

OBECNÁ GENETIKA



Historie

Johann Gregor Mendel (1822 - 1884)

- zakladatel genetiky
- pokusy s rostlinnými kříženci
- „Mendelovy zákony“

O 40 let později - znovuobjevení
mendelových poznatků:

Hugo de Vriese (1848 - 1935)

Erich Tschermak von Seysenegg (1871 - 1962)

Carl Corrense (1863 - 1933)

Historie

20. století (aplikace mendelizmu):

Walter Starborough Sutton - cytologie mitózy, meiozy

William Bateson (1861 – 1926)

- termín genetika (1906), heterozygot a homozygot
- jako první že geny vedou k tvorbě enzymů
- přinesl spoustu nových poznatků o genech a genové vazbě

Wilhelm Johannsen (1857 - 1927)

- pojmy gen, genotyp a fenotyp

Thomas Hunt Morgan (1866 - 1945)

- práce o chromozomech (Chromosomes and heredity)
- modelový organismus používal octomilku (*Drosophila melanogaster*).
- Morganovy zákony, 1926; 1933 NP

Historie

1944 Oswald Theodor Avery

- nositelem dědičnosti je DNA
- pokusy se kulturami *Streptococcus pneumoniae*
- komplementarita bází (A-T, C-G)

Další poznatky ohledně komplementarity bází přinesl Erwin Chargaff.

1953 **James D. Watson, Francis H. Crick**

- strukturní model dvoušroubovice DNA
- významným dílem k tomuto objevu přispěly i RTG studie DNA Maurice H. F. Wilkinse a Rosalindy Franklinové
- 1962 Watson, Crick a Wilkins NP

Francois Jacob, Jacques Monod – řízení proteosyntézy pomocí regulátorských genů

Historie

Francouz Jerome Lejeune (1926 - 1994) odhaluje chromosomální podstatu Downova syndromu.

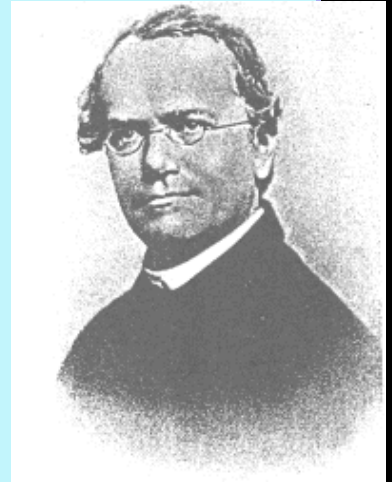
1966 Pracovní skupina Marshall Warren Nirenberg; Sever Ocho, Har Gobinda Khorany – **rozluštění genetického kodu** (pořadí aminokyselin v tripletech) NP

Objev moderních sekvenovacích principů umožnil sekvenování genomů jednoduchých organismů (1965 - genom kvasinky), s rozvíjejícím se technickým pokrokem bylo možné sekvenovat stále větší genomy, což vyvrcholilo sekvenováním lidského genomu (draft roku 2001, kompletní sekvence roku 2003).

2001 - Konzorcium participujících vědců HUGO oznámilo dokončení sekvenačního projektu lidského genomu, jenž přečetl lidský genom.

Gregor Mendel

1822-1884



narozen 22. června 1822

v Hynčicích ve Slezsku

1843 vstup do augustiniánského kláštera na Starém Brně

1851 – 1853 studia ve Vídni

1856 počátek experimentů s hrachem, celkem okolo

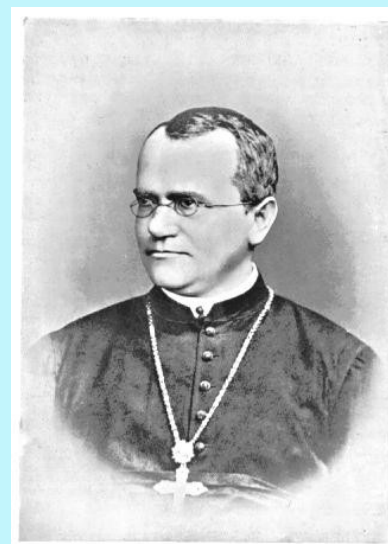
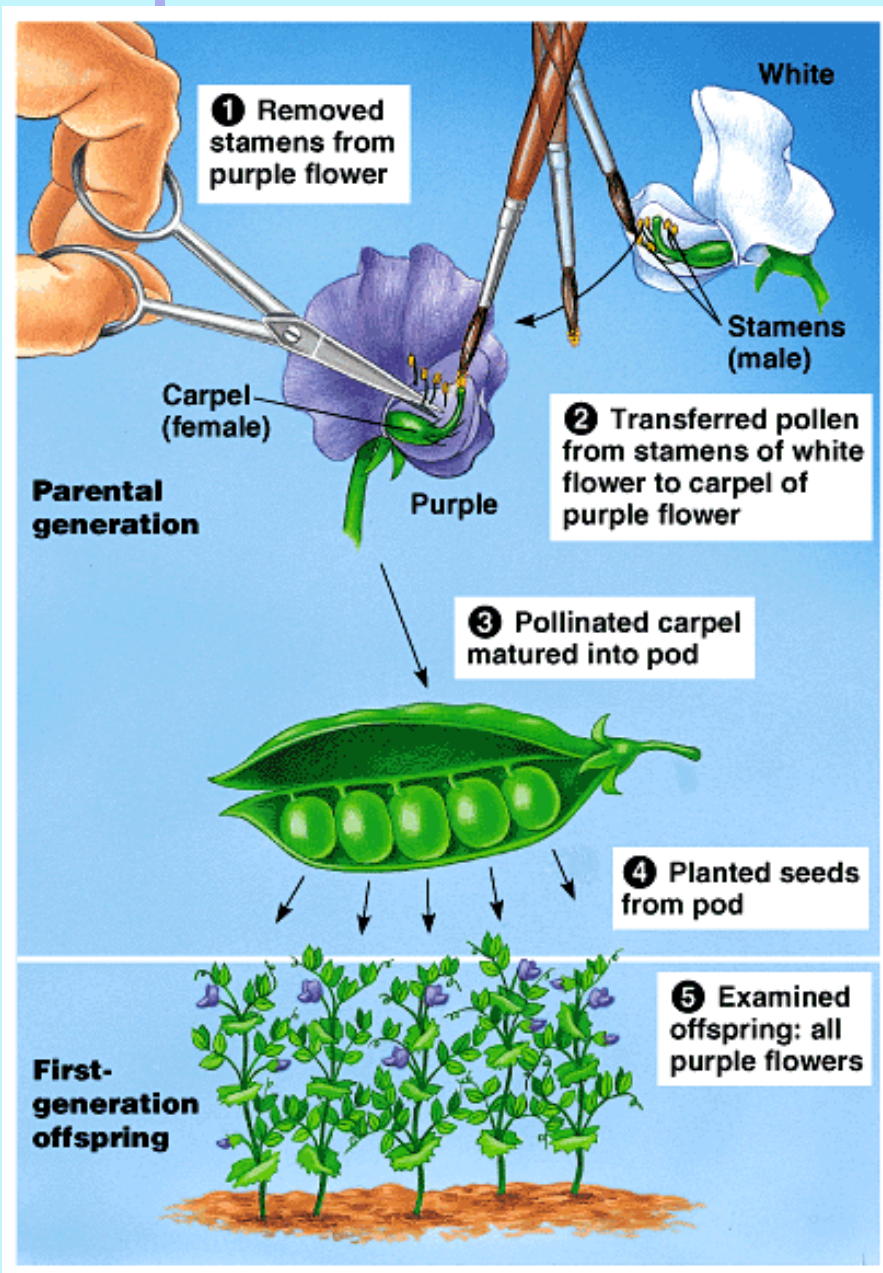
28 000 rostlin

