

Genetika populací a člověka

Mgr. Aleš RUDA



Genetika populací

- Populace = všichni jedinci téhož druhu, kteří obývají v daném čase stejné území
- GENOFOND – soubor alel v gametách všech členů populace
- GENETIKA POPULACÍ – obor genetiky, který zkoumá genofond populací a činitele, kteří genofond ovlivňují
- POPULACE
 - **velké** (stovky až tisíce jedinců)
 - **malé** (desítky jedinců)
- Podle způsobu páření rozlišujeme **autogamické** a **panmiktické** populace

2



Autogamická populace

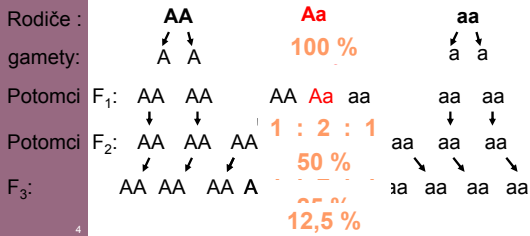
- **populace autogamické** vytvářejí organismy, které se **rozmnožují autogamii** (samooplozením)
- jedinci jsou hermafrodité.
- produkují gamety, které jsou vzájemně schopné splývat v zygotu – samosprašné rostliny.
- jedinci, kteří jsou v určitém páru alel homozygotní, produkují pouze homozygotní ...:?::...

P: Aa x Aa
GP: A a A a
F1: Aa Aa aa AA
 50% 25% 25%

3

Autogamická populace

- potlačení heterozygotů
- inbreeding
- inbrední deprese
- sledujeme-li frekvenci alel pro určitý znak:



4

Panmiktická populace

- Alogamická, panmiktická populace
- kterákoli gameta samčí se může spojit se stejnou pravděpodobností s gametou samičí – cizosprašné rostliny a gonochoristé
- četnosti jednotlivých alel i genotypů jsou v panmiktické populaci stálé → Hardyův a Weinbergův zákon o rovnováze v panmiktické populaci
- alely A, a - v populaci různá četnost - ta se vyjadřuje pomocí písmen p, q
 - četnost alely A=p, četnost alely a=q
 - součet četností alel v populaci => p + q = 1

V panmiktické populaci se genotypové složení z generace na generaci nemění.

5

Panmiktická populace

- Součet obou četností $p + q = 1$
 - Současně platí, že : $p = P + \frac{1}{2}H$ $q = Q + \frac{1}{2}H$
- (AA) – p
 - frekvence = $p \times p = p^2 = P$
 - (aa) – q
 - frekvence = $q \times q = q^2 = Q$
 - (Aa) – p, q
 - frekvence = $(p \times q) + (p \times q) = 2pq = H$

ČETNOSTI GENOTYPŮ	
• AA.....	• P
• Aa.....	• H
• aa.....	• Q
	P = p ²
	H = 2pq
	Q = q ²

6



Výpočet panmiktické populace

- **Příklad:** 84% populace je Rh+, 16% populace je Rh-. Rh faktor je autozomálně dominantně dědičný. Lidé Rh+ jsou buď dominantní homozygoti nebo heterozygoti. Jaká je četnost alely pro Rh faktor a jednotlivých genotypů v populaci?

$$Q = q^2 = 0,16 \quad P = p^2 = 0,62 = 0,36 = 36\%$$

$$q = 0,4 = 40\%$$

$$p = 0,6 = 60\%$$

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

7



Výpočet panmiktické populace

- **Příklad:** 25% lidí má modré oči (recesivní homozygoti). Jaká je četnost alely?

$$Q = q^2 = 0,25$$

$$q = 0,5 = 50\%$$

$$p = 50\%$$

$$P = p^2 = 0,5^2 = 0,25$$

8



Faktory ovlivňující genofond populace

- **Mutace**
např. změna dominantní alely na recesivní či naopak
četnost velmi malá
- **Selekce** - přírodní výběr
některé alely jsou přednostně reprodukovány,
nevýhodné alely postupně ubývají (dominantní mizí
poměrně rychle, recesivní mizí pomalu a úplně
nevymizí nikdy)
- **Migrace**
obohacení genofondu o nové alely nebo naopak i jeho
ochuzení
- **Genetický posun (drift)**
některé alely mohou být z genofondu vyloučeny zcela
náhodně pouze v důsledku nedostatečného množství
potomků

