

Mimojadrová dedičnosť

Extranuclear
Extrachromosomal
Cytoplasmic
Organelar
Non-Mendelian
(inheritance)

- Princípy mimojadrovej dedičnosti
- Typy organelovej dedičnosti
- Genetické systémy v organelách (mitochondrie a plastidy)
- Mitochondriálne choroby
- Dedičnosť organel



1909
Objav mimojadrovej dedičnosti

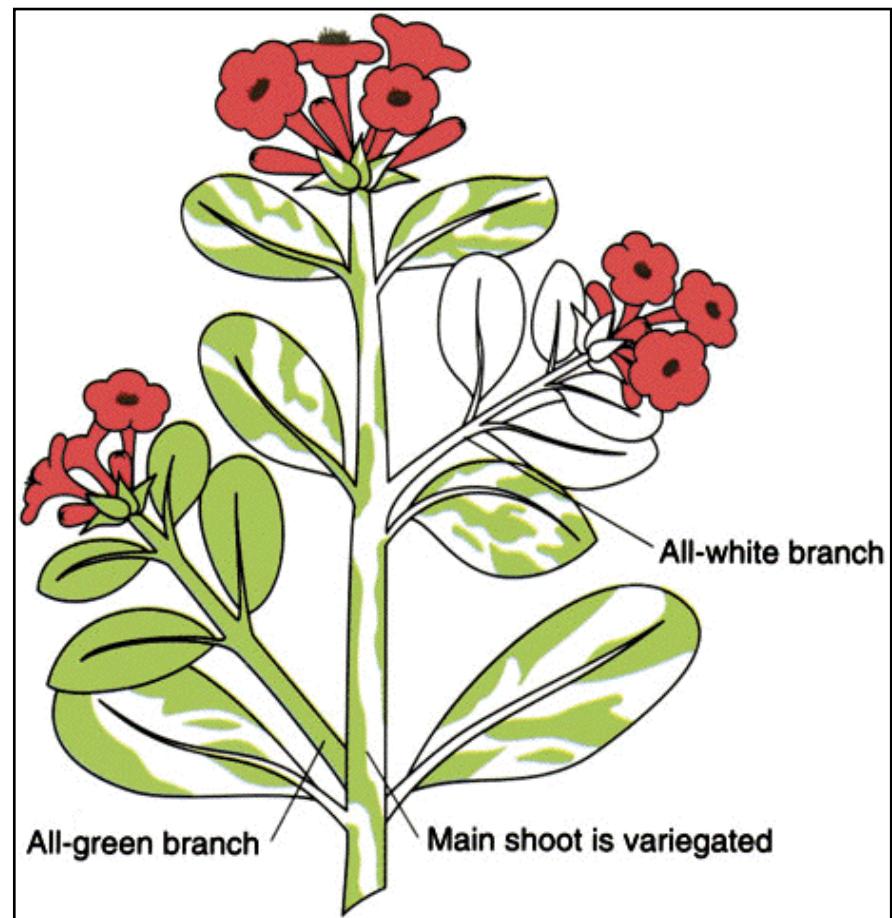


Carl Erich Correns
(1864-1933)



Erwin Baur
(1875-1933)

Neočakávané výsledky krížení



Mirabilis jalapa
Nocovka jalapovitá

Methods

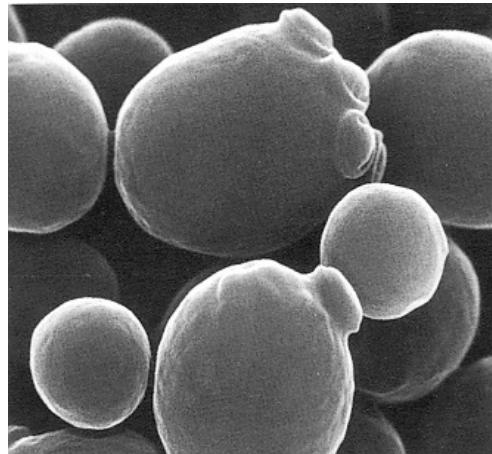
Cross flowers from white, green, and variegated plants in all combinations.

		Pollen plant (♂)		
		Pollen	Pollen	Pollen
Seed plant (♀)	White			
	Green			
Results				
White				
Green				
Green				
White				
White				
Variegated				
Variegated				
Variegated				

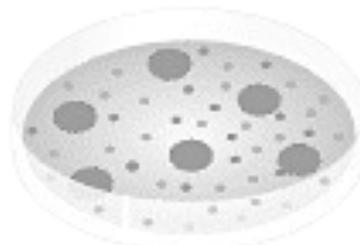
petite mutanty kvasiniek *Saccharomyces cerevisiae* (1949)



Boris Ephrussi
(1901-1979)



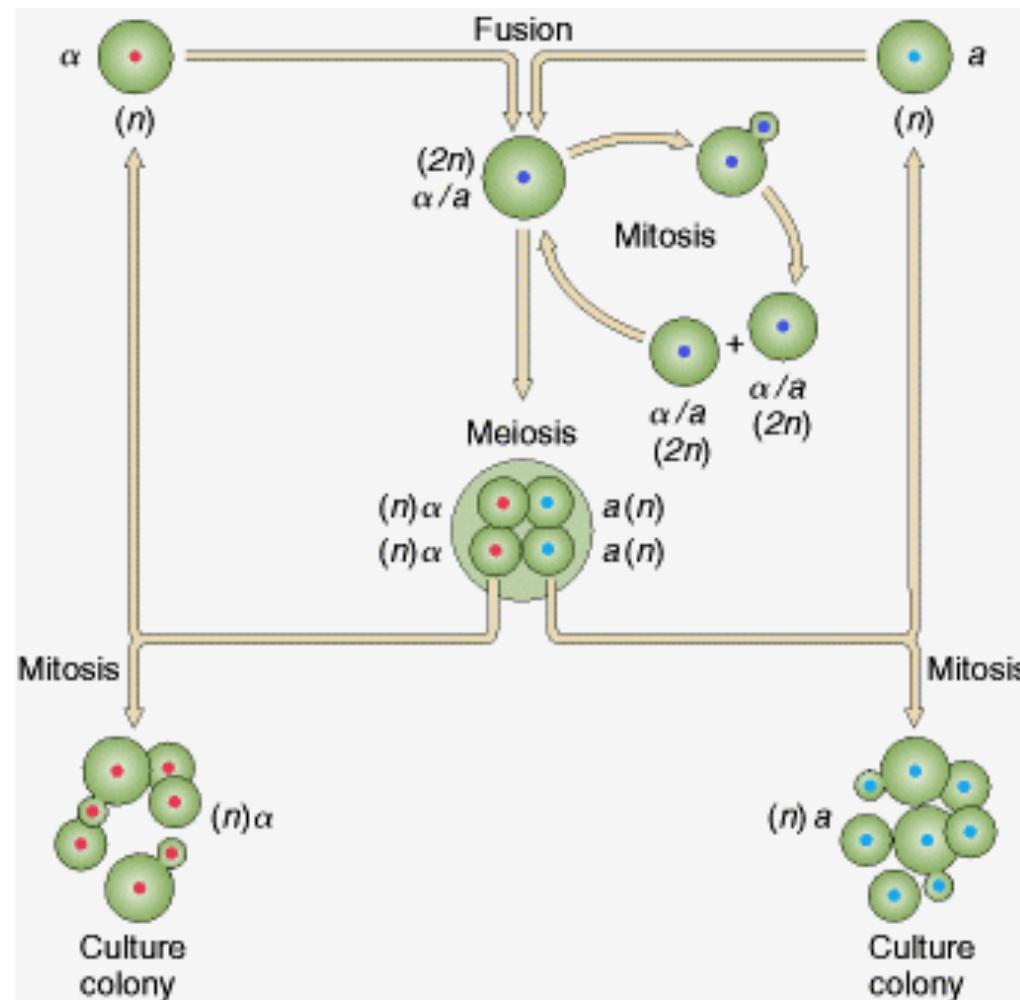
akriflavín



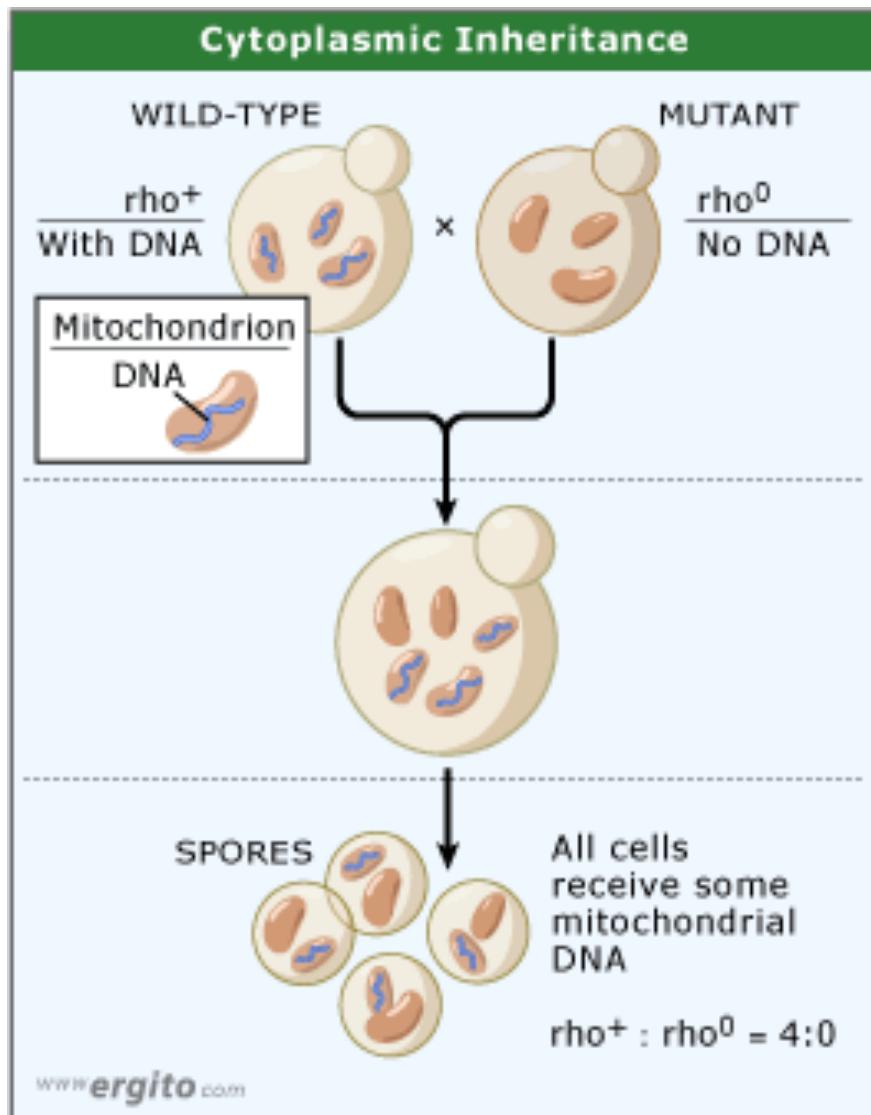
diferenčné médium
glukóza ↓ + glycerol ↑

veľké (*grande*) a malé (*petite*) kolónie

Životný cyklus kvasiniek *Saccharomyces cerevisiae*



petite mutanty kvasiniek *Saccharomyces cerevisiae*



Cytoplazmatické:

