

## Jak se dělá genetika v praxi

### Mendelovské principy dědičnosti, základy genealogie

*Jak fungují základní principy dědičnosti?*

*Co nám prozradí rodokmen pacienta?*

#### 1. Mendelovské principy dědičnosti

Vědecký pokrok ve mnoha případech probíhá postupně, v jednotlivých krocích. Někdy však dochází k překvapivému objevu, který otevře nové možnosti poznání a vytvoří nové vědecké odvětví. Pro genetiku byla tímto skokem práce **Johana Gregora Mendela**. Tento moravský mnich žil v devatenáctém století a prováděl svůj výzkum poměrně v ústraní. Studoval dědičnost různých znaků u *hrachu setého*. Svoje pokusy prováděl přímo na zahradě kláštera, jemuž byl opatem. Jeho hlavní metodou bylo křížení rostlin, které vykazovali různé znaky, a pozorování, jak se tyto znaky projeví v potomstvu. Pečlivá matematická a statistická analýza mu umožnila rozeznat zákonitosti, kterými se dědičnost řídí. Jeho revoluční myšlenkou byla existence dědičných faktorů, zodpovědných za pozorované znaky. Dnes tyto faktory nazýváme **geny**.

Mendel studoval několik odrůd hrachu setého. Předpokládal, že každý z těchto dědičných faktorů – genů – je spojen s jiným znakem – např. výška rostliny, barva květu nebo vzhled semen. Objevil, že tyto geny existují v různých formách, které nazýváme **alely**. Na základě svých pokusů Mendel usoudil, že geny existují v párech – každý organismus nese dvě kopie tohoto genu. Tyto kopie mohou být stejné či odlišné. Během sexuální reprodukce se do každé pohlavní buňky – **gamety** – včleňuje zcela náhodně právě jedna z těchto kopií. Samičí gamety – vajíčka – se při plození spojují se samčími gametami – spermii – za vzniku zygoty, která je základem nového organismu. Redukce počtu kopií genu ze dvou na jednu a následně obnovení počtu během procesu oplození je tedy základem pravidel dědičnosti. Mendel zjistil, že dědičné faktory – geny – jsou samostatnými jednotkami. Mohou být přeneseny z rodičovského organismu do potomstva křížením, a pak se opět oddělí během tvorby gamet. Společná existence těchto alel v organismu proto není na úkor jejich celistvosti. Mendel také zjistil, že alely různých genů se dědí nezávisle na sobě.

Tyto objevy publikoval v r. 1866 v časopisu Přírodovědeckého spolku v Brně (*Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Bruenn*), periodika vědecké společnosti ve městě, kde Mendel žil a pracoval. Článek nezbudil mnoho pozornosti a Mendel přešel k práci na jiných výzkumech. Dostal se na svět až šestnáct let po jeho smrti a zrodila se věda zvaná genetika. Mendel byl průkopníkem ve své oblasti – až v následujících desetiletích se prokázalo, že tyto zákonitosti jsou (až na výjimky) univerzální pro všechny živé organismy. Mendelův úspěch můžeme částečně přisoudit jeho vynikající metodice a skvělému výběru modelového organismu. Vybral si

rostlinu, která se dá snadno pěstovat i v domácích podmínkách. U hrachu navíc dochází k samooplození - varianty hrachu jsou z tohoto důvodu vysoce inbrední, s minimální nebo žádnou genetickou variabilitou.

Na počátku získal Mendel mnoho čistých variant hrachu, které se navzájem lišily v určitém znaku, např. výška, barva květu, barva semen. Mendel využil těchto párových znaků ke zjištění, jak se znaky u hrachu dědí. Navíc si pečlivě zaznamenával výsledky svých pokusů.

