

Wstęp do genetyki człowieka

Choroby rzadkie nie są takie rzadkie

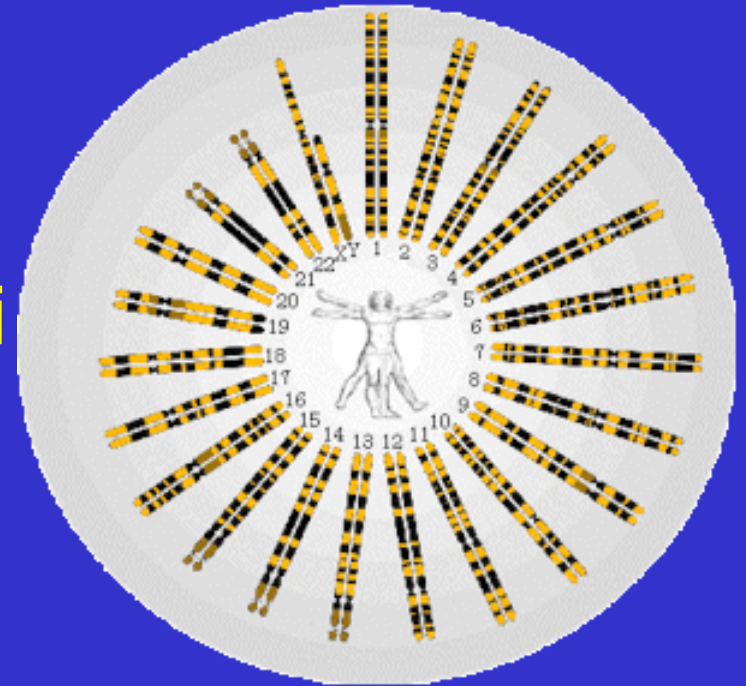
Janusz Limon

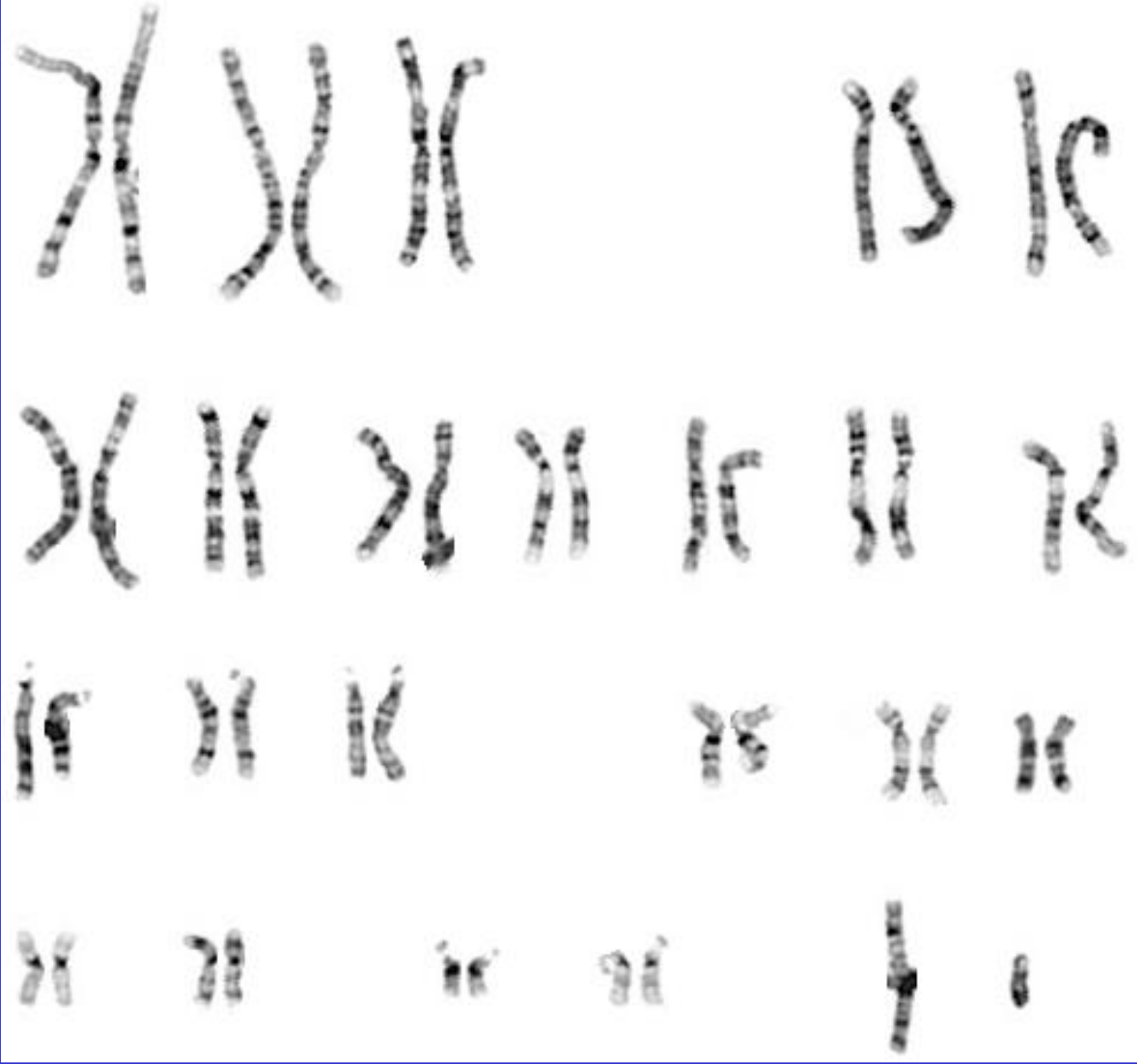
Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Medycznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

2018

Ludzki genom:

- 46 chromosomów
 - 22 pary autosomów
 - dwa chromosomy płci
- 186 cm DNA;
- 3,2 miliardy par zasad;
- 25 000 genów.

