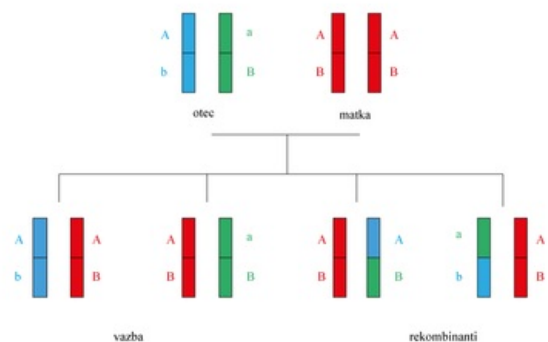


Genová vazba

Vazba genů je vlastnost genů odchylojící se od Mendelových zákonů dědičnosti. Oproti *pravidlu o volné kombinovatelnosti vloh* lze prokázat, že se **častěji** dědí některé alely **ve stejné kombinaci**, v jaké spolu byly v genotypu rodiče na jednom chromosomu. Takto společně děděnou kombinaci genů označujeme jako **haplotyp**. Základní představa o vazbě genů vyplynula z dihybridizačních pokusů W. Batesona s hrachorem.

Díky **crossing-overu při meióze** existuje kontinuum mezi těmito dvěma **okrajovými situacemi - neúplná vazba**.

- pozorujeme **4 genotypové a fenotypové skupiny** jako u klasického dihybridismu, ale štěpný poměr již není 1:1:1:1, neboť **množství jedinců** s genotypem vzniklým na základě **crossing-overů** (tj. rekombinantů) je menší než množství jedinců s **parentálními chromosomy** (tj. non-rekombinantů)



Znázornění vazby genů. Při přítomnosti vazby mezi geny A, B budou s větší pravděpodobností vznikat potomci znázornění vlevo. Jedinci s rekombinovaným materiálem z obou otcových chromosomů se vyskytnou méně často.

Obecně: čím **blíže** leží oba lokusy na chromosomu, tím spíše se budou **dědit spolu** a tím menší bude **množství rekombinantů** - můžeme stanovit genetickou (vazebnou) vzdálenost

- genetická (vazebná) vzdálenost** se měří jako rekombinační zlomek (θ - theta) = **Morganovo číslo (p)** - tj. podíl rekombinantů v celkovém množství potomků

$$\theta = \frac{\text{pocet_rekombinantu}}{\text{pocet_vsech_jedincu}}$$

Morganovo číslo (p)

Minimum rekombinačního zlomku je 0, což značí úplnou vazbu a tím pádem žádné rekombinanty, **maximum** je 0,5=50%, v případě, že jsou sledované geny na různých chromosomech nebo i na stejném chromosomu, ale velmi **daleko** od sebe.

- $\theta=0,5$ je vzdálenost mezi geny dostatečně velká, tím pádem mezi nimi dochází ke **crossing-overu** a výsledkem je stejný poměr gamet bez rekombinace i s rekombinací

Pro **konstrukci genetických map**, dochází k problémům s použitím **rekombinačního zlomku** jako měřítka vzdálenosti (není aditivní, nereflektuje interakci chiasmat, ...), proto bylo zavedeno mnoho **matematických transformací** rek. zlomku a zavedena jednotka **mapové vzdálenosti** - Morgan (M), respektive častěji centimorgan (1cM=1/100M). pouze pro **malé vazebné vzdálenosti** odpovídá 1cM 1% rekombinací, maximální hodnota θ je totiž 0,5 tj 50%, zatímco délka chromosomu po sečtení jednotlivých úseků při genetickém mapování může být i **120 až 150 cM**

V případě **genetické vazby** může zápis genotypu AaBb znamenat dva různé haplotypy, tj. **AB/ab** nebo **Ab/aB**

- první možnost, kdy jsou **dominantní** respektive **recesivní alely** obou lokusů na téže chromosomu se nazývá **vazba ve fázi cis** neboli coupling
- druhá možnost, kombinace jedné **dominantní** a jedné **recesivní alely** na jednom chromozomu se nazývá **vazba ve fázi trans** neboli repulsion
- zapisovat **konkrétní haplotypy** je velmi podstatné pro správné určení, který z potomků je **rekombinant** a který **non-rekombinant**

LOD Skóre

Pro **stanovení vazby** je velice důležité rozlišit **náhodné fluktuace** frekvence jednotlivých kombinací alel obou genů v **nepřítomnosti vazby** a skutečnou vazbou.

