

učební texty Univerzity Karlovy

Berta Otová,
Romana Mihalová,
Klára Bobková

ZÁKLADY BIOLOGIE A GENETIKY ČLOVĚKA



KAROLINUM

ZÁKLADY BIOLOGIE A GENETIKY ČLOVĚKA

Berta Otová, Romana Mihalová, Klára Bobková

Recenzovali:

RNDr. Ivan Votruba, DrSc.

doc. MUDr. Drahomíra Křenová, CSc.

Vydala Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

Praha 2020

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

Vydání druhé

© Univerzita Karlova, 2020

© Berta Otová, Romana Mihalová, Klára Bobková, 2020

ISBN 978-80-246-4565-0

ISBN 978-80-246-4583-4 (online : pdf)



Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| Předmluva | 11 |
| 1. MENDELOVSKÁ DĚDIČNOST (B. Otová) | 13 |
| 1.1 Základní genetická terminologie | 13 |
| 1.2 Monohybridismus | 15 |
| 1.3 Dihybridismus | 17 |
| 1.3.1 Interakce nealelních genů | 18 |
| 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 Gonosomálně recesivně dědičná onemocnění (GR onemocnění) | 27 |
| 2.1.4 Gonosomálně lokalizovaná dominantně dědičná onemocnění (GD onemocnění) | 30 |
| 2.1.5 Výbrané příklady Mendelovsky děděných fyziologických znaků | 30 |
| 2.2 Procvičování | 33 |
| 3. MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST (KVANTITATIVNÍ GENETIKA) (B. Otová) | 34 |
| 3.1 Polygenní (kvantitativní) determinace | 34 |
| 3.1.1 Odvození jednoduchého modelu polygenní dědičnosti (neuvažujeme vliv prostředí) | 35 |
| 3.2 Multifaktoriální determinace znaku | 37 |
| 3.2.1 Dědivost (heritabilita) | 38 |
| 3.3 Dvojčecí metoda | 39 |
| 3.4 Model prahového efektu | 39 |
| 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) | 44 |
| 4.1 Rekombinace a vazba genů | 45 |
| 4.1.1 Genetická (vazebná) vzdálenost | 46 |
| 4.1.2 Jednotka mapové vzdálenosti | 48 |
| 4.2 Genetické poradenství a vazba | 50 |
| 4.2.1 Využití genetických polymorfismů v diagnostice – vazebná analýza pomocí markerů | 50 |
| 4.2.1.1 Rodokmenová studie | 50 |
| 4.2.1.2 Vazebná analýza pomocí polymorfismu délky restrikčních fragmentů | 53 |
| 4.3 Mapování a sekvenování genomu | 56 |
| 4.3.1 Fyzikální a genetická (vazebná) mapa | 56 |
| 4.3.2 Projekt mapování lidského genomu (Human Genome Project) | 56 |
| 4.4 Procvičování | 57 |

