učební texty Univerzity Karlovy v Praze

ZÁKLADY BIOLOGIE a GENETIKY ČLOVĚKA

Berta Otová
Romana Mihalová

KAROLINUM

Základy biologie a genetiky člověka

doc. RNDr. Berta Otová, CSc.
MUDr. Romana Mihalová

Recenzovali:
RNDr. Ivan Votruba, DrSc.
doc. MUDr. Drahomíra Křenová, CSc.

Vydala Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum
jako učební text pro 1. lékařskou fakultu UK
Obálka Kateřina Řezáčová
Sazba DTP Nakladatelství Karolinum
První dotisk prvního vydání

© Univerzita Karlova v Praze, 2012
© Berta Otová, Romana Mihalová, 2012

Text neprošel jazykovou ani redakční úpravou nakladatelství

ISBN 978-80-246-2109-8
ISBN 978-80-246-2615-4 (online : pdf)

Univerzita Karlova v Praze
Nakladatelství Karolinum 2014

http://www.cupress.cuni.cz

Ukazka e-knihy, 16.06.2021 18:50:05, http://cupress.cuni.cz

OBSAH

PŘEDMLUVA 11

1. MENDELOVSKÁ DĚDIČNOST (*B. Otová*) 13
1.1 Základní genetická terminologie 13
1.2 Monohybridismus 14
1.3 Dihybridismus 16
1.3.1 Interakce nealelních genů 17

2. VYUŽITÍ MENDELOVÝCH ZÁKONŮ V MEDICÍNĚ (*B. Otová*) 21
2.1 Monogenně děděná onemocnění 21
2.1.1 Autosomálně recesivní onemocnění (AR onemocnění) 21
2.1.2 Autosomálně dominantní onemocnění (AD onemocnění) 25
2.1.3 Gonosomální recesivně dědičná onemocnění (GR onemocnění) 27
2.1.4 Gonosomálně lokalizovaná dominantně dědičná onemocnění (GD onemocnění) 30
2.1.5 Vybrané příklady Mendelovsky děděných fyziologických znaků 31
2.2 Procvičování 32

3. MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST (*B. Otová*) 35
3.1 Polygenní (kvantitativní) determinace 35
3.1.1 Odvození jednoduchého modelu polygenní dědičnosti 35
3.2 Multifaktoriální determinace znaku 37
3.2.1 Dědivost (heritabilita) 38
3.3 Dvojčecí metoda 39
3.4 Model prahového efektu 40
3.5 Multifaktoriálně podmíněné vady a choroby člověka 41
3.5.1 Prevence polygenních chorob 43
3.6 Procvičování 43

4. VAZBA GENŮ (*B. Otová*) 45
4.1 Rekombinace a vazba genů 46
4.1.1 Mapová vzdálenost 49
4.1.2 Jednotka mapové vzdálenosti 51
4.2 Genetické poradenství a vazba 53
4.2.1 Využití genetických polymorfismů v diagnostice – vazebná analýza pomocí markerů 53
4.2.1.1 Rodokmenová studie 53
4.2.1.1.1 Haplotyp (haploidní genotyp) 55
4.2.1.2 Vazebná analýza pomocí polymorfismu délky restrikčních fragmentů 57
4.3 Mapování a sekvenování genomu 59
4.3.1 Fyzikální a genetická mapa 59
4.3.2 Projekt mapování lidského genomu (Human Genome Project) 59
4.4 Procvičování 60

5. POPULAČNÍ GENETIKA (*B. Otová*) . . . 63
5.1 Zákonitost Castle-Hardy-Weinbergova (C-H-W) . . . 63
5.1.1 Odhad genových frekvencí . . . 64
5.1.2 X vázané geny a geny s mnohotnou alelií . . . 65
5.1.3 Polymorfismus . . . 66
5.1.3.1 Populační polymorfismus . . . 66
5.1.3.2 Genetické polymorfismy . . . 66
5.2 Selekce . . . 67
5.2.1 Selekce proti recesivním homozygotům . . . 67
5.2.2 Preference heterozygotů . . . 68
5.3 Mutace . . . 68
5.3.1 Indukované mutace . . . 69
5.3.2 Rozdělení mutací podle vlivu na nositele mutace . . . 70
5.3.3 Mutačně-selekční rovnováha . . . 70
5.4 Migrace . . . 70
5.5 Příbuzenské sňatky . . . 70
5.5.1 Inbred (inbreeding) . . . 72
5.5.2 Genetická zátěž populace . . . 73
5.6 Struktura populací . . . 73
5.6.1 Genetický drift . . . 73
5.6.2 Efekt zakladatele (efekt hrdla lahve) . . . 75
5.7 Procvičování . . . 75

6. BUŇKA A BUNĚČNÉ DĚLENÍ (*B. Otová*) . . . 77
6.1 Prokaryota a eukaryota . . . 77
6.1.1 Prokaryota – baktérie . . . 77
6.1.2 Eukaryota . . . 77
6.2 Buněčný cyklus somatických buněk eukaryot . . . 79
6.2.1 Interfáze . . . 79
6.2.1.1 G1 fáze . . . 79
6.2.1.1.1 Intracelulární regulace buněčného cyklu . . . 80
6.2.1.2 S fáze . . . 81
6.2.1.3 G2 fáze . . . 81
6.2.2 Mitóza . . . 81
6.2.3 Buněčná smrt – Apoptóza . . . 82
6.3 Meióza . . . 83
6.3.1 Průběh meiózy . . . 84
6.3.2 Gametogeneze . . . 87
6.3.2.1 Spermatogeneze . . . 87
6.3.2.2 Oogeneze . . . 87
6.4 Procvičování . . . 89

7. CYTOGENETIKA (*B. Otová*) . . . 91
7.1 Lokalizace DNA v jádře lidských somatických buněk . . . 91
7.1.2 Interfázní chromosom (chromatin) . . . 92
7.1.3 Mitotický chromosom . . . 92
7.2 Karyotyp . . . 96
7.2.1 Metody zpracování a barvení chromosomů . . . 96
7.2.1.1 Cytogenetické vyšetření . . . 96
7.2.1.2 Cytogenetické barvicí techniky . . . 96
7.2.1.3 Molekulární cytogenetika . . . 97
7.3 Změny struktury nebo počtu chromosomů . . . 98
7.3.1 Numerické odchylky – aneuploidie a polyploidie . . . 98
7.3.2 Onemocnění podmíněná numerickými odchylkami a jejich hlavní fenotypové charakteristiky . . . 99

