

# 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







# 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!
- 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

# Nieporozumienia dotyczące odziedziczalności

---

- Nie jest to miara udziału cech dziedzicznych w fenotypie
  - jest to miara udziału zmienności cech dziedzicznych w zmienności fenotypu
- Nie jest to własność cechy ani osobnika, tylko populacji
  - zależy od struktury populacji, środowiska itp.
  - W populacji jednolitej genetycznie (klony) całość zmienności cechy jest spowodowana zmianami środowiska - 0% odziedziczalności
  - wzrost: odziedziczalność zależy od dobrobytu populacji (wysoka w populacjach dobrze odżywionych, niska w czasach głodu)

# Różnice między odziedziczalnością a ryzykiem indywidualnym

---

- Mutacje *BRCA1* i *BRCA2* odpowiadają za ~5% przypadków raka piersi
  - odziedziczalność w populacji jest nieznaczna
- Osoby z mutacjami: istotny wzrost ryzyka zachorowania



# 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 bardzo nieliczne 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

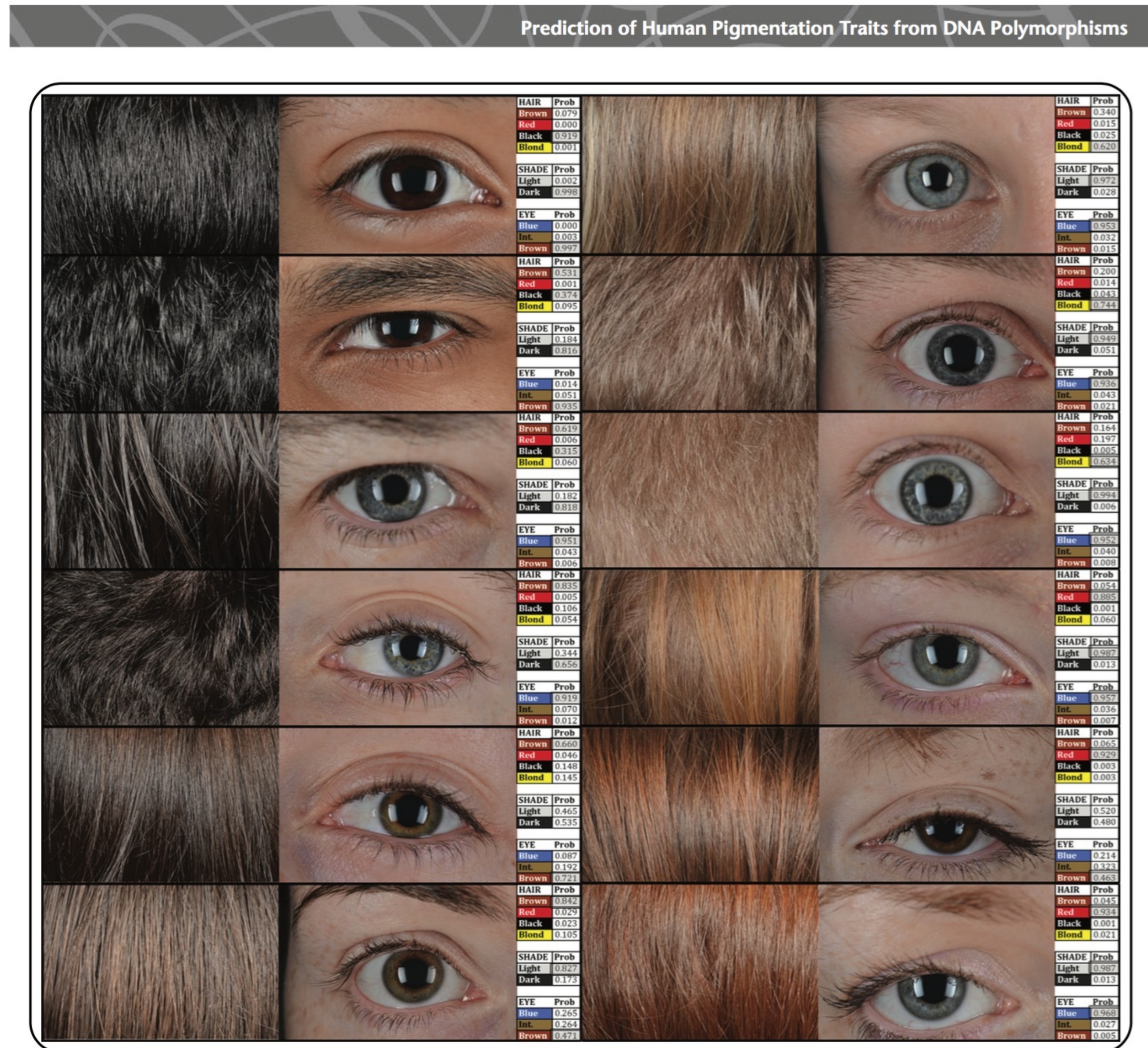




# Cechy wielogenowe zależne od niewielkiej liczby genów - pigmentacja

- 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 (~6000) 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>



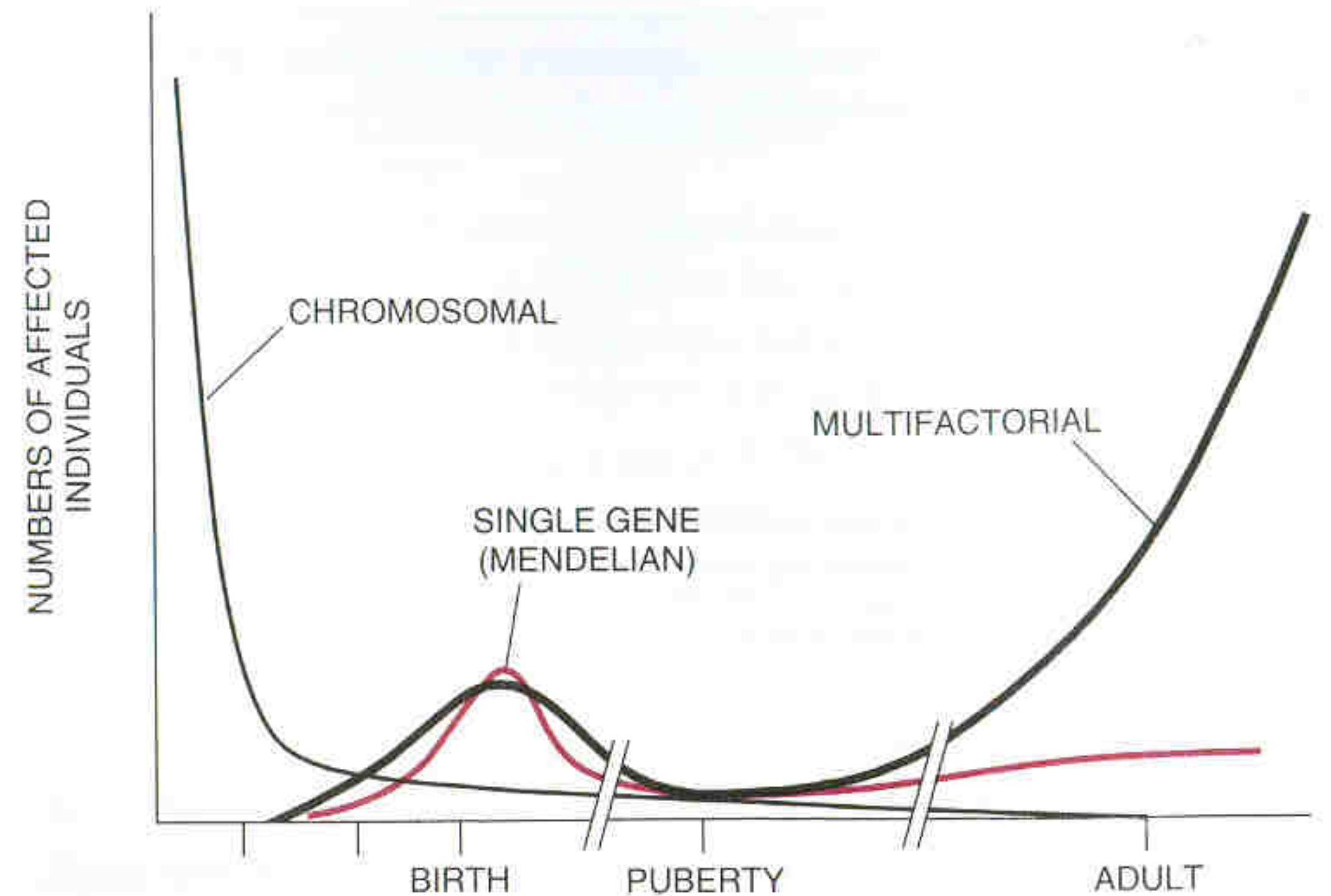
# Choroby jednogenowe

---

- 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)

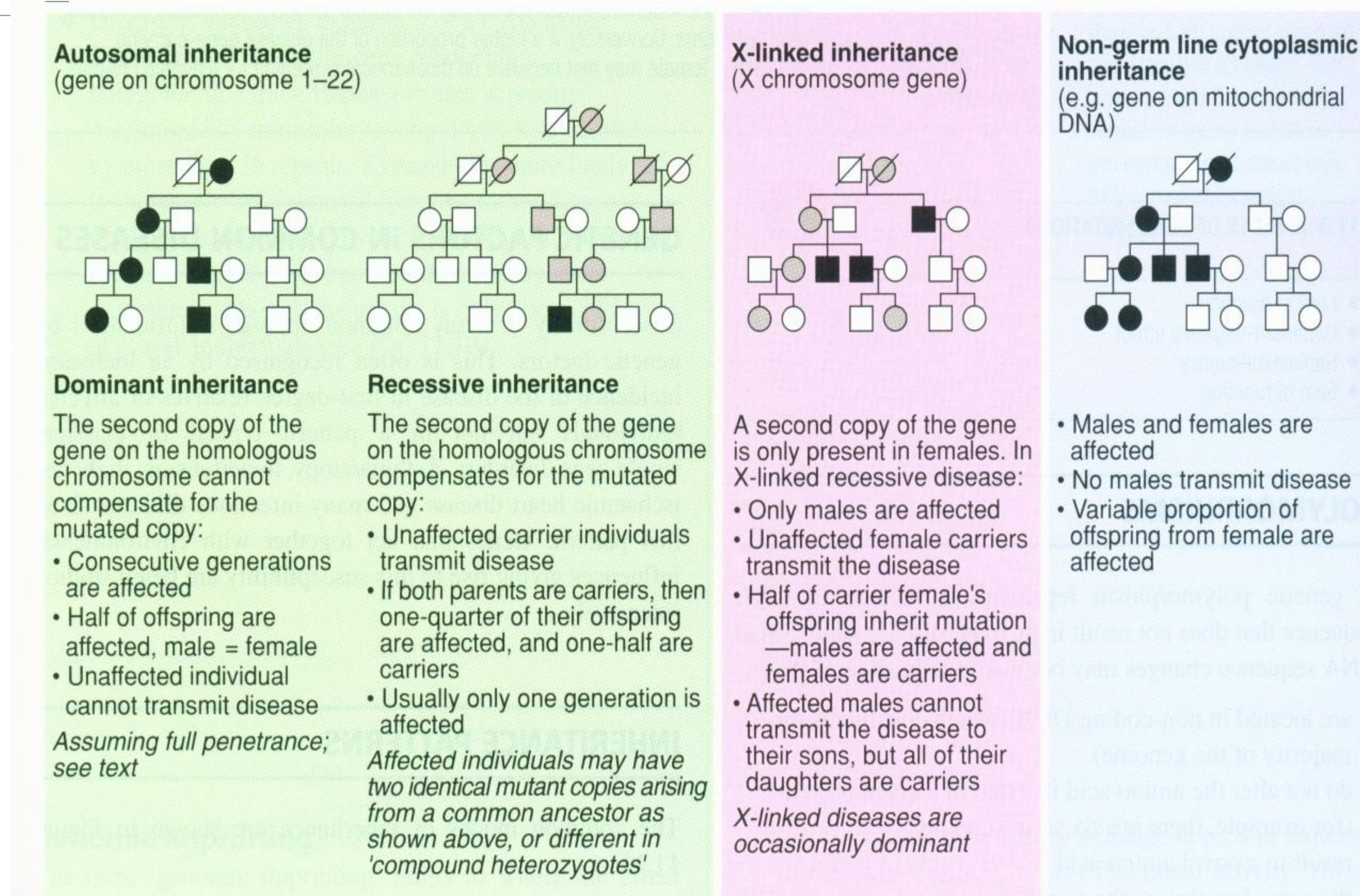
# Zależność wystąpienia objawów od wieku

