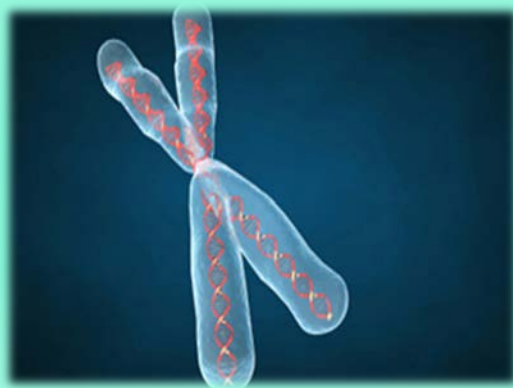
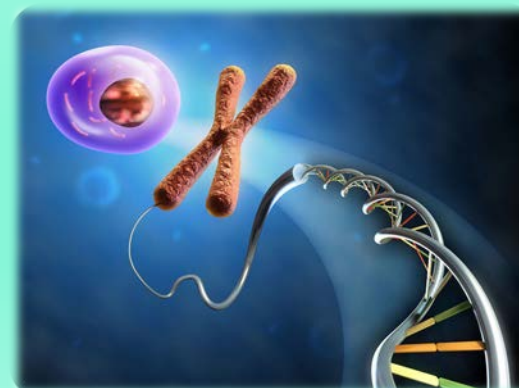


doc. RNDr. Ľudovít Mušák, PhD.

ZÁKLADY DEDIČNOSTI GENETIKA DNEŠKA



**UNIVERZITA
TRETIEHO VEKU
15.5.2018
musak@jfmed.uniba.sk**

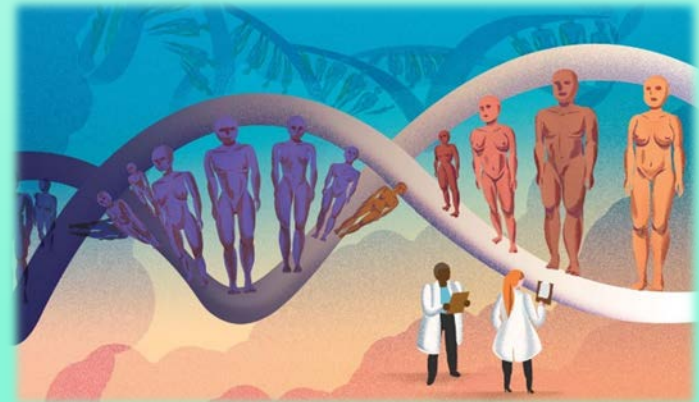


Genetika

biologická veda, skúma
zákonitosti **dedičnosti**
a **premenlivosti** organizmov



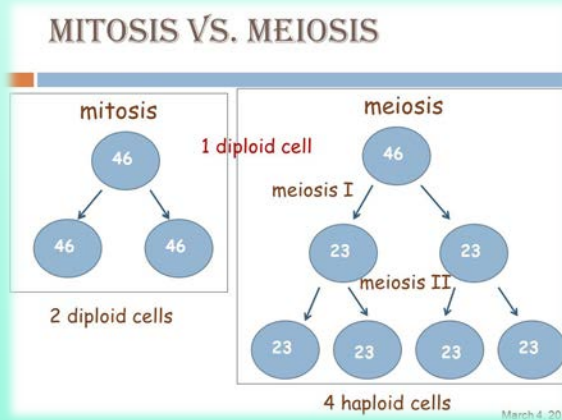
Podstata dedičnosti a premenlivosti
je v schopnosti **rozmnožovať sa**



Rozmnožovanie - vznik potomkov s rovnakými
druhovými vlastnosťami ako rodičia

Dedičnosť

Schopnosť organizmu uchovávať súbor dedičných informácií (génov) a odovzdávať ich svojim potomkom



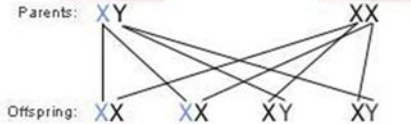
Premenlivost

Tvarová a funkčná rozmanitosť živých organizmov a ich schopnosť reagovať na rôzne podmienky prostredia odlišným spôsobom

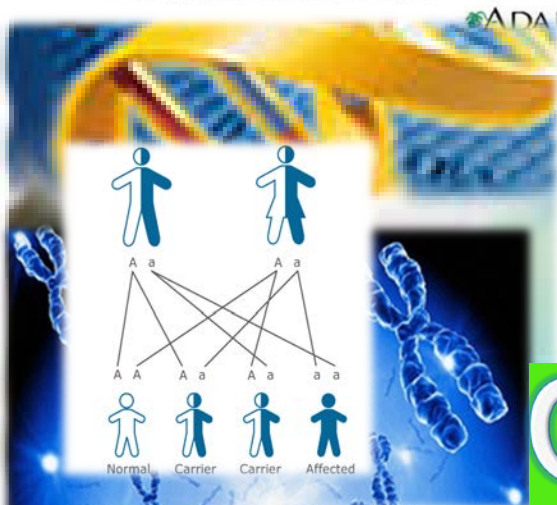
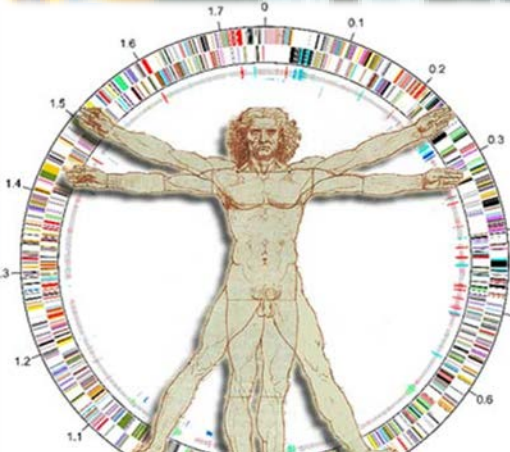


Father with abnormal gene
on X sex chromosome

Mother with normal
X sex chromosomes

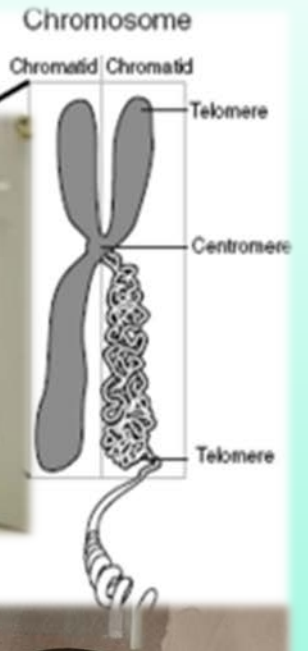
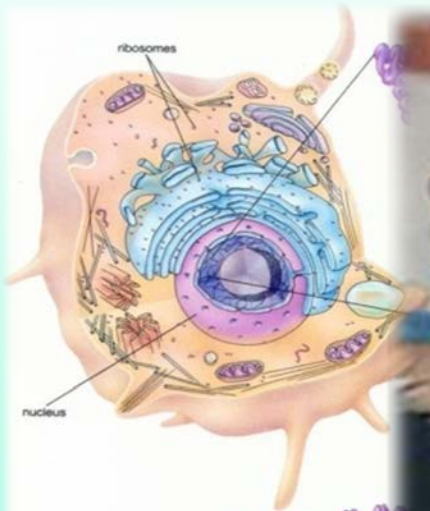


Female offspring receive abnormal gene;
male offspring do not receive abnormal gene



Genetika



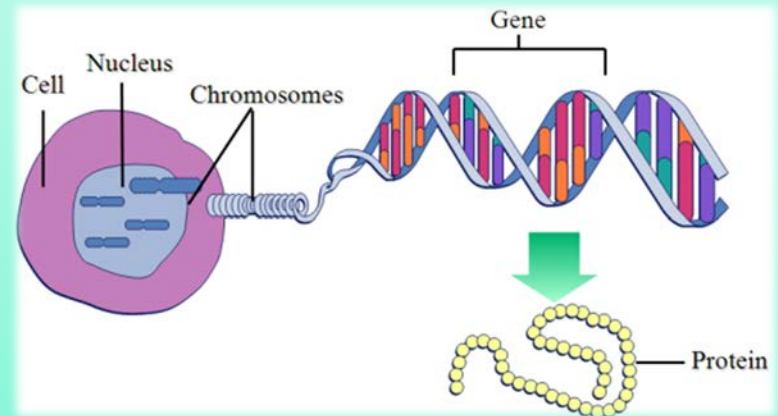
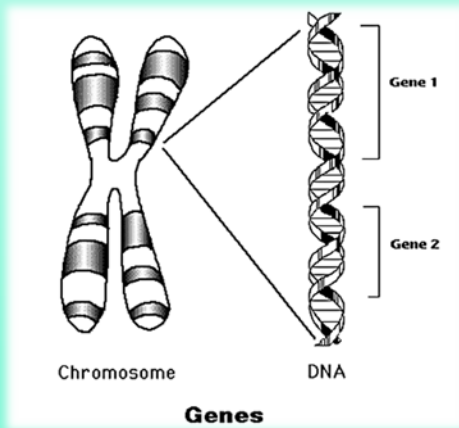


Genetika



Gén

- úsek polynukleotidového reťazca, obsahuje GI pre štruktúru polypeptidu (štruktúrny gén), alebo informáciu pre štruktúru RNA (gény pre rRNA, tRNA)
- hmotná a dedične prenosná jednotka, ktorá určuje určitý znak



Tri funkčné formy génov:

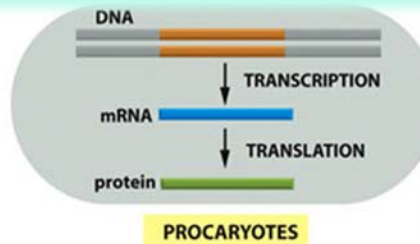
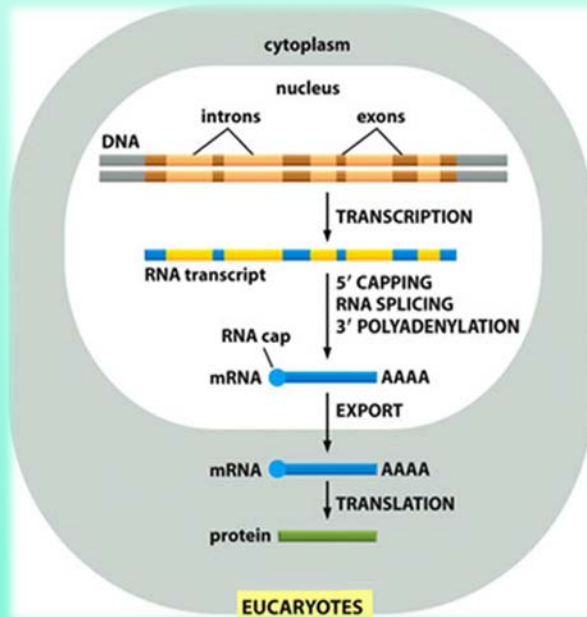
štruktúrne gény

gény pre RNA

regulačné gény

A/ Štruktúrne gény

- informácia o poradí AK v jednej bielkovine (primárna štruktúra jedného polypeptidového reťazca)
- prepis sa do mediátorovej RNA (mRNA)



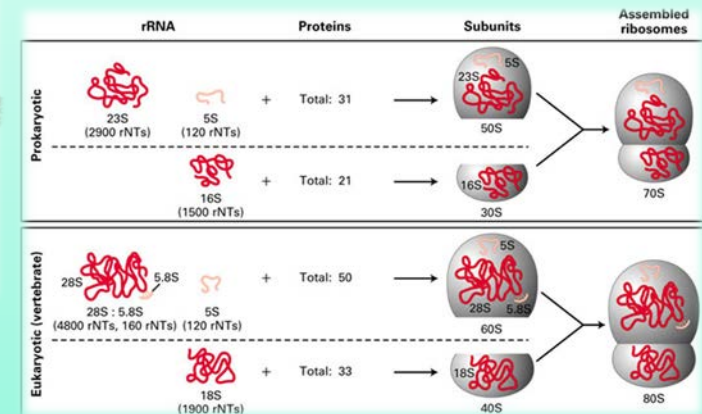
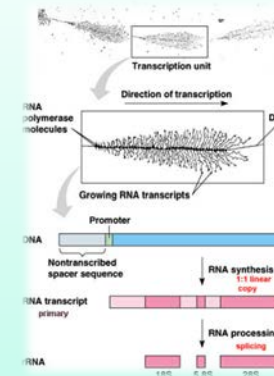
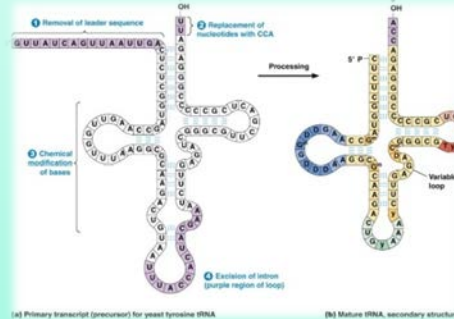
jednoduché
prepis celé do mRNA, nezostrihujú sa, typické pre prokaryoty

zložené

exóny a intróny, posttranskripčná úprava, preklad zostrihaných mRNA naribozómoch do polypeptidov, typické pre eukaryoty

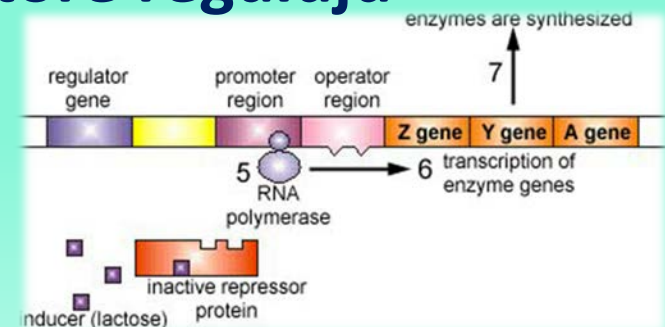
B/ Gény pre RNA

- nesú informáciu pre rRNA, tRNA (gény sa prepisujú ale neprekladajú)



C/ Regulačné gény (oblasti)

- nesú informáciu pre bielkoviny, ktoré regulujú aktivitu iných génov (prepis štruktúrnych génov)

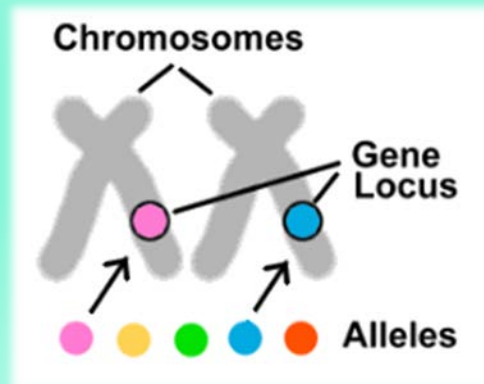
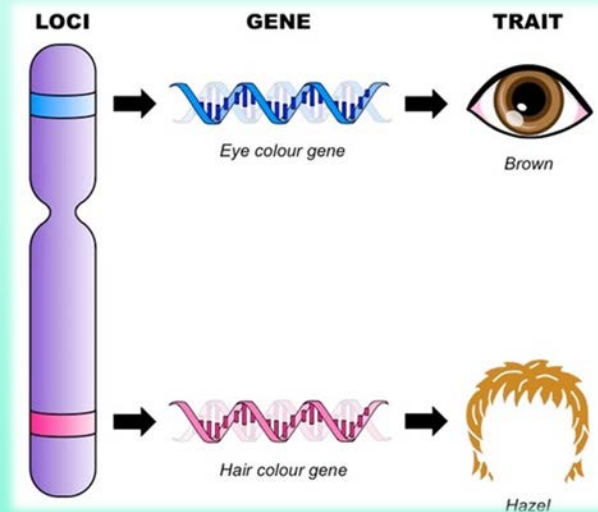
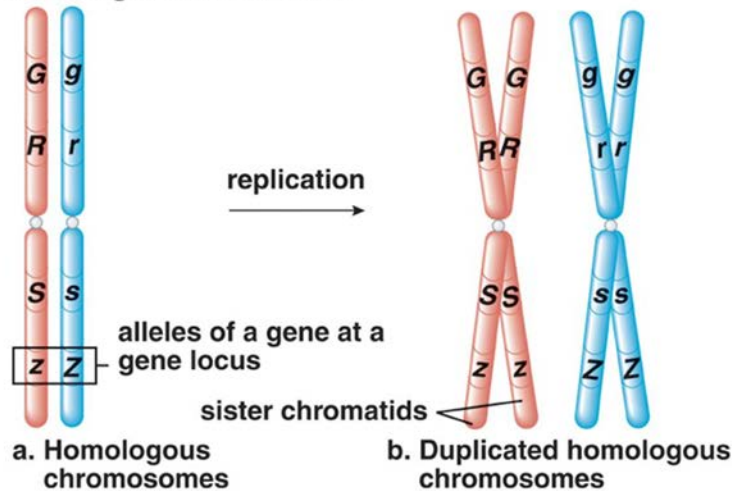


Lokus

miesto na chromozóme, kde je lokalizovaný určitý gén

Gene locus (locus = location)

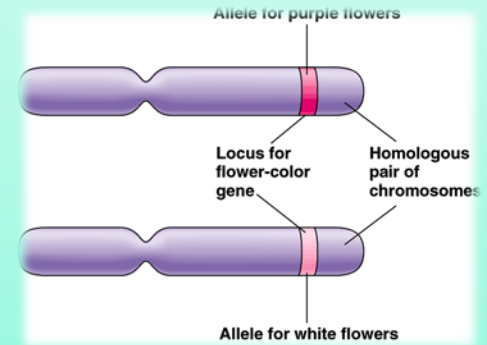
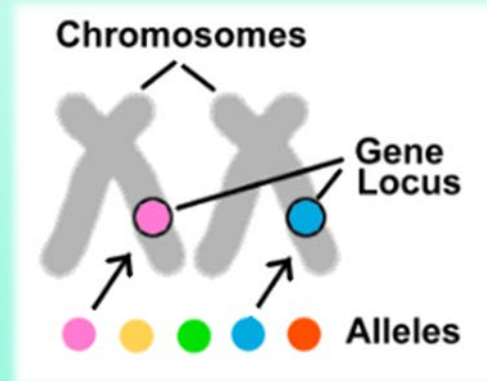
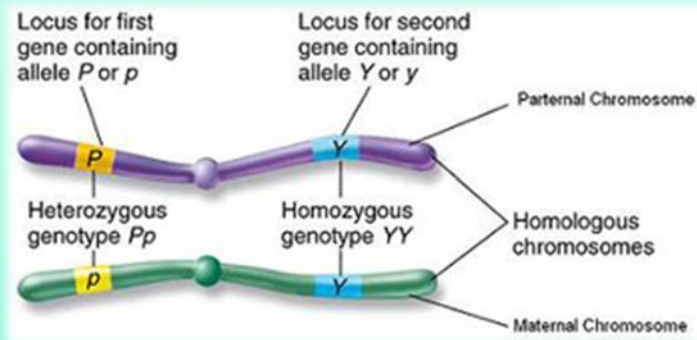
homologous chromosomes



Alela

konkrétna forma prejavu jedného génu, počet alel závisí od ploidie bunky

Rôzne alely jedného génu **podmieňujú rozdielny prejav znaku**



V eukaryotickej pohlavnej bunke (gaméte) len jeden člen alelového páru, prítomná **jedna alela určitého génu**

V eukaryotickej somatickej bunke prítomný **jeden alelový pár**

V prokaryotickej bunke prítomný iba jeden chromozóm, preto je pre **určitý gén** prítomná vždy len **jedna alela**

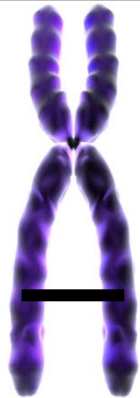
Pohlavná bunka eukaryotov

Pohlavná bunka (gaméta) je haploidná



SPERMIA

A (a)

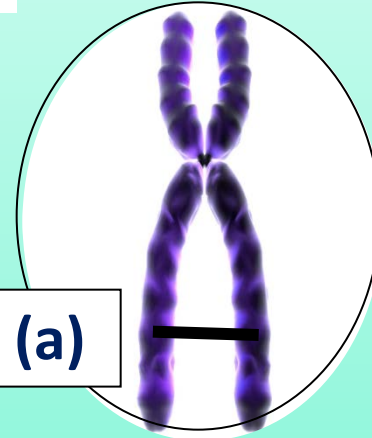


alebo



VAJÍČKO

A (a)



ALELA

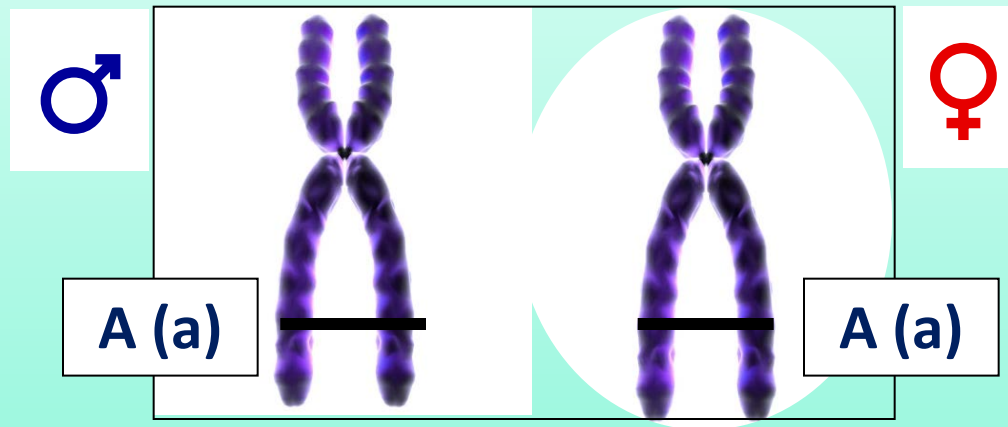
A alebo a

A alebo a

v každej pohlavnej bunke prítomný jeden chromozóm z homologického páru pôvodne otcovských a materských chromozómov **pre každý gén prítomná jedna alela A alebo a**

Somatická bunka eukaryotov

Somatická bunka je diploidná



ALELOVÝ PÁR

AA

alebo

Aa; aA

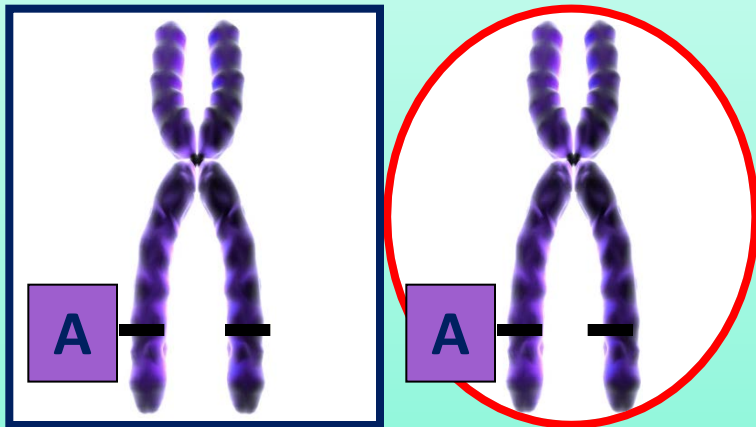
alebo

aa

v každej somatickej bunke prítomné dva chromozómy = jeden homologický pár chromozómov

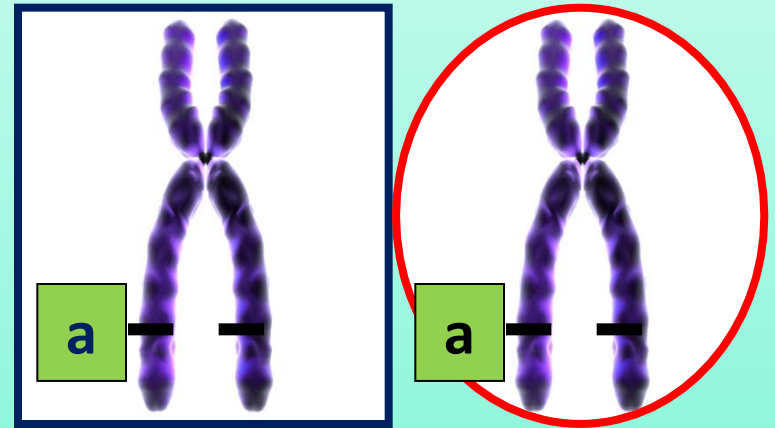
pre každý gén prítomné dve alely = jeden alelový pár

Homozygot - diploidný jedinec, ktorý má v **homologických chromozómoch** pre daný znak na rovnakom lokuse dve rovnocenné alely (A,A) alebo (a,a)



AA

dominantný homozygot
na rovnakom lokuse má dve
dominantné alely (AA)



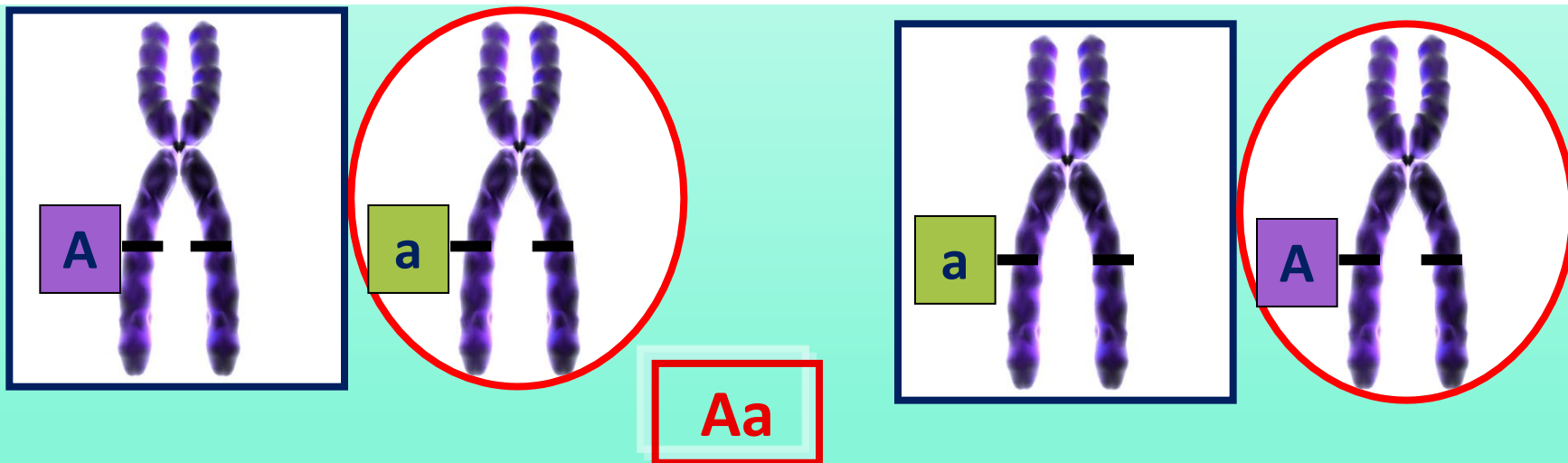
aa

recesívny homozygot
na rovnakom lokuse má dve
recesívne alely (aa)

Heterozygot - diploidný jedinec, ktorý má v **homologických chromozómoch** pre daný znak na rovnakom lokuse rôzne (dve odlišné) alely (**A**, **a**)

dominantná alela (A) - jej účinok prevláda nad účinkom druhej alely toho istého génu

recesívna alela (a) - jej účinok (prejav) je potláčaný účinkom druhej alely toho istého génu



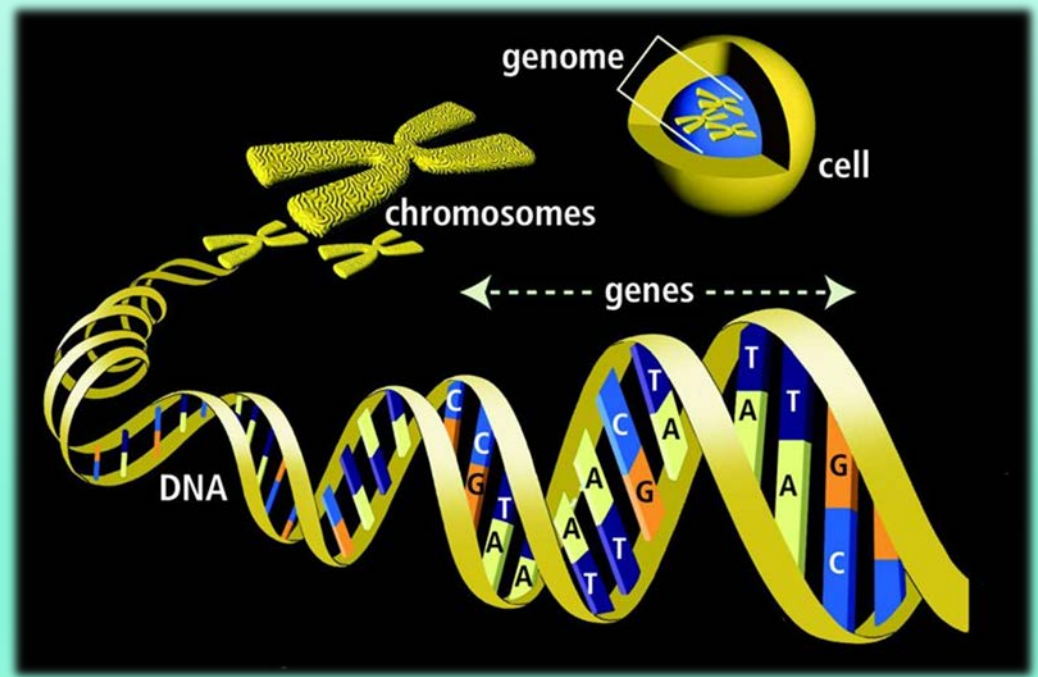
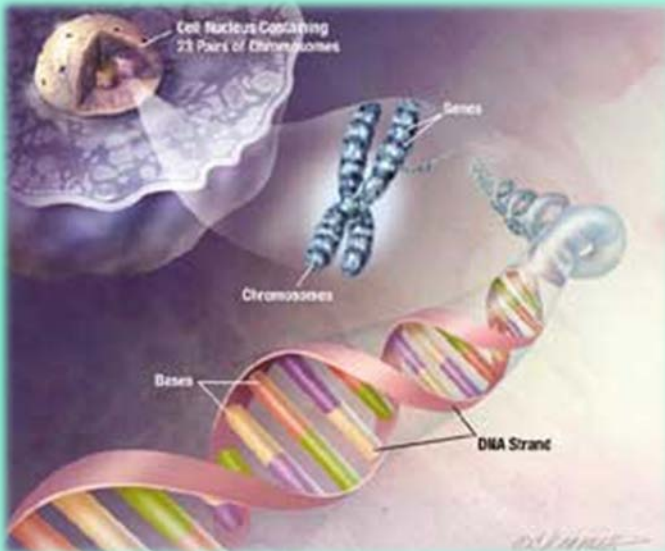
heterozygot

na rovnakom lokuse má pre daný gén jednu dominantnú (**A**) a jednu recesívnu alelu (**a**)

Genóm

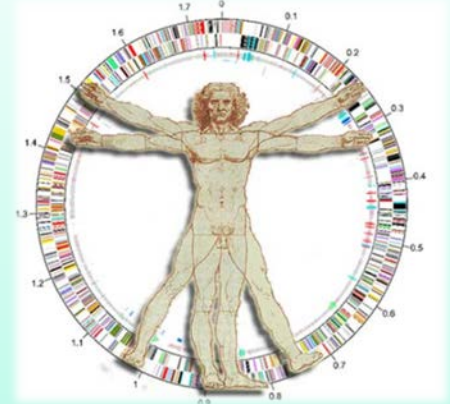
Súbor génov bunky

- jadrový genóm (genóm celej bunky=bunkový genóm)
- mimojadrový genóm – plazmón (mitochondrie, plastidy)



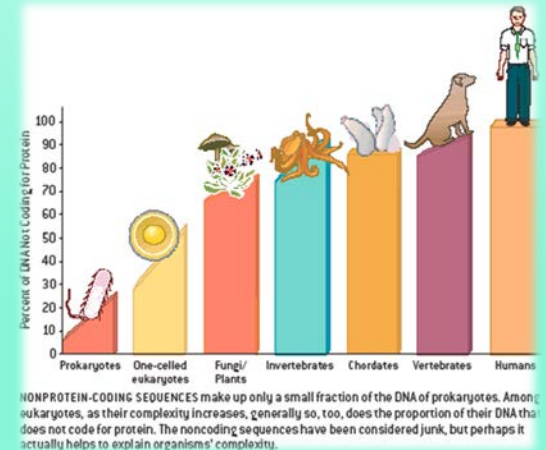
Ľudský genóm

- 3 miliardy bázových párov
- 500 miliónov možných kodónov
- 23.000 génov kóduje proteíny
- 99,9% bp je rovnakých u každého človeka
- 15 miliónov bp je rozdielných medzi človekom a šimpanzom



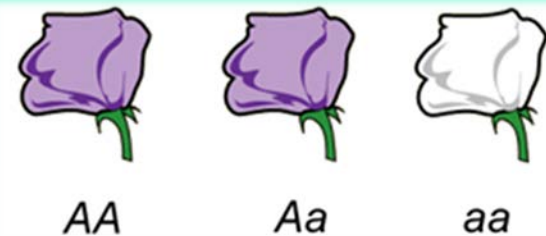
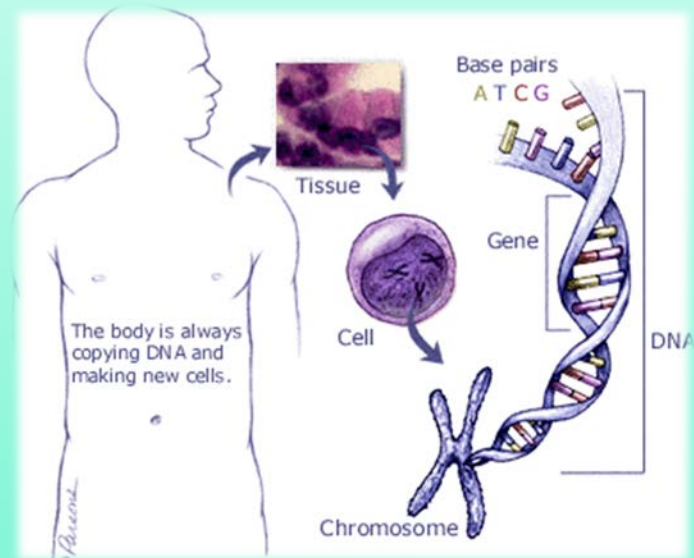
Génová a negénová DNA

- u prokaryotov väčšina v génovej forme
- u eukaryotov väčšina DNA nemá génovú funkciu (90%), u cicavcov len 7-10% génová DNA



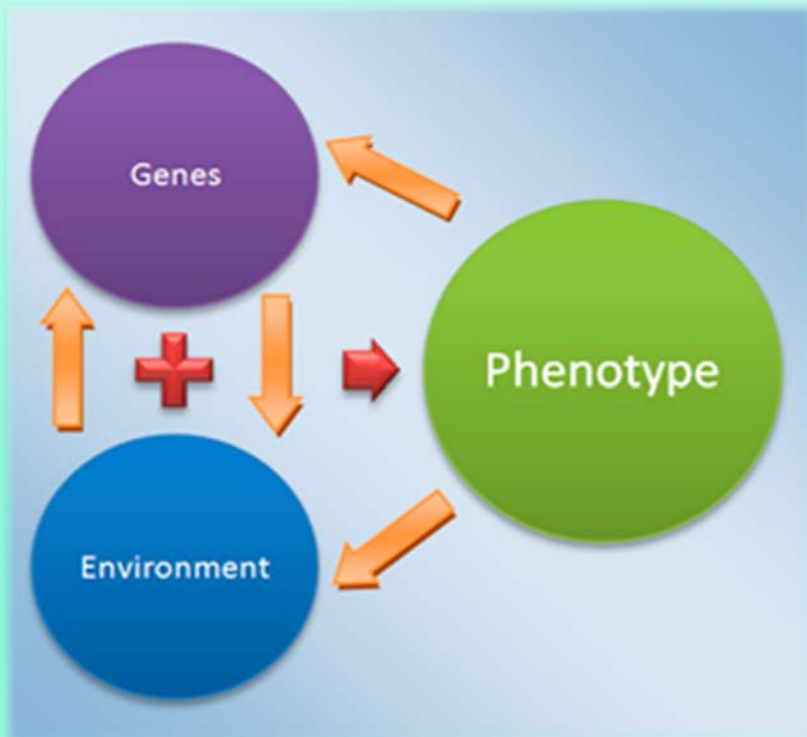
Genotyp

- **súbor všetkých génov jedinca**
- **súbor všetkých génov živého organizmu, ktoré sa vyskytujú v konkrétnych formách (alelách)**



Fenotyp

- **súbor všetkých znakov jedinca**
- **súbor všetkých znakov a vlastností jedinca, ktorými sa prejavuje jeho genotyp v danom prostredí**

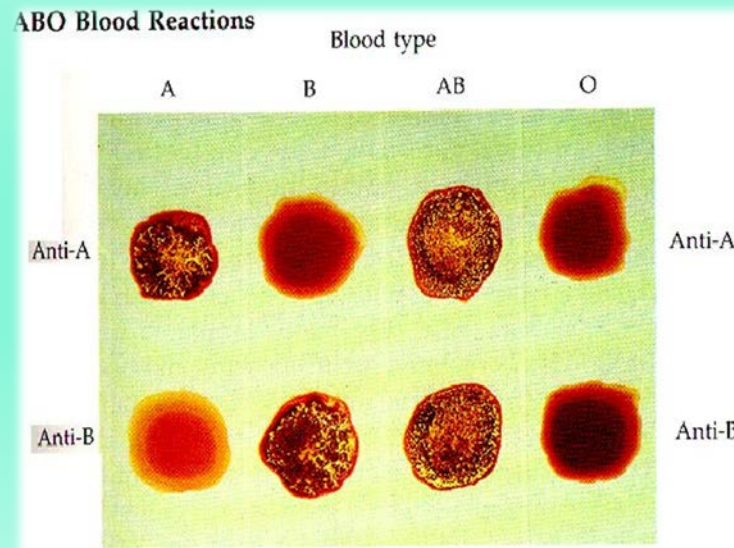


Znak

každá definovaná vlastnosť organizmu, ktorá vzniká expresiou génu (krvná skupina, výška postavy...)

