

OBSAH

Předmluva	11
1. MENDELOVSKÁ DĚDIČNOST (B. Otová)	13
1.1 Základní genetická terminologie	13
1.2 Monohybridismus	15
1.3 Dihybridismus	17
1.3.1 Interakce nealelních genů	18
2. VYUŽITÍ MENDELOVÝCH ZÁKONŮ V MEDICÍNĚ (B. Otová)	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 Gonosomálně 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	30
2.2 Procvičování	33
3. MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST (KVANTITATIVNÍ GENETIKA) (B. Otová)	34
3.1 Polygenní (kvantitativní) determinace	34
3.1.1 Odvození jednoduchého modelu polygenní dědičnosti (neuvažujeme vliv prostředí)	35
3.2 Multifaktoriální determinace znaku	37
3.2.1 Dědivost (heritabilita)	38
3.3 Dvojčecí metoda	39
3.4 Model prahového efektu	39
3.5 Multifaktoriálně podmíněné vady a choroby člověka	41
3.5.1 Prevence polygenních chorob	43
3.6 Procvičování	43
4. VAZBA GENŮ (B. Otová)	44
4.1 Rekombinace a vazba genů	45
4.1.1 Genetická (vazebná) vzdálenost	46
4.1.2 Jednotka mapové vzdálenosti	48
4.2 Genetické poradenství a vazba	50
4.2.1 Využití genetických polymorfismů v diagnostice – vazebná analýza pomocí markerů	50
4.2.1.1 Rodokmenová studie	50
4.2.1.2 Vazebná analýza pomocí polymorfismu délky restričních fragmentů	53
4.3 Mapování a sekvenování genomu	56
4.3.1 Fyzikální a genetická (vazebná) mapa	56
4.3.2 Projekt mapování lidského genomu (Human Genome Project)	56
4.4 Procvičování	57

5. POPULAČNÍ GENETIKA (B. Otová)	58
5.1 Zákonnost Castle-Hardy-Weinbergova (C-H-W)	59
5.1.1 Odhad genových frekvencí	60
5.1.2 X vázané geny a geny s mnohotnou alelií	61
5.1.3 Polymorfismus	62
5.1.3.1 Populační polymorfismus	62
5.1.3.2 Genetické polymorfismy	62
5.1.3.3 Jednonukleotidové polymorfismy (Single Nucleotide Polymorphism – SNP)	62
5.2 Selektce	63
5.2.1 Selektce proti recesivním homozygotům	64
5.2.2 Preference heterozygotů	64
5.3 Mutace	65
5.3.1 Mutagenní faktory	66
5.3.2 Rozdělení mutací podle vlivu na nositele mutace	67
5.3.3 Mutačně-selekční rovnováha	67
5.4 Migrace	67
5.5 Příbuzenské sňatky	67
5.5.1 Inbred (inbreeding)	69
5.5.2 Genetická zátěž populace	70
5.6 Struktura populací	70
5.6.1 Genetický drift	70
5.6.2 Efekt zakladatele	72
5.7 Procvičování	72
6. BUŇKA A BUNĚČNÉ DĚLENÍ (B. Otová)	73
6.1 Prokaryota a eukaryota	73
6.1.1 Prokaryota – bakterie	73
6.1.2 Eukaryota	74
6.2 Buněčný cyklus somatických buněk eukaryot	76
6.2.1 Interfáze	77
6.2.1.1 G1 fáze	77
6.2.1.2 S fáze	80
6.2.1.3 G2 fáze	81
6.2.2 Mitóza	81
6.2.3 Buněčná smrt – Apoptóza	83
6.3 Meióza	84
6.3.1 Průběh meiózy	84
6.3.2 Gametogeneze	89
6.3.2.1 Spermatogeneze	89
6.3.2.2 Oogeneze	89
6.4 Procvičování	91
7. CYTOGENETIKA (K. Bobková)	92
7.1 Interfázní chromosom (chromatin)	92
7.2 Mitotický chromosom	92
7.3 Karyotyp	95
7.3.1 Cytogenetické vyšetření	95
7.3.2 Barvení chromosomů	96
7.4 Molekulární cytogenetika	98
7.4.1 Microarray	98
7.5 Chromosomové aberace	99
7.5.1 Numerické chromosomové aberace	99
7.5.1.1 Syndromy podmíněné numerickými chromosomovými aberacemi autosomů	100
7.5.1.2 Syndromy podmíněné numerickými chromosomovými aberacemi gonosomů	101
7.5.2 Strukturální chromosomové aberace	102

