



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



Název projektu	Zvýšení kvality vzdělávání na Slezské univerzitě v Opavě ve vazbě na potřeby Moravskoslezského kraje
Registrační číslo projektu	CZ.02.2.69/0.0/0.0/18_058/0010238

# **Základy genetiky a prenatální diagnostiky**

Distanční studijní text

**Michaela Klementová**

**Opava 2021**

**Obor:** Genetika, embryologie, preventivní medicína

**Klíčová slova:** nukleové kyseliny, chromozomy, lidský karyotyp, genetický kód, exprese genu, embryogeneze, teratogeny, vrozené vývojové vady

**Anotace:** Studijní materiál obsahuje základní poznatky o buňce včetně buněčného cyklu a popisu dělení buněk. Téma tvoří základ pro hlavní náplň, a to je genetika. Genetika je prezentována od molekulární úrovně, přes úroveň buněčnou až po výklad pravidel dědičnosti. Součástí je také přehled onemocnění s genetického původu. Následuje seznámení s vývojem embrya a fetu v kapitole věnované embryologii a prezentace metod záchytu vrozených vývojových vad a možností genetické prevence.

**Autor:** **RNDr. Michaela Klementová**

## OBSAH

ÚVODEM.....	5
RYCHLÝ NÁHLED STUDIJNÍ OPORY.....	6
1 ZÁKLADY CYTOLOGIE .....	7
1.1 Buňka .....	8
1.1.1 Typy buněk .....	8
1.1.2 Život buněk .....	9
1.1.3 Funkce.....	10
1.1.4 Stavba.....	10
1.2 Buněčný cyklus.....	16
1.3 Dělení buněk .....	18
1.3.1 Organely buněčného dělení.....	19
1.3.2 Amitóza.....	19
1.3.3 Mitóza .....	19
1.3.4 Meióza.....	21
2 ZÁKLADY GENETIKY .....	24
2.1 Molekulárně biologické základy dědičnosti .....	26
2.1.1 Biomakromolekuly .....	26
2.1.2 Exprese genu.....	32
2.2 Mutace.....	36
2.3 Základy cytogenetiky.....	38
2.3.1 Genetická výbava buňky.....	38
2.3.2 Lidský karyotyp .....	41
2.4 Pravidla a zákony dědičnosti .....	43
2.4.1 Mendelovy zákony.....	43
2.4.2 Vzájemné vztahy mezi alelami .....	45
2.4.3 Typy dědičnosti.....	45
2.4.4 Morganovy zákony a vazba genů .....	46
2.5 Geneticky podmíněné choroby .....	47
2.5.1 Chromozomové abnormality = chromozomální aberace (CHA).....	49
2.5.2 Monogenně podmíněné nemoci.....	53
2.5.3 Choroby s multifaktoriální (polygenní) dědičností.....	58
3 ZÁKLADY EMBRYOLOGIE .....	61

3.1 Progeneze.....	63
3.1.1 Spermatogeneze .....	63
3.1.2 Oogeneze.....	64
3.2 Fertilizace.....	65
3.3 Blastogeneze .....	67
3.4 Organogeneze .....	71
3.5 Fetogeneze .....	79
4 PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA.....	83
4.1 Vrozené vývojové vady .....	84
4.1.1 Vznik vvv.....	84
4.1.2 Působení teratogenů.....	85
4.2 Prenatální diagnostické metody .....	87
4.2.1 Biochemická vyšetření.....	87
4.2.2 Zobrazovací metody.....	88
4.2.3 Doplnková vyšetření .....	90
4.3 Fetální léčba .....	91
4.4 Genetická prevence .....	92
4.4.1 Primární genetická prevence.....	92
4.4.2 Sekundární genetická prevence.....	93
4.5 Genetické poradenství.....	93

## ÚVODEM

Text je určen studentům distanční formy studijního oboru Pediatrie ošetrovatelství a je zpracován tak, aby umožňoval studentům získat poznatky z oboru genetiky, embryologie a preventivní medicíny jednoduchou a srozumitelnou formou.

Pro zvládnutí tohoto textu jsou dostačující základní znalosti obecné biologie, a to především společné vlastnosti živých soustav. Text tohoto materiálu navazuje na tyto základní znalosti, rozvíjí je o další odborná témata a doplňuje je. Opora je rozčleněna na 4 kapitoly v logickém uspořádání, aby vždy další část navazovala na látku probranou v předchozí kapitole.

Pro lepší orientaci je text doplněn celou řadou distančních prvků, které upozorňují na části textu, kterým je třeba věnovat maximální pozornost, základní výklad rozšiřují nebo doplňují informace pro lepší orientaci.

Přeji potěšení z práce s tímto textem a úspěšné zvládnutí studované látky!

## Rychlý náhled studijní opory

První kapitola je věnována základům cytologie. Obsahuje základní poznatky o stavbě a funkci buňky, popis buněčného cyklu a dělení buněk.

Druhá kapitola obsahuje základy genetiky. Genetika je zde probírána systematicky od molekul, dále přes základní chemické děje probíhající v buňce, poté se přesouváme na buněčnou úroveň a následně na úroveň celého organismu. Presentovány jsou také principy a zákonitosti dědičnosti. Součástí kapitoly je také přehled a stručný popis onemocnění s genetickým základem.

Třetí kapitola obsahuje minimum znalostí z embryologie. Pozornost je věnována především ranému vývoji embrya. Jsou popsány děje probíhající před oplozením a několik dalších dní a týdnů po oplození.

Čtvrtá kapitola je věnována diagnostickým metodám v období vývoje jedince před jeho narozením. Prenatální diagnostika se snaží odhalit případné vrozené vývojové vady, které mají svůj původ v období před početím i v průběhu jeho vývoje v období gravidity.

# 1 ZÁKLADY CYTOLOGIE



## RYCHLÝ NÁHLED KAPITOLY

V kapitole se student seznámí se základními poznatky o buňce. Dále se budeme soustředit pouze na živočišnou buňku, její stavbu a funkci jednotlivých komponent. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat především stavbě buněčného jádra, fázím buněčného cyklu a principům mitotického a meiotického dělení.

Z hlediska obsahu je téma probíráno na úrovni středních škol a studentovi slouží spíše jako připomenutí známých faktů.

Pojmy z cytologie jsou velmi důležité a nezbytné pro orientaci v kapitolách následujících, a to zejména vlastního oboru genetiky.



## CÍLE KAPITOLY

Po prostudování této kapitoly bude znát:

- stavba a funkce jádra
- stavba a funkce buněčných organel
- co je to buněčný cyklus
- fáze cyklu a jejich funkce
- co je to dělení buněk
- mitóza a její fáze
- meioza a její fáze
- význam dělení z genetického hlediska



## ČAS POTŘEBNÝ KE STUDIU

2 hodiny



## KLÍČOVÁ SLOVA KAPITOLY

Prokaryota, eukaryota, jádro, mitóza, meioza, amitóza, nekróza, autofagie, apoptóza

---

### 1.1 Buňka

Naukou o buňce se zabývá vědní obor nazývaný cytologie. Cytologie (řecky kytos - buňka + lat. logos – věda) neboli buněčná biologie zahrnuje anatomii buněk a (organel a dalších struktur), jejich fyziologii, vlastnosti a chování ve vztahu k životním funkcím organismu, jemuž náleží, a především pak buněčný cyklus, dělení a smrt buňky.

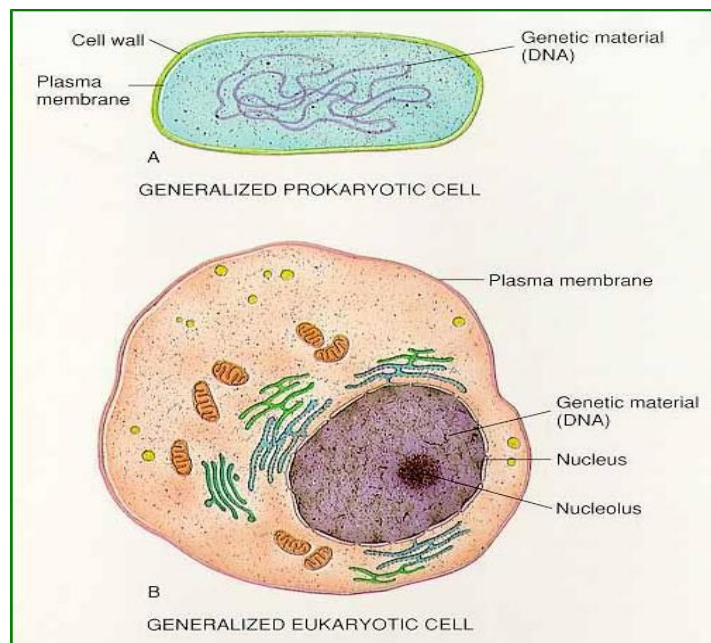
Buňka je základní stavební a funkční jednotka živého organismu. Mezi znaky živého organismu patří možnost růstu, diferenciacie a reprodukce, získávání energie z živin pro své životní potřeby, aktivní udržování vnitřní uspořádanosti, aktivní reakce na změny vnějších podmínek. Všechny tyto projevy se realizují primárně na úrovni buněk.

Jedinec je živá soustava, která je schopná vykonávat všechny biologické funkce a je schopná samostatného života. Geneticky příbuzní jedinci se sdružují v populaci. Soubor geneticky příbuzných populací tvoří druh. U pohlavně množících se organismů je společnou vlastností populací tvořících druh jejich schopnost křížit se a vytvářet plodné potomstvo.

#### 1.1.1 TYPY BUNĚK

Rozlišujeme 2 typy organismů resp. buněk, a to organizmy prokaryotické (Prokaryota) a organizmy eukaryotické (Eukaryota). Rozlišení je dáno odlišnou strukturou především buněčného jádra. Prokaryotické organizmy jsou tvořeny prokaryotickou buňkou a ta je malá, jednoduchá, bez ohraničeného jádra a rozlišených organel. Je typická pro bakterie a sinice. Eukaryotické organizmy jsou tvořeny eukaryotickými buňkami a ty se vyznačují tím, že jsou poměrně velké, složité, mají dobře rozlišené jádro oddělené membránou a v cytoplazmě řadu organel nejrůznějších tvarů a funkcí. Eukaryotické buňky jsou typické pro rostliny, živočichy a houby. Lidské tělo je složeno z buněk eukaryotického typu.





Obrázek 1: Prokaryota vs. Eukaryota

### 1.1.2 ŽIVOT BUNĚK

V lidském těle se nachází asi  $75 \times 10^{18}$  živočišných buněk. Život každé buňky je omezený – začíná buněčným dělením a zaniká dalším dělením nebo smrtí. Životní cyklus buňky:

dělení – její růst – diferenciaci – funkční fáze – stárnutí - smrt

Růstem rozumíme zvětšování objemu buněk, ale také navyšování jejich počtu. Tím roste celý organismus. Podmínkou růstu je dostatek organických látek.

Diferenciaci znamená rozlišení původně "univerzální" oplozené buňky. Z oplodněného vajíčka vznikají všechny buňky organismu, které se mnohdy zásadně liší tvarem i funkcí. Podstatou diferenciaci je tlumení aktivity nebo naopak aktivace různých dědičných vloh buňky. Buňky se pak liší tvorbou různých typů bílkovin, které rozhodují o jejich stavbě i o jejich funkci.

Specializované buňky jsou buňky plně diferencované pro určité funkce a tyto soubory nazýváme tkáně. Tkáně formují orgány a orgány se skládají do orgánových soustav.

Každá tkáň se skládá ze dvou složek – buněčné a mezibuněčné. Mezibuněčné hmoty = produkty buněk, které mají buňky buď mechanicky chránit nebo vytvářejí charakteristiku tkáně. Tkáně jsou základními stavebními složkami živočišného těla. Studium tkání se zabývá histologie.

Zásadním projevem stárnutí nediferencované buňky je ztráta schopnosti dělit se. Schopnost dělit se po určitém množství mitóz ztrácí i buňky žijící v optimálních podmínkách. Opatřování buněk je spojené s postupnou ztrátou jejich funkcí. Některé buňky stárnou spolu s organismem (nervové a svalové buňky člověka žijí celý jeho život cca 80 let), jiné

stárnou a opotřebovávají se mnohem rychleji a v průběhu života jsou postupně nahrazované novými (např. pokožkové a krevní buňky – červené krvinky žijí zhruba 120 dní).

Smrt buňky = zastavení životních pochodů buňky. Mnohé buňky zanikají rozdělením – nejedná se tedy o jejich smrt. Smrt buňky je naprogramovaná nebo nenaprogramovaná. Naprogramovaná smrt buňky probíhá jako apoptóza nebo autofagie. Jedná se o fyziologickou buněčnou smrt, plánovaně po určité době, kdy buňka plnila svou funkci (červené krvinky). Na konci procesu vznikají apoptotická tělíška, která jsou fagocytotizována. Tento typ smrti nevyvolává zánětlivou odpověď organismu. Naproti tomu nekróza je neřízená odpověď na akutní poškození. Dochází k ní neplánovaně při poškození, buňka však může být nahrazena při procesu regenerace – hojení ran. Regenerace je dána schopností diferencovaných buněk obnovit v případě potřeby své dělení. Nekróza vyvolává zánět.

### 1.1.3 FUNKCE

Buňky živého organismu zajišťující životní pochody a funkce živočicha, které spolu logicky souvisejí:

- Příjem a zpracování organické potravy
- Dráždivost a orientace v prostředí (registrace potravy, partnera, nepřítele)
- Schopnost pohybu buď celého živočicha nebo jeho částí (vlastnost pro živočichy charakteristická. Nepohybuje – li se živočich, pohybuje se prostředí, ve kterém žije)
- Vyšší nervová a duševní činnost (Není dána všem živočichům a zřejmě se nevyskytuje u jiných forem organismů)
- Složité vnitřní členění jak co do počtu buněk a jejich typů, tak i co do rozmanitosti tkání a orgánů. Povrch často jednoduchý.
- Schopnost reprodukce (Není výlučnou vlastností živočichů – je charakteristická pro všechny organismy)

### 1.1.4 STAVBA

Každá buňka se skládá ze 2 komponent, a to je cytoplazma a organely. Organely představují funkční buněčné struktury.

Řadu organel označujeme jako tzv. organely membránového charakteru (např.: mitochondrie, cytoskelet, lysozomy, jádro a jadérko, centriola). Znamená to, že podstatnou část této organely tvoří právě membrána. Ohraničení membránou vzniká vnitřní prostor, kde se obvykle odehrávají děje (biochemické reakce), které jsou pro daný typ organely specifické.

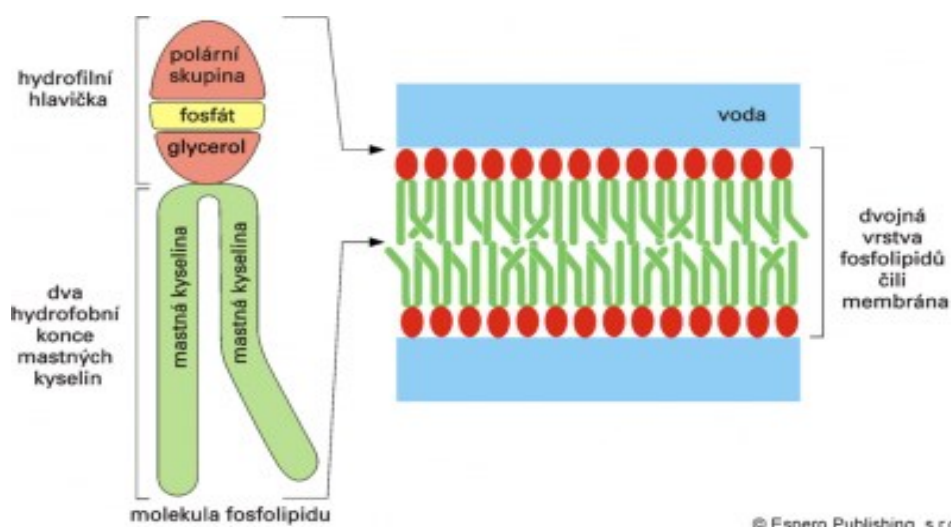
### Buněčné obaly

Buněčné obaly vytvářejí hranici mezi vnitřním prostředím buněk a mezibuněčným prostorem. Rozlišujeme cytoplazmatickou a morfologickou membránu. Cytoplazmatická membrána je jemná optickým mikroskopem neviditelná hraniční blanka, přítomná u všech

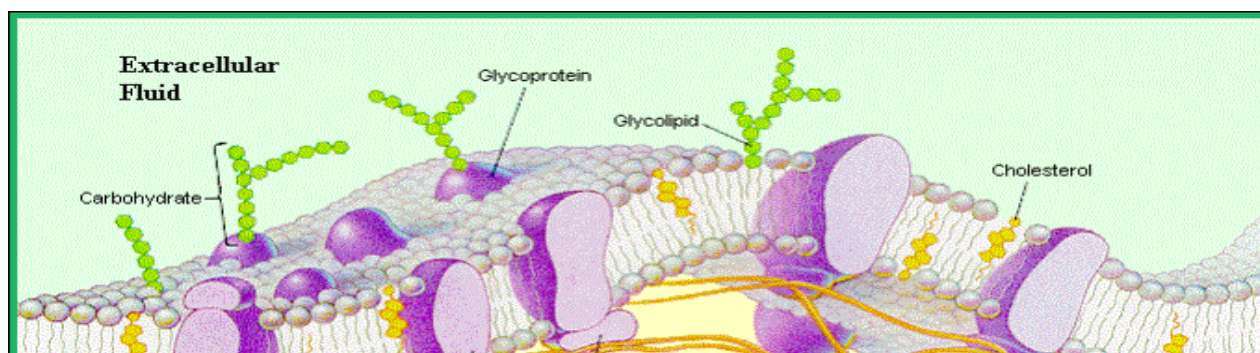
buněk. Morfologická membrána - buněčná stěna - silnější, zevně uložena, mikroskopem dobře patrná. Typická pro buňky rostlin, u živočichů se vyskytuje vzácně.

### Cytoplazmatická membrána

Je tvořena dvojfilmem fosfolipidů s bílkovinami. Tato základní membránová struktura je přítomna u všech organel membránového charakteru. Fosfolipidy mají 2 části, část hydrofilní a část hydrofóbní. Hydrofilní část obsahuje zbytek kyseliny ortofosforečné, cholin, kolamin, glycidy. Hydrofóbní část tvoří zbytky mastných kyselin. Bílkoviny mohou být vázané na povrchu, vklíněné uvnitř nebo prostupující membránu. Na bílkoviny bývají vázané další molekuly jako glykoproteiny. Součástí membrán jsou i další molekuly jako třeba cerebrosidy a steroidy (cholesterol).



Obrázek 2: Základní stavba membrány



Obrázek 3: Cytoplazmatická membrána s bílkovinami a cholesterolem.

Dvojvrstva má řadu výhodných vlastností:

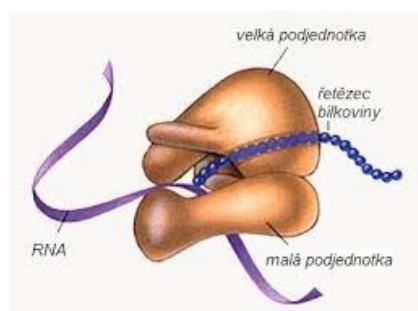
- samozacelovací schopnost (energeticky nevýhodná jsou volná rozhraní)
- může tvořit uzavřené oddíly např. liposomy-uzavřené kulovité váčky z fosfolipidů (25 nm -1 m)
- membrána je pružná-zajištění flexibility (schopnost vytvářet záhyby)
- je to polopropustná (přesněji selektivně propustná)

Mezi hlavní funkce cytoplazmatické membrány patří:

- ochranná - bariéra vůči vnějšímu prostředí
- transport látek (živiny dovnitř, odpadní látky ven)
- zpracování signálních informací (receptory)
- schopnost pohybu a růstu

### Ribozomy

Ribozomy jsou komplexem rRNA a proteinů. Nalézáme je volně v cytoplazmě nebo vázaný na endoplazmatické retikulum. Jejich hlavní funkcí je proteosyntéza.



Obrázek 4: Stavba ribozomu

**i**

## **PRŮVODCE STUDIEM**

V textu se objevují pojmy jako je např.: RNA nebo proteosyntéza. Tyto pojmy budou vysvětleny v samostatných kapitolách, kde se jim podrobně věnujeme. K cytologii se tedy v následujících kapitolách opět vracíme, studujícímu proto souvislosti neuniknou.

---

### **Endoplazmatické retikulum**

Jedná se o soustavu kanálků, váčků a cisteren. V buňce se vyskytuje ve 2 typech, hladké a drsné.

Hladké ER je odpovědné za syntézu lipidů, fosfolipidů a cholesterolu, detoxikace léků a alkoholu (hepatocyty) nebo např. za regulaci intracelulární koncentrace vápníků (svalové buňky). Drsné ER nese vázané ribozomy a je místem proteosyntézy.

### **Golgiho aparát**

Navazuje na ER, je tvořen lamelami a cisternami. Probíhá zde řada biochemických reakcí např. tvorba glykoproteinů – vazba sacharidové složky na protein. Golgiho aparát se hojně vyskytuje v buňkách se sekreční činností (např.: pohárkové buňky střeva).

### **Mitochondrie**

V buňce se nalézá v počtech až několika tisíc. Pro její stavbu je typická vnitřní nařasená membrána tvořící tzv. krysty. Mitochondrie je energetické centrum buňky, probíhají zde reakce za vzniku energie, která je ukládána ve formě chemické vazby do molekul ATP (adenosintrifosfát). Obsahuje vlastní DNA (mitochondriální genom).

### **Cytoplazma**

Cytoplazma je základní tekutá složka buňky a je tvořena vodou a směsí anorganických a organických látek. Její funkcí je vytvářet vhodné prostředí pro činnost všech buněčných organel a výměnu látek mezi nimi. Z biochemických pochodů v ní probíhá částečně

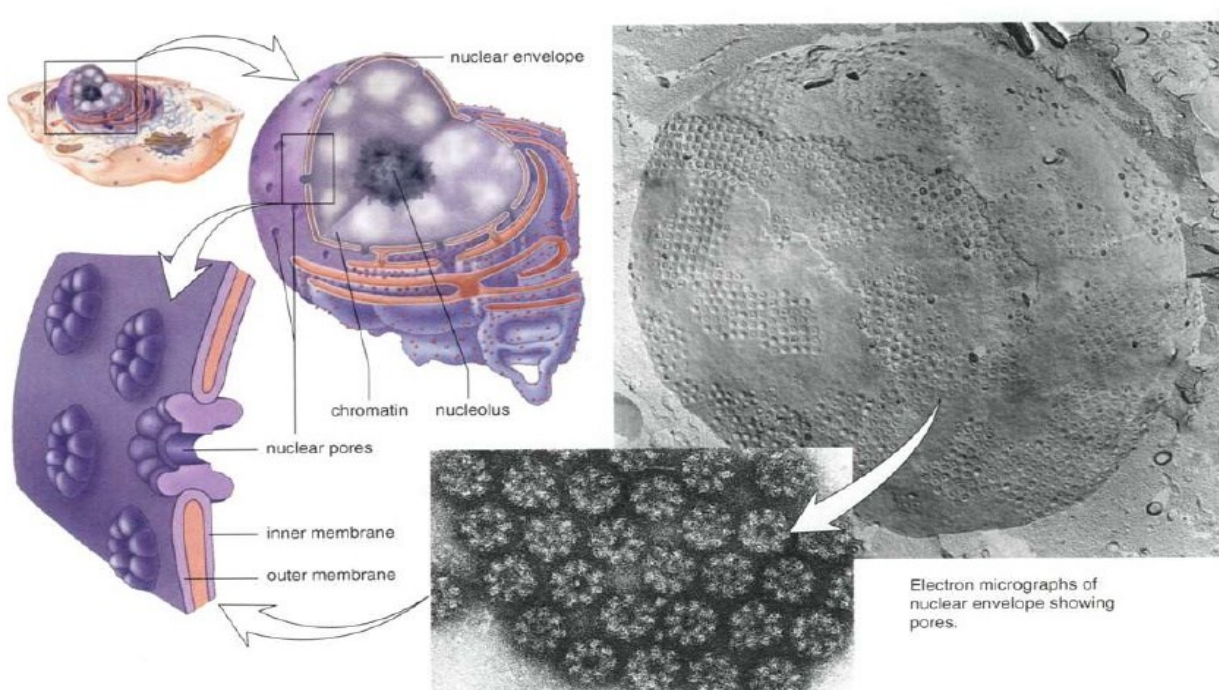
přeměna bílkovin, štěpení cukrů (anaerobní glykolýza) a přeměna tuků, metabolismus nukleových kyselin.

### Jádru (karyon, nucleus)

Obvykle nalezneme jedno jádro v jedné buňce. Ale může jich být i víc, příkladem jsou hepatocyty (obsahují čtyři jádra) nebo mnohоядерné svalové buňky (syncicie). Výjimkou je erytrocyt, ten neobsahuje žádné jádro).

Buněčné jádro se skládá z:

- Jaderná membrána
- Jaderná šťáva
- Chromatin
- Nukleoskelet
- Jadérko (i více) – samostatná organela
- Ribozomy



Obrázek 5: Stavba jádra

Funkce jádra

- Genetická - uchování genetické informace v DNA, replikace DNA
- Metabolická - řídí některé metabolické procesy buňky (syntéza RNA, glycidů, ATP, enzymů)

Jaderná membrána (karyolema, karyoteka) je tvořena 2 jednotkovými membránami a mezi nimi se nachází perinukleární prostor. V membráně se nacházejí otvory, tvořené specifickými proteiny – poriny. Jsou nutné zejména pro průchod makromolekul RNA, aminokyselin, polypeptidů, solí, sacharidů.

Karyoskelet je tvořen proteiny (laminy) zpevňující zevnitř karyotéku a umožňující fixaci jednotlivých úseků nukleových kyselin. Uplatňují se též při buněčném dělení, kdy se vytváří jaderný obal.

Karyolymfa (jaderná šťáva), základní hmota, v níž je rozptýlen chromatin.

Chromatin je komplex DNA a proteinů vyskytující se v buněčném jádře. Při pozorování v mikroskopu můžeme rozlišit opticky světlejší část - euchromatin (která je transkripčně aktivní) a tmavší část - heterochromatin (která je transkripčně neaktivní).

Chromozomy - vznik v době dělení jádra.

### **Jadérko**

Vytváří se v jádře kolem genů pro ribozomální RNA. Tyto geny jsou tak v jadérku transkribovány a následně se v jadérku zabudovávají do nově vznikajících ribozomů. Poté jsou jadernými póry transportovány ven do cytoplazmy. Hlavní funkcí je tedy syntéza rRNA.

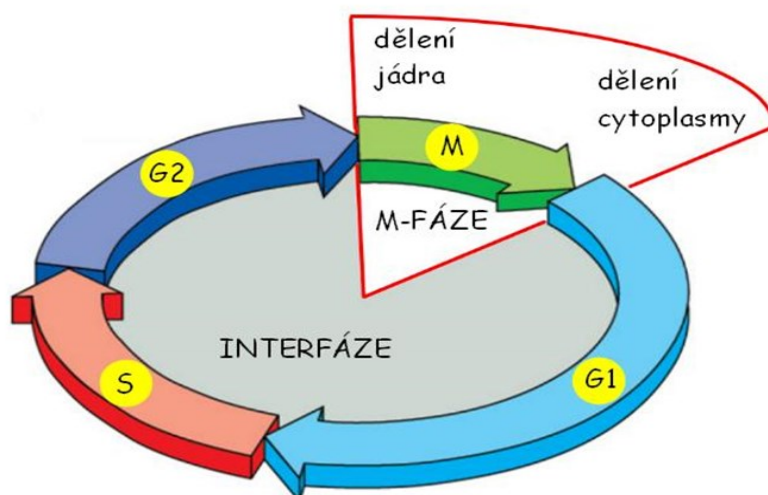
Mezi další buněčné organely patří např.: peroxyzom – obsahuje oxidační enzymy; lysosom – hydrolytické enzymy (trávení); cytoskelet – systém mikrotubulů a mikrofilamentů – protkává celou buňku – zajišťuje organizaci cytoplazmy a přesuny informací uvnitř buňky.



## K ZAPAMATOVÁNÍ

### 1.2 Buněčný cyklus

Buněčný cyklus je posloupnost vzájemně koordinovaných procesů, které vedou od jednoho buněčného dělení k následujícímu buněčnému dělení. Lze jej rozdělit na M fázi a interfázi.



