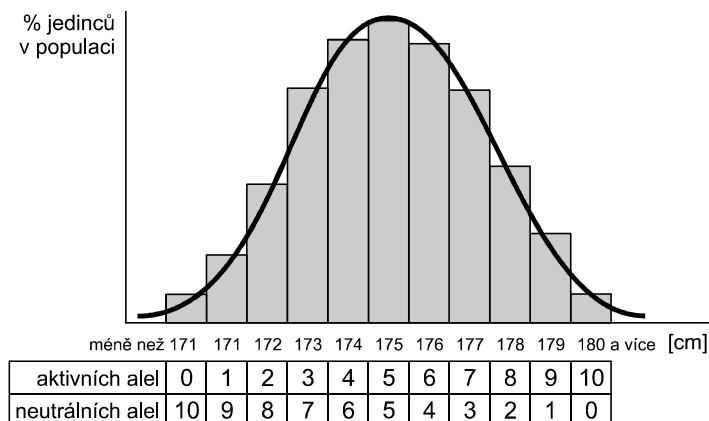


Genetika 3

Dědičnost kvantitativních znaků

Kvantitativní znaky mají **kontinuální proměnlivost** a jsou **polygenní**. Za velikost znaku je většinou zodpovědný systém několika **genů malého účinku**, které se vyskytují ve dvou alelách: **aktivní alely** posilují znak, **neutrální alely** znak neposilují. Výsledná hodnota znaku je tak dána poměrem mezi aktivními a neutrálními alelami.

Příkladem lidského kvantitativního znaku je **tělesná výška**, která je kódována celkem 10 alelami malého účinku. Graf poměrného zastoupení jednotlivých výškových kategorií může v populaci vypadat například takto:



Poměr mezi jednotlivými výškovými kategoriemi je (teoreticky) roven poměru koeficientů výrazu $(a + b)^{10}$.

V ideální podobě graf tvoří **Gaussovu křivku**.

Z uvedených informací vyplývá několik logických závěrů:

- dva "průměrně" vysokí rodiče (oba 5 alel aktivních a 5 neutrálních) budou mít s největší pravděpodobností průměrně vysoké dítě, mohou však mít (byť s malou pravděpodobností) i dítě velmi vysoké (pokud mu každý z rodičů předá všech 5 svých aktivních alel) i dítě s velmi nízkou výškou (pokud mu předají všechny své neutrální alely)
- dva velmi vysokí rodiče (oba se všemi 10 alelami aktivními) mohou mít pouze velmi vysokého potomka (nemohou mu předat jiné než aktivní alely); totéž platí i pro oba rodiče s extrémně nízkou tělesnou výškou

Proměnlivost a dědivost

Mnoho proměnlivých kvantitativních znaků není být stoprocentně dědičných – jsou výrazně ovlivněné i podmínkami prostředí (klimatické podmínky, výživa ap.). V praxi je často užitečné znát, do jaké míry je určitý znak dědičný a do jaké míry je odrazem životních podmínek.

Proto je definován pojem **koeficient dědivosti (heritabilita)** s označením h^2 vyjadřující poměr dědičné a nedědičné složky proměnlivosti. Hodnoty h^2 jsou z intervalu $\langle 0;1 \rangle$. Nulovou hodnotu mají znaky závislé pouze na prostředí (např. tloušťka podkožního tuku, množství vědomostí), hodnotu 1 mají znaky stoprocentně dědičné (např. objem mozku, počet obratlů).

Koeficient h^2 se vždy vztahuje k určitým podmínkám a v jiných podmínkách se může lišit. Například přibližná hodnota h^2 inteligentního kvocientu (IQ) je ve střední Evropě rovna 0,7 a ve střední Africe 0,3. To znamená, že ve střední Evropě (kde mají všechny děti relativně dobrý přístup ke vzdělání) se více projeví zděděné předpoklady, zatímco ve střední Africe (s velkými sociálními rozdíly) mají větší vliv podmínky, ve kterých dítě vyrůstá.

