



# Genetika

---

**2024**    **Všeobecná sestra, Porodní asistentka**

# Anotace předmětu

---

## **Porodní asistentka (22/0)**

Předmět je koncipován jako teoretický, umožňuje studentům získat poznatky o genetických informacích a metodách asistované reprodukce, o prevenci vrozených vad, pochopení základních principů genetiky, principů dědičnosti na úrovni molekul, buněk a organismů, zvláště s důrazem na lidskou genetiku. Součástí obsahu jsou i základní soubory genetických vad, metody genetického screeningu a hodnocení genetických rizik včetně genetického poradenství.

## **Všeobecná sestra (10/0)**

Předmět je koncipován jako teoretický. Studenti se seznámí se základními principy genetiky, dědičnosti na úrovni molekul, buněk a organismů s důrazem na lidskou genetiku. Součástí předmětu jsou informace o genealogických a cytologických vyšetřeních.

# Obsahové zaměření přednášek

---

## PORODNÍ ASISTENTKA

1. Historie genetiky a její rozdělení.
2. Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody.
3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace.
4. Syndromy: Downův, Pataův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatální diagnostiky.
5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.
6. Vyšetřovací metody klinické genetiky.
7. Prenatální diagnostika a genetika.
8. Dědičné poruchy metabolismu u člověka – možnosti léčení a jejich registr.
9. Působení mutagenních faktorů životního prostředí a možnosti testování. Ekogenetika. Proces karcinogenese – typy mutací u vybraných typů malignit.
10. Farmakogenetika. Imunogenetika.
11. Populační genetika. Genetika a společnost.

## VŠEOBECNÁ SESTRA

1. Historie genetiky a její rozdělení.
2. Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody.
3. Buněčný cyklus a mitóza. Meióza. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace.
4. Syndromy: Downův, Pataův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatální diagnostiky.
5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.
6. Vyšetřovací metody klinické genetiky.
7. Prenatální diagnostika a genetika. Populační genetika. Genetika a společnost.
8. Dědičné poruchy metabolismu u člověka – možnosti léčení a jejich registr.
9. Působení mutagenních faktorů životního prostředí a možnosti testování. Ekogenetika. Proces karcinogenese – typy mutací u vybraných typů malignit.
10. Farmakogenetika. Imunogenetika.

# Po absolvování předmětu studenti umí:

---

## Porodní asistentka (22/0)

- správně používat odbornou terminologii
- popsat základní metody genetického screeningu
- popsat buněčný cyklus
- vysvětlit význam sledování geneticky podmíněných onemocnění ve vztahu ke zdravotnímu stavu populace a poradenství v prenatální péči.

## Všeobecná sestra (10/0)

- správně používat odbornou terminologii
- popsat základní metody genetického screeningu
- popsat buněčný cyklus
- popsat projevy jednotlivých genetických syndromů
- vysvětlit význam sledování geneticky podmíněných onemocnění ve vztahu ke zdravotnímu stavu populace.

# Rozsah a organizace výuky předmětu Genetika 2024

	8:50	9:40	10:30	11:20	12:10	13:00	13:50	14:40
<b>Čt</b> 24. 10.	PAGEN1112 Genetika V. Meluš Učebna 13					VSGEN1111 Genetika V. Meluš Aula 103		
<b>Pá</b> 25. 10.	PAGEN1112 Genetika V. Meluš Učebna 13							
<b>Čt</b> 7. 11.	PAGEN1112 Genetika V. Meluš Učebna 13					VSGEN1111 Genetika V. Meluš Aula 103		
<b>Pá</b> 8. 11.	PAGEN1112 Genetika V. Meluš Učebna 13				VSGEN2111/cvA Genetika V. Meluš Učebna 11			
<b>Čt</b> 21. 11.	PAGEN1112 Genetika V. Meluš Učebna 13					VSGEN1111 Genetika V. Meluš Aula 103		
<b>Pá</b> 22. 11.	PAGEN1112 Genetika V. Meluš Učebna 11				VSGEN2111/cvB Genetika V. Meluš Učebna 11			



Přednáška



Seminář



Právě probíhá



\* Nepravidelnost ve výuce

# Proč?

---

- Proč musíme studovat genetiku?
- Proč v medicíně musíme vzít v úvahu dědičnost člověka?
- Proč se organismy rozmnožují?
- Proč se *Homo sapiens* rozmnožuje pohlavním způsobem?

# Protože!

---

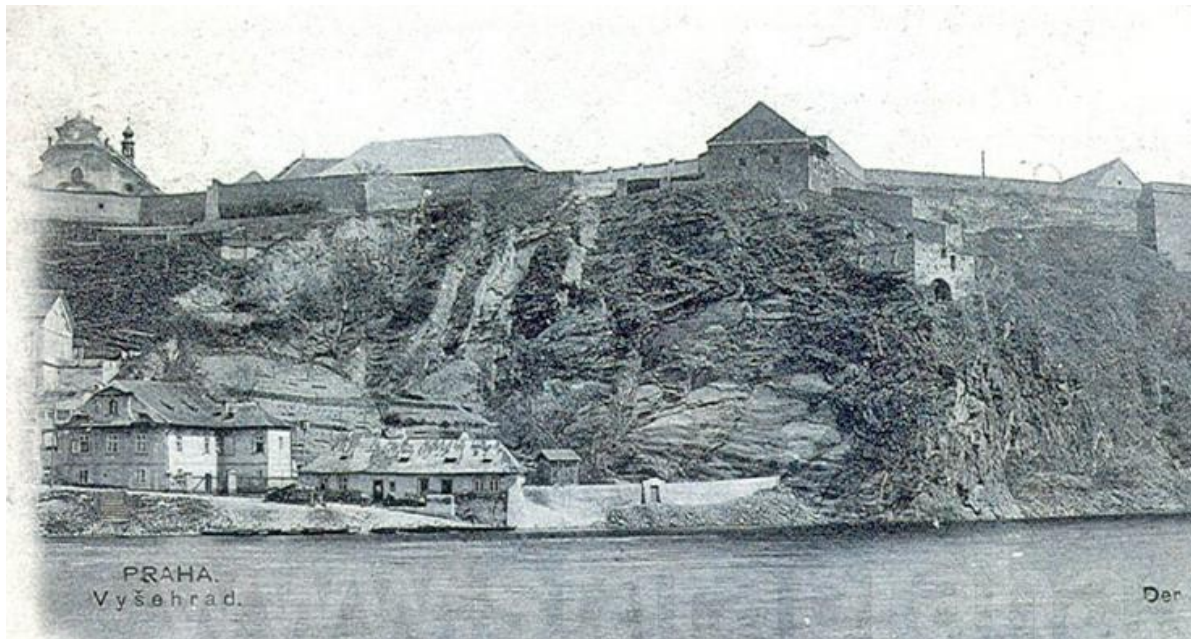
- Protože živé systémy mají ve srovnání s geologickým časem podstatně KRATŠÍ životnost...
- ... a proto živé soustavy zajišťují kontinuitu v čase ROZMNOŽOVÁNÍM jedinců
- Je nutný mechanismus, který zajistí shodu vlastností potomstva s rodičovskou generací
- U člověka je to pohlavní rozmnožování, které...
- zaručuje vysokou variabilitu jedinců

# Proč?

# Protože!

**Biologický systém NEMÁ ve srovnání s geologickým časem dlouhou životnost**

Před r. 1900



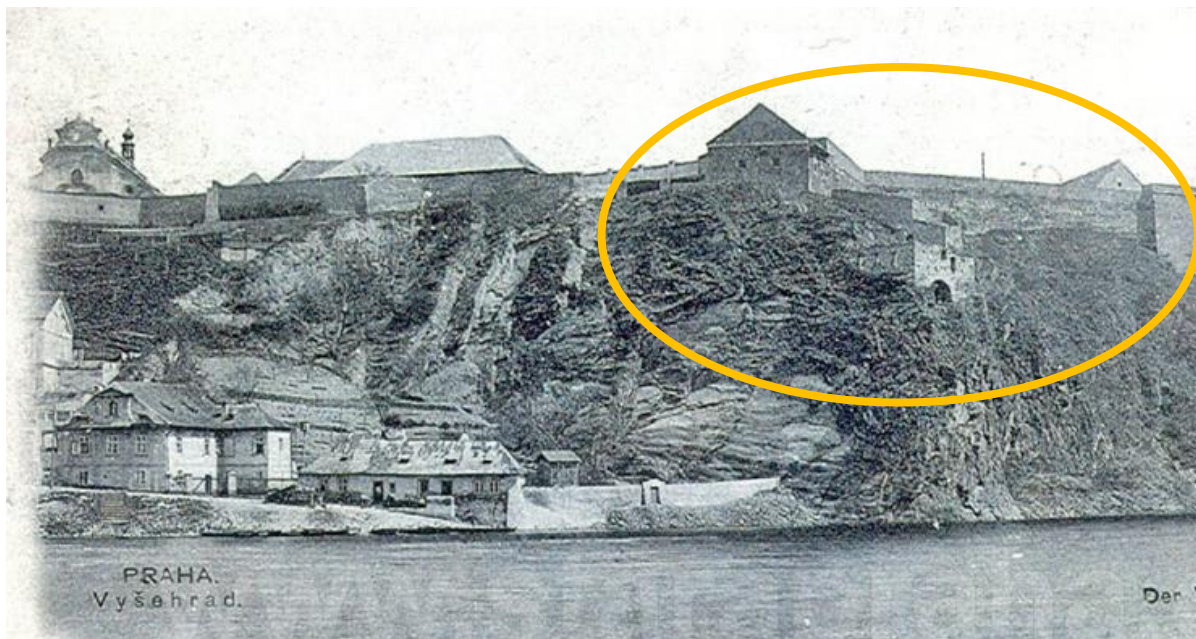
po roce 2000



# Proč?

Biologický systém NEMÁ ve srovnání s geologickým časem dlouhou životnost

Před r. 1900



# Protože!

po r. 2000



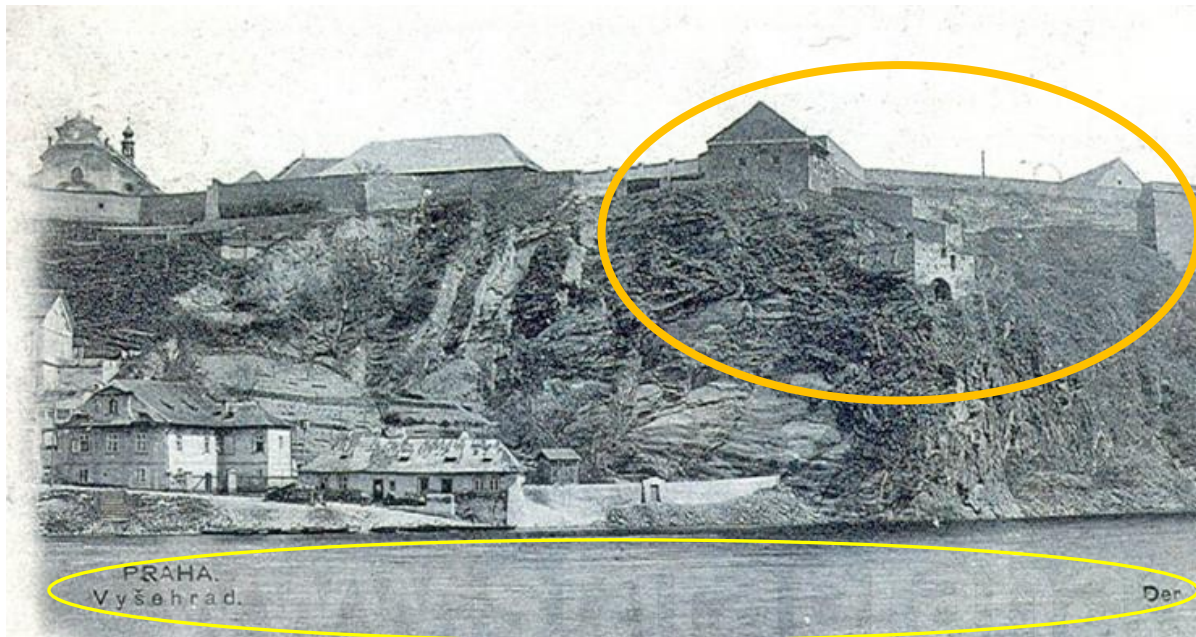
**Vyšehrad: skála je pořád stejná, částečně i původní stavby opevnění**



# Proč?

Biologický systém NEMÁ ve srovnání s geologickým časem dlouhou životnost

Před r. 1900



Vyšehrad: Vltava teče pořád stejným směrem 😊

# Protože!

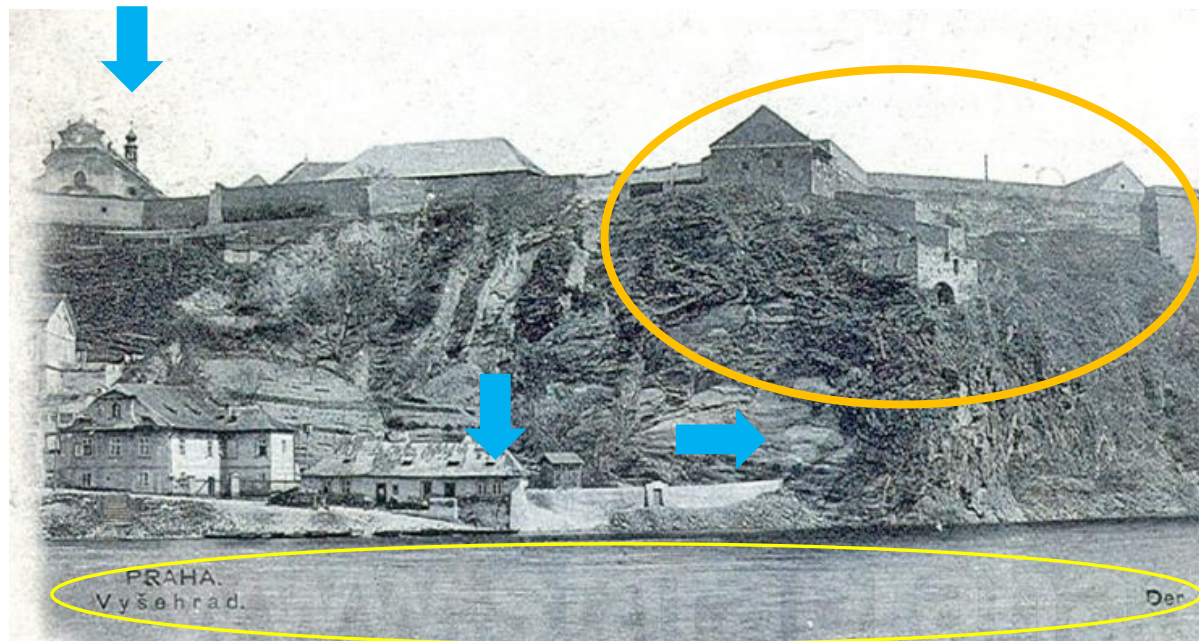
po r. 2000



# Proč?

Biologický systém NEMÁ ve srovnání s geologickým časem dlouhou životnost

Před r. 1900



# Protože!

po r. 2000

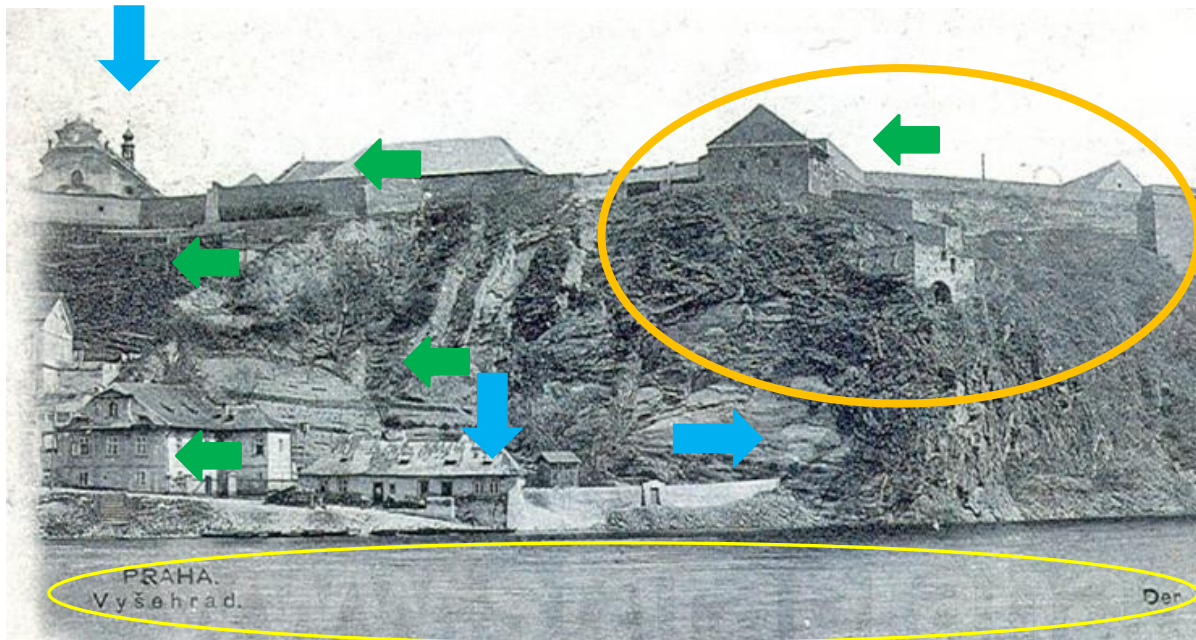


**Vyšehrad: V průběhu století poměrně výrazná změna urbanistického vzhledu nábřeží**

# Proč?

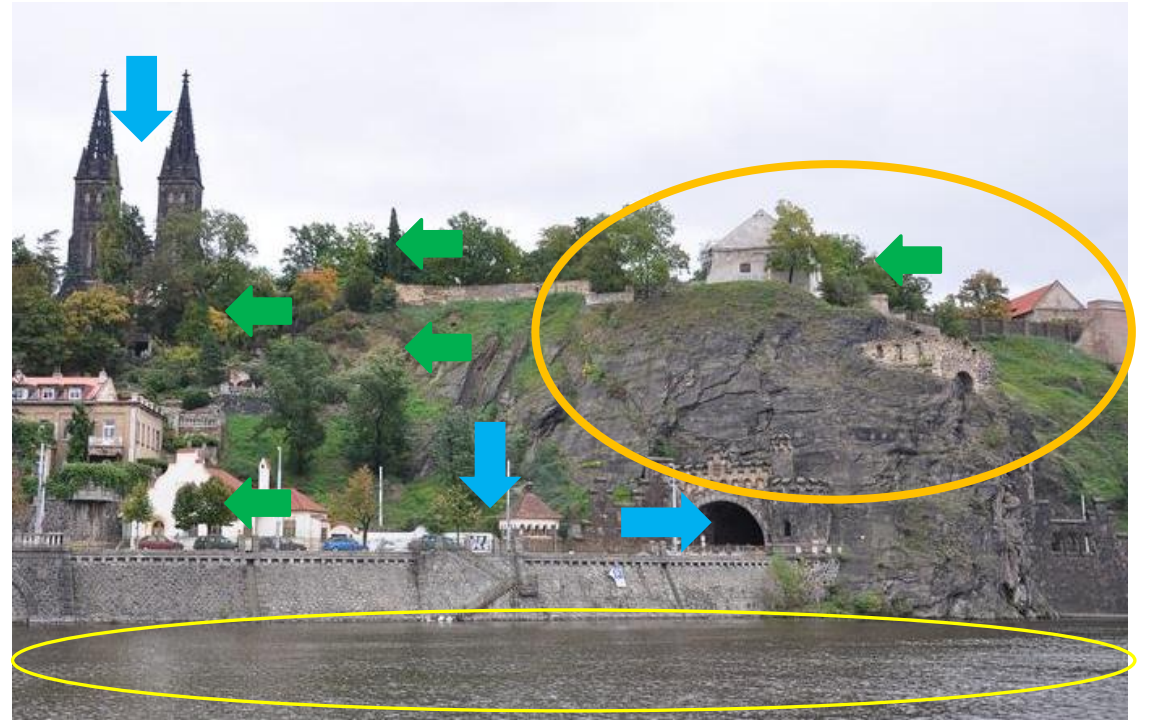
Biologický systém NEMÁ ve srovnání s geologickým časem dlouhou životnost

Před r. 1900



# Protože!

po roku 2000

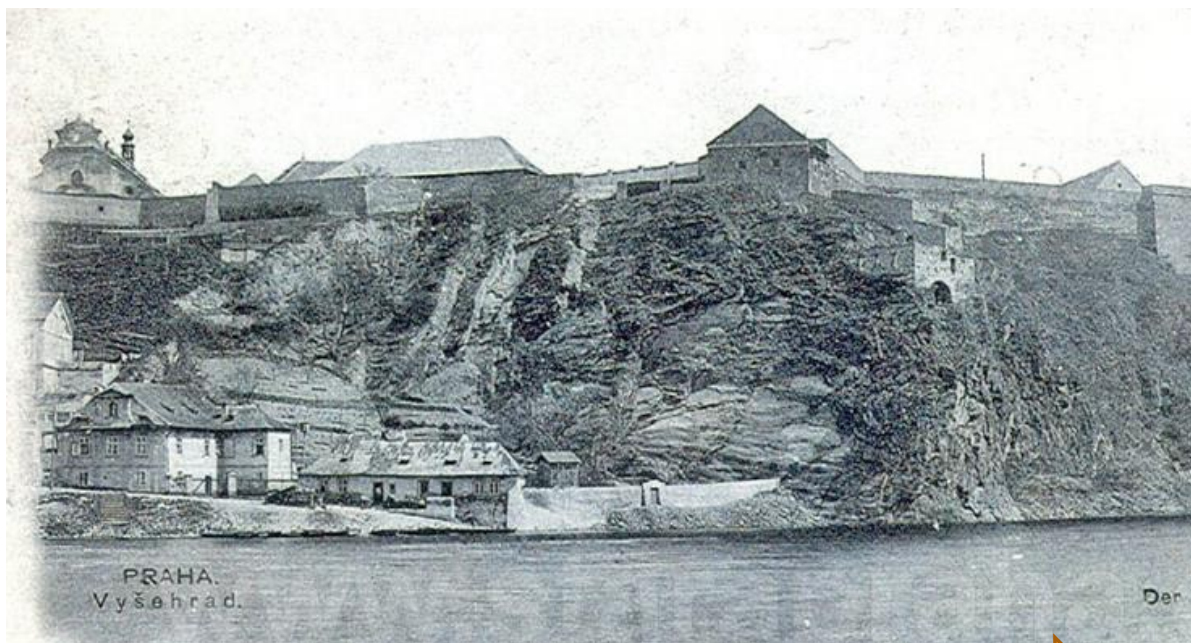


**Vyšehrad: výrazná změna vzhledu biotických faktorů (stromy)**

# Proč?

Biologický systém NEMÁ ve srovnání s geologickým časem dlouhou životnost

Před r. 1900



# Protože!

po roce 2000



v průběhu století



posloupnost přibližně 4 – 6 generací obyvatelstva

# Proč?

# Protože!

---

## SOUHRN

Rozmnožování jedinců = kontinuita druhu v čase

**GENETIKA ZKOUMÁ STRATEGIE ROZMNOŽOVÁNÍ NEJEN ČLOVĚKA,  
ALE TAKÉ JINÝCH DRUHŮ (NAPŘ. LIDSKÝCH PATOGENŮ: BAKTERIÍ,  
VIRŮ, KVASINEK, PRVOKŮ)**

# 1 Historie genetiky a její rozdělení

---

## Co je, když se řekne...

- **Genetika** - biologická věda, zabývající se dědičností, geny a proměnlivostí organismů. Název genetika byl navržen Williamem Batesonem v roce 1906, základy této vědy položil Gregor Johann Mendel
- **Dědičnost** - přenos druhových vlastností z generace na generaci
- **Proměnlivost (variabilita)** - odlišnost mezi jednotlivci v rámci jednoho druhu
- **Genetická informace** - komplexní informace, uložená v buňce, jež determinuje vznik všech znaků a vlastností charakteristických pro daný organismus
- **Genetické poradenství** - jedna z forem preventivního lékařství, která pomáhá rodinám s genetickou zátěží vyvarovat se početí nebo narození postižených dětí a naopak zvolit optimální podmínky pro narození zdravého potomka. Základní zásadou genetického poradenství je záruka svobodného rozhodnutí rodičů, zda se odbornou genetickou radou budou řídit

# 1 Historie genetiky a její rozdělení

---

- Dědičnost charakteristických vloh
- první genetik: sama příroda s pomocí přirozené selekce...



# 1 Historie genetiky a její rozdělení

---

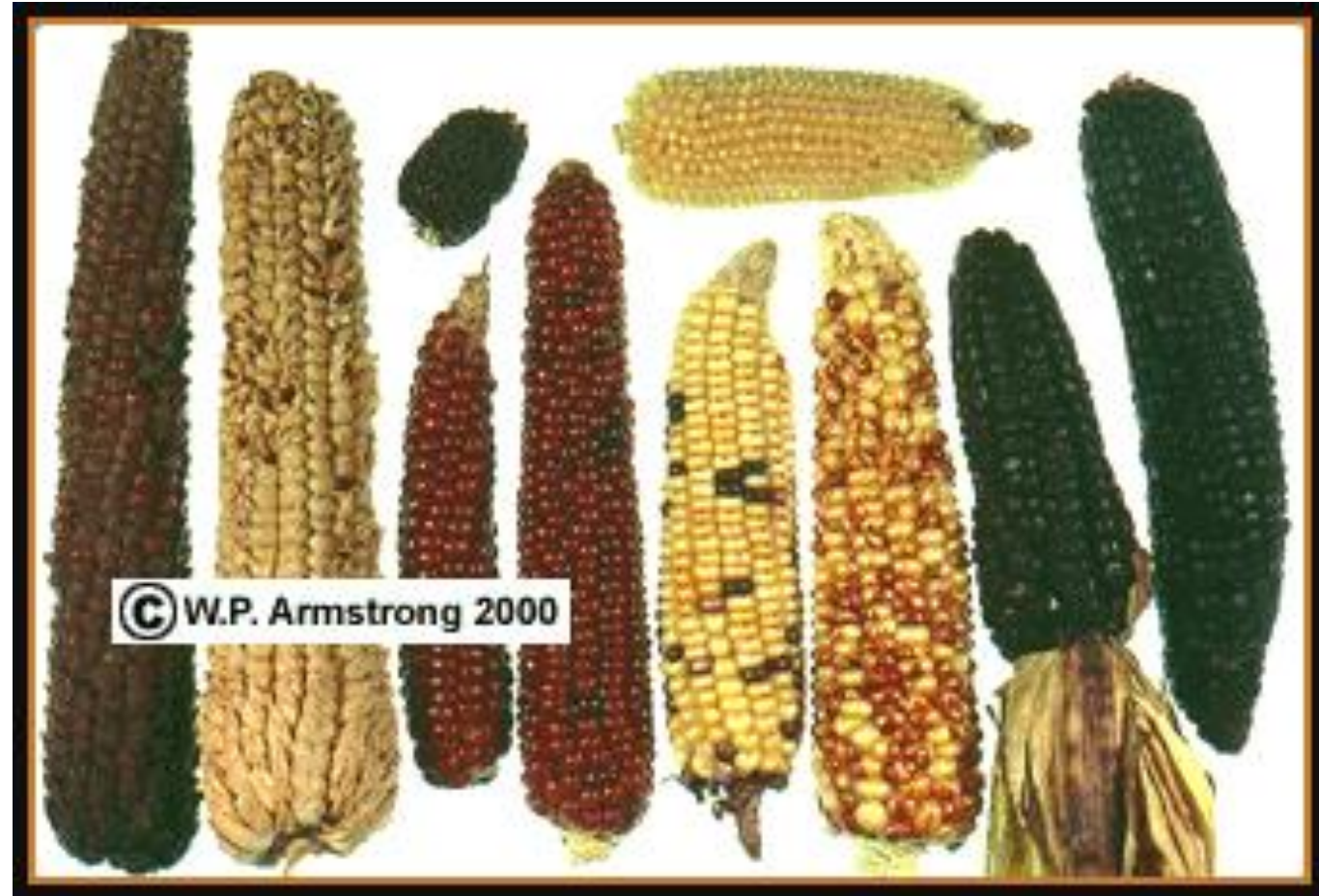
- Dědičnost charakteristických vloh
- člověk: přirozená selekce, vznik plemen.....





# 1 Historie genetiky a její rozdělení

- ... a kutivarů rostlin



# 1 Historie genetiky a její rozdělení

---

**Johann Gregor Mendel** (20.7.1822 Hynčice – 6.1.1884 Brno)

Kněz, zakladatel genetiky, meteorolog

1847 vysvěcen za kněze (Klášter sv. Tomáše v Brně, augustiniáni)

1866 **Versuche über Pflanzen-Hybriden**

**„Pokusy s rostlinnými hybridy“**

Definování statistických zákonitostí sbarvení potomstva

rostlin (hrách)



# 1 Historie genetiky a její rozdělení

---

Znovuobjevení Mendelových objevů (cca. 1900)

Hugo de Vries



Carl Erich Correns



Erich von Tschermak



# 1 Historie genetiky a její rozdělení

---

**Thomas Hunt Morgan** (15.9.1866 Lexington, 4.12.1945 Pasadena)

Objev nositele genetické informace – chromozom

Octomilka obecná (*Drosophila melanogaster*)

Objev uspořádání genů na chromozomech

1933 Nobelova cena (fyziologie a medicína)



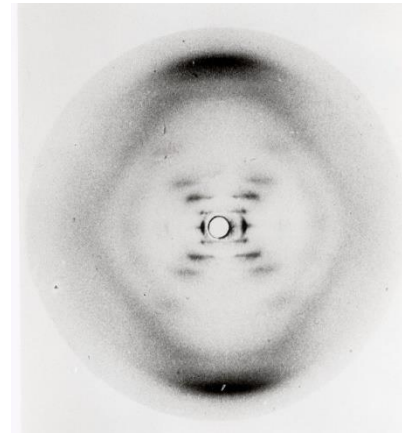
# 1 Historie genetiky a její rozdělení

---

**James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins**  
(1962 Nobelova cena fyziologie a medicína)



**Rosalind Franklin**  
1920-1958



## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

### Co je, když se řekne ... ?

- **Gen** - konkrétní úsek molekuly DNA, který nese informaci pro tvorbu bílkoviny nebo nukleové kyselin
- **Genetická** informace - komplexní informace, uložená v buňce, jež determinuje vznik všech znaků a vlastností charakteristických pro daný organismus
- **Chromozom** - funkční celek dědičného záznamu genetické informace v buňce, schopný samostatné funkce při přenosu informací. Skládá se z jedné dlouhé lineární molekuly DNA, na kterou jsou navázány bílkoviny. Každá lidská somatická buňka obsahuje dvě kopie každého chromozómu.

## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

### Co je, když se řekne ... ?

- **Gen** - konkrétní úsek molekuly DNA, který nese informaci pro tvorbu bílkoviny nebo nukleové kyselin
- **Genetická** informace - komplexní informace, uložená v buňce, jež determinuje vznik všech znaků a vlastností charakteristických pro daný organismus
- **Chromozom** - funkční celek dědičného záznamu genetické informace v buňce, schopný samostatné funkce při přenosu informací. Skládá se z jedné dlouhé lineární molekuly DNA, na kterou jsou navázány bílkoviny. Každá lidská somatická buňka obsahuje dvě kopie každého chromozómu.
- **Autosom** - somatický chromozom, tedy všechny chromozomy mimo chromozomy pohlavní
- **Gonosom** - pohlavní chromozom (heterochromozom) je takový chromozom, který se podílí na chromozomálním určení pohlaví. U člověka mezi pohlavní chromozomy patří chromozom X a chromozom Y

## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

### Co je, když se řekne ... ?

- **Karyotyp** - soubor všech chromozómů v jádře buňky. V buněčných jádrech určitého organismu a druhu je dán počtem chromozómů, velikostí i jejich tvarem. Zjišťuje se na základě cytogenetického barvení, které využívá různé barvitelnosti sekvencí bohatých na A-T páry a G-C páry nukleotidů, v důsledku čehož se na chromozomech objevují charakteristické proužky
- **Idiogram** – schematické znázornění karyotypu



## 2 **Struktura a funkce DNA.** Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

### LOKALIZACE GENETICKÉ INFORMACE

#### Chromozomy

- V jádru buněk
- tvořené nukleovými kyselinami (především **DNA**) a bílkovinami
- Buňka člověka v jádru obsahuje 23 párů chromozomů
- Z nich je 22 párů tzv. **autozomů**
- Poslední 23. pár chromozomů tvoří pohlavní chromozomy X a Y

#### Mitochondrie

- nesou svou vlastní genetickou informaci v mtDNA
- Ta je však neúplná, takže pro svou funkci potřebují i makromolekuly, kódované na DNA v jádru

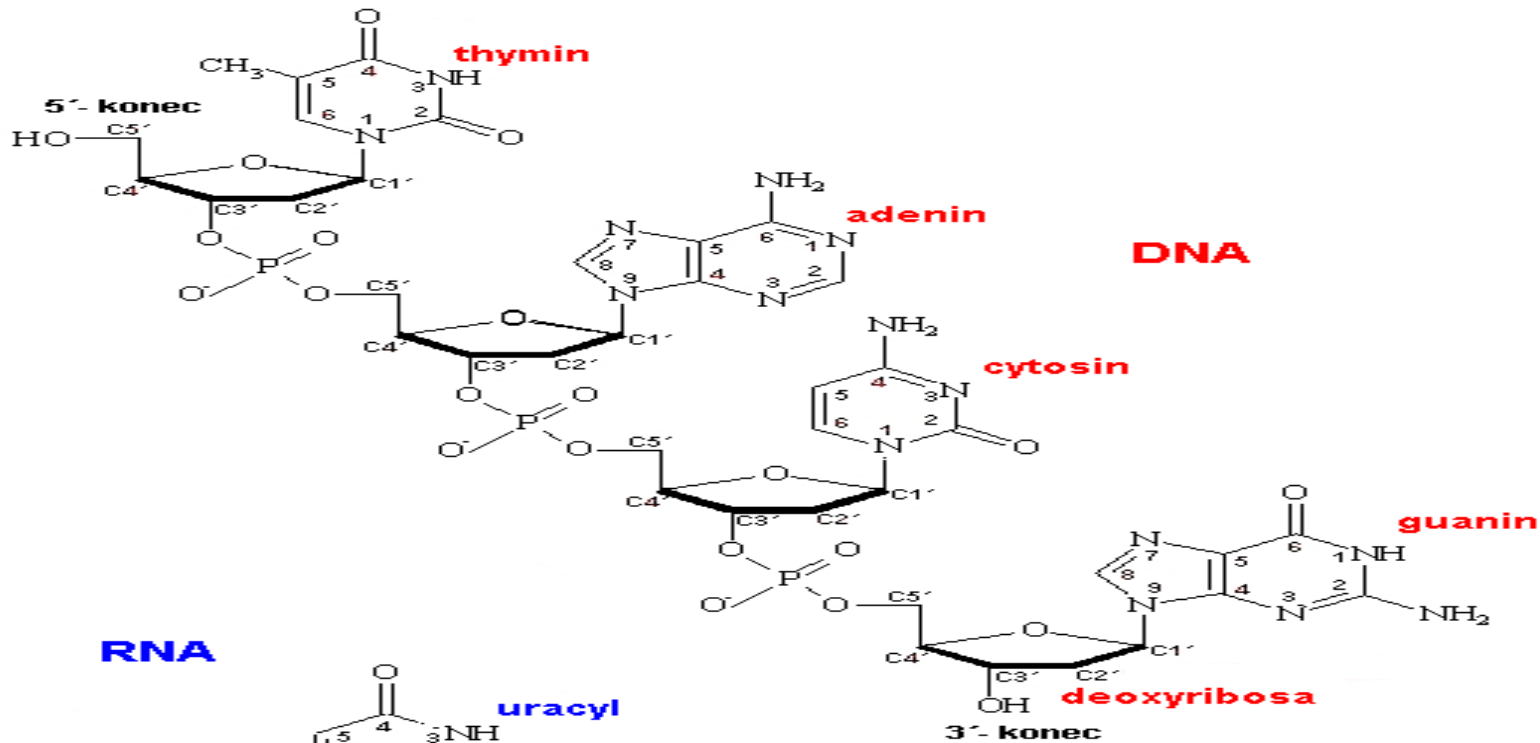
## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

### Nukleové kyseliny

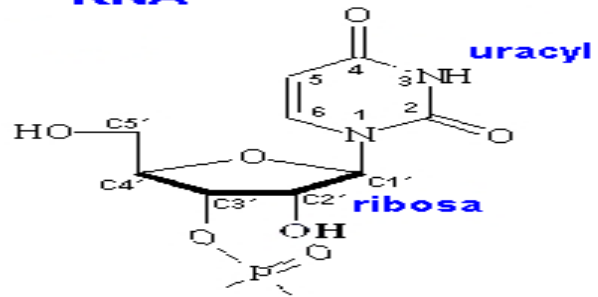
- Jsou bioinformační makromolekuly

Typ nukleové kyseliny	Stavební složky		
	Pentosa	Dusíkaté bázy	Fosfodiesterická vazba
<b>DNA</b>	$\beta$ -D-2-deoxyribosa	adenin, thymin, cytosin, guanin	estericky vázaný zbytek $H_3PO_4$
<b>RNA</b>	$\beta$ -D-ribosa	adenin, uracyl, cytosin, guanin	estericky vázaný zbytek $H_3PO_4$

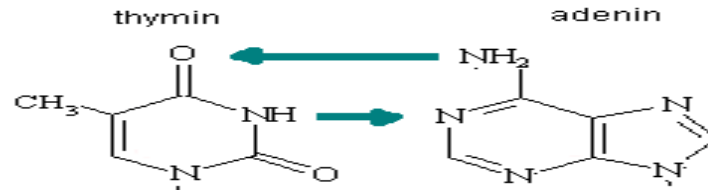
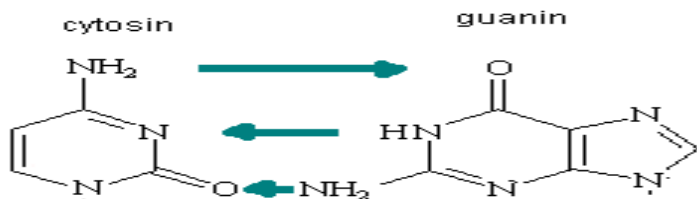
# STRUKTURA ŘETĚZCE DNA



## RNA



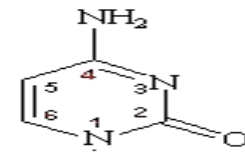
## PÁROVÁNÍ BÁZÍ



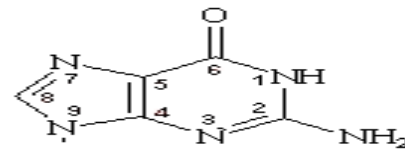
## BÁZE

### pyrimidinové

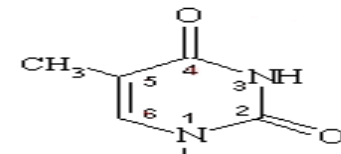
### purinové



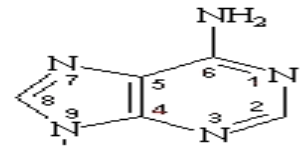
cytosin



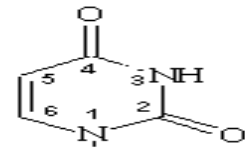
guanin



thymin (pouze v DNA)

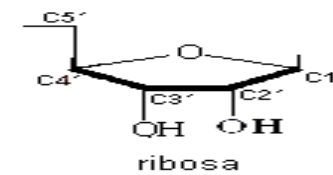


adenin

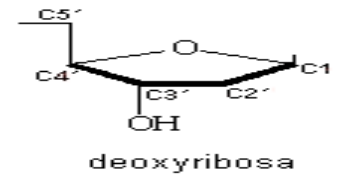


uracyl (pouze v RNA)

## PENTOSY



ribosa



deoxyribosa

## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

### Gen

- **Gen** je základní funkční jednotka dědičnosti, přičemž jeho materiální podstatou je specifická sekvence DNA nebo RNA, která nese ve své sekvenci nukleotidů informaci pro syntézu bílkoviny, nebo pro regulaci genetické informace.
- Fyzické místo na chromozomu, na kterém se gen nachází, se nazývá **lokus**. Soubor všech genů organismu se nazývá **genotyp**.
- Výsledný projev genotypu jedince je však ve větší nebo menší míře ovlivňován vnějším prostředím. Mluvíme proto o **fenotypu** jedince.

## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

ÚSTŘEDNÍ DOGMA MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE

**DNA ↔ RNA → bílkoviny**

replikace transkripce

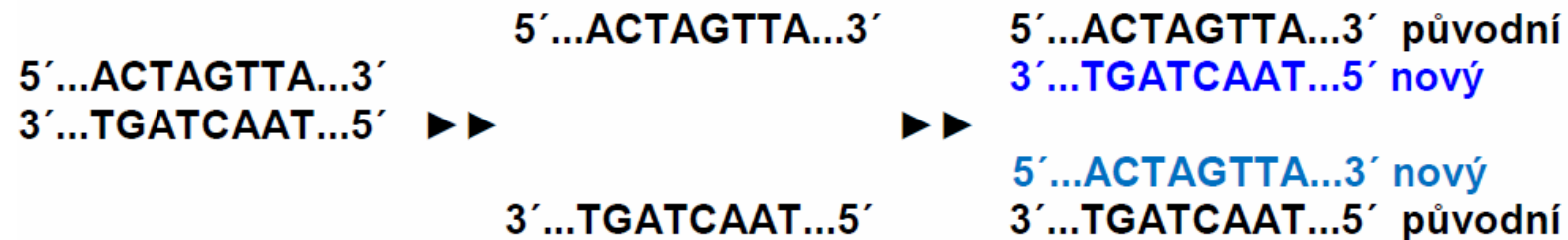
translace

## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

### Replikace

- Buňka tvoří kopie DNA v průběhu S-fáze buněčného cyklu.
- Mechanismus tohoto děje je jedinečný a pro svůj princip se nazývá jako **semikonzervativní replikace**:



## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

### Transkripce

- přepis pořadí (sekvence) nukleotidů v DNA do pořadí nukleotidů v RNA.
- přenos genetické informace z DNA na RNA.
- Ne všechny úseky na DNA se mohou přepisovat do RNA. Ty, které se přepisují, se nazývají **transkripční jednotky**. Transkripční jednotka může obsahovat jeden nebo více strukturních genů.
- První nukleotid na DNA, od kterého začíná transkripce, se nazývá **startovací nukleotid**.
- Transkripce končí v místě zvaném **terminátor**.
- Před startovacím nukleotidem se nachází speciální sekvence několika nukleotidů, která se nazývá **promotor**.
- Na promotor se váže **RNA-polymeráza**, enzym, který syntetizuje RNA. Celý děj je regulován speciálními proteiny, tzv. **transkripčními faktory**

## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

Původní dvoušroubovice DNA před transkripcí:

5'- ... ATTCGTATGCCTATATCGGGCAAGCGAGG ... - 3'  
3'- ... TAAGCATACGGATATAGCCCGTTCGCTCC ... - 5'

Transkripce:

5'- ... ATTCGTATGCCTATATCGGGCAAGCGAGG ... - 3'  
                                    ▶▶ **RNA-POLYMERASA** ▶▶  
5'- ... **AUUCGUAUGCC** - 3'      **nová molekula RNA**  
3'- ... TAAGCATACGGATATAGCCCGTTCGCTCC ... - 5'      kodogenní řetězec



## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

- Vzniklá RNA není u člověka (a eukaryotních organismů obecně) způsobilá k okamžitému použití v procesech translace, jako je tomu např. u bakterií. Musí být zpracována tzv. posttranskripčními úpravami. V rámci nich se na 5'-konec RNA váže metylovaný guanin s pomocí 5', 5'-glykozidové vazby. Vzniká útvar zvaný čepička (angl. cap). Na 3' konec se přidává několik desítek adeninů v procesu tzv. **polyadenylace**.
- Části mRNA, které nenesou informaci o sekvenci aminokyselin ve struktuře bílkovin, jsou odstraněny. Nazývají se **introny**. Zbývající části se označují jako **exony**.
- Celý proces selektivního odstraňování specifických úseků RNA se nazývá **sestřih** (z angl. splicing). Nukleotidy v RNA podléhají chemickým modifikacím, nejčastěji methylaci.

**Poznámka: U některých virů (jako např. HIV) se genetická informace z RNA přepisuje do sekvence DNA tzv. spětnou transkripcí. Důvodem je specifický životní cyklus viru, protože svou genetickou informací má uloženou v RNA**

## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

### Translace

- Translace je děj, při kterém se překládá informace obsažená v nukleových kyselinách do sekvence aminokyselin při vytváření nových bílkovin - proteosyntéze.
- Děje se na ribozomech.
- **genetický kód je systém, kterým určuje pořadí nukleotidů v nukleových kyselinách pořadí aminokyselin v bílkovinách**, čili v jejich polypeptidovém řetězci

## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

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

## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

### Vlastnosti genetického kódu

- **Tripletový** - každá aminokyselina je kódována trojicí nukleotidů v mRNA.
- **Degenerovaný** - jedna aminokyselina může být kódována více kodony.
- **Nepřekrývající se** - každý nukleotid v mRNA patří pouze do jednoho kodonu a nikdy není součástí jiného, vedlejšího kodonu.
- **Univerzální** - genetický kód platí pro všechny živé soustavy téměř jednotně. Existují drobné odchylky u jednotlivých organismů z různých říší, nejsou však výrazné.
- **Lineární** - kodony jsou seřazeny za sebou, lineárně. Podle jejich pořadí pak následují za sebou i aminokyselinové zbytky v nově syntetizovaném polypeptidovém řetězci.

## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

### Regulace genové exprese

#### Člověk:

Některé geny jsou aktivní nepřetržitě – **konstitutivní geny housekeeping genes** (geny "udržující chod buňky").

Regulované geny: **zesilovače transkripce** (angl. enhancers), **zeslabovače transkripce** (angl. silencers), receptor – adenylátcykláza – cAMP, **RNA interference** ( **siRNA** ang. small interfering RNA a **miRNA** angl. micro RNA)

#### Baktérie: operonový model:

**Operon** je úsek DNA, který nese několik genů (3), zahrnutých v metabolizaci jediného substrátu. Transkripce všech tří genů začíná od jediného promotoru na začátku. Před promotorem je místo na DNA, na které se váže protein **CAP** (katabolický aktivační protein) aktivován vazbou s cAMP. Mezi promotorem a geny se kromě toho nachází sekvence nukleotidů, která se nazývá **operátor**. Na operátor se může vázat regulační protein a řídit přepis všech genů. Řízení operonu závisí od toho, zda se bakterie nachází v prostředí s laktózou, glukózou nebo oběma substráty.