1865 *Versuche über Pflanzen-Hybriden*

1868 zvolen opatem






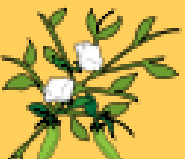








6. ledna 1884 umírá

1900 Mendelova práce znovuobjevena: Hugo de Vries (Nizozemí), Erich von Tschermak (Rakousko), Carl Correns (Německo)



J.G. Mendel
1880

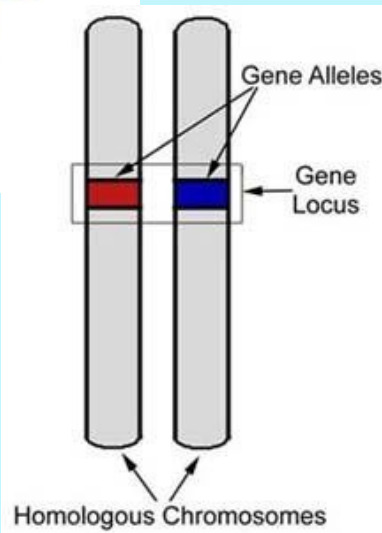
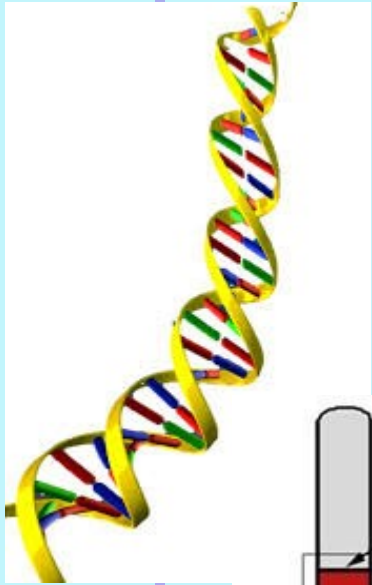
- zatímco Mendelovi předchůdci se snažili zkoumat velký počet znaků u jedněch rodičů a zkoumali, jak se v potomstvu mísí...
- Mendel naopak zkoumal velmi malý počet znaků na velké populaci potomstva

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



- = různé varianty téhož genu. Pro jeden gen máme v našem těle dvě alely; jednu jsme zdělili od otce, druhou o matky. Hovoříme např. o genu pro barvu květů, a o alele způsobující fialovou barvu a o alele způsobující bílou barvu květu.
- každá „dědičná vlastnost“ je u diploidního organismu řízena dvěma geny
- výjimkou jsou u muže geny na chromozómu X a na chromozómu Y. (Pozn. genů na chromozómu Y je velmi málo)
- To ale neznamena, že v populaci jsou vždy jen dvě alely. Známe např. tři alely pro dědičnost krevních skupin, I^A, I^B, i.
- V konkrétním člověku jsou vždy pouze dvě z nich. V populaci kolují všechny tři.

Základní pojmy genetiky

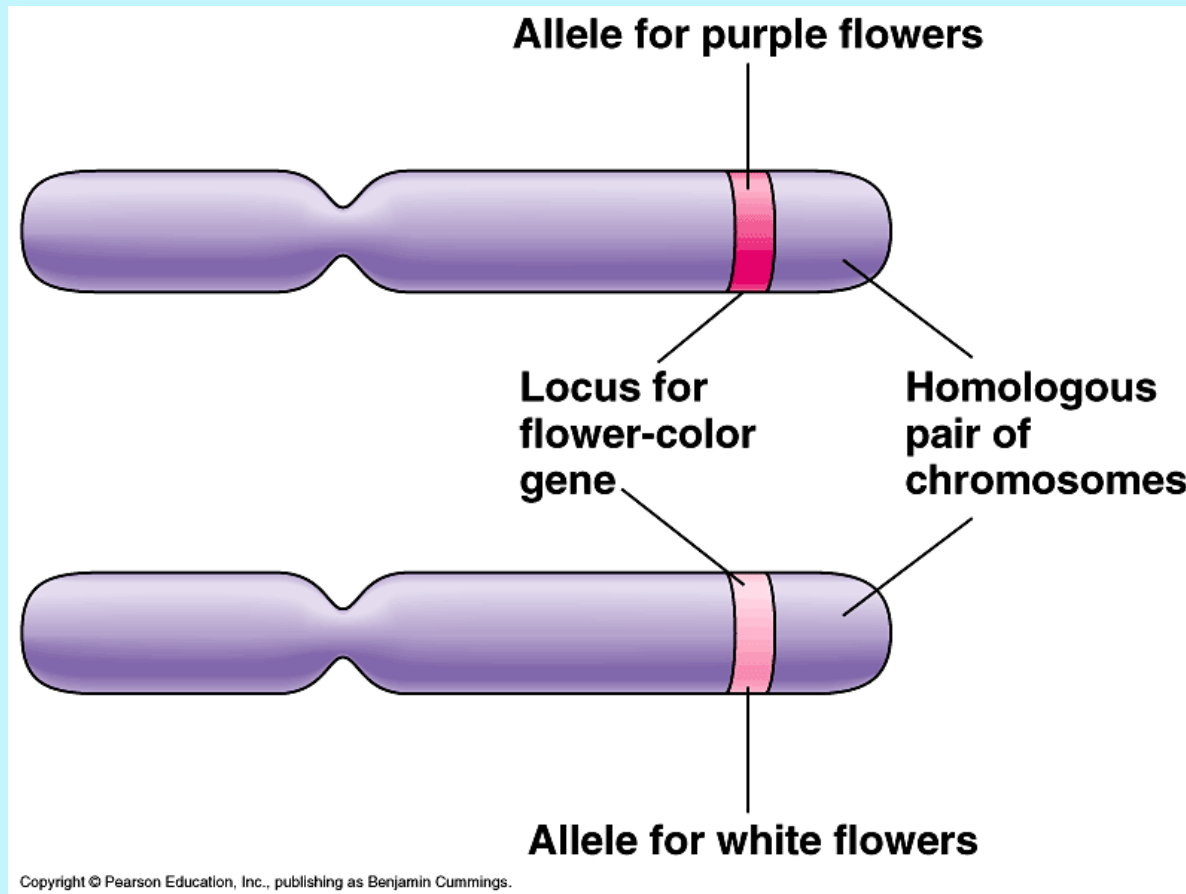


GEN = úsek DNA kódující určitý znak

ALELA = konkrétní forma genu

ZNAK = konkrétní projev alel





Lokus = konkrétní místo na chromozómu, na kterém se nachází určitý gen

Základní pojmy genetiky

- genom = kompletní genetický materiál daného organismu
- genotyp = soubor alel, které má organismus k dispozici
- fenotyp = fyzické a fyziologické rysy daného organismu (=to, jak organismus aktuálně vypadá)

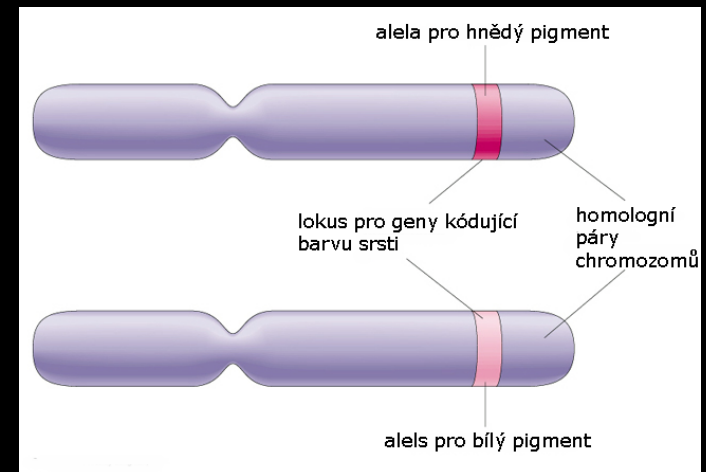
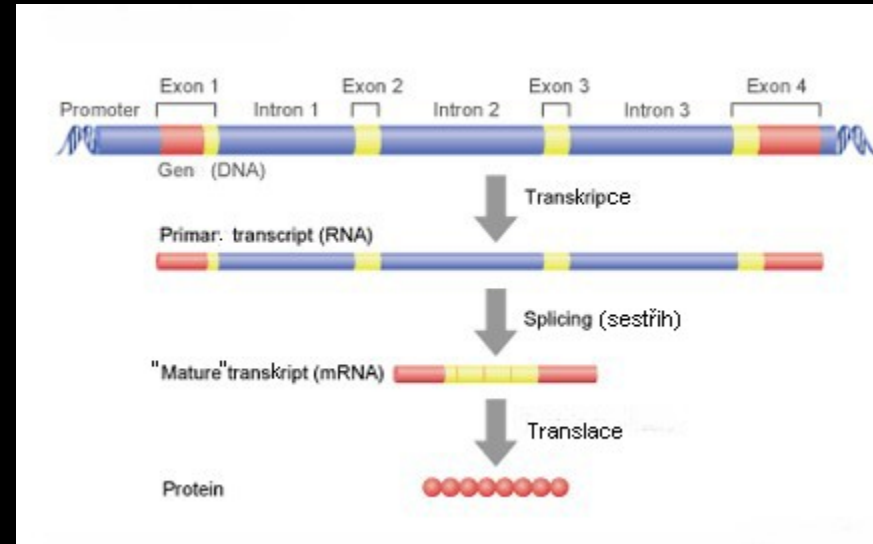
Základní pojmy genetiky

