

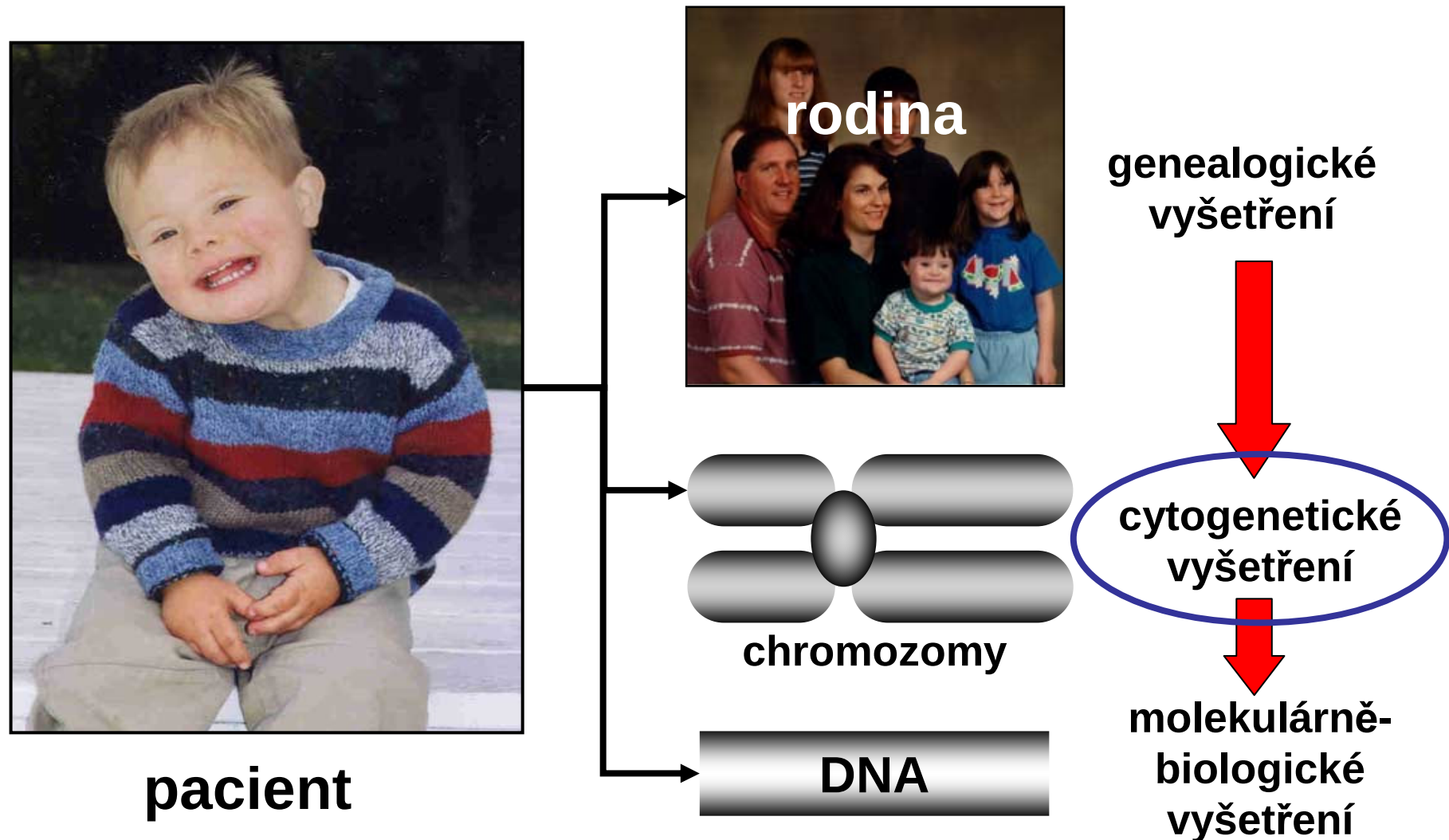
CYTOGENETIKA

Struktura chromozomů a typy mutací

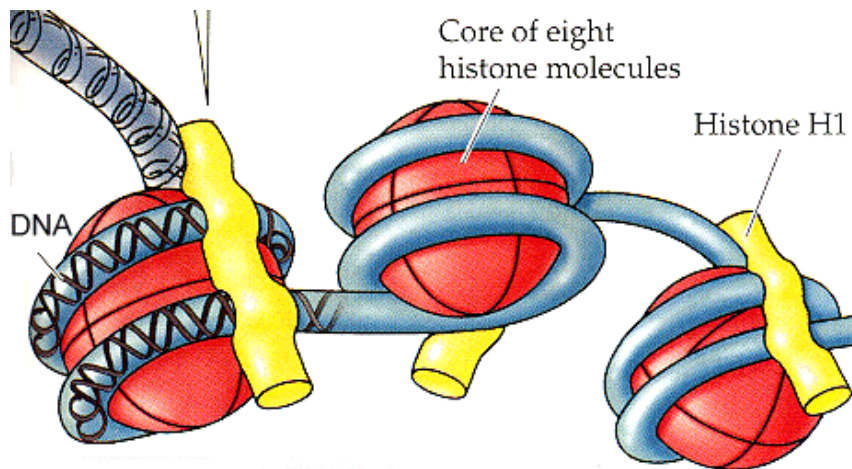
1. roč. předmět BIOLOGIE



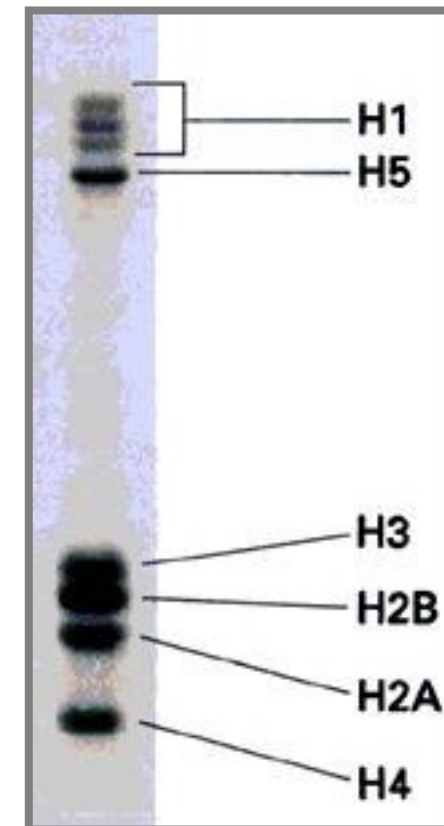
Jak geneticky podmíněná onemocnění vyšetřujeme?



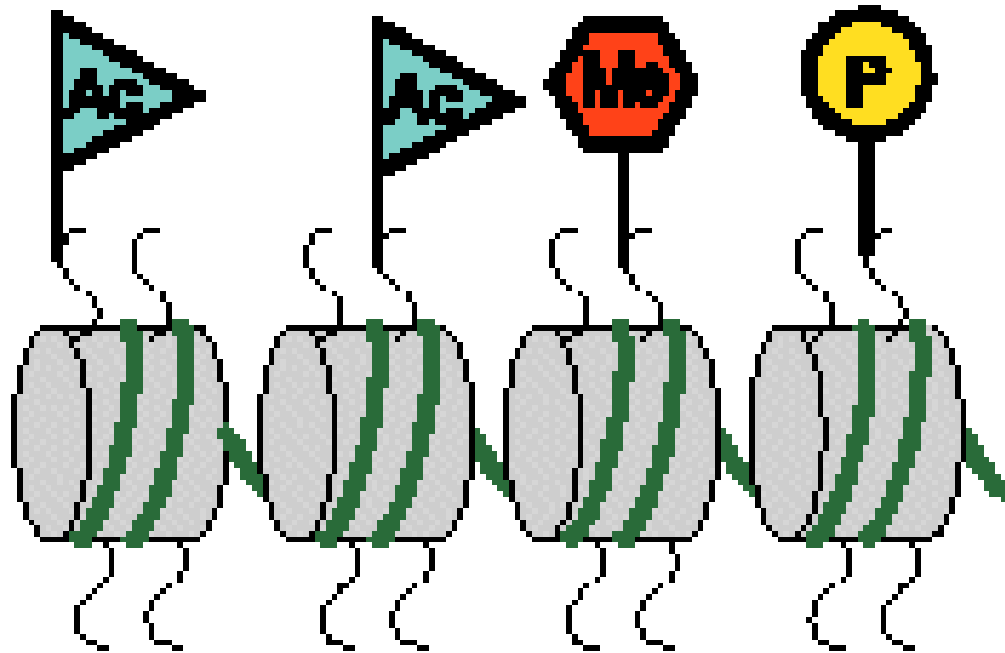
Chromozom je nukleohistonový komplex



Histony obsahují pozitivně nabitě (bázické) aminokyseliny. Ty se vážou k negativně nabitým vláknům DNA, která mají kyselý charakter.



Methylace, acetylace a fosforylace histonů mají
vztah ke genové expresi a ke změnám
chromatinové struktury



Acetylase

— lysin,

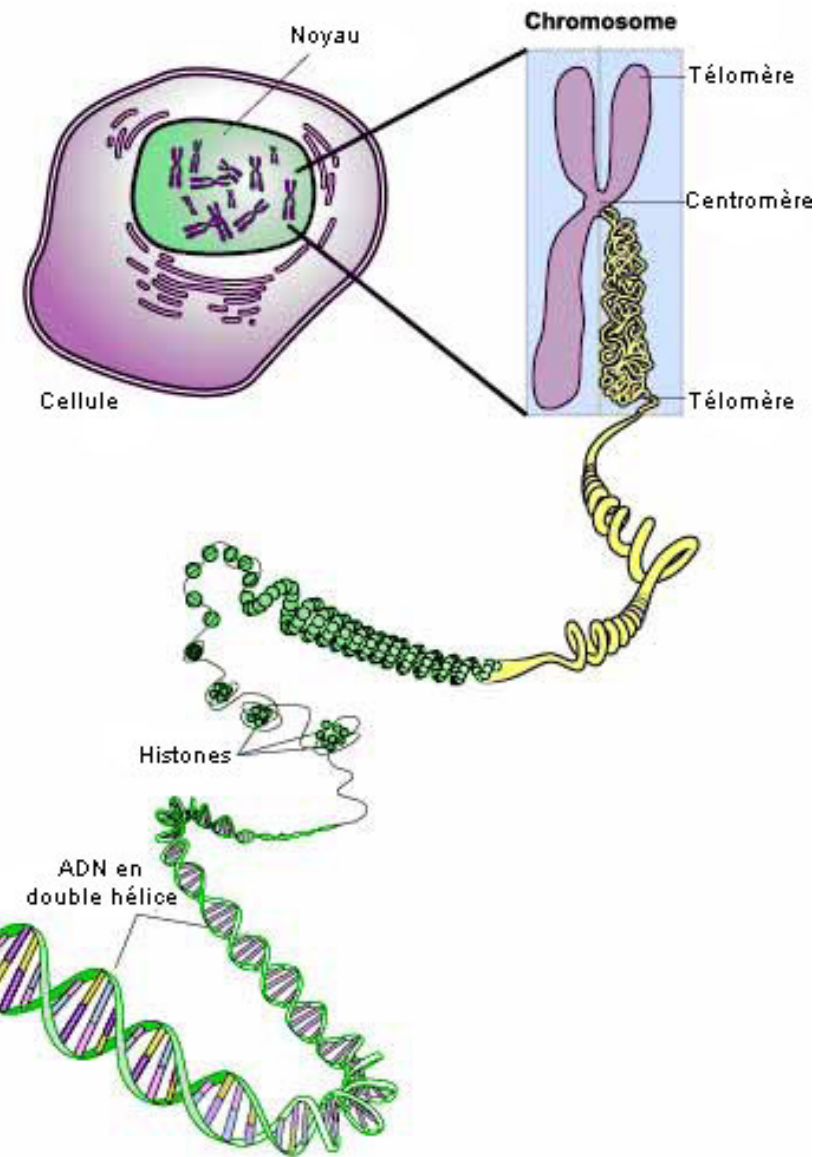
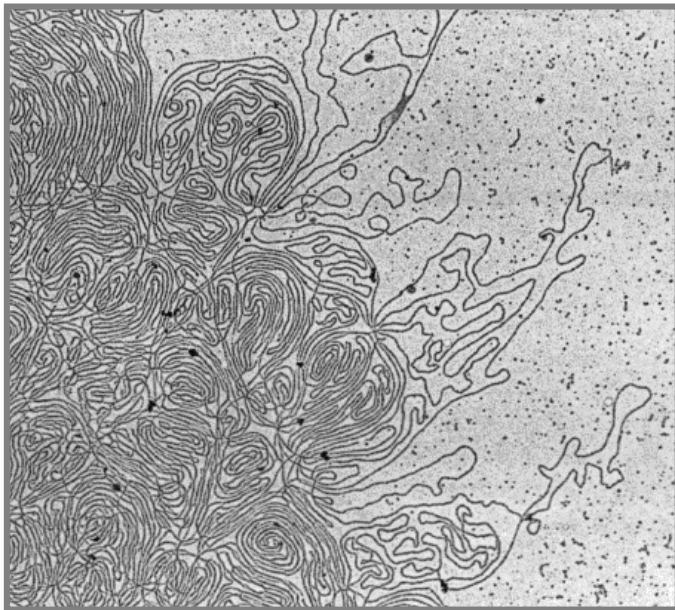
methylase

