

CHROMOZÓMOVÉ MUTÁCIE A ICH DÔSLEDKY

Genetika I

RNDr. Regina Sepšiová, PhD.

- **Cytogenetika**- vedná disciplína, ktorej náplňou
je štúdium chromozómov

- chromozómy objavené v pol. 19 stor.
(K. W. von Nägeli)

- chromozómy- nositele genetickej informácie-
zvýšený záujem o ich štúdium

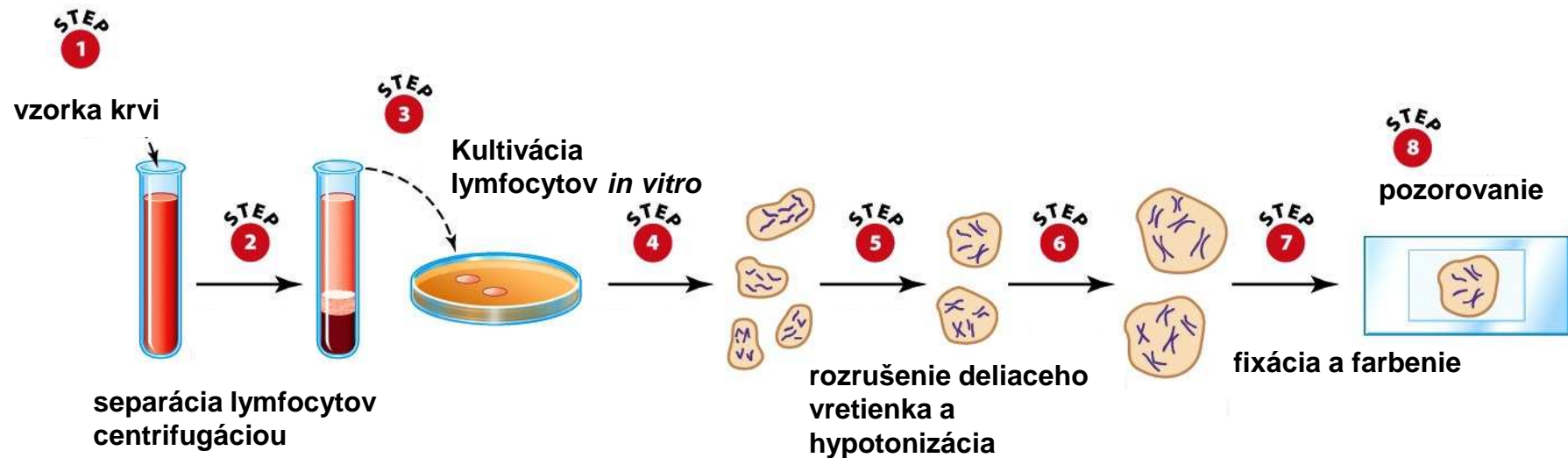
- rozvoj cytogenetiky po objavení farbiacich
techník a zlepšení konštrukcie mikroskopov

ZÁKLADNÁ OSNOVA PREDNÁŠKY

- **Cytogenetické metódy vizualizácie chromozómov**
- **Chromozómové mutácie (aberrácie):**
 - zmeny počtu chromozómov
 - zmeny v štruktúre chromozómov-
(chromozómové prestavby)

ANALÝZA CHROMOZÓMOV

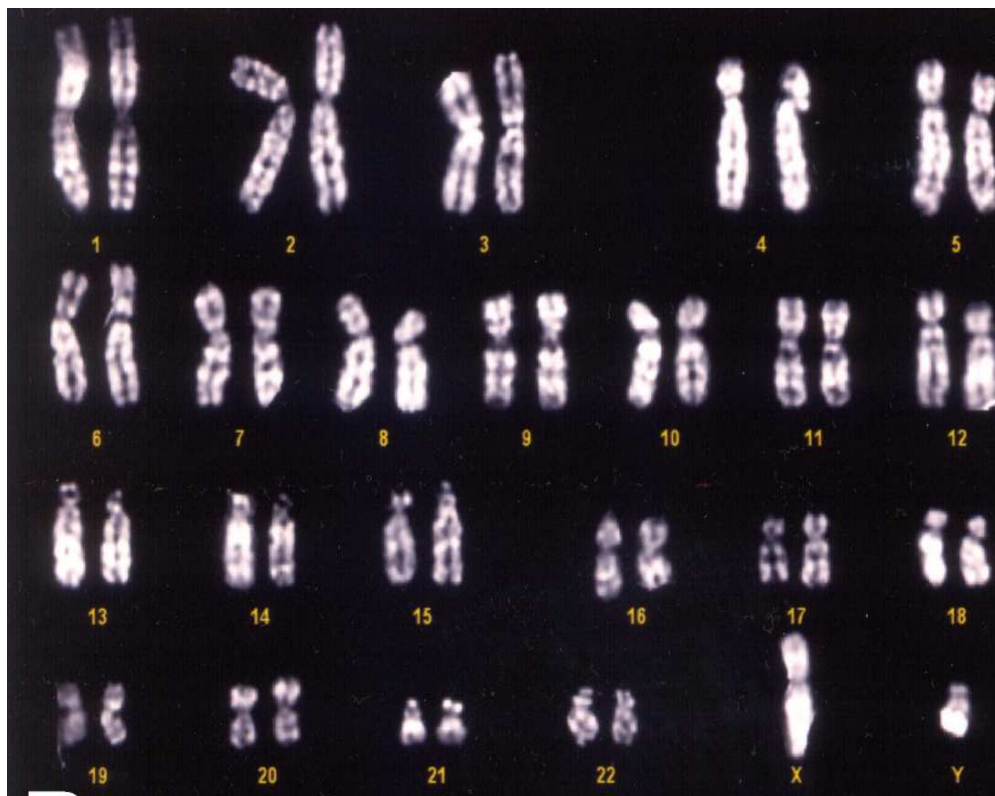
- chromozómy sú ideálne viditeľné v **mitóze**, pozorovanie závislé od dostupnosti deliacich sa buniek



Techniky farbenia chromozómov

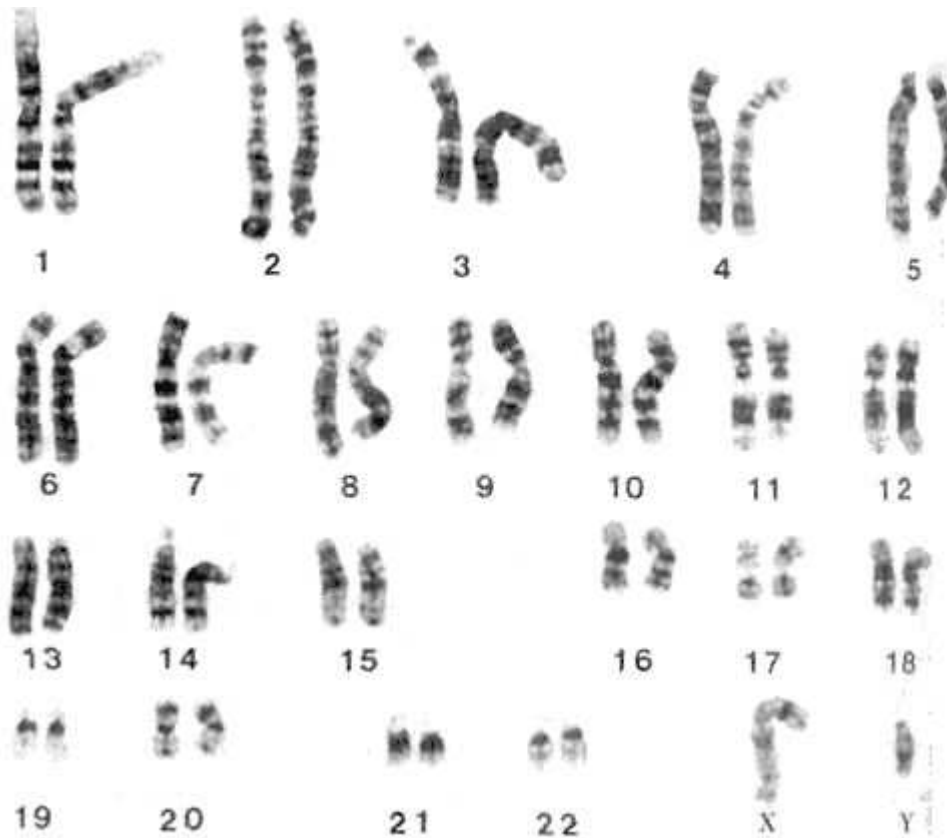
- prvé techniky- Feulgenova reakcia, acetokarmín
(homogénne zafarbený celý chromozóm)
- diferenciálne farbenie chromozómov-
tzv. **prúžkovacie techniky**

Q-prúžkovanie (Q-banding)



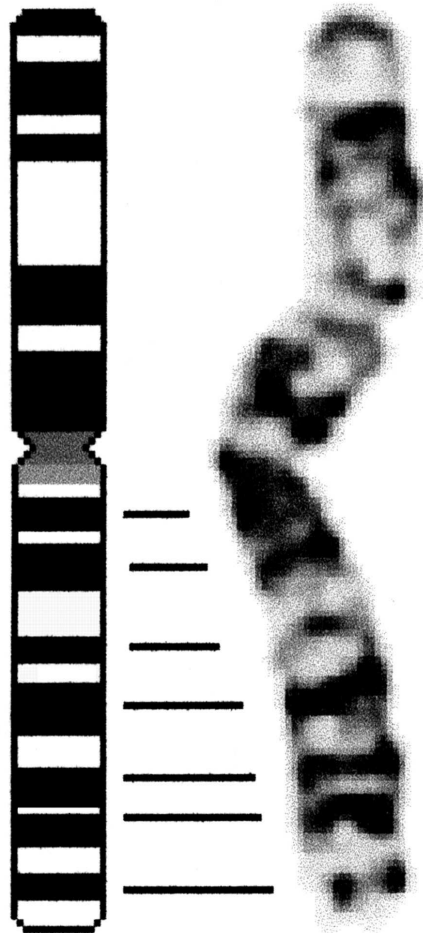
- fluorescenčné farbivo **chinakrín**
- úseky bohaté na AT sa farbja intenzívnejšie

G-prúžkovanie (G-banding)



- farbivo **Giemsa**, predtým trypsinizácia chromozómov
- tmavý heterochromatín, svetlejší euchromatín

IDIОGRAM



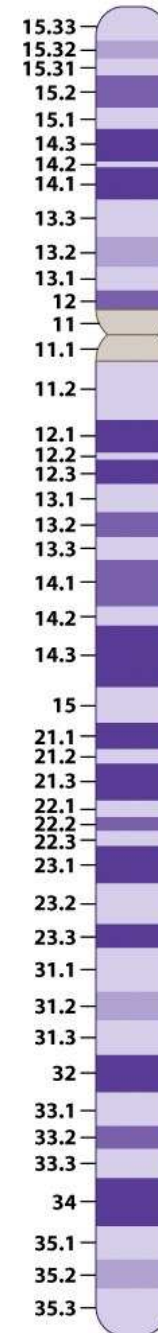
**ľudský
chromozóm 5**

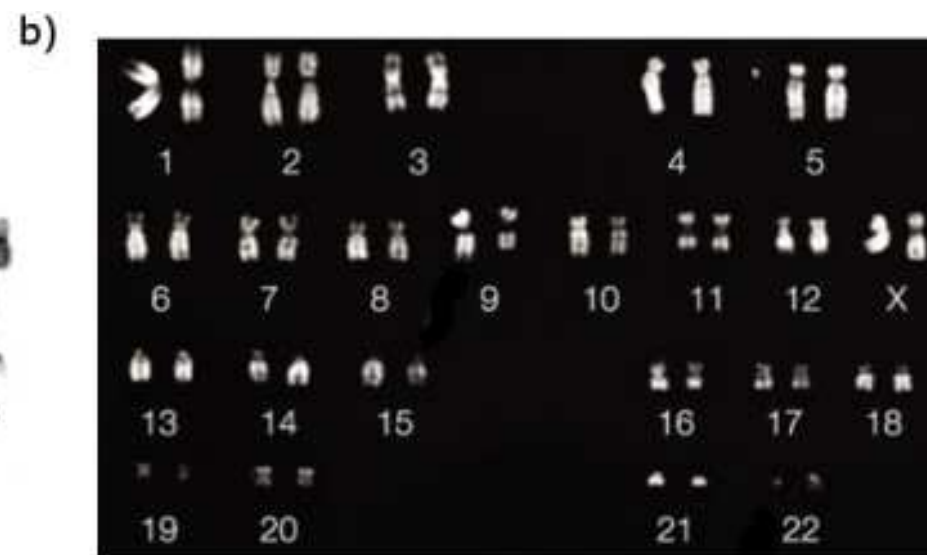
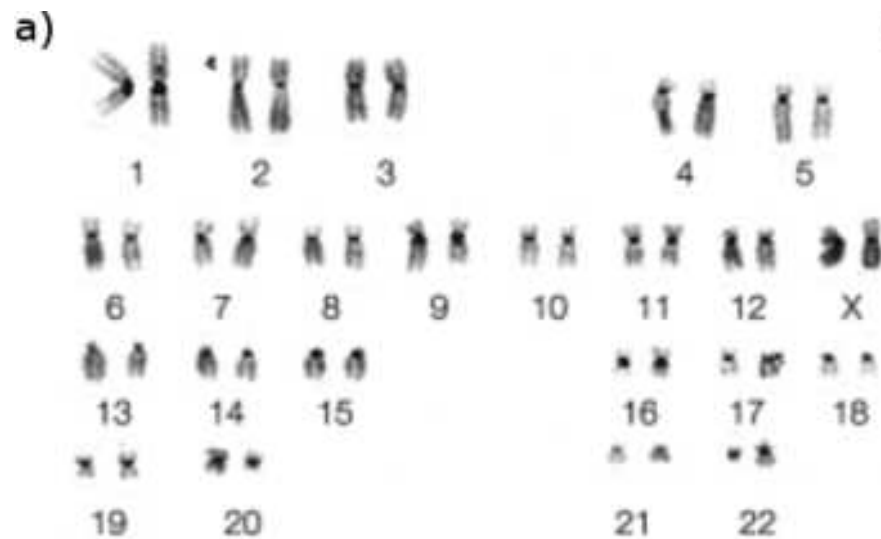
oblasti
podoblasti
průžky

