učební texty Univerzity Karlovy

Berta Otová,
Romana Mihalová,
Klára Bobková

ZÁKLADY BIOLOGIE A GENETIKY ČLOVĚKA

KAROLINUM

ZÁKLADY BIOLOGIE A GENETIKY ČLOVĚKA

Berta Otová, Romana Mihalová, Klára Bobková

———

Recenzovali:
RNDr. Ivan Votruba, DrSc.
doc. MUDr. Drahomíra Křenová, CSc.

Vydala Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum
Praha 2020
Sazba DTP Nakladatelství Karolinum
Vydání druhé

© Univerzita Karlova, 2020
© Berta Otová, Romana Mihalová, Klára Bobková, 2020

ISBN 978-80-246-4565-0
ISBN 978-80-246-4583-4 (online : pdf)

Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

Předmluva 11

1. MENDELOVSKÁ DĚDIČNOST (B. Otová) 13
1.1 Základní genetická terminologie 13
1.2 Monohybridismus 15
1.3 Dihybridismus 17
1.3.1 Interakce nealelních genů 18

2. VYUŽITÍ MENDELOVÝCH ZÁKONŮ V MEDICÍNĚ (B. Otová) 21
2.1 Monogenně děděná onemocnění 21
2.1.1 Autosomálně recesivní onemocnění (AR onemocnění) 21
2.1.2 Autosomálně dominantní onemocnění (AD onemocnění) 25
2.1.3 Gonosomální recesivně dědičná onemocnění (GR onemocnění) 27
2.1.4 Gonosomálně lokalizovaná dominantně dědičná onemocnění (GD onemocnění) 30
2.1.5 Vybrané příklady Mendelovsky děděných fyziologických znaků 30
2.2 Procvičování 33

3. MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST (KVANTITATIVNÍ GENETIKA) (B. Otová) 34
3.1 Polygenní (kvantitativní) determinace 34
3.1.1 Odvození jednoduchého modelu polygenní dědičnosti (neuvažujeme vliv prostředí) 35
3.2 Multifaktoriální determinace znaku 37
3.2.1 Dědivost (heritabilita) 38
3.3 Dvojčecí metoda 39
3.4 Model prahového efektu 39
3.5 Multifaktoriálně podmíněné vady a choroby člověka 41
3.5.1 Prevence polygenních chorob 43
3.6 Procvičování 43

4. VAZBA GENŮ (B. Otová) 44
4.1 Rekombinace a vazba genů 45
4.1.1 Genetická (vazebná) vzdálenost 46
4.1.2 Jednotka mapové vzdálenosti 48
4.2 Genetické poradenství a vazba 50
4.2.1 Využití genetických polymorfismů v diagnostice – vazebná analýza pomocí markerů 50
4.2.1.1 Rodokmenová studie 50
4.2.1.2 Vazebná analýza pomocí polymorfismu délky restrikčních fragmentů 53
4.3 Mapování a sekvenování genomu 56
4.3.1 Fyzikální a genetická (vazebná) mapa 56
4.3.2 Projekt mapování lidského genomu (Human Genome Project) 56
4.4 Procvičování 57

5. POPULAČNÍ GENETIKA (B. Otová) 58
5.1 Zákonitost Castle-Hardy-Weinbergova (C-H-W) 59
5.1.1 Odhad genových frekvencí 60
5.1.2 X vázané geny a geny s mnohotnou alelií 61
5.1.3 Polymorfismus 62
5.1.3.1 Populační polymorfismus 62
5.1.3.2 Genetické polymorfismy 62
5.1.3.3 Jednonukleotidové polymorfismy (Single Nucleotide Polymorphism – SNP) 62
5.2 Selekce 63
5.2.1 Selekce proti recesivním homozygotům 64
5.2.2 Preference heterozygotů 64
5.3 Mutace 65
5.3.1 Mutagenní faktory 66
5.3.2 Rozdělení mutací podle vlivu na nositele mutace 67
5.3.3 Mutačně-selekční rovnováha 67
5.4 Migrace 67
5.5 Příbuzenské sňatky 67
5.5.1 Inbred (inbreeding) 69
5.5.2 Genetická zátěž populace 70
5.6 Struktura populací 70
5.6.1 Genetický drift 70
5.6.2 Efekt zakladatele 72
5.7 Procvičování 72

6. BUŇKA A BUNĚČNÉ DĚLENÍ (B. Otová) 73
6.1 Prokaryota a eukaryota 73
6.1.1 Prokaryota – baktérie 73
6.1.2 Eukaryota 74
6.2 Buněčný cyklus somatických buněk eukaryot 76
6.2.1 Interfáze 77
6.2.1.1 G1 fáze 77
6.2.1.2 S fáze 80
6.2.1.3 G2 fáze 81
6.2.2 Mitóza 81
6.2.3 Buněčná smrt – Apoptóza 83
6.3 Meióza 84
6.3.1 Průběh meiózy 84
6.3.2 Gametogeneze 89
6.3.2.1 Spermatogeneze 89
6.3.2.2 Oogeneze 89
6.4 Procvičování 91

7. CYTOGENETIKA (K. Bobková) 92
7.1 Interfázní chromosom (chromatin) 92
7.2 Mitotický chromosom 92
7.3 Karyotyp 95
7.3.1 Cytogenetické vyšetření 95
7.3.2 Barvení chromosomů 96
7.4 Molekulární cytogenetika 98
7.4.1 Microarray 98
7.5 Chromosomové aberace 99
7.5.1 Numerické chromosomové aberace 99
7.5.1.1 Syndromy podmíněné numerickými chromosomovými aberacemi autosomů 100
7.5.1.2 Syndromy podmíněné numerickými chromosomovými aberacemi gonosomů 101
7.5.2 Strukturní chromosomové aberace 102

7.5.2.1 Syndromy podmíněné strukturními aberacemi chromosomů ... 104
7.6 Procvičování ... 106

8. MOLEKULÁRNÍ GENETIKA (B. Otová) ... 107
8.1 Centrální dogma ... 107
8.2 Chemie nukleových kyselin ... 108
8.3 DNA ... 110
8.3.1 Denaturace DNA ... 111
8.3.2 Velikost genomu ... 111
8.3.3 Jaderná DNA ... 113
8.3.3.1 Jedinečné sekvence ... 113
8.3.3.2 Nekódující sekvence ... 114
8.3.3.3 Repetitivní sekvence ... 114
8.3.4 Replikace DNA ... 115
8.3.4.1 Telomery ... 117
8.4 RNA ... 117
8.4.1 Ribosomální RNA (rRNA) ... 118
8.4.2 Transferová RNA (tRNA) ... 118
8.5 Transkripce ... 119
8.5.1 Promotor ... 120
8.5.2 Posttranskripční úpravy ... 120
8.5.3 Reverzní transkripce ... 121
8.6 Translace ... 121
8.6.1 Genetický kód ... 122
8.6.2 Průběh translace ... 123
8.7 Regulace genové exprese ... 123
8.8 Mutace a reparační mechanismy ... 125
8.8.1 Reparace DNA ... 125
8.9 Mimojaderná dědičnost ... 126
8.9.1 Mitochondriální genom ... 126
8.9.2 Matroklinní dědičnost ... 127
8.9.3 Mitochondriální mutace ... 127
8.9.4 Mitochondriální onemocnění ... 127
8.10 Genové inženýrství ... 128
8.10.1 Analýza DNA ... 128
8.10.2 Polymorfismus délky restrikčních fragmentů (RFLP) ... 129
8.10.3 Southernův přenos ... 130
8.10.4 Polymerázová řetězová reakce (PCR) ... 131
8.10.5. Sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing – NGS) ... 133
8.10.6 Genové banky a genové knihovny ... 134
8.10.7 DNA čipy (expresní profilování) ... 134
8.10.8 DNA diagnostika ... 135
8.10.8.1 Přímá diagnostika monogenně děděných onemocnění ... 135
8.10.8.2 Nepřímá diagnostika ... 137
8.11 Procvičování ... 140