| | |
|---|-----|
| 5. POPULAČNÍ GENETIKA (B. Otová) | 58 |
| 5.1 Zákonitost Castle-Hardy-Weinbergova (C-H-W) | 59 |
| 5.1.1 Odhad genových frekvencí | 60 |
| 5.1.2 X vázané geny a geny s mnohotnou alelií | 61 |
| 5.1.3 Polymorfismus | 62 |
| 5.1.3.1 Populační polymorfismus | 62 |
| 5.1.3.2 Genetické polymorfismy | 62 |
| 5.1.3.3 Jednonukleotidové polymorfismy (Single Nucleotide Polymorphism – SNP) | 62 |
| 5.2 Selektce | 63 |
| 5.2.1 Selektce proti recesivním homozygotům | 64 |
| 5.2.2 Preference heterozygotů | 64 |
| 5.3 Mutace | 65 |
| 5.3.1 Mutagenní faktory | 66 |
| 5.3.2 Rozdělení mutací podle vlivu na nositele mutace | 67 |
| 5.3.3 Mutačně-selekční rovnováha | 67 |
| 5.4 Migrace | 67 |
| 5.5 Příbuzenské sňatky | 67 |
| 5.5.1 Inbred (inbreeding) | 69 |
| 5.5.2 Genetická zátěž populace | 70 |
| 5.6 Struktura populací | 70 |
| 5.6.1 Genetický drift | 70 |
| 5.6.2 Efekt zakladatele | 72 |
| 5.7 Procvičování | 72 |
| 6. BUŇKA A BUNĚČNÉ DĚLENÍ (B. Otová) | 73 |
| 6.1 Prokaryota a eukaryota | 73 |
| 6.1.1 Prokaryota – bakterie | 73 |
| 6.1.2 Eukaryota | 74 |
| 6.2 Buněčný cyklus somatických buněk eukaryot | 76 |
| 6.2.1 Interfáze | 77 |
| 6.2.1.1 G1 fáze | 77 |
| 6.2.1.2 S fáze | 80 |
| 6.2.1.3 G2 fáze | 81 |
| 6.2.2 Mitóza | 81 |
| 6.2.3 Buněčná smrt – Apoptóza | 83 |
| 6.3 Meióza | 84 |
| 6.3.1 Průběh meiózy | 84 |
| 6.3.2 Gametogeneze | 89 |
| 6.3.2.1 Spermatogeneze | 89 |
| 6.3.2.2 Oogeneze | 89 |
| 6.4 Procvičování | 91 |
| 7. CYTOGENETIKA (K. Bobková) | 92 |
| 7.1 Interfázní chromosom (chromatin) | 92 |
| 7.2 Mitotický chromosom | 92 |
| 7.3 Karyotyp | 95 |
| 7.3.1 Cytogenetické vyšetření | 95 |
| 7.3.2 Barvení chromosomů | 96 |
| 7.4 Molekulární cytogenetika | 98 |
| 7.4.1 Microarray | 98 |
| 7.5 Chromosomové aberace | 99 |
| 7.5.1 Numerické chromosomové aberace | 99 |
| 7.5.1.1 Syndromy podmíněné numerickými chromosomovými aberacemi autosomů | 100 |
| 7.5.1.2 Syndromy podmíněné numerickými chromosomovými aberacemi gonosomů | 101 |
| 7.5.2 Strukturální chromosomové aberace | 102 |

| | |
|--|-----|
| 7.5.2.1 Syndromy podmíněné strukturálními aberacemi chromosomů | 104 |
| 7.6 Procvičování | 106 |
| 8. MOLEKULÁRNÍ GENETIKA (B. Otová) | 107 |
| 8.1 Centrální dogma | 107 |
| 8.2 Chemie nukleových kyselin | 108 |
| 8.3 DNA | 110 |
| 8.3.1 Denaturace DNA | 111 |
| 8.3.2 Velikost genomu | 111 |
| 8.3.3 Jaderná DNA | 113 |
| 8.3.3.1 Jedinečné sekvence | 113 |
| 8.3.3.2 Nekódující sekvence | 114 |
| 8.3.3.3 Repetitivní sekvence | 114 |
| 8.3.4 Replikace DNA | 115 |
| 8.3.4.1 Telomery | 117 |
| 8.4 RNA | 117 |
| 8.4.1 Ribosomální RNA (rRNA) | 118 |
| 8.4.2 Transferová RNA (tRNA) | 118 |
| 8.5 Transkripce | 119 |
| 8.5.1 Promotor | 120 |
| 8.5.2 Posttranskripční úpravy | 120 |
| 8.5.3 Reverzní transkripce | 121 |
| 8.6 Translace | 121 |
| 8.6.1 Genetický kód | 122 |
| 8.6.2 Průběh translace | 123 |
| 8.7 Regulace genové exprese | 123 |
| 8.8 Mutace a reparační mechanismy | 125 |
| 8.8.1 Reparace DNA | 125 |
| 8.9 Mimojaderná dědičnost | 126 |
| 8.9.1 Mitochondriální genom | 126 |
| 8.9.2 Matroklinní dědičnost | 127 |
| 8.9.3 Mitochondriální mutace | 127 |
| 8.9.4 Mitochondriální onemocnění | 127 |
| 8.10 Genové inženýrství | 128 |
| 8.10.1 Analýza DNA | 128 |
| 8.10.2 Polymorfismus délky restrikčních fragmentů (RFLP) | 129 |
| 8.10.3 Southernův přenos | 130 |
| 8.10.4 Polymerázová řetězová reakce (PCR) | 131 |
| 8.10.5. Sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing – NGS) | 133 |
| 8.10.6 Genové banky a genové knihovny | 134 |
| 8.10.7 DNA čipy (expresní profilování) | 134 |
| 8.10.8 DNA diagnostika | 135 |
| 8.10.8.1 Přímá diagnostika monogenně děděných onemocnění | 135 |
| 8.10.8.2 Nepřímá diagnostika | 137 |
| 8.11 Procvičování | 140 |
| 9. BUNĚČNÁ SIGNALIZACE (B. Otová) | 141 |
| 9.1 Typy signálních molekul | 142 |
| 9.2 Typy signalizací | 143 |
| 9.2.1 Lokální mediátory | 143 |
| 9.2.2 Přímá mezibuněčná komunikace | 144 |
| 9.2.3 Synaptické signalizace | 145 |
| 9.2.4 Endokrinní signalizace | 145 |
| 9.2.5 Intrakrinní signalizace | 145 |
| 9.3 Receptory | 145 |