napr. 5q12.1

p

q

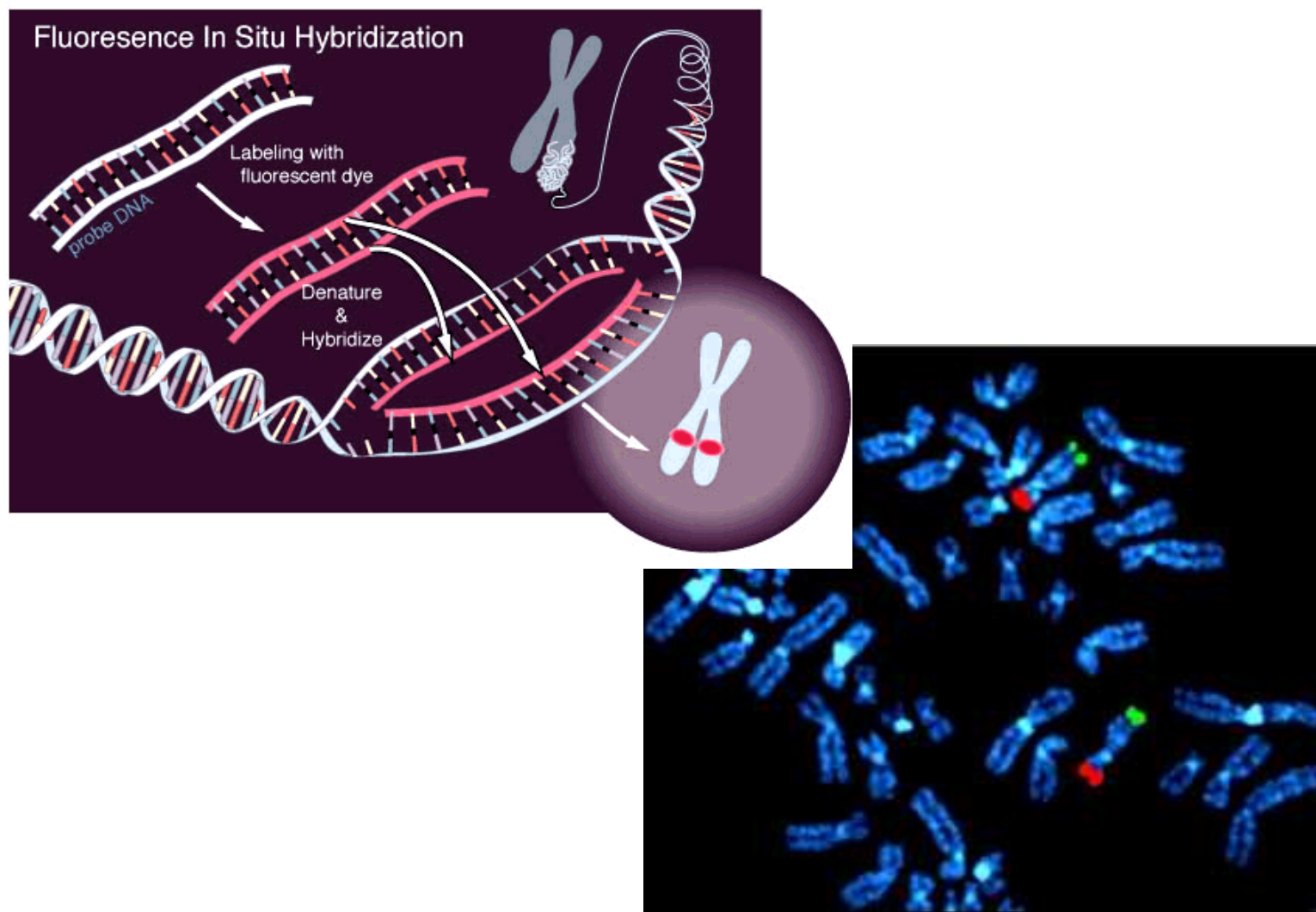




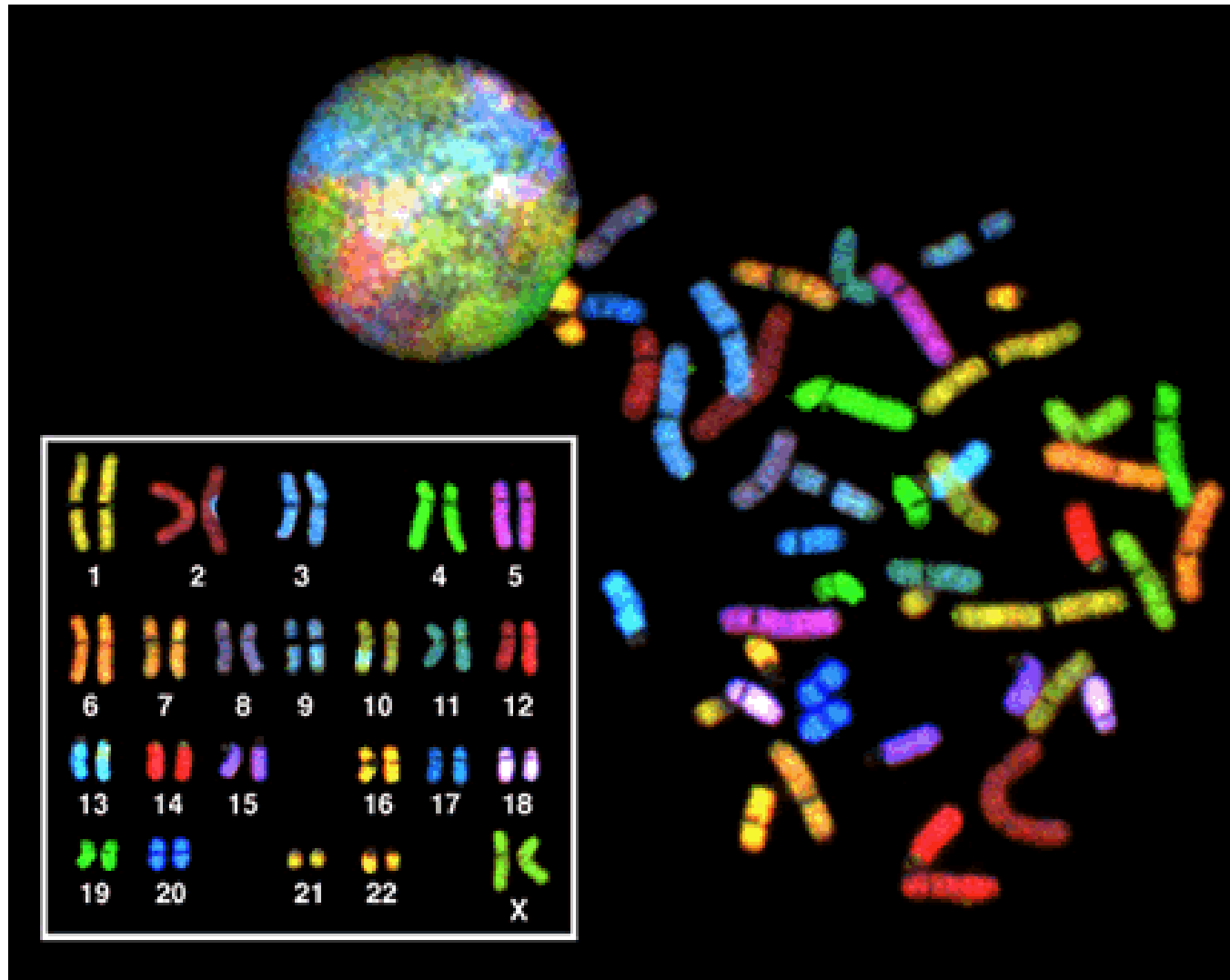
R-průžkovanie

C-průžkovanie

FISH- fluorescenčná *in situ* hybridizácia



„Maľovanie“ chromozómov (chromosome painting)



ZÁKLADNÁ OSNOVA PREDNÁŠKY

- **Cytogenetické metódy vizualizácie chromozómov**
- **Chromozómové mutácie (aberrácie):**
 - zmeny počtu chromozómov
 - zmeny v štruktúre chromozómov-
(chromozómové prestavby)

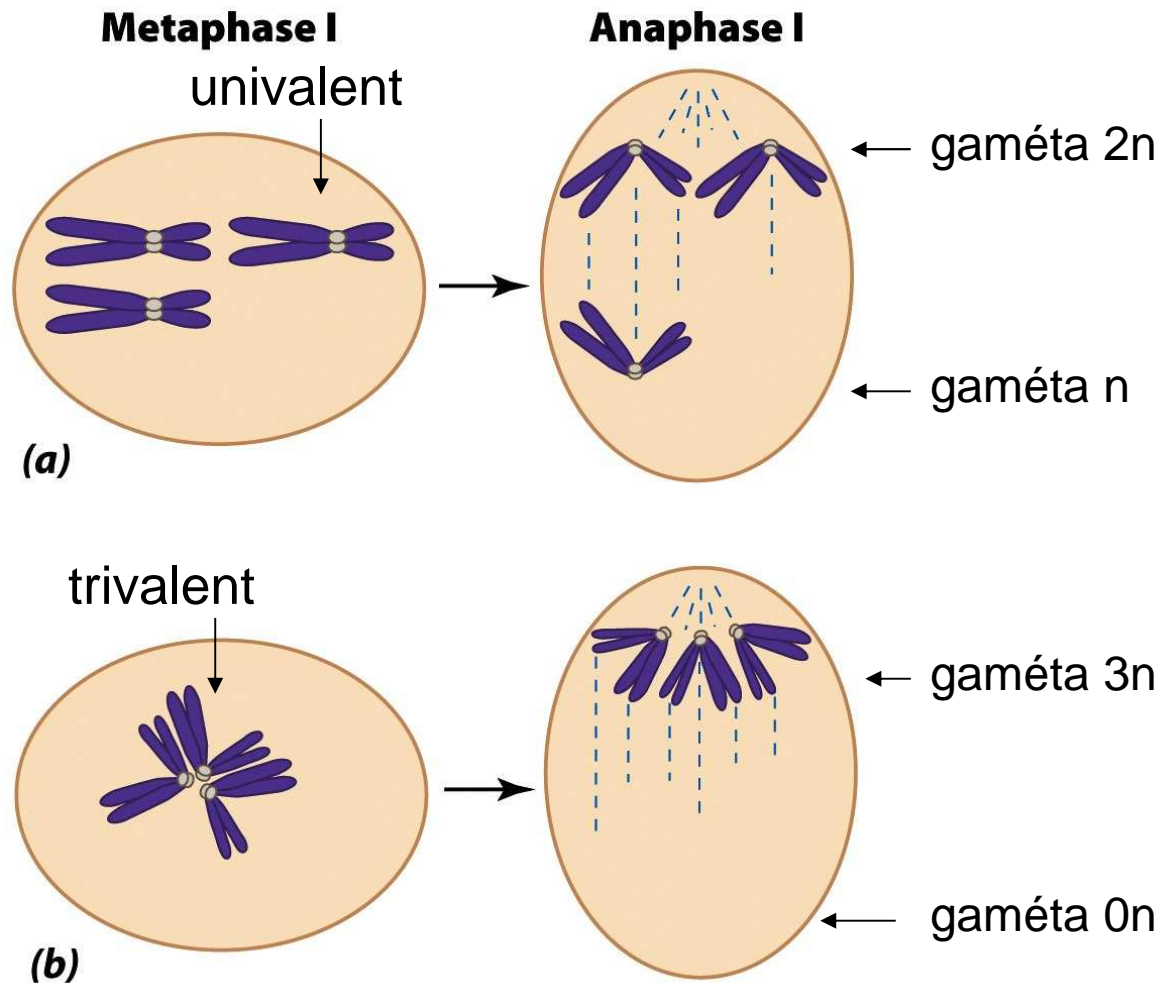
ZMENY POČTU CHROMOZÓMOV- zmeny ploídie

- **euploídia**- stav s kompletnou sadou chromozómov
- **polyploídia** - zmnoženie celej sady chromozómov
($3n$, $4n$, $6n...$)
- **aneuploídia**- zmeny v počte 1 alebo viacerých
chromozómov, zmena len časti genómu
($2n+1$, $2n-1,...$)

