK2, circANPC7

**piRNA** piR-823

**Brain** (brain tumors)

**miRNA** miR-17-92

**circRNA** (medulloblastoma) circRMST (glioma) circNEIL3, circPTN, circE-Cad, circVCAN, circFBXW7, circSHPRH, CDR1AS

**piRNA** glioblastoma: piR-8041, piR-15,988, piR-20.249, piR-64,022, piR-30.188; PIWII-3 piR-598, piRNA-36.712; PIWILL1,2,4

**Thyroid** (Papillary thyroid carcinoma)

**miRNA** miR-17-92

**LncRNA** NEAT1

**circRNA** circCDDC86

**piRNA** piR-13643, piR-21238

**Lungs** (Bronchogenic carcinoma)

**miRNA** miR-21, miR-165, miR-628, miR-17-92, miR 518B, miR-29, Let-7, miR-600, miR-7, miR-1268b, miR-6075, miR-30a, miR-200, miR-125a-5p, miR-194, miR-1343, miR-34, miR-125b

**LncRNA** LINC00473, PVT1, CAR10, H19, MALAT1, HOTAIR, ZXF1, SCAL1

**circRNA** circHMGB2, circGFZBP3, circHIPK3, circTP63, circENO1, circFGFR1, circSMARCA5, circ-0000064, circ-0012673, circ-ITCH, circ-0043256, circ-PVT1

**piRNA** piR651, PIRNA-14633,

**Pancreas** (pancreatic carcinoma)

**miRNA** miR-21, miR-17-92

**circRNA** circANAPC7, circPDAC, circRTN4, circNFKB1, circFOXK2, circFOXK2, circASHZL, CIRS-7, circ\_100782, hsa\_circ\_0007334, circRNA\_0007534

**piRNA** piR-017061

**Stomach** (gastric carcinoma)

**miRNA** miR-17-92,

**LncRNA** FOXD2-AS1

**circRNA** circANRIL, circURI1, hsa\_circ\_0014717, hsa\_circ\_0000190, hsa\_circRNA\_102958, circMAP3K4, circDRC5, circ-ACAP 2, circDDX17, circNRP1, circHIPK3, circS-7, circPVT1, circPSCM3, circCACTIN

**piRNA** piR-651, piR-823(blood), piR-823(tissue) pi-1245, PIWILL1, PIWILL2 (prognostic)

**Colon** (colorectal carcinoma)

**miRNA** miR-17-92, miR-34a/b/c, miR-92a, miR-144

**LncRNA** NEAT1, CCAT1, CRNDE, UCA1, ncRAN, PVT1, MALAT, CCAT2

**circRNA** circCDDC86, circPLGE1, circLPAR1, circLECRC, circ-ACAP 2, circDDX17, circNRP1, circACC1

**piRNA** piR-54265, piR-1245, piR-020450, piR-020819, piR-5937, piR-28876, piR-24000, piR-823, Prognostic: PIWILL1, piR-192521, piR-017724

# ncRNA in non-cancer diagnostics (selected topics)

**GIT** (Gastritis, Crohn's disease, Ulcerative colitis)

**miRNA** miRNA-29a, miR-19a, miR-1273d, miR-888-5p, miR-421, miR-3194, miR-192, miR-200a, miR-21, miR-31, miR-101, miR-146a, miR-375, miRNA-130, miR-143/145, miR199a/214, piR-821, piR-24000, piR-020619, piR-020450, piR-020819, piR-020450, piR-54265, piR-851, piR-017061

**piRNA**

**LncRNA** TUG1, CCAT1, CCAT2, CRNDE, UCA1, PVT1, MALAT, MEG3, PLUTO, ncRAN, HI-LNC25, circHIPK3, circS-7, circPVT1

**circRNA**

**Heart** (Coronary artery disease, heart failure)

**miRNA** miR-1, miR-21, miR-133a, miR-133b, miR-134, miR-145, miR-146a, miR-128, miR-208b, miR-423-5p, miR-499, miR-122, miR-210, miR-499, miR-622, DQ593039, piR-020009, piR-008428, Snhg12, Malat1, lnc-CDD 1006, 281006D09Rik, Peg13, Mhit, bhvt, uph

**piRNA**

**LncRNA**

**circRNA** circSLC8A1, circCHOT7, circHIPK3, circWDR777, circTsc3, circRNA MFACR, circANRIL, circNfix

**Brain** (Brain/spinal injuries, Alzheimer's disease, Parkinson's disease)

**miRNA** miR-21, miR-335, miR-103a-3p, miR-218a-5p, miR-302d-3p, miR-422a, miR-518f-3p, miR-520d-3p, miR-627, miR-22-3p, miR-378a-3p, miR-27a-3p, miR-30a-5p, miR-346, miR-30c, miR-31, miR-181c, miR-425-5p, miR-502, miR-30b-5p, miR-103, miR-107, miR-223-3p, miR-132-3p, miR-146a-5p, miR-141, miR-146b-5p, miR-214, miR-193a-3p, piR\_019949, piR\_020364, piR-81848, piR-31038, piR-33880, piR-34443, piR-37213, piR\_019324, ASMTL-AS1, AP001363.1, AC005730.3, AL133415.1, malat1, miat, bace1-as

**piRNA**

**LncRNA** circHIPK2, circHECTD1, circPTK2, circHomer1a, circNF1-419, circGRIA1, circ-0087862, circ-0012077, circSLC45A4

**circRNA**

**Lungs** (COPD, Asthma)

**miRNA** Asthma: miR-21, miR-155, miR-223-3p, miR-24, miR-27, miR-218, miR-145, miR-135b, miR 146ab, miR-142-5p, miR-142-3p, miR-26, miR-133a, miR-208, miR-221, miR-629-3p, miR-143-3p, Let-7, miR-346, miR-183b, miR-375, miR-192-5p, miR-226, miR-532

**COPD:** miR 487-5p, miR-130-5p, miR 126-5p, miR-221-3p, miR-92a-3p, miR-145, miR-320c, miR-200c-3p, miR-449c-5p, miR-221-3p, miR-499c-5p, miR-15b-5p, miR-148-3p, miR-223-3p, miR-26b-5p, miR-17, miR-26, miR-133a, miR-140, miR-34a, miR-148, miR-104

**Asthma/COPD overlap:** miRNA-398, miR-148a-3p, miR-15b-5p, miR-223-3p, miR-23a-3p, and miR-26b-5p

**Asthma:** CASC2, BAZ2B; grading: MALAT1, MEG3, PVT1 (severe asthma), lncTCF7, TUG1, GASS, BCYRN1, CASC7, PVT1 (non-severe asthma)

**circRNA** has\_circSORT1, has\_circSERPINB1, circFOXO3

**Pancreas** (Diabetes mellitus)

**miRNA** miR-8, miR-29a, miR-30d, miR-34a, miR-124a, miR146a, miR-375, miR-150, miR-192, miR-27a, miR-320a, miR-103, miR-28-3p, miR-223, miR-15a

**LncRNA** HI-LNC25, MEG3, TUG1, PLUTO

**circRNA** circHIPK3, CDR1as, CIRS-7, Circ\_CCNB1, CircGlt3, circ-Tulp4, hsa\_circRNA11783-2, circARHGAP12

**Liver** (NAFLD; cirrhosis, liver failure)

**miRNA** NAFLD: miR-103, miR-107, Other: miR-223, miR-20b, miR-680, miR-324, miR-29a, miR-210-3p, miR-363-3p, HC: miR-122, miR-192, miR184, miR-191, miR-33a/b, HSC (cirrhosis): miR-29c, miR-30, miR-501, miR-348, miR-325-5p, miR-328, miR-143, miR-193, miR-341, miR-15b, miR-18, miR-375, miR-82b, miR-126

**piRNA** piRNA-23210, piRNA-823

**LncRNA** HC: H19, SRA, HULC, ASRS, LSTR, HSC: MEG3, MALAT1, NEAT1, PVT1, GASS



# **Genetické ochorenia**

# Mutácie 1

## ■ Podľa typov buniek:

- **gametické mutácie** - genetický materiál v gamétach (oocyty + spermie); vyskytujú sa počas spermatogenézy (spermie) alebo oogenézy (tvorba vajíčok) somatické mutácie – postihuje
- **somatické mutácie** - ovplyvňuje somatické (telesné) bunky; neprenesené do nasledujúcej generácie; môžu spôsobiť rakovinu

## ■ Podľa mechanizmov:

- **spontánne mutácie** - sú náhodnými jav
- **indukované mutácie** - sú cielene vyvolané mutácie v laboratórnych podmienkach

## ■ Podľa rozsahu poškodenia genetickej informácie

- **génové mutácie** - ovplyvňujú sekvenciu nukleotidov obmedzenú na jeden gén
- **chromozómové mutácie (aberácie)** - ovplyvňujú chromozómovú štruktúru a častiach
- **genómové mutácie** - mutácie vedúce k zmene počtu chromozómov a celých chromozómových sád

# Mutácie 2

## ■ Podľa miesta mutácie:

- **Jadrové mutácie** – vyskytujú sa v DNA obsiahnutej v bunkovom jadre occur in the DNA contained in the cell nucleus
- **Nejadrové mutácie** – vznikajú na DNA, ktorá je prítomná v mitochondriách, resp. chloroplasty v rastlinách

## ■ Podľa spôsobu vzniku mutácie:

- **Priama mutácia** - keď vznikne normálna alela mutovaná alela when the normal allele arises mutated allele
- **Spätné mutácie** - keď sa mutovaný genotyp zmení späť na pôvodný (normálny) genotyp when mutated genotype changes back to the original (normal) genotype

## ■ Podľa kompatibility:

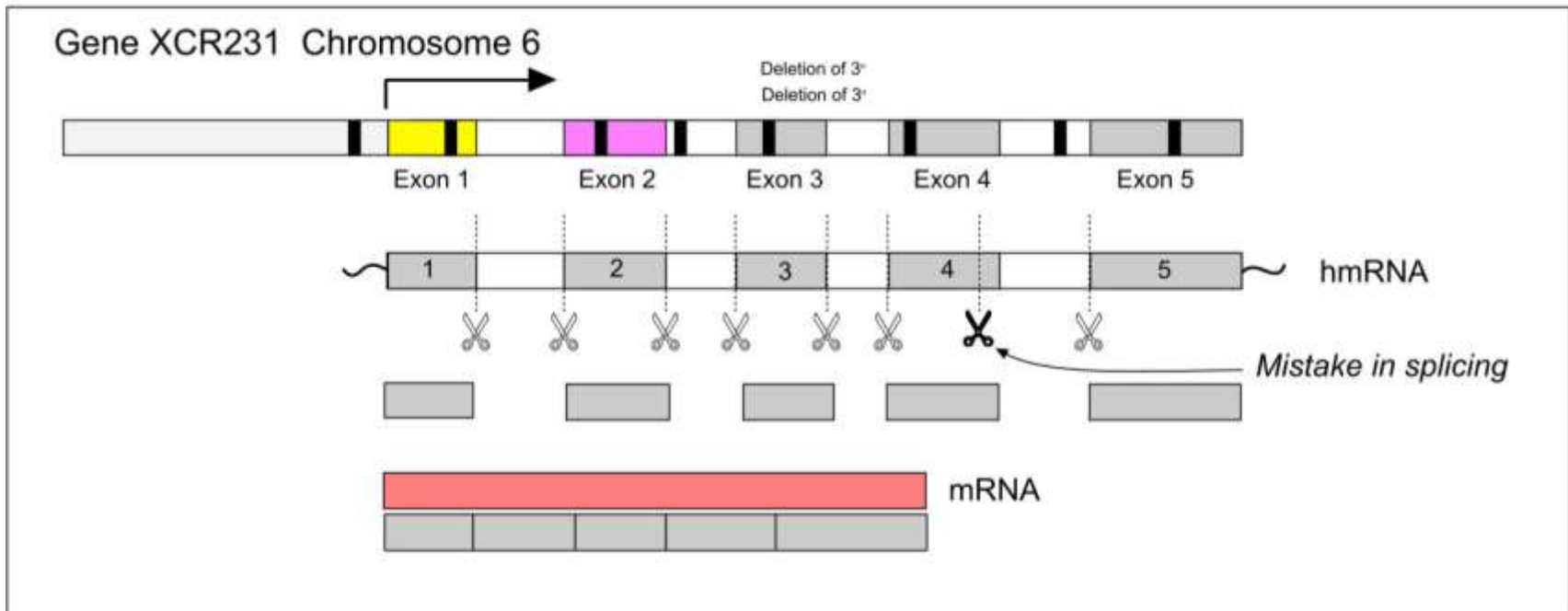
- **Vitálna mutácia** - neovplyvňuje prežitie jednotlivca not affect the survival of the individual
- **Letálna mutácia** - mutantný genotyp neumožňuje prežitie nositeľa (mutácie v esenciálnych génoch)

## ■ V závislosti od stupňa fenotypovej expresie:

- **Dominantná mutácia** – v heterozygotnom stave sa mutantná alela prejavuje dominantne
- **Recesívna mutácia** - mutantná alela sa vyskytne v homozygotnom recesívnom stave

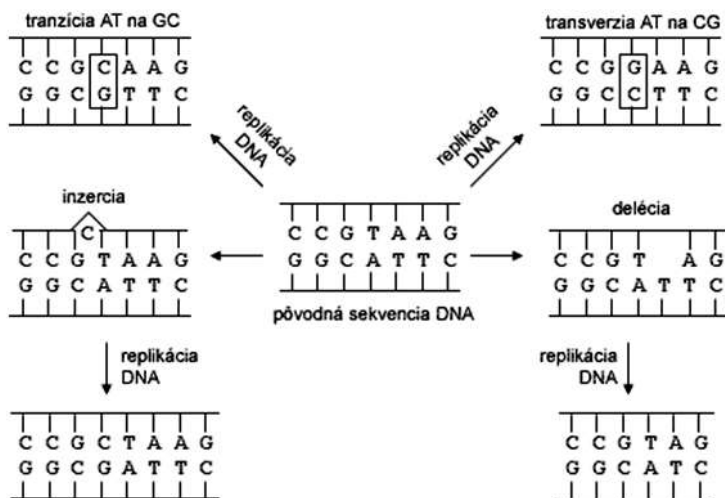
# Kde sa génové mutácie nachádzajú

- **Promótor** = regulačná časť génu (väzba traskripč. faktorov, pozit. + negat. modulátorov expresie; enzýmových komplexov), ? mutácia → ↓ vypnutie i ↑↑ a trvalý prepis (je to genetické – je to epigenetické ?)
- **Exóny** = kódujúca časť génu = klasické mutácie (iný efekt majú mutácie v úvodných exónoch a posledných exónoch; na začiatku - na konci exónu)
  - Non-sense mutácie, Missense mutácie,
- **Intrón** = nekódujúca odrezaná nepoužitá časť génu
- Mechanizmy zstrihu = nesprávna tvorba mRNA



# Génové mutácie

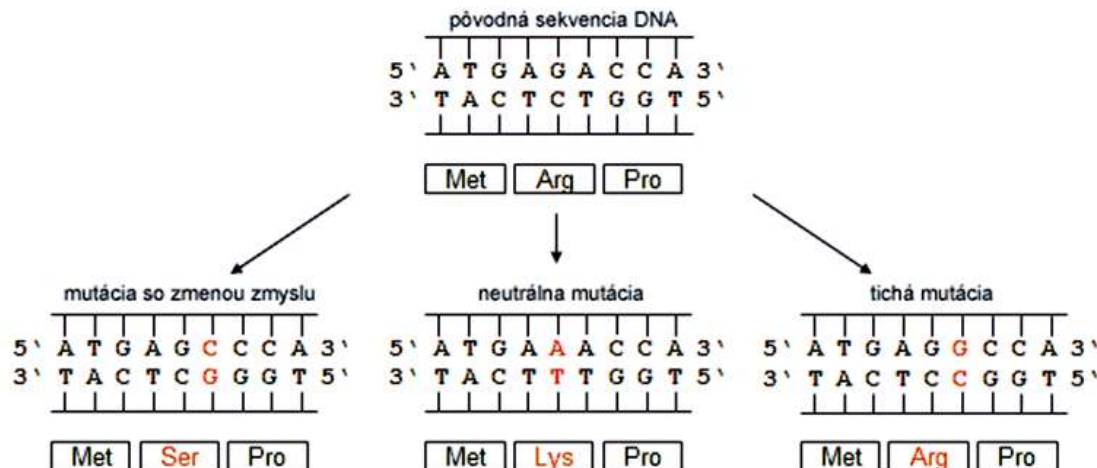
- Génové mutácie = malé zmeny genetickej informácie, postihujú istý počet nukleotidov v DNA. **Bodové mutácie** = 1 zmena
- Efekty génovej mutácie na gén:
  - Žiadny, Určitý (missense) , Totálny ( non-sense) STOP kodón
- Efekty génovej mutácie podľa lokality
  - **efekt na sekvenciu DNA**
  - **efekt na sekvenciu Ak**
  - **efekt na čítací rámec (3 nukleotidy)**
  - **efekt na funkciu daného proteínu**



- (1) Bodové mutácie z hľadiska **sekvencie DNA**:
- **substitúcie** - zámény nukleotidu za iný, ktoré sa klasifikujú nasledovne:
    - **tranzície** - záměna purínu za purín alebo pyrimidínu za pyrimidín (napr. C za T)
    - **transverzie** - záměna purínu za pyrimidín alebo opačne (napr. C za G)
    - záměna nukleotidu za látku s čiastočne odlišnou chemickou štruktúrou (neprirodzený nukleotid)
  - **inzercia (adícia)** - vloženie jedného alebo viacerých nukleotidov
  - **delécia** - strata jedného alebo viacerých nukleotidov
- Príčiny:
- **vonkajšie faktory** - chemické mutagény (analógy modifikujúce bázy zapríčiňujú substitúcie, interkalačné činidlá zapríčiňujú inzercie a delécie)
  - **vnútorné faktory** - produkty bunkového metabolizmu, chyby pri replikácii, rekombinácii a reparácii DNA

## (2) Mutačný efekt na sekvenciu aminokyselín

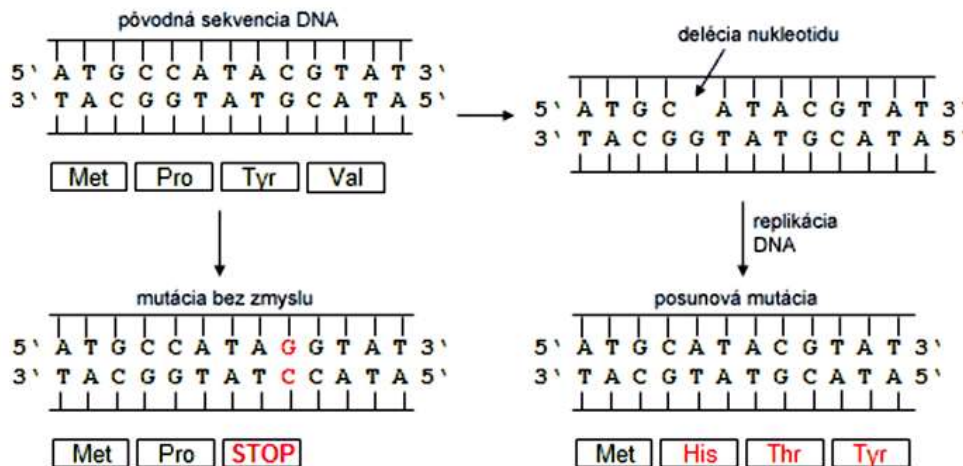
- **Transkripcia DNA** → mRNA → kodón → komplementárny antikodón na tRNA. **Translácia**
- Mutácie na **proteín-kódujúcich oblastiach DNA**,
  - **tiché mutácie (silent mutation)** - na základe degenerovanosti genetického kódu nastáva zaradenie rovnakej aminokyseliny napriek odlišnému kodónu
  - **neutrálne mutácie** - mutácie spôsobujú zámenu jednej aminokyseliny za inú aminokyselinu s podobnými chemickými vlastnosťami,
  - **mutácie so zmenou zmyslu (missense mutation)** - zmena kodónu spôsobí zaradenie inej, chemicky odlišnej aminokyseliny do polypeptidového reťazca
  - **Mutácie ukončujúce tvorbu peptidu (non-sense mutation)** – zmena na stop - kodón