| | |
|---|-----|
| 9.3.1 Iontové kanály | 145 |
| 9.3.2 Membránové receptory spojené s aktivací G proteinů | 146 |
| 9.3.3 Membránové receptory s enzymatickou aktivitou | 147 |
| 10. IMUNOGENETIKA (B. Otová) | 149 |
| 10.1 Imunita a imunologie | 149 |
| 10.1.1 Imunita nespecifická – vrozená | 149 |
| 10.1.2 Imunita specifická (evolučně mladší) | 150 |
| 10.1.2.1 Antigen | 150 |
| 10.1.2.2 Receptory lymfocytů | 151 |
| 10.2 Imunitní reakce | 152 |
| 10.2.1 Bílé krvinky a jejich funkce | 152 |
| 10.2.1.1 T lymfocyty | 153 |
| 10.2.1.2 B lymfocyty | 153 |
| 10.2.2 Imunoglobuliny | 154 |
| 10.2.3 Ukázka přestavby v super genu pro těžký řetězec imunoglobulinů | 155 |
| 10.3 Antigenní výbava somatických buněk člověka – vybrané příklady | 156 |
| 10.3.1 Systém ABO | 156 |
| 10.3.2 Systém Rh | 157 |
| 10.3.2.1 Fetální erytroblastóza | 158 |
| 10.3.3 Systém MN | 158 |
| 10.3.4 Hlavní histokompatibilní systém člověka (HLA) | 159 |
| 10.3.4.1 Populační genetika HLA | 161 |
| 10.3.4.2 Asociace HLA antigenů a chorob | 162 |
| 10.4 Regulace imunitních reakcí | 163 |
| 10.5 Transplantace | 164 |
| 10.5.1 Transplantační pravidla | 164 |
| 10.5.2 Reakce štěpu proti hostiteli (GvHR) | 165 |
| 10.5.3 Transplantace u člověka | 166 |
| 10.6 Alergie | 166 |
| 10.7 Imunodeficity | 167 |
| 10.8 Procvičování | 167 |
| 11. GENETIKA ONKOGENEZE (B. Otová) | 168 |
| 11.1 Mechanismus vzniku nádorové buňky | 170 |
| 11.1.1 Protoonkogeny | 171 |
| 11.1.2 Tumor-supresorové geny | 172 |
| 11.1.3 Mutátorové geny | 174 |
| 11.2 Rodinný a sporadický výskyt nádorového onemocnění | 174 |
| 11.2.1 Retinoblastom | 175 |
| 11.2.2 Hereditární karcinom prsu a ovarií | 175 |
| 11.2.3 Familiární adenomatózní polypóza (FAP) | 177 |
| 11.2.4 Hereditární Li-Fraumeni syndrom | 177 |
| 11.3 Kumulace mutací v buňce vedoucí k maligní transformaci | 177 |
| 11.4 Mutagení faktory vnějšího prostředí | 178 |
| 11.4.1 Chemické látky | 178 |
| 11.4.2 Fyzikální vlivy | 179 |
| 11.4.3 Biologické vlivy | 179 |
| 11.5 Mechanismy sekundárně ovlivňující vznik nádorů | 180 |
| 11.5.1 Geny pro reparaci DNA | 180 |
| 11.5.2 Imunitní systém a nádorová onemocnění | 180 |
| 11.6 Cytogenetická charakteristika nádorového růstu | 181 |
| 11.7 Preventivní opatření a směry terapie | 184 |
| 11.8 Procvičování | 184 |