Křížení = hybridizace; hybrid = kříženec

- Základní metoda genetiky organismů
- Záměrné pohlavní rozmnožování dvou vybraných jedinců, při němž sledujeme výskyt určitého znaku u všech jejich potomků
- Podle počtu sledovaných znaků rozlišujeme:
 - **monohybridizace** (jeden znak)
 - **dihybridizace** (dva znaky)
- Cíl – genetický výzkum nebo šlechtitelský záměr

Gen ■ alela ■ genotyp ■ fenotyp

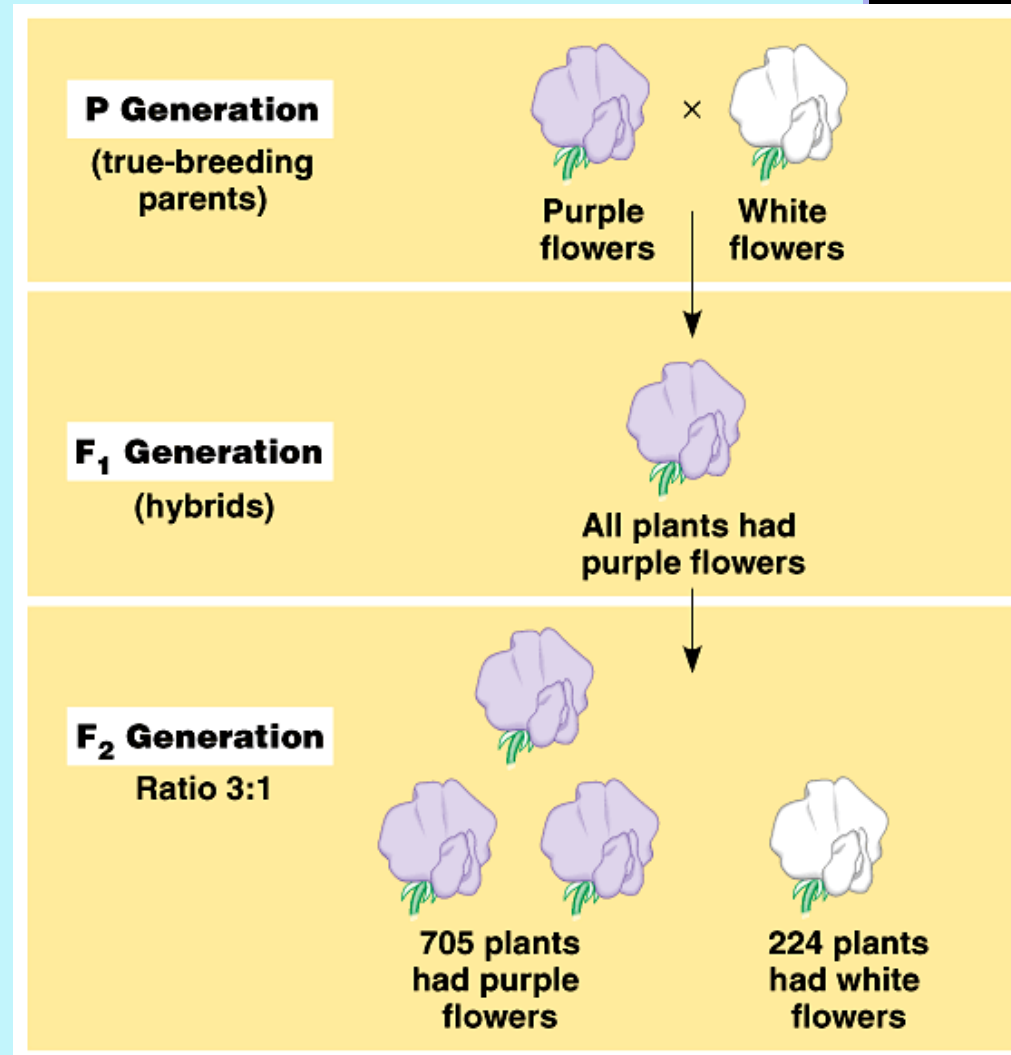
- **gen** – základní jednotka dědičnosti
 - segment molekuly DNA, který obsahuje kód pro aminokyseliny přísl. polypeptidu a nezbytné regulační sekvence pro regulaci své exprese
 - exony
 - introny
 - promotor (5'-konec)
 - vazebná místa pro transkripční faktory
 - 3' nepřepisovaná oblast (UTR)
- **genové rodiny**
 - sekvenčně podobné geny, které vznikly zřejmě duplikací během evoluce
 - např. geny pro (hemo)globiny, imunoglobuliny, ...
- **pseudogeny**
 - podobné konkrétním genům ale nefunkční
- **fenotyp** – vnější projev (vyjádření) genotypu



P generace =
parentální, rodičovská

F₁ generace = první
filiální generace (filius
= syn)

F₂ generace = druhá
filiální generace



Mendelovy úvahy

- dědičný faktor pro bílou barvu květů v F_1 generaci nezmizel, jen ustoupil znaku pro fialovou barvu
- fialová barva květu je tedy dominantní znak
- bílá barva květu je recesivní znak
- bílá barva květu se znovu objevuje u F_2 generace. Znak pro bílou barvu tedy nebyl v F_1 generaci ztracen, jen koexistoval spolu se znakem pro fialovou barvu















Základní pojmy genetiky

- homozygot = organismus, který má pro daný znak obě alely identické (např. PP nebo pp). Pokud má organismus obě alely dominantní pro sledovaný znak, užíváme termín dominantní homozygot (PP), pokud jsou obě alely recesivní, užíváme termín recesivní homozygot (pp)
- heterozygot = organismus, který má obě alely pro sledovaný znak odlišné (Pp)

Mendel zkoumal u hrachu celkem 7 znaků

barva květů	fialová	x	bílá	705:224	3,15:1
pozice květů	axiální	x	terminální	651:207	3,14:1
barva semen	žlutá	x	zelená	6022:2001	3,01:1
tvar semen	kulatý	x	svraštělý	5474:1850	2,96:1
tvar lusku	nafouklý	x	obtažený	882:299	2,95:1
barva lusků	zelená	x	žlutá	428:152	2,82:1
výška stonku	vysoký	x	nízký	787:277	2,84:1

Table 14.1 The Results of Mendel's F₁ Crosses for Seven Characters in Pea Plants

Character	Dominant Trait	×	Recessive Trait	F ₂ Generation Dominant:Recessive	Ratio
Flower color	 Purple	×	 White	705:224	3.15:1
Flower position	 Axial	×	 Terminal	651:207	3.14:1
Seed color	 Yellow	×	 Green	6022:2001	3.01:1
Seed shape	 Round	×	 Wrinkled	5474:1850	2.96:1
Pod shape	 Inflated	×	 Constricted	882:299	2.95:1
Pod color	 Green	×	 Yellow	428:152	2.82:1
Stem length	 Tall	×	 Dwarf	787:277	2.84:1

Mendelovy zákony

- **1. Zákon o uniformitě F1** (1. filiální = první generace potomků) **generace.**
- **2. Zákon o náhodné segregaci genů** do gamet.
■ Při křížení 2 heterozygotů může být potomkovi předána každá ze dvou alel (dominantní i recesivní) se stejnou pravděpodobností.
- **3. Zákon o nezávislé kombinovatelnosti alel.**
■ Při zkoumání 2 alel současně dochází k téže pravidelné segregaci. Máme-li 2 polyhybridy AaBb může každý tvořit 4 různé gamety (AB, Ab, aB, ab).

1. Zákon o uniformitě F1

- Při vzájemném křížení 2 homozygotů vznikají potomci genotypově i fenotypově jednotní. Pokud jde o 2 různé homozygoty jsou potomci vždy heterozygotními hybridy.

