

# Inovace studia molekulární a buněčné biologie

**reg. č. CZ.1.07/2.2.00/07.0354**



# Předmět: KBB/OGPSB



Cíl přednášky: Dokončení problematiky Molekulární podstaty genetické informace, objasnění principu replikace DNA, exprese genetické informace v průběhu buněčného cyklu. Objasnění podstaty změn genetické informace a jejich důsledků.

Klíčová slova: replikace, primer, primáza, DNA polymeráza, okazakiho fragment, vedoucí a opožďující vlákno; mutace, mutagen, tichá a ztrátová mutace, efekt polohy, efekt genové dávky.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDELÁVÁNÍ

# Molekulární základy dědičnosti

Replikace. Exprese genetické informace v průběhu buněčného cyklu.

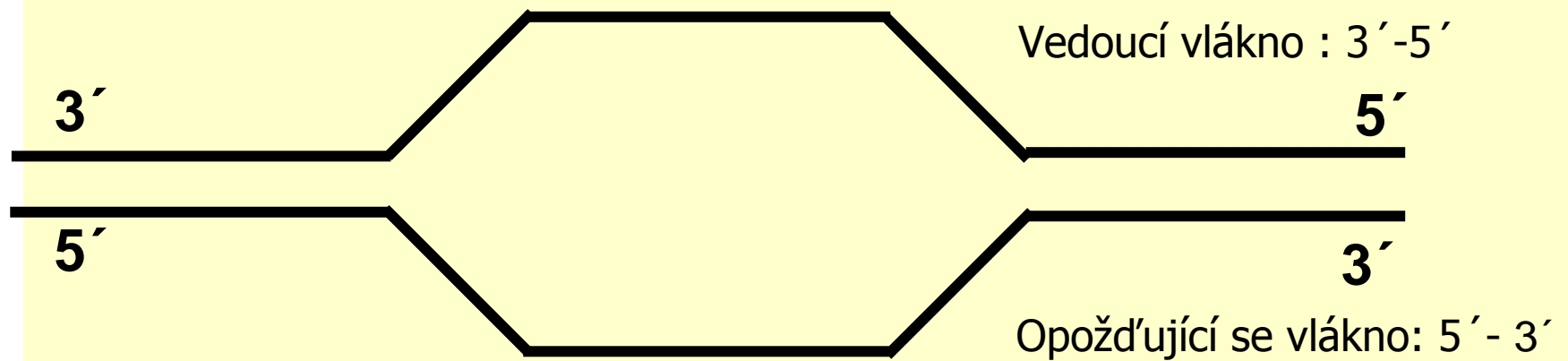
Dana Šafářová

# Replikace

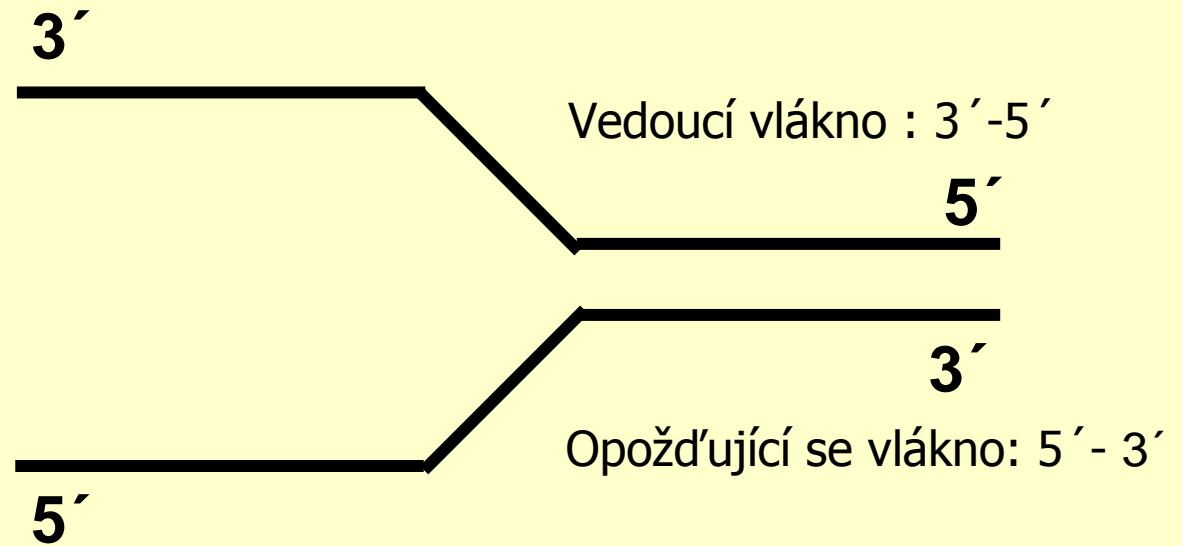
## Zdvojování molekuly DNA

- Probíhá v jádře na základě komplementarity
- Templátem je vlákno DNA v orientaci 3' - 5'  
*počátek ori*
- Enzymy: DNA polymeráza  
Primáza  
Ligáza

