

Gonozomální dědičnost kvalitativních znaků

- **gonozomy = pohl. chromozomy**
- nesou geny ovlivňující tvorbu pohl. znaků i geny, které s pohl. nesouvisí (geny řídící metabol. děje, fce svalů, nerv. činnost, zrak, schopnosti, srážení krve...)

Určení pohlaví organismu:

- dáno geneticky či vnějšími podmínkami

2 typy:

- 1) **typ Drosophila** = octomilka – rychle se množí → často se na ní dělají pokusy (savčí typ) – savci, plazi, obojživelníci, většina hmyzu, dvoudomé rostliny
 - XX – samice (žena) – homogametní
 - XY – samec (muž) – heterogametní
- 2) **typ Abraxas** = motýl píďalka (ptačí typ) – motýli, ptáci, některé ryby
 - XX (značíme ZZ) – samec – homogametní
 - XY (značíme ZW) – samice – heterogametní

Fenotypový projev závisí na pohlaví:

- u jedinců s pohl. chromozomy XX – u člověka žena (záleží na vztahu mezi alelami – viz autozom. dědičnost kvalit. znaků)
- u jedinců s pohl. chromozomy XY – u člověka muž (situace jiná)

heterologická část gonozomu – geny umístěny na heterolog. části chrom. – pouze 1 alela (na chromozomu X), druhá alela (na chromozomu Y) chybí – alela na chromozomu X se vždy projeví (i pokud je recesivní) → takto se dědí některé choroby, např. hemofilie, daltonismus

Hemofilie

= chorobná nesrážlivost krve (způsobena mutovaným genem HEMO umístěným na pohl. chrom. X)

- problémy s krvácením do kloubů, dutiny břišní, při poranění velké ohrožení na životě
- léčba: injekční podávání srážecího faktoru
- **alela a – recesivní – pro hemofilii** (leží na heterolog. části chrom. X)
- alela A – dominantní – zdravá
- hemofilie je **gonozomálně recesivní onemocnění**

žena:

- $X_A X_A$ = zdravá žena
- $X_A X_a$ = přenašečka hemofilie
- $X_a X_a$ = hemofilička

muž:

$X_A Y$ = zdravý

$X_a Y$ = hemofilik

→ mnohem častější u mužů – stačí jedna alela

příklady:

1. Žena je zdravá a není přenašečkou hemofilie. Muž je hemofilik. Jaká je pravděpodobnost, že se těmito lidem narodí nemocné dítě?

p: $X_A X_A$ x $X_a Y$
 gamety: X_A, X_A X_a, Y

	X_a	Y
X_A	$X_A X_a$	$X_A Y$
X_A	$X_A X_a$	$X_A Y$

→ pravděpodobnost nulová

2. Otec dívky je postižen hemofilií, její matka je zdravá a pochází z rodiny, ve které se tato choroba nikdy nevyskytovala. Jak mohou být postiženy touto chorobou děti této dívky, když se provdá za zdravého muže?

p: $X_A X_A$ x $X_a Y$
 gamety: X_A, X_a X_a, Y

	X_a	Y
X_A	$X_A X_a$	$X_A Y$
X_A	$X_A X_a$	$X_A Y$

f_1 : $X_A X_a$ x $X_A Y$
 gamety: X_A, X_a X_A, Y

	X_A	Y
X_A	$X_A X_A$	$X_A Y$
X_a	$X_a X_A$	$X_a Y$

50 % žena přenašečka, 50 % muž nemocný

Daltonismus

- nejčastější forma barvosleposti
- neschopnost rozlišit červenou a zelenou barvu
- první ji popsal angl. chemik **John Dalton** – on sám tím trpěl, věnoval se popisu této nemoci, 18. st.
- **gonozomálně recesivní onemocnění** – stejný typ dědičnosti jako u hemofilie → alela pro daltonismus je recesivní, nachází se na heterolog. části pohl. chromo. X
- alela d – recesivní – pro daltonismus
- alela D – dominantní – zdravý člověk

příklady:

1. Jaké fenotypy se mohou vyskytovat u dětí ženy neschopné rozlišovat červenou a zelenou barvu s mužem tyto barvy rozlišující?

p: X_dX_d x X_DY

	X_D	Y
X_d	X_dX_D	X_dY
X_d	X_dX_D	X_dY

ženy přenašečky na 100 %
muži daltonici na 100 %

2. Žena je přenašečkou daltonismu, muž je daltonik.

