**1. Úloha bunky a jej organel pri realizácii genetickej informácie**

- bunka je základná funkčná a stavebná jednotka všetkých organizmov.

- najmenší živý útvar schopný:

samostatnej existencie,

rozmnožovania sa,

rásť,

prijímať a vydávať látky,

pohybovať sa.

* v závislosti od funkcie majú bunky rozličný tvar, pôvod a veľkosť.
* V bunke prebiehajú biochemické procesy, je to funkčná základná jednotka všetkých živých organizmov, všetky bunky majú rovnaký princíp zápisu svojej vnútornej pamäte.
* Bunka predstavuje minimálny systém (jednotku) – reprodukcie, organizovanosti živej hmoty.
* Bunky môžu byť:

1. PROKARYOTICKÉ: bez jadra a membránových štruktúr (baktérie, archeóny a sinice)
2. EUKARYOTICKÉ: majú jadro a membránové štruktúry (R, Ž, Č, huby)

* Cieľom procesov v bunke je uchovať jej existenciu a viesť k jej reprodukcii.
* Bunka je systém s cieľovým chovaním:

1. jedným z cieľov je jej uchovanie – sebaudržiavanie.
2. druhým cieľom je jej reprodukcia, bunka je systémom s autoreprodukciou.

* Všetky procesy prebiehajúce v bunke musia smerovať k rovnováhe – smerom k maximálnej entropii (zánik vnútornej organizácie systému).
* Otvorené systémy sú v určitých vzťahoch k okoliu, vymieňajú si s okolím molekuly, energiu, informácie.
* Tým môžu otvorené systémy udržiavať stacionárny stav svojej organizovanosti, ktorý je ďaleko od rovnovážneho stavu s okolím, t.j. môžu existovať v čase.
* Bunka je teda otvorený systém.

**2. Štruktúra a typy DNA**

V každom chromozóme je jediná lineárna molekula DNA, ktorej dĺžka je až niekoľko desiatok centimetrov. Komplex DNA s bielkovinami v jadre sa označuje termínom chromatín. DNA pozostáva z purinových báz – A a G a pyrimidínových báz – C a T, zvyšku kyseliny fosforečnej a cukru – pentózy (deoxyribóza). Báza a cukor sú spojené N-glykozidovou väzbou a tvoria nukleozid, fosfátový ester nukleozidu je nukleotid – tie sa spájajú do polynukleotidových reťazcov – pentóza 1 nukleotidu sa viaže s fosfátom nasledujúceho.. DNA sa skladá z 2 polynukleotidových reťazcov usporiadaných do tvaru dvojitej skrutkovice (alfa helix). Reťazce sú navzájom protismerné – jeden prebieha v smere 5´-3´ a druhý v smere 3´-5´. Reťazce sú navzájom spojené vodíkovými väzbami medzi dusíkatými bázami. Bázy sú spojené na základe komplementarity A-T, C-G – reťazce sú navzájom komplementárne.

Každá molekula DNA tvoriaca eukaryotický chromozóm obsahuje 3 typy špecializovaných nukleotidových sekvencii zabezpečujúcich replikáciu chromozómov a ich rozdelenie do dcérskych buniek:

1.replikačný začiatok – zabezpečuje zahájenie replikácie

2.centroméra – kde sa vytvára kinetochór, kt. sa chromozóm pripája k deliacemu vretienku

3.teloméry – umiestnené na koncoch chromozómov, funkcia- kompenzovanie straty koncových nukleotidov pri replikácii chromozómov

**3. Replikácia DNA**

Ak sú oba reťazce DNA k sebe komplementárne, tak po jeho oddelení sa môže každý z nich doplniť komplementárnymi voľnými nukleotidmi a vzniknú 2 rovnaké kópie pôvodnej dvojzávitnice. Pri replikácii je 1 reťazec pôvodný a 2. komplementárny – novosyntetizovaný – preto sa tento spôsob replikácie označuje ako semikonzervatívny.

Priebeh replikácie DNA je v zásade rovnaký u porkaryontov aj eukaryontov.

Replikácia začína tzv. replikačnom začiatku, kde sa viaže iniciačný proteín, kt. rozvinie dvojzávitnicu a dovolí naviazanie ďalších súčastí replikačného aparátu. resp. je zvyčajne obojsmerná, od miesta začiatku sa na obe strany molekuly rozširujú tzv. replikačné vidlice. Prokaryonty (kruhová DNA) – 1 začiatok, eukaryonty (lineárna DNA) – viac začiatkov.

Jednotka replikácie – replikón. Eukaryonty – 1, prokaryonty – viac. Replikácia neprebieha vo všetkých replikónoch súčasne, ale postupne.

DNA polymerázy katalyzujú vznik fosfodiesterovej väzby medzi 5´-koncom voľného deoxyribonukleotidtrifosfátu a 3´-koncom rastúceho reťazca. Nové vlákno rastie v smere 5´- 3´.

Existuje viacero typov DNA polymeráz – u prokaryontov najčastejši DNA polymeráza I a III. DNA polymeráza III syntetizuje novú DNA no jej podjednotky majú aj nukleázovú aktivitu a tiež korigujú správnosť párovania báz. DNA polymeráza I sa podieľa najmä na reparácii DNA a na korigovaní správnosti párovania báz a vyštiepuje tiež krátke sekvencie RNA. U eukaryontov majú hlavnú úlohu DNA polymeráza alfa a beta, obe majú tiež opravnú funkciu.

DNA polymerázy pripájajú nukleotidy vždy len v vjednom smere 5´-3´. Na 1 vlákne prebieha syntéza komplemtárneho reťazca normálne, v smere 5´-3´, a na druhom vlákne v obrátenom smere – táto syntéza však prebieha v malých úsekoch – Okazakiho fragmentoch a rovnako v smere 5´-3´. Tieto fragmenty sú priebežne spájané do súvislého vlákna enzýmom DNA ligázou. Takto vzniknuté vlákno sa nazýva oneskorený reťazec.

Aby replikácia začala, musí byť na vlákno DNA naviazaný krátky úsek RNA nazývaný primér syntetizovaný enzýmom primázou. Je neskôr odstránený pri korektúre nového vlákna.

Odvíjanie DNA v replikačnej vidlici zabezpečujú rôzne molekuly. Topoizomeráza uvoľňuje nadzávitnicové vinutie, helikáza uvoľňuje dvojvlákno, ďalšie bielkoviny udržujú lineárnu štruktúru vlákna a novovzniknuté vlákno stáča do dvojzávitnice jedna z podjednotiek DNA polymerázy III.

Pri ukončení replikácie lineárneho reťazca nastáva problém, lebo DNA polymeráza môže pripojiť nukleotid len k 3´koncu existujúceho reťazca. Po odstránení RNNA priméru exonukleázou nemôže byť tento koniec molekuly dosyntetizovaný a ostane kratší. Pri opakovaných repikačných cykloch by došlo postupne ku skracovaniu chromozómov, čomu zabraňujú teloméry.

**4. Štruktúra a typy RNA**

Molekula RNA má podobnú primárnu štruktúru ako molekula DNA, miesto deoxyribózy sa nachádza ribóza a miesto T sa nachádza U. Na rozdiel od DNA sú molekuly RNA jednovláknové. Na syntéze polypeptidu sa podieľajú 3 typy RNA:

1. mediátorová – mRNA – prenáša genetickú informáciu z DNA na ribozómy, je matricou, kt. určuje svojou sekvenciou báz sekvenciu AMK v polypeptide.

2. transferová – tRNA – jej malé molekuly dopravujú jednotlivé AMK na miesto syntézy polypeptiu a identifikujú pozíciu na syntetizovanom polypeptide, na ktoré sa AMK začlení

3. ribozómová – rRNA – tvorí štruktúrne zložky ribozómov

Proces syntézy molekuly tRNA a rRNA je podobný transkripcii štruktúrnych génov.

V cytoplazme predstavuje mRNA matricu pre syntézu polypeptidu. Na tomto procese sa zúčastňujú rôzne typy tRNA, každá špecifická pre určitú AMK. Nukleotidy molekuly tRNA, usporiadané do tvaru trojlístka, obsahujú na 1 zo slučiek antikodón, trojicu báz, komplementárnych k tripletu báz mRNA. Na protiľahlej strane molekuly je druhé významné miesto – 3 koncové nukleotidy, na ktoré sa naviaže AMK prostredníctvom svojej karboxylovej skupiny molekula tRNA súčasne rozpoznáva príslušnú AMK a jej kodón na mRNA.

**5. Transkripcia**

Expresia genetickej informácie začína transkripciou nukleotidových sekvencii DNA do sekvencie RNA. Matrix pre vznikajúcu RNA je len 1 vlákno dvojzávitnice DNA. Molekulárne princípy sú takmer rovnaké u prokaryontov aj eukaryontov.

PROKARYONTY – rozhodujúcu úlohu má enzým RNA polymeráza, kt. katalyzuje syntézu RNA podľa matrice DNA. Transkripcia prebieha v definovaných úsekoch molekuly DNA, kt. sa označujú ako transkripčné jednotky – každá sa skladá z promotóra, za ním nasleduje niekoľko štruktúrnych génov a je zakončená terminátorom.

Transkripcia každej transkripčnej jednotky prebieha v 3 štádiách:

INICIÁCIA: Transkripcia je iniciovaná väzbou molekuly RNA polymerázy na promotór. Po jej naviazaní sa rozvinú oba reťazce dvojzávitnice DNA.

**6. Translácia**

**Translácia** je preklad [genetickej informácie](https://sk.wikipedia.org/wiki/Genetick%C3%A1_inform%C3%A1cia) z poradia [nukleotidov](https://sk.wikipedia.org/wiki/Nukleotid) v [mRNA](https://sk.wikipedia.org/wiki/MRNA) do poradia [aminokyselín](https://sk.wikipedia.org/wiki/Aminokyselina) v [polypeptidovom](https://sk.wikipedia.org/wiki/Polypeptid) reťazci prostredníctvom [genetického kódu](https://sk.wikipedia.org/wiki/Genetick%C3%BD_k%C3%B3d). Aminokyseliny sa na miesto syntézy (do [ribozómov](https://sk.wikipedia.org/wiki/Riboz%C3%B3m)) transportujú pomocou [tRNA](https://sk.wikipedia.org/wiki/Transferov%C3%A1_ribonukleov%C3%A1_kyselina). Druh aminokyseliny určuje [kodón](https://sk.wikipedia.org/wiki/Kod%C3%B3n) [mRNA](https://sk.wikipedia.org/wiki/MRNA) a komplementárny [antikodón](https://sk.wikipedia.org/w/index.php?title=Antikod%C3%B3n&action=edit&redlink=1) tRNA. Takže každá tRNA je špecifická pre každú aminokyselinu a spolu nadviazaný vytvárajú *aminoacyl-tRNA*.

**Naviazanie mRNA na ribozóm**

Na malú podjednotku ribozómu sa napája mRNA. Ribozóm sa po molekule presúva, pričom sa na voľný koniec mRNA môže nadviazať ďalší ribozóm (vzniká polyribozóm, t. j. komplex molekuly mRNA po ktorej sa posúvajú viaceré ribozómy). V ribozóme sa nachádzajú dve oblasti veľkosti kodónu, cez ktoré sa presúva mRNA, a na ktoré sa viaže tRNA:

* ***aminoacylové miesto väzby (miesto A)*** – tu sa viaže tRNA nesúca aminokyselinu
* ***peptidylové miesto väzby (miesto P)*** – tu sa viaže tRNA nesúca svoju [aminokyselinu](https://sk.wikipedia.org/wiki/Aminokyselina) + už nadviazaný polypeptidový reťazec, na tomto mieste [bielkovina](https://sk.wikipedia.org/wiki/Bielkovina) rastie

**Iniciácia translácie**

Translácia začne, keď sa posunom na peptidylové miesto väzby dostane iniciačný kodón molekuly mRNA, u [eukaryotických buniek](https://sk.wikipedia.org/wiki/Eukaryotick%C3%A1_bunka) je to [A](https://sk.wikipedia.org/wiki/Aden%C3%ADn)[U](https://sk.wikipedia.org/wiki/Uracil)[G](https://sk.wikipedia.org/wiki/Guan%C3%ADn), na ktorý sa naviaže iniciačná tRNA s antikodónom UAC s nadviazanou iniciačnou aminokyselinou, [metionínom](https://sk.wikipedia.org/wiki/Metion%C3%ADn).

**Proteosyntéza (Transport)**

Posunom mRNA sa na aminoacylové miesto väzby dostane nasledujúci kodón, na ktorý sa napojí príslušný komplex aminoacyl-tRNA. Medzi obidvoma aminokyselinami vzniká [peptidová väzba](https://sk.wikipedia.org/wiki/Peptidov%C3%A1_v%C3%A4zba) (vzniká dipeptid). Nastane ďalší posun o jeden kodón a tRNA sa z aminoacylového miesta presunie s nadviazaným dipeptidom na peptidylové miesto, odkiaľ vytesní predchádzajúcu tRNA. Na aminoacylové miesto sa dostane nový kodón, na ktorý sa napojí ďalší aminoacyl-tRNA s komplementárnym antikodónom a príslušnou aminokyselinou. Medzi aminokyselinami vzniká peptidová väzba (vzniká tripeptid). tRNA sa presunie na peptidylové miesto a vytesní predchádzajúcu tRNA. Tento proces sa opakuje a polypeptid narastá.

**Terminácia translácie**

Translácia sa skončí, keď na aminoacylové miesto príde terminačný kodón mRNA (UGA, UAA, UAG), pre ktorý neexistuje komplementárny antikodón tRNA, nemôže sa teda napojiť ďalšia aminokyselina. K terminačnému kodónu sa naviaže terminačný faktor, ktorý hydrolyzuje väzbu medzi peptidovým reťazcom a tRNA v P mieste. Novovytvorený polypeptidový reťazec sa z ribozómu uvoľní.

**7.Štruktúra a funkcia génov**

Pojem gén po prvýkrát použil W. Johanssen pre označenie jednotky dedičnosti.

Gén je základnou jednotkou genetickej informácie. Genet. informácia živých organizmov sa udržuje a prenáša v molekulách DNA. Každá genet. informácia je podľa univerzálneho genet. kódu zapísaná v primárnej štruktúre nukleovej kys. Genetický materiál je uložený v dvoch organelách: jadre a v mitochondriách.

Funkcie génu:

-sú prostriedkom prenosu dedičnej informácie z materskej bunky na dcérske bunky

**Gén** je úsek polynukleotidového reťazca, kt. obsahuje genet. informáciu pre štruktúru polypeptidu ako translačného produktu alebo informáciu pre štruktúru RNA , kt. nepodlieha translácii.

Všeobecná charakteristika génov:

* Gén sa môže vyskytovať v rôznych formách- alelách
* Súbor všetkých alel v bunke daného jedinca označujeme ako genotyp
* Súbor všetkých génov daného organizmu nazývame génom
* Jednotlivé gény sú lokalizované na určitých miestach na chromozóme, ktoré nazývame lokusy

Štruktúra génu:

* väčšina génov je tvorená pomerne krátkymi kódujucími úsekmi DNA (exóny), avšak v génoch sa nachádzajú aj sekvencie nekódujúce (intróny), ktoré sú v procese posttranskripčných úprav vystrihnuté

Z hľadiska funkčnosti rozlišujeme gény, pseudogény a nekódujúce oblasti DNA.

Druhy génov:

1. **Štruktúrny gén**- nesie informáciu o primárnej štruktúre proteínu ( 1 polypeptidového reťazca)

-existujú 2 druhy štruktúrnych génov: jednoduché a zložený

**Jednoduchý-** nie je prerušovaný intrónmi a prepisuje sa do primárneho transkriptu bez posttranskripčných úprav zostrihom, typické pre prokaryoty

**Zložený-** skladá sa z exónov aj intrónov, , ich primárny transkript podlieha posttranskripčnej úprave zostrihom, výsledná mRNA sa na ribozóme prekladá do molekuly polypeptidu, typické pre eukaryoty

1. **Gény pre funkčnú RNA** – nesú informáciu pre štruktúru molekúl RNA, kt. nepodliehajú translácii (rRNA, tRNA a iné druhy RNA, kt. sa podieľajú na regulácii expresie genet. informácie alebo majú inú funkciu)

**Prekrývajúce sa gény:** určité úseky DNA, kt. môžu niesť informáciu pre viac translačných produktov. Označujú sa tak štruktúr. gény, kt. začiatok alebo koniec leží v oblastiach iného štruktúr. génu. U prokaryotov sú rovnaké alebo prekrývajúce sa v otvorených čítacích rámcoch. Čítací rámec- jeden z troch možností čítania súvislého sledu tripletov vymedzený iniciačným a terminačným kodónom.

**Pseudogény**: nefunkčné gény, ktoré doslova upadnú do zabudnutia, môžu byť transkribované, ale po zostrihu ich prítomná mutácia robí neaktívnymi.

1. **Mendelova teória dedičnosti**

Johan Gregor Mendel ( 1822 – 1884 ) má na svedomí prvé pokusmi overené základy dedičnosti. Objavil zákony, ktorými sa riadi rekombinácia alel pri pohlavnom rozmnožovaní. Krížil rastliny hrachu s rozličnými vlastnosťami, sledoval znaky potomstva a kvantitatívne vyhodnocoval výsledky ( krížením hrachu s červenými kvetmi s hrachom s bielymi kvetmi dostaneme v potomstve ¼ bielych a ¾ červených hrachov ). Sformuloval Mendelove zákony dedičnosti.

**Mendelove zákony –monohybridné kríženie**

***1.* *Zákon uniformity a reciprocity***

Ak sú obaja rodičia homozygotní (AA, aa) vytvárajú pre ten istý znak rovnaký typ gamét.

Všetci potomkovia budú homozygotní.

**rodičia: P:** AA x AA

**gaméty: G:** A A x A A

**potomkovia: F1:** AA AA AA AA

Ak sú obaja rodičia homozygotní, ale jeden z nich je dominantný homozygot a druhý je

recesívny, ich potomstvo je heterozygotné, navzájom rovnaké.

**rodičia: P:** AA x aa

**gaméty: G:** A A x a a

**potomkovia: F1:** Aa Aa Aa Aa

Ak krížime dvoch homozygotov, všetci potomkovia sú rovnakí – tzv. uniformná

generácia.

***2. Zákon stálych genotypových a fenotypových štiepnych pomerov***

Ak krížime heterozygotov z F1 generácie, vzniká súbor jedincov F2. Táto generácia už nie je jednotná, objavujú sa v nej znaky obidvoch rodičov.

Genotypový štiepny pomer je 1:2:1, fenotypový 3:1.

**rodičia: P:** Aa x Aa

**gaméty: G:** A a x A a

**potomkovia: F1:** AA Aa Aa aa

**Mendelove zákony – dihybridné kríženie**

***3. Zákon o voľnej kombinovateľnosti alel pri tvorbe gamét***

Pri krížení sledujeme 2 znaky. Medzi alelami génov, ktoré ležia na rôznych chromozómoch existuje vzájomná voľná a nezávislá kombinovateľnosť. Dihybrid vytvára 4 typy gamét, tieto sa môžu voľne kombinovať a vytvoriť 16 rôznych kombinácií.

Príklad :

žltá farba semien (S) je dominantná voči zelenej (s) - prvý znak

guľatý tvar semien (Y) je dominantný voči hranatému (y) - druhý znak

**P:** SSYY (žlté guľaté) x ssyy (zelené hranaté)

**G :** SY x sy

**F1 :** SsYy (žlté guľaté)

**G :** SY Sy sY sy

**F2 ­: kombinačný štvorec**

Pokiaľ sú obe alely fenotypovo exprimované, dedičnosť takýchto alel je kodominantná. Kodominancia je termín označujúci vzťahy medzi alelami , pri ktorom alely od dvoch homozygotných rodičov vytvárajú heterozygotný genotyp, ktorý vedie k súčasnému prejavu oboch fenotypov (napr. dedičnosť krvných skupín).

Mendelove zákony platia iba za podmienok:

1. jeden znak je kódovaný jedným génom (tzv. monogénne znaky)

2. gény sú lokalizované na autozómoch (autozómová dedičnosť)

1. **Interakcie génov – alelové**

Vyjadrenie génu môže byť ovplyvnené jeho vlastnou alelou, prítomnosťou špecifických génov na iných lokusoch, ktoré sa zúčastňujú na tom istom proteínovom produkte alebo zvyškom génomu, ktorý nazývame génové pozadie.

-vyjadrenie génu môže byť ovplyvnené jeho alelou ,príkladom sú rozličné fenotypy, ktoré vyplývajú z homozygotnej, heterozygotnej alebo zloženej genotypovej kombinácie

**Izoalelia*-*** prítomnosť viac ako jedného typu normálnej alely na lókuse, môže byť príčinou variabilnej expresivity mutovaných génov

-monogénne podmienené znaky sú výsledkom interakcie alel toho istého génu

-telesná výška je považovaná za multifaktoriálne podmienený znak ,čo znamená, že je podmienená viacerými génmi s malým účinkom a činiteľmi prostredia (výživa). Pre vysokú postavu môže mať gén pre Marfanov syndróm výrazný vplyv. U nízkych postáv sa nemusí výraznejšie prejaviť. Podobné je to aj pri syndróme fragilného chromozómu X , pri ktorom, je mentálna retardácia štandardným nálezom, jej stupeň kolíše.

-podľa fenotypovej expresie alel delíme typy dedičností na dominantnú a recesívnu(striedavá dedičnost),semidominantnú( zmiešaná dedičnosť) a kodominantnú( spoludominancia)

**Kodominancia**

-znamená, že u heterozygota nachádzame vyjadrené vo fenotype obidve formy znaku. Kodominanciu prejavujú napr.alely génov kontrolujúcich antigénne systémy zvierat a človeka –krvné skupiny, transplantačné a iné antigény.

**Dominancia a semidominancia**

v Mendelových pokusoch so striedavou dedičnosťou u hrachu prevládala jedna forma znaku(červená farba kvetov,žltá farba a oblý tvar semien)u heterozygota natoľko,že v F2 generácii nebolo možné odlíšiť heterozygotov od dominantných homozygotov iným spôsobom, než spätným krížením. V týchto prípadoch hovoríme o úplnej dominancii, aby sme ju odlíšili od neúplnej dominancie alebo semidominancie. Tento druhý prípad zodpovedá Mendelovým pokusom so zmiešanou dedičnosťou u rastliny nocenky. Rodičovská semidominatná (SD) alela pre červenú farbu kvetov sa u heterozygota prejavuje len ružovým sfarbením.

1. **Interakcie génov – nealelové**

**G**énové interakcie predstavujú vzťah alel jedného alelového páru, znamená to vzájomné pôsobenie alel rôznych génov.

Produkty rôznych génov sa môžu podielať na spracovaní toho istého prekurzoru na rôzne konečné produkty- **dominantná epistáza**alebo na viacstupňovej syntéze rovnakého konečného produktu –**recesívna epistáza**, prípadne na biosyntéze 2 alebo viac zložiek,kt. tvoria konečný produkt-**komplementárne faktory**

-najjednoduchší produkt génovej interakcie je **reciproká interakcia**

**Epistáza** je častým prípadom génovej interakcie, pričom 1 alebo obidve alely epistatického génu potláčajú prejav alely hypostatického génu.

Pri **dominantnej epistáze** má dominantná alela jedného génu epistatický účinok nad dominantnou alelou druhého génu. Dominantná alela hypostatického génu sa realizuje len v prípade,ak je epistatický alelový pár zastúpený recesívnymi alelami v homozygotnej zostave. V F2 generácii dochádza k fenotypovému štiepenemu pomeru 12:3:1.

Pri **recesívnej epistáze** sa prejavuje epistatický účinok nad dominantnou alelou hypostatického génu prostredníctvom recesívnej alely epistatického génu v homozygotnej zostave. V F2 generácii sa vyštiepia 3 fenotypové kategórie v pomere 9:3:4

**Komplementarita**- žiadna z dominantných alel 2 alelových párov nemá sama schopnosť vyvolať dominantný prejav znaku, dominantný prejav môže vytvoriť len v prítomnosti aspoň 1 dominantnej alely každého génu. Štiepny pomer 9:7

**Kompenzácia**- vzniká vtedy, ak alely dvoch génov podmieňujú určitú vlastnosť ale opačného charakteru.V F2 generácii je štiepny pomer 10:3:3

D**uplicitné gény-** predstavujú typ interakcie génov, pri kt. je určitý fenotypový prejav vyvolaný dvoma alebo viac alelovými pármi,kt. sú navzájom zastupiteľné. Ich účinky sa môžu kumulovať

**11.Genetický kód**

**Genetický kód** je sústava biologicky podmienených pravidiel (pozostáva zo 64 [kodónov](http://sk.wikipedia.org/wiki/Kod%C3%B3n)), podľa ktorých sa k jednotlivým kodónom priraďujú určité proteinogénne [aminokyseliny](http://sk.wikipedia.org/wiki/Aminokyselina). Poradie [nukleotidov](http://sk.wikipedia.org/wiki/Nukleotid) v [nukleových kyselinách](http://sk.wikipedia.org/wiki/Nukleov%C3%A1_kyselina) tak riadi poradie aminokyselín v molekule [bielkoviny](http://sk.wikipedia.org/wiki/Bielkovina). Nukledotidy v RNA existujú 4, [adenín](http://sk.wikipedia.org/wiki/Aden%C3%ADn) (A), [guanín](http://sk.wikipedia.org/wiki/Guan%C3%ADn) (G), [cytozín](http://sk.wikipedia.org/wiki/Cytoz%C3%ADn) (C) a [uracil](http://sk.wikipedia.org/wiki/Uracil) (U). V prípade DNA je namiesto uracilu – [tymín](http://sk.wikipedia.org/wiki/Tym%C3%ADn) (T). V genetickom kóde kódujú tri bázy, tvoriace *kodón*, 1 aminokyselinu.

