**1. Bunkový cyklus – Fázy a regulácia 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). 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**. 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) j**e **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**. **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.**

**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** **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**.

**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.** **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.**

**Typy a druhy DNA**

**Členenie podľa počtu reťazcov**

**Jednovláknová DNA ( ssDNA)-** len jedno vláno DNA, chýba mu komplementárne vlákno. V živých organizmoch sa nenachádza. Niektoré druhy baktérií.

**Dvojvláknová DNA(ds DNA)-** zložené z obidvoch vlákien, navzájom sú spojené vodíkovými mostíkmi, uložené v živých bunkách.

**Komplementárna DNA -**vznikám prepísaním mRNA enzýmom reverznej transkriptázy do DNA

**Členenie DNA podľa lokalizácie v bunke**

**Jadrová DNA ( nDNA) –** uložená v jadre bunky

**Mimojadrová DNA**

**Mitochondriálna DNA** – mitochondriách eukaryotických organizmov

**Chloroplastová DNA**- v chloroplastoch rias a rastlín

**Podľa Štruktúry**

**Primárna štruktúra DNA-** **sekvencia nukleoidov v reťazci DNA**

**Unikátne sekvencie, Repetetícne sekvencie, Krátke tandemové sekvencie, priame repetetívne sekvencie, obrátené repetetívne sekvencie, dlhé koncové repetetívne sekvencie.**

**Sekundárna štruktúra DNA-**  priestorové usporiadanie polynukleoidového reťazca

**Má 3 formy-**

**A- pravotočivá**

**B**

**Z- ľavotočivá**

**3. Replikácia DNA**

**zdvojenie DNA je proces, pri ktorom sa z materskej molekuly DNA (deoxyribonukleovej kyseliny) vytvoria dve rovnaké dcérske molekuly DNA.**

Pri replikácii DNA vznikajú v typickom prípade z jednej dvojzávitnice DNA dve dvojzávitnice. Pôvodná DNA sa označuje ako matrica či templát, novo vytvorená DNA je niekedy označovaná ako replika.

Replikácia je tzv. semikonzervatívna, čo znamená, že každý nový DNA reťazec sa skladá z jedného starého vlákna a jedného nového vlákna. Do celého procesu je zapojených množstvo enzýmov, predovšetkým DNA polymeráza, ďalej napr. DNA ligáza, helikáza či topoizomeráza. Každé z vlákien pôvodnej dvojzávitnice sa replikuje odlišným spôsobom z toho dôvodu, že molekula DNA je tzv. antiparalelná. Zjednodušene povedané, skladá sa z dvoch vlákien, každé však „beží“ opačným smerom. DNA polymeráza však dokáže pracovať len v jednom smere, čo je v bunke vyriešené elegantným spôsobom. V každom prípade však dochádza k tomu, že je podľa vzoru (pôvodná DNA) vytváraná nová DNA, ktorá je k pôvodnému reťazcu komplementárna. To znamená, že keď je v pôvodnej DNA detegovaná báza adenín, na novú DNA sa pridá nukleotid obsahujúci tymín (a naopak). Pokiaľ bol na vzorovej DNA nájdený napríklad guanín, je na nový reťazec pripojený podľa pravidiel komplementarity cytozínový nukleotid.

Replikácia je v základných rysoch rovnaká u všetkých organizmov a všeobecne je možné jej priebeh rozdeliť do troch základných krokov:

**Iniciácia –** rozpletenie dvojzávitnice DNA, vznik tzv. replikačnej vidlice a naviazanie enzymatického komplexu

**Elongácia –** pridávanie nukleotidov a postup replikačnej vidlice

**Terminácia –** ukončenie replikácie

**4. Štruktúra a typy RNA**

**RNA-je nukleová kyselina tvorená jedným vláknom kovalentne naviazaných ribonukleotidov**

**Chemická štruktúra**

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.