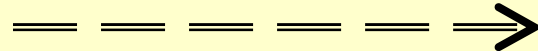
# Replikace - eukaryota



# Replikace - eukaryota

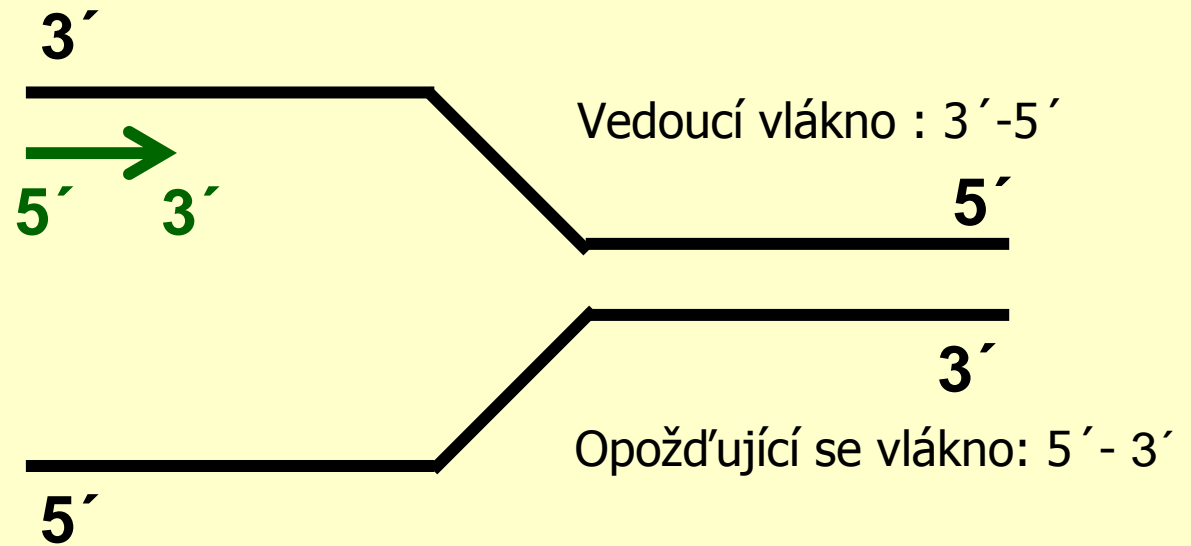


Směr rozvolňování dvoušroubovice

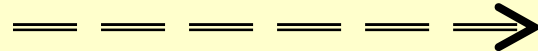


# Replikace - eukaryota

primáza

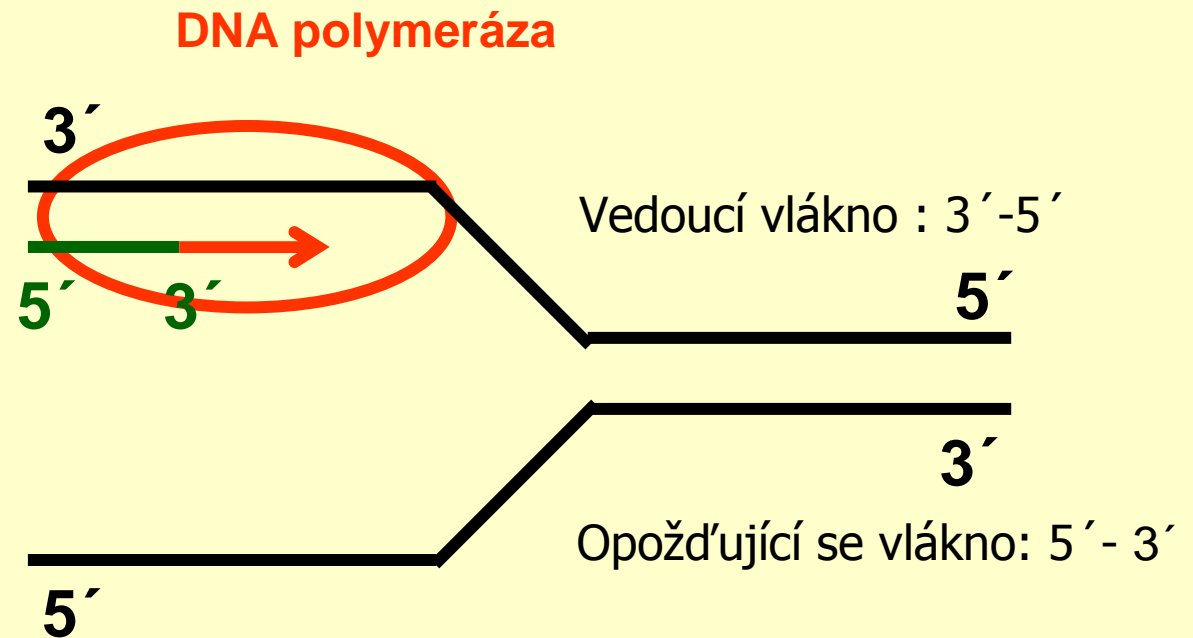


Směr rozvolňování dvoušroubovice

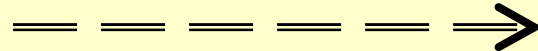




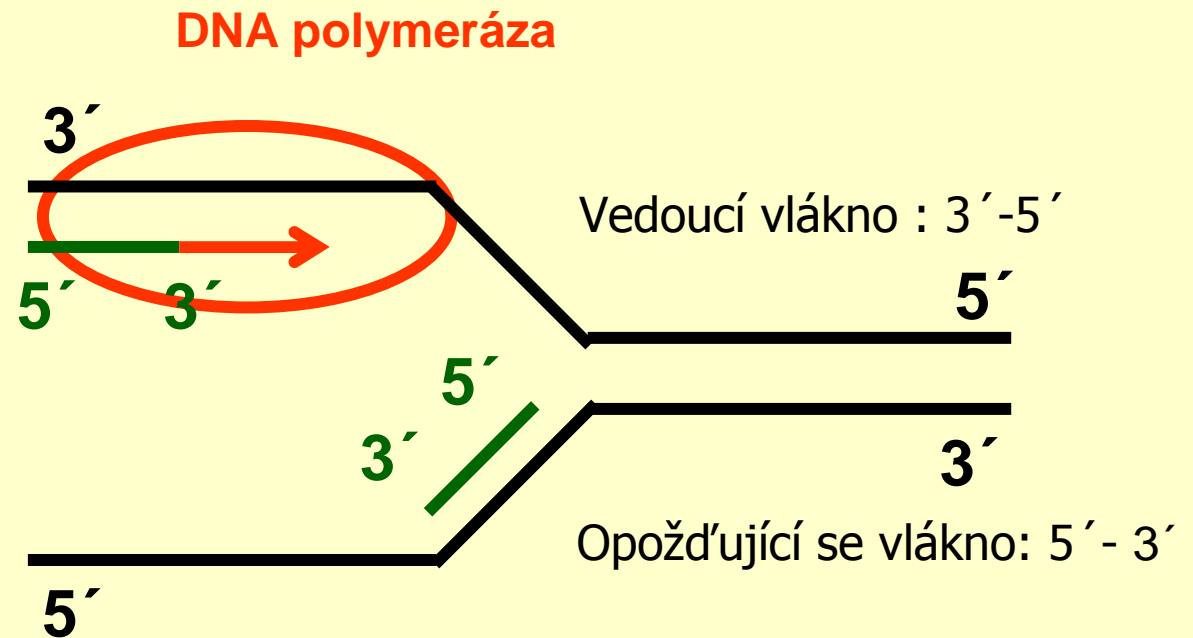
# Replikace - eukaryota



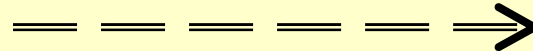
Směr rozvolňování dvoušroubovice



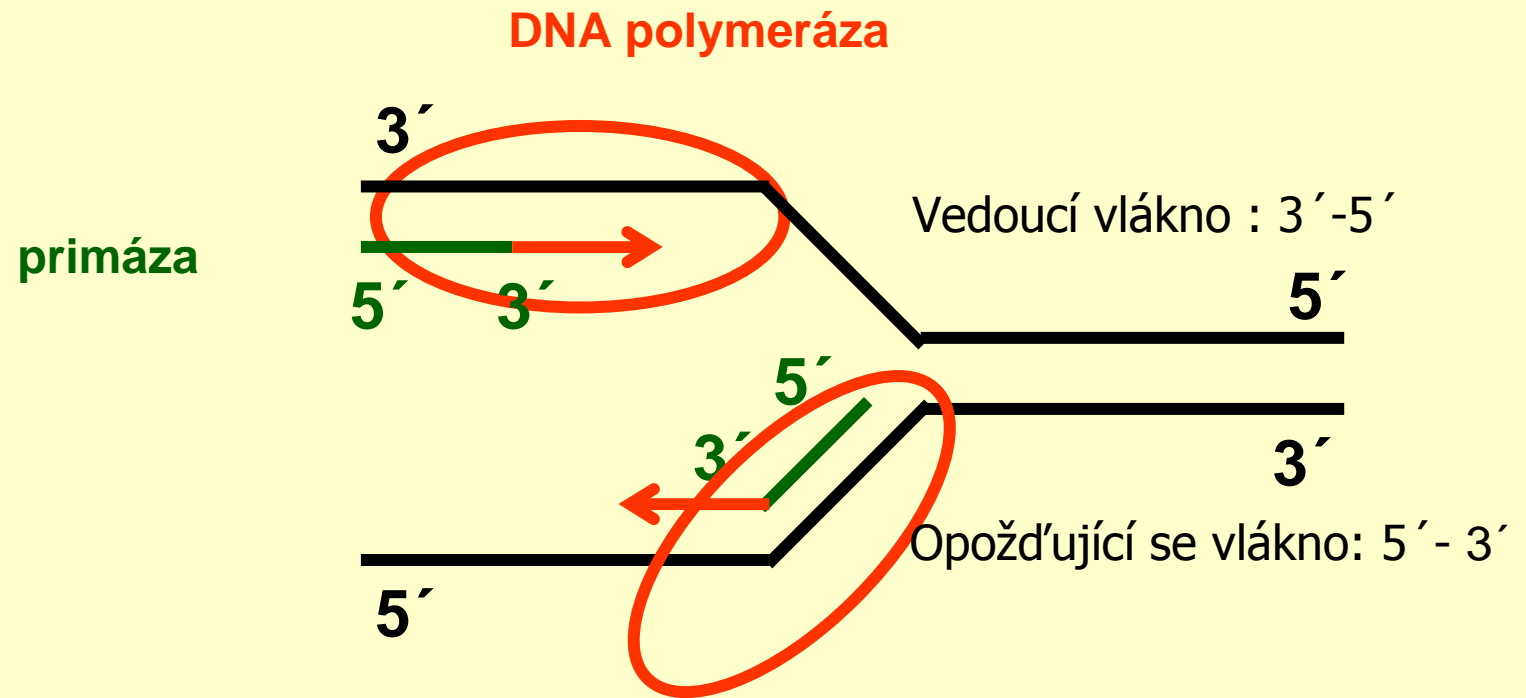
# Replikace - eukaryota



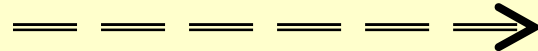
Směr rozvolňování dvoušroubovice



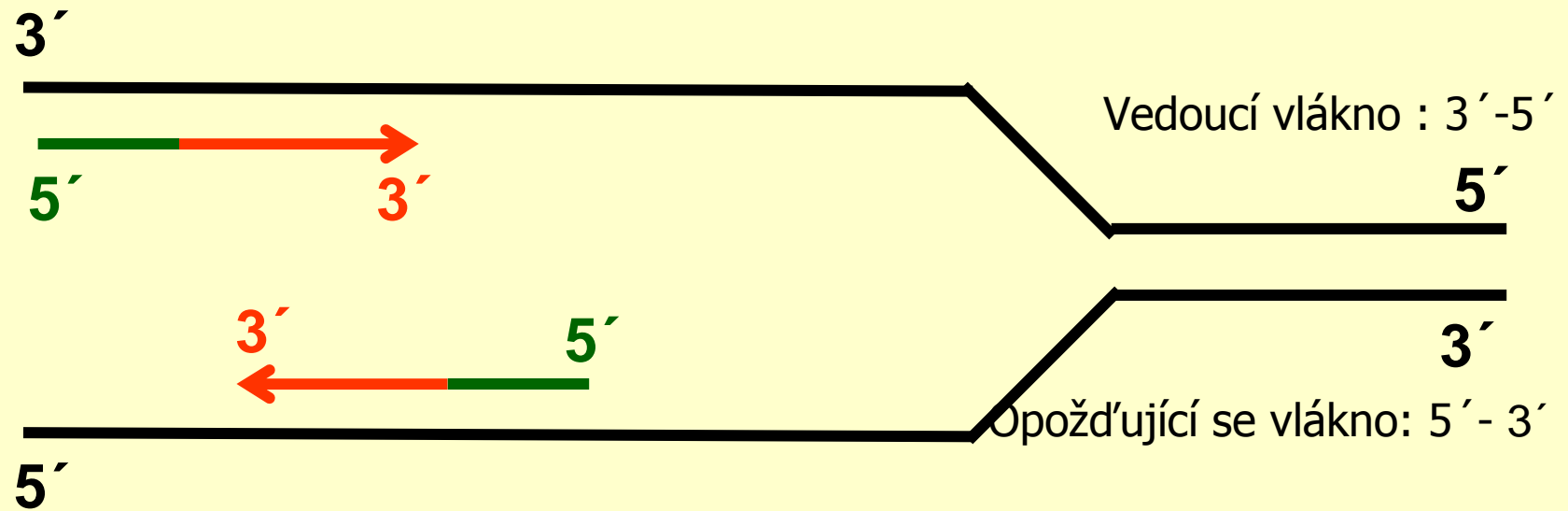
# Replikace - eukaryota



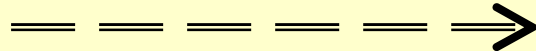