Kvalitatívne znaky

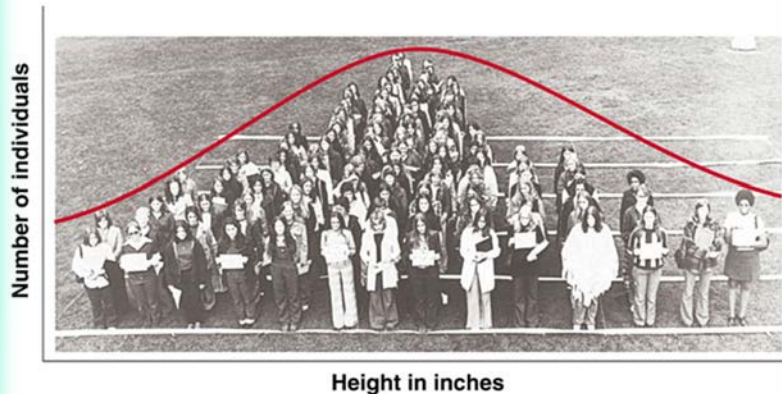
- podmienené jedným génom - **gén veľkého účinku**
- prejav nie je ovplyvnený prostredím
- fenotypové vyjadrenie **ÁNO/NIE**
- krvné skupiny



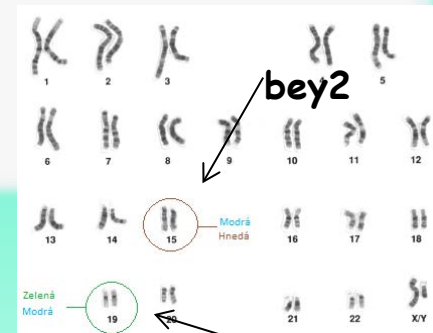
Kvantitatívne znaky

- podmienené viacerými génmi - **gény malého účinku**
- každý gén má podiel na danom **fenotype**
- prejav je ovplyvnený prostredím
- fenotypové vyjadrenie - **hodnoty vo variačnom rozpätí**
- výška postavy, telesná hmotnosť

Tobin/Dusheck, Asking About Life, 2/e
Figure 16.6

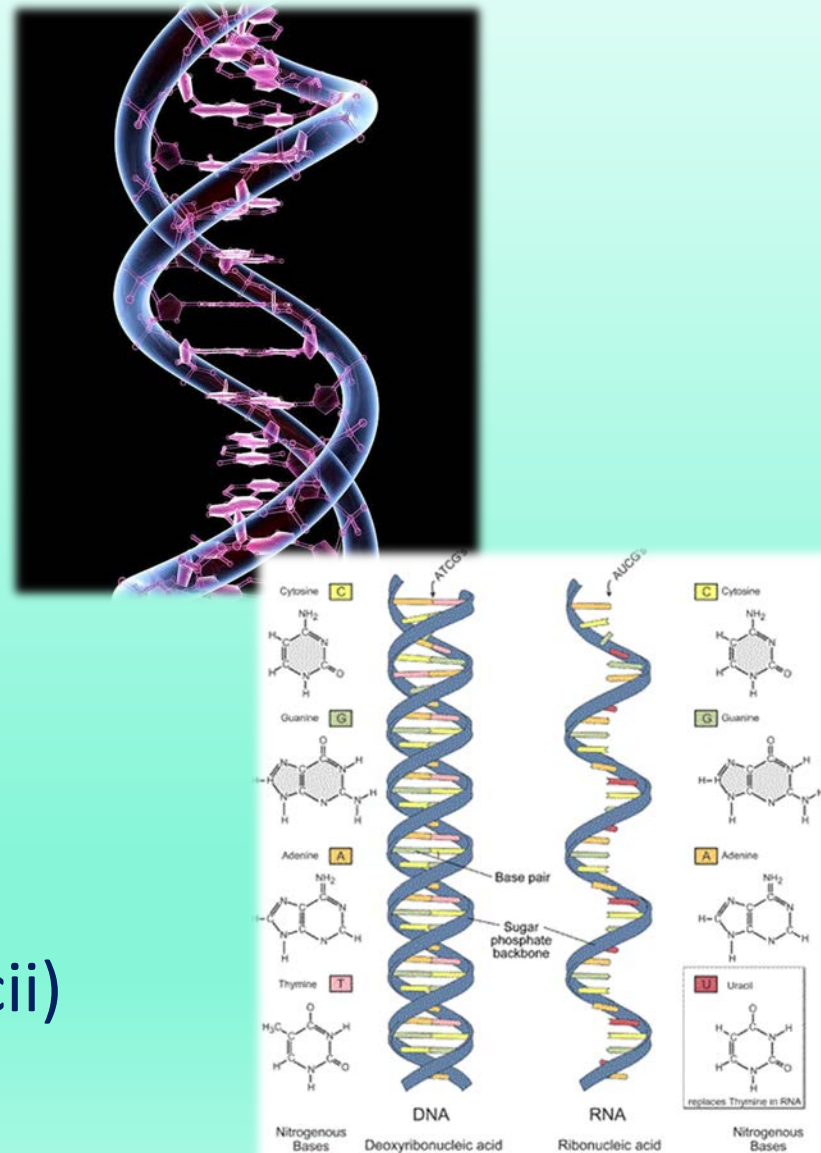


Copyright © 2001 by Harcourt, Inc. All rights reserved.



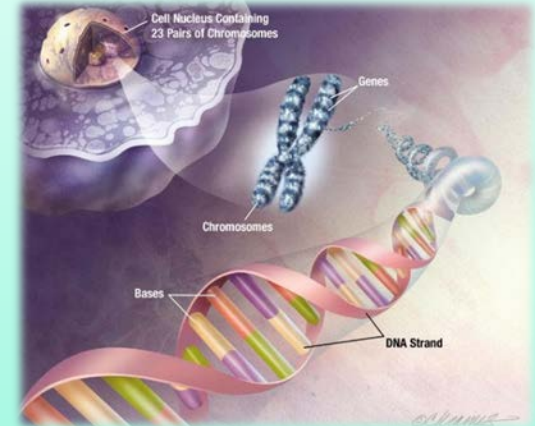
Molekulové základy dedičnosti

Nukleové kyseliny (DNA, RNA)
makromolekuly, tvorené z
nukleotidov (monomérov),
navzájom spojené
kovalentnými väzbami
do **polynukleotidového reťazca**,
majú nezastupiteľnú úlohu
v **kódovaní genetickej**
informácie a jej expresii (realizácii)



Nukleová kyselina – množstvo a rozmery

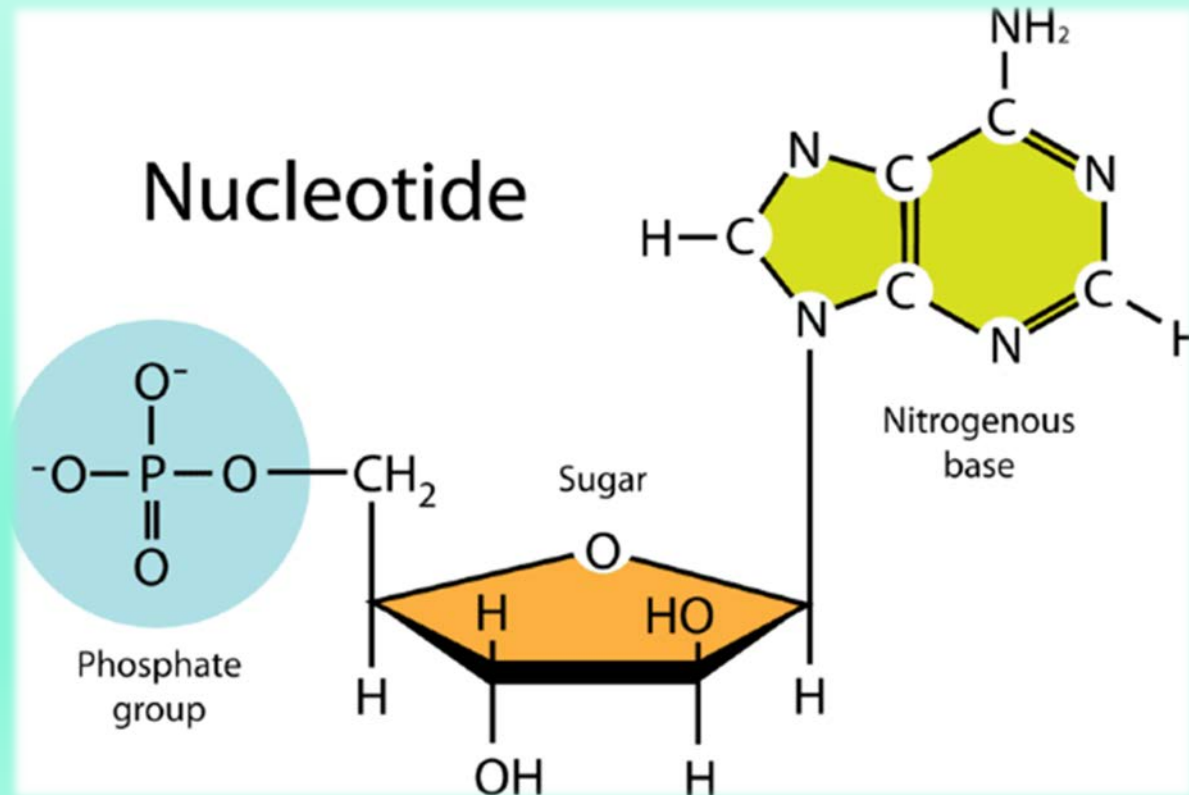
- DNA hrubá 1 milióntinu milimetra
- DNA jednej bunky dlhá asi 1-2 metre
- DNA má 3,1-3,2 miliardy párov báz
- každá ľudská bunka 18 000-25 000 génov
- 20 000 pseudogénov (nefunkčné gény)
- 800 génov pre microRNA
- 99,9% bp je rovnakých u každého človeka
- 15 miliónov bp je rozdielných medzi človekom a šimpanzom



Primárna štruktúra NK

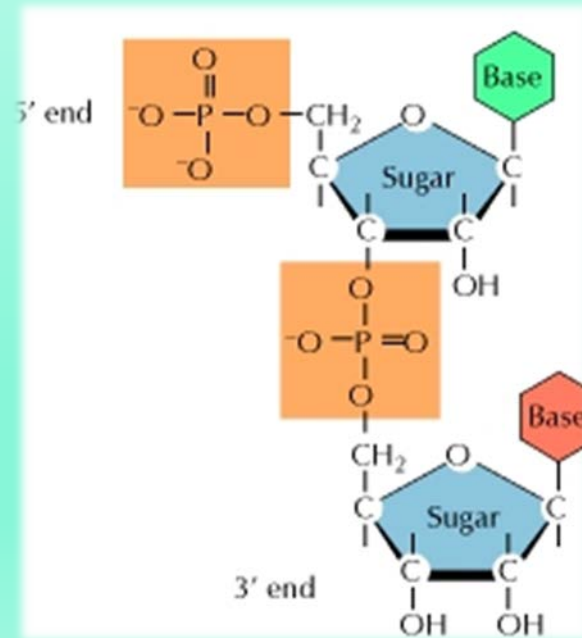
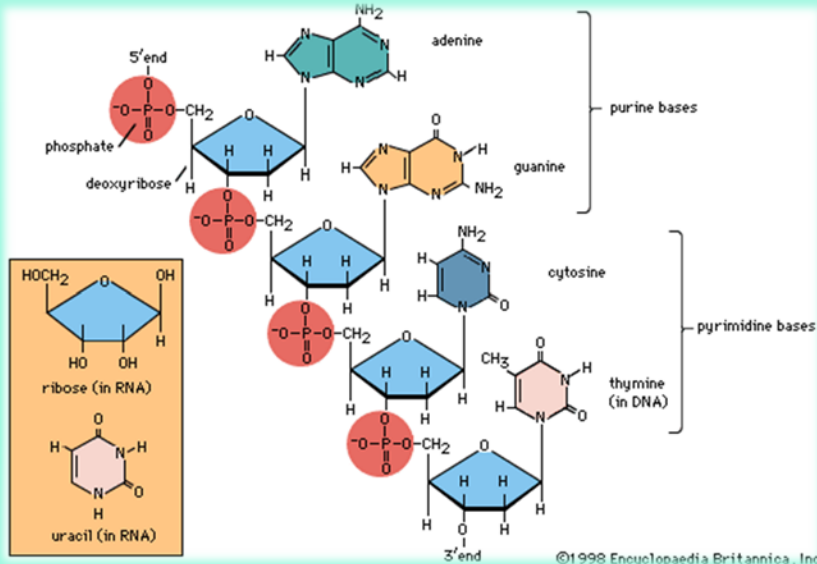
Nukleotid - základný stavebný prvok NK

cukor + organická dusíkatá báza + kyselina fosforečná



Charakteristika polynukleotidového reťazca

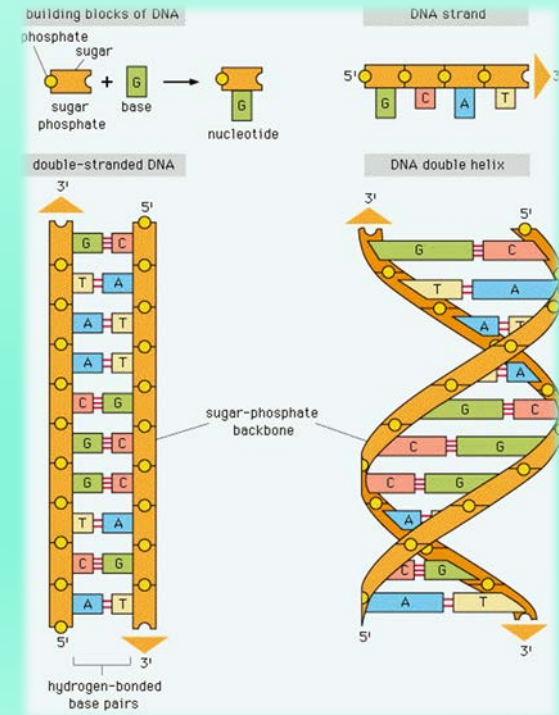
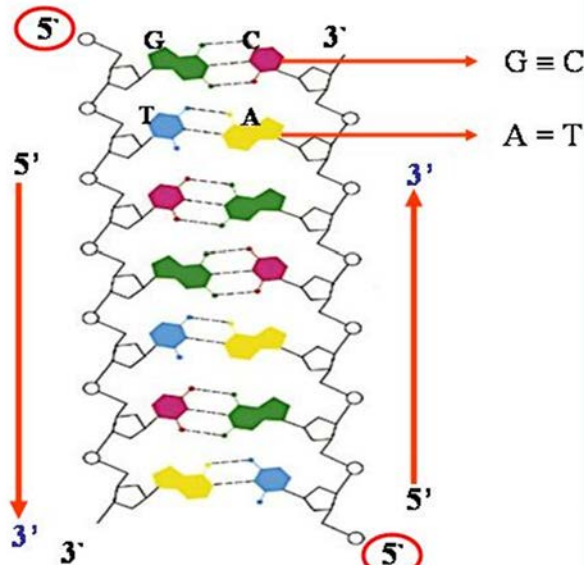
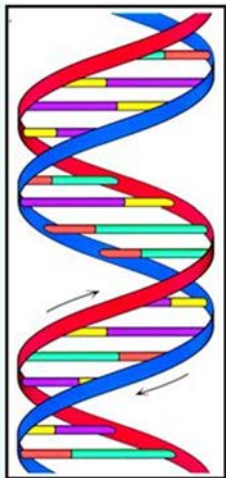
- základná os: pentóza + kyselina fosforečná
- polynukleotid vzniká spojením nukleotidov fosfodiesterovou väzbou (3'-5'- fosfodiesterová väzba C-O-P), kovalentná väzba, enzým - DNA polymeráza



Primárna štruktúra DNA

- molekula DNA tvorená 2 polynukleotidovými reťazcami, prebiehajú vedľa seba
- priebeh reťazcov antiparalelný – na jednom konci je 3' koniec jedného a 5' koniec druhého reťazca

DNA: usually double-stranded with antiparallel strands



Sekundárna štruktúra DNA

1953 - Watson a Crick

dva polynukleotidové reťazce
vytvárajú dvojitú špirálu – duplex



James D. Watson

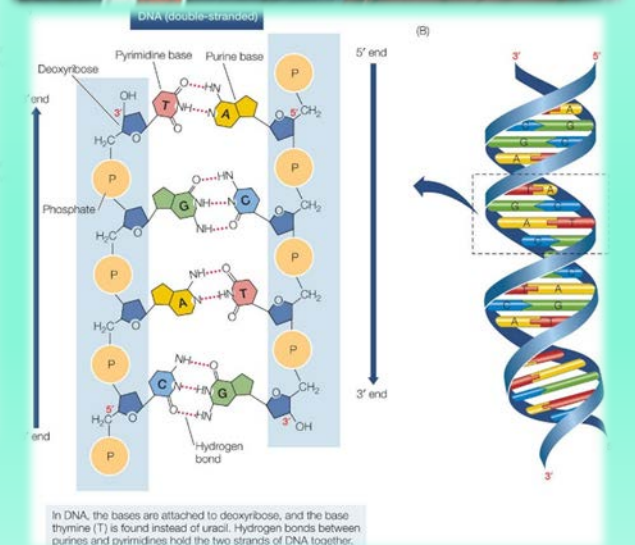
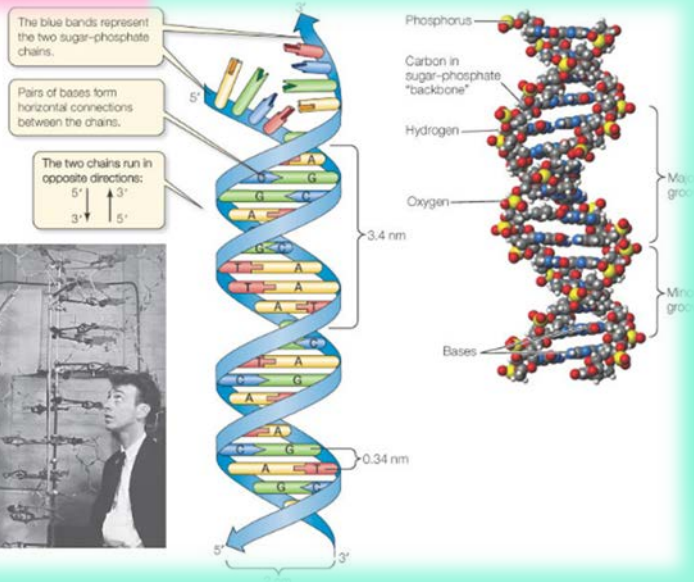


Francis Crick,
1916–2004



Rosalind Franklin-
discovered double
helix

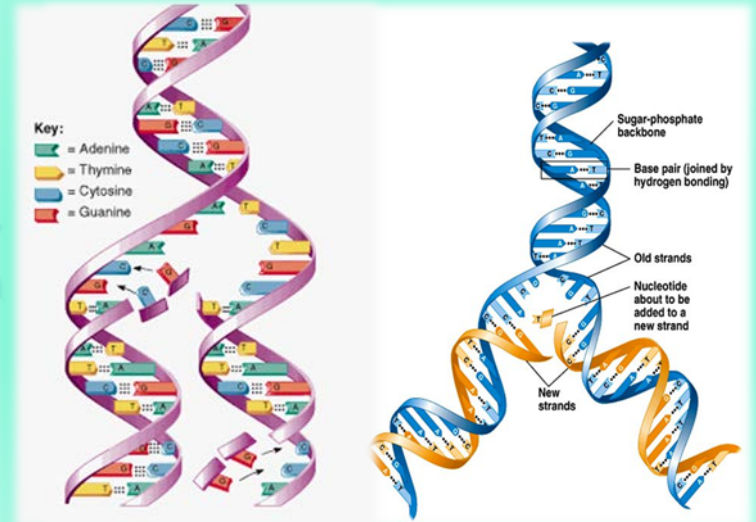
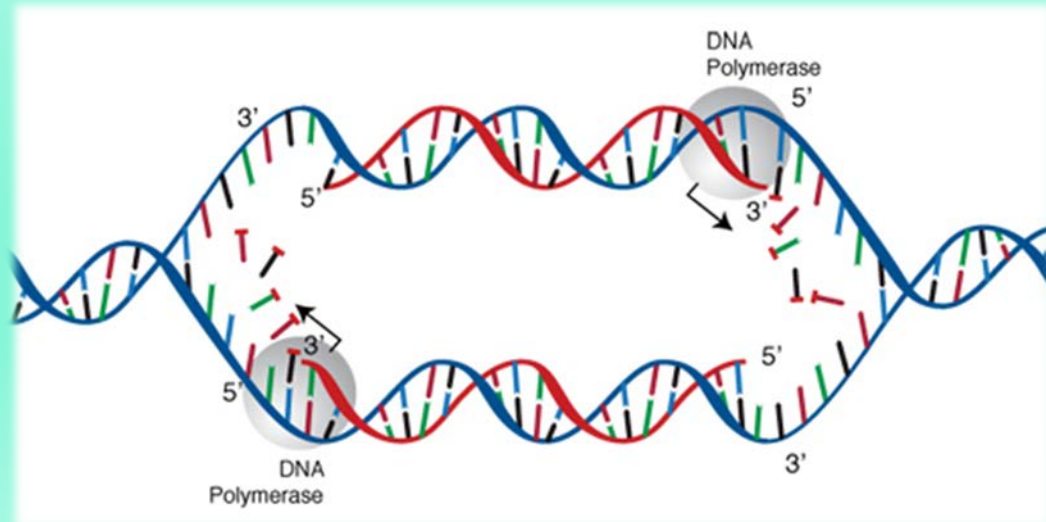
Watson and Crick-
discovered DNA shape



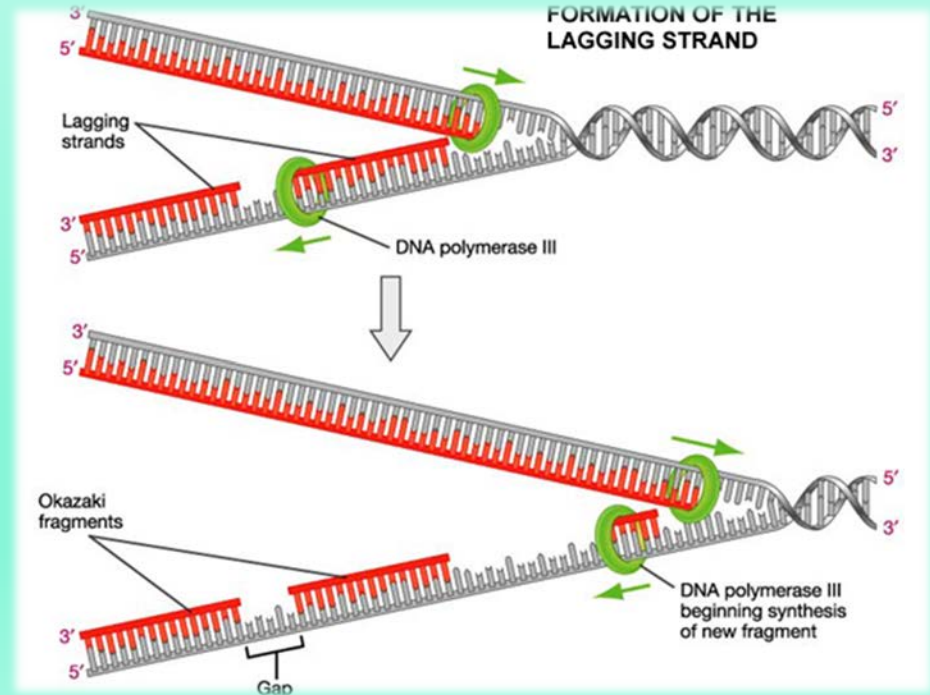
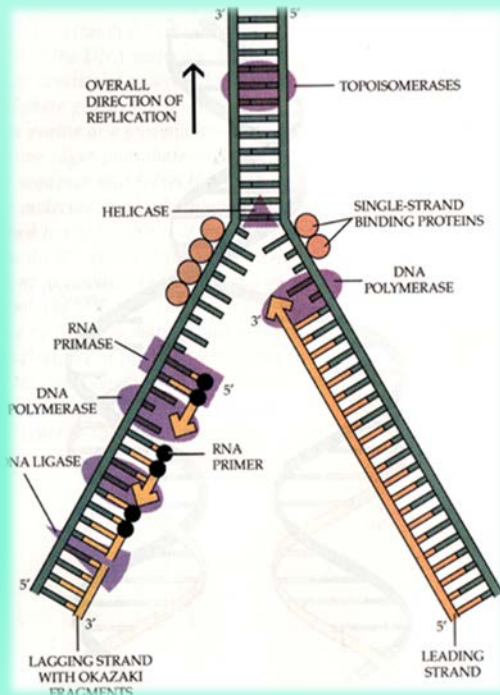
Replikácia DNA

DNA univerzálny nosič genetickej pamäte

- obidva reťazce k sebe komplementárne
- po ich oddelení sa každý z nich môže doplniť komplementárnymi voľnými nukleotidmi

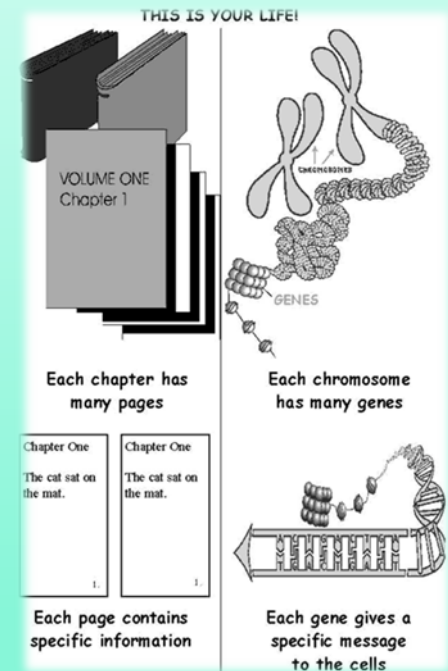


- prítomný veľký počet enzýmov – topoizomeráza, helikáza, RNA-primáza, DNA-polymeráza I. a III. (u prokaryotov)
DNA-polymeráza $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ (u eukaryotov), RNáza H, ligáza
- tvorba nového (dcérskeho) reťazca vždy v smere **5'-3'**



Genetická informácia

Informácia potrebná na vytváranie biochemických znakov, zapísaná v primárnej štruktúre nukleovej kyseliny podľa univerzálneho kódu



- v priebehu bunkového cyklu sa DNA replikuje
- špecifická primárna štruktúra molekúl DNA nezmenená počas celého života bunky

Genetický kód

- genetická informácia zaznamenaná v DNA pomocou kódu, v ktorom tri susedné bázy (triplet) tvoria kodón a kódujú konkrétnu AK

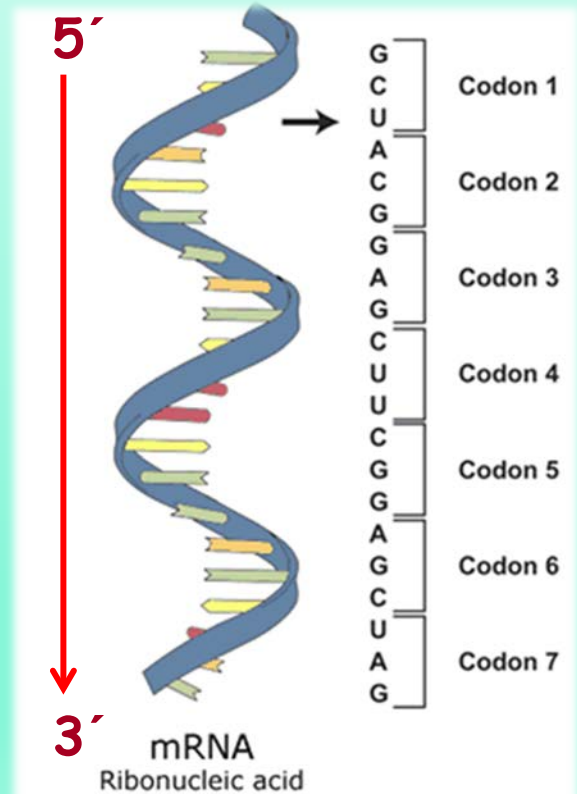
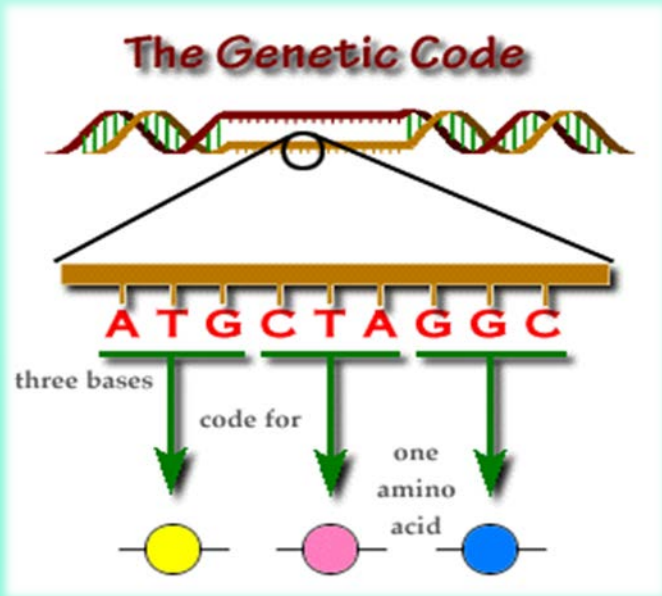


Image adapted from: National Human Genome Research Institute. Talking Glossary of Genetic Terms. Available at: www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIR/VIP/Glossary/Illustration/codon.shtml.

Charakteristika genetického kódu

- **tripletový** - každá trojica báz kóduje jednu AK, pre tri bázy možných 64 kombinácií
- **degenerovaný** - niektoré AK majú viac kodónov
- **univerzálny** - ten istý kodón určuje tú istú AK všetkých organizmov
- **neprekrývajúci** - GI sa číta postupne, jeden kodón po druhom, v smere 5' → 3'

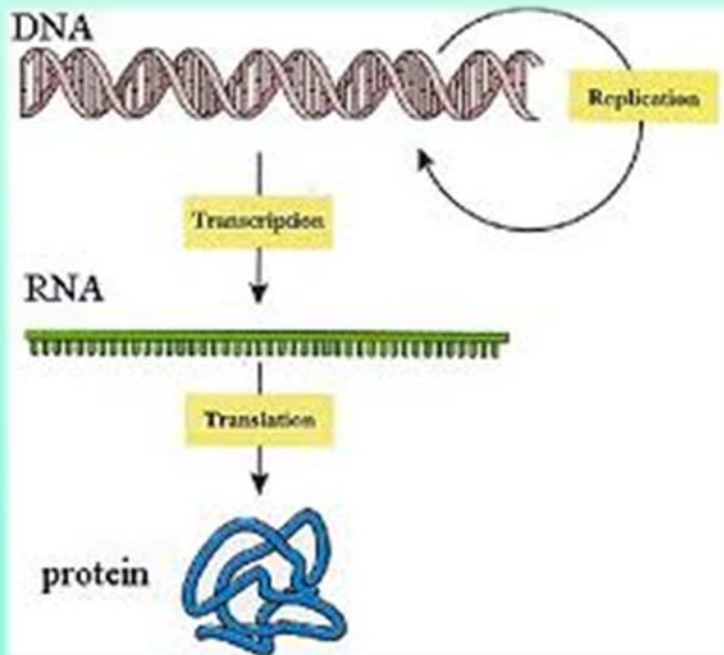
		2nd letter in the codon					
		U	C	A	G		
1st letter in the codon	U	UUU Phe (F) UUC UUA Leu (L) UUG	UCU UCC Ser (S) UCA UCG	UAU Tyr (Y) UAC UAA STOP UAG STOP	UGU Cys (C) UGC UGA STOP UGG Trp (W)	U C A G	3rd letter in the codon
	C	CUU CUC Leu (L) CUA CUG	CCU CCC Pro (P) CCA CCG	CAU His (H) CAC CAA Gln (Q) CAG	CGU CGC Arg (R) CGA CGG	U C A G	
	A	AUU AUC Ile (I) AUA AUG Met (M) START	ACU ACC Thr (T) ACA ACG	AAU Asn (N) AAC AAA Lys (K) AAG	AGU Ser (S) AGC AGA Arg (R) AGG	U C A G	
	G	GUU GUC Val (V) GUA GUG	GCU GCC Ala (A) GCA GCG	GAU Asp (D) GAC GAA Glu (E) GAG	GGU GGC Gly (G) GGA GGG	U C A G	

Expresia genetickej informácie

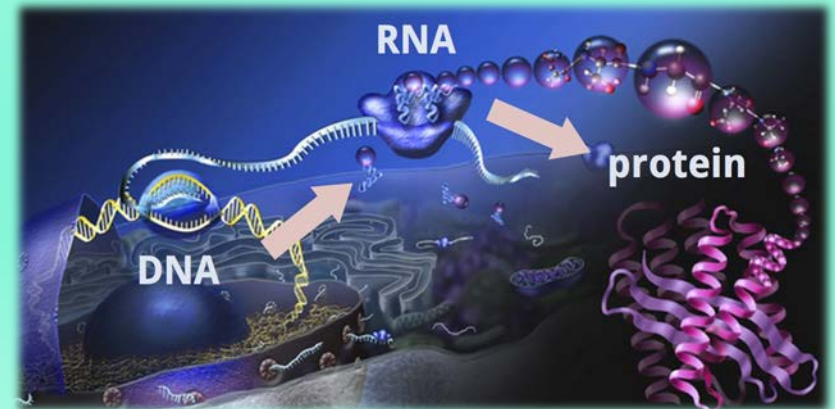
- sled procesov, počas realizácie genetickej informácie zapísanej v poradí nukleotidov
- tvorená dvomi procesmi

prepis - transkripcia
preklad - translácia

Veľmi presne regulovaná činnosť v čase, po stránke kvalitatívnej a kvantitatívnej, v priebehu bunkového cyklu, individuálneho vývoja organizmu



vznik funkčných molekúl bielkovín
štruktúrne, enzýmové, signálne

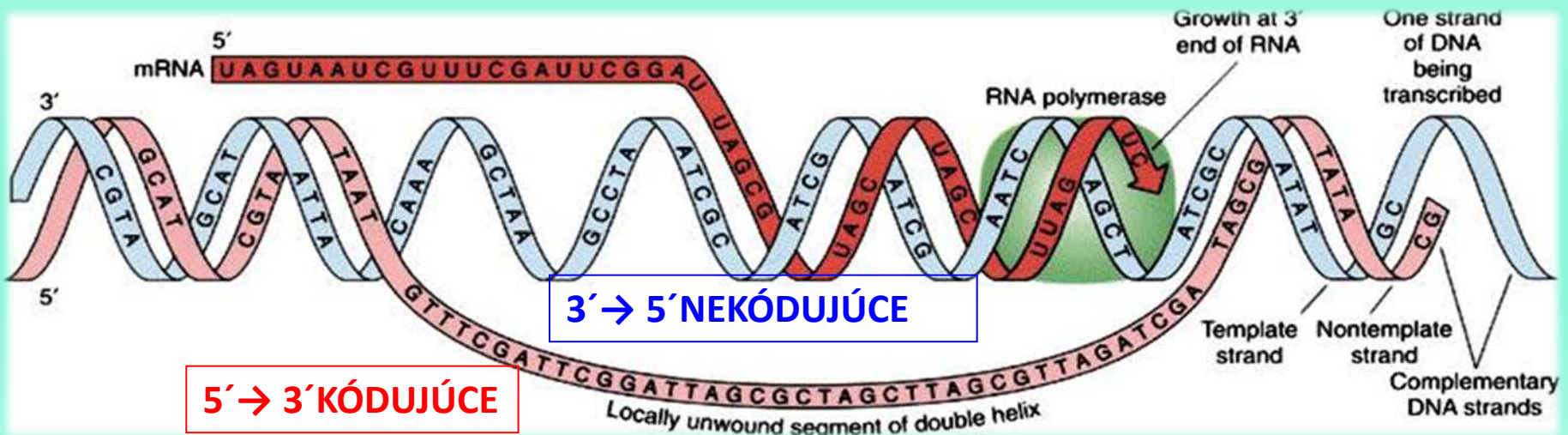


Transkripcia - prepis sekvencií nukleotidov DNA do sekvencií RNA

DNA → RNA v jadre

DNA - **kódujúce vlákno 5' → 3'**
- **nekódujúce matričné (templátové)**

Matrica pre RNA - vlákno nekódujúce (templátové, matričné)
antiparalelné ku kódujúcemu vláknu v smere **3' → 5'**

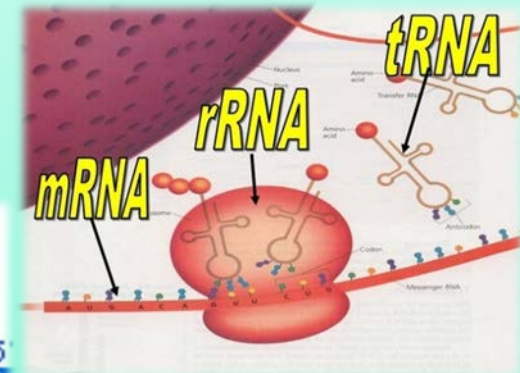
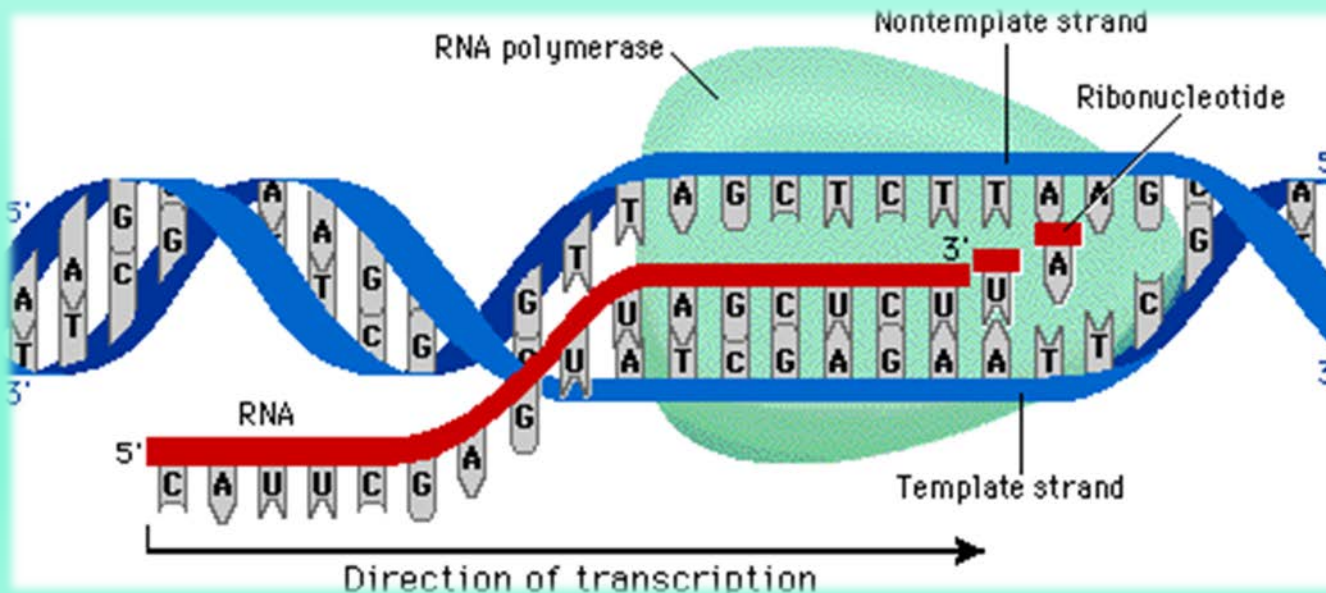


Transkripcia

Molekula RNA - sekvenčne zhodná s vláknom kódujúcim, narastá v smere 5' → 3'