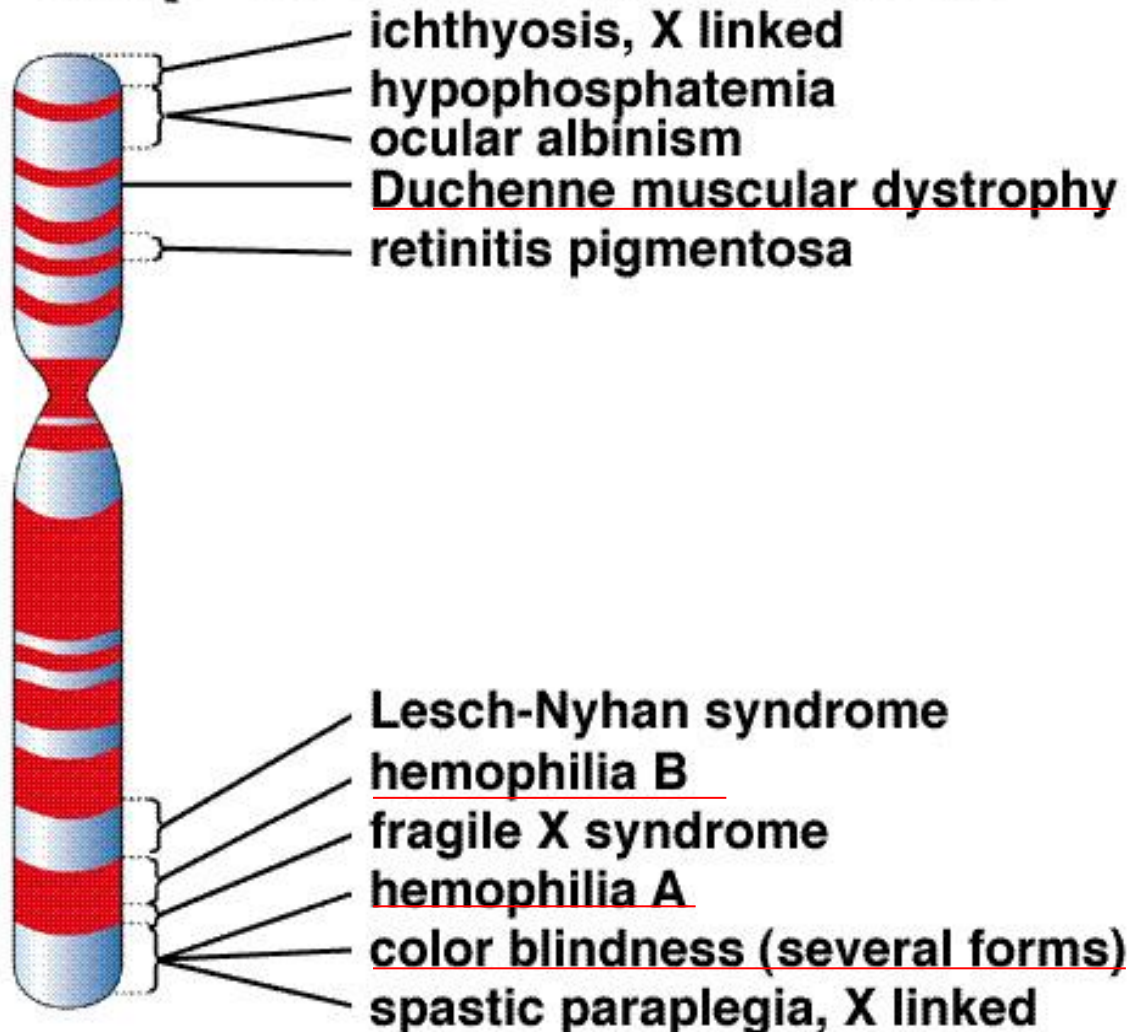




Geny zlokalizowane w chromosomie X

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

Map of Chromosome X



Materiałem do badań genetycznych jest DNA i RNA

- źródło – każda komórka jądrowa
 - krew (limfocyty)
 - w diagnostyce prenatalnej – komórki płynu owodniowego, trofoblastu
 - w medycynie sądowej – każdy ślad biologiczny
 - w diagnostyce nowotworów – guz, szpik kostny



