

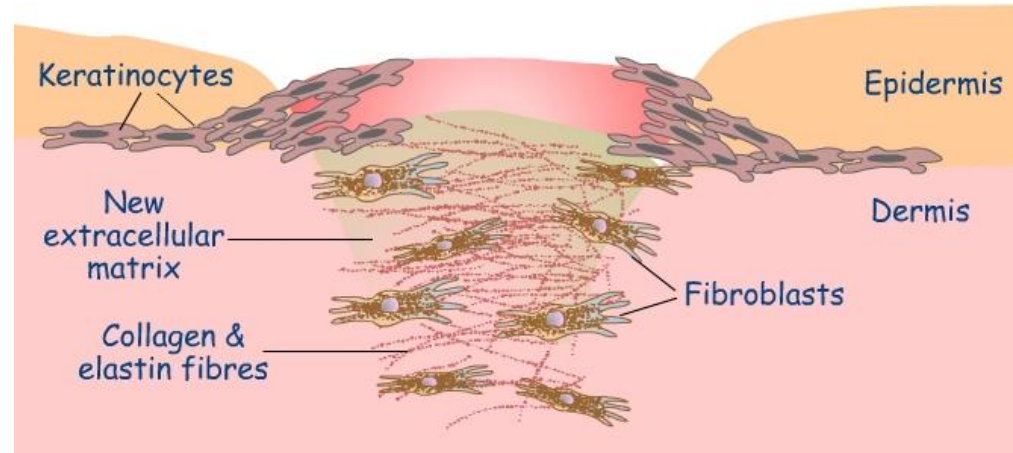
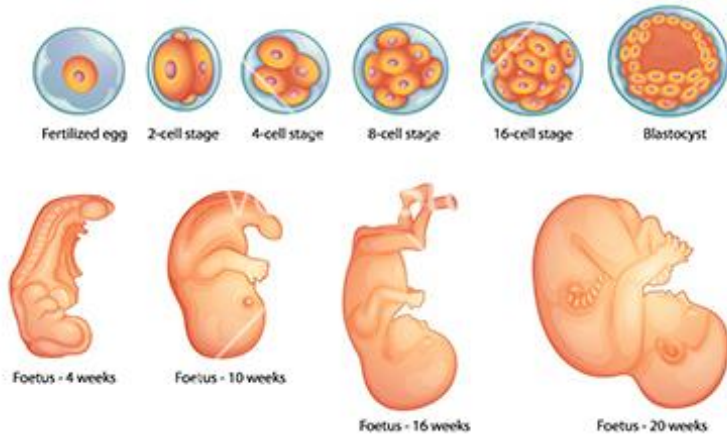
Mei6za semin6r

Kateřina Vopěnkov6

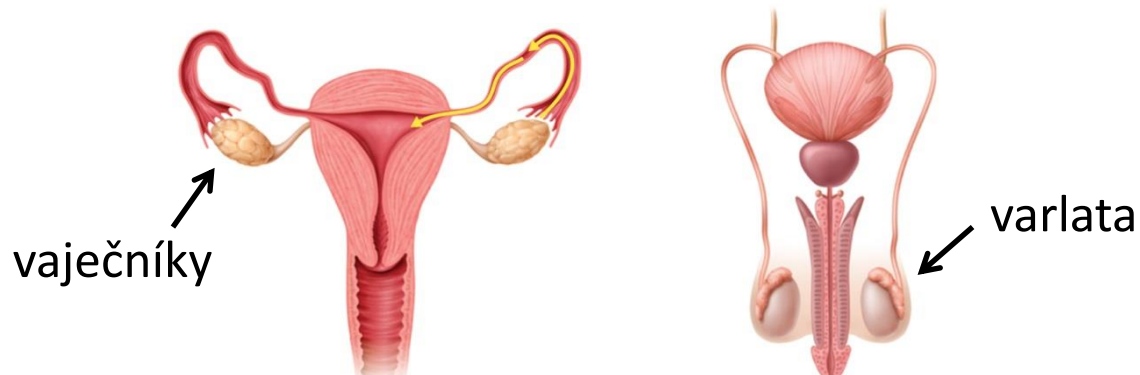
vopenkova@med.muni.cz

Účel mitózy a meiózy

- **mitóza** probíhá, když tkáň obsahující daný typ buněk zaznamená signál k buněčnému dělení – **růst** nebo **regenerace** tkáně



