

Základy genetiky

Proč jsme podobní rodičům?
A jak k tomu vlastně může dojít?

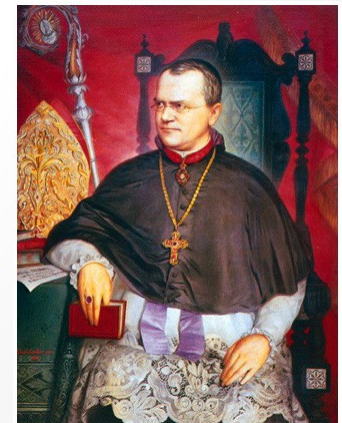
Johann Gregor Mendel

(1822 –1884)

- [O jeho životě](#)



- byl mnich, zakladatel genetiky a opat augustiniánského kláštera v Brně
- studium na Filozofické fakultě v Olomouci, Vídeňské univerzitě
- 1856–1863 věnoval křížení hrachu a sledování potomstva
- formulace pravidel – Mendelovy zákony dědičnosti.



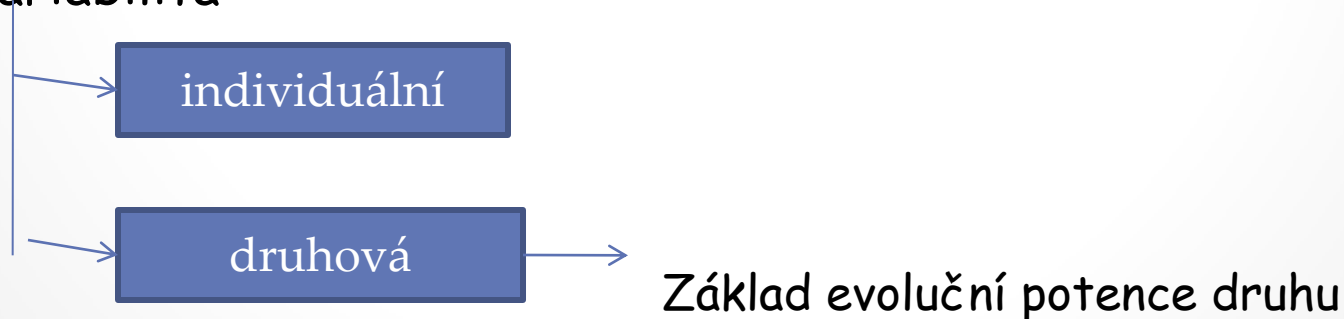
Genetika = věda o dědičnosti a proměnlivosti (1865 - vytištěná práce Mendela -jeho práce však byla plně doceněna až po jeho smrti.

Dědičnost:

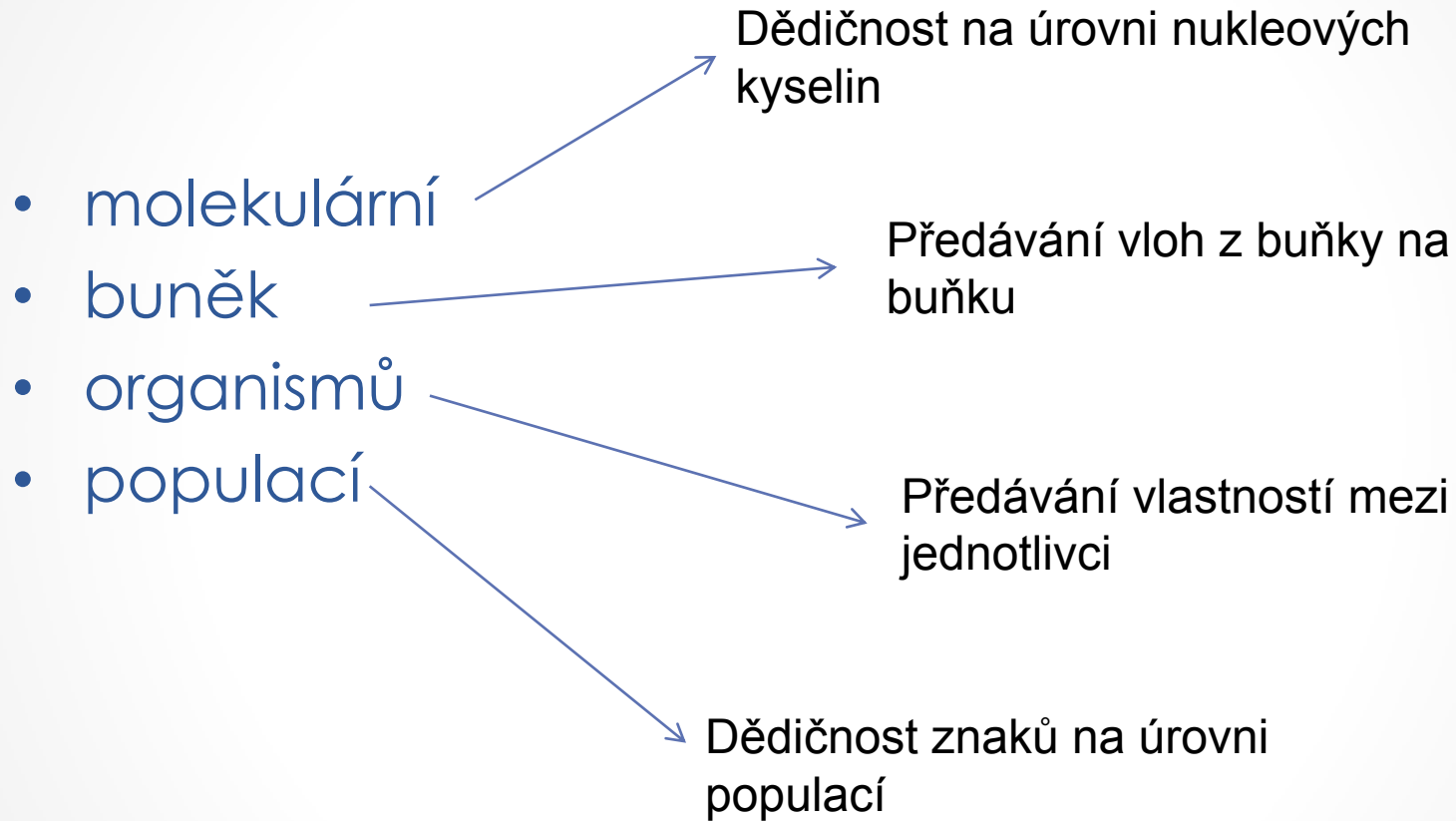
- schopnost rodičů předávat potomkům všechny znaky, které určují příslušnost k určitému druhu
- schopnost potomstva opakovat vlastnosti rodičů a předchozích generací
- přenos genetické informace z rodičů na potomstvo a realizace této informace v určitých podmínkách

Proměnlivost :

= variabilita



Genetika

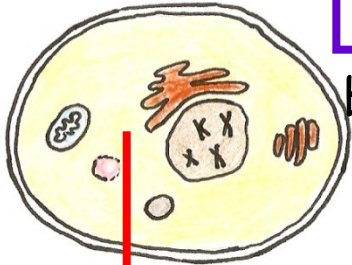


Základní pojmy

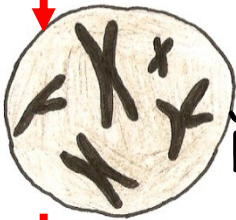
Znaky = vlastnosti organismů

- **morfologické** – dané tvarem a velikostí
morfé = podoba
- **funkční** – schopnost vykonávat určité funkce
- **psychické** – u člověka
(nadání, inteligence, temperament)

