

LÉKAŘSKÁ BIOLOGIE A GENETIKA

1. díl

Berta Otová
a kolektiv

UČEBNÍ TEXTY
UNIVERZITY KARLOVY

KAROLINUM

Lékařská biologie a genetika

1. díl

Berta Otová a kolektiv

Recenzovali:

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

doc. RNDr. Petr Pikálek, CSc.

Autorský kolektiv:

doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

MUDr. František Liška, Ph.D.

MUDr. Romana Mihalová

doc. RNDr. Berta Otová, CSc.

doc. MUDr. Ondřej Šeda, Ph.D.

Vydala Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

jako učební text pro 1. lékařskou fakultu UK

Praha 2025

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

Vydání první elektronické, odpovídá čtvrtému tištěnému vydání

© Univerzita Karlova, 2025

© Berta Otová a kolektiv, 2025

Text neprošel jazykovou ani redakční úpravou nakladatelství.

ISBN 978-80-246-6218-3

ISBN 978-80-246-6223-7 (pdf)



Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

www.karolinum.cz

ebooks@karolinum.cz

Obsah

Předmluva	7
1. Úvod	9
1.1 Biologie	9
1.2 Historie	9
1.3 Typy živých soustav	10
1.4 Závěr	10
2. Formální genetika (O. Šeda, F. Liška)	11
2.1 Základní pojmy	11
2.1.1 Fenotyp	11
2.1.2 Genotyp	11
2.1.3 Alela	11
2.2 Hybridizační pokus	12
2.3 Alelické interakce	14
2.4 Dihybridismus	15
2.5 Penetrance a expresivita	16
2.6 Fenokopie	17
2.7 Genokopie (heterogenie)	18
2.8 Odchyly od Mendelových pravidel	18
2.8.1 Interakce nealelních genů	18
2.8.2 Dědičnost pohlavně vázaná	20
2.8.3 Mitochondriální dědičnost	20
2.8.4 Imprinting	20
2.8.5 Nestabilita repetitivních sekvencí	21
2.9 Polygenní dědičnost	21
2.9.1 Zjednodušený model polygenní dědičnosti	22
2.9.2 Heritabilita (dědivost)	24
2.9.3 Polygenní dědičnost s prahovým efektem	26
2.10 Vazba	26
2.10.1 Mapová funkce	29
2.10.2 Vazba ve fázi cis a trans	30
2.10.3 Vazba u interkrosu	31
2.10.4 Statistické hodnocení vazby – LOD skóre	32
2.10.5 Pořadí lokusů a tříbodový pokus	33
2.10.6 Polymorfismy	35
2.10.6.1 Jednotlivé druhy polymorfismů	36
2.10.6.1.1 Monogenně podmíněné fenotypové znaky	36
2.10.6.1.2 Krevní skupiny	36
2.10.6.1.3 Sérové proteiny	36
2.10.6.1.4 HLA antigeny	36
2.10.6.1.5 Tandemové repetice – minisatelity, mikrosatelity	38

2.10.6.1.6	SNPs – RFLP a ostatní SNPs	39
2.10.6.1.7	Strukturní polymorfismy (inzerce/delece a inverze)	39
2.10.6.1.8	Duplikace, variace v počtu kopií	39
2.10.7	Referenční genetické mapy pro člověka	40
2.10.8	Vztah genetické mapy a DNA sekvence	40
2.10.9	Klasické využití vazby v medicíně – nepřímá DNA diagnostika	40
2.10.10	Další jevy související s vazbou	41
2.10.10.1	Vazebná nerovnováha	41
2.10.10.2	Selekční vymetení, selekce na pozadí	41
3.	Genealogie (B. Otová)	42
3.1	Genealogické schéma	42
3.2	Typické rodokmeny monogenně děděných znaků	44
3.2.1	Autosomálně dominantní onemocnění – AD	44
3.2.2	Autosomálně recesivní onemocnění – AR	44
3.2.3	Gonosomálně dominantní onemocnění – GD	45
3.2.4	Gonosomálně recesivní onemocnění – GR	47
3.3	Polygenní dědičnost (Multifaktoriální dědičnost)	48
3.4	Genealogická analýza	50
3.5	Dvojčecí metoda	50
4.	Regulace buněčného cyklu, buněčná signalizace (B. Otová)	51
4.1	Buněčný cyklus	51
4.1.1	Řídící systém buněčného cyklu	51
4.1.1.1	Proteiny řídícího systému a jejich genetická informace	52
4.1.1.2	Faktory inhibující proliferaci buněk	53
4.1.1.3	Faktory podporující buněčnou proliferaci	57
4.2	Buněčná smrt	58
4.2.1	Kaskáda nitrobuněčných dějů	60
4.2.2	Fagocytóza apoptotických buněk	63
4.3	Buněčná signalizace	63
4.3.1	Typy signálních substancí	64
4.3.1.1	Lipofilní signální substance	64
4.3.1.2	Lipofóbní signální substance	64
4.3.2	Typy signalizací	64
4.3.2.1	Lokální mediátory	64
4.3.2.2	Přímá mezibuněčná komunikace – gap junction	65
4.3.2.3	Synaptické signalizace	66
4.3.2.4	Endokrinní signalizace	66
4.3.3	Receptory	66
4.3.3.1	Iontové kanály	66
4.3.3.2	Receptory spojené s aktivací G proteinů	67
4.3.3.2.1	Aktivace adenylátcyklasy alfa-podjednotkou G _s proteinu	69
4.3.3.2.2	Aktivace fosfolipasy C-beta G _q proteinem	69
4.3.3.3	Membránové receptory s enzymatickou aktivitou	71
4.3.3.3.1	Receptory s tyrosinkinasovou aktivitou	71
4.3.3.3.2	Receptory s připojenou tyrosinkinasovou aktivitou	72
4.3.3.3.3	Receptory s tyrosinfosfatasovou aktivitou	73
4.3.3.3.4	Receptory s guanylátcyklasovou aktivitou	73
4.3.4	Regulace odpovědi buněk na vazbu ligandu	74
5.	Buněčné dělení (R. Mihalová)	75
5.1	Mitóza	75
5.1.1	Profáze	76
5.1.2	Prometáfáze	77
5.1.3	Metafáze	77
5.1.4	Anafáze	78
5.1.4.1	Mikrotubulární motory	79
5.1.5	Telofáze	80
5.1.6	Cytokineze	80