Obrázek 6: Buněčný cyklus

M fáze je období, kdy probíhá dělení a je někdy pro zjednodušení označovaná je mitotická fáze. M fáze má 2 části: karyokineze a cytokineze. Karyokineze znamená dělení jádra; cytokineze označuje mechanismy dělení celé buňky. Karyokineze vždy předchází cytokinezi.

Interfáze je přestávka mezi děleními, představuje až 90% celého buněčného cyklu a dělí se na 3 části: G1 fázi S fázi G2 fázi. V každé fázi vykonává buňka specifické činnosti:

G1 (postmitotická fáze) („first gap“)

- fáze začíná v okamžiku, kdy se po rozdělení mateřské buňky, stává dceřiná buňka soustavou schopnou samostatné existence
- fáze končí zahájením replikace jaderné DNA
- probíhá metabolická aktivita - syntéza RNA, proteinů, probíhá transkripce, translace
- zmnožují se buněčné organely – ribozomy, mitochondrie, ER
- při nepříznivých podmínkách upadá buňka do G0
- leží zde hlavní kontrolní uzel cyklu
- opravy poškozeného genom



### S (syntetická fáze)

- replikace jaderné DNA (zdvojení množství DNA)
- současná rychlá spřažená syntéza histonů (aby se mohly tvořit nové nukleozomy a chromatinové vlákno)
- telomeráza: dosyntetizuje DNA na koncích chromozomu
- na konci fáze: chromatidy spojeny v místě centromery
- výsledkem S fáze je dvojnásobná genová dóza buněk

### G2 (premitotická fáze) („second gap“)

- závislá na dokončení replikace DNA v S fázi
- probíhá metabolická aktivita - syntéza RNA, syntéza a aktivace proteinů (potřebných ke kondenzaci chromozomů)
- tvorba buněčných struktur (potřebných k 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)

Jestliže se buňka dostane do nevhodných podmínek, může z G1 fáze přejít do fáze G0. G0 fáze je fází klidovou, buňka nepřechází do dalších fází cyklu. Aby se z G0 fáze dostala, musí dostat specifický signál v G1 fázi. V této fázi je celá řada buněk našeho těla (např.: buňky ledvin, endotelu, pankreatu).

Některé buňky se dělí v průběhu celého života např. buňky kůže, střevní sliznice, kostní dřeň. Jiné jsou připraveny se dělit, ale dělí se pouze v případě zranění jako např. buňky jater. A jiné buňky dospělého člověka ztratily zcela schopnost se dělit – vysoce diferencované buňky - neurony a buňky svalů. Diferenciace nedovoluje návrat do buněčného cyklu.



### PRO ZÁJEMCE

Buněčný cyklus probíhá autonomně, ale buňka má možnost cyklus regulovat prostřednictvím tzv. kontrolních bodů. Systém kontrolních bodů má zajistit synchronizaci (následnost) dějů uvnitř buňky v tomto základním schématu:

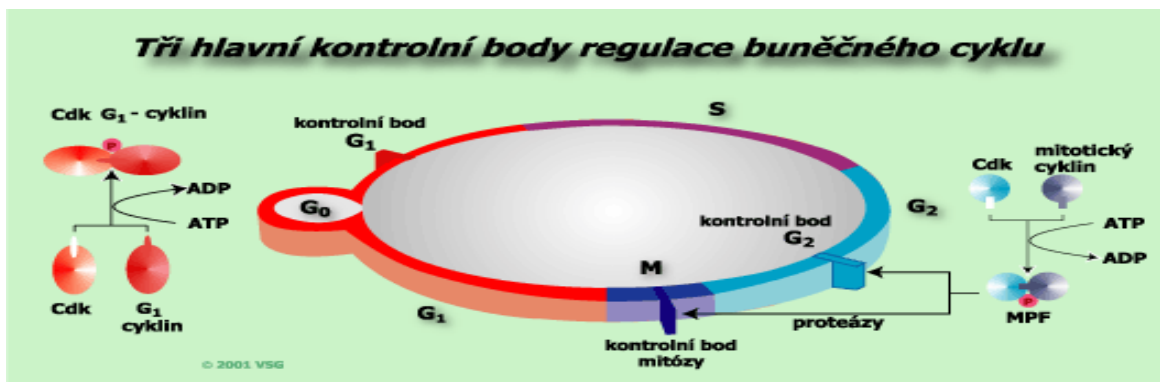
replikace DNA – mitóza – cytokineze

V případě zjištění neúplnosti předcházejícího kroku, dochází k vyslání inhibičních signálů blokujících buněčný cyklus v kontrolním bodu.

Regulace buněčného cyklu je klíčová:

- pro fungování buňky

- pro proliferaci a diferenciaci buněk
- pro spuštění programované buněčné smrti
- poruchy mohou vést až k nádorovému bujení



Obrázek 7: Kontrolní body buněčného cyklu.

Aktivace nebo inhibice v kontrolních bodech buněčného cyklu je založen na oscilacích aktivity cyklindependentních kináz (Ckd). Ckd je rodina proteinových kináz jejichž kinázová aktivita stoupá a klesá v průběhu buněčného cyklu. Nejvýznamnějším kontrolorem jejich aktivity jsou cykliny. Hladiny cyklinů se mění v průběhu buněčného cyklu a ovlivňuje sestavení a aktivaci komplexu cyklin-Cdk. V kontrolních bodech může buňka reagovat také na extracelulární signály: např. na růstové faktory (podpora nebo inhibice dělení).



## K ZAPAMATOVÁNÍ

### 1.3 Dělení buněk

Buněčné dělení probíhá v M fázi buněčného cyklu a skládá se z karyokineze a cytokineze. Typy karyokineze:

- Amitóza = přímé dělení
- Mitóza = nepřímé dělení
- Meióza = redukční dělení

Pro proces dělení musí být přítomny v buňce organely buněčného dělení.

#### 1.3.1 ORGANELY BUNĚČNÉHO DĚLENÍ

Centriola je párová válcovitá buněčná eukaryotická organela schopná samostatného dělení. Pár centriol vytváří společně se svým okolím (centrosféra, astrosféra) tzv. centrosóm. Z centrioly vychází mikrotubuly cytoskeletu a z ní vyrůstá dělicí vřeténko.

Dělicí vřeténko (mitotické vřeténko) je buněčná struktura, nezbytná při jaderném dělení (mitóze, či meióze). Skládá se z mikrotubulů, které „vyrůstají“ z centrozómů na obou koncích buňky. Vzniká z vláken, která se vytváří mezi rozdělenou centriolou.

Kinetochor je velký proteinový komplex nacházející se zpravidla v oblasti centromery chromozomů během mitózy nebo meiózy a umožňuje napojení chromozomů na mikrotubuly dělicího vřeténka a je také z velké části zodpovědný za pohyb chromozomů k pólům vřeténka během anafáze.

### 1.3.2 AMITÓZA

Amitóza = buněčné dělení, při kterém se netvoří chromozomy, nevzniká dělicí vřeténko a obvykle při něm dochází k nerovnoměrnému rozdělení genetické informace. Nezaniká jaderná membrána. Nekontrolované dělení. Probíhá zaškrcení jádra, posléze celé buňky. Dělí se tak buňky alterované (poškozené), nádorové, bakterií a sinic (prokaryot).

### 1.3.3 MITÓZA

Mitóza = buněčné dělení, které zabezpečuje rovnoměrné rozdělení genetického materiálu do dvou nově vznikajících dceřiných buněk. Tento typ buněčného dělení je typický pro tělní (somatické) buňky. Je to souvislý, kontinuální proces. Konvenčně se ale dělí do čtyř fází: profáze, metafáze, anafáze a telofáze.

#### 1. profáze

Během této fáze dochází ke spiralizaci vláken DNA a diferenciaci chromozómů, u kterých jsou patrné dvě chromatidy. V závěru této fáze se rozpadá jaderná membrána a chromozómy se rozptylují. Rozdělené centrozomy se začnou vzdalovat a vytvářet dělicí vřeténko

#### 2. metafáze

Chromozómy se seskupují v ekvatoriální rovině buňky a vzniká tak charakteristická metafázová destička. Pokud buňka obsahuje dělicí vřeténko, je již plně vyvinuto.

Pozn. Autora: Tato fáze je nejvhodnější pro pozorování chromozómů a cytogenetická vyšetření.

#### 3. anafáze

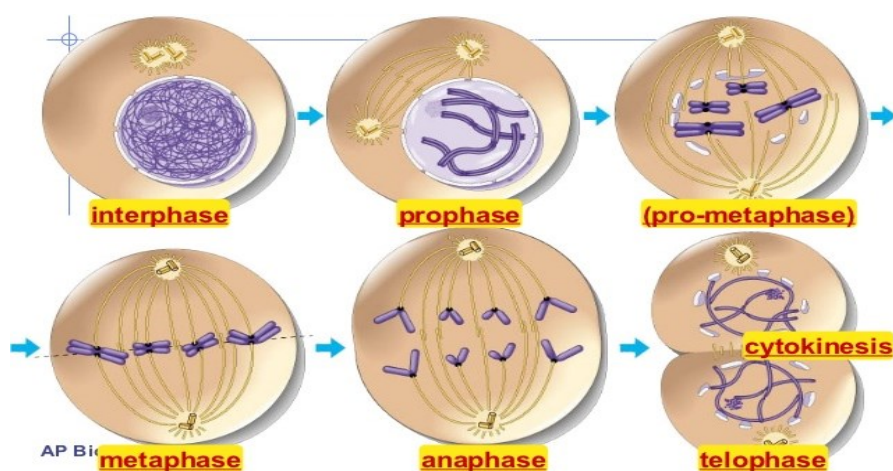
Chromozómy jsou v oblasti centromer napojeny na vlákna vycházející z opačných pólů dělicího vřeténka. Následně se rozpadají centromery na dvě části, každá s jednou chromatidou, které jsou zkracováním vláken přitahovány k opačným pólům vřeténka a tudíž do odlišných částí buňky.

#### 4. telofáze

Chromozómy jsou nahloučeny u buněčných pólů a despiralizují se, vytváří se kolem nich jaderná membrána. Na konci telofáze dochází k zaškrcování buňky a nastává samotná cytokineze.

### Cytokineze

Při cytokynezi vzniká přepážka mezi dceřinými buňkami a dochází k fyzickému rozdělení na dvě samostatné buňky. U živočišných buněk nazýváme tento proces rýhováním. Rýhováním neboli dostředivým dělením se buňka se jakoby "zaškrť" od krajů do středu. Kolmo k podélné ose dělicího vřeténka se vytvoří kontraktilní prsteneček těsně pod cytoplazmatickou membránou, kde je zakotvený, tvoří ho aktinové a myozinové mikrofilamenta. Začíná se stahovat již v anafázi. Nejprve vzniká dělicí žlábek a stahováním se prohlubuje až dojde k zaškrvení a oddělení buněk.



Obrázek 8: Průběh mitózy



### PRO ZÁJEMCE

Cytokineze může probíhat i jiným způsobem. Příkladem je pučení typické pro některé prvoky, kvasinky. Na mateřské buňce se vytvoří pupen (nestejné množství cytoplazmy), který se oddělí a teprve později doroste. Nebo přehradečné dělení typické pro rostlinné buňky. Přehrádka mezi buňkami vzniká od středu ke kraji. Odstředivé dělení.



## ÚKOL K ZAMYŠLENÍ

V každém z nás proběhne za život  $10^{16}$  mitóz! Pokud počítáme, že naše těla se skládají z cca  $3 \times 10^{13}$  buněk, pak se v průběhu života buňky našeho těla kompletně vymění nejméně 100x! □ Všechny buňky samozřejmě ne, jsou zde buňky, které se nedělí.



## K ZAPAMATOVÁNÍ

### 1.3.4 MEIÓZA

Podobně jako před mitózou, i před meiózou je S-fáze, ve které dojde k replikaci DNA a zdvojení chromozomů. Zato replikace je ale následována dvěma po sobě jdoucími děleními. Meióza umožňuje vznik pohlavních buněk – gamet s redukováným (haploidním) počtem chromozómů, výsledkem jsou 4 buňky, každá s polovičním počtem chromozómů než měla rodičovská.

Meióza představuje dvě dělení jádra, která následují za sebou. Fáze meiózy:

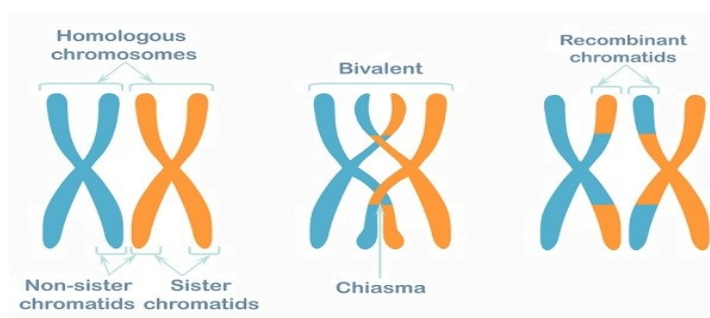
Meióza I - redukční - heterotypické dělení

profáze I, metafáze I, anafáze I, telofáze I

Meióza II - ekvační dělení - homeotypické dělení

profáze II, metafáze II, anafáze II, telofáze II

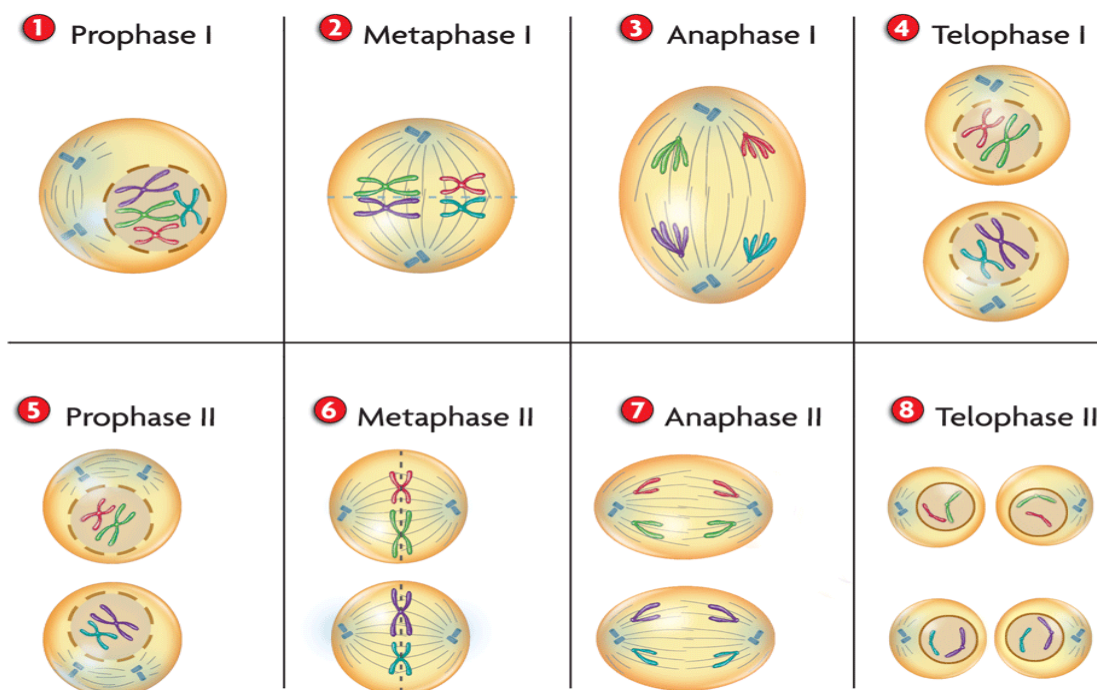
Označení „heterotypické dělení“ vychází ze skutečnosti, že princip této etapy meiózy je odlišný od mitózy. V profázi I se chromozómy se začínají spiralizovat, dvojice homologních chromozómů se začínají propojovat a vytvářejí bivalenty. Nesesterské chromatidy homologních chromozómů se překřížují. Vznikají chiasmata. Dochází ke crossing-overům. Chromozómy se zkracují, dochází k částečnému rozpojení chromozómů a pokračuje kondenzace již rekombinovaných chromozómů.



Obrázek 9: Chiasmata a crossing-over

Crossing-over se objevují pouze v profázi I. meiózy, a nikdy při mitóze. V metafázi I. meiózy se v ekvatoriální rovině formují dvojice homologních chromozómů, nikoli individuální chromozomy jako při mitóze. Ale při anafázi I. meiózy se sesterské chromatidy neoddělují a k pólům buňky se přesunují celé chromozomy. Na konci prvního dělení je na každém pólu buňky jedna haploidní sada chromozómů. Z homologního páru se přesunul jeden chromozom k jednomu pólu buňky, druhý ke druhému, každý z chromozómů je ovšem stále tvořen dvěma sesterskými chromatidami. Následuje zpravidla cytokineze za vzniku dvou buněk a následuje druhé meiotické dělení.

Druhé meiotické dělení probíhá v principu stejně jako mitóza.



Obrázek 10: Průběh meiozy.



## **SHRNUTÍ KAPITOLY**

Tato kapitola obsahuje základní informace a stavbě a funkci buněk a jejich životním cyklu od vzniku až po zánik.

---



## **DALŠÍ ZDROJE**

Nečas O. a spol.: Obecná biologie pro lékařské fakulty. Jinočany, HaH, 2000, 554 stran, ISBN 80-86022-46-3

Albert B. a spol.: Základy buněčné biologie. Espero, 2013, 740 stran, ISBN: 80-902906-2-0

---



## **NEZAPOMEŇTE NA ODPOČINEK**

---

## 2 ZÁKLADY GENETIKY



### RYCHLÝ NÁHLED KAPITOLY

Kapitola se věnuje základům vědního oboru genetiky. Student se seznámí se základními pojmy, které se v rámci tohoto studijního textu dále opakují a je nutné rozumět jejich významu.

Obsah kapitoly je strukturovaný na několik úrovní. Začínáme na úrovni molekulární, kdy se student seznámí se základními stavebními „kameny“, poté se přesouváme na úroveň buněčnou. následuje pohled na celý organismus. Dále jsou vysvětleny zákony a pravidla, jakým přenos dědičnosti realizován.



### CÍLE KAPITOLY

Po prostudování této kapitoly bude student znát:

- základní pojmy genetiky
- co jsou to nukleové kyseliny, bílkoviny – stavba a funkce
- co je to exprese genu
- procesy exprese genu
- co je genetická výbava buňky
- pojem chromozom
- lidský karyotyp
- co jsou to mutace a jejich význam
- onemocnění s genetickým původem



### ČAS POTŘEBNÝ KE STUDIU

4 hodiny





## KLÍČOVÁ SLOVA KAPITOLY

genetika, gen, alela, genom, genotyp, fenotyp, DNA, RNA, exprese genu, replikace, transkripce, translace, proteosyntéza, hybridizace, heterozygot, homozygot, vztahy mezi alelami, chromozom, autozom, gonozom,

---

Genetika (z řec. *gennaó γεννάω* = plodím, rodím) je biologická věda, zabývající se dědičností a proměnlivostí organismů a jejími příčinami. Název souvisí též se slovem gen, které označuje jednotku dědičné informace. Název genetika byl navržen Williamem Batesonem v roce 1906, který ji definoval jako „studium křížení a šlechtění rostlin“. Teprve později se vyvinula představa o genetice jako o vědě zabývající se dědičností všech organismů.

Základy genetiky položil brněnský přírodovědec Gregor Johann Mendel svými pokusy s křížením hrachu. Do genetiky je schovaná celá řada oborů a celá řada na ni navazuje nebo se s ní kryje.

Molekulární biologie se zabývá studiem buněčných a biologických procesů na jejich molekulární úrovni. Molekulární biologie se proto věnuje popisu biologických makromolekul a jejich vzájemným funkčním vztahům. Integruje ve svém přístupu hlediska biologická, chemická, fyzikální i genetická.

Molekulární genetika - usiluje o popsání genetických jevů na molekulární úrovni.

Cytogenetika je nauka, která zkoumá DNA na chromozomální úrovni na základě molekulárně genetických principů.

Klinická genetika neboli lékařská genetika jako samostatný medicínský obor. Aplikuje získané poznatky do současné medicínské praxe. Je to obor preventivně a diagnosticky zaměřený a do budoucna se dá očekávat, že přinese i léčebné možnosti.



## PRŮVODCE STUDIEM

Výše jsou uvedeny pouze obory, kterých se bude týkat studijní text, ale genetika se člení na celou řadu dalších podoborů jako např.: imunogenetika, onkogenetika, populační genetika, genetika rostlin (bakterií, virů...), evoluční genetika a jiné.

---

## 2.1 Molekulárně biologické základy dědičnosti

### 2.1.1 BIOMAKROMOLEKULY

Biomakromolekuly jsou látky, které vznikají v organismu a skládají se z více stejných či různých nízkomolekulárních látek (biopolymery). Patří mezi ně nukleové kyseliny, bílkoviny a polysacharidy. Ve složení živém organismu zastávají zásadní roli, ale samozřejmě doplňují se s molekulami monosacharidů, lipidů, dalšími organickými sloučeninami a anorganické složky živých soustav.



#### K ZAPAMATOVÁNÍ

##### Nukleové kyseliny

- DNA=deoxyribonukleová kyselina
- RNA=ribonukleové kyselina

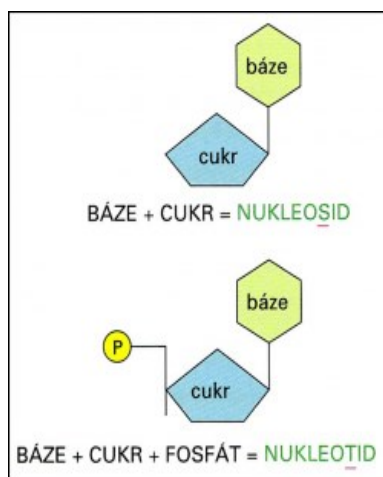
Funkce - uchování a přenos (během dělení buněk) genetické informace. Určují „program“ buňky a nepřímo i celého organismu.

Stavba - polymer nukleotidů vzájemně spojených (tisíce až milion nukleotidů)

##### Nukleotid

- jednotka nukleových kyselin
- obecné složení: cukr + báze + zbytek kys. fosforečné
- cukr: 5 uhlíkatý cukr (pentóza) 2-deoxy-D-ribóza (DNA) /D-ribóza (RNA)
- podle druhu báze rozlišujeme 4 druhy
- propojení nukleotidů horizontálně: vodíkové můstky, vertikálně: fosfodiesterové vazby

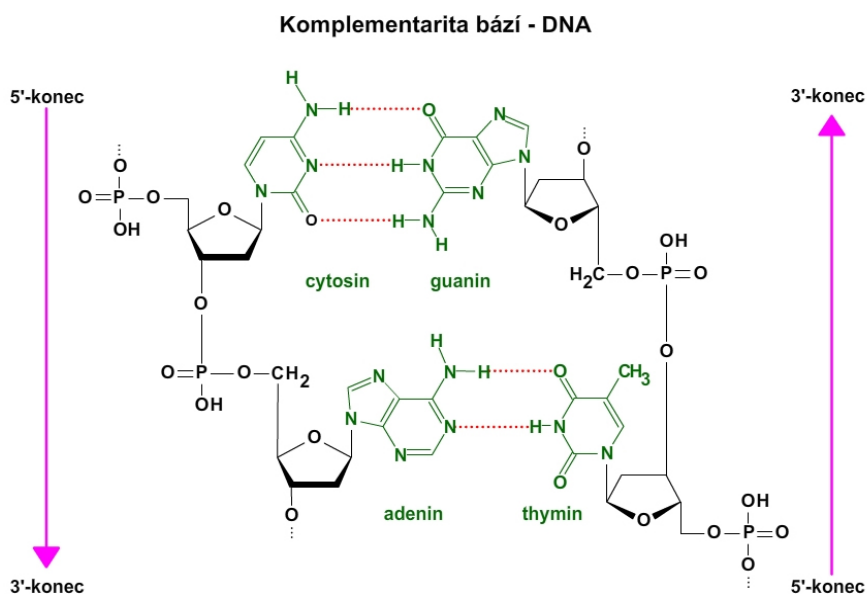
Nukleosid: stavební jednotka NK, bez fosfátu



Obrázek 11: Nukleotid, nukleosid.

## DNA

Skládá se ze 2 vláken – řetězců, řetězce se k sobě pojí prostřednictvím vodíkových můstků v místě bází a vzájemně se proti sobě otáčejí. Vzniká tak dvojšroubovice neboli „double helix“. Tato struktura je stabilní, neopouští prostor buněčného jádra. Řetězce dvojšroubovice mají 2 vlastnosti. Jsou vůči sobě komplementární a antiparalelní. Antiparalelní řetězec je řetězec obrácený „vzhůru nohama“. Tuto vlastnost popisujeme pomocí polohy uhlíků pentózy. Jeden řetězec běží ve směru 3 – 5, (od třetího uhlíku směrem k pátému) a druhý řetězec běží ve směru 5 – 3.



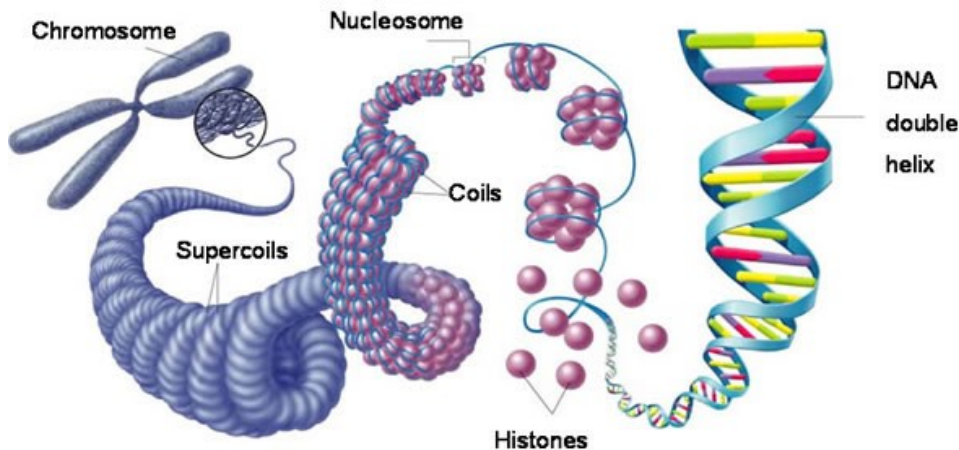
Obrázek 12: Struktura DNA.

Komplementarita je dána pravidlem párování bází. V DNA se pojí vždy adenin s thyminem a cytosin s guaninem. V RNA se pojí adenin s uracilem a cytosin s guaninem.

DNA	RNA
A-T	A-U
C-G	C-G

Obrázek 13: Pravidlo párování bází.

Dvojšroubovice vytváří v buňce 3D strukturu, která se ještě dále organizuje na vyšší úrovně. Bude podrobněji popsáno v dalších kapitolách.



