**Předmět Lékařská biologie a genetika**

Praktická cvičení (LS) – témata a definice vzdělávacích cílů:

**Téma 1: Monohybridismus a ověřování štěpných poměrů**

Studující dokáže:

* **definovat a ve správných souvislostech použít pojmy:** gen, znak, alela, lokus, genotyp, fenotyp, homozygot, heterozygot, úplná a neúplná dominance, recesivita, kodominance; monohybridismus; Mendelovy zákony, parentální a filiální generace (1. a 2. filiální generace), hybridizace, hybrid, volná kombinovatelnost, zpětné křížení, zpětné testovací křížení, B1-generace, reciproké křížení, Punnettův kombinační čtverec, genotypový a fenotypový štěpný poměr; letální geny, dominantní letální gen, neúplně dominantní letální gen, recesivní letální gen; genomický imprinting, epigenetický mechanismus, metylace, paternálně a maternálně imprintované geny; χ2-test (chí-kvadrát test)
* **vysvětlit** a v příkladech **aplikovat** první a druhý Mendelův zákon
* za pomoci kombinačního čtverce **odvodit** genotypové a fenotypové štěpné poměry v F1-generaci za předpokladu úplné a neúplné dominance a kodominance
* za pomoci kombinačního čtverce **odvodit** genotypové a fenotypové štěpné poměry v F2-generaci za předpokladu úplné a neúplné dominance a kodominance
* za pomoci kombinačního čtverce **odvodit** genotypové a fenotypové štěpné poměry při křížení libovolných dvou jedinců za předpokladu úplné a neúplné dominance a kodominance
* **vysvětlit** zpětné testovací křížení, jeho princip a **chápat** význam znalosti štěpného poměru potomků B1-generace
* s využitím χ2-testu **statisticky ověřit** štěpné poměry u pokusné skupiny s ideálním štěpným poměrem a **vyvodit závěry**, pokud rozdíl vyjde statisticky významný
* **vyjmenovat** podmínky, kdy Mendelovy zákony neplatí
* **chápat** odchylky od ideálních mendelistických štěpných poměrů v případě letálních genů a imprintovaných genů

**Téma 2: Dihybridismus, polyhybridismus a rozvětvovací metoda**

Studující dokáže:

* **definovat a ve správných souvislostech použít pojmy:** dihybridismus, dihybridní mendelistický kombinační čtverec, volná kombinovatelnost alel, polyhybridismus; rozvětvovací metoda (pro odvození štěpných poměrů gamet a potomků); pravidla pravděpodobnosti
* **odvodit** počet a typ gamet, které vytváří dihybrid (polyhybrid)
* **vysvětlit** a v příkladech **aplikovat** třetí Mendelův zákon
* **sestrojit** dihybridní kombinační čtverec a **odvodit** genotypový a fenotypový štěpný poměr potomků v F2-generaci
* **chápat** a **umět aplikovat** rozvětvovací metodu v příkladech pro odvozování alelických kombinací gamet libovolného (poly)hybrida
* **chápat** a **umět aplikovat** rozvětvovací metodu v příkladech pro odvozování genotypových a fenotypových štěpných poměrů potomků při křížení libovolných dvou (poly)hybridů, a to za předpokladu úplné i neúplné dominance
* **aplikovat pravidla** pravděpodobnosti v souvislosti s odvozováním štěpných poměrů a **chápat**, co daná pravděpodobnost znamená pro konkrétní genotyp/fenotyp potomka
* **vysvětlit** změnu v posunu fenotypového štěpného poměru na příkladu křížení dvou dihybridů, kdy jeden gen je letální

**Téma 3: Genová vazba I**

Studující dokáže:

* **definovat a ve správných souvislostech použít pojmy:** genová vazba, síla vazby, vazba úplná a neúplná, vazebná skupina, Morganovo a Batesonovo číslo (koeficient), vazbová fáze cis a trans, Morganovy zákony, zpětné testovací křížení, tříbodové zpětné testovací křížení; centimorgan (cM), crossing over; chromozómové mapy (genetická a fyzikální mapa); somatická hybridizace, lod score
* **vysvětlit**, proč některé alelické kombinace gamet vznikají častěji než jiné a jakou to má souvislost se vzdáleností genů
* **vyjádřit** vzdálenost dvou genů (sílu vazby) pomocí Morganova a Batesonova čísla a vzájemně tyto dvě hodnoty **převádět**; **vyjádřit pravděpodobnost** vzniku crossing overu z obou koeficientů
* **odvozovat** vzdálenost dvou genů za pomocí zpětného testovacího křížení (ze štěpných poměrů B1-gnerace)
* **odvodit** frekvence gametických kombinací dihybrida při znalosti vzdáleností mezi geny
* **odvodit** frekvence gametických kombinací trihybrida při znalosti vzdáleností mezi geny

**Téma 4: Genová vazba II**

Studující dokáže:

* **aplikovat znalosti** zpředchozího tématu (Genová vazba I) na příkladech
* **odvodit** genotypový a fenotypový štěpný poměr pro F2-generaci (při křížení dvou dihybridů v libovolné vazbové fázi)
* **zkonstruovat** genovou mapu (pořadí tří a více genů) a **vyjádřit vzdálenost** sousedních genů v cM s pomocí tříbodového zpětného testovacího křížení (pro vazbovou fázi cis i trans u heterozygotního rodiče)
* **vyjádřit vzdálenost** lidských genů s pomocí hodnoty lod score a **vyhodnotit** situaci, kdy hodnota lod score nedosahuje celých kladných hodnot

**Téma 5: Dědičnost a pohlaví**

Studující dokáže:

* **definovat a v souvislostech použít pojmy:** autozómy, gonozómy (heterochromozómy), chromozóm X a Y, chromozómové určení pohlaví (typ savčí – *Drosophila* a ptačí – *Abraxas*), pohlaví homogametické a heterogametické; dědičnost pohlavně vázaná (úplně a neúplně), pseudoautozomální oblast (PAR) gonozómů; dědičnost ovlivněná pohlavím, dědičnost ovládaná pohlavím, pseudodominance, hemizygot, holandrická dědičnost, gonozomální X-vázaná dědičnost, dědičnost gonozomálně dominantní a gonozomálně recesivní, dědičnost přímá a nepřímá; inaktivace X chromozómu, Barrovo tělísko, fenotypová mozaika; maternální a paternální chromozóm; hemofilie A, barvoslepost (daltonismus), žena-přenašečka; plešatost (lysivost) u člověka, krevní skupina Xg
* **odvodit** štěpné poměry pro potomky F1 a F2-generace na příkladech, kdy je znak vázán na chromozóm X (dominantní znak u samice a recesivní u samce a naopak); **vysvětlit**, proč neplatí Mendelův zákon o reciprokém křížení
* **chápat** vliv náhodné inaktivace chromozómu X (vznik Barrova tělíska) na fenotyp heterozygotního jedince samičího pohlaví
* **odvodit** štěpné poměry pro potomky při křížení dvou libovolných rodičů (gonozomální dědičnost – příklady na hemofilii A a daltonismus)
* **vysvětlit rozdíl** mezi dědičností pohlavně ovlivněnou a ovládanou a uvést příklady
* **chápat** princip projevu krevní skupiny Xg (tvorbu antigenu) u mužů a
* **řešit** složitější příklady, které kombinují gonozomální dědičnost a vazbu genů (dva geny ve vazbě na chromozómu X)

**Téma 6: Genové interakce a polygenní dědičnost**

Studující dokáže:

* **definovat a v souvislostech použít pojmy:** genová interakce, reciproká interakce, dominantní epistáze, recesivní epistáze, inhibice, komplementarita, kompenzace, duplicita, duplicita nekumulativní, duplicita kumulativní (s dominancí a bez dominance); epistatický a hypostatický gen; pleiotropie, epistáze, změny fenotypových štěpných poměrů, funkční vztahy mezi interagujícími geny; aditivní a multiplikativní působení genů; polygenní dědičnost, kvantitativní znaky, multifaktoriální dědičnost, geny malého a velkého účinku, polygeny, heritabilita, koeficient heritability, Pascalův trojúhelník, studium dvojčat (gamelilogická metoda), monozygotická a dizygotická dvojčata; absolutní a relativní riziko postižení komplexním polygenním znakem, Edwardsův vzorec, příbuzný 1. stupně
* **vysvětlit** příčiny změn fenotypových štěpných poměrů F2-generací u výše uvedených interakcí (v porovnání s ideálním mendelistickým poměrem 9:3:3:1 u dihybrida)
* **odvozovat** fenotypové štěpné poměry u vybraných typů genových interakcí (při křížení libovolných rodičů)
* na genové interakci duplicita kumulativní bez dominance **vysvětlit** přechod k polygenní dědičnosti
* **vyjmenovat** některé polygenní znaky a **vysvětlit**, proč se dědičnost těchto znaků označuje jako multifaktoriální; **vysvětlit** pojem heritabilita a jakým způsobem (metodou) se odhaduje podíl dědičné složky na fenotypu
* **odvodit** hodnotu (míru) kvantitativního znaku na příkladu aditivního spolupůsobení genů
* **vyjádřit absolutní riziko** postižení komplexním polygenním znakem (chorobou) u sourozenců a dětí nemocného probanda pomocí Edwardsova vzorce; **vyjádřit** **relativní riziko** postižení (stejným) komplexním polygenním znakem

**Téma 7: Systém krevních skupin a mnohotná alelie**

Studující dokáže:

* **definovat a v souvislostech použít pojmy:** mnohotná alelie, antigen, aglutinogen, glykolipid a glykoprotein, glykosyl-transferáza; protilátka, imunoglobulin, aglutinin, krevní skupina AB0, kodominance, úplná dominance, antigeny A, B, H; přirozené protilátky, IgM, alely IA1, IA2, IB, i; aglutinace, hemaglutinace, Bombay fenotyp, (ne)sekretoři, recesivní epistáze; univerzální dárce a univerzální příjemce; krevní skupina Rh, antigen D, Rh pozitivita (Rh+), Rh negativita (Rh-), anti-D protilátky, inkompatibilita krve matky a plodu, hemolytická nemoc (fetální erytroblastóza), imunizace; krevní skupina MNSs
* **odvodit** všechny možné genotypy krevních skupin systému AB0 (A1, A2, B, A1B, A2B, 0)
* **chápat** vztah mezi alelou IA1 a IA2
* **odvodit** typ krevní skupiny AB0 dětí při znalosti krevní skupiny obou rodičů, **odvodit** krevní skupinu druhého rodiče při znalosti krevní skupiny dítěte a rodiče
* **vysvětlit** expresi erytrocytárního antigenu A/B jako důsledek recesivní epistáze mezi geny I a H
* **vysvětlit** sektetorství antigenu A/B jako důsledek recesivní epistáze mezi geny I a Se
* **vysvětlit** dědičnost tvorby antigenu D
* **vysvětlit** dědičnost krevní skupiny MNSs
* **odvodit** krevní skupiny (různé kombinace skupin AB0, Rh a MNSs) dětí při znalosti krevních skupin obou rodičů, **odvodit** typ krevních skupin druhého rodiče při znalosti dítěte a rodiče
* **uvědomit si**, že s krevní skupinou AB0 mohou být díky genové vazbě děděny i jiné znaky (např. syndrom nehet-patella)

**Téma 8: Imunogenetika a mnohotná alelie**

Studující dokáže:

* **definovat a v souvislostech použít pojmy:** imunogenetika, mnohotná alelie, buňky specifické (adaptivní) imunity, B-lymfocyty, B-buněčný receptor (BCR), plazmatická B-buňka, T-lymfocyty, T-buněčný receptor (TCR), Th-lymfocyty (CD4), Tc-lymfocyty (CD8), antigen prezentující buňka (APC); autoantigen, xenoantigen, aloantigen, alotransplantát; MHC-glykoproteiny (MHC I a MHC II), MHC lokusy, transplantační antigeny, histokompatibilní (transplantační) geny, HLA systém člověka, těsná vazba – haplotyp, kodominance, test paternity, inkompatibilita (neslučitelnost) transplantátu; imunodeficience, autoimunitní choroba
* **vysvětlit** dědičnost tvorby MHC antigenů
* **vysvětlit** důsledky (nevýhody) mnohotné alelie MHC I (HLA-genů A, B, C) v souvislosti s alogenní transplantací
* **vysvětlit** důsledky (výhody) mnohotné alelie MHC II genů v souvislosti s odolností organismu (populace) vůči závažným (např. bakteriálním) infekcím
* **odvozovat kombinace** alel HLA-genů (haplotypů) u rodičů a jejich dětí
* **aplikovat** znalosti kombinací HLA-alel na příkladech určování paternity; **rozhodnout**, zda nařčený muž může nebo nemůže být biologickým otcem dítěte se známým haplotypem

**Téma 9: Genealogie**

Studující dokáže:

* **definovat a v souvislostech použít pojmy:** rodokmen, genealogické schéma, standardní symboly (znaky) používané při tvorbě rodokmenů, proband; typy dědičnosti: autozomálně dominantní (AD), autozomálně recesivní (AR), semidominantní neboli autozomálně neúplně dominantní (SD), gonozomálně dominantní (GD), gonozomálně recesivní (GR), holandrická, mitochondriální, pohlavně ovlivněná a ovládaná; genetická heterogenita, fenokopie, penetrance (úplná a neúplná), variabilní expresivita, kompenzace dávky genů na X chromozómu, *de novo* mutace, letální geny; koeficient příbuznosti a inbreedingu
* **interpretovat symboly** používané při tvorbě rodokmenů
* **vyjmenovat** základní charakteristiky jednotlivých (výše uvedených) typů dědičnosti – **chápat** zákonitosti projevu znaku v rodokmenu a **popsat** je na konkrétních rodokmenech
* **poznat** typ dědičnosti na základě výskytu znaku v rodině (rodokmenu)
* **vyjádřit pravděpodobnost** výskytu znaku u potomků poslední (hypotetické) generace v rodokmenu
* **aplikovat** zákonitosti projevu znaku (vyznačením znaku v „prázdném“ rodokmenu) u základních typů dědičnosti tak, aby situace co nejvíce odpovídala realitě

**Téma 10: Populační genetika a Hardy-Weinbergův zákon**

Studující dokáže:

* **definovat a v souvislostech použít pojmy:** populace, populační genetika, genofond, panmixie, Hardy-Weinbergův zákon (HW zákon), genetická rovnováha, alelické a genotypové frekvence; selekce, mutace, migrace, fitness, heterozygotní výhoda, genetický drift (posun), vazebná nerovnováha
* **popsat** matematické vyjádření HW zákona – **vysvětlit** všechny členy obou základních matematických vzorců
* **vyjmenovat** ideální podmínky platnosti HW zákona a **objasnit**, proč v reálu neplatí
* **odvodit frekvence** výskytu patologické alely, genotypu i fenotypu v populaci při různých zadáních příkladů (ze znalosti výskytu choroby v populaci **dokáže** **odvodit** frekvenci výskytu patologické alely, ze znalosti frekvence výskytu patologické alely dokáže odvodit výskyt přenašečů v populaci atp.), a to při různých typech dědičností
* **aplikovat** matematickémodifikace **HW zákona** na příkladech s mnohotnou alelií (krevní skupiny systému AB0), s kodominancí a neúplnou dominancí a u gonozomální dědičnosti

**Téma 11: Genetická prognóza**

Studující dokáže:

* **definovat a v souvislostech použít pojmy:** genetické poradenství, genetická prognóza, lékařská genetika, genetická prevence – screeningové programy, prenatální diagnostika; neúplná penetrance; přenašečství u autozomálně recesivních chorob, ženy-přenašečky u gonozomálně recesivních chorob; pravidla pravděpodobnosti, koeficient příbuznosti, koeficient inbreedingu, příbuzenské křížení
* podle zadání příkladu **sestrojit rodokmen, označit** probanda a znak (nemoc) u zadaného jedince/jedinců
* **aplikovat** zákonitosti různých typů dědičnosti při sledování přenosu patologické alely mezi generacemi; **vyjádřit** jednotlivé pravděpodobnosti takového přenosu
* **matematicky vyjádřit pravděpodobnost** narození nemocného potomka (**chápat** pravidlo pravděpodobnosti vzniku náhodného jevu jako součin pravděpodobností jednotlivých nezávislých jevů)

