
OBSAH

1/ *Predhovor* / 15

2/ *Predmet, metódy a členenie genetiky človeka* (V. Ferák) / 17

2.1 Predmet a metódy genetiky človeka / 17

2.2 Členenie genetiky človeka / 20

3/ *Molekulový základ dedičnosti* (V. Ferák) / 21

3.1 Štruktúra a funkcia DNA / 21

3.1.1 Gén. Základné vlastnosti / 21

3.1.2 DNA ako genetický materiál / 22

3.1.3 Stavba a štruktúra DNA / 22

3.1.4 Replikácia DNA / 25

3.1.5 Denaturácia a hybridizácia DNA / 26

3.1.6 Typy sekvencií v ľudskej DNA / 28

3.1.7 Štruktúra génu a okrajových oblastí. Pseudogény / 29

3.1.8 Génové rodiny / 33

3.2 Expresia génu / 34

3.2.1 Genetický kód / 34

3.2.2 Transkripcia a syntéza polypeptidov / 35

3.2.3 Syntéza bielkovín in vitro / 40

3.2.4 Smer prenosu genetickej informácie: „centrálne dogma“ molekulovej biológie / 41

3.3 Zmeny genetickej informácie: mutácie / 42

3.3.1 Molekulový aspekt mutácií / 42

3.3.2 Mutácie v nekódujúcich sekvenciách / 44

3.3.3 Hemoglobínové varianty a poruchy ako model na štúdium mutácií u človeka / 45

3.3.4 Delécie a mutácie terminačných tripletov v globínových génoch / 47

3.3.5 Molekulový podklad talasémii / 48

3.3.6 Mobilné elementy a inzerčná mutagenéza / 51

3.3.7 Viac génov – jeden polypeptid: imunoglobulínové reťazce / 53

3.3.8	Reparácia poškodenia DNA /	55
3.4	Regulácia expresie génu /	57
3.4.1	Regulácia na úrovni DNA /	59
3.4.2	Regulácia génovej expresie počas transkripcie a posttranskripčných úprav /	60
3.4.3	Regulácia génovej expresie na úrovni translácie /	62
3.5	Technológia rekombinantnej DNA a jej využitie v genetike človeka /	63
3.5.1	Enzýmy používané pri práci s nukleovými kyselinami /	64
3.5.2	Restrikčné mapovanie, heteroduplexové mapovanie a sekvenovanie DNA/	66
3.5.3	Klonovacie vektory /	73
3.5.4	Génové knižnice /	75
3.5.5	Selekcia a identifikácia želaného klonu /	77
3.5.6	Hybridizačné sondy a detekcia špecifických sekvencií v ľudskej DNA: Southernov blotting /	79
3.5.7	Polymorfizmus dĺžky restrikčných fragmentov: RFLP /	83
3.5.8	Postupné pokrývanie chromozómu klonovanými fragmentmi DNA: "chromosome walking" /	86
3.5.9	Amplifikácia špecifického úseku DNA in vitro pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) /	87

4/ Cytogenetika človeka (Š. Sršeň) / 91

4.1	Náplň cytogenetiky človeka /	91
4.2	Chromozómy /	91
4.2.1	Základná morfológia chromozómov /	91
4.2.2	Ultraštruktúra chromozómov /	93
4.2.3	Počet chromozómov /	96
4.3	Cytogenetické vyšetrovacie metódy /	96
4.3.1	Chromozómová analýza (karyotyp) /	96
4.3.2	Vyšetrenie X-chromatínu a Y-chromatínu /	107
4.3.3	Ultraštruktúrová cytogenetika /	109
4.4	Chromozómová determinácia pohlavia /	110
4.4.1	Chromozómové pohlavie /	110
4.4.2	Chromozómové pohlavie a diferenciácia pohlavnej sústavy /	111
4.4.3	„Kompenzácia dávky“ a hypotéza Lyonovej /	111
4.5	Chromozómy a reprodukcia: meióza /	113
4.5.1	Genetické dôsledky meiózy: segregácia, náhodná distribúcia a rekombinácia /	115
4.5.2	Rozdiely v meióze u muža a ženy /	117
4.5.3	Nehomologický crossing-over a mitotický crossing-over /	117