- **meióza** je řízena hormonálně, a slouží k tvorbě **gamet** ve vaječnicích žen a varlatech u mužů – pro **reprodukcii**



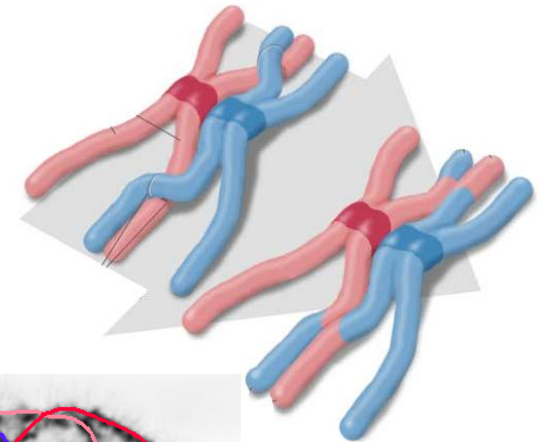
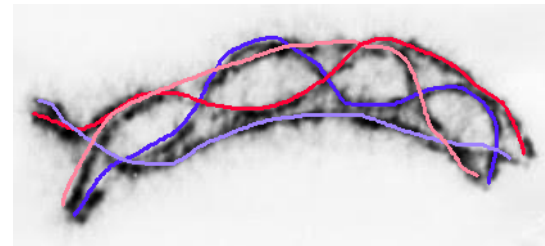
Princip meiózy

Jak se meióza liší od mitózy?

- meióza vede k tvorbě haploidních buněk – nemůže se opakovat
- dvě po sobě jdoucí buněčná dělení, vedoucí k separaci:
 - 1) homologních chromozomů
 - 2) sesterských chromatid

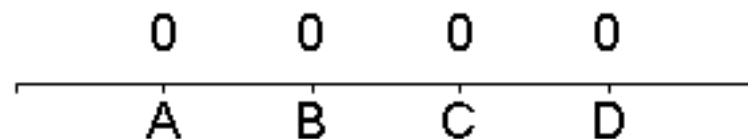
Jsou separované sesterské chromatidy identické?

už ne – kvůli **crossing-overu**, ke kterému dochází při prvním meiotickém dělení (výměna částí DNA mezi dvěma homologními chromozomy)



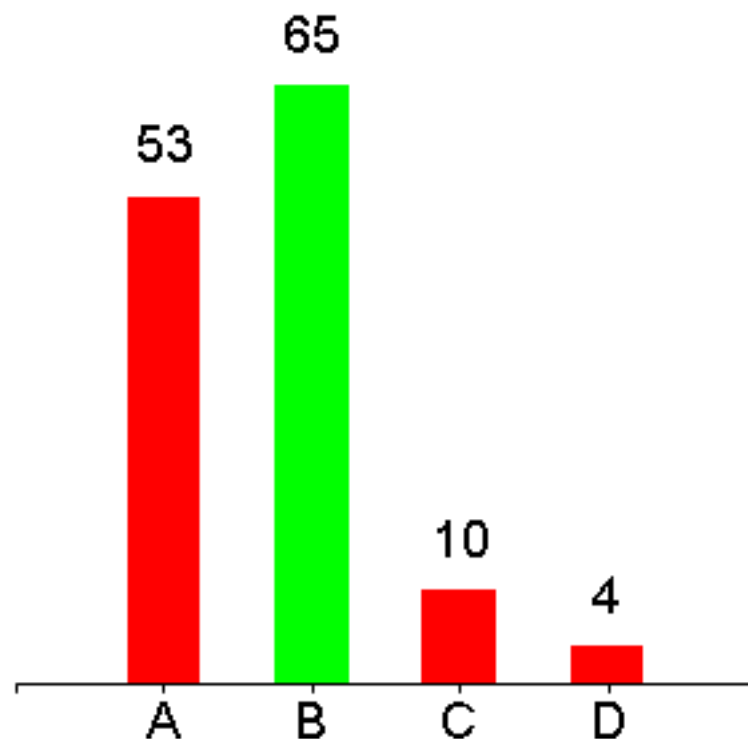
Homologní rekombinace vedoucí ke crossing-overu:

- A. způsobuje genetickou variabilitu gamet (bez crossing-overu by gamety byly geneticky identické)
- B. je spouštěna v zárodečných buňkách a slouží k nalezení a navázání dvou chromozomů stejného páru
- C. probíhá po spojení spermie a vajíčka v zygotě mezi homologními chromozomy pocházejícími od otce a od matky
- D. probíhá při meióze I u mužů, a při meióze II u žen



Homologní rekombinace vedoucí ke crossing-overu:

- A. způsobuje genetickou variabilitu gamet (bez crossing-overu by gamety byly geneticky identické)
- ✓ B. je spouštěna v zárodečných buňkách a slouží k nalezení a navázání dvou chromozomů stejného páru
- C. probíhá po spojení spermie a vajíčka v zygotě mezi homologními chromozomy pocházejícími od otce a od matky
- D. probíhá při meióze I u mužů, a při meióze II u žen



Průběh klíčových procesů v meióze a vznik genetické variability gamet

1) Replikace DNA

- vytvoří 2 identické molekuly DNA (poloviny chromozomu) – sesterské chromatidy

2) Párování chromozomů

- každý chromozom se páruje s druhým chromozomem stejného páru (stejně geny – párování homologní rekombinací – **crossing-over**)
- ale mohou obsahovat různé alely (varianty) obsažených genů

3) **Oddělení dvou chromozomů každého páru**

- do 2 geneticky odlišných buněk

ZDE VZNIKÁ VARIABILITA GAMET

4) Oddělení dvou polovin (chromatid) každého chromozomu

- vznik 4 buněk – gamet

Vznik genetické variability v gametách – crossing-over

Homologní chromozomy si během **profáze I** při párování mohou vyměnit část genetického materiálu procesem homologní rekombinace mezi **homologními chromozomy** (chromozomy stejného páru) – obsahují stejné geny ve stejném pořadí, ale mohou nést jejich odlišné varianty (alely)

Výsledkem crossing-overu může být **nová kombinace alel** na chromozomu

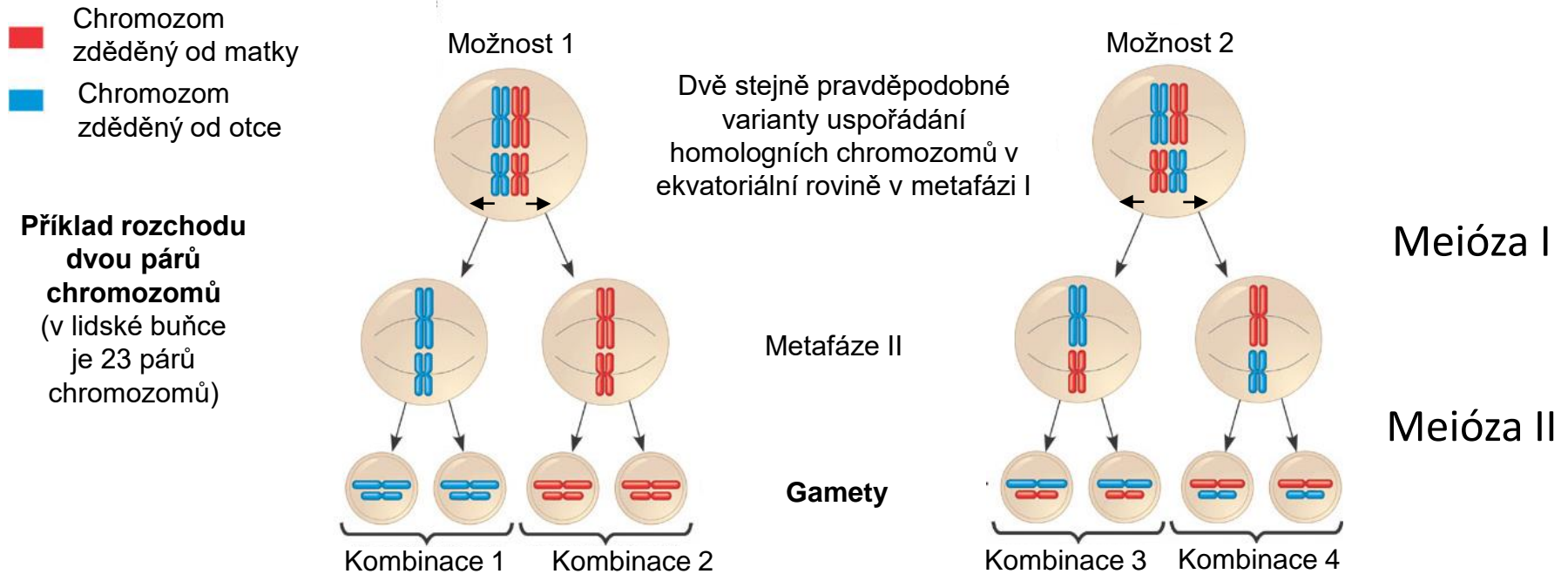
Crossing-over může proběhnout mezi homologními chromozomy na jednom místě, nebo na více místech zároveň (příklad ukazuje jednoduchý crossing-over)