Mutace

Pojmem mutace se označuje jakákoliv **změna genotypu**. Mutace mohou být buď **spontánní**, vyvolané chybou při replikaci DNA (k takovým mutacím dochází během jednoho generačního cyklu jen u nepatrného zlomku buněk - řádově jde o milióntiny), nebo **indukované** faktorem vnějšího prostředí, tzv. **mutagenem**:

Fyzikální mutageny: především záření – ionizující (gama záření) i neionizující (UV záření)

Chemické mutageny: např. alkylační činidla (metyl, etyl), oxidační činidla (peroxydy), dusitany, akridinová barviva, těžké kovy (Cd, Hg, Pb, Mn), benzpyreny, plísníové mykotoxiny (aflatoxiny...) ap.

Většina mutagenů má schopnost indukovat nádorové bujení (= **karcinogeny**) a poškozovat vývoj zárodku a plodu (= **teratogeny**). Tyto pojmy však nejsou stoprocentně totožné. Například mnohé prokazatelné teratogeny (třeba alkohol) nemají mutagení účinky.

Podle úrovně působení rozlišujeme tři typy mutací:

Genové mutace: Vznikají změnou pořadí nebo počtu nukleotidů, často mají podobu ztráty (delece) jednoho či více nukleotidů. Jsou nejčastějším typem mutací. Často vedou k poškození určitého genu, což se u diploidních buněk většinou ani neprojeví (tj. genové poruchy způsobené genomovou mutací bývají většinou recesivní).

Chromozomové mutace: Vznikají poruchou stavby chromozomu, někdy přímým mechanickým poškozením při buněčném dělení. Často mají podobu zlomu (aberrace), což vede k zablokování části DNA za místem zlomu. Logickým důsledkem je trvalé zablokování (ztráta) části genetické informace. Aberracemi bývá postiženo přibližně 6% lidských gamet.

Genomové mutace: Mají podobu změny celého karyotypu (tj. počtu chromozomů). Často vznikají v důsledku poruchy buněčného dělení (mitózy nebo meiózy).

polyploidie: počet chromozomů je celým násobkem haploidní sady ($3n = \text{triploidie}$, $4n = \text{tetraploidie}$, $5n = \text{pentaploidie}$) u živočichů se téměř nevyskytují (způsobují smrt už ve stadiu embrya)
u rostlin se vyskytují běžně (polyploidizace je často užívanou metodou šlechtitelství, vede ke zvýšení výnosu)

aneuploidie: v karyotypu chybí nebo přebývají některé chromozomy ($2n-1$, $2n+3\dots$)

Genetika populací

Základní pojmy:

druh: skupina jedinců schopných při křížení produkovat plně životaschopné potomky (i potomci mají schopnost plnohodnotného rozmnožování)

klon: skupina jedinců vzniklých z původního jedince *nepohlavním rozmnožováním* (včetně klonování z jedné původní buňky)

populace: soubor jedinců určitého druhu *schopných vzájemného křížení* (tj. musí žít ve stejnou dobu na společném místě)

Genetická struktura populace a její rovnováha

Typy párování gamet v populaci

autogamie: samooplození, příkladem u rostlin je samosprašnost, u živočichů je vzácné (např. u tasemnice)

inbreeding = příbuzenské křížení (mezi rodiči a potomky, mezi sourozenci ap.): u většiny živočichů má nepříznivé důsledky (vyšší riziko výskytu vzácných recesivních poruch), běžně se uplatňuje např. v laboratorních chovech myší

panmixie (randombreeding): zcela náhodné párování gamet, zkřížení kterýchkoliv dvou jedinců je stejně pravděpodobné. Za zcela panmiktické lze považovat populace se zcela náhodným "mícháním" pohlavních buněk (větrosprašných rostliny, u živočichů například ryby, které vypouštějí jikry a mlíčí na společném místě)

Ostatní populace lze považovat za panmiktické v případě těch znaků, které nehrají roli při výběru partnera. I lidská populace je většinou znaků do značné míry panmiktická.

Rovnováha v autogamické populaci

Nechť je populace zpočátku tvořená pouze heterozygoty Aa . V každé generaci se potomstvo heterozygotů vyštěpí v poměru 1: 2: 1, tj. vznikne 25% homozygotů AA , 25% homozygotů aa a 50% heterozygotů Aa . V každé další generaci se počet heterozygotů sníží na polovinu. Z tohoto jednoduchého modelu lze odvodit hlavní pravidlo:

V autogamické populaci postupně klesá procento heterozygotů a roste podíl homozygotů.