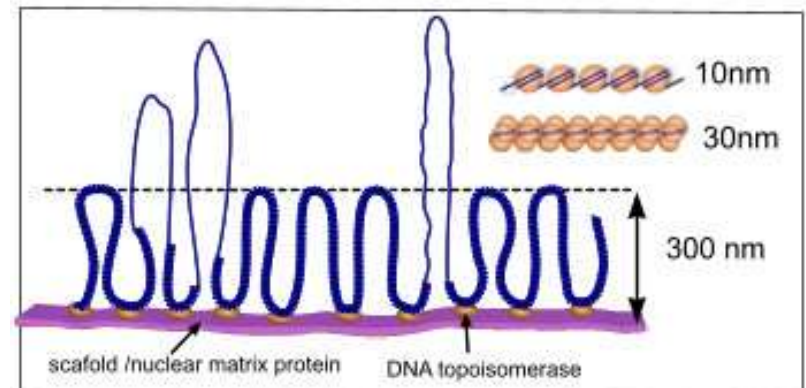
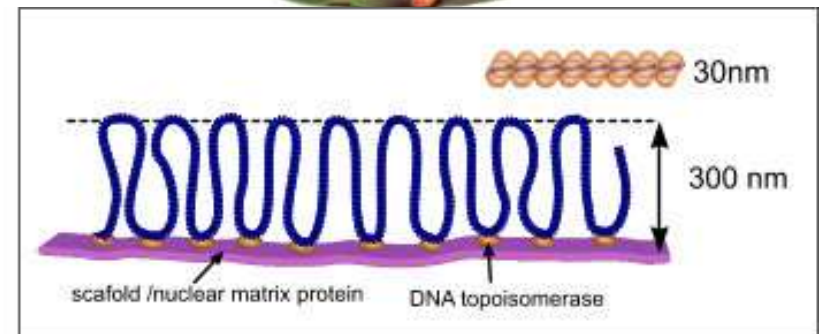
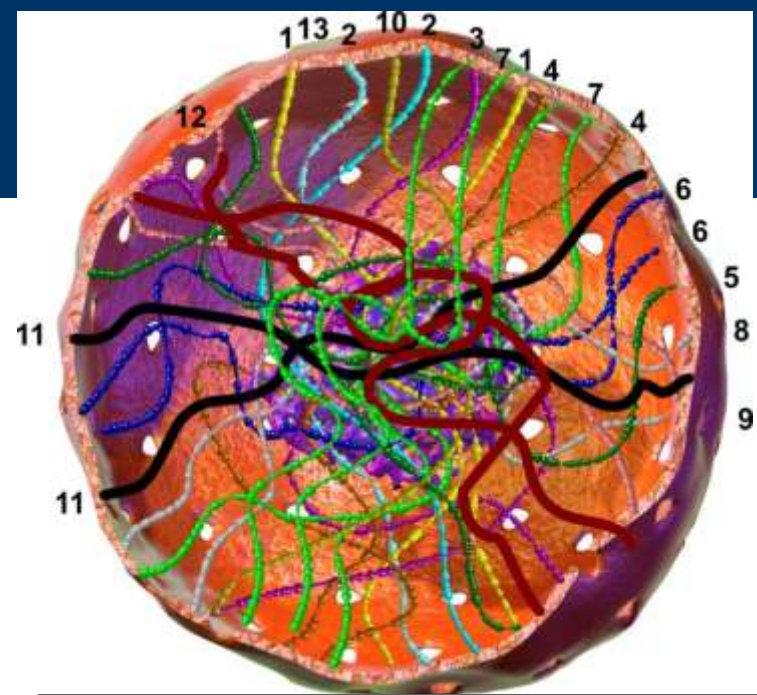
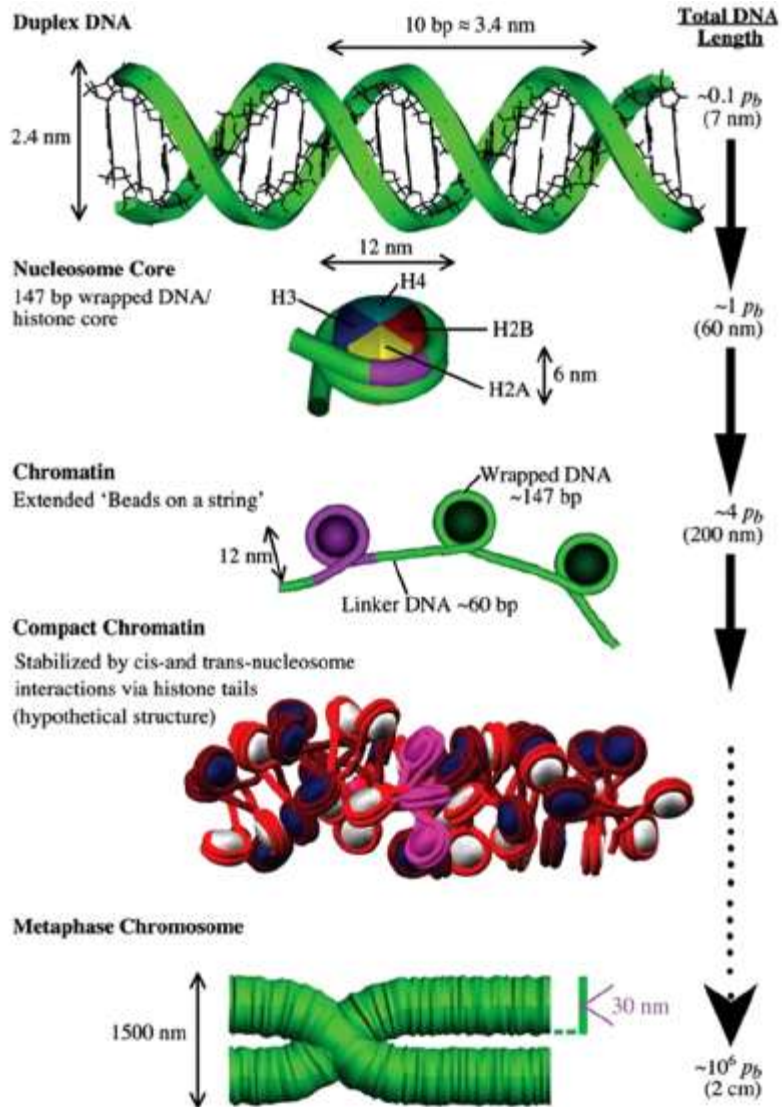
# Mutačné efekty

- **Mutačný efekt na čítací rámec** spôsobuje ukončenie alebo syntézu abnormálneho proteínu
  - **mutácie bez zmyslu (nonsense mutation)** - zmena kodónu na STOP kodón (UAG, UAA alebo UGA) → predčasné ukončenie translácie
  - **posunové mutácie (frameshift mutation)** - inzercia alebo delécia (1-2 nukleotidov) vedie k posunu čítania kodónov mRNA na ribozóme, od miesta poškodenia



- **Mutačný efekt na funkciu proteínu**
- **gain-of-function** - proteín získal nové výhodné vlastnosti, fenoty je väčšinou dominantný
- **loss-of-function** - mutovaný proteín je nefunkčný, nemutovaná alela väčšinou postačuje pokryť potreby organizmu, fenotypo zväčša recesívny
- **dominantne negatívna mutácia** - produkt sa prejavuje antagonistický voči produktu normálnej alely, výsledkom je strata funkcie

# Genes



# Mutagenéza

**(A) Spontánna mutácia** - bez zámerného použitia mutagénov, nízka frekvencia . Chyby súp v 3 oblastiach:

- **replikačný systém** - DNA polymeráza pri replikácii umiestni nesprávny nukleotid, ktorý nezodpovedá pravidlu o komplementarite báz
- **rekombinačný systém** – chybná rekombinácia v profáze meiózy pri tvorbe gamét
- **reparačný systém** - enzýmy opravujú poškodenie DNA robia chybuM

**(B) Indukované mutácie** - výrazne zvyšujú frekvenciu mutácií ; primo alebo nepriamo

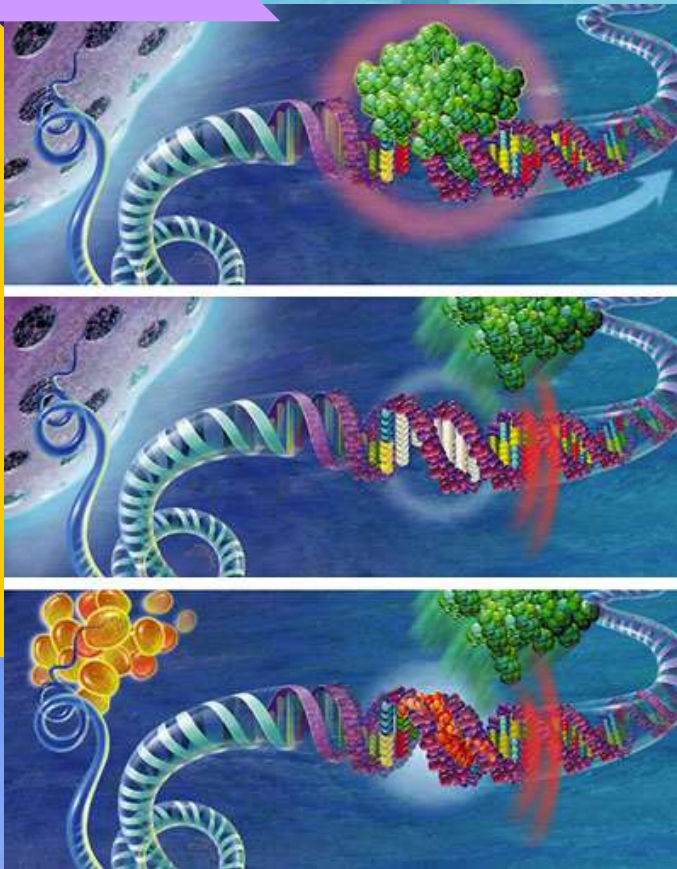
- **Fyzikálne mutagény** - rôzne druhy ionizujúceho žiarenia
  - **Chemické mutagény** – látky napodobňujúce (alternatívne bázy) alebo meniace štruktúru dusíkatých báz (chemické mutagény, interkalačné látky)
  - **Biologické mutagény** - onkogénne vírusy a transponibilné prvky
- Physical mutagens** - different types of ionizing and non-ionizing radiation

# Fyzické a chemické mutagény

- **Ionizujúce žiarenie** = vysokoenergetické žiarenie, schopné ionizovať (odstrániť kopne elektróny z atómového obalu ; schopnosť narúšať kovalentné väzby v nukleotidoch a viesť k rozbitiu DNA. (spôsobujú chromozomálne aberácie.) ;
  - vysoké dávky zabíjajú bunky svojou toxicitou ( liečba nádorov).
  - röntgenové , žiarenie gama vs. korpuskulárne ( alfa, beta + beta -, protóny)
- **Neionizujúce žiarenie** = menej energie, ktorá nestačí na tvorbu iónov.
  - UV žiarenie/ (254-260 nm) môže spôsobiť mutácie, ktoré vedú k vytvoreniu abnormálnych väzieb medzi bázami (známe ako tzv. tymínové diméry, prekážka replikácie DNA.
- Mutagénne látky: 5-bromodeoxyuridín (BU), 2-aminopurín(2-AP),
  - **Analógy báz** - nahradzujúce puríny alebo pyrimidíny počas biosyntézy nukleových kyselín. (5-brómuracil (5-BU) vytvorí pár báz s guanínom namiesto tymidínu) . Po replikácii nastáva prechod A-T na G-C. 5-BU v DNA zvyšuje citlivosť na UV svetlo.
  - **Látky modifikujúce bázy** - zmenami v párovaní báz; výmena dvoch typov:
  - **Interkalátory**
- Tranzícia- nahradenie purínu purínom alebo pyrimidínu a pyrimidínu (napr. C na T)
- Trasverzia - nahradenie purínu pyrimidínom a anaopak (napr. G na A)

# Mendelovská dedičnosť

1. Autozomálne dominantné poruchy
2. Autozomálne recesívne poruchy
3. Gonozomálne recesívne poruchy
4. Gonosomálne dominantné poruchy



# Hypothetical phenotype consequences of mutational variants of the gene in population

## Gene XCR 231 Chromosome 6

Allelic Variants	Occurence	Locus	Protein	Function	Manifestation
01.Variant	96%		156 AA	Normal	Healthy - control
02.Variant	3%		156 AA	No change	No apparent change
		Substitution Lys 35 → Arg			
03.Variant	0,1%		156 AA	Loss of function	Disease XY variant 1
		Substitution Pro 112 → Lys			
04.Variant	0,2%		156 AA	Gain in function	No disease
		Substitution Gly 104 → ILeu			
05.Variant	0,01%		156 AA	Loss of function	Disease XY variant 2
		Substitution Ala 72 → His			
06.Variant	0,1%		156 AA	Loss of function	No apparent disease
		Substitution His 56 → Ala			
07.Variant	0,01%		147 AA	Loss of function	Disease WZ variant 3
		Deletion Lys148 →			
08.Variant	0,02%		156 AA	Loss of function	Disease WZ variant 1
		Substitution Pro 149 → Lys			
09.Variant	0,01%		156 AA	Loss of function	Disease XY variant 3
		Substitution Glu 69 → Ala			
10.Variant	0,002%		156 AA	Loss of function	Disease XY variant 4
		Substitution Glu 69 → Ala Asp 96 → Glu			
11.Variant	0,0001%		42 AA	Loss of function	Incompatible with life
		Insertion Ile 49 →			
12.Variant	0,01%		156 AA	Gain in function	No apparent change
		Substitution Val 112 → ILeu			

# Klasická genetika

- **Gregor Mendel (1822 - 1884)** rakúsko-český mních z Brna postuloval princípy týkajúce sa dedičnosti, dominance, segregácie a nezávislého sortimentu, ktoré platia pre väčšinu génov všetkých diploidných organizmov; pracoval s rastlinami.
- Mendelovská dedičnosť (mendelizmus), je základným typom dedičnosti; platí pre jadrovú dedičnosť gény sú lokalizované v autozómoch, jeden gén kóduje jeden znak



- **Princípy jednotného presu vlôh.** Dedičné znaky sú určené nedeliteľnými jednotkami informácií (**génmi**). Jeden konkrétny variant génu = **alela**.
- **Princíp dominance.** Alely sa vyskytujú v pároch u každého jednotlivca, ale účinky jednej alely môžu byť maskované účinkami dominantnej partnerskej alely.
- **Princíp segregácie.** Počas tvorby gamét sa členovia každého páru alel oddelia, takže každá gaméta nesie iba jednu alelu každého páru. Alelové páry sa obnovia pri oplodnení.

# Klasická genetika

- **Walter Sutton (1877-1916)**: chromozómy sa vyskytujú v pároch materských a otcovských chromozómov, ktoré sa oddeľujú počas meiózy (1902); pracoval s kobylkami;
- **Theodor Boveri (1862-1915)**: pre správny embryonálny vývoj museli byť prítomné všetky chromozómy; študoval morských ježkov;
- **Eleanor Carothers (1882 – 1957)** = definitívny dôkaz nezávislého sortimentu chromozómov (1913) (kobyľka).
- **Thomas Hunt Morgan (1866 – 1945)** = vzory dedičnosti možno vo všeobecnosti vysvetliť predpokladom, že gény sú umiestnené na špecifických miestach na chromozómoch (1915); pracoval s *Drosophila melanogaster*
- **Victor McKusick (1921 –2008)** ; Johns Hopkins Univ.) údaje sa týkajú chorých alel (vedú k manifestným ochoreniam) = OMIM (Online Mendelova dedičnosť u človeka)





# Hybridologická analýza

- Experimentálny základom mendelistickej koncepcie – kríženie (hybridizácii) **parentálnej generácie (P)** → analýza potomstva **filiálna generácia (F1)**. Kríženie F1 → krížence (hybridy) F2 → krížence F3
- Podľa počtu sledovaných znakov: monohybridizmus (1 znak), dihybridizmus (2 znaky), trihybridizmus (3 znaky), polyhybridizmus (viac znakov).
- **Fenotypová trieda** (kategória) – krížením vznikajú hybridy s rôznym fenotypom (prejavom)
  - Kvantitatívne znaky - veľké množstvo fenotypových tried
  - Kvalitatívne znaky – 2 alternatívy znaky ("buď-alebo"). P generácia homozygoti (dominantné alebo recesívne) tzv. čisté línie (po ďalšom krížení dávali len 2 alternatívy farba kvetov (červená - biele) farba semien (žltá - zelená), farba struku (zelená alebo žltá), tvar semien (hladký – hrboľatý), tvar struku (nafúknutý alebo hrboľatý), pozícia kvetov (axiálna - terminálna)
- **Genotypová trieda (kategórii)** - frekvencia vznikajúcich genotypov.
- **Štiepny pomer** – frekvencia a v akom pomere vznikajú hybridy s istým fenotypom.
- **F1: Genotypový štiepny pomer 1:1 Fenotypový štiepny pomer 3 : 1**
- **F2: Genotypový štiepny pomer 1: 3 :1 Fenotypový štiepny pomer 9 : 3 : 3 : 1**

# **Autozomálne ochorenia**

podmienenosť znaku	monogénna	oligogénna	polygénna
počet génov	1	málo	veľa (polygény)
účinnok génov	gény veľkého účinku (major-gény)	gény veľkého účinku (major-gény)	gény malého účinku (minor-gény)
premenlivosť	alternatívna	alternatívna	veľa fenotypových tried
dedičnosť	kvalitatívna	kvalitatívna	kvantitatívna

■ Mendelove zákony:

- **Pravidlo uniformity a reciprocity.** Hybridy generácie F1 získané krížením homozygotných parentov (P) sú **rovnaké (uniformné)**, genotypová + fenotypová zhoda nie je ovplyvnená smerom kríženia - AA × aa alebo AA × aa (reciprocita). Hybridy sú heterozygoti
- **Pravidlo štiepenia.** Generácia (F2) nie je jednotná; obsahuje znaky obidvoch rodičov . Fenotypy a genotypy sú v konštantných pomeroch. Hybridy - homozygoti alebo heterozygoti
- **Pravidlo o voľnej kombinácii alel.** Hybridy tvoria max počet genotypových kombinácií; všetky druhy gamét sa tvoria s rovnakou ; v dedičnosti génov nie je väzba

Alleles  
(Allelic  
Variants)

Gene XCR Chromosome 6



Alleles (Allelic Variants)	Occurrence	Locus	Protein	Function	Disease Manifestation
01.Variant	94%	Standard allele	156 AA	Normal	Healthy - control
02.Variant	3%	Substitution Lys 35 → Arg	156 AA	No change	No apparent change
03.Variant	0,1%	Substitution Pro 112 → Lys	156 AA	Loss of function	Disease XY variant 1
04.Variant	0,2%	Substitution Gly 104 → ILeu	156 AA	Gain in function	No apparent disease
05.Variant	0,01%	Substitution Ala 72 → His	156 AA	Loss of function	Disease XY variant 2
06.Variant	0,1%	Substitution His 56 → Ala	156 AA	Loss of function	No apparent disease
07.Variant	0,001%	Deletion Lys148 →	147 AA	Loss of function	Disease WZ variant 3
08.Variant	0,02%	Substitution Pro 149 → Lys	156 AA	Loss of function	Disease WZ variant 1
09.Variant	0,01%	Substitution Glu 69 → Ala	156 AA	Loss of function	Disease XY variant 3
10.Variant	0,002%	Substitution Glu 69 → Ala Asp 96 → Glu	156 AA	Loss of function	Disease XY variant 4
11.Variant	0,0001%	Insertion Ile 49 →	42 AA	Loss of function	Incompatible with life (gen. analysis of fetus)
12.Variant	0,01%	Substitution Val 112 → ILeu	156 AA	Gain in function	No apparent change
13.Variant	0,0001%	Substitution Val 123 → Val	156 AA	Loss of function	Disease WZ type 6
14.Variant	? %	Substitution Val 138 → Ala	156 AA	Loss in function	No apparent change
<hr/>					
17.Variant	0,0001%	Insertion at 89 L <sub>α</sub>	127 AA	Loss of function	Incompatible with life
18.Variant	0,01%	Substitution Val 112 → ILeu	156 AA	Gain in function	No apparent change
19.Variant	0,01%	Substitution Val 112 → ILeu	156 AA	Gain in function	No apparent change

Outcomes of genetic mutations

Allelic heterogeneity

# Allelic heterogeneity

SODIUM CHANNEL, VOLTAGE-GATED, TYPE V, ALPHA SUBUNIT; SCN5A 3p22.2

Atrial fibrillation, familial, 10  
Brugada syndrome 1  
Cardiomyopathy, dilated, 1E  
Heart block, nonprogressive  
Heart block, progressive, type IA  
Long QT syndrome-3  
Sick sinus syndrome 1  
Ventricular fibrillation, familial, 1  
Sudden infant death syndrome

POTASSIUM CHANNEL, VOLTAGE GATED, SUBFAMILY H, MEMBER 2; KCNH2 7q36.1

Long QT syndrome-2  
Short QT syndrome-1

POTASSIUM CHANNEL, VOLTAGE-GATED, SHAKER FAMILY, MEMBER 9; KCNA9 KVLQT1 11p15.5-p15.4

Atrial fibrillation, familial, 3  
Jervell and Lange-Nielsen syndrome  
Long QT syndrome-1  
Short QT syndrome-2

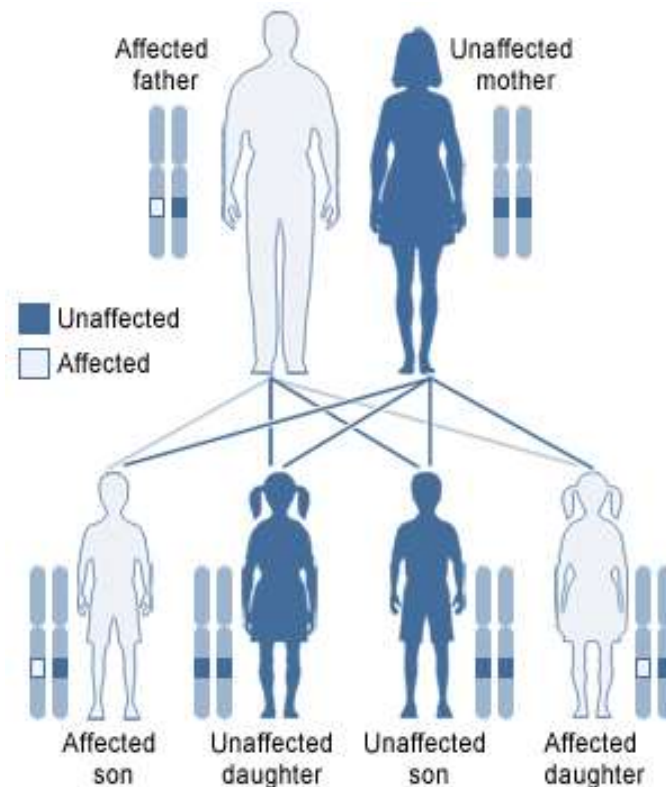
# Autosomálne dominantné ochorenia (AD)

## Princípy:

- mutovaný gén alebo gény sú/sú lokalizované **na autozómoch**; najčastejší monogénny typ u človeka (~ 65 %);
- obe pohlavia sú rovnako zastúpené bez ohľadu na rodiča
- každý postihnutý má postihnutého rodiča na prejav choroby **stačí jeden zmutovaný gén (heterozygot)**, t.j. jeden patent musí byť chorý/nosič (buď matka alebo otec)
- **prejavy choroby (intenzita fenotypu) sú silnejšie u homozygotov** (obaja rodičia chorí) ako heterozygotov (jeden rodič) = skorší nástup a horší priebeh (napr. familiárna hypercholesterol-mia), často letálne (napr. achondroplázia); tieto sú veľmi zriedkavé (rodičia s rovnakou chorobou sa často neženia)