— arginin, lysin, threonin,

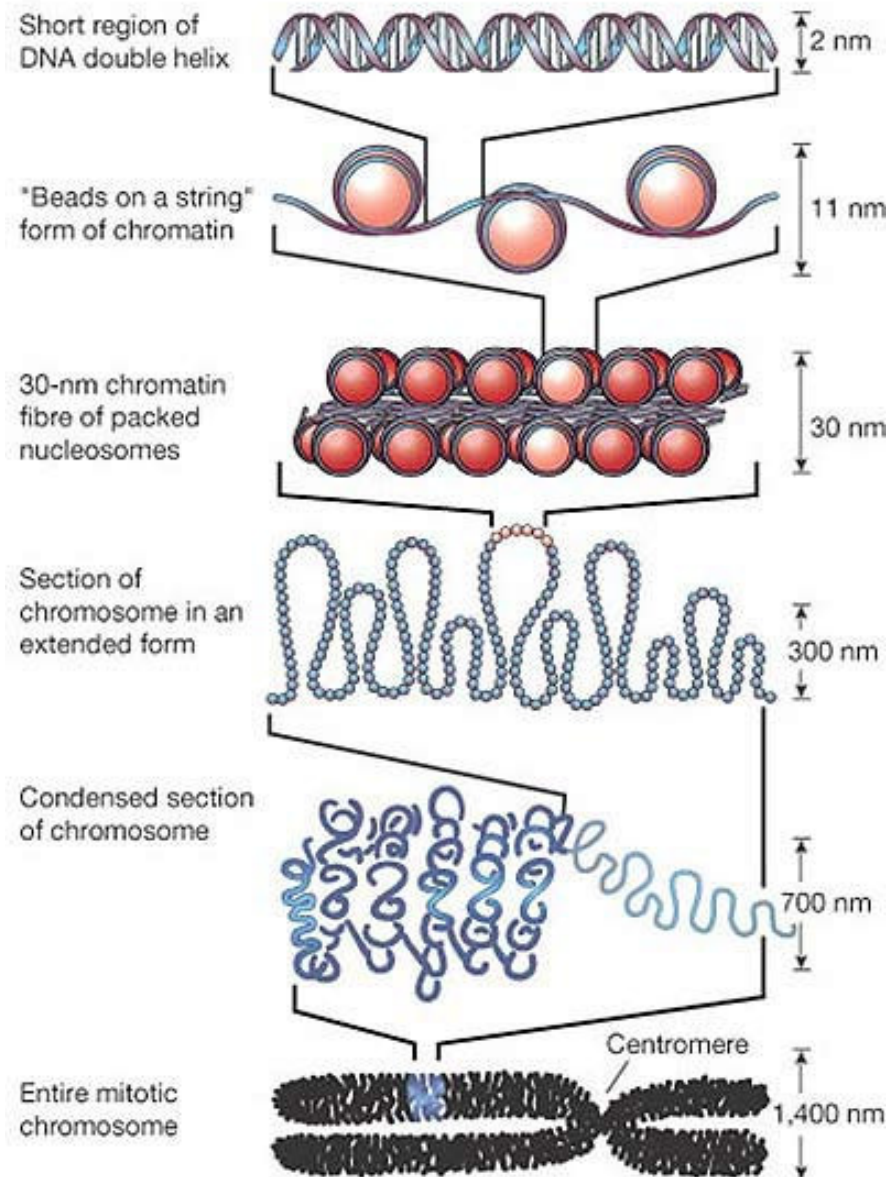
fosforylace

— serin

Chromatinové vlákno vytváří chromozom



Kondenzace nukleo- histonového vlákna



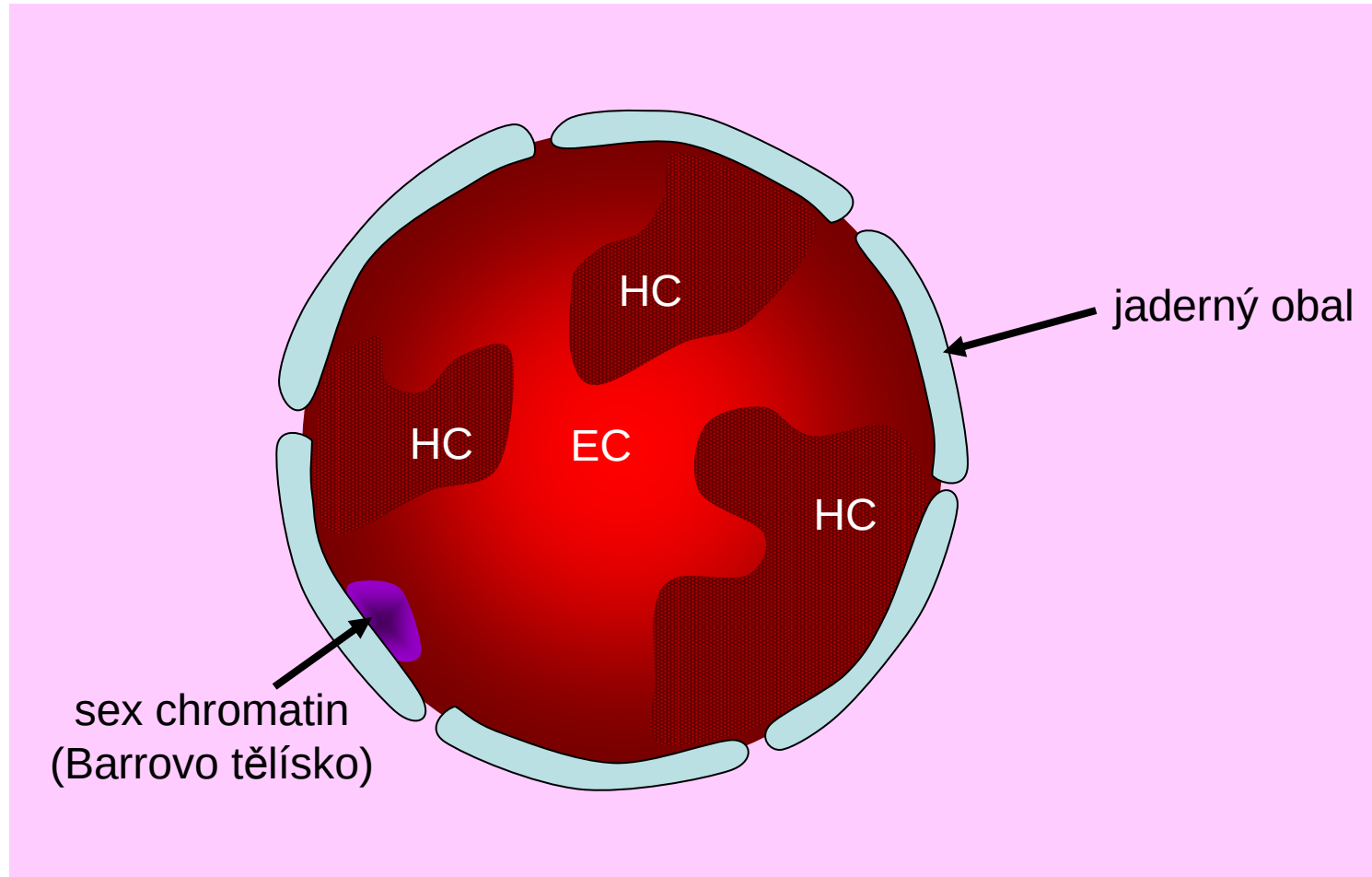
Euchromatin a heterochromatin



vyšší transkripční aktivita

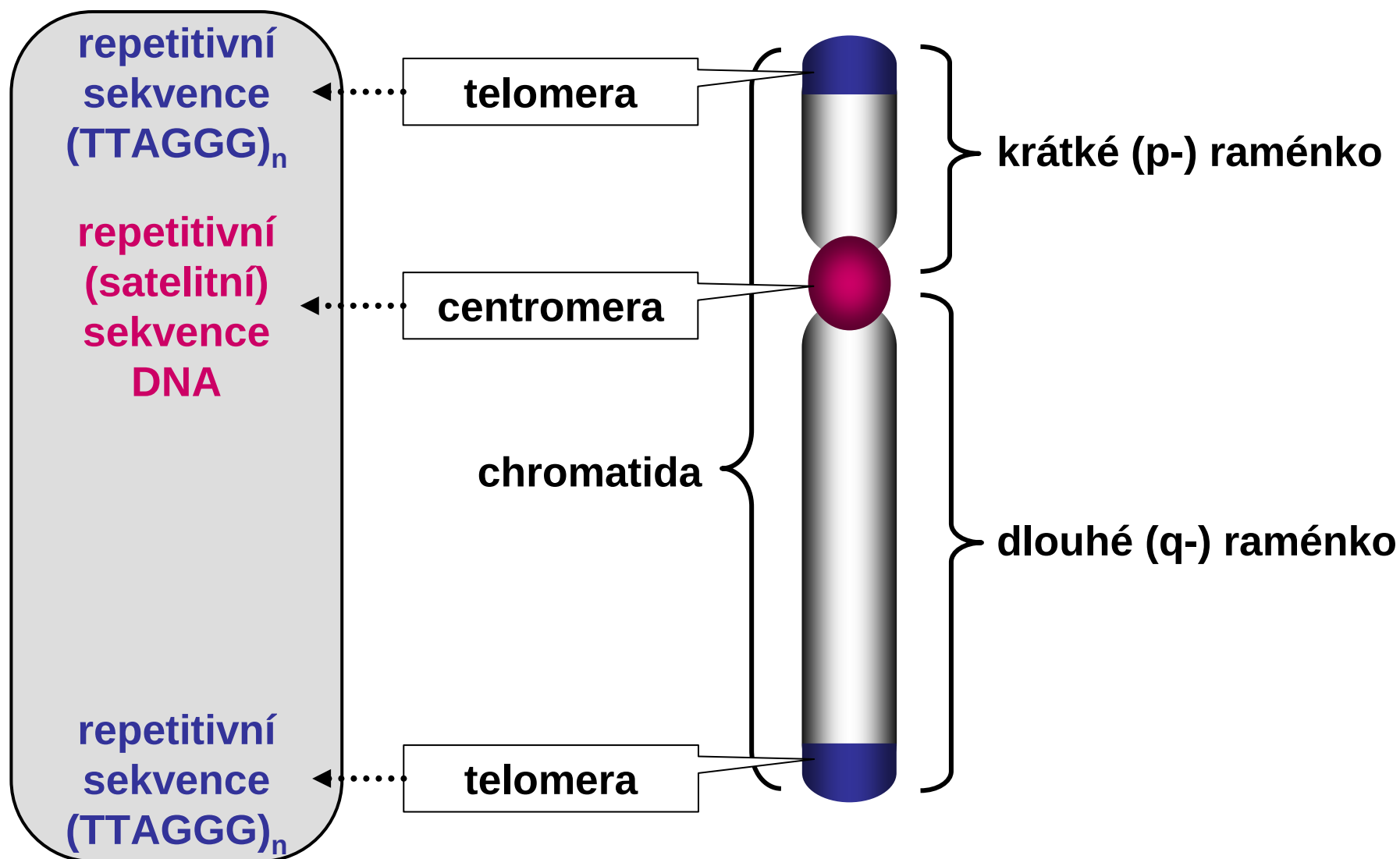


nižší transkripční aktivita

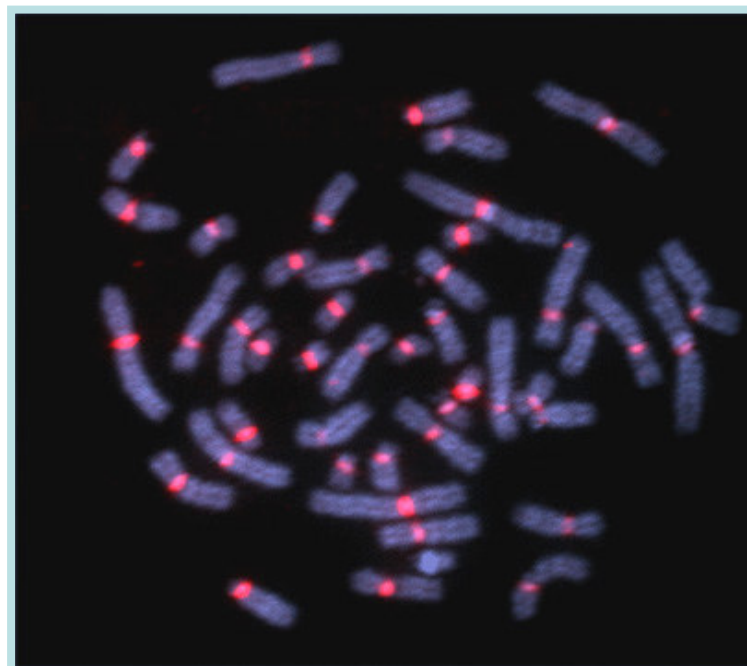
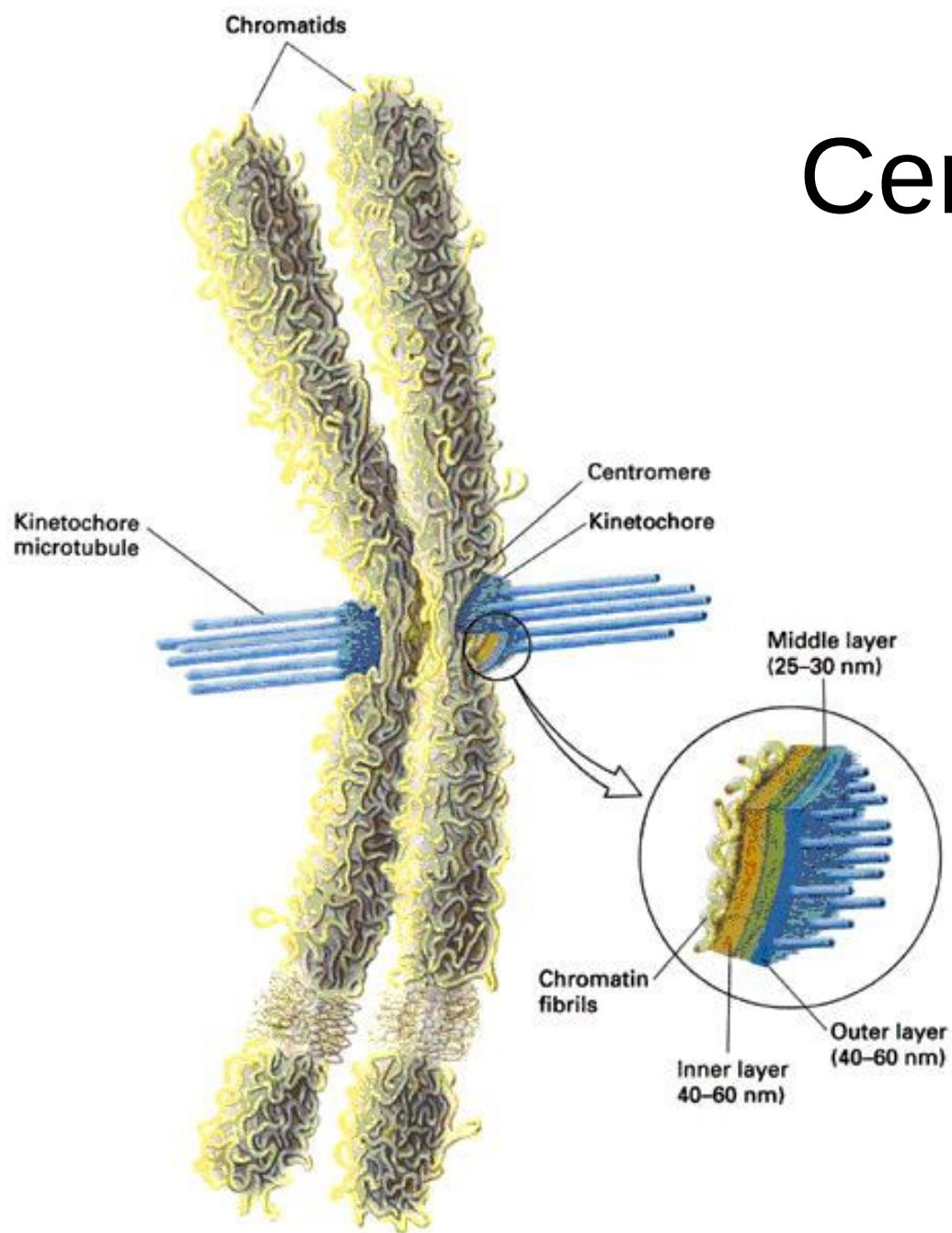