Obrázek 14: Organizace DNA

Gen je konkrétní úsek DNA nesoucí dědičnou informaci pro tvorbu bílkoviny. Gen může vypadat třeba takto:

A – A – A – G – C – C – T – C – T – A – G – G – A – T – G – T – A – A – A – C – T

Sled nukleotidů (bází) v sobě uchovává genetickou informaci. Informace pro utvoření určité vlastnosti organismu. Různým sledem nukleotidů lze dosáhnout velkého počtu kombinací. Geny mají různou funkci pro organismus. Z tohoto důvodu rozlišujeme geny:

- Strukturní - nesou informaci o primární struktuře proteinu: stavebního proteinus biologickou nebo chemickou funkci
- Regulační - úsek DNA, plnící regulační funkci, např.: vazebná místa pro specifické proteiny,určující, zda gen bude či nebude přepisován
- Geny pro RNA - nesou informaci pro stavbu tRNA a rRNA

```

CCCTGTGGAGCCACACCCCTAGGGTTGGCCA
ATCTACTCCCAGGAGCAGGGAGGGCAGGAG
CCAGGGCTGGGCATAAAAGTCAGGCCAGAG
CCATCTATTGCTTACATTGCTTCTGACAC
AACTGTGTTCACTAGCAACTCAAACAGACA
CCATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAGAAGT
CTGCCGTTACTGCCCTGTGGGGCAAGGTGA
ACGTGGATGAAGTTGGTGGTAGGCCCTGG
GCAGTTTGGTATCAAGGTTACAAGCAGGT
TTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCATGTG
GAGACAGAGAAGACTCTTGGTTTCTGATA
GGCACTGACTCTCTGCTTATTGGTCTAT
TTTCCACCCITAGGCTGCTGGTGGTCTAC
CCTTGGACCCAGAGGTTCTTTGAGTCTTT
GGGGATCTGTCCACTCCTGATGCTGTTATG
GGCAACCCYAAGGTGAAGGCTCATGGCAAG
AAAGTGCTGGTGCCCTTATGATGGCCTG
GCTCACCTGGACAACCTCAAGGGCACCTTT
GCCACACTGAGTGAGCTGCACCTGTGACAG
CTGCACGTGGATCTTGAGAACCTCAGGCTG
AGTCTATGGGACCCCTTGTGTTTCTTTCC
CCTTCTTTCTATGGTTAAGTTCATGTGAT
AGGAAGGGGAGAAGTAACAGGGTACAGTTT
AGAAATGGGAAACAGACGAATGATTGCATCA
GTGTGGAAGTCTCAGGATCGTTTATGTTTC
TTTTATTGCTGTTCAACAATTGTTTC
    
```

Obrázek 15: Zápis sekvence DNA, žlutou vytaženy geny

Alela je varianta genu na molekulární úrovni. Alela zajišťuje konkrétní fenotypový projev genu, každá alela má nepatrný rozdíl v sekvenci nukleotidů. U jedince mohou na homologních jaderných chromozomech být přítomny pouze dvě alely. V populaci se alely buď vyskytují ve dvou formách, tzn. že existují dvě odlišné alely daného genu nebo ve více formách – mnohotná alelie.

Genofond=soubor všech genů v dané populaci Genotyp=soubor všech genů daného organismu Fenotyp=soubor všech znaků daného organismu Znak=vlastnost organismů=vzniká realizací genetické informace =expresí genu

## RNA

RNA na rozdíl od DNA obvykle jednovláknová, často ovšem díky vnitřnímu párování zaujímá složitější struktury.

Funkce je prostředníkem realizace (expresí) informací uložených v DNA, proteosyntéza=syntéza bílkovin

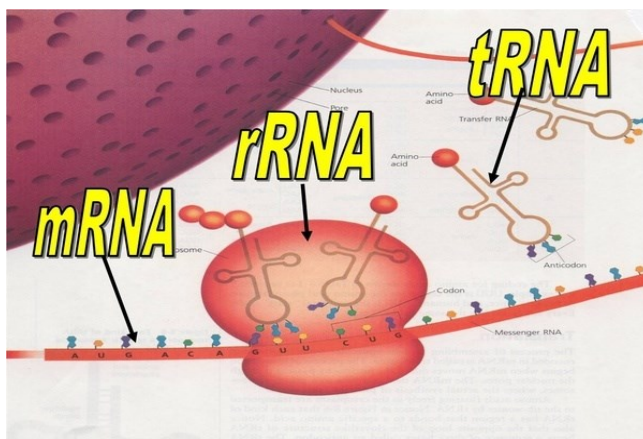
Stavba – polymer nukleotidů vzájemně spojených.

### Druhy RNA:

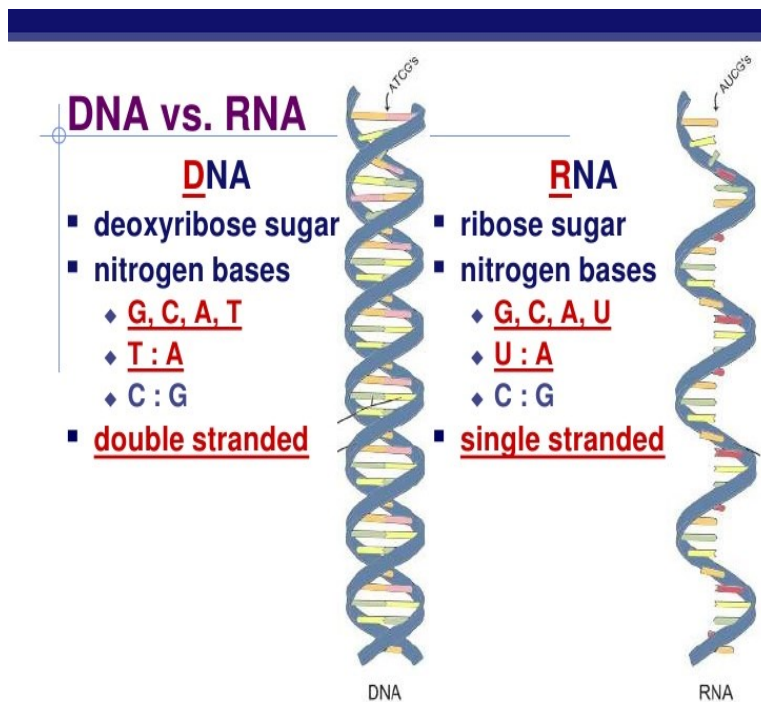
m-RNA (messenger RNA, informační RNA, mediátorová RNA) - přenáší dědičnou informaci, která kóduje přesné pořadí aminokyselin v bílkovině, z jádra do cytoplazmy, kde se ve spojení s ribozomy účastní syntézy bílkovin (translace). Vzniká přepisem (transkripcí) z DNA a následným sestřihem (splicing).

t-RNA (transferová RNA) - přináší aminokyseliny na správné místo vznikajícího polypeptidu – na proteosyntetický aparát buňky. Za klasické schéma molekuly tRNA je považován „trojlístek jetele“, na konci CCA 3' je navázána esterovou vazbou přenášená aminokyselina. Vzniká transkripcí polymerasou III genů roztroušených na různých místech genomu, primární transkript je upraven sestřihem.

r-RNA (ribozomová RNA) - spolu se specifickými bílkovinami se podílí na tvorbě ribozomu. Odpovědná za funkci ribozomu – proteosyntézu. Jednovláknitá i dvoušroubovice vzniká v jádru podle zvláštního předpisu rDNA.



Obrázek 16: Druhy RNA.



Obrázek 17: Rozdíly mezi DNA a RNA.

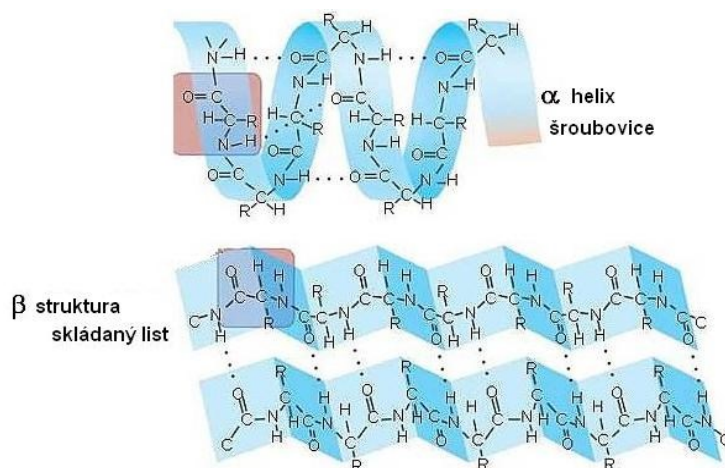
## Bílkoviny (proteiny)

Bílkoviny jsou nejdůležitější biomakromolekuly, jsou součástí svalů, kůže, vlasů, krve, a dále. Přestavují až 19% hmotnosti člověk v závislosti na fyzickém stavu. Jsou univerzální, to znamená, že mohou zastávat řadu funkcí:

- Stavební – keratin (vlasy, nehty), kolagen (kosti, šlachy, chrupavky, kůže)
- Řídící a regulační – hormony (inzulín, tyroxin, glukagon)
- Zásobní – dlouhodobý nedostatek sacharidů a tuků vede ke štěpení svalů, feritin (zásobní železo)
- Biochemická – enzymy (štěpení škrobu amyláza, pepsin štěpení bílkovin)
- Transportní – hemoglobin, albumin
- Pohybová – myosin, aktin (svaly), tubulin (spermie)
- Ochranná – imunoglobuliny, fibrin

## Jsou odpovědné za realizaci projevů života!

Stavba: skládají se z AK (aminokyselin) spojených peptidickou vazbou. Makromolekuly bílkovin zaujímají v prostoru rezná složitá uspořádání.



Obrázek 18: Prostorová uspořádání bílkovin.

U bílkovin vidíme specifický vztah mezi strukturou a funkcí:

### **posloupnost AK – struktura – funkce**

Posloupnost aminokyselin (jaké aminokyseliny – s jakými funkčními skupinami a jejich počet) udává, jak bude celková molekula vypadat (do jaké 3D struktury se poskládá). **Vlastní prostorové uspořádání předurčuje molekulu pro svou funkci!**

**Kritická podmínka pro zachování životních pochodů buňky je mít možnost podle potřeby vytvořit protein pro zabezpečení dané funkce! Čili mít možnost si kdykoliv vytvořit protein, který v daný okamžik své existence právě potřebuje. Mít možnost sáhnout pro správný „recept“ z kulinářské knihy „DNA“.**

---

Vyjádřením informace obsažené v genech (resp. v DNA) do bílkovinné struktury se nazývá exprese genu. Přenos informace běží vždy ve směru: DNA - RNA - protein. Tento fakt nazýváme centrálním dogmatem molekulární genetiky.

Procesy genové exprese:

- Replikace
- Transkripce
- Translace

## 2.1.2 EXPRESE GENU



### K ZAPAMATOVÁNÍ

#### Replikace

Replikace = zdvojení DNA. Je to proces tvorby kopií molekuly DNA, čímž se genetická informace přenáší z jedné molekuly DNA (templát, matrice) do jiné molekuly stejného typu (tzv. Replika). Celý proces je semikonzervativní, tzn. každá nově vzniklá molekula DNA má jeden řetězec z původní molekuly a jeden nový, syntetizovaný. Replikace probíhá semidiskontinuálně, vedoucí řetězec se syntetizuje kontinuálně, váz noucí řetězec se syntetizuje diskontinuálně – Okazakiho fragmenty.

Během replikace dochází k řazení nukleotidů jeden za druhým, a to podle vzorové původní molekuly DNA. Výsledkem tohoto řazení nukleotidů je nakonec kompletní DNA daného organismu, v podstatě identická kopie původní DNA.

Replikace se účastní celá řada enzymů. Např.: DNA polymeráza (odpovědná za přiřazování nukleotidů dle pravidel komplementarity), DNA primáza, DNA helikáza, DNA topozomeráza, DNA ligáza, další iniciátorové a stabilizační enzymy.

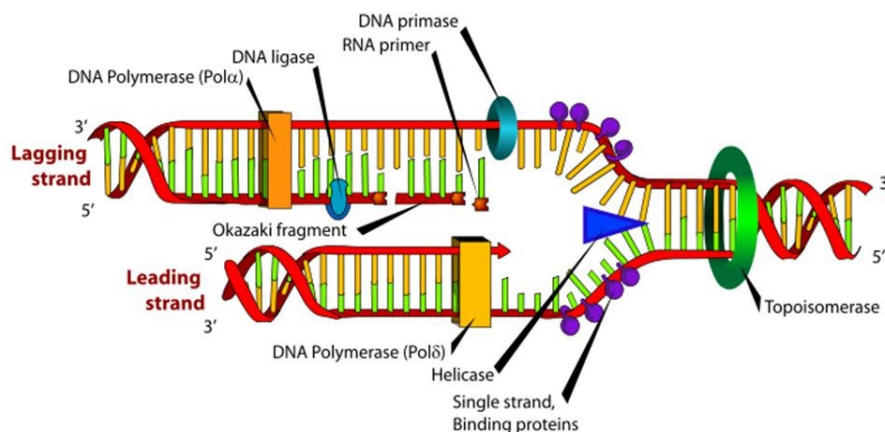
Replikace je v základních rysech stejná u všech organismů a obecně je možné její průběh rozdělit do tří základních kroků:

- Iniclace – rozpletení dvoušroubovice DNA, vznik replikační vidlice a navázání enzymatického komplexu
- Elongace – přidávání nukleotidů a postup replikační vidlice
- Terminace – ukončení replikace



## průběh replikace DNA

- DNA polymerasa, DNA ligasa, DNA primasa
- topoisomerasy, helikasa
- vedoucí a opoždující se vlákno (Okazakiho fragmenty)



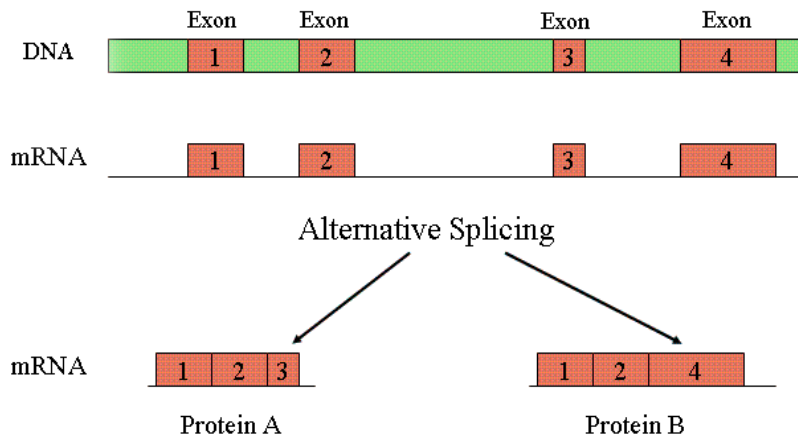
Obrázek 19: Průběh replikace

## Transkripce

Transkripce = „přepis“ z DNA do mRNA podle principu komplementarity bází. Je to proces, při němž je podle genetické informace zapsané v řetězci DNA vyráběn řetězec RNA. Probíhá u všech známých organismů, u eukaryota probíhá v buněčném jádře.

Tohoto procesu se účastí řada enzymů, ale nejdůležitější roli zastává enzym RNA polymeráza. Proces se podobně jako replikace odehrává ve 3 krocích (iniciace, elongace a terminace). Nejdříve se rozplete dvoušroubovice DNA, která se skládá z jednotlivých genů. RNA polymeráza vyhledá promotor – specifický sekvence nukleotidů (např. TATA box), naváže se na začátek genu a začne na nukleotidy DNA připojovat komplementární nukleotidy RNA. Když se do mRNA přepíše celý gen, jednořetězcová lineární molekula mRNA se odpojí a je upravena sestřihem (splicing).

„Splicing“ spočívá ve vystřížení nekodujících částí = intronů z původních vlákn a vlákno je dále tvořeno exony = kodující část vlákna, která jsou k sobě enzymaticky spojena. Sekvence putuje k ribozomu, kde z ní v procesu translace vzniká bílkovina.



Obrázek 20: Splicing.

### Translace (=proteosyntéza)

Translace = překlad ukleotidové sekvence mRNA do sekvence aminokyselin proteinu. Proces probíhá na ribozomech a jednotlivé aminokyseliny jsou zařazovány podle pravidel genetického kódu.

### Genetický kód

Genetický kód je soubor pravidel pro překlad sekvence mRNA do sekvence aminokyselin. Má 3 vlastnosti:

- Tripletový – každá trojice bází koduje jednu aminokyselinu. Tuto trojici v procesu translace nazýváme kodon.
- Degenerovaný – pro 20 aminokyselin existuje více než 20 kódujících kodonů. Kombinací 4 bází vzniká 64 kodonů. Tato degenerace má svou velkou výhodu. Dojde-li k bodové mutaci na třetí pozici v kodonu, je obvykle zařazena stejná aminokyselina.
- Univerzální – je platný pro všechny organizmy na zemi

	U		C		A		G	
<b>U</b>	UUU	fenylalanin	UCU	serin	UAU	tyrosin	UGU	cystein
	UUC	fenylalanin	UCC	serin	UAC	tyrosin	UGC	cystein
	UUA	leucin	UCA	serin	UAA	<b>stop</b>	UGA	<b>stop</b>
	UUG	leucin	UCG	serin	UAG	<b>stop</b>	UGG	tryptofan
<b>C</b>	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
<b>A</b>	AUU	izoleucin	ACU	treonin	AAU	asparagin	AGU	serin
	AUC	izoleucin	ACC	treonin	AAC	asparagin	AGC	serin
	AUA	izoleucin	ACA	treonin	AAA	lysin	AGA	arginin
	AUG	<b>metionin</b>	ACG	treonin	AAG	lysin	AGG	arginin
<b>G</b>	GUU	valin	GCU	alanin	GAU	kys.	GGU	glycin
	GUC	valin	GCC	alanin	GAC	asparagová	GGC	glycin
	GUA	valin	GCA	alanin	GAA	kys.	GGA	glycin
	GUG	valin	GCG	alanin	GAG	glutamová	GGG	glycin

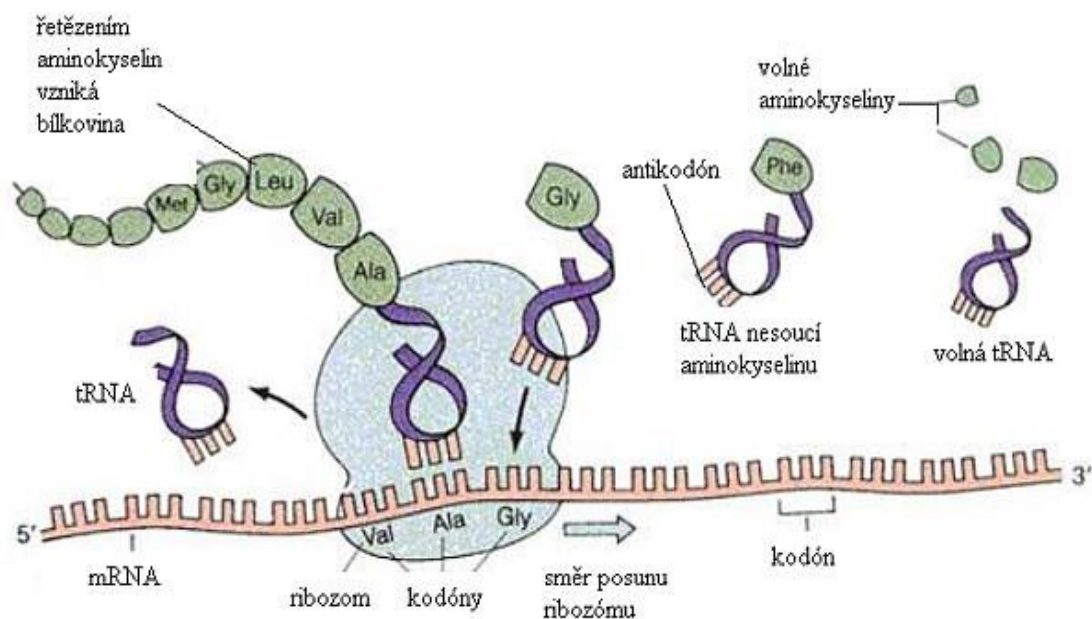
Obrázek 21: Tabulka genetického kódu.

Pro translaci jsou zapotřebí:

- mRNA (informační) – nese informaci o pořadí aminokyselin
- rRNA (ribosomální) - stavební jednotky ribosomu (kromě proteinů)
- tRNA (transferová) – přenašeč aminokyselin při syntéze proteinů na ribosomu
- enzymy podmiňující jednotlivé reakce a další látky (eIF, GTP, ATP, aminokyseliny atd.)

Fáze translace:

- iniciace - iniciační tRNA (zvláštní tRNA přenášející AK Methionin: Met-tRNA<sup>i</sup>-Met), GTP (potřebný zdroj energie)..., komplex je navázán na malou podjednotku (40S) ribozomu, k této malé podjednotce ribozomu připojena molekula mRNA, za pomoci energie získané štěpením ATP se molekula, mRNA posouvá po malé jednotce ribozomu tak dlouho, dokud nenarazí na první triplet AUG (triplet pro Met) → dojde k otevření čtecího rámce (mechanismus zajišťující čtení informace po trojicích bazí mRNA) a zahájení translace, vzniklý komplex je následně spojen s větší podjednotkou ribozomu za pomoci energie uvolněné štěpením GTP
- elongace - celý děj (systém kodon na mRNA – antikodon na tRNA) se opakuje až do doby, než je na molekule mRNA nalezen některý stop-kodon = terminační kodon (UAA, UAG, UGA)
- terminace - pak nastupuje další bílkovinný faktor (RF), který hotový polypeptid uvolní z ribosomálního komplexu



Copyright © 2000 Benjamin/Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Obrázek 22: Proteosyntéza.



### ÚKOL K ZAMYŠLENÍ

Odlišní exprese genů u odlišných buněk. Všechny buňky našeho těla vznikly mitózou, první buňkou byla zygota. A (téměř) všechny buňky našeho těla obsahují stejný genom. Jak je tedy možné, že se naše tělo skládá z cca 200 typů buněk? (svalové, nervové...?)

Typická lidská buňka přepisuje v daném čase jen asi 20 % svých genů, velmi diferencované buňky, jako jsou svalové buňky přepisují dokonce ještě menší procento genů. Jednotlivé buňky se tedy od sebe liší ani ne tak tím, že by obsahovaly odlišné geny, nýbrž tím, že odlišné geny jsou exprimovány. Otázkou tedy jest, jak může RNA polymeráza najít v nezměrném moři písmen začátek správného genu, který má v této buňce v tomto čase přepsat?

## 2.2 Mutace

Mutace je náhodná a nevratná změna genetické informace (neusměrněná změna genotypu). Návrat do původního stavu je možný jen další (zpětnou) mutací. Mutace jsou ale také jediný zdroj nových alel, předpokládá se, že je změny v důsledku mutací vedou k evoluci druhů. Mutace patří mezi zdroje genetické variability.

Mutace vznikají z principu nahodilosti tj. není předem určeno, jaký úsek genomu zmutuje a jakým způsobem. Ale některé úseky DNA jsou náchylnější k mutacím a v určitých obvykle nepříznivých podmínkách jsou mutace četnější – buňka sníží účinnost opravných systémů.

Příčiny rozdělujeme na spontánní a indukované. Spontánní vznikají bez vnějšího činitele, chybovost DNA–polymerázy, mismatch repair systém (opravný systém chyb), četnost takových mutací je přibližně 1:10e5. Indukované vznikají přímým nebo nepřímým vlivem mutagenů. Mutagenita = genotoxicita je schopnost poškodit DNA.

### Mutageny

- biologické mutageny – viry - - začlení se genomu, přerušení genu
- fyzikální mutageny – různé typy záření (UV záření,  $\gamma$ -záření, rentgenové záření) vznikají substituce a zlomy, nepřímo: vznik kyslíkových radikálů
- chemické mutageny – chemické změny bází - polycyklické aromatické uhlovodíky (spalování), epoxidy – kovalentní vazba na báze (inzerce, delece), org. rozpouštědla, léky, barviva, pesticidy (DDT), yperit

### Rozsah mutací

- bodové – jeden nukleotid (báze) na DNA
- řetězcové – několik nukleotidů (jednotky – stovky)
- chromozómové (aberrace) – změna struktury chromozomů
- genomové - změna počtu chromozomů aneuploidie ( $2n+1$ ,  $2n-1$ , ...), polyploidie ( $3n$ ,  $4n$ , ...)

### Mechanismus bodových mutací

- tranzice (purin-purin, pyrimidin-pyrimidin)
- transverze (purin-pyrimidin)
- amplifikace (zmnožení),
- delece (odstranění)

### Následek mutace

- missense – kodón pro jinou aminokyselinu
- samesense – synonymní substituce
- silent – synonymní či neutrální substituce
- nonsense – vznik stop kodónu
- suppressor – vznik supresoru
- lethal – smrtelná

## 2.3 Základy cytogenetiky

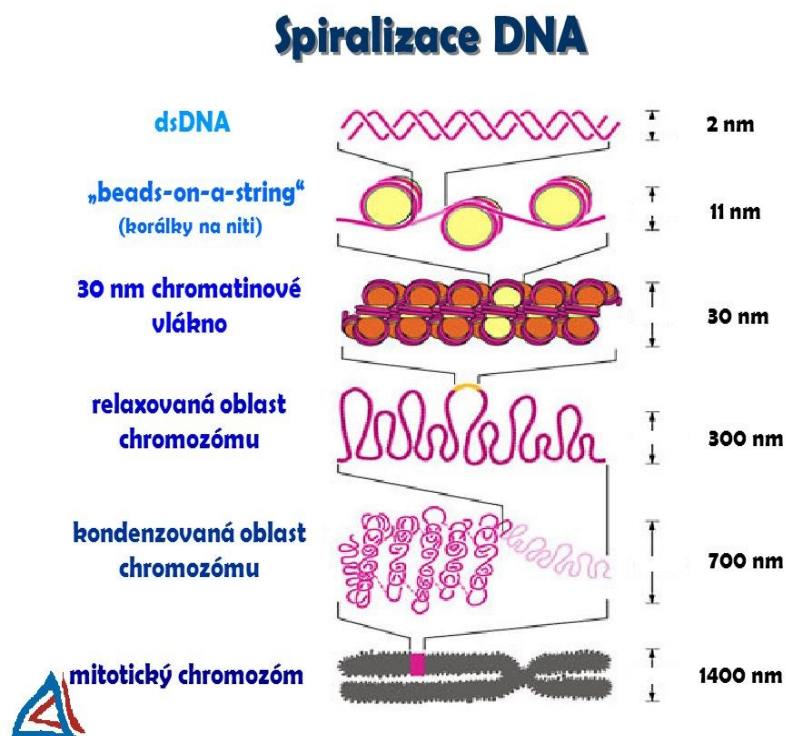
### 2.3.1 GENETICKÁ VÝBAVA BUŇKY

Genom je soubor veškeré genetické informace konkrétního organismu. Tato informace je zapsána v DNA. Obecně pod tento pojem zahrnujeme kódující i nekódující sekvence DNA. Genom řady organismů (včetně člověka - viz projekt HUGO) byl již v současné době kompletně osekvenován (je přečten = je známá sekvence nukleotidů). V případě eukaryotních organismů lze dále rozlišovat genom na jaderný genom (genomická DNA) a extrajaderný genom.

Jaderný genom se skládá z komplexu DNA a z proteinů. Komplex DNA a proteinů označujeme pojmem chromatin. Dle barvitelnost rozlišujeme:

- heterochromatin - transkripčně málo aktivní (vysoký stupeň kondenzace DNA), barví se tmavěji
- euchromatin - transkripčně aktivní oblast jádra (nízký stupeň kondenzace DNA, vlákno je více rozvinuté), barví se světleji

Délka a počet DNA molekul v jádře vylučuje jejich volné uložení, a proto dochází k několikastupňové organizaci – spiralizace jaderné DNA. Stupeň organizace chromatinu se mění podle životní fáze buňky. K maximální spiralizaci dochází při přípravě pro buněčné dělení, kdy jsou zformovány – chromozomy. Při ostatních životních fázích buňky dochází k částečnému rozvolnění.



Obrázek 23: Spiralizace DNA.



## ÚKOL K ZAMYŠLENÍ

DNA jednoho „průměrného“ chromozomu člověka měří 6 cm (!), DNA všech 46 lidských chromozomů měří 2 metry!!

---



## PRŮVODCE STUDIEM

Kondenzace vs. spiralizace DNA. Spiralizace má vztah ke struktuře. Kdežto pojem kondenzace se vztahuje k viditelnosti. Jak můžeme stupeň organizace pozorovat, tjak může být jádro barveno (a tudíž i pozorováno).

---

V jádrech buněk dochází ke střídání dvou stavů:

- Molekuly DNA jsou minimálně kondenzované a chromozómy nejsou pozorovatelné. Typická situace v interfázi.
- Molekuly DNA jsou maximálně kondenzované v útvary, které se nazývají chromozómy a umožňují dělení jader.

Extrajaderná genom (mimojaderný genom, plazmon) se týká genů, které se nenacházejí v jádře na chromozómech, ale jinde. Tyto geny se nacházejí v cytoplazmě nebo v ní se nacházejících organelách - mitochondriích či plastidech (u rostlin). Dědičnost znaků kódovaných extrachromozomálními geny se řídí zcela jinými principy než dědičnost znaků kódovaných geny chromozomálními. U člověka v této souvislosti musíme zmínit mitochondriální genom.

