

Molekulární genetik – nukleové kyseliny

- stavba: **nukleotid** – základní stavební jednotka
 - fosfát – zbytek kyseliny fosforečné
 - nukleozid – sacharid + báze
- typy
 - DNA – deoxyribonukleová kyselina
 - je v jádře buněk
 - tvoří geny (člověk cca 50 000 genů)
 - je to předloha (předpis) pro tvorbu bílkovin
 - společně s bílkovinou vytváří histony → histony se krotí a vytvářejí chromozomy
 - stavba
 - fosfát
 - sacharid je pentóza – deoxyribóza
 - báze (komplementární dvojice)
 - Adenin – A, **Tymin – T**
 - Guanin – G, Cytosin – C
 - tvoří dvojšroubovici
 - RNA – ribonukleová kyselina
 - rRNA – ribozomální, v ribozómech, účastní se proteosyntézy
 - tRNA – transferová = přenosová, přenáší aminokyseliny na ribozomy
 - mRNA – mediátorová = informační, přenáší informaci o pořadí aminokyselin
 - hnRNA – heterogenní jaderná, je v jádře, z ní vzniká mRNA
 - stavba
 - fosfát
 - sacharid je pentóza – ribóza
 - báze
 - Adenin – A, **Uracil – U**
 - Guanin – G, Cytosin – C
 - je jednovláknová
- funkce
 - DNA je uložena v jádře, nese genetickou informaci (podle ní se tvoří bílkoviny)
 - před dělením jádra buňky se DNA zdvojnásobí = replikace DNA
 - zdvojení DNA
 - DNA se rozplete, ke každému řetězci se tvoří komplementární vlákno (A – T, G – C)
 - každá nová DNA má 1 vlákno původní a 1 vlákno nové
 - probíhá v syntetické části buněčného cyklu
 - DNA neumí opustit jádro
 - DNA se přepíše v jádře na mRNA = transkripce
 - částečné rozpletení DNA
 - vytvoření komplementárních bází (A – U, T – A, G – C, C – G)
 - posttranskripční úprava
 - některé úseky nenesou genetickou informaci = introny, musí být po transkripci vystřiženy
 - zbytek = exony se spojí
 - sestřih (splicing) = pre-mRNA
 - tento mechanismus má za následek, že z jednoho genu u eukaryot může vzniknout více různých proteinů
 - zvyšuje se tedy bohatost eukaryotického proteomu
 - mRNA opustí jádro a připojí se na ribozom
 - ribozomy jsou tvořeny rRNA, na kterých probíhá proteosyntéza = translace
 - jednotlivé aminokyseliny nosí tRNA, ty se spojují a vytvoří peptid → polypeptid = protein