5/ Genetické javy v rodinách a v rodokmeňoch (V. Ferák) / 120

5.1	Základné pojmy /	120
-----	------------------	-----

5.1.1 Lokus, gén, alela. Nomenklatura lokusov a alel /	120
5.1.2 Genotyp a fenotyp. Vzťahy medzi alelami /	121
5.1.3 Vlastnosti alel: expresivita, penetrancia, pleiotropia /	123
5.1.4 Heterogenika genetických ochorení /	124
5.2 Monogénna dedičnosť /	126
5.2.1 Zakresľovanie rodokmeňov /	127
5.2.2 Gény a genotypy v rodinách: Mendelove zákony /	128
5.2.3 Gény a genotypy v populácii: Hardyho-Weinbergov zákon /	129
5.2.4 Pár alel s dominanciou: Snyderove segregáčné pomery /	130
5.2.5 Dominantná alela je zriedkavá: dominantná dedičnosť /	132
5.2.6 Recesívna alela je zriedkavá: recesívna dedičnosť /	134
5.2.7 Skreslenie segregáčného pomeru spôsobom záchytu rodín /	137
5.2.8 Mnohonásobný alelizmus /	139
5.2.9 Gény v pohlavných chromozómoch /	141
5.2.10 Mitochondriálna dedičnosť /	145
5.3 Polygénna dedičnosť /	146
5.3.1 Interakcia medzi dvoma lokusmi /	146
5.3.2 Polygénna dedičnosť kvantitatívnych znakov /	149
5.3.3 Polygénna dedičnosť kvalitatívnych znakov /	151

6/ Väzba a lokalizácia génov na chromozómoch (V. Ferák) /	156
6.1 Väzba /	157
6.1.1 Podstata väzby /	157
6.1.2 Metódy zisťovania väzby /	158
6.1.3 Dôsledky väzby /	162
6.1.4 Využitie väzby pri diagnostike genetických ochorení /	162
6.2 Mapovanie génov /	166
6.2.1 Väzba a génová mapa /	166
6.2.2 Lokalizácia génov na chromozómoch /	167
6.2.3 Mapovanie pomocou polymorfizmov dĺžky restričných fragmentov DNA (RFLP) /	171
6.3 Ľudská génová mapa /	172
6.3.1 Súčasný stav mapovania ľudského genómu /	172
6.3.2 Triangulácia génovej mapy pomocou RFLP /	172
6.3.3 Génová mapa a organizácia ľudského genómu /	174
6.3.4 Génová mapa a porovnávací genetika /	175
6.3.5 Génová mapa mitochondriálneho chromozómu /	176
6.3.6 Ľudská génová mapa a „obrátená genetika“ /	176

7/ Mutácie a mutagenéza (V. Ferák) /	178
7.1 Klasifikácia mutácií /	178



7.2 Spontánne mutácie /	179
7.2.1 Početnosť spontánnych mutácií /	180
7.2.2 Metódy výpočtu mutačných frekvencií /	180
7.2.3 Empirické výsledky /	181
7.2.4 Spontánne mutácie vo vzťahu k veku rodičov /	183
7.3 Indukované mutácie /	185
7.3.1 Fyzikálne mutagény. Žiarenie /	185
7.3.2 Chemické mutagény /	187
7.3.3 Iné typy mutagénov. Antimutagény /	188
7.3.4 Metódy testovania mutagénneho účinku faktorov prostredia /	189
7.3.5 Extrapolácia výsledkov krátkodobých testov na človeka /	191
7.3.6 Somatické mutácie a zdravie /	192
7.3.7 Mutácie a životné prostredie /	193
7.3.8 Riadená mutagenéza /	195

8/ Dedičnosť a prostredie (V. Ferák) /

8.1 Rozklad fenotypovej variance /	198
8.1.1 Zložky variance a heritabilita /	200
8.1.2 Heritabilita a korelácia medzi príbuznými /	201
8.1.3 Heritabilita multifaktoriálnych prahových znakov /	203
8.2 Metóda dvojčiat (gemelologická metóda) /	204
8.2.1 Biológia dvojčiat: monozygotné a dizygotné dvojčatá /	204
8.2.2 Pomer počtu monozygotných a dizygotných dvojčiat: Weinbergova metóda /	205
8.2.3 Určovanie zygotnosti dvojčiat /	205
8.2.4 Použitie gemelologickej metódy pri kvantitatívnych znakoch /	209
8.2.5 Použitie gemelologickej metódy pri kvalitatívnych znakoch /	213
8.2.6 „Co-twin control“ /	215

9/ Genetika populácií (V. Ferák) /

9.1 Genofond populácie /	217
9.2 Panmixia /	219
9.2.1 Jeden pár alel na autozómovom lokuse: Hardyho–Weinbergov zákon /	219
9.2.2 Viac párov alel a väzba: väzbové disekvilíbrio /	221
9.2.3 Gény na X-chromozómovom lokuse /	223
9.3 Inbríding /	223
9.3.1 Koeficient inbrídingu a koeficient príbuznosti /	223
9.3.2 Inbríding v populácii /	226