Mitochondriální genom se skládá z kruhové DNA (mtDNA) a svým charakterem se podobá prokaryotnímu nukleoidu, nikoliv eukaryotický chromozom. Mitochondriální DNA obsahuje 16 500 písmen genet. Kódu; 37 genů: 22 pro tRNA, 2 pro rRNA, 13 pro proteiny – pro vlastní potřebu (oxidativní fosforylace). Lidské vajíčko nese až 100 000 mitochondrií. Co se týče dědičnosti, mitochondrie získává embryo výhradně od matky. Tento typ dědičnosti nazýváme maternální a je dána výraznou redukcí množství semiautonomních organel obsažených v samčích pohlavních buňkách, které obvykle nesou jen minimum mitochondrií, které navíc oplodněné vajíčko přednostně zlikviduje.

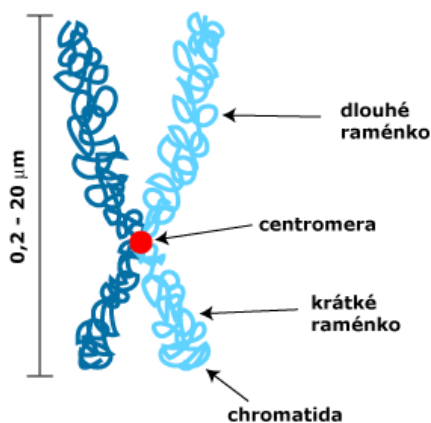
Mitochondriální genom se považuje za doklad endosymbiotické teorie.

## Chromozomy

Chromozomy jsou většinou značně rozvolněné a nejsou viditelné - interfázové chromozomy, ovšem i interfázový chromozom si udržuje jistou úroveň sbalení. Předpokládá se, že v interfázi zůstává zachováno 30nm vlákno, které nehistonové proteiny váží k

nukleární lamině a snad i k nukleární matrix. Toto připevnění tak dává každému z interfázových chromozomů své přesné místo v jádře a zabraňuje tak zamotání jednotlivých chromozomů. Na počátku dělení buňky dochází k jejich spiralizaci, zkracování a tím i zviditelnění - mitotické chromozomy.

Každý chromozom se skládá z jedné molekuly DNA a komplexu bílkovin (histonů), proteiny napomáhají sbalení. Komplex DNA s bí = chromatin. Protein se také podílí na genové expresi, replikaci a reparaci DNA. V S-fázi buněčného cyklu dochází ke zdvojení DNA, takže v době dělení buňky je chromozóm tvořen dvěma stejnými částmi – chromatidy, jedna chromatida – krátké (p-) raménko a dlouhé (q-) raménko. Centomera (repetitivní sekvence) je místo, kde se chromozóm připojuje na vlákna dělicího vřeténka, telomery na koncích (repetitivní sekvence). Na některých chromozomech se nalézá sekund. Konstriktce – odděluje satelit. - organizér jadérka. Dále mlžeme pozorovat třeba kinetochory = proteinové struktury, které pokud jsou poškozeny či chybí, chromozom se při mitóze ztrácí a vznikají aneuploidní buňky.



Obrázek 24: Stavba chromozomu.

Podle umístění centromery dělíme chromozomy na:

- Metacentrické – obě raménka jsou stejně dlouhá
- Submetacentrické – jedno raménko je mírně delší
- Akrocentrické – jedno raménko je výrazně delší
- Telocentrické – mají pouze jedno raménko, centromera je zcela na okraji chromozomu

Každá rostlinná nebo živočišná buňka má přesně daný počet chromozomů, např.: člověk 46, šimpanz 48, kapr 104, komár 6, borovice 24, hrách 14.



## 2.3.2 LIDSKÝ KARYOTYP



### K ZAPAMATOVÁNÍ

Každý biologický druh má svou charakteristickou chrom. Výbavu: počet a morfologie (velikost a tvar) = KARYOTYP. Lidský karyotyp tvoří v somatických buňkách 23 párů, celkem tedy 46 chromozomů. 23 jich pochází od matky a 23 od otce. Lidské chromozomy dělíme na autozomy a gonozomy (heterochromozomy).

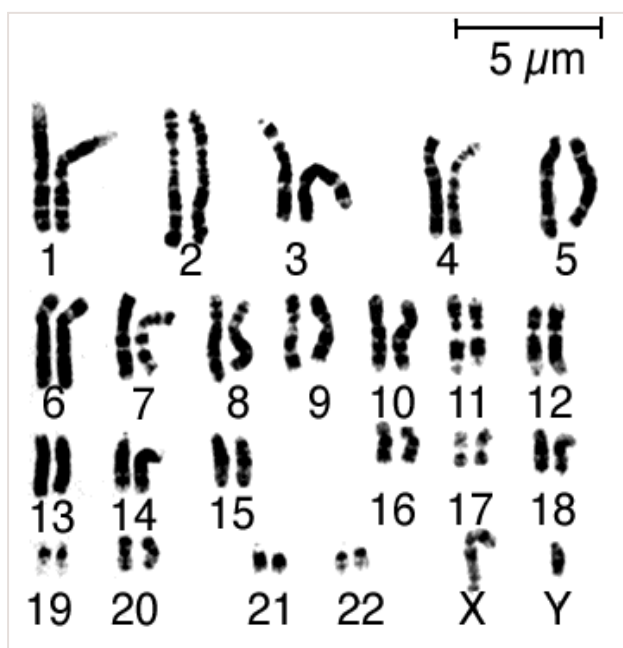
#### Autozomy

- nepohlavní chromozomy
- u člověka v klasické tělní buňce 22 párů
- autozom se vyskytuje v jedné buňce dvakrát neboli v párech (jeden od matky, druhý od otce)
- dvojice totožných chromozomů = homologické chromozomy
- homologické chromozomy obsahují geny kontrolující tytéž dědičné kvality (pokud například je na jednom chromozomu lokus obsahující gen ovlivňující barvu očí, pak na homologickém chromozomu bude na témže místě rovněž gen ovlivňující barvu očí)
- každý znak je ale určen minimálně dvěma alelami téhož genu
- autozomální dědičnost = dědičnost genů ležících na autozomech

#### Gonozomy

- pohlavní chromozom
- sestava gonozomů se liší dle pohlaví a typu určení pohlaví (člověk – X a Y)
- gonozomální dědičnost = dědičnost genů ležících v nehomologní části gonozomů
- ženy mají dva homologické chromozomy označované písmenem X, píšeme
- tedy XX
- muži mají jeden chromozom typu X a druhý typu Y, píšeme XY
- jen malá část chromozomu Y je homologická s chromozomem X
- většina genů na chromozomu X nemá své protějšky na chromozomu Y
- většina genů na chromozomu Y nemá své protějšky na chromozomu X

Karyotyp se zapisuje následovně: celkový počet zjištěných chromozomů+gonozomy. Čili pro ženské pohlaví: 46, XX a pro mužské pohlaví: 46, XY.



Obrázek 25: Lidský karyotyp, zdravý muž.



### ÚKOL K ZAMYŠLENÍ

Lidský jaderný genom má velikost 50-250 Mb, 30 000 genů a skládá se z:

- 70% tvoří sekvence mající určitý vztah ke kódující DNA (včetně intronů a regulačních oblastí)
- 10% tvoří repetice (např. Alu sekvence)
- 10% tvoří transpozony

Každý chromozom obsahuje v odlišných fázích buněčného cyklu, jednu nebo dvě molekuly DNA. Stav buňky z hlediska obsahu chromozomů označujeme jako ploidie buňky a popisuje tento stav číslo N.

ploidie = počet kopií každého chromozomu přítomného v buněčném jádru

číslo N = počet každé dvou šroubovicové molekuly DNA v jádru

Somatické buňky mají dvě kopie každého typu chromozomu a jsou tedy zvané diploidní. Pohlavní buňky (gamety) mají jen jednu kopii každého typu chromozomu a jsou zvané haploidní. Gamety tedy mají v každém chromozomu jednu molekulu DNA a jsou tedy 1N. V některých fázích buněčného cyklu (G1) mají somatické buňky v každém chromozomu jednu molekulu DNA jsou tedy 2N. Ve fázi G2 a v raných fázích mitózy a meiózy však každý chromozom diploidní buňky obsahuje dvě molekuly DNA a buňka je tedy 4N.

## 2.4 Pravidla a zákony dědičnosti

### 2.4.1 MENDELOVY ZÁKONY

Pravidla a zákony dědičnosti mají svůj původ u J. G. Mendela („otce“ genetiky). Jak vypadal základní Mendelův pokus?

Mendel experimentoval s rostlinnými kříženci, nejznámější jsou pokusy s kulturami hrachu. Vysadil pole o definovaném počtu rostlin, rostliny se lišily v některém z pozorovaných znaků (např.: barvou květu, tvar semen, umístění stonku). Tuto generaci nazýval parentální. Poté provedl ruční opylení rostliny s odlišnou kvalitou znaku. Výsledkem byla první filiální generace rostlin. Rostliny této generace opět křížil, získal tím druhou filiální generaci.

Zjistil, že kříží-li rostliny, které mají květy fialové a bílé, získává v první filiální generaci rostliny výhradně s barvou květů fialovou. A provede-li křížení jedinců z první filiální, získává populaci rostlin s barvou květů fialovou, ale i bílou!

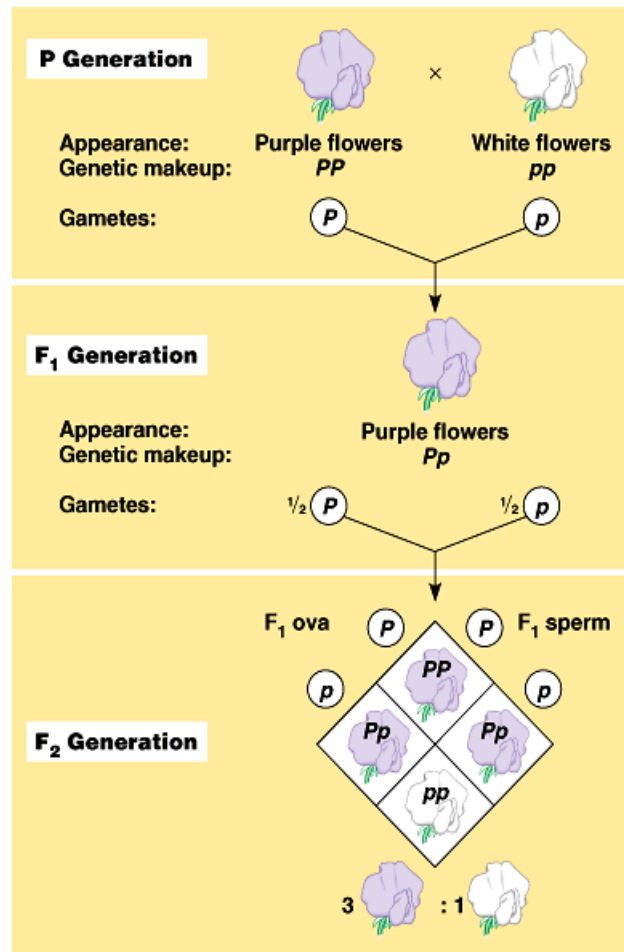
Pokusy byly provedeny pečlivě a Mendel je dokázal matematicky hodnotit. Získal tím v druhé filiální generaci poměry, které se při opakovaných pokus stále opakovaly.

Mendel tím odhalil pravidla, která byla později formována do tzv. Mendelových zákonů. Ty popisují dědičnost monogenně podmíněných znaků. Z jeho prací se dodnes používá celá řada pojmů.

Křížení neboli hybridizace je 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 monohybridizaci (jeden znak), dihybridizaci (dva znaky) apod. Metoda je stále využívána např. v genetickém výzkumu nebo při dosažení šlechtitelského záměru.

Pro jeden gen máme v našem těle dvě alely; jednu jsme zdělili od otce, druhou o matky. Hovoříme-li např. o genu pro barvu květů, pak tady máme alelu způsobující fialovou barvu a alelu způsobující bílou barvu květu. Každá „dědičná vlastnost“ je u diploidního organismu řízena dvěma geny (s výjimkou u muže geny na chromozómu X a na chromozómu Y). U konkrétního jedince jsou zastoupeny vždy pouze dvě z nich, v populaci jich může kolovat více.

Mendelovy pokusy odhalily základní vztahy alel. Dědičný faktor pro bílou barvu květů v F1 generaci nikam 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 F2 generace. Znak pro bílou barvu tedy nebyl v F1 generaci ztracen, jen koexistoval spolu se znakem pro fialovou barvu.



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Obrázek 26: Základní Mendelův pokus.

Organismus, který má pro daný znak obě alely identické (např.  $PP$  nebo  $pp$ ) se nazývá homozygot. 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 je organismus, který má obě alely pro sledovaný znak odlišné ( $Pp$ ).

### „Mendelovy zákony“

1. Zákon o uniformitě F<sub>1</sub> generace.

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

	<b>A</b>	<b>A</b>
<b>a</b>	<b>Aa</b>	<b>Aa</b>
<b>a</b>	<b>Aa</b>	<b>Aa</b>

## 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).

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

## 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.

### 2.4.2 VZÁJEMNÉ VZTAHY MEZI ALELAMI

**Úplná dominance a recesivita** - v heterozygotním genotypu se projeví pouze dominantní alela, nikoli recesivní. Např. alela A určuje fialovou barvu květu, alela a bílou, jedinec s genotypem Aa bude červený.

**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 je intermediarita (obě se projeví stejnou měrou). Např. alela A určuje fialovou barvu květu, alela a bílou, jedinec s genotypem Aa bude růžový.

**Kodominance** - v heterozygotním genotypu se projeví obě alely vedle sebe, aniž by se vzájemně potlačovaly, příkladem je dědičnost krevní skupiny systému AB0.

### 2.4.3 TYPY DĚDIČNOSTI

Na základě Mendelových zákonů rozeznáváme 4 typy dědičnosti.

	<i>dominantní</i>	<i>recesivní</i>
<i>autosomální</i>	<i>autosomálně dominantní (AD)</i>	<i>autosomálně recesivní (AR)</i>
<i>X-vázaný</i>	<i>X-dominantní (XD)</i>	<i>X-recesivní (XR)</i>

Obrázek 29: Typy dědičnosti.

#### 2.4.4 MORGANOVY ZÁKONY A VAZBA GENŮ

Častěji se dědí některé alely ve stejné kombinaci, v jaké spolu byly v genotypu rodiče na jednom chromozomu. Tento jev vysvětluje vazba 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. Tyto zákony tvoří tzv. chromozomovou teorii dědičnosti.

##### 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.



#### K ZAPAMATOVÁNÍ

Charakteristika vazby genů:

- 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 „treffí“ právě mezi ně, výsledkem je fakt, že se tyto geny dostanou do gamety zpravidla spolu

---

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.

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.

Při pokusech křížení můžeme podle četnosti gamet s rekombinovanou sestavou usuzovat na sílu vazby a ze síly vazby na vzdálenost genů. Tohoto faktu se v genetice využívá v mapování či k diagnostice. Podle síly vazby pak lze zpětně sestavit chromozomovou mapu ...zachycují pořadí genů a jejich relativní vzdálenost.

Podle uspořádání haplotypu rozlišujeme dvojí 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).



### K ZAPAMATOVÁNÍ

Pokud není vazba přítomna, platí Mendelův zákon o volné kombinovatelnosti vloh, takže se daná kombinace dvou alel přenesou 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.

---

## 2.5 Geneticky podmíněné choroby

Všechny lidské choroby lze rozdělit na:

- geneticky podmíněné
- způsobené zevními vlivy
- vyvolané kombinací obou faktorů

Pokroky v molekulárně genetickém výzkumu vedou k poznatku, že mnohé negenetické nemoci mají svou složku genetickou.



## DEFINICE

hereditární = zděděný po rodičích

familiární = přenášena z generace na generaci a postihující více členů rodiny

kongenitální = přítomná při narození ne všechny genetické choroby jsou kongenitální (Huntingtonova chorea: 3-4 dekáda), ne všechny kongenitální nemoci mají genetický původ (kongenitální syfilis, toxoplasmóza)

Hlavní 3 skupiny genetických chorob a jejich obecná charakteristika:

### **Monogenně podmíněné (mendelistické) choroby**

- mutace jednoho genu s výrazným efektem
- vzácné choroby (metabolické vady, střídavé choroby)
- obvykle hereditární a familiární

### **Choroby s multifaktoriálním (polygenním) typem dědičnosti**

- porucha více genů s malým efektem + zevní vlivy
- některé běžné choroby (arteriální hypertenze, diabetes mellitus)

### **Cytogenetické choroby (chromozomové a genomové abnormality)**

- odchylky počtu nebo struktury chromozomů

Tabulka 1: Frekvence výskytu dědičných onemocnění.



<b>Typ dědičnosti</b>	<b>Incidence při porodu (na 1000)</b>	<b>Prevalence ve věku 25 let (na 1000)</b>	<b>Prevalence v populaci (na 1000)</b>
<b>Cytogenetické choroby</b>	<b>6</b>	<b>1,8</b>	<b>3,8</b>
<b>Onemocnění způsobená mutacemi jednoho genu</b>	<b>10</b>	<b>3,6</b>	<b>20</b>
<b>Onemocnění s multifaktoriální dědičností</b>	<b>~50</b>	<b>~50</b>	<b>~600</b>

### 2.5.1 CHROMOZOMOVÉ ABNORMALITY = CHROMOZOMÁLNÍ ABERACE (CHA)

Odhaduje se, že více než 50% zygot nese CHA, většina se potratí ještě před rozpoznáním těhotenství. Více než polovina potratů proběhne v 8.-15.týdnu. CHA vznikají de novo, nejsou děděna po rodičích (ti jsou normální). Častěji se vyskytují u nedonošených dětí nebo mrtvě narozených plodů.

#### **K ZAPAMATOVÁNÍ**

Jsou způsobené chybením nebo přebýváním části chromozomu nebo chybením nebo přebýváním celého chromozomu nebo více chromozomů (někdy nazýváno genomové abnormality). Choroby vzniklé v důsledku takových změn se označují jako cytogenetické choroby.

Chromozomální aberace se dělí na strukturální a numerické. Numerické na aneuploidie a polyploidie. Strukturální se dále člení na balancované a nebalancované.



Mechanismy vzniku těchto abnormalit je nutné hledat v počátcích vývoje člověka, při tvorbě pohlavních buněk (gametogeneze), při procesu oplození a v raném vývoji embrya.

Mechanismy vzniku numerických CHA:

- Chyby v gametogenezi:
  - Nondisjunkce = nerozdělení homologních chromozomů (1.meiotické dělení) nebo chromatid v průběhu meiozy (2. meiotické dělení). Důsledkem je vznik disomické (má jeden chromozom navíc) a nulizomické gamety (chybí jeden chromozom). Jeli postižen 1 pár chromozomů – po oplození – trizomie, monozomie. Nondisjunkce postihuje všechny páry chromozomů – neredukovaná gameta – po oplození – triploidie
  - Opoždění chromozomu v anafázi meiozy – nulizomická gameta - monosomie
- Postzygotické chyby
  - Nondisjunkce – chybné rozdělení chromatid při mitotickém dělení zygoty - vznik mozaiky (= přítomnost 2 nebo více linií buněk s odlišných karyotypem). Mozaika trizomie s normální linií ale častěji vzniká ztrátou chromozomu z trizomické zygoty!!
  - Opoždění chromozomu v anafázi mitotického dělení – vznik mozaiky (normální a monozomická linie)
- Chyby fertilizace
  - Dispermie – oplození vajíčka 2 spermii – triploidie se 2 otcovskými sadami
  - Vznik chiméry – vznik ze dvou zygot - oplozením vajíčka a polového tělíska, každé jednou spermii s odlišným gonozomem – karyotyp 46,XX/46,XY... analogie k dvouvajecným dvojčatům, (skutečná chimera = takový organismus, který je tvořen alespoň dvěma buněčnými liniemi s odlišnou genetickou informací, která pochází z různých jedinců.)

**aneuploidie** = změna počtu chromozomů v sadě, kdy je jeden chromozom navíc, tedy trizomie ( $2n+1$ ), nebo 1 chromozom chybí – monozomie ( $2n-1$ )

- porucha rozdělení sesterských chromozomů [meiotická non-disjunkce]
- později během rýhování □ somatická mozaika
- většina autozomálních trizomií nedovoluje přežití
- přežití s trizomií 21, 18, 13 .....pacienti s trizomií 21 přežívají i do dospělosti, trizomie 8, ale ta se u živě narozených vždy vyskytuje v mozaice s převahou normální buněčné linie
- monosomie se týkají pouze chromozomu X, monosomie autozomů – potraty
- Příklad monosomie gonozomální je Turnerův sy. (45, X0)
- Příkladem trisomie autozomální Downův sy. (47, XX/XY + 21), Edwardsův sy. (47, XX/XY +18), Patauův sy. (47, XX/XY +13); gonozomální Klinefelterův sy. (47, XXY)

**Polyploidie** = je zmnožení chromozomální sady

- porucha rozdělení celých sad – splynutí neredukované gamety nebo oplození 2 spermii (dispermie)
- u triploidie je 69 chromozomů (3n), u tetraploidie 92 chromozomů (4n)
- u člověka neslučitelné se životem
- těhotenství je samovolně ukončeno potratem
- molla hydatidosa (a pak těhotenství nutno ukončit potratem)
- porod novorozence s triploidí – velmi časná letalita

## K ZAPAMATOVÁNÍ

**Downův sy. (trisomie 21)** je nejčastější chromozomální choroba (1 : 700 porodů). Populačními výzkumy byla zjištěna silná závislost incidence na věku matky. U žen mladších než 20 let: 1 : 1550, ve věku 35 let: 1 : 350, starší než 45 let: 1 : 25.

Klinické příznaky



- plochý obličej, epikantické řasy, opičí rýhy na dlaních
- mentální retardace (IQ 25 až 50)
- kongenitální malformace (srdeční vady ve 40%)
- zvýšená vnímavost k infekcím (neobjasněno)
- zvýšené riziko vzniku akutní leukemie
- Alzheimerova choroba ve středním věku
- střední doba přežití: 47 let

**Edwardsův sy. (trisomie 18)** se vyskytuje v poměru 1 : 8 000 porodů.

Klinické příznaky

- prominující záhlaví, mikrognacie, nízko položené boltce, překrývající se prsty, prominující paty, flektovaný palec nohy
- mentální retardace
- vrozené srdeční vady
- malformace ledvin

**Patauův sy. (trisomie 13)** se vyskytuje v poměru 1 : 15 000 porodů

Klinické příznaky

- mikrocefalie, mikroftalmie, rozštěp rtu a patra, polydaktylie
- mentální retardace
- vrozené vady srdce a ledvin

Gonozomální choroby, zvláštní rysy gonozomů:

- X chromozom: široká škála karyotypů od 45(X0) po 49 (XXXXY) slučitelná se životem (aktivní pouze jeden X chromozom)
- Y chromozom nese pouze velmi malé množství genetické informace → dva nebo tři Y chromozomy u fenotypicky normálních mužů

**Turnerův sy. (monozomie X)** je monozomie krátkého raménka nebo celého chromozomu X (45, X0), vyskytuje se u žen 1 : 3 000 porodů.

#### Klinické příznaky

- hypogonadismus (těžká atrofie ovarií primární amenorea) → nízký vzrůst, štítovitý hrudník, široce položené bradavky
- dilatované lymfatické cévy na krku (cystický hygrom) později kožní řasy → adolescence: infantilní habitus, sporé pubické ochlupení
- vrozené vady: dvoucípá aortální chlopeč, koarktace aorty, podkovovitá ledvina
- autoimunní hypothyreóza
- mentální status obvykle normální

**Klinefelterův sy. (47, XXY)** je onemocnění s nejméně dvěma chromozomy X a jedním nebo více chromozomy Y (47, XXY), vyskytuje se u mužů 1 : 1000 porodů. Podobně jako u Downova syndromu i zde byl prokázán jako významný rizikový faktor vyšší věk matky, dále ozáření v anamnéze některého z rodičů.

#### Klinické příznaky

- nejčastější příčina mužského hypogonadismu
- atrofie varlat snížená hladina testosteronu, sterilita → vysoký vzrůst, eunuchoidní habitus, snížený růst vousů a ochlupení, gynekomastie
- lehká (někdy neprokázaná) mentální retardace
- vyšší riziko vzniku ca prsu a SLE

**Superfemale sy. (47,XXX)**, triple X, trisomie chromozomu X. Tento syndrom nemá výrazný klinický obraz. V současné době bývá zjištěn u žen, které jsou vyšetřovány kvůli infertilitě. Z klinických příznaků se mohou vyskytnout problémy chování psychosociálního rázu.

**Supermale sy. (47,XYY)** je způsoben přítomností dvou a více chromozomů Y. Syndrom má minimum klinických příznaků, muži mohou mít vyšší postavu a mírné psychosociální poruchy.

#### Balancované CHA

- v buňkách je normální množství genetického materiálu
- nedošlo ke ztrátě ani k přebývání části chromozomální výbavy
- nositelé obvykle nemají žádné fenotypové projevy, kromě vzácných situací, kdy se chromozomálním zlomem poškodí nějaký významný funkční gen
- závažné je riziko pro jejich potomstvo – může docházet ke tvorbě gamet s nebalancovanou chromozomální výbavou

- Reciproké translokace jsou vzájemné, reciproké výměny segmentů mezi dvěma nehomologními chromozomy, počet chromozomů zůstává stejný
- Např.: translokace t(9;22) u myeloidní leukémie – Filadelfský chromozom,
- translokace t(8;14) u Burkittova lymfomu
- inverze, inzerce

### Nebalancované CHA

- změna genomu ve smyslu chybění nebo přebývání určité části genetického materiálu
- tento stav s sebou nese většinou závažné klinické důsledky
- delece, duplikace, ring chromozom, izochromozom

Izochromozom je chromozom, který má duplikované jedno rameno, zatímco druhé je deletované. Vzniká chybným (příčným) štěpením centromery (namísto podélného) v druhém meiotickém dělení nebo v mitóze. Nejčastějším případem izochromozomu u živě narozených je izochromozom pro dlouhá ramena X chromozomu, přítomný u části patientek s Turnerovým syndromem. Pacientka s takovýmto chromozomálním nálezem může být fertilní (je zachována kritická oblast genů na dlouhých ramenech X). Často se isochromozomy vyskytují v karyotypech nádorových buněk.

### Syndrom Cri du chat neboli syndrom kočičího křiku – či mňoukání

- je způsoben delecí na krátkém raménku chromozomu 5
- rozsah této delece může být různý, může jít až o delecí celého krátkého raménka, pak je ale rozsah postižení závažnější
- nejtypičtějším příznakem je charakteristický zvuk, způsobený anomálií hrtanu, který postižení jedinci vydávají a podle kterého dostal syndrom své jméno
- další příznaky zahrnují těžkou mentální retardaci, mikrocefalii, poruchy motoriky, růstovou retardaci, vrozené vady srdce aj.

### Wolfův-Hirschhornův syndrom

- je způsoben delecí krátkých ramen 4. chromozomu
- pacienti jsou retardováni, mají dymorfické rysy, rozštěpy rtu a patra, mikrocefalii, srdeční vady, hypospadi

---

## 2.5.2 MONOGENNĚ PODMÍNĚNÉ NEMOCI

Monogenně podmíněné choroby jsou velmi vzácné choroby a představují jako celek 1% hospitalizací dospělých a 6-8% hospitalizací dětí. Jsou způsobeny mutací jednoho genu, vliv vnějších podmínek na vznik nemoci je minimální. Onemocnění se někdy nazývají

Mendelistické choroby. Dosud bylo popsáno více než 10 000 chorob a většina se manifestuje už v dětském věku.

Mutace může vyvolat několik efektů:

- nedostatečná exprese genu (deficienci enzymu, který kóduje) - porucha
- metabolické dráhy, které se daný enzym účastní
- porucha syntézy strukturních proteinů - následky pro celé orgánové systémy
- syntetizován produkt s pozměněnou funkcí
- zvýšená exprese daného genu

Pro tyto choroby je charakteristická pleiotropie. To znamená, že mutace jednoho genu vede k různým fenotypickým projevům (Marfanův syndrom: postižení skeletu, oka a kardiovaskulárního systému). Dalším znakem je genetická heterogenita, to znamená, že mutace různých genů vedou ke stejnému fenotypickému efektu (retinitis pigmentosa). Léčba je symptomatická, ve fázi výzkumu je genová terapie.