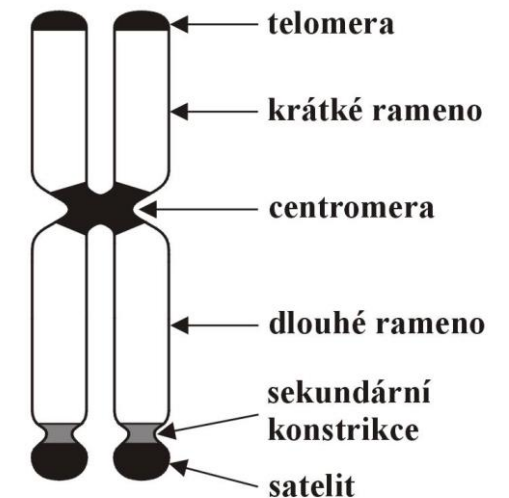
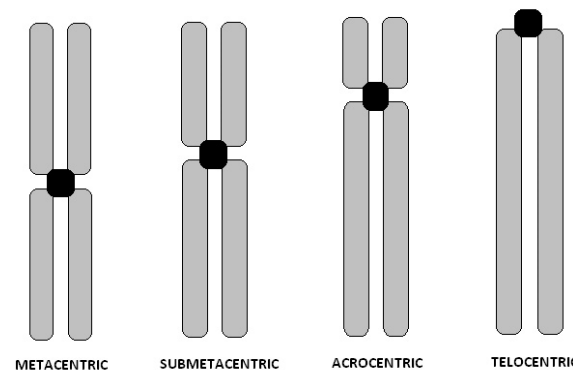
## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

### Co je, když se řekne...?

- **Chromozom** – uspořádaný obraz chromozomů v buňce. Uspořádaný obraz **karyotypu** buňky
- **Idiogram** – schematické znázornění karyotypu
- **Metafázní chromozom**- skládá se z centromery („primární konstrikce“), ramen („p“ a „q“) telomer, v některých případech sekundární konstrikce se satelitem

### Klasifikace chromozomu podle polohy centromery:

- Metacentrický
- Submetacentrický
- Akrocentrický
- telocentrický



## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. Karyotyp, proužkovací metody

---

### Proužkovací metody

- Využití cytologické analýzy – zpracování biologického materiálu (krev, plodová voda...)
- Buňky ze získané vzorky se pomnoží kultivací a zastaví se v první části buněčného dělení – metafázi
- Dosáhne se to s použitím tzv. **mitotických jedů** (např. kolchicin), které blokují funkci dělicího aparátu buňky, takže chromosomy zůstávají spiralizovány v její ekvatoriální rovině.
- Působením kombinací různých barviv a enzymů dochází k narušení povrchu spiralizovaných chromosomů a ke vzniku obrazců (**proužků**, angl. bands).
- Známe G proužkování (standardní), R proužkování, C proužkování, Q proužkování, NOR proužkování a HRT (*high resolution techniques*) proužkování chromosomů v prometafázi

## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. **Karyotyp, proužkovací metody**

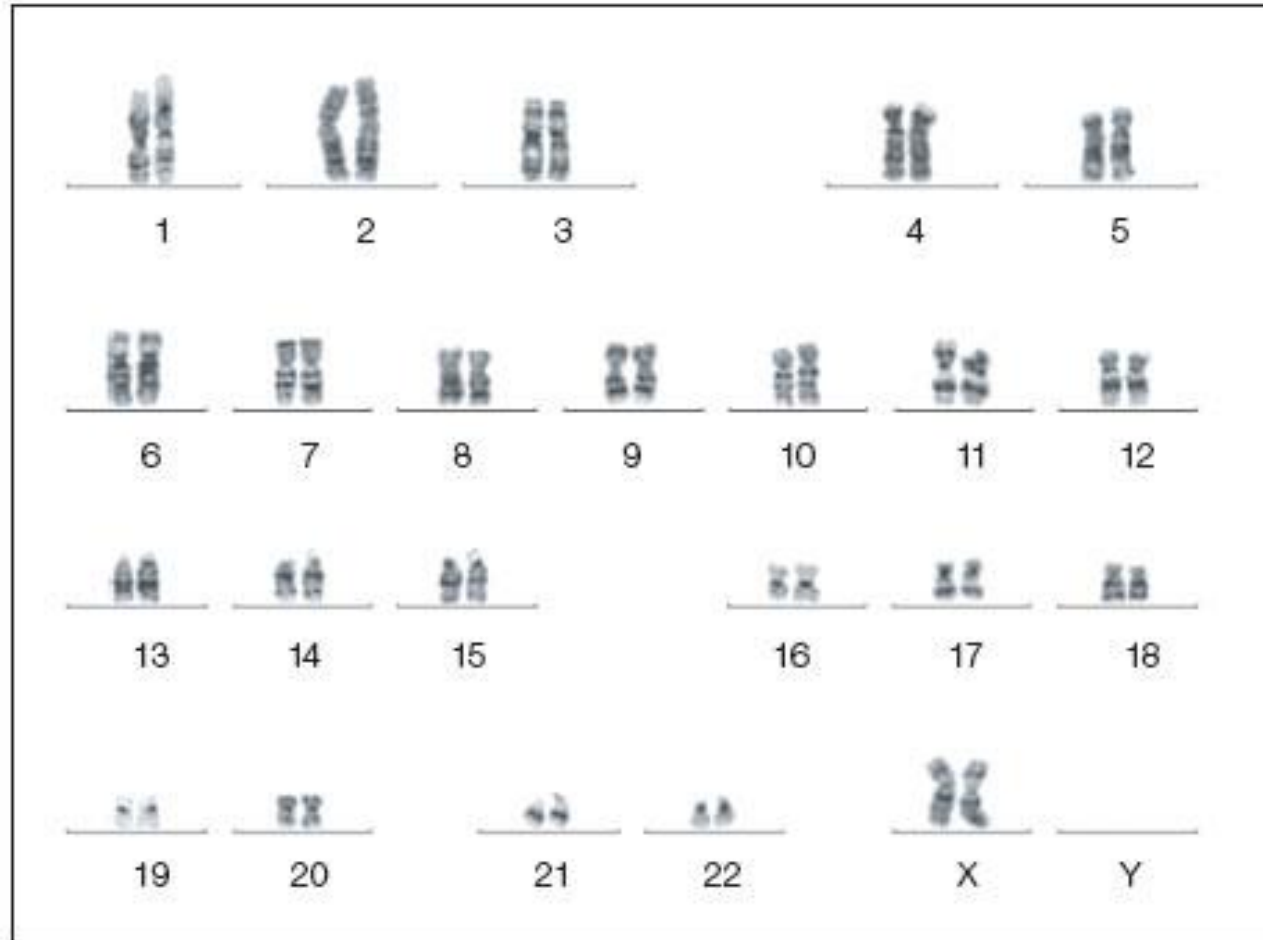
---





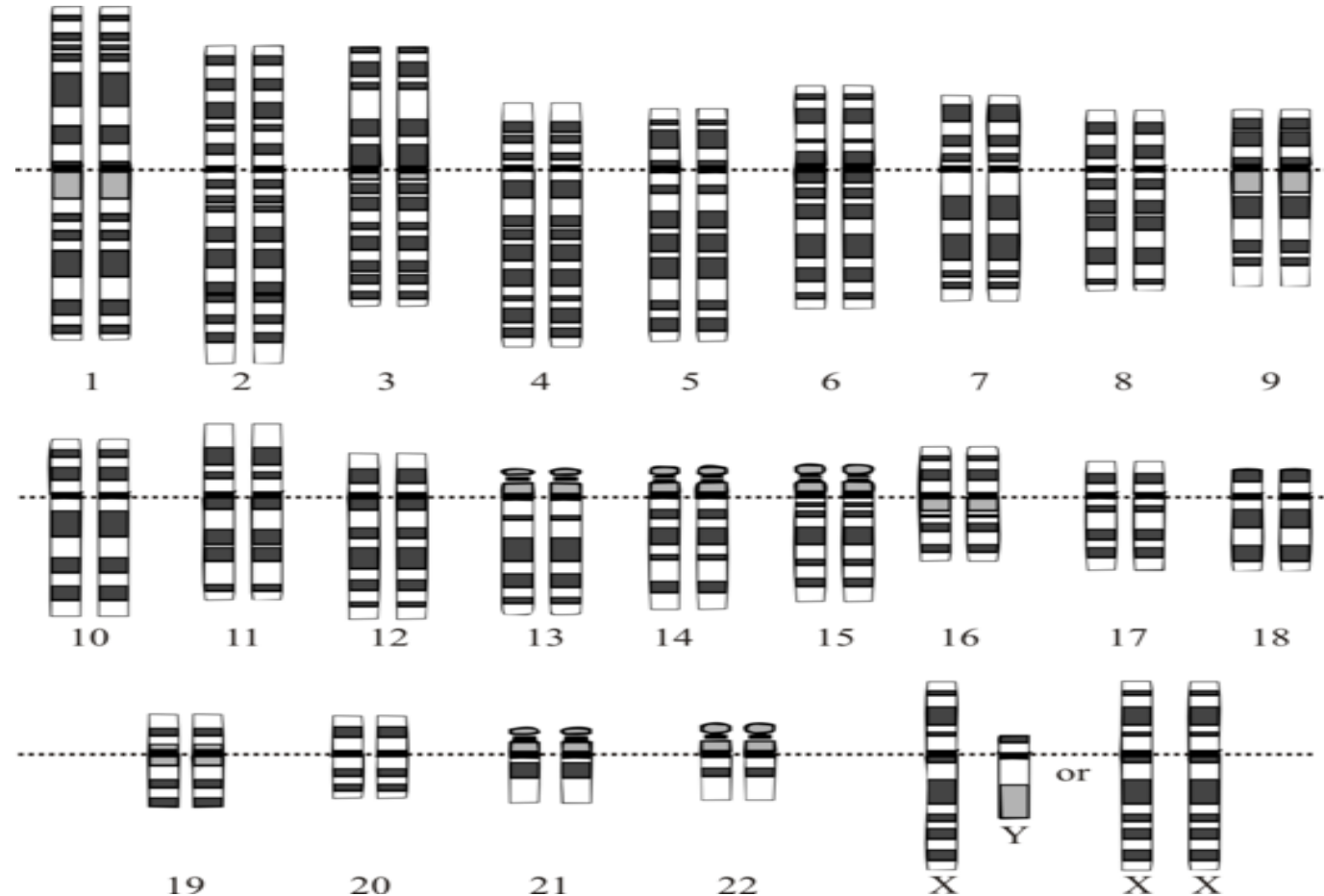
## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. **Karyotyp, proužkovací metody**

### Karyotyp

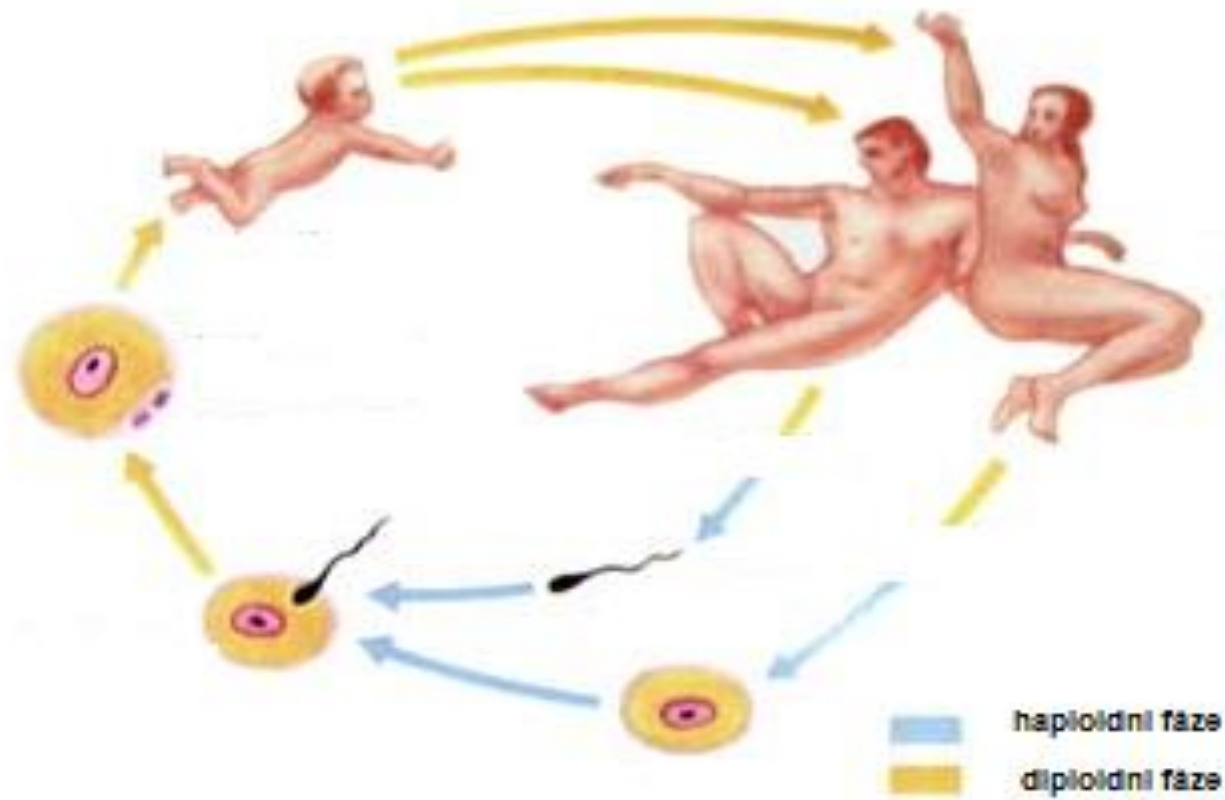


## 2 Struktura a funkce DNA. Gen a přenos genetické informace. Struktura chromosomu. **Karyotyp, proužkovací metody**

### Idiogram



3. **Buněčný cyklus a mitosa.** Meiosa. Gametogeneze u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace



### 3. **Buněčný cyklus a mitosa.** Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace

---

#### **Buněčný cyklus**

Cyklus, kterým prochází buňka od svého vzniku po další dělení

#### **Fáze buněčného cyklu**

##### **G1 (growth)**

- začíná v okamžiku, kdy se po rozdělení mateřské buňky stává dceřiná buňka soustavou schopnou samostatné existence
- končí zahájením replikace jaderné DNA
- průběh: zdvojení buněčné hmoty, intenzivní syntetické procesy – [RNA](#), proteiny. Buňka roste, vytváří se zásoba nukleotidů a syntetizují se [enzymy](#) pro budoucí replikaci [jaderné DNA](#)
- leží zde **hlavní kontrolní uzel** cyklu
- opravy poškozeného genomu

Zdroj: [https://www.wikiskripta.eu/w/Bun%C4%9B%C4%8Dn%C3%BD\\_cyklus](https://www.wikiskripta.eu/w/Bun%C4%9B%C4%8Dn%C3%BD_cyklus)

### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace

---

#### S fáze (syntetická)

replikace jaderné DNA (zdvojení množství DNA), současná rychlá spřažená syntéza histonů (H2A, H2B, H3, H4 & H1), aby se mohly tvořit nové nukleosomy a chromatinové vlákno

replikace vlákna 3' → 5': DNA polymeráza, kontinuální replikace („leading strand“)

replikace vlákna 5' → 3': DNA polymeráza, diskontinuální replikace („lagging strand“, Okazakiho fragmenty)

Telomeráza: dosyntetizuje DNA na koncích chromozomu

na konci chromatidy spojeny v místě centromery; dvojnásobná genová dóza buněk

### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace

---

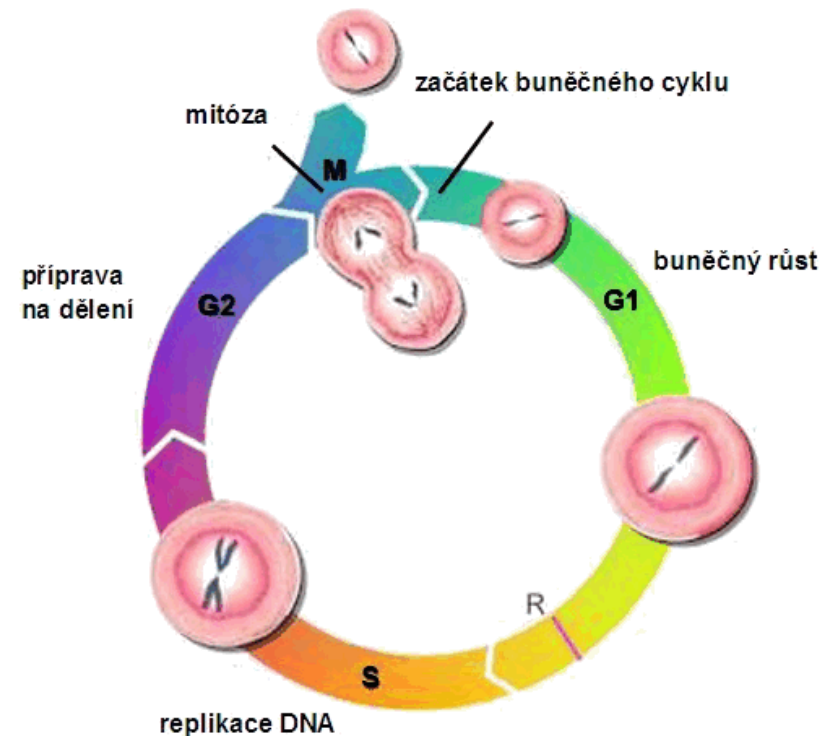
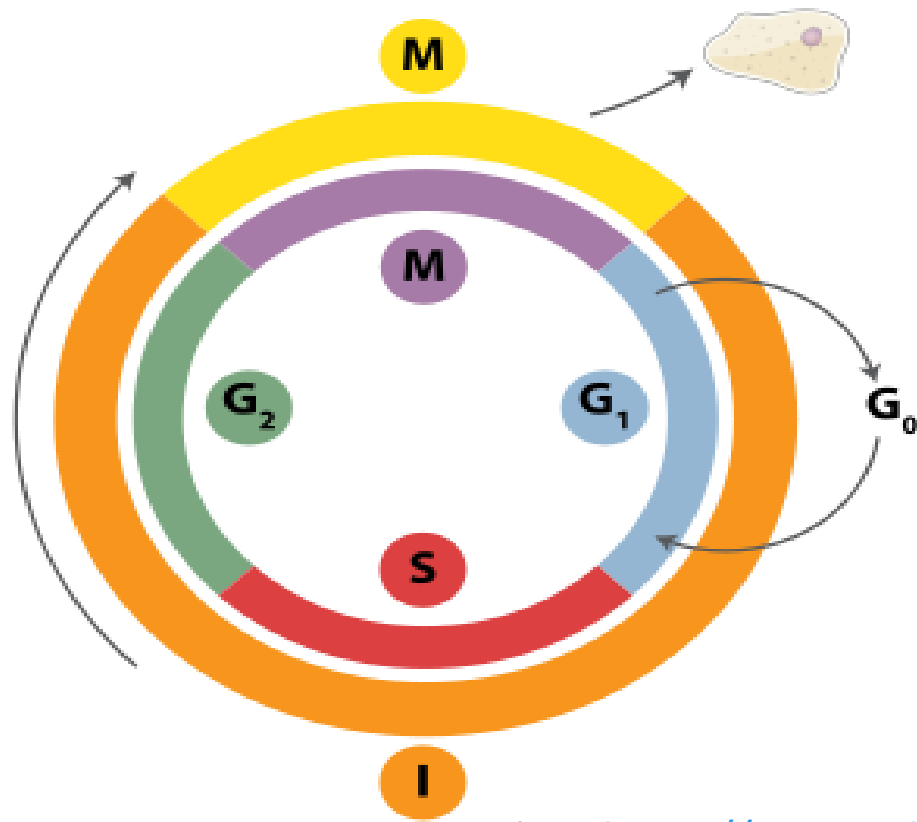
#### G<sub>2</sub> fáze (2. přípravná)

závislá na dokončení replikace DNA v S fázi

průběh: syntéza a aktivace proteinů (ke kondenzaci chromozomů, ke tvorbě mitotického aparátu a destrukci jaderného obalu), končí zahájením mitózy

zde leží **2. kontrolní uzel** buněčného cyklu – rozhoduje o tom, zda buňka do mitózy skutečně vstoupí

3. **Buněčný cyklus a mitosa.** Meiosa. Gametogeneze u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace



Zdroj: [https://www.wikiskripta.eu/w/Bun%C4%9B%C4%8Dn%C3%BD\\_cyklus](https://www.wikiskripta.eu/w/Bun%C4%9B%C4%8Dn%C3%BD_cyklus)  
<http://www.sszdra-karvina.cz/bunka/bi/07bcy/bcf.htm>

### 3. **Buněčný cyklus a mitosa.** Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace

---

#### **MITOSA (nepřímé somatické dělení)**

- je nejrozšířenějším typem rozmnožování buněk v lidském organismu
- z jedné diploidní buňky mateřské vznikají dvě diploidní buňky dceřiné
- nově vzniklé buňky mají tedy stejný počet chromosomů

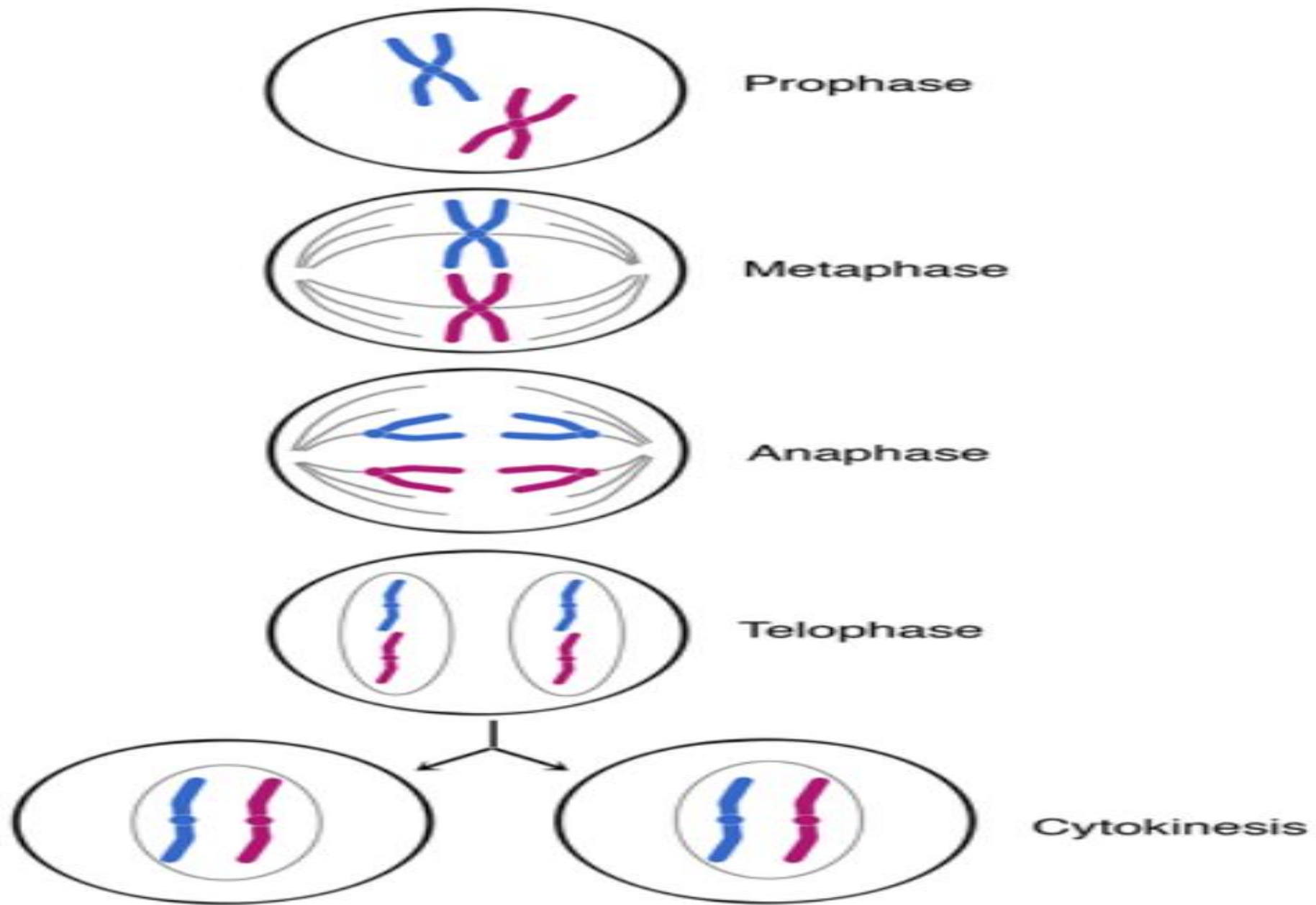


### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace

---

#### MITOSA (fázy)

- **Profáze** je počáteční fází mitózy, během které dochází ke spiralizaci chromosomů, proto zpravidla trvá ze všech fází nejdéle. Díky své spiralizaci jsou v této fázi chromosomy pozorovatelné pod světelným mikroskopem. Postupně zaniká jaderná membrána a vzniká dělicí vřeténko složené z mikrotubulů.
- V **metafázi** se spiralizované chromosomy přesunou do centrální části buňky (tzv. ekvatoriální roviny buňky). V optickém mikroskopu tak lze pozorovat jejich typické hvězdčité uspořádání uprostřed buňky, které se nazývá monaster. Chromosomy se spojují s mikrotubuly dělicího vřeténka v místě své centromery. Následně dojde k oddělení obou kopií chromosomu tím, že se centromera rozpadne.
- **Anafáze** je typická přesunem obou polovin genetického materiálu k opačným pólům buňky. Pod světelným mikroskopem je tuto fázi možné rozpoznat právě podle tzv. diasteru, hvězdčitého uspořádání chromosomů na opačných pólech dělicí se buňky.
- **Telofáze** je závěrečnou fází mitózy. Chromosomy se seřadí kolem pólů dělicího vřeténka. Dochází k jejich postupné despiralizaci a začíná se tvořit kolem nich jaderná membrána. Zároveň dochází k rozdělení celého vnitřního prostoru mateřské buňky - cytokineze.



### 3. Buněčný cyklus a mitosa. **Meiosa**. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace

---

#### **MEIOSA (nepřímé redukční dělení)**

- Jejím úkolem není produkovat identické buňky, ale napomáhat v maximalizaci variability daného druhu
- úzce souvisí s pohlavním rozmnožováním a tvorbou pohlavních buněk – gamet
- Gamety mají pouze polovinu genetické informace (chromozomů)
- Meióza se skládá ze dvou po sobě jdoucích dělení: První z nich se nazývá **heterotypické dělení** a druhé **homeotypické dělení**.

### 3. Buněčný cyklus a mitosa. **Meiosa**. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace

---

#### **Heterotypické dělení**

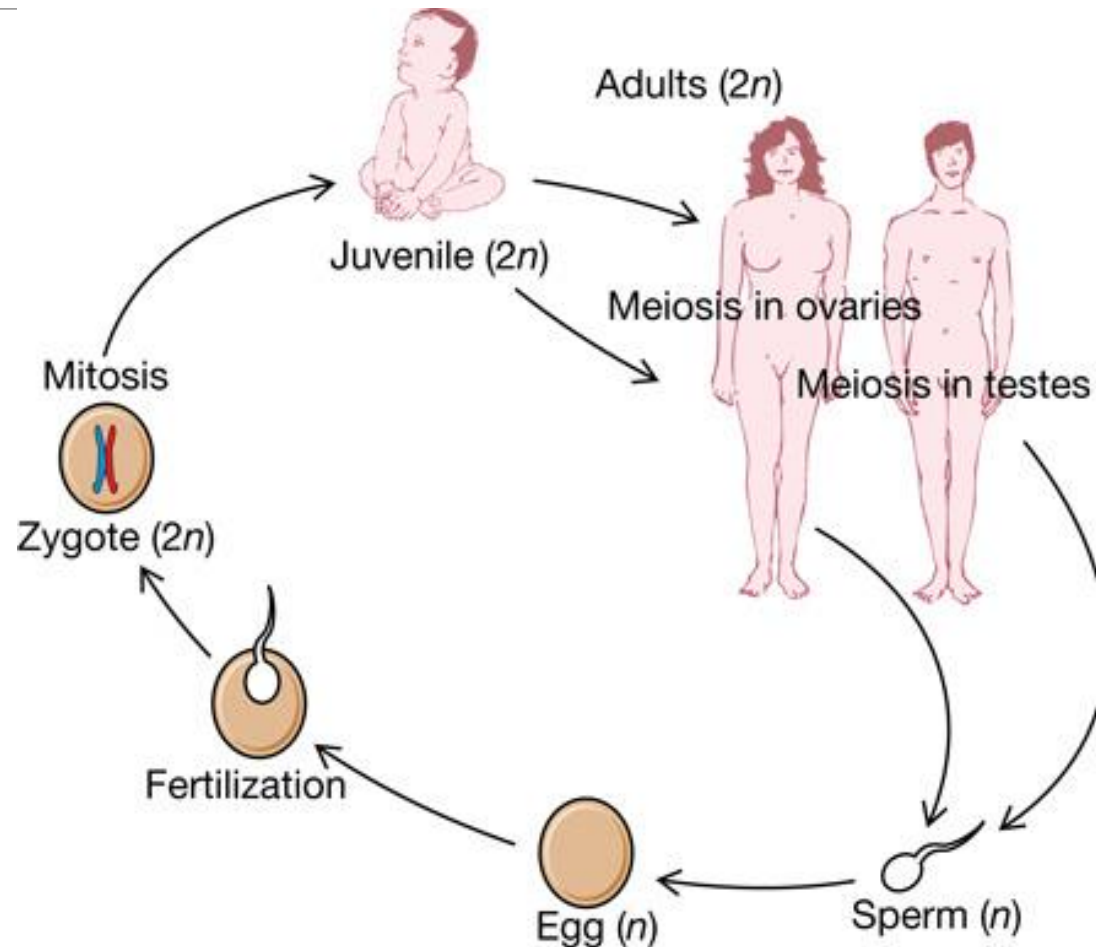
- **Profáze I:** Na začátku meiózy lze pozorovat tzv. bivalenty, stejné chromosomy, které tvoří homologický pár. Po postupné spiralizaci jsou uspořádány vedle sebe. Kromě spiralizace chromosomů se však v této fázi probíhá i výměna nesesterských chromatid mezi oběma chromosomy, které tvoří homologický pár. Nazývá se **rekombinace** (angl. **crossing-over**). Jejím úkolem je zvýšit variabilitu vzájemnou kombinací těch genů, které jsou na jednom chromosomu a nedají se volně kombinovat.
- **Metafáze I:** Po úplné spiralizaci se chromosomy soustřeďují v ekvatoriální oblasti buňky a spojují se s mikrotubuly dělicího vřeténka.
- **Anafáze I:** K opačným pólům buňky se přesouvají celé chromosomy, tvořené dvěma kopiemi (chromatidy), které jsou spojené centromerou. V tom se anafáze I liší od anafáze mitózy, v níž se centromery rozpadají. Výsledkem anafáze I je snížení počtu chromosomů v budoucích dceřiných buňkách na polovinu. Každý z obou chromosomů má 50% pravděpodobnost, že se dostane do nově vytvářených gamet.
- **Telofáze I:** Dochází k částečné despiralizaci chromosomů, které jsou již soustředěny ve dvou základech haploidních jader. Systém je připraven na homeotypické dělení.

### 3. Buněčný cyklus a mitosa. **Meiosa**. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace

---

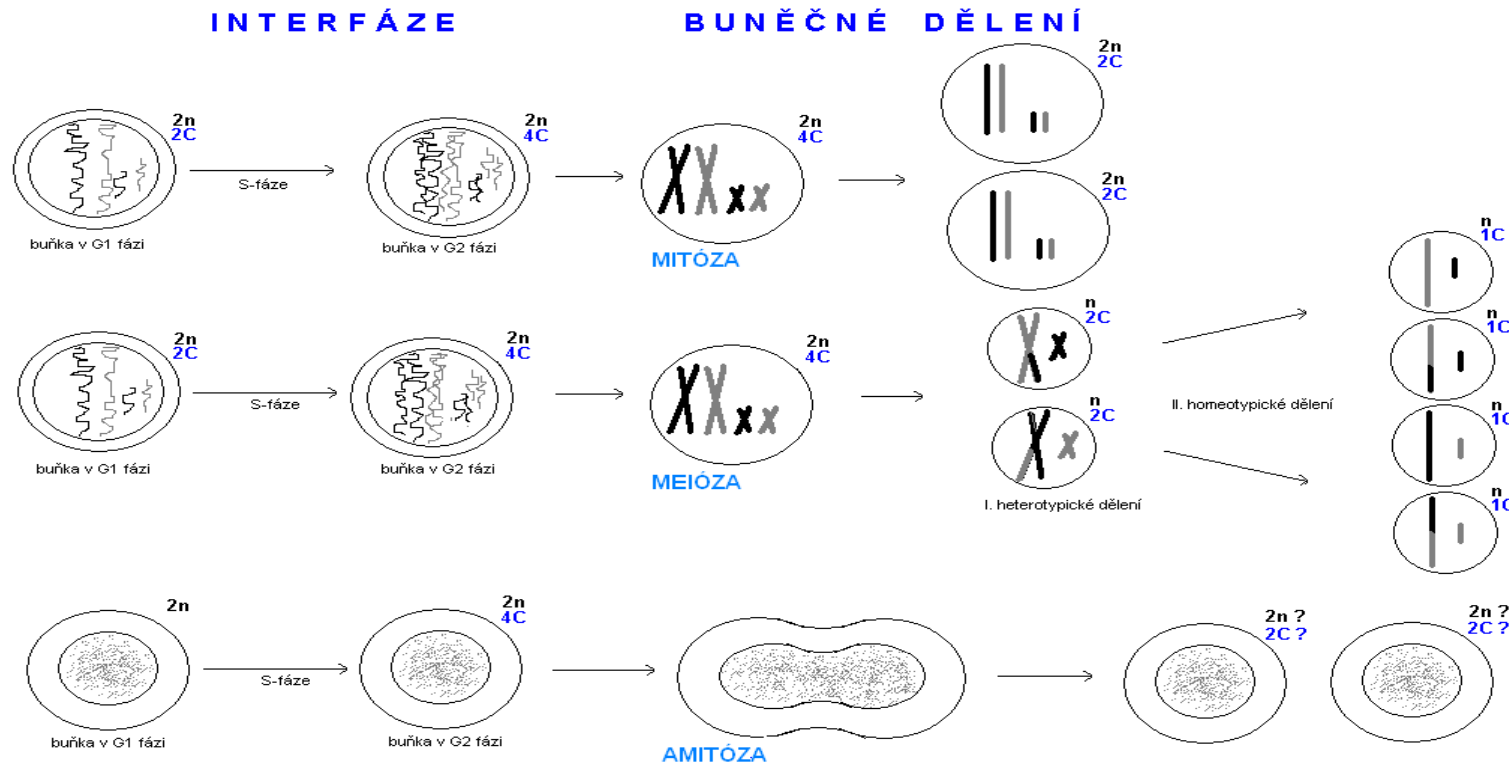
- výsledkem heterotypického meiotického dělení jsou dvě dceřiné buňky, které sice mají z dvojice chromosomů pouze jeden (**n**), ten je ovšem tvořen dvěma kopiemi - chromatidami (**2C**)
- Proto musí následovat ještě jedno dělení, které zajistí, aby se obě kopie od sebe oddělily a rozešli do dvou dceřiných buněk
- To je úkolem homeotypického dělení, které se tak nazývá proto, že je svým průběhem velmi podobné mitóze
- Má čtyři fáze: **Profázi II, metafázi II, anafázi II a telofázi II**
- Jeho výsledkem je rozdělení dvou dceřiných buněk, které pocházejí z heterotypického dělení na výsledné čtyři dceřiné buňky, které mají poloviční (haploidní, „n“) počet chromosomů v jejich jediné kopii (**1C**).

3. Buněčný cyklus a mitosa. **Meiosa**. Gametogeneze u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace



### 3. Buněčný cyklus a **mitosa**. **Meiosa**. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace

Mitóza, meióza, amitóza



### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. **Gametogenese u muže a ženy.** Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace

---

#### **Gametogenese**

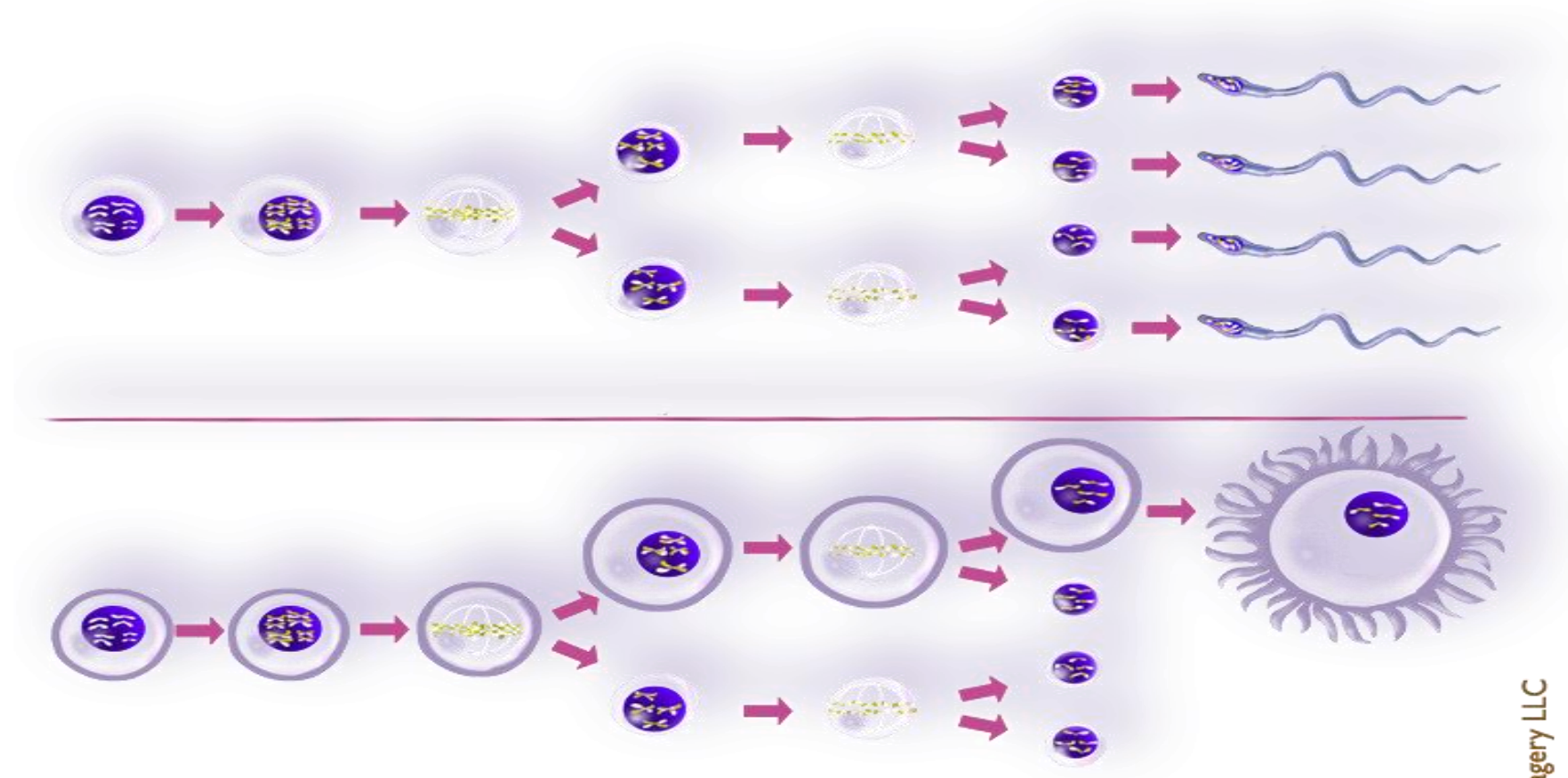
- Přestože obě pohlaví využívají ve svých pohlavních orgánech meiózu, mezi spermatogenezí muže a oogenezí ženy existují významné rozdíly
- Spermatogeneze trvá od puberty po celý život muže a tvoří se miliony spermií
- Oogeneze začíná již v prenatálním období ženy a pokračuje od puberty po menopauzu
- Na rozdíl od spermatogeneze, při níž vznikají čtyři rovnocenné haploidní prekurzory spermií, oogeneze vede k jedinému zralému haploidnímu oocytu, ostatní pólová tělíška jsou menší a nefunkční



### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. **Gametogeneze u muže a ženy.** Vznik a typy numerických chromosomových aberací. Strukturální chromosomové aberace

Gametogeneze

Srovnání:



### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. **Vznik a typy numerických chromosomových aberací.** Strukturální chromosomové aberace

---

Jsou to tzv. genomové mutace

**Chybí chromosom, anebo je navíc**

- Monozomie (chybí 1 chromosom)
- Nulizomie (chybí oba)
- Trizomie (jeden chromosom navíc)
- Tetrizomie (dva chromosomy navíc)

**PŘÍČINOU NUMERICKÝCH ABERACÍ BÝVÁ tzv. NONDISJUNKCE**

### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. **Vznik a typy numerických chromosomových aberací.** Strukturální chromosomové aberace

---

**Vitální trizomie u člověka známe pouze tři:**

**Downův syndrom** (trizomie chromosomu č. 21),

**Edwardsův syndrom** (trizomie chromosomu č. 18) a

**Patauův syndrom** (trizomie chromosomu č. 13).

Slovo "vitální" však neznamena, že všechny plody se zmíněnými trizomiemi se mohou vyvinout a přijít na svět. Např. u Patauova syndromu se z plodů postižených poruchou narodí pouze asi 1%, přičemž mortalita novorozenců s touto vývojovou anomálií vysoce převyšuje 80%.

### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. **Vznik a typy numerických chromosomových aberací.** Strukturální chromosomové aberace

---

**Monozomie autozomů u člověka nejsou slučitelné se životem.**

**U gonozomů známe trizomie chromosomů X i Y. Jde o:**

**Klinefelterův syndrom** (karyotyp 47,XXY nebo vzácněji tetrazomie 48,XXXY; a syndromy **supermale** (karyotyp 47,XYY) a **superfemale** (karyotyp 47,XXX)

**Monozomie, které by měly pouze chromosom Y bez chromosomu X, nejsou slučitelné se životem.**

**Monozomie chromosomu X** se nazývá **Turnerův syndrom** (karyotyp 45,X).

### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. **Vznik a typy numerických chromosomových aberací.** Strukturální chromosomové aberace

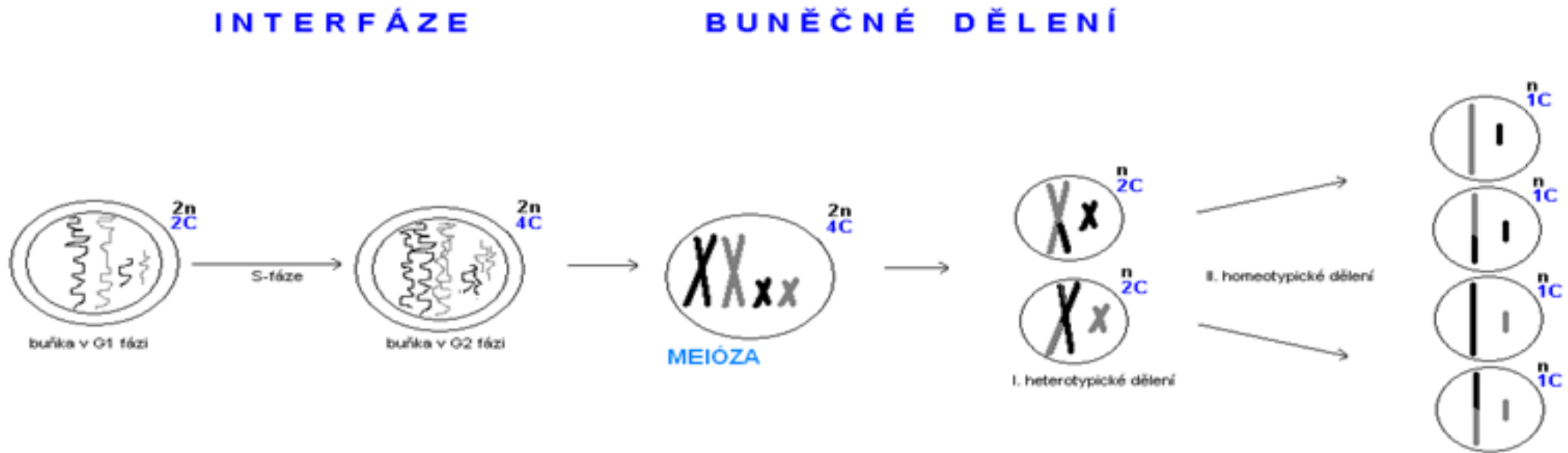
---

Společným znakem všech vitálních trizomií i monozomií u člověka je mnohočetnost postižení, časté metabolické poruchy, snížená fertilita, snížení mentálních schopností jedince a v případě gonozomů i výraznější změny ve stavbě sekundárních pohlavních znaků.

U člověka je zcela vzácným jevem tzv. **chimérismus (např. Downův syndrom)**. V tomto případě je jedinec na buněčné úrovni tvořen liniemi buněk, které pocházejí ze dvou různých zygot. Takové případy jsou však extrémně raritní.

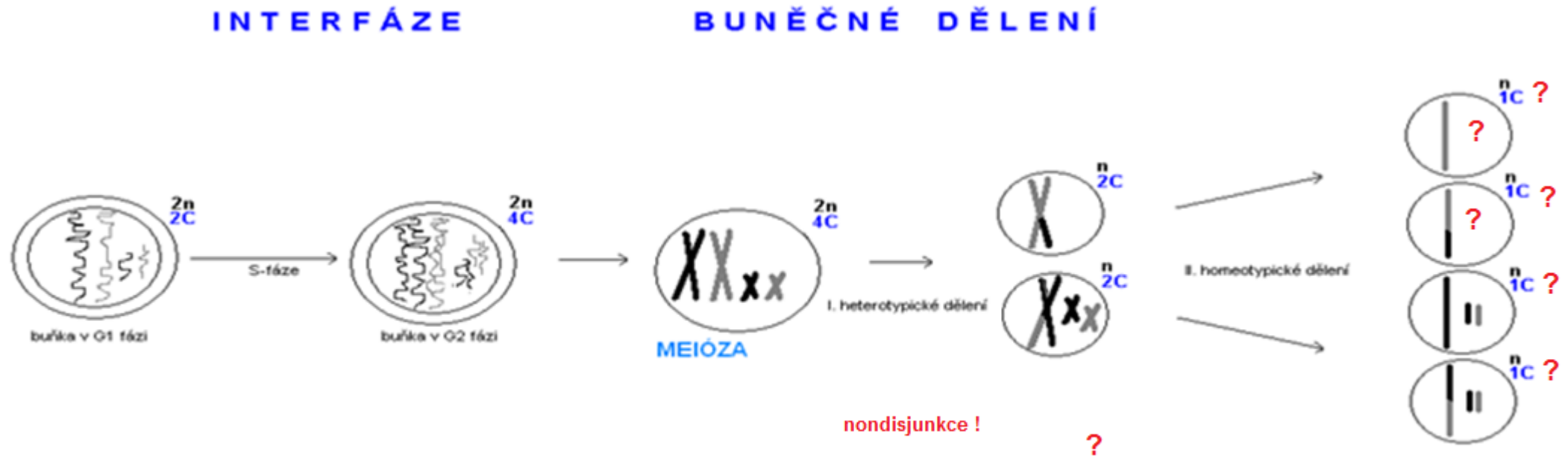
### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. **Vznik a typy numerických chromosomových aberací.** Strukturální chromosomové aberace

#### Gametogenese (meiosa)



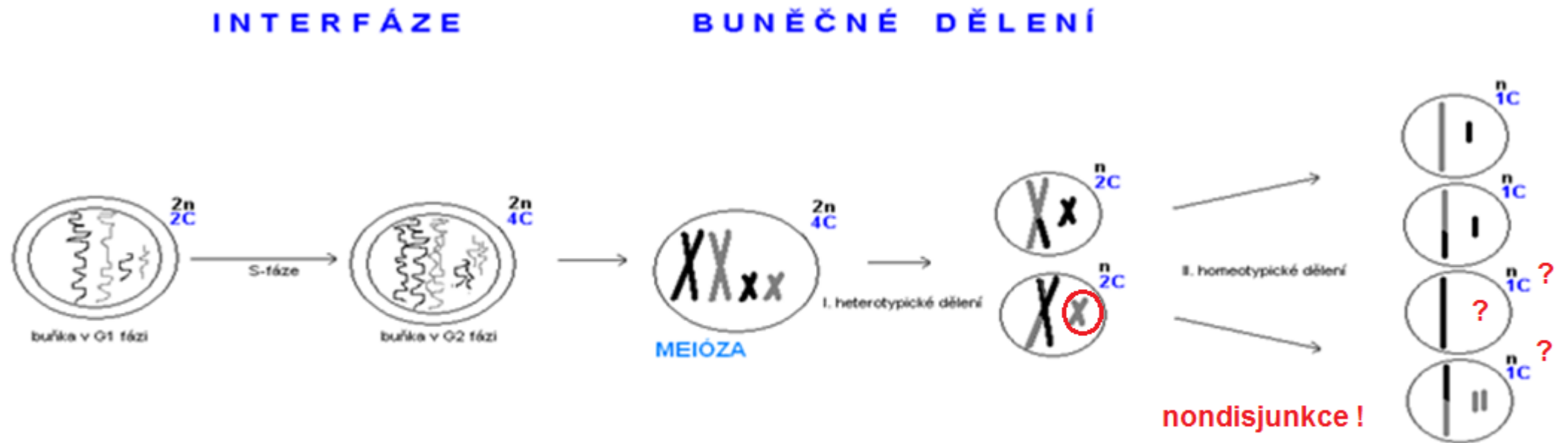
### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. **Vznik a typy numerických chromosomových aberací.** Strukturální chromosomové aberace

#### **NONDISJUNKCE I. heterotypické dělení**



### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. **Vznik a typy numerických chromosomových aberací.** Strukturální chromosomové aberace

#### **NONDISJUNKCE II. homeotypické dělení**





### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. **Strukturální chromosomové aberace**

---

- Chromozomální mutace se také nazývají jako **chromozomální aberace**
- Jsou to strukturní změny chromosomů, jejichž primární příčinou bývá přerušení fosfodiesterové vazby nukleotidů, nazývané také jako **zlom**
- Reparační mechanismy mohou v jádru buňky zlom opravit a docílit buď původní stav (jedná se o tzv. **restituci zlomu**) nebo pozměněný stav (jedná se o tzv. **reparaci zlomu**)
- Ke vzniku chromozomálních aberací může dojít ve všech fázích interfáze buněčného rozmnožování
- V užším slova smyslu je rozdělujeme na **aberace chromosomové**, které vznikají v průběhu G1-fáze a **aberace chromatidové**, které vznikají v průběhu syntetické fáze nebo G2-fáze.

### 3. Buněčný cyklus a mitosa. Meiosa. Gametogenese u muže a ženy. Vznik a typy numerických chromosomových aberací. **Strukturální chromosomové aberace**

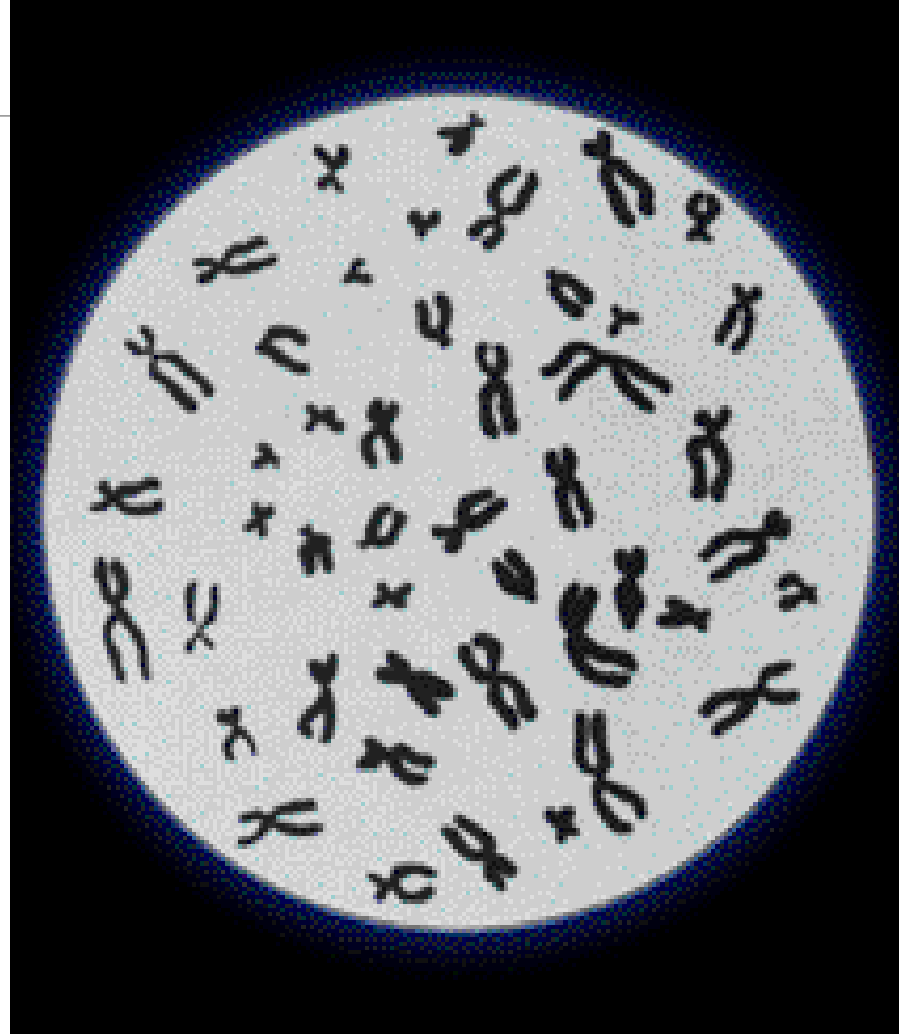
---

**Mezi chromozomální aberace zařazujeme:**

- Delece = ztráta úseku uvnitř chromosomu
- Duplikace = zdvojení (zmnožení) některé části chromosomu
- Deficience = ztráta části chromosomu včetně centromery
- pericentrické a paracentrické inverze = otočení směru lineárního uspořádání genů
- reciproké a nerekiproční translokace = výměna částí mezi chromozomy
- Robertsonské translokace = spojení chromosomů v místě příčně rozštěpených centromer
- centrické prstencové chromosomy = nemají telomery a oba konce jsou spojeny tak, že vytvoří kružnicový útvar
- dicentrický chromosom = obsahuje dvě centromery.
- Acentrický chromosom neobsahuje žádnou centromeru

4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry.  
Možnosti prenatální diagnostiky.

