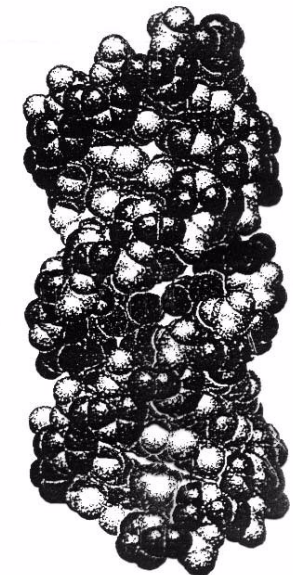
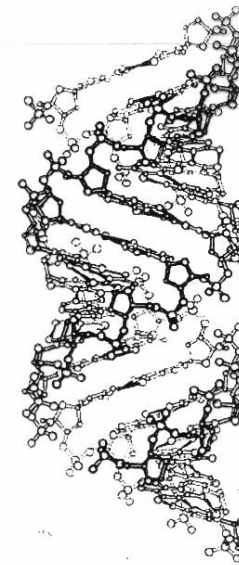
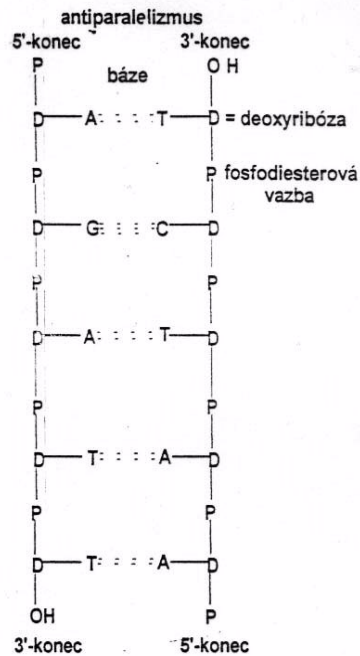
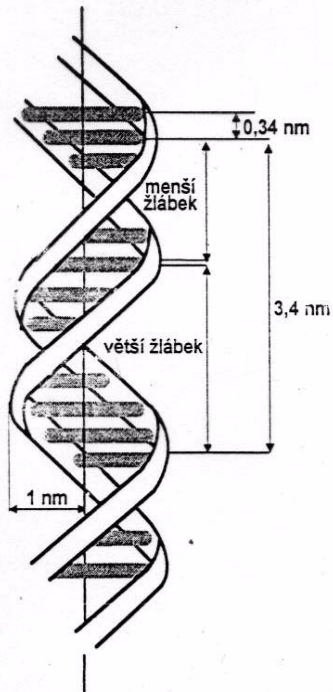
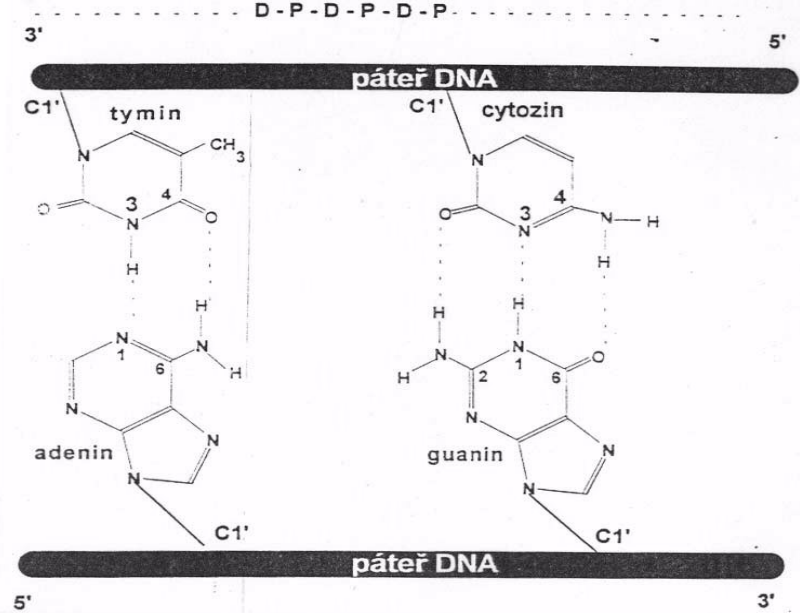


