

6.

RODOKMENE – GENEALOGICKÁ ANALÝZA

Kľúčové slová: autozómovo dominantné ochorenie, autozómovo recesívne ochorenie, dominantné ochorenie viazané na X-chromozóm, recesívne ochorenie viazané na X-chromozóm, rodokmeň.

Medzi choroby s primárnou poruchou genetickej informácie patria i monogénne podmienené choroby, spôsobené mutáciou určitého génu. Jednotlivé fenotypové kategórie (zdravý – postihnutý), závisia od kombinácie alel jedného génu.

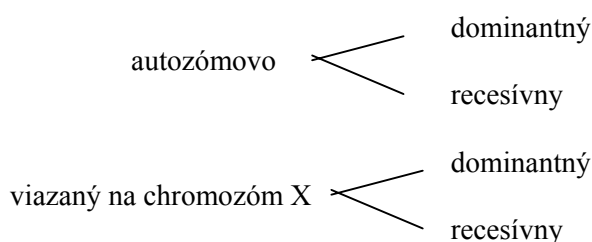
Rodokmeň (metóda rodokmeňov)

Rodokmeň je vlastne zatriedenie údajov s využitím genealogických symbolov (obr. 6.1). Znázorňuje príbuzenské vzťahy v súbore jedincov s vyznačením sledovaných znakov. Situácia v konkrétnom rodokmeni je podmienená aj tým, že rodičia odovzdávajú dieťaťu prostredníctvom gamét náhodnú kombináciu génov. Najmä v rodinách s malým počtom detí môže byť pacient jedinou postihnutou osobou v celej rodine. Prvého vyšetreného člena rodiny označujeme termínom proband (persona, index, propositus). Prostredníctvom probanda sa rodokmeň registruje.

Typy rodokmeňov sú závislé od dvoch faktorov:

- či je gén zodpovedný za znak lokalizovaný na autozómoch alebo X chromozómoch,
- či je znak dominantný alebo recesívny (prípadne kodominantný).







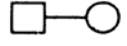

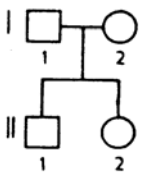


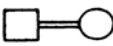
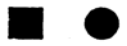

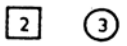

Sú teda štyri základné typy rodokmeňov:



Autozómovo dominantná dedičnosť

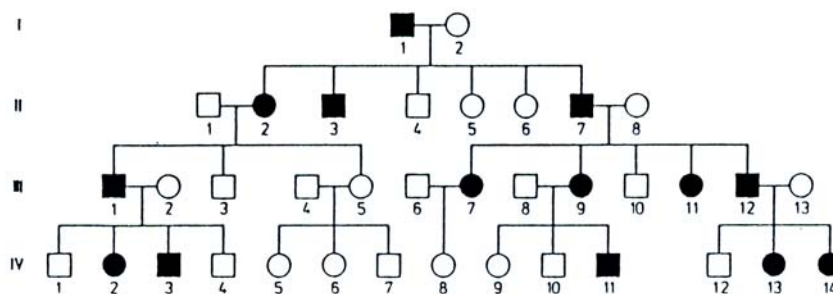
Je to prípad (obr. 6.2), keď recesívny homozygot (napr. *dd*) predstavuje zdravého jedinca a prítomnosť dominantnej alely predstavuje postihnutie (*Dd*, *DD*). Dominantná alela je v populácii veľmi zriedkavá a homozygotov (*DD*) nevieme na základe fenotypu odlišiť od heterozygotov (*Dd*).

Zriedkavosť alely **D** nám však dovoľuje predpokladať, že každý jedinec dominantného fenotypu (postihnutý) je heterozygot (**Dd**).

	muž		heterozygoti
	žena		
	neznáme pohlavie		zomrel
	manželstvo		potrat
	rodičia a deti		proband
	príbuzenské manželstvo		
	postihnutí		DZ – dizygotické dvojčatá
	počet súrodencov tohto pohlavia		MZ – monozygotické dvojčatá

Obr. 6.1 Štandardné genealogické symboly

Takmer všetky manželstvá, ktoré postihnutí uzatvárajú sú manželstvá s recesívnymi homozygotmi, lebo tých je v populácii väčšina. Ide teda o kríženie typu **Dd x dd**, preto pravdepodobnosť, že potomok takéhoto manželstva bude postihnutý je 50 %.



