

Univerzita J.E. Purkyně

Fakulta lékařská

Pravděpodobnost a její význam v dědičnosti

Marie Havelková

B r n o
1988

OBSAH

	str.
I. Úvod	5
II. Kategorie jevů	6
III. Bližší charakteristika náhodných jevů	6
IV. Pojem pravděpodobnosti	8
V. Základní charakteristika pravděpodobnosti	9
VI. Pravidlo o sečítání pravděpodobnosti	9
(př. 1.- 4.)	
VII. Pravidlo o násobení pravděpodobnosti	11
(př. 5.- 17.)	
VIII. Pravděpodobnost aposteriorní	19
(př. 18)	
IX. Příbuzenské sňatky - riziko příbuzenského sňatku	21
(př. 19.- 25.)	
X. Populační genetika	26
(př. 26.- 32.)	
XI. Výpočet frekvence alel a genotypů u mnohotné alelie	33
(př. 33)	
XII. Stanovení frekvence alel lokalizovaných na heterologickém úseku gonochromozomu X	35
(př. 34.- 35.)	
XIII. Závěr	36
Použitá literatura	39

PRAVDĚPODOBNOST A JEJÍ VÝZNAM V DĚDIČNOSTI

I. Úvod:

Říká se, že narození chlapce je stejně pravděpodobné jako narození děvčete; že je stejná pravděpodobnost úspěšné léčby po podání léku A i léku B; že pravděpodobnost narození dítěte postiženého srdeční vadou se zvyšuje, jestliže jeho matka prodělala v těhotenství zarděnky; že zlepšení stavu nemocného je velmi pravděpodobné atd. Z uvedených příkladů vyplývá, že pojem p r a v d ě p o d o b n o s t je v lékařství velice často používán. V některých odvětvích lékařství, např. v genetice, se užívá velice často; je naprosto nezbytné mu přesně porozumět a navíc dokázat stanovit tzv. m í r u p r a v d ě p o d o b n o s t i některých jevů. Posluchači, kteří svá studia na fakultě začínají, mají zpravidla jen velice nejasnou představu o významu a o náplni pojmů pravděpodobnost, náhoda, náhodný jev apod., což jim nedává dobré předpoklady k pochopení podstaty základních principů, kterými se řídí předávání dědičných vlastností člověka. Tento učební text je napsán ve snaze vysvětlit vhodnou formou výše zmíněné pojmy a na praktických příkladech ukázat jejich použití v genetice.

II. Kategorie jevů

Ke vzniku každého jevu je zapotřebí splnit přesný soubor podmínek; jinými slovy - průběh každého jevu je dán souborem určitých podmínek. Změní-li se v tomto souboru některá zásadní podmínka, k předpokládanému jevu již nedojde. Například: stiskneme-li tlačítko elektrického zvonku, zvonek zazvoní. K tomu, aby zvonek zazněl, je však třeba splnit určitý soubor podmínek: přivádět do obvodu elektrický proud, obvod nesmí být přerušen atd. Při nesplnění kterékoli z těchto podmínek zvonek zvonit nebude.

Veškeré jevy dělíme do tří kategorií:

a) jevy **j i s t é**, které za určitého souboru podmínek nastanou vždy. Např. při atmosférickém tlaku 101,3 kPa se voda zahřátá na 100°C mění v páru. Soubor podmínek je v tomto případě dán tlakem 101,3 kPa a zahřátím na 100°C. Sledovaný jev je přeměna vody v páru,

b) jevy **n e m o ž n é**, tj. jevy, které za existence určitého souboru podmínek nenastanou. Např. jsou-li oba rodiče nositeli krevní skupiny 0, není možné, aby jejich potomek byl nositelem krevní skupiny A, B nebo AB,

c) jevy **n á h o d n é**. Charakteristické pro tyto jevy je to, že jev za určitého souboru podmínek (pro pozorovatele a hodnotitele zdánlivě neměnného - viz dále) někdy nastane a někdy ne. Hod kovovou mincí je známý a často uváděný příklad náhodného jevu. Po dopadu mince se někdy objeví přední strana mince - "avers", jindy její zadní strana - "revers". To závisí na **n á h o d ě**.

Jevy jisté podléhají pevným zákonitostem. Ale i jevy náhodné jsou přísně řízeny zákonitostmi.

III. Bližší charakteristika náhodných jevů

Každý jev je determinován určitým souborem příčin. Příčiny jevů jistých nebo nemožných dokážeme zpravidla vyjmenovat. Jevy náhodné však jsou kausálně podmíněny složitě. Zpravidla nemáme takový dostatek znalostí, abychom mohli definovat všechny příčiny náhodného jevu. Kdybychom to dokázali, ztratil by pro nás tento jev charakter náhody. Náhodnost realizace jevu je však pouze **r e l a t i v n í**. Projevuje se pouze tehdy, jestliže sledujeme daný jev na úrovni realizace tohoto **j e d n o t l i v é h o** jevu samotného. Náhoda se "ztratí" v tom okamžiku, kdy opakujeme tentýž náhodný jev mnohokrát a teprve poté jej hodnotíme. Například: opakujeme-li 10 000x hod kovovou mincí, dojdeme k překvapujícímu závěru: z 10 000 hodů se po dopadu mince objeví asi 5 000x přední strana (avers) a asi 5 000x zadní strana mince (revers). Házíme-li kovovou mincí, nemůžeme předem ur-

čít, objeví-li se po dopadu mince "avers" či "revers", i když víme, že je stejná možnost pro obě eventuality (tj. 5 000 : 5 000 čili 1 : 1). To znamená, že na úrovni velkého počtu pokusů (hodů) není objevení určité strany mince (avers či revers) jevem náhodným, ale jevem přesně determinovaným. Z 10 000 narozených dětí je přibližně polovina chlapců a polovina dívek. Tento poměr byl, je a zůstane nezměněn po celá pokolení. Poměr pohlaví v populaci je tedy determinován určitými zákonitostmi. Tyto zákonitosti se však projeví až při sledování velkého počtu případů. Na úrovni samotných jednotlivých jevů je postřehnout nemůžeme; jsou to jevy náhodné.

Za n á h o d n é tedy pokládáme takové jevy, které při realizaci určitého systému podmínek v konkrétním jednotlivém případě nastat m o - h o u , avšak také nastat n e m u s í ; přitom se vyznačují tím, že při jejich častém opakování za prakticky stejných podmínek lze o nich, jakožto hromadném jevu vyvodit určité kvantitativní zákonitosti, o kterých nás učí t e o r i e p r a v d ě p o d o b n o s t i .

Existuje biologický zákon, že člověk je tvor smrtelný, a proto nutně musí zemřít; avšak smrt může nastat jednou hned při narození, podruhé třeba až ve vysokém věku. O tom, kdy určitý jedinec zemře, rozhoduje nesmírně velký počet faktorů genetických, morfologických, fyziologických, nutričních, podmínky práce a bydlení, společenské determinanty, klimaticko-geografické faktory atd., všechno to, co vytváří proměnlivost života člověka a jeho prostředí. Třebaže je smrt v tomto kontextu náhodným jevem, nelze tvrdit, že o jejím výskytu jako hromadném jevu nic nevíme. Studium rozsáhlých souborů se dovíme o tom, jaký tvar mají křivky úmrtnosti pro muže a ženy, jaká je pravděpodobnost úmrtí v jednotlivých letech života, jak velké je riziko úrazu, onemocnění rakovinou, cukrovkou apod.

N á h o d a a n u t n o s t jsou typem protikladů, které nesmějí být posuzovány odděleně, nýbrž v dialektické jednotě. Existence náhody patří mezi základní vlastnosti světa. Náhoda je objektivně reálná a v žádném případě neznamená bezpříčinnost, neboť jevy, které by neměly své objektivní příčiny v reálném světě, neexistují. Každé onemocnění jako izolovaný jev je zákonitým, kausálně determinovaným procesem, tvořeným řetězcem příčin a následků; avšak jeho výskyt, trvání, stupeň rozvoje, symptomy a prognóza závisí na velkém počtu podmínek, vedlejších a sekundárních determinant. Náhoda je zvláštní forma nutnosti a naopak; obecné, stálé a nutné vlastnosti a vztahy existují pouze v jedinečném, zvláštním a náhodném.

Tento filosofický a vědecký výklad pojmu "náhoda" se liší od obsahu, jaký má v řeči laické. V běžném životě slovo "náhoda" znamená něco nezákonnitého, nepodchytitelného, nekontrolovatelného, výjimku z pravidla, která narušuje objevené zákonitosti. To ovšem je nevědecký, nesprávný výklad. Náhodu jako zvláštní formu nutnosti můžeme studovat exaktními metodami právě tak dobře jako kterýkoli objektivní jev přírody. Lze říci, že

studiem náhodných jevů pronikáme lépe k podstatě věci a zákonitostem přírody. "Nutnost si razí cestu nekonečným množstvím nahodilostí" (B.Engels).

Kausálně nutnou a zároveň i náhodnou stránku přírodních jevů vyjadřují a současně vysvětlují statistické zákony. Poznáváme je studiem rozsáhlých souborů tvořených v zásadě homogenními prvky, které jsou spjaty s výskytem studovaného jevu. O tom, zda k jevu dojde nebo ne, rozhoduje nekonečně velký počet malých, nepodstatných a zanedbatelných faktorů. Takové jevy označujeme za jevy hromadné náhodné. Patří k nim většina jevů v přírodě a společnosti. Náhodnými se nazývají proto, že o jejich individuální realizaci nemůžeme předem říci nic určitého. Avšak ve svém celkovém působení vykazují náhodné jevy zákonitosti, projevující se formou poměrně stabilních relativních četností, které konvergují k pravděpodobnosti sledovaného náhodného jevu. Takto jsou náhodné hromadné jevy statisticky determinovány.

IV. Pojem pravděpodobnosti

S pojmem pravděpodobnosti se setkáváme nejen v teorii pravděpodobnosti, nýbrž i v běžné řeči. Používalo se ho dávno před vznikem matematické teorie pravděpodobnosti. První definice pravděpodobnosti vznikly v 17. a 18. století. Byly to snahy zhodnotit jevy, které nebyly ani jisté ani nemožné určitým "stupněm jistoty". Příkladem těchto začátků je definice I. Kanta (1724 - 1804): "Pravděpodobným je to, co přijato za pravdu obsahuje přes polovinu jistoty". Tyto definice dnes neplatí. Slovo málo, hodně nebo stejně pravděpodobný se zaměňují číselným vyjádřením pravděpodobnosti.