### 1.1 Monohybridní křížení

V prvním z jeho experimentů sledoval Mendel pouze jednu z charakteristik rostlin hrachu. Mendel křížil vysoké rostliny hrachu s nízkými. Semena, která vznikla z tohoto křížení byly další rok vysety a vyrostly z nich hybridní rostliny, které byly všechny vysoké. Mendel získal vysoké rostliny bez ohledu na směr křížení (pohlaví rodičovských rostlin). Potomstvo těchto rodičovských rostlin ponechal procesu samooplození, což je přirozený způsob rozmnožování hrachu. Pozoroval, že v této další generaci byly vysoké a nízké rostliny přibližně v poměru 3:1. Ukázalo se, že hybridi, kteří vznikli křížením vysokých variet hrachu s nízkými, si zachovali schopnost tvořit nízké rostliny, přestože tuto vlastnost sami nevykazovali.

Mendel z toho odvodil, že tyto hybridní rostliny nesli určitý skrytý, latentní genetický faktor pro nízký vzrůst, který byl maskován projevem faktoru pro vysoký vzrůst. Skrytý faktor nazval **recesivním** a projevený faktor **dominantním**. Odvodil také, že se tyto faktory při reprodukci od sebe oddělují. To vysvětlovalo objevení se recesivního znaku v další generaci. Mendel provedl podobné pokusy ke zjištění dědičnosti dalších znaků – tvar semen, zbarvení semen, tvar lusků, zbarvení lusků, zbarvení květů a postavení květů. V každém pokusu, nazvaném **monohybridní křížení**, pozoroval, že se z dvojice znaků objevil v první generaci pouze jeden a že po samooplození těchto hybridů vznikly dva typy potomků podobné původním rostlinám, v poměru 3:1.

Statistické zákonitosti přivedly Mendela k důležitému závěru: **geny existují v párech**. Mendel předpokládal, že každá z rodičovských variet, kterou použil k pokusům, nesla dvě identické kopie genu – jsou **diploidní** a **homozygotní**. Při tvorbě gamet se však tyto dvě kopie redukuje na jednu – jsou **haploidní**. Mendel usoudil, že diploidní počet genů se obnoví, když se spermie spojí s vajíčkem a vznikne zygota. Dále ze svých pozorování vyvodil, že jestliže spermie a vajíčko pocházejí z geneticky rozdílných odrůd, hybridní zygota zdědí dvě odlišné alely, od matky a od otce. Takovému potomku říkáme, že je **heterozygotní**.

Mendel si uvědomil, že různé alely přítomné u heterozygota musí koexistovat, a že každá z těchto alel má stejnou pravděpodobnost dostat se při reprodukci do pohlavních buněk - gamet. Odvodil též, že náhodným oplozením souborem smíšených gamet, z

nichž polovina nese dominantní a polovina recesivní alelu, vzniknou některé alely, v nichž obě alely budou recesivní. Tím vysvětlil znovuobjevení se recesivního znaku v potomstvu.

Mendel použil k popisování předpokládaných faktorů symboly, díky nimž mohl stručně a jasně popsat dědičné fenomény a matematicky analyzovat výsledky. Díky tomu mohl předpovědět i výsledky dalších křížení. Základní zásady těchto popisů používáme dodnes. Geny označujeme symboly a zacházíme s nimi podle pravidel dědičnosti.

Příklad: alela pro nízký vzrůst je recesivní, a je tedy označována malým písmenem *d*; alela pro vysoký vzrůst je dominantní, a je tedy označena odpovídajícím velkým písmenem *D*. V genetice je písmeno, které se vybírá k označení alel genu, obvykle odvozeno od slova popisující recesivní znak (*d*, z angl. dwarfness, trpaslictví). Vysoká varieta se tedy označí *DD* a nízká *dd*. Sestavu alel jednotlivých variet označujeme jako **genotyp**. Naopak vzhled každé z variet – vysoký nebo nízký vzrůst – označujeme jako **fenotyp**.