Chromozom

DNA

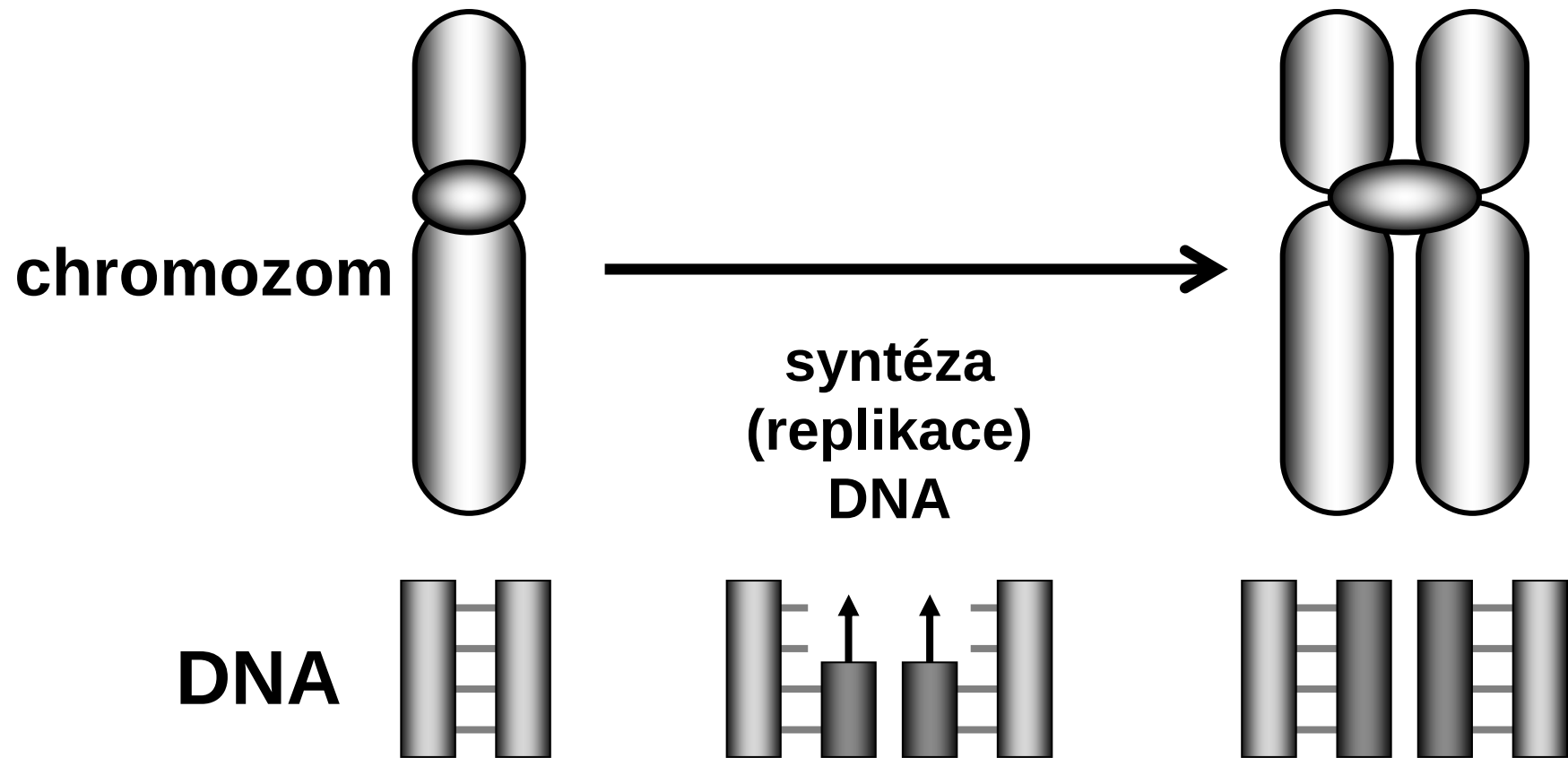


Centromera



Lidské chromozomy
označené tzv.
pancentromerickou sondou.

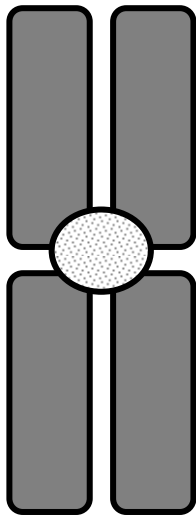
Kolik má chromozom chromatid?



1 chromatida = 1 molekula DNA

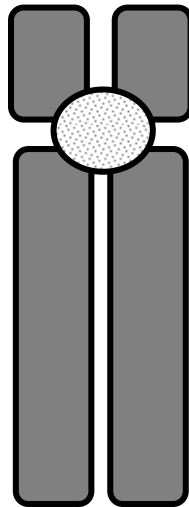
Typy chromozomů

Satelity neboli
organizátory
jadérka – NOR
(nesměšovat se
satelitní DNA)



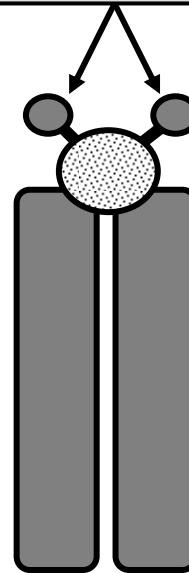
metacentrický

(mediocentrický)

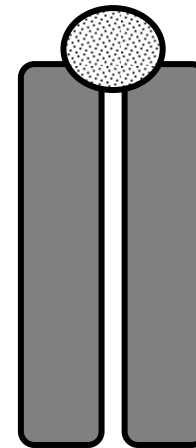


submetacentrický

(submediocentrický)



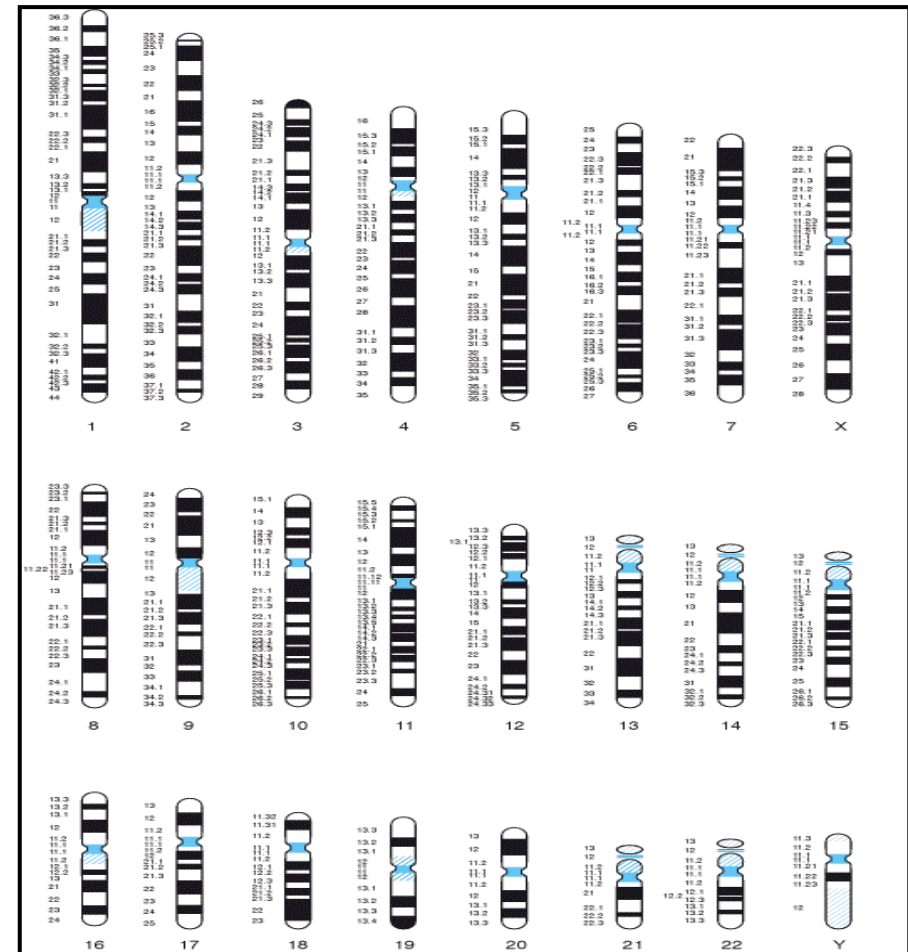
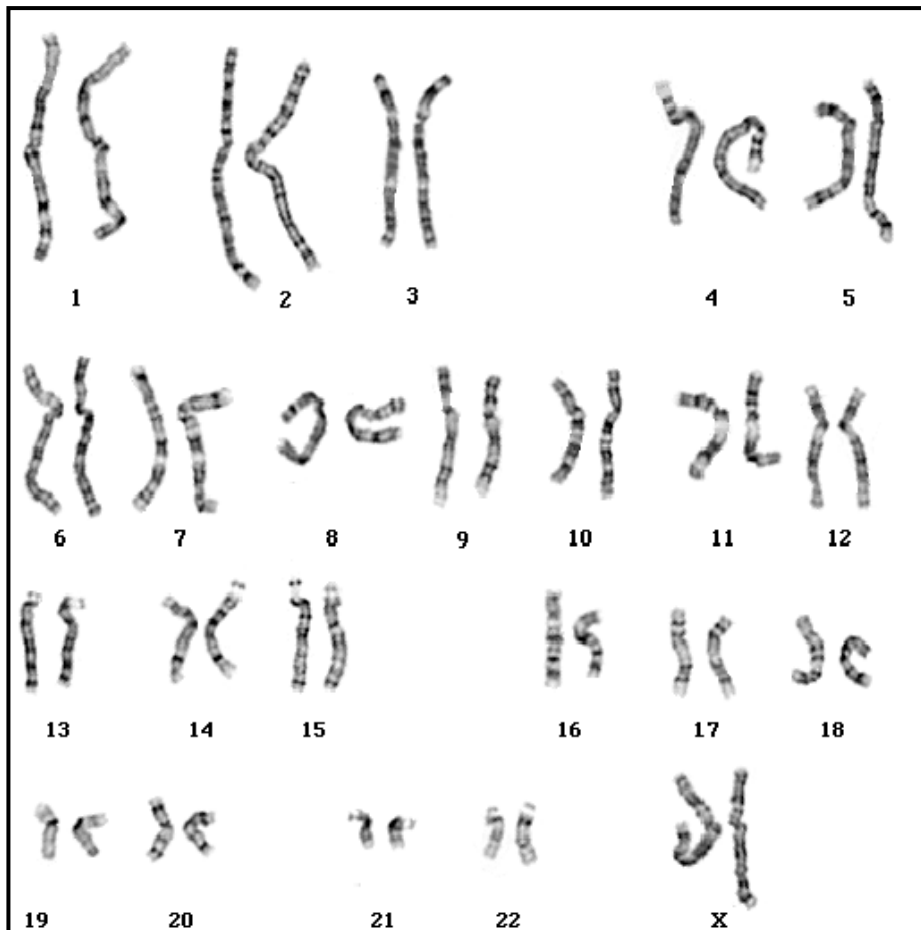
akrocentrický



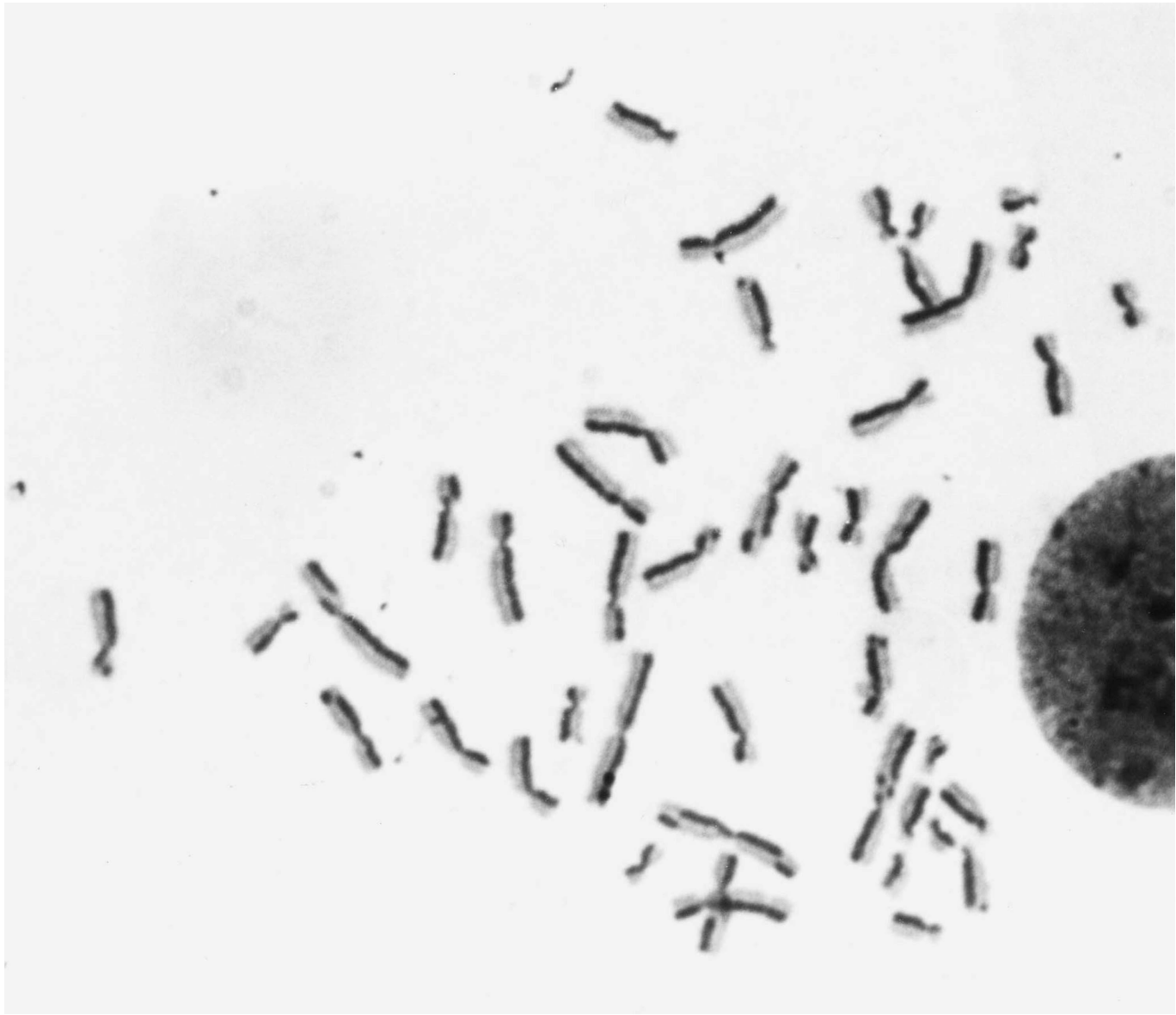
telocentrický

Chromozomové složení buňky udává karyotyp

Karyotyp lidské somatické buňky



Idiogram lidských chromozomů



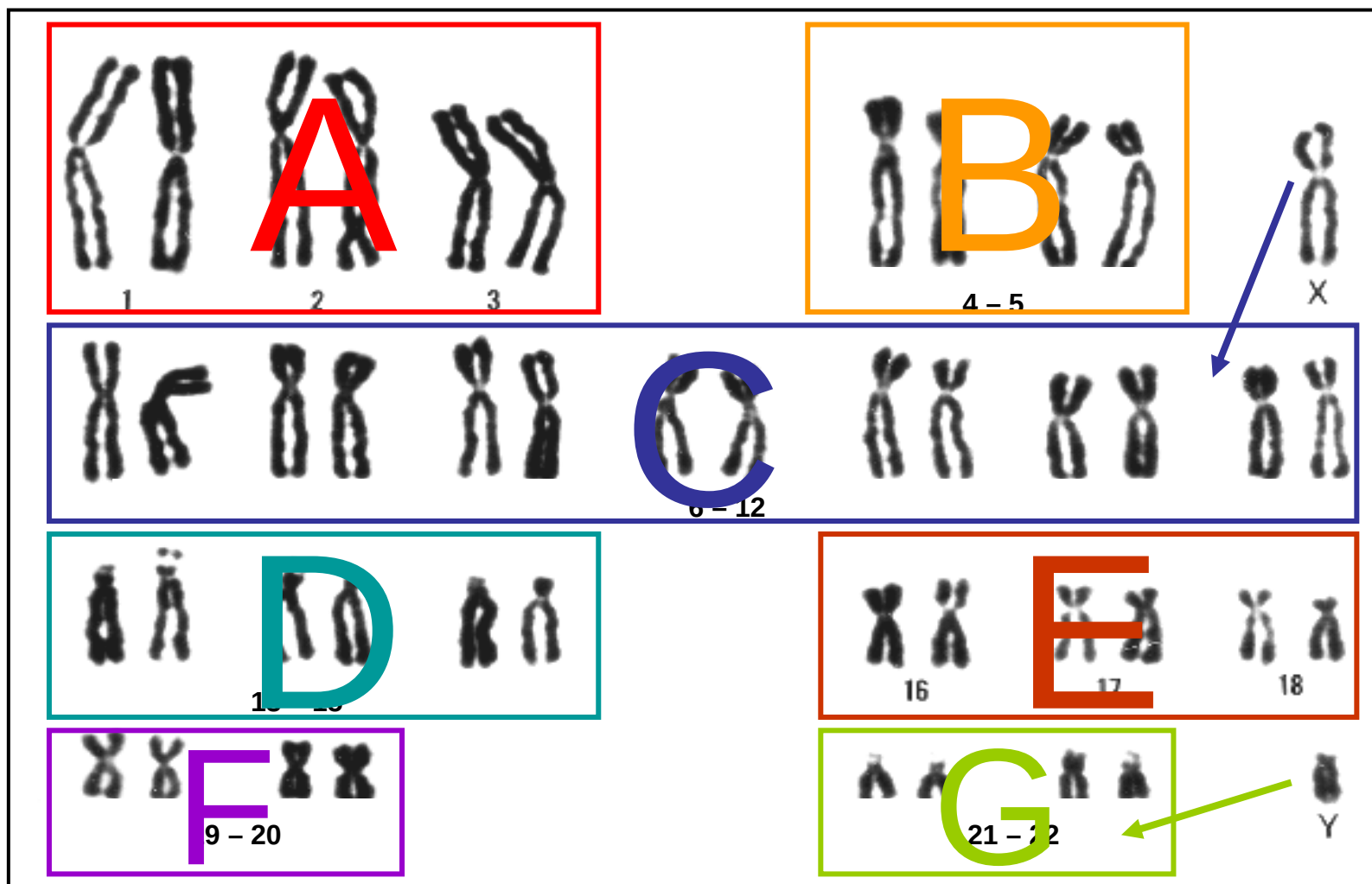
Lidská somatická buňka obsahuje:

- 23 párů, tj. 46 chromozomů
 - 22 párů autozomů
 - 1 pár gonozomů (XX nebo XY)
- 7 velikostně a morfologicky odlišných skupin chromozomů (A, B, C, D, E, F, G)

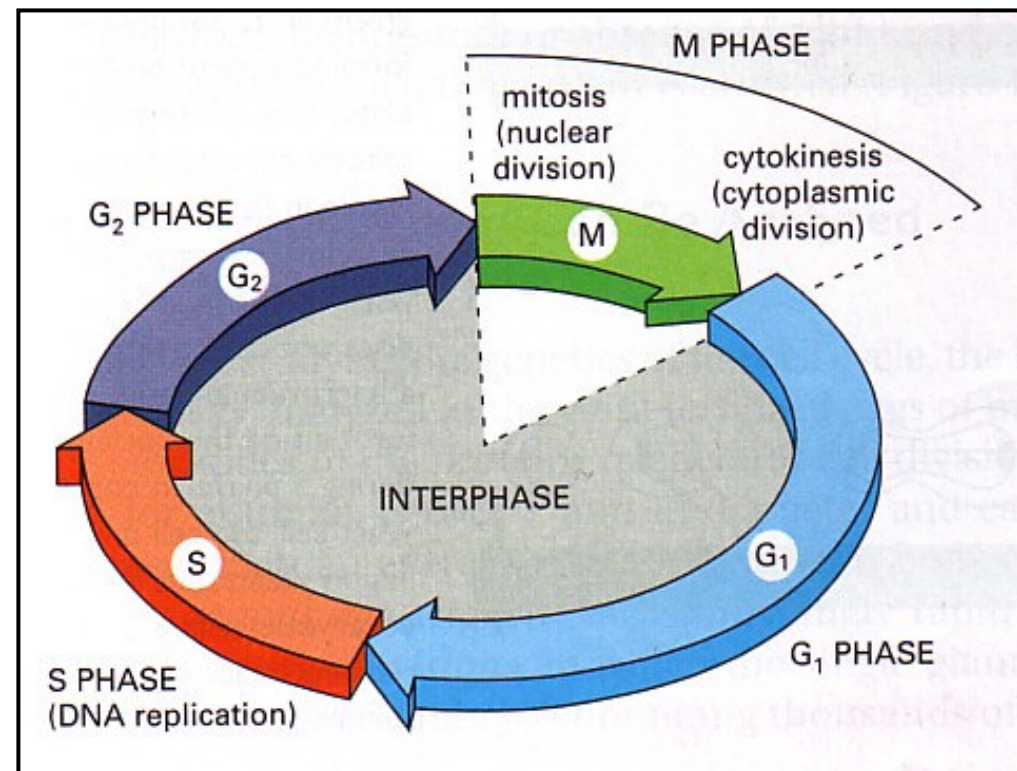
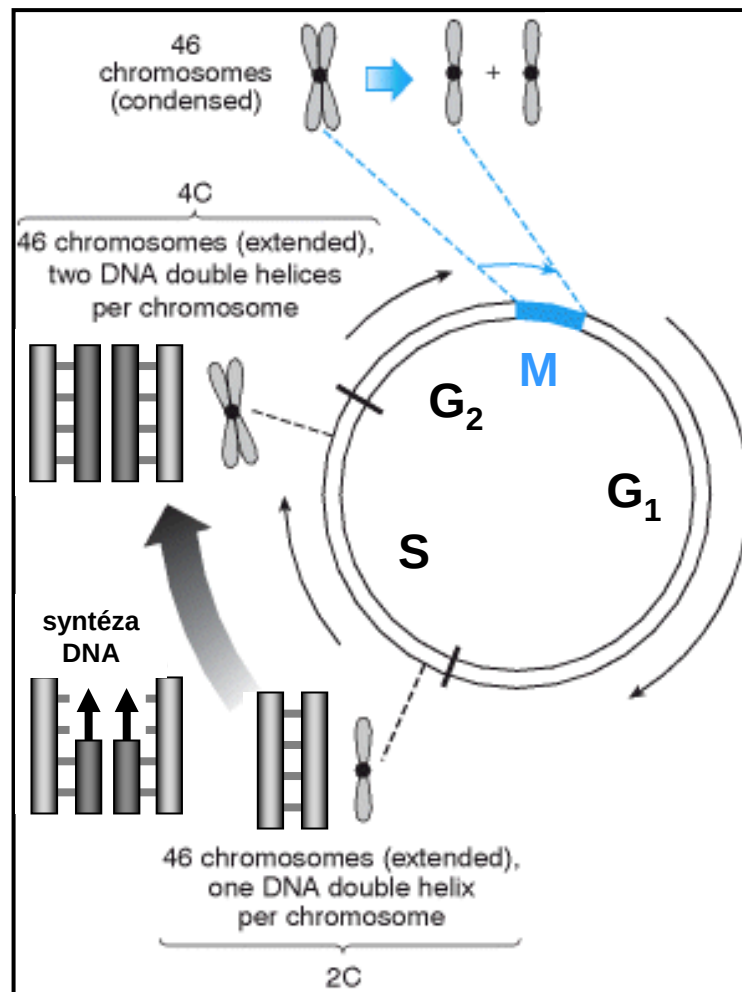
Zápis karyotypu podle mezinárodní cytogenetické nomenklatury

- Muž ... 46,XY
- Žena ... 46,XX
- Udáváme celkový počet všech
chromozomů
- pak konstituci gonozomů (pohlavních chromozomů)

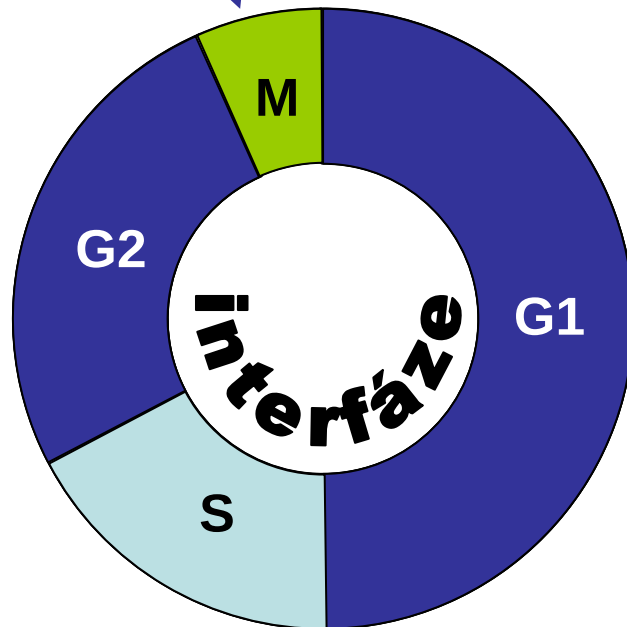
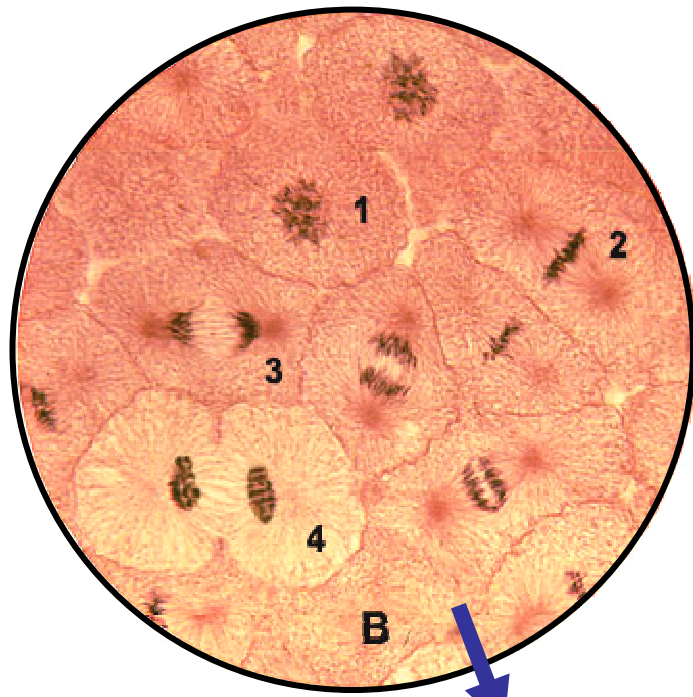
Základní morfologické skupiny chromozomů



