

# Kapitola 3

## Mendelizmus: Základní principy dědičnosti

### OSNOVA KAPITOLY

- ▶ Mendelovo studium dědičnosti
- ▶ Aplikace Mendelových principů
- ▶ Stanovení a testování genetických hypotéz
- ▶ Mendelovy principy v genetice člověka

### ▶ Vznik genetiky: Vědecká revoluce

Věda je komplexní úsilí vyžadující pečlivé pozorování přírodních jevů, rozjímavé uvažování o těchto jevech a formulování představ o jejich příčinách a účincích. Pokrok ve vědě spočívá často na práci jednoho osvětleného jedinice. Vezměme například vliv Mikuláše Koperníka na astronomii, Izáka Newtona na fyziku nebo vliv Charlese Darwina na biologii. Tito vědci změnili od základů danou vědeckou disciplínu, neboť do ní zavedli zcela nové představy. Zahájili opravdovou vědeckou revoluci.

V polovině 19. století položil Gregor Mendel, Darwinův současník, základy převratných objevů v biologii, ze kterých nakonec vznikla zcela nová věda – genetika. Mendelovy závěry publikované v roce 1866 pod názvem „Pokusy s hybridy rostlin“ vysvětlovaly dědičnost znaků organismu. Před ním se o vysvětlení dědičnosti pokoušeli mnozí jiní badatelé, avšak bez úspěchu. Mendel dokonce komentoval jejich neúspěch v prvním odstavci své práce:

*„Svědomití pozorovatelé, jako Kölreuter, Gärtner, Herbert, Lecoq,*



*Pisum sativum*, pokusný objekt Gregora Mendela.

*Wichura aj. věnovali tomuto úkolu s neúnavnou vytrvalostí kus svého života. ...*

*To, že se dosud nepodařilo stanovit všeobecně platný zákon vzniku a vývoje hybridů, nemůže překvapit nikoho, kdo zná rozsah zadání a dokáže uznat těžkosti, se kterými se pokusy tohoto druhu potýkají. Ke konečnému rozhodnutí dospějeme teprve tehdy, až budou provedeny podrobné pokusy s nejrůznějšími čeledmi rostlin. Kdo má přehled o pracích v této oblasti, dojde k přesvědčení, že žádný z těch četných pokusů neumožňuje ani rozsahem, ani způsobem provedení určit počet různých forem, které se*

*vyskytují v potomstvu hybridů, abychom mohli tyto formy v jednotlivých generacích s jistotou uspořádat a stanovit jejich vzájemné číselné poměry.“<sup>1</sup>*

Dále popisuje svoje úsilí o objasnění mechanismu dědičnosti:

*„Patří k tomu ovšem jistá odvaha pustit se do tak dalekosáhlé práce; nicméně se zdá, že je to jediná správná cesta, která nás může konečně přivést k řešení otázky, která má pro vývoj organických forem nezanedbatelný význam.*

*Předložené sdělení pojednává o případě jednoho takového podrobného pokusu. Podle povahy věci byl omezen na menší skupinu rostlin a nyní po uplynutí osmi let je v podstatě uzavřen. Zda plán, podle kterého byly jednotlivé pokusy uspořádány a provedeny, odpovídá stanovenému úkolu, nechť rozhodne laskavé posouzení.“<sup>2</sup>*

<sup>1,2</sup> Matalová, A. (ed.). 2008. Gregor Mendel, *Pokusy s hybridy rostlin*. Vyd. Jiří Krejčí, Nakl. K-public v Brně.

## ► Mendelovo studium dědičnosti

Pokusy Gregora Mendela s hrachem objasnily, jak se znaky dědí.

Gregor Johann Mendel (1822–1884) žil v polovině 19. století. Jeho rodiče byli rolníci na Moravě, která byla tehdy součástí habsburské monarchie. Život na venkově naučil Mendela chovu hospodářských zvířat a pěstování rostlin a probudil v něm zájem o přírodu. V 21 letech opustil domov a vstoupil do katolického kláštera (řádu augustiniánů, pozn. překl.) v Brně. V roce 1847 byl vysvěcen na kněze a přijal řádové jméno Gregor. Vyučoval zde na vyšší škole a posléze, v letech 1851 až 1853, studoval na univerzitě ve Vídni. Po návratu do Brna pokračoval ve svém učitelském působení a zároveň započal s genetickými pokusy, které ho nakonec proslavily.

Mendel konal pokusy s mnoha druhy zahradních rostlin a zkoušel experimentovat i se včelami. Největšího úspěchu však dosáhl svými pokusy s hrachem, které ukončil v roce 1864. V roce 1865 pak přednesl výsledky svého bádání před místním Přírodovědným spolkem a následující rok publikoval svou práci v ročenice Spolku (viz Milníky genetiky: Mendelova práce z roku 1866, na konci této kapitoly). Jeho práce zůstala bohužel nepovšimnuta až do roku 1900, kdy ji znovuobjevili tři botanikové, Hugo de Vries v Holandsku, Carl Correns v Německu a Eric von Tschermak-Seysenegg v Rakousku. Když tito pánové vyhledávali ve vědecké literatuře údaje na podporu svých teorií dědičnosti, zjistili, že Mendel uskutečnil podrobnou a pečlivou analýzu již před 35 lety. Mendelovy závěry byly rychle přijaty především díky propagačnímu úsilí britského biologa Williama Batesona. Tento horlivý zastánce Mendelových objevů zavedl nový termín pro nauku o dědičnosti: genetika, pocházející z řeckého slova *genesis*, „zrození“.

### MEDELŮV POKUSNÝ ORGANIZMUS – HRÁCH SETÝ

Jedním z důvodů Mendelova úspěchu bylo to, že si materiál ke svým pokusům zvolil velmi chytře. Hrách setý, *Pisum sativum*, je dvouděložná rostlina, která klíčí ze semena dvěma lístky neboli dělohami. Dá se snadno pěstovat na pokusné zahradě nebo v květináčích ve skleníku.

Jednou z charakteristických vlastností rozmnožování hrachu je skutečnost, že korunní plátky jsou uzavřeny, a zabraňují tak pylu dostat se z květu ven nebo dovnitř. Tím je vynuceno samooplození, při kterém spolu splynou samčí a samičí gamety z téhož květu a vzniknou semena. Proto jsou jednotlivé variety hrachu vysoce inbrední s malou nebo žádnou genetickou variabilitou z generace na generaci. S ohledem na tuto uniformitu nazýváme takovéto variety jako čisté.

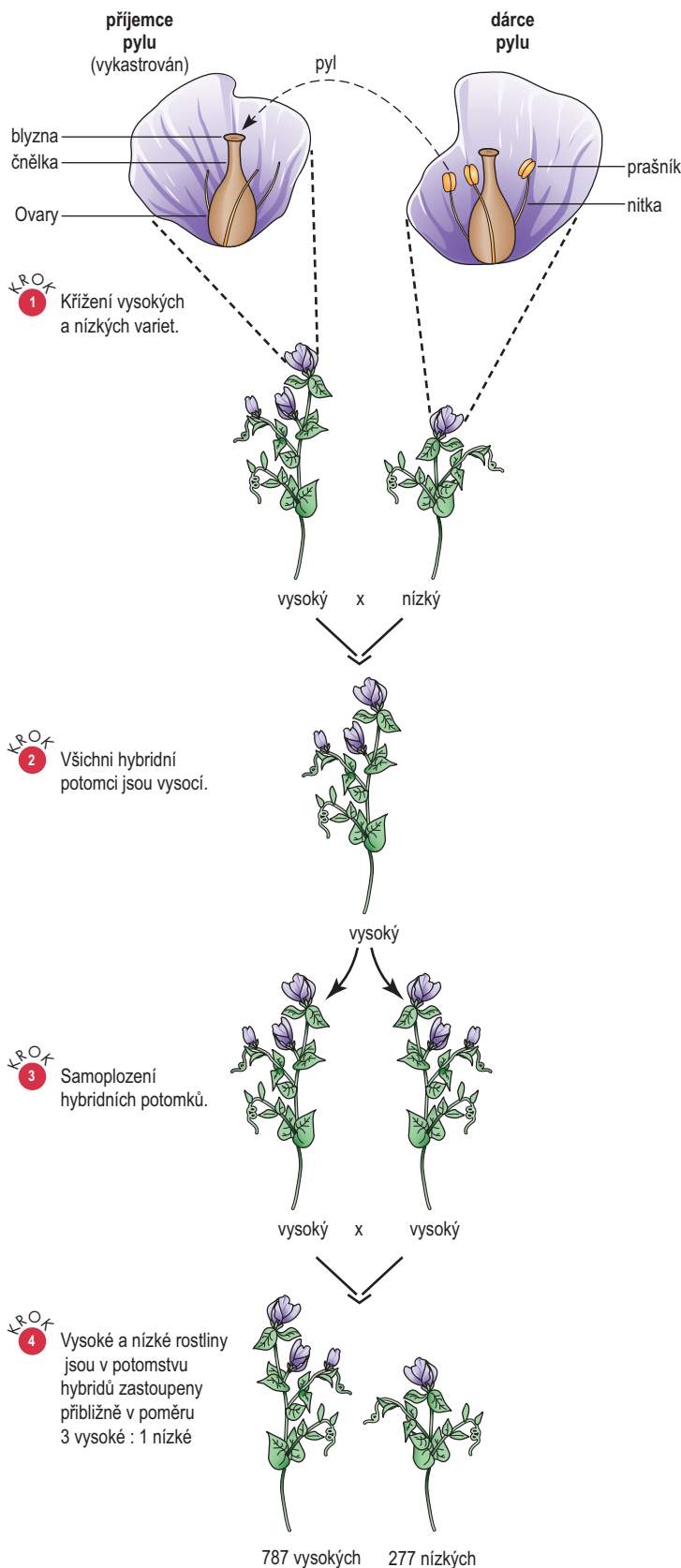
Na počátku získal Mendel mnoho čistých variet hrachu, které se navzájem lišily v určitém znaku. Jedna varieta měla rostliny vysoké 2 metry, zatímco u jiné variety byla výška

rostlin pouze půl metru. Jiná varieta měla zelená semena a další měla semena žlutá. Mendel využil těchto párových znaků ke zjištění, jak se znaky u hrachu dědí. To, že se zaměřil na jednotlivé rozdíly mezi varietami hrachu, mu umožnilo studovat dědičnost pouze jednoho znaku – například výšky rostlin. Jeho předchůdci se pokoušeli studovat zároveň dědičnost mnoha znaků, ale poněvadž výsledky takovýchto pokusů byly složité, nepodařilo se jim objevit elementární pravidla dědičnosti. Mendel uspěl tam, kde jiní biologové neuspěli, neboť zaměřil svou pozornost na protikladné rozdíly mezi rostlinami, které byly jinak stejné – vysoké versus nízké, zelená semena versus žlutá a tak dále. Navíc si pečlivě zaznamenával výsledky svých pokusů.

### MONOHYBRIDNÍ KŘÍŽENÍ: PRINCIP DOMINANCE A PRINCIP SEGREGACE

V jednom pokusu Mendel křížil vysoké a nízké rostliny hrachu, aby zkoumal, jak se dědí výška rostlin (**obr. 3.1**). Opatrně odstranil z jedné variety prašníky ještě před dozráním pylu a potom nanesl pyl z jiné variety na bliznu, lepivou horní část pestíku, který vede k semeníku. Semena, která vznikla z tohoto křížení, byla další rok vyseta a vyrostly z nich hybridní rostliny, které byly všechny vysoké. Mendel získal vysoké rostliny bez ohledu na směr křížení (vysoké otcovské rostliny kříženy s nízkými mateřskými nebo nízké otcovské rostliny kříženy s vysokými mateřskými); tedy, dvě reciproká křížení dala shodné výsledky. Ať se rostliny křížily jakkoli, Mendel zaznamenal, že znak nízké rostliny jako by zmizel v potomstvu křížení, neboť všechny hybridní rostliny byly vysoké. Ke studiu dědičné podstaty těchto vysokých hybridů Mendel zkoumal jejich potomstvo posamooplození, což je přirozený způsob rozmnožování hrachu. Zjistil, že v potomstvu byly jak vysoké, tak nízké rostliny. V potomstvu čítajícím 1064 rostlin, které Mendel vypěstoval v zahradě, bylo konkrétně 787 vysokých a 277 nízkých rostlin, to je přibližně poměr 3 : 1.

Mendel byl překvapen, že se znovu objevily nízké rostliny. Ukázalo se totiž, že hybridi, kteří vznikli křížením vysokých variet hrachu s nízkými, si uchovali vlastnost tvořit nízké rostliny, ačkoli sami byli vysocí. Mendel z toho odvodil, že tyto hybridní rostliny nesly určitý latentní genetický faktor pro nízký vzrůst, který byl maskován projevem jiného faktoru pro vysoký vzrůst. Skrytý faktor nazval **recesivním** a projevový faktor **dominantním**. Odvodil také, že se tyto recesivní a dominantní faktory při reprodukci hybridních rostlin od sebe oddělují. To vysvětlovalo znovuobjevení se zna Mendel provedl podobné pokusy ke zjištění dědičnosti dalších šesti znaků: tvar semen, zbarvení semen, tvar lusků, zbarvení lusků, zbarvení květů a postavení



**Obr. 3.1** ▶ Mendelovo křížení rostlin vysokých a nízkých variet hrachu.

květů (**tab. 3.1**). V každém z pokusů – nazvaném **monohybridní křížení**, neboť se studoval jeden znak – Mendel pozoroval, že se z dvojice párových znaků objevil u hybridů pouze jeden a že po samooplození těchto hybridů vznikly dva typy potomků podobné rostlinám původního křížení. Dále zjistil, že tyto potomci se vždy objevovali v poměru 3 : 1. Každý znak, který Mendel studoval, vykazoval podmíněnost dědičným faktorem, který existoval ve dvou formách, jedné dominantní a druhé recesivní. Tyto faktory se nyní nazývají **geny**, termín, který zavedl dánský šlechtitel Wilhelm Johannsen v roce 1909; jejich dominantní a recesivní formy se nazývají **alely** – z řeckého slova „jeden z více“. Alely jsou alternativní formy genu.

Zákonné číselné vztahy, které Mendel v kříženích pozoroval, ho přivedly k dalšímu důležitému závěru: že geny existují v párech. Mendel předpokládal, že každá z rodičovských variet, kterou použil k pokusům, nesla dvě identické kopie genu – řečeno moderní terminologií, jsou diploidní a **homozygotní**. Při tvorbě gamet se však tyto dvě kopie redukují na jednu; to znamená, že gamety vzniklé meiózou nesou jednu kopii genu – v moderní terminologii jsou haploidní.

Mendel rozpoznal, že diploidní počet genů se obnoví, když se spojí spermie s vajíčkem a vznikne zygota. Dále vyvodil, že jestliže spermie a vajíčko pocházejí z geneticky odlišných rostlin – jak tomu bylo při křížení – hybridní zygota zdědí odlišné alely, jednu od matky a jednu od otce. Takovému potomkovi říkáme, že je **heterozygotní**. Mendel si byl vědom toho, že různé alely přítomné u heterozygota musí koexistovat, i když je jedna dominantní a druhá recesivní, a že každá z těchto alel má stejnou pravděpodobnost dostat se při reprodukci heterozygota do gamety. Byl si také vědom toho, že náhodným oplozením souborem smíšených gamet – z nichž polovina nese dominantní alelu a polovina recesivní alelu – vzniknou některé zygoty, v nichž obě alely budou recesivní. Tím vysvětlil znovuobjevení se recesivního znaku v potomstvu hybridních rostlin.

Mendel použil k popisu předpokládaných faktorů symboly – to představovalo metodologický průlom. Těmito symboly mohl jasně a stručně popsat dědičné fenomény a matematicky analyzovat výsledky křížení. Takto mohl dokonce předpovědět i výsledky dalších křížení. I když se praxe používání symbolů v analýze genetických problémů od doby Mendela velmi zdokonalila, základní zásady dodnes zůstávají stejné. Geny (nebo přesněji jejich alely) označujeme symboly a zacházíme s nimi podle pravidel dědičnosti, která objevil Mendel. Tato manipulace je podstatou formální genetické analýzy. Pro názornost si ukažme symbolické znázornění křížení mezi vysokými a nízkými rostlinami hrachu (**obr. 3.2**).

Představme si dvě variety hrachu s vysokými a nízkými rostlinami homozygotními pro různé alely genu podmiňujícího výšku rostlin. Alela pro nízký vzrůst je recesivní, a je tedy označena malým písmenem *d*; alela pro vysoký vzrůst je dominantní, a je tedy označena odpovídajícím

► Tab. 3.1

Výsledky Mendelových monohybridních křížení		
rodičovské variety	potomstvo F <sub>2</sub>	poměr
vysoké rostliny × nízké rostliny	787 vysoké, 277 nízké	2,84 : 1
kulatá semena × hranatá semena	5474 kulatá, 1850 hranatá	2,96 : 1
žlutá semena × zelená semena	6022 žlutá, 2001 zelená	3,01 : 1
fialové květy × bílé květy	705 fialové, 224 bílé	3,15 : 1
klenuté lusky × zaškrcované lusky	882 klenuté, 299 zaškrcované	2,95 : 1
zelené lusky × žluté lusky	428 zelené, 152 žluté	2,82 : 1
úžlabní květy × vrcholové květy	651 úžlabní, 207 vrcholové	3,14 : 1

velkým písmenem *D*. V genetice je písmeno, které se vybírá ko značení alel genu, obvykle odvozeno od slova popisujícího recesivní znak (*d*, z angl. *dwarfness*, zakrslost). Vysoká varieta se tedy označí *DD* a nízká *dd*. Sestavu alel jednotlivých variet označujeme jako **genotyp**. Naopak vzhled každé z variet – vysoký nebo nízký vzrůst – označujeme jako **fenotyp**.