### Autozomálně dominantní choroby

Charakteristika:

- manifestace u heterozygotů (mutována jen jedna alela)
- postižen alespoň jeden z rodičů
- nová mutace: oba rodiče zdraví
- postižená osoba + zdravá osoba postiženo 50% dětí
- mohou být postižena obě pohlaví
- obě pohlaví mohou přenést mutaci do další generace

klinické příznaky:

- 50% snížení normálního genového produktu
- enzymy obvykle nepostiženy (50% pokles aktivity enzymu může být kompenzován)
- strukturální proteiny, receptory, transportní proteiny

## K ZAPAMATOVÁNÍ

**Marfanův syndrom** je defekt fibrilinu 1 (glykoproteinová složka elastických vláken), je způsoben mutací genu FBN1 (15q21). Dosud bylo popsáno více než 500 mutací tohoto genu. Onemocnění se vyskytuje se četností 1 : 20 000 porodům. A jedná se o systémové postižení pojiva, které se nejvíce projevuje na skeletu, oku a kardiovaskulárním systému.

Projevy na skeletu:



- útlá a vysoká postava, dolichostenomelie (abnormálně dlouhé končetiny), arachnodaktylie (abnormálně dlouhé prsty)
- vysoko klenuté (gotické) patro
- hyperextensibilita kloubů

- deformity páteře (kyfoslóza)
- deformity hrudníku (pectus excavatum, ptačí hrudník)

Oční poruchy:

- oboustranná ektopie čočky (oslabení závěsného aparátu; zonula Zinnii se sestává výhradně z fibrilinu) – poruchy vidění - krátkozrakost

Poruchy kardiovaskulárního systému:

- nejzávažnější
- fragmentace elastických vláken v tunica media
- aneurysma aorty ruptura (nejčastější příčina smrti) →
- disekce aorty
- dilatace prstence aortální chlopně (ztráta opory medie) aortální insuficience → městnavé srdeční selhání
- myxoidní degenerace mitrální chlopně prolaps chlopně a mitrální → insuficience městnavé srdeční selhání

**Ehlers-Danlosův syndrom** je porucha struktury nebo syntézy kolagenu. V současnosti známe 30 typů kolagenu kódované různými geny. Podle toho, který gen je mutovaný, rozlišujeme 6 variant E-D syndromu. Příklad: mutace genu COL3A1 - porucha syntézy kolagenu III nebo mutace genů COL1A1 a COL1A2 - porucha přeměny prokolagenu I na kolagen. Chybění enzymu lysyl hydroxylázy vede k poruše tvorby můstků mezi molekulami kolagenu – autosomálně recesivní dědičnost!

Klinické projevy (společné všem typům):

- hyperelastická a snadno zranitelná kůže
- hypermobilita kloubů
- zhoršené hojení ran
- ruptury střeva a velkých tepen
- diafragmatická hernie
- oční poruchy (ruptura rohovky, odchlípení sítnice)

**Familiární hypercholesterolemie** je poměrně častá choroba, vyskytuje se 1 : 500 pro heterozygoty. Jedná se o mutaci genu pro LDL receptor (19p) a je známo více než 900 různých mutací. Heterozygoti mají snížený počet receptorů asi o 50 %, což vede k 2-3násobnému zvýšení hladiny LDL. Homozygoti (velmi vzácně se vyskytující, oba rodiče museli být postižení), mají hladinu LDL zvýšenou 5násobně. Porušený katabolismus LDL vede k hromadění LDL v plazmě, což vede k zvýšenému přesunu cholesterolu do makrofágů a cévních stěn. Rozvíjí se časná ateroskleróza. U postiženého se začínají objevovat mnohočetné xantomy (nahromadění pěnitých makrofágů v kůži a v okolí šlach), typická lokalizace je mezi prsty nebo na očních víčkách. V případě homozygota je míra aterosklerózy natolik závažná, že vede k infarktu myokardu už před 20. rokem života.

**Huntingtonova chorea** (tanec Sv. Víta) je neurodegenerativní onemocnění. Je způsobeno mutací genu pro huntingtin (4p16.3), expanzí mnohočetným opakováním trinukleotidu CAG. Degenerace nucleus caudatus bazálních ganglií vede ke ztátě neuronů a glióze v důsledku ukládání patologického proteinu huntingtinu. Onemocnění s pozdním nástupem

(mezi 35 – 44 rokem života) se projevuje mimovolní kroutivé hyperkinetické pohyby (chorea), demencí, smrt nastává za 15 let od začátku příznaků.

**Leidenská mutace** je bodová mutace v genu pro hemokoagulační faktor V. Ddochází k poruše koagulačního systému, zvyšuje se krevní srážlivost. Projevuje se trombofilními komplikacemi, nejčastěji trombózami žil dolních končetin s rizikem následné plicní embolie. Vyšší riziko pro dívky s leidenskou mutací vzniká při užívání hormonální antikoncepce.

**Adultní polycystóza ledvin** je poměrně častá (1 : 500 až 1000), 10% případů chronického renálního selhání. Je daná v 85-90% mutací genu PKD1 (16p) pro polycystin-1, v 10-15% mutací genu PKD2 (chromosom 4) pro polycystin-2. Polycystin-1 a 2 tvoří heterodimery (působí společně), čímž je daný stejný fenotyp u obou mutací. Patogeneze je nejasná, mutace vede k poruše proliferace, adheze a sekrece tubulárních epitelíí, tím vznikají četné cysty. Cysty se začínají tvořit krátce po narození, ale klinické projevy se vyhraněněji projevují až v dospělosti. Mezi klinické projevy patří bolesti v bedrech, arteriální hypertenze a v důsledku tvorby cyst renální selhání kolem 50. roku.

**Achondroplasia** vzniká v důsledku mutace genu pro FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3), to vede k inhibici proliferace chondrocytů. Vyskytuje se v poměru 1 : 15 000-40 000, 90 % jsou děti zdravých rodičů (nová mutace), z populační studií byl potvrzen vyšší věk otců jako faktor zvyšující pravděpodobnost výskytu této mutace.

V důsledku snížené proliferace chondrocytů vznikají disorganizované a hypoplastické epifyzární růstové ploténky → trpaslictví.

- výrazné dysproporcionální zkrácení horních končetin, ohnutí dolních končetin
- neobyčejně malý vzrůst (v dospělosti muži průměrně 131 cm, ženy 124 cm)
- většinou hypotonie po narození
- rucekrátké, široké, prsty stejné délky i tvaru (mikrodaktylie), ruka podobná
- „trojzubci“ (nemožnost přitáhnout 4. prst ke 3. při natažení)
- hyperlordóza bederní páteře (stenóza páteřního kanálu, předchází thorakolumbální hyperkyfóza)
- normální, často nadprůměrný intelekt
- svalstvo vyvinuto normálně, měkké tkáně končetin složeny v záhyby, vnitřní orgány normálně vyvinuty

## **Autosomálně recesivní choroby**

### Charakteristika

- největší skupina mendeliánských chorob
- postiženy musí být obě alely mutovaného genu (nemoc se projeví jen u homozygotů)
- rodiče nejsou obvykle postiženi (jsou ale heterozygoti, nosiči)
- děti dvou heterozygotů: 25% postiženo (homozygoti), 50% heterozygoti (nosiči), 25% zdraví

**Cystická fibróza** (mukoviscidóza) je velmi častá autozomálně recesivní choroba bílé rasy (1 : 3200), vzácná u černochoů (1 : 15000) a Asiatů (1 : 31000). V populaci je vysoká koncentrace nosičů (1 : 25-30). Onemocnění je způsobeno mutací genu CFTR (cystic



fibrosis transmembrane conductance regulator), dosud známo přes 800 mutací („lehké“ a „těžké“), nejčastější se vyskytuje mutace  $\delta F508$  („těžká“, 70% pacientů).

Jedná se o poruchu transportu chloridových iontů přes buněčné membrány epiteliálních buněk, kdy v patologii onemocnění je postižena celá řada orgánů. Potní žlázy - pokles reabsorpce chloridů a sodíku hypertonický pot – „slané děti“. Respirační a trávicí trakt - snížení až ztráta vylučování chloridových iontů do lumen a zvýšená absorpce sodíku z lumen zvýšená pasivní reabsorpce vody zahuštěný viskózní hlen. Pankreas - ucpání vývodů zahuštěným hlenem cystická dilatace vývodů, atrofie exokrinního pankreatu, progresivní fibróza, Langerhansovy ostrůvky ušetřeny. Tenké střevo (novorozenci a kojenci) - obstrukce střeva hlenovou zátkou mekoniový ileus, Játra - uzávěr žlučových kanálků hustým hlenem sekundární biliární cirhóza. Mužský pohlavní systém - azoospermie a infertilita (95%). Plíce patří mezi orgány nejzávažněji postiženy. Obstrukce bronchiolů hlenovými zátkami dilatace a sekundární infekce, rozvíjí se časně bronchitida, bronchiectasie, plicní abscesy. Infekce způsobují i obvyklá infekční agens: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* (zvláště těžký průběh).

#### Klinické příznaky

- velmi variabilní, od lehkých po těžké, různý stupeň postižení jednotlivých orgánů
- mekoniový ileus (5-10%, krátce po porodu) ruptura střeva, peritonitida
- exokrinní pankreatická insuficience → malabsorpce proteinů a tuků: kopiozní mastné stolice, neprospívání, hypoproteinémie, avitaminóza ADEK
- kardiopulmonární komplikace: chronický kašel, přetrvávající nebo opakované plicní infekce, obstrukční plicní choroba cor pulmonale (nejčastější příčina smrti)

#### Diagnóza

- předběžná diagnóza od matky („mé dítě je slané“)
- zvýšené hladiny sodíku a chloridů v potu (iontoforéza)
- průkaz mutace genu CFTR

#### Léčba

- symptomatická
- průměrná délka života: 30 let (postupně se prodlužuje)
- naděje do budoucnosti: genová terapie

**Fenylketonurie** je onemocnění s výskytem 1 : 12 000 živě narozených dětí. Klasická fenylketonurie je nejčastější forma, je daná mutací genu pro fenylalaninhydroxylázu, dosud známo 400 typů mutací. Mutace způsobí neschopnost přeměnit fenylalanin na tyrosin. Chybění fenylalaninhydroxylázy vede k hyperfenylalaninémii a fenylketonurii. Homozygoti jsou po porodu normální, jen v krvi se vyskytuje vysoká hladina fenylalaninu. To ale vede k poruše vývoje mozku a těžké mentální retardaci už v 6. měsíci života. Mezi další projevy patří snížená pigmentace kůže a vlasů (nedostatek tyrosinu – prekurzor melaninu), zápach myšiny (intermediární metabolity fenylalaninu v moči a potu). Diagnóza je zahrnuta do rutinního screeningového vyšetření v porodnici (Guthrieho test). Hyperfenylalaninémii lze předejít dietou bez fenylalaninu.

Vedle klasické fenylylketonurie známe ještě mateřskou fenylylketonurii. Setkat se s ní můžeme u těhotných žen s fenylylketonurií. Přestane-li v dospělosti dodržovat dietu (již není potřeba, vývoj mozku ukončen), dochází ale k hyperfenylalaninémii a transplacentálnímu transportu a u plodu se vyvíjí těžká mentální retardace a vícečetné malformace, i když je heterozygot (teratogenní efekt fenylalaninu). Prevencí je dieta bez fenylalaninu před počtím.

Benigní hyperfenylalaninémie je pouze částečné chybění fenylalaninhydroxylázy. Klinické projevy fenylylketonurie chybí

Deficit dihydropteridinreduktázy (DHPR), 2-3% všech případů fenylylketonurie, dieta bez fenylalaninu je neúčinná.

**Galaktosémie** je porucha metabolismu galaktózy, vyskytuje se v poměru 1 : 30 000 porodům. Galaktoza společně s glukózou tvoří laktozu (mléčný cukr), galaktoza se metabolizuje na glukózu pomocí enzymu galaktóza-1-fosfát-uridylyltransferáza. Podstatou onemocnění je právě mutace v genu pro tento enzym a v jeho důsledku dochází k hromadění galaktozy v různých orgánech (játra, slezina, oční čočka, ledviny, mozková kůra).

Klinické projevy zahrnují zvracení a průjemy po požití mléka, žloutenka a hepatomegalie (steatóza, později cirhóza) v důsledku ukládání v játrech, zákal oční čočky, v mozku zánik neuronů, glióza, vyvíjí se edém, řada neurologických příznaků včetně mentální retardace. Dietou bez galaktózy lze předejít rozvoji změn.

**Wilsonova choroba** (hepatolentikulární degenerace) je porucha metabolismu mědi, vzácná (1 : 30 000), je daná mutací genu ATP7B (chromosom 13) pro ATP-dependntní transportér kovových iontů (hepatocyty). Porušená inkorporace mědi do ceruloplasminu vede k snížení biliární exkrece a postupnému hromadění mědi. Měď se hromadí v:

- játrech: steatóza, akutní nebo chronická hepatitida, cirhóza
- mozku: bazální ganglia (neurologická a psychiatrická symptomatologie)
- oku: hnědozelená depozita v limbus corneae (Kayser-Fleischerův prstenec)

Určení diagnózy spočívá v chemickém průkazu zvýšeného množství mědi v jaterní tkáni.

Do této skupiny onemocnění patří celá řada dalších chorob jako např.: **glykogenózy, lysosomální stárádové choroby (thesaurismózy), mukopolysaccharidózy.**

#### **Gonozomálně recesivní choroby** (s dědičností vázanou na chromozom X)

- naprostá většina recesivní
- přenos z heterozygotní matky pouze na syny (postiženo 50%)
- dcery mohou být jen přenašečkami (50%)
- děti postiženého otce: synové zdraví, všechny dcery přenašečky
- hemofilie A a B, Duchennova svalová dystrofie

#### **Gonozomálně dominantní choroby** (s dědičností vázanou na chromozom X)

- velmi vzácně dominantní
- přenos na 50% synů a dcer postižené heterozygotní matky

- děti postiženého otce: všechny dcery postiženy, všichni synové zdraví
- vitamin D – resistantní křivice

**Hemofilie A** je onemocnění s mutací pro gen koagulační faktor faktoru VIII. V důsledku vzniká porucha srážlivosti krve. Častost výskytu: je 1 : 10 000. Ve 30% se jedná o novou mutaci (negativní rodinná anamnéza). Postižení muži, velmi vzácně heterozygotní ženy (inaktivace normálního chromozomu X ve většině buněk). Je popsáno mnoho různých mutací genu pro faktor VIII, postižení jedinci mají různý stupeň deficitu faktoru VIII. Klinicky se sle projeví už pokles pod 1% normální aktivity. Klinicky vidíme snadný vznik sufuzí, masivní krvácení po traumatu nebo operacích. Opakované krvácení například do kloubů vyvolává kloubní deformity.

**Hemofilie B** (Christmasova choroba) představuje pokles aktivity faktoru IX s četností výskytu: 1 : 50 000. Onemocnění je klinicky neodlišitelné od hemofilie A.

**Duchenova svalová dystrofie** je onemocnění s mutací genu pro dystrofinu, ten úplně chybí a projevuje se to sníženou kontraktilitou svalů. Postiženy jsou jak kosterní svaly tak myokard. Častost výskytu: je 1 : 3 500.

**Daltonismus** (barvoslepost) je porucha vnímání červené a zelené barvy.

---

### 2.5.3 CHOROBY S MULTIFAKTORIÁLNÍ (POLYGENNÍ) DĚDIČNOSTÍ



#### K ZAPAMATOVÁNÍ

Choroby s multifaktoriální dědičností jsou podmíněny vyšším počtem genů malého účinku (= polygenní princip) a současně modifikací zevními vlivy (=ne-genetická složka). Pro projevy onemocnění je nutné, aby jedinec byl nositelem určitého počtu mutovaných genů, ale pro spuštění je potřeba prahový efekt - zevní vliv. Tíže choroby je úměrná počtu postižených genů a větší riziko těchto onemocnění souvisí s pozitivní rodinou anamnézou (u příbuzných prvního stupně).

Znaky děděné tímto způsobem bývají většinou měřitelné (např. výška, váha, ...), proto mluvíme o dědičnosti tzv. kvantitativních znaků. Tímto typem dědičnosti se dědí některé fyziologické charakteristiky (hmotnost, výška, barva vlasů) nebo dědičná onemocnění.

Třídění kvantitativních znaků z hlediska populačního:

- Anatomické rozměry a poměry
- Psychické funkce
- Fyziologické parametry

Třídění kvantitativních znaků z hlediska dědičných onemocnění:

**vzácné vady a choroby (populační četnost < 1%)**

- vrozené vývojové vady (VVV) jako rozštěpy v obličeji (ret, patro)
- srdeční VVV
- rozštěpy nervové trubice
- nesprávný vývoj kyčelního kloubu
- zúžení jícnu

#### **vady a choroby se střední četností (< 5%)**

- značná část těžkých duševních onemocnění jako je schizofrenie (rozštěp osobnosti)
- bipolární psychóza (maniodepresivita)
- slabomyslnost (oligophrenie)

#### **onemocnění s vysokou populační frekvencí**

- onemocnění s vysokou populační frekvencí
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- diabetes mellitus typu II
- obezita
- vředová choroba zažívacího traktu
- poruchy imunity – alergie (např. astma, atopie)



#### **PRŮVODCE STUDIEM**

Jednotlivým onemocněním se tento studijní text dále nevěnuje, oborově spadají do jiného předmět (do patologie).



#### **SHRNUTÍ KAPITOLY**

Kapitola seznamuje studenta se základními pojmy a principy z genetiky. Součástí je popis molekul a dějů odpovědných za přenos genetické informace. Jak může dojít k poškození genu, jaký to dopad na jedince v podobně přehledu onemocnění s genetickým původem a jak je možné zjistit pravděpodobnost, že dispozice pro dané onemocnění se ponese do další generace.

### 3 ZÁKLADY EMBRYOLOGIE



#### **RYCHLÝ NÁHLED KAPITOLY**

Kapitola se věnuje základům embryologie. Seznamujeme se fázemi předcházející oplození – progeneze. Progenez je fází vzniku a vývoje pohlavních buněk. Následně je jsou popsány procesy oplození (fertilizace). Blastogeneze je obdobím dělení a formováním základní buněčné stavby embrya, začíná vznikem zygoty a končí zformováním základních tří zárodečných listů – entodermu, mezodermu a ektodermu, vrstev, které jsou základem pro všechny orgány lidského organismu.

Ve všech fázích svého vývoje může dojít k poruše vývoje, která může mít na embryo zásadní důsledek.

---



#### **CÍLE KAPITOLY**

Po prostudování této kapitoly bude student znát:

- základní pojmy embryologie
  - fáze vývoje embrya
  - popsat spermatogenezi, oogenezi
  - co se děje během fertilizace
  - vývoj embrya během blastogeneze
  - vývoj během organogeneze
  - přehled derivátů jednotlivých zárodečných listů
- 



#### **ČAS POTŘEBNÝ KE STUDIU**

4 hodiny

---



## KLÍČOVÁ SLOVA KAPITOLY

embryologie, progeneze, blastogeneze, organogeneze, embryogeneze, fetogeneze, ontogeneze, embryo, fetus, morula, blatocysta, gastrulace, neurulace, notogeneze,

Embryologie je „nauka o zárodku“ (z řečtiny znamená „nauka o zárodku“, embryo = zárodek). Je to vědní disciplína, která se zabývá studiem individuálního vývoje jedince v prenatálním období. Toto období trvá od oplození vajíčka (oplozené vajíčko = zygota) po porod. Podle zkoumaných objektů se dělí na embryologii rostlin, živočichů a člověka. Morfologická embryologie zkoumá tvarové změny, Fyziologická embryologie zkoumá vývoj funkce orgánů, experimentální embryologie zkoumá příčiny změn experimentálními metodami, srovnávací embryologie porovnává vývoj různých druhů organismů.

Prenatální vývoj se dělí na dvě období:

- embryonální – vyvíjející se jedinec – embryo
- fetální - vyvíjející se jedinec - plod -fetus

Toto rozdělení je umělé a do značné míry formální, protože vývojové změny přecházejí plynule z období embryonálního do fetálního.

Embryonální období zahrnuje etapy od rozdělení zygoty na dvoubuněčné embryo do konce 2. měsíce (8 týdnů). V tomto časovém úseku probíhá diferenciací embryonálních kmenových buněk. Vzniknou tři základní zárodečné listy (ektoderm, entoderm, mezoderm), ze kterých se diferencují jednotlivé tkáně a orgány. Vytvářejí se také některé přechodné útvary (žaberní oblouky, ocasní výběžek, hrbol srdeční a jaterní) a rudimentální orgány (žloutkový váček, allantois), které později zanikají. Koncem embryonálního období jsou vytvořeny základy všech orgánů (v různém stupni diferenciací) a zevní tvar má v základních rysech podobu postnatálního jedince (s určitou disproporcí).

Fetální období zahrnuje časový úsek od začátku 3. měsíce (9. týden) do konce gravidity - do porodu. Během tohoto období pokračují změny zahájené v embryonálním období a projevují se především dalším morfologickým a funkčním dozráváním a diferenciací tkání a orgánů (histogeneze, organogeneze). Ve fetálním období se řada orgánů chová odlišně než postnatálně, což je dáno tím, že plod se nachází ve vodním prostředí plodové vody a výměna látek a dýchacích plynů probíhá prostřednictvím placenty. Plíce nedýchají a krev cirkuluje odlišným způsobem ve fetálním oběhu. Játra a slezina jsou po určitou dobu sídlem krve tvorby. Na kůži vyrostou primární ochlupení, lanugo, které před porodem opět vymizí. Ke konci fetálního období (před porodem) je většina orgánů diferencována tak, že vykonává své základní životní funkce. Např. v trávicím traktu je to polykací reflex, peristaltika, sekrece žluči, resorpce v tenkém střevě a obdobně i v jiných systémech. Při porodu po podvazu pupečníku přestane být plod závislý na placentě, což se nejvíce projeví změnami v systému dýchacím (rozepnutí plic) a oběhovém (přechod z fetálního oběhu na definitivní).

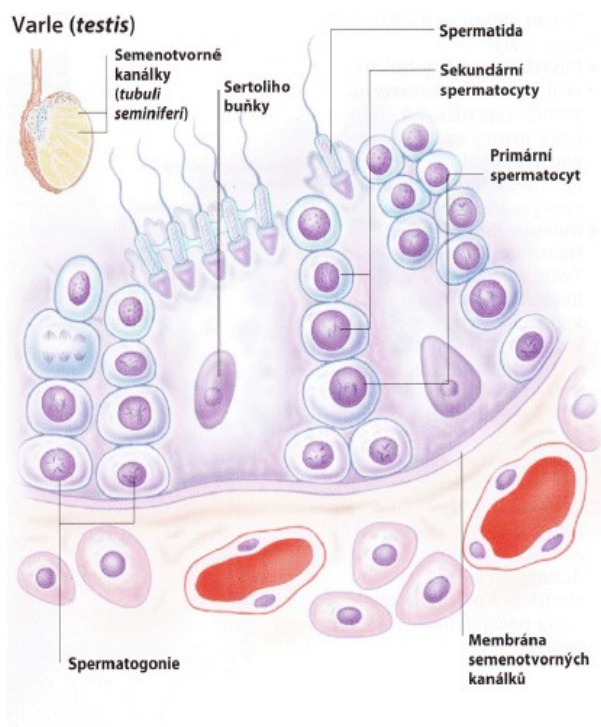
## 3.1 Progeneze

Progeneze popisuje vývoj pohlavních buněk - gamet - v období před oplozením a rozdíly ve způsobu a časovém průběhu vzniku a diferenciaci spermií – spermatogeneze a vajíček – oogeneze.

Gamety vznikají meiózou a v důsledku redukčního dělení mají haploidní sadu chromozómů. Prvopohlavní buňky - gonocyty, se vyskytují již u 21 denního embrya ve stěně žlutkového vřívku, odkud putují do základů gonád – diferenciaci na spermatogonie a ogonie. Další vývoj samčích a samičích gamet je velmi rozdílný.

### 3.1.1 SPERMATOGENEZE

Spermatogeneze začíná v prenatálním období diferenciaci gonocytů ve spermatogonie. Dále se nedělí a zůstávají v interfázi až do puberty. Puberta je charakterizovaná intenzivním mitotickým dělením – proliferací. Následuje perioda růstu, kdy se spermatogonie značně zvětšují a vznikají primární spermatocyty. Primární spermatocyty se dělí meiózou, nejprve vznikají dva sekundární spermatocyty (s haploidním počtem chromozómů), dále během meiozy vzniknou z jednoho sekundárního spermatocytu dvě spermatidy. Spermatidy mají kondenzované jádro s malým množstvím cytoplazmy.



Obrázek 30: Spermatogeneze.

Procesem zrání spermatid vznikají spermie. Z jádra vzniká hlavička a z cytoplazmatických struktur krček, spojovací oddíl a bičík. Z Golgiho komplexu vzniká plochý váček - akrosom, který se čepičkovitě přikládá na apikální část jádra, centrioly se stěhují do krčku,

distální centriol představuje bazální tělísko osového vlákna, kolem něhož se diferencují chordy. Mitochondrie vytvoří šroubovitě uspořádanou pochvu ve spojovacím oddíle.

Z jednoho spermatocyty tedy vzniknou čtyři plnohodnotné spermie s haploidním počtem chromozomů a rozdělenými gonozomy - dvě spermie 22+X a dvě spermie 22+Y.

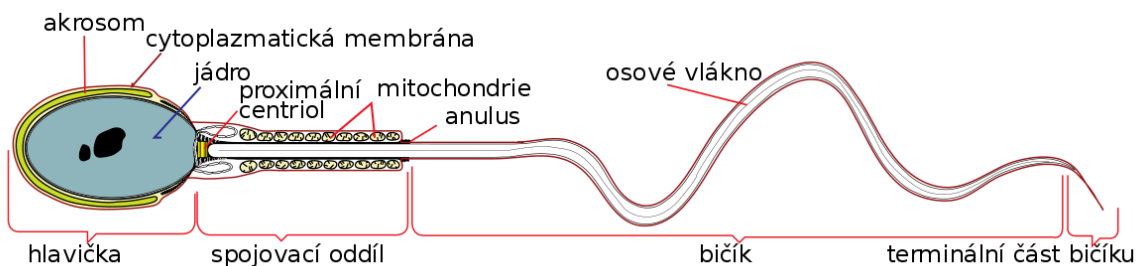
Proces zrání od nediferencované spermatogonie až po zralou spermii trvá 64 dní.

Zralá spermie se skládá z:

1. Hlavička - jádro s haploidní genetickou výbavou, cytoplazma, akrosom – plní funkci lysozomu – slouží k rozrušení struktur obalujících oocyt (corona radiata a zona pellucida), obsahuje několik hydrolytických enzymů jako je hyaluronidáza (štěpí glykosaminoglykany, akrozin (proteáza), neuraminidáza, kyselá fosfatáza.

2. Krček – struktura spojující hlavičku a bičík.

3. Bičík – část spermie umožňující její pohyb, obsahuje svazek mikrotubulů zakotvený v bazálním tělísku sestávající se ze tří segmentů: spojovací (střední) segment - obsahuje řadu mitochondrií poskytujících energii pro pohyb, hlavní segment, koncová část



Obrázek 31: Zralá spermie.

### 3.1.2 OOGENEZE

Oogeneze začíná v prenatálním období, kdy se z gonocyty diferencuje oogonie, nastává období proliferace – mitotická dělení. Dále období růstu a přeměny na oocyt primární. Primární oocyty jsou obklopeny folikulárními buňkami (tvoří tzv. primordiální folikul). Vy-zrání oocyty je spjato s vy-zrání folikulu... ovariální cyklus. V této fázi je zahájeno 1. zrací dělení – přerušeno v leptotene. Mnohé folikuly dělení už nedokončí a mění se na atretické folikuly. Přerušeni trvá až do puberty (dospělosti). Oocyt sekundární vzniká po dokončení 1. zracího dělení (kolem doby ovulace). Dokončení 2. zracího dělení je podmíněno fertilizací.