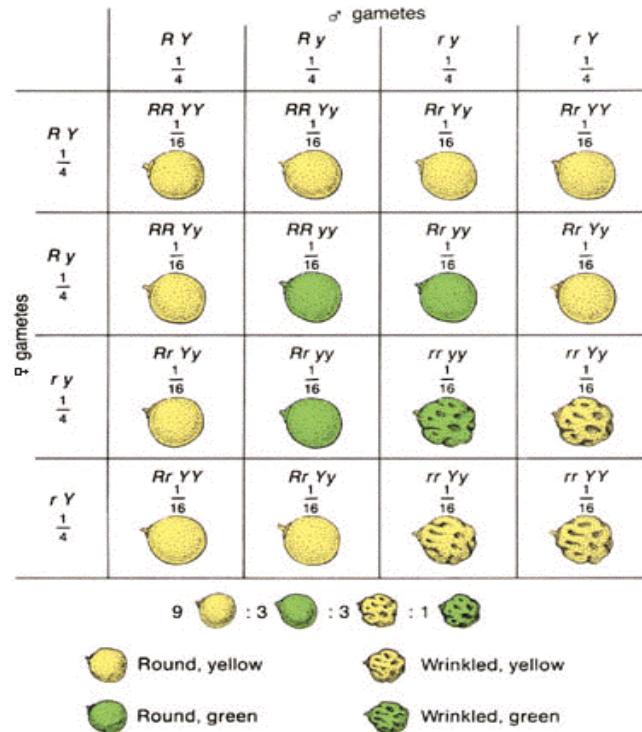
grande x petite

- $4^+ : 0^-$ (neutrálne)
- $<4^+ : >0^-$ (supresívne)
- $0^+ : 4^-$ (hypersupresívne)

Segregačné:

grande x petite

- $2^+ : 2^-$



Johann Gregor Mendel



Charakteristické odchýlky od Mendlovych pravidiel:

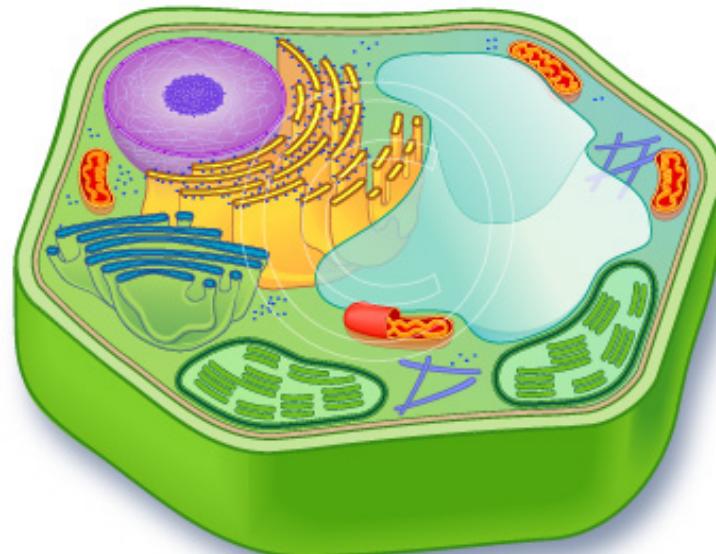
- 1. Reciproké kríženia → rozdielne výsledky**
- 2. Uniparentálna (maternálna) dedičnosť**
- 3. Atypické pomery fenotypov potomkov**
- 4. Somatická segregácia**

Molekulárna podstata nemendelovskej dedičnosti

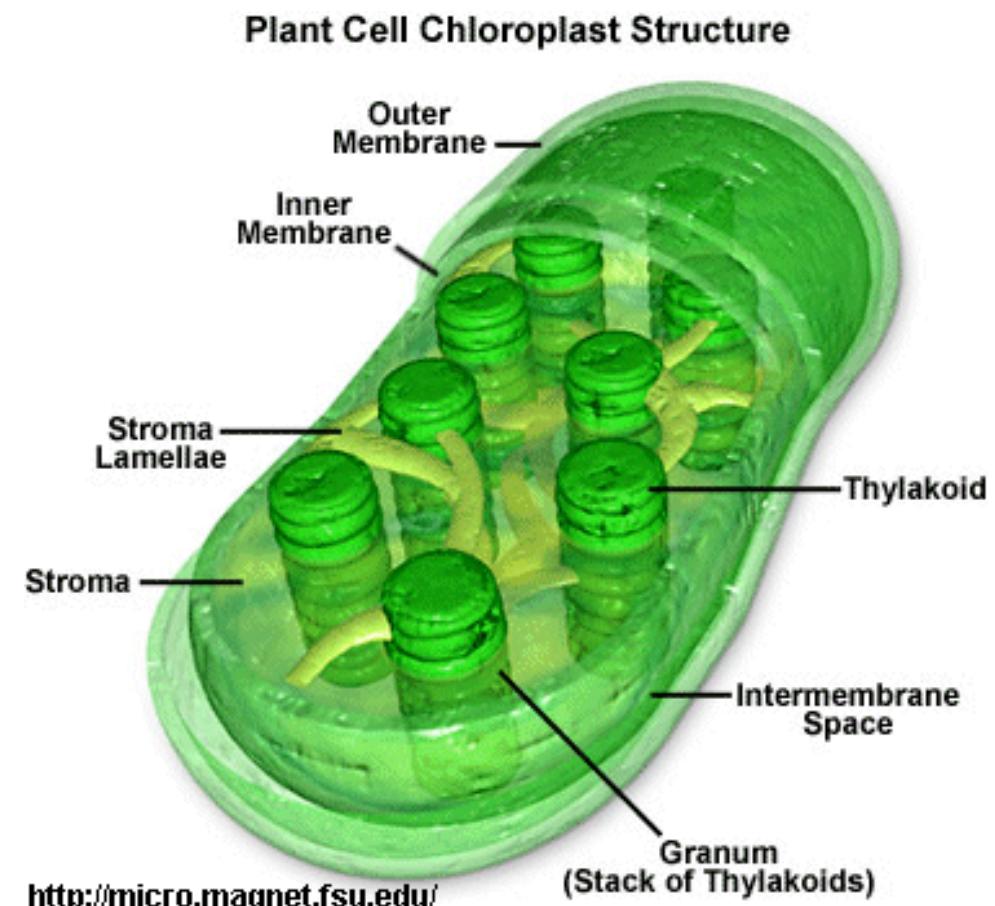
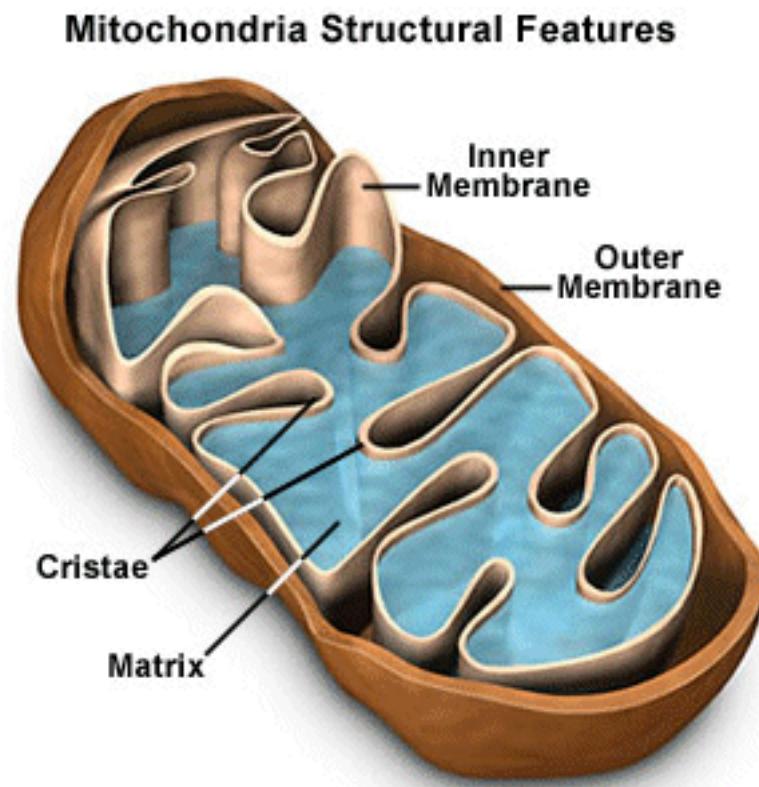
- Organely (mitochondrie, plastidy)
- Symbiotické organizmy (endosymbionty, intracelulárne symbionty)
- Plazmidy a retrotranspozóny (dsDNA, ss/dsRNA; lineárne/cirkulárne)
- Vírusy a viroidy
- Prióny (“infekčné proteíny”)
- Epigenetické fenomény

Lokalizácia v bunke:

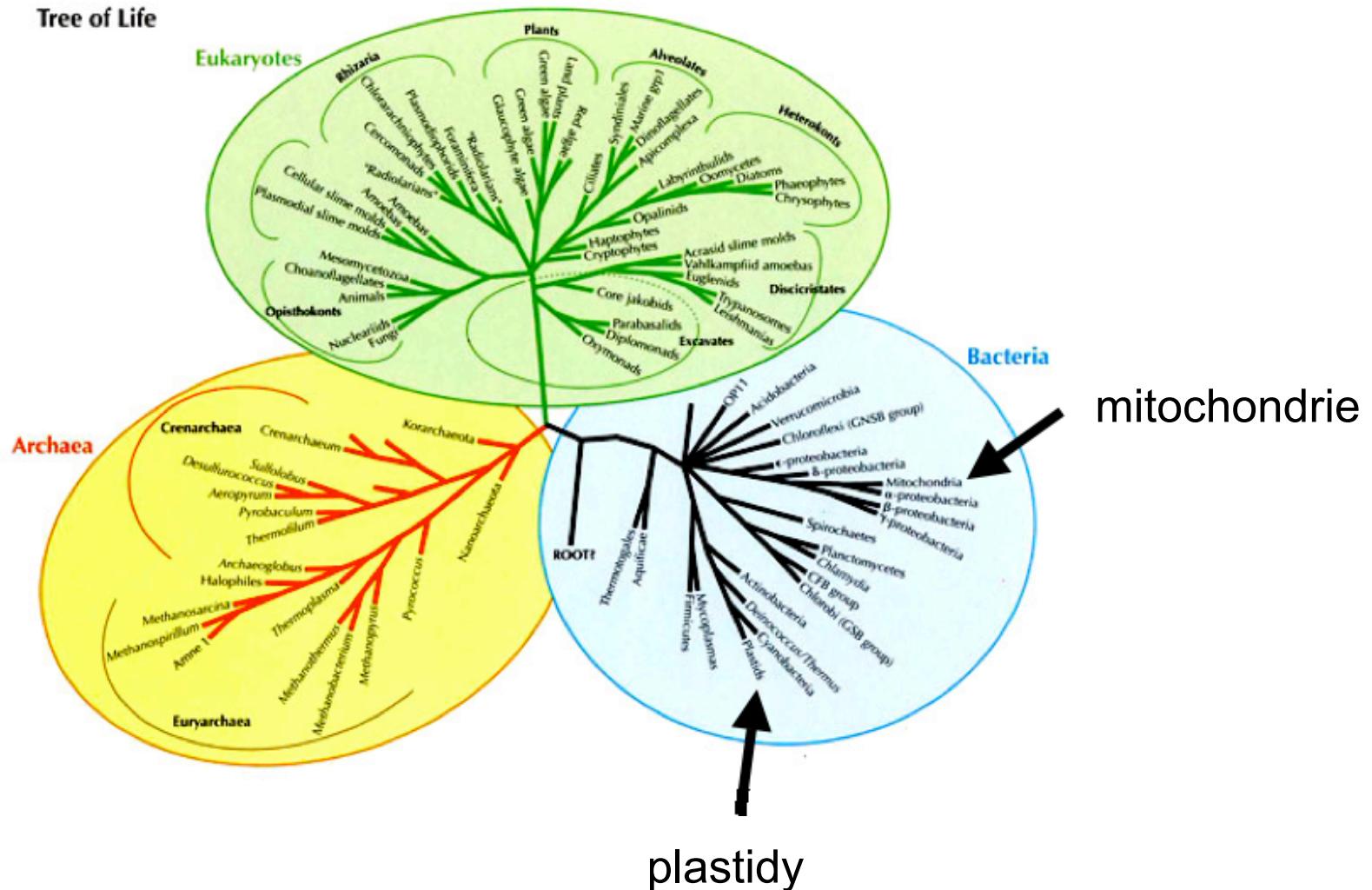
- Jadro
- Organely
- Cytoplazma



Semiautonómne organely eukaryotickej bunky (mitochondrie a plastidy) majú vlastný genóm