9. BUNĚČNÁ SIGNALIZACE (B. Otová) ... 141
9.1 Typy signálních molekul ... 142
9.2 Typy signalizací ... 143
9.2.1 Lokální mediátory ... 143
9.2.2 Přímá mezibuněčná komunikace ... 144
9.2.3 Synaptické signalizace ... 145
9.2.4 Endokrinní signalizace ... 145
9.2.5 Intrakrinní signalizace ... 145
9.3 Receptory ... 145

9.3.1 Iontové kanály . . . 145
9.3.2 Membránové receptory spojené s aktivací G proteinů . . . 146
9.3.3 Membránové receptory s enzymatickou aktivitou . . . 147

10. IMUNOGENETIKA (B. Otová) . . . 149
10.1 Imunita a imunologie . . . 149
10.1.1 Imunita nespecifická – vrozená . . . 149
10.1.2 Imunita specifická (evolučně mladší) . . . 150
10.1.2.1 Antigen . . . 150
10.1.2.2 Receptory lymfocytů . . . 151
10.2 Imunitní reakce . . . 152
10.2.1 Bílé krvinky a jejich funkce . . . 152
10.2.1.1 T lymfocyty . . . 153
10.2.1.2 B lymfocyty . . . 153
10.2.2 Imunoglobuliny . . . 154
10.2.3 Ukázka přestavby v supergenu pro těžký řetězec imunoglobulinů . . . 155
10.3 Antigenní výbava somatických buněk člověka – vybrané příklady . . . 156
10.3.1 Systém AB0 . . . 156
10.3.2 Systém Rh . . . 157
10.3.2.1 Fetální erytroblastóza . . . 158
10.3.3 Systém MN . . . 158
10.3.4 Hlavní histokompatibilitní systém člověka (HLA) . . . 159
10.3.4.1 Populační genetika HLA . . . 161
10.3.4.2 Asociace HLA antigenů a chorob . . . 162
10.4 Regulace imunitních reakcí . . . 163
10.5 Transplantace . . . 164
10.5.1 Transplantační pravidla . . . 164
10.5.2 Reakce štěpu proti hostiteli (GvHR) . . . 165
10.5.3 Transplantace u člověka . . . 166
10.6 Alergie . . . 166
10.7 Imunodeficity . . . 167
10.8 Procvičování . . . 167

11. GENETIKA ONKOGENEZE (B. Otová) . . . 168
11.1 Mechanismus vzniku nádorové buňky . . . 170
11.1.1 Protoonkogeny . . . 171
11.1.2 Tumor-supresorové geny . . . 172
11.1.3 Mutátorové geny . . . 174
11.2 Rodinný a sporadický výskyt nádorového onemocnění . . . 174
11.2.1 Retinoblastom . . . 175
11.2.2 Hereditární karcinom prsu a ovarií . . . 175
11.2.3 Familiární adenomatózní polypóza (FAP) . . . 177
11.2.4 Hereditární Li-Fraumeni syndrom . . . 177
11.3 Kumulace mutací v buňce vedoucí k maligní transformaci . . . 177
11.4 Mutagenní faktory vnějšího prostředí . . . 178
11.4.1 Chemické látky . . . 178
11.4.2 Fyzikální vlivy . . . 179
11.4.3 Biologické vlivy . . . 179
11.5 Mechanismy sekundárně ovlivňující vznik nádorů . . . 180
11.5.1 Geny pro reparaci DNA . . . 180
11.5.2 Imunitní systém a nádorová onemocnění . . . 180
11.6 Cytogenetická charakteristika nádorového růstu . . . 181
11.7 Preventivní opatření a směry terapie . . . 184
11.8 Procvičování . . . 184

12. POČETÍ A PRENATÁLNÍ VÝVOJ (R. Mihalová, B. Otová) ... 185
12.1 Početí a časný vývoj zárodku ... 185
12.1.1 Genomický imprinting ... 185
12.1.2 Infertilita, sterilita ... 186
12.1.3 Asistovaná reprodukce ... 187
12.2 Prenatální vývoj ... 187
12.3 Buněčná specifikace v průběhu prenatálního vývoje ... 188
12.3.1 Kmenové buňky ... 188
12.3.1.1 Terapeutické využití kmenových buněk ... 189
12.3.2 Diferencované buňky ... 189
12.4 Genetická kontrola prenatálního vývoje ... 189
12.4.1 Molekulární aspekty vývoje ... 190
12.4.1.1 HOX geny ... 190
12.4.1.2 PAX geny (PAIRED-BOX GENY) ... 191
12.4.1.3 Morfogeny – vybrané příklady ... 191
12.4.1.4 Diferenciace pohlaví ... 191
12.5 Inaktivace chromosomu X ... 192
12.5.1 X chromatin ... 193
12.6 Vrozené vývojové vady ... 194
12.6.1 Teratogeny a jejich působení ... 195
12.6.2 Nemoci matky ... 196
12.7 Procvičování ... 196

13. POSTNATÁLNÍ VÝVOJ ČLOVĚKA (B. Otová) ... 197
13.1 Dětský věk ... 197
13.2 Růst ... 197
13.2.1 Sekulární akcelerace – urychlení růstu a dospívání ve srovnání s předchozími generacemi ... 198
13.2.2 Funkční zvláštnosti dítěte ... 198
13.3 Puberta ... 199
13.4 Střední věk, životní styl a jeho význam pro člověka ... 199
13.4.1 Vymezení a charakteristika středního věku ... 199
13.4.1.1 Faktory ovlivňující zdraví ... 200
13.5 Biologie stárnutí ... 201
13.5.1 Teorie stárnutí ... 201
13.5.1.1 Definování procesu stárnutí ... 201
13.5.1.2 Evoluce a stárnutí ... 202
13.5.1.3 Biologické příčiny stárnutí – teorie ... 203
13.5.2 Buněčné aspekty stárnutí ... 203
13.5.2.1 Buněčné dělení a stárnutí ... 203
13.5.3 Molekulární aspekty stárnutí ... 205
13.5.3.1 Volné radikály, peroxidace lipidů, antioxidanty ... 205
13.5.3.2 Mutace ... 206
13.5.3.3 Vápník ... 207
13.5.3.4 Glykace ... 207
13.5.4 Genetická predispozice stárnutí ... 208
13.5.4.1 Progerie a progerické syndromy ... 208
13.5.5 Multifaktoriálně podmíněné choroby vyššího věku ... 210
13.5.5.1 Genetická predispozice ... 210
13.5.5.2 Faktory vnějšího prostředí / cílené zásahy ovlivňující proces stárnutí ... 210
13.5.6 Imunitní systém ... 211
13.5.7 Kalendářní stáří, dlouhověkost ... 212