Rovnováha v panmiktické populaci

Modelem pro odvození bude populace, u které budeme sledovat výskyt alel A , a . Frekvenci výskytu alely A označíme p , frekvenci výskytu alely a označíme q .

Pokud se sledovaný gen vyskytuje jen v těchto dvou alelách, pak samozřejmě musí platit vztah $p + q = 1$.

Odvození bude provedeno na konkrétním příkladu: v populaci se vyskytuje 40% alel A (tj. $p = 0,4$) a 60% alel a ($q = 0,6$). Vytvoříme všechny možné kombinace alel, které mohou nastat při párování 40% alel A a 60% alel a .

| | A | A | A | A | a | a | a | a | a | a |
|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| A | AA | AA | AA | AA | Aa | Aa | Aa | Aa | Aa | Aa |
| A | AA | AA | AA | AA | Aa | Aa | Aa | Aa | Aa | Aa |
| A | AA | AA | AA | AA | Aa | Aa | Aa | Aa | Aa | Aa |
| A | AA | AA | AA | AA | Aa | Aa | Aa | Aa | Aa | Aa |
| a | Aa | Aa | Aa | Aa | aa | aa | aa | aa | aa | aa |
| a | Aa | Aa | Aa | Aa | aa | aa | aa | aa | aa | aa |
| a | Aa | Aa | Aa | Aa | aa | aa | aa | aa | aa | aa |
| a | Aa | Aa | Aa | Aa | aa | aa | aa | aa | aa | aa |
| a | Aa | Aa | Aa | Aa | aa | aa | aa | aa | aa | aa |

Náhodným párováním 4 alel A a 6 alel a vzniklo 100 kombinací.

16 setin z nich je AA .

36 setin z nich je aa .

48 setin z nich je Aa .

Snadno lze odvodit, že:

Frekvence výskytu kombinací AA je

$$0,16 = 0,4 \cdot 0,4 = p^2$$

Frekvence výskytu kombinací aa je

$$0,36 = 0,6 \cdot 0,6 = q^2$$

Frekvence výskytu kombinací Aa je

$$0,48 = 2 \cdot 0,4 \cdot 0,6 = 2pq$$

Pro rovnováhu v panmiktické populaci proto platí následující vztah (nazývaný **Hardy-Weinbergův zákon**):

Je-li p frekvence alely A , a q je frekvence alely a ,

pak frekvence homozygotů AA je p^2 , frekvence heterozygotů Aa je $2pq$ a frekvence homozygotů aa je q^2 .

Zkráceným zápisem $p + q = 1$

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

Příklad 1

Alela pro tmavou barvu srsti (T) je úplně dominantní nad alelou pro světlou barvu srsti (t). V panmiktické populaci je 51 % tmavých a 49 % světlých jedinců. Kolik procent populace tvoří dominantní homozygoti TT ?

Řešení: Všichni světlí jedinci musí být recesivní homozygoti tt . Proto platí $q^2 = 0,49$.

Z tohoto vztahu vypočítáme q :

$$q = \sqrt{0,49} = 0,7$$

Dosažením do vztahu $p + q = 1$ vypočítáme p :

$$p = 1 - q = 1 - 0,7 = 0,3$$

A nakonec vypočítáme frekvenci homozygotů TT :

$$p^2 = 0,3^2 = 0,09 = 9\%$$

V populaci je proto 9% dominantních homozygotů.

Příklad 2

Albinismus je recesivní porucha, kterou v ČR trpí přibližně 0,1‰ lidí. Kolik obyvatel ČR je zdravých přenašečů alely pro albinismus?

Řešení: Frekvence výskytu recesivních homozygotů $0,1\text{‰} = 0,0001$, tj. $q^2 = 0,0001$

Vypočítáme frekvenci alely pro albinismus v populaci:

$$q = \sqrt{0,0001} = 0,01$$

Frekvence "zdravé" alely je:

$$p = 1 - 0,01 = 0,99$$

Frekvence "zdravých přenašečů" (heterozygotů):

$$2pq = 2 \cdot 0,99 \cdot 0,01 = 0,0198 = 1,98\%, \text{ tj. přibližně } 2\%$$

Z přibližně 10 milionů obyvatel je přibližně 2% heterozygotů: $10\,000\,000 \cdot 0,02 = 200\,000$

V České republice je přibližně 200 tisíc zdravých přenašečů albinismu.