Długość DNA w genomie człowieka

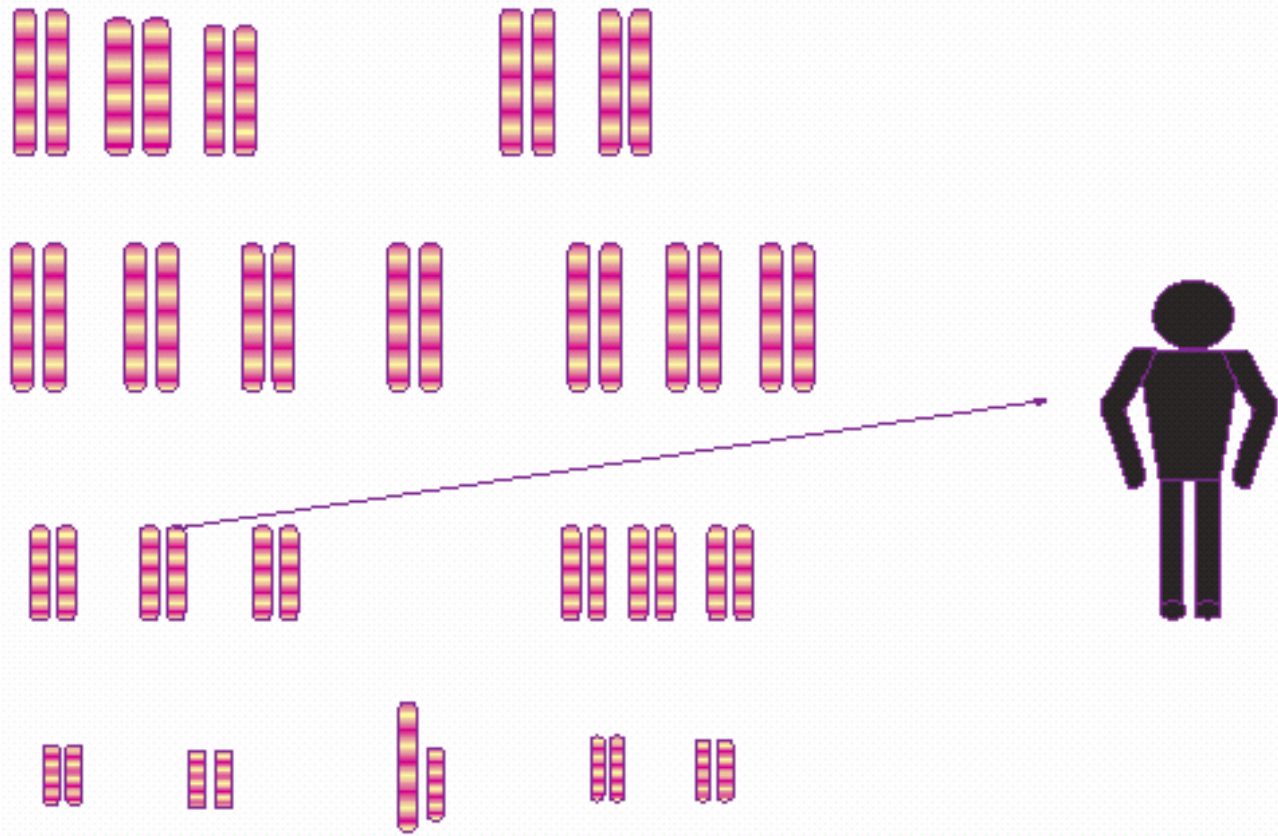
- Liczba komórek u człowieka $100\ 000\ 000\ 000\ 000 = (1 \times 10^{14})$
- Długość DNA/kom. 186 cm (3% geny kodujące białko – 6 cm)
- Całkowita dł. DNA u człowieka $186\text{ cm} \times 10^{14} \sim 2 \times 10^{14}$
metrów czyli 200 000 000 000 km
- 1 jednostka astronomiczna (AU) jest średnią odległością Ziemi do Słońca i wynosi ok. 150 000 000 km

Terminologia Mendlowska

Genotyp – zestaw genów
(unikatowy dla każdej osoby)

Fenotyp – „to co jest widoczne”

Dziedziczenie jednogenowe

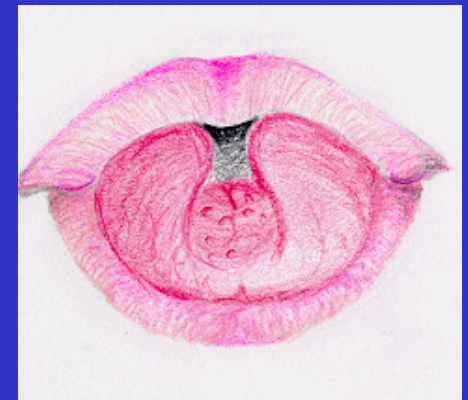
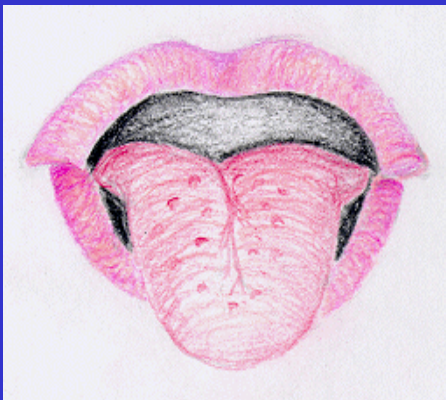


Cecha fenotypu zależy od jednego genu

DOMINACJA CAŁKOWITA

cechy dominujące

cechy recesywne



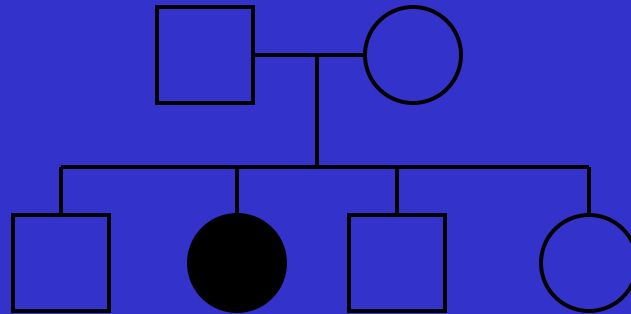
DOMINACJA CAŁKOWITA

cechy dominujące

cechy recesywne



Dziedziczenie Autosomalne Recesywne



- Cecha (choroba) może „przeskakiwać” pokolenia
- W równym stopniu dotyczy mężczyzn jak i kobiet
- Heterozygoty („nosiciele”) nie wykazują objawów
- Dziecko dwóch heterozygot ryzyko choroby - 25%