14. FARMAKOGENETIKA, NUTRIGENETIKA (B. Otová) ... 214
14.1 Farmakogenetika ... 214
14.2 Farmakogenomika ... 214

14.3 Nádorová onemocnění . . . 215
14.3.1 Cytochromy P450 . . . 215
14.3.1.1 AmpliChip CYP450 test . . . 216
14.3.2 Tamoxifen . . . 216
14.3.2.1 Variabilita genu *CYP2D6* . . . 216
14.3.3 5-fluorouracil (pyrimidinový analog) . . . 217
14.3.4 Azathioprin . . . 217
14.3.5 Irinotecan (lék CAMPTO) . . . 217
14.4 Tuberkulóza . . . 218
14.5 Antidepresivum paroxetin . . . 218
14.6 Primachin (antimalarikum) . . . 218
14.7 Mnohočetná léková rezistence (MDR) . . . 219
14.7.1 ATP adenosintrifosfát-vázající membránové transportéry (ABC transportéry) . . . 219
14.7.1.1 P-glykoprotein . . . 219
14.8 Nutrigenetika a nutrigenomika . . . 219
14.8.1 Nutrigenetika . . . 219
14.8.2 Nutrigenomika . . . 219
14.8.3 Mikrobiom . . . 220
14.8.3.1 Střevní bakteriom . . . 220
14.8.4 Monogenně děděná onemocnění . . . 222
14.8.4.1 Fenylketonurie . . . 222
14.8.4.2 Perzistující tolerance laktózy . . . 222
14.8.5 Multifaktoriálně determinované choroby . . . 222
14.8.5.1 Autoimunitní onemocnění . . . 223
14.8.5.2 Diabetes mellitus II. typu . . . 223
14.8.5.3 Kardiovaskulární choroby . . . 224
14.8.5.4 Nutrigenetika a nádory . . . 225
14.8.6 Metabolismus alkoholu . . . 225

15. LÉKAŘSKÁ GENETIKA (R. Mihalová) . . . 227
15.1 Genetická konzultace . . . 227
15.2 Metody genetické prevence . . . 228
15.2.1 Prevence nádorových onemocnění . . . 228
15.2.2 Prevence vrozených vad (VV) . . . 228
15.2.2.1 Primární (prekoncepční) prevence . . . 228
15.2.2.2 Sekundární (prenatální) prevence . . . 229
15.2.2.3 Terciární (perinatální a postnatální) prevence . . . 230
15.3 Etické a právní problémy lékařské genetiky . . . 230
15.3.1 Ochrana osobních údajů . . . 230
15.3.2 Právo informované volby . . . 231
15.3.3 Umělé ukončení těhotenství . . . 231
15.3.4 Presymptomatická diagnostika . . . 231
15.3.5 Asistovaná reprodukce . . . 231

16. PROCVIČOVÁNÍ – VÝSLEDKY (B. Otová) . . . 234

PŘEDMLUVA

Tento učební text je aktualizované vydání *Základů biologie a genetiky člověka* z roku 2008. Struktura předchozího vydání je zachována. Vzhledem k rychlému nárůstu informací z oblasti molekulární genetiky člověka, rozšiřujeme nové vydání hlavně o poznatky z této oblasti.

Učební text shrnuje základní znalosti rozsáhlého a dynamicky se rozvíjejícího oboru lékařské biologie a genetiky. Oproti předešlému vydání je rozšířen zejména v oblasti molekulární genetiky, ale i buněčné signalizace, epigenetické (negenetické) regulace genetické informace a o nové poznatky týkající se farmakogenetiky a nutrigenetiky.

Genetika je propojena s většinou klinických oborů, jako je například interna, gynekologie, pediatrie, neurologie, psychiatrie atp. Znalost molekulární podstaty pochodů v organismu je proto nezbytná jednak pro přesné stanovení diagnózy, ale neméně důležitá i pro léčbu. Stále větší důraz je kladen na cílenou individuální léčbu. Tato personifikovaná léčba souvisí s vývojem nových typů léků, které musí zohlednit genetickou podstatou onemocnění a odezvu pacienta na ni.

Učební text Základy biologie a genetiky člověka je napsán zejména pro studenty bakalářských nelékařských studijních oborů, ale také pro studující některých oblastí chemie.

Autoři

Doporučená literatura:

Kočárek, E.: *Genetika*, Praha 2010 (učebnice pro gymnázia).
Passarge, E.: *Barevný atlas genetiky*, Praha 2019.

Autoři děkují doc. MUDr. D. Křenové, CSc. a RNDr. I. Votrubovi, DrSc. za recenzi učebního textu.

1 MENDELOVSKÁ DĚDIČNOST

Genetika – nauka o dědičnosti

Genetika se jako vědní obor začala systematicky rozvíjet ve dvacátém století. Zakladatelem genetiky je brněnský opat **Johan Gregor Mendel** (1822–1884).

Bez znalosti podstaty přenosu genetické informace (geny; chromosomy) matematickou analýzou hybridizačních pokusů, které několikerým opakováním ověřoval, vyvodil, že **rodič má dva párové „faktory", které podmiňují znak**. Na potomka se přenáší od každého rodiče pouze jeden z nich.

Klasické **Mendelovy pokusy se zahradním hrachem** daly základ poznatkům o přenosu genů z jedné generace do generace další. Při hybridizačních pokusech s hrachem si Mendel vybral sedm párů odlišných znaků, například kulatá nebo svraštělá zrna, vysoké rostliny a zakrslé, červené a bílé květy, zelená a žlutá semena atd.

1.1 ZÁKLADNÍ GENETICKÁ TERMINOLOGIE

Pro oživení základních genetických termínů uvádíme před kapitolou, která se týká Mendelových zákonů, stručnou genetickou terminologii.

Gen je úsek DNA se specifickou funkcí. **Geny** rozlišujeme na: (a) **strukturní geny** pro syntézu specifického polypeptidického řetězce, (b) **geny pro syntézu RNA** (tRNA, rRNA) a (c) **geny regulační**. Podle nich vytvořené bílkoviny regulují expresi strukturních genů a ovlivňují diferenciaci buněk.

Geny při replikaci vytvářejí své vlastní přesné kopie, které se přenášejí do dalších generací buněk.

