



1

**Genetika** - oblasť biológie, zaoberá sa štúdiom dedičnosti a variability organizmov

**Genomika** - odvetvie genetiky, študuje organizmy z hľadiska ich genómov (DNA)

- **funkčná genomika** - odvetvie genomiky, študuje biologickú funkciu génov a ich produktov
- **štrukturálna genomika** - študuje štruktúru génov a ich produktov

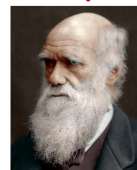
**Proteomika** - odvetvie genetiky, zaoberá sa štruktúrou a funkciou proteínov, ako produktov génov

**Molekulárna genetika** - odvetvie genetiky, študuje štruktúru a funkciu génov na molekulárnej úrovni

2

## Z histórie objavov v oblasti genetiky

- Prvé teórie dedičnosti - už v staroveku - Aristoteles, Hypokrates, Epikuros
- 1859 - **Charles Darwin** - „O pôvode druhov“
- 1866 - **Johann Gregor Mendel** - publikoval svoje experimenty s krížením hrachu - nevyvolali takmer žiadny ohlas
- Znovuobjavenie a pochopenie významnosti Mendelovej práce až na prelome 19. a 20. storočia - holandský botanik Hugo Marie de Vries, rakúsky agronóm Erich Tschermak von Seysenegg a nemecký botanik Carl Correns.
- V prvej polovici 20.storočia
  - anglický profesor **William Bateson** - genetika, heterozygot a homozygot,
  - dán **Wilhelm Johannsen** - pojmy gén, genotyp a fenotyp,
  - američan **Thomas Morgan** - chromozómy
  - britský lekár **sir Archibald Edward Garrod** - "vrodené metabolické poruchy"



Charles Darwin



Johann Gregor Mendel



Thomas Morgan

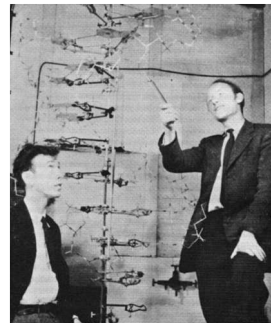
3

## Z histórie objavov v oblasti genetiky

- 1944 - **Oswald Avery**, **Colin MacLeod** a **Maclyn McCarty** - nositeľom genetickej informácie je DNA
- 1953 - americký biológ **James Watson** a britský fyzik **Francis Crick** - štrukturálny model DNA. K tomuto objavu prislepeli aj röntgenove štúdie DNA **Maurice Wilkins**, a **Rosalindy Franklinovej** - v r. 1962 **Watson**, **Crick** a **Wilkins** získali Nobelovu cenu.
- **Francis Crick** - „Centrálne dogma“, genetický kód,
- Druhá polovica 20. storočia - genetické inžinierstvo
- Od roku 1990 - **Human Genome Project** - pod vedením **Jamesa Watsona**
- 2003 - prvá oficiálna informácia o kompletom zmapovaní ľudského genómu
- Dodnes - „vyplňane medzier“



Rosalind Franklin



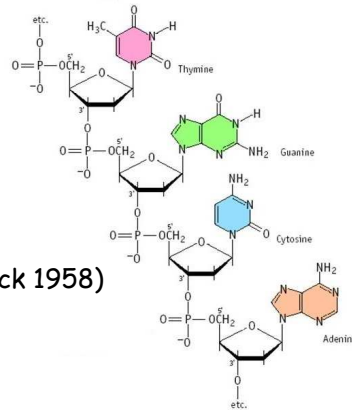
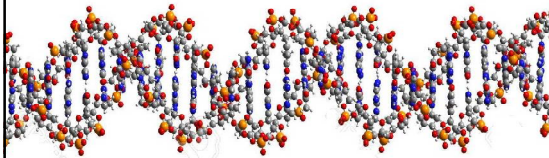
James Watson a Francis Crick  
Cambridge 1953  
„Objavili sme tajomstvo života“

4

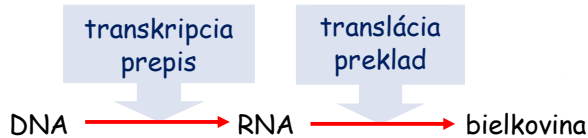
## ZÁKLADNÉ POJMY

Základný genetický materiál - **DNA**, deoxyribonukleová kyselina (u niektorých vírusov je to RNA -ribonukleová kyselina)

Genetická informácia je v DNA zapísaná v poradí nukleotidov - tzv. **nukleotidovej sekvencii**



**Ústredná dogma molekulovej biológie** (F. Crick 1958)  
hovorí o realizácii genetickej informácie v bunke



5

Základná funkčná jednotka dedičnosti - **gén**  
gén - úsek molekuly DNA

**Genotyp** - súbor všetkých génov v bunke

**Fenotyp** - súbor znakov organizmu (vonkajší prejav všetkých dedičných informácií)

### Genetický kód

- genetická informácia je v štruktúre DNA zapísaná vo forme genetického kódu
- genetický kód je tripletový
- 1 triplet (1 kodón) znamená zaradenie jednej aminokyseliny do bielkovinového reťazca

V bunkách je genetický materiál organizovaný do **chromozómov**

**Lokus** - miesto na chromozóme, kde sa daný gén nachádza

6

**Karyotyp** - súbor chromozómov jednej somatickej bunky  
(človek - 46 chromozómov)

Chromozómy sú v jadre somatických buniek zastúpené vždy párovo  
(jeden je od matky, druhý od otca) - somatická bunka má tzv. **diploidný počet chromozómov**

u človeka - 22 párov autozómov  
- 1 pár gonozómov (pohlavných chromozómov)