Autosomal Recessive Inheritance

Carrier
Father



Rr

Carrier
Mother



Rr

RR



Normal

Rr



Carrier

Rr

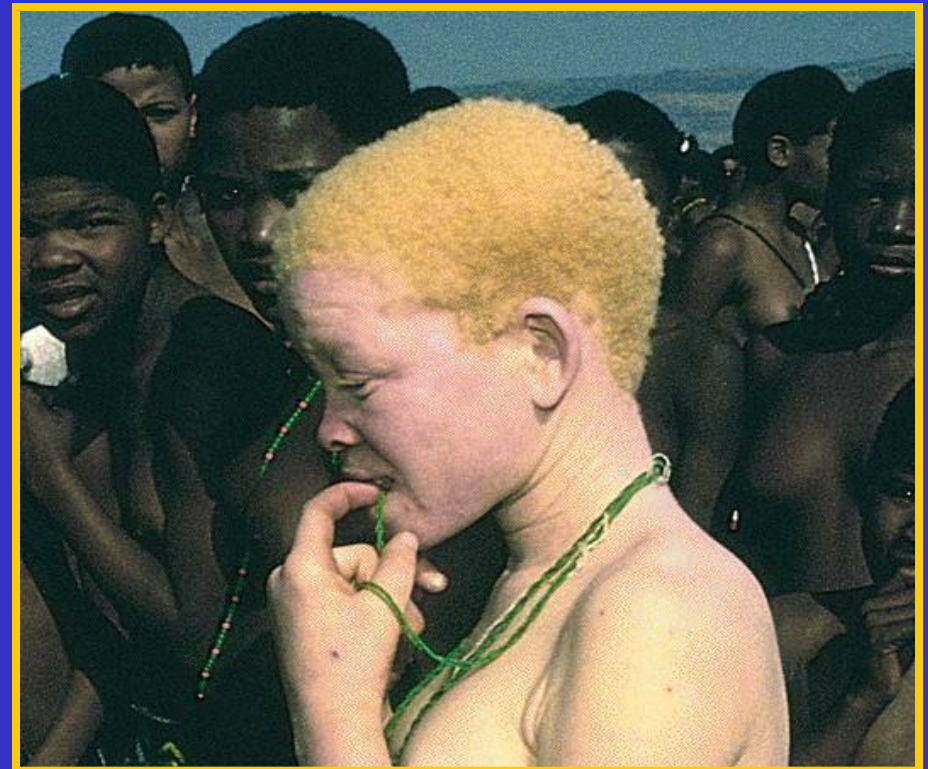


Carrier

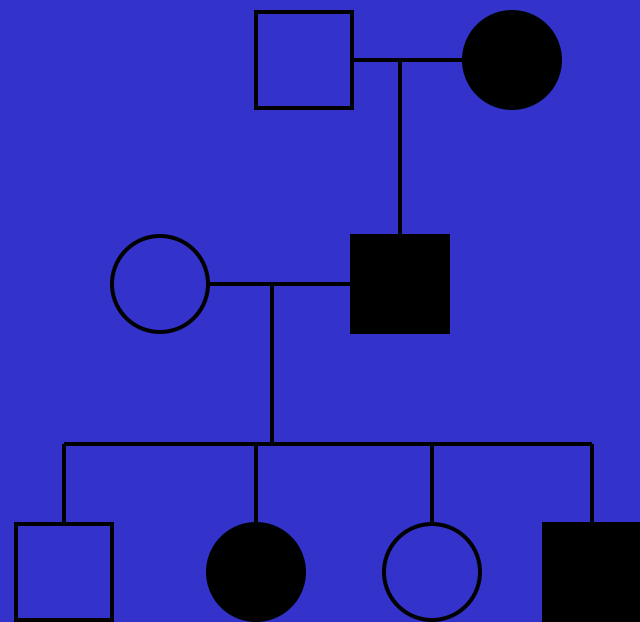
rr



Child with
Condition

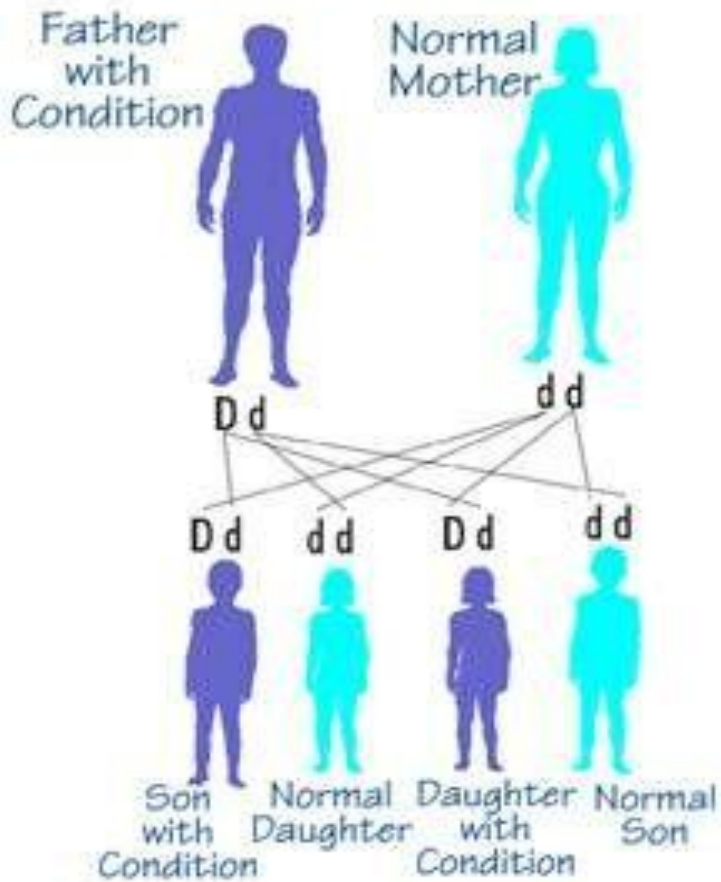


Dziedziczenie Autosomalne Dominujące

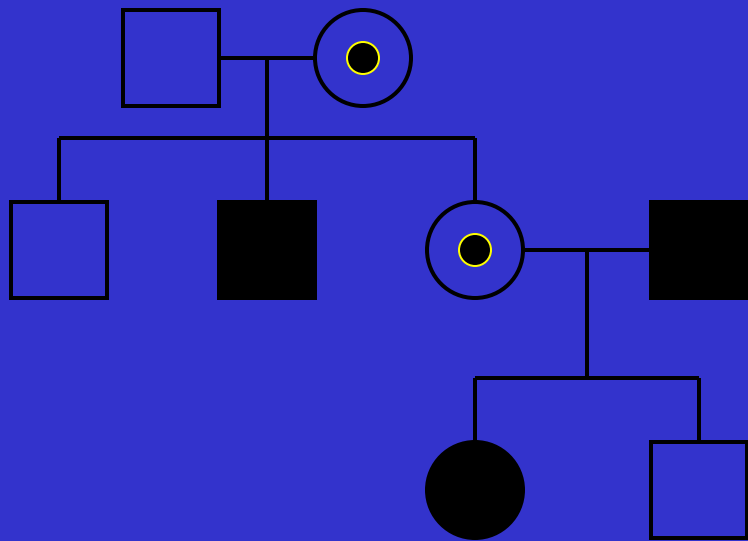