**Typy RNA**

**mediátorová ribonukleová kyselina -** je matricou pre proteosyntézu

**transferová ribonukleová kyselina -** pomerne krátka RNA, ktorá prenáša jednotlivé aminokyseliny na miesto tvorby proteínov v ribozómoch

**ribozomálna ribonukleová kyselina -** nachádza sa ako súčasť ribozómov

**Vznik**

RNA vzniká na jednom z dvoch vlákien DNA v procese, ktorý sa nazýva transkripcia. Prepisovaný reťazec sa nazýva matrica. Aby sa DNA mohla prepísať do RNA, musí byť najprv jej dvojzávitnica rozdelená a vodíkové väzby medzi purínovými a pyrimidínovými bázami prerušené. Na samotnej transkripcii sa podieľa enzým nazývaný RNA-polymeráza. Tá na základe princípu komplementarity pridáva na novovznikajúce vlákno RNA ribonukleotidy, ktoré vzájomne spája fosfodiesterovou väzbou. Reťazec RNA sa postupne predlžuje v smere 5´ → 3´. Pri raste sa RNA postupne oddeľuje od matrice a v mieste oddelenia sa obnovuje dvojvláknová štruktúra DNA.

**5. Transkripcia**

Transkripcia je proces, pri ktorom sa genetická informácia obsiahnutá v DNA prepisuje do poradia nukleotidov v RNA. Prebieha podľa rovnakých princípov ako replikácia, teda párovaním komplementárnych báz. Vždy sa prepisuje iba jedno vlákno DNA.

**Iniciácia transkripcie**

Zahŕňa naviazanie RNA-polymerázy na promótor, ktorý predstavuje presne sekvenčne definovanú oblasť na DNA. Prokaryotický a eukaryotický promótor sa od seba odlišujú zložitosťou aj primárnou štruktúrou. Iniciačná fáza transkripcie končí zahájením syntézy reťazca RNA v smere 5'-3' podľa komplementarity báz len na jednom vlákne opačnej polarity - 3',5', pre ktoré sa používajú pomenovania matricový reťazec (angl. template strand) (Russell, Genetics, 2006), kódujúci reťazec (angl. coding strand) (Lodish, Molecular Cell Biology, 2003) alebo negatívny reťazec (Rosypal, Úvod do molekulární biologie II., 1999). RNA-polymeráza nevyžaduje pre svoju funkciu primer ako substrát.

**Elongácia transkripcie**

RNA-polymeráza postupne pridáva nukleozid-5'-monofosfáty na 3'-koniec reťazca RNA, pričom sa posúva po kódujúcom reťazci DNA, ktorého smer fosfodiesterových väzieb je 3'-5'. Celú molekulu RNA transkriptu syntetizuje jedna molekula RNA-polymerázy. Na rozdiel od replikácie DNA, gén môže byť (a vždy aj je) prepisovaný viackrát, zatiaľčo DNA-polymeráza zreplikuje každý úsek DNA len raz.

**Terminácia transkripcie**

Zastavenie elongácie reťazca RNA na konci génu a vyviazanie RNA-polymerázy z matricového reťazca DNA.

Mnohé transkripty, obzvlášť eukaryotické, sú ďalej upravované (modifikované). Tieto procesy označujeme ako post-transkripčné úpravy. Vtedy sa pôvodná RNA zvykne nazývať primárnym transkriptom a post-transkripčne upravená RNA ako maturovaná RNA.

**6. Translácia**

Translácia je preklad genetickej informácie z poradia nukleotidov v mRNA do poradia aminokyselín v polypeptidovom reťazci prostredníctvom genetického kódu. Aminokyseliny sa na miesto syntézy (do ribozómov) transportujú pomocou tRNA. Druh aminokyseliny určuje kodón mRNA a komplementárny antikodón tRNA. Takže každá tRNA je špecifická pre každú aminokyselinu a spolu nadviazaný vytvárajú aminoacyl-tRNA.

**Fázy translácie**

**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 + už nadviazaný polypeptidový reťazec, na tomto mieste bielkovina rastie

**Iniciácia translácie**

Translácia začne, keď sa posunom na peptidylové miesto väzby dostane iniciačný kodón molekuly mRNA, u eukaryotických buniek je to AUG, na ktorý sa naviaže iniciačná tRNA s antikodónom UAC s nadviazanou iniciačnou aminokyselinou, metionínom.

**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 (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.

**8.Genetický kód**

Genetický kód je sústava biologicky podmienených pravidiel (pozostáva zo 64 kodónov), podľa ktorých sa k jednotlivým kodónom priraďujú určité proteinogénne aminokyseliny. Poradie nukleotidov v nukleových kyselinách tak riadi poradie aminokyselín v molekule bielkoviny. Nukledotidy v RNA existujú 4, adenín (A), guanín (G), cytozín (C) a uracil (U). V prípade DNA je namiesto uracilu – tymín (T). V genetickom kóde kódujú tri bázy, tvoriace kodón, 1 aminokyselinu.

