

# Biologie

## 8. Základy genetiky

Doc. RNDr. Jan Hošek, Ph.D.  
hosek@mail.muni.cz

Ústav molekulární farmacie  
FaF MU

# Historie genetiky



10 000  
př.n.l.

- neolitická revoluce – vznik zemědělství
- selekce nejvhodnějších jedinců pro další chov/pěstování

460-370  
př.n.l.

- Hippokrates
- „Rodí li se z flegmatika flegmatik, z cholerika choleric, dozajista se rodí epileptik z rodičů epileptických...“

1820

- C.F. Nasse
- popsal dědičnost hemofilie - vazba na pohlaví

1822-  
1884

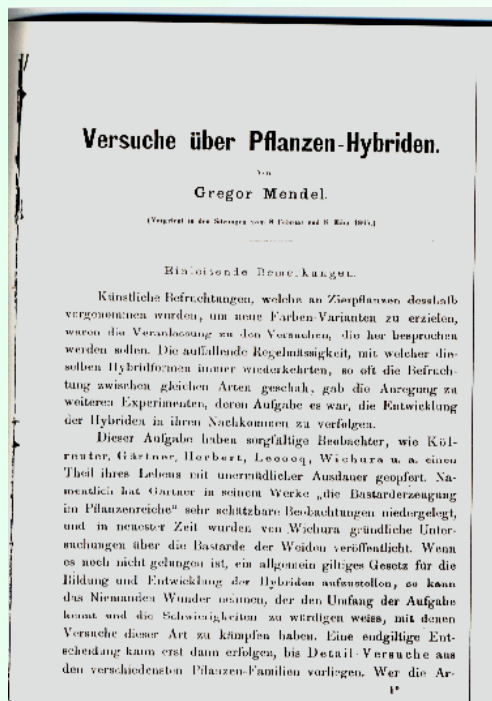
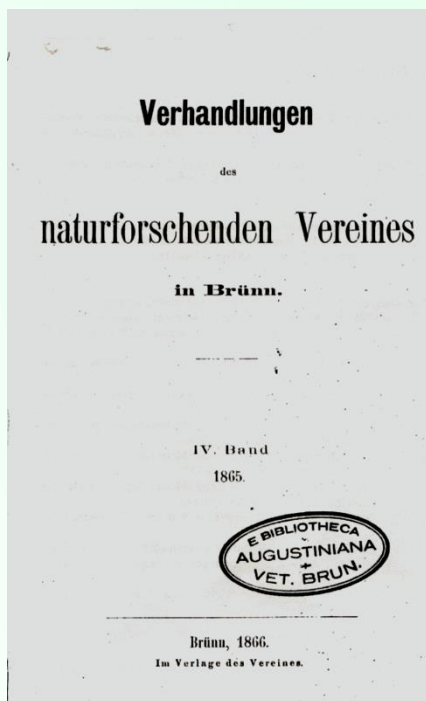
- Johann Gregor Mendel
- Položeny základy genetiky

1900

- **de Vries, Tschermak a Correns**
- znovuobjevení Mendelových zákonů

1906

- **William Bateson**
- použil termín **genetika**, heterozygot a homozygot, F1 a F2 aj.



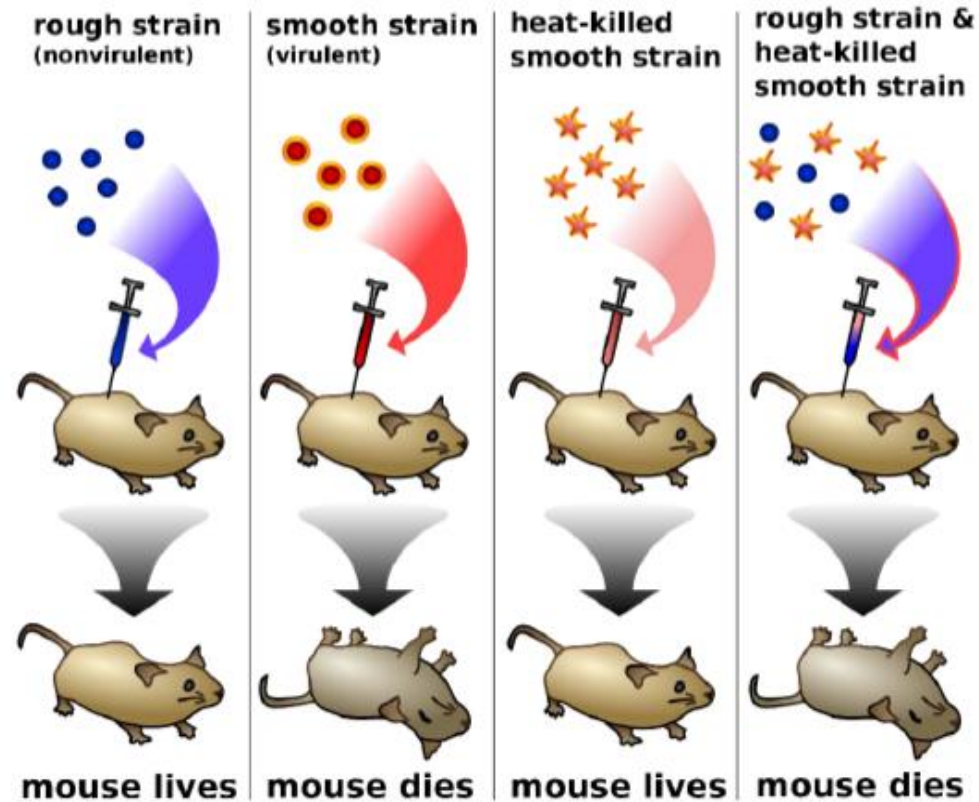
# Historie genetiky

- 1900 **de Vries, Tschermaka Correns** - znovuobjevili Mendelovy zákony
- 1906 **William Bateson** - použil termín genetika, heterozygot a homozygot
- **Wilhelm Johannsen** - zavádí pojmy gen, genotyp a fenotyp
  
- **Thomas Hunt Morgan** - práce o chromozomech (Chromosomes and heredity)
  - modelový organismus používal octomilku (*Drosophila melanogaster*)
  - nových poznatky o genech a genové vazbě
  - 1933 se stal prvním genetikem, který získal Nobelovu cenu
  - geny jsou vždy uloženy na chromosomu lineárně za sebou
  - geny jednoho chromosomu tvoří vazebnou skupinu
  - mezi geny homologického páru chromosomu může prostřednictvím *crossing-overu* probíhat genová výměna. Frekvence *crossing-overu* je úměrná vzdálenosti genů



# Historie genetiky

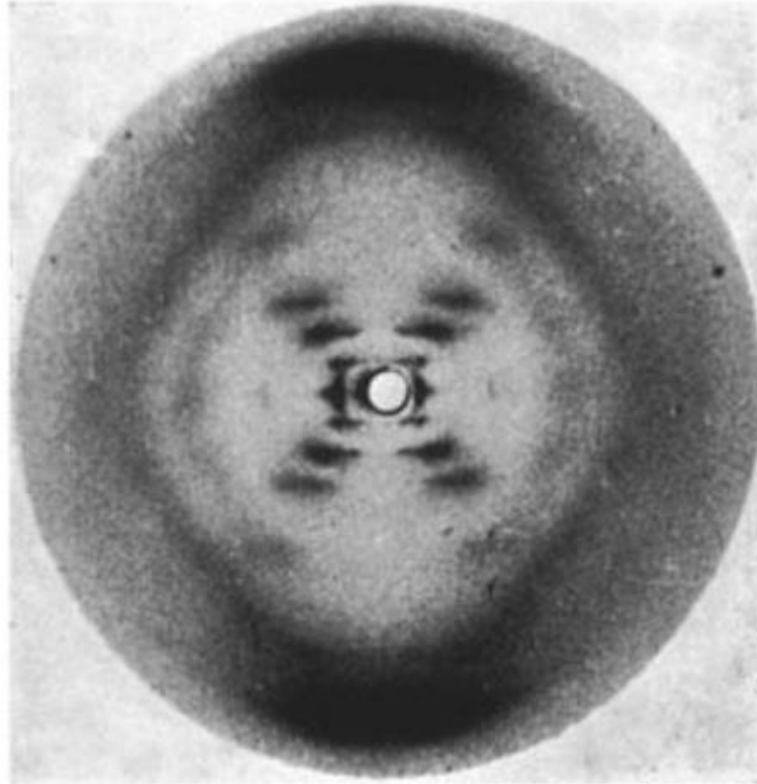
- ▶ 1869 - Miescher objev DNA (bílé krvinky)
- ▶ 1943 - Avery, MacLeod, McCartym



- ▶ role DNA přenos genetické informace

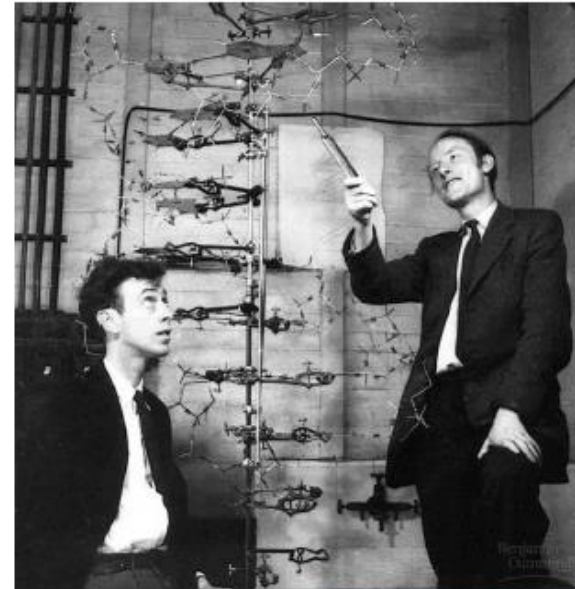
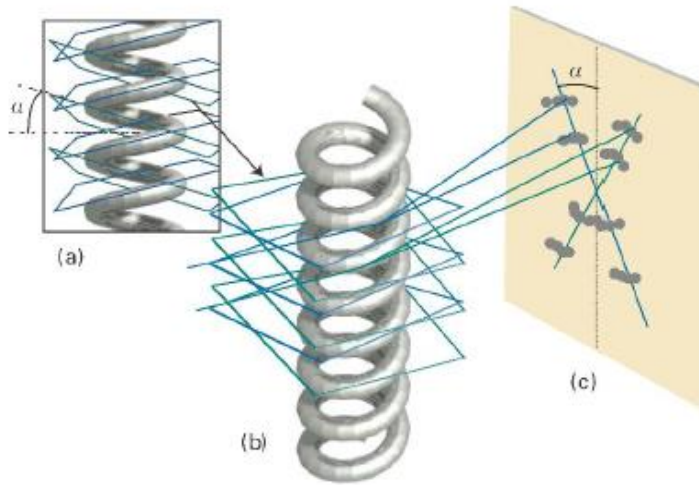
# Historie genetiky

- ▶ rentgenová strukturní analýza (difrakční obraz)
- ▶ nebylo možné izolovat čistou DNA, nekrytalizovala
- ▶ Rosalind Franklinová, Wilkins



# Historie genetiky

- ▶ **1953** James Watson a Francisi Crick objevili charakteristickou strukturu DNA (dvojité helix)



- ▶ 1962 obdrželi společně Crick, Watson a Wilkins Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství



# Genetika

- je věda zabývající se dědičností a proměnlivostí živých soustav (a jejich příčinami)
- sleduje variabilitu, rozdílnost a přenos druhových a dědičných znaků mezi rodiči a potomky i mezi potomky navzájem