9

Malá populace

- omezený výběr partnerů → **inbreeding** → omezený genofond
- vliv genetického driftu
- rozdílné podmínky v areálu → selekční tlak → vznik **ekotypů** → možný vznik nových organismů
- klesá zastoupení heterozygotů → přibývá homozygotů → vyšší pravděpodobnost výskytu chorob podmíněných recesivní alelou = **inbrední deprese**
- **heteroze** = hybridní zdatnost – ozdravení genofondu
- zachování určitého počtu jedinců (200 – 500)

10

Genetika člověka

Mgr. Aleš RUDA

Zvláštnosti genetiky člověka

- na člověku nelze z etických důvodů provádět některé experimenty a selekci
- člověk má většinou za život velmi malé množství potomků
- fenotyp je většinou silně ovlivňován vnějším prostředím – polygenní znaky
- složitý genotyp
- generační doba člověka je velmi dlouhá, genetik může sledovat maximálně 4 generace
- složitost lidského genomu

12

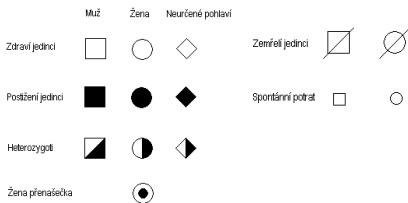
Metody studia

- genealogická = rodokmenová
- gemellilogický výzkum (dvojčata)
- cytogenetický výzkum
- populační výzkum
 - program HUGO (Human Genome Organisation) – mapování lidského genomu

13

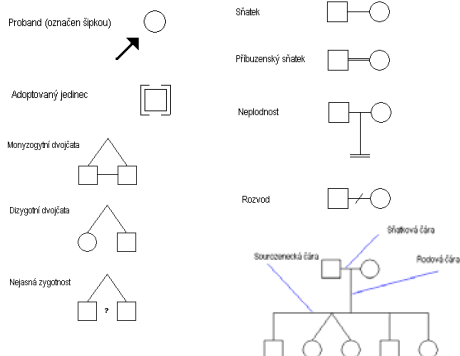
1. Genealogická metoda

- genealogie = rodopis
- využívá sestavení rodokmenu několika generací pomocí mezinárodních symbolů sleduje se výskyt určitých chorob po několik generací (lze usoudit, zda je sledovaná alela dominantní či recesivní)



14

1. Genealogická metoda



15

2. Gemellologický výzkum

- gemellus = dvojitý
 - Dvojčata
 - **dizygotická** (vznikají oplozením dvou současně dozrálých vajíček)
 - **monozygotická** (po prvním rýhování se blastomery oddělí a každá se vyvíjí samostatně – tj. mají stejnou genetickou informaci)
- To ještě neznamená stejný fenotyp obou jedinců (ani jednovaječná dvojčata nemají shodné otisky prstů). Právě zaznamenávání takovýchto rozdílů pomáhá zjistit, co a do jaké míry ovlivňují geny a co závisí na podmínkách, ve kterých jedinec vyrůstá.

16

3. Cytogenetický výzkum

- skrínink
- amniocentéza
- odběr choriových klků
- kordocentéza

17

4. Populační výzkum

- Human genome project
 - publikace již 2000 – 2001
 - nové molekulárně biologické projekty
 - využití v preimplantační a prenatalní diagnostice
- genová terapie
 - náhrada zmutovaných genů normálními funkčními alelami

18

Dědičné dispozice a vady

- dědičné dispozice
 - dědí se dispozice k onemocnění
 - působí faktory prostředí
 - neurózy, alergie, hypertenze
 - polygenní charakter
 - dědí se familiárně
- dědičné choroby = vady
 - důsledek mutací
 - projeví se v každém případě, vliv prostředí je minimální
 - Autozomálně dominantní typ dědičnosti
 - Autozomálně recesivní typ dědičnosti
 - Gonozomálně dominantní typ dědičnosti
 - Gonozomálně recesivní typ dědičnosti