5.2	Buněčný cyklus	80
5.3	Meióza	82
5.3.1	Meióza I	83
5.3.1.1	Profáze I	83
5.3.1.2	Metafáze I	85
5.3.1.3	Anafáze I	85
5.3.1.4	Telofáze I	85
5.3.2	Meióza II	86
5.4	Význam a důsledky meiózy	86
5.5	Gametogeneze	87
5.5.1	Spermatogeneze	87
5.5.2	Oogeneze	88
6.	Cytogenetika (R. Mihalová)	89
6.1	Chromosomy eukaryot	89
6.1.1	Struktura chromosomů	89
6.1.2	Morfologie chromosomů	91
6.1.3	Euchromatin a heterochromatin	92
6.1.3.1	Inaktivace X chromosomu	93
6.2	Metody cytogenetického vyšetření	94
6.2.1	Příprava cytogenetického preparátu, kultivace buněk	94
6.2.2	Cytogenetické barvicí techniky	95
6.3	Molekulární cytogenetika	97
6.3.1	Fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace	98
6.3.2	Komparativní genomová hybridizace	99
6.3.3	Mnohobarevná FISH	100
6.4	Karyotyp člověka	101
6.5	Numerické chromosomální aberace	103
6.5.1	Aneuploidie	103
6.5.1.1	Syndromy podmíněné aneuploidii autosomů	105
6.5.1.2	Syndromy podmíněné aneuploidii gonosomů	107
6.5.2	Polyploidie	108
6.5.2.1	Polyploidie u člověka	109
6.6	Strukturální chromosomální aberace	110
6.6.1	Delece	111
6.6.1.1	Deleční syndromy	111
6.6.1.2	Mikrodeleční syndromy	112
6.6.2	Ring chromosom	115
6.6.3	Inverze	115
6.6.4	Translokace	117
6.6.4.1	Reciproká translokace	118
6.6.4.2	Robertsonova translokace	119
6.6.5	Isochromosom	120
6.6.6	Inserce	121
6.6.7	Duplikace	121
6.6.8	Marker chromosom	121
6.6.9	Fragilní místa	122
6.7	Mozaicismus, chimérizmus	122
6.7.1	Mozaicismus	122
6.7.2	Chimérizmus	123

Předmluva

Vážené studentky, vážení studenti,

jedním ze základních lékařských oborů je biologie člověka a zejména pak nauka o dědičnosti – genetika. V souvislosti s rychlým rozvojem poznání je v dnešní době genetika propojena s většinou teoretických i klinických oborů, jako je například interna, gynekologie, pediatrie, neurologie, psychiatrie a dalších. Genetika a její praktická aplikace bude stále podstatnější součástí činnosti každého lékaře. V současné době, díky intenzivní analýze lidského genomu, dochází k velmi rychlé akumulaci poznatků, které umožňují pochopit podstatu řady monogenně i multifaktoriálně podmíněných onemocnění jako jsou metabolické poruchy, civilizační choroby (diabetes, alergie, hypertenze, a pod.), onkologická onemocnění, vývojové vady a další. Klinická genetika se zabývá možností diagnostiky, prevence a terapie geneticky podmíněných onemocnění. Současně se zabývá i vlivy prostředí ve vztahu ke genetické výbavě člověka a fenotypu.

Předpokládáme, že s obecně biologickými procesy jste se seznámili během studia na gymnáziích a další poznatky získáváte současným studiem anatomie, histologie, embryologie, biochemie a fyziologie. Zaměřili jsme se proto především na genetické problémy, které jsou významné pro studium medicíny. Z těchto důvodů jsou předkládaná skripta zaměřena převážně na objasnění zákonitostí realizace genetické informace za fyziologických podmínek i v patogenetických procesech. Při studiu předmětu Biologie a genetika je třeba především pochopit obecné principy a souvislosti a aplikovat je na konkrétní situace. Nezbytným doplňkem studia jsou přednášky a praktická cvičení, na nichž je aktualizován obsah rychle se rozvíjejícího oboru.