**Vlastnosti genetického kódu**

* Genetický kód je **degenerovaný**: teda, rovnaká [aminokyselina](http://sk.wikipedia.org/wiki/Aminokyselina) môže byť kódovaná niekoľkými rôznymi [kodónmi](http://sk.wikipedia.org/wiki/Kod%C3%B3n). Je to dané tým, že trojice 4 rôznych nukleotidov je možné skombinovať až do 64 variácií a proteinogénnych aminokyselín je len 20. Pri niektorých aminokyselinách sú dôležitejšie prvé dve bázy, kým posledná môže byť ľubovoľná. Napr. trojice CCC, CCU, CCA aj CCG kódujú [prolín](http://sk.wikipedia.org/wiki/Prol%C3%ADn), alebo trojice GUC, GUU, GUA aj GUG kódujú [valín](http://sk.wikipedia.org/wiki/Val%C3%ADn). Táto degenerácia umožňuje tzv. tichú [mutáciu](http://sk.wikipedia.org/wiki/Mut%C3%A1cia) (napr. zámenu posledného z trojice nukleotidov), pri ktorej nedochádza k zámene aminokyseliny.
* Genetický kód je **univerzálny**: pri všetkých organizmoch majú jednotlivé kodóny rovnaký kódovací zmysel. Neplatí to však úplne.
* Genetický kód je **tripletový**: teda každý kodón sa skladá z troch nukleotidových báz.
* Genetický kód **sa neprekrýva**: každý nukleotid je súčasťou len jedného kodónu.

**Začiatok a koniec kódu**

Existujú dva špecifické kodóny, ktoré určujú začiatok a koniec daného kódu (t. j. [génu](http://sk.wikipedia.org/wiki/G%C3%A9n) pre nejakú bielkovinu). Začiatok je určený tvz. *iniciačným* kodónom AUG (ktorý súčasne, ak sa nachádza aj na iných miestach kódu kóduje aminokyselinu [metionín](http://sk.wikipedia.org/wiki/Metion%C3%ADn)). Koniec daného kódu je daný jedným z trojice kodónov UAA, UAG, alebo UGA, ktoré nekódujú žiadnu aminokyselinu a označujeme ich ako *Terminačné kodóny* (alebo *stop kodóny*).

Preklad genetickej info do štruktúry bielkovín zabezpečuje dômyselný proteosyntetický aparát, ktorého podstatnými zložkami sú: mRNA, tRNA, ribozómy.

Materiálom pre syntézu bielkovín sú voľné aminokyseliny, energiu pre vznik peptidových väzieb dodáva ATP. Celý proces si ďalej vyžaduje súhru mnohých enzýmov a pomocných faktorov

1. **Fázy bunkového cyklu**

Bunkový cyklus je všeobecnou vlastnosťou každej bunky, je zakódovaný v genetickej informácii každej bunky.

Bunkový cyklus pozostáva z nasledujúcich fáz: G1- fáza, S- fáza, G2- fáza a M- fáza (mitotická fáza). Časové trvanie všetkých fáz spolu nazývame dĺžka bunkového cyklu alebo generačná doba bunky. Bunky, u ktorých bola zastavená reprodukcia sa nazývajú necyklujúce.

**G1- fáza** začína sa po rozdelení materskej bunky, dcérska bunka sa stane samostatnou, plne funkčnou a končí zahájením replikácie jadrovej DNA (S-fázou). U živočíšnych buniek pravidelne sa deliacich tvorí 30-40% z celého bunkového cyklu. V tejto fáze prebiehajú intenzívne syntetické procesy, najmä syntéze RNA a proteínov (bunka rastie). Zväčšuje sa počet väčšiny bunkových štruktúr – ribozómov, mitochondrií, endoplazmat. retikula,..Vytvára sa tiež zásoba nukleotidov a syntetizujú sa enzýmy pre budúcu replikáciu DNA. V tejto fáze leží základný kontrolný uzol celého bunkového cyklu.

**S- fáza syntetická fáza-** prebieha tu replikácia jadrovej DNA. V cykle živoč. buniek predstavuje 30-50%. Výsledkom replikácie je zdvojnásobené množstvo DNA v jadre, bunka má po skončení tejto fázy dvojnásobný počet génov. Pokračuje syntéza proteínov a RNA. Syntéza jadrových proteínov je lokalizovaná výlučne do S- fázy, to umožňuje spolu s replikáciou vytváranie kompletnej štruktúry zdvojených chromozómov.

**G2 – fáza** trvá 10- 20% .Pokračuje tu rast bunky podmienený syntézou proteínov a RNA s tvorbou bunkových štruktúr a syntéza proteínov mitotického aparátu, t.j. tubulínu. Syntetické procesy G2- fázy pripravujú nástup vlastného mitotického delenia bunky. Nachádza sa tu druhý základný kontrolný uzol, ktorý rozhoduje o tom, či bunka vstúpi do mitózy.

**M- fáza(mitotická)** je poslednou etapou bunkového cyklu, ktorá je ukončená vlastným rozdelením bunky- cytokinézou. Začiatok fázy predstavuje nástup štruktúrnych zmien chromozómov, rozpad jadrovej membrány a vytvorenie mitotického aparátu. Trvá 5-10% cyklu. Zastavuje sa tu tvorba RNA a syntéza proteínov. M-fáza sa delí na jednotlivé štádia- profáza, premetafáza, metafáza,anafáza- skorá a neskorá (anafáza A,B), telofáza.

**13. Regulácia bunkového cyklu**

Vo vnútornej pamäti každej bunky sa nachádza informácia pre opakovanú cyklickú reprodukciu, túto schopnosť strácajú len niektoré diferencované bunky. Často sa stretávame s tým, že bunka túto schopnosť nerealizuje , opakovanie bunkového cyklu je prerušené. Príčiny môžu byť rôzne, napríklad reprodukciu neumožňujú podmienky.

Kontrola môže byť **negatívna**, ak je bunkový cyklus zastavený – bunka sa stáva necyklujúcou, alebo **pozitívna**, ak je cyklická reprodukcia opäť indikovaná.

Bunkový cyklus môže byť zastavený aj faktormi, ktoré zasahujú nepriaznivo do priebehu jednotlivých organizmov cyklu – látky blokujúce replikáciu DNA, alebo mikrotubulárne toxíny. **Cytostatiká** sú látky, ktoré bunkový cyklus v niektorej fáze prerušujú, pričom bunka prežíva.

O regulácií bunkového cyklu v pozitívnom a negatívnom zmysle sa rozhoduje v G 1 – fáze (hlavný kontrolný uzol- štart). V niektorých bunkách je hlavný kontrolný uzol umiestnený vo fáze G2 . Ukončenie S –fázy je predpokladom začiatku M- fázy, nie je však pre ňu signálom, napríklad u niektorých druhov rias.

Po rozdelení jadra, nemusí prebehnúť hneď cytokinéza, týmto mechanizmom vznikajú viacjadrové bunky. Zatiaľ čo u živočíšnych buniek je to porucha, u húb a iných organizmov je to normálne.

Základnú úlohu v regulácii cyklu majú dve proteínové skupiny: ***cyklíny a proteinkinézy*** – cyklín – dependentné kinázy, Cdk. Cyklíny – sú proteínovej povahy, syntetizujú sa periodocky (cyklicky) v priebehu bunkového cyklu. Existuje viacero typov cyklínov, označujú sa písmenami veľkej abecedy.

Degradácia cyklínov sa realizuje ubikvitárnym systémom, ktorý reaguje na špecifické signály. V cytoplazme bunky vytvárajú cykliny spolu s proteinkinázmi Cdk – cyklín komplex.

Reguláciu mitózy ovplyvňujú **lamíny**, ich fosforylácia vedie k rozpadu fibróznej vrstvy jadrového obalu, histón H1, ktorého fosforylácia sa podieľa na kondenzácii chromozómov.

V živočíšnych bunkách sa perodicky syntetizujú rôzne druhy cyklínov, ktoré aktivizujú rôzne proteinkinázy. Prepojenie týchto regulačných kaskád, ktoré sa podieľajú na riadení S – fázy alebo M – fázy je veľmi zložité a nie vždy úplne prebádané.

**14. Diferenciácia buniek**

- mnohobunkové organizmy sú tvorené bunkami, ktoré sú štruktúrne aj funkčne odlišné

- v ľudskom tele existuje asi 200 typov buniek - všetky vznikli z oplodneného vajíčka

= proces vytvárania rôznych typov buniek

Úrovne diferenciácie buniek

- stupeň diferenciácie bunky je rôzny

- prejavuje v bunkových štruktúrach na molekulárnej úrovni

**Plazmatická membrána (PM)**

* jej základná funkcia a štruktúra je rovnaká vo všetkých bunkách nediferencovaných alebo akokoľvek diferencovaných
* PM rôzne diferencovaných buniek obsahujú iné receptorové proteíny, čo umožňuje inú odpoveď na ten istý signál – mitogén, hormón obs. rôzne prenášače, v dôsledku čoho prijímajú iné látky
* značné rozdiely medzi diferencovanými bunkami sú aj v ich enzymatickom vybavení – enzýmová diferenciácia (ALE! základné enzýmy, ktoré zaisťujú životne dôležité funkcie bunky sú rovnaké)
* hlbší stupeň diferenciácie bunky sa prejavuje nápadnými zmenami v štruktúre bunky a s tým spojenými funkčnými zmenami - morfologické zmeny sa prejavujú vo veľkosti a tvare bunky, v rôznom kvantitatívnom zastúpení bunkových organel, vo vzniku štruktúr, ktoré sa nevyskytujú v nediferencovanej bunke (BS v cystách prvokov, bičíky v gamétch, kolagénne firbrily vo fibroblastoch...); morfologická diferenciácia vedie v niektorých bunkách k eliminácií pre bunku životne dôležitých štruktúr; napr. bezjadrové erytrocyty cicavcov alebo trombocyty

Stupeň diferenciácie, keď bunka stráca schopnosť delenia sa nazýva *terminálna diferenciácia.*

*Génový základ regulácie diferenciácie*

- všetky diferencované bunky makroorganizmu, vznikajú delením zygoty mitózou – všetky diferencované bunky majú rovnakú genetickú informáciu (GI)

- GI pre všetky typy diferencovaných buniek sa nachádza už v zygote

- primárna úroveň regulácie bunkovej diferenciácie je na génovej úrovni –úroveň diferencovanej expresie génov

Genetická podstata diferenciácie buniek - spočíva v zapínaní a vypínaní génov – exprimácia- represia

*Reverzibilnosť diferenciácie - dediferenciácia*

- reverzibilnosť – vratnosť diferenciácie súvisí s otázkou či diferencovaná bunka sa môže zmeniť na bunku menej diferencovanú alebo celkom nediferencovanú

- napr. bakteriálna bunka sa dif. na spóru, ak sa spóra ocitne vo vhodných podmienkach, zmení sa na normálnu vegetatívnu bunku a pravidelný BC sa obnoví

- bunka si zrejme svoj stupeň diferenciácie pamätá – vysvetľuje sa to nasledovne: gény, ktoré sú raz vo svojej expresii inaktivované nie sú znova aktivované a gény exprimované už nie je možné zablokovať - nevratnosť diferenciácie; !! ale, podstata pamäte bunky nie je dosiaľ vysvetlená!!

- nevratnosť diferenciácie nemá všeobecnú platnosť – napr. experimenty u rastlín svedčia o tom , že akákoľvek somatická bunka môže byť izolovaná a vo vhodných podmienkach in vitro sa môže rozmnožovať a dediferencovať.

**15. Neprogramovaný zánik bunky, nekróza buniek, starnutie buniek**

- v nepriaznivom prostredí bunka zaniká

- je to smrť ktorá sa nazýva akcidentálna – náhodná , katastrofická alebo neprogramovaná = nekróza bunky

NEKRÓZA

* patologický proces pri ktorom dochádza k odstráneniu poškodených buniek
* prejavuje sa následným zápalom a ireverzibilným poškodením tkanív
* dochádza vtedy, ak je nevratne poškodená niektorá zo základných bunkových funkcií
* príčiny: dlhodobé prerušenie prísunu látok a energie medzi bunkou a okolím, dlhodobý nedostatok živín, nadmerný prísun energie do bunky – tepelnej energie, ionizujúceho žiarenia, ultrazvuku, vniknutie jedov, infekcie, vírusy
* ak dôjde k nekróze buniek v mnohobunkovom organizme, okolité tkanivá reagujú zápalovou reakciou na rozdiel od programovanej smrti bunky
* letálne faktory zasahujú spravidla primárne do niektorých bunkových procesov; miesto zásahu sa nazýva primárny terč pôsobenia
* konečným procesom je najčastejšie rozloženie bunkových štruktúr a makromolekúl enzýmami, ktoré sa uvoľnia z lyzozómov – autolýza bunky

Starnutie buniek

* existencia života mnohobunkového jedinca v časovom rozmedzí je limitovaná
* maximálna dĺžka života predstavuje druhovú konštantu t.j. geneticky naprogramovaná, možno ju teda vonkajšími zásahmi ovplyvniť len v zmysle jeho skrátenia
* je známe že bunky mladého organizmu sa odlišujú od toho istého typu buniek starnúceho organizmu
* bunky starého organizmu majú menší obsah vody, cytoplazma má väčšiu viskozitu, zvyšuje sa obsah tukových kvapiek v cytoplazme a obsah odpadových látok, napr. lipofuchsín a melanín; aj starnúci organizmus je tvorený bunkami rôzneho veku; napr. gangliové bunky sa začínajú deliť po skončení embryogenézy, tzn že sú takmer tak staré ako samotný organizmus; iné bunky napríklad epiteliálne, sa neustále delia, ide teda o mladé bunky, ale predsa sa líšia od buniek mladého organizmu
* jednou z príčin môže byť aj hromadenie neletálnych somatických mutácií v bunkách v priebehu života organizmu
* toto narušenie GI bunky, môže viesť ku strate jej proliferačnej schopnosti na úrovni zastavenia BC
* podľa iných predstáv sa obmedzené množstvo cyklov v závislosti od veku organizmu dáva do súvislosti s nedokonalou replikáciou telomér , t.j. repetitývnych sekvencií DNA; tieto sekvencie nie sú replikované obvyklými mechanizmom DNA replikácie ale sú dosyntetizované enzýmom telomerázou
* živoč. bunky pestované in vitro majú obmedzenú proliferačnú kapacitu, je v rozpore s tvrdením, že bunka má neobm.reprodukčnú schopnosť – to súvisí s tým, že sú to diferencované bunky, somatické bunky /zárodočné sa delia nepretržite – tzv. reprodukčné automaty

**16.Programovaný zánik bunky – Apoptóza**

* nastáva najčastejšie v priebehu embryonálneho vývinu mnohobunkového organizmu
* opakovaným bunkovým delením je v embryu produkovaný nadbytok buniek, len niektoré z nich sa bezchybne zapoja so štruktúry tkaniva alebo orgánu; napr. pri vývine mozgu je programovaná smrť mechanizmom, ktorý eliminuje neurón, ktoré nenaviazali funkčné vzťahy s inými neurónmi
* zvýšená indukcia programovanej smrti môže mať za následok celý rad degeneratívnych ochorení – *skleróza multiplex, parkinsonova choroba*
* je známa aj u rastlín, napr. pri diferenciácií existuje viacero typov tkanív a orgánov – opadanie listov
* sa začína aktiváciou určitých génov

charakteristické morfologické a biochemické prejavy:

* veľmi nápadné sú zmeny na jadre - chromatín sa kondenzuje s sústreďuje sa na perifériu jadra a jadro sa zmršťuje; bunka zmenšuje svoj objem, vnútrobunkové membránové systémy zostávajú dlho zachované, ale odštepujú sa od bunky ako *tzv. apoptotické telieska*
* zvýšená aktivita enzýmy transglutaminázy, F: spája zvyšky lyzínu a glutamínu medzi rôznymi bielkovinami pri povrchu bunky – nakoniec sa celá bunka zmení na apoptické telieska – kt. sú fagocytované okolitými bunkami
* samovražda
* je aktívny proces, ktorý vyžaduje syntézu nových proteínov - zastavenie proteosyntézy spôsobuje zastavenie apoptózy
* je geneticky naprogramovaná smrť bunky

Význam:

* týmto procesom sa odstraňujú nielen poškodené ale aj nadbytočné alebo nežiadúce bunky bez sprievodného zápalu vo fyziologických aj patologických podmienkach
* v prvom prípade je dôležitou súčasťou embryonálneho aj fetálneho vývinu
* apoptóza je prirodzenou súčasťou existencie buniek v mnohobunkovom organizme; v organizme človeka vzniká denne viac než miliarda nových buniek; zároveň rovnaký počet buniek zaniká prostredníctvom apoptózy
* apoptické bunky riadia svoju smrť samé, často pomocou susedných buniek a mnohých humorálnych faktorov - dôležitú úlohu v tomto procese zohrávajú rôzne signály, kt. sú dvojakého druhu - inicializácia – rozhodnutie bunky zomrieť alebo naopak udržujúce ju pri živote

1. stimulačné = proapoptózové

* poškodenie bun.štruktúr, CM, DNA, mitoch. pôsobením toxických látok – chemoterapeutiká, ionizujúce žiarenie, nedostatok metabolickej E a kyslíka, oxidačný stres
* niekt.patologické situácie – napr. autoimunitné, niekt. vírusové/neurodegeneračné – Alzheimer, Parkinson...
* nedostatok prirodz. fyziolog. protiapoptózových signálov alebo poškodený mechanizmus prenosu týchto signálov – rastové a aktivačné faktory
* TNF faktor – faktor nekrotizujúci nádory, TGF-a- transformujúci rastový faktor; Fas a Fas Ligand; perforíny, granzýmy, žlčové kys. ...

2. endogénne apoptózove signály – molekuly – ceramid, sfingozín –I-fosfat, fosfatidylserín, oxid dusnatý...

* *antiapoptózové signály* inhibujú apoptózu, majú pre život udržujúci význam – tu patria niektoré proteíny najmä DNA vírusov.
* endogénne faktory
* dostatok prirodz. protiapoptózových signálov
* produkty protiapoptózových génov z génovej rodiny Bcl-2
* cytokíny
* androgény, estrogény,
* niekt. farmaceutické prostriedky

- vo vlastnej bunkovej smrti majú dôležitú resp. kľúčovú úlohu proteolytické enzýmy = *kaspázy*

- dnes je známych najmenej 14 členov rodiny kaspáz v bunkách

- sú prítomné v bunke ako inaktívne (neúčinné) proenzýmy, ktoré sú aktivované štiepením alebo inými proteázami[[1]](#footnote-1) (granzýmy a pod.)

- medzi najlepšie vo výskume patrí caspáza-1, (caspáza-3 (cpp32), caspáza-8 (FLICE) a caspáza-2, ktoré sú súčasťou DISC komplexu (smrť indukujúci signálový komplex) a iniciujú kaspázovú proteolýzu (rozloženie bielkovín na menšie časti)

- ich funkcia spočíva práve v odstraňovaní malých častí ďalších proteínov a to štiepením peptidových väzieb

- takýmto enzymatickým upravovaním sú cieľové proteíny inaktivované

= spoločným dopadom tohto proteolytického štiepenia je to, že bunky, v ktorých k nemu dochádza, strácajú svoju celistvosť a ich chromatín sa rozpadá

- vo včasných štádiách apoptózy sa objavujú zmeny na bunkovom povrchu a v plazmatickej membráne

- jednou z týchto zmien je translokácia (premiestnenie) tzv. flip-flop (fofatidylserínu PS) z vnútornej strany dvojlipidovej membrány na vonkajšiu, čím sa poruší asymetria mebrány a povrchu buniek sa tvoria mechúriky s cytoplazmou a zároveň sa bunky zmenšujú

-bunka, ktorá prechádza týmto typom rozkladu je zvyčajne pohltená a následne zničená fagocytmi[[2]](#footnote-2) a susediacimi bunkami, pričom nedochádza k zápalu a poškodeniu buniek tvoriacich okolité tkanivo

- pokiaľ je apoptický mechanizmus poškodený alebo inaktivovaný, bunka, ktorá mala byť usmrtená môže prežiť a množiť sa

Vyvolanie apoptózy môže zapríčiniť vznik mnohých ochorení. V takom prípade sa jedná o apoptózu tzv. nefyziologickú. To platí predovšetkým v prípade, keď ide o apoptózu excesívnu (predčasnú) alebo naopak inhibovanú (oneskorenú). Ochorenia z dôvodu nesprávnej regulácie apoptózy rozdeľujeme do dvoch skupín

|  |  |
| --- | --- |
| **prostredníctvom excesie** | **prostredníctvom inhibície** |
| AIDS | Leukémia |
| Neurodegeneratívne ochorenia | Prostata |
| Alzheimerova choroba | Zápalové črevné ochorenia |
| Parkinsonova choroba | Astma |
| Amyotrofická laterálna skleróza | Pľúcne ochorenia |
| Epilepsia | Neuroblastóm |
| Aplastická anémia | Zápalové ochorenia |
| Hematologické choroby | Gliómy |
| Infarkt myokardu | Vírusové infekcie |
| Cievna mozgová príhoda | Systémový lupus erythematosus |
| Ischemické poškodenie obličiek | Myasthenia gravis |

**17. Diferenciácia pohlavia**

Z hľadiska pohlavia rozdeľujeme organizmy do 2.skupín

**1. hermafroditné** - nemajú pohlavné chromozómy

**2. gonochoristické** - majú pohlavné chromozómy, ktoré sa líšia morfologicky a geneticky, nie sú párové

Gonochoristi majú okrem autozómov aj tzv. heterochromozómy označované X (chromozóm, ktorý je v jednom z pohlavia prítomný dvakrát) a Y (v jednom prípade pohlavia chýba). Označujeme ho pojmom *alozóm*. Vznikajú konštitúcie XX a XY. U niektorých druhov môže Y chýbať úplne, vtedy sú vytvárané zostavy XX a XO

**Rozoznávame 2 typy pohlavia:**

* **Homogamétne** – má všetky chromozómy homologické a vytvára teda len jeden druh gamét – označenie AAXX
* **Heterogamétne** – má v diploidnom stave dva rôzne pohlavné chromozómy a vytvára dva typy gamét – označenie AAXY alebo AAX0

Podľa toho, ktoré pohlavie je homogamétne rozoznávame dva druhy gonochoristov:

1. Typ **drozofila**, alebo typ **cicavčí** – homogamétne je samičie pohlavie, teda pohlavie potomstva určuje samec

Samica: AAXX a samec AAXY Patrí sem väčšina cicavcov a väčšina dvojdomých rastlín

1. Typ **Abraxas** (motýľ) alebo typ **vtáčí** – homogamétne je samčie pohlavie, teda pohlavie potomstva určuje samička

Samička AAXY a samec AAXX Patrí sem rod Lepidoptera a niektoré druhy rýb a vtákov.