V individuálním případě jev buď nastane, nebo k němu nedojde; obecně za podmínky nekonečně velkého počtu opakování (nebo v nekonečně velkém souboru stejných prvků) se jev uskuteční s proměnlivou frekvencí realizace, kterou určíme jako relativní četnost buď ve formě zlomku nebo procenta. Tedy příčina A vede k následku B pouze s jistým stupněm pravděpodobnosti $P : A \rightarrow (P) B$.

Každému náhodnému jevu lze tedy přiřadit pravděpodobnost, která je mírou častosti výskytu tohoto jevu. Pravděpodobnost zjišťujeme opakováním pokusu, jehož výsledkem je uvažovaný jev a "měříme" ji relativní četností tohoto jevu v řadě opakovaných pokusů. Jestliže v n pokusech nastane sledovaný jev m -krát, relativní četnost $\frac{m}{n}$ je mírou pravděpodobnosti tohoto jevu.

V. Základní charakteristika pravděpodobnosti

Z předešlých řádků je zřejmé, že pravděpodobnost $P(A)$ náhodného jevu A nabývá hodnot kladných čísel mezi nulou a jedničkou. Můžeme ji tedy vyjádřit nerovností: $0 < P(A) < 1$.

Pro jevy nemožné, tj. pro takové jevy, které za daných podmínek nemohou nikdy nastat, je rovna nule: $P(A) = 0$. Pro jevy jisté, tj. pro takové jevy, které za daných podmínek nastanou vždy, je pravděpodobnost rovna 1; $P(A) = 1$.

Pravděpodobnost některých jevů určíme zcela jednoduše. Tak například pravděpodobnost, že při hodu hrací kostkou padne strana s hodnotou 3, je rovna $\frac{1}{6}$ (stejně tak, že padne 1 či 2, atd.); pravděpodobnost, že při hodu mincí padne avers, je rovna $\frac{1}{2}$; pravděpodobnost, že se narodí dítě mužského pohlaví, je $\frac{1}{2}$ atd.

V medicíně můžeme u některých případů již z hodnoty pravděpodobnosti náhodného jevu vyvodit závěr pro praxi. Tak například, když se pravděpodobnost náhodného jevu blíží číselně jedné, je prakticky jisté, že tento jev při jediném pokusu nastane. Jestliže pravděpodobnost zlepšení stavu nemocného po aplikaci určitého léku je dána hodnotou 0,67, lze téměř s jistotou očekávat, že podáme-li tento lék u kteréhokoli pacienta, nastane v jeho zdravotním stavu obrat k lepšímu. Příkladem náhodného jevu s nízkou hodnotou pravděpodobnosti je výskyt alkaptonurie (alkaptonurie = vzácné recesivní dědičné onemocnění, kdy v organismu chybí oxidáza kyseliny homogentisové). Frekvence výskytu alkaptonurie se rovná 1:1.000 000. Prakticky to znamená, že pravděpodobnost narození dítěte postiženého alkaptonurií v rodině, kde se tato choroba nikdy předtím nevyskytla, je téměř nulová; tj. je téměř, ale ne zcela nemožné, aby se v této rodině narodilo dítě trpící alkaptonurií.

Ve většině případů však musíme v medicíně (zejména v genetice) pravděpodobnost náhodných jevů vypočítávat podle přesných matematických pravidel.

VI. Pravidlo o sečítání pravděpodobnosti

Pravděpodobnost, že se bude realizovat jeden ze dvou (nebo více) jevů, které se vzájemně vylučují (jsou disjunktní), je rovna součtu pravděpodobností těchto jevů:

$$P(A \text{ nebo } B) = P(A) + P(B)$$

Příklad 1.

Pravděpodobnost, že po dopadu mince bude nahoře avers, je

$$P(A) = \frac{1}{2} = (50\%).$$

Pravděpodobnost, že se nahoře objeví revers, je $P(B) = \frac{1}{2} = (50\%)$

Pravděpodobnost, že se objeví avers nebo revers, je rovna součtu pravděpodobností obou jevů:

$$P(A) + P(B) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} = \boxed{1 \text{ (100\%)}.}$$

Příklad 2.

Pravděpodobnost, že při hodu hrací kostkou padne 5 nebo 6, je rovna $\frac{1}{6} + \frac{1}{6} = \frac{2}{6} = \frac{1}{3}$.

Příklad 3.

Jaká je pravděpodobnost, že potomek zdědí krevní skupinu A, B, AB nebo 0, je-li otec nositelem krevní skupiny A (heterozygotně) a matka skupiny B (rovněž heterozygotně)?

Genetické schema:

		A		B	
P		I i	x	I i	
F _I		I ^A I ^B		I i	I i
					ii
Krevní skupina		AB	A	B	0
potomků					
(=fenotyp)		25%	25%	25%	25%

Z genetického schematu vyplývá, že potomek v tomto případě může zdědit kteroukoli krevní skupinu. Dále je zřejmé, že hodnota pravděpodobnosti pro dědičnost skupin A, B, AB nebo 0 je stejná. Je jisté, že potomek zdědí některou z krevních skupin ($P = 1 = 100\%$). Potom pravděpodobnost, že zdědí právě krevní skupinu A (tj. jednu ze čtyř stejně pravděpodobných možností) = $\frac{1}{4}$ (25%), skupinu B : $P = \frac{1}{4}$, atd.

Příklad 4.

Formulujme nyní trochu jinak otázku z příkladu č. 3: Jaká je pravděpodobnost, že potomek zdědí z těchto čtyř možných skupin právě skupinu A nebo B? Pravděpodobnost dědičnosti skupiny A je rovna

$$\frac{1}{4} \text{ (25\%) , skupiny B } \frac{1}{4} \text{ (25\%) .}$$

Při řešení tohoto příkladu můžeme použít pravidla o sčítání pravděpodobnosti, protože potomek může zdědit pouze jednu krevní skupinu (A nebo B), nikoli obě současně. Jde tedy o dva pravděpodobné jevy vzájemně se vylučující: $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$ (50%).

Pravděpodobnost, že potomek uvedených rodičů zdědí krevní skupinu A nebo B, tedy je $\frac{1}{2}$ (50%).

Použití výše uvedeného pravidla pro sečítání pravděpodobnosti vede k nesprávným výsledkům v případě, kdy jevy A a B jsou takové náhodné jevy, které se navzájem nevylučují. Takové pravděpodobné jevy mohou nastat současně. Výpočet pravděpodobnosti, že nastane jev A nebo B, nebo že oba jevy A i B nastanou současně, se řídí jinými pravidly.

VII. Pravidlo o násobení pravděpodobností

Jestliže A, B jsou dva nezávislé jevy (výskyt jednoho jevu nemá vliv na výskyt jevu druhého), potom pravděpodobnost současněho výskytu obou jevů, tzv. společná pravděpodobnost, je dána součinem jejich pravděpodobností:

$$P(A \text{ i } B) = P(A) \cdot P(B)$$

Příklad 5.

Házíme-li současně dvěma kovovými mincemi, mohou se po dopadu mincí objevit buď u jedné "avers" a u druhé "revers" - tedy strany nesouhlasné, nebo u obou "avers" (event. u obou "revers"), tj. strany souhlasné. Jaká je pravděpodobnost, že se po dopadu mincí objeví u obou "avers"?

Pravděpodobnost objevení "avers" u jedné mince

$$P(A) = \frac{1}{2} \quad (50 \%)$$

Pravděpodobnost objevení "avers" u druhé mince

$$P(B) = \frac{1}{2} \quad (50 \%)$$

Pravděpodobnost současněho objevení "avers" u obou mincí je rovna součinu pravděpodobností obou jevů:

$$P(A) \cdot P(B) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \boxed{\frac{1}{4}} \quad (25 \%).$$

Totéž platí i pro současně objevení druhé strany ("revers") u obou mincí.

Příklad 6.

Pravděpodobnost, že první i druhé dítě těchto rodičů bude chlapec, je rovna $\frac{1}{4}$ (25 %). Oba jevy jsou rovněž vzájemně nezávislé, pravděpodobnost každého z nich je rovna $\frac{1}{2}$, a proto pravděpodobnost, že se budou realizovat oba, je rovna $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \boxed{\frac{1}{4}}$

Příklad 7.

Hemofilie je dědičná choroba. Jedná se o patologickou krvácivost, jejíž příčinou je chybění určitého typu krevní bílkoviny (globulinu), nezbyt-

ného pro srážení krve. Porucha je způsobena mutací genu lokalizovaného v heterologické části chromozomu X. Tato mutovaná alela nesoucí informaci pro nedostatek příslušného globulinu je recesivní.

Žena přenáší recesivní vložku pro hemofilii (genotyp = X^hX); muž není touto chorobou postižen (genotyp = XY). Jaká je pravděpodobnost, že jejich dítě bude chlapec - hemofilik?

P	X^hX	x	XY	
F ₁	X^hX	XX	$\overset{h}{X}Y$	\underline{XY}
	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$

Z genetického schematu vyplývá, že tato pravděpodobnost je rovna $\frac{1}{4}$ (25 %). I v tomto případě se uplatnilo pravidlo o násobení pravděpodobnosti. - Obecná pravděpodobnost, že se partnerům narodí syn, je $P(A) = 50\%$, $\frac{1}{2}$. Pravděpodobnost, že syn těchto partnerů bude hemofilik, je $P(B) = 50\%$, $\frac{1}{2}$.

Pravděpodobnost, že očekávané dítě bude syn - hemofilik (tj. nastanou dva různé děje současně, tj. narození syna, který současně zdědí alelu pro hemofilii), je rovna součinu pravděpodobnosti obou jevů:

$$P(A) \cdot P(B) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \boxed{\frac{1}{4} \text{ (25 \%)}}$$

Pravidlo pro násobení pravděpodobnosti lze rozšiřovat i na libovolný počet vzájemně nezávislých dějů. Pravděpodobnost, že nastane současně několik nezávislých jevů, je rovna součinu pravděpodobností všech těchto jednotlivých jevů.

Příklad 8.

Jaká je pravděpodobnost, když budeme 2x, 3x, 4x ... nx házet kovovou mincí, že se objeví 2x, 3x, 4x, ... nx tatáž strana mince (tj. 2x, 3x, 4x, ... nx po sobě "avers" nebo "revers")?

Pravděpodobnost dopadu "revers" při prvním hodu je $\frac{1}{2}$ (50 %).

Pravděpodobnost dopadu "revers" při druhém hodu je $\frac{1}{2}$ (50 %).

Pravděpodobnost dopadu "revers" při dvou hodech je $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$, tedy 25 %. Jestliže již "revers" padl 2x, pak je pravděpodobnost, že "padne" i potřetí = $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$, tedy $\boxed{12,5 \%$.