# REGULACE na úrovni DNA

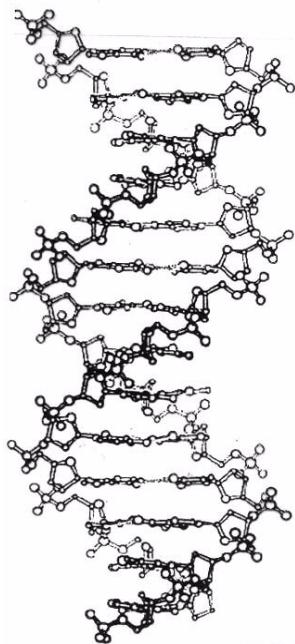
## Struktura DNA:

- ⌘ introny a exony, jejich funkce
- ⌘ promotory, enhancery
- ⌘ mutace v DNA
- ⌘ reparace DNA
- ⌘ genetický podklad civilizačních chorob
- ⌘ perspektivy

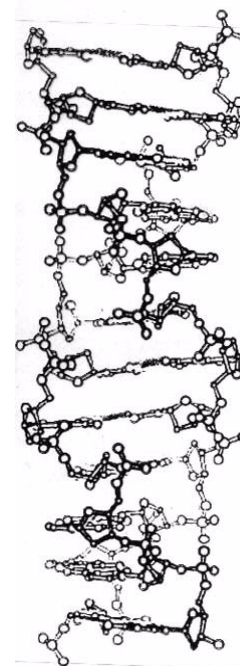
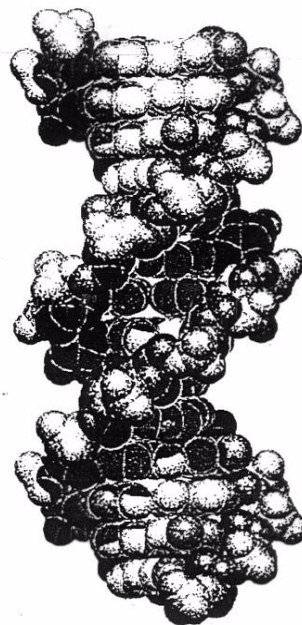
Báze se vážou na uhlík C1' deoxyribózy (D), jejíž zbytky jsou spojeny fosfodiesterovými vazbami (- P -).



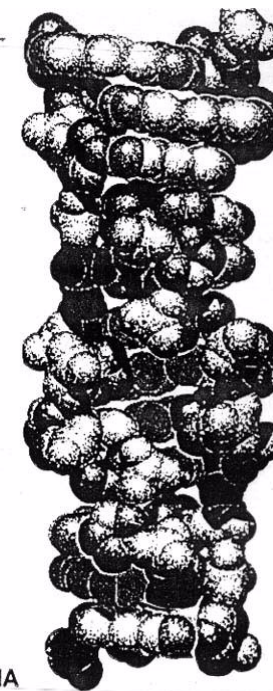
Obr. 65  
Molekulární model A-DNA



Obr. 66  
Molekulární model B-DNA



Obr. 67  
Molekulární model Z-DNA



## Mutace somatické a germinativní

Mezi těmito mutacemi existuje řada podstatných rozdílů:  
= Somatické mutace vznikají v jediné buňce, nebo klonu buněk. Často nemusejí mít žádný fyziologický vliv, jindy se projeví vznikem malignity.  
= Germinativní mutace jsou přenášeny na potomstvo, mnoho z nich vede k intrauterinnímu zániku plodu. Z druhé strany, pouze tyto mutace mají vliv na vývoj druhů.

Pravděpodobnost vzniku „úspěšné“ germinativní mutace je nesmírně nízká, bývá odhadována na 1:1000000.