**18. Rekombinácia genetickej informácie pri gametogenéze (spermatogeéza a oogenéza)**

*Spermiogenéza*

* prebieha v semenotvorných kanálikoch v semenníkoch (testes)
* začína v puberte (zač. pohlavnej dospelosti) a pretrváva počas celého života

proces: kmeňové bunky sa niekoľko krát mitoticky delia – vzn. spermatocyty (2n) 1.rádu – 1. meiózou z nich vzn. dva spermatocyty (n) 2.rádu – následne 2. meiózou vzn. 2 spermatídy (n) – tie dozrievajú už bez delenia na spermie

(z 1 spermatocytu 1.rádu vzn. 4 spermatídy (n) a následne 4 zrelé spermie)

* celý proces trvá 65-75 dní
* produkcia spermií – v 1 ejakuláte môže byť 200 mil. spermií
* pri staršom veku muža sa postupne zvyšuje riziko vzniku mutácie a tiež že otec svojmu dieťaťu odovzdá poškodenú gamétu

*Ovogenéza*

* takmer úplne je ukončená pri narodení
* proces:

oogónia = bunky kôry ovárií sú v strede každého vyvíjajúceho sa folikulu – z nich vzn. oocyty 1.rádu (v 3.m. prenat. vývinu) – niektoré z nich vstupujú do profázy 1.meit.delenia – ostávajú v tzv. zastavenej profáze – diktyotén až do dosiahnutia pohl. zrelosti- puberta; potom pokračuje delenie oocytu meiózou – dozrievanie folikulov v 28 dňových intervaloch

- trvanie meiózy u ženy – 12-50r.; 1.meióza sa dokončí asi v čase ovulácie

- oocyt 1.rádu – 1.meióza – dcérske bunky (v každej 23 chromozómov) v 1.bunke je veľa cytoplazmy a stane sa z nej oocyt 2.rádu a z 2.bunky sa stane pólové teliesko

2 meióza – vznikne ovum (cytoplazma + pólové teliesko); pričom aj prvé pólové teliesko sa môže rozdeliť, no zvyčajne nieje schopné vytvoriť embryo

* výsledok: 1 vlastné vajíčko a 2-3 pólocyty, kt. zanikajú a sú rezorbované
* vajíčko 2.meiot. delenia v metafáze prekonáva ovuláciu a 2.meiot. delenie je dokončené len ak dôjde k oplodneniu

Rozdiely ovogenéza a spermatogenéza

* počet zrelých gamét, veľkosť, morfológia, genetický význam

**19. Zákonitosti delenia buniek - mitóza**

**1.Profáza**

- 2 procesy: kondenzácia všetkých chromozómov a vznik mitotického aparátu tvorený mikrotubulmi

- každý chromozóm má 2 chromatídy, spojené v mieste centroméry

- centriola sa rozdelí a vznikajú 2 produkty, ktoré sa rozostúpia k opačným pólom bunky

**Prometafáza**

* rozpadnutie jadrovej membrány a bielkovin.komplex jadrových pórov
* vzniká kinetochór – malé teliesko predstavujúce komplex, kt. obsahuje bielkoviny (i dyneín); na neho sa pripájajú mikrotubuly deliaceho vretienka

**2.Metafáza**

**-**chromozómy sa usporiadajú do ekvatoriálnej, stredovej roviny = metafázová figúra – monaster

**-**chromozómy sú najlepšie viditeľné, dajú sa identifikovať i spočítať

**3.Anafáza**

anafáza A

* centroméry sa rozdelia, párové chromatídy každého chromozómu sa rozpoja a vzniknú nové dcérske chromozómy
* vlákna deliaceho vretienka sa kontrahujú za centromérou a ťahajú dcérske chromozómy k pólom bunky – vzniká útvar diaster
* vlákna obs. aktíny a myozín – aktínovomyozínová interakcia
* trvá niekoľko minút

anafáza B

* s migráciou chromozómov k pólom dochádza ku vzdiaľovaniu pólu mitotic. vretienka, k jeho predlžovaniu – polymeruzáciou z tubulínu

**4. Telofáza**

* dcérske chromozómy postupujú k pólom bunky
* na niektorom chromozóme vzniká nové jadierko
* kinetochórové mikrotuby zaniknú
* reorganizácia jadrového jadrového obalu – rekonštrukcia vonkajšej a vnútornej membrány, jadrovej fibróznej vrstvy jadrových pórov
* cytokinéza – delenie cytoplazmy – bunka sa v strede prostredníctvom kontraktilného prstenca zaškrtí, nakoniec sa utvorí úplná membrána krížom cez celú bunku – vznikajú 2 nové bunky s rovnakou sadou chromozómov
* u rastlín – je bunková stena – preto sa v mieste bývalej ekvatoriálnej roviny vytvorí prepážka – fragmoplast
* dešpiralizácia a dekondenzácia chromozómov

Význam:

* materská bunka s dcérskymi bunkami majú identický genetický materiál
* 2n mat.bunka, 2n dcérske bunky – sú akoby klonom
* telové - somatické bunky sa takto delia

**20. Zákonitosti delenia buniek - meióza**

* redukčné delenie – vzn. gaméty (z 2n vzn. 4 haplodiné bunky (n))
* zahŕňa 2 po sebe nasledujúce delenia

*a) heterotypické (redukčné delenie:*

**1. Profáza**

- zahŕňa 5 fáz:

leptotén

* prvýkrát zviditeľnené chromozómy ako tenké vlákna – kondenzácia
* CH niesú hladké ako v mitóze, ale majú hrubšie – chromoméry (sú pre jednotlivé meiotické CH charakteristické ) a tenšie oblasti - striedavo

zygotén

* tvorba homologických párov CH – synapsy, pričom obe CH ležia ležia paralelne vedľa seba po celej dĺžke a tvoria – bivalenty
* CH X a Y sú spojené len koncami krátkych ramien
* počet bivalentov zodpovedá počtu CH v jednej sade

pachytén

* CH sa najviac kondenzujú, špiralizujú, sýtejšie farbia
* bivalenty tesne asociované, každý CH má 2 chromatídy a každý bivalent je vlastne tetrádou 4 chromatíd
* prebieha tu crossing over – výmena homologických úsekov medzi dvoma zo 4 chromatíd

diplotén

* začína oddeľovanie oboch komponentov každého bivalentu
* chiazma – miesto prekríženia, ozn. miesta rekombinácie na ktorých si predtým chromatídy homol. CH vymenili gen. materiál (v spermatocytoch cca 50 chiaziem)
* CH sa oddelia, chiazmy terminalizujú , t.j. postupujú ku koncom CH

diakinéza

* rovnomerná špiralizácia CH a terminalizácia chiaziem
* centrozómy k polóm bunky, mizne jadrový obal a jadierko

**2. Metafáza**

* pohyb CH do ekvatoriálnej roviny

**3. Anafáza**

* každý bivalent sa odpojí a CH putujú k pólom bunky
* CH /spojené centromérou, 2 chromatídy/ - rozdelia sa do 2 náhodných kombinácií otcových a matkianých CH tak, že jediný zástupca z každého páru putuje k tomu istému pólu – 1 CH máme od otca, 1 od mamy = zodpovedá tomu mendelovská dedičnosť
* pozdĺžne sa nerozdelia

**4. Telofáza**

* čiastočná kondenzácia CH a cytokinéza
* vzn. 2 bunky s n počtom dvojchromatídových chromozómov
* u niekt. org. môže nastať krátka interfáza, ale nikdy tu nedochádza k replikácii DNA!

*b) meiotické delenie – ekvačné*

- prebieha ako mitóza haploidných buniek

- centroméry sa rozdelia, chromatídy sa oddelia, putujú k opačným pólom a vytvoria 2 dcérske bunky

- dcérske bunky majú identické CH, líšia sa len v tých úsekoch, kt. si vymenili pri prekrížení počas 1. meiot.delenia

konečný výsledok celej meiózy: 4 haploidné bunky – chromozómový materiál sa zdvojnásobil

Význam

- takto vznikajú pohlavné bunky – gaméty

- genet. materiál materskej bunky je iný než dcérskych b.

**21. Apomixia, oplodnenie *in vitro***

APOMIXIA

* vývin jedinca z neoplodnenej gaméty(vajíčko)
* všetky bunky takéhoto jedinca sú haploidné a nazývajú sa *haplont*
* haploidný potomok diploidného organizmu nie je s ním genotypovo a fenotypovo zhodný, pretože sa vyvíja z gaméty, teda bunky, ktorá vznikla meiózou
* potomci haplonta sú s ním identickí, pretože gaméty haplonta sa tvoria mitózou bez možnosti rekombinácie
* má to význam v šľachtiteľstve, pretože apomixia dovoľuje dedične fixovať heterózny efekt, teda zvýšenie zdatnosti hybridov oproti pôvodným formám
* hlavné typy apomixie: partenogenéza, androgenéza, apogamia

Partenogenéza:

* nový jedinec sa vyvíja z neoplodneného vajíčka
* tento reprodukčný proces je známy u niektorých rias, papraďorastov, krytosemenných rastlín, červov, rôznych druhov hmyzu

Androgenéza

* znik nového jedinca zo samčej gaméty
* jedinec získava všetky jadrové gény len po otcovi
* prirodzene sa vyskytuje u niektorých druhov kultúrnych rastlín
* androgenetickí jedinci sa získavajú umelo kultiváciou *in vitro* alebo izoláciou peľových zŕn

Apogamia:

* je známa u niektorých rastlín
* haploidné embryo sa vyvíja z vegetatívnej bunky, napr. z haploidnej bunky zárodočného vaku, nie z gaméty

OPLODNENIE IN VITRO

- oplodnenie vajíčka sa môže uskutočniť aj mimo organizmus matky, v systéme *in vitro*

- technika-využívaná pri redukcii a v šľachtiteľstve, kde umožňuje využiť k oplodneniu spermie a vajíčka izolované zo zvierat a zabezpečiť ich reprodukciu alebo ďalší výskum

- v súčasnosti sa uplatňuje aj v humánnej medicíne, kde umožňuje otehotnenie žien pri určitom type sterility

- proces: zrelé vajíčko sa laparotomicky odoberie z Graafovho folikulu a oplodní *in vitro* spermiou darcu

- v podmienkach *in vitro* sa sledujú prvé štádiá rýhovania a v štádiu 4-8 blastomér je zárodok implantovaný do maternice

- po úspešnej nidácii nasleduje, úplný fyziologický vnútromaternicový vývoj embrya

- ďalšie možnosti uplatnenia *in vitro* u človeka sú zatiaľ len v oblasti výskumu, teoretických úvah a týkajú sa rôznych etických, morálnych a právnych noriem v ľudskej spoločnosti

**22. Morfológia chromozómov, počet a typy chromozómov**

MORFOLÓGIA CHROMOZÓMOV

* chromozómy majú odlišný morfologický vzhľad podľa stupňa špiralizácie, resp dešpiralizácie DNA, ktorá je v nich uložená
* v interfáze bunkového delenia sú CH dešpiralizované, pozorujeme ich ako dlhé vlákna viditeľné pomocou elektrón. mikroskopu; v priebehu bun. delenia, keď sú CH špiralizované a kondenzované ich môžeme sledovať svetel. mikroskopom ako zdvojené alebo jednoduché tyčinkovité útvary o dĺžke 1 - 30µm
* najvhodnejším štádiom bunkového cyklu na hodnotenie chromozómov je metafáza (CH sú maximálne špiralizované a skladajú sa z dvoch častí – **chromatíd** vzniknutých autoreduplikáciou, ktoré sú spojené v mieste primárneho zaškrtenia, kde sa nachádza - **centroméra**, uložená v mieste, kde sa v metafáze upína vlákno deliaceho vretienka

DRUHOTNÉ ZAŠKRTENIE CHROMOZÓMOV

* sekundárna konstrikcia – druhotné zaškrtenie je pre niektoré chromozómy charakterisktickým morfologickým znakom – v tomto mieste sa nedá dokázať žiadne zmenšenie priemeru chromozómu, je tu nedostatok DNA, ako dôsledok málo výraznej špiralizácie = tieto oblasti sa nazývajú aj *SAT-zóny*
* príslušné CH sa ozn. ako SAT- chromozómy
* v oblasti sekundárnej konstrikcie sa pravidelne nachádza *nukleový organizátor* (nukleová sekundárna konstrikcia)

NUKLEOVÝ ORGANIZÁTOR

* z neho po skončení mitózy vzniká nové jadierko, ktoré na začiatku nasledujúcej mitózy zaniká
* ak sú sekundárne konstrikcie v blízkosti distálneho konca ramena, oddeľujú malý terminálny úsek ramena, ktorý je spojený je spojený so zvyšnou časťou CH iba tenkým chromatínovým vláknom
* tento terminálny úsek sa nazýva ***satelit***

DELENIE CHROMATÍNU

- podľa intenzity sfarbenia chromatínu zásaditými farbivami, stupňa jeho kondenzácie a intenzity transkripcie sa chromatín delí na **Euchromatín** a **Heterochromatín**

Heterochromatín na rozdiel od euchromatínu sa farbí intenzívnejšie a predstavuje kondenzovanú formu chromatínu. Jeho základom je neskoro syntentizovaná DNA, geneticky neaktívna alebo veľmi málo aktívna. Podstatou heterochromatínu je vysoko repetitívna DNA utváraná mnohými opakovaniami toho istého sledu dusíkových báz. Medzi euchromatínom a heterochromatínom neexistuje presná hranica. Heterochromatín delíme na ***konštitutívny*** a ***fakultatívny***

* KONŠTITUTÍVNY je taký, ktorý pretrváva v kondenzovanom stave a neprepisuje sa do RNA v priebehu celého bunkového cyklu vo všetkých bunkách a vývinových štádiách organizmu; nachádza sa v primárnej konstrikcii v centromérach a často tiež v telomérach mitotických chromozómov; je vždy neaktívny; v interfáze vytvára husté zhluky chromatínu označované ako *chromocentrá*
* FAKULTATÍVNY môže závisieť od typu bunky a od jej vývinového štádia heterochromatínového alebo euchromatínového rázu. Môže byť geneticky aktívny alebo neaktívny. Takýmto je napr. lyonizácoiu neaktivovaný jeden chromozóm X cicavčích samíc (a teda aj u žien, t.j. X-chromatín)

ULTRAŠTRUKTÚRA CHROMOZÓMOV

* morfológia a zloženie chromozómovzávisí od fyzikálno-chemického stavu bunky
* základnými zložkami ultraštruktúry chromozómov sú chromatínové vlákna
* Chromatín – je hmota bunkového jadra farbiteľná zásaditými farbivami (obsahuje DNA a bielkoviny)
* u väčšiny cicavcov bielkoviny bunkového jadra tvoria históny 95%, bielkoviny nehistónového charakteru 5%

HISTÓNY

– majú štrukturálnu funkciu, zúčastňujú sa na špiralizácii DNA a regulácii génovej aktivity

- históny s DNA vytvárajú *DNA-histónový komplex*

- CH obsahujú vždy históny všetkých 5 typov (H1, H2A, H2b, H3, H4), výnimku tvoria len niektoré huby a niektoré vysoko diferencované bunky stavovcov

- u niektorých organ. sú v priebehu spermiogenézy históny nahradené iným typom bielkovín – *protoamínmi*

POČET A TYPY CHROMOZÓMOV

- vedný odbor, ktorý študuje mitotické a meiotické chromozómy sa nazýva ***cytogenetika***

- počet CH sa u rôznych druhov pohybuje v rozmedzí od 1-100 párov napr. myš 40CH, včela 32CH, pes 78CH, rak 254CH...

typy:

* ***Metacentrické*** – s centromérou uloženou uprostred chromozómu a ramenami rovnakej dĺžky, centromérický index je cca 50%
* ***Submetacentrické*** – centroméra sa nachádza submediálne, ramená sú zreteľne odlíšiteľné na krátke a dlhé, CI je 40 – 30%
* ***Akrocentrické*** – centroméra je v distálnej časti chromozómu, krátke ramená majú veľmi malú dĺžku, CI je okolo 20%
* ***Telocentrické*** – centroméra je na úplnom konci chromozómu. Človek ich nemá. Všetky chromozómy myší sú telocentrické.
* ***Holocentrické*** – celá dĺžka chromozómu sa správa ako centroméra, napríklad u *C. elegans*

**23. Prokaryotické chromozómy**

* sú tvorené 1 kruhovou molekulou DNA
* stálou súčasťou sú proteíny podobné histónom, ktoré obaľujú DNA
* nechránená membránou
* po replikácii DNA sa delia priamo
* nukleotid – oblasť prokaryot.bunky, v ktorom je CH uložený
* CH je pripojený vždy svojim určitým miestom na plazmatickú membránu bunky
* charakteristický pre prokaryoty, ale i genofóry eukaryot. buniek – sú to CH mitochondriíí a chloroplastov (lebo majú pôvod v prokaryot. bunkách)

**24. Eukaryotické chromozómy**

* umiestnené vždy v jadre eukaryot. buniek
* chemické zloženie a molek. organizácia je stále rovnaká
* obsahujú DNA + bielkoviny bázického a kyslého charakteru
* v CH, kde prebieha transkripcia sa nachádza prechodne aj mRNA, rRNA tRNA, kt. sú práve syntetizované
* morfológia a viac o euk. – vid otázka č. 22

CHROMOZÓMY ČLOVEKA

* normálna somatická bunka človeka obsahuje 46 chromozómov(2n), ktoré vytvárajú 23 homologických párov /22 autozómy, 1 pár gonozómy/
* CH homologického páru sú rovnocenné vzhľadom ku genetickej informácií, t.j. majú rovnaké génové lokusy v rovnakom poradí, na ktoromkoľvek lokuse môže mať rovnaké alebo rozličné alely
* jeden člen každého páru chromozómov sa dedí od otca, druhý od matky a iba jeden z každého páru sa odovzdáva potomstvu

Autozómy

* sú somatické(telové) chromozómy, je ich rovnaký počet u mužov a žien – 22 párov

Gonozómy

* posledný pár, 2 pohlavné chromozómy - je iný u mužov a iný u žien a má rozhodujúci význam pre determináciu pohlavia
* určenie pohlavia a tiež nachádzajú sa na nich gény, kt. s pohlavím nesúvia – u človeka napr. gén pre tvorbu zrážania krvi
* heterochromozómy

u muža (XY)

* pohl. CH sa líšia
* X je rovnaký ako u ženy – dedí ho od matky, odovzdáva dcéram – je väčší než Y, iný tvar
* Y – je menší, chýbajú mu niektoré lokusy, má rozdielny tvar než X a niekt. org. chýba – pohlavie XO

u ženy (XX)

**25. Chromozómy človeka**

**Somatická bunka** človeka obsahuje **46** chromozómov **(2n).** Chromozómy sú rovnocenné vzhľadom ku genetickej informácií. Jeden člen každého páru chromozómov sa dedí od otca, druhý od matky, iba jeden z každého páru sa odovzdáva potomstvu. **Autozómy** sú somatické(telové), je ich rovnaký počet u mužov a žien-22 párov. Posledný pár, dva **pohlavné chromozómy** sú odlišné u muža a u ženy. U muža jeden chromozóm je X od matky, a odovzdáva dcéram. Druhý je Y od otca, a odovzdáva synom. Ženy majú XX, od matky jeden a od otca jeden. Dva spôsoby delenia buniek: mitóza a meióza.

**Mitóza**- výsledkom sú dva **dcérske bunky** s rovnakou chromozómovou výbavou, a genetickou informáciou ako materská bunka.

**Meióza**- výsledkom sú pohlavné bunky-**gaméty - haploidný (n)** počet chromozómov.

Za patologických okolností sa môže abnormálny počet chromozómov vyskytnúť v somatických aj zárodočných bunkách.

**26. Monogénna dedičnosť**

Týka sa znakov podmienených na jednom lokuse. Typy rodokmeňov závisia od faktorov:

-či je gén zodpovedný za znak na chromozóme X

- či je znak dominantný alebo recesívny

Štyri základné typy dedičnosti: autozómovo dominantný/ recesívny

Viazaný na chromozóme X,Y dominantný/recesívny

Rodičia odovzdávajú potomstvu náhodnú kombináciu génov pomocou gamét. Jediný rodokmeň nestačí na určenie spôsobu dedičnosti choroby. Ak je diagnóza známa, zisťujeme či je rodokmeň zhodný s očakávaným typom dedičnosti.

Prvý vyšetrený člen rodiny je **proband-persona index**. Generácia rodičov sa označuje P1 a prvá generácia potomkov je F1. Gény na tom istom lokuse homologického páru sú alely. Ak má jedinec identické alely je homozygot, ak sú alely rozdielne, je heterozygot alebo prenášateľ. Alela ktorá sa prejaví len v homozygotnom stave, je recesívná. Alela, ktorá sa prejaví bez ohľadu na to, či je homozygot alebo heterozygot, je dominantná. V prípade heterozygotov pre autozómovo dedičné stavy sa transkribujú oba gény a vytvárajú génové produkty.

V prípade dominantne dedičných chorôb vyvolá pokles génového produktu na 50 % normy. Abnormálne dominantné gény kódujú dve hlavné skupiny proteínov- neenzýmové alebo štruktúrové ( hemoglobín, kolagén). U recesívne dedičných chorôb je génovým produktom enzým. Mnoho znakov je podmienených génmi na jednom lokuse.

Monogénna autozómová dedičnosť

1. **Autozómovo dominantná dedičnosť**

* Znak sa objavuje v každej generácií, ale sú výnimky( nová mutácia)
* Potomok má 50% riziko, že dedí chorobný znak
* Zdraví rodičia neprenášajú chorobu na svoje deti
* Vznik a prenos znaku nie je ovplyvnený pohlavím

Zriedkavý gén: kríženie typu Tt x tt. Jeden rodič heterozygot pre zriedkavý autozómovo dominantný gén, druhý rodič je homozygot pre normálnu alelu. 50%-50% pravdepodobnosť na abnormálnu alelu T a na normálnu alelu t. FŠP: 1:1, GŠP: 1:1.

Achondroplázia- postihnutie kostry nanizmom, prikrátke končatiny, veľká hlava, vypuklé čelo, vtlačený koreň nosa. Ak postihnutie zhoršuje reprodukčnú schopnosť, vznikajú nové mutácie. Napr.: Huntingtonová choroba.

1. **Autozómovo recesívná dedičnosť**

* Znak sa prejaví u súrodencov
* Ridičia môžu byť pokrvne príbuzní
* Muži a ženy majú rovnakú pravdepodobnosť postihnutia

Mukoviscidóza- cystická fibróza- abnormálne činnosti exokrinných funkcií, hustý, väzký hlien. Muži môžu byť neplodní.

Zriedkavé recesívne dedičné choroby:

Tayova-sachsova choroba- gangliozidóza G, vyskytuje sa v populácií židov rodu Aškenzi.

Neurologické ochorenie, slepota, čerešňová škvrna na očnom pozadí.

**27. Gonozómový typ dedičnosti**

Častejšie je X-viazaný recesívny typ dedičnosti, menej sa vyskytuje X-viazaný dominantný typ dedičnosti a Y-viazané znaky. Gonozómovo dominantné znaky na X- chromozóme sú častejšie u žien. Gonozómovo recesívné znaky viazané na X-chromozóm majú svoje lokusy v centrálnej časti p a celom q ramene. U mužov sa recesívná lela na jedinom Xchromozóme sa prejavuje ako pseudodominantná, pretože expresia nemôže byť kompenzovaná alelou na Y chromozóme. Pre Y –viazané znaky je typický priamy prenos znakov z otcov na synov = holandrická dedičnosť. Muž, ktorý má gén na chromozóme X je hemizygot.

Plešatosť- u mužov častejšie, normálna recesívná alela pre predčasné vypadávanie vlasov, pod vplyvom mužských pohlavných hormónov sa chová ako dominantná alela.

Ženy majú len jeden X chromozóm aktívny pri autozómových alelách.

**X- viazaná recesívna dedičnosť:** hemofílía, daltonizmus(farbosleposť)

* Častejšie u mužov
* Znak sa nikdy neprenáša priamo z otca na syna, iba cez prenášačku
* Prenášateľky vykazujú expresivitu znaku

Hemofília- porušená zrážanlivosť krvi

* Kráľovná Viktória
* F1 generácia krížení postihnutého muža a zdravej ženy:

P: Xh Y x XH Xh

F1: Xh XH, Xh Xh, XH Y, Xh Y

Polovica dcér sú zdravé, polovica prenášateľky, polovica synov zdraví, polovica postihnutí.

**X-viazaná dominantná dedičnosť:**

* 2x častejšie u žien
* Muž prenáša gén na všetky dcéry, ale ani na jedného syna
* Postihnutí muži nemajú zdravé dcéry
* Postihnuté heterozygotné ženy prenášajú ochorenie na polovicu svojich deti obidvoch pohlaví. Postihnuté homozygotné ženy prenášajú chrorbu na všetky svoje deti.
* Hypofosfatémia, na vitamin D rezistentná rachitída

**Syndróm fragilného chromozómu X:**

V populácií s určitým stupňom mentálnej retardácie prevažujú muži.

Klinický obraz: veľké semenníky(testes), najmä po puberte, veľké odstávajúce uši, vystúpená brada. Inteligencia je v pásme miernej retardácie. Prenášateľky sú normálne, hoci majú problém s učením.

**28. Kodominantná a intermediárna dedičnosť**

**Kodominancia**- Je to jav, ak sa u heterozygota úplne prejavia obidve alely jedného páru. Je to typický pri krvných skupín. Krvná skupina AB majú antigén A a B. Alelické gény A a B sú kodominantné.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **fenotyp** |  | **genotyp** |
| **0** | recesívny homozygot | **ii** |
| **AB** | heterozygot | **IAIB** |
| **A** | dominantný homozygot  heterozygot | **IAIA**  **IAi** |
| **B** | dominantný homozygot  heterozygot | **IBIB**  **IBi** |

**Intermediárná dedičnosť (Neúplná dominancia)** znamená, že heterozygot sa odlišuje od obidvoch homozygotov. Napríklad.: biely pyštek x červený pyštek vzniká ružové potomstvo.

genotyp fenotyp

P: BB x bb červená x bielá

G: B, b ružová

F1: Bb

Alebo iný príklad: je stav, keď sa obe alely A, a podieľajú na utvorení znaku heterozygota s rovnakou intenzitou; heterozygot Aa sa fenotypovo odlišuje od homozygotov AA, aa. (napr. kvety nocovky – dominantný homozygot AA má červené kvety, recesívny homozygot aa má biele a heterozygot Aa má ružové kvety).

**Mnohonásobná alelia** sa vyskytuje pri viac ako dvoch alel na jednom lokuse, napr.: krvné skupiny systému AB0.

Gén 0 je recesívny, A a B sú kodominantné. Pi krížení AB x 0 je vždy A alebo B, nikdy nie AB ani 0.

**P: IA IB** x **ii**

**F1: IAi, IAi, IB i, IB i**

**29. Polygénna dedičnosť**

Dedičnosť polygénne dedičných znakov určuje iba dispozíciu na vznik znakov, ktoré sa výrazne otvárajú vplyvom prostredia. Väčšina úžitkových vlastností rastlín a zvierat sa dedí polygénne.

Polygénne dedičné dispozície u človeka podmieňujú talent (pre šport, hudbu a pod.), typ telesnej stavby aj najčastejšie choroby (napr. cukrovka, alergia, poruchy vývinu bedrového kfbu, srdcové chyby). Väčšina chronických ochorení vzniká ako následok pôsobenia množstva faktorov.

Prvú skupinu tvoria faktory životného štýlu, napr. stravovanie, fyzická aktivita, psychický stres, fajčenie, životné prostredie... Tieto vplyvy je možné do určitej miery ovplyvniť alebo vylúčiť a tak znížiť riziko vzniku ochorenia.

Druhou skupinou faktorov, ktoré zapríčiňujú vznik civilizačných ochorení sú dedične podmienené, genetické faktory. Súčasné poznatky o génoch ako aj rizikových variantoch, ktoré ovplyvňujú predispozíciu k ochoreniam, sú obmedzené. Vznik civilizačných ochorení v skutočnosti záleží od dlhodobých účinkov a vzájomnej interakcie viacerých (niekedy až desiatok) génov v kombinácii s vplyvmi vonkajšieho prostredia.

**Fenotypová a genotypová hodnota:**

Pri kvantitatívnych znakoch môžeme zmerať fenotypovú hodnotu, ale nemôžeme prideliť určitý genotyp. Vplyvy prostredia buď znižujú alebo zvyšujú hodnotu.

