SZZ – otázka B4

Chromozomy a lidský karyotyp. Buněčný cyklus, mitóza. Pohlavní rozmnožování, meióza, genová vazba. Zákonitosti přenosu geneticky podmíněných znaků z rodičů na potomky. Monogenní a multifaktoriální znaky.

Prezentace Základy cytogenetiky:

https://moodle.fel.cvut.cz/pluginfile.php/224756/mod resource/content/2/Zaklady cytogenetiky I FEL 2019.pdf

Prezentace Základy klinické genetiky:

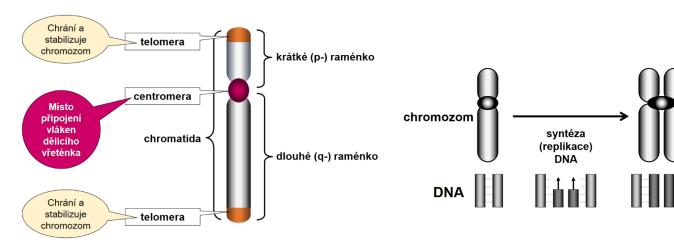
https://moodle.fel.cvut.cz/pluginfile.php/226008/mod resource/content/1/Klinicka genetika FEL 2019.pdf

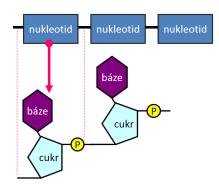
Chromozomy a lidský karyotyp

- chromozomy obsahují **DNA** (deoxyribonukleová kyselina)
 - o kóduje informace pro tvorbu proteinů (DNA □ transkripce □ RNA □ translace □ protein)
 - o základem je cukrfosfátový polynukleotidový řetězec
 - nukleotid = základní stavební jednotka DNA/RNA
 - báze: adenin, guanin, cytosin, thymin, uracil
 - o struktura dvojšroubovice, komplementární báze tvoří páry
 - o denaturací (např. zvýšením teploty, chemickými látkami) se rozvolní vazby a vzniká ssDNA (single stranded DNA)
 - o z genetického materiálu se precipituje alkoholem, dále se izoluje a analyzuje, a to elektroforézou
 - o sekvenování = stanovení sekvence nukleotidů v DNA

chromozom

- o struktura v jádře buňky, která nese genetickou informaci
- o tvoří jadernou hmotu (chromatin)
 - euchromatin řidší, vlákna více rozvolněná, lepší pro transkripci
 - heterochromatin hustější, malá transkripční aktivita
- o chromozomy tvoří DNA dvoušroubovice namotaná na histony (H2A+H2B+H3+H4), histon H1 drží klubko pohromadě, klubko DNA a histonu tvoří nukleozom
- o strukturu nukleozomového vlákna udržují scaffold proteiny (nehistonové)
- o stavba
 - centromera centrální část, slouží pro připojení vláken dělicího vřeténka
 - krátké (p) a dlouhé (q) raménko
 - telomery koncové části ramének, chrání chromozom, obsahují repetitivní sekvence DNA, zabraňují translokacím, při každém dělení se zkracují
 - chromatida vlákno chromozomu, před dělením má 2 chromatidy, 1 chromatida odpovídá 1 molekule DNA



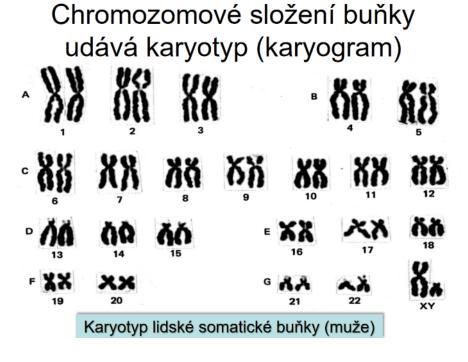


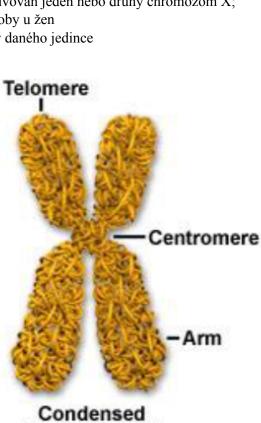
- typy chromozomů
 - o u člověka:
 - metacentrický
 - submetacentrický
 - akrocentrický
 - o akrocentrický má satelity neboli organizátory jadérka
 - další: holocentrický, telocentrickýu člověka se nevyskytují
- karyotyp
 - o soubor všech chromozomů v jádře
 - o 23 párů (46 chromozomů)
 - 22 párů autozomů
 - 1 pár pohlavních chromozomů, tzv. gonozomů (chromozomy X a Y)
 - o rozdíly mezi pohlavními chromozomy u muže a ženy
 - u muže XY (heterogametní), u ženy XX (homogametní)
 - X ... submetacentrický, Y ... akrocentrický
 - u žen se jeden chromozom X inaktivuje a tvoří Barrovo tělísko
 - přítomnost Barrova tělíska se používá pro označení pohlaví
 - ženy mají v těle mozaiku buněk, kde je náhodně inaktivován jeden nebo druhý chromozom X; kvůli tomu se můžou různě projevovat X-vázané choroby u žen