Učební texty Lékařská biologie a genetika jsou rozděleny do tří dílů:

- I. díl: 1. Úvod, 2. Formální genetika a vazba genů, 3. Genealogie, 4. Regulace buněčného cyklu a buněčná signalizace, 5. Mitóza a meióza, 6. Cytogenetika;
- II. díl: 7. Molekulární genetika, 8. Genetika prokaryot a virů, 9. Onkogenetika, 10. Interakce genů s prostředím – nutrigenetika, farmakogenetika, ekogenetika, 11. Ontogeneza
- III. díl: 11. Populační genetika, 12. Evoluce, 13. Imunogenetika, 14. Lékařská genetika

Texty shrnují základní poznatky rozsáhlého a dynamicky se rozvíjejícího oboru lékařské biologie a genetiky. Přejeme, aby přispěly k získání informací i pro klinické obory, se kterými se v budoucnu setkáte.

Autoři

Doporučená literatura:

- Kočárek E., Pánek M., Novotná D.: Klinická cytogenetika. Karolinum, Praha, 2006.*
Thompson & Thompson: Klinická genetika (6. vydání). TRITON, Praha, 2004
Kočárek E.: Genetika. Scientia s.r.o., Praha, 2004.
Šeda O., Liška F., Šedová L.: Aktuální genetika online: <http://biol.lf1.cuni.cz/ucebnice/>

Autoři děkují prof. MUDr. Radimu Brdičkoví, DrSc. a Doc. RNDr. P. Pikálkovi, CSc. za vysoce kvalifikovanou recenzi učebního textu.

1/ Úvod

1.1 Biologie

(řecky bios – život, logos – věda) je věda, která zkoumá živé soustavy na všech úrovních jejich organizace: od úrovně subcelulární, úrovně buněk, tkání, orgánů, jedince, populace až k úrovni společenství, ekosystémů a biomů. Živé soustavy jsou charakterizovány společnými vlastnostmi, mezi něž patří metabolismus – přeměna látek a energií, která probíhá uvnitř živých soustav a současně dochází k výměně látek a energií s okolním prostředím a dále schopnost samostatně se rozmnožovat a vyvíjet. Podstatnou složkou všech živých organismů jsou nukleové kyseliny a proteiny, které zajišťují jejich základní funkce. Biologii jako vědu lze dělit na základě různých kritérií na řadu podoborů. Stále významnější jsou i mezioborové vztahy mezi biologií a např. biofyzikou, biochemií a biokybernetikou. V minulé a současné době lze sledovat výrazný posun zkoumání živých soustav na molekulární úroveň související se zdokonalením technologií a v důsledku toho s obrovským nárůstem poznatků. Kromě tradičních oborů obecné biologie (např. morfologie, anatomie, fyziologie živých soustav, genetika a mnoho dalších.) nabývají stále většího významu **molekulární biologie** a **molekulární genetika**. Na molekulární úrovni je rovněž zkoumán biologický základ zdraví a nemoci jako nezbytný předpoklad porozumění procesům, které k nemoci vedou. V rámci nesmírně složitého živého organismu se uplatňuje velké množství molekul (nukleové kyseliny, proteiny, cukry a lipidy), které interagují vysoce komplexním způsobem. Současná medicína široce využívá molekulárně biologické a molekulárně genetické znalosti ve všech svých oborech.

1.2 Historie

vědního **oboru biologie** je velmi bohatá a není možné provést v rámci tohoto textu vyčerpávající rozbor. Je však nutné alespoň zmínit poznatky, které měly zásadní význam pro současný stav poznání. Mezi ně patří buněčná teorie o složení živých organismů, kterou vyslovili J. E. Purkyně, M. J. Schleiden a T. Schwan v 19. století (1839), teorie o vzniku druhů přírodním výběrem formulovaná Ch. Darwinem (1859), která tvoří základ moderní teorii evoluce a objev zákonů o dědičnosti znaků, které byly výsledkem práce J. G. Mendela (1865), zakladatele moderní nauky o dědičnosti. Ve 20. století je třeba vyzdvihnout práce mnoha badatelů: T. H. Morgan studoval funkci chromosomů, O. T. Avery, C. H. MacLeod a M. MacCarthy prokázali, že nositelkou genetické informace je deoxyribonukleotidová kyselina (1944), J. D. Watson, F. H. Crick a M. H. E. Wilkins objevili strukturu DNA (1953), čímž položili základ rozvoje molekulární biologie, M. W. Nirenberg a G. Khorana rozluštili genetický kód (1968), D. Baltimore, R. Dulbecco a H. M. Temin objevili reverzní transkriptasu (1970), B. MacClintocková objevila transpozony (1983), K. B. Mullis objevil polymerasovou řetězovou reakci (PCR) a mnoho dal-

ších. Z hlediska lidské genetiky je mimo jiné významné i dokončení sekvenace lidského genomu v r. 2003 a nejbližším dalším cílem je nyní jeho kompletní zmapování. Úkolem je určit pozici a přesnou funkci každého genu a nejen to, ale i jakým způsobem produkty genů koordinují biologické aktivity. V současné době lze zaznamenat posun ke globální analýze genových funkcí, kdy je tendence studovat všechny geny současně. Tento přístup se nazývá **funkční genomika**. Je to umožněno rozvojem nových experimentálních strategií a technologií, jako je např. využití tzv. čipů (DNA arrays, chips). Základem funkční genomiky je exprese genomu, vzniká transkriptom (kompletní soubor všech mRNA v konkrétní buňce) a proteom (kompletní soubor proteinů v konkrétní buňce) a jejich analýza. Vzniká obor nazývaný **proteomika**, který zahrnuje analýzu exprese proteinů, jejich struktury a interakcí. Vzhledem k tomu, že těmito přístupy je získáváno velké množství údajů, neobejdou se tyto strategie bez počítačového zpracování. **Bioinformatika** tak tvoří zcela zásadní součást dnešního výzkumu (srovnávání sekvencí a struktur, modelování struktur a interakcí, analýza expresních dat a další).