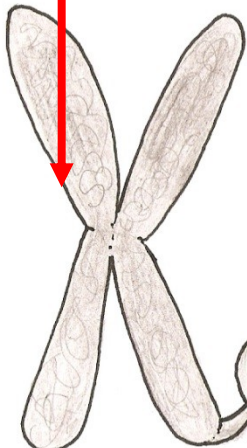
Kde je vlastně sídlo dědičnosti?



buňka

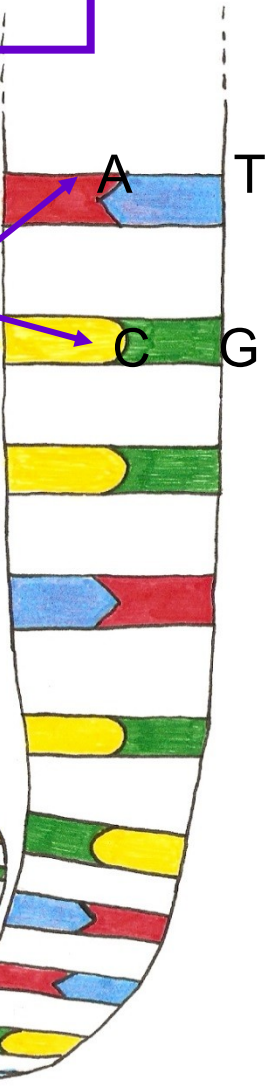


jádro
buňky



chromozom

Stavební kameny DNA
- nukleotidy,
obsahující nukleové
báze (adenin, thymin,
cytosin, guanin (RNA -
uracil))

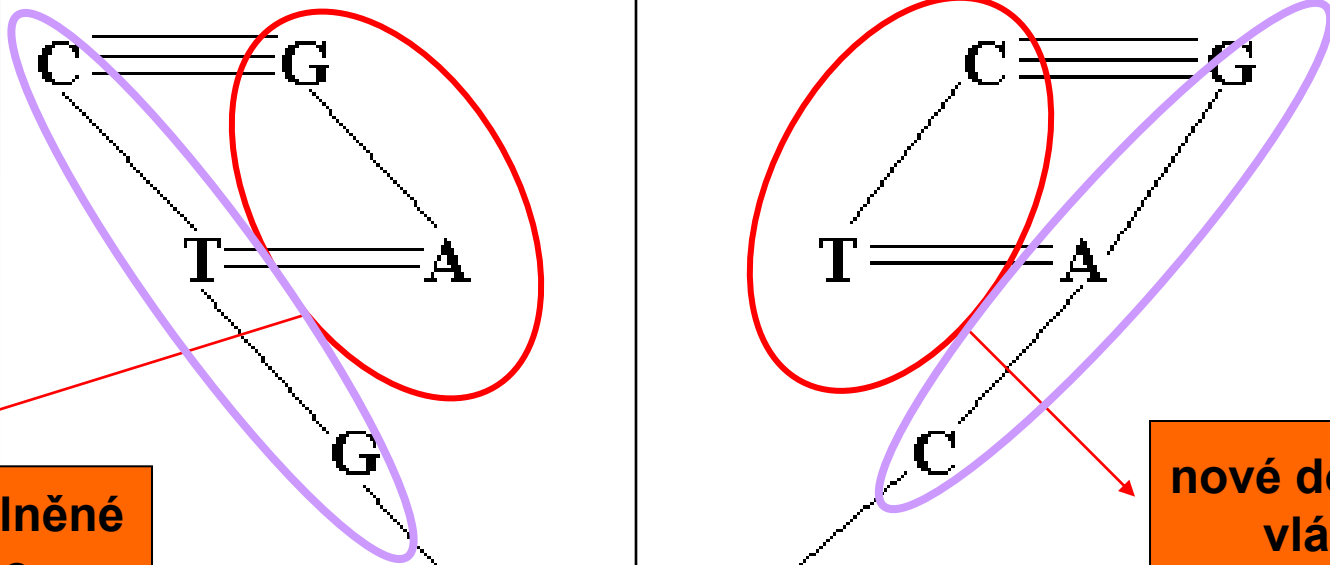


Kyselina deoxyribonukleová,
zkráceně DNA

Lidská buňka jich má
46 (23 párů)