metacentrický

(mediocentrický)

o karyogram: schéma se seřazenými a označenými chromozomy daného jedince





Chromosome

Typy chromozomů

akrocentrický

submetacentrický

(submediocentrický)

holocentrický (holokinetický,

nemá centromeru)

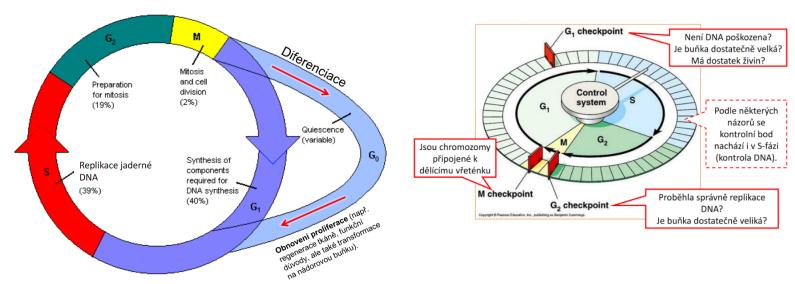
u člověka se

nevyskytují

telocentrický

Buněčný cyklus

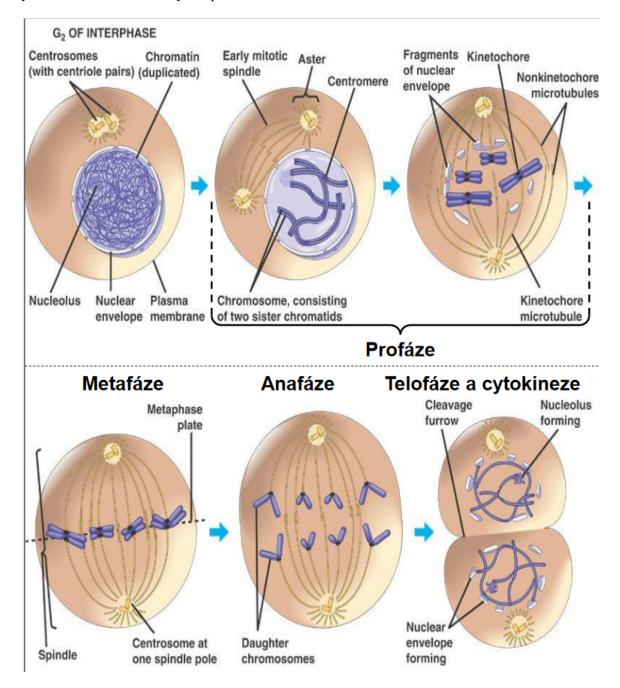
- buněčný cyklus označuje cyklus, kterým buňka opakovaně prochází a při němž dochází k jejímu růstu, replikace jaderné DNA a dělené
- fáze cyklu
 - o G1 oprava DNA po dělení, syntéza komponentů potřebných pro replikaci DNA
 - o S replikace jaderné DNA (chromatidy chromozomů se zdvojí)
 - o G2 příprava na mitózu
 - o M mitóza, buněčné dělení
 - o G0 diferenciace, zastavení dělení; z něj ale může buňka přejít zpět do fáze G1, ať už kvůli regeneraci tkáně nebo kvůli rakovinovému bujení