**GENETIKA**

**nauka o dědičnosti**

**podobnost**

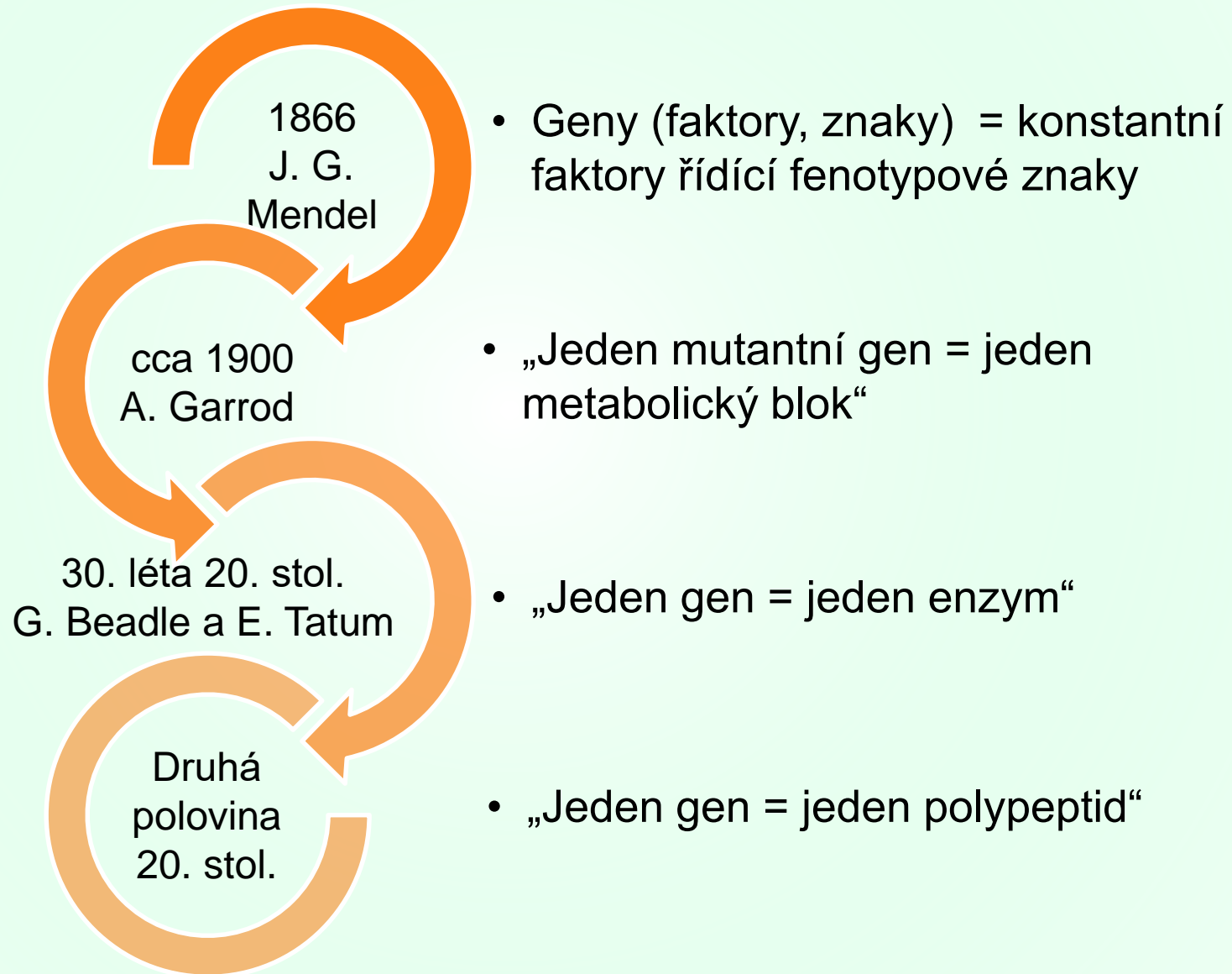
***replikace DNA***

**rozmanitost**

***segregace, kombinace  
rekombinace***

**MUNI  
PHARM**

# Co je to z funkčního hlediska „gen“?





# Trocha terminologie

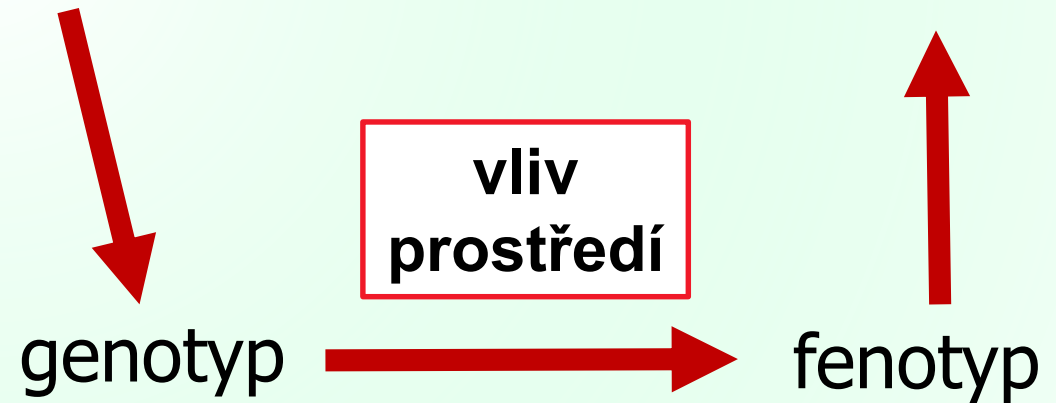
- **gen** – úsek DNA, který kóduje jeden funkční transkript (mRNA, rRNA, tRNA, siRNA, lncRNA,...)
- **alela** – konkrétní forma genu
- **genotyp** – soubor konkrétních genů (alel) organismu
- **fenotyp** – projev znaků



Geny, vlohy



znaky

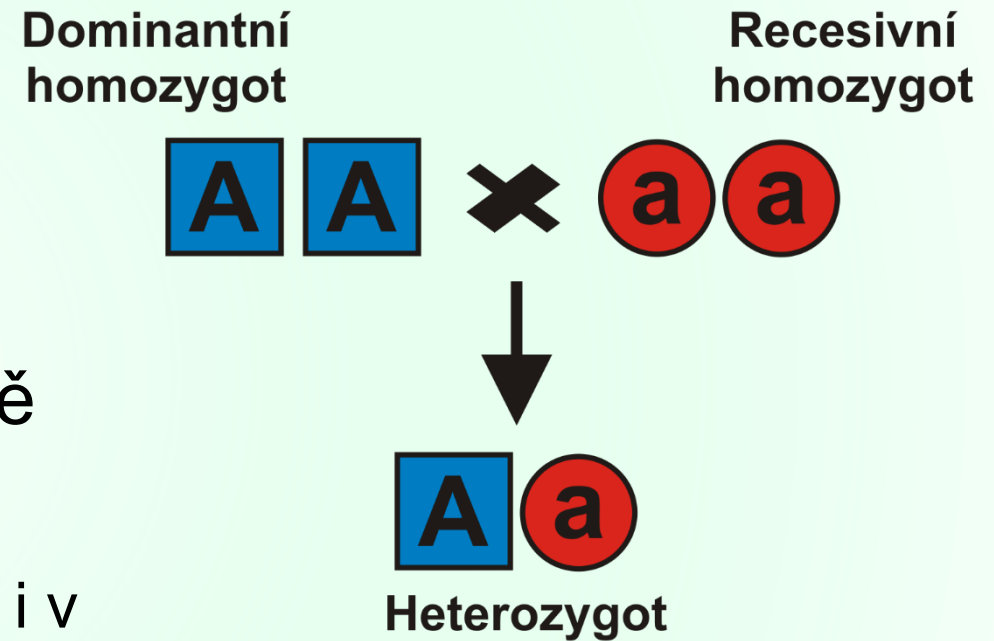


# „Klasická“ (mendelovská) dědičnost

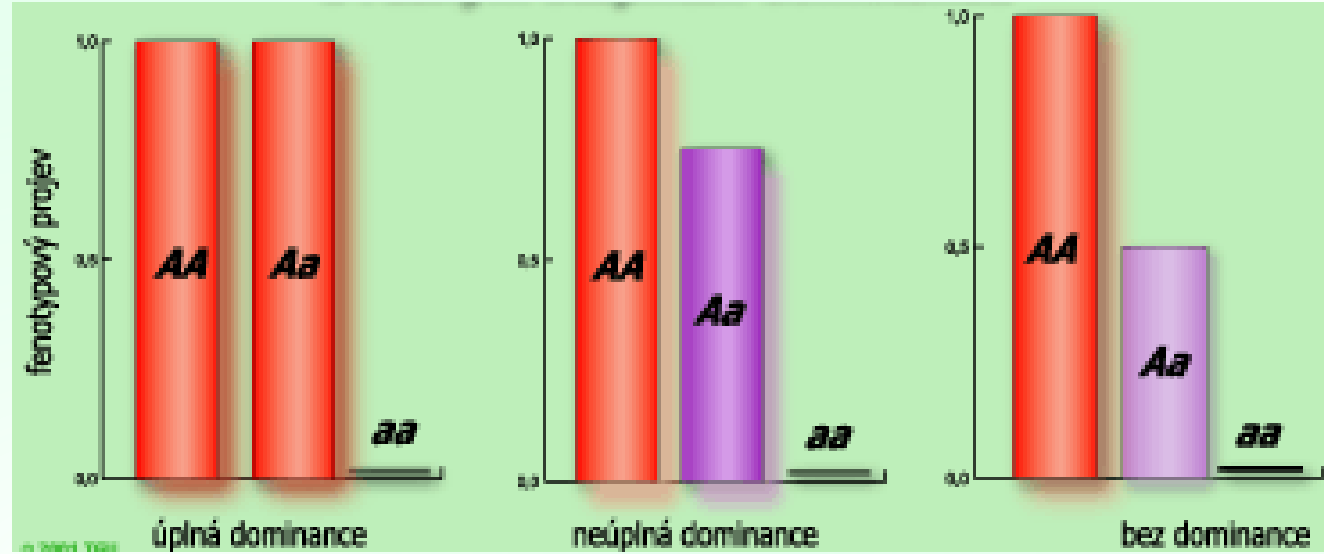
- Dědičnost kvalitativních znaků

## Mezialelické vztahy I.




- **úplná dominance** - dominantní alela úplně potlačí projev recesivní alely
  - dominantní alela je tedy taková, která se projeví i v heterozygotní kombinaci
- **neúplná dominance** - dominantní alela nepotlačuje recesivní alelu úplně, recesivní alela se také částečně projeví