Pravděpodobnost shodného dopadu "revers" při n hodech je při n-tém hodu rovna

$$\left(\frac{1}{2}\right)^n .$$

Příklad 9.

Dvěma partnerům se narodili po sobě 4 synové. Jaká je pravděpodobnost, že páté, očekávané dítě bude o p ě t syn, tj. že se těmto partnerům narodí po sobě pět synů? Tato pravděpodobnost se vypočítá podle stejného pravidla, jaké jsme uvedli v řadě předcházejících případů:

$$\left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{32} , \text{ tedy } \boxed{3,14 \%}$$

Příklad 10.

Při autozomálně dominantním typu dědičnosti chorob platí: "Je-li jeden z rodičů heterozygotně nemocen a druhý zdrav, je 50 % pravděpodobnost, že se jim narodí nemocné dítě". Jaká je pravděpodobnost, že i druhé, třetí, čtvrté n-té dítě (tj. všechny děti) budou nemocné?

Pravděpodobnost, že bude nemocné první dítě, je $\frac{1}{2}$ (50 %).

Pravděpodobnost, že bude nemocné i druhé (následující) dítě, je

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{4} , \text{ tedy } \boxed{25 \%}$$

Pravděpodobnost, že budou nemocné všechny následující děti včetně n-tého dítěte, je $\left(\frac{1}{2}\right)^n$.

Stejně se ovšem určuje pravděpodobnost skutečnosti, že ž á d n ě d ě t ě n e b u d e n e m o c n ě (přitom však nesmíme zapomenout, že ať je pravděpodobnost tohoto jevu sebemenší, mohou se partnerům narodit všechny děti nemocné, eventuálně všechny děti zdravé).

Příklad 11.

V rodině se zdravým manželům narodily první dvě děti postižené fenylketonurií. Jaká je pravděpodobnost, že třetí dítě bude též fenylketonurikem?

(FENYLKETONURIE = autozomálně recesivní metabolická odchylka. Homozygotní stav příslušných recesivních alel má za následek chybění enzymu hydroxylázy fenylalaninu. V důsledku absence tohoto enzymu stoupá hladina fenylalaninu, takže vysoké hladiny této aminokyseliny prokážeme v krvi (hyperfenylalaninémie) i v moči (fenylketonurie). Vysoké hladiny fenylalaninu poškozují tkáň. Proto vzniká velmi záhy: mentální retardace (IQ = 20-50), mikrocefalie, hyperaktivita, svalová hypertonie, třes, hypopigmentace, ekzém.)

Fenylketonurie je tedy dědičná autozomálně recesivně a proto se projeví pouze v homozygotním stavu. Jsou-li tedy dvě předcházející děti postiženy, znamená to, že jsou homozygoty a současně z toho vyplývá, že oba rodiče

jsou heterozygoti. Pravděpodobnost, že se dvěma heterozygotům narodí recesivní homozygot, je rovna 25 %.

Pravděpodobnost, že se dvěma partnerům - přenašečům vloh pro fenylketonurii - narodí po sobě tři postižené děti, vypočítáme podle pravidla o násobení pravděpodobnosti

$$P(B) = \frac{1}{4} \cdot \frac{1}{4} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{64} = \boxed{1,56 \%}$$

ZÁVĚR plynoucí z příkladů č. 9 - 11 :

Své otázky i odpovědi musíme formulovat přesně!

1. Ptáme-li se na to, jaká je pravděpodobnost narození postiženého nebo zdravého dítěte, musíme si uvědomit, že stejná pro každé, ať se jedná o první, druhé, třetí či n-té dítě.

2. Položíme-li však otázku tak, že nás zajímá, zda několik dětí po sobě narozených (dvě, tři, n-dětí) bude postižených či zdravých, potom se pravděpodobnost tohoto děje mění s počtem postižených (nebo zdravých) narozených dětí.

Protože se jedná o dva různé pravděpodobné děje, dostáváme i různou hodnotu pravděpodobnosti těchto dějů.

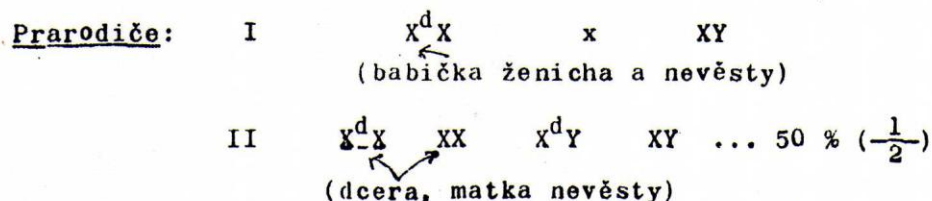
Příklad 12.

DALTONISMUS (= částečná barvoslepost - neschopnost rozeznat červenou a zelenou barvu); daltonismus je vada kódovaná alelou lokalizovanou na heterologickém úseku heterochromozomu X. Alela je recesivní. Z charakteru alely a jejího uložení pak vyplývá následující: nositeli příslušného znaku (daltonismu) jsou převážně muži (mají jen jeden heterochromozom X, ve fenotypu se tedy projeví i jedna - recesivní alela); heterozygotní ženy (mají dva heterochromozomy X) jsou přenašečkami (konduktorkami) příslušné alely a jsou beze znaku. Mnohem vzácněji jsou i ženy nositelkami znaku (ovšem pouze ženy homozygotní).

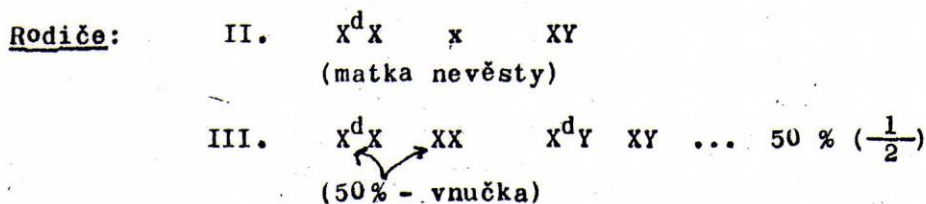
Bratranec i sestřenice (oba zdraví) hodlají uzavřít sňatek. Je dokázáno, že jeden z jejich společných prarodičů (babička) měla ve svém genotypu alelu pro daltonismus (což je u recesivní alely vázané na heterologickou oblast X chromozomu jisté tehdy, jestliže otec dotyčné ženy - babičky, tedy pradědeček, byl daltonikem). Oba partneři chtějí vědět, zda je možné, aby se jim narodilo dítě, které by zdědilo tuto vadu.

Při řešení tohoto příkladu vyjdeme z úvahy o vnukovi (ženichovi). Tento vnuk daltonikem není. Proto také víme, že nemá ve svém genotypu alelu pro daltonismus.

Příklad řešíme takto:



Z genetického schematu vyplývá, že dcera těchto partnerů (tj. matka nevěsty) obdržela s 50%-ní pravděpodobností alelu pro daltonismus. V případě, že matka nevěsty skutečně alelu obdržela, platí:



Ze schematu je zřejmé, že vnučka mohla zdědit alelu pro daltonismus. Pravděpodobnost, že ji skutečně zdědila, však není 50%, protože:

1) pravděpodobnost, že matka nevěsty zdědila po babičce alelu pro daltonismus = $P(A) = \frac{1}{2}$ (50%),

2) pravděpodobnost, že vnučka rovněž zdědila alelu pro daltonismus po své matce, je obecně opět $P(B) = \frac{1}{2}$ (50%), ale v tomto případě pravděpodobnost, že alelu zdědila dcera i vnučka (tj. že nastaly oba tyto jevy), =

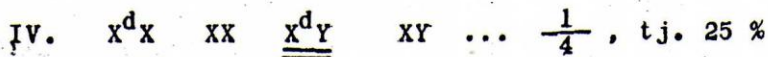
$$P(A) \cdot P(B) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{4} \quad (25\%).$$

Vnuk x vnučka:

(v případě, že vnučka zdědila alelu)



Možnosti pro očekávané dítě:



Ze schematu vyplývá, že za předpokladu, že vnučka je přenašečkou alely pro daltonismus, je pravděpodobnost narození dítěte - daltonika $P(C) = \frac{1}{4}$ (25%).

Protože však není jisté, je pouze pravděpodobné - a to $P(B) = \frac{1}{4}$ (25%), že vnučka ve svém genotypu alelu má, je pravděpodobnost narození daltonika - menší než 25%. Její skutečná hodnota je dána součinem pravděpodobností obou současně se realizujících jevů, a to:

1) přítomnost alely v genotypu vnučky =

$$P(B) = \frac{1}{4} \quad (25\%)$$

a 2) narození syna-daltonika =

$$P(C) = \frac{1}{4} \quad (25 \%),$$

$$t.j. = P(B) \cdot P(C) = \frac{1}{4} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{16} = \boxed{6,25 \%}$$

Příklad 13.

Chorea HUNTINGTON je chronické progredující onemocnění nervového systému. Začíná až po 20 letech života a trvá v průměru 10 - 15 let. Je způsobeno degenerativními změnami malých buněk striata. Nemoc začíná hyperkinezami: mimické svalstvo koná grimasující pohyby, svalstvo horních končetin pohyby gestikulující, dochází k trhání ramen a k rytmickému předklánění a zaklánění trupu. Dolní končetiny vykonávají taneční pohyby. Po plném rozvoji hyperkinez vznikají změny duševní: depresivní stavy, až sebevražedné tendence, zvýšená dráždivost, ztráta vědomostí získaných vzděláním, úbytek intelektu, jehož si nemocný není vědom. Nemoc končí úplnou apatií a demencí.

Chorea Huntington je dědičná autozomálně dominantně. Alela však nemá plnou penetraci. Penetrace alely s věkem stoupá: v 50 letech života je 5% (je dána počtem případů, které začínají po 50 letech života).

Jaká je pravděpodobnost, že 20-letý muž onemocní ve svých 50 letech choreou Huntington, když tuto chorobu měla babička-matka jeho otce. Otec, kterému je nyní 55 let, je doposud zdrav.