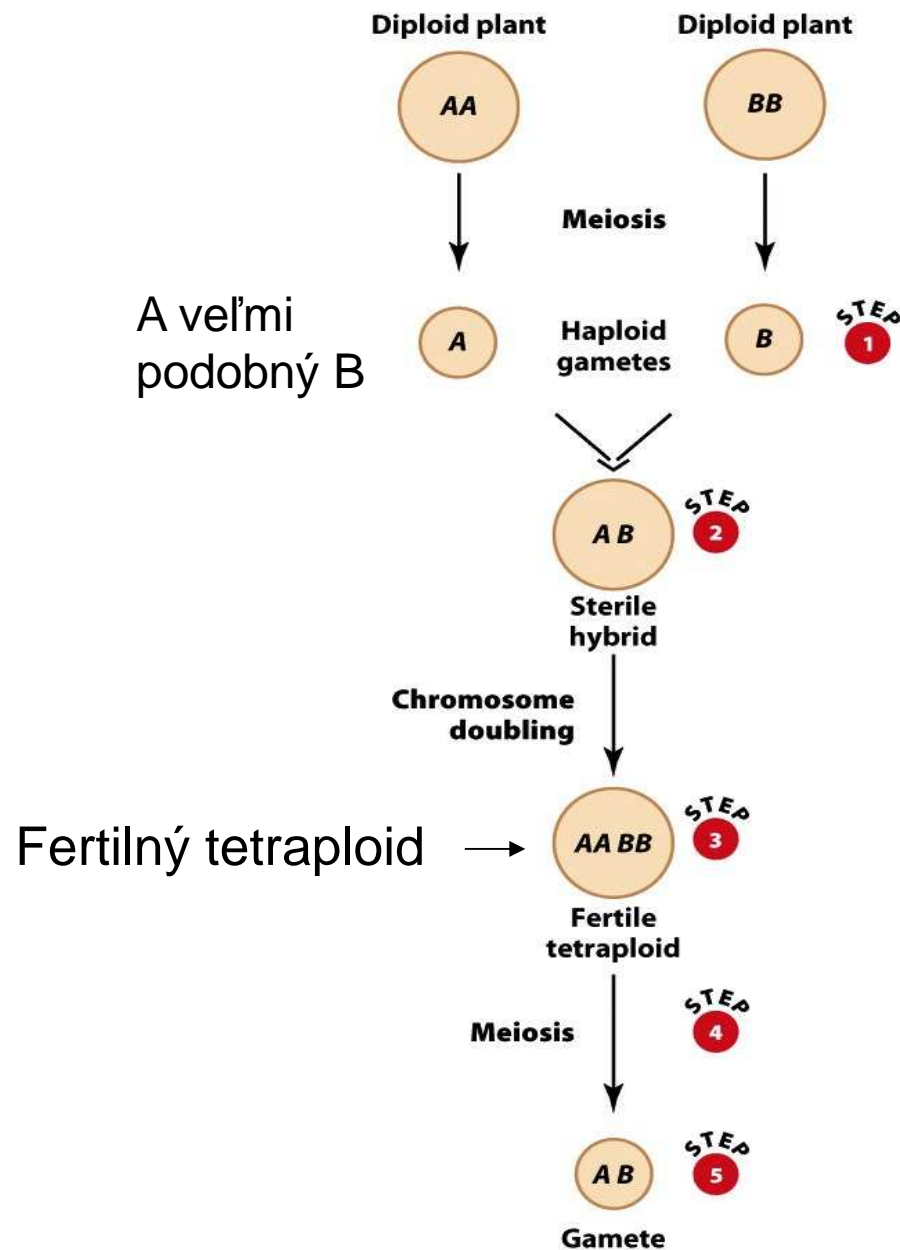
POLYPLOÍDIA



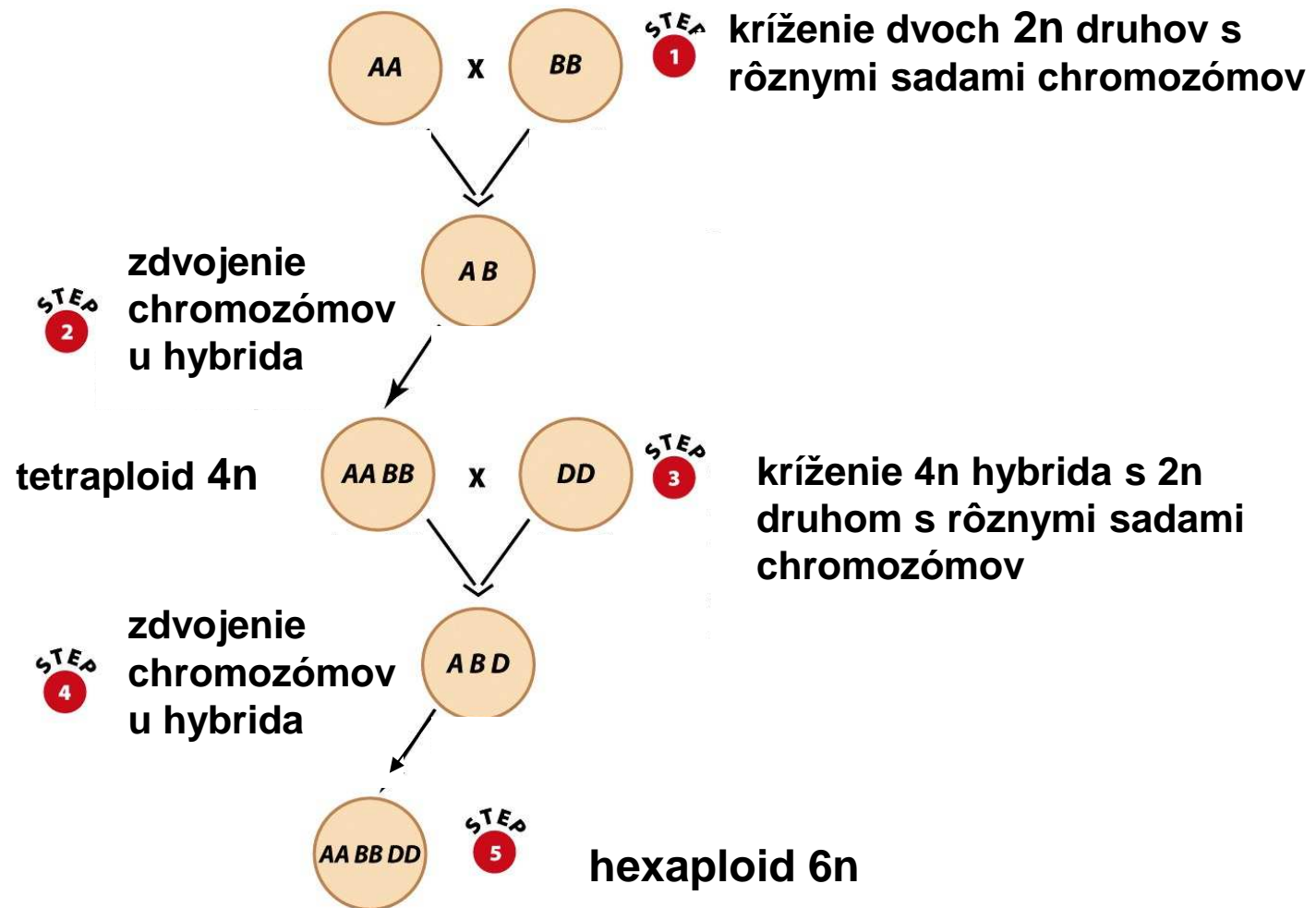
Segregácia chromozómov v meióze u triploidov



Hybridizácia 2 geneticky príbuzných druhov (vzdialená hybridizácia)



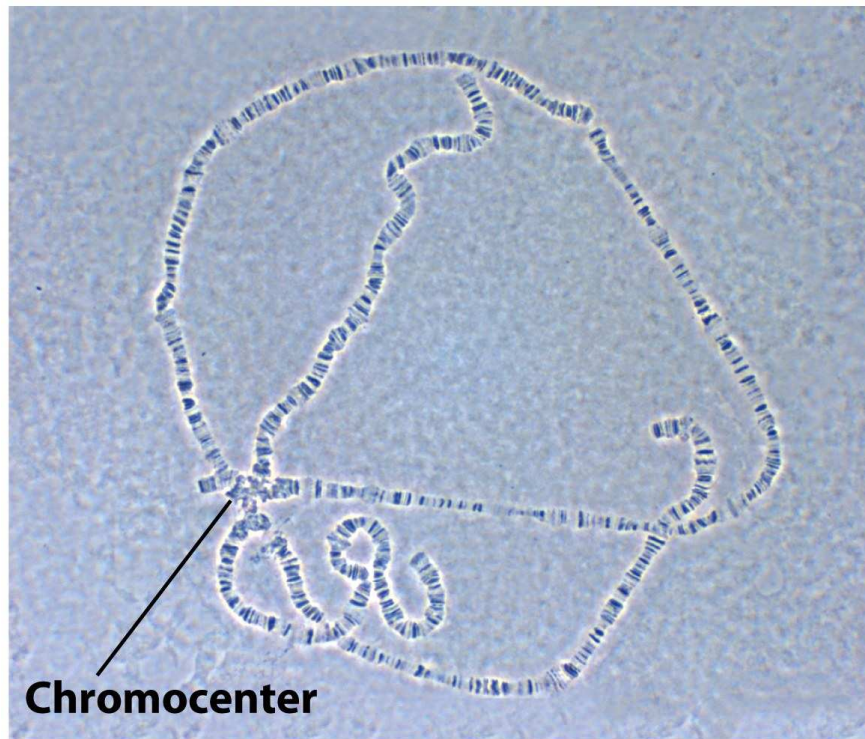
Pôvod hexaploidnej (6n) pšenice



- **alopolyploidi**- polyploidní jedinci, ktorí vznikli krížením medzi rôznymi druhmi
- **autopolyploidi**- polyploidní jedinci, ktorí vznikli zdvojením chromozómov toho istého druhu, znásobením vlastného genómu
- kľúčovým bodom pri polyploidii je **znásobenie počtu chromozómov**- delenie jadra bez cytokinézy (endomitóza), splynutie gamét s neredukovaným počtom chromozómov,...

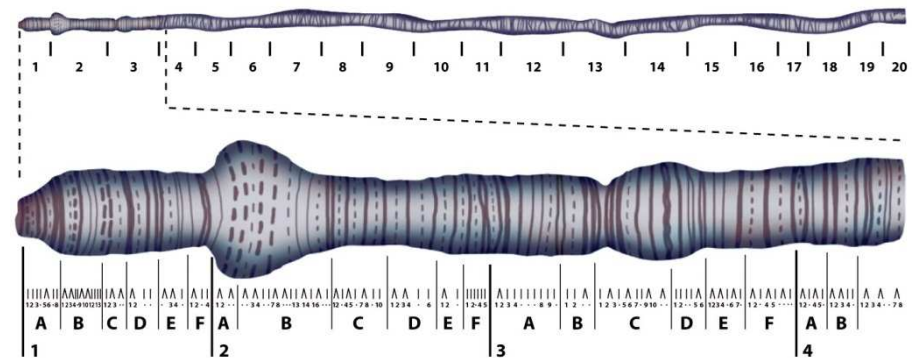
Polyploidia v živočíšnej ríši

Polyténne chromozómy u *Drosophila melanogaster*



slinné žľazy lariev
drozofily

pribl. 9 cyklov replikácie
bez rozdelenia chromatíd
(polyténia)