## Predpovede:

- Ak sú rodičia chorí **heterozygoti (Aa)**, potom **riziko pre deti je 75 %** (25 % homozyg; 50 % heterozyg).; ak je jeden homozygot (AA) a druhý heterozygot (Aa), riziko je 100 % (75 % homozyg. 25 % heterozyg.)
- Pretože 1 zmutovaná alela (heterozygot) „stačí“, znak AD je skorým spôsobom prejavu **de - novo mutácií - nových variantov alebo dokonca nových chorôb** (iný rodič je zdravé)
- Aj keď sú AD-choroby ľahko predvídateľné, vykazujú mnohé vnútro-familiárne a/alebo inter-familiárne nezrovnalosti, výnimky vypočítaným predpokladom

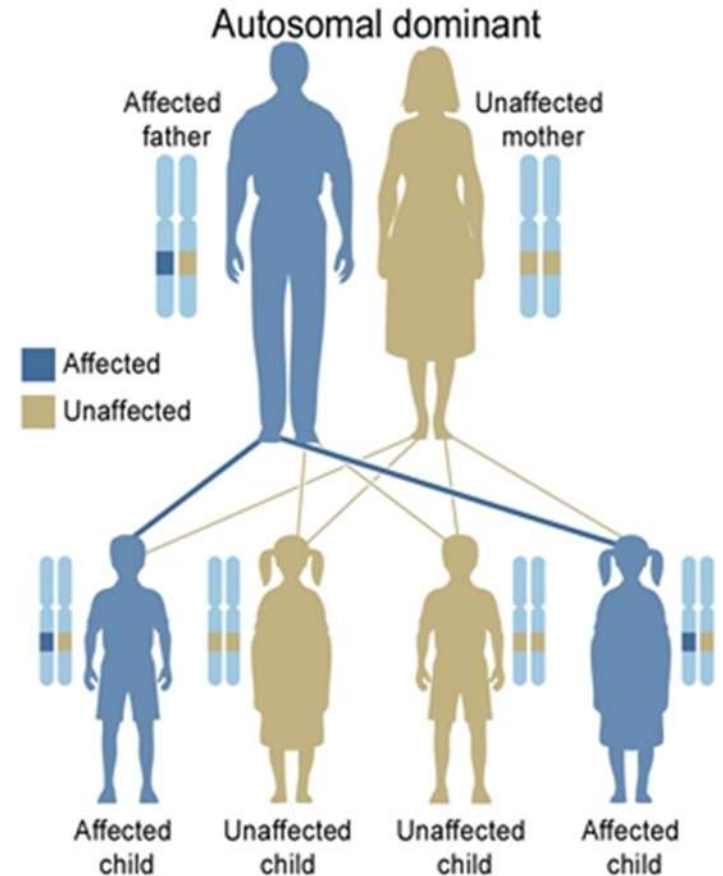
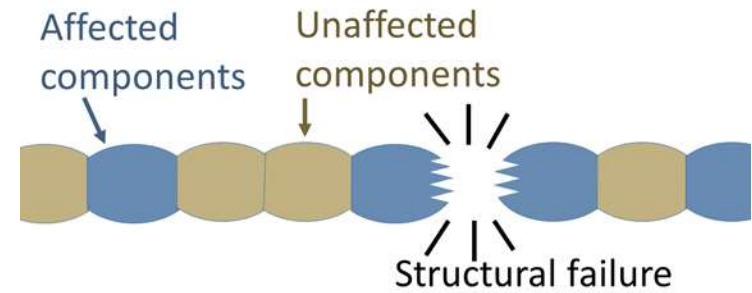


# Autozomálne dominantné ochorenia (AD) 2

- Nasledujúce sú u heterozygotov:
  - **Preskakovanie generácie, nepenetrácia** - nie zriedkavé, bežné; choroby vynechať prejavíť sa; vlastnosť sa prenáša na ďalšiu generáciu
  - **Nepravidelná (neúplná) penetrácia** - choroba sa neprejavuje u predpokladaného % členov horizontálne ani vertikálne v rodokmeni veľkých rodín; to platí aj pre rôznu penetráciu medzi rôznymi rodinami nosičov po celom svete )
  - **Variabilná expresivita** - aj keď preniknutá vo fenotype; AD - choroba môže vykazovať rôznu silu u členov rodín horizontálna alebo vertikálna

**Génové produkty:** Čo je v súlade s „jedna stačí“; „obe génové kópie musia fungovať“?

- vyžaduje sa **paralelné čítanie z oboch kópií toho istého génu**: a) produkty sú multiméry - zostavujú sa z variabilných podjednotiek dokončených tesne časovo závislým spôsobom  
b) produkt sa nevyrába vo veľkom množstve (jeden funkčný gén nestačí na pokrytie potrieb; neexistuje žiadna rezerva)
- **základné proteíny morfológicky a funkčne definujúce** bunku ( kolagén, elastín; kanály, pumpy, transportéry,



# Autozomálne dominantné choroby - príklady

## Ochorenie

■ Familiárna kombinovaná hyperlipidémia	1: 70 - 350
■ Familiárna hypercholesterolémia (heterozygoti)	1: 500
■ Dominantná otoskleróza	1: 1000
■ Neurofibromatóza	1: 2500
■ Dedičná sférocytóza	1: 5000
■ Hereditary sfárocytóza	1: 5000
■ Dentinogenesis imperfecta	1: 10000
■ Poplypóza čreva	1: 10000
■ Nanizmus	1: 12500
■ Marfanov syndróm	1: 25000 - 50.000
■ Achondroplázia	1: 50000
■ Amelogenesis imperfecta	1: 50000
■ Tuberózna skleróza	1: 100000
■ Akútna intermitentná porfýria	1: 100000
■ Familárna hypercholesterolémia (homozygoti)	1: 100000

## Výskyt

# Autozomálne dominantné choroby - príklady

- Trpaslíctvo
- Polydaktýlia, syndaktylia
- Hypertenzia
- Hereditárny edém



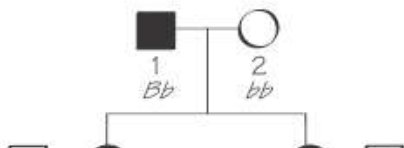
- **Chronický jednoduchý glaukóm** - drenážny systém pre tekutinu v oku nefunguje; tlak sa zvyšuje → poškodenie zrakového nervu → slepota.
- **Huntingtonova choroba** - degenerácia v striate → chorea , demencia → smrť
- **Neurofibromatóza** - benígne nádory v koži alebo hlbšie
- **Familiárna hypercholesterolémia** - vysoký krvný cholesterol → ateroskleróza → infarkt
- **Progéria** - predčasné starnutie, zriedkavé, odomretie vo veku 13.; obmedzený rast, alopecia, malá tvár a čeľusť, pokrčená pokožka, ateroskleróza, a kardiovaskulárne problémy, duševný rozvoj nie je ovplyvnený.





# Autozomálne dominantné choroby - príklady

Figure 4.1 Part of original pedigree for brachydactyly



A brachydactylous hand

- D**ystrophia myotonica
- O**steogenesis imperfecta/ **O**tosclerosis
- M**arfan syn. / **M**ultiple polyposis coli
- I**ntermittent porphyria
- N**eurofibromatosis
- A**chondroplasia/ **A**dult polycystic kidney
- N**anism / **N**oonan syndrome
- T**uberous sclerosis

## 5xH

- H**ereditary spherocytosis
- H**ypercholesterolemia
- H**untington disease
- H**ypertrophic obstructive cardiomyopathy
- H**ereditary hemoprrhagic teleangiectasia

Figure 4.2 Estimation of risk for offspring, autosomal dominant inheritance

Heterozygote paired with a normal homozygote ( $Bb \times bb$ )

Gametes	$B$	$b$
$b$	$Bb$	$bb$
$b$	$Bb$	$bb$

Risk of  $B-$ :  $2/4 = 50\%$

Heterozygote paired with another heterozygote ( $Bb \times Bb$ )

Gametes	$B$	$b$
$B$	$BB$	$Bb$
$b$	$Bb$	$bb$

Risk of  $B-$ :  $3/4 = 75\%$

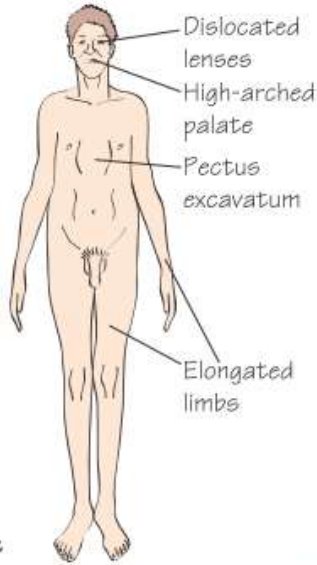
Dominant homozygote paired with a normal homozygote ( $BB \times bb$ )

Gametes	$B$	$B$
$b$	$Bb$	$Bb$
$b$	$Bb$	$Bb$

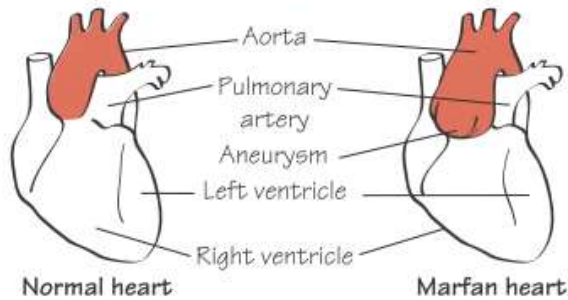
Risk of  $B-$ :  $4/4 = 100\%$

Figure 5.3 Marfan syndrome

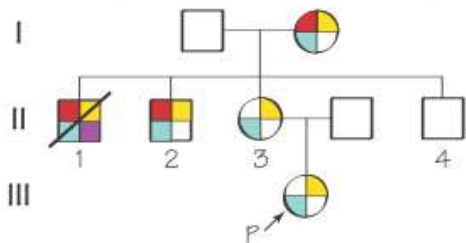
(a) Adult heterozygote showing tall stature



(b) Heart defect



(c) Family pedigree showing variable expression

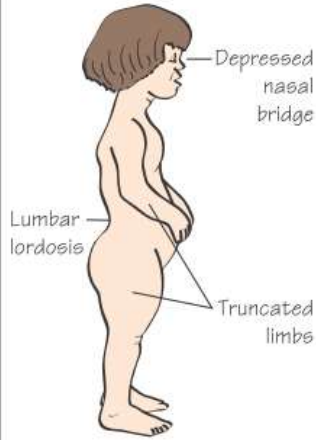


Unconventional symbols



Figure 5.1 Achondroplasia

(a) A girl with achondroplasia (Ac ac) showing small stature



(b) Risk of transmission of achondroplasia in a marriage between two achondroplasics

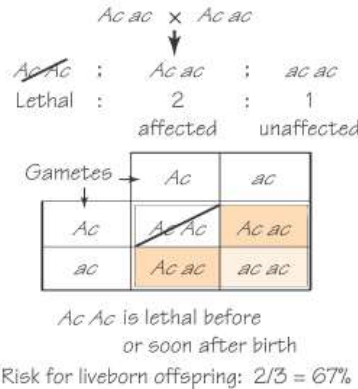


Figure 5.4 Receptor-mediated endocytosis and biosynthesis showing sites of action of mutations of classes I-IV that cause hypercholesterolaemia

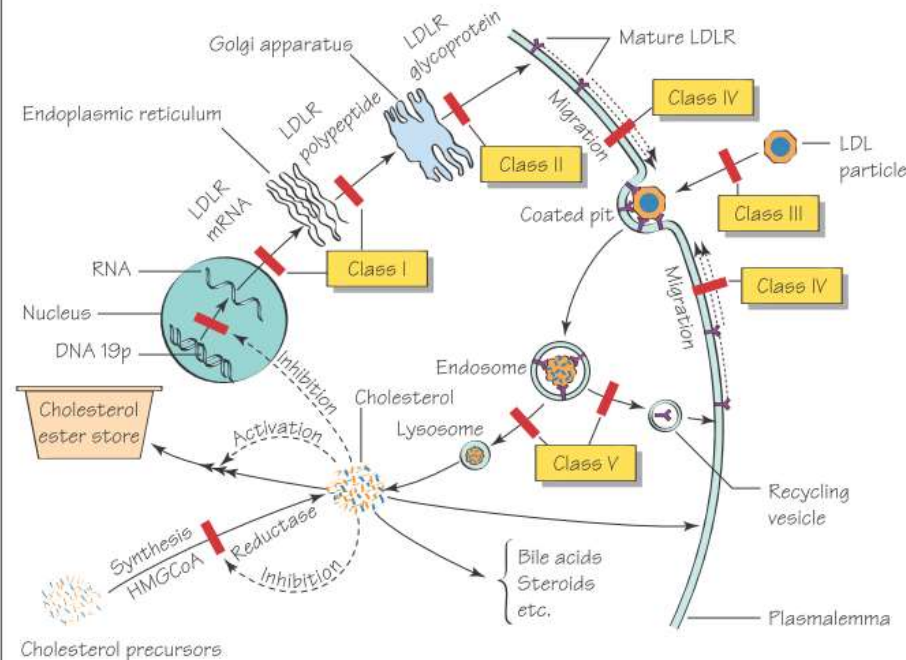
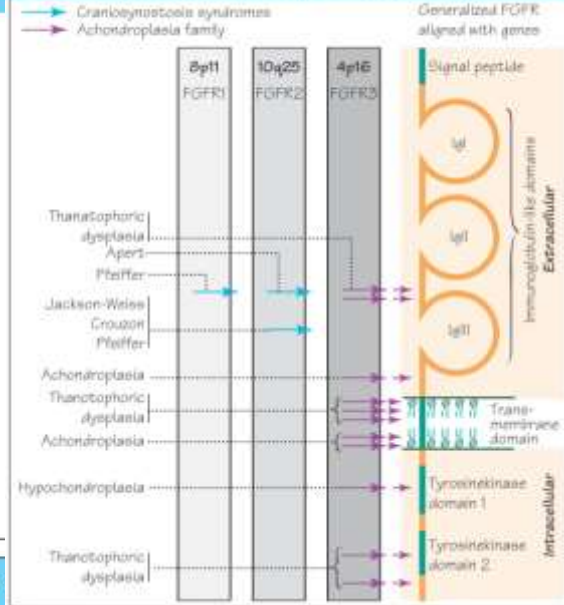


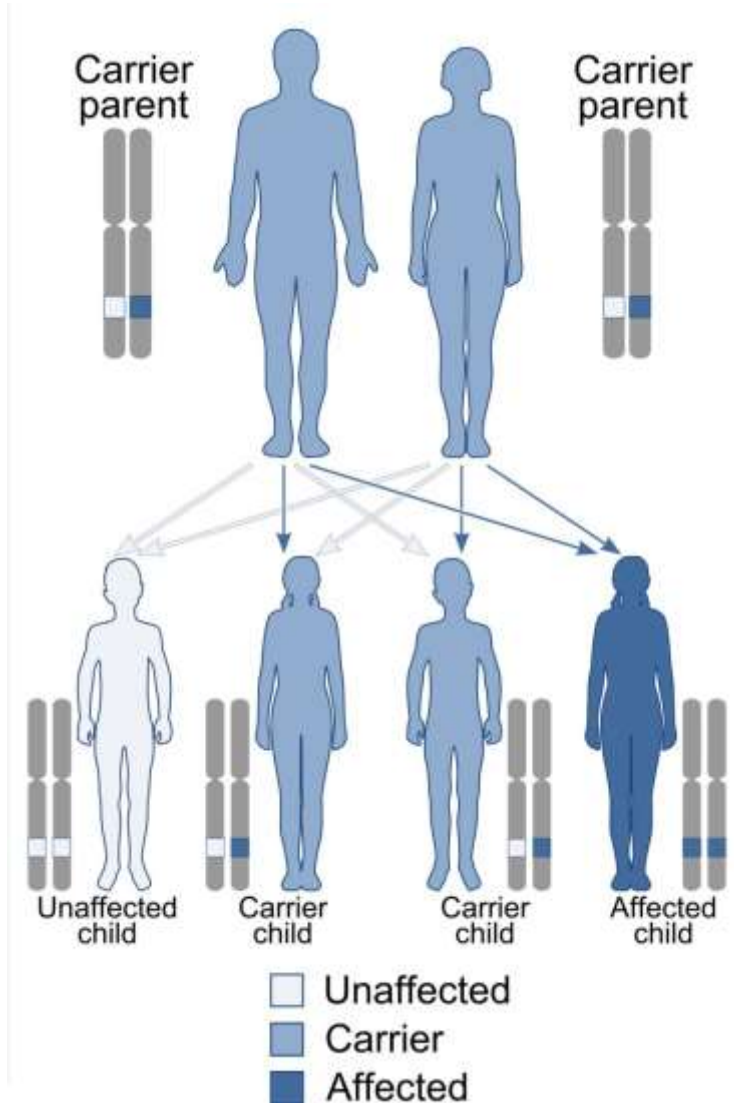
Figure 5.2 Disorders of fibroblast growth factor receptors



# Autozomálne recesívne ochorenia (AR)

## Princípy:

- **Jedna zmutovaná alela nestačí na to, aby sa choroba prejavila** (heterozygoti); **oba gény (1 od matky a 1 od otca)** musia byť zmutované rovnakým spôsobom (identická patologická alela),
- Mutované gény sú lokalizované na **homológnych autozómoch** (napr. Ch 2 materský + Ch2 otcovský)
- Muži a ženy sú ovplyvnené s rovnakou pravdepodobnosťou
- Rodičia **nemusia byť chorí, ale vždy sú nositeľmi** - najčastejšie sú obaja rodičia
- Častejšie vyskytujú **v manželstvách medzi príbuznými alebo v uzavretých komunitách** – geografických, etnických, náboženských atď. (inbreeding))
- Charakteristický vzor rodokmeňa je však skôr **jednorazový a horizontálny** (bratia, sestry,) ako vertikálny, ktorý prechádza niekoľkými generáciami (t. j. zvyčajné párenie je medzi vrelými nosičmi; )

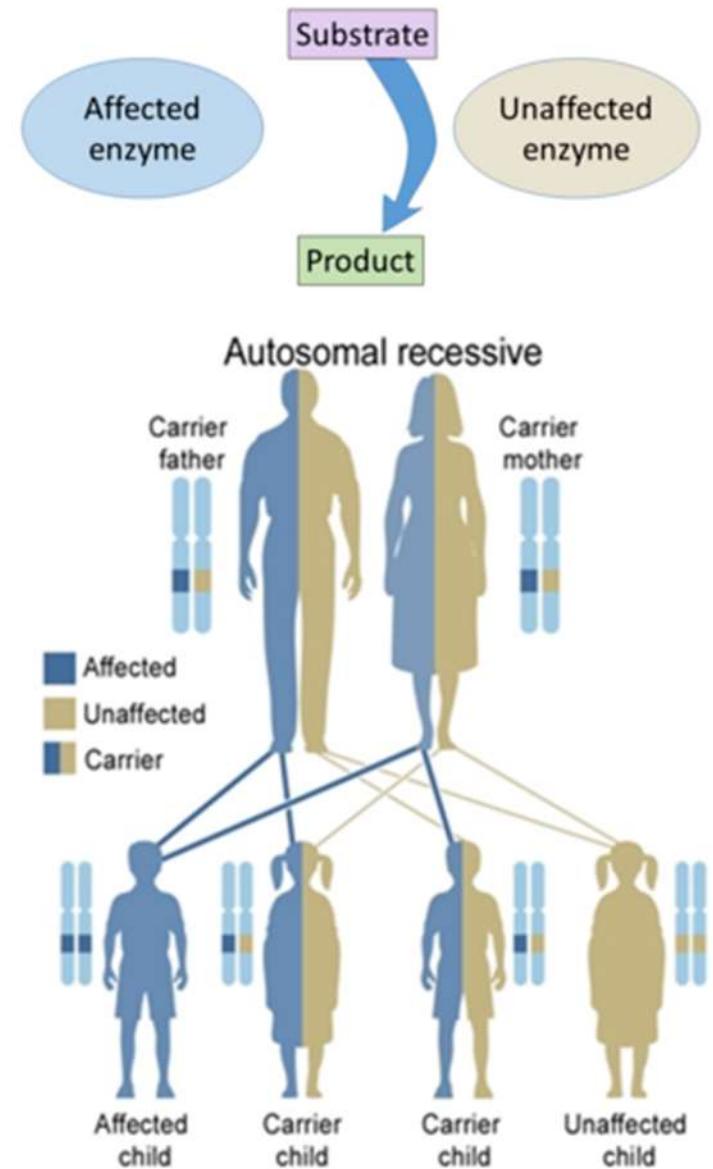


# Autozomálne recesívne ochorenia (AR) 2

- **Úplná penetrácia** - choroby sa vyskytujú v súlade s pravidlami a vypočítanými predpoveďami u členov rodín horizontálne aj vertikálne;
- **Nevariabilná expresivita** – ak sa ochorenie objaví, prejavy a intenzita symptómov (fenotyp) je u každého člena rodiny podobná (vnútrofamiliárna); choroby sa podobajú medzi rodinami (medzirodinné)

## Predpovede:

- Klinicky normálni muži a ženy poskytujú 25 % - 50 % heterozygotných prenášačov



# Autosomálne recesívne ochorenia - príklady

## Ochorenie

- Laktázová deficiencia
- Alfa - talasémia
- Beta - talasémia
- Dubinov – Johnsonov – Rotorov sy.
- Cystická fibróza
- Gaucherova choroba typu 1
- Tayova - Sachsova choroba
- Alfa1 - antitrypsínová deficiencia
- Kongenitálny hypotyroidizmus
- Cystinúria
- Hyperfenylalaninémia typ I
- Kongenitálny adrenogenitálny syndróm
- Alkaptonúria
- Kartagenerov sy.
- Wilsonova choroba
- Cystinóza
- Xeroderma pigmentosum

## Výskyt

- 1: 10 (belosi)
- very high in mediterian area
- north-african, azian countries
- 1: 300 (perzskí Židia)
- 1: 2000 ( belosi)
- 1: 2000 (Židia v USA)
- 1: 2000 (Židia in USA)
- 1: 3500
- 1: 4000
- 1: 7000
- 1: 10.000
- 1: 10.000
- 1: 19.000
- 1: 20.000
- 1: 50.000
- 1: 100.000
- 1: 250.000