- W każdym pokoleniu jest osoba chora
- Choroba występuje w jednakową częstością u mężczyzn i u kobiet
- Chora osoba powinna mieć jednego chorego rodzica
- Jeśli jedno z rodziców jest heterozygotą (chore) to ryzyko wystąpienia choroby u dzieci wynosi 50%

Autosomal Dominant Inheritance

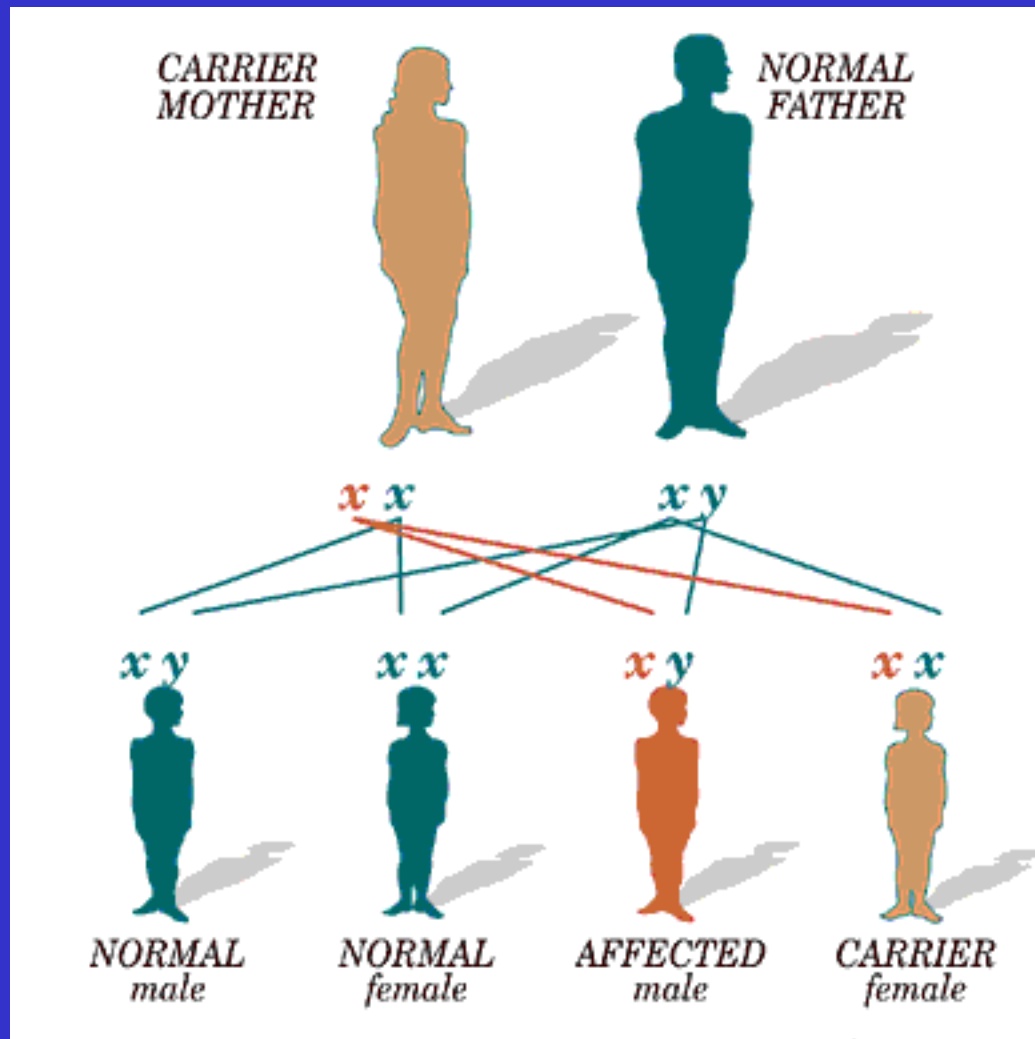


Dziedziczenie recesywne sprzężone z płcią (chromosom X)

