Lidská biokulturní diverzita a zdraví

BANT ZS/2020

Anna Pankowská

ESF II projekt Západočeské univerzity v Plzni, reg. č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/18_056/0013239

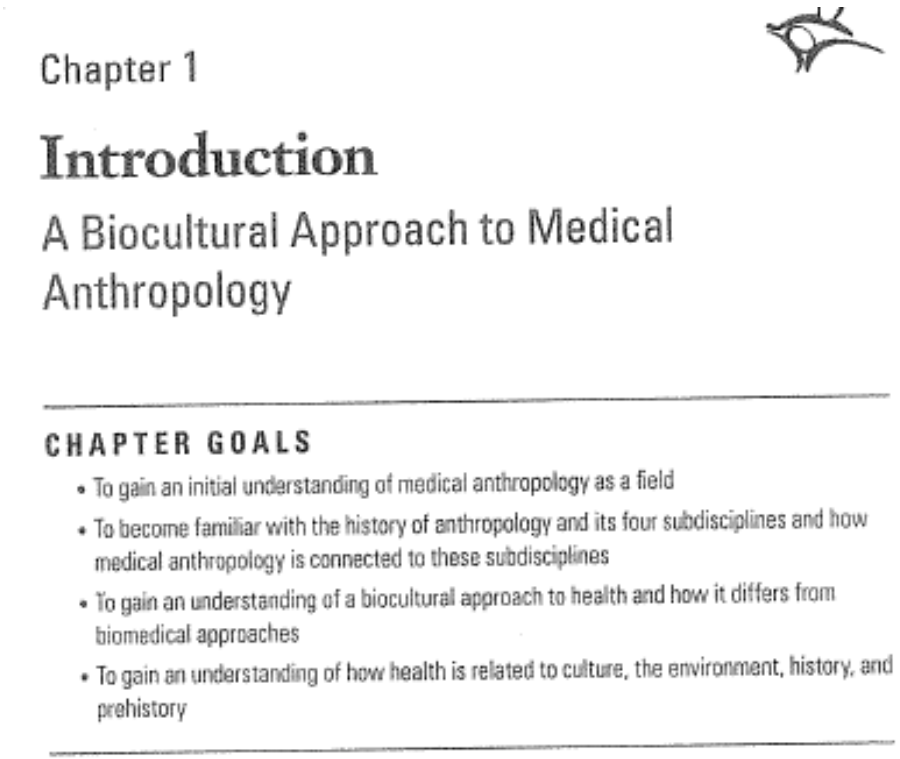


EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Obsah

- Obecné principy adaptace
- Základy genetiky, epigenetiky a populační genetiky
- Základy imunitního systému
- Evoluční medicína



Chapter 1

Introduction

A Biocultural Approach to Medical Anthropology

CHAPTER GOALS

- To gain an initial understanding of medical anthropology as a field
- To become familiar with the history of anthropology and its four subdisciplines and how medical anthropology is connected to these subdisciplines
- To gain an understanding of a biocultural approach to health and how it differs from biomedical approaches
- To gain an understanding of how health is related to culture, the environment, history, and prehistory

Obecné principy adaptace

Biodiverzita

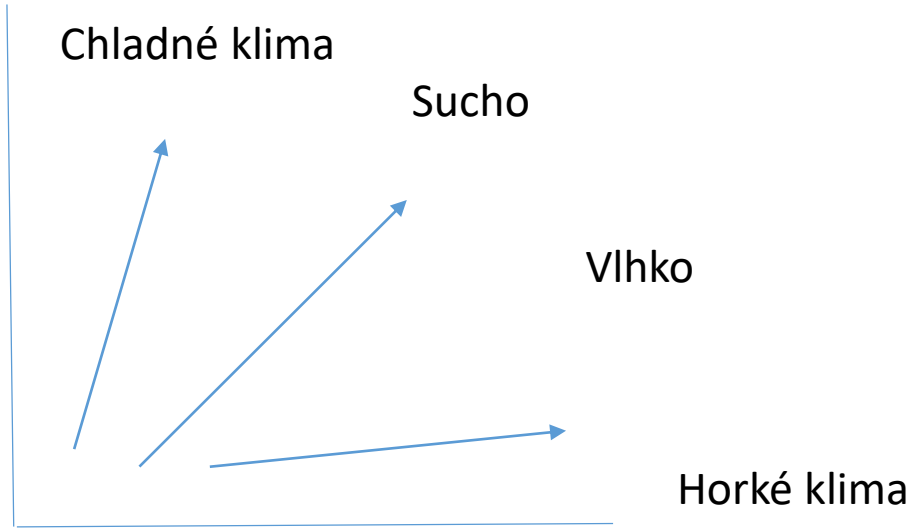
Plasticita, adaptace, adjustace

- **Biodiverzita** = biologická rozmanitost života ve všech jeho formách, úrovních a kombinacích.
    - Variabilita uvnitř a mezi druhy (lidskými populacemi).
    - Ovlivňuje ji: klima, nadmořská výška, zeměpisná šířka a geologické podloží.
- **Kulturní diverzita** = kulturní rozmanitost, různorodost, existence různých kultur ve stejné oblasti.

Adaptace = vlastnost života.

Anatomicky moderní člověk

- Před 300 až 500 tisíci lety.
- Rozšíření na všechny kontinenty (kromě Antarktidy).
- Vysoká **plasticita a adaptace.**



PLASTICITA

Vlastnost, stupeň organismu se měnit na základě prostředí.

= schopnost **organismu** vytvářet různý fenotyp v závislosti na vnějších podmínkách (jeden genotyp odpovídá mnoha fenotypům).

ADAPTACE

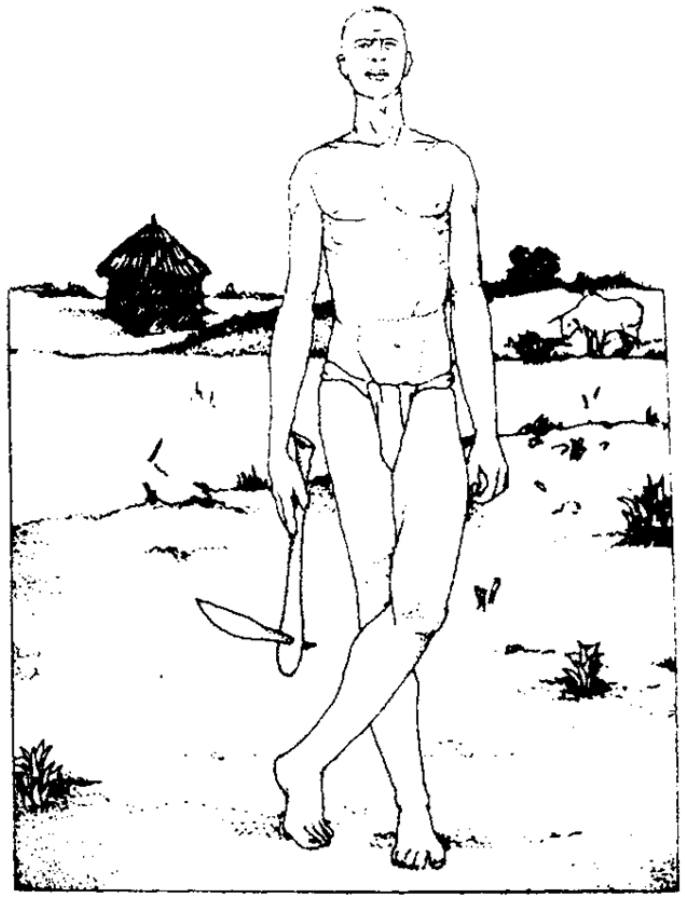
Proces, skrze který se jedinec (populace) přizpůsobuje prostředí.

ADJUSTACE

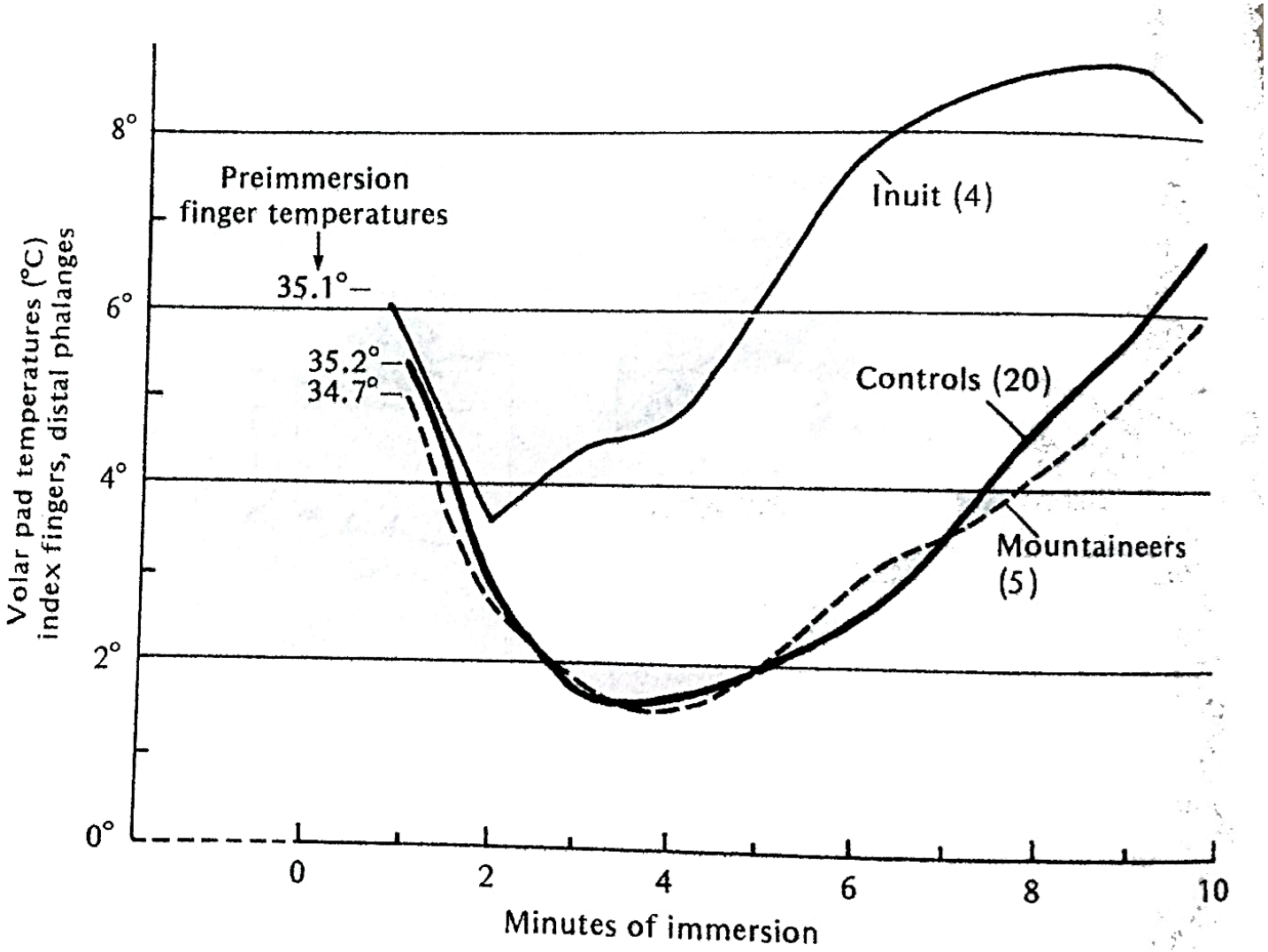
Přizpůsobení vnějším podmínkám, které se neváže na genotyp.