Některé důsledky pro lidskou populaci:

Hardy-Weinbergův zákon platí pouze pro panmiktickou populaci, a proto jej můžeme použít pouze u těch znaků, u nichž lze předpokládat zcela náhodné párování alel, tj. u znaků, které při výběru životního partnera nehrají významnou roli (např. krevní skupina). Při sledování znaků, které jsou pro výběr životního partnera důležité (inteligence, barva kůže ap.) nelze lidskou populaci považovat za panmiktickou. Hardy-Weinbergův zákon můžeme aplikovat i opačným směrem - pokud pro frekvenci některých znaků neplatí Hardy-Weinbergův zákon, pak buď populace není pro tento znak panmiktická, anebo je panmiktická a pak v populaci není rovnováha (populace je narušena například mutací).

Faktory narušující genetickou rovnováhu v populaci

Mutace

Vlivem mutagenních faktorů se zvyšuje množství vad, což se pochopitelně odráží i v porušené rovnováze.

Migrace

Genetická rovnováha se naruší, pokud se populace dostane do kontaktu s jinou populací a nositelé některých alel z původní populace vycestují (emigrují) a příslušníci druhé populace do původní populace vniknou (imigrují).

Náhodný genetický posun (drift)

U malých populací může dojít k náhodnému oddělení několika jedinců (např. uhynutím při přírodní katastrofě, oddělením populace změnou krajiny – například výstavbou dálnice), a tím se může výrazně změnit frekvence některých alel. Tento jev se týká pouze populací s malým počtem jedinců (např. populací velkých savců v Evropě ap.).

Selekce (přírodní výběr)

Selekcí se nazývá takové působení vnějších podmínek, při kterém jsou nositelé určitých alel zvýhodněni a nositelé jiných alel znevýhodněni. Selekcce může působit několika způsoby, které si můžeme ilustrovat na příkladu změny frekvence výskytu určitého kvantitativního znaku. Původní frekvence je vyznačena tečkovanou čarou, nová frekvence je vyznačena plnou čarou.

Usměrňující selekce:

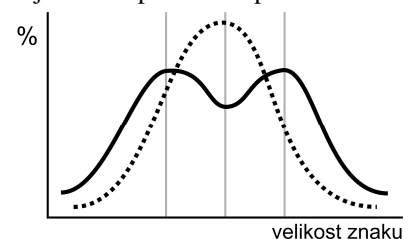
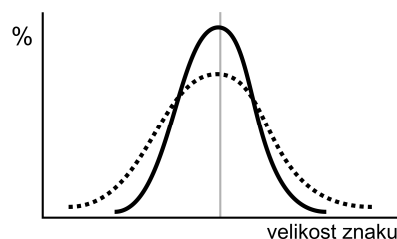
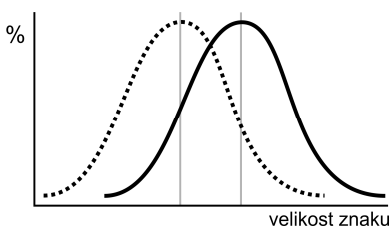
Prostředí jednostranně zvýhodňuje určitý extrém znaku, průměrná hodnota znaku se „posouvá“ jedním směrem (např. prodlužuje se srst, zvyšuje se objem mozku...)

Stabilizující selekce:

Prostředí zvýhodňuje nositele průměrných znaků a znevýhodňuje extrémní. Tento typ většinou následuje po usměrňující selekci a bývá dokladem stabilních podmínek.

Disruptivní selekce:

Prostředí znevýhodňuje nositele průměrných znaků a zvýhodňuje extrémní. Původní Gaussova křivka se postupně mění na křivku dvě. Konečným výsledkem může být rozdělení populace na dva různé druhy. Tento typ selekce je v přírodě vzácný, je však možným vysvětlením vzniku dvou nových druhů z jednoho společného předka.