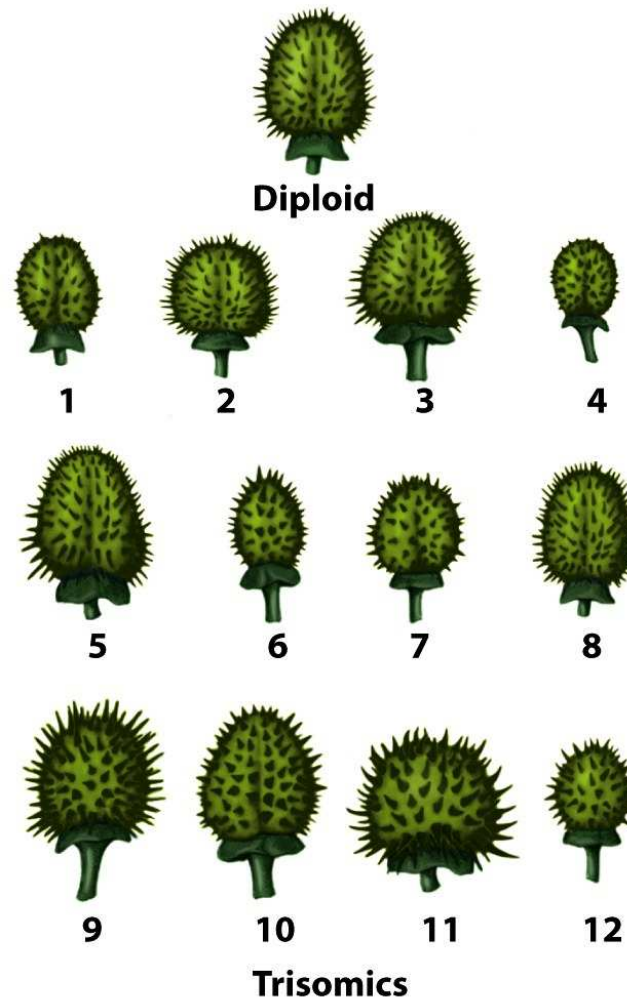


ZMENY POČTU CHROMOZÓMOV- zmeny ploídie

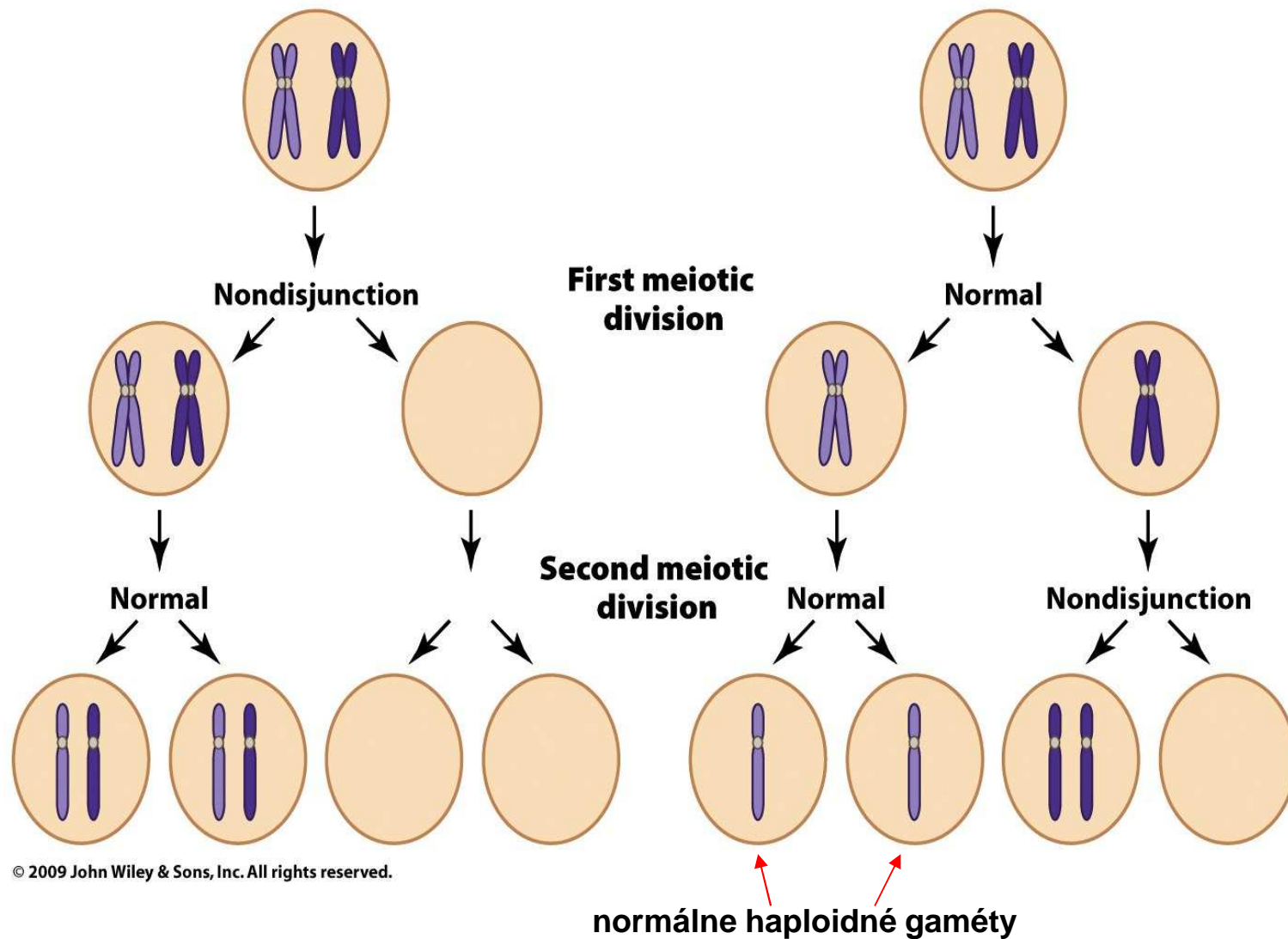
- **euploídia**- stav s kompletnou sadou chromozómov
- **polyploídia** - zmnoženie celej sady chromozómov
- **aneuploídia**- zmeny v počte 1 alebo viacerých chromozómov (zmena len časti genómu)
 - **hypoploídia**- stav, kedy organizmu chýba niektorý chromozóm
 - **hyperploídia**- stav s nadpočetným chromozómom

ANEUPLOÍDIA U RASTLÍN

Príklad: *Datura stramonium*



NONDISJUNKCIA CHROMOZÓMOV V MEIÓZE

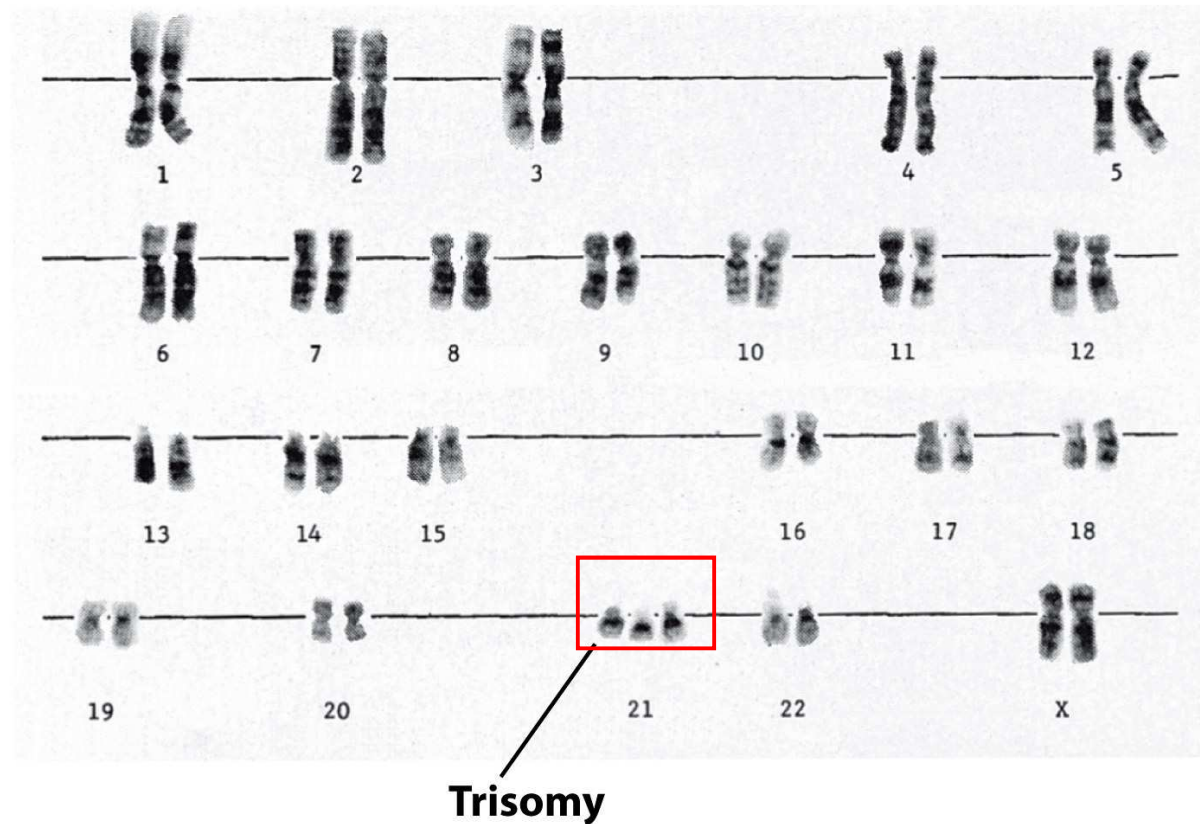


DOWNOV SYNDRÓM

- trizómia chromozómu 21

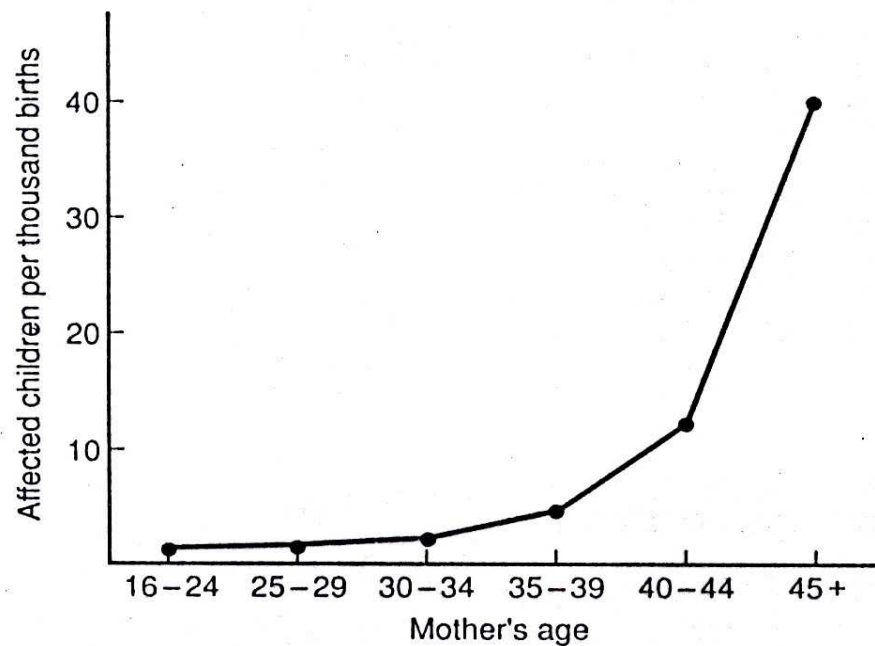


47, XX,+21



- výskyt 15 z 10 000 živonarodených detí

Frekvencia výskytu Downovho syndrómu v závislosti od veku matky



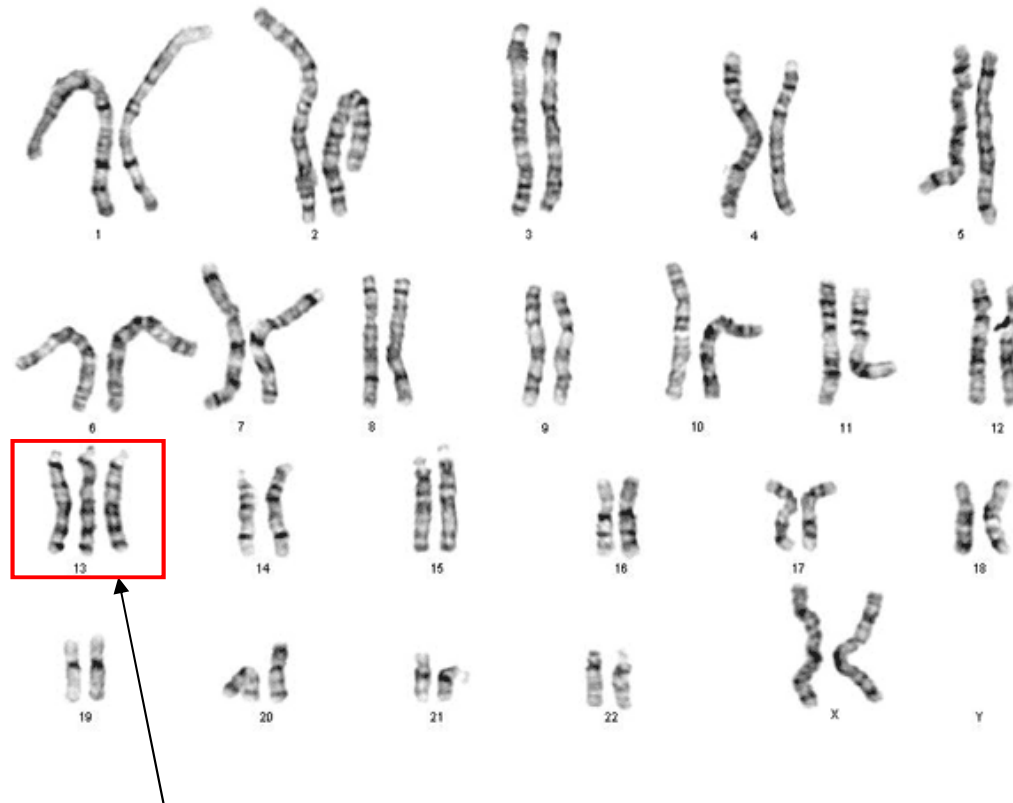
Number per thousand		
16-24	1/1700	0.58
25-29	1/1100	0.91
30-34	1/770	1.30
35-39	1/250	4
40-44	1/80	12.5
45+	1/25	40