- Fyziologická adjustace (aklimace, aklimatizace).
- Behaviorální adjustace – kultura (dům, oblečení atd.).





McElroy and Townsend (2015)

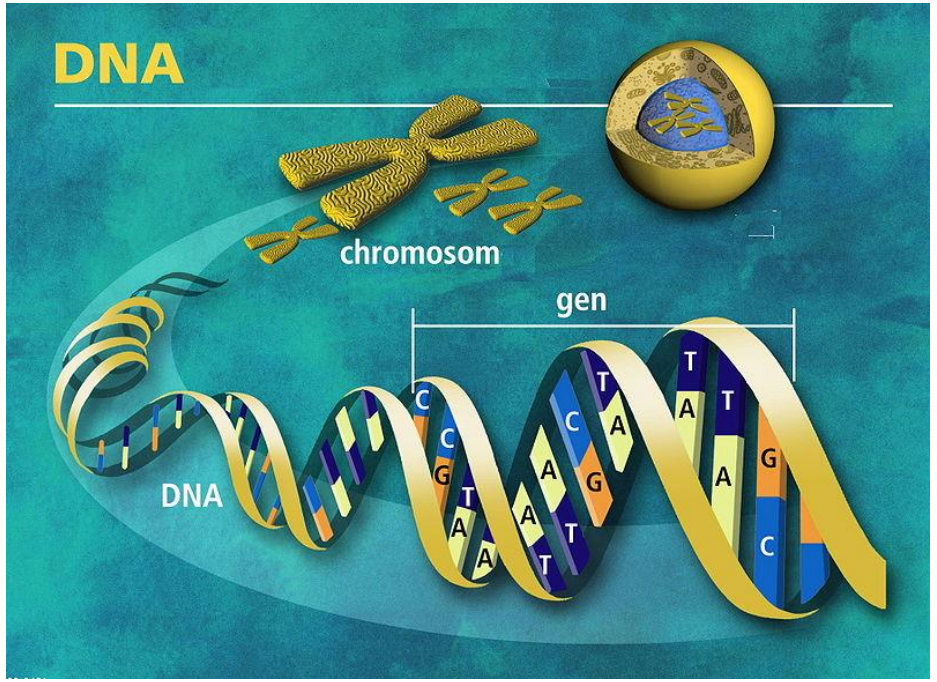


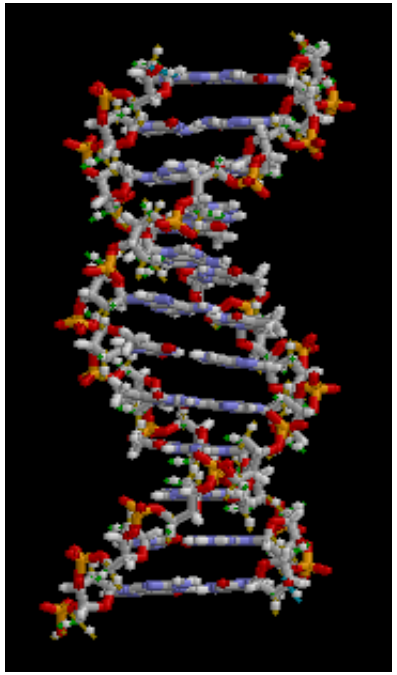
McElroy and Townsend (2015)

Základy genetiky a epigenetiky

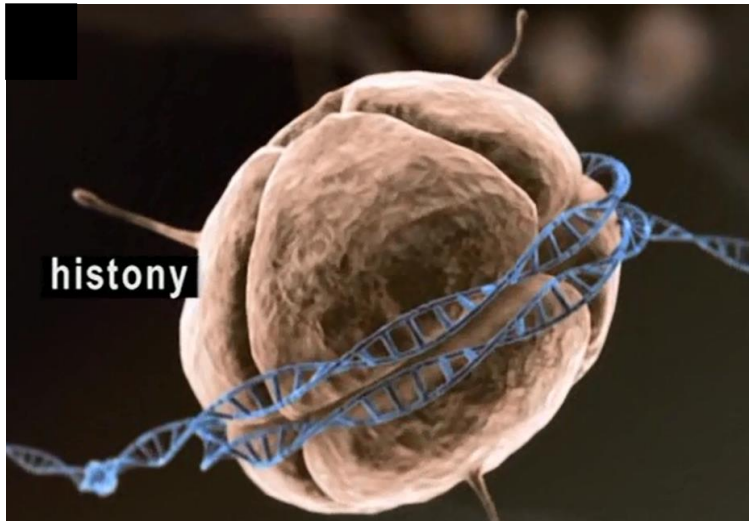
DNA

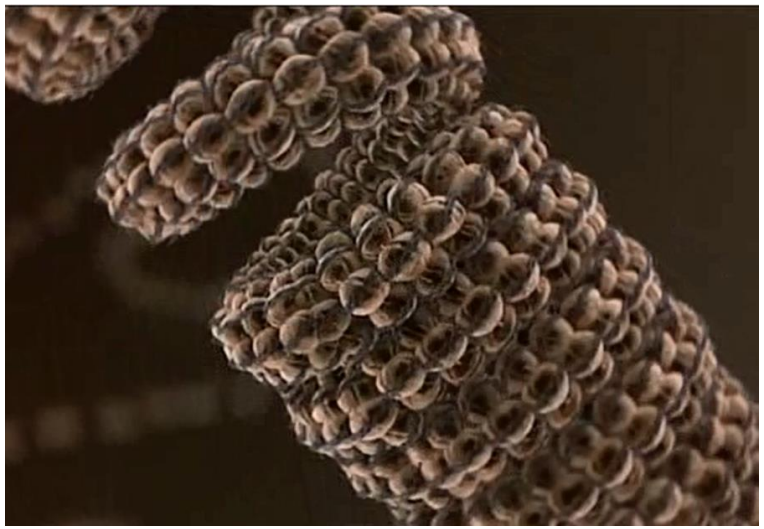
- Je dvouřetězcová nukleová kyselina, která je nositelkou dědičnosti u buněčných organismů. Nacházíme ji v jádře a mitochondriích eukaryotických buněk.

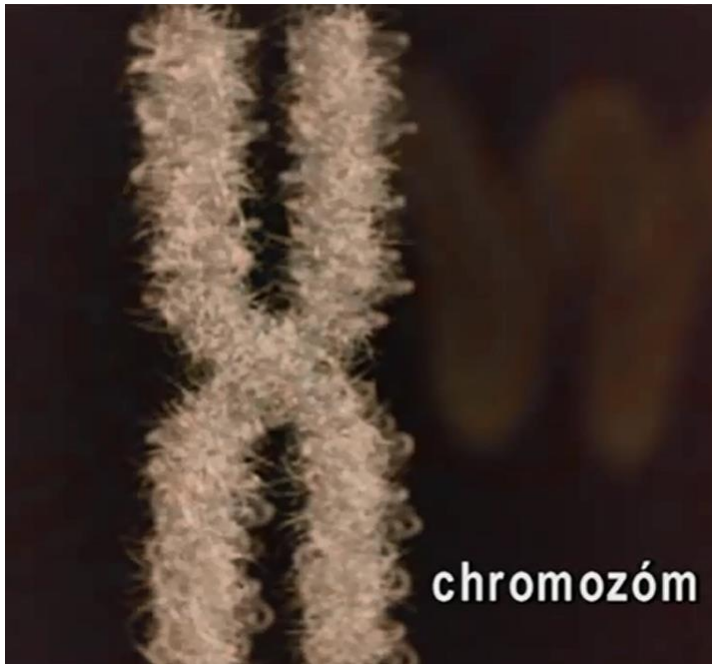




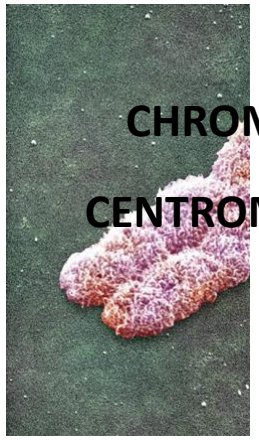
Histon, chromatin a chromozom







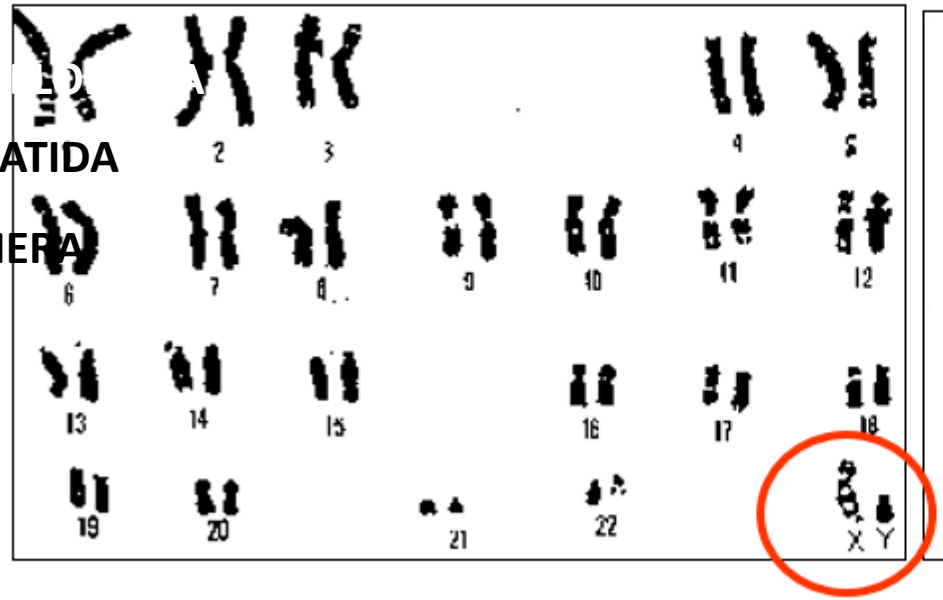
Chromozom



CHROMATIDA

CENTROMERA

karyogram muže (46, XY)



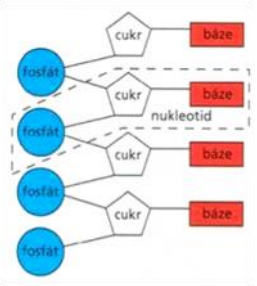
karyogram ženy (46, XX)