| | |
|--|-----|
| 12. POČETÍ A PRENATÁLNÍ VÝVOJ (R. Mihalová, B. Otová) | 185 |
| 12.1 Početí a časný vývoj zárodku | 185 |
| 12.1.1 Genomický imprinting | 185 |
| 12.1.2 Infertilita, sterilita | 186 |
| 12.1.3 Asistovaná reprodukce | 187 |
| 12.2 Prenatální vývoj | 187 |
| 12.3 Buněčná specifikace v průběhu prenatálního vývoje | 188 |
| 12.3.1 Kmenové buňky | 188 |
| 12.3.1.1 Terapeutické využití kmenových buněk | 189 |
| 12.3.2 Diferencované buňky | 189 |
| 12.4 Genetická kontrola prenatálního vývoje | 189 |
| 12.4.1 Molekulární aspekty vývoje | 190 |
| 12.4.1.1 HOX geny | 190 |
| 12.4.1.2 PAX geny (PAIRED-BOX GENY) | 191 |
| 12.4.1.3 Morfogeny – vybrané příklady | 191 |
| 12.4.1.4 Diferenciace pohlaví | 191 |
| 12.5 Inaktivace chromosomu X | 192 |
| 12.5.1 X chromatin | 193 |
| 12.6 Vrozené vývojové vady | 194 |
| 12.6.1 Teratogeny a jejich působení | 195 |
| 12.6.2 Nemoci matky | 196 |
| 12.7 Procvičování | 196 |
| | |
| 13. POSTNATÁLNÍ VÝVOJ ČLOVĚKA (B. Otová) | 197 |
| 13.1 Dětský věk | 197 |
| 13.2 Růst | 197 |
| 13.2.1 Sekulární akcelerace – urychlení růstu a dospívání ve srovnání s předchozími generacemi | 198 |
| 13.2.2 Funkční zvláštnosti dítěte | 198 |
| 13.3 Puberta | 199 |
| 13.4 Střední věk, životní styl a jeho význam pro člověka | 199 |
| 13.4.1 Vymezení a charakteristika středního věku | 199 |
| 13.4.1.1 Faktory ovlivňující zdraví | 200 |
| 13.5 Biologie stárnutí | 201 |
| 13.5.1 Teorie stárnutí | 201 |
| 13.5.1.1 Definování procesu stárnutí | 201 |
| 13.5.1.2 Evoluce a stárnutí | 202 |
| 13.5.1.3 Biologické příčiny stárnutí – teorie | 203 |
| 13.5.2 Buněčné aspekty stárnutí | 203 |
| 13.5.2.1 Buněčné dělení a stárnutí | 203 |
| 13.5.3 Molekulární aspekty stárnutí | 205 |
| 13.5.3.1 Volné radikály, peroxidace lipidů, antioxidanty | 205 |
| 13.5.3.2 Mutace | 206 |
| 13.5.3.3 Vápník | 207 |
| 13.5.3.4 Glykace | 207 |
| 13.5.4 Genetická predispozice stárnutí | 208 |
| 13.5.4.1 Progerie a progerické syndromy | 208 |
| 13.5.5 Multifaktoriálně podmíněné choroby vyššího věku | 210 |
| 13.5.5.1 Genetická predispozice | 210 |
| 13.5.5.2 Faktory vnějšího prostředí / cílené zásahy ovlivňující proces stárnutí | 210 |
| 13.5.6 Imunitní systém | 211 |