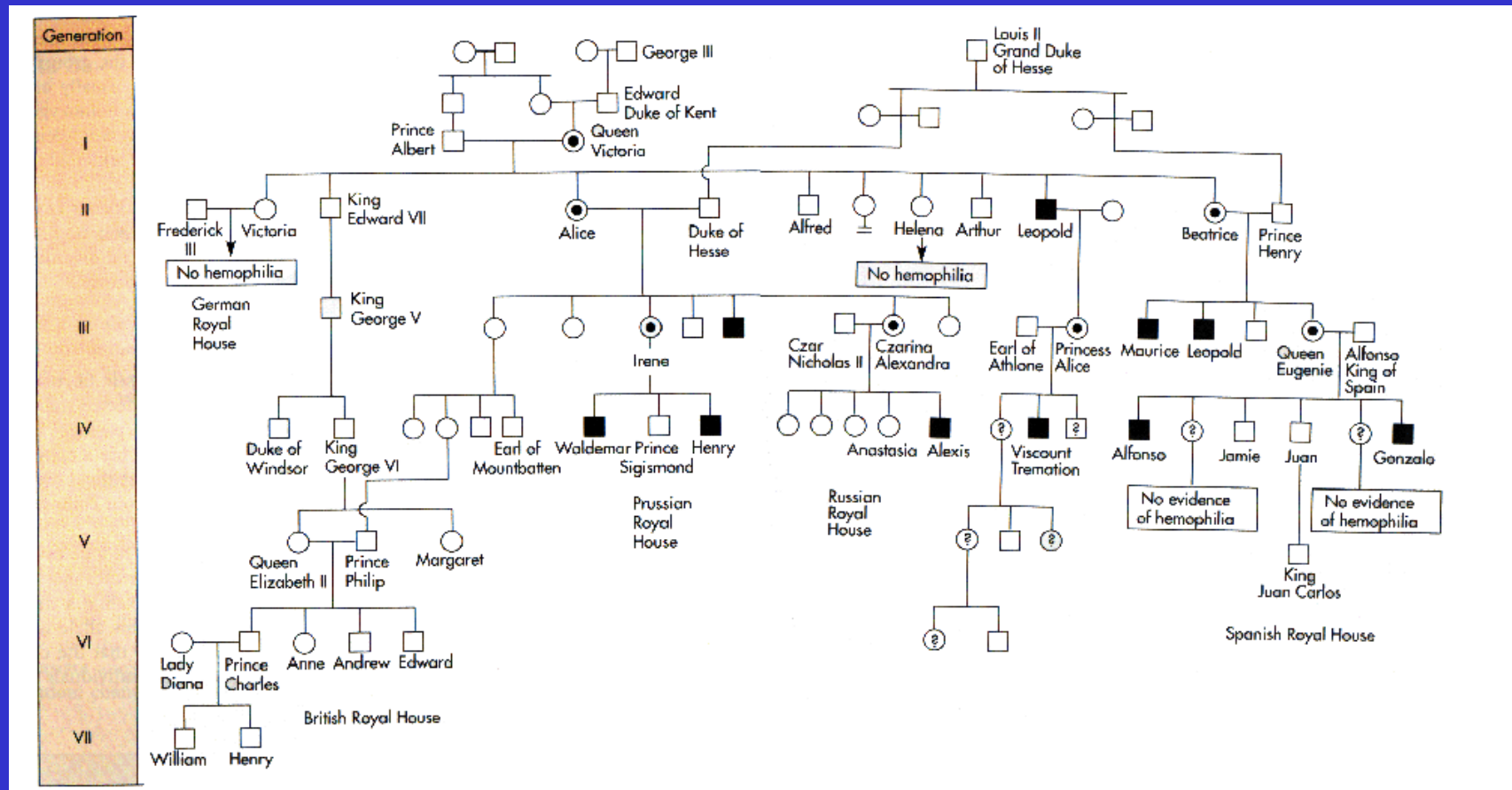


- Matki nosicielki (zdrowe heterozygoty) przenoszą gen 50% swoich synów
- Syn **nigdy** nie dziedziczy genu od ojca
- Choroba jest częstsza u mężczyzn

Dziedziczenie recesywne sprzężone z płcią



„Królewska” hemofilia



Prince Henry Battenberg – syn Aleksandra Heskiego i Julii Hauke – córka polskiego generała Maurycego Hauke. Walczył w Legionach Dąbrowskiego, dowódca oblężonego przez Rosjan Zamościa w 1809r. Odmówił przyłączenia się do powstania listopadowego – zabity przez powstańców.