7.3.2.1 Numerické odchylky autosomů . . . 99
7.3.2.2 Aneuploidie heterochromosomů . . . 100
7.3.2.3 Změny struktury chromosomů (strukturní aberace) a jimi podmíněné syndromy . . . 101
7.4 Procvičování . . . 105

8. MOLEKULÁRNÍ GENETIKA (*B. Otová*) . . . 107
8.1 Centrální dogma . . . 108
8.2 Chemie nukleových kyselin . . . 110
8.3 DNA . . . 110
8.3.1 Denaturace DNA . . . 111
8.3.2 Velikost genomu . . . 111
8.3.3 Typy DNA . . . 112
8.3.4 Replikace DNA . . . 113
8.4 RNA . . . 115
8.4.1 Ribosomální RNA . . . 115
8.4.2 Transferová RNA . . . 116
8.5 Transkripce . . . 117
8.5.1 Promotor . . . 117
8.5.2 Posttranskripční úpravy . . . 117
8.5.3 Reversní transkripce . . . 118
8.6 Translace . . . 119
8.6.1 Genetický kód . . . 120
8.6.2 Průběh translace . . . 121
8.7 Regulace genové exprese . . . 122
8.8 Mutace a reparační mechanismy . . . 123
8.8.1 Reparace DNA . . . 123
8.9 Genové inženýrství . . . 123
8.9.1 Analýza DNA . . . 124
8.9.2 Polymorfismus délky restrikčních fragmentů (RFLP) . . . 125
8.9.3 Southernův přenos . . . 126
8.9.4 Polymerázová řetězová reakce . . . 126
8.9.5 Sekvenování DNA . . . 128
8.9.6 Genové banky a genové knihovny . . . 128
8.9.7 DNA čipy (expresní profilování) . . . 129
8.9.8 DNA diagnostika . . . 130
8.10 Procvičování . . . 133

9. BUNĚČNÁ SIGNALIZACE (*B. Otová*) . . . 133
9.1 Typy signálních molekul . . . 135
9.2 Typy signalizací . . . 136
9.2.1 Lokální mediátory . . . 137
9.2.2 Přímá mezibuněčná komunikace . . . 138
9.2.3 Synaptické signalizace . . . 138
9.2.4 Endokrinní signalizace . . . 138
9.2.5 Intrakrinní signalizace . . . 139
9.3 Receptory . . . 139
9.3.1 Iontové kanály . . . 139
9.3.2 Receptory spojené s aktivací G proteinů . . . 139
9.3.3 Membránové receptory s enzymatickou aktivitou . . . 140

10. IMUNOGENETIKA (*B. Otová*) . . . 141
10.1 Imunita a imunologie . . . 141
10.1.1 Imunita nespecifická . . . 141
10.1.2 Imunita specifická . . . 141
10.1.2.1 Antigen . . . 142
10.1.2.2 Specifická imunitní reakce anticipující . . . 142

10.2 Imunitní reakce . . . 143
10.2.1 Bílé krvinky a jejich funkce . . . 143
10.2.1.1 T lymfocyty . . . 143
10.2.1.2 B lymfocyty . . . 144
10.2.2 Imunoglobuliny . . . 144
10.2.3 Přestavby genových segmentů imunoglobulinů . . . 146
10.3 Antigenní výbava somatických buněk člověka . . . 147
10.3.1 Systém AB0 . . . 147
10.3.2 Systém MN . . . 147
10.3.3 Systém Rh . . . 148
10.3.3.1 Fetální erytroblastóza . . . 149
10.3.4 Hlavní histokompatibilitní systém (HLA) . . . 149
10.3.4.1 Populační genetika HLA . . . 150
10.3.4.2 Asociace HLA antigenů a chorob . . . 151
10.4 Transplantace . . . 152
10.4.1 Transplantační pravidla . . . 152
10.4.2 Reakce štěpu proti hostiteli (GVHR) . . . 153
10.4.3 Transplantace u člověka . . . 154
10.5 Alergie . . . 154
10.6 Imunodeficity . . . 154
10.7 Procvičování . . . 155

11. GENETIKA ONKOGENEZE (*B. Otová*) . . . 157
11.1 Mechanismus vzniku nádorové buňky . . . 157
11.1.1 Protoonkogeny . . . 158
11.1.2 Tumor-supresorové geny . . . 158
11.1.3 Mutátorové geny . . . 159
11.2 Rodinný a sporadický výskyt nádorového onemocnění . . . 160
11.3 Kumulace mutací v buňce vedoucí k maligní transformaci . . . 162
11.4 Mutagenní faktory vnějšího prostředí a geny sekundárně ovlivňující vznik nádorů . . . 163
11.4.1 Chemické látky . . . 163
11.4.2 Fyzikální vlivy . . . 163
11.4.3 Biologické vlivy . . . 163
11.5 Imunitní systém a nádorová onemocnění . . . 164
11.6 Cytogenetická charakteristika nádorového růstu . . . 165
11.7 Preventivní opatření a směry terapie . . . 167
11.8 Procvičování . . . 168

12. POČETÍ A PRENATÁLNÍ VÝVOJ (*R. Mihalová, B. Otová*) . . . 169
12.1 Početí a časný vývoj zárodku . . . 169
12.1.1 Genomický imprinting . . . 169
12.1.2 Infertilita, sterilita . . . 170
12.1.3 Asistovaná reprodukce . . . 171
12.2 Prenatální vývoj . . . 171
12.3 Buněčná specifikace v průběhu prenatálního vývoje . . . 172
12.3.1 Kmenové buňky . . . 172
12.3.1.1 Terapeutické využití kmenových buněk . . . 173
12.3.2 Diferencované buňky . . . 173
12.4 Genetická kontrola prenatálního vývoje . . . 173
12.4.1 Molekulární aspekty vývoje . . . 173
12.4.1.1 HOX geny . . . 174
12.4.1.2 PAX geny . . . 174
12.4.1.3 Morfogeny . . . 175
12.4.1.4 Diferenciace pohlaví . . . 175
12.5 Inaktivace chromosomu X . . . 175
12.5.1 X chromatin . . . 177