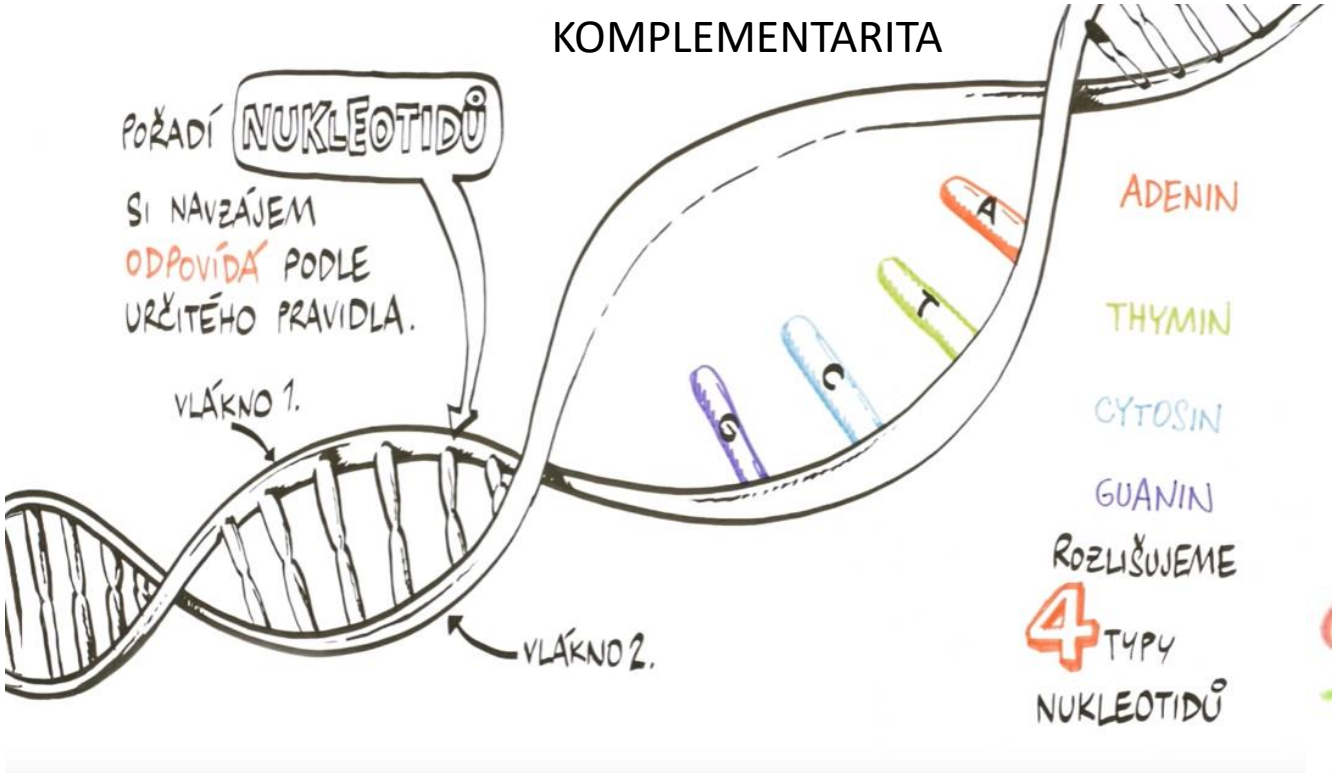
DNA

Strukturu drží:
Cukr deoxyribóza
Fosfát





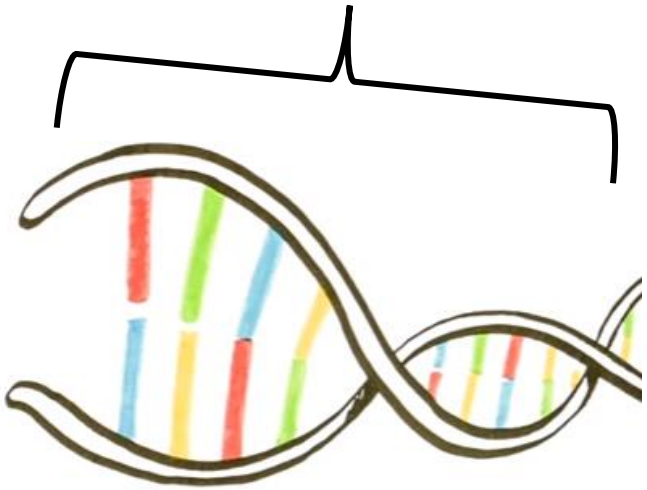
KOMPLEMENTARITA



GUANIN
TYMIN
CYTOSIN
ADENIN

GENOM

GEN

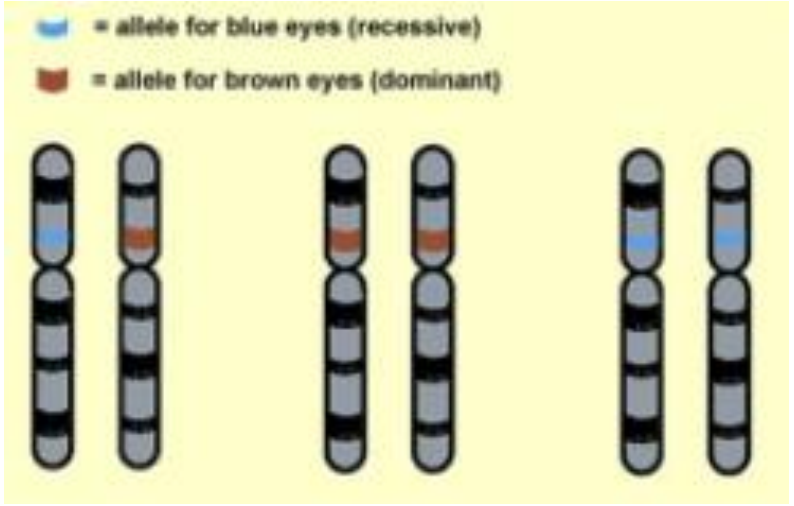


NEZkreslená věda (AV ČR)
https://www.youtube.com/playlist?list=PLqmy0o96fQtAbiTgAJjUDNQNw056PeaEI

Gen a alela

- Gen = úsek DNA se specifickou funkcí, který je schopen utvářet při dělení buňky svoje vlastní přesné kopie, které se přenáší do dalších generací.
- Páry: alely (mnohotná alelie).
- Alela = konkrétní forma genu. Každý gen může mít jednu nebo několik forem.

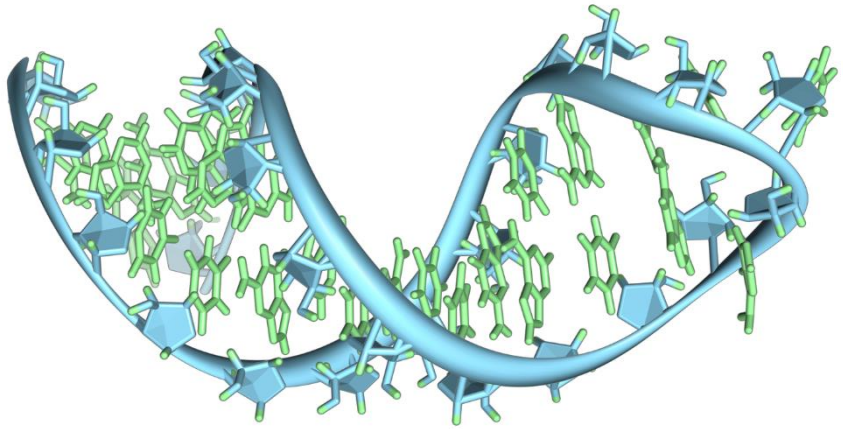
- Heterozygot (AB, Ab, bA, ab)
- Homozygot (AA, aa, BB, bb)



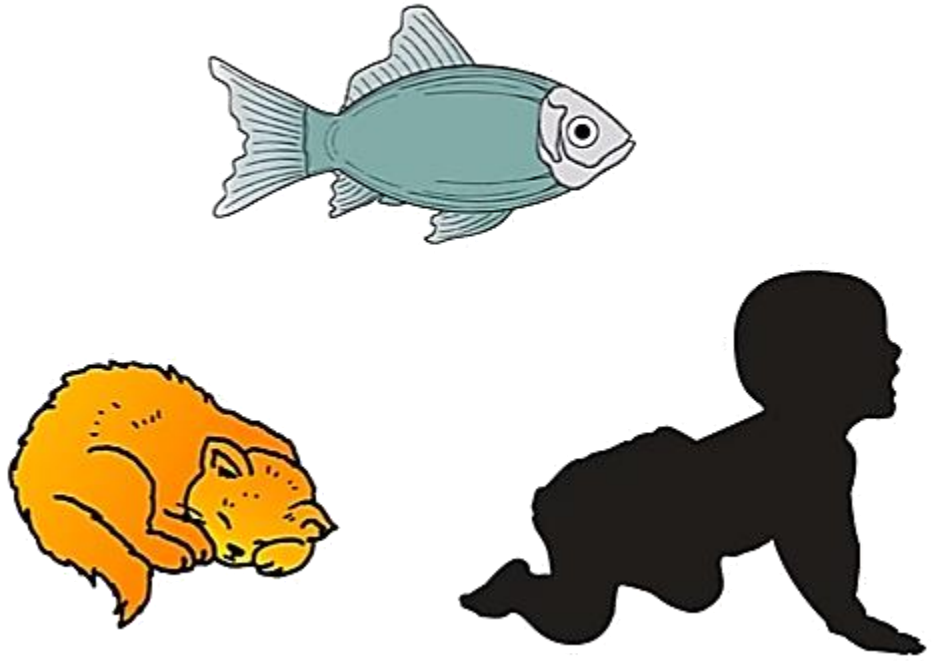
RNA

- **Ribonukleová kyselina** = nukleová kyselina, obsahuje cukr ribózu a nukleové báze adenin, guanin, cytosin a **uracil.**
- Je zodpovědná za přenos informace z DNA do proteinů.
- Molekula RNA zastává více funkcí, než mnohem stabilnější DNA, která je využívaná buňkou především jako úložiště genetické informace.
- Je obvykle jednovláknová.

tRNA
mRNA
rRNA



Jak DNA kóduje organismus?



Od DNA k proteinu: proteosyntéza

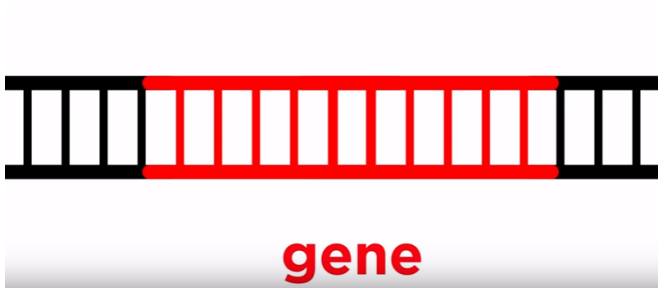
- Proteiny jsou podstatou všech živých organismů.
- Vysokomolekulární polymery (př. keratin, hemoglobin, aktin, myozin, enzymy, hormony, imunoglobiny atd.).
- Základní kameny proteinů jsou **aminokyseliny** (celkem 23).
- Každý protein je určen specifickým pořadím aminokyselin.

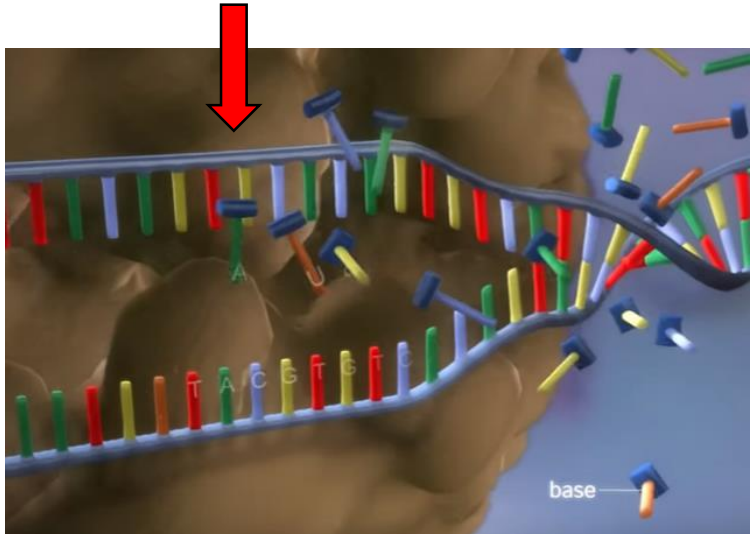
Jak vytvořit protein?