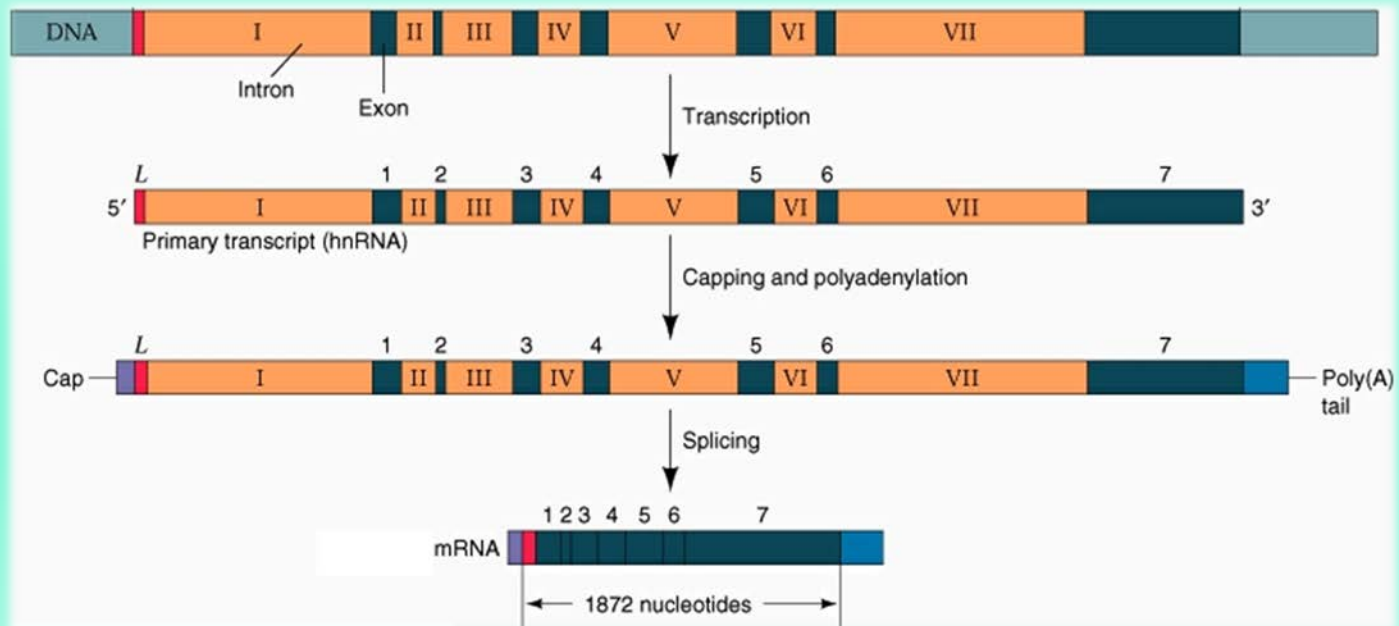
RNA polymeráza (RNAP) - najvýznamnejší enzým

- katalýza syntézy RNA podľa matrice DNA
- iba jeden typ pre všetky druhy RNA (t-, m-, r-)



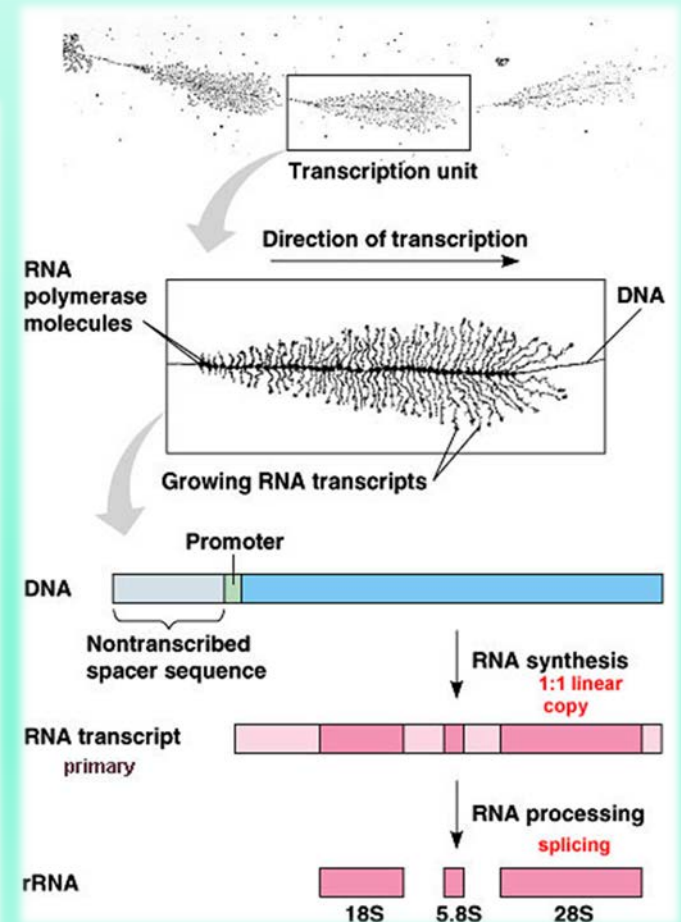
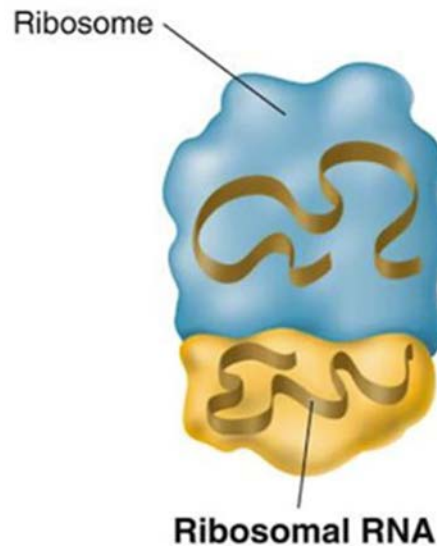
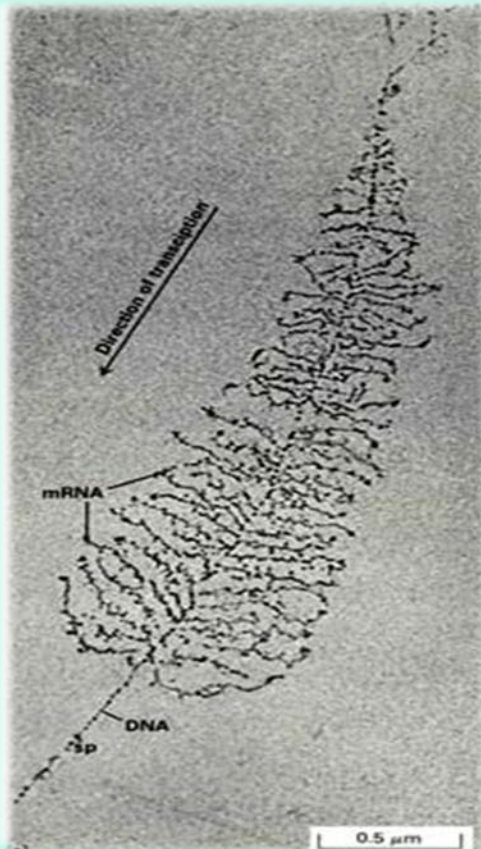
Charakteristika mRNA

- tvorí asi 5-10% celkovej RNA bunky
- u prokaryotov tvorba v cytoplazme, priamo sa používa pri translácii
- u eukaryotov syntéza v jadre ako pre-mRNA, pred transportom do cytoplazmy modifikovaná



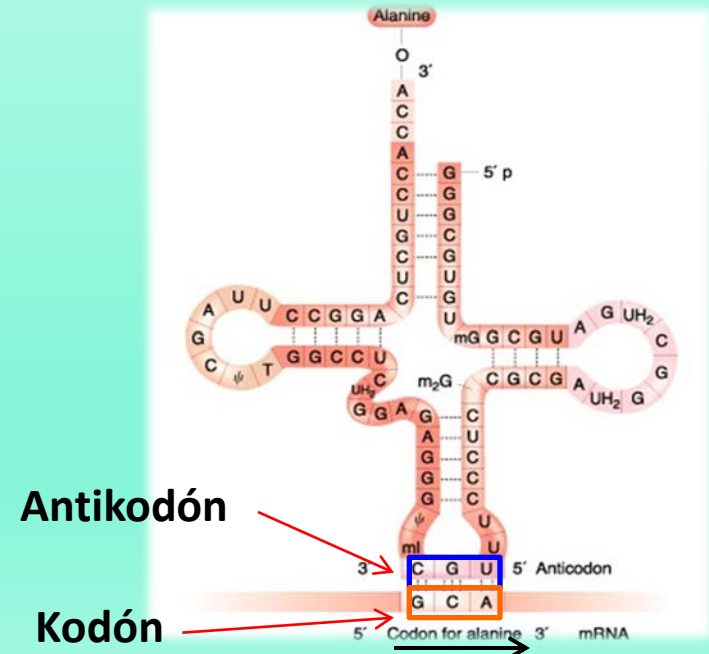
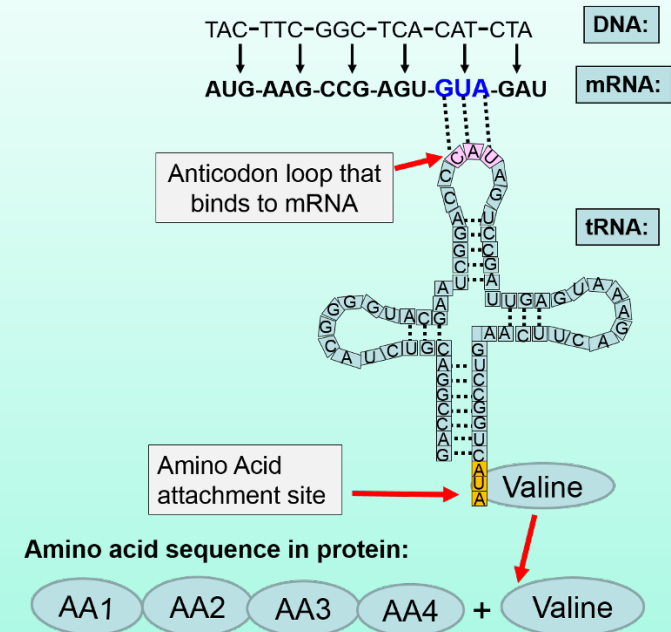
Charakteristika rRNA

- vyštiepenie intrónov (nekódujúcich úsekov) a spojenie jednotlivých častí, ktoré slúžia na stavbu podjednotiek ribozómov



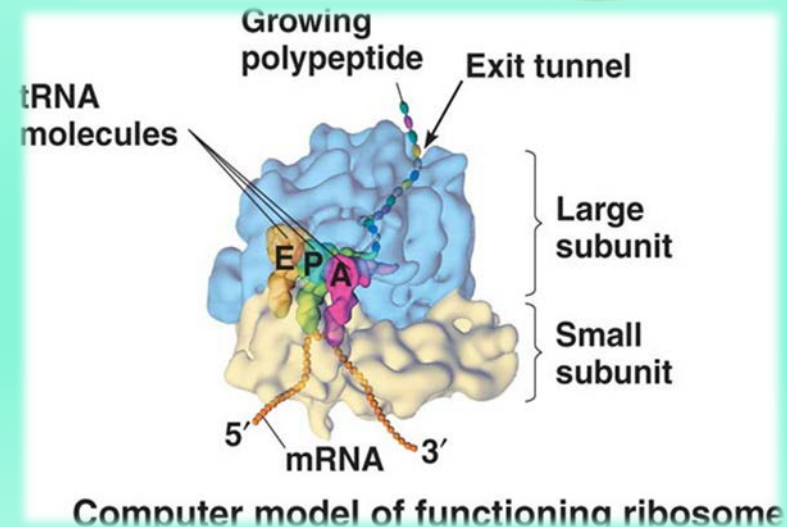
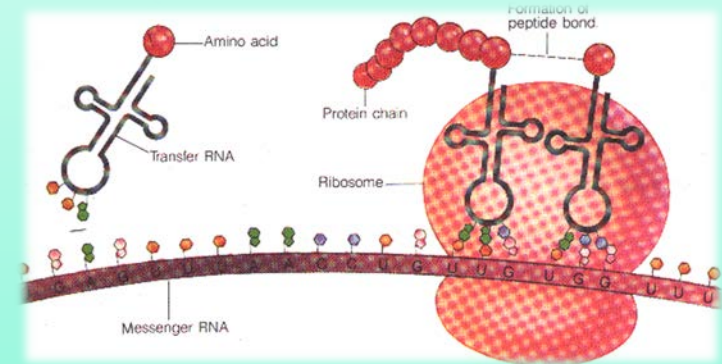
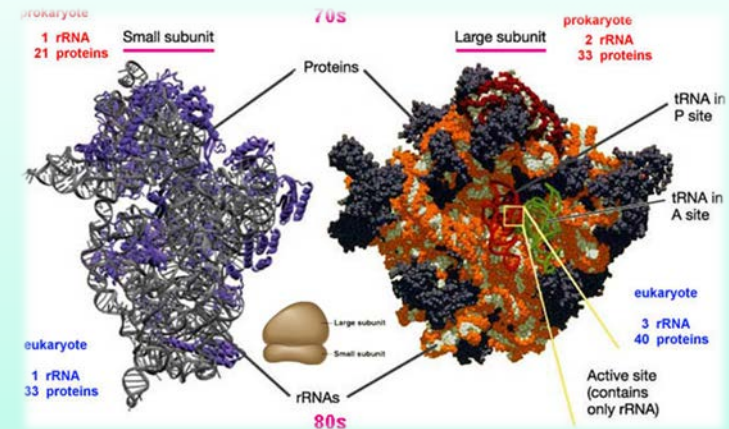
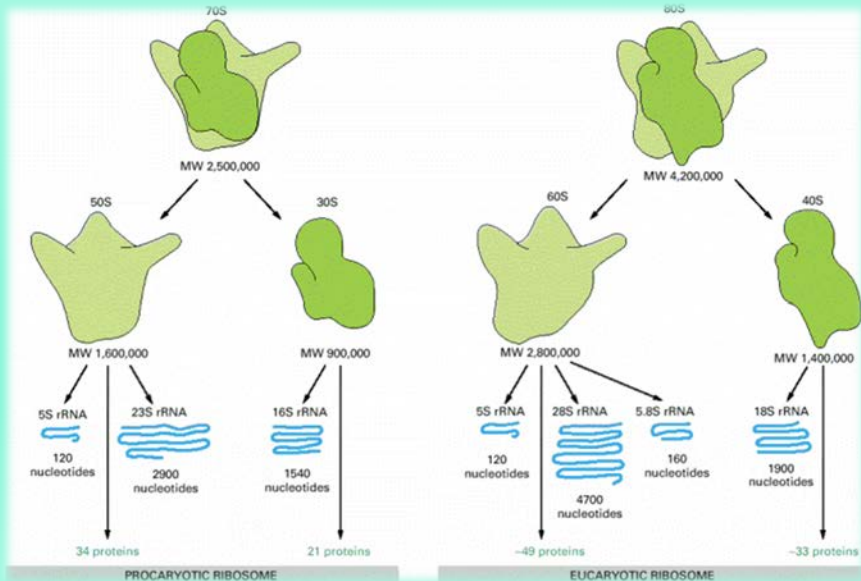
Charakteristika tRNA

- na 5'konci odstránenie sekvencie (20 nukleotidov)
- na 3'konci odštiepenie dvoch nukleotidov UU a pridanie trojice nukleotidov **CCA**
- vo vnútri reťazca chemická modifikácia niektorých báz
- vystrihnutie nekódujúcich úsekov (intrónov)

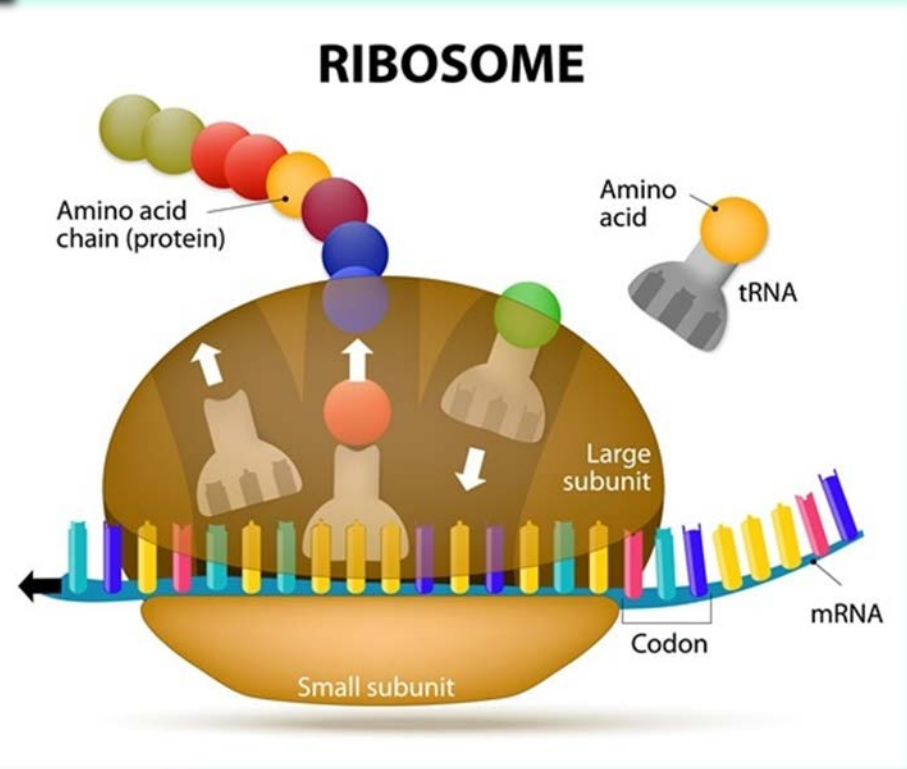
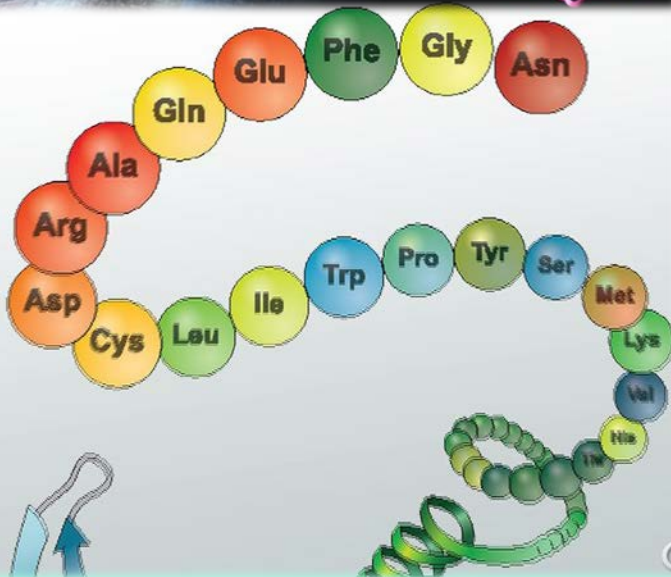
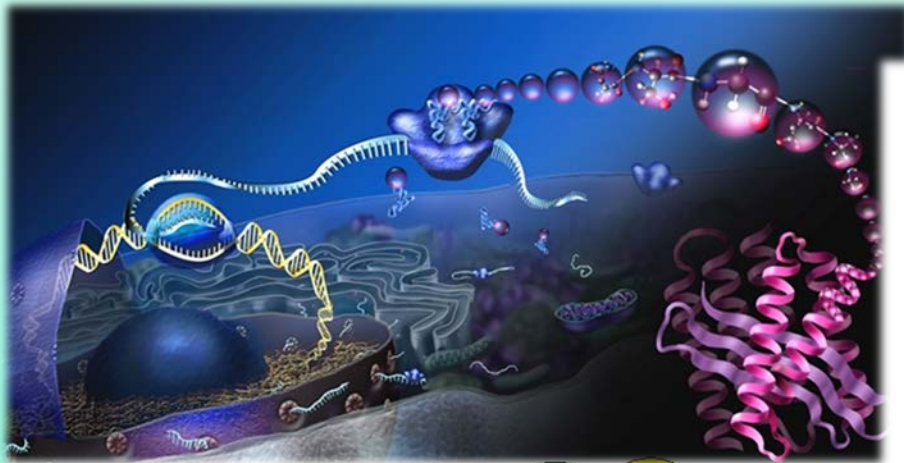


Ribozómy

- miesto syntézy proteínov
- zložené z rRNA a proteínov 1:1
- prítomné v cytoplazme
- prokaryotov a eukaryotov
- u prokaryotov 70S ribozómy
- u eukaryotov 80S ribozómy

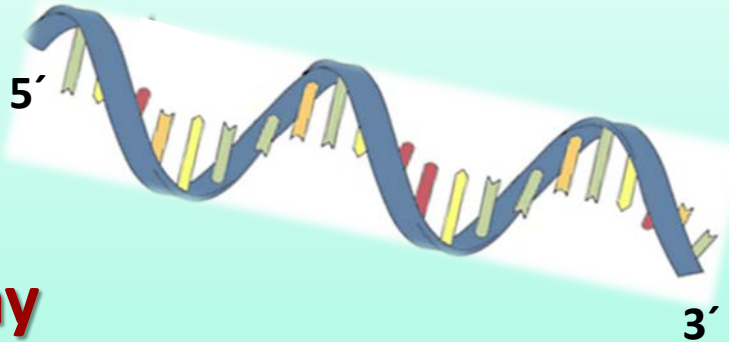


Transláció - preklad GI z jazyka nukleotidov do jazyka aminokyselín, tzn. z molekúl RNA do molekúl polypeptidov



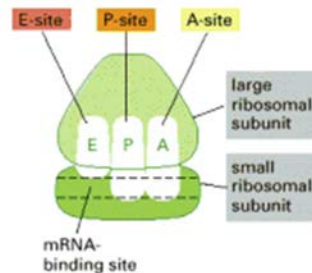
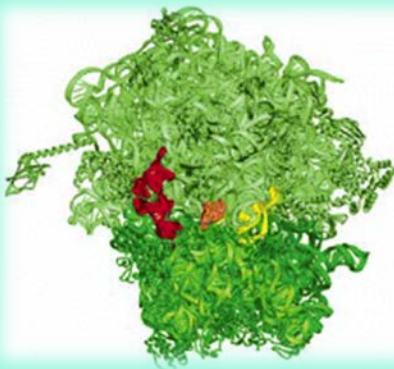
Translačný komplex = mRNA + ribozóm + tRNA^{met}

mRNA



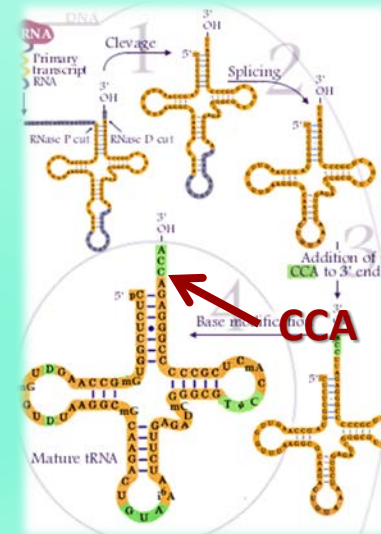
ribozómy

- miesto syntézy proteínov
- zložené z rRNA a proteínov 1:1
- jedno väzobné miesto pre mRNA
- tri väzobné miesta pre tRNA A, P, E



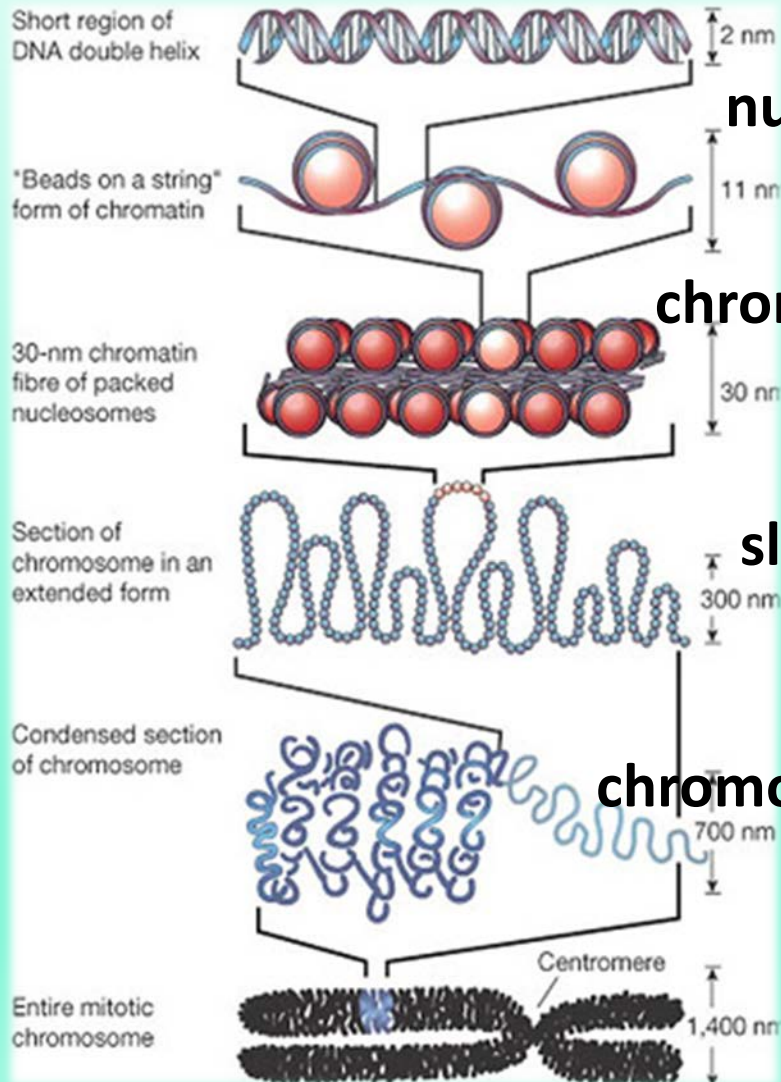
- v cytoplazme bunky
- syntéza polypeptidov
- posttranslačná úprava

tRNA



antikodón

Molekulová štruktúra chromozómu

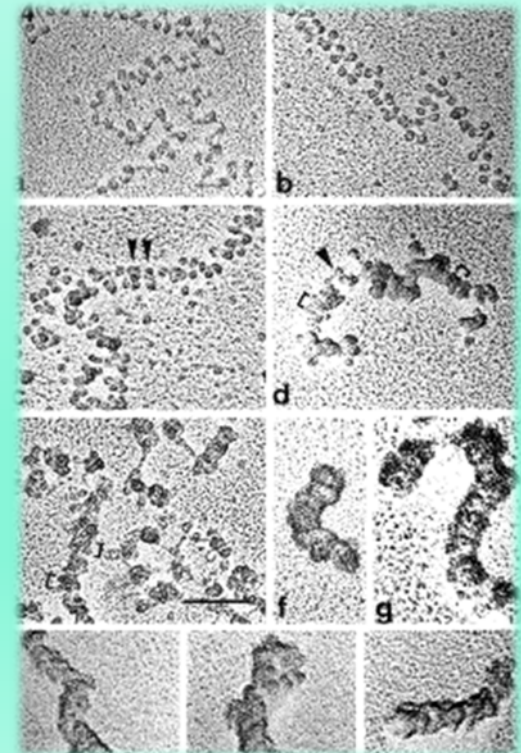


nukleozóm

chromatínové vlákno

slučky

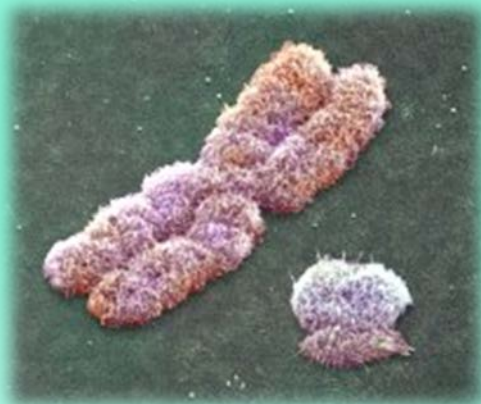
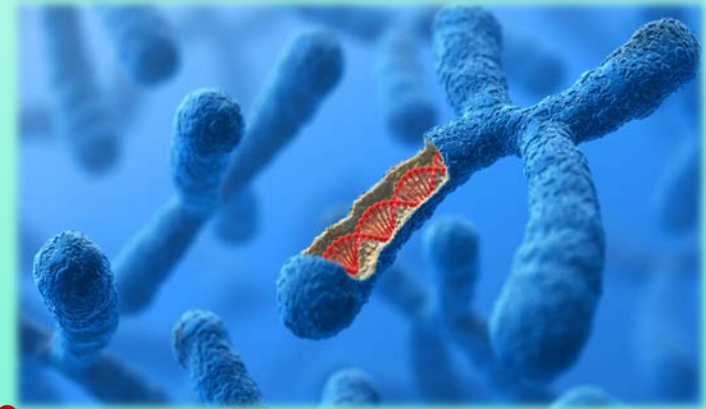
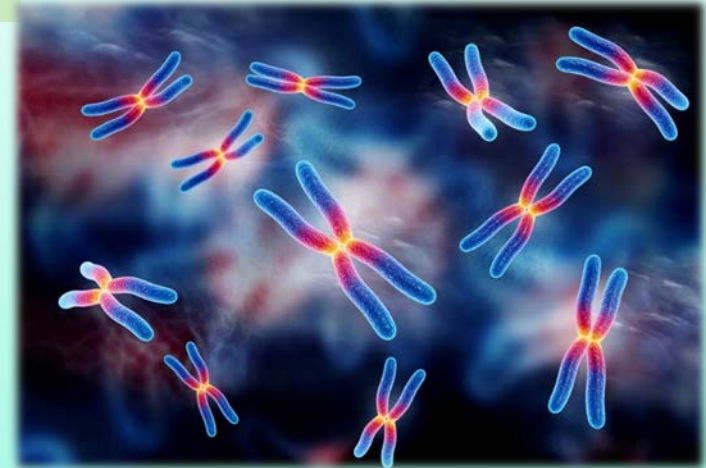
chromozómový segment



Bunkové základy dedičnosti

Eukaryotické chromozómy

- umiestnené v jadre - obsahujú DNA a bielkoviny
- komplex DNA a bielkoviny - chromatín
- bielkoviny - kyslého a bázického a charakteru
- morfológicky odlišné v interfáze a počas bunkového delenia



Jadrový genóm

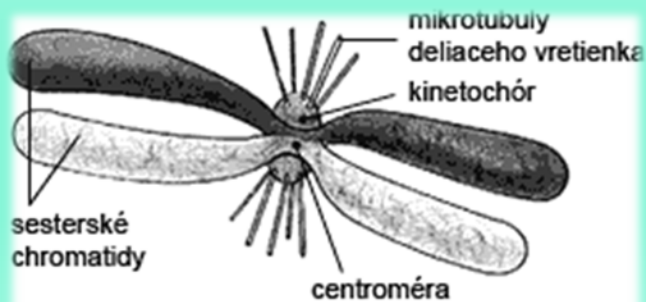
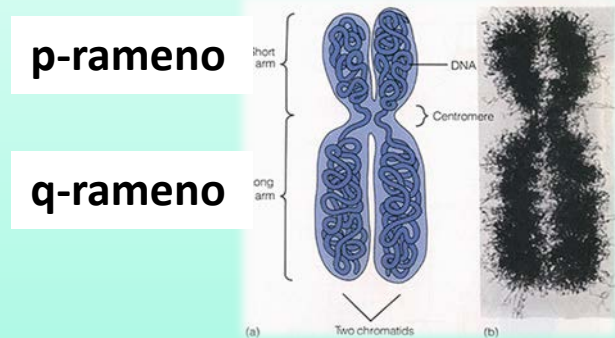
súbor jadrových chromozómov

Plazmón

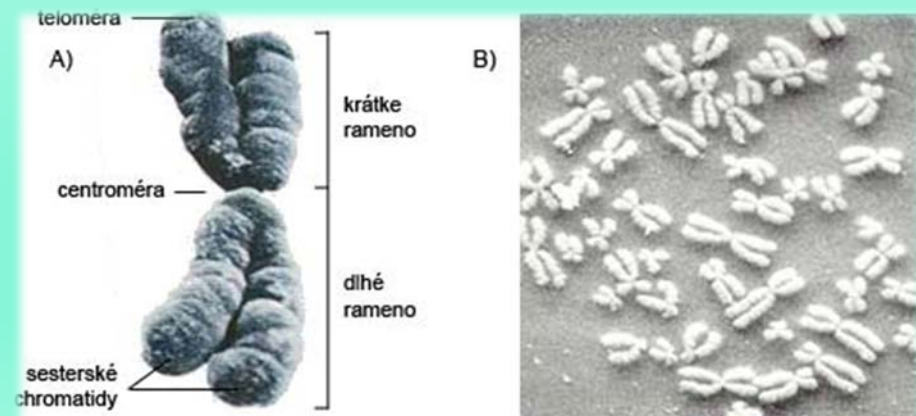
súbor mimojadrových chromozómov

Mikroskopický obraz chromozómu

- najlepšie pozorovateľné **v metafáze** mitotického delenia
- najkratšie a najhrubšie
- dĺžka 0,5-30 μm , priemer 0,2-3 μm
- chromatín kondenzovaný
- dve sesterské **chromatidy**
- každý chromozóm má jednu **centroméru**
- centroméra rozdeľuje chromozóm na dve ramená
- **primárna konstriкция** – pripojenie vlákien deliaceho vretienka prostredníctvom **kinetochóru**



Obr. Vzťah medzi kinetochórom a centromérou



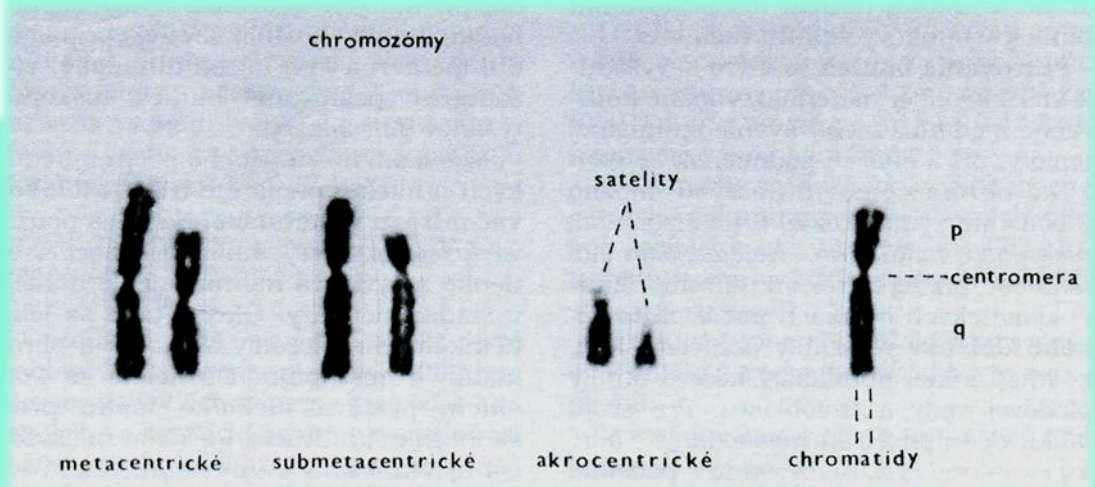
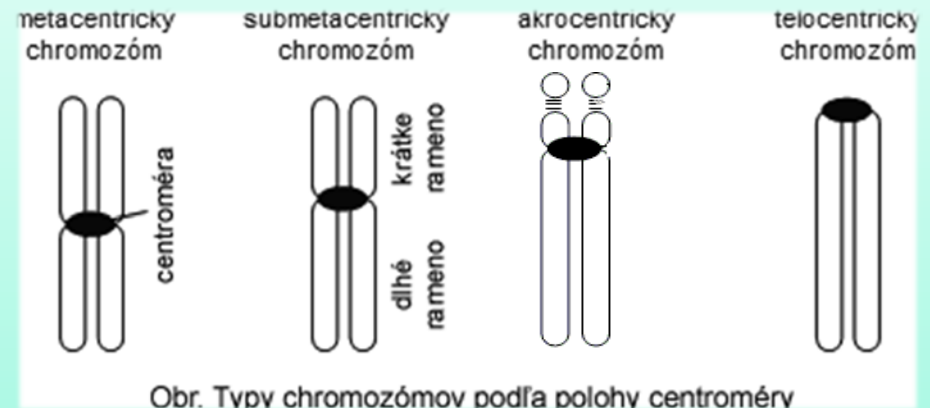
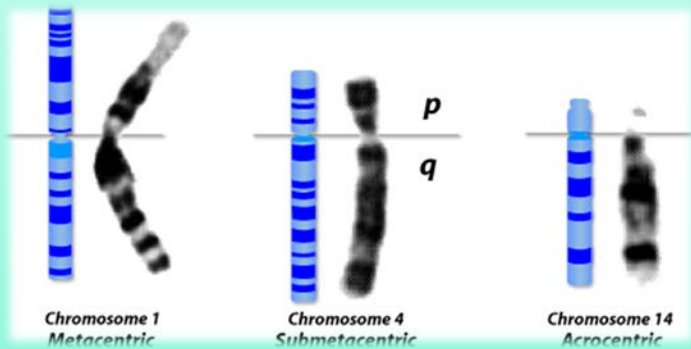
Obr. Štruktúra metafázneho chromozómu A) a elektrónmikroskopický obraz chromozómov v metafáze B)

Rozdelenie chromozómov podľa polohy centroméry

metacentrické

submetacentrické

akrocentrické



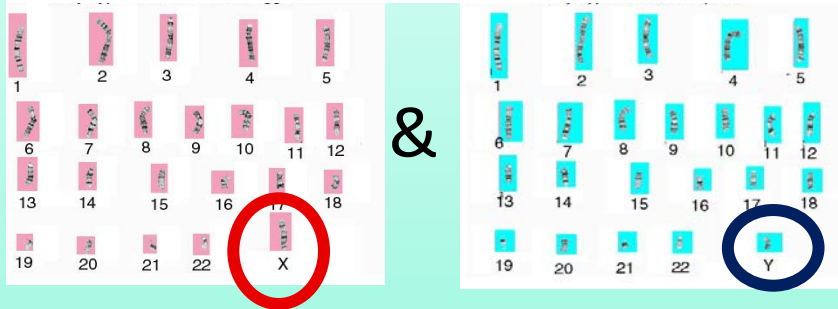
telocentrické – neprítomné u človeka

Chromozómy v pohlavnej a somatickej bunke

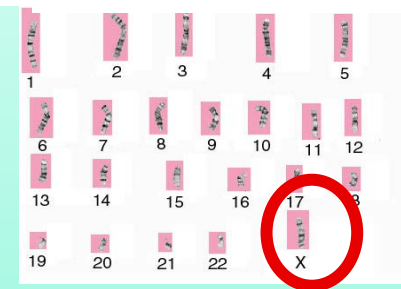
- v pohlavnej bunke - 1 chromozómová sada – bunka haploidná

22 autozómov + 1 pohlavný chromozóm

Karyotyp spermiovej bunky



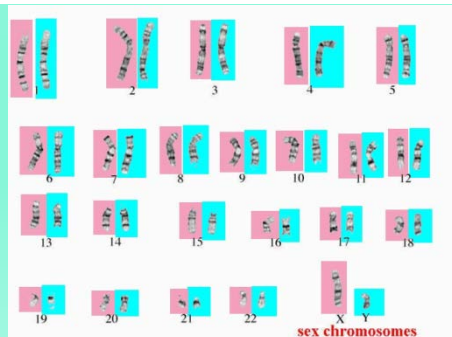
Karyotyp vajíčkovej bunky



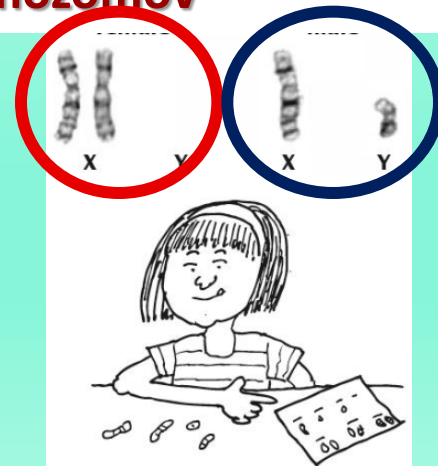
- v somatickej bunke - 2 chromozómové sady – bunka diploidná