Jaká je pravděpodobnost, že se jim narodí zdravé dítě?

p: X_DX_d x X_dY

	X_d	Y
X_D	X_DX_d	X_DY
X_d	X_dX_d	X_dY

50% šance, že se jim narodí zdravé dítě

Celková fenotypová proměnlivost:

- podíl dědičné složky na celkové proměnlivosti = dědivost (heritabilita)
- dědivost se dá vyjádřit tzv. koeficientem dědivosti:
 $h^2 = \text{genotyp/fenotyp}$ = číslo v procentech, jak velký vliv má na fenotyp genotyp → vyjadřujeme v %

Proměnlivost organismů (variabilita):

- faktory vedoucí k proměnlivosti organismů:
 - a) vnitřní = faktory vedoucí k proměnlivosti genotypu (geny)
 - b) vnější = faktory prostředí (podnebí, kamarádi...)

Vnitřní faktory:

děje probíhající při meióze:

- **segregace chromozomu** (=rozdělení) – když probíhá meióza – po dvojicích se dvojice řadí v ekvatoriální rovině – vždy naproti sobě jsou homologické chr. → poté se od sebe oddalují – to jak se řadí do roviny, je věcí náhody → mnoho kombinací + vajíčka i spermie jsou od sebe trochu odlišné (jinak uspořádané chromozomy)
- **crossing over** – na začátku meiózy se homolog. chr. uspořádávají do roviny a některé se překříží (místo zkřížení = chiasma), je otázka náhody, kde se část chro. utrhne a přesune se do druhého chr. → každý si nese trochu jiný gen
- **mutace** – změna gen. informace tělní či pohl. b.
 - a) spontánní – vznikají omylem, bez zásahu z vnějšku, vzácné
 - b) indukované – způsobeny vnějšími faktory prostředí = **mutageny** – podle povahy → fyzikální (radioaktivita, UV záření, rentgen), chemické (aromatické uhlovodíky, ještě horší jsou polycyklické arom. uhl. – benzpyren – ve výfukových kouřech, léčiva, cytostatika, herbicidy, insekticidy, konz. prostředky), biologické (viry – při množení se dostává do dceřiných b.)

typy mutace:

1. **Genové** – týkají se pouze 1 genu – **inzerce** = příjem nadbytečného nukleotidu → rozhodí se čtecí rámec, čte se jiné trojice – bude vyrábět úplně jinou bílkovinu, **delece** = ztráta nukleotidu → změna významu genu, **substituce** = záměna nukleotidu, zařazení jiné AMK – až fatální následky (př. srpková anémie), mutací vznikne terminační triplet (př. UAU pro tyrozin → UAA → předčasné ukončení proteosyntézy, vznik tripletu, který kóduje stejnou AMK - např. GCU → GCC – oba pro alanin)

choroby způsobené genovými mutacemi:

Hemofilie

Cystická fibróza (mukoviscidóza):

- smrtelná dědičná nemoc – postihuje DS a TS
- autozomální recesivní onemocnění (dvě recesivní alely – 25% šance onemocnění, pokud jsou 2 rodiče přenašeči)
- způsobeno mutací genu
- příznaky: vys. konc. Cl⁻ a Na⁺, záněty dých. cest – **hromadění hlenu** v trávicím a dých. traktu (výborná živná půda pro bakterie), 98 % mužů neplodných, objemná stolice, cirhóza jater
- léčba: nedá se léčit – pouze příznaky, fyzioterapie (na odkašlávání), přijímání tr. enzymů (mají jich nedostatek)
- děti ze začátku vůbec nepřibírají

Albinismus

Porfyrie:

- metabolické onemocnění, porucha fce enzymů, které řídí systém hemoglobinu
- autozomální recesivní onemocnění
- zdravé alely – enzym - odbourávání zbytku hemoglobinu → nezdravý → nedokonalý rozklad hemu (červ. krv.)
- porfyriny se hromadí v kůži → citlivost na světlo
- příznaky: přecitlivělá kůže („světloplachost“ - neměli bychom se vystavovat světlu – praskání kůže), zčervenání zubů, „**upíří nemoc**“ – ustupují dásně
- léčba: není možná - snížení hladiny Fe v těle, příjem vit., nevystavovat se světlu