- kontrolní body
 - o G1 kontrola poškození DNA, dostatku živin a zda je buňka dostatečně velká, při neopravitelných chybách může nastat řízená buněčná smrt apoptóza
 - o G2 kontrola, zda správně proběhla replikace DNA a buňka je dost velká
 - o M kontrola, zda je správně připojeno vlákno dělicího vřeténka
 - o možná i v S fázi kontrola stavu DNA
- řízení buněčného cyklu
 - o střídání cyklinů a cyklin-dependentních kináz
 - o cykliny proteiny, které se vylučují v průběhu buněčného cyklu (různé podle fáze)
 - o cyklin-dependentní kináza potřebuje jako svou podjednotku cyklin, po jeho připojení štěpí ATP, čímž fosforyluje další proteiny a mění jejich aktivitu
 - o aktivita cyklin-dependentní kinázy je ukončena odpojením cyklinu nebo působením specifického inhibitoru
 - o protoonkogeny stimulují buněčný cyklus, vytvářejí růstové faktory
 - tumor supresorové geny zastavují buněčný cyklus
 - inhibitory cyklin-dependentních kináz
 - tumor supresorový protein Rb1 zabraňuje transkripci genů angažovaných v S fázi
 - o mutátorové geny zajišťují reparaci DNA
 - o poškození genů řídícíh buněčný cyklus může vést ke vzniku nádoru

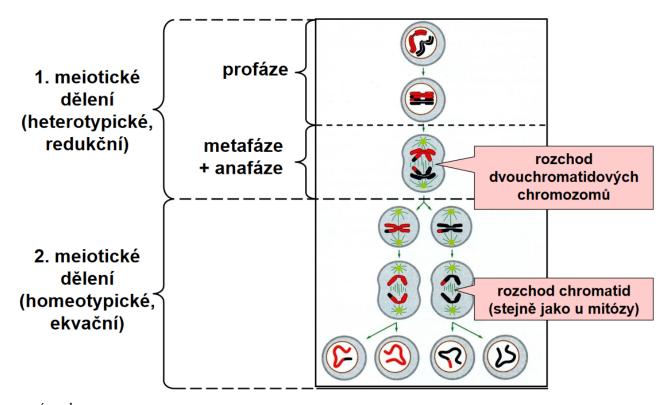
Mitóza

- jaderné dělení: 1 diploidní buňka □ 2 diploidní buňky
- M fáze buněčného cyklu
- dceřiné buňky nesou identickou genetickou informaci
- interfáze období mezi buněčnými děleními, jádro má chromatinovou strukturu (chromozomy jsou rozvolněné a nejsou viditelné)
- profáze chromozomy se kondenzují do dvouchromatidové struktury, rozvolňuje se jaderný obal, dělí se
 centriola a na ni se navazují vlákna dělicího vřeténka tvořená tubulinem, na konci se jádro rozpadá a centrioly
 se posouvají k pólům buňky, dělicí vřeténko se připojuje k centromerám chromozomů
- metafáze chromozomy se řadí v ekvatoriální rovině buňky
- anafáze chromozomy se rozdělí na chromatidy, každá ustupuje na dělicím vřeténku k jednomu pólu buňky, každá dceřiná buňka tedy bude mít jednu chromatidu se shodnou genetickou informací
- telofáze u pólů se dekondenzují chromozomy a vytváří se kolem nich jaderný obal, ekvatoriální buňku začíná stahovat/zaškrcovat proteinový prstenec, který buňku rozdělí
- cytokineze dceřinné buňky se úplně oddělí



Pohlavní rozmnožování, meióza, genová vazba

- meióza: 1 diploidní buňka (2n) □ 4 haploidní buňky (1n)
- oplodnění: 2× 1 haploidní buňka (1n) □ 1 diploidní buňka (2n) □ dělení
- pohlavní rozmnožování
 - o kombinací rodičovských vloh vznikají nové formy 🗆 variabilita (umožňuje evoluci)
- meióza
 - o 1. meiotické dělení redukční, z 1 diploidní buňky (2n) vznikají 2 haploidní (1n)
 - o 2. meiotické dělení ekvační, "zdvojení" haploidních buňek (1× 1n □ 2× 1n)



genová vazba

- o geny na jednom chromozomu jsou vzájemně vázané, soubor genů na jednom chromozomu tvoří vazbovou skupinu
- o při crossing-overu (viz níže) vznikají gamety s rekombinovanými i nerekombinovanými genotypy, pravděpodobnost crossing-overu klesá se vzdáleností obou sledovaných genů
- o síla vazby odpovídá vzdálenosti mezi geny, určuje se Morganovým číslem
 - Morganovo číslo = počet rekombinovaných gamet / počet všech gamet
- vlivem genové vazby se některé alely dědí častěji než by vyplývalo z pravidla o volné kombinovatelnosti

• 1. meiotické dělení

- o profáze I přikládají se k sobě homologické (odpovídající) chromozomy, probíhá u nich crossing-over vzájemná výměna částí nesesterských chromatid
- o metafáze I chromozomy se v ekvatoriální rovině navazují na dělicí vřeténko
- o anafáze I rozchází se homologické chromozomy (nikoliv chromatidy)
- o telofáze I, cytokineze chromozom doputují k opačným pólům, tvoří se nový jaderný obal, buňky se oddělují