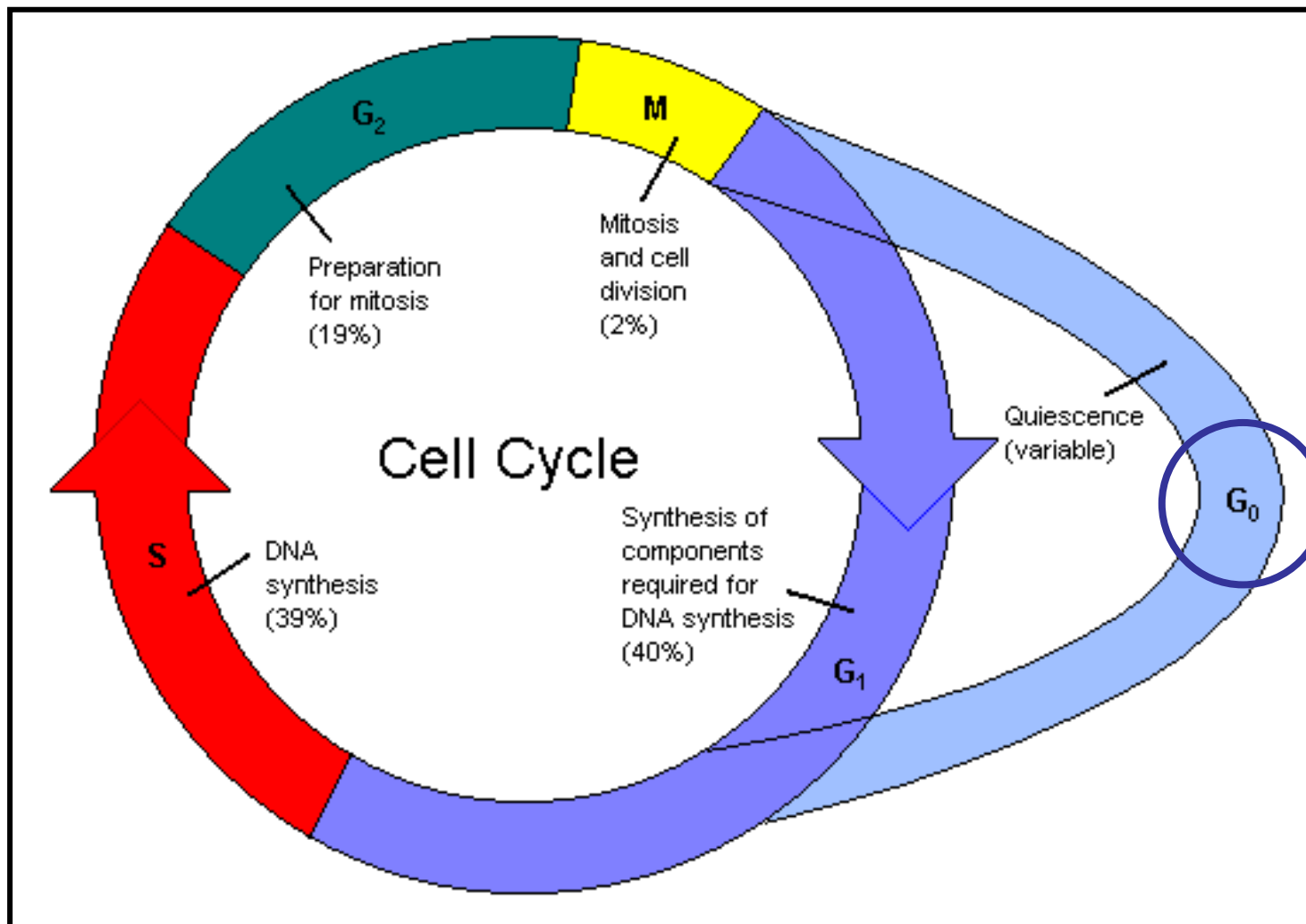
Buněčný cyklus



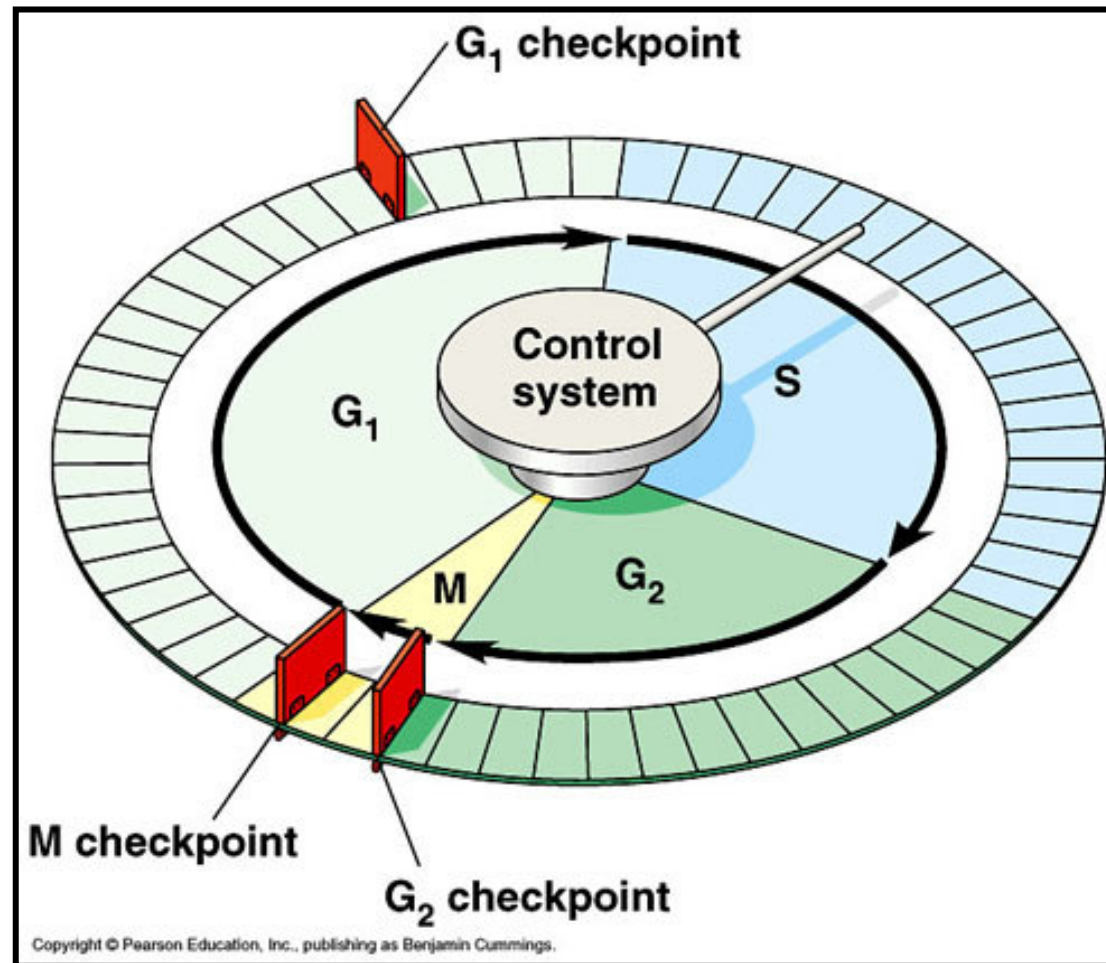
Buněčný cyklus



G_0 - fáze



Kontrolní body buněčného cyklu – molekuly **cyklin dependentní kinázy**



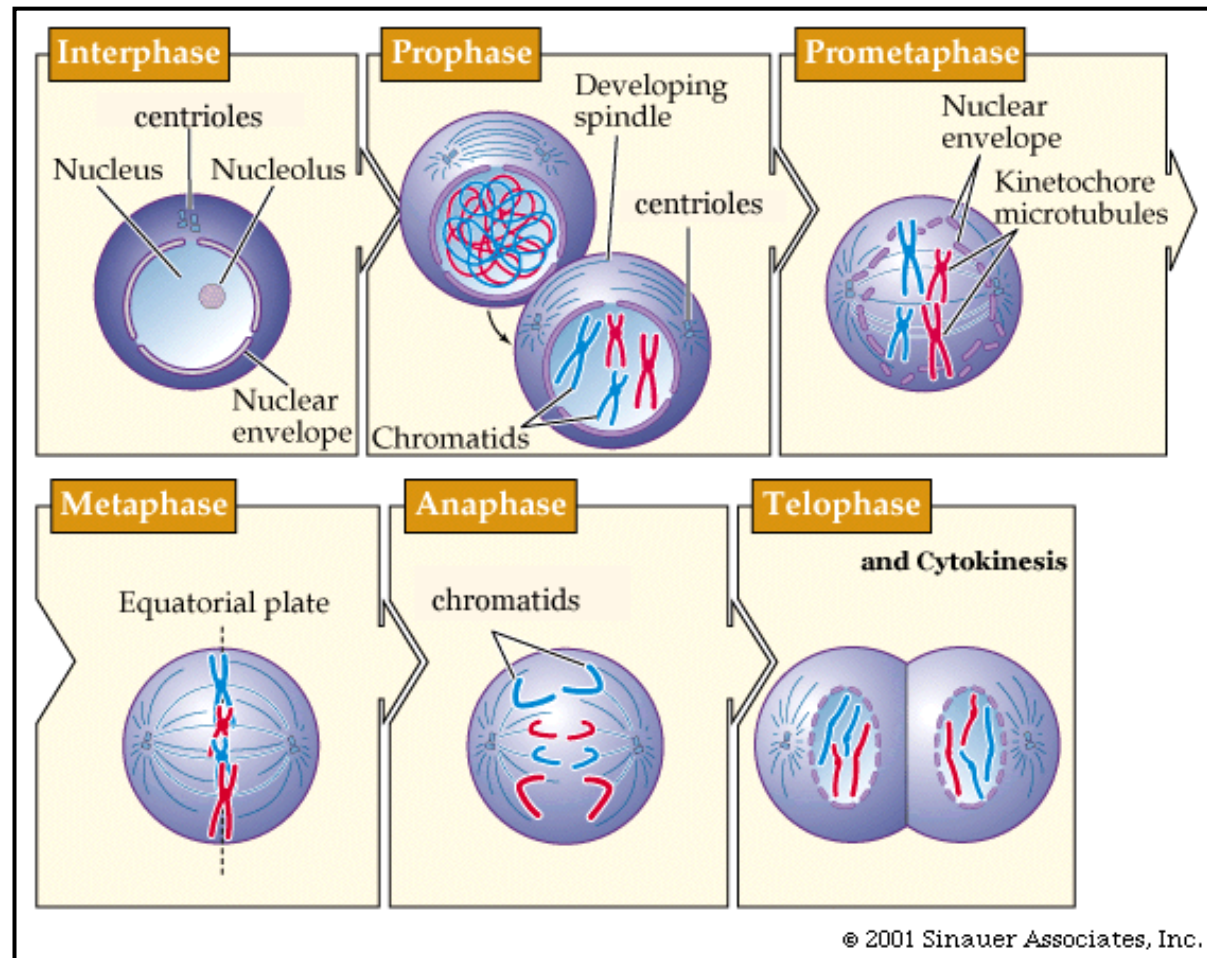
Mitóza

- Jaderné dělení

- Profáze
- (Prometafáze)
- Metafáze
- Anafáze
- Telofáze

- Buněčné dělení

- Cytokineze



Meióza

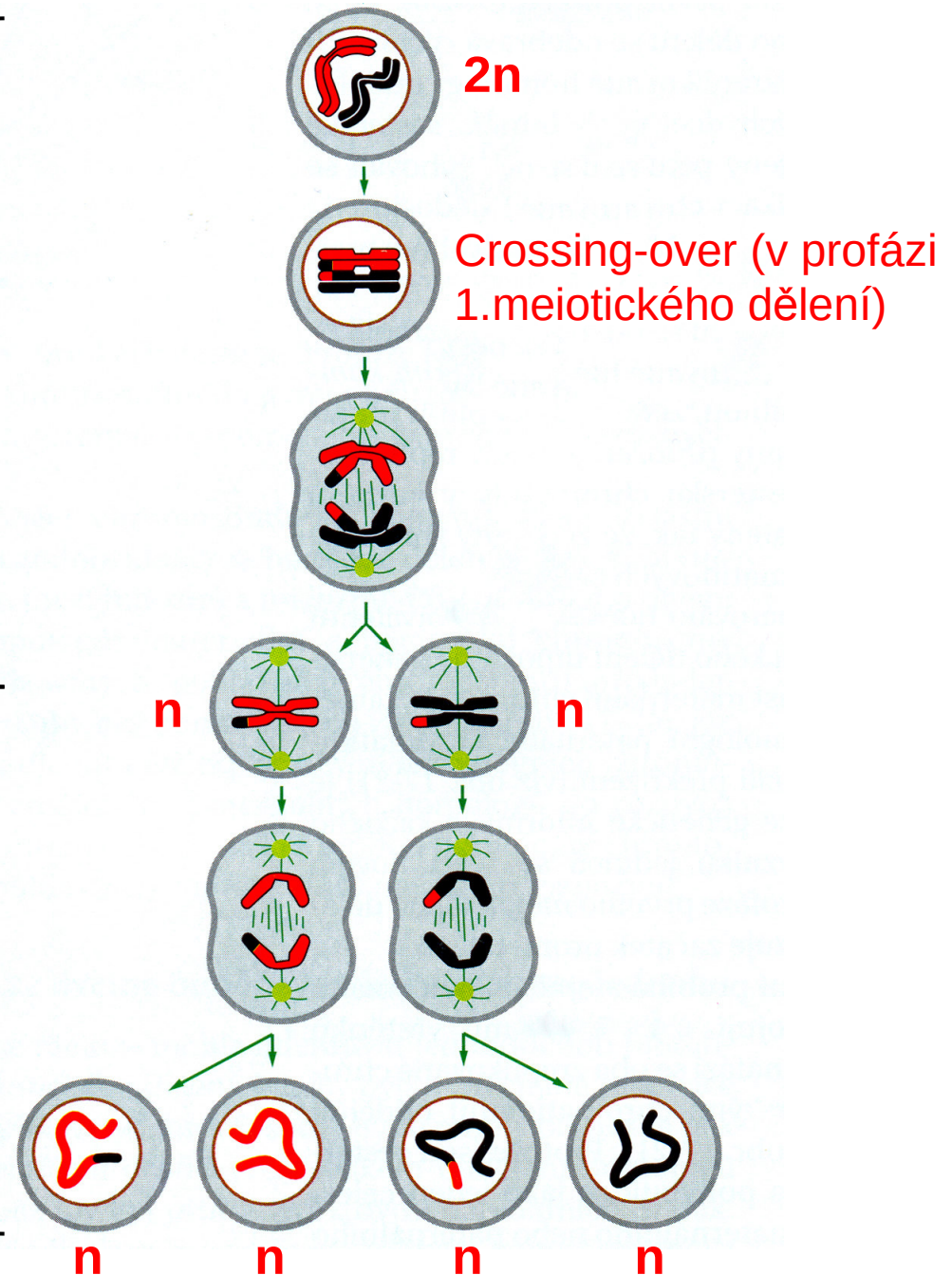
1. meiotické dělení
(redukční)

1 diploidní buňka

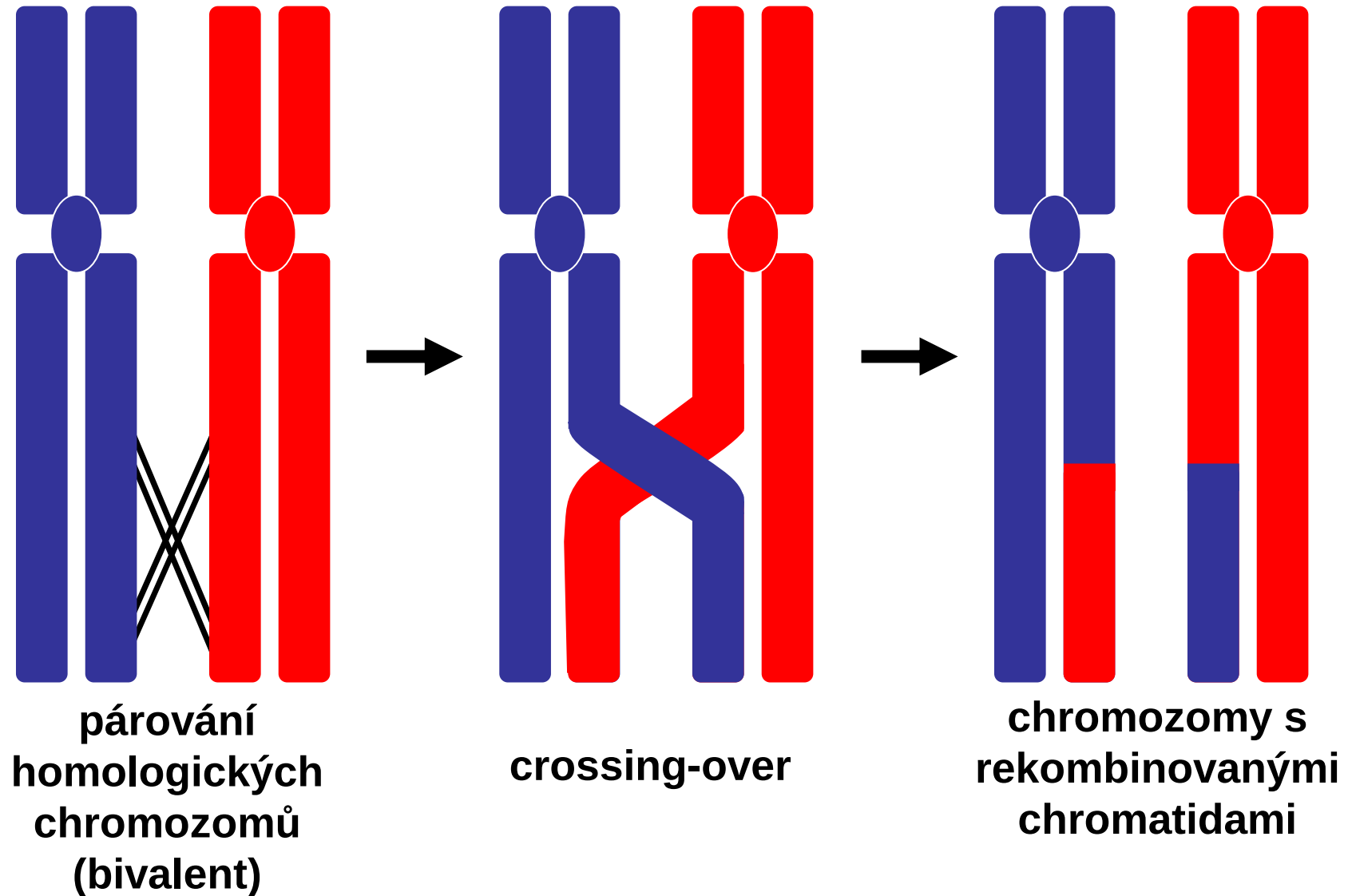


4 haploidní buňky

2. meiotické dělení
(ekvační)