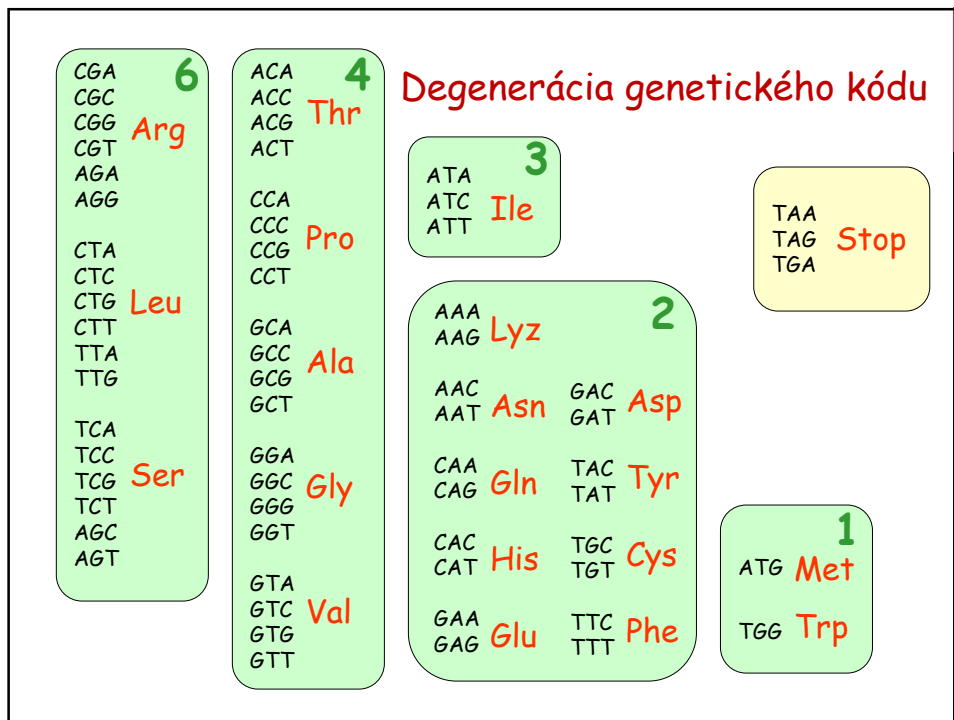
pohlavné bunky majú len po jednom chromozóme z každého páru - majú  
tzv. **haploidný počet chromozómov**

dva chromozómy tvoriace pár sa nazývajú **homologické chromozómy**  
chromozómy z rôznych párov sa volajú **nehomologické chromozómy**

Gény (alely), nachádzajúce sa na rovnakom lokuse homologických  
chromozómov môžu byť rovnaké, alebo môžu byť rôzne

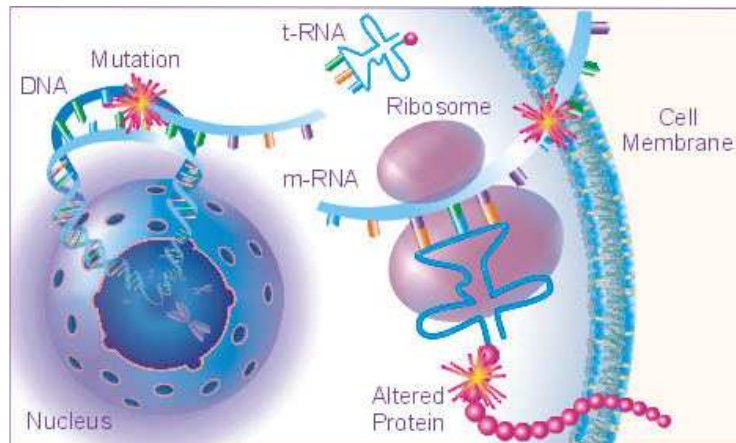
Jedinec, ktorý má na oboch homologických chromozómoch pre určitý  
znak rovnaké alely sa nazýva **homozygot** ak má odlišné alely, nazýva sa  
**heretozygot**

7



8

# MUTÁCIE



9

## Mutácie - definícia

Zmeny v štruktúre DNA, zmeny v poradí nukleotidov.

## Mutácie - klasifikácia

- **Etiológia**
  - **spontánne** - chyby pri replikácii, oprave DNA...
  - **indukované** - mutagény (fyzikálne, chemické, biologické)
- **Lokalizácia**
  - **gametické** - dedia sa z rodičov na deti
  - **somatické** - nededia sa z generácie a generáciu, pri delení prechádzajú z materskej bunky do dcérskych
- **Rozsah**
  - **génové** mutácie (bodové mutácie)
  - **chromozómové** (štrukturálne aberácie chromozómov)
  - **genómové** (numerické odchýlky chromozómov)

10

- **Vplyv na funkčnosť génu**
  - **Loss-of-function** - inaktivácia - zníženie alebo strata funkcie
  - **Gain-of-function** - aktivácia - zvýšenie aktivity, alebo strata regulácie
- **Vplyv na zdravotný stav**
  - **Mutácie s neutrálnym vplyvom na zdravotný stav** - ani negatívny ani pozitívny vplyv na zdravotný stav a funkciu organizmu
    - mutácie, ktoré sa vo fenotype vôbec neprejavajú,
    - zmeny v štruktúre DNA, ktoré vedú k zvýšeniu variability fenotypového prejavu daného znaku v populácii - genetický polymorfizmus
  - **Mutácie s negatívnym vplyvom na zdravotný stav** - spôsobujú ochorenie alebo smrť organizmu
  - **Mutácie s pozitívnym vplyvom na zdravotný stav** - z určitého hľadiska zvyhodňujú svojho nositeľa
    - prenášači mutácie spôsobujúcej kosáčikovú anémiu (heterozygoti) sú rezistentní voči malárii
    - špecifická mutácia v géne CCR5 (C-C chemokine receptor type 5) vedie k rezistencii voči infekcii HIV vírusom
    - perzistencia laktázovej aktivity - schopnosť tráviť laktózu aj v dospelosti

11

## Bodové mutácie

### Klasifikácia podľa vplyvu na poradie nukleotidov

#### Substitúcie - záměny báz

##### tranzícia

Thr Val  
ACA GTA  
GCA GCA  
Ala Ala

##### transverzia

Ile Gly  
ATT GGA  
ATA TGA  
Ile Stop

#### Zmeny v počte báz

##### delécia

Thr Val His  
ACAGTACAC  
Thr Tyr ?  
ACATACAC

##### inzercia

Ile Gly  
ATTGGA  
Ile Arg ?  
ATTGGGA

12

## Bodové mutácie

Klasifikácia podľa vplyvu na poradie aminokyselín

**silent** - nemá mutácia - neprejaví sa vo fenotype  
**same sense** - synonymická mutácia  
 (mutácia nemeniaca zmysel)