7.5.2.1	Syndromy podmíněné strukturálními aberacemi chromosomů	104
7.6	Procvičování	106
8.	MOLEKULÁRNÍ GENETIKA (B. Otová)	107
8.1	Centrální dogma	107
8.2	Chemie nukleových kyselin	108
8.3	DNA	110
8.3.1	Denaturace DNA	111
8.3.2	Velikost genomu	111
8.3.3	Jaderná DNA	113
8.3.3.1	Jedinečné sekvence	113
8.3.3.2	Nekódující sekvence	114
8.3.3.3	Repetitivní sekvence	114
8.3.4	Replikace DNA	115
8.3.4.1	Telomery	117
8.4	RNA	117
8.4.1	Ribosomální RNA (rRNA)	118
8.4.2	Transferová RNA (tRNA)	118
8.5	Transkripce	119
8.5.1	Promotor	120
8.5.2	Posttranskripční úpravy	120
8.5.3	Reverzní transkripce	121
8.6	Translace	121
8.6.1	Genetický kód	122
8.6.2	Průběh translace	123
8.7	Regulace genové exprese	123
8.8	Mutace a reparační mechanismy	125
8.8.1	Reparace DNA	125
8.9	Mimojaderná dědičnost	126
8.9.1	Mitochondriální genom	126
8.9.2	Matroklinní dědičnost	127
8.9.3	Mitochondriální mutace	127
8.9.4	Mitochondriální onemocnění	127
8.10	Genové inženýrství	128
8.10.1	Analýza DNA	128
8.10.2	Polymorfismus délky restrikčních fragmentů (RFLP)	129
8.10.3	Southernův přenos	130
8.10.4	Polymerázová řetězová reakce (PCR)	131
8.10.5	Sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing – NGS)	133
8.10.6	Genové banky a genové knihovny	134
8.10.7	DNA čipy (expresní profilování)	134
8.10.8	DNA diagnostika	135
8.10.8.1	Přímá diagnostika monogenně děděných onemocnění	135
8.10.8.2	Nepřímá diagnostika	137
8.11	Procvičování	140
9.	BUNĚČNÁ SIGNALIZACE (B. Otová)	141
9.1	Typy signálních molekul	142
9.2	Typy signalizací	143
9.2.1	Lokální mediátory	143
9.2.2	Přímá mezibuněčná komunikace	144
9.2.3	Synaptické signalizace	145
9.2.4	Endokrinní signalizace	145
9.2.5	Intrakrinní signalizace	145
9.3	Receptory	145

9.3.1 Iontové kanály	145
9.3.2 Membránové receptory spojené s aktivací G proteinů	146
9.3.3 Membránové receptory s enzymatickou aktivitou	147
10. IMUNOGENETIKA (B. Otová)	149
10.1 Imunita a imunologie	149
10.1.1 Imunita nespecifická – vrozená	149
10.1.2 Imunita specifická (evolučně mladší)	150
10.1.2.1 Antigen	150
10.1.2.2 Receptory lymfocytů	151
10.2 Imunitní reakce	152
10.2.1 Bílé krvinky a jejich funkce	152
10.2.1.1 T lymfocyty	153
10.2.1.2 B lymfocyty	153
10.2.2 Imunoglobuliny	154
10.2.3 Ukázka přestavby v super genu pro těžký řetězec imunoglobulinů	155
10.3 Antigenní výbava somatických buněk člověka – vybrané příklady	156
10.3.1 Systém ABO	156
10.3.2 Systém Rh	157
10.3.2.1 Fetální erytroblastóza	158
10.3.3 Systém MN	158
10.3.4 Hlavní histokompatibilní systém člověka (HLA)	159
10.3.4.1 Populační genetika HLA	161
10.3.4.2 Asociace HLA antigenů a chorob	162
10.4 Regulace imunitních reakcí	163
10.5 Transplantace	164
10.5.1 Transplantační pravidla	164
10.5.2 Reakce štěpu proti hostiteli (GvHR)	165
10.5.3 Transplantace u člověka	166
10.6 Alergie	166
10.7 Imunodeficity	167
10.8 Procvičování	167
11. GENETIKA ONKOGENEZE (B. Otová)	168
11.1 Mechanismus vzniku nádorové buňky	170
11.1.1 Protoonkogeny	171
11.1.2 Tumor-supresorové geny	172
11.1.3 Mutátorové geny	174
11.2 Rodinný a sporadický výskyt nádorového onemocnění	174
11.2.1 Retinoblastom	175
11.2.2 Hereditární karcinom prsu a ovarií	175
11.2.3 Familiární adenomatózní polypóza (FAP)	177
11.2.4 Hereditární Li-Fraumeni syndrom	177
11.3 Kumulace mutací v buňce vedoucí k maligní transformaci	177
11.4 Mutagenní faktory vnějšího prostředí	178
11.4.1 Chemické látky	178
11.4.2 Fyzikální vlivy	179
11.4.3 Biologické vlivy	179
11.5 Mechanismy sekundárně ovlivňující vznik nádorů	180
11.5.1 Geny pro reparaci DNA	180
11.5.2 Imunitní systém a nádorová onemocnění	180
11.6 Cytogenetická charakteristika nádorového růstu	181
11.7 Preventivní opatření a směry terapie	184
11.8 Procvičování	184