# Autozomálne recesívne ochorenia - príklady

Figure 8.1 Organ systems affected by cystic fibrosis

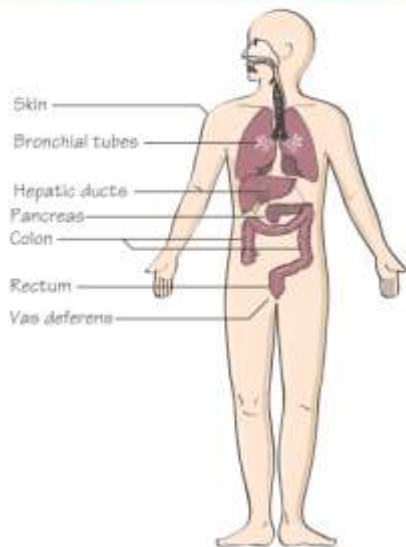
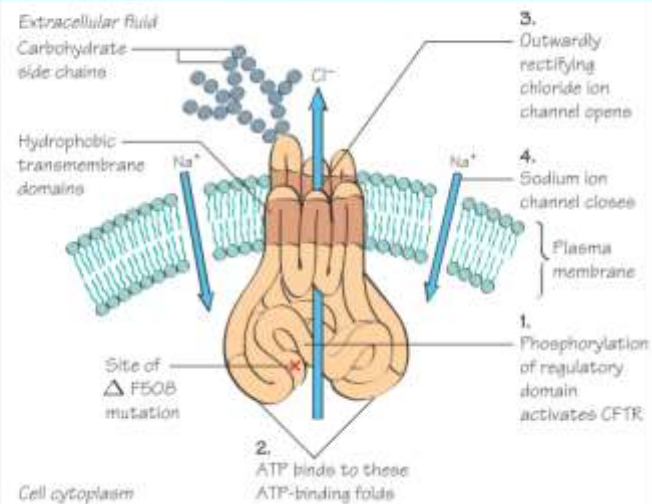


Figure 8.2 The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR



Transverse section of spinal cord

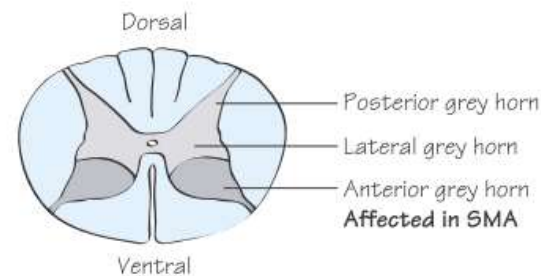
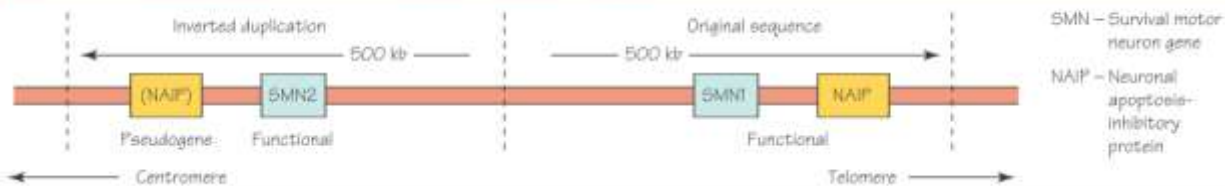
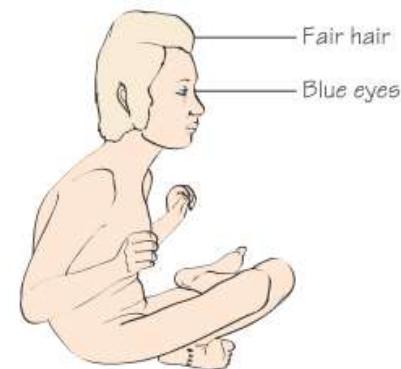


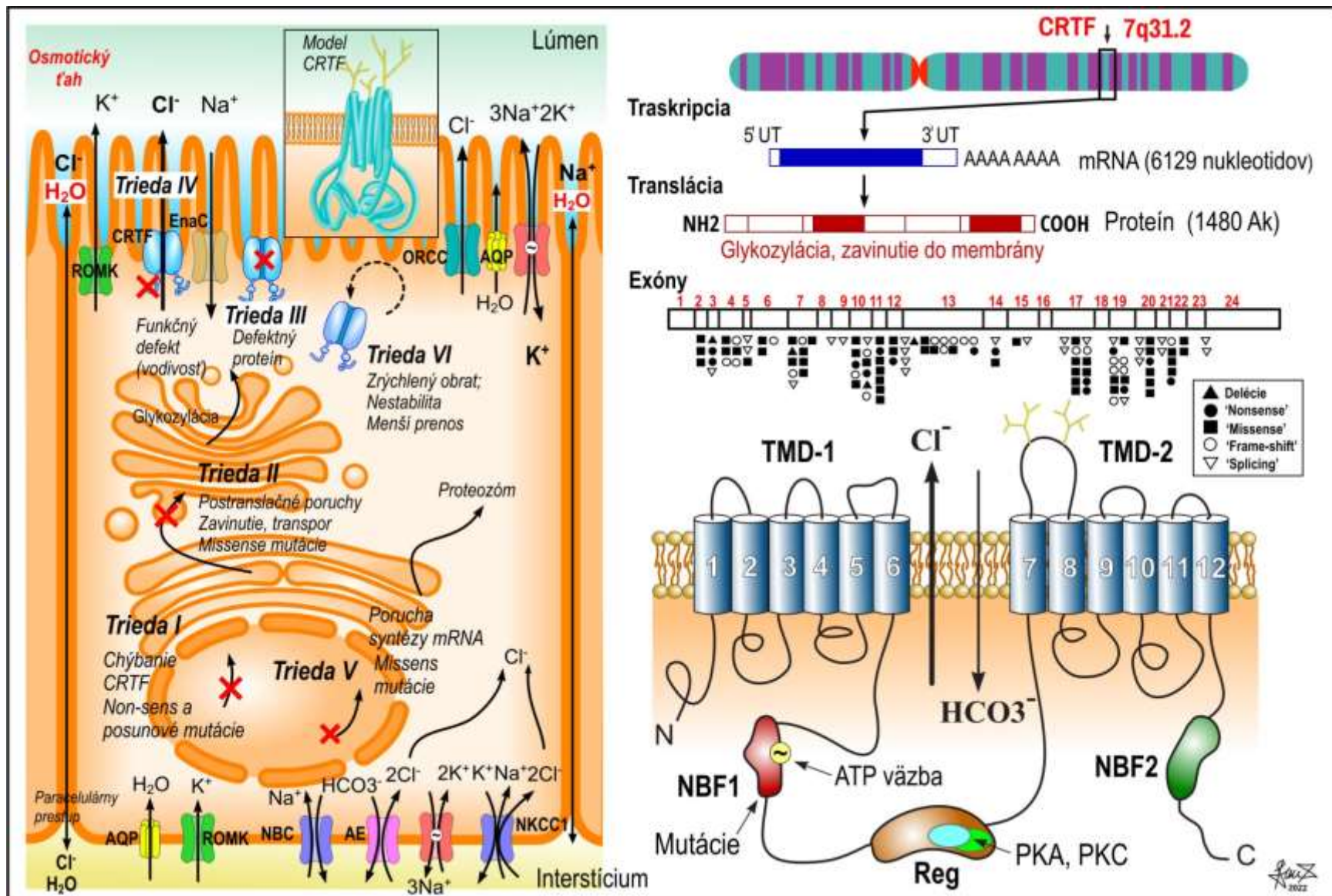
Figure 8.5 Inverted duplication involved in spinal muscular atrophy



A phenylketonuria patient showing schneidersitz (tailor's posture) caused by muscular hypertonicity



# Cystická fibróza



# Cystická fibróza

## Koža

- Nadmerné a slané potenie; straty soli

## Plúca

- Rekur. infekty (Pseudomonas, Staphyloc.)
- Pneumónia, bronchitída, astma
- Bronchiektázie, bronchiolitída
- Atelektázy, hemoptýza
- Kašeľ, purulentné spútum - lepkavé, husté
- Chronická hypoxia - nechty skličkovité, pulzácie (clubbing)

## Pečeň a žlčník

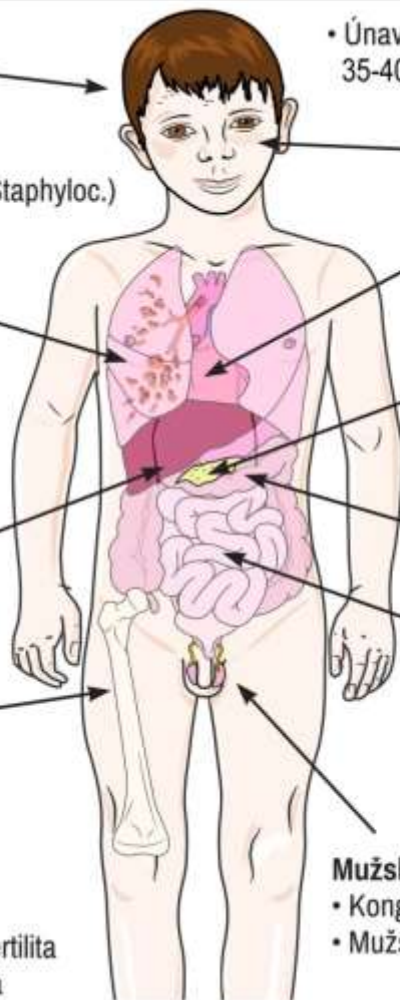
- Hepatosteatóza, cirhóza
- Portálna hypertenzia
- Hepatobiliárna stáza - obštr. neonatálny ikterus cholelitiáza

## Kosti, skelet

- Artritída, osteoporóza
- Slabý rast a hmotnostný prírastok u detí (nízki, chudí);

## Ženské pohl.orgány

- Upchatie cervix uteri; ženská infertilita
- Kvasinkové infekcie; amenorrhea



- Únavnosť, chradnutie; deti potrebujú o 35-40% väčší energetický príjem

## Uši, nos, hrdlo

- Sinusitída, polypy

## Srdce

- Pravostranná hypertrofia (core pulmonale)

## Pankreas

- Pankreatická insuficiencia
- Malabsorpcia tukov, vitamínov (A,E,D,K)
- Diabetes mellitus

## Slezina

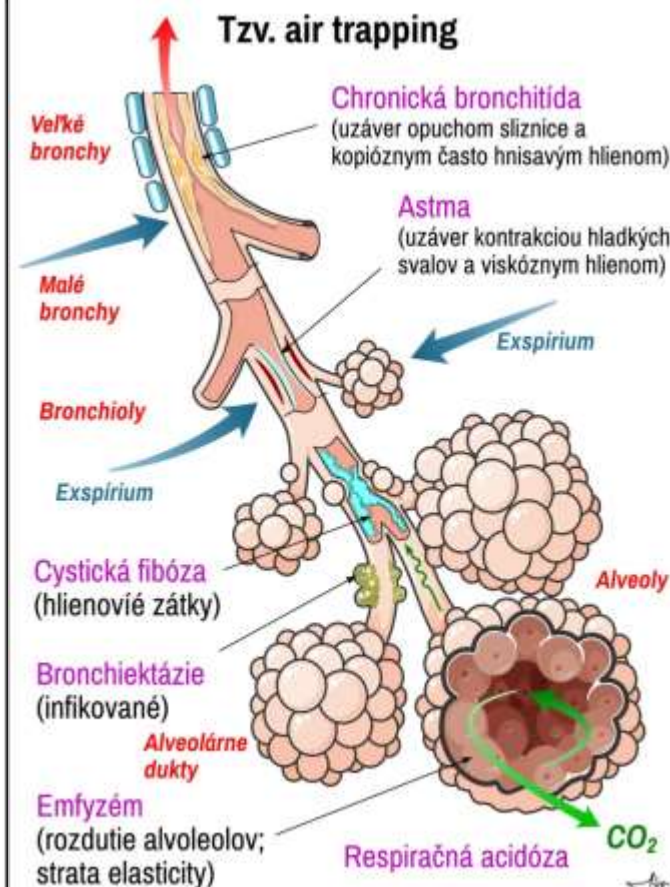
- Hypersplenizmus

## Črevo

- Steatorrhoea, Plynatosť
- Ileózne stavy, Peritonitída
- Mekóniový ileus (15% novorodencov)
- Prolaps rekta, volvulus
- Inguinálna hernia

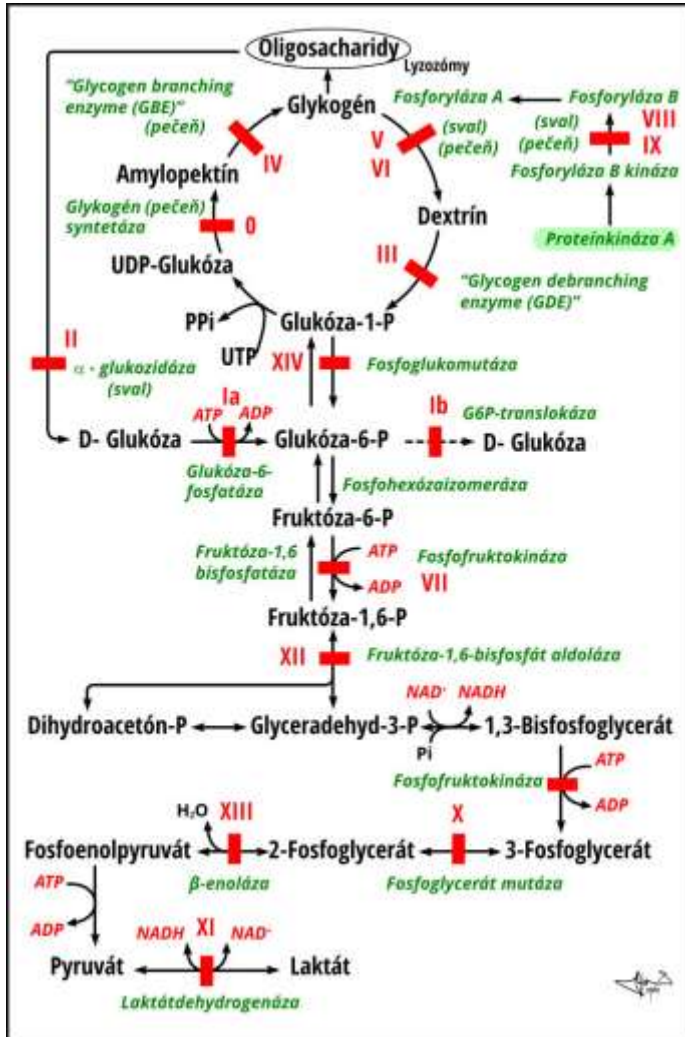
## Mužské pohl. orgány

- Kongenit. bilat. absencia vas deferens
- Mužská infertilita



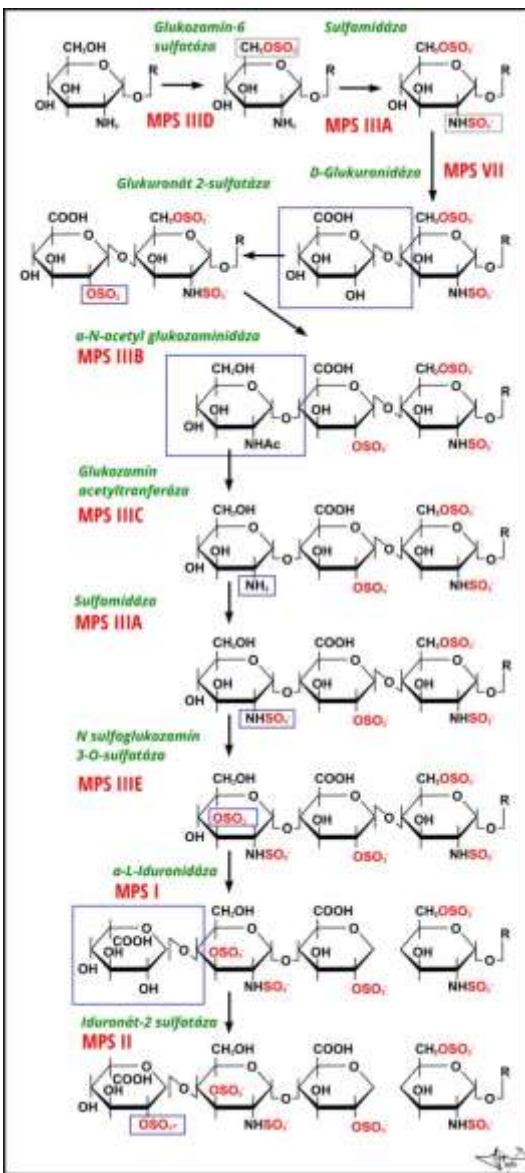


# Glykogenózy



Tab. 4. Vrodené enzymopatie v metabolizme cukrov II (H – dedičnosť; autozomálne recesívna (R); viazaná na X chromozóm (X))				
Ochorenie (Typ)	Deficientný enzým	H	Metabolit	Predominantné príznaky (vek nástupu choroby)
<b>Glykogenózy (GSD)</b>				
<b>0 Deficit glykogén Syntetázy</b>	glykogén syntetáza (pečeň)	R	glykogén (pečeň)	Hypoglykémia a ketóza na lačno, po jedle hyperglykémia, hyperlaktémia, kŕče
<b>I M. von Gierke Ia Ib, Ic</b>	glukóza-6-fosfatáza (svaly, obličky); glukóza-6-fosfat transportér	R	glykogén (pečeň, obličky, črevá a pod.)	Ťažká hypoglykémia, hepatomegália, hyperlipémia, bez splenomegálie; nefromegálie; laktátová acidóza, hyperurikémia, krvácanosť
<b>II M. Pompe</b>	amyló- 1,4 – glukozidáza (všetky orgány)	R	glykogén (rôzne orgány)	Bez hypoglykémie, hepatomegália, myopatia (bránica), kardiomyopatia, ↑ CK
<b>III M. Forbes-Cori</b>	Glycogen debranching enzyme amyló- 1,6 – glukozidáza	R	glykogén (pečeň, svaly, myokard)	Hypoglykémia, ketonémia; hepatomegália, konvulzie, mierna myopatia, kardiálne zlyhanie, ↑ AST, ALT, CK); hypertriglyceridémia
<b>IV M. Anderson (pečeňová forma)</b>	Glycogen branching enzyme (amyló-1,4 -1,6 – glukozidáza)	R	glykogén (pečeň) polyglukózany (svaly)	Bez hypoglykémie, hepatomegália, cirhóza, hypotónia svalstva, ↑ AST, ALT
<b>(svalová forma)</b>	Glycogen branching enzyme (amyló-1,4 -1,6 – glukozidáza)	R	amylópektín (svaly)	Bez hypoglykémie, myopatia ( hypotónia. atrofia svalov), ↑ CK, respir. zlyhanie, kardiopatia
<b>V M. McArdle</b>	svalová glykogén fosforyláza	R	polyglukózany (svaly)	Bez hypoglykémie, myopatia, po námahe (myalgie, kŕče, opuch, rhabdomyolýza, myoglobinúria) → renálne zlyhanie, ↑ CK
<b>VI M. Hers</b>	pečeňová glykogén fosforyláza	R	glykogén (pečeň)	Hypoglykémia, ketonémia, hepatomegália, zaostávanie rastu, ↑ AST, ALT, Chol, TAG
<b>VII M. Tarui</b>	svalová fosfofruktokináza	R	glykogén (sval)	Bez hypoglykémie, myopatia ( svalová únava, kŕče, rhabdomyolýza, myoglobinúria; ↑ CK
<b>VIII GSD (teraz IXa1)</b>	fosforyláza -β kináza	X	Glykogén	Hypoglykémia, ketonémia, hepatomegália, ↑ AST, ALT, hyperlipidémia
<b>IX M. Haujing (IXb, IXc)</b>	fosforyláza -β kináza ( pečeň, sval)	R	glykogén (pečeň)	Hypoglykémia, ketonémia, hepatomegália, ↑ AST, ALT, hyperlipidémia
<b>X GSD</b>	Fosfoglycerátmutáza M (sval)	R	Sval a srdce	Po námahe (myalgia, rhabdomyolýza, myoglobinúria, kŕče (↑ CK)
<b>XI GSD</b>	L- laktátdehydrogenáza, M (sval)	R	?	Po námahe (rhabdomyolýza, myoglobinúria, ↑ CK), pri pôrode (stuhnutosť matrice)
<b>XII GSD</b>	Fruktóza-1,6-bisfosfát aldoláza Aldoláza A (erythrocyty, svaly)	R	glykogén (sval) ?	Po námahe, (↑ CK. myalgia, rhabdomyolýza), hemolýza, ikterus, proxim. sval slabosť
<b>XIII GDS</b>	β- enoláza (enoláza 3) (sval)	R	glykogén (sval)	Bez hypoglykémie, Po námahe, cvičení : únava; myalgia; kŕče, rhabdomyolýza,
<b>XIV GSD</b>	Fosfoglukomutáza 1			
<b>Fanconiho-Bickelov syndróm (typ XI)</b>	Deficit transportéra glukózy GLUT 2		glykogén (pečeň)? Obličky	Hypoglykémia, hepatomegália, ↑ AST, ALT, prejavy z GITu, renálna tubulárna acidóza

