

# OBSAH

<b>PŘEDMLUVA</b> .....	11
<b>1. MENDELOVSKÁ DĚDIČNOST (B. Otová)</b> .....	13
1.1 Základní genetická terminologie .....	13
1.2 Monohybridismus .....	14
1.3 Dihybridismus .....	16
1.3.1 Interakce nealelních genů .....	17
<b>2. VYUŽITÍ MENDELOVÝCH ZÁKONŮ V MEDICÍNĚ (B. Otová)</b> .....	21
2.1 Monogenně děděná onemocnění .....	21
2.1.1 Autosomálně recesivní onemocnění (AR onemocnění) .....	21
2.1.2 Autosomálně dominantní onemocnění (AD onemocnění) .....	25
2.1.3 Gonosomální recesivně dědičná onemocnění (GR onemocnění) .....	27
2.1.4 Gonosomálně lokalizovaná dominantně dědičná onemocnění (GD onemocnění) .....	30
2.1.5 Vybrané příklady Mendelovsky děděných fyziologických znaků .....	31
2.2 Procvičování .....	32
<b>3. MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST (B. Otová)</b> .....	35
3.1 Polygenní (kvantitativní) determinace .....	35
3.1.1 Odvození jednoduchého modelu polygenní dědičnosti .....	35
3.2 Multifaktoriální determinace znaku .....	37
3.2.1 Dědivost (heritabilita) .....	38
3.3 Dvojčecí metoda .....	39
3.4 Model prahového efektu .....	40
3.5 Multifaktoriálně podmíněné vady a choroby člověka .....	41
3.5.1 Prevence polygenních chorob .....	43
3.6 Procvičování .....	43
<b>4. VAZBA GENŮ (B. Otová)</b> .....	45
4.1 Rekombinace a vazba genů .....	46
4.1.1 Mapová vzdálenost .....	49
4.1.2 Jednotka mapové vzdálenosti .....	51
4.2 Genetické poradenství a vazba .....	53
4.2.1 Využití genetických polymorfismů v diagnostice – vazebná analýza pomocí markerů .....	53
4.2.1.1 Rodokmenová studie .....	53
4.2.1.1.1 Haplotyp (haploidní genotyp) .....	55
4.2.1.2 Vazebná analýza pomocí polymorfismu délky restričních fragmentů .....	57
4.3 Mapování a sekvenování genomu .....	59
4.3.1 Fyzikální a genetická mapa .....	59
4.3.2 Projekt mapování lidského genomu (Human Genome Project) .....	59
4.4 Procvičování .....	60

<b>5. POPULAČNÍ GENETIKA (B. Otová)</b> .....	63
5.1 Zákonnost Castle-Hardy-Weinbergova (C-H-W).....	63
5.1.1 Odhad genových frekvencí.....	64
5.1.2 X vázané geny a geny s mnohotnou alelií.....	65
5.1.3 Polymorfismus.....	66
5.1.3.1 Populační polymorfismus.....	66
5.1.3.2 Genetické polymorfismy.....	66
5.2 Selektce.....	67
5.2.1 Selektce proti recesivním homozygotům.....	67
5.2.2 Preference heterozygotů.....	68
5.3 Mutace.....	68
5.3.1 Indukované mutace.....	69
5.3.2 Rozdělení mutací podle vlivu na nositele mutace.....	70
5.3.3 Mutačně-seleční rovnováha.....	70
5.4 Migrace.....	70
5.5 Příbuzenské sňatky.....	70
5.5.1 Inbred (inbreeding).....	72
5.5.2 Genetická zátěž populace.....	73
5.6 Struktura populací.....	73
5.6.1 Genetický drift.....	73
5.6.2 Efekt zakladatele (efekt hrdla lahve).....	75
5.7 Procvičování.....	75
<b>6. BUŇKA A BUNĚČNÉ DĚLENÍ (B. Otová)</b> .....	77
6.1 Prokaryota a eukaryota.....	77
6.1.1 Prokaryota – bakterie.....	77
6.1.2 Eukaryota.....	77
6.2 Buněčný cyklus somatických buněk eukaryot.....	79
6.2.1 Interfáze.....	79
6.2.1.1 G1 fáze.....	79
6.2.1.1.1 Intracelulární regulace buněčného cyklu.....	80
6.2.1.2 S fáze.....	81
6.2.1.3 G2 fáze.....	81
6.2.2 Mitóza.....	81
6.2.3 Buněčná smrt – Apoptóza.....	82
6.3 Meióza.....	83
6.3.1 Průběh meiózy.....	84
6.3.2 Gametogeneze.....	87
6.3.2.1 Spermatogeneze.....	87
6.3.2.2 Oogeneze.....	87
6.4 Procvičování.....	89
<b>7. CYTOGENETIKA (B. Otová)</b> .....	91
7.1 Lokalizace DNA v jádře lidských somatických buněk.....	91
7.1.2 Interfázní chromosom (chromatin).....	92
7.1.3 Mitotický chromosom.....	92
7.2 Karyotyp.....	96
7.2.1 Metody zpracování a barvení chromosomů.....	96
7.2.1.1 Cytogenetické vyšetření.....	96
7.2.1.2 Cytogenetické barvicí techniky.....	96
7.2.1.3 Molekulární cytogenetika.....	97
7.3 Změny struktury nebo počtu chromosomů.....	98
7.3.1 Numerické odchylky – aneuploidie a polyploidie.....	98
7.3.2 Onemocnění podmíněná numerickými odchylkami a jejich hlavní fenotypové charakteristiky.....	99