**Rodičovské** variety v pokusu tvoří generaci **P**. Jejich potomstvo se nazývá první **filiální** generace, neboli **F<sub>1</sub>**, z latinského slova ve významu „syn“ nebo „dcera“. Poněvadž každý z rodičů přispívá do svého potomstva stejným dílem, musí být genotyp rostlin **F<sub>1</sub>** *Dd*; to znamená, že rostliny jsou heterozygotní pro alely genu zodpovědného za výšku. Jejich fenotyp však bude shodný s rodičovskou varietou *DD*,

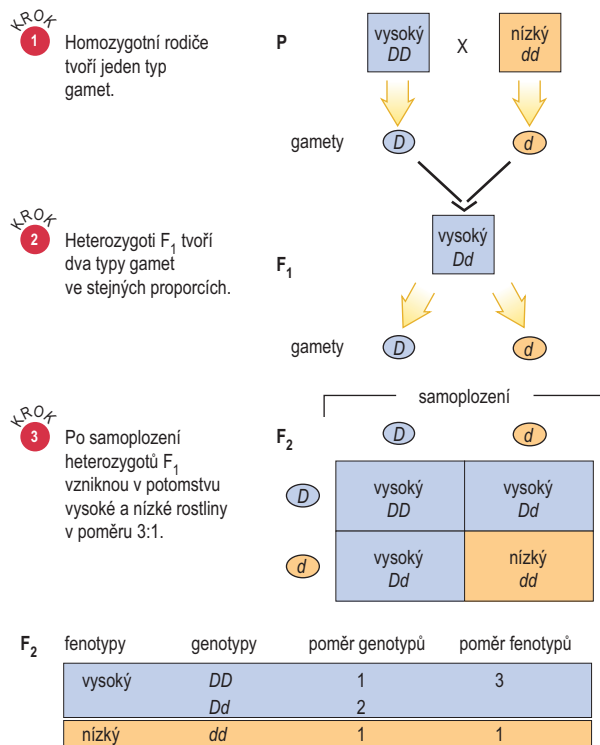
poněvadž alela *D* je dominantní nad alelou *d*. Během meiózy tvoří rostliny **F<sub>1</sub>** dva typy gamet, *D* a *d*, ve stejném poměru. Žádná z alel se při koexistenci v heterozygotním genotypu nezmění; přesněji řečeno, oddělují se od sebe čili **segregují se** během tvorby gamet. Tento proces segregace je pravděpodobně nejdůležitějším Mendelovým objevem.

Při samooplození se mohou dva typy gamet vytvořené heterozygoty spojit všemi možnými způsoby. Vytvářejí tedy čtyři typy zygot (jako první budeme psát přínos vajíčka): *DD*, *Dd*, *dD* a *dd*. Avšak z důvodu dominance budou mít tři z těchto genotypů stejný fenotyp. V další generaci, nazývané **F<sub>2</sub>**, vzniknou rostliny buď vysoké, nebo nízké, a to v poměru 3 : 1.

Mendel dovedl tuto analýzu ještě o krok dál. Rostliny **F<sub>2</sub>** ponechal samooplození, a tím získal další generaci, **F<sub>3</sub>**. V tomto případě bylo potomstvo nízkých rostlin pouze nízké, avšak vysoké rostliny **F<sub>2</sub>** daly potomstvo dvou skupin. Přibližně jedna třetina z nich dala vznik pouze vysokým potomkům, zatímco zbývající dvě třetiny vytvořily směs vysokých a nízkých potomků. Mendel z toho vyvodil, že třetina, která neštěpila (nesegregovala), byly rostliny homozygotní *DD* a dvě třetiny, které štěpily, byli heterozygoti *Dd*. Tyto proporce, 1/3 a 2/3, se přesně shodovaly s očekáváním, neboť mezi vysokými rostlinami **F<sub>2</sub>** se vyskytovaly genotypy *DD* a *Dd* v poměru 1 : 2.

Mendelovu analýzu uvedeného křížení a dalších monohybridních křížení můžeme shrnout do dvou Medelem objevených základních principů:

- Princip dominance:** *U heterozygota může jedna alela překrýt přítomnost druhé alely.* Tato věta je výrokem o genetické funkci. Některé alely se fenotypově projevují, i když jsou přítomny pouze v jedné kopii. Fyziologickou podstatou tohoto jevu se budeme zabývat v dalších kapitolách.
- Princip segregace:** *U heterozygota se dvě alely v průběhu tvorby gamet od sebe oddělují, segregují se.* Tato věta je výrokem o genetickém přenosu. Alela se spolehlivě přenáší do další generace, i když byla u heterozygota přítomna s jinou alelou. Biologickou podstatou tohoto



**Obr. 3.2** ► Symbolické znázornění křížení mezi vysokými a nízkými rostlinami hrachu.

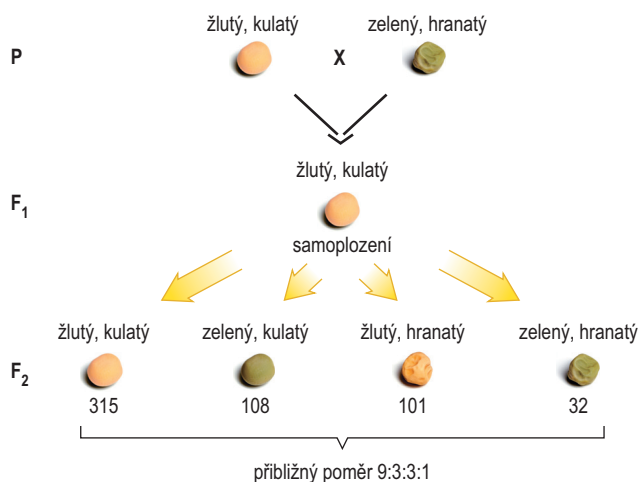
děje je párování a následná separace homologických chromozomů během meiózy, jak bylo popsáno v kapitole 2. Pokusy, které vedly k chromozomové teorii dědičnosti, jsou obsahem kapitoly 5.

### DIHYBRIDNÍ KŘÍŽENÍ: PRINCIP NEZÁVISLÉ KOMBINACE

Mendel také prováděl pokusy s rostlinami, které se lišily ve dvou znacích (**obr. 3.3**). Křížil rostliny se žlutými a kulatými semeny s rostlinami se zelenými a hranatými semeny. Tímto pokusem chtěl zjistit, zda se dva znaky semen, barva a tvar, dědí nezávisle na sobě. Poněvadž všechna semena  $F_1$  byla žlutá a kulatá, byly alely pro tyto znaky dominantní. Mendel vypěstoval ze semen  $F_1$  rostliny a ponechal je samooplození. Pak roztrídil semena  $F_2$  podle fenotypu a spočítal je.

Čtyři fenotypové třídy v  $F_2$  představovaly všechny možné kombinace zbarvení a tvaru semen. Dvě třídy – žlutá, kulatá semena a zelená, hranatá semena – se podobaly rodičovským varietám. Další dvě třídy – zelená, kulatá semena a žlutá, hranatá semena – představovaly nové kombinace znaků. Čtyři uvedené třídy se vyskytovaly přibližně v poměru 9 žluté, kulaté : 3 zelené, kulaté : 3 žluté, hranaté : 1 zelené, hranaté (**obr. 3.3**). Podle Mendelova osvětleného myšlení měly tyto číselné vztahy jednoduché vysvětlení: každý znak byl podmíněn jedním genem segregujícím dvě alely a tyto dva geny se dědily nezávisle.

Nyní budeme analyzovat výsledky uvedeného dvoufaktorového neboli **dihybridního křížení** metodami, které používal Mendel. Každý gen si označíme písmenem, malým pro recesivní alelu a velkým pro dominantní alelu (**obr. 3.4**). U genu pro zbarvení semen to jsou alely  $g$  (pro zelenou barvu) a  $G$  (pro žlutou barvu) a u genu pro tvar semen to je alela  $w$  (pro hranatá semena) a  $W$  (pro kulatá semena). Rodičovské variety, které neštípily, musely být dvojnásobně homozygotní; rostliny se žlutými, kulatými semeny byly  $GG WW$ , se zelenými, hranatými semeny  $gg ww$ .



**Obr. 3.3** ▶ Mendelovo křížení rostlin hrachu se žlutými, kulatými semeny s rostlinami se zelenými, hranatými semeny.

Takovéto genotypy se dvěma geny se obvykle píšou jako páry alel oddělené mezerou.

Haploidní gamety, které tvoří diploidní rostlina, obsahují jednu kopii každého genu. Gamety rostlin genotypu  $GG WW$  proto obsahují jednu kopii genu pro zbarvení semen (alelu  $G$ ) a jednu kopii genu pro tvar semen (alelu  $W$ ). Gamety pak můžeme označit  $G W$ . Podobně zapíšeme gamety rostlin  $gg ww$  jako  $g w$ . Spojením těchto dvou typů gamet vznikají hybridní  $F_1$ , kteří jsou dvojnásobně heterozygotní, s genotypem  $Gg Ww$ , a jejich fenotyp žlutá, kulatá semena značí, že alely  $G$  a  $W$  jsou dominantní.

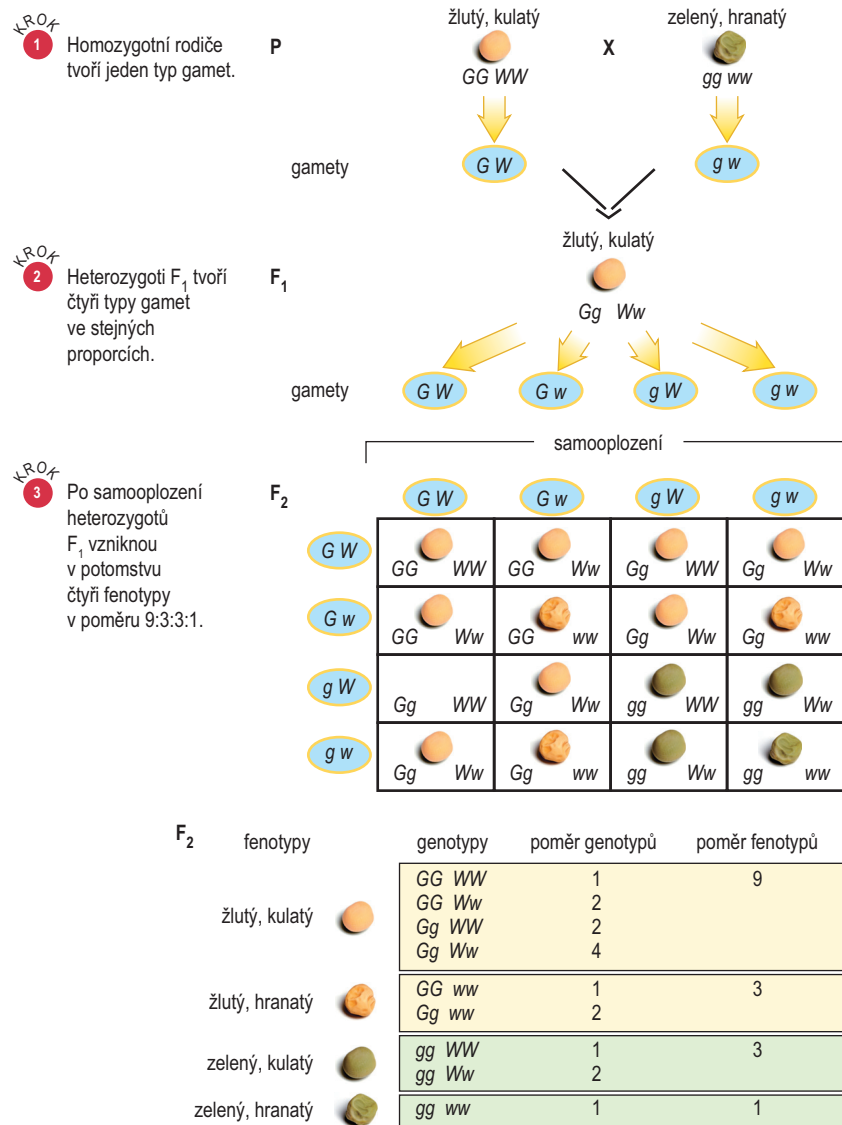
Podle principu segregace budou hybridní  $F_1$  tvořit čtyři různé genotypy gamet: (1)  $G W$ , (2)  $G w$ , (3)  $g W$  a (4)  $g w$ . Jestliže u každého z genů je segregace alel nezávislá, budou uvedené čtyři typy gamet stejně časté; to znamená, že každý bude tvořit 25 procent celku. Za tohoto předpokladu budou hybridní  $F_1$  po samooplození tvořit soubor 16 stejně častých genotypů zygot. Tento soubor zygot dostaneme systematickým kombinováním gamet, jak ukazuje obrázek 3.4. Fenotypy odvodíme z genotypů  $F_2$ , neboť víme, že  $G$  a  $W$  jsou dominantní alely. Celkem tedy dostaneme v  $F_2$  čtyři odlišné fenotypy s relativními četnostmi určenými jejich výskytem v souboru zygot  $F_2$ . Absolutní četnosti pak dostaneme, když počty výskytu vydělíme celkovým počtem, 16:

žlutý, kulatý	9/16
žlutý, hranatý	3/16
zelený, kulatý	3/16
zelený, hranatý	1/16

Výsledek této analýzy je založen na dvou předpokladech: (1) že u každého genu dochází k segregaci alel, (2) že tyto segregace jsou na sobě nezávislé. Druhý předpoklad vyjadřuje, že mezi segregací dvou genů není spojení neboli vazba. Například gameta, která při segregaci genu pro tvar semen obdržela alelu  $W$ , může při segregaci genu pro zbarvení semen obdržet se stejnou pravděpodobností alelu  $G$  nebo  $g$ .

Souhlasí očekávané výsledky s výsledky získanými v pokusu? **Obr. 3.5** ukazuje porovnání očekávaných a pozorovaných četností fenotypů v  $F_2$ , a to dvěma způsoby – podle počtu a četnosti. Očekávané počty fenotypů vypočteme tak, že násobíme celkový počet hodnocených semen očekávanými četnostmi. Vidíme, že u obou způsobů vyjádření je mezi pozorovanými a očekávanými výsledky zřetelně dobrý souhlas. To znamená, že předpoklady, na nichž byla založena naše analýza – nezávislá segregace genů pro zbarvení semen a tvar semen – jsou ve shodě s pozorovanými údaji.

Mendel provedl podobné pokusy s jinými kombinacemi znaků a ve všech případech pozoroval, že geny segregovaly nezávisle. Výsledky těchto pokusů ho dovedly ke třetímu klíčovému principu:



**Obr. 3.4** ▶ Symbolické znázornění Mendelova dihybridního křížení.

$F_2$ fenotypy	pozorovaný		očekávaný	
	počet	poměr	počet	poměr
žlutý, kulatý	315	0,567	313	0,563
zelený, kulatý	108	0,194	104	0,187
žlutý, hranatý	101	0,182	104	0,187
zelený, hranatý	32	0,057	35	0,063
<b>celkem</b>	<b>556</b>	<b>1,000</b>	<b>556</b>	<b>1,000</b>

**Obr. 3.5** ▶ Srovnání pozorovaných a očekávaných výsledků Mendelova dihybridního křížení.

**3. Princip nezávislé kombinace:** *Alely různých genů se segregují, nebo jak také říkáme, kombinují se nezávisle na sobě.* Tento princip je dalším pravidlem genetického přenosu, založeného na chování různých párů chromozomů během meiózy, jak uvidíme v kapitole 5. Avšak ne všechny geny se řídí principem nezávislé kombinace. V kapitole 7 se dočteme o důležitých výjimkách.

**NEJDŮLEŽITĚJŠÍ POZNATKY**

- ▶ Mendel studoval dědičnost sedmi různých znaků u zahradního hrachu, kde každý znak byl podmíněn jiným genem.
- ▶ Výzkum dovedl Mendela ke stanovení tří principů dědičnosti: (1) alely genu jsou buď dominantní, nebo recesivní, (2) různé alely genu se při tvorbě gamet od sebe oddělují (segregují se) a (3) alely různých genů se kombinují nezávisle.

## ► Aplikace Mendelových principů

Mendelovy principy je možné využít k předpovědi výsledků křížení mezi různými varietami organizmů.

Známe-li genetické založení znaku, můžeme použít Mendelovy principy k předpovědi výsledků křížení. Existují tři obecné postupy, dva založené na systematickém počítání všech genotypů nebo fenotypů zygot a jeden založený na matematickém přístupu.