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





# Cechy jednogenowe - analiza rodowodów

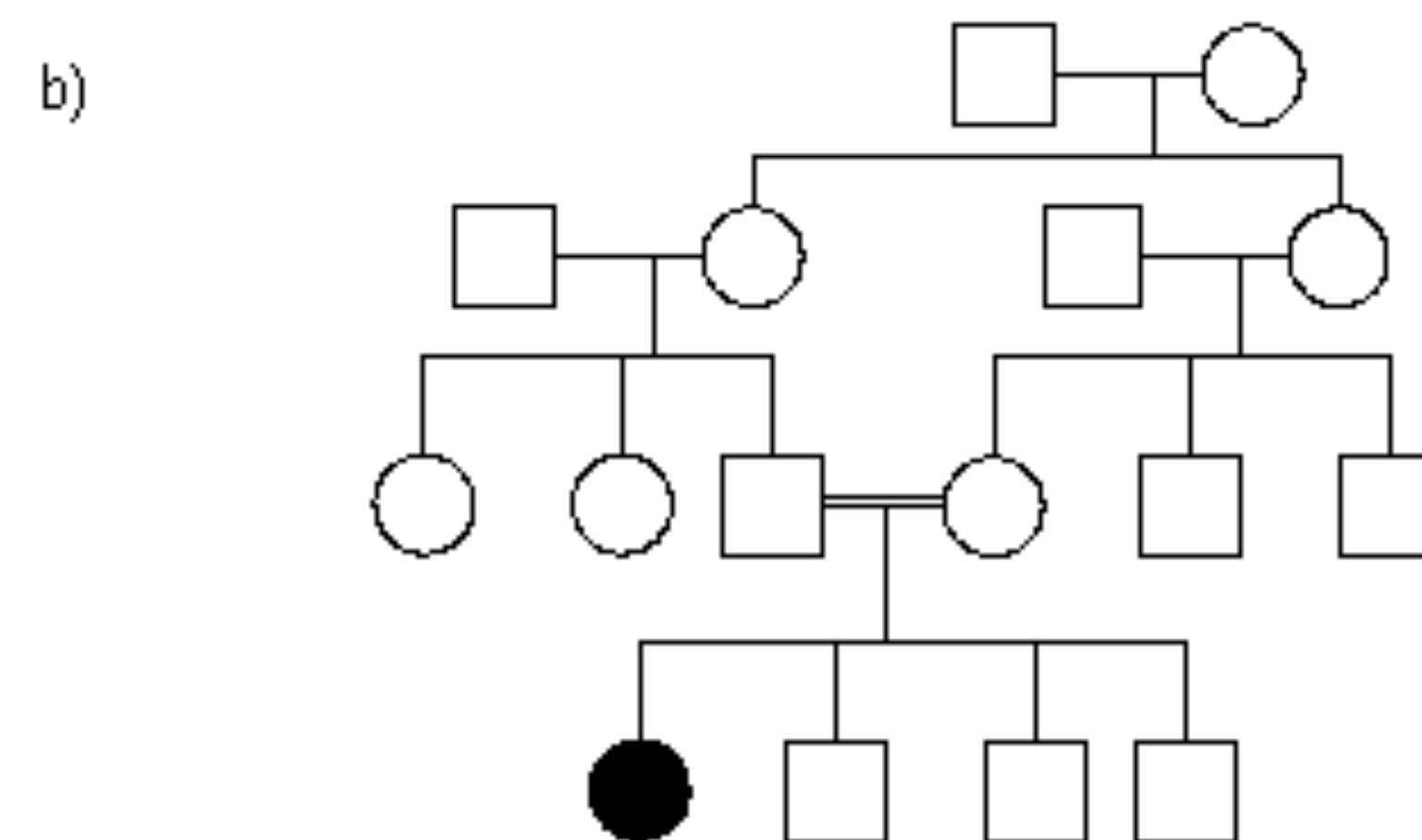
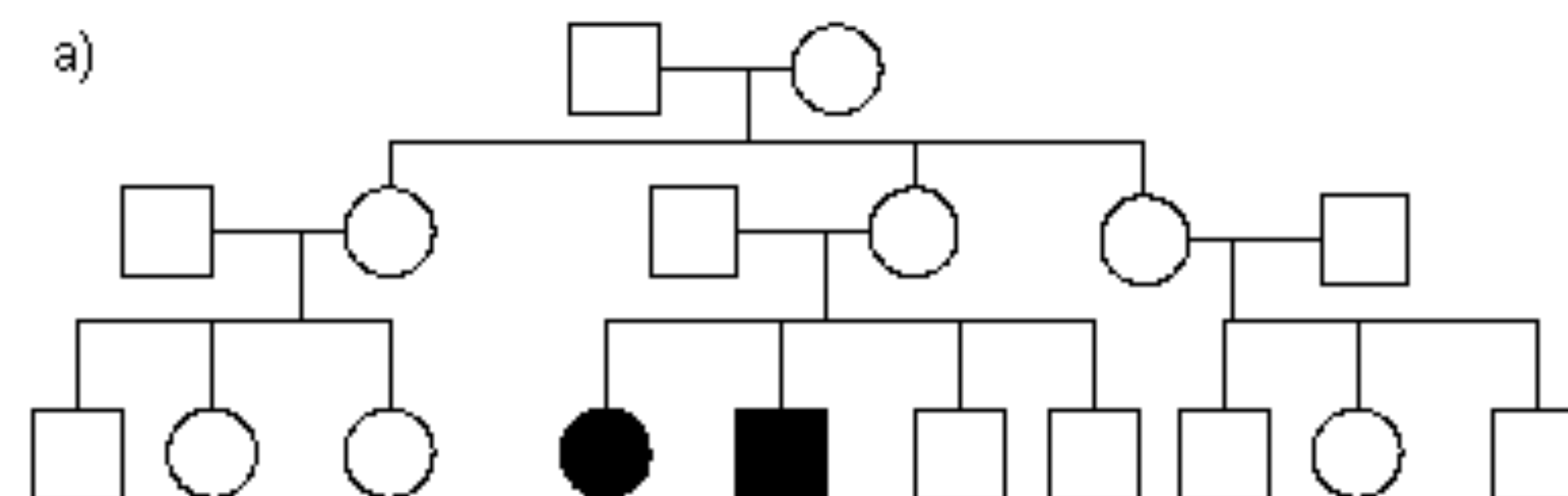


**Fig. 11.11 Principles of inheritance.** **A** Mendelian transmission of a single pair of autosomes, where the mother has a single mutant gene (red circle) on the chromosome shown in white. **B** Inheritance of a mutant gene using conventional symbol designation (male: square; female: circle; unaffected: 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.