Strukturní geny většinou obsahují úseky, které jsou přepisovány do mRNA a účastní se proteosyntézy – **exony** a úseky, jejichž funkce dosud nebyla zcela objasněna, a které jsou při postranskripčních úpravách mRNA odstraněny – **introny** (viz kapitola Molekulární genetika).

Gen je možné chápat jako jednotku **funkce nebo** jako jednotku **informace**, podle které se vytváří podoba organismu – **fenotyp**. Vyskytuje se **v rozdílných formách** – **alelách**, které se liší ve svém vlivu na realizaci znaku. Při realizaci vlohy ve fenotypu se uplatňují **mezialelní interakce** a **případný vliv prostředí**. Projev konkrétní alely ovlivňuje: a) penetrance – pravděpodobnost realizace znaku a b) expresivita – síla projevu.

Geny podle vlivu na fenotypový projev lze rozdělit na dva typy – **major-geny** a **minor-geny**.

Major-geny – geny velkého účinku. Vliv prostředí je obvykle nevýznamný, nebo málo významný. Kódují tzv. kvalitativní znaky – tj. znaky kódované jedním nebo jen několika

málo geny (krevní skupiny, barva hrachových semen, struktura hemoglobinu – viz Monogenní dědičnost).

Minor-geny – geny malého účinku. Jednotlivé znaky jsou kódované mnoha geny. Jsou to tzv. kvantitativní znaky. Jednotlivé geny mají malý účinek na realizaci znaku. Vzájemné interakce mezi alelami těchto genů jsou velmi složité. Účinky jednotlivých alel různých genů se často sčítají nebo násobí (viz Multifaktoriální dědičnost).

Exprese eukaryotních genů je souhrn všech dějů, které se podílejí na průběhu transkripce a translace.

Genotyp je genetická výbava jedince, soubor všech alel jedince. V užším pojetí je to dvojice alel téhož lokusu na homologních chromosomech.

Znak představuje z genetického hlediska každou definovatelnou vlastnost organismu. Například krevní skupinu, barvu očí, výšku, polydaktylii (nadpočetné prsty), rozštěp rtu atp.

Soubor všech znaků individua představuje **fenotyp** jedince. V užším smyslu je fenotypem míněna konkrétní forma znaku. Fenotyp je určován genotypem a může být modifikován vnějším prostředím.

Alely jsou různé formy genu odpovědné za jeho odlišné projevy. V rámci populace může mít jeden gen i více forem (mnohotná alelie – např. krevní systém ABO, polymorfismus transplantačních antigenů kódovaný geny HLA komplexu).

Interakce alel téhož genu (ležících ve stejném lokusu na homologních chromosomech): dvě shodné alely znamenají **homozygotní stav (homozygotní genotyp)**. Jedinec může být buď dominantní homozygot (*AA*) nebo recesivní homozygot (*aa*). Dvě odlišné alely (*Aa*) podmiňují **heterozygotní stav (heterozygotní genotyp)**. **Alely téhož genu** mohou mít vůči sobě **vztah**:

a) Úplné **dominance a recesivity**, kdy fenotyp jedince určuje dominantní alela již v jedné dávce. Fenotyp odpovídající recesivní alele je při lokalizaci genu na autosomech realizován jen u recesivních homozygotů. V případě genů lokalizovaných na heterochromosomu X, je recesivní alela u mužů vyjádřena i v jedné dávce – hemizygotní stav (pseudodominance).
b) **Neúplné dominance**, kdy fenotyp heterozygota není shodný s fenotypem homozygotů. Například u dominantního homozygota (*AA*) jsou u rostliny nocenky květy zabarveny červeně. Heterozygotní rostliny (*Aa*) mají květy zbarveny růžově a recesivní homozygoti (*aa*) bíle.
c) **Kodominance**, genový produkt obou alel se rovnocenně projeví ve fenotypu. Jako příklad můžeme uvést krevní skupiny AB nebo MN. Jedinci s těmito krevními skupinami jsou heterozygoty. Kodominantní vztah mají např. také alely genů, které kódují transplantační antigeny.

Monogenní dědičnost znamená situaci, kdy znak je určován jedním párem genů. Dědičnost odpovídá Mendelovým zákonům. Vnější prostředí má většinou jen malý nebo žádný vliv na expresi monogenně podmíněných znaků. Jednou z výjimek je fenylketonurie (monogenně děděná metabolická vada – viz dále), kdy dieta některé fenotypové projevy onemocnění potlačí.

Pojem **multifaktoriální dědičnost** vyjadřuje skutečnost, že na expresi znaku se podílí jak genetická predispozice, tak faktory vnějšího prostředí. Dědičnost je kontrolována mnoha geny (polygenní dědičnost).

Zpětné křížení je křížení heterozygota (F1 generace) s homozygotem (P generace). **Testovací zpětné křížení** (backcross – Bc) je křížení heterozygota s recesivním homozygotem parentální (P) generace.

Interakce nealelních genů – interakce mezi alelami dvou odlišných genů se uplatňují při realizaci jednoho znaku (viz Dihybridismus).

1.2 MONOHYBRIDISMUS

V hybridizačním pokusu Mendel sledoval jeden pár vybraných znaků, například zabarvení semen. Hybridizační pokusy vždy začínal křížením rostlin z tzv. „čistých linií" **pro sledovaný znak.** Parentální linie (rodičovské) byli tedy homozygotní pro zvolenou variantu znaku (např. pro žlutá nebo zelená semena; červené versus bílé květy atp.). Křížením jedinců parentální generace získal **hybridy** (kříženec) **první filiální generace (F1)** a jejich samosprášením potomstvo **druhé filiální generace (F2)**. Ve všech pokusech se všechny rostliny v F1 generaci vždy podobaly pouze jednomu z rodičů. **F1 generace** byla vždy **uniformní**. Uniformita F1 generace bývá nazývána **1. zákonem dědičnosti Mendelova typu.**

V našem konkrétním případě měly všechny rostliny F1 generace žlutá semena. Ty **znaky**, které se u F1 hybridů manifestovaly ve fenotypu, nazval Mendel **dominantní** a ty, které se v F1 generaci nemanifestovaly, **recesivní**. Po samosprášení rostlin F1 generace se **v F2 generaci** vyskytly jak rostliny s dominantním fenotypem (žlutá semena), tak s recesivním (zelená semena). **Dominantní a recesivní znaky** byly vždy **v poměru 3 : 1**. Přechodné formy mezi znaky nebyly pozorovány. Alely sledovaného genu si označíme ***A*** (dominantní) a ***a*** (recesivní).

Samosprášením jednotlivých rostlin F2 generace vznikla F3 generace. Rostliny s recesivním fenotypem v F2 generaci měly v F3 generaci pouze potomstvo s tímto fenotypem (v našem případě zelená semena). Potomstvo rostlin s dominantním fenotypem (žlutá semena), mělo v F3 generaci převážně dominantní, ale i recesivní fenotyp. Mendel z těchto pokusů odvodil, že **fenotypový poměr 3 : 1 v F2 generaci je** podmíněn **genotypovým poměrem 1 (*AA*) : 2 (*Aa*) : 1 (*aa*)**.