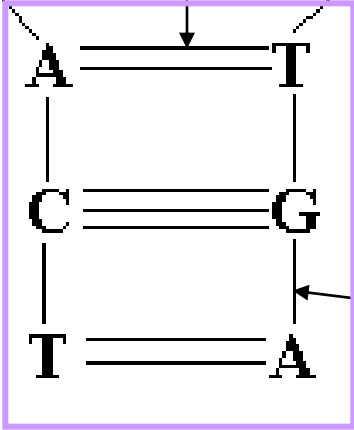
Tvar dvojité šroubovice

narušení vodíkových můstků a rozpletení mateřské DNA

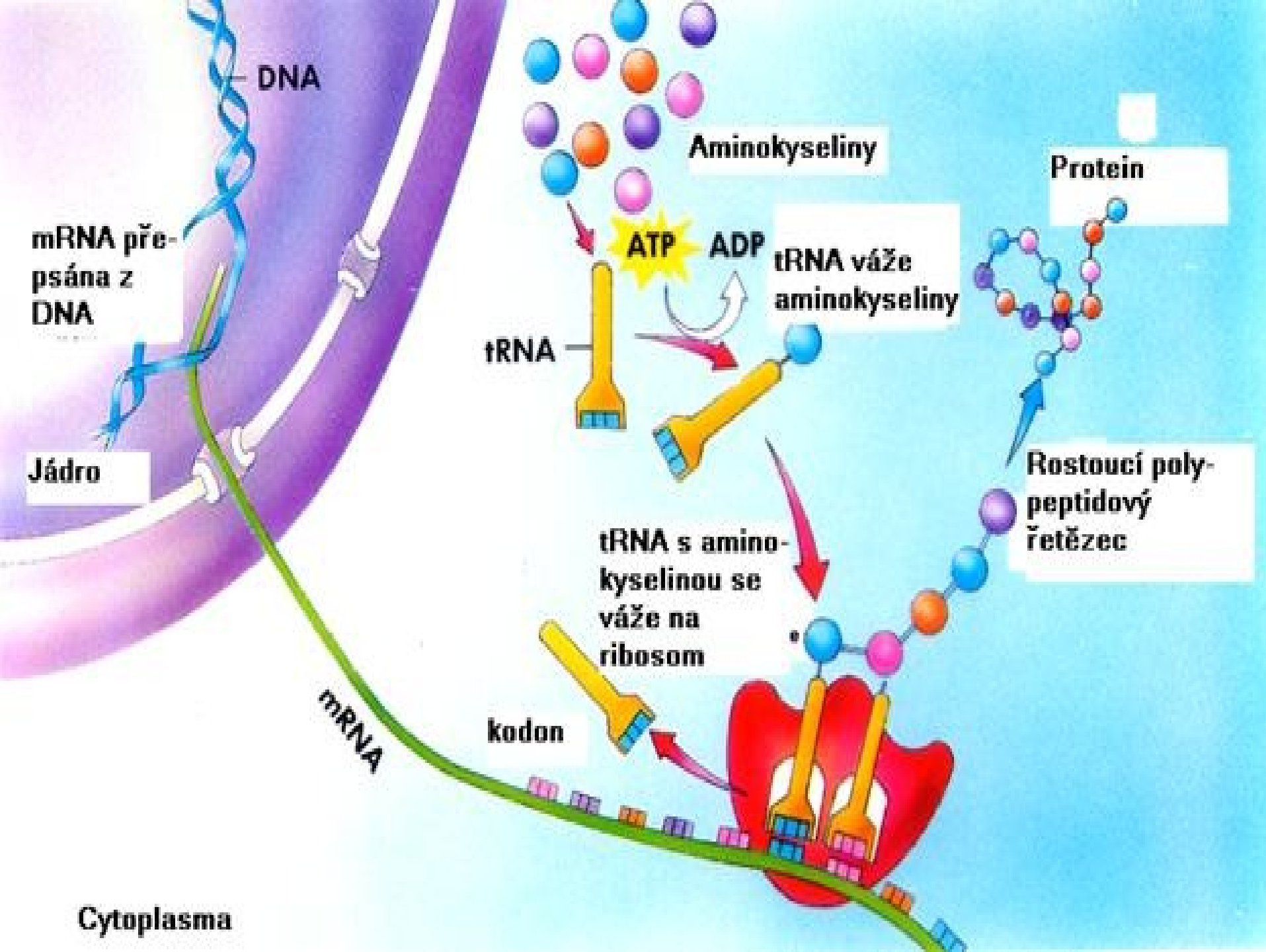


nové doplněné vlákno

nové doplněné vlákno



mateřská dvoušroubovice DNA



Genetický kód

- po řadě pokusů bylo dokázáno, že genetický kód je **tripletový**, to znamená, že každá trojice bází kóduje jednu aminokyselinu
- tyto trojúseky na mRNA se nazývají **kodony**
- celkem jsou 4 báze, takže pro kombinaci máme celkem $4 \times 4 \times 4 = 64$ možností
- důležitý je triplet **AUG**, neboť jde o triplet **iniciační** a triplety **UAA**, **UAG** a **UGA**, které jsou označovány jako triplety **terminační**, neboli beze smyslu

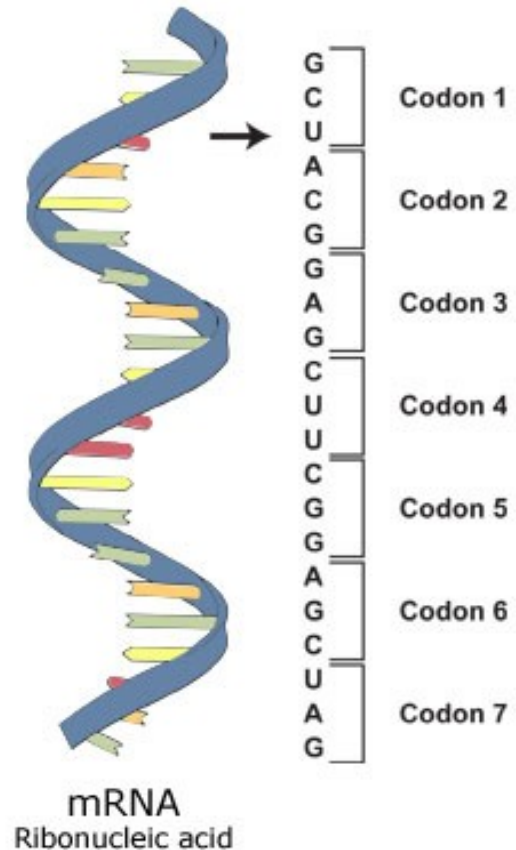
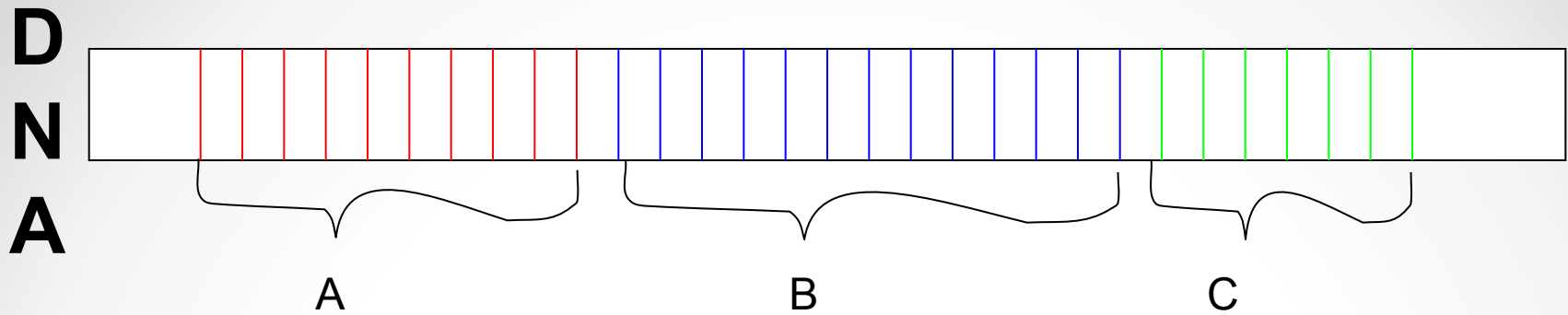


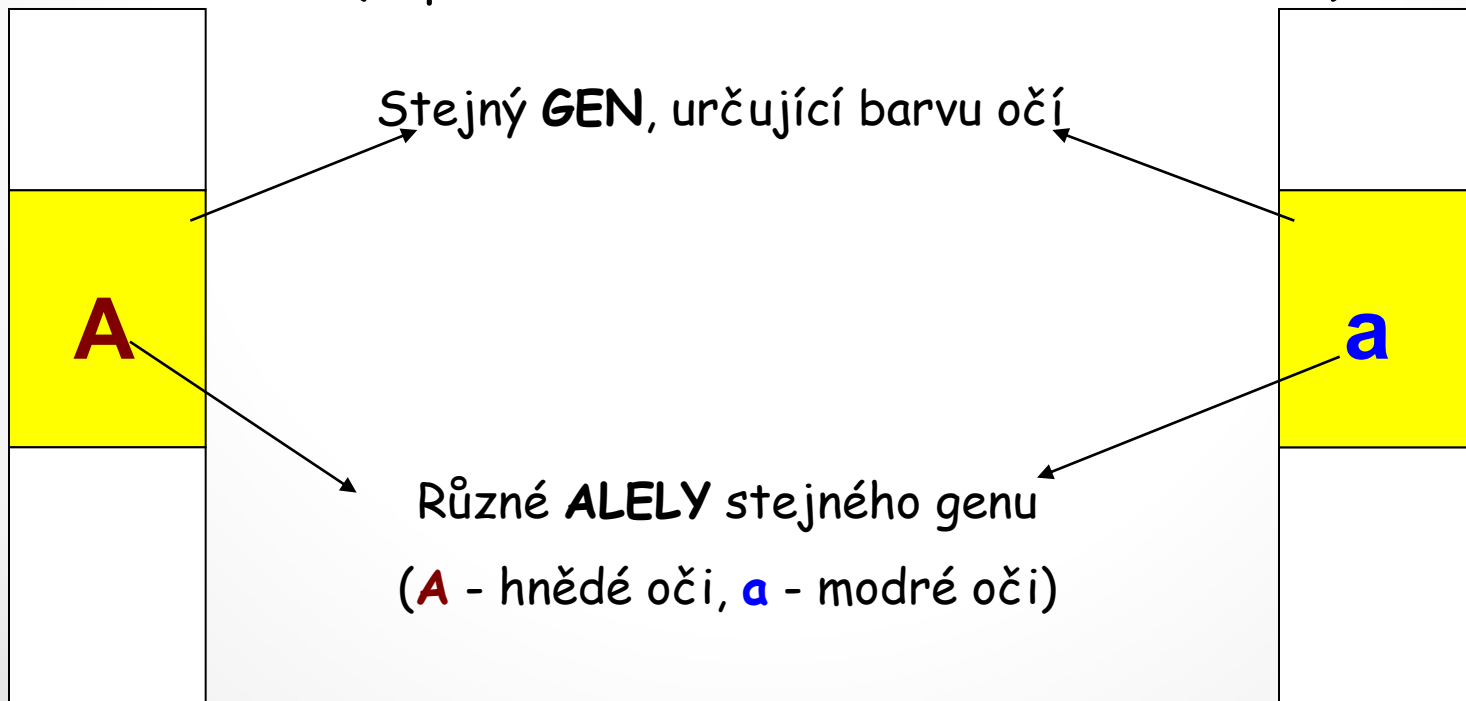
Image adapted from: National Human Genome Research Institute. Talking Glossary of Genetic Terms. Available at: www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIR/VIP/Glossary/Illustration/codon.shtml.