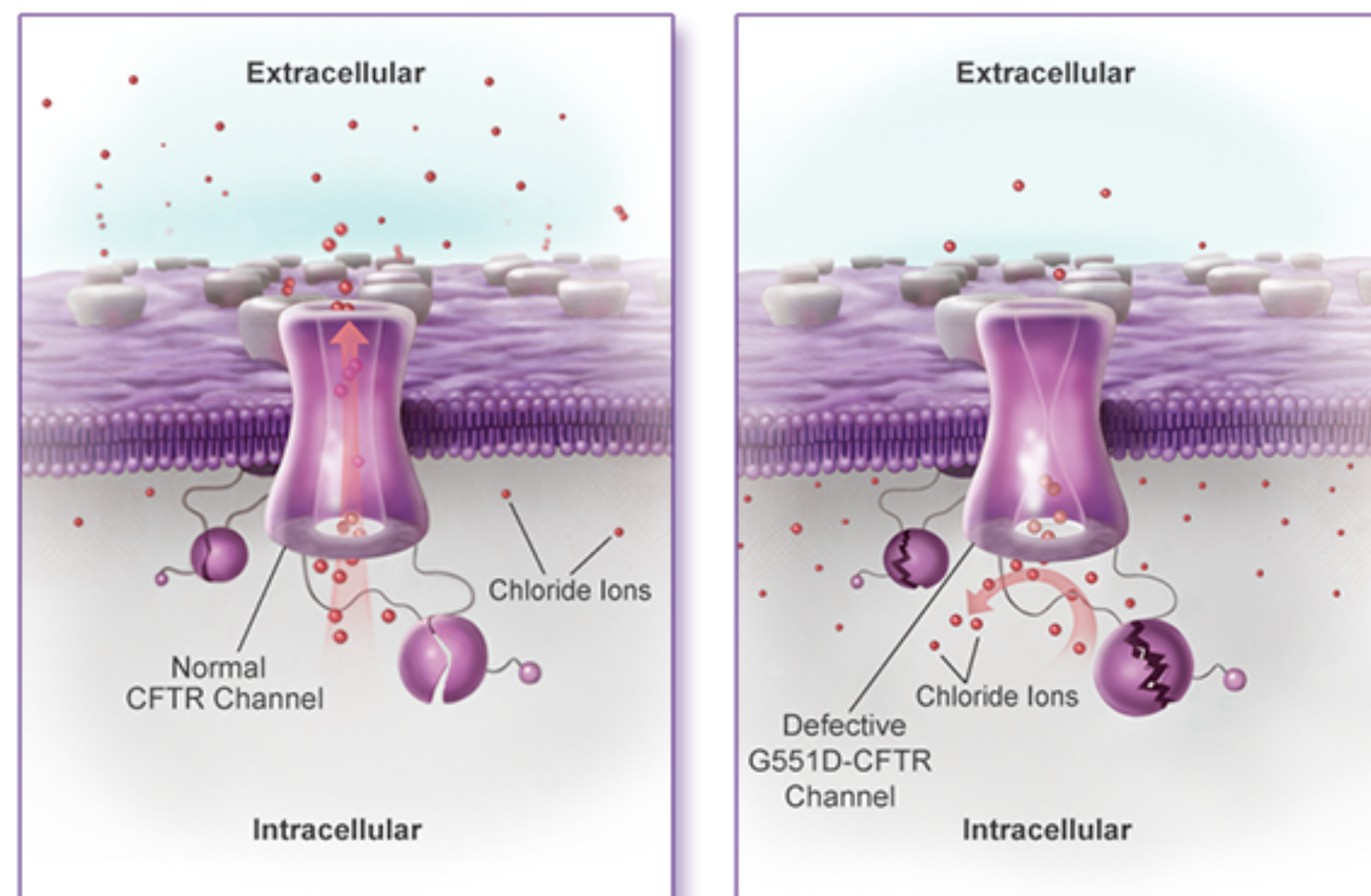
# Autosomalne, recesywne

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



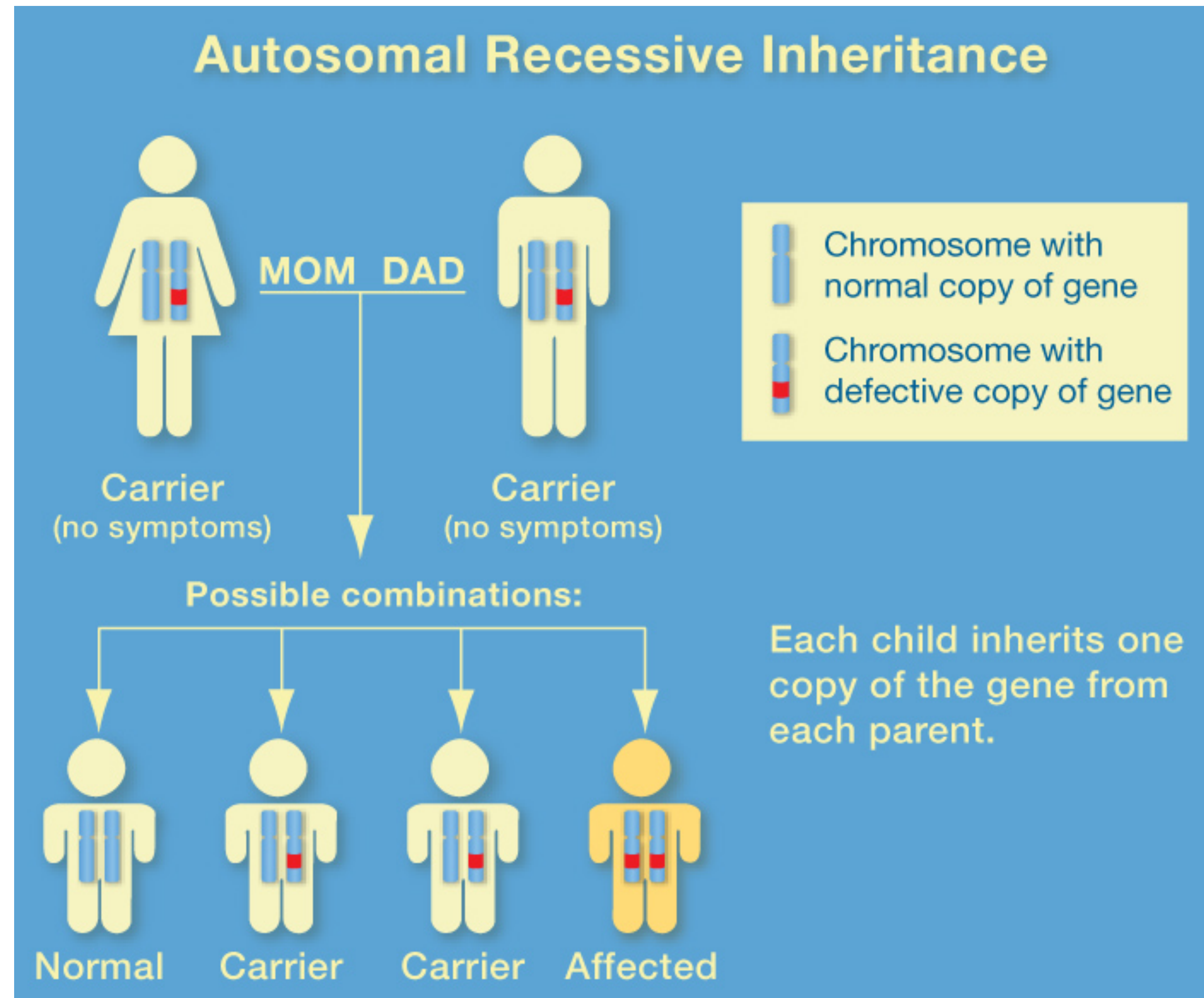
# Mukowiscydoza

- 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



# 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  $\frac{1}{4}$  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.

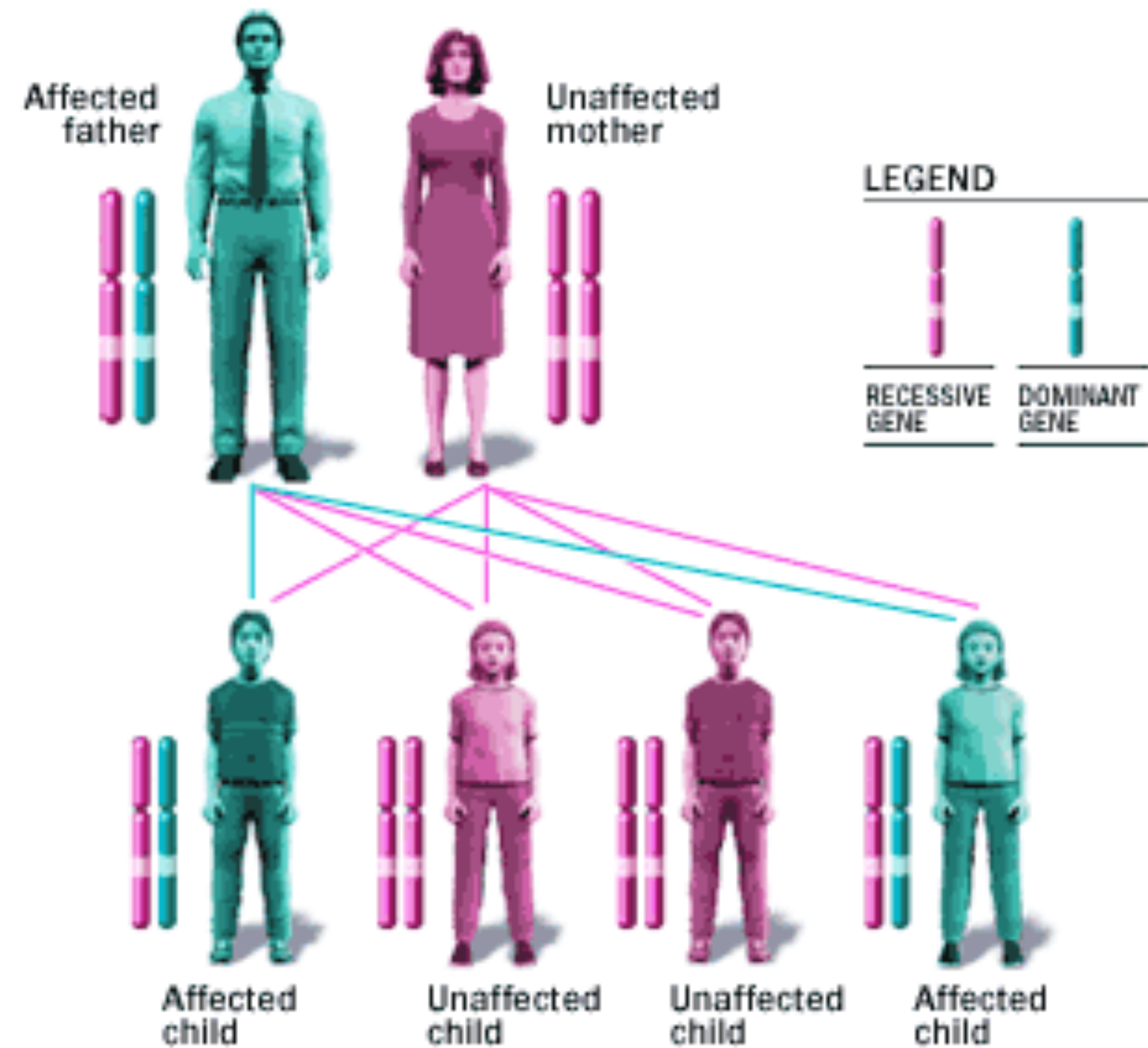
# Przyczyny wysokiej częstości allelu recesywnego w populacji

---

- 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

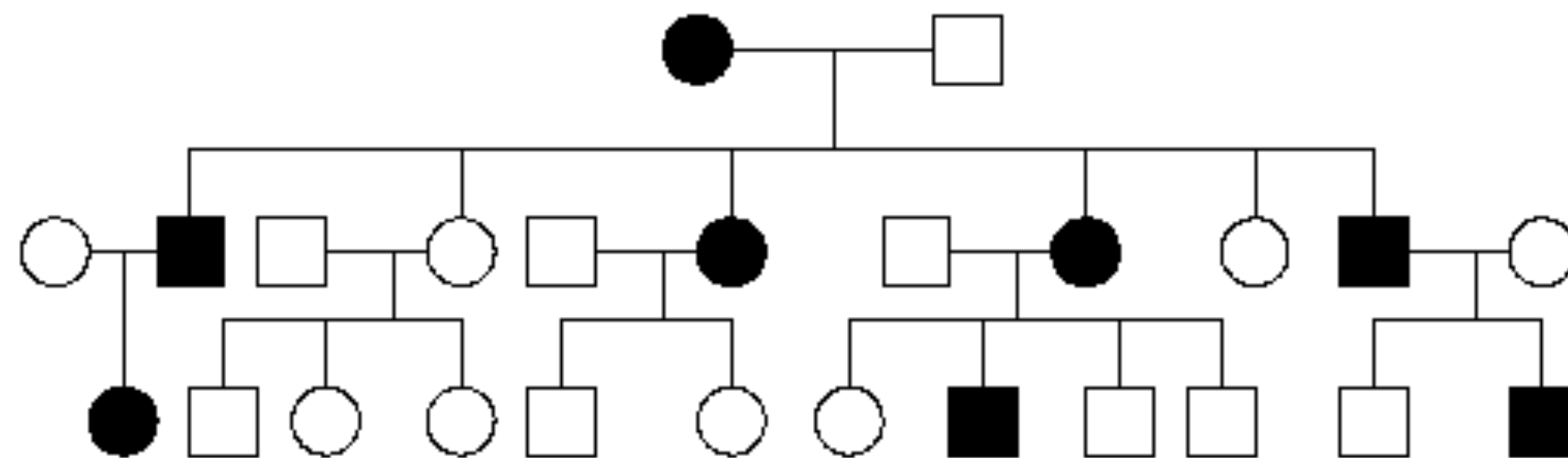
- Wystarczy jeden zmutowany allel, by zachorować
- Choruje średnio  $\frac{1}{2}$  dzieci chorych rodziców
- Np. choroba Huntingtona



# Autosomalne, dominujące

---

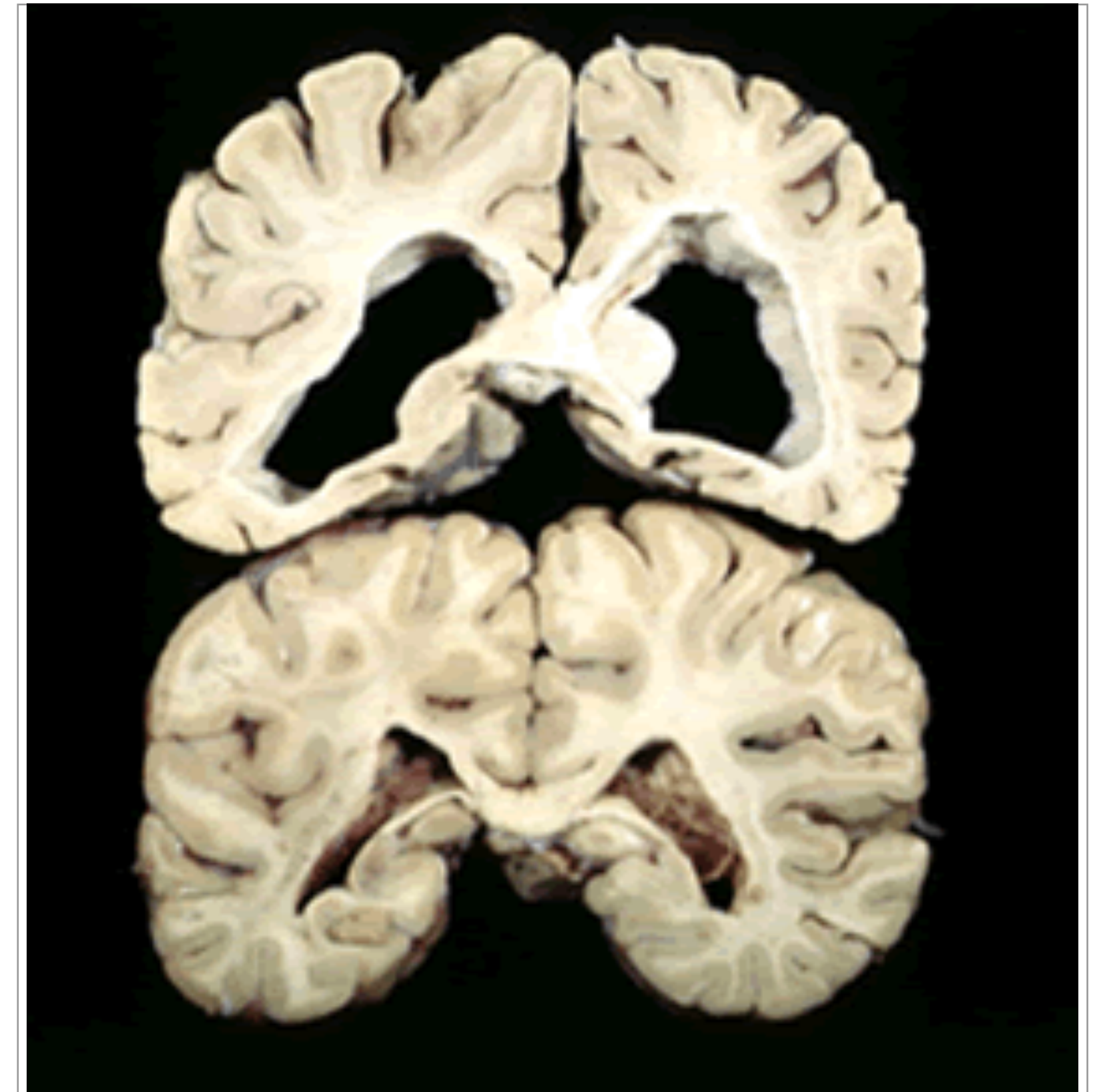
- Występują w każdym pokoleniu
- Fenotyp homozygot często cięższy niż heterozygot
- Duży udział mutacji *de novo*
- Czynniki zmieniające wzór dziedziczenia
  - zmienna penetracja
  - zmienna ekspresyjność