**Vlastnosti genetického kódu**

**Tripletový –** čítame vždy trojice AUG/ CCC

1 aminokyselina kóduje trojica- nukleoidov- triplet

Triplet predstavuje kódové slovo- kodón ktorý určuje zaradenie 1 aminokyseliny do polypeptidového reťazca

**Lineárny-** čítame po poradí , nepreskakujeme

Neprekrývajúci- každý nukleoid je súčaťou 1 kodónu

1 nukleoid nemôže byť v 2 tripletoch

Napr. máme / AUG/CCC/ GG – C nemôžeme prečítať pri GG lebo v predchádzajúcom už máme /CCC/

**Degenerovaný-** neplatí,že 1 aminokyselina je kódovaná 1 tripletom

Na vyskladanie potrebujeme 23 rôznych aminokyselín

U nás sa môže poskladať až 64 trojíc

Niektoré aminokyseliny sú kódované 2,3,4 tripletmi

**Univerzálny-** jednotlivé kodóny majú rovnaký kódujúci zmysel. Platí pre všetko živé na Zemi až na drobné výnimky.

**9. Diferenciácia buniek. Dediferenciácia 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, zánik bunky ( apoptóza)**

- 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

**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
* 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. ...
* 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 (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 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 |

**11. Zákonitosti delenia buniek- priame a nepriame bunkové delenie**

**Amitóza- priame bunkové delenie**

**Mitóza nepriame bunkové delenie**

**Meióza- nepriame bunkové delenie**

**12. Zákonitosti delenia buniek – mitóza – nepriame bunkové delenie**

**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

**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, crossing-over**

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

**Crossing-over**

K tomuto procesu dochádza v pachyténnom štádiu počas profázy I. meiotického delenia. Princípom je párovanie homologických chromozómov počas I. meiotického delenia, čiže tvorba takzvaných bivalentov. Tu sa nesesterské chromatidy homologických chromozómov prekrížia a vytvárajú medzi sebou spojenia. Následne dochádza k zlomom v týchto spojeniach, ale tak, že sa vymenia zodpovedajúce si (homologické) úseky.

Miesta, kde dochádza k prekríženiu, zlomom a výmene častí chromatíd homologických chromozómov, sa nazývajú chiazmy.

Dôsledkom crossing overu je rozštiepenie spojenia susedných génov a vznik nových spojení, čiže nových kombinácii usporiadania génov. Dochádza k vzniku rekombinantných gamét (to znamená gamét s nie pôvodným genotypom rodičov; s neparentálnou kombináciu génov).

Frekvencia tohoto procesu závisí od vzdialenosti génov na chromozóme. Platí, že čím bližšie pri sebe sa gény nachádzajú, tým je ich väzba silnejšia a je menšia pravdepodobnosť ich rozdelenia medzi dva rôzne homologické chromozómy. Priebeh crossing overu na určitom mieste chromozómu vplýva obmedzujúco na možnosť vzniku ďalšieho crossing overu blízkych oblastiach. Tento opisovaný jav nazývame interferencia.

**14. 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

**15. 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

2. **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.

**16. 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

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

**17. Základy cytogenetiky – viď papier**

**18. Morfológia chromozómov- ultraštruktúra a makroštruktúra 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*

**19.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*

**20. 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)

**21. 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
* V **telových (somatických) bunkách** človeka sa nachádzajú **2 chromozómové sady (2n)**, označujú sa ako **diploidné bunky**. **V telových bunkách človeka je prítomných 46 chromozómov v 23 pároch.** V týchto bunkách sa chromozómy nachádzajú vždy pároch a pochádzajú od obidvoch rodičov.
* **Pohlavné bunky (gaméty)** obsahujú len **1 chromozómovú sadu (n)** a označujú sa **haploidné bunky. Pohlavných bunkách človeka je prítomných len 23 chromozómov.**
* **Rozdelenie chromozómov:**
* **1. podľa tvaru a obsahu gémov**
* **a) homologické chromozómy** – dvojica chromozómov tvoriacich pár s rovnakých tvarom, veľkosťou a rovnakým genetickým obsahom (rovnakými génmi, nie alelami)
* **b) nehomologické chromozómy** – chromozómy líšiace sa tvarom, veľkosťou a genetickým obsahom. Väčšinou sú to chromozómy rôznych párov.
* **2. podľa informácií determinujúcich pohlavie**
* **a) autozómy** (nepohlavné chromozómy) – prvých 22 chromozómových párov v telovej bunke alebo prvých 22 chromozómov v gaméte. Vyskytujú sa v homologických pároch.
* **b) gonozómy** (pohlavné chromozómy) – posledný 23. chromozómový pár. Podľa tvaru jedného z chromozómov sa určuje ženské a mužské pohlavie u človeka. Netvoria homologické páry.
* **3. podľa uloženia centroméry**
* **a) metacentrické (rovnoramenné)** – centroméra je uložená približne v strede
* **b) submetacentrické (nerovnoramenné)**
* **c) akrocentrické** – centroméra sa nachádza takmer na konci chromozómu
* **d) telocentrické** - centroméra sa nachádza na konci chromozómu