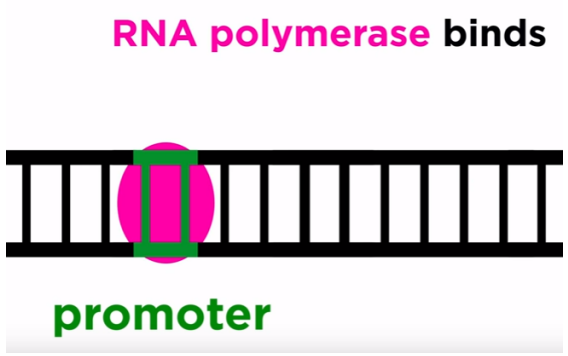
TRANSKRIPCE
TRANSLACE

Transkripce

RNA polymeráza
+ řada transkripčních faktorů



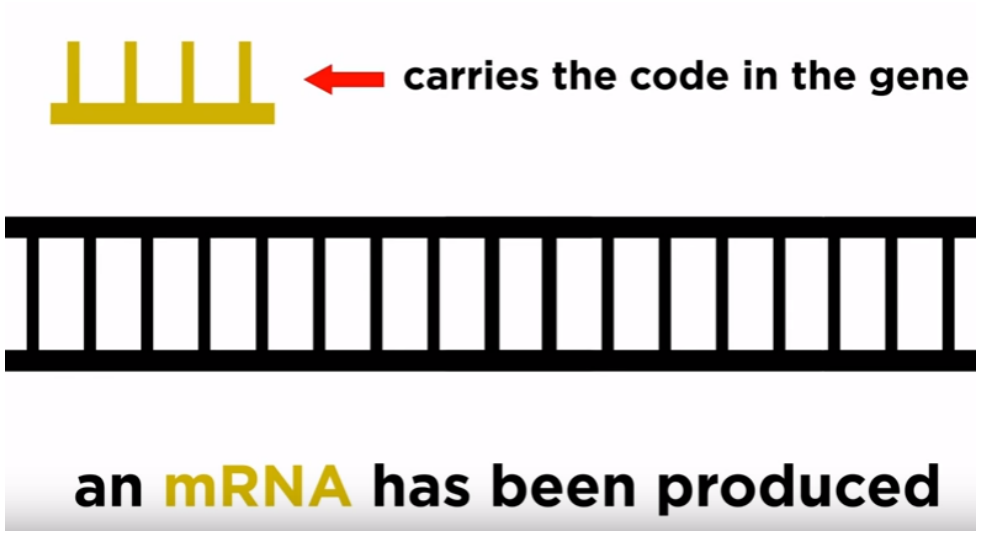


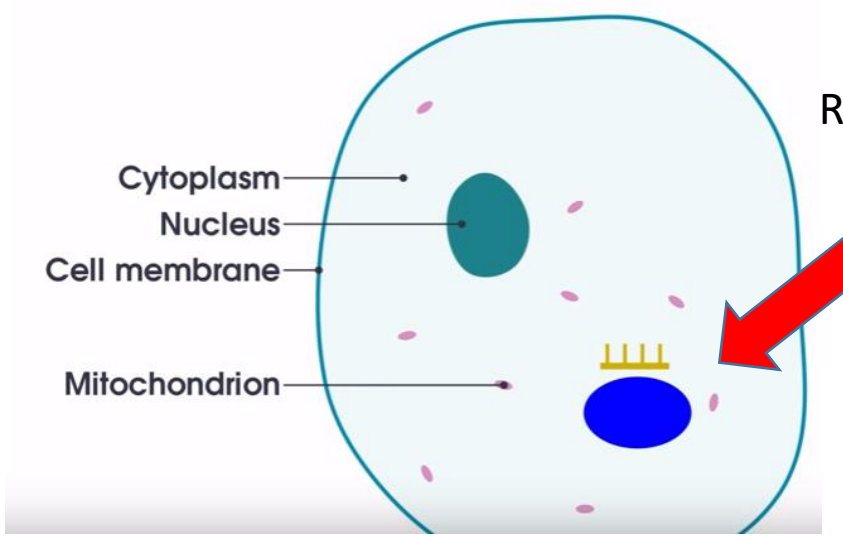






mRNA





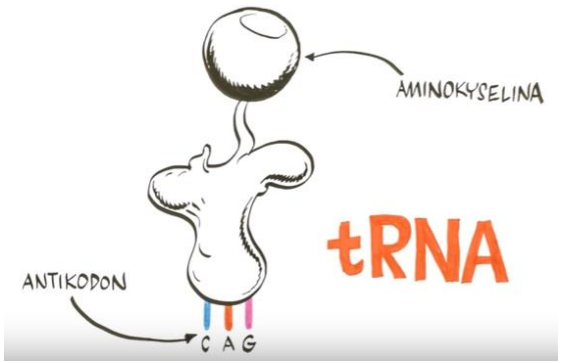
RIBOZOM

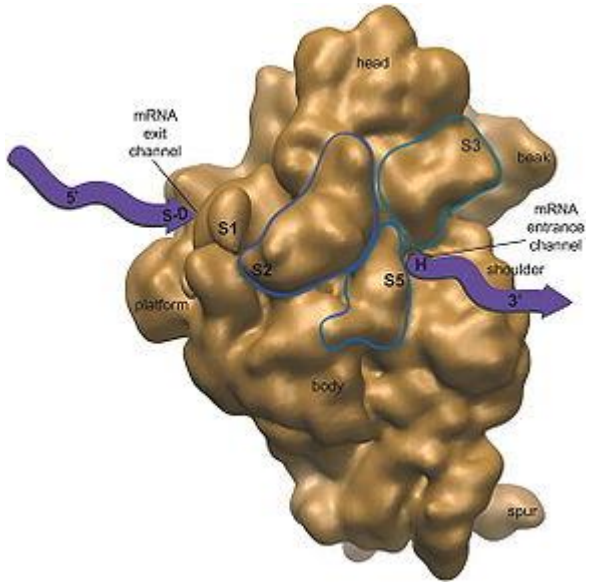
translation

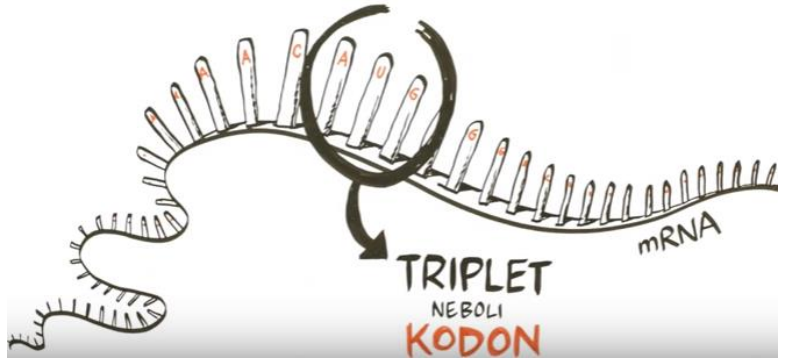
mRNA AUGUGCAAGUCCGGACAG

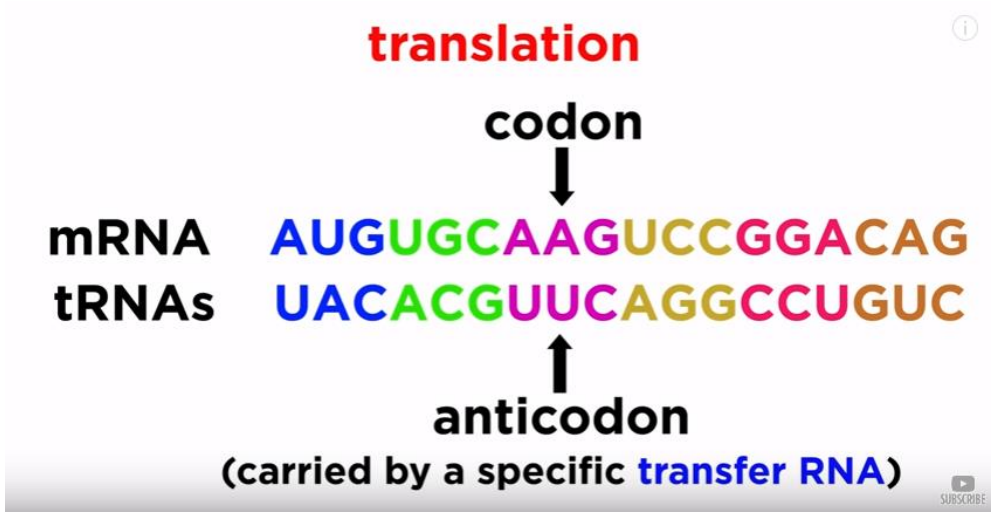
code for a protein

Translace





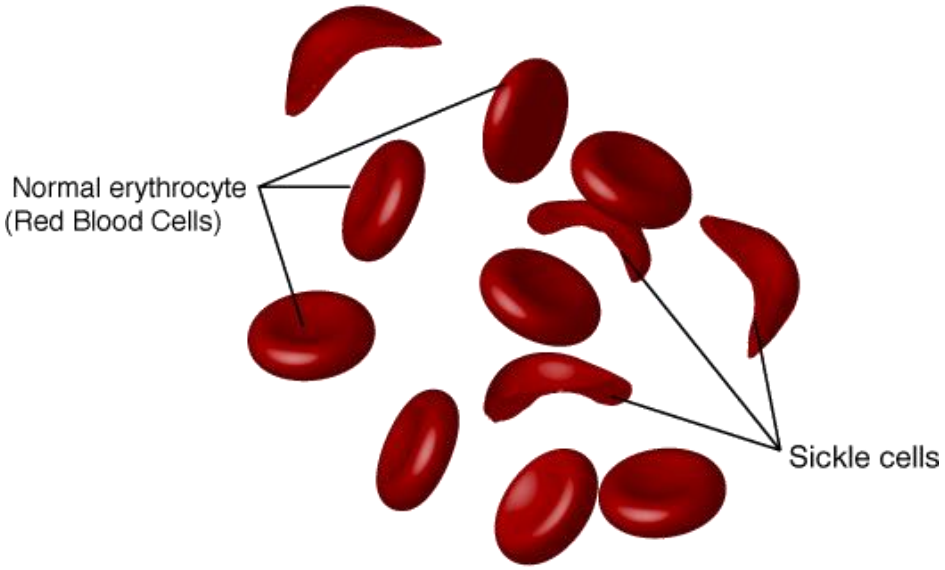




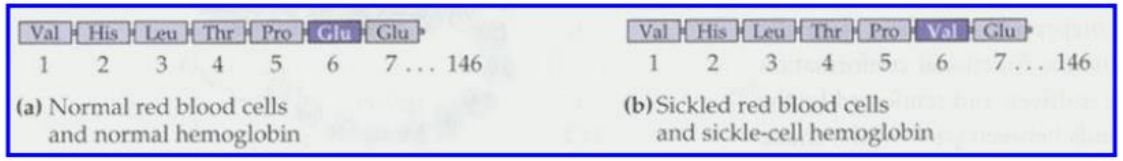
Tato tabulka ukazuje všech 64 možných kodonů a aminokyseliny, které kódují.