# Choroba Huntingtona

---

- Postępująca degeneracja tkanki mózgu
- Pierwsze objawy zwykle w wieku 35-45 lat
- Zaburzenia behawioralne, zaburzenia ruchu (płásawica), 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

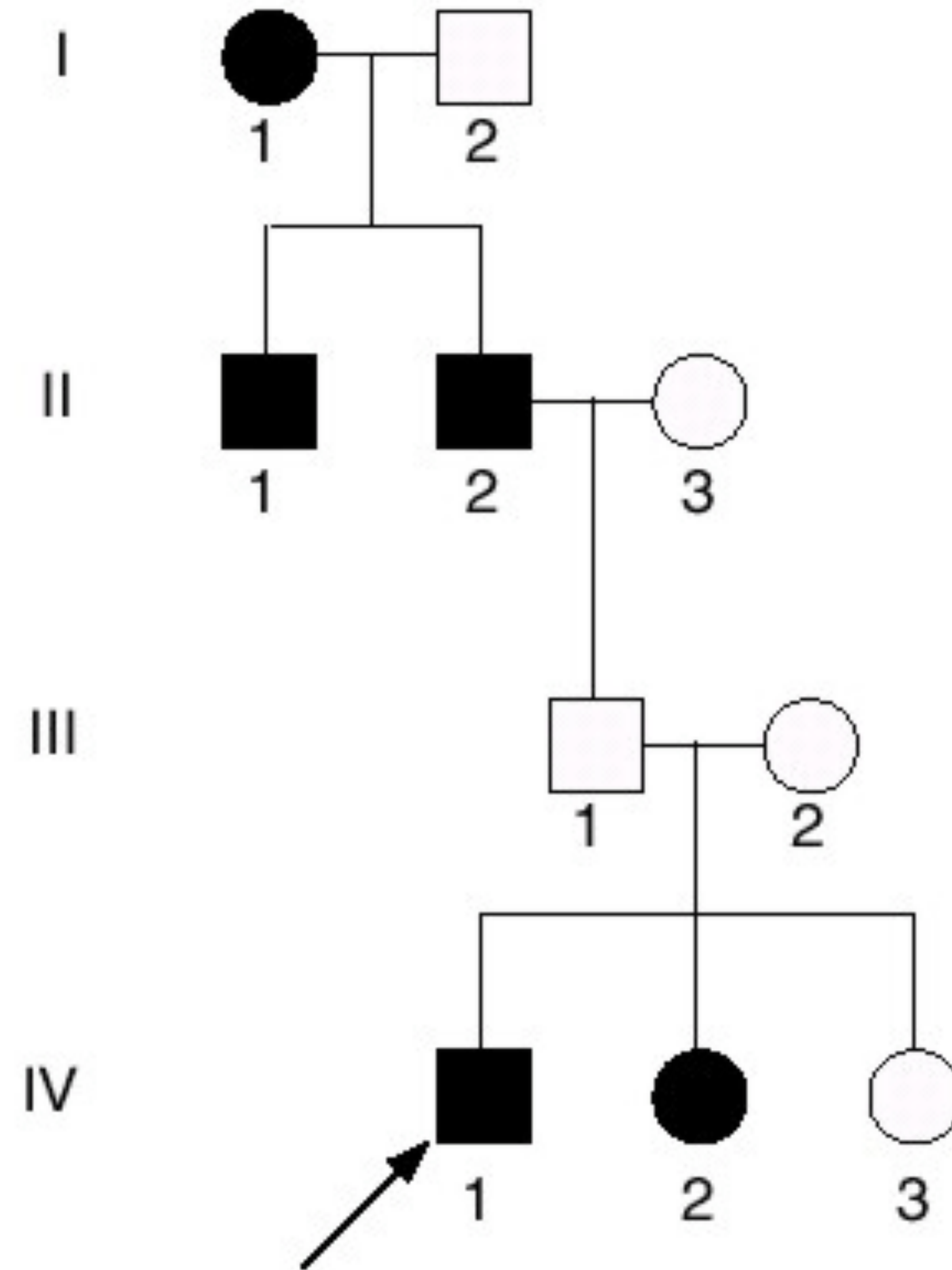
---

- 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

---

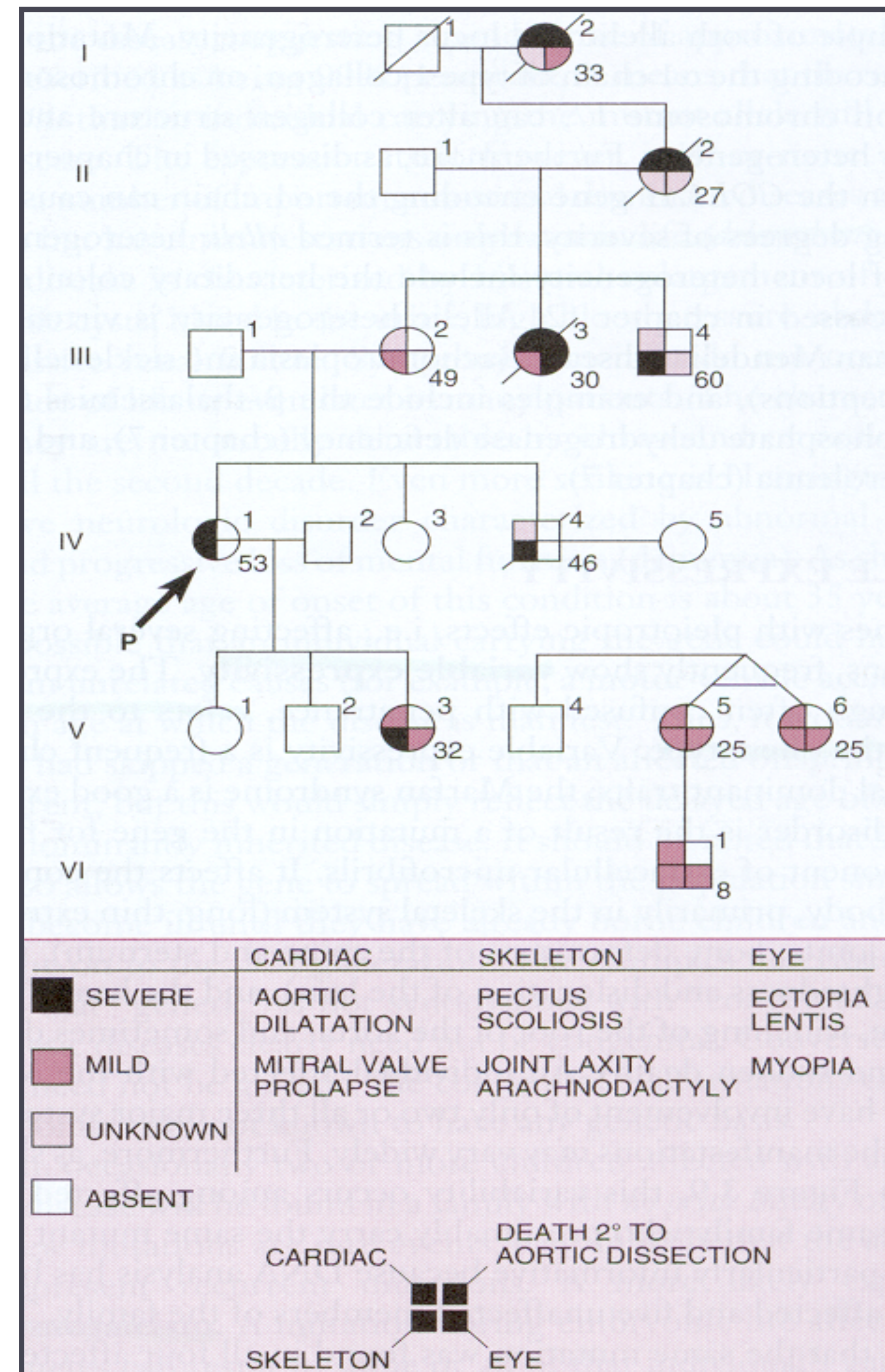
- Dominująca mutacja w genie *FBN1* kodującym fibrylinę – białko tkanki łącznej
- Zmutowane białko blokuje polimeryzację białka prawidłowego
- Defekty tkanki łącznej, aorty i zastawek serca, wysoki wzrost, arachnodaktylia
- Ok. 1:5 000 osób





# Zmienna ekspresyjność w zespole Marfana

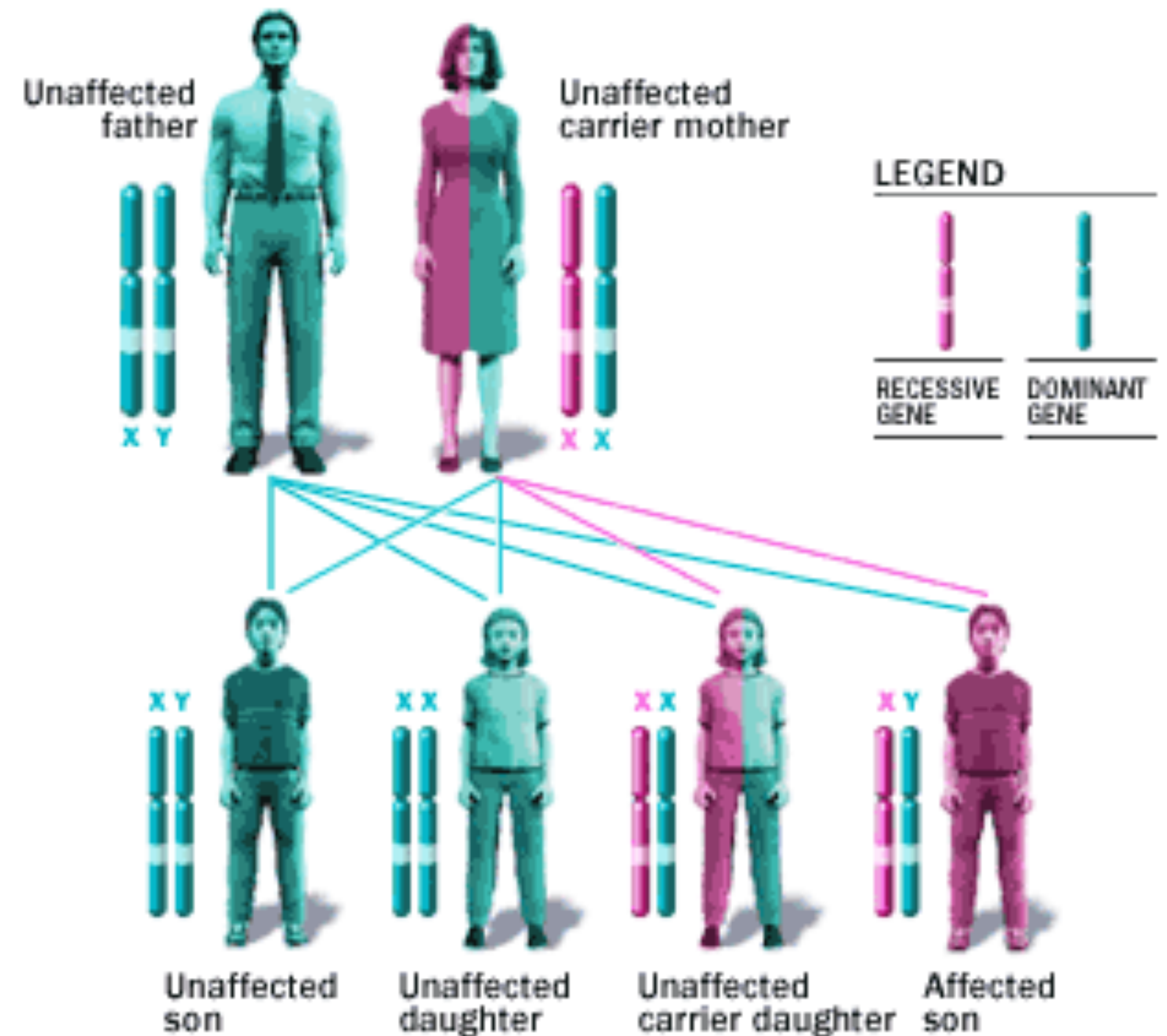
- 4 grupy objawów:
- serce
- aorta (rozwarstwienie - przyczyna śmierci)
- oko
- szkielet





