

Základy mendelovské genetiky u zvířat s vrozenou hluchotou

Mendelovská genetiky je jeden ze základních a jednoduchých modelů dědičnosti, který v druhé polovině devatenáctého století objevil a ve třech zákonech, které dodnes nesou jeho jméno, formuloval mnich Gregor Johan Mendel.

(článek MVDr. Hanuše Velebného)

Stručné přiblížení základů mendelovské genetiky

V článku o dědičné hluchotě u zvířat jsem se zmínil, že se tato dědí dle modelu tzv. mendelovské genetiky. V tomto článku bych chtěl objasnit alespoň základní principy genetiky, neboť je dle mého názoru důležité, aby chovatelé pochopili, jak vlastně dědičnost funguje. Pomůže jim to ztotožnit se s mnohdy nepopulárními kroky, které snahu o vymýcení tohoto onemocnění z populace psů či koček nezbytně provázejí. Zkušenosti z ordinace tento můj názor jen potvrzují.

Co je mendelovská genetiky

Mendelovská genetiky je jeden ze základních a jednoduchých modelů dědičnosti, který v druhé polovině devatenáctého století objevil a ve třech zákonech, které dodnes nesou jeho jméno, formuloval mnich Gregor Johan Mendel. Ke svým naprosto převratným objevům došel při pokusech, které prováděl na rostlinách (nejznámější jsou jeho pokusy s hrachem) v zahradách augustiniánského kláštera sv. Tomáše v Brně, jehož byl řeholníkem a v závěru svého života i opatem. Jen na okraj dodám, že tento významný vědec se narodil ve Slezku, nedaleko Nového Jičína, většinu svého života pobýval na území dnešní České republiky a je tedy možno jej právem považovat za našeho rodáka. České a moravské šovinisty však asi nepotěší zpráva, že se hlásil k německé národnosti a němčina byla i jeho rodným jazykem.

Než začneme s výkladem

A začíná přituhovat. Před tím, než se vrátíme k Mendelovi, se musíme ponořit hlouběji do nitra buňky a alespoň nastínit věci, které byly objeveny mnohem později a které pomohly vysvětlit nejen, jak mendelovská genetiky funguje, ale především proč tak funguje. Předem bych chtěl zdůraznit, že pohled na věc, který vám předložím, je jen velmi významným zjednodušením skutečnosti, ale k pochopení principů by měl postačit. Zájemce o hlubší proniknutí do problému doporučuji další literaturu, které je na trhu a v knihovnách nepřeberné množství.

Kde je uložena genetická informace

Tělo rostlin a zvířat se ve své podstatě skládá z cukrů, tuků, bílkovin a minerálních látek. Přestože pro život jsou důležité všechny, skutečným motorem života jsou bílkoviny. Jsou to bílkoviny, které tvoří svaly a hýbou tělem, jsou to bílkovinné enzymy, které tráví přijatou potravu do formy, ze které pak jiné enzymy staví tkáň, nebo vyrábějí energii. Jedny bílkoviny tvoří mozek, jiné ovládají jeho činnost, a to buď přímo jako přenašeče na nervových spojeních, nebo i nepřímo jako hormony. A jsou to opět bílkoviny ve formě protilátek, které brání organismus před poškozením jinými organismy a látkami, které jsou ve své podstatě opět jen nějakou formou bílkoviny. Dokonce i priony, organismy ještě menší, jednodušší a primitivnější než viry, jsou shlukem bílkovin. Prostě, kde je život, tam musí být i bílkoviny, a kde nejsou bílkoviny, je jen prach a kamení.

I přes složitost a rozmanitost bílkovin je jejich stavba vlastně poměrně jednoduchá. Jsou tvořeny z jakýchsi dílků - aminokyselin. Je překvapivé, jak omezená skupina těchto látek (pro tvorbu veškerých bílkovin je jich využíváno pouze dvacet!), dokáže vytvořit tak rozmanitou skupinu látek, jakou jsou právě bílkoviny. Systém je prostý – strukturu a funkci bílkoviny ovlivňuje nejen to, z jakých aminokyselin je složena, ale především, v jakém pořadí jsou tyto do bílkoviny vloženy. Jedna jediná chyba dokáže strukturu a tedy i funkci takové bílkoviny zcela změnit. K tomu, co to znamená pro život, potažmo genetiku, se dostaneme vzápětí.