Obr. 6.2 Štandardný rodokmeň autozómovo dominantnej dedičnosti

Medzi deťmi postihnutých sú jedinci zdraví i postihnutí, ženy i muži. Vyskytuje sa prenos znaku z otca na syna i dcéru, z matky na syna i dcéru. Jedinec, ktorý nie je postihnutý, nemá postihnuté ani deti. Postihnutý jedinec má postihnutého aj rodiča. V rodokmeni smerom „dole“ môže postihnutie vplyvom náhodnej distribúcie z istej časti rodokmeňa vymiznúť v dôsledku malej počtosti detí v rodine.

Príkladom autozómovo dominantnej dedičnosti je *Dentinogenesis imperfecta* (porucha dentínu) – ide o postihnutie zubov (1 : 8 000). Zuby majú opaleskujúcu hnedú farbu a ich korunky sa rýchlo opotrebúvajú.

Ďalším príkladom je *achondroplázia* – disproporcionálny nanizmus (prikrátke končatiny, veľký obvod hlavy). Homozygotný potomok dvoch jedincov s *achondropláziou* má ťažké postihnutie kostry nezlučiteľné so životom.

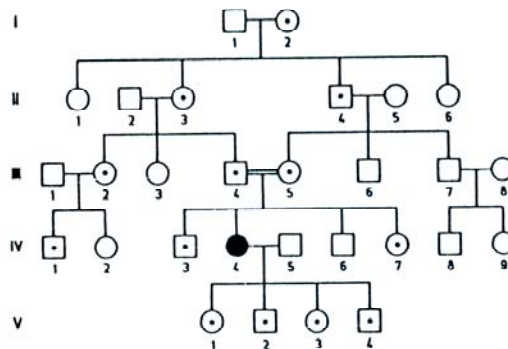
Autozómovo recesívna dedičnosť

Je prípad (obr. 6.3), keď dominantný fenotyp (DD , Dd) predstavuje zdravého jedinca a recesívny homozygot (dd) znamená postihnutie.

Recesívna alela ak je veľmi zriedkavá, nachádza sa prevažne v heterozygotnej kombinácii. Čím je táto alela v populácii zriedkavejšia, tým viac heterozygotov pripadá v populácii na jedného recesívneho homozygota (Hardyho – Weinbergov zákon). Recesívni homozygoti (postihnutí) môžu byť potomkami troch typov krížení:

- $Dd \times Dd$
- $Dd \times dd$
- $dd \times dd$

Keďže však alela d je zriedkavá, manželstvá typu b) a c) sa takmer nevyskytujú. Prakticky všetci postihnutí pochádzajú z manželstiev medzi dvoma heterozygotmi. V potomstve takýchto manželstiev sa postihnutý jedinec narodí s 25% pravdepodobnosťou.



Obr. 6.3 Štandardný rodokmeň pri autozómovo recesívnej dedičnosti. V rodokmeni sa vyskytuje konsangvinné (príbuzenské) manželstvo medzi rodičmi postihnutého. Pri zriedkavých recesívnych ochoreniach je medzi rodičmi postihnutých konsangvinita veľmi častá. U nás sa odhaduje frekvencia príbuzenských sobášov vo vidieckej populácii približne 1 %, v Európe asi 0,5 %

Obidvaja rodičia postihnutého sú zdraví (ale heterozygoti) a ani vo vzdialenejšom príbuzenstve sa zvyčajne nevyskytujú ďalší postihnutí. Prenášačov (zdravých heterozygotov) dokážeme odlišiť od zdravých homozygotov len ak majú postihnuté deti.

Rodičia každého postihnutého sú heterozygoti, potomci postihnutých sú takisto heterozygoti. Teda v ďalšej generácii recesívne dedičný znak zvyčajne v rodokmeni zanikne, lebo manželskými partnermi postihnutých sa stanú najčastejšie dominantní homozygoti.

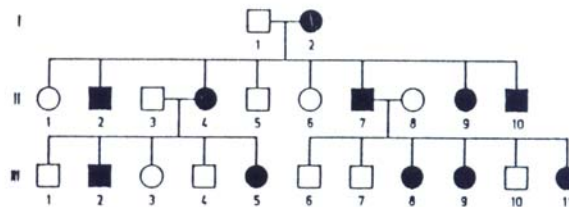
Príkladom autozómovo recesívnej dedičnosti je *alkaptonúria* – je to metabolická ochorenie. V dôsledku chýbania aktivity homogentisát – 1,2 – dioxygenázy sa kyselina homogentisová – ako normálny medziprodukt metabolizmu fenylalanínu a tyrozínu ďalej neodbúrava a hromadí sa v organizme.