## Dva základní typy mutací

- ⌘ Bodové mutace spočívají v záměně báze v DNA
- ⌘ Inzerčně / deleční mutace při nichž je vložen / vypuštěn celý blok genetické informace (nebo jedna báze)

V exonech jsou obvyklejší mutace bodové, v intronech se setkáváme často s mutacemi inzerčně / delečního typu. Častým případem jsou například mutace typu 4G<->5G. Specifickým případem jsou repetitivní sekvence, v nichž se opakuje určitý krátký motiv několika nukleotidů. Typicky to bývá CA, CAG, ale i delší úseky (až v desítkách bází), přičemž je počet opakování často velmi variabilní.

## Reparace DNA

K mutacím dochází nejčastěji během proliferace. Většina je jich opravena už v průběhu replikace DNA „kontrolním čtením“ polymerázou. V procesech kontroly a oprav je zapojen také např. protein p53.

Dalším zdrojem mutací je působení UV záření, které způsobuje vznik thymidinových dimerů, chemické působení radikálů (hlavně kyslíku), které vyvolává změny bazí, působení alkylačních činidel (některá antibiotika), viry, atd.

**Reparace DNA** je proces, při němž je větší část chyb vzniklých „během života“ buňky opravena.

## Enzymy účastnící se reparace DNA

Procesů reparace DNA je několik, jejich funkce se do značné míry mohou překrývat.

Nejjednodušším mechanismem je přímá reverse thymidinových dimerů fotoreaktivací (závislá na světle). Další možností neexcizní reparace je dealkylace O-6-metylguaninu.

Většina typů poškození je odstraňována excizní reparací. Při tomto typu reparaci je odstraněna část jednoho řetězce DNA a syntetizována do novo.

## Oxidace bází DNA

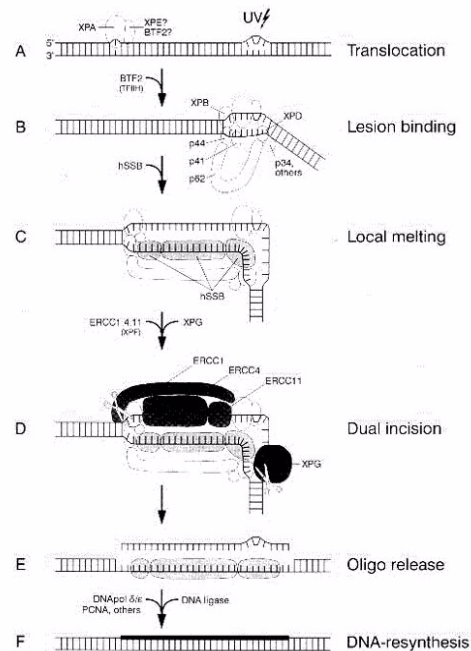
- ⌘ Je jedním z nejčastějších typů poškození DNA (EUV, X-záření, řada chemických agens například mitomycin C)
- ⌘ Při replikaci má za následek vznik záměn G-C, A-T
- ⌘ Nejčastějším produktem oxidace 7,8-dihydro-8-oxoguanin
- ⌘ Rozliší jej formamidopyrimidine-DNA glykosiláza

Excizní reparace nemá snad žádné specifické enzymy, využívá enzymy aktivované např. také při replikaci DNA.

Probíhá ve více krocích:

- nalezení defektního místa (např. XPA protein se „zinkovými prsty“;
- helikáz, které rozvinou požadovanou část řetězce;
- endonukleáz, které jednoduše provedou „vystřížení“ úseku DNA;
- ligázy, která „slepí“ nasyntetizovanou oblast s částí původní DNA.

Hypotetický průběh této operace je na obrázku.



## Opravy DNA a příčiny chyb v opravách

- ⌘ Poruchy způsobené defekty v enzimech opravujících poškození
- ⌘ Poruchy způsobené chybami mechanismů kontroly DNA - enzymy jsou funkční, ale k opravě nedojde
- ⌘ Opravou DNA je fixována chyba

## Projevy poruch reparace DNA

- ⌘ zvýšený výskyt malignit
  - ⌘ přecitlivělost vůči látkám poškozujícím DNA
  - ⌘ přecitlivělost vůči UV-záření
  - ⌘ onemocnění nervového systému
  - ⌘ některé poruchy imunitního systému
- Vzhledem ke složitosti symptomů a variabilitě řady chorob je přímá souvislost poruchy reparace DNA s nemocí prokázána jen u některých typů xeroderma pigmentosum.