Mitochondrie a plastidy majú pôvod v prokaryotických bunkách



Plastidový genóm

Gény v cpDNA:

rrn - ribozomálne RNA

trn - transferové RNA

rps - podjednotky ribozómu

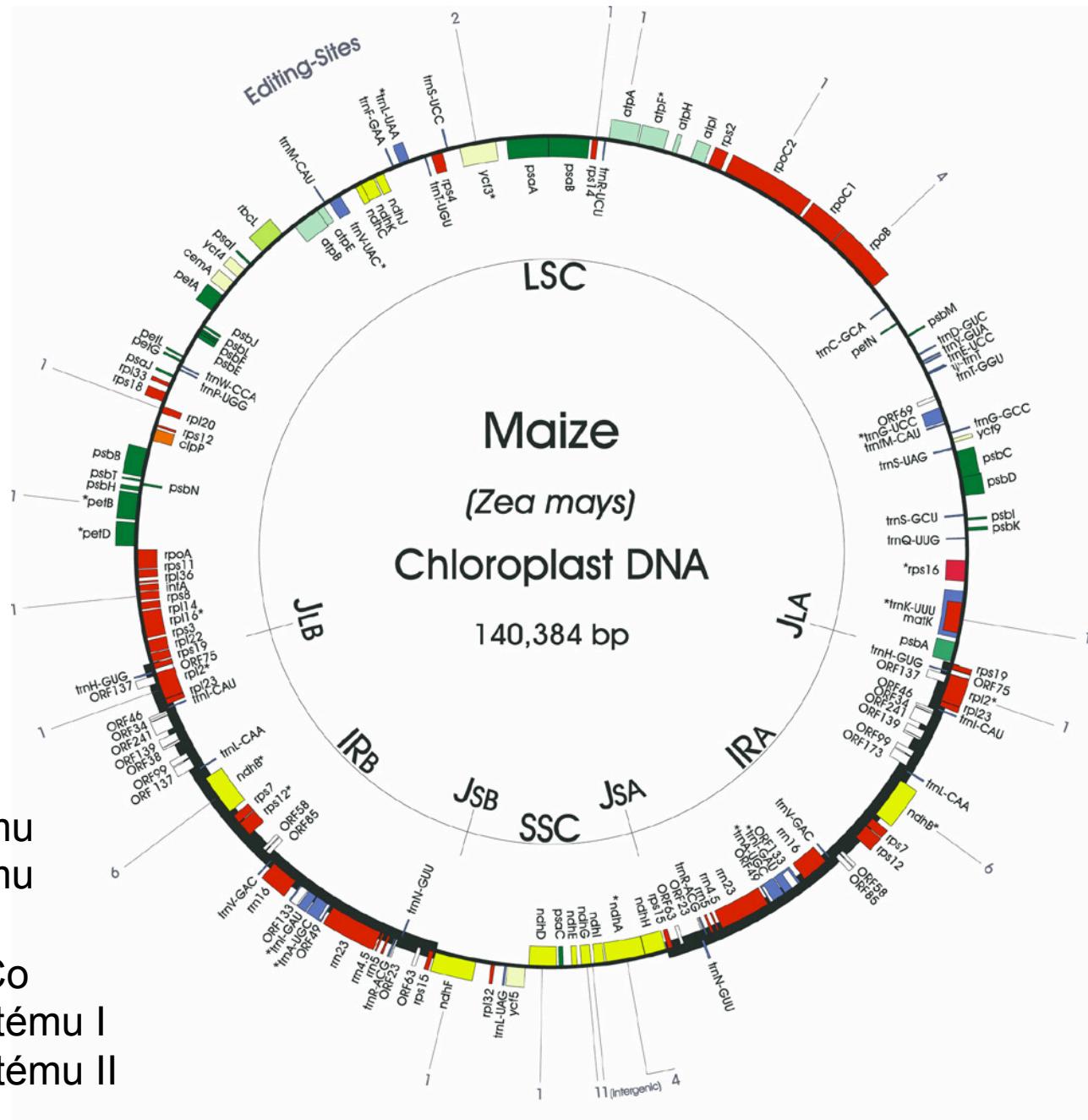
rpl - podjednotky riboze

rpo - RNA polymeráza

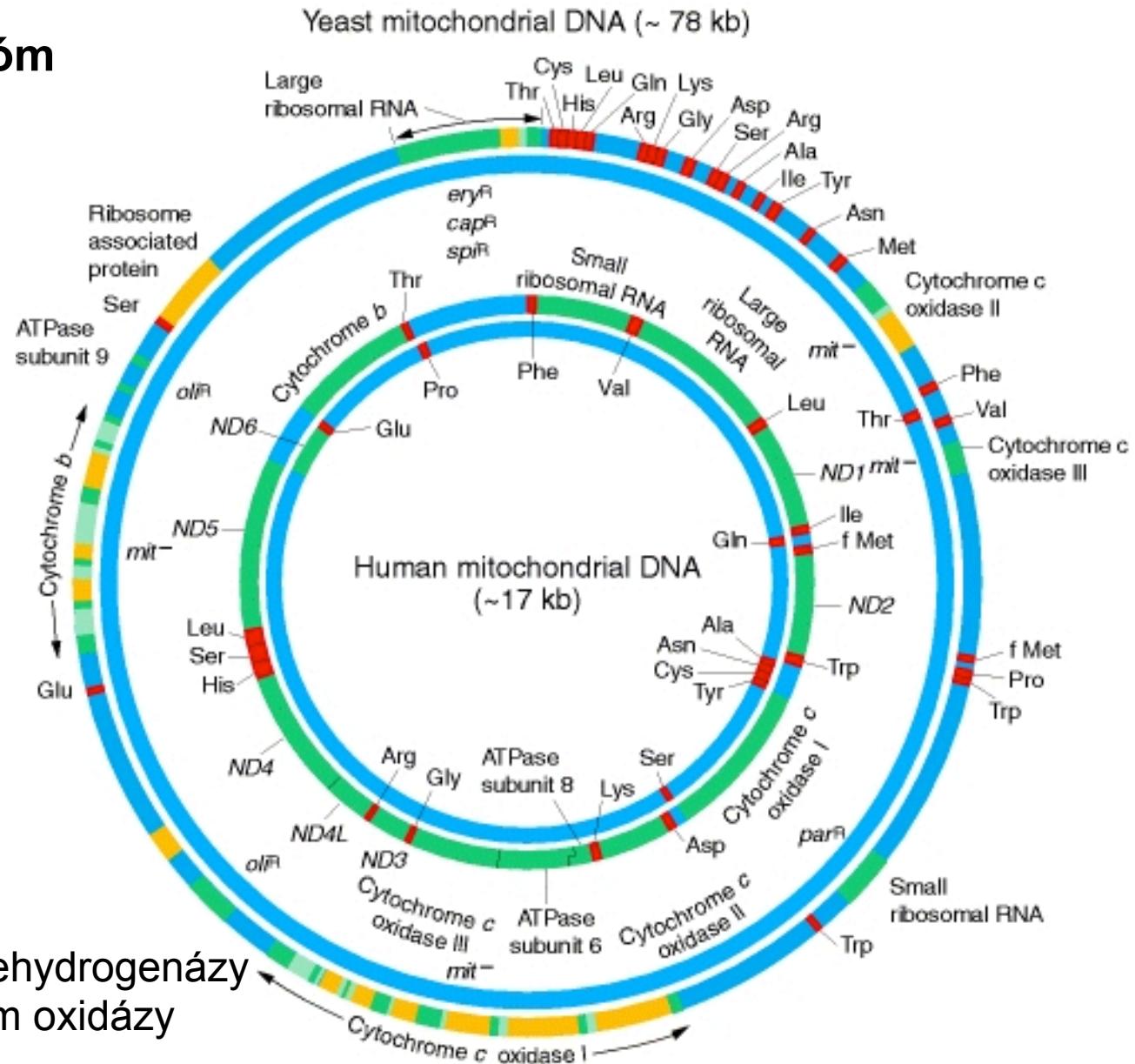
rbcL - podjednotka RuBisCo

psa - podjednotky fotosystému I

psb - podjednotky fotosystému II



Mitochondriálny genóm



Gény v mtDNA:

rrn - ribozomálne RNA

trn - transferové RNA

nad - podjednotky NADH dehydrogenázy

cox - podjednotky cytochróm oxidázy

cob - cytochróm b

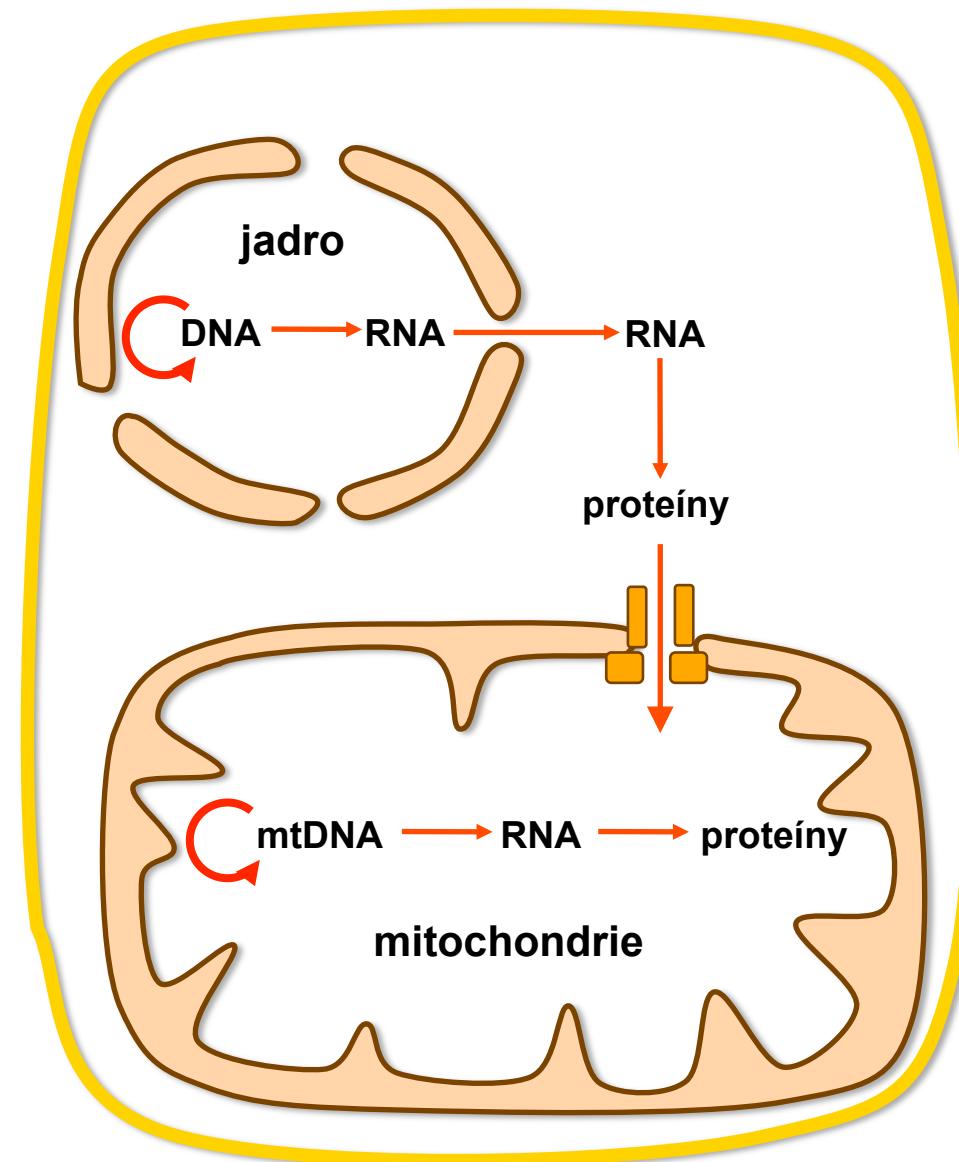
atp - podjednotky ATP syntetázy

3

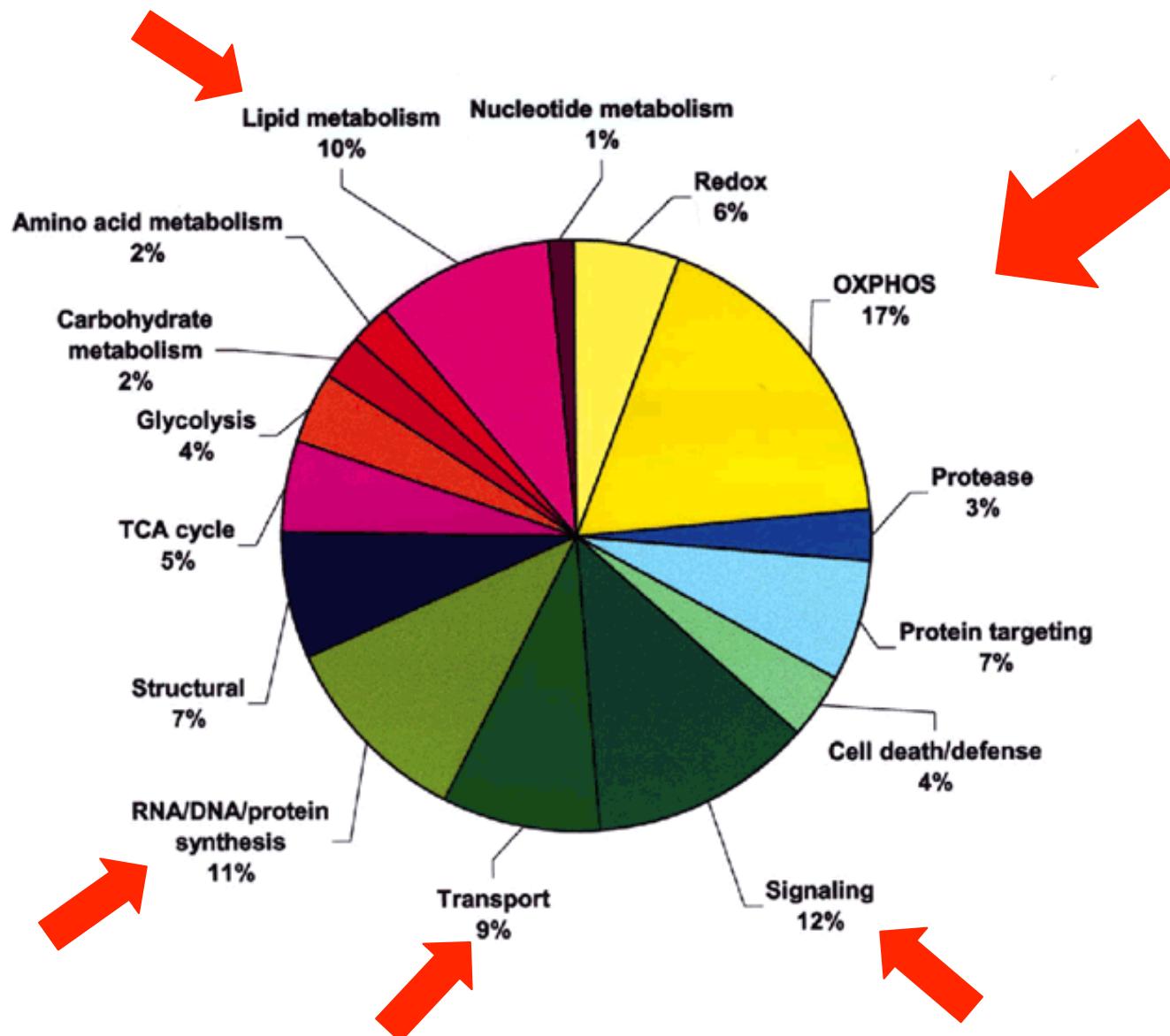
Genetický kód v mitochondriách - odchylky od štandardnej verzie genetického kódu

		Second letter					
		U	C	A	G		
First letter	U	Phe Phe	Ser Ser	Tyr Tyr	Cys Cys	U C	
	U	Leu Leu	Ser Ser	Stop Stop	(Stop) Trp	A G	
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gin Gin	Arg Arg Arg Arg	U C A G	
	A	Ile (Met) Ile (Ile) Met Ile	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser (Arg) Stop (Arg) Stop	U C A G	Third letter
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G	

Biogenéza organel vyžaduje koordináciu oboch genómov

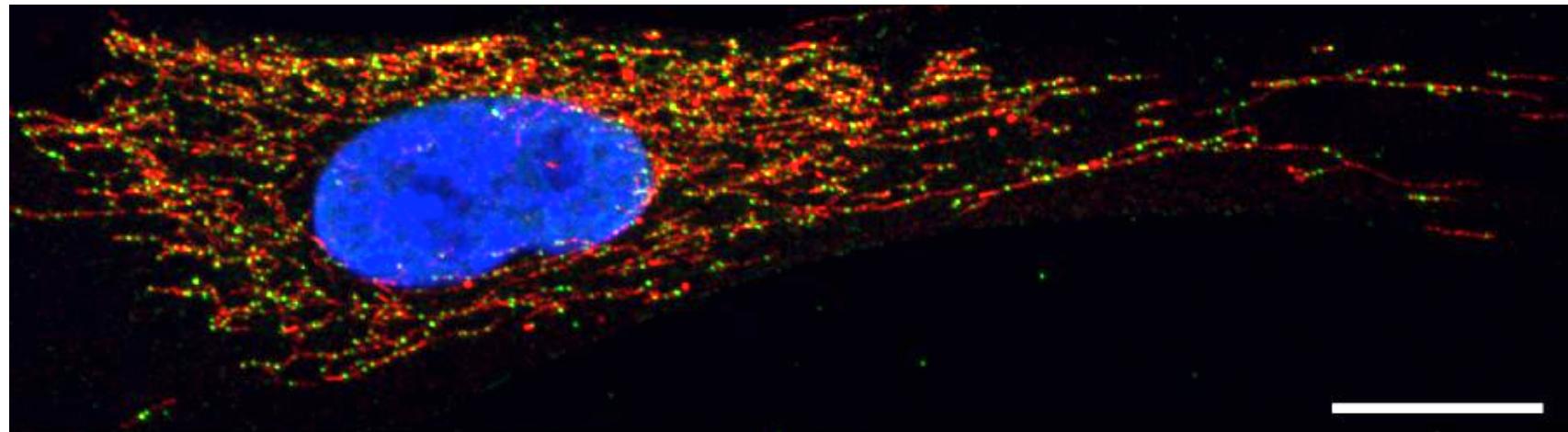


Mitochondriálny proteóm



viac ako 90% proteínov je kódovaných genómom jadra

Organely a ich genómy sú v bunke prítomné v mnohých kópiach



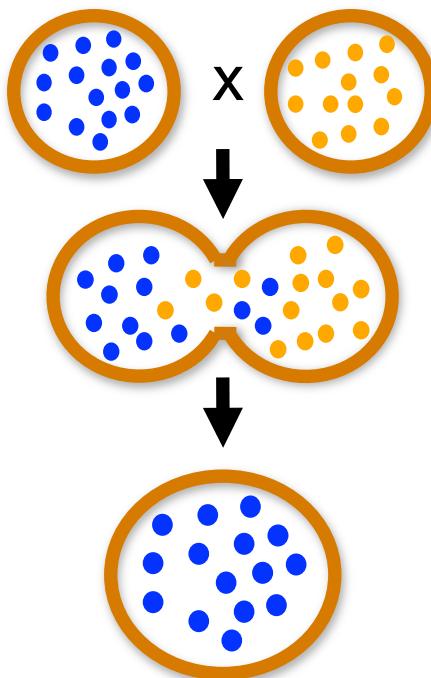
Kukat C. et al. (2011) *Proc Natl Acad Sci USA*. **108**:13534-13539.

	Podiel mtDNA/celková DNA	Počet kópií mt-genómu
Bunky potkannej pečene	1%	$10^3 - 10^4$
Žabie oocyty	99%	$10^6 - 10^7$
Kvasinky	10-15%	50 - 100

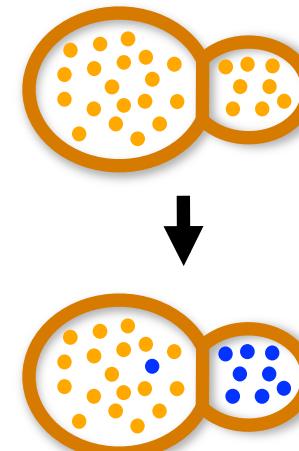
Počet hereditárnych jednotiek v organelách je však malý

Paradox počtu kópií (copy number paradox / ploidy paradox)

Kvasinky



> 50% (extrémne až 100 %) potomkov
môže získať len jednu alelu



Homoplazmická bunka
vznikne už po jednom
bunkovom delení

Prejavy :

- genetické systémy organel sú **mnohokópiové** (desiatky, tisíce až milióny kópií)
- malý počet hereditárnych jednotiek (1 - 5)
- rýchly vznik homoplazmických buniek
- skorý fenotypický prejav recesívnych mutácií

Typy organelovej dedičnosti

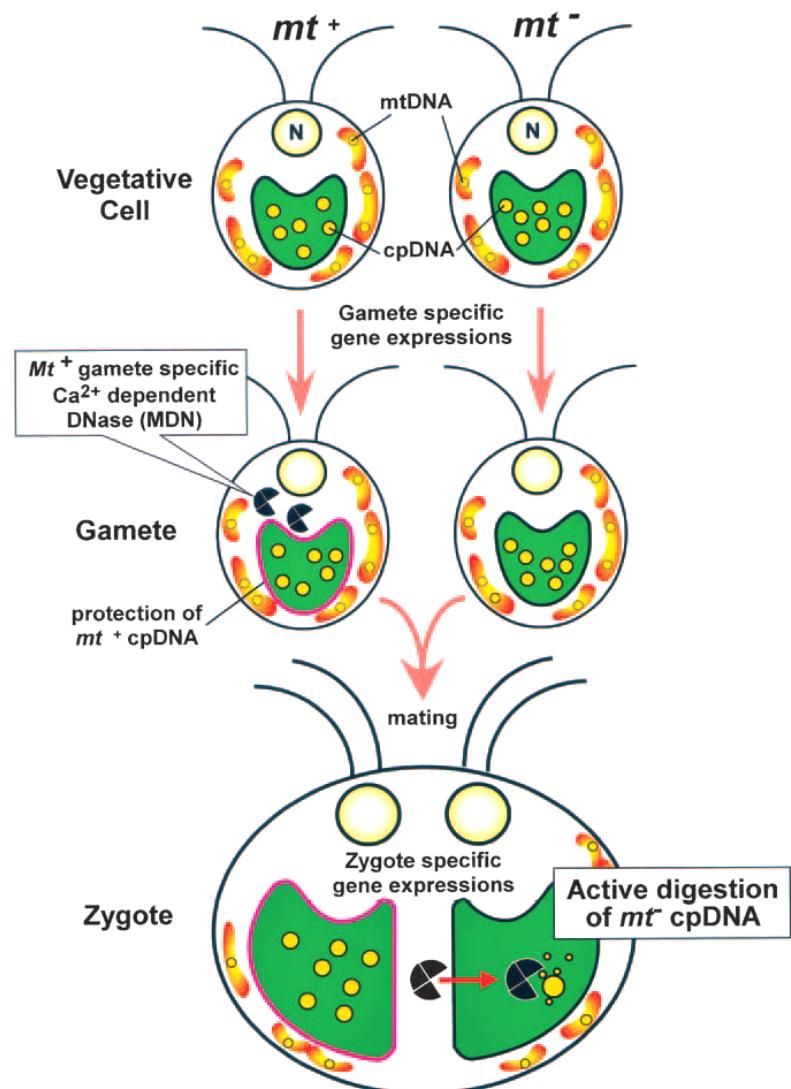
$\text{♀} \times \text{♂}$	\rightarrow	♀	uniparentálna, maternálna (<1% paternálna)
$\text{♀} \times \text{♂}$	\rightarrow	♂	uniparentálna, paternálna (<1% maternálna)
$\text{♀} \times \text{♂}$	\rightarrow	$\text{♀}/\text{♂}$	biparentálna
$\text{♀} \times \text{♂}$	\rightarrow	$\text{♀}(\text{♀}) + \text{♂}(\text{♂})$	dvojito uniparentálna