Pravděpodobnost, že otec získal alelu 50 % (0,5)

Pravděpodobnost, že otec tuto alelu předal synovi 50 % (0,5)

Pravděpodobnost, že se alela ve znaku projeví ... 5 % (0,05)

Pravděpodobnost, že syn onemocní Huntingtonovou choreou, tedy je:

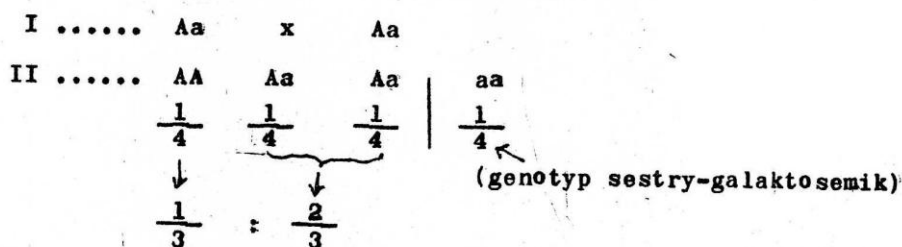
$$0,5 \cdot 0,5 \cdot 0,05 = 0,0125, \text{ tedy asi } \boxed{1 \% .}$$

Příklad 14.

GALAKTOSÉMIE je vrozené metabolické onemocnění, kdy v organismu zcela chybí (neří systetizován) enzym, který metabolisuje galaktózu. Meziprodukt galaktózy, galaktózo-1-fosfát se usazuje v erytrocytech a ve většině orgánů, zvýšenou hladinu tohoto meziproduktu najdeme v krvi, je také vylučován močí. Usazováním galaktózo-1-fosfátu v orgánech dochází k jejich strukturálnímu poškození a k poruchám jejich funkcí. Galaktosémie je dědičná autozomálně recesivně.

Mladí manželé se zajímají o riziko postižení svých dětí galaktosémií, kterou trpí manželova sestra.

1) Nejprve určíme pravděpodobnost, s jakou má manžel ve svém genotypu alelu pro galaktosémií. Vycházíme z následující úvahy: galaktosémií je postižen pouze ten, který má na obou homologických lokusech příslušnou (recesivní) alelu, tedy homozygot. Sestra tedy je homozygotem. Z toho vyplývá, že O B A rodiče jsou heterozygoti. Pravděpodobnost, že se dvěma heterozygotům narodí dítě zdravé, ale s alelou pro galaktosémií (heterozygot), je:



(pravděpodobnost narození heterozygota)

Manžel je tedy heterozygotem s pravděpodobností $\frac{2}{3}$.

2) Nyní musíme kalkulovat s možností, že by i jeho manželka mohla mít alelu pro galaktosémii. Jestliže se u manželčinych příbuzných galaktosémie nevyskytla, pak pravděpodobnost, že tato žena má v genotypu příslušnou alelu, se rovná frekvenci alely pro galaktosémii v populaci (viz dále Hardy-Weinbergův zákon, str. 27). Frekvenci alely pro galaktosémii v naší populaci známe = $\frac{1}{100}$.

3) Setkají-li se dva heterozygoti, pak narození recesivní homozygota (v tomto případě galaktosemika) = $0,25 = \frac{1}{4}$.

Úhrnná pravděpodobnost narození dítěte-galaktosemika u těchto konkrétních rodičů je tedy rovna:

$$P(A) = \frac{2}{3} \cdot \frac{1}{100} \cdot \frac{1}{4} = \frac{2}{1200} = \boxed{\frac{1}{600}}$$

Riziko je tedy velmi nízké. Přesto je v tomto případě vhodné doporučit provést zátěžové testy, které přenašečství buďto potvrdí nebo vyloučí.

Příklad 15.

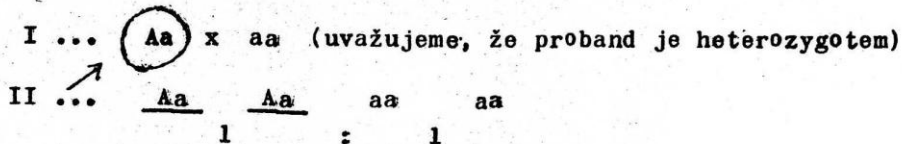
RETINOBLASTOM = zhoubný, velmi progresivní nádor oční sítnice. Existuje ve dvou klinických formách:

A) BILATERÁLNÍ (oboustranný), kdy se nádor vytvoří v obou očních bulbách.)

B) UNILATERÁLNÍ (jednostranný), rostoucí v jednom oku. Oba retinoblastomy se liší typem dědičnosti.

BILATERÁLNÍ RETINOBLASTOM je dědičný autozomálně, neúplně dominantní s 80% penetrací.

Proband je slepý, protože mu byly pro oboustranný retinoblastom exkochleovány bulby. K odpovědi na otázku, zda je možno tomuto tazateli doporučit reprodukci, je nutno uvážit: pro každé dítě je v tomto případě 50 % pravděpodobnosti, že zdědí příslušnou alelu, neboť:



možnosti-(nemocní) : (zdraví)

V případě, že v genotypu bude obsažena dominantní alela pro retinoblastom, je 80% pravděpodobnost, že se bude manifestovat. To znamená, že pravděpodobnost narození postiženého dítěte je

$$P(A) = \frac{1}{2} \cdot \frac{4}{5} = \frac{4}{10} = \frac{2}{5} = \boxed{40 \%}$$

Toto riziko je příliš vysoké a reprodukci nelze doporučit.

Příklad 16.

UNILATERÁLNÍ RETINOBLASTOM: ze všech klinicky stejně se projevujících jednostranných retinoblastomů má 20% dědičný podklad; pak jde o autozomálně dominantní dominanci. Děti těchto jedinců mají 40% pravděpodobnost postižení (protože alela má 80% penetraci). Asi 80% unilaterálních retinoblastomů však má formu nehereditární a děti těchto jedinců jsou zdravé.

Tazatel ztratil v dětství oko pro jednostranný retinoblastom. Nevíme, zda retinoblastom tazatele měl hereditární či nehereditární formu.

Pravděpodobnost narození postiženého dítěte pak je:

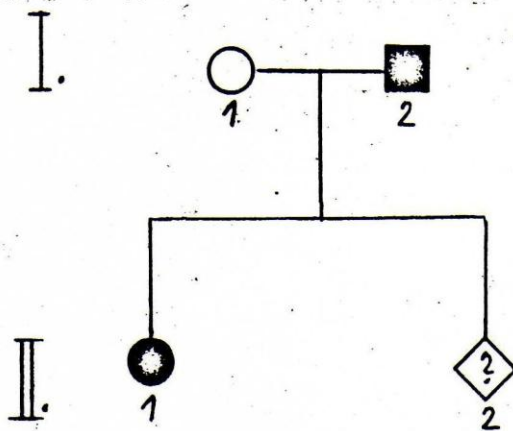
$$P = 0,20 \cdot 0,40 = 0,08 ; \text{ tedy } \boxed{8 \%}$$

Pravděpodobnost 8% není tak vysoká, abychom tazateli doporučili nemít děti. Kdyby však jedno jeho dítě dostalo retinoblastom, byla by dědičná podstata prokázána a všechny další děti by měly 50% pravděpodobnost zdědění alely a 40% pravděpodobnost onemocnění. Další reprodukci bychom pochopitelně nedoporučili.

Příklad 17.

PRIMÁRNÍ PORUCHA MATRICE ZUBNÍ SKLOVINY se dědí gonozomálně dominantně. Zuby jsou žluté až hnědé, někdy až poloprůsvitné. Lámou se a drojí, jsou "jako z perníku". Pro postiženého je tato vada vysoce nepříjemná, navíc bývá spojena s řadou dalších vývojových poruch. Proto je v některých případech nutno doporučit přerušení těhotenství.

Manžel I,2 je postižen primární poruchou zubní skloviny. Jeho manželka I,1 je zdravá. Narodila se jim dcera II,1, která má rovněž porušenou zubní sklovinu. Manželka je těhotná a ptá se, zda by bylo možné, aby se jim narodilo opět dítě s poruchou zubní skloviny.



Schema I.

Při řešení tohoto příkladu vycházíme ze skutečnosti, že manželka, která nemá porušenou zubní sklovinu, nemá ve svém genotypu příslušnou alelu (alela je dominantní a musela by se projevit i v heterozygotním stavu). Matka předává synům (i dcerám) chromosom X (v tomto případě bez alely), otec předává synům chromosom Y (na kterém není obsažen lokus pro příslušnou alelu). Proto všichni synové z tohoto manželství budou zdraví (děj jistý). Muž má ve svém genotypu jeden X chromosom, který předává dcerám. Postižený muž má genotyp $X^D Y$ (X^D = chromosom nesoucí dominantní alelu pro poruchu skloviny). Jeho dcery tedy vždy obdrží chromosom X^D . Proto všechny dcery z tohoto manželství budou postiženy (opět děj jistý).

ZÁVĚR:

Doporučíme prenatální vyšetření pohlaví dítěte. Prokáže-li cytogenetické vyšetření mužské pohlaví plodu, mohou být rodiče bez obav. Zjistíme-li pohlaví ženské, doporučujeme přerušení těhotenství. (Pozn.: V tomto příkladu nejde o násobení pravděpodobnosti; zařadili jsme jej jako poslední do této kapitoly proto, že logicky doplňuje řadu předcházejících příkladů).

VIII. Pravděpodobnost aposteriorní

Ve většině případů nám pro stanovení genetické prognózy stačí informace o předcích. Naši předpověď nám v některých případech mohou zpřesnit informace o potomcích. Rozborem rodokmenu zjistíme určitou pravděpodobnost, že daná osoba je nositelem jisté alely. Tato pravděpodobnost je pak tím menší, čím větší je počet narozených nepostižených dětí. Jestliže např. žena, jejíž dědeček byl hemofilik (matka byla zdráva), má jedno dítě, a to zdravého syna, je s větší pravděpodobností přenašečkou, než kdyby měla 3 zdravé syny. Stanovení genetické prognózy je v těchto případech složitější a opírá se o Bayesův theorem.

Stručně řečeno:

- 1) nejprve stanovíme pravděpodobnost apriorní:
apriorní pravděpodobnost vyplývá z informací o předcích.
- 2) Potom vypočteme pravděpodobnost podmíněnou:
podmíněná pravděpodobnost vyplývá z údajů o potomcích.
- 3) Součinem pravděpodobnosti apriorní a podmíněné získáme pravděpodobnost spojenou.
- 4) Aposterioorní pravděpodobnost je pak dána zlomkem, v jehož čitateli je spojená pravděpodobnost, že jev nastane (tj. že proband bude heterozygotem) a ve imenovateli bude součet obou spojených pravděpodobností (tj. že bude heterozygot + že nebude heterozygotem).

Příklad 18.

ALKAPTONURIE = vrozené metabolické onemocnění, kdy v organismu chybí enzym-oxidáza kyseliny homogentisové. Nejzávažnějším klinickým projevem alkaptonurie jsou artritidy. Alkaptonurie je dědičná autozomálně recesivně.

