Genetyka człowieka

Podstawy

Dlaczego genetyka człowieka

- Pod względem genetycznym człowiek nie różni się zasadniczo od innych zwierząt
- Ale…
- W badaniach nad organizmami modelowymi:
  - jednolite i kontrolowane tło genetyczne (czyste linie)
  - jednolite i kontrolowane warunki środowiska

Dlaczego genetyka człowieka

- Tymczasem w badaniach nad człowiekiem
  - efekty fenotypowe genetycznych różnic między osobnikami
  - współdziałanie genotypu i zmiennych warunków środowiskowych w tworzeniu fenotypu
  - inne metody - brak możliwości manipulacji eksperymentalnych na poziomie organizmu
    - obserwacje, zasada wiarygodności

Jakie cechy badamy

- Choroby - zmienność patologiczna
  - genetyczne - zależne od zmian w genach
  - dziedziczne - nie wszystkie choroby genetyczne są dziedziczne!
  - wrodzone - nie wszystkie choroby wrodzone są dziedziczne lub genetyczne!
  - inne - choroby, w których jest składowa genetyczna i składowa środowiskowa
- Zmienność prawidłowa
  - każdy z nas jest inny

Odziedziczalność

- Za każdy fenotyp odpowiada interakcja genotypu ze środowiskiem
- Odziedziczalność: proporcja zmienności fenotypowej wyjaśnianej zmiennością genetyczną w populacji
  - badania bliźniąt
    - monozygotyczne (MZ) vs. dizygotyczne (DZ)
  - agregacja rodzinna
    - częstość objawów u krewnych I stopnia przewyższa obserwowaną u dalszych krewnych i osób niespokrewnionych

Jak dziedziczą się cechy człowieka?

- Mendlowskie - jeden gen = jedna cecha
  - zmienność konkretnego genu decyduje o fenotypie konkretnej cechy
  - w przypadku chorób - tzw. mutacje sprawcze
- Wielogenowe - zależne od działania kilku - kilkunastu genów
  - np. kolor oczu, włosów
- Wieloczynnikowe - zależą od współdziałania wielu (setek, tysięcy) genów i środowiska

Jak dziedziczą się cechy człowieka?

- Mendlowskie - jeden gen = jedna cecha
  - dobrze potrafimy identyfikować geny, analizować dziedziczenie, wykrywać mutacje i przewidywać fenotyp
- Wielogenowe - zależne od działania kilku - kilkunastu genów
  - potrafimy analizować i przewidywać fenotyp, ale nie ze 100% dokładnością
- Wieloczynnikowe - zależą od współdziałania wielu (setek, tysięcy) genów i środowiska
  - nie potrafimy dobrze przewidywać, dopiero zaczynamy poznawać złożoność i odkrywać korelacje statystyczne

Jak dziedziczą się cechy człowieka?

- Mendlowskie - jeden gen = jedna cecha
  - znamy wiele chorób, które tak się dziedziczą, ale są to choroby rzadkie
  - tylko pojedyncze przykłady cech zmienności prawidłowej
- Wieloczynnikowe - zależą od współdziałania wielu (setek, tysięcy) genów i środowiska
  - praktycznie wszystkie aspekty zmienności prawidłowej
  - większość często występujących chorób

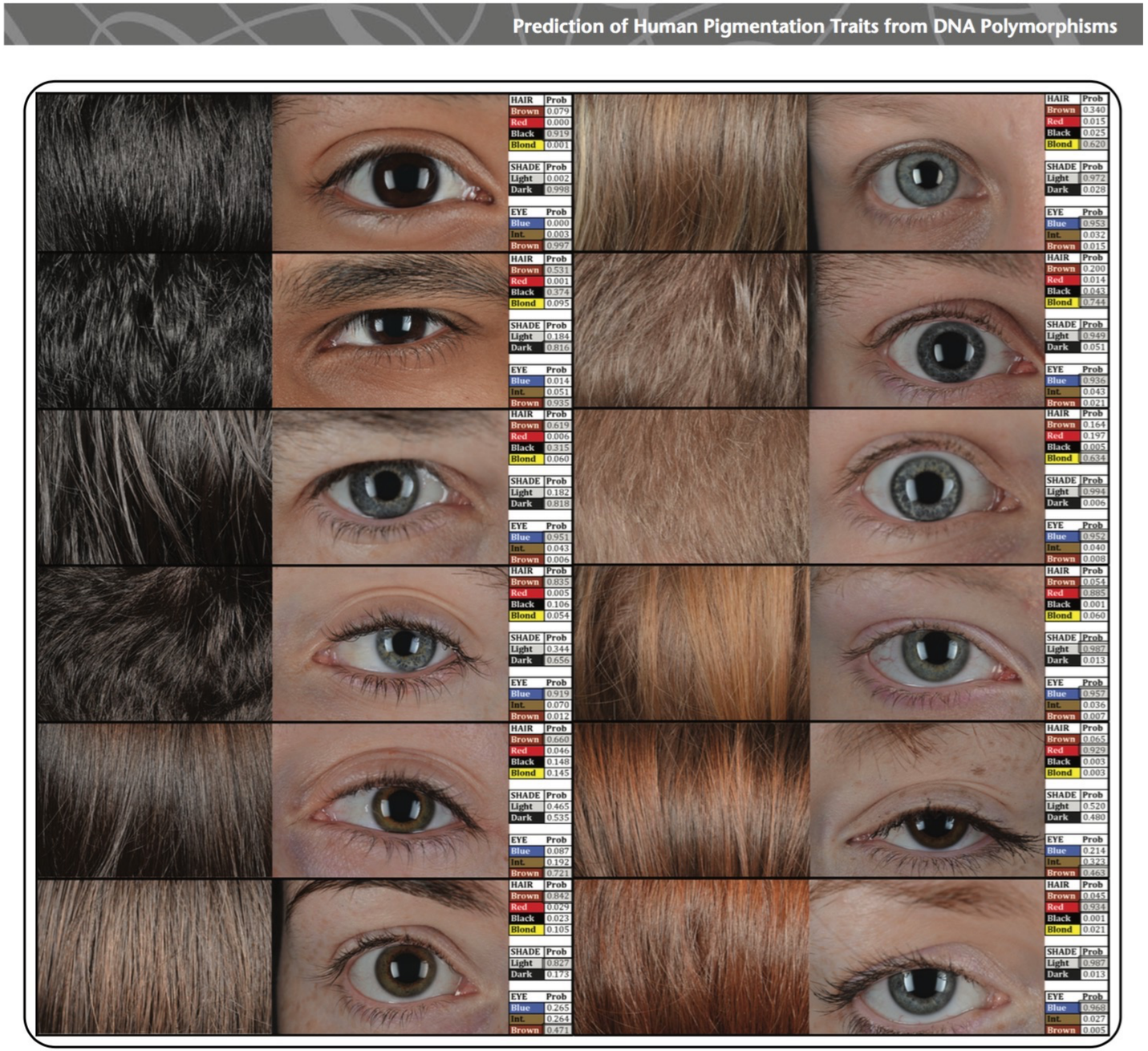
Cechy jednogenowe zmienności prawidłowej

- Bardzo nieliczne przykłady
- Większość “podręcznikowych” przykładów to uproszczenia (np. płatek ucha, zwijanie języka)
- Przykłady:
  - M1CR - receptor melanokortyny 1 (receptor MSH), rude włosy, jasna skóra, piegi, podatność na czerniaka
  - OR6A2 - wariant genu (~17% w Europie) powoduje negatywną reakcję smakową na związki (aldehydy) występujące w świeżej naci kolendry

Cechy wielogenowe zależne od niewielkiej liczby genów - pigmentacja

- System HIrisPlex
- 24 geny
- przewidywanie koloru oczu, włosów i pigmentacji skóry
- >86% dokładność
  - najwyższa dla włosów rudych, najniższa dla jasnych
- Genetyczny rysopis
  - można też przewidywać:
    - skłonność do łysienia
    - wiek (na podstawie metylacji DNA)

Branicki & Keyser, 2015



Choroby jednogenowe

- Znanych jest bardzo wiele (~5800) chorób jednogenowych
  - Większość jest bardzo rzadka (najczęstsze ~1/1000 - 1/2000 urodzeń)
  - W sumie ~4/1000 żywych urodzeń

Dane wg. http://omim.org/statistics/entry

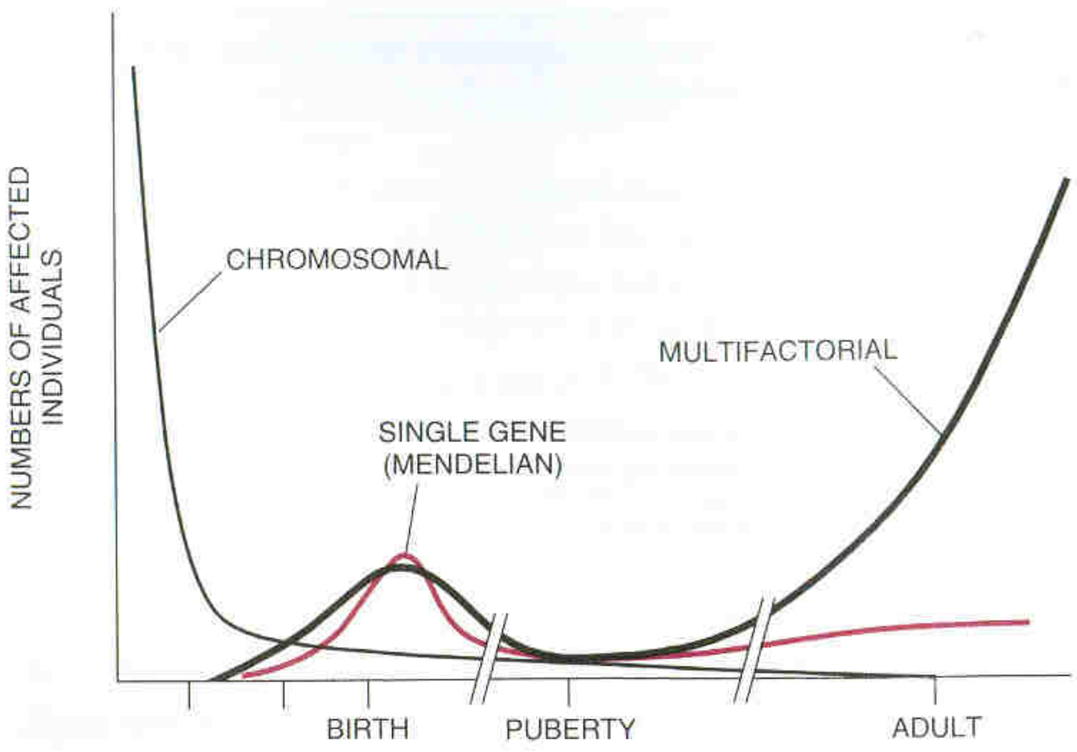
Choroby jednogenowe

- Autosomalne
  - ~6000 chorób, z tego ~1500 nieznany gen
- Sprzężone z X
  - ~ 450 chorób, z tego ~120 nieznany gen
- Sprzężone z Y
  - 9 chorób, z tego 5 nieznany gen
- Mitochondrialne (~31 chorób)