1.3 Typy živých soustav

V současné době se živé soustavy dělí na buněčné a nebuněčné soustavy. Buněčné soustavy mohou být jednobuněčné nebo mnohobuněčné a vyznačují se přítomností všech základních životních funkcí. Na základě organizace struktury rozeznáváme buňky prokaryotické a eukaryotické (organismy: prokaryota a eukaryota). V hierarchii klasifikace buněčných soustav je nejvyšším taxonem **doména**, stanovená na základě molekulárně genetických poznatků evoluce organismů (analýza genů pro rRNA malých ribozomových podjednotek prokaryot a eukaryot). Na tomto základě se organismy dělí na 3 domény: **Bakterie, Archea a Eukarya**. Nebuněčné živé soustavy (např. viry) nejsou schopné realizovat své základní životní aktivity bez prostředí hostitelské buňky. Vystupují jako intracelulární parazité.

V souvislosti s evolucí organismů vyvstala potřeba jejich klasifikace na základě dohodnutých pravidel. Vzniká **taxonomie** jako součást systematické biologie, věda, která se zabývá klasifikací organismů, zařazením taxonů (taxon je jednotka systematické klasifikace organismů) do různých úrovní hierarchického systému. V polovině 18. století položil základ současné taxonomie švédský biolog Carl von Linné. Je zakladatelem systematické nomenklatury (binominální nomenklatura). Každý organismus má odborný název, který se skládá z rodového (genus, např. Homo) a druhového jména (species, např. sapiens). Podle společných znaků jsou druhy dále řazeny do dalších taxonomických kategorií, do čeledí (familia, např. hominidae), řádů (ordo, např. primates), tříd (classis, např. mamalia), oddělení (divisio, např. vertebrata), kmenů (phylum, např. chordata), říší (regnum, např. animalia) a domén (např. Eukarya). Z genetického hlediska je jednotkou klasifikace forem života druh, specifická skupina příbuzných organismů, která je reprodukčně izolovaná od jiných druhů. Druh je charakterizován souborem určitých genů, genofondem.

1.4 Závěr

V závěru této úvodní kapitoly je třeba znovu zdůraznit, že lékařská biologie a genetika zaznamenaly v uplynulých letech nesmírný rozvoj poznání zejména v oblasti molekulární a buněčné biologie a genetiky. Projevuje se to nejen v narůstajícím množství poznatků o molekulární podstatě dědičných chorob a možnostech diagnostiky, ale i v možnostech cílených zásahů do genetických mechanismů (genetické inženýrství), které jsou z našeho hlediska významné např. v oblasti genové terapie.

2/ Formální genetika

Formální genetika je nejstarší část genetiky, která shrnuje základní principy dědičnosti. Vychází přitom ze značné části z díla J. G. Mendela. Synonymně je formální genetika někdy označována jako fenogenetika (název odvozen od základní metodiky, kdy na základě pozorovaného fenotypu je usuzováno na genotyp jedinců). Zásadními předpoklady platnosti pravidel formální genetiky jsou: diploidie studovaného organismu (přítomnost dvou identických sad chromosomů v jádrech somatických buněk), lokalizace „genu“ našeho zájmu na nepohlavních jaderných chromosomech (autosomech) a absolutní korelace mezi formou genu a výsledným znakem (100% penetrance, viz níže).

2.1 Základní pojmy

2.1.1 Fenotyp

1. Souhrn všech pozorovatelných, popř. měřitelných znaků a vlastností jedince; 2. Konkrétní forma, kvantitativní nebo kvalitativní vyjádření znaku (barva očí, koncentrace cholesterolu v krvi, dosažené skóre v inteligenčním testu)

2.1.2 Genotyp

1. Souhrn všech genetických charakteristik jedince (v poslední době byl tento pojem významově (sémanticky) rozšířen, takže nezahrnuje jen lineární sekvenci nukleotidů DNA, ale i další charakteristiky genomu, jako jsou např. metylační vzorce DNA apod.); 2. Konkrétní konstelace obou forem studovaného genu přítomných na maternálním a paternálním chromosomu homologního páru (konkrétní nukleotid na definovaném místě genomu, počet opakování repetitivní sekvence, počet kopií genu atd.). V tomto smyslu je genotyp zápisem obou alel (viz níže), přítomných na homologních chromosomech jedince.