Konzultant je normální muž, jehož babička (z matčiny strany) trpěla alkaptonurií. Z tohoto manželství se narodily 2 zdravé děti. Jaká je pravděpodobnost, že konzultant je nositelem alely pro alkaptonurii, tedy heterozygotem?

Konzultantova matka je jistou přenašečkou příslušné alely, ale jeho otce můžeme při malé frekvenci této alely v populaci považovat za dominantního homozygota. Konzultant tedy má dvě alternativy:

- 1) konzultant JE HETEROZYGOTEM $\frac{1}{2}$
- 2) konzultant JE HOMOZYGOTEM $\frac{1}{2}$
(bez alely pro alkapt.)

Konzultant už ovšem má dvě z d r a v é děti.

Kdyby tedy byl heterozygotem, pak podmíněná pravděpodobnost, že jeho dvě děti budou zdravé, by byla

$$\left(\frac{1}{2}\right)^2 = \frac{1}{4} = 25\% \text{ (podle pravidla o násobení pravděpodobností).}$$

Kdyby nebyl heterozygotem (tj. je-li homozygotem), pak podmíněná pravděpodobnost, že bude mít 2 zdravé děti, by byla 1 = děj jistý.

Nyní musíme stanovit spojenou pravděpodobnost (tj. pravděpodobnost, že daná osoba je heterozygotem a že se jí narodily dvě zdravé děti); hodnota této spojené pravděpodobnosti je dána součinem možnosti, že konzultant je heterozygotem a pravděpodobností, že se heterozygotovi narodí 2 nepostižené děti:

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{8} = 12,5\%$$

Spojená pravděpodobnost pro případ, kdy tazatel není heterozygotem a má dvě zdravé děti = $\frac{1}{2} \cdot 1 = \frac{1}{2} = 50\%$.

APOSTERIORNÍ PRAVDĚPODOBNOST, že JE HETEROZYGOTEM = P(He) = zlomek, v jehož čitateli je spojená pravděpodobnost (tj. tazatel je heterozygot a má dvě zdravé děti), a ve imenovateli je součet spojených pravděpodobností (tj. že je heterozygotem + že heterozygotem není)

$$P_{He} = \frac{\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4}}{\left(\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4}\right) + \left(\frac{1}{2} \cdot 1\right)} = \frac{1}{5} = 20\%$$

APOSTERIORNÍ PRAVDĚPODOBNOST, že NENÍ HETEROZYGOTEM, = P(Ho) = zlomek,
v jehož čitateli je spojená pravděpodobnost (tj. tazatel není heterozygotem a má dvě zdravé děti) a ve jmenovateli je součet obou spojených pravděpodobností

$$P_{Ho} = \frac{\frac{1}{2} \cdot 1}{\left(\frac{1}{3} \cdot 1\right) + \left(\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4}\right)} = \frac{\frac{1}{2}}{\frac{5}{8}} = \frac{8}{10} = 80 \% .$$

Pravděpodobnost, že tazatel je heterozygotem pro alkaptonurii,
tedy je **20 %** .

Pravděpodobnost, že tento muž bude mít se ženou postiženou alkaptonurií po dvou zdravých dětech ještě další dítě postižené alkaptonurií, = $\frac{1}{5} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{10} = 10\%$. S porody dalších zdravých dětí se pravděpodobnost jeho heterozygotní konstituce bude stále zmenšovat (např. při narození 3-tího dítěte = 5,5 % pro čtvrté dítě atd.). Kdybychom nepřihlíželi k jeho narozeným dětem, byla by v daném případě pravděpodobnost postižení každého dítěte

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{4} = 25 \% .$$

Pravdě- podobnost	Nosič heterozygot	Zdravý homozygot
apriorní	1/2	1/2
podmíněná	$(1/2)^2 = 1/4$	1
spojená	$1/2 \cdot 1/4 = 1/8$	$1/2 \cdot 1 = 1/2$
aposteriorní	$P(He) = \frac{1/8}{1/2 + 1/8} = \frac{1}{5} = 20\%$	$P(Ho) = \frac{1/2}{1/2 + 1/8} = \frac{4}{5} = 80\%$

ZÁVĚR: Za závěr můžeme považovat konstatování, že s porody nepostižených dětí klesá pravděpodobnost, že konzultant je heterozygotem. Je však zapotřebí připomenout: uvažovali jsme prozatím pouze narození zdravých dětí. Narodí-li se však jedno dítě nemocné - máme jistotu: konzultant je heterozygotem!

IX. Příbuzenské sňatky - riziko příbuzenského sňatku

Jako příbuzné označujeme osoby pocházející od společného předka. Z tohoto genetického hlediska tedy manželé resp. otec a matka dítěte si nejsou navzájem (obvykle) příbuzní. Stupeň příbuznosti vyjadřuje koeficient příbuznosti (r), který udává, kolik genů ma-

ji dvě příbuzné osoby společných.

V některých případech používáme raději koeficient inbreedingu (F), což je pravděpodobnost, že určit jedinec bude homozygotní pro dvě stejné alely, pocházející z jedné alely jeho předka (tj. od téhož předka !!).

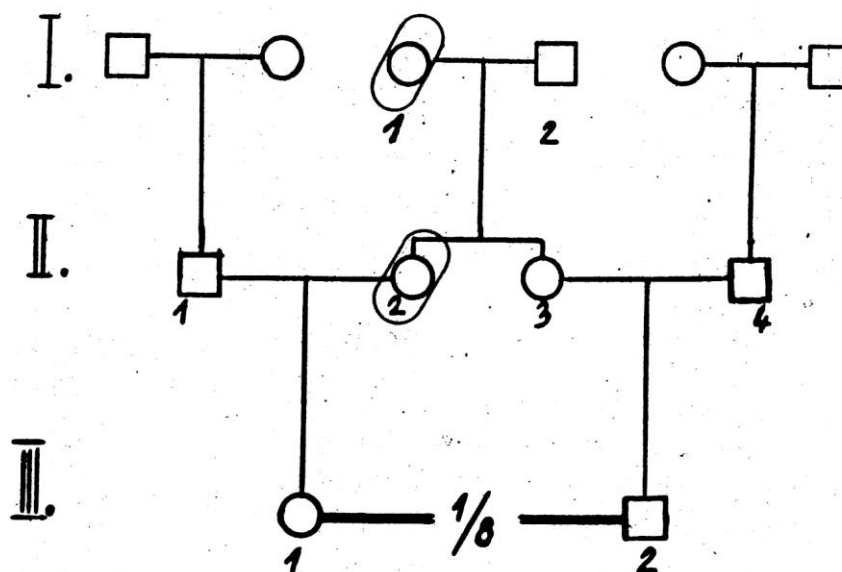
Koeficient inbreedingu lze odvodit od koeficientu příbuznosti rodičů daného jedince takto:

$F = \frac{r}{2}$ nebo (rodičů) = 2F (dítěte). To znamená, že děti z manželství mezi bratrancem a sestřenicí ($r = \frac{1}{8}$) mají pravděpodobnost $F = \frac{1}{16}$ být homozygotní pro kterýkoli gen v důsledku svého společného původu (a kromě toho též v důsledku málo pravděpodobného náhodného setkání dvou rodičů nesoucích tento gen v heterozygotním stavu).

Příklad 19.

Výpočet pravděpodobnosti, že bratranc a sestřenice ponесou stejnou alelu od společného (téhož) předka:

SŇATEK BRATRANCE A SESTŘENICE



Schema 2

Pravděpodobnost, že určitá alela přejde od I,1 do II,2, je $\frac{1}{2}$, že přejde do II,3, je také $\frac{1}{2}$, že přejde JAK do II,2, TAK do II,3, je $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$.

Pravděpodobnost, že dvě děti dostanou stejnou alelu B U Ď od otce N E B O od matky (tj. neklademe si podmínku, že alela v genotypu obou potomků - vnuků - musí pocházet od jednoho TĚHOŽ).

společného předka, je tedy $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$.

Pravděpodobnost, že určitá alela přejde od I,1 do III,1, je $\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$, že přejde do III,2, je také $\frac{1}{4}$, že přejde JAK do III,1 TAK do III,2, je $\frac{1}{4} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$. Pravděpodobnost, že určitá alela přejde z I,2 JAK do III,1 TAK do III,2, je rovněž $\frac{1}{16}$.

Pravděpodobnost, že bratranec a sestřenice dostanou stejnou alelu (dědečkovu nebo babiččinu) buď od otce nebo od matky, je

$$\frac{1}{16} + \frac{1}{16} = \frac{1}{8}$$

Pravděpodobnost, že 2 děti dostanou stejnou alelu

	od matky	od otce	od matky od otce	NEBO
2 děti	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	
	od babičky	od dědečka	od babičky od dědečka	NEBO
bratranec + sestřenice	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{8}$	

Pravděpodobnost, že bratranec a sestřenice ponosou v důsledku své příbuznosti stejnou alelu, je tedy:

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$$

Příklad 20.

Představme si, že by III,1 byl homozygot! Pak je jisté, že příslušnou alelu dostal od II,2. Pravděpodobnost, že jej nese II,3, je $\frac{1}{2}$ a že jej předá III,2, také $\frac{1}{2}$. Pravděpodobnost, že v tomto případě ponese bratranec příslušnou alelu, pro niž je sestřenice homozygotní, není $\frac{1}{8}$, nýbrž $\frac{1}{4}$.

Příklad 21.

SŇATEK MEZI DVOJNÁSOBNÝM BRATRANCEM A SESTŘENICÍ

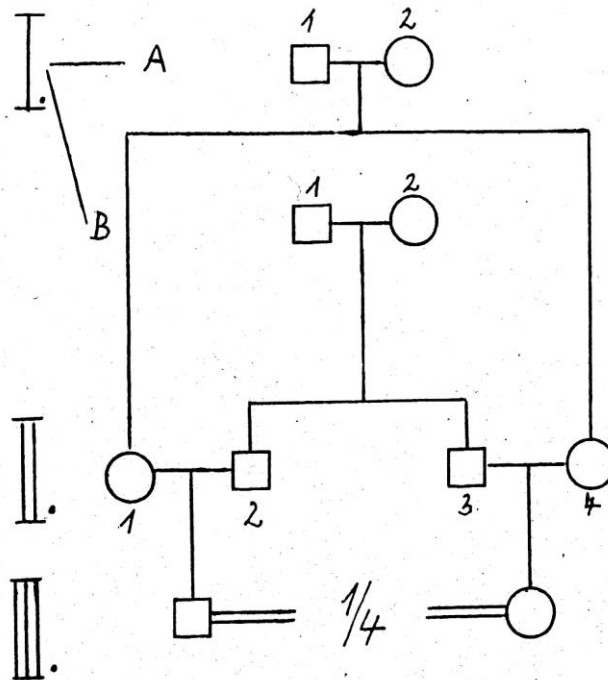
Jaká je pravděpodobnost, že dvojnásobný bratranec a sestřenice = (děti ze sňatku dvou sester a dvou bratrů) ponosou stejnou alelu?