Genetika člověka

Charakteristika lidského genomu

Haploidní sada obsahuje **23 chromozomů** (molekuly DNA o celkové délce cca 1 m). Kompletní genom (sekvence nukleotidů) byl "přečten" v roce 2000 (v současné době se výsledky vyhodnocují, zpřesňují a doplňují o "čtení" vzorků dalších lidí).

Genom (v haploidní sadě) obsahuje přibližně **3,1 miliardy nukleotidů**, v nichž je kódováno **20 až 25 tisíc genů** (kromě funkčních genů obsahuje i balast – nefunkční zbytky genů ap.).

Metody studia lidské genetiky

Lidská genetika z etických důvodů zásadně **nedovoluje cílené experimenty** (pokusná křížení).

Veškeré výsledky jsou proto získávány z klinické praxe (poznatky lékařů) a zkoumání vzorků populace – dobrovolníků. Nesmírně cenné je **studium rodokmenů** (tzv. genealogie). Velmi cenné poznatky o míře dědivosti (heritabilitě) určitých znaků poskytuje **studium dvojčat** (gemelilogie), obzvláště dvojčat jednovaječných (se shodným genomem).

Příklady známých monogenních kvalitativních znaků

Dědičnost krevních skupin

Krevní skupiny **AB0 systému** jsou kódovány jedním genem, který se vyskytuje ve třech alelách:

I^A - alela pro antigen A I^B - alela pro antigen B I^0 - alela pro „žádný“ antigen

Alely I^A a I^B jsou vůči alele I^0 úplně dominantní. Mezi alelami I^A a I^B je vztah kodominance.

Rh faktor je kódován jedním genem, který se vyskytuje ve dvou alelách: D - alela pro Rh antigen, d - alela pro „žádný“ antigen.

Alela D je úplně dominantní nad alelou d .

Příklady dalších znaků

Barva očí: Alela pro tmavé (hnědé) oči je úplně dominantní nad alelou pro světlé (modré, zelené, šedé...) oči.

Barva vlasů: Alela pro tmavé vlasy je úplně dominantní nad alelou pro světlé vlasy.

Levorukost: Alela pro dominanci pravé ruky je úplně dominantní nad alelou pro dominanci levé ruky (neplatí úplně u všech lidí).

Dědičnost a pohlaví

Člověk má **savčí typ** chromozomového určení pohlaví, kde sestava XX určuje ženu a sestava XY určuje muže. Obě sestavy vznikají s matematickou pravděpodobností 50% (rozdíl v počtu narozených chlapců a děvčat je dán rozdílnou životaschopností spermií a embryí).

Oba gonozomy mají některé úseky DNA shodné (homologní), většina úseků však nese rozdílné geny (úseky jsou heterologní). Geny **pohlavně vázaných znaků** jsou uloženy v heterologních ("neshodných") úsecích pohlavních chromozomů. Geny uložené na heterologním úseku gonozomu Y mají **přímou dědičnost** (přenášejí se z otce na syna). Některé pohlavní znaky (např. stavba varlat) jsou sice uloženy v autosomech, ale projeví se jen v přítomnosti gonozomu Y – takové znaky se nazývají **pohlavím ovládané**.

Pojmem **matroklinita** se označuje jev, kdy dítě (bez ohledu na pohlaví) nese více znaků matky než otce. Vysvětlením tohoto jevu je **mimojaderná dědičnost** – dítě má ve svých buňkách mimojadernou DNA z cytoplazmy vajíčka, a proto o něco má více "matčiných" znaků.

Genetické vady a poruchy

Genomové mutace (přibližně 3-5% vrozených vad)

Downův syndrom (zastarale a nesprávně "mogoloidismus"): způsoben trisomií 21. chromozomu (místo dvou chromozomů jsou tři)

- výskyt přibližně 1 : 600 (na 600 narozených dětí připadá jedno postižené)
- kulatý obličej, kožní řasa na víčku (znak mongoloidního plemena), mérné derformity končetin srdeční vady, snížené IQ
snížená šance dožítí (většina jedinců umírá do 40 let)
- s rostoucím věkem matky riziko výskytu výrazně roste (ve věku matky 35 let je cca desetkrát vyšší)

Edwardsův syndrom: trisomie 18. chromozomu

- výskyt přibližně 1 : 3000
- těžké srdeční vady, rozštěpy, poruchy příjmu potravy, deformace lebky...
přežití po narození zpravidla do 1 roku