Rodičovské variety v pokusu tvoří generaci **P (parentální)**. Jejich potomstvo se nazývá první **filiální** generace, neboli **F<sub>1</sub>**. Protože každý z rodičů přispívá do svého potomstva stejným dílem, musí být genotyp **F<sub>1</sub> Dd**; to znamená, že jsou heterozygoti pro alely zodpovědné za daný znak (v tomto případě výšku). Jejich fenotyp (vzhled) bude shodný s rodičovskou varietou **DD**; protože alela **D** je dominantní nad alelou **d**. Během meiózy tvoří **F<sub>1</sub>** dva typy gamet, **D** a **d**, ve stejném poměru. Žádná z alel se při koexistenci v heterozygotním fenotypu nezměnila; oddělují se čili **segregují** během tvorby gamet. Při samooplození se mohou dva typy gamet vytvořené heterozygoty spojit všemi možnými způsoby. Vytvářejí čtyři různé typy zygot: **DD**, **Dd**, **dD** a **dd**. Z důvodu dominance budou mít však tři z těchto genotypů stejný fenotyp. V další generaci, nazývané **F<sub>2</sub>**, neboli druhá filiální generace, vzniknou rostliny buď vysoké, nebo nízké, a to v poměru 3:1.

## 1.2 Dihybridní křížení:

Mendel dále prováděl pokusy s rostlinami, lišícími se ve dvou znacích. Křížil rostliny se žlutými a kulatými semeny s rostlinami se zelenými a hranatými semeny. Tímto pokusem chtěl zjistit, zda se dva znaky dědí nezávisle na sobě. Protože všechny semena **F<sub>1</sub>** byla žlutá a kulatá, byly alely pro tyto znaky dominantní. Mendel vypěstoval ze semen **F<sub>1</sub>** rostliny a ponechal je samooplození. Pak rozřídil semena **F<sub>2</sub>** podle vzhledu (fenotypu) a spočítal je. Čtyři fenotypové třídy představovaly všechny možné kombinace zbarvení a tvaru semen. Dvě třídy – žlutá, kulatá semena a zelená, hranatá semena – se podobaly rodičovským varietám. Další dvě třídy – zelená, kulatá semena a žlutá hranatá semena – představovaly nové kombinace znaků. Čtyři uvedené třídy se vyskytovali v poměru 9 žluté, kulaté : 3 zelené, kulaté : 3 žluté, hranaté : 1 zelené, hranaté. Podle Mendelova osvíceného myšlení měly tyto číselné vztahy

jednoduché vysvětlení: každý byl podmíněn jedním genem segregujícím dvě alely a tyto dva geny se dědily nezávisle. Mendel provedl podobné pokusy s jinými kombinacemi znaků a ve všech případech pozoroval, že geny segregovali nezávisle. Výsledky těchto pokusů ho dovedly ke třetímu klíčovému principu:

Mendelovy zákony můžeme shrnout do čtyř základních principů – postulátů.

**1. Dědičné faktory existují v párech:** *Genetické charakteristiky jsou kontrolovány dědičnými faktory, které u živých organismů existují v párech.*

**2. Princip dominance:** *V případě, že existují dva rozdílné dědičné faktory odpovědné za stejný znak, jeden faktor je dominantní vůči druhému, který je recesivní.*

Tato věta je výrokem o genetické funkci. Některé alely se v fenotypově projevují i když jsou přítomny pouze v jedné kopii.

**3. Princip segregace:** *U jedince se v průběhu tvorby gamet párové alely od sebe oddělují, segregují se, tak, že každá gameta obdrží jednu nebo druhou alelu se stejnou pravděpodobností.* Tato věta je výrokem o genetickém přenosu. Alela se spolehlivě přenáší na další generace, i když byla u heterozygota přítomna s jinou alelou.

Biologickou podstatou tohoto děje je párování a následná separace homologických chromozomů během meiózy.