Směr rozvolňování dvoušroubovice



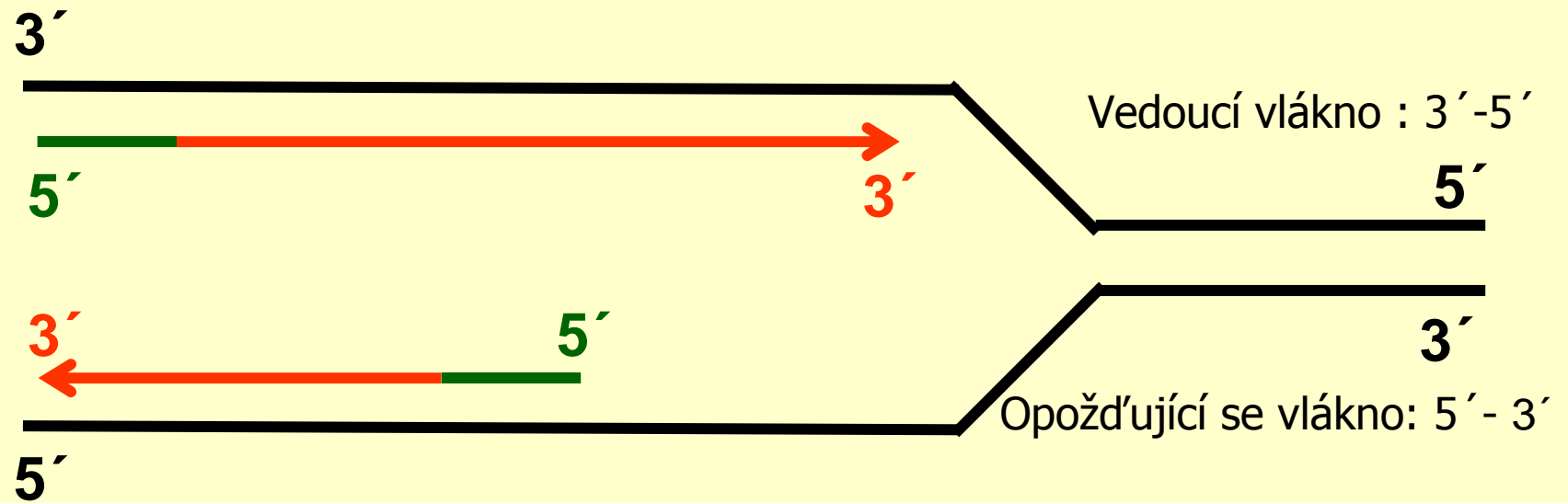
# Replikace - eukaryota



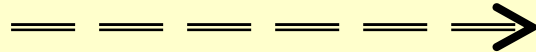
Směr rozvolňování dvoušroubovice



# Replikace - eukaryota

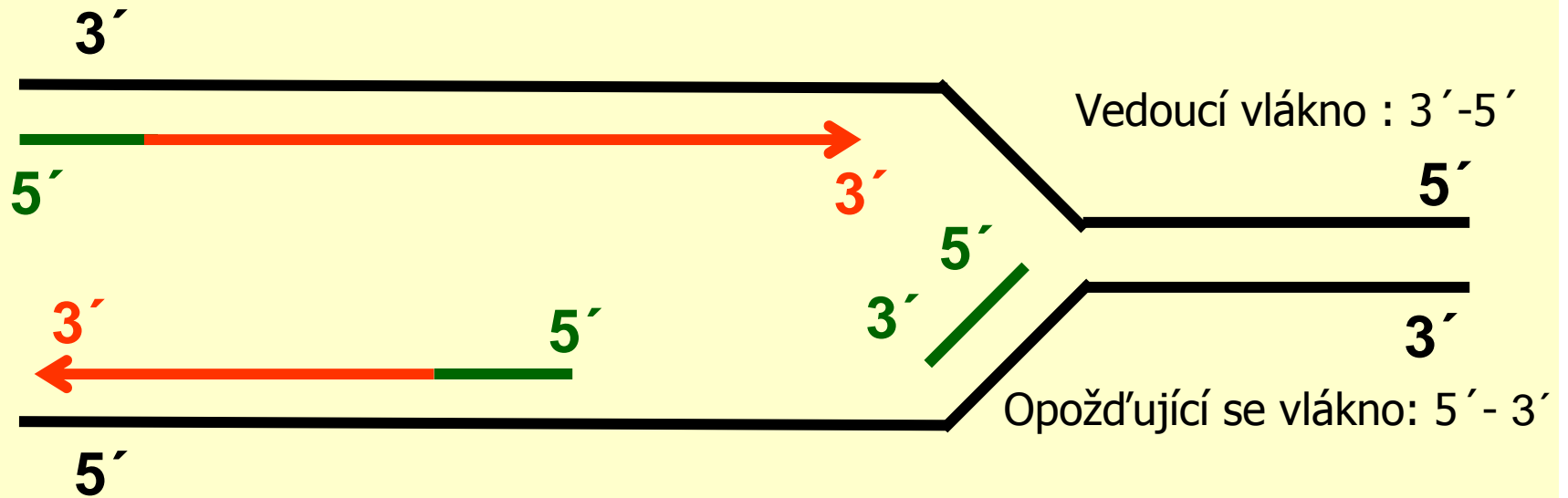


Směr rozvolňování dvoušroubovice

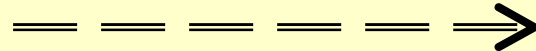


# Replikace - eukaryota

DNA polymeráza

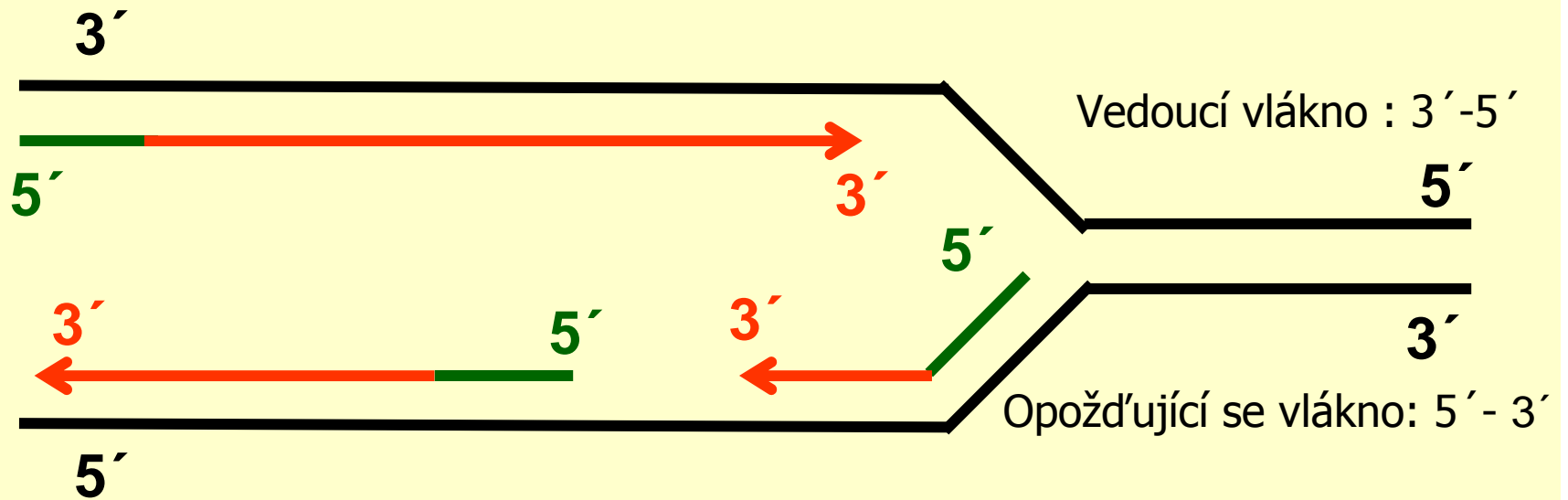


Směr rozvolňování dvoušroubovice



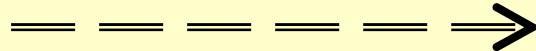
# Replikace - eukaryota

DNA polymeráza



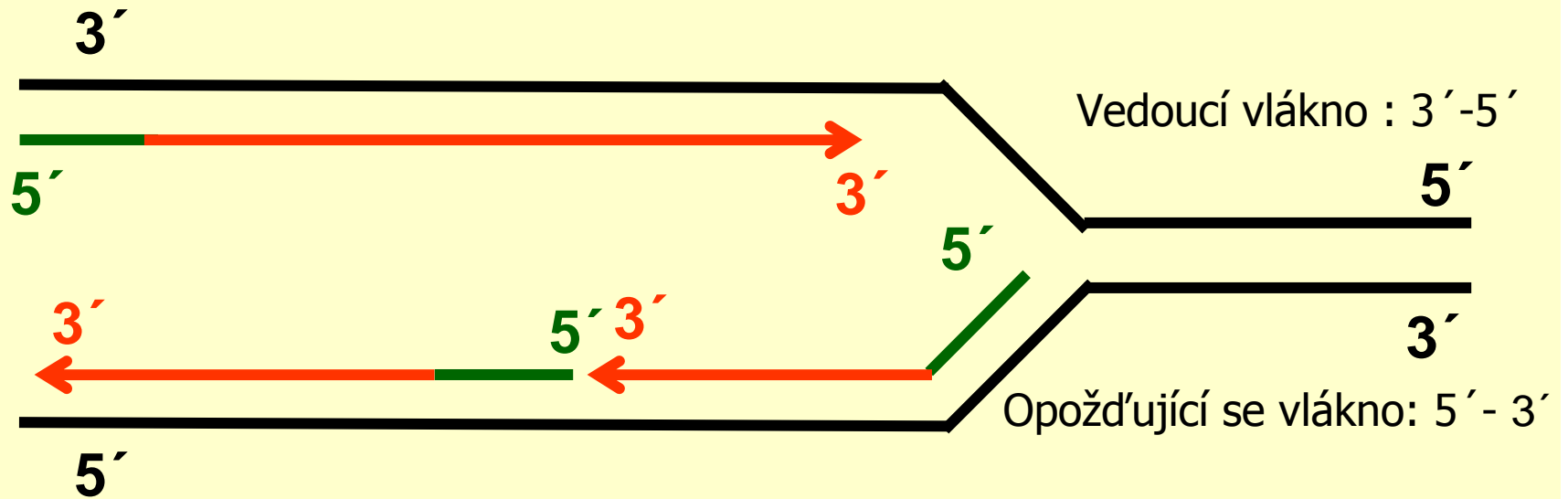
*Okazakiho fragmenty*

Směr rozvolňování dvoušroubovice



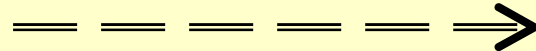
# Replikace - eukaryota

DNA polymeráza