# Mezialelické vztahy I.

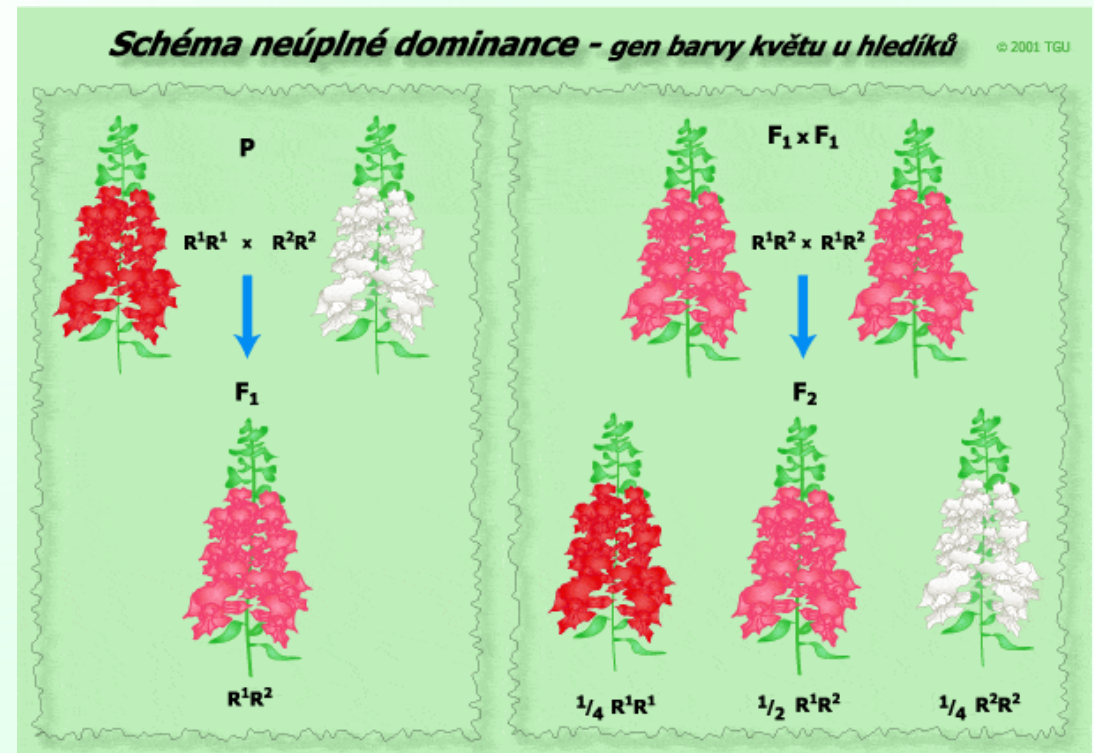


## Úplná dominance

Genotyp	Fenotyp
AA	
Aa	
aa	

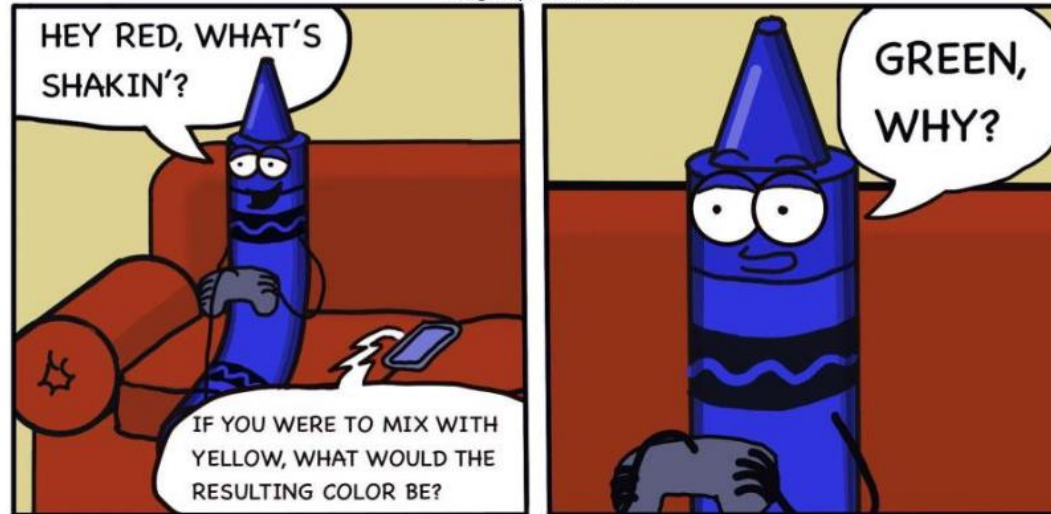
## Neúplná dominance

Genotyp	Fenotyp
AA	
Aa	
aa	



# This Meme Made Possible By Incomplete Dominance

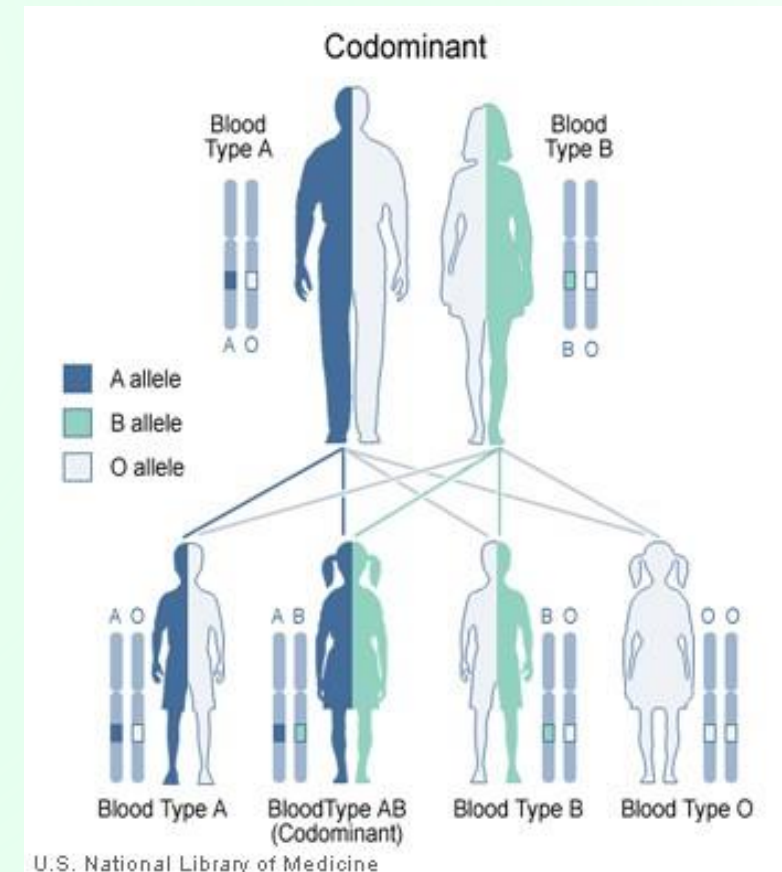
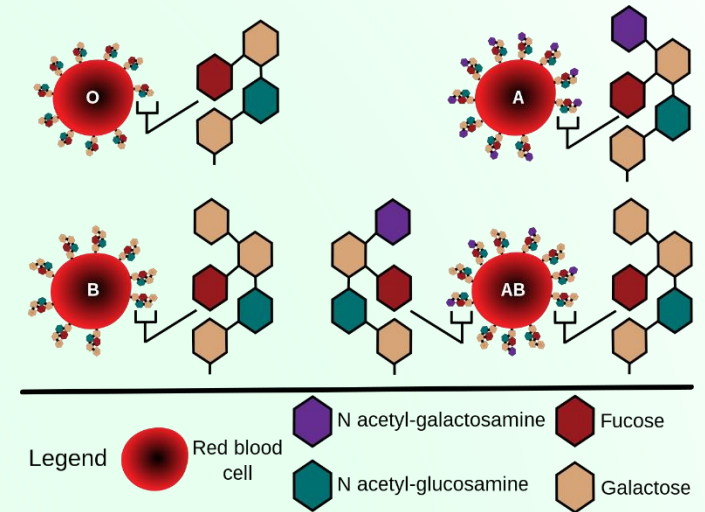
TaughtByMemes.com



**Non-Mendelian Inheritance**















# Mezialelické vztahy II.

- **Kodominance** - obě přítomné alely se u heterozygota projeví v celé míře a navzájem se neovlivňují
- **Superdominance** - Heterozygot (Aa) vykazuje silnější formu znaku než oba typy homozygotů (aa, AA)
- **Heterózní efekt** – využití hlavně v zemědělství (např. F1 hybridy rajčat)
- Heterózní efekt je způsoben nahromaděním dominantních heterozygotních genů od obou rodičů u potomka (F1). Například jeden rodič má AABbCdd, druhý rodič má aabbCCDD, potomek s heterózním efektem má AaBbCcDd. Teorie dominance předpokládá, že dominantní alely jsou lepší než recesivní. Kdo má víc genů s dominantními alelami, má lepší výsledky.

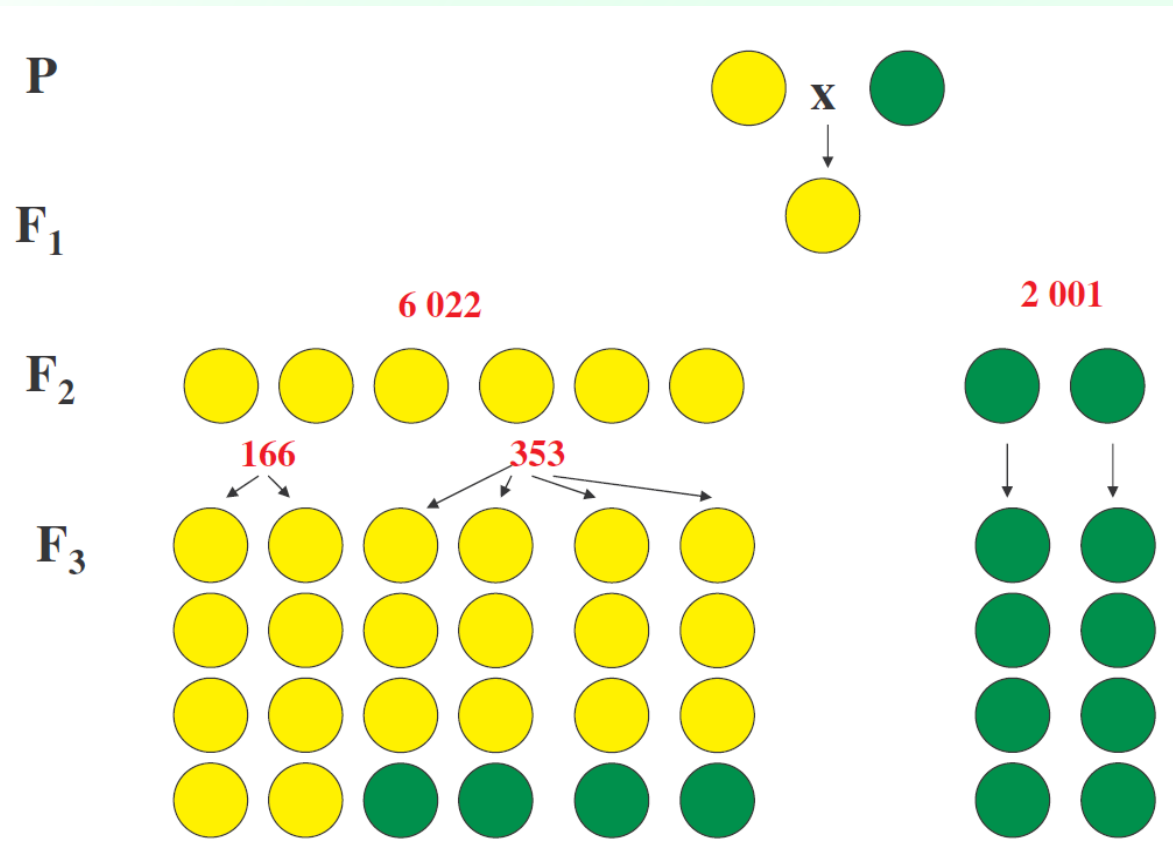


# Mendelovy zákony dědičnosti

- První experimenty na hrachu setém (*Pisum sativum*) = vhodný experimentální model
- pracoval s čistými rodičovskými liniemi (homozygoti)
- monohybridismus
- aplikace **matematiky a statistiky**

semeno		květ	lusk		stonek	
tvar	dělohy	barva	tvar	barva	umístění	velikost
						
šedý & kulatý	žluté	bílá	plný	žlutý	lusk a květ podél stonku	dlouhý
						
bílý & svrasklý	zelené	fialová	přiškrčený	zelený	koncové lusky, vrcholový květ	krátký
1	2	3	4	5	6	7

# Mendelovy experimenty



Znak	Celkem	Dominantní	Recesivní	Fenotypový poměr v F2
1. Tvar semen	7 324	5 474	1 850	2,96 : 1
2. Zbarvení semen	8 023	6 022	2 001	3,01 : 1
3. Zbarvení testy	929	705	224	3,15 : 1
4. Tvar lusků	1 181	882	299	2,95 : 1
5. Zbarvení lusků	580	428	152	2,82 : 1
6. Postavení květů	858	651	207	3,14 : 1
7. Délka stonku	1 064	787	277	2,84 : 1
				Průměr=2,98:1

# 1. zákon o uniformitě hybridů F1

- Křížíme-li **dva homozygoty**, jsou jejich potomci F1 generace v sledovaném znaku všichni stejní. Reciproká křížení u jakýchkoliv jedinců F1 generace dávají shodné výsledky

# 2. zákon o štěpení v potomstvu hybridů

- Při **křížení heterozygotů** lze genotypy a fenotypy vzniklých jedinců vyjádřit poměrem malých celých čísel. Vzniká genotypový a fenotypový štěpný poměr. U potomstva se projeví recesivní znak.