**P= G+ E** ( P- fenotyp, g- genotyp, E- enviroment, prostredie)

Priemerná hodnota= súčet všetkých fenotypových hodnôt delený počtom jedincov

Vzorec fenotypovej variability: **Vp= VA + VD+VE+VI**

VA- aditívny účinok génov

VD- efekt dom.alél

VE- prostredie

VI- interakcia genotypu a prostredia

Heritabilita alebo dedivosť znakov je stupeň genetickej determinácie jeho variability.

Prahový efekt- znamená, že k vyjadreniu fenotypového znaku musí genotypová hodnota dosiahnuť určitú minimálnu hranicu-prah.

Etológia je vedný odbor, ktorý študuje správanie vyšších živočíchov, a psychológia študuje správanie človeka, ktoré má istú genetickú podmienenosť. Geneticky determinovanou sú nepodmienené reflexy a inštinkty. Druhým faktorom je učenie.

Správanie= genotyp+prostredie+intelekt ( inteligencia doplnená informáciami z okolia)

Nadanie je komplex vlastností, ktoré majú vysokú heritabilitu.

**30. Mimojadrová dedičnosť**

Genetická informácia je uložená :

-v jadre - jadrová GI ale i mimo jadra (v mitochondriách, chloroplastoch) - mimojadrová GI - kóduje niektoré bielkoviny

Môže byť:

1. **cytoplazmatická dedičnosť:**

Dedičnosť znakov riadených mimojadrovými génmi je nemendelistická dedičnosť, ide o materskú dedičnosť.

**Materská dedičnosť** = dedenie znakov po materskom (samičom) jedincovi; dochádza totiž ku strate (degradácii) mitochondrií a chloroplastov pri utváraní samčích pohlavných buniek (mimojadrové gény samčích jedincov sa tak do zygoty nedostanú).

**Príklad:** dedičnosť panašovania rastlín; panašovanie = pestrofarebnosť rastlín, teda tvorba rôznofarebných (bielych, žltých, žltozelených alebo svetlozelených) úsekov na stonkách alebo listoch rastlín - plastidy v daných úsekoch neobsahujú chlorofyl

Vyskytuje sa u organizmov, kde sa samčie a samičie gaméty výrazne odlišujú obsahom cytoplazmy. Napr.: spermia s halvičkou bez cytoplazmy vnáša do zygótylen jadrové gény, na rozdiel od vajíčka, ktoré v cytoplazme má bunkové štruktúry s pamäťovou funkcoiu= maternálny typ dedičnosti.

Cytoplazmatický typ dedičnosti je epigénna dedičnosť, je známy pri determinácií smeru špiralizácie ulity slimáka Limnaea peregra.

Prenos epigénnych informácií súvisí s priónmi, ktoré objavili pri štúdiu neurodegeneratívnych chôrob u cicavcov a človeka. Prióny proteinového typu vyvolávajú infekčné ochorenia. Ak mutovaný proteín sa stretne s normálnym proteínom, mení jeho konformáciu, a to spôsobí patologické zmeny v bunke.

1. **Mitochondriálna a plastidová dedičnosť**

Mitochondrie pochádzajú len z vajíčka a majú zhodné molekuly DNA= homoplazmia

Ak mitochondria sa dostane z krčku spermie, budú v bunkách aj maternálne aj paternálne mitochondrie= heteroplazmia

U človeka existujú patologické stavy, podmienené mutáciami v mitochondriálnych génoch.

**31. MUTÁCIE – KLASIFIKÁCIA**

Mutácie sú zmeny v sekvencii genetického materiálu. Sú hl. zdrojom rozmanitosti organizmov. Vyskytujú sa n rôznych úrovniach a majú aj rozdielne dôsledky. Môžu sa týkať jedného génu, celého chromozómu, alebo celého génomu. Zena v genet. materiály znamená nielen zmenu v sekvencii DNA, ale aj RNA, nakoľko infor. vírusov môže byť uložená v sekvencii DNA, ale aj RNA. Mutácie sa vyskytujú náhodne, bez ohľadu na to či je ich účinok pozitívny, priaznivý alebo nepriaznivý. Pokiaľ dôjde k mutácii aj keď pozitívnej, počas života organizmu, nedôjde následne k presunu tejto priaznivej zmeny aj do zárodočných vrstiev buniek. Miesta, kde dochádza k mutáciám častejšie, sa nazývajú **hot spots**, vyskytujú sa od fágov až po človeka. Miesta hot spots sú roztrúsené po genóme a sú dôležité v evolúcii genómu, ale mechanizmus tvorby mutácií na nich celkom jasný nie je. Doposiaľ najlepšie interpretovaným mechanizmom u všetkých typov buniek je tvorba mutácií v mieste dvojvláknových zlomov.

- mutácie sú podstatou geneticky podmienených patologických stavov a vyskytujú sa vo všetkých organizmoch a môžu prebiehať v každej bunke

**Mutagenita**-je definovaná ako trvalá zmena v obsahu a štruktúre genetického materiálu v organizme

**Mutagénny účinok**- môže byť manifestovaný ako dedičná zmena,kt. je výsledná.

- mutácia sa organizuje v telových bunkách - ***gonozómové mutácie*** alebo v telových bunkách ***- somatické mutácie***, kt. vedú k rakovine

- mutácie môžu byť vyjadrené na úrovni génu alebo skupiny génov alebo chromozómu. Môžu vzniknúť spontánne alebo indukovane

Pri mutáciách hovoríme o nasledujúcich možnostiach a rozdeleniach:

a) 3 základné možnosti:

-nezlúčiteľnosť so životom;

-vývoj druhov a biodiverzity;

-choroba, alebo zvýšené riziko choroby

b) somatické, gametické mutácie

c) génové,chromozómové, génomové mutácie

- mutácie sa klasifikujú z viacerých aspektov, napr. z kauzálneho hľadiska, podľa druhu buniek, kt. DNA poškodzujú, podľa rozsahu poruchy genetického materiálu

A. Mutácie z kauzálneho hľadiska sa delia na:

-*spontánne mutácie*-vznikajú bez zámerného zásahu

-*indukované mutácie-*sú vyvolané použitím rôznych mutagénov

B. Podľa genotypu, kt. zasahuje mutácie sa delia na:

-*génové(bodové)-*zasahujú gén a zakladajú sa na zmene poradia nukleotidov DNA

*-chromozómové mutácie-*menie štruktúru chromozómov

-*genómové mutácie-*môžu zmeniť počet chromozómov, ale samostatné chromozómy sú nezmenené

C. Podľa stupňa fenotypového prejavu:

*-dominantné mutácie*

*-recesívne mutácie*

D. Podľa zlúčiteľnosti so životom nosiča:

*-vitálne mutácie*

*-letálne mutácie*-zapríčiňujú smrť postihnutého jedinca ešte pred dosiahnutím pohlavnej zrelosti

E. Podľa typu zasiahnutej bunky:

*-gametické mutácie*- vzniknú počas dozrievania pohlavných buniek, alebo v zrelých pohlavných bunkách. Gametická mutácia postihuje celý organizmus, kt. sa vyvinul z postihnutej gaméty a fenotypovo sa prejaví v znaku(dedičná choroba jedinca) Po fúzii vajíčka a spermie dochádza k vývinu jedinca, u kt. môže byť mutácia prítomná v každej bunke s jadrom. Gametické mutácie môžu zvýšiť pravdepodobnosť výskytu ochorení, vrodených vád či spontánnych potratov

-*somatické mutácie-* nie sú zdedené, ale získané, sú obmedzené len na špecifické bunky. Vznikajú v období po prvom brázdiacom delení zygoty. Tieto mutácie sa na potomstvo neprenášajú

**32. SPONTÁNNE MUTÁCIE**

- vznikajú bez zámerného použitia mutagénov a vyskytujú sa zriedkavo, preto ich dôkaz je veľmi obtiažny

- molekulovým základom spontánnych génových mutácií je tautomérnosť molekuly DNA, z čoho vyplýva, že sa v molekule uskutočňuje prechodné preskupovanie vodíkových atómov v bázach

- rýchlosť akou dochádza k spont. mutáciám genóme je rôzna; veľké gény mutujú častejšie.

- u ľudí je vysoká rýchlosť mutácii a v zárodočných bunkách je nižšia ako u ktoréhokoľvek iného organizmu

- okrem chýb pri replikácií sú najčastejšími typmi spont. mutácií lézie v dôsledku depurinácie, deaminácie, a tautomérneho posunu.

**Depurinácia** je častejšia, spočíva v rozrušení glykozidickej väzby medzi bázou a deoxyribózou.

**Deamináciou** cytozínu vzniká uracil. Tutomérny posun – vznik izoméru bázy premiestnením atómu vodíka. Sám o sebe nie je mutáciou. Pokiaľ je tautomérny posun príčinou mutácie v zárodočných bunkách, je prenášaný na ďalšie generácie.

-predpokladá sa ,že jedným z činiteľov, kt. môže zvyšovať tento druh mutácií,je aj zvyšujúci sa vek rodičov

-činiteľ pôsobí v závislosti na pohlaví len pri vzniku určitých druhov mutácií. Takým príkladom je výskyt trizómie 21-chromozómovej aberácie- *Downov syndróm*

- frekvenciaspontánnych mutácií je 10-9 až 10-10, tak je predpoklad, že nesprávne páry sa odstránia z molekuly DNA reparačnými mechanizmami.

- spontánna frekvencia mutácií závisí aj od vplyvu prostredia

- mutácie sa vyskytujú v rôznych lokusoch a je známe, že gény v rozličných lokusoch mutujú s rôznou frekvenciou

-väčšina génových mutácií je recesívna; druh génu, kt. muruje sa dá ťažko posúdiť vplyvu prostredia.

- spontánne mutácie sú náhodným procesom, a preto ich frekvencia priamo závisí od rozsahu genómu a od priemerného generačného času jednotlivých druhov organizmov

**33. INDUKOVANÉ MUTÁCIE**

-sú zapríčinené použitím mutagénov; mutagénne činitele sa delia na fyzikálne,chemické a biologické

-mutagény väčšinou poškodzujú genotyp organizmu a spôsobujú škodlivé mutácie

Mutagény fyzikálneho charakteru

Patria tu hlavne tieto činitele:

1. elektromagnetické vlnenie-UV,RTG, žiarenie gama
2. korpuskalárne žiarenie-elektróny(žiarenie beta), protóny, neutróny, žiarenie alfa
3. rádioaktívne žiarenie ako zdroj žiarenia

Pri priamom účinku žiarenia sa predpokladá, že stupeň poškodenia genetického materiálu žiarením je identický s miestom zásahu a kde sa realizujú radiačné chemické reakcie

-mutácie,kt.sú vyvolané žiarením sa neodlišujú od mutácií, kt.vznikli spontánne, iba ich výskyt vo veľkej miere zyvšujú

-na mutácie rozličným spôsobom pôsobí UV a ionizačne žiarenie. Z mutagénov fyz. charakteru je jedným z najdôležitejších ionizujúce žiarenie. Ionizačné žiarenie spôsobuje veľký počet chromozomových mutácií

-žiarenie zapríčiňuje mutácie v zárodočných a somatických bunkách. V prípade ionizujúceho žiarenia sú somatické mutácie dôležité v súvislosti so vznikom nádorov. Mutagénny účinok sa prelína s karcinogénnym. Ako dôkaz toho je zvýšený výskyt leukémií a iných zhubných nádorov, u ľudí ožiarených po atómovom bombardovaní

Chemické mutagénny

-sú predmetom intenzívneho výskumu pre častú koreláciu mutagénneho účinku s karcinogénnym ako aj ich používaním vo vyspelej spoločnosti v súvislosti s priemyselnou a poľnohospodárskou činnosťou

*Na základe pôsobenia chem.mutagénu, mutácie rozdeľujeme na*:

1.Substitúcia analógmi báz – vyznačuje sa tým, že neovplyvňuje rodičovskú DNA priam, ale pôsobí v čase, kedy nukleová kyselina replikuje

2. Chemická zmena DNA a jej nukleotidov – patrí sem veľká skupina látok, kt. chemicky modifikujú štruktúru rodičovských báz DNA a sú schopné vyvolať mutácie aj za podmienok, ak nuk. kyselina sa nereplikuje. Patria sem alkylačné látky, kt. sa vyznačujú mutagénnym účinkom

3. Väzba chem.látok na DNA

4. Depolymerizácia DNA

Mutagény biologického charakteru

-zaraďujú sa tu vírusové infekcie

-prvýkrát chromozomálne poškodenie spôsobené vírusovým ochorením bolo dokázané u pacientov osýpkami

- sú známe výsledky pri experimentálnych štúdiách vplyvu vírusov na ľudské chromozómy, napr. Rausov vírus, vírus Hepres simplex, ružienka a iné.

-mutagénny účinok vírusov nie je špecifický a typy štrukturálnych aberácií sú podobné ako v prípade mutácií indukovanými chemickými, alebo fyzikálnymi mutagénmi

- po pôsobení vírusiv in vivo najčastejšie sa vyskytujú chromatídové a chromozomové zlomy

-zaraďujú sa tu aj mykotoxíny. Najznámejší je aflatoxín-toxické metabolity,kt.produkujú niektoré huby. Najtoxickejší alfatooxín z tejto skupiny je alfatoxín B1, kt. vytvára s DNA komplexy. dokázali sa jeho mutagénne účinky na ľudské tkanivové kultúry

**34. MITOCHONDRIÁLNE MUTÁCIE**

Dedičnosť niek. ochorení nepodlieha Mendelovým zákonom a tu majú význam cytoplazmatické genetické determinanty. Mitochondrie sú organely v cytoplazme. Ich hlavnou funkciou je dodávanie energie, kt. je dôležité pre metabolické pochody v bunke. *Mitochondriálna DNA* človeka má kruhový tvar a odlišuje sa od nukleárnej DNA tým, že nemá intróny. Mitochond. DNA je na úrovni jedinca relatívne uniformná, ale interindividuálne má veľkú variabilitu. Charakteristickým znakom mitochond. DNA(mtDNA) je prenos od matky, čo súvisí s jej umiestnením v cytoplazme. Tento typ dedičnosti sa naz. *maternálny, cytoplazmatický typ dedičnosti*. Mutantný gén sa od matky prenáša na potomstvo mužského a ženského pohlavia a ďalší prenos je realizovaný iba prostredníctvom ženského pohlavia.

MtDNA má počas mitózy náhodné rozdelenie mitochondrií do dcérskych buniek, takže malé zmeny v genotype sa môžu prejaviť ako veľké zmeny vo fenotype.

**Mitochondriálne mutácie sa triedia na podklade klinických, biochemických a genetickýchnálezov na tieto skupiny:**

**1. Mutácie I. triedy** – poruchy nukleárnej DNA

-letálna infantilná kardyomyopatia, letálna infantilná mitochondriálna choroba...

**2. Mutácie II. triedy** – bodové mutácie mtDNA

-mitochondriálna myopatia, encefalomyopatia, laktátová acidóza...

**3. Mutácie III. triedy** – delécie a duplikácie mtDNA – gen. podklad týchto mutácií vyplýva z ich označenia – chronická externá oftalmoplégia plus (KS/CE OP) syndrómy...

**4. Mutácie IV. triedy** – poruchy s neznámym typom dedičnosti – mnohé neuromuskulárne choroby, ktoré zatiaľ ešte nie je možné geneticky klasifikovať.

**35. SOMATICKÉ MUTÁCIE**

-sú získané a obmedzené len na špecifické bunky, kt.ako dcérske b. vznikajú z pôvodnej mutovanej bunky

-väčšina mutácií, kt. vznikli počas života v somatických bunkách sú zapríčinené faktormi vonkajšieho prostredia-mutagénmi

- poznatky o mutáciách somatických buniek sa získali za požitia moderných metód DNA v molekulovej genetike

*V súčasnosti sa genetické poruchy somatických buniek delia do nasledujúcich skupín, pričom sa stále získavajú nové poznatky v tomto smere:*

1. mutácie DNA somatických buniek ako príčina starnutia
2. vrodené vývinové poruchy,kt. sú podmienené mutáciami DNA v somatických bunkách
3. somatické mutácie DNA pri autoimunitných poruchách; mutácie DNA somatických buniek pri tumorogenéze

**36. GÉNOVÉ MUTÁCIE**

- mutácie,kt.vznikli v substitúcii jedného nukleotidu, alebo nukleotidového páru

-podstata spočíva v zmene normálneho poradia nukleotidov v DNA, a tým dochádza k zmene v jednom alebo viacerých z tripeptidov jej zásad-kodónov

-tieto zmeny môžu mať charakter*:*

1. substitučné – zmena v jednom alebo niek. po sebe nasledujucich pároch zásad iným párom (pármi)
2. tranzícia – zámena purínu za iný purín alebo pyrimidínu za iný pyrimidín
3. tranzverzia – zámena purínu za pyrmidín
4. transpozícia – zmena poradia nukleotidov
5. inverzia – výmena jedného alebo viacerých párov nukleotidov medzi oboma vláknami DNA
6. posunové mutácie – pri nich sa mení čítanie kódu
7. inzercia (adícia) – včlenenie jedného alebo viacerých po sebe nasledujúcich párov nukleotidov
8. duplikácia – zdvojenie nukleotidu
9. delécia – strata jedného alebo niekoľkých nukleotidov

-podľa smeru účinku rozlišujeme*:*

1. pôvodné mutácie-štandardná alela sa zmení na mutantnú
2. Spätné-mutantná alela sa mení čiastočne,alebo úplne v štandardnú

-pri spätných mutáciách dochádza k *reverziám*, ktorými označujeme úplnú,alebo čiastočnú zmenu mutovaného fenotypu na štandardný zapríčinený spätnou, alebo *supresorovou* mutáciou.

*Reparácia mutácií*

-v živých sústavách sa vyvinuli mechanizmy, kt. chránia génom pred poškodením a sú schopné poškodenie opraviť na molekule DNA, tieto mechanizmy sa označujú *reparácia DNA*

-pod reparáciou rozumieme enzýmové odstránenie chýb v molekule DNA, kt. vznikli počas replikácie, rekombinácie alebo pôsobením vonkajších vplyvov

- pod vplyvom takýchto faktorov mohlo dôjsť:

1. chybné párovanie – pri replikácii DNA došlo ku zaradeniu nekomplementorného DNA
2. medzera v DNA – o rozsahu jedného alebo viac nukleotidov vo vnútri jedného polynukleotidového reťazca DNA
3. zlom – prerušenie fosfodiesterovej väzby medzi dvomi susednými nukleotidmi v DNA, spôsobené endonukleázami, zlom môže byť jednoreťazcový alebo dvojreťazcový

- reparačné mechanizmy sú najlepšie preštudované u baktérií

- opravné mechanizmy umožnujú bunkám po ožiarení UV svetlom ďalej prežívať. Sú to:

1. fotoreaktivizácia
2. excizívna reparácia DNA
3. postreplikačná rekombinačná reparácia
4. SOS-reparácia
5. opravné syntézy

**37. Mutácie a ŽP**

Použitie a aplikovanie rôznych testov na hodnotenie mutagennej aktivity jednotlivých faktorov životného prostredia poukázalo na možný ich mutagénny efekt na živú populáciu.

Tieto agensy môžu pôsobiť jednotlivo, synergicky, stimulačne alebo inhibične.

Efekt pôsobenia môže byť mutagénny, karcinogénny alebo teratogénny.

S potenciálnymi chemickými mutagénmi sa stretávame v rôznych oblastiach ľudskej činnosti (liečivá, poľnohospodárstvo - pesticídy, v priemysle - exhaláty, potravinárstve - sladidlá. Chemomutagény môžu indukovať spektrum DNA lézií priamou interakciou látok s molekulovou DNA pomocou kovalentnej väzby, alebo interkalácie. Mutácie môžu vzniknúť počas opravy (nesprávnej opravy), alebo replikácie (nesprávnej replikácie) DNA , ktorá je nositeľom lézií.

Mutácie podľa charakteru: génové, chromozómové, genómové.

**Mutácie v somatických b**.: teratogénne účinky - znížené prežívanie, alebo rast, indukcia neoplaziem (rakovina), ateroskleróza, starnutie.

**Mutácie v zárodočných b.:** znížená fertilita, potrat, malformácia, vrodené genetické ochorenia. Rozsiahle zmeny môžu byť vyvolané aj bez priamej DNA interakcie cestou mnohých nepriamych mechanizmov, medzi ktoré patrí zásah do procesov DNA replikácie a opráv; interakcia so špecifickými chromozomálnymi nehistónovými proteínmi, ako je topoizomeráza II, a periférnymi proteínmi, uvoľnenie nukleázy a lyzozómov; denaturácia proteínov a torba aktívnych foriem kyslíka, vyčerpanie bunkovej energie, zmeny pH a toxicity, hypotermia.

Chemické mutagény sú predmetom výskumu najmä pre veľmi vzájomný vzťah mutagénneho účinku s karcinogénom. Väčšina známych chemických karcinogénov má genotoxické účinky a indukujú v organizme hlavne chromozómové mutácie, ktoré sú už známe a určené v pôvode určitých nádorov. Napríklad pesticídy môžu vyvolať vznik nádorov genetickým, alebo epigenetickým mechanizmom. Pri epigenetickom spôsobe vzniku rakoviny sa zúčastňuje aj imunitný systém. Imunosupresia spôsobí nielen zvýšenú vnímavosť živej populácie na infekčné ochorenie, zníženú odpoveď na vakcináciu, ale aj defekty imunologického systému vyústia do tvorby nádorov. Mutagénne látky spravidla znížia aj schopnosti imunitných reakcií, a práve je tu možnosť nádorovo zmeneným bunkám nekontrolovanú proliferáciu. Základným faktorom zostáva, že na začiatku rakovinového procesu je mutagenéza. Pokiaľ imunitný systém dopre vykonáva svoju činnosť, človek je zdravý, ale v dôsledku veku, genetických faktorov a životného prostredia ochrana zlyháva, nádorové bujnenie buniek sa stáva klinickou chorobou.

**38. Chromozómové aberácie - numerické**

= označované aj ako aberácie genómu = súbor všetkých genetických informácií, ktoré sú sústredené v rámci jednej sady chromozómov. Napr. ľudské somatické bunky obsahujú normálne 2n=46 chromozómov.

1. **Polyploidia**

TRIPLOIDIA

= kompletná extra sada chromozómov, spôsobená celkovým počtom chromozómov -69

vznikajú:

- fertilizáciou dvoch spermií (dispermie),

- zlyhaním jedného z materničných delení vajíčka, alebo spermie, produkujúc diploidnú gamétu.

Triploidný plod bude mať 69, XXY (väčšinou spoločne), 69, XXX, alebo 69, XYY chromozómov, závisí na pôvode extra sady chromozómov

TETRAPLOIDIA

- 92 chromozómov u ľudí - obyčajne je spôsobená zlyhaním kompletne pri prvom zygotickom delení - polypoidné bunky, ktoré sa normálne vyskytujú v kostnej dreni u ľudí, ako megakaryocyty, sú obyčajne 8-16 - násobkom haploidného počtu

- tetraploidné bunky sú tiež normálou črtou regenerujúcich pečeňových buniek, alebo iných tkanív

1. **ANEUPLODIA**

- ak však počet chromozómov nie je celým násobkom haploidného počtu chromozómov

- tento typ vzniká zo zlyhania párovania chromozómov, alebo rozdelenia sesterských chromatíd pri anafáze, alebo môžu byť spôsobené opozdeným pohybom chromozómov pri anafáze

- potom produkujú dva typy buniek:

- jedna s extra kópiou chromozómu, v týchto prípadoch ide najčastejšie o trizómie (2n+1) Downov syndróm,

- jednu s chýbajúcou kópiou určitého chromozómu, ide o monozómiu (2n-1),

- známe sú však aj parciálne, čiže čiastočné trizómie a monozómie.

**Parciálna trizómia** predstavuje nevyvážený typ štruktúrovej aberácie, časť chromozómu je translokovaná na iný chromozóm. Je to kombinácia numerickej a štrukturálnej aberácie chromozómu, ide o 2 typy: 1. bunky s trizómiou, keď nadbytočný chromozóm je skrátený o časť ramien zlomením a deléciou. 2. ak je v bunke prítomná nadbytočná časť ramien niektorého chromozómu, pričom je translokovaná na inom chromozóme.

**Parciálna monozómia** predstavuje stratu dedičného materiálu, je to stav, keď niektorému chromozómu v bunke chýba časť ramena. Príčina non-disjunkcie pri meióze nie je ešte známa, ale jej výskyt vo zvýšenej miere bol zaznamenaný so zvyšovaním veku matky, pri hypotyreóze u matky, ako aj po radiačnom žiarení, vírusových infekciách.

Aneuploidia môže vzniknúť pri meióze, alebo mitóze a non-disjunkcia pri meióze sa môže vyskytnúť počas prvého, alebo druhého meiotického delenia. Väčšina trizómií u ľudí vzniká počas oogenézy v prvom meiotickom delení.

Aneuploidie pri mitotickom bunkovom delení môžu byť výsledkom v mozaike. K non-disjunkcii môže dôjsť aj počas mitózy. Prebieha hlavne v niektorých líniách malígnych bueniek a v niektorých bunkových kultúrach. Jedná sa o non-disjunkcie po vytvorení zygoty. Jej predmetom sú chromatídy jedného chromozómu, podobne ako v druhom meiotickom delení. Ak sa tento proces odohráva, vo včasnej fáze brázdenia zygoty, vzniknú dve línie buniek - monozomické a trizomické. Monozomická línia zväčša zanikne, ale trizomické línie pretrvávajú.

**39. Štruktúrové chromozómové aberácie**

= predstavujú zmeny v štruktúre, týkajúce sa rozlične veľkého segmentu, pretože i ten najmenší rozlíšiteľný úsek predstavuje veľký počet génov

= abnormality v štruktúre chromozómu pochádzajú z chromozómových zlomov a počas reparačných procesov dochádza k spájaniu silných segmentov chromozómov. Zmeny, ktoré sú spôsobené chromozómovými zlomami, môžu byť stabilné, alebo nestabilné.