Možné mechanizmy:

1. **Počas gametogenézy** - organely sú selektívne eliminované z gamét jedného rodiča
2. **Pri fertilizácii**
 - organely jedného rodiča nevstupujú do zygoty
3. **Po fertilizácii**
 - organely jedného rodiča sú selektívne eliminované zo zygoty

Dedičnosť organel u zelenej riasy *Chlamydomonas reinhardtii*

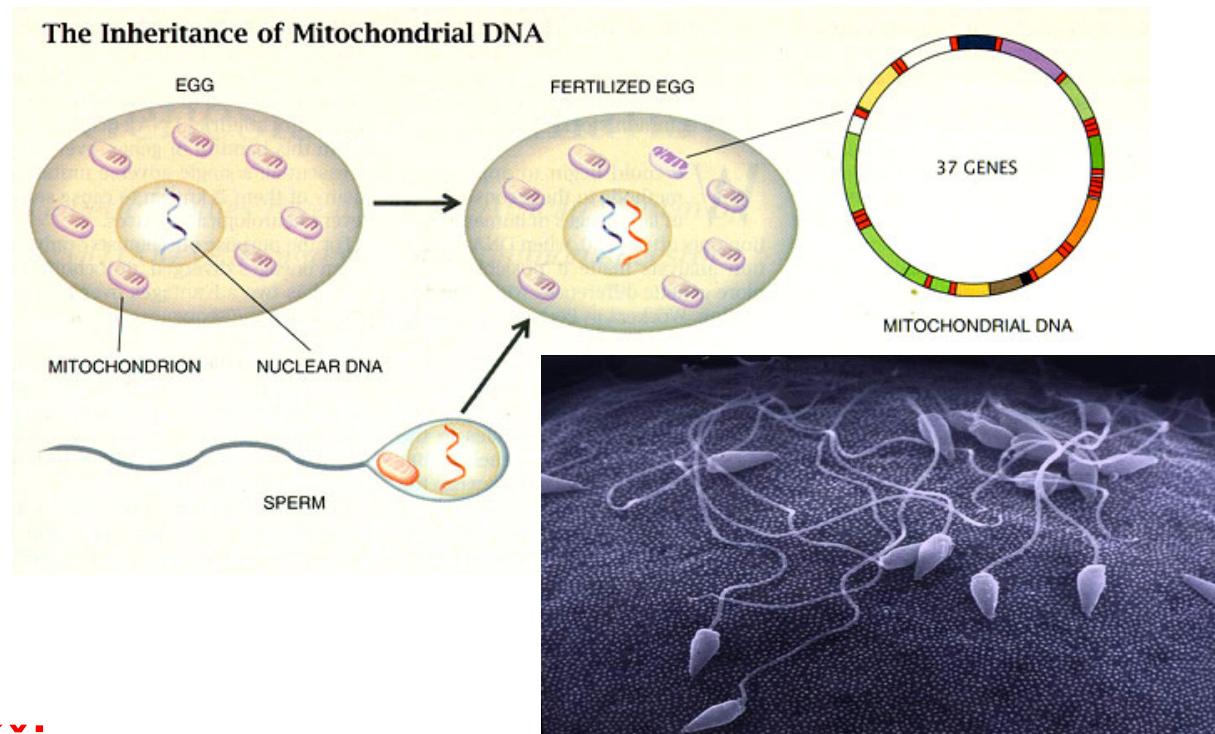
mt(+) rodič vs. mt(-) rodič



chloroplasty (cpDNA) po mt(+) rodičovi
mitochondrie (mtDNA) po mt(-) rodičovi

- cpDNA mt(+) rodiča **je** modifikovaná metyláciou, čo to ju chráni pred aktivitou nukleázy
- cpDNA mt(-) rodiča **nie je** modifikovaná metyláciou a je degradovaná špecifickou nukleázou krátko po vzniku zygoty

Dedičnosť ľudskej mtDNA je (striktne) maternálna

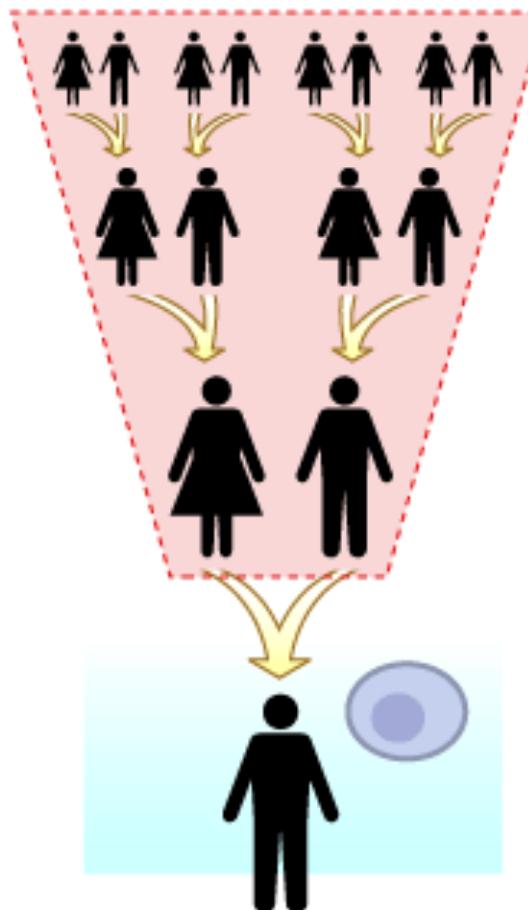


Možné príčiny:

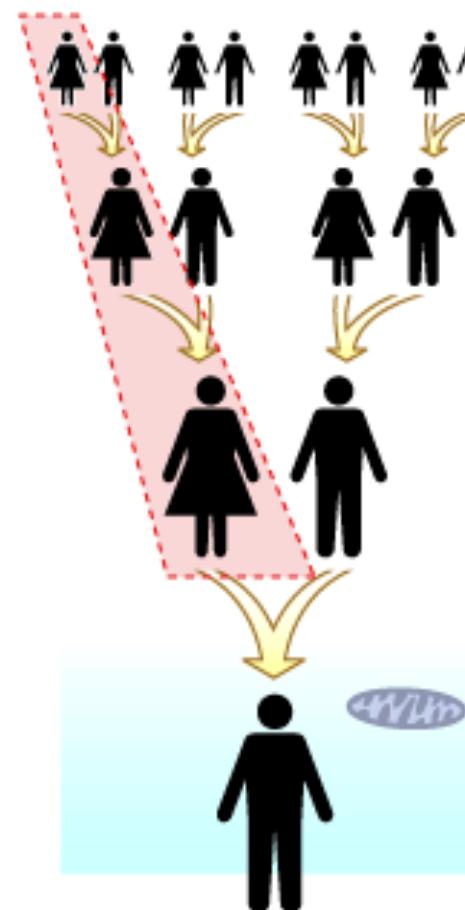
1. Nerovnaké počty kópií mtDNA v spermiah a oocytoch (cca 1:10.000)
2. Zníženie počtu kópií mtDNA v spermiah
3. Selektívna degradácia paternálnej mtDNA (endonukleáza G)
4. Aktívna eliminácia paternálnych mitochondrií (proteazom, autofágia)

Dedičnosť ľudskej mtDNA je (striktne) maternálna

A. Nuclear DNA is inherited from all ancestors.



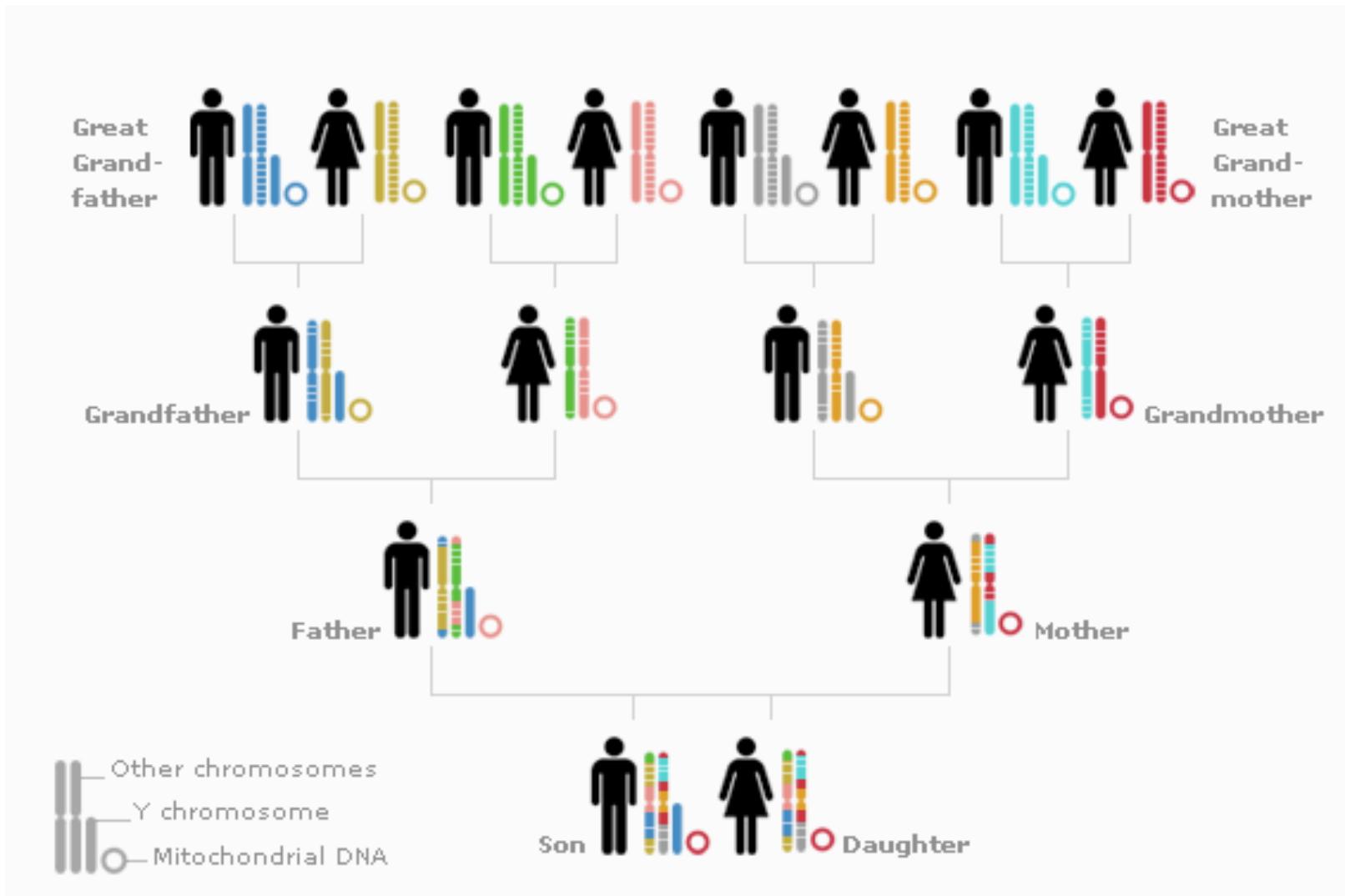
B. Mitochondrial DNA is inherited from a single lineage.