Z předchozího odstavce je zřejmé, že pořadí aminokyselin v bílkovině je nezbytnou podmínkou její funkce. Aby nevznikal v živém organismu chaos, ba naopak vznikaly ty správné bílkoviny na těch správných místech, musí být tvorba (tzv. syntéza) bílkovin nějak řízena. A zde právě vstupuje do hry dědičnost. Genetická informace je uložena v buněčném jádře v látce, která se jmenuje hrozným názvem deoxyribonukleová kyselina (budeme jí jako většina lidí na světě říkat DNA). Ve skutečnosti se jedná o velmi složitou molekulu, která se ovšem skládá jen ze čtyř (!) stavebních kamenů. Jsou to tzv. nukleotidy – adenin (A), guanin (G), thymin (T) a cytosin (C). Je úžasné, jak fantastickému zjednodušení zde příroda (kdo chce tedy Bůh) sáhla. Veškerý život je dán jen pořadím, v jakém jsou v DNA stočené v jádře každé buňky uloženy tyto pouhé čtyři sloučeniny. Genialita principu spočívá v tom, že DNA je ve skutečnosti vláknem, ve kterém jsou uloženy tyto nukleotidy jako korálky na šňůrce, tedy přesněji, jako písmenka v knize o jedné nekonečné řádce. Vždycky trojice (tzv. triplet) písmen kóduje jednu aminokyselinu. Když si zkusíte vytvořit všechny možné trojice z výše uvedených čtyř sloučenin (nukleotidů), zjistíte, že počet kombinací s rezervou postačuje ke kódování všech dvaceti aminokyselin tvořících bílkoviny. Dovolte abych na tomto místě citoval ze svého genetického kódu: acgtggcattttac... Vypadá to zmateně, ale buňka dokáže tuto informaci číst jako acg – aminokyselina valin, tgg – aminokyselina serin, tca – aminokyselina isoleucin, a tak dále.

K tvorbě bílkovin dochází tak, že se část genetické informace uložené v jádře přenesení do buněčné struktury zvané ribosom, která jí dokáže číst a dle přesného pořadí trojic písmen na její řádce skládat za sebou jednotlivé aminokyseliny tak dlouho, až vznikne kýžená bílkovina. Složení bílkoviny (a tedy i její funkce) není náhodné, ale předem určené. Určené genetickou informací.

A jak je to s těmi geny

Jak už jsem zmínil výše, DNA je uložena v buněčném jádře. Celá molekula stočená do oné světoznámé dvoušroubovice se dále stáčí a stáčí, až vytvoří strukturu, kterou již můžeme pozorovat mikroskopem – tzv. chromozom. Genetickou informaci zpravidla tvoří více chromozomů, v případě člověka 46, kočka jich má 38 a pes 78. Většinu z nich tvoří autosomy, které vždy tvoří páry, dva jsou heterochromozomy (někdy také sexchromozomy, neboť určují pohlaví organismu), které párové nejsou. Genom člověka tak tvoří 22 párů autosomů a 2 heterochromozomy, u kočky je to $2 \times 18 + 2$, u psa $2 \times 38 + 2$. K dopadu párování chromozomů na mendelovskou genetiku se ještě dostaneme.

Pojem gen je vlastně uměle vytvořeným termínem, který definoval už Gregor Mendel. V jeho představách šlo skutečně o nějaké místo, které určuje nějakou vlastnost. Skutečnost je bohužel mnohem složitější. Jak už jsem zmínil, život je ve své podstatě dán funkcí bílkovin. Když nějaká z nich nefunguje, změní se i vlastnost, na které se podílí. Když se na věc podíváme hodně zjednodušeným pohledem, můžeme si například představit bílkovinu, která tvoří oční pigment. V určité části DNA je zakódováno její složení. Buňky duhovky oka si pak přečtou, jak má bílkovina vypadat, a podle tohoto kódu ji vytvoří. Výsledkem jsou oči zbarvené, tedy hnědé. Pokud se ale část kódu poškodí, vznikne bílkovina nefunkční a výsledkem jsou oči nezbarvené, tedy modré. Toto je čistě mendelovské chápání genetiky a takovýto gen se nazývá silný gen, neboli majorgen.

Pokud situaci malinko zkomplikuji, představte si, že by barvu očí tvořila ne jedna, ale třeba pět bílkovin, narušení jedné z nich by mohlo mít jen částečný vliv a barva by se mohla měnit podle toho kolik, případně které konkrétní bílkoviny jsou poškozeny. Jedna vlastnost je kódována více geny (může jich být i skutečně mnoho) a těmto slabým genům se říká minorgeny. Je logické, že chování vlastností kódovaných majorgeny je výrazně jiné, než vlastností kódovaných minorgeny, ale to už skutečně přesahujeme rámec tohoto sdělení. Pro nás je podstatné, že dosavadní výzkumy ukazují, že dědičná hluchota spojená s bílým zbarvením srsti je pravděpodobně kódována především majorgemem a do určité míry se na jejím chování podílí i určitý počet minorgenů. Zkusím si zafantazírovat a nadnesu hříšnou myšlenku, která sice je logická, výzkumy však dosud potvrzena nebyla. Je možné, že bílá barva a hluchota jsou kódovány majorgemem a skvrnitost kódována minorgeny. Na výskytu hluchoty se tak nepodílí jen to, zda je či není jedinec bílý, ale i to zda je ucho součástí pomyslné skvrny či ne. Pak je možné, aby bylo zvíře na jedno ucho hluché a na druhé slyšící, nebo aby bylo plně slyšící i zvíře, které by dle genu pro hluchotu slyšet nemělo. Ale jak říkám, jde jen o spekulaci a skutečnost asi bude mnohem komplikovanější.