Ile  
ATT  
ATA  
Ile

**missense** - nesynonymická mutácia  
 (mutácia meniaci zmysel)

Glu  
GAG  
GTG  
Val

**nonsense** - nezmyselná mutácia

Gly  
GGA  
TGA  
Stop

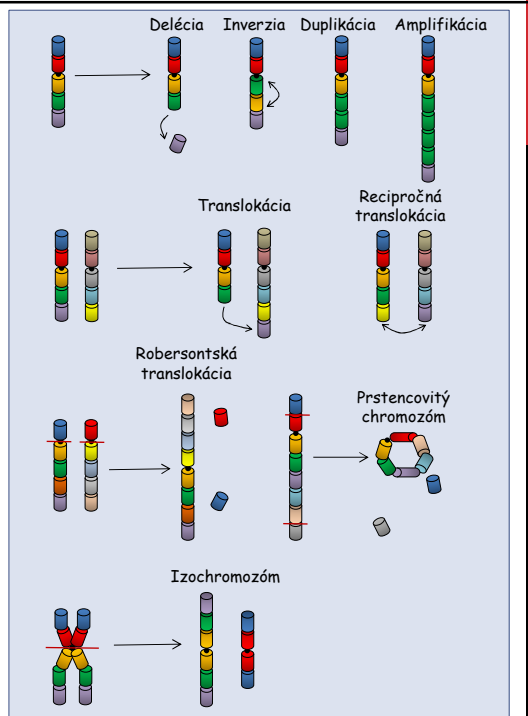
**frame shift** - posunová mutácia

Thr Val His  
ACAGTACAC  
Thr Tyr ?  
ACATACAC

13

## Chromozómové mutácie

### Štrukturálne aberácie chromozómov



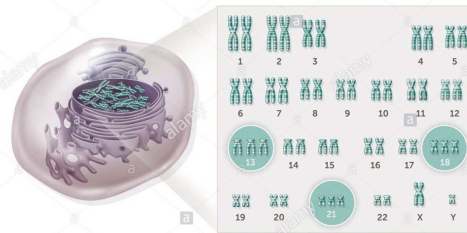
14



## Genómové mutácie

### Numerické odchýlky chromozómov

- **Polyplóidia** - počet celých sád chromozómov v bunke je vyšší ako dve
  - **Triploídia** - tri sady chromozómov - 69 chromozómov
  - **Tetraploídia** - štyri sady chromozómov - 92 chromozómov
- **Aneuploídia** - počet chromozómov nie je celým násobkom haploidného počtu
  - **Trizómia** - v karyotype somatickej bunky sú tri homologické chromozómy, spolu je v bunke 47 chromozómov.
  - **Monozómia** - z niektorého páru chromozómov jeden chýba, spolu je v bunke 45 chromozómov.

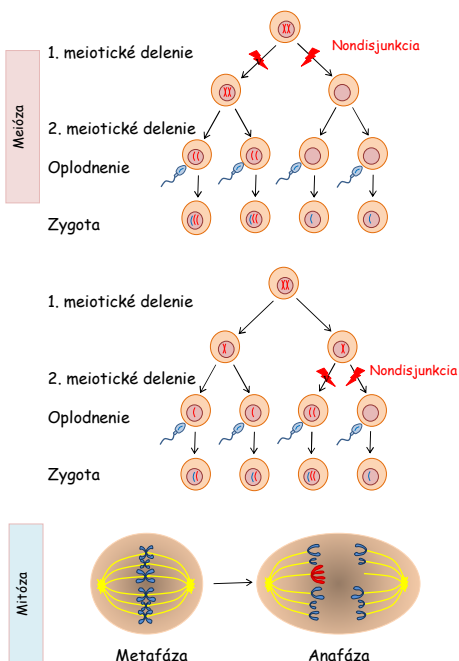


15

## Genómové mutácie

### Príčina

- **Nondisjunkcia** (nesprávne oddelenie) homologických chromozómov alebo sesterských chromatíd počas bunkového delenia.
- Počas prvého, druhého alebo oboch meiotických delení v gamétach rodiča
- Počas mitotického delenia zygoty - mozaika
- Významný rizikový faktor - vyšší vek matky v čase oplodnenia - rozdiely v gametogenéze.



16



genetický patologický stav - patologický stav spôsobený mutáciou

hereditárne ochorenie - dedičné ochorenie

kongenitálne ochorenie - vrodené ochorenie

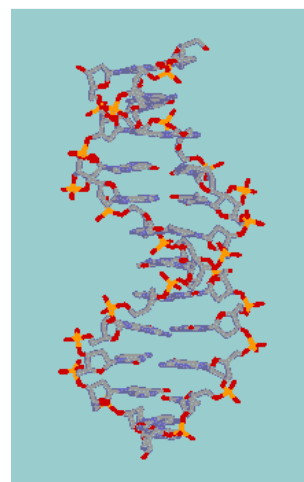
familiárne ochorenie - ochorenie so zvýšeným výskytom v rodine

## GENETICKÉ PATOLOGICKÉ STAVY

- monogénové ochorenia
  - chromozómové ochorenia
  - polygénové ochorenia
- nové skutoč**
- genetické poruchy somatických buniek (nádory)
  - mitochondriálne genetické ochorenia
  - dynamické mutácie
  - mutácie nekódujúcich oblastí
- najnovšie**
- poruchy epigenetickej regulácie expresie génov

17

## MONOGÉNOVÉ CHOROBY



18

0,6 - 0,8 % populácie

príčina - zdedená bodová mutácia

dedičnosť klasického mendelského typu

### Klasifikácia

- viazané na autozóm
- viazané na X chromozóm
- dominantné
- recesívne

AD, AR, XD, XR

autozómovo dominantné  
autozómovo recesívne  
X dominanté  
X recesívne

19

## TYPY POSTIHNUTÉHO PROTEÍNU

Funkcia proteínu	Príklady ochorení (proteín)	Dedičnosť
Enzým	Fenylketonúria (phenylalanínhydroxyláza)	AR
	Galaktozémia (galaktóza-1-P-uridylyltransferáza)	AR
	Akútna intermitentná porfýria (porfobilinogén-deamináza)	AD
Transporter	Cystická fibróza (Cl <sup>-</sup> kanál)	AR
	Talazémia (hemoglobín)	AR
	Kosáčikovitá anémia (Hb)	AR
Štruktúrny proteín	Osteogenesis imperfecta (kolagén I) Duchennova dystrofia (dystrofín)	AR, AD XR
Plazmatický proteín	Primárne imunodeficiencie (komplement) Hemofília A (koagulačný faktor VIII)	AR, AD XR
Bunková signalizácia	Nádory (transcripčné faktory, signálne molekuly, receptory...)	AD
Rast a diferenciácia	Retinoblastóm (produkt Rb-génu) Rakonina prsníka (produkt BRCA-génu)	AR AR

20

## Autozómovo dominantné ochorenia

### lokalizácia patologického génu

- autozóm

### klinická manifestácia

- stačí prítomnosť patologickej alely na jednom lokuse (postihnutý je homozygot aj heterozygot)
- homozygot môže mať závažnejšie klinické príznaky