Pravděpodobnost, že OBA rodiče zdělili příslušnou alelu od společného předka generace I A, je $\frac{1}{8}$, pravděpodobnost, že

OBA rodiče zdělili příslušnou (stejnou) alelu od společného předka generace I B, je také $\frac{1}{8}$.

Pravděpodobnost, že sestřenice a bratranec mají stejnou alelu OBA - a to BUĎ z generace I A - NEBO z generace I B, je tedy:

$$\frac{1}{8} + \frac{1}{8} = \frac{1}{4}$$



Schema 3

ZÁVĚR :

Z příkladů č. 19, 20 a 21 vyplývá, že k setkání dvou alel dojde mnohem snadněji, jestliže rodiče měli v minulosti příbuzného předka, od něhož mohli oba zdědit stejnou alelu. Pravděpodobnost, že bratranec a sestřenice zdědí stejnou alelu od společného předka, je, jak jsme si prokázali, $\frac{1}{8}$. S touto pravděpodobností musíme kalkulovat, jestliže máme stanovit, s jakou pravděpodobností se dvěma příbuzným může narodit recesivní homozygot. U nepřibuzných bereme v úvahu pouze frekvenci příslušné alely v populaci a pravděpodobnost, s jakou se náhodně setkají dva heterozygoti v této populaci. U příbuzných však je tato hodnota zvýšena o pravděpodobnost, s jakou tito jedinci ve svém genotypu obsahují společnou alelu.

Příklad 22.

Jak se zvýší riziko narození fenyktonurika, jestliže dojde k příbuzenskému sňatku mezi zdravým bratrancem a zdravou sestřenicí (v jejich rodinách se fenyktonurie nevyskytla)?

1) Obecná frekvence výskytu heterozygota pro fenylketonurii v populaci = $0,02 = 2 \%$.

2) Můžeme tedy vypočítat pravděpodobnost, s jakou dojde k setkání dvou nepříbuzných heterozygotů = $0,02 \cdot 0,02 = 0,0004 = 0,04 \%$.

3) Bratranec má se svou sestřenicí $\frac{1}{8}$ společných alel. Proto pravděpodobnost, že budou mít stejnou alelu kteréhokoli genu = $\frac{1}{8} = 0,125 = 12,5 \%$.

4) Pravděpodobnost, že bratranec i sestřenice budou heterozygotní pro alelu pro fenylketonurii, je:

$$0,02 \cdot 0,125 = 0,0025 = 0,25 \%$$

5) Jsou-li oba rodiče heterozygotní, je obecná pravděpodobnost porodu homozygotního dítěte =

$$= \frac{1}{4} = 0,25 = 25 \%$$

U nepříbuzných rodičů je tedy pravděpodobnost narození fenylketonurika = $0,0004 \cdot 0,25 = 0,0001 = 0,01 \%$.

U bratrance a sestřenice je narození postiženého dítěte =

$$= 0,0025 \cdot 0,25 = 0,000625 = 0,0625 \%$$

U tohoto příbuzenského sňatku tak stoupne pravděpodobnost narození nemocného dítěte $6,25x$ oproti sňatku dvou nepříbuzných.

Příklad 23.

Zdravý muž, který je heterozygotem pro fenylketonurii, uzavřel sňatek se svou sestřenicí.

1) Jaká je pravděpodobnost, že jejich dítě bude postiženo?

2) Kolikrát toto riziko převyšuje riziko populační (tj. $0,01 \%$ - viz př. č. 22) ?

ad 1): Pravděpodobnost narození fenylketonurika dvěma heterozygotům

$$= \frac{1}{4} = 0,25 = 25 \%$$

V našem případě je partner jistým heterozygotem a má $\frac{1}{8}$ vloh společných se svou partnerkou (sestřenicí). Pravděpodobnost, že i jeho partnerka je heterozygotem pro fenylketonurii, je tedy $\frac{1}{8} = 0,125$. Pravděpodobnost, že se těmito partnerům narodí fenylketonurik, = $0,125 \cdot 0,25 = 0,03125 =$

$$3,125 \%$$

ad 2): Riziko je v tomto případě $312,5x$ vyšší oproti riziku populačnímu

(tj. oproti 0,01 %).

Příklad 24.

Jaké je riziko onemocnění dítěte ze sňatku bratrance a sestřenice, je-li jejich děd ze společné větve postižen alkaptonurií?

Jeden z rodičů každého snoubence je zcela jistě heterozygotem (neboť jejich otec - děd našeho bratrance a sestřenice - je homozygotem). Heterozygot předává kteroukoli alelu potomkovi s pravděpodobností $\frac{1}{2}$. Tato pravděpodobnost je pochopitelně stejná pro oba rodiče pocházející ze společné větve. Proto narození postiženého dítěte je dáno součinem pravděpodobností tří dějů: dvou, jejichž hodnota je rovna $1/2$ (s jakou rodič obdržel alelu pro alkaptonurii), a třetího děje, tj. narození alkaptonurika, když oba rodiče jsou heterozygoti tj. $1/4$.

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{16} = 0,0625 \dots \boxed{6,25 \%}$$

Příklad 25.

BRACHYDAKTYLIE = krátkoprstost; u postiženého jedince se vyvíjí enormně krátké prsty; často je snížen i počet prstů, a to tím mechanismem, že spolu srostou základy dvou sousedních prstů (např. 2. a 3. prstu). Vada je dědičná autozomálně dominantně.

Jaké je riziko onemocnění dítěte ze sňatku bratrance a sestřenice, je-li jejich děd ze společné větve rodokmenu postižen brachydaktylií? Bratranec ani sestřenice brachydaktylii nemají. Tento příklad nám slouží jako ukázka děje, jehož pravděpodobnost $P = 0$, tedy děje n e m o ž n é h o . Brachydaktylie je vada dědicí se autozomálně dominantně. Z toho vyplývá, že nositeli stačí jediná alela k tomu, aby se manifestovala jako znak. Fakt, že je dědeček postižen brachydaktylií, nemá pro genetickou prognózu žádný význam. Jestliže nemají brachydaktylii přímo sestřenice nebo bratranec, znamená to, že v jejich genotypu není obsažena příslušná alela. Proto ji nemohou předávat svým potomkům. Pravděpodobnost narození brachydaktylika se rovná 0 a není tímto příbuzenským sňatkem ovlivněna.

X. Populační genetika

Genetika populací studuje matematickými prostředky důsledky Mendelových zákonů na úrovni populací.

M e n d e l o v s k á p o p u l a c e (dále jen populace) je skupina navzájem křížitelných jedinců, kteří sdílejí společný genofond. G e n o f o n d e m rozumíme celkovou genetickou informaci, obsaženou ve všech genech všech jedinců dané populace. Genetika populací zahrnuje dvě stránky:

1) empirickou a

2) teoretickou.

1) Empirická část spočívá ve studiu a popisu skutečných populací. Na území ČSSR se např. zjišťuje četnost určitých genotypů, průměrný koeficient inbreedingu atd.

2) Teoretická část - její nejdůležitější složkou jsou matematické modely. Populační genetiky má v biologii poněkud mimořádné postavení proto, že od samého počátku této disciplíny hrály matematické teorie podstatnou roli v jejím rozvoji.

Některé jevy, například náhodný genetický drift, byly nejprve předpověděny matematickou teorií a teprve později potvrzeny při studiu konkrétních populací.

V lékařské genetice přinášejí populační metody nejen teoreticky závažné výsledky, ale dávají faktická i etická kritéria pro posouzení situace v konkrétní rodině nebo u jedince. Např. u recesivně dědičné choroby je pravděpodobnost postižení dětí závislá především na frekvenci alely v populaci, nebo na frekvenci choroby v populaci. Populačně genetické hledisko dává zcela nové aspekty pro posouzení lékařských otázek, počínaje rodinným výskytem chorob, příbuzenskými sňatky a konče třeba interrupční praxí a průměrným počtem dětí.

Výpočet frekvence jednotlivých typů alel a genotypů v populaci - příklady použití Hardy-Weinbergova zákona v lékařské praxi:

Lidská populace dnešních dnů se (až na výjimky) blíží populaci panmiktické.

Panmiktická populace je taková, ve které se alely samčích jedinců náhodně párují s alelami samičích jedinců a k pohlavnímu rozmnožování se náhodně spojují jedinci stejné generace. Při panmixii nastává rozdělení alel do jednotlivých genotypů podle Hardy - Weinbergova zákona a genetická struktura populace se nemění, neboť genotypové a alelové frekvence zůstávají během generací stejné.

Hardy-Weinbergův zákon udává vztah mezi frekvencí alel a frekvencí genotypů v populaci.

Při praktickém použití Hardy-Weinbergova zákona (dále jen H/W) vycházíme z úvahy o dvou alelách téhož genu, lokalizovaných na homologických pokusech na autozomu. Pro jednoduchost uvažujme vztah úplné dominance a recesivity a znak, který je podmíněn monogenně. Alely označme A (dominantní) a a (recesivní). Každý jedinec tedy má ve svém genotypu dvě alely - buďto obě stejné - homozygot (AA nebo aa) nebo různé (Aa - heterozygot).

Frekvenci alely A označujeme symbolem "p".

frekvenci alely a označujeme symbolem "q".