Pro další výklad si představme, že hluchota je kódována jedním majorgemem. Chápání problému bude jednodušší a naše odchýlení od pravdy nebude dle všeho nijak zásadní.

Co jsou alely a alelové páry

Jak už jsem se zmínil výše, nejpočetnější chromosomy – autosomy - jsou párové. Ve skutečnosti to znamená, že genetická informace je tak vlastně zdvojená. Jednu sadu získáváme od otce a jednu od

matky (vždy $\frac{1}{2}$ autosomů + 1 sexchromosom). Výsledkem zdvojení je, že každá vlastnost, každý gen, je v genomu obsažen dvakrát. Této dvojici se říká alelový pár a jedné vlastnosti pak alela. Pokud je informace na obou alelách stejná, vždy se projeví. Pokud je ale jiná, prosadí se ta silnější, tzv. dominantní alela. Vrátime-li se k příkladu s barvou očí, gen pro modrou barvu očí je vlastně genem poškozeným. Pokud se tedy v genetickém kódu vyskytuje jedna zdravá alela pro tmavé oči a jedna poškozená alela pro modré oči, bílkovina tvořící barvu očí se bude tvořit a obě oči tak budou hnědé. Modré oči se vyskytnou pouze v případě, že se u jednoho jedince sejdou obě dvě alely s poškozeným genem pro barvu očí.

A jsme konečně opět u Mendela

Výše popsané chování některých vlastností popsal už Mendel. Nejznámější jsou jeho pokusy s hrachem, který měl buď květy bílé nebo červené. Mendel zjistil, že červená barva je dominantní. Pokud měla rostlina hrachu ve své genetické informaci alespoň jednu alelu kódující červenou barvu květu, květy byly červené. Mendel ale zjistil i jinou velmi zajímavou vlastnost, když spolu zkřížil rostlinu s bílými a rostlinu s červenými květy, všichni jejich potomci měli květy červené. Když mezi sebou křížil tyto potomky, 75% z nich mělo květy červené a 25% bílé. Proč tomu tak je, si osvětlíme v další kapitole. Protože vím, že moji čtenáři nejsou žádní zahrádkáři, uvedeme si příklady hluchých a slyšících psů. Konec konců jsme si řekli, že dědičnost této nemoci se klasickému mendelismu velmi přibližuje.

Statistika nuda je...

Před tím, než začnete počítat štěňata, je ještě nezbytné říci, že níže popsané výsledky platí jen v rámci velkých čísel. Budeme-li sledovat celou populaci, asi se k nim dobereme. Budete-li statistickou pravděpodobnost výskytu choroby aplikovat jen na váš chov, může vám dílo náhody hodně zamotat hlavu. Proto prostě věřte, že v rámci velkých čísel níže popsané platí a že tu byli lidé, kteří to mnohokrát ověřili.

A ještě malinko z reprodukce

Pohlavními buňkami jsou vajíčka a spermie. Tyto buňky jsou specifické tím, že mají jen polovičku chromozomů. Když se dají v těle matky dohromady, vzniká z nich jedna buňka tzv. embryo, která má plný počet chromozomů, jak už jsem zmínil výše - jednu od otce a druhou od matky. Pokud jsou obě alely jednoho z rodičů shodné, je to jednoduché, v každé jeho pohlavní buňce je obsažena stejná informace. Potíž je, když alely shodné nejsou, pak v každé pohlavní buňce může být jedna či druhá informace. Padesát procent má jeden typ a druhých padesát druhý typ.

Páříme slyšící matku s neslyšícím otcem

Pro dodržení konvencí budeme zdravou dominantní alelu kódující normální sluch označovat velkým písmenem, v našem případě „A“, a poškozenou tzv. recesivní alelu kódující hluchotu označovat malým písmenem, v našem případě „a“. Máme tedy slyšící matku, která má obě alely dominantní (berme to jako předpoklad, později se dozvíme, že je velmi složité zjistit, zda má skutečně obě alely dominantní) a neslyšícího otce, který má obě alely recesivní (za chvíli zjistíme, že v tomto případě máme jistotu). Matka „AA“ tedy svým potomkům předává v každé pohlavní buňce vždy dominantní alelu „A“. Otec „aa“ zase vždy recesivní alelu „a“. U všech potomků se tak sejde jedna dominantní alela a jedna recesivní alela, jejich alelový pár musí být „Aa“. Dobrou zprávou je, že budou všichni slyšící. Každému z nich stačí jedna dominantní alela od matky k tomu, aby byl jeho sluch zdravý. Špatnou a z chovatelského hlediska zásadní zprávou ale je, že všichni potomci budou skrytými nositeli, kteří budou předávat hluchotu 50% svých potomků. Té polovině, která bude mít smůlu a do své genetické informace obdrží vadnou alelu „a“.