19

Autozomálně dominantní dědičnost

- projev choroby u (Aa) i (AA), (aa) je zdrav
- znak je přenášen po více generací, aniž by některou vynechal
- zdraví příslušníci mají již jen zdravé děti
- obě pohlaví jsou postižena stejně často
- otec nemocného je stejně často postižen jako matka
- rodina s jedním postiženým rodičem = riziko 50%
- rodina se 2 postiženými rodiči = riziko 75%
 - Neurofibromatosa
 - Huntingtнова choroba
 - Marfanův syndrom
 - Polydaktylie
 - Brachydaktylie

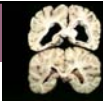
20

Neurofibromatosa

- Recklinghausenův syndrom
- relativně běžné (1 / 2500 - 3300 narozených) onemocnění, asi u 50% postižených jde přitom o novou mutaci
- mutace podmiňuje vznik neurofibromů (nezhoubných nádorů), ovšem u pacientů je vyšší riziko vzniku zhoubného nádoru

21

Huntingtonova choroba

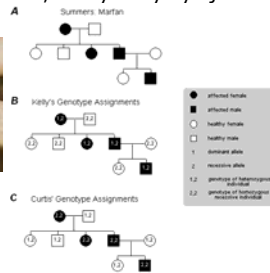


- projevuje se ve středním věku
- dědičné neurodegenerativní onemocnění mozku
- obvykle se projevuje záškuby a krouživými pohyby, abnormálním způsobem chůze a poruchou řeči
- úbytek rozumových schopností, poruchy nálady a chování.
- nemoc se dědí dominantně, propukne, i pokud je druhá varianta genu v pořádku
- může být těžko diagnostikovatelná
- Účinná léčba neexistuje, avšak byl vypracován předpovědní test, pomocí něhož lze určit, kdo zdědil patologický gen.



Marfanův syndrom

- Arachnodaktylie (dlouhé a tenké prsty), nadměrný vzrůst, dlouhý a úzký obličej s prominujícím nosem
- dlouhé a tenké končetiny
- délka života bývá zkrácena, někdy se vyskytují náhlá úmrtí.



23

Syndaktylie, polydaktylie

- Srůst, respektive znásobení několika prstových článků. Je - li to možné, řeší se chirurgicky. Onemocnění je jedno z nejčastějších.



Brachydaktylie

- projevuje se krátkými, zavalitými prsty
- malý vzrůst + krátké ruce a nohy



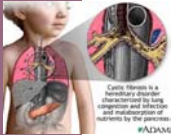
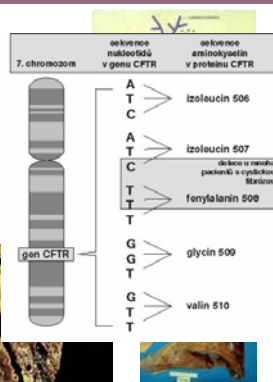
Autozomálně recesivní dědičnost

- nemocný ženského i mužského pohlaví je (aa), zdraví jedinci jsou (Aa) nebo (AA)
- zpravidla postižení sourozenci
- rodiče jsou většinou zdraví (Aa)
- obě pohlaví jsou postižena stejně často
- zdraví rodiče = riziko 25%
- 1 z rodičů nemocen = riziko 50%
- oba rodiče nemocní = riziko 100%
 - ❑ Fenylketonurie
 - ❑ Albinismus
 - ❑ Galaktosémie
 - ❑ Cystická fibróza
 - ❑ Srpkovitá anemie

25

Cystická fibróza

- porušen gen CFTR
- narušen transport iontů Cl^- a Na^+
- hromadění hlenu v trávicím a dýchacím traktu
- 1 : 2000



26

Srpkovitá anemie

- těžká, dědičná forma hemolytické anemie
- erythrocyty pacientů se za určitých podmínek zkroutí do srpkovité podoby
- dochází k ucpávání kapilár a zvětšení sleziny, která má sníženou funkci
- heterozygoti jsou zdraví, pouze za výjimečných okolností se u nich mohou objevit nějaké potíže
- heterozygoti jsou mnohem odolnější proti malárii, než zdraví jedinci; v oblasti výskytu malárie tvoří heterozygoti až polovinu populace



27

Fenylketonurie

- Föllingova nemoc, fenylketonurická oligofrenie
- vrozená porucha metabolismu aminokyseliny fenylalaninu (nelze nasyntetizovat příslušný enzym), který nemůže být přeměněn na tyrosin, a tudíž se odbourává na jiné produkty (kyselina fenylmléčná, fenylpyrohroznová a fenylactová)
- poškozování CNS a následné mentální zaostalosti
- neléčené onemocnění může CNS způsobit těžké defekty
- výskyt je asi 1 / 10000 narozených