	U		C		A		G	
U	UUU	fenylalanin	UCU	serin	UAU	tyrosin	UGU	cystein
	UUC	fenylalanin	UCC	serin	UAC	tyrosin	UGC	cystein
	UUA	leucin	UCA	serin	UAA	stop	UGA	stop
	UUG	leucin	UCG	serin	UAG	stop	UGG	tryptofan
C	CUU	leucin	CCU	prolin	CAU	histidin	CGU	arginin
	CUC	leucin	CCC	prolin	CAC	histidin	CGC	arginin
	CUA	leucin	CCA	prolin	CAA	glutamin	CGA	arginin
	CUG	leucin	CCG	prolin	CAG	glutamin	CGG	arginin
A	AUU	izoleucin	ACU	treonin	AAU	asparagin	AGU	serin
	AUC	izoleucin	ACC	treonin	AAC	asparagin	AGC	serin
	AUA	izoleucin	ACA	treonin	AAA	lysin	AGA	arginin
	AUG	metionin	ACG	treonin	AAG	lysin	AGG	arginin
G	GUU	valin	GCU	alanin	GAU	kys.	GGU	glycin
	GUC	valin	GCC	alanin	GAC	asparagová	GGC	glycin
	GUA	valin	GCA	alanin	GAA	kys.	GGA	glycin
	GUG	valin	GCG	alanin	GAG	glutamová	GGG	glycin



DNA je složená z úseků (**GENŮ**), nesoucích informaci o určitém znaku (např. barva očí, tvar ušního lalůčku).

Stejný gen (např. pro barvu očí) ale může mít různé varianty = **ALELY** (např. hnědá barva očí, modrá barva očí)



Gen

- základem genetické informace DNA
- pořadí bází na DNA je vzorem pro pořadí aminokyselin v bílkovinách (triplety)
- **gen** = úsek DNA, podle kterého vzniká jedna nebo více bílkovin (nebo RNA)
- **genom** = soubor všech genů v jádře
- geny umístěny na chromozomech
- prokaryotní buňky mají jeden chromozom (=jádro)
- eukaryotní buňky mají obvykle několik chromozomů

Chromozom

- chromozomy jsou pevné útvary z DNA (+ dalších látek, hlavně bílkovin – histonů) v jádře
- chromozomy jsou v interfázi (v době, kdy se buňka nedělí) rozpletené (dekondenzované), nelze je běžným způsobem v jádře rozlišit, mají vzhled chromatinu

Počet chromozomů v jádře

- **haploidní (n)** – každý chromozom, tedy i každý gen je v jádře jednou - *bakterie, někteří prvoci, řasy, pohlavní buňky*
- **diploidní (2n)** – v buňce je n párů homologických chromozomů, každý gen je v jádře 2x

Alela

- některé geny mohou existovat v několika **odlišných formách - alelách**

Tj. existují geny, které mají

- jednu alelu (těch je většina)
- dvě alely (obvykle se označují velkým/malým písmenem A/a)
- tři nebo více alel (obvykle se označují indexem)

U haploidních buněk se vždy projeví přítomná alela

U diploidních buněk jsou vždy dvě alely, pokud jsou různé, může se projevit znak podmíněný jen jednou z nich (=dominantní alela)

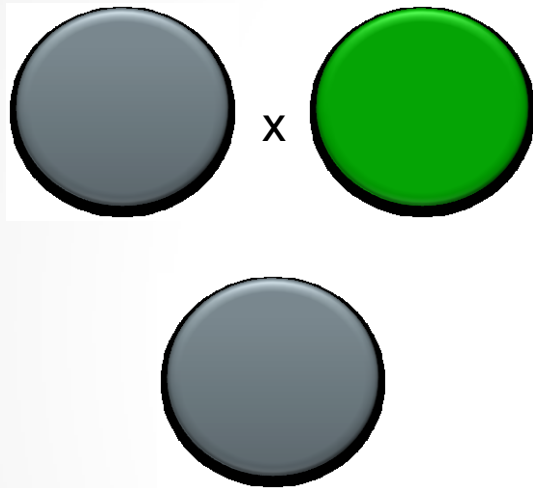
Genotyp a fenotyp

- genotyp = genetický základ (alely)
- fenotyp = znak (projev alel)

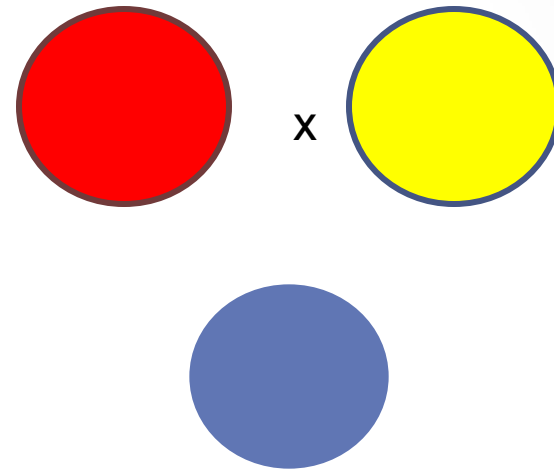
Úplná a neúplná dominance

- nejjednodušší vztahy mezi dvěma alelami
- rozlišují se dva typy alel – dominantní (A), recesivní (a)
- diploidní organismus může mít dvě stejné alely nebo každou alelu jinou
AA – dominantní homozygot
Aa – heterozygot
aa – recesivní homozygot

TYPY DOMINANCE



Pokud jeden znak převáží
= úplná dominance



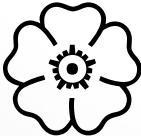


Pokud žádný znak nepřeváží (oba geny
jsou stejně silné) = neúplná dominance




Úplná a neúplná dominance

A je úplně dominantní nad a, sledovaný znak je barva květu A je alela pro červenou barvu, a je alela pro bílou barvu

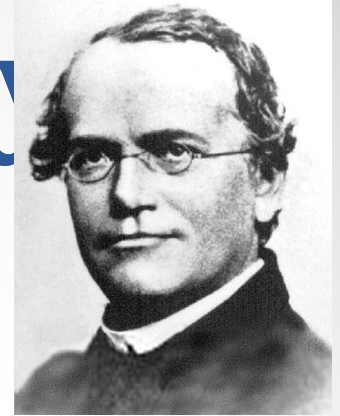
Úplná dominance

Genotyp	Fenotyp
AA	
Aa	
aa	

Neúplná dominance

Genotyp	Fenotyp
AA	
Aa	
aa	

Mendelovy zákony



- Johann Gregor Mendel (1822 – 1884)
- narodil se na Moravě u Nového Jičína
- působil v Brně
- opat augustiniánského kláštera, učitel
- pokusy s různými rostlinami (např. s hrachem), statistické analýzy výsledků
- bez znalosti molekulární biologie (objev DNA v roce 1953 – o 100 let později) dospěl k základním pravidlům dědičnosti, která platí dodnes



PLATE IV.—MENDELJAN INHERITANCE OF THE COLOUR OF THE FLOWER IN THE CULINARY PEA.