	A	A
a	Aa	Aa
a	Aa	Aa

2. Zákon o náhodné segregaci genů do gamet

- Při křížení 2 heterozygotů může být potomkovi předána každá ze dvou alel (dominantní i recesivní) se stejnou pravděpodobností. Dochází tedy ke genotypovému a tím pádem i fenotypovému štěpení = segregaci. Pravděpodobnost pro potomka je tedy 25% (homozygotně dominantní jedinec) : 50% (heterozygot) : 25% (homozygotně recesivní jedinec). Tudíž genotypový štěpný poměr 1:2:1. Fenotypový štěpný poměr je 3:1, pokud je mezi alelami vztah kodominance, odpovídá fenotypový štěpný poměr štěpnému poměru genotypovému (tj. 1:2:1).

2. Zákon o náhodné segregaci genů do gamet

Obrázek představuje kombinační čtverec, znázorňující křížení dvou heterozygotů. Genotypový štěpný poměr je 1:2:1, fenotypový štěpný poměr je 3:1 při úplné dominanci nebo 1:2:1 při neúplné dominanci.

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

P Generation

Appearance:
Genetic makeup:

Purple flowers
PP

×

White flowers
pp

Gametes:



F₁ Generation

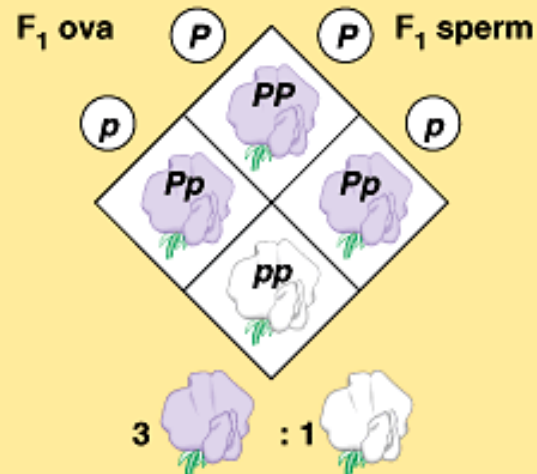
Appearance:
Genetic makeup:

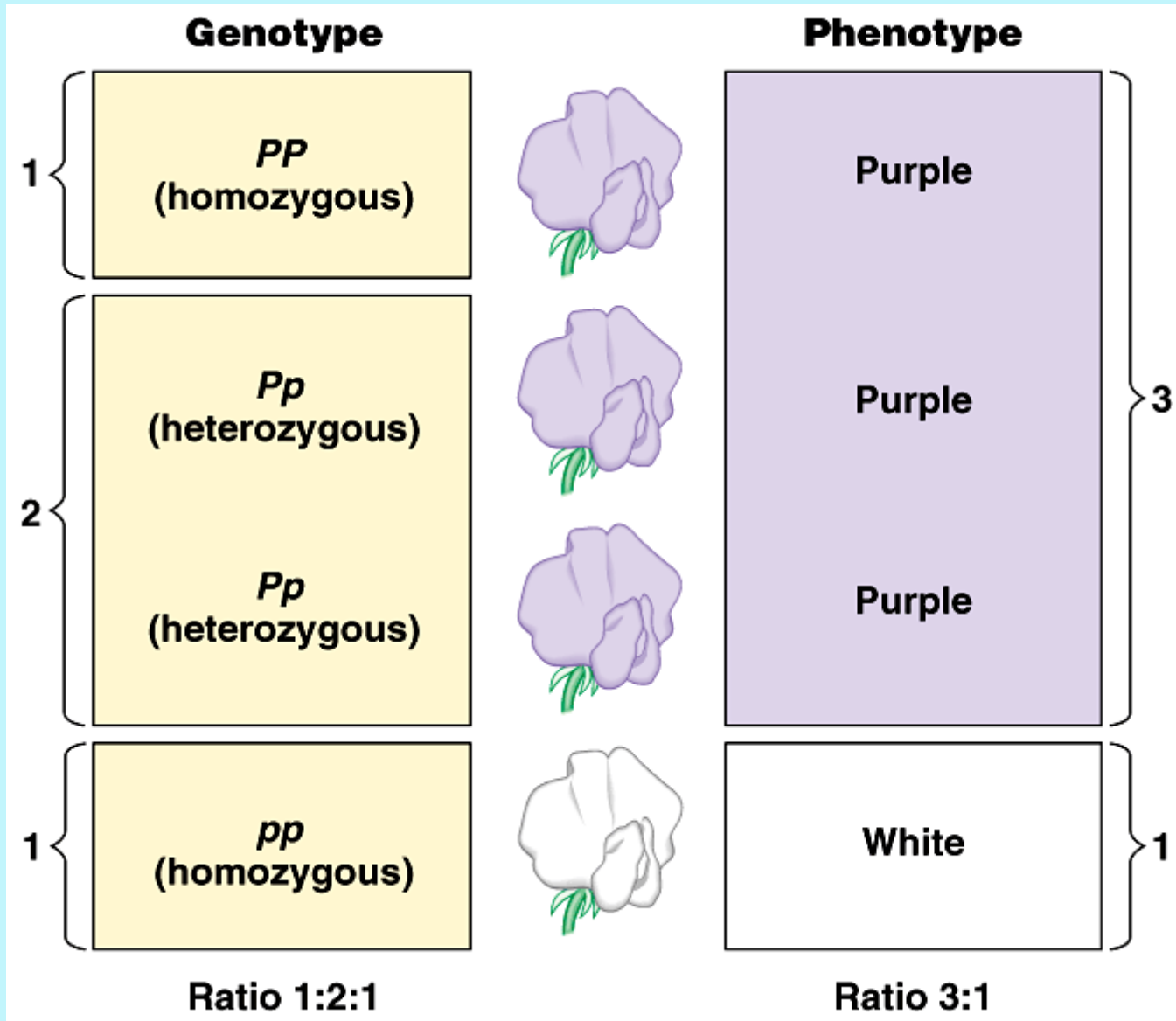
Purple flowers
Pp

Gametes:



F₂ Generation





3. Zákon o nezávislé kombinovatelnosti alel

- Při zkoumání 2 alel současně dochází k téže pravidelné segregaci. Máme-li 2 dihybridy $AaBb$ může každý tvořit 4 různé gamety (AB , Ab , aB , ab). Při vzájemném křížení tedy z těchto 2 gamet vzniká 16 různých zygotických kombinací. Některé kombinace se ovšem opakují, takže nakonec vzniká pouze 9 různých genotypů (poměr 1:2:1:2:4:2:1:2:1). Nabízí se nám pouze 4 možné fenotypové projevy (dominantní v obou znacích, v 1. dominantní a v 2. recesivní, v 1. recesivní a v 2. dominantní, v obou recesivní). Fenotypový štěpný poměr je 9:3:3:1. Tento zákon platí pouze v případě, že sledované geny se nachází na různých chromozomech, nebo je jejich genová vazba natolik slabá, že nebrání jejich volné kombinovatelnosti.

3. Zákon o nezávislé kombinovatelnosti alel

Obrázek představuje kombinační čtverec, znázorňující poměr genotypů při dvojnásobném křížení. Stejné zbarvení značí stejný genotyp.

Rozdělení genotypů

	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

1:2:1:2:4:2:1:2:1

Obrázek představuje kombinační čtverec, znázorňující poměr fenotypů při dvojnásobném křížení. Stejné zbarvení značí stejný fenotyp.