| 13.5.7 Kalendářní stáří, dlouhověkost | 212 |
| | |
| 14. FARMAKOGENETIKA, NUTRIGENETIKA (B. Otová) | 214 |
| 14.1 Farmakogenetika | 214 |
| 14.2 Farmakogenomika | 214 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 14.3 | Nádorová onemocnění | 215 |
| 14.3.1 | Cytochromy P450 | 215 |
| 14.3.1.1 | AmpliChip CYP450 test | 216 |
| 14.3.2 | Tamoxifen | 216 |
| 14.3.2.1 | Variabilita genu <i>CYP2D6</i> | 216 |
| 14.3.3 | 5-fluorouracil (pyrimidinový analog) | 217 |
| 14.3.4 | Azathioprin | 217 |
| 14.3.5 | Irinotecan (lék CAMPTO) | 217 |
| 14.4 | Tuberkulóza | 218 |
| 14.5 | Antidepressivum paroxetin | 218 |
| 14.6 | Primachin (antimalarikum) | 218 |
| 14.7 | Mnohočetná léková rezistence (MDR) | 219 |
| 14.7.1 | ATP adenosintrifosfát-vázající membránové transportéry (ABC transportéry) | 219 |
| 14.7.1.1 | P-glykoprotein | 219 |
| 14.8 | Nutrigenetika a nutri genomika | 219 |
| 14.8.1 | Nutri genetika | 219 |
| 14.8.2 | Nutri genomika | 219 |
| 14.8.3 | Mikrobiom | 220 |
| 14.8.3.1 | Střevní bakteriom | 220 |
| 14.8.4 | Monogenně děděná onemocnění | 222 |
| 14.8.4.1 | Fenylketonurie | 222 |
| 14.8.4.2 | Perzistující tolerance laktózy | 222 |
| 14.8.5 | Multifaktoriálně determinované choroby | 222 |
| 14.8.5.1 | Autoimunitní onemocnění | 223 |
| 14.8.5.2 | Diabetes mellitus II. typu | 223 |
| 14.8.5.3 | Kardiovaskulární choroby | 224 |
| 14.8.5.4 | Nutri genetika a nádory | 225 |
| 14.8.6 | Metabolismus alkoholu | 225 |
| 15. | LÉKAŘSKÁ GENETIKA (R. Mihalová) | 227 |
| 15.1 | Genetická konzultace | 227 |
| 15.2 | Metody genetické prevence | 228 |
| 15.2.1 | Prevence nádorových onemocnění | 228 |
| 15.2.2 | Prevence vrozených vad (VV) | 228 |
| 15.2.2.1 | Primární (prekoncepční) prevence | 228 |
| 15.2.2.2 | Sekundární (prenatální) prevence | 229 |
| 15.2.2.3 | Terciární (perinatální a postnatální) prevence | 230 |
| 15.3 | Etické a právní problémy lékařské genetiky | 230 |
| 15.3.1 | Ochrana osobních údajů | 230 |
| 15.3.2 | Právo informované volby | 231 |
| 15.3.3 | Umělé ukončení těhotenství | 231 |
| 15.3.4 | Presymptomatická diagnostika | 231 |
| 15.3.5 | Asistovaná reprodukce | 231 |
| 16. | PROCVIČOVÁNÍ – VÝSLEDKY (B. Otová) | 234 |