7.3.2.1	Numerické odchylky autosomů .....	99
7.3.2.2	Aneuploidie heterochromosomů .....	100
7.3.2.3	Změny struktury chromosomů (strukturní aberace) a jimi podmíněné syndromy .....	101
7.4	Procvičování .....	105
<b>8.</b>	<b>MOLEKULÁRNÍ GENETIKA (B. Otová)</b> .....	107
8.1	Centrální dogma .....	108
8.2	Chemie nukleových kyselin .....	110
8.3	DNA .....	110
8.3.1	Denaturace DNA .....	111
8.3.2	Velikost genomu .....	111
8.3.3	Typy DNA .....	112
8.3.4	Replikace DNA .....	113
8.4	RNA .....	115
8.4.1	Ribosomální RNA .....	115
8.4.2	Transferová RNA .....	116
8.5	Transkripce .....	117
8.5.1	Promotor .....	117
8.5.2	Posttranskripční úpravy .....	117
8.5.3	Reversní transkripce .....	118
8.6	Translace .....	119
8.6.1	Genetický kód .....	120
8.6.2	Průběh translace .....	121
8.7	Regulace genové exprese .....	122
8.8	Mutace a reparační mechanismy .....	123
8.8.1	Reparace DNA .....	123
8.9	Genové inženýrství .....	123
8.9.1	Analýza DNA .....	124
8.9.2	Polymorfismus délky restričních fragmentů (RFLP) .....	125
8.9.3	Southernův přenos .....	126
8.9.4	Polymerázová řetězová reakce .....	126
8.9.5	Sekvenování DNA .....	128
8.9.6	Genové banky a genové knihovny .....	128
8.9.7	DNA čipy (expresní profilování) .....	129
8.9.8	DNA diagnostika .....	130
8.10	Procvičování .....	133
<b>9.</b>	<b>BUNĚČNÁ SIGNALIZACE (B. Otová)</b> .....	133
9.1	Typy signálních molekul .....	135
9.2	Typy signalizací .....	136
9.2.1	Lokální mediátory .....	137
9.2.2	Přímá mezibuněčná komunikace .....	138
9.2.3	Synaptické signalizace .....	138
9.2.4	Endokrinní signalizace .....	138
9.2.5	Intrakrinní signalizace .....	139
9.3	Receptory .....	139
9.3.1	Iontové kanály .....	139
9.3.2	Receptory spojené s aktivací G proteinů .....	139
9.3.3	Membránové receptory s enzymatickou aktivitou .....	140
<b>10.</b>	<b>IMUNOGENETIKA (B. Otová)</b> .....	141
10.1	Imunita a imunologie .....	141
10.1.1	Imunita nespecifická .....	141
10.1.2	Imunita specifická .....	141
10.1.2.1	Antigen .....	142
10.1.2.2	Specifická imunitní reakce anticipující .....	142