2. meiotické dělení

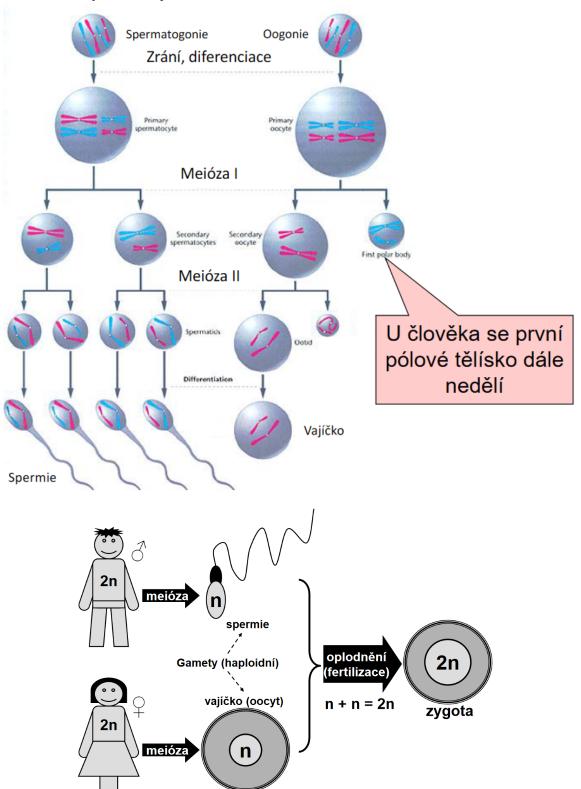
- o profáze II chromozomy se kondenzují, rozvolňuje se jaderný obal
- o metafáze II chromozomy připojené na dělicí vřeténko se řadí v ekvatoriální rovině
- o anafáze II oddělují se chromatidy a odstupují k opačným pólům
- o telofáze II, cytokineze chromatidy doputují k opačným pólům, oddělení buněk, tvorba jaderného obalu, despiralizace chromozomů

spermatogeneze

- o z jedné 2n buňky vznikají 4 buňky 1n
- o primární spermatocyt (2n) □ 1. meiotické dělení □ 2 sekundární spermatocyty (1n) □ 2. meiotické dělení □ 4 spermie (1n)
- o začíná v pubertě, může trvat do pozdního věku

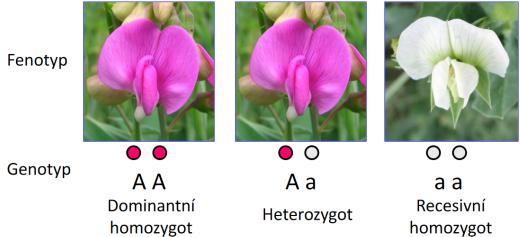
oogeneze

- o z jedné 2n buňky vznikají 4 buňky 1n
- o primární oocyt (2n) □ 1. meiotické dělení □ 1 sekundární oocyt (1n), 1 pólové tělísko (1n), které se dále nedělí □ 2. meiotické dělení □ vajíčko (1n) + druhé pólové tělísko (1n)
- o už prenatálně vstupují primární oocyty do prvního meiotického dělení
- o druhé meiotické dělení začíná až v pubertě a je dokončeno až po proniknutí spermie, vzniká při něm funkční vajíčko; bez spermie zaniká

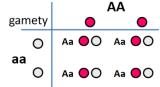


Přenos geneticky podmíněných znaků

- dědičnost schopnost organismů předávat si určité znaky z generace na generaci
- Gregor Johann Mendel křížením odrůd hrachu zjistil, že každý znak je určen párem vloh, rozlišil dominantní a recesivní vlohu, nazýván zakladatelem genetiky (19. století)
- Francis Galton zkoumal dědičnost u člověka, úvahy o zkvalitnění genetické výbavy populace zamezením degenerace eugenika (šlechtění zdravého člověka)
- klinická genetika zabývá se geneticky podmíněnými patologickými změnami u člověka
 - diagnostika, prevence, léčba vad a chorob, záznam výskytu chorob
- genetická konzultace získání informací o rodině
 - o rodokmen zjišťují se dědičné choroby v rodině
 - značky používané v rodokmenu: obrázek vpravo □
- geneticky podmíněné choroby
 - o monogenní způsobeny mutací jednoho genu
 - o multifaktoriální více genů + vliv vnějšího prostředí
 - o chromozomové způsobené aberacemi (viz níže)
- monogenní dědičné znaky
 - o geny kódují tvorbu funkční RNA nebo proteinů
 - o každý gen má více konkrétních forem, tzv. alel
 - o každá alela může podmiňovat jiný projev příslušného znaku
 - např. gen pro barvu květů hrachu: alela pro červený květ, alela pro bílý květ
 - o každý jedinec má dvě alely téhož genu od matky a od otce
 - o genotyp kombinace alel u daného jedince
 - o fenotyp soubor znaků zjistitelný pozorováním
 - o dědičnost s úplnou dominancí
 - dominantní alela se projeví vždy, když he v genotypu
 - recesivní alela se projeví jen tehdy, když není v genotypu dominantní alela