22 párov autozómov + 1 pár pohlavných chromozómov

Karyotyp somatickej bunky



chromozómy
v pároch

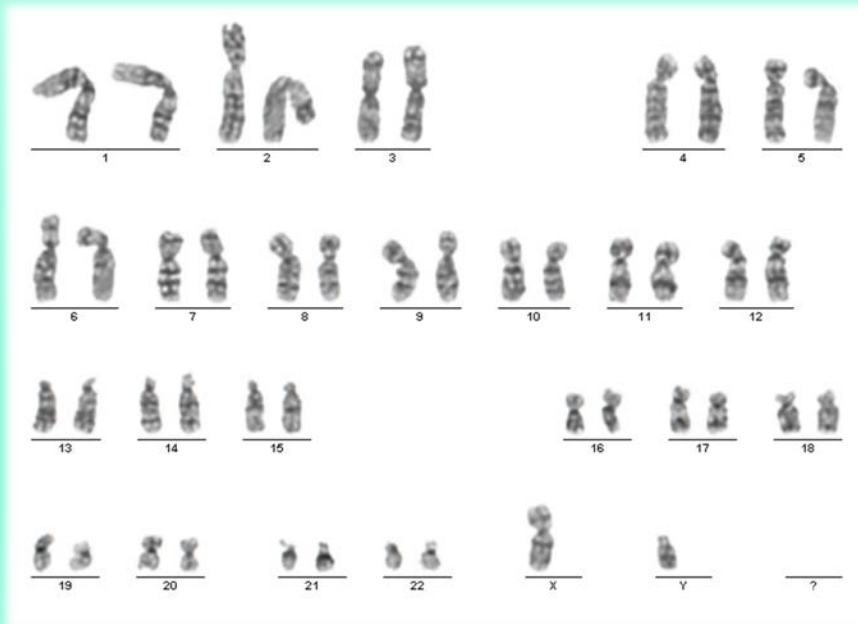


Karyotyp

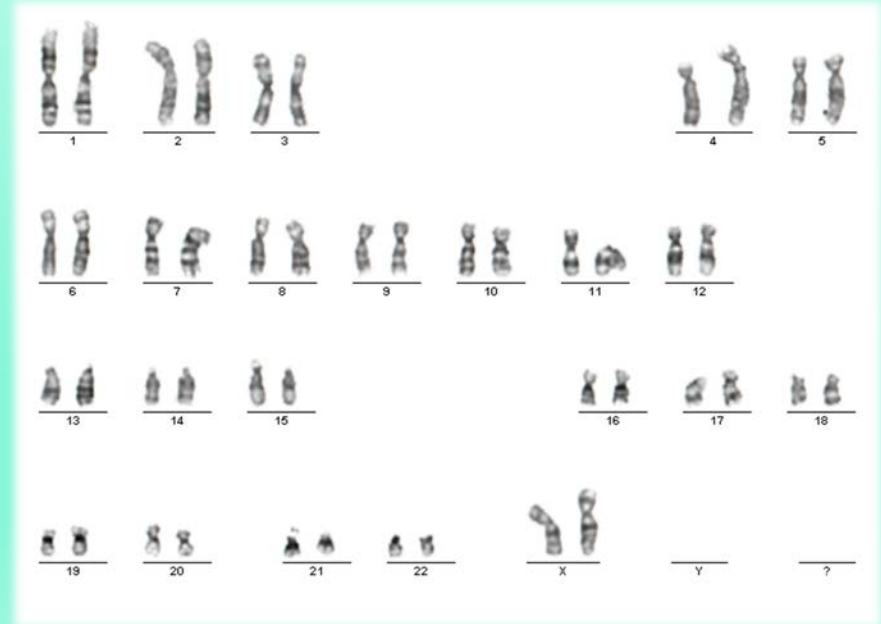
Súbor chromozómov bunky jedinca, označenie ich počtu, druhu pohlavných chromozómov, prípadných aberácií

počet a morfológia chromozómov - stabilné

génová mapa sady chromozómov - druhovo špecifická



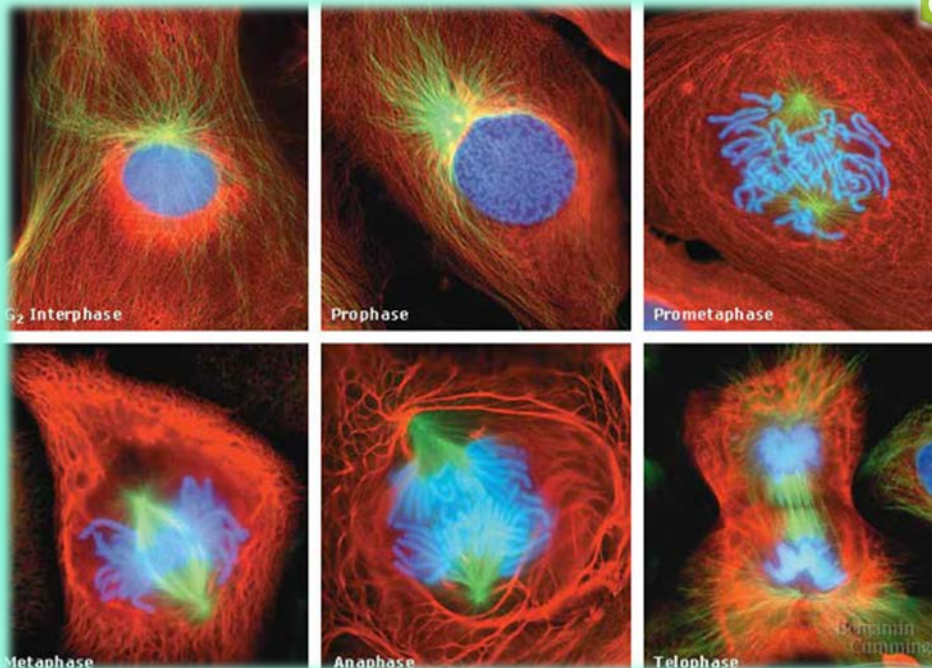
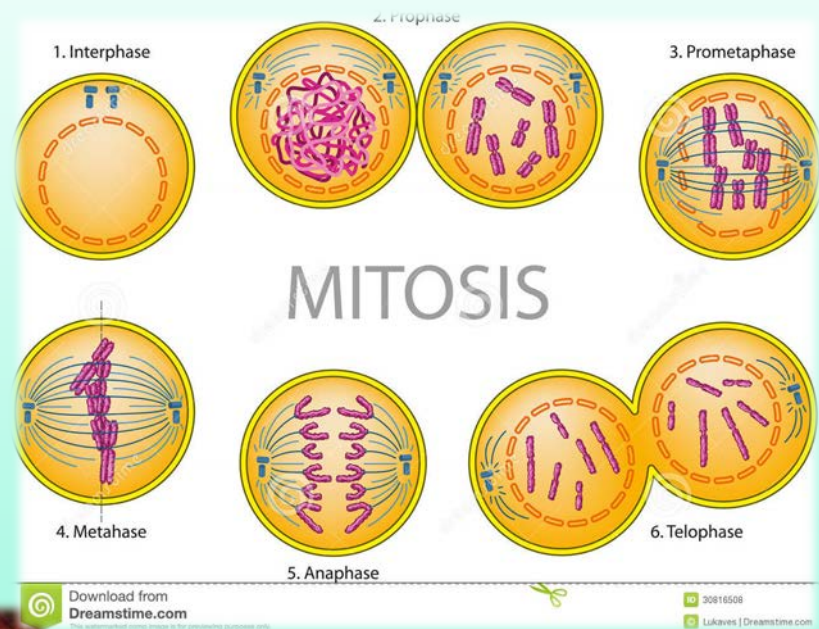
Karyotyp muža: 46,XY



Karyotyp ženy: 46,XX

Mitóza

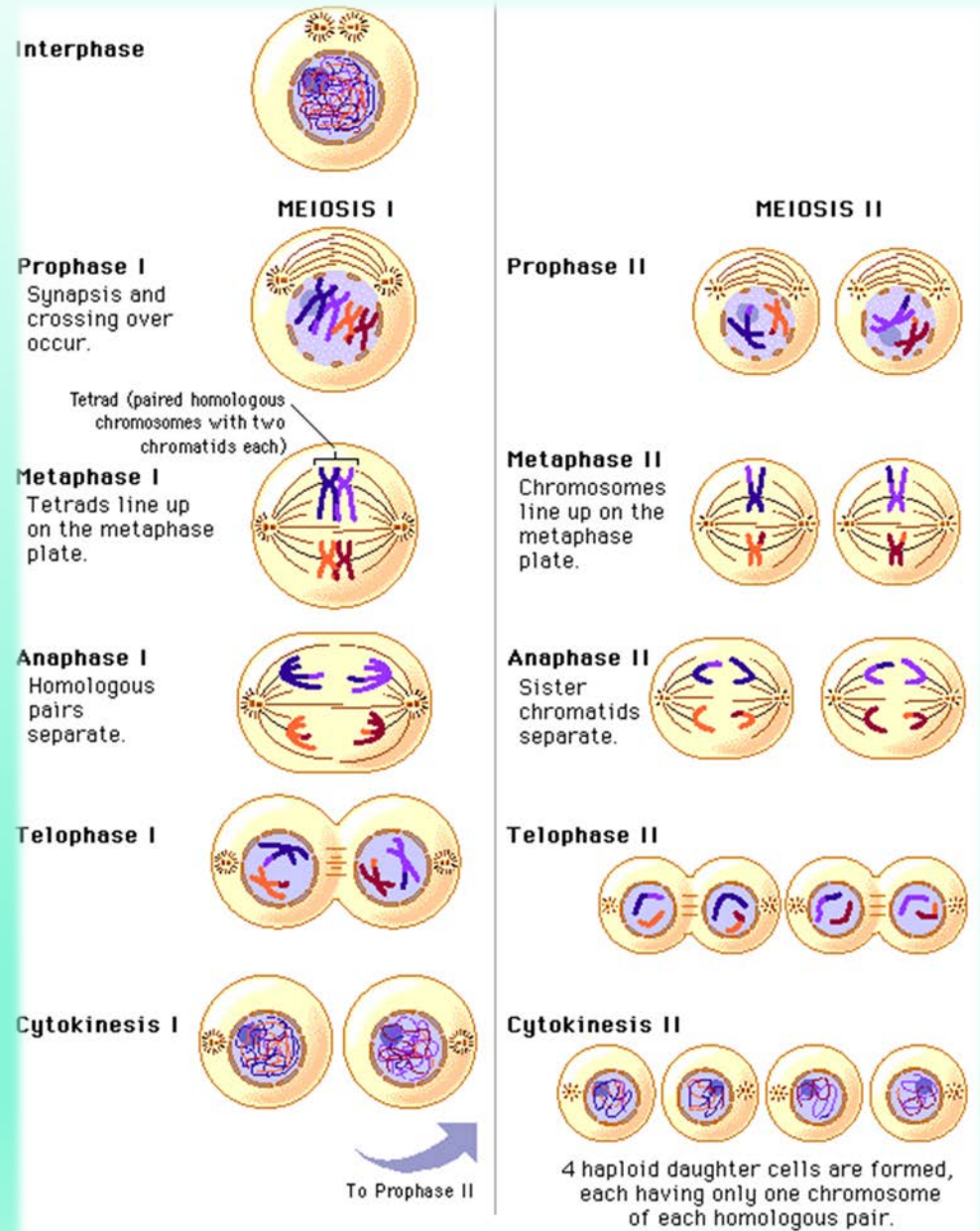
- nepriame delenie
- (karyokinéza)
- rozdelenie replikovaných chromozómov



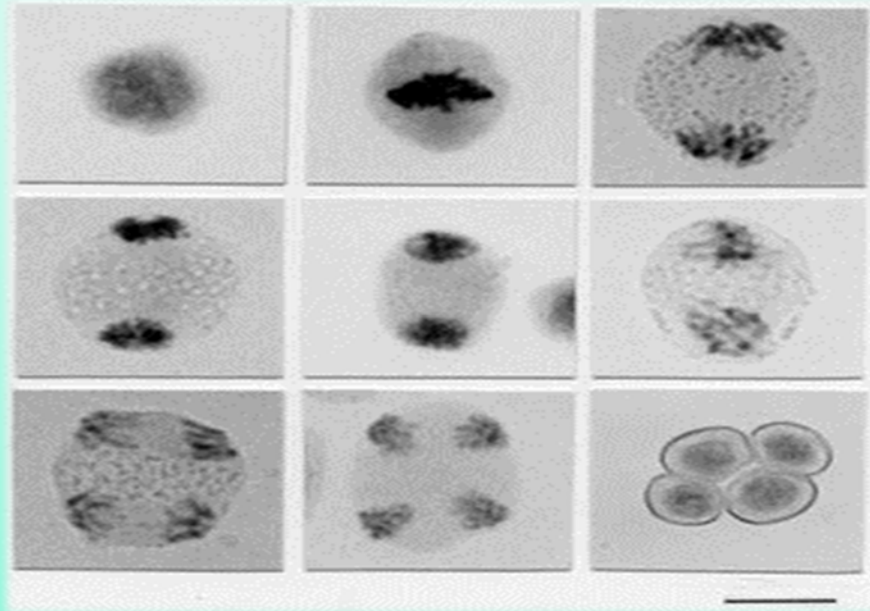
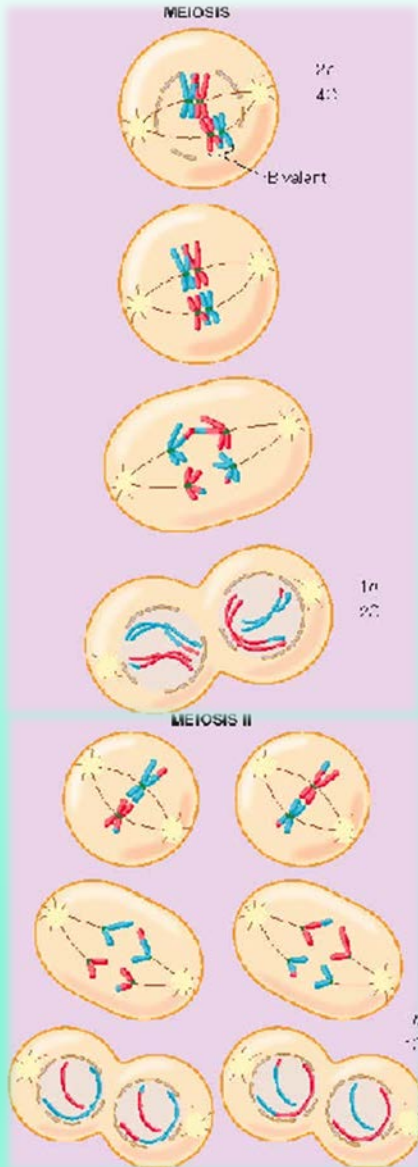
5 štádií:
profáza
prometafáza
metafáza
anafáza
telofáza

Meióza

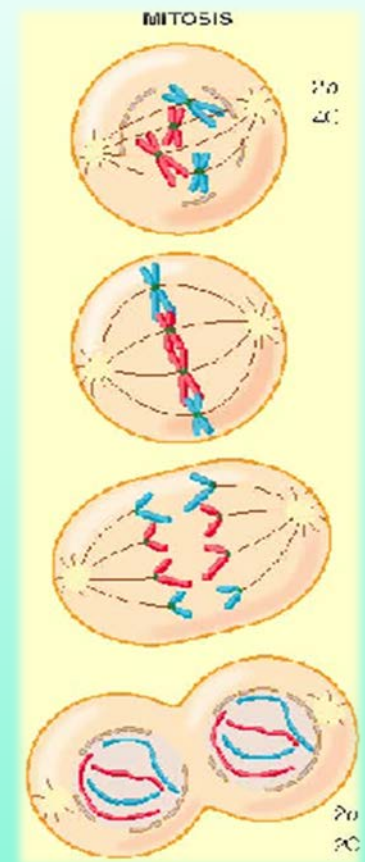
- redukčné nepriame delenie
- redukcia počtu chromozómov bunky na polovicu
- prítomná v pohlavných bunkách (gamétach)



Meióza

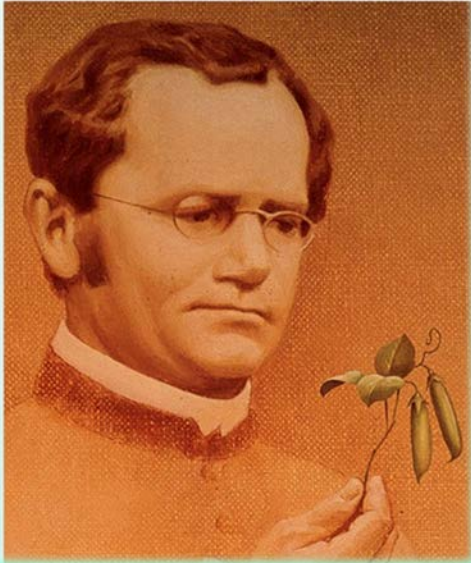


Mitóza



- dve bunkové delenia
- jedna replikácia DNA
- vznik haploidného počtu chromozómov

Mendelove zákony dedičnosti



Johann Gregor Mendel (1822– 1884)

Platnosť Mendelových pravidiel

1. Homozygotnosť rodičovských foriem pre sledovaný znak
2. Monogénovosť znaku
3. Jadrový typ dedičnosti
4. Vylúčenie mutácií a stabilita prostredia



Mendelove pravidlá dedičnosti

1. Pravidlo uniformity a reciprocity (pravidlo uniformity prvej filiálnej generácie (F1))

Pri vzájomnom krížení 2 homozygotov vznikajú genotypovo aj fenotypovo rovnakí potomkovia

P: **AA** x **aa**
G_p A, A a, a
F₁ **Aa**
100% potomstva

A = červená farba

a = biela farba

Aa - červená farba

2. Pravidlo o náhodnej segregácii génov do gamét (pravidlo štiepných pomerov)

V F₂ generácii dochádza ku genotypovému a fenotypovému štiepeniu, počet tried je konštantný, frekvencia jedincov sa vyjadruje pomerom celých čísel

F₁: Aa x Aa

G_{F₁}: A, a A, a

F₂: kombinačný štvorec

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

F₂: 

Genotypový štiepny pomer **1:2:1**

Fenotypové vyjadrenie

F_1 : Aa x Aa

G_{F_1} : A, a A, a

F_2 : kombinačný štvorec

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

F_2 : AA Aa Aa aa

úplná dominancia

Fenotypový štiepny pomer

3:1

F_1 : Aa x Aa

G_{F_1} : A, a A, a

F_2 : kombinačný štvorec

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

F_2 : AA Aa Aa aa

neúplná dominancia

Fenotypový štiepny pomer



1:2:1

3. Pravidlo o voľnej kombinovateľnosti alel

Materské a otcovské gény sa kombinujú v gamétach náhodne a v toľkých kombináciách, koľko je možných medzi nezávislými veličinami



P: $\text{AA BB} \times \text{aa bb}$
G_p AB ab

farba kvetov

A 
a 

F₁: $\text{Aa Bb} \times \text{Aa Bb}$
100% uniformita

farba plodov

A 
a 

G_{F1} možné gaméty AB, ab
Ab, aB

F₂ : kombinačný štvorec

	AB	Ab	aB	ab
AB	AA BB	AA Bb	Aa BB	Aa Bb
Ab	AA Bb	AA bb	Aa Bb	Aa bb
aB	Aa BB	Aa Bb	aa BB	aa Bb
ab	Aa Bb	Aa bb	aa Bb	aa bb

Genotypový štiepny pomer: 1:2:1:2:4:2:1:2:1

Fenotypový štiepny pomer pri **úplnej dominancii**: 9:3:3:1



9

:



3

:



3

:



1

F₂ : kombinačný štvorec

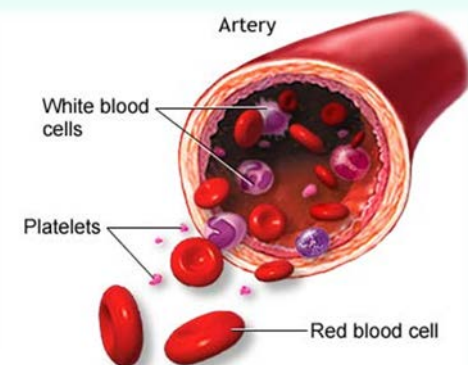
	AB	Ab	aB	ab
AB	AA BB	AA Bb	Aa BB	Aa Bb
Ab	AA Bb	AA bb	Aa Bb	Aa bb
aB	Aa BB	Aa Bb	aa BB	aa Bb
ab	Aa Bb	Aa bb	aa Bb	aa bb

Genotypový štiepny pomer: 1:2:1:2:4:2:1:2:1

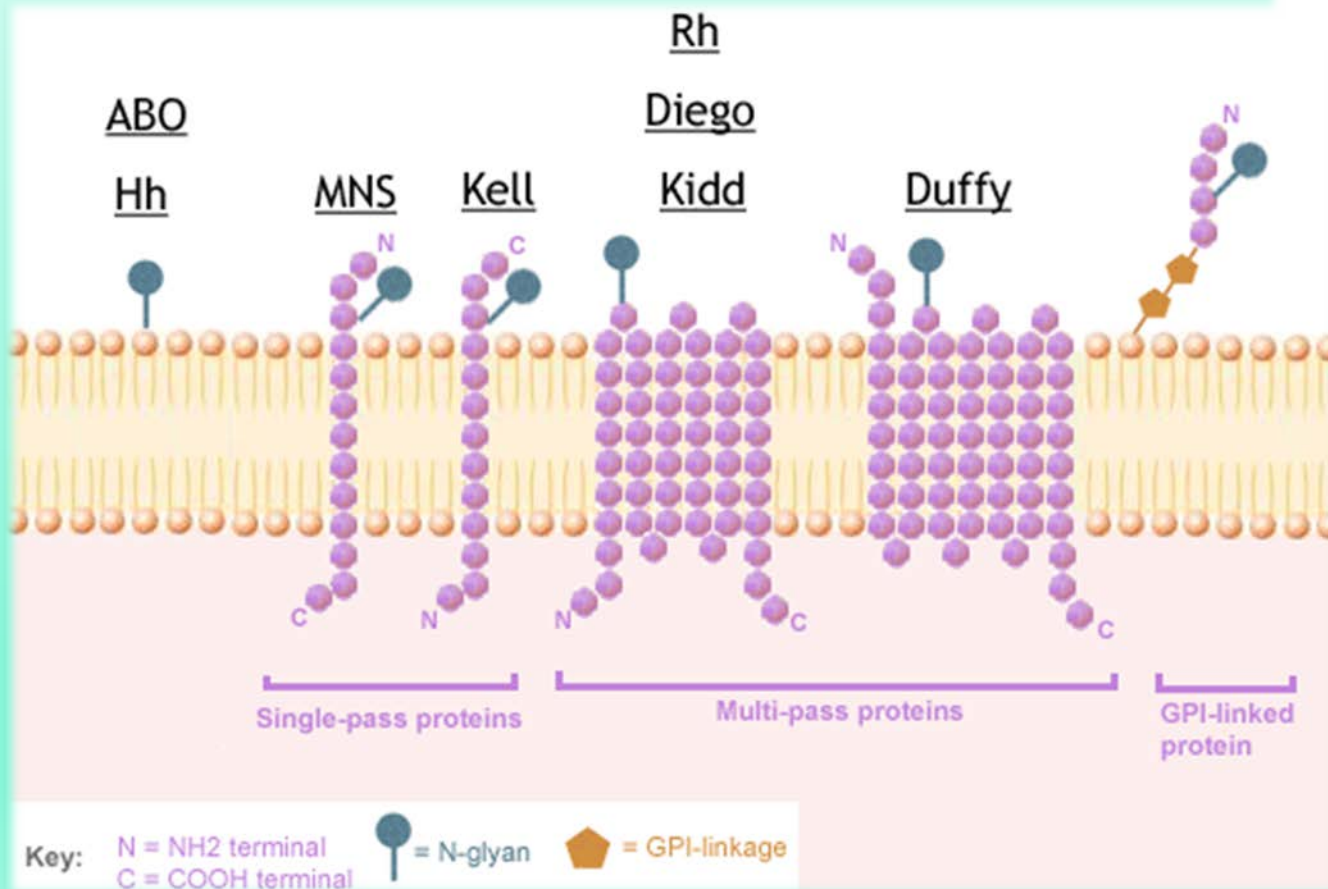
Fenotypový štiepny pomer pri **neúplnej dominancii**: 1:2:1:2:4:2:1:2:1



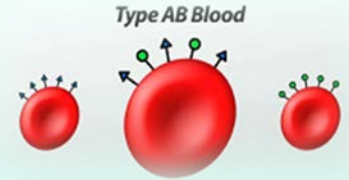
Dedičnost krvných skupín



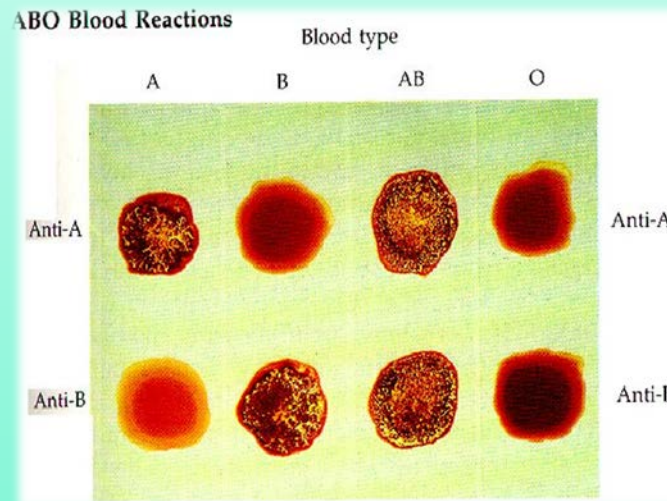
ADAM



Krvný skupinový systém AB0



- skupinový systém objevil r. 1901 Karl Landsteiner (1868-1943), 1930 Nobelova cena za fyziológiu a medicínu



- Jan Janský (1873-1921) prvý popísal štyri základné krvné skupiny 0, A, B a AB



ABO systém

antigén (aglutinogén) **protilátka (aglutinín)**

Krvná skupina	O	na ery chýba	v sére anti-A a anti-B
Krvná skupina	A	na ery A	v sére anti-B
Krvná skupina	B	na ery B	v sére anti-A
Krvná skupina	AB	na ery A a B	v sére neprítomná

ABO genotype in the offspring		ABO alleles inherited from the mother		
		A	B	O
ABO alleles inherited from the father	A	A	AB	A
	B	AB	B	B
	O	A	B	O

Blood group	Antigen(s) present on the red blood cells	Antibodies present in the serum	Genotype(s)
A	A antigen	Anti-B	AA or AO
B	B antigen	Anti-A	BB or BO
AB	A antigen and B antigen	None	AB
O	None	Anti-A and Anti-B	OO

ABO systém

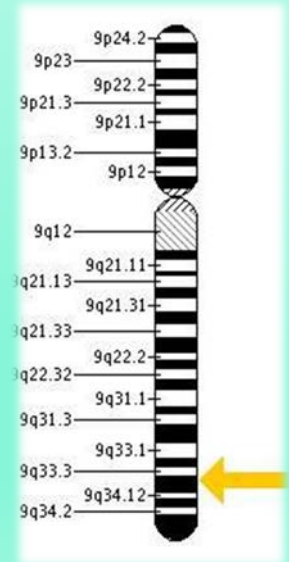
- určuje ho jeden gén, s alelou 0, A alebo B, A aj B
- gén pre ABO je na q ramene 9. chromozómu (9q34)
- alela génu A aj alela génu B sú dominantné nad alelou génu 0
- medzi alelami génov A a B je vzťah kodominancie
- gén pre H antigén je na q ramene 19. chromozómu (19q13.3)
- alely A, B, 0 sa homozygotne alebo heterozygotne kombinujú a dávajú vznik 4 základným fenotypom A, B, 0 a AB

$A > 0$

$B > 0$

$A \leftrightarrow B$

Fenotyp	Genotyp
0	00
A	AA, A0
B	BB, B0
AB	AB



Chromozóm 9

Aglutinogény

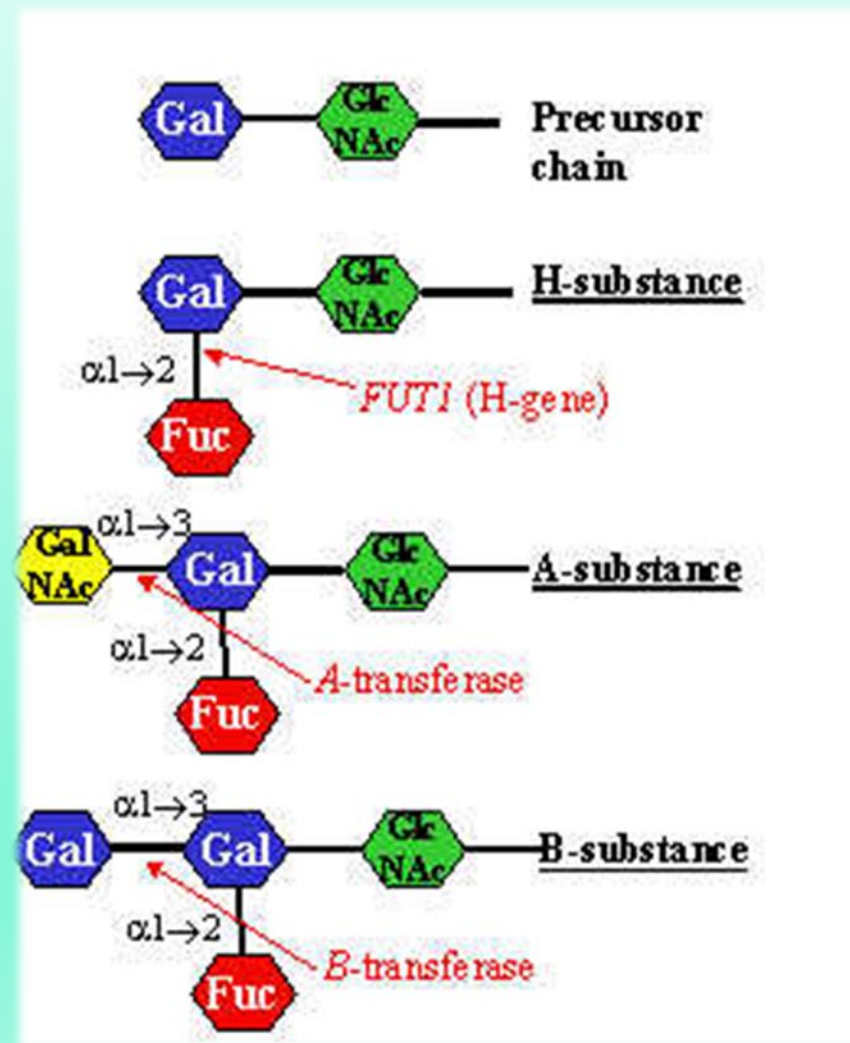
Krvnú skupinu určuje koncový determinant, pripojený k prekurzoru:

O – žiadny

A – N-acetylgalaktozamín

B – D-galaktóza

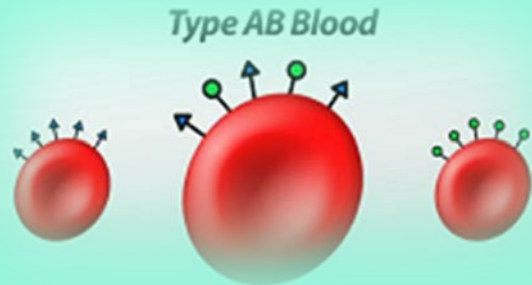
Koncové determinanty krvných skupín pripájajú príslušné enzýmy **transferázy**



Krvná skupina 0

Fenotyp 0

alela génu H kóduje syntézu
enzýmu fukozyltransferáza 1
Vytvára oligosacharidový základ
(substancia H)

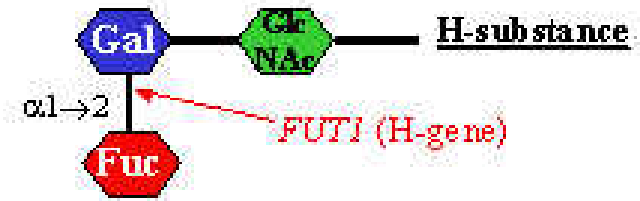


♂

♀

Recesívny homozygot

Genotyp 00



0

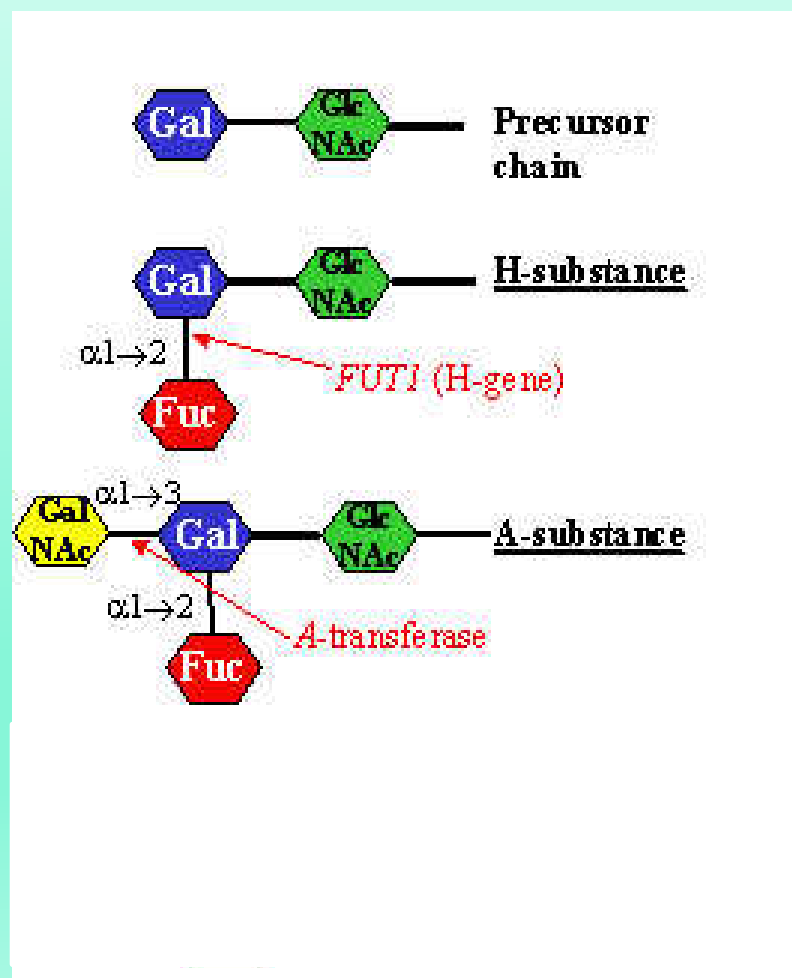
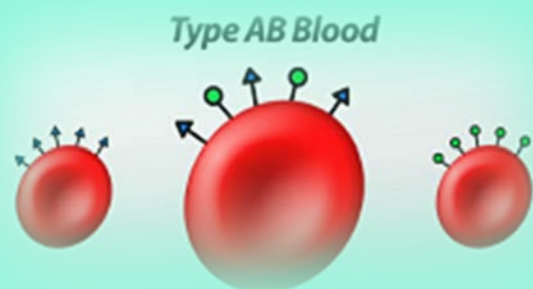
||



0

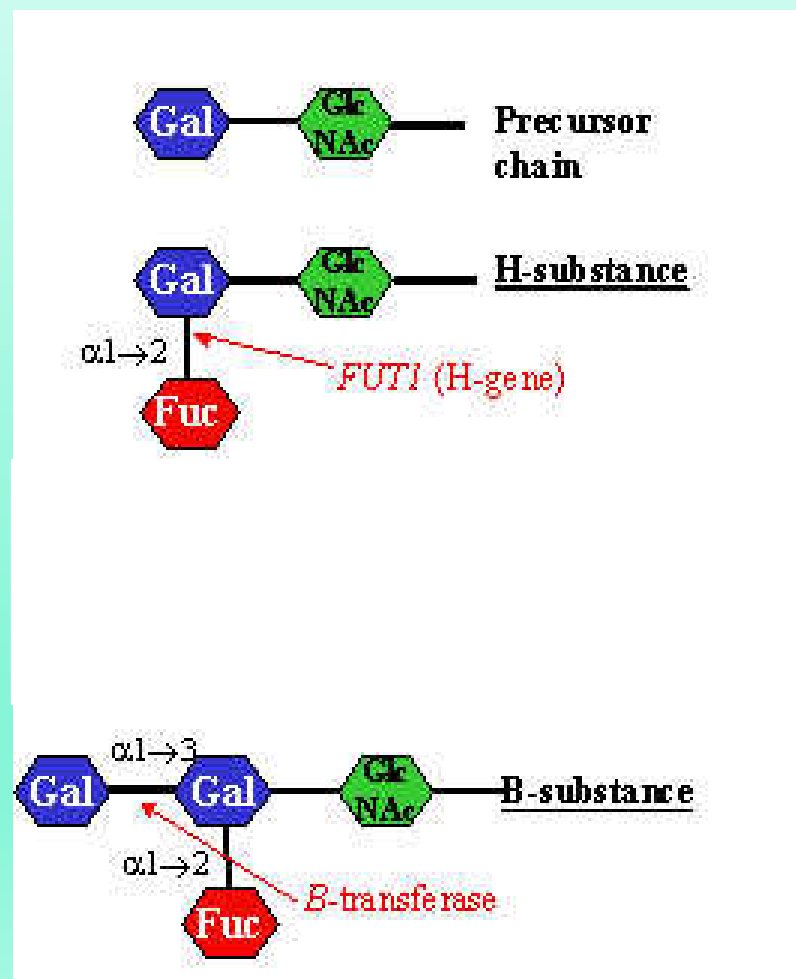
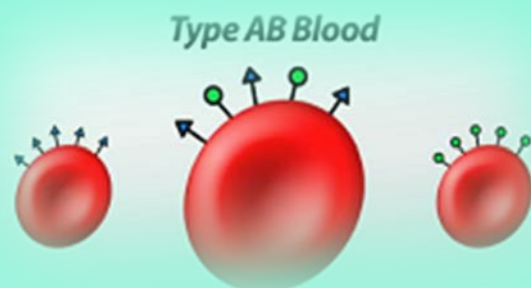
Krvná skupina A

alela A (I^A) kóduje syntézu **N-acetyl-galaktozamíntransferázy**, ktorá viaže **N-acetyl-d-galaktozamín** na oligosacharidový základ



Krvná skupina B

alela B (I^B) kóduje syntézu **d-galaktozyltransferázy**,
ktorá viaže **D-galaktózu**



Krvná skupina AB

Fenotyp

AB

Heterozygot ???