Z těchto párových "faktorů" však **pouze jeden je předáván potomkovi. Který z nich, je náhodný jev. Tento závěr je označován jako 2. Mendelův zákon, zákon náhodné segregace genů do gamet.**

Genotyp parentální generace (jejích somatických buněk) je *AA* a *aa*. **Pohlavní buňky** (gamety) mají, na rozdíl od somatických buněk (tělních), pouze **jednu alelu** (formu genu) **pro každý znak**. Gamety rodiče homozygotní linie se žlutými semeny nesou alelu *A*, gamety homozygotní linie se zelenými semeny alelu *a*. V F1 generaci je fenotyp podmíněn genotypem *Aa*. Každý jedinec F1 generace tvoří dva typy gamet *A* a *a* s 50% pravděpodobností (viz Meióza).

Hybridizační pokus provedený na zahradním hrachu (sledovaný znak – zabarvení semen) znázorňuje Tabulka 1.1.

Tab. 1.1 Fenotypy, genotypy a gamety v parentální generaci

Parentální generace (P)		
Fenotyp	**žlutá**	**zelená**
Genotyp	AA	***aa***
Gamety	***A***	***a***

Křížením parentální generace ***AA*** × ***aa*** vzniká generace **F1** s uniformním zbarvením semen. Semena jsou žlutá jako u rodiče s dominantním genotypem. Genotyp jedinců F1 generace je heterozygotní ***Aa***.

Tab. 1.2 Fenotyp, genotyp a gamety v první filiální generaci

První filiální generace (F1)		
Fenotyp	**žlutá**	
Genotyp	***Aa***	
Gamety	***A (50 %)***	***a (50 %)***

Vzájemným křížením jedinců **F1** generace (heterozygotní genotyp ***Aa***) vzniká **F2 generace** s fenotypovými štěpnými poměry **3** (semena žlutá) **: 1** (zelená). Genotypové štěpné poměry jsou **1 (*AA*) : 2 (*Aa*) : 1 (*aa*).**

Tab. 1.3 Výsledek křížení jedinců F1 generace, vznik F2 generace

Gamety	**samičí**	***A***	***a***
samčí	***A***	***AA***	***Aa***
	a	***Aa***	***aa***

⇒ **Genotypy F2 generace**

Tab. 1.4 Fenotyp, genotyp a gamety ve druhé filiální generaci

Druhá filiální generace (F2)				
Fenotyp	**žlutá**	**žlutá**		**zelená**
Genotyp	***AA***	***Aa***		***aa***
Gamety	***A***	***A***	***a***	***a***

Když Mendel provedl **zpětné testovací křížení** (Bc) hybridních rostlin F1 generace (*Aa*) s recesivními homozygoty parentální generace (*aa*), vyskytly se u nich oba znaky v následující generaci **v poměru 1 : 1**. Tento typ štěpení je nazýván **3. Mendelův zákon**.

U hybridních rostlin vznikají dva typy gamet. 50 % gamet nese dominantní alelu (*A*), 50 % recesivní alelu (*a*). Recesivní homozygot tvoří jediný typ gamet s recesivní alelou. Polovina potomstva jsou heterozygoti (*Aa*) s fenotypem odpovídajícím dominantní alele (žlutá semena) a polovina recesivní homozygoti (aa) se zelenými semeny.

Tatáž zákonitost platila pro všech sedm znaků, které Mendel jednotlivě sledoval.

Tab. 1.5 Zpětné testovací křížení

Gamety	**F1**	***A***	***a***
parentální	***a***	***Aa***	***aa***
	a	***Aa***	***aa***

⇒ **Genotypy Bc generace**

1.3 DIHYBRIDISMUS

V další sérii pokusů Mendel sledoval u hrachu **dva znaky současně**. Například rostliny s kulatými a žlutými semeny (gen A; alely *A/a*) a se semeny svraštělými a zelenými (gen B; alely *B/b)*.

F1 generace byla **uniformní**. V tomto případě byla semena kulatá a žlutá. **V F2 generaci vznikly čtyři fenotypové kombinace** v poměru **9 : 3 : 3 : 1** (respektive 9/16; 3/16; 3/16; 1/16).

Tab. 1.6 Parentální generace, dihybridismus

Parentální generace (P)		
Fenotyp	**Žlutá, kulatá**	**Zelená, svraštělá**
Genotyp	AABB	***aabb***
Gamety	***AB***	***ab***

Tab. 1.7 Schéma křížení při sledování dvou znaků v F1 generaci

První filiální generace (F1)				
Fenotyp	**Žlutá, kulatá**			
Genotyp	***AaBb***			
Gamety	***AB (25 %)***	***Ab (25 %)***	***aB (25 %)***	***ab (25 %)***

Tab. 1.8 Schéma křížení při sledování dvou znaků v F2 generaci

Druhá filiální generace (F2)					
Gamety	**samičí**	***AB***	***Ab***	***aB***	***ab***
Samčí	***AB***	***AABB***	***AABb***	***AaBB***	***AaBb***
	Ab	***AABb***	***AAbb***	***AaBb***	***Aabb***
	aB	***AaBB***	***AaBb***	***aaBB***	***aaBb***
	ab	***AaBb***	***Aabb***	***aaBb***	***aabb***

⟹ **Genotypy F2 generace**

Fenotyp semen – štěpné poměry:
9 (žlutá a kulatá) **: 3** (žlutá a svraštělá) **: 3** (zelená a kulatá) **: 1** (zelená a svraštělá)
Genotyp A.B. : A.bb : aaB. : aabb
(Tečka znamená, že druhá alela může být buď dominantní, nebo recesivní.)

Tab. 1.9 Dihybridismus, testovací křížení

Zpětné testovací křížení (Bc)					
Gamety	**F1**	***AB***	***Ab***	***aB***	***ab***
Parentální (*aabb*)	***ab***	***AaBb***	***Aabb***	***aaBb***	***aabb***
	ab				
	ab				
	ab				

Potomci zpětného křížení jedinců F1 generace s dvojnásobnými recesivními homozygoty parentální generace tvoří čtyři **fenotypové třídy v poměru 1 : 1 : 1 : 1**. Fenotypy: rostliny s oběma dominantními znaky (semena žlutá a kulatá), s jedním znakem dominantním a druhým recesivním (semena žlutá a svraštělá) a reciproce (semena zelená a kulatá) a s oběma znaky recesivními (semena zelená a svraštělá). Genotypy: ***AaBb, Aabb, aaBb, aabb***.

Sledování dvou znaků současně (dihybridismus) ukázalo, že **odlišné genové páry segregují do gamet na sobě nezávisle**. Tento fakt je nazýván **4. Mendelovým zákonem**. **Zákonitost volné kombinovatelnosti genů v gametách platí v případě, že sledované geny jsou lokalizovány na různých párech chromosomů**. Volná kombinovatelnost genů nastává i v případě jejich lokalizace na stejném chromosomu při mapové vzdálenosti 50 cM (viz vazba genů).