EDWARDSOV SYNDRÓM

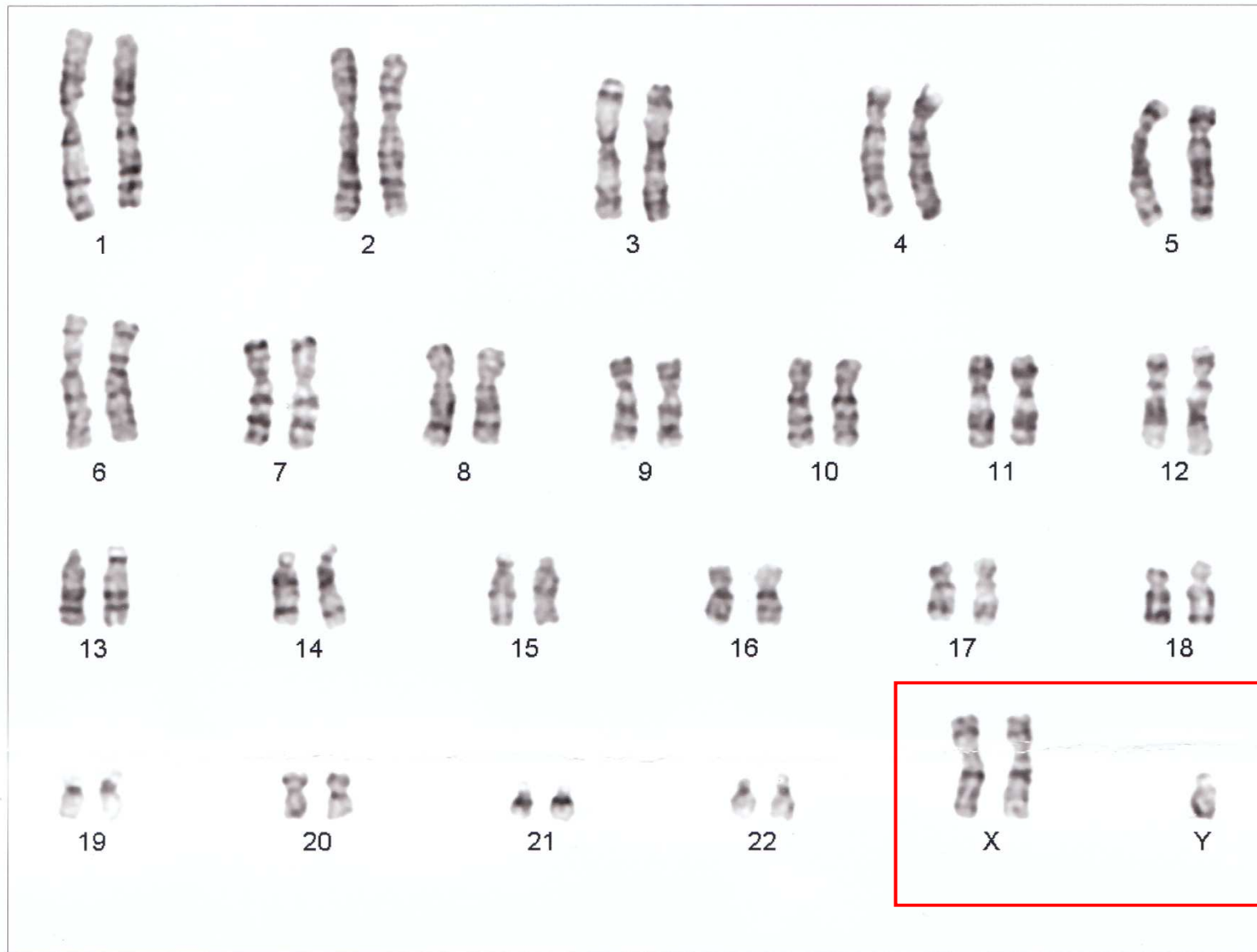


- trizómia chromozómu 18 (47, XY, +18)
- výskyt 3 z 10 000 živonarodených detí

PATAUOV SYNDRÓM



- trizómia chromozómu 13 (47, XX, +13)
- výskyt 2 z 10 000 živonarodených detí



TRIZÓMIA POHLAVNÝCH CHROMOZÓMOV

- **47, XXY- Klinefelterov syndróm**, fenotypovo muži, s niektorými sekundárnymi ženskými pohlavnými znakmi
- **47, XXX- (triple X)**, dva X chromozómy inaktivované, mierna mentálna retardácia a znížená fertilita
- **47, XYY-** vyšší vzrast, málo odlišný od 46, XY
- Iné typy zriedkavejšie: 48, XXXY, resp. 49, XXXXY

MONOZÓMIA

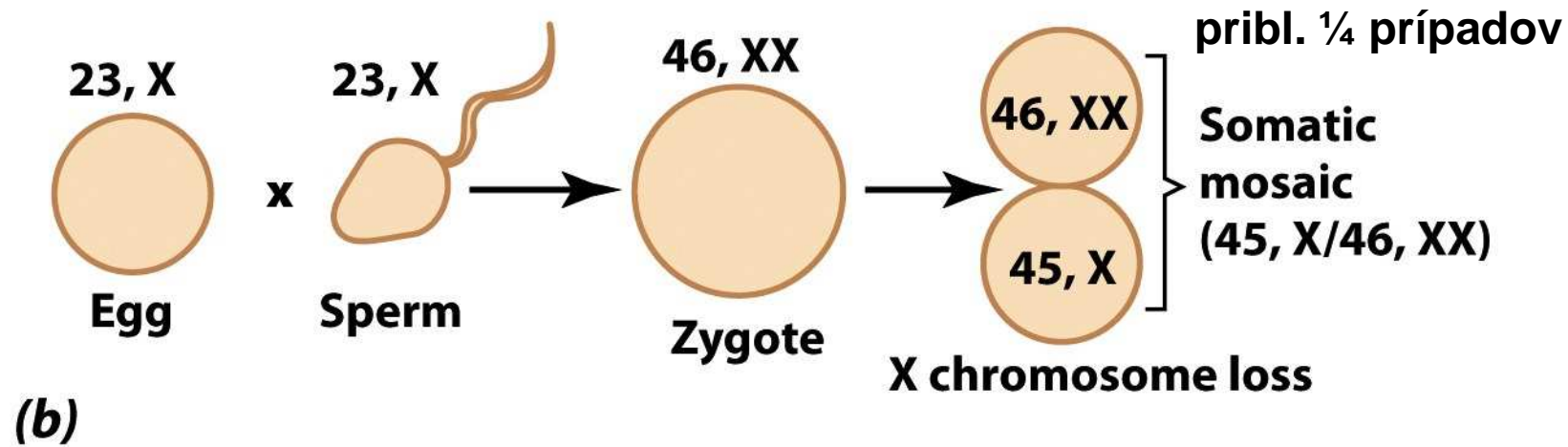
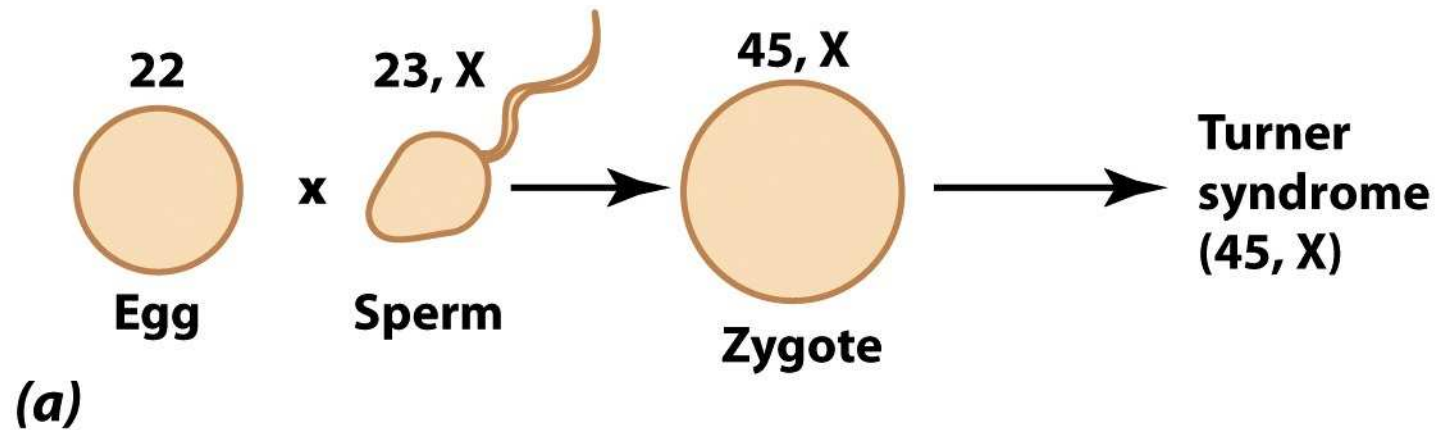
- strata 1 chromozómu v karyotype diploidného jedinca
($2n-1$)
- **45, X0, resp. 45,X- Turnerov syndróm-** v roku 1938

popísal Henry H. Turner



- ženy s malou postavou, slabší
prejav sekundárnych pohlavných
znakov, dysgenéza gonád,
sterilita

Možnosti vzniku monozómie pri Turnerovom syndróme

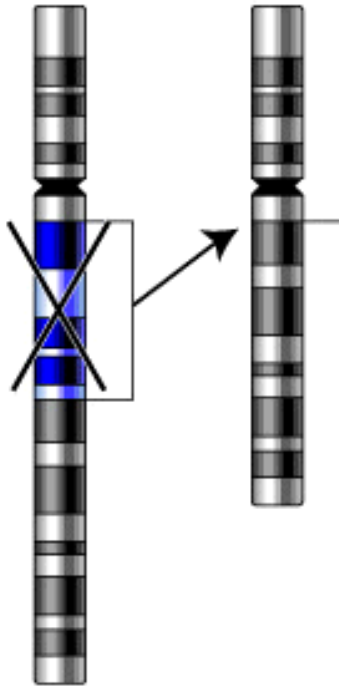


- mozaika XX/X0 u *Drosophila melanogaster*-
gynandromorfizmus- jedinci vykazují z části samičí,
z části samčí fenotyp

ZÁKLADNÁ OSNOVA PREDNÁŠKY

- **Cytogenetické metódy vizualizácie chromozómov**
- **Chromozómové mutácie (aberrácie):**
 - zmeny počtu chromozómov
 - zmeny v štruktúre chromozómov-
(chromozómové prestavby)
- delécie, duplikácie, inverzie, translokácie

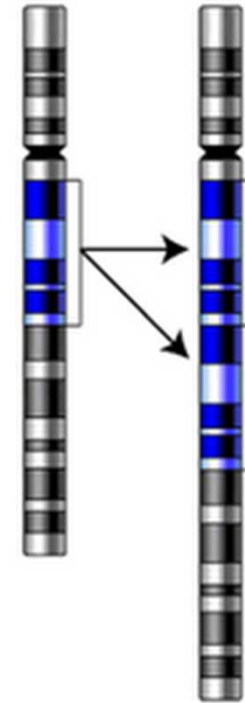
DELÉCIE A DUPLIKÁCIE



delécia

- terminálna
- intersticiálna

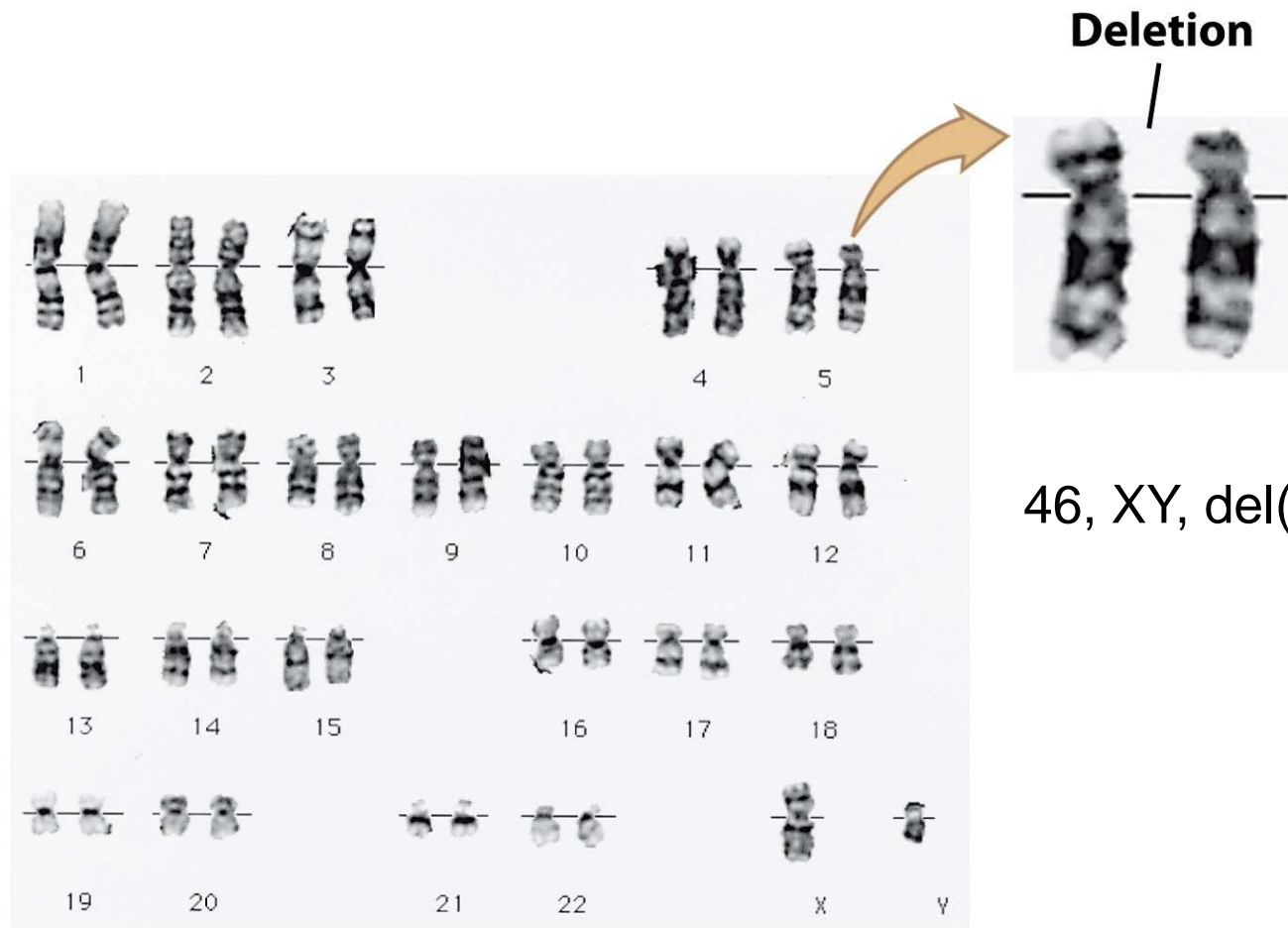
▪ miera fenotypového prejavu závisí od **rozsahu** delécie, resp. duplikácie a od **obsahu genetického materiálu** v danom úseku



duplikácia

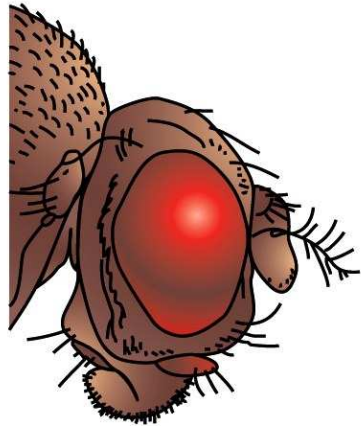
„Cri-du-chat“ syndróm

- delécia na krátkom ramene chromozómu 5

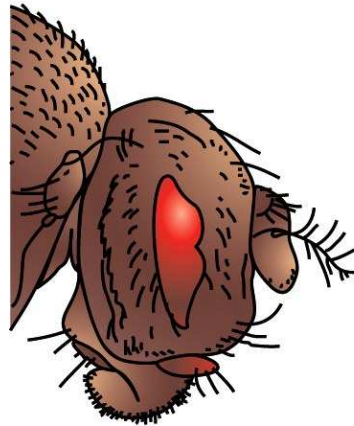


46, XY, del(5)(p14)