***Okazakiho fragmenty***

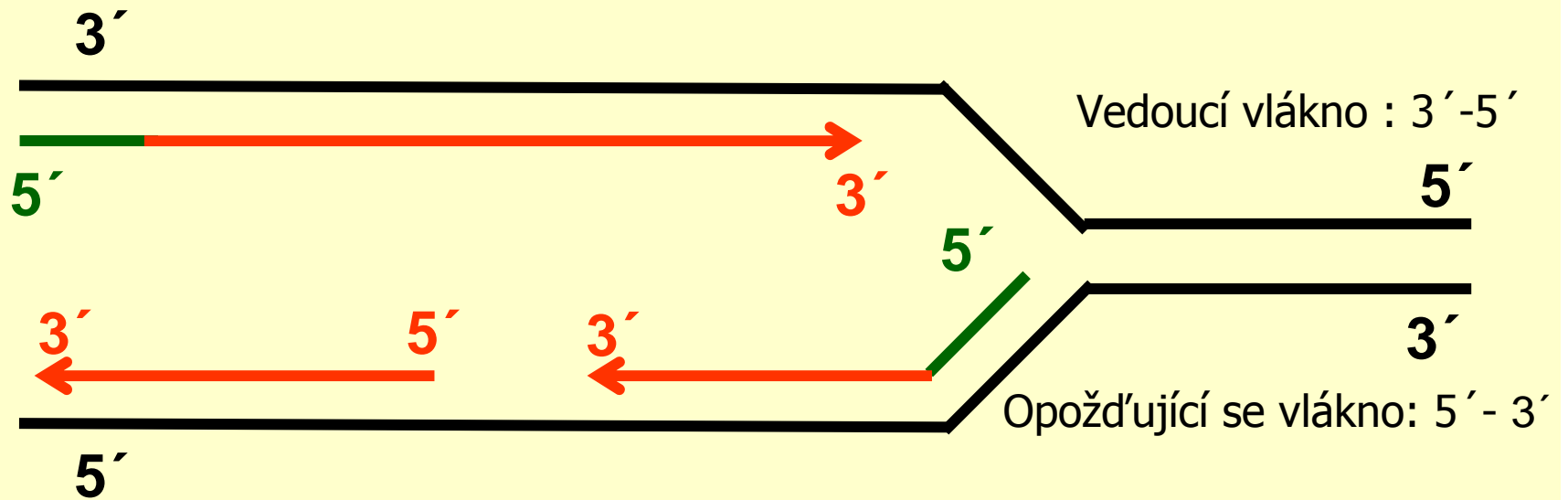
Směr rozvolňování dvoušroubovice





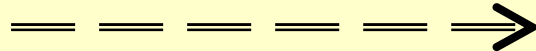
# Replikace - eukaryota

DNA polymeráza

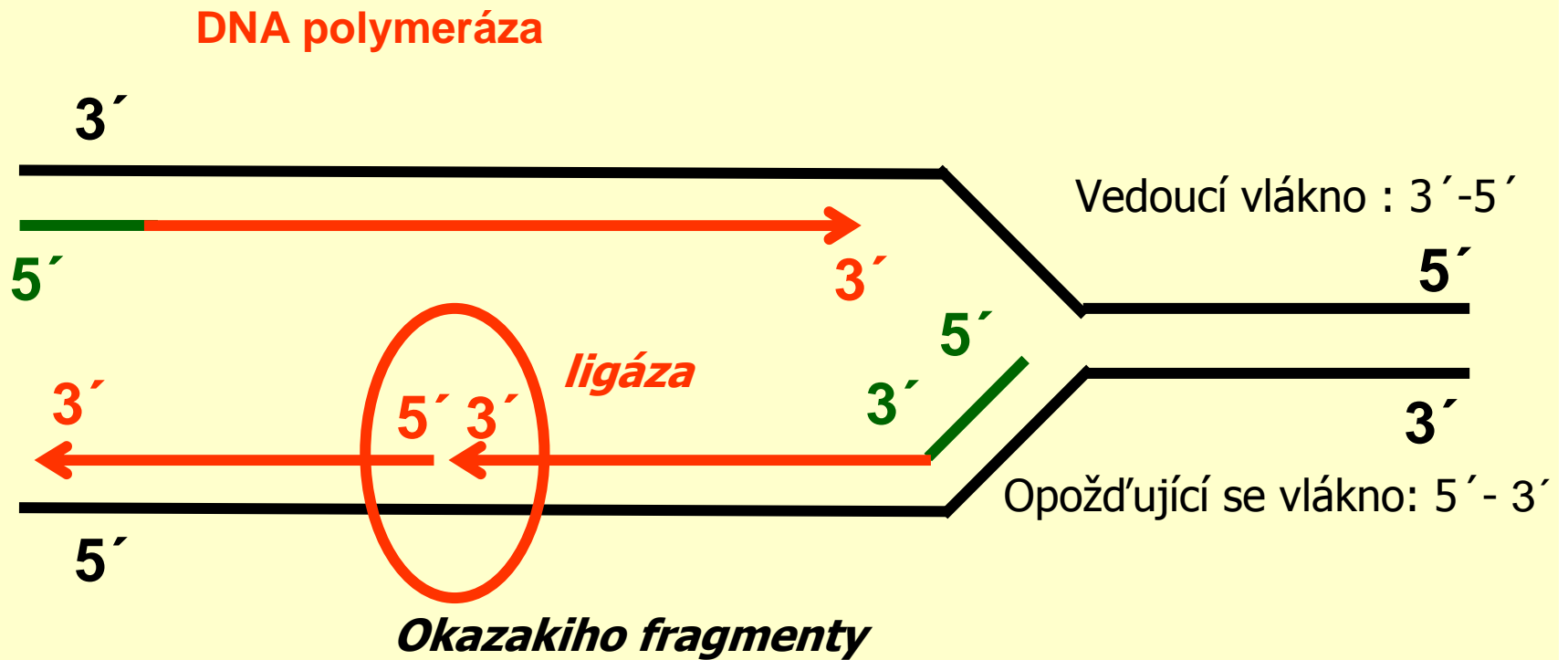


*Okazakiho fragmenty*

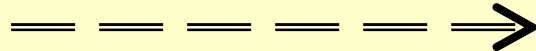
Směr rozvolňování dvoušroubovice



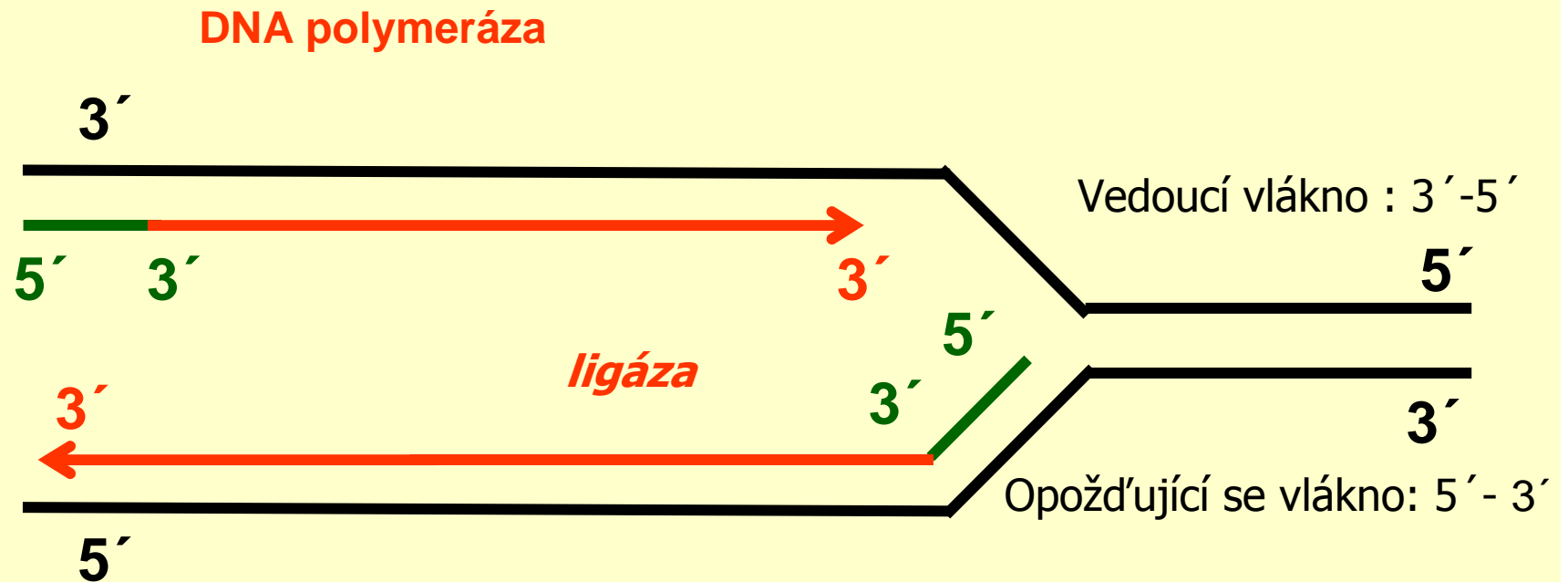
# Replikace - eukaryota



Směr rozvolňování dvoušroubovice

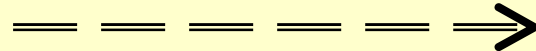


# Replikace - eukaryota

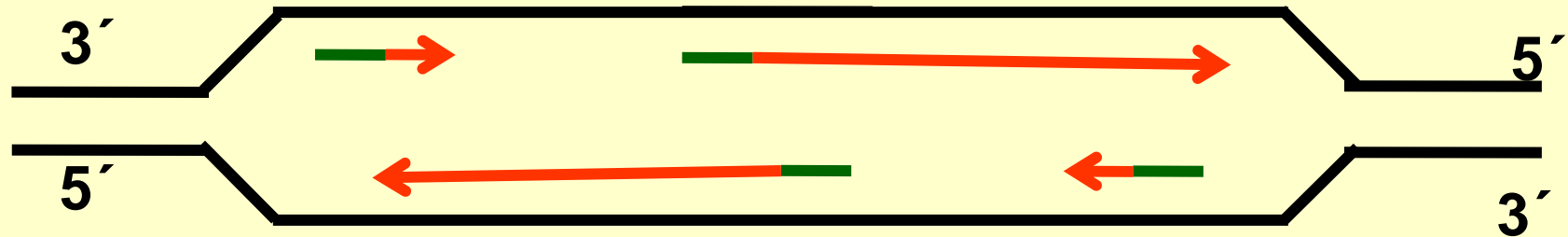
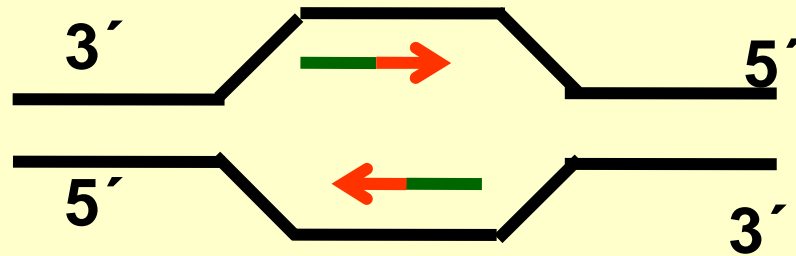


## *Okazakiho fragmenty*

Směr rozvolňování dvoušroubovice



# Replikace - eukaryota



esf  
evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE

MŠMT

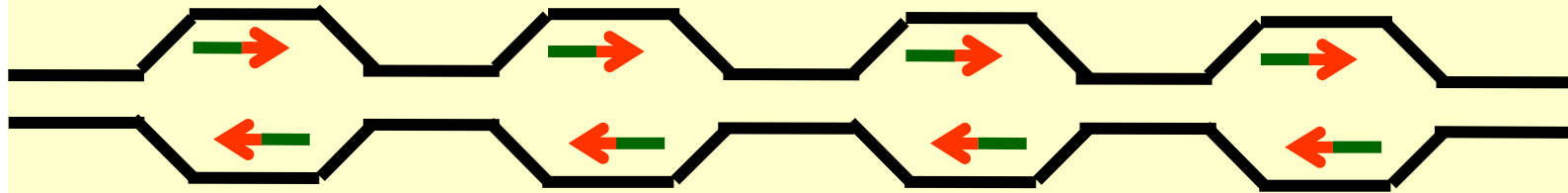