## Fenotypové defekty u XP:

- ⌘ zvýšená citlivost vůči UV a UV-mimetikům,
  - ⌘ defektní excize thymidinových dimerů,
  - ⌘ defektní reparační syntézu DNA
  - ⌘ zvýšenou frekvenci výměny sesters. chromatid po UV
  - ⌘ vyšší mutační rychlost po působení mutagenů,
  - ⌘ sníženou fotoreaktivaci thymidinových dimerů.
- Často:
- ⌘ zvýšenou citlivost vůči ionizujícímu záření,
  - ⌘ sníženou aktivitu apurinové endonukleázy.

## **Některé z chorob které mohou souviset s poruchami reparace**

- ⌘ Ataxia teleangiectatica (progresivní mozečková ataxie, teleangiektazie kůže, defekty imunity, častá lymfoproliferativní onemocnění).
- ⌘ Cockaynův syndrom (postižení kostry, kůže, nervového systému, degenerace sliznic a demyelinizace neuronů, snad vliv zpomalené reparace).

## **DNA a civilizační choroby**

**Do této skupiny chorob můžeme řadit nemoci dosti časté až běžné v populaci rozvinutých zemí.**

**Četnost výskytu těchto chorob v posledních desetiletích značně vzrostla.**

**Projevuje se u nich silný vliv dědičnosti.**

## **Typy organizace DNA**

- ⌘ Při vzniku a rozvoji civilizačních chorob se uplatňuje komplexní působení genomu a prostředí, tyto faktory lze jen těžko posuzovat odděleně.
- ⌘ Civilizační choroby jsou vesměs multigenní, podíl genetické složky je dost vysoký (obvykle se udává nad 50 %).
- ⌘ Žádný ze zúčastněných genů neposkytuje sám o sobě významný příspěvek k výskytu nemoci.
- ⌘ Tyto nemoci nelze vysvětlit výskytem vzácných patologických mutací.

⌘ **Prokaryota** - jednodušší typ

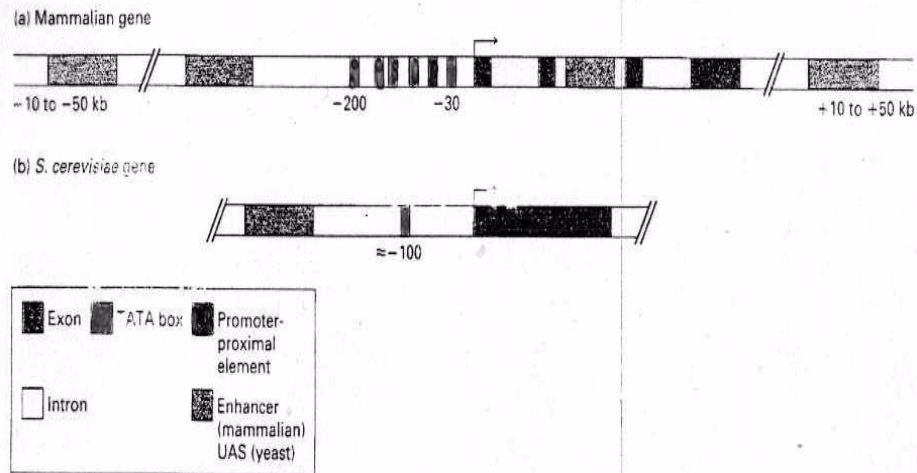
⌘ **Eukaryota** - geny jsou složeny z intronů a exonů

V druhém případě jsou kódující oblasti od sebe rozděleny „vloženými“ úseky, které musí být z transkribované mRNA vystříhány.