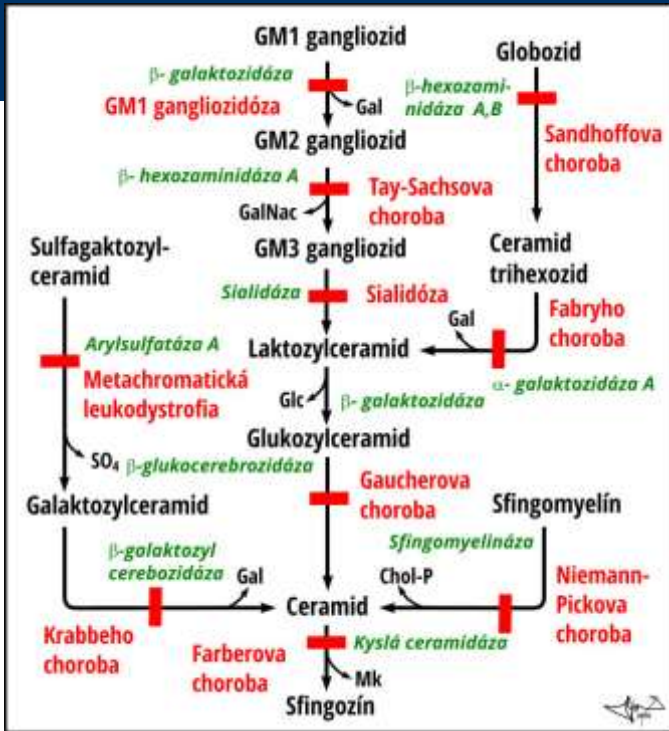
# Mukopolysacharidózy



**Tab. 5. Vrodené enzymopatie v metabolizme cukrov I (H – dedičnosť; autozomálne recesívna (R); viazaná na X chromozóm (X))**

Ochorenie	Insuficientný enzým	H	Metaboli, akumulát	Predominantné príznaky (vek nástupu)
<b>Mukopolysacharidózy</b>				
<b>I(H) M. Hurler (gargoylizmus)</b>	α - L –iduronohydroláza	R	dermatánsulfát, heparánsulfát	Dg. <1 r., smrť v detstve; mentálna retardácia, skeletálne deformity, hepatosplenomegália
<b>I(HS) M. Hurler Scheie</b>	α -L - iduronohydroláza	R	dermatánsulfát, heparánsulfát	Dg. 3-8 r., smrť postpubertálne; mentálna retard., skeletálne deformity, hepatomegália
<b>I(S) M.Scheie (predtým typ V)</b>	α -L - iduronohydroláza	R	dermatánsulfát	Dg. 10-20 r., bez retardácie, dysmorfia tváre, cerebrovaskulárne lézie, lézie kostí, korneálne opacity
<b>II M. Hunter</b>	L – iduronát-2-sulfatáza	X	dermatánsulfát, heparánsulfát	Dg. 1-2 r, mentálna retardácia, skeletálne abnormality (trpasličí vzrast), hluchota, degenerácia sietnice, hepato-splenomegália
<b>III M. Sanfilippo Typ A</b>	heparánsulfát – N - sulfátamináza	R	heparánsulfát	Dg. 4-6 rokov, ťažká retardácia, mierne skeletálne abnormality, mierna hepatosplenomegália, psychomotorická retardácia
<b>Typ B</b>	α-N –acetylglukózoaminidáza	R	heparánsulfát	
<b>Typ C</b>	Ac-CoA glukozamidtrasferáza N–	R	heparánsulfát	
<b>Typ D</b>	acetylglukózaamin- 6 sulfatáza	R	heparánsulfát	
<b>IV M. Morquio Typ A</b>	N- acetyl hexozaminidáza - 6 -	R	keratánsulfát	bez retardácie, ťažké skeletálne zmeny s epifyzárnou dyspláziou (osteochondrodystrofia)
<b>Typ B</b>	sulfatáza			
<b>VI M. Maroteaux – Lamy</b>	N - acetylgalaktózamin - 4 - sulfátsulfatáza ( arylsulfatáza B)	R	dermatánsulfát	bez retardácie, ťažké skeletálne zmeny, korneálne opacity, mierna hepatosplenomegália
<b>VII M. Sly</b>	β - D- glukuronidáza	R	dermatánsulfát, heparánsulfát	hepatomegália, skeletálna dysplázia, krátky vzrast, zakalenie rohovky
<b>IX M. Natowirz</b>	Hyaluronidáza	R	kys. hyaluronová keratánsulfát	nástup v adolescencii; bez retardácie,

# Lipidové tezaurizmózy



Tab. 7. Hereditárne ochorenia pri vrodených enzymopatiách metabolizmu tukov				
H - dedičnosť autozomálne recesívna (R); gonozomálna viazaná na X chromozóm (X)				
Ochorenie	Insuficientný enzým	H	Hromadiaci sa metabolit	Predominantné príznaky (vek nástupu choroby)
<b>Glykosfingolipidózy</b>				
<b>Leukodystrofie</b>				
M. Krabbe (globoidná bunková leukodystrofia)	β - galaktocerebrozidáza	R	galaktocylceramid	mentálna retardácia, leukodystrofia, megalencefalia, atrofia optiku, neuropatia
MCL i) klasická ii) kongenitálny variant iii) adultný variant	arylsulfatáza A (galaktocerebrozid sulfátsulfatáza) arylsulfatáza A,B,C arylsulfatáza A	R	sulfatidy (ceramidgalaktóza-3-sulfát) heparánsulfát heparán sulfát	<b>Metachromatická leukodystrofia</b> • 1-2 r., hypotónia svalov, ataxia, slepota, polyneuropatia • od narodenia, tonicko-klonické záchvaty • 20-40 r., epilepsia, demencia, polyneuropatia
M. Gaucher	β - glukocerebrozidáza	R	glukozylyceramid	mentálna retardácia, demencia, epilepsia, spasticita, ataxia, hepatosplenomegália
GM1 gangliozidóza	β - galaktocylcerebrozidáza	R	GM1 gangliozid	
<b>GM2 gangliozidózy</b>				
I) klasická M. Tay - Sachs II) M. Sandhoff III) juvenilná forma	β-hexozaminidáza A β-hexozaminidáza A,B hexozaminidáza	R	GM2 gangliozid GM2 gangliozid, globozid GM2 gangliozid	• <1 r., demencia, retinál. škvrny "cherry-red", • 6 mes., ťažšia ako klasická • 1-2 r., psychomotorická retardácia
M. Fabry	α - D - galaktocylcerebrozidáza A (obličky)	X	ceramidtrihexozid, mukopolysacharid	>10r., katarakta, angiokeratómy, autonómická neuropatia, renálna insuficiencia
<b>Sfingomyelinózy</b>				
Juvenilná forma (M. Niemann - Pick)	sfingomyelináza (mozog, pečeň, slezina)	R	sfingomyelín , cholesterol (CNS)	• < 1 r., ťažká retardácia, kŕče, ataxia, hepatomegália, sval. hypotónia
Juvenilno - adultná forma	Sfingomyelináza	R	sfingomyelín, cholesterol	• >3 r., retardácia, spastické parézy, konvulzie
Forma Nuova Scotia	Sfingomyelináza	R	sfingomyelín, cholesterol	ataxia, dyskinéza, mierna hepatosplenomegália
<b>Neutrálne lipidózy</b>				
M. Wolman	kyslá lipáza		cholesterol estery, triglyceridy	1 r., hepatosplenomegália, kalcinóza drene nadobličiek
M. Farber (lipogranulomatóza)	Ceramidáza		ceramid hematozid	<6 mes., psychomotorická retardácia, artropatia, hepatosplenomegália
M. Refsum - Osler	a - oxidáza mastných kys.		kyselina fytanová	5-15 r., retinálna pigmentácia, neurogénna hluchota, ataxia, hypertrofická neuropatia
M. Hand - Schuller - Christian (histiocytóza X)	Neznámy		cholesterol	deti, exoftalmus, diabetes insipidus, psychomotorická retardácia
<b>Lipoproteínové abnormality</b>				
M. Bassen-Kornzweig	? β - lipoproteín		Žiadny	< 2 r., ataxia, degenerácia zadných povrazcov, retinálna pigmentácia,
M. Tangier	α - lipoproteín		cholesterol estery	periférna neuropatia

**Glykolipidózy**  
Krabbeho choroba  
Metachromatická leukodystrofia  
Fabryho choroba

**Gangliozidózy**  
GM1 gangliozidózy  
GM2 gangliozidózy  
Tay-Sachsova choroba  
Sandhoffova choroba  
GM2-gangliosidóza, AB variant

**Glukocerebrozidózy**  
Gaucherova choroba

**Špecifické typy leukodystrofií**  
Adrenomyeloneuropatia,  
Alexanderova choroba  
Cerebrotendínózna xantomatóza

**Dedičné demyelinizačné ochorenie**  
Krabbeho choroba,  
Metachromatická leukodystrofia,  
Pelizaeus - Merzbacherova choroba (E75.2)  
Canavanova choroba,  
Adrenoleukodystrofia  
Refsumova choroba

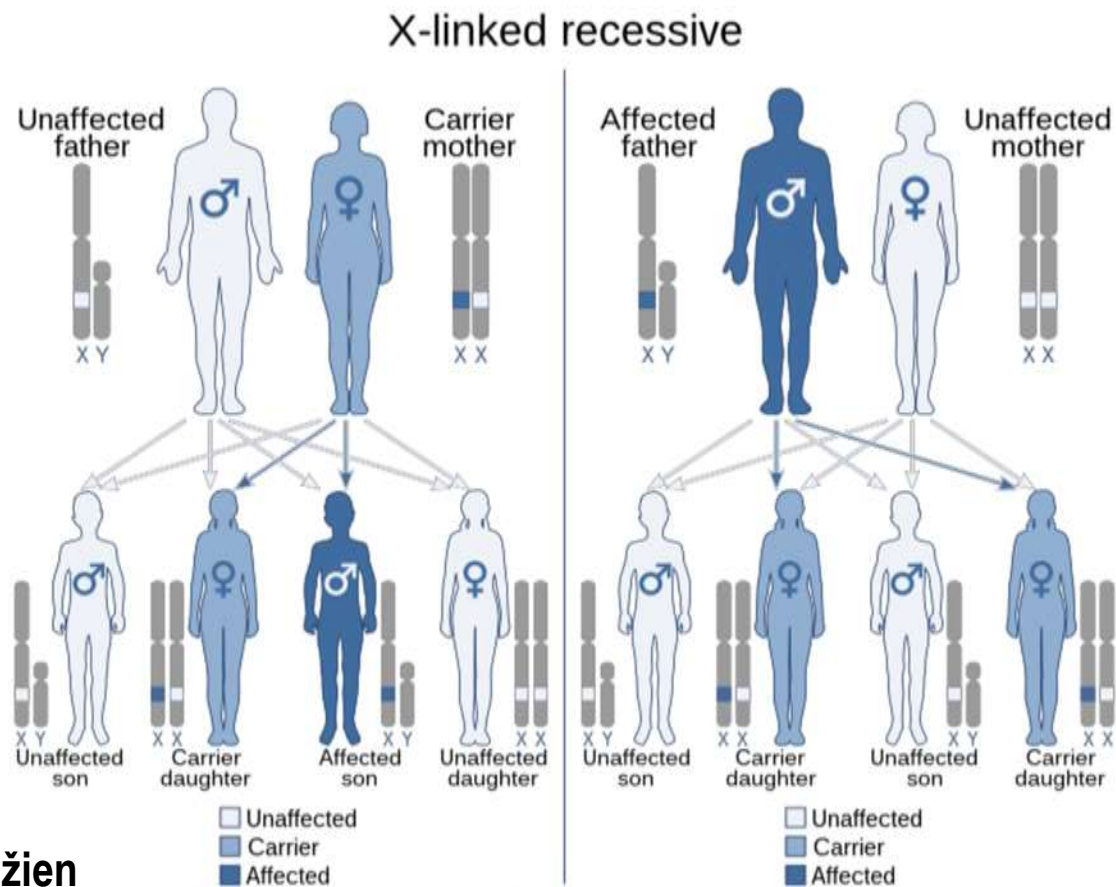
# Gonozomálne ochorenia

# Gonozomálne recesívne ochorenia (XR)

- **X chromozóm** je svojim významom (kóduje gény pre rôzne tkanivá (je stredne veľký) skladnou génov sa podobá autozómom);
- mužské jedinci sú hemizygoti; ženské pohlavie môže vykazovať dominantné a/alebo recesívne vlastnosti svojich génov viazaných na X, ako pri autozomálnych génoch.
- na bunkovej úrovni - niektoré gény na X sú buď aktivované alebo inaktívna – **Barrovo teliesko**

## Charakteristika:

- Výskyt je omnoho **väčší u mužov ako u žien**
- Postihnutý muž (hemizigot) - alela sa prenáša na dcéry; sú prenášačky bez prejavov
- Heterozygotná žena („prenášačka“) odovzdáva mutovanú alelu 1/2 synov, u ktorých sa prejavuje a 1/2 svojich dcér, kde sa neprejaví.
- Homozygotná žena čiastočne postihnutá ( mozaicizmus) dovzdáva všetkým synom alebo dcéram



Note: a few carriers may be mildly affected due to skewed X-inactivation.

# Gonozomálne recesívne viazané na X

- Red–green color blindness 7-10% mužov, 0.49-1% žien
- Hemophilia A (factor VIII)
- Hemophilia B (factor IX)
- Duchenne muscular dystrophy
- Becker's muscular dystrophy,.
- X-linked ichthyosis 1: 2,000 - 6,000 males
- X-linked agammaglobulinemia (XLA),
- Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
- Adrenoleukodystrophy - progressive brain damage,
- Alport syndrome; glomerulonephritis
- Androgen insensitivity syndrome
- Barth syndrome
- Centronuclear myopathy;
- Charcot–Marie–Tooth disease
- Fabry disease; A lysosomal storage disease
- Hunter syndrome
- Spinal and bulbar muscular atrophy; muscle cramps and progressive weakness
- Lesch–Nyhan syndrome; hyperuricemia)
- Lowe syndrome; hydrophthalmia, cataracts, vitamin D-resistant rickets
- Menkes disease
- Wiskott–Aldrich syndrome;
- X-linked severe combined immunodeficiency (SCID);

# Gonosomilône recesívne ochorenia

Figure 10.1 The X chromosome showing region of homology with the Y and the map locations of some significant genes

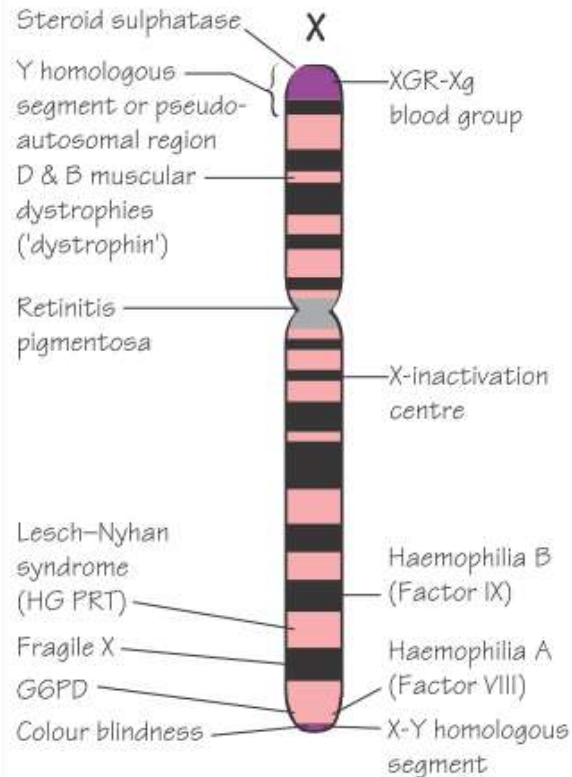


Figure 10.2 X-linked recessive inheritance

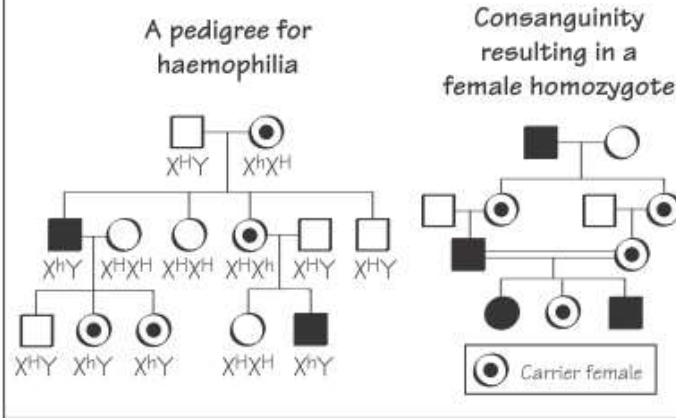


Figure 10.3 X-linked dominant inheritance

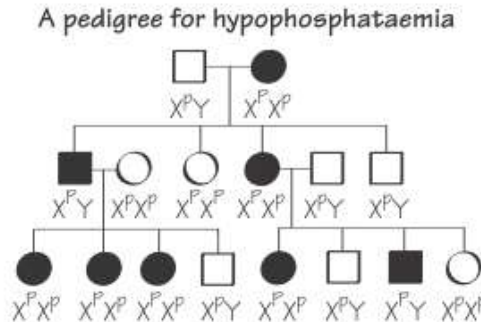
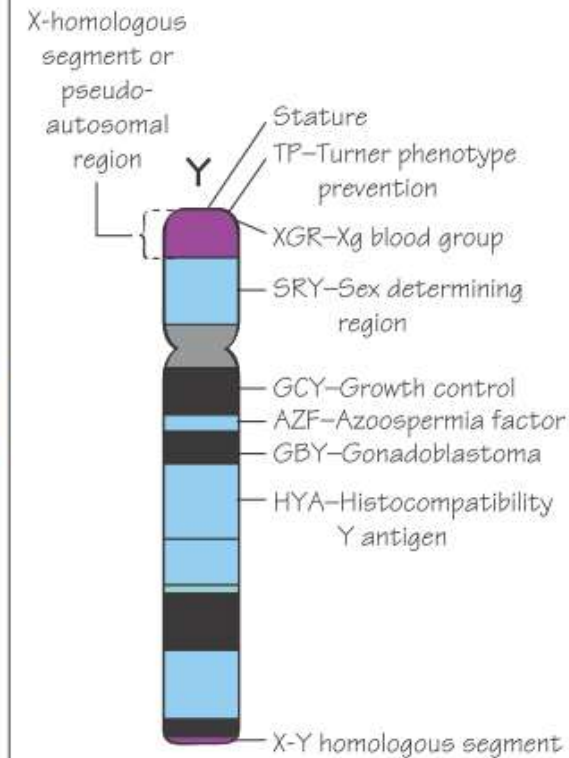
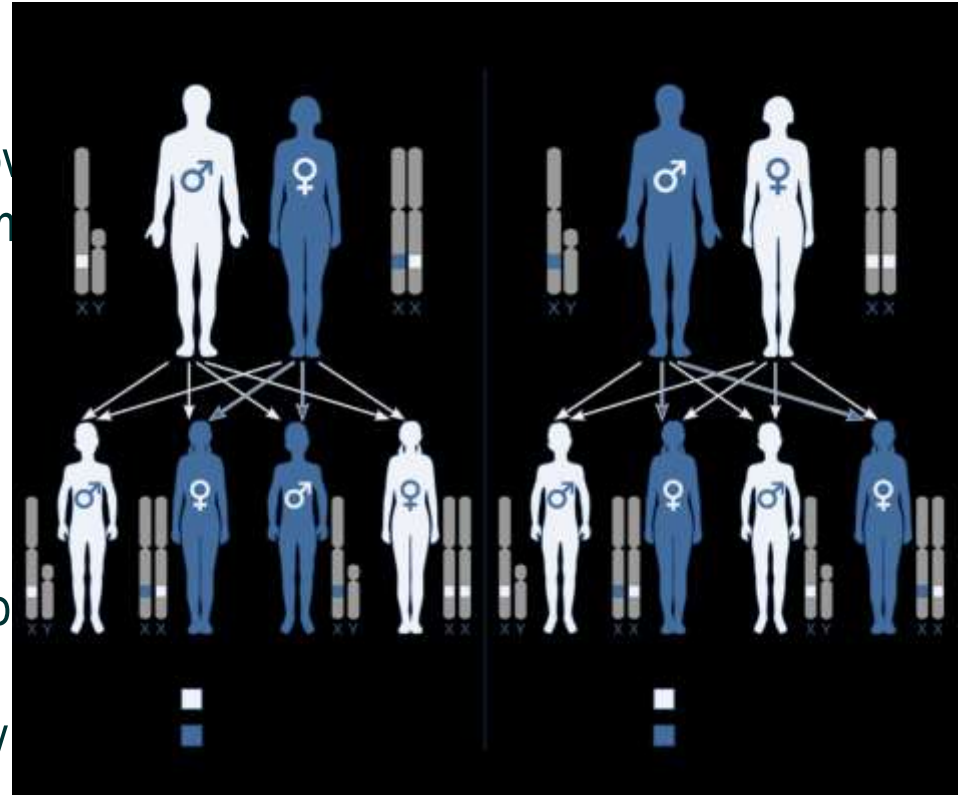


Figure 10.4 The Y chromosome showing region of homology with the X and locations of significant genes



# Gonozomálne dominantná dedičnosť (XD)

- U žien je prejav miernejší - heterozygoti  $xDxD$  inaktivovaný X-chromozóm s defektnou alelou.
- Inaktivácia jedného X-chromozómu (Lyonov hypotéza inaktivácia jedného X chromozómu u žien) v skorých štádiách ontogenézy
- **Charakteristika:**
- sú postihnutí muži aj ženy; podiel postihnutých žien v populácii je asi 2-krát vyšší
- potomstvo postihnutých žien má 50% riziko invalidity bez ohľadu na pohlavie
- postihnutý muž má postihnuté všetky dcéry každého postihnutého syna
- **Príklady:**
- rachitída rezistentná na vitamín D (hypofosfatemická),
- incontinentia pigmenti,

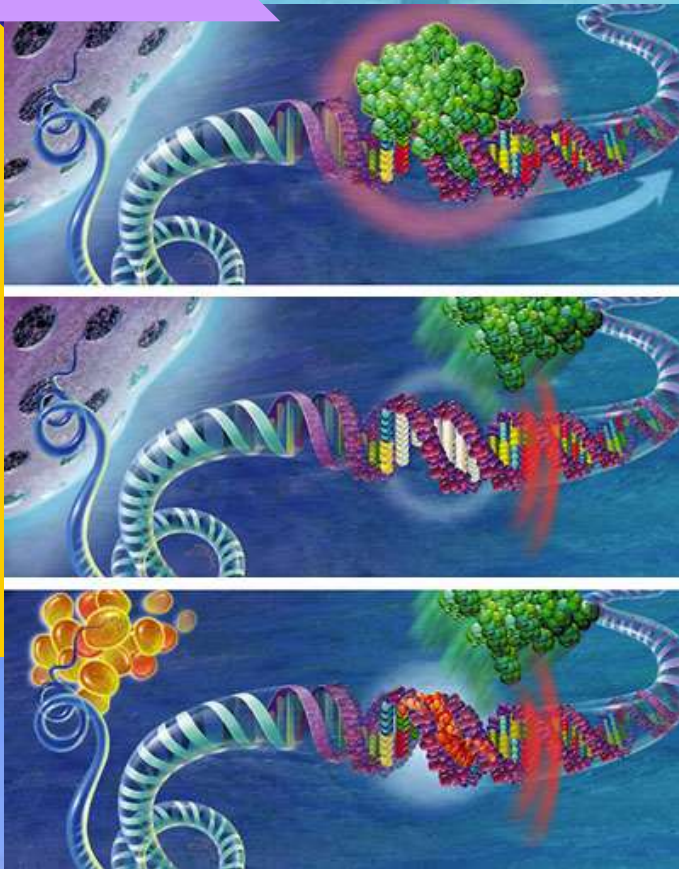


- *Alportov syndróm,*
- *Amelogenesis imperfecta*



# Ne-Mendelovská dedičnosť

1. Dynamické mutácie - Trinucleotide repeat mutation' disorders
2. Uniparentálna dizómia a genómový imprinting
3. Mozaicizmus
4. Mitochondriopatie



# 1. Dynamické mutácie

# Dynamické mutácie

- Nedodržiavajte mendelovské pravidlá:
  - a) zostávajú prevládajúcou otcovskou dedičnosťou – sú prenášané otcovskou líniou alebo materskou líniou
  - b) nestabilný fenotyp – prejavy sa z generácie na generáciu zhoršujú; môže dôjsť k resetovaniu;
- Typ mutácie: **expansion trinukleotidovej repetície** = zvyšuje počet rovnakých 3-nukleotidových sekvencií (CAG alebo CTG alebo CGG alebo GCC alebo GAA pri rôznych ochoreniach) v prepisovanej časti génu (exón) alebo v intrónoch
- Funkciu kódovaného proteínu kompenzujú rôznymi spôsobmi; napr. porolongácia peptidu opakovanými sekvenciami v AK opakovaníach
- **Normálny počet** - určitý počet hojných 3-nukleotidových opakovaní je prítomný normálne; dôvod neznámy
- **Najmenej 22 dedičných porúch**, všetky v CNS (vrátane Huntingtonovej choroby (HD) a myotonickej dystrofie).