28

Galaktosemie

- chybí enzym pro trávení galaktosy, která se hromadí v organismu a alternativní cestou se metabolizuje na galaktitol
- ten působí toxicky na játra, mozek (vznik mentální retardace), ledviny a oční čočky a může vést k jejich poškození
- výskyt asi 1 / 60000

29

Albinismus

- skupina genetických onemocnění způsobujících nedostatečné množství pigmentu
- může postihnout jenom oči (okulární = oční albinismus) nebo může postihnout oči, vlasy i pokožku (okulokutánní albinismus).
- většina typů albinismu je dědičná recesivně.



30

Gonozomálně recesivní dědičnost

- postižení jsou častěji muži
- u žen se znak vyskytuje pouze v homozygotně recesivní formaci
- všechny děti mužů – nositelů znaku znak nenesou, synové jsou zdraví, dcery přenašečky
- Žena – přenašečka má 50% synů postižených, 50% dcer jsou heterozygoti (přenašečky)
- je-li postižena touto chorobou žena, je pravděpodobnější častější výskyt příbuzenských sňatků v rodině
 - Hemofilie A
 - Duchennova muskulární dystrofie
 - Daltonismus

31

Hemofilie

- vrozená porucha srážení krve
- projevuje se poruchou schopnosti zástavy většího krvácení, tvorbou rozsáhlých hematomů, krvácením do kloubů a jiných orgánů s možností jejich následného poškození
- důsledek chybění faktoru srážení krve (funkčního koagulačního faktoru VIII nebo IX)
- 1 : 10000



Hemofilie a genová terapie

32

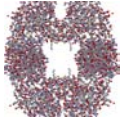
Daltonismus

- "barvoslepost,
- chybí, nebo je omezena schopnost rozlišit červenou a zelenou barvu

33

Svalová dystrofie

- dědičného postižení svalů
- pomalá, progresivní degenerace svalových vláken
- nejnebezpečnější forma = Duchenneova muskulární dystrofie (Způs. recesivní gen vázaný na chromozom X)



Dystrofin



34

Gonozomálně dominantní dědičnost

- je to vzácný typ dědičnosti, znak se vyskytuje ve všech generacích
- je-li **nositelem znaku otec**, pak **synové znak nenesou**, zatímco **dcery ano**
- je-li **nositelkou znaku matka**, pak ponese znak **50% potomstva – 1:1**
- znak je dvakrát častější u žen než u mužů

35

Onkogenetika

- vztah mutagen – karcinogen
 - 80% mutagenů má karcinogenní účinky
- karcinogeneze
- testování
 - epigenetické karcinogeny
 - Amesův test: mutagenita na úrovni bakterií, vznik reverzní genové mutace
- onkogeny
 - dříve: úseky virové DNA
 - protoonkogeny → zmnožení či mutace v regulační oblasti →
 - aktivní onkogen (př. translokace 2 chromozomů → leukémie)

36



Onkogenetika

- selhání reparačních mechanismů při vzniku DNA
 - FOTOREAKTIVACE
 - světlem 340 – 400 nm se aktivuje enzym DNA fotolyáza, která štěpí vzniklé kovalentní vazby v thyminových dimerech vzniklých UV zářením
 - EXCIZNÍ REPARACE
 - složitý komplex enzymů vyhledá, vyštěpí a nahradí poškozenou část řetězce (př. u spontánních mutací)
 - REKOMBINAČNÍ OPRAVA
 - cílená rekombinační výměna poškozených a nepoškozených úseků mezi 2 molekulami DNA
 - nejméně prozkoumaná
- Xeroderma pigmentosum
- cytogenetická analýza

37



Onkogenetika

- Onkogenetika – zabývá se možnostmi dědičného přenosu určitých „vloh“ pro nádorové choroby a zkoumá genetické pozadí všech procesů vedoucích ke vzniku nádorové buňky
- příklady nádorů
 - nádory tlustého střeva
 - nádor prsu
 - retinoblastom
 - hereditární nádory
- multifaktoriální podmíněnost
- důsledná prevence

38