Two flowers of a plant
of a pink-flowered race.

Two flowers of a plant produced by
crossing the pink with the white.

Two flowers of a plant
of a white-flowered race.

1. Mendelův zákon

- křížení monohybrida (tj. sledujeme jeden znak)

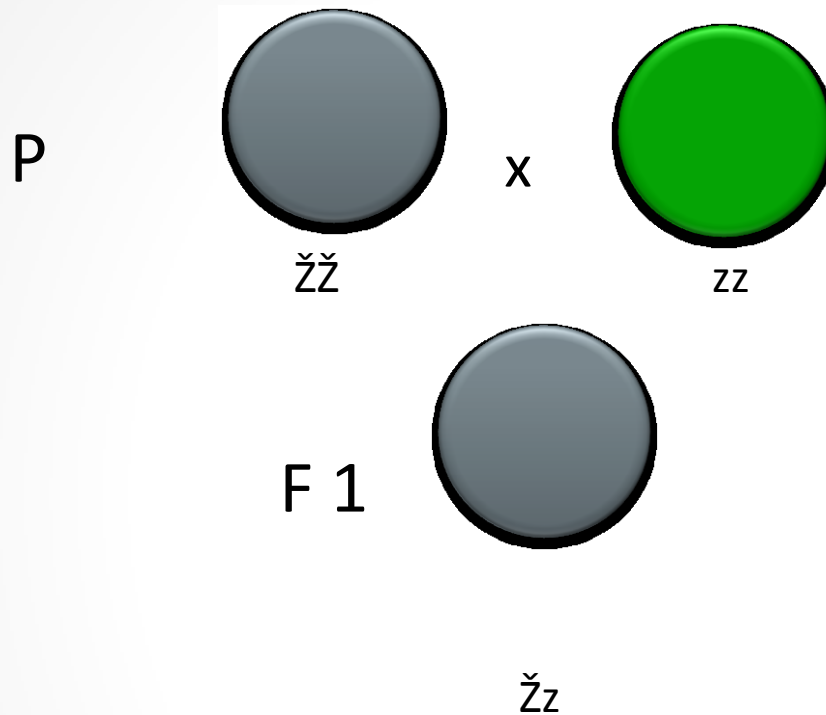
P: AA x aa  x 

P: aa x AA  x 

F1: Aa 

F1: Aa 

- Zákon o identitě reciprokých křížení a stejnorodosti generace F1



Při křížení 2 homozygotů (jeden dominantní, jeden recesivní)

➤ vzniká heterozygot





➤ Všichni potomci jsou uniformní a fenotypově stejní jako dominantní rodič

2. Mendelův zákon

- křížení dvou heterozygotů

F1: Aa x Aa  x 

F2:

	A	a
A	AA 	Aa 
a	Aa 	aa 

Genotypový štěpný poměr:
1 : 2 : 1

AA : Aa : aa

Fenotypový štěpný poměr:
3 : 1

 : 

- Zákon čistoty alel a štěpení

3. Mendelův zákon

- dědičnost dvou párových znaků
- každý z nich musí být na jiném páru chromozomů

P: AABB x aabb nebo Aabb x aaBB

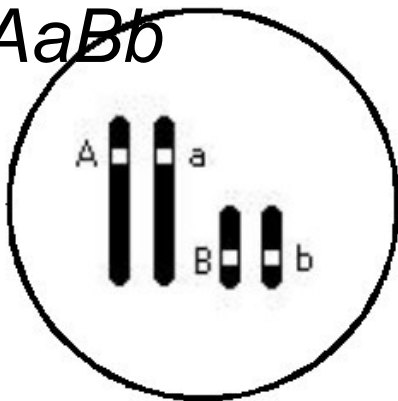
F1: AaBb

F1 x F1: AaBb x AaBb

F2: 16 možností (některé z nich se vícekrát opakují)

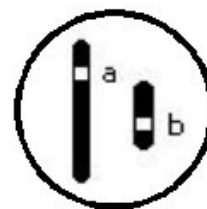
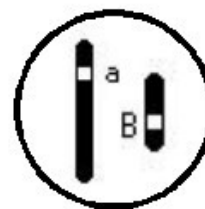
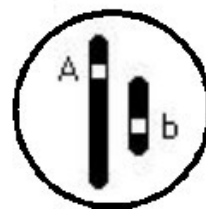
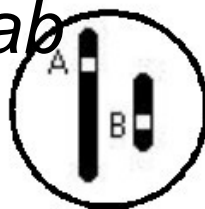
Výchozí buňka

AaBb



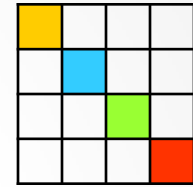
možné gamety: AB, Ab, aB,

ab

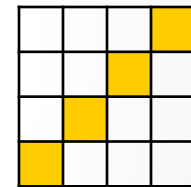


	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

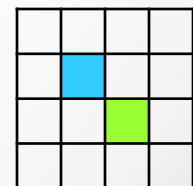
- úhlopříčka homozygotů



- úhlopříčka heterozygotů

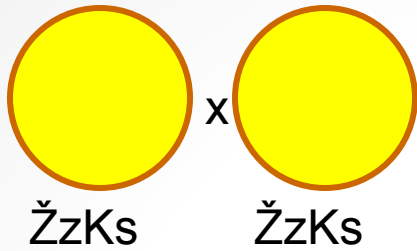


- šlechtitelské novinky

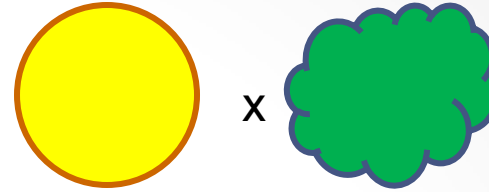



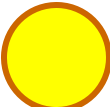
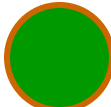
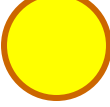



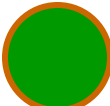


Fenotypový štěpný poměr: 9 : 3 : 3 : 1

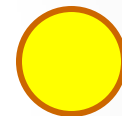
F 1



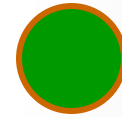
P



	ŽK	zK	Žs	zs
ŽK	ŽŽKK 	ŽzKK 	ŽŽKs 	ŽzKs 
zK	ŽzKK 	zzKK 	zŽKs 	zzKs 
Žs	ŽŽKs 	ŽzKs 	ŽŽss 	Žzss 
zs	ŽzKs 	zzKs 	Žzss 	zzss 