### METODA PUNNETTOVY TABULKY

V situacích, kdy bereme v úvahu jeden nebo dva geny, můžeme všechny gamety zapsat a kombinovat je systematicky mezi sebou, a vytvořit tak soubor všech genotypů zygot. Potom můžeme použít princip dominance a přiřadit k nim příslušné fenotypy. Tento postup nazývaný *metoda Punnettovy tabulky*, podle britského genetika R. C. Punnetta, umožňuje přímo odhadnout výsledky křížení. Použili jsme ho k analýze výsledku vzniku zygot v potomstvu Mendelových žlutých, kulatých hybridů  $F_1$  – typu „křížení“ nazývaného **samooplození** (**obr. 3.4**). V komplikovanějších situacích, kdy bereme v úvahu více než dva geny, je Punnettova tabulka nepraktická. Na **obr. 3.8** vidíme porovnání metody Punnettovy tabulky s dalším přístupem ke genetickým problémům, který využívá metodu pravděpodobnosti.

### METODA VĚTVENÍ

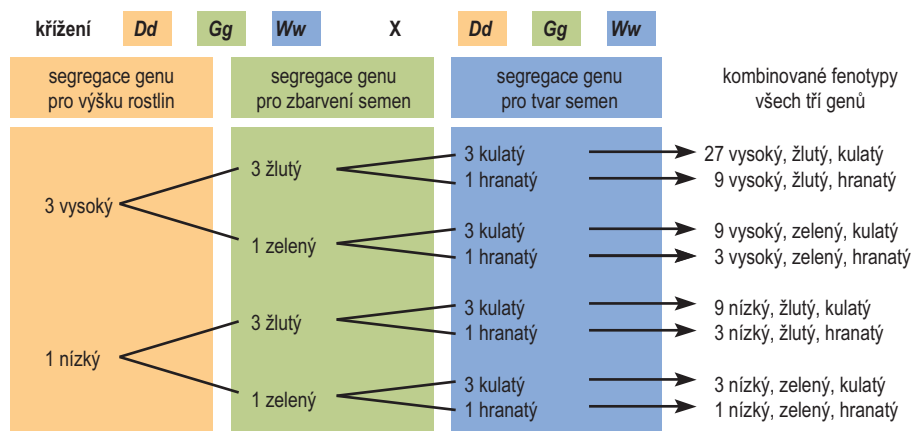
Jiný způsob předpovědi výsledku křížení dvěma nebo více geny představuje *metoda větvení*. Místo počítání potomků v tabulce se systematickou kombinací gamet přiřazujeme k sobě v diagramu rozvětřujících se linií fenotypy jednotlivých genů. Jako příklad uvažujme křížení mezi rostlinami hrachu heterozygotními ve třech nezávisle kombinovatelných genech – jedním pro výšku rostlin,

druhým pro zbarvení semen a třetím pro tvar semen. Toto trihybridní křížení –  $Dd Gg Ww \times Dd Gg Ww$  – můžeme rozložit na tři monohybridní křížení –  $Dd \times Dd$ ,  $Gg \times Gg$  a  $Ww \times Ww$  –, poněvadž všechny tři geny se kombinují nezávisle. U každého genu očekáváme v potomstvu fenotypový poměr 3 : 1. Například  $Dd \times Dd$  bude vytvářet rostliny v poměru 3 vysoké : 1 nízké. Použijeme-li metodu větvení (**obr. 3.6**), můžeme tyto jednotlivé poměry kombinovat do celkového fenotypového poměru potomstva křížení.

Uvedenou metodu lze také použít k analýze výsledků křížení mezi vícenásobně heterozygotními jedinci a vícenásobně homozygotními jedinci. Tento typ křížení se nazývá **testovací křížení**. Křížíme-li například rostlinu hrachu  $Dd Gg Ww$  s rostlinou  $dd gg ww$ , můžeme předpovědět fenotypy potomstva, neboť víme, že každý z genů heterozygotního rodiče vyštěpuje dominantní a recesivní alely v poměru 1 : 1 a že homozygotní rodič přenáší pouze recesivní alely těchto genů. To znamená, že genotypy – a nakonec fenotypy – potomstva daného křížení závisí na tom, jaké alely přenáší heterozygotní rodič (**obr. 3.7**).

### METODA PRAVDĚPODOBNOSTI

Alternativní a rychlejší metoda oproti Punnettově tabulce a metodě větvení je založena na principu **pravděpodobnosti** (viz Zaostřeno na pravidla pravděpodobnosti). Mendelovská segregace je jako házení mincí; když heterozygot tvoří gamety, polovina z nich obsahuje jednu alelu a polovina druhou alelu. Jestliže se kříží dva heterozygoti, kombinují se jejich alely náhodně a vytvářejí genotypy zygot (**obr. 3.8**). Předpokládejme křížení  $Aa \times Aa$ . Pravděpodobnost, že



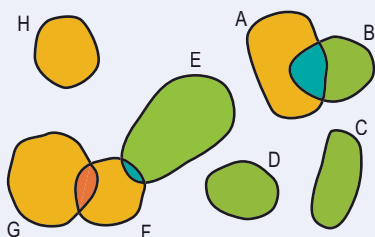
**Obr. 3.6** ► Metoda větvení pro předpověď výsledků samooplození pro tři nezávisle kombinovatelné geny u hrachu.



## ► ZAOSTŘENO NA: Pravidla pravděpodobnosti

Teorie pravděpodobnosti vysvětluje četnosti jevů – například možnost, že padne líc, nebo rub mince, že z balíčku karet bude vytaženo eso nebo že z křížení dvou heterozygotů vzejde dominantní homozygot. V každém z případů je jev výsledkem události – házení mincí, vytahování karet, tvorby potomstva. Ke stanovení pravděpodobnosti určitého jevu musíme předpokládat všechny možné výsledky události. Soubor všech událostí se nazývá *jevové pole*. Pro házení mincí obsahuje jevové pole dvě události, líc a rub; pro tažení karet jich obsahuje 52, jednu pro každou kartu; a pro potomstvo heterozygotů obsahuje tři události, *GG*, *Gg* a *gg*. Pravděpodobnost jevu je četnost tohoto jevu v jevovém poli. Například pravděpodobnosti přiřazené k jednotlivým typům potomků z křížení mezi dvěma heterozygoty jsou 1/4 (pro *GG*), 1/2 (pro *Gg*) a 1/4 (pro *gg*).

V souvislosti s pravděpodobností se často objevují dva typy otázek: (1) Jaká je pravděpodobnost, že dva jevy, *A* a *B*, se vyskytnou společně? (2) Jaká je pravděpodobnost, že alespoň jeden ze dvou jevů, *A* nebo *B*, se vůbec vyskytne? První otázka specifikuje společný výskyt dvou jevů – *A* i *B* musí nastat společně, aby vyhověly otázce. Druhá otázka je méně striktní – jestliže nastane *buď A, nebo B*, bude to vyhovovat otázce. Jednoduché znázornění pomůže objasnit odlišný význam těchto dvou situací.



Tvary v diagramu představují jevy v jevovém poli a velikost tvarů znázorňuje jejich relativní četnosti. Překrývající se tvary ukazují společný výskyt dvou jevů. Jestliže se jevy nepřekrývají, pak se nikdy nemohou vyskytnout společně. První otázka hledá pravděpodobnost,

že se vyskytne *A* i *B*; tato pravděpodobnost je znázorněna rozsahem překryvu dvou jevů. Druhá otázka hledá pravděpodobnost, že nastane *buď A nebo B*; tato pravděpodobnost je znázorněna spojenými tvary dvou jevů, samozřejmě včetně jejich překryvů.

**Pravidlo násobení: Jsou-li jevy *A* a *B* nezávislé, pak pravděpodobnost jejich společného výskytu označená jako  $P(A \text{ a } B)$  je  $P(A) \times P(B)$ .**

$P(A)$  a  $P(B)$  jsou pravděpodobnosti jednotlivých jevů. Všimněte si, že nezávislost neznámá, že se v jevovém poli nepřekrývají. Ve skutečnosti jevy nepřekrývající se, nespojitě, nejsou nezávislé tak, že když jeden nastane, pak ten druhý nastat nemůže. V teorii pravděpodobnosti vyjadřuje nezávislost to, že jeden jev nic nevyovídá o jevu jiném. Například vytáhneme-li z balíčku karet jednu, a bude to eso, nic nám to neříká o barvě této karty. Tedy vytáhnutí srdcového esa představuje společný výskyt dvou nezávislých jevů – karta je eso (*E*) a je srdcová (*S*). Podle pravidla násobení  $P(E \text{ a } S) = P(E) \times P(S)$ , a protože  $P(E) = 4/52$  a  $P(S) = 1/4$ , pak  $P(E \text{ a } S) = (4/52) \times (1/4) = 1/52$ .

**Pravidlo sčítání: Jsou-li jevy *A* a *B* nezávislé, pak pravděpodobnost, že se vyskytne alespoň jeden z nich, označená jako  $P(A \text{ nebo } B)$  je  $P(A) + P(B) - [P(A) \times P(B)]$ .**

Zde je výraz  $P(A) \times P(B)$ , což vyjadřuje pravděpodobnost, že jevy *A* a *B* nastanou společně, odečtený od součtu pravděpodobností,  $P(A) + P(B)$ , poněvadž neupravený součet by zahrnoval tento výraz dvakrát. Hledíme například pravděpodobnost, že karta vytažená z balíčku je *buď eso, nebo srdcová karta*. Podle pravidla sčítání  $P(E \text{ nebo } S) = P(E) + P(S) - [P(E) \times P(S)] = (4/52) + (1/4) - [(4/52) \times (1/4)] = 16/52$ .

Jestliže se dva jevy v jevovém poli nepřekrývají, pak se pravidlo sčítání redukuje na jednoduchý výraz  $P(A \text{ nebo } B) = P(A) + P(B)$ . Předpokládejme například, že hledáme pravděpodobnost, že karta vytažená z balíčku je *buď eso, nebo král (K)*. Tyto dva jevy se v jevovém poli nepřekrývají; říkáme, že se vzájemně vylučují. To znamená, že  $P(E \text{ nebo } K) = P(E) + P(K) = (4/52) + (4/52) = 8/52$ .

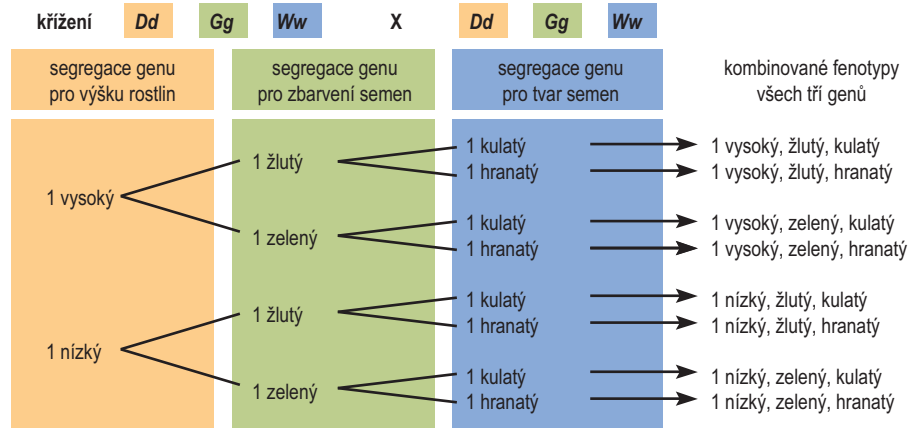
zygota bude *AA*, se jednoduše rovná pravděpodobnosti, že každá ze zúčastněných gamet obsahuje *A*, tedy  $(1/2) \times (1/2) = (1/4)$ , neboť zúčastněné gamety se tvoří nezávisle. Pravděpodobnost vzniku homozygota *aa* je také 1/4. Avšak pravděpodobnost vzniku heterozygota *Aa* je 1/2, poněvadž existují dvě možnosti vzniku heterozygota – *A* může pocházet od vajíčka *a* od spermie nebo naopak. Poněvadž u každého z těchto případů je pravděpodobnost vzniku jedna čtvrtina, je celková pravděpodobnost, že potomek bude heterozygotní,  $(1/4) + (1/4) = (1/2)$ . Proto bude **rozdělení pravděpodobností** vzniku genotypů po křížení *Aa* × *Aa*:

<i>AA</i>	1/4
<i>Aa</i>	1/2
<i>aa</i>	1/4

Z toho můžeme vyvodit, že  $(1/4) + (1/2) = (3/4)$  potomků budou dominantního fenotypu a 1/4 bude mít recesivní fenotyp.

Pro takovouto jednoduchou situaci se může zdát použití metody pravděpodobnosti zbytečné. Avšak ve složitějších situacích je to nepochybně nejlepší postup pro předpověď výsledku křížení. Předpokládejme například křížení mezi





**Obr. 3.7** ▶ Metoda větvení pro předpověď výsledků testovacího křížení pro tři nezávisle kombinovatelné geny u hrachu.

rostlinami heterozygotními ve čtyřech různých genech, které se kombinují nezávisle. Jaká část potomstva bude homozygotní pro všechny čtyři recesivní alely? K odpovědi na tuto otázku budeme brát v úvahu geny jeden po druhém. Pro první gen je podíl recesivně homozygotních potomků  $1/4$  a stejně tomu tak bude pro druhý, třetí a čtvrtý gen. V konečném výsledku bude v potomstvu podle principu nezávislé kombinace podíl čtyřnásobně recesivních homozygotů  $(1/4) \times (1/4) \times (1/4) \times (1/4) = (1/256)$ . Použití metody pravděpodobnosti je zde nepochybně lepší než sestavování Punnettovy tabulky s 256 políčky.

Nyní budeme odpovídat na ještě složitější otázku. Jaký podíl potomstva bude homozygotní ve všech čtyřech genech? Před výpočtem jakýchkoli pravděpodobností si musíme nejdříve ujasnit, které genotypy vyhovují otázce. V každém z genů mohou být dva typy homozygotů, dominantní a recesivní, které společně tvoří polovinu potomstva. Část potomstva, která bude homozygotní ve

všech čtyřech genech, bude proto  $(1/2) \times (1/2) \times (1/2) \times (1/2) = (1/16)$ .

Abychom viděli plnou sílu metody pravděpodobnosti, musíme uvažovat ještě další případ. Předpokládejme křížení  $Aa Bb \times Aa Bb$ . Chceme vědět, jaký podíl potomstva bude vykazovat recesivní fenotyp alespoň v jednom genu (**obr. 3.9**). Tuto podmínku splňují tři typy genotypů: (1)  $A-bb$  (čárka označuje, že zde může být  $A$  nebo  $a$ ), (2)  $aa B-$  a (3)  $aa bb$ . Odpověď na naši otázku tedy musí být součet pravděpodobností odpovídajících každému z těchto genotypů. Pravděpodobnost pro  $A-bb$  je  $(3/4) \times (1/4) = (3/16)$ , pro  $aa B-$  je to  $(1/4) \times (3/4) = (3/16)$  a pro  $aa bb$  je to  $(1/4) \times (1/4) = (1/16)$ . Součet těchto pravděpodobností dá výslednou odpověď  $7/16$ .

křížení		<b>Aa</b>	<b>X</b>	<b>Aa</b>				
		samčí gamety ♂						
		A		a				
		(1/2)		(1/2)				
samičí gamety ♀	A (1/2)	AA (1/4)		Aa (1/4)				
	a (1/2)	aA (1/4)		aa (1/4)				
potomstvo		genotyp	četnost	fenotyp	četnost			
		AA	1/4	} dominantní	3/4			
		Aa	1/2					
		aa	1/4	recesivní	1/4			

**Obr. 3.8** ▶ Křížení s ukázkou metody pravděpodobnosti v Punnettově tabulce. Četnost jednotlivých genotypů získáme z četností v Punnettově tabulce, které jsou postupně získány násobením četností dvou typů gamet heterozygotních rodičů.

křížení		<b>Aa Bb</b>	<b>X</b>	<b>Aa Bb</b>				
		segregace genu A						
		A- (3/4)		aa (1/4)				
segregace genu B	B- (3/4)	A- B- (3/4) x (3/4) = 9/16		aa B- (1/4) x (3/4) = 3/16				
	bb (1/4)	A- bb (3/4) x (1/4) = 3/16		aa bb (1/4) x (1/4) = 1/16				
potomstvo		genotyp	četnost	fenotyp	četnost			
		A- B-	9/16	} dominantní v obou genech	9/16			
		aa B-	3/16			recesivní		
		A- bb	3/16	alespoň	7/16			
		aa bb	1/16	v jednom genu				

**Obr. 3.9** ▶ Použití metody pravděpodobnosti při křížení, kdy bereme v úvahu dva geny. V tomto křížení vystěpuje každý gen dominantní a recesivní fenotypy s pravděpodobností  $3/4$ , respektive  $1/4$ . Poněvadž jde o nezávislou segregaci, vypočítáme četnosti kombinovaných fenotypů z tabulky násobením marginálních pravděpodobností. Četnost potomků s recesivním fenotypem alespoň v jednom genu získáme sečtením četností v příslušných políčkách tabulky (hnědavě zbarvená).

**NEJDŮLEŽITĚJŠÍ POZNATKY**

- Výsledek křížení lze předpovědět systematickým spočítáním genotypů v Punnettově tabulce.

**► Testování genetických hypotéz**

Test chí-kvadrát je jednoduchá metoda, pomocí níž lze stanovit, zda se předpověď podle genetické hypotézy shoduje s údaji z experimentu.