2.1.3 Alela

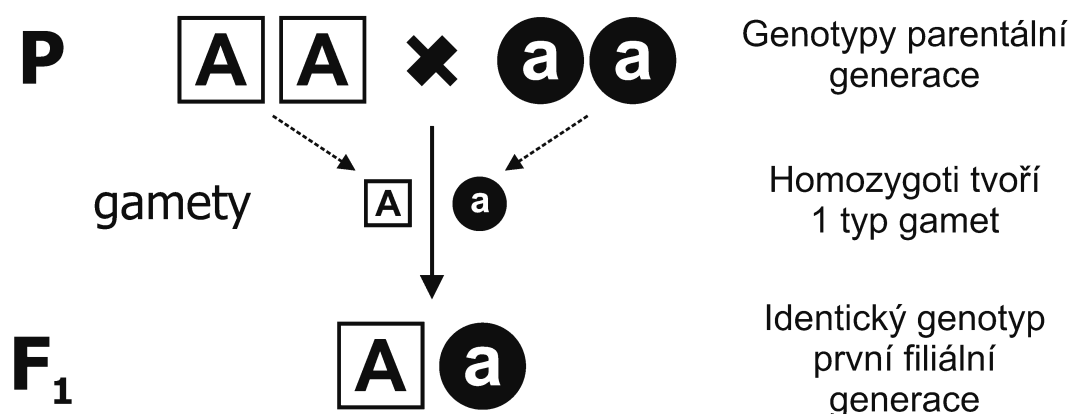
konkrétní forma genu z hlediska studované molekulární variace. K označení alel se často využívá zkratka či počáteční písmeno sledovaného fenotypu. V této části textu budeme v souladu s tradicí používat hypotetický gen (nebo lokus) s dvěma alelami, označenými **A**, **a**. V tomto dialelním systému mohou u daného jedince nastat pouze dvě situace: buďto ponese na obou homologních chromosomech tutéž alelu (genotyp **AA** nebo **aa**), pak je to **homozygot** pro daný gen (nebo lokus), nebo se alely na maternálním a paternálním chromosomu liší (genotyp **Aa**) a takový jedinec je potom **heterozygot**.

Johan Gregor Mendel se narodil r. 1822 v Hynčicích na Moravě v rodině chudého zemědělce. Vystudoval gymnasium a seminář, vysvěcen na kněze, byl členem brněnského augustiniánského kláštera. Na vídeňské univerzitě studoval přírodní vědy, fyziku a matematiku. Působil jako pedagog v Brně. Své známé genetické pokusy s hrachem (*Pisum sativum*) zahájil r. 1857 a výsledky těchto pokusů pak přednesl na jaře r. 1865 na schůzi brněnské přírodovědné společnosti a později publikoval v časopisu této společnosti (*Verhandl. naturf. Vereins Brunn. Bd. 4.*). Práce zůstala 35 let vědeckou veřejností nepovšimnuta. Poněkud překvapivé je konstatování, že většina výsledků dosažených Mendelem byla již dříve známa (F1 je uniformní, v F2 dochází ke štěpení). Mendel se však lišil od svých předchůdců metodicky v tom, že se důsledně zabýval analýzou jednotlivých znaků (nikoliv tedy celých komplexů znaků jako jeho předchůdci) a dále v tom, že dosažené výsledky analyzoval matematicky, což byl postup v polovině minulého století v biologických vědách neobvyklý. Mendel se soustředil na 7 znaků (barva a tvar semen, barva a tvar lusků, barva květu, pozice květů a lusků a velikost rostlin). Znaky byly alternativní povahy (např. květy byly nachové nebo bílé, semena byla hladká nebo sraštlá atd.). Technika hybridizačních pokusů byla poměrně jednoduchá; Mendel na nerozvitém květu provedl semikastraci odstraněním tyčinek a pomocí štětečku přenesl pylová zrna odrůdy, se kterou prováděl křížení. Takto ošetřený květ pak chránil organtýnovým sáčkem proti přenesení nežádoucího pylu hmyzem. V případě křížení F1, bylo použito samoopylení a květy opět chráněny proti přenesení nežádoucího pylu.

Mendel vycházel z křížení rodičů, kteří tvořili parentální generaci (z latiny, *parentes* = rodiče), byli to příslušníci dvou rozdílných, tzv. čistých linií. Výsledky pro všech sedm sledovaných znaků byly totožné bez ohledu na to, který z rodičů poskytl samčí a který samičí gamety. Potomstvo jiné filiální (z latiny, *fili* = potomci) generace bylo shodné s jedním z rodičů, tato vlastnost je označována jako vlastnost dominantní (lat. *dominus* = pán). Po provedení samoopylení jedinců první filiální generace docházelo v této druhé filiální generaci ke štěpení, kdy se u jedné čtvrtiny jedinců objevila vlastnost, která byla v předchozí generaci potlačena, tato vlastnost je označována jako recesivní. Činitele, které umožnily Mendelovi vysvětlit tyto výsledky, sám označil pojmem (dědičný) faktor. Mendel sám své výsledky neshrnul do pravidel a tzv. Mendelovy zákony byly formulovány až později po znovuoobjevení Mendelových pokusů na začátku tohoto století. Toto vysvětluje také tu skutečnost, že různé učebnice formulují tyto zákony nejen rozdílně, ale i v různých počtech.