**4. Princip nezávislé kombinace:** *Alely různých genů se segregují, nebo jak také říkáme, kombinují se nezávisle na sobě.* Tento princip je dalším pravidlem genetického přenosu, založeného na chování různých párů chromozomů během meiózy. Ne všechny geny se však řídí principem nezávislé segregace – existují důležité výjimky.

### 1.3 Mendelovy principy v genetice člověka

Mendelovy zákony platí, podobně jako pro všechny ostatní organismy, i pro člověka. Záměrné křížení u lidí provádět z pochopitelných důvodů nelze – proto je analýza dědičnosti u člověka založena na genealogických a rodinných záznamech, které jsou často neúplné. Navíc, lidé nemívají mnoho potomků a z tohoto důvodu může být analýza založena na pravděpodobnosti omezena vlivem náhody. Nicméně díky úsilí mnoha vědců dnes známe nejenom obrovské množství Mendělovsky dědičných nemocí, ale i kompletní lidský genom. Základem genetického vyšetření je však vždy genealogická analýza.

**Rodokmen** (angl. pedigree) je grafické znázornění vztahů mezi členy rodiny. Kroužky reprezentují ženy a čtverečky muže. Rodiče jsou spojeni horizontální linkou, a vertikální linky vedou k jejich potomstvu. Potomci se zakreslují pod nimi, přičemž se začíná nejstarším potomkem vlevo a pokračuje se doprava podle pořadí narození. Jednotlivé generace jsou znázorněny římskými čísly, pořadí jednotlivých osob arabskými čísly. Příbuzenské sňatky (konsanguinitu) zobrazujeme dvojitou horizontální čarou. Dvojčata zaznamenáváme diagonálními čarami.

Jedinci s genetickou poruchou se zabarví tučně. Znaky podmíněné **dominantními** alelami se rozpoznají nejnanežji. Obvykle se projeví u každého jedince, který nese dominantní alelu. Nacházíme je alespoň u jednoho rodičů, a postižené bývají všechny generace. Riziko přenosu na potomky činí 50%. Vzácně se může stát, že daný jedinec je nositelem nové mutace. Frekvence těchto nových mutací je však v populaci velice nízká. Dominantní znaky spojené s nemocností, neplodností nebo zkrácenou délkou života se nikdy v populaci nestávají běžnými. Většina lidí, kteří vykazují takové znaky, jsou **heterozygotními** nositeli dané varianty.

**Recesivní** znaky nelze tak snadno rozeznat, protože se mohou vyskytovat u dětí rodičů, kteří sami postižení či nemocní nebyli. Ke zjištění způsobu přenosu je často nutno sledovat i více generací. Vzácné recesivní alely se častěji objevují v rodokmenech, kde jsou si partneři příbuzní (např. bratranec a sestřenice). Zvýšený výskyt je důsledkem toho, že oba potomci zdědili alelu pocházející od stejného předka. Sňatek těchto jedinců zvyšuje pravděpodobnost, že se recesivní alela objeví v homozygotní podobě.

#### 1.4 Výjimky z Mendelovské dědičnosti

Z Mendelovské dědičnosti existují výjimky. V některých případech heterozygot vykazuje fenotyp odlišný od obou rodičů. V takovýchto případech mluvíme o **neúplné (částečné) dominantci**. Další výjimkou je situace, kdy se u heterozygota projeví oba znaky u odpovídajících homozygotů. Příkladem je systém krevních skupin AB0 u člověka. Vzhledem k tomu, že se obě alely podílejí na fenotypu nezávisle, jsou **kodominantní**. Jestliže se některý znak neprojeví u jedince, ačkoliv má odpovídající genotyp, říkáme že tento znak vykazuje **neúplnou penetranci**. Neúplná penetrance představuje problém při analýze rodokmenů, neboť může vést k mylným závěrům při posuzování nalezené varianty. Termín **expresivita** se používá v případech, kdy se znak neprojevuje stejným způsobem u všech jedinců, kteří ho nesou. Příkladem je neurofibromatóza, autozomálně dědičné onemocnění, které se u některých jedinců projevuje pouze tvorbou skvrn café-au-lait, u jiných mohou být přítomny neurofibromy, nezhoubné i zhoubné nádory. Rozdíly mohou být významné i v rámci jedné rodiny u nositelů stejné patogenní varianty. V takovýchto případech mluvíme o **variabilní expresivitě**.