Vědecký výzkum začíná vždy pozorováním přírodních jevů. Pozorování vedou k představám nebo k otázkám, které se následně detailněji zkoumají dalšími pozorováními nebo pokusy. Dobře formulovaná vědecká představa se nazývá **hypotéza**. Údaje získané z pozorování nebo z pokusů umožňují vědcům testovat hypotézy – tj. rozhodnout, zda příslušná hypotéza má být přijata nebo zamítnuta.

V genetice se obvykle zajímáme o to, zda jsou výsledky křížení v souladu s hypotézou, či nikoli. Jako příklad použijeme údaje, které Mendel získal dihybridním křížením, při němž sledoval zbarvení a tvar semen hrachu. V  $F_2$  zkoumal 556 semen a rozdělil je do čtyř fenotypových tříd (**obr. 3.3**). Z těchto údajů odvodil, že zbarvení a tvar semen hrachu jsou řízeny různými geny, z nichž každý měl dvě alely – jednu dominantní a druhou recesivní –, a že se tyto dva geny kombinují nezávisle. Shodují se skutečně údaje z pokusu s touto hypotézou? K odpovědi na tuto otázku musíme porovnat výsledky získané z pokusu s výsledky očekávanými podle hypotézy nezávislé kombinace genů. Porovnání, které ukazuje **obr. 3.5**, naznačuje, že experimentální výsledky jsou skutečně v souladu s hypotézou. Ve čtyřech fenotypových třídách jsou odchylky mezi pozorovanými a očekávanými počty tak malé, že je můžeme připsat náhodě. Hypotéza, kterou Mendel vytvořil k vysvětlení svých výsledků, proto dobře – skoro až příliš dobře – odpovídá výsledkům získaným z dihybridního křížení. Kdyby tomu tak nebylo, měli bychom výhrady k přijetí hypotézy a celá teorie mendelizmu by byla pochybná. V oddíle Milníky genetiky na konci této kapitoly je rozebírána jiná souvislost, a sice ta, že Mendelovy výsledky souhlasí s hypotézou až příliš dobře.

Výsledky genetických pokusů však bohužel ne vždy odpovídají hypotéze tak jasně, jako tomu bylo u Mendela. Vezměme například údaje, které získal Hugo DeVries, jeden ze znovuobjevitelů Mendelovy práce. DeVries křížil různé variety rostlin silenky, které pěstoval ve své pokusné zahradě. Jedna varieta měla červené květní koruny a chlupaté květní kalichy, druhá měla bílé květy a lysé kalichy. Všechny rostliny  $F_1$  měly červené květy a chlupaté kalichy a po jejich vzájemném křížení byly získané rostliny  $F_2$  rozděleny do čtyř fenotypových tříd (**obr. 3.10**). Při vysvětlení výsledků těchto křížení DeVries vycházel z toho, že barva květů a vzhled kalichů jsou podmíněny dvěma různými geny, každý se dvěma alelami – jednou dominantní a druhou

- Jestliže se křížení týká více než dvou genů, používá se k předpovědi výsledku metoda větvení.

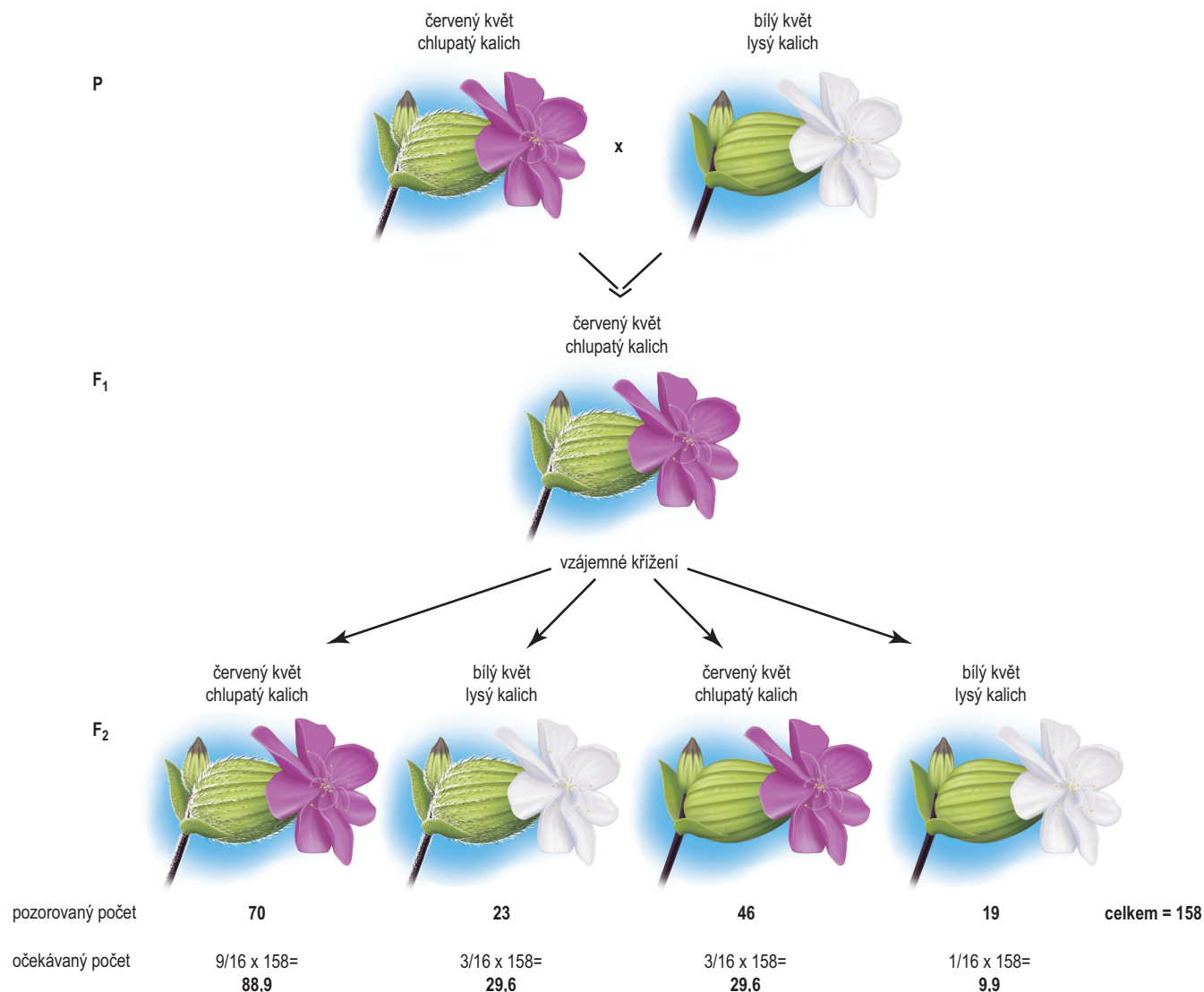
recesivní –, a že tyto geny vykazovaly nezávislou kombinaci. Jednoduše tak aplikoval Mendelovu hypotézu na silenku. Avšak porovnáme-li DeVriesovy údaje s očekávanými čísly podle Mendelovy hypotézy, vidíme, že jsou zde určité rozdíly. Jsou však tyto rozdíly dostatečně velké, aby vzbudily pochybnosti o experimentu nebo hypotéze?

**TEST CHÍ-KVADRÁT**

K hodnocení DeVriesových výsledků, podobně jako v jiných genetických experimentech, potřebujeme objektivní postup k porovnání výsledků pokusu s výsledky očekávanými podle



**Obr. 3.10** ► (a) Silenka s bílými květy.











**Obr. 3.10** ▶ (b) Pokus H. DeVriese se zbarvením květů a vzhledem kalichů u variet silenky.

výchozí hypotézy. Tento postup musí brát v úvahu, jak by výsledky mohly být ovlivněny náhodou. Dokonce i když je hypotéza správná, nelze předpokládat, že výsledky pokusu budou vždy přesně odpovídat výsledkům očekávaným podle hypotézy. Odchylují-li se pouze trochu, jak tomu bylo u Mendelových údajů, můžeme to připsat náhodě. Jestliže se však výsledky odchylují výrazně, budeme mít podezření, že se někde stala chyba. Pokus mohl být proveden špatně – například křížení nebylo provedeno správně nebo mohly být chybně zaznamenány výsledky –, nebo je prostě naše hypotéza nesprávná. Možné nesrovnalosti mezi pozorovanými a očekávanými hodnotami tvoří spojitou řadu odchylek od malých po velké, a my tedy musíme rozhodnout, jak velké musí být, aby pochybnosti o provedení experimentu nebo přijatelnosti hypotézy byly oprávněné.

Jedním z postupů pro stanovení významu odchylek je použití statistiky nazvané chí-kvadrát ( $\chi^2$ ). *Statistika* je číslo

vypočítané z určitých čísel – například průměr z řady měření. Statistika  $\chi^2$  umožňuje porovnávat údaje, jako jsou například počty fenotypů získané z pokusu po křížení, s očekávanými hodnotami. Jestliže pozorované údaje nejsou ve shodě s očekávanými, přesáhne statistika  $\chi^2$  kritickou hodnotu a my se pak budeme rozhodovat, zda znovu vyhodnotíme pokus (tj. budeme hledat chyby v postupu), nebo zda zamítneme výchozí hypotézu. Jestliže statistika  $\chi^2$  nedosahuje kritické hodnoty, můžeme učinit závěr, že výsledky pokusů odpovídají výsledkům předpovězeným podle hypotézy. Statistika  $\chi^2$  tedy redukuje testování hypotézy na jednoduchý objektivní postup.

Jako příklad vezmeme údaje z pokusů G. J. Mendela a H. DeVriese. Mendelovy údaje z F<sub>2</sub> se zdají být ve shodě s výchozí hypotézou, zatímco údaje DeVriesovy z F<sub>2</sub> vykazují určité znepokojujivé odchylky. **Obr. 3.11** ukazuje příslušné výpočty.

	F <sub>2</sub> fenotyp		pozorované počty	očekávané počty	$\frac{(\text{pozorované} - \text{očekávané})^2}{\text{očekávané}}$
Mendelovo dihybridní křížení	žlutý, kulatý		315	313	0,01
	zelený, kulatý		108	104	0,15
	žlutý, hranatý		101	104	0,09
	zelený, hranatý		32	35	0,26
	<b>celkem</b>		<b>556</b>	<b>556</b>	<b>0,51 = <math>\chi^2</math></b>
DeVriesovo dihybridní křížení	červený, chlupatý		70	88,9	4,02
	bílý, chlupatý		23	29,6	1,47
	červený, lysý		46	29,6	9,09
	bílý, lysý		19	9,9	8,36
	<b>celkem</b>		<b>158</b>	<b>158</b>	<b>22,94 = <math>\chi^2</math></b>

Vzorec pro statistiku chi-kvadrát k testování shody mezi pozorovanými a očekávanými počty:

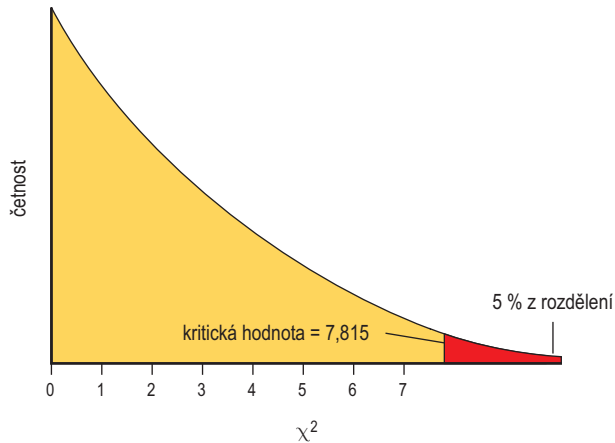
$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{pozorované} - \text{očekávané})^2}{\text{očekávané}}$$

**Obr. 3.11** ► Výpočet  $\chi^2$  z Mendelových a DeVriesových údajů v F<sub>2</sub>.

Pro každou fenotypovou třídu v F<sub>2</sub> vypočteme rozdíl mezi pozorovanými a očekávanými počty potomků a umocníme ho na druhou. Druhá mocnina eliminuje rušivé vlivy kladných a záporných hodnot u čtyř fenotypových tříd. Každý čtverec rozdílu pozorovaných a očekávaných hodnot pak vydělíme příslušným očekávaným počtem potomků. Tato operace váží každý čtverec rozdílu velikostí očekávaného počtu. Mají-li dvě třídy shodný čtverec rozdílu, pak třída s menším očekávaným počtem přispívá relativně větší měrou k celkovému výpočtu. Nakonec sečteme všechny členy a dostaneme statistiku  $\chi^2$ . Pro Mendelovy údaje je statistika  $\chi^2$  0,51 a pro údaje DeVrieše 22,94. Tyto statistiky sumarizují odchylky mezi pozorovanými a očekávanými počty u všech čtyř fenotypových tříd v každém z pokusů. Jestliže se pozorované a očekávané počty mezi sebou v zásadě shodují, bude statistika  $\chi^2$  malá, tak jak tomu bylo

u Mendelových údajů. Je-li však mezi nimi podstatný rozdíl, bude  $\chi^2$  větší, jak tomu bylo u údajů DeVriesových. Samozřejmě, že musíme rozhodnout, jaká hodnota v kontinuu od nízkých hodnot k vysokým vrhne pochybnost na stranu pokusu nebo hypotézy. Tato **kritická hodnota** určuje, kdy je již nepravděpodobné, že neshoda mezi pozorovanými a očekávanými počty je způsobena náhodně.

Ke stanovení kritické hodnoty potřebujeme vědět, jak náhoda ovlivňuje statistiku  $\chi^2$ . Předpokládejme pro tentokrát, že výchozí genetická hypotéza je správná. Nyní si představme, že provedeme opakovaně pokus – pečlivě a správně – a pokaždé vypočteme statistiku  $\chi^2$ . Všechny takto získané statistiky se dají shrnout do grafu, který ukazuje, jak často se každá z hodnot vyskytuje. Takovýto graf se nazývá **rozdělení četností**. Naštěstí je rozdělení



**Obr. 3.12** ▶ Rozdělení statistiky  $\chi^2$ .

četností  $\chi^2$  známé ze statistické teorie (**obr. 3.12**) – takže již nemusíme k jejímu sestrojení provádět mnoho opakování pokusu. Kritická hodnota je bod, který odděluje horních 5 % distribuce. Samotnou náhodou bude statistika tuto hodnotu překračovat v 5 % případů. Provádíme-li tedy pokus jednou, vypočteme statistiku  $\chi^2$  a zjistíme, že statistika je větší než kritická hodnota, tak jsme buďto hodnotili málo vhodný soubor výsledků – něco, co se stává v méně než 5 % případů –, nebo je zde problém ve způsobu provedení pokusu, anebo s přijatelností hypotézy. Předpokládáme-li, že pokus byl proveden náležitě, přikloníme se k zamítnutí hypotézy. Samozřejmě si musíme uvědomit, že tímto postupem zamítneme v 5 % případů správnou hypotézu. Pokud tedy známe kritickou hodnotu, pak nás metoda  $\chi^2$  testu povede k rozhodnutí o osudu hypotézy. Tato kritická hodnota – a také tvar rozdělení četností hodnot  $\chi^2$  – však závisí na počtu fenotypových tříd v potomstvu. Statistici vypracovali pro hodnoty  $\chi^2$  tabulku kritických hodnot podle **stupňů volnosti** (**tab. 3.2**). Příslušný počet stupňů volnosti se stanoví odečtením čísla jedna od počtu fenotypových tříd. Ve všech našich příkladech byly  $4 - 1 = 3$  stupně volnosti. Kritická hodnota pro distribuci  $\chi^2$  se 3 stupni volnosti je 7,815. Pro Mendelovy údaje je vypočtená statistika  $\chi^2$  0,51, to je mnohem menší, než je kritická hodnota, a proto není třeba hypotézu testovat. Avšak pro DeVriesovy údaje je

▶ **Tab. 3.2**

**Tabulka 5% kritických hodnot chí-kvadrátu ( $\chi^2$ )<sup>a</sup>**

stupně volnosti	5 % kritické hodnoty
1	3,841
2	5,991
3	7,815
4	9,488
5	11,070
6	12,592
7	14,067
8	15,507
9	16,919
10	18,307
15	24,996
20	31,410
25	37,652
30	43,773

<sup>a</sup> Vybrané položky z R. A. Fisher and Yates. 1943, *Statistical Table for Biological, Agricultural, and Medical Research*. Oliver and Boyd, London.

vypočtená statistika  $\chi^2$  22,94 mnohem větší, než je kritická hodnota. To znamená, že pozorované údaje nesouhlasí s genetickou hypotézou. Ironií je, že když DeVries prezentoval v roce 1905 tyto výsledky, považoval je za shodné s genetickou hypotézou. Bohužel, neprovedl  $\chi^2$  test. DeVries také tvrdil, že tyto výsledky poskytují další důkaz správnosti a široké použitelnosti Mendelových představ – není to ojedinělý případ, kdy vědec dospěl k správným závěrům na základě chybného úsudku.

### NEJDŮLEŽITĚJŠÍ POZNATKY

- ▶ Statistika chí-kvadrát se vypočítává jako  $\chi^2 = \sum (\text{pozorovaný počet} - \text{očekávaný počet})^2 / \text{pozorovaný počet}$ , se součtem přes všechny třídy získaných údajů.
- ▶ Ke každé statistice chí-kvadrát je přidruženo číslo stupně volnosti, které se rovná počtu tříd údajů minus jedna.