Štěpné poměry vyplývající z Mendelových zákonů jsou odrazem pravděpodobnosti, s jakou jednotlivé typy potomků mohou vznikat (mají pravděpodobnostní povahu). V reálných hybridizačních experimentech mohou být empiricky získané štěpné poměry ovlivněny náhodnými statistickými odchylkami. Proto je vždy nezbytné shodu empirických štěpných poměrů s určitým předpokladem způsobu dědičnosti ověřovat pomocí statistických pravděpodobnostních testů (např. neparametrický Chí-kvadrát-test).

1.3.1 Interakce nealelních genů

Interakce mezi dvěma geny (alelami dvou odlišných genů – nealelní interakce) se uplatňují při fenotypovém projevu jednoho znaku. **Nealelní interakce většinou vedou** u dihybridismu **k modifikaci Medelovských fenotypových štěpných poměrů** 9 : 3 : 3 : 1 v F2 generaci (viz výše). Změny fenotypových štěpných poměrů F2 generace a testovacího zpětného křížení ukazuje Tabulka 1.10.

Tab. 1.10 Vybrané příklady interakcí alel dvou genů

Nealelní genové interakce	Štěpné poměry	
	F2	Bc
KOMPLEMENTARITA	9 : 7	1 : 3
RECESIVNÍ EPISTÁZE	9 : 3 : 4	1 : 1 : 2
DOMINANTNÍ EPISTÁZE	12 : 3 : 1	2 : 1 : 1
NEKUMULATIVNÍ DUPLICITNÍ GENY S DOMINANCÍ	15 : 1	3 : 1
KUMULATIVNÍ DUPLICITNÍ GENY S DOMINANCÍ	9 : 6 : 1	1 : 2 : 1
KUMULATIVNÍ DUPLICITNÍ GENY BEZ DOMINANCE	1 : 4 : 6 : 4 : 1	1 : 2 : 1

Pro ilustraci nealelních interakcí uvádíme dva příklady u člověka:

Recesivní epistáze:

a) ***Albinismus***

Tvorba pigmentu je, velmi zjednodušeně, podmíněna interakcí dvou genů. **Jeden** z nich ovlivňuje **možnost tvorby pigmentu**, **druhý konkrétní zabarvení**. Nadřazený (epistatický)

gen je tzv. chromogen C, jehož **dominantní alela** (*C*) podmiňuje **syntézu enzymu tyrosinasy** (enzymu nezbytného pro tvorbu pigmentu melaninu)**. Recesivní homozygoti** (***cc***) tento enzym netvoří a v důsledku toho u nich nevzniká pigmentace (**albíni**). Druhý gen je odpovědný za konkrétní zabarvení (např. pokožky, duhovky, …). Tento gen označíme gen B s alelami *B*/*b;* alela *B* podmiňuje temnější zbarvení / alela *b* světlejší zbarvení. Štěpné poměry v F2 generaci při tomto typu nealelní interakce jsou **9 : 3 : 4**, tzn., že **recesivní homozygoti** ***cc*** **nesyntetizují tyrosinasu** a tím je zamezena tvorba pigmentu. Recesivní homozygocie v chromogenu C má nadřazený (epistatický) účinek na fenotypový projev. Tabulka 1.11 ukazuje genotypy F2 generace a odvození fenotypových štěpných poměrů 9 : 3 : 4.

Tab. 1.11 Recesivní epistáze

Druhá filiální generace (F2)					
Gamety	**samičí**	***CB***	***Cb***	***cB***	***cb***
Samčí	***CB***	***CCBB***	***CCBb***	***CcBB***	***CcBb***
	Cb	***CCBb***	***CCbb***	***CcBb***	***Ccbb***
	cB	***CcBB***	***CcBb***	***ccBB***	***ccBb***
	cb	***CcBb***	***Ccbb***	***ccBb***	***ccbb***

⟹ **Genotypy F2 generace**

b) Krevně skupinový systém AB0

Pro vznik antigenů krevně skupinového systému AB0 je nutná kooperace genů ***H*** (dominantní alela *H*, recesivní *h*) a genu, který kóduje alely *A, B, 0* krevně skupinového **systému AB0.** Lokusy těchto dvou genů jsou na odlišných chromosomech. **Produkty obou genů jsou enzymy**, které **přenášejí cukry k prekurzorovému oligosacharidovému řetězci.** Prekurzorový oligosacharidový řetězec tvoří čtyři cukerné zbytky.

Dominantní alela *H* kóduje **enzym** fukosyltransferasu, který **na konec prekurzorového řetězce** připojuje cukr **L-fukosu.** Připojením L-fukosy se prekurzorový řetězec prodlouží na **řetězec pěti cukrů** zvaný **H substance (= antigen H)**. Recesivní **alela *h* enzym** fukosyltransferasu **nekóduje,** a proto **recesivní homozygoti *hh* netvoří** H substanci (antigen H). **Neumožní** tak **realizaci** genů AB0 systému. **Pro fenotypový projev AB0** systému je tedy **nezbytná** přítomnost dominantní alely genu H (genotyp ***HH*** nebo ***Hh***).

Enzym kódovaný alelou *A* (D-galaktosaminyltransferasa) **připojuje** k H substanci šestý sacharid **N-acetylgalaktosamin**; tím vzniká struktura – antigen A. **Alela *B*** kóduje **enzym** D-galaktosyltransferasu, která k H substanci **připojuje galaktosu**; vznikne antigen B. **Alela *0*** systému AB0 je **ztrátová mutace**, žádný **enzym nekóduje**. **U homozygotů *00*** je detekována pouze **substance H**.

Alely *A* a *B* jsou vůči sobě kodominantní a obě jsou vůči alele *0* dominantní. Podle přítomných antigenů můžeme rozlišit lidi do čtyř krevních skupin: A (genotyp *AA* nebo *A0*), B (genotyp *BB* nebo *B0*), AB (genotyp (*AB*), 0 (genotyp *00*) (viz též Imunogenetika).

Recesivní epistáze – recesivní homozygoti ***hh*** **neumožní uplatnění** žádné z alel krevně skupinového **systému AB0**. Recesivní homozygoti ***hh*** budou mít **krevní skupinu 0, Bombajský fenotyp**, ale **odlišný statut přirozených protilátek**, než náleží krevní skupině 0 s genotypem *00* a za přítomnosti dominantní alely *H* (Tabulka 1.12 a 1.13).

Krevně skupinový systém AB0 je výjimečný přítomností **přirozených protilátek** (aglutininů) v séru proti nepřítomným antigenům.

Tab. 1.12 Schéma antigenů a protilátek v AB0 a H systému – genotyp *HH* nebo *Hh*.