**Stabilné aberácie** zachovávajú celkový objem DNA v jadre, bunky sú v pôvodnom stave, iba priestorové usporiadanie genetickej informácie je abnormálne. Tento typ štruktúrových chromozómových aberácií nenarušuje bunkové delenie chromozómov, nie sú pre bunku letálne. Medzi stabilné typy aberácií patria delécie, duplikácie, inverzie, translokácie, inzercie, izochromozómy.

**Nestabilné aberácie** nie sú schopné prekonať bunkové delenia a z organizmu sa vytrácajú, ak prestanú pôsobiť mutagénne faktory. Ku nestabilným chromozómovým aberáciám patria dicentrické, acentrické a kruhové chromozómy. Tieto typy chromozómových aberácií sa môžu prejaviť stratou, alebo prínosom chromozómového materiálu, ktoré majú signifikantné klinické následky. Tieto štruktúrové chromozómové abnormality môžu v organizme spôsobiť aj malígny zvrat buniek a môžu aktivovať onkogény.

Chromatídový typ aberácií: sú to štrukturálne zmeny, v ktorých jedine iba jedna chromatída z chromozómu je zahrnutá, vrátane chromatidových gapov, zlomov a výmen.

Chromozómový typ aberácií: štruktúrové chromozómové zlomy, v ktorých sú obe chromatídy chromozómu zahrnuté, vrátane gapov, zlomov a výmen.

**Delécie**: chromozómové delécie sa klasifikujú, keď časť z chromozómu je odlomená. Delécia môže byť terminálna (vplyvom jedného chromozómového zlomu na konci dlhého, alebo krátkeho ramena), alebo intersticiálna (medzi dvoma zlomami) so zachovaním veľmi malého terminálneho segmentu. Pri intersticiálnej delécii sa z chromozómu odlúči fragment, ktorý môže byť párový, alebo nepárový. Typickým príkladom delécie u človeka je syndróm cri-du-chat, kde je deletovaná časť krátkeho ramena chromozómu 5 (5p-), 46, XX, 5p-.

**Duplikácie**: zahŕňa chromozómové abnormality obsahujúce extra kópie genómového segmentu a s výsledkom čiastkovej trizómie. Pri duplikácii je určitá časť chromozómu zdvojená a teda príslušný genetický materiál je znásobený. Duplikácie sa vyskytujú častejšie ako delécie. Dedičné duplikácie sa vyskytujú častejšie ako duplikácie vznikajúce "de novo".

**Inverzia**: Chromozóm zostáva zachovaný celý, ale určitá časť chromozómu má obrátené poradie jednotlivých lokusov. Inverzie môžu byť *pericentrické* (v pericentrických inverziách zlomové body zakončujú miesto na centromére a tvorba inverzie často mení chromozómový pomer ramien a tiež pruhovacie vzorky na chromozóme) alebo *paracentrické* (ak inverzia vznikne len na jedom ramene chromozómu, to znamená mimo centroméry. Nemení pomer dĺžky ramien chromozómov.).

**Inzerci**: ide o vzácny typ aberácie. Pri tomto type sa malý terminálny fragment jedného chromozómu vmedzerí do zlomu ramien iného chromozómu a spojí sa do jedného celku.

**Izochromozómy**: tento typ štrukturálnej aberácie vzniká, ak pri mitotickom delení sa jeden z chromozómov nerozdelí správne a nedôjde k pozdĺžnemu deleniu, ale ku priečnemu rozdeleniu. Oddelia sa jeho ramená ale nie chromatídy. Izochromozómy môžu mať jednu centroméru alebo dve centroméry - izodicentrické chromozómy.

**Translokácie**: zo všetkých štrukturálnych chromozómových aberácií sú klinicky najvýznamnejšie translokácie. Translokácia môže byť jednoduchá, reciproká a Robertsonova translokácia. Jednoduchá translokácia vzniká pri prenose určitého segmentu v rámci roho istého chromozómu z jedného miesta na iné (intrachromozómová aberácia) alebo ide o prenos segmentu jedného chromozómu na iný homologický či nehomologický chromozóm. Pri reciprokej translokácii sa navzájom vymenia dva segmenty chromatíd medzi homologickými chromozómami a pripoja sa na miesto pôvodného zlomu. Robertsonova translokácia sa vyskytuje ak dôjde ku spojeniu dlhých ramien s ktorýmikoľvek akrocentrickými chromozómami a produkujú a produkujú jeden metacentrický, alebo submetacentrický chromozóm. Nazývajú sa aj centrické fúzie a vyskytujú sa ako nehomologické a homologické Robertsonove translokácie. *Kruhové (ring) chromozómy* - patria medzi nestabilné chromozómové aberácie, ktoré sa z organizmu strácajú, ak prestanú pôsobiť genotoxické látky, ktoré ich vyvolali. Nestabilné aberácie vymiznú do troch rokov na rozdiel od chromozómových stabilných aberácií, ktoré pretrvávajú až 30 rokov. Kruhové chromozómy môžu vzniknúť dvomi spôsobmi. Jeden z nich je, ak koniec p a q ramena sa zlomia a potom sa prilepia každý ku inému chromozómu, Stratené časti chromozómu sú výsledkom v strate informácie. V druhom prípade, konce p a q ramena sa spolu spoja, obyčajne bez straty genetického materiálu.

**40. Príčiny vzniku chromozómových aberácií**

Doposiaľ je málo poznatkov o genetických faktoroch a vplyvoch prostredia, ktoré by zaznamenali predispozíciu ku chromozómovým aberáciám. Predpokladá sa, že jedným z dôležitých faktorov pri vzniku chromozómových aberácií je **vyšší vek matky**. Ako typicky príklad sa v tejto súvislosti uvádza Downov syndróm - trizómia chromozómu 21. Príčina korelácie vyššieho veku matky a nondisjunkcie ako podkladu pre Downov syndróm nie je známa. Pri vysvetľovaní vplyvu veku matky sa berie do úvahy, že vo väčšine prípadov tejto anomálie postihla nondisjunkcia prvé meiotické delenie matky.

V patogenéze nondisjunkcie zohrávajú pravdepodobne dôležitú úlohu aj autoimúnne choroby (napr. vzťah medzi vysokou hladinou tyroideálnych protilátok v sére matiek. Nondisjunkcia u človeka môže byť zapríčinená aj rádioaktívnym žiarením, ale tiež tu chýbajú jednoznačné poznatky. K abnormálnym chromozómom u potomstva môžu viesť chromozómové aberácie rodičov (vyvážené translokácie, mozaicizmus). V literatúre sa udáva, že, chromozómové aberácie celkovo postihujú okolo 7,5 % všetkých počatí. U spontánnych potratov predstavuje ich výskyt približne 60 %, u mŕtvonarodených 4-6 % a živonarodených detí 0,6 %. Chromozómové aberácie sú veľmi závažnou zložkou genetickej záťaže človeka.

**41. Biochemická variabilita**

**- základné princípy biochemickej genetiky:**

1. Všetky biochemické pochody vo všetkých organizmoch sú riadené genotypom.
2. Všetky metabolické pochody je možné rozdeliť do sérií jednoduchých na seba naväzujúcich reakcií.
3. Každá biochemická reakcia je primárne riadená jedným génom.
4. Mutácia jedného génu má za následok iba poruchu jedného stupňa reakcie.

* Proteíny, hlavne enzýmy majú takmer všetku „výkonnú moc“ v bunke a majú účasť takmer na všetkých pochodoch, ktoré prebiehajú v živých organizmoch. Pre pochopenie genetickej variability proteínov, je potrebné vedieť, že proteíny majú primárnu, sekundárnu, terciárnu a kvartérnu štruktúru.

Typy biochemickej variability:

1. *Chýbanie niektorej zložky môže byť zapríčinené*:

* deléciou štruktúrneho génu
* mutáciou štruktúrneho génu, represia operátora, alebo iná porucha regulácie
* proteín (enzým) je syntetizovaný v normálnom množstve, ale nie je funkčný, pretože mutácia urobila zámenu v aktívnom centre.

1. *Variabilita v kvantite, alebo aktivite niektorých zložiek*

* znížená aktivita enzýmu, alebo zmenená funkcia proteínu
* znížená koncentrácia proteínu môže reprezentovať heterozygotný stav lokusu, ak jedna alela je funkčná a druhá neaktívna, alebo došlo ku delécii

*3. Molekulová variabilita proteínov (polymorfizmus)*

* Nie všetky variantné proteíny sú klinicky abnormálne. Väčšina proteínov existuje v dvoch alebo viacerých formách. Sú to geneticky odlišné a štruktúrovo rozdielne formy a sú známe pod pojmom – polymorfizmus (spoločný výstup dvoch, alebo viac variantných foriem v rovnakej dobe, v populácii a takom rozsahu, že prítomnosť najmenej zastúpenej varianty nemôže byť udržaná iba rekurentnou mutáciou)

*Chýbanie niektorej zložky môže byť zapríčinené*:

* deléciou štruktúrneho génu
* mutáciou štruktúrneho génu, represia operátora, alebo iná porucha regulácie
* proteín (enzým) je syntetizovaný v normálnom množstve, ale nie je funkčný, pretože mutácia urobila zámenu v aktívnom centre.

**Biochemické choroby a ich podstata**

* biochemické choroby = (vrodené poruchy metabolizmu) - geneticky podmienené enzýmové defekty zapríčiňujúce metabolický blok s patologickými následkami
* predpokladá sa, že pri dominantných poruchách proteínov ide väčšinou o bielkoviny s neenzymatickou aktivitou a pri recesívnych ochoreniach sa jedná väčšinou o enzýmy alebo peptidové hormóny
* štúdium polymorfizmu proteínov poukázalo aj na atypické reakcie na činitele vonkajšieho prostredia (látky, ktoré sa používajú v spracovateľskom priemysle, odpadové produkty, ale aj niektoré zložky potravy, používanie pesticídov v poľnohospodárstve a iné )
* fajčenie a priemyselné exhaláty majú vplyv na vznik obštrukčných pľúcnych ochorení u jedincov s nevhodným genotypom α1-antitrypsínu.
* samostatnú skupinu tvoria dedičné metabolické poruchy, tzv. *vitamíno-dependentné dedičné poruchy*. Podstata týchto nestabilných porúch nie je jednoznačne preskúmaná; pacienti, ktorí požadujú stály príjem určitého vitamínu sú od vitamínov závislí (vitamin-dependent), alebo na vitamíny odpovedajúce (vitamin-responsive) dedičné metabolické poruchy.

**Poruchy bielkovín so špecifickou funkciou – hemoglobín**

* Dedičné poruchy hemoglobínu sa zaraďujú do 3 skupín:
* podkladom je zmena kvalitatívna (jedná sa o molekulové zloženie polypeptidových reťazcov globínu) – hemoglobinopatie.
* podkladom je zmena kvantitatívneho charakteru (syntéza štrukturálne normálneho reťazca je znížená, alebo úplne chýba ) – talasémie.
* Talasemické hemoglobinopatie (štrukturálne abnormálny HB s fenotypovými prejavmi talasémie).

**42. Dedične enzýmové deficiencie u ľudí**

Vrodené poruchy metabolizmu (biochemické choroby človeka), pri ktorých geneticky podmienený defekt spôsobuje metabolický blok s patologickými následkami.  
  
Metabolizmus sa uskutočňuje reťazovou reakciou, pričom každý krok je katalyzovaný iným enzýmom. Zmena štruktúry génu môže byť príčinou enzýmopatie, vzniku enzýmu, ktorý je čiastočne alebo úplne nefunkčný. Následkom porušenia metabolických reakcií sa nevytvára konečný metabolický produkt, alebo sa hromadia prekurzory spred metabolickej blokády. Tieto metabolity sa už ďalej neodbúravajú, hromadia sa v bunkách, prípadne sa vylučujú z tela. Ak sú pre organizmus toxické, spôsobujú špecifické patologické príznaky, veľmi často s poškodením CNS.  
Niektoré genetické metabolické ochorenia sú zapríčinené enzýmopatiou buniek, ktoré nedokážu prijať a zužitkovať finálny produkt metabolického procesu.  
Vrodené metabolické poruchy sa dedia väčšinou autozómovo recesívne, príp. sú autozómovo dominantne dedičné alebo viazané na pohlavný chromozóm X.  
Vrodené metabolické ochorenia sa dajú zistiť už prenatálne alebo sa menifestujú už v novorodeneckom období. Enzymatická aktivita matky v prenatálnom období môže byť pri niektorých poruchách dostačujúca a patologické príznaky sa prejavia a ochorenie progreduje až po narodení.  
Z hľadiska prevencie, diagnostikovania, liečby a prognózy sú dôležité genetické a biochemické vyšetrenia a screening. Včasným poznaním ochorenia, hlavne ak je možný úspešný terapeutický zásah, sa dá predísť ťažkému poškodeniu mozgu a aj iných orgánov, príp. smrti.

***Vrodené poruchy metabolizmu bielkovín (proteínov)***  
Najčastejšie sa vyskytujú poruchy metabolizmu aminokyselín.

**Fenylketonúria** - je autozómovo recesívne dedičná porucha metabolizmu aminokyseliny fenylalanínu, spôsobená enzýmopatiou (defektným enzýmom fenylalanínhydroxyláza)

- následkom je zvýšenie fenylalanínu v tkanivách, v krvi a iných telových tekutinách a tvorba anomálnych metabolitov fenylalanínu.  
- dieťa s fenylketonúriou je pri narodení a v novorodeneckom období normálne; ak sa včas nestanoví diagnóza a nezaháji okamžite liečba, vyvíjajú a manifestujú sa príznaky až v ďalších mesiacoch ako **psychomotorická retardácia** z poškodenia CNS - môže vyústiť do oligofrénie (s mikrocefaliou) a časť detí má epileptiformné kŕče.  
Typické príznaky: je slabá pigmentácia; veľmi svetlé vlasy, bledomodré oči a svetlá pokožka; na koži ekzém, suchosť a zhrubnutie + pot a moč majú typický zápach po myšincoch  
  
**Albinizmus** - je ochorenie autozómovo recesívne dedičné - deficit enzýmu tyrozinázy v melanocytoch spôsobí nedostatočnú tvorbu pigmentu melanínu.   
- príznačná je ružová, veľmi jemná a fotosenzitívna pokožka, jemné veľmi svetlé (biele) vlasy. Pigment chýba aj v dúhovke, cievnatke a sietnici oka a vyskytujú sa refrakčné chyby zraku, strabizmus, nystagmus a výpady zorného poľa. Deti sú svetloplaché – fotofóbia.

***Vrodené poruchy metabolizmu cukrov (sacharidov)***  
**Galaktozémia** - je autozómovo dedičná choroba. Príčinou je enzýmopatia, a preto neschopnosť metabolizovať galaktózu, ktorá je zložkou mliečneho cukru (laktózy). Deti s galaktozémiou sa pri narodení prejavujú ako normálne, konzumáciou mlieka sa začínajú prejavovať príznaky ochorenia.  
Galaktozémia má dva typy (deficiencia dvoch rôznych enzýmov). Zistíme zvýšenú hladinu galaktózy v krvi, tráviace ťažkosti, zväčšenú pečeň, slezinu, zákal šošovky (katarakta). Jedna forma enzýmopatie je bez mentálnej retardácie, u druhej mentálna retardácia vznikne. Neliečená galaktozémia končí fatálne.  
**Glykogenóza** - ochorenie je podmienené porušeným metabolizmom glykogénu, ktorý sa v nadmernom množstve ukladá v orgánoch, najmä v pečeni, srdci, obličkách, v svalstve a v mozgu. Glykogén sa veľmi pevne viaže v pečeni, takže na periférii je hypoglykémia. Dieťa má veľké brucho pre zväčšenú pečeň a zväčšené je tiež srdce. Vývin dieťaťa je oneskorený a deti bývajú obézne. Intelekt zvyčajne netrpí.  
**Mukopolysacharidózy** je skupina ochorení, spôsobených degradáciou mukopolysacharikov. Mukopolysacharidy sú normálnou zložkou tkanív, hlavne spojivového tkaniva. Spoločným znakom štruktúry mukopolysacharidov je polymér s proteínovým jadrom, na ktoré sú napojené polysacharidové väzby. Pri jednotlivých syndrómoch sa bielkovinná zložka molekuly úplne odbúra, ale polysacharidová zložka sa odbúrava len čiastočne. Typické metabolity sa zhromažďujú v bunkách (lyzozómoch) a vylučujú sa močom. Dedičnosť je autozómovo recesívna (okrem Hunterovho syndrómu, kde je dedičnosť viazaná na X chromozóm).

***Vrodené poruchy metabolizmu tukov (lipidov)***Vrodené poruchy metabolizmu tukov, lipidózy, sú spôsobené enzýovým deficitom, ktorého následkom je ukladanie rôznych substrátov. Tieto sa ukladajú v rôznych vnútorných orgánoch, pri niektorých aj v mozgu s následnými neurologickými príznakmi a poruchami intelektu.  
**Gaucherova choroba (morbus Gaucher)** - je autozómovo recesívne dedičné ochorenie. Enzýmový defekt zapríčiňuje hromadenie substrátu glukozylceramidu v bunkách pečene, sleziny, kostnej dreni, uzlinách a iných tkanivách. Má niekoľko typov, v symtomatológii prevláda zväčšenie pečene a sleziny, spontánne krvácanie do kože (hematómy) a z nosa.  
**Tayova – Sachsova choroba (amaurotická idiotia)** - bunky nervového systému sú zmenené morfologicky aj funkčne ukladaním gangliozidu. Príznaky sa vyvíjajú od narodenia. Porušený duševný vývin sa končí idiociou. Zmeny na sietnici sú príčinou poruchy zraku, až oslepnutia. Pridruží sa hluchota a progresívna svalová atrofia.  
Ochorenie je geneticky podmienené.

***Poruchy energetického metabolizmu*Tučnota (obezita)** - je stav, pri ktorom sa tuk v nadmernom množstve ukladá do tkanív.  
Počiatky obezity sú obyčajne už v období dojčeneckom a druhým rizikovým obdobím je puberta. Najčastejšou príčinou obezity je nerovnováha medzi prívodom energie a spotrebou – prevláda príjem.  
Obezita, príp. nadmerné ukladanie tuku je príznačné pri niektorých endokrinných poruchách, pri metabolických ochoreniach, ochoreniach a poruchách činnosti CNS (hypotalamus), svoju úlohu má aj genetická dispozícia.   
Základom pri liečbe obezity je redukčná diéta; predovšetkým obmedzením tukov a cukrov v potrave. dôležité je pravidelné stravovanie sa (6 – 8-krát denne). Energetický výdaj stimulujeme telesným pohybom.  
**Chudosť (hypotrofia)** – podvýživenosť je spôsobená prevahou energetického výdaja nad príjmom pri nesprávnom zložení potravy alebo pri jej nedostatku.  
Môže mať prostú formu, ktorú zisťujeme pri nesprávnych stravovacích návykoch v rodinách, napr. vznikne nechutenstvo až odpor k jedlám s poruchou pocitu hladu.  
Nepriberanie na hmotnosti až chudnutie môže byť sprievodnou známkou pri častých akútnych ochoreniach, pri chronických chorobách, metabolických ochoreniach, endokrinných poruchách, vrodených orgánových chybách, poškodeniach CNS a z iných príčin.  
**Diabetes mellitus (cukrovka)** - je poruchou metabolizmu sacharidov, ale aj tukov a bielkovín. Vzniká absolútnym alebo relatívnym nedostatkom inzulínu. Diabetes mellitus sa vyskytuje v každom vekovom období, v detskom veku najčastejšie medzi 10. – 11. rokom života.  
Klasifikácia diabetu z r. 1985 podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) rozlišuje nasledovné klinické skupiny (diabetes mellitus, DM).  
-inzulínodependentný DM (IDDM),  
-inzulínoindependentný DM (NIDDM),  
-DM v súvislosti s malnutríciou,  
-iné typy diabetu, spojené s určitými chorobnými stavmi a syndrómami, napr. ochorenia pankreasu, hormonálne poruchy, toxické účinky liekov, abnormality inzulínu, genetické syndrómy.  
Hyperglykémia až hypoglykemický šok sú vážnou a častou komplikáciou pri liečbe inzulínom. Príčinami sú príliš veľká dávka inzulínu, zmena telesnej aktivity a nedostatočné množstvo jedla. Hypoglykémia vzniká najčastejšie neskoro dopoludnia, popoludní a k ránu.  
Príznaky sa objavujú náhle: dezorientácia, zvýšená psychická aj telesná dráždivosť, dvojité videnie, záchvatové stavy alebo apatia, spavosť až kóma (bezvedomie). Z vegetatívnych príznakov: tachykardia, silný pocit hladu, studený pot, bledosť.  
Urýchlene je potrebné podať cukry.

**43. Deficiencie u zvierat**

Je treba poznamenať, že enzýmové deficiencie u zvierat nie sú tak detailne preštudované ako v humánnej genetike. Biochemický základ tvorí enzým pre 300 dedičných chorôb, ktoré boli definované u ľudí. U hovädzieho dobytka bola popísaná deficiencia uridin-monofosfát-syntetázy (DUMPS). Uvedený enzým katalizuje uvedený krok syntézy uridín 5 monofosfátu, ako prekurzora pyrimidinových nukleotidov. Jedná sa o recesívnu dedičnosť, a prvykrát bola popísaná v USA u holtenského dobytka. U hovädzieho dobytka a tiež psov bola popísaná aj deficiencia arginín-sukcinát-syntetázy. Arginín sukcinát syntetáza je cytosolový enzým v močovinovom cykle. Gén pre uvedený enzým je umietnený na autozóme. Pri diagnostikovaní je potrebné vyšetriť koncetráciu citrilínu buďd v krvenj plazme, alebo mozgomiechovej tekutine a na molekulovej úrovni využiť PCR techniky, ktoré umožňú detegovať nositeľov – heterozygotov.

**44. Dedičnosť špecifických ľudských znakov**

*znak* = proteín kódovaný určitým génom, alebo proteín po jeho posttranslačnej modifikácii, ak ide o enzým – produkt jeho enzýmovej funkcie

* Z tohto hľadiska je väčšina znakov na vyšších hierarchických organizačných úrovniach podmienená *polygénne* a každý gén sa môže podieľať na determinácii viacerých znakov, má teda *pleiotropný efekt*.

***Znaky morfologické a biochemické*** – normálne fyziologické, štandardné znaky na úrovni makroorganizmu, ktoré sa dedia jednoducho podľa Mendelových zákonov nie je veľa. Triedime ich podľa typu dedičnosti na autozómové a gonozómové, resp. dominantné a recesívne.

***Autozómový typ dedičnosti***

* Ak sa znak vyskytuje nepretržite v genealogickom zápise po sebe nasledujúcich generáciách, ide o znak dominantný.
* Ak sa v rodokmeni objaví znak náhle (neobjavil sa u predkov) a vieme, že sa dedí dominantne, môže ísť o novú mutáciu génu, ktorý tento znak determinuje.
* Častejšie je to neznáma chyba v rodokmeni, registrovaný otec nie je biologickým – pater semper incertus
* Predpoveď výskytu autozómovo dominantného znaku v potomstve závisí na poznaní genotypov rodičov. Homozygotnosť alebo heterozygotnosť rodičov môžeme poznať aj z rodokmeňa, napr. ak majú obidvaja rodičia znak a potomok je bez znaku, potom sú obidvaja heterozygóti, ak jedinec so znakom má jedného z rodičov bez znaku musí byť heterozygót a pod.
* *o autozómovo recesívnej* dedičnosti znaku môžeme uvažovať podľa rodokmeňa. Znaky podmienené recesívnou alelou sa v slede generácií vyskytujú spravidla s prerušením. Alela sa vertikálne prenáša vždy ak nejde o novú mutáciu, znak sa však objaví len keď dôjde k vyštiepeniu homozygotnej konštitúcie.
* Ako príklad génovej determinácie autozómovo podmieneného znaku sa uvádzajú krvné skupinové antigény, schopnosť jedinca chuťovo vnímať určité látky a determinácia hemoglobínov.

1. Antigény krvných skupín

* sú klasickým príkladom fyziologických znakov človeka.
* podrobne preskúmaný je mnohopočetne alelový *AB0 systém*. Génový lókus v koncovej časti q-ramena 9. chromozómu môže obsahovať jednu z troch typov alel:
* Alela *A* (IA) kóduje syntézu enzýmu, ktorá viaže *N-acetyl-d-galaktozamín* na oligosacharidový základ
* Alela *B* (IB) kóduje tvorbu enzýmu *d-galaktozyl-transferázy*, ktorá tu pripája *d-galaktózu*.
* Ak sú prítomné obidve alely, sú na povrchu erytrocytov obidva typy molekúl antigénov – krvná skupina *AB*, z toho vyplýva ich vzájomný vzťah *kodominancie*.

U homozygotov pri recesívnej mutácii tejto alely (*i*) sa netvorí transferáza, nie je teda žiadny antigén tohto typu na erytrocytárnej membráne a vo fenotype nachádzame skupinu *0*.

V rámci skupiny *A* sa rozlišuje 5 podskupín *A1* – *A5*. Najvzácnejší je *A5* je na zrelých erytrocytoch malé množstvo kompletných molekúl a väčšina ich zostáva vo forme *H-substancie*.

V skupine *B* sa rozlišujú dve podskupiny.

* pravidlá o dedičnosti krvných skupín *AB0 systému* sa používajú v paternitných sporoch k vylúčeniu otcovstva.