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

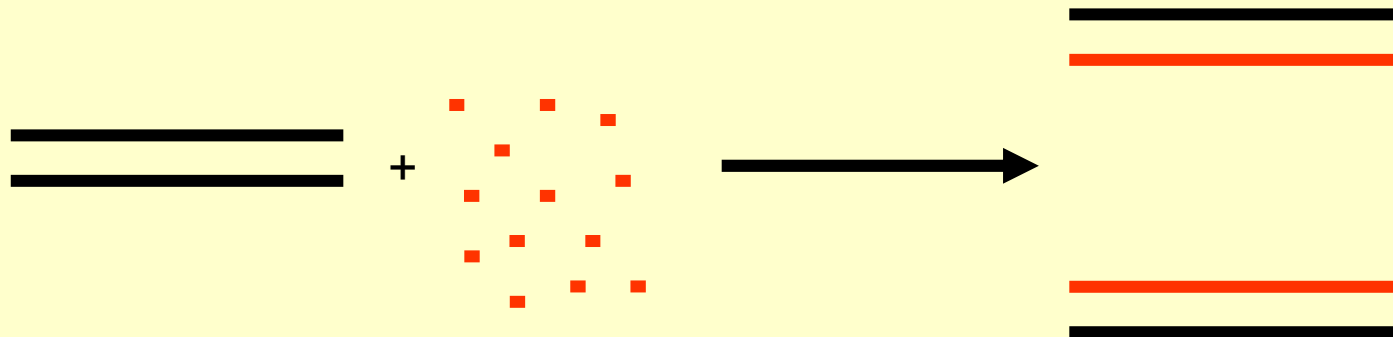
INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

# Replikace - eukaryota



# Replikace - eukaryota

- Semikonzervativní
- Komplementární



# Replikace - prokaryota

Valivá kružnice  
- ORI počátek

# Exprese genetické informace a buněčný cyklus

## Buněčný cyklus

– cyklus buňky od jednoho dělení k dělení následujícímu



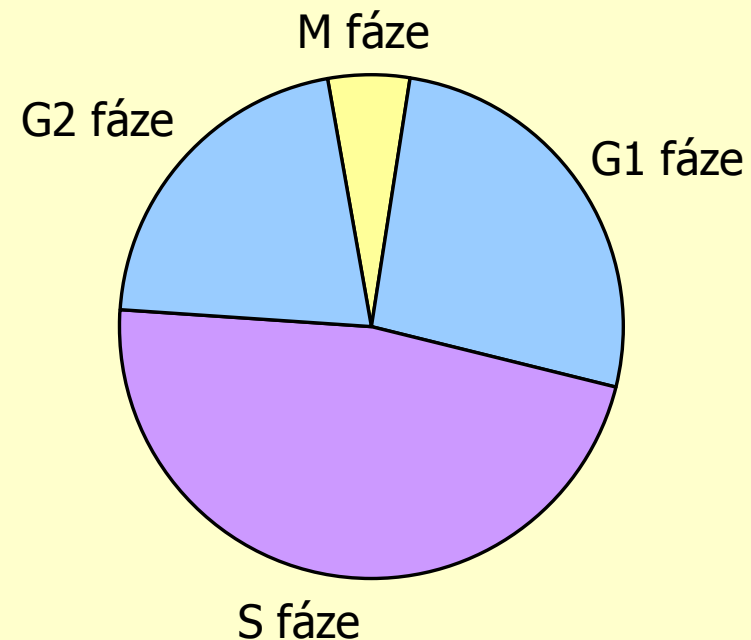
# Expresse genetické informace a buněčný cyklus

## Buněčný cyklus

– cyklus buňky od jednoho dělení k dělení následujícímu

1953 – Howard+ Pelce

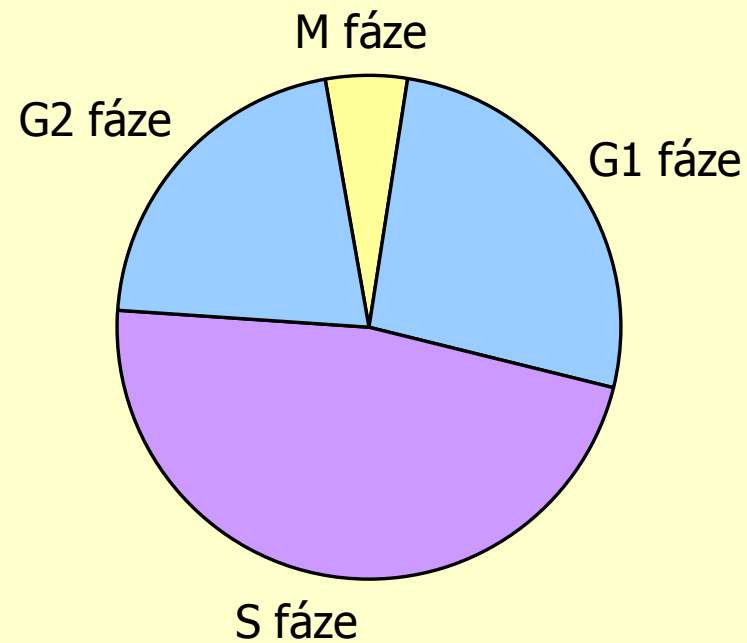
- G1 fáze  
G1 checkpoint
- S fáze
- G2 fáze  
G2 checkpoint
- M fáze