Rozdělení fenotypů

	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

9:3:3:1

Čtyři základní typy dědičnosti

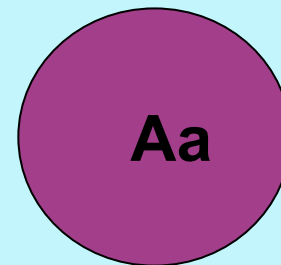
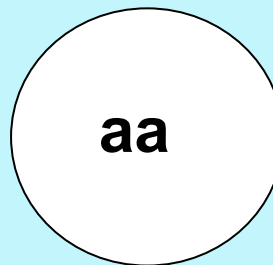
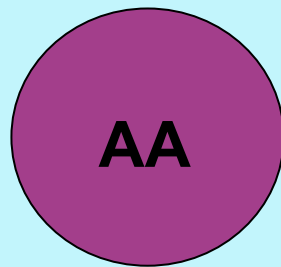
	dominantní	recesivní
autosomální	autosomálně dominantní (AD)	autosomálně recesivní (AR)
X-vázaný	X-dominantní (XD)	X-recesivní (XR)

Vzájemný vztah mezi alelami

- Úplná dominance a recesivita

v heterozygotním genotypu se projeví pouze dominantní alela, nikoli recesivní

př. alela A určuje fialovou barvu květu, alela a bílou, jedinec s genotypem Aa bude červený

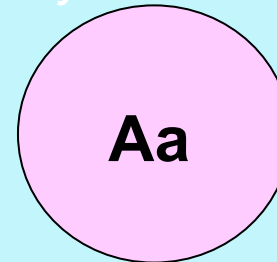
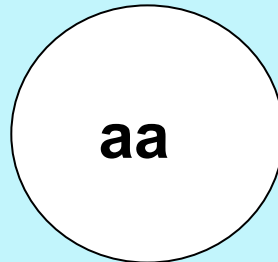
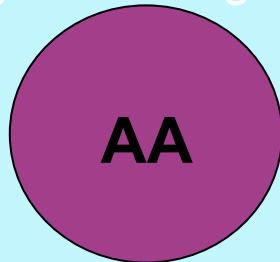


Vzájemný vztah mezi alelami

■ Neúplná dominance a recesivita

- na vytvoření znaku se podílí obě alely, zpravidla nestejnou měrou
- jedinec s heterozygotním genotypem se odlišuje od obou homozygotů
- zvláštním případem – intermediarita (obě se projeví stejnou měrou)

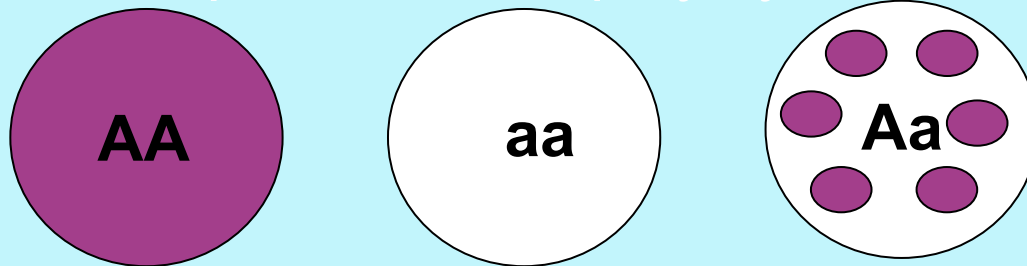
př. alela A určuje fialovou barvu květu, alela a bílou, jedinec s genotypem Aa bude růžový



Vzájemný vztah mezi alelami

- **Kodominance**

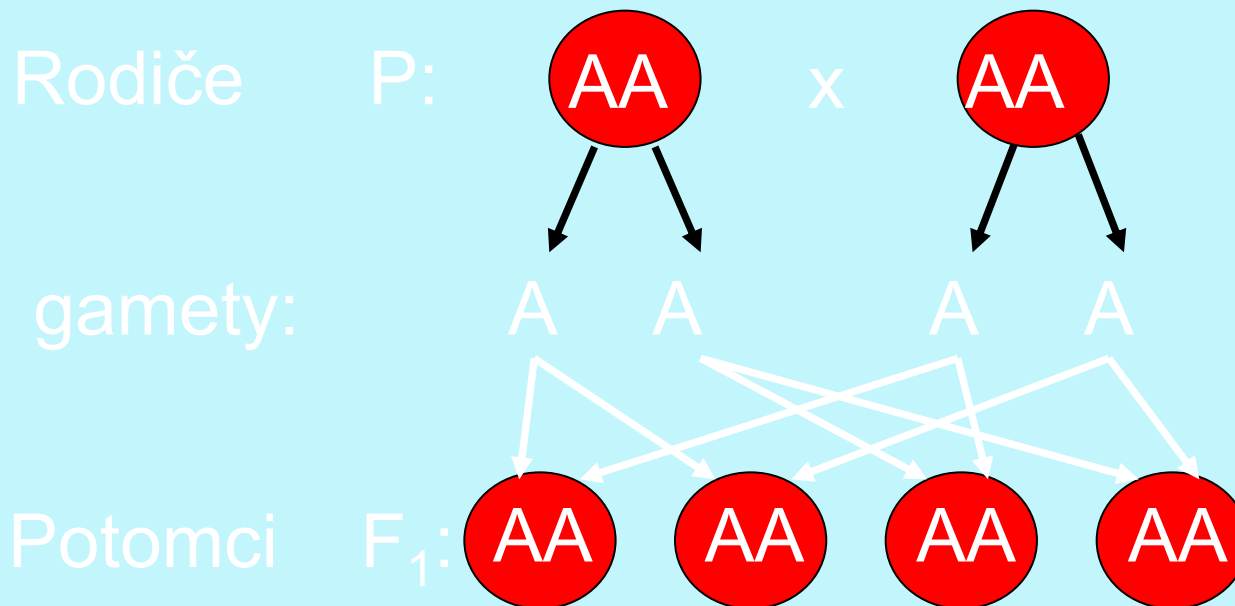
- v heterozygotním genotypu se projeví obě alely vedle sebe, aniž by se vzájemně potlačovaly
- př. krevní skupiny systému AB0



Dominantní dědičnost

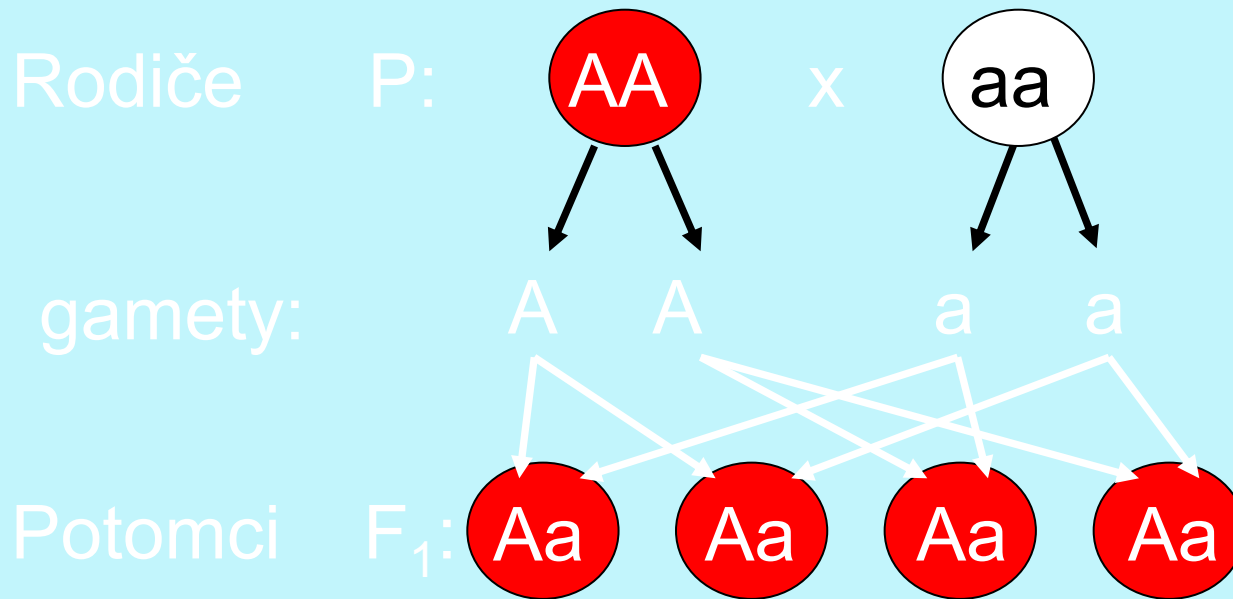
Monohybridní křížení (sledujeme jeden gen)