9



3



3



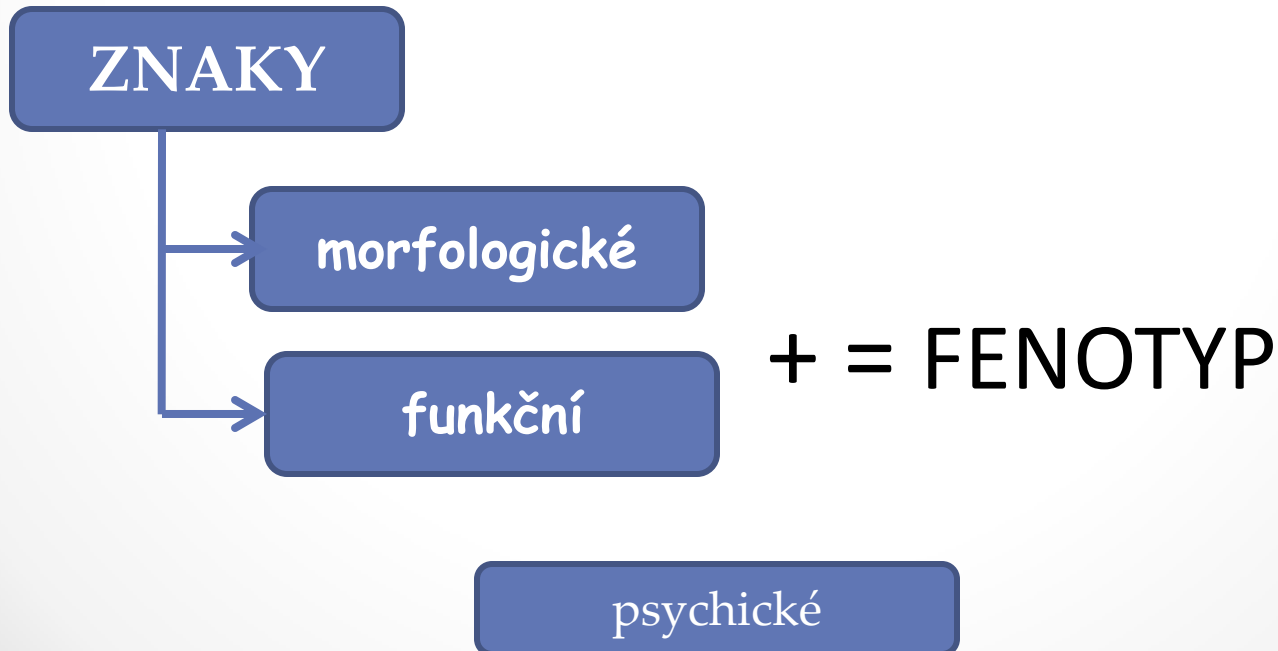
1

9 : 3 : 3 : 1

Základní pojmy klasické genetiky

Klasická = na úrovni buněk, organizmů a populací (1865 - 1940)
Molekulární

Znak = vlastnost buněk nebo organizmů



Mendlovy zákony :

Zákon o uniformitě F 1

- hybridy první filialní generace z homozygotních rodičů jsou stejní (uniformní)

Zákon o identitě reciprokových hybridů

- zaměníme-li mezi sebou rodiče, je výsledek stejný

Zákon o čistotě vloh

- geny se v hybridu neslučují, při tvorbě gamet se od sebe opět rozcházejí

Zákon o volné kombinovatelnosti vloh

- u polyhybridů vzniká při tvorbě gamet tolik možností, kolik je jich možných mezi veličinami vzájemně nezávislými

Proměnlivost

= variabilita organizmů

Schopnost proměnlivosti = progresivní vývojový faktor

Modifikace

= nedědičná proměnlivost

Vliv prostředí, např. tepelné nebo půdní podmínky, podnož při roubování

Mutace

= dědičná proměnlivost

Vliv prostředí působící změny v genech, např. chemická činidla, záření, tepelné šoky

MUTACE

- náhodné nevratné změny genetické informace
- návrat do původního stavu je možný jen další (zpětnou) mutací
- jediný zdroj nových alel
- ostatní zdroje variability (meióza, crossing-over, oplození) kombinují změny vzniklé mutacemi
- mutace jsou předpokladem evoluce

Přirozené - vzácnější (např. kosmické záření, UV záření, vlivy prostředí)

Umělé - vyvolané člověkem

Náhodnost mutací

Mutace z principu náhodné – tj. není předem určeno, jaký úsek genomu zmutuje a jakým způsobem

Ale:

- Některé úseky DNA náchylnější k mutacím
- V určitých (obvykle nepříznivých podmínkách) jsou mutace častější – buňka snižuje účinnost opravných systémů
- Zvláštní případ jsou geny pro bílkoviny zajišťující imunitu

Příčiny mutací

Spontánní

- vznikají bez působení vnějšího činitele
- četnost přibližně $1:10^5$

Indukované –vyvolané vnějšími příčinami

- fyzikální mutageny – záření, radioaktivita, ...
- chemické mutageny – aflatoxiny, organická rozpouštědla, DDT, ...
- biologické mutageny – viry (začlenění se genomu → přerušení genu)

Účinky mutací

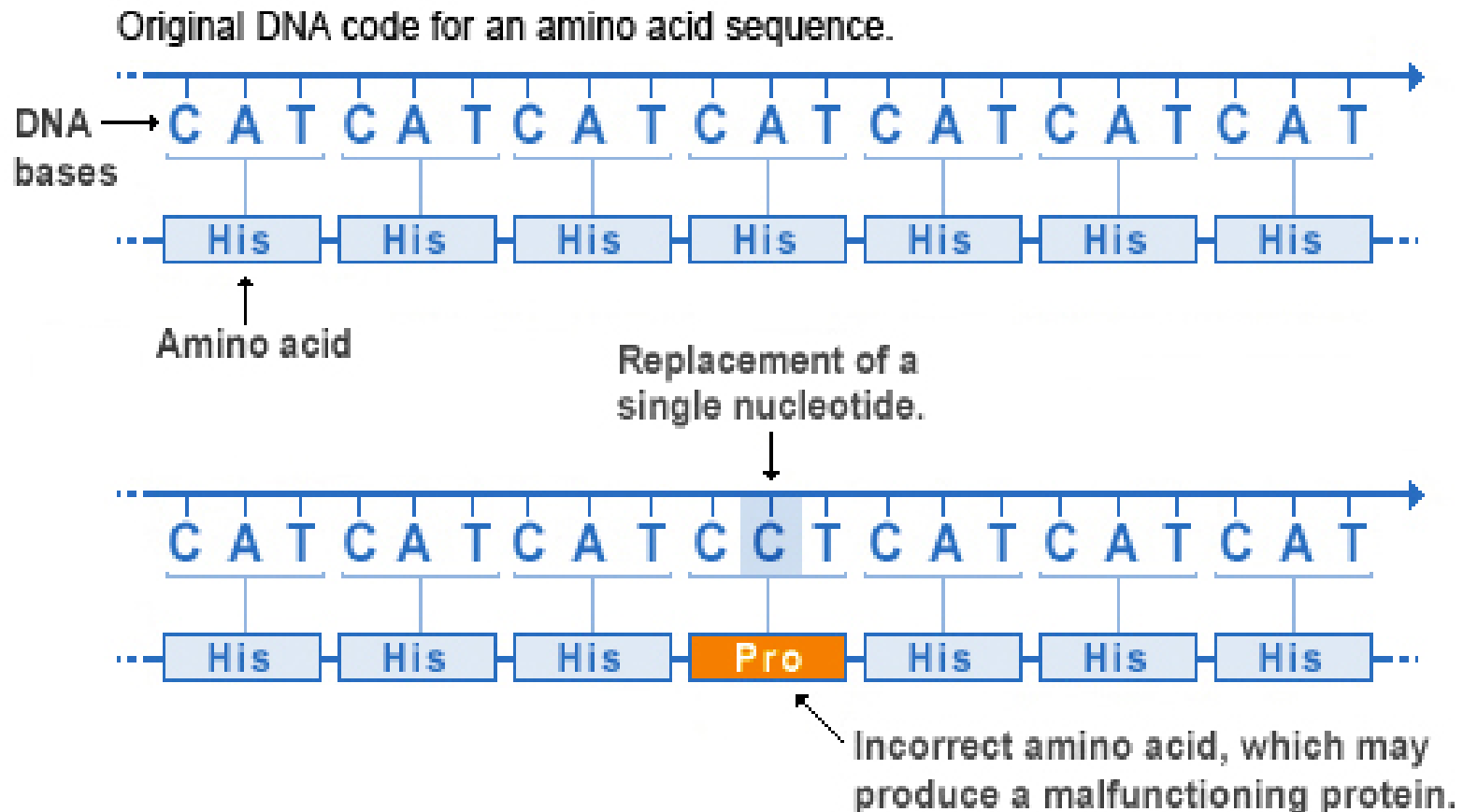
- silně pozitivní – velmi vzácné
- mírně pozitivní – méně časté
- neutrální – běžné
- mírně negativní – běžné
- silně negativní – časté
- letální – časté