Dane wg. http://omim.org/statistics/entry

Zależność wystąpienia objawów od wieku

- Zaburzenia chromosomowe – ciąża i tuż po urodzeniu
- Jednogenowe – ciąża i dzieciństwo
- Wieloczynnikowe – często też w późniejszym wieku (wpływ środowiska, stylu życia)



Gelehrter, Collins, Ginsburg: Principles of Medical Genetics, Williams & Wilkins, Baltimore 1998

Analiza rodowodów

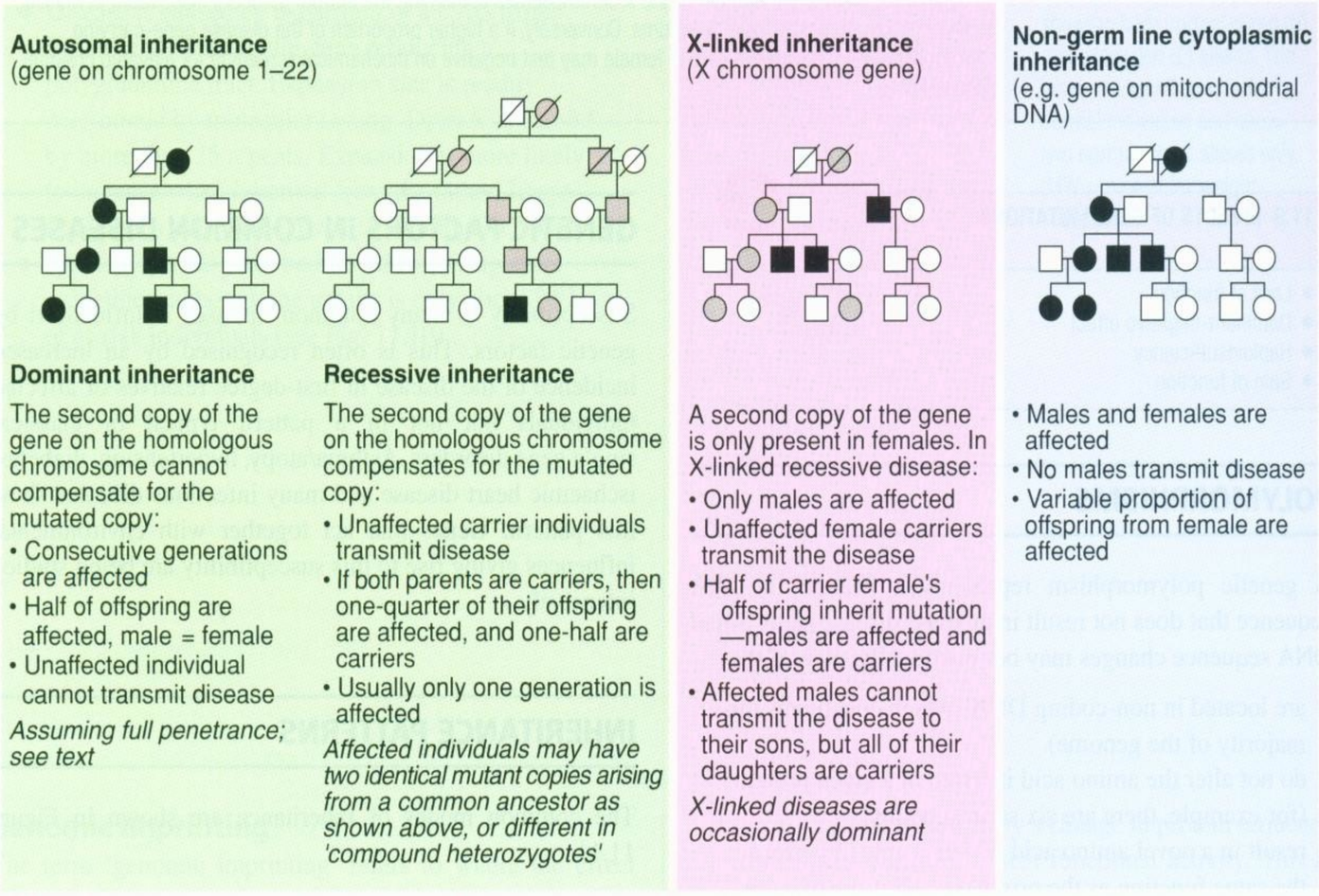
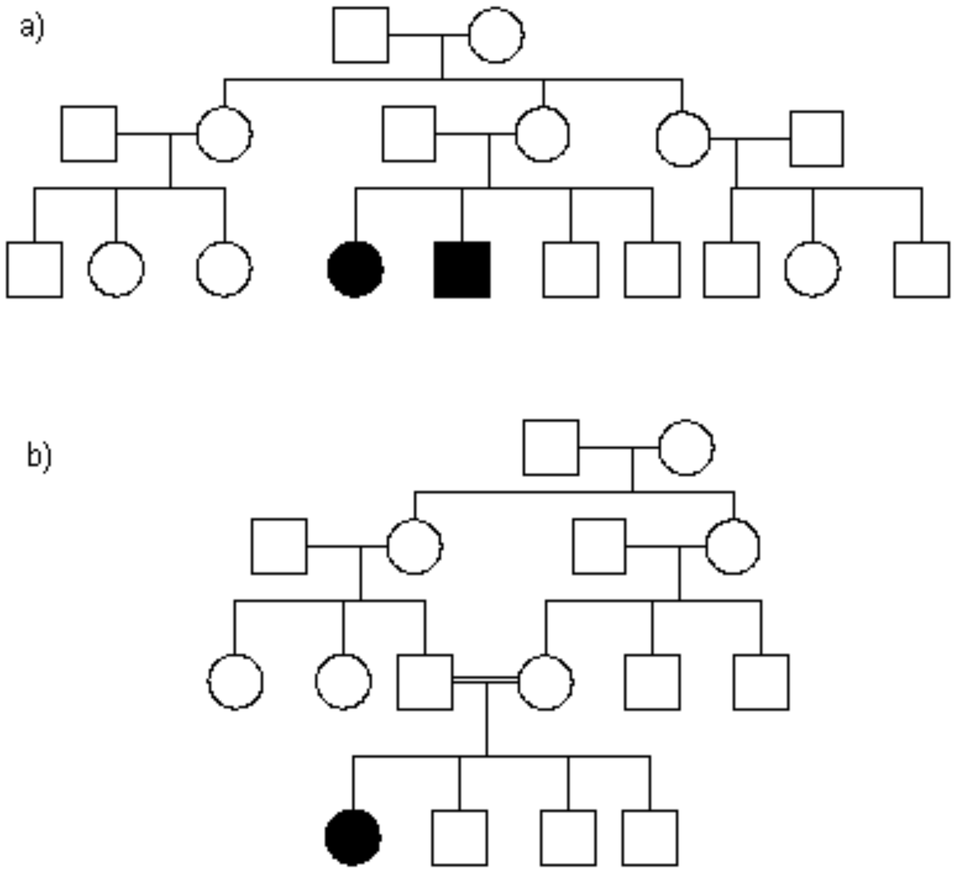


Fig. 11.11 Principles of inheritance. A Mendelian transmission of a single pair of autosomes, where the mother has a single mutant gene (red circle) on the chromosome shown in white. B Inheritance of a mutant gene using conventional symbol designation (male: square; female: circle; unaffected: white; affected: black; unaffected carrier: stippled; deceased: strike-through; see Fig. 11.12 for full explanation of symbols used in family pedigrees), with characteristic features of resulting genetic diseases.

Autosomalne, recesywne

- Chorzy najczęściej mają zdrowych rodziców (heterozygotyczni nosiciele)
- Często pojedyncze przypadki w rodzinach
- Ryzyko rośnie w przypadku związków krewniaczych

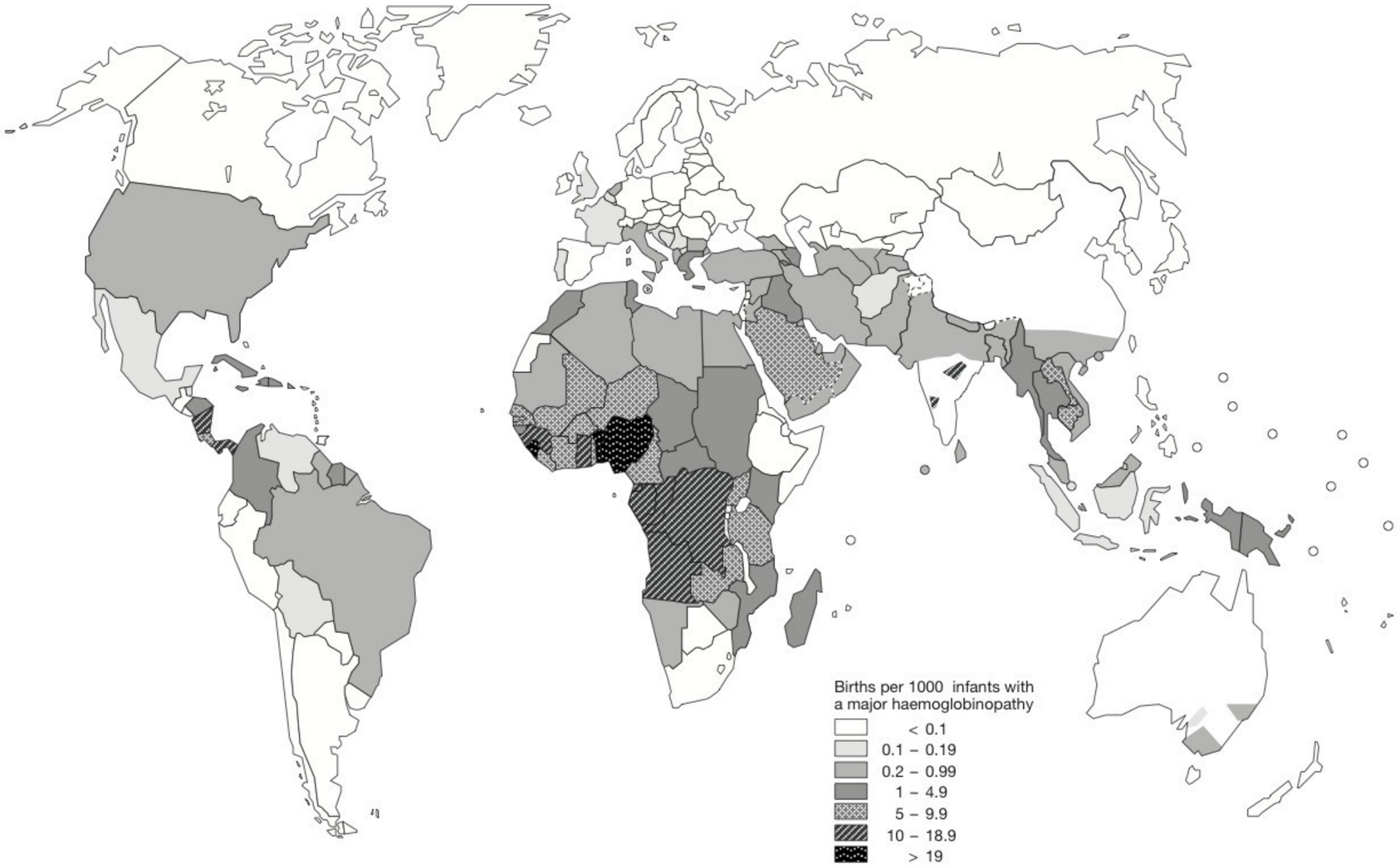


http://www.ucl.ac.uk/~ucbhjow/

Jednogenowe autosomalne choroby krwi

- Talasemie
  - mutacje null i hipomorficzne w genach globin (np. defekty splicingu)
  - najczęstsze choroby jednogenowe
    - występują głównie w populacjach śródziemnomorskich (do 10% w niektórych populacjach) i u Arabów, także w Azji
- Anemia sierpowata
  - 1/500 urodzeń u Afroamerykanów
- Wysoka częstość w populacjach z obszarów malarycznych – oporność na malarię heterozygot