# Expresse genetické informace a buněčný cyklus

## Buněčný cyklus

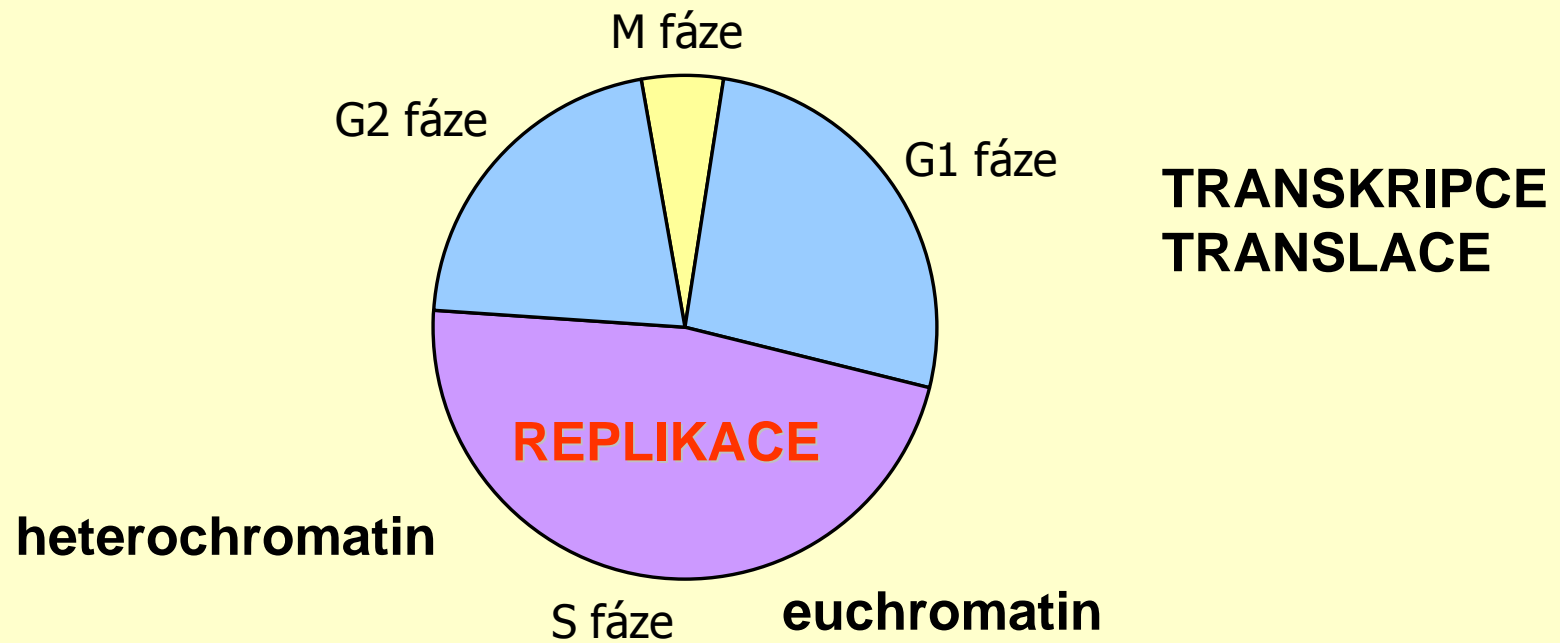
– cyklus buňky od jednoho dělení k dělení následujícímu



# Exprese genetické informace a buněčný cyklus

## Buněčný cyklus

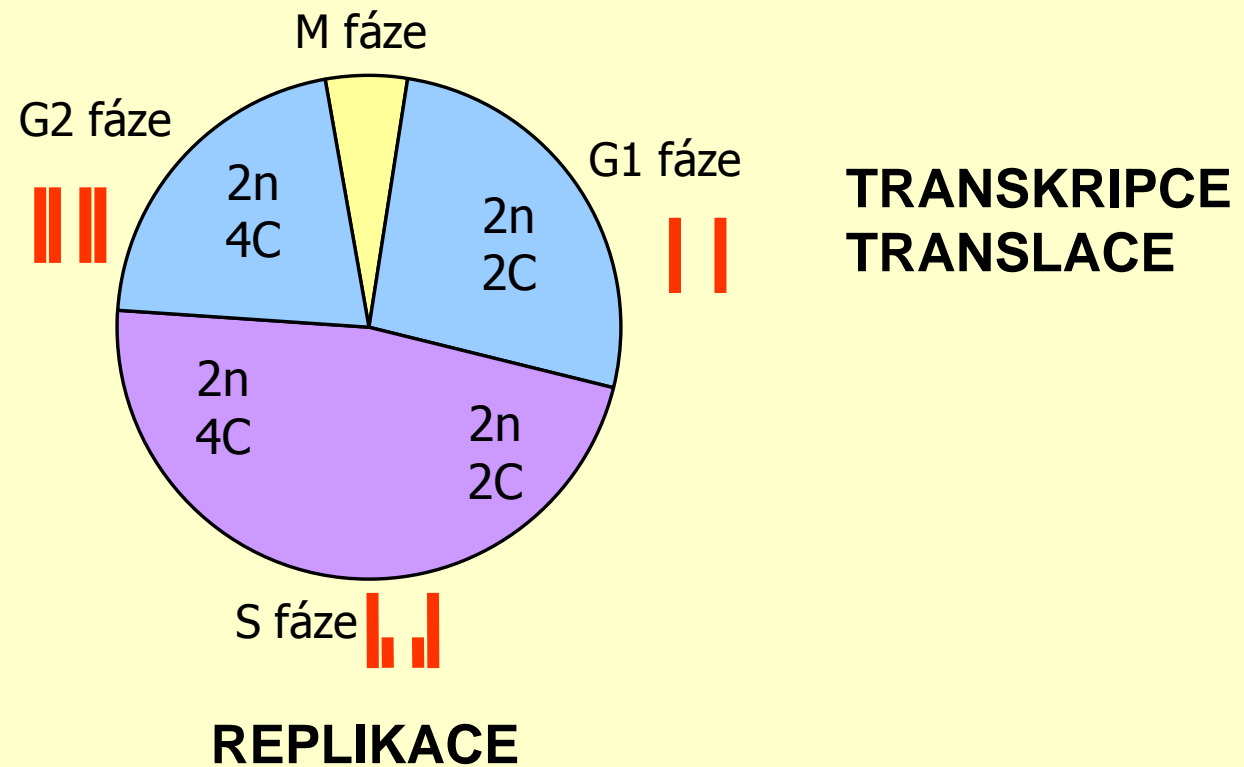
– cyklus buňky od jednoho dělení k dělení následujícímu



# Expresse genetické informace a buněčný cyklus

## Buněčný cyklus

– cyklus buňky od jednoho dělení k dělení následujícímu



# Informační šum – „znehodnocování“ informací

- Mutace = (dědičná) změna genetické informace
- Mutace/Mutagenese = proces vzniku mutací
- Mutant
  - +vg ; +B ;
- Zdroj genetické variability!

# Mutace

Investice do rozvoje vzdělávání



INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ

*Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.*

# Mutace

- Spontánní
  - bez zjevné vnější příčiny
  - Prokaryonta  $10^{-8}$ - $10^{-10}$  (*E. coli*  $10^{-12}$ )
  - Eukaryonta  $10^{-7}$ - $10^{-9}$
- Indukované
  - Vyvolané mutagenními faktory/látkami –  
**mutageny**

# Mutageny

- **Fyzikální** (stupeň poškození úměrný dávce)
  - Ionizující (X-, gama-záření; částice):
    - vznik kovalentních vazeb, zlomy
  - Neionizující (UV):
    - vznik dimerů tyminu
-



# Mutageny

- **Fyzikální** (stupeň poškození úměrný dávce)
  - Ionizující (X-, gama-záření; částice):
    - vznik kovalentních vazeb, zlomy
  - Neionizující (UV):
    - vznik dimerů tyminu
- **Chemické** (genotoxiny – poškození DNA v důsledku reaktivity; kancerogeny; prahová dávka)
  - Činidla alkylační, oxidační, desaminující, interkalační
  - Aromatické aminy, nitrosloučeniny, ...
    - Přímé poškození
    - Nepřímé působení (metabolická přeměna)

# Mutace

- **Somatické**

- postihující somatické buňky a jejich „následníky“
- nepřenášejí se na potomstvo

- **Gameticke**

postihující zárodečnou dráhu, tj. předávají se a projevují se u potomstva

# Mutace

**Genové**

**Chromozómové (strukturní aberace)**

**Genomové (numerické aberace)**

# Genové mutace

Změna vlastní struktury genu, tj. změna v sekvenci nukleotidů/dusíkatých bází.