12.6 Vrozené vývojové vady . . . 176
12.6.1 Teratogeny a jejich působení . . . 176
12.6.2 Nemoci matky . . . 180
12.7 Procvičování . . . 180

13. POSTNATÁLNÍ VÝVOJ ČLOVĚKA (*B. Otová*) . . . 181
13.1 Dětský věk . . . 181
13.2 Růst . . . 181
13.2.1 Sekulární akcelerace . . . 182
13.2.2 Funkční zvláštnosti dítěte . . . 182
13.3 Puberta . . . 183
13.4 Střední věk, životní styl a jeho význam pro člověka . . . 183
13.4.1 Vymezení a charakteristika středního věku . . . 183
13.4.1.1 Faktory ovlivňující zdraví . . . 184
13.5 Biologie stárnutí . . . 185
13.5.1 Teorie stárnutí . . . 185
13.5.1.1 Definování procesu stárnutí . . . 185
13.5.1.2 Evoluce a stárnutí . . . 186
13.5.1.3 Biologické příčiny stárnutí – teorie . . . 186
13.5.2 Buněčné aspekty stárnutí . . . 187
13.5.2.1 Buněčné dělení a stárnutí . . . 187
13.5.2.1.1 Teloméry . . . 187
13.5.2.1.2 Regulace buněčného cyklu . . . 188
13.5.2.1.3 Apoptóza . . . 188
13.5.3 Molekulární aspekty stárnutí . . . 189
13.5.3.1 Volné radikály, peroxidace lipidů, antioxidanty . . . 189
13.5.3.2 Mutace . . . 190
13.5.3.3 Vápník . . . 190
13.5.3.4 Glykace . . . 192
13.5.4 Genetická predisposice stárnutí . . . 193
13.5.4.1 Progerie a progerické syndromy . . . 193
13.5.5 Multifaktoriálně podmíněné choroby vyššího věku . . . 194
13.5.5.1 Genetická predispozice . . . 195
13.5.5.2 Faktory vnějšího prostředí / cílené zásahy ovlivňující proces stárnutí . . . 196
13.5.6 Imunitní systém . . . 196
13.5.7 Kalendářní stáří, dlouhověkost . . . 196

14. NUTRIGENETIKA A FARMAKOGENETIKA (*B. Otová*) . . . 199
14.1 Farmakogenetika . . . 199
14.2 Farmakogenomika . . . 199
14.3 Nádorová onemocnění . . . 200
14.3.1 Cytochromy P450 . . . 200
14.3.1.1 AmpliChip CYP450 test . . . 201
14.3.2 Tamoxifen . . . 201
14.3.2.1 Variabilita genu *CYP2D6* . . . 202
14.3.3 5-fluorouracil (pyrimidinový analog) . . . 202
14.3.4 Azathioprin . . . 202
14.3.5 Irinotecan (lék CAMPTO) . . . 203
14.4 Tuberkulóza . . . 203
14.5 Antidepresivum paroxetin . . . 203
14.6 Primachin . . . 204
14.7 Mnohočetná léková rezistence (MDR) . . . 204
14.7.1 ATP (adenosintrifosfát)-vázající membránové transportéry (ABC transportéry) . . . 204
14.7.1.1 P-glykoprotein . . . 204
14.8 Nutrigenetika a nutrigenomika . . . 204
14.8.1 Nutrigenetika . . . 204

14.8.2 Nutrigenomika . . . 205
14.8.3 Monogenně děděná variabilita genu . . . 205
14.8.3.1 Fenylketonurie . . . 205
14.8.3.2 Perzistující tolerance laktózy . . . 205
14.8.4 Autoimunitní onemocnění . . . 206
14.8.4.1 Celiakie (glutenová enteropatie) . . . 206
14.8.4.2 Diabetes mellitus I. typu . . . 206
14.8.5 Multifaktoriálně determinované choroby . . . 207
14.8.5.1 Diabetes mellitus II. typu . . . 207
14.8.5.2 Kardiovaskulární choroby . . . 207
14.8.5.3 Nutrigenetika a nádory . . . 208
14.8.5.4 Metabolismus alkoholu . . . 208

15. LÉKAŘSKÁ GENETIKA (*R. Mihalová*) . . . 211
15.1 Genetická konzultace . . . 211
15.2 Metody genetické prevence . . . 212
15.2.1 Prevence nádorových onemocnění . . . 212
15.2.2 Prevence vrozených vad . . . 212
15.2.2.1 Primární (prekoncepční) prevence . . . 212
15.2.2.2 Sekundární (prenatální) prevence . . . 213
15.2.2.3 Terciární (perinatální a postnatální) prevence . . . 215
15.3 Etické a právní problémy lékařské genetiky . . . 215
15.3.1 Ochrana osobních údajů . . . 215
15.3.2 Právo informované volby . . . 215
15.3.3 Umělé ukončení těhotenství . . . 216
15.3.4 Presymptomatická diagnostika . . . 216
15.3.5 Asistovaná reprodukce . . . 216

16. PROCVIČOVÁNÍ – VÝSLEDKY . . . 219

PŘEDMLUVA

Vážené studentky, vážení studenti,

nové vydání učebních textů *Základy biologie a genetiky* člověka pro bakalářské nelékařské studijní programy vychází ze skript *Základy biologie a genetiky – Vývoj a růst člověka*; vydaných roku 2006. Bakalářské studium na lékařské fakultě je vysokoškolské studium koncipované v souladu s požadavky moderní organizace zdravotnictví. Tento typ studia vede k získání hlubších teoretických poznatků v základních medicínských oborech. Jednou z těchto oblastí je biologie člověka a zejména pak nauka o dědičnosti – genetika. Genetika je propojena s většinou klinických oborů, jako je například interna, gynekologie, pediatrie, neurologie, psychiatrie atp. Genetika a její praktická aplikace je stále podstatnější součástí činnosti každého zdravotníka. Znalost genetických zákonitostí umožňuje pochopit podstatu řady onemocnění a reakcí organismu, jako jsou metabolické poruchy, civilizační choroby (diabetes, alergie, hypertenze apod.), onkologická onemocnění, vývojové vady, odezva na farmaka, složení stravy a další. Zabývá se možností diagnostiky, prevence a terapie geneticky podmíněných onemocnění a též vlivy prostředí ve vztahu ke genetické výbavě člověka.