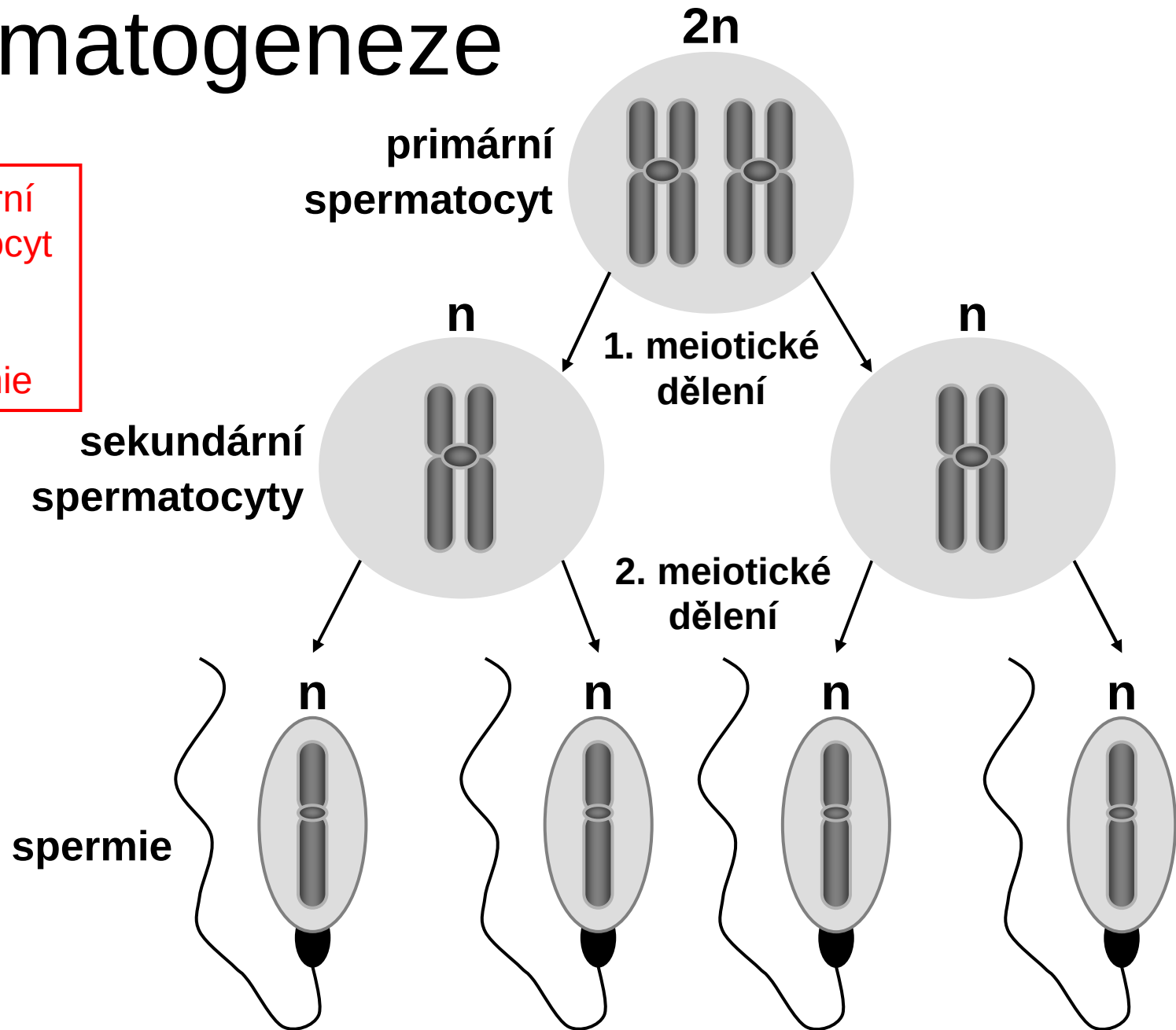


Crossing-over

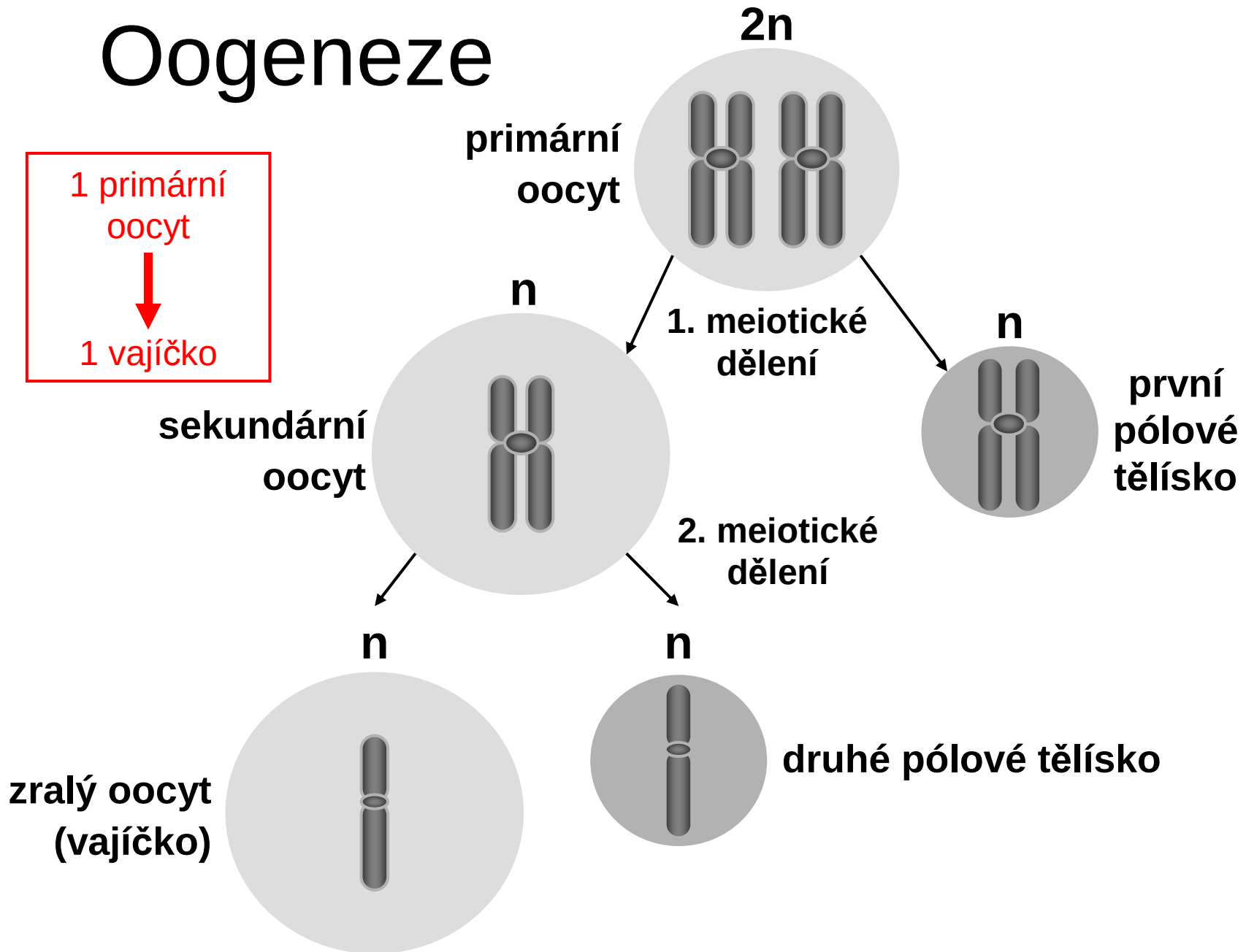


Spermatogeneze

1 primární
spermatocyt
↓
4 spermie



Oogeneze



Mutace

- Při mutacích se mění počet alel, nebo vznikají nové alely (mění se kvalita i kvantita genů)
- Mutace = změny genetické informace vyvolané působením takzvaných **mutagenních faktorů** (= mutagenů)

Typy mutací

- Genové mutace
- Chromozomové aberace strukturní
- Genomové mutace (numerické chromozomové aberace)

Spontánní mutace

Indukované mutace

Spontánní mutace

Vznikají nahodile, z příčin jež nelze s určitostí vysvětlit. Jejich výskyt je velmi nízký, odhaduje se asi 10^{-5} až 10^{-10} pro jeden gen na jednu generaci.

Indukované mutace

Vyvolány působením tzv. mutagenních činitelů (fyzikální a chemické)

- Fyzikální mutageny – všechny typy záření (γ záření, rentgenové záření, UV záření)
- Chemické mutageny – tisíce látek anorganické a organické povahy (alkaloidy, těžké kovy, peroxidy, apod.)

Genové mutace

- Týkají se jednotlivých genů, mají molekulární podstatu – dojde ke změně kodonu → chyba v proteosyntéze
 - Ztráta jednoho páru nukleotidů
AT**T**GCTG → AGCTG
T**A**CGAC → TCGAC
 - Zařazením nadpočetného páru nukleotidu
ATGCTG → ATGCT**T**G
TACGAC → TACGA**AC**
 - Záměnou nukleotidu
AT**T**GCTG → A**C**GCTG
T**A**CGAC → T**G**CGAC

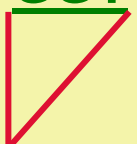
TYPY MUTACÍ

1. **substituce** - tranzice (PU-PU; PY-PY)
- transverze (PU-PY; PY-PU)
2. **delece**
3. **inzerce**
4. **duplikace**
5. **amplifikace repetitivních sekvencí**

DELECE

N 5' - - - AGC TCC GGT AAC CCC GTA TTC - - - 3'

del 3 bp 5' - - - AGC TCC AAC CCC GTA TTC - - - 3'



N 5' - - - AGC TCC GGT AAC CCC GTA TTC GGG - - - 3'

del 1 bp 5' - - - AGC TCC GGT AAC CCG TAT TCG GG - - - 3'



INZERCE

N

5' - - - AGC TCC GGT AAC CCC GTA TTC - - - 3'

ins 9 bp

5' - - - AGC TCC AAC AAA AGC TTT CCC GTA TTC - - - 3'

ins 7 bp

5' - - - AGC TCC AAC AAA AGC TCC CGT ATT C - - - 3'

SUBSTITUTE

N 5' - - - AGC TCC GGT AAC CCC GTA TTC - - - 3'

tranzice (PU-PU; PY-PY)

M 5' - - - AGC TCC GAT AAC CCC GTA TTC - - - 3'

transverze (PU-PY; PY-PU)

M 5' - - - AGC TCC GTT AAC CCC GTA TTC - - - 3'

ÚČINEK MUTACÍ

1. mutace měnící smysl kodonu (missense)

Arg na Glu

2. mutace beze smyslu (nonsense – vznik stop kodonu)

3. mutace neměnící smysl kodonu (silent mutation)

4. posunová mutace (frameshift)

--ACG-GCT-AAA-TTC--

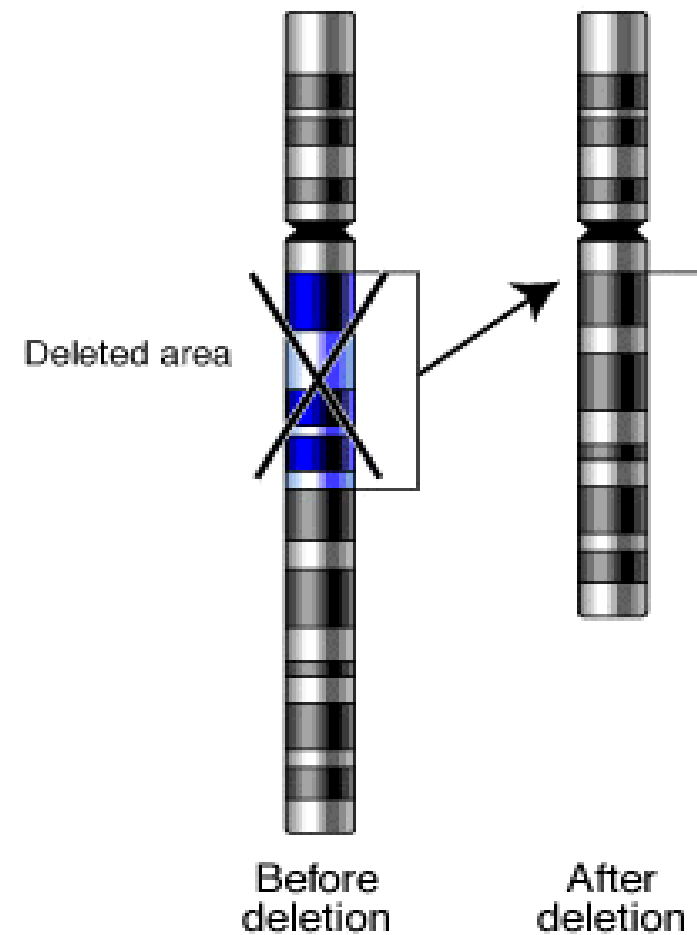
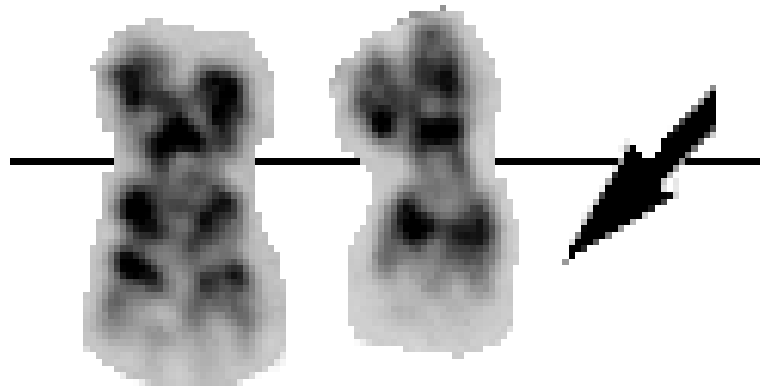
--ACA-AAT-TC--

Chromozomové mutace

- Nemění samotné geny, mění strukturu chromozomů. Předpokládají zlom chromozomů na jednom či více místech.
 - Delece
 - Duplikace
 - Inverze
 - Translokace
 - Fragmentace

Delece

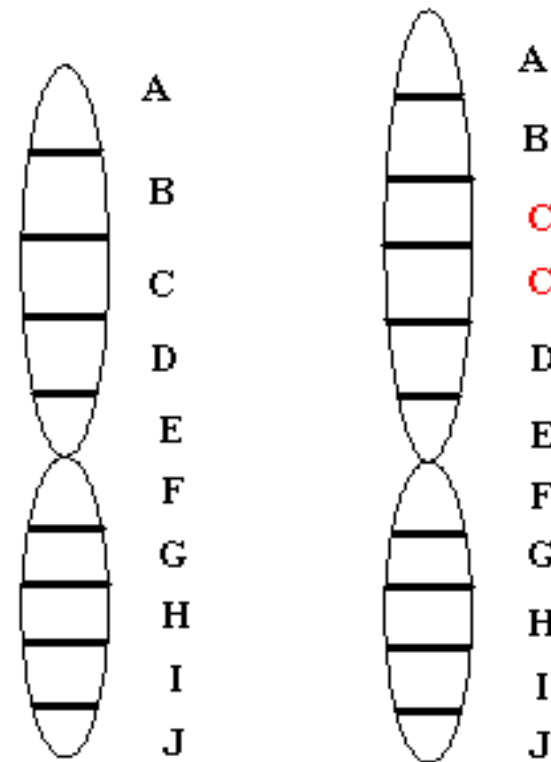
- Ztráta části chromozomu



Duplikace

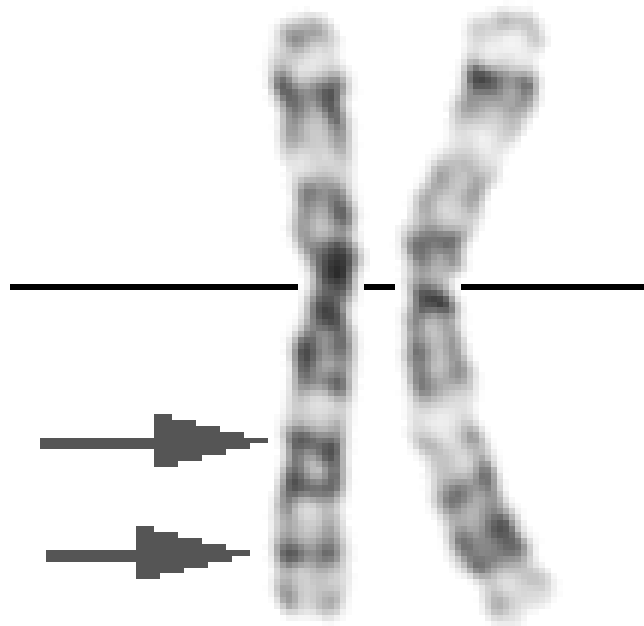
- Zdvojení části chromozomů

Může se zdvojit celý gen nebo část chromozomu, která neodpovídá genu.