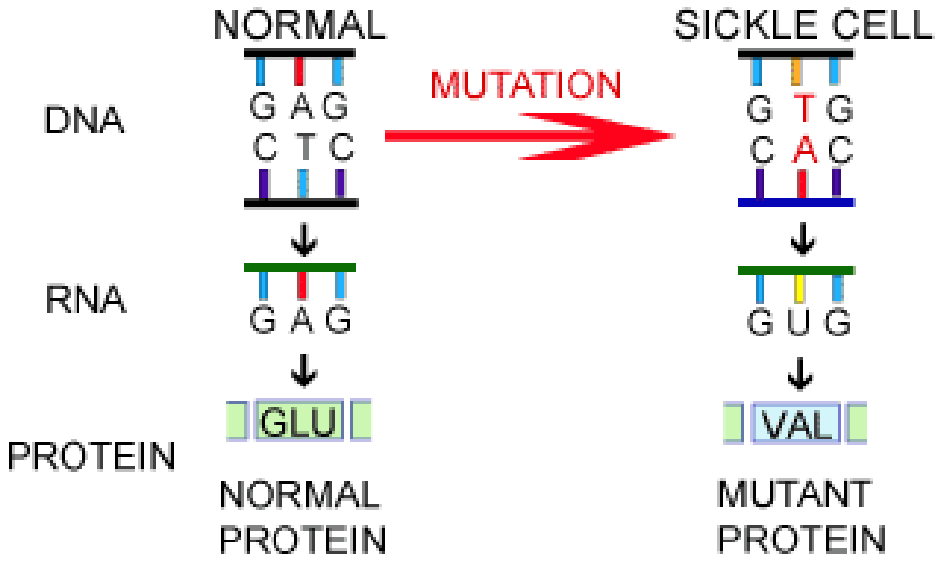
		druhá báze			
		U	C	A	G
první báze	U	UUU (Phe/F)Fenylalanin UUC (Phe/F)Fenylalanin UUA (Leu/L)Leucin UUG (Leu/L)Leucin (*Start*)[2]	UCU (Ser/S)Serin UCC (Ser/S)Serin UCA (Ser/S)Serin UCG (Ser/S)Serin	UAU (Tyr/Y)Tyrosin UAC (Tyr/Y)Tyrosin UAA Ochre (*Stop*)[3] UAG Amber (*Stop*)[3,4]	UGU (Cys/C)Cystein UGC (Cys/C)Cystein UGA Opal (*Stop*)[3,5] UGG (Trp/W)Tryptofan
	C	CUU (Leu/L)Leucin CUC (Leu/L)Leucin CUA (Leu/L)Leucin CUG (Leu/L)Leucin[7] (*Start*)[2]	CCU (Pro/P)Prolin CCC (Pro/P)Prolin CCA (Pro/P)Prolin CCG (Pro/P)Prolin	CAU (His/H)Histidin CAC (His/H)Histidin CAA (Gln/Q)Glutamin CAG (Gln/Q)Glutamin	CGU (Arg/R)Arginin CGC (Arg/R)Arginin CGA (Arg/R)Arginin CGG (Arg/R)Arginin
	A	AUU (Ile/I)Isoleucin (*Start*)[2] AUC (Ile/I)Isoleucin AUA (Ile/I)Isoleucin[6] AUG (Met/M)Methionin, resp. (fMet)N-formylmethionin, *Start*[1]	ACU (Thr/T)Threonin ACC (Thr/T)Threonin ACA (Thr/T)Threonin ACG (Thr/T)Threonin	AAU (Asn/N)Asparagin AAC (Asn/N)Asparagin AAA (Lys/K)Lysin AAG (Lys/K)Lysin	AGU (Ser/S)Serin AGC (Ser/S)Serin AGA (Arg/R)Arginin AGG (Arg/R)Arginin
	G	GUU (Val/V)Valin GUC (Val/V)Valin GUA (Val/V)Valin GUG (Val/V)Valin (*Start*)[2]	GCU (Ala/A)Alanin GCC (Ala/A)Alanin GCA (Ala/A)Alanin GCG (Ala/A)Alanin	GAU (Asp/D)Kyselina asparagová GAC (Asp/D)Kyselina asparagová GAA (Glu/E)Kyselina glutamová GAG (Glu/E)Kyselina glutamová	GGU (Gly/G)Glycin GGC (Gly/G)Glycin GGA (Gly/G)Glycin GGG (Gly/G)Glycin

Příklad onemocnění způsobené chybou v genetickém kódu



jediná bodová mutace v 6. kodonu genu (gen má celkem 146 kodonů) pro tvorbu β-globinu, která mění kys. glutamovou na valin





Příklad onemocnění způsobené chybou v translaci

- Charcotův-Marieův-Toothův syndrom (zkr. CMT)
- Dyskeratosis congenita (zkr. DC, DKC)



Translation matters: protein synthesis defects in inherited disease

Gert C. Scheper, Marjo S. van der Knaap* and Christopher G. Proud‡*

Abstract | The list of genetic diseases caused by mutations that affect mRNA translation is rapidly growing. Although protein synthesis is a fundamental process in all cells, the disease phenotypes show a surprising degree of heterogeneity. Studies of some of these diseases have provided intriguing new insights into the functions of proteins involved in the process of translation; for example, evidence suggests that several have other functions in addition to their roles in translation. Given the numerous proteins involved in mRNA translation, it is likely that further inherited diseases will turn out to be caused by mutations in genes that are involved in this complex process.

Genom

- Lidský genom obsahuje asi 24 000 genů (1990 – 2003: Human genome project).
- Zahrnuje kromě genů i negenové sekvence (až 98 %) = *JUNK DNA* (odpadní).
- Nemají žádnou funkci (?), nekódují žádný znak = repetitivní DNA.

- EPIGENETIKA

Epigenetika

- **Zabývá se změnou chování našich genů, jak se geny mění následkem chování nás samotných (strava, prožitky).**

- **Mechanismy, které tlumí nebo zesilují expresi genů.**

Exprese genu

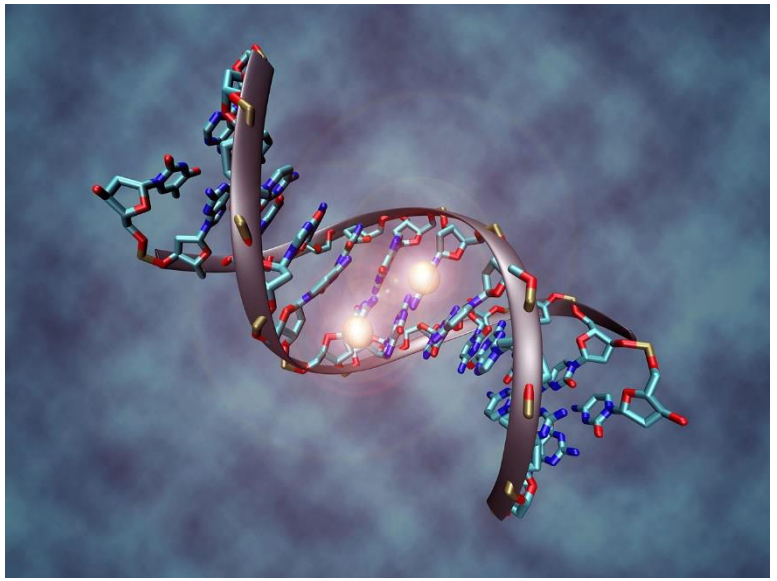
- Enzymy (např. Ac a Me) aktivují a deaktivují geny = „off and on“ = **vliv na expresi genu**.

- Enzym ovlivní chemickou strukturu celého chromatinu**.**

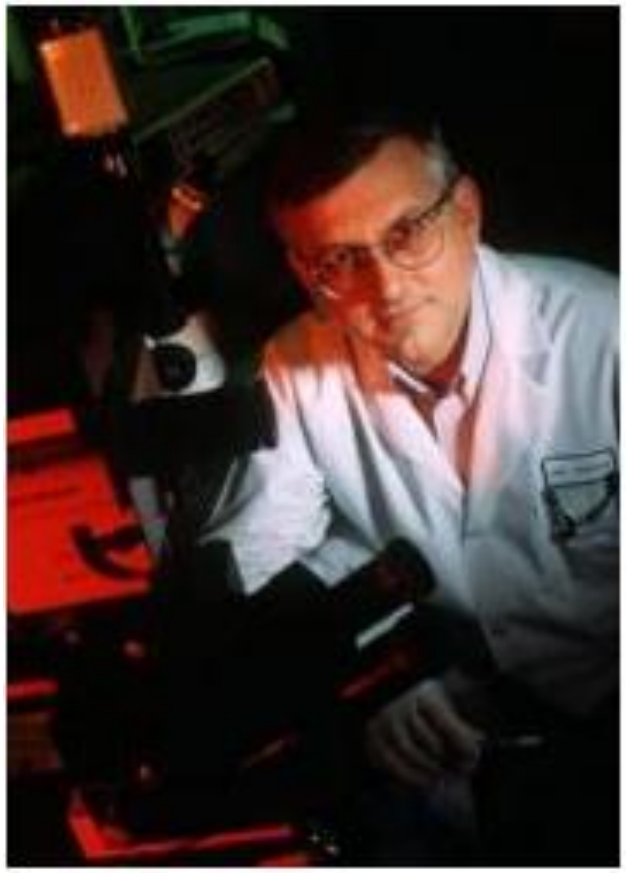
- Acetylace (Ac) histonu = roztažení chromatinu = aktivace.
- Metylace (Me) **histonu = stažení chromatinu = deaktivace.**

Metylace DNA (-CH_3)

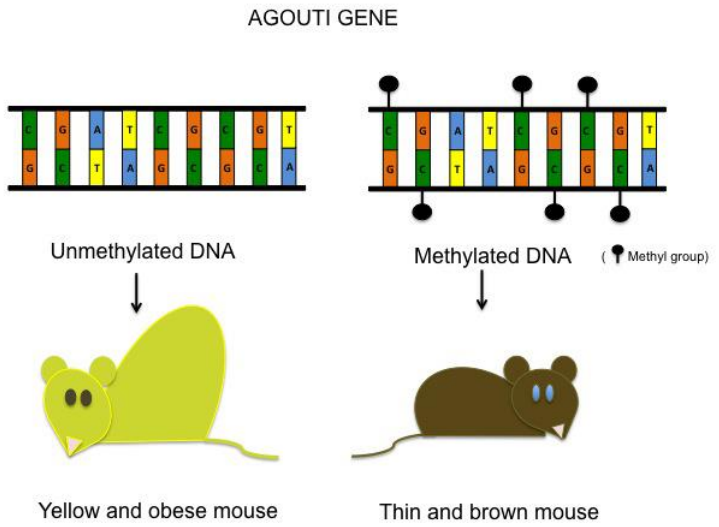
- Metylace = 1C + 3H (přidání metyl skupiny) v DNA = změna exprese během transkripce.
- Úplná odlišnost jedinců se stejným jaderným genomem.
- Reversibilní.
- Mění se podle prostředí (stravy, stresu) = adaptace.