12. POČETÍ A PRENÁTÁLNÍ VÝVOJ (R. Mihalová, B. Otová)	185
12.1 Početí a časný vývoj zárodku	185
12.1.1 Genomický imprinting	185
12.1.2 Infertilita, sterilita	186
12.1.3 Asistovaná reprodukce	187
12.2 Prenatální vývoj	187
12.3 Buněčná specifikace v průběhu prenatálního vývoje	188
12.3.1 Kmenové buňky	188
12.3.1.1 Terapeutické využití kmenových buněk	189
12.3.2 Diferencované buňky	189
12.4 Genetická kontrola prenatálního vývoje	189
12.4.1 Molekulární aspekty vývoje	190
12.4.1.1 HOX geny	190
12.4.1.2 PAX geny (PAIRED-BOX GENY)	191
12.4.1.3 Morfogeny – vybrané příklady	191
12.4.1.4 Diferenciace pohlaví	191
12.5 Inaktivace chromosomu X	192
12.5.1 X chromatin	193
12.6 Vrozené vývojové vady	194
12.6.1 Teratogeny a jejich působení	195
12.6.2 Nemoci matky	196
12.7 Pročívání	196
13. POSTNÁTÁLNÍ VÝVOJ ČLOVĚKA (B. Otová)	197
13.1 Dětský věk	197
13.2 Růst	197
13.2.1 Sekulární akcelerace – urychlení růstu a dospívání ve srovnání s předchozími generacemi	198
13.2.2 Funkční zvláštnosti dítěte	198
13.3 Puberta	199
13.4 Střední věk, životní styl a jeho význam pro člověka	199
13.4.1 Vymezení a charakteristika středního věku	199
13.4.1.1 Faktory ovlivňující zdraví	200
13.5 Biologie stárnutí	201
13.5.1 Teorie stárnutí	201
13.5.1.1 Definování procesu stárnutí	201
13.5.1.2 Evoluce a stárnutí	202
13.5.1.3 Biologické příčiny stárnutí – teorie	203
13.5.2 Buněčné aspekty stárnutí	203
13.5.2.1 Buněčné dělení a stárnutí	203
13.5.3 Molekulární aspekty stárnutí	205
13.5.3.1 Volné radikály, peroxidace lipidů, antioxidanty	205
13.5.3.2 Mutace	206
13.5.3.3 Vápník	207
13.5.3.4 Glykace	207
13.5.4 Genetická predispozice stárnutí	208
13.5.4.1 Progerie a progerické syndromy	208
13.5.5 Multifaktoriálně podmíněné choroby vyššího věku	210
13.5.5.1 Genetická predispozice	210
13.5.5.2 Faktory vnějšího prostředí / cílené zásahy ovlivňující proces stárnutí	210
13.5.6 Imunitní systém	211
13.5.7 Kalendářní stáří, dlouhověkost	212
14. FARMAKOGENETIKA, NUTRIGENETIKA (B. Otová)	214
14.1 Farmakogenetika	214
14.2 Farmakogenomika	214

14.3	Nádorová onemocnění	215
14.3.1	Cytochromy P450	215
14.3.1.1	AmpliChip CYP450 test	216
14.3.2	Tamoxifen	216
14.3.2.1	Variabilita genu <i>CYP2D6</i>	216
14.3.3	5-fluorouracil (pyrimidinový analog)	217
14.3.4	Azathioprin	217
14.3.5	Irinotecan (lék CAMPTO)	217
14.4	Tuberkulóza	218
14.5	Antidepressivum paroxetin	218
14.6	Primachin (antimalarikum)	218
14.7	Mnohočetná léková rezistence (MDR)	219
14.7.1	ATP adenosintrifosfát-vázající membránové transportéry (ABC transportéry)	219
14.7.1.1	P-glykoprotein	219
14.8	Nutrigenetika a nutrigenomika	219
14.8.1	Nutrigenetika	219
14.8.2	Nutrigenomika	219
14.8.3	Mikrobiom	220
14.8.3.1	Střevní bakteriom	220
14.8.4	Monogenně děděná onemocnění	222
14.8.4.1	Fenylketonurie	222
14.8.4.2	Perzistující tolerance laktózy	222
14.8.5	Multifaktoriálně determinované choroby	222
14.8.5.1	Autoimunitní onemocnění	223
14.8.5.2	Diabetes mellitus II. typu	223
14.8.5.3	Kardiovaskulární choroby	224
14.8.5.4	Nutrigenetika a nádory	225
14.8.6	Metabolismus alkoholu	225
15.	LÉKAŘSKÁ GENETIKA (R. Mihalová)	227
15.1	Genetická konzultace	227
15.2	Metody genetické prevence	228
15.2.1	Prevence nádorových onemocnění	228
15.2.2	Prevence vrozených vad (VV)	228
15.2.2.1	Primární (prekoncepční) prevence	228
15.2.2.2	Sekundární (prenatální) prevence	229
15.2.2.3	Terciární (perinatální a postnatální) prevence	230
15.3	Etické a právní problémy lékařské genetiky	230
15.3.1	Ochrana osobních údajů	230
15.3.2	Právo informované volby	231
15.3.3	Umělé ukončení těhotenství	231
15.3.4	Presymptomatická diagnostika	231
15.3.5	Asistovaná reprodukce	231
16.	PROCVIČOVÁNÍ – VÝSLEDKY (B. Otová)	234