a) křížení dvou stejných homozygotů



Dominantní dědičnost

b) křížení dvou různých homozygotů

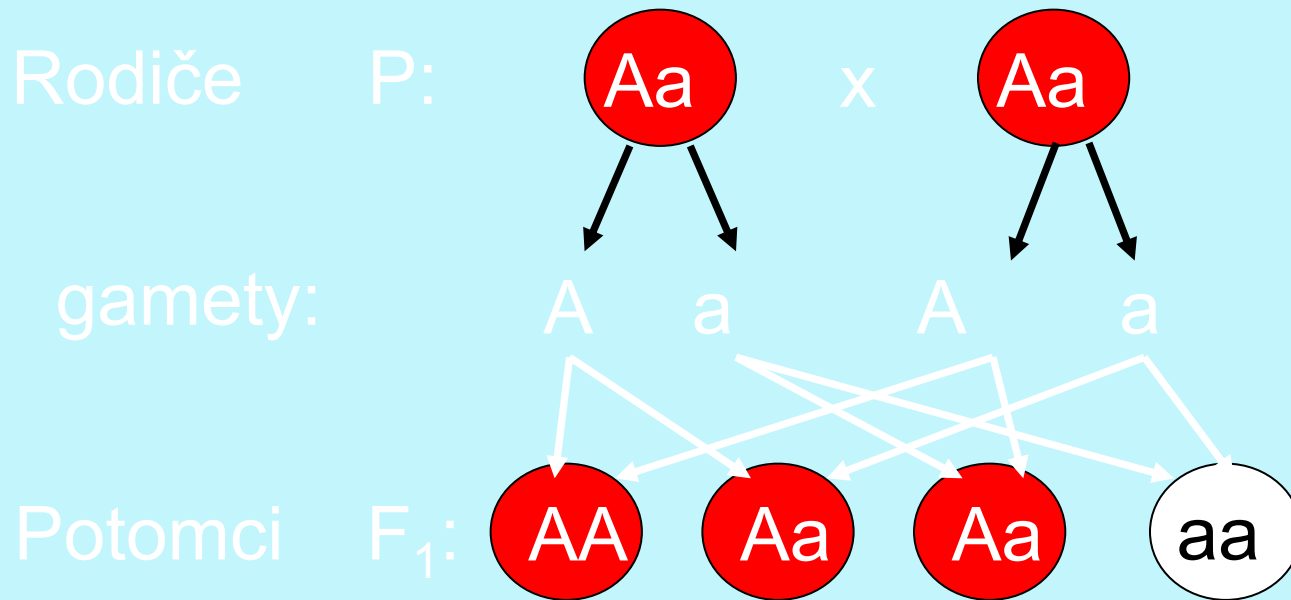


Při křížení dominantního a recesivního heterozygota je potomstvo uniformní.

1. Mendelův zákon

Dominantní dědičnost

c) křížení dvou heterozygotů

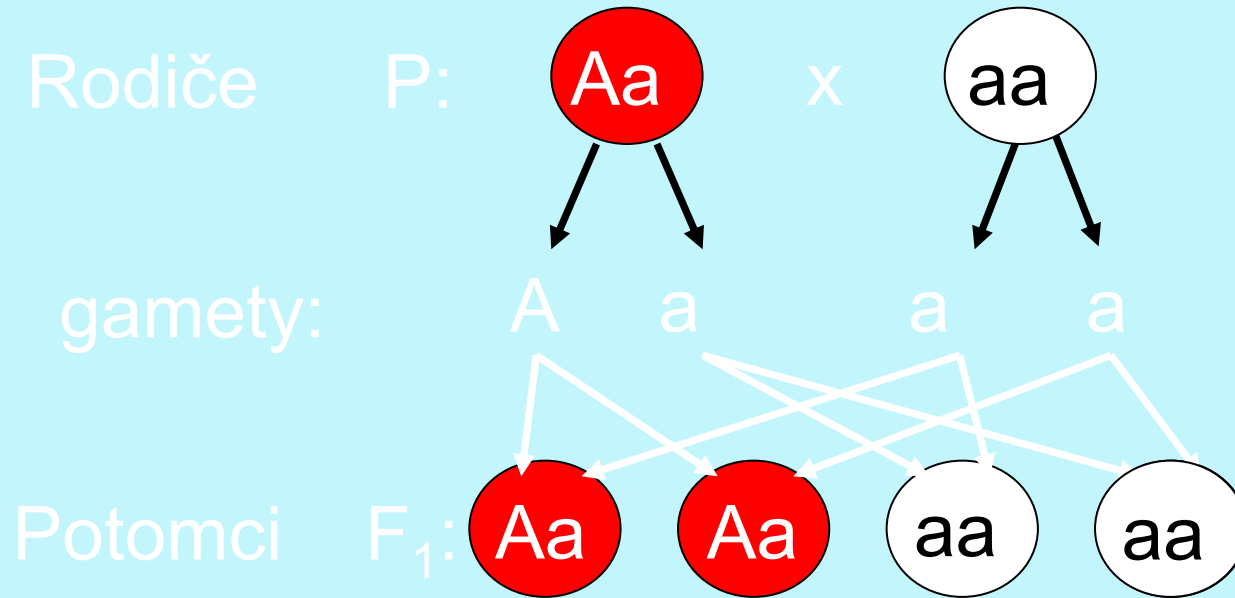


Potomstvo se štěpí v poměru 3 : 1 ve fenotypu.

Genotypový štěpný poměr AA : Aa : aa je 1 : 2 : 1.

Dominantní dědičnost

d) křížení homozygota s heterozygotem



Potomstvo se štěpí na obě rodičovské formy v poměru 1 : 1.

Toto tzv. **zpětné křížení** se užívá ke zjištění genotypu u jedince s dominantní formou znaku.

Kombinační čtverec

- Užívá se ke zjištění všech možných kombinací v jejich vzájemném poměru
- Pozor! Štěpný poměr je poměr statistický, tj uplatní se jen při dostatečném počtu potomků.

Typy gamet vytvářené prvním rodičem

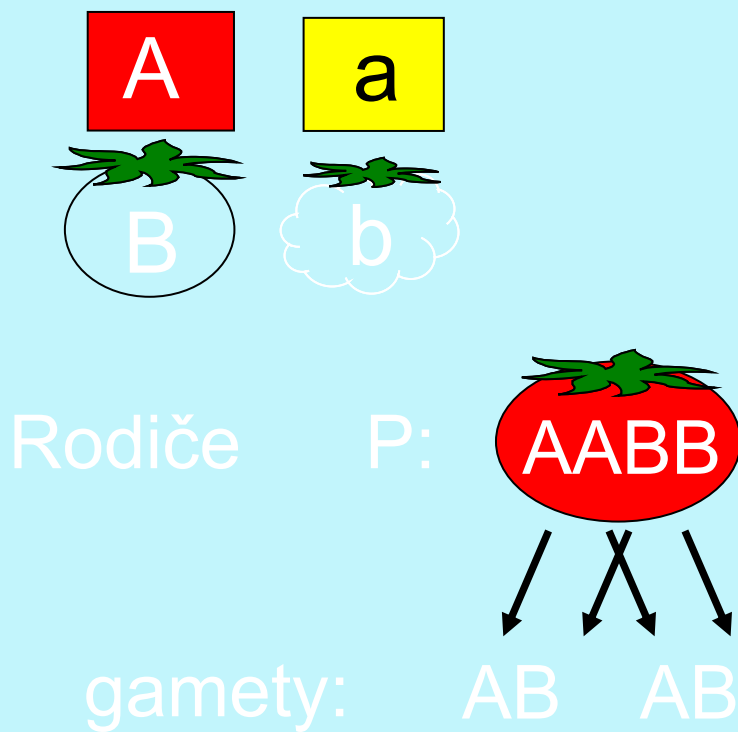
gamety	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

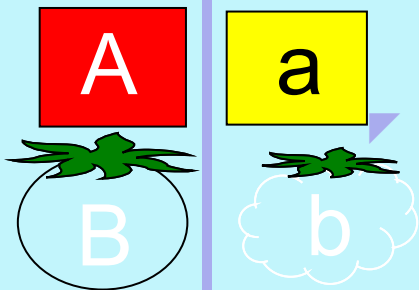
Typy gamet
vytvářené
druhým
rodičem

Možné genotypy

Dominantní dědičnost

Dihybridní křížení (sledujeme dva geny)