# Choroby sprzężone z X

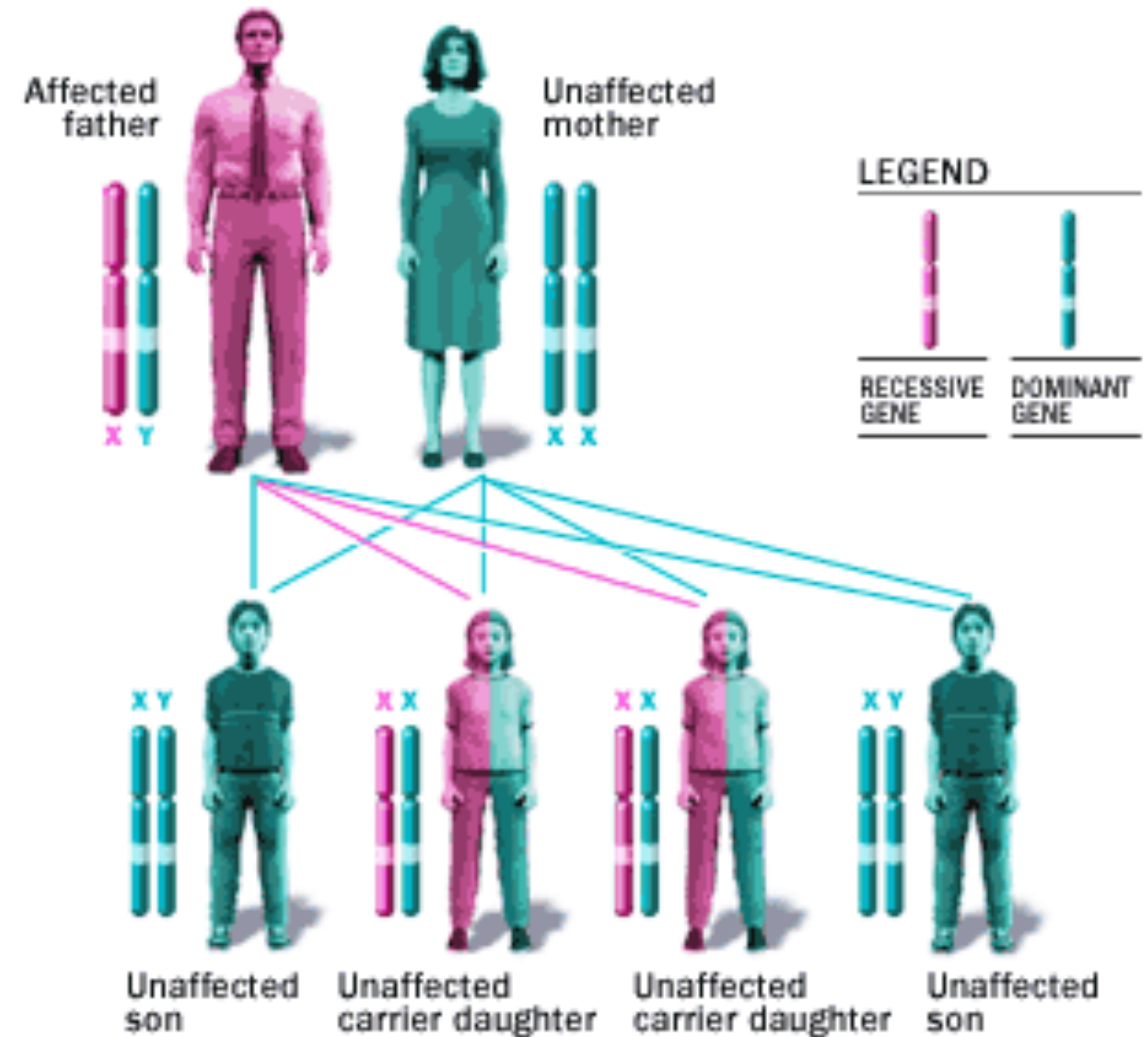
- Jeżeli matka jest nosicielką, to zachoruje średnio  $\frac{1}{2}$  synów (a  $\frac{1}{2}$  córek będzie nosicielkami)





# Choroby sprzężone z X

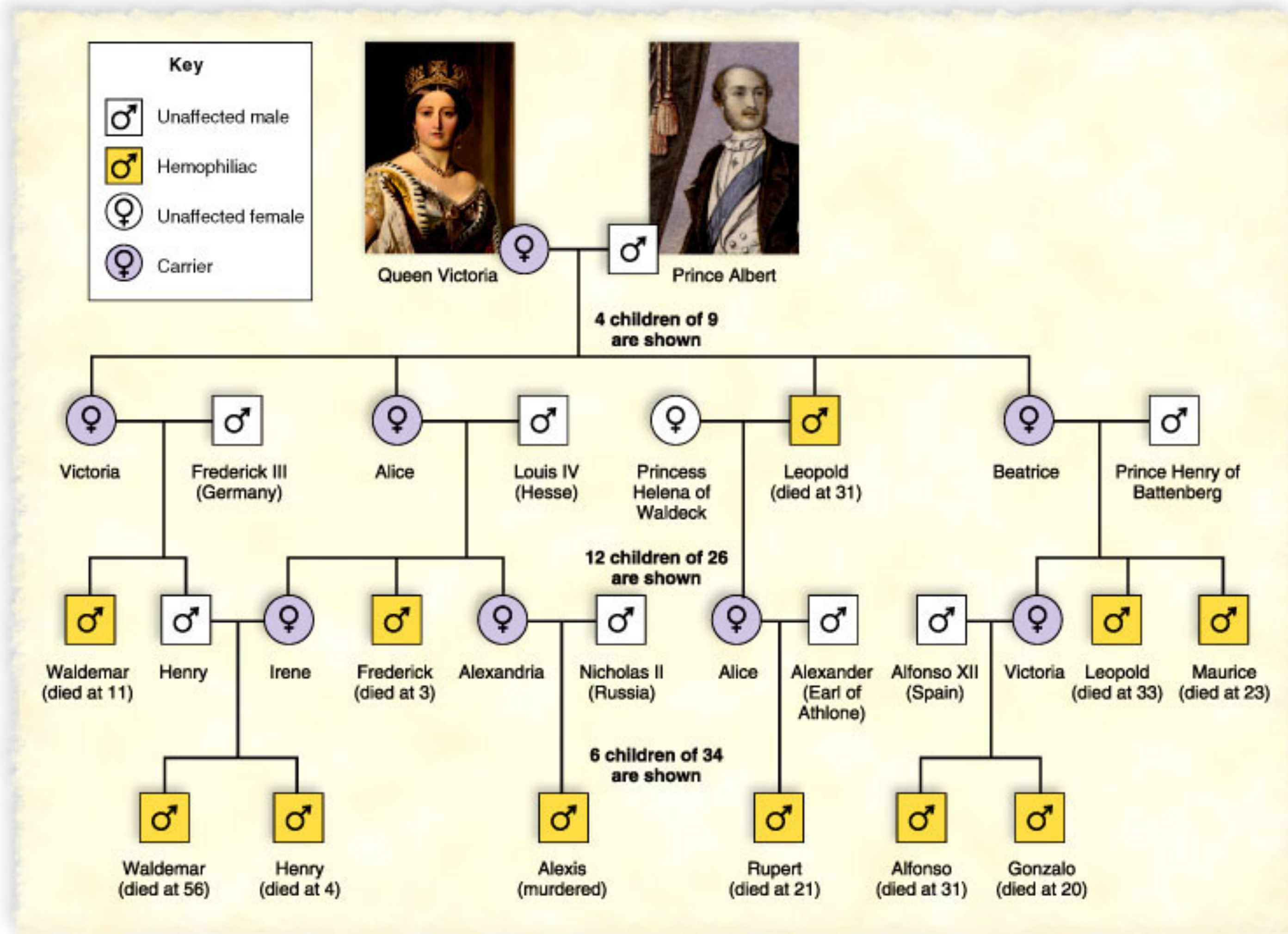
- Jeżeli ojciec jest chory, to wszystkie córki będą nosicielkami, ale żaden syn nie zachoruje