Součet frekvencí dominantní alely a recesivní alely

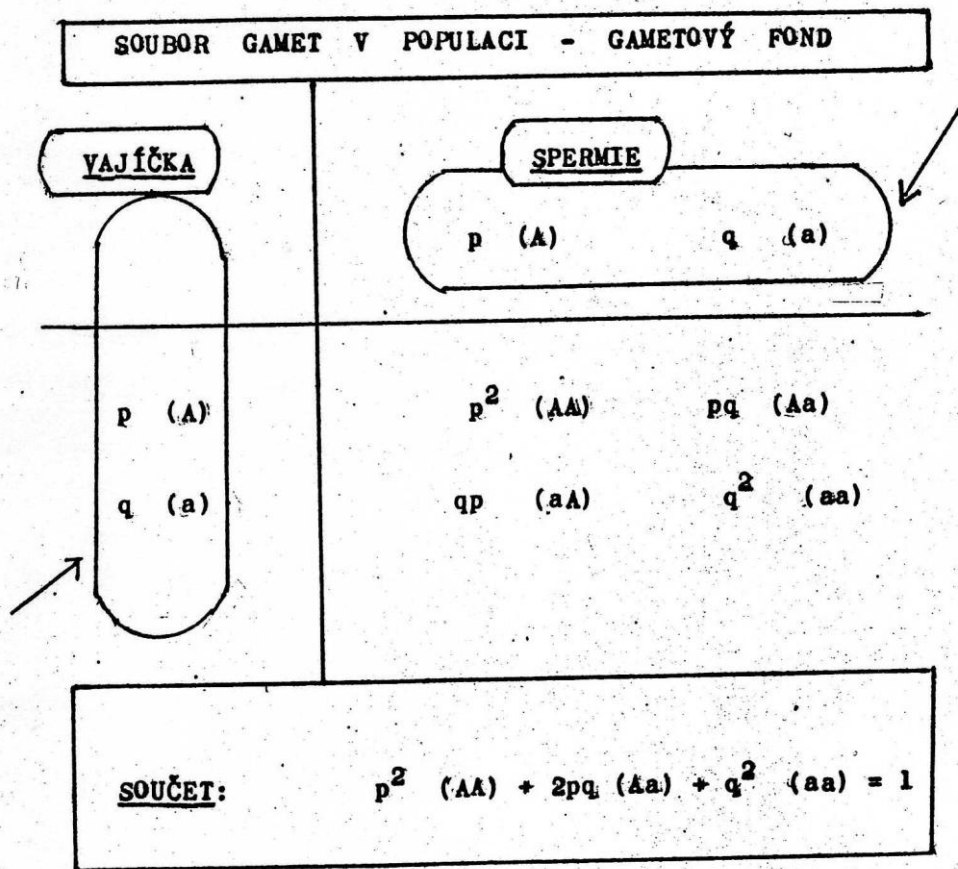
je roven jedné; $p + q = 1$ (100 %).

Z toho vyplývá: $p = 1 - q$

a $q = 1 - p$

Jak je možno zjistit frekvenci jednotlivých alel (A, a) a genotypů (AA, Aa, aa)?

Protože jde o autozomální lokalizaci a o náhodnou kombinaci gamet, zjišťujeme pravděpodobnost podle Punnetova vzorce:



Je ovšem nutno si uvědomit, že tento vzorec vyjadřuje sumární výsledek všech možných křížení v rámci populace, ne však výsledek jednoho křížení.

Při určení četností genotypů v populaci užíváme základní věty o násobení pravděpodobnosti: pravděpodobnost, že dva nezávislé náhodné jevy nastanou současně, se rovná součinu pravděpodobností obou těchto jevů. Takže když p udává četnost výskytu gamet s alelou A v populaci, pak pravděpodobnost, že se při oplození se-

tkají dvě gamety obsahující alelu A a dají vznik zygote genotypu AA, je: $p \cdot p = p^2$. Pravděpodobnost, že se spojí dvě gamety s alelou a, je: $q \cdot q = q^2$. Pravděpodobnost, že se spojí gameta nesoucí alelu A s gametou nesoucí a, je: $p \cdot q + p \cdot q = 2pq$.

Součet těchto pravděpodobností postihuje všechny možnosti, tj. celou populaci, a je tedy roven 1,0 (100 %).

Hardy-Weinbergův zákon je tedy vlastně rozvinutý binom

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1 \quad (100 \%)$$

q^2 frekvence autozomálně recesivních homozygotů, tj. frekvence autozomálně recesivního znaku - (aa)

$q = \sqrt{q^2}$ frekvence recesivní alely - (a)

$p = 1 - q$ frekvence párové dominantní alely - (A)

$2pq = 2 \sqrt{p^2 \cdot q^2}$ frekvence heterozygotů v populaci - (Aa)

Pak můžeme konkrétní čísla (podle situací v konkrétních populacích) zjistit ev. vypočítat, protože: při vztahu úplné dominance nám stačí zjistit frekvenci recesivních homozygotů (aa). Tuto frekvenci zjistíme snadno - jejich prostým sečtením, neboť jsou od nositelů dominantní alely fenotypově odlišní. Z frekvence recesivních homozygotů pak určíme frekvenci obou alel i frekvenci dominantních homozygotů (AA) a heterozygotů (Aa).

Příklad 26. (modelový příklad - I.)

Frekvence recesivních homozygotů v určité velké a panmiktické populaci je 9 %. Vypočtete frekvenci obou alel - A a a, a obou genotypů - tj. AA a aa:

- frekvence recesivních homozygotů = $q^2 \dots 0,09 \dots$ (9 %)
- frekvence recesivní alely $q = \sqrt{q^2} = \sqrt{0,09} = 0,3 \dots$ (30 %)
- frekvence dominantní alely $p = 1 - q = 1 - 0,3 = 0,7 \dots$ (70 %)
- frekvence dominantních homozygotů $p^2 = (0,7)^2 = 0,49 \dots$ (49 %)
- frekvence heterozygotů = $2pq = 2 \cdot 0,7 \cdot 0,3 = 0,42 \dots$ (42 %)

SOUČTY:

$$\underline{p^2 (49 \%) + 2pq (42 \%) + q^2 (9 \%) = 100 \%}$$

$$\underline{p (70 \%) + q (30 \%) = 100 \%}$$

Součet frekvencí všech tří kategorií genotypů je roven 100 % (1).

Součet frekvencí obou alel je roven 100 % (1).

Příklad 27. (modelový příklad - II)

V populaci je 800 jedinců AA a 200 jedinců aa (tedy jen homozygoti!!
Počáteční genotypové četnosti tedy jsou: AA ... 0,8; Aa ... 0,0; aa ...
0,2. Neboli: $p = 0,8$; $q = 0,2$. Hned v příští generaci však za podmínky
neke H/W rovnováhy nastane binomické rozdělení četností alel do genotypů a toto rozdělení se udrží i v
dalších generacích; tedy:

Četnost AA bude $p^2 = 0,64$; četnost Aa bude $2pq = 0,32$; četnost aa = 0,04.
Četnost alely A pak bude $p = 0,64 + \frac{0,32}{2} = 0,8$, tedy též jako počáteční
relativní četnost p . Četnost alely a bude $q = 0,04 + \frac{0,32}{2} = 0,2$, tedy
opět též jako počáteční relativní četnost q .

Příklad 28. (autozomálně dominantní typ dědičnosti)

Krevní skupina A se dělí dominantně ve srovnání s krevní skupinou O.
Můžeme předpokládat, že ohled na krevní skupinu se neuplatňuje při volbě
manželských partnerů, takže máme co činit s panmixií.

V určitém souboru bylo zjištěno, že 1 200 osob má krevní skupinu A
a 300 osob krevní skupinu O. Procentuálně vyjádřeno: 80 % je nositelem
znaku kódovaného dominantní alelou (I^A), 20 % je nositelem znaku kódova-
ného alelou recesivní (i). U jedinců s krevní skupinou O známe současně
i jejich genotyp: jsou to recesivní homozygoti s genotypem "ii". Máme za
úkol zjistit, jak jsou v tomto souboru zastoupeny další dva genotypy, tj.
homozygotně dominantní " $I^A I^A$ " a heterozygotní " $I^A i$ " a obě alely, tj. jaká
je frekvence alely "i" a alely I^A .

frekvence recesivní alely: $q = \sqrt{q^2} = \sqrt{0,20} = 0,447$
44,7 %

frekvence dominantní alely: $p = (1-q) = 1-0,447 = 0,553$
55,3 %

frekvence dominantního genotypu: $p^2 = (0,553)^2 = 0,31$
31 %

frekvence heterozygotů: $2pq = 2 \cdot 0,447 \cdot 0,553 = 0,49$
49 %

Ve zkoumaném souboru je 31 % homozygotů s krevní skupinou A (tj. je-
dinců s genotypem AA) a 49 % heterozygotů s krevní skupinou A ($I^A i$).
Frekvence recesivní alely (i) je 44,7 %; frekvence dominantní alely (I^A)
je 55,3.

Příklad 29.

Otec je nositelem krevní skupiny AB, matka krevní skupiny B. Jaká je
pravděpodobnost, že očekávané dítě zdědí krevní skupinu A?

V případě, že o matce víme j i s t ě , že má krevní skupinu zalo-

ženou homozygotně (či heterozygotně), je výpočet jednoduchý, stejný jako jsme použili v příkladě č. 3, str. 10.

Jsou tedy dvě možnosti:

$$1) \quad P \quad \begin{array}{c} I^A I^B \\ \text{(otec)} \end{array} \quad \times \quad \begin{array}{c} I^B I^B \\ \text{(matka homozygot)} \end{array}$$

$$F_I \quad \begin{array}{c} I^A I^B \\ \text{AB} \end{array} \quad \begin{array}{c} I^A I^B \\ \text{AB} \end{array} \quad \begin{array}{c} I^B I^B \\ \text{B} \end{array} \quad \begin{array}{c} I^B I^B \\ \text{B} \end{array}$$

$$\text{krevní skupiny} = \begin{array}{c} \text{AB} \\ (50\%) \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{AB} \\ (50\%) \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{B} \\ (50\%) \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{B} \\ (50\%) \end{array}$$

V tomto případě je pravděpodobnost narození dítěte s krevní skupinou A = 0.

$$2) \quad P \quad \begin{array}{c} I^A I^B \\ \text{(otec)} \end{array} \quad \times \quad \begin{array}{c} I^B i \\ \text{(matka heterozygot)} \end{array}$$

$$F_I \quad \begin{array}{c} I^A I^B \\ \text{AB} \end{array} \quad \begin{array}{c} I^A i \\ \text{A} \end{array} \quad \begin{array}{c} I^B I^B \\ \text{B} \end{array} \quad \begin{array}{c} I^B i \\ \text{B} \end{array}$$

$$\text{krevní skupiny} = \begin{array}{c} \text{AB} \\ (25\%) \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{A} \\ (25\%) \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{B} \\ (50\%) \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{B} \\ (50\%) \end{array}$$

V tomto případě je pravděpodobnost narození dítěte s krevní skupinou A (jev A) =

$$P(A) = \frac{1}{4} \quad (25 \%).$$

Avšak v případě, že o matce nevíme jistě, zda má ve svém genotypu krevní skupinu založenou homo- či heterozygotně, musíme počítat pouze s pravděpodobností, a to s pravděpodobností, s jakou se vyskytují v dané populaci nositelé krevní skupiny B-heterozygoti (jev B). Tento údaj známe - v naší populaci žije v průměru 12 % heterozygotů krevní skupiny B. Pravděpodobnost výskytu tohoto jevu tedy je

$$P(B) = 12 \% \quad (\text{tj. } 0,12).$$

Vyřešení příkladu:

$$P \quad \begin{array}{c} I^A I^B \\ \text{(otec)} \end{array} \quad \times \quad \begin{array}{c} I^B i \\ \text{(matka heterozygot s pravděpodobností)} \end{array}$$

$$P(B) = 12 \%$$

$$F_I \quad \begin{array}{c} I^A I^B \\ \text{AB} \end{array} \quad \begin{array}{c} I^A i \\ \text{A} \end{array} \quad \begin{array}{c} I^B I^B \\ \text{B} \end{array} \quad \begin{array}{c} I^B i \\ \text{B} \end{array}$$

$$P(A) = 25 \%$$

Pravděpodobnost, že se těmto rodičům narodí dítě s krevní skupinou A (jev C), je rovna součinu pravděpodobností vzájemně se pod-

miňujících jevů, tj. jevu A a B .

$$P(C) = P(A) \cdot P(B) = 0,25 \cdot 0,12 = 0,03, \text{ tj. } \boxed{3 \%}.$$

Příklad 30.