Zralý oocyt obsahuje jádro, cytoplazmu a organely. Vajíčko je obklopeno dvěma obaly:

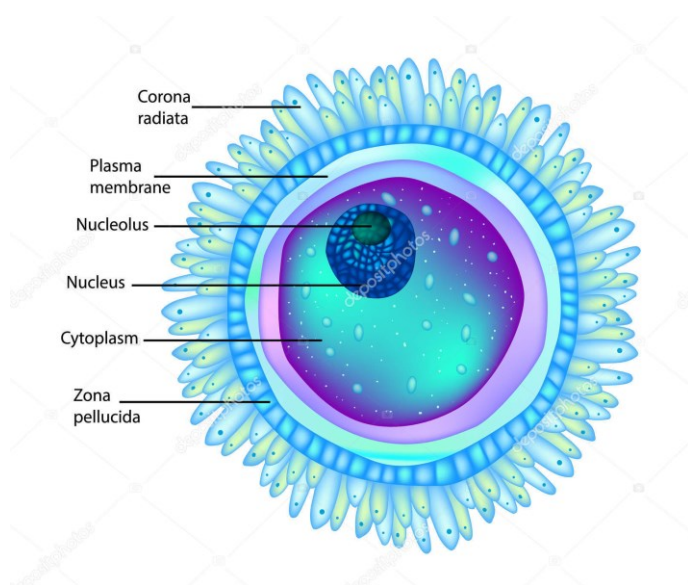
1. Zona pellucida



- glykoproteinový obal vajíčka savců, který je produkován samotným vajíčkem v průběhu oogeneze
- slouží k selekci spermií (pouze nepoškozené spermie jsou schopné projít skrz)
- její další funkcí je zabránění tzv. polyspermii – jevu, kdy je vajíčko oplozeno více než jednou spermií
- Zona pellucida setrvává okolo rozvíjejícího se zárodku až do stadia blastocysty

## 2. Corona radiata

- buněčný obal vajíčka, který zabezpečuje během oogeneze jeho výživu



Obrázek 32: Primární folikul.

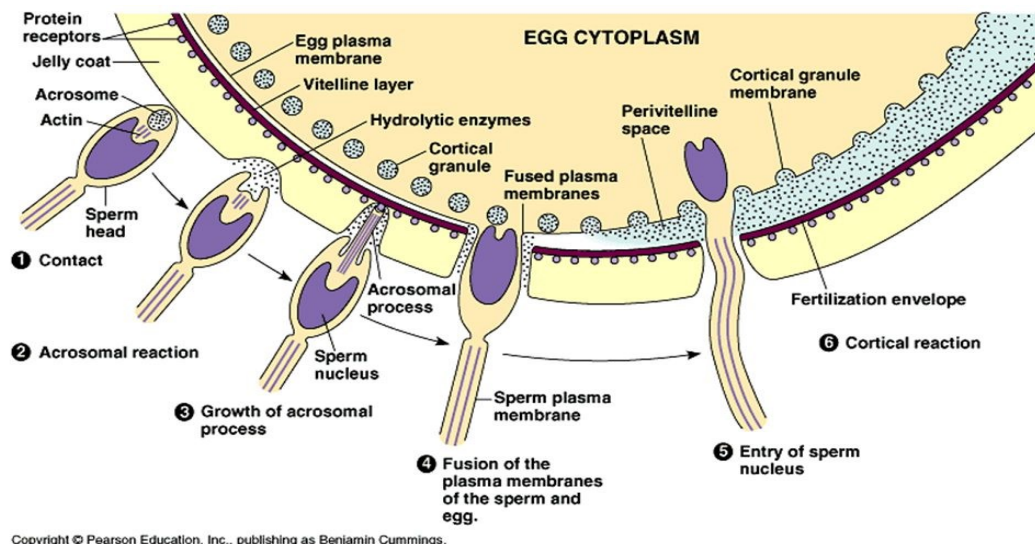
## 3.2 Fertilizace

Fertilizace = oplodnění, výsledkem fertilizace je zygota – buňka, která vznikne splynutím spermie a vajíčka.

Proces začíná pohybem spermie z vagíny do dělohy a dále do ampuly vejcovodu. Je naváděna k vajíčku teplem a chemickými signály. Cestou prodělají tzv. kapacitaci (kyselé pH). Jedná se o změnu vlastností buněčné membrány spermie umožňující vazbu spermie na zona pellucida. Z 200–300 milionů spermií ve vagině se k vajíčku dostane pouze 300 až 500. Pouze jediná spermie fertilizuje vajíčko, ostatní pomáhají narušit ochranu vajíčka. Pouze ty spermie, které prošly kapacitací jsou schopny překonat corona radiata. Zona pellucida umožňuje připojení spermie a indikuje zahájení akrozomální reakce. Enzym akrozin umožní spermií projít zónou. Jakmile se spermie dotkne oocyty, zahájí se reakce zóny

Při průniku spermie do vajíčka musí překonat coronna radiata, toto zvládnou pouze spermie s úspěšnou kapacitací a zona pellucida. Spouští se akrozomální reakce a reakce zóny. Akrozomální reakce začíná splynutím zevní a vnitřní akrozomální membrány a vylití akrozomálních enzymů (hyaluronidáza) – akrozin – umožní spermií průchod zónou. A při dotyku oocyty a spermie se zahájí také reakce zóny – kortikální (zonální) reakce. Ta

spočívá ve vylití enzymů z kortikálních granul do prostoru mezi zonou a membránou oocytu, změní se fyzikální vlastnosti zona pellucida a ta se stává neprostupná pro další spermie.



Obrázek 33: Fertilizace.

Nastává fúze oocytu a spermie. Nejdříve spolu začnou interagovat membránové integry a dojde k adhezi obou buněk. Poté obě membrány splynou. V této fázi se spermie přikládá „bokem“ k oocytu, protože po kapacitaci jí chybí nad akrozomem membrána, která je k adhezi potřebná. V další fázi se hlava i bičík spermie vsune do oocytu, ale membrána spermie zůstane vně. Na tyto reakce oocyt odpovídá zonální reakcí, obnovením druhého meiotického dělení (dokončí ho hned, jak spermie vstoupí a vytvoří samičí pronucleus) a metabolickou aktivací vajíčka (aktivační faktor přichází se spermií). Mitochondrie, které přinese spermie při oplození do vajíčka jsou aktivně likvidovány.

Následně se začne formovat nové jádro. Dokončí se 2. zracího dělení oocytu, samčí prvojádro se zvětší a přiblíží k samičímu prvojádru (pronukleus) a dojde k syntéze DNA obou prvojader (zdvojení chromatid). Bičík spermie degeneruje. Splynutím prvojader vznikne zygota a buňka se začne připravovat na dělení.

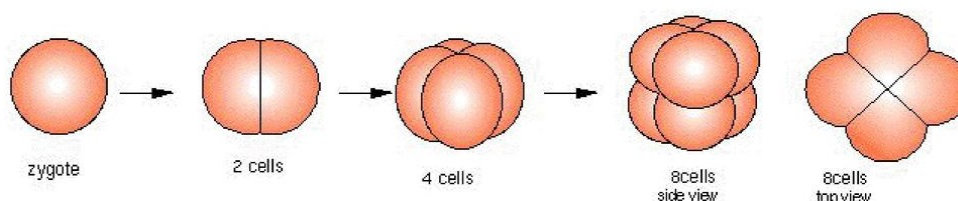
Zygota je diploidní buňka, která obsahuje půlku chromozomů od otce a půl od matky, její chromozomová kombinace je odlišná od obou rodičů. Určení pohlaví nového jedince závisí na tom, jestli spermie nese chromozom Y nebo X. Bez fertilizace by oocyt dogenreval do 24 hodin po ovulaci.

Nastává příprava na mitotické dělení. Proces dělení pokračuje dál a dál a každá buňka nového organismu ponese přesné kopie genů obsažených v zygotě.

### 3.3 Blastogeneze

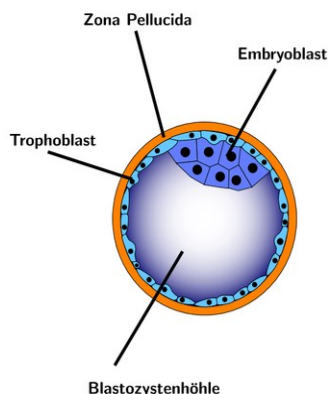
Blastogeneze je proces vývoje zygoty obsahující rýhování vajíčka, vznik zárodečných listů, formování orgánových základů, končí asi 14 dní po oplození.

1 týden vývoj od oplození po nidaci nazýváme období rýhování. Zahájí se asi 30 hodin po fertilizaci a spočívá v opakovaných, rychle po sobě následujících mitózách bez transkripce (a proteosyntézy) a bez interfáze. Zygota zůstává obalena z. Pellucida, dělením vznikají blastomery. Nejprve 2, pak 4, 8, 16 ... Blastomery nestíhají dorůst (pouze se dělí), jednotlivé blastomery se postupně zmenšují, vajíčko je stejně velké.



Obrázek 34: Rýhování.

3. až 4. den je vajíčko tvořeno 16 blastomery, toto stádium se nazývá morula. Morula postupuje vejcovodem do dutiny děložní. 4. den po oplodnění se buňky uvnitř moruly rozestoupí, vzniká dutina a do dutiny proniká tekutina. Dutina – blastocel je ohraničená jednou vrstvou buněk – trofoblast. Trofoblast - zajištění výživy, kontaktu s mateřským organismem, odpovídá za formování placenty. Do dutiny prominuje skupina buněk – embryoblast. Embryoblast - vnitřní buněčná masa je vlastním embryem.



Obrázek 35: Embryoblast, trofoblast.

Volná blastocysta setrvává v dutině děložní asi 2 dny. Z povrchu mizí z. Pellucida, mizí tím bariera, blastocysta se konečně zvětšuje a může se usadit ve sliznici dělohy – nidace (implantace), K nidaci dochází na konci prvního týdne po oplození.

Asi 5. den dochází k degeneraci z. Pellucida a její odloučení od blastocysty. 6. den dojde k přiložení blastocysty k povrchu endometria a 7. den je dokončena povrchová implantace blastocysty a buňky se dále diferencují. Nejčastěji k zahnízdění dochází v horní zadní části dělohy.

Pozn.: mimoděložní těhotenství (graviditas extrauterina)–uhníždění ve vejcovodu, pobřišnicové dutině–následný růst zárodku ohrožuje život matky –např. krvácení po ruptuře vejcovodu

Trofoblast se v místě kontaktu diferencuje na 2 vrstvy:

1.zevní: syncytiotrofoblast - periferně uložený, invazivně se chovající, mnohoaderná masa buněk tvořící enzymy a prožírající se do sliznice až k cévám

2. vnitřní: cytotrofoblast - jednotlivé dobře odlišitelné buňky

Embryoblast prochází procesem delaminace a dehiscence a diferencuje se:

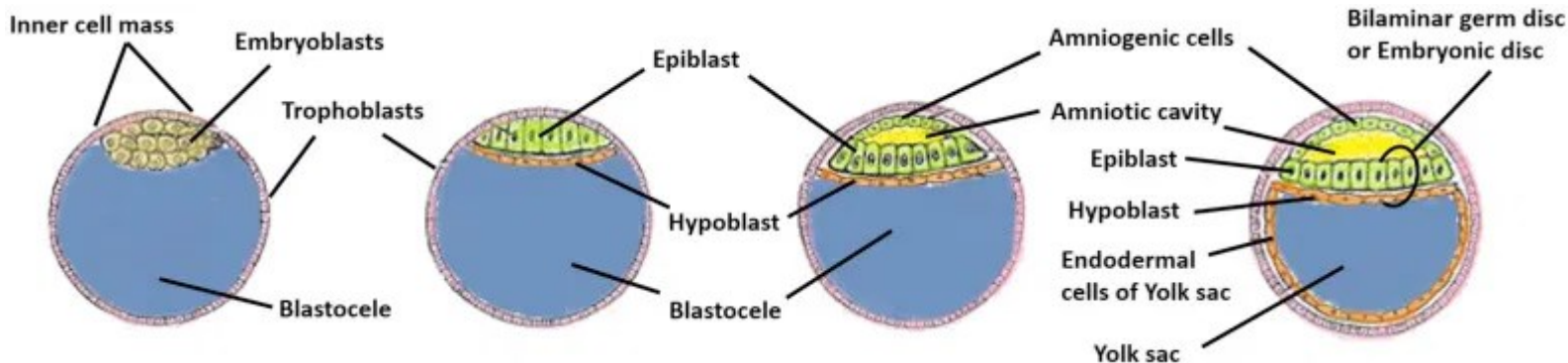
1. delaminace (odštěpení) - vytvoření vrstvy kubických buněk přivrácených k blastocelu - hypoblast

2. dehiscence (rozestup buněk) - vzniká amniový epitel a epiblast – mezi nimi amniová dutina

Epiblast a hypoblast tvoří dvouvrstevný zárodečný terčik = blastocysta bilaminaris. Bilaminární (dvouvrstevný) zárodečný terčik je tedy v tento okamžik tvořen:

1. hypoblast – kubické buňky ...primitivní entoderm

2. epiblast - válcovité buňky ...primitivní ektoderm



Obrázek 36: Blastocysta bilaminaris.

9. den se z hypoblastu odděluje skupina buněk, které formují žloutkový vak – ten do velké míry nahrazuje bývalý blastocoel. Strop amniové dutiny je tvořen plochými buňkami - amnioblasty (pravděpodobně vznikají z trofoblastu), které tvoří amniový epitel. Z cytotrofoblastu se oddělí vrstva plochých buněk – exocoelomová (Heuserova) membrána, která se spojuje s hypoblastem, a společně ohraničují dutinu primárního žloutkového váčku.

Stěna primárního žloutkového váčku je tedy tvořena Heuserovou membránou, pocházející z trofoblastu a jeho strop tvoří hypoblast původem z embryoblastu. Heuserova membrána se odděluje od cytotrofoblastu a vzniklý prostor vyplňuje řídká výplňková tkáň, extraembryonální mezoderm (mezoblast). Syncytiotrofoblast bují a prorůstá do hloubky deciduy a tvoří se v něm štěrbinovité prostory – lakuny, do kterých později vyúsťují krevní kapiláry.

Na konci druhého týdne je zárodek plně zahnížděn do děložní sliznice, defekt děložní sliznice je nejprve kryt fibrinovou zátkou a postupně přerůstá novou výstelkou (jednovrstevný cylindrický epitel) – operculum deciduale. Činností syncytiotrofoblastu dochází k nahlodávání vlasečnic a někdy i k mírnějšímu krvácení do dělohy = časově odpovídá menstruační fázi, proto je v takovém případě chybně odhadnut termín porodu. V extraembryonálním mezodermu vznikají dutiny, ty postupně splývají v extraembryonální coelom – exocoelom neboli dutinu choriovou. Mezoderm se rozdělí na 2 vrstvy: parietální – naléhající na trofoblast a viscerální – pokrývá amniový a žloutkový váček. Zárodečný stvol je spojkou mezi parietálním a viscerálním listem.

Na konci druhého týdne se také zakládají plodové obaly chorion a amnion. Chorion je tvořen z parietálního listu extraembryonálního mezodermu společně s oběma vrstvami trofoblastu. Amnion pochází z viscerálního listu spolu s amniovým epitelem.

## PRO ZÁJEMCE

V této fázi je hojně tvořen lidský choriový gonadotropin (hCG). HCG je tvořen syncytiotrofoblastem záhy po začátku zahníždění (asi 8 den) a do 6. měsíce udržuje činnost žlutého tělíska. Už asi 14 den může být zjištěn v moči. Těhotenské testy pracují na imunologickém principu stanovení jeho beta podjednotky. V syntetické formě je užíván při asistované reprodukci. Mimo těhotenství je markerem nádorů vycházejících z trofoblastu.



Decidua (sliznice dělohy) se mění. Deciduální buňky odpovídají na přítomnost syncytiotrofoblastu deciduální přeměnou (reactio decidualis). Ta spočívá ve změně tvaru z vřetenovitého na polyedrický a v nahromadění lipidů a glykogenu. Buňky v bezprostřední blízkosti syncytiotrofoblastu jsou do něj časem zavzaty a slouží k výživě zárodka Decidua tvpří:

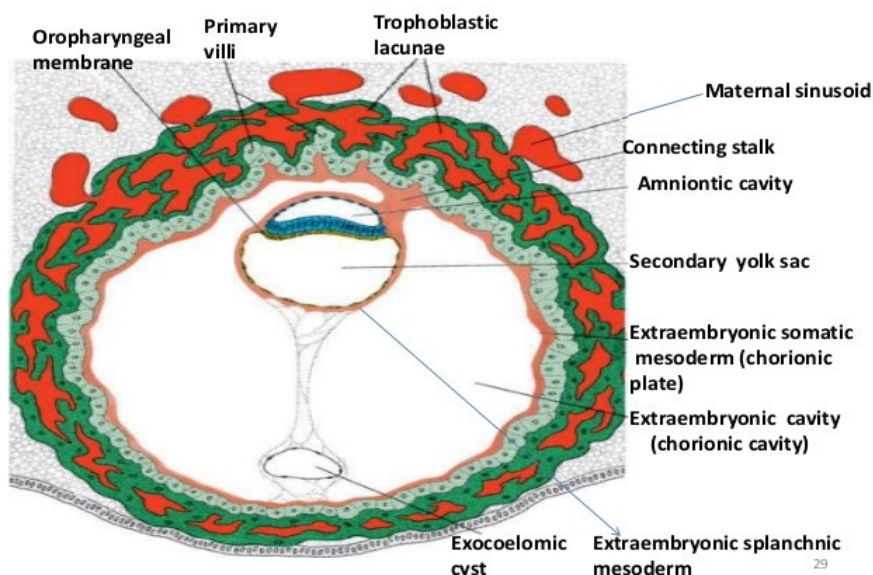
- decidua basalis –v hloubce implantačního místa, vytvoří mateřskou část placenty
- decidua capsularis –kryje zárodek/plod
- decidua parietalis –zbývající část

Krev se vylévá do trofoblastických lakun, lakuny splývají v lakunární síť a jsou základem budoucích intervillózních prostorů placenty. Krev do lakun je přiváděna cestou aa.spirales, přiváděné živiny se stávají dostupnými pro zárodek, zplodiny metabolismu mohou být odváděny. V tento okamžik mluvíme o počátku uteroplacentárního oběhu.

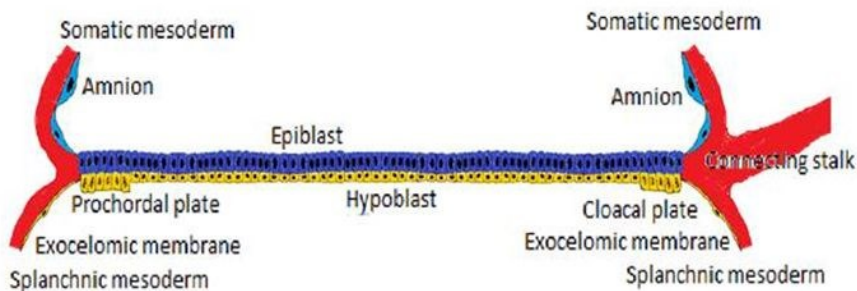
12-14 den entoderm zárodečného terčíku postupně přerůstá na stěnu primárního žlutkového váčku. Primární žlutkový váček se zaškrtlí a mění se na exocoelomovou cystu, která postupně splyne se stěnou dutiny. Primární žlutkový vak se mění na sekundární žlutkový váček. Část entodermových buněk v přední oblasti zárodečného terčíku se ztlušťuje v tzv. prechordální ploténku (součást budoucí oropharyngové membrány).

Mezoderm je rozdělen na 2 vrstvy:

- extraembryonální splanchnický mezoderm - na vnějším povrchu sekundárního žlutkového vaku (viscerální list)
- extraembryonální somatický mezoderm - na vnitřním povrchu choriové dutiny a vnějším povrchu amniové dutiny (parietální list)



Obrázek 37: Vývoj embrya.. 12 až 14 den



Obrázek 38: Prechordální ploténka.

### 3.4 Organogeneze



#### K ZAPAMATOVÁNÍ

Organogeneze jsou procesy vedoucí k růstu a vývoji orgánových základů. Blastogeneze + organogeneze = embryogeneze. Embryogeneze = vývoj zárodku člověka .....od vzniku zygoty po asi 8T po fertilizaci.

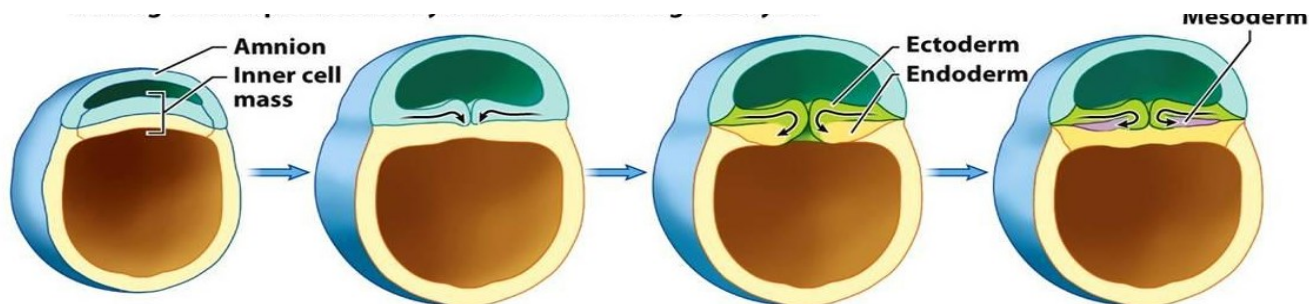
Ve třetím týdnu vývoje dochází k několika zásadním procesů vývoje:

- proces gastrulace - vývoj třetího zárodečného listu – mezodermu
- proces notogeneze - vývoj chorda dorsalis jako axiálního (osového) útvaru
- proces neurulace - diferenciaci neuroektodermu, neurální trubice a crista neuralis jako základ CNS a PNS

#### Gastrulace

Před gastrulací vypadá zárodečný terčík lidského embrya jako placička tvořená pouhými dvěma vrstvami (hypoblastem...primitivní endoderm a epiblastem...primitivní ektoderm)| V procesu gastrulace se uplatňují mechanismy buněčné migrace, výběrové dělení některých skupin buněk a další mechanismy. Vrstvy gastruly se postupně transformují v tzv. zárodečné listy - entoderm, ektoderm a mezoderm.

Na počátku gastrulace v budoucí kaudální oblasti zárodečného terčíku se proliferující buňky epiblastu posunují ke střední čáře – lineární ztlustění = primitivní proužek. Primitivní proužek - podélný val v raném zárodku ptáků a savců, jenž definuje osu hlava-ocas a následně dává vzniknout primitivní brázdě. V ose primitivního proužku vzniká - podélný otvor = primitivní brázda (tou migrují buňky budoucího zárodečného mezodermu a entodermu). Primitivní proužek je vepředu zakončen primitivním (Hensenovým) uzlem. Primitivní uzel (Hensenův) je organizátorem vzniku gastruly, je zhuštěním buněk směrem kraniiálním a je zakončený prohloubením – primitivní jamkou. Buňky vstupují Hensenovým uzlem dovnitř embrya a migrují do míst svého cílového určení. Ty buňky, které projdou, vytvoří (v prostoru mezi epiblastem a hypoblastem) základ pro endoderm (entoderm) a mezoderm. Ty buňky, které neprojdou a zůstanou v epiblastu, se označují jako ektoderm.



Obrázek 39 : Gastrulace.

## PRŮVODCE STUDIEM

K tomuto procesu je důležité si uvědomit, že všechny tři zárodečné listy vznikají z epiblastu a nikoliv z hypoblastu - ten je totiž zatlačen migrujícími epiblastickými buňkami, které vytváří intraembryonální endoderm.

---



Výsledkem gastrulace je tedy trilaminární zárodečný terčík. Třetí zárodečný list mezoderm vzniká oddělením buněk z chordomezodermového výběžku, z primitivního proužku a uzlu a vyplňuje prostor mezi entodermem a ektodermem. Výjimkou je faryngeální a kloaková membrána (ektoderm naléhá na entoderm bez mezodermu).

## K ZAPAMATOVÁNÍ

Všechny tkáně a orgány v lidském těle vznikají ze tří základních zárodečných listů – deriváty zárodečných listů.

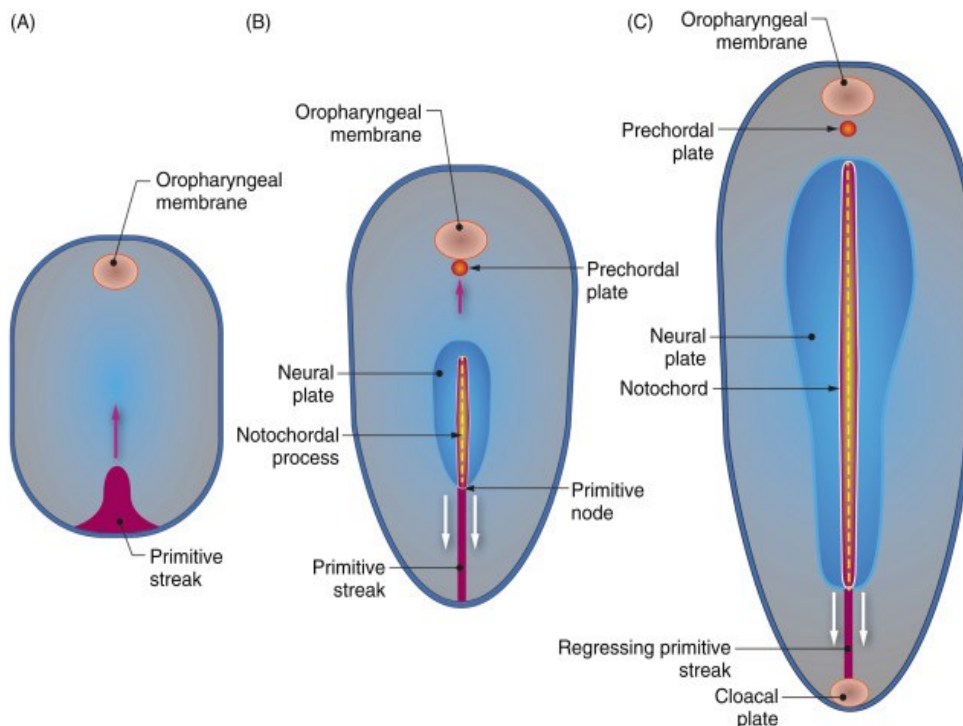
---



### Notogeneze

Notogeneze je procesem vzniku notochordu = struny hřbetní. Část buněk vnikajících primitivní brázdou do spodní části embrya se stáčí směrem k tzv. prechordální ploténce.....chordomezodermový výběžek. Zastaví se u prechordální ploténky a vytvoří hlavový úsek notochordu. Následně sice nakrátko zaniká, ale později se opět zvýrazňuje a tvoří pevnou osu vedoucí od Hensenova uzlu (na jenom konci brázdičky) až po prechordální ploténku. Část výběžku má trubicovitý tvar - chordový kanál (Lieberkühnův) – jeho spodní stěna se ve stadiu 18 dní postupně proděraví, takže vznikne samostatná chordová ploténka. Tyčinkovitá struktura tvořící osu embrya a je základem chorda dorsalis. Při oddělování vznikne v místě primitivní jamky směrem do žloutkového váčku dočasná komunikace s amniovým váčkem – canalis neurentericus.



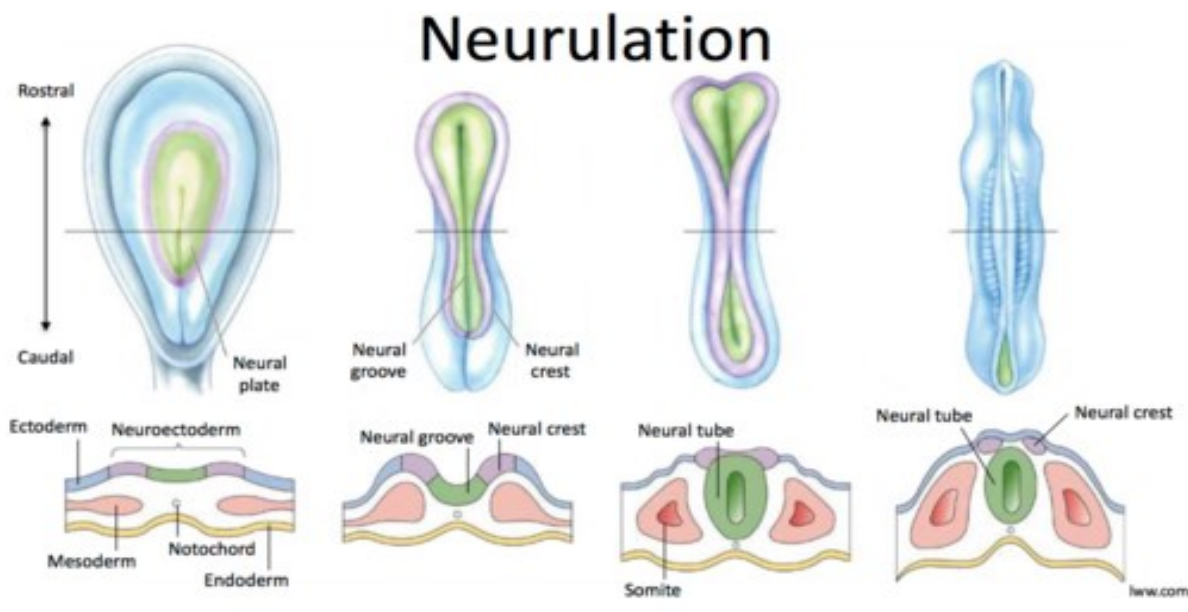


Obrázek 40: Notogeneze.