Rozsah mutací

- **bodové** – jeden nukleotid (báze) na DNA
- **řetězcové** – několik nukleotidů (jednotky – stovky)
- **chromozómové** (aberrace) – změna struktury chromozomů
- **genomové** - změna počtu chromozomů
 - aneuploidie ($2n+1$, $2n-1$, ...)
 - polyploidie ($3n$, $4n$, ...)

Bodová mutace

(vzniká odlišná aminokyselina – změna bílkoviny)



**Základní
řetězec:**

DNA	TAC	GTG	ATA	CCA	AAG	TAG	ACT
mRNA	AUG	CAC	UAU	GGU	UUC	AUC	UGA
AA	met	his	tyr	gly	phe	ile	(stop)

**Mutace
bez změny
aminokyseliny**

DNA	TAC	GTG	ATA	CCG	AAG	TAG	ACT
mRNA	AUG	CAC	UAU	GGC	UUC	AUC	UGA
AA	met	his	tyr	gly	phe	ile	(stop)

**Mutace
s nepodstatnou
změnou
aminokyseliny**

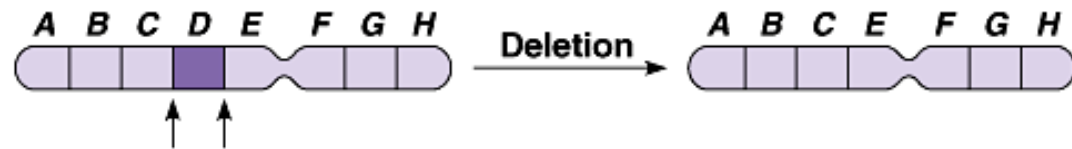
DNA	TAC	GTG	ATA	CGA	AAG	TAG	ACT
mRNA	AUG	CAC	UAU	GCU	UUC	AUC	UGA
AA	met	his	tyr	ala	phe	ile	(stop)

**Mutace
s podstatnou
změnou
aminokyseliny**

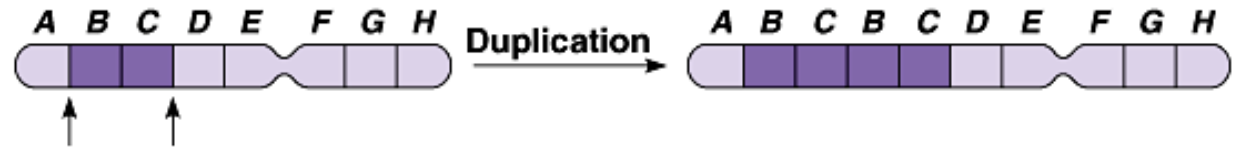
DNA	TAC	GTG	ATA	GCA	AAG	TAG	ACT
mRNA	AUG	CAC	UAU	CGU	UUC	AUC	UGA
AA	met	his	tyr	arg	phe	ile	(stop)

Chromozómové aberace

(a) A **deletion** removes a chromosomal segment.



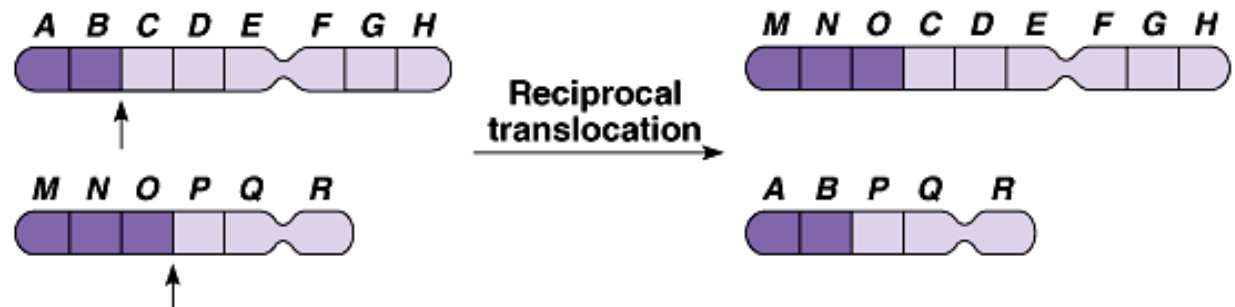
(b) A **duplication** repeats a segment.



(c) An **inversion** reverses a segment within a chromosome.



(d) A **translocation** moves a segment from one chromosome to another, non-homologous one.



Aneuploidie

- počet chromozomů se zvětší nebo zmenší o jeden (výjimečně i o více)
- některé aneuploidie letální, jiné aneuploidie jsou příčinou genetických vad
- u člověka např.:
 - **Downův syndrom** (trisomie 21. chromozomu)
 - **Edwardsův syndrom** (trisomie 18. chromozomu),
 - **Patauův syndrom** (trisomie 13. ch.) – těžké postižení
 - **Klinefelterův syndrom** (pohlavní chromozomy XXY)
 - **Turnerův syndrom** (chybí jeden pohlavní chromozom, přítomen jen X)

Trisomické syndromy

Downův syndrom, Edwardsův syndrom a Patauův syndrom jsou Valná většina trisomií je letální a takový plod je v brzkém stádiu těhotenství potracen jako tzv. časná těhotenská ztráta.

Většina žen si toho ani nevšimne, jen se podiví, že se jim zpozdila menstruace.

Trisomie, které mají naději na donošení jsou právě Downův, Edwardsův a Patauův syndrom.

U všech těchto syndromů je významným rizikovým faktorem **vysoký věk matky**. U Downova syndromu od třicátého věku ženy strmě roste riziko z běžného 1 na 800, v pětatřiceti letech je to již 1 na 385, ve čtyřiceti 1 na 100. Podobně je to i s nárůstem rizik Edwardsova a Patauova syndromu. Při výskytu těchto syndromů v rodině je také vyšší pravděpodobnost postižení.

Nebyl prokázán vliv věku otce.