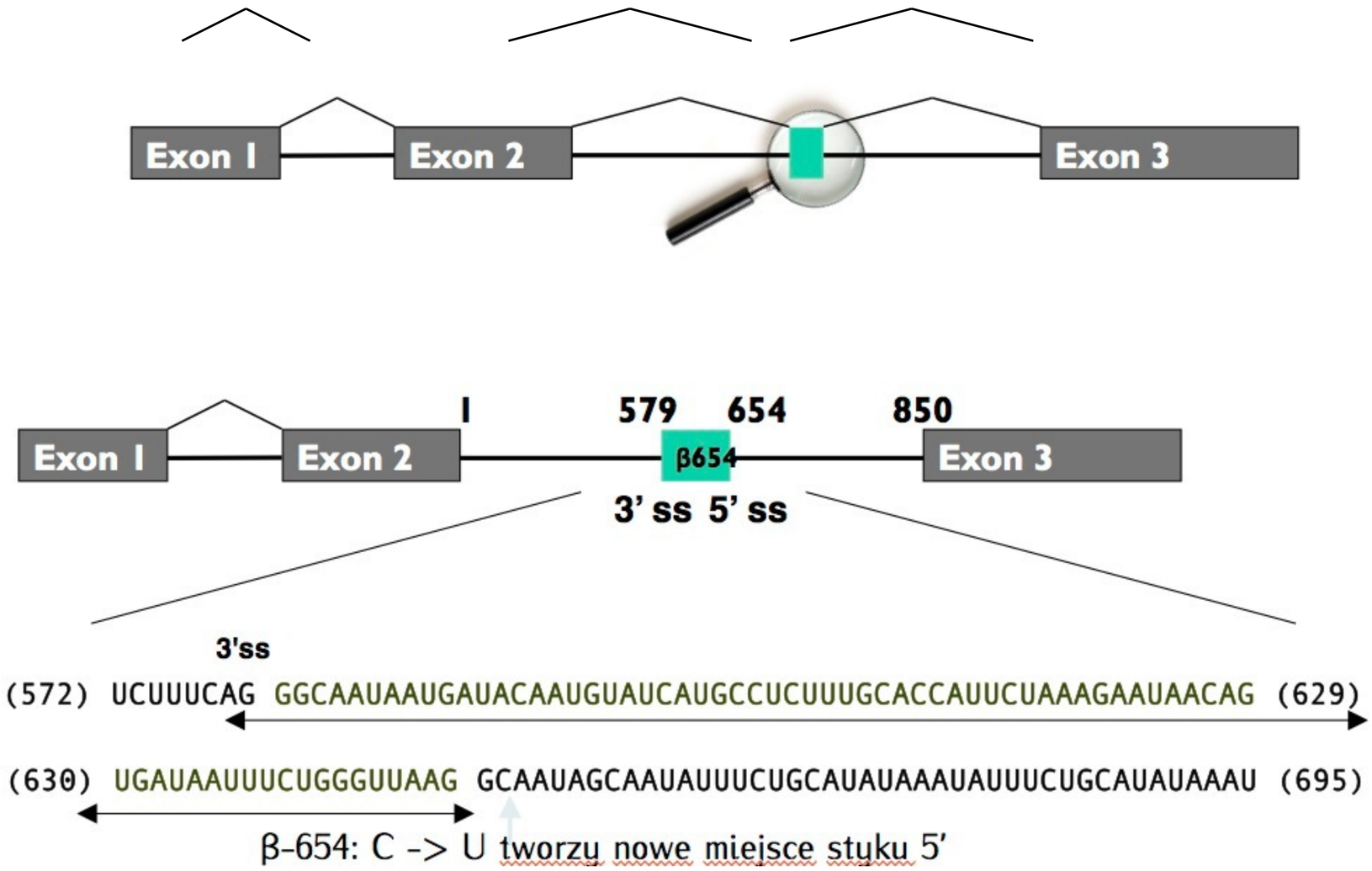
Choroby jednogenowe krwi na świecie



The designations employed and the presentation of material on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