Dedičnosť mtDNA je maternálna

Dedičnosť chromozómu Y je paternálna

Autozomálne chromozómy sa dedia po oboch rodičoch

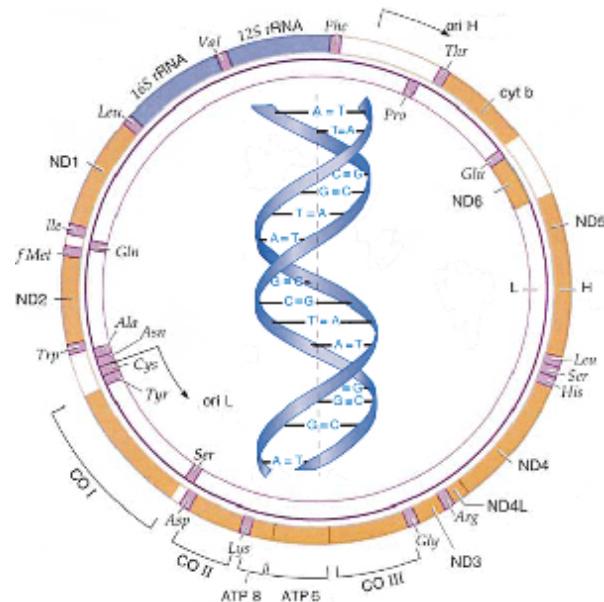


mtDNA je unikátnym molekulárny markerom

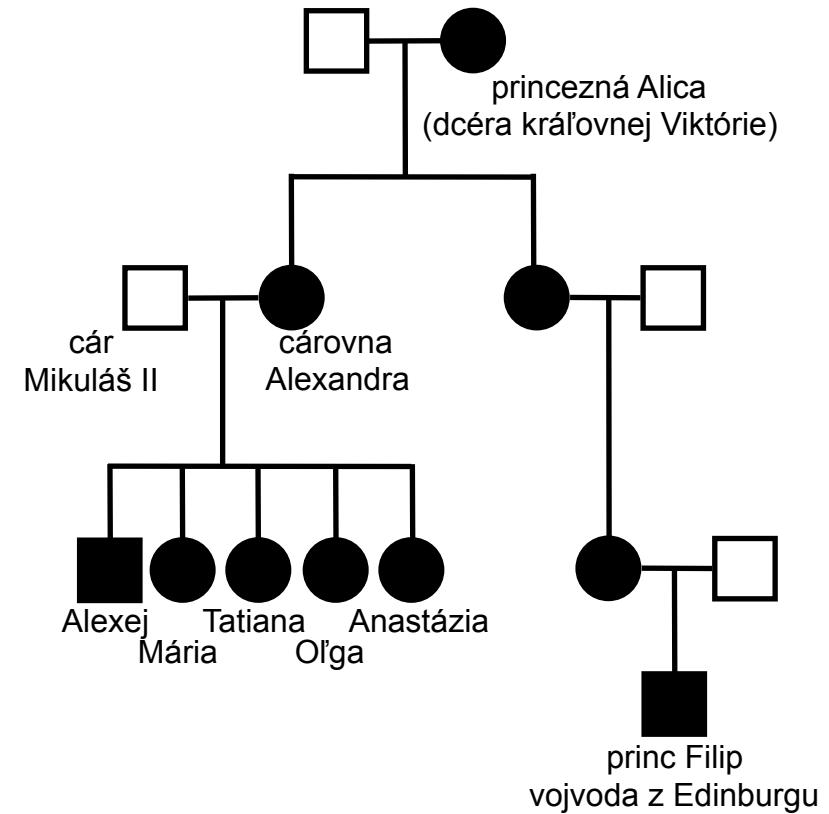
- identifikácia a taxonomická klasifikácia organizmov
- identifikácia jedincov a populácií v rámci jedného druhu

Výhody:

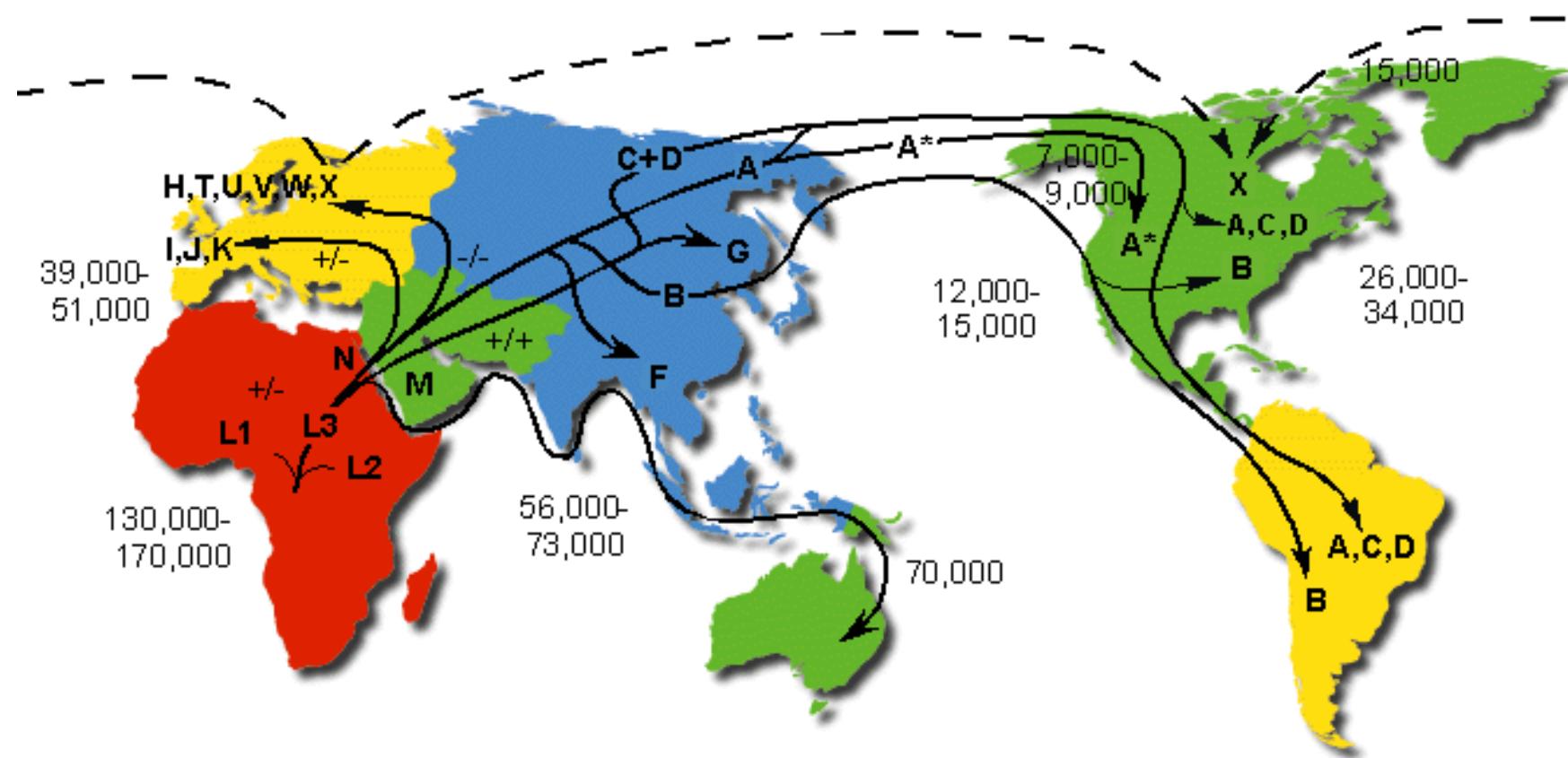
- veľký počet kópií v bunke
- vysoká frekvencia zmien (= veľká variabilita aj v rámci druhu)
- dá sa pomerne ľahko získať aj z (dávno) uhynutých jedincov



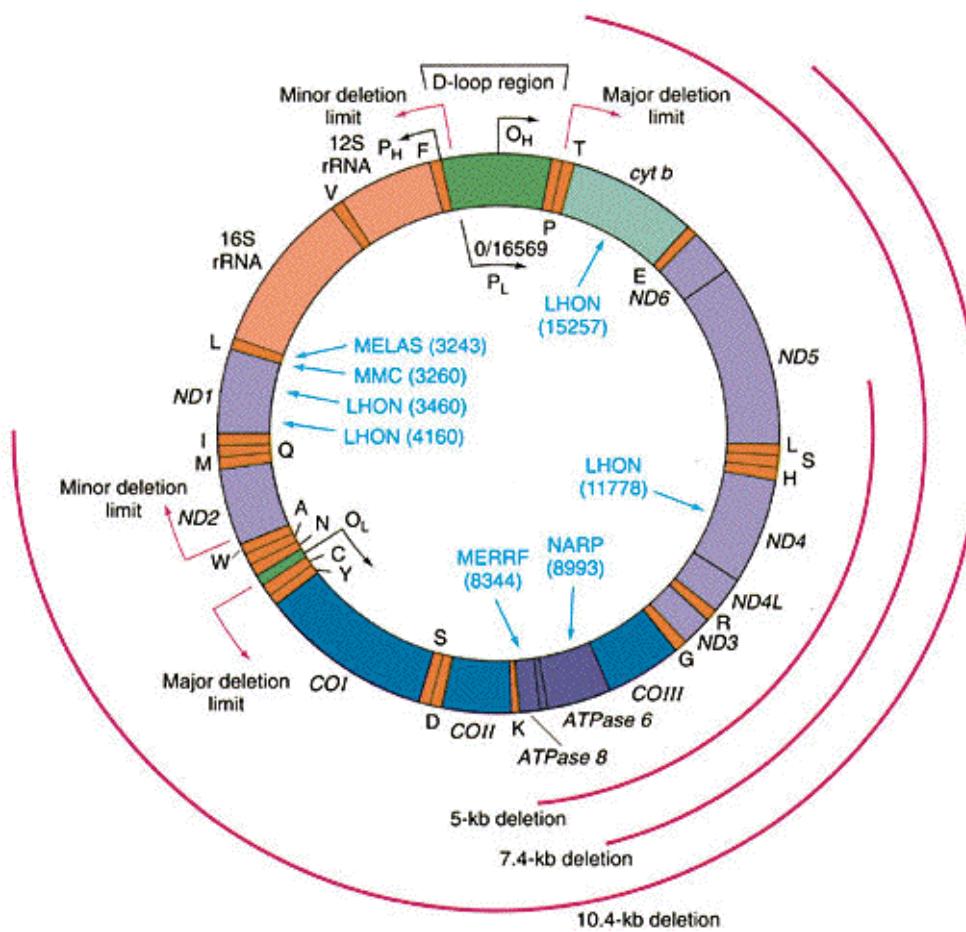
mtDNA a forezna analýza



Migrácie druhu *Homo sapiens* odvodené z analýzy mtDNA

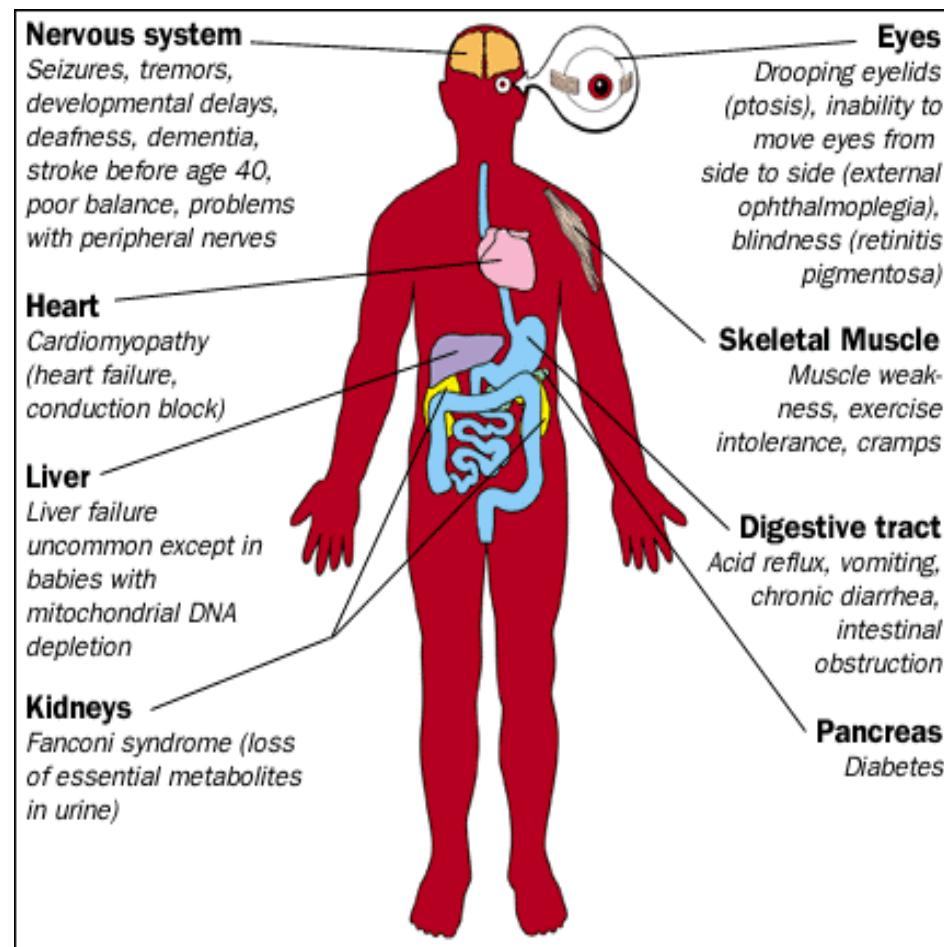


Mutácie v mtDNA môžu spôsobiť závažné ochorenia (tzv. mitochondriálne choroby)