PŘEDMLUVA

Tento učební text je aktualizované vydání *Základů biologie a genetiky člověka* z roku 2008. Struktura předchozího vydání je zachována. Vzhledem k rychlému nárůstu informací z oblasti molekulární genetiky člověka, rozšířujeme nové vydání hlavně o poznatky z této oblasti.

Učební text shrnuje základní znalosti rozsáhlého a dynamicky se rozvíjejícího oboru lékařské biologie a genetiky. Oproti předešlému vydání je rozšířen zejména v oblasti molekulární genetiky, ale i buněčné signalizace, epigenetické (negenetické) regulace genetické informace a o nové poznatky týkající se farmakogenetiky a nutri-genetiky.

Genetika je propojena s většinou klinických oborů, jako je například interna, gynekologie, pediatrie, neurologie, psychiatrie atp. Znalost molekulární podstaty pochodů v organismu je proto nezbytná jednak pro přesné stanovení diagnózy, ale neméně důležitá i pro léčbu. Stále větší důraz je kladen na cílenou individuální léčbu. Tato personifikovaná léčba souvisí s vývojem nových typů léků, které musí zohlednit genetickou podstatou onemocnění a odezvu pacienta na ni.

Učební text *Základy biologie a genetiky člověka* je napsán zejména pro studenty bakalářských nelékařských studijních oborů, ale také pro studující některých oblastí chemie.

Autoři

Doporučená literatura:

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

Passarge, E.: *Barevný atlas genetiky*, Praha 2019.

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

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 svařetělá zrna, vysoké rostliny a zakrslé, červené a bílé květy, zelená a žlutá semena atd.

1.1 ZÁKLADNÍ GENETICKÁ TERMINOLOGIE

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

Gen je úsek DNA se specifickou funkcí. **Geny** rozlišujeme na: (a) **strukturní geny** pro syntézu specifického polypeptidického řetězce, (b) **geny pro syntézu RNA** (tRNA, rRNA) a (c) **geny regulační**. Podle nich vytvořené bílkoviny regulují expresi strukturních genů a ovlivňují diferenciaci buněk.

Geny při replikaci vytvářejí své vlastní přesné kopie, které se přenášejí do dalších generací buněk.

Strukturní geny většinou obsahují úseky, které jsou přepisovány do mRNA a účastní se proteosyntézy – **exony** a úseky, jejichž funkce dosud nebyla zcela objasněna, a které jsou při postranskripčních úpravách mRNA odstraněny – **introny** (viz kapitola Molekulární genetiky).

Gen je možné chápat jako jednotku **funkce nebo** jako jednotku **informace**, podle které se vytváří podoba organismu – **fenotyp**. Vyskytuje se **v rozdílných formách – alelách**, které se liší ve svém vlivu na realizaci znaku. Při realizaci vlohy ve fenotypu se uplatňují **mezialelní interakce a případný vliv prostředí**. Projev konkrétní alely ovlivňuje: a) penetrance – pravděpodobnost realizace znaku a b) expresivita – síla projevu.

Geny podle vlivu na fenotypový projev lze rozdělit na dva typy – **major-geny** a **minor-geny**.

Major-geny – geny velkého účinku. Vliv prostředí je obvykle nevýznamný, nebo málo významný. Kódují tzv. kvalitativní znaky – tj. znaky kódované jedním nebo jen několika

málo geny (krevní skupiny, barva hrachových semen, struktura hemoglobinu – viz Monogenní dědičnost).

Minor-geny – geny malého účinku. Jednotlivé znaky jsou kódované mnoha geny. Jsou to tzv. kvantitativní znaky. Jednotlivé geny mají malý účinek na realizaci znaku. Vzájemné interakce mezi alelami těchto genů jsou velmi složité. Účinky jednotlivých alel různých genů se často sčítají nebo násobí (viz Multifaktoriální dědičnost).

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 vnějšími prostředími.

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 (ležících ve stejném lokusu 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 zbarveny 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 (F1 generace) s homozygotem (P generace). **Testovací zpětné křížení** (backcross – Bc) je křížení heterozygota s recesivním homozygotem parentální (P) generace.

Interakce nealelních genů – interakce mezi alelami dvou odlišných genů se uplatňují při realizaci jednoho znaku (viz Dihybridismus).

1.2 MONOHYBRIDISMUS

V hybridizačním pokusu Mendel sledoval jeden pár vybraných znaků, například zbarvení semen. Hybridizační pokusy vždy začínal křížením rostlin z tzv. „čistých linií“ **pro sledovaný znak**. Parentální linie (rodičovské) byli tedy homozygotní pro zvolenou variantu znaku (např. pro žlutá nebo zelená semena; červené versus bílé květy atp.). Křížením jedinců parentální generace získal **hybridy** (křížence) **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” však **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**.

Genotyp parentální generace (jejích somatických buněk) je **AA** a **aa**. **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**. V F1 generaci je fenotyp podmíněn genotypem **Aa**. Každý jedinec F1 generace tvoří dva typy gamet **A** a **a** s 50% pravděpodobností (viz Meióza).