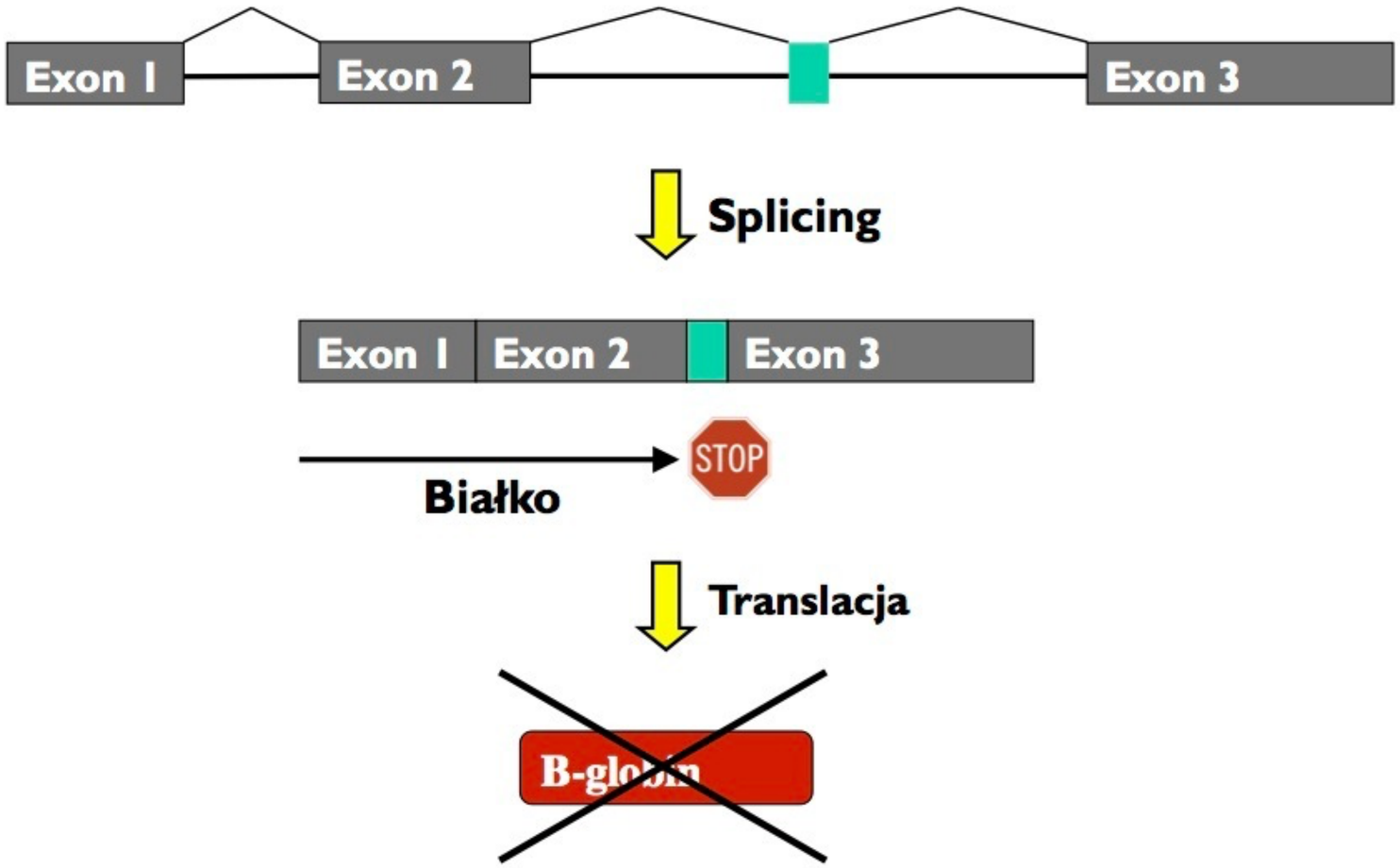
World Health Organization

β-talasemia – defekt składania



Rys. © dr Zbigniew Domiński, University of North Carolina at Chapel Hill

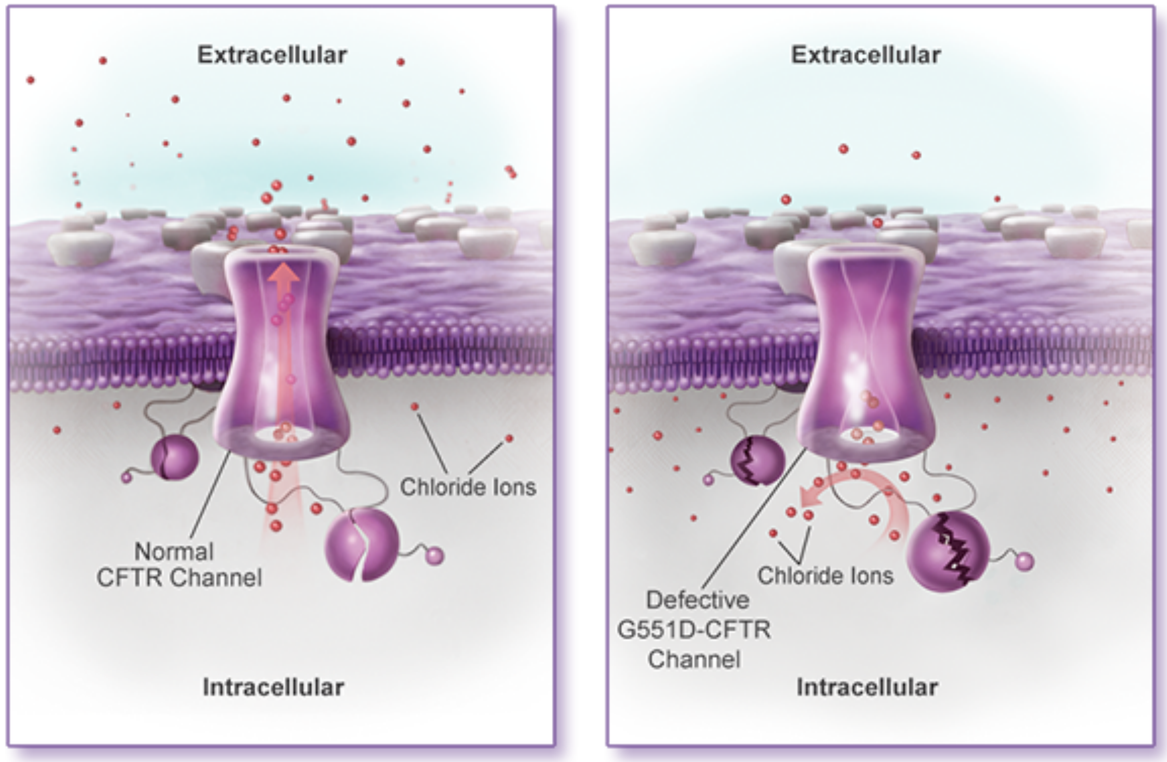
β-talasemia – defekt składania



Rys. © dr Zbigniew Domiński, University of North Carolina at Chapel Hill

Mukowiscydoza

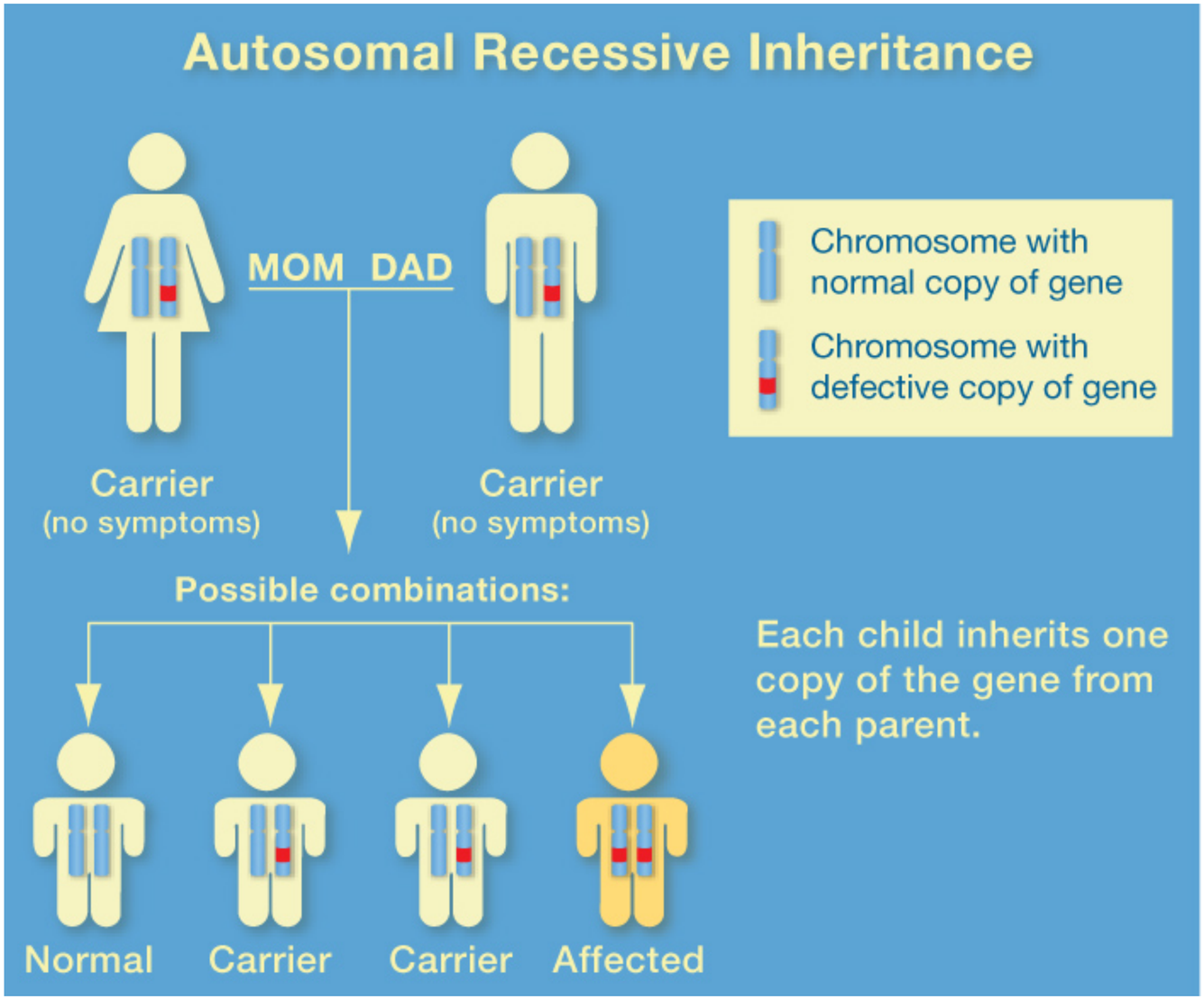
- Najczęstsza choroba autosomalna recesywna w populacjach Europy północnej
  - ~1/2000 urodzeń
- Mutacje utraty funkcji genu CFTR
  - 70% delecja jednego aminokwasu, zaburzenia transportu białka do błony
  - 15% - mutacje częste (kilkanaście)
  - 15% - mutacje rzadkie



Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Mukowiscydoza - ilu jest nosicieli?

- Rodzi się 1/2000 chorych
- Oboje rodzice muszą być nosicielami
- Jeżeli nosicieli jest w populacji *n* to
- par 2 nosicieli jest n^2
- choruje ¼ dzieci nosicieli,
- zatem $\frac{1}{4} \times n^2 = 1/2000$
- $n \approx 1/22$
- Nosicieli jest o wiele więcej niż chorych!



Choroba Tay-Sachsa

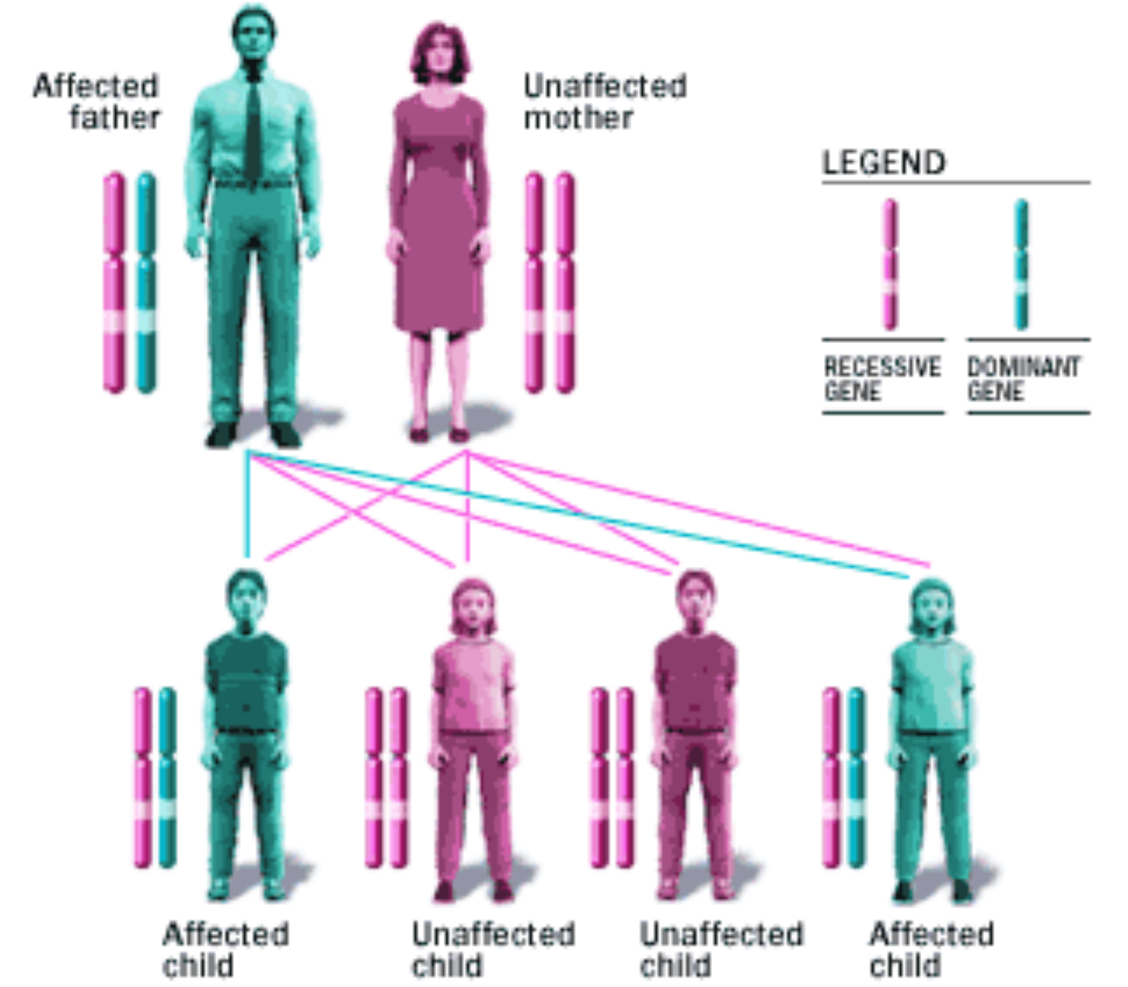
- Silna zależność populacyjna
  - u Żydów aszkenazyjskich 1 osoba na 30 jest nosicielem, w innych grupach 1 na 300
  - podobnie wysoka częstość u Kanadyjczyków pochodzenia francuskiego (inna mutacja niż u Aszkenazyjczyków) i Cajunów w USA
- Defekt enzymu (heksozaminidaza A)
  - akumulacja gangliozydów (związki lipidowe) w neuronach
  - neurodegeneracja
  - śmierć ok. 4 r. ż.

Przyczyny wysokiej częstości allelu recesywnego w populacji

- Efekt założyciela
  - Izolowane populacje wywodzące się z małych grup
- Przewaga heterozygot
  - Talasemie, anemia sierpowata - malaria
  - Mukowiscydoza: większa oporność na enterotoksyny bakteryjne (np. cholera)

Cechy dominujące

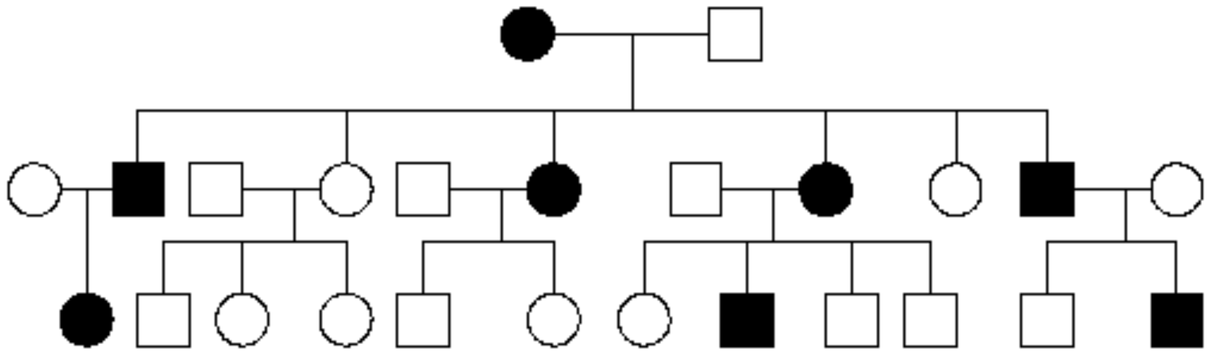
- Wystarczy jeden zmutowany allel, by zachorować
- Choruje średnio ½ dzieci chorych rodziców
- Np. choroba Huntingtona