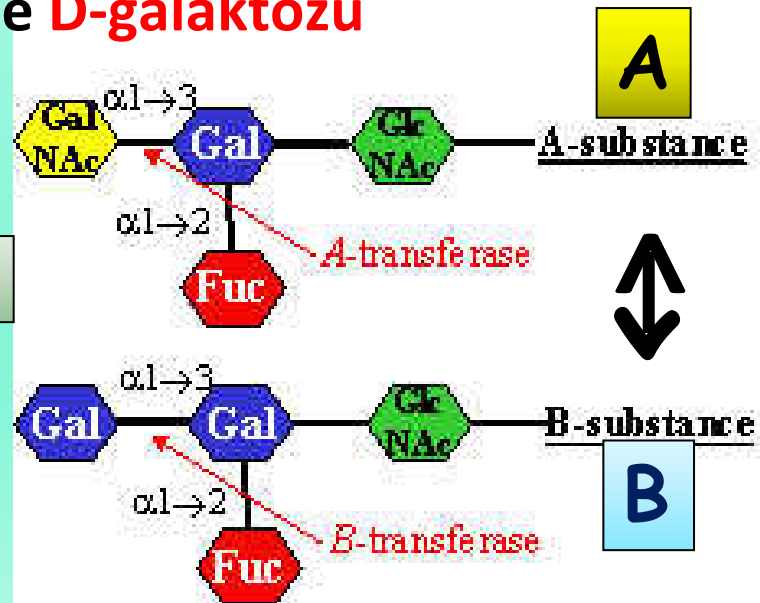
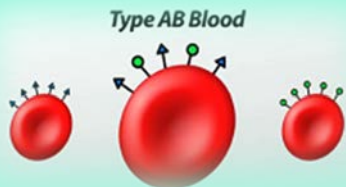
Genotyp AB

alela A (I^A) jedného rodiča kóduje syntézu
N-acetyl galaktozamíntransferázy, ktorá viaže
N-acetyl-d-galaktozamín na oligosacharidový základ
alela B (I^B) druhého rodiča kóduje syntézu
d-galaktozyltransferázy, ktorá viaže **D-galaktózu**

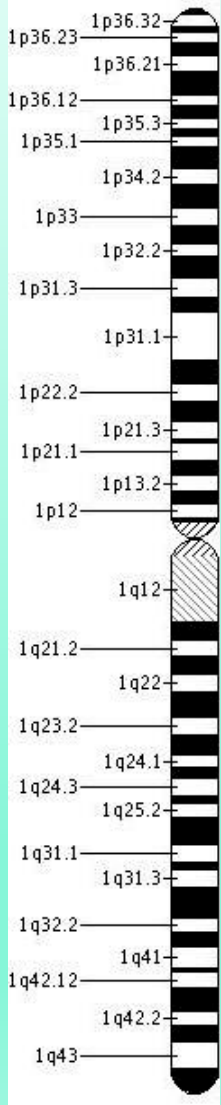
♀ (♂)

reciprocita

♂ (♀)



Krvný skupinový systém Rh



- Séria génov pre Rh antigény je na **chromozóme 1** 1p34.3-p36.13
- Gény **sú vo väzbe** a tvoria **haplotypy**
- známych 49 antigénov, najvýznamnejšie D, C, c, E, e
- špecificita Rh antigénov podmienená sekvenciou AK

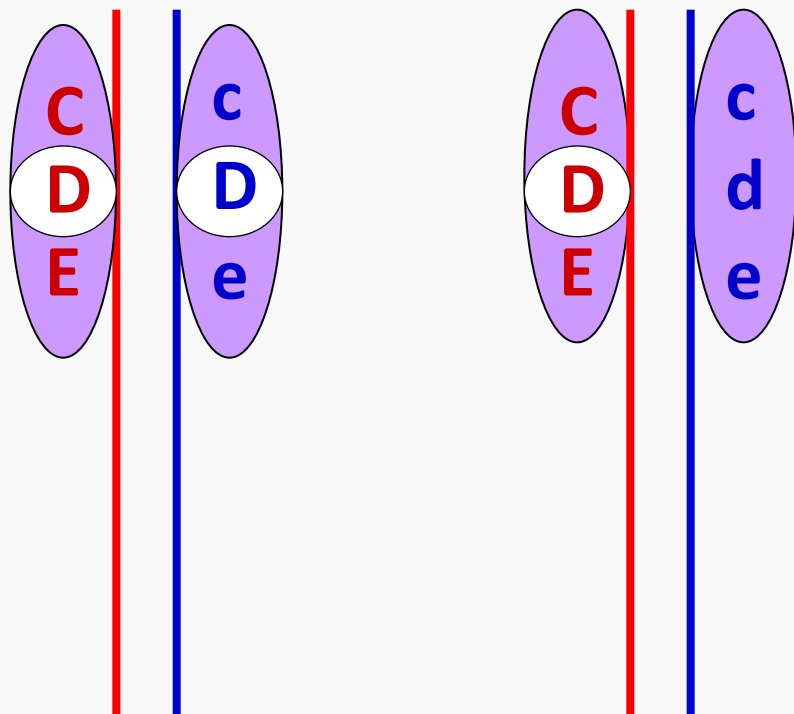
chromozóm 1

Krvný skupinový systém Rh

Genotyp: **CDE/cde**

CDE/cDe

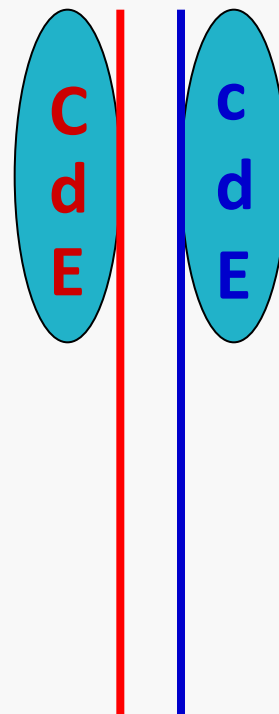
Fenotyp: **Rh⁺**



homologické
chromozómy

Genotyp: **CdE/cdE**

Fenotyp: **Rh⁻**



homologické
chromozómy

- Rh antigén kódujú dva gény: ***RHCE*** a ***RHD***
- polymorfizmus

Rh Blood Group System



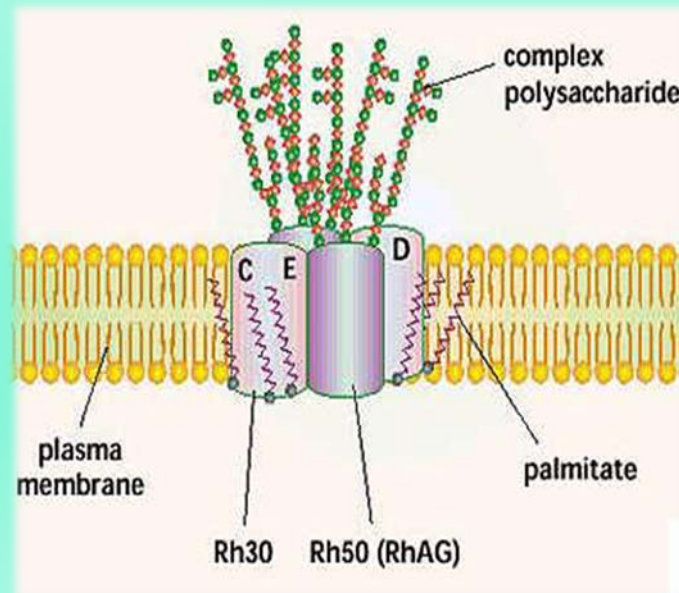
present (+)
Rh positive



absent (-)
Rh negative

C/c zámena AK **serín** → **prolín**

E/e zámena AK **alanín** → **prolín**



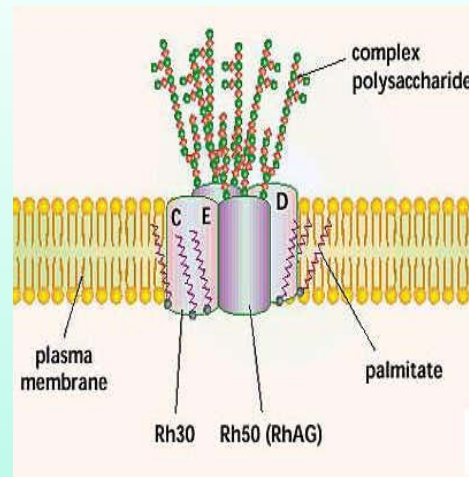
Rh Blood Group System



present (+)
Rh positive



absent (-)
Rh negative



D/d - najčastejšie **delécia celého génu**

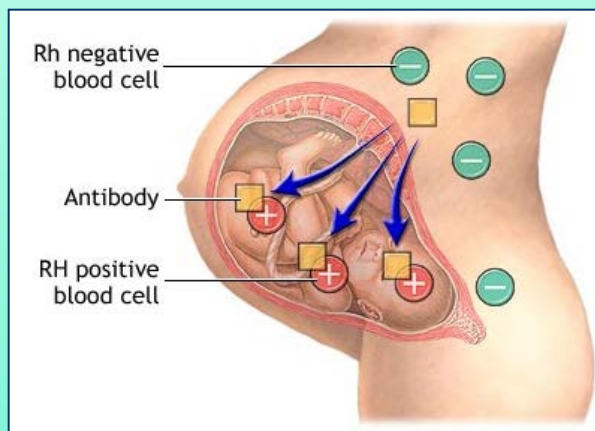
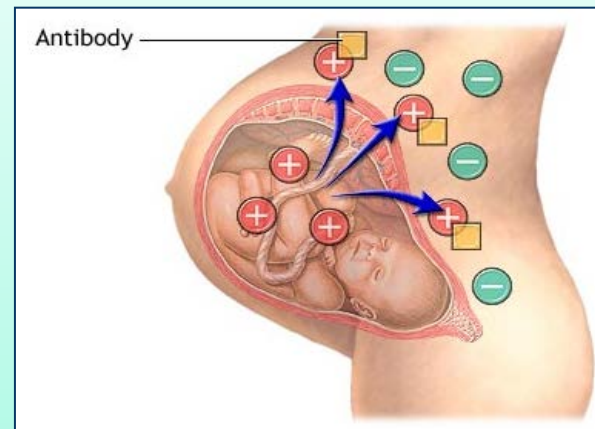
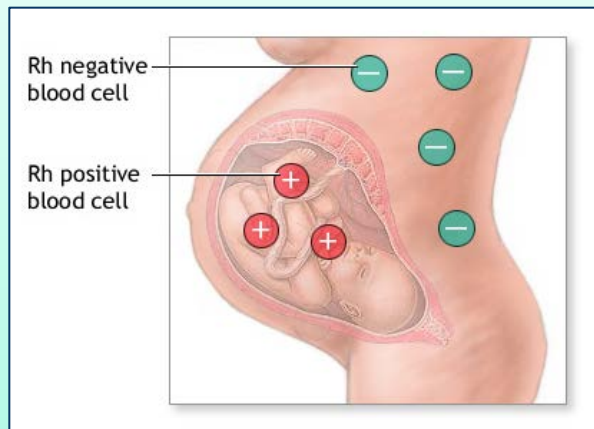
- Rh faktor sa zjednodušene označuje **génový produkt D alely**

Rh-pozitivita → DD, Dd

Rh-negativita → dd

Krvný skupinový systém Rh

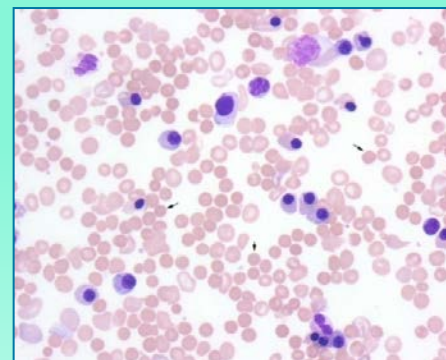
Inkompatibilita Rh faktora



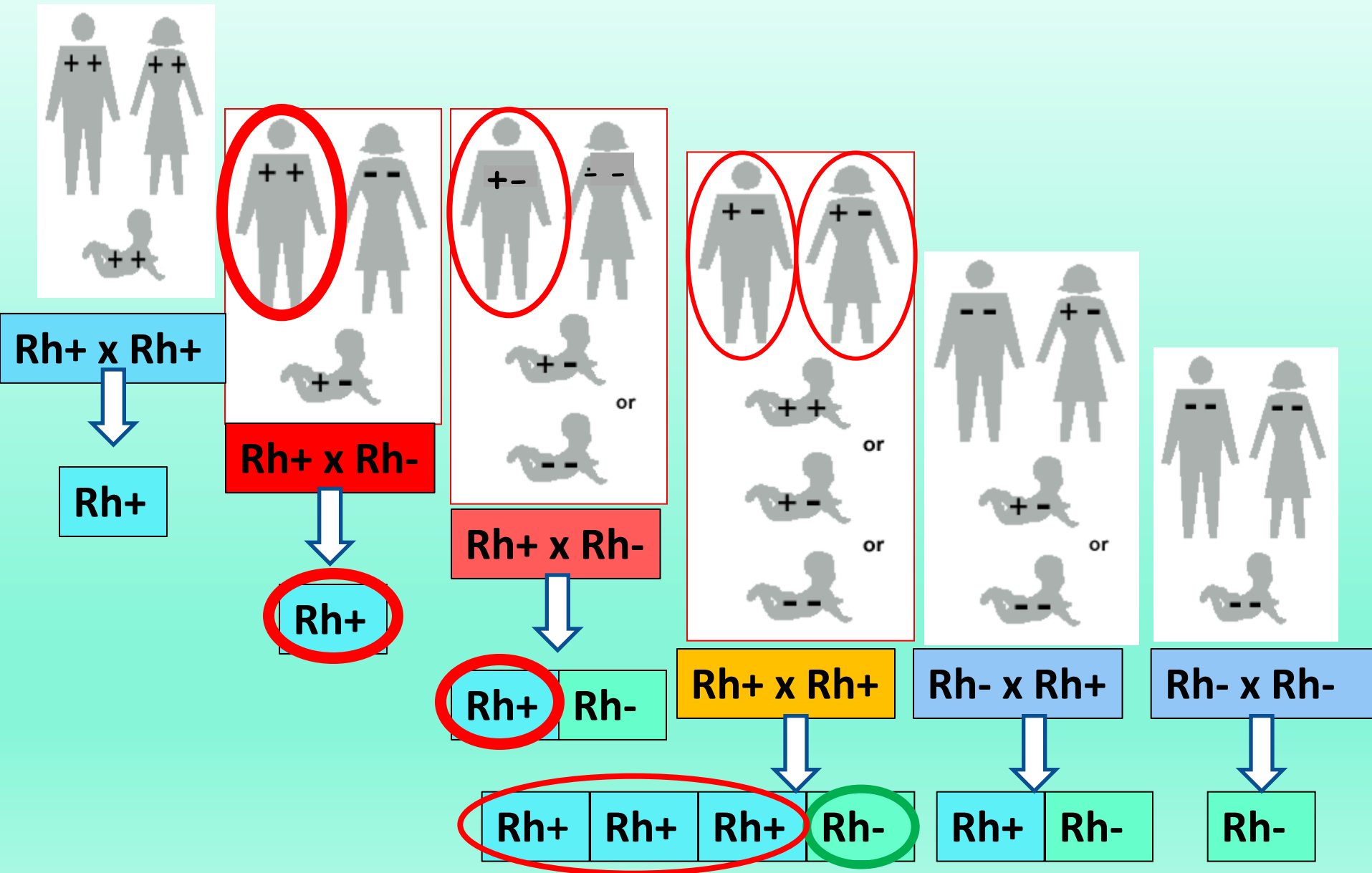
Tvorba anti-Rh protilátok matkou a **čiasťočná hemolýza erytrocytov plodu**

Fetálna erytroblastóza

- vyplavovanie erytroblastov - nezrelých erytrocytov do krvného obehu plodu



Krvný skupinový systém Rh



Dedičné choroby (geneticky podmienené ochorenia)

Choroby s určitými charakteristickými odchýlkami v genotype. Väčšinou zmeny určitých úsekov DNA – génov, najčastejšie dôsledkom mutácií

Znaky genetickej choroby

- vyskytuje sa u potomkov podľa teoreticky predpokladaných rizík, pri vylúčení vonkajších faktorov
- u nepokrvných príbuzných sa neprejaví
- manifestuje sa v určitom veku s typickým priebehom, ak nevplývajú urýchlujúce faktory
- výskyt chromozómovej aberácie (CHA) s charakteristickým fenotypom (klinickým obrazom), často vrátane mentálnej retardácie; rovnaká alebo podobná choroba sa v rodine môže, ale nemusí vyskytovať

Genealogické symboly



zdravý muž



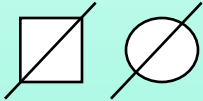
zdravá žena



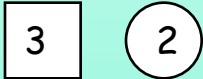
postihnutý muž



postihnutá žena



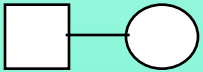
smrť jedinca



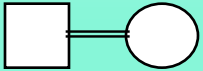
počet zdravých
jedincov



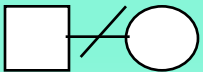
počet postihnutých
jedincov



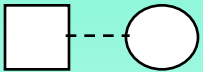
manželstvo



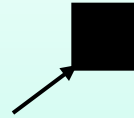
príbuzenské manželstvo



rozvedené manželstvo



partnerský vzťah



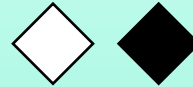
proband, propositus



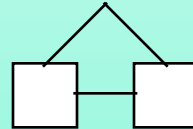
heterozygót pre autozómovo
recesívny gén (prenašač)



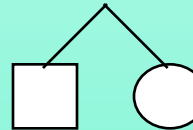
prenášačka recesívneho génu
viazaného na chromozóm X



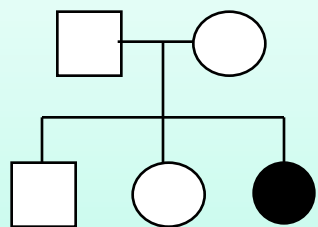
neznáme pohlavie



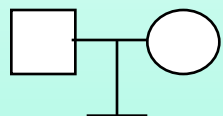
monozygotné dvojčatá



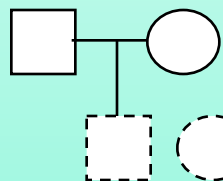
dizygotné dvojčatá



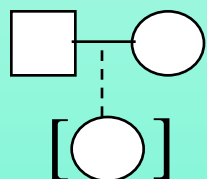
rodičia a deti
(podľa poradia)



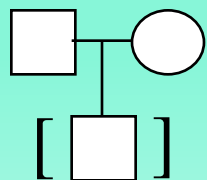
bezdetné
manželstvo



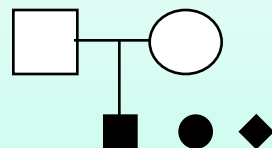
terajšie
tehotenstvo



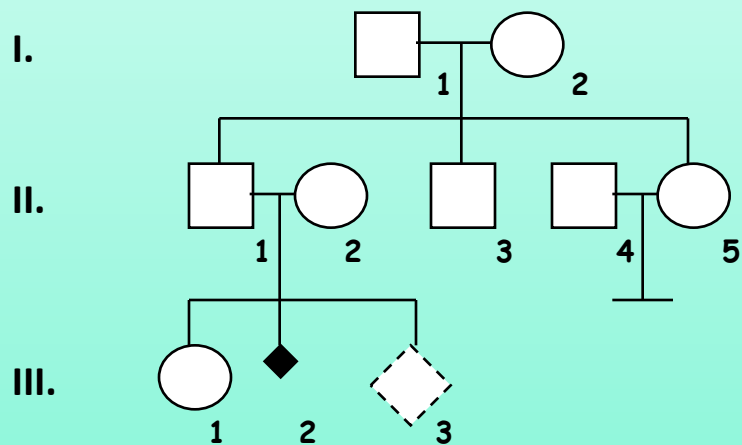
adopcia dieťaťa
do rodiny



adopcia dieťaťa
z rodiny



spontánny potrat,
mŕtvonarodený plod



trojgeneračný rodokmeň
s označením jednotlivých
jedincov

Typy monogénovej dedičnosti

1/ Autozómovo dominantná (AD)

2/ Autozómovo recesívna (AR)

3/ Na X chromozóm viazaná dominantná dedičnosť (XD)

4/ Na X chromozóm viazaná recesívna dedičnosť (XR)

Dedičnosť viazaná na autozómy a pohlavné chromozómy

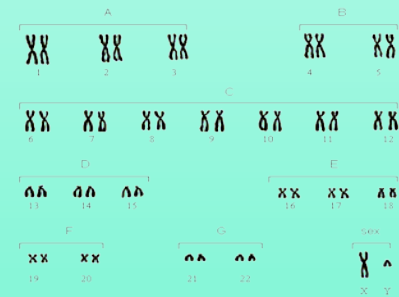
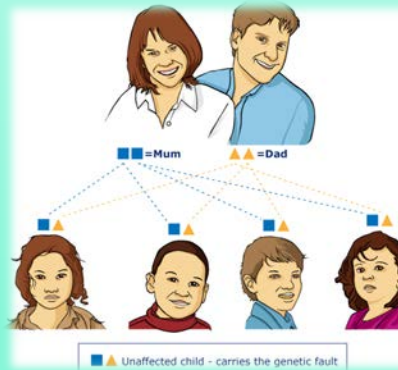
Podľa prítomnosti znaku na chromozóme
autozómová

dominantný znak – nepretržitý výskyt v generáciách po sebe

recesívny znak - vertikálny prenos alely vždy, prejav znaku
iba recesívnom homozygótovi (prerušenie sledu generácií)

na X chromozóm viazaná

Podľa typu
dominantná
recesívna



Autozómovo dominantná (AD)

Autozómovo recesívna (AR)

Na X chromozóm viazaná dominantná (XD)

Na X chromozóm viazaná recesívna (XR)

Somatická bunka člověka

- diploidná (22 párů autozómů)



genotypy

AA

Aa

aa

1 pár pohlavných chromozómů

Prejav alel pri autozómoch

Prejav dominantnej alely

- postihnutí jedinci MUŽI aj ŽENY genotyp **AA** alebo **Aa**

Prejav recesívnej alely

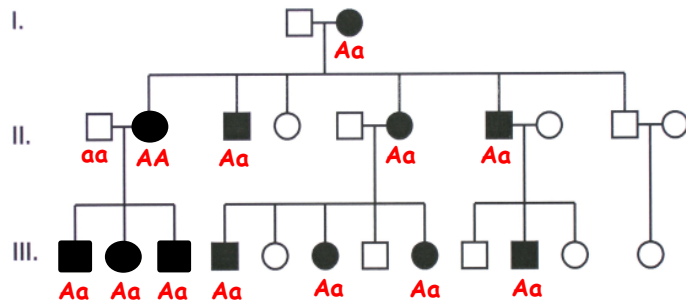
- postihnutí jedinci MUŽI aj ŽENY genotyp **aa**

Pozn:

- zdraví prenášači jedinci MUŽI aj ŽENY genotyp **Aa**

Autozómovo dominantná dedičnosť (AD)

Rodokmeň autozómovo dominantnej dedičnosti

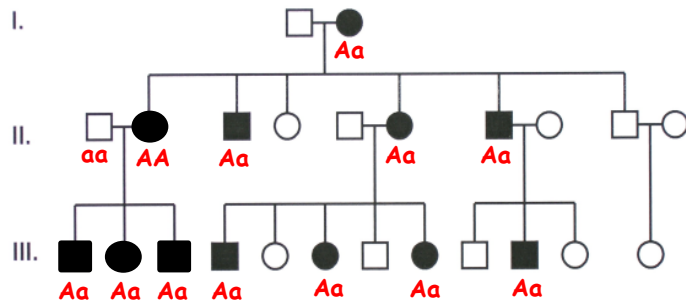


1/ Postihnutie je v každej generácii, vertikálny prenos, postihnutý jedinec má postihnutého aspoň jedného rodiča

2/ Postihnutí sú rovnako muži aj ženy, ktorí majú prítomnú aspoň jednu dominantnú alelu (genotyp AA, Aa)

3/ Postihnutý muž alebo postihnutá žena - heterozygoti (Aa) majú najmenej polovicu svojich detí obidvoch pohlaví postihnutých

Rodokmeň autozómovo dominantnej dedičnosti



4/ Ak je jeden z rodičov postihnutý dominantný homozygot (AA), postihnuté budú všetky deti obidvoch pohlaví bez ohľadu na genotyp druhého rodiča (AA, Aa, aa)

5/ Najčastejším typom kríženia je Aa x aa, pravdepodobnosť postihnutia potomka je 50%

6/ Ak sú obidvaja rodičia heterozygoti (Aa x Aa) môžu mať zdravých potomkov (genotyp aa) s pravdepodobnosťou 25%

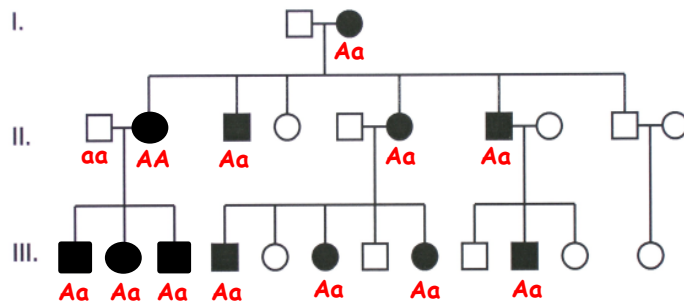
7/ Ochorenie je podmienené dominantnou alelou génu, ktorý je prítomný na autozóme

8/ Dominantných homozygotov (AA) nevieme na základe fenotypu odlíšiť od heterozygotov (Aa)

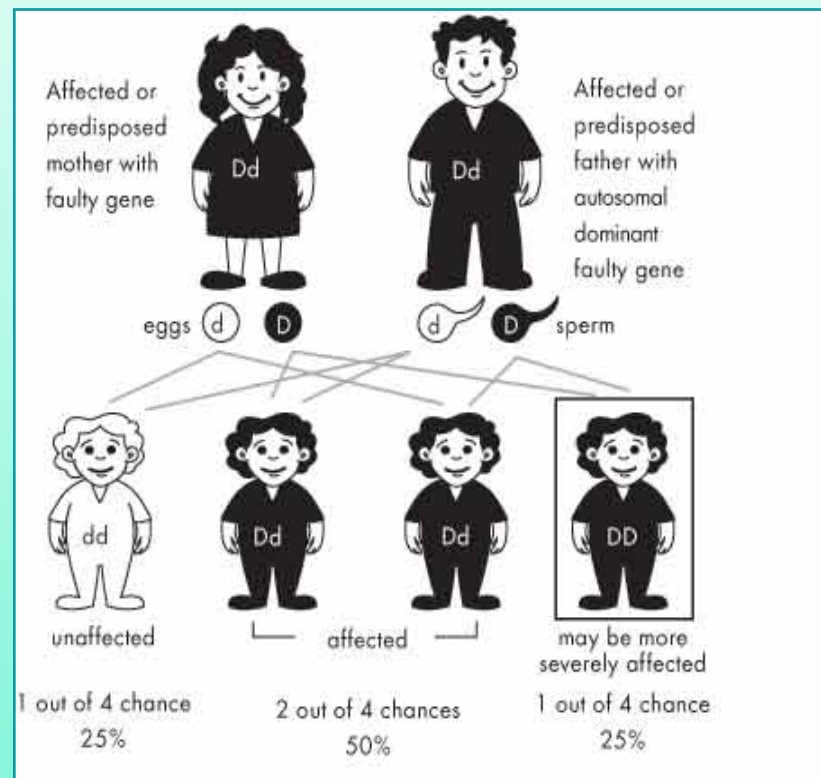
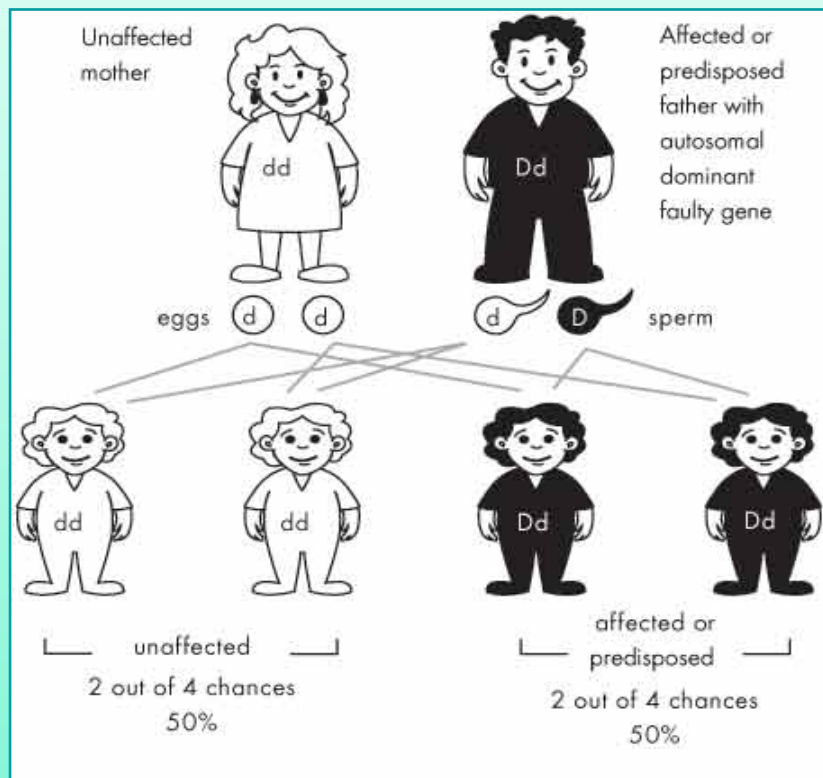
9/ Na základe zriedkavosti dominantnej alely (A) je predpoklad, že každý postihnutý jedinec je heterozygot (Dd)

10/ Zdraví členovia rodiny neprenášajú chorobu na svoje potomstvo, neprejavuje sa forma prenášачstva

Rodokmeň autozómovo dominantnej dedičnosti



Autozómovo dominantná dedičnosť (AD)



P : aa x Aa

F1: Aa, Aa, aa, aa

50% postihnutie

P : Aa x Aa

F1: AA, Aa, Aa, aa

75% postihnutie

AD typ dedičnosti

Achondroplázia





Polydaktýlia



AD typ dedičnosti

Syndaktýlia



- Type I
- Common type
- 2-3/10,00 newborns
- Also called zygodactyly
- 2 Loci: 2q34; 3p21.31



- Type II
- Also called synpolydactyly
- HOXD13 mutations
- 2q31-32



- Type III
- Connexin 43 mutations (GJA1 gene)
- In Oculo-dento-digital dysplasia type
- 6q21



- Type IV
- Rare
- locus



- Type V
- Rare
- HOXD13 (some cases)

AD typ dedičnosti



Brachydaktýlia



Arachnodaktýlia

- neprirodzene dlhé a tenké prsty a končatiny, súčasť rôznych syndrómov (Marfanov syndróm)

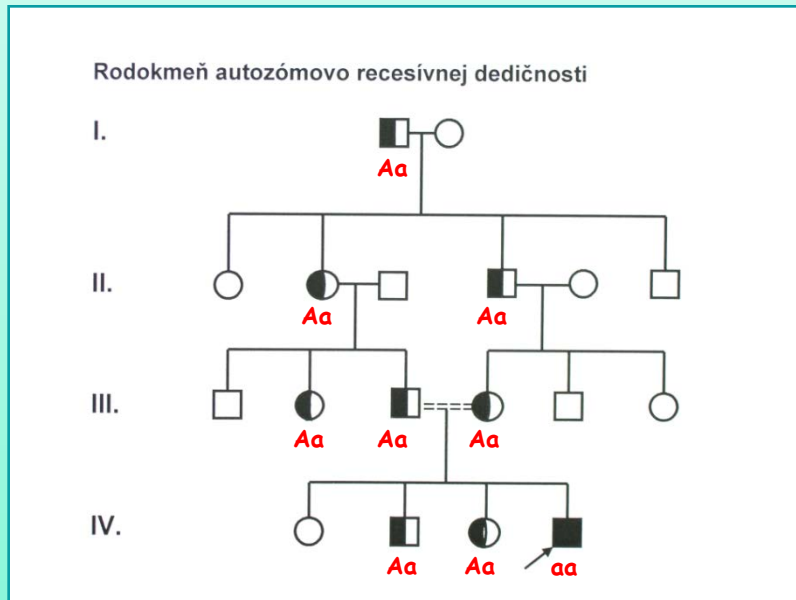




Hypertrichóza



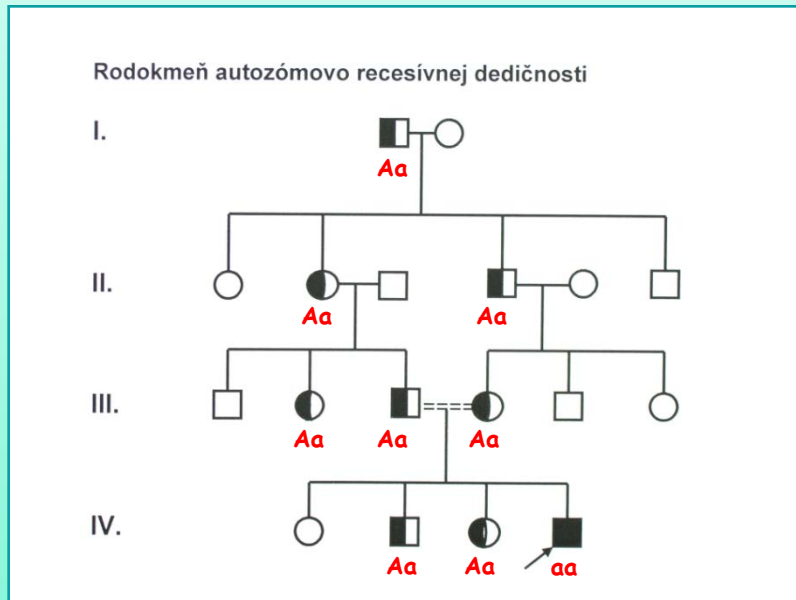
Autozómovo recesívna dedičnosť (AR)



1/ Postihnutie nie je nikdy v každej generácii, neprejavuje sa viac generácií po sebe, pretože výskyt recesívnych homozygotov je v bežnej populácii veľmi zriedkavý

2/ Ak je jedinec postihnutý, znak sa typicky prejaví len u súrodencov, horizontálny prejav

3/ Ak sú rodičia zdraví, ale prenášači (heterozygoti), znak sa prejavuje najmenej u $\frac{1}{4}$ potomkov



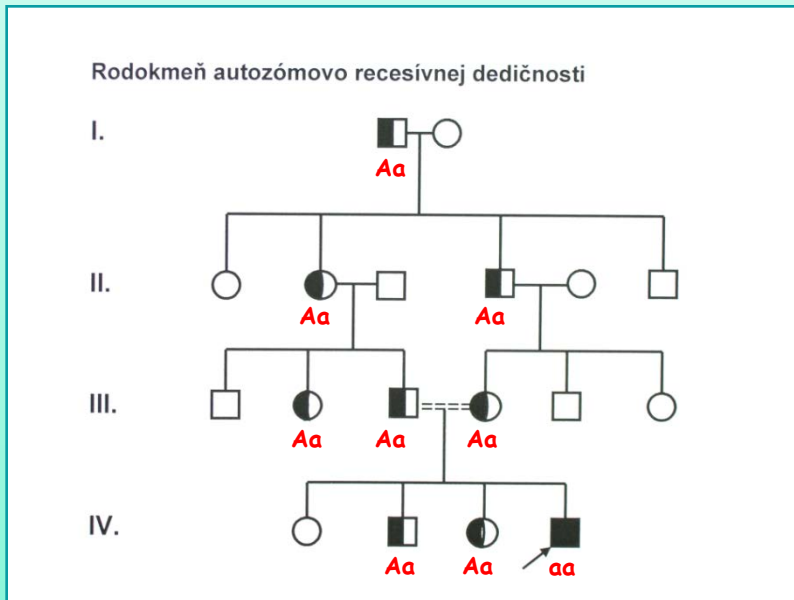
4/ Postihnutí sú tí jedinci, ktorí majú obidve recesívne alely, sú recesívni homozygoti (aa), postihnutie nie je ovplyvnené pohlavím

5/ Predkovia postihnutého probanda môžu byť v príbuzenskom vzťahu

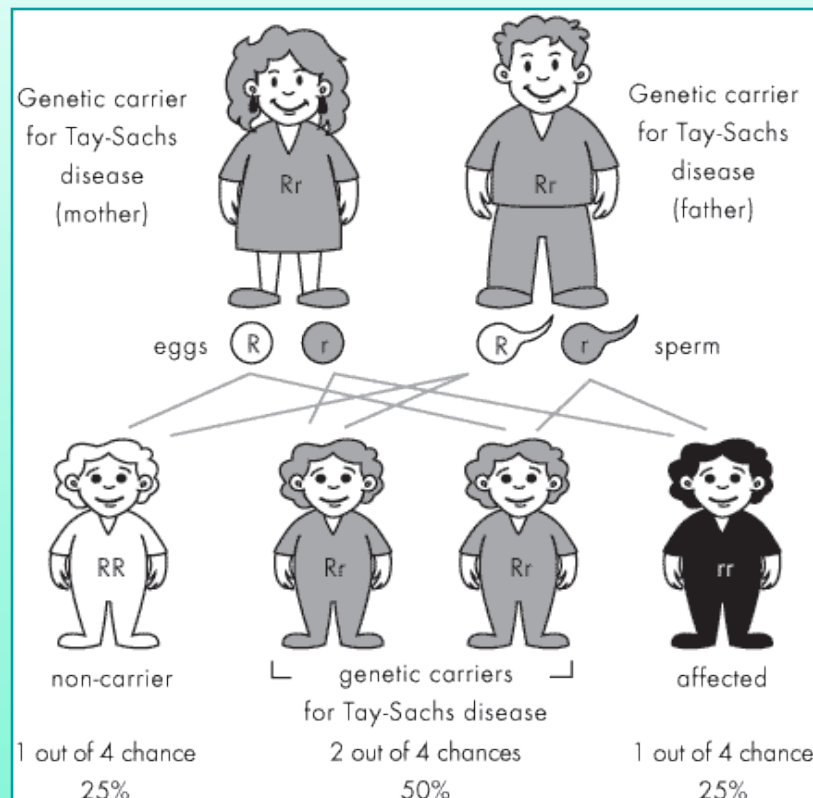
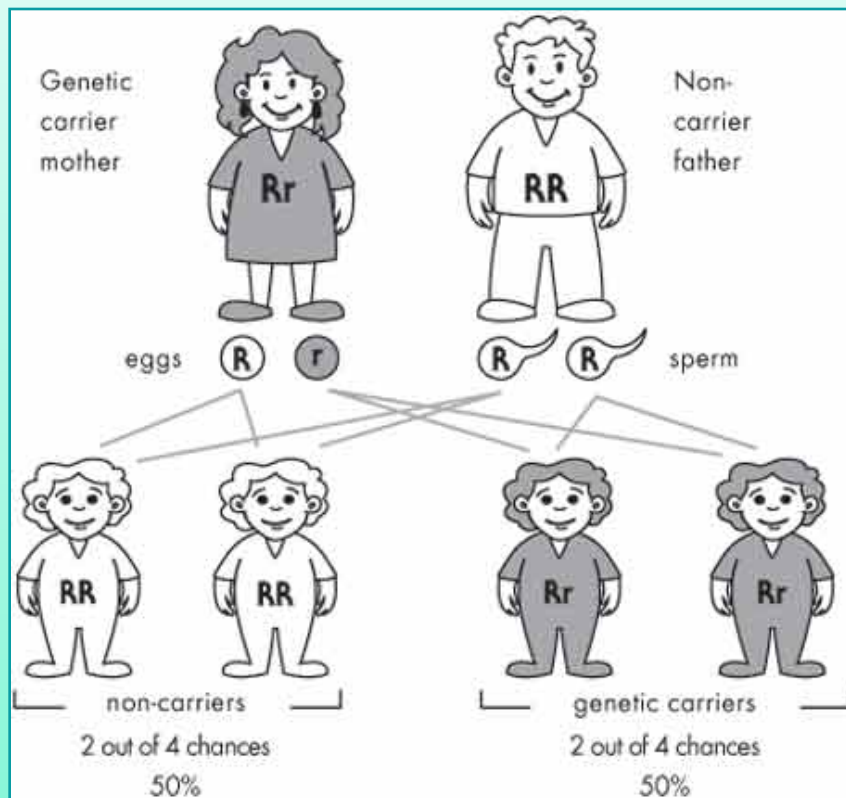
6/ Ochorenie je podmienené recesívnou alelou génu, ktorý je prítomný na autozóme

7/ Recessívny homozygot (postihnutý jedinec) môže byť potomkom troch typov krížení: $Dd \times Dd$, $Dd \times dd$, $dd \times dd$

8/ Ak je jeden z rodičov postihnutý, postihnutie potomkov je najmenej 50%



Autozómovo recesívna dedičnosť (AR)



P: Aa x AA

F1: AA, AA, Aa, Aa

50% prenášačstvo

P: Aa x Aa

F1: AA, Aa, Aa, aa

25% postihnutie

Fenylketonúria 1:10 000

- porucha metabolizmu fenylalanínu
- deficit tvorby fenylalanínhydroxylázy
- poškodenie CNS, mentálna zaostalosť