### riziko postihnutia detí

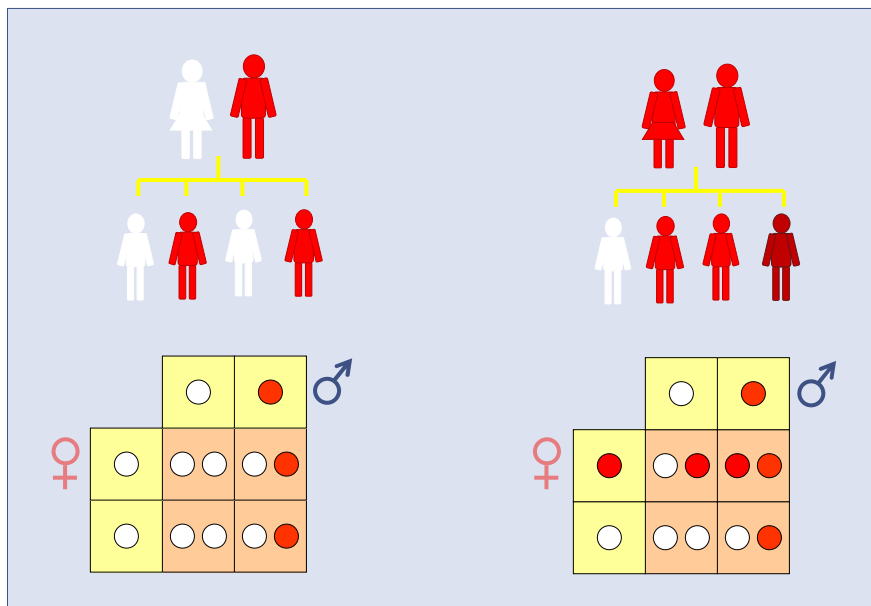
- 1 rodič heterozygot - 50% pravdepodobnosť postihnutia dieťaťa (heterozygoti)
- obaja rodičia heterozygoti - 75% pravdepodobnosť postihnutia (25% homozygot, 50% heterozygot)

### pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- rovnaká

21

## Autozómovo dominantné ochorenia



22

## Autozómovo dominantné ochorenia

### Charakteristické znaky

- **časté neomutácie** - nová spontánna mutácia (rodičia ani súrodenci nie sú postihnutí)
- **variabilná expresivita** (pri rovnakom genotype, rôzna intenzita príznakov),
- **rôzne percento penetrancie** (pri rovnakom genotype, nie každý má príznaky. Vyjadruje sa v percentách, 80%-ná penetrancia znamená, že 80% ľudí s touto mutáciou má príznaky a 20% ľudí s touto mutáciou vôbec príznaky nemá),
- **neúplná dominancia** (homozygot má ťažšie príznaky ako heterozygot)

### Niektoré ochorenia

- familiárna hypercholesterolémia
- Marfanov syndróm
- achondroplázia
- akútna intermitentná porfýria

23

## Variabilná expresivita

### Syndaktýlia

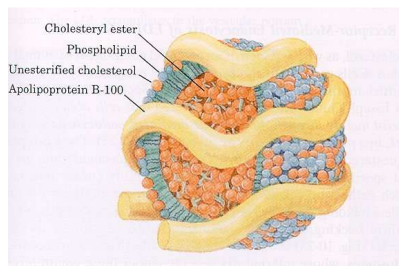


24

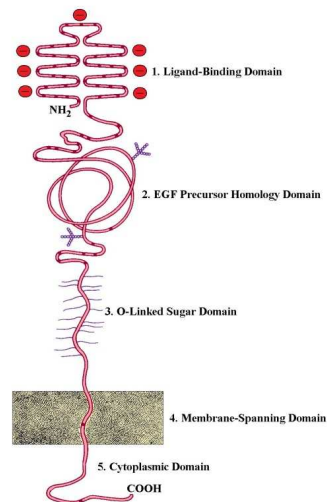
## Familiárna hypercholesterolémia

### Príčina

- autozómovo dominantne dedičná
- porucha LDL receptora (doteraz popísaných viac ako 300 mutácií LDLR)



LDL



LDL receptor

25

## Familiárna hypercholesterolémia

### Výskyt

- heterozygoti 1 : 500
- homozygoti 1 : 1 000 000

### Príznaky

- výrazne vysoká hladina LDL-cholesterolu
- urýchlená ateroskleróza

### • u heterozygotov

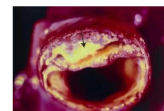
- infarkt myokardu u mužov pred 40. rokom života, u žien pred 60. rokom života
- aktivita LDLR oproti norme asi polovičná, koncentrácia LDL asi dvojnásobná

### • u homozygotov

- veľmi vysoká hladina LDL (celkový chol. aj do 25 mmol/l)
- ateroskleróza, skorý infarkt (2.-3. decénium), xantómy



Xantómy



26

## Marfanov syndróm

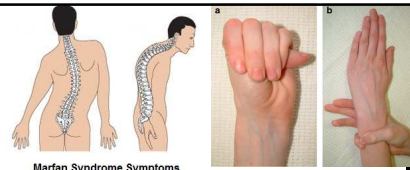
- Dedičná porucha spojivového tkaniva

### Príčina

- AD dedičná mutácia génu *FBN1* na chromozóme 15, ktorý kóduje fibrillin-1, glykoproteínový komponent extracelulárnej matrix.

### Klinické príznaky

- Vysokí, dlhé končatiny, dlhé prsty - arachnodaktýlia
- Zvýšená flexibilita kĺbov
- Skolióza, lordóza
- Dislokácia šošovky
- Chlopňové chyby, aneurizmy, varixy



Marfan Syndrome Symptoms



Abraham Lincoln, Nicolo Paganini, Michael Phelps  
Ussama Bin Ladin



27

## Achondroplázia

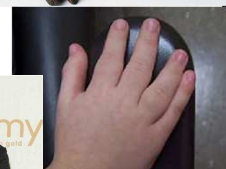
- prejavuje sa disproporčným nízkym vzrastom s krátkymi končatinami. Najčastejšia forma trpaslíctva.

### Príčina

- AD dedičná mutácia génu *FGFR3* (receptor fibroblastového rastového faktora 3)
- Viac ako 80% - neomutácie

### Klinické príznaky

- Dysproporčná nízka postava, krátke končatiny, normálny trup, veľká hlava
- Znížený rozsah pohybu kĺbov, deformácie - nohy do O
- Skolióza, lordóza - poruchy ventilácie
- Brachudaktýlia, postaveniu prstov do tvaru trojzubca
- Makrocefália, prominujúce čelo - neurologické príznaky
- Inteligencia normálna



28

## Autozómovo recesívne ochorenia

### lokalizácia patologického génu

- autozóm

### klinická manifestácia

- nevyhnutná prítomnosť identickej patologickej alely na oboch lokusoch (homozygot)
- heterozygot je bez klinických príznakov, prenášač ochorenia