Co když zkřížíme tyto potomky mezi sebou

Pokud spáříme mezi sebou dva jedince s jednou dominantní alelou „A“ a jednou recesivní alelou „a“, například potomky z předchozího páření, bude už mezi nimi 25% mláďat hluchých a co hůře, mezi slyšícími bude stále ještě 50% skrytých nosičů.

Co užitečného pro praxi nám z toho plyne?

Jednou zásadní informací je, že ne každý slyšící jedinec je geneticky zdravý. Teoreticky by bylo velmi snadné zjistit, který z jedinců je „AA“ a který „Aa“. Pokud spolu spáříme tohoto záhadného tvora se zvířetem neslyšícím, které musí být „aa“, pak budou všichni jejich potomci slyšet v případě, že je testovaný jedinec „AA“. To jsem si ukázali už v prvním případě. Nebo bude 50% potomků hluchých, to v případě, že je tento jedinec „Aa“.

Takovýto pokus by byl sice zajímavý a přínosný, v praxi je však nepoužitelný, neboť bychom cíleně produkovali nemocná zvířata, což je, jak jistě uznáte, neetické. Proto se musíme spolehnout na statistickou analýzu výskytu nemocných jedinců v rodinných liniích toho kterého zvířete, což je metoda sice o mnoho pracnější, ale také úspěšná.

Druhá informace, která z výše zmíněného vyplývá, je zásadní zejména z chovatelského hlediska. Pokud se objeví mezi potomky byt jen jediný hluchý jedinec, je jisté, že oba jeho rodiče jsou nosiči hluchoty, a to i v případě, že jsou prokazatelně slyšící. Oba musí být „Aa“, jinak by se v jejich potomstvu nemohl vyskytnout jedinec „aa“. Nezapomeňme, že vždy jedna alela je od otce a jedna od matky. V tom případě by měli být oba vyřazeni z dalšího chovu.

Jak to, že není 25% štěňat hluchých?

Odpověď na tuto otázku je jednoduchá. Gen pro normální sluch je vývojově starý a teoreticky si můžeme představit situaci, kdy byla populace koček plně slyšící. Pak došlo v genetickém kódu k chybě a vznikl gen pro hluchotu. Vzhledem k tomu, že existují skrytí nositelé, tento gen dokázal zvolna infiltrovat populaci, ale jelikož úplně hluchí jedinci (alely „aa“) byly v přírodě hendikepováni a nedostali se do reprodukce, dařilo se přirozeným výběrem výskyt nemocné alely potlačovat. Tak to fungovalo, dokud se do věci nevlozil člověk. Šlechtěním na bílou barvu a změnou chovatelských podmínek (dnešní hluchá zvířata se často do reprodukce zapojují stejně jako slyšící) výskyt této alely natolik podpořil, že například v populaci severoamerických dalmatinů se procento hluchých zvířat 25% přibližuje.

A chovatelské finále

Otázkou zůstává, co tyto informace znamenají pro běžného chovatele. Já si myslím, že mnoho. Musíme si uvědomit několik faktů: 1) hluchých zvířat je v populaci poměrně velké množství. 2) vědomá produkce hluchých mláďat je neetická a odporuje zákonu o ochraně zvířat. 3) odhalit hluché jedince je díky testování pomocí BAER poměrně jednoduché. 4) díky poměrně jednoduchému modelu dědičnosti je reálné při přijetí určitých chovatelských podmínek procento výskytu genu pro hluchotu v populaci psů či koček významně snížit. To by ovšem znamenalo testování všech chovných zvířat a odpovědné vyřazování z chovu nejen zvířat hluchých, ale i jejich rodičů a sourozenců ze stejných rodičů. Je samozřejmé, že tak budou vyřazeni i někteří jedinci zdraví, ale tato oběť je nezbytná, neboť odlišit skryté nositele od zdravých je v současnosti velmi složité. Řešením by bylo počkat do doby, kdy budou na trh uvedeny genetické testy, které odhalí i skryté nositele genu. Současný postup výzkumu v této oblasti však naznačuje, že na spolehlivé testy si budeme muset ještě nějaký čas počkat.