Veľmi dobre známym krvnoskupinovým systémom je ***Rh systém***

* existuje viac ako 30 variantov päť hlavných Rh antigénov determinovaných génovým komplexom na p-ramene 1. chromozómu pozostávajúce z troch tesne združených lókusov *D –C –E*.
* Antigén *D* vyvoláva silnú protilákovú reakciu u jedincov, ktorí ho nemajú, teda u recesívnych homozygotov *d/d*. Ak má žena *Rh-* (*d/d*) s mužom *Rh+* (*D/d*) dieťa tiež *Rh+* (*D/d*). Ak sa dostanú erytrocyty cez placentárnu bariéru do krvného obehu matky, vytvára organizmus matky protilátky proti *RhD* antigénu a ďalšie môže prijímať novorodenec v priebehu dojčenia. V dôsledku toho dochádza k poškodeniu krvotvorby novorodenca s ďalšími negatívnymi následkami.
* *MN systém* patrí medzi ďalšie krvné skupinové antigény. Lókus pre obidve kodominantné alely *M* a *N* je na 4. chromozóme a existujú tri genotypy *MM, MN, NN*, je to súčasné označenie troch kategórií krvných skupín tohto systému.

1. K monogénne podmieneným vlastnostiam (znakom) patrí schopnosť chuťovo vnímať ako horkú chuť, chemické zlúčeniny obsahujúce skupinu NC=S – napríklad PTC, fenyltiokarbamid. Znak je podmienený jedným génom a dvoma alelami. Alela, ktorá determinuje znak je dominantná (T = taster = ochutnávač). U ľudí, ktorí PTC nevnímajú, je homozygotný stav recesívnej alely *tt*. Znak sa dedí podľa Mendelových zákonov a je možné ho použiť podobne ako *AB0 systém* k analýze príbuzenských vzťahov.
2. Genetická determinácia hemoglobínu parí k dôležitým znakom človeka.

**45. Regulácia v priebehu ryhovania zygoty**

Rané fázy vývinu blastogenéza a ryhovanie sú závislé na polárnej organizácii cytoplazmatických štruktúr zygoty. Základným predpokladom jej polarita. Je pravdepodobne determinovaná cytoskeletnou sústavou. Sekundárne sa prejavuje uložením endoplazmatického retikula a Goldhiho aparátu na jednom póle bunky a mitochondrií a lyzozómov na druhom póle bunky. U vajíčok rýb, obojživelníkov, plazov a vtákov je druhý pól zdôraznený nahromadením rezervných žltkových hmôt, tzv. vegetatívny pól. S tým súvisí aj uloženie centriol, deliaceho vretienka, pri opačnom animálnom póle zygoty. V priebehu ryhovania zygoty potom orientácia uloženia deliaceho vretienka k animálne vegetatívnej osi zygoty rozhodujú, či novo vznikajúce jadrá budú umiestnené v odlišnom alebo zhodnom cytoplazmatickom prostredí. Potom dochádza ku včasnej alebo neskorej determinácii bunkového potomstva danej blastoméry. Na prelome 19. a 20. stor. bola založená klasivcká experimentálna embryológia, ktorá prispela okrem pozorovania ryhujúcich sa zygot celý rad ďalších experimentálnych zásahov. Najjednoduchšie z nich bolo oddelenie jednotlivých blastomér a ich pozorovanie. Na základe toho boli odlíšené vajíčka mozaikové determinačné a vajíčka regulačné indeterminačné.

**Determinačné zygoty**:

Predurčujú jednotlivé časti cytoplazmy vznik určitých blastomér a neskôr časti zárodku. Tento typ včasnej determinácie prejavujú skôr bezstavovce s krátkym (larválnym) vývinom.

**Regulačné zygoty:**

Pri nich nastupuje determinácia až v neskorších fázach embryogenézy a jednotlivé blastoméry, časti moruly a blastuly, môžu viesť k vzniku normálneho zárodku. Objavujú sa u obojživelníkov, vtákov a cicavcov. Najjednoduchším príkladom sú ľudské monozygotické dvojčatá. K oddeleniu dochádza v neskorších fázach, prípadne nemusí byť vždy úplne. Vzácne sa objavujú zrastlice, ako boli siamské dvojčatá. Niekedy sa v orgácoch jedinca nájdu zárodky vyvinutého iného orgánu, teratómy, ktoré môžu mať svoj základ v rudimentárnom tkanive dvojčaťa.

**46. Diferenciácia buniek a embryonálna indukcia**

* Geneticky podmienený špecializovaný program zygóty pre budúce funkcie a štruktúry diferencovaných bunkových systémov je v zygóte aj v priebehu jej rýhovania reprimovaný. Jeho určité úseky sa postupe exprimujú v odlišných blastómoch a tkanivách v rôznych etapách ontogenézy, iné zostávajú trvalo reprimované. Expresia v rôznch génoch vedie k diferenciácii buniek v rôznych blastómoch a tkanivách.
* Depresia a represia určitých skupín génov je reverzibilný proces

**Embryonálna indukcia**

* navodenie špecifického morfogenetického alebo diferenciačného procesu v blastóme alebo tkanive, ktorého bunky sú pripravené začať tento proces po prijatí príslušného informačného signálu
* signál môže byť odovzdaný buď kontaktom s inými bunkami – indikujúcimi alebo ako látkový signál difundujúci na krátku vzdialenosť, alebo ako hormón, prichádzajúci zo vzdialených miest.
* má obyčajne fázu *latentnej diferenciácie*, kedy dochádza k proliferácii stimulovaných buniek a ich presunu, a fázu *manifestnej diferenciácie*, ktorá sa prejaví morfologickou a funkčnou diferenciáciou buniek.

**47. Regulácia aktivity chromozómových lokusov**

* presný sled jednotlivých indukčných procesov v čase a priestore predpokladá veľmi presnú koordináciu transkripčných aktivít jednotlivých génových lókusov a ich skupín na chromozómoch
* Waddington vytvoril hypotézu o *kaskádovom systéme regulácie* - podľa tejto hypotézy je proteínový produkt určitého génového systému vedľa svojej morfogenetickej funkcie zároveň depresorom pre druhý systém a zároveň tvorí depresor pre následný génový systém v autonómnom reťazci celej kaskády reakcií - ako spúšťač systému môže fungovať kontaktný alebo hormonálny podnet
* okrem prejavov aktivácie zisťujeme v rôznych fázach ontogenézy tiež prejavy inaktivácie celých chromozómov alebo ich lókusov
* najvyšším stupeň inaktivácie – kondenzácie celej sady chromozómov je v spermiách. Nižší stupeň inaktivácie vykazujú mitotické a meiotické chromozómy.

*lyonizácia, inaktivácia jedného z dvoch X chromozómov u samíc cicavcov*

* *b*ola preukázaná ako bunkový mozaicizmus u heterozygotných žien a cicavčích samíc s X-viazanými znakmi – Duchennova myodystrofia, gén pre enzým glukóza-6-fosfát dehydrogenázu
* špecifický proces

**48. Ontogenéza pohlavia u cicavcov a človeka**

* O vývoji pohlaví u cicavcov sa rozhoduje už v zygóte podľa prítomnosti alebo neprítomnosti Y-chromozómu v bunke spermie. Jeho gény v bunkách nerozlíšeného základu gonád určujú nasmerovanie produkcie steroidných hormónov na syntézu testosterónu a následnou morfogenézou prídatných pohlavných orgánov.
* Indukcia pre založenie semenníkov alebo vaječníkov vychádza z interakcie prapohlavných buniek s bunkami somatického blastému v urogenitálnej lište. Prapohlavné bunky s tvoria v endotele žĺtkového vaku, améboidným pohybom sa dostávajú do urogenitálnej lišty a v priebehu cesty sa intenzívne množia. Signálom pre ich migráciu a proliferáciu sú možno stopové množstvá prekurzorov steroidných hormónov, produkované bunkami urogenitálnej lišty.
* Prapohlavné bunky sa v základe nerozlíšenej gonády umiestňujú na periférii blastému, kde potom dochádza k ich rozlíšeniu. V samčej gonáde vnikajú do blastému a z buniek blastému sa organizujú semenotvorné kanáliky semenníkov.
* V samičích gonádach sa z blastému do periférie premiestňujú pruhy blastémových buniek, obaľujú prapohlavné bunky a tvoria tak primordiálne folikuly.
* O diferenciácii a morfogenéze semenníkov alebo ovárií rozhoduje chromozomálna konštitúcia buniek blastému urogenitálnej lišty. Ďalšie morfogenetické procesy, ktorými sa tvoria pohlavné orgány sú indukované testosterónom, resp. jeho účinným derivátom dihydrotestosterónom. Indukčný účinok testosterónu sa uskutočňuje prostredníctvom cytoplazmatických receptorov pre tento hormón, determinovaných Y-chromozomom v indukovaných tkanivách. Mutácia týchto receptorov je príčinou syndrómu testikulárnej feminizácie - postihnutí muži majú normálne vyvinuté semenníky, nie však prídatné pohlavné orgány, ich fenotyp je ženský.
* Pohlavie zygóty je primárne určené tým, ktorou spermiou, X alebo Y, je vajíčko oplodnené. Pomer X a Y spermií je 1:1, proces oplodnenia je náhodný, mal by byť aj rovnaký pomer u narodených jedincov. Pomer mužského a ženského pohlavia pri narodení je 1,04 : 1,00 v prospech mužského pohlavia.
* Predpokladá sa, že spermie s chromozómom Y, ktorý je menší, majú oproti spermiám s väčším chromozómom X určitú výhodu pohyblivosti, táto odchýlka v pomere pohlaví sa vysvetľuje vyššou pravdepodobnosťou stretnutia vajíčka a spermie s gonozómom Y. Primárny pomer mužského a ženského pohlavia pri oplodnení je vyšší, v pomere 1,3 : 1. Jeho mierne vyrovnanie je zapríčinené vyššou prenatálnou úmrtnosťou plodov mužského pohlavia.

**49. Morfologické vývinové chyby - prírodné teratogény, farmaceutické teratogény**

V priebehu zárodočného vývinu môže dôjsť k rôznym odchýlkam od stavby tela alebo jednotlivých orgánov. Ich príčinou môžu byť zmeny genetickej informácie napr. gametické a somatické mutácie alebo faktory vonkajšieho prostredia, ktoré, ktoré spôsobujú nededičné poškodenie. Všetky tieto vývinové chyby sa označujú ako vrodené vývinové chyby- **malformácie.**

Teratológia je vedný odbor, ktorý sa zaoberá vrodenými morfologickými chybami. Využíva poznatky a prístupy embryologické, molekulárnej biológie, cytologické, genetické, biochemické a toxikologické.

1. Prírodné teratogény:

**Rastliny-** jedovaté rastliny patria potencionálne teratogény. Veratrum califormicum spôsobuje niektoré vývinové chyby u hospodárskych zvierat, napr. u oviec a hovädzieho dobytka. Symptómy sú: neurologické poškodenie, cyklopiu. Na tento teratogén sú citliví aj ľudia a ostatné cicavce.

**Parazity-** trematódy môžu indukovať napr. u žiab nadpočetný vývin časti tela(končatín) alebo ich chýbanie.

**Radiácia**- každý organizmus je vystavený pôsobeniu prirodzenej radiácii. Ak jej intenzita a pôsobenie je vyššie a trvalejšie má teratogénne účinky. Najextrémnejšie pôsobenie bolo zaznamenané po účinku atómovej bomby v Hirošime a Nagasaki v Japonsku. Ak je radiáciu zasiahnutý plod dochádza k rastovej retardácii, vznik malígnych nádorov, mutácie, zánik buniek. Embryo je citlivé už na malé dávky žiarenia. Najčastejšie je postihnutý mozog a zrak.

2. Farmaceutické teratogény: Orgány vyvíjajúceho sa embrya a centrálny nervový systém sú veľmi citlivé na teratogénny účinok farmaceutických prípravkov, najmä prvá 2 mesiace vývinu.

**Thalidomid-** liek, ktorý bol určený ako sedatívum na potlačenie nevoľnosti v ranných štádiách tehotenstva. V 60.r. 20. stor. bol zistený jeho teratogénny účinok. Už malé dávky spôsobujú malformácie plodu. Plod exponovaný thalidomidom mal nasledujúce symptómy- malformácie čreva, defekty sluchu, nevyvinuté uči, anomálie zraku a obličiek atď.

**Kyselina retinová**- teratogénna pre človeka už vo veľmi nízkych dávkach. Spôsobuje rázštep podnebia, defekt nervovej rúry, kardiovask. deformácie, malá čeľusť, narušenie psychiky, poškodenie obličiek. Je aktívnou zložkou Accutanu, ktorý sa používa pri liečbe akné.

**Warfarín**- antikoagulant, používaný u pacientov s umelými srdcovými chlopňami. Primárny jeho účinok je na kostru. Postihnuté deti majú abnormality oči, mentálnu retardáciu, skoliózu, brachydaktýliu. Jeho účinok je závislý od množstva dávky a času pôsobenia.

**Kyselina valprová**- bola aplikovaná ako liečivo proti epilepsii v Európe aj USA. Po jej použití sa narodili deti s malformáciou lumbosakrálne miechy, zníženie rastu po narodení, vrodenými poruchami srdca, prominujúcim čelom.

**50. Morfologické vývinové chyby - priemyselné teratogény, poľnohospodárske teratogény, metabolické teratogény**

1. Priemyselné teratogény:

**Arzén**: prestupuje placentou do plodu, vyvoláva množstvo kongenitálnych malformácií u laboratórnych zvierat. Malformácie závisia od koncentrácie dávky a a pôsobenia v priebehu vývinu plodu.

**Kadmium** - u plodov a novorodencov bola zistená len jeho nízka hladina

**Olovo-** prirodzene sa nachádza v prírodnom prostredí. Olovo je schopné prestupovať už v 12. až 14. Týždni života. Jeho množstvo v pupočnej šnúre je rovnaké ako u matky alebo nižšie. Hromadí sa v rôznych tkanivách plodu, najmä v mozgu. Má zrejme vplyv aj na vyvolanie predčasného pôrodu a zníženú pôrodnú hmotnosť, spomalený postnatálny rast, zvýšený výskyt spontánnych potratov. Olovo narušuje bunkový cyklus v priebehu vývinu nervovej sústavy.

**Ortuť- metylortuť** je extrémne toxická pre ľudí. Hladina ortuti u plodu môže byť dvakrát vyššia ako u matky. Vysoké koncentrácie ortuti potláčajú migráciu neurónov a organizáciu jadier v mozgu.

2. Poľnohospodárske teratogény-

**Pesticídy**- na prevenciu, ničenie a odpudzovanie škodcov kde patri rôzne druhy rastlín, živočíchov a mikroorganizmov.

**Insekticídy**-majú vplyv na fertilitu a reprodukciu tým, že pôsobia ako zlúčeniny príbuzné estrogénu. U niektorých vtákov narúšajú metabolizmus steroidov, čo znemožňuje transport vápnika do vyvíjajúcej sa vaječnej škrupiny.

**Herbicídy**- látky na ničenie burín. 2,4,5-T bol v minulosti za faktor indukujúci vrodené defekty ako rázštep podnebia, abnormality obličiek.

**Fungicídy-** látky na ničenie húb. Organické zlúčeniny ortute sa často používali ako fungicídy. Spôsobili napr. epidémiu v Japonsku

3. Metabolické teratogény-

**TORCH komplex** je skupina podobných malformácií indukovaných mikrobiálnymi teratogénmi. Medzi ne patria toxoplazma, rubeola, herpes simplex vírus či pôvodca syfilisu. Medzi symptómy patria: predčasný pôrod, spomalenie rastu, neurologické abnormality, poškodenia očí, pečene, srdca sluchu a kostí.

**Toxoplazmóza**- pôvodca Toxoplazma gondii, parazit, ktorý je schopný prechádzať placentou. Až 25% žien má v reprodukčnom veku protilátky proti toxoplazme, infekcia sa objavuje preto iba u 0,1 % novorodencov.

**Syfilis-** neliečený syfilis matky spôsobuje infekciu u 75-90% plodov. Spôsobuje vznik spontánnych potratov. Novorodenci, ktorí prežijú sú menšieho vzrastu, anemickí s malformáciami sleziny a pečene, defekty kože a kardioavask.defekty.

**Rubeola-** vnútromaternicová infekcia môže spôsobiť mikroftalmiu, šedý zákal, malformácie srdca, stratu sluchu a mentálnu retardáciu, nazýva sa to rubeolový syndróm. Sú 2 mechanizmy patogenézy- priamy vírusový efekt alebo poškodenia v súvislosti s imunitnou odpoveďou.

**Cytomegalovírus**- infekcia týmto vírusom v počiatočnom štádiu tehotenstva je nebezpečná. V neskorších štádiách múže spôsobiť slepotu, hluchotu, mentálnu retardáciu.

**Diabetes**- liečenie nesprávnymi dávkami inzulínu súvisí s kongenitálnymi malformáciami- srdcovými a skeletálnymi. Dochádza k abnormálne veľkým novorodencom a narodeniu mŕtvych jedincov.

**51. Drogy. Mutanty s malformačným a letálnym efektom**

2/3 úmrtí sú v dôsledku spomalenia vývinu plodu alebo vývinu v priebehu prvého roka života.

Veľmi často **drogy** znižujú hmotnosť plodu u novorodenca a sú známe zvyšovaním mortality detí. Účinok drog na embryo závisí od dávky pôsobiacej drogy a periódy embryonálneho vývinu počas ktorej pôsobí. V priebehu 5. týždňa vývinu sú centrálny nervový systém, srdce, oči ústna dutina a končatiny veľmi citlivé na účinok toxických látok. Tieto teratogény spôsobia prerušenie vývinu plodu, zvyčajne ešte predtým než žena zistí, že je tehotná a stihne zmeniť spôsob života.

**Alkohol-** etanol je hlavnou príčinou FAS- alkoholový syndróm plodu. Ten sa vyskytne približne u dvoch z 1000 živo narodených detí v závislosti od kultúry a sociálno-ekonomického pozadia. Alkohol prechádza placentou a vstupuje do krvného obehu plodu a spôsobuje vývinové abnormality. Ovplyvňuje morfológiu krvných buniek. Pre FAS sú charakteristické nasledujúce symptómy: Zníženie rastu, mikrophtalmia, poruchy kardiovaskulárneho systému, malá veľkosť mozgu, telesná a duševná zaostalosť, hypoplázia sánky, nízko nosná prepážka, úzka horná pera a pod.

**Tabak**- 30% tehotných žien fajčí priemerne 9,5 cigariet denne. Nikotín inhalovaný matkou bol zistený v pľúcach, priedušnici, obličkách, žľazách a črevách plodu. U žien, ktoré fajčia počas tehotenstva sa zistili v 80% spontánne potraty v porovnaní s nefajčiarkami. Nikotín spôsobuje vazokonstrikciu krvného obehu maternice, čo sa prejaví chronickou hypoxiou či tachykardio, časté sú vrodené vývinové chyby. Pôrodná hmotnosť novorodenca je nižšia ako u nefajčiarok, dĺžka tela je kratšia, znižuje sa prekrvenie hlavy, poruchy správanie po narodení, môžu byť aj rázštepy pery a podnebia, srdcové anomálie. Fajčenie počas tehotenstva zvyšuje riziko predčasného pôrodu.

**Kokaín** pôsobí ako anestetikum a spôsobuje vazokonstrikciu. Spôsobuje intrauterinnú retardáciu rastu plodu, mozgovú mrtvicu, urogenitálne anomálie, abnormality nervového systému a správania. Zvyšuje riziko spontánnych potratov a úhyn plodu. Kokaín spôsobuje poškodenie ciev v placente, spôsobuje intrauterinnú hypoxiu a malnutríciu.

Mutanty s malformačným a letálnym efektom

U myši je známy **autozómový Sd lokus** recesívne letálnym efektom. Sd/Sd s ťažkými defektami kaudálnej časti chrbtice uhynú po narodení na urémiu pretože nemajú vyvinuté obličky. Heterozygóti Sd/sd majú krátky chvost, sú plodné a Sd kmeň sa prostredníctvom nich udržuje. Ich potomstvo sa štiepi na normálne a s krátkym chvostom v pomere 1:2. Vývin obličiek je u cicavcov indukovaný vzrastom výbežku z mezonefrosu do tkaniva metanefrosu- budúca oblečka. Dysgenéza obličiek u Sd kmeňa myší nie je spôsobená stratou indukčnej schopnosti výbežkov mezonefrosu. Príčinou defektu je oneskorený rast výbežkov mezonefrosu. Ide o mutáciu, ktorá spôsobuje poruchu regulácie mitotickej aktivity.

**52. Klinické prejavy numerických autozómových aberácií**

Trizómia 21 chromozómu- Downov syndróm: Patrí medzi najčastejšie a najznámejšie chromozómové aberácie. Pre tento syndróm je typický vyšší vek matky, osobitný familiárny nález- zhodnosť u všatkých monozygotných dvojčiat, nezhodnosť u všetkých dizygotných dvojčiat a ďalších príbuzných.

**Downov syndróm**

* Veľmi nápadnou abnormalitou je hypotónia, typická je mentálna retardácia
* Výška postavy je podpriemerná.
* Postihnutí majú 15-násobne zvýšené riziko vzniku leukémie.
* Lebka je brachycefalická s plochým záhlavím.
* Na očiach sú okrem epikantu ešte fľaky okolo okraja dúhovky (Brushfieldove škvrny).
* Koreň nosa je vpadnutý.
* Veľký vráskavý jazyk často vyčnieva z úst.
* Ruky sú krátke a široké, zvyčajne s priečnou (opičou) brázdou a klinodaktýliou malíčka.
* Asi jedna tretina pacientov má vrodené chyby srdca.
* Priemerná incidencia DS v populácií sa odhaduje asi na 1:800

**Dermatoglyfy** sú typické. Na nohách sa vyskytuje často široká medzera medzi prvým a druhým prstom a brázda, ktorá sa ťahá proximálne po stupaji nohy. Viac ako polovica pacientov má na palci tibiálny oblúčik, ktorý je u zdravých osôb zriedkavý.

Priemerný vek matiek vo veku pôrodu dieťaťa s Downovým syndrómom je 34 rokov.

Väčšina translokácií, ktoré sa našli pri DS je Robertsonovho typu. Často sa vyskytuje translokácia t(14q21q) a t(21q22q).

**Trizómia 18 chromozómu- Edwardsov syndróm**:

Poznáme tri typy syndrómu:

* plná forma (zriedkavá) – každá bunka tela obsahuje namiesto dvoch tri chromozómy 18
* mozaiková forma (menej zriedkavá) – niektoré bunky obsahujú dva chromozómy 18, iné tri. Fenotypový prejav je závislý od pomeru normálnych a abnormálnych buniek.
* parciálna (čiastočná) forma - prejavy postihnutia závisia toho, či ide o 18q+ - dlhé rameno alebo krátke rameno 18p+ chromozómu. Pri parciálnej trizómii krátkeho ramena chýbajú klinické prejavy postihnutia, narušená schopnosť učenia je čiastočná alebo úplne chýba.
* Rovnako ako u DS výrazný vplyv veku matky
* 50% sa dožije 2 mesiacov, 5% jedného roka

**Príčina smrti** väčšinou aspiračná pneumónia, neschopnosť odolávať infekciám, vrodené srdcové chyby

* mentálna retardácia a celkové neprospievanie, hypertónia, prominujúce záhlavie a retrogénia, nízko posadené, malformované ušnice, krátke sternum, prsty rúk sú prekrížené charakteristickým spôsobom – druhý cez tretí a piaty cez štvrtý, syndaktýlia, prsty zohnuté do päste, nohy sú v ekvinovaróznom postavení s prominujúcimi pätami, výrazné dermatoglyfy, najmä opičie ryhy na dlaniach, ťažké vrodené chyby srdca, abnormality pľúc a diafragmy, obličiek a urogenitálneho systému, rázštepy pery a podnebia, defekt nervovej trubice, mikrocefália

**Trizómia 13. chromozómu-Patauov syndrom**:

* ťažký syndróm, v polovici prípadov živonarodených detí je letálny v priebehu prvého mesiaca po narodení. Asi 20 % prípadov je zapríčinených translokáciou.
* fenotyp sa vyznačuje ťažkými anomáliami CNS – arinencefália, holoprozencefália, retardácia vzrastu, ťažká mentálna retardácia, ploché čelo, mikrocefalus, abnormálne otvorenie lebky, malformácie častí mozgu, štrukturálne zmeny očí, hypertelorizmus, mikroftalmia, anoftalmia, malformácia ušníc, častý rázštep pier, podnebia.
* postaxiálna polydaktýlia, druhý a piaty prst sú prekrížené cez tretí a štvrtý a ohnuté do päste ako pri trizómii 18, nohy sú ekvinovarózne.
* Dermatoglyfy sú nezvyčajné, opičie ryhy na dlaniach
* časté srdcové chyby, urogenitálne anomálie vrátane kryptorchizmu u chlapcov, uterus bicornus, hypoplastické ováriá u dievčat a polycistické obličky.
* Diagnosticky najvýznamnejší je celkový vzhľad tváre s rázštepom pery a podnebia

**Trizómia 22. chromozómu- ťažká psychomotorická retardácia**, rázštep podnebia, svalová hypotómia, vrodene srdcové chyby, mikrocefália.

**53. Numerické aberácie pohlavných chromozómov**

Aberácie pohlavných chromozómov spôsobujú anomálie vonkajších a vnútorných genitálií.