A – zdravý gen pro hemoglobin
a – mutovaný gen pro hemoglobin
(v homozygotním stavu vede k srpkovité anémii)

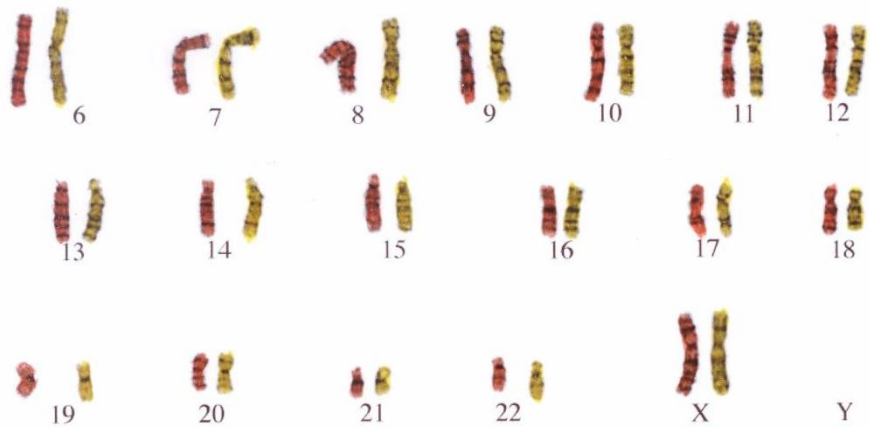
b – zdravý gen pro kolagen
B – mutovaný gen pro kolagen
(zodpovědný za onemocnění *Osteogenesis imperfecta*)

Vznik genetické variability v gametách – segregace celých homologních chromozomů v meióze I

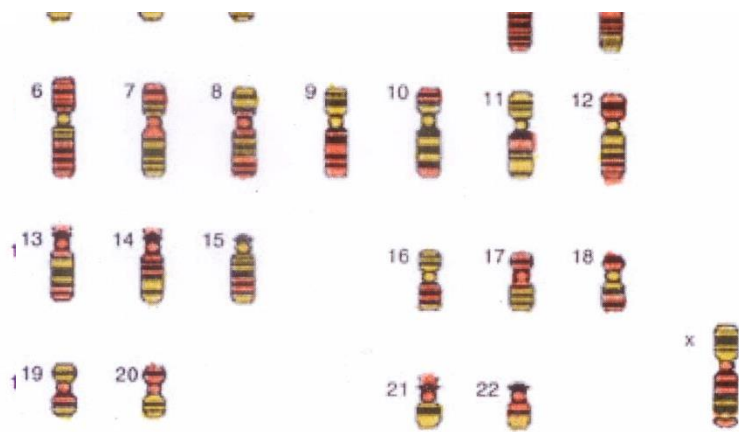


Homologní chromozomy (které obsahují geny pro stejné proteiny nebo RNA, ale mohou to být jejich různé varianty – alely) se v anafázi meiózy I **náhodně rozcházejí** do dvou dceřiných buněk

