

učební texty Univerzity Karlovy v Praze

# ZÁKLADY BIOLOGIE a GENETIKY ČLOVĚKA

Berta  
Otová

Romana  
Mihalová

## 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>



# OBSAH

<b>PŘEDMLUVA</b> .....	11
<b>1. MENDELOVSKÁ DĚDIČNOST (B. Otová)</b> .....	13
1.1 Základní genetická terminologie .....	13
1.2 Monohybridismus .....	14
1.3 Dihybridismus .....	16
1.3.1 Interakce nealelních genů .....	17
<b>2. VYUŽITÍ MENDELOVÝCH ZÁKONŮ V MEDICÍNĚ (B. Otová)</b> .....	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
<b>3. MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST (B. Otová)</b> .....	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
<b>4. VAZBA GENŮ (B. Otová)</b> .....	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

<b>5. POPULAČNÍ GENETIKA (B. Otová)</b> .....	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 Selektce .....	67
5.2.1 Selektce 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
<b>6. BUŇKA A BUNĚČNÉ DĚLENÍ (B. Otová)</b> .....	77
6.1 Prokaryota a eukaryota .....	77
6.1.1 Prokaryota – bakterie .....	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
<b>7. CYTOGENETIKA (B. Otová)</b> .....	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
<b>8.</b>	<b>MOLEKULÁRNÍ GENETIKA (B. Otová)</b>	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
<b>9.</b>	<b>BUNĚČNÁ SIGNALIZACE (B. Otová)</b>	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
<b>10.</b>	<b>IMUNOGENETIKA (B. Otová)</b>	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 ABO	147
10.3.2	Systém MN	147
10.3.3	Systém Rh	148
10.3.3.1	Fetální erytroblastóza	149
10.3.4	Hlavní histokompatibilní 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
<b>11.</b>	<b>GENETIKA ONKOGENEZE (B. Otová)</b>	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
<b>12.</b>	<b>POČETÍ A PRENATÁLNÍ VÝVOJ (R. Mihalová, B. Otová)</b>	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
<b>13.</b>	<b>POSTNATÁLNÍ VÝVOJ ČLOVĚKA (B. Otová)</b>	<b>181</b>
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 predispozice 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
<b>14.</b>	<b>NUTRIGENETIKA A FARMAKOGENETIKA (B. Otová)</b>	<b>199</b>
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 <i>CYP2D6</i>	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)-vázájící 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
<b>15.</b>	<b>LÉKAŘSKÁ GENETIKA (R. Mihalová) .....</b>	<b>211</b>
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
<b>16.</b>	<b>PROCVIČOVÁNÍ – VÝSLEDKY .....</b>	<b>219</b>

# 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 možnostmi 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 nutri-genetiky. 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 několikrát opakovaním 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 svaštělá zrna, vysoké rostliny a zakrslé, červené a bílé květy, zelená a žlutá semena atd. Prezentace k vybraným kapitolám jsou dostupné na: [cupress.cuni.cz](http://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 genetiky). Gen je chápán jako jednotka funkce.

**Expresí 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** (back-cross – 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 (křížence) první filiální generace (F1)** a jejich samošprášením 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 samošprášení 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 – zbarvení semen)** znázorňuje Tabulka 1.1.

Tab. 1.1 Fenotypy, genotypy a gamety v parentální generaci

Parentální generace (P)		
Fenotyp	žlutá	zelená
Genotyp	<i>AA</i>	<i>aa</i>
Gamety	<i>A</i>	<i>a</i>

**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 filiiální generaci

První filiiální generace (F1)		
Fenotyp	žlutá	
Genotyp	<i>Aa</i>	
Gamety	<i>A</i> (50 %)	<i>a</i> (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	<i>A</i>	<i>a</i>	⇒ Genotypy F2 generace
samčí	<i>A</i>	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	
	<i>a</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	

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

Druhá filiální generace (F2)			
Fenotyp	žlutá	žlutá	zelená
Genotyp	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>
Gamety	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>a</i>

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	<i>A</i>	<i>a</i>	⇒ Genotypy Bc generace
Parentální	<i>a</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	
	<i>a</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>	

## 1.3 DIHYBRIDISMUS

V další sérii pokusů Mendel sledoval u hrachu **dva znaky současně**. Například rostliny s kulatými a žlutými semeny a se semeny svráštělými 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, svráštělá
Genotyp	<i>AABB</i>	<i>aabb</i>
Gamety	<i>AB</i>	<i>ab</i>

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

První filiální generace (F1)				
Fenotyp	Žlutá, kulatá			
Genotyp	<i>AaBb</i>			
Gamety	<i>AB</i> (25 %)	<i>Ab</i> (25 %)	<i>aB</i> (25 %)	<i>ab</i> (25 %)



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

Druhá filiální generace (F2)					
Gamety	Samičí	<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>
Samičí	<i>AB</i>	<i>AABB</i>	<i>AABb</i>	<i>AaBB</i>	<i>AaBb</i>
	<i>Ab</i>	<i>AABb</i>	<i>Aabb</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>
	<i>aB</i>	<i>AaBB</i>	<i>AaBb</i>	<i>aaBB</i>	<i>aaBb</i>
	<i>ab</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>	<i>aaBb</i>	<i>aabb</i>

⇒ Genotypy F2 generace

**Fenotyp semen – štěpné poměry:**

**9** (žlutá a kulatá) : **3** (žlutá a svráštělá) : **3** (zelená a kulatá) : **1** (zelená a svráštělá)

**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	<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>
Parentální ( <i>aabb</i> )	<i>ab</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>	<i>aaBb</i>	<i>aabb</i>
	<i>ab</i>				
	<i>ab</i>				
	<i>ab</i>				

**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 svráštělá) a reciproce (semena zelená a kulatá) a s oběma znaky recesivními (semena zelená a svráštělá). 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 dvěma 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 tyrosinasy** a tím je zamezena tvorba pigmentu. Recesivní homozygotie 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
Samičí	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  $AO$ ), B (genotyp  $BB$  nebo  $BO$ ), AB (genotyp  $AB$ ), 0 (genotyp  $OO$ ).

**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  $A, B, O$ ). **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 prekursoru H (antigenu H)**; alela  $O$  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** systému.

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