2.2 Hybridizační pokus

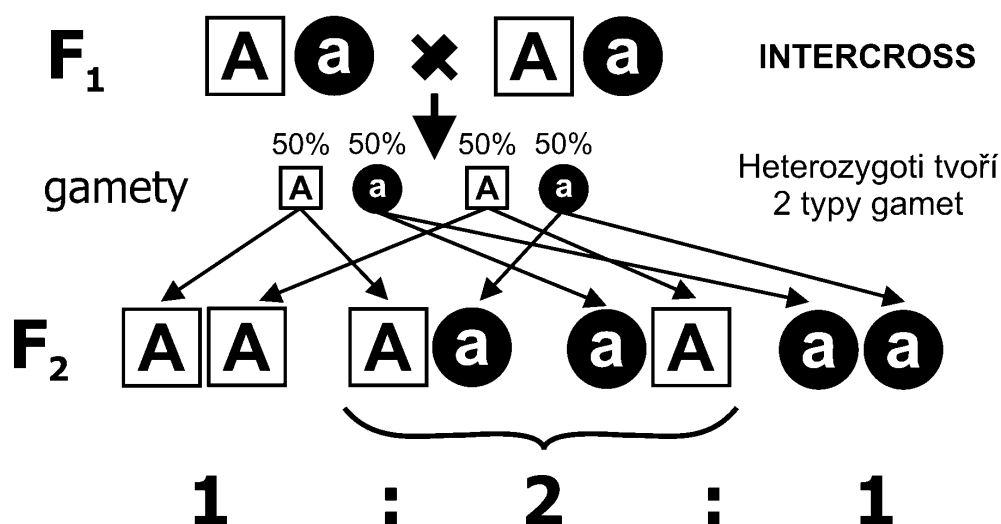
Hybridizační pokus je základní metodou experimentální genetiky. V hybridizačním pokusu vycházíme z první generace, která je označována P (generace parentální – rodičovská), kdy dochází ke křížení příslušníků dvou rozdílných homozygotů (**cross**). Potomstvo vzniklé z tohoto křížení je označováno



Obr. 2.1 Schéma hybridizačního pokusu, dokumentující Mendelovo pravidlo uniformity hybridů

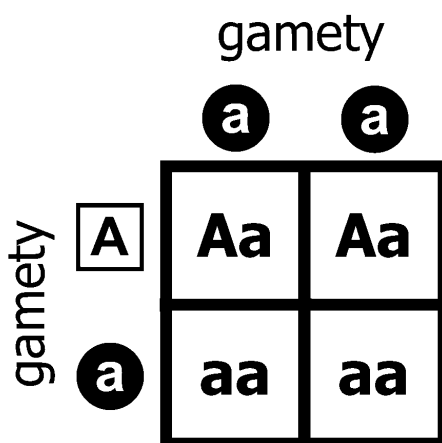
jako první filiální generace, značená F_1 . Vzhledem k tomu, že všichni jedinci F_1 dostali od každého rodiče jednu alelu daného genového páru (pozn. gamety jsou haploidní), jsou to tedy identičtí heterozygoti. V první filiální generaci platí první Mendelovo pravidlo – pravidlo **uniformity hybridů** (obr. 2.1).

Vzájemným křížením příslušníků F_1 (**intercross**) získáme druhou filiální generaci, značenou F_2 . Za předpokladu náhodné kombinace gamet (bez ohledu na to jakou alelu nesou), dostáváme s pravděpodobností 1/4 homozygoty **AA**, s pravděpodobností 1/2 heterozygoty **Aa** a s pravděpodobností 1/4 homozygoty **aa** (obr. 2.2). Tato skutečnost je znázorňována pomocí tzv. Punnettova kombinačního čtverce (jehož tvůrcem byl Reginald Crundall Punnett, britský genetik; 1875–1967). V F_2 se uplatňuje Mendelovo **pravidlo o náhodné segregaci alel do gamet**.



Obr. 2.2 Schéma křížení monohybridů – intercross, dokumentující Mendelovo pravidlo o náhodné segregaci alel do gamet

Jako zpětné křížení (**backcross**) označujeme křížení heterozygota s homozygotem (tedy buď **AA** x **Aa** nebo **aa** x **Aa**). Název zpětné křížení je odvozen z toho, že se v zásadě jedná o křížení příslušníků F_1 s jedinci P generace, tedy nazpět. Generaci potomků tohoto křížení označujeme jako **B**, někdy **Bc**. V obou případech je **genotypový štěpný poměr** 1:1 (obr. 2.3).