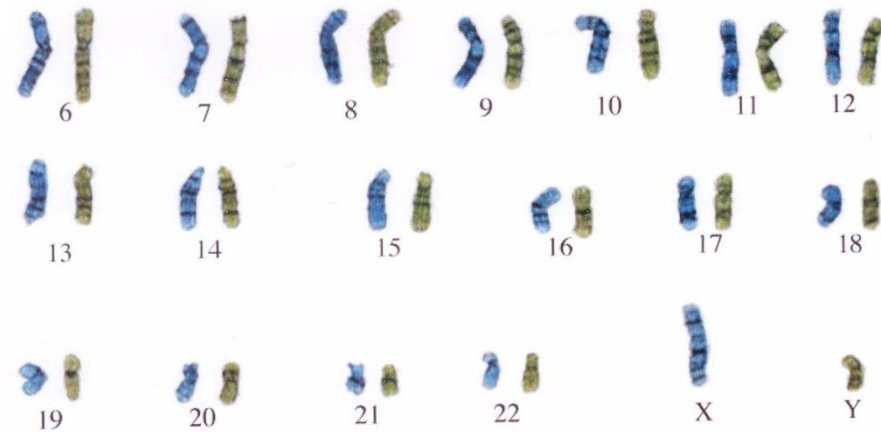
V zárodečné buňce je před začátkem meiózy 23 párů chromozomů, a každý z těchto párů má 2 možnosti, jak se rozejít do dceřiných buněk → dohromady **2²³ možností**, jak se chromozomy jednoho člověka mohou nakombinovat do gamet



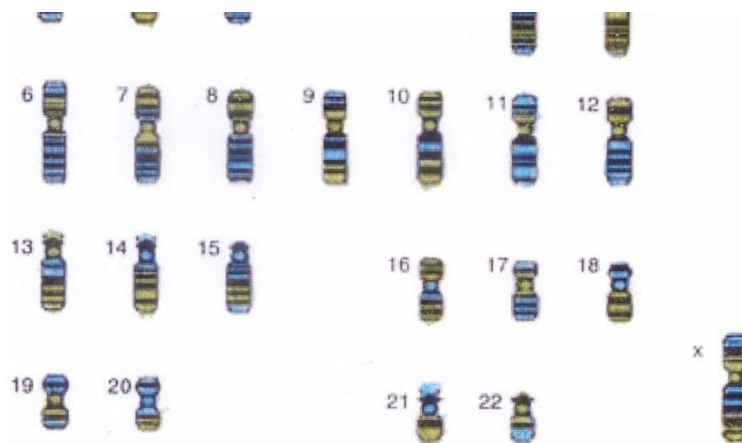
karyotyp ženy



chromozomy vajíčka této ženy
(efekt crossing-overu)