# Dynamické mutácie

## Kategórie

- **Kategória I** - zahŕňa Huntingtonovu chorobu (HD) a spinocerebelárne ataxie, ktoré sú spôsobené expanziou opakovania CAG
- **Kategória II** - sú fenotypovo rozmanitejšie s heterogénnymi expanziami, ktoré sú vo všeobecnosti malé, ale nachádzajú sa aj v exónoch génov.
- **Kategória III** zahŕňa syndróm fragilného X, myotonickú dystrofiu, dve spinocerebelárne ataxie, juvenilnú myoklonickú epilepsiu a Friedreichovu ataxiu. Oveľa väčšie expanzie opakovaní ako prvé dve skupiny

Repeat count	Classification	Disease status
<28	Normal	Unaffected
28–35	Intermediate	Unaffected
36–40	Reduced Penetrance	+/- Affected
>40	Full Penetrance	Affected

# 1. Polyglutamínové (PolyQ) Diseases)

Type	Gene locus (protein)	Repeated codon	Normal number	Pathogenic number
<b>DRPLA</b> Haw River Syndrome (Dentatorubropallidoluysian atrophy) Naito-Oyanagi disease	ATN1 12p13.31 (Atrophin-1)	(CAG) <sub>n</sub>	6 - 35	49 - 88
<b>HD (Huntington's disease)</b>	HTT 4p16.3 (Huntingtin)	(CAG) <sub>n</sub>	10 - 35	35+
<b>SBMA (Spinobulbar muscular atrophy Kennedy disease, SMAX1)</b>	AR; Xq12 (Androgen receptor)	(CAG) <sub>n</sub>	9 - 36	38 - 62
<b>SCA1</b> (Spinocerebellar ataxia Type 1)	ATXN1 6p22.3 (Ataxin 1)	(CAG) <sub>n</sub>	6 - 35	49 - 88
<b>SCA2</b> (Spinocerebellar ataxia Type 2)	ATXN2 12q24.12 (Ataxin-2)	(CAG) <sub>n</sub>	14 - 32	33 - 77
<b>SCA3</b> (Spinocerebellar ataxia Type 3) <b>Machado–Joseph disease</b>	ATXN3 14q32.12 (Ataxin-3)	(CAG) <sub>n</sub>	12 - 40	55 - 86
<b>SCA6</b> (Spinocerebellar ataxia Type 6)	<a href="#">CACNA1A</a> 19p13.2 voltage-dependent, Ca <sup>2+</sup> channel P/Q type, α1A subunit	(CAG) <sub>n</sub>	4 - 18	21 - 30
<b>SCA7</b> (Spinocerebellar ataxia Type 7)	ATXN7 3p14.1 (Ataxin-T)	(CAG) <sub>n</sub>	7 - 17	38 - 120
<b>SCA17</b> (Spinocerebellar ataxia Type 17)	TBP 6q27 TATA-binding protein	(CAG) <sub>n</sub>	25 - 42	47 - 63

## 2. Ne-Polyglutamínové ochorenia

Type	Gene (chromosome)	Codon	Normal	Pathogenic	Area affected
<b>FRAXA</b> (Fragile X syndrome)	FMR1, (Xq27.3 ) Fragile X mental retardation 1	<b>CGG</b>	6 - 53	230+	Brain hemisphere Polytopic
<b>FXTAS</b> (Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome)	FMR1 (Xq 27.3 ) Fragile X mental retardation 1	<b>CGG</b>	6 - 53	55-200	Hemispheres cerebellum, etc.
<b>FRAXE</b> (Fragile XE mental retardation)	AFF2 or FMR2 (Xq28) AF4/FMR2 family member 2 (transc. act.)	<b>GCC</b>	6 - 35	200+	Brain; Polytopic
<b>SCA8</b> (Spinocerebellar ataxia Type 8)	OSCA or SCA8	<b>CTG</b>	16 - 37	110 - 250	Brainstem Cerebellum
<b>SCA12</b> (Spinocerebellar ataxia Type 12)	PPP2R2B or SCA12	<b>nnn</b> <a href="#">On 5' end</a>	7 - 28	66 - 78	Brainstem Cerebellum
<b>FRDA</b> (Friedreich's ataxia)	FXN or X25, (frataxin reduced expression)	<b>GAA</b>	7 - 34	100+	Spinal cord
<b>DM</b> (Myotonic dystrophy)	DMPK	<b>CTG</b>	5 - 37	50+	Muscles

# Syndróm fragilného X

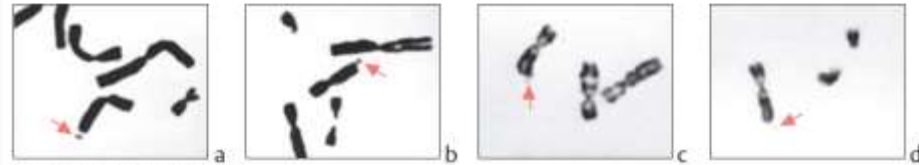
## Escalanteho syndróm

FMR1 (Martin-Bellov syndróm) - identifikovaný v roku 1991; mentálna retardácia; prevalencia 1:3000 – 6000 mužov.

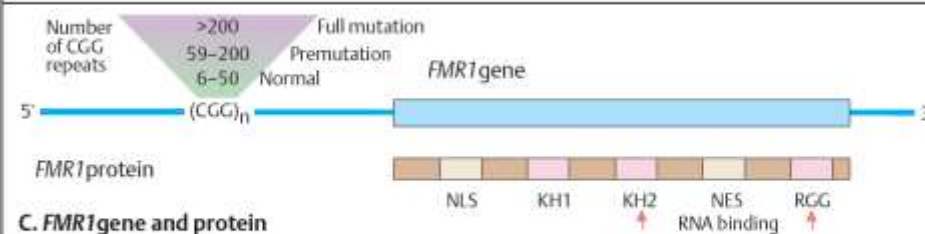
- CP: rôzne intelektuálne oneskorenie spojené s behaviorálnymi a fyzickými vlastnosťami (slabosť spojivového tkaniva; formy:
- FRAXA expanzia nestabilných opakovaní CGG v géne FMR1 na Xq27.3 vedie k hypermetylácii + umlčaniu transkripcie (->nedostatok proteínu FMR1). FRAXE pri Xq28
- gén FMR1 (17 exónov); transkript je alternatívne zostrihaný a preložený do najmenej 20 proteínových izoformiem proteínu (FMRP) normálna alela (6–50). premutácia (59–200), alela s úplnou mutáciou (~ 200 trinukleotidov CGG)
- Premutáciu** môže prenášať buď žena (I-2, II-3, III-2) alebo muž (II-2). Premutačná alela sa môže rozšíriť na úplnú mutáciu, keď sa preniesie z matky na jej deti
- Muži s úplnou mutáciou prenášajú premutáciu na všetky svoje dcéry. Nositelia premutačnej alely nemajú príznaky syndrómu fragilného X,
- 50–60 % dievčat s úplnou mutáciou má významné kognitívne deficity.



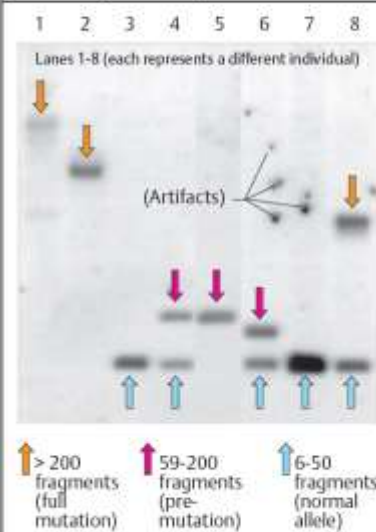
A. Phenotype



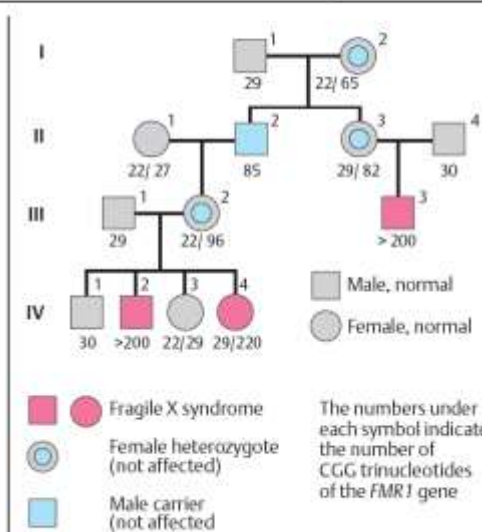
B. Fragile site Xq27.3



C. FMR1 gene and protein



1. Southern blot analysis for Fra X syndrome



2. Phenotypic effects of expanded CGG repeats

D. Inheritance and genetic testing

# Fragilný X syndróm

## ■ Skeletomotoricky

- predĺžená tvár (vertikálny maxilárny prebytok), veľké alebo odstavajúce uši
- ploché nohy, vysoko klenuté podnebie, hyperextenzívne kĺby prstov, nízky svalový tonus palcov;
- stereotypné pohyby (napr. mávanie rukou)

## ■ Iné tkanivá

- jemná koža, väčšie semenníky (makroorchizmus) opakujúci sa zápal
- stredného ucha (zápal stredného ucha)
- sinusitída je bežná v ranom detstve.

## ■ Mentálny stav

- Intelektuálne postihnutie, nervózna reč
- atypické sociálne správanie (plachosť, obmedzený očný kontakt, problémy s pamäťou, autizmus (zriedkavo))
- Muži - prakticky úplná penetrácia (príznaky sú závažné)
- Ženy – penetrácia ~ 50 % symptómov sa pohybuje od miernych až po ťažké





# Fragile X chromosome

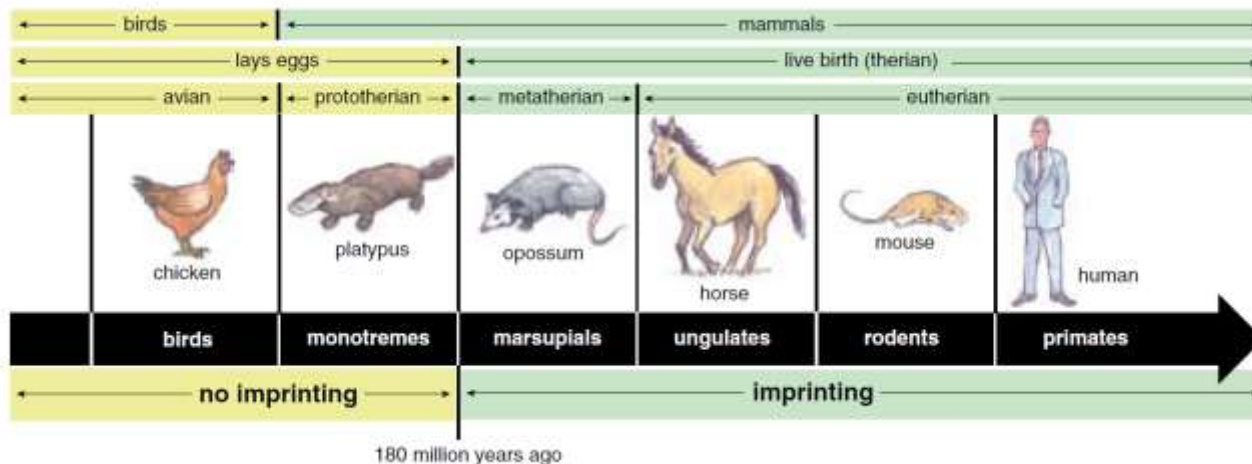
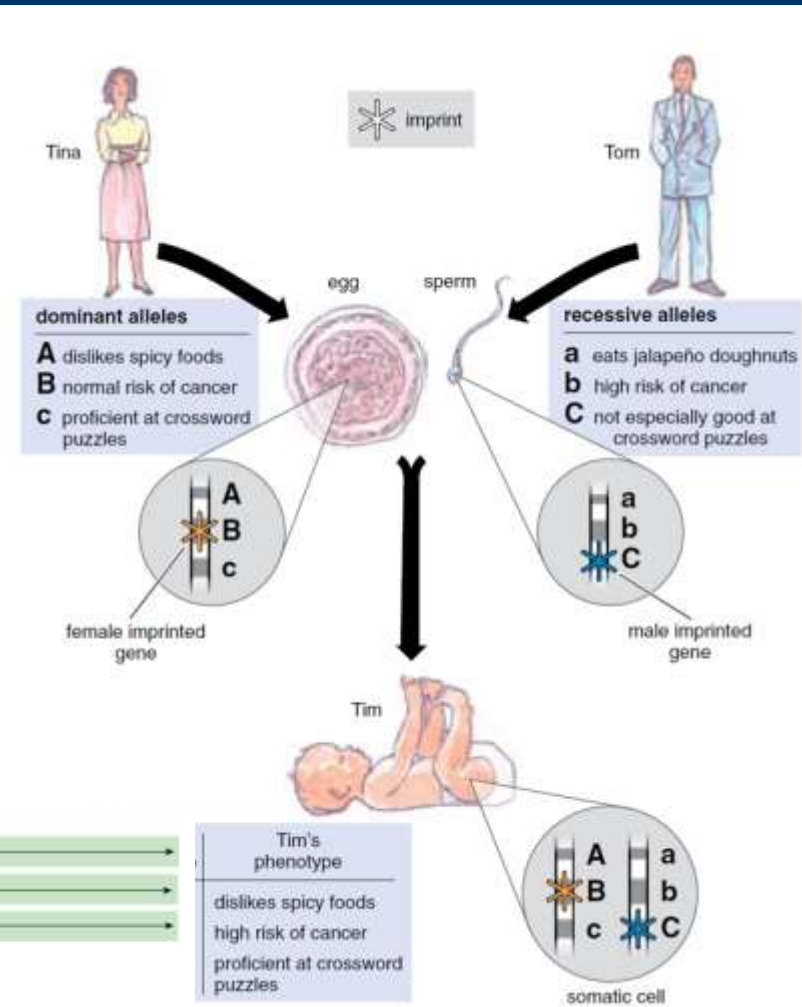


*Khandjian, E. et al.: (2017). The Fragile X Syndrome (version2).*

## **2. Ochorenia s genomickým imprintingom**

# Parentálny genómový imprinting

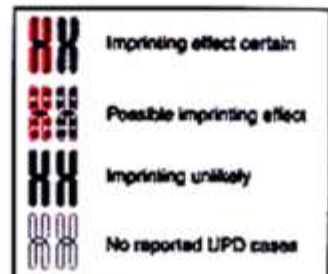
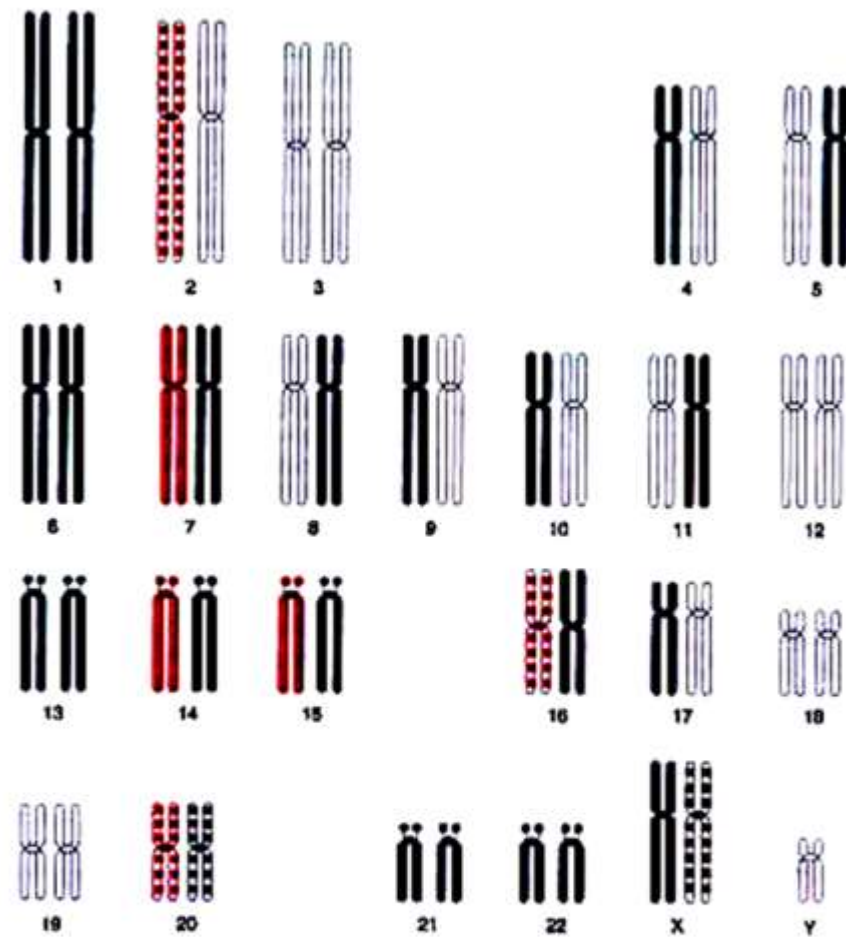
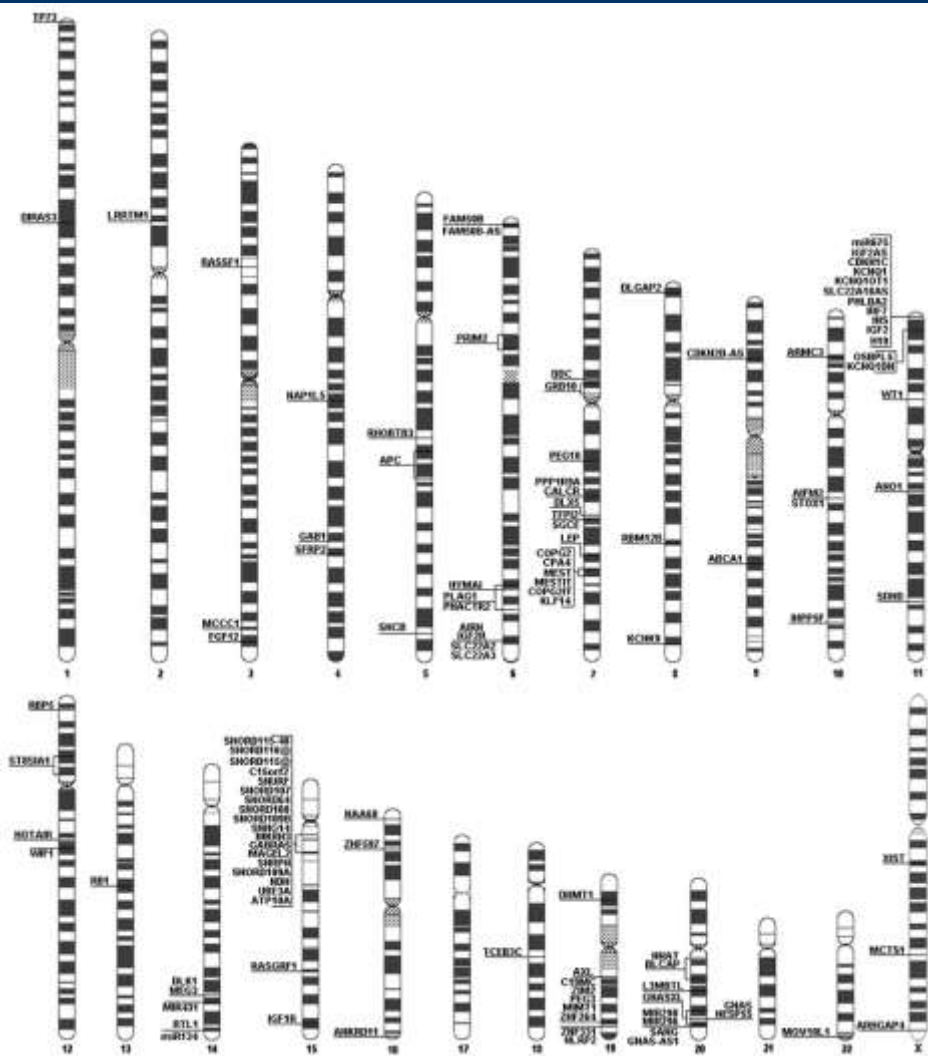
- Bunky rozlišujú paternálny a materský chromozóm:
- Používa sa epigenetický proces- metylácia DNA a moduláciu histónov; značky sú v zárodočnej línii
- Rôzne bunkové línie v tkanivách môžu selektívne využívať buď otcovské alebo materské gény a) striktné t.j. iná kópia sa nikdy nepoužíva ako náhrada alebo b) fakultatívne,alternatívne; Dôležitá pre normálny vývoj,
- Imprinting prišiel cca, pred 180 miliónmi rokov s príchodom jednoduchých cicavcov (predchdcovia vačnatcov)
- bol preukázaný v hubách, rastlinách a zvieratách; v rastlinách