Krevní skupina	A a B antigeny	Protilátky anti-A/anti-B	Protilátky anti-H
A	A	anti-B	žádné
B	B	anti-A	žádné
AB	A i B	žádné	žádné
0	žádný	anti-A i anti-B	žádné

Tab. 1.13 Bombajský fenotyp – schéma antigenů a možných protilátek v AB0 a H systému – genotyp *hh*.

Krevní skupina	A a B antigeny	Protilátky anti-A/anti-B	Protilátky anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H
0	žádný	anti-A i anti-B	anti-H

2 VYUŽITÍ MENDELOVÝCH ZÁKONŮ V MEDICÍNĚ

Genealogie – nauka o rodokmenech

Genealogie patří mezi základní **genetické metody** u člověka**.** Je to metoda, která sleduje genetické zákonitosti přenosu konkrétního znaku v rodinách v souvislosti s příbuzenskými vztahy mezi předky a potomky.

Je využívána klinickými genetiky **v genetickém poradenství**.

Základem genealogické metody je grafické zaznamenání rodových vztahů mezi členy rodiny v jednotlivých generacích; **vytvoření rodokmenu** (viz Obr. 2.1). Rodokmen graficky zachycuje základní informaci o výskytu vybraného znaku. V rodokmenu je šipkou vyznačena osoba, která poskytuje informace pro vytvoření rodokmenové studie a má zájem o zhodnocení pravděpodobnosti opakování znaku – proband. Při sestavování rodokmenu jsou jednotlivé **generace značeny římskými číslicemi** (I., II., III. generace); **příslušníci** jedné **generace arabskými číslicemi.**

Písemný záznam (legenda) poskytuje **detailnější informace** o rodině.

Klinický genetik hodnotí, zda onemocnění je, nebo není dědičně podmíněné a jaká je pravděpodobnost jeho výskytu u dalších členů rodiny (riziko opakování). Poskytuje rodině informaci**,** jak genetickým rizikům čelit. Podmínkou pro posouzení situace je znalost diagnózy a sestavení co nejobsáhlejšího rodokmenu. V současné době je u většiny monogenně děděných chorob možné navázat na pravidla Mendelovské dědičnosti a metodami molekulární genetiky určit jedince s mutovanou alelou (viz kapitola Mutace).

Na Obrázku 2.1 jsou znázorněny nejdůležitější symboly, pomocí kterých je tvořen rodokmen.

2.1 MONOGENNĚ DĚDĚNÁ ONEMOCNĚNÍ

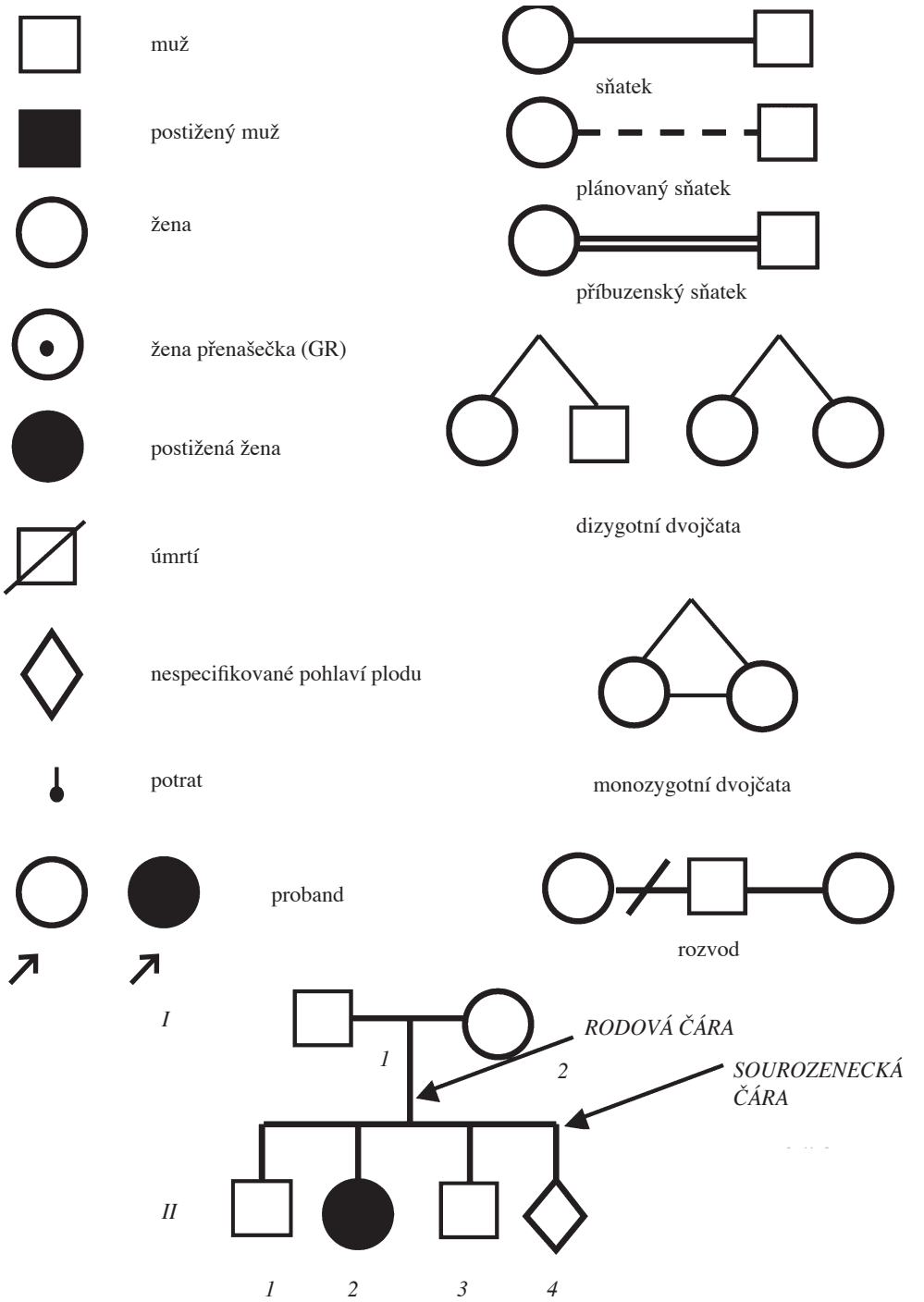
Experimentální výsledky Mendelových pokusů jsou využívány i v oblasti medicíny.

Následující text uvádí příklady Mendelovsky děděných chorob a výpočet pravděpodobnosti výskytu onemocnění. Bez této základní znalosti není možná zpřesňující diagnóza metodami molekulární genetiky (viz kapitola Molekulární genetika).

2.1.1 Autosomálně recesivní onemocnění (AR onemocnění)

AR onemocnění se manifestují jen u recesivních homozygotů.