Cystická fibróza (mukoviscidóza) sa vyskytuje vo frekvencii 1 : 20 000. Pri tomto ochorení sú abnormálne viaceré exokrinné sekrečné funkcie. Závažný je hustý hlien, ktorý produkujú priedušky.

Znaky podmienené génmi nachádzajúcimi sa na X-chromozóme sa odlišujú od dedičných znakov na autozómoch nerovnakým zastúpením obidvoch pohlaví medzi postihnutými a charakteristickým rodokmeňovým prenosom.

Dominantná dedičnosť viazaná na X-chromozóm

V tomto prípade (obr. 6.4), je ochorenie podmienené zriedkavým X-chromozómovým dominantným génom (X^D).



Obr. 6.4 Štandardný rodokmeň pri X-chromozómovo dominantnej dedičnosti

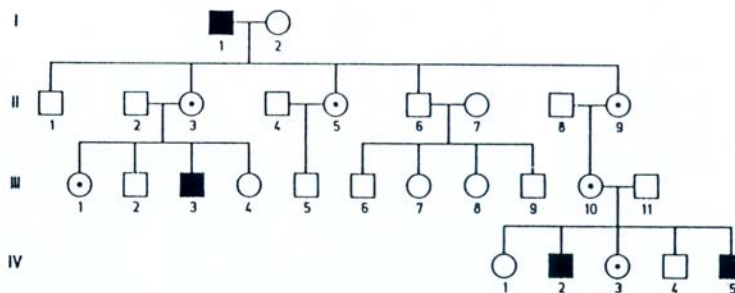
Všetky dcéry postihnutého otca musia byť tiež postihnuté, lebo majú od otca X-chromozóm so zriedkavou alelou D (X^D). Všetci synovia takéhoto otca musia byť naopak zdraví, lebo dostanú X-chromozóm od svojej matky.

V potomstve postihnutej ženy a zdravého muža je segregáčny pomer 50 % : 50 %, a tento pomer je rovnaký u obidvoch pohlaví, lebo chromozóm X^D môžu zdediť práve tak synovia, ako aj dcéry.

Je len málo genetických chorôb, ktoré vykazujú vlastnosti viazanej dominantnej dedičnosti. Ako príklad sa uvádza *hypofosfatémia* – rachitída rezistentná proti vitamínu D. Postihnuté ženy (heterozygotné) sa vyskytujú dvojnásobne častejšie ako postihnutí muži (hemizygoti).

Recesívna dedičnosť viazaná na X-chromozóm

Táto dedičnosť je príkladom (obr. 6.5), keď ochorenie je podmienené X-chromozómovým recesívnym génom (X^d).



Obr. 6.5 Štandardný rodokmeň pri X-chromozómovo recesívnej dedičnosti

Postihnutí muži majú vždy zdravé deti, lebo chromozóm X odovzdávajú iba svojim dcéram a tie majú navyše ďalší X-chromozóm s dominantnou alelou od svojej matky. Všetky dcéry sú prenášačky. V potomstve prenášačiek, ktoré majú genotyp $X^D X^d$ sa môžu vyskytnúť štyri genotypy:

dcéry	$X^D X^D$	a	$X^D X^d$
synovia	$X^D Y$	a	$X^d Y$

Všetky štyri genotypy majú rovnakú pravdepodobnosť (25 % : 25 % : 25 % : 25 %). Iba jedinci s genotypom $X^d Y$ sú postihnutí, takže fenotypový štiepny pomer je 75 % : 25 %. Všetci postihnutí sú však chlapci. Na rodokmeni je vidieť „preskočenie“ generácií (starý otec – vnuci).

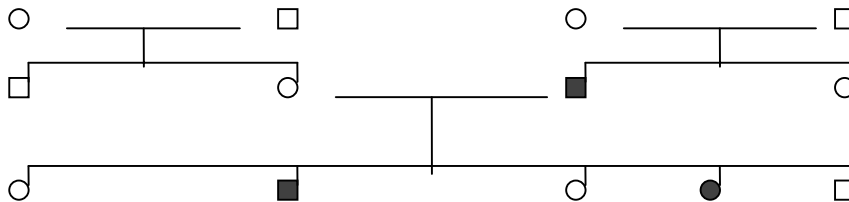
Príkladom recesívnej dedičnosti viazanej na X-chromozóm je *hemofília* – porucha zrážanlivosti krvi s výskytom asi 1 : 10 000 novorodencov mužského pohlavia.