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Autosomalne, dominujące

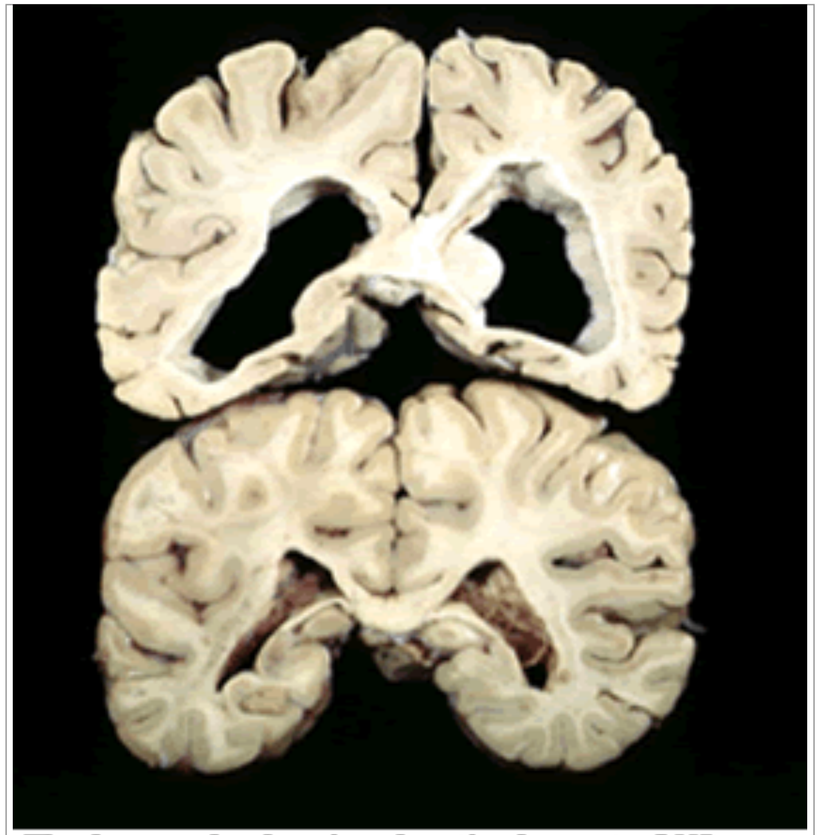
- Występują w każdym pokoleniu
- Fenotyp homozygot często cięższy niż heterozygot
- Duży udział mutacji *de novo*
- Czynniki zmieniające wzór dziedziczenia
  - zmienna penetracja
  - zmienna ekspresyjność



http://www.ucl.ac.uk/~ucbhjow/

Choroba Huntingtona

- Postępująca degeneracja tkanki mózgu
- Pierwsze objawy zwykle w wieku 35-45 lat
- Zaburzenia behawioralne, zaburzenia ruchu (pląsawica), postępująca ciężka demencja
- Oczekiwany czas życia - ~20 lat od pojawienia się objawów



The human brain, showing the impact of HD on brain structure in the basal ganglia region of a person with HD (top) and a normal brain (bottom).

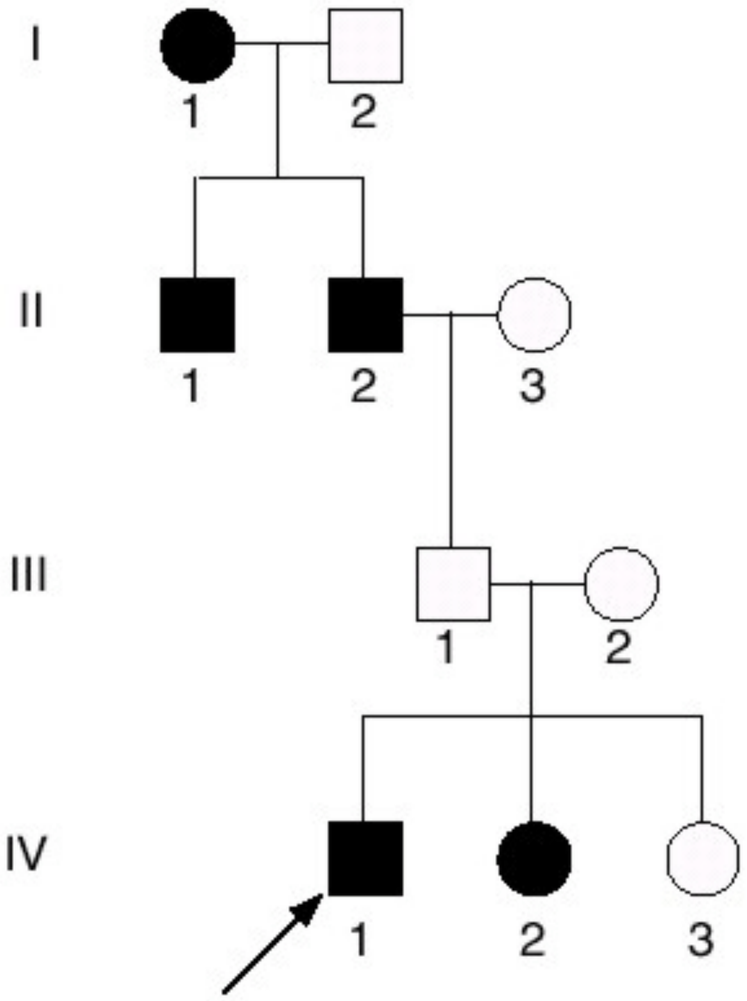
http://kobiljak.msu.edu

Rodzinna hipercholesterolemia

- Dominacja przez haploinsuficjencję
- Mutacje w genach LDLR (receptor LDL – low density lipoprotein) i ApoB (apolipoproteina B – część kompleksu LDL odpowiedzialna za oddziaływanie z receptorem)
- Heterozygoty: podwyższony poziom LDL we krwi, miażdżyca, choroby serca ok. 40 r. życia
  - leczenie: statyny, dieta
- Homozygoty: ciężkie schorzenia serca i naczyń już w dzieciństwie
  - leczenie: trudne, wysokie dawki statyn, przeszczep wątroby

Penetracja

- Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów choroby u osoby z danym genotypem (np. zmutowany allel)
- 100% - typowy wzór dziedziczenia dominującego
- <100% - tzw. niepełna penetracja
- Trudna do wyznaczenia
  - Wpływ środowiska, wieku, tła genetycznego
- Efekty epigenetyczne
  - Piętno genomowe wpływa na penetrację w sposób zależny od płci rodzicielskiej

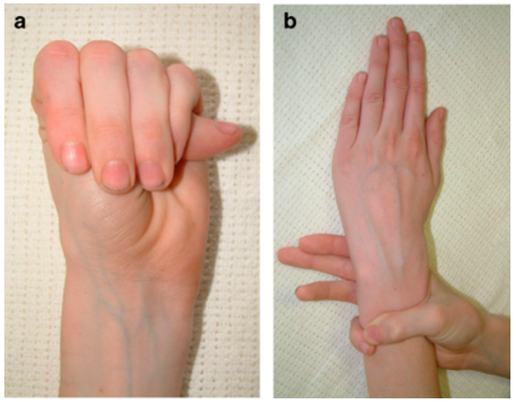


Ekspresyjność

- Ten sam odziedziczony allel może dawać różne efekty fenotypowe u różnych osób
  - Penetracja – czy będzie jakikolwiek fenotyp
  - Ekspresyjność – jaki będzie fenotyp
- Podłoże
  - Wpływ środowiska, wieku, tła genetycznego

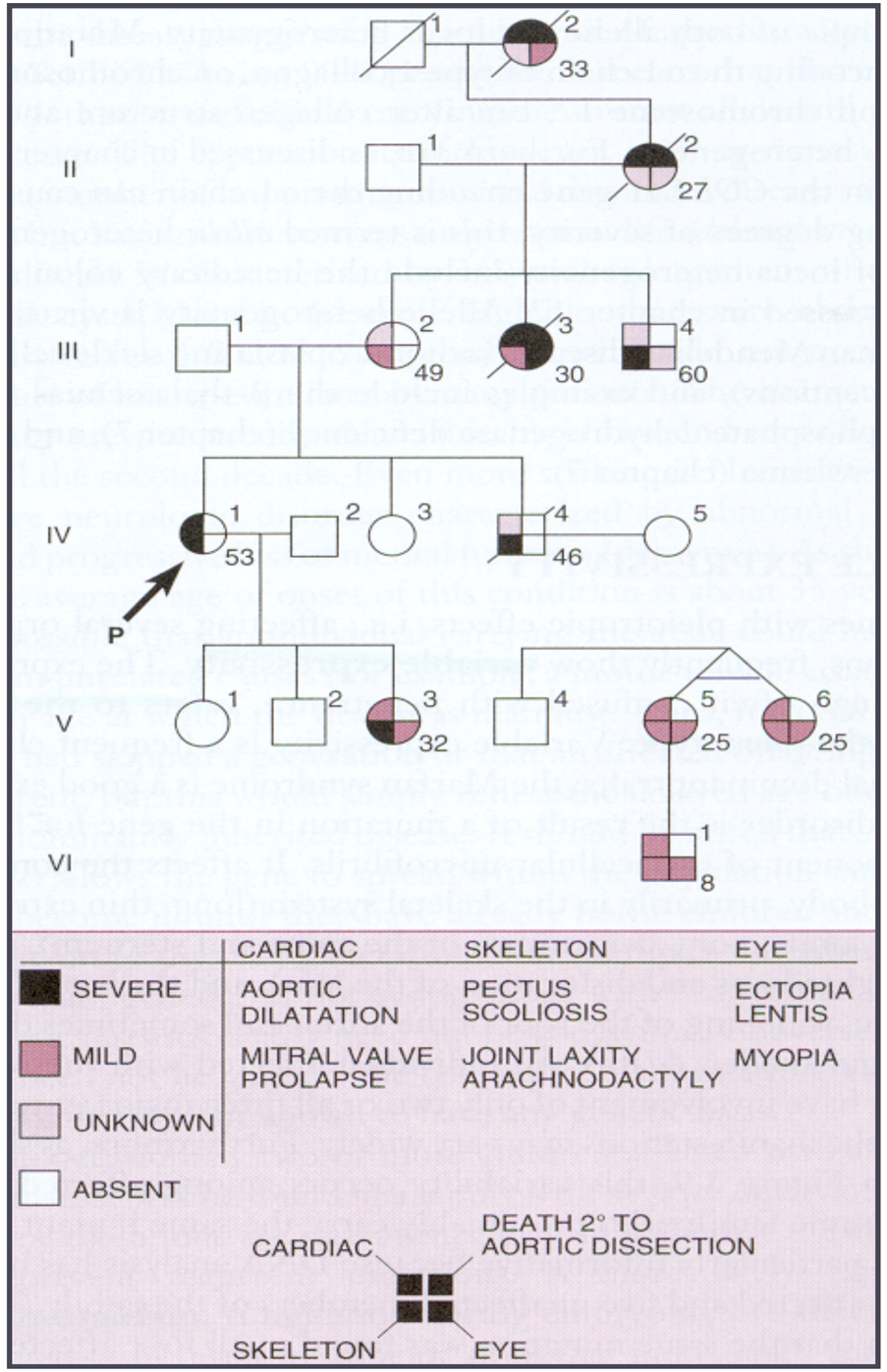
Zespół Marfana

- Dominująca mutacja w genie *FBN1* kodującym fibrylinę – białko tkanki łącznej
- Zmutowane białko blokuje polimeryzację białka prawidłowego
- Defekty tkanki łącznej, aorty i zastawek serca, wysoki wzrost, arachnodaktylia
- Ok. 1:5 000 osób