- translace = překlad
 - mRNA → bílkovina
 - probíhá na ribozomech
 - 3 bázím odpovídá 1 aminokyselina
 - pořadí aminokyselin určuje primární strukturu bílkoviny
 - účastní se jí mRNA, rRNA, tRNA
- genetický kód
 - univerzální = pro všechny organismy stejný
 - trojice ze čtyř bází → 64 variant
 - degenerovaný – jedné aminokyselině odpovídá více trojic (celkem vzniká 64 kombinací, které kódují 20 aminokyselin)
 - methionin (AUG) – počátek proteosyntézy
 - 3 trojice bází (UAA, UAG, UGA) – stop, konec proteosyntézy
 - čtení probíhá od začátku mRNA, čte se vždy trojice, postupuje se po jednom, dokud se nedojde k AUG, poté po trojicích
 - u testu dostaneme tabulku trojic bází do ruky
- mimojaderný genom
 - nese doplňkové informace
 - nejčastěji pro funkci organel, ve kterých se nacházejí
 - případně alternativní funkce, významné za určitých podmínek
 - mitochondriální DNA (mtDNA či chondriom)
 - nejčastěji kruhovitá, u všech eukaryot; neobsahuje introny
 - odvozena od bakteriální; kóduje bílkoviny mitochondrie
 - při dědění dochází k tzv. maternální dědičnosti (pouze od matky – mitochondriální Eva)
 - doklad evoluce; migrace národů
 - DNA plastidů (pDNA) – pozůstatek DNA sinic; kruhovitá; informace o bílkovinách v plastidech
 - DNA plazmidů
 - malá kruhová molekula DNA schopná replikace
 - vyskytuje se v cytoplazmě bakterií
 - umožňuje vázání vzdušného dusíku, nese geny pro rezistenci proti antibiotikům, geny pro schopnost usmrctvat jiné bakterie
- mutace
 - změny genetické informace vyvolané působením tzv. mutagenních faktorů = mutagenů
 - dělení mutací
 - podle vzniku – spontánní, indukované
 - podle rozsahu – genové (bodové), chromozomové, genomové
 - podle typu zasažené buňky
 - gametické – zasahují gamety, přenášejí se na potomstvo
 - somatické – zasahují tkáň a orgány, do potomstva se nepřenášejí
 - podle vlivu na životaschopnost organismu
 - vitální = vedou ke změně genotypu v příznivém smyslu, u prokaryotních organismů nebo u rostlin (selekční výhody)
 - letální = smrtící (některé kombinace alel mají letální efekt, někdy homozygotně recesivní nebo homozygotně dominantní sestava)
 - např. žlutá barva srsti myši je vázána na dominantní alelu, ale v homozygotní kombinaci je letální → pleiotropie = vliv na vlastnost a životaschopnost (neexistuje živá žlutá myš)

- mutageny
 - faktory vyvolávající mutace, jde o nežádoucí produkty vnějšího prostředí, které mohou poškodit genetickou informaci, kancerogeny – vznik rakovinových bujení, teratogeny – poškozují plod
 - fyzikální
 - UV záření – zdrojem je Slunce, nebezpečné je zejména vzhledem ke slábnoucí ozonové vrstvě
 - ionizující záření, radioaktivní nebo RTG záření – může způsobovat chromozomové zlomy
 - chemické
 - aromatické uhlovodíky – v tabákovém kouři a produktech spalování
 - barviva – např. akridinová barviva
 - organická rozpouštědla
 - součásti plastů (PCB), hnojiv, herbicidů, insekticidů (DDT) i léčiv
 - bojové látky – např. yperit
 - biologické
 - viry – některé viry (retroviry) mohou porušit sekvenci některého strukturního genu nebo jeho regulační oblasti, promotor aj.
- rozdělení mutací podle rozsahu
 - genové – změna v rámci genu, probíhají na molekulární úrovni, probíhají na úrovni vlákna DNA
 - adice (inzerce) = zařazení jednoho nebo více nadbytečných nukleotidových párů (dojde k posunu čtecího rámce nebo k předčasnému ukončení proteosyntézy vznikem terminačního kodonu)
ACUGUCCA → ACUG**G**UCCA
 - delece = ztráta jednoho nebo více nukleotidů původní sekvence, účinek je podobný jako u adicí
ACU**G**UCCA → ACU**U**CCA
 - substituce – náhrada báze původní sekvence bází jinou
ACUG**U**CCA → ACUG**G**CCA
 - chromozomové mutace = aberace – změny počtu nebo struktury chromozomu
 - změny struktury
 - duplikace – znásobení úseku jednoho chromozomu, například při nerovnoměrném crossing-overu
 - delece – část chromozomu chybí, chybět může konec raménka (terminální delece) nebo střední část některého z ramének chromozomu (intersticiální delece)
 - inverse – dochází k vyštěpení části chromozomu, jejímu převrácení a následnému napojení, například inverse na chromozomu s původní sekvencí ABCDEFGH by byla sekvence ABFEDCGH
 - numerické změny chromozomů
 - jsou způsobeny poruchou rozestupu chromozomů (nondisjunkcí) při dělení buňky
 - standardně je každý chromozom v buňce přítomen ve dvou kopiích – disomie
 - odchylky od tohoto stavu se nazývají aneuploidie
 - pokud je přítomen pouze jeden chromozom – monosomie, pokud je přítomen ve třech kopiích, pak trisomie atd.
 - vznikají syndromy – Downův syndrom (trisomie 21. chromozomu), Edwardsův syndrom (trisomie 18. chromozomu), Turnerův syndrom (monosomie chromozomu X)