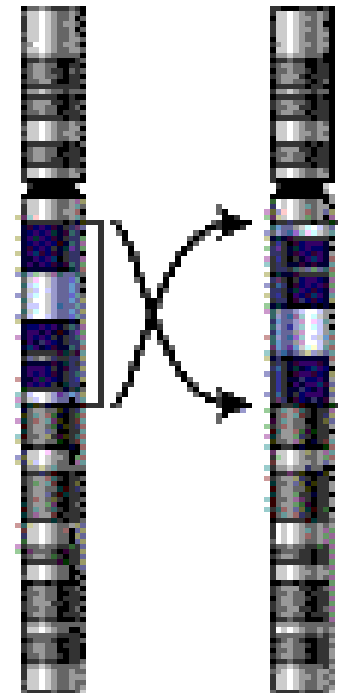
Inverze

- Vyštípnutí a převrácení úseku chromozomu



inv(3)(q21q26)

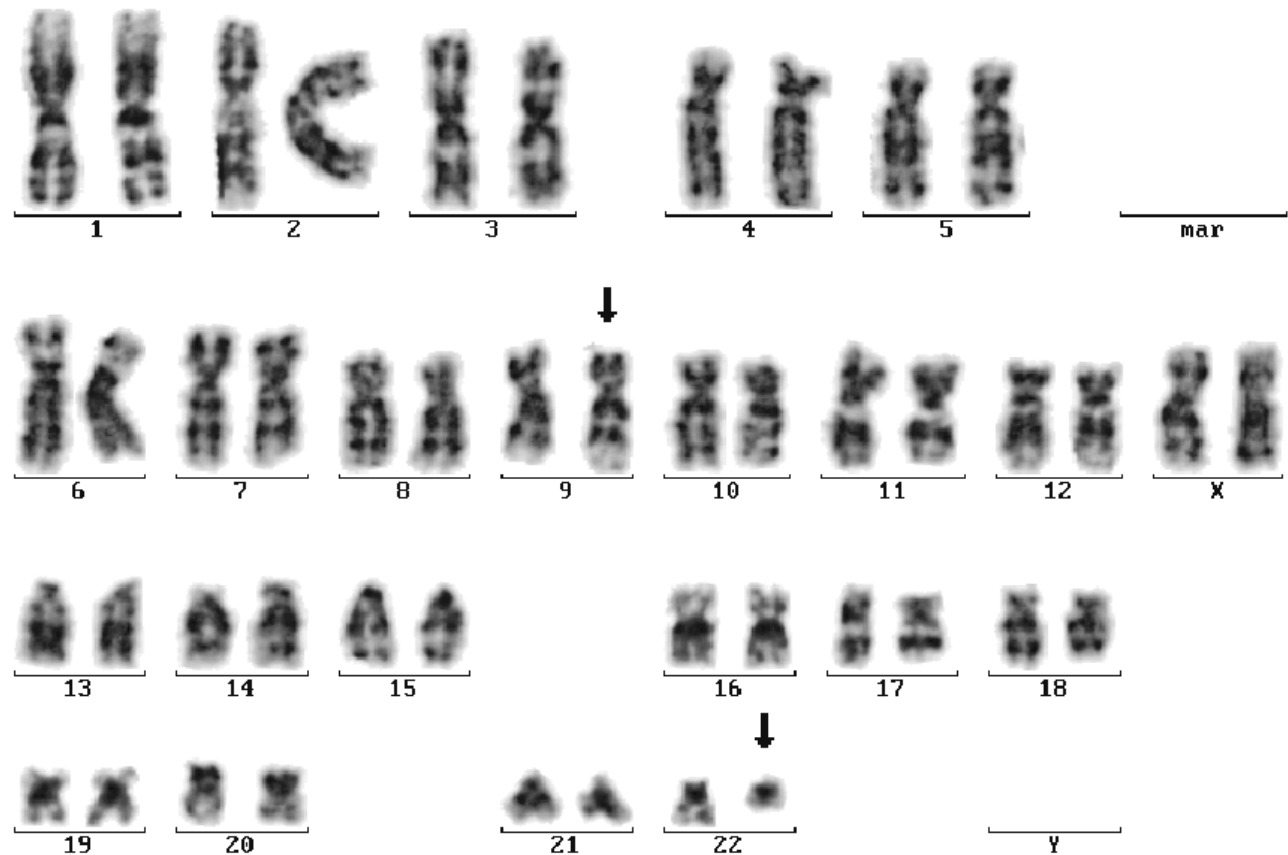
Inversion



Translokace

- Přemístění části chromozomu na jiný chromozom

Na obrázku je část 22. chromozomu „přilepená“ na 9. chromozom.



Fragmentace

- Rozpad chromozomů na více částí

Většinou je fragmentace (i další aberace) překážkou normálního průběhu meiozy a gamety postižené fragmentací jsou sterilní nebo nevytvoří životaschopnou zygotu.

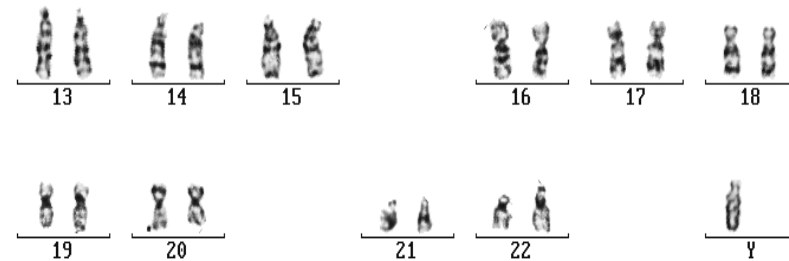
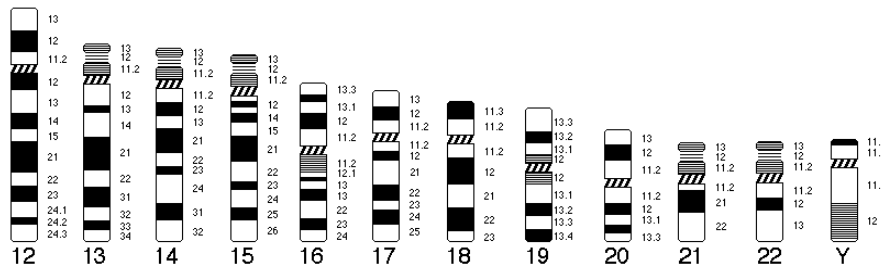
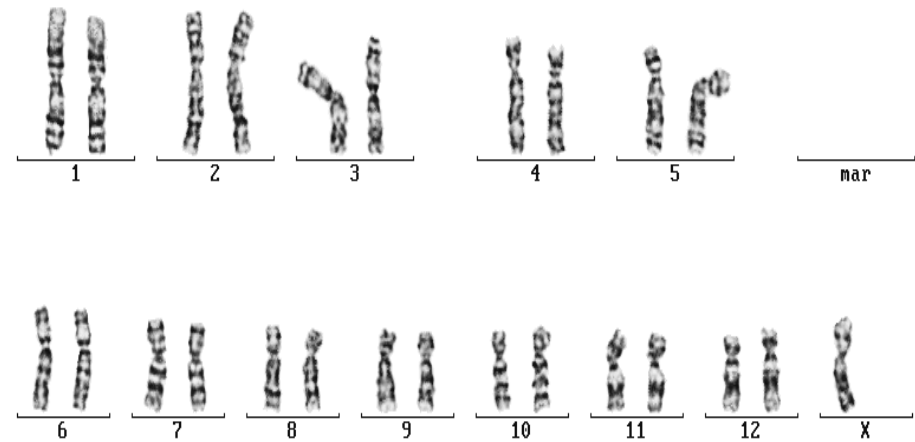
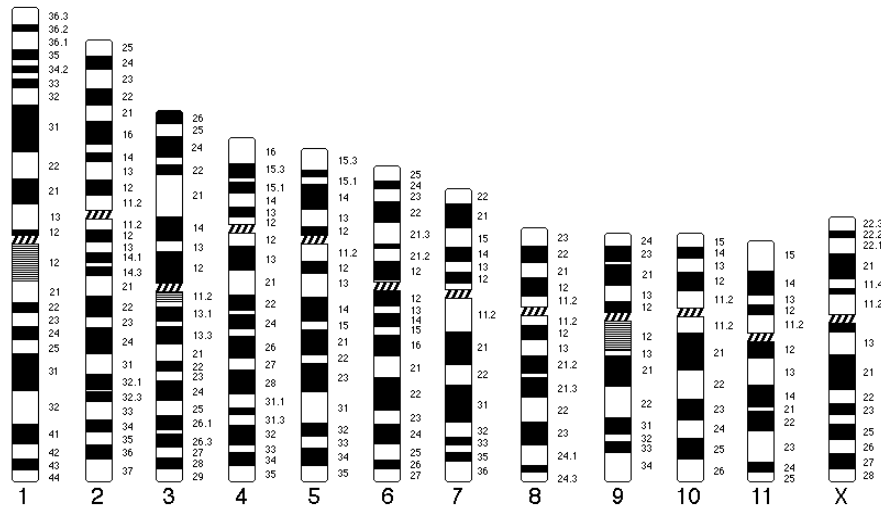
U člověka se odhaduje asi 6% gamet postižených nějakou strukturální chromozomovou aberací.

Jedna z metod molekulárně cytogenetického výzkumu – pruhování chromozomů

- Porovnáním se vzorkem normálního genomu se zjistí, který chromozom je změněn či poškozen.



Pruhování chromosomů - → závisí na spiralizaci a stupni kondenzace chromosomů



Genomové mutace (chromozomové aberace)

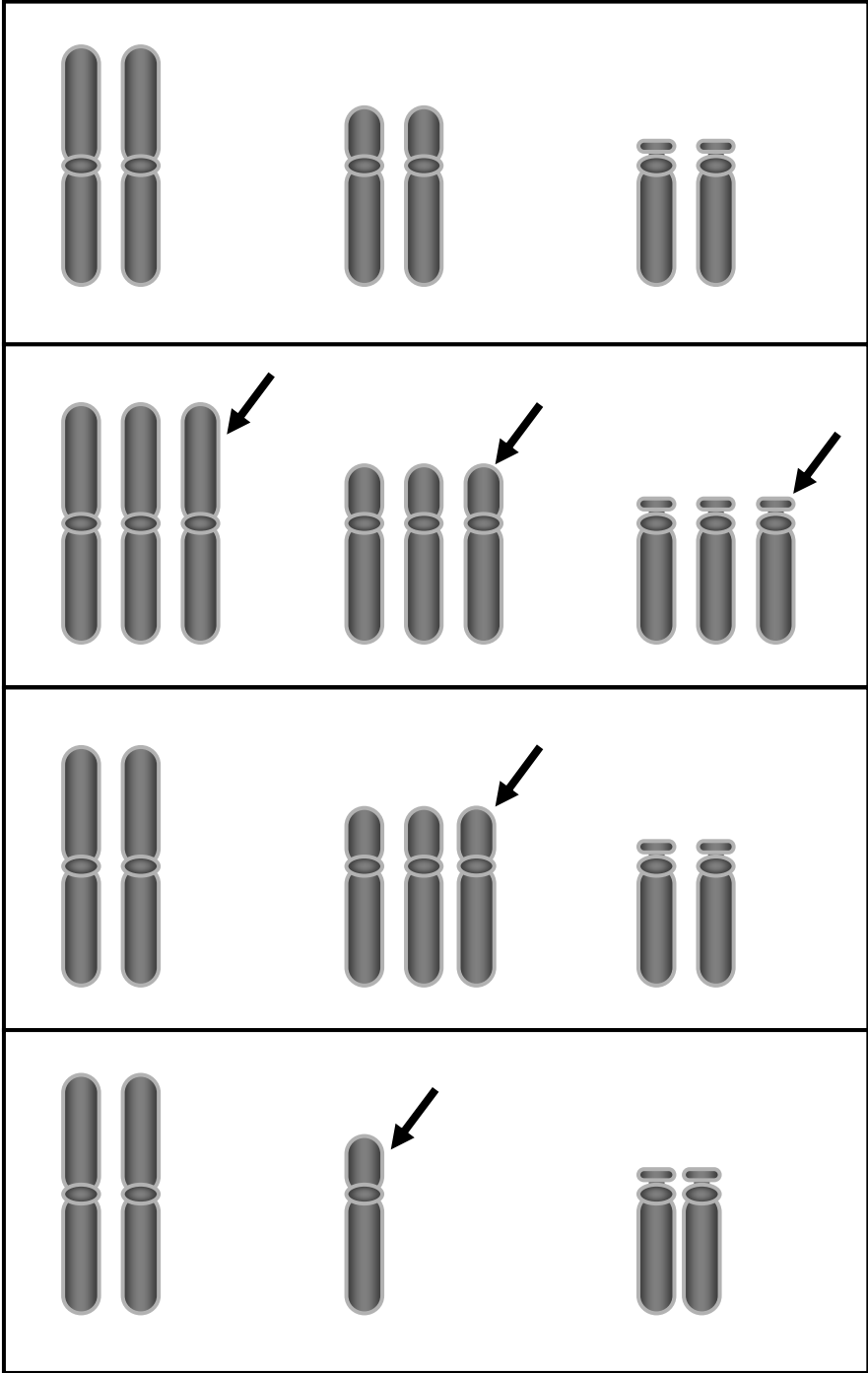
- Mění počet chromozomů v buňce
 - **Polyploidie** – znásobení celé sady chromozomů

(triploidie- $3n$, tetraploidie- $4n$)

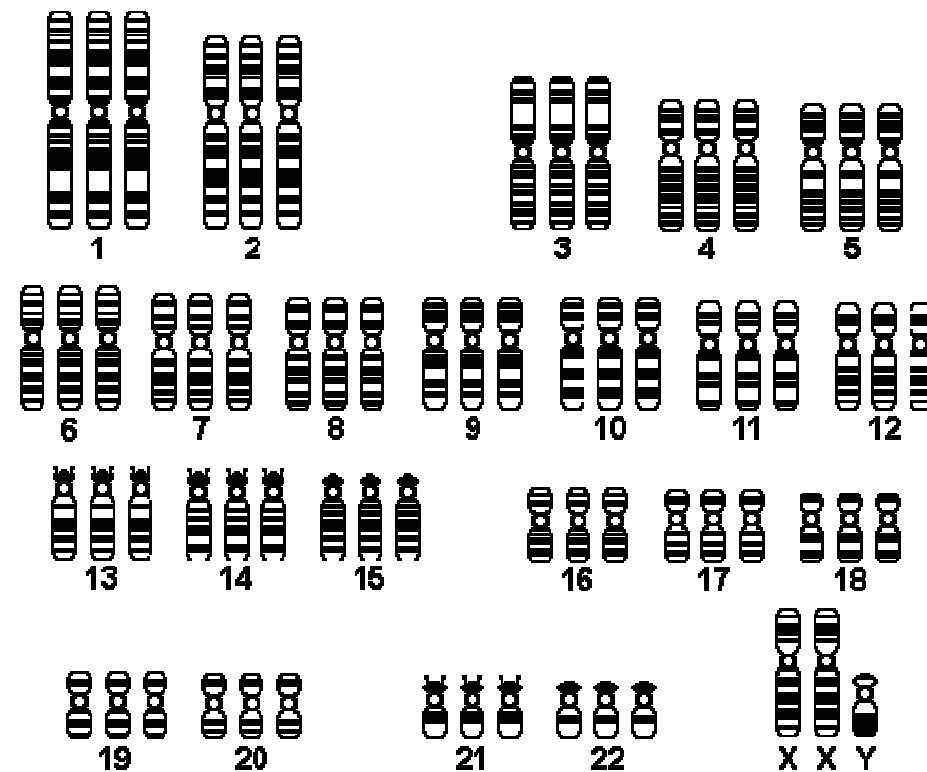
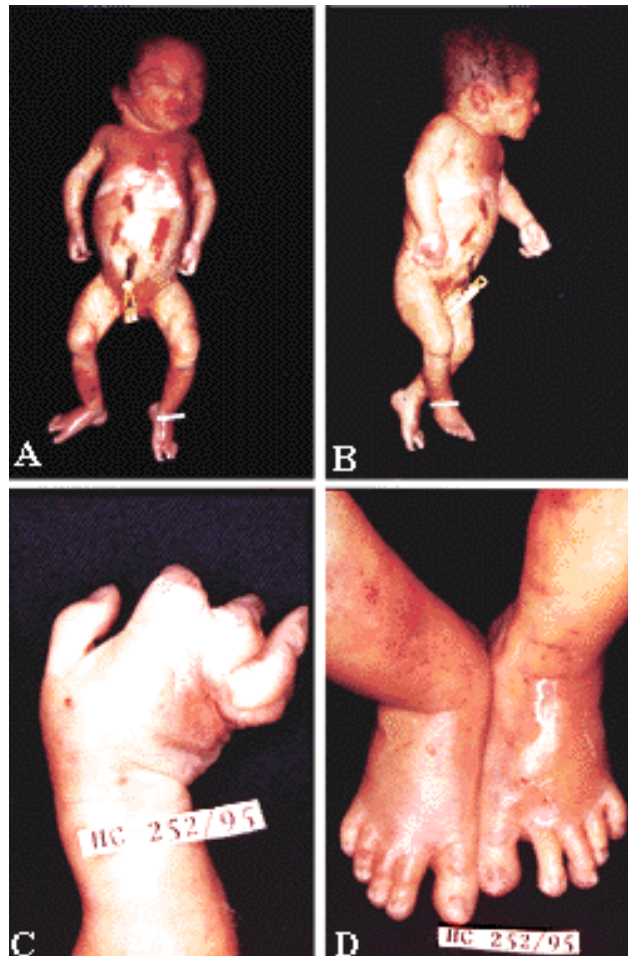
Polyploidie je dost častá u rostlin, díky tomu, že jde o celé sady chromozomů, může se přenášet i do potomků