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 | AA | aa |
| Gamety | A | a |

Křížením parentální generace $AA \times aa$ 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 | ⇒ Genotypy F2 generace |
| samčí | A | AA | Aa | |
| | a | Aa | aa | |

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 |

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 | ⇒ Genotypy Bc generace |
| parentální | a | Aa | aa | |
| | a | Aa | aa | |

1.3 DIHYBRIDISMUS

V další sérii pokusů Mendel sledoval u hrachu **dva znaky současně**. Například rostliny s kulatými a žlutými semeny (gen A; alely A/a) a se semeny svraštělými a zelenými (gen B; alely B/b).

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 | <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> | ⇒ Genotypy F2 generace |
| | <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> | |

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 | <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 (např. 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 dihybridismu k modifikaci Mendelovských 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 zbarvení (např. pokožky, duhovky, ...). Tento gen označíme gen B s alelami *B/b*; alela *B* podmiňuje tmnější 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 | <i>CB</i> | <i>Cb</i> | <i>cB</i> | <i>cb</i> |
| Samčí | <i>CB</i> | <i>CCBB</i> | <i>CCBb</i> | <i>CcBB</i> | <i>CcBb</i> |
| | <i>Cb</i> | <i>CCBb</i> | <i>CCbb</i> | <i>CcBb</i> | <i>Ccbb</i> |
| | <i>cB</i> | <i>CcBB</i> | <i>CcBb</i> | <i>ccBB</i> | <i>ccBb</i> |
| | <i>cb</i> | <i>CcBb</i> | <i>Ccbb</i> | <i>ccBb</i> | <i>ccbb</i> |



Genotypy F2 generace

b) Krevně skupinový systém ABO

Pro vznik antigenů krevně skupinového systému ABO je nutná kooperace genů *H* (dominantní alela *H*, recesivní *h*) a genu, který kóduje alely *A*, *B*, *O* krevně skupinového systému ABO. Lokusy těchto dvou genů jsou na odlišných chromosomech. **Produkty obou genů jsou enzymy, které přenášejí cukry k prekurzorovému oligosacharidovému řetězci.** Prekurzorový oligosacharidový řetězec tvoří čtyři cukerné zbytky.

Dominantní alela H kóduje enzym fukosyltransferasu, který **na konec prekurzorového řetězce** připojuje cukr **L-fukosu**. Připojením L-fukosu se prekurzorový řetězec prodlouží na **řetězec pěti cukrů** zvaný **H substance (= antigen H)**. Recesivní alela *h* enzym fukosyltransferasu **nekóduje**, a proto **recesivní homozygoti hh netvoří H substance** (antigen H). **Neumožní tak realizaci** genů ABO systému. **Pro fenotypový projev ABO systému je tedy nezbytná přítomnost dominantní alely genu H (genotyp HH nebo Hh).**

Enzym kódovaný alelou A (D-galaktosaminyltransferasa) **připojuje** k H substanci šestý sacharid **N-acetylgalaktosamin**; tím vzniká struktura – antigen A. **Alela B** kóduje enzym D-galaktosyltransferasu, která k H substanci **připojuje galaktosu**; vznikne antigen B. **Alela O** systému ABO je **ztrátová mutace**, žádný enzym **nekóduje**. U **homozygotů OO** je detekována pouze **substance H**.

Alely *A* a *B* jsou vůči sobě kodominantní a obě jsou vůči alele *O* dominantní. Podle přítomných antigenů můžeme rozlišit lidi do čtyř krevních skupin: A (genotyp *AA* nebo *AO*), B (genotyp *BB* nebo *BO*), AB (genotyp *AB*), O (genotyp *OO*) (viz též Imunogenetika).

Recesivní epistáze – recesivní homozygoti **hh neumožní uplatnění** žádné z alel krevně skupinového systému ABO. Recesivní homozygoti **hh** budou mít **krevní skupinu 0, Bombajský fenotyp**, ale **odlišný statut přirozených protilátek**, než náleží krevní skupině 0 s genotypem *OO* a za přítomnosti dominantní alely *H* (Tabulka 1.12 a 1.13).

Krevně skupinový systém ABO je výjimečný přítomností **přirozených protilátek** (aglutininů) v séru proti nepřítomným antigenům.

Tab. 1.12 Schéma antigenů a protilátek v ABO 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 ABO 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 |