Vliv na zdraví jedince



Randy L. Jirtle: „Epigenetikými ději změněný genom neznamená jen jinou barvu srsti, je to také o náchylnosti k obezitě, diabetes, leukémii a dokonce i o chování.“ (Duke University Medical Center).



Včely

- Neplodná dělnice a plodná královna = výživa larválního stádia.

- Larvy předurčené stát se královnami jsou krmeny výhradně látkou vylučovanou dělnicemi, tzv. mateří kašičkou, která zapne jejich genový program tak, že se stanou plodné.



Mateřská péče

Nedostatečná metylace genu pro glukokortikoid.



Moshe Szyf prokázal, že mateřská péče mění v mozku potomka nastavení jeho genů. To se u něj v dospělosti projeví ovlivněním hladiny stresového hormonu v krvi.

Populační genetika

Genetický drift

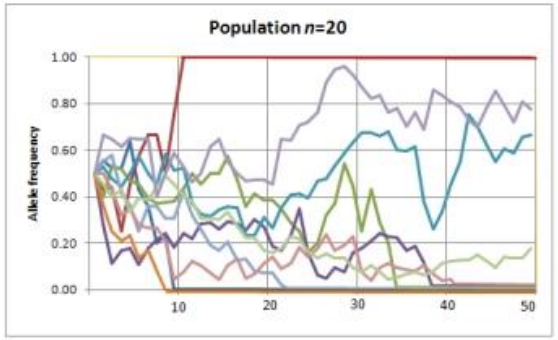
Genetický tok

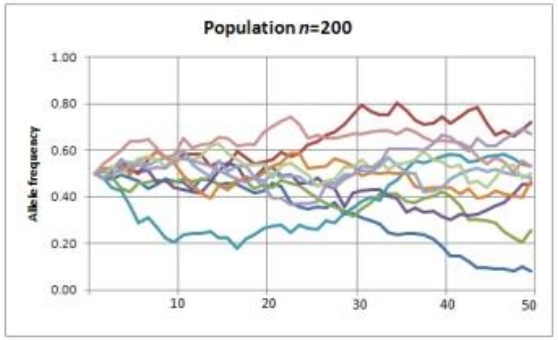
Mutace

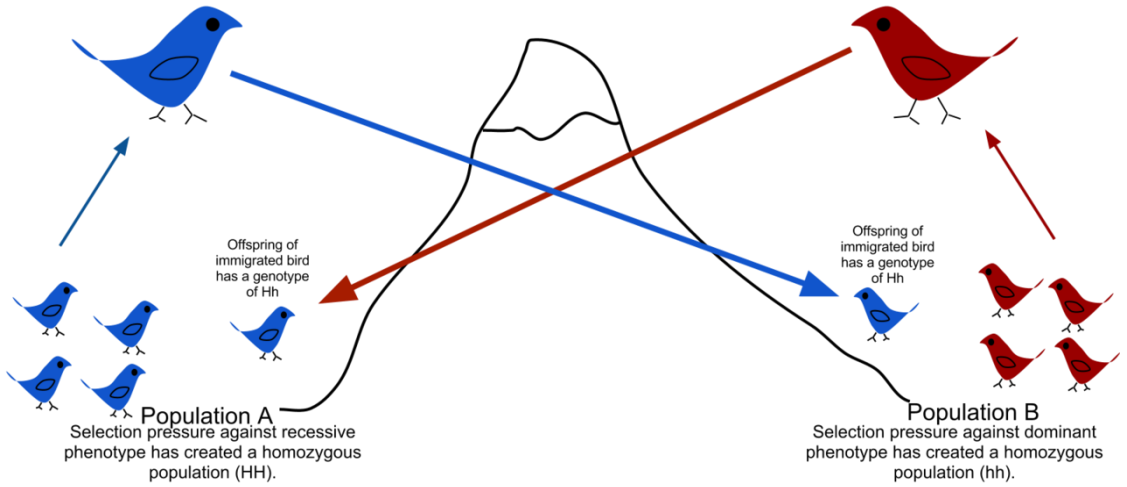
Přírodní výběr

- **Genetický drift:** Je **náhodná** změna frekvence alel v populaci z generace na generaci způsobená mechanismem pohlavního rozmnožování.

- **Genetický tok (*gene flow*):** Přesun alel genů z jedné populace do druhé.







Mutace

- Rychlá změna v sekvenci DNA.
- Důležitý zdroj rozmanitosti.
- ALE významný zdroj kumulace onemocnění v populaci.



Rakovina: Aškenázští Židé

- Izrael.
- Mutace (**delece** části genomu) genů BRCA1 a BRCA2 = rakovina prsu a vaječníků.
- Až ve 2 % proti 0,1 % frekvenci v neselektované populaci.
- Tlak na genetický screening.
- Pozitivní test: a) důsledná prevence; b) chirurgické odstranění prsů a vaječníků.
- Izrael: 49 % žen si nechalo odstranit vaječníky, 13 % prsa (Laitman et al., 2014).

Přírodní výběr

- „**Přežití nejodolnějších**“ díky znaku, který dovolí přežít a reprodukovat se.

- Selekce znaku může podporovat rezistenci vůči onemocnění v daném prostředí = předání do další generace a nárůst mutace či znaku v populaci.



Základy imunitního systému

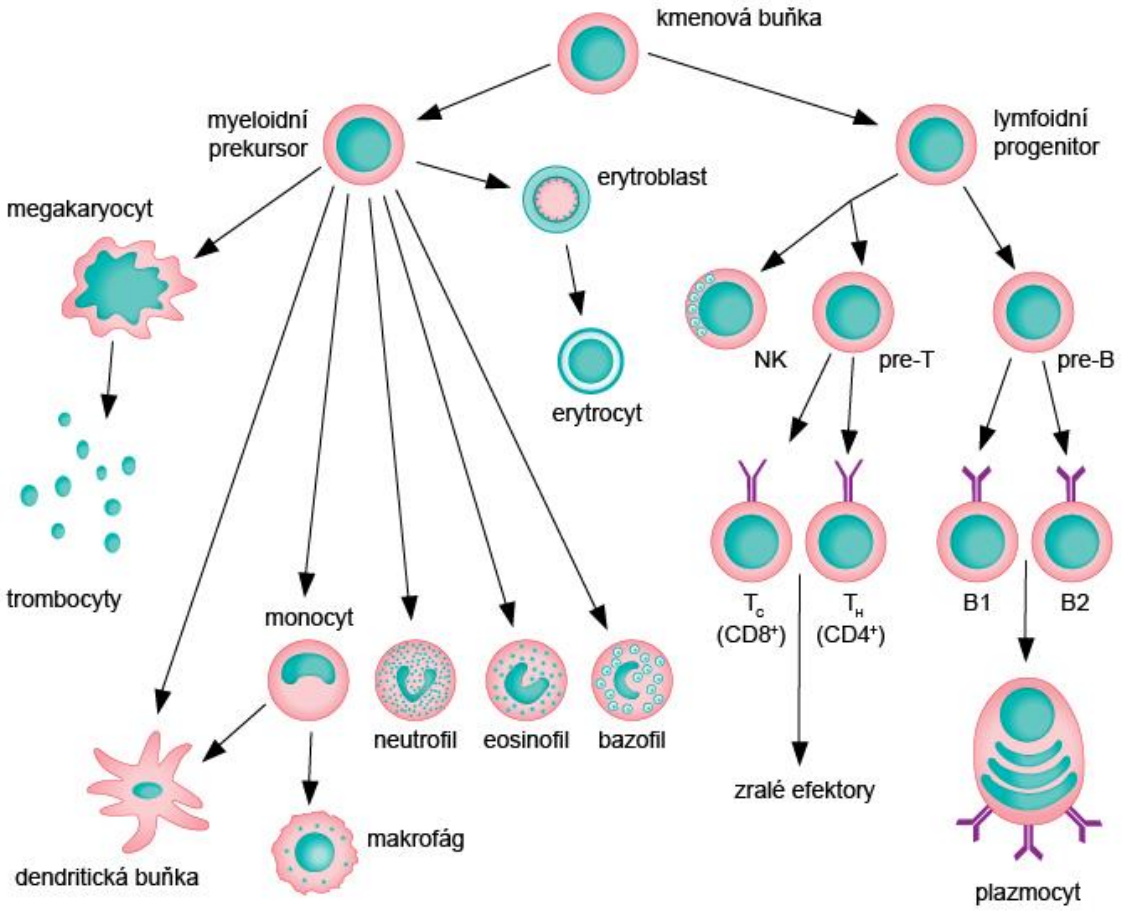
Úkol imunitního systému

1. Rozpoznat cizorodou látku od vlastní a zapamatovat si ji!

2. Zničit škodlivou cizorodou látku.

3. Koordinovat: ovládat buňky a komunikovat s buňkami imunitního systému ke splnění 1) a 2).

- **Imunitní buňky (leukocyty nebo *imunocyty*)**
- Imunitní orgány



Vrozená imunita

Adaptivní imunita

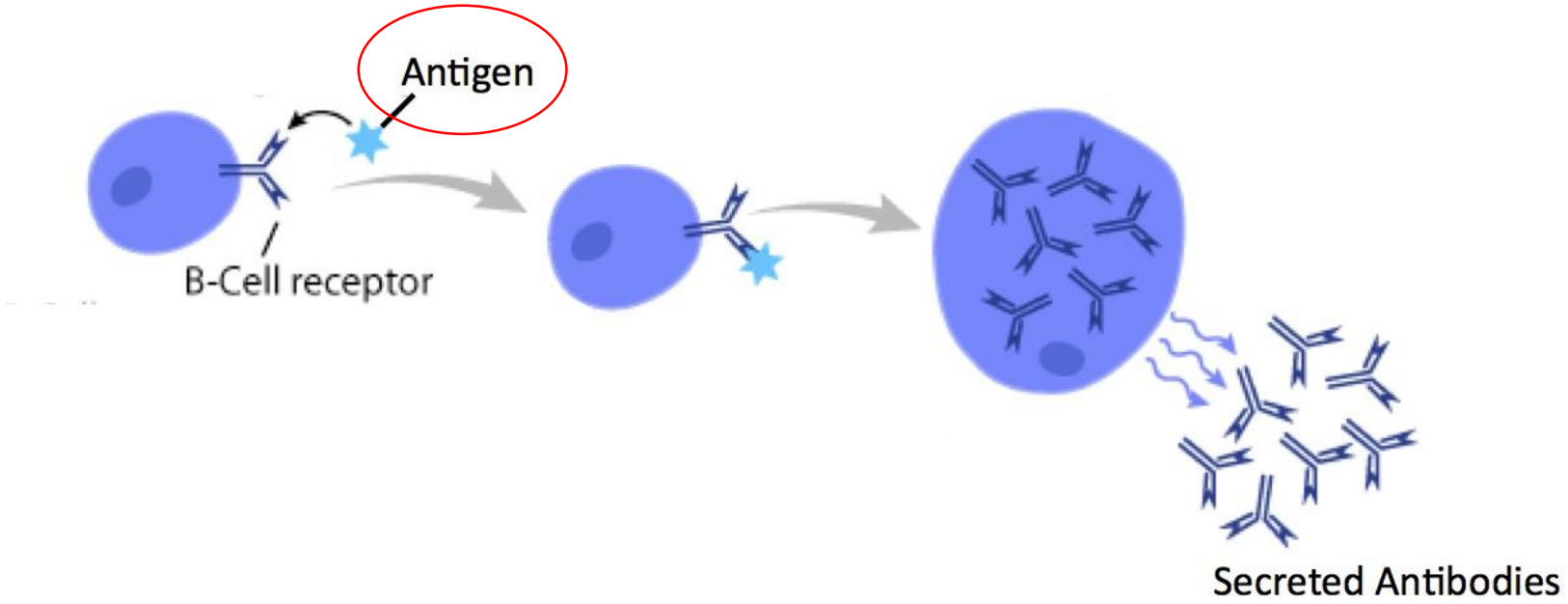
- **Vrozená imunita** (nespecifická reakce, přirozená): evolučně starší