Jaká je pravděpodobnost, že v naší zemi dojde ke sňatku mezi rh^- negativním partnerem (dd) a Rh^+ (pozitivním) - DD nebo Dd partnerem? Víme, že asi 16 % příslušníků naší populace je rh^- .

Pravděpodobnost, že jedinec naší populace je rh^- , je
16 % 0,16.

Pravděpodobnost, že jedinec je Rh^+ , je asi 84 % ... 0,84.

Kombinovaná (společná) pravděpodobnost je:
 $0,16 \cdot 0,84 = 0,1344$ 13,44 %.

Je tedy asi 13% pravděpodobnost, že dojde ke sňatku mezi Rh^+ partnerem a rh^- partnerem.

Příklad 31.

Vypočítejte procento Rh^+ homozygotů (DD) a heterozygotů (Dd) a určete pravděpodobnost, že rh^- negativní žena (dd) má za manžela Rh^+ pozitivního homozygota (DD), tedy že vznikne manželství, v němž je každé dítě ohroženo fetální erythroblastózou.

Frekvence recesivních homozygotů (dd) ... $q^2 = 0,16$ $\boxed{16 \%}$.

Frekvence alely (d/ rh^-) ... $q = \sqrt{q^2} = \sqrt{0,16} = 0,4$ $\boxed{40 \%}$.

Frekvence alely (D/ Rh^+) ... $p = 1 - q = 1 - 0,4 = 0,6$ $\boxed{60 \%}$.

Frekvence dominantních homozygotů (DD) ... $p^2 = (0,6)^2 = 0,36$ $\boxed{36 \%}$.

Frekvence heterozygotů (Dd) $2pq = 2 \cdot 0,6 \cdot 0,4 = 0,48$ $\boxed{48 \%}$.

Pravděpodobnost setkání recesivního homozygota a dominantního homozygota
 $= 0,16 \cdot 0,36 = 0,0576$ $\boxed{5,76 \%}$.

Stav, kdy se setká rh^- muž s Rh^+ ženou, nás však nezajímá - dítě je ohroženo pouze tehdy, jestliže je matka rh^- a otec Rh^+ - homozygot. Proto pravděpodobnost setkání ženy- recesivního homozygota (dd) a muže dominantního homozygota $= 0,0576 \cdot 0,5 = 0,0288$ $\boxed{2,8 \%}$.

Příklad 32. (Hraniční forma Hardy-Weinbergova zákona)

Z praktického hlediska je výhodné zjednodušit použití Hardy-Weinbergova zákona pro ty případy, kdy frekvence recesivní alely q je menší nebo rovna 0,01 (1%) : $q \leq 0,01$.

Fenylketonurie se vyskytuje asi 1x na 10 000 novorozenců. Jaká je

FENOTYPY	GENOTYPY	FREKVENCE
A	$I^A I^A$	p^2
	$I^A i$	$2pr$
B	$I^B I^B$	q^2
	$I^B i$	$2qr$
AB	$I^A I^B$	$2pq$
0	ii	r^2

Není obtížné zjistit hodnotu r^2 - a tudíž i r . Zjišťujeme ji přímo z výsledku testování patřičného vzorku populace. Vzhledem k dominanci A a B však hodnoty "p a q" musíme zjišťovat nepřímo, z hodnot distribuce genotypů. V podstatě postupujeme tak, že z výpočtu nejprve "vypustíme" existenci jedné ze tří alel a pracujeme jen se dvěma. Potom postup obrátíme. Pracujeme tedy v podstatě se dvěma binomy a jejich výsledky zkompletizujeme: $A + 0 = p^2 + 2pr + r^2$; převedeno na čtverec binomu $A + 0 = (p + r)^2$, z toho $\sqrt{A + 0} = p + r$. Protože $p + q + r = 1$, je $p + r = 1 - q$; dosadíme-li do rovnice $\sqrt{A + 0} = 1 - q$ čili $q = 1 - \sqrt{A + 0}$. Ze součtu frekvence genotypů A + 0 tedy podle uvedené rovnice vypočteme hodnotu "q" a známe již "r", takže vypočítáme $p = 1 - q - r$. Tak je možno stanovit frekvence alel.

Příklad 33.

Máme zjistit frekvenci jednotlivých alel - p, q a r v populaci, ve které bylo šetřením zjištěno: 126 osob patřících ke skupině A, 62 k B, 12 ke skupině AB a 184 ke skupině 0.

Schematicky:

Genotypy	$I^A I^A$	$I^A i$	$I^B I^B$	$I^B i$	$I^A I^B$	ii
Krevní skupina (fenotyp)	A		B		AB	0
% (zaokrouhleno)	33		16		3	48
odpovídající symbol	$p^2 + 2pr$		$q^2 + 2pq$		$2pq$	r^2

Součet frekvencí skupin B + O (které neobsahují alelu I^A):

$$q^2 + 2qr + r^2 = (q + r)^2 = (1 - p)^2.$$

Z toho: $p = 1 - \sqrt{0,1615 + 0,4792} = 0,1996 = 0,2 \dots\dots\dots 20 \%$

Obdobně součet frekvencí skupin A + O (které neobsahují alelu I^B) činí:

$$p^2 + 2pr + r^2 = (p + r)^2 = (1 - q)^2.$$

Z toho: $q = 1 - \sqrt{0,3281 + 0,4792} = 0,1015 = 0,1 \dots\dots\dots 10 \%$

Konečně frekvence alely i = $\sqrt{r^2} = 0,48 = 0,6924 = 0,7 \dots\dots\dots 70 \%$

Podobný výpočet bychom prováděli - podle příslušně modifikovaného vzorce - i u více než tříalelního systému.

XII. Stanovení frekvence alel lokalizovaných na heterologickém úseku gonochromozomu X

Ve všech těchto příkladech je nutno si uvědomit, že se mužské pohlaví projevuje jako haploidní, ženské jako diploidní. Proto je nutno stanovit frekvence alel u obou pohlaví odděleně.

Hardy-Weinbergova formule pro pohlaví mužské:

$$\underline{XY = p(A) + q(a) = 1}$$

a pro pohlaví ženské:

$$\underline{XX = p^2(AA) + 2pq(Aa) + q^2(aa) = 1}$$

U tohoto typu dědičnosti dále platí: frekvence mužů s alelou se rovná frekvenci mužů se znakem (postižených) = q.

Frekvence žen se dvěma či jednou alelou (homozygotů v příslušné alele či heterozygotů) = $2pq + q^2$.

Příklad 34.

Frekvence hemofilie u mužů = 1/10 000

Frekvence hemofilie u žen = 1/100,000 000

Jaká je frekvence konduktorek?

$q^2 = 10^{-8}$; $q = \sqrt{q^2} = 10^{-4}$. Hodnota q je velice nízká (je menší než 0,01). Proto můžeme použít hraniční formy Hardy-Weinbergova zákona, tj. můžeme p

považovat za rovno jedné a q^2 zcela zanedbat.

Tedy: frekvence konduktorek 2 pq

$$2.1. \frac{1}{10\ 000} = 2 \cdot \frac{1}{10\ 000} = \frac{1}{5\ 000}$$

Na 5 000 žen tedy připadá jedna přenašečka vloh pro hemofilii.

Příklad 35.

V populaci negroidního plemene bylo zjištěno 7 % mužů postižených enzymopatií (= deficiencie enzymu) glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy. Tento defekt je podmíněn gonozomálně recesivně. Vypočítejte četnost žen - přenašeček alely pro tento defekt - v této populaci. Jaká je četnost postižených žen?

Vzhledem k tomu, že se jedná o alelu lokalizovanou na X chromozomu, představuje nám hodnota 7 % nejen četnost postižených mužů, nýbrž i počet mužů s alelou. Tedy: $q = 7\% \dots\dots 0,07$; počet postižených žen = $= q^2 (0,07)^2 = 0,0049 \dots\dots 0,49\%$.

$$p = 1 - 0,07 = 0,93 \dots\dots 93\%$$

$$2pq = 2 \cdot 0,93 \cdot 0,07 = 0,13 \dots\dots 13\%$$

$$\text{Četnost žen - přenašeček} = \boxed{13\%}$$

$$\text{Četnost žen - postižených} = \boxed{0,49\%}$$

XIII. Závěr

Přála bych si, aby po prostudování těchto krátkých skript posluchači dokázali vyřešit alespoň ty nejběžnější příklady z obecné a z lidské genetiky, v nichž je nutno brát v úvahu pravděpodobnost jevů. Doufám dále, že posluchači z uvedených příkladů pochopí, jak je nezbytné přesně formulovat odpovědi, a to zásadně v termínech matematické pravděpodobnosti a ne ve zkratkovitých termínech, které studenti s oblibou používají již řadu let, které jsou předávány z ročníku na ročník a které nejsme schopni ze slovníku posluchačů vymýt. Uvedu jen jeden - nejběžnější - příklad ne-správné formulace: "Jestliže jsou oba rodiče zdraví, ale nesou ve svém genotypu recesivní autozomálně lokalizovanou alelu, kódující určitou chorobu, pak 1/4 (tj. 25 %) jejich potomků bude nemocných." Domysleme toto tvrzení a zeptejme se: "Když budou mít jen jedno dítě - jaké bude? Nemocné nebo zdravé? Nebo bude 1/4 dítěte nemocná a 3/4 zdravé? A co když budou mít 3 děti? Vždyť přece víme, že rodiče o takovém genotypu mohou mít např. 4 děti a všechny nemocné! Anebo mohou mít např. - jako starý Klapzuba - 11 dětí a všechny budou zdravé!" Tyto kombinace (a ještě řada dalších) se mohou realizovat, protože se jedná o děj o určité pravděpodob-