Downův syndrom

- Pokud není vada diagnostikována ještě před porodem, lze ji velmi snadno poznat i v prvních dnech života novorozence. Po fyzické stránce patří s mezi hlavní příznaky svalová hypotonie novorozence, stav, kdy se projeví snížené napětí ve svalech. Na pohled má dítě malou postavu, „krátkou“ lebku, ploché záhlaví, níže postavené ušní boltce nepřírozeného tvaru, kulatý obličej a krátký krk s jakoby přebývajícím kůží. V očích jsou na okraji duhovky pozorovatelné tzv. Brushfieldovy skvrny – malé bílé nebo žluté tečky. U nemocných s Downovým syndromem se také vyvine nápadně velký jazyk, který se mnohdy nevejde do úst a způsobuje, že nemocní mají ústa často pootevřená. Mezi vnitřním koutkem a kořenem nosu se táhne typická kožní řasa, vyvolávající dojem šikmých očí a mongoloidního vzhledu. Postižení Downovým syndromem je také pravděpodobně nejčastější příčinou mentálních retardací. Inteligenční kvocient těchto pacientů je snížen na hodnoty 30 – 60 bodů, psychomotorický vývoj jedince je proto oproti zdravým dětem opožděný. Charakteristická je pro jejich vývoj i hyperaktivita, projevující se roztěkaností, výbušností, nesoustředěností, neklidností a přehnanou aktivitou. Pacienti s Downovým syndromem mohou trpět i dalšími vrozenými vadami, např. srdce. Variabilita projevů však může být u různých jedinců vysoká.

Edwardsův syndrom

- **Výskyt Edwardsova syndromu** je asi **1 na 7500 porodů**. Po narození nemá Edwardsův syndrom naději na přežití kojeneckého věku. Průměrně se **miminka dožívají asi 3 měsíců**. V 80% jsou mezi narozenými děvčata, což je dáno obecně vyšším přežitím dívčích plodů.
- Děti, které se narodí s **Edwardsovým syndromem**, mají viditelné příznaky:
- nízkou porodní hmotnost, malou, dozadu protaženou hlavu, široko od sebe položené oči, častokrát rozštěpy rtů a patra, nízko položené drobné uši, malou spodní čelist a malá ústa.
- Prsty mají **křečovitě sevřené**, někdy nemají vyvinutý nebo vůbec chybí palec, nemají **vyvinuté nehty**. Chlapci mají **nesestouplá varlata**. Dalším příznakem **Edwardsova syndromu** jsou závažné srdeční vady (na ty velmi často děti umírají).
- Děti postižené **Edwardsovým syndromem** nejsou většinou schopny přijmát potravu (nepolykají), musejí být krmeny **žaludeční sondou**. Viditelné vady typické pro **Edwardsův syndrom** jsou patrné i na nohách: zkrácené šlachy a svaly končetiny kroutí do nepřírozené polohy. U některých jedinců mohou srůstat prsty na nohou. Onemocnění provází **mentální retardace**. I když se některé děti dožijí i věku počítatelného na roky, jejich intelekt je na úrovni kojence, nemluví, někdy se ani hlasově neprojeví.

Patauův syndrom

- **Patauův syndrom** se objevuje frekvencí **1 na 20000–25000 porodů**. Polovina narozených dětí umírá **v průběhu prvního měsíce života**.
- **Patauův syndrom** ([trisomie 13](#)) je [genetické onemocnění](#) vyvolané přítomností třetího [chromozomu 13](#) v [tělních buňkách](#). Syndrom se vyskytuje s frekvencí 1 : 5000 novorozenců. Místo obvyklých 46 chromozomů (uspořádaných ve 23 párech) jich jedinci s Patauovým syndromem mají 47 (22 párů a jednu trojici chromozomu 13). Projevuje se [mikrocefalií](#) (malá hlava), [holoprozencefalií](#) (vývojová vada, kdy nedochází k rozdělení mozku na dvě párové [hemisféry](#)), [mikroftalmií](#) (malé oči), popřípadě [anoftalmií](#) (chybění očí), [kyklopií](#) (přítomnost jediného, centrálně uloženého oka) nebo [hypotelorismem](#) (oči jsou velmi blízko u sebe), [rozštěpem rtu a patra](#), [mikrognacií](#) (velmi malá dolní čelist) Na dlaních je jedna výrazná „opičí“ [rýha](#), bývá [polydaktylie](#) (přítomnost nadpočetného prstu), chodidla jsou ve tvaru „houpacího křesla“. Dále bývá [kryptorchismus](#) (nesestouplá [varlata](#)) a [srdeční vada](#). Průměrná doba přežití činí asi 2 měsíce, 50 % pacientů umírá během prvního měsíce života.

Turnerův syndrom

- Americký lékař Henry Turner si v roce 1938 všiml, že sedm jeho pacientek spojují některé společné charakteristické rysy: **malá postava, chybějící pubertální vývoj, kožní řasa na krku ("pterygium colli"), nižší vlasová hranice vzadu na krku a omezená schopnost natáhnout paže v loketních kloubech do přímky ("cubiti valgi")**. Uveřejnil svoje pozorování ve známém lékařském časopisu a na jeho počest se poté pro tento soubor příznaků vžilo označení "Turnerův syndrom". Mnohem později, v šedesátých letech, kdy již bylo možné spolehlivě vyšetřit karyotyp, bylo toto vyšetření u jedné z někdejších pacientek Henry Turnera skutečně provedeno a byl nalezen karyotyp 45,X. V Německu se Turnerův syndrom označuje jako syndrom "Ullrichův-Turnerův" na počest německého lékaře dr. Ullricha, který si všiml poprvé podobného souboru příznaků u německé dívky. V Rusku se mu z podobných důvodů říká "syndrom Turner-Šereševskij".

Klinefelterův syndrom

- Klinefelterův syndrom je vrozené geneticky podmíněné onemocnění. Není až tak vzácné, vyskytuje se cca u 1 z 500-1,000 nově narozených dětí mužského pohlaví. Pro svou častou nenápadnost může tato porucha zůstat poměrně dlouho nediodagnostikována.
- V principu obdobnou poruchou je [Turnerův syndrom](#), při němž má postižená osoba pouze jeden chromozom X.
- Syndrom se ne na první pohled nemusí projevovat nijak výrazně a může být relativně náhodným nálezem. Jisté odlišnosti mohou být v postavě. Nositelé Klinefelterova syndromu bývají vyšší a mají **dlouhé končetiny**. Varlata jsou přítomna, **ale jsou menší a mají narušenou funkci** - nemocní muži jsou **neplovní** a hladiny testosteronu bývají výrazně nižší. Z toho důvodu mají postižení **méně mužné rysy, méně svalové hmoty**, u některých se objevuje zvětšení prsních žláz (zvětšená prsa u muže se označují jako [gynekomastie](#)), ženský typ pubického ochlupení, vyšší hlas a ukládání tuku v oblasti boků. **Intelligence** postižených bývá relativně normální, někdy se však u nich vyskytují poruchy učení.

Polyploidie

- počet chromozomů se násobí ($3n$, $4n$, ...)
- u rostlin běžné, vznikají tak často nové druhy (sudé násobky, u lichých chyby v meióze)
- u živočichů a člověka obvykle letální (složitější řízení a vyladění vývoje zárodku, při polyploidii zkolabuje regulace vývoje a zárodek zahyne)
- v genomu živočichů jsou doklady, že některé evoluční linie vznikly polyploidii (tj. polyploidní jedinci mohou vzácně přežít a mohou být zakladateli nové vývojové linie)

Závěr:

- Proč jsme tedy podobní rodičům?
 - Protože celé naše tělo je vytvořeno podle stavebního plánu zakódovaného v molekule DNA, umístěné v chromozomech v jádře každé naší buňky. Chromozomů jsou v tělních buňkách dvě sady - jedna pochází od otce a druhá od matky.
- A jak k tomu může dojít?
 - Pohlavní buňky našich rodičů (vajíčko a spermie) obsahují každá jednu sadu chromozomů s kompletní DNA. Při oplození vajíčka dojde ke zdvojení sad chromozómů a vzniku embrya, které se nadále vyvíjí s genetickou informací od obou rodičů.