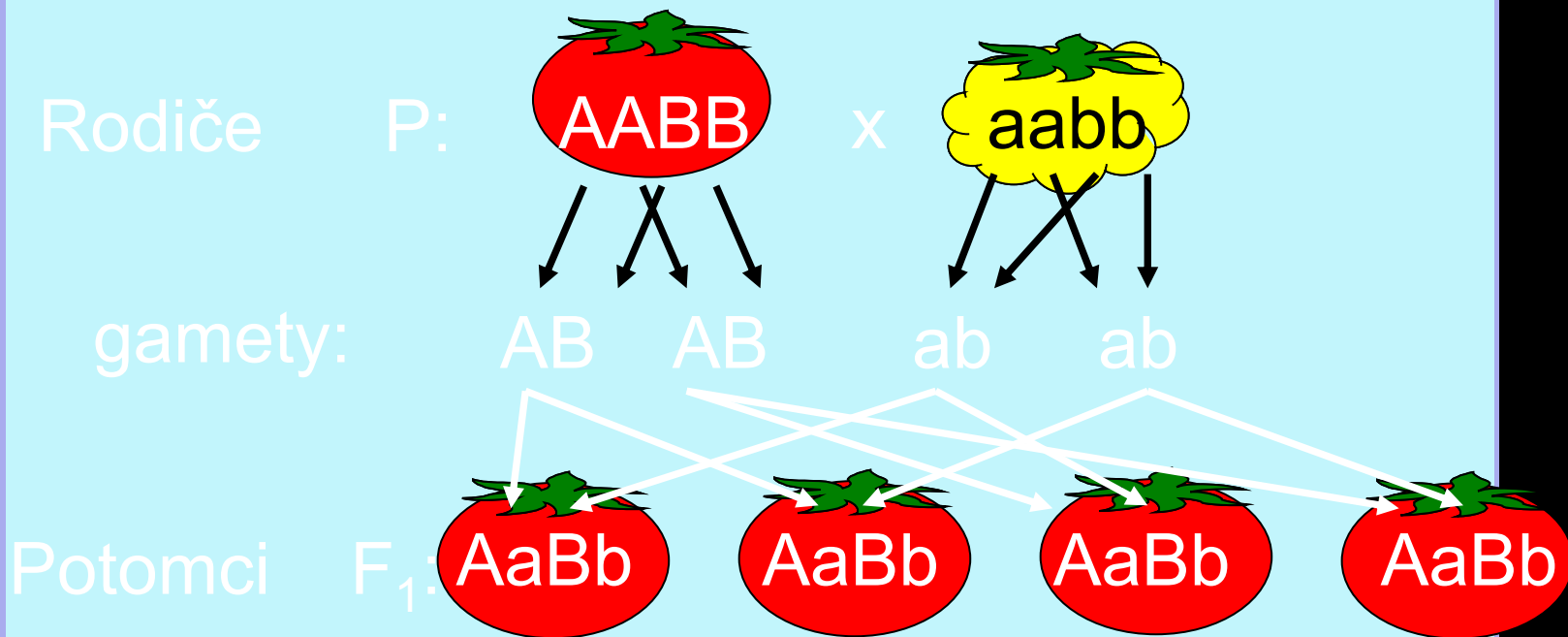


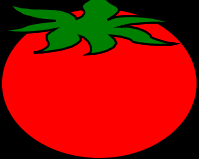
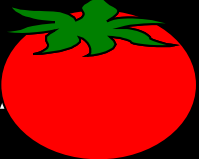
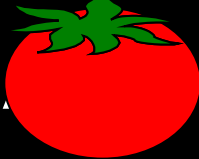

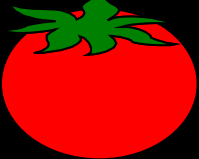

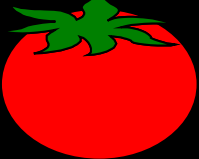

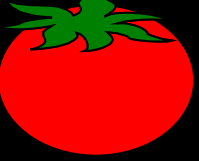
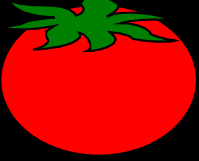


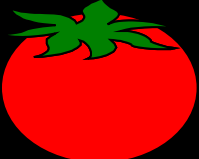
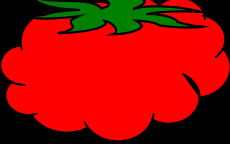




Dominantní dědičnost

Dihybridní křížení (sledujeme dva geny)

a) křížení dvou homozygotů



gamety	AB	Ab	aB	ab
AB				
Ab				
aB				
ab				

Kombinační čtverce

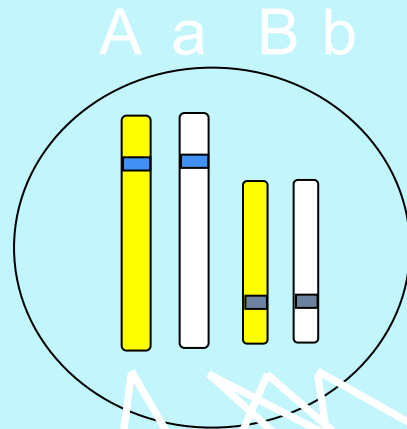
Počet fenotypových kombinací: 2^n

Počet genotypových kombinací: 3^n

n – počet hybridizovaných genů

Kombinace alel různých chromozomových párů v gametách dihybrida

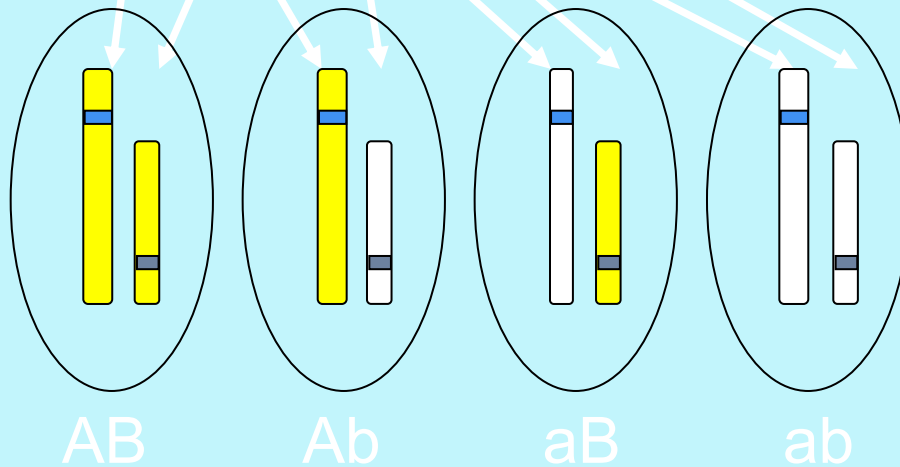
Diploidní buňka



Každý pár alel se chová samostatně a dochází k segregaci nezávisle na jiném páru alel →

volná kombinace alel

Gamety



Vazba genů

Častěji se dědí některé alely ve stejné kombinaci, v jaké spolu byly v genotypu rodiče na jednom chromozomu.

Charakteristika vazby genů

- vazba je jednou z výjimek z Mendelovských zákonů
- společně děděnou kombinaci genů označujeme jako haplotyp
- změnu uspořádání haplotypu důsledkem crossing-overu nazýváme rekombinace
- základní představa o vazbě genů vyplynula z dihybridizačních pokusů W. Batesona s hrachorem.
- T. H. Morgan shrnul základní poznatky o vazbě do tří zákonů: Morganovy zákony

Morganovy zákony

- 1. Geny jsou vždy uloženy na chromozomu lineárně za sebou.
- 2. Geny jednoho chromozomu tvoří vazebnou skupinu. Počet vazebných skupin organismu je shodný s počtem párů homologních chromozomů příslušného organismu.
- 3. Mezi geny homologického páru chromozomu může prostřednictvím crossing-overu probíhat genová výměna. Frekvence crossing-overu je úměrná vzdálenosti genů.

Tyto zákony tvoří tzv. chromozomovou teorii dědičnosti.

3. zákon



- čím jsou geny od sebe vzdálenější, tím je vyšší pravděpodobnost, že dojde k náhodnému zlomu mezi nimi
- čím jsou blíže, tím se pravděpodobnost snižuje
- jsou-li lokusy dvou genů těsně vedle sebe na jednom chromozomu, je malá pravděpodobnost, že se crossing-over „trefí“ právě mezi ně
- výsledkem je fakt, že se tyto geny dostanou do gamety zpravidla spolu

Vazba genů

Charakteristika vazby genů

- Vazbu můžeme podle míry rekombinace mezi geny rozdělit na úplnou a neúplnou.
- Úplná vazba nastává, když jsou dva geny tak blízko sebe, že mezi nimi při meiose nikdy nedochází ke crossing-overu (rekombinaci).
- Neúplná vazba je mezi geny přítomna, pokud mezi nimi dochází ke crossing-overu. Tím dochází k rekombinaci genů.

Vazba genů



Charakteristika vazby genů

- Pokud dojde k rekombinaci, potomkovi nejsou předány dvě alely ze stejného chromozomu, ale jedna alela z maternálního a druhá alela z paternálního chromozomu.
- Míru rekombinace můžeme vyjádřit pomocí rekombinačního zlomku jako podíl počtu rekombinovaných jedinců k celkovému počtu jedinců v potomstvu.