Entoderm žlutkového vaku vybíhá kaudálně za kloakální membránou v trubicovité výběžek směřující k zárodečnému stvolu. Útvar tvoří allantois. V pozdějším vývoji zaniká a částečně se podílí na vývoji močového měchýře.

### Neurulace

Embryonální stadium, v němž vzniká neurální trubice, se nazývá neurula – vlastně je to však pozdní gastrula. Vznik neurální trubice přímo souvisí se vznikem chordy. Ektoderm ležící nad chordou začne díky neurální indukci tloustnout a formuje se nejprve tzv. neurální ploténka, jejíž tkáň se označuje jako neuroektoderm. Tím začíná celý proces neurulace. Následně se buňky nervové ploténky propadají, vzniká neuralní rýha. Okraje ektodermu nad ní („neurální valy“) se začnou vzájemně přibližovat a nakonec splývají, čímž vzniká pod ektodermem dutá neurální trubice (uvnitř je neurální kanálek). Neurulace probíhá poněkud odlišně v hlavové části, než ve zbytku těla. Neurální rýha se prohlubuje a neurální valy se přibližují k sobě až dojde k uzavření neurální trubice. Část neuroektodermu se odděluje ve formě neurální liště - crista neuralis. Neurální trubice je otevřená na obou koncích – neuroporus anterior, posterior. Kraniální část trubice se začíná rozčleňovat na 3 vácčky. Koncem 4. týdne se uzavírá nejprve neuroporus anterior poté i posterior.



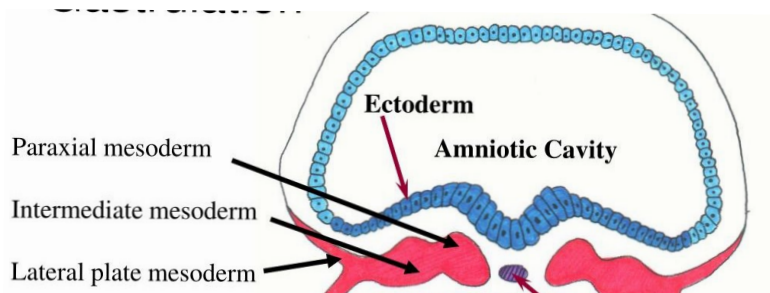
Obrázek 41: Průběh neurulace.

Mezoderm se rozdělí na 3 části:

1. Paraxiální mezoderm - leží těsně po stranách chorda dorsalis, je segmentovaný, skládá se z jednotlivých (prvo)segmentů neboli somitů. Koncem třetího týdne se vytvoří 1 až 3 somity.

2. Intermediální mezoderm - je vložen mezi paraxiální a laterální, proto se též někdy označuje jako stopka prvosegmentu. Diferencuje se z něj nefrotom jako základ pro vývoj močového systému.

3. Laterální mezoderm - není segmentovaný, tvoří jednoduchou ploténku, která se postupně rozděluje na dva listy: parietální - somatopleuru, která naléhá na ektoderm a viscerální - splanchnopleuru, která sousedí s entodermem. Mezi nimi je dutina coelomová (pravý embryonální coelom), která probíhá po obou stranách embrya, v kaudální části se v krátkém úseku otevírá a komunikuje zevně s dutinou exocoelomovou (choriovou). Kranálně se pravá a levá coelomová dutina spojují jako perikardová dutina, která leží před faryngeální membránou.



Obrázek 42: Mezoderm.

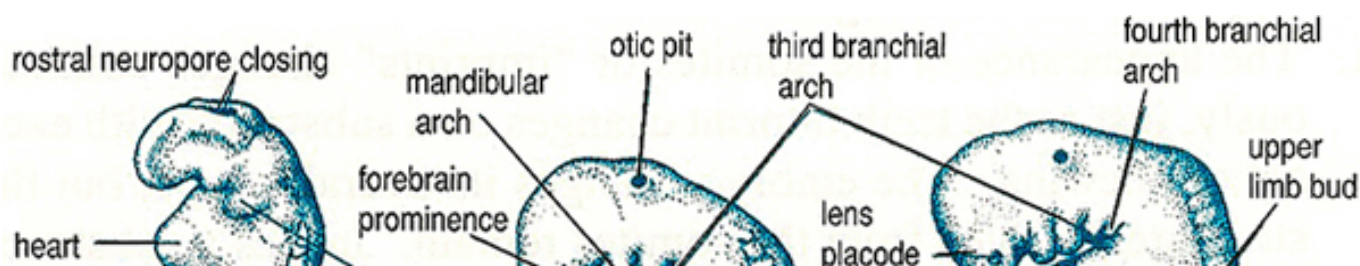
Koncem 3. týdne jsou vytvořeny somity, základ srdeční trubice, začíná formování neurální trubice. Během 4. týdne se uzavírá neurální trubice, dochází k zvedání zárodečného terčíku do amniotické dutiny a jeho odškrcení od žlutkového váčku. Zárodečný terčík roste do délky a klene se do dutiny amniotického váčku. Vzniká primitivní střevo – přední, střední, zadní. Dochází ke značným změnám zevního tvaru embrya, ke vzniku hlavového (kranioální) a ocasního (kaudální) záhybu a dvou laterálních záhybů ohnutí zárodku. Vznikají také končetinové pupeny, žaberní oblouky.

V entodermu se objevují záhyby, které oddělují původní žlutkový váček od primitivního střeva. Jednoduchá trubice je dělená a 3 oddíly:

- Přední střevo – ukončené oropharyngovou membránou
- Střední střevo – komunikuje se žlutkovým váčkem
- Zadní střevo – ukončené kloakální membránou

V oblasti zadního střeva koncem 4. týdne objevují 2 výchlipky, a to laryngotracheální – základ dýchacího ústrojí a jaterní. Paraxiální mezoderm se diferencuje v somity, intermediální mezoderm v nefrotomy – základ urogenitálního traktu. Laterální mezoderm se roztupuje, dutina pravého embryonálního coelomu (komunikuje s extraembryonálním coelomem). V kranioální části coelomové dutiny vzniká dutina perikardová, hrbol srdeční na povrchu embrya, základ srdečních komor. Vzniká základ pupečníku. Pupek je hranice mezi embryem a extraembryonálním prostorem.

Postupným přibíváním somitů, které se rýsují na zevním povrchu embrya do 6. týdne se mění zevní tvar embrya. Pokračuje uzavírání neurální trubice a již koncem 4. týdne dochází k vymizení neuroporus anterior i posterior. V krční části jsou na povrchu patrné čtyři žaberní oblouky (označené římskými číslicemi) a mezi nimi ektodermální žaberní rýhy. Z prvé žaberní rýhy vzniká základ zevního ucha a další tři tvoří přechodně prohlubeninu - sinus cervicalis.



Obrázek 43: Změny zevního tvaru embrya.

V průběhu pátého týdne můžeme pozorovat rozvoj mozkových váčků, vývoj obličej. Zvětšuje se hlavová část embrya, v jejíž oblasti se rýsují základy smyslových orgánů a to jako plakoda čichová, oční a ušní. Zevně vidíme nápadné týlní ohnutí embrya. Funguje kardiovaskulární systém, rozvíjí se urogenitální lišty – základ mezonefros

V šestém týdnu můžeme pozorovat na končetinách prstové ploténky, velkou hlavu, ušní hrbolky – základ vnějšího ucha vč. Boltce a dochází k napřimování embrya. Také oko se stává zřetelným díky nahromadění očních pigmentů. Na laterální straně embrya se v oblasti tzv. končetinové lišty tvoří ploutvičkovité základy nejprve pro horní končetinu a o něco později pro dolní končetinu. Tyto základy se prodlužují a koncem 7. týdne vzniká ohnutí loketní a kolenní V hrudní části se rýsují na povrchu dvě vychlípeniny - hrbol srdeční a hrbol jaterní. Koncem embryonálního období se zvětšováním tělních dutin tyto hrboly vymizí. Na kaudální části embrya pozorujeme v první polovině embryonálního života ocasní výběžek.

V sedmém týdnu stáří vidíme naznačení meziprstních štěrbin horních končetin a v 8. týdnu se oddělují samostatné prsty, nejprve na horní a pak na dolní končetině. Začíná osifikace dlouhých kostí, proběhne fyziologická herniace střeva do pupečníku, je redukována komunikace žloutkového vaku a střeva.

V osmém týdnu jsou vytvořeny téměř kompletní ruce a nohy, vznikají oční víčka. Pohlaví stále nelze rozlišit na základě stavby zevních pohlavních orgánů.

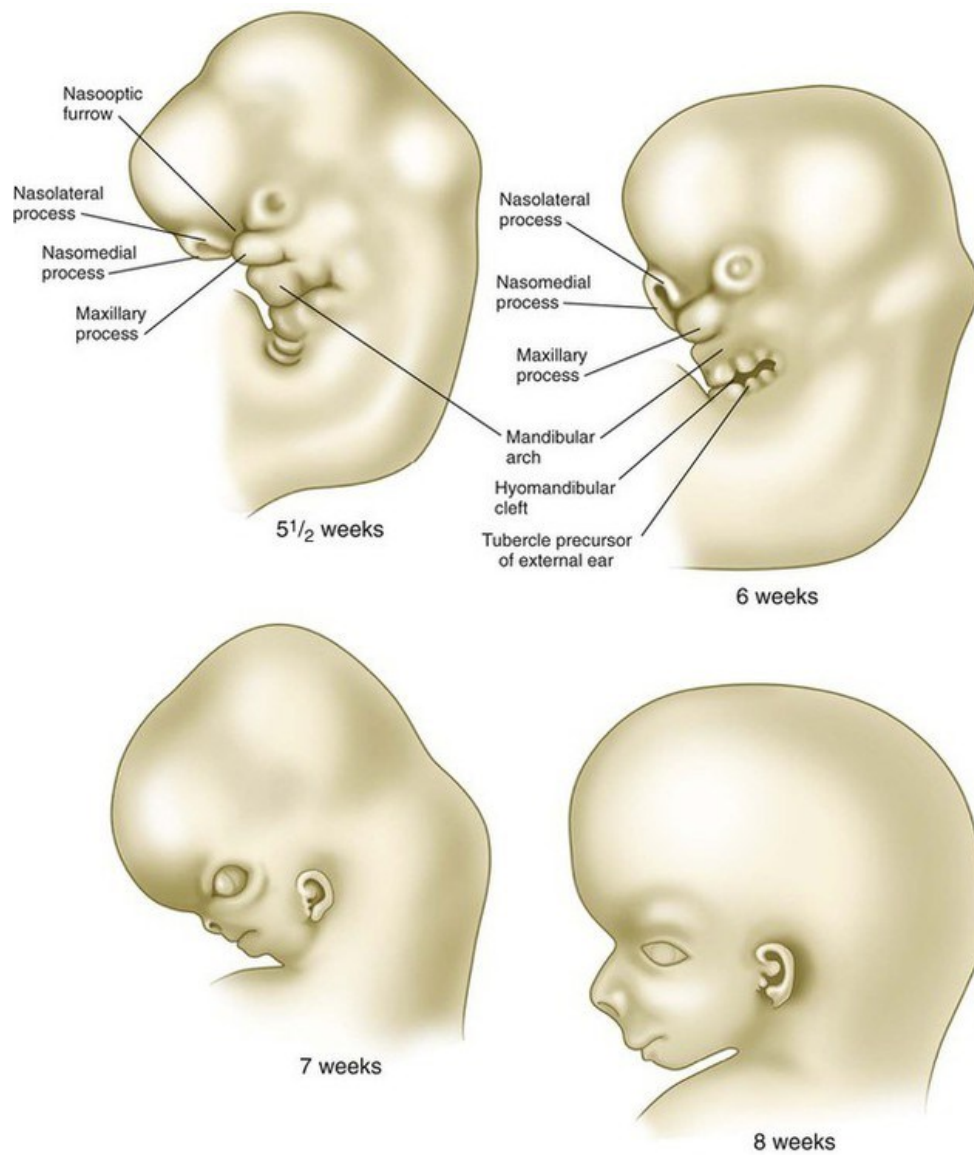


### PRO ZÁJEMCE

Změny velikosti v embryonálním období. Vývoj jednotlivých částí těla není proporcionální. Ze začátku roste hlavová část embrya a trup, ke konci embryonálního období tvoří hlava asi 1/2 délky celého těla a končetiny jsou relativně krátké. V průběhu fetálního období se zvětšují končetiny a velikost trupu v porovnání s velikostí hlavy více. U novorozence

hlava tvoří asi  $\frac{1}{4}$  celkové délky, postnatálně ještě pokračuje tento vývoj, neboť dospělá hlava odpovídá  $\frac{1}{8}$  celého těla.

---



Obrázek 45: Vývoj obličejové části.

## **Deriváty zárodečných listů:**

### **Ektoderm**

- Epidermis
- Kožní adnexa
- mléčná žláza
- Epitel dutiny ústní a nosní
- Epitel anální a zevního genitálu
- Zubní sklovina
- Adenohypofýza
- Spojivka, epitel rohovky a čočka
- Zevní zvukovod
- Blanitý labyrint vnitřního ucha
- Čichový epitel

### **Entoderm**

- Epitel a velké žlázy trávicího traktu (játra, slinivka)
- Epitel dýchacího traktu
- Cavitas tympani a tuba auditiva
- Tonsily
- Glandula thyroidea
- Glandulae parathyroideae
- Thymus
- Močový měchýř
- Urachus (vazivový pruh spojující vrchol močového měchýře s pupkem, fixující močový měchýř ke stěně tělní)

### **Mezoderm**

#### Paraxiální - somity

- Sklerotom - axiální skelet
- Myotom - kosterní svaly
- Dermatome - corium kůže

#### Intermediální - nefrotomy

- Močový a pohlavní systém

#### Laterální - viscerální list

- Viscerální list mezotelu
- Hladká svalovina
- Myokard
- Cévy krevní a lymfatické
- Krev a lymfa
- Lymfatické orgány, slezina

- Kůra nadledviny
- Část gonád

Laterální - parietální list

- Parietální list mezotelu a přilehlé vazivo

## Neuroektoderm

Neurální trubice

- CNS - mozek, spinální mícha
- Retina
- Neurohypofýza
- Epifýza

Crista neuralis

- PNS - cerebrospinální ganglia , autonomní ganglia, periferní nervy
- Dřeň nadledvinek, Paraganglia, Melanocyty
- Mozkomíšní obaly

## PRO ZÁJEMCE

Mezenchym je embryonální "pojivová tkáň". Vzniká migrací buněk z pozdního mezodermu (vzácněji ektodermu), vyplňuje štěrbiny mezi zárodečnými listy. Odlišuje se řídkou až síťovitou texturou. Mezenchym se diferencuje v řadu definitivních tkání: hlavně pojivové tkáně - vazivo, chrupavka a kost, krevní a lymfatické cévy, zubní tkáň mimo sklovinu, endotel přední komory oční. Někdy je tento pojem vypouštěn nebo je zahrnut pod pojem mezoderm.



## 3.5 Fetogeneze



## K ZAPAMATOVÁNÍ

Fetogeneze odpovídá procesům vývoje od 9T do porodu. V této fázi sledujeme vývoj jednotlivých orgánových soustav samostatně. Morfologické procesy nejsou porodem ukončeny a pokračuje vývoj orgánových soustav i po porodu – postnatální období. Celý vývoj jedince od početí do smrti je ontogeneze.

## PRŮVODCE STUDIEM

Následující odstavce jsou věnovány vývoji konkrétních soustav. Je zde obsažen pouze výběr několika soustav a ještě je obsah značně zestručněn.

Studentovi se tím nabízí možnost nahlédnout do tohoto složitého tématu embryologie, jedná se o nepovinnou pasáž. V případě zájmu odkazují na doplňující literaturu.



### Kosterní systém - axiální skelet

Kostra páteře vzniká ze somitů paraxiálního mezodermu – sklerotomu. Buňky sklerotomů migrují směrem k chordě, buněčné elementy obklopují chordu dorsalis a vytvářejí jednotný sklerotom. Sklerotomy se diferencují ve směru kraniokaudálním na dvě poloviny: kraniální světlejší je tvořena řidčeji uspořádanými buněčnými elementy a kaudální je tmavší s hustěji uspořádanými buňkami. Dále dochází ke spojování těchto polovin tak, že kraniální část kaudálního sklerotomu se spojuje s částí kaudální poloviny kraniálního sklerotomu a tyto dvě spojené části dávají vznik obratlovému tělu. Ze zbývající části tmavší kaudální poloviny sklerotomu vzniká meziobratlový disk. Chorda dorsalis se v místě vznikajícího obratlového těla postupně zaškrcuje, až zanikne úplně. Zbytek chordy zůstává pouze v oblasti meziobratlových disků jako základ pro jádro disku (nucleus pulposus). Ze sklerotomu obratlů se tvoří také výběžky obratlů a v hrudní oblasti žebra. Sklerotom nejprve vytvářejí vazivový základ – chrupavka – osifikační centra. Myotomy tvoří krátké intervertebrální svaly a ty se upínají na sousední těla obratlů. Současně vyrůstají z dorzální aorty párové intersegmentální arterie, které leží na hranici mezi jednotlivými sklerotomy. Ze spinální míchy vystupují párové spinální nervy, které probíhají na úrovni střední části sklerotomu.

### Kosterní systém - lebka

Vyvíjí se převážně z hlavového mezodermu a mezenchymu. Neurokranium – báze lebeční, ploché kosti kalvy. Viscerokranium – obličejová část – vzniká převážně z žaberních oblouků.

Mezenchym dává vznik krvinkám, endoteliím, buňkám pojiv (fibroblast, žírná buňka, tuková buňka, chondrocyt, osteoblast a osteocyt, odontoblast) a hladké svalové buňce.

### Svalový systém - Příčně pruhované svalstvo

Výchozím materiálem pro jejich vývoj jsou myotomy, ty jsou segmentálně uspořádané a koncem 1 měsíce vývoje vysílají myotomy ventrální výběžky. Ty vrůstají do tělní stěny mezi základy kůže a somatopleuru. Každý myotom se rozdělí na epaxiální oddíl (dorsální) a hypaxiální oddíl (ventrální), pozůstatkem septa, které původně obě skupiny svalstva oddělovalo jsou fascie. Diferenciace myotomů probíhá kraniokaudálním směrem, v průběhu diferenciace se buňky myotomů přeměňují v myoblasty - myoblasty se seskupují v podélné sloupce a splývají v mnohojaderná syncytia - syncytia jsou základem svalových vláken a v



jejich cytoplazmě se diferencují příčně žíhané myofibrily. Těch postupně přibývá (nakonec vyplňují téměř celou cytoplazmu)

Epaxiální částí myotomů tvoří hluboké zádové svaly, spinokostální svaly. Hypaxiální částí myotomů tvoří mezižeberní svaly, většina krčních svalů, svaly trupu, svaly končetin. Svaly branchiálního původu (z žaberních oblouků) jsou svaly žvýkácí, mimické, svaly faryngu.

### **Svalový systém - Hladká svalstvo**

Tvoří se z viscerálního listu nesegmentovaného mezodermu - svalovina střevní trubice, trachey, bronchů, cév a urogenitálního systému, ale také z mezenchymu - svalovina cév hlavy a končetin a z neuroektodermu - svaly duhovky, musculus sphincter a dilatator pupillae, myoepitelové buňky kožních žláz

### **Svalový systém - Srdeční svalstvo**

Tvoří se z mezodermu splanchopleury. Myoblasty se přikládají na sebe, ale na rozdíl od kosterní svaloviny nesplývají v souvislé syncytium, ale spojují je navzájem specializované kontakty - interkalární disky.

### **Kůže - Epidermis**

Epidermis se diferencuje z povrchového ektodermu, je tvořena jednovrstevným kubickým epitelem, který se postupně přetváří v dvouvrstevný periderm – vrstevnatý dlaždicový epitel. Později povrchové buňky začínají rohovatět.

### **Kůže - Dermis**

Dermis se diferencuje se z laterálního somatického mezodermu, část z dermatomů. Od 11 týdne mezenchymové buňky začínají produkovat kolagenní a elastická vlákna. V pozdním fetálním období migrují z crista neuralis buňky do mezenchymu dermis: melanoblasty – melanocyty - produkce pigmentu.

**Kožní žlázy, vlasy, nehty, mléčné žlázy** vznikají z ektodermu (stratum germinativum epitelu), do hloubky rostou epitelové čepy, ty se diferencují a koncem 4 týdne jsou vytvořeny základy mléčných žláz - párové mléčné lišty. Na ventrolaterální straně trupu až na rudimentární ocas většina základů zaniká. V místě příštích bradavek prolifерuje epitelový základ na povrch i do hloubky, vznikají mohutný epitelový čep, v centru se buňky rozpadnou a to je základ hlavního mlékovodu. Od báze čepu bují nové čepy, základy dalších mlékovodů, na koncích rozšíření v pupenovitě výrůstky – základy alveolů. Vlasové folikuly jsou rozlišitelné od 20 týdne. První vlasy (lanugo) je ve fetálním období nahrazeny sekundárními vlasy a chlupy, v pubertě pak terciární vlasy (ohanbí, vousy). N se zakládají v desátém týdnu jako nehtová políčka jako ztlustění epidermis.

### **Vývoj jater**

Játra se vyvíjejí jako ventrální entodermová výchlípka kaudální části předního střeva: kranální část (větší) = pars hepatica -- játra, ductus choledochus a kaudální část = pars cystica – žlučník, ductus cysticus. Entodermové buňky prorůstají v pruzích do septum transversum (masa splachnického mezodermu mezi základem srdce a středním střevem)

a vytvářejí anastomující trámce - brzy se dostávají do těsného kontaktu s omphalomesenterickými a umbilikálními vénami, v této době je jejich stěna tvořena pouze endotelem, ten je rozrůstajícími buňkami roztláčován - vytváří se síť primitivních jaterních sinusoid. Z mezenchymu septum transversum se vytváří endotelové, Kupferovy, hemopoetické, vazivové buňky. Játra se rychle rozrůstají, vyplňují velkou část břišní dutiny, ve 3. měsíci vývoje představují až 10% celkové váhy. Od 7 týdne zde probíhá hemopoese do 6. měsíce. Produkce žluči je započata ve 12. týdnu, do duodena ve 13. týdnu po luminizaci.

### **Vývoj pharyngu, branchienní orgány**

Po stranách embryonálního faryngu mezi příštími žaberními oblouky jsou na vnitřní straně entodermové výchlípky a zvenku ektodermové vklesliny

1. výchlípka – epitel Eustachovy trubice, výstelka středního ucha
2. výchlípka – sinus tonsillaris (výklenek pro patrovou mandli)
3. výchlípka – gl parathyroidea inf., thymus
4. výchlípka – gl. parathyroidea sup., ultimobranchiální tělísko – parafolikulární b.

1. vkleslina - meatus acusticus externus, ekt. epitel bubínku - další vklesliny se překryjí výběžkem 2. žab. oblouku, stanou se součástí sinus cervicalis, - 1. branchiální membrána – bubínek

### **DALŠÍ ZDROJE**

Vacek Z. : Embryologie. Grada, 2006. 256 stran. ISBN 978-80-247-6999-8.

Slípka J., Tonar Z.: Základy embryologie. Karolinum, 2019. 140 stran. ISBN 9788024641799.



## 4 PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA



### **RYCHLÝ NÁHLED KAPITOLY**

Kapitola se věnuje původu vrozených vývojových vad, jejich vzniku vč. působení teratogenů v průběhu vývoje embrya a fétu. Popisuje metody, které mohou vést k odhalení takové vady v období intrauteriním. Popisuje rutinně prováděnou diagnostiku u těhotných žen, a to včetně doplňkových indikovaných metod. Dále se zabývá aspekty prevence vývojových vad.

---



### **CÍLE KAPITOLY**

Po prostudování této kapitoly bude student znát:

- co jsou to vrozené vývojové vady
  - jak vznikají
  - co jsou to a jak působí teratogeny
  - co je to kritické období vývoje
  - výčet screeningových metod u těhotných
  - laboratorní metody záchytu vrozených vývojových vad
  - co je to fetální léčba
  - v čem spočívá genetická prevence, rozdělení na primární a sekundárního
  - kde můžeme hledat genetickou poradnu a s čím poradna pomůže
- 



### **ČAS POTŘEBNÝ KE STUDIU**

2 hodiny

---



### **KLÍČOVÁ SLOVA KAPITOLY**

vrozená vývojová vada, teratogen, teratogeneze, teratologie, amniocentéza, alfa-feto-protein,

---

Prenatální diagnostika je dnes součástí medicínálního dohledu nad těhotenstvím a zahrnuje celou řadu vyšetřovacích metod s cílem odhalit případnou vadu vývoje embrya a plodu. Postnatální diagnostika pak diagnostiku doplňuje, ale týká se jedinců již narozených. Do spektra používaných vyšetřovacích metod patří metody biochemické, cytogenetické, molekulárně genetické či zobrazovací.

Prenatální diagnostika spadá do oboru preventivní medicíny, gynekologie a porodnictví a lékařské (klinická) genetiky. Všechny tyto obory se společně podílejí na vyhodnocení rizikových faktorů s důrazem na prevenci vzniku vrozených vývojových vad, doporučují nebo realizují genetické poradenství a prenatální léčbu. Léčba umožňuje zásahy pokoušící se napravit zjištěné vývojové poruchy ještě v průběhu intrauterinního života.

## K ZAPAMATOVÁNÍ

### 4.1 Vrozené vývojové vady

Vrozené vývojové vady (vvv) jsou odchylky od normálního prenatálního vývoje lidského jedince. Jedná se o takové odchylky, které překračují míru variability běžnou v populaci jsou pro svého nositele patologické. Vrozená vada může narušovat jak normální strukturu tkání a orgánů, tak jejich funkci. Vzniká na základě abnormálního ontogenetického vývoje, zapříčiněného genetickými faktory, faktory vnějšího prostředí či oběma skupinami faktorů.



Teratologie je vědní obor, který se zabývá vrozenými vývojovými vadami. Studuje mechanismus vzniku vad (teratogenezi) a zkoumá jaká vnější agens (teratogeny) takový proces vzniku vad spouštějí.

Rozdělení vvv podle četnosti:

- vvv s vysokou frekvencí – 1:102 (1:200 – 400 porodů) – srdeční vady
- vvv se střední frekvencí – 1:103 (1:500 – 3000 porodů) – rozštěpové vady dutiny ústní, CNS, vady urogenitálního systému
- vvv s nízkou frekvencí – 1:104 (1:10000 porodů) – vady dýchacího ústrojí, kůže

#### 4.1.1 VZNIK VVV

Příčiny vvv:

- chromozomální a genetické faktory (10 – 15 %)
- vlivy prostředí, tj. zevní faktory (10 – 15 %)
- multifaktoriální (70 – 80 %)

**Chromozomální vlivy** jsou reprezentovány hlavně odchylkami v počtu chromozomů, anebo také ve struktuře chromozomů.

- autosomy (trisomie 21 – Downův sy., trisomie 18, monosomie chromozomů)
- gonozomy (Klinefelterův sy, Turnerův sy.)
- změna (mutace) pouze jednoho genu – asi 10 % všech vývojových poruch u člověka

Vnější vlivy reprezentovány **teratogeny** jsou faktory způsobující vznik vvv nebo mohou vzniku určité vvv napomoci. Nicméně i působení teratogenu je u daného jedince genetikou ovlivněno. Teratogenní efekt je modifikován genotypem konkrétního jedince. Existují 3 hlavní skupiny teratogenů: chemické, fyzikální a biologické. Chemické a fyzikální viz kapitoly Mutace. K chemickým mutagenům je nutné ještě přidat alkohol, který může vyvolat fetální alkoholový syndrom. A také kouření, drogy (kokain), dopingové látky (steroidy), cytostatika a další léky (antiepileptika, antibiotika, warfarin, ACE-inhibitory)

Mezi biologické teratogeny patří některá infekční agens, příklady udává následující tabulka.