9.3.3	Dôsledky inbrídingu v populácii: Bernsteinov–Wrightov zákon /	227
9.3.4	Špeciálny prípad konsangvinity: manželstvá bratranca so sesternicou /	228
9.3.5	Inbríding a genetická záťaž populácie /	229
9.3.6	Inbríding z hľadiska populácie /	231
9.3.7	Homogamia /	231
9.4	Mutácie /	232
9.4.1	Osud novej mutácie v populácii /	232
9.4.2	Mutačný tlak /	233
9.5	Selekcia /	233
9.5.1	Reprodukčná zdatnosť a koeficient selekcie /	234
9.5.2	Selekcia proti dominantnému fenotypu a selekcia proti recesívnemu fenotypu /	235
9.5.3	Rovnováha medzi selekčným a mutačným tlakom /	237
9.5.4	Rovnováha utvorená proti sebe pôsobiacimi selekčnými tlakmi: stabilná rovnováha /	239
9.5.5	Selekcia v prospech heterozygotov a recesívne dedičné ochorenia /	242
9.5.6	Selekcia uprednostňujúca heterozygotov a genetický polymorfizmus /	243
9.5.7	Selekcia proti heterozygotom: nestabilná rovnováha /	244
9.6	Génový posun (drift) /	245
9.6.1	Génový posun v malých populáciách a efekt zakladateľa /	245
9.6.2	Génový posun a genetický polymorfizmus /	247
9.6.3	Génový posun a molekulová evolúcia /	248
9.6.4	Genetické izoláty /	250
9.6.5	Genetické dôsledky formovania sa a rozpadu izolátov /	251

10/	<i>Dedičnosť normálnej variability</i> (V. Ferák) /	254
10.1	Polymorfizmus DNA /	254
10.1.1	Výskyt polymorfizmu DNA /	255
10.1.2	Príčiny vzniku polymorfizmu DNA /	256
10.2	Polymorfizmus enzýmov a iných bielkovín /	256
10.2.1	Izoenzýmy /	256
10.2.2	Rozsah izoenzymovej variability v populácii /	258
10.2.3	Kvantitatívna variabilita enzymovej aktivity /	259
10.2.4	Polymorfizmus sérových bielkovín /	261
10.2.5	Detekcia proteínovej variability pomocou dvojrozmernej elektroforézy /	264
10.3	Imunologická variabilita /	265
10.3.1	Základné pojmy imunológie /	265
10.3.2	Variabilita štruktúry imunoglobulínov /	266
10.3.3	Metódy štúdia variability imunoglobulínov: myelómové bielkoviny a monoklonálne protilátky /	268
10.3.4	Alotypy imunoglobulínov /	268
10.3.5	Erytrocytárne antigény /	270

10.3.6 Krvno-skupinové systémy /	272
10.3.7 Histokompatibilitné antigény. Hlavný histokompatibilitný systém /	275
10.3.8 Význam hlavného histokompatibilitného systému /	279
10.4 Iné formy genetickej variability /	281
10.4.1 Pigmentácia /	281
10.4.2 Dermatoglyfická variabilita /	282
10.4.3 Genetická variabilita a choroby /	284
10.5 Genetika a evolúcia človeka /	285
10.5.1 Porovnávacia genetika primátov a evolúcia človeka /	286
10.5.2 Genetika a ľudské rasy /	287
10.6 Genetika a určovanie sporného otcovstva /	289
10.6.1 Vylúčenie otcovstva /	289
10.6.2 Výpočet pravdepodobnosti otcovstva /	290
10.6.3 Pozitívne určenie otcovstva /	291
11/ Genetika v medicíne (Š. Sršeň) /	292
11.1 Lekárska genetika a jej význam /	292
11.2 Geneticky podmienené patologické stavy /	294
11.2.1 Patologické stavy podmienené monogénne /	294
11.2.1.1 Enzymopatie /	302
11.2.1.2 Hormonálne poruchy /	310
11.2.1.3 Poruchy bielkovín so špecifickou funkciou /	311
11.2.1.4 Poruchy bielkovín štrukturálneho charakteru /	316
11.2.2. Chromozómové aberácie a varianty /	318
11.2.2.1 Výskyt chromozómových aberácií a variantov /	321
11.2.2.2. Charakteristika a mechanizmus vzniku chromozómových aberácií /	321
11.2.2.3 Označovanie chromozómových aberácií /	327
11.2.2.4 Chromozómové úchyľky v súvislosti s vekom /	329
11.2.2.5 Fenotypové prejavy niektorých chromozómových aberácií /	329
11.2.2.6 Chromozómové aberácie a potraty /	348
11.2.2.7 Chromozómové aberácie a malígne procesy /	349
11.2.2.8 Chromozómové aberácie vyvolané fyzikálnymi a chemickými faktormi /	355
11.2.2.9 Chromozómové aberácie vyvolané vírusovými infekciami /	357
11.2.3 Multifaktoriálne dedičné patologické stavy /	357
11.3 Detekcia genetických nosičov /	362
11.3.1 Nosičstvo abnormálnych biochemických znakov /	362
11.3.2 Nosičstvo chromozómových aberácií /	363
11.3.3 Praktický význam detekcie genetických nosičov /	363