### riziko postihnutia detí

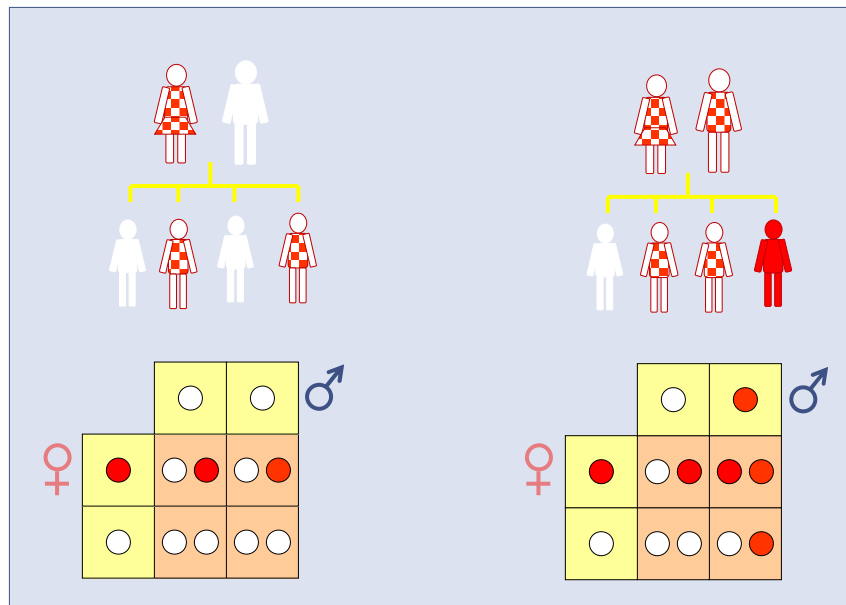
- rodičia: zdravý + heterozygot (bez príznakov): dieťa 50% pravdepodobnosť - heterozygot (bez príznakov),
- obaja rodičia heterozygoti: dieťa 25% homozygot (postihnutý), 50% heterozygot (bez príznakov)
- rodičia: heterozygot + homozygot: pravdepodobnosť u dieťaťa 50% homozygot, 50% heterozygot

### pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- rovnaká

29

## Autozómovo recesívne ochorenia



30



## Autozómovo recesívne ochorenia

### charakteristické znaky

- častejší pri príbuzenských sobášoch, alebo v určitej populácii alebo v určitej zemepisnej lokalite (napr. cystická fibróza u bĕlochov, kosáčikovitá anémia v Afrike, Tay-Sachsova choroba u Židov pôvodu Aškenázi, alkaptonúria na Slovensku, kongenitálny glaukóm v rómskej populácii...)

### niektoré ochorenia

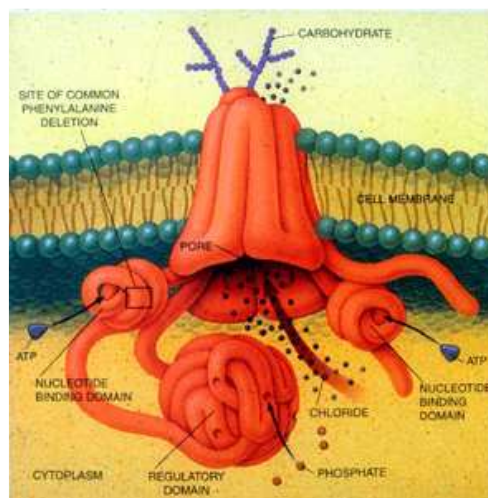
- väčšina enzymopatií
- kosáčikovitá anémia
- talasémie
- cystická fibróza
- xeroderma pigmentosum

31

## Cystická fibróza

### Príčina

- Delécia F508 génu pre CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) - chloridový kanál
- Delécia 3 nukleotidov - chýba fenylalanín v molekule proteínu
- Porucha transportu iónov → porucha transportu vody → husté sekréty



32

## Klinické príznaky

### Dýchacie problémy

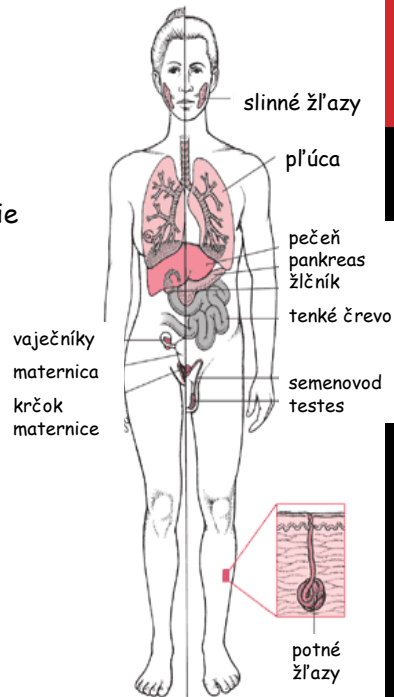
- pretrvávajúci kašeľ, časté zápaly
- zrýchlené, sipavé, povrchné dýchanie
- časté infekcie pľúc a dýchacích ciest
- astma a zápaly dutín postupujúce poškodenie pľúc

### Tráviace problémy

- nízke vstrebávanie živín zo stravy
- veľká chuť k jedlu s minimálnym váhovým prírastkom
- pomalý rast
- masťná, hustá stolica
- chronický zápal slinivky brušnej
- nepriechodné čreva u novorodencov

### Iné

- výrazne slaný pot - často prvá známka u malých detí



33

## Fenylketonúria

(hyperfenylalaninémia, Oligophrenia phenylpyruvica)

### Príčina

- porucha metabolizmu aminokyseliny fenylalanín
- hromadenie fenylalanínu + 3 produktov alternatívnej metabolickej cesty (fenylpyruvát, fenyllaktát, fenylacetát)

### Klinické príznaky

- po narodení - bez príznakov
- 3. - 6. mesiac - nešpecifické príznaky - vracanie, ↑ dráždivosť, ekzémy
- do 1 roka - poškodenie mozgu - mentálna retardácia - hyperkinézy, tremor, ↑ svalový tonus
- ↓ melanín → blond vlasy, modré oči  
→ fotosenzitivita - erytémy
- fenylacetát - zápach moču, dychu po myšiach

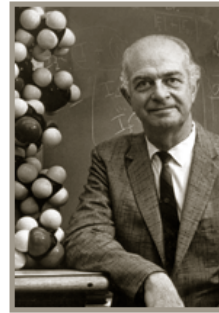


34

## Kosáčikovitá anémia

### Príčina

- Bodová mutácia - missense
- HbS
- Kyselina glutámová - hydrofilná, valín - hydrofóbna
- Deoxygenovaný HbS sa zráža - deformuje erytrocyty a ↓ ich elasticitu - upcháva kapiláry



Linus Carl Pauling

### Klinické príznaky

- Vazookluzívna kríza, bolesť, anémia, infarkty, opuchy, infekcie

Hemoglobín beta (HBB) gén  
na 11 chromozóme

Met	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	
ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	HbA
-1	1	2	3	4	5	6	7	
ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	HbS
Met	Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	