10.2	Imunitní reakce .....	143
10.2.1	Bílé krvinky a jejich funkce .....	143
10.2.1.1	T lymfocyty .....	143
10.2.1.2	B lymfocyty .....	144
10.2.2	Imunoglobuliny .....	144
10.2.3	Přestavby genových segmentů imunoglobulinů .....	146
10.3	Antigenní výbava somatických buněk člověka .....	147
10.3.1	Systém AB0 .....	147
10.3.2	Systém MN .....	147
10.3.3	Systém Rh .....	148
10.3.3.1	Fetální erytroblastóza .....	149
10.3.4	Hlavní histokompatibilitní systém (HLA) .....	149
10.3.4.1	Populační genetika HLA .....	150
10.3.4.2	Asociace HLA antigenů a chorob .....	151
10.4	Transplantace .....	152
10.4.1	Transplantační pravidla .....	152
10.4.2	Reakce štěpu proti hostiteli (GVHR) .....	153
10.4.3	Transplantace u člověka .....	154
10.5	Alergie .....	154
10.6	Imunodeficity .....	154
10.7	Procvičování .....	155
<b>11.</b>	<b>GENETIKA ONKOGENEZE (B. Otová)</b> .....	<b>157</b>
11.1	Mechanismus vzniku nádorové buňky .....	157
11.1.1	Protoonkogeny .....	158
11.1.2	Tumor-supresorové geny .....	158
11.1.3	Mutátorové geny .....	159
11.2	Rodinný a sporadický výskyt nádorového onemocnění .....	160
11.3	Kumulace mutací v buňce vedoucí k maligní transformaci .....	162
11.4	Mutagenní faktory vnějšího prostředí a geny sekundárně ovlivňující vznik nádorů .....	163
11.4.1	Chemické látky .....	163
11.4.2	Fyzikální vlivy .....	163
11.4.3	Biologické vlivy .....	163
11.5	Imunitní systém a nádorová onemocnění .....	164
11.6	Cytogenetická charakteristika nádorového růstu .....	165
11.7	Preventivní opatření a směry terapie .....	167
11.8	Procvičování .....	168
<b>12.</b>	<b>POČETÍ A PRENATÁLNÍ VÝVOJ (R. Mihalová, B. Otová)</b> .....	<b>169</b>
12.1	Početí a časný vývoj zárodku .....	169
12.1.1	Genomický imprinting .....	169
12.1.2	Infertilita, sterilita .....	170
12.1.3	Asistovaná reprodukce .....	171
12.2	Prenatální vývoj .....	171
12.3	Buněčná specifikace v průběhu prenatálního vývoje .....	172
12.3.1	Kmenové buňky .....	172
12.3.1.1	Terapeutické využití kmenových buněk .....	173
12.3.2	Diferencované buňky .....	173
12.4	Genetická kontrola prenatálního vývoje .....	173
12.4.1	Molekulární aspekty vývoje .....	173
12.4.1.1	HOX geny .....	174
12.4.1.2	PAX geny .....	174
12.4.1.3	Morfogeny .....	175
12.4.1.4	Diferenciace pohlaví .....	175
12.5	Inaktivace chromosomu X .....	175
12.5.1	X chromatin .....	177