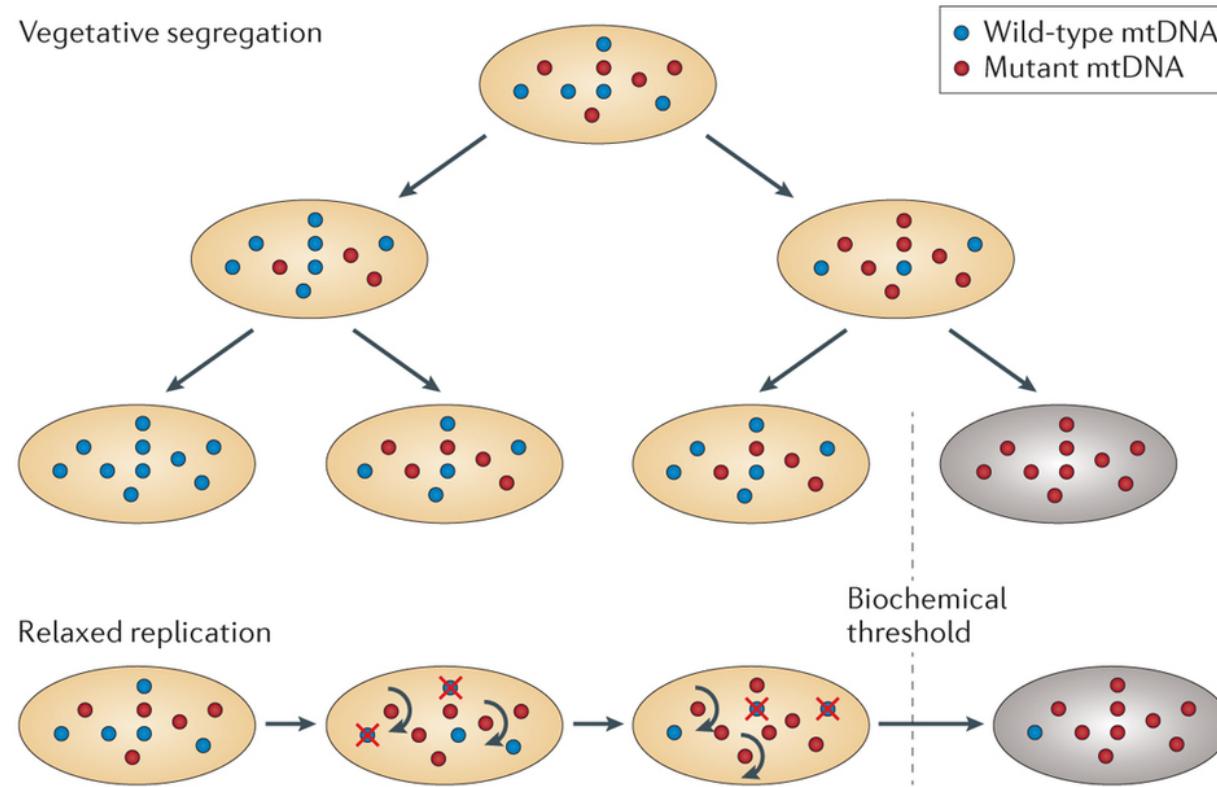
Mitochondriálne choroby

1. Rozdielne mutácie v mtDNA môžu spôsobiť podobný fenotyp (ochorenie)
2. Rovnaká mutácia v mtDNA môže viest' k rozdielnemu fenotypu (ochoreniu)



Poškodenie mitochondrií (a mtDNA) spôsobuje viaceré ochorenia a úzko súvisí s procesmi starnutia (senescencie), degeneratívnymi ochoreniami a programovanou smrťou buniek (apoptózou)

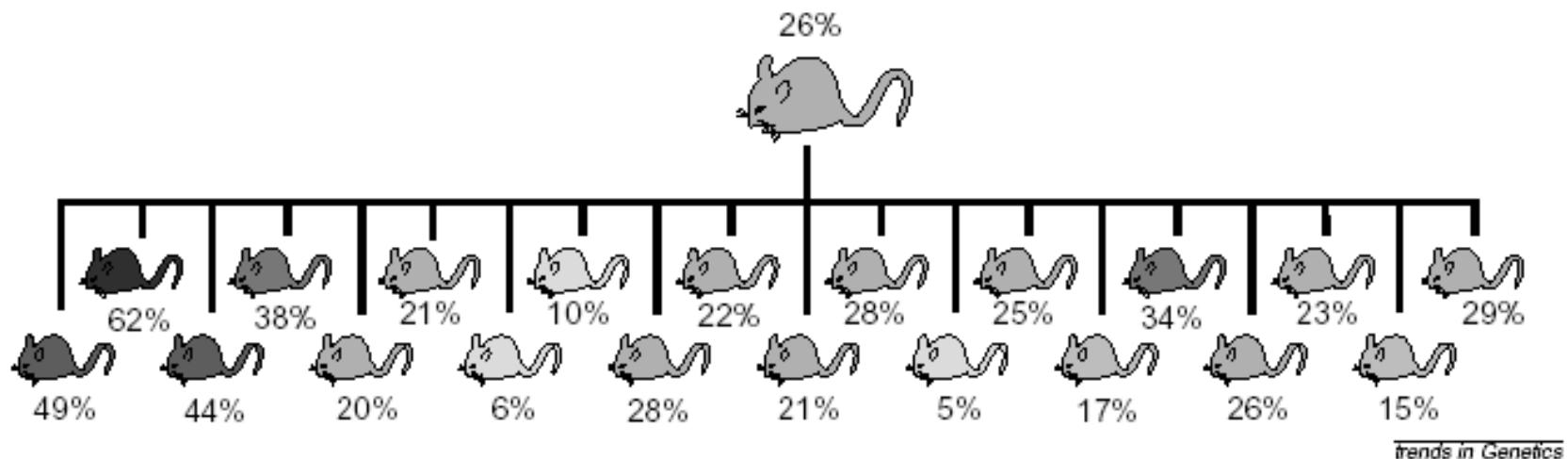
Segregácia mitochondrií (mtDNA) úzko súvisí s ochoreniami



Nature Reviews | Genetics

Genetický drift

FIGURE 1. The transmission of heteroplasmic mtDNA polymorphisms in mice

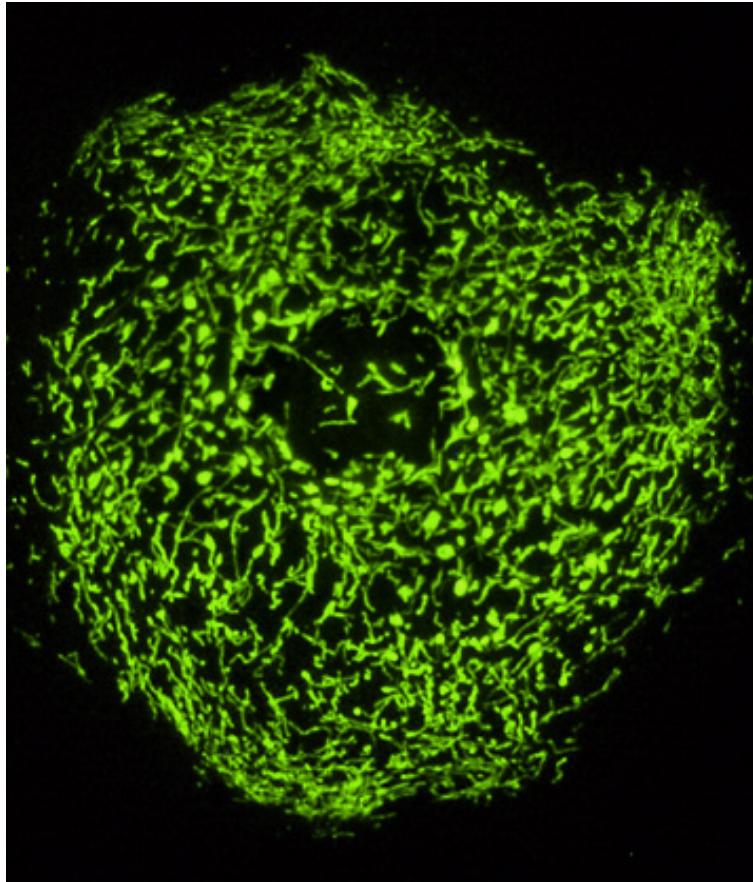


Mitochondriálna dedičnosť' versus dedičnosť' mitochondrií

Mitochondriálna dedičnosť' → dedičnosť' mitochondriálnych génov (mtDNA)
Dedičnosť' mitochondrií → dedičnosť' (distribúcia, segregácia) bunkového kompartmentu



Dve hypotézy o mechanizme dedičnosti organel (segregácií organel pri delení buniek)



1. Stochastický model

náhodná distribúcia

2. Deterministický model

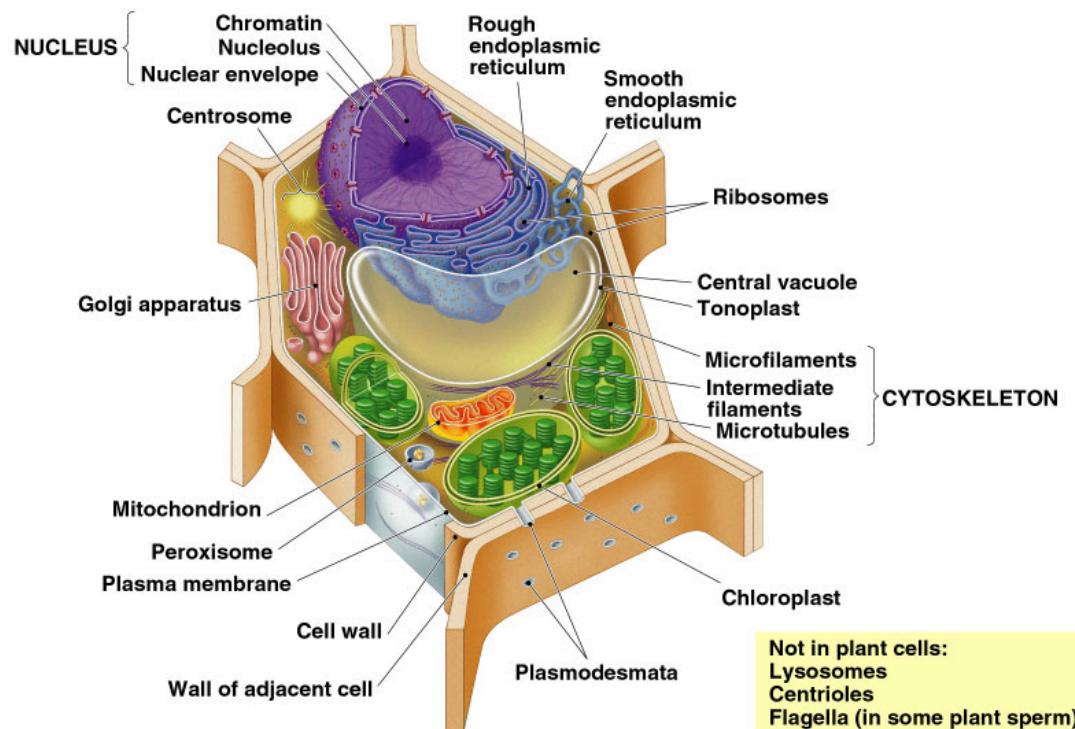
špecifický aparát
genetická kontrola
koordinácia s bunkovým cyklom

...