35

## X dominantné ochorenia

### lokalizácia patologického génu

- X chromozóm

### klinická manifestácia

- u mužov aj u žien

### riziko postihnutia detí

- prenos z otca na syna nie je možný
- pri postihnutí matky (heterozygotky) 50% pravdepodobnosť postihnutia dcér (heterozygotky) a 50% synov (hemizygoti)
- pri postihnutí otca postihnuté všetky dcéry (heterozygotky), všetci synovia zdraví

### pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

- u mužov aj u žien, ale prevažujú ženy

### charakteristické znaky

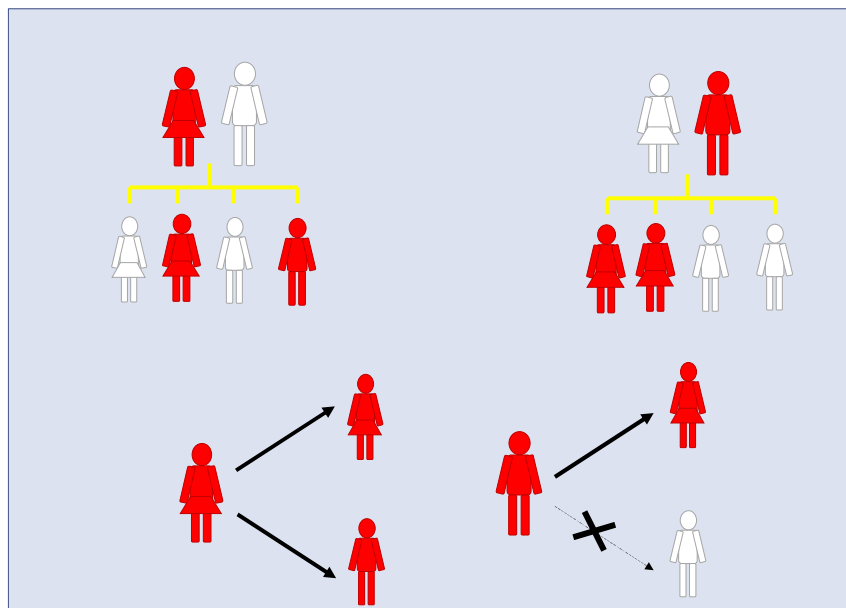
- u postihnutých žien (heterozygotiek) „normálny“ gén pôsobí tlmivo na expresiu patologického génu, a preto u mužských pacientov (hemizygotov) možno očakávať ťažší až letálny priebeh

### niektoré ochorenia

- Rettov syndróm
- hypofosfatemická rachitída rezistentná na vit. D
- deficit ornitíntranskarbamylázy

36

## X dominantné ochorenia



37

## Rettov syndróm

Dedičné progresívne neurovývinové ochorenie, ktoré sa prejavuje poruchou psychomotorického vývoja a postihuje prevažne dievčatá.

### Príčina

- mutácia génu pre MECP2 (methyl CpG-viažuci proteín). Proteín MeCP2 sa podieľa na regulácii (najmä tlmení) expresie iných génov, ktoré kontrolujú normálny vývoj mozgu.
- väčšinou je Rettov syndróm spôsobený neomutáciou, len asi 1 % pacientok ochorenie zdedí od rodičov.



### Klinické príznaky

- mentálna retardácia, autizmus a epileptické záchvaty
- vo veku 6 - 18 mesiacov - postupná strata jemnej a hrubej motoriky
- stereotypné pohyby rúk (tlieskanie, pohyby pripomínajúce umývanie rúk a pod.)
- ataxia
- zvýšený tonus svalstva vedúci časom ku skolióze, poruchy dýchania, apnoe, poruchy spánku,
- epileptické záchvaty
- arytmie



38

## X recesívne ochorenia

lokalizácia patologického génu

- X chromozóm

klinická manifestácia

- u mužov

riziko postihnutia detí

- prenos z otca na syna nie je možný
- patologický gén od matky (bez príznakov, prenášačka, heterozygotka) sa prenáša s 50 % pravdepodobnosťou na synov (hemizygoti, postihnutí) a 50% na dcéry (heterozygotky, prenášačky)
- od postihnutého otca (hemizygot) sa patologický gén prenáša len na dcéry (heterozygotky, prenášačky)

pravdepodobnosť postihnutia žien a mužov

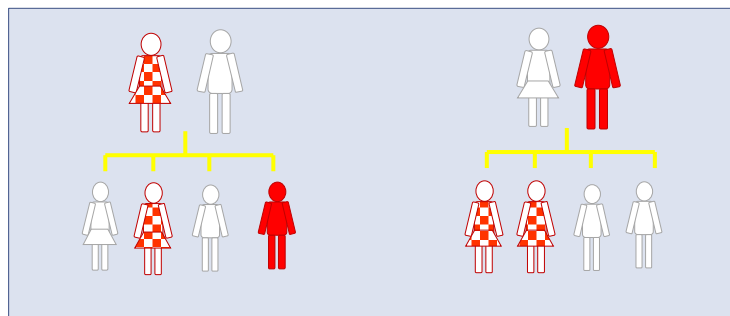
- hlavne u mužov
- u žien veľmi výnimočne (napr. zväzok postihnutého muža - hemizygota so ženou prenášačkou - heterozygotkou)
- Ženy heterozygotky (prenášačky) môžu mať klinické príznaky - príčina: lyonizácia - náhodné inaktivácia jedného X chromozómu - ak ostane viac aktívnych X chromozómov s mutáciou, príznaky sa prejavia

39

niektoré ochorenia

- hemofília A, hemofília B
- Duchenneova a Beckerova svalová dystrofia
- okulárny albinizmus
- farbosleposť

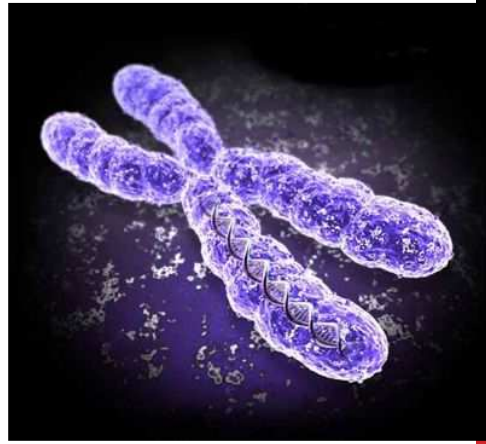
## X recesívne ochorenia



40



# CHROMOZÓMOVÉ ABERÁCIE



43

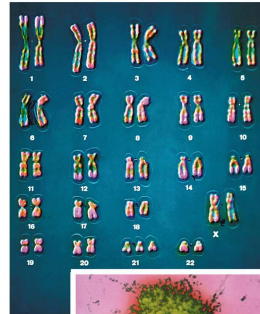
# NUMERICKÉ ODCHÝLKY CHROMOZÓMOV

44

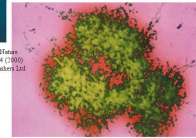


## Numerické odchýlky autozómov

### Downov syndróm 47, XY/XX + 21



Reprinted by permission from: Sibani, Revins, B. Nature 405, 283-284 (2002). Copyright (2002) Macmillan Publishers Ltd.