## ▶ Mendelovy principy v genetice člověka

Mendelovy principy lze využít ve studiu dědičnosti znaků člověka.

Využití Mendelových principů v genetice člověka začalo brzy po znovuobjevení jeho práce v roce 1900. Poněvadž však u lidí není možné provádět záměrné křížení, byl pokrok ve výzkumu samozřejmě pomalý. Analýza dědičnosti u člověka je závislá na rodinných záznamech, které jsou často neúplné. Navíc lidé – na rozdíl od pokusných organizmů – nemají mnoho potomků, a tak je nesnadné zjistit mendelovské

štěpné poměry. Lidé také nežijí a nejsou zkoumání v regulovaném prostředí. Z těchto a z jiných důvodů je genetická analýza člověka obtížná. Nicméně úsilí porozumět dědičnosti člověka bylo velmi intenzivní a nyní, navzdory všem překážkám, již známe několik tisíc lidských genů. **Tab. 3.3** uvádí přehled některých dědičných chorob. V dalších kapitolách učebnice o mnohých z nich pojednáme.

► **Tab. 3.3****Dědičné stavy u člověka****dominantní znaky**

achondroplazie (zakrslost)  
brachydaktylie (krátké prsty)  
vrozená šeroslepost  
ehler-danlosův syndrom (porucha pojivové tkáně)  
huntingtonova choroba (neurologická porucha)  
marfanův syndrom (vysoká, čahounská postava)  
neurofibromatóza (nádorovité výrůstky na těle)  
vnímání chuti fenyltiokarbamidu (PTC)  
vlasová linie nad čelem do špičky  
vlnité vlasy

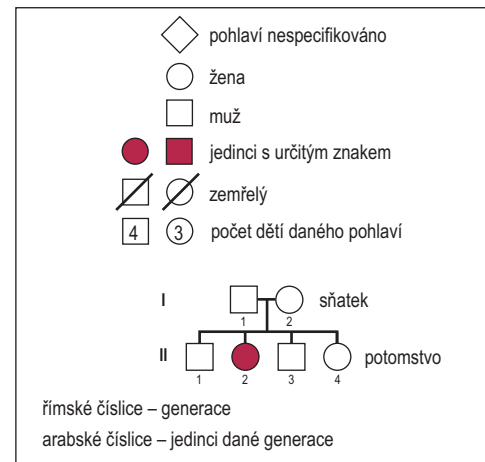
**recesivní znaky**

albinismus (chybění pigmentu)  
alkaptonurie (porucha metabolismu aminokyselin)  
ataxia telangiectasia (neurologická porucha)  
cystická fibróza (porucha dýchání)  
duchennova svalová dystrofie  
galaktosemie (porucha metabolismu sacharidů)  
porucha ukládání glykogenu  
fenylketonurie (porucha metabolismu aminokyselin)  
srpkovitá anémie (porucha v hemoglobinu)  
Tay – Sachsova choroba (porucha ukládání tuků)

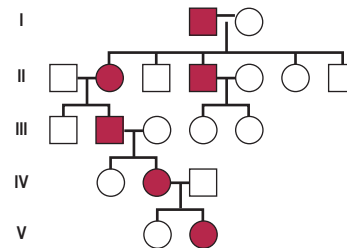
**PEDIGREES**

Rodokmen je grafické znázornění, které ukazuje vztahy mezi členy rodiny (**obr. 3.13a**). Při této symbolice je zvykem zobrazovat muže čtvercem a ženy kruhem. Horizontální čáry spojující kruh a čtverec představují sňatky. Potomci ze sňatků se zakreslují pod nimi, přičemž se začíná prvním potomkem vlevo a pokračuje se doprava podle pořadí narození. Značka jedinců s genetickou poruchou se vybarví. Generace v rodokmenu se obvykle označují římskými číslicemi a jednotliví členové dané generace se označují arabskými číslicemi za římskou číslicí.

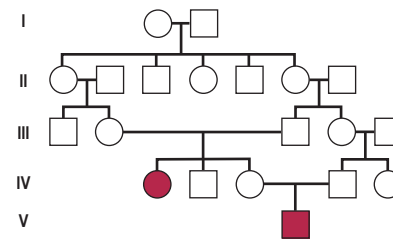
Znaky podmíněné dominantními alelami se rozpoznají nejsnáze. Obvykle se u každého jedince, který nese dominantní alelu, daný znak projeví, což umožňuje v rodokmenu vysledovat přenos dominantní alely (**obr. 3.13b**). U každého postiženého jedince se očekává, že má alespoň jednoho postiženého rodiče, a pokud tomu tak není, pak se dominantní alela přirozeně právě objevila v rodině jako výsledek nové mutace – změny v samotném genu. Četnost většiny nových mutací je však velmi nízká – řádově jedna z milionu; v důsledku toho je spontánní vznik dominantní choroby mimořádně vzácnou událostí. Dominantní znaky, které jsou spojeny se sníženou životností nebo plodností, se v populaci nikdy nestanou běžnými. Proto většina lidí, kteří vykazují takové znaky, jsou heterozygotní pro dominantní alelu. Jestliže jejich partneři nemají tento znak, polovina jejich dětí dané postižení zdědí.



(a) značky v rodokmenu



(b) dominantní znak



(c) recesivní znak

**Obr. 3.13** ► Mendelovská dědičnost v lidských rodokmenech. (a) Symboly v rodokmenu. (b) Dědičnost dominantního znaku. Znak se objevuje v každé generaci. (c) Dědičnost recesivního znaku. Dva postižení jedinci jsou potomky z příbuzenských sňatků.

Recesivní znaky nelze tak snadno rozeznat, poněvadž se mohou vyskytovat u jedinců, jejichž rodiče nebyli postižení. Ke zjištění přenosu recesivní alely je někdy zapotřebí sledovat v rodokmenu více generací (**obr. 3.13c**). Přesto však byl u člověka zjištěn velký počet recesivních znaků – při posledním odhadu to bylo více než 4000. Vzácné recesivní alely se častěji objevují v rodokmenech, kde jsou partneři navzájem příbuzní – například bratranec a sestřenice. Tento zvýšený výskyt je důsledkem toho, že příbuzní jedinci sdílejí alely pocházející od jejich společného předka. Sourozenci sdílejí polovinu svých alel, polosourozenci jednu čtvrtinu a bratranec se sestřenicí jednu osminu svých alel. Sňatek takto příbuzných jedinců zvyšuje pravděpodobnost, že jejich dítě bude homozygotní pro určitou stejnou recesivní alelu, oproti dětem nepříbuzných rodičů. Mnoho klasických studií v genetice člověka je založeno na analýze sňatků mezi

příbuznými jedinci, hlavně v případě bratranec – sestřenice. Podrobněji se budeme touto problematikou zabývat v kapitole 4.

## MENDELOVSKÁ SEGREGACE V LIDSKÝCH RODINÁCH

Počet dětí od jednoho páru je typicky malý. Ve Spojených státech amerických je nyní průměr kolem dvou. V rozvojových zemích je to šest až sedm. Takovéto počty jsou velmi vzdálené statistické síle, kterou měl Mendel ve svých pokusech s hrachem. Proto se fenotypové poměry v lidských rodinách často významně odchyľují od očekávání podle mendelovských pravidel.

Jako příklad budeme uvažovat rodiče, oba heterozygotní pro recesivní alelu, která v homozygotním stavu způsobuje cystickou fibrózu, vážné onemocnění, u kterého je zhoršeno dýchání nahromaděním hlenu v plicích a v dýchacím traktu. Jestliže rodiče budou mít čtyři děti, máme očekávat, že přesně tři budou zdravé a jedno bude mít cystickou fibrózu? Odpověď zní, ne. Ačkoli je tento výsledek možný, není to jediný výsledek. Ve skutečnosti může nastat pět různých možností:

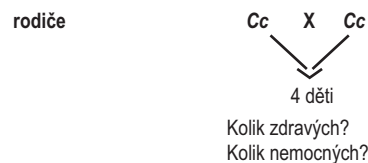
1. Čtyři zdraví, žádný nemocný.
2. Tři zdraví, jeden nemocný.
3. Dva zdraví, dva nemocní.
4. Žádný zdravý, čtyři nemocní.

Intuitivně se zdá, že druhá možnost je nejpravděpodobnější, poněvadž se shoduje s Mendelovým poměrem 3 : 1. Pravděpodobnost tohoto výsledku a dalších možností můžeme vypočítat použitím Mendelových principů, a to tak, že uvažujeme každé narození dítěte jako nezávislou událost (**obr. 3.14**).

Při jednotlivých narozeních je pravděpodobnost, že dítě bude zdravé,  $3/4$ . Pravděpodobnost, že všechny čtyři děti budou zdravé, je proto  $(3/4) \times (3/4) \times (3/4) \times (3/4) = (3/4)^4 = 81/256$ . Podobně, pravděpodobnost, že určité dítě bude nemocné, je  $1/4$ ; to znamená, že pravděpodobnost, že všechny čtyři děti budou nemocné, je  $(1/4)^4 = 1/256$ . Knalezení pravděpodobností pro další tři možnosti vyjdeme z toho, že každá ve skutečnosti obsahuje soubor odlišných událostí. Například možnost tří zdravé a jedno nemocné dítě obsahuje čtyři odlišné události; jestliže použijeme symbol Z pro zdravé dítě a N pro nemocné dítě a zapíšeme děti v pořadí jejich narození, dostaneme tyto možnosti:

ZZZN, ZZNZ, ZNZZ a NZZZ

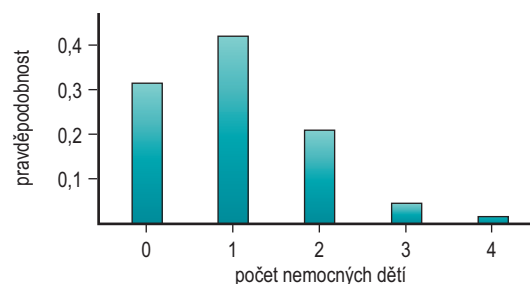
Poněvadž každá z možností má pravděpodobnost  $(3/4)^3 \times (1/4)$ , bude celková pravděpodobnost pro tři zdravé a jedno nemocné dítě  $4 \times (3/4)^3 \times (1/4)$ . Číslo 4 je počet možností narození tří zdravých a jednoho nemocného dítěte v rodině se čtyřmi dětmi. Podobně bude pravděpodobnost pro dvě zdravé a dvě nemocné děti  $6 \times (3/4)^2 \times (1/4)^2$ , poněvadž v tomto případě existuje šest různých možností pořadí



počty dětí, které jsou

zdravé	nemocné	pravděpodobnost
4	0	$1 \times (3/4) \times (3/4) \times (3/4) \times (3/4) = 81/256$
3	1	$4 \times (3/4) \times (3/4) \times (3/4) \times (1/4) = 108/256$
2	2	$6 \times (3/4) \times (3/4) \times (1/4) \times (1/4) = 54/256$
1	3	$4 \times (3/4) \times (1/4) \times (1/4) \times (1/4) = 12/256$
0	4	$1 \times (1/4) \times (1/4) \times (1/4) \times (1/4) = 1/256$

rozdělení pravděpodobností



**Obr. 3.14** ▶ Rozdělení pravděpodobností v rodinách se čtyřmi dětmi nesoucích recesivní znak.

narození. Pravděpodobnost pro jedno zdravé a tři nemocné děti je  $4 \times (3/4) \times (1/4)^3$ , poněvadž v tomto případě jsou čtyři možnosti pořadí narození dané kombinace dětí v rodině se čtyřmi dětmi. **Obr. 3.14** shrnuje výpočty se znázorněním rozdělení pravděpodobností. Jak jsme očekávali, je nejpravděpodobnějším výsledkem narození tří zdravých a jednoho nemocného dítěte (pravděpodobnost  $108/256$ ).

V uvedeném případě patřily děti do dvou možných fenotypových tříd. Protože se jedná pouze o dvě třídy, jsou pravděpodobnosti různých výsledků nazývané **binomické pravděpodobnosti**. V části Zaostřeno na binomickou pravděpodobnost je analýza tohoto příkladu zobecněna na jiné situace se dvěma fenotypovými třídami.

## GENETICKÉ PORADENSTVÍ

Diagnóza genetických postižení je často obtížná. Stanovuje ji lékař, který má kvalifikaci v genetice. Studium těchto postižení vyžaduje mnoho různých vyšetření, včetně dotazování se pacientů a jejich příbuzných a pátrání ve statistikách narození, úmrtí a sňatků. Shromážděné údaje tvoří základ pro klinickou diagnózu a stanovení způsobu dědičnosti.

Nastávající rodiče chtějí vědět, zda jejich dítěti hrozí riziko, že zdědí určité postižení, zvláště když některý z členů rodiny byl nebo je postižen. Je odpovědností lékaře genetika odhadnout takovéto riziko a vysvětlit je budoucím rodičům. Odhad rizika vyžaduje nejen obeznámenost s pravděpodobnostmi a statistikou, nýbrž i důkladnou znalost genetiky.



## ► ZAOSTŘENO NA: Binomické rozdělení pravděpodobnosti

V potomstvu křížení se často vyskytují dvě odlišné skupiny – například samci nebo samice, zdraví nebo nemocní, normální nebo mutantní, dominantní fenotyp nebo recesivní fenotyp. Obecně můžeme tyto dvě skupiny označit P a Q, přičemž pravděpodobnost, že se potomek bude nacházet ve skupině P, je  $p$  a pravděpodobnost, že bude ve skupině Q, je  $q$ . Poněvadž zde máme pouze dvě skupiny, platí, že  $q = 1 - p$ . Předpokládejme, že celkový počet potomků je  $n$  a že každý potomek vznikl nezávisle. Potom můžeme vypočítat pravděpodobnost, že přesně  $x$  potomků bude spadat do jedné skupiny a  $y$  do skupiny druhé:

pravděpodobnost  $x$  ve skupině P a  $y$  ve skupině Q =

$$\left[ \frac{n!}{x! y!} \right] p^x q^y$$

Výraz v hranatých závorkách obsahuje tři faktoriální funkce ( $n!$ ,  $x!$  a  $y!$ ), z nichž každá se vypočítá jako sestupná řada součinů. Například  $n! = n(n-1)(n-2)(n-3) \dots (3)(2)(1)$ . Pokud se vyskytne  $0!$ , ten se rovná jedné. Výraz ve vzorci v hranatých závorkách se často nazývá **binomický koeficient** a vyjadřuje různé způsoby nebo uspořádání  $n$  potomků, z nichž  $x$  spadá do skupiny P a  $y$  do skupiny Q. Další výraz  $p^x q^y$  udává pravděpodobnost výskytu určitého způsobu nebo uspořádání. Protože každé z uspořádání je stejně pravděpodobné, násobení tohoto výrazu výrazem v závorce udává pravděpodobnost  $x$  potomků ve skupině P a  $y$  potomků ve skupině Q, bez ohledu na pořadí výskytu.

Jestliže při daných hodnotách  $n$ ,  $p$  a  $q$  budeme soustavně měnit  $x$  a  $y$ , můžeme vypočítat celou množinu pravděpodobností. Tato množina tvoří rozdělení binomických pravděpodobností. S použitím tohoto rozdělení můžeme zodpovědět otázky jako „Jaká je pravděpodobnost, že  $x$  překročí určitou hodnotu?“ nebo „Jaká je pravděpodobnost, že  $x$  bude ležet mezi dvěma určitými hodnotami?“ Předpokládejme například rodinu se šesti dětmi. Jaká je pravděpodobnost, že alespoň čtyři budou děvčata? K odpovědi na tuto otázku si musíme uvědomit, že pro každé určité dítě je pravděpodobnost, že bude děvče ( $p$ ),  $1/2$  a pravděpodobnost, že bude chlapec ( $q$ ), také  $1/2$ . Pravděpodobnost, že přesně čtyři děti v rodině budou děvčata (a dva budou chlapci) je proto  $[(6!)/(4! 2!)] (1/2)^4 (1/2)^2 = 15/64$ , což je jeden z výrazů binomického rozdělení. Avšak pravděpodobnost, že alespoň čtyři budou děvčata (a že ne víc než dva budou chlapci), je součtem tří výrazů z tohoto rozdělení:

jev	binomický vzorec	pravděpodobnost
4 děvčata a 2 chlapci	$[(6!)/(4! 2!)](1/2)^4 (1/2)^2 =$	15/64
5 děvčata a 1 chlapec	$[(6!)/(5! 1!)](1/2)^5 (1/2)^1 =$	6/64
6 děvčata a 0 chlapci	$[(6!)/(6! 0!)](1/2)^6 (1/2)^0 =$	1/64

Odpověď tedy je  $(15/64) + (6/64) + (1/64) = 22/64$ .