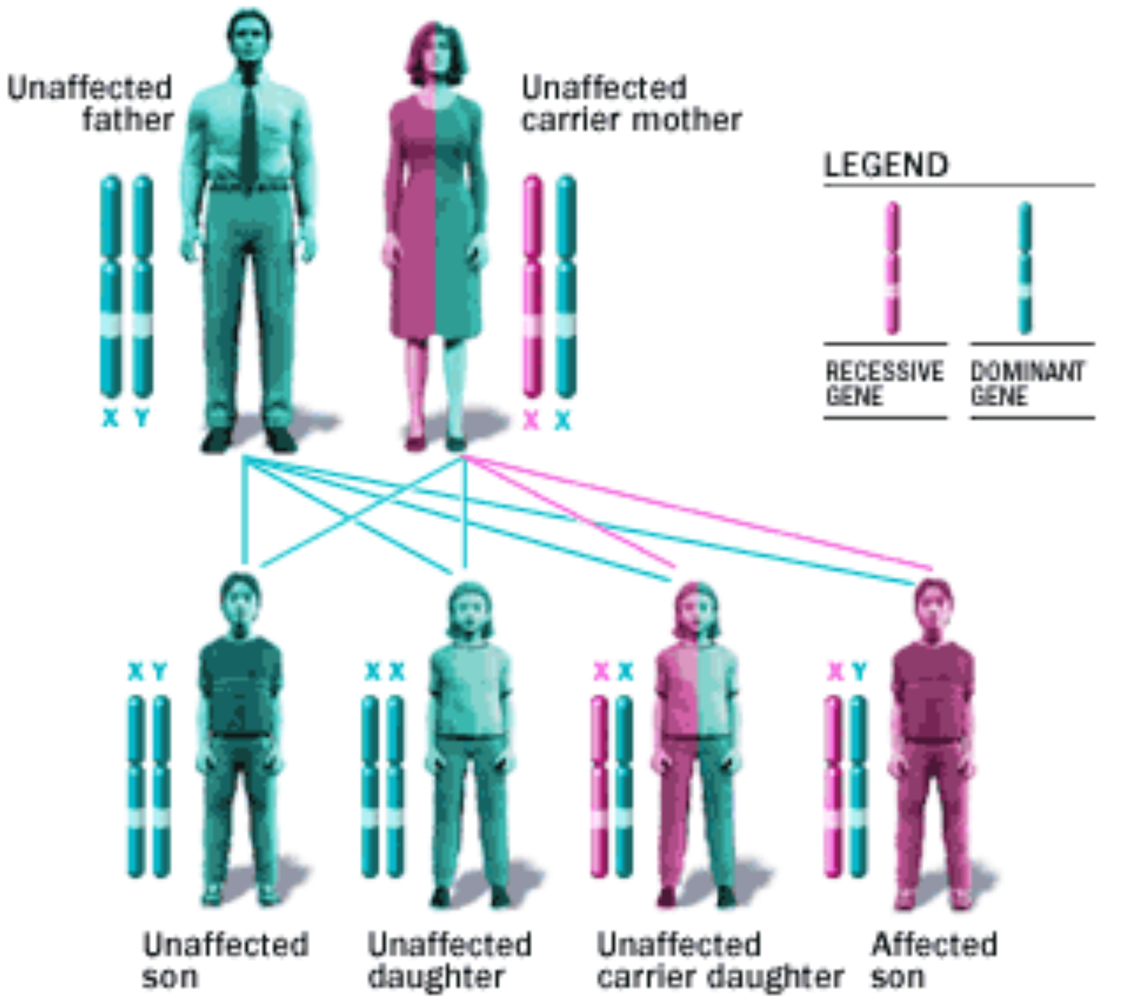
Ekspresyjność w zespole Marfana

- 4 grupy objawów:
  - serce
  - aorta (rozwarstwienie - przyczyna śmierci)
  - oko
  - szkielet



Choroby sprzężone z X

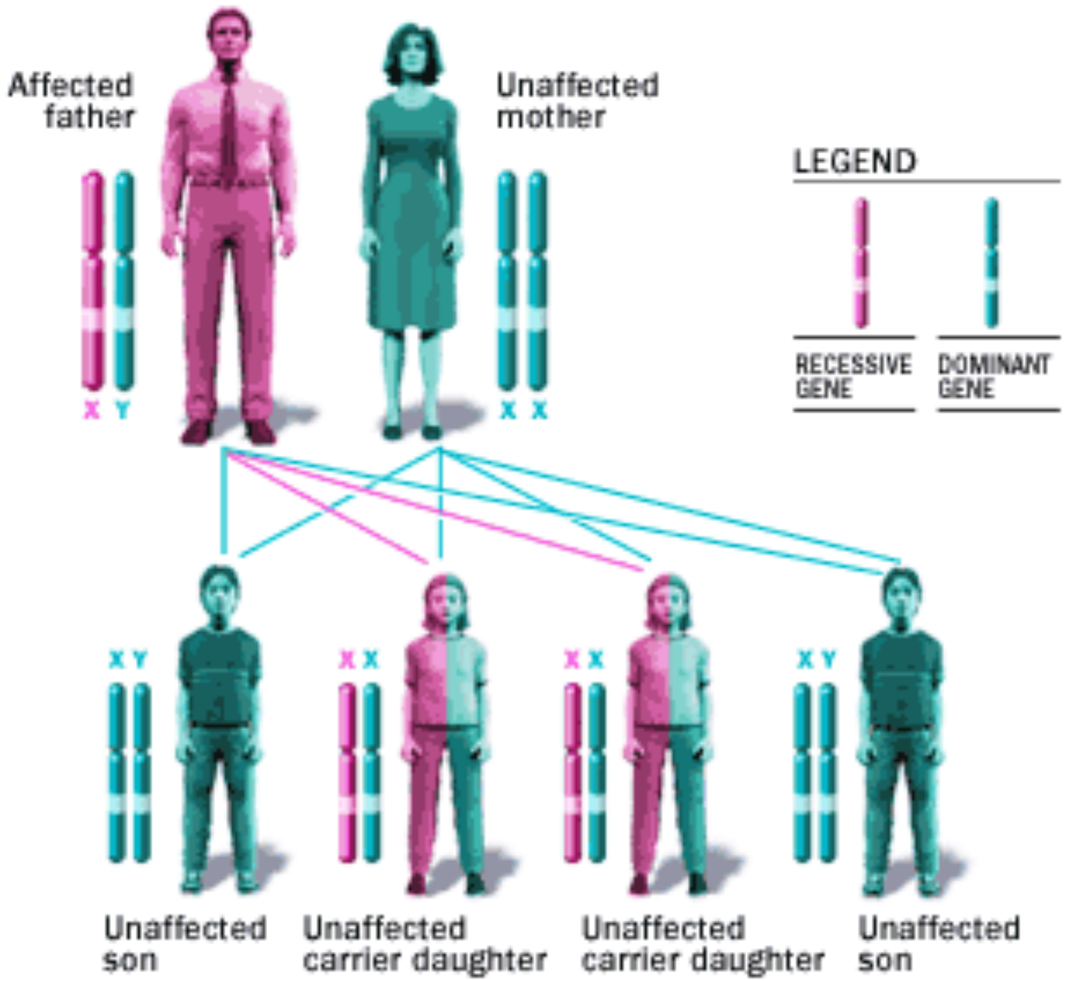
- Jeżeli matka jest nosicielką, to zachoruje średnio ½ synów (a ½ córek będzie nosicielkami)



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Choroby sprzężone z X

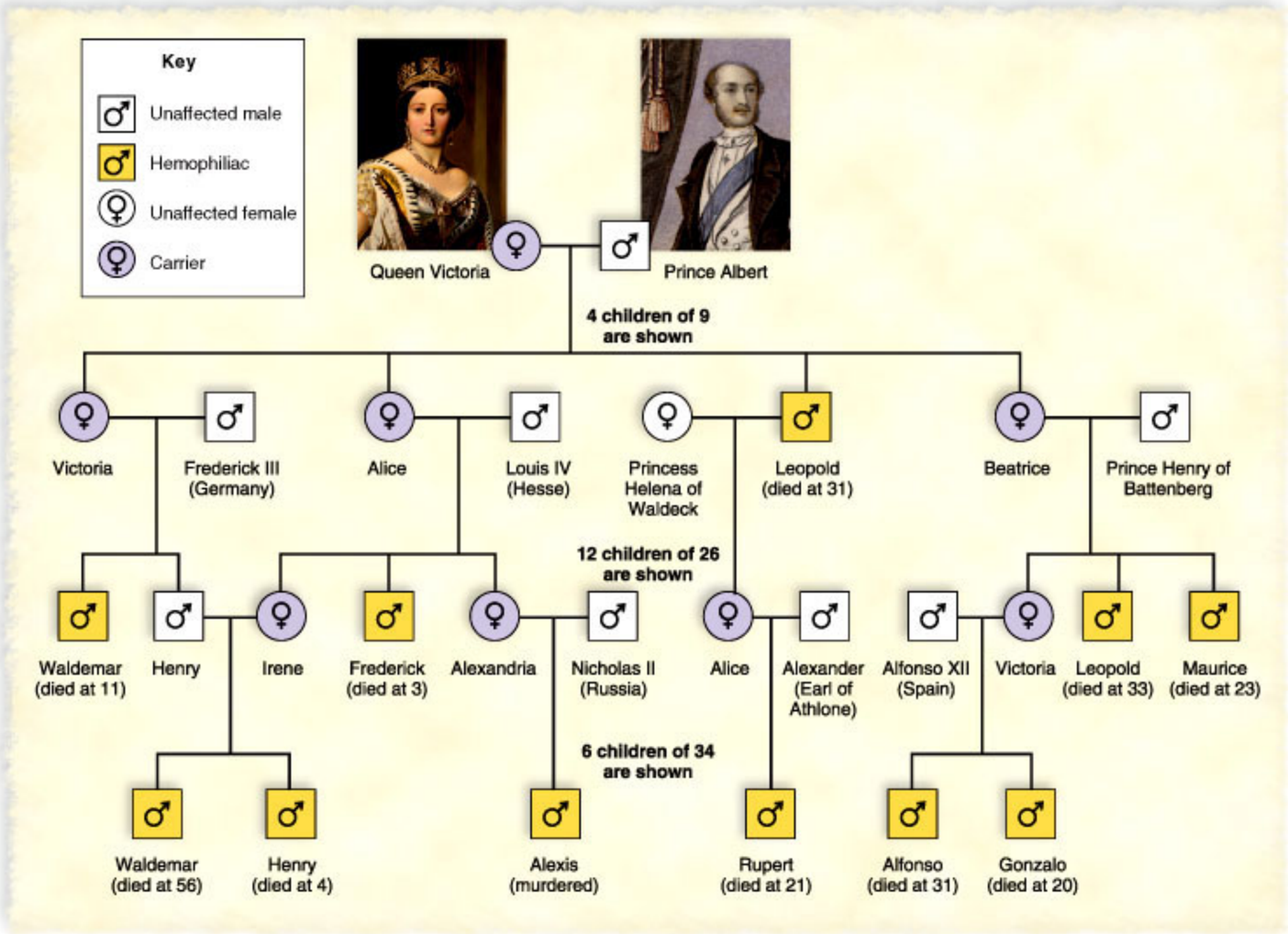
- Jeżeli ojciec jest chory, to wszystkie córki będą nosicielkami, ale żaden syn nie zachoruje