#### Způsoby dědičnosti u monogenních onemocnění

Mendelovský způsob dědičnosti pozorujeme v případech, kdy je fenotyp způsobený změnou v jednom lokusu – ať už se jedná o gen nebo chromozomální aberaci.

##### Autozomálně dominantní

- vertikální způsob přenosu, s několika postiženými generacemi
- každá postižená osoba má alespoň jednoho z rodičů postiženého

- každé dítě postižené osoby má šanci 1:2, že bude postižené
- muži i ženy mají stejnou pravděpodobnost, že budou zasaženi a stejnou šanci, že tuto vlohu předají na své potomky

### **Autozomálně recesivní**

- horizontální vzor v rodokmenu, postižený je jeden nebo více sourozenců; často je přítomen pouze jeden případ
- rodiče a děti postižených osob jsou zpravidla zdraví
- každý další sourozenec má šanci 1:4, že bude postižený
- muži i ženy jsou postiženi ve stejné míře
- postižené děti mohou být potomky konsangvinních rodičů, v takových případech pozorujeme postižené jedince i ve více generacích

### **X-vázané recesivní**

- motiv „šachového jezdce“ v rodokmenu, postižení chlapci mají postižené strýce ze strany matky
- rodiče a děti postižených lidí jsou zdraví, nikdy nedochází k přenosu z otce na syna
- postižení jsou obvykle muži: ženy mohou být přenašečky, postižení muži jsou v rodokmenu propojeni přes ženy, nikoliv přes nepostižené muže
- každý další bratr postiženého chlapce má šanci 1:2, že bude postižený; sestry budou zdravé, ale v 1:2 případech budou přenašečky

### **X-vázané dominantní**

- vykazují znaky podobné rodokmenům s autozomálně dominantním přenosem, jsou však postižené všechny dcery a žádní synové postiženého otce
- stav je často mírnější a více variabilní u žen než u mužů (vzhledem k inaktivaci chromozomu X, více v dalších kapitolách)

### **Y-vázané**

- vertikální způsob přenosu
- pouze muži jsou postiženi
- všechny synové postiženého otce jsou též postiženi

### **Mitochondriální**

- vertikální způsob přenosu
- děti postižených mužů nikdy nejsou postižené
- všechny děti postižené ženy mohou mít příznaky, mitochondriální nemoci však bývají extrémně variabilní i v rámci jedné rodiny

## **Příklady dědičných znaků u člověka**

**dominantní znaky**

- achondroplázie (jedna z forem nízkého vzrůstu)
- brachydaktylie (krátkoprstost)
- vrozená šeroslepost
- Ehlerův-Danlosův syndrom (porucha pojiva)
- Marfanův syndrom (vysoký vzrůst, porucha pojiva)
- neurofibromatóza (přítomnost mnohočetných nezhoubných nádorů kůže)
- vlasová linie nad čelem do špičky
- vlnité vlasy

**recesivní znaky**

- albinismus (chybění pigmentu)
- alkaptonurie (porucha metabolismu aminokyselin)
- ataxia teleangiectasia (neurologická porucha s vrozenou poruchou krvevornby)
- cystická fibróza (přítomnost vazkého sekretu v exokrinních žlázách, vč. plic)
- Duchennova / Beckerova svalová dystrofie
- galaktosémie (porucha metabolismu sacharidů)
- febylketonurie (porucha metabolismu aminokyselin)
- srpkovitá anémie (hemoglobinopatie)
- Tay-Sachsova nemoc (střádavá nemoc, porucha ukládání tuků)