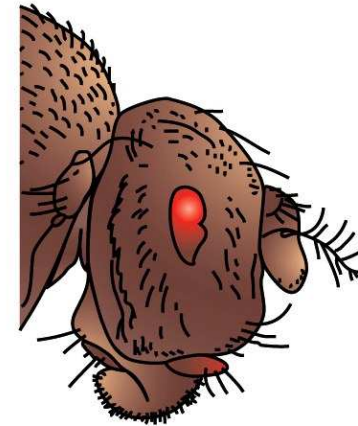
Duplikácia segmentu X chromozómu u *D.m.*



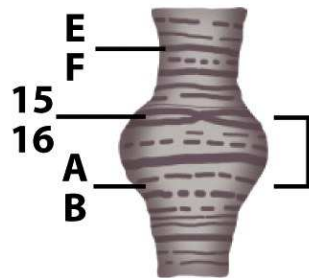
Wild-type



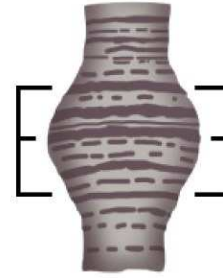
Bar



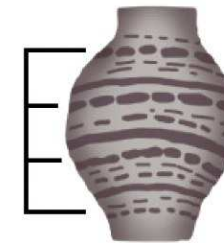
Double bar



Normal

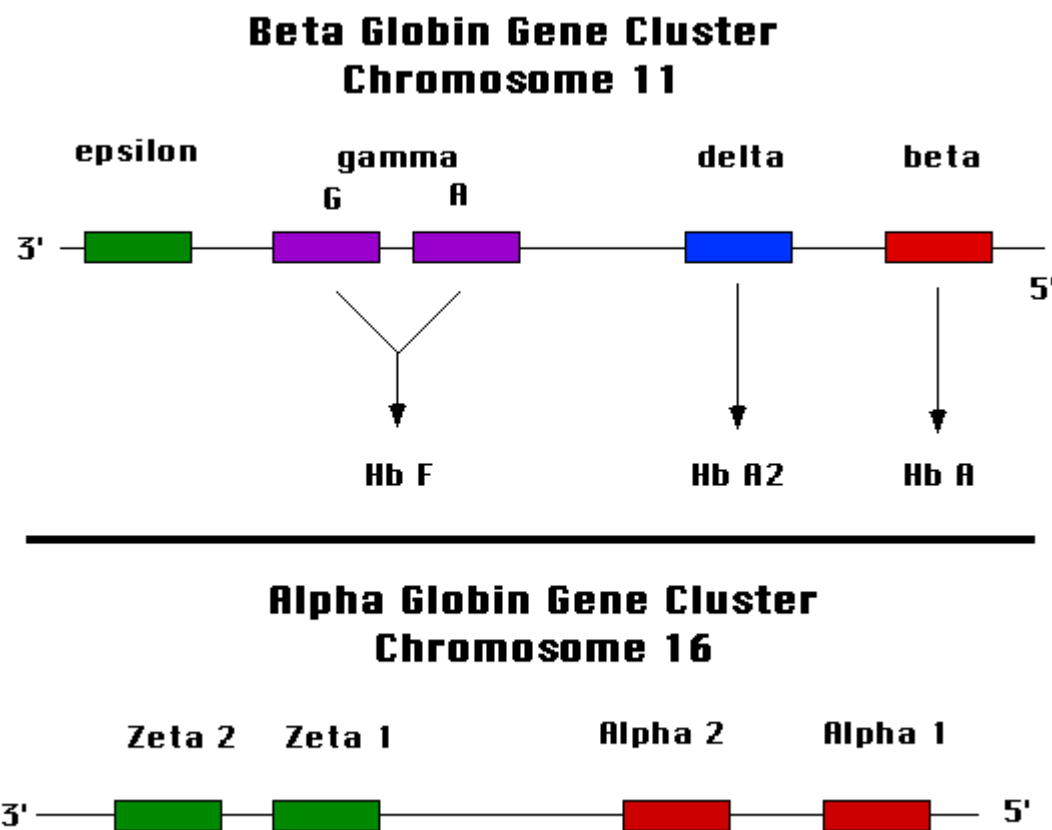


Duplication



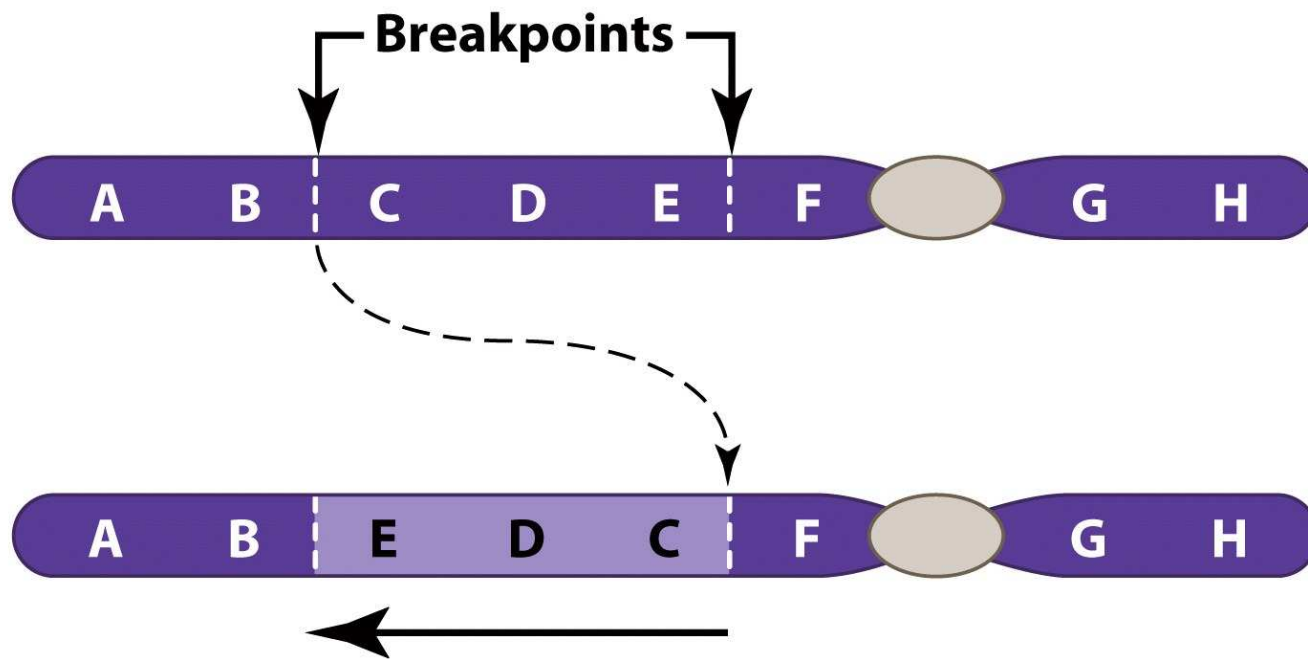
Triplication

Duplikácia globínových génov v genóme človeka



INVERZIA

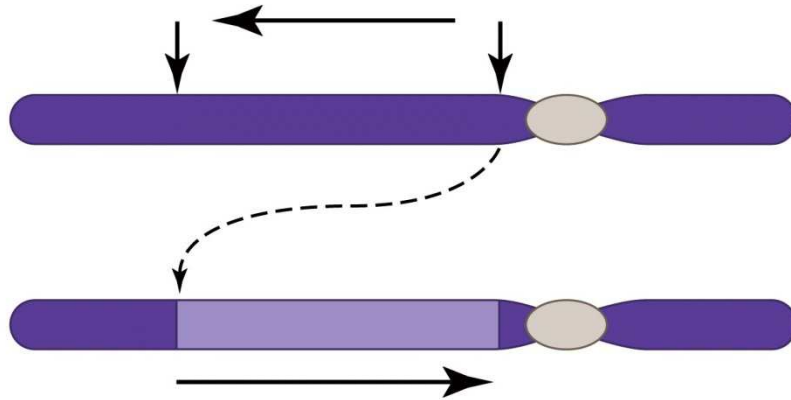
Normal chromosome



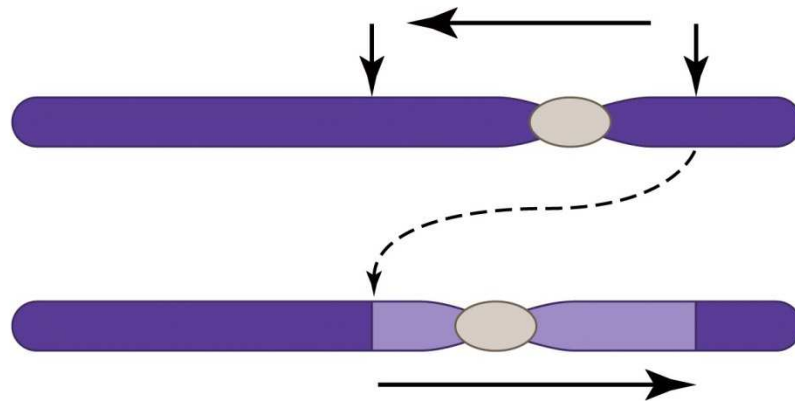
Inverted chromosome

Paracentrická a pericentrická inverzia

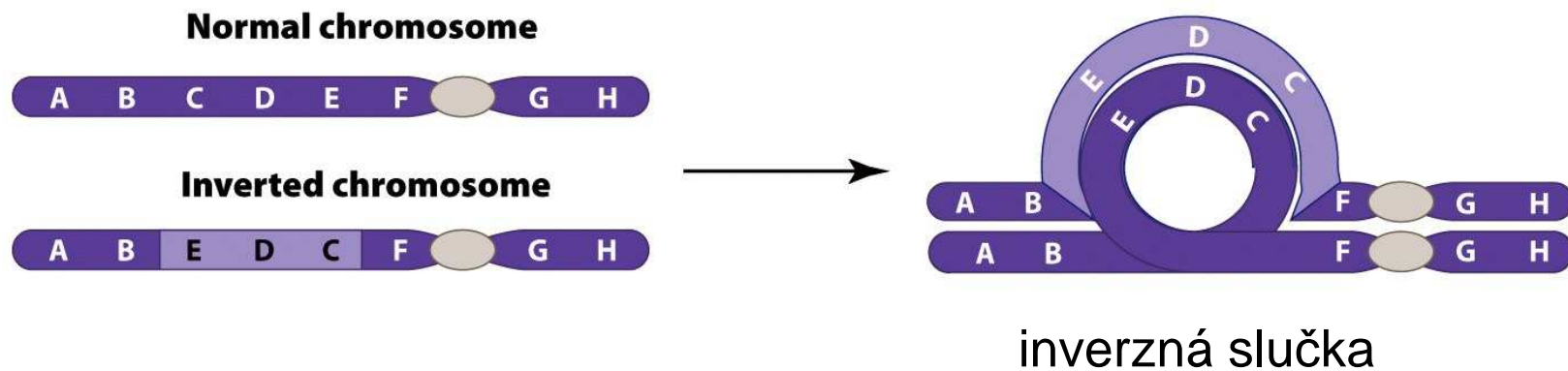
Paracentric inversion—excludes centromere.



Pericentric inversion—includes centromere.



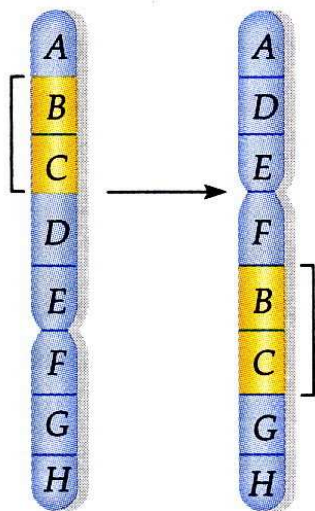
Párovanie normálneho chromozómu a chromozómu s inverziou v meióze



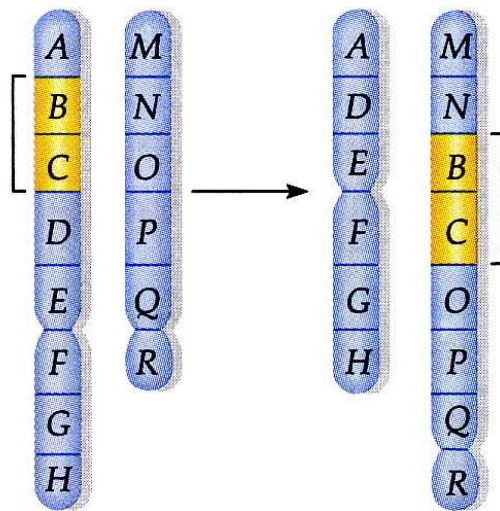
TRANSLOKÁCIA

- premiestnenie, resp. výmena časti chromozómu medzi 2 chromozómami (spravidla nehomologickými)