- o Mendelovy zákony určují, jak se kombinují alely u potomků
 - 1. Mendelův zákon o uniformitě hybridů v F1 generaci (Potomky dominantního homozygota a recesivního homozygota jsou pouze heterozygoti.)
 - 2. Mendelův zákon o štepení vloh v F2 generaci (Alely dvou heterozygotů se u potomků kombinují se stejnou pravděpodobností.)
 - Mendelovy zákony se dají znázornit Punnetovými čtverci □



zdravý muž

zdravá žena

pohlaví

jedinec neznámého

postižený muž,

postižená žena

zemřelý muž.

zemřelá žena

heterozygoti u autozomově recesivní

přenašečka u

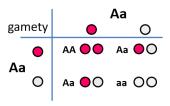
gonozomově recesivní choroby

proband (označen

choroby

šipkou)

1. Mendelův zákon



- autozomově dominantní choroby
 - o choroba se projeví u heterozygotů
 - o dominantní homozygoti nejsou schopni života, tato kombinace je letální
 - o zdravý jedinec je recesivní homozygot
 - o příklady: achondroplazie, Huntingtonova chorea
- autozomově recesivní choroby
 - o dominantní homozygot je zdravý
 - o heterozygot je přenašeč
 - o recesivní homozygot je nemocný
 - o příklady: fenylketonurie, cystická fibróza,
- gonozomově recesivní choroby (X-vázané recesivní choroby)
 - o ženy
 - dominantní homozygot
 zdravá
 - heterozygot přenašečka
 - recesivní homozygot –
 postižená (velmi vzácný
 případ)
 - o muži
 - dominantní alela zdravý
 - recesivní alela postižený
 - o příklady: hemofilie, fragilní X



- o vznikají kombinací vlivu genetických předpokladů a vnějšího prostředí
- o vznik je podmíněn kombinací alel více různých genů za spoluúčasti vnějších faktorů
- o příklady: vrozená luxace kyčlí, Diabetes mellitus 1. i 2. typu, hypertenze, ateroskleróza, obezita, roztroušená skleróza, některá psychiatrická onemocnění (schizofrenie, Alzheimerova choroba, ...)

Další související pojmy

- cytogenetika zabývá se stavbou, funkcí a změnami eukaryotických chromozomů
- vyšetření karyotypu lidské chromozomy se barví a potom se určují podle G-pruhování
- chromozomové aberace změny počtu nebo struktury chromozomů
 - o numerické aberace změny počtu
 - triploidie, tetraploidie znásobení celé chromozomové sady, u člověka postnatálně neslučitelné se životem
 - aneuploidie počet chromozomů neodpovídá celočíselnému násobku kompletní sady, vznikají chybným rozchodem chromozomů
 - trizomie: 2n+1 chromozomů, u somatických buněk
 - monozomie: 2n 1 chromozomů, u somatických buněk
 - nulizomie: n 1 chromozomů, u gamet
 - dizomie: n + 1 chromozomů, u gamet
 - Downův syndrom trizomie 21
 - Patauův syndrom trizomie 13
 - Edwardsův syndrom trizomie 18
 - Turnerův syndrom monozomie X
 - Klinefelterův syndrom nadbytečný chromozom X u muže (XXY)
 - o strukturní aberace přestavby
 - delece, mikrodelece ztráta části chromozomu
 - translokace výměna nebo spojení částí dvou různých chromozomů
 - cri du caht syndrom terminální delece krátkých ramének 5
 - syndrom DiGeorge mikrodelece dlouhých ramének 22
 - translokační forma Downova syndromu translokace 14 a 21
- mutace změna genetického materiálu, vrozené nebo získané
 - o identifikují se hybridizací sondami, obvykle FISH (fluorescenční in situ hybridizace)
- genom soubor všech molekul DNA v dané buňce, případně organismu