Takisto *Duchennova muskulárna dystrofia* je na X-chromozóm viazaná choroba svalov, ktorá postihuje chlapcov a rýchlo postupuje. Prenášačky sú ženy, pretože ochorenie je letálne (vek max. do 20 rokov). Je to vlastne prevencia vlastného prenosu prostredníctvom postihnutých mužov.

Príklady a otázky:

- Máte k dispozícii rodokmeň dedičnosti určitého znaku s úplnou penetranciou. Ktorý z uvedených typov dedičnosti je možný v danom rodokmeni:
 - autozomálne dominantná,
 - recesívna viazaná na X-chromozóm,
 - autozomálne recesívna,
 - dominantná viazaná na X-chromozóm.

Rodokmeň:



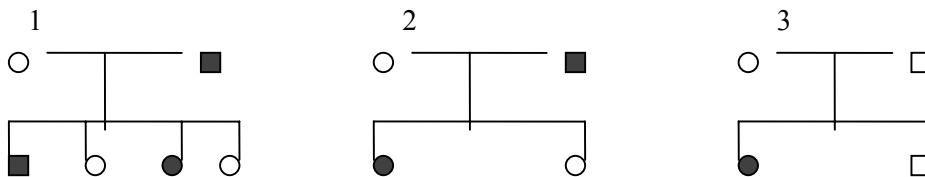
- Pri nasledujúcich rodokmeňoch určte pravdepodobný spôsob dedičnosti a genotyp rodičov:

Autozomálne recesívna.....

Autozomálne dominantná

Recesívna viazaná na X-chromozóm

Dominantná viazaná na X-chromozóm



- Žena, ktorá sa volá Anna má albinizmus (autozómovo recesívna dedičná choroba). Jana, dcéra Anninej sestry sa vydala za Róberta, syna Anninho brata a majú spolu dieťa Karola. Zostavte rodokmeň!
Ak má Karol albinizmus, aké je riziko, že aj ďalšie dieťa Jany a Róberta bude mať albinizmus?
- Daniel a jeho starý otec z matkinej strany Boris majú klasickú hemofíliu. Danielova partnerka Diana je dcéra sestry Danielovej matky. Daniel a Diana majú jedného syna Eduarda, ktorý má hemofíliu, dve dcéry Elenu a Emíliu, ktoré majú tiež hemofíliu a jednu zdravú dcéru Eriku. Urobte rodokmeň! Prečo majú Elena a Emília hemofíliu? Aká je pravdepodobnosť, že Elenin syn bude mať hemofíliu? Aká je pravdepodobnosť, že Erikin syn bude mať hemofíliu?
- U ľudí je daltonizmus spôsobený prítomnosťou recesívneho génu viazaného na pohlavný chromozóm X. Muž (1) a žena (2), obidvaja normálne vidiaci mali tri deti. Dcéry normálne vidiace a syna postihnutého. Všetci si zobrali za partnerov normálne vidiacich. Syn s defektným videním (5) mal normálne vidiacu dcéru. Normálne vidiaca dcéra (4) mala jedného syna s defektným videním a ďalšia normálne vidiaca dcéra (3) mala 6 normálne vidiacich synov. Zostavte rodokmeň a uveďte pravdepodobné genotypy všetkých členov rodiny!
- Zdravá sestra albinizmom postihnutého brata (obaja rodičia boli pigmentovaní) sa vydala za albinizmom postihnutého muža. Aké deti s ohľadom na pigmentáciu môžeme očakávať v potomstve? (Albinizmus je autozómovo recesívne ochorenie). Zostavte rodokmeň a napíšte všetky pravdepodobné genotypy!

7. Farboslepý muž s muskulárnou dystrofiou (obe ochorenia sú recesívne viazané na X-chromozóm) má manželku, ktorá má normálne videnie i svalovú funkciu. Narodila sa im farboslepá dcéra s muskulárnou dystrofiou. Urobte rodokmeň a určte pravdepodobné genotypy rodičov a dcéry!
8. V jednej rodine má Ján polydaktýliu (nadpočetný prst). Jeho sestra Jana a brat Henrich nie sú postihnutí. Jánov otec je zdravý a matka Inéz má polydaktýliu. Inéz má štyroch súrodencov oboch pohlaví, z ktorých všetci majú polydaktýliu. O akú dedičnosť pravdepodobne ide? Zostavte rodokmeň!