Numerické chromozomové aberace

- Aneuploidie – počet chromozomů není celým násobkem haploidní chromozomové sady,
Aneuploidie je vždy příčinou vážných poruch ve zdraví nositele, vede k poruchám meiozy → poruchy plodnosti
 - u somatických buněk
 - Trizomie $2n+1$
 - Monozomie $2n - 1$
 - Tetrazomie $2n + 2$
 - u gamet
 - Nulizomie $n - 1$
 - Dizomie $n + 1$

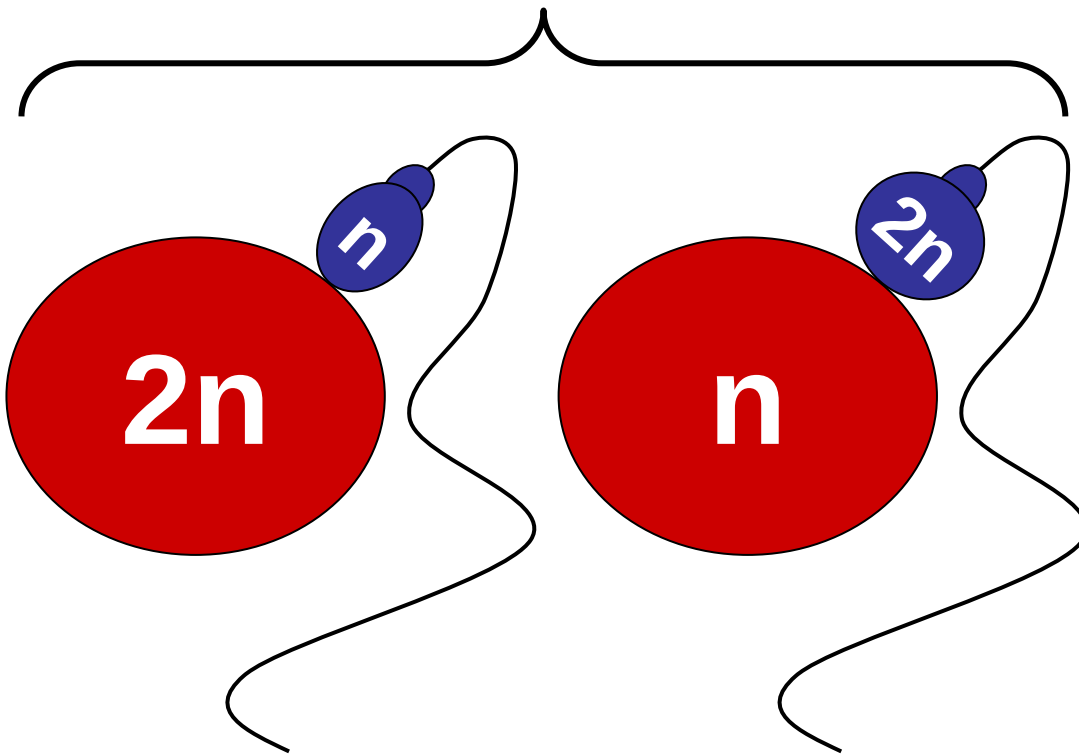


Triploidie 69,XXY

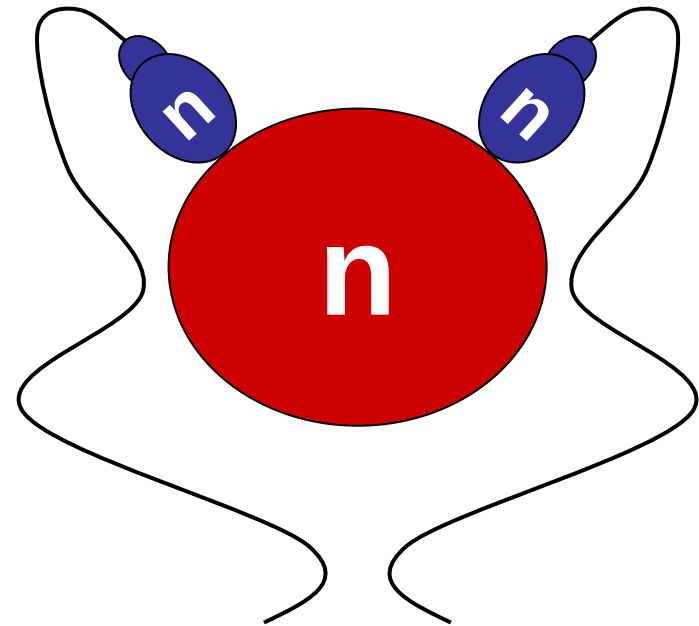


Vznik triploidie

splynutí diploidní a haploidní gamety



nejčastější
případ:
dispermie



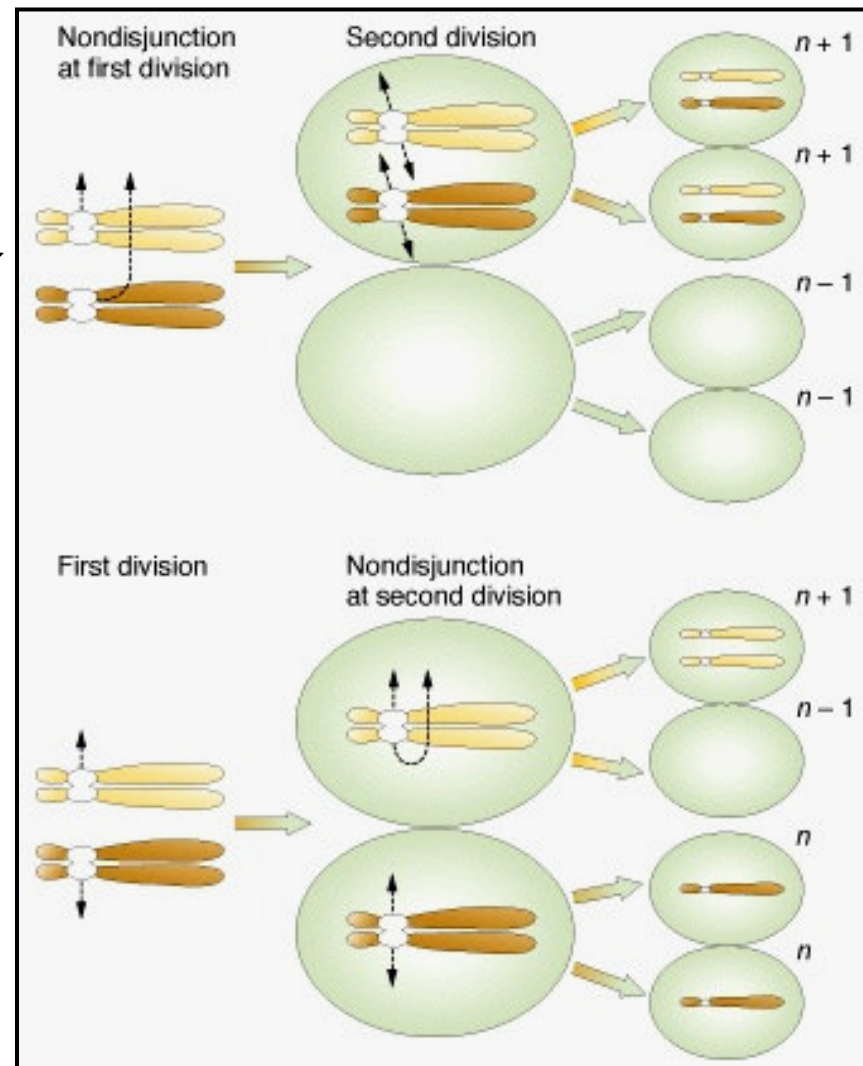
Aneuploidie vznikají chybným rozchodem chromozomů (nondisjunkce)

Nondisjunkce:

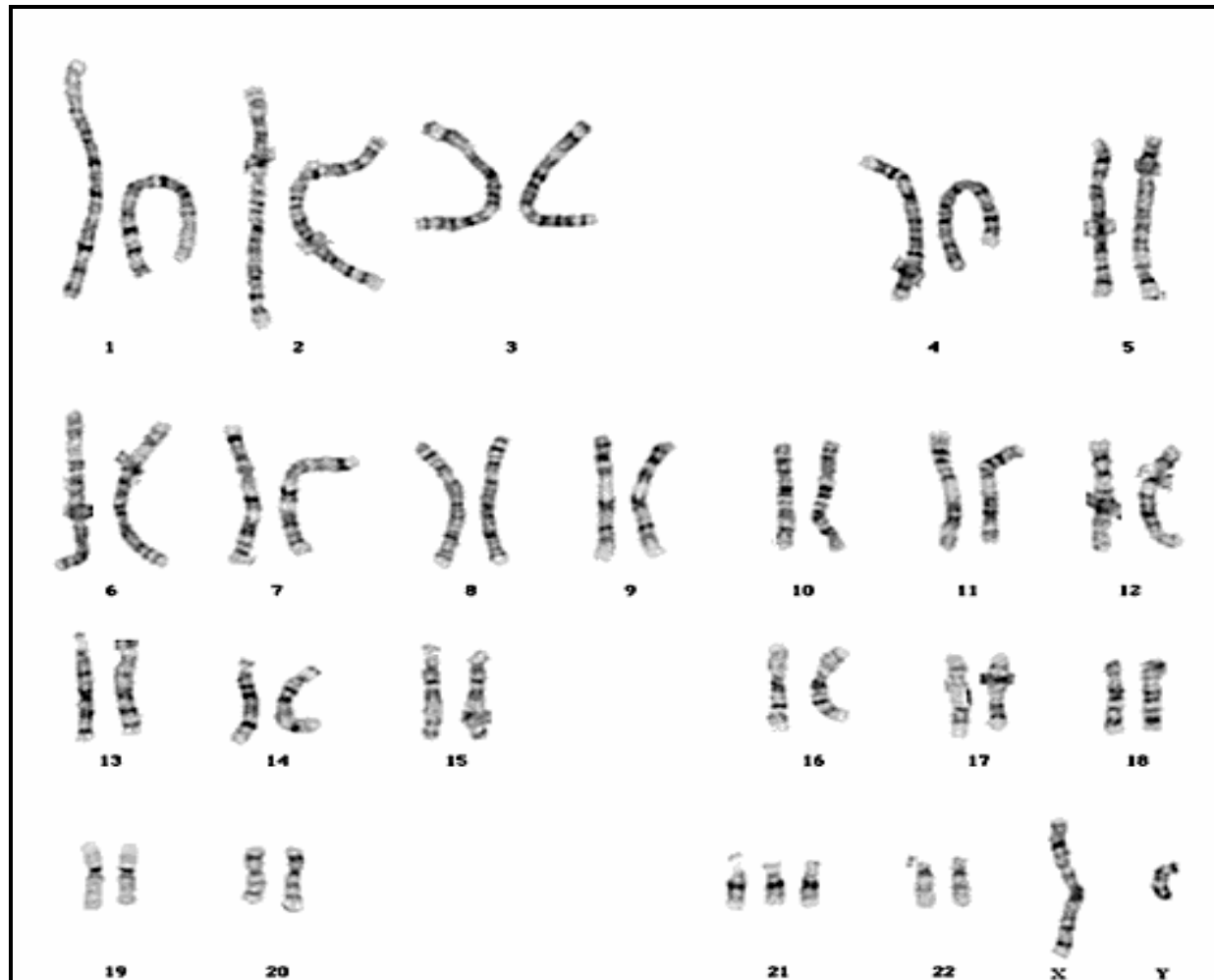
- Meiotická

- Mitotická

↓
vznik
mozaiky



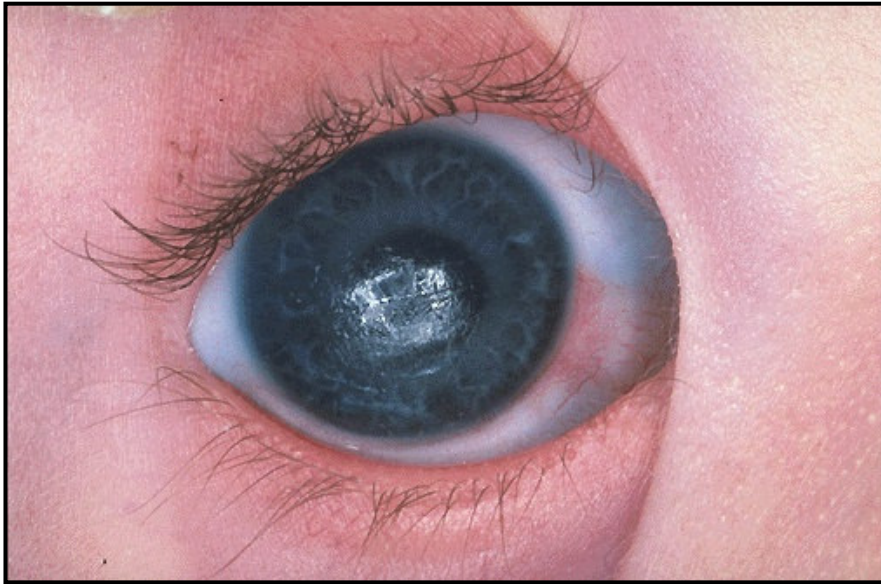
Downův syndrom (trizomie chromozomu 21)



Down's syndrom



Downův syndrom



Epikantus



„Opičí“ rýha

Trizomie 21 u plodu



Riziko narození dítěte s Downovým syndromem je závislé na věku matky