karyotyp muže



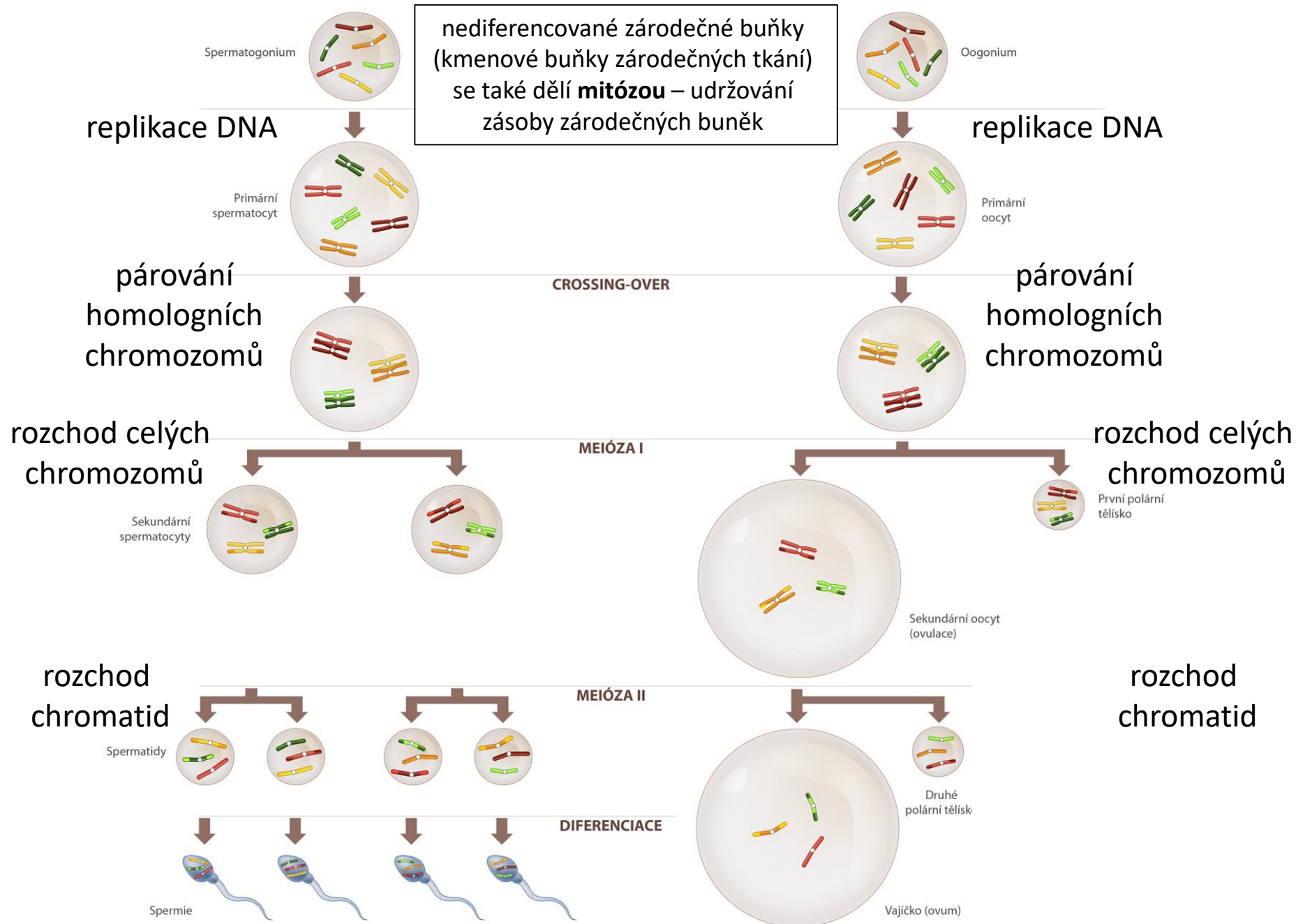
chromozomy spermie tohoto muže
(efekt crossing-overu)



embryo

Mužská zárodečná buňka

Ženská zárodečná buňka



Jak se při párování v meióze poznají homologní chromozomy, když mají téměř vždy odlišné alely genů?

Varianta 1 (obvykle asociovaná s hnědou barvou očí):

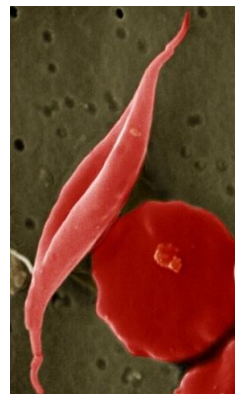
... AGA GAG ACG GTG TCC ATC AGC ATC CGG GCC T...

Varianta 2 (obvykle asociovaná s modrou barvou očí):

... AGA GAG ACG GTG TCC ATC AGC ATC **TGG** GCC T...

Alely genu *OCA2* pro iontový kanál upravující pH v melanozomech

V příkladech jsou vždy uvedené pouze úseky genů – celé geny mají stovky až tisíce (někdy desetitisíce) nukleotidů