Fenylketonurie – film na diagnóze

- dědičné onemocnění
- podstata: neschopnost přeměnit 1 na 2, hromadění škodlivého fenylalaninu do mozku → poškozují obaly nerv. b. – neumí ho štěpit na tyrosin (jen částečně se rozkládá)
- projevy: mentální retardace, neschopnost samostatného života
- léčba: potřebná včasná diagnostika – 3. až 5. dnu – dítě – krev z paty (bílé krv. obsahující geny), snížení hladiny fenylalaninu v krvi → strava neobsahující fenylalanin (málo přírodních bílkovin) – obsah – hodně umělých AMK – velice nechutné
- zajímavost – 1. nejčastější metabolická porucha, vys. cena potravin

Srpkovitá anemie

- **změna tvaru červ. krvinek** – gen je vytváří zmutované

- projev: od dětství, většinou lidé v tropech, kde je malárie, lidé s 1 genem anémie → imunní vůči malárii (zimnička nemůže napadnout červ. krv., když je tak úzká)
- příznaky: omezení průtoku krve → ucpávání cév, vzácně – bolesti v oblasti sleziny, snížení hemoglobinu
- léčba: nejdříve kyanid (po celý život), dnes analgetika s opiáty, transfúze krve a kostní dřeně

Svalová dystrofie

- **degenerace sv. tkáně**
- vyskytuje se u chlapců v předškolním věku → zhoršování chůze, pády, podlamování kolen, velká lýtka (postupuje od nohou → pánev → ruce → krk)
- je třeba dát si pozor, aby se svaly nezkracovaly
- 8-13 let vozíček, klem 20 let umírají – **kolabují dých. svaly**
- svalová vlákna odumírají a ukládá se tam tuk, jsou nahrazeny vazivem – neumí se smršťovat
- **kortikoidy** zpomalují průběh nemoci, potravinové doplňky na podporu růstu sv. hmoty, nadějí je genová terapie

Daltonismus

Motýlí křídla:

- děti mají velice tenkou kůži (jako křídla motýlů)
- vzácné nevyléčitelné onemocnění
- příznaky: puchýře na kůži (nohy, ruce), časté poškození + problémy s vylučováním
- mutace genu, které se podílí na stavbě kůže
- získaná i dědičná (3 typy)
- velice často smrt – časté záněty do otevřených ran
- léčba: není, pouze promašťování kůže

Huntingtonova choroba:

- dědičné neurogenerativní onemocnění, vzácné
- narušení bazálních ganglií
- dědí se autozomálně dominantně
- není smrtelná – oslabuje im. systém
- nejčastěji v Evropě a v USA
- příznaky: nekoordinované trhavé pohyby těla, kroutivé pohyby, porucha řeči, řeči, slinění, agresivita, nízké mentální schopnosti, porucha přijímání potravy – hubnutí
- neléčitelná, dají se potlačovat trhavé pohyby
- diagnóza podle počtu tripletů

2. Chromozomové (strukturní aberace) mutace:

- změna je na úrovni celého chromo. – zlom + následné přestavby chr. → výraznější projev
- typy chrom. mutace:

delece = ztráta části chromozomu

duplikace = zdvojení části chromozomu v rámci 1 chrom.

inverze = chrom. se zlomí ve více místech a tyto 2 kousky se prohodí

translokace = utržení kousku chrom. a přilepí se na jiný chrom. – v rámci 2 chrom.

→ vznikající syndromy

Cri du chat = syndrom kočičího mňoukání

- gen. neléčitelná choroba
- objevena v r. 1963
- ztráta krátkého raménka z 5. chromozomu – delece jednoho z 5. chrom.
- novorozenec vydává zvuky podobné kočičímu mňoukání (nemají dovyvinutý hrtan) – od 2 let již nemňouká
- problémy se sáním a polykáním mléka
- příznaky: mentální retardace, poruchy řeči, srdeční vady, poruchy koncentrace, problémy s motorikou

3. Genomové mutace (chromozomové aberace):- **změna v počtu celých chrom.**

dělí se na:

a) Aneuploidie

- častější
- v karyotypu má o 1 nebo 2 chrom. více (**trisomie**) či méně (**monosomie**)
- normální meióza – seřazení do roviny po dvojicích, rozdělení do gamet – při chybě – některá z homolog. chrom. se nerozejde → jdou spolu do jedné buňky (ve 2 ze 4 je chrom. navíc a v těch dalších 2 je o jeden méně)