Penetracja i ekspresywność genów

PENETRACJA - częstość z jaką przejawia się gen
np. retinoblastoma (siatkówczak) -
penetracja ok. 90%



EKSPRESYWNOSĆ - stopień fenotypowego przejawiania się genu np. choroba NF-1



Choroby genetyczne człowieka
są liczne: ok. 12.500

Rzadko występują, ale są miejsca
na Ziemi, gdzie występują często
– efekt założyciela, grupy
etniczne, efekt migracji

Częstości występowania wybranych chorób genetycznych

- Mukowiscydoza (AR)
 - 1:2000
 - Nosicielstwo 1:30
Europa; Azja 1:90
- Choroba Huntingtona (AD)
 - 1:2000
- Dystrofia Duchenne'a i Beckera (sprzężone z płcią)
 - 1: 7000 (chłopcy)

Efekt założyciela. Afrykanerzy a porfiria

Afrykanerzy w Afryce Południowej osiedlili się w XVII wieku.

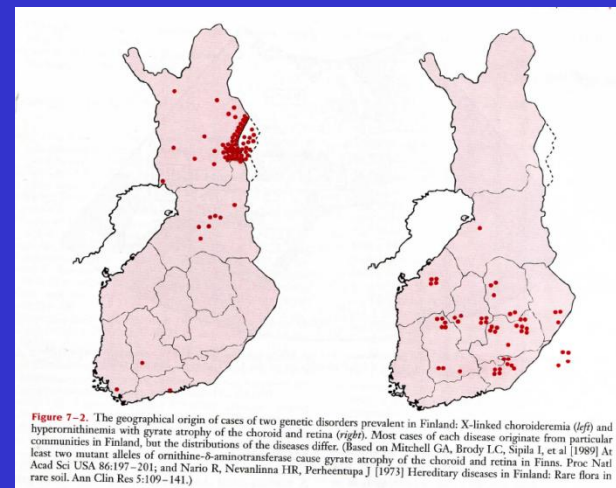
Jest tam wysoka częstość porfirii mieszanej, dziedziczonej AD. Współcześni nosiciele genu są potomkami małżeństwa, które wyemigrowało z Holandii ok. 1680 roku – wszyscy są nosicielami **tej samej** mutacji genowej.

Efekt Założyciela w populacji fińskiej

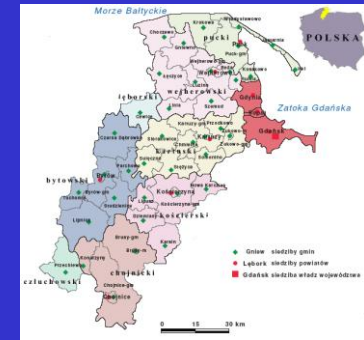
36 rzadkich chorób

2 fale migracyjne (4000 i 2000 lat temu)

Lata 90-te "Finnish disease heritage"



Deficyt LCHAD. Epidemiologia



- 3000 noworodków pochodzenia kaszubskiego–
c.1528 G>C *HADHA* genotyp
- Częstość nosicielstwa– **1:73** (1:217 w Polsce)
- Częstość występowania deficytu LCHAD
- 1:118000 w Polsce
1:17000 w regionie Kaszubskim (7x częściej)