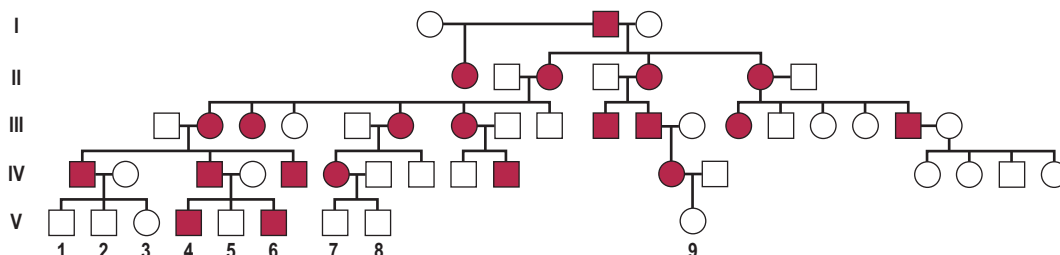
Binomické rozdělení dává odpověď i na jiné typy otázek. Například, jaká je pravděpodobnost, že alespoň jedno, ale ne více než čtyři z dětí, budou děvčata? Zde je výsledek součtem čtyř výrazů:

jev	binomický vzorec	pravděpodobnost
1 děvčata a 5 chlapci	$[(6!)/(1! 5!)](1/2)^1 (1/2)^5 =$	6/64
2 děvčata a 4 chlapci	$[(6!)/(2! 4!)](1/2)^2 (1/2)^4 =$	15/64
3 děvčata a 3 chlapci	$[(6!)/(3! 3!)](1/2)^3 (1/2)^3 =$	20/64
4 děvčata a 2 chlapci	$[(6!)/(4! 2!)](1/2)^4 (1/2)^2 =$	15/64

Součet dá odpověď  $56/64$ .

Nyní předpokládejme příklad uvedený v části Mendelovská segregace v rodinách. Muž a žena, oba heterozygotní pro recesivní mutantní alelu podmiňující cystickou fibrózu, plánují, že budou mít čtyři děti. Jaké je riziko, že jedno z dětí bude mít cystickou fibrózu a ostatní tři budou zdraví? Již jsme vypočetli, že odpověď na tuto otázku je  $108/256$  (viz **obr. 3.14**). K výpočtu lze použít i binomický vzorec. Pravděpodobnost, že určité dítě bude postižené, je  $p = 1/4$  a že bude zdravé,  $q = 3/4$ . Celkový počet dětí  $n = 4$ , počet postižených dětí  $x = 1$  a počet zdravých  $y = 3$ . Nyní již můžeme vypočítat, že pravděpodobnost, že přesně jedno dítě v rodině se čtyřmi dětmi bude mít cystickou fibrózu, je

$$[(4!)/(1! 3!)] (1/4)^1 (3/4)^3 = 4 \times (1/4) \times (27/64) = 108/256 .$$

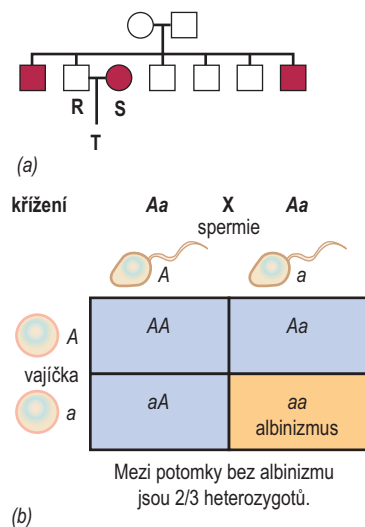


**Obr. 3.15** ► Rodokmen s výskytem dědičného nepolypózního kolorektálního karcinomu.



Jako příklad vezmeme rodokmen s výskytem nepolypózního kolorektálního karcinomu (**obr. 3.15**). Tato choroba je jedním z několika dědičných typů rakoviny. Je způsobena dominantní mutací, která postihuje v obecné populaci asi 1 z 500 jedinců. Průměrný věk, kdy se dědičný nepolypózní kolorektální karcinom projeví u jedinců s danou mutací, je 42 let. V rodokmenu vidíme, že karcinom se objevil v každé generaci alespoň u jednoho jedince a že každý postižený jedinec má postiženého rodiče. Tyto skutečnosti odpovídají dominantnímu typu dědičnosti choroby. Poradenství vychází z generace V. Mezi devíti jedinci v této generaci jsou dva nemocní a sedm zdravých. Avšak každý z těchto zdravých jedinců má jednoho nemocného rodiče, který musí být heterozygotní pro mutaci podmiňující vznik karcinomu. Někteří z těchto sedmi zdravých jedinců mohli zdědit mutaci, a jsou tudíž v riziku, že se u nich později, během života projeví nepolypózní kolorektální karcinom. To se pozná jen během času. S postupujícím stářím zdravých jedinců bude u těch, kteří nesou mutaci, vzrůstat riziko, že se u nich choroba projeví. Tedy čím déle zůstávají zdraví, tím větší je pravděpodobnost, že ve skutečnosti nejsou nositeli mutace. V tomto případě je riziko funkcí věku a musí být zjištěno empiricky z údajů o věku, ve kterém choroba nastupuje u jedinců z téže populace, pokud možno z téže rodiny. Každý ze sedmi zdravých jedinců bude pochopitelně žít v obavách, že je možným nositelem mutace podmiňující rakovinu. Navíc se bude rozhodovat, zda založit rodinu a riskovat přenos mutace na své děti. V kapitole 22 budeme pojednávat o jiných dědičných typech rakoviny a souvisejících otázkách poradenství.

Jako jiný příklad použijme situaci znázorněnou na **obr. 3.16**. Pár, označený v **obr. 3.16a** jako R a S, je znepokojen tím, že by jejich dítě (T) mohlo mít albinismus, recesivní poruchu vyznačující se úplnou absencí pigmentu melaninu



**Obr. 3.16** ▶ Genetické poradenství v rodině s albinismem. (a) Rodokmen s výskytem albinismu. (b) Punnettova tabulka, která ukazuje, že u potomků bez albinismu je četnost heterozygotů 2/3.

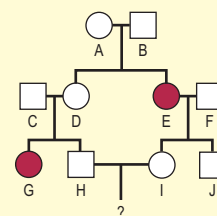


## ▶ ZAOSTŘENO NA PROBLÉM

### Sestavení prognózy z rodokmenu

#### ZADÁNÍ

Uvedený rodokmen ukazuje dědičnost recesivního znaku u člověka. Jedinci, kteří mají tento znak, jsou homozygotní pro recesivní alelu **a**. Jestliže H a I, kteří jsou bratranec a sestřenice, uzavřou sňatek a budou mít dítě, jaká je pravděpodobnost, že toto dítě bude mít recesivní znak?



#### FAKTA A VÝCHODISKA

1. Dítě může mít recesivní znak pouze tehdy, když oba jeho rodiče nesou recesivní alelu.
2. Jeden z rodičů (H) má sestru (G) s tímto znakem.
3. Druhý z rodičů (I) má matku (E) se znakem.
4. Pravděpodobnost, že heterozygot přeneše recesivní alelu na své potomky je 1/2.
5. Po sňatku dvou heterozygotů se očekává, že 2/3 potomků, které nevykazují znak, jsou heterozygoti (viz **OBR. 3.16b**).

#### ROZBOR A ŘEŠENÍ

Žena I nemá tento znak, ale musí být heterozygotní přenašečka recesivní choroby, poněvadž její matka E je homozygotní pro tuto alelu. Proto je u I pravděpodobnost, že přeneše recesivní alelu na své dítě, 1/2. Poněvadž sestra muže H má znak, oba její rodiče musí být heterozygoti. U H, který znak nemá, je pravděpodobnost, že je heterozygot, 2/3, a jestliže opravdu je, pak pravděpodobnost, že přeneše recesivní alelu na své dítě, je 1/2. Shrňme-li všechna tato fakta, můžeme vypočítat pravděpodobnost, že dítě rodičů H a I ponese znak, jako 1/2 (pravděpodobnost, že I přeneše recesivní alelu) × 2/3 (pravděpodobnost, že H je heterozygot) × 1/2 (pravděpodobnost, že H přeneše recesivní alelu, je-li heterozygot) = 1/6, což je poměrně značné riziko.

K další diskusi vyhledejte svůj Wiley PLUS kurz.



## ► MILNÍKY GENETIKY: Mendelova práce z roku 1866

Práce, která stála na samém počátku vzniku genetiky jako vědy, nesla název „Versuche über Pflanzen-Hybriden“ (v překladu Pokusy s hybridy rostlin). Tato práce podrobně popisuje pokusy, kterými Gregor Mendel zkoumal dědičnost u hrachu. Práce byla publikována v roce 1866 v ročenice brněnského přírodovědného spolku.<sup>1</sup> Předtím, na počátku roku 1865, přednesl Mendel výsledky svého studia na dvou schůzích spolku.

Není mnoho vědeckých prací, které by měly takový dopad, jako výsledky Mendelova zkoumání. Zpočátku zůstala jeho práce nepovšimnuta. Když však byla rozpoznána její důležitost, stala se vyhledávanou četbou pro všechny, kteří se zajímali o studium dědičnosti. Podrobné zkoumání generací čtenářů vyvolalo mnoho otázek o Mendelově práci. Skutečně zaznamenal Mendel své výsledky doslovně? Není shoda mezi získanými výsledky a výsledky očekávanými podle hypotézy příliš dobrá? Měnil – nebo falšoval – údaje, aby předložil co nejpřesvědčivější důkazy pro své hypotézy?

V roce 1936 uveřejnil Donald A. Fisher, britský statistik a genetik, analýzu Mendelovy práce v *Annals of Science*, časopise, věnovanému historii věd.<sup>2</sup> Fisher se pokusil o pečlivou rekonstrukci toho, co Mendel skutečně dělal a jak to dělal. Mendelův výzkum začal pravděpodobně v roce 1857 pěstováním variet hrachu. První křížení různých variet provedl patrně v roce 1858 a další pak v roce 1859. Mendel sledoval potomstvo z těchto křížení až do 6. generace. Fisher se domnívá, že Mendel započal dihybridní a trihybridní křížení v roce 1861. V tomto roce patrně začal s testovacím křížením k určení poměru gamet heterozygotních rostlin. Mendelovy pokusy s hrachem trvaly celkem 9 let – od roku 1857 do roku 1864. Rozsah jeho pokusů byl impozantní. V několika letech Mendel pěstoval v klášterní zahradě více než 5000 rostlin hrachu.

Fisher se zabýval otázkou, zda Mendelův popis pokusů s hrachem můžeme brát doslova:

„Mendelova práce je, jak bývá často zmiňováno, vzorem z hlediska uspořádání a jasnosti, s jakou předkládá závažné po sobě jdoucí důkazy. Avšak této systematické prezentaci by bylo do značné míry napomoženo, kdyby si byl autor dovolil vynechat jednotlivá křížení a roky, kdy rostliny vykazovaly nestandardní výsledky. Mendel byl zkušený a úspěšný učitel a mohl si docela dobře osvojit prezentaci vhodnou pro posluchače, aniž by pociťoval povinnost komplikovat své přednášky nepodstatnými detaily. Didaktické prezentace obsahující konvenční zjednodušení mají ve vědeckých textech, jak známo, mnohem delší tradici než přesnější popisy, jakými se dnes experimenty obvykle prezentují.“<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mendel, G. 1866. Versuche über Pflanzen-Hybriden. *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn*. Abhandlungen 3–47

<sup>2</sup>Fisher, R. A. 1936. Has Mendel's work been rediscovered? *Annals of Science* 1:115–137

<sup>3</sup>Ibid.

Po prozkoumání údajů v Mendelově studii dospěl Fisher k názoru, že Mendelův popis výsledků by měl být chápán doslova: „Prováděl své pokusy právě tak a víceméně v takovém pořadí, jak to vylíčil.“<sup>4</sup> Fisher se také zabýval otázkou, zda Mendelovy údaje nevykazují až nápadný soulad s výsledky očekávanými podle jeho hypotéz. Fisher například použil Mendelovy údaje z roku 1863 a vypočetl statistiku  $\chi^2$  k testování shody mezi pozorovanými a očekávanými údaji. Výsledek 15,54 je menší než polovina očekávané hodnoty rozdělení  $\chi^2$  se 41 stupni volnosti, což Fisher komentoval, že „tak nízká hodnota se během 2000 pokusů může jen stěží vyskytnout náhodně“.<sup>5</sup> Došel tedy k závěru, že: „Nemůže být pochyb o tom, že údaje z pozdějších let byly silně zkresleny ve prospěch souladu s očekávanými výsledky.“<sup>6</sup>

Zkreslení ve prospěch očekávaných výsledků je nejvíce patrné v pokusech, které Mendel prováděl, aby zjistil, zda rostliny  $F_2$  s dominantním fenotypem byly homozygotní, nebo heterozygotní pro dominantní alelu. Postup byl založen na samooplození rostlin; pak zkoumal 10 potomků. Jestliže některý z 10 potomků vykazoval recesivní fenotyp, byla rodičovská rostlina klasifikována jako heterozygotní. Když žádný z 10 potomků nevykazoval tento fenotyp, byl hodnocen jako homozygot. Fisher konstatuje, že tímto postupem byli někteří heterozygoti náhodně nesprávně hodnoceni jako homozygoti. Pravděpodobnost této chyby je  $(0,75)^{10} = 0,0563$ , tedy očekávaný poměr štěpících a neštěpících rodičovských rostlin není 2 : 1 ale  $2 - 2 \times 0,0563 : 1 + 2 \times 0,0563$ , to je 1,88 : 1,11. Mezi 600 rostlinami, které Mendel testoval, bylo 399 hodnoceno jako heterozygoti a 201 jako homozygoti. Tato čísla jsou velmi blízká očekávaní založenému na poměru 2 : 1, ale ne tak blízko očekávaní založenému na poměru opraveném pro pravděpodobnost nesprávné klasifikace heterozygotů jako homozygotů. Podle tohoto poměru jsou očekávané počty 377,5 heterozygotů a 222,5 homozygotů. Fisher poznamenává, že odchylka Mendelových údajů od těchto předpovězených počtů „se očekává u jednoho z devětatvaceti pokusů“.<sup>7</sup> Vzhledem k tomuto rozporu se Fisher domnívá, „že Mendela podvedl některý z jeho asistentů, který dobře věděl, co se očekává. Tato možnost je doložená nezávislým důkazem, že údaje většiny, ne-li všech pokusů byly zfalšovány, aby přesněji odpovídaly Mendelovým předpokladům.“<sup>8</sup>

V roce 2004 publikoval uznávaný genetik Edward Novitski článek o Fisherově kritice Mendelových výsledků.<sup>9</sup> Novitski připouští, že celkově tyto výsledky „přesněji odpovídají poměrům ... očekávaným teoreticky než těm, jaké by se daly logicky očekávat na základě

<sup>4</sup>Ibid.

<sup>5</sup>Ibid.

<sup>6</sup>Ibid.

<sup>7</sup>Ibid.

<sup>8</sup>Ibid.

<sup>9</sup>Novitski, E. 2004. On Fisher's criticism of Mendel's results with the garden pea. *Genetics* 166:1133–1136

náhodnosti,“ a že „Zvláště znepokojující jsou ony dvě skupiny pokusů, ve kterých Mendelovy výsledky velmi přesně korespondují s poměry, které sice Mendel zřejmě považoval za odpovídající, ale které byly, podle Fishera (1936), nesprávné.“<sup>10</sup> Novitski však tvrdí, že Fisherova kritika Mendela – zvláště jeho náznak, že některé z jeho pokusných údajů mohly být zfalšovány – je nepodložená. Z určitého důvodu by mohl být Mendelův postup při zjišťování, zda rostlina  $F_2$  s dominantním fenotypem byla homozygotní nebo heterozygotní pro dominantní alelu, ovlivněn chybou v opačném smyslu než tak, jak to popsal Fisher. Mendel založil své rozhodování o genotypu rostliny na fenotypech 10 jejích potomků. Novitski předpokládá, že u některých rostlin nemohl Mendel získat požadovaných 10 potomků. Porucha klíčivosti semen může být až 2 procenta. Jestliže zkoumal méně než 10 potomků a alespoň jeden z nich měl recesivní fenotyp, pak byla rodičovská rostlina správně klasifikována jako heterozygot. Jestliže však bylo zkoumáno méně než 10 potomků – řekněme pouze 8 nebo 9 – a žádný z nich nevykazoval recesivní fenotyp, co mohl Mendel udělat? Novitski se domnívá, že by Mendel neklasifikoval rodičovskou rostlinu jako homozygotní pro dominantní alelu; spíše by rostlinu vyřadil z hodnocení a nahradil ji jinou rostlinou, kterou měl v rezervě. Vyřazená rostlina by byla s největší pravděpodobností dominantní homozygot a rezervní rostlina s největší pravděpodobností heterozygot. To znamená, že ve snaze dodržet pravidla klasifikace rostlin jako dominantních homozygotů pouze při počtu 10 dominantních potomků mohl Mendel posunout své výsledky ve prospěch heterozygotních rostlin. Tato chyba by působila jako protiváha k chybě popsané Fisherem a posunula pozorovaný poměr heterozygotů k dominantním homozygotům směrem k 2 : 1, což je výsledek, který uváděl Mendel.