11.4	Genetický skrining /	364
11.4.1	Skrining genetických ochorení /	364
11.4.2	Skrining genetických nosičov /	365
11.5	Špecifická liečba geneticky podmienených patologických stavov /	365
11.5.1	Obmedzenie príjmu metabolického substrátu (eliminačná diéta) /	366
11.5.2	Odstránenie škodlivo pôsobiacich látok hromadiacich sa v tele /	367
11.5.3	Zníženie koncentrácie látky kompetitívnou blokádou transportného mechanizmu bunkovej membrány /	367
11.5.4	Dodanie metabolitov chýbajúcich v dôsledku bloku /	367
11.5.5	Využitie metabolických inhibítorov /	368
11.5.6	Liečba vitamino-dependentných vrodených metabolických porúch /	368
11.5.7	Indukcia príslušného enzýmu /	368
11.5.8	Enzymatická substitučná terapia: podávanie enzýmu v nepurifikovanej alebo purifikovanej forme /	369
11.5.9	Transplantácia orgánov ako zdroja plynulého dodávania enzýmov /	369
11.5.10	Somatická génová terapia /	370
11.6	Genetické poradenstvo /	371
11.6.1	Poslanie genetického poradenstva /	371
11.6.2	Retrospektívne genetické poradenstvo /	371
11.6.3	Prospektívne genetické poradenstvo /	371
11.6.4	Spôsob práce v genetickej poradni /	372
11.6.5	Hodnotenie výšky rizika a jeho praktické dôsledky /	376
11.7	Prenatálna diagnostika geneticky podmienených patologických stavov /	385
11.7.1	Praktický prínos prenatálnej diagnostiky /	385
11.7.2	Indikácie k prenatálnej diagnostike /	385
11.7.3	Vyšetrenie vzorky plodovej vody získanej amniocentézou /	386
11.7.4	Vyšetrenie vzoriek chóriových klkov /	387
11.7.5	Ďalšie metódy prenatálnej diagnostiky /	392
11.7.6	Ďalšie perspektívy prenatálnej diagnostiky /	393
11.8	Eugenika /	393
11.8.1	Metódy eugeniky. Negatívna a pozitívna eugenika /	394
11.8.2	Genetické dôsledky eugenických opatrení /	394
11.8.3	Eugenika a eufenika /	395

12/	<i>Rast poznatkov a vývoj názorov v genetike človeka</i> /	397
12.1	Niekoľko údajov k histórii humánnej genetiky (V. Ferák) /	397
12.2	Lekárska genetika v systéme nášho zdravotníctva (Š. Sršeň) /	402

13/ <i>Dodatok 1: Pravdepodobnosť a štatistika v genetike človeka</i> (V. Ferák) /	406
13.1 Pravdepodobnosť: základné pojmy a poučky /	406
13.1.1. Základné pojmy /	406
13.1.2 Podmienená pravdepodobnosť /	407
13.1.3 Základné pravidlá o narábaní s pravdepodobnosťami /	408
13.1.4 Bayesov vzorec. Posteriora a apriórna pravdepodobnosť /	410
13.2 Štatistika v genetike človeka /	411
13.2.1 Diskontinuitná a kontinuitná variabilita /	411
13.2.2 Diskontinuitná variabilita a binomická distribúcia /	412
13.2.3 Kontinuitná variabilita a normálna distribúcia /	413
13.2.4 Asociácia medzi znakmi: kovariancia, regresia, korelácia /	414
13.2.5 Významnosť empirických dát: štatistické testy /	414
14/ <i>Dodatok 2: Ľudská génová mapa</i> (V. Ferák) /	417
15/ <i>Slovník genetických termínov</i> (V. Ferák) /	426
16/ <i>Register</i> /	436