# “Królewska” hemofilia

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

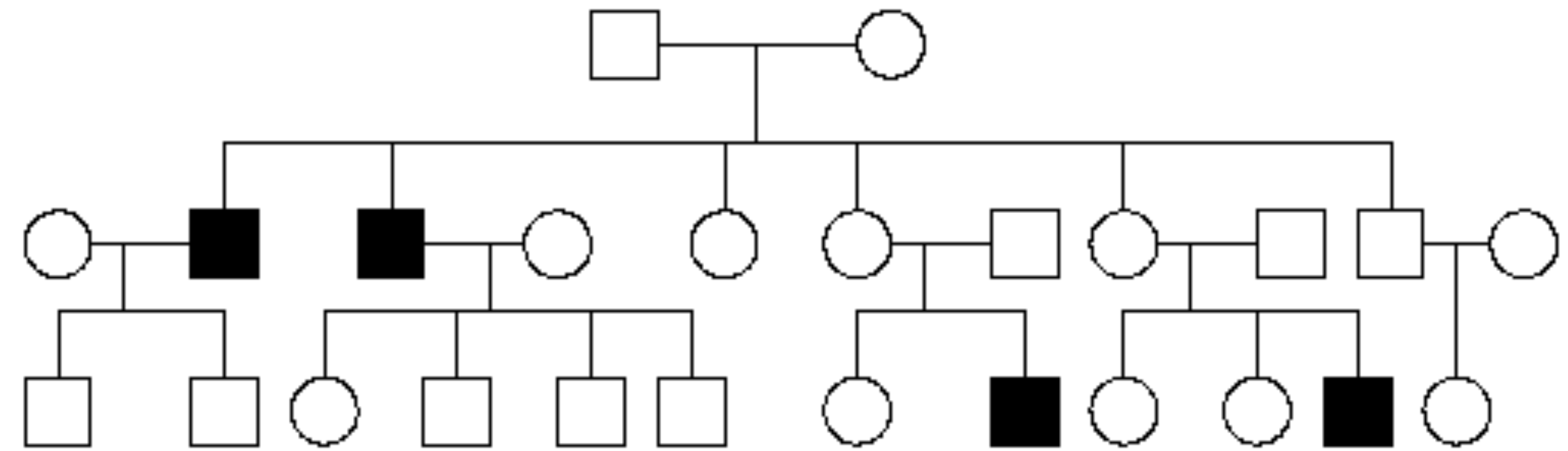




# Sprzężenie z płcią

---

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





# Mozaikowość inaktywacji X

---

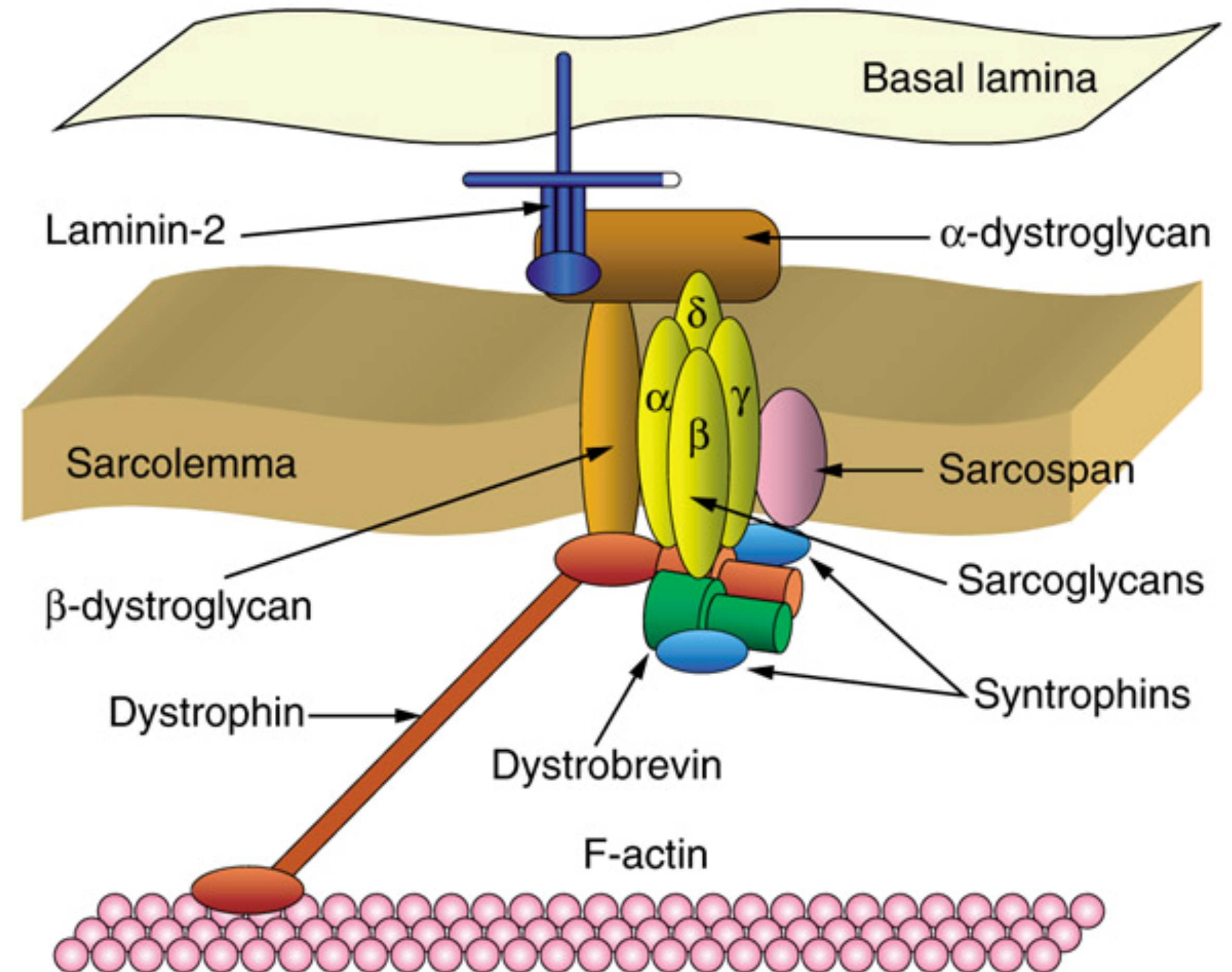
- Gen O odpowiadający za barwę futra (ciemne lub rude) na chromosomie X
- U samic łaty czarne i rude zależnie od inaktywacji
- Samce albo czarne, albo rude





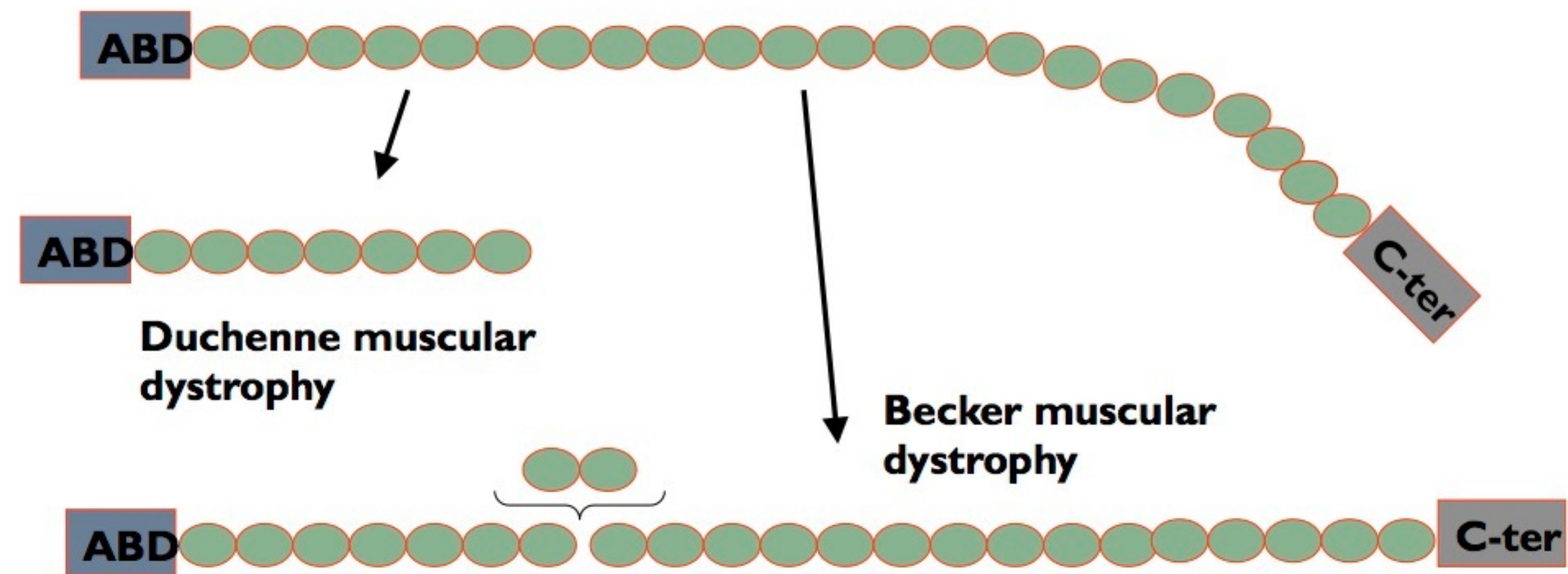
# Dystrofie mięśniowe

- 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



# Duchenne vs. Becker

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

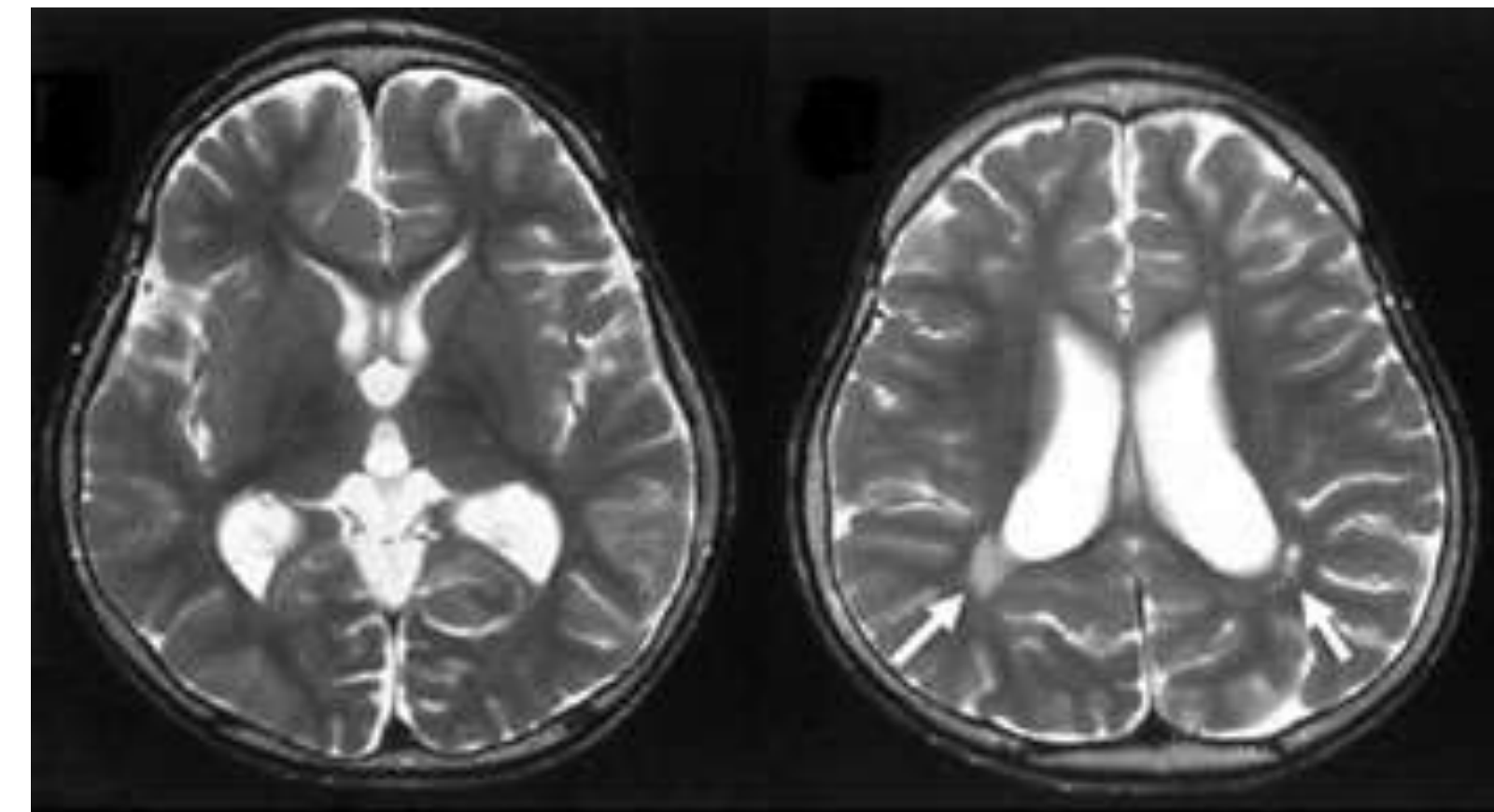




# Zespół Retta

---

- 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)