Nejčastější metoda se nazývá **LOD skóre** - jedná se o logaritmus o základu 10 poměru mezi **pravděpodobností zjištění pozorovaných dat** (čili počtu rekombinantů a non-rekombinantů) za předpokladu **vazby**, ku **pravděpodobnosti získání stejných dat** u volně **kombinovatelných** lokusů.

- je-li např. **LOD=3**, znamená to, že vazba je 1000x pravděpodobnější než tytéž výsledky **bez vazby**, což se považuje za dostatečné kritérium pro přijetí vazby
- naopak **LOD=-2** tedy „kurs proti vazbě“ 100:1 je dostatečné kritérium pro **odmítnutí** vazby

Praktické využití genové vazby

Velmi významná z hledisky diagnostiky:

- **tvorba genetických map** (tj. map chromosomů založených na pořadí a vzdálenosti **polymorfních markerů** a znaků)
- klasické využití v medicíně jako **nepřímá DNA diagnostika** – pokud neznáme vlastní genetický defekt, který je podkladem **monogenně podmíněného onemocnění**, nebo pokud v daném genu existuje velké množství **různých mutací**, lze přesto konzultovat rodiny v riziku, pokud známe alespoň přibližně **chromosomální lokalizaci** vlastního **genetického postižení**

Morganovy zákony

T. H. Morgan shrnul základní poznatky o vazbě do tří zákonů:

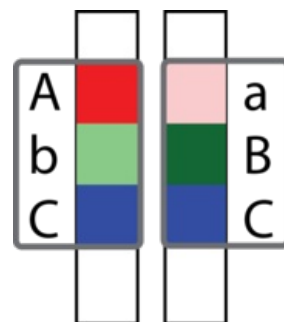
1. Geny jsou vždy uloženy na *chromozomu lineárně za sebou*.
2. Geny jednoho chromozomu tvoří *vazebnou skupinu*. Počet vazebných skupin organismu je shodný s počtem párů homologních chromosomů příslušného organismu.
3. Mezi geny homologického páru chromozomu může prostřednictvím *crossing-overu* probíhat genová výměna. Frekvence *crossing-overu* je úměrná vzdálenosti genů.

Tyto zákony tvoří tzv. **chromozomovou teorii dědičnosti**.

Fáze vazby

Podle uspořádání haplotypu rozlišujeme dvojí fázi vazby:

- **cis-pozice** (*coupling*): na 1 chromosomu jsou lokalizovány dominantní (resp. recesivní) alely obou genů (AB/ab);
- **trans-pozice** (*repulsion*): na 1 chromosomu je dominantní alela jednoho genu a recesivní alela genu druhého (Ab/aB).



Schématické znázornění haplotypu. Geny A,B ve fázi trans. Od genu C bude vždy předána dominantní alela, proto nerozlišujeme fázi vazby.

Síla vazby

Změnu uspořádání haplotypu důsledkem *crossing-overu* nazýváme **rekombinace**. Pokud dojde k rekombinaci, potomkovi nejsou předány dvě alely ze stejného chromosomu, ale jedna alela z maternálního a druhá alela z paternálního chromosomu. Míru rekombinace můžeme vyjádřit pomocí rekombinačního zlomku jako podíl počtu rekombinovaných jedinců k celkovému počtu jedinců v potomstvu.

$$\theta = \frac{\text{počet rekombinantů}}{\text{počet jedinců v generaci}}$$

Vazbu můžeme podle míry rekombinace mezi geny rozdělit na úplnou a neúplnou.