# Punnettův čtverec

P

**BB**

**bb**

100%

100%

gamety

**B**

**b**

*B* - dominantní alela  
pro žluté zbarvení  
*b* - recesivní alela  
pro zelené zbarvení

F1

**Bb**

**Bb**

gamety

50%  
**B**

50%  
**b**

50%  
**B**

50%  
**b**

F2

	<b>B</b>	<b>b</b>
<b>B</b>	<b>BB</b>	<b>Bb</b>
<b>b</b>	<b>Bb</b>	<b>bb</b>

♂/♀	A	A
A	AA	AA
A	AA	AA

♂/♀	a	a
a	aa	aa
a	aa	aa

♂/♀	A	A
a	Aa	Aa
a	Aa	Aa

### 3. Zákon o samostatnosti alel

- Genotyp je soubor samostatných genů určujících znaky. Každý znak je určen dvojicí samostatných alel

### 4. Zákon o segregaci alel

- Dvojice samostatných alel se při zrání rozcházejí a do každé gamety přechází jedna z obou alel

# 5. zákon nezávislého výběru

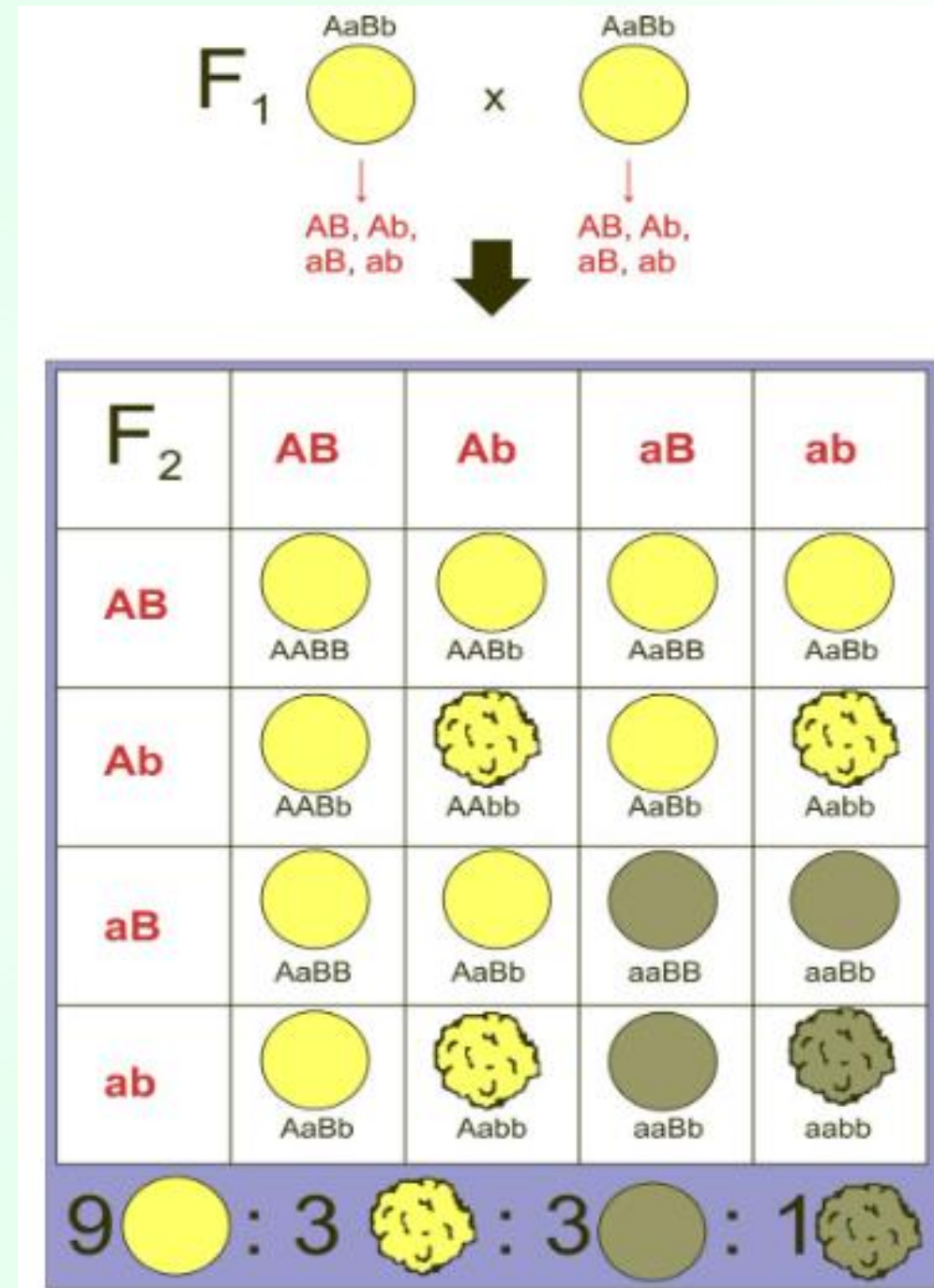
- zahrnuje více znaků → alely se navzájem neovlivňují, vzniká tedy spektrum různých kombinací

Zobecnění pro n- hybridismus

	n=1	n=2	obecně
Počet druhů gamet hybridu	$2 = 2^1$	$4 = 2^2$	$2^n$
Počet druhů zygot	$3 = 3^1$	$9 = 3^2$	$3^n$
Počet různých homozygotů*	$2 = 2^1$	$4 = 2^2$	$2^n$
Počet šlechtitel. novinek	$0 = 2^1 - 2$	$2 = 2^2 - 2$	$2^n - 2$
Genotypový poměr v F2	$(1:2:1)^1$	$(1:2:1)^2$	$(1:2:1)^n$
Fenotypový poměr v F2**	$(3:1)^1$	$(3:1)^2$	$(3:1)^n$

\* v obou alelových párech

\*\* při úplné dominanci ve všech alelových párech



# Shrnutí Mendelových poznatků

**1. Jednotky dědičnosti (geny) jsou materiální povahy a předávají se z generace na generaci**

**2. P homozygotní - F1 uniformní**

**3. Identita reciprokých křížení**

**4. Vlohy (alely) jsou párové**

**5. Alely jednotlivých genů se rozcházejí do gamet**

**PRINCIP SEGREGACE**

**6. Nezávislá kombinace alel různých genů v gametách**

**PRINCIP KOMBINACE**

**7. Dominance a recesivita - Aa, AA mají stejný fenotyp**

**8. Neúplná dominance - genotyp = fenotyp**

# Odchytky od mendelovských štěpných poměrů

- situace, kdy Mendelovy zákony úplně neplatí
- odchytky od mendelových pravidel (vztaženo na genetiku lidského jedince):
  - Snížená vitalita (letalita) gamet a zygot
  - Vazba genů
  - Interakce genů
  - Vazba na pohlaví
  - Mimosjaderná dědičnost
  - Polygenní dědičnost
  - Variabilní exprese

# Snížená vitalita (letalita) gamet a zygot

gamety - haplontická selekce

zygoty - diplontická selekce

*vitální > subvitální > semiletální > letální*

recesivní letalita

AA Aa ~~aa~~

recesivní letalita dominantní alely

~~AA~~ Aa aa

dominantní letalita

~~AA~~ ~~Aa~~ aa

# Recesivní letalita dominantní alely

- Manská kočka
- ~~MM~~ –letální
- Mm –bezocasé
- mm -normální



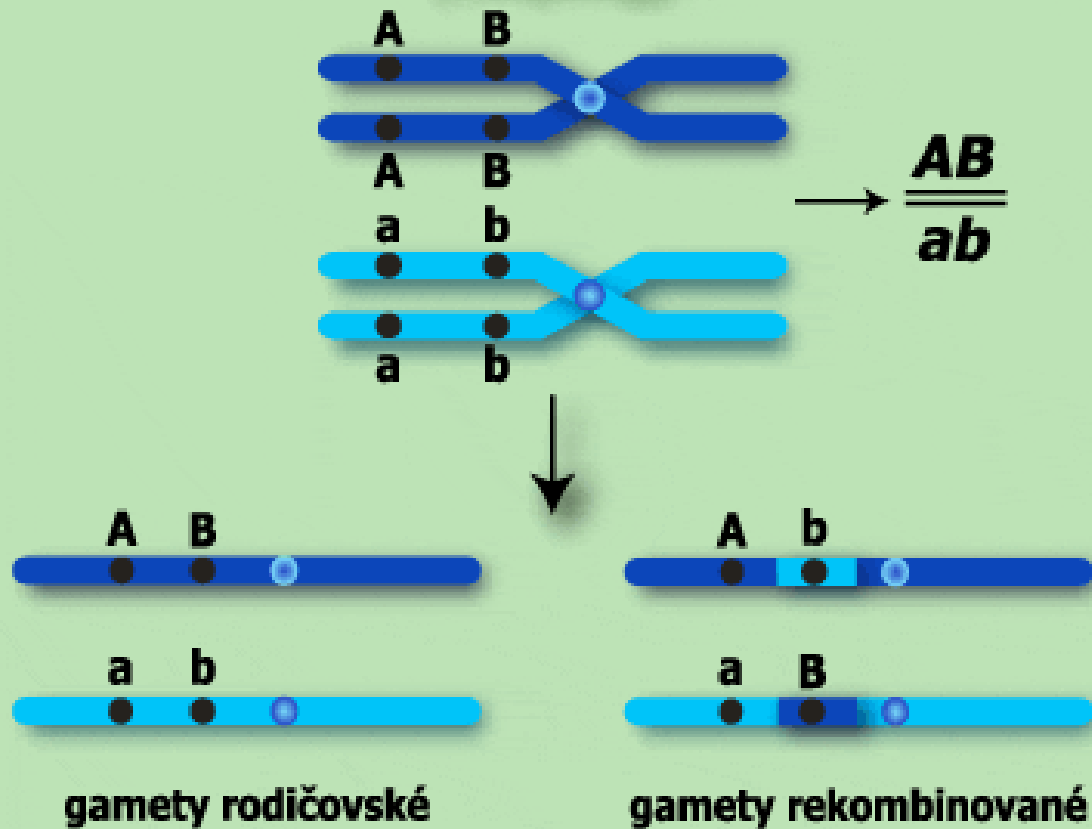
# Vazba genů

- **při vazbě dvou genů neplatí volná kombinovatelnost** = odchylky od fenotypového štěpného poměru 9:3:3:1 v F2 a 1:1:1:1 v B1 generaci
- geny na jednom chromozomu jsou vzájemně vázané
- **trans fáze** - dihybrid AaBb, který má geny A a B uloženy na **různých párech chromozomů**, tvoří gamety genotypů AB – Ab – aB – ab v poměru 1 : 1 : 1 : 1
- **cis fáze** - dihybrid AaBb, který má geny A i B uloženy **v jednom páru chromozomů**, tvoří gamety typu AB – Ab – aB – ab v odlišných poměrech
- příčinou je **crossing-over** mezi nesesterskými chromatidami
  - vznikají gamety s nerekombinovanými (AB, ab) a rekombinovanými (Ab, aB) genotypy
  - pravděpodobnost crossing-over klesá se vzdáleností obou sledovaných genů
- **síla vazby** (= vzdálenost mezi geny) se určuje **Morganovým číslem**, které vyjadřuje podíl rekombinant a udává se v centimorganech (1 cM = 1 % rekombinant), k rekombinačnímu procesu dochází s relativně nízkou pravděpodobností