---



## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatalní diagnostiky.

Chromosom: 21

Typ: trizomie

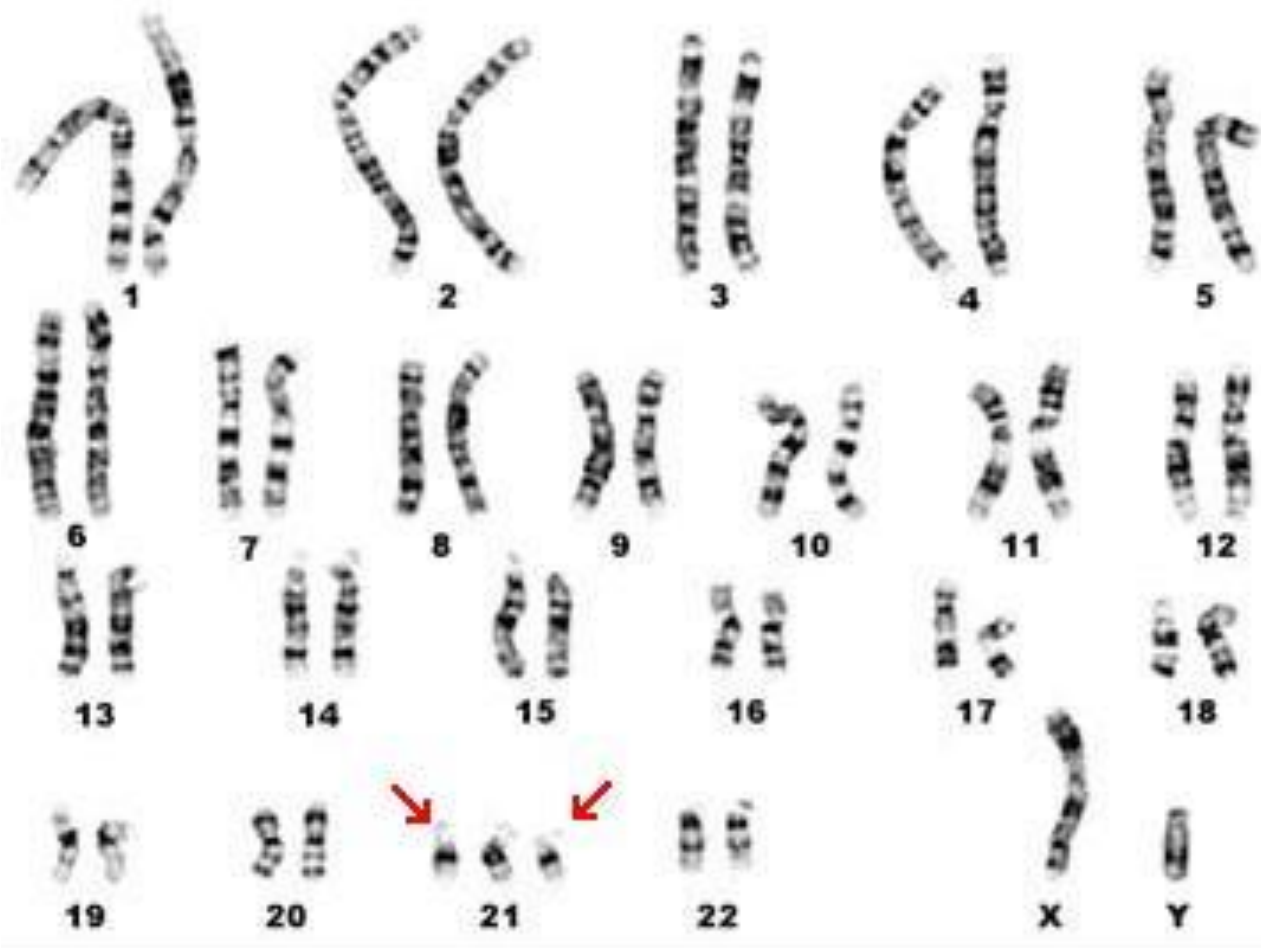
Mutace: nondisjunkce, translokace, vzácně mozaika

Četnost: 1: 750

Symptomy: šikmý tvar očí, krátký široký krk, krátké prsty, malá ústa, nepřerušovaná rýha na dlani, velká mezera mezi palcem na nohou a ostatními prsty, mentální poškození, porucha motoriky, snížená fertilita, vrozené srdeční a metabolické vady



4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatalní diagnostiky.



## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatalní diagnostiky.

Chromosom: 13

Typ: trizomie

Mutace: nondisjunkce,

Četnost: 1: 5000

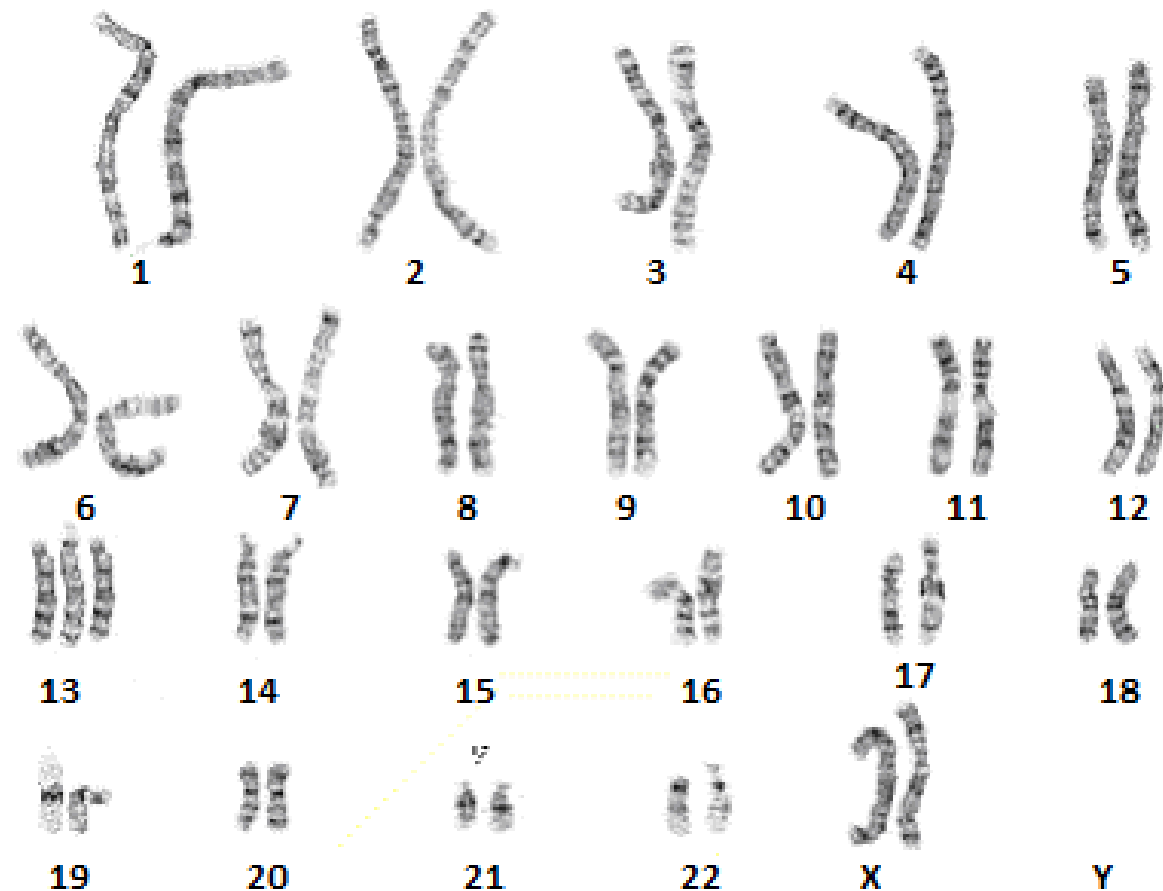


Symptomy: mikrocefálie, mikroftalmie, popř. dokonce anoftamie nebo kyklopie, hypotelorismus, rozštěp rtu, popř. patra, výrazná rýha („opičí“) na dlaních, polydaktylie, kryptorchismus, srdeční vady



#### 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatalní diagnostiky.

---



## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatální diagnostiky.

Chromosom: 18

Typ: trizomie

Mutace: nondisjunkce,

Četnost: 1: 6000

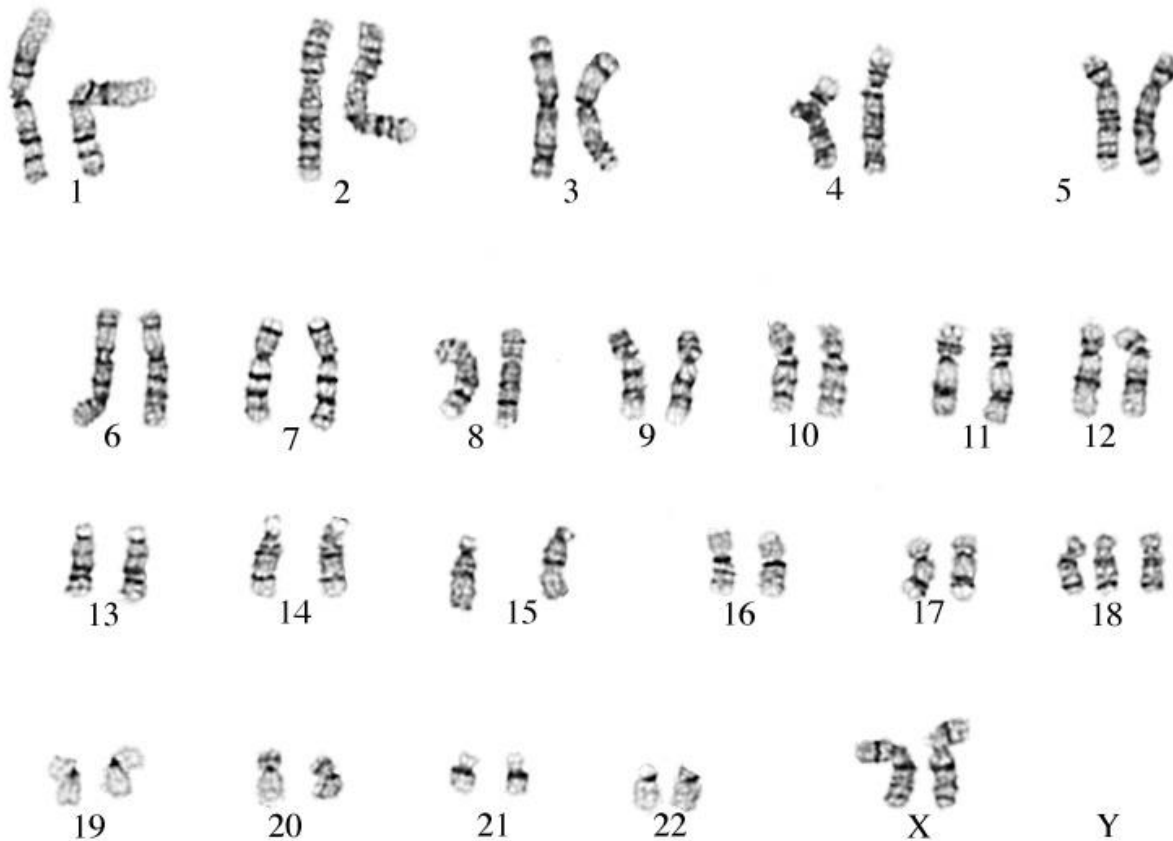
Symptomy: nízká porodní hmotnost, abnormálně tvarovaná malá hlava, malá ústa, srdeční a metabolické vady, nevyvinuté nebo chybějící palce, opožděný růst





## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatalní diagnostiky.

ZWK99036 KEY



## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatální diagnostiky.

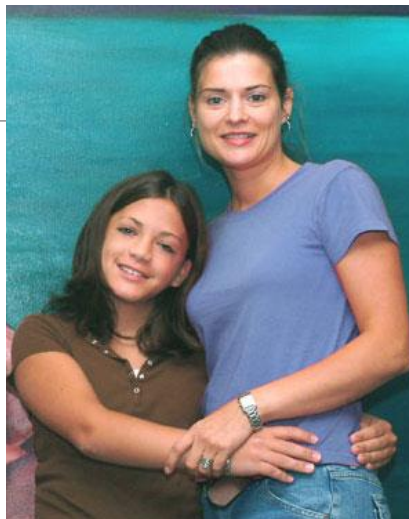
Chromosom: X

Typ: monozomie

Mutace: nondisjunkce,

Četnost: 1: 2500 narozených žen

Symptomy: metabolické poruchy, porucha růstu (nižší vzrůst v důsledku nižší citlivosti na STH), poruchy sluchu, záněty středního ucha, poruchy zraku (strabismus, myopie), pigmentové névy na pokožce, negativně ovlivněná fertilita (až sterilita, ale ne u všech)



4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatalní diagnostiky.



## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatální diagnostiky.

---

Chromosom: X

Typ: trizomie, tetrazomie

Mutace: nondisjunkce,

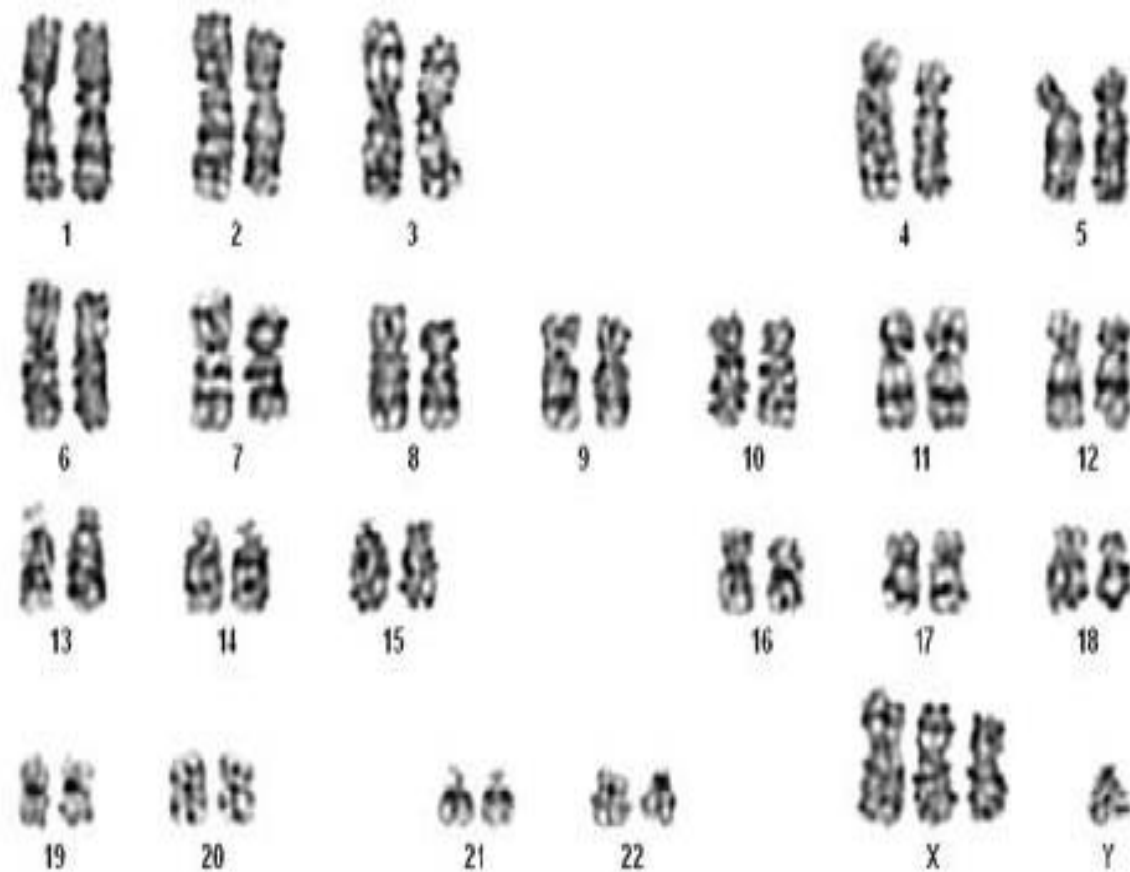
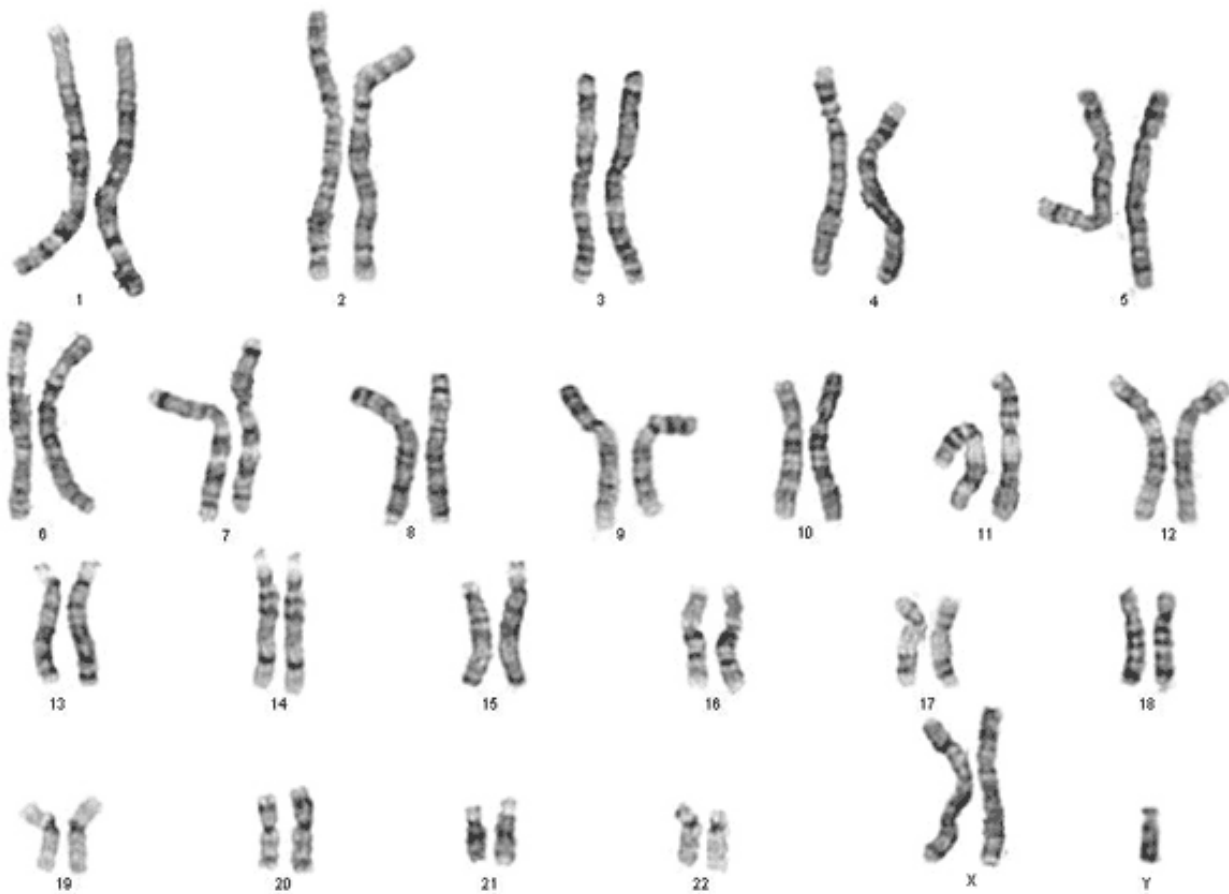
Četnost: 1: 1000 narozených mužů

Symptomy: gynekomastie, nevýrazná maskulinizace, eunuchoidní vzrůst, hypogonadismus, poruchy plodnosti, poruchy učení a chování, riziko osteoporózy a rakoviny prsu. Intelekt nemusí být postižen



© Elsevier: Goljan: Rapid Review Pathology 2e | www.studentsofmed.com

## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatalní diagnostiky.



## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatalní diagnostiky.

Chromosom: 5

Typ: delece p-chromatidy, mikródeleční syndrom

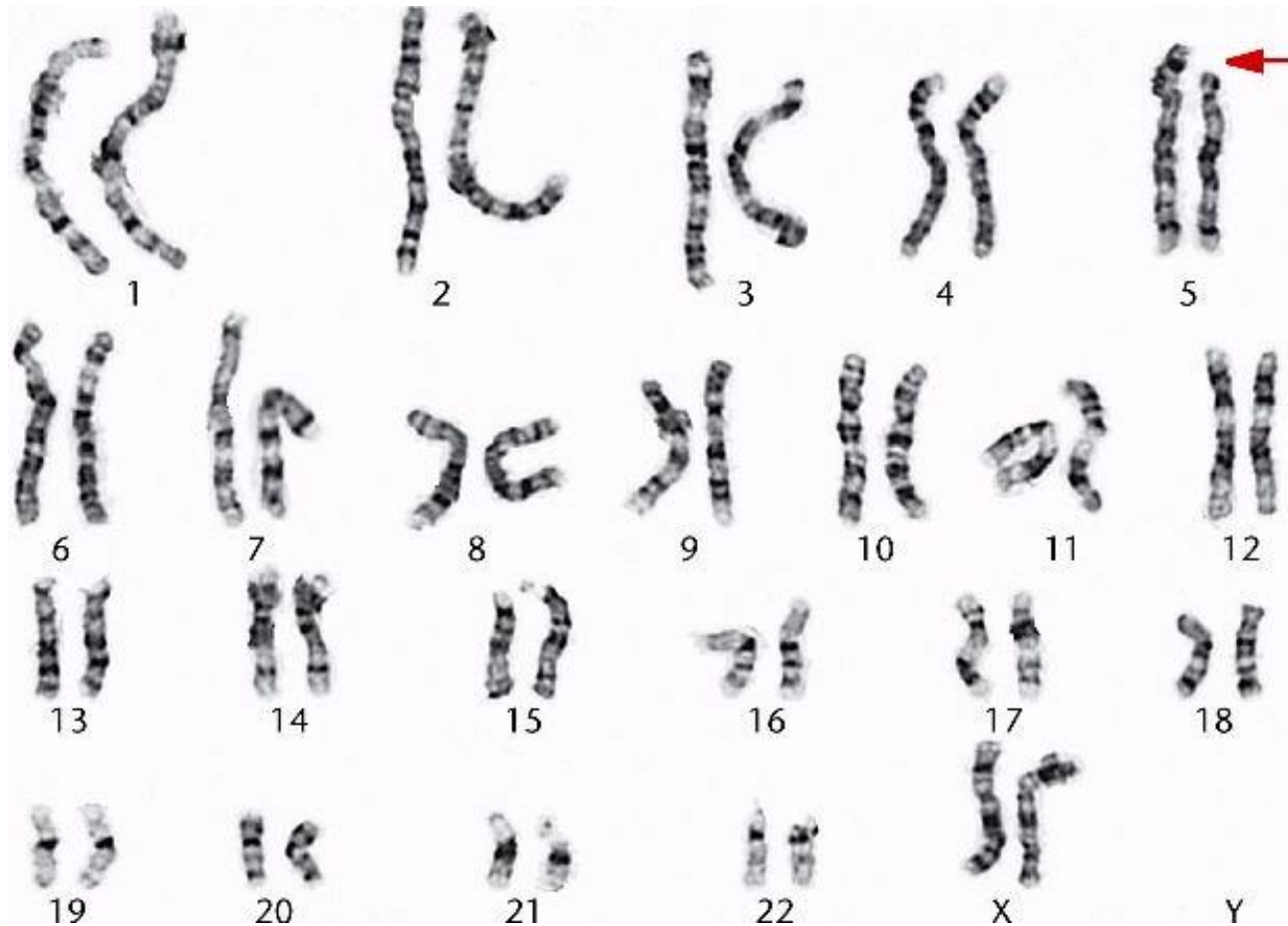
Mutace: delece krátkého raménka 5. chromozomu

Četnost: 1: 30000 novorozených

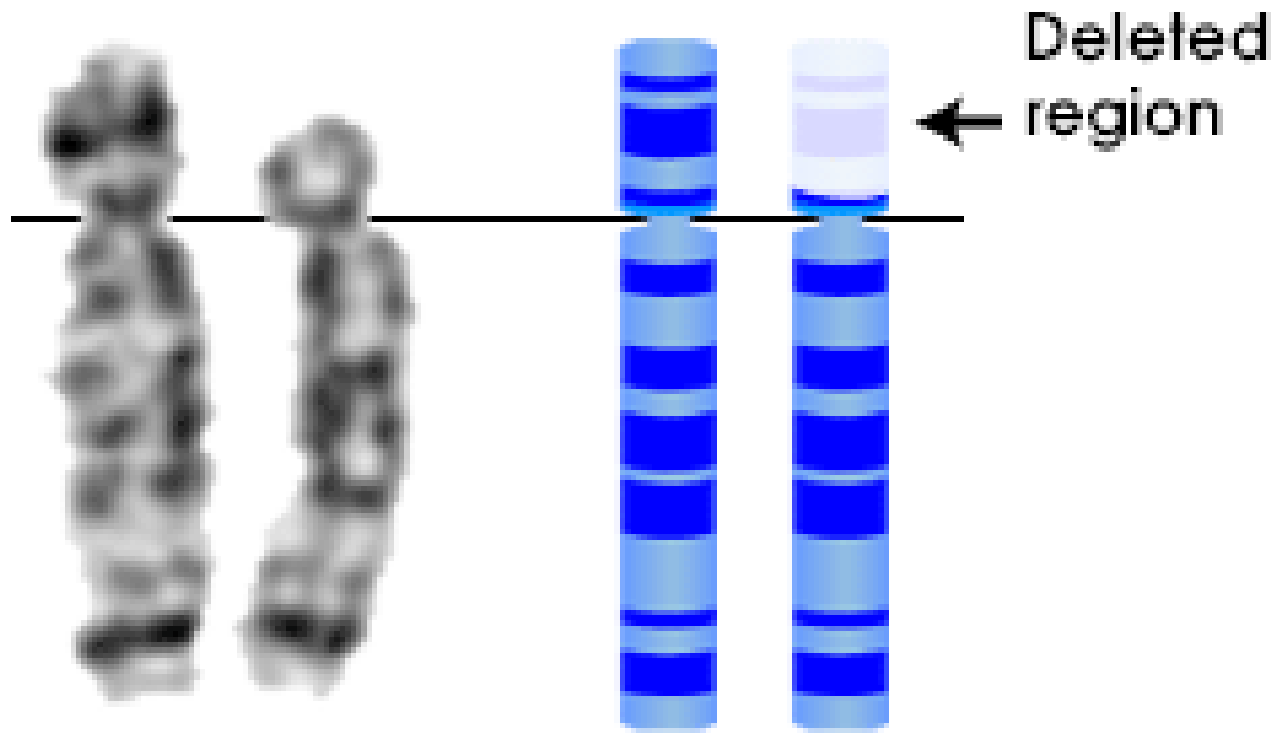
Symptomy: pláč podobný kočičímu mňoukání (defekt vývoje hrtanu a hrtanové příkopy), hypotonie, nízká porodní hmotnost, mikrocefalie, měsíčkový obličej, mentální retardace, postižená motorika



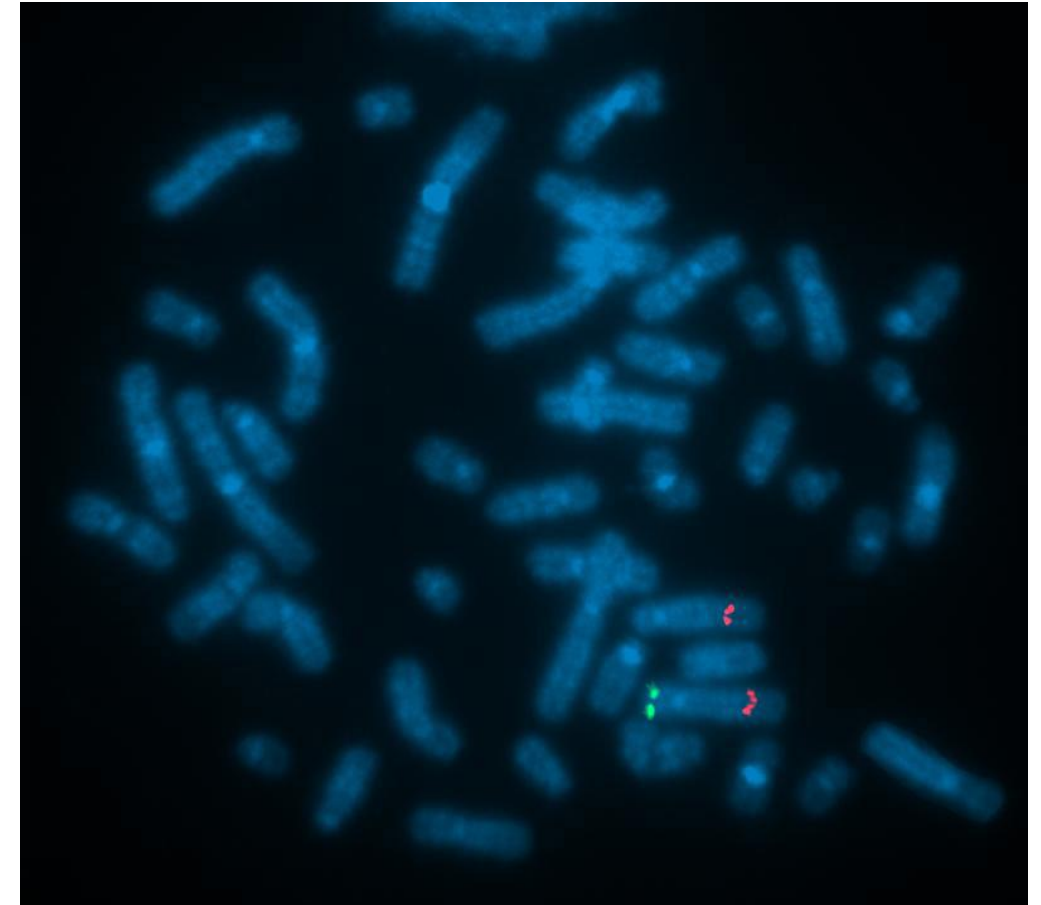
#### 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatální diagnostiky.



4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatalní diagnostiky.



Cri-du-chat Chromosome 5 pair





## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatální diagnostiky.

---

### Prenatální diagnostika

- zahrnuje vyšetřovací postupy směřující k vyhledávání statisticky významné odchylky ve struktuře nebo funkci, která přesahuje hranice fenotypové variability
- umožňuje v závažných případech ukončení gravidity, u dalších je možno v předstihu plánovat optimální perinatální péči

### Možnosti:

- Screeningová vyšetření
- Cílená vyšetření
- Neinvazivní (USG vyšetření, biochemický screening)
- Invazivní (CVS – odběr choriových klků – po 10.t.g., amniocentéza – odběr plodové vody, /časná AMC – 12-14.t.g., klasická AMC 15-18.t.g., pozdní AMC/, kordocenteza – odběr fetální krve z pupečníku, placentocenteza

## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatální diagnostiky.

---

### Screeningové vyšetření

- biochemický screening II. trimestru,
- I. trimestru, integrovaný screening
- UZ vyšetření

### Cílené vyšetření

- Patologický UZ nález
- Vyšší věk rodičů
- Nosičství balancované VCA u rodičů
- VCA v rodině

## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatální diagnostiky.

### Biochemický screening

Parametr	Charakteristika	Down	Edwards	Turner	Spina bifida
AFP	Zvýšené hodnoty AFP jsou markerem vrozených vad plodu nekrytých kůží – např. rozštěp páteře, snížené hodnoty AFP a zvýšené hodnoty hCG jsou charakteristické pro plody s Downovým syndromem. uE odráží celkové riziko těhotenství. Pro přesnější hodnocení jsou odchylky hladiny vyjadřovány v násobcích mediánů (MoM) a pro jejich vyhodnocení byly zpracovány počítačové programy hodnotící nejen délku těhotenství, ale i věk těhotné, její hmotnost a vycházejí z mediánů té které laboratoře.	↓	↓	↓	↑
HCG		↑	↓	↓ (↑)	-
uE3		↓	↓	↓	-

## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatální diagnostiky.

---

- Prenatální diagnostika
- Není určena k vytvoření dokonalé lidské bytosti
- „they are no perfect human specimens – we are all genetically flawed in some way.“ (F. Collins)
- Pomáhá rodičům pochopit souvislosti, které potřebují vědět o zdravotním stavu jejich dítěte, vykonat správné rozhodnutí v kontextu jejich hodnotového systému

## 4. Syndromy: Downův, Patauův, Edwardsův, Turnerův, Klinefelterův, cat cry. Možnosti prenatální diagnostiky.

---

### Preimplantační diagnostika

- měla by být vždy vyhrazena rodinám s vysokým genetickým rizikem narození postiženého dítěte,
- nejedná se o screeningová vyšetření !
- Umožňuje prenatální vyšetření molekulárně genetickými nebo molekulárně cytogenetickými metodikami
- Nutné postupy asistované reprodukce – *in vitro fertilisation* (IVF)
- Vyšetření 1-2 buněk embrya FISH (Fluorescenční hybridizace in situ)
- Cíl: DNA vyšetření – aneuploidie, monogenně podmíněná onemocnění

## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

---

### Co je, když se řekne...?

- **Gen** - konkrétní úsek molekuly DNA, který nese informaci pro tvorbu bílkoviny nebo nukleové kyseliny
- **Alela** - konkrétní forma genu
- **Genetický polymorfismus** - existence dvou nebo více alel (variant genů) v jednom lokusu, převyšující svým výskytem 1% výskyt v populaci
- **Chromozom** - funkční celek dědičného záznamu genetické informace v buňce, schopný samostatné funkce při přenosu informací. Skládá se z jedné dlouhé lineární molekuly DNA, na kterou jsou navázány bílkoviny. Každá lidská somatická buňka obsahuje dvě kopie každého chromozómu
- **Genom** - veškerá genetická informace uložená v DNA (u některých virů v RNA) konkrétního organismu. Zahrnuje všechny geny a nekódující sekvence
- **Genotyp** - znak podmíněný genotypem nebo interakcí genotypů s faktory zevního prostředí

## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

---

### Co je, když se řekne...?

- **Fenotyp** - soubor všech dědičných znaků jedince, pozorovatelný projev genotypu
- **Diploidie** – člověk má 23 párů chromozómů (celkem 46, t.j. 23 x 2 rodiče)
- **Homozygot** - člověk se dvěma stejnými variantami (alelami) daného genu
- **Heterozygot** - člověk se dvěma různými variantami (alelami) daného genu
- **Dominance** - nadřazená alela se projeví zevně
- **Recesivita** - podřízená alela se zevně neprojeví, případně dominantní “zjemňuje” a může se projevit pouze u homozygota s oběma recesivními alelami
- **Dominantní homozygot** – obě alely stejné, dominantní (AA)
- **Recesivní homozygot** - obě alely stejné, recesivní (aa)

5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

---

**Příklad: krevní skupiny**

Recipient	Blood donor			
	O	A	B	AB
O	✓	✗	✗	✗
A	✓	✓	✗	✗
B	✓	✗	✓	✗
AB	✓	✓	✓	✓



## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

### Segregace a kombinace vloh

Dominantí alely:  $I^A$ ,  $I^B$ , recesivní alela:  $i$ , homozygoti dominantní:  $I^A I^A$ ,  $I^B I^B$ , homozygot recesivní:  $ii$ , heterozygoti:  $I^A i$ ,  $I^B i$ ,  $I^A I^B$ , kodominance:  $I^A I^B$

Krevní skupina („fenotyp“)	Genotyp	
	Homozygot	Heterozygot
A	$I^A I^A$	$I^A i$
B	$I^B I^B$	$I^B i$
AB	-	$I^A I^B$
O	$ii$	-

## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

---

Mendelova pravidla:

1/ pravidlo uniformity a reciprocit

$$\begin{array}{l} \text{P:} \\ \text{G}_P: \\ \text{F}_1: \end{array} \quad \begin{array}{ccc} \text{♀} & & \text{♂} \\ \text{RR} & \times & \text{rr} \\ R & & r \\ & & \text{Rr} \end{array}$$

Při křížení rodičů homozygotních ve sledovaném znaku (generace P) jsou všichni jejich potomci stejní - uniformní genotypově ( $Rr$ ) i fenotypově (hematologické vyšetření prokáže Rh+). Zároveň je jedno, který z obou rodičů byl dominantní homozygot a který recesivní homozygot, protože se jedná o gen na somatickém chromosomu (autozomu).

## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

---

Mendelova pravidla:

2/ pravidlo štěpení znaků

$F_1$	♀	$Rr$	x	$Rr$	♂	
$G_{F_1}$		$R; r$		$R; r$		
		$\frac{1}{2}; \frac{1}{2}$		$\frac{1}{2}; \frac{1}{2}$		Pravděpodobnost vzniku gamet
$F_2$		$RR$	:	$Rr + Rr$	:	$rr$
		$\frac{1}{4}$		$\frac{1}{2}$		$\frac{1}{4}$
		1	:	2	:	1
				$3 Rh^+$	:	$1 Rh^-$
						Pravděpodobnost vzniku potomků
						<b>Genotypový štěpný poměr</b>
						<b>Fenotypový štěpný poměr</b>

V případě křížení heterozygotní generace  $F_1$  se v jejím potomstvu  $F_2$  znovu objeví kombinace, jaké měla rodičovská generace P

5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

---

Mendelova pravidla:

**3/ pravidlo o čistotě gamet**

Gameta může z daného páru chromosomů jedince obsahovat pouze jeden chromosom.

## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

---

Mendelova pravidla:

### 4/ Pravidlo nezávislé kombinace genů

Křížení parentální generace:

P: ♀  $RR^{IA}I^A$  x ♂  $rrii$   
Rh<sup>+</sup>, krevní skupina A Rh<sup>-</sup>, krevní skupina O

Gamety rodičovské generace:

G<sub>P</sub>:  $R^{IA}$   $ri$

F<sub>1</sub>:  $Rr^{IA}i$   
Rh<sup>+</sup>, krevní skupina A

Křížení generace F<sub>1</sub>:

F<sub>1</sub>  $Rr^{IA}i$  x  $Rr^{IA}i$   
G<sub>F1</sub>  $R^{IA}; Ri; r^{IA}; ri$   $R^{IA}; Ri; r^{IA}; ri$

Alely jednoho sledovaného genu se dědí a kombinují nezávisle na alel druhého sledovaného genu.

5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

Gamety generace F <sub>1</sub>		Žena			
		$R I^A$	$R i$	$r I^A$	$r i$
Muž	$R I^A$	$RR I^A I^A$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina A	$RR I^A i$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina A	$Rr I^A I^A$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina A	$Rr I^A i$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina A
	$R i$	$RR I^A i$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina A	$RR ii$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina O	$Rr I^A i$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina A	$Rr ii$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina O
	$r I^A$	$Rr I^A I^A$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina A	$Rr I^A i$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina A	$rr I^A I^A$ Rh <sup>-</sup> , krevní skupina A	$rr I^A i$ Rh <sup>-</sup> , krevní skupina A
	$r i$	$Rr I^A i$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina A	$Rr ii$ Rh <sup>+</sup> , krevní skupina O	$rr I^A i$ Rh <sup>-</sup> , krevní skupina A	$rr ii$ Rh <sup>-</sup> , krevní skupina O

Důležitá poznámka: Všechny čtyři typy gamet ( $R I^A$ ;  $R i$ ;  $r I^A$ ;  $r i$ ) se u obou pohlaví F<sub>2</sub> generace tvoří se stejnou pravděpodobností 1: 1: 1: 1 (čili  $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} + \frac{1}{4} + \frac{1}{4} = 1$ ).



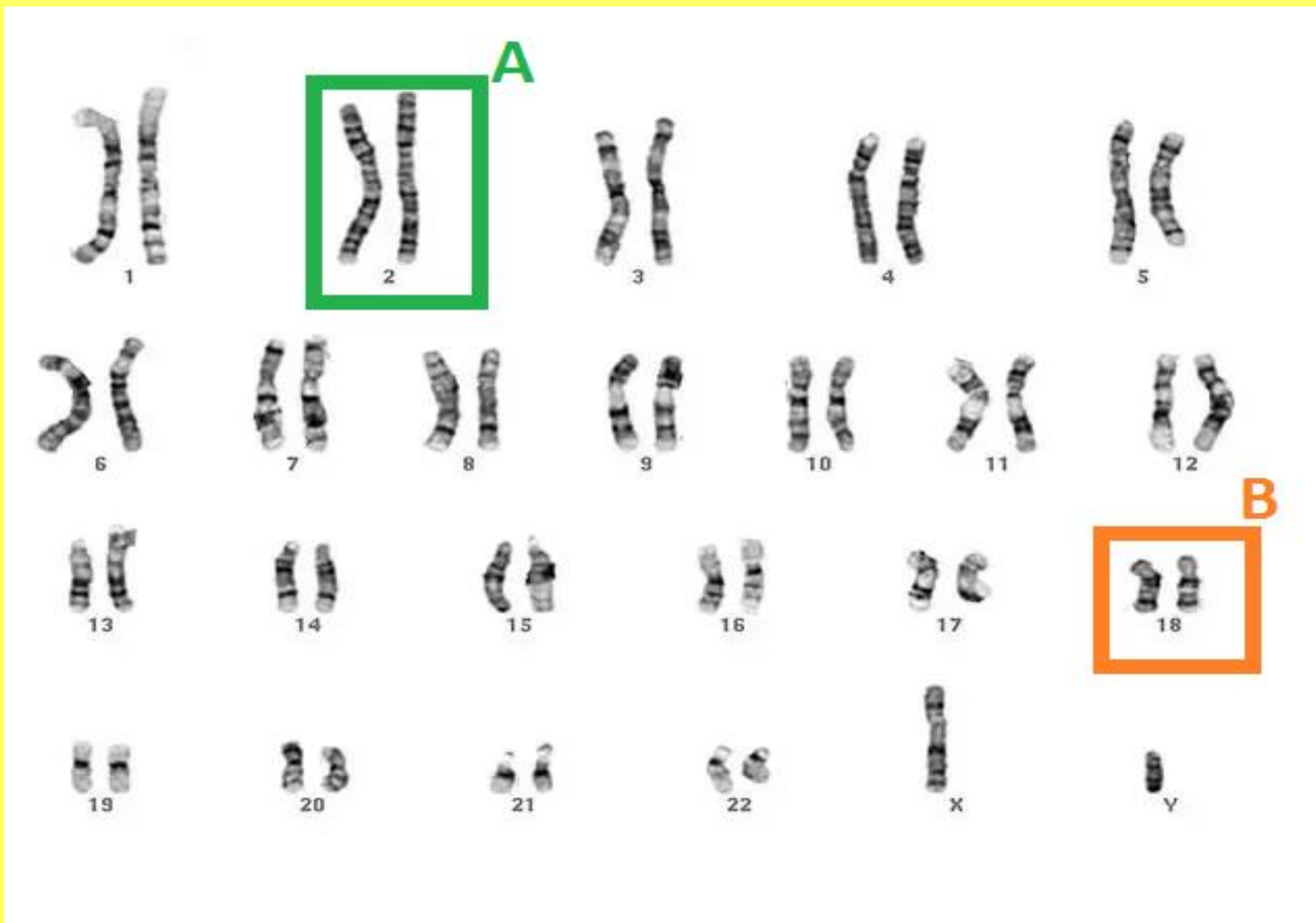
# Vazba genů

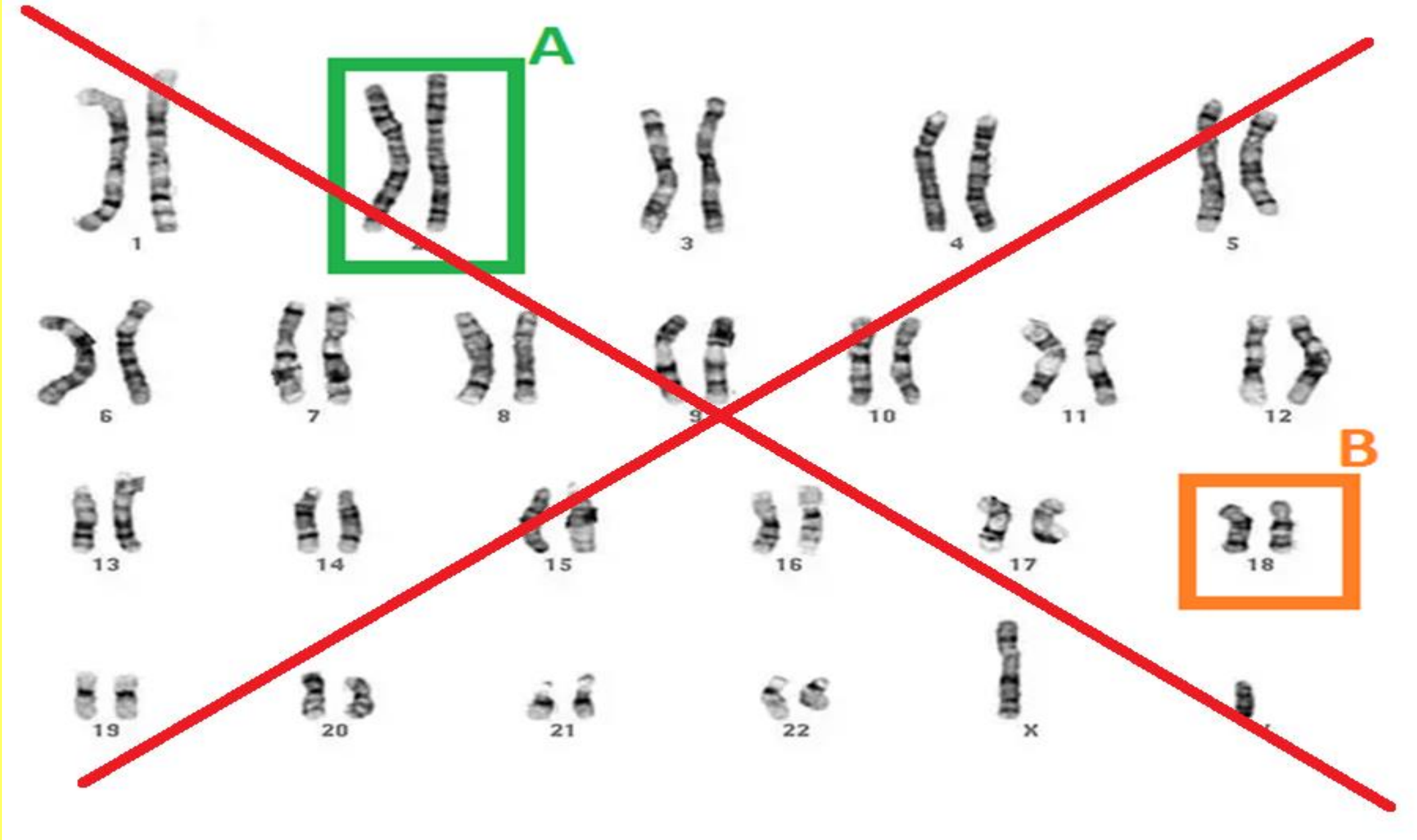
# Vazba genů

---

- Vazba genů = geny jsou lokalizovány na stejném chromozomu říkáme, že jsou z jedné vazebné skupiny
- Pokud pozorujeme geny z jedné vazebné skupiny, Mendelova pravidla mají omezenou platnost (především druhé a čtvrté pravidlo) a platí Morganova pravidla:





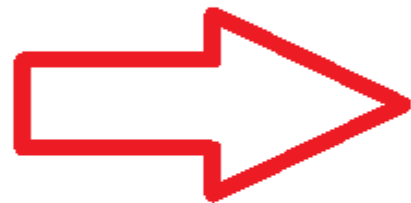


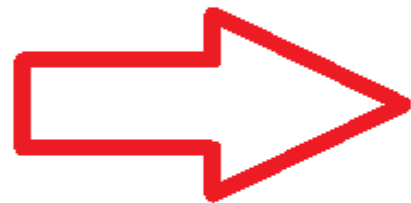
# Vazba genů

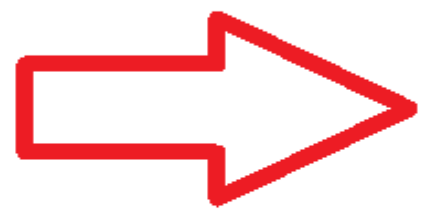
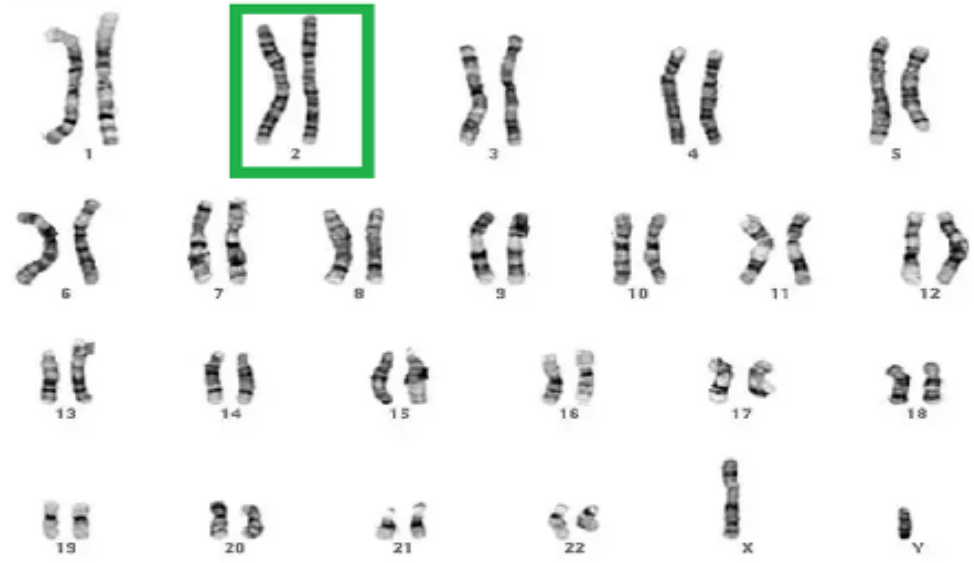
---

- **Vazba genů = geny jsou lokalizovány na stejném chromozomu říkáme, že jsou z jedné vazebné skupiny**
- Pokud pozorujeme geny z jedné vazebné skupiny, Mendelova pravidla mají omezenou platnost (především druhé a čtvrté pravidlo) a platí Morganova pravidla:







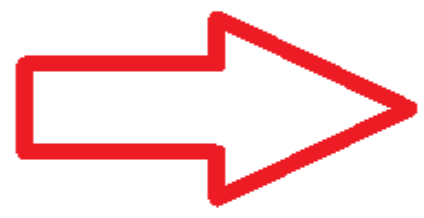
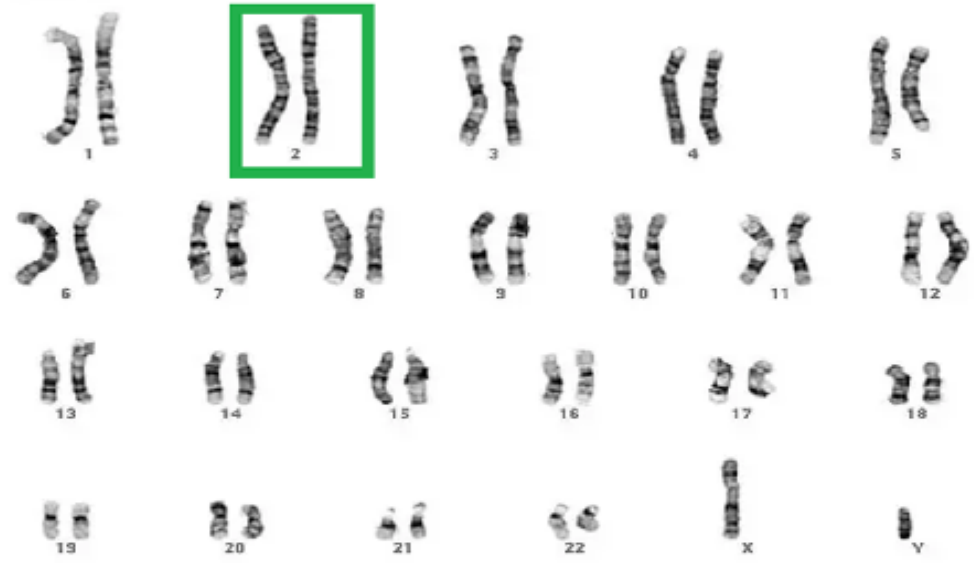


# Morganove pravidla

---

- **Geny jsou uspořádány na chromosomech lineárně za sebou a tvoří tzv. Vazební skupinu**
- Organismus má tolik vazebných skupin, kolik má chromozomových párů (žena 23, muž 23+Y)
- Mezi jednotlivými chromozomy může docházet k re-kombinaci alel v procesu crossing-overu (v profázi I. heterotypického dělení meiózy)

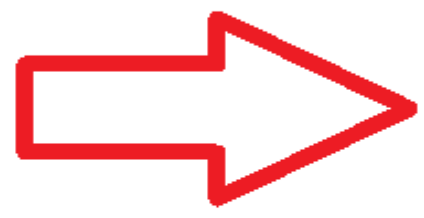
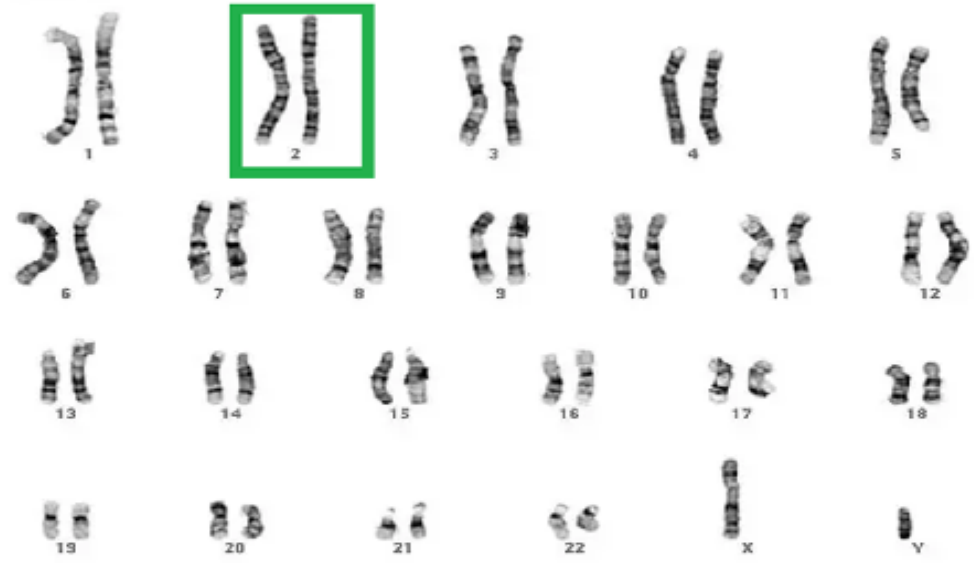




# Morganove pravidla

---

- Geny jsou uspořádány na chromosomech lineárně za sebou a tvoří tzv. Vazební skupinu
- **Organismus má tolik vazebných skupin, kolik má chromozomových párů (žena 23, muž 23+Y)**
- Mezi jednotlivými chromozomy může docházet k re-kombinaci alel v procesu crossing-overu (v profázi I. heterotypického dělení meiózy)



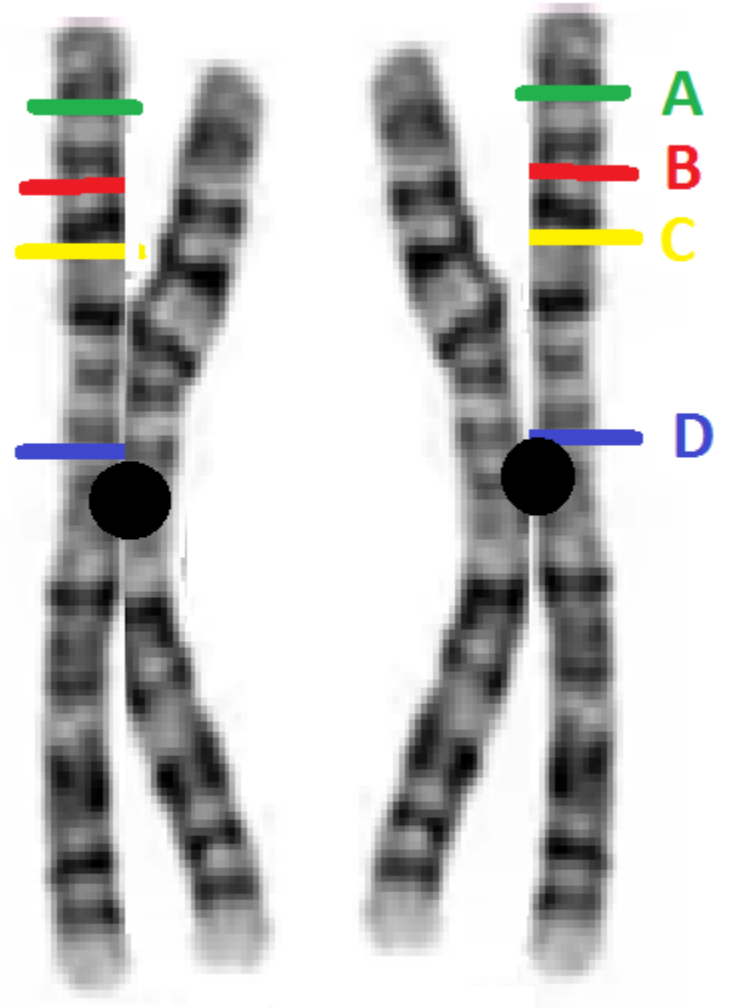
# Morganove pravidla

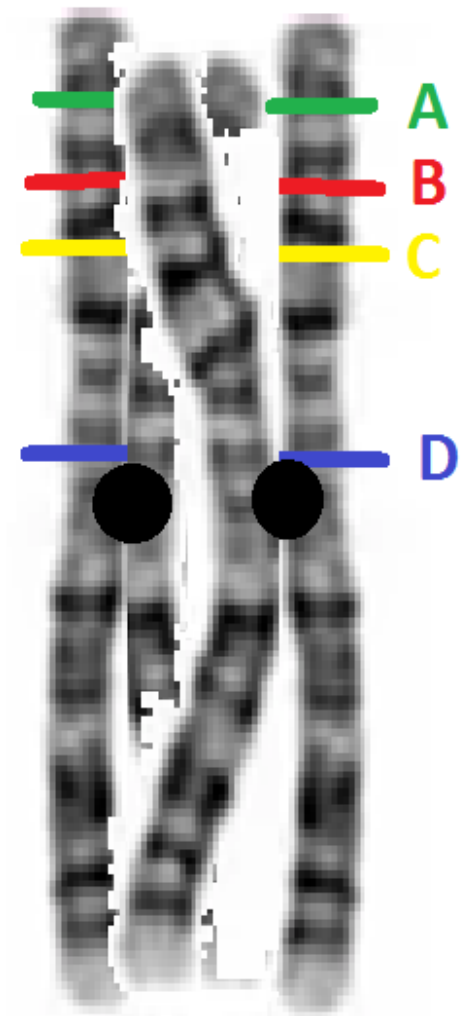
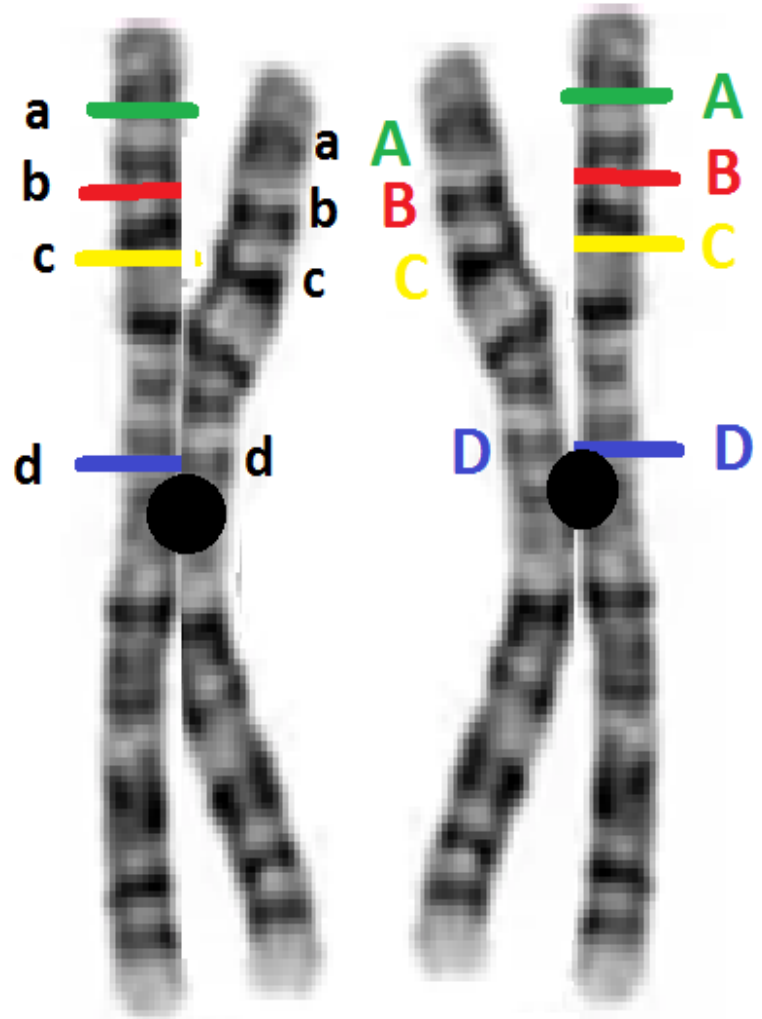
---

- Geny jsou uspořádány na chromosomech lineárně za sebou a tvoří tzv. Vazební skupinu
- Organismus má tolik vazebných skupin, kolik má chromozomových párů (žena 23, muž 23+Y)
- **Mezi jednotlivými chromozomy může docházet k re-kombinaci alel v procesu crossing-overu (v profázi I. heterotypického dělení meiózy)**



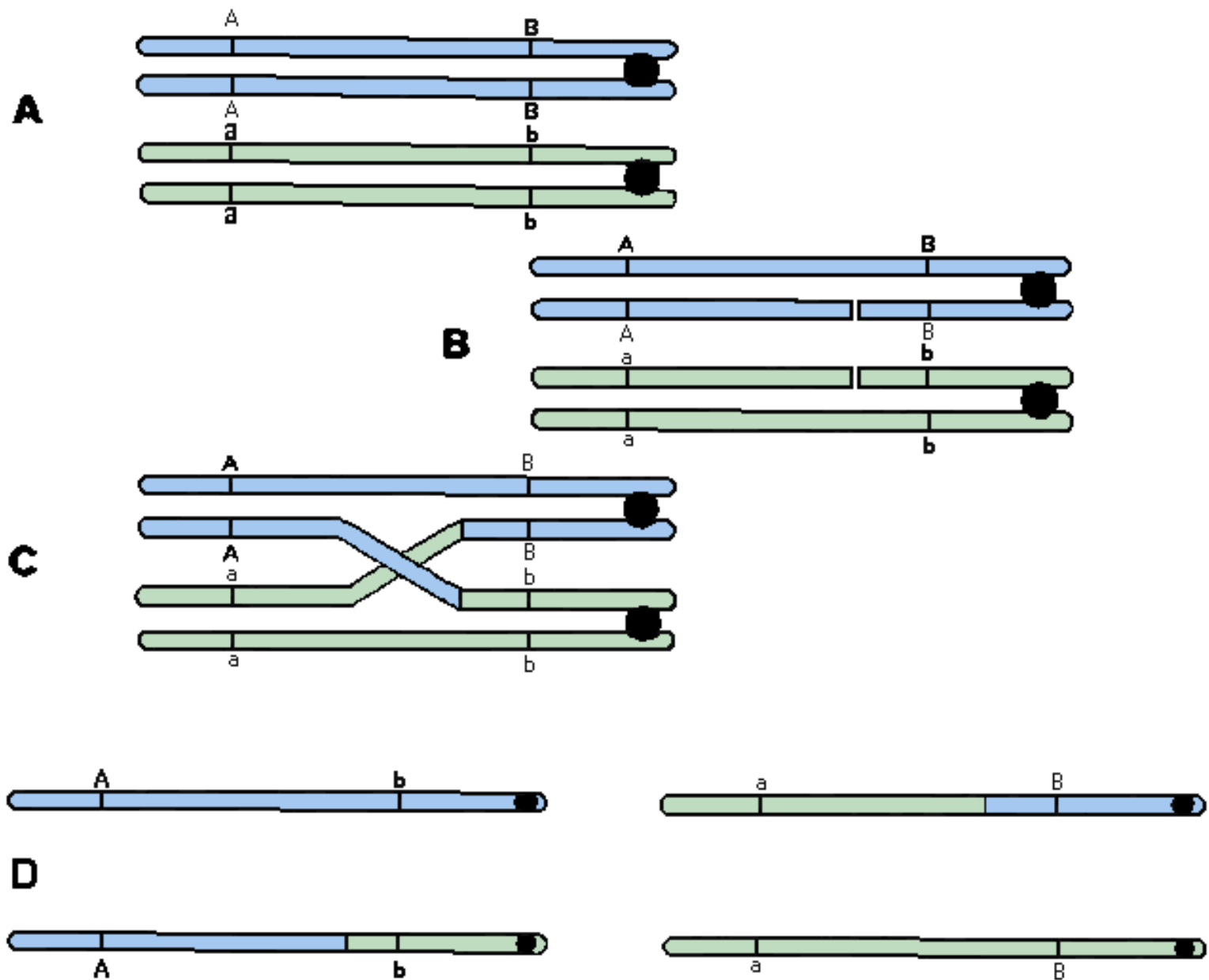
**S- fáza**





# Crossing over

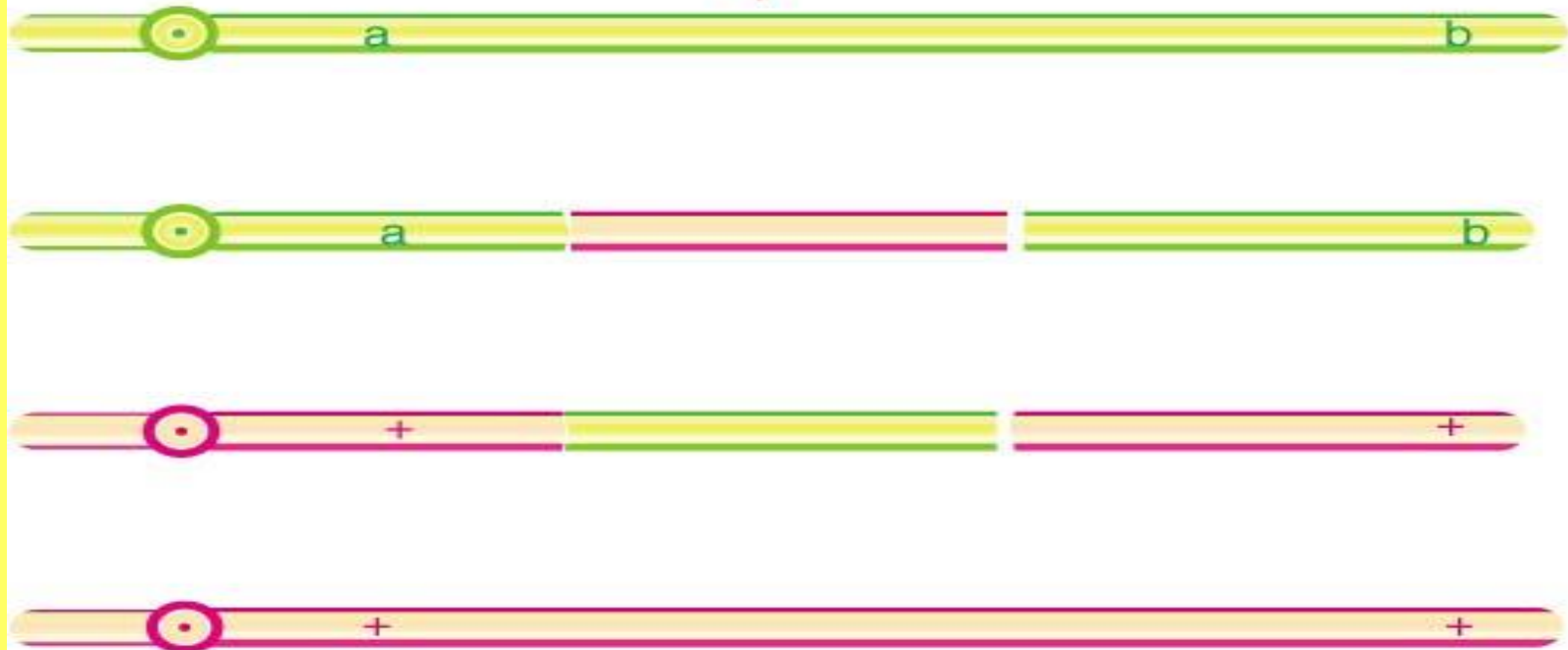
- **Výměna identických segmentů mezi homologickými chromozomy**
- **Zajišťuje nové kombinace-rekombinace genů**
- **Probíhá během gamtogeneze**
- **Jednoduchý, dvojitý**



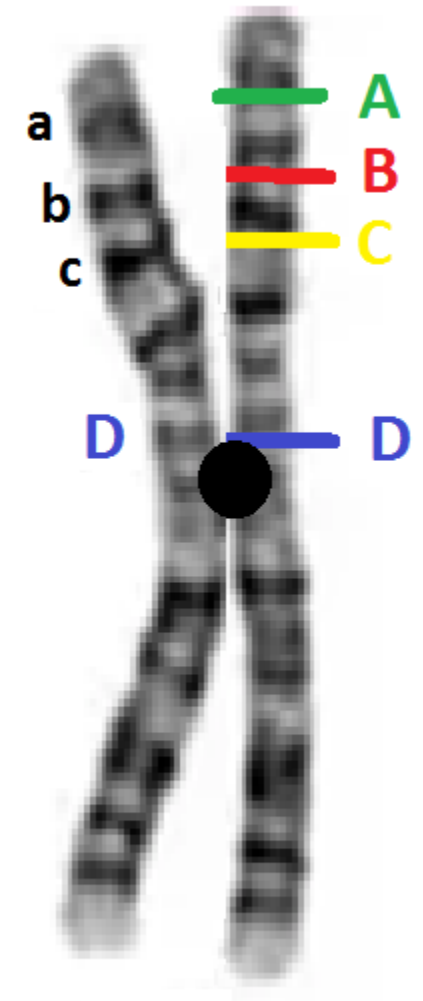
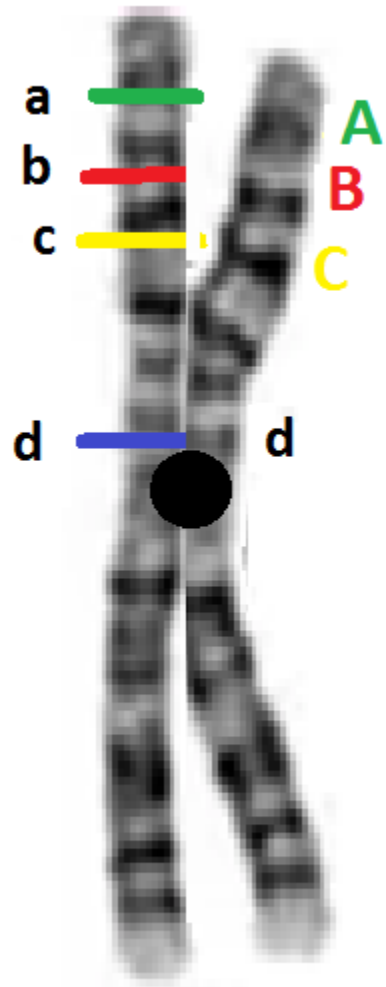




Meiosis



2 : 2  
all parental



# Gény na rôznych chromozónoch:

„Zlomkový zápis“:

**Sledované gény**

**Fáza cis**

**Fáza trans**

Dominantní homozygoti *AABB*

$$\frac{A B}{A B}$$

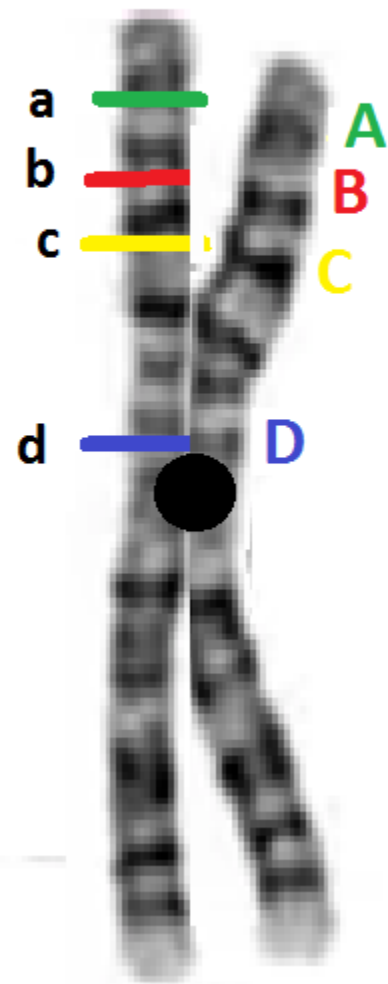
Heterozygoti *AaBb*

$$\frac{A B}{a b}$$
$$\frac{A b}{a B}$$

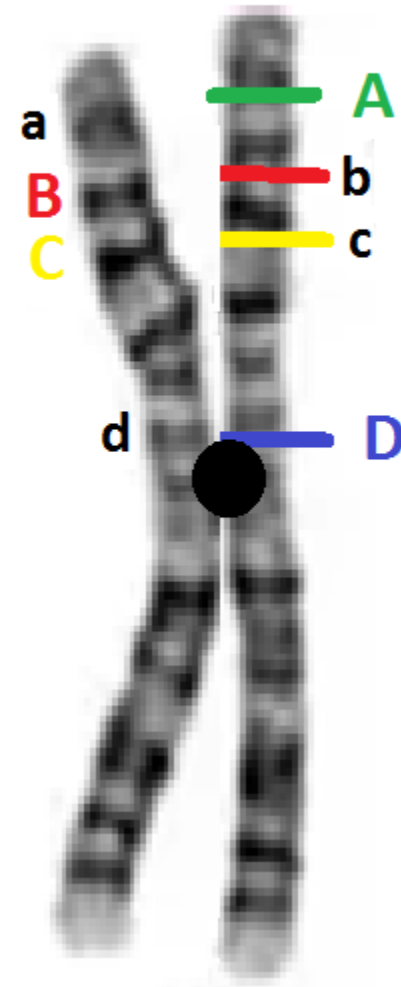
Recesívni homozygoti *aabb*

$$\frac{a b}{a b}$$

### CIS (coupling)



### TRANS (repulsion)



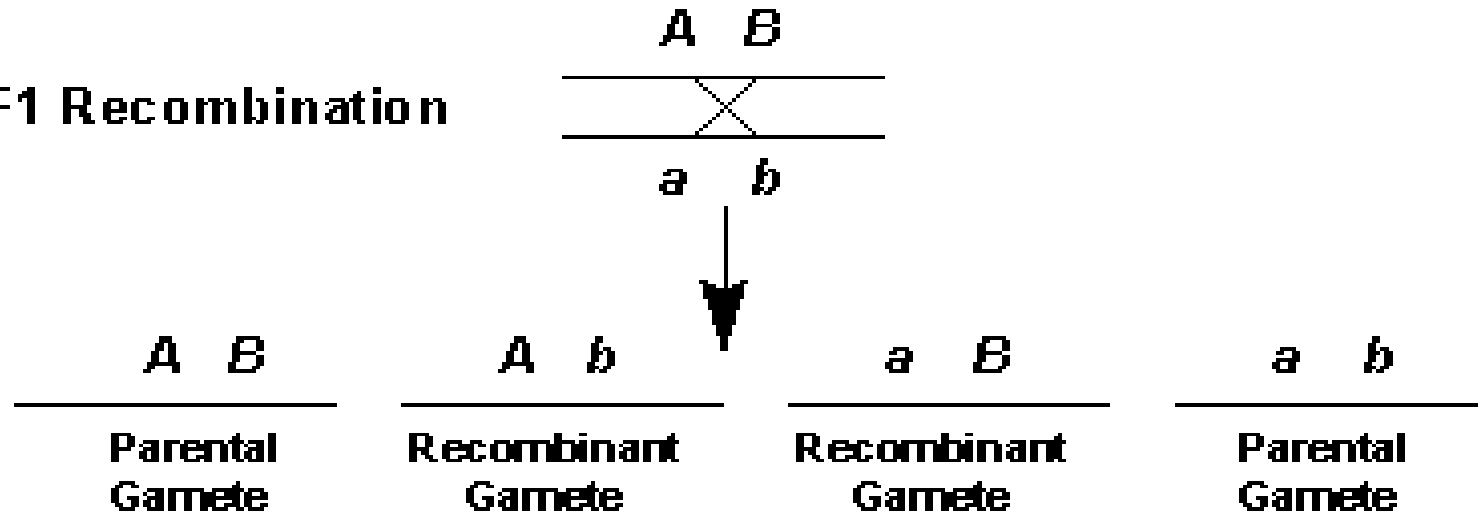
# GENOVÁ VAZBA

Dědění genů jako jednoho celku  
neseného v jednom páru  
homologických chromozomů

Jejich volná kombinovatelnost je  
omezená

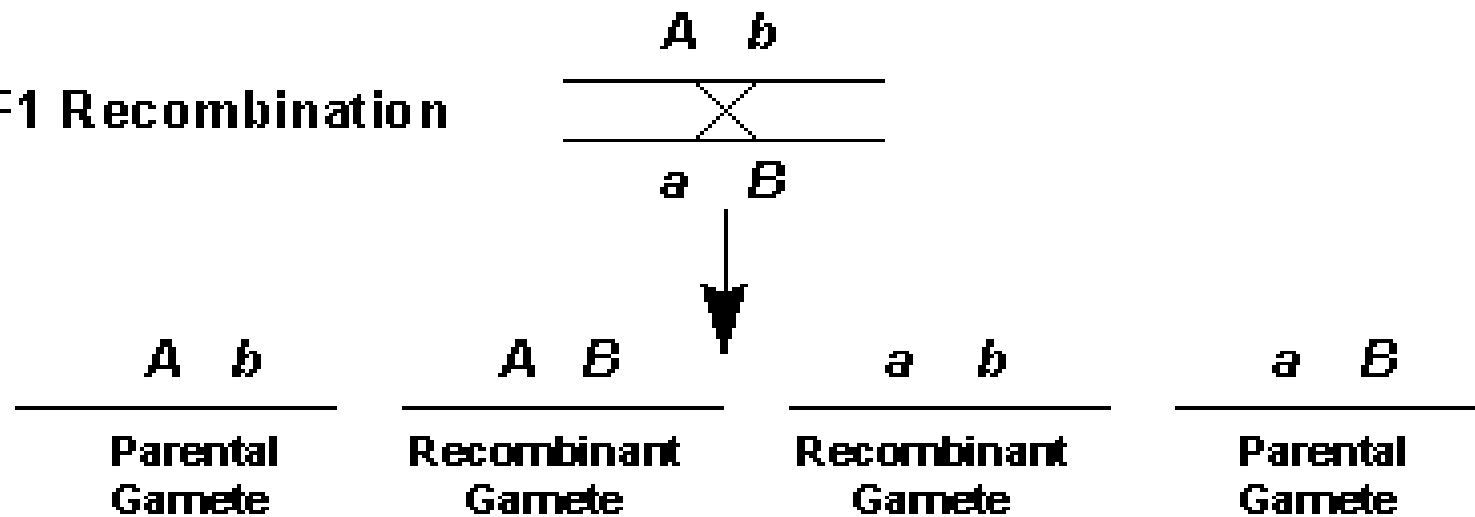
## Coupling Phase

F1 Recombination



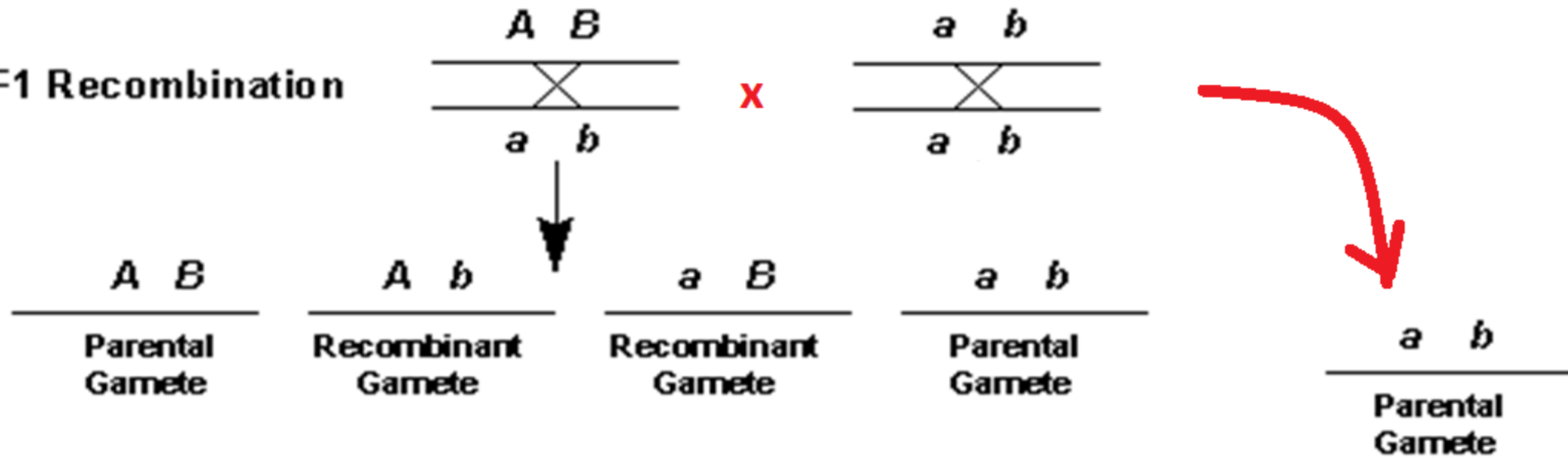
## Repulsion Phase

F1 Recombination



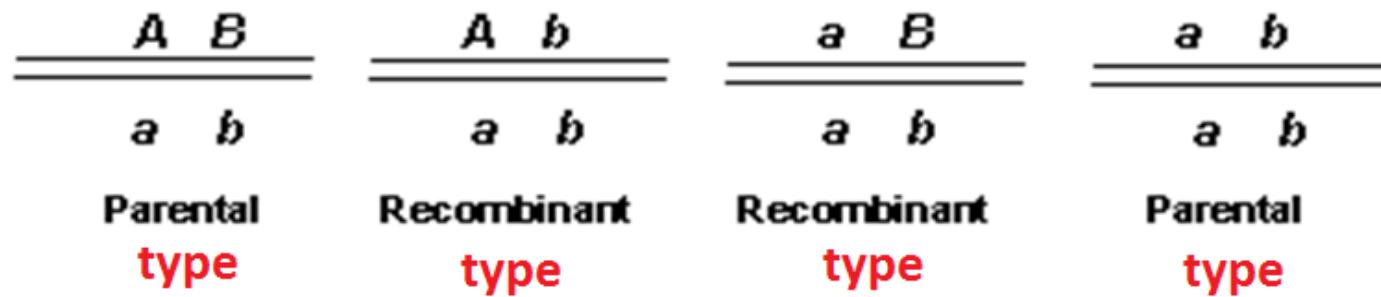
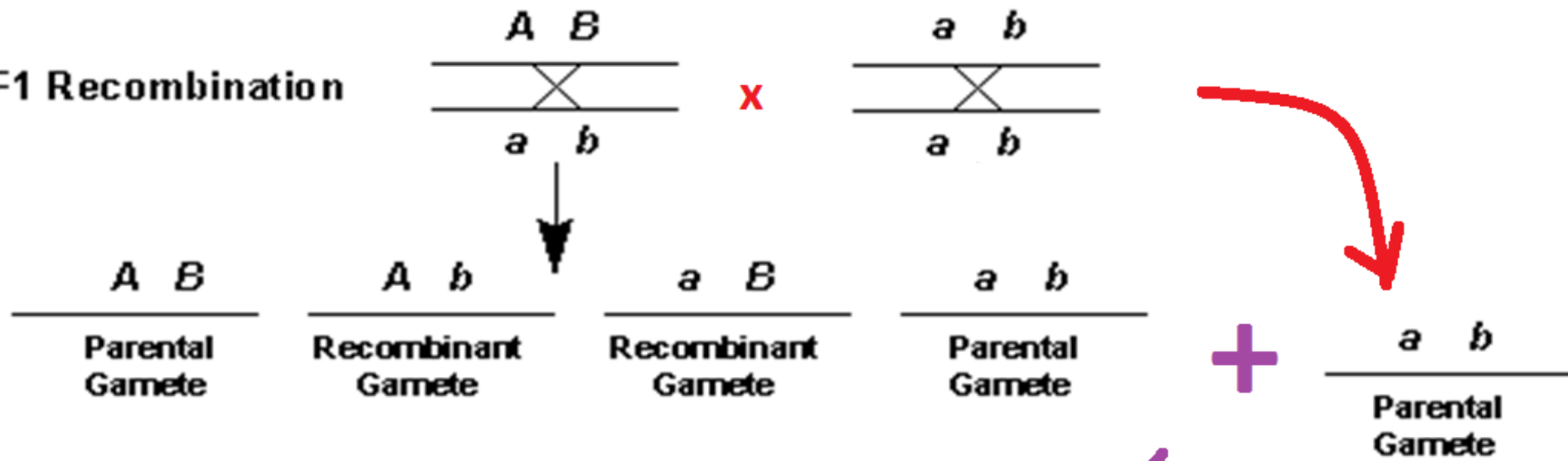
## Coupling Phase

F1 Recombination



# Coupling Phase

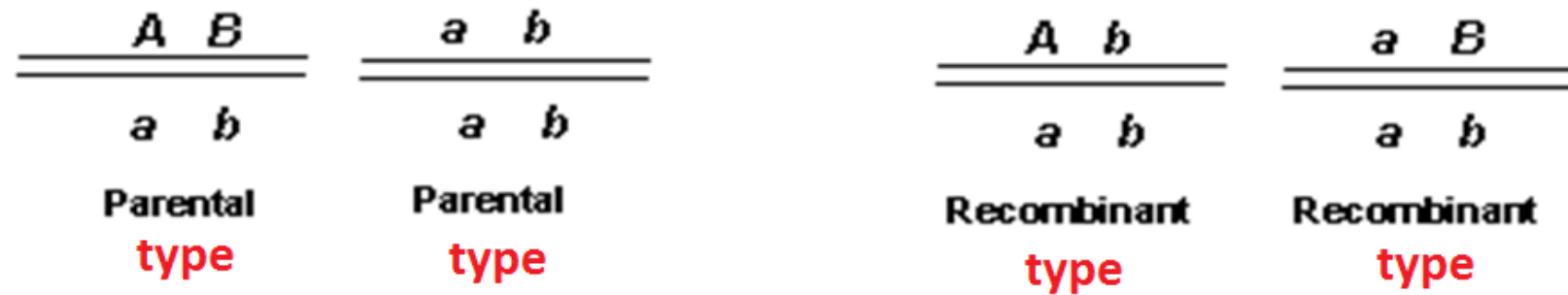
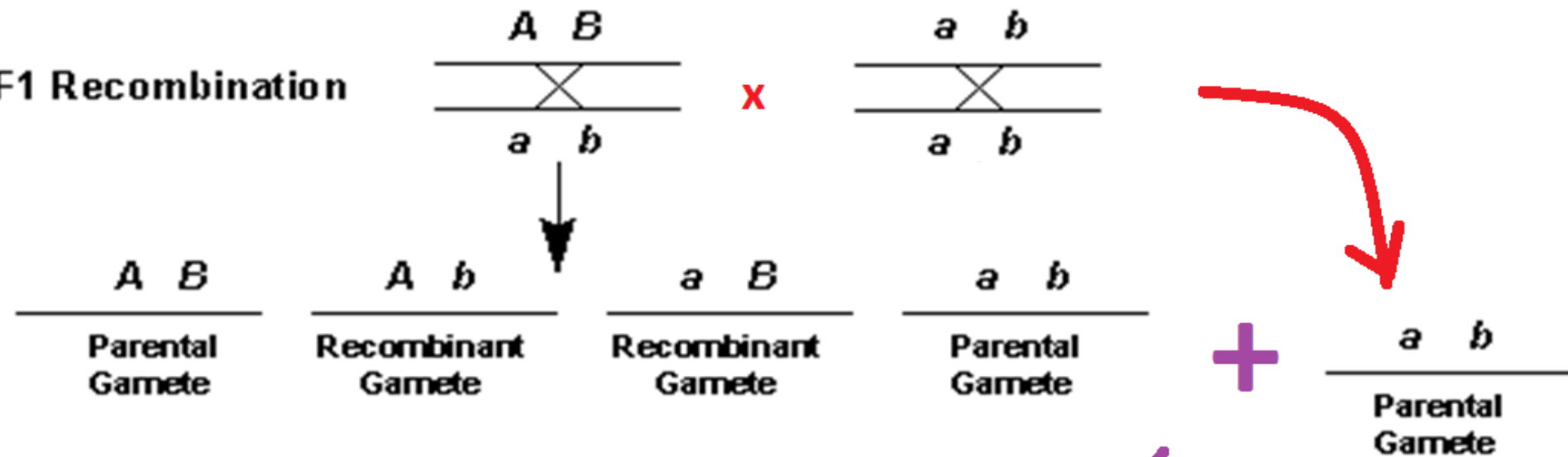
F1 Recombination





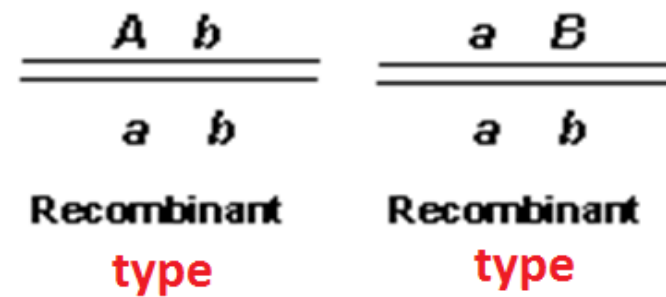
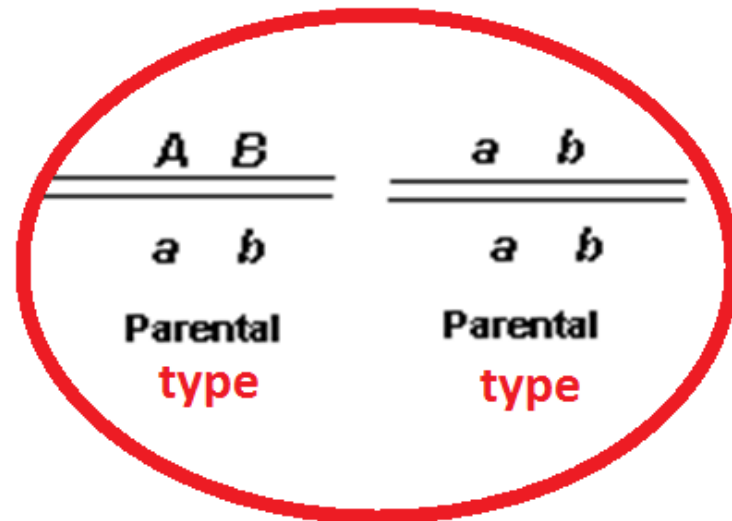
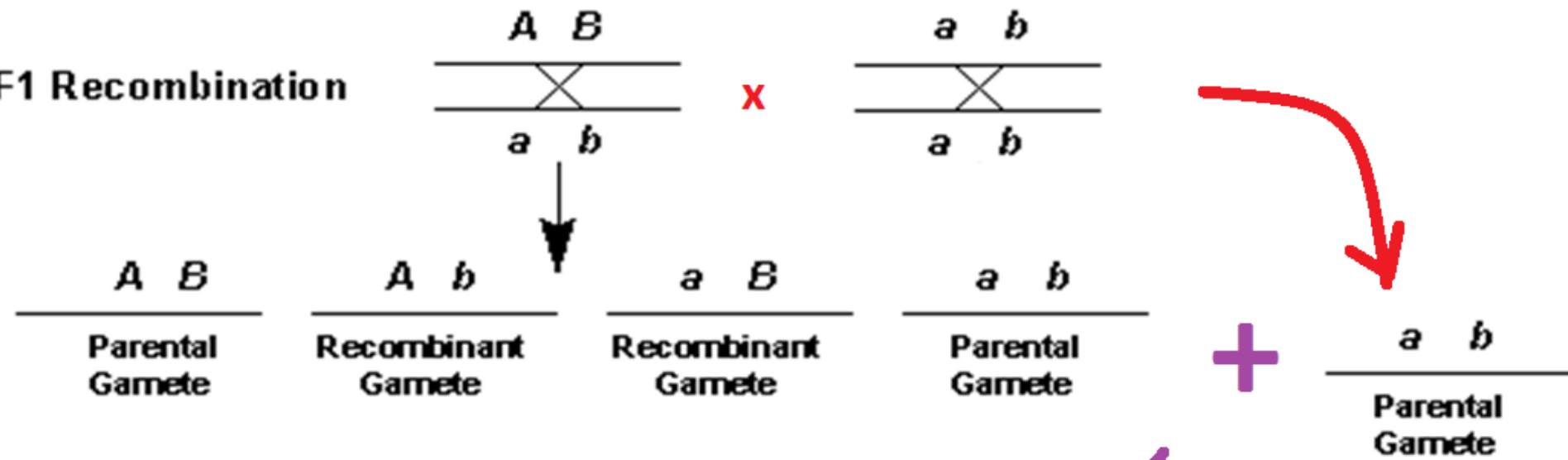
# Coupling Phase

F1 Recombination



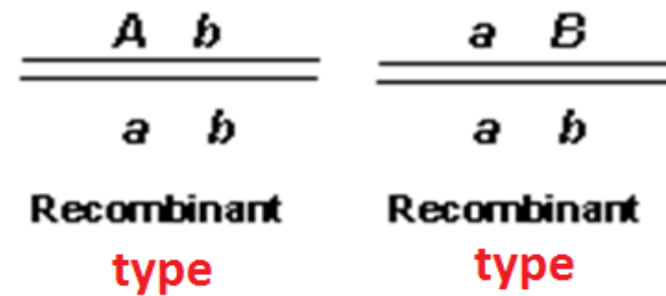
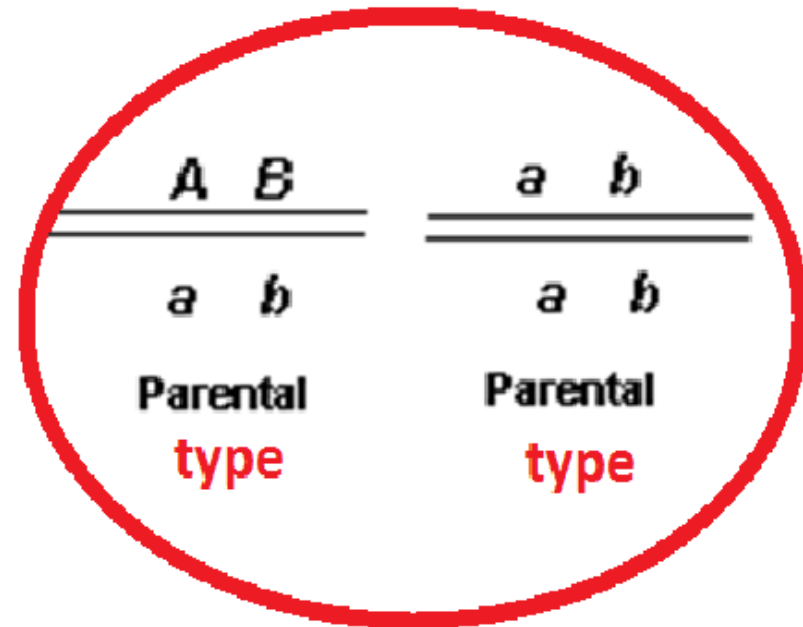
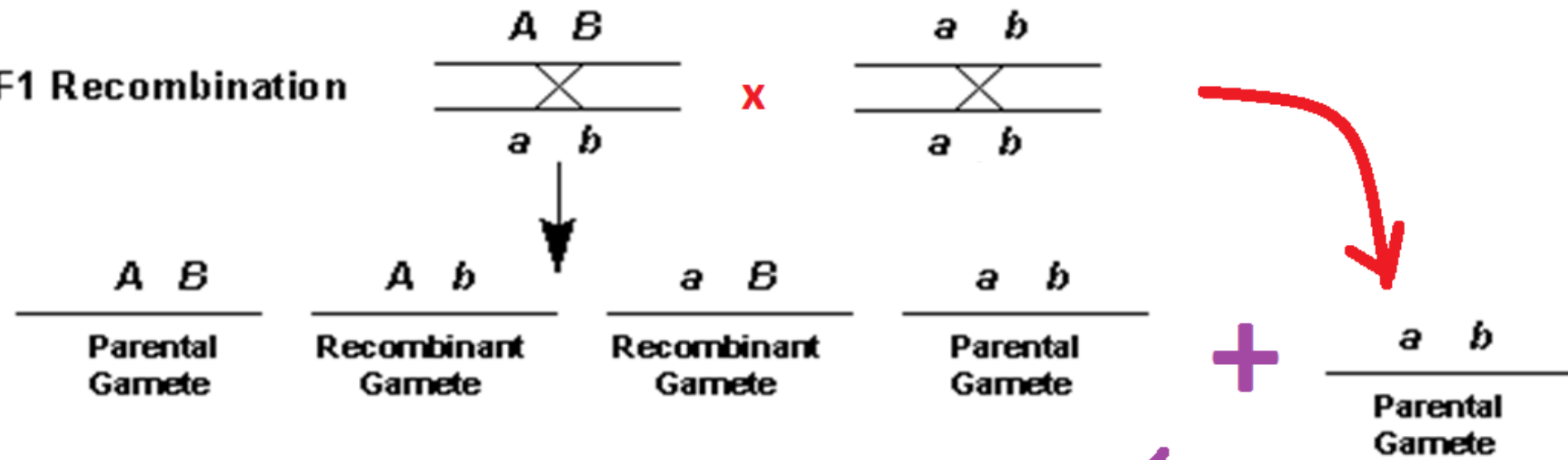
# Coupling Phase