- **Adaptivní imunita** (specifická, získaná): evolučně mladší

	Vrozená imunita	Adaptivní imunita
Evoluční původ	Mnohobuněčný o.	Obratlovci
Buňky	Fagocyty, leukocyty, komplement, NK (*natural killers*)	Lymfocyty B a T
Specializace	Široká	Úzká
Rychlost	Rychlá (minuty)	Pomalá (dny)
Paměť	Ne	Ano

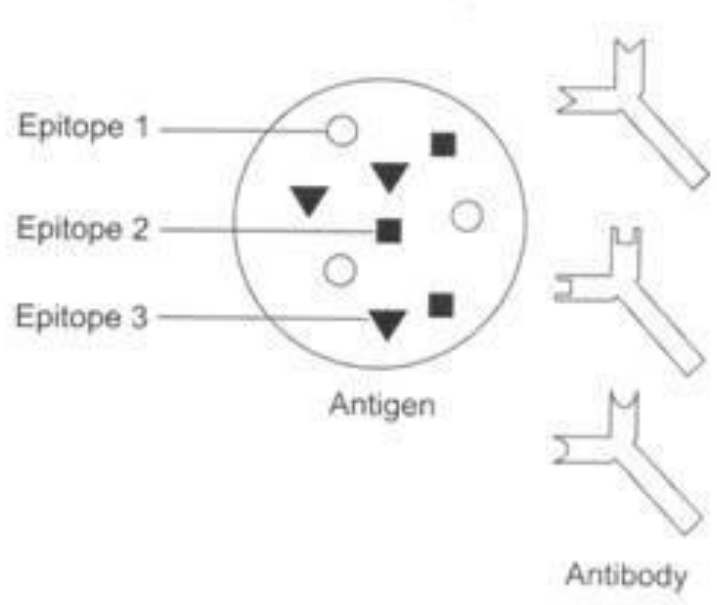
Adaptivní imunitní systém

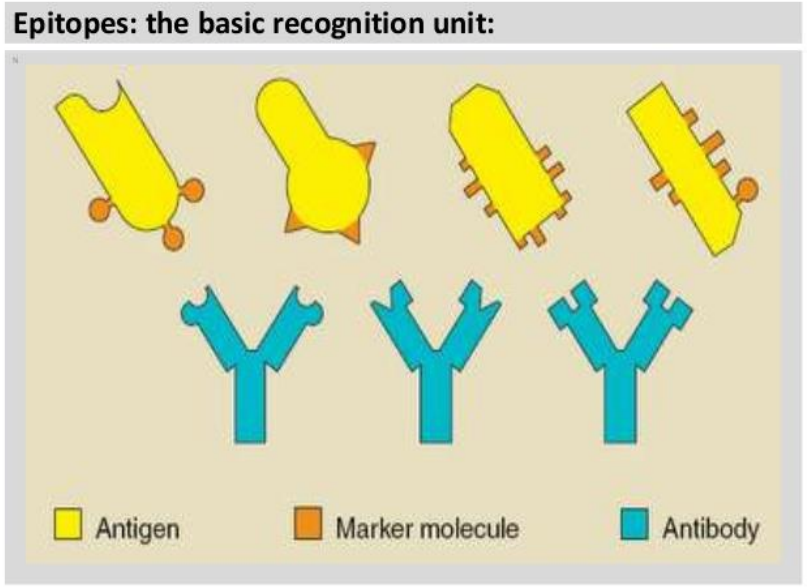
- Lymfocyty B a T: rozsáhlé změny v té části genomu, která kóduje antigenně specifické receptory = neustálá změna = ADAPTACE.



- **Antigen** = molekula navozující produkci protilátek (specifický): „klíč v zámku“. Obsahuje několik epitopů.

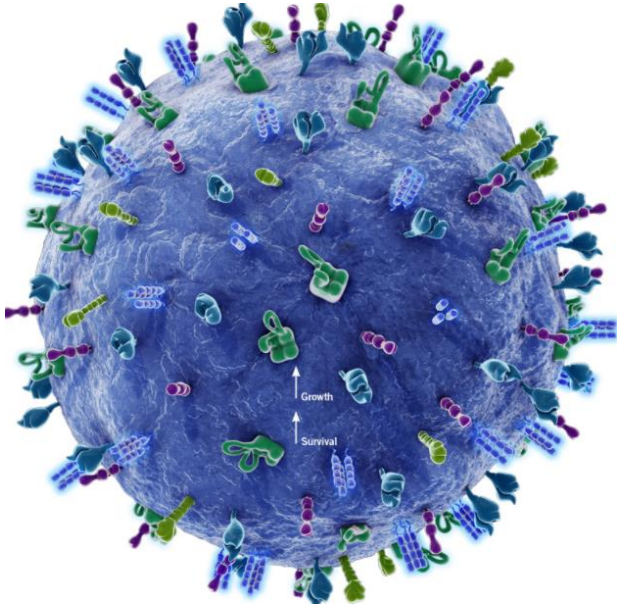
- Epitop = determinant, specifická část antigenu, na kterou se váží protilátky.



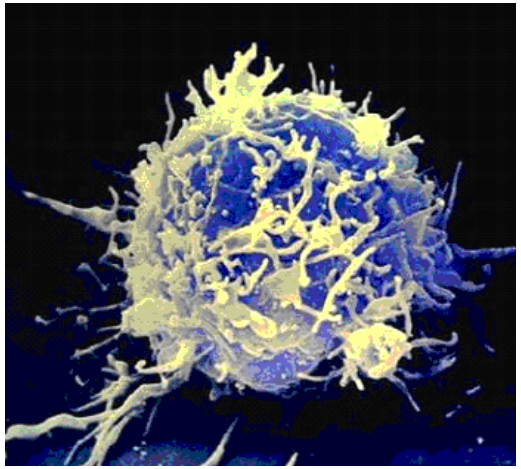


Klíčové elementy adaptivního systému

B-LYMFOCYTY



T-LYMFOCYTY (pomocné, cytotoxické a regulační)



B-lymfocyty

- Monitorují více tělní tekutiny.
- Setkají se s **antigenem**.
- Dělí se a transformují do **plazmatických b**.
- Produkují protilátky = **imunoglobuliny (Ig)**
- Ig jsou velké molekuly a **nejsou** schopny proniknout přes povrchovou membránu infikovaných buněk = boj s „volnými“ mikroorganismy a jejich produkty.

T-lymfocyty

- Zaměřují se na vnitrobuněčné patogeny.
- **Neprodukují Ig.**
- Antigeny rozpozná pomocí fragmentů na povrchu infikovaných b.
  - Tc = cytotoxické
  - Th1 = pomocné, pomáhají makrofágům nesoucí patogen, aby byly schopnější v destrukci.
  - Th2 = pomocné, pomáhají B-lymfocytům, stimulují je k produkci Ig (hl. IgE).
  - Treg = regulační, tlumivé (proti autoreaktivním T-lymfocytům).

Regulační mechanismy

- Th1 = jsou účinné pro potlačení intracelulárních parazitů (viry a některé bakterie).
- Th2 = tím, že pomáhají B lymfocytům, tak jsou účinné pro potlačení extracelulárních parazitů (většina bakterií).

- Většina onemocnění je na jedné straně převládající.

- Th1 a Th2 se vzájemně potlačují = **antagonismus je považován za základní imunoregulační mechanismus**.

- V těhotenství:
  - utlumení Th1: více virových onemocnění a některých bakteriální (např. listerióza, chlamydie).
  - převládání Th2: lepší ochrana před běžnými bakteriemi, toxiny, ale více alergií.

Protilátky (Ig)

- Glykoprotein, syntetizován plazmatickými buňkami = tvorba je vyvolána antigenem.
- IgE, IgA, IgM, IgG, IgD.
- Diagnostický nástroj (antigen-protilátka).

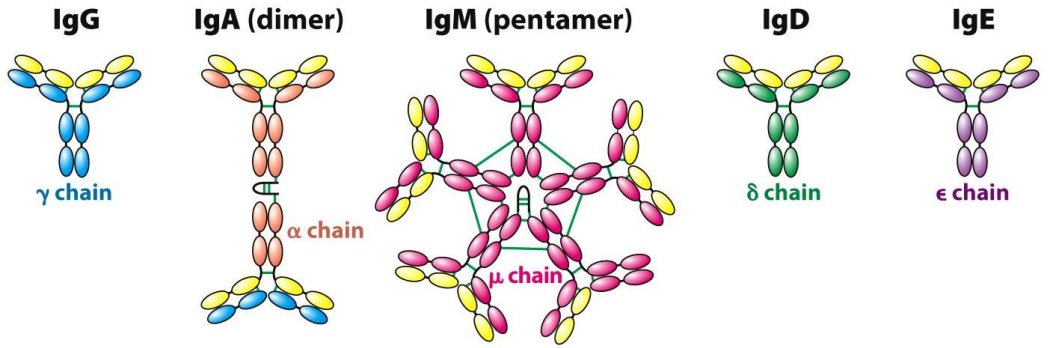


Figure 34.8
***Biochemistry*, Seventh Edition**
© 2012 W. H. Freeman and Company

IgE

- Proti parazitům (např. střevním červům).
- Stimulace Th2 = stimulace B-lymfocytů = IgE.
- IgE nasedají na receptory mastocytů a bazofilů.
- Po kontaktu s parazitem dojde signálu.
- Signál k uvolnění biologicky aktivních látek (histaminu) obsažených uvnitř těchto buněk.
- Rozšíření cév, zvýšení peristaltiky střev, sekreci hlenu a tím vypuzování parazitů.

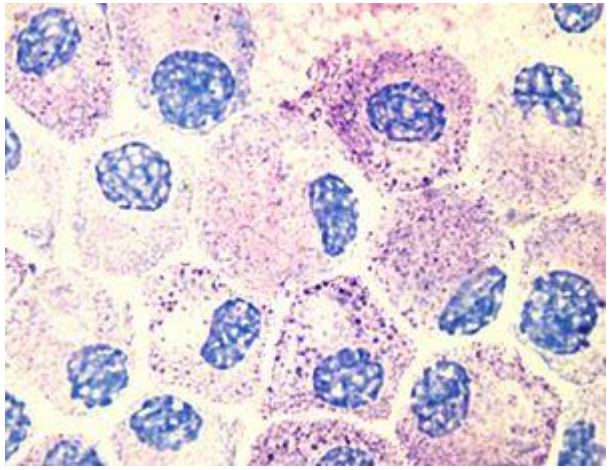
Poruchy imunitního systému

- Imunopatologické (přehnané) reakce: alergie, autoimunitní onemocnění.
- Imunodeficience: vrozená (genetická porucha), získaná (např. AIDS).