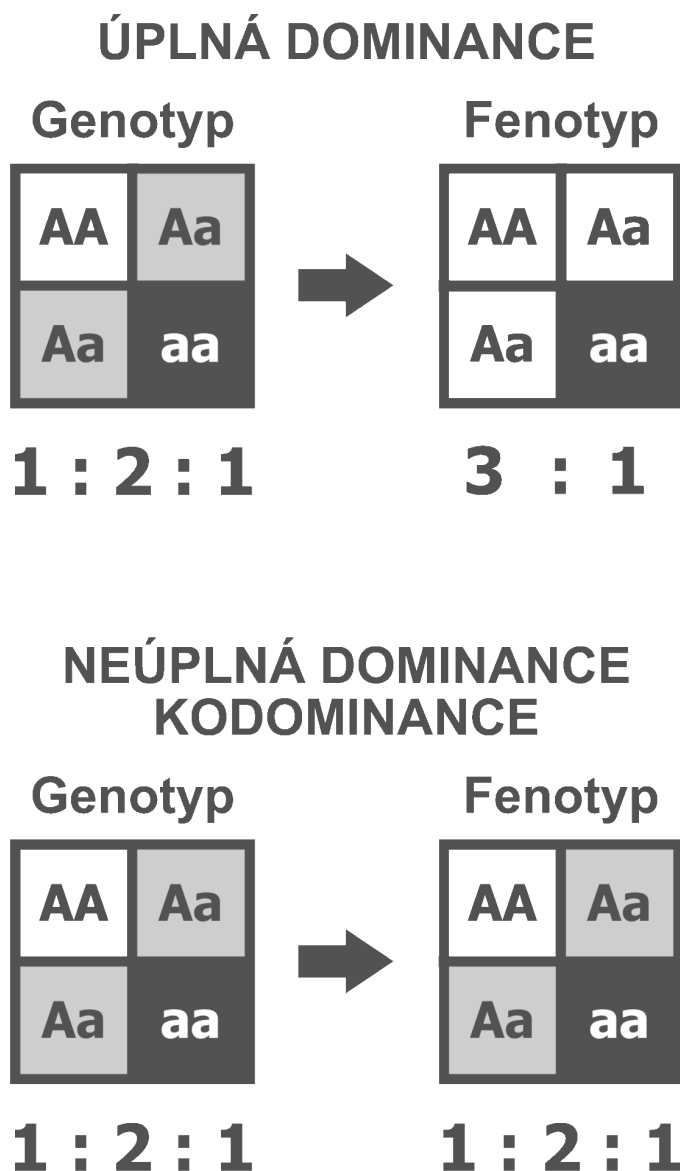


Obr. 2.3 Příklad použití Punnettova kombinačního čtverce pro odvození genotypů potomstva testovacího zpětného křížení u monohybridismu

Fenotypové štěpení je patrné pouze při křížení heterozygota s recesivním homozygotem, proto je tento typ křížení označován jako testovací zpětné křížení (**testcross**). Někdy se pojem zpětné křížení používá pouze pro testovací zpětné křížení.

2.3 Alelické interakce

Alelické interakce popisují relativní vzájemný vztah dvou alel pomocí pojmů dominance a recesivita. O **úplné dominanci** hovoříme v těch případech, kdy fenotyp heterozygota (**Aa**) je stejný jako fenotyp dominantního homozygota (**AA**), konvenčně je k označování dominantní alely používáno velké písmeno, recesivní alela je označována malým písmenem. Fenotypový štěpný poměr v F_2 je v tomto případě 3/4 dominantních jedinců (tedy jedinců s dominantním fenotypem, tj. homozygotů **AA** a hete-



Obr. 2.4 Vztah genotypového a fenotypového štěpného poměru v F_2 generaci monohybridního křížení za přítomnosti úplné a neúplné dominance

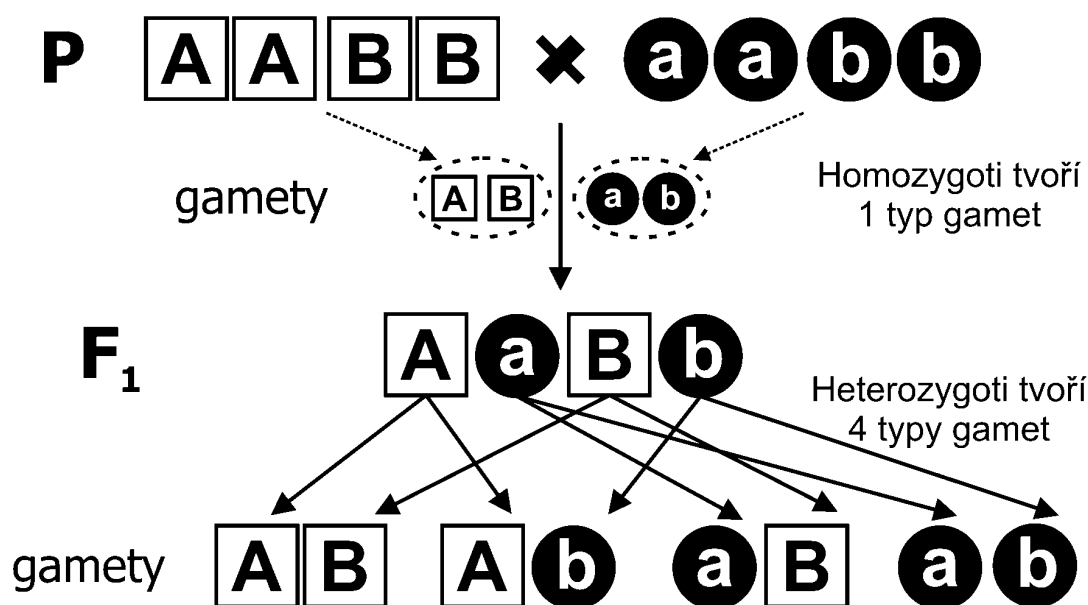
rozygotů **Aa**) a 1/4 recesivních jedinců (tedy recesivních homozygotů **aa**), což bývá obvykle vyjádřeno jako štěpný poměr 3:1 (obr. 2.4). Z uvedeného vyplývá, že pojem dominance a recesivita se používá ve dvou různých smyslech a to jednak k označení vztahu dvou alel, ale též pro označení fenotypů, pak hovoříme o dominantním nebo recesivním znaku.

Jako **neúplnou dominanci** označujeme situaci, kdy fenotyp heterozygota je mezi fenotypy obou rodičů. **Kodominance** označuje situaci, kdy ve fenotypu heterozygota se objevují vedle sebe znaky obou rodičů z P generace (např. krevní skupiny A a B). Ve všech těchto případech je fenotypový štěpný poměr F₂ generace stejný jako poměr genotypový, tedy 1:2:1. (obr. 2.4). Z fenogenetického hlediska se jeví pojmy dominance a recesivita jako značně závislé na možnostech pozorování fenotypů, mnohdy se při detailnějším pozorování mění úplná dominance na neúplnou a při ještě detailnějším pohledu na kodominanci.