Pro choroby podmíněné autosomálně recesivně platí, že **zdravým rodičům se může narodit postižené dítě** (recesivní homozygot *aa*). Pak to znamená, že oba rodiče jsou heterozygoti



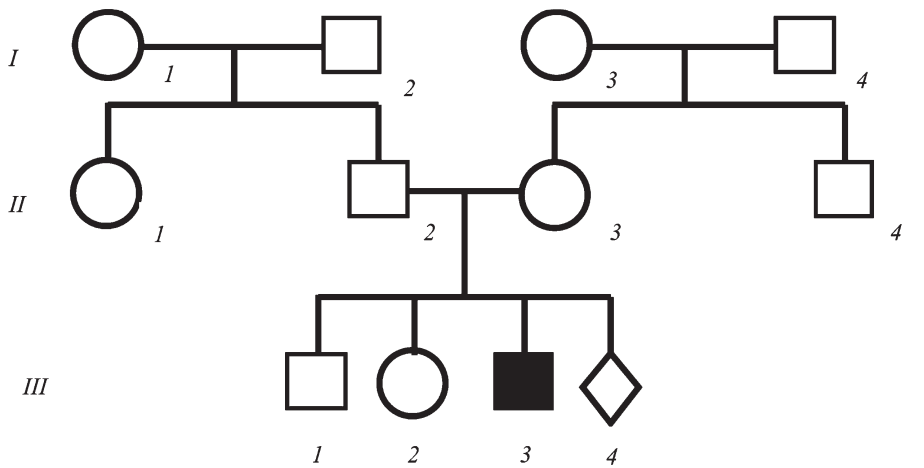
Obr. 2.1 Vybrané symboly používané při sestavování rodokmenu

pro daný gen (*Aa*). Zdravý sourozenec postiženého dítěte může být pro sledovaný gen heterozygotem s pravděpodobností 2/3 nebo dominantním homozygotem s pravděpodobností 1/3 (viz Monohybridismus; **Tabulka 1.3**). Obě pohlaví jsou postižena se stejnou pravděpodobností.

Dvěma zdravým heterozygotům se narodí postižené dítě s 25 % pravděpodobností, což vyplývá z Mendelova pravidla o segregaci genů do gamet a náhodné kombinaci gamet při oplození u monohybridismu. Příbuzenské sňatky výskyt AR onemocnění zvyšují (viz kapitola Populační genetika).

Rodokmen s výskytem AR choroby je znázorněn na Obrázku 2.2; v rámečku pod rodokmenem jsou uvedeny genotypy členů rodiny II. a III. generace. Výpočet pravděpodobného genotypu vyplývá z Tabulky 1.3 (kapitola Monogenní dědičnost).

Příklady autosomálně recesivních onemocnění:



Genotypy

Zdraví jedinci – genotyp *AA* nebo *Aa*
Postižení jedinci – genotyp *aa*

Rodiče II/2 a II/3 jsou heterozygoti *Aa*

Zdravé dítě **III/1, III/2**: genotyp ***AA (pravděpodobnost 1/3)***

nebo *Aa (pravděpodobnost 2/3)*

Postižené dítě **III/3**: genotyp ***aa***

III/4: **pravděpodobnost** narození dítěte

a) **postiženého** (genotyp *aa*) **1/4**
b) **zdravého** (genotyp *AA, Aa*) **3/4**

Obr. 2.2 Autosomálně recesivní dědičnost

***A* –** dominantní alela; ***a* – recesivní alela – mutovaná**

Cystická fibróza

Cystická fibróza je jedno z nejčastějších autosomálně recesivních onemocnění člověka, které postihuje zejména činnost žláz s vnější sekrecí. Výskyt cystické fibrózy je 1/2500 narozených dětí. Onemocnění postihuje zejména plíce a pankreas. V plicích se vyskytuje množství vazkého hlenu, které omezuje průchodnost průdušek a průdušinek. V důsledku sekundárních infekcí dochází k poškození plic, které je nejčastější příčinou smrti. U 85 % pacientů dochází také k ucpání kanálků slinivky břišní sekretem. Nepostradatelné trávicí enzymy nemohou proto být dopraveny do střev. Dalším postiženým orgánem jsou asi u 5 % pacientů játra. Ucpávání drobných žlučovodů znesnadňuje trávení a narušuje funkci jater. Cystická fibróza je jednou z příčin neplodnosti mužů. Průměrná doba přežití jedinců postižených cystickou fibrózou je 25 let. **Onemocnění je vyvoláno mutací v genu *CFTR*** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Produkt genu *CFTR* je protein, který **reguluje přechod chloridových iontů kanálky buněčné membrány**. Mutovaný gen kóduje změněný protein a membránové kanálky jsou nefunkční. Změněná funkce buněčné membrány narušuje výměnu iontů a vede k patologickému poškození buněk.

Mutace genu *CFTR* mění původní dominantní alelu (*A*), která zajišťuje funkci kanálků pro chloridové ionty, na alelu recesivní (*a*). Dominantní homozygoti (*AA*) i heterozygoti (*Aa*) jsou zdraví. Postižení jedinci jsou recesivní homozygoti (*aa*). V lidské populaci je známo více než 2000 různých typů recesivních mutací genu *CFTR*. Postižený jedinec (obecně recesivní homozygot) však nemusí mít v genu *CFTR* na párových chromosomech shodný typ mutace. V klinické genetice se pro takovou situaci u geneticky podmíněných chorob používá výraz složený heterozygot. Termín **složený heterozygot** označuje stav, kdy **jedinec má obě alely mutované, ale v každé alele je tato mutace jiná.** V alelách je odlišná změna v sekvenci nukleotidů v určitém úseku DNA.

Fenylketonurie

Fenylketonurie se projevuje zvýšením hladiny fenylalaninu v krvi, který poškozuje CNS a vede k poruchám psychomotorického vývoje dítěte. Onemocnění je **vyvoláno nedostatkem enzymu fenylalaninhydroxylasy, který katalyzuje přeměnu fenylalaninu na tyrosin**. Vyšetření všech novorozenců cca 3. den po narození v rámci novorozeneckého screeningu dovoluje včasnou terapii v případě postižení dítěte. Pokud je hladina fenylalaninu u postiženého dítěte řízena dietou (minimální obsah fenylalaninu, zvýšené množství tyrosinu), je jeho vývoj normální. U neléčených případů vede onemocnění k těžkým mentálním defektům, oligofrenii. Výskyt je 1/10 000 narozených dětí.

Ženy recesivní homozygotky, u kterých je díky dietě zamezen rozvoj fenylketonurie, musí opět dodržovat dietu s minimálním obsahem fenylalaninu již před a během těhotenství. Pokud žena nedodržuje dietu, vyvolá u plodu poškození CNS a psychomotorickou retardaci (viz Teratogeny a jejich působení).

Galaktosemie

Příčinou **galaktosemie je deficience enzymu pro trávení galaktosy** (mléčný cukr; zejména Galaktosa–1–fosfáturidyltransferasa). Galaktóza se hromadí v organismu a alternativní cestou je metabolizována na galaktitol, který je toxický pro játra, mozek (vznik mentální retardace), ledviny a oční čočky. Neléčené onemocnění vede až ke smrti jedince. Výskyt je přibližně 1 : 60 000 novorozenců. Terapií je bezmléčná dieta.