Texty shrnují základní poznatky rozsáhlého a dynamicky se rozvíjejícího oboru lékařské biologie a genetiky. Oproti předešlým učebním textům jsou zejména rozšířeny o nové poznatky z oblasti molekulární genetiky, buněčné signalizace, negenetické regulace genetické informace, o nové poznatky týkající se prenatálního vývoje, farmakogenetiky a nutrigenetiky. U jednotlivých kapitol jsou uvedeny konkrétní příklady aplikace genetiky a v závěrečné 16. kapitole jsou vysvětlena řešení.

Přáli bychom si, aby nové přepracované vydání učebních textů přispělo k získání nezbytných informací pro bakalářské studium.

Doporučená literatura:

Kočárek, E.: *Genetika.* Praha: Scientia, 2010 (učebnice pro gymnázia).

Autoři děkují doc. MUDr. D. Křenové, CSc., a RNDr. I. Votrubovi, DrSc., za recenzi učebního textu.

B. Otová, R. Mihalová

1 MENDELOVSKÁ DĚDIČNOST

GENETIKA – NAUKA O DĚDIČNOSTI

Genetika se jako vědní obor začala systematicky rozvíjet ve dvacátém století. Zakladatelem genetiky je brněnský opat **Johan Gregor Mendel** (1822–1884).

Bez znalosti podstaty přenosu genetické informace (geny, chromosomy) matematickou analýzou hybridizačních pokusů (které několikerým opakováním ověřoval) vyvodil, že **rodič má dva párové „faktory", které podmiňují znak**. Na potomka se přenáší od každého rodiče pouze jeden z nich.

Klasické **Mendelovy pokusy se zahradním hrachem** daly základ poznatkům o přenosu genů z jedné generace do generace další. Při hybridizačních pokusech s hrachem si Mendel vybral sedm párů odlišných znaků, například kulatá nebo svraštělá zrna, vysoké rostliny a zakrslé, červené a bílé květy, zelená a žlutá semena atd. Prezentace k vybraným kapitolám jsou dostupné na: cupress.cuni.cz

1.1 ZÁKLADNÍ GENETICKÁ TERMINOLOGIE

Pro oživení základních genetických termínů uvádíme před kapitolou, která se týká Mendelových zákonů, stručnou genetickou terminologii.

Gen je definován jako část molekuly DNA nesoucí genetickou informaci pro syntézu specifického polypeptidického řetězce (strukturní gen) nebo pro syntézu RNA. Je to určitá, různě dlouhá, sekvence nukleotidů (viz kapitola Molekulární genetika). Gen je chápán jako jednotka funkce.

Exprese eukaryotních genů je souhrn všech dějů, které se podílejí na průběhu transkripce a translace.

Genotyp je genetická výbava jedince; soubor všech alel jedince. V užším pojetí je to dvojice alel téhož lokusu na homologních chromosomech.

Znak představuje z genetického hlediska každou definovatelnou vlastnost organismu. Například krevní skupinu, barvu očí, výšku, polydaktylii (nadpočetné prsty), rozštěp rtu atp.

Soubor všech znaků individua představuje **fenotyp** jedince. V užším smyslu je fenotypem míněna konkrétní forma znaku. Fenotyp je určován genotypem a může být modifikován vnějším prostředím.

Alely jsou různé formy genu odpovědné za jeho odlišné projevy. V rámci populace může mít jeden gen i více forem (mnohotná alelie – např. krevní systém ABO, polymorfismus transplantačních antigenů kódovaný geny HLA komplexu).

Interakce alel téhož genu (lokalizace genů na homologních chromosomech): dvě shodné alely znamenají **homozygotní stav (homozygotní genotyp)**. Jedinec může být buď dominantní homozygot (*AA*) nebo recesivní homozygot (*aa*). Dvě odlišné alely (*Aa*) podmiňují **heterozygotní stav (heterozygotní genotyp)**. **Alely téhož genu** mohou mít vůči sobě **vztah**:

a) úplné **dominance a recesivity**, kdy fenotyp jedince určuje dominantní alela již v jedné dávce. Fenotyp odpovídající recesivní alele je při lokalizaci genu na autosomech realizován jen u recesivních homozygotů. V případě genů lokalizovaných na heterochromosomu X, je recesivní alela u mužů vyjádřena i v jedné dávce – hemizygotní stav (pseudodominance).
b) **neúplné dominance**, kdy fenotyp heterozygota není shodný s fenotypem homozygotů. Například u dominantního homozygota (*AA*) jsou u rostliny nocenky květy zabarveny červeně. Heterozygotní rostliny (*Aa*) mají květy zbarveny růžově a recesivní homozygoti (*aa*) bíle.
c) **kodominance**, genový produkt obou alel se rovnocenně projeví ve fenotypu. Jako příklad můžeme uvést krevní skupiny AB nebo MN. Jedinci s těmito krevními skupinami jsou heterozygoty. Kodominantní vztah mají např. také alely genů, které kódují transplantační antigeny.

Monogenní dědičnost znamená situaci, kdy znak je určován jedním párem genů. Dědičnost odpovídá Mendelovým zákonům. Vnější prostředí má většinou jen malý nebo žádný vliv na expresi monogenně podmíněných znaků. Jednou z výjimek je fenylketonurie (monogenně děděná metabolická vada – viz dále), kdy dieta některé fenotypové projevy onemocnění potlačí.

Pojem **multifaktoriální dědičnost** vyjadřuje skutečnost, že na expresi znaku se podílí jak genetická predispozice, tak faktory vnějšího prostředí. Dědičnost je kontrolována mnoha geny (polygenní dědičnost).

Zpětné křížení je křížení heterozygota s homozygotem. **Testovací zpětné křížení** (backcross – Bc) je křížení heterozygota s recesivním homozygotem.