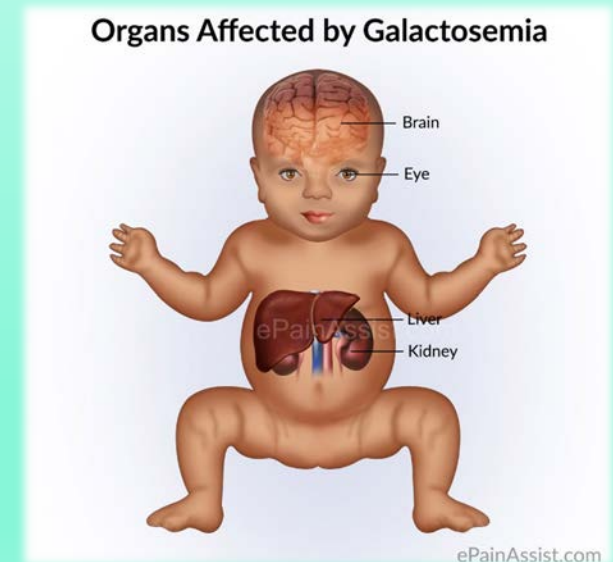
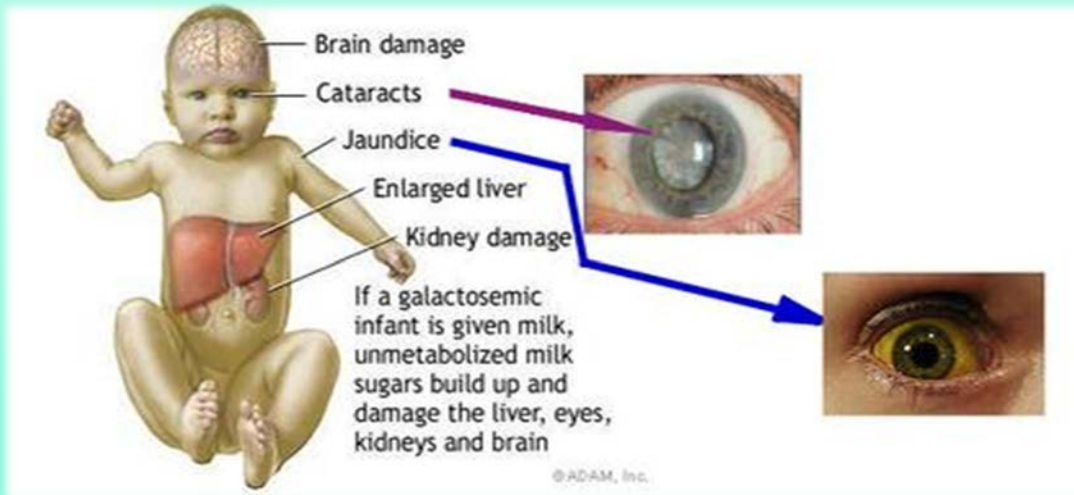
Alkaptonúria 1:19 000

- deficit homogentizát 1,2-dioxygenázy
- hromadenie kyseliny homogentizovej (medziprodukt metabolizmu fenylalanínu a tyrozínu)
- ukladanie pigmentu, vylučovanie do moču



Galaktozémia 1:60 000

- deficit enzýmu trávenia galaktózy (galaktóza-1-fosfáturidyltransferáza)
- hromadenie v organizme
- MR, poškodenie obličiek, očných šošoviek, môže viesť k slepote
- neliečená choroba vedie k úmrtiu

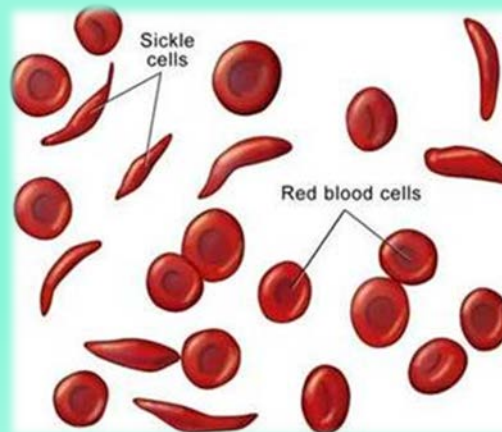


Globínové ochorenia

Hemoglobín - viaže kyslík pomocou Fe^{2+}

Kosáčikovitá anémia

- ťažká hemolytická anémia
- bodová mutácia v β globínovom reťazci, syntéza HbS hemoglobínu
- kosáčikovitý tvar, upchávanie kapilár, zväčšená slezina



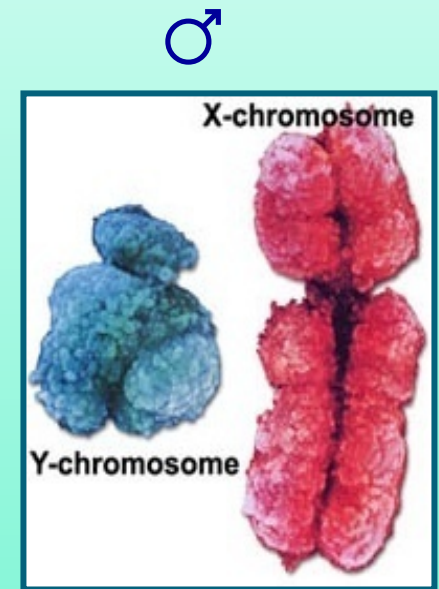
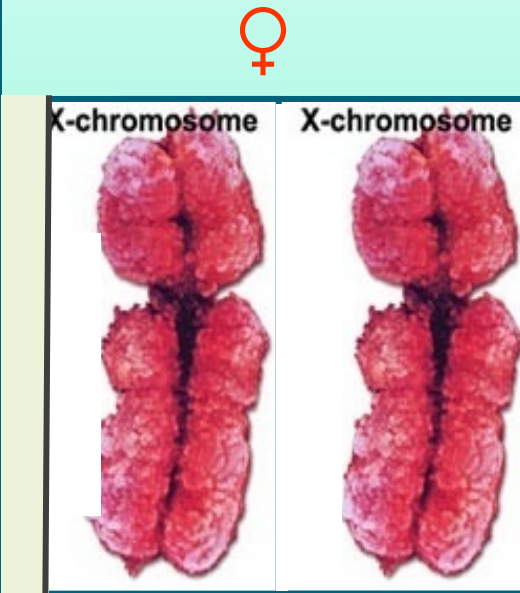
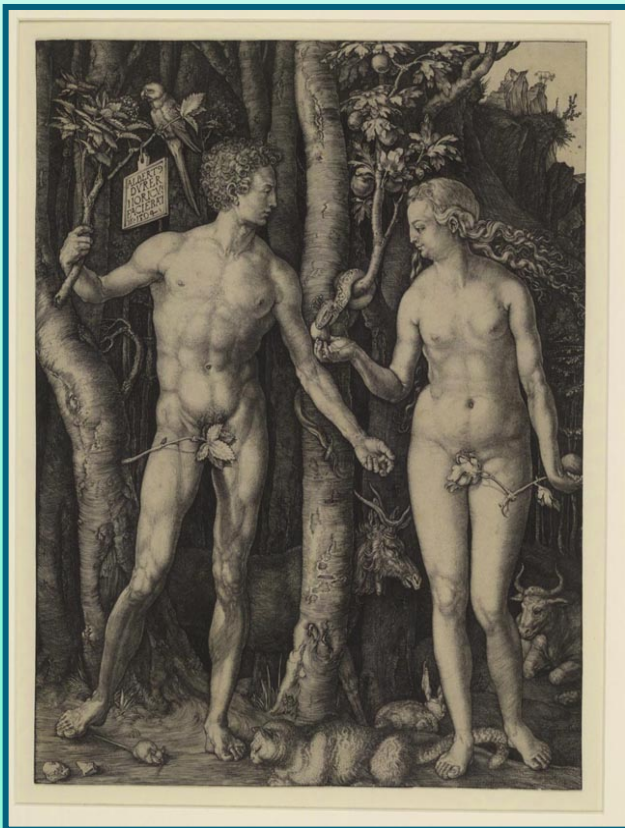
Albinizmus

- farebná odchýlka tela poruchou tvorby melanínu
- svetlejšie sfarbenie kože



Dedičnosť a pohlavie

Muž a žena sa navzájom líšia v každej jednej bunke, tak ako sa líši X a Y chromozóm...



Albrecht Dürer
ADAM a EVA 1504

...a napriek tomu sa vzájomne vhodne dopĺňajú

Pohlavné chromozómy

muž

- heterologický pár chromozómov (XY)
heterochromozómy
 - rozdielne tvarom, veľkosťou a usporiadaním génov
 - podiel na determinácii pohlavia
 - zabezpečenie rozdielu medzi pohlaviami
- mužské pohlavie - **heterogametné** - gaméty dvoch typov, jedny s chromozómom X a druhé s chromozómom Y (50% : 50%)

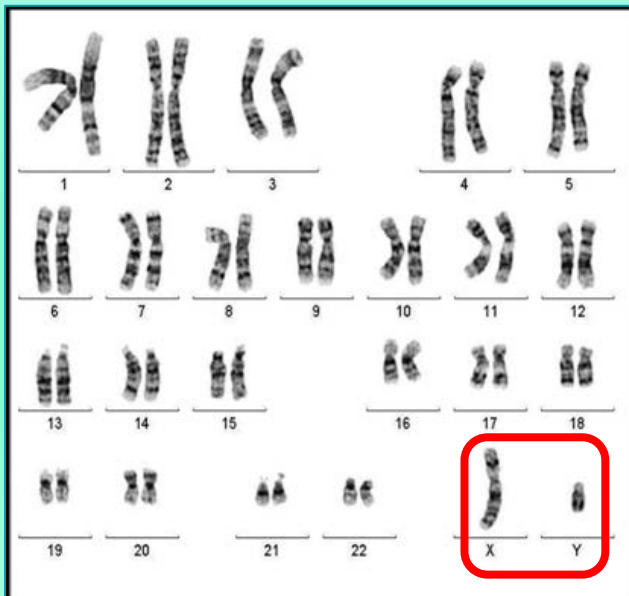
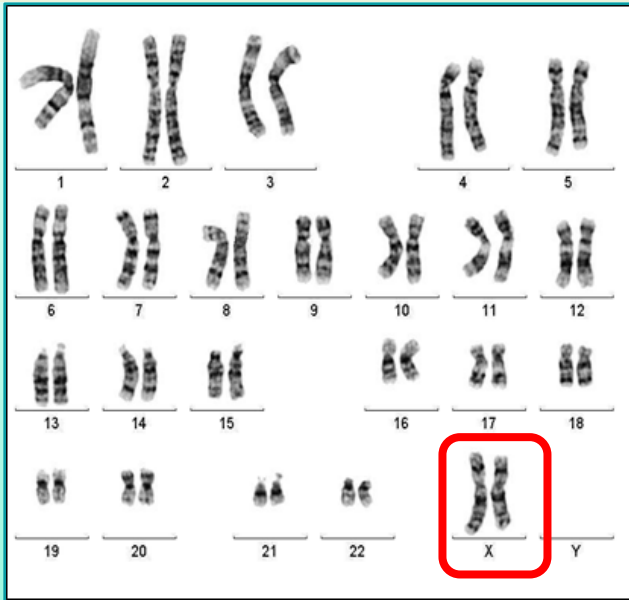


žena

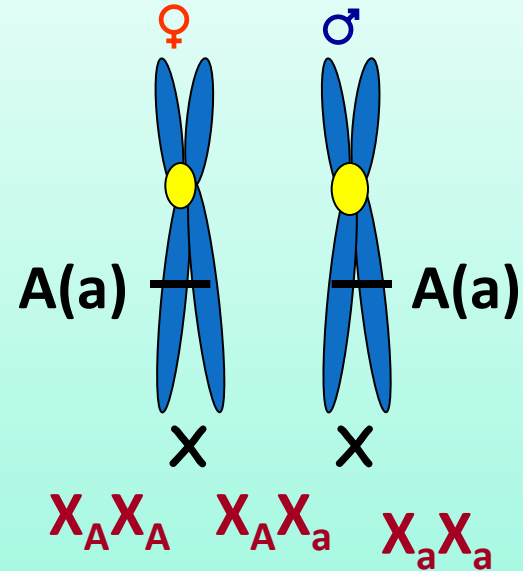
- homologický pár chromozómov (XX)
- ženské pohlavie - **homogametné**
jeden typ gamét – všetky s chromozómom X



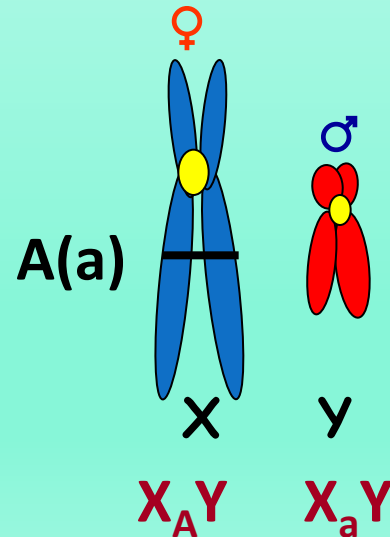
Pohlavné chromozómy



genotypy



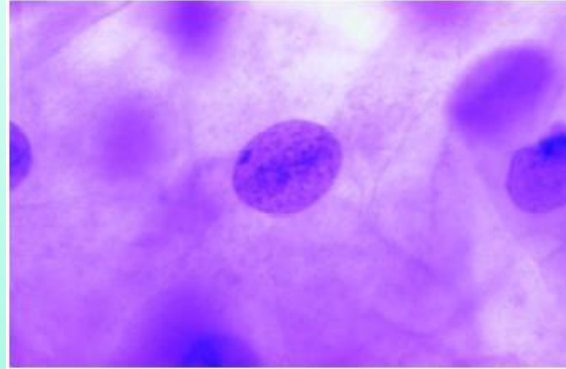
genotypy



Pohlavný chromatín (Barrovo teliesko)

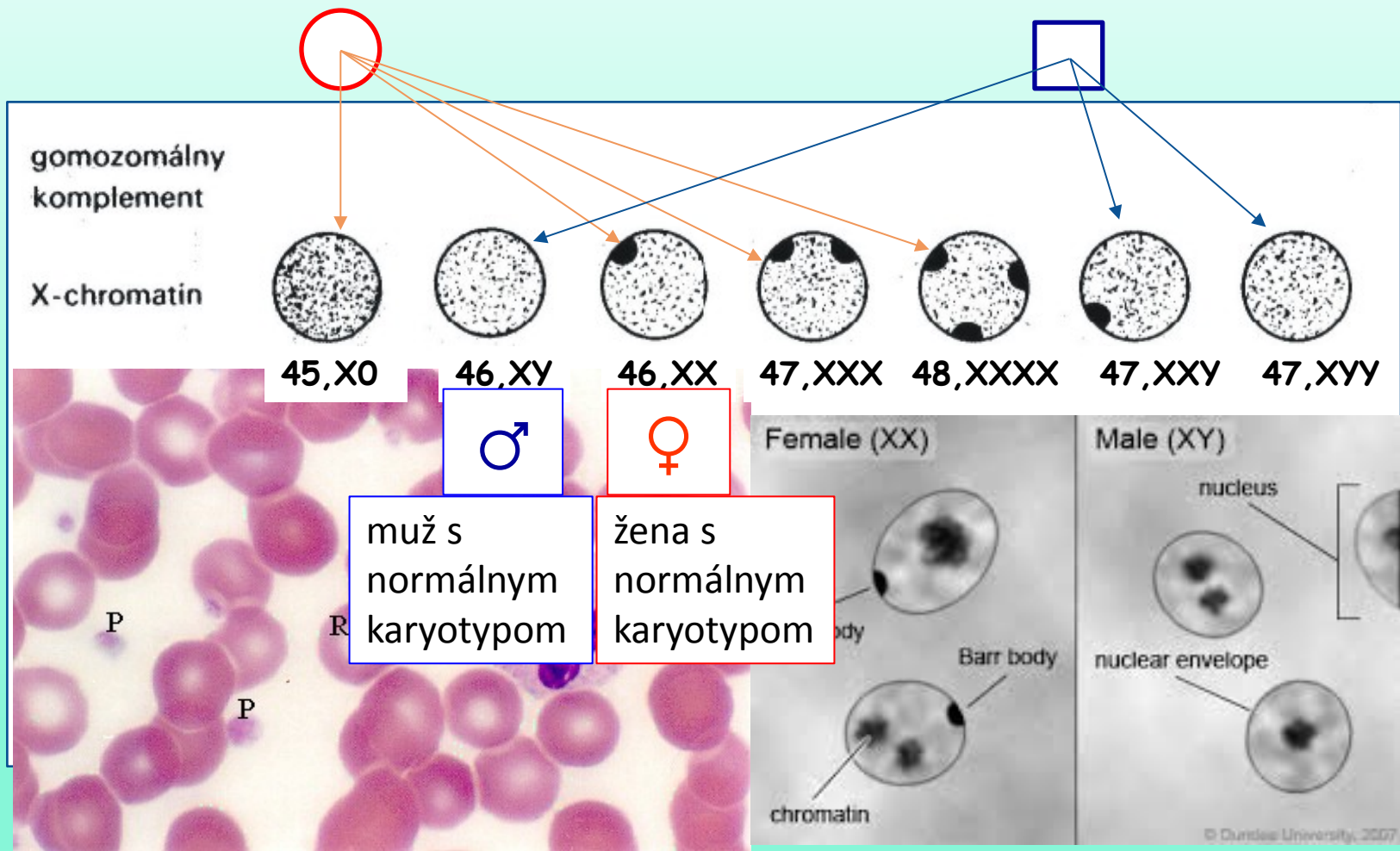


Murray Llewellyn Barr



- **chromatín** v somatických bunkách ženy, tvorí ho jeden z dvoch chromozómov X
- **inaktivácia**
 - metylácia niektorých cytozínov DNA, vznik 5-metylcytozínu
 - vo včasnem embryonálnom štádiu
- **geneticky neaktívny** - gény inaktívneho X chromozómu sa neprepisujú do i-RNA
- počas interfázy **kondenzovaný**
- **replikuje sa neskôr** (dokončí ju neskôr ako jeho homológ)

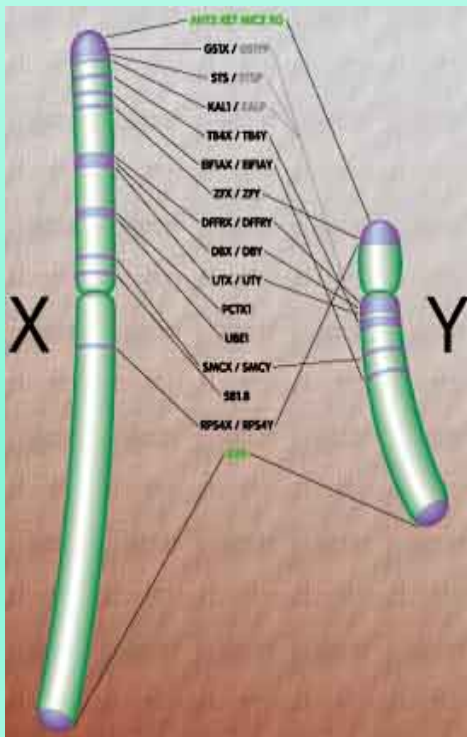
X-chromatín podľa karyotypu



určitá časť pohlavných chromozómov homologická, - na rovnakých miestach X aj Y chromozómu ležia rovnaké gény, tzv. pseudoautozomálne oblasti a týkajú sa len niekoľkých, alebo niekoľko desiatok génov.

Gény pre antigény a regulačné proteíny s homologickými časťami na X chromozóme

Vysoká frekvencia rekombinácií medzi 28-50% (bežne okolo 3%)

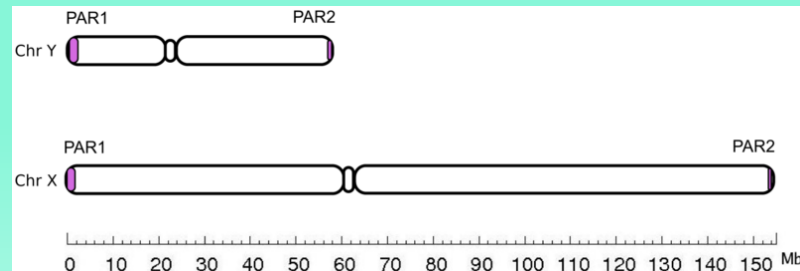


Veľká pseudoautozomálna oblasť PAR1

24 génov ; okolo 2,7Mb

Malá pseudoautozomálna oblasť PAR2

5 génov ; okolo 330 kb



Dedičnosť viazaná na pohlavné chromozómy

- u žien 2 chromozómy XX – 3 druhy genotypov
- u mužov 1 chromozóm X – 2 druhy genotypov

Genotyp žien	Genotyp mužov
$X_H X_H$ $X_H X_h$ $X_h X_h$	$X_H Y$ $X_h Y$

Prejav alel pri pohlavných chromozómoch

Prejav dominantnej alely (dominantný typ dedičnosti)

- **postihnuté ŽENY** genotyp $X_A X_A$ alebo $X_A X_a$
- **postihnutí MUŽI** genotyp $X_A Y$

Prejav recesívnej alely (recesívny typ dedičnosti)

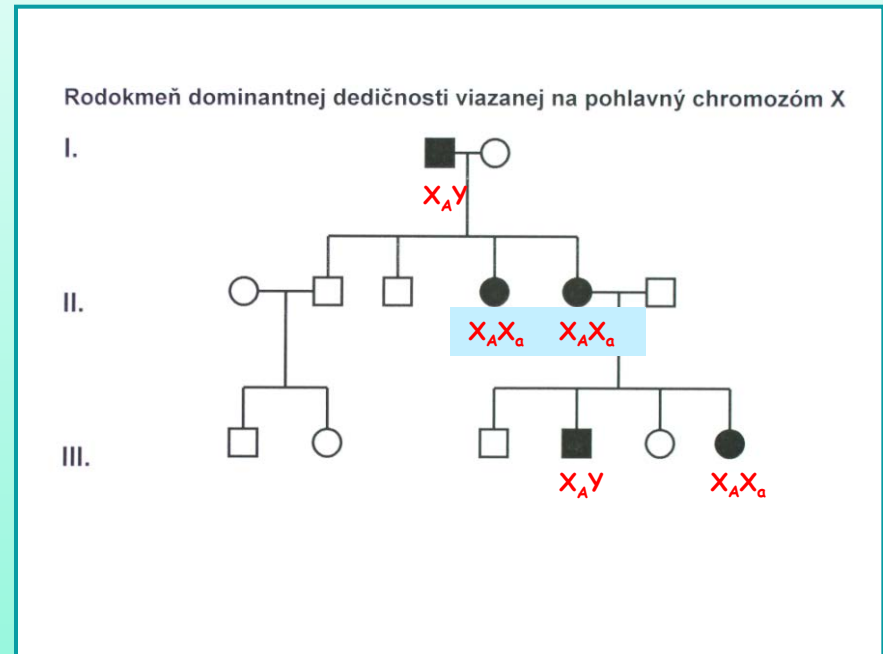
- **postihnuté ŽENY** genotyp $X_a X_a$
- **postihnutí MUŽI** genotyp $X_a Y$

Pozn:

- **zdravé prenášačky ŽENY** genotyp $X_A X_a$

Na X chromozóm viazaná dominantná dedičnosť (XD)

1. Ochorenie je podmienené dominantnou alelou génu, ktorý je prítomný na X-chromozóme
2. Postihnutie je v každej generácii -vertikálny prenos
3. Postihnutí sú tí muži, ktorí majú prítomnú dominantnú alelu -majú genotyp $X_A Y$
4. Postihnuté sú tie ženy, ktoré majú prítomnú aspoň jednu dominantnú alelu – majú genotyp $X_A X_A$ alebo $X_A X_a$

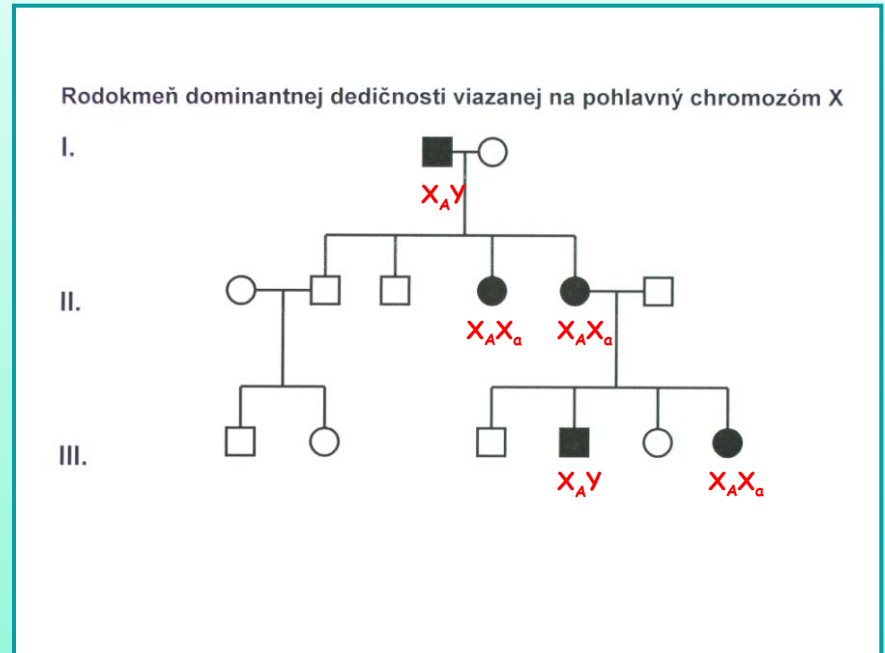


5. Postihnutý muž má všetky dcéry postihnuté, ale všetkých synov zdravých

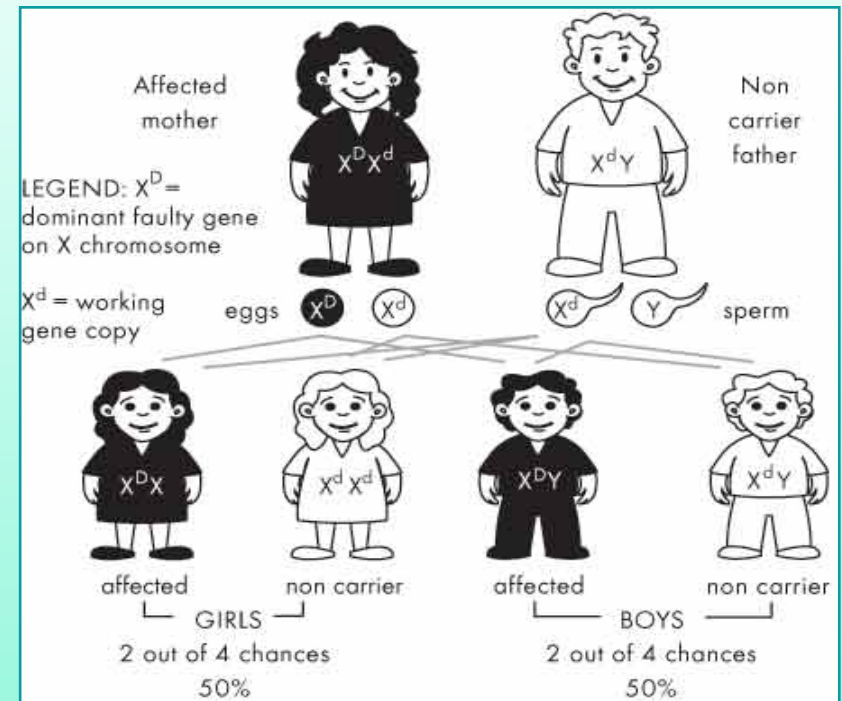
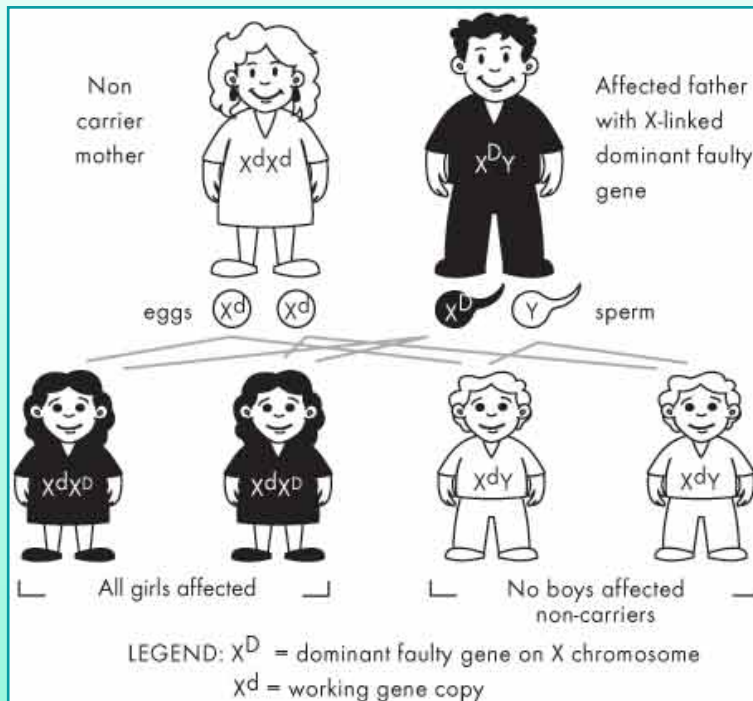
6. Postihnutá heterozygotná žena ($X_A X_a$) má $\frac{1}{2}$ svojich detí obidvoch pohlaví postihnutých

7. Oveľa častejšie sú postihnuté ženy ako muži

8. Postihnutá homozygotne dominantná žena ($X_A X_A$) má postihnuté všetky svoje deti



Na X chromozóm viazaná dominantná dedičnosť



P: $X_a X_a$ x $X_A Y$

zdravá ♀

postihnutý ♂

F1: $X_A X_a$

100% postihnuté ♀

$X_a Y$

100% zdraví ♂

P: $X_A X_a$ x $X_a Y$

postihnutá ♀

zdravý ♂

F1: $X_A X_a$ $X_a X_a$

50% postihnuté ♀ 50% zdravé ♀

$X_A Y$

$X_a Y$

50% postihnutí ♂ 50% zdraví ♂

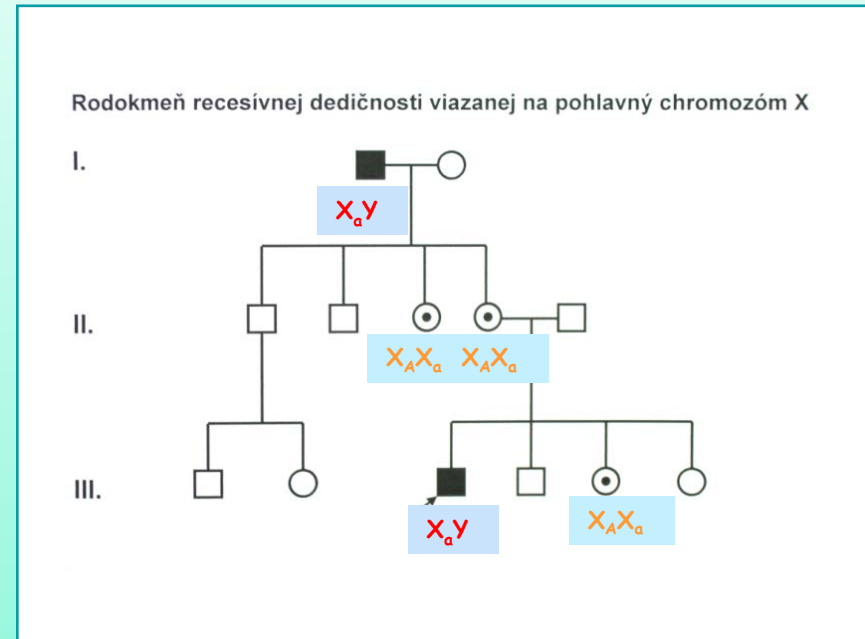
Vitamín D rezistentná rachitída

- typ krivice, rezistentná voči liečbe vitamínom D
- kostné deformity



Na X chromozóm viazaná recesívna dedičnosť (XR)

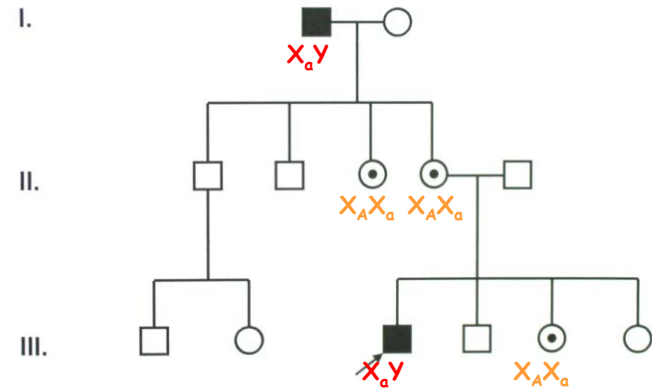
1. Ochorenie je podmienené recesívnou alelou génu, prítomnom na X-chromozóme
2. Postihnutí sú tí muži, ktorí majú prítomnú recesívnu alelu, genotyp X_aY
3. Postihnuté sú tie ženy, ktoré majú prítomné obidve recesívne alely-majú genotyp X_aX_a
4. Postihnutí muži majú všetky deti zdravé, synovia sú úplne zdraví, dcéry sú zdravé, ale všetky prenášačky
5. Postihnutí muži odovzdávajú recesívnu alelu všetkým dcéram



6. Prenášačky ženy majú 50% synov postihnutých, všetky dcéry majú zdravé, 50% prenášačky a 50% úplne zdravé

7. Prenášačky sú iba dcéry genotyp $X_A X_{a'}$ pretože majú prítomnú jednu recesívnu alelu, ktorú zdedili od postihnutého otca

Rodokmeň recesívnej dedičnosti viazanej na pohlavný chromozóm X



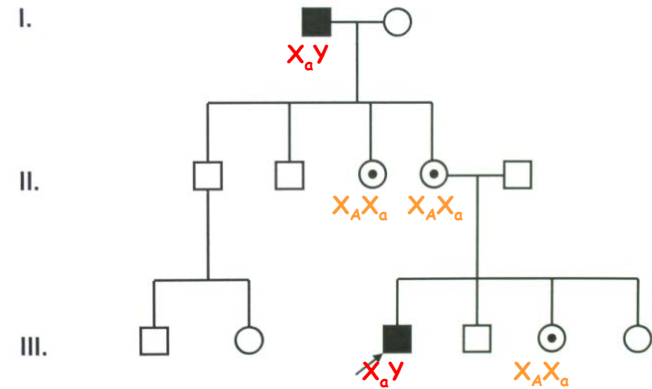
8. Ochorenie je podmienené recesívnou alelou génu, ktorý je prítomný na X-chromozóme

9. Znak sa nikdy neprenáša priamo z otca na syna, postihnutý muž má všetkých synov zdravých

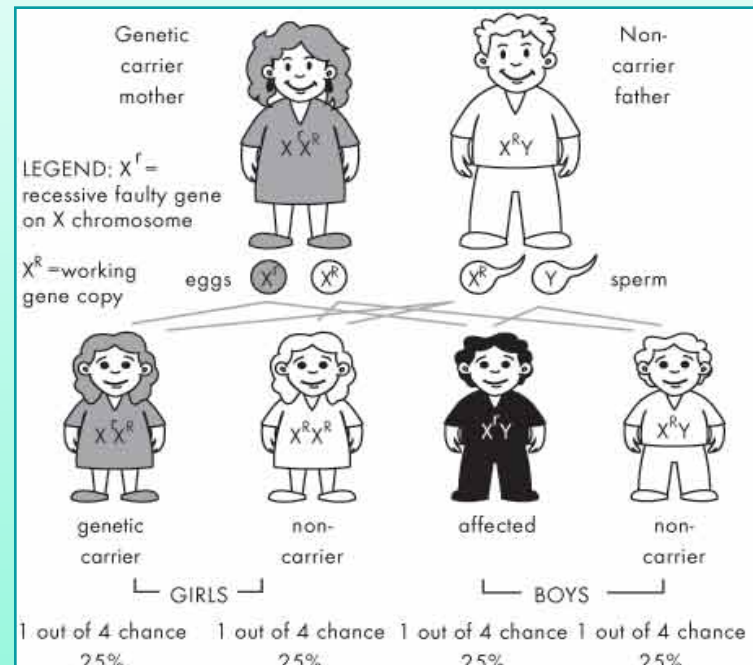
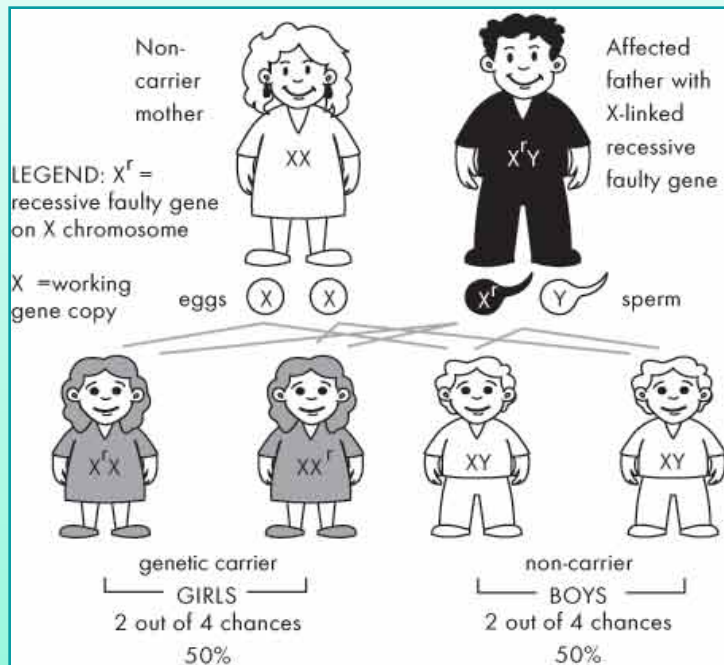
10. Postihnutý muž a prenášačka žena majú 50% synov zdravých a 50% postihnutých, 50% dcér prenášačiek a 50% postihnutých

11. Zdravý muž a postihnutá žena majú všetkých synov postihnutých a všetky dcéry sú prenášačky

Rodokmeň recesívnej dedičnosti viazanej na pohlavný chromozóm X



Na X chromozóm viazaná recesívna dedičnosť (XR)



P: $X_A X_A$ × $X_a Y$
zdravá♀ postihnutý♂

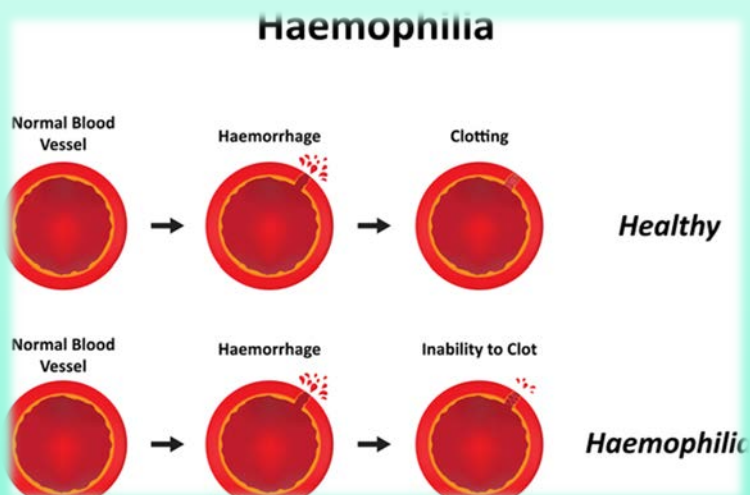
F1: $X_A X_a$ 100% prenášačky♀
 $X_A Y$ 100% zdraví♂