F1 Recombination



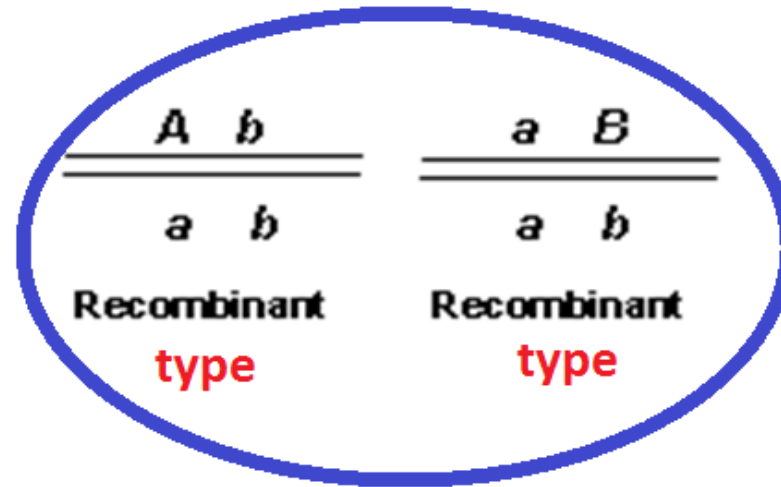
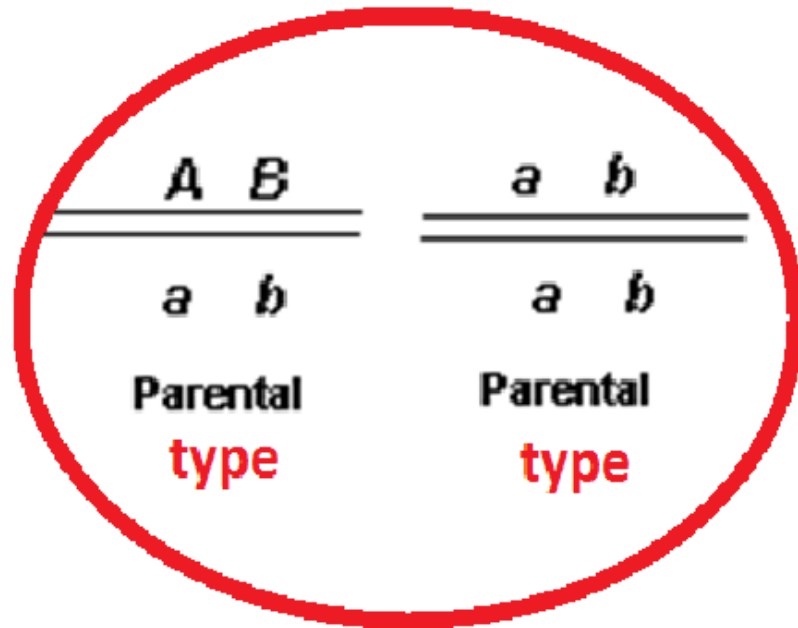
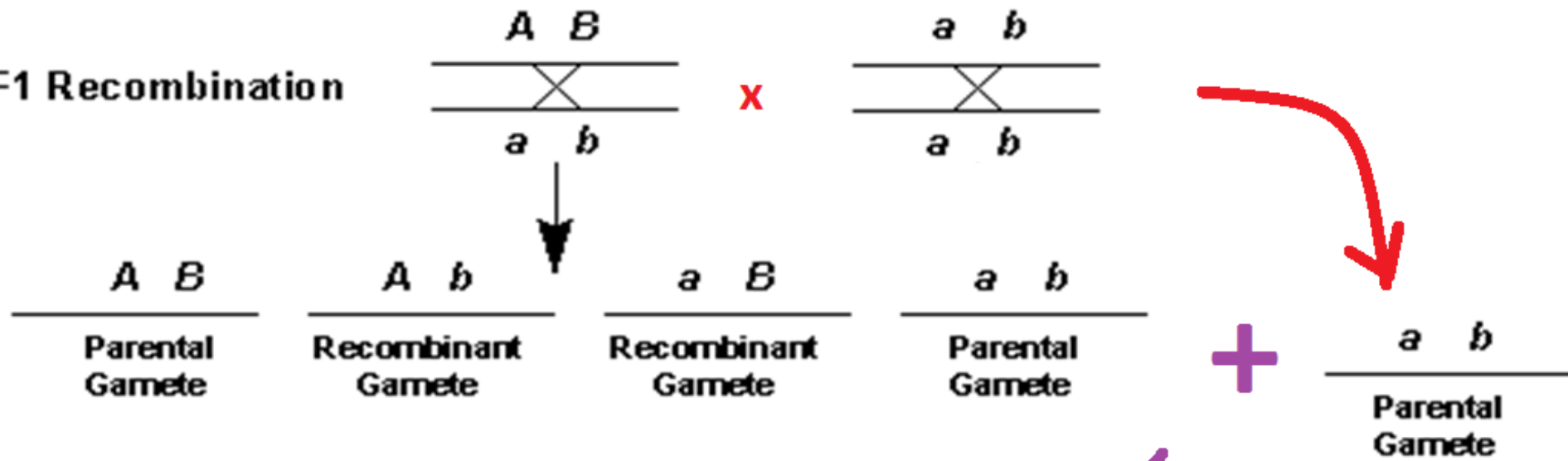
# Coupling Phase

F1 Recombination



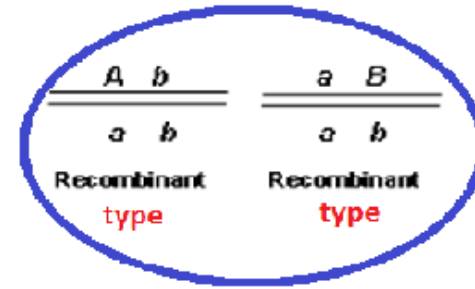
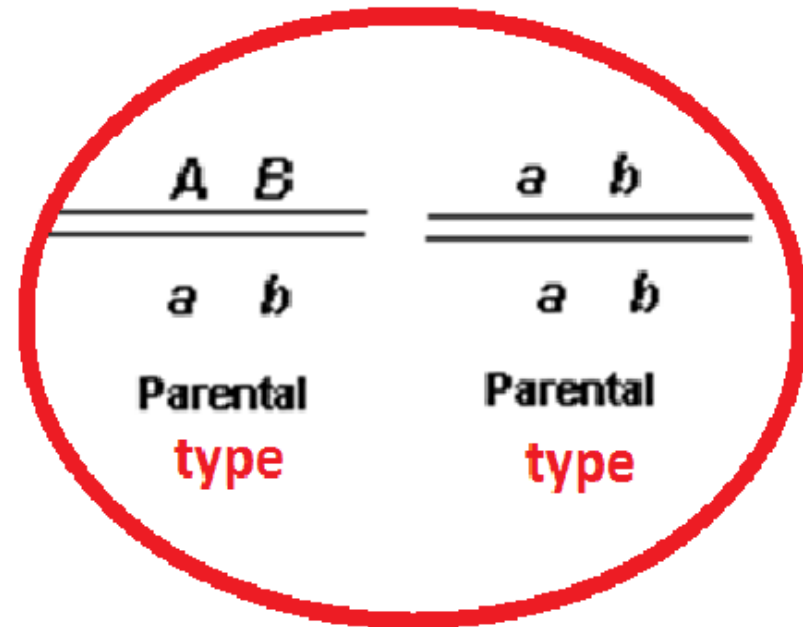
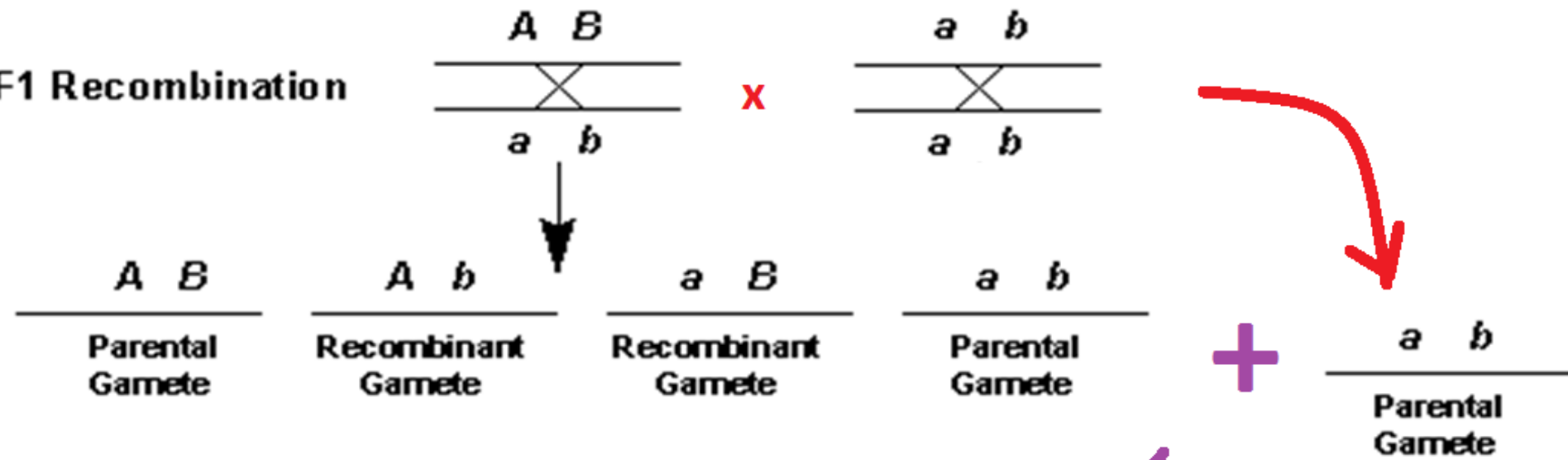
# Coupling Phase

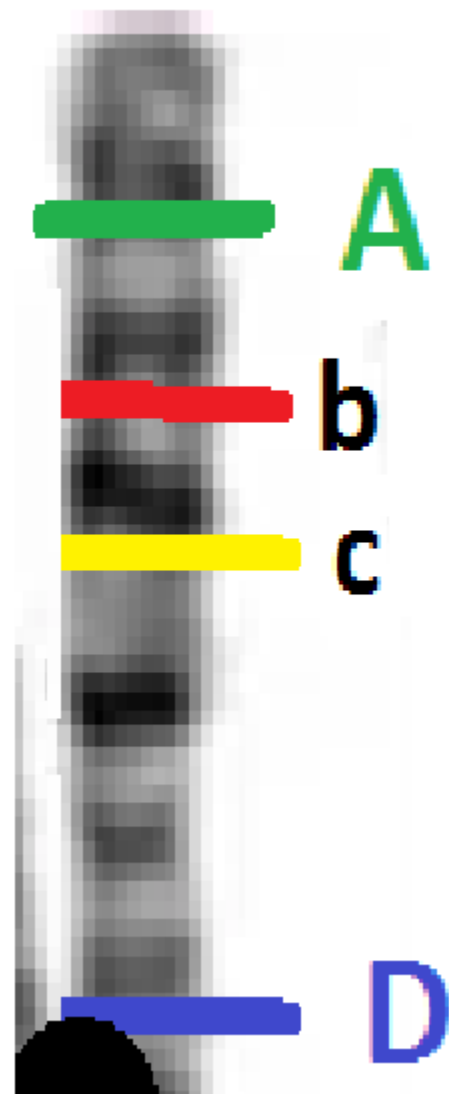
F1 Recombination



# Coupling Phase

F1 Recombination





# GENOVÁ VAZBA

---

**MORGANOVO ČÍSLO** - určuje sílu vazby genů

*$p = \text{rekombinované gamety} / \text{součet všech gamet}$*

**BATESONOVO ČÍSLO** – vyjadřuje, kolikrát častěji vznikají gamety s nerekombinovaným uspořádáním alel oproti rekombinovaným

*$c = \text{nerekombinované gamety} / \text{rekombinované gamety}$*

# Genová vazba

- **Úplná**- vzdálenost mezi sledovanými geny na chromozomu je minimální, dihybrid vytváří dva typy gamet (a ne čtyři jako při volné kombinovatelnosti)
- **Neúplná**- vzdálenost je větší, možnost crossing-overu, 4 typy gamétv F1 generaci, **ALE! Frekvence rekombinovaných tříd je vždy nižší než rodičovských - nerekombinovaných**



Objev vazby:

**1906 W. BATESON, R.C.Punnet-**

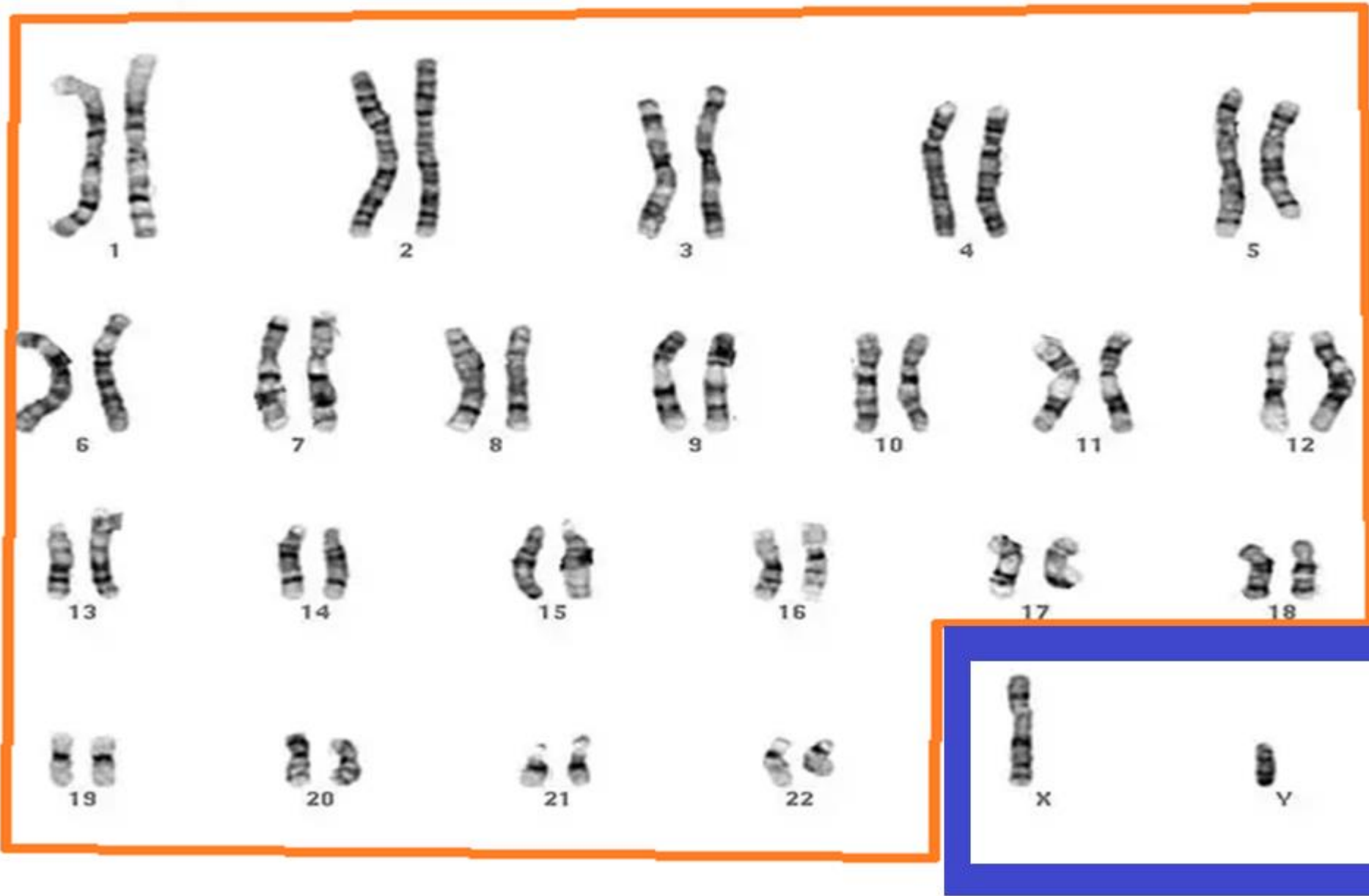
experimenty s hrachorem

# Vazba na pohlaví

---

- **Autosomy:** nepohlavní chromozomy (22 párů chromozomů u člověka)
- **Gonosomy:** pohlavní chromozomy (1 pár u člověka: X a Y)
- Gonosomy značné části savců se liší, u Homo sapiens je chromozom Y podstatně menší







X



Y

# Pohlaví

---

- Pohlaví nesoucí dva stejné gonozomy se nazývá **homogametické** (žena = XX), pohlaví s různými gonozomy je **heterogametické** (muž = XY).
- „Lidské“ dělení pohlaví není univerzální, patří k typu **DROSOPHILA**. U ptáků (např. slepice) je tomu naopak, XX má kohout, XY slepice (typ **ABRAXAS**). U včel je samice XX a samec je haploidní-X (typ **HABRACON**)

# Gonosomy

---

Mají:

- **homologický úsek-** stejný u X i Y
- Nehomologický úsek-liší se u obou pohlavních chromozomů



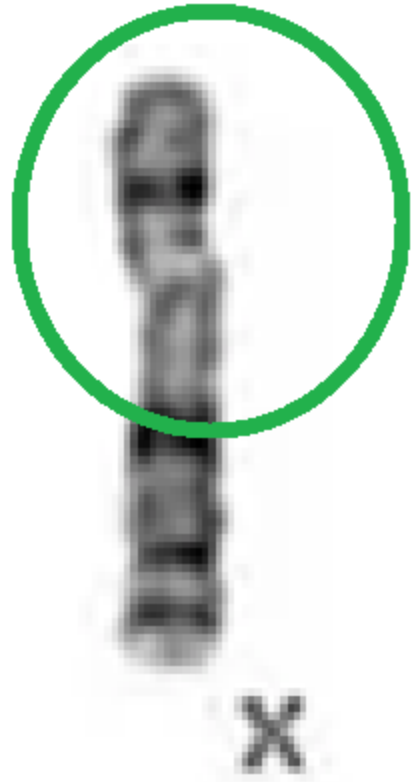


# Gonozómy

---

Majú:

- homologický úsek- stejný u X i Y
- **Nehomologický úsek**- liší se u obou pohlavních chromozomů





1



2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21



22



X



Y

# Gonosomy

---

Znaky vázané na pohlaví:

-**Úplně:** geny se nacházejí v nehomologickém úseku

-**Neúplně:** geny se nacházejí homologickém úseku: zde pro ně platí Mendelova i Morganova pravidla

Pravidla dědění znaků úplně vázaných na pohlaví:

Dědičnost křížem

Přímá dědičnost

# Gonosomy

---

Znaky vázané na pohlaví:

-**Úplně:** geny se nacházejí v nehomologickém úseku

-**Neúplně:** geny se nacházejí homologickém úseku: zde pro ně platí Mendelova i Morganova pravidla

Pravidla dědění znaků úplně vázaných na pohlaví:

**Dědičnost křížem**

**Přímá dědičnost**



# Daltonismus

Protanopie - nerozeznávání červené barvy

Deutanopie- nerozeznávání zelené barvy

Tritanopie - nerozeznávání modré barvy (gen **NENÍ** na chromosomu X)



NORMAL VISION



DEUTERANOMALY



PROTANOPIA



TRITANOPIA

# Daltonismus

Protanopie - nerozeznávání červené barvy

Deuteranopie- nerozeznávání zelené barvy

Tritanopie - nerozeznávání modré barvy (gen NENÍ na chromosomu X)



NORMAL VISION



DEUTERANOMALY



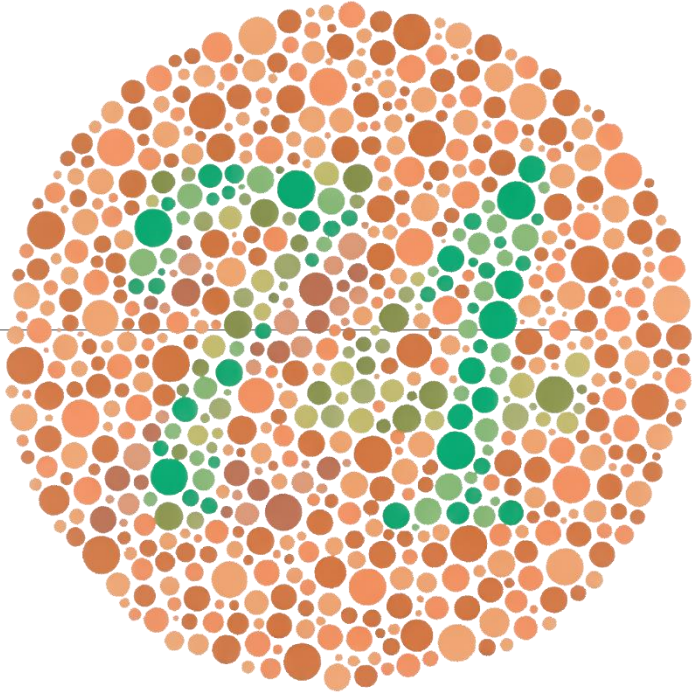
PROTANOPIA



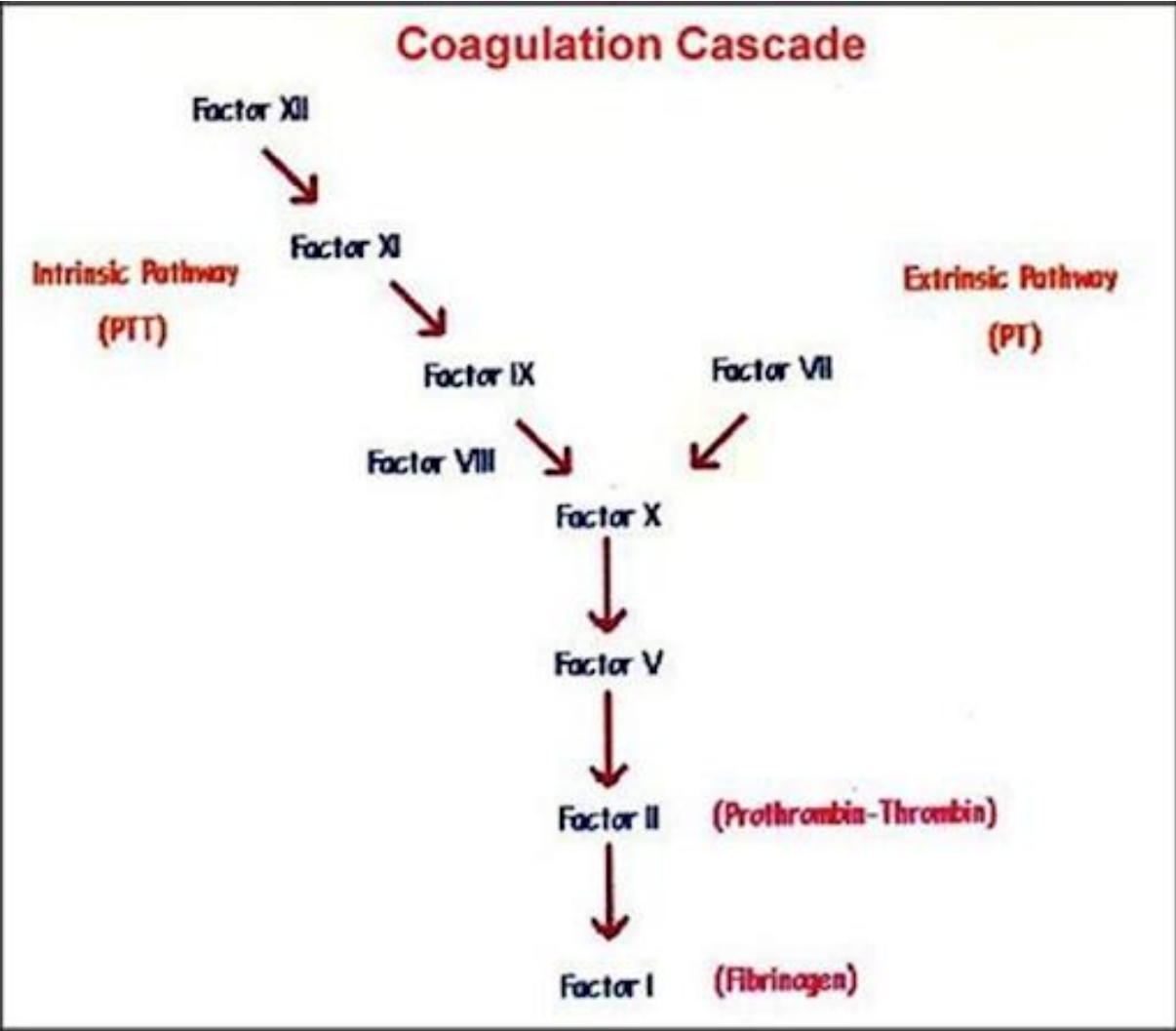
TRITANOPIA



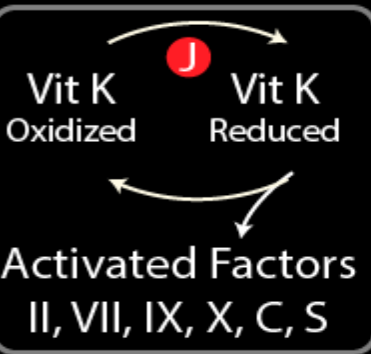




shutterstock.com · 405881314



# THROMBOSIS PATHWAY

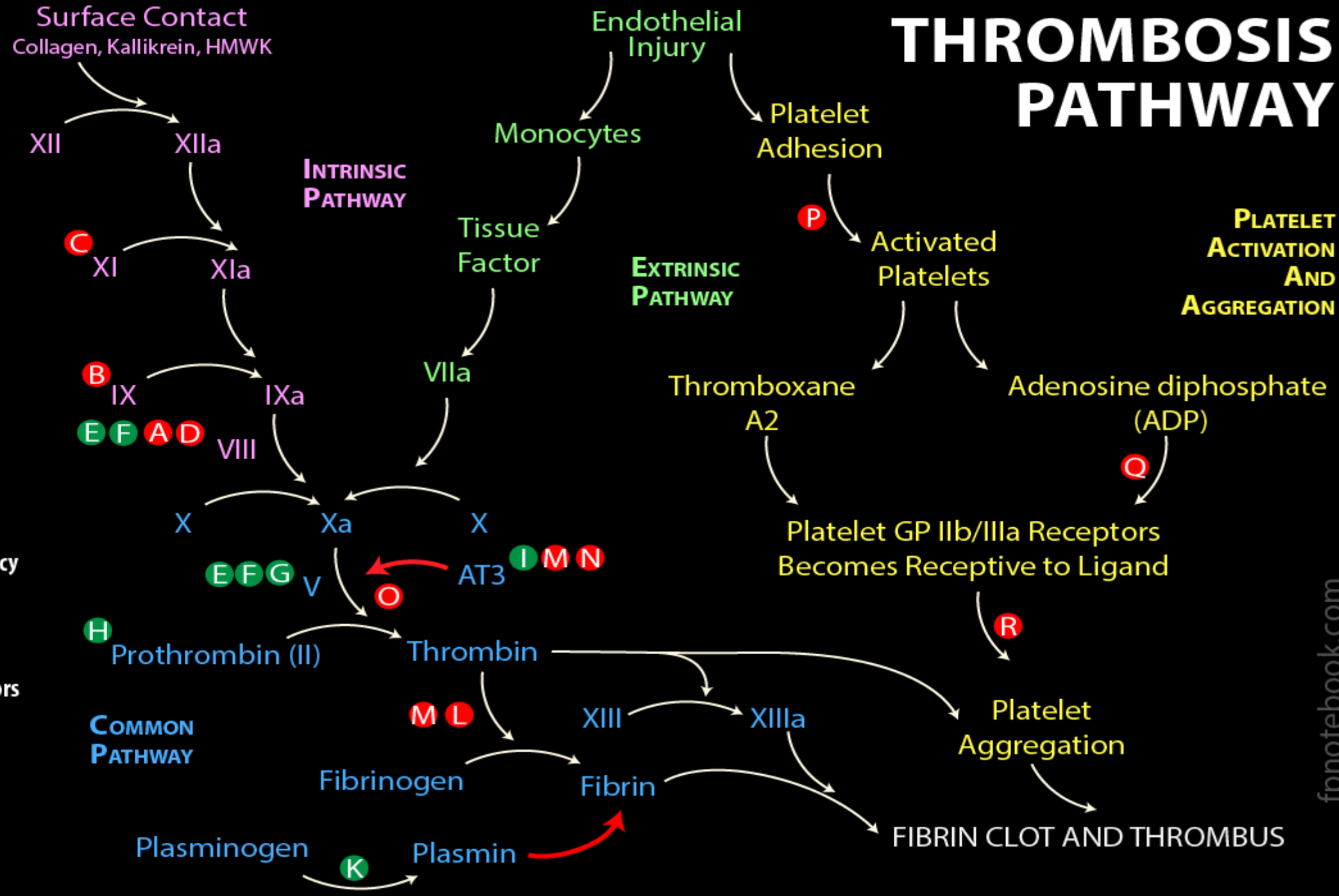


- BLEEDING DISORDERS**
- A** Hemophilia A
  - B** Hemophilia B
  - C** Hemophilia C
  - D** Von Willebrand Disease

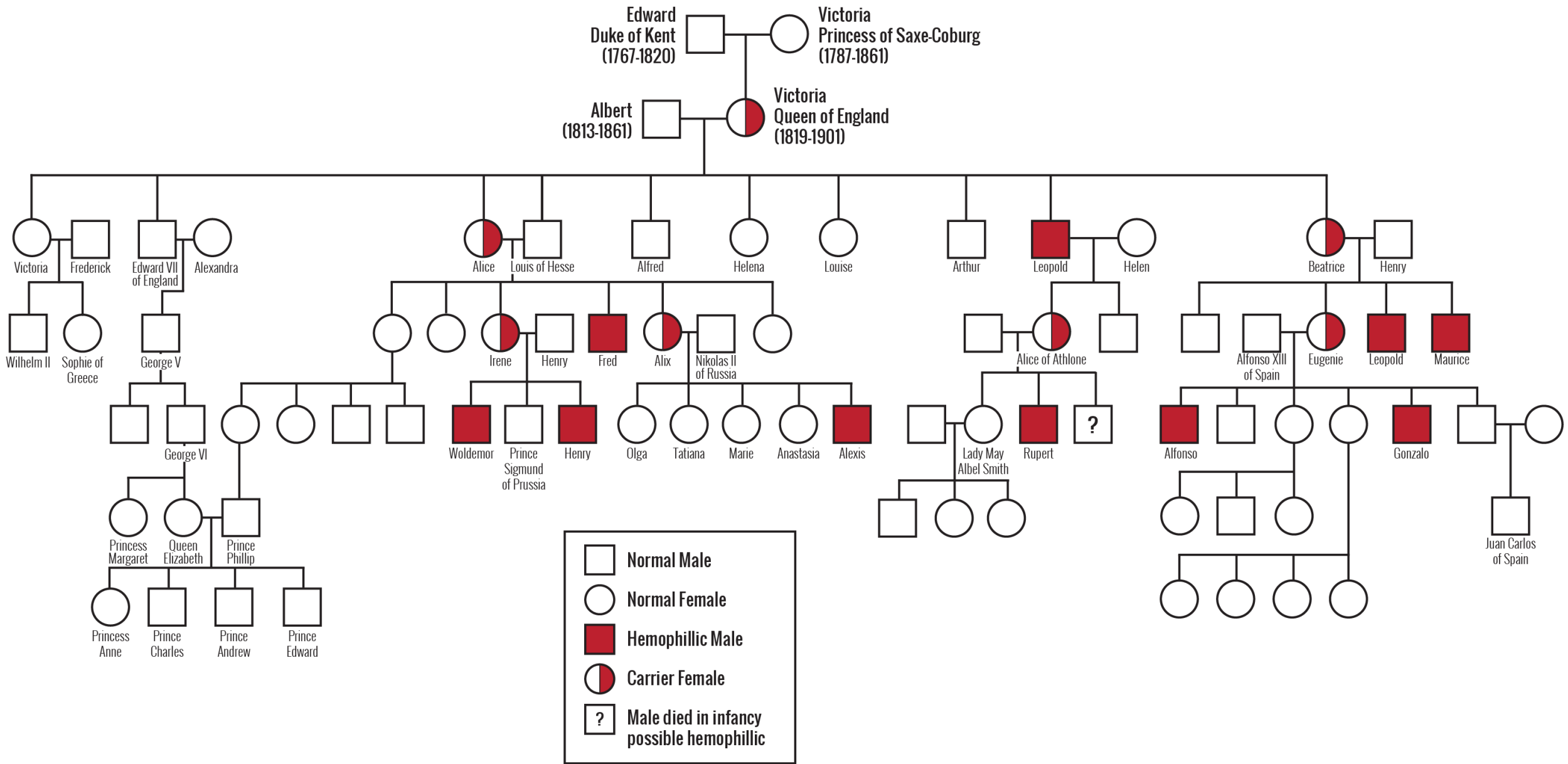
- THROMBOPHILIAS**
- E** Protein C Deficiency
  - F** Protein S Deficiency
  - G** Factor 5 Leiden
  - H** Prothrombin 20210
  - I** Antithrombin 3 Deficiency

- MEDICATIONS**
- J** Warfarin
  - K** Thrombolytics
  - L** Direct Thrombin Inhibitors
  - M** Heparin
  - N** LMW Heparin
  - O** Xa Inhibitors
  - P** Aspirin
  - Q** ADP Receptor Inhibitor
  - R** GP IIB/IIIA Inhibitor

**- INHIBITORS**   **+ PROMOTERS**

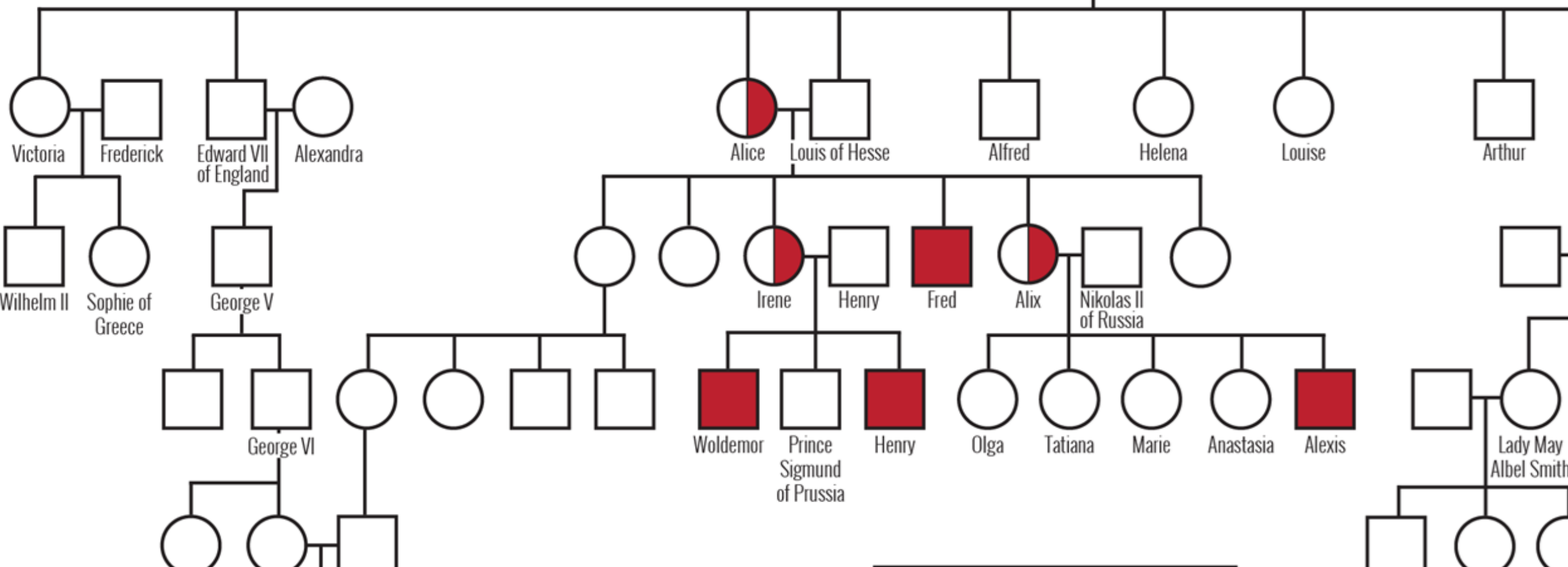




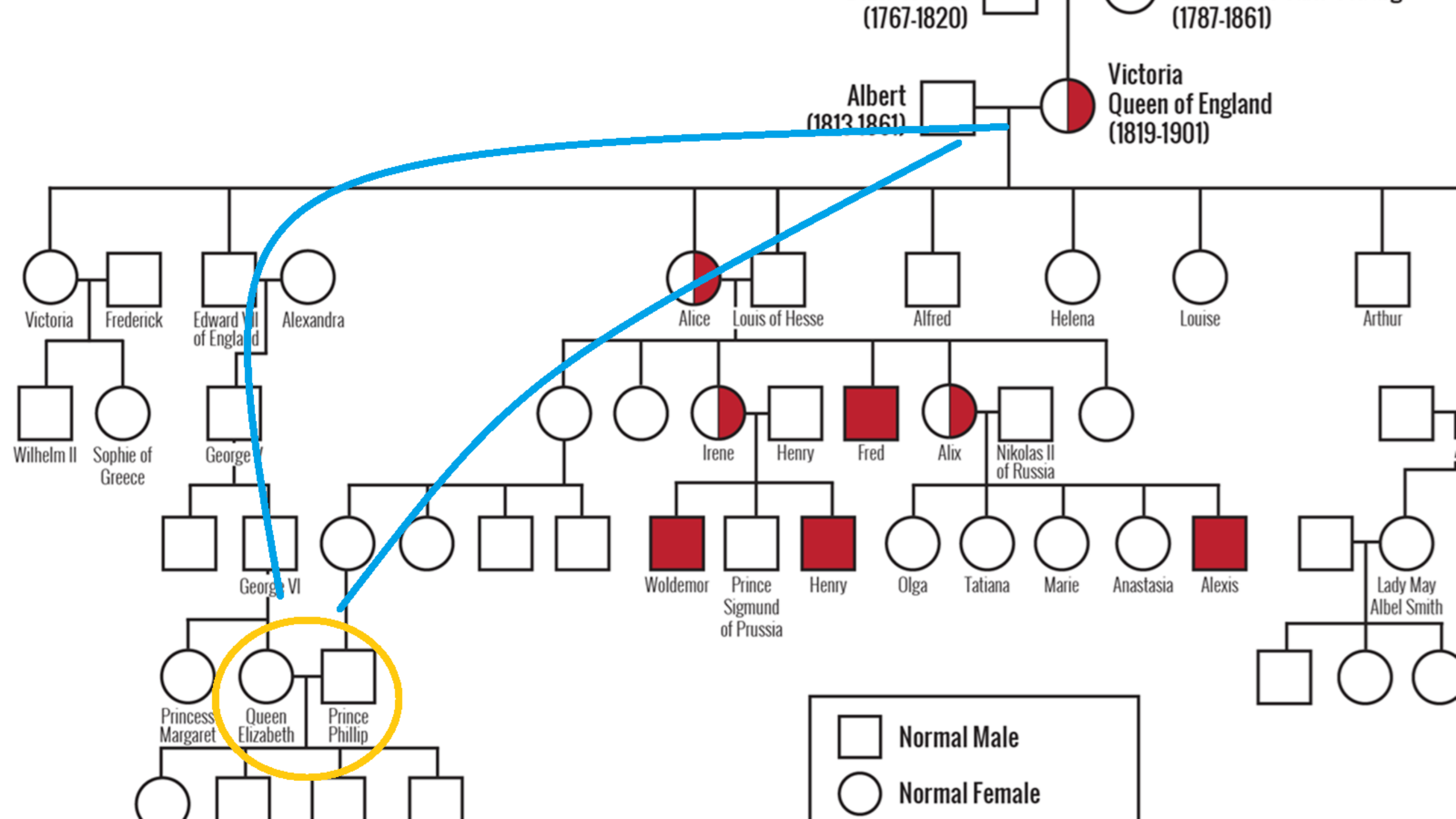


Source: "Hemophilia" by Aronova-Tiuntseva and Herreid

(1767-1820) (1787-1861)  
 Albert (1813-1861) Victoria Queen of England (1819-1901)



 Normal Male  
 Normal Female



# Dědičnost křížem

---

- P:  $X_d X_d$  x  $X_D Y$   
– Daltonička      zdravý
- $G_p$ :  $X_d$        $X_D, Y$
- $F_1$ :  $X_D X_d$        $X_d Y$   
– zdravá dcera      syn- daltonik

Je-li žena recsivní homozygot (nemocná) a muž zdravý ve znaku podmíněném genem úplně vázaným na pohlaví, pak v dále generaci dojde k tzv. dědičnosti křížem: postiženo bude opačné pohlaví než v případě rodičovské generace



# Dědičnost křížem

- P:  $X_d X_d$  x  $X_D Y$   
– Daltonička      zdravý
- $G_p$ :  $X_d$        $X_D, Y$
- $F_1$ :  $X_D X_d$ ,  $X_d Y$   
– zdravá dcera      syn- daltonik



Je-li žena recsivní homozygot (nemocná) a muž zdravý ve znaku podmíněném genem úplně vázaným na pohlaví, pak v dále generaci dojde k tzv. dědičnosti křížem: postiženo bude opačné pohlaví než v případě rodičovské generace

# Dědičnost křížem

- P:  $X_d X_d$  x  $X_D Y$   
– Daltonička      zdravý
- $G_p$ :  $X_d$        $X_D, Y$
- $F_1$ :  $X_D X_d$        $X_d Y$   
– zdravá dcera      syn- daltonik



Je-li žena recsivní homozygot (nemocná) a muž zdravý ve znaku podmíněném genem úplně vázaným na pohlaví, pak v dále generaci dojde k tzv. dědičnosti křížem: postiženo bude opačné pohlaví než v případě rodičovské generace

# Dědičnost křížem

- P:  $X_d X_d$  x  $X_D Y$   
– Daltonička      zdravý
- $G_p$ :  $X_d$        $X_D, Y$
- $F_1$ :  $X_D X_d$        $X_d Y$   
– zdravá dcera      syn- daltonik



Je-li žena recsivní homozygot (nemocná) a muž zdravý ve znaku podmíněném genem úplně vázaným na pohlaví, pak v dále generaci dojde k tzv. dědičnosti křížem: postiženo bude opačné pohlaví než v případě rodičovské generace

# Dědičnost křížem

- P:  $X_d X_d$  x  $X_D Y$   
– Daltonička      zdravý
- $G_p$ :  $X_d$        $X_D, Y$
- $F_1$ :  $X_D X_d$        $X_d Y$   
– zdravá dcera      syn- daltonik



Je-li žena recsivní homozygot (nemocná) a muž zdravý ve znaku podmíněném genem úplně vázaným na pohlaví, pak v dále generaci dojde k tzv. dědičnosti křížem: postiženo bude opačné pohlaví než v případě rodičovské generace

# Dědičnost křížem

- P:  $X_d X_d$  x  $X_D Y$   
– Daltonička      zdravý
- $G_p$ :  $X_d$        $X_D, Y$
- $F_1$ :  $X_D X_d$        $X_d Y$   
– zdravá dcera      syn- daltonik



Je-li žena recsivní homozygot (nemocná) a muž zdravý ve znaku podmíněném genem úplně vázaným na pohlaví, pak v dále generaci dojde k tzv. dědičnosti křížem: postiženo bude opačné pohlaví než v případě rodičovské generace

# Dědičnost křížem

- P:  $X_d X_d$  x  $X_D Y$   
– Daltonička      zdravý
- $G_p$ :  $X_d$        $X_D, Y$
- $F_1$ :  $X_D X_d$        $X_d Y$   
– zdravá dcera      syn- daltonik



Je-li žena recsivní homozygot (nemocná) a muž zdravý ve znaku podmíněném genem úplně vázaným na pohlaví, pak v dále generaci dojde k tzv. dědičnosti křížem: postiženo bude opačné pohlaví než v případě rodičovské generace

# Dědičnost křížem

- P:  $X_d X_d$  x  $X_D Y$   
– Daltonička      zdravý
- $G_p$ :  $X_d$        $X_D, Y$
- $F_1$ :  $X_D X_d$        $X_d Y$   
– zdravá dcera      syn- daltonik



Je-li žena **recsivní homozygot** (nemocná) a muž **zdravý** ve znaku podmíněném genem úplně vázaným na pohlaví, pak v dále generaci dojde k tzv. dědičnosti křížem: postiženo bude opačné pohlaví než v případě rodičovské generace

# Přímá dědičnost

---

- Týká se genů lokalizovaných v nehomologickém úseku chromozomu Y: tzv. „holandrická“ dědičnost: výlučně po mužské linii v rodině, dcery tyto znaky dědit nemohou, jelikož nikdy chromozom Y od otce nedědí, pouze synové.



# Přímá dědičnost

- P:  $X_d X_d$  x  $X_D Y$   
– Daltonička      zdravý
- $G_p$ :  $X_d$        $X_D, Y$
- $F_1$ :  $X_D X_d$        $X_d Y$   
– zdravá dcera      syn- daltonik



**Týká se genů lokalizovaných v nehomologickém úseku chromozomu Y: tzv. „holandrická“ dědičnost: výlučně po mužské linii v rodině, dcery tyto znaky dědit nemohou, jelikož nikdy chromozom Y od otce nedědí, pouze synové.**

# Pomer pohlaví

---

- **Primární:** v momentě oplodnění vajíčka spermií av vzniku zygoty, předpokládá se výraznější převaha zygot heterogametického pohlaví
- **Sekundární:** v době narození (obecně vrhu) u člověka je to 106 chlapců: 100 dívek
- **Terciární:** stav k určitému věku jedinců. U člověka je to například. u gerontů 50 mužů na 100 žen

5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.



5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

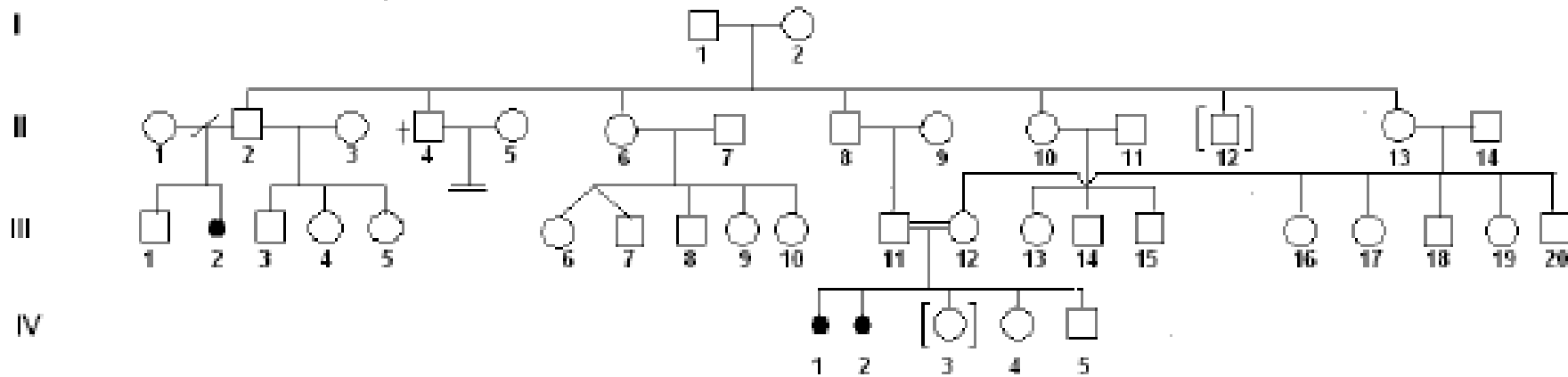
---

### Genealogické vyšetření

- Genealogická analýza slouží k sestavení **rodokmenu** konkrétní rodiny. Jeho cílem je určit způsob dědičnosti sledovaného znaku v rodině a stanovit riziko jeho výskytu v dalších generacích. Na sestavení rodokmenu se používají mezinárodně používané symboly.
- Sestavování začíná od jedince, kterého nazýváme **proband**. V rodokmenu se označuje šipkou.

# 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

## A/ hypotetický rodokmen



## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

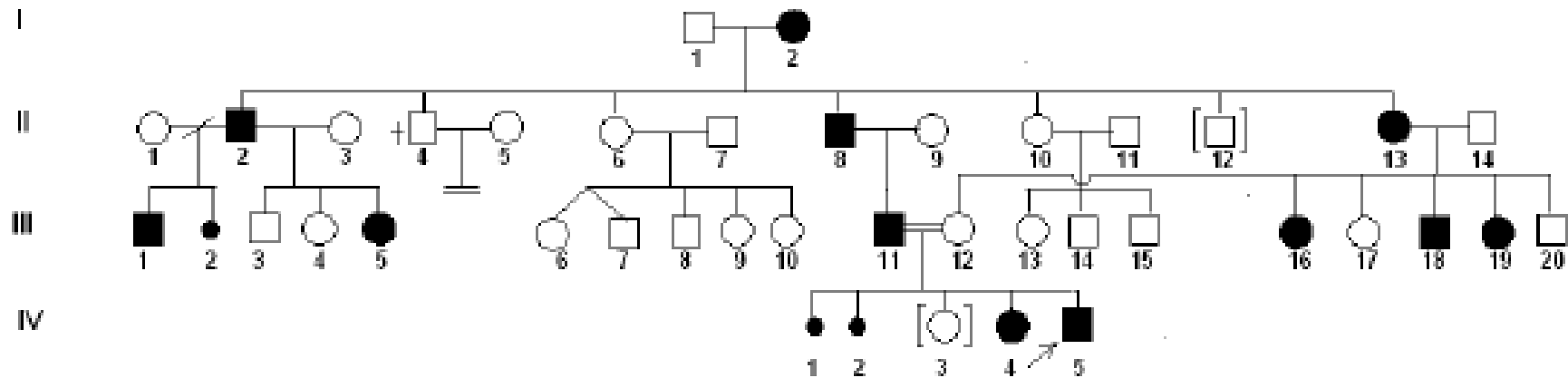
---

### **Autozomálně dominantí dědičnost** (hereditární eliptocytóza, Recklinghausenova nemoc)

- postižení jedinci mají postiženého jednoho ze svých rodičů, přičemž nezáleží na pohlaví rodiče,
- postižení jedinci se vyskytují v každé generaci sledovaného rodokmenu,
- vzhledem k frekvenci patologických alel se ve většině případů nemocných jedinců jedná o heterozygoty, kteří mají jednu alelu patologickou a druhou normální,
- postižení jedinci mají ve svém potomstvu zdravé i postižené jedince v poměru 1:1, bez ohledu na pohlaví. Vyplývá to z jejich genotypu, který obsahuje dominantní (patologickou) alelu spolu s recesivní (normální) alelou,
- zdraví jedinci, kteří jsou potomky postižených jedinců, patologický znak do svého potomstva nepřenášejí.

## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

### B/ autozomálně dominantní dědičnost



## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

---

### **Autozomálně recesivní vlohy (fenylketonurie)**

- rodiče postižených jedinců nevykazují známky onemocnění,
- oba rodiče postižených jedinců jsou přenašeči (heterozygoti) pro recesivní alelu,
- obě pohlaví bývají postiženy ve stejné míře,
- pro dvojici heterozygotních rodičů je pravděpodobnost narození dítěte s postižením rovná  $\frac{1}{4}$ ,
- vzhledem ke své nízké frekvenci se patologické alely v populaci nachází převážně v heterozygotním stavu u jedinců bez příznaků onemocnění.



## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

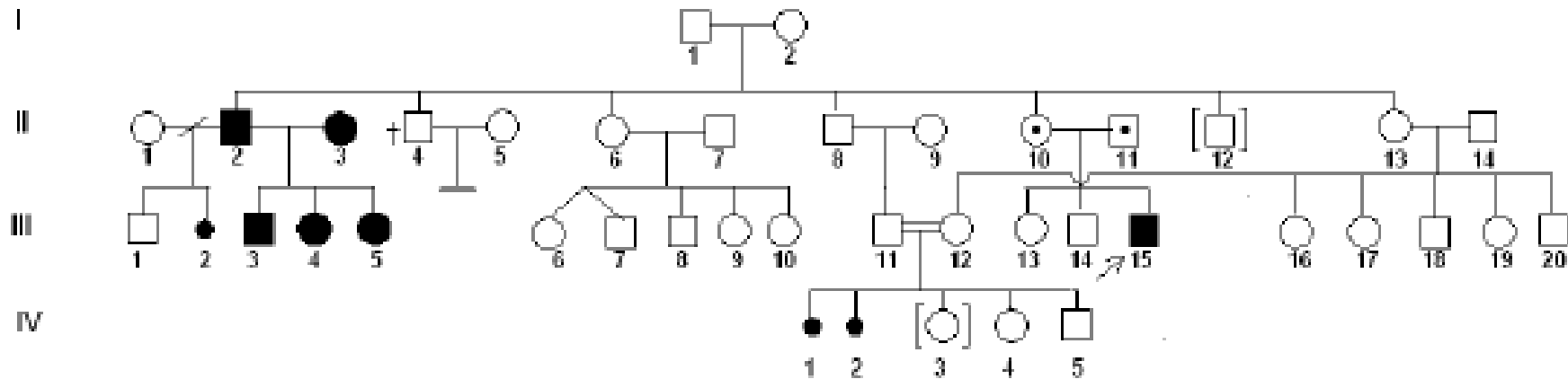
---

### Autozomálně recesivní vlohy (fenylketonurie)

- projev téhož onemocnění u sledovaného probanda může být podmíněn **odlišnými recesivními mutacemi** (to je i případ fenylketonurie), které vznikají v různých částech genu. Mluvíme o **allozygotním genotypu**.
- postižený jedinec může ovšem také mít pro sledován znak přítomny dvě **stejně mutantní alely (IBD, angl. *identical by descent*)**, které vznikly u společného předka mateřské nebo otcovské linie rodokmenu. Mluvíme o **autozygotním genotypu**
- pokud má postižený jedinec obě mutantní alely IBD, bývá to důsledek příbuzenského křížení.

## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

### C/ autozomálně recesivní dědičnost



## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

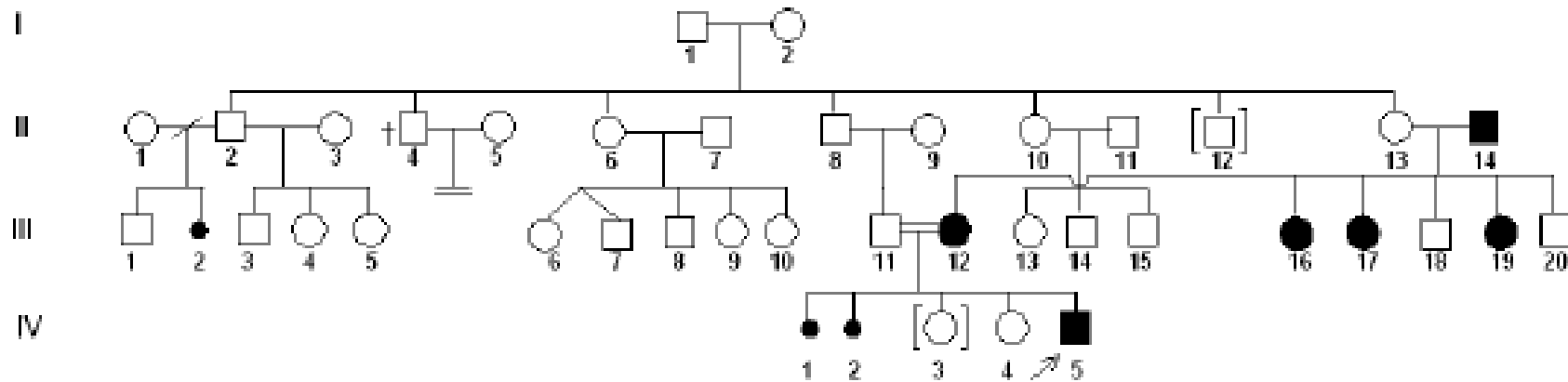
---

### **X-vázaná dominantní dědičnost** (hypofosfatémie)

- Tímto způsobem se dědí znaky, podmíněné dominantními alelami genů, které jsou lokalizovány v nehomologním úseku chromosomu X,
- podíl postižených žen v populaci je přibližně dvojnásobkem počtu postižených mužů. Je tomu tak proto, že u žen je projev znaku podmíněn přítomností dvou alel genu, zatímco u mužů se pro sledovaný gen nachází pouze jediná alela (**hemizygotní stav**),
- postižený muž má postižené pouze dcery, synové nejsou postiženi (chromosom X dědí od matky),
- znak se projeví u každého jedince, který sledovanou dominantní alelu nese.

# 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

## D/ X - vázaná dominantní dědičnost



## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

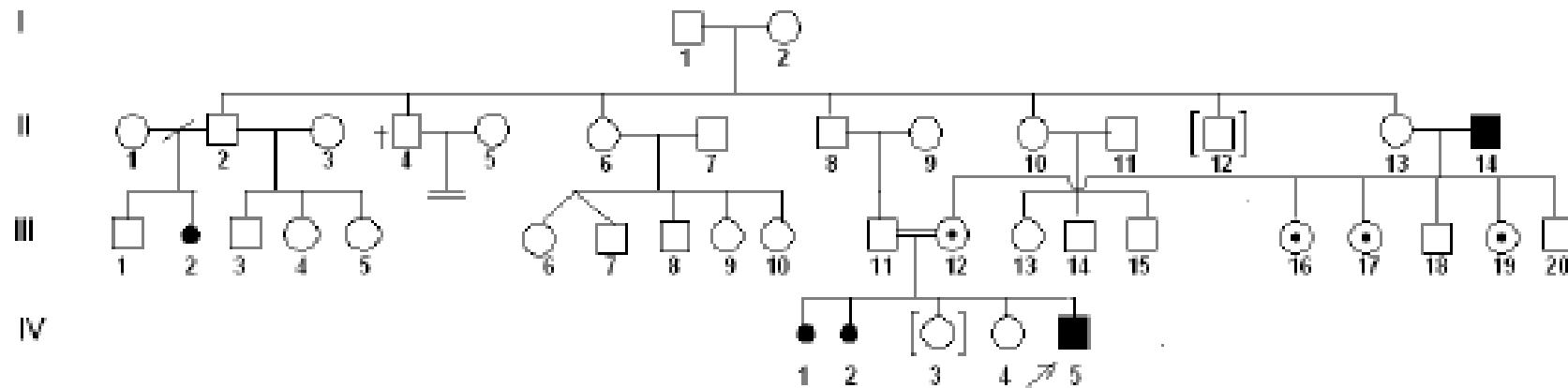
---

### **X-vázaná recesivní dědičnost (hemofílie A, hemofílie B)**

- Recesivní alela se projeví buď pouze v homozygotním stavu u ženy, nebo v hemizygotním stavu u muže,
- z hlediska poměru pohlaví postižených onemocněním je počet postižených mužů mnohem vyšší,
- postižený muž bude mít v případě sňatku se zdravou ženou všechny své syny zdravé Všechny jeho dcery budou zdravé, ale přenašečky
- Heterozygotní žena (přenašečka) bude mít v případě sňatku se zdravým mužem 50%-ní pravděpodobnost, že syn bude postižen onemocněním

# 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

## Ex X - vázaná recesivní dědičnost



5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

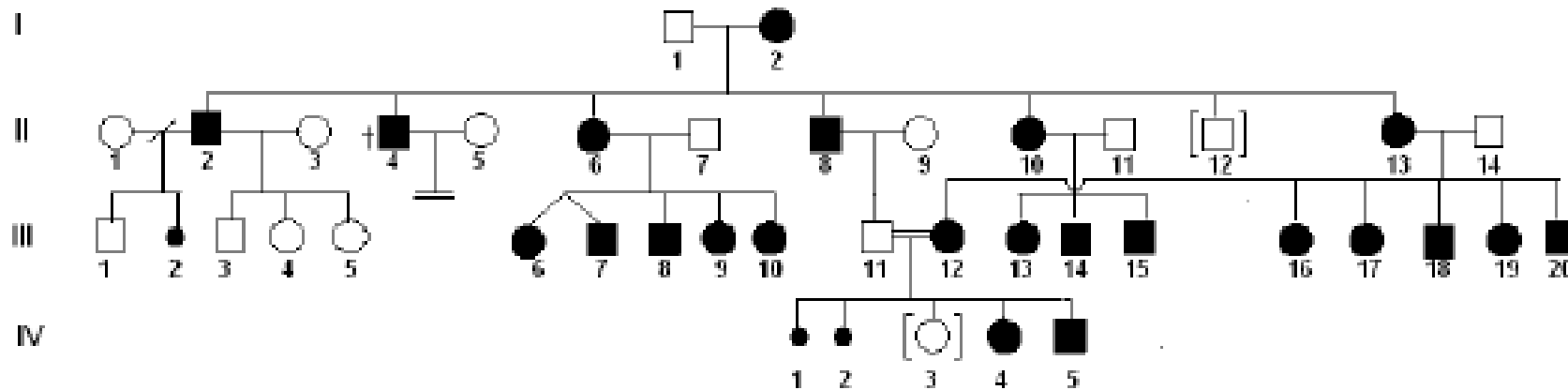
---

**Dědičnost znaků podmíněných geny na mitochondriální DNA (Leberova optická neuropatie)**

- je specifická tím, že se děje výhradně po mateřské linii
- Tento jev nazýváme matroklinita

## 5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

### F/ mitochondriální dědičnost (matroklinita)





5. Mendelovy zákony. Základní pojmy: genotyp, fenotyp, dominance, recesivita, homozygot, heterozygot, typy dědičnosti. Analýza rodokmenů. Genetické poradenství.

---

### Příbuzenské křížení – INBRÍDING

- příbuzenské křížení zvyšuje riziko projevu recesivních alel
- u postiženého jedince setkají recesivní **alely**, které jsou **identické původem**
- **Inbrední koeficient:**

$$F_x = \sum [ (1/2)^{m+n+1} \cdot (1 + F_A) ]$$

$F_x$	inbrední koeficient
$m$	počet generací mezi probandem a společným předkem v mateřské linii
$n$	počet generací mezi probandem a společným předkem v otcovské linii
$F_A$	inbrední koeficient společného předka

## 6. Vyšetřovací metody klinické genetiky

---

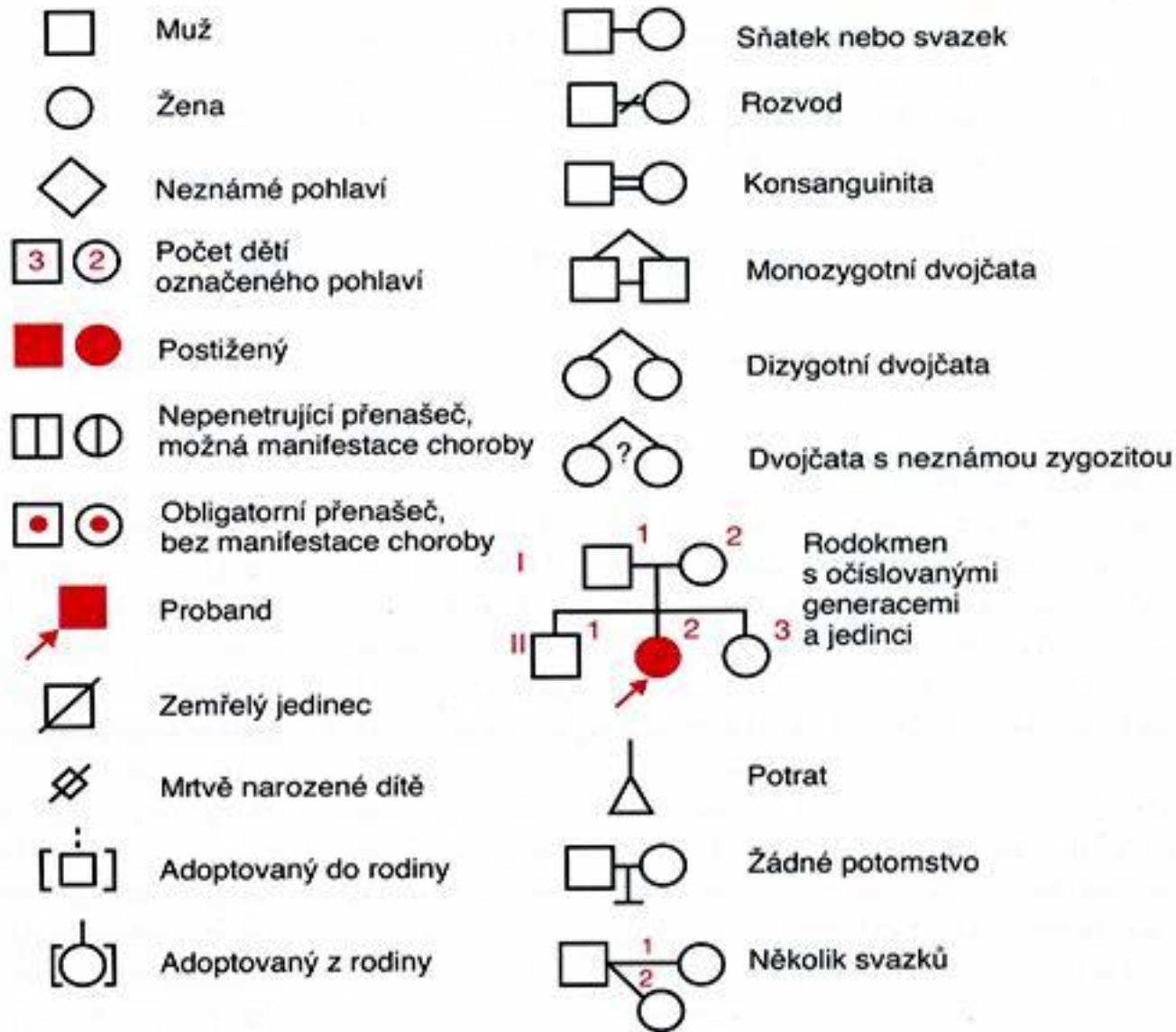
- **Genealogické vyšetření**
- **Cytogenetické vyšetření**
- **Biochemická genetika**
- **Molekulárně – genetické vyšetření**

# 6. Vyšetřovací metody klinické genetiky

---

## Genealogické vyšetření

- Genealogická analýza slouží k sestavení **rodokmenu** konkrétní rodiny.
- Jeho cílem je určit způsob dědičnosti sledovaného znaku v rodině a stanovit riziko jeho výskytu v dalších generacích.
- Na sestavení rodokmenu se používají mezinárodně používané symboly
- Sestavování začíná od jedince, kterého nazýváme **proband**. V rodokmenu se označuje šipkou. Nejčastěji jde o postiženého jedince, nebo o jedince, který vyžaduje konzultace např. ohledně míry rizika přenosu geneticky podmíněné poruchy na své potomstvo.



# symbols

**ZDROJ:** <https://biologie-v-kostce.blogspot.com/2011/05/79-studium-rodokmenu.html>

# 6. Vyšetřovací metody klinické genetiky

---

## Cytogenetické vyšetření

S pomocí optického (a někdy i fluorescenčního) mikroskopu se hodnotí počet chromosomů, jejich struktura a anomálie.

Chromosomy jsou pod světelným mikroskopem pozorovatelné pouze ve spiralizovaném stavu, ve kterém se nacházejí během buněčného dělení

Nejčastějšími vzorky pro cytogenetickou analýzu pacientů jsou **leukocyty** v periferní krvi a plodová voda (při prenatální diagnostice), avšak lze zpracovat i jiné typy tkání (tumory a pod.).

Buňky ze získané vzorky se pomnoží kultivací a zastaví se v první části buněčného dělení - metafázi. Dosáhne se to s použitím tzv. **mitotických jedů** (např. kolchicin), které blokují funkci dělicího aparátu buňky, takže chromosomy zůstávají spiralizovány v její ekvatoriální rovině.

# 6. Vyšetřovací metody klinické genetiky

---

## Cytogenetické vyšetření

Působením kombinací různých barviv a enzymů dochází k narušení povrchu spiralizovaných chromosomů a ke vzniku obrazců (**proužků**, angl. bands). Počet a uspořádání těchto proužků je pro jednotlivé chromosomy charakteristické a pomáhá diagnostikovat anomálie a poškození chromosomů. Základním zpracováním chromosomů je **G-proužkování** (využívá aplikaci trypsinu a Giemsova barviva. Kromě toho známe **R-proužkování**, při kterém je obrazec vzniklých proužků reverzní (jakoby fotografický negativ) vůči G-proužkování. Při **C-proužkování** jsou velmi dobře pozorovatelné centromery chromosomů. **Q-proužkování** využívá chiakridin a při **NOR-proužkování** se chromosomy vizualizují s pomocí  $\text{AgNO}_3$ .

Techniky proužkování chromosomů **HRT** (z angl. *high resolution techniques*) využívají zastavení dělení buněk před metafází (tzv. prometafáze, na rozhraní profáze a metafáze). Proto jsou chromosomy méně spiralizované, jsou delší, jemnější a lze pozorovat více pruhů (cca 800).

## 6. Vyšetřovací metody klinické genetiky

---

Rozdělení lidských chromosomů

Charakteristika	Skupina chromosomů						
	A	B	C	D	E	F	G
Autozomy	1 - 3	4 - 5	6 - 12	13 - 15	16 - 18	19 - 20	21- 22
Gonozomy	-	-	X	-	-	-	Y
Počet u muže	6	4	15	6	6	4	5
Počet u ženy	6	4	16	6	6	4	4

## 6. Vyšetřovací metody klinické genetiky

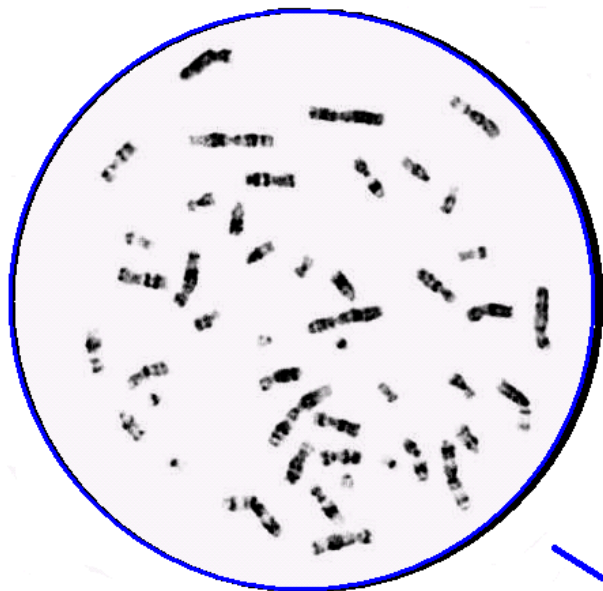
---

Charakteristika chromosomů podle velikosti a polohy centromery

Skupina chromosomů	Charakteristika
A	Velké metacentrické chromosomy (centromery víceméně uprostřed chromosomu, obě raménka chromosomu stejně dlouhá)
B	Velké submetacentrické chromosomy (centromery posunuta mimo střed chromosomu, vznik kratšího raménka „p“ a delšího raménka „q“)
C	Středně velké metacentrické chromosomy
D	Středně velké akrocentrické chromosomy (centromery poblíž konců chromosomů-telomer)
E	Malé submetacentrické chromosomy
F	Malé metacentrické chromosomy
G	Malé akrocentrické chromosomy



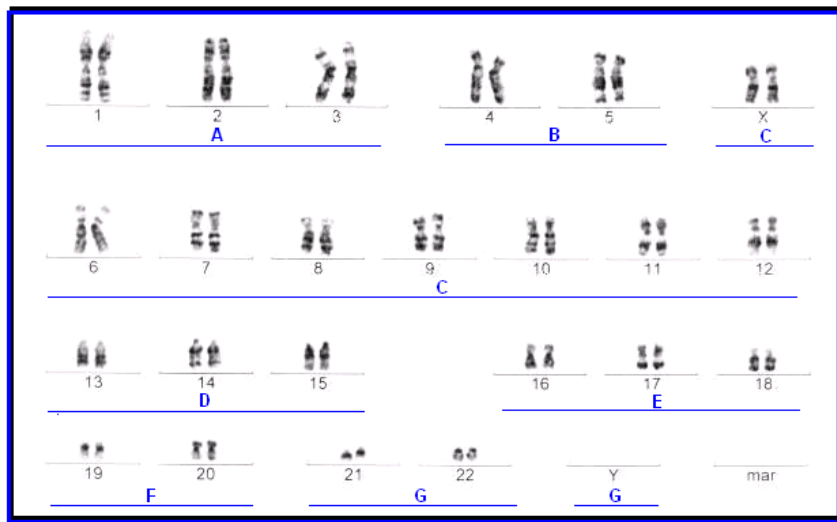
## POZOROVÁNÍ PREPARÁTU POD MIKROSKOPEM



## PŘÍPRAVA VZORKY

Odběr vzorky (periferní krev, plodová voda),  
kultivace buněk, příprava buněk do stádia metafáze / prometáfáze buněčného dělení,  
fixace buněk během přípravy mikroskopického preparátu

## HODNOCENÍ POČTU A MORFOLOGIE CHROMOSOMŮ



## STANOVENÍ VÝSLEDKU

Určení diagnózy,  
edukace pacienta,  
stanovení dalšího léčebně - preventivního postupu,  
spolupráce s ostatními zdravotnickými obory

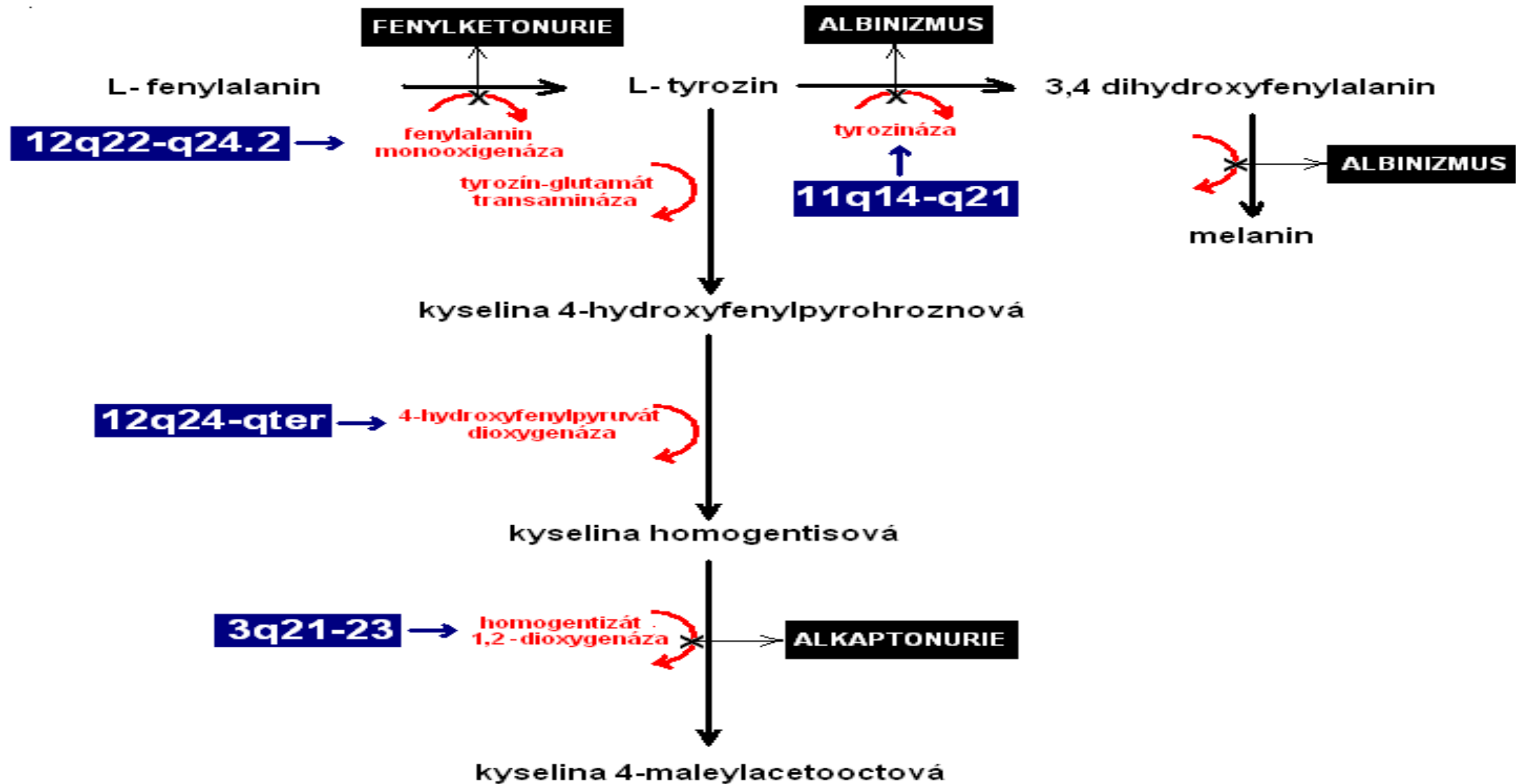
# 6. Vyšetřovací metody klinické genetiky

---

## Biochemická genetiká

- Biochemické pochody v organismu jsou katalyzovány enzymy, jejichž struktura i funkce je dána geneticky,
- metabolismus se skládá z jednotlivých biochemických drah, které jsou vzájemně propojeny,
- mutace poškozuje v metabolické dráze sice pouze jeden krok, může tím však ovlivnit celý další sled biochemických reakcí.

Pokud již jednou vznikla mutace, její výsledný efekt na produkt postiženého genu závisí od toho, na jakém místě tento gen poškodila. Obecně rozeznáváme poruchy **struktury enzymu**, které způsobí jeho výslednou dysfunkci a poruchy v **regulaci kvantitativní produkce enzymu**, které ovlivňují jeho výslednou celkovou aktivitu v organismu.



# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

**Prenatální diagnostika** – diagnostika abnormálního ontogenetického vývoje, zapříčiněného genetickými faktory, faktory vnějšího prostředí anebo oběma typy faktorů

## Genetické faktory

- Chromozomální aberace (strukturní nebo numerické) – syndromy Downův, Edwardsův, Patauův, Turnerův, Klinefelterův, Cri du chat,...
- Monogenně podmíněné poruchy – mutace v jednom genu – fenylketonurie, achondroplazie, Marfanův syndrom, ...

## Vnější faktory (teratogeny)

- Biotické – (viry – *Rubivirus*, *Herpesvirus*, *Cytomegalovirus*, *HIV*, bakterie – *Treponema pallidum*, prvoci – *Toxoplasma gondii*)
- Chemické látky – alkohol, cytostatika, antibiotika (tetracykliny), antiepileptika, drogy
- Fyzikální faktory – ionizující záření, vysoká teplota, mechanické poškození plodu

# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

## Vrozené vady – mechanismus vzniku

- **Malformace:** jsou způsobeny abnormálním vývojem orgánu/tkáně, přičemž tento vývoj byl abnormální od samého začátku
- **Disrupce:** jsou způsobeny patologickým procesem, který naruší vývoj orgánu/tkáně, přičemž tento vývoj byl původně normální
- **Deformace:** jsou způsobeny zásahem abnormální síly (fyzického charakteru), která poškodí doposud zdravý orgán/tkáň.
- **Dysplasie:** jsou způsobeny abnormálním uspořádáním buněk, formujících příslušný orgán /tkáň.

# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

## Vrozené vady – četnost a komplexnost

- **Isolované vady:** jsou vady, které nejsou asociované s dalšími vadami či anomáliemi (příkladem budiž izolovaná polydaktylie).
- **Sekvence:** jsou mnohočetné vady, které vznikají jako následek patologické kaskády dějů, zapříčiněné primárním patologickým zásahem (příkladem budiž sekvence Potterové neboli tzv. oligohydramniální sekvence).
- **Asociace:** určité typy vrozených vad mají tendenci vyvíjet se spolu s jinými typickými vadami – tedy v asociaci (příkladem budiž VACTERL/VATER asociace z angl. vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, and limb abnormalities).
- **Syndrom:** je komplex fenotypových vlastností (anomálií), které jsou typické pro definovanou klinickou diagnózu (příkladem budiž Downův syndrom).

# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

Národní registr vrozených vad (NRVV) - <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nrvv>

## ZÁVAZNÉ PŘEDPISY A METODIKA

- Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách)
- Vyhláška č. 116/2012 Sb., o předávání údajů do Národního zdravotnického informačního systému
- Zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.
- NRVV byl vyhlášen ve Věstníku MZ, částka 14, Ročník 2001
- Závazné pokyny NZIS - Pokyny k obsahu datové struktury - [Národní registr vrozených vad](#)
- [Datový standard MZ](#)

# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

## Případy podléhající hlášení

Vrozenou vadu, geneticky podmíněná či jiná vzácná onemocnění hlásí každý odborný lékař, který vrozenou vadu u plodu nebo dítěte diagnostikuje.

**Sledují se vrozené vady** (dále jen VV), geneticky podmíněná a jiná vzácná onemocnění (dále jen GPO) zjištěná:

- **u plodů**, kdy se VV zjistila při prenatální diagnostice (bez ohledu na to, zdali gravidita pokračuje nebo došlo k předčasnému ukončení gravidity z genetické indikace) a u mrtvě narozených nad 500 gramů (dle dřívější legislativy samovolné potraty nad 500 gramů),
- **u mrtvě narozených dětí**
- **u živě narozených bez omezení věku** (tj. vč. dospělých).

## Upozornění:

VV/GPO se do NRVV hlásí tehdy, kdy je jednoznačně rozpoznáno a jmenovitě určeno, onemocnění se nehlásí ve fázi podezření.



# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

## Kdo má povinnost hlásit VV:

- Jakákoliv odborná oddělení poskytovatelů zdravotních služeb, kde byla vrozená vada či geneticky podmíněná onemocnění diagnostikována.
- V případě, že je pro určení diagnózy potřeba potvrzení specializovaného diagnostického pracoviště, které vrozenou vadu nebo geneticky podmíněné onemocnění pouze potvrdí či vyvrátí, za nahlášení vrozené vady a geneticky podmíněného onemocnění v případě potvrzení diagnózy zodpovídá odesílající lékař.
- V případě, že se jedná o specializované pracoviště, které po potvrzení diagnózy přebírá pacienta do péče, hlášení vrozené vady a geneticky podmíněného onemocnění vyplňuje toto pracoviště.

# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

## Způsob podávání hlášení

- Přímé vyplnění webového formuláře po přihlášení do jednotného prostředí registrů resortu zdravotnictví.
- Odeslání dávkového XML souboru pomocí webového formuláře po přihlášení do jednotného prostředí registrů resortu zdravotnictví. XML může být generováno libovolným informačním systémem, pokud splní parametry předepsaného datového rozhraní.
- Dávkovým přímým odesláním z informačních systémů poskytovatelů b2b rozhraním.
- Diagnózy se uvádějí povinně vždy čtyřmístným kódem podle MKN-10. Třímístný kód lze uvést pouze tehdy, není-li vytvořen čtyřmístný



HLAVNÍ

O NÁS

PUBLIKUJEME

ČR A KRAJE

REGISTRY A IS

VÝKAZY

REGISTRY NZIS VSTUP



[Hlavní](#) > [Informace o NZIS](#) > [Národní zdravotní registry](#) > [Národní registr reprodukčního zdraví \(NRRZ\)](#)

## Národní registr vrozených vad (NRVV)

### NOVINKY

03.03.2016 [Světový den vrozených vad - 3. března 2016](#)

3. březen je Mezinárodním dnem vrozených vad, připomíná tuto problematiku širší veřejnosti a zdůrazňuje potřebu výzkumu prevence a léčby vrozených vad. ...

26.02.2016 [Upozornění - povinné a nepovinné položky od 1. 1. 2016 v NRRZ](#)

Povinné položky rozdělujeme na tzv. univerzálně povinné a podmíněně povinné. Pokud je položka univerzálně povinná, je povinné ji vyplnit vždy bez ohledu na to, zda se např. jedná o první zprávu o novorozenci nebo ne, bez ohledu na vitalitu narozeného, bez ohledu na to, zda se jedná o porod doma nebo ve zdravotnickém zařízení, atd.. Taková položka je i v datovém rozhraní označena jako povinná, neboť vždy musí být vyplněna. Pokud se položka vyplňuje pouze za splnění nějakého předpokladu, například pouze u živě narozených, jedná se o podmíněně povinnou položku. Taková je v datovém rozhraní označena jako nepovinná, neboť ji nelze vždy vyplnit (např. stav dítěte při propuštění matky v NRROD). Pro identifikaci podmíněně povinných položek (položek povinných za určitých okolností) není datové rozhraní ideálním zdrojem. Povinné položky v konkrétních situacích jsou vyjmenovány a podrobněji popsány v Pokynech k obsahu datové struktury k jednotlivým registrům, které naleznete na webových stránkách ÚZIS ČR. ...

18.02.2016 [Informace pro zdravotnická zařízení zasílající data do NRRZ](#)

Od 1.1.2016 jsou v provozu nové verze registrů reprodukčního zdraví. Dosud nahlášené problémy dávkového předávání dat budou odstraňovány do konce února 2016. ÚZIS ČR uvěřuje, že během prvního pololetí 2016



[Vstup do Registru](#)

### Datové rozhraní



[Datové rozhraní NRVV - verze 2.1](#)

(aktualizováno k 1.7.2016)



[Datové rozhraní NRVV - verze 1.3](#)



[Uživatelská příručka NRRZ-NRVV](#)

### Dokumenty

[Informace pro zdravotnická zařízení zasílající data do NRRZ](#)



[Informace pro zdravotnická zařízení](#)

[zasílající data do NRRZ](#)

# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

## Co to je, když se řekne ...?

- **Populace:** skupina jedinců stejného, pohlavně se rozmnožujícího druhu, kteří žijí ve stejném čase na stejném místě a sdílejí společný genofond
- **Genofond** je soubor všech genů, které se nacházejí v populaci sledovaného druhu
- **Panmixe:** pravděpodobnost splynutí gamet kteréhokoliv jedince jednoho pohlaví s gametami jedince opačného pohlaví je stejná pro všechny jedince
- **Efektivní velikost populace:** součet všech jedinců dané populace, kteří jsou reprodukčně způsobilí
- **Genofond** (alternativní definice): je to soubor všech genů v gametách, jejichž splynutím vzniknou zygoty jedinců následující generace

# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

Hardy-Weinbergova rovnovážná rovnice panmiktické populace:

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

**Genové (alelové) frekvence:**

$p$  – frekvence dominantní alely  $A$  v populaci

$q$  – frekvence recesivní alely  $a$  v populaci

**Genotypové frekvence:**

$p^2$  – frekvence dominantních homozygotů  $AA$  v populaci

$2pq$  – frekvence heterozygotů  $Aa$  v populaci

$q^2$  – frekvence recesivních homozygotů  $aa$  v populaci

n=24

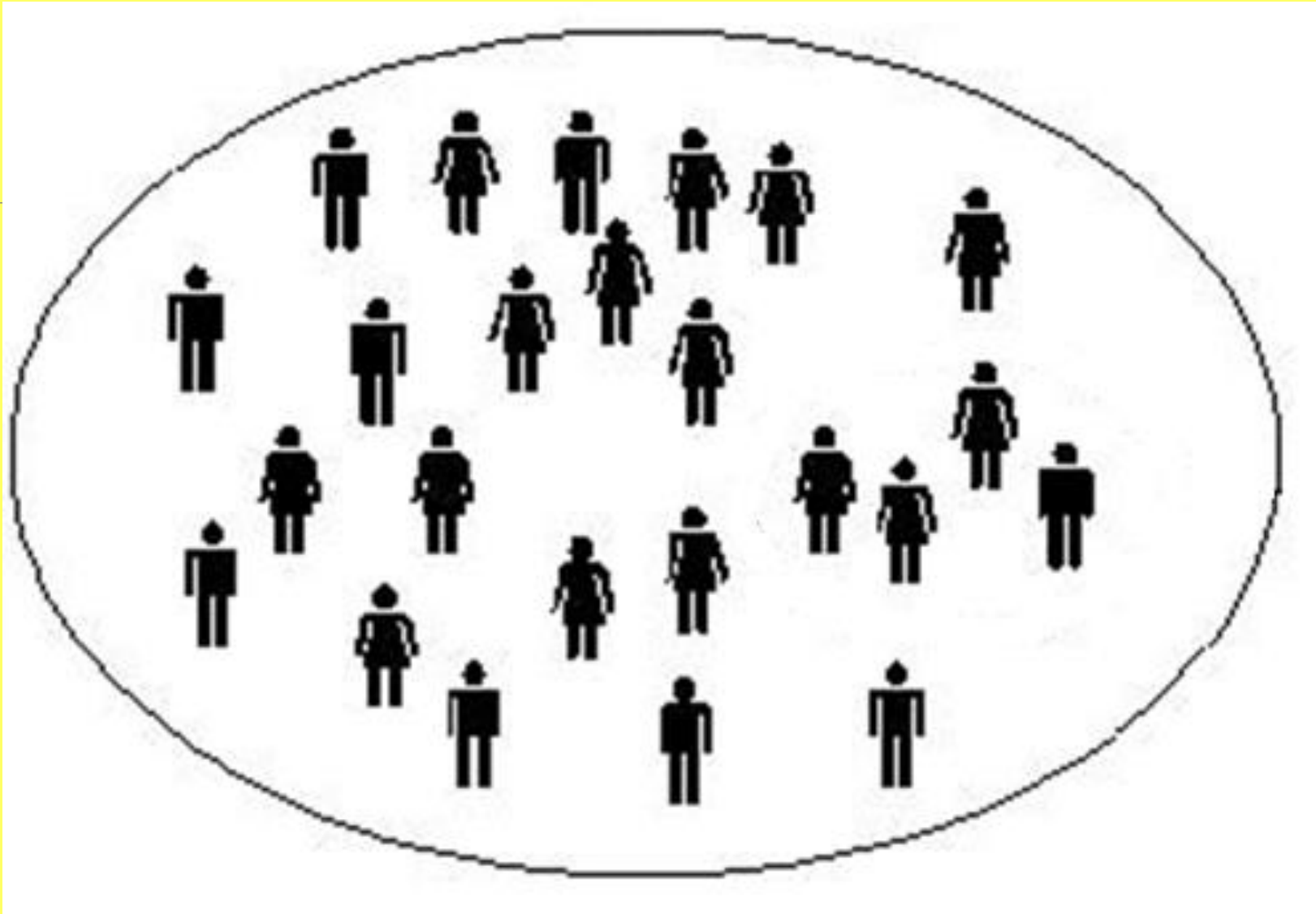
N=48

(p+q)=1

p=40

q=8

40+8=48



$n=24$

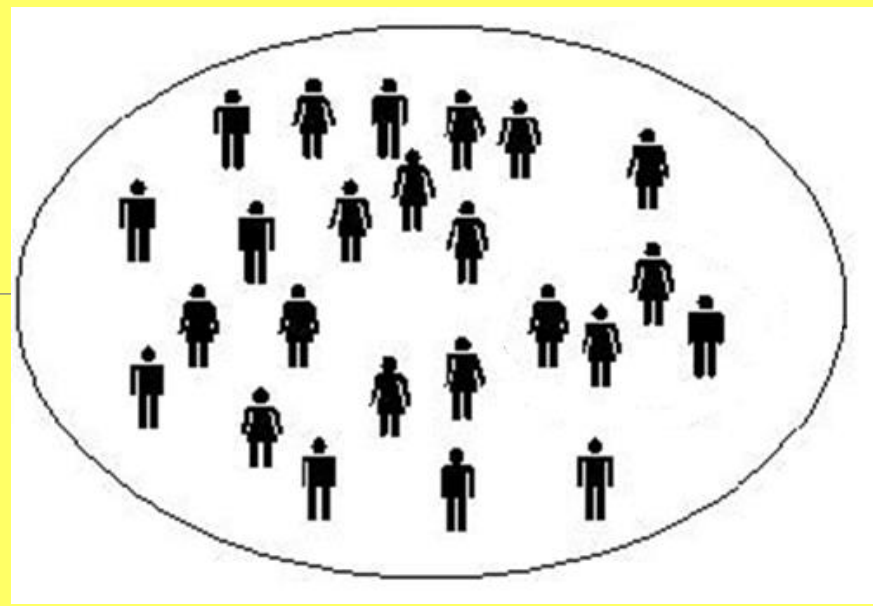
$N=48$

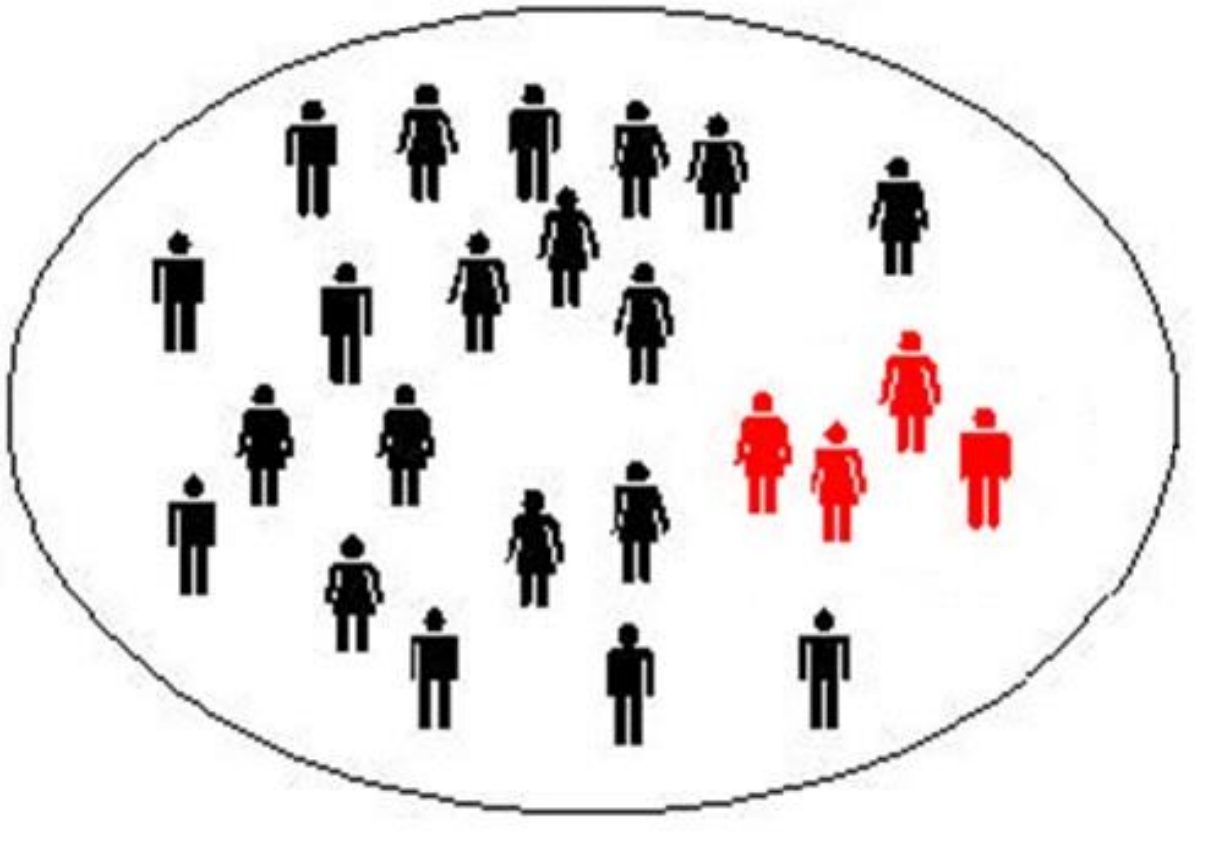
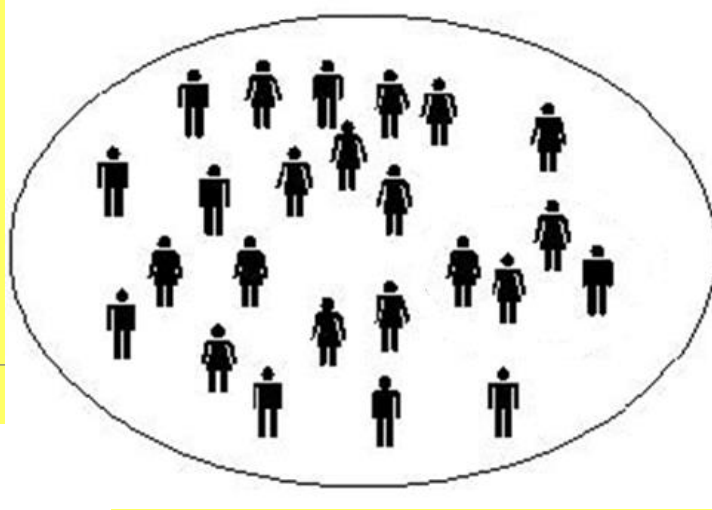
$(p+q)=1$

$p=40$

$q=8$

$40+8=48$





$$n=24$$

$$N=48$$

$$(p+q)=1$$

$$p=40$$

$$q=8$$

$$40+8=48$$



n=24

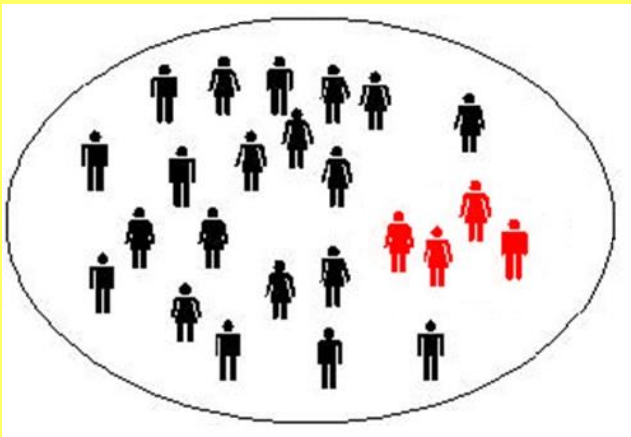
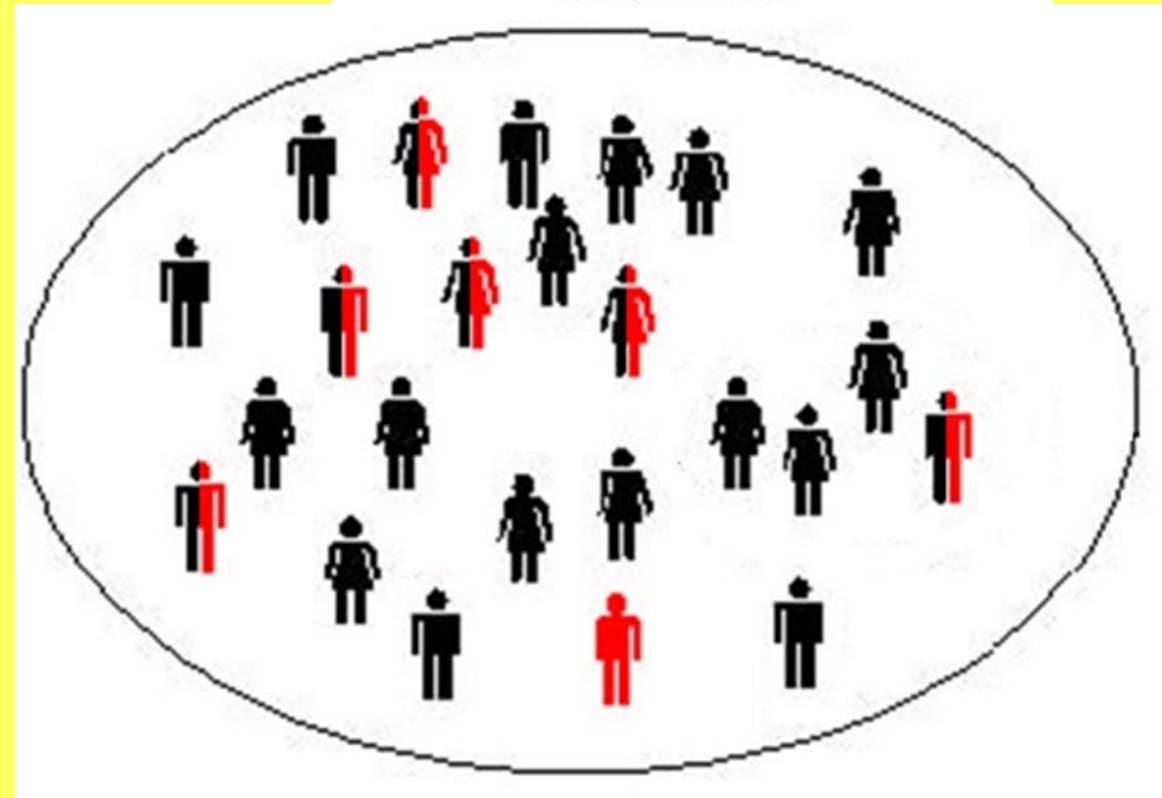
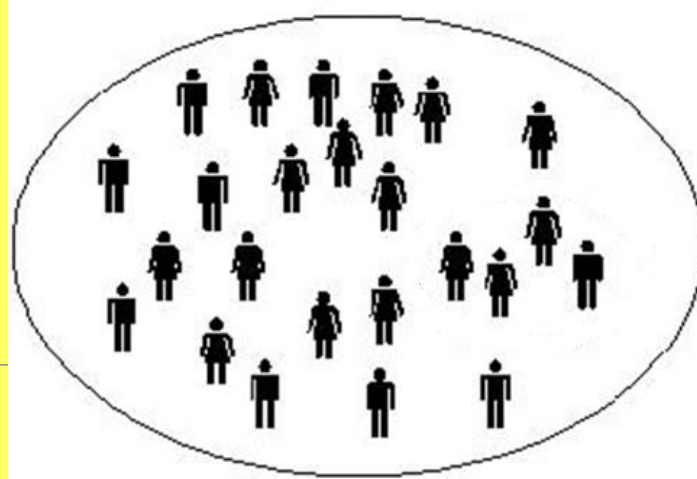
N=48