1.2 MONOHYBRIDISMUS

V hybridizačním pokusu Mendel sledoval jeden pár vybraných znaků, například zabarvení semen. Při hybridizačních pokusech vždy začínal křížení rostlin od tzv. **„čistých linií“ pro sledovaný znak.** Parentální linie (rodičovské) byli tedy homozygotní pro zvolenou variantu znaku (např. pro žlutá a nebo zelená semena; červené versus bílé květy atp.). Křížením jedinců parentální generace získal **hybridy** (kříženec) **první filiální generace (F1)** a jejich samosprášením potomstvo **druhé filiální generace (F2)**. Ve všech pokusech se všechny rostliny v F1 generaci vždy podobaly pouze jednomu z rodičů. **F1 generace** byla vždy **uniformní**. Uniformita F1 generace bývá nazývána **1. zákonem dědičnosti Mendelova typu.**

V našem konkrétním případě měly všechny rostliny F1 generace žlutá semena. Ty **znaky**, které se u F1 hybridů manifestovaly ve fenotypu, nazval Mendel **dominantní** a ty, které se v F1 generaci nemanifestovaly, **recesivní**. Po samosprášení rostlin F1 generace se **v F2 generaci** vyskytly jak rostliny s dominantním fenotypem (žlutá semena), tak s recesivním (zelená semena). **Dominantní a recesivní znaky** byly vždy **v poměru 3 : 1**. Přechodné formy mezi znaky nebyly pozorovány. Alely sledovaného genu si označíme ***A*** (dominantní) a ***a*** (recesivní).

Samosprášením jednotlivých rostlin F2 generace vznikla F3 generace. Rostliny s recesivním fenotypem v F2 generaci měly v F3 generaci pouze potomstvo s tímto fenotypem (v našem případě zelená semena). Potomstvo rostlin s dominantním fenotypem (žlutá semena), mělo v F3 generaci převážně dominantní, ale i recesivní fenotyp. Mendel z těchto pokusů odvodil, že **fenotypový poměr 3 : 1 v F2 generaci je** podmíněn **genotypovým poměrem 1 (*AA*) : 2 (*Aa*) : 1 (*aa*)**.

Z těchto párových „faktorů“ **pouze jeden je předáván potomkovi. Který z nich, je náhodný jev. Tento závěr je označován jako 2. Mendelův zákon, zákon náhodné segregace genů do gamet.**

Pohlavní buňky (gamety) mají, na rozdíl od somatických buněk (tělních), pouze **jednu alelu** (formu genu) **pro každý znak**. Gamety rodiče homozygotní linie se žlutými semeny nesou alelu *A*, gamety homozygotní linie se zelenými semeny alelu *a*. Genotyp parentální generace je *AA* a *aa*. V F1 generaci je fenotyp podmíněn genotypem *Aa*. Každý jedinec F1 generace tvoří dva typy gamet *A* a *a* s 50% pravděpodobností.

Hybridizační pokus provedený na zahradním hrachu (sledovaný znak – zabarvení semen) znázorňuje Tabulka 1.1.

Tab. 1.1 Fenotypy, genotypy a gamety v parentální generaci

Parentální generace (P)		
Fenotyp	**žlutá**	**zelená**
Genotyp	***AA***	***aa***
Gamety	***A***	***a***

Křížením parentální generace ***AA*** x ***aa*** vzniká generace **F1** s uniformním zbarvením semen. Semena jsou žlutá jako u rodiče s dominantním genotypem. Genotyp jedinců F1 generace je heterozygotní ***Aa***.

Tab. 1.2 Fenotyp, genotyp a gamety v první filiální generaci

První filiální generace (F1)		
Fenotyp	**žlutá**	
Genotyp	***Aa***	
Gamety	***A (50 %)***	***a (50 %)***

Vzájemným křížením jedinců **F1** generace (heterozygotní genotyp ***Aa***) vzniká **F2 generace** s fenotypovými štěpnými poměry **3** (semena žlutá) **: 1** (zelená). Genotypové štěpné poměry jsou **1 (*AA*) : 2 (*Aa*) : 1 (*aa*).**

Tab. 1.3 Výsledek křížení jedinců F1 generace, vznik F2 generace

Gamety	**samičí**	***A***	***a***
samčí	***A***	***AA***	***Aa***
	a	***Aa***	***aa***

⇒ **Genotypy F2 generace**

Tab. 1.4 Fenotyp, genotyp a gamety ve druhé filiální generaci

Druhá filiální generace (F2)				
Fenotyp	**žlutá**	**žlutá**		**zelená**
Genotyp	***AA***	***Aa***		***aa***
Gamety	***A***	***A***	***a***	***a***

Když Mendel provedl **zpětné testovací křížení** (Bc) hybridních rostlin F1 generace (*Aa*) s recesivními homozygoty parentální generace (*aa*), vyskytly se u nich oba znaky v následující generaci **v poměru 1 : 1**. Tento typ štěpení je nazýván **3. Mendelův zákon**.

U hybridních rostlin vznikají dva typy gamet. 50 % gamet nese dominantní alelu (*A*), 50 % recesivní alelu (*a*). Recesivní homozygot tvoří jediný typ gamet s recesivní alelou. Polovina potomstva jsou heterozygoti (*Aa*) s fenotypem odpovídajícím dominantní alele (žlutá semena) a polovina recesivní homozygoti (*aa*) se zelenými semeny.

Tatáž zákonitost platila pro všech sedm znaků, které Mendel jednotlivě sledoval.

Tab. 1.5 Zpětné testovací křížení

Gamety	**F1**	***A***	***a***
Parentální	***a***	***Aa***	***aa***
	a	***Aa***	***aa***

⟹ **Genotypy Bc generace**

1.3 DIHYBRIDISMUS

V další sérii pokusů Mendel sledoval u hrachu **dva znaky současně**. Například rostliny s kulatými a žlutými semeny a se semeny svraštělými a zelenými.