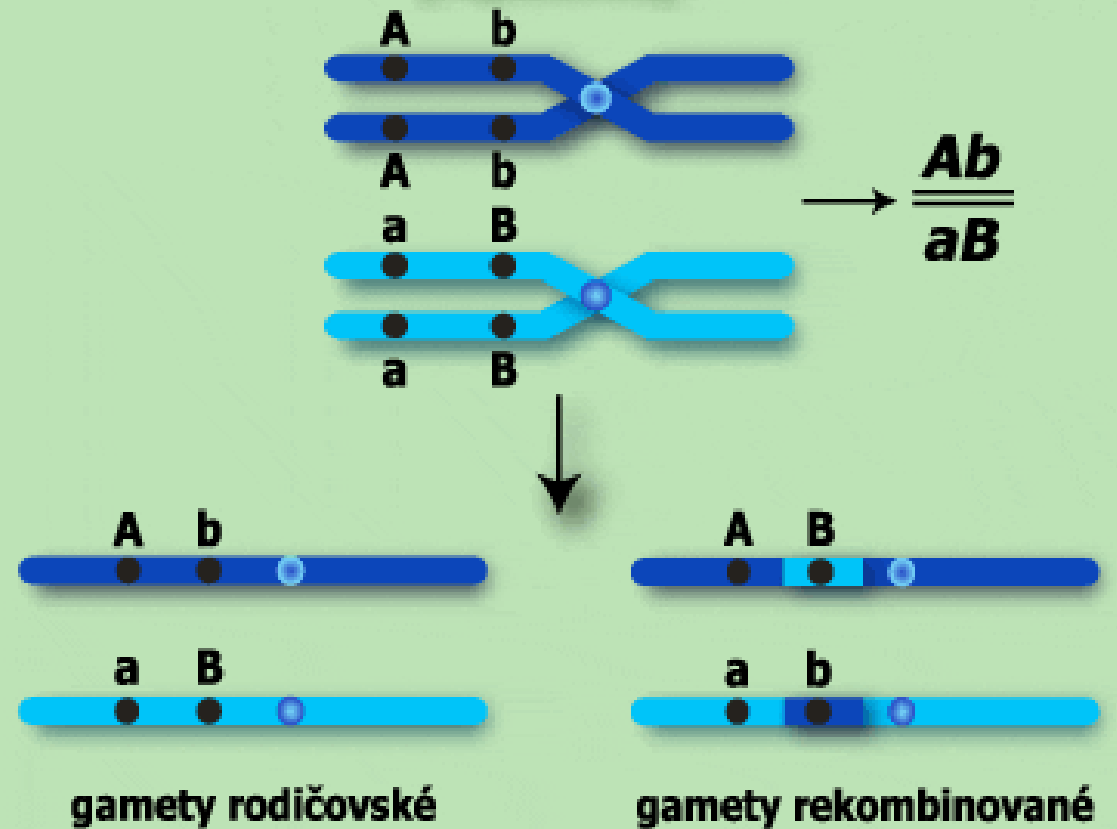
# Vazbová fáze cis/trans

## Vazbová fáze CIS (coupling)



© 2001 TGU

## Vazbová fáze TRANS (repulsion)

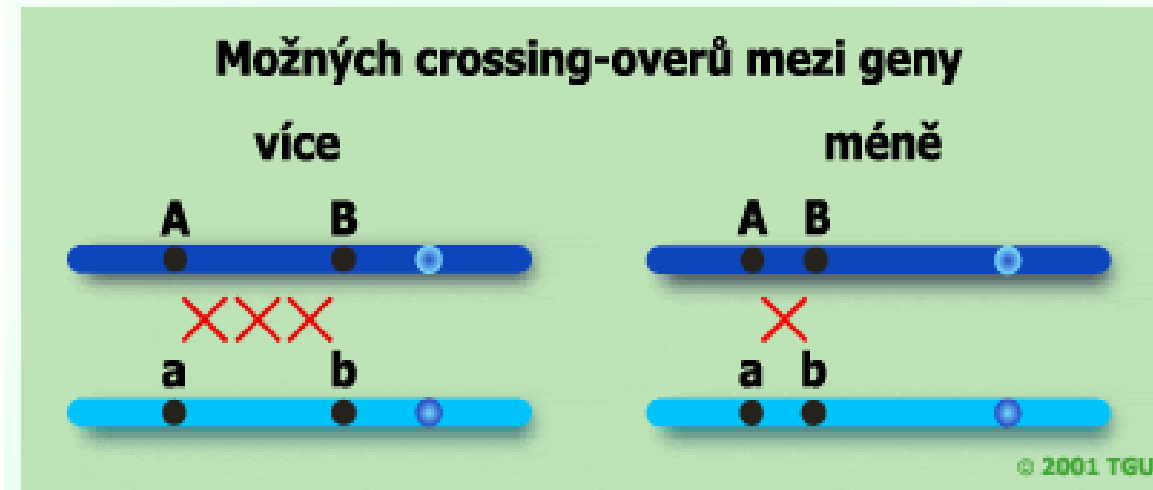
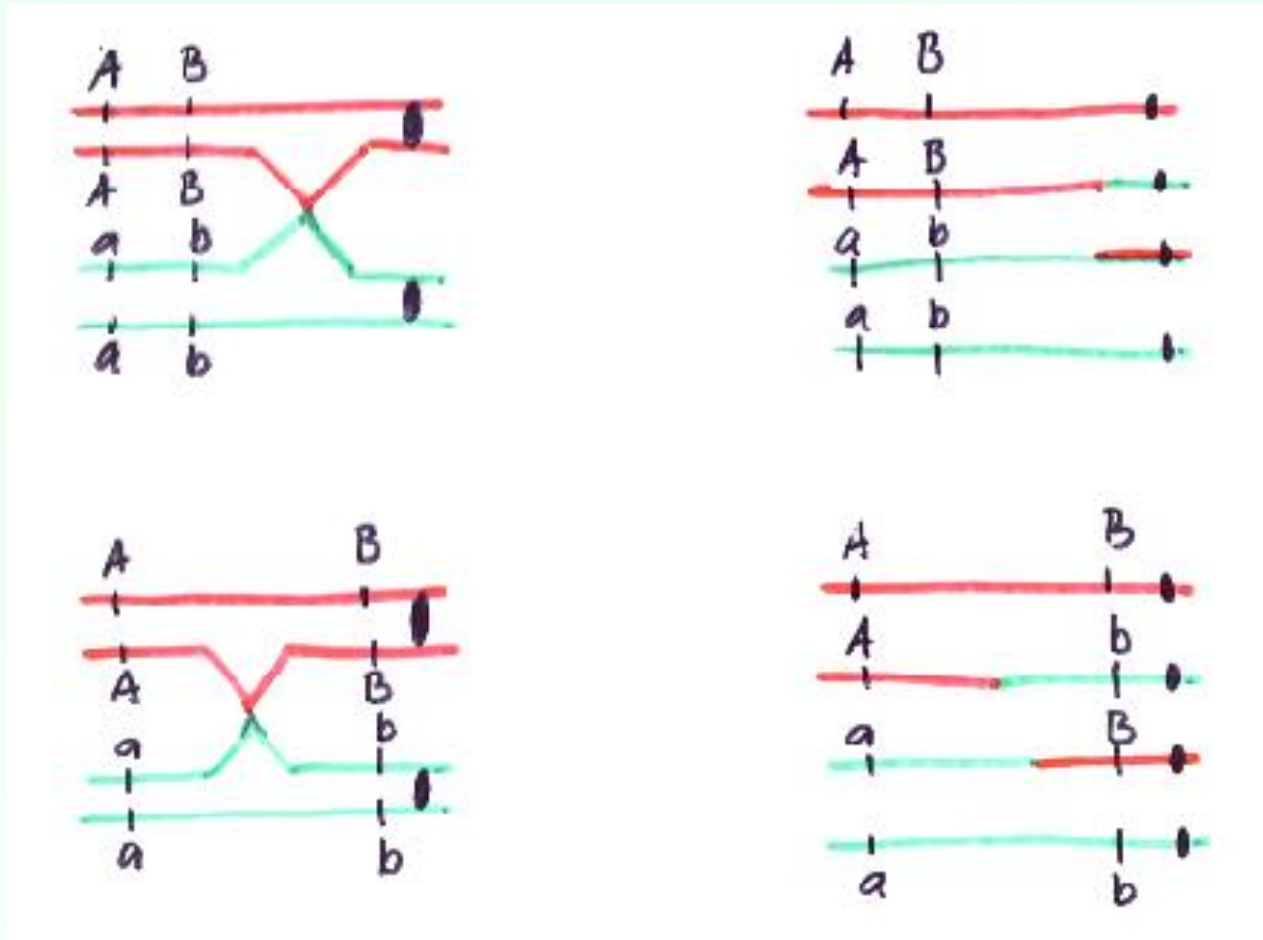


© 2001 TGU

# Dvě možnosti výměn mezi nesesesterskými chromatidami

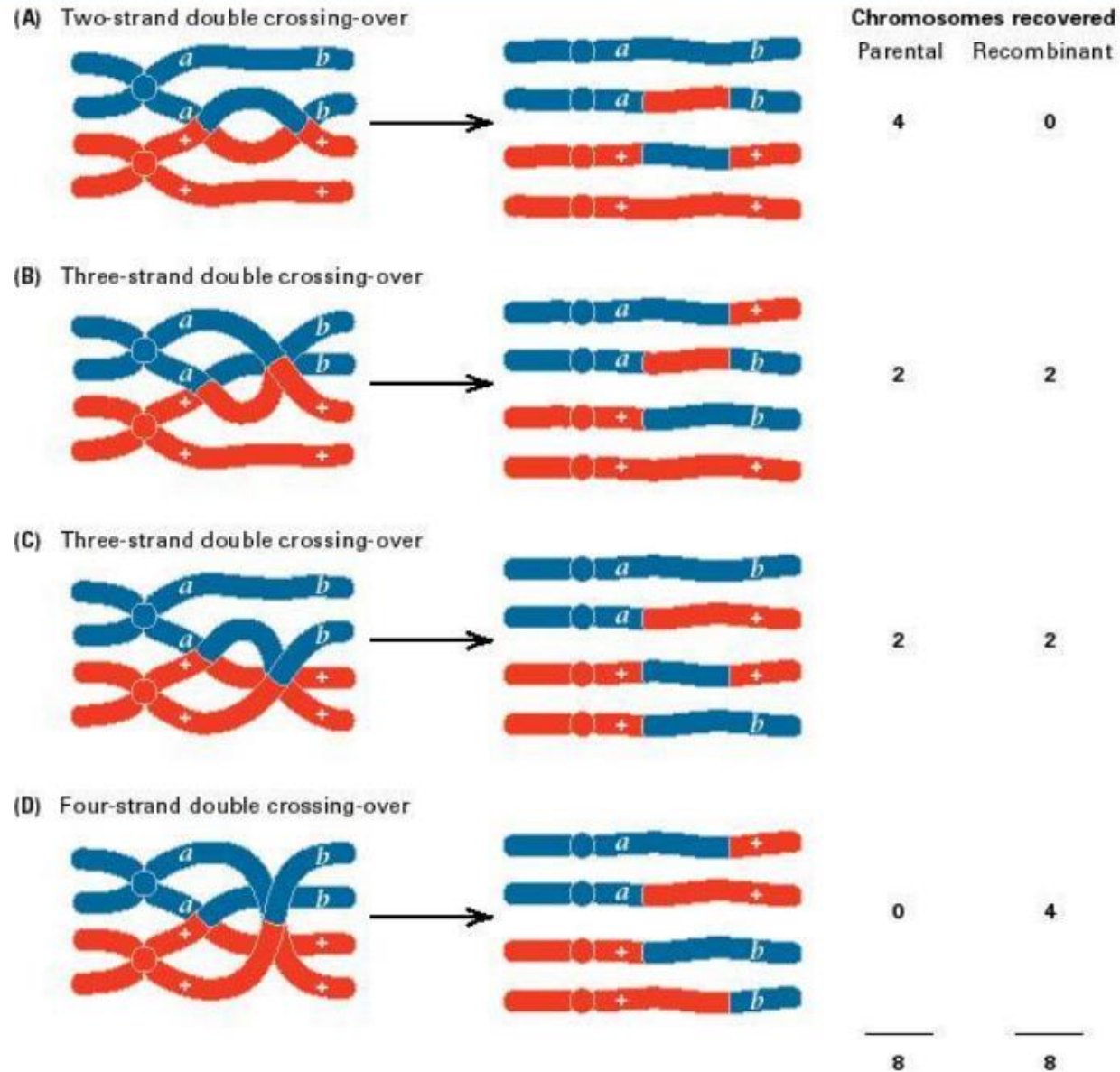
chromozomový pár

gamety



[https://user.mendelu.cz/urban/vsg1/mendel/klas\\_vazba1.html](https://user.mendelu.cz/urban/vsg1/mendel/klas_vazba1.html)

# Možnosti rekombinace chromatid



Inkorporace BrDU  
během S-fáze



# Interakce genů

- Reciproká interakce
  - interakce bez změny štěpného poměru, sledovaný znak se vyskytuje ve více formách, z nichž každá je determinována jednou z kombinací alel rodičovských genů
- Epistáze
- Inhibice
- Komplementarita

9 : 3 : 3 : 1  
 F-O- : F-oo : ffO- : ffoo

Příklad interakce s nezměnným číselným poměrem - obdĺidnost zbarvení pafi andulky

<b>P</b> Parietální generace	 FFOO	 ffoo		
<b>F1</b>	 FfOo			
<b>F2</b>	 FFOO	 FFOo	 FfOO	 FfOo
	 FFOo	 FFoo	 FfOo	 Ffoo
	 FfOO	 FfOo	 ffOO	 ffOo
	 FfOo	 Ffoo	 ffOo	 ffoo