# Genomický imprinting

- **Parental genomic imprinting** je epigenetický jav, pomocou ktorého môžu byť určité gény exprimované spôsobom špecifickým pre rodiča pôvodu.
- Môže tiež zabezpečiť, že transponovateľné prvky zostanú epigeneticky umlčané počas gametogénneho preprogramovania, aby sa zachovala integrita genómu.
- dedičný proces nezávislý od klasickej mendelovskej dedičnosti.
- imprintované alely sú umlčané tak, že gény sú buď exprimované iba z neimprintovanej alely zdedenej od matky (napr. H19 alebo CDKN1C), alebo v iných prípadoch z neimprintovanej alely zdedenej od otca (napr. IGF-2).
- môže rodičovský genómový imprinting odkazovať na génovú expresiu buď výlučne alebo primárne z alely ktoréhokoľvek rodiča.
- Vhodná expresia imprintovaných génov je
- Príklady ochorení:
  - **Beckwith-Wiedemannov syndróm, 11p15.5.**
  - **Silver-Russellov syndróm,**
  - **Angelmanov syndróm a Prader-Williho syndróm, 15q11–13**

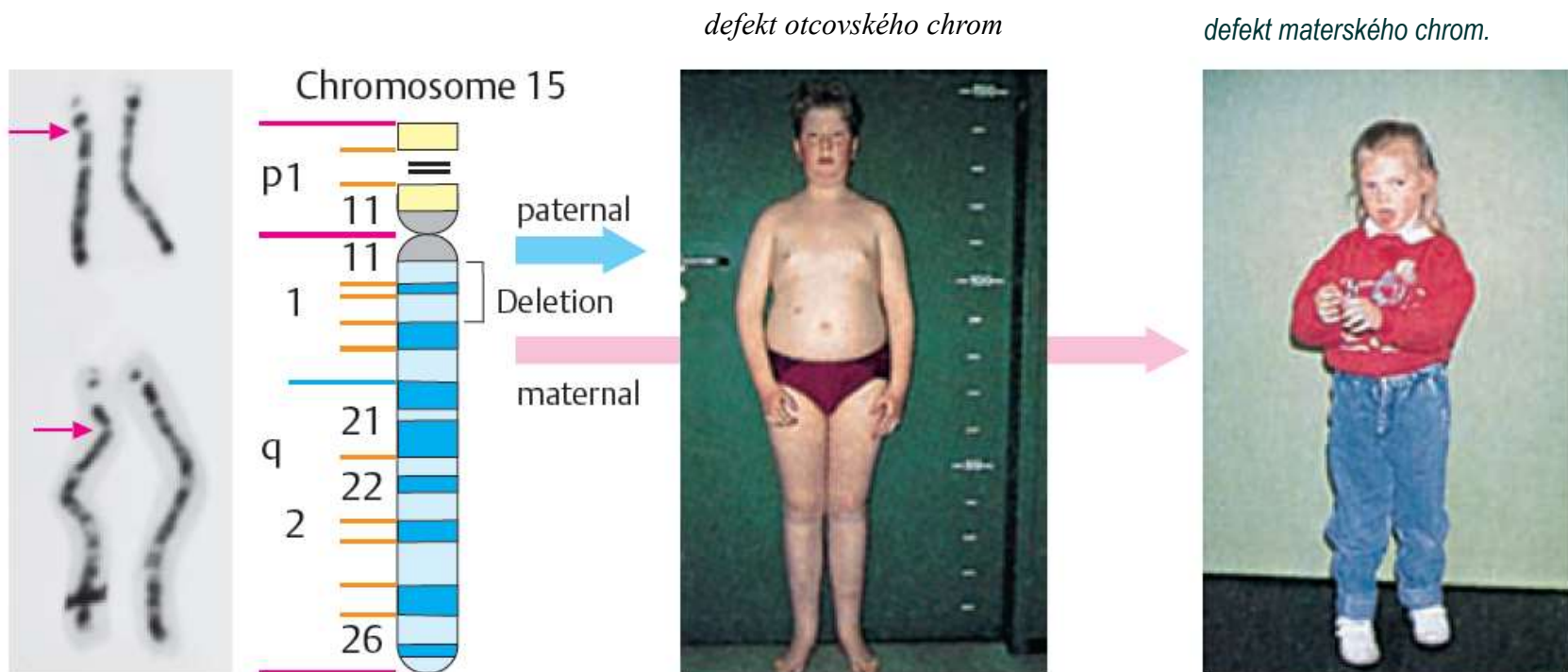
# Genomický imprinting



Mapa distribúcie 120 najznámejších imprintovaných génov v ľudskom génóme.

# Praderov-Williho syndróm & Angelmanov syndróm

- **Prader-Williho syndróm (PWS) a Angelmanov syndróm (AS)** - neurogenetické vývojové poruchy vyplývajúce z rôznych genetických lézií (intersticiálna delécia) v imprintovanej oblasti ľudského chromozómu 15 (15q11–q13) presahujúcej 2 Mb.. **Delécia a uniparentálna dizómia**
- **Prader-Williho syndróm PWS - defekt otcovského chrom.** → neonatálna svalová slabosť, ťažkosti s kŕmením, nedostatočná kontrola nasýtenia v detstve masívna obezita u mnohých pacientov
- **Angelmanov syndróm AS defekt materského chrom.** → vývojová retardácia je zvyčajne ťažká; takmer úplný nedostatok vývinu reči, abnormálny elektroencefalogram + sklon ku kŕčom + hyperaktivita



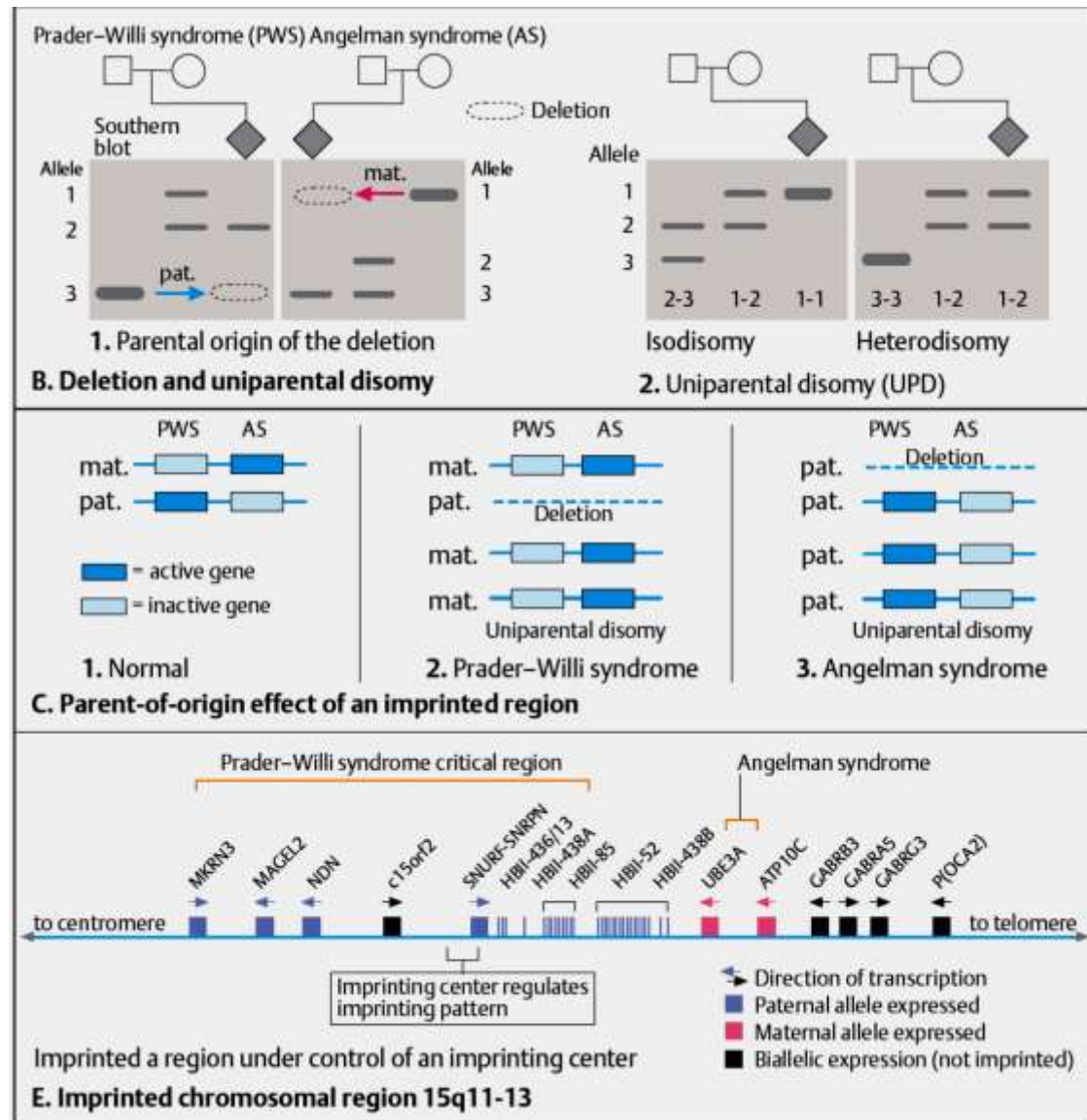
1. Interstitial deletion 15q11-13

2. Prader-Willi syndrome

3. Angelman syndrome

# Praderov-Williho syndróm (PWS) & Angelmanov syndróm (AS) - Mechanizmus

- V uniparentálnej dizómii (UPD) sú oba chromozómy rovnakého rodičovského pôvodu.
- V izodisómii sú totožné (1–1 v pruhu 1 vľavo);
- V heterodisómii sú toho istého rodiča, ale líšia sa (1–2 v pruhu 3 vpravo).

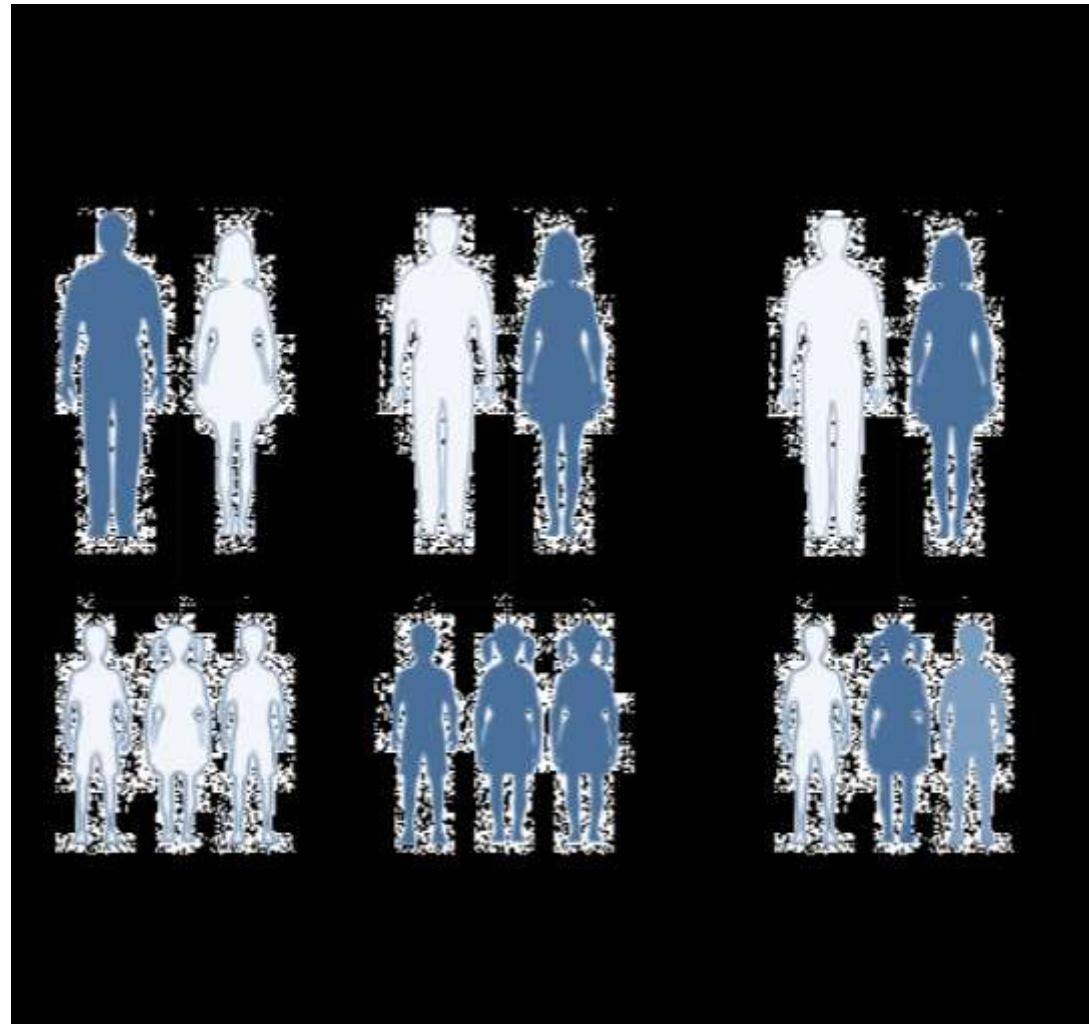
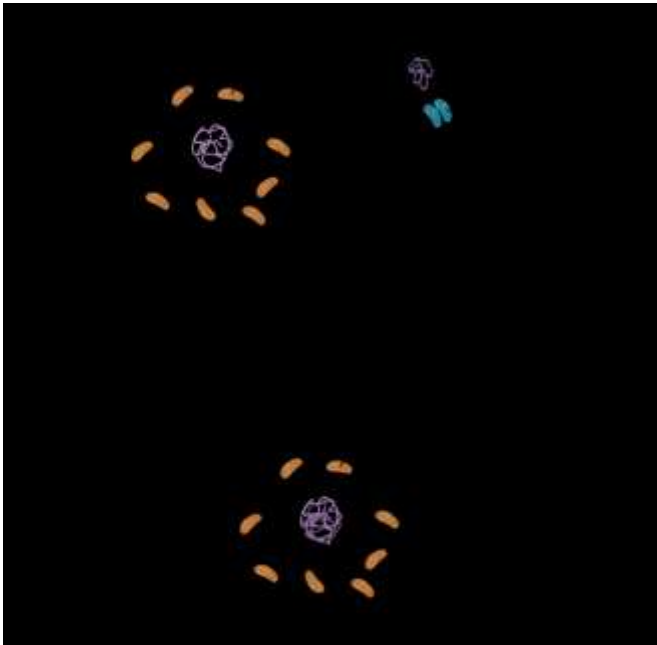


# **3. Mitochondriálna dedičnosť**



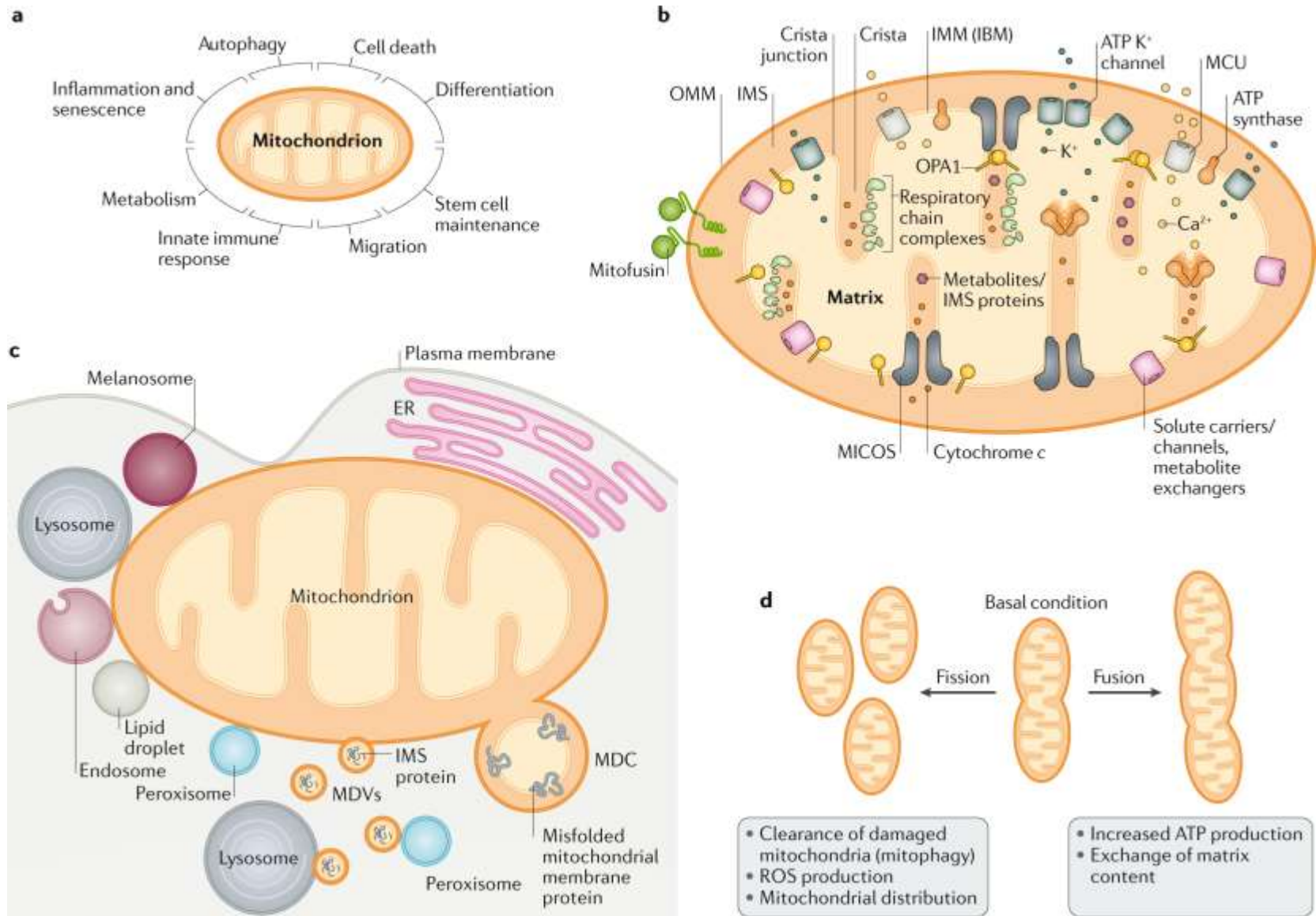
# Princípy mitochondriálnej dedičnosti

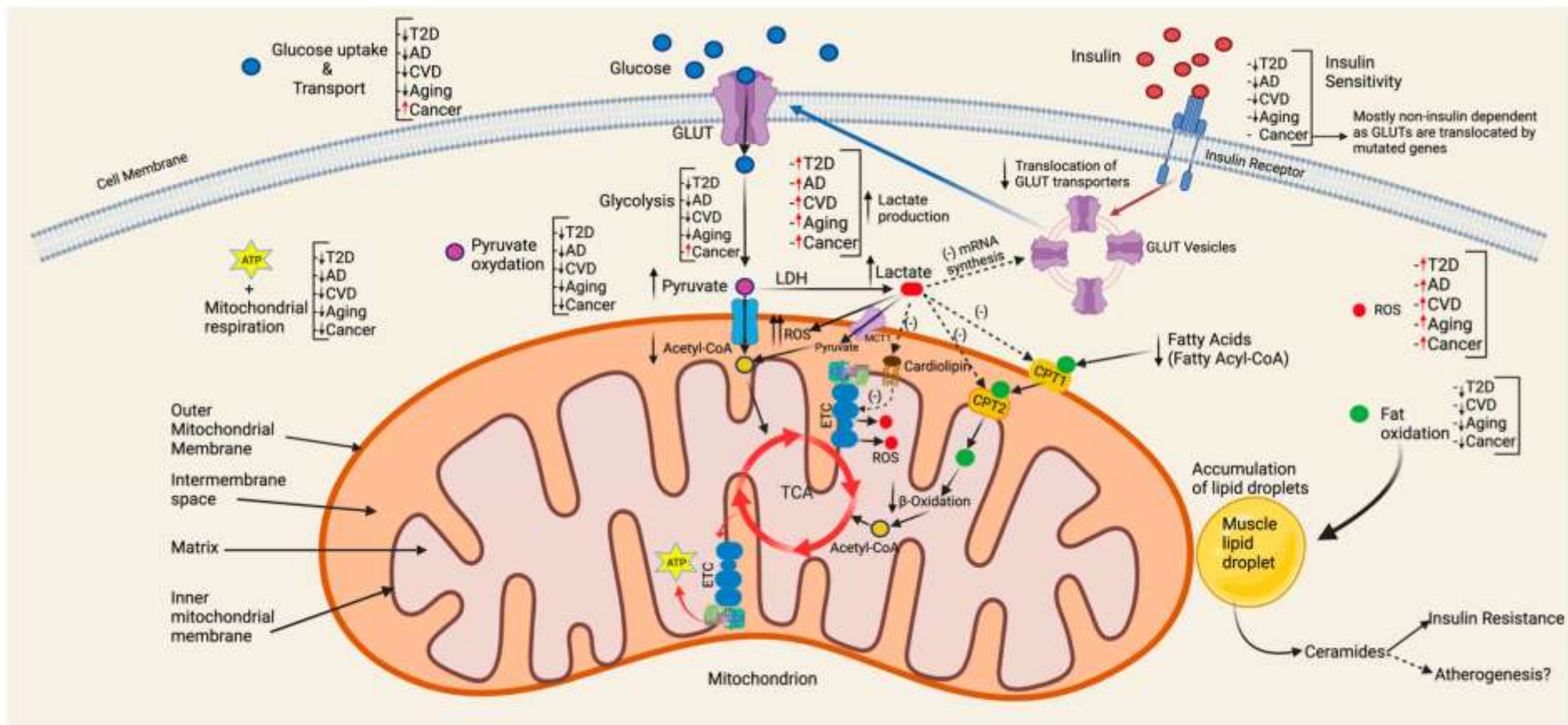
- Mitochondrie (10tky) do zygoty dodáva oocyt; ojedinele spermatozoid
- Mitochondrie obsahujú 10-tky kruhových prokaryotických dsDNA
- Mutácie mtDNA sú časté ← chýbajú opravné mechanizmy; ? Koľko musí byť mutovaných aby sa defekt prejavil ?