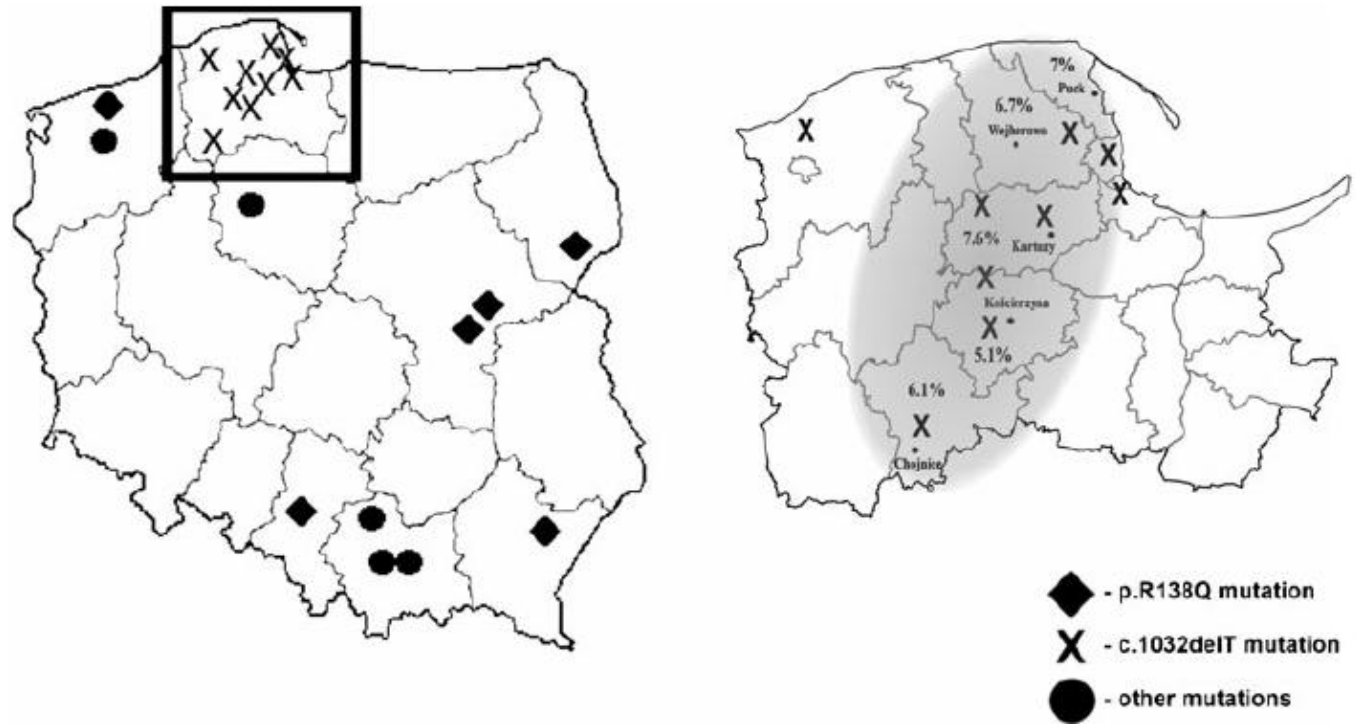
Steroidoporny zespół nerczycowy

- *W genie NPHS2 najbardziej rozpowszechniona w Europie jest substytucja c.413G>A (p.R138Q)*
- *W Polsce częstość występowania mutacji w genie NPHS2 nie różni się znacznie od innych populacji.*

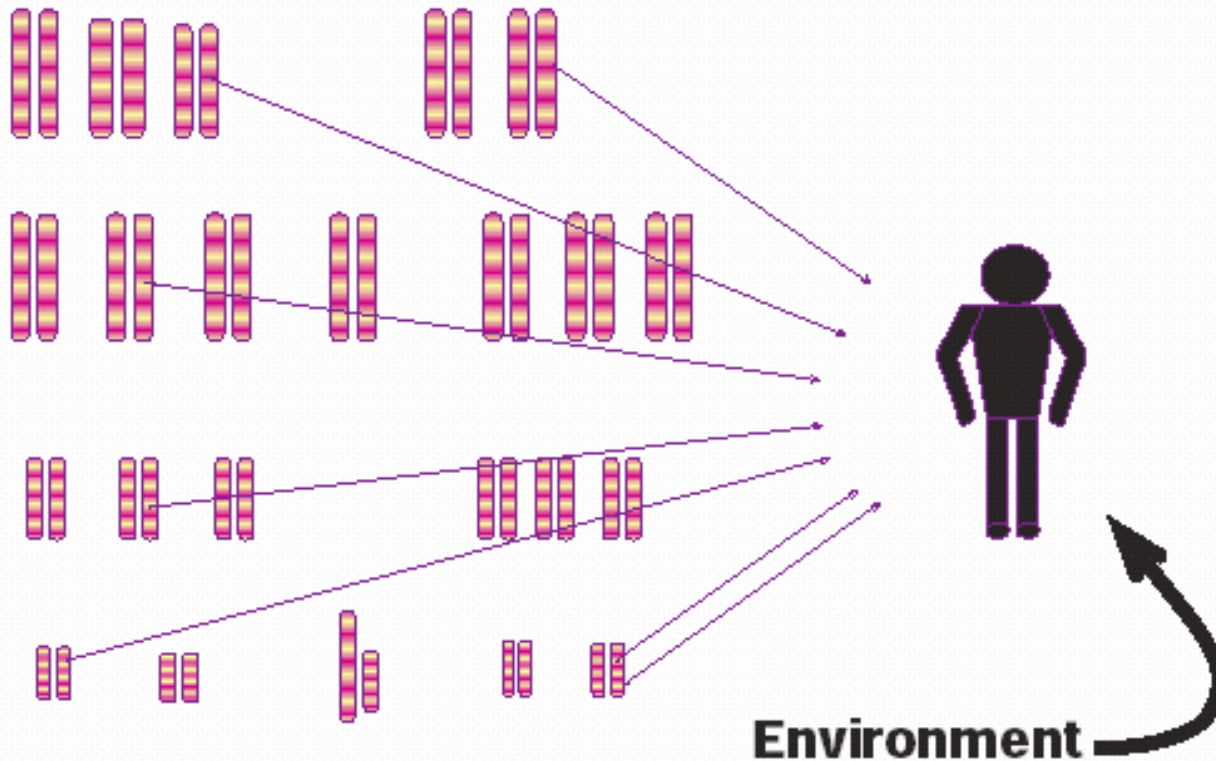
Dominacja występowania wariantu c.1032delT w genie NPHS2 u osób pochodzących z północnej Polski – implikacje kliniczne

Steroidooporny zespół nerczycowy

Fig. 1 Geographical distribution of *NPHS2* sequence variants in the Polish population of steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) patients. *Left* distribution of the *NPHS2* mutations in Poland. *Right* distribution of the *NPHS2* mutations in the Kashubian region of North Poland. *Gray shading* districts with the highest percentage of Kashubian inhabitants. The named dots represent major towns. Minor allele frequency (MAF) values for the non-neutral p.R229Q polymorphism are presented as %



Dziedziczenie wieloczynnikowe



Wieloczynnikowe - fenotyp zależy od interakcji genów ze środowiskiem

Powszechne choroby wieloczynnikowe powstają w wyniku oddziaływań pomiędzy licznymi genami z czynnikami środowiskowymi

cukrzyca

otyłość

nadciśnienie

schizofrenia



rozszczep
podniebienia

depresja

wady cewy nerwowej

większość powszechnych
chorób

Dziedziczenie wieloczynnikowe

- **Cechy (choroby)** powstałe w wyniku oddziaływań gen-gen oraz interakcji genów ze środowiskiem są powszechne
- **Czynniki środowiskowe:**
 - fizyczne: otyłość, ciąża
 - chemiczne: dieta, palenie papierosów, alkohol, leki, dopalacze
 - socjalne: choroby, stres
 - wiek

Geny i środowisko