# Reciproká interakce

(a)  
Wyandotky  
*R- pp*



(b)  
Brahmanky  
*rr P-*



Hybrid  
(a) x (b)  
*R- P-*



Leghornky  
*rr pp*



# Interakce genů

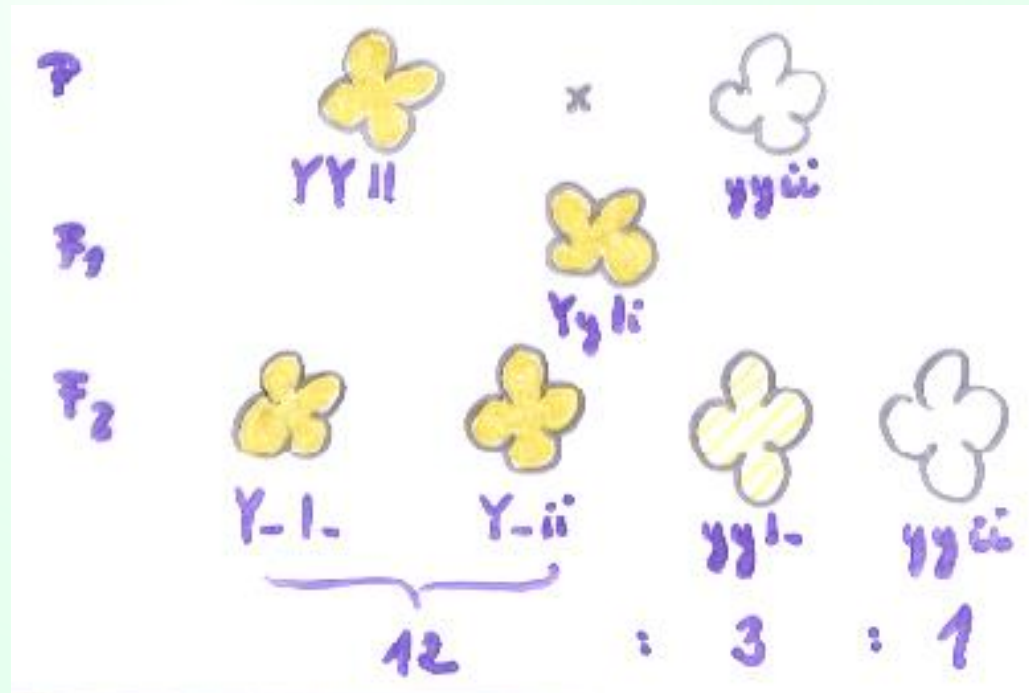
- Reciproká interakce
- Epistáze
  - gen, kódující příslušný znak, nemá šanci se projevit, protože jemu nadřazený gen to nedovolí
  - Štěpný poměr je pozměněn
- Inhibice
- Komplementarita

# Epistáze dominantní

- U dominantní epistáze stačí, aby byla v epistatickém vlohovém páru přítomna aspoň jedna dominantní alela k potlačení účinku podřízeného alelického páru. Dominantní homozygoti i heterozygoti v epistatickém páru mají tedy shodný fenotyp bez ohledu na to, jaké vlohy nesou na páru hypostatickém.

**epistatický gen (alela)  $Y$**   
**hypostatický gen  $I, i$**

**$Y$ ...intenzivně žlutý flavon**  
 **$I$ ... krémově žlutý flavon**



***Dahlia***  
***variabilis***

**MUNI**  
**PHARM**



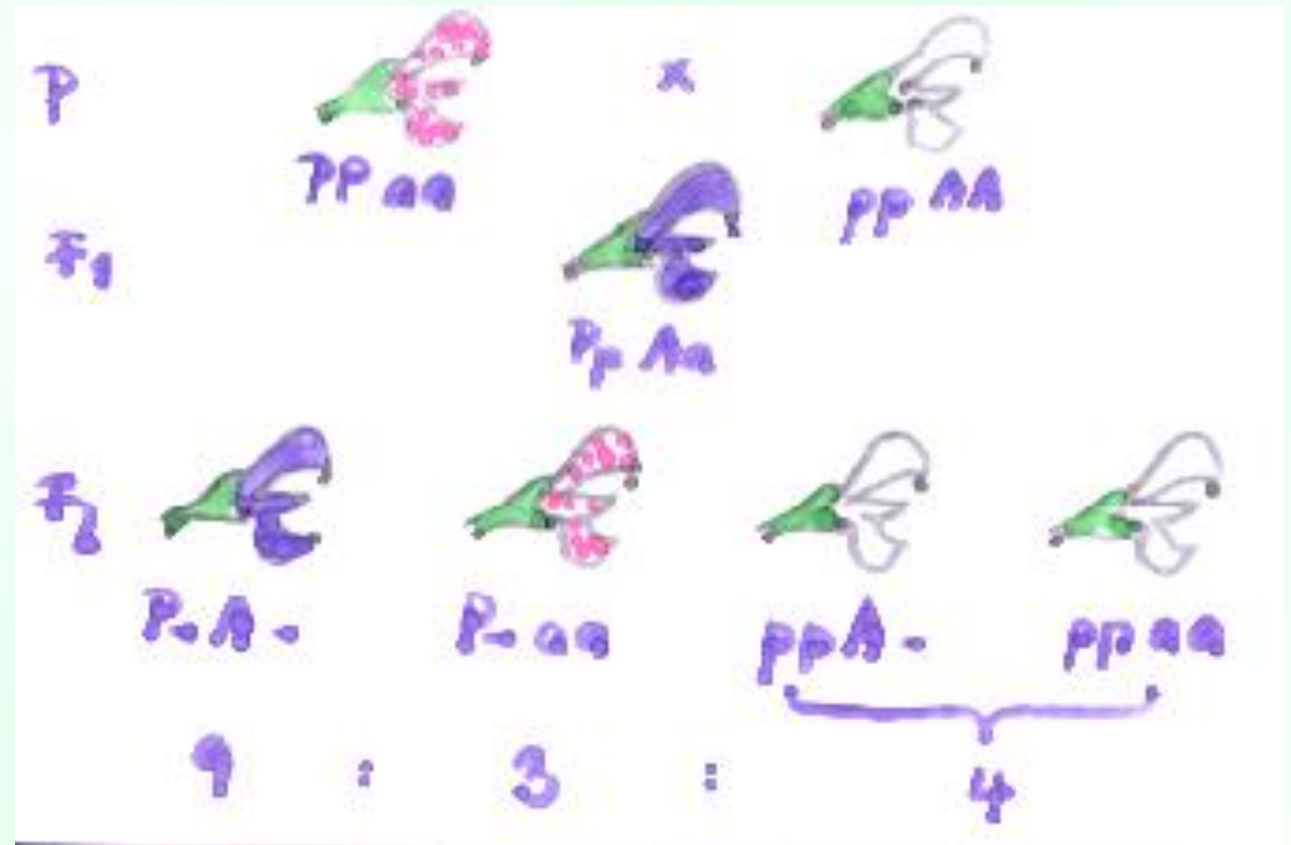
# Epistáze recesivní

- U recesivní epistáze se tlumící účinek epistatického vlohového páru projeví jen tehdy, je-li v tomto znaku jedinec recesivní homozygot.

*Salvia viridis*  
*var. horminum*

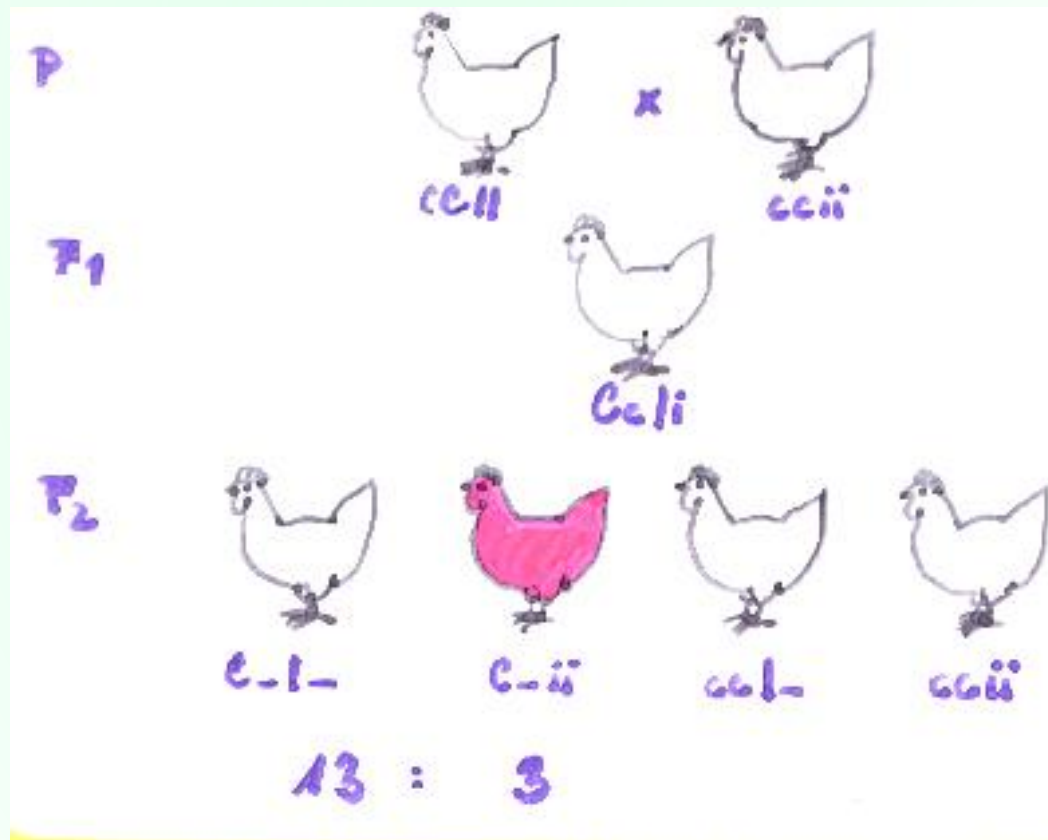
**P...** růžový antokyan  
**A...** růžový → fialový

**pp > A-**



# Inhibice

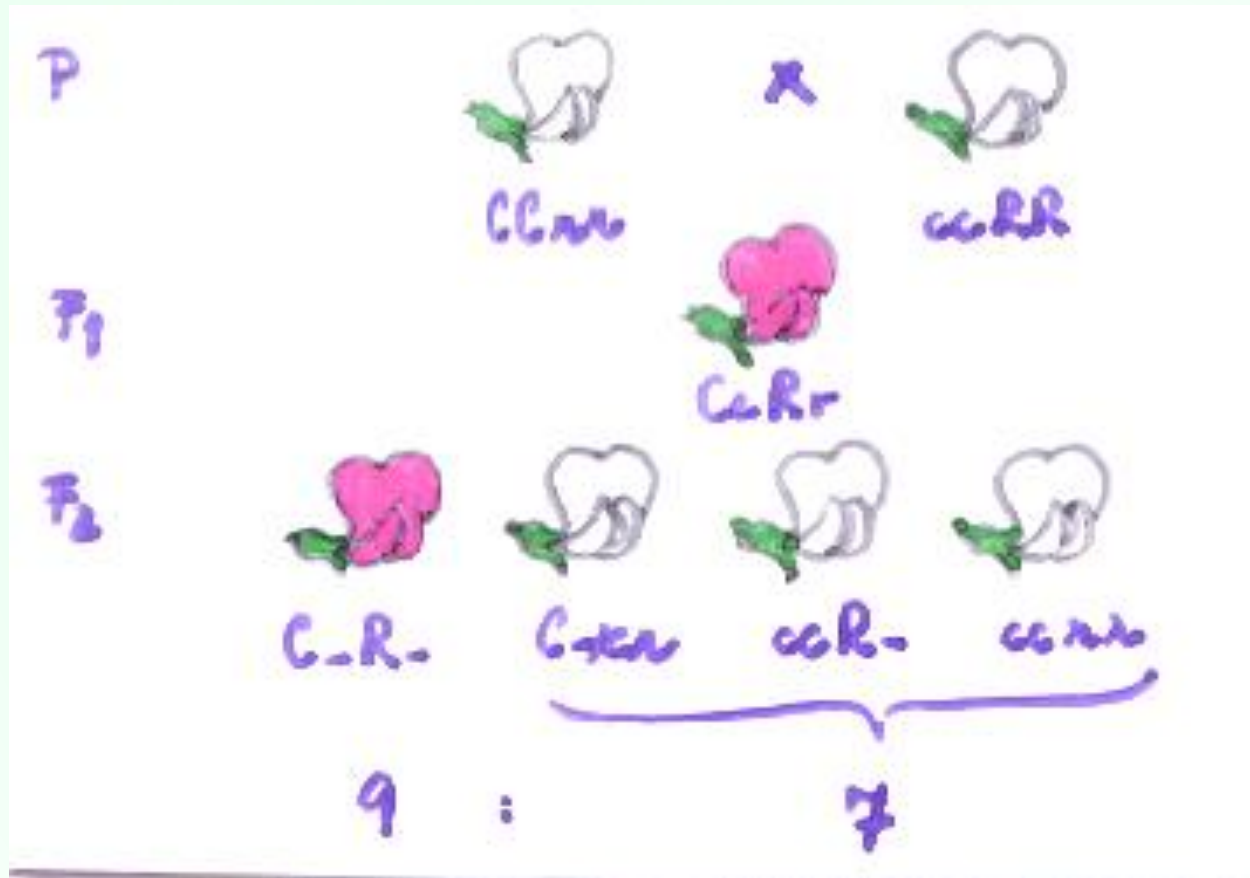
- Inhibice se v mnohém podobá dominantní epistázi. Nadřazený vlohový pár ale nemá žádný samostatný fenotypový projev, jeho dominantní alela pouze blokuje účinek jiných vloh. Ty se proto mohou projevit pouze je-li inhibiční alelický pár v recesivně homozygotním stavu.