F1 generace byla **uniformní**. V tomto případě byla semena kulatá a žlutá. **V F2 generaci vznikly čtyři fenotypové kombinace** v poměru **9 : 3 : 3 : 1** (respektive 9/16; 3/16; 3/16; 1/16)**.**

Tab. 1.6 Parentální generace, dihybridismus

Parentální generace (P)		
Fenotyp	**Žlutá, kulatá**	**Zelená, svraštělá**
Genotyp	***AABB***	***aabb***
Gamety	***AB***	***ab***

Tab. 1.7 Schéma křížení při sledování dvou znaků v F1 generaci

První filiální generace (F1)				
Fenotyp	**Žlutá, kulatá**			
Genotyp	***AaBb***			
Gamety	***AB (25 %)***	***Ab (25 %)***	***aB (25 %)***	***ab (25 %)***

Tab. 1.8 Schéma křížení při sledování dvou znaků v F2 generaci

Druhá filiální generace (F2)					
Gamety	**Samičí**	***AB***	***Ab***	***aB***	***ab***
Samčí	***AB***	***AABB***	***AABb***	***AaBB***	***AaBb***
	Ab	***AABb***	***AAbb***	***AaBb***	***Aabb***
	aB	***AaBB***	***AaBb***	***aaBB***	***aaBb***
	ab	***AaBb***	***Aabb***	***aaBb***	***aabb***

⇒ **Genotypy F2 generace**

Fenotyp semen – štěpné poměry:
9 (žlutá a kulatá) **: 3** (žlutá a svraštělá) **: 3** (zelená a kulatá) **: 1** (zelená a svraštělá)
Genotyp A.B. : A.bb : aaB. : aabb
(Tečka znamená, že druhá alela může být buď dominantní nebo recesivní.)

Tab. 1.9 Dihybridismus, testovací křížení

Zpětné testovací křížení (Bc)					
Gamety	**F1**	***AB***	***Ab***	***aB***	***ab***
Parentální (*aabb*)	***ab***	***AaBb***	***Aabb***	***aaBb***	***aabb***
	ab				
	ab				
	ab				

Potomci zpětného křížení jedinců F1 generace s dvojnásobnými recesivními homozygoty parentální generace tvoří čtyři **fenotypové třídy v poměru 1 : 1 : 1 : 1**. Fenotypy: rostliny s oběma dominantními znaky (semena žlutá a kulatá), s jedním znakem dominantním a druhým recesivním (semena žlutá a svraštělá) a reciproce (semena zelená a kulatá) a s oběma znaky recesivními (semena zelená a svraštělá). Genotypy: **AaBb, Aabb, aaBb, aabb**.

Sledování dvou znaků současně (dihybridismus) ukázalo, že **odlišné genové páry segregují do gamet na sobě nezávisle**. Tento fakt je nazýván **4. Mendelovým zákonem**. **Zákonitost volné kombinovatelnosti genů v gametách platí v případě, že sledované geny jsou lokalizovány na různých párech chromosomů**. Volná kombinovatelnost genů nastává i v případě jejich lokalizace na stejném chromosomu při mapové vzdálenosti 50 cM (viz vazba genů).

Štěpné poměry vyplývající z Mendelových zákonů jsou odrazem pravděpodobnosti s jakou jednotlivé typy potomků mohou vznikat (mají pravděpodobnostní povahu). V reálných hybridizačních experimentech mohou být empiricky získané štěpné poměry ovlivněny náhodnými statistickými odchylkami. Proto je vždy nezbytné shodu empirických štěpných poměrů s určitým předpokladem způsobu dědičnosti ověřovat pomocí statistických pravděpodobnostních testů (neparametrický Chí-kvadrát-test).

1.3.1 Interakce nealelních genů

Interakce mezi dvěmi geny (alelami dvou odlišných genů – nealelní interakce) se uplatňují při fenotypovém projevu jednoho znaku. Nealelní interakce většinou vedou u dihybri-

dismu k modifikaci Medelovských fenotypových štěpných poměrů 9 : 3 : 3 : 1 v F2 generaci (viz výše). Změny fenotypových štěpných poměrů F2 generace a testovacího zpětného křížení ukazuje Tabulka 1.10.

Tab. 1.10 Vybrané příklady interakcí alel dvou genů

Nealelní genové interakce	Štěpné poměry	
	F2	Bc
KOMPLEMENTARITA	9 : 7	1 : 3
RECESIVNÍ EPISTÁZE	9 : 3 : 4	1 : 1 : 2
DOMINANTNÍ EPISTÁZE	12 : 3 : 1	2 : 1 : 1
NEKUMULATIVNÍ DUPLICITNÍ GENY S DOMINANCÍ	15 : 1	3 : 1
KUMULATIVNÍ DUPLICITNÍ GENY S DOMINANCÍ	9 : 6 : 1	1 : 2 : 1
KUMULATIVNÍ DUPLICITNÍ GENY BEZ DOMINANCE	1 : 4 : 6 : 4 : 1	1 : 2 : 1

Pro ilustraci nealelních interakcí uvádíme dva příklady u člověka:

Recesivní epistáze:

a) *Albinismus*

Tvorba pigmentu je, velmi zjednodušeně, podmíněna interakcí dvou genů. **Jeden** z nich ovlivňuje **možnost tvorby pigmentu**, **druhý konkrétní zabarvení**. Nadřazený (epistatický) gen je tzv. chromogen C, jehož **dominantní alela** (*C*) podmiňuje **syntézu enzymu tyrosinasy** (enzymu nezbytného pro tvorbu pigmentu melaninu)**. Recesivní homozygoti (*cc*)** tento enzym netvoří a v důsledku toho u nich nevzniká pigmentace (**albíni**). Druhý gen je odpovědný za konkrétní zabarvení (např. pokožky, duhovky, …). Tento gen označíme gen B s alelami *B/b;* alela *B* podmiňuje temnější zbarvení / alela *b* světlejší zbarvení. Štěpné poměry v F2 generaci při tomto typu nealelní interakce jsou 9 : 3 : 4, tzn., že **recesivní homozygoti *cc* nesyntetizují tyrosinasu** a tím je zamezena tvorba pigmentu. Recesivní homozygocie v chromogenu C má nadřazený (epistatický) účinek na fenotypový projev. Tabulka 1.11 ukazuje genotypy F2 generace a odvození fenotypových štěpných poměrů 9 : 3 : 4.