Rekombinační zlomek

$$\theta = \frac{\text{počet rekombinantů}}{\text{počet všech jedinců}}$$

Rekombinační zlomek je v případě úplné vazby genů roven 0 a geny se dědí vždy společně.

Pravděpodobnost, že dva geny v dané kombinaci se nepřenesou do další generace se rovná pravděpodobnosti výskytu crossing-overu.

Tato pravděpodobnost je vyjádřena v rekombinačním vzorci a označuje theta.

úplná vazba 0,00	theta =
těsná vazba 0,01 - 0,20	theta =
středně těsná vazba - 0,35	theta = 0,21
volná vazba 0,36 - 0,49	theta =

Vazba genů – síla vazby

- Při pokusech křížení můžeme podle četnosti gamet s rekombinovanou sestavou usuzovat na **sílu vazby**
- Síla vazby.... Vzdálenost genů
- Vazba je v genetice využívána v mapování či diagnostice
- Podle síly vazby pak lze zpětně sestavit **chromozomovou mapu ...zachycují pořadí genů a jejich relativní vzdálenost**

- Batesonovo číslo c

$c = \frac{\text{nerekombinované / rekombinované gamety}}{\text{všechny gamety}}$

....udává, kolikrát častěji jsou v souboru zastoupeny gamety s původními genotypy proti rekombinovaným

- Morganovo číslo p

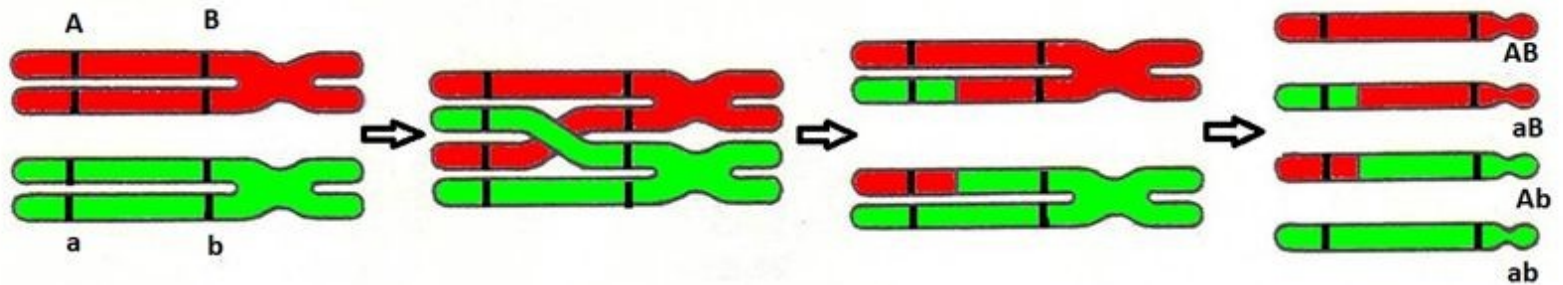
$p = \frac{\text{rekombinované gamety}}{\text{všechny gamety}}$

....určuje poměr zastoupení rekombinovaných gamet k celému gametickému souboru

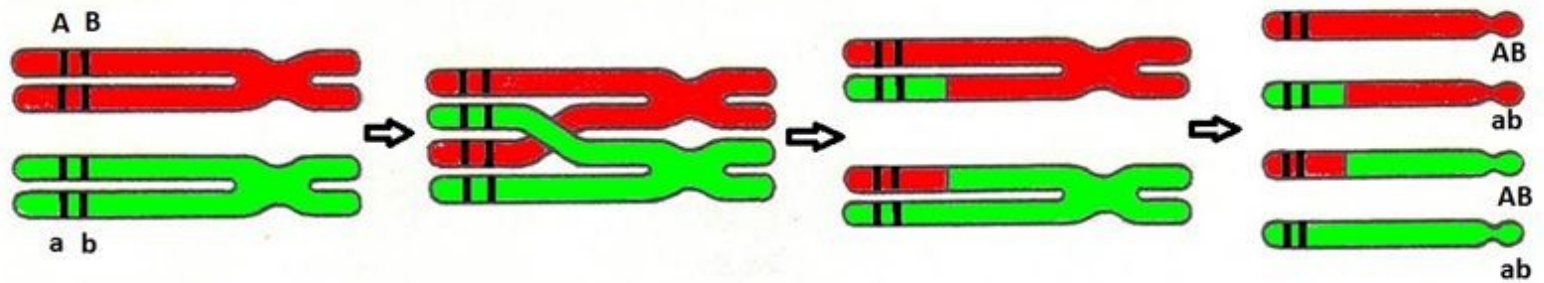
Síla vazby se vyjadřuje v centimorganech (1 cM = 1 % rekombinant)

Síla vazby genů

Vazba genů slabá



Vazba genů silná

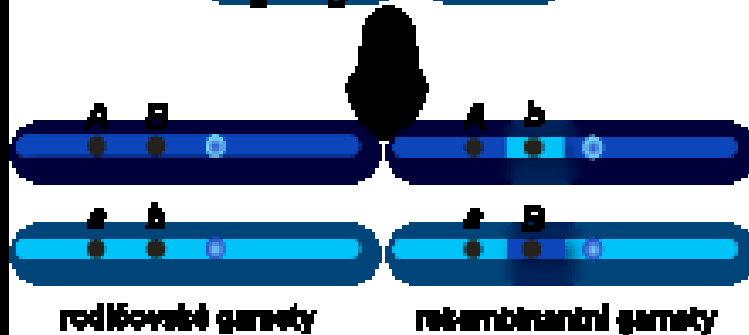
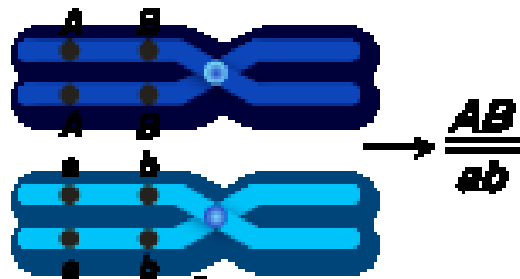


Podle uspořádání haplotypu rozlišujeme dvoji fázi vazby:

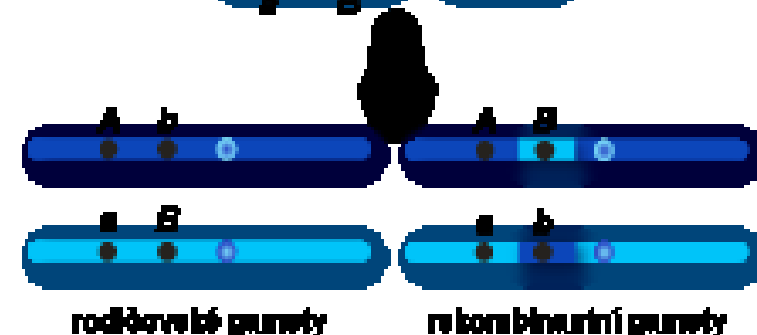
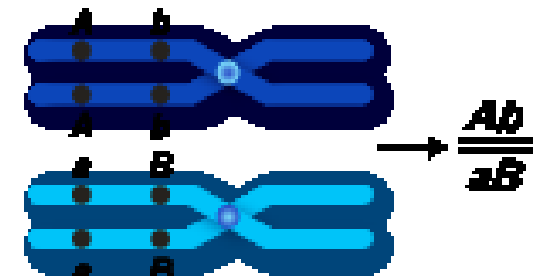
- cis-pozice (coupling): na 1 chromozomu jsou lokalizovány dominantní (resp. recesivní) alely obou genů (AB/ab);
- trans-pozice (repulsion): na 1 chromozomu je dominantní alela jednoho genu a recesivní alela genu druhého (Ab/aB).


Vazbové fáze - heterozygot AaBb

CIS konfigurace
(coupling)



TRANS konfigurace
(repulsion)





Pokud není vazba přítomna, platí Mendelův zákon o volné kombinovatelnosti vloh, takže se daná kombinace dvou alel přenesse se stejnou pravděpodobností jako kombinace opačná. Rekombinační zlomek je tedy 0,5. Tato situace nastává, pokud jsou geny uloženy na jiných chromozomech, nebo jsou od sebe na stejném chromozomu velmi vzdáleny.



- Klíčová slova:

hybridizace, vztahy mezi alelami, homozygot, heterozygot, Mendel, Morgan, Watson a Crick