→ syndromy

Downův syndrom:

- trisomie 21. páru chrom.
- nejčastější těžká gen. vada – 1/700 dětí se takto rodí
- dříve se o nich říkalo, že mají mongoloidní vzhled – šikmé postavení očí
- příznaky: mají jinak tvarovaný jazyk (velký, silný), kratší a baculatější prsty – širší, menší lebka, mentální retardace (snížení inteligence), často mívají problémy se srdcem, často jsou neplodní
- poměrně vys. úmrtnost dětí s tímto syndromem – 30 % z nich umře do 1. roku života, mnoho z nich se dožívá vys. věku
- čím starší matka → vyšší pravděpodobnost narození dítěte s DS – po 35 roce to začíná být rizikové
- dá se včas diagnostikovat – ve 4. měsíci – amniocentéza, krevní testy

Edwardův syndrom:

- trisomie 18. páru chrom.
- pojmenovaná po Edwardsovi, který ji objevil
- příznaky: nízká porodní váha, malá abnormálně tvarovaná hlava, malé čelisti, malá ústa, nízko posazené uši, sevření prstů s překrývajícími se prsty, občas chybějící prsty „obrácený nos“, srdeční poruchy, potíže s dýcháním
- velmi nízká možnost přežití – pol. plodů zemře již v těhotenství (spontánní potrat), 5-10 % přežije první rok života

Patauův syndrom:

- trisomie 13. páru chrom.
- 1/10 000 se takto rodí
- příznaky: těžká růstová mentální retardace, poruchy očí (bez očí, ne pouze 1 roku), nedoslýchavost, rozštěpy, různé počty prstů, srdeční potíže, modré zbarvení kůže
- odhalit v těhotenství - amniocentézou
- nelze vyléčit
- většina umírá po několika dnech či týdnech po narození

Turnerův syndrom:

- chybí x chromozom mají pouze 1
- monosomie pohl. chrom.
- pouze u dívek (X)
- není moc častá
- diagnostika – v těhotenství, či v předškolním věku – malý vzrůst
- příznaky: malý vzrůst (140 cm) – podávání růstového hormonu, porucha dospívání – nemůže otěhotnět (dodávání hormonů), srdeční vady, poruchy ledvin, moč. cest, miskovitý tvar nehtů
- Lenka Kosinová - trpí tímto syndromem, zpěvačka
- každý rok se u nás narodí 20-30 dívek s tímto syndromem

Klinefelterův syndrom:

- 1 nebo 2 chrom. X → buď XXY nebo XXXY
- o muže
- příznaky: narušení vývoje varlat, porucha plodnosti, dlouhé ruce a nohy, nízká hladina testosteronu (malá varlata a penis), vysocí, mají prsa
- → není tak vážný, neplodní
- nelze to vyléčit – podávání testosteronu

Syndrom supermuž:

- ve 23. páru je o chrom. Y navíc – XYY
- není to moc časté
- příznaky: nemá to moc výrazné projevy, problémy s akné, vyšší postava, hyperaktivní, problémy s chováním či s učením (špatně se vyjadřují, dyslexie...)

Syndrom superženy (nadsamice):

- trisomie pohl. chrom. XXX
- většina žen je normální
- příznaky: snížené IQ, problémy s menstruací, předčasné klimakterium, časté potraty, vyšší vzrůst → nevýrazný fenotypový projev

b) Polyploidie

- zvýšení celé chromozomové sady – všude navíc nebo míň
- rychle za sebou vniknou 2 spermie → dojde ke spontánnímu potratu (embryo se neudrží) → časté u rostlin