- genomové
 - dochází ke změně samotného genomu, většinou jde o znásobení celé chromozomové sady
 - znásobení chromozómové sady = polyploidie – 3n, 4n (triploidní, tetraploidní, ...)
 - u savců neslučitelné se životem
 - u rostlin může být polyploidie součástí rozmnožovacího cyklu, šlechtěné obilniny bývají polyploidní
 - červené krvinky – bezjaderné = nuliploidie
- mozaicismus
 - nondisjunkce (neoddělení) chromozomů může nastat i během mitózy ve vyvíjejícím se organismu (na somatické úrovni)
 - takový jedinec je potom tvořen několika (2, případně ale i více) liniemi buněk, z nichž každá linie vykazuje jiný karyotyp
- chimerismus
 - jedinec je tvořen dvěma liniemi buněk, které vznikly ze dvou různých zygot, které následně splynuly v jednoho jedince
 - příklady – srostlá dvojčata, jedinec s transplantovaným orgánem
- význam mutací
 - negativní
 - poškozují organismus, neslučitelné se životem (smrt, potrat)
 - karcinogeny – způsobují nádorová bujení
 - teratogeny – znetvoření plodu
 - pozitivní
 - způsobují evoluci druhu (vznik nových druhů)
 - genové inženýrství, transgenní rostliny

Příklady

- Máte zadaný úsek vlákna DNA. Dopište k zadanému vláknu komplementární vlákno, aby se obnovila dvoušroubovice – CATTGAGTGA. Jak se tento děj nazvá?
GTAAGTCACT; replikace
- Úsek DNA má sled nukleotidů CGCCGCTCATAACG, proveďte transkripci a uveďte, co vzniká.
GCGGCGAGUAUUGC; mRNA
- Vytvořte primární strukturu bílkoviny, jestliže pořadí bází mRNA je: CU AUG CCG GGA UGA CGU
metionin, prolin, glycin, stop
- Máte zadaný úsek vlákna DNA: CATTACAGTGGATATACT
 - Vytvořte podle něj bílkovinu.
CATTACAGTGGATATACT (DNA)
GUAAUGUCACCUAUAUGA (mRNA)
GUA AUG UCA CCU AUA UGA
metionin, serin, prolin, izoleucin, stop
 - Jaká bílkovina se vytvoří, jestliže vyměním 15. bázi v DNA za A?
CATTACAGTGGATAAACT (DNA)
GUAAUGUCACCUAUUUGA (mRNA)
GUA AUG UCA CCU AUU UGA
metionin, serin, prolin, **izoleucin**, stop
(stejná bílkovina – žádná změna)

- Jaká bílkovina se vytvoří, jestliže vyměníme 5. bázi v DNA za C?
 CATTCCAGTGGATATACT (DNA)
 GUAAGGUCACCUAUAUGA (mRNA)
 GUA**AGG**UCACCUAU AUG A
 bílkovina se nevytvoří (vzniká pouze metionin – bílkovina je řetězec aminokyselin, tady však řetězec není, pouze jeho začátek)
- Jaká bílkovina se vytvoří, jestliže za 7. bázi v DNA dojde k adici GCAA?
 CATTACAG**CAAG**TGGATATACT (DNA)
 GUAAUGUC**GUUC**ACCUAUAUGA (mRNA)
 GUA AUG **UCG UUC** ACC UAU AUG A
 metionin, serin, fenylalanin, treonin, tyrosin, metionin – není ukončený řetězec, bílkovina se nevytvoří
- Jaká bílkovina se vytvoří, jestliže za 6. bázi v DNA dojde k delecii 3 nukleotidů?
 CATTAC.GGATATACT (DNA – bez AGT)
 GUAAUG.CCUAUAUGA (mRNA)
 GUA AUG . CCU AUA UGA
 metionin, prolin, izoleucin, stop (odstranil se serin)