Tab. 1.11 Recesivní epistáze

Druhá filiální generace (F2)					
Gamety	**Samičí**	***CB***	***Cb***	***cB***	***cb***
Samčí	***CB***	***CCBB***	***CCBb***	***CcBB***	***CcBb***
	Cb	***CCBb***	***CCbb***	***CcBb***	***Ccbb***
	cB	***CcBB***	***CcBb***	***ccBB***	***ccBb***
	cb	***CcBb***	***Ccbb***	***ccBb***	***ccbb***

⇒ **Genotypy F2 generace**

b) Krevně skupinový systém AB0

Při vzniku antigenů systému AB0 na buněčných membránách se uplatňují dva geny – **gen H** (dominantní alela *H*, recesivní *h*) a **gen** kódující antigeny **systému AB0** (alely *A, B, 0*). Alely *A* a *B* jsou vůči sobě kodominantní a obě jsou vůči alele *0* dominantní. Podle přítom-

ných antigenů můžeme rozlišit lidi do čtyř krevních skupin: A (genotyp *AA* nebo *A0*), B (genotyp *BB* nebo *B0*), AB (genotyp (*AB*), 0 (genotyp *00*).

Dominantní alela genu H kóduje **antigen H**, což je prekurzor antigenů A i B. **Antigen H** je tvořen pěti monosacharidy; **N-acetylglukosamin, D-galaktosa, N-acetylgalaktosamin, D-galaktosa, L-fukosa** v uvedeném pořadí.

U recesivních homozygotů (*hh*) se netvoří **prekursor** (**antigen H**) pro uplatnění alel AB0 systému.

Gen kódující antigeny AB0, jak jsme uvedli výše, se vyskytuje v populaci ve třech formách (alely *A, B, 0*). **Antigen A** (kódovaný alelou *A*) vzniká, **když na prekurzor H (antigen H)** je navázán **monosacharid N-acetylglukosamin. Antigen B** (kódovaný alelou *B*) vzniká navázáním **monosacharidu D-galaktosy** na H prekurzor.

Krevní skupina 0 znamená **pouze přítomnost prekurzoru H (antigenu H);** alela *0* AB0 systému představuje ztrátovou mutaci.

Pro fenotypový projev AB0 systému je tedy **nezbytná** přítomnost dominantní alely genu H (genotyp ***HH*** nebo ***Hh***). **Recesivní homozygoti *hh* neumožní** uplatnění genu**,** který kóduje **antigeny AB0** sytému.

Systém je výjimečný přítomností přirozených protilátek (aglutininů) v séru proti nepřítomným antigenům krevně skupinového systému.

Tabulka 1.12 Schéma antigenů a protilátek v AB0 a H systému – genotyp ***HH*** nebo ***Hh***.

Krevní skupina	A a B antigeny	Protilátky anti-A/anti-B	Protilátky anti-H
A	A	anti-B	žádné
B	B	anti-A	žádné
AB	A i B	žádné	žádné
0	žádný	anti-A i anti-B	žádné

Tab. 1.13 Bombajský fenotyp – schéma antigenů a možných protilátek v AB0 a H systému – genotyp ***hh*.**

Krevní skupina	A a B antigeny	Protilátky anti-A/anti-B	Protilátky anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H

2 VYUŽITÍ MENDELOVÝCH ZÁKONŮ V MEDICÍNĚ

MONOGENNĚ PODMÍNĚNÁ ONEMOCNĚNÍ

Experimentální výsledky Mendelových pokusů jsou využívány i v oblasti medicíny. Dědičnými chorobami se zabývá **síť pracovišť lékařské genetiky**.

Genetické poradenství poskytuje informaci o onemocnění vyskytujícím se v rodině, hodnotí, zda je nebo není dědičně podmíněné a jaká je pravděpodobnost jeho výskytu u dalších členů rodiny (riziko opakování). Poskytuje rodině informaci jak genetickým rizikům čelit. Podmínkou pro posouzení situace je znalost diagnózy a sestavení co nejobsáhlejšího rodokmenu (viz kapitola Genetické poradenství). V současné době je u většiny monogenně děděných chorob možné navázat na pravidla Mendelovské dědičnosti a metodami molekulární genetiky určit jedince s mutovanou alelou (jedince s alelou se změněnou genetickou informací) (viz kapitola Mutace).

Na Obrázku 2.1 jsou znázorněny nejdůležitější symboly, pomocí kterých je tvořen rodokmen.