---

A	G	G	T	T	C
..	...	...	..	..	...
T	C	C	A	A	G

---

# Genové mutace

## 1. Substituce

– záměna nukleotidů

A	G	G	T	T	C
..	...	...	..	..	...
T	C	C	A	A	G

# Genové mutace

## 1. Substituce – záměna nukleotidů

A	G	G	T	T	C
..	...	...	..	..	...
T	C	C	A	A	G

A	G	T	T	T	C
..	...		..	..	...
T	C	C	A	A	G

# Genové mutace

## 1. Substituce

– záměna nukleotidů

A	G	G	T	T	C
..	...	...	..	..	...
T	C	C	A	A	G

A	G	T	T	T	C
..	...		..	..	...
T	C	C	A	A	G

A	G	T	T	T	C
..	...	..	..	..	...
T	C	A	A	A	G

# Genové mutace

## 1. Substituce

– záměna nukleotidů

A	G	T	T	T	C
..	...		..	..	...
T	C	G	A	A	G

1.1 – tranzice (A-G; C-T)

1.2 – transverze (purin-pyrimidin)

1.3 – transpozice (změna pořadí)

1.4 – Inverze (mezi vlákny)

1.5 – náhrada analogy – tautomerní přesmyky  
(keto/enol-formy)

(5-bromuracil/T, 2-aminopurin/)



# Genové mutace

## 2. Inzerce

- vložení nukleotidů
- Duplikace

A	G	T	T	T	C
..	...	..	..	..	...
T	C	A	A	A	G

# Genové mutace

## 2. Inzerce

– vložení nukleotidů

Duplikace

---

A	G	T	T	T	C
..	...	..	..	..	...
T	C	A	A	A	G

---

---

A	G	G	T	T	T	C
..	...		..	..	..	...
T	C		A	A	A	G

---

# Genové mutace

## 2. Inzerce

– vložení nukleotidů

Duplikace

---

A	G	T	T	T	C
..	...	..	..	..	...
T	C	A	A	A	G

---

---

A	G	G	T	T	T	C
..	...		..	..	..	...
T	C		A	A	A	G

---

---

A	G	G	T	T	T	C
..	...	...	..	..	..	...
T	C	C	A	A	A	G

---

# Genové mutace

## 3. Delece – ztráta nukleotidů

A	G	T	T	T	C
..	...	..	..	..	...
T	C	A	A	A	G

# Genové mutace

## 3. Delece – ztráta nukleotidů

---

<b>A</b>	<b>G</b>	<b>T</b>	<b>T</b>	<b>T</b>	<b>C</b>
..	...	..	..	..	...
<b>T</b>	<b>C</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>G</b>

---

---

<b>A</b>	<b>G</b>	<b>T</b>		<b>T</b>	<b>C</b>
..	...	..		..	...
<b>T</b>	<b>C</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>G</b>

---

# Genové mutace

## 3. Delece – ztráta nukleotidů

---

A	G	T	T	T	C
..	...	..	..	..	...
T	C	A	A	A	G

---

---

A	G	T		T	C
..	...	..		..	...
T	C	A	A	A	G

---

---

A	G	T	T	C
..	...	..	..	...
T	C	A	A	G

---

# Genové mutace strukturního genu - důsledky

## 1. Záměna tripletu (Substituce)

- tichá mutace

TTA -> TTG Leu -> Leu

- posměňující mutace

TTA -> TCA Leu -> Ser

- nonsens mutace (stop kodon) TTG -> TAG Leu -> Stop

## 2. Posunová mutace - změna čtení (Inzerce, Delece)

TTT TCT TAT -> TTT TTC TTA T

Phe Ser Tyr -> Phe Phe Leu

Projev: změna vlastností proteinu – absence funkce

Recesivní mutace – metabolické poruchy

# Genové mutace funkčního genu - důsledky

## 1. Změna promotoru

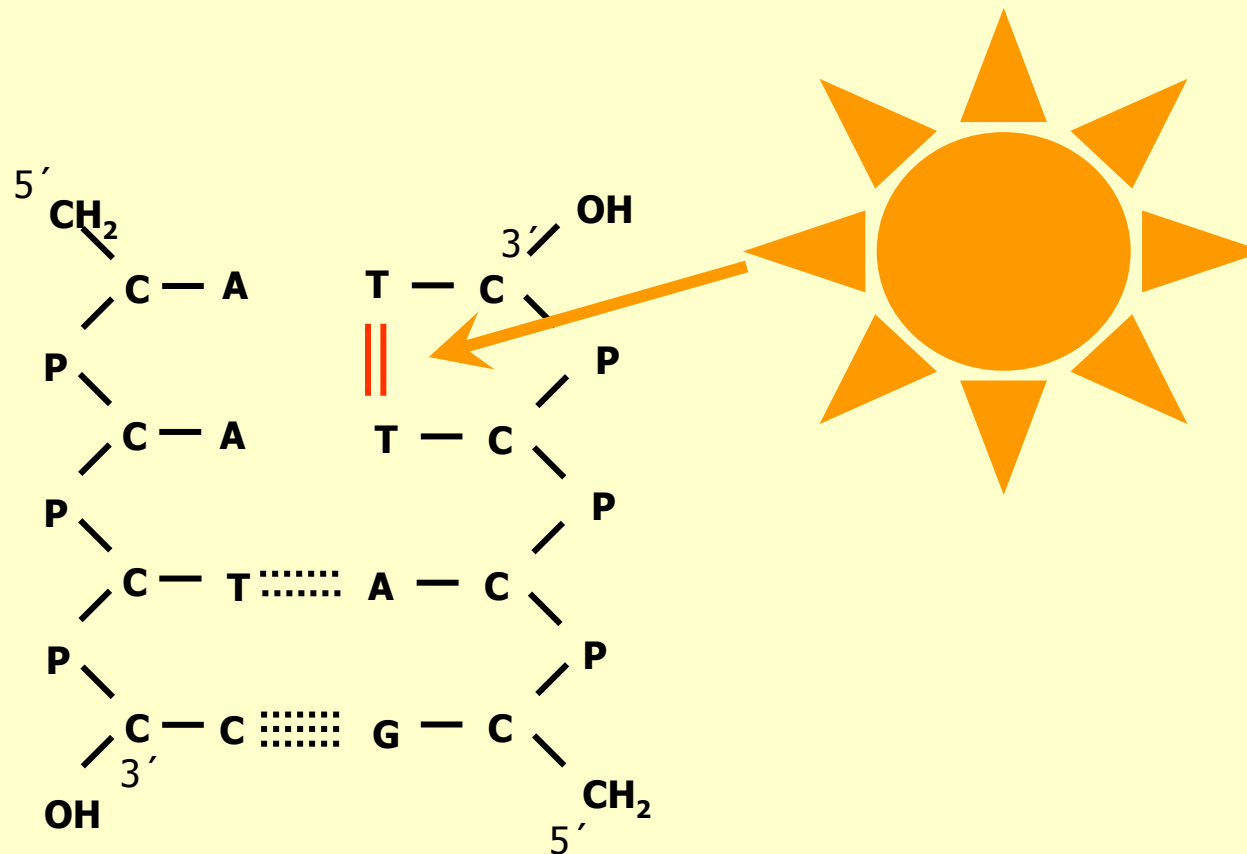
Projev: změna aktivace transkripce/translace



# Genové mutace - reparace

1. **Reverzní mutace**  
reverzní mutace, supresorové mutace
2. **Fotoreaktivace dimerů** - světelná kvanta
3. **Excizní reparace** – oprava po replikaci podle druhého vlákna DNA
4. **Postreplikační reparace** – reparace poškozeného vlákna podle druhého duplexu

# Fotoreaktivace dimerů



# Genové mutace - reparace

1. **Reverzní mutace**  
reverzní mutace, supresorové mutace
2. **Fotoreaktivace dimerů** - světelná kvanta
3. **Excizní reparace** – oprava po replikaci podle druhého vlákna DNA
4. **Postreplikační reparace** – reparace poškozeného vlákna podle druhého duplexu

# Chromozomové mutace

- Morfologické změny chromozomů
- Nepostihuje vlastní gen, ale strukturu chromozomů
- Nejčastější příčinou je zlom a chybné spojení



# Chromozomové mutace

1. Translokace (reciproká x nerekiproká)
2. Inzerce
3. Delece
4. Inverze
5. Robertsonovské fúze, izochromozomy
6. Prstence

# Chromozomové mutace

## 1. Translokace (reciproká x nerekiproká)



# Chromozomové mutace

1. Translokace (reciproká x nerekiproká)

2. Inzerce



# Chromozomové mutace

1. Translokace (reciproká x nerekiproká)
2. Inzerce
3. Delece





# Chromozomové mutace

1. Translokace (reciproká x nerekiproká)
2. Inzerce
3. Delece
4. Inverze



# Chromozomové mutace

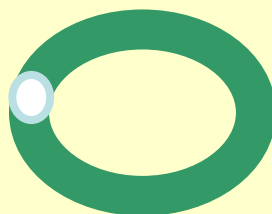
1. Translokace (reciproká x nerekiproká)
2. Inzerce
3. Delece
4. Inverze
5. Robertsonovské fúze



-> **KLM** DEF


# Chromozomové mutace

1. Translokace (reciproká x nerekiproká)
2. Inzerce
3. Delece
4. Inverze
5. Robertsonovské fúze
6. Prstence



# Chromozomové mutace

- Jednoduché zlomy
  - **delece**: centrické a acentrické chromozómy


- Zlomy dvou chromatid 
  - **dicentrické chromozomy** (chr. most)

- 2 zlomy jednoho chromozomu:

– **Delece** 

– **Inverze** 

- Zlomy v nehomologních chromozómech

– **Translokace** reciproká x nereciproká 

– **Inzerce** 

- Centromerické zlomy

– **Robertsonské fúze, izochromozomy**

# Chromozómové mutace – důsledky „Efekt polohy“

- Změna sekvence (pořadí) lokusů, vznik nových (regulačních) vztahů – tj. změna exprese
- Ztráta / Zmnožení genetické informace (nízká genová dóze, pseudodominance, letalita)
- Poruchy synapse a rekombinace v důsledku nehomologie (inverze)
- Vznik monosomií a trisomií