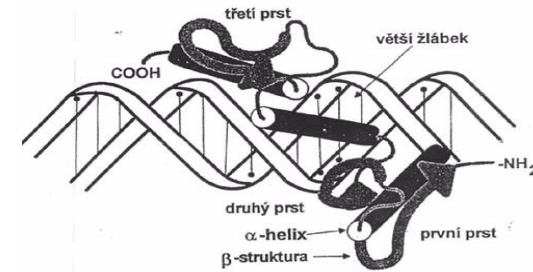
Existence intronů a exonů je typickou vlastností DNA u superříší archeobakteria a eukaryota.

Univerzálnost genetického kódu (narušovaná jen v ojedinělých případech u mitochondrií) při obou typech organizace svědčí o postupných „dvou plánech“ při vývoji genomu.

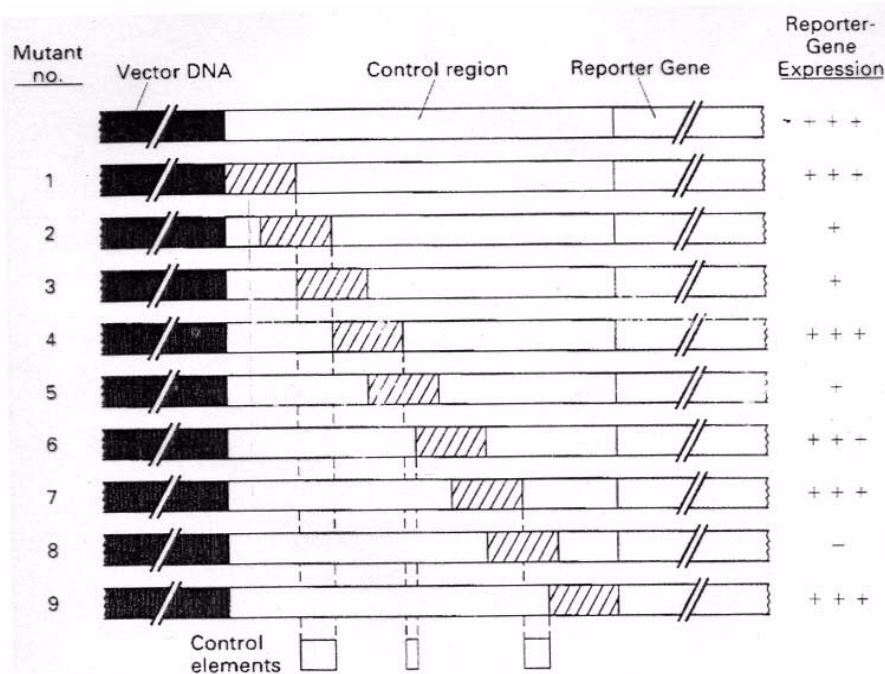
## Struktura DNA u prokaryot (dole) a eukaryot



Obr. 96  
Schéma struktury zinkového prstu



Obr. 97  
Schéma interakce zinkových prstů s DNA



## Vývoj

Rychlý vývoj byl umožněn „využitím“ modulární výstavby genomu, při níž bylo možné se značnou „úspěšností“ přenášet celé bloky genetické informace (tomuto procesu napomohla právě existence intronů). Významný podíl na vývoji mají proto z moderního pohledu transpozony a viry (které se uplatnily také při přenosu informací mezi nepříbuznými organizmy).

V současné době je uvažována možná role přenesení velkých bloků genetické informace a jejich zdvojení v genomu.

Vývoj probíhá prostřednictvím **mutací**.

## Rozdíly v informacích obsažených v DNA mezi jednobuněčnými a vícebuněčnými organizmy

- ⌘ Nespočívají v základních metabolických cestách buňky, ty jsou v zásadě stejné u většiny organizmů.
- ⌘ Hlavní rozdíl je v **KOMUNIKACI** mezi buňkami, buňky ve vícebuněčných organizmech se specializují a musejí spolu komunikovat. Podstatnou část genomu tvoří geny kódující jednak tyto regulátory (hormony ...), jednak receptory sloužící k „příjmu“ pro buňku podstatných událostí.