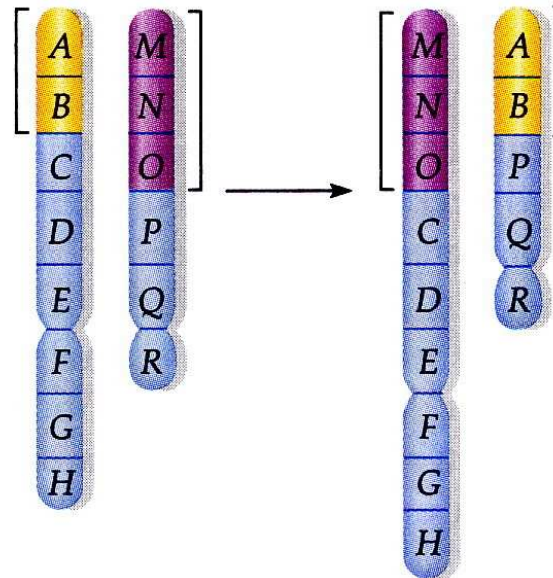
Intrachromozomálna translokácia



Nereciproká interchromozomálna translokácia

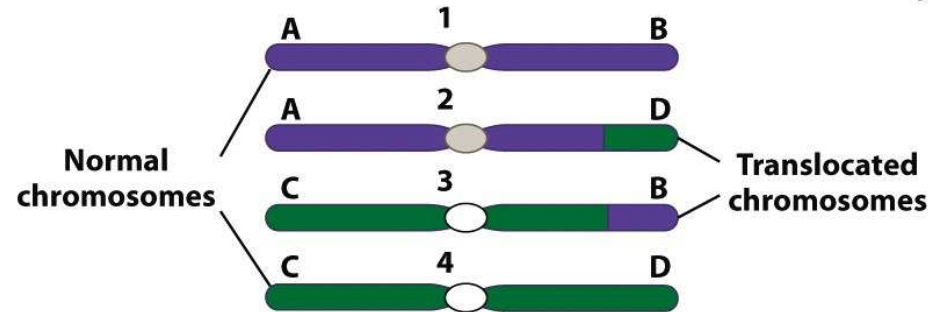


Reciproká intrachromozomálna translokácia

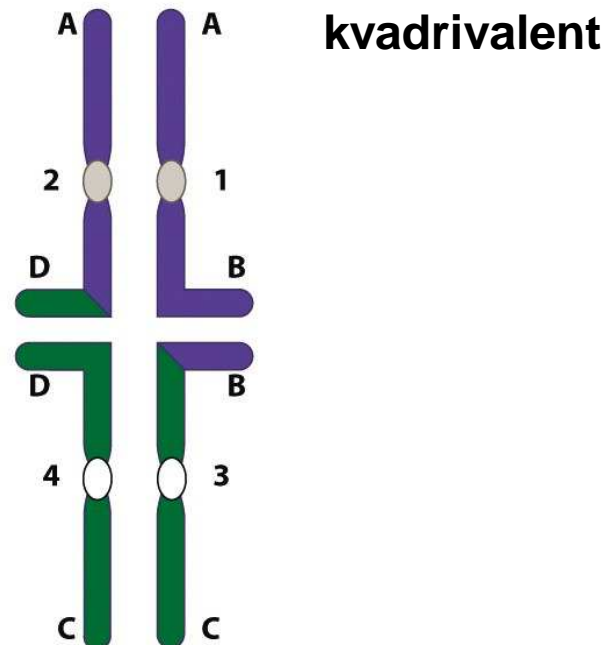


Párovanie translokovaných chromozómov v meióze

Structure of chromosomes in translocation heterozygote.

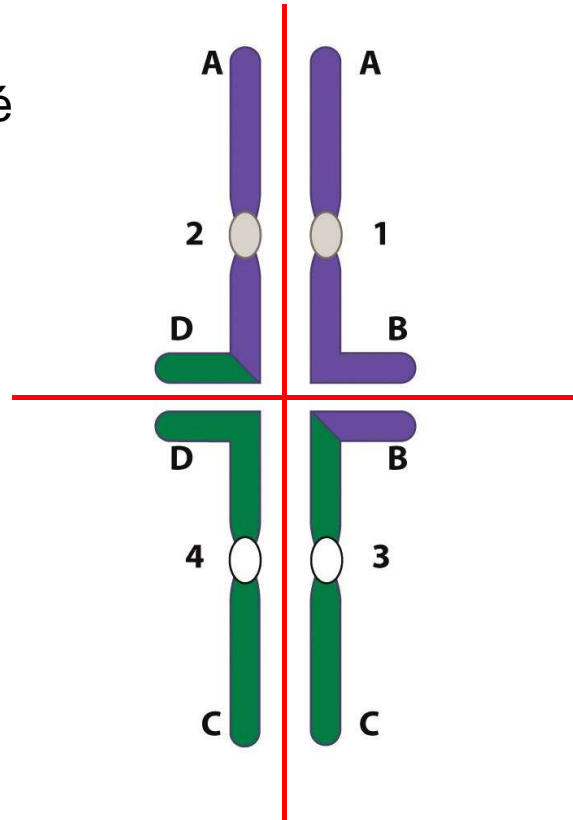


Pairing of chromosomes in translocation heterozygote.



Rozchod chromozómov s translokáciou v meióze

Geneticky nevyvážené
gaméty: chromozómy
1+3, 2+4

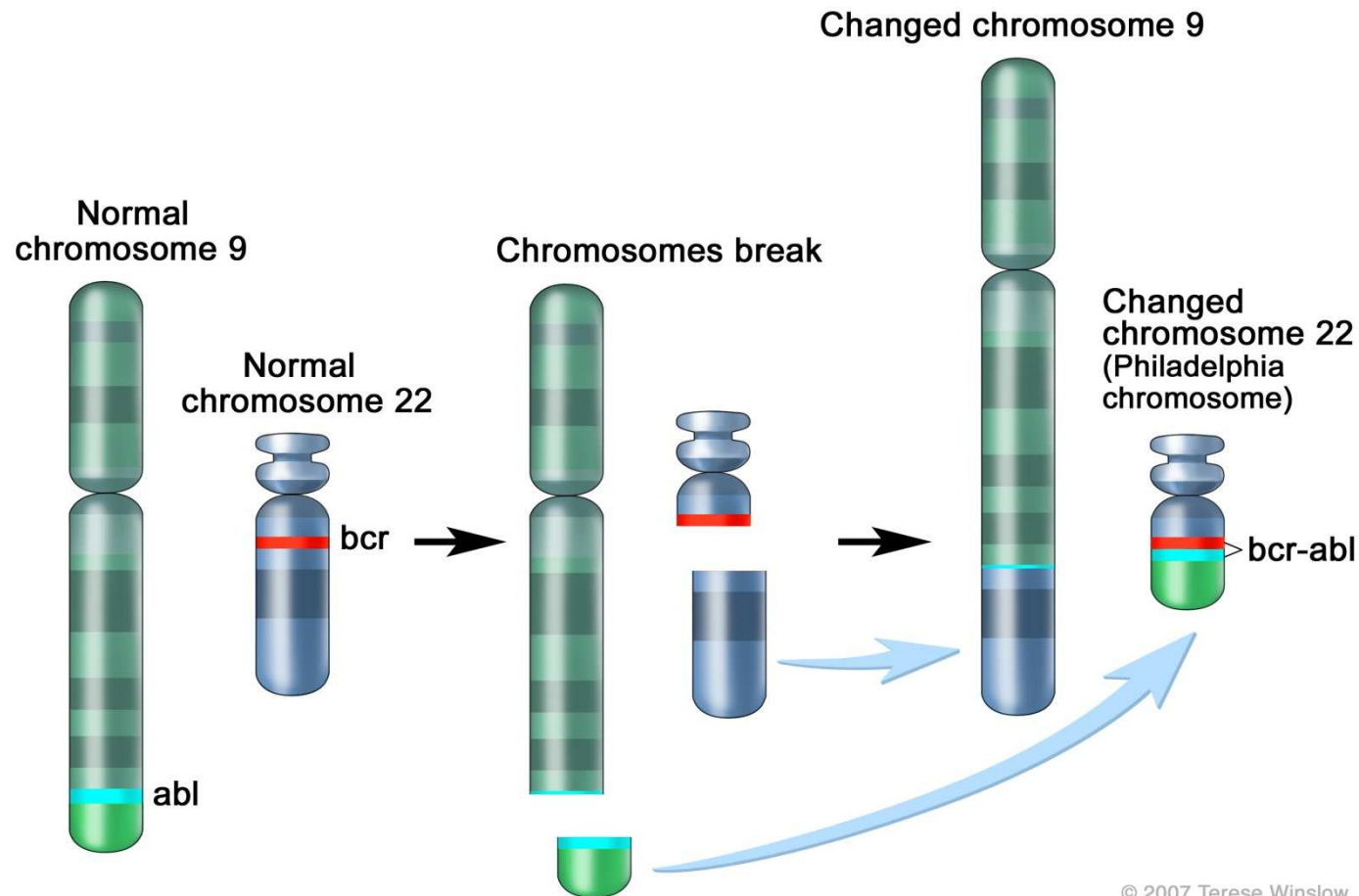


Geneticky nevyvážené
gaméty: chromozómy
1+2, 3+4

Geneticky vyvážené
gaméty: chromozómy
1+4, 2+3

Príklad translokácie chromozómu 9 a 22 u ľudí

„Philadelphia chromosome“

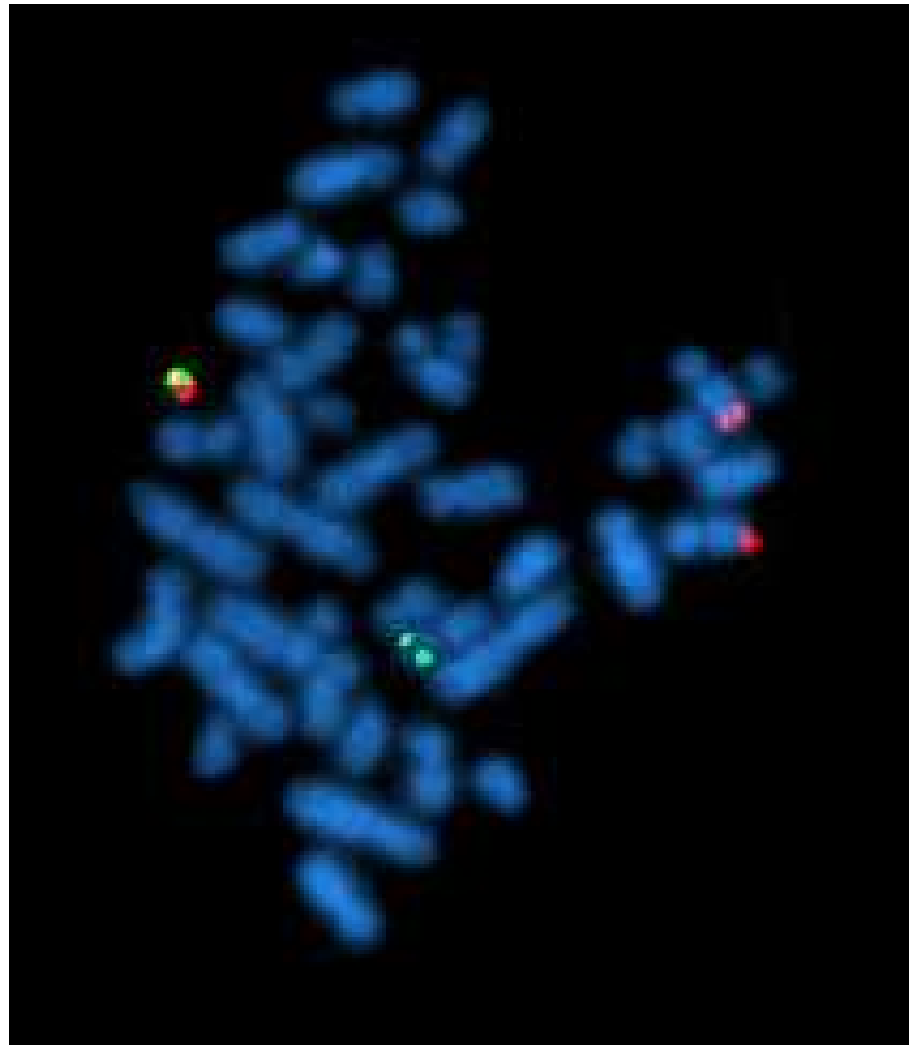


© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

- chronická myeloidná leukémia (CML)

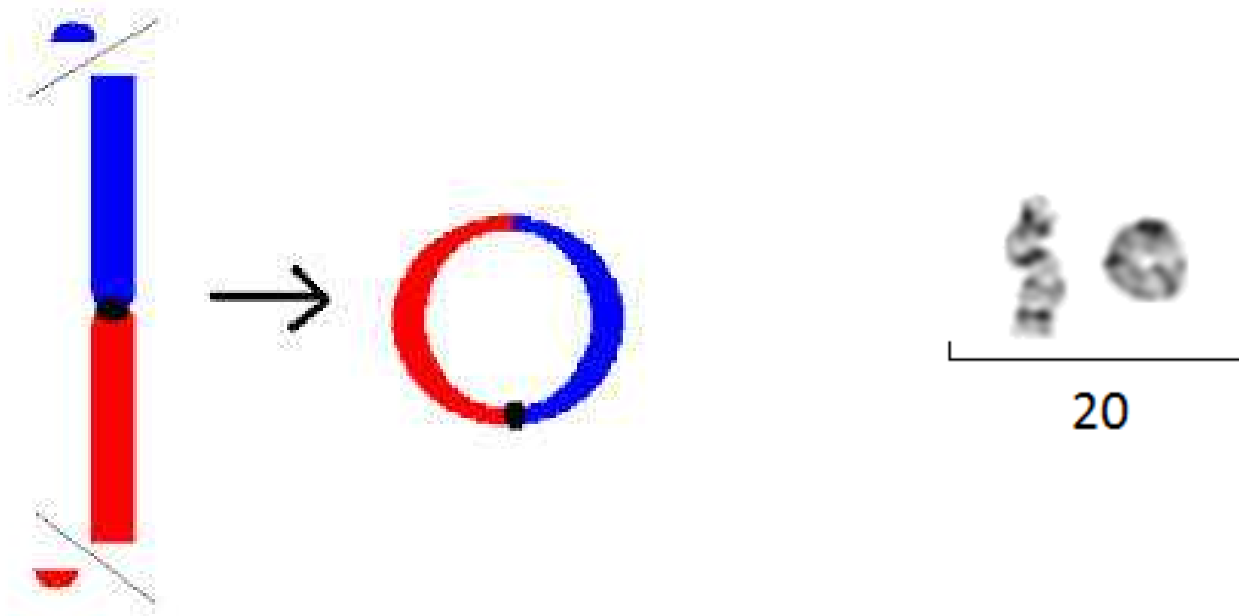
Fluorescenčná *in situ* hybridizácia-FISH

