

# OBSAH

<b>1. Základní charakteristika genetických chorob a strategie jejich analýz .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Základní rozdělení a charakteristika genetických chorob .....</b>	<b>16</b>
1.1.1 Multifaktoriální choroby .....	18
1.1.2 Monogenní choroby .....	19
1.1.3 Mitochondriální choroby .....	21
1.1.4 Chromozomální poruchy .....	22
<b>1.2 Strategie analýzy predispozičních genů .....</b>	<b>23</b>
1.2.1 Analýzy lidského genomu .....	23
1.2.2 Zvířecí modely .....	26
<b>2. Genetika diabetes mellitus 1. typu .....</b>	<b>34</b>
<b>2.1 Molekulární podstata genetické predispozice .....</b>	<b>35</b>
<b>2.2 HLA systém .....</b>	<b>38</b>
2.2.1 Historie .....	38
2.2.2 Genový komplex .....	39
2.2.3 Nomenklatura .....	41
2.2.4 Struktura a funkce .....	42
2.2.5 HLA predispozice .....	44
<b>2.3 Další predispoziční geny .....</b>	<b>47</b>
2.3.1 Geny pro protein tyrozin-fosfatázu non-receptorového-typu 22 a 2 .....	49
2.3.2 Inzulinový gen .....	53
2.3.3 Gen pro vysoko-afinitní alfa řetězec receptoru IL-2 .....	55
2.3.4 Ostatní geny .....	56
<b>3. Genetika diabetes mellitus 2. typu .....</b>	<b>67</b>
<b>3.1 Patofyziologie hyperglykemie .....</b>	<b>69</b>
<b>3.2 Predispoziční geny asociované s poruchou inzulinové sekrece .....</b>	<b>72</b>
3.2.1 Transkripčnímu faktoru 7 – podobný, 2 .....	73
3.2.2 Ostatní geny .....	77
<b>3.3 Predispoziční geny asociované s inzulinovou rezistencí .....</b>	<b>80</b>
3.3.1 Peroxisomovými proliferátory aktivovaný receptor gama .....	81
3.3.2 Ostatní geny .....	83
<b>4. Genetika monogenních forem diabetes mellitus .....</b>	<b>100</b>
<b>4.1 MODY diabetes .....</b>	<b>105</b>
4.1.1 Mechanismus sekrece inzulinu z $\beta$ -buňky .....	105
4.1.2 Glukokinázový diabetes (GCK-MODY) .....	107
4.1.3 HNF-diabetes .....	113
4.1.4 Nové a vzácné typy MODY diabetu .....	120
<b>4.2 Novorozenecký diabetes .....</b>	<b>127</b>
<b>4.3 Genetické defekty účinku inzulinu .....</b>	<b>129</b>
4.3.1 Typ A inzulinové rezistence .....	130
4.3.2 Lipodystrofie .....	130

<b>4.4 Ostatní monogenní typy diabetes mellitus</b> .....	<b>131</b>
4.4.1 DM při cystické fibróze .....	131
4.4.2 Wolframův syndrom .....	132
4.4.3 Mitochondriální diabetes .....	132
4.4.4 Monogenní formy autoimunitně podmíněného diabetu .....	133
<b>5. Genetika komplikací diabetes mellitus</b> .....	<b>145</b>
<b>5.1 Genetická predikce diabetické nefropatie</b> .....	<b>145</b>
5.1.1 Predispoziční geny spojené se systémem renin-angiotenzin .....	148
5.1.2 Predispoziční geny spojené s oxidem dusnatým a endoteliální dysfunkcí .....	150
5.1.3 Predispoziční geny spojené s metabolizmem glukózy .....	151
5.1.4 Predispoziční geny spojené s metabolizmem karnozinu .....	153
5.1.5 Predispoziční geny ovlivňující další procesy .....	156
<b>5.2 Genetická predikce diabetické retinopatie</b> .....	<b>157</b>
<b>5.3 Genetická predikce choroby koronárních arterií</b> .....	<b>159</b>
<b>6. Epigenetika diabetes mellitus a jeho komplikací</b> .....	<b>165</b>
<b>6.1 Epigenetika jako spojující článek mezi genetickými a zevními faktory</b> .....	<b>165</b>
<b>6.2 Principy epigenetické regulace</b> .....	<b>169</b>
6.2.1 Metylace DNA .....	171
6.2.2 Acetylace a metylace histonů .....	172
6.2.3 Utlumení genů prostřednictvím RNA .....	173
<b>6.3 Role epigenetiky v etiopatogenezi diabetes mellitus a jeho komplikací</b> .....	<b>175</b>
<b>7. Zevní faktory</b> .....	<b>182</b>
<b>7.1 Zevní faktory a diabetes mellitus 1. typu</b> .....	<b>182</b>
<b>7.2 Zevní faktory a diabetes mellitus 2. typu</b> .....	<b>185</b>
Příloha .....	190
Přehled použitých zkratk .....	191
Seznam obrázků .....	194
Seznam tabulek .....	195