#### Vek matky a riziko Downovho syndrómu

Vek matky	Riziko
20	1 in 1,527
25	1 in 1,352
30	1 in 895
32	1 in 659
34	1 in 446
36	1 in 280
38	1 in 167
40	1 in 97
42	1 in 55

Source: Fetal Medicine Foundation

45

### Formy

- Vol'ná trizómia 47,XY+21; 47,XX+21
- Mozaicizmus 46/47,XY/XY+21
- Translokácia ch21 najčastejšie na chromozóm 14 46XY,t(14q21q)

### Symptómy

- variabilné zníženie inteligencie
- spomalenie vývoja motoriky
- vývojové anomálie v tráviacom trakte
- poruchy sluchu, zraku
- sklony k leukémii
- narušená funkcia štítnej žľazy

### Typické telesné znaky

- sploštená tvár
- šikmo položené oči, kožný záhyb vo vnútornom kútiku oka (epikantus)
- široké ruky, krátke prsty, neprerušená priečna ryha na dlani (opičia ryha)
- otvorené ústa, ovisnuté kútiky úst, veľký jazyk
- krátky krk
- malé uši



46

## Patauov syndróm

Trizómia chromozómu 13

- Poruchy intelektu a motoriky
- Mikrocefália
- Polydaktýlia
- Kyklopia
- Srdcové defekty
- ....



## Edwardsov syndróm

Trizómia chromozómu 18

- Poruchy intelektu a motoriky
- Mikrocefália
- Rázštep podnebia
- Deformácie kĺbov
- Srdcové defekty
- ....



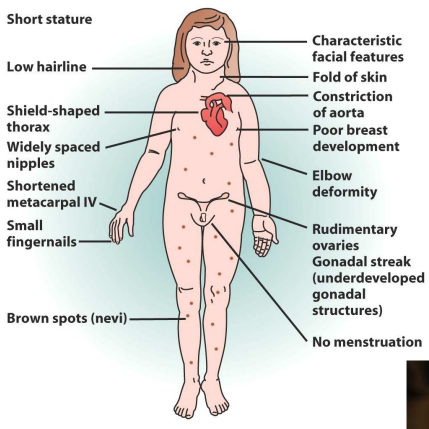


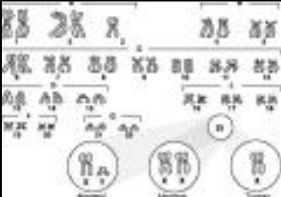


47

### Numerické odchýlky gonozómov

### Turnerov syndróm

45, X0



Short stature

Low hairline

Shield-shaped thorax

Widely spaced nipples

Shortened metacarpal IV

Small fingernails

Brown spots (nevi)

Characteristic facial features

Fold of skin

Constriction of aorta

Poor breast development

Elbow deformity

Rudimentary ovaries

Gonadal streak (underdeveloped gonadal structures)

No menstruation

- nízky vzrast
- neplodnosť
- normálna inteligencia, niekedy problémy s učením
- rôzne vývojové vady

48

Karyotype from a male with Klinefelter syndrome (47,XXY)

### Klinefelterov syndróm 47,XXY

© Clinical Tools, Inc.

**Characteristics:**

- Tall stature
- Slightly feminized physique
- Mildly impaired IQ (15 points less than average)
- Tendency to lose chest hairs
- Female-type pubic hair pattern
- Frontal baldness absent
- Poor beard growth
- Breast development (in 30% of cases)
- Osteoporosis
- Small testes

**Symptoms (Slovak):**

- vysoký vzrast
- feminizácia - ženské znaky
- znížená inteligencia
- neplodnosť

49

### Superfemale syndróm 47,XXX

Karyotype: 47,XXX

**Superžena**

- normálny vzhľad
- vysoký vzrast
- normálna plodnosť
- mierne mentálne problémy - problémy s učením
- znížený svalový tonus

### Supermale syndróm 47,XYY

**Supermuž**

- normálny vzhľad
- vysoký vzrast
- normálna plodnosť
- normálna inteligencia, niekedy problémy s učením
- agresivita ???

50

# ŠTRUKTURÁLNE ABERÁCIE CHROMOZÓMOV

51

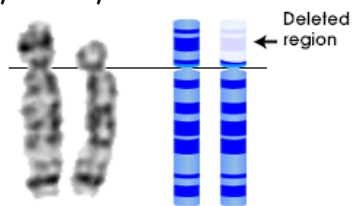
## Cri du chat

### Príčina

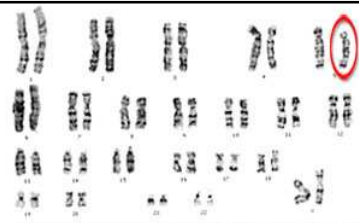
- Delícia krátkeho ramienka chromozómu 5

### Príznaky

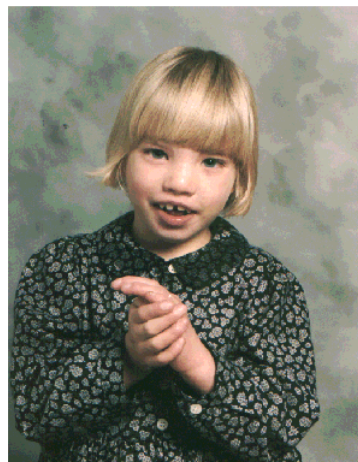
- Charakteristický mačací plač - nesprávny vývoj hrtana
- Retardovaný duševný a telesný vývoj
- KVS a respiračné problémy
- Malá hlava s nízko sediacerami ušami, malá brada, široké nosné dierky, ďaleko od seba ležiace oči, škúlenie, chyby chrupu
- Znížený svalový tonus



Cri-du-chat Chromosome 5 pair

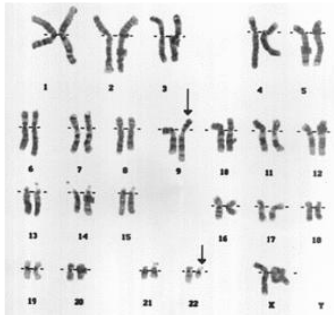


Tokyo Medical University




52

## Philadelphský chromozóm

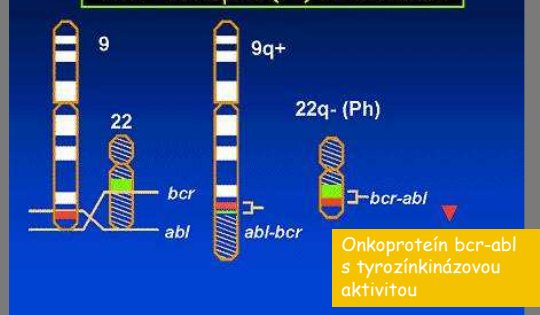


The abnormality seen by Nowell & Hungerford on chromosome 22, Now known as the Philadelphia Chromosome.