## Člověk na přechodu mezi ekologickými strategiemi

- ⌘ r-strategie: vysoká plodnost, relativně nízká doba života, explozivní populační dynamika,
- ⌘ K-strategie: nízká plodnost, dlouhověkost, vyrovnaná populační dynamika, specializace.
- ⌘ Primitivní společnost má mnoho rysů strategie r (populační exploze rozvojového světa).
- ⌘ Moderní společnost má rysy strategie K - dlouhá doba „školení“ (málo dětí v rodinách), vysoký průměrný věk.

## Mutace

- ⌘ vznik mutace
- ⌘ selekční tlak
- ⌘ genetický drift

Rozdíly v aktivitách různých alel genů mohou být prakticky nerozeznatelné, případně se mohou uplatnit jen za určitých okolností.

Často se rozdíly neprojevují u jedné bodové mutace jako takové, o selekční výhodě určité varianty rozhodne až komplex mutací - haplotyp.

## Polymorfizmy

Mezi polymorfizmy počítáme takové mutace, jejichž četnost je nad 1%.

Tyto mutace obvykle nevedou ke zjevným defektům.

Vyskytují se jak v exonech, tak také v intronech nejrůznějších genů.

Tyto mutace jsou základem interindividuální variability jedinců.

V jediném genu je často mnoho polymorfizmů, jejich kombinace tvoří haplotypy.

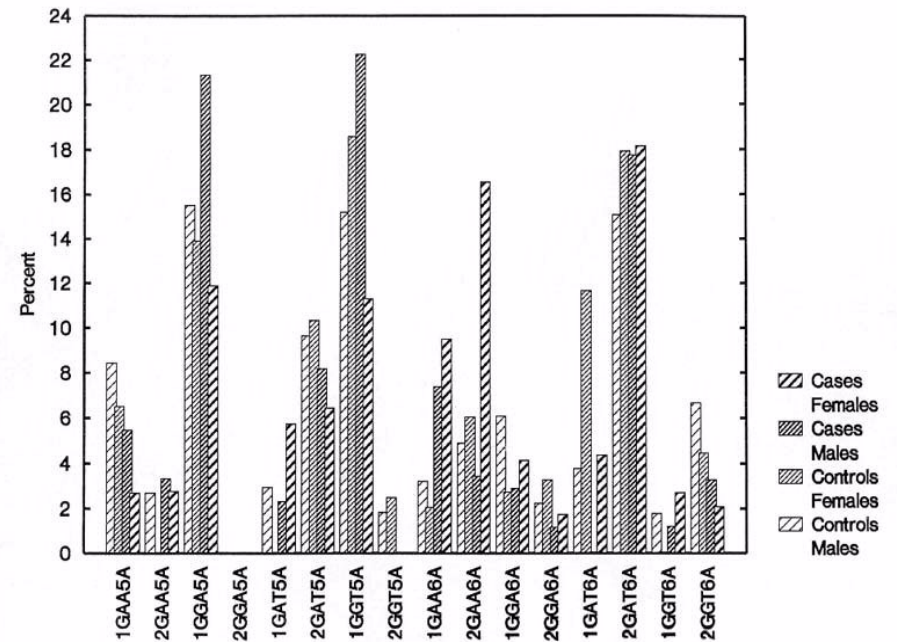
## Specifika genetiky civilizačních chorob

Rychlost vývoje genomu je malá vůči rychlosti změn v antropizovaném prostředí.

Náš genom je přizpůsoben způsobu života asi na přechodu paleolit -> neolit.

Běžné varianty genů mohou proto nyní být „problémové“, mutace měnící „nastavení“ regulací se dosud nestačily uplatnit.

Oproti tomu mohou mít (dosud) vzácné alely protektivní charakter.



## Perspektivy genomiky v medicíně

⌘ léčba pomocí genových manipulací - zkouší se, její hlavní problém je v dočasnosti účinků (dosud se nepodařilo dosáhnout účinných manipulací na úrovni kmenových buněk) a v těžko predikovatelné účinnosti. Použití je (a v nejbližší době bude) při vážných genetických poruchách

⌘ volba léčebných postupů na základě znalosti individuálního genomu. Vypadá (pro blízkou budoucnost) slibněji, i tak však vyžaduje hlubší pochopení vztahů mezi produkty genů.