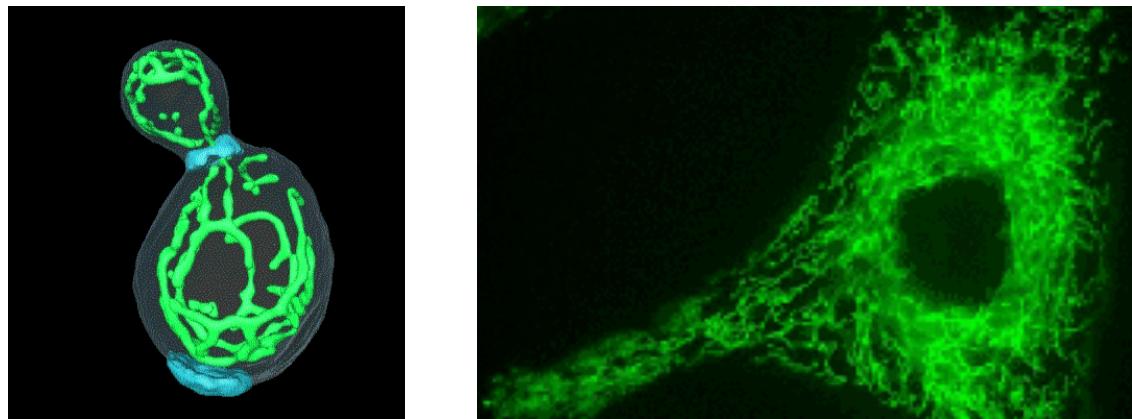
Organely obklopené membránami nevznikajú *de novo*, ale delením a diferenciáciou preexistujúcich štruktúr

promitochondrie → mitochondrie
proplastidy → plastidy

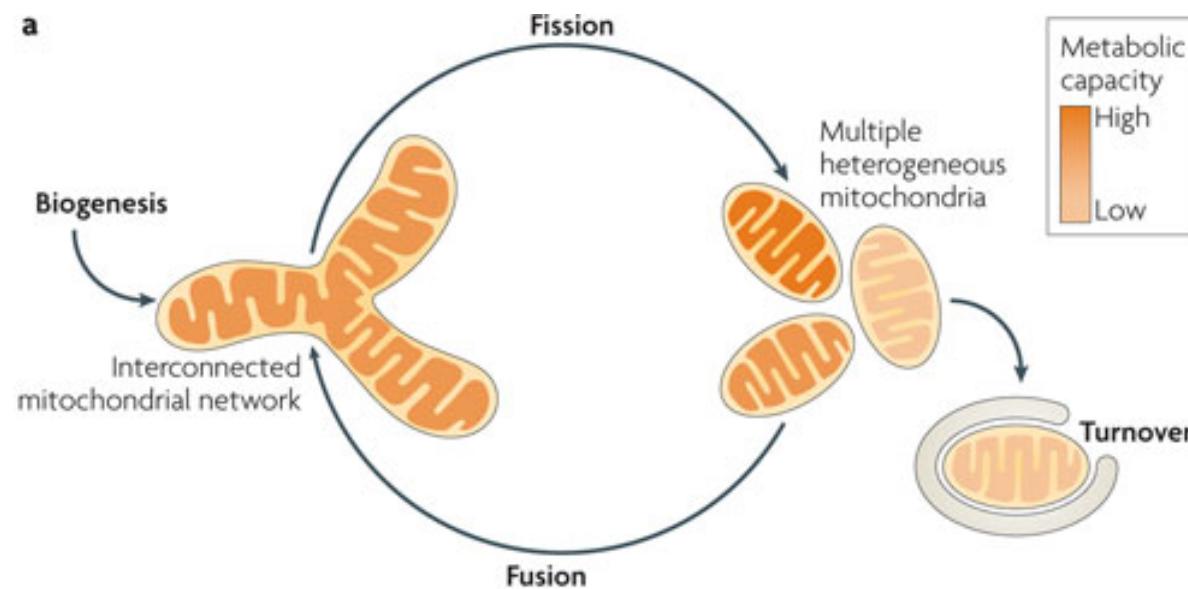
Golgiho aparát, endoplazmatické retikulum, vakuoly, peroxizómy ...



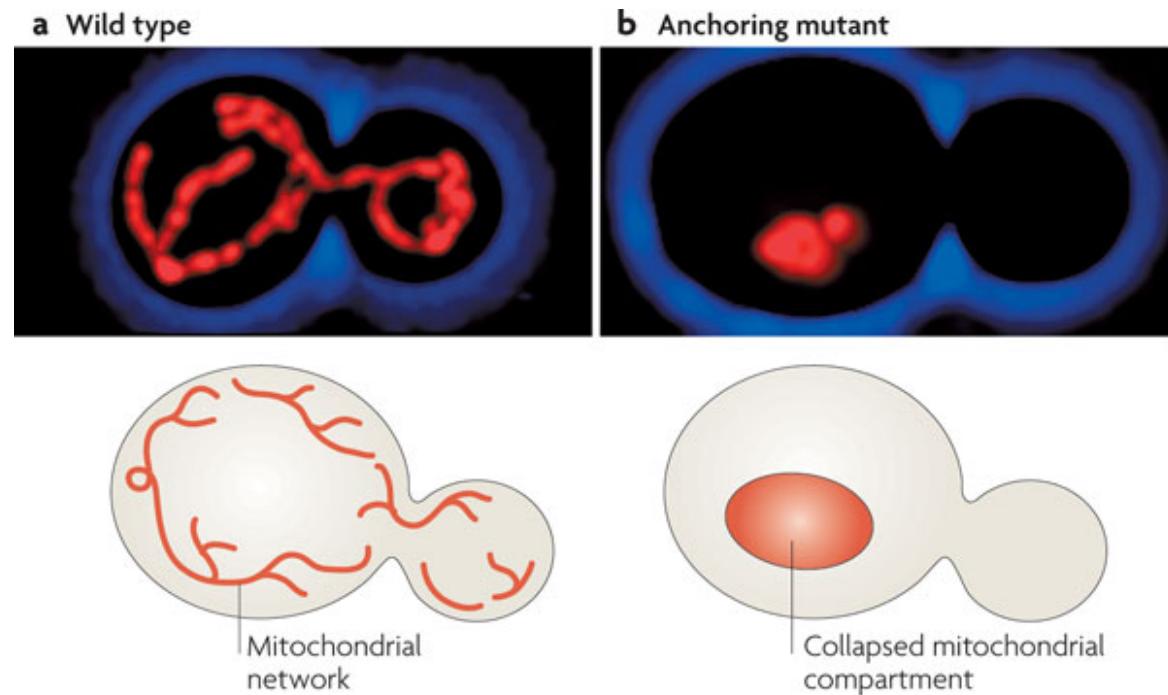
Mitochondrie vytvárajú v bunke komplikovanú siet' (mitochondriálne retikulum)



**Mitochondriálna siet' je veľmi dynamická štruktúra
(štiepi sa na fragmenty, ktoré vzájomne fúzujú)**

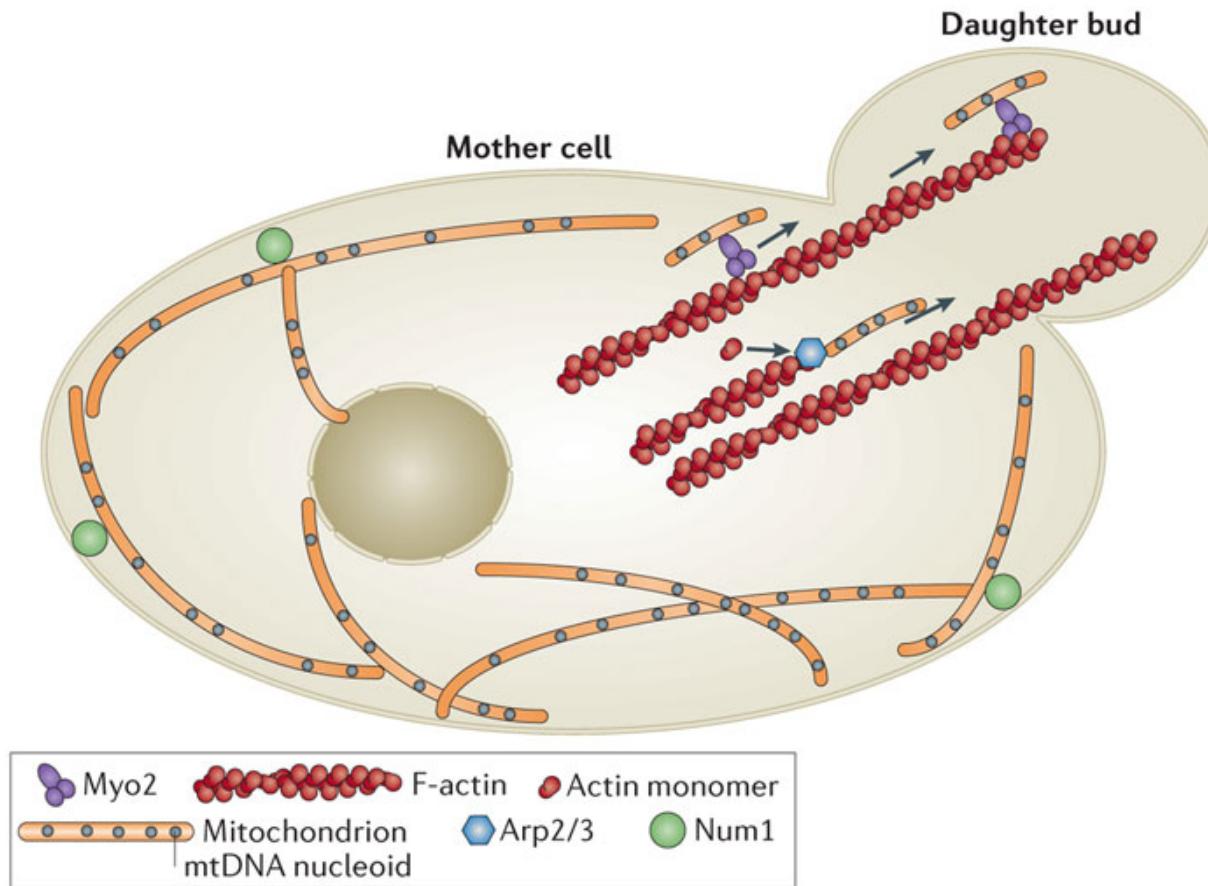


Morfológia mitochondriálnej siete súvisí s dedičnosťou mitochondrií



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Segregáciu mitochondrií (a iných organel) pri delení buniek zabezpečujú komponenty cytoskeletu



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Súhrn

Mimojadrová dedičnosť:

1. odchylky od Mendlovych pravidiel dedičnosti
2. organely (mitochondrie, plastidy), symbionty, plazmidy, ...
3. extrachromozomálne genetické elementy sú (zvyčajne) prítomné v mnohých kópiach

Mitochondriálne choroby:

1. súvisia s mutáciami v mtDNA
2. maternálna dedičnosť
3. dôležitú úlohu má genetický drift a segregácia mitochondrií pri delení buniek

Dedičnosť (segregácia) organel:

1. nie je stochastická
2. je koordinovaná s bunkovým cyklom a kontrolovaná (výlučne) génnymi jadrami
3. zabezpečujú ju komponenty cytoskeletu