2.4 Dihybridismus

V předchozích odstavcích jsme se zabývali pozorováním jednoho fenotypového znaku determinovaného jedním genem (lokusem), v takových případech hovoříme o monohybridismu nebo o monohybridním křížení. Sledujeme-li současně dva takové fenotypové znaky, jedná se o dihybridismus, sledování tří znaků je trihybridismus atd., při sledování mnoha znaků se jedná o polyhybridismus. Z Mendelových výsledků dihybridních křížení lze odvodit **pravidlo o nezávislé kombinaci vloh**. To platí především pro geny lokalizované na různých nepohlavních chromosomech. Pokud se jedná o geny lokalizované na jednom chromosomu, musí být dostatečně vzdáleny, aby se neuplatňovala vazba genů (viz níže). Hybridizační pokus je analogický monohybridismu, genotypicky je P generace buď **AABB** x **aabb** (tedy křížení dvojnásobného dominantního homozygota s dvojnásobným recesivním homozygotem) nebo **AAbb** x **aaBB** (tedy křížení dominantního homozygota v prvním genu a recesivního homozygota ve druhém genu s recesivním homozygotem v prvním genu a dominantním homozygotem v druhém genu), P generace odpovídá v obou případech požadavku na křížení dvou různých homozygotů. Potomstvo z tohoto křížení je opět uniformní, genotypově se jedná o dvojnásobné heterozygoty (obr. 2.5).

V F₂ dochází ke štěpení (obr. 2.5), kdy při úplné dominanci v obou případech každý ze znaků štěpí ve fenotypovém poměru 3:1, vzhledem k předpokladu nezávislosti obou genů je pak výsledný feno-



Obr. 2.5 Schéma hybridizačního pokusu u dihybridismu

typový štěpný poměr dán: $(3/4 + 1/4) \times (3/4 + 1/4) = 9/16 + 3/16 + 3/16 + 1/16$ (dle pravidla o násobení pravděpodobností nezávislých náhodných jevů). V F_2 nacházíme tedy 9/16 jedinců s dominantním fenotypem v obou znacích, 3/16 jedinců s dominantním fenotypem prvním znakem a recesivním v druhém znaku, 3/16 jedinců s recesivním prvním znakem a dominantním druhým znakem a konečně 1/16 jedinců s oběma znaky recesivními (obr. 2.6 a 2.7). Štěpný poměr **Bc** generace lze odvodit obdobně: $(1/2 + 1/2) \times (1/2 + 1/2) = 1/4 + 1/4 + 1/4 + 1/4$.

		gamety			
		A B	A b	a B	a b
gamety	A B	AABB	AABb	AaBB	AaBb
	A b	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
	a B	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
	a b	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

Obr. 2.6 Odvození genotypového štěpného poměru u F_2 generace dihybridů

Pro současné sledování více znaků je odvození výsledků křížení pomocí kombinačních tabulek možné, ale s přibývajícím počtem sledovaných znaků nepraktické. Jednodušší je však odvození početní, kdy např. za předpokladu úplné dominance všech zkoumaných genů je počet fenotypů 2^n a fenotypový štěpný poměr v F_2 dán jako $(3/4 + 1/4)^n$ kde n je počet sledovaných znaků. Analogicky štěpný poměr **Bc** generace je $(1/2 + 1/2)^n$. Počet rozdílných genotypů v F_2 je 3^n , jejich rozložení je dáno jako $(1/2 + 1/2)^{2n}$.

Je třeba si uvědomit, že ačkoli byl matematický model pro odvozování štěpných poměrů u různých druhů křížení odvozen z empirických dat a principiálně platí, stále se jedná pouze o model. Pokud budeme tedy analyzovat skutečná epidemiologická data nebo provádět experimentální křížení u genetických modelů, budou se získané poměry velmi blížit poměrům vypočítaným a to tím více, čím kvalitnější budou naše data (přesná definice fenotypu, standardizované metody měření), dosáhneme-li v našem experimentu dostatečné statistické síly (dostatečně velký a reprezentativní soubor) a pokud budou splněny základní předpoklady modelu (např. úplná korelace mezi genotypem a fenotypem).

2.5 Penetrance a expresivita

Jak bylo zmíněno výše, základní pravidla fenogenetiky předpokládají, že genotyp jednoznačně determinuje fenotyp. To samozřejmě zdaleka neplatí pro všechny dědičné znaky. Jestliže u jedinců s určitým genotypem nacházíme odpovídající fenotypový projev pouze u některých z nich, hovoříme u neúplné penetranci. Relativní počet těch jedinců, u kterých je fenotypový znak přítomen, je pak mírou tzv. **penetrance** dané formy genu. Penetrance je tak kvantifikací míry shody mezi genotypem a očekávaným fenotypem. K vyjádření stupně penetrance bývají často používána procenta. Například u autosomálně dominantně dědičné polydaktylie (víceprstost) člověka mezi 100 heterozygoty **Aa** byla víceprstost nalezena u 80 jedinců, pak je penetrance zodpovědné alely 80 %. V některých případech může

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázkou z knihy Lékařská biologie a genetika 1. díl.
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.