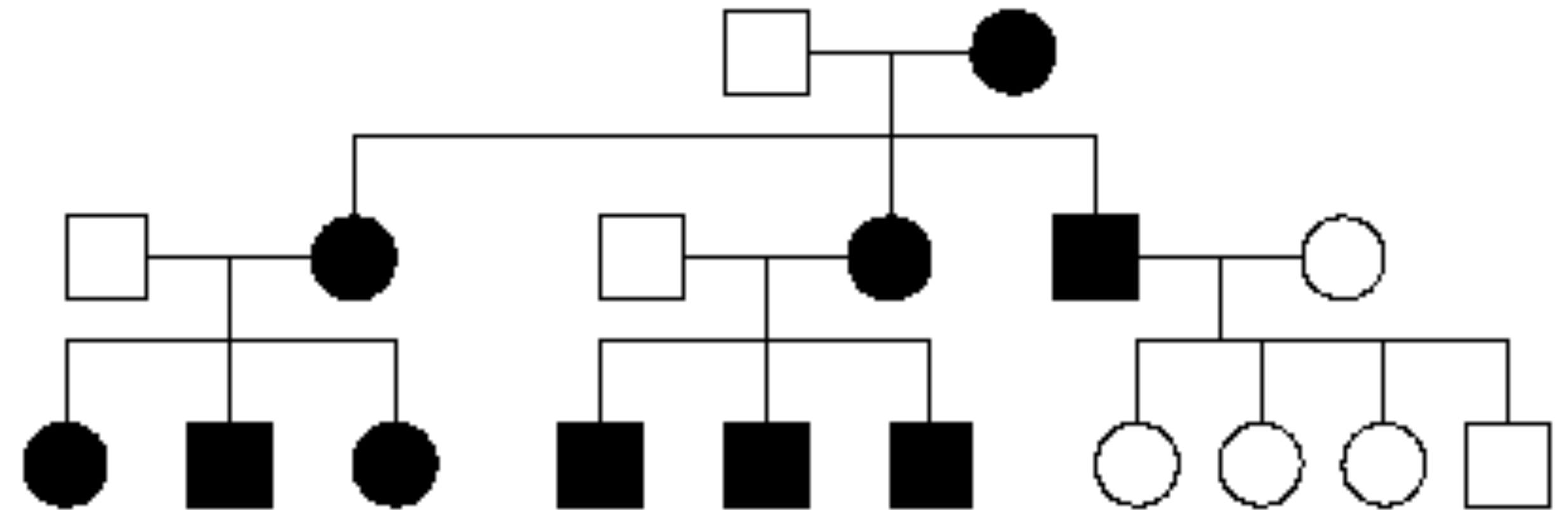
Rett Syndrome: Imagine the symptoms of autism, cerebral palsy, Parkinson's, epilepsy, and anxiety disorders....all in one little girl



# 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

# Zaburzenia liczby i struktury chromosomów

---

- Poliploidie, haploidia - u człowieka letalne
- Aneuploidie - w większości letalne
- Zaburzenia struktury
  - Translokacje
  - Inwersje
  - Delecje
  - Chromosomy koliste



# Zaburzenia liczby chromosomów

---

- W przypadku autosomów ciężki i plejotropowy fenotyp, monosomie zawsze letalne
- Główna przyczyna spontanicznych poronień (często nie dochodzi do zagnieżdżenia zarodka)
- W przypadku chromosomów płci (X,Y) fenotyp może być łagodniejszy
- Najwcześniej poznane zaburzenia genetyczne (nie wymagają technik molekularnych)

# 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
- Odkrycie: 1958 - Marthe Gautier
  - niesłusznie przypisywane Jérôme Lejeune