Patauův syndrom: trisomie 13. chromozomu

- výskyt přibližně 1 : 5000
- vrozené mozkové vady, srdeční vady, rozštěpy rtu a patra, mentální retardace, polydaktylie (zmnožení prstů)
přežití po narození velmi krátké (1 až 2 měsíce)

Turnerův syndrom: gonozomy $X0$, tj. pouze jeden gonozom X (a žádný další gonozom)

- výskyt přibližně 1 : 2000
- žena s menším vzrůstem (do 150 cm), sterilita, chybí sekundární pohlavní znaky (infantilní vzhled – lze léčit podáváním estrogenů)
běžné dožití, normální životní uplatnění (nemá vliv na inteligenci ani není žádný výraznější zdravotní handicap)

Klinefelterův syndrom: gonozomy XXY (vzácně i XXXY, XXXXY)

- výskyt přibližně 1 : 1000
- muži s málo vyvinutými sekundárními pohlavními znaky (snížená produkce testosteronu), obezita, sterilita, léčí se testosteronem většinou normální životní uplatnění (výjimečně lehká mentální retardace)

superfemale ("superžena", "nadsamice"): gonozomy XXX

- registrovaný výskyt přibližně 1 : 2000 (skutečný výskyt bude *mnohem* vyšší)
- žena s normálním tělesným i duševním vývojem, poruchy funkce pohlavních orgánů (časté potraty), předčasný nástup klimakteria

supermale ("supermuž", "nadsamec"): gonozomy XYY

- registrovaný výskyt přibližně 1 : 1000 (skutečný výskyt bude *mnohem* vyšší)
- nadprůměrná tělesná výška, někdy vyšší produkce testosteronu (sklony k vyšší agresivitě)

Autozomálně dominantní poruchy (přenášeny na autozomech, alela pro poruchu je dominantní)

otoskleróza: postupná ztráta sluchu v dospělosti (od 40 let)

polydaktylie: nadpočetné prsty

achondroplazie: porucha růstových chrupavek, trpaslictví (v dospělosti do 120 cm)

hyperlipoproteinemie: zvýšené množství cholesterolu, časté infarkty myokardu

Autozomálně recesivní poruchy

galaktosemie: neschopnost odbourávat galaktózu, hromadění toxických zplodin v těle (zákaly, selhání ledvin...)

fenylketonurie: zvýšené množství fenylalaninu v plazmě, poruchy ledvin, oligofrenie (slabomyslnost)

cystinurie: zvýšená tvorba močových krystalků a kaménků

albinismus: nedostatečná tvorba tělních pigmentů (velmi světlá kůže, bílé vlasy), časté oční poruchy

srpkovitá anemie: výskyt hlavně ve střední Africe (3% populace), deformované erytrocyty (zhoršený přenos kyslíku)

Heterozygoti mají zvýšenou odolnost vůči malárii, proto jsou nositelé této alely v tropických malarických oblastech zvýhodněni oproti "normální" (populaci).

Gonozomálně recesivní poruchy (přenášeny na gonozomu X)

hemofilie: zvýšená krvácivost

daltonismus: barvoslepost, především neschopnost rozeznávat červenou a zelenou barvu (postiženo 8 % mužů a 0,5 % žen)

Dědičné vývojové vady

Tímto pojmem se označují poruchy diferenciací tkání a orgánů v prenatálním vývoji. Většinou nelze přesně diagnostikovat konkrétní genovou poruchu nebo se na poruše podílí více genů. Častými dědičnými vývojovými vadami jsou například **luxace kyčelních kloubů**, **vrozené srdeční vady**, **celiakie** (nesnášenlivost lepku v potravě), **rozštěpy rtu a patra**, **rozštěpy páteře**, **anencefalie** (nevyvinutá mozkovna) ap.

Vrozené dispozice

Některé poruchy organismu jsou očividně ovlivněné dědičností, ale nelze jednoznačně říci, že jsou stoprocentně dědičné. V naší populaci se často vyskytují vrozené **dispozice k hypertenzi** (zvýšenému krevnímu tlaku), **srdečním poruchám**, **alergiím**, **nervovým poruchám** (neurózám ap.) a dalším "civilizačním chorobám".