Novitski také naznačuje, že Mendel pravděpodobně opakovatel některé své pokusy, jejichž výsledky „nepotvrzovaly jeho očekávání. Avšak nikoli s úmyslem podvádět, nýbrž jen proto, aby se sám ujistil, že původní výsledky nebyly ve skutečnosti výjimky z jeho pravidel. Když získal dodatečné údaje, mohl buď nahradit předchozí údaje, jež se odchylovaly, 'lepšími' čísly, nebo mohl zkombinovat dvě skupiny údajů, což by částečně skrylo míru odchylky v první skupině ... Můžeme dodat, že takovýto postup pravděpodobně existuje při přípravě údajů pro publikaci i v dnešní době.“<sup>11</sup>

Co se týká možnosti, že Mendel pozměnil nebo upravil své údaje, Novitski podotýká, že jestliže to udělal, pak jeho změny „nepramenily z jakékoli touhy klamat, ale jako ústupek svému nedostatečně

připravenému posluchačstvu. Lze si představit, že v době sepisování přednášky změnil Mendel z didaktických důvodů některé konkrétní výsledky, které by mohly svou zdánlivě odchylnou povahou odvrátit pozornost posluchačů od hlavního tématu článku. Slova jako podvod nebo nepoctivost by tedy měla být rozhodně používána obezřetně. Mendelovo postavení můžeme přirovnat k situaci schopného středoškolského učitele, který se při vysvětlování struktury atomu svým studentům uchýlí k jednoduchému Bohrovu modelu, neboť si uvědomuje, že i když to není přesný popis, je přiměřený pro posluchače, jimž je určen.“<sup>12</sup>

## OTÁZKY K DISKUZÍ

1. V dnešní době obsahuje mnoho vědeckých článků čtyři hlavní kapitoly – Úvod, Materiál a metody, Výsledky a Diskuze, kterým obvykle předchází Souhrn (nebo Obsah), a na konci je Literatura nebo Odkazy. Jak se tato struktura proměňuje u časopisů, které publikují práce z genetiky (tj. *Cell*, *Genetics*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *Nature* a *Science*)? Jak se liší od formátu prací v jiných vědních oborech, jako je sociologie, práva, historie a literatura?
2. Zdá se, že Gregor Mendel prováděl svůj výzkum, aby ukojil svou vlastní zvědavost. Z výzkumu neměl žádný finanční ani profesní prospěch a s výjimkou prostoru v klášterní zahradě a snad i pomocí několika spolupracovníků, nevyžadovala jeho práce žádný jiný typ podpory, řekněme například státní podporu. Co nám říkají tyto okolnosti o charakteru člověka, jakým byl Mendel? Jak by dopadlo jeho srovnání s profesionálními vědci, kteří dnes pracují na výzkumných projektech?

<sup>10</sup>Ibid.

<sup>11</sup>Ibid.

<sup>12</sup>Ibid.

v kůži, očích a vlasech. Budoucí matka S má albinismus a budoucí otec R má dva sourozence s albinizmem. Existuje tedy určité riziko, že dítě bude trpět albinizmem.

Rizikozáležínadvoufaktorech:(1)napravděpodobnosti, že R je heterozygotní přenašeč alely pro albinismus ( $a$ ) a (2) na pravděpodobnosti, že tento jedinec přenesení alelu  $a$  na T, je-li skutečně přenašečem. Žena S, která je jasně homozygotní pro alelu albinismu, tuto alelu s jistotou přenesení na svého potomka.

K určení první pravděpodobnosti musíme vzít v úvahu možné genotypy jedince R. Jeden z těchto genotypů, homozygot pro recesivní alelu ( $aa$ ), je vyloučen, poněvadž víme, že dotyčný netrpí albinizmem. V úvahu však přicházejí další dva genotypy,  $AA$  a  $Aa$ . K výpočtu příslušných pravděpodobností si musíme uvědomit, že oba rodiče jedince R musí být heterozygoti, poněvadž mají dvě děti s albinizmem. Sňatek, ze kterého vznikl R, můžeme zapsat jako  $Aa \times Aa$  a z takového křížení očekáváme potomky bez albinismu, kteří budou ze  $2/3$  genotypu  $Aa$  a z  $1/3$   $AA$  (**obr. 3.16b**). To znamená, že pravděpodobnost, že R je heterozygotní přenašeč alely pro albinismus, je  $2/3$ . Ke stanovení pravděpodobnosti, že přenesení tuto alelu na svého

potomka, víme, že alela  $a$  bude přítomna v polovině jeho gamet.

Celkové riziko, že T bude mít genotyp  $aa$

$$= [\text{pravděpodobnost, že R je } Aa] \times [\text{pravděpodobnost, že R přenesení } a, \text{ za předpokladu, že je } Aa]$$

$$= (2/3) \times (1/2) = (1/3)$$

Příklad v **obr. 3.16** znázorňuje jednoduchou situaci v poradenství, kdy se dá riziko stanovit přesně. Často je však situace mnohem složitější a stanovení rizika je pak obtížným úkolem. Zodpovědností lékaře genetika je pak analyzovat informaci z rodokmenu a stanovit riziko tak přesně, jak jen to je možné.

K procvičení výpočtu genetického rizika si projděte příklad v části Zaostřeno na problém..

### NEJDŮLEŽITĚJŠÍ POZNATKY

- Rodokmeny se používají k identifikaci dominantních a recesivních znaků v lidských rodinách.
- Analýza rodokmenů umožňuje lékařům genetikům stanovit riziko, že jedinec zdědí určitý znak.

## ► Cvičení

### OBJASNĚNÍ ZÁKLADŮ GENETICKÉ ANALÝZY

**1.** Dva vysoce inbrední kmeny myší, jeden s černou srstí a druhý s šedou srstí, byly kříženy mezi sebou, a všichni potomci měli černou srst. Jaké bude potomstvo v další generaci?

**Odpověď:** Dva kmeny myší jsou zjevně homozygotní pro různé alely genu podmiňujícího zbarvení srsti:  $G$  pro černou srst a  $g$  pro šedou srst; alela  $G$  je dominantní, protože všechna zvířata jsou černá. Jestliže tyto myši genotypu  $Gg$  křížíme mezi sebou, budou se alely  $G$  a  $g$  segregovat a vytvoří populaci  $F_2$  se třemi genotypy  $GG$ ,  $Gg$  a  $gg$  v poměru  $1 : 2 : 1$ . V důsledku dominance však budou mít genotypy  $GG$  a  $Gg$  stejný fenotyp (černou srst); to znamená, že fenotypový poměr v  $F_2$  bude 3 černé : 1 šedé.

**2.** Po samooplození rostliny heterozygotní ve třech nezávisle kombinovatelných genech  $Aa Bb Cc$  vzniklo potomstvo, v němž určete četnost jedinců s genotypem (a)  $AA BB CC$ , (b)  $aa bb cc$ , (c) buď  $AA BB CC$ , nebo  $aa bb cc$ , (d)  $Aa Bb Cc$ , (e) který není heterozygotní ve všech třech genech.

**Odpověď:** Poněvadž se geny kombinují nezávisle, můžeme je analyzovat jeden po druhém, abychom dostali odpověď na otázky. (a) Když dojde k samooplození jedinců  $Aa$ , bude  $1/4$  potomků  $AA$  a podobně tomu bude u genů  $B$  a  $C$ ,  $1/4$  jedinců bude  $BB$  a  $1/4$  bude  $CC$ . Tím můžeme vypočítat četnost (to je pravděpodobnost) potomků  $AA BB CC$  jako  $(1/4) \times (1/4) \times (1/4) = 1/64$ . (b) Četnost jedinců  $aa bb cc$  můžeme vypočítat podobnou úvahou. Pro každý gen je četnost recesivních homozygotů v potomstvu  $1/4$ . To znamená, že četnost trojnásobně recesivních homozygotů je  $(1/4) \times (1/4) \times (1/4) = 1/64$ . (c) Abychom dostali četnost potomků, kteří jsou buď trojnásobně dominantní homozygoti, nebo trojnásobně recesivní homozygoti – to jsou vzájemně se vylučující jevy – sečteme

výsledky (a) a (b):  $1/64 + 1/64 = 2/64 = 1/32$ . (d) K výpočtu četnosti trojnásobně heterozygotních potomků znovu pravděpodobnosti násobíme. Pro každý z genů je četnost heterozygotů v potomstvu  $1/2$ ; to znamená, že četnost trojnásobně heterozygotů bude  $(1/2) \times (1/2) \times (1/2) = 1/8$ . (e) Potomci, kteří nejsou heterozygotní ve všech třech genech, se vyskytují s četností, která se rovná jedna minus četnost vypočítaná v (d). Odpověď je tedy  $1 - (1/8) = 7/8$ .

**3.** Dvě homozygotní odrůdy hrachu, jedna s dlouhými stonky a fialovými květy a druhá s krátkými stonky a bílými květy, byly kříženy mezi sebou. Všechny rostliny  $F_1$  byly vysoké a měly fialové květy. Když byly tyto rostliny zpětně kříženy s rodičovskou odrůdou s krátkými stonky a bílými květy, bylo získáno toto potomstvo: 53 vysoké, fialové; 48 vysoké, bílé; 47 nízké, fialové; 52 nízké, bílé. Platila u genů podmiňujících délku stonku a zbarvení květů nezávislá kombinace?

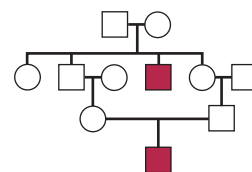
**Odpověď:** Hypotéza nezávislé kombinace genů pro délku stonku a zbarvení květů se musí vyhodnotit testem chí-kvadrát z pokusných údajů. Pro výpočet této statistiky musíme výsledky porovnat s teoretickými hodnotami očekávanými dle genetické hypotézy. Předpokládáme-li nezávislou kombinaci genů, pak čtyři fenotypové třídy v potomstvu zpětného křížení by měly být zastoupeny každá 25% z celku (200); to znamená, že každá by měla obsahovat 50 jedinců. K určení statistiky chí-kvadrát musíme vypočítat rozdíl mezi jednotlivými pozorovanými a příslušnými očekávanými hodnotami, vypočítat jejich druhou mocninu, podělit každý čtverec rozdílu očekávanou hodnotou a potom výsledky sečíst:

$$\chi^2 = (53 - 50)^2/50 + (48 - 50)^2/50 + (47 - 50)^2/50 + (52 - 50)^2/50 = 0,52$$

Tuto statistiku musíme porovnat s kritickými hodnotami rozdělení četností chí-kvadrátu pro 3 stupně volnosti (vypočtené jako počet fenotypových tříd minus jedna). Poněvadž vypočtená hodnota statistiky chí-kvadrát je mnohem menší než kritická hodnota (7,815; viz tabulka 3.2), není důvod k zamítnutí hypotézy nezávislé kombinace genů pro délku stonku a zbarvení květů. Proto můžeme pokusně přijmout představu, že se dané geny kombinují nezávisle.

4. Je znak v uvedeném rodokmenu podmíněn dominantní nebo recesivní alelou?

**Odpověď:** Oba postižení jedinci mají oba rodiče zdravé, což je v rozporu s hypotézou, že znak je podmíněn dominantní alelou. Z toho vyplývá, že znak je podmíněn recesivní alelou.



5. Jaká je pravděpodobnost, že v rodině se třemi dětmi budou dva chlapci a jedno děvče?

**Odpověď:** K odpovědi na uvedenou otázku uplatníme teorii binomické pravděpodobnosti. Pro každé dítě platí pravděpodobnost 1/2, že bude chlapec, a 1/2, že bude děvče. Každé dítě je zplozeno nezávisle. To znamená, že pravděpodobnost dvou chlapců a jednoho děvčete je  $(1/2)^3 \times$  počet možností pořadí narození této sestavy pohlaví. Celkem jsou tři možná pořadí narození, CCD, CDC a DCC. Výsledek je tedy  $3 \times (1/2)^3 = 3/8$ .

## ► Ověření znalostí

### POUŽITÍ RŮZNÝCH POJETÍ A PŘÍSTUPŮ

1. Fenylketonurie je metabolická choroba u člověka, která je způsobena recesivní alelou *k*. Jestliže uzavřou sňatek dva heterozygotní přenašeči této alely a plánují rodinu s pěti dětmi: (a) Jaká je pravděpodobnost, že všechny děti budou zdravé? (b) Jaká je pravděpodobnost, že čtyři děti budou zdravé a jedno bude mít fenylketonurii? (c) Jaká je pravděpodobnost, že alespoň tři děti budou zdravé? (d) Jaká je pravděpodobnost, že první dítě bude zdravá dcera?

**Odpověď:** Ještě než odpovíme na uvedené otázky, musíme si uvědomit, že pravděpodobnost narození zdravého dítěte ze sňatku mezi dvěma heterozygoty je 3/4 a pravděpodobnost, že dítě bude postižené 1/4. Dále pro každé narození dítěte platí pravděpodobnost 1/2, že to bude chlapec, a 1/2, že to bude děvče.

(a) K výpočtu pravděpodobnosti, že všech pět dětí bude zdravých, použijeme pravidlo násobení. Pro každé dítě je pravděpodobnost, že bude zdravé, 3/4 a u všech pět dětí je to nezávislý jev. Proto bude pravděpodobnost vyskytu pět zdravých dětí  $(3/4)^5 = 0,237$ . To je první člen rozdělení binomických pravděpodobností s  $p = 3/4$  a  $q = 1/4$ .

(b) K určení pravděpodobnosti, že čtyři děti budou zdravé a jedno postižené, vypočítáme druhý člen binomického rozdělení:

$$= [5!/(4!1!)] \times (3/4)^4 \times (1/4)^1 = 5 \times (81/1024) = 0,399.$$

(c) Ke zjištění pravděpodobnosti, že alespoň tři děti budou zdravé, sečteme první tři členy binomického rozdělení:

jev	binomický vzorec	pravděpodobnost
5 zdravých,		
0 nemocných	$[(5!)/(5!0!)] \times (3/4)^5 (1/4)^0 =$	0,237
4 zdraví,		
1 nemocný	$[(5!)/(4!1!)] \times (3/4)^4 (1/4)^1 =$	0,399
3 zdraví,		
2 nemocní	$[(5!)/(3!2!)] \times (3/4)^3 (1/4)^2 =$	0,264
celkem		0,900

(d) K určení pravděpodobnosti, že první dítě bude zdravá dcera, použijeme pravidlo násobení:  $P(\text{zdravé dítě a dcera}) = P(\text{zdravé dítě}) \times P(\text{dcera}) = (3/4) \times (1/2) = 3/8$ .

2. Myši z přírodní populace mají typickou šedohnědou (neboli *aguti*) srst. V jednom laboratorním chovu však měly některé myši žlutou srst. Jeden žlutý sameček byl křížen s několika samičkami *aguti*. Z celkového počtu 40 potomků mělo 22 srst *aguti* a 18 žlutou srst. Zvířata  $F_1$  *aguti* byla křížena mezi sebou a v  $F_2$  byla všechna *aguti*. Podobně byly mezi sebou kříženy žluté myši z  $F_1$ , avšak jejich potomstvo se rozdělilo do dvou tříd; 30 *aguti* a 54 žlutých. Následné křížení mezi žlutými zvířaty  $F_2$  také dalo žluté a *aguti* potomstvo. Jaké je genetické založení uvedeného zbarvení srsti?

**Odpověď:** Víme, že křížení jedinců s fenotypy *aguti*  $\times$  *aguti* plodí pouze zvířata *aguti* a že křížení žlutý  $\times$  žlutý plodí směs žlutých a *aguti*. Důvodnou hypotézou je, že žluté zbarvení je zapříčiněno dominantní alelou *A* a zbarvení *aguti* recesivní alelou *a*. Podle této hypotézy by samičky *aguti* použité v původním křížení měly genotyp *aa* a jejich žlutý partner, se kterým se pářily, byl *Aa*. Předpokládáme, že samec byl heterozygotní, protože v  $F_1$  byl přibližně stejný počet potomků *aguti* a žlutých. Tito *aguti* potomci byli *aa* a žlutá zvířata *Aa*. Genotypové určení vychází z údajů v  $F_2$ , kde se ukázalo, že myši *aguti* byly homozygotní, zatímco žluté myši  $F_1$  vyštěpovaly dva typy potomků. Avšak segreganční (štěpný) poměr žlutých : *aguti* neodpovídá Mendelovu předpokladu 3 : 1. Je tento nesouhlas dostatečný pro zamítnutí hypotézy, že alela pro žluté zbarvení je dominantní nad alelou pro zbarvení *aguti*?

Můžeme použít  $\chi^2$  k testování neshody mezi údaji získanými a údaji očekávanými podle hypotézy. Podle hypotézy by 3/4 potomků  $F_2$  z křížení žlutý  $\times$  žlutý mělo být žlutých a 1/4 *aguti*. Použijeme tento poměr k vypočítání očekávaného počtu potomků v každé třídě a pak vypočítáme statistiku  $\chi^2$  s  $2 - 1 = 1$  stupněm volnosti.

fenotyp F <sub>2</sub>	pozorované	očekávané	(pozor. – oček.) <sup>2</sup> /oček.
žlutý (AA a Aa)	54	$(3/4) \times 84 = 63$	1,286
aguti (aa)	30	$(1/4) \times 84 = 21$	3,857
celkem	84	84	5,143

Statistika  $\chi^2(5,143)$  je mnohem větší než kritická hodnota (3,841) pro rozdělení  $\chi^2$  s jedním stupněm volnosti. Proto zamítáme hypotézu, že geny pro zbarvení srsti štěpí v mendelovském poměru 3 : 1.