**C ... červené zbarvení**  
**I ... inhibitor zbarvení**

# Komplementarita

- Je-li pro určitý fenotypový projev potřeba spolupůsobení dominantních alel ze dvou či několika vlohových párů, jedná se o tzv. komplementaritu, nebo též dvojitou či duplicitní recesivní epistázi.

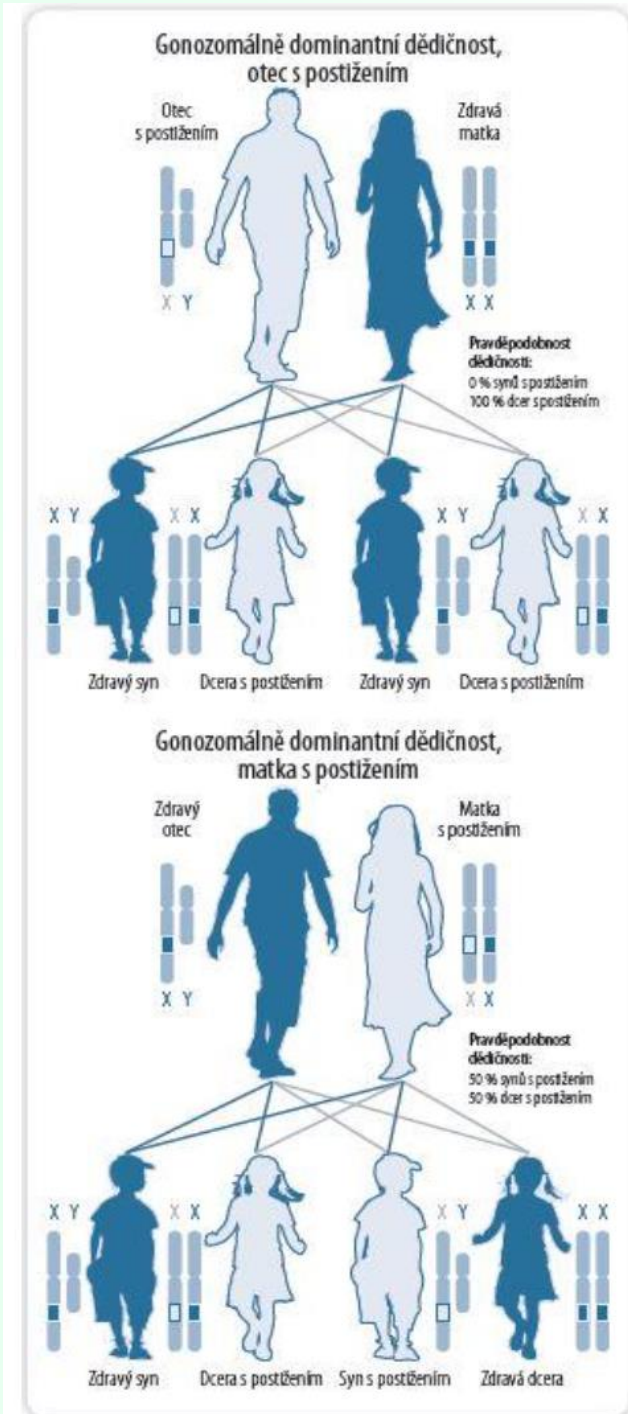
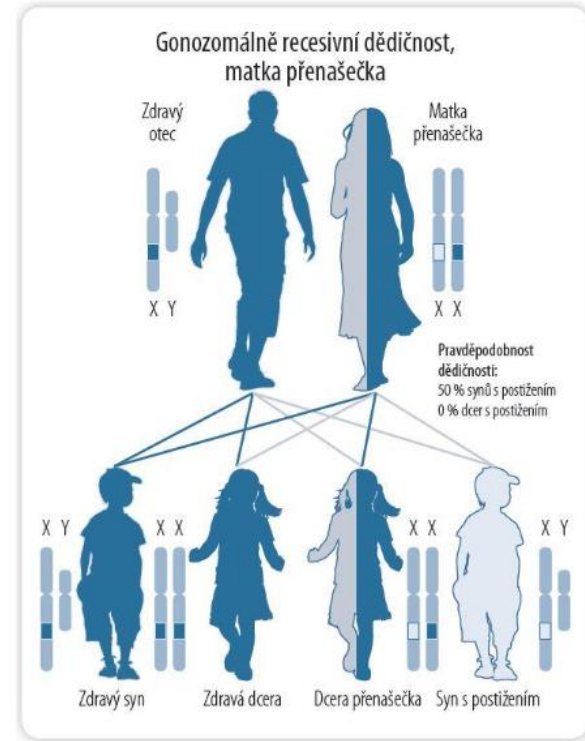
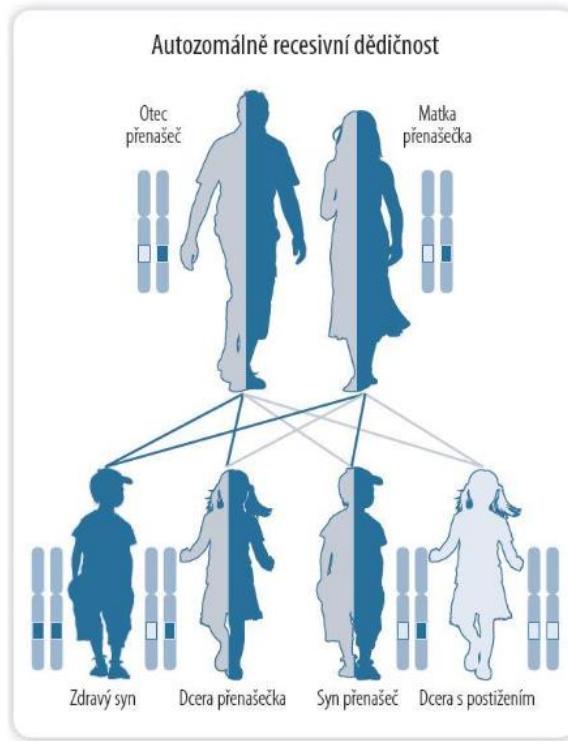
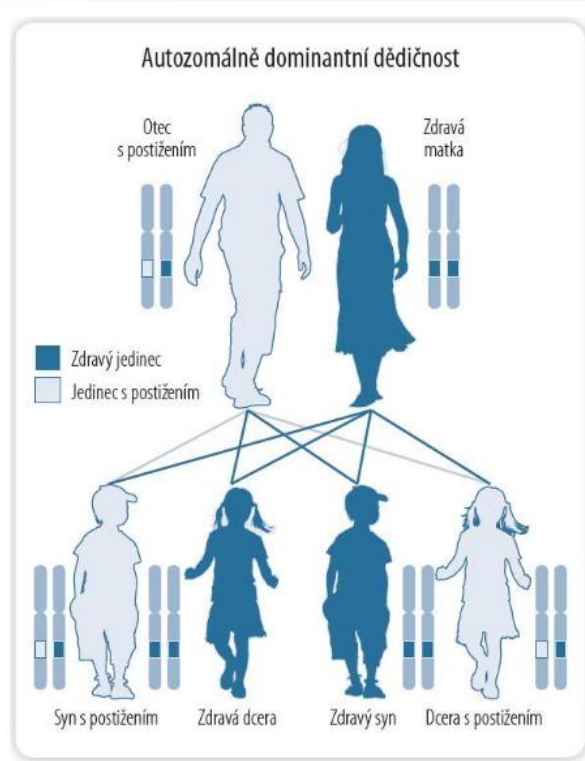


*Lathyrus odoratus*

C... prekursor barviva  
R... enzym

# Vazba na pohlaví

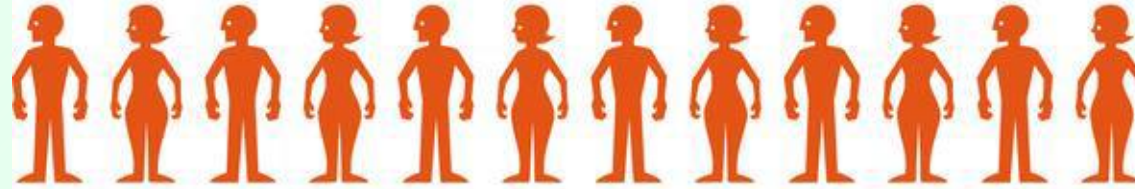
- Gen se nalézá na gonozómech → fenotypový projev v závislosti na pohlaví



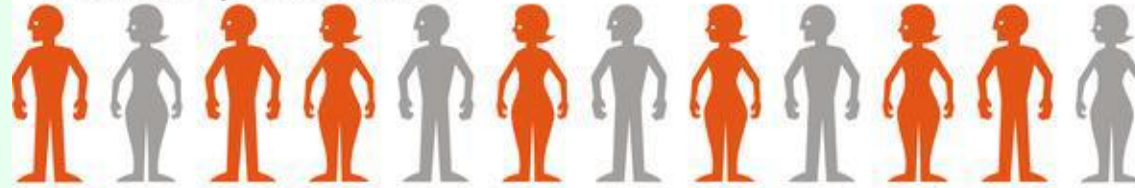
# Další odchylky od Mendelových štěpných poměrů

- **Mimojaderná dědičnost** – mitochondriální DNA pouze od matky
  - u rostlin chloroplastová DNA pouze od samičí rostliny
- **Polygenní dědičnost** – znak je kódován více geny → platí zde současně pravidla pro n-hybridy a crossing-over
- znak má **neúplnou penetranci** - nemusí se projevit u 100% jedinců, ale u některých osob k projevu nedojde, nebo je znak zastřený a nesnadno pozorovatelný
- znak má **variabilní expresi** - u lidí se stejným genotypem pozorujeme různě intenzivní projevy téhož znaku