„Philadelphia chromosome“



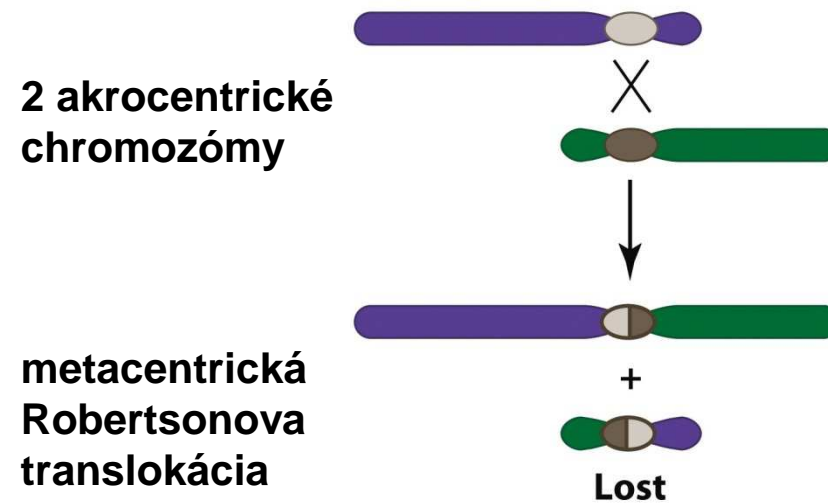
Ring chromozóm

- fúzia koncových částí chromozómov
(napr. po narušení štruktúry telomér)

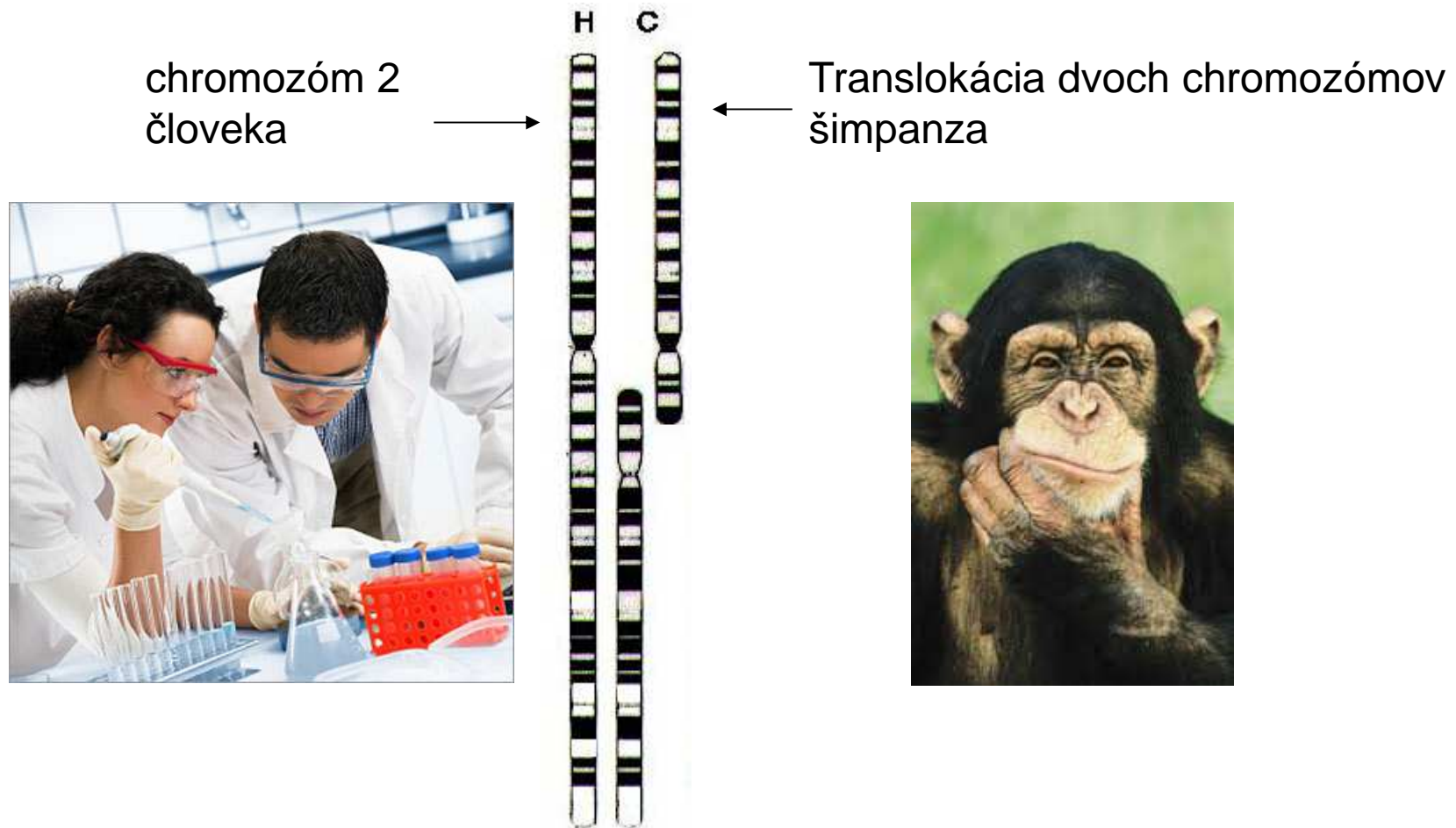


Robertsonova translokácia

- fúzia dvoch nehomologických chromozómov v oblasti centroméry



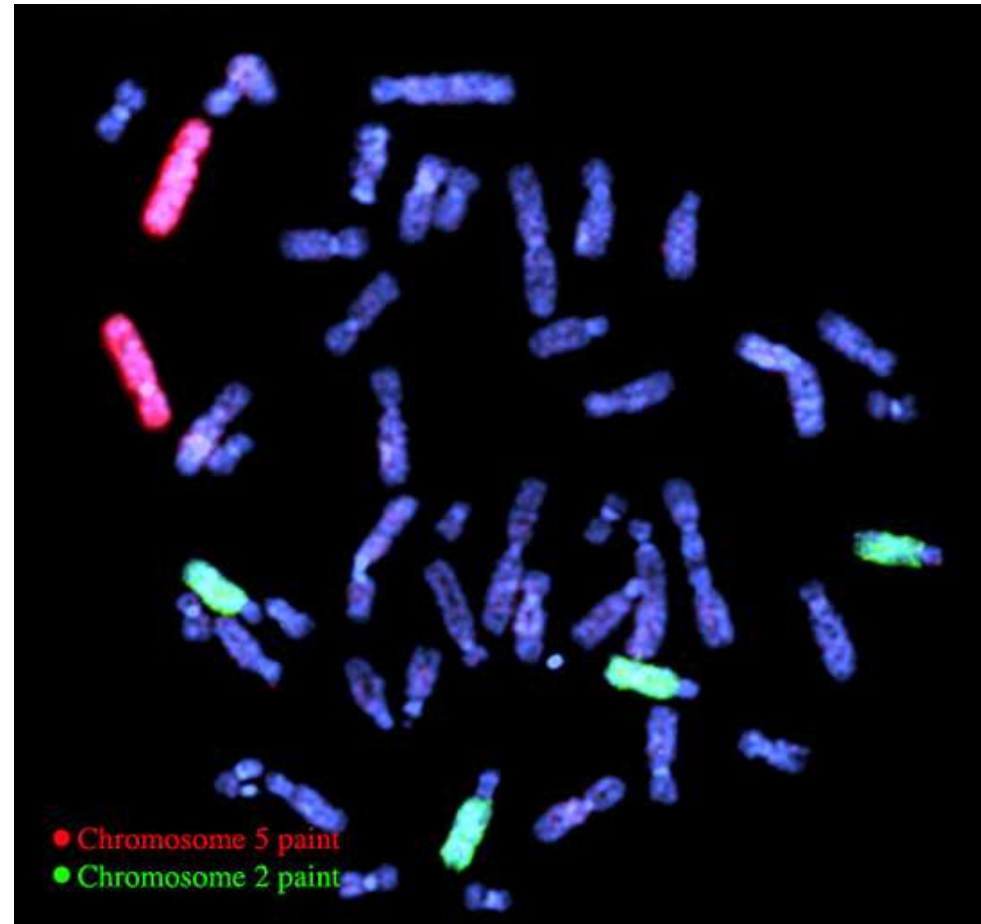
Evolučný pôvod ľudského chromozómu 2



Yunis J.J., Prakash O., 1982: *Science*, 215, 1525-1529.

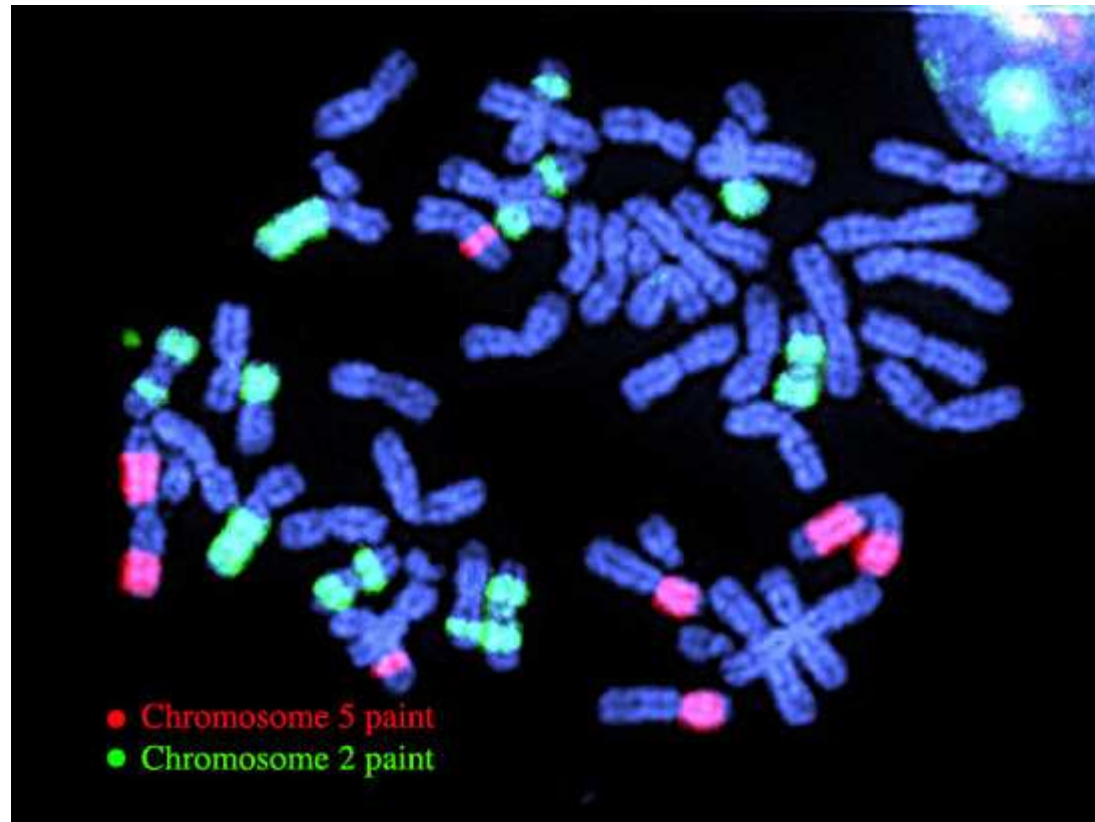
- chromozómové prestavby- zdroj evolučnej variability

Chromozómy šimpanza značené fluorescenčními sondami odvozenými z lidských chromozómov



<http://www.chrombios.com/cms/website.php?id=/en/index/anicyto/experiments/exp07.htm&sid=524dcpmvi8qgd00nd7rvded0h6>

Chromozómy gibona značené fluorescenčnými sondami odvodenými z ľudských chromozómov



<http://www.chrombios.com/cms/website.php?id=/en/index/anicyto/experiments/exp07.htm&sid=524dcpmvi8qgd00nd7rved0h6>

ZHRNUTIE NA ZÁVER

- **chromozómové mutácie**- mutácie, ktoré sa prejavia na úrovni chromozómov, t.j. rozsahom veľké mutácie (~Mb)

zmeny počtu chromozómov- polyploidia

aneuploidia

zmeny v štruktúre chromozómov

- **príčina vzniku mutácií**- porucha bunkového delenia (vznik polyploidie, aneuploidie)

fyzikálne agensy (žiarenie), chemické agensy (alkylačné látky...), biologické agensy (vírusy, transpozóny)

ZHRNUTIE NA ZÁVER

- dôsledky chromozómových mutácií-

zmeny fenotypu: nepatologické- napr. polyploidia u rastlín

patologické- množstvo ochorení

evolučné hľadisko: vznik nových druhov (napr. pšenica letná...)

diverzifikácia genómu

adaptácia na prostredie

„Ďakujem, že ste prišli... a že ste neodišli“