Jak by se dal vysvětlit nesoulad fenotypového poměru v F<sub>2</sub> s předpokladem dědičného založení zbarvení srsti? Všimněme si, že z následného křížení žlutý × žlutý nevznikl homozygotní žlutý genotyp. To nasvědčuje tomu, že všechna žlutá zvířata byla heterozygotní Aa a že homozygoti AA, kteří vznikli křížením mezi heterozygoty, nepřežili do dospělosti. Právě embryonální letalita zapříčiňuje menší počet žlutých myší v F<sub>2</sub>. Vyšetření dělohy u březích samic odhalilo, že asi 1/4 embryí odumřela. Tato

odumřelá embrya musí být genotypu AA. To znamená, že jedna kopie alely A zodpovídá za viditelný fenotypový znak (žlutá srst), avšak dvě kopie způsobují úhyn. Vezmeme-li v úvahu tuto embryonální úmrtnost, můžeme upravit hypotézu tak, že v F<sub>2</sub> očekáváme 2/3 živě narozených potomků se žlutou srstí (Aa) a 1/3 aguti (aa). Nyní použijeme metodu  $\chi^2$  k testování upravené hypotézy a podíváme se na shodu s pozorovanými počty.

fenotyp F <sub>2</sub>	pozorované	očekávané	(pozor. – oček.) <sup>2</sup> /oček.
žlutý (AA a Aa)	54	$(2/3) \times 84 = 56$	0,071
aguti (aa)	30	$(1/3) \times 84 = 28$	0,143
celkem	84	84	0,214

Vypočtená statistika  $\chi^2$  je menší než kritická hodnota pro rozdělení  $\chi^2$  s jedním stupněm volnosti. Pozorované údaje jsou tedy ve shodě s teoretickými počty jedinců očekávanými podle upravené hypotézy.

## ► Otázky a úlohy

### K HLUBŠÍMU POCHOPENÍ A ROZVÍJENÍ ANALYTICKÝCH SCHOPNOSTÍ

**3.1** Vyjděte z Mendelových pokusů a určete, jaké budou výsledky následujících křížení hrachu: (a) vysoká (dominantně homozygotní) varieta je křížena s nízkou varietou; (b) potomstvo z křížení (a) po samooplození; (c) potomstvo z křížení (a) s původním vysokým rodičem; (d) potomstvo z křížení (a) s původním nízkým rodičem.

**3.2** Mendel křížil rostliny hrachu, které měly kulatá semena, s rostlinami s hranatými semeny. Vzniklé potomstvo dalo po samooplození v F<sub>2</sub> 5474 kulatých semen a 1850 hranatých semen. Zapište genotypy křížení ve všech generacích s použitím symbolů W a w pro alely podmiňující tvar semen. Odpovídají výsledky principu segregace?

**3.3** Genetici křížili šedě zbarvené myši s bílými (albinotickými). Všichni potomci byli šedí. Tito potomci byli kříženi mezi sebou a vznikla F<sub>2</sub>, ve které bylo 198 šedých a 72 bílých myší. Navrhněte hypotézu k vysvětlení těchto výsledků, zapište křížení a porovnejte získané výsledky s očekávanými podle hypotézy.


**3.4** Žena má vzácnou abnormalitu očních víček zvanou ptosis, která brání úplnému otevření očí. Tato porucha je způsobena dominantní alelou P. Otec ženy měl ptosis, avšak její matka poruchu neměla.

- Jakého genotypu byla žena, její otec a její matka?
- Jaký podíl dětí uvedené ženy bude mít ptosis, jestliže si žena vezme muže s normálními víčky?

**3.5** U holubů způsobuje dominantní alela C pestré opeření; recesivní alela c podmiňuje jednobarevné opeření. Zbarvení peří je

podmíněno jiným, nezávisle kombinovatelným genem; jeho alela B podmiňuje červenou barvu peří a recesivní alela b hnědé peří. Ptáci homozygotní variety s pestrým, červeným opeřením byli kříženi s homozygotní jednobarevnou, hnědou varietou.

- Předpovězte fenotyp jejich potomstva.
- Jaké fenotypy a v jakých proporcích se objeví v F<sub>2</sub>, jestliže potomci byli kříženi mezi sebou?

**3.6**  U myší je alela C pro zbarvení srsti dominantní nad alelou c pro bílou srst, a alela V pro normální chování je dominantní nad alelou v pro tančení, určitou formou nekoordinace pohybu. Zapište genotypy rodičů v následujících kříženích:

- Zbarvené, normální myši daly po křížení s bílými, normálními myšmi 29 zbarvených, normálních a 10 zbarvených, tančících potomků.
- Zbarvené, normální myši daly po křížení se zbarvenými, normálními myšmi 38 zbarvených, normálních; 15 zbarvených, tančících; 11 bílých, normálních a 4 bílé, tančící potomky.
- Zbarvené normální myši daly po křížení s bílými, tančícími myšmi 8 zbarvených, normálních; 7 zbarvených, tančících; 9 bílých, normálních a 6 bílých, tančících potomků.


**3.7** U králíků podmiňuje dominantní alela B černou srst a recesivní alela b hnědou srst; u nezávisle kombinovatelného genu podmiňuje dominantní alela R dlouhou srst a recesivní alela r (od rex) krátkou srst. Homozygotní králík s dlouhou, černou srstí byl křížen s králíkem s krátkou, hnědou srstí a potomci byli kříženi mezi sebou. Jaký podíl králíků s dlouhou černou srstí v F<sub>2</sub> bude homozygotní v obou genech?

**3.8** U shorthornského skotu mají zvířata genotypu  $RR$  červenou srst,  $rr$  bílou srst a zvířata genotypu  $Rr$  prokvetlou srst. Šlechtitel má červené, bílé a prokvetlé krávy a býky. Jaké fenotypy a v jakých proporcích očekáváme v potomstvu těchto křížení:

- červený × červený,
- červený × prokvetlý,
- červený × bílý,
- prokvetlý × prokvetlý.

**3.9** Kolik různých typů gamet v  $F_1$ , genotypů v  $F_2$  a fenotypů v  $F_2$  očekáváme v následujících kříženích:


- $AA \times aa$ ,
- $AA BB \times aa bb$ ,
- $AA BB CC \times aa bb cc$ ,
- jaké obecné vzorce vyplývají z těchto odpovědí?

**3.10**  Badatel studoval šest nezávisle kombinovatelných genů u rostliny. Každý z genů má dominantní a recesivní alelu:  $R$  černý stonek,  $r$  červený stonek;  $D$  vysoká rostlina,  $d$  nízká rostlina;  $C$  rovný lusk,  $c$  zaškrcovaný lusk;  $O$  okrouhlý plod,  $o$  oválný plod;  $H$  hladké listy,  $h$  chlupaté listy;  $W$  nachové květy,  $w$  bílé květy. Bylo provedeno křížení (P1)  $Rr Dd cc Oo Hh Ww \times$  (P2)  $Rr dd Cc oo Hh ww$ .

- Kolik typů gamet může tvořit jedinec P1?
- Kolik genotypů může být v potomstvu tohoto křížení?
- Kolik fenotypů je možných v potomstvu?
- Jaká je pravděpodobnost výskytu genotypu  $Rr Dd cc Oo hh ww$  v potomstvu?
- S jakou pravděpodobností vznikne v potomstvu fenotyp černý, nízký, zaškrcovaný, oválný, chlupatý, nachový?

**3.11** Určete pro každou z následujících situací stupně volnosti přidružené ke statistice  $\chi^2$  a zjistěte, zda pozorovaná hodnota  $\chi^2$  opravňuje k přijetí, nebo zamítnutí předpokládaného štěpného poměru.

	předpokládaný poměr	pozorovaný $\chi^2$
(a)	3 : 1	7,0
(b)	1 : 2 : 1	7,0
(c)	1 : 1 : 1 : 1	7,0
(d)	9 : 3 : 3 : 1	5,0

**3.12**  Mendel provedl testovací křížení rostlin hrachu získaných ze žlutých, kulatých semen  $F_1$  s rostlinami získanými ze zelených hranatých semen a dostal tyto výsledky: 31 žlutých, kulatých; 26 zelených, kulatých; 27 žlutých, hranatých a 26 zelených, hranatých. Souhlasí tyto výsledky s hypotézou, že zbarvení semen a tvar semen jsou znaky řízené nezávisle kombinovatelnými geny, z nichž každý segreguje dvě alely?

**3.13** Proveďte test  $\chi^2$  a určete, zda pozorovaný poměr 30 vysokých : 20 nízkým rostlinám hrachu se shoduje s očekávaným poměrem 1 : 1 po křížení  $Dd \times dd$ .

**3.14** Šešulky u kokošky pastuší tobolky jsou buď trojboké, nebo oválné. Křížení rostliny s trojbokými šešulkami s rostlinou s oválnými šešulkami dalo hybridy  $F_1$ , všechny s trojbokými šešulkami. Křížením těchto hybridů mezi sebou bylo získáno 80 rostlin  $F_2$ , z nichž 72 mělo trojboké a 8 oválné šešulky. Shodují se

tyto výsledky s předpokladem, že tvar šešulek je určován jedním genem se dvěma alelami?

**3.15** Albinismus u člověka je podmíněn recesivní alelou  $a$ . Jaký podíl dětí s albinizmem se očekává ze sňatku, kde se o jednom z partnerů ví, že je přenašeč ( $Aa$ ), a druhý partner je albín ( $aa$ )? Jaká je pravděpodobnost, že v rodině se třemi dětmi bude jedno nealbinotické a 2 s albinizmem?

**3.16** Je-li známo, že oba manželé jsou přenašeči alely pro albinismus, jaká bude v jejich rodině se čtyřmi dětmi pravděpodobnost následujících kombinací: (a) všechny čtyři děti nepostižené; (b) tři nepostižené a jedno postižené; (c) dvě nepostižené a dvě postižené; (d) jedno nepostižené a tři postižené?

**3.17** U člověka je katarakta (oční zákal) a lomivost kostí zapříčiněna dominantními alelami, které jsou volně kombinovatelné. Muž s kataraktou a normálními kostmi si vzal ženu bez katarakty, ale s lomivými kostmi. Otec muže měl zdravé oči a otec ženy měl zdravé kosti. Jaká je pravděpodobnost, že první dítě daného páru bude (a) zcela zdravé; (b) mít oční zákal, ale zdravé kosti; (c) mít lomivé kosti, ale zdravé oči; (d) mít jak oční zákal, tak lomivé kosti?

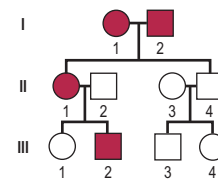
**3.18** Jaká je pravděpodobnost u celkového počtu devíti dětí v generaci V rodokmenu na **obrázku 3.15**, že sedm dětí nebude mít mutaci podmiňující rakovinu a dvě děti ponесou tuto mutantní alelu?

**3.19** Jestliže jsou muž a žena heterozygotní v určitém genu a mají-li tři děti, jaká je pravděpodobnost, že všechny tři budou také heterozygotní?

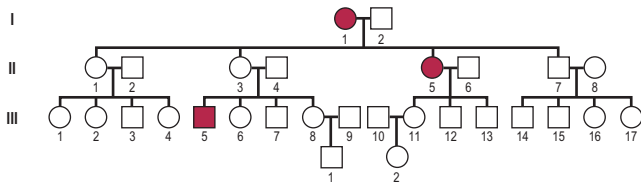
**3.20** Narodí-li se v určitý den čtyři novorozenci: (a) Jaká je pravděpodobnost, že dva budou chlapci a dva děvčata? (b) Jaká je pravděpodobnost, že všichni čtyři budou děvčata? (c) Která kombinace chlapců a děvčat ze čtyř dětí bude nejpravděpodobnější? (d) Jaká je pravděpodobnost, že alespoň jedno z dětí bude děvče?

**3.21** Jaká je v rodině se šesti dětmi pravděpodobnost, že alespoň tři jsou děvčata?

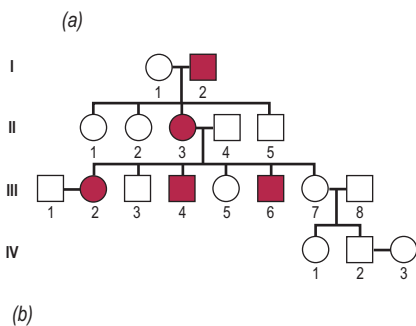
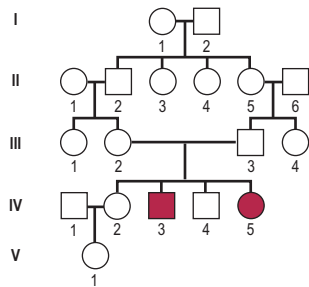
**3.22** Následující rodokmen ukazuje dědičnost dominantního znaku. Jaká je pravděpodobnost, že potomek z uvedených sňatků bude mít daný znak: (a) III-1 × III-3; (b) III-2 × III-4?



**3.23** Následující rodokmen ukazuje dědičnost recesivního znaku. I když to nelze doložit, budeme předpokládat, že jedinci, kteří se do rodiny přišelili nebo přivdali, nenesou recesivní alelu. Jaká je pravděpodobnost, že potomek z uvedených sňatků bude mít daný znak: (a) III-1 × III-12; (b) II-4 × III-14; (c) III-6 × III-13; (d) IV-1 × IV-2?



**3.24** V následujících rodokmenech určete, zda je znak podmíněně spíš recesivní nebo dominantní alelou. Předpokládejme, že se jedná o znak v populaci vzácný.

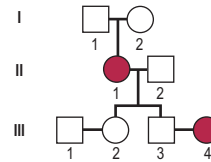


**3.25** Jaké je riziko, že pár III-1 a III-2 v rodokmenu (b) příkladu 3.24 bude mít postižené dítě? Jaké je riziko, že pár IV-2 a IV-3 bude mít postižené dítě?

**3.26** Rostliny hrachu heterozygotní ve třech nezávisle kombinovatelných genech byly samooplozeny.

- Jaký podíl potomstva bude homozygotní pro všechny tři recesivní alely?
- Jaký podíl potomstva bude homozygotní ve všech třech genech?
- Jaký podíl potomstva bude homozygotní v jednom genu a heterozygotní ve zbývajících dvou genech?
- Jaký podíl potomstva bude homozygotní pro recesivní alelu alespoň jednoho z genů?

**3.27** Následující rodokmen ukazuje dědičnost recesivního znaku. Jaké je riziko, že pár III-3 a III-4 bude mít postižené dítě?



**3.28** Genetici křížili vysoké rostliny hrachu s nízkými. Všechny rostliny  $F_1$  byly vysoké. Rostliny  $F_1$  byly ponechány samooplození, a rostliny  $F_2$  byly rozděleny podle výšky: 62 vysokých a 26 nízkých. Z těchto výsledků genetici vyvodili, že nízký vzrůst hrachu je podmíněn recesivní alelou ( $s$ ) a vysoký vzrůst dominantní alelou ( $S$ ). Podle tohoto předpokladu by měly být  $2/3$  vysokých rostlin  $F_2$  heterozygotní  $Ss$ . K testování tohoto předpokladu byl použit pyl z každé z 62 vysokých rostlin k oplození vajíček vykastovaných květů na nízkých rostlinách hrachu. Další rok bylo v zahradě vyseto po třech semenech z každého z 62 křížení, a vzešlé rostliny byly dopěstovány do zralosti. Jestliže žádná ze tří rostlin z křížení nebyla nízká, byla samčí rodičovská rostlina hodnocena jako homozygot  $SS$ ; jestliže alespoň jedna ze tří rostlin z křížení byla nízká, samčí rodičovská rostlina byla hodnocena jako heterozygotní  $Ss$ . Tímto systémem testování potomstva dospěli genetici k závěru, že 29 z 62 vyšetřovaných rostlin bylo homozygotních  $SS$  a 33 z těchto rostlin bylo heterozygotních  $Ss$ .

- Použijte metodu  $\chi^2$  ke zhodnocení, zda se výsledky shodují s předpokladem, že  $2/3$  vysokých rostlin  $F_2$  jsou heterozygoti.
- Vysvětlete, proč postup genetiků klasifikující vysoké rostliny  $F_2$  podle genotypu není definitivní.
- S ohledem na nejistotu přizpůsobte metodu klasifikace avypočítejte očekávané četnosti homozygotů a heterozygotů mezi rostlinami  $F_2$ .
- Testujte očekávané výsledky u (c) testem chí-kvadrát.

**3.29** Při studiu albinismu byla odhalena velká skupina rodin se čtyřmi dětmi, v nichž alespoň jedno z dětí mělo albinismus. Žádný z rodičů v této skupině rodin albinismus neměl. Poměr dětí bez albinismu k dětem s albinismem byl 1,7 : 1. To bylo překvapivé, neboť se předpokládalo, že na základě Mendelova principu segregace bude tento poměr 3 : 1. Můžete vysvětlit zjevně nemendelovský segreganční poměr ve výsledcích této studie?

## ► Genomika na webu

at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

**1.** Gregor Mendel formuloval pravidla dědičnosti na základě pokusů s hrachem (*Pisum sativum*). Je známa sekvence celého genomu této rostliny, nebo se právě jeho sekvence zjišťuje?

**2.** U kterých rostlinných genomů již známe kompletní sekvenci?

**3.** Jaký je vědecký nebo hospodářský význam rostlin, jejichž genom byl již rozluštěn?

**Nápověda:** na webové stránce Genomic Biology → Entrez Genome → Plant Genomes Central..