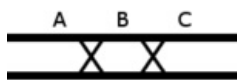
Úplná vazba nastává, když jsou dva geny tak blízko sebe, že mezi nimi při meiose nikdy **nedochází ke crossing-overu**. Příkladem může být vazba HLA systému s adrenogenitálním syndromem. Rekombinační zlomek je v tomto případě roven 0 a geny se dědí vždy společně.

Neúplná vazba je mezi geny přítomna, pokud mezi nimi dochází ke *crossing-overu*. Tím dochází k *rekombinaci genů*.

Pokud není vazba přítomna, platí Mendelův zákon o volné kombinovatelnosti vloh, takže se daná kombinace dvou alel přenesou se stejnou pravděpodobností jako kombinace opačná. Rekombinační zlomek je tedy 0,5. Tato situace nastává, pokud jsou geny uloženy na jiných chromosomech, nebo jsou od sebe na stejném chromosomu velmi vzdáleny.

Mapová funkce

Vazba genů umožňuje popsat pořadí genů na chromosomu. Čím blíže jsou geny k sobě, tím méně často mezi nimi dochází ke *crossing-overu* a tedy nerekombinují, jejich síla vazby je velká. Toto pořadí lze jednoduše určit na základě tříbodového pokusu. Na větší vzdálenosti je třeba uvědomit si možnost dvojité rekombinace, která na menších úsecích pravděpodobně nenastane kvůli **interferenci chiasmat**.



Dvojitá rekombinace

Problémem mapování pomocí vazby je fakt, že rekombinační zlomek nelze sčítat (není aditivní) – dochází-li mezi geny A, B i mezi geny B, C (viz schéma haplotypu výše) k rekombinaci v 10 % případů, neznamená to, že mezi geny A, C dochází k rekombinaci ve 20 % případů. S tím souvisí i fakt, že maximum rekombinačního zlomku je 50 %, jak bylo zmíněno výše (pokud dochází k rekombinaci mezi A, B ve 40 % případů a stejně tak mezi geny B, C, poté mezi geny A a C bude rekombinační zlomek maximálně 50 %).

Kvůli možnosti vyjadřovat vzdálenosti genů na celém chromosomu byla zavedena mapová funkce, která vyjadřuje vzdálenost genů v genové mapě v závislosti na rekombinaci, avšak její **hodnota může být větší než 0,5**. Její jednotkou je Morgan, prakticky používaný jako **centimorgan (cM)**. Matematický přepočtení tohoto problému byl

řešen různými způsoby (Haldanova a Kosambiho transformace). Ačkoliv je tedy tato jednotka využívána pro mapování aditivní a může přesahovat hodnotu 50 cM, pro praktické výpočty na jednodušší úrovni používáme zjednodušení 1 cM = 1 % rekombinací.

Vazebná nerovnováha

Většinou jsou v populaci díky *crossing-overu* rozloženy všechny různé vazebné kombinace alel. Například jedinec má gen pro cystickou fibrózu svázán s RFLP délky 80 bp a toto spojení se bude s největší pravděpodobností dědit v jeho rodině. V jiné rodině ale může být kombinace odlišná, zároveň pokud dítě zdědí rekombinovanou formu, jeho potomci dále šíří tuto kombinaci.

Pokud je ovšem frekvence rekombinací velmi malá a gen vznikl z evolučního nebo populačního hlediska nedávno, lze pozorovat, že jeho výskyt je s nemocnou alelou obecně v populaci spjat. Tento jev nazýváme **vazebná nerovnováha**. V asociačních studiích pak může mít za následek, že není sledována kauzální mutace, ale pouze mutace s ní ve velmi úzké vazbě.

Odkazy

Související články

- Tříbodový pokus
- Vazebné studie
- Crossing-over
- Nemendelovská dědičnost

Zdroj

- OTOVÁ, Berta, et al. *Lékařská biologie a genetika I. díl*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2008. 123 s. ISBN 978-80-246-1594-3.
- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 11.02.2010]. <<https://www.stefajir.cz/>>.