12.6	Vrozené vývojové vady	176
12.6.1	Teratogeny a jejich působení	176
12.6.2	Nemoci matky	180
12.7	Procvičování	180
<b>13.</b>	<b>POSTNATÁLNÍ VÝVOJ ČLOVĚKA (B. Otová)</b>	<b>181</b>
13.1	Dětský věk	181
13.2	Růst	181
13.2.1	Sekulární akcelerace	182
13.2.2	Funkční zvláštnosti dítěte	182
13.3	Puberta	183
13.4	Střední věk, životní styl a jeho význam pro člověka	183
13.4.1	Vymezení a charakteristika středního věku	183
13.4.1.1	Faktory ovlivňující zdraví	184
13.5	Biologie stárnutí	185
13.5.1	Teorie stárnutí	185
13.5.1.1	Definování procesu stárnutí	185
13.5.1.2	Evoluce a stárnutí	186
13.5.1.3	Biologické příčiny stárnutí – teorie	186
13.5.2	Buněčné aspekty stárnutí	187
13.5.2.1	Buněčné dělení a stárnutí	187
13.5.2.1.1	Teloméry	187
13.5.2.1.2	Regulace buněčného cyklu	188
13.5.2.1.3	Apoptóza	188
13.5.3	Molekulární aspekty stárnutí	189
13.5.3.1	Volné radikály, peroxidace lipidů, antioxidanty	189
13.5.3.2	Mutace	190
13.5.3.3	Vápník	190
13.5.3.4	Glykace	192
13.5.4	Genetická predispozice stárnutí	193
13.5.4.1	Progerie a progerické syndromy	193
13.5.5	Multifaktoriálně podmíněné choroby vyššího věku	194
13.5.5.1	Genetická predispozice	195
13.5.5.2	Faktory vnějšího prostředí / cílené zásahy ovlivňující proces stárnutí	196
13.5.6	Imunitní systém	196
13.5.7	Kalendářní stáří, dlouhověkost	196
<b>14.</b>	<b>NUTRIGENETIKA A FARMAKOGENETIKA (B. Otová)</b>	<b>199</b>
14.1	Farmakogenetika	199
14.2	Farmakogenomika	199
14.3	Nádorová onemocnění	200
14.3.1	Cytochromy P450	200
14.3.1.1	AmpliChip CYP450 test	201
14.3.2	Tamoxifen	201
14.3.2.1	Variabilita genu <i>CYP2D6</i>	202
14.3.3	5-fluorouracil (pyrimidinový analog)	202
14.3.4	Azathioprin	202
14.3.5	Irinotecan (lék CAMPTO)	203
14.4	Tuberkulóza	203
14.5	Antidepresivum paroxetin	203
14.6	Primachin	204
14.7	Mnohočetná léková rezistence (MDR)	204
14.7.1	ATP (adenosintrifosfát)-vázající membránové transportéry (ABC transportéry)	204
14.7.1.1	P-glykoprotein	204
14.8	Nutrigenetika a nutrigenomika	204
14.8.1	Nutrigenetika	204

14.8.2	Nutrigenomika .....	205
14.8.3	Monogenně děděná variabilita genu .....	205
14.8.3.1	Fenylketonurie .....	205
14.8.3.2	Perzistující tolerance laktózy .....	205
14.8.4	Autoimunitní onemocnění .....	206
14.8.4.1	Celiakie (glutenová enteropatie) .....	206
14.8.4.2	Diabetes mellitus I. typu .....	206
14.8.5	Multifaktoriálně determinované choroby .....	207
14.8.5.1	Diabetes mellitus II. typu .....	207
14.8.5.2	Kardiovaskulární choroby .....	207
14.8.5.3	Nutrigenetika a nádory .....	208
14.8.5.4	Metabolismus alkoholu .....	208
<b>15.</b>	<b>LÉKAŘSKÁ GENETIKA (R. Mihalová)</b> .....	<b>211</b>
15.1	Genetická konzultace .....	211
15.2	Metody genetické prevence .....	212
15.2.1	Prevence nádorových onemocnění .....	212
15.2.2	Prevence vrozených vad .....	212
15.2.2.1	Primární (prekoncepční) prevence .....	212
15.2.2.2	Sekundární (prenatální) prevence .....	213
15.2.2.3	Terciární (perinatální a postnatální) prevence .....	215
15.3	Etické a právní problémy lékařské genetiky .....	215
15.3.1	Ochrana osobních údajů .....	215
15.3.2	Právo informované volby .....	215
15.3.3	Umělé ukončení těhotenství .....	216
15.3.4	Presymptomatická diagnostika .....	216
15.3.5	Asistovaná reprodukce .....	216
<b>16.</b>	<b>PROCVIČOVÁNÍ – VÝSLEDKY</b> .....	<b>219</b>