# Genomové mutace

- Změny počtu (celých) chromozomů

# Genomové mutace

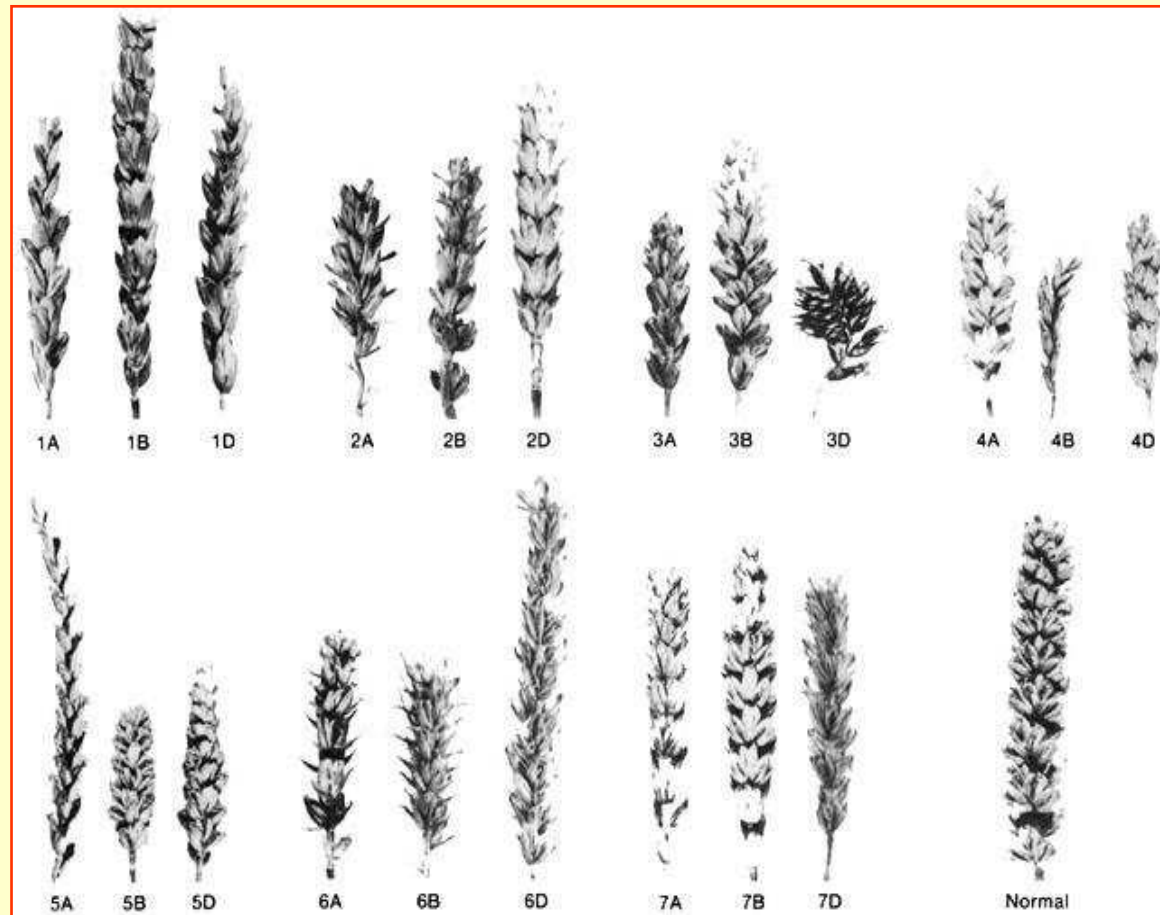
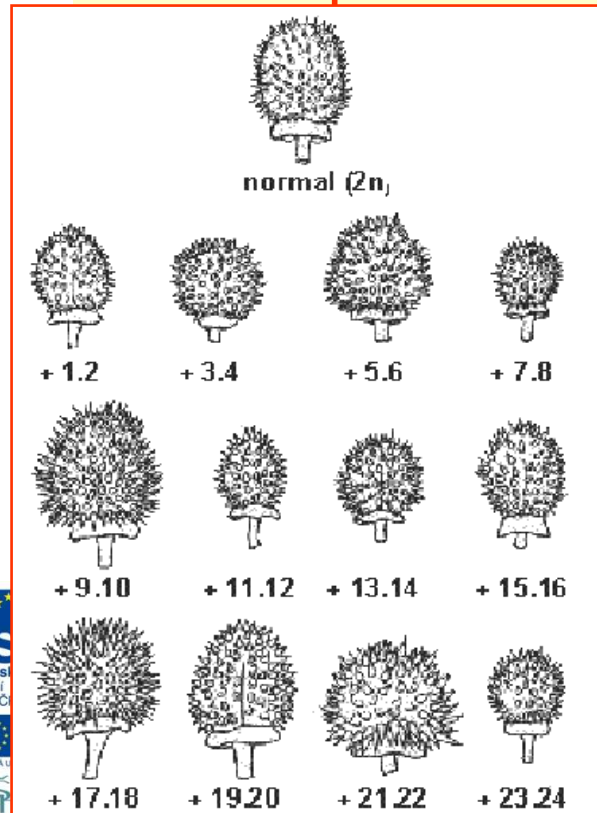
- Změny počtu (celých) chromozomů

## 1. Aneuploidie (nondisjunkce, delece)

- změny počtu jednotlivých chromozomů
- somie: monosomie ( $2n-1$ )
  - trisomie ( $2n+1$ )
  - nulisomie ( $2n-2$ )
  - tetrasomie ( $2n+2$ )

# Genomové mutace

## 1. Aneuploidie



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE  
DO ROZVOJE  
VZDĚLÁVÁNÍ



# Genomové mutace

## *Člověk, příklady aneuploidií*

Turnerův syndrom  $2n=45, X0$

Klinefelterův syndrom  $2n=47, XXY$

Syndrom superženy  $2n=47, XXX$

Syndrom supermuže  $2n=47, XYY$

S. kočičího křiku  $2n=46, 5p-$

Downův syndrom  $2n=47, 21+$

Edwardsův syndrom  $2n=47, 18+$

Patau syndrom  $2n=47, 13+$

# Genomové mutace

- Změny počtu chromozomů

## 2. Polyploidie

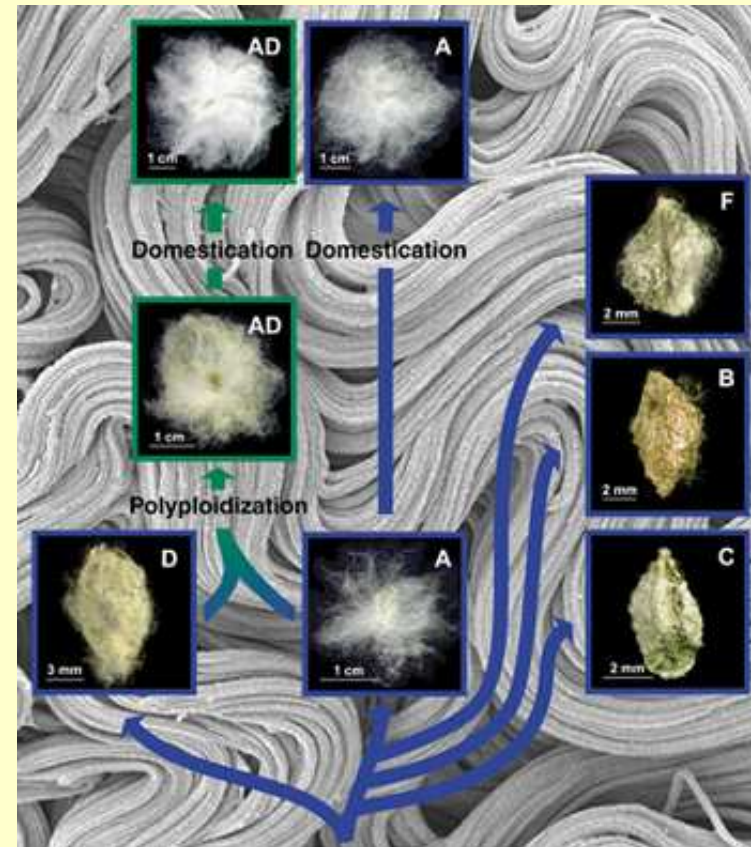
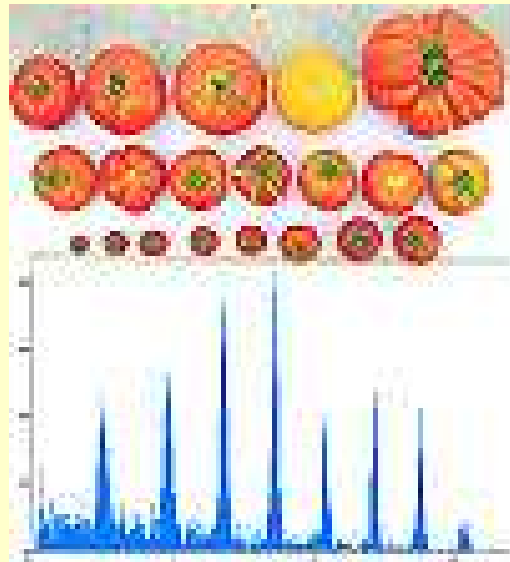
- změny počtu chromosomových sad
- ploidie: triploidie ( $3n$ ), tetraploidie ( $4n$ ),  
haploidie ( $n$ )

**Autoploidie** – zmnožení vlastních chromozomů

**Allopoloidie** – mezidruhová kříženci, a následné zmnožení chromozomů

# Genomové mutace

## 2. Polyploidie



## Triticale

kříženec pšenice obecná  
x žito seté



# Genomové mutace – důsledky „Efekt genové dávky/dóze genu“

- Ztráta / nadbytek genetické informace, i.e. produktu
- Evoluce druhů, druhové rozrůznění

# Amesuv test

- *Salmonella typhimurium*  
His- kmeny  
testování frekvence výskytu reverzních mutací