# Trisomie autosomów

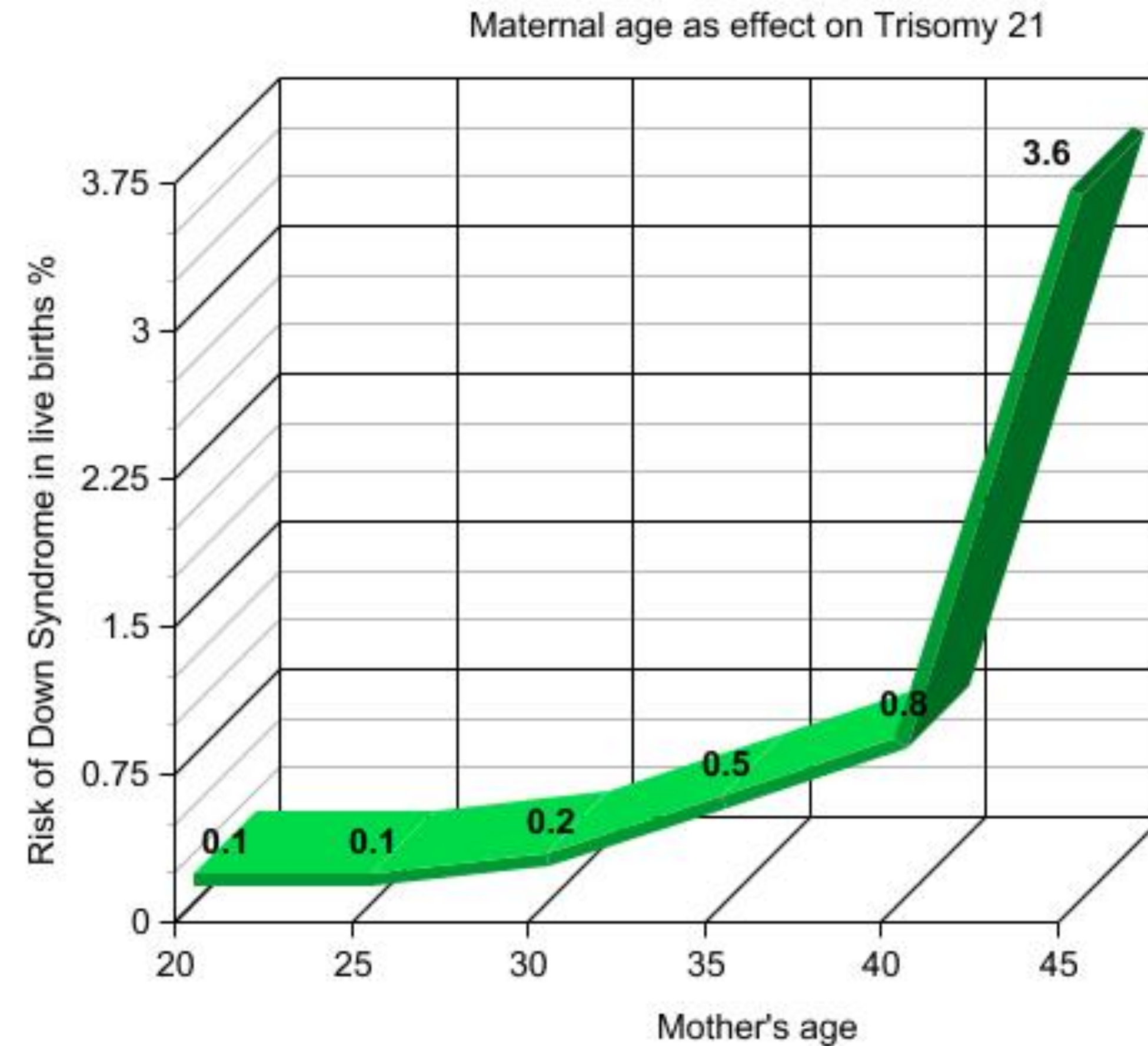
---

- **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

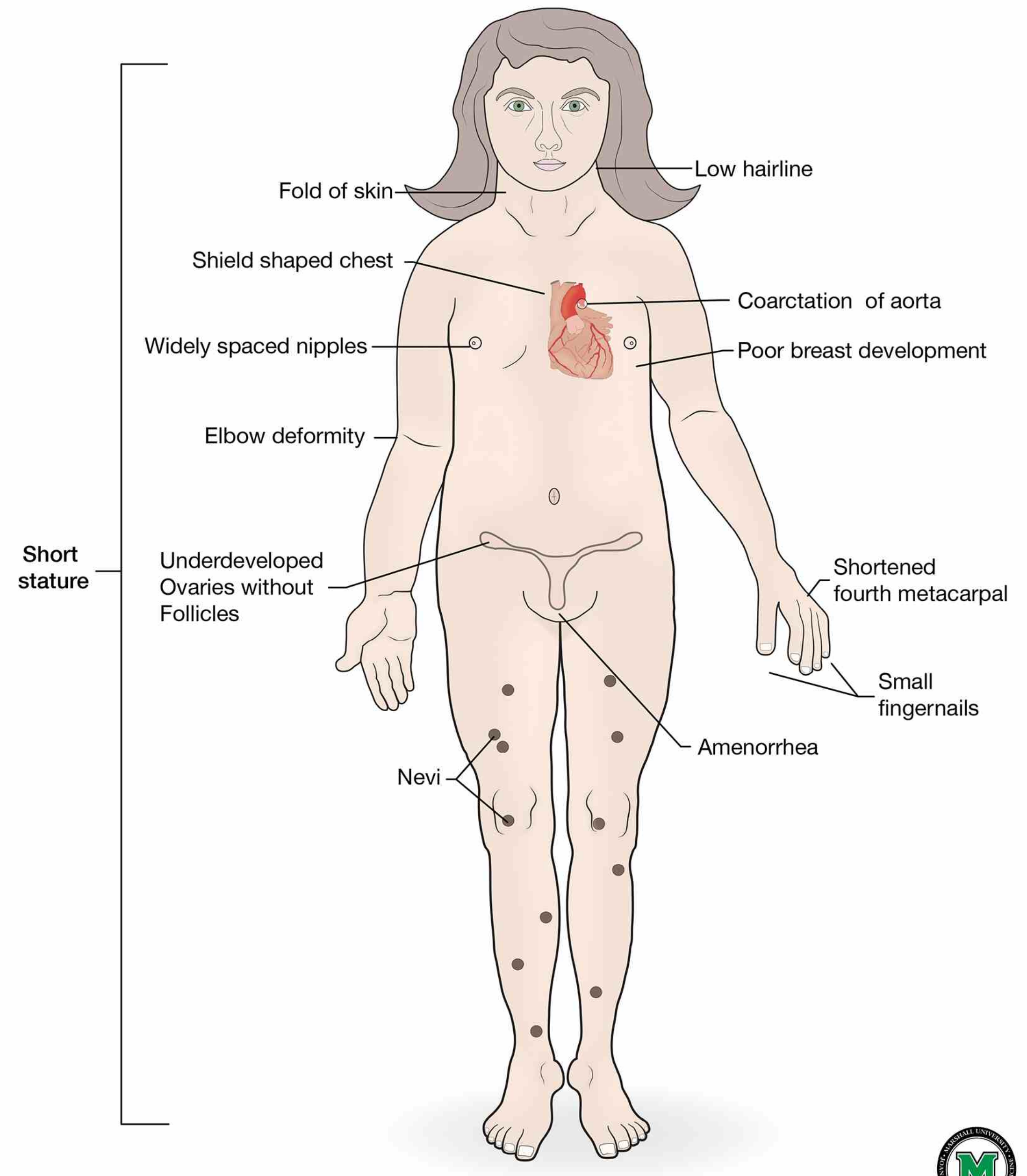
- W ok. 85% nondysjunkcja w oogenezie



American Family Physician: Aug 15, 2000

# Zaburzenia chromosomów płci - cięższe

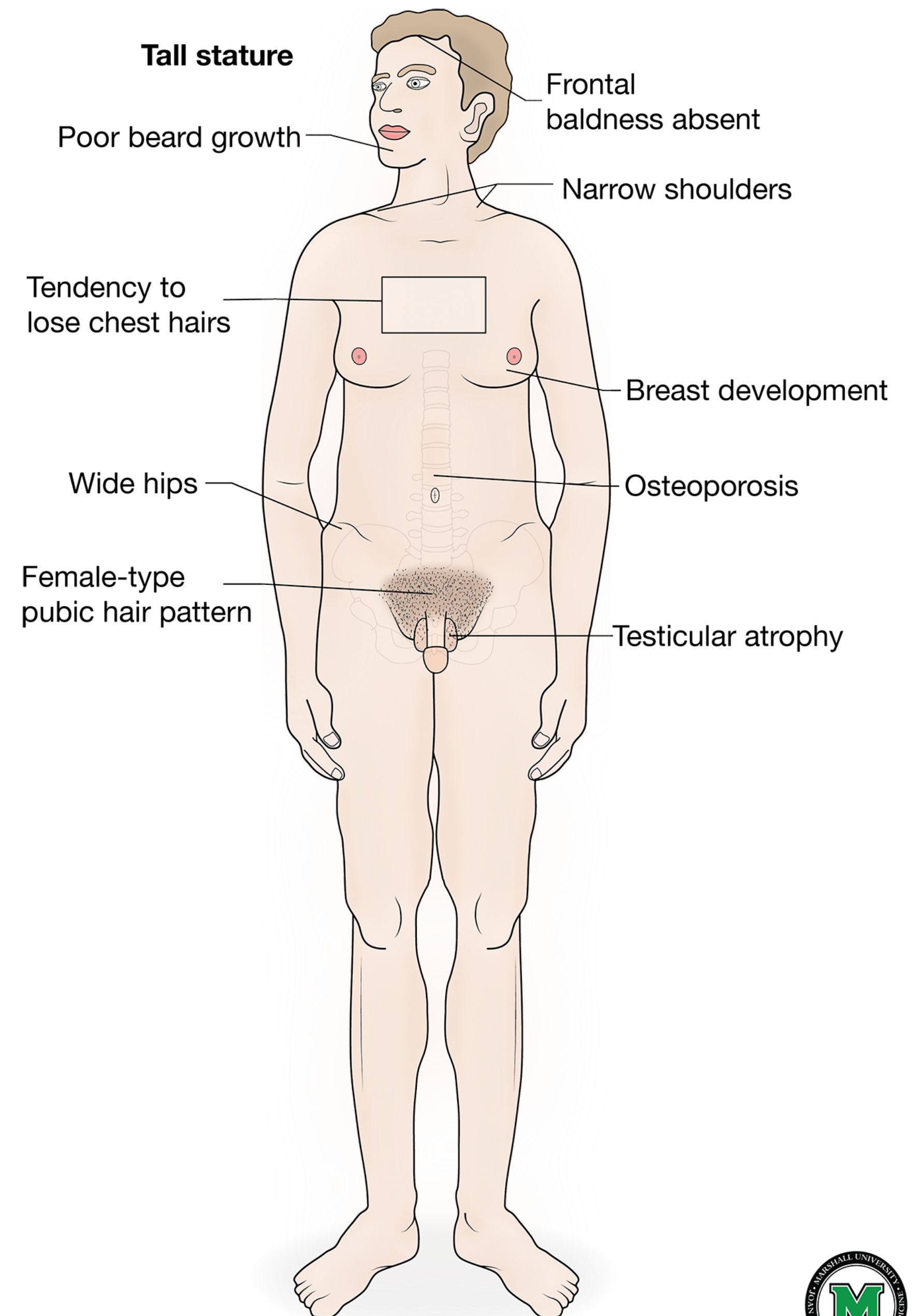
- X0 – zespół Turnera
  - ~1/2500 dziewczynek
  - Cukrzyca 2 x częściej, nadciśnienie, osteoporoza, niedoczynność tarczycy, niepłodność, dysmorfologie, wady serca
  - Normalna długość życia
  - IQ na ogół normalne





# Zaburzenia chromosomów płci - cięższe

- XXY – zespół Klinefeltera
  - ~1/1000 chłopców
  - Długie ręce i nogi
  - 70% lekkie problemy rozwojowe i z uczeniem
  - Piersi (ginekomastia), żeński wzór owłosienia, bezpłodność



# Zaburzenia chromosomów płci - lekkie

---

- **XXX**

- Lekkie objawy ze względu na inaktywację X, zwykle brak ewidentnych zewnętrznych objawów
- Niekiedy zaburzenia cyklu menstrualnego i umiarkowane problemy rozwoju intelektualnego, wysoki wzrost
- ~1/1000 dziewczynek
- bardzo rzadko XXXX i XXXXX (kilkaset przypadków w historii, cięższe objawy)

- **XYY**

- Zwykle brak ewidentnych zewnętrznych objawów, >90% nie wie, że ma ten karyotyp
- ~1/1000 chłopców
- Nieco zwiększone ryzyko opóźnień w nauce, wysoki wzrost, normalny poziom testosteronu
- Wcześniejsze doniesienia o korelacji z zachowaniem agresywnym - fałszywe



# Geny i osobowość

---

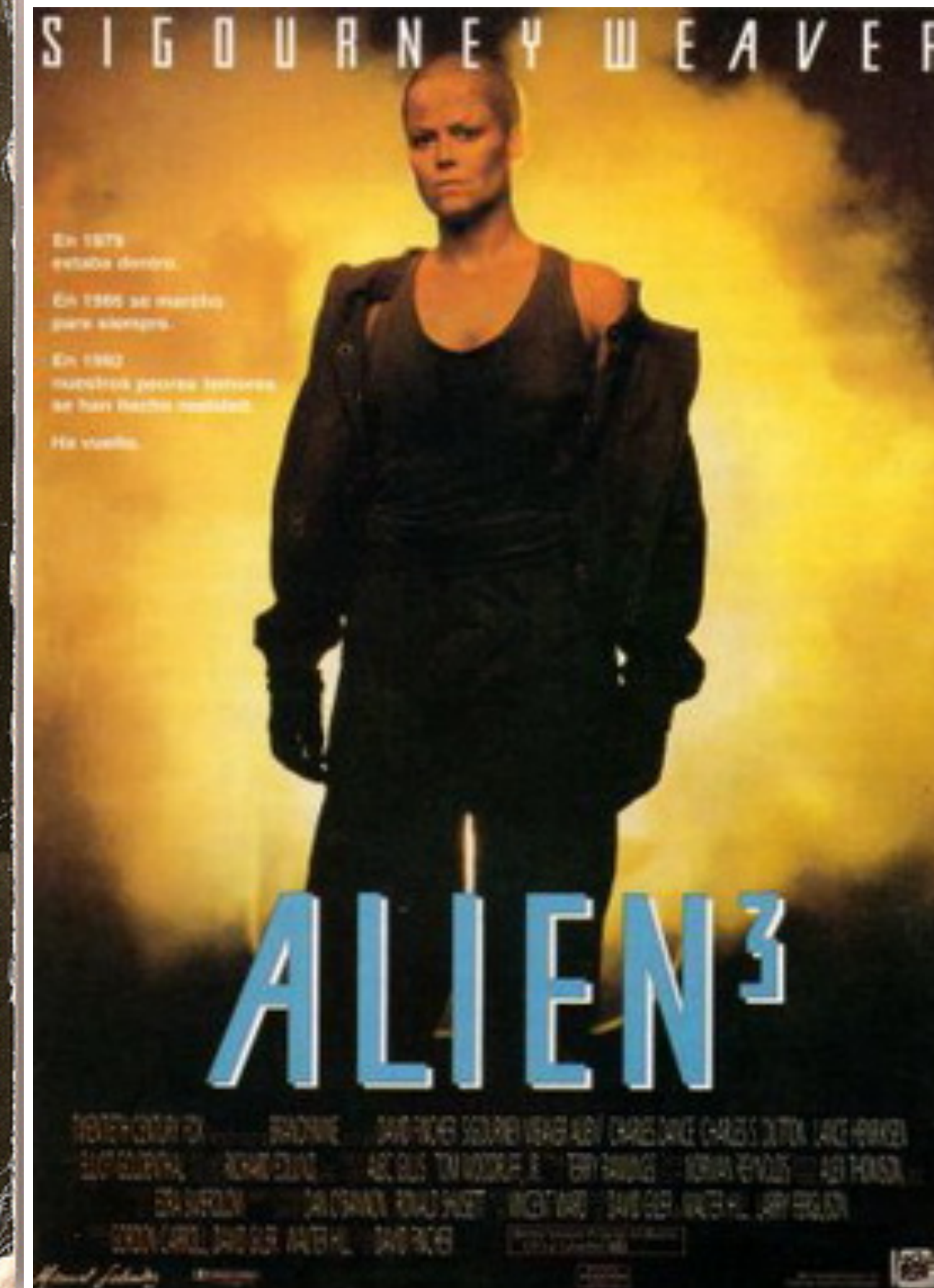
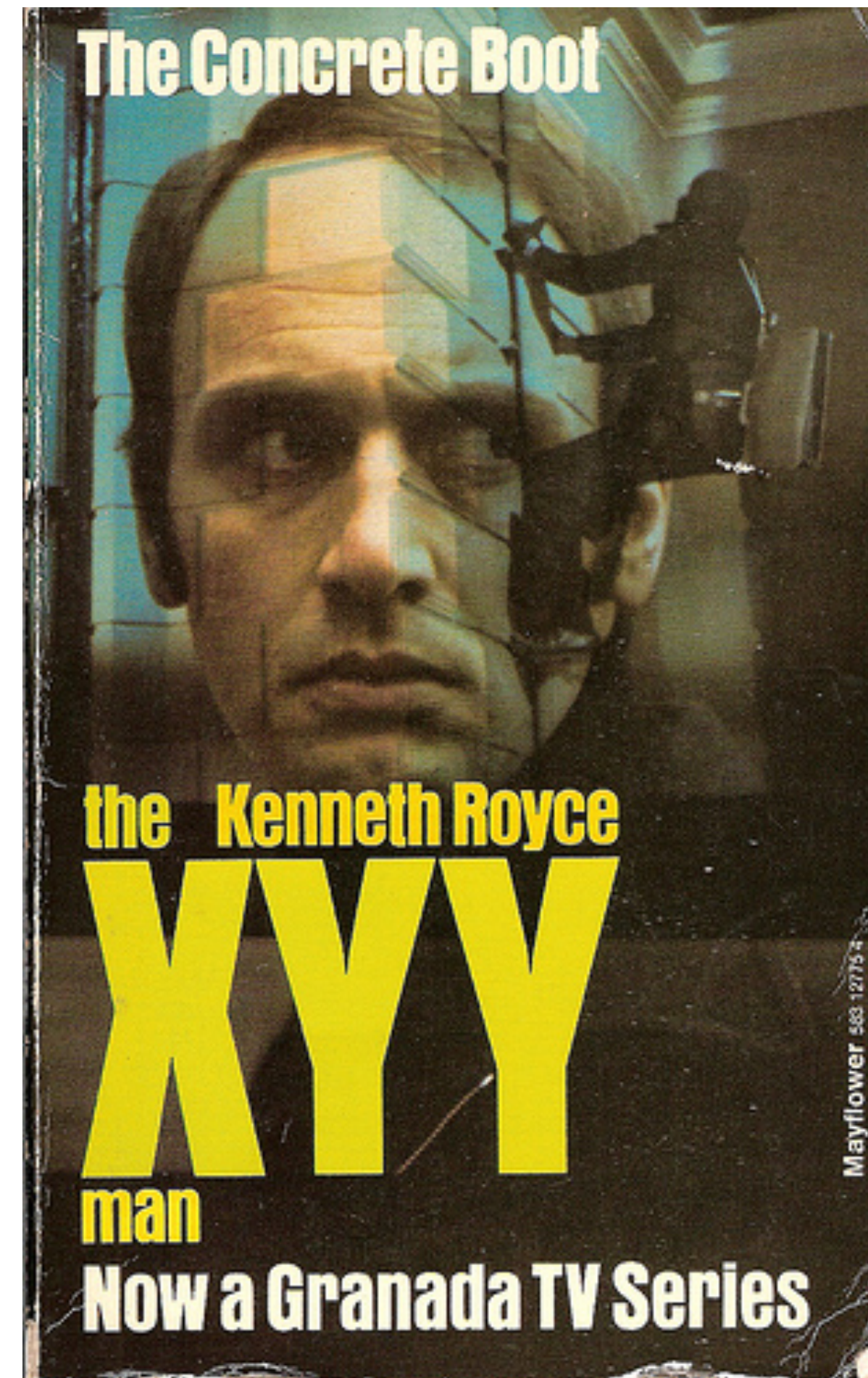
- Przypadek kariotypu XYY
- Zaburzenie liczby chromosomów
- Występuje u  $\sim 1/1000$  mężczyzn
- $>80\%$  nie ma żadnych objawów i nie szuka porady genetycznej
- Badania z lat 60.-70. - postulowana korelacja z agresją, skłonnością do brutalnych zbrodni, itp.
- Na podstawie badań osadzonych w jednym zakładzie psychiatrycznym dla niebezpiecznych przestępców (Wielka Brytania)



# XYY - “supersamiec”

---

- Wyniki pierwszych badań przeniknęły do kultury masowej
- Były próby wykorzystania w sądzie (sprawa Richarda Specka)





## XYY - rzeczywistość

---

- Badania na dużych grupach wybieranych losowo nie potwierdziły korelacji XYY ze skłonnością do popełniania zbrodni i brutalnością
- Korelacja z wysokim wzrostem i skłonnością do trądziku młodzieńczego
- Normalna inteligencja
- Środowisko i wychowanie mają decydujący wpływ na zachowania kryminalne