Slide 75

The t(9;22) translocation produces the Philadelphia (Ph) chromosome



Onkoproteín bcr-abl s tyrozínkinázovou aktivitou

- Recipročná translokácia medzi 9 a 22 chromozómom
- Na 22 chromozóme - vznik nového onkogénu BCR-ABL
- Nový fúzny gén produkuje tyrozínkinázu
- Problém s reguláciou génu - vždy zapnutý
- Chronická myeloidná leukémia (aj iné typy leukémie)

53

# MITOCHONDRIÁLNA DEDIČNOSŤ

54

## Mitochondriálna dedičnosť

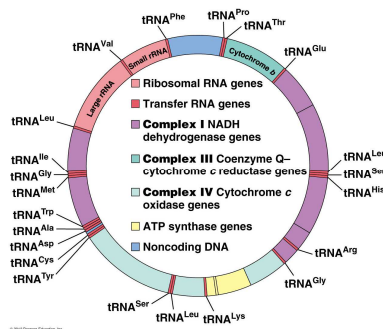
V každej bunke je jedno jadro s dvoma súpravami chromozómov

V každej bunke je viac mitochondrií a v každom viac kópií kruhovej dvojvláknovej DNA (16569 bp) - HETEROPLAZMIA

- Niektoré kódony - iný význam
- Skoro bez nekódujúcej časti
- Bez histónov
- Vyššie riziko mutácií
- Menej účinné reparačné mechanizmy

Kódy pre rôzne RNA (2 rRNA, 22 tRNA)  
13 bielkovín terminálnej oxidácie

Maternálna dedičnosť (Eva)



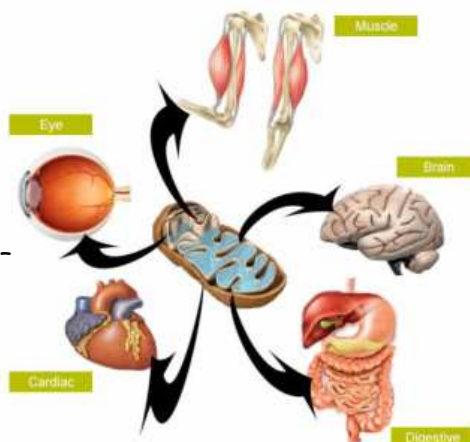
55

## Mitochondriálne choroby

Zriedkavé, zväčša komplexné choroby postihujúce viacero tkanív, orgánov, alebo orgánových systémov.

Väčšina symptómov súvisí s nedostatočnou tvorbou energie v energeticky náročných tkanivách - svaly, srdce, mozog, zmysly

Akumulácia mutácií mtDNA - význam v starnutí?



56



## Mitochondriálne choroby

Prehľad vybraných mitochondriálnych chorôb	
Názov	Prejavy
Mitochondriálna encefalopatia, laktátová acidóza a „stroke like“ epizódy MELAS	Encefalopatia, epizódy stavu podobného cievnej mozgovej príhode s amnéziou, poruchami pohyblivosti, bolesťami hlavy, laktátová acidóza, diabetes mellitus, kardiomyopatia, poškodenie svalov, obličiek, kožné zmeny.
Myoklonická epilepsia a „ragged red fibers“ syndróm MERRF	Epileptické záchvaty, poruchy zraku, poruchy koordinácie pohybu, demencia, hluchota. Prítomné typické „potrhané“ červeno sa farbiace svalové vlákna.
Leighov syndróm	Encefalopatia, spomalený vývoj, poruchy vedomia, epilepsia, poruchy pohybu, laktátová acidóza, respiračné zlyhanie, poškodenie srdca, pečene, obličiek.
Leberova hereditárna optická neuropatia	Slepota, poruchy pohybu, demencia, poruchy srdca.
Kearns-Sayre syndróm	Poruchy zraku, poruchy pohybu, poškodenie srdcového svalu, priečne pruhovaných svalov, hluchota.

57



## EPIGENETICKÉ MECHANIZMY

58



## Ako je možné že...



... identické (jednovaječné) dvojčatá (*s rovnakou DNA*) môžu mať *rôzny fenotyp* (jeden je trošku vyšší, jeden má trošku tmavšie vlasy, jeden je trošku bystrejší...)?

... *ženy* s dvomi veľkými X chromozómami a *muži* s jedným veľkým X chromozómom a jedným maličkým Y chromozómom majú v skutočnosti *rovnaké množstvo genetickej informácie*?

... aj keď máme v každej bunke presne *tie isté gény*, *naše bunky sú rôzne* (nervová bunka má iný tvar aj funkcie ako bunka pečene...)?

## A môže...

... mať naša strava, lieky a iné vonkajšie faktory vplyv na našu genetickú informáciu? Môžeme takéto zmeny preniesť na našich potomkov?

59

### Epigenetické mechanizmy

- Reverzibilné chemické modifikácie rôznych zložiek chromatinu (komplex DNA a proteínov v jadre bunky) ale aj rôznych RNA (v jadre a aj v cytoplazme), ktoré majú vplyv na uplatnenie sa genetickej informácie.
- Regulujú expresiu génov ovplyvnením procesov transkripcie, translácie, alebo aj reguláciou aktivity bielkovín.
- Môžeme si ich zjednodušene predstaviť ako chemické značky, ktoré sa pripoja na DNA, históny, RNA a pod. a tým „zapínajú“, alebo „vypínajú“ gény.

### Epigenetické faktory

- diéta, jej množstvo (napr. dlhodobé hladovanie), ale aj jej zloženie (napr. nadmerný príjem tukov), alebo konkrétne zložky potravy (kyselina listová, fytoestrogény a pod.),
- polutanty v prostredí (napr. ťažké kovy),
- fajčenie, nadmerné pitie alkoholu, užívanie drog alebo liekov
- fyzická aktivita a sedavý spôsob života,
- dlhodobý stres,
- nedostatočná starostlivosť v útlom veku, týranie, zneužívanie a pod.

60

**ĎAKUJEM ZA POZORNOST**



61