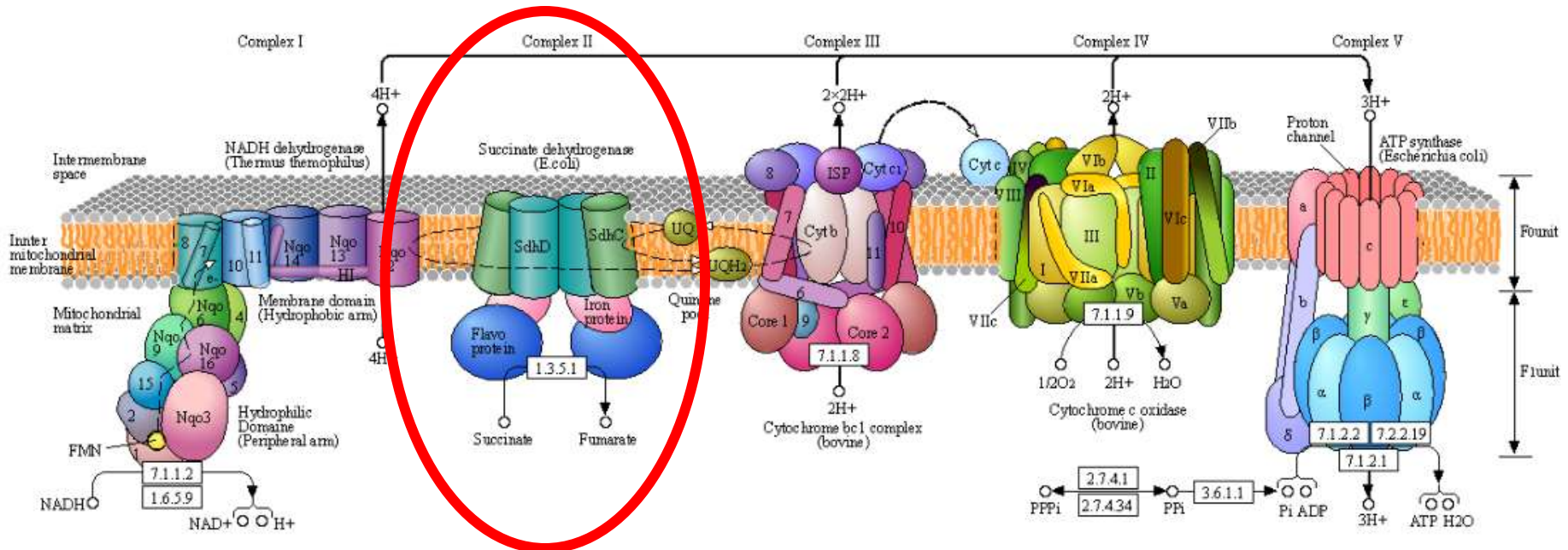
# Mitochondria – kódovanie proteínov





# Mitochondriálne encefalomyopatie

- Mitochondriálne encefalomyopatie - heterogénna skupina porúch spôsobená dysfunkciou enzýmových komplexov mitochondriálnej oxidatívnej fosforylácie 5:
  - NADH:CoQ oxidoreduktáza (komplex I),
  - sukcinát:CoQ oxidoreduktáza (komplex II),
  - CoQ:cytochróm c oxidoreduktáza (komplex III),
  - cytochróm c oxidáza (COX, komplex IV) a H<sup>+</sup>-ATPáza (komplex V).
- Jadrový aj mitochondriálny genóm je potrebný pre komplex I, III, IV a V; komplex II je výlučne kódovaný v jadre
- Mitochondriálne ochorenia sú produktom: (1) mutácie mtDNA + (2) mutácie jadrových génov.



# Mitochondriopatie

## ■ Príklady:

- Mitochondriálna encefalopatia, laktátová acidóza, iktus (MELAS).
- Leberova dedičná optická neuropatia (LHON).
- Leighov syndróm, syndróm Kearnsa-Sayreho (KSS).
- Myoklonická epilepsia a ragged-red fiber disease (MERRF)

- ## ■ Symptoms: líšia sa na základe umiestnenia typu, od človeka k človeku, aj medzi členmi rodiny (mierne až ťažké f.); môžu byť prítomné pri narodení, ale môže vzniknúť aj v akomkoľvek veku; ovplyvňujú súčasne viac ako jeden orgán alebo orgán.

- Zlý rast, svalová slabosť, bolesť alebo nízky svalový tonus.
- Strata zraku a/alebo sluchu.
- Vývojové oneskorenia alebo problémy s kognitívnym vývojom.
- Hnačka alebo zápcha, nevysvetlené zvracanie.
- Kyslý reflux a/alebo ťažkosti s prehĺtaním, záchvaty, migrény.
- Problémy s dýchacími (dýchacími) problémami, mdloby

- ## ■ Mitochondrial diseases --- AD or AR

- ## ■ Sekundárna mitochondriálna dysfunkcia: Alzheimerova choroba, svalová dystrofia, cukrovka 1. typu, roztrúsená skleróza., rakovina

## ■ Komplikácie:

- Infekcia, mŕtvica, zlyhanie pankreasu, zlyhanie hypoparatyreóza, Diabetes., Zlyhanie pečene. Kardiomyopatia.
- Ochorenie obličiek. Demencia. Gastrointestinálne podmienky.ptóza).

**Neurology:** Hypotonia, cerebellar ataxia, epilepsy, myoclonic seizures, spasticity, psychomotor and mental retardation, leucodystrophy, cortical atrophy, peripheral neuropathy, Leigh-Syndrom, Friedreich's ataxia, Alpers-Syndrom, hered. spastic paraplegia, MELAS, MERRF, NARP

Lebers hered. optic neuropathy, optic atrophy

Sensorineural deafness

Retinitis pigmentosa, Ptosis, Cataract, Progressive External Ophthalmoplegia, Kearns-Sayre syndrome

Paraganglioma

Facial dysmorphism

Endocrinology: Hyperaldosteronism, Hypoparathyroidism, Growth hormone deficit (dwarfism), Diabetes

Liver failure, Hepatic insufficiency, Hepatomegaly

Cardiomyopathy, Conduction defects, Barth syndrome

Sideroblastic anaemia, Neutropenia, Thrombopenia, Pearson syndrome

Pancreatic exocrine insufficiency

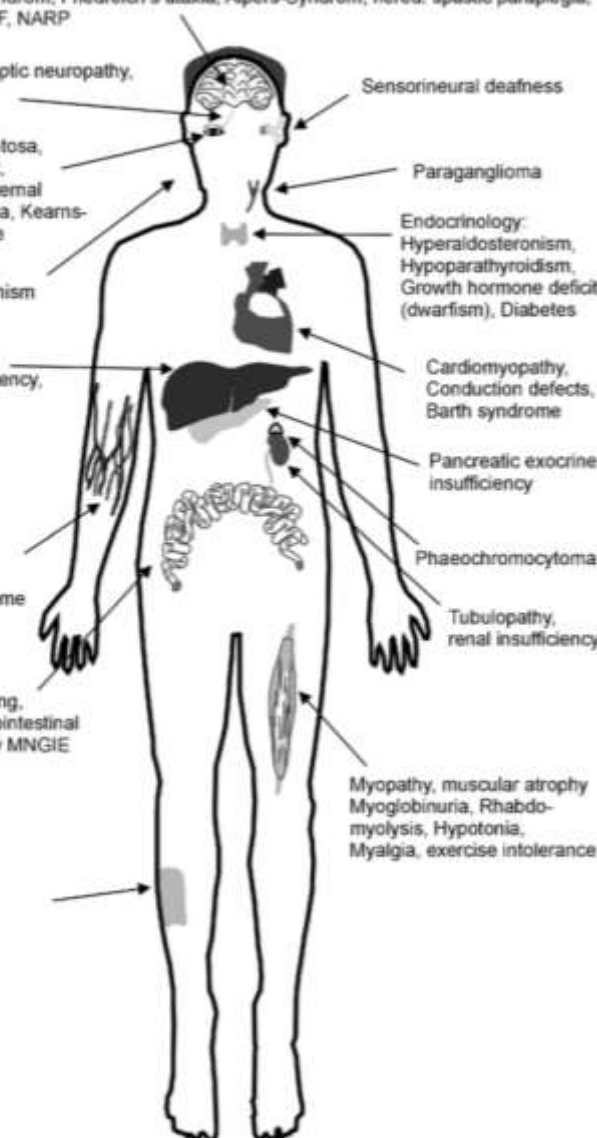
Pheochromocytoma

Tubulopathy, renal insufficiency

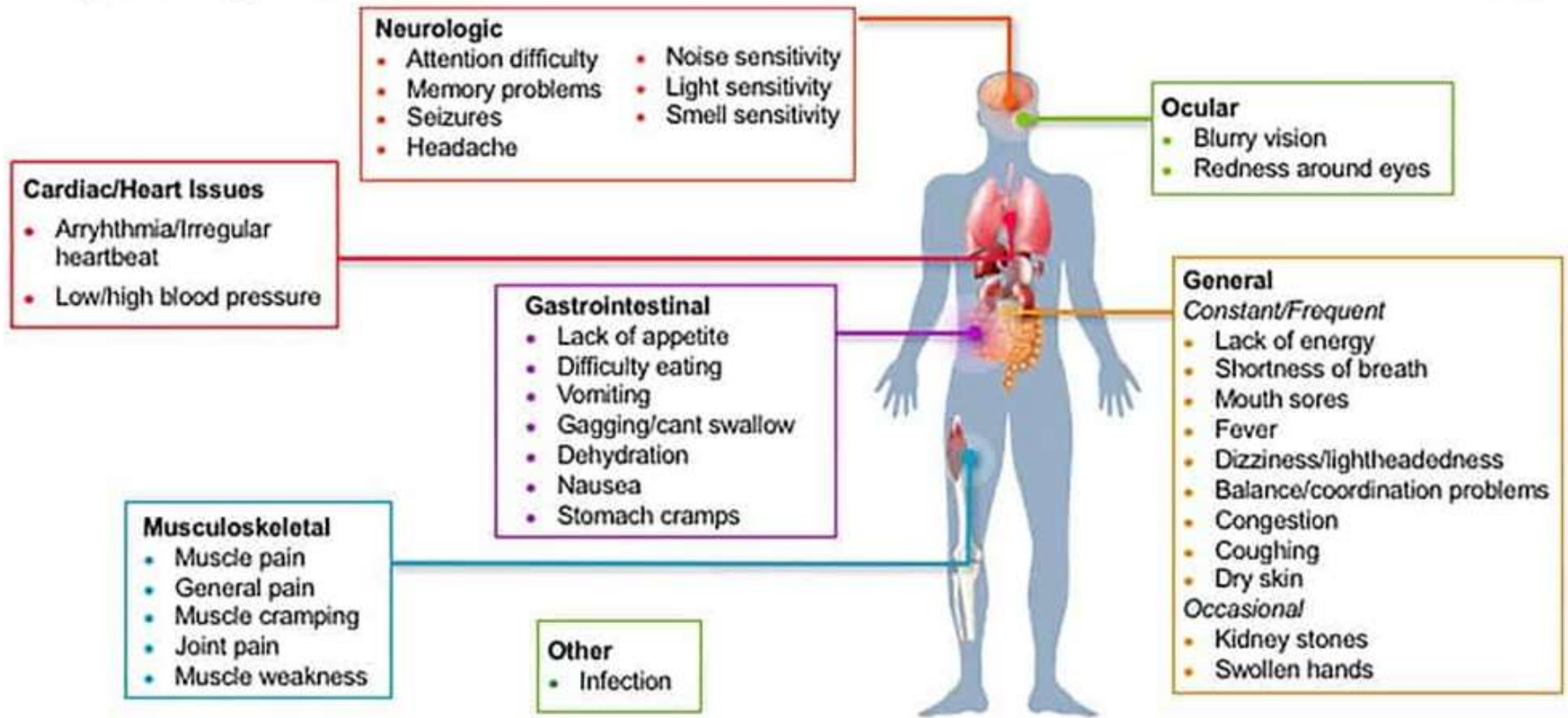
Diarrhoea, Villous atrophy, recurrent vomiting, Myoneurogastrointestinal Encephalopathy MNGIE

Myopathy, muscular atrophy Myoglobinuria, Rhabdomyolysis, Hypotonia, Myalgia, exercise intolerance

Pigment and hair anomalies, hypertrichosis



## Clinical Features of Mitochondrial Myopathies by Organ System



## Neurologic

- Cerebral stroke-like lesions in a nonvascular pattern
- Basal ganglia disease Encephalopathy (brain disease)
- Neurodegeneration
- Epilepsia partialis continua (recurrent epileptic seizures that affect specific areas and recur every few seconds or minutes for extended periods)
- Myoclonus (jerky contraction of groups of muscles)
- Ataxia (loss of control of body movements)
- MRI findings consistent with Leigh disease (in basal ganglia or brain stem)
- Characteristic magnetic resonance spectrometry (MRS) peak

## Cardiovascular

- Hypertrophic cardiomyopathy with rhythm disturbance (thick heart muscle)
- Unexplained heart block in a child
- Cardiomyopathy with lactic acidosis (build up of lactic acid in the body)
- Dilated cardiomyopathy with muscle weakness
- Wolff-Parkinson-White arrhythmia (a disorder of the heart's electrical system that can cause fast heartbeat, palpitations, shortness of breath, and fainting)



## **Ophthalmologic**

- Retinal (the back of the eye) degeneration with signs of night blindness, color-vision deficits, decreased visual acuity, or pigmentary retinopathy
- Ophthalmoplegia paresis (weakness or paralysis of eye muscles)
- Fluctuating, dysconjugate eye movements (eyes not moving together)
- Ptosis (droopy upper eyelid)
- Sudden or insidious-onset optic neuropathy/atrophy (damage to the optic nerve)

## **Gastroenterological**

- Unexplained liver failure
- Severe dysmotility, Pseudo-obstructive episodes (mimics an obstruction)

## **Other**

- A newborn, infant, or young child with unexplained hypotonia weakness, failure to thrive, and a metabolic acidosis (particularly lactic acidosis)
- Exercise intolerance that is not in proportion to weakness
- Hypersensitivity to general anesthesia
- Episodes of acute rhabdomyolysis (death of muscle fibers)

# 4. Mozaicizmus

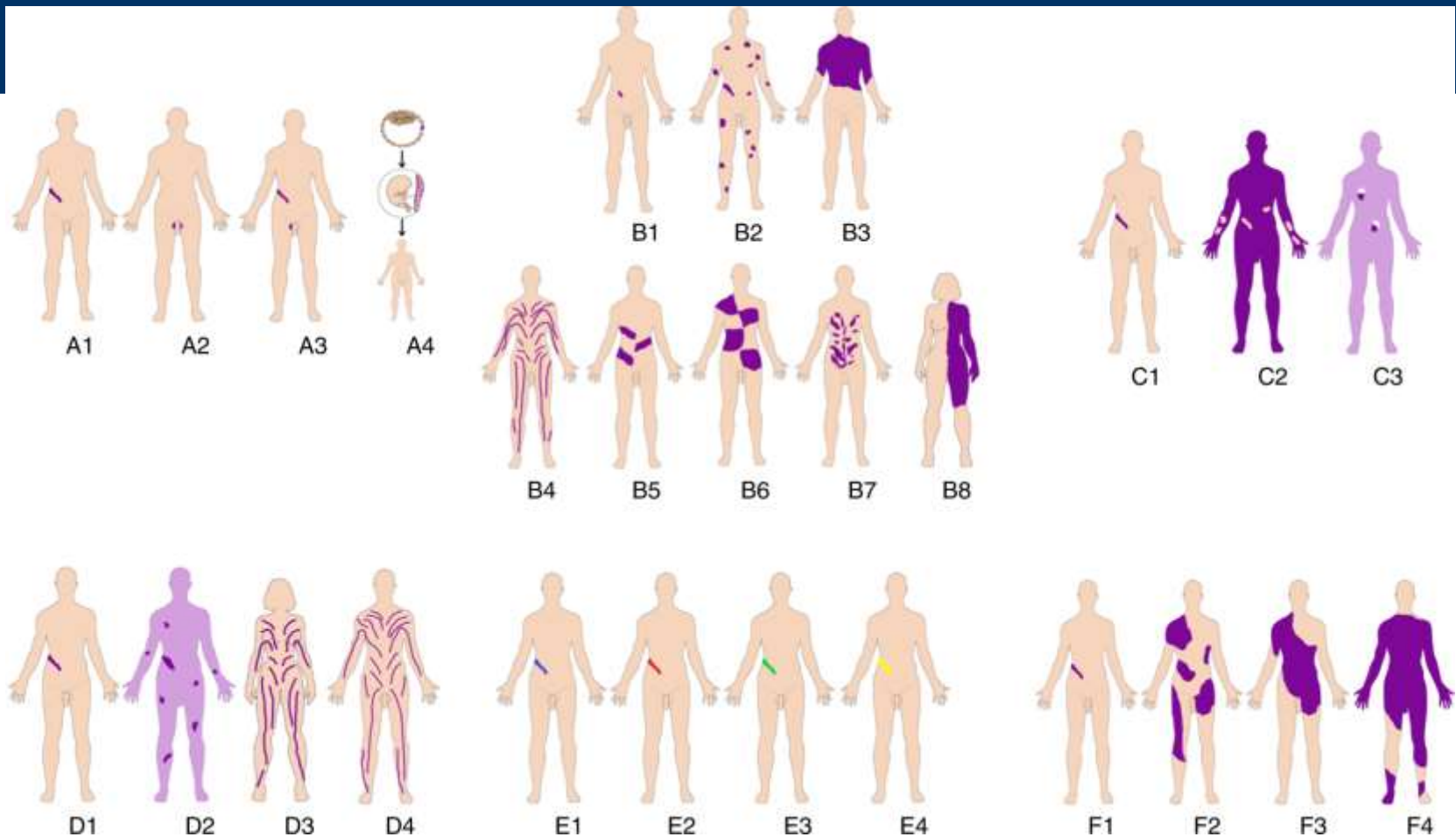
# Lyonizácia

- Mary Frances Lyon (1925-2014) proces opísala v roku 1961.
- Inaktivácia X v počiatočných štádiách vývoja (100-200 buniek), ak karyotyp obsahuje viac ako jeden chromozóm X (žena 46, xx; klinefelter 47, xxy, superžena 47,XXX)
- Inaktivácia je náhodná v každej bunke ale tiež trvalá → všetky bunky vychádzajúce z delenia tejto bunky budú inaktivované rovnakým chromozómom, či už materským alebo otcovským pôvodom. → kondenzovaného chromatínu, → Barrovej teliesko alebo pohlavný chromatín.
- Proces inaktivácie je riadený regulačnou oblasťou označovanou ako **centrum inaktivácie x - inaktivácie (XIC)**. V tejto oblasti je Inter Alia, nekódujúca RNA XIST (X inaktívny špecifický prepis (ne-proteínové kódovanie); XQ13.2; a niekoľko jej regulátorov vrátane TSIX (TSIX Transkript, XIST Antisense RNA; XQ13.. Je to produkt RNA produktu XIST, ktorý indukuje zmeny v konformácii chromozómu X, čo nakoniec vedie k jeho inaktivácii.
- Gény uložené v pseudoautozomálnej oblasti chromozómu nie sú inaktivované.

# Chromozálny mozaicizmus

- **Chromozomálna mozaika** - dve a viac línií s **rôznym** karyotypom pochádzajúce z **jednej zygoty**.
- **Chiméra** obsahuje 2 bunkové línie s odlišným karyotypom, ale pochádzajú z 2 zygôt. U človeka je veľmi vzácna **chiméra 46,XX/46,XY**, ktorá vzniká **oplodnením 1 vajíčka 2 spermiami** s odlišným gonozómom (X, Y) a následnou fúziou oboch zygôt
- Spoľahivo odlišíme typ chimery XX/XY, spojený s **pravým hermafroditizmom** odlišíme, väčšina chimér unikne pozornosti.
- Chromozomálna mozaika postihuje často: X a Y, 47XX+21, +13, +18. +8,
- Mozaika vždy vzniká **postzygoticky**, tj. nondisjunkciou pri mitotickom delení alebo stratou chromozómu pri trizomickom delení.
- Pomer bunkových línií závisí na tom, v ktorom delení došlo k nondisjunkcii alebo strate chromozómu. Mozaika ktorá vznikne stratou jedného chromozómu z trizomické zygoty vedie k **mozaike normálnej a trizomickej** .

# Mozaika



- Pôvod: A1: somatický A2: Germinal (gonadal). A3: Gonadosomatický. A4: placentálny mozaicizmus. (b) Vzory. B1–B3 nesegmentovaný, B4–B8 segmentovaný mozaicizmus
- (c) Change in direction. C1: Z benigného na patogénny. C2: Z patogénneho na benigný C3: Didymóza. (d) Vývojový (e) Etiology. E1: genomický. E2: genetický. E3: epigenetický E4: pozičný. (f) Koľko tkaniva F1: mierny F2-3: Stredne závažný. F4: Ťažký