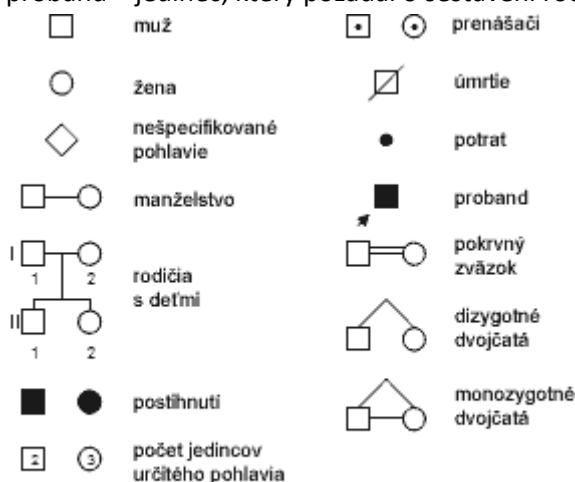
Genetika člověka

- na člověku nelze provádět pokusy a selekci
- člověk má za život velmi málo potomků
- život člověka je velmi dlouhý, genetik může sledovat max. 4 generace
- etický problém – dělat pokusy na lidech
- fenotyp je do velké míry ovlivňován vnějším prostředím (soc. podmínky) – hl. kvantitativní znaky
- složitost lidského genomu
- člověk se často kříží pouze s jedinci u určité populace (stejný národ, spol. vrstva, jedinci stejného vyznání) → spíše v minulosti – dnes je to již více promícháno díky migracím

Metody studia:

1) Rodokmenová (genealogická) metoda:

- využívá sestavení rodokmenu několika generací pomocí mezinárodních symbolů – sleduje se výskyt určitých znaků/chorob po několik generací (lze usoudit na způsob dědičnosti znaku/choroby)
- proband = jedinec, který požádal o sestavení rodokmenu, od něj se odvozuje (kolečko)



Obr. Symboly pri tvorbe rodokmeňov

2) Monozygotická (po 1. rýhování blastomery se oddělí a každá se vyvíjí samostatně – tj. mají stejnou gen. informaci → klony):

- to ještě neznamená stejný fenotyp obou jedinců (ani 1vaječná dvojčata nemají shodné otisky prstů)
- zaznamenávání takovýchto rozdílů nám pomáhá zjistit, co a do jaké míry ovlivňují geny a co závisí na podmínkách, ve kterých jedinec vyrůstá

3) Cytogenetické metody:

- vyšetřování karyotypu – lze zjistit odchylky v počtu a struktuře chr.
- lze i prenatalně (choriová biopsie, amniocentéza)
- choriová biopsie (biopsie = odebrání tkáně z těla), odebrání klků – shodná gen. informace jako plod – 10.- 14. týden těhotenství (injekcí – nasaje se), komplikace – krvácení, záněty, provádí se při riziku postižení plodu (u starších matek)
- amniocentéza = vzorek plodové vody – jsou zde odloupané buňky plodu → namnoží se (kultivací) – sleduje se, 16. – 19. týden

4) Molekulární gen. metody:

- studium molekul jaderné DNA (projekt HUGO)
- izolace z lymfocytů periferní krve
- pomocí genové sondy lze nalézt konkrétní geny

Eugenika

- fil. směr – obor gen., který se snaží vylepšit gen. stavbu – produkce nejlepšího potomstva
- předchůdce: Platon (Ideální stát dokonalé ženy a muži)
- v USA použito – sterilizace epileptiků, vězňů, ment. postižených
- 1933 – tento zákon povolen i v Německu – proti židům, romům
- inspirace Darwinem – nekvalitní jed. nahradí kvalitní
- Francis Galton – zakladatel eugeniky
- v dnešní době brána rasisticky – po 2 sv. válce byli souzeni
- 1934 - největší obliba v Německu – zákon o sterilizaci postižených dědičnou nemocí – 300 – 400 000 sterilizací do r. 1943 + fyz. likvidace

Eufenika

- fil. směr
- lékařský obor, který se snaží zlepšit lidský fenotyp, díky lékařské péči udržuje postižené při dobré kvalitě života → zhoršování gen. výbavy populace – předává se poškozená gen. informace

Dědičné choroby a dispozice:

a) Genetika lidského jedince:

Dědičné choroby- podle podílu dědičnosti:

1. **choroby vznikající na základě vrozené dispozice (náchylností)**

- choroba vzniká spolupůsobením gen. dispozice a určitého vnějšího činitele
- je možné jim předcházet (pokud o dispozici víme) – vyhnout se vyvolávajícímu činiteli
- např. alergie (záleží s jakými antigeny se během života potkáme), esenciální hypertenze (prevence: pohyb, nepít alkohol, kafe a sůl), neurózy – deprese, halucinace... (faktor: stres, drogy), rakovina prsu (prevence: dlouhodobě nepoužívat horm. antikoncepci + vlastní screening)
- typický rodinný výskyt