<u>Infekční agens</u>	<u>Typ vrožené vady</u>
<b>Rubeolla</b>	katarakta, hluchota, VCC, mikrocefalie, mentální retardace
<b>Cytomegalovirus</b>	mikrocefalie, chorioretinitida, hluchota, hepatosplenomegalie
<b>Varicella zoster</b>	mikrocefalie, chorioretinitis, defekty končetin, mentální retardace, katarakta
<b>Parvovirus B-19</b>	hydrops plodu, anemie, selhání srdce
<b>Virus hepatitidy</b>	biliární atrezie, poškození jater
<b>Virus chřipky</b>	riziko poruch uzávěru CNS
<b>Virus Coxsackie</b>	fetální pankreatitida, meningoencefalitida
<b>Virus HIV</b>	imunodeficience, dysmorfie
<b>Treponema pallidum</b>	poruchy vývoje zubů, hydrops plodu, IUGR, chorioretinitida
<b>Toxoplasma gondii</b>	hydrocefalie, mikrocefalie, chorioretinitida, slepota,

Tabulka 3: Biologické teratogeny.

#### 4.1.2 PŮSOBNÍ TERATOGENŮ

##### 1. Prediferenční období, blastogeneze (1. a 2. týden)

Při poškození jen několika buněk, embryo díky svému potenciálu ztrátu kompenzuje a nevznikne malformace.

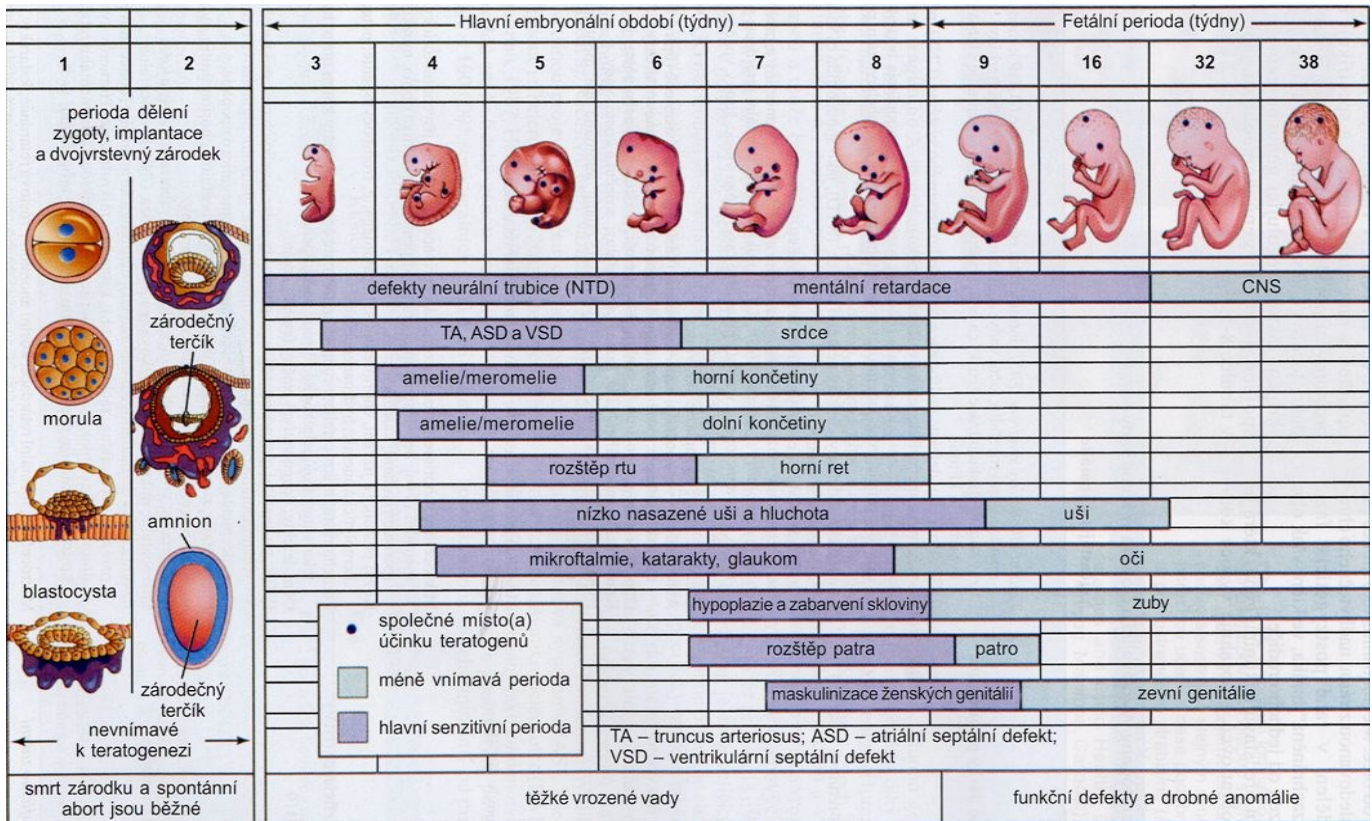
Při poškození všech buněk embrya, zanikne celý zárodek. V tomto období zaniká přirozenou cestou nejvíce embryí - asi 50 % z počatých. Příčinou přirozených ztrát je v naprosté většině zánik geneticky defektních, převážně aneuploidních embryí. Geneticky defektní embrya vznikají z aneuploidních oocytů nebo spermií – chybami mitózy v průběhu prvních dělení oplozeného vajíčka. Zanikají také embrya poškozená exogenními faktory.

##### 2. Embryonální období, organogeneze (3. – 8. týden)

V období do 8T vzniká většina vrozených vývojových vad. Většina teratogenů je velmi účinná. Každý orgán prochází obdobím, kdy je k působení teratogenů nejcitlivější = kritické období. Posloupnost kritických period, které indikují období s největší pravděpodobností vzniku vrozené vady určitého orgánu nebo orgánové soustavy popisuje následující obrázek. Typ postižení zárodku je tak určován jednak typem škodliviny, jednak obdobím vzniku vady, kdy noxa působí.

### 3. Fetální období (od 3. měsíce)

Citlivost k působení teratogenů klesá, vzniká méně vrozených vývojových vad nebo bývají méně závažné. Vnímavost některých orgánů přesto zůstává zachována do pozdních fází těhotenství (mozeček, kůra mozku, některé urogenitální struktury). Zejména ve 3. trimestru gravidity vznikají některé z funkčních postižení jako jsou např: poruchy růstu, zpomalení psychomotorického vývoje, cyanóza, zvýšená krvácivost, suprese kostní dřeně, anémie, granulocytopenie, stimulace tvorby inzulinu s poškozením pankreatu, suprese funkce nadledvin, pulmonální hypertenze, předčasný uzavěr ductus arteriosus, hypotenze u plodu, bradykardie u plod.



Obrázek 46: Působení teratogenů a vnímavost embrya a fétu.

## 4.2 Prenatální diagnostické metody

<p><b>I. trimestr</b></p> <p><b>Biochemie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sérový <b>PAPP A</b>, těhotenský plasmatický protein A</li> <li>• volný <b>β-hCG</b>, (podjednotka hCG)</li> </ul> <p><b>UZ:</b> průkaz těhotenství, určení počtu plodů, místa jejich implantace, velikost plodu</p> <p><b>UZ vyšetření zaměřené na screening Downova syndromu (11.-13. týden), lékař s certifikací:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• velikost šijového projasnění = NT (nuchální translucence),</li> <li>• přítomnost nosní kůstky</li> </ul>	<p><b>II. trimestr</b></p> <p><b>Biochemie: Tripple test</b> (pokud nebyl proveden test v I. trimestru)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AFP</b>, α-fetoprotein</li> <li>• <b>hCG</b>, lidský choriový gonadotropin</li> <li>• <b>uE3</b>, nekonjugovaný estriol</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>AFP</th> <th>uE3</th> <th>hCG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zvýšené riziko DS</td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↑</td> </tr> <tr> <td>Trizomie 18</td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td>Defekt NT</td> <td style="text-align: center;">↑</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Stanovení Rh protilátek, infekce</p> <p><b>UZ (18.-20. týden): vyhledávání VV</b> (hypotrofie plodu, defekty nervové trubice, anomálie močového ústrojí, defekty břišní stěny, srdeční vady, končetinové vady, obličejové defekty včetně rozštěpů)</p>		AFP	uE3	hCG	Zvýšené riziko DS	↓	↓	↑	Trizomie 18	↓	↓	↓	Defekt NT	↑		
	AFP	uE3	hCG														
Zvýšené riziko DS	↓	↓	↑														
Trizomie 18	↓	↓	↓														
Defekt NT	↑																
<p><b>III. trimestr UZ (30.-32. týden) růst plodu, uložení a funkce placenty</b></p>																	

Obrázek 47: Harmonogram běžného těhotenského screeningu.

### 4.2.1 BIOCHEMICKÁ VYŠETŘENÍ

Provádí se ze séra a moči těhotných žen ke zjištění přítomnosti látek, které mohou signalizovat vývojovou poruchu plodu. Stanovuje se: alfa-fetoprotein – 16. týden v krvi matky a případně v plodové vodě zjišťuje v rámci vyhledávání vrozených chorob plodu např.: poruchy uzávěru nervové trubice, Downovův sy., trisomie 18, a to s efektivitou záchytu 55 – 75%, hCG (choriongonadotropin), UE3 (nekonjugovaný estriol), DIA (dimerický inhibin A).

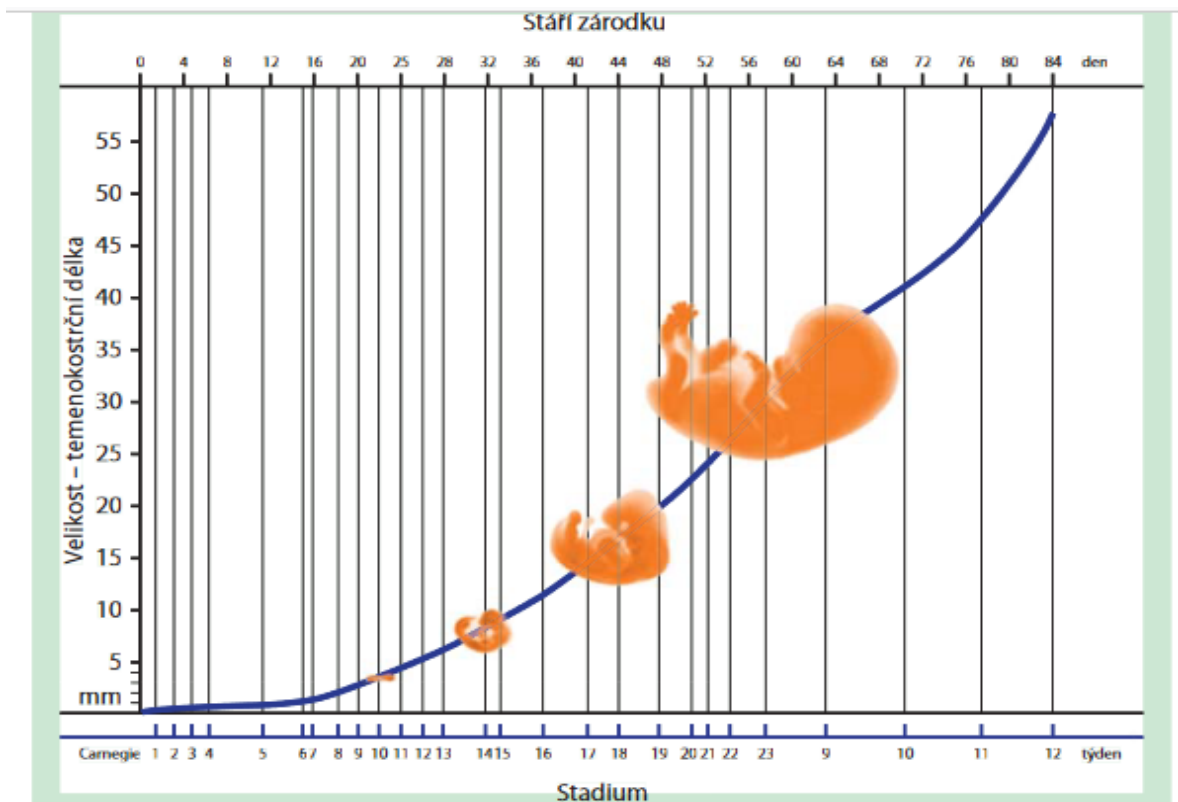
### 4.2.2 ZOBRAZOVACÍ METODY

Ultrazvukovým vyšetřením se určí velikost embrya nebo fétu a jeho stáří. Dále je hodnocena celková stavba plodu se zaměřením na zjištění závažných vývojových vad. Podrobně je zkoumán vzhled lebky, struktury mozku, břišní stěny, trávicí trakt, močové

cesty, končetiny, srdce a měří se srdeční frekvence. Poté se věnuje pozornost vyšetření ukazatelů genetických vad. Kombinace některých těchto ukazatelů se používá při výpočtu rizika chromozomální vady.

Temenokostrční délka = délka v sedu, délka embrya od temene po kostrč, měří se u embryí, kde se teprve začínají formovat končetiny. Je to nejpřesnější parametr ke stanovení stáří plodu a používá se k výpočtu termínu porodu.

Temenopatní délka = délka ve stoje, délka od temene po patu, u plodu s vyvinutými dolními končetinami.



Obrázek 48: Velikost temenokostrční.

Určení stáří se provádí podle velikosti a podle zevních znaků - Carnegie klasifikace. "Carnegie stage," - 23 stádií lidské embryogeneze, od stádia 1 (oplozené vajíčko) do stádia 23 (8 týdnů po oplození).





Obrázek 49: Carnegie klasifikace.

Nuchální translucence (NT) je podkožní nahromadění tekutiny v zátylku plodu a jeho zvýšení může poukazovat na možnost chromozomální abnormality, genetického syndromu nebo srdeční vadu plodu.

Nosní kůstka (NB) – hodnotí se přítomnost či nepřítomnost nosní kůstky na ultrazvuku. Přítomnost NB výrazně snižuje riziko chromozomálních abnormalit u plodu.

Frontomaxilární - FMF úhel – úhel, který svírá profil plodu s horní čelistí. Napomáhá při určení rizika chromozomální vady u plodu.

Trikuspidální chlopeň - event. trikuspidální regurgitace, a průtok v ductus venosus (žilní spojka).

Intrakraniální translucence (IT) - tento ukazatel nám pomáhá odhalit eventuelní rozštěp páteře již v I. trimestru gravidity.

Tyto ukazatelé mohou být abnormální v případě chromozomální abnormality nebo mohou signalizovat srdeční vadu plodu. Srdeční frekvence je ukazatelem funkce srdce plodu a používá se při výpočtu rizika chromozomálních vad u plodu.

### 4.2.3 DOPLŇKOVÁ VYŠETŘENÍ

Jedná se obvykle o invazivní metody, které nejsou prováděny běžně, ale jsou indikovány při podezření na vvv. Cílem je obvykle odběr vzorku (plodové vody, tkáně) na další vyšetření.

**Amniocentéza** – získání a vyšetření vzorku plodové vody z amniové dutiny. Provádí se jehlou přes stěnu břišní pod kontrolou ultrazvukem mezi 15. – 16. týden (biochemický rozbor plodové vody a cytogenetické vyšetření buněk v ní obsažených – 99% efektivita zjištění Downova sy, trisomie 18 a defektu uzávěru nervové trubice). Riziko potratu po výkonu je menší než 1 %

**Biopsie choria** – provádí se dříve než amniocentéza mezi 10. a 13 týdnem. Provádí se speciální jehlou přes dutinu břišní pod ultrazvukovou kontrolou, je zacíleno na cytogenetické vyšetření choriových klků. Efektivita viz amniocentéza. Výhodou odběru choriových klků oproti amniocentéze je možnost časnější diagnostiky, riziko výkonu je stejné jako v případě amniocentézy.

**Kordocentéza** – odběr fetální krve z pupečníku (v. umbilicalis) ke stanovení karyotypu lymfocytů, k virologickému a imunologickému vyšetření.

Vyšetření lze provádět až relativně později – obecně od 18. gestačního týdne. Punkce pupečníku a odběr fetální krve z pupečnickové vény se provádí speciální jehlou pod ultrazvukovou kontrolou. Získané krevní elementy (lymfocyty plodu) lze opět užít k vyšetření karyotypu plodu či pro molekulárně genetické vyšetření. Karyotypizace lymfocytů plodu je velmi rychlá, výsledky jsou k dispozici během 48–72 hodin. Kordocentézu lze tak s úspěchem použít pro opakované – rychlé vyšetření karyotypu, pokud předchází odběr s kultivací (amniocentéza, ) selhal nebo přinesl nejednoznačné výsledky. Krev plodu je cenným diagnostickým materiálem, který lze mimo jiné použít ke stanovení krevní skupiny plodu, diagnostice aloimunizace plodu, infekce plodu či k diagnostice některých dědičných chorob a poruch (např. Hemoglobinopatie). Dále umožňuje samozřejmě i vyšetření imunologické (průkaz protilátek) a biochemické (ionty).

Riziko výkonu je ve zkušených rukách srovnatelné s rizikem amniocentézy (pod 1 % fetálních ztrát).

Punkce pupečníku se užívá jako přístupu v rámci intraumbilikální transfuze, což je terapeutický výkon (prenatální terapie) prováděný například v případě aloimunizace plodu (často inkompatibilita v Rh systému).

**Fetoskopie** – zavedení jehlového fetoskopu s optikou do amniové dutiny z malého řezu v břišní stěně (prohlížení a současně odběr vzorků - kůže, játra, svaly). Provádí se nejčastěji v 18.–20. týdnu, riziko výkonu 3–10 %. Právě z důvodu vysokého rizika se dnes již jako čistě diagnostická metoda prakticky nepoužívá.

### **Laboratorní vyšetřovací metody:**

**Preimplantační prenatálně genetická diagnostika** – využívá se při metodách asistované reprodukce (vyšetření gamet, pólových tělísek, blastomer).

### **Vyšetření karyotypu (cytogenetické vyšetření)**

Zkoumá sestavu chromozomů (počet, tvar, struktura), případně stanoví přítomné chromozomové aberace. Hlavní vyšetřovací metody: klasická cytogenetická analýza

chromozomů barvených G-pruhováním nebo jinými barvicími technikami nebo fluorescenční in situ hybridizace (FISH) - molekulárně cytogenetická vyšetření.

Klasická metoda - buňky získané z periferní krve, plodové vody nebo tkání je možno v růstových médiích za přísně sterilních podmínek namnožit. Speciálním postupem se buňky zastaví ve stadiu mitózy, kdy jsou chromozomy vysoce spiralizované a vhodné pro cytogenetickou analýzu. Pak se preparáty nabarví tzv. G-pruhováním, tím je umožněno rozlišení jednotlivých párů chromozomů a vyhodnocení karyotypu klasickou cytogenetickou analýzou

FISH - metoda umožňuje pomocí fluorescenčně značených sond vizualizaci konkrétních genů nebo oblastí chromozomů nejen na mitózách, ale i v interfázních jádrech a prokáže i malé změny, které klasickou cytogenetickou analýzou není možno stanovit.

### Molekulárně genetické vyšetření

Využívá se několik technik jako jsou řetězová polymerázová reakce (PCR) nebo SNP polymorfismus.

**QF-PCR** (kvantitativní fluorescenční PCR) umožňuje rychlou prenatální detekci nejčastějších aneuploidií u chromozomů 13, 18, 21, X a Y; polymerázová reakce s fluorescenčně značenými primery umožňuje separovat a kvantifikovat specifické markery na automatickém genetickém analyzátoru; pro porovnání je takto analyzována i DNA matky; výhodou je přesnost a rychlost - výsledky do 2. dne.

**SNP array** (*single nucleotide polymorphism*): celogenomový screening s 1000krát větší rozlišovací schopností než klasický karyotyp; detekuje submikroskopické změny na úrovni rozlišení 10 kb s využitím přítomnosti polymorfismů v jednom nukleotidu v genomu pacienta; využívá statisticky vybraná místa s jednonukleotidovým polymorfismem (SNP) k diagnostice změn v genomu; není třeba kultivace, vyšetření následuje po přímé izolaci DNA z nativní tkáně (amplifikace, fragmentace, srážení a resuspenzace DNA, nanesení na vyšetřovací čip k hybridizaci s přítomnými vyšetřovacími oligonukleotidy, hybridizace, a naznačení hybridizovaných fragmentů, vyhodnocení počítačem - srovnání dat pacienta s definovanou skupinou dat získanou od srovnávací skupiny 200 jedinců); nedokáže odhalit balancované přestavby a mozaiky < 10%.

## 4.3 Fetální léčba

Fetální léčba obsahuje několik různých přístupů a může být řešením různých stavů komplikující nebo ohrožující stav plodu. V současné době je možné na plodu provést:

- transplacentární léčba prostřednictvím léků, které po podání matce prostupují placentou
- ovlivnění množství plodové vody (amnioinfuze, amniodrenáž)
- punkce orgánů plodu (u obstrukcí některých orgánů)
- intraamniální aplikace léků
- intraumbilikální terapie
- prenatální korekce defektů srdce
- otevřené operace na plodu

- transplantace kostní dřeně

## 4.4 Genetická prevence

Genetická prevence se snaží snížit riziko výskytu některých vrozených chromozomových aberací, vrozených vývojových vad, případně monogenně dědičných onemocnění. Někdy dokážeme odhalit riziko opakovaného výskytu genetického onemocnění.

Primární genetická prevence = preventivní postupy, které můžeme nabídnout před (optimálně plánovanou) graviditou. Sekundární genetická prevence = preventivní postupy, které můžeme nabídnout po početí.

### 4.4.1 PRIMÁRNÍ GENETICKÁ PREVENCE

Primární genetická prevence spočívají v prekoncepční a perikoncepční konzultaci ošetřujícího lékaře nebo specialisty. Na tomto základě může být doporučeno specializovaná vyšetření (získaných chromozomových aberací) nebo je pacient odeslán ke konzultaci na genetickou poradna.

Výstupem může být doporučení ke kontracepci (=zábrana početí dočasná při časově omezeném vlivu rizika), doporučení ke sterilizaci (=zábrana početí při dlouhodobě vysokém riziku postižení u potomků) nebo třeba doporučení jiného přístupu při snaze o založení rodiny. Tato doporučení mohou směřovat ve prospěch adopce nebo třeba využití možnosti získat dárcovskou gametu (spermií, oocytů, embrya).

Mezi obecná doporučení primární genetické prevence patří:

#### **Reprodukce v optimálním věku**

S věkem ženy stoupá riziko vzniku náhodné vrozené chromozomové aberace u potomků (hranice ??? let). S věkem mužů se může zvyšovat i riziko de novo vzniklých monogenně podmíněných onemocnění.

#### **Vitamínová prevence rozštěpových vad**

Kyselina listová v dávce 0,8 mg denně 3 – 6 měsíců před plánovaným početím a do konce 12. týdne gravidity.

#### **Prevence spontánních a indukovaných mutací**

Prevence spočívá ve vyznávání zdravého životního stylu, plánované rodičovství, omezení škodlivin (léky, pracovní prostředí).

#### **Očkování proti rubeole, prevence infekcí**

Prevence rubeolové embryopathie, prevence vrozené toxoplazmozy, cílené vyšetření při riziku infekčního onemocnění těhotných.

#### 4.4.2 SEKUNDÁRNÍ GENETICKÁ PREVENCE

Mezi opatření sekundární genetické prevence patří:

- Prenatální screening vrozeých vad a chromozomových aberací
- Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika
- Preimplantační diagnostika
- Prenatální a perinatální management těhotenství ze zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí
- Prenatální terapie - pokud je možná
- Předčasné ukončení těhotenství
- Postnatální screening - novorozenecký screening – laboratorní vyšetření na některé genetické choroby ze suchá kapky krve
- Zábava klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období
- Postnatální péče a terapie
- Retrospektivní genetické poradenství

#### 4.5 Genetické poradenství

Genetické poradenství zprostředkovávají genetické poradny, které jsou provozovány obvykle při oddělení lékařské genetiky nemocnic. Jejich práce spočívá v odborné konzultaci, případně doporučí a zajistí specializované vyšetření (které má vést k potvrzení/vyloučení genetické zátěže), provádějí genealogické studie v rodinách partnerů. Cílem jejich práce je stanovit přesnou klinickou diagnózu a na jejím základě vyslovit pro danou rodinu genetickou prognózu se všemi důsledky. Jedním z výstupů bývá doporučení k interrupci. Na genetické poradny se obracejí těhotné ženy se zvýšeným rizikem postižení plodu, příbuzenské páry, osoby se zvýšeným rizikem indukovaných mutací, dárci gamet, páry léčené pro poruchy reprodukce, rodiny s výskytem dědičného onemocnění, chromozomových aberací nebo vvv, pacienti s onkologickými onemocněními nebo děti s projevy a znaky vvv.

Základní zásadou genetického poradenství je svobodné rozhodnutí rodičů.



#### SHRNUTÍ KAPITOLY

Kapitola prenatální diagnostika seznámila studenta s klinickými postupy vyšetření těhotné ženy, zacílené na odhalení případné poruchy vývoje a vrozené vývojové vady. Věnuje se také laboratorním metodám k tomuto účelu užívaným a dále představuje soubor preventivních opatření, která by měla omezit nebo zamezit vzniku vrozené vývojové vady.

## LITERATURA

Chalupová V. : Obecná biologie. Nakl. Olomouc, 2018, 208 stran. ISBN 978-80-7182-305-6.

Jelínek J: Úvod do molekulární biologie a biochemie. Computer media. 2021. 120 stran. ISBN 978-80-7402-440-5.

Vodrážka Z.: Biochemie. Academia. 2002. 508 stran. EAN 9788020006004.

Sykes B., Hatina J.: Lékařská genetika. Academia. 1999. 298 stran. ISBN 80-200-0700-8.

Dostál P., Řeháček Z., Ducháč V.: Kapitoly z obecné genetiky. SPN. 1994. 80 stran.

Kočárek E.: Genetika. Scientia. 2005. 210 stran. ISBN 80-200-0700-8.

Fischlová H. : Základy genetiky. ZČU v Plzni, Plzeň, 2011. 112 stran. ISBN 978-80-7043-973-9.

Thompson a Thompson. : Klinická genetika. Triton. 2004, 426 stran, ISBN 8072544756

Sadler W. T.: Langmanova lékařská embryologie. Grada. 2010. 432 stran. ISBN 978-80-247-2640-3.

Trávník P.: Klinická embryologie. Mladá fronta. 2018. 504 stran. EAN:9788020449405

on line zdroje:

„Aktuální genetika“

<https://biol.lf1.cuni.cz/ucebnice/>

Fotodokumentace prenatálního vývoje člověka a vybraných savců

[http://histologie.lfp.cuni.cz//education/guides/embr\\_atlas.pdf](http://histologie.lfp.cuni.cz//education/guides/embr_atlas.pdf)

Přehled embryologie v obrazech

<http://media1.vesele.info/files/media1:50f871b5d466d.pdf.upl/P%C5%99ehled+embryologie+v+obrazech.pdf>

## SHRNUTÍ STUDIJNÍ OPORY

Studijní text byl vypracován s ohledem na to, že je určen studentům kombinovaného studia. Velký prostor v této práci zaujímají základy probíraných oborů a pochopení základních pojmů a dějů. Ty jsou klíčové pro další studium.

Nicméně pro úspěšné zvládnutí studované látky je dobré sáhnout i po doporučené literatuře.

## PŘEHLED DOSTUPNÝCH IKON



Čas potřebný ke studiu



Klíčová slova



Průvodce studiem



Rychlý náhled



Tutoriály



K zapamatování



Řešená úloha



Kontrolní otázka



Odpovědi



Samostatný úkol



Pro zájemce



Cíle kapitoly



Nezapomeňte na odpočinek



Průvodce textem



Shrnutí



Definice



Případová studie



Věta



Korespondenční úkol



Otázky



Další zdroje



Úkol k zamyšlení



Název: **diagnostiky**  
Autor: **RNDr. Michaela Klementová**  
Vydavatel: Slezská univerzita v Opavě  
Fakulta veřejných politik v Opavě  
Určeno: studentům SU FVP Opava  
Počet stran: 97

Tato publikace neprošla jazykovou úpravou.