**Turnerov syndróm, monozómia 45, X**

* je gonozómová aberácia s výskytom u živo narodených dievčat približne 1 : 4 000 aj zriedkavejšie. Postihnutí Turnetovým syndrómom majú ženský habitus. Klinické syndrómy tvoria prejavy primárneho hypogonadizmu a pripojené vývojové úchylky a anomálie, ktoré sú pre tento syndróm typické. Veľmi častá je porucha intelektu.

|  |
| --- |
| ***Turnerov syndróm*** |
| nízka postava  kongenitálny lymfedém  krčné pterýgium  krátky krk s nízkou vlasovou hranicou na šiji, nízko nasadené ušnice,  štítovitý hrudník, anomálie srdca a veľkých ciev, mnohopočetné pigmentované névy, skrátené zápästie, niekedy aj priehlavok |

**Klinefelterov syndróm**

* Fenotyp málo nápadný
* Nízka hladina testosterónu - sterilita
* Nie mentálne retardovaný, ale IQ znížené o 10-15 bodov a predispozícia k poruchám učenia
* Možnosť liečby testosterónom
* Habitus je mužského typu, postihnutí majú vyšší vzrast s prejavmi feminizácie. Zarastanie na tvári i sexuálne ochlpenie mužského typu na ostatných častiach tela je slabé. Pubické ochlpenie má ženský ráz. Často sa vyskytuje gynekomastia.
* Semenníky sú malé, mäkké (hypoplázia), v dôsledku dysgenézy testes- neplodnosť.
* Nadpočetný chromozóm X pochádza predovšetkým od matky, porucha v I. meiotickom delení, pričom výskyt je závislý od jej veku.
* Mozaikové formy tvoria okolo 20 % všetkých prípadov s Klinefelterovým syndrómom.

**Trizómia X chromozómu(XXX-syndrom)**:

* Superfemale“ (47,XXX)
* výskyt trizómie XXX odhaduje na 1 : 1 000 u živo narodených dievčat
* oligofrénia (prevažne debilita s IQ medzi 75-55).
* V dvoch pätinách prípadov sú v popredí príznaky narušenej funkcie pohlavných žliaz (oneskorený nástup menštruácie, oligomonorea, primárna alebo sekundárna amenorea
* niekedy sa pozoruje vyšší vzrast a niektoré somatické anomálie.
* U potomstva X-trizomických fertilných žien sa táto chromozómová aberácia nezistila.
* Extra chromozóm skoro vždy od matky, pravdepodobnosť nondisjunkcie sa zvyšuje s vekom matky ako u ostatných trizómií
* Vyskytujú sa aj prípady 48,XXXX a viac, každý extra chrom. zvyšuje mentálnu retardáciu a fyzické zmeny
* XXX, XYY a XXY majú také mierne odchýlky vo fenotype, že sú často diagnostikované len pri liečbe porúch sterility

**XYY-syndróm**

* Supermale“ (47,XYY)
* Výskyt približne 1 : 1 000 u živo narodených chlapcov.
* Postihnutí sú vo všeobecnosti vyššej postavy, v mnohých prípadoch so zníženým intelektom a často so sklonom k agresivite.
* Veľkú pozornosť vzbudilo pozorovanie zvýšenej incidencie syndrómu v amerických väzeniach (1/30!!) – následné štúdie ale nepotvrdili, že by tento karyotyp predisponoval ku násilníckemu či kriminálnemu správaniu
* Je však dôkaz menších porúch správania ako hyperaktivita, poruchy učenia,...

**Hermafroditismus verus-** Základným nálezom je výskyt dobre diferencovaných gonád mužských aj ženských. Telesná výška je v rozsahu pre ženy, inteligencia normálna, v puberte vývin prsníkov. Príčinou môže byť chimerizmus a mozaicizmus

**54. Štruktúrne chromozómové aberácie**

***Syndrómy génov naliehajúcich na seba – mikrodelečné syndrómy***

Tieto syndrómy sú zapríčinené submikroskopickými chromozómovými anomáliami typu delécie, ktoré vedú k alterácii normálnej génovej dávky. Zodpovedný segment delécie je zvyčajne malý v rozsahu < 5 mb. Zahŕňa však oblasť mnohých na dávku citlivých génov s podielom na fenotype, ako aj gény s nezávislým podielom.

*Fenotypový efekt* vychádza z dysbalancie dávky génovnachádzajúcich sa v inkriminovanom segmentechromozómu.

Mnohé gény, ktoré nie sú imprintované sú pravdepodobne nezávislé od dávky, pretože delécia jednej kópie nemá vplyv na fenotyp.

**Wolfov syndrom** (parciálna monozómia 4p-)

* typický je charakteristický fenotyp vyplývajúci z čiastočnej delécie materiálu krátkeho ramena chromozómu 4, najmä v regióne *WHSC1* a *WHSC2*
* asi 87% prípadov tvoria de novo vzniknuté delécie
* asi 13% sa dedí od rodičov, ktorí majú chromozómovú translokáciu ( v prípade takýchto translokácií je 2 krát viac prípadov prenosu z matky)
* závažnosť symptómov a fenotypových prejavov je v závislosti na výške genetického materiálu, ktorý chýba

**Cri-du-chat syndróm**

* Väčšina prípadov cri-du-chat syndrómu vzniká ako náhodná chyba
* delécia sa vyskytuje najčastejšie ako náhodná, pri tvorbe vajíčok alebo spermií)/ na začiatku vývoja plodu
* Postihnutí ľudia zvyčajne nemajú históriu ochorenia v rodine
* Asi 10% ľudí s cri-du-chat syndrómom zdedí chromozómovú abnormalitu od rodiča

**PWS - genetická syndrómová príčina obezity**

- malý vzrast, hyperfágia, obezita

- psychomotorická retardácia (imbecilita )

- hypogenitalizmus, skrotálna hypoplázia kryptorchizmus, hypogonadizmus

- strabizmus, event. mandľové oči

- trojhranné otvorené ústa

- skorý, ťažký karies

- vývoj diabetických porúch metabolizmu, neskôr diabetes

a iné: **SMITH MAGENIS SYNDRÓM, CATCH22 SYNDRÓM...**

**55. Kongenitálne komplexné prestavby chromozómov**

Sú to prestavby chromozómov, pri ktorých sa zisťujú viac ako dva zlomy, teda viac ako jedna recipročná výmena segmentov medzi dvoma chromozómami. Podľa výskytu ich delíme na familiárne a novovzniknuté.

**Syndrómy s defektným reparačným mechanizmom DNA – syndrómy spontánnej instability chromozómov**

Xerodermapigmentosum (XP) – je ochorenie, ktorého podstatou je reparačná porucha DNA. Výskyt je zriedkavý, v európskej populácii 1 : 250 000, pričom dedičnosť má autozómovo recesívny charakter. Vyznačuje sa precitlivenosťou na slnečné svetlo. Príčinou v 80 – 90% prípadoch je porucha tzv. excíznej reparácie poškodenia DNA vyvolaného UV žiarením. V súčastnosti je známych najmenej 9 komplementačných skupín, označovaných písmenami A až I, pri ktorých je defekt na rôznej úrovni excíznej reparácie podmienený mutáciami odlišných reparačných génov.

Vyskytuje sa aj defekt v tzv. postreplikačnej reparácii DNA buniek ožiarených UV – variant xerodermapigmentosum. Fotosenzitivita a fotofóbia sa v ¾ prípadoch začínajú prejavovať od 6 mesiacov do 3 rokov života.

Priebeh ochorenia možno rozdeliť do 4 štádií:  
*1. Erytematóznepredštádium*, ktoré recidivuje po vystavení slnečným lúčom a zanecháva väčšinou difúznu pigmentáciu  
*2. Poikilodermické štádium* (pigmentácie podobné lentigu, atrofia, suchá pokožka, teleangiektázie, angióny, ektropiá)  
*3. Prekancerózne štádium* (tenznéartrofie pokožky, senilné keratózy, ploché ulcerácie)  
*4. Neoplastické štádium* s výskytom rôznych typov malígnych nádorov kože.

U niektorých pacientov sa vyskytujú neurologické poruchy.

Syndróm Fanconiho anémie – veľmi zriedkavé autozómovo recesívne ochorenie, vyskytuje sa u 1 : 350 000 novorodencov, klinicky je charakterizované progresívnou panmyeloftízou. V 50% prípadov sa vyskytuje porucha rastu, vývinové anomálie v oblasti radiálneho lúča a mikrocefália. U 20% sa zisťujú mentálne poruchy, u 7% hluchota. Vývinovými anomáliami môžu byť postihnuté obličky a srdce. Na koži sú poruchy pigmentácie. Komplementárne štúdie doteraz odhalili 8 skupín (FA-A až FA-H). Pacienti často zomierajú v mladom veku v dôsledku krvácania, infekcií, časté sú leukémie. Je možná prenatálna diagnostika.

Ataxiateleangiectasia, syndróm Louis-Barrovej – výskyt u 1: 40 000 až 100 000 novorodencov v autozómovo recesívnym typom dedičnosti. Dosiaľ je známych okolo 130 mutácií, z nich väčšina predstavuje nulové (nefunkčné) alely, ktorých produktom je zmenený alebo destabilizovaný ATM-proteín.   
Existuje šesť etiologicky odlišných komplementáčných skupín. Ich podstatou sú mutácie v odlišných doménach jediného génu.

Fenotypové prejavy:   
*1. Okulokutánneteleangiektázie* v prvom roku života – najprv na očných spojovkách, neskôr po stranách nosa, na ušniciach, ďasnách a iných častiach tela;  
*2. Cerebelárnaataxia* – objavuje sa v období začiatkov chôdze dieťaťa a postupne sa zhoršuje, neskôr sa pridáva choreoatetóza, intenčná triška a dysatria;  
*3. Prejavy imunodeficiencie* s hypopláziou, resp. histologickými úchylkami týmusu, opakujúcimi sa respiračnými infekciami (začínajú sa okolo 6. mesiaca, veľmi časté sú medzi 3. a 8. rokom života) so vznikom bronchiektázií  
*4. Častý výskyt zhubných nádorov*

Bloomov syndróm – je to autozómovo recesívny typ dedičnosti, vyskytuje sa zriedkavo 1 : 100 000 novorodencov, pričom častejšie sa vyskytovalo u Židov pôvodu Aškenázi. Príčinou ochorenia je mutácia génu pre DNA-ligázu I. Z fenotypových prejavov je typický teleangiektatickýerytémmotýľovitého tvaru s typickou lokalizáciou na tvári. Vyvíja sa v 1.roku života, po vystavení slnečnému svetlu sa naplno prejaví. Pozoruje sa aj porucha rastu, ktorá začína prenatálne, imunodeficienciaB-lymfocytov – náchylnosť na infekcie.

Cockayneov syndróm – zriedkavé dedičné ochorenie autozómovo recesívneho typu. Znakom tohto syndrómu na bunkovej úrovni je hypersenzitivita na ultrafialové žiarenie a na chemické karcinogény. Najtypickejším nálezom je kachektickýnanizmus, asi od 2. – 4. roku života so stareckým výzorom tváre, podmieneným stratou podkožného tuku. Vyskytuje sa mentálna retardácia, intrakaniálne kalcifikácie, porucha sluchu senzoricko-neutrálneho charakteru, atrofia optického nervu. Kostnými nálezmi sú disproporcionálne dlhé končatiny s veľkými rukami a nohami a postihnutím kĺbov. Poznáme tri typy: typ 1, typ 2 (lokus 10q11) a typ 3. Je možná prenatálna diagnostika.

**Syndrómy génov naliehajúcich na seba – mikrodelečné syndrómy**

Skupina SNG (contiguousgenesyndromes) tvoria syndrómy podmienené postihnutím viacerých génov uložených tesne vedľa seba na tom istom chromozóme, z ktorých každý podmieňuje vzájomne nezávislé prejavy vo fenotype. Sú to mikrodelécie, zriedkavejšie o mikroduplikácie na hranici alebo po možnosťou ich vizualizácie mikroskopom.  
Kedže dĺžka postihnutého segmentu DNA môže byť rôzna, bude rôzny aj počet postihnutých génov, a teda aj rozsah fenotypovej manifestácie. Z toho vyplýva, že tieto klinickogenetické jednotky nie sú presne definované.   
Mikrodelečné syndrómy vznikajú jednoduchou deléciou alebo v dôsledku prestavby v rámci nebalansovanej translokácie. Klinicky sa tieto syndrómy vyznačujú výraznou pleiotropiou, ktorá má odlišnú molekulárnu podstatu DNA ako monogénovápleiotropia.  
Pri týchto syndrómoch sa zvyčajne vyskytuje mentálna retardácia, ktorá sa pokladá za všeobecný prejav delécie početných génov. Výskyt v populácii sa odhaduje na 1 : < 10 000.

**56. Patologické stavy s multifaktoriálnym typom dedičnosti kvant. a kvalit. charakteru**

* Okrem monogénovo a chromozómovými aberáciami podmienených patologických stavov existuje veľký počet ďalších, na ktorých vzniku sa podieľa veľký počet génov (polygénový komplex) a aj faktory vonkajšieho prostredia (zložky potravy, geografické podmienky, sociálnoekonomická situácia, denný režim a celková životospráva, vek v čase prvej gravidity, rôzne demografické variabilné parametre, vírusy, toxíny a iné činitele).
* Ide o *multifaktoriálnu etiológiu*, pričom príslušné znaky (fyziologického alebo patologického charakteru) majú tzv. *multifaktoriálnu dedičnosť*. V tejto súvislosti je potrebné si uvedomiť, že ani v prípade tzv. monogénovo determinovaných patologických stavov nie je jediný gén sám a plne zodpovedný za charakter, rozsah a závažnosť klinických prejavov, ale aj tu majú dôležitú úlohu pri vytváraní fenotypu
* ďalšie gény a ich varianty (alely), ktoré sa nachádzajú v rôznych vzdialených lokusov (modifikujúce gény) a že aj v týchto prípadoch ide o *polygénový komplex*. Pri dedičných chorobách sa na etiopatogenéze podieľajú faktory vonkajšieho prostredia, rôzne zložky potravy, takže ide tiež o multifaktoriálnu etiológiu.
* Celkový počet multifaktoriálne dedičných patologických stavov je ťažko odhadnúť.

**Patologické stavy kvantitatívneho charakteru**

Multifaktoriálna (polygénna) dedičnosť sa vyskytuje predovšetkým pri takých znakoch, ktoré majú veľký počet fenotypových kategórií a ktorých fenotypovú hodnotu možno vyjadriť kvantitatívne – číslom, napr. telesná výška, stupeň pigmentácie, krvný tlak, IQ, atď. DDôsledkom spoločného pôsobenia (adície) polygénneho komplexu a exogénnych faktorov je potom často súvislá škála výskytu jednotlivých fenotypových kategórií v populácii od jedného extrému v zmysle mínus k druhému v zmysle plus – kontinuálna variabilita vyjadrená Gaussovou krivkou distribúcie. Patologický stav vzniká plynulo prekročením určitej arbitrážnej hodnoty. Pri krvnom tlaku sa udávajú normálne hodnoty vo veku 17 – 40 rokov do 140/90 mmHg, v prípade IQ je normálne rozpätie 70 – 130 a pri telesnej výške predstavuje priemer x ± 2 – 3 σ v cm.

**Patologické stavy kvalitatívneho charakteru**:Kvalitatívna veličina sa zatiaľ nedá merať priamo , možno len konštatovať že v prípade výskytu patologického stavu prekročila u daného jedinca kritickú hodnotu-prah. Distribúcia fenotypových nálezov má diskontinuálny charakter a vznik patologckého stavu sa uskutočnuje zmenou kvality-skokom. Fenotypy majú alternatívny charakter- normálne(podprahové) a patologické (nadprahové). Podprahová-kvalitatívna veličina sa označuje ako predispozícia =vnímavosť. Zaradujeme sem vrodené vývinové chyby s relatívne častým výskytom. Patria sem razštepy nervovej rúry či vrodemé chyby srdca. 2.skupinou sú spoločensky závažne choroby adolescentného a dospelého veku s významnou súčstou genetickej predispozície (cukrovka, epilepsia a....), ktoré majú charakter civilizačných chorôb. Gény malého a veľkého účinku- minor a major gény

.**Diabetes mellitus**- heterogénna skupina chorôb, kt. hlavným znakom je hyperglykémia. Stopeňhyperglykénie je rôzny a môže vavírovať podľa závažnosti choroby . Medzi prejavy ťažkej hyperglykémie patrí: polyúria, polydipsia, neostré videnie, strata telesnej hmotnosti Komplikácie sú retinopatia s potencionálnou stratou zraku, nefropatia spôsobujúca zlyhanie obličiek.

**Ateroskleroza**- - jej podstatou je skleroza steny artérii spôsobená ukladanim lipidov, s následnou fibrozou a prípadním ukladaním kalciových soli do takto zmeneného tkaniva .

a. Zúženie lumenu artérii podmienených týmto procesom a následnymitromboginnými komplikáciami spôsobuje ischémiu tkanív, ktoré tieto cievy zásobujú. Proces aterosklerozy môžeme rozdelit' do dvoch období :

1. aterogénne obdobie (najčastejšie do 40. roku života)

2. obdobie trombogénnych komplikácii (po l. obdobie).

Od lokalizácie a rozsahu porúch závisi klinická manifestácia ochorenia. Podstatou klinickej symptomatologieje dôsledkom endotelovej dysfunkcie, koagulácie a fibrinolýzy. Medzi závažne exogénne faktory patri hypertenzia, fajčenie, obezita. a). Z metabolických porúch je to diabetes mellitus, dna, hyperhomocysteinémia, hyperfibrinogenémia.Lipoproteíny predstavujú významný činitel' vo vzt'ahu medzi génmi a vznikom predčasnej aterosklerozy. Plazmatické lipoproteíny sú makromolekuly, ktoré umožňujú rozpustnost' lipidovnerozpuspustných vo vode - cholesterolu, triacylglycerolu (TAG) a fosfolipidov. - v plazme a ich transport z miest, kde sa dostávajú do plazmy (resorpciou z čreva vytváranim v hepatálnych bunkách) na miesta, kde sa katabolizujú. Lipidy je možno ultracentrifugáciourozdelit' na niekolľko hlavných tried: chylomikrony , VLDL (lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou), LDL (lipoproteíny s nízkou hustotou), HDL (lipoproteíny s vysokou hustotou).

**dedidčné poruchy metabolizmu lipoproteínov**: existuje viac ako 200 génov, ktoré majú vzt'ah k etiologiihyperlipoproteinémii, dyslipoproteinémii, k aterogenéze a ischemickej chorobe srdca. Aterogénnylipoprotíinovy fenotyp je v 95 % prípadov podmienený geneticky dedičnými metabolickými poruchami.

**Genetické poruchy somatických buniek**: Mutácie somatických buniek, ktoré nie sú zdedené, ale získané, zostávajú obmedzené len na špecifické bunky, ktoré ako dcérske bunky vznikajú z pôvodnej mutovanej bunky a vytvárajú bunkový klon. Všeobecne sa uznáva, že genetické faktory zohrávajú dôležitú úlohu v procese starnutia. Starnutie je dôsledkom mutácii somatických buniek, poukazuje na to aj skutočnosť, že u jedincov so zvyšujúcim sa vekom narastá počet aneuploidných (hypodiploidných) buniek so stratou najmäichromozomov X a Y v lymfocytoch periférnej krvi a v bunkách kostnej drene. V procese starnutia dochádza k výraznému zníženiu efektívnosti dýchacieho reťazca, tiež k progresívnej akumulácii deléciimitochondriálnej DNA ( identické s deléciami zistenými pri Kearnsovom- Sayrovomsyndrome.

**Vrodené vývinové chyby**- niektoré vrodené vývinové chyby môžu byt' podmienené mutáciami na úrovni somatických buniek - somatický mozaicizmus . Vyskytuje sa sporadicky a klinický obraz je vel'mi variabilný.

**Mutácie somatických buniek pri autoimunitných chorobách**- Rozdel'ujeme ich do dvoch hlavných skupín: 1. choroby, pri ktorých je antigén orgánovo špecifický- napríklad Hashimotovatyreoiditida, Adisonova choroba, perniciozna anémia, DM l). 2. choroby, pri ktorých antigén nie je orgánovo špecifický - napríklad skleroderma, reumatoidná artritída, systémovýlupuserythematosu. Podstatou tejto skupiny je porucha autotolerancie - procesov, ktoré zabezpečujú dokonlú i zdržanlivost' mnohých rôznorodých znakov buniek a látok prejavujúcich sa v cudzom organizme ako silné antigény . Pri autoimunite imunitný systém reaguje na štruktúry vlastného tela.

Mutácie somatických buniek pri rakovinových procesoch-. Predpokladá sa, že rakovina je v podstate genetické ochorenie na bunkovej úrovni.i. Tým sa nezmenšuje význam karcinogénnych faktorov z vonkajšieho a vnútorného prostredia organizmu, ktoré v súčinnosti s genetickými faktormi rakovinu vyvolávajú. Chromozomové aberácie rôzneho druhu pri solídnych nádoroch a hematologických malígnych chromozomoch. Väčšina z nich je zriedkavá, iné sa vyskytujú bežne prirodzených nádoroch, niektoré sa zist'ujú špecificky častejšie pri určitých typoch a predstavujú tzv. markery. Niektoré druhy vírusov, tzv. onkogénové vírusy sú schopné po infekcii spôsobit' karcinogenézu. V genome týchto vírusov sú okrem génov dôležitých pre ich replikáciu (gag, pol, env) a dalšie gény, označované ako onkogény . Homologické onkogény sa neskôr zistili v bunkách človeka a všetkých cicavcov, kde sa označujú ako protoonkogén.. Pre aktiváciu I'udských protoonkogénov sú dôležité štyri hlavné genetické mechanizmy: a)špecifické mutácie b) chromozomova prestavba, chromozomovdetranslokáciec) amplifikácia d) inzerčná vírusová mutagenéza.

Mitochondriálne genetickéchoroby –Mitochondrie sú i cytoplazmatické, organely s dvojitou membránou, ich funkciouje dodávanie energie potrebnej pre metabolické procesy bunky prostredníctvom produkcie ATP v rámci oxidačno-fosforylačného systému. Mitochondriálne choroby – označované ako oxidačno-fosforylačné choroby Sú patologické stavy podmienené poruchou mitochondriálnej produkcie energie. Pričinymitochondriálnych chorôb môžu byt' primárne alebo sekundárne. V prvom prípade ide o mutácie mtDNA alebo nukleárnej DNA, v druhom prípade ide o exogénne faktory (samotné alebo kombinované s genetickými-nedostatok alebo chýbanie zložiek nevyhnutných pre funkciu mitochondrii, inhibitory ischémia, anoxia, podvýživa, hormonálna dysbalancia, alkohol, fajčenie, vírusové infekcie a..

**57. Genetická štruktúra populácie**

Jedinci v populácii tvoria gaméty. Ich súbor je zložený zo samčích gamét – spermií a samičích – vajíčok spolu tvoria gametový fond. Gaméty splývajú do zygót. Súbor vzniknutých zygót je zygotový fond. Gametový a zygotový fond predstavujú génový fond ( súbor všetkých génov). Genetická štruktúra jedinca je určená genotypom a genetická štruktúra populácie je určená frekvenciami genotypov a génov. Génová frekvencia znamená relatívnu početnosť alely. Jemto pomerné zastúpenie alely v súbore všetkých alél rovnakého génu v génovom fonde. Genotypová frekvencia je zastúpenie určitého genotypu v súbore všetkých genotypov určitého génu v populácii. Populácia je heterogénna ak nemajú všetci členovia rovnaký genotyp, opačne je homogénna. Genetická štruktúra môže prejavovať:

Stabilitu, genotypové a génové frekvencie sa nemenia.

* Neevolučné zmeny, menia sa genotypové frekvencie a genové nie.
* Evolučné zmeny v priebehu generácií sa menia aj genotypové a génové frekvencie.

**Vzťah medzi genetickou štruktúrou populácie a pohlavným rozmnožovaním:**

Výber partnerov k pohlavnému rozmnožovaniu:

Typy výberu:

* Autogamia a príbuzenské kríženie prispievajú k homogenite. Autogamia = samooplodnenie je oplodnenie samičích gamét samčími z rovnakého jedinca. Napr. samoopelivé rastliny, u živočíchov pri hermafroditoch.
* Vonkajšie kríženie prispieva k zväčšeniu heterogenity. Krížia sa jedinci jednej populácie s jedincami inej.
* Panmixia zachováva sa stabilita genetickej štruktúry. Je to náhodné oplodňovanie jedincov určitej populácie navzájom.

V reálnej panmixii neexistuje úplná panmixia, pretože výber partnerov je obmedzený a nastáva nenáhodné párovanie.

**58. Model autogamnej a panmiktickej populácie**

* vzťahy medzi rozmnožovaním a genetickou štruktúrou populácie sú najzložitejšie u diploidných organizmov, ktoré sa pohlavne rozmnožujú
* spôsob akým dochádza k výberu a párovaniu diploidných organizmov pre pohlavné rozmnožovanie má základný význam pre genetickú štruktúru populácie a jej vývoj v priebehu generácií

**Autogamia** alebo samooplodnenie

* je oplodňovanie samičích gamét samčími gamétami z rovnakého jedinca
* napr. samoopelivé rastliny, kde vaječná bunka je oplodnená peľovou bunkou z rovnakého kvetu; u živočíchov je autogamia vzácnejšia a vyskytuje sa len u niektorých hermafroditov
* **autogamia** a príbuzenské kríženie zmenšujú genetickú heterogenitu populácie a prispievajú k jej homogenite
* ubúda v populácii v priebehu generácií heterozygótov a pribúdajú v nej homozygóti = tento proces = **homogenizácia** - génové frekvencie ostávajú nezmenené
* na tomto sú založené šľachtiteľské metódy pre získanie čistých línií kultúrnych rastlín
* v ľudských populáciách je autogamia vylúčená, avšak príbuzenské sobáše majú podobný homozygotizačný účinok

**Panmixia**

* je náhodné, ničím neobmedzené oplodňovanie jedincov určitej populácie navzájom
* každý jedinec má teoreticky rovnakú príležitosť (pravdepodobnosť), že vytvorí potomka s ktorýmkoľvek jedincom druhého pohlavia tej istej populácie
* napr. náhodne sa pariaci jedinci vo veľkochovoch laboratórnych zvierat, u cudzoopelivých rastlín a u živočíchov s oddeleným pohlavím – gonochoristov
* genetickým dôsledkom panmixie je náhodné párovanie, kombinovanie alel v génovom fonde
* prispieva k zachovaniu, stabilite genetickej štruktúry populácie v priebehu generácií
* nastáva rozdelenie frekvencii alel do genotypov podľa Hardy-Weinbergovho zákona, genetická štruktúra populácie sa nemení, pretože genotypové a génové frekvencie zostávajú v priebehu generácií rovnaké

**59. Hardy-Weibergov zákon genetickej rovnováhy**

* Hardy-Weibergov princíp vyjadruje všeobecne početnosti genotypov pomocou alelových početností po jednej generácii náhodného oplodnenia v dostatočne veľkej populácii a pri neexistencii ďalších síl ako sú migrácia, mutácia a selekcia.