Využití genetiky

- klinická genetiky
 - zabývá se molekulárně genetickými vyšetřeními
 - způsoby
 - odběr krve – karyotyp
 - genealogické stromy
 - prenatální screening – odběr plodové vody (amniocentéza), buněk placenty (biopsie choria), ultrazvuk
 - zkoumá genetické choroby, chromozomové aberace, vrozené vývojové vady
 - odvětví – genetické poradenství, etika a genetiky, onkogenetiky
 - př. srpkovité anemie, daltonismus, polydaktylie, cystická fibróza → tyto nemoci se mohou odhalit
- archeologie
 - stanovení příbuznosti
 - pravěké migrace či autochtonní změny (bez výraznějšího cizího etnického vlivu, a to následkem změny demografických, environmentálních či sociálních faktorů či jejich kombinace) – autochtonní = žijící v místě vzniku
 - molekulární patologie (zdravotní stav pravěkých populací)
 - původ člověka současného
 - genetická diverzita lidí a lidoopů
- antropologie

- forenzní genetika
 - zabývá se stanovením příbuznosti, identifikací jednotlivce
 - porovnáváním stop biologického původu ve smyslu: stopa-podezřelý, stopa-oběť, a to na základě porovnání profilů specifických úseků v molekule DNA
 - určení otcovství neboli paternitní testování jak se znaleckým posudkem, tak bez znaleckého posudku
 - právně složité pro mateřství: „matkou dítěte je žena, která dítě porodila“
 - pro odběr biologického materiálu a následné testování je nutný souhlas všech zúčastněných osob, případně jejich zákonných zástupců
 - je možné použít i biologický materiál případných prarodičů dětí, jejichž biologický otec (matka) se hledá
 - stanovují příbuzenství u zesnulých osob, je-li k dispozici jejich biologický materiál odebraný v příslušných zdravotnických zařízeních
- genové inženýrství
 - je přímý zásah člověka do genomu organismus pomocí moderních DNA technologií
 - zahrnuje zavádění cizích genů do daného organismu
 - vzniká tak geneticky modifikovaná organismus (první živočich byla myš)
 - využívá se např. v biotechnologiích a v lékařství
 - v bakteriích jsou vytvářeny např. inzulin nebo lidský růstový hormon
- šlechtitelství – transgenní organismy
 - jsou takové, jejichž genetická informace byla pozměněna zásahem z vnějšího prostředí = byly dodány geny jiného druhu
 - typy
 - rostliny produkující insekticidní látky – Bt plodiny (díky genu z bakterií produkují látku, která je pro hmyz smrtelná)
 - rostliny odolné vůči herbicidům
 - organismy produkující speciální látky – hormony
 - organismy se zvýšenou užitnou hodnotou a odolností (do DNA je vnesen gen pro hromadění bílkovin)
 - okrasné organismy
- klonování
 - je vytváření nového jedince geneticky identického (shodného) s předlohou
 - tyto dva jedinci se poté označují jako klony
 - v přírodě běžné – vegetativní (nepohlavní) rozmnožování
 - umělé – v přírodě běžně neprobíhá, důležité v zemědělství a v oblasti biotechnologií (u savců komplikované)
 - klonování savců – časově náročné, nepříliš úspěšné, mnohdy řada vývojových vad
 - terapeutické klonování – klonování kmenových buněk