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

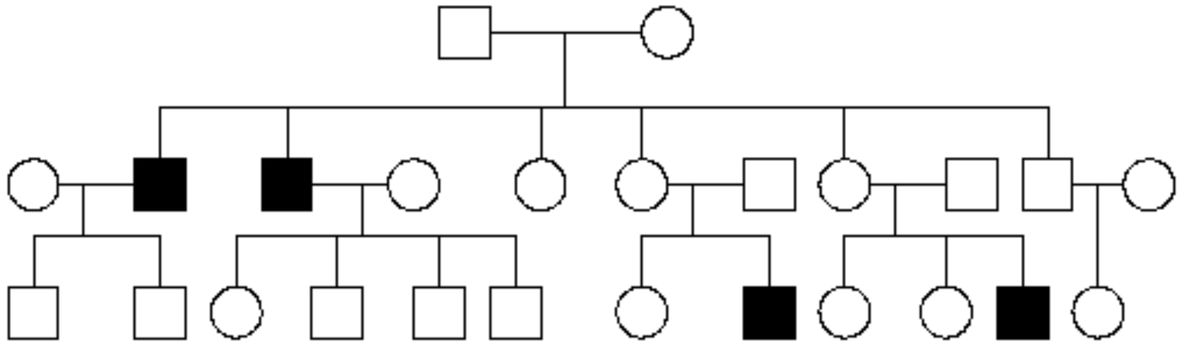
“Królewska” hemofilia

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Sprzężenie z płcią

- Chromosom X
  - Nigdy nie ma przekazywania ojciec – syn
  - Zawsze przekazywany od ojca do córki
- Jeżeli cecha recesywna, to chorują przeważnie mężczyźni, kobiety są nosicielkami
- Mozaikowatość heterozygotycznych kobiet



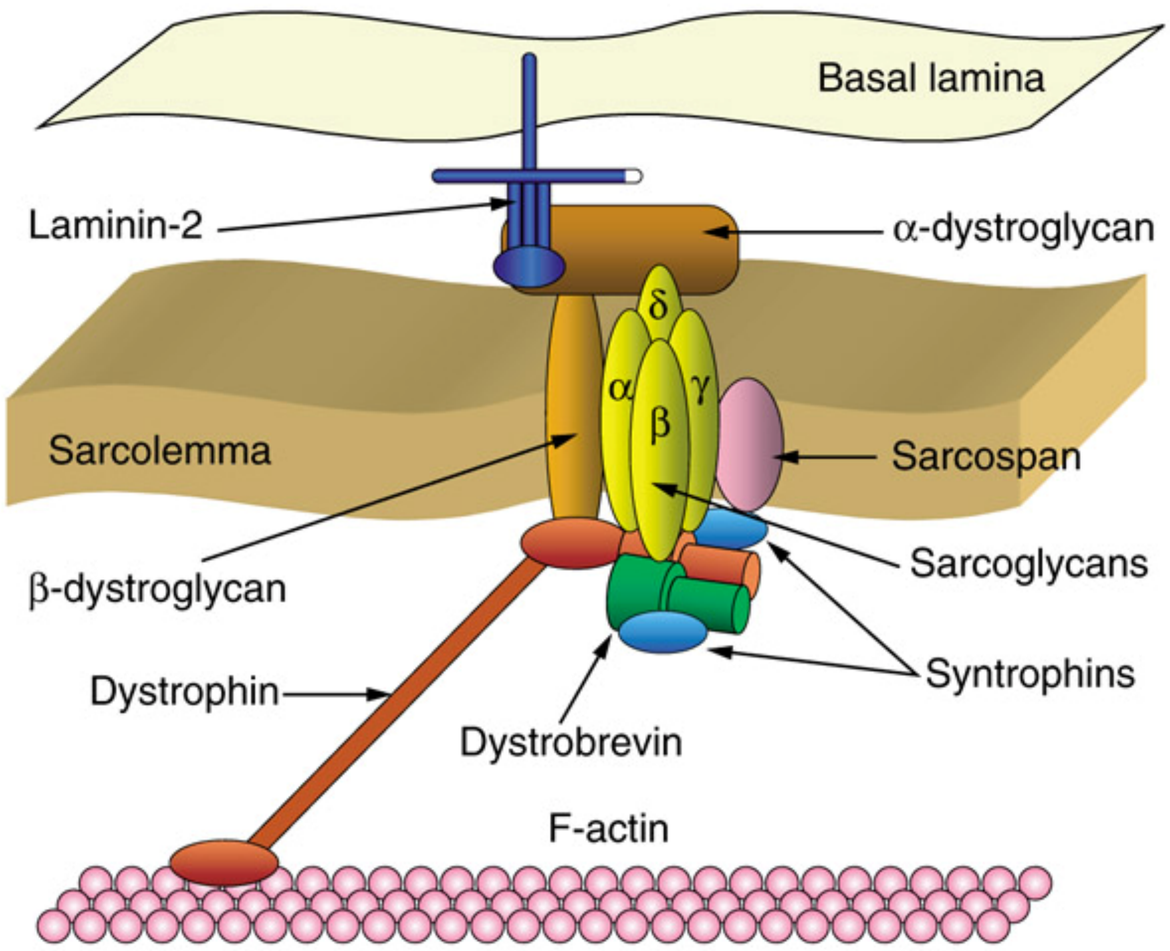
http://www.ucl.ac.uk/~ucbhjow/

Mozaikowatość inaktywacji X

- Gen odpowiadający za barwę futra (czarne lub rude) na chromosomie X
- U samic łaty czarne i rude zależnie od inaktywacji
- Samce albo czarne, albo rude

Dystrofie mięśniowe

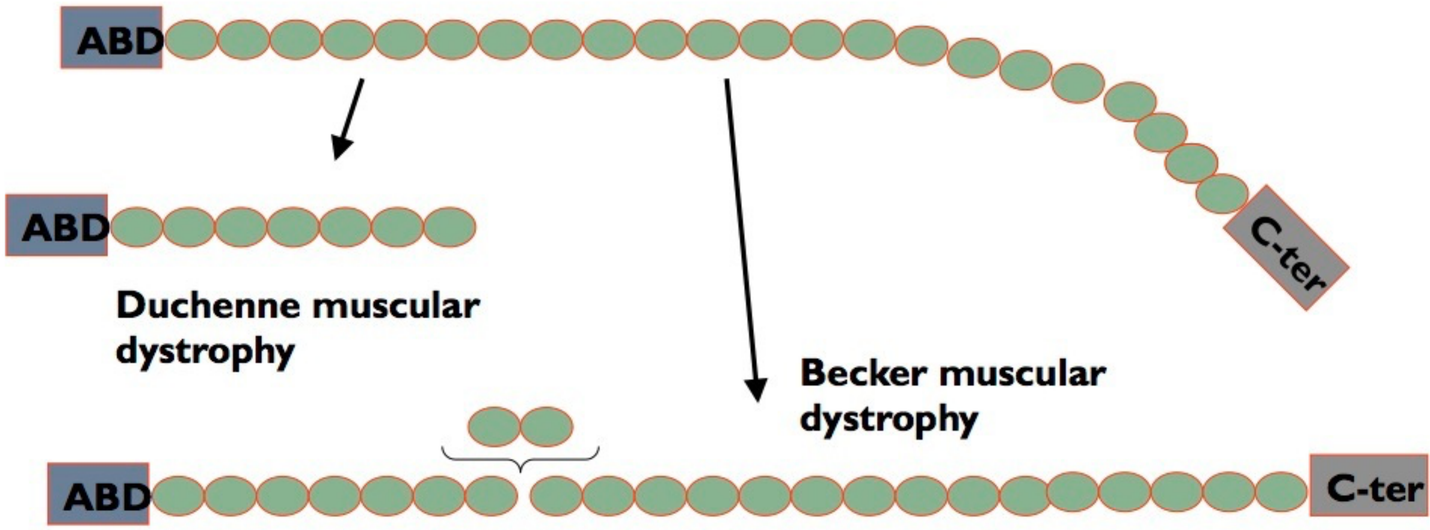
- Mutacje w genie dystrofiny – białka kompleksu łączącego cytoszkielet, poprzez błonę, z macierzą zewnątrzkomórkową, błoną podstawną
- Dystrofia Duchenne'a (DMD) – ciężka, mutacje nullomorficzne
- Dystrofia Beckera (BMD) – lżejsza, mutacje hipomorficzne



Rys. © dr Zbigniew Domiński, University of North Carolina at Chapel Hill

Duchenne vs. Becker

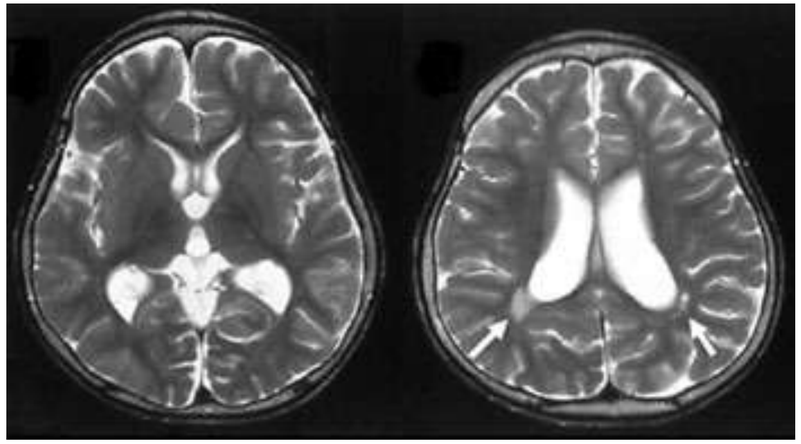
- Wiele mutacji w DMD to mutacje nonsens i frameshift
- Delecja nawet całych pojedynczych eksonów daje allel hipomorficzny (BMD) – repetytywna struktura białka