(p+q)=1

p=40

q=8

40+8=48



n=24

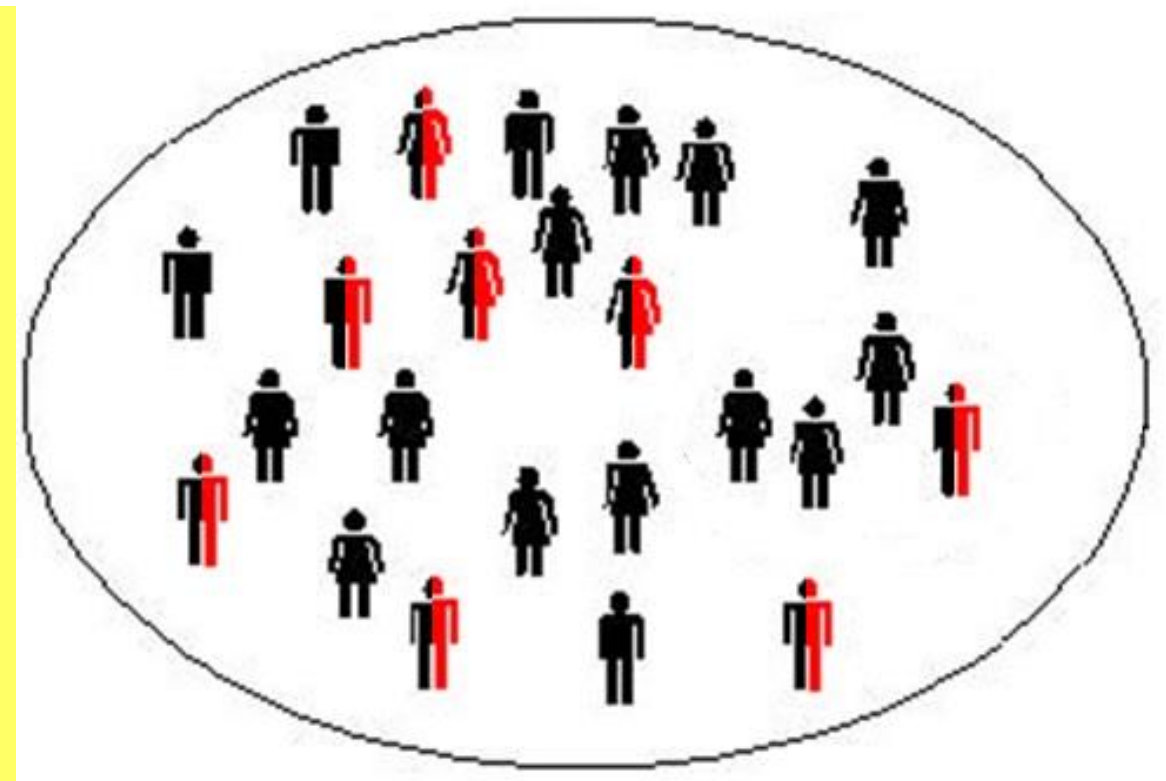
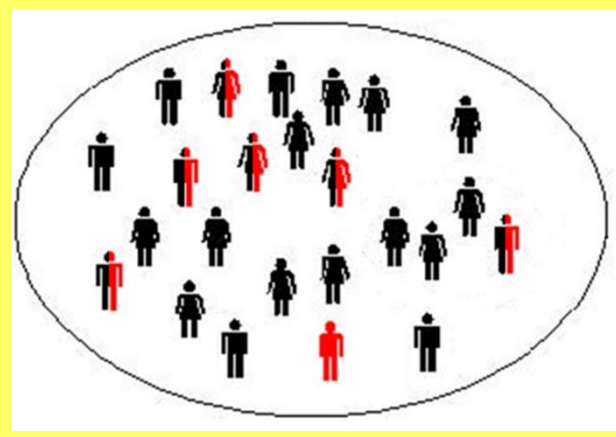
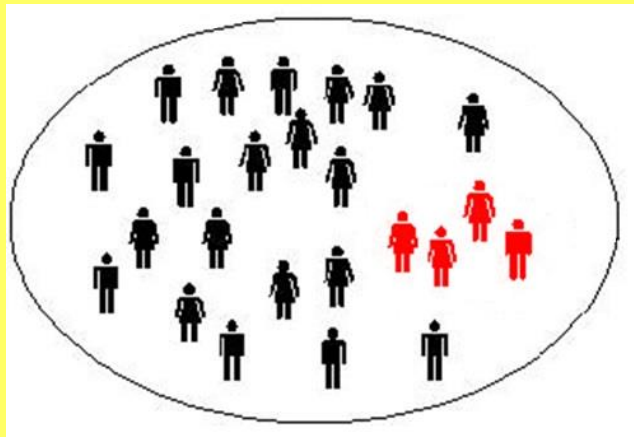
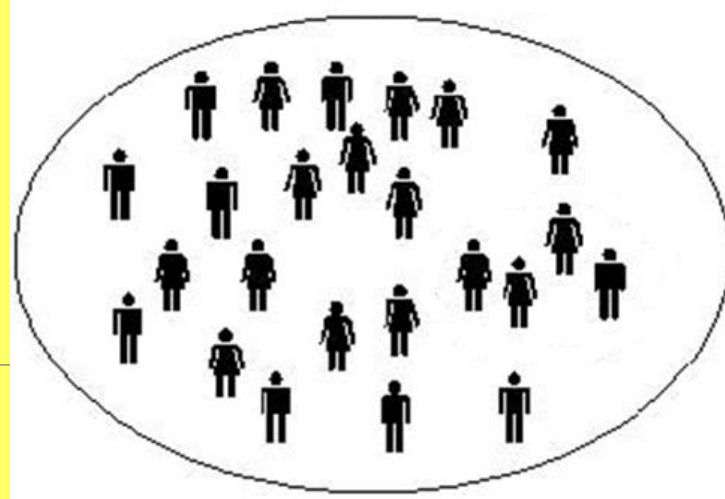
N=48

(p+q)=1

p=40

q=8

40+8=48



n=24

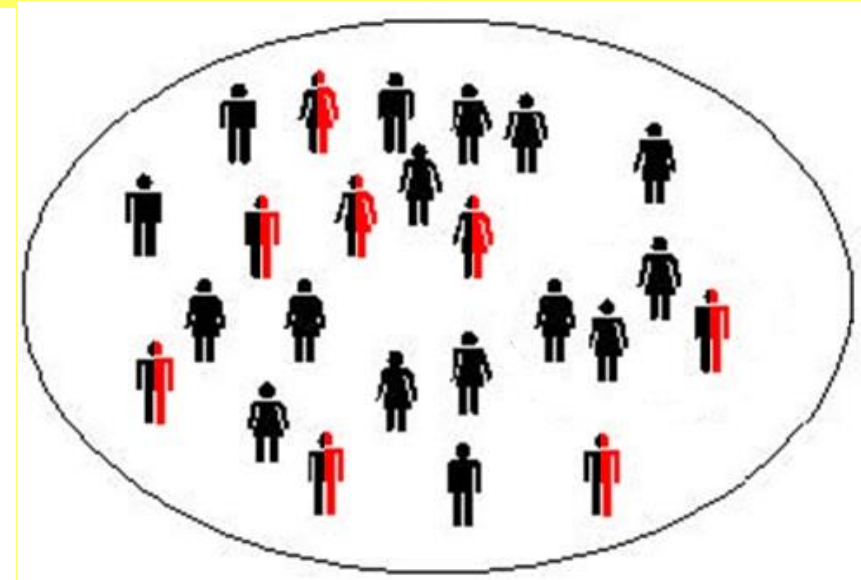
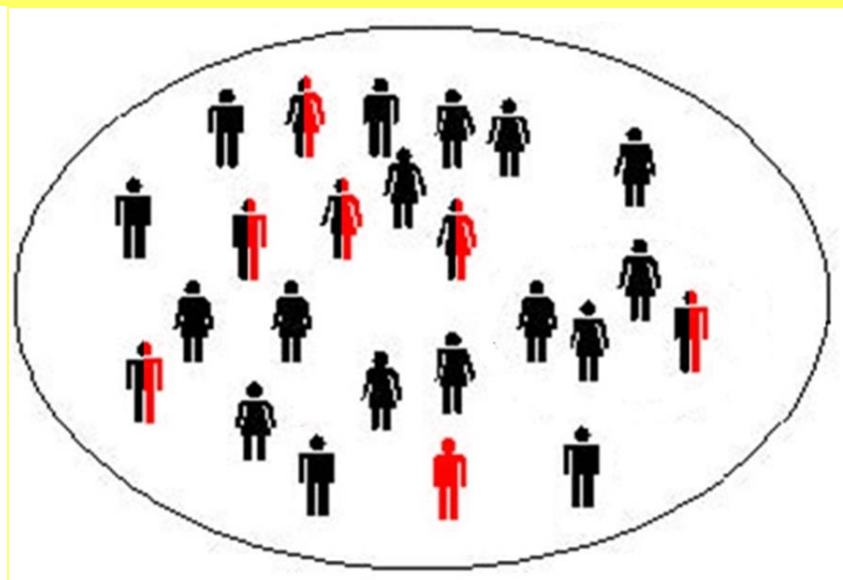
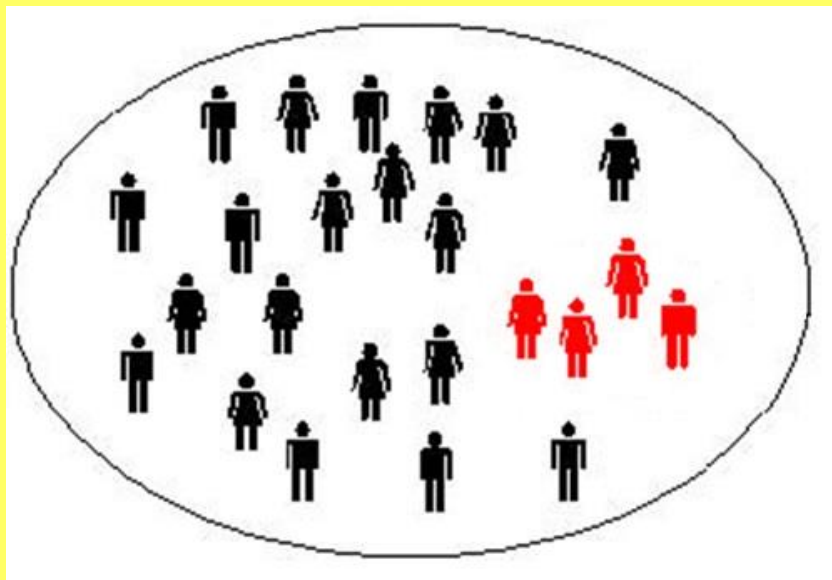
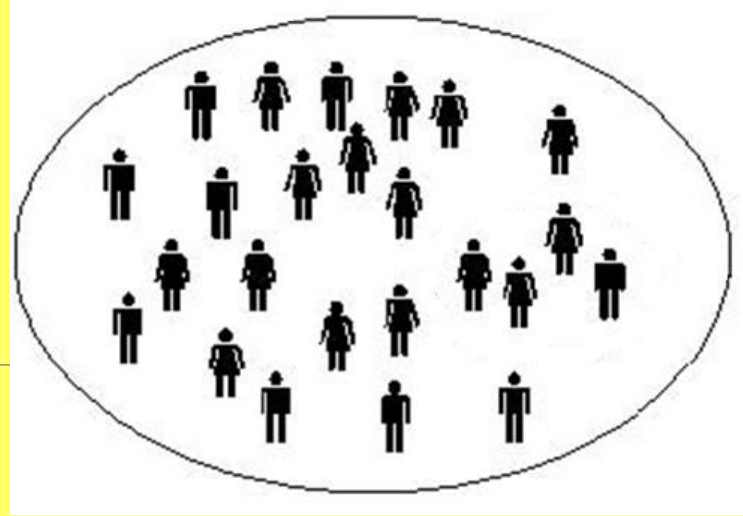
N=48

(p+q)=1

p=40

q=8

40+8=48



# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

Platí, že ve velké panmiktické populaci (také u člověka) se genové a genotypové frekvence z generace na generaci nemění a zůstávají konstantní.

Faktory narušující genetickou rovnováhu:

- Mutace
- Migrace
- Selekcce
- Genetický drift

# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

## Kvalitativní znaky:

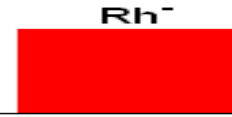
- Diskontinuální proměnlivost
- Prostředí nemá vliv

## Kvantitativní znaky:

- Kontinuální proměnlivost
- Významný vliv prostředí

### KVALITATIVNÍ ZNAKY

četnost jedinců



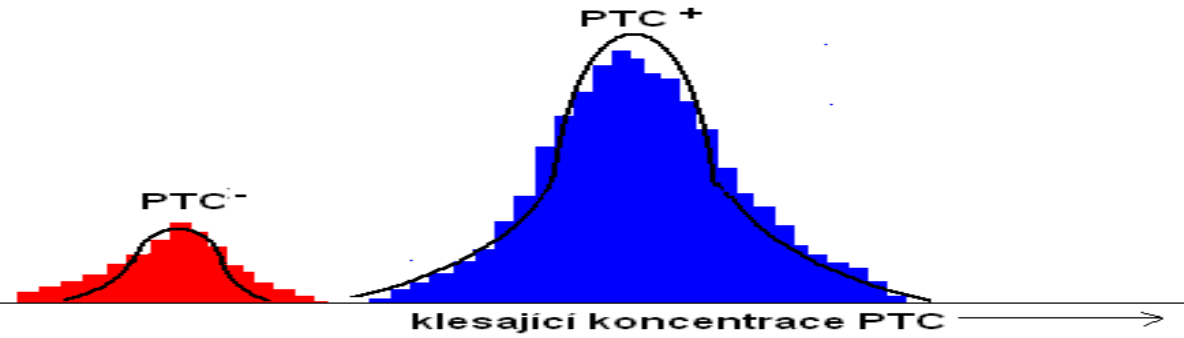
Rh<sup>-</sup>



Rh<sup>+</sup>

### SEMIKVANTITATIVNÍ ZNAKY

četnost jedinců



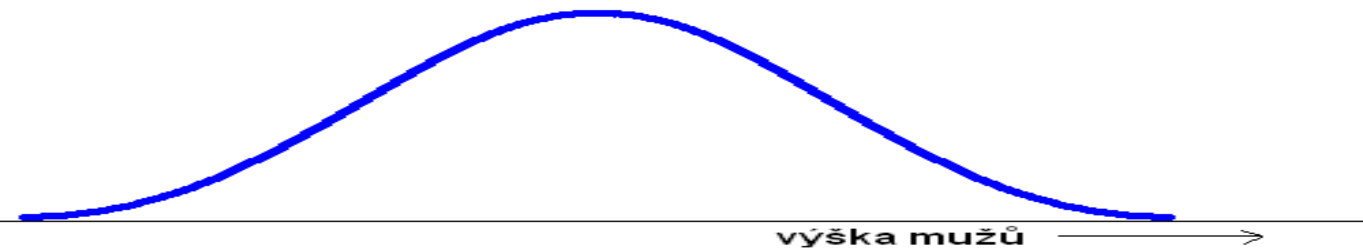
PTC<sup>-</sup>

PTC<sup>+</sup>

klesající koncentrace PTC

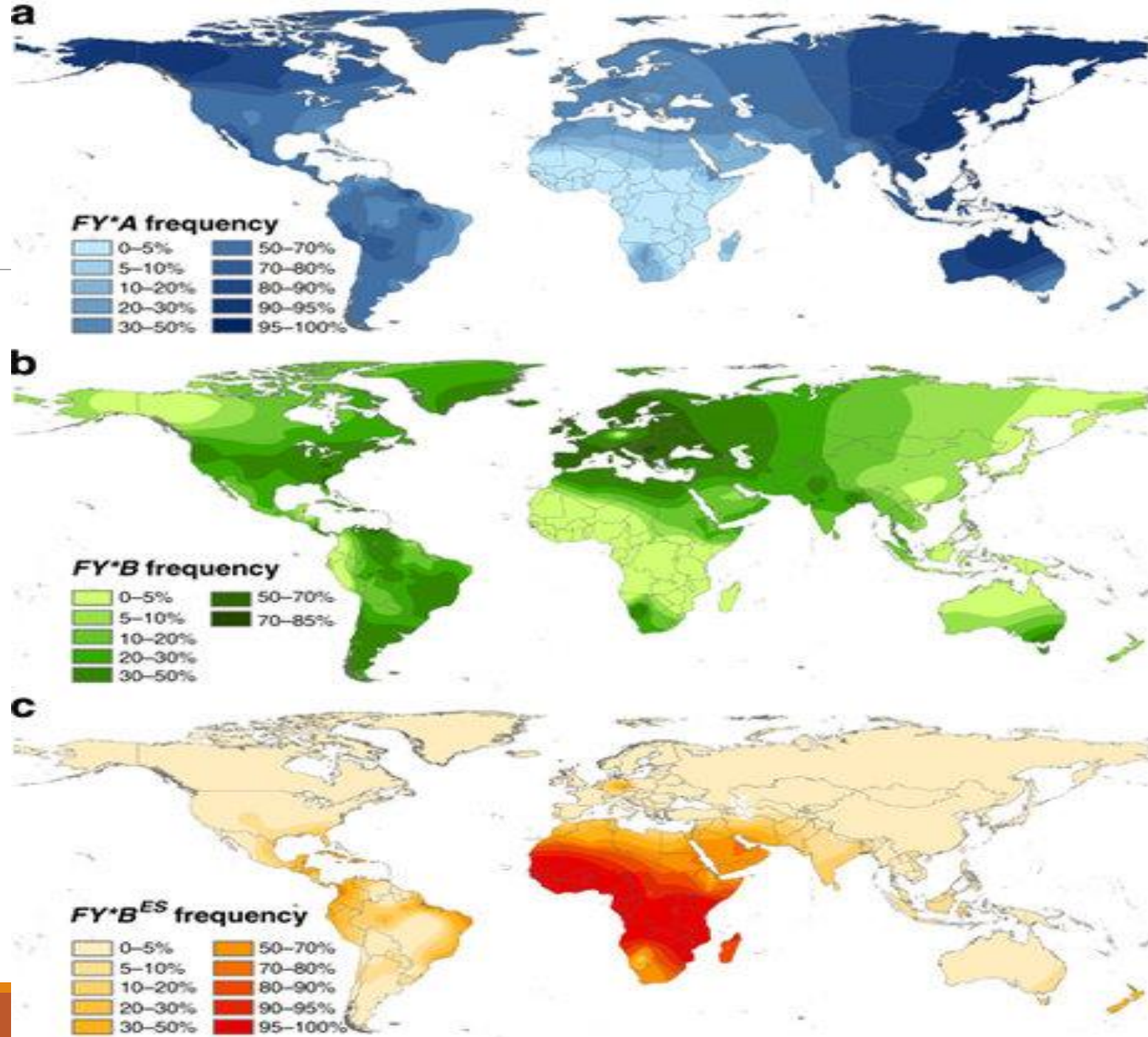
### KVANTITATIVNÍ ZNAKY

četnost jedinců



výška mužů

Duffy...



# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

---

Rozdíly ve fenotypu (P) mezi kterýmikoli jedinci v sledovaném znaku lze vyjádřit jako výsledek spolupůsobení genetické složky (G) a vnějšího prostředí (E) podle vztahu:

$$P = G + E$$

Část variability sledovaného znaku, která je podmíněna geneticky, vyjadřuje tzv. **dědivost (heritabilita)  $h^2$**  podle vztahu:

$$h^2 = \sigma^2_G / \sigma^2_P \quad (7)$$

$\sigma^2_G$  – genotypová variabilita

$\sigma^2_P$  - celková fenotypová variabilita



# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

Princip	Požadavky
<b>Beneficence</b>	Veškeré diagnostické a terapeutické postupy musí sloužit k prospěchu pacienta.
<b>Non-maleficence</b>	V průběhu diagnostiky i terapie pacienta se zdravotničtí pracovníci musí zdržet jednání, které je spojeno s rizikem poškození pacienta (např. prodlužování života pacienta v terminálním stadiu nemoci za každou cenu bez ohledu na jeho utrpení).
<b>Spravedlnosti</b>	Diagnostika a terapie je u všech pacientů vykonávána spravedlivě, bez diskriminace.
<b>Autonomie lidské bytosti</b>	Zdravotník musí respektovat jedinečnost pacienta jako lidské bytosti, která má právo rozhodovat o svém zdraví.
<b>Solidarity</b>	Systém zdravotnictví musí poskytnout přiměřenou diagnostiku a léčbu všem, kteří to potřebují.
<b>Subsidiarity</b>	Problémy je nutno řešit na co možná nejnižší úrovni organizace řízení zdravotní péče.
<b>Transparentnosti</b>	Všechny procesy rozhodování je nutno vykonávat transparentně s možností veřejné kontroly (např. obstarávání diagnostické techniky a přístrojového vybavení pro molekulárně – genetickou laboratoř).
<b>Opatrnosti</b>	V případě nepřiměřeně vysokého rizika pro pacienta je nutno pozdržet se zamýšleného konání (např. zavádění nových terapeutických metod apod.).

# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

Rok	Organizace	Název
1948	WMA	Ženevská deklaráce
1949	WMA	Mezinárodní kodex lékařské etiky
1964	WMA	Helsinská deklaráce práv pacienta
1997	UNESCO	Všeobecná deklaráce o lidském genomu a lidských právech
1997		Mezinárodní dohovor o lidských právech a biomedicíně
1998		Dodatkový protokol o zákazu klonování člověka
2003	RE	Dodatkový protokol o transplantacích
2005		Dodatkový protokol o biomedicínském výzkumu
2008		Dodatkový protokol o genetickém testování v medicíně

# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. Genetika a společnost

Zákon č.	Název
1/1993 Sb.	Ústava České republiky
101/2000 Sb.	Zákon o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů
372/2011 Sb.	Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování
373/2011 Sb.	Zákon o specifických zdravotních službách
296/2008 Sb.	Zákon o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách)
285/2002 Sb.	Zákon o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (transplantační zákon)

# 7 Prenatální diagnostika a genetika. (11) Populační genetika. **Genetika a společnost**

Právní rámec klíčových aplikací genetiky ve zdravotnictví ve znění  
Zákona č. 373/2011 Sb. o specifických zdravotních službách

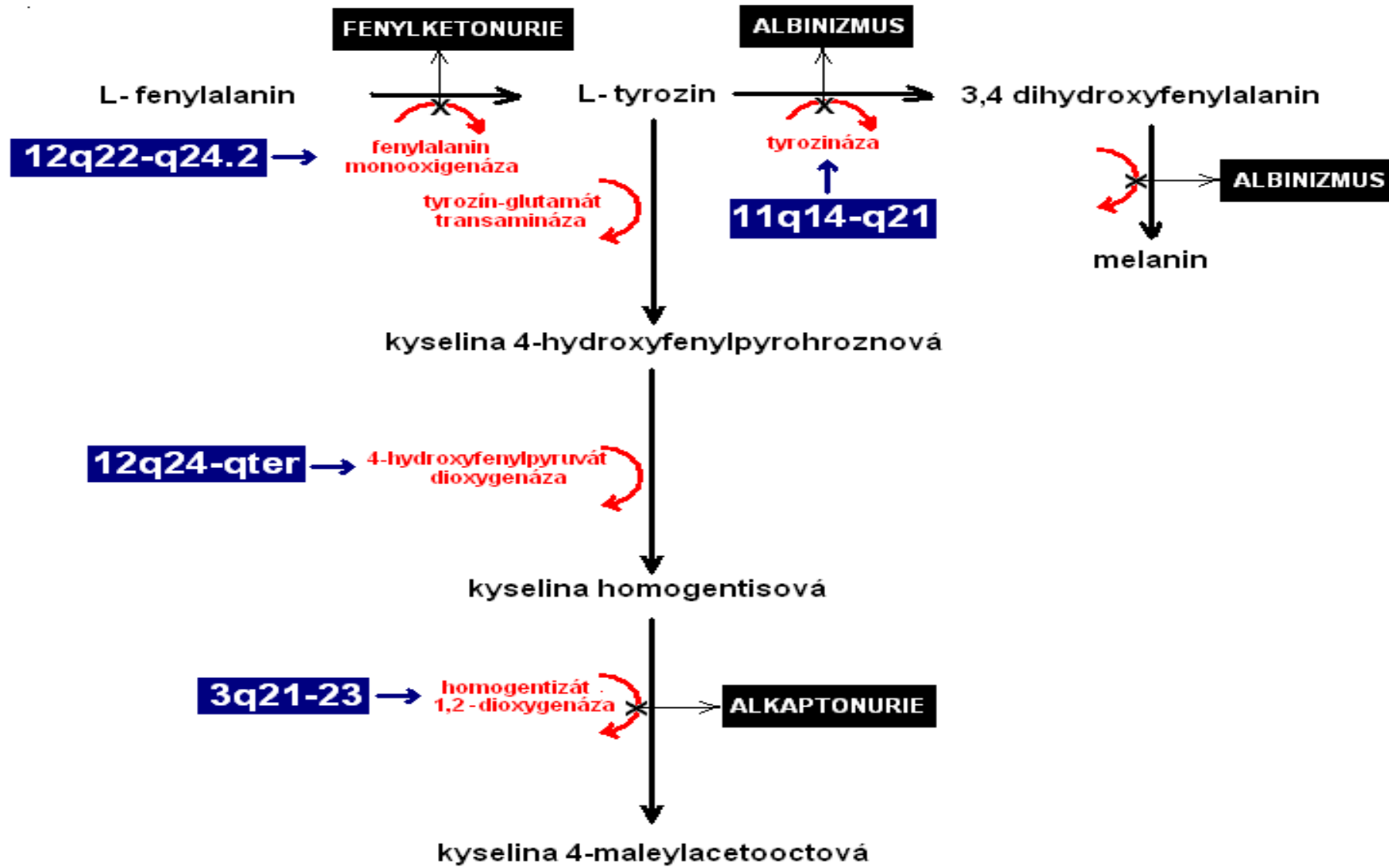
Hlava	Díl	Paragraf	Oblast
II	1	3 - 12	Asistovaná reprodukce
	2	12 - 16	Sterilizace
	3	17 - 20	Terapeutická kastrace, testikulární pulpektomie
	4	21 - 23	Změna pohlaví transsexuálních pacientů
	6	28 - 30	Genetické vyšetření
III	-	33 - 40	Ověřování nových postupů použitím metody, která dosud nebyla v klinické praxi na živém člověku zavedena

# 8 Dědičné poruchy metabolismu u člověka – možnosti léčení a jejich registr

---

## Biochemická genetika

- Biochemické pochody v organismu jsou katalyzovány enzymy, jejichž struktura i funkce je dána geneticky,
- metabolismus se skládá z jednotlivých biochemických drah, které jsou vzájemně propojeny,
- mutace poškozuje v metabolické dráze sice pouze jeden krok, může tím však ovlivnit celý další sled biochemických reakcí.



# 8 Dědičné poruchy metabolismu u člověka – možnosti léčení a jejich registr

---

Molekulárně genetické metody

- Polymerázová řetězová reakce
- RFLP
- SSCP



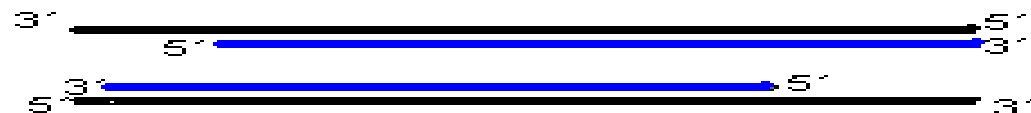
**1. KROK** ↓ **DENATURACE**



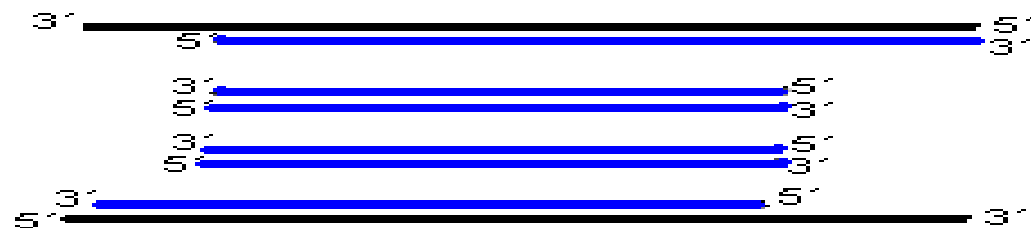
**2. KROK** ↓ **NAVÁZÁNÍ PRIMERŮ**



**3. KROK** ↓ **SYNTÉZA NOVÝCH  
ŘETĚZCŮ DNA**



**Po druhém opakování cyklu  
vzniknou z jediné molekuly  
dvouřetězcové DNA čtyři kopie**



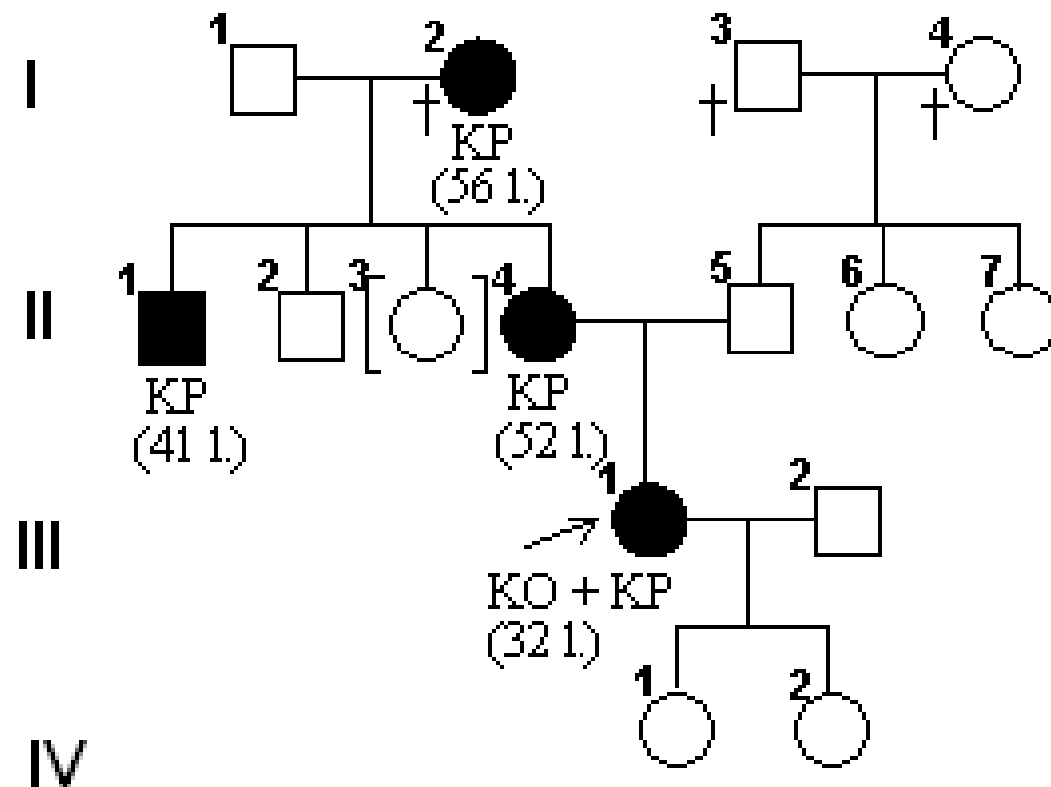




#### VZORKY:

- 1 - DNA po PCR reakci, před štěpením restriční endonukleázou *MnlI*
- 2 - kontrolní vzorka heterozygota - pacient s genotypem G/A, který má ve svém genotypu jednu mutantní alelu "Leiden"
- 3 - 5 - pacienti s genotypem G/G bez přítomnosti rizikové alely "Leiden"
- 6 - pacient s heterozygotním genotypem G/A

Na amplifikaci sekvence DNA genu F5 se používá PCR s využitím primerů se specifickou sekvencí nukleotidů. Restriční endonukleáza *MnlI* následně DNA štěpí. Neštěpený fragment je dlouhý 287 párů bází (bp). Po štěpení *MnlI* vzniknou fragmenty o velikosti 157bp +93 bp + 37bp v případě standardního genotypu se zdravou alelou G. Mutace "Leiden" způsobí ztrátu jednoho štěpného místa a výsledné fragmenty mají pak velikost 157bp a 130bp. Detekce fragmentů se provede elektroforeticky na polyakrylamidovém gelu.



**Legenda:**

**KP** karcinom prsu

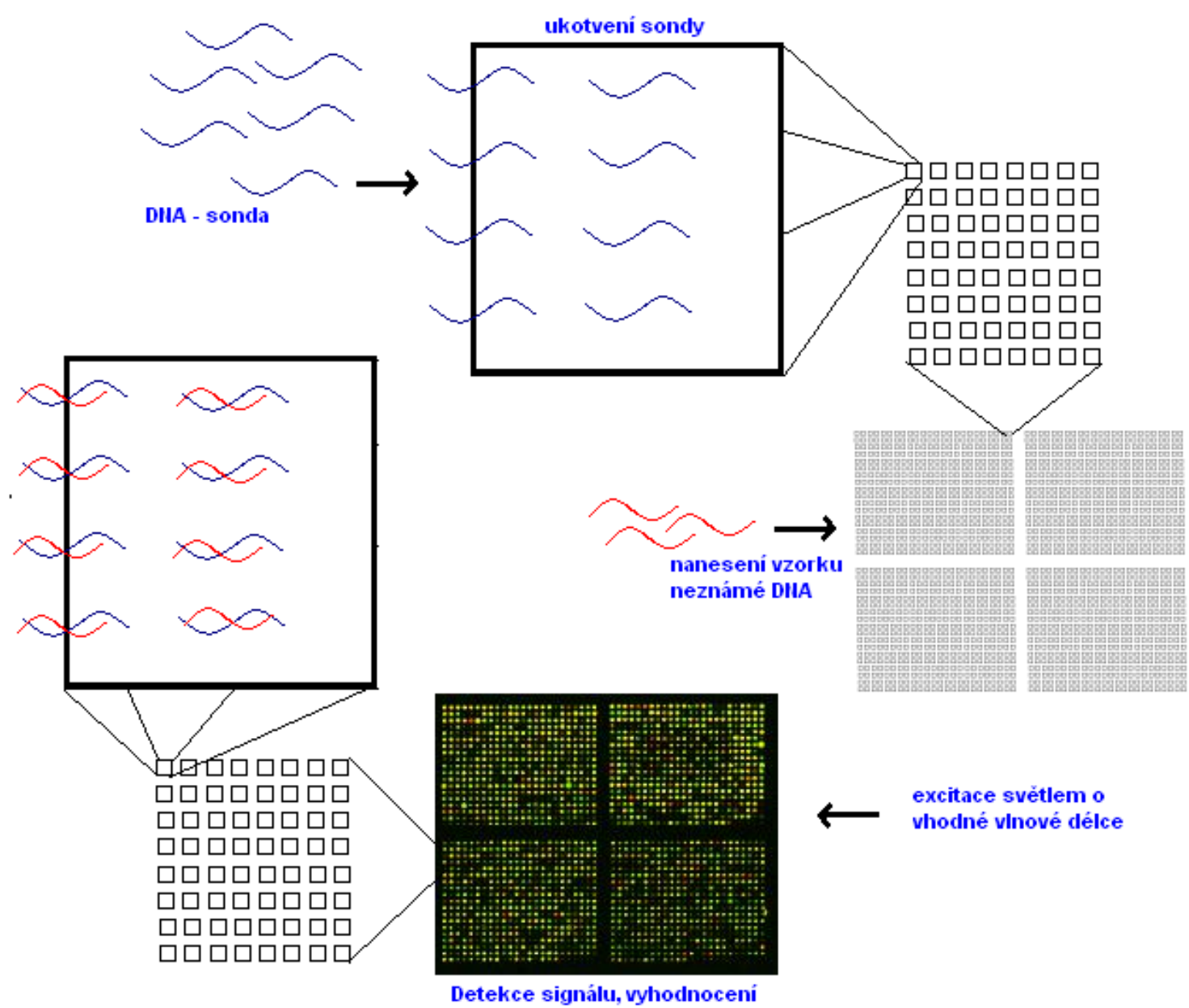
**KO** ovariální karcinom

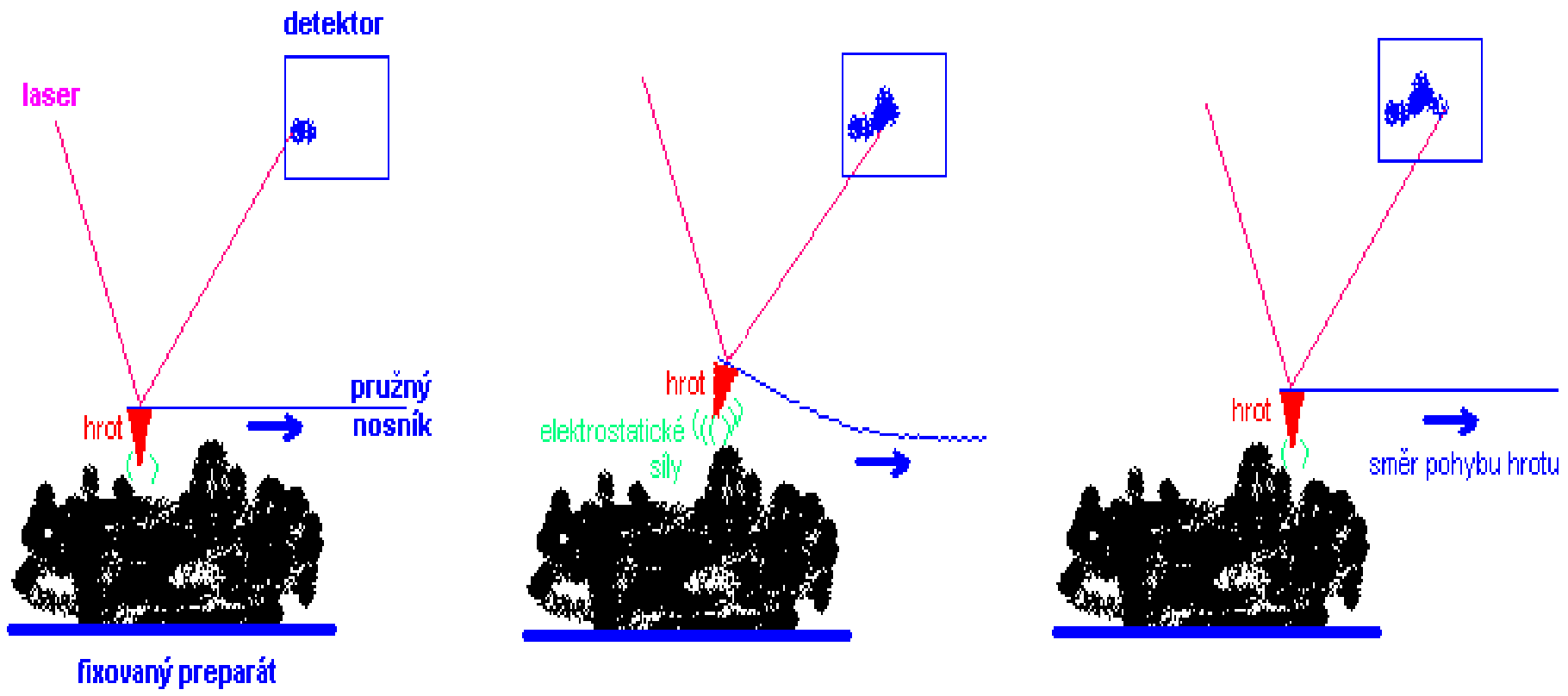
Proband je označen šipkou. V závorce je uveden věk, ve kterém bylo onemocnění diagnostikováno.

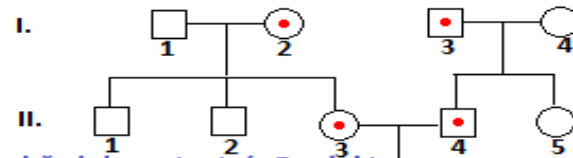
# Budoucnost...

---

- **Nanotechnologie**
- **Mikroskopie atomárních sil**
- **Molekulární medicína**
- **CRISPR/Cas9**

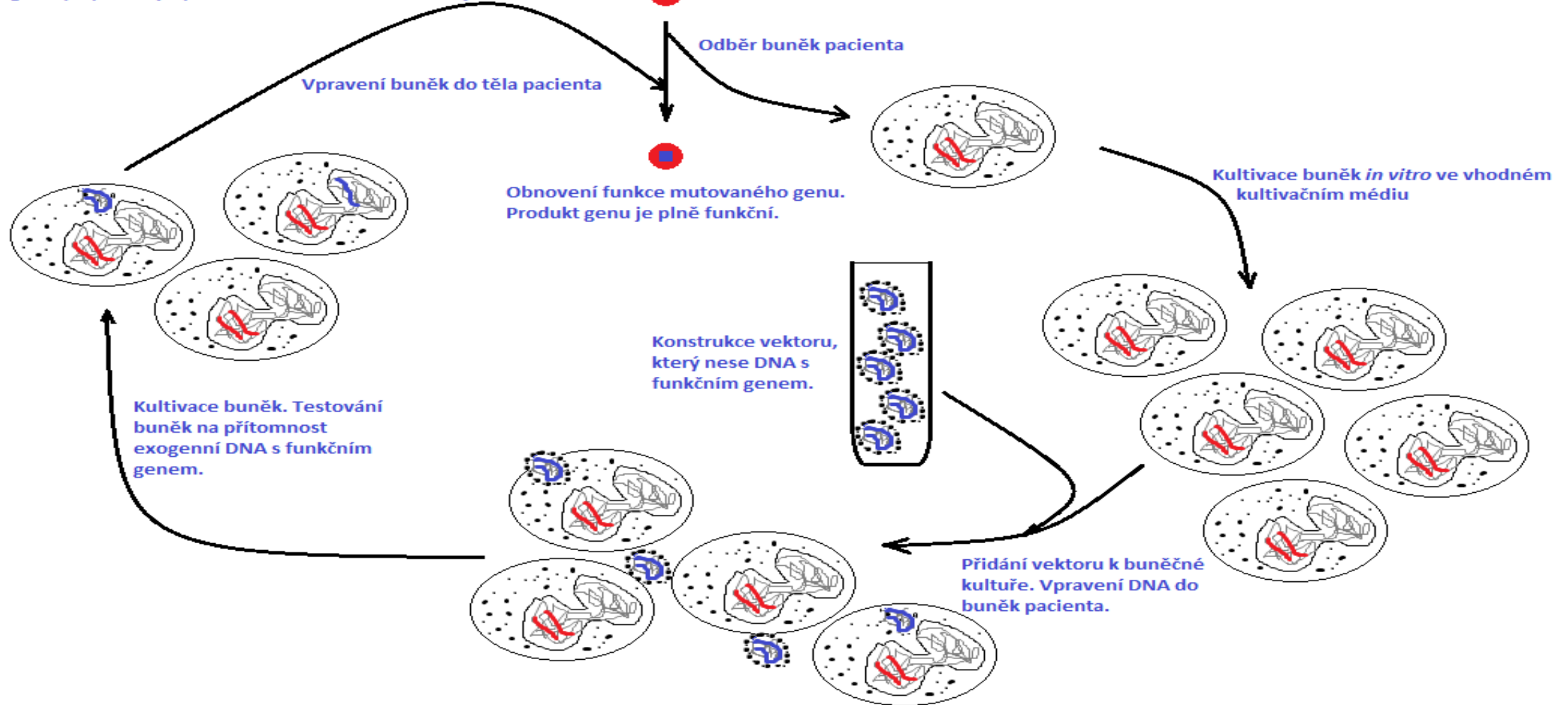






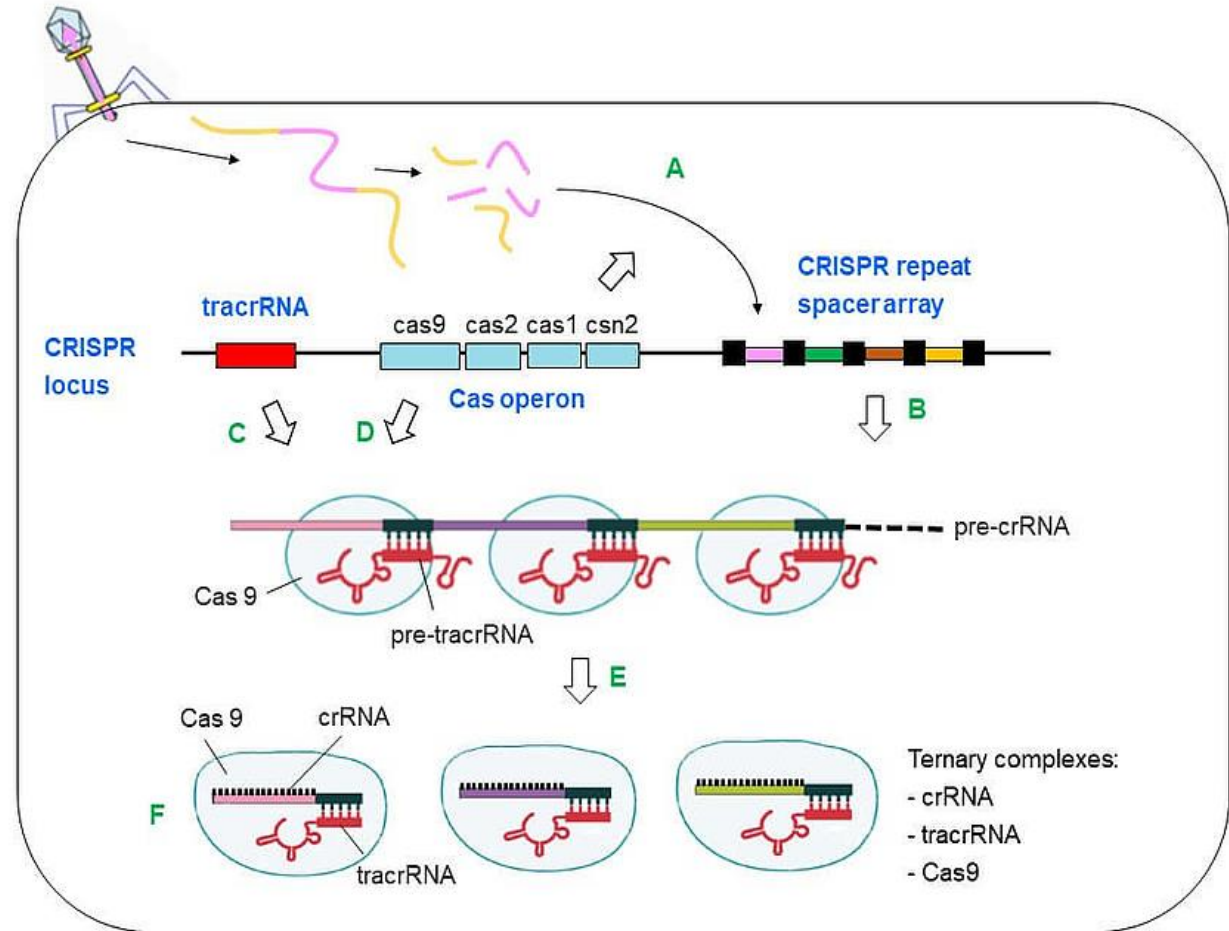
Postižený jedinec má pro sledovaný gen obě alely mutantní. Produkt genu (např. enzym) se buď netvoří vůbec, anebo je nefunkční.

V uvedeném rodokmenu docházelo k přenosu recesivní alely, která se ovšem fenotypově neprojevila. U všech heterozygotů (babička I2; dědeček I3; oba rodiče pacientky II3 a II4) projev mutantní recesivní alely kompenzovala druhá - normální standardní alela. Pacientka je recesivní homozygot. Onemocnění se u ní projevilo, protože zdědila obě mutantní alely.