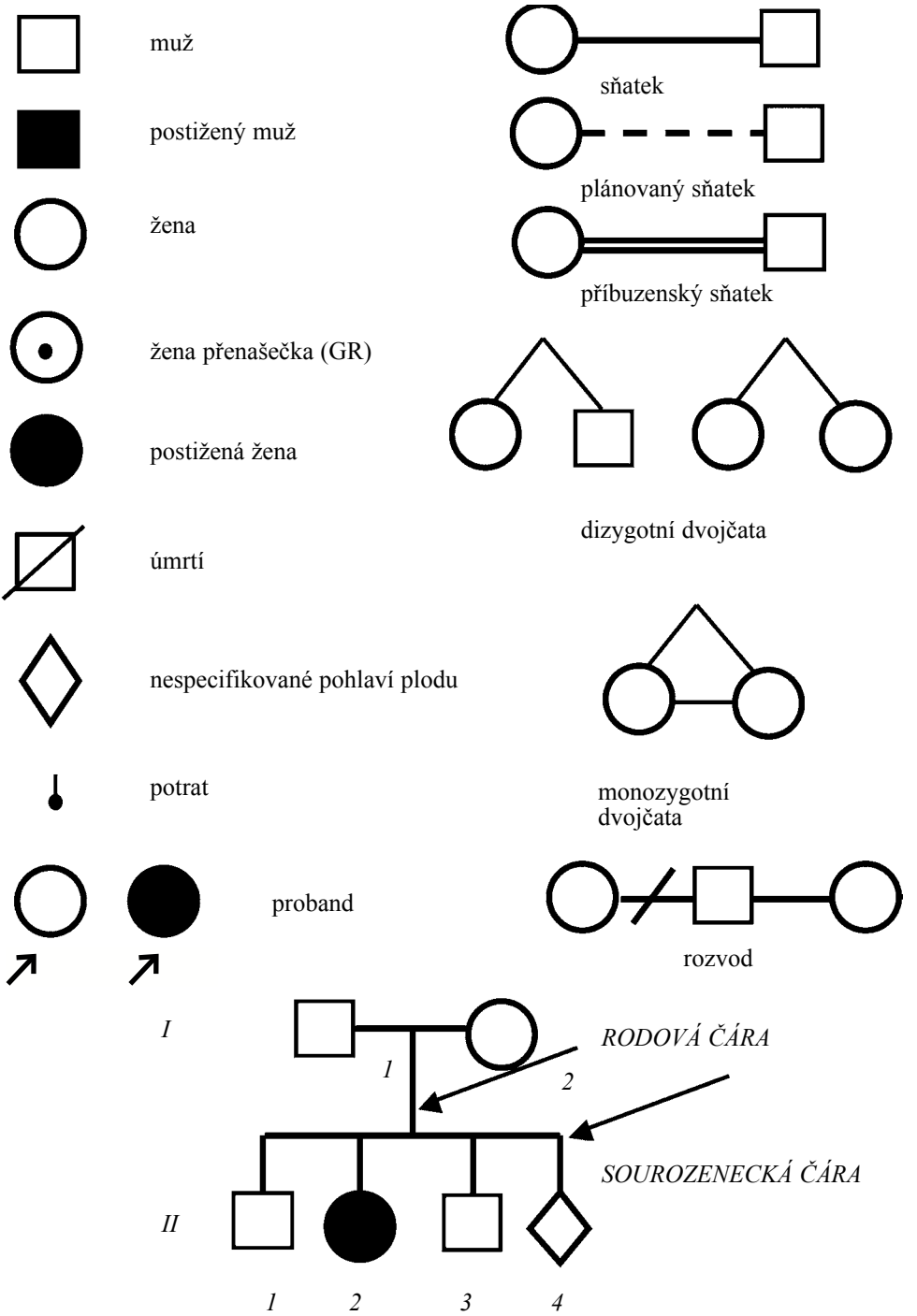
2.1 MONOGENNĚ DĚDĚNÁ ONEMOCNĚNÍ

Následující text uvádí příklady Mendelovsky děděných chorob a výpočet pravděpodobnosti výskytu onemocnění. Bez této základní znalosti není možná zpřesňující diagnóza metodami molekulární genetiky (viz kapitola Molekulární genetika).

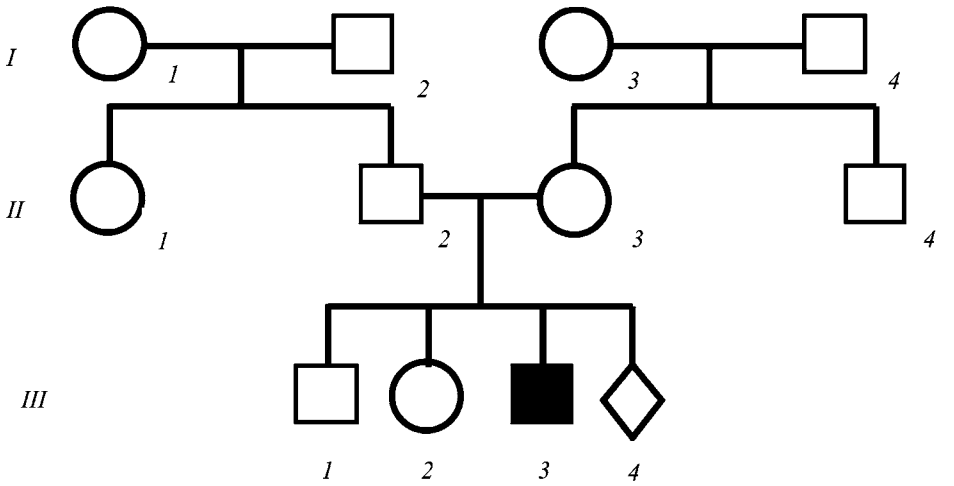
2.1.1 Autosomálně recesivní onemocnění (AR onemocnění)

AR onemocnění **se manifestují jen u recesivních homozygotů**.

Pro choroby podmíněné autosomálně recesivně platí, že **zdravým rodičům se může narodit postižené dítě** (recesivní homozygot *aa*). Pak to znamená, že oba rodiče jsou heterozygoti pro daný gen (*Aa*). Zdravý sourozenec postiženého dítěte může být pro sledovaný gen heterozygotem s pravděpodobností 2/3 nebo dominantním homozygotem s pravděpodobností 1/3 (viz Monohybridismus; Tabulka 1.3). Obě pohlaví jsou postižena se stejnou pravděpodobností.



Obr. 2.1 Vybrané symboly používané při sestavování rodokmenu



Genotypy

Zdraví jedinci – genotyp *AA* nebo *Aa*
Postižení jedinci – genotyp *aa*

Rodiče II/2 a II/3 jsou heterozygoti *Aa*

Zdravé dítě **III/1, III/2**: genotyp ***AA (pravděpodobnost 1/3)***

nebo *Aa (pravděpodobnost 2/3)*

Postižené dítě **III/3**: genotyp ***aa***

III/4: **pravděpodobnost** narození dítěte

a) **postiženého** (genotyp *aa*) **1/4**
b) **zdravého** (genotyp *AA, Aa*) **3/4**

Obr. 2.2 Autosomálně recesivní dědičnost
A – dominantní alela; *a* – recesivní alela (mutovaná)

Dvěma zdravým heterozygotům se narodí postižené dítě s 25% pravděpodobností, což vyplývá z Mendelova pravidla o segregaci genů do gamet a náhodné kombinaci gamet při oplození u monohybridismu. Příbuzenské sňatky výskyt AR onemocnění zvyšují (viz kapitola Populační genetika).

Rodokmen s výskytem AR choroby je znázorněn na Obrázku 2.2.

Příklady autosomálně recesivních onemocnění:

Cystická fibróza

Cystická fibróza je jedno z nejčastějších autosomálně recesivních onemocnění člověka, které postihuje zejména činnost žláz s vnější sekrecí. Výskyt cystické fibrózy je 1/2500