CAA GTA AAC ATA GGA CTT CTT
CAA GTA AAC ATA GGA **CAT** CTT

Srpkovitá anémie – substituce **1 nukleotidu** oproti zdravé variantě



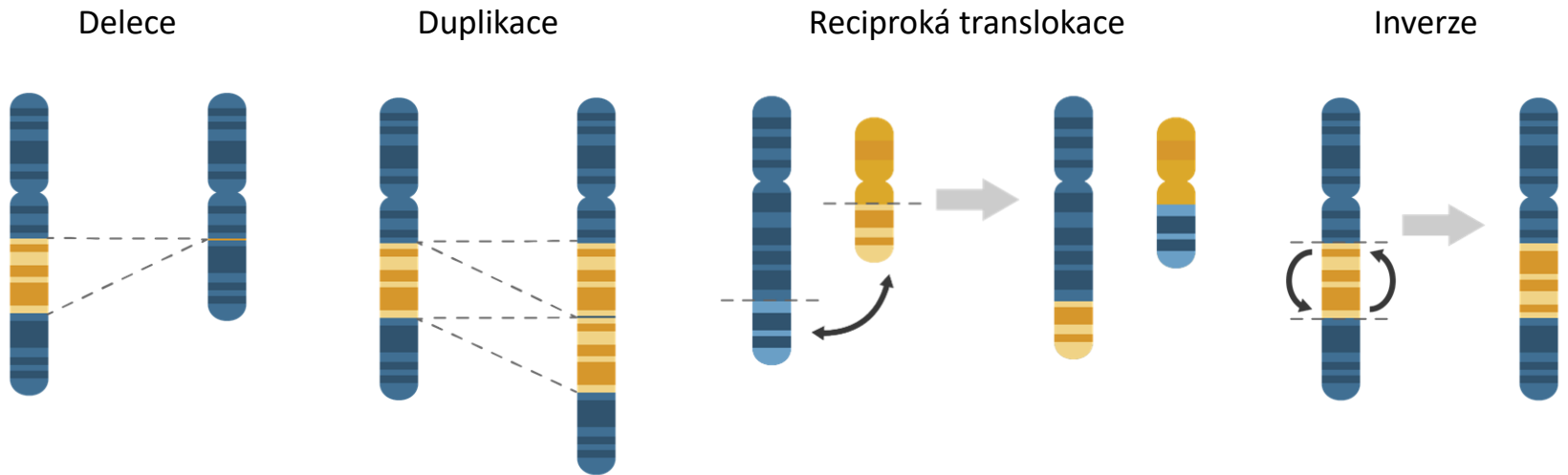
Tay-Sachsova choroba – u velké části pacientů inzerce **4 nukleotidů** oproti standardní variantě genu

Rozdíl mezi dvěma variantami (alelami) stejného genu vzniká obvykle replikační chybou nebo působením mutagenu (pokud je v zárodečných buňkách, může se přenést do další generace dědičností) – rozdíly bývají v naprosté většině **malé** → v rámci sekvenční homologie nukleotidů celého chromozomu **zanedbatelné**

(±0,1%)