**22. 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**

Mendelove zákony platia iba za podmienok:

1. znak musí byť monogénny

2. sledovaný znak je kódovaný na autozóme

3.ak sledujeme viac ako 1 znak, tak gény ktoré ich kódujú musia byť lokalizované na rôznych chromozómoch

4. 1 gén je dominantný a druhý je recesívny

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.

**24.Interakcie génov – alelových a nealelových**

**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

**25. 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 aleb 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. Gonozomálny 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.

**27. 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**

**28. 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.

**29. 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.

**30. 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

**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

**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

**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

**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

**31.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 vyplývaz ich označenia – chronická externá oftalmoplégia plus (KS/CE OP) syndrómy...

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

**32. 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.

**33. 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.

**34. Štruktúrne 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.).

**Inzercia**: 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.

**35. 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.

**36. 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.

**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.

**Drogy.**

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.

**37. 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.

**38. 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.

**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

**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...**

**39. 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.

**40.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.

**41 /42. 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

**43. 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

**44. 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.

**45. 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.

**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*.

**46. 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.

**47. 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

**Balansovaný polymorfizmus**

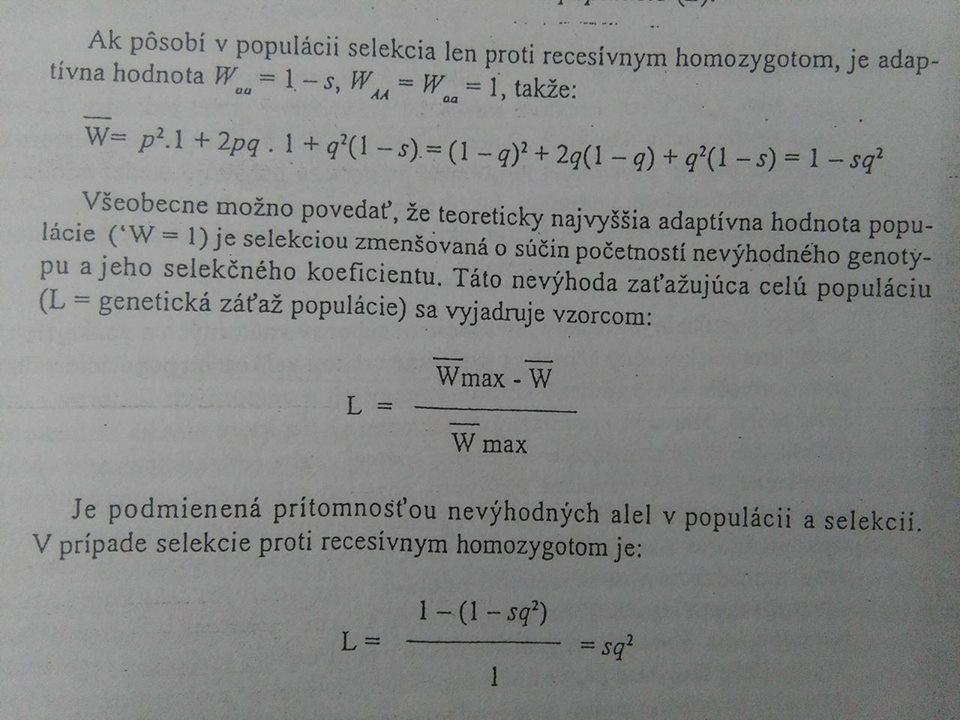
* heteróza (heterózny efekt) - heterozygotný genotyp je pre jednotlivca výhodnejší než homozygotný, lebo u heterozygótov zostávajú fenotypovo nevyjadrené nevýhodné a škodlivé recesívne alely.
* Na úrovni populácie sa heterózny efekt prejavuje prevahou heterozygótov nad homozygotmi – *preferencia heterozygotov*
* 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.

**48. 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.