2. **choroby jejichž příčinou je specifická gen. mutace = vlastní dědičné choroby**

- vznikají genovými, chromozomovými a genomovými mutacemi (7000 genových chorob)
- většinou neschopnost organismu syntetizovat určitou látku (tzv. molekulární choroby)

b) Genetika populací:

= skupina jedinců stejného druhu žijících na určitém území

- jedinci se mezi sebou mohou volně křížit a mají stejného předka
- **genofond** (genový fond) = soubor všech alel v populaci
 1. Hardyho-Weinbergův zákon (pro gen. rovnováhu panmiktické populace)
 - **četnost dominantní alely** určitého genu v genofonu populace = **p**
 - **četnost recesivní alely** = **q**
 - **pravděpodobnost setkání 2 dominantních alel** (vznik dom. homozygota) = $p \times p = p^2$
 - **pravděpodobnost setkání 2 recesivních alel** = $q \times q = q^2$
 - **pravděpodobnost vzniku heterozygota** = $(p \times q) \times (p \times q) = 2pq$

- pro celkové genotypové složení populace platí: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

příklady:

- 1) 84 % obyvatel ČR má krev Rh⁺, 16 % Rh⁻, Rh faktor je určen 1 genem – autozomálně dominantně dědičný → četnost dominantní alely pro Rh faktor ? p^2 a $2pq$

Rh⁺ = dominantní homozygot (AA) nebo heterozygot (Aa)

Rh⁻ = recesivní homozygot (aa)

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

$$p^2 + 2pq = 84 \% = 0,84$$

$$q^2 = 16 \% = 0,16$$

$$q^2 = 0,16 \rightarrow q = 0,4 = 40 \% = \text{četnost recesivní alely}$$

$$p + q = 1 \text{ (100 \%)}$$

$$1 - 0,4 = 0,6 = 60 \% = \text{četnost dominantní alely}$$

$$p = 0,6 \rightarrow p^2 = 0,36 = 36 \% = \text{četnost dom. homozygotů}$$

$$2pq = 2 \times 0,6 \times 0,4 = 0,48 = 48 \% = \text{četnost heterozygotů}$$

- 2) Cystická fibróza je onemocnění s autozomálním přenosem (aa) – postihuje 1 z 2500 jedinců. Kolik je heterozygotů = zdravých jedinců, ael přenašečů? (Aa)

$$1:2500 = q^2 \rightarrow q = 1:50 = 0,02$$

$$p + q = 1$$

$$p = 1 - 0,02 = 0,98$$

přenašeči Aa

$$2pq = 2 \times 0,98 \times 0,02 = 0,0392 = 3,92 \% = 4 \% \text{ přenašeči}$$

MENDELOVY ZÁKONY

- věnují se **autozomální** (na autozomech- 1. -22. pár chrom.) dědičnosti **kvalitativních znaků** (buď a nebo)
- autozomální dědičnost = dědičnost znaků, jejichž geny jsou uloženy na autozomech
- kvalitativní znaky – určeny 1 genem, každý gen má na chromozomu své místo = **LOCUS**
- v tělních buňkách (které jsou diploidní) existují pro 1 gen 2 alely – 1 konkrétní forma genu (jsou na homolog. chromozomech ve stejném místě)
- **HOMOZYGOT**
- **HETEROZYGOT**
- v tělních buňkách existují pro 1 gen 2 alely – 2 konkrétní formy genu, tyto 2 alely mohou být:
 - a) stejné (člověk je pro daný znak **homozygot**), od otce i od matky jedna alela pro skup. A
 - b) různé (člověk je pro daný znak **heterozygot**), od otce budete mít jinou alelu než od matky
- jaký bude znak navenek, záleží, jaký je mezi 2 alelami vztah:
 - 1) **úplná dominance a recesivita** – jedna alela (dominantní) úplně potlačí projev té druhé (recesivní), dominantnost genů je daná, dominantní alela = **A**, recesivní = **a**
 - 2) **neúplná dominance a recesivita** – dominantní alela potlačí recesivní jen částečně, dominantní alela se projeví ve fenotypu více, recesivní méně

- 3) **kodominance** – obě alely jsou stejně „silné“ a projeví se ve fenotypu stejnou mírou, např. alela pro skup. A a pro skup. B → krevní skupina AB