P: $X_A X_a$ × $X_A Y$
prenášačka♀ zdravý♂

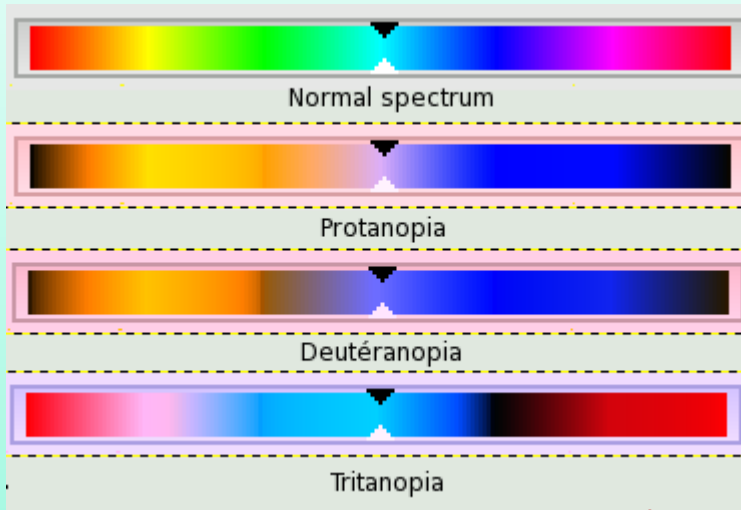
F1: $X_A X_A$ 50% zdravé♀
 $X_A X_a$ 50% prenášačky♀
 $X_A Y$ 50% zdraví♂
 $X_a Y$ 50% postihnutí♂

Hemofília

Vrodená nezrážanlivosť krvi; rozlišuje sa hemofília A, podmienená dysfunkciou zrážacieho faktoru VIII a hemofília B, spôsobená nedostatkom faktoru IX; klinicky sú obidva typy rovnaké; krvácanie do mäkkých tkanív, svalov a kĺbov



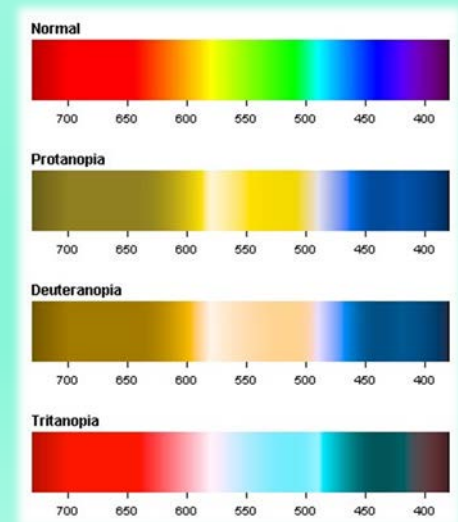
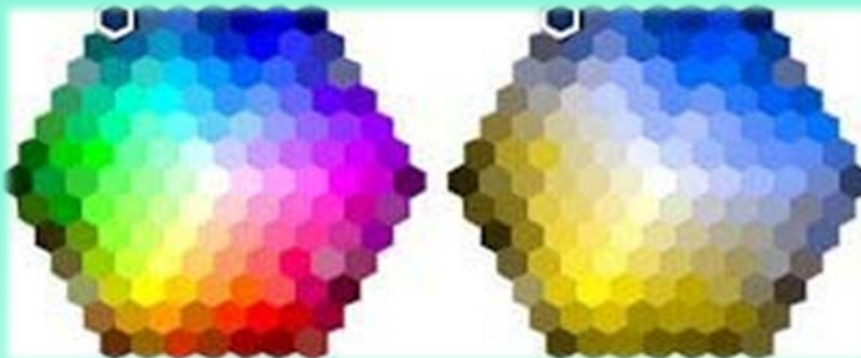
Porucha farbecitu



Genetická analýza tkaniva jedného oka potvrdila, že Daltonovi chýbal jeden typ fotoreceptora, ktorý detekuje zelené svetlo

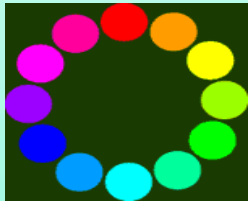
- gény štyroch bielkovín, ktoré zachytávajú fotóny viditeľného svetla na dvoch chromozómoch
- gény rodopsínu a opsínu pre modré svetlo na 7. chromozóme
- gény opsínov pre zelené a červené svetlo na X chromozóme
- nukleotidové sekvencie na 98 % totožné

- delécia génu pre niektorý z opsínov - farboslepota na danú farbu
- u mužov bielej pleti sa najčastejšie vyskytuje (5%)
 - deuteranomália** - chybné vnímanie zelenej farby
 - protanomália** - chybné vnímanie červenej farby
- farboslepota
 - na zelenú farbu **deuteranopia** (najčastejšia)
 - na červenú farbu **protanopia**
 - na modrú farbu (7. chromozóm) **tritanopia**

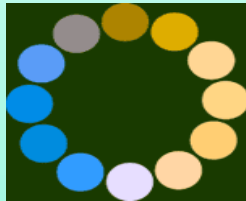


Normálne videnie a porucha farbobritu

Normálne videnie



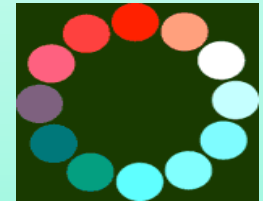
Deuteranopia



Protanopia



Tritanopia



Normal vision



Deuteranopia



Protanopia



Normálne videnie a porucha farbocitu



VISIONE NORMALE



PROTANOPIA



DEUTERANOPIA



TRITANOPIA

Normálne videnie a porucha farbocitu



NORMAL VISION



DEUTERANOMALY



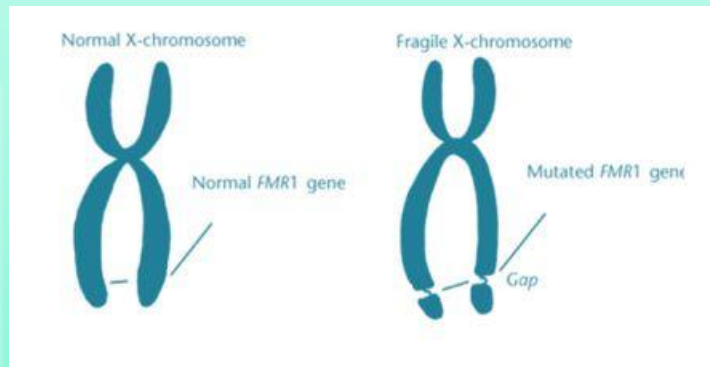
PROTANOPIA



TRITANOPIA

Syndróm fragilného X chromozómu

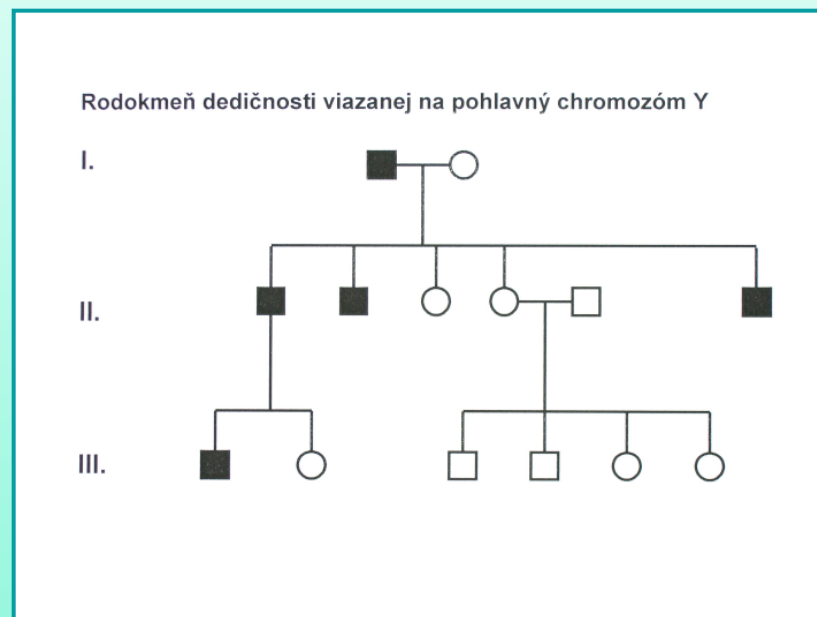
- po Downovom sy. najčastejšia vrodená MR (stredne ťažká)
- fragilné miesto na X chromozóme (Xq27)
- zmnoženie trinukleotidových repetícií
- hyperaktivita, predĺžená tvár, zväčšené ušnice, vyčnievajúca brada, zväčšené semenníky



Na Y chromozóm viazaná dedičnosť

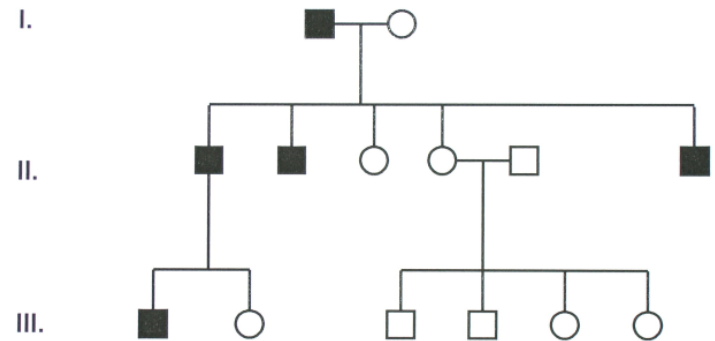
Holandrický typ dedičnosti

1. Ochorenie je podmienené génom viazaným na nehomologickej časti Y chromozómu
2. Postihnutí sú tí muži, ktorí majú príslušnú alelu génu viazaného na Y chromozóm
3. Postihnutí muži majú postihnutých všetkých synov, tzn. že znak sa vždy prenáša priamo z otca na syna
4. Postihnutie sa nikdy neprejaví u dcér postihnutého muža



5. Gény prítomné len na Y chromozóme sa nazývajú holandrické a dedičnosť týchto génov holandrická
6. Nie je jednoznačne známa choroba, ktorá by bola prítomná na Y chromozóme

Rodokmeň dedičnosti viazanej na pohlavný chromozóm Y

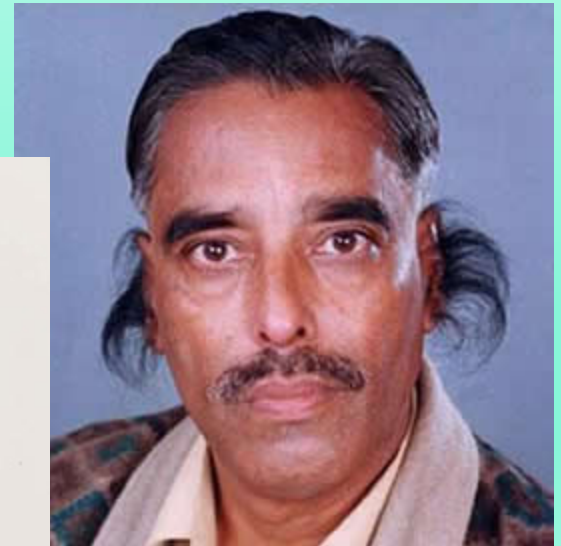
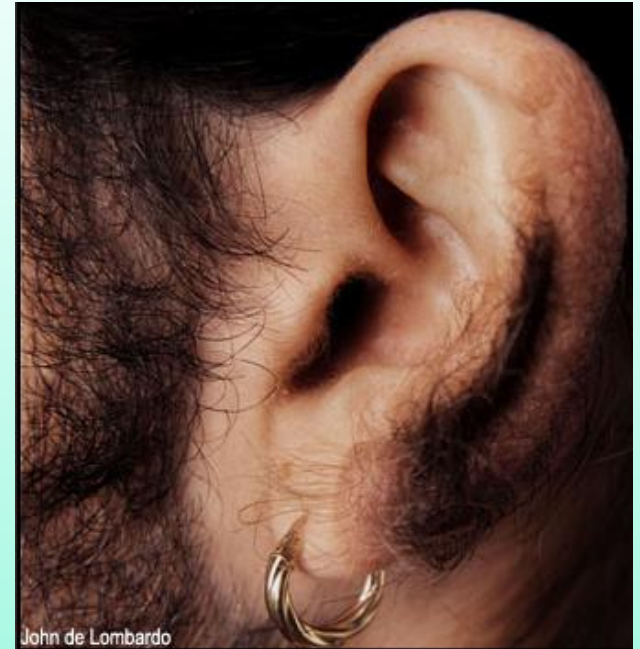
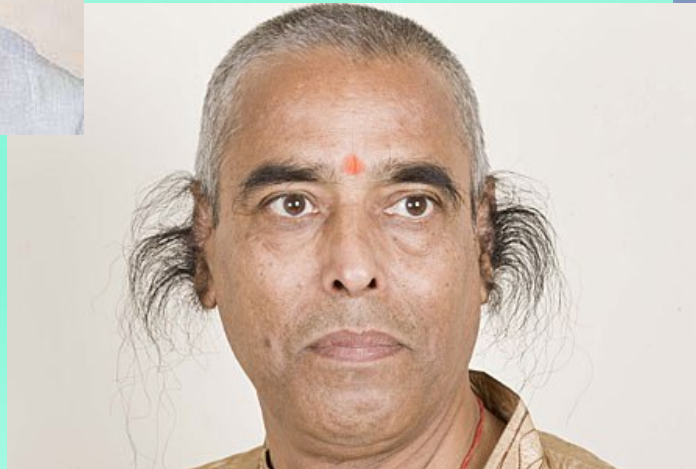


Znak sa prenáša výhradne

z otca na syna

? ? ?

Hypertrichóza ušnice

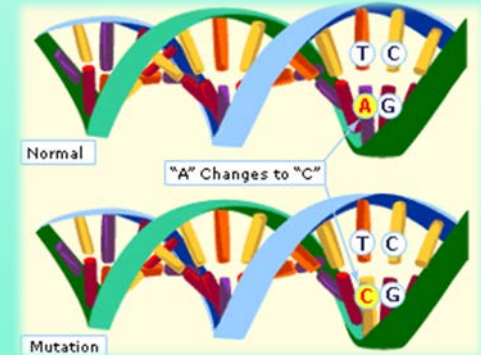


Mutácie

Mutácie sú zmeny dedičného materiálu, ktoré sa prejavujú trvalou a osobitou zmenou znakov a vlastností organizmu

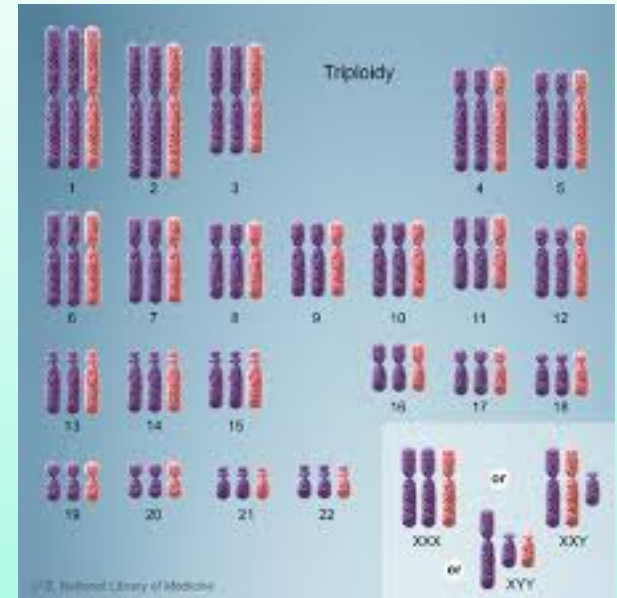
Rozdelenie mutácií:
a/ podľa spôsobu vzniku:

spontánne
indukované



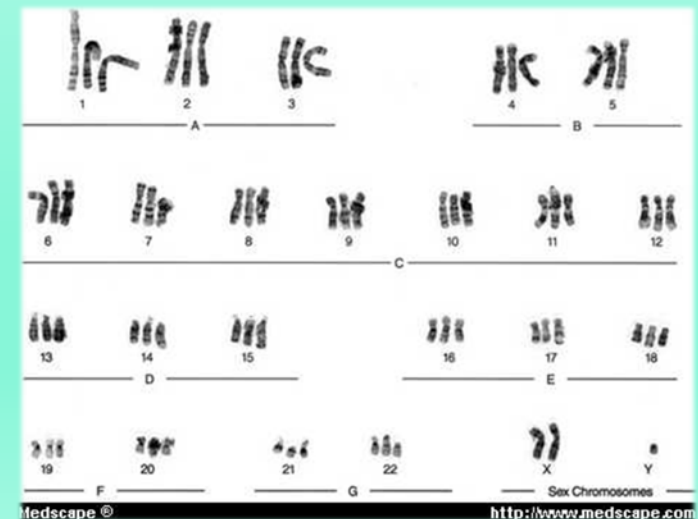
b/ podľa typu postihnutého genetického materiálu:

- **génové**
- **chromozómové**
- **genómové**



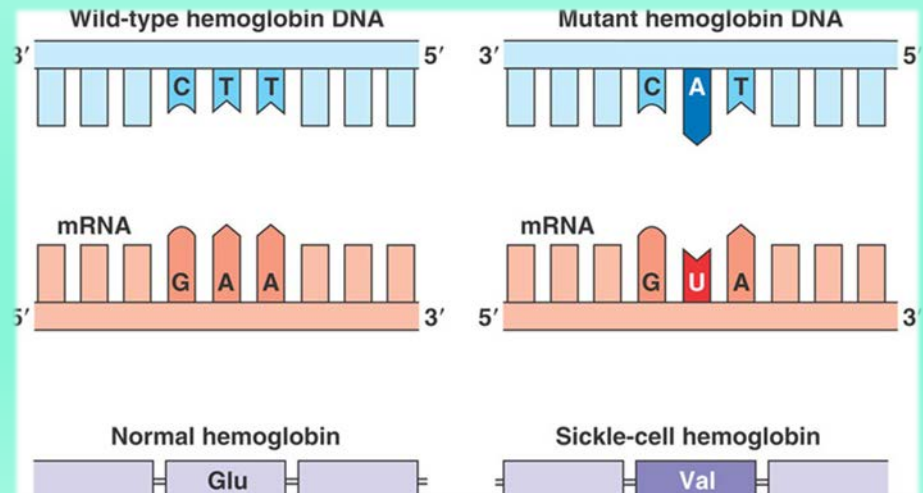
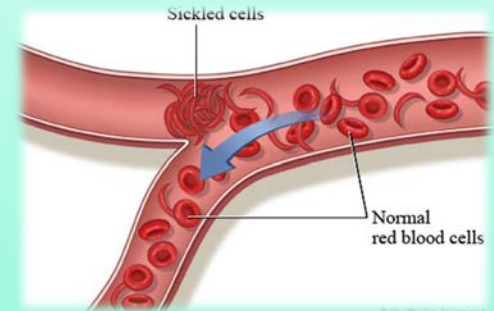
Dedičné choroby (geneticky podmienené)

primárna príčina je zmena v genetickej pamäti
a vertikálne sa prenáša z rodičov na potomkov



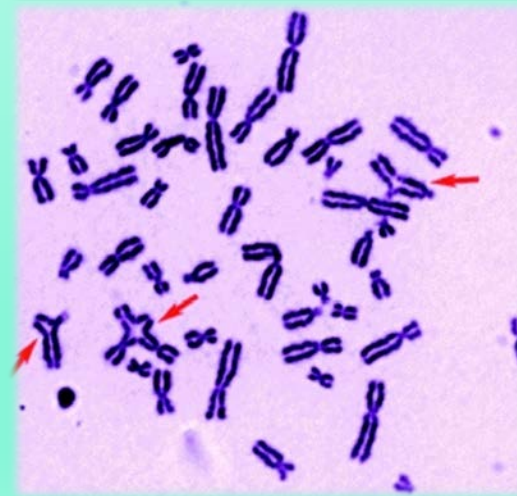
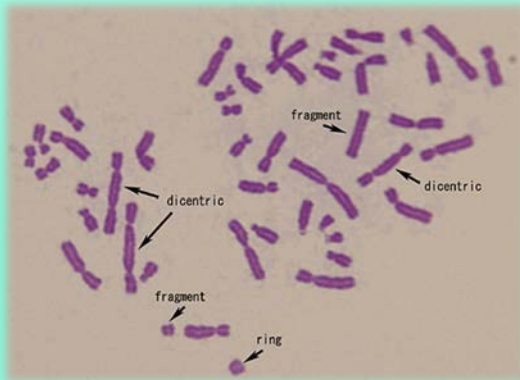
A/ génové mutácie

- postihnutie v jednom géne
- najčastejšie bodové mutácie
- väčšina vzniká v priebehu evolúcie
- nie sú letálne



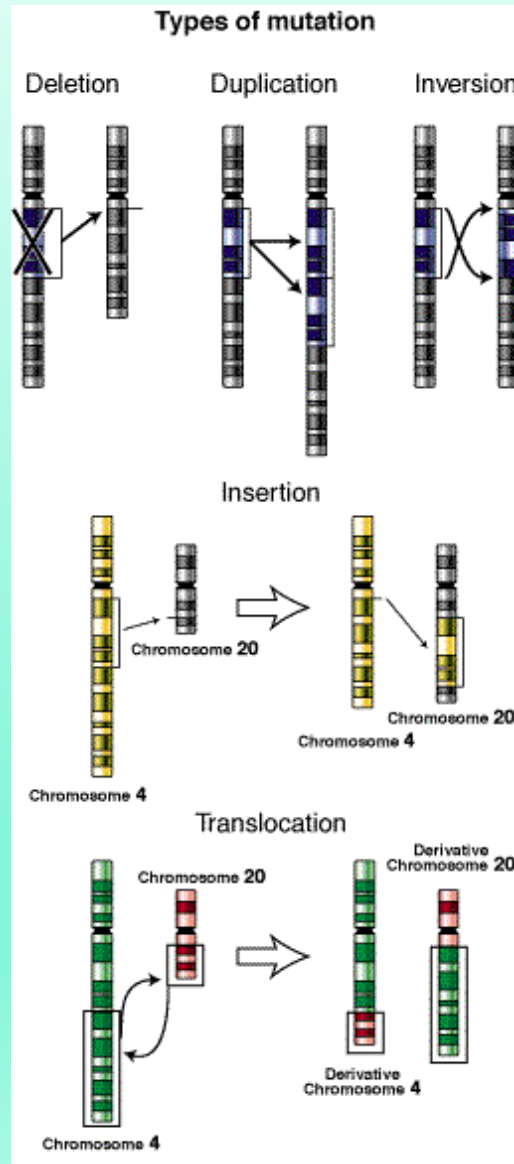
B/ chromozómové mutácie (aberrácie)

- štruktúrne zmeny chromozómov
- postihnuté gaméty, prenos na potomkov (inv,t,del)
- postihnuté somatické bunky, neprenášané na potomkov



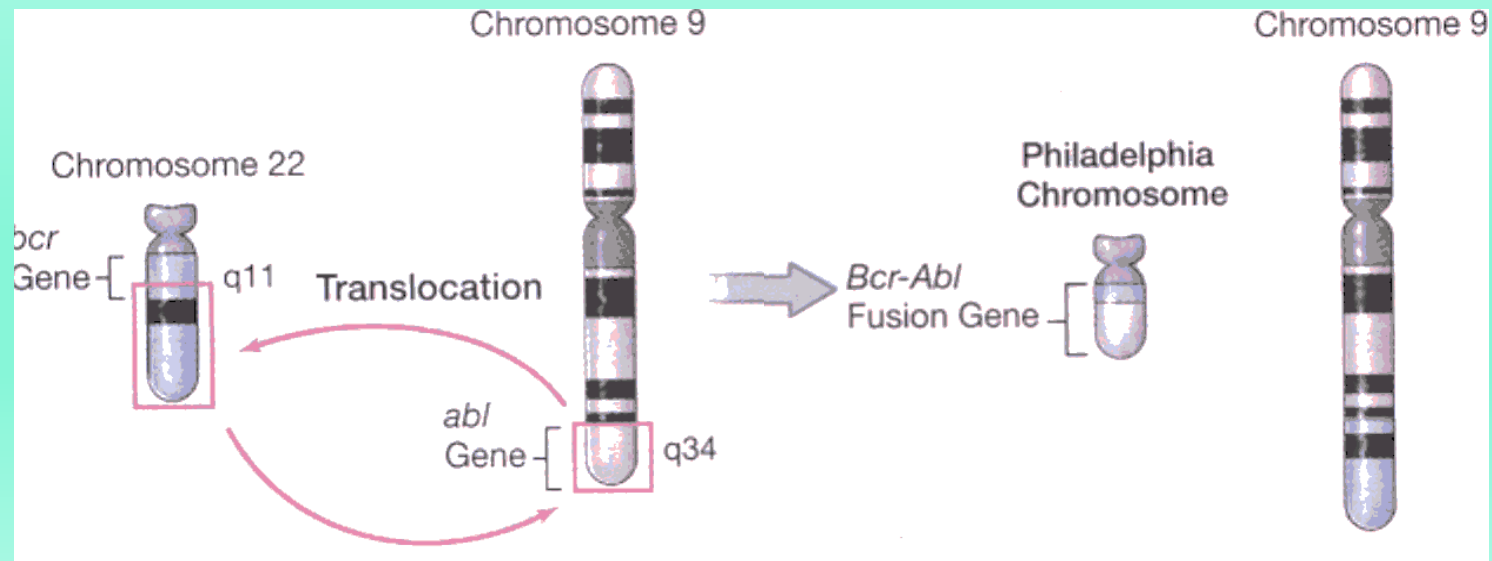
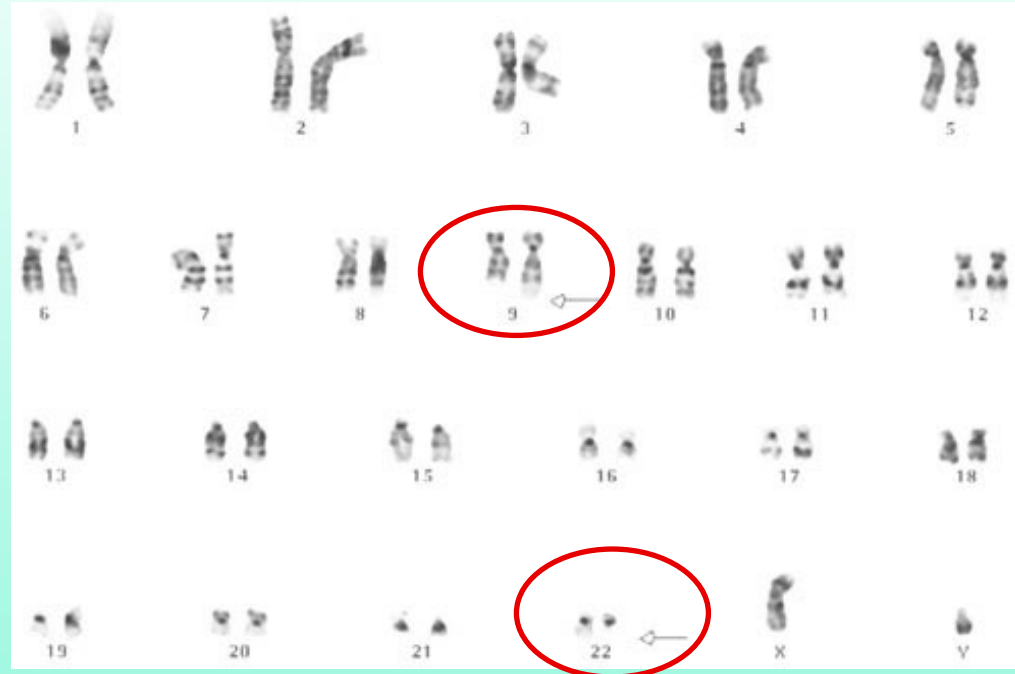
Typy štruktúrnych chromozómových aberácií

- delécia
- duplikácia
- inverzia
- inzercia
- translokácia



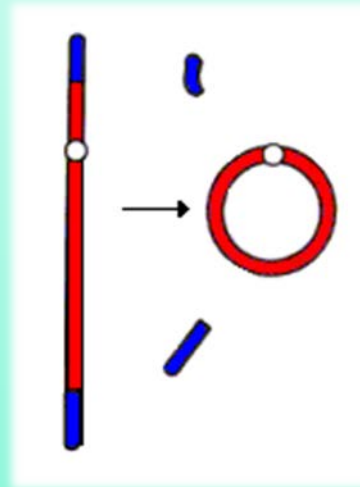
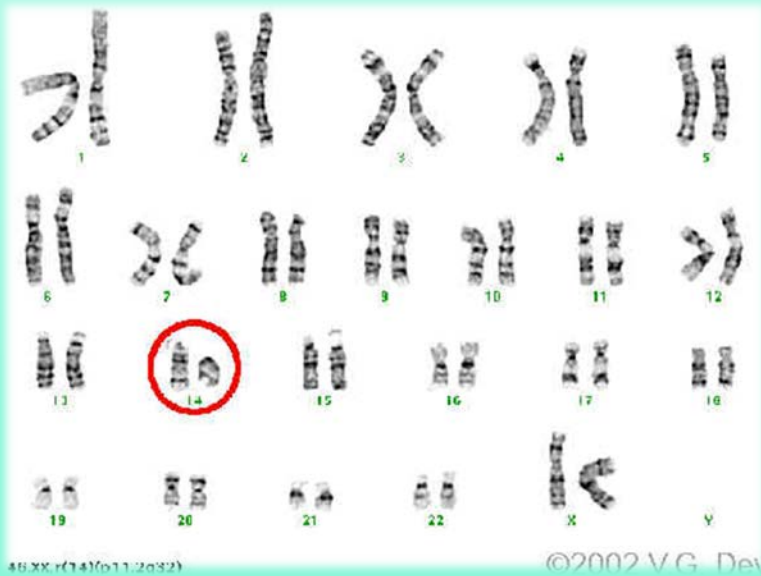
Philadelphia chromozóm

46,XY,t(9;22)(q34;q11)



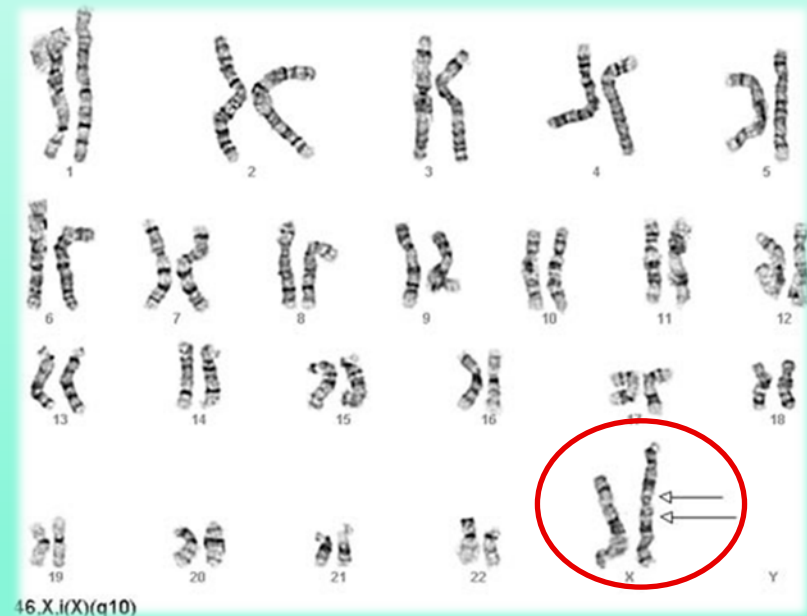
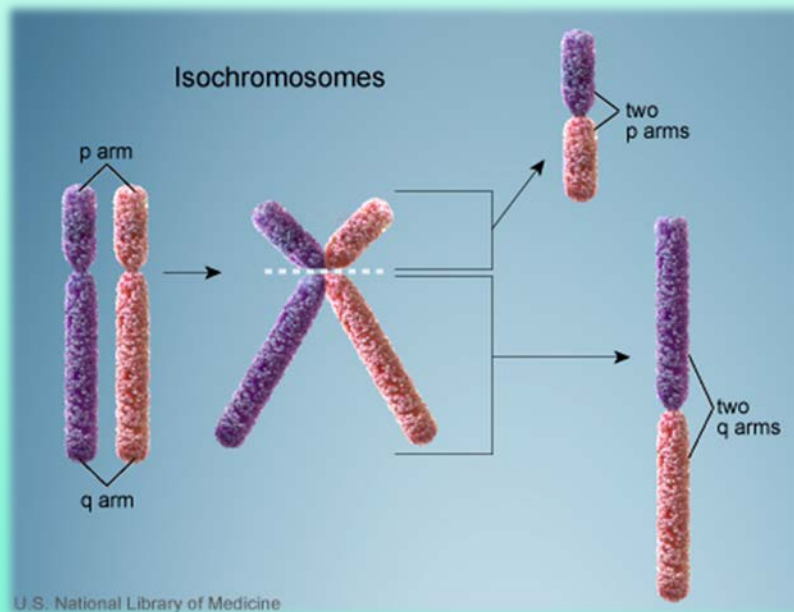
Prstencovitý chromozóm

na obidvoch koncoch chromozómu zlomy a strata
koncových oblastí zvyšok chromozómu utvorí prstenec



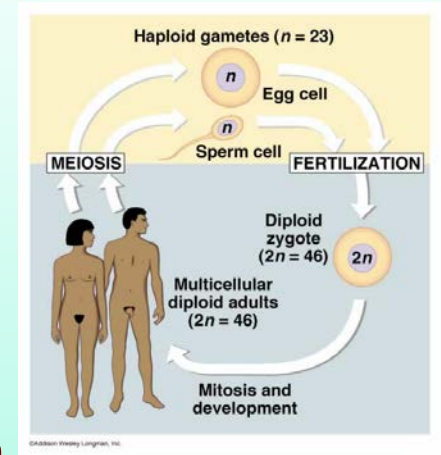
Izochromozóm

namiesto pozdĺžneho delenia nastane priečne



C/ genómové mutácie

- numerické zmeny chromozómov
- rozsahom najväčšie, ovplyvňujú karyotyp jedinca
zmenou počtu chromozómov alebo celého chromozómového súboru



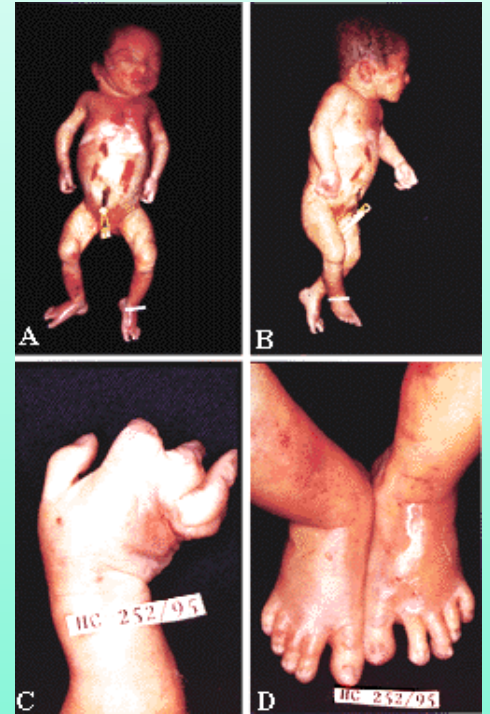
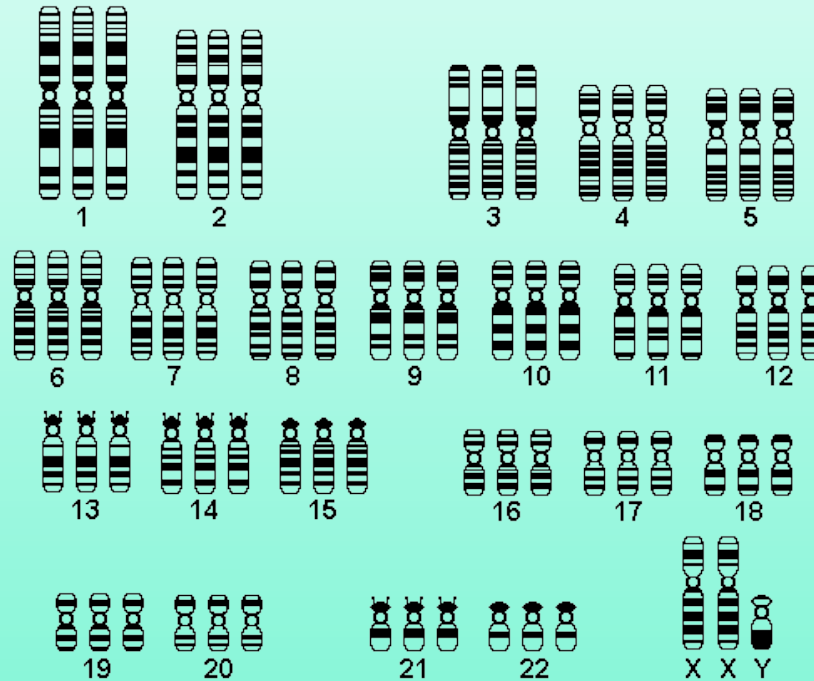
polyploidia - zmena počtu celých chromozómových sád
triploidie, tetraploidie

aneuploidia - zmena v počte chromozómov diploidnej sady
len v určitom chromozómovom páre

monozómie

trizómie

Triploidia 69,XXY



Polyplodia - u človeka nezlučiteľná so životom.
prítomné tri chromozómové sady
teda 69 chromozómov

Aneuploidia

(zmena v počte chromozómov v jednej chromozómovej sade)

Autozómy

monozómia – nezlúčiteľná so životom

trizómia – pomerne častá

Downov sy. 47,XX(XY)+21

Edwardsov sy. 47,XX(XY)+18

Patauov sy. 47,XX(XY)+13

Pohlavné chromozómy

ženy monozómia – Turnerov sy. 45,X0; 45,X

trizómia – 47,XXX

muži monozómia – nie je prítomná

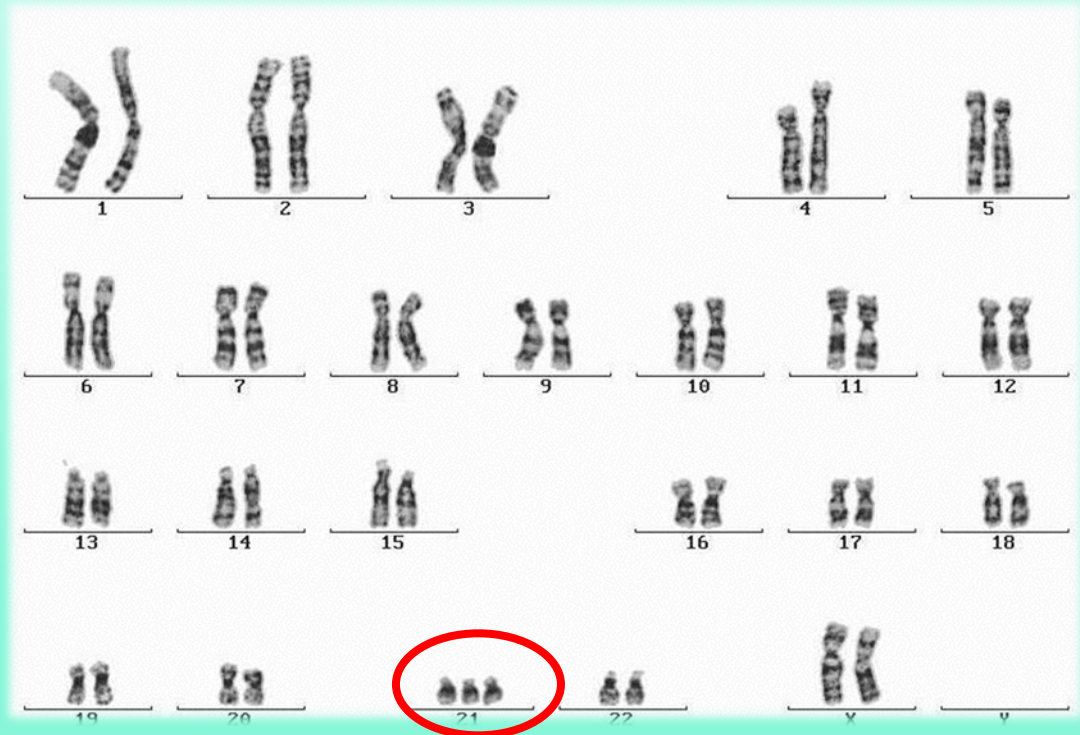
trizómia – pomerne častá

Klinefelterov sy. 47,XXY

Jacobsov sy. 47,XYY

Downov syndróm

trizómia 21. chromozómu (47, XX,+21 alebo 47 XY,+21)