**Téma 12: DNA diagnostika I**

Studující dokáže:

* **definovat a v souvislostech použít pojmy:** denaturace DNA, hybridizace nukleových kyselin *in vitro*, restrikční fragmenty (restrikty), restrikční endonukleázy (restriktázy), nukleotidová sonda (próba), intragenová sonda, komplementární nukleotidové sekvence; přímá a nepřímá DNA diagnostika; polymorfismus délky restrikčních fragmentů (RFLP), restrikční mapy, DNA fingerprinting, homozygot a heterozygot v délce restrikčních fragmentů; gelová elektroforéza, Southernův přenos (Southern blotting), autoradiogram; informativní a neinformativní rodina; polycystická choroba ledvin
* **popsat rozdíl** (výhody a nevýhody) mezi přímou a nepřímou DNA diagnostikou a její aplikace
* **popsat** činnost a význam restrikčních endonukleáz a **princip** separace získaných fragmentů gelovou elektroforézou, jejich značení a vizualizace
* **popsat princip** nepřímé diagnostiky (metoda RFLP), **vysvětlit důsledky** genové vazby (mezi sledovaným genem pro znak/chorobu a místem hybridizace sondy)
* **analyzovat** jednoduché rodokmeny (RFLP elektroforetogramy) a na jejich základě **určit**, zda je jedinec (plod) přenašeč/ka (u recesivních chorob) nebo nemocný (u recesivních chorob, u dominantních chorob s neúplnou penetrancí); **rozpoznat** informativní a neinformativní rodinu (úspěšnou a neúspěšnou DNA analýzu) a **umět navrhnout** postup, jak neúspěšnou analýzu zpřesnit
* **vypočítat** a **porovnat prognózu** choroby pro plod na základě genealogického schématu (rodokmenu) a na základě výsledků DNA analýzy (RFLP elektroforetogramu)

**Téma 13: DNA diagnostika II**

Studující dokáže:

* **definovat a v souvislostech použít pojmy:** replikace DNA, polymerázová řetězová reakce (PCR), amplifikace, amplikon, primery, Taq-polymeráza, DNA interkalační fluorescenční barvivo, PCR termocykler, gelová elektroforéza, kvantitativní (real time) PCR; hemofile B, Huntingtonova chorea
* **popsat** princip metody PCR a **uvést** její využití v přímé DNA diagnostice; **shrnout** její výhody a nevýhody
* **popsat,** jak/čím se liší princip a výsledky analýzy RFLP od elektroforetických výsledků PCR
* **interpretovat výsledky** PCR analýzy – na základě výsledků gelové elektroforézy s amplikony **označit** nositele patologické alely či vyjádřit prognózu choroby pro plod

**1. -5. 3. Monohybridismus a ověřování štěpných poměrů – prezenčně**

**8. -12. 3. Dihybridismus, polyhybridismus a rozvětvovací metoda – distančně**

**15. -19. 3. Genová vazba I – prezenčně**

**22. -26. 3. Genová vazba II – prezenčně**

**29. - Dědičnost a pohlaví – distančně**

**Distančně = vysílací dny:**

**ÚT 13,30-15,10**

**ČT 8-9,40**

**TEST 1 – MOODLE**

**Téma 6: Genové interakce a polygenní dědičnost**

**Téma 7: Systém krevních skupin a mnohotná alelie**

**Téma 8: Imunogenetika a mnohotná alelie**

**Téma 9: Genealogie**

**Téma 10: Populační genetika a Hardy-Weinbergův zákon**

**Téma 11: Genetická prognóza**

**Téma 12: DNA diagnostika I**

**Téma 13: DNA diagnostika II**