Rys. © dr Zbigniew Domiński, University of North Carolina at Chape

Zespół Retta

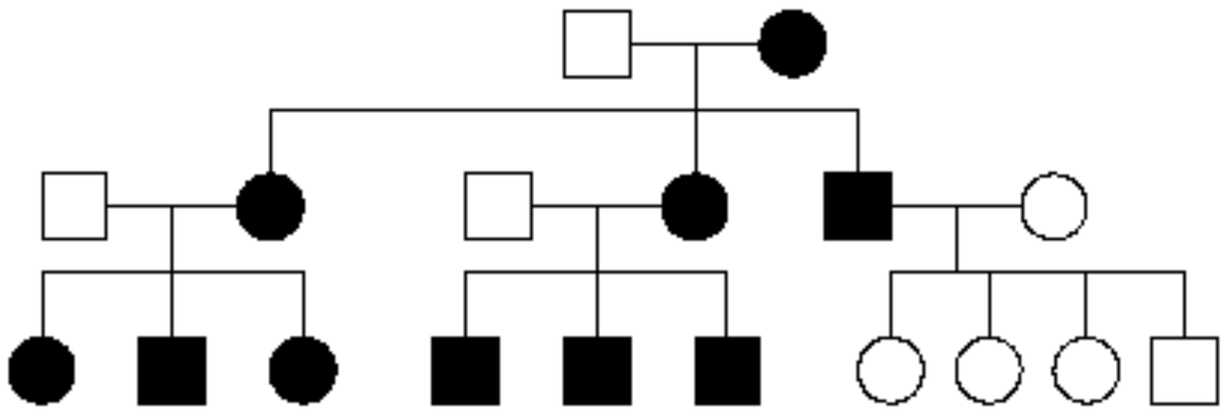
- Najczęściej mutacje genu *MECP2* (methyl-CpG binding protein-2) - białko wyrażane w neuronach
- Niedorozwój umysłowy i motoryczny
- Gen na chr. X
- Chorują tylko dziewczynki - heterozygoty
- U płodów płci męskiej mutacja letalna (brak drugiego allelu)



Rett Syndrome: Imagine the symptoms of autism, cerebral palsy, Parkinson's, epilepsy, and anxiety disorders....all in one little girl

Dziedziczenie mitochondrialne

- Wyłącznie od matki
- Homoplazmia – wszystkie cząsteczki mtDNA w komórce takie same
- Heteroplazmia – różne allele mtDNA w tej samej komórce
  - wiele kopii – efekty ilościowe, progowe
- Heterogenność: różne mutacje, podobny fenotyp
- Plejotropia

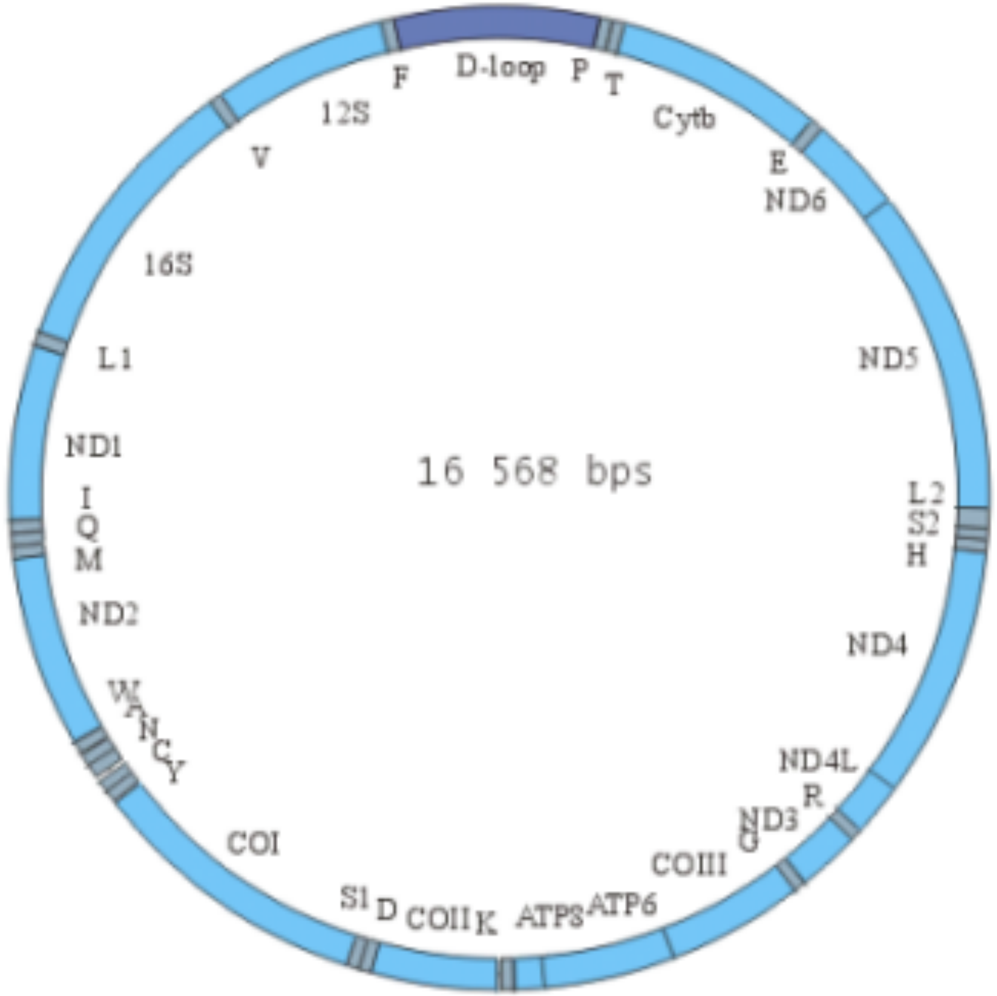


Dziedziczenie mitochondrialne

- Charakterystyczny wzór rodowodu (dziedziczenie matczyne)
- Najczęściej neuropatologie (w tym zaburzenia wzroku i słuchu), miopatologie, zaburzenia metaboliczne (kwasica mleczanowa, cukrzyca)
- Mutacje punktowe, rozległe delecje lub deplecja mtDNA
- Przy ciężkich mutacjach najczęściej heteroplazmia, stąd duże zróżnicowanie objawów u różnych osób w rodzinie (efekty progowe)
- Złożone relacje genotyp/fenotyp – dana mutacja może powodować różne objawy, a podobne objawy mogą być wywołane różnymi mutacjami

mtDNA człowieka

- 16 568 par zasad
- koduje - 13 białek łańcucha oddechowego (z 84), 2 rRNA (16 S i 12 S), 22 tRNA
- Zwarty - brak intronów, brak lub niewielkie obszary niekodujące między genami, czasem brak pełnego kodonu STOP (wprowadzany poprzez poliadenylację)
- Dziedziczenie od matki (mitochondria plemnika niszczone przez mechanizm zależny od ubikwitynacji



Zaburzenia chromosomowe

- W przypadku autosomów ciężki i plejotropowy fenotyp
  - przeważnie letalny – tylko 3 wyjątki
- Główna przyczyna spontanicznych poronień (często nie dochodzi do zagnieżdżenia zarodka)
- W przypadku chromosomów płci (X,Y) fenotyp może być łagodniejszy

Zaburzenia chromosomowe

Większość prowadzi do bardzo poważnych zaburzeń i jest letalna – **spontaniczne poronienia**

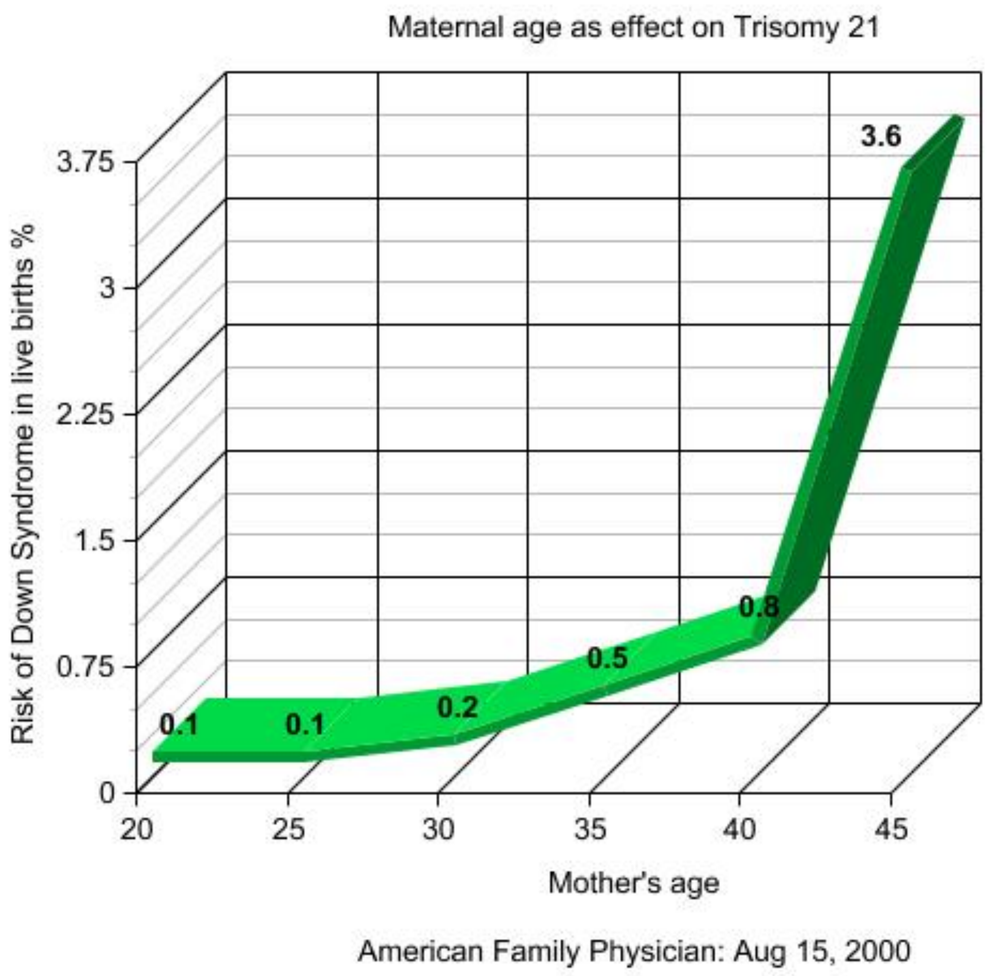
Wada	Częstość
triploidia	10%
tetraploidia	5%
trisomia	30%
Zespół Turnera (XO)	10%
inne	5%
Razem	60%

Trisomie autosomów

- **Trisomia 21 – zespół Downa**
  - ~1/800 urodzeń, zależnie od wieku matki
  - Częste poronienia samoistne (75%)
  - Zaburzenia rozwojowe, opóźnienie umysłowe
  - Choroby serca, otyłość, cukrzyca, Alzheimer
- **Trisomia 13 – zespół Patau**
  - ~1/8000 – 1/120000 urodzeń
  - Wady rozwojowe (przepukliny, serce, czaszka i mózg)
  - Średnia przeżywalność: 2 dni, mniej niż 6 miesięcy, bardzo rzadko kilkanaście lat
- **Trisomia 18 – zespół Edwardsa**
  - 1/3000 – 1/8000 urodzeń
  - Liczne wady rozwojowe, niedorozwój, mikrocefalia, wady serca
  - 5% szans na przeżycie 1 r. ż.

Wiek matki a zespół Downa

- W ok. 85% nondysjunkcja w oogenezie



Wikimedia Commons