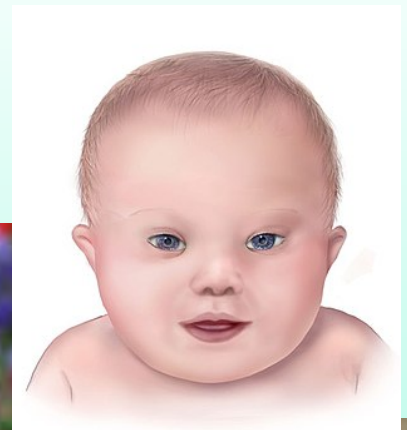


- **incidencia je 1:800**
- guľatá tvár, šikmé očné štrbiny, riasa na hornom viečku (označenie mongolizmus), široký koreň nosa

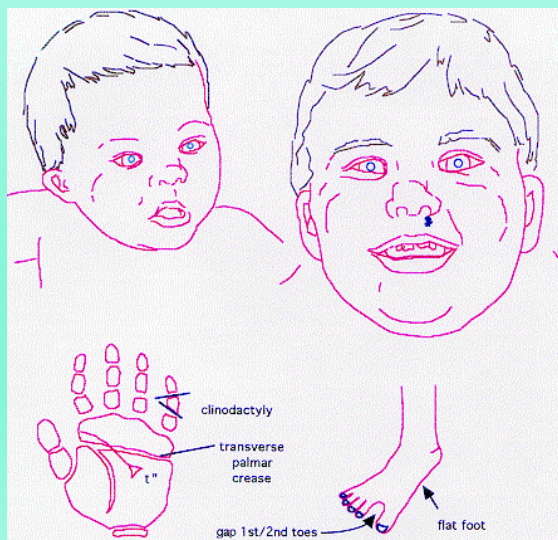
Riziko Downovho sy. podľa veku	Incidencia	
do 19 rokov	1:1950	
20 - 24	1:1290	
25 - 29	1:950	
30 - 34	1:600	
35 - 39	1:250	6 x
40 - 44	1:65	25 x
nad 45 rokov	1:22	72 x



- rybie ústa
- velký zbrázdený jazyk



- krátke prsty, rohlíkovité malíčky, na dlani priečna opičia brázda
- časté vrodené srdcové chyby
- vždy prítomná slabomyseľnosť rôzneho stupňa
- maximálny vek prežívania 20-30 rokov



Edwardsov syndróm

trizómia 18. chromozómu (47,XX+18 alebo 47,XY+18)





Copyright © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

- **incidencia 1:8000**
- asi 95% plodov sa spontánne potratí
- postnatálne prežívanie veľmi zlé (2 mesiace)
- typická hypertónia svalov



- malé ústa a čeľusť, krátky krk
- prominujúce záhlavie
- nízko uložené ušnice
- krátke vyklenuté sternum
- široko postavené bradavky

- výrazné opičie rýhy na dlaniach
- nechty hypoplastické
- prsty rúk typicky prekrížené (druhý cez tretí a piaty cez štvrtý)

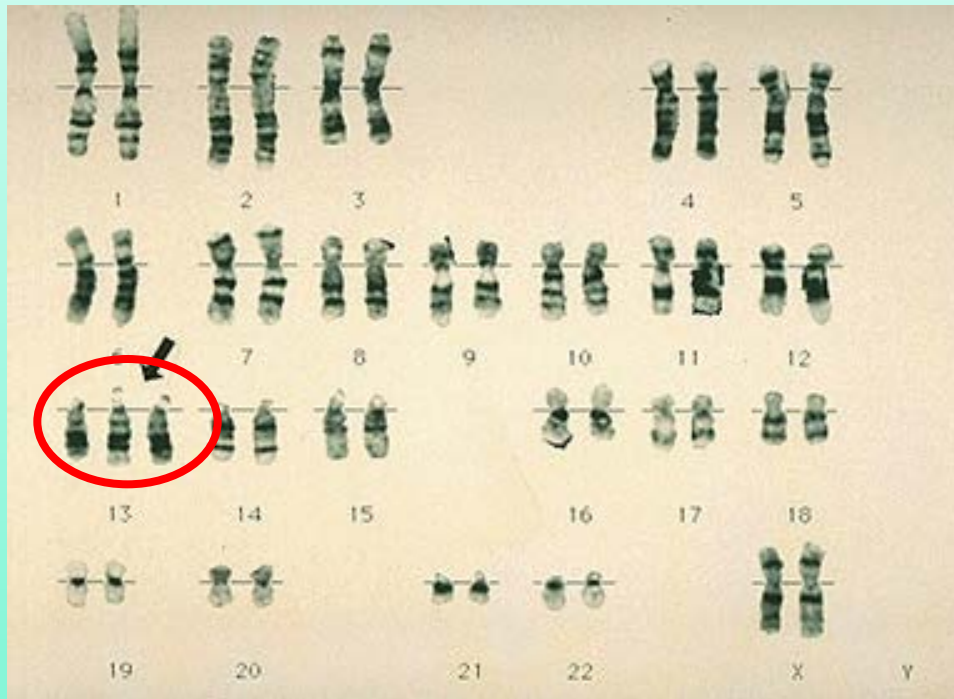


- vyklenutá päta
- výskyt ťažkých vrodených chýb srdca
- výrazná mentálna retardácia



Patauov syndróm

trizómia 13. chromozómu (47,XX+13; alebo 47,XY+13)



- **incidencia 1:20 000**
- prognóza veľmi zlá
- asi ½ živonarodených detí umrie počas prvého mesiaca
- časté rázštepý podnebia a pery
- ťažké anomálie CNS
- retardácia rastu



- malá hlava
- malformácia ušníc
- na rukách aj nohách polydaktýlia
- zovreté prsty
- extra vyrastené prsty
- chýbajúce obočie



C

ADAM

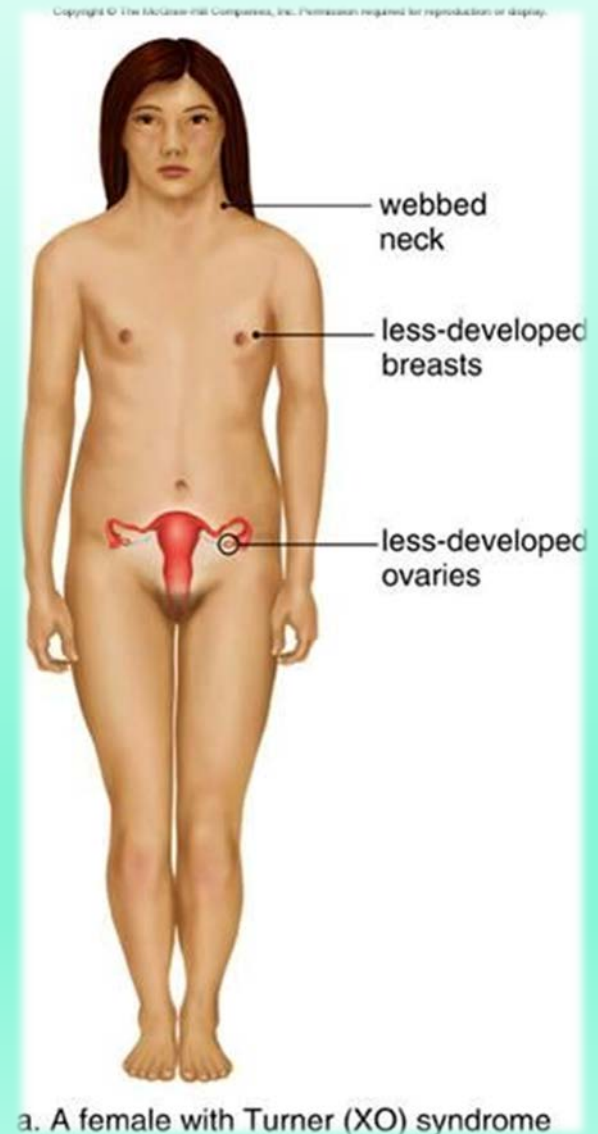
- prežívanie rôzne

Full Trisomy 13 Birth to 13 Years



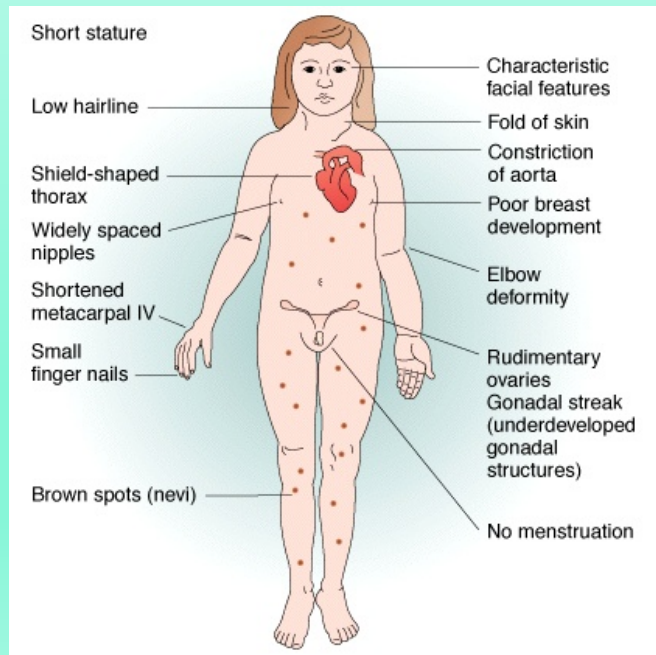
Turnerov syndróm

monozómia X chromozómu u žien karyotyp (45,X)

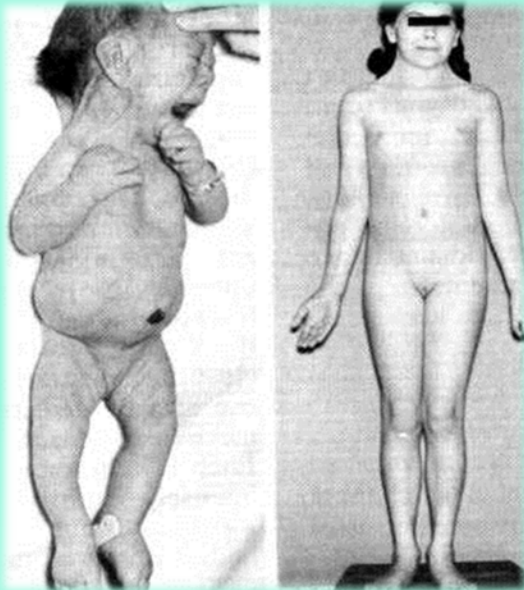
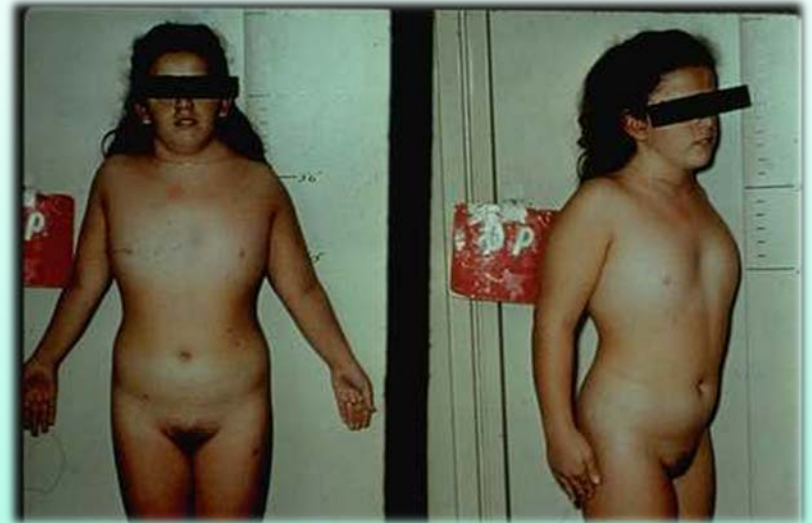


Turnerov syndróm

- incidencia 1:2000
- u ženského pohlavia
- škvrny na tele
- opuch rúk a nôh



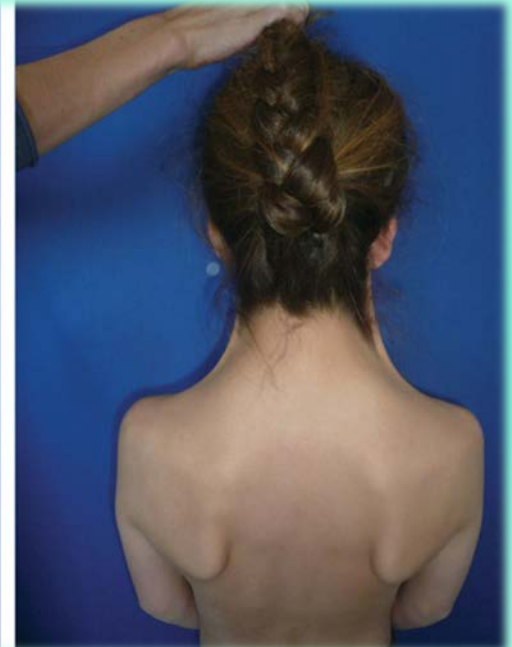
- fenotypovo pomalší rast,
- postupná degenerácia ovárií,
- infantilný vzhľad,
- nedostatočný vývoj prsníkov a ochlpenia,
- široký hrudník,
- vzdialené bradavky



Source: Nat Clin Pract Endocrinol Metab © 2008 Nature Publishing Group



- pterygium colli



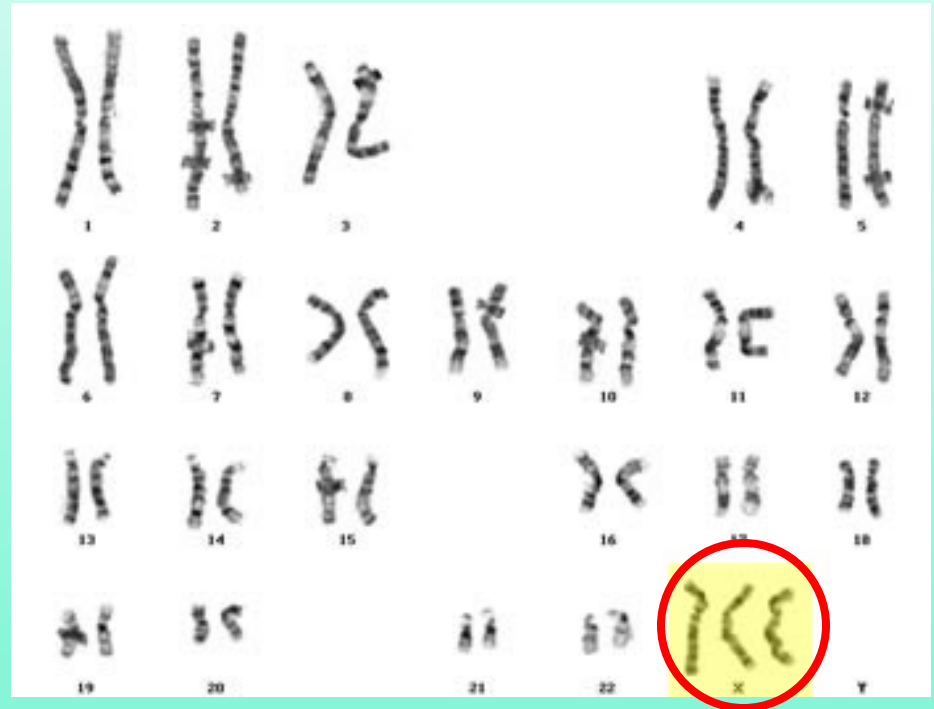
- nízky úpon vlasov
- negatívny pohlavný chromatín



Trizómia XXX u žien

(karyotyp 47,XXX)

- incidencia 1:1000 žien
- fenotypovo sa výrazne neprejavujú
- väčšina fyzicky a psychicky normálna
- vyššia priemerná výška postavy
- sexuálny vývin normálny

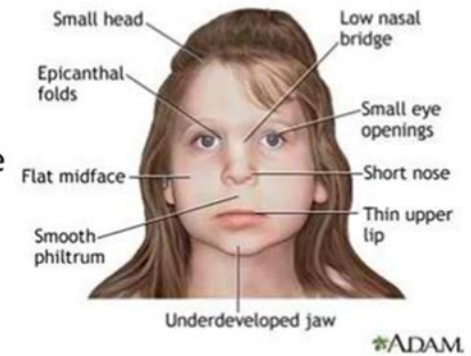


- nešikovnosť, slabá koordinácia
- psychické problémy
- neskorší prejav reči

Sex Chromosome Mutations

•XXX

- Trisomy X
- Female
- Little or no visible difference
- tall stature
- learning disabilities
- limited fertility



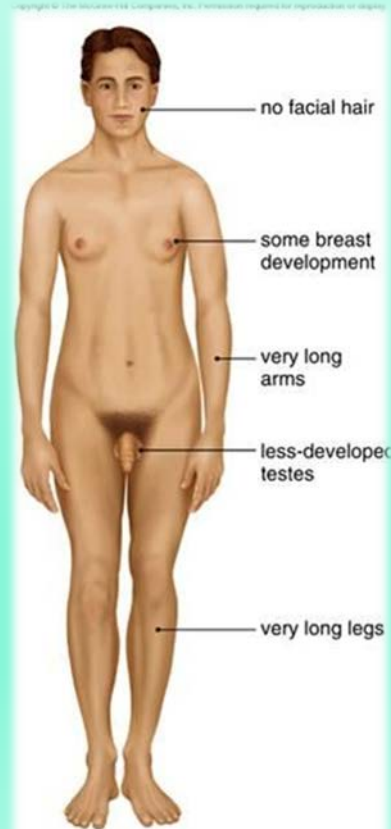
Klinefelterov syndróm

Trizómia gonozómov u mužov (karyotyp 47,XXY;
vzácné 48,XXXY, 49,XXXXY)

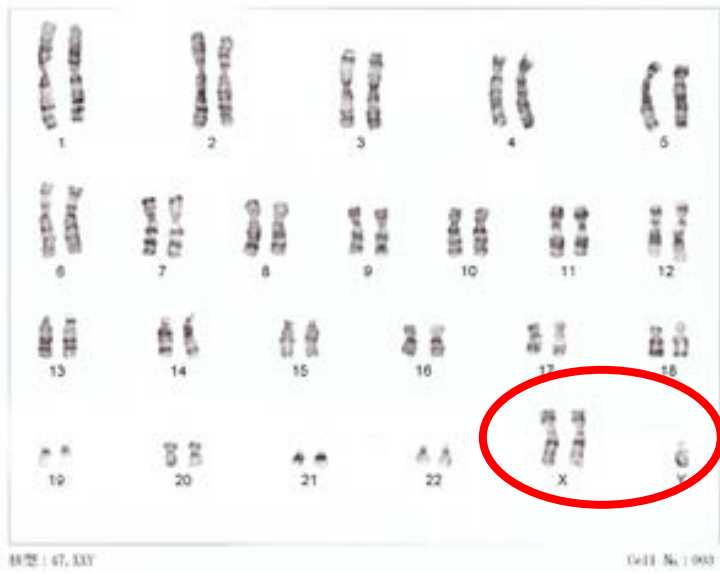
CHAPTER 4 Chromosomal Disorders of Sex Development

Klinefelter syndrome

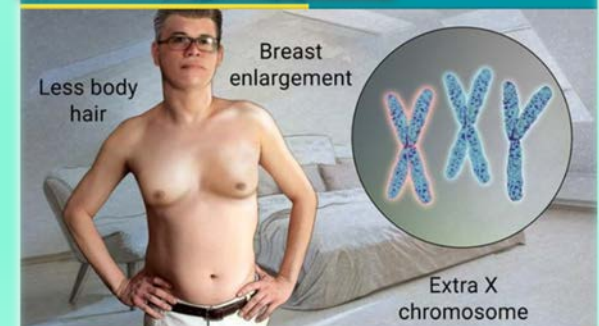
>Occurs in 1 of every 750 live male births when an ovum containing an extra X chromosome is fertilized by a Y sperm (an XXY), giving a child 47 chromosomes.



b. A male with Klinefelter (XXY) syndrome

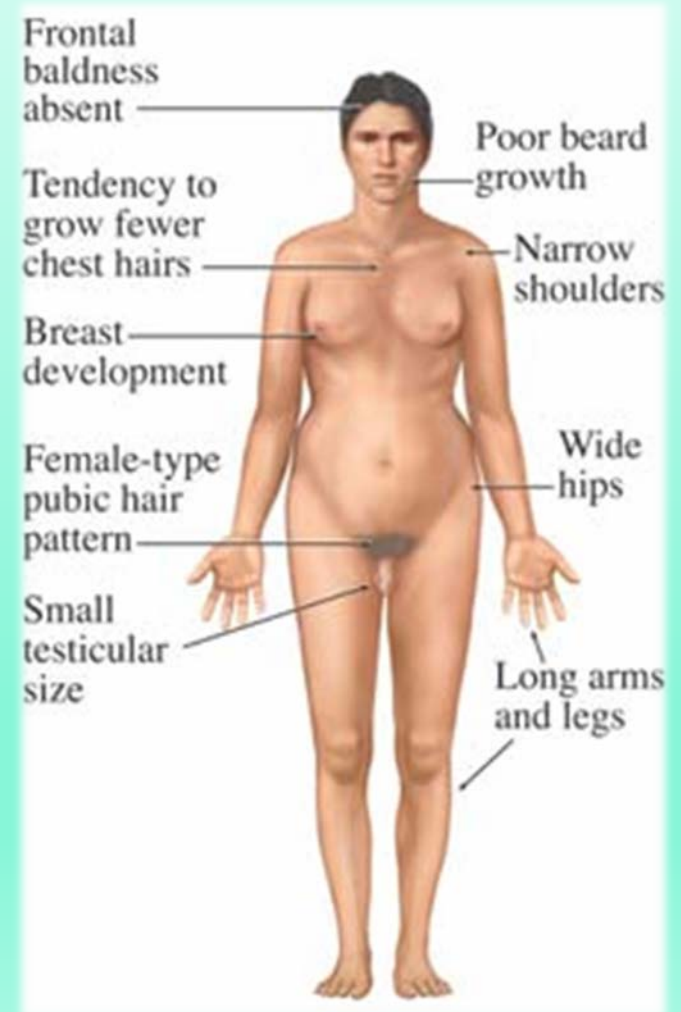


SYMPTOMS



A genetic condition in which a male is born with an extra copy of the X chromosome

- incidencia 1:1000
- výskyt u mužského pohlavia
- do puberty jedinci bez příznaků
- po puberte slabý rast chĺpov
brady, fúzov, hrude
- úzke ramená
- široké boky
- ženský tvar pubického ochĺpenia
- dlhé ruky a nohy



- v puberte eunuchoidné rysy, malé testes
- hyalinizované semenotvorné kanáliky
- nedostatočne vyvinuté druhotné pohlavné znaky
- obezita, gynekomastia a sterilita
- u tetrazomikov a pentazomikov psychomotorická retardácia a rôzne morfológické chyby



Klinefelter Syndrome 47, XXY

- Small testes, hyalinization of seminiferous tubules; aspermatogenesis
- Often tall with disproportionately long limbs.
- Intelligence is less than in normal siblings.
- About 40% of these males have gynecomastia



Klinefelter Syndrome

Scarce beard
Longer fingers and arms
Sterile
Delicate skin
Low mental ability
Normal lifespan



Jacobsov syndróm

Trizómia gonozómov u mužov (karyotyp 47,XYY)

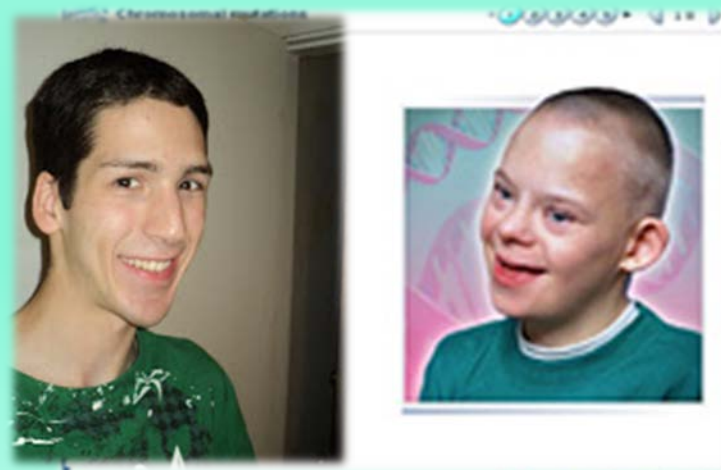
Jacob's syndrome

Jacob's syndrome: An extra Y chromosome. Karyotype label, **47, XYY**.

Frequency: 1 in every 1000 male births.

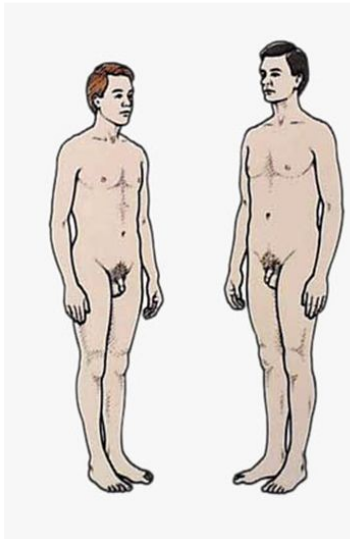
Symptoms (problems): The extra Y chromosome may have some effects on the male phenotype:

1. They tend to be somewhat taller than the average male.
2. They tend to have slightly lower mental ability.
3. They tend to have excess acne on their body.
4. Studies of the prison system show that 85% of inmates in prison for violent crimes have this syndrome.



- incidencia 1:1000 mužov
- fenotypovo bez výrazného prejavu
- vyššia postava ako je priemer
- väčšina normálny pohlavný život

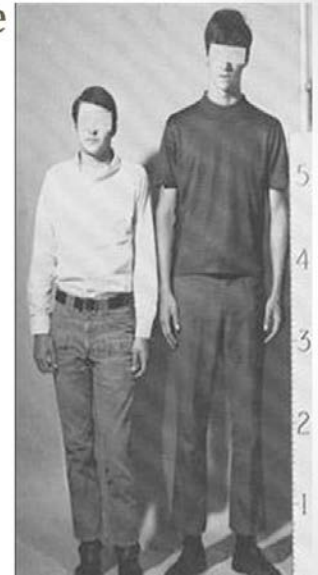
Jacob's Syndrome 47 XYY



- Tall
- Acne (body and face)
- Predisposition to criminal insanity/behavior

Jacobs Syndrome

- Jacobs Syndrome is a genetic condition in which a human male has an extra male (Y) chromosome,
- Most boys born with the extra Y have a normal sex development and no problems with fertility when they mature.
- The most prevalent symptoms associated with Jacob's syndrome are delayed emotional development and learning problems in school.
- Males who have this syndrome may have higher than normal levels of testosterone.
- Some other common symptoms are immaturity, acne, swollen joints, arthritis, joint stiffness, impaired joint mobility and chest pain. Boys with this syndrome are usually very tall.



- výrazné akné na tvári a celom tele
- oneskorený psychomotorický vývoj
- mierne znížené IQ
- mentálna retardácia nie je
- vyššia hladina testosterónu
- časté poruchy správania
- narušená komunikácia a sociálne vzťahy

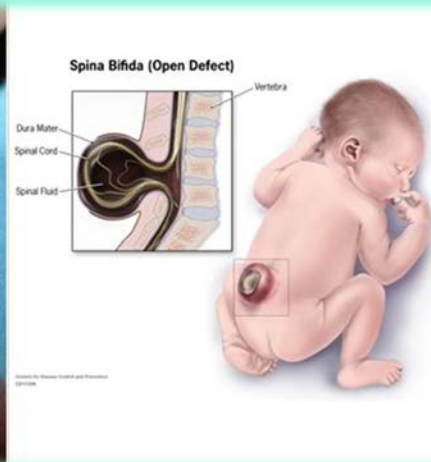


Vrodené vývojové chyby (VVCH)

- Odchýlky v štruktúre, funkcii, metabolizme orgánov alebo časti tela, ku ktorým došlo behom prenatálneho vývoja plodu a sú prítomné pri narodení
- Postihujú asi 3% novorodencov
- Väčšinou spôsobujú abnormálny telesný alebo psychický vývoj, niektoré nezlučiteľné so životom
- Poruchy pri narodení sú aj neviditeľné alebo nezistiteľné, prejavia sa v neskoršom veku
- Príčinou vzniku môže byť zmena genetickej informácie – mutácia, alebo rôzne vonkajšie vplyvy faktorov - teratogénov
- Genetické poradenstvo sa zaoberá prevenciou a včasnou diagnostikou

Spina bifida

- Porucha vývoja neurálnej trubice
- Rázštep chrbtice porucha splynutia obidvoch polovíc stavcového oblúku, čo môže mať za následok prolaps obsahu kanála chrbtice
- Pôvod nie je známy, predpokladá sa kombinácia dedičných a nededičných faktorov



Anencefalus

- Postihnutie neurálnej trubice
- Rôzne veľká absencia mozgu a v extrémnom prípade i miechy
- Súčasťou i malformácie ďalších orgánov (končatín, tráviaceho traktu)
- Prítomné deformity lebky - acrania (chýbanie krytu lebky), nezlučiteľné so životom



Encefalokéla

- Defekt neurálnej trubice
- Poškodené membránové a kostené obaly, obaľujúce mozog
- Časť mozgu sa dostáva cez lebku do útvaru krytom kožou a mozgovými plenami
- Často spojená s mikrocefaliou (abnormálne malá lebečná klenba)
- Častý hydrocefalus
- Miera úmrtnosti - 60-100%



Hydrocefalus

- väčšieho množstva mozgo-miechového moku v mozgu
- (hydrocefalus internus), alebo medzi mozgom a dura mater (hydrocefalus externus)
- deformity lebky (makrocefalia - nadpriemerne veľká lebečná klenba)
- sekundárne zväčšovanie veľkosti hlavičky a poškodenie ďalšieho vývoja mozgu (atrofia mozgu)
- Výskyt hydrocefalu - samostatne alebo ako súčasť iných syndrémov
- Možná príčina výskytu – infekciou počas tehotenstva – toxoplazmóza



Omfalokéla

- Defekt brušnej steny, vyliáčenie črevných kľúčiek do pupočníka
- Príčina - nedokonalá repozícia fyziologickej hernie (pri vývoji GITu sa črevná kľučka nevráti späť z pupočníka)
- Časté spojenie s poruchami srdca a vylučovacej sústavy



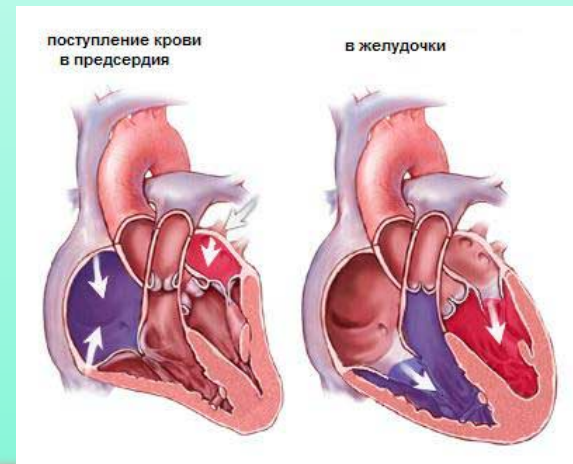
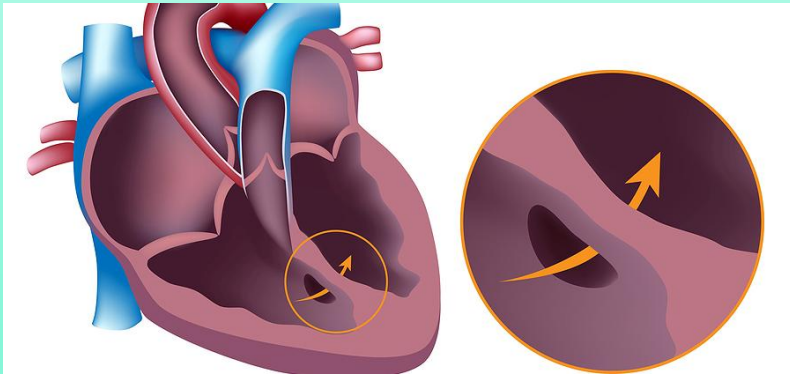
Gastroschíza

- Defekt brušnej steny s vyliacím orgánov dutiny brušnej
- Postihnutá je paraumbilikálna oblasť krajina (nie pupok)
- V ¼ spájaná s poškodením GITu



VVCH srdca

- jedny z najbežnejších
- defekt predsieňového alebo komorového septa, ktorý sa často ani neprejaví
- život ohrozujúce - stenóza (zúženie) pľúcnice



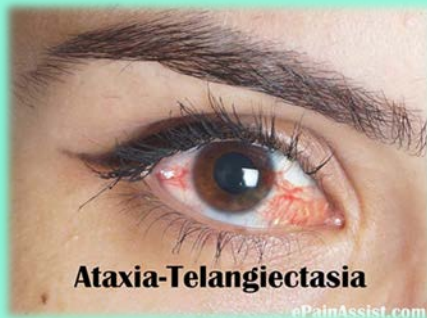
Burkittov lymfóm

- monoklonálny lymfóm B-lymfocytov,
- translokácia onkogénu **c-myc** 8. chromozómu na iný chromozóm kde sa vloží do génu, ktorý kóduje časť molekuly Ig, teda gény sú na chromozómoch 2, 14 a 22
- rozvoj malignity súvisí s veľkou transkripčnou aktivitou imunoglobulínových génov
- vznik tohto lymfómu môže zapríčiniť aj infekcia Epstein a Barrovej vírusom (EBV)



Syndrómy chromozómovej instability

- choroby AR typu dedičnosti
- mutácia v DNA reparačných génoch
- neschopnosť reparácie spôsobuje nielen priamy prejav choroby, ale aj zvýšenú pravdepodobnosť vzniku malígneho nádoru
 - Ataxia teleangiectasia
 - Bloomův syndrom
 - Fanconiho anémia
 - Xeroderma pigmentosum

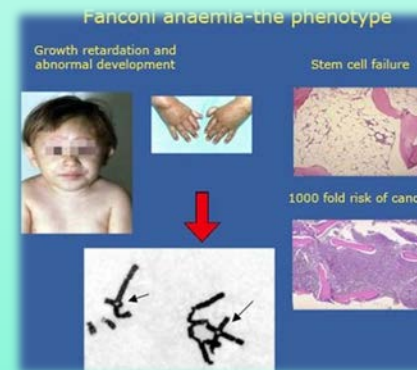


Ataxia-Telangiectasia

Ataxia teleangiectasia



Bloomův syndrom



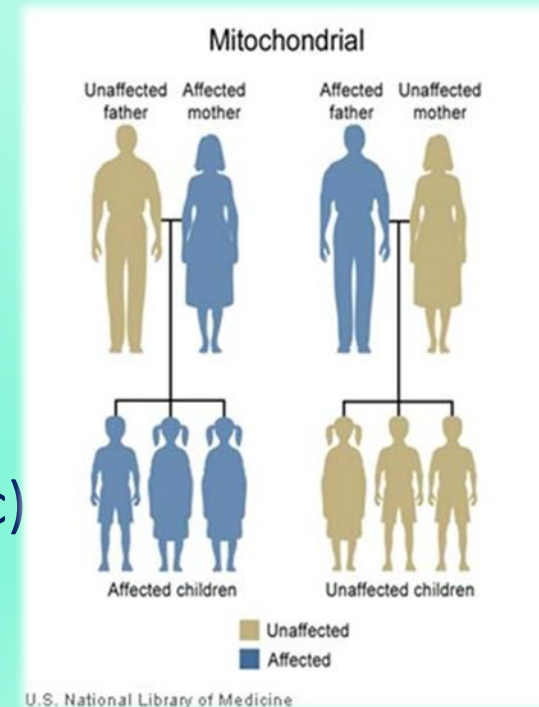
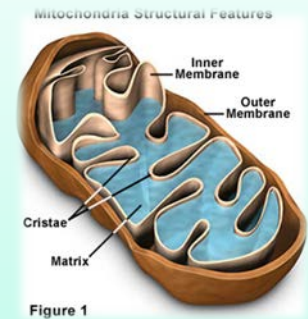
Fanconiho anémia



Xeroderma pigmentosum

Mitochondriálna dedičnosť

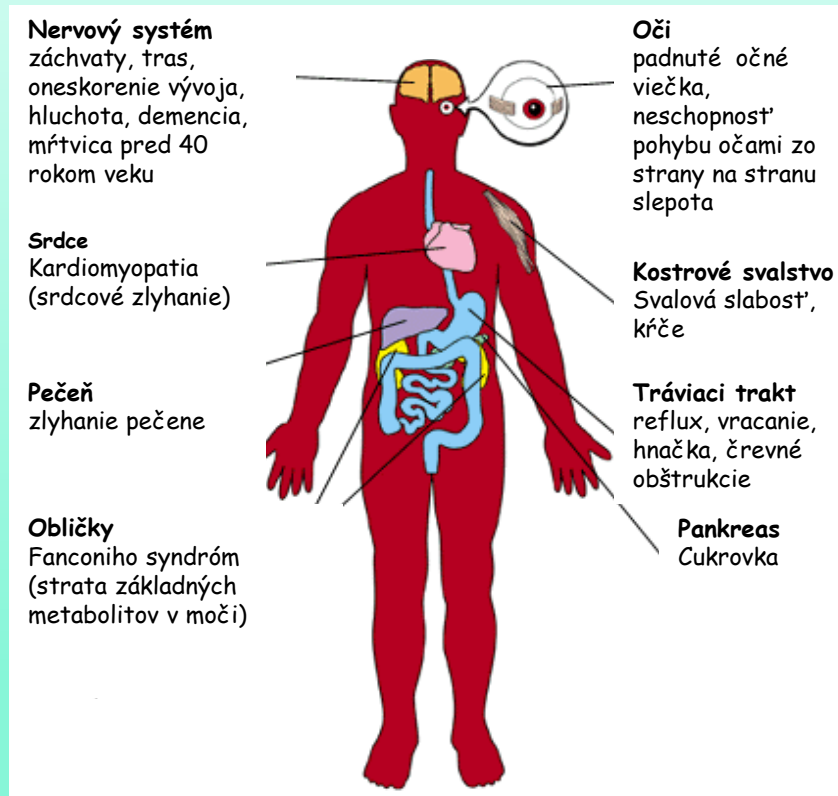
- extrachromozomálna dedičnosť
- viazaná na organely bunky s vlastnou DNA
- **mt gény**: celkový počet **37**
 - 28** na H vlákne, **9** na L vlákne
 - 13** kóduje polypeptid, **22** tRNA
 - a **2** rRNA
- **maternálny prenos** DNA - po matke
- **nemendelistické štiepne pomery** - rôzna distribúcia organel pri delení
- **neplatí princíp reciprocity** - výsledky recipročných krížení sú rozdielne
(AA samica × aa samec ≠ aa samica × AA samec)
- mtDNA zo spermie je vo vajíčku degradovaná



Mutácie v mtDNA môžu spôsobiť mitochondriálne choroby

Rozdielne mutácie v mtDNA môžu spôsobiť podobný fenotyp (ochorenie)

Rovnaká mutácia v mtDNA môže viesť 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)



ĎAKUJEM ZA POZORNOST