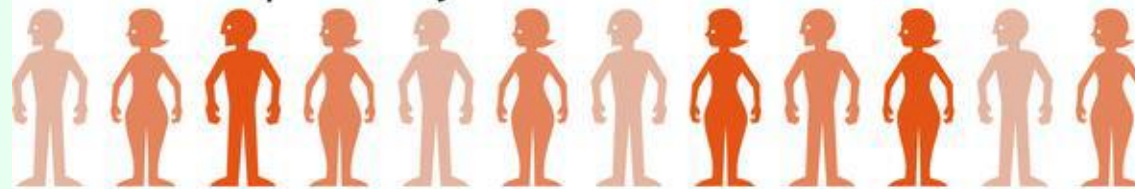
Complete penetrance and expressivity



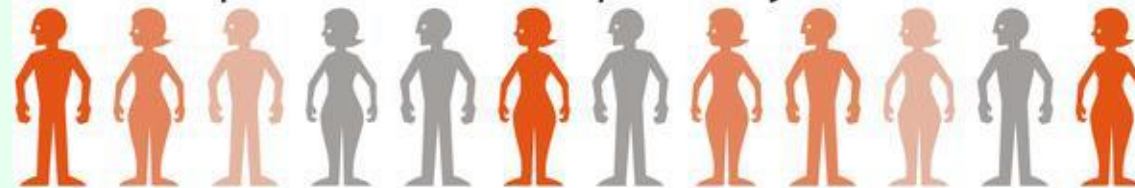
Variable penetrance



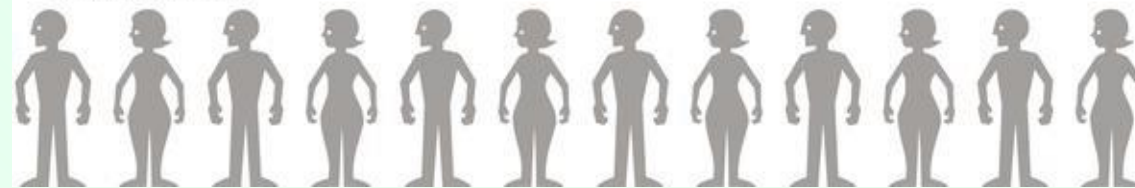
Variable expressivity



Variable penetrance and expressivity



Unaffected

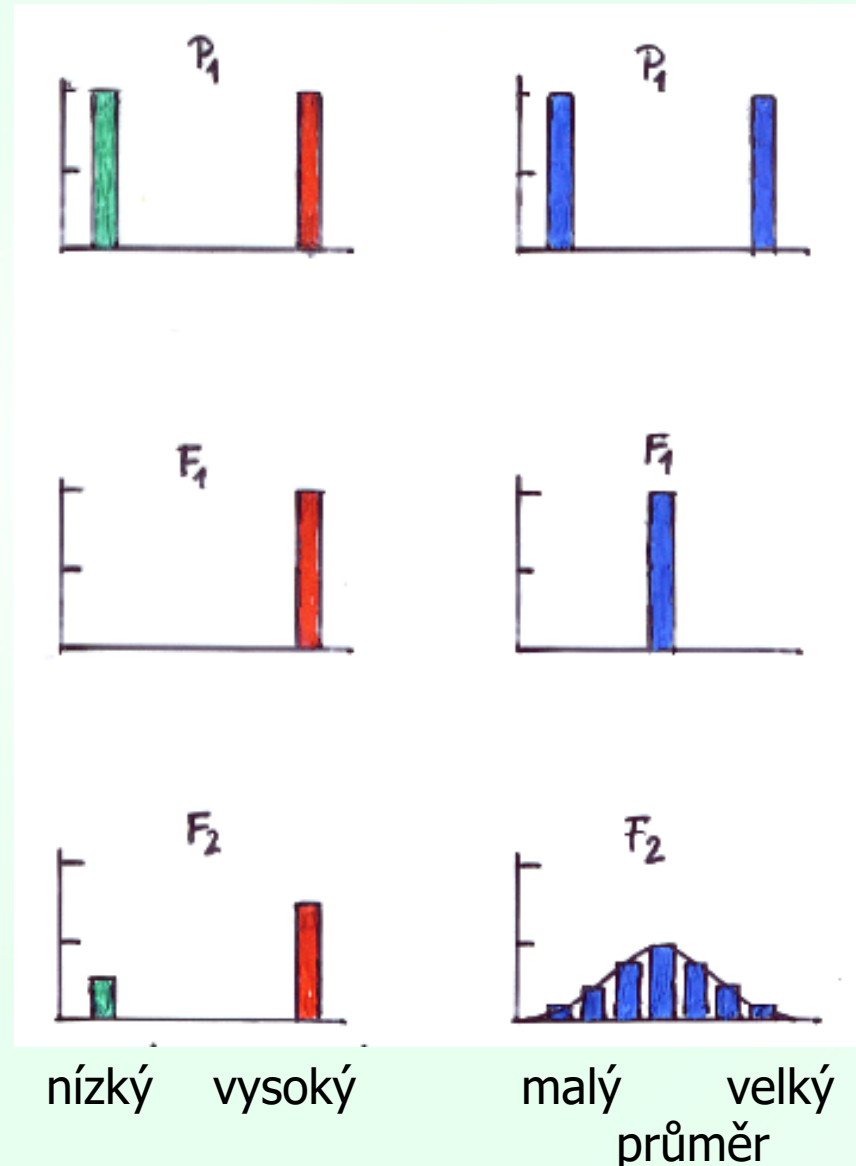


# Dědičnost kvantitativních znaků

Kvalitativní znak vs. kvantitativní znak

- Projev znaku nabývá různých hodnot → plynulá variabilita

Mendelův pokus s výškou rostlin



Galtonův pokus s průměrem semen

# Dědičnost kvantitativních znaků

- pro výzkum polygenní a multifaktoriální dědičnosti lidských dědičných znaků je obzvláště užitečné **sledování dvojčat**
  - **dizygotní dvojčata**, vyrůstající ve stejném prostředí, nám podávají obrázek o tom, jak působí stejné vnější faktory na dva jedince s odlišným (byť mírně) genotypem
  - **monozygotní dvojčata** nám poskytují unikátní možnost hodnotit dva jedince se stejným genotypem
  - pokud tato monozygotní dvojčata navíc vyrůstají každé v jiném prostředí, můžeme hodnotit vliv různého prostředí na jedince se stejným genotypem
- hodnotíme:
  - **konkordanci** pro určitý znak (shoda - oba jedinci mají sledovaný znak)
  - **diskordanci** pro určitý znak (neshoda - jedno z dvojčat daný znak nemá)
  - **heritabilita** (dědivost) je hodnota, udávající, do jaké míry je hodnota znaků závislá na genotypu jedince a nakolik je konečná hodnota znaku výsledkem působení vnějších faktorů



# Odhady heritability pro různé znaky (%)

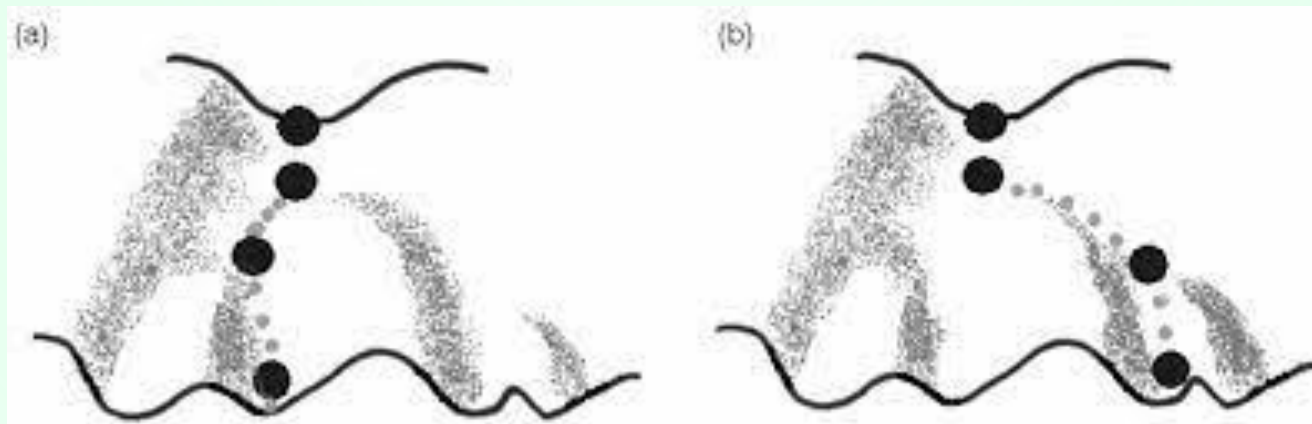
	Znak	heritabilita $H_B$ (%)
myš	délka ocasu	60
	velikost vrhu	15
drozofila	počet abdominálních chloupků	52
	délka křídla	45
člověk	astma	80
	diabetes	70

# Konkordance některých znaků u jednovaječných (MZ) a dojvaječných (DZ) dvojčat

Znak	Konkordance (%)	
	MZ	DZ
Krevní skupiny	100	66
Barva očí	99	28
Mentální retardace	97	37
Spalnicek	95	87
Idiopatická epilepsie	72	15
Schizofrenie	69	10
Krevní tlak	63	36
Diabetes	65	18
Identická alergie	59	5
Tuberkulóza	57	23
Rozštěp rtu	42	5
Křivé nohy	32	3
Rakovina prsu	6	3

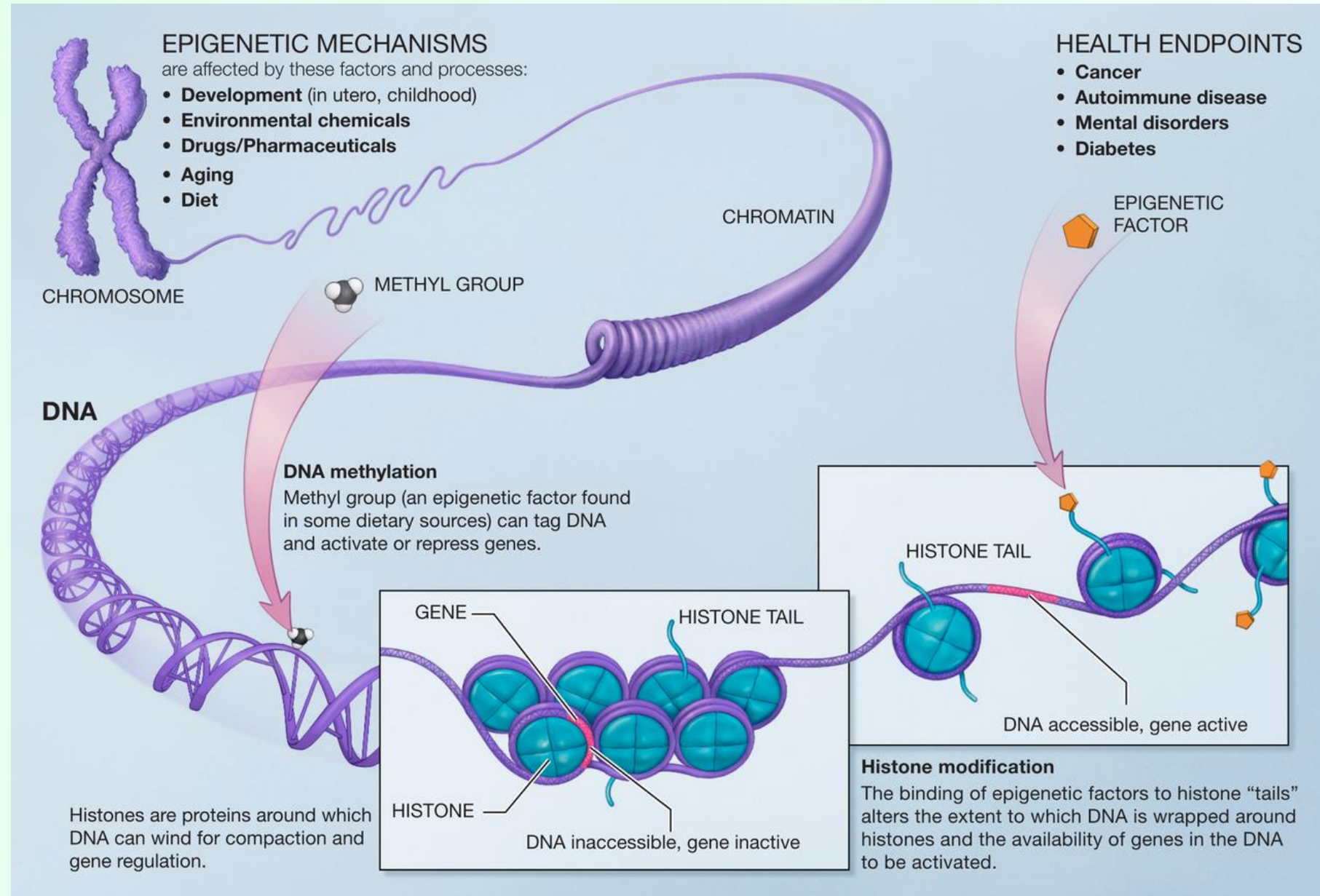
# Epigenetika

- **Epigeneze** - vysvětluje princip individuálního vývoje : výsledný organismus není preformován, nýbrž vzniká kreativně na základě zděděné informace a vnitřních i vnějších vlivů.
- **Epigenetika** - studuje dědičné změny genové exprese, ke kterým dochází beze změny sekvencí DNA. Epigenetické procesy jsou obvykle způsobeny represí transkripce řízenou modulací chromatinu
- **Genomový imprinting** - reverzibilní proces, kdy pohlavně specifická modifikace genů v parentální generaci vede k funkčním rozdílům mezi paternálními a maternálními genomy (alelami) v potomstvu



# Mechanismy imprintingu

- Metylance DNA
- Acetylance histonů



# Maternální imprint mutovaného lokusu vede k odlišnému fenotypu potomstva