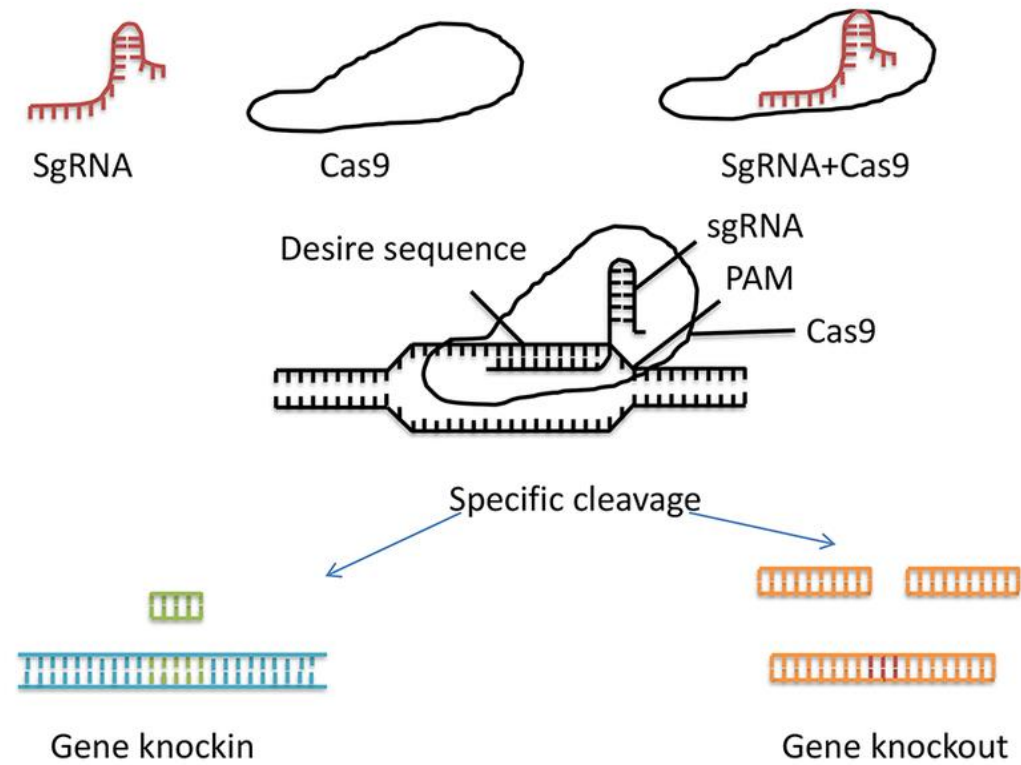
# CRISPR/Cas9

Původní funkce v bakterii



# CRISPR/Cas9

Využití v editaci DNA





# 9 Působení mutagenních faktorů životního prostředí a možnosti testování. Ekogenetika. Proces karcinogeneze – typy mutací u vybraných typů malignit

---

**Mutace** můžeme chápat jako změny genotypu, které nejsou podmíněny segregací, kombinací nebo rekombinací

## Podle buněk

- Somatické
- Gametické

## Podle vitality

- Letální
- Vitální

# 9 Působení mutagenních faktorů životního prostředí a možnosti testování. Ekogenetika. Proces karcinogenese – typy mutací u vybraných typů malignit

---

## Podle rozsahu

- **Genové** (fenylketonurie, srpkovitá anémie,
- **Chromozomální** (syndrom Cri du chat, Wolfův-Hirschornův syndrom, Filadelfský chromozom)
- **Genomové** (Edwardsův syndrom (18), Patauův syndrom (13), Downův syndrom (21), Klinefelterův syndrom(XXY), Turnerův syndrom(X-))

# 9 Působení mutagenních faktorů životního prostředí a možnosti testování. Ekogenetika. Proces karcinogeneze – typy mutací u vybraných typů malignit

---

## MUTAGENY

- **Fyzikální** (ionizující záření, UV,...)
- **Chemické** (kyselina dusitá, akridinová barviva, alkylační látky, polychlorované bifenyly (PCB), bojové látky (např. yperit), PFU)
- **Biologické** HIV, HCV, HTLV

## 9 Působení mutagenních faktorů životního prostředí a možnosti testování. Ekogenetika. Proces karcinogenese – typy mutací u vybraných typů malignit

---

- **Fenokopie:** imitace vlivu mutace
- **Vrozená vývojová vada:** dítě se narodilo s určitým poškozením

# 9 Působení mutagenních faktorů životního prostředí a možnosti testování. Ekogenetika. Proces karcinogeneze – typy mutací u vybraných typů malignit

---

## Reparační mechanismy

- Na odstraňování pyrimidinových dimerů slouží **fotoreaktivace**. Při ní dochází k aktivaci enzymu fotolyáza působením světla s vlnovou délkou 340 - 400 nm a následnému odstranění dimeru.
- Druhou skupinou reparačních dějů jsou tzv. **excizní reparace**. Během nich dochází k odstranění poškozených úseků DNA a k opětovné syntéze správné varianty sekvence nukleotidů.
- Třetí skupinou významných opravných mechanismů jsou tzv. **tolerantní reparace**.

# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---

Farmakokinetika

Časový průběh koncentrace léčiva resp. Jeho metabolitů v organismu člověka

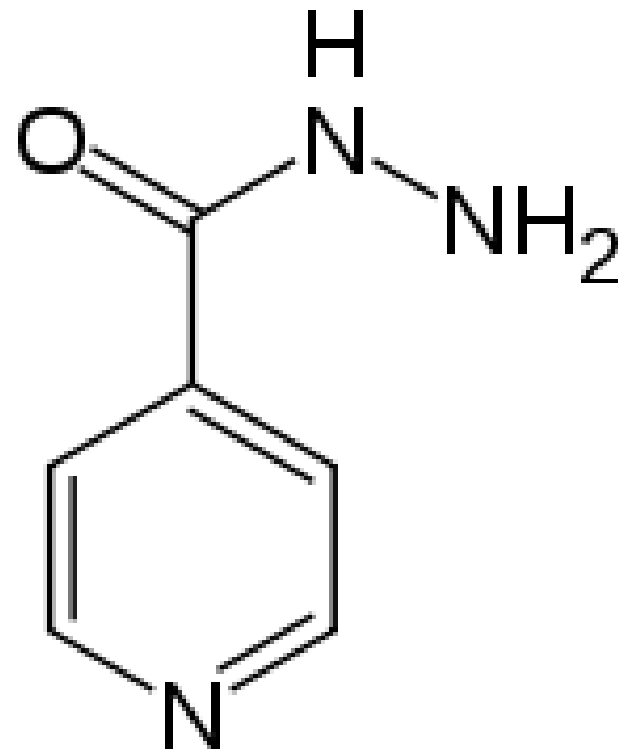
**ADME**

**Absorpce – Distribuce – Metabolizace – Exkrece**

**Metabolizace – biotransformace – vliv genetické predispozice**

# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---



Isoniazid (INH)

# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---

## Isoniazid – antituberkulotikum

Léčba tuberkulózy musí být dostatečně dlouhá a nepřerušovaná. Každý léčebný režim zahrnuje fázi iniciální (za hospitalizace) a fázi pokračovací (ambulantně). V iniciální fázi je nemocný léčen troj- nebo čtyřkombinací léků (závisí na konkrétním klinickém nálezu) obvykle po 2–3 měsíce s následnou redukcí na dvoj- či trojkombinaci. Mezi základní antituberkulotika patří isoniazid, ethambutol, rifampicin, pyrazinamid a streptomycin. Mezi náhradní antituberkulotika jsou řazeny: amikacin, kanamycin, kyselina paraaminosalicylová (PAS), kapreomycin, cykloserin či ethionamid.



# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

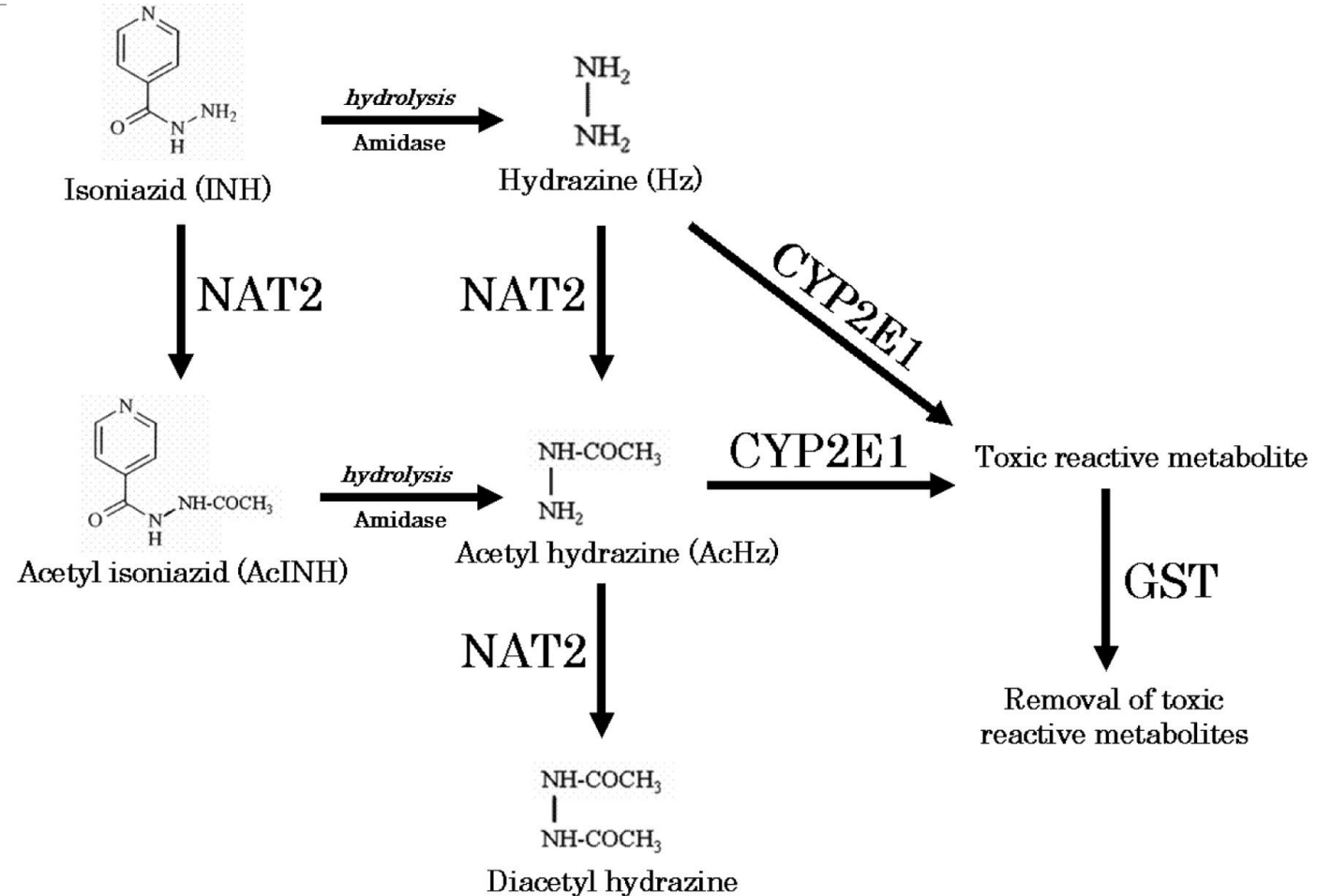
---

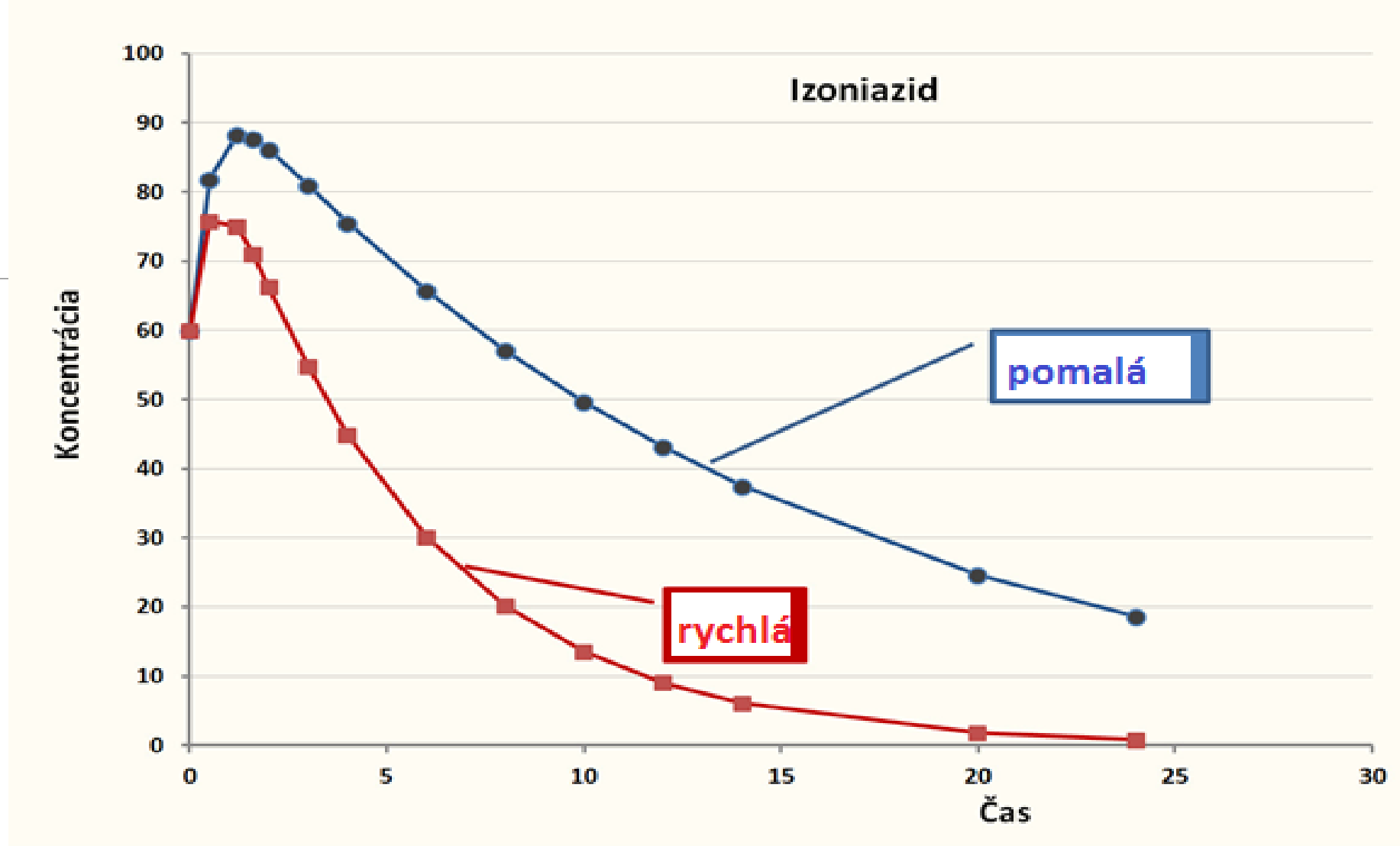
Isoniazid – antituberkulotikum

**Isoniazid** (INH) je derivát kyseliny isonikotinové, jenž působí baktericidně na extra- a intracelulární aktivně rostoucí *Mycobacterium tuberculosis*. Mechanismus jeho účinku spočívá v zabránění syntézy mykolových kyselin důležitých pro formaci buněčné stěny mykobakterií. Jelikož při jeho užívání hrozí neuropatie, preventivně je doporučeno užívání pyridoxinu.

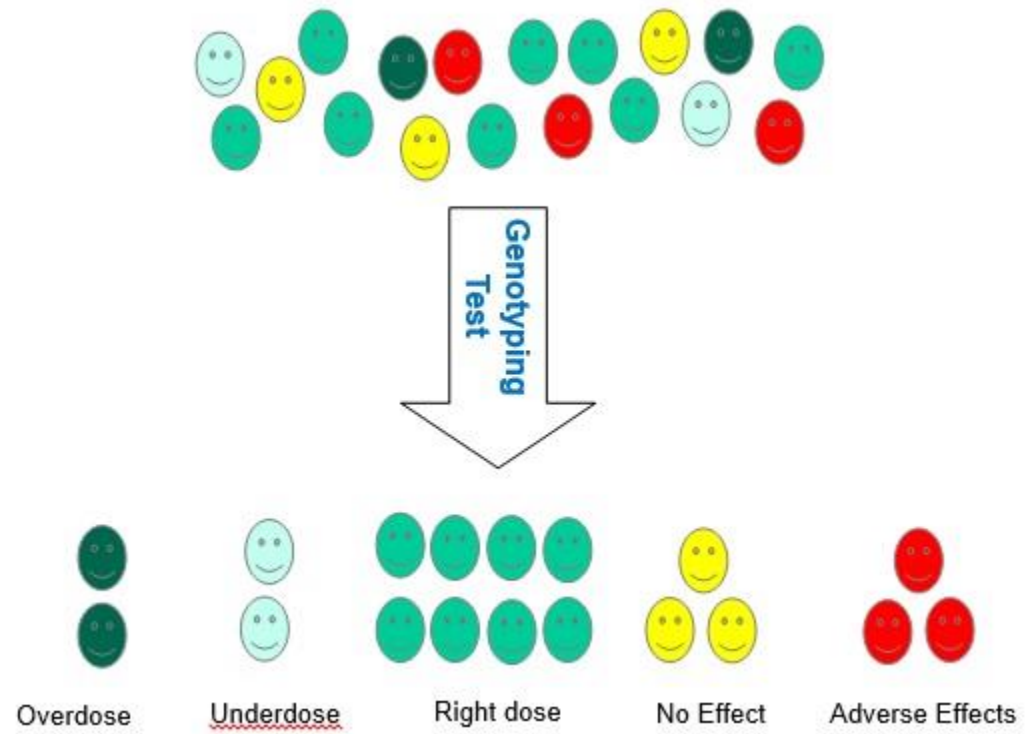
# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

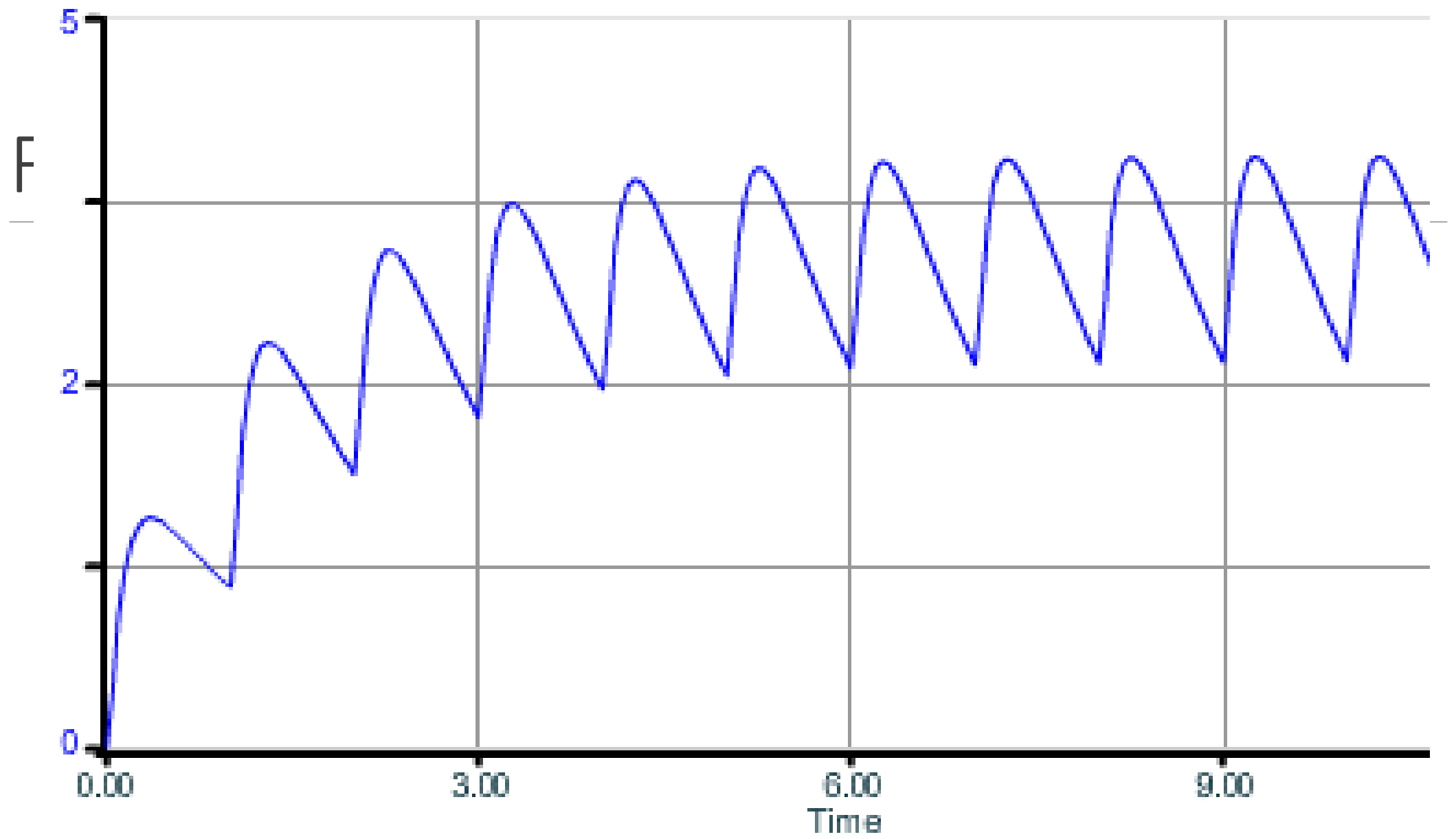
## Isoniazid – metabolizace





genetický polymorfismus (acetylace) (N-acetyltransferáza NAT2)





# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---

## IMUNOGENETIKA

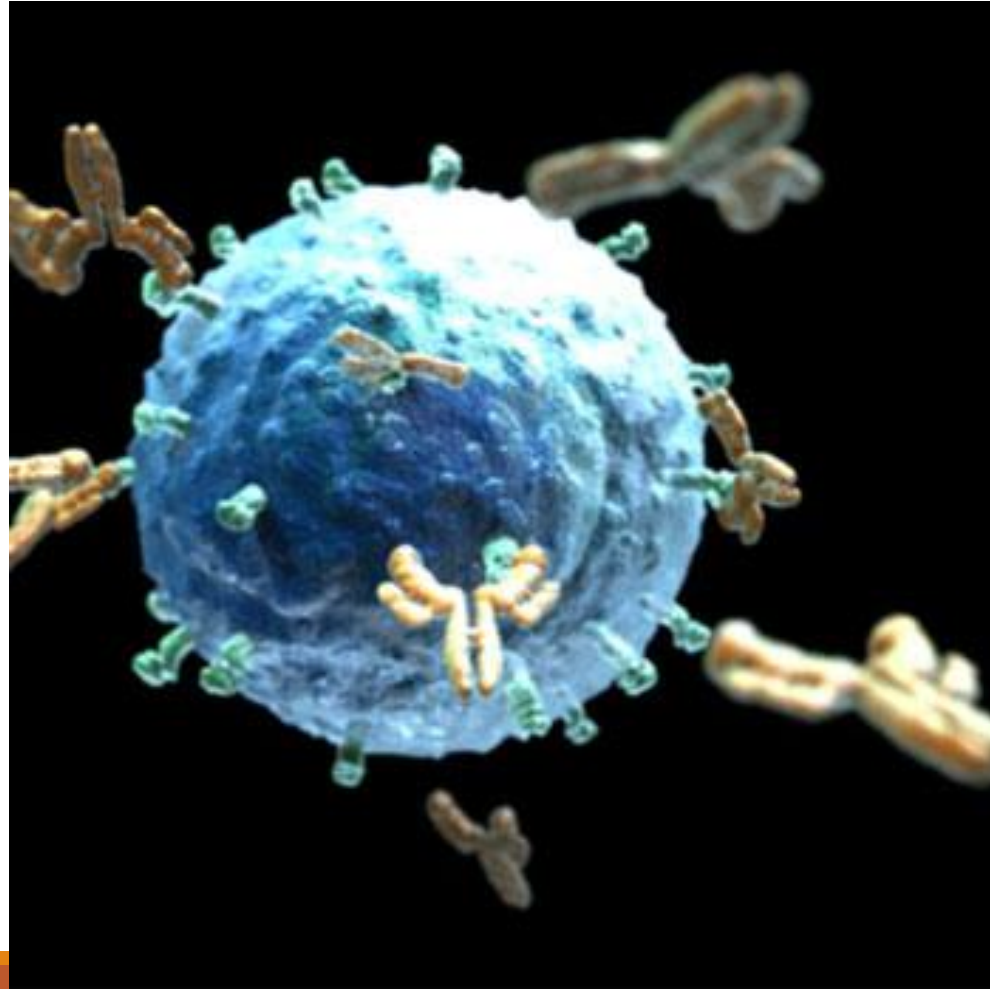
Homo sapiens:

- 46 chromozomů
- Cca. 30 tisíc genů
- Miliony kombinací protilátek

**JAK JE TO MOŽNÉ ???**

# 10 Farmakogenetika. Immunogenetika

---



# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---

## Co je, když se řekne...?

- **Protilátka** je látka bílkovinné povahy, patří do imunoglobulinové rodiny
- Specificky se váže na antigen
- Plasmatické buňky – vznikají z B-lymfocytů a po aktivaci produkují protilátky  
Biologický polčas – protilátek je 2 – 23 dní



# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---

- Lidské protilátky sestávají z těžkých (*heavy*) a lehkých (*light*) řetězců s *konstantními* (C) a *variabilními* (V) oblastmi
- Každá protilátka je složena ze **dvou** totožných **těžkých** (označovaných H dle angl. *heavy*) a **dvou** totožných **lehkých** řetězců (L dle angl. *light*).
- Lehké a těžké řetězce se liší **počtem aminokyselin i molekulovou hmotností**.
- Řetězce jsou vzájemně svázány **kovalentními disulfidickými můstky**.
- Celá makromolekula má tvar písmena **ypsilon** s výkyvnými raménky.
- Mezi lehkým a těžkým řetězcem nacházíme vždy jeden disulfid; mezi dvěma těžkými řetězci jich bývá různý počet – dle třídy a podtřídy protilátky.
- Imunoglobulinové řetězce je možno dle jistých podobností ve struktuře rozdělit na několik **homologních domén**.

# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---

## Lehké řetězce

- Sestávají se z **variabilní** a **konstantní domény** – ty bývají označovány jako **V<sub>L</sub>** a **C<sub>L</sub>**.
- Vyskytují se ve dvou typech: **κ** a **λ**.
- Ty vykazují jisté odlišnosti v konstantním úseku.
- V jedné imunoglobulinové molekule jsou vždy **oba** řetězce **téhož typu**.
- U člověka je častější typ **κ**.

# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---

## Těžké řetězce

- Mají vždy **jednu doménu variabilní** a **tři (IgA, IgD, IgG)**, případně **čtyři (IgE, IgM) konstantní**.
- Obdobně jako u lehkých řetězců jsou zde označovány **V<sub>H</sub>** a **C<sub>H</sub>1-4**.
- Pro dělení protilátek na třídy (*IgA, IgD, IgE, IgG, IgM*) je směrodatný **druh** těžkého řetězce, který je v molekulách přítomen.
- Těchto druhů je **pět** – bývají analogicky označovány řeckými písmeny (**α, δ, ε, γ, μ**). Liší se jak **složením**, tak svou **velikostí**.
- **Konstantní oblast**, tvořená konstantními doménami (**Fc fragment**) v těžkých řetězcích převažujících, je **totožná** ve všech protilátkách téže třídy.
- **Variabilní oblast** se *liši* dle klonu B-lymfocytů, jímž je produkována. Na těžký řetězec se váží cukerné složky molekuly.

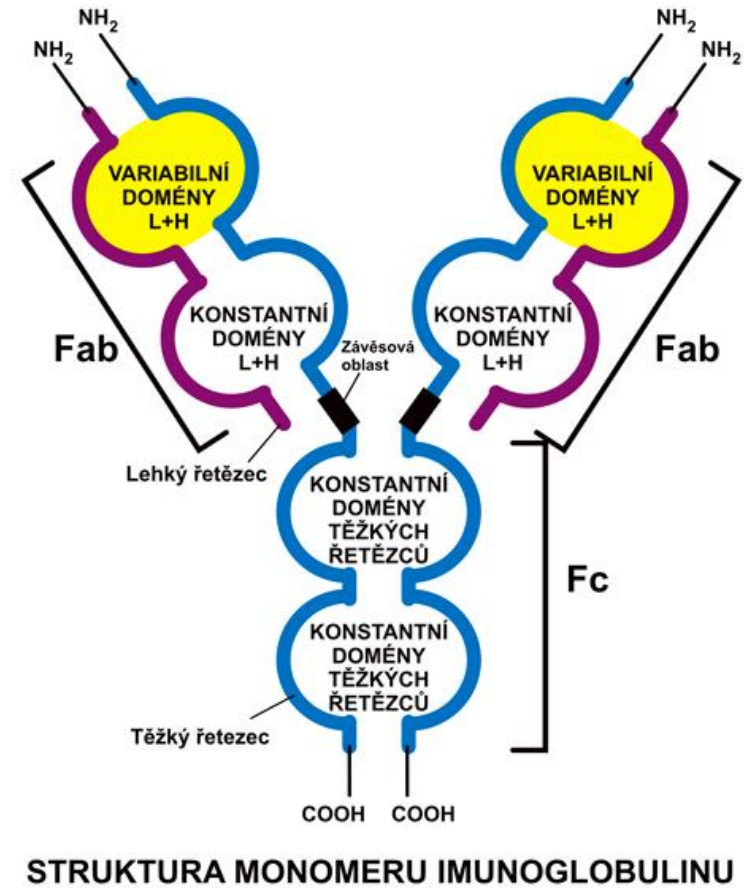
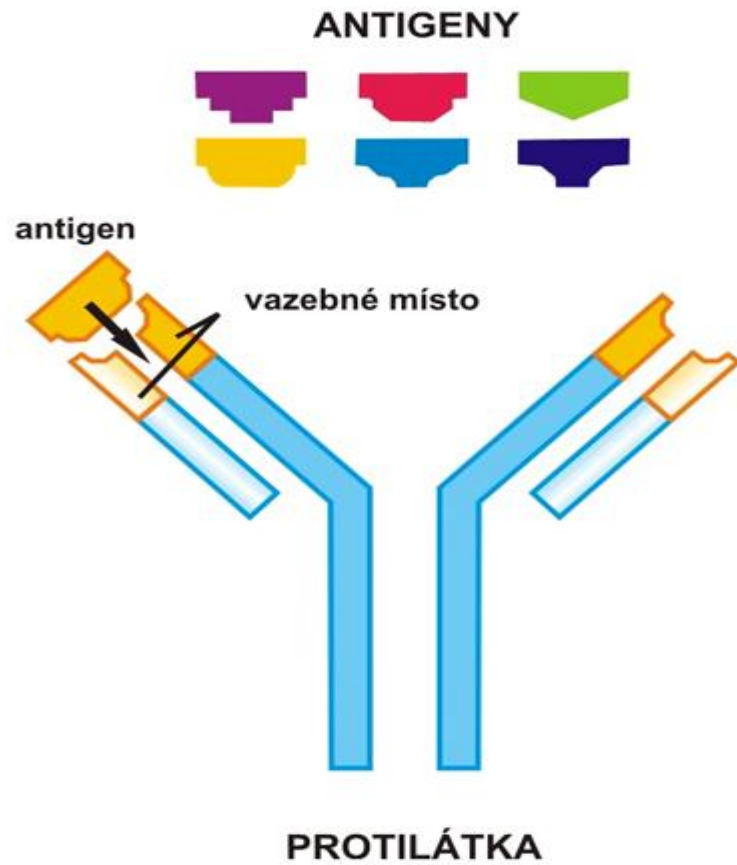
# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

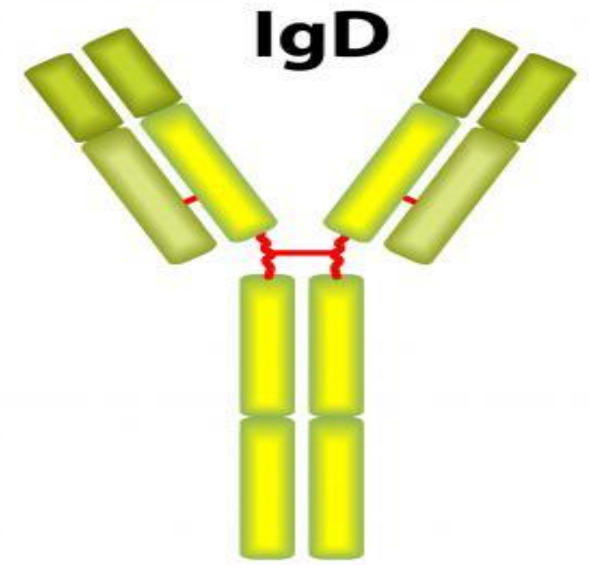
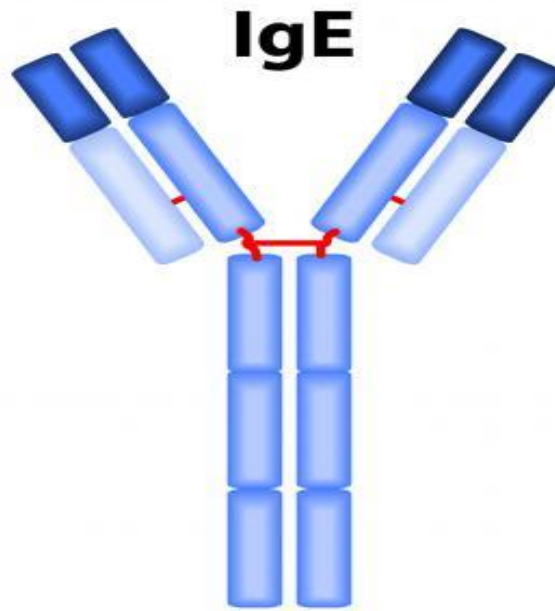
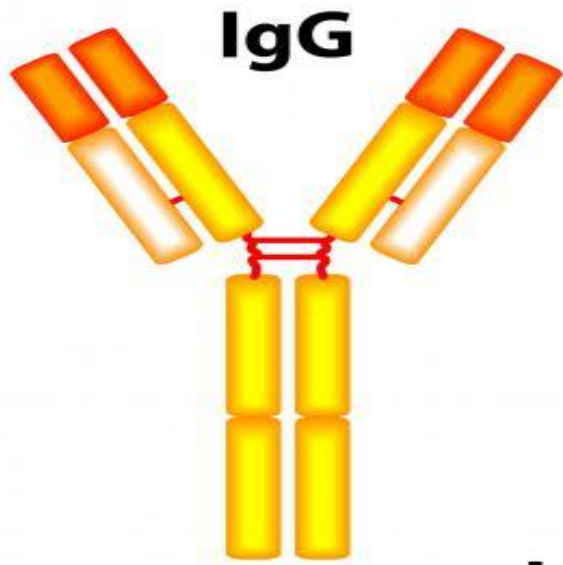
---

## Pantová oblast

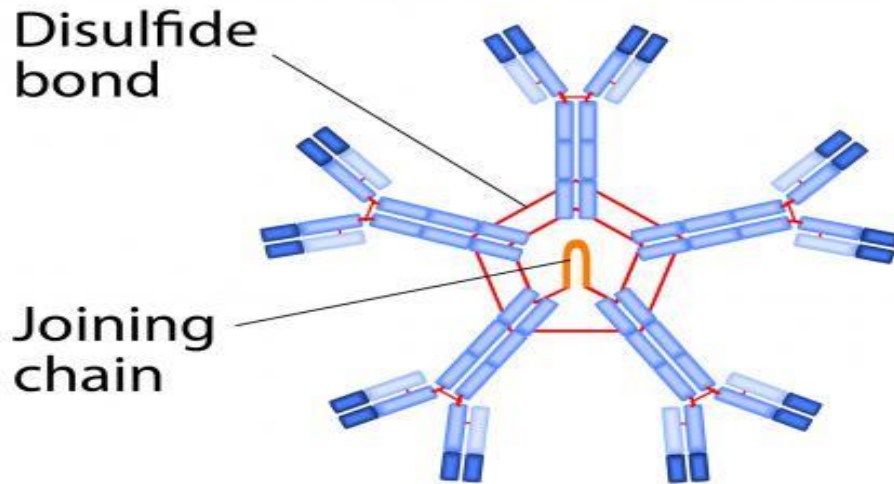
- Rostlinným enzymem **papainem** lze imunoglobulinové molekuly rozštěpit. To probíhá na těžkém řetězci v tzv. **pantové oblasti**. Protilátku tak lze rozdělit na tři části:
- dvě části obsahující obě rozvětvená ramena (tedy celý lehký a část těžkého řetězce), tzv. **Fab-fragment**,
- druhá část obsahuje zbývající části obou řetězců těžkých, spojené disulfidickými můstky, tzv. **Fc-fragment**.
- Na Fab-fragменты se mohou vázat **antigeny**, Fc-fragменты se váží na **receptory na povrchu leukocytů**. Obdobně se protilátky štěpí i **pepsinem**, pak ale vzniká jeden Fc fragment a jeden *bivalentní* Fab fragment.

# 10 Farmakogenetika. Immunogenetika

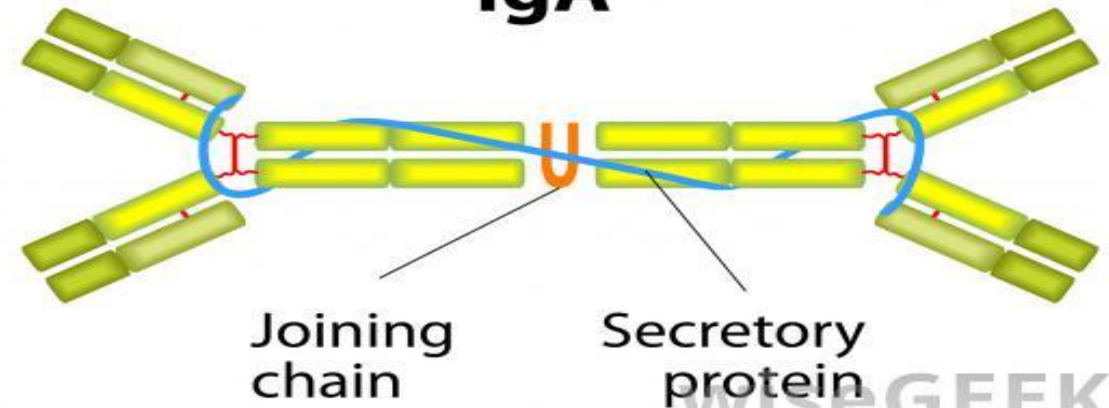




**IgM**



**IgA**



WISEGEEK

# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---

## Hypervariabilní úseky

Antigen se specificky váže na **variabilní úseky těžkých a lehkých řetězců**. Ty umožňují bezprostřední kontakt. Jsou to vlastně vychlípeniny řetězců na jejich **N-koncích**. Právě ony jsou příčinou **prostorové komplementarity**, připomínající specifickou vazbu mezi enzymem a substrátem.

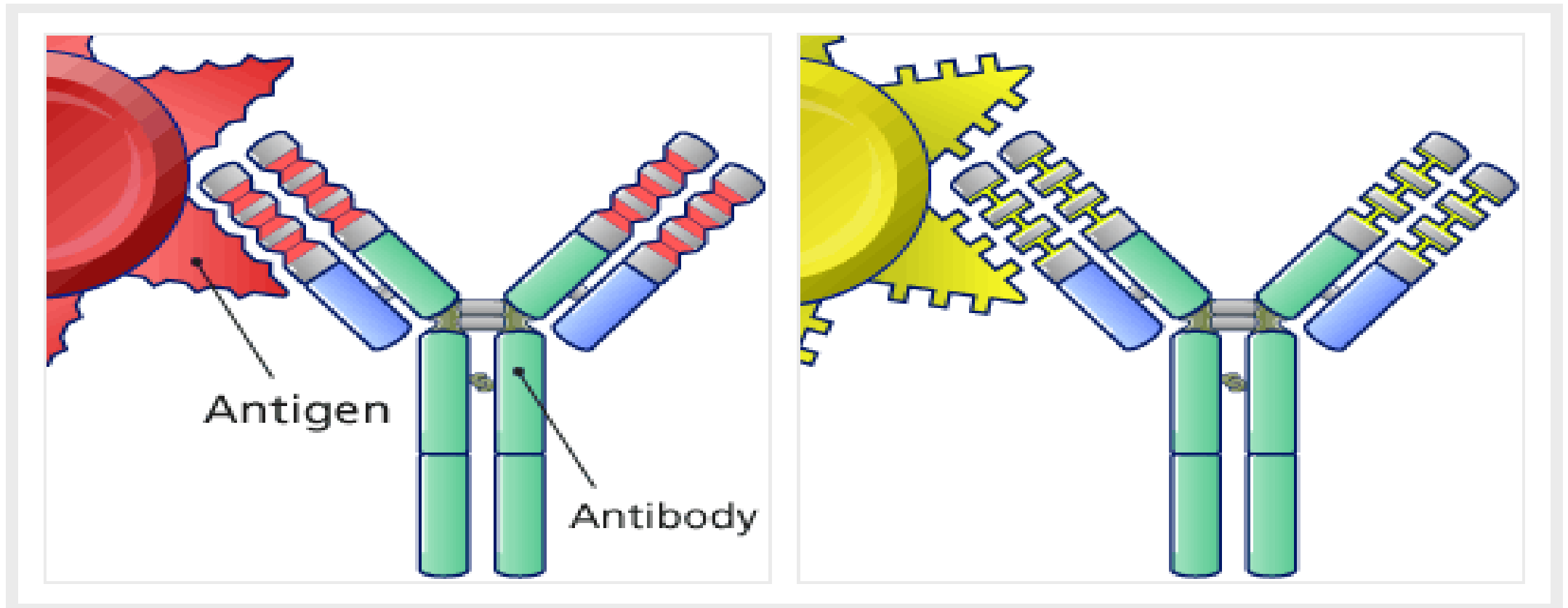
## Počet vazebných míst

Liší se podle třídy imunoglobulinu:

- IgG má dvě (*bivalentní*),
- sekreční IgA čtyři,
- IgM teoreticky deset, praktická vaznost je však jen asi poloviční.

# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

## Vazba antigen – protilátka





# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---

## Vazebné místo

- **Variabilní domény** lehkého i těžkého řetězce vytvářejí **vazebné místo**.
- Oba řetězce ve skutečnosti nezauímají konformaci, jež je znázorněna na obrázku, ale jsou stočeny do kompaktních globulí, tzv. **imunoglobulinových domén**.
- Příčinou této vnitřní rotace jsou *disulfidické můstky*.
- Domény, ležící proti sobě, mají vždy homologní sekvenci aminokyselin.

# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---

## V(D)J rekombinace imunoglobulinů

- Během vývoje B-buněk dochází k první rekombinaci mezi jedním z D genů a jedním z J genů v lokusu pro těžký řetězec.
- Veškerá DNA mezi těmito geny je z genomu nenávratně vystřižena a odstraněna.
- Po této **D-J rekombinaci** následuje podobným způsobem připojení jednoho z V genů ke vzniklému DJ komplexu, čímž vzniká gen **VDJ**; veškeré geny mezi vybranými V a D geny jsou opět trvale odstraněny.
- Primární transkript (tj. nesestřižená RNA, dříve, než dochází ke splicingu) vždy obsahuje VDJ oblast a oba konstantní řetězce *mi* a *delta* ( $C_\mu$  a  $C_\delta$ ; primární transkript tedy obsahuje segmenty V-D-J- $C_\mu$ - $C_\delta$ ).
- Tato pre-mRNA je posttranskripčně modifikována přidáním poly(A) konce na 3'-konec mRNA a vystřižením sekvence mezi VDJ segmentem a  $C_\mu$  řetězcem.
- Translace této mRNA pak vede k produkci těžkého řetězce imunoglobulinu M.
- Lokusy pro kappa ( $\kappa$ ) a lambda ( $\lambda$ ) řetězce imunoglobulinů se přeskupují podobným způsobem, chybí zde však D segment. V prvním kroku rekombinace zde tedy dochází k vytvoření VJ komplexu, při transkripci pak k připojení genu pro konstantní oblast. Translace sestřižené mRNA kódující  $\kappa$  nebo  $\lambda$  řetězce pak vytváří samotný Ig $\kappa$  nebo Ig $\lambda$  protein.

# 10 Farmakogenetika. Imunogenetika

---

## V(D)J rekombinace imunoglobulinů

- Lokusy pro kappa ( $\kappa$ ) a lambda ( $\lambda$ ) řetězce imunoglobulinů se přeskupují podobným způsobem jako u těžkých řetězců, chybí zde však D segment.
- V prvním kroku rekombinace zde tedy dochází k vytvoření VJ komplexu, při transkripci pak k připojení genu pro konstantní oblast.
- Translace sestřižené mRNA kódující  $\kappa$  nebo  $\lambda$  řetězce pak vytváří samotný Ig $\kappa$  nebo Ig $\lambda$  protein.

## Germline configuration



## D to J recombination



## V to DJ recombination

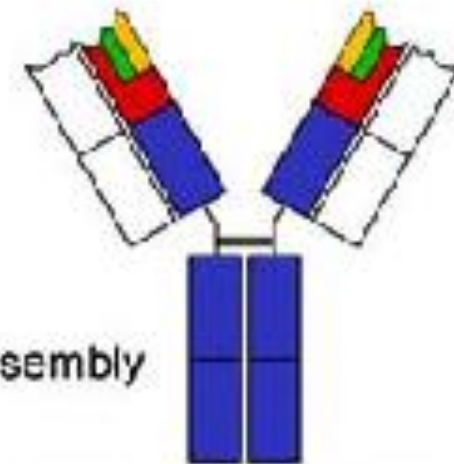


## transcription, splicing



## ***VDJ recombination***

## translation, assembly



(adapted from Janeway 2001)

kmenová DNA

Somatická rekombinace

a  
D-J spoj DNA

Somatická rekombinace

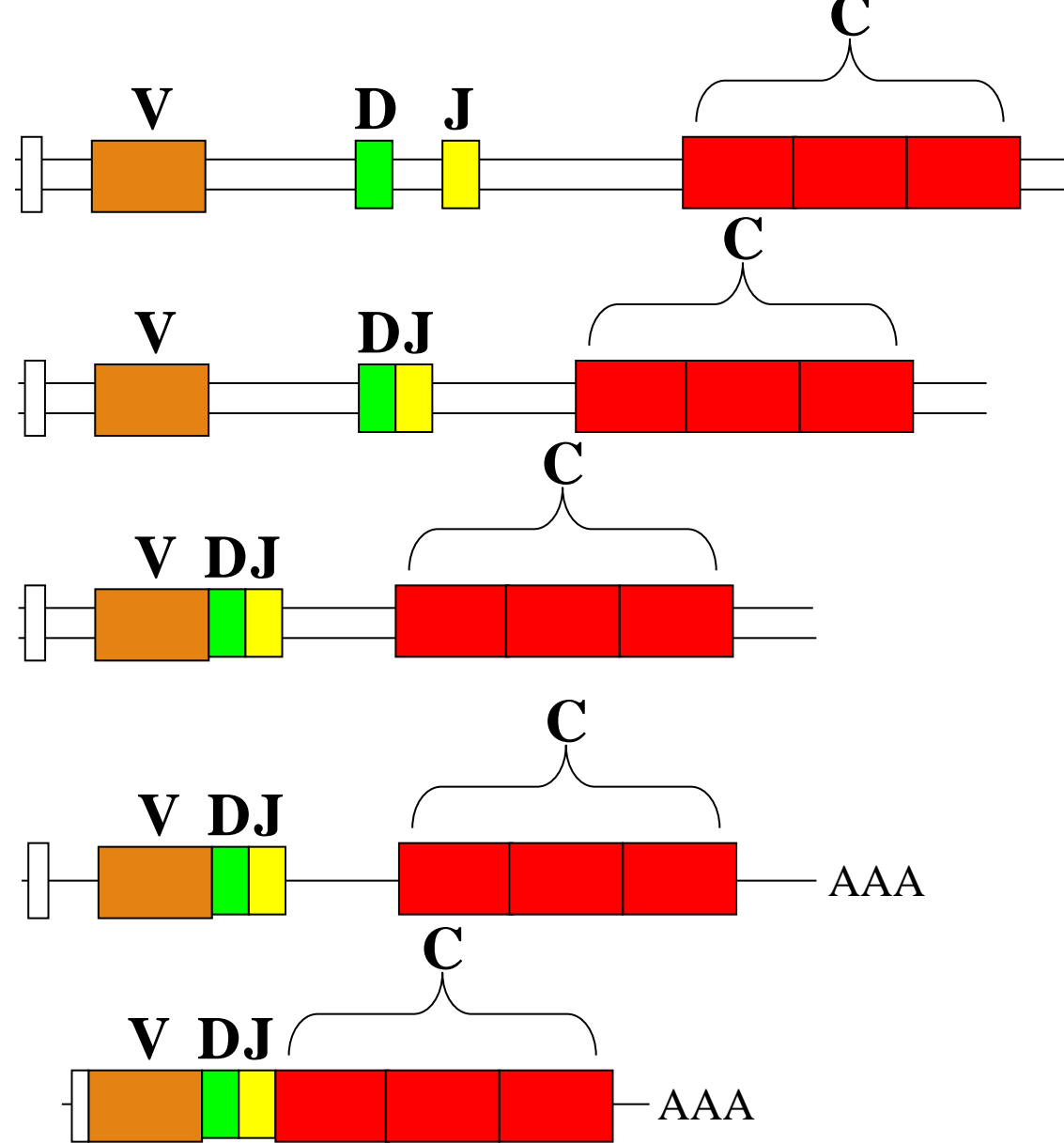
↓  
V-DJ spoj DNA

Transkripce

↓  
Primární transkript RNA

Splicing

↓  
mRNA  
Translace



---

**DĚKUJI ZA POZORNOST !**