Predpoklady pre vytvorenie modelu predpovede genotypových početností sú:

* organizmy sú diploidné
* rozmnožovanie sa deje pohlavnou cestou
* generácie sa neprekrývajú
* oplodnenie je náhodné
* početnosť populácie je veľmi veľká
* migrácia a mutácia sú zanedbané
* na alely nepôsobí prírodný výber

Pravdepodobnosť, že spermia alebo vajíčko nesie alelu a je q, pravdepodobnosť, že spermia alebo vajíčko nesie alelu A je p

* Pravdepodobnosť, že spermia nesúca alelu A oplodní vajíčko s alelou A je **p x p =p2** , preto je to početnosť genotypu AA
* Pravdepodobnosť, že spermia nesúca alelu a oplodní vajíčko s alelou a je **q x q =q2** , preto je to početnosť genotypu aa
* Pravdepodobnosť, že spermia A oplodní vajíčko a je pq a že spermia a oplodní vajíčko A je qp. Celkovo tak početnosť heterozygotov Aa bude rovná **pq + qp = 2pq**

**Genotypové početnosti Alelové početnosti**

**AA = P A = p**

**Aa = Q a = q**

**aa = R**

**P + Q + R = 1 p + q =1**

**Platí: p2 + 2pq + q2 = (p + q)2 = (1)2 = 1**

* početnosti alel v nasledujúcej generácii pri náhodnom krížení budú rovnaké ako v generácii pôvodnej
* pri náhodnom oplodnení teda ostávajú alelové početnosti z generácie na generáciu stále
* tieto početnosti predstavujú stav, ktorý sa nazýva **Hardy-Weinbergova rovnováha**  pre dve alely jedného génu
* stálosť alelových početností znamená, že ak nepôsobia špecifické evolučné sily, ktoré menia alelové početnosti, potom samotný mechanizmus mendelovskej dedičnosti zachováva alelové početnosti konštantné a tým konzervuje genetickú variabilitu
* genotypové početnosti môžu zostať rovnaké z generácie na generáciu iba vtedy, ak zostanú rovnaké aj alelové početnosti

**60. Stabilita génových a genotypových frekvencií**

Pri trvaní podmienok HW rovnováhy sa génové aj genotypové frekvencie populácie nemenia - sú v rovnovážnom stave.

Zo súčtu genotypových frekvencií súčasnej generácie p2 + 2pq + q2, vezmeme tú časť, ktorú môže prispiet' svojou dominantnou alelou v dalšej generácií. Všetci sú dominantní(AA, všetky ich gaméty) a polovica heterozygotov (Aa, tá polovica gamét, obsahuje alelu A) alebo p2 + pq. Pretože p + q = 1, plati, že p2+pq =p2+ p (1 –p)= p2 + p - p2 = p. Početnosť q, alely A zostáva rovnaká v ďalšej generácií.

**61. Dôsledky Hardy -Weinbergovho zákona**

Z Hardy-Weinbergovho zákona vyplývajú nasledujúce dôsledky:

* ak nastanú v populácii podmienky HW rovnováhy, dôjde u autozómových alel hneď v nasledujúcich generáciách k binomickému rozdeleniu frekvencie alel do genotypov: toto rozdelenie bude trvať v populácii vo všetkých generáciách, pokiaľ budú pre to trvať podmienky
* frekvencia alel určuje frekvenciu genotypov, takže z údajov o frekvencii jednej alely môžeme vypočítať frekvenciu druhej alely a frekvencie genotypov,
* čím má alela v mendelovskej populácii menšiu frekvenciu, tým častejšie sa vyskytuje v heterozygotných genotypoch. Najväčšia možná frekvencia heterozygotov 2pq je 0,5 a nastáva, keď p = q = 0,5. Veľmi zriedka sa vyskytujúce alely s frekvenciou napr. 0,01 a menšou sú v populácii zastúpené prevažne u heterozygotov.

**62. Vývoj génového fondu populácie**

**Faktory podmieňujúce zmeny genofondu**

* Genofond populácie = tj. súbor génov, resp. genotypov všetkých členov populácie, sa môže z generácie na generáciu meniť, môže však byť aj stabilný.
* Zmeny genofondu podmieňujú faktory dvoch skupín:

1.skupina:

* patria tu činitele, ktoré určujú ako sú gény usporiadané do genotypov pri daných početnostiach génov
* usporiadanie génov do genotypov je určené spôsobom výberu manželských partnerov, tzn. systémom kríženia v populácii *(panmixia, homogamia, inbríding)*

2. skupina:

* patria tu činitele, pôsobením ktorých sa môžu meniť z generácie na generáciu génové početnosti v populácii
* tie sa menia jednak *vplyvom mutácií, pôsobením selekcie, migrácie alebo vplyvom náhodných činiteľov*.

**63. Mutácie a mutačná rovnováha**

* ako prvotný zdroj genetickej variability tvoria podklad pre pôsobenie selekcie a tým aj biologickej evolúcie
* samé o sebe nemôžu vyvolávať zásadné zmeny génových frekvencií v populácii v priebehu niekoľkých generácií
* v evolučných dimenziách môžu však byť významným činiteľom zmien génových početností
* V závislosti na početnosti mutujúcich alel a na veľkosti oboch mutačných rýchlostí vzniká v populácií v priebehu generácií stav, kedy prírastok nových alel vznikajúcich mutáciami sa rovná úbytku nových alel spätnými mutáciami.- v populácií nastala mutačná rovnováha neutrálnych alel. Význam mutačnej rovnováhy je v tom, že sa v populácií udržuje stále zásoba neutrálnych alel rôznych génov. Taká populácia je trvalo heterogénna, a preto geneticky prispôsobivá. Zmenou podmienok prostredia sa neutrálna alela môže stať výhodnou, takže jej nositelia sú selekciu preferovaní, zatiaľ proti ostatným pôsobí selekcia eliminačne. Potom sa zvyšuje frekvencia výhodnej alely v populácií. Ak sa stane neutrálna alela v novom prostredí nevýhodnou, pôsobí selekcia proti jej nositeľom a táto alela je selekciou z populácie postupne vytlačovaná. Obidve spôsobujú v priebehu generácií výraznú zmenu genetickej štruktúry populácie a tým umožňujú jej adaptáciu novým životným podmienkam.

**64. Migrácia a geneticky posun**

**Génový posun ( genetický drift)**

* je to akumulácia náhodných zmien génových frekvencií v malých populáciách v priebehu generácií
* jedinci s určitou alelou môžu mať náhodou viac (alebo menej) potomkov ako je populačný priemer
* frekvencia tejto alely preto stúpne ( alebo klesne)
* v nasledujúcej generácii môže z tých istých príčin opäť stúpnuť ( alebo klesnúť) a tento proces sa neprestajne opakuje

**Migrácia**

* časti istej populácie do inej populácie mení iba genofond tej populácie, do ktorej migrácia nastala
* táto populácia sa stáva zmiešanou populáciou so zmenenou genetickou výbavou, zloženou z obidvoch pôvodných zložiek

**65. Balansovaný polymorfizmus**

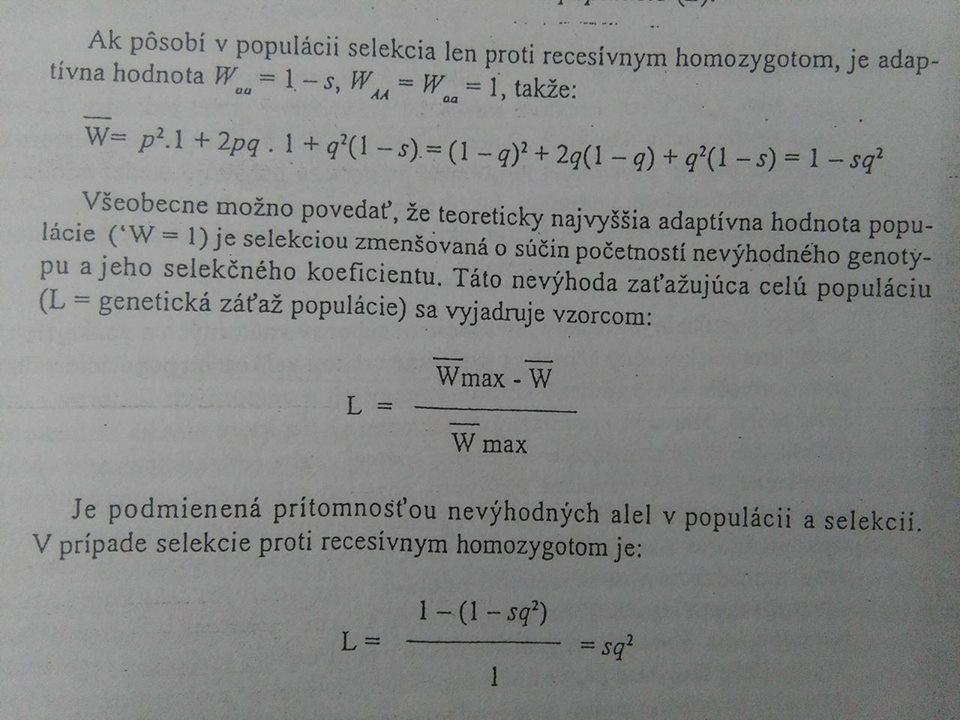
* heteróza (heterózny efekt) - heterozygotný genotyp je pre jednotlivca výhodnejší než homozygotný, lebo u heterozygótov zostávajú fenotypovo nevyjadrené nevýhodné a škodlivé recesívne alely.
* Na úrovni populácie sa heterózny efekt prejavuje prevahou heterozygótov nad homozygotmi – *preferencia heterozygotov*
* ich početnosť sa v priebehu generácií dostáva do rovnovážneho stavu, ktorý nazývame *balansovaný polymorfizmus* = je to *rovnovážne rozdelenie* *genotypových a alelových frekvencií v populácii*, ktorá nastáva vyrovnaním výhodného pôsobenia alely v heterozygotoch s nevýhodným pôsobením rovnakej alely v homozygotoch
* význam balansovaného polymorfizmu spočíva v tom, že nevýhodné alely rôznych génov udržujúce sa v populácii sú určitou génovou zásobou, ktorá umožňuje adaptáciu populácie novým podmienkam prostredia v priebehu generácií

napr. kosáčiková anémia u človeka

* Homozygoti majú pri zníženom parciálnom tlaku kyslíka kosáčikovitý tvar erytrocytov, ktoré sú fagocytované leukocytami, výsledkom je hemolýza, anémia, postihnutie sleziny, ochorenie končí obyčajne smrteľne pre dosiahnutím reprodukčného veku – letálny efekt.
* Heterozygoti (*AS*) s hemoglobínom HbA a HbS majú len slabé prejavy ochorenia, sú však odolní proti malárii (*Plasmodium falciparum*).
* Heterozygotný genotyp má pre svojho nositeľa žijúceho v oblasti s výskytom malárie výhodu, s väčšou pravdepodobnosťou a tým vyššou početnosťou sa dožívajú reprodukčného veku a môžu splodiť v priemere viac potomkov, než jedinci ostatných dvoch genotypov.
* Z potomstva najviac prežívajú opäť heterozygoti, pretože homozygoti (*SS*) podliehajú selekcii letálnym účinkom alely pre kosáčikovitosť, *AA* homozygoti malárii.
* Týmto sa vysvetľuje, prečo sa zemepisné rozšírenie malárie zhoduje s rozšírením alely pre kosáčikovitosť a prečo je v týchto oblastiach tak nápadne vysoké zastúpenie heterozygotov v tomto géne.

**66. adaptívna hodnota populácie a genetická záťaž**

Adaptívna hodnota populácie W, je priemer z adaptívnych hodnôt jednotlivých genotypov v populácií. Ak by v populácii nepôsobila žiadna selekcia, mali by všetky genotypy rovnakú adaptívnu hodnotu W = 1 a adaptívna hodnota populácie by bola W = 1. Ak sú v populácii jedinci s nevýhodnými genotypmi pôsobí proti nim selekcia. Táto populácia bude znevýhodnená a jej W bude menej ako 1. Nevýhoda predstavuje genetickú záťaž populácie L.



Ku genetickej zaťaži prispievajú nevýhodné a škodlivé mutácie., migrácia nevýhodných genotypov, rekombinácia, balansovaný polymorfizmus - vďaka nemu aby mala populácia heterozygotné genotypy, musí produkovať nevýhodné homozygotné genotypy nedosiahne W = 1.

Pre adaptívnu hodnotu populácie platia tieto pravidlá:

-so zväčšujúcou sa frekvenciou nevýhodných genotypov sa zmenšuje adaptívna hodnota populácie a rastie genetická záťaž

-čím je viac jedincov s nevýhodným genotypom tým účinnejšie proti nim pôsobí selekcia

- selekcia vytláča nevýhodné genotypy a alely, a tým zvyšuje adaptívnu hodnotu celej populácie

- evolúcia smeruje k vyšším adaptívnym hodnotám, pretože jedinci s väčšou adapt. Hodnotou genotypu lepšie prežívajú.

Mutačná záťaž populácie predstavuje súbor škodlivých alel v populácii, ktoré vznikajú mutáciami. Sú recesívne preto sa udržujú v populácii mnohé generácie. Škodlivé alely podmieňujú dedičné choroby.

Rast populácie:

Populácia rastie ak je prírastok novo vzniknutých jedincov(natalita) väčšia než úbytok, teda mortalita spôsobená smrťou jedincov za rovnaký čas. V opačnom prípade sa veľkosť populácie zmenšuje. Ak je natalita a mortalita rovnaká, je populácia v stacionárnom stave. Prirodzený prírastok alebo úbytok populácie je určený rozdielom miery natality a mortality. Rast modelových populácií môže byť exponenciálny a logistický

Exponenciálny rast populácie:

- po dvoch jedincoch zostávajú v populácií 4 potomci

- nová generácia plne nahradzuje starú

- nepôsobí žiadny faktor obmedzujúci rozmnožovanie

Za týchto podmienok sa veľkosť populácie v každej novej generácií zdvojnásobí.

Logistický rad populácie: S rastom počtu jedincov stúpa v biotope ich hustota, rastú nároky na zdroje výživy, priestor a iné životné podmienky, ktoré sú obmedzené. To pôsobí na populáciu mechanizmom negatívnej spätnej väzby. Rastová krivka dostáva tak tvar písmena S, ktorý je charakteristický pre logistický rast. Typický je pre populáciu baktérií, rastlín, zvierat a ľudí.

Regulátory rastu populácie: klimatické faktory, trofické(výživové) faktory- rast populácie je regulovaný množstvom dostupnej potravy, priestorový faktor- v určitom priestore môže byť obmedzený počet jedincov.

**67. Hybridologická metóda**

Základnou podmienkou hybridologického pokusu sú parentálne čisté línie, ktoré sa odlišujú v jednom, alebo viacerých znakoch. U krížencoch prvej filiálnej generácie (F1), zistíme ich fenotypovú uniformitu ( 1. Mendelov zákon). Pri vzájomnom krížení heterozygótov F1 generácie očakávame štiepenie (segregácie) znakov v ich potomstve (F2 generácia) v stálych genotypových a fenotypových štiepnych pomeroch (2. Mendelov zákon).

Druhou podmienkou je dostatočný počet potomstva od jednotlivých samíc a tiež celkovo v jednotlivých hybridizačných skupinách. Nevyhnutným predpokladom je, že sledované znaky nie sú podstatne ovplyvnené prostredím a že gény, ktoré ich určujú sú stabilné.

Ak súčasne sledujeme viacero znakov, predpokladáme voľnú kombinovateľnosť ich génov, Ako model tu platí 3. Mendelov zákon o nezávislej kombinovateľnosti génov.

Podobne ako čisté línie u rastlín, v genetike živočíchov sú dôležitým pokusným materiálom vysoko inbredné kmene laboratórnych živočíchov. Inbríding ( príbuzenské kríženie) sa najčastejšie uskutočňuje krížením brat- sestra v sled mnohých generácii. Jeho cieľom je vytvoriť izogénny kmeň, ktorého všetci členovia by boli homozygotní vo všetkých génoch.

**68. Genealogické metódy – metóda rodokmeňov**

Genealogická metóda – je to popis genetických súvislostí v reálne existujúcich situáciach, zachytáva výskyt určitého znaku v rodokmeni. V rodokmeni sa vyjadrujú príbuzenské vzťahy medzi jedincami a zaznamenávajú sa sledované fenotypové znaky všetkých členov rodiny. Rodokmene sa zapisujú pomocou štandardných symbolov do genealogickej schémy. Počet zachytených generácii je 3-4, v schéme sa označujú rímskymi číslami na ľavej strane. Proband je osoba, od ktorej sa začína genealogická analýza. V genealogickej schéme rozlišujeme dve horizontálne línie- rodičovská a súrodenecká, jedná vertikálna línia – rodová.

Úplný výber- predstavujú rodokmene, kde sa uvádzajú všetci jedinci bez ohľadu na výskyt znaku.

Neúplný výber – nie sú tu uvedení jednotlivci bez výskytu sledovaného znaku, ich príbuzní môžu byť nositeľmi príslušnej alely.

Zostavenie rodokmeňa je prvou fázou prenosu znaku z generácie na generáciu, fázou, ktorú nemôžeme preskočiť. V každej generácií sú jednotlivci očíslovaní zľava doprava arabskými číslicami.

Kombinácia arabskej a rímskej číslice predstavuje jednoznačný kód identifikácie príslušného jedinca.

Zo súboru rodín s výskytom určitého znaku môžeme vypočítať pravdepodobnosť výskytu znaku u detí chorého, otestovať hypotézu typu dedičnosti.

**69. Gemelilogická metóda – metód dvojčiat**

Páry dvojčiat majú veľký význam pri štúdiu dedičnosti ľudských znakov. Monozygotné dvojčatá (jednovaječné, MZ). Sú vždy rovnakého pohlavia a ich koeficient príbuznosti sa rovná jednej.

Dizygotné dvojčatá (dvojvaječné, DZ) vznikajú z dvoch súčasne oplodnených vajíčok a ich koeficient príbuznosti je ½, môžu byť tiež rôzneho pohlavia.

Podstatou metódy dvojčiat je porovnávanie konkordancie (zhody) a diskordancie (nezhody) týchto znakov u obidvoch jedincov páru dvojčiat. Podiel dedičnosti na variabilite určitého znaku (H) sa vyjadruje rozdielom konkordancie (K) v percentách u MZ a DZ dvojčiat podľa vzorca:

KMZ - KDZ

H = ------------------------

100 - KDZ

Znak neovplyvnený prostredím, plne dedičný, má H = 1, znak nededičný, celkom podmienený prostredím, má H = 0.

**70. Cytogenetické a molekulovo – biologické metódy v genetike – replikácia DNA in vitro**

Pre potreby analýzy génu a génovej manipulácie bola vypracovaná veľmi efektívna metóda in vitro replikácie DNA, tzv. reťazová polymerázová reakcia (PCR).

Pre zahájenie PCR je treba pripraviť syntetický primer, čo je sekvencia 15 – 20 nukleotidov. Ďalšou komponentou PCR je DNA polymeráza, tzv. Taq polymeráza, izolovaná z termofilnej baktérie Thermus aquaticus, ktorá má optimálnu teplotu 720C. Pre replikáciu DNA musia byť k dispozícii všetky štyri deoxyribonukleozidtrifosfáty. Každý cyklus rakcie začína krátkym zahriatím zmesi na 950C, aby sa denaturovala DNA. Potom sa zvýši teplota na 720C, kedy začne Taq polymeráciou od naviazaného primeru a tak vzniknú dve kópie pôvodnej vzorky DNA. Reakčná zmes je opäť zahriatá na 950C a cyklus sa opakuje. Vo väčšine prípadov stačí 20 -30 cyklov, aby bolo vytvorených milión či bilión kópii vzoriek DNA. Jeden cyklus trvá asi 5 minút. Ako východzí materiál pre PCR stačí aj jediná molekula DNA.

Uplatnenie tejto techniky je veľmi široké(výskum v molekulárnej genetike, paleontológia, kriminalistika a pod.

**73. Prentálna diagnostika – INVAZÍVNE METÓDY**

**1. Biochemický skríning**

* biochemické vyšetrenie krvi, odobranej od matky
* sleduje sa krvná hladina niekt. špecifických látok – alfafetoproteínu, chórioveho gonadotropínu a nekonjugovaného estriolu = vyšetrenie týchto 3 markerov = TRIPLE TESTE

zvýšenie AFP – môže ísť o vrodenú vývinovú chybu – napr. ráštep chrbtice

* slúži ako ukazovateľ, že niečo nieje v poriadku
* pozitívny výsledok ešte neznamená poškodenie plodu vývojovou chybou – treba navštíviť genetickú poradňu

**2. Amniocentéza**

* odber vzorky plodovej vody ihlou cez brušnú stenu pomocou ultrazvuku
* umožňuje vyšetrenie kultivovaných a nekult. buniek plodovej vody – je to dôležité, lto ide o bunky, kt. majú genetickú informáciu plodu

**3. Amnio – PCR**

* doplnok k štandardnej amniocentéze
* týmto vyšetrením sa stanovujú numerické chromozómové aberácie (+potrebné ešte cytogenetické vyšetrenie)

**4. Odber chóriových klkov**

- robí sa podobne ako amniocentéza

- namiesto plodovej vody sa odoberajú bunky chóriových klkov = trofoblast, kt. majú genetickú informáciu rovnakú ako plod

**5. Kordocentéza**

- punkcia pupočníka

- odber krvi plodu – získavajú sa lymfocyty pre cytogenetické vyšetrenie, tiež je možné urobiť aj ďalšie testy , npr. hematologické a biochemické

**6. Fetoskopia**

- priame vizuálne vyšetrenie jednotlivých častí plodu za použitia vláknooptického osvetľovacieho systému

- do maternice sa zavedie optický nástroj podobne ako pri endoskopických operáciách, kt. umožňuje priamo pozorovať plod

**7. Fetografia** – podanie kontrastnej látky do amniovej dutiny, kt. zobrazí obrysy plodu a tak umožňuje odhalenie niekt. väčších defektov

**74. Prenatálna diagnostika – NEINVAZÍVNE METÓDY**

1. Ultrazvukové vyšetrenie

* neinvazívne vyšetrenie, kt. neohrozujú plod ani matku
* prebieha v 6,18,32 týždni tehotenstva
* môže odhaliť: odchýlky od normy aj priame fyzické znaky vrodených chýb – napr. Downov syndróm, Turnerov syndróm ...

**75. ANALÝZA FETÁLNEJ DNA Z KRVI MATKY (FDD-MB)**

* Táto metoda patri medzi nove techniky pouzivane v posedom obdobi pri vysetreni plodu.
* Jadrové bunky pochádzajúce z plodu sa nachádzajú v krvi matky počas tehotenstva a ešte dlho po ňom. Prestup krvnych buniek medzi matkou a plodom je teoreticky možný už koncom 4. týždňa tehotenstva, ke´d zacina vaskularizacia a cinnost srdca plodu. Bunky plodu sa môžu získať invazívnymi technikami ako napr. amniocentézou, vzorkami získanými z choriových klkov, odberom pupočnej krvi. Je známe, že viac ako 80% detí s Downovým syndrómom sa narodí ženám starším ako 35 rokov. U týchto žien nie je vždy možné urobiť vyšetrenia DNA plodu, pre veľké riziko spojené s použitím invazívnych vyšetrovacích metód.
* Bunky plodu môžu byť izolované z krvi matky a analyzované metódou PCR alebo in situ fluorescenčnou hybridizáciou. Jadrové erytrocyty sú veľmi vhodné pre diagnózu fetálnej DNA, pretože sa nevyskytujú normálne v periférnej krvi u dospelých jedincov. Vzorky krvi sa získavajú z periférnej venóznej krvi matiek použitím antikoagulačnej látky EDTA. Krv sa ziskava v obdobi 4.-40. tyzdna tehotenstva. Jadrové erytrocyty sa vyšetrujú použitím mikromanipulátora pod mikroskopom. Dolezita je determinacia jadrovych erytrocytov plodu a matky pouzitim PCR metod, ktora sluzi na stanovenie pritomnosti opakujucich sa specifickych sekvencii Y-chromozomu u matiek, v ktorych v maternici sa vyvija plod muzskeho pohlavia. Tato nova technika umoznuje diagnozu plodu uz v prvom trimestri tehotenstva, pretoze je to metoda, kt. nepredstavuje riziko pre vyvijajuci sa plod ani pre matku.
* Poznanie tejto metody motivuje genetikov na celom svete pouzivat ju v klinickej praxi a hladat odpovede na mnohe otazky tykajuce sa biologickych aspektov pouzitia tejto metody. Je to perspektivna, moderna metoda molekularnej genetiky, kt. sa moze uplatnit v klinickej praxi humannej a veterinarnej mediciny.

1. [↑](#footnote-ref-1)
2. [↑](#footnote-ref-2)