Alergie

- Představuje změněnou až neúměrnou reakci imunitního systému na běžný zevní podnět.
    - Pyly a spory plísní, roztoči, domácí zvířata, švábi, potravinové, lékové, hmyzí alergeny.
- Mírné až fatální reakce (rýma, astma, vyrážky, otoky, pálení očí, svědění kůže).
- **Od 60. let: trojnásobný výskyt ve vyspělých zemích**
- **Negativní korelace s infekčními nemocemi.**
- **Vliv přírodního prostředí** (x lepší diagnostika).

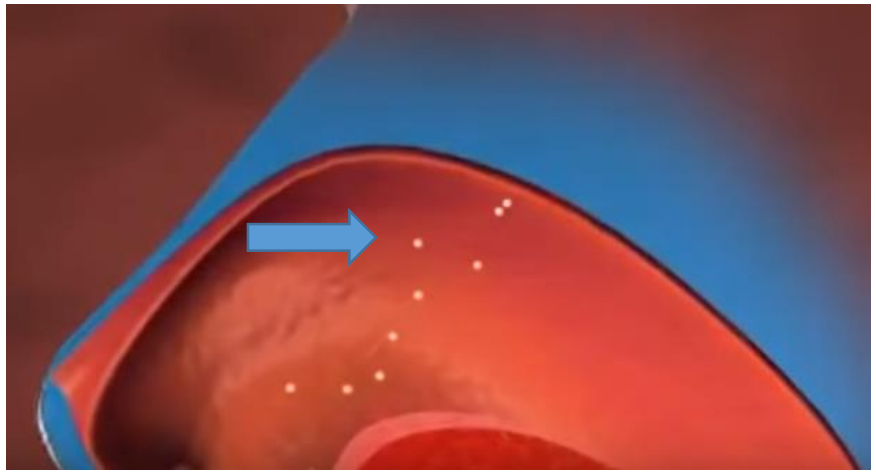
Alergie



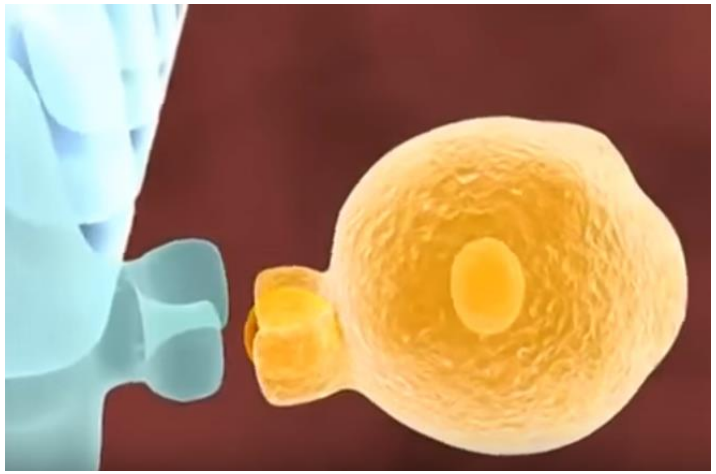
„Mylná“ reakce imunitního systému.

- Alergen (**antigen**), který není patogenní, ale organismus si myslí, že ano.
- **Th2 vyvolají u B-lymfocytů produkci IgE protilátek.**
- IgE se navážou mj. na **žírné buňky** (v trávicím, respiračním systému aj.) = ž.b. začnou produkovat histamin, aby zničily **antigen.** Vedlejším produktem je symptom (rýma, otok, dušnost, průjem atd.).

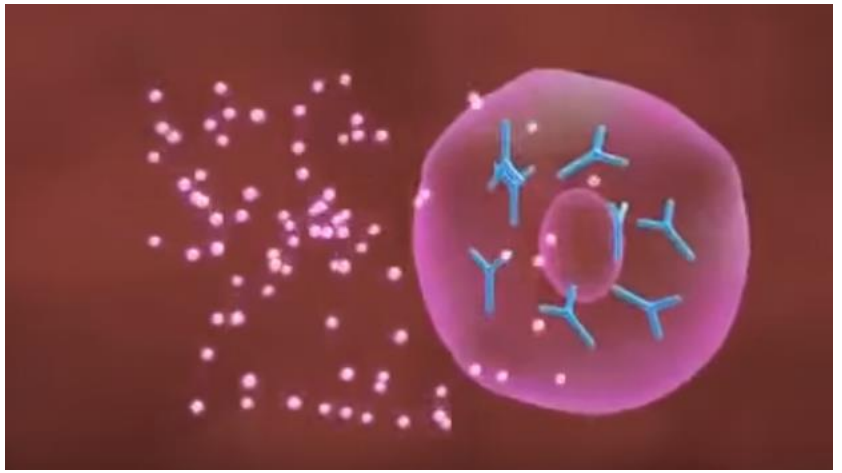
- **Diagnóza = podle hladiny IgE.**



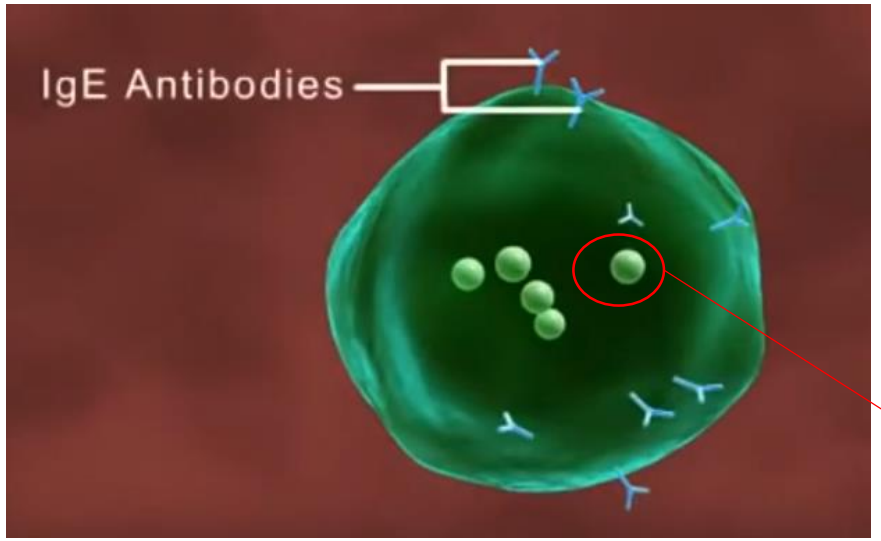
Alergen v nose



T (H) lymfocyt

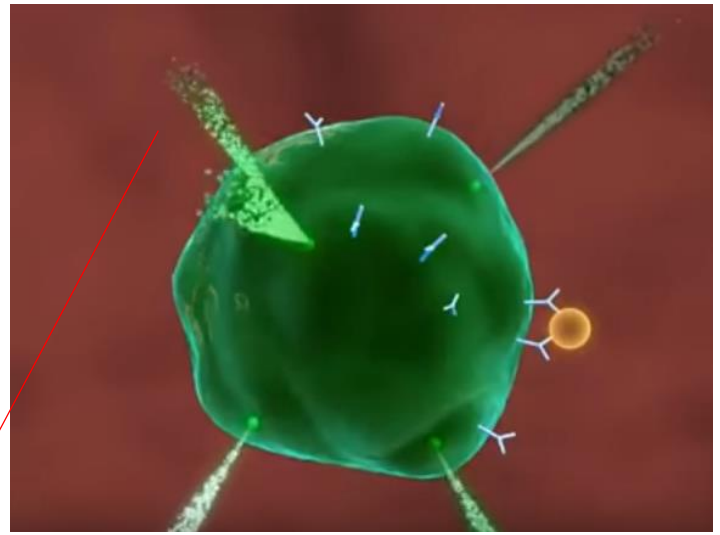


B lymfocyt



Žírná buňka

Granule s mediátorem
(např. HISTAMIN)



Alergen

Dvě hypotézy

BMJ. 1989 Nov 18;299(6710):1259-60.

Hay fever, hygiene, and household size.

Strachan DP[1].

⊕ **Author information**

Comment in

The protective effect of childhood infections. [BMJ. 2001]

Football position and atopy--both subject to the birth order effect? [BMJ. 2003]

1. **Hygienická hypotéza**. Nevyrovnaný vztah mezi Th1 a Th2.

2. **Hygienická hypotéza II. = „hypotéza starých přátel“**. Helminti. Pokud nemohou IgE „bojovat“ proti helmintům, tak začnou pomýleně napadat neškodné antigeny.

Původ alergie

- Čím více je jedinec vystaven bakteriím i parazitům (helmintům) = tím více zaměstnává imunitní systém a využívá IgE. Když je i.s. „nezaměstnaný“ produkuje IgE zbytečně.

- **Pomýlené T lymfocyty (*helper*)**

Evoluční medicína

Darwinistická medicína

Proč medicína potřebuje dávku evoluce?

- Evoluční medicína poskytuje informace o tom, proč nemoc vůbec existuje. Proč jsem zdráv/a?
- Princip adaptace na úrovni buněk (např. deviace buněk = rakovina), které buňky jsou náchylnější?
- Evoluční strategie patogenů (malárie).
- Symptomy jako adaptace (horečka, žaludeční nevolnost, bolest hlavy, průjem).

Proč medicína potřebuje dávku evoluce?

- Vysvětlení chronických onemocnění v souvislosti s adaptací na paleolitický způsob života = nesoulad s dneškem (?).

Evoluční medicína

- Interpretuje onemocnění z hlediska evoluční teorie.
- Zabývá se vývojem moderního člověka, subsistencí a sociální organizací ve vztahu k výskytu onemocnění.

- Lovci a sběrači (300 000 až 10 000 B.C.)
- Zemědělci (10 000 až 18. století A.D.)
- Dělníci (18. až 20. století A.D.)
- Administrativní pracovníci



Nemoci z nesouladu:

- zubní kaz,
- diabetes 2. typu,
- onemocnění cév a srdce,
- malokluze,
- krátkozrakost,
- ploché nohy,
- některé druhy rakoviny,
- osteoporóza,
- deprese atd.

Medicína

- Používá dva koncepty k vysvětlení nemocí:

- Proximativní
- Ultimativní (evoluční)

Mayr E. 1961. Cause and Effect in Biology. Science 131: 1501–1506.

Proximativní vysvětlení

- Klinický původ onemocnění.
- Biomedicínský přístup.
- Např. alergeny (prach) způsobí hendikep (špatné dýchání) = toxiny v atmosféře (v prostředí) způsobily nemoc, porucha štítné žlázy vede k poruše produkce inzulinu = diabetes.

Ultimativní vysvětlení

- Jaká je adaptivní výhoda větší náchylnosti vůči toxinům? Čeho je důsledkem? Jakou má evoluční historii?

- *Trade off* = znak, který je v nějakém prostředí vhodný pro reprodukci, ale může způsobit dotyčnému onemocnění (nebo nese to riziko) = selekční tlak (srpkovitá anémie).

- *Defense* = nemoc ukazuje na nedostatečně „trénovaný imunitní systém“ = přehnaná ochrana (alergie).