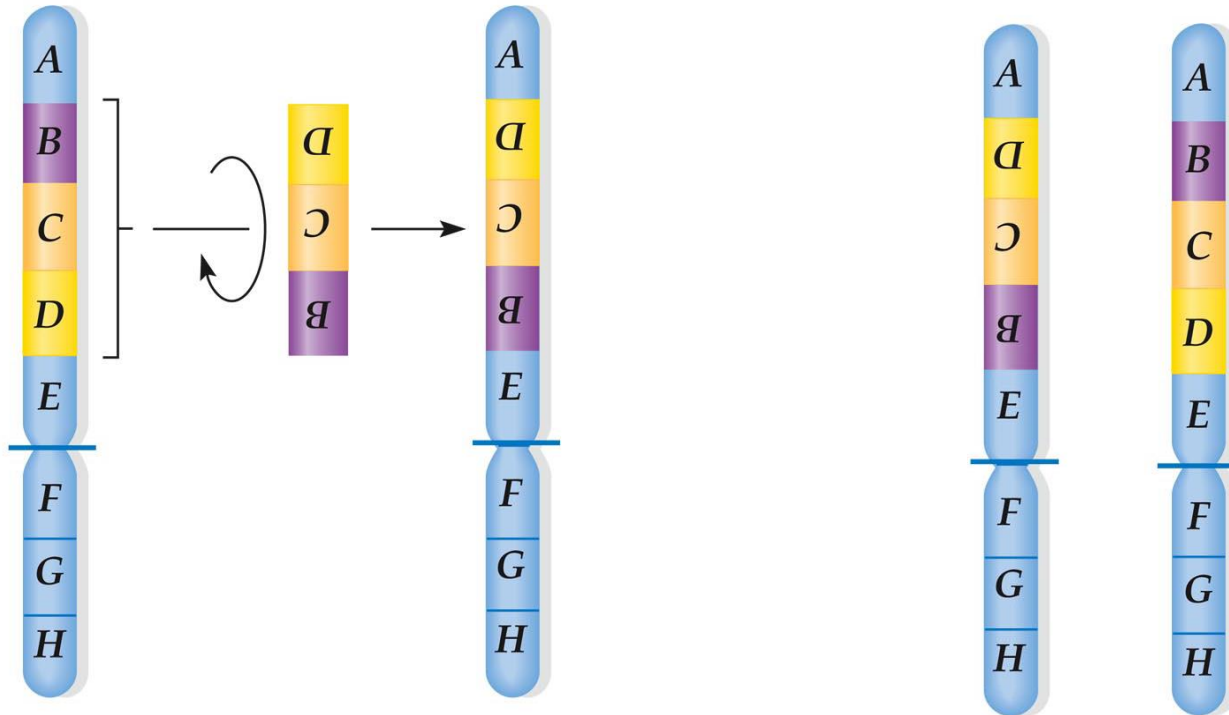
Meióza a strukturní aberace chromozomů

Jak mohou změny ve struktuře chromozomů ovlivnit meiózu?



- tyto dva chromozomy nemusí být v profázi I rozpoznány jako homologní (párové) a pacient může tvořit **aberantní nebo žádné gamety**

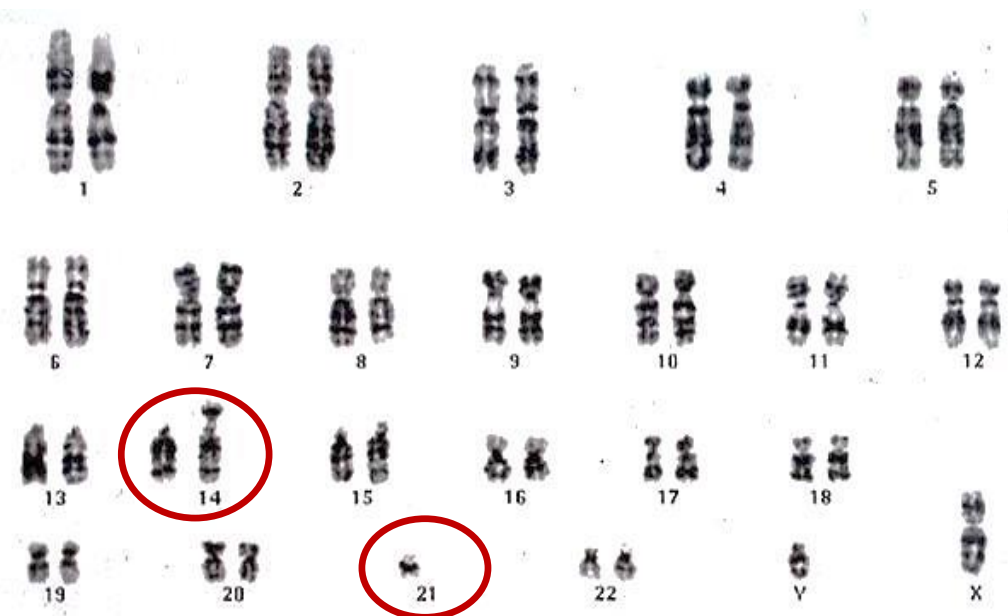
Chromozomové inverze jako příčina neplodnosti



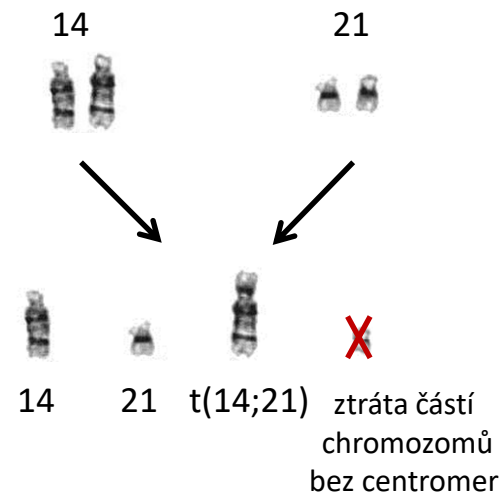
Copyright © 2006 Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

takové dva chromozomy jednoho páru nejsou rozpoznány homologní rekombinací v profázi I meiózy – tvorba **aberantních gamet**, nebo zastavení meiózy v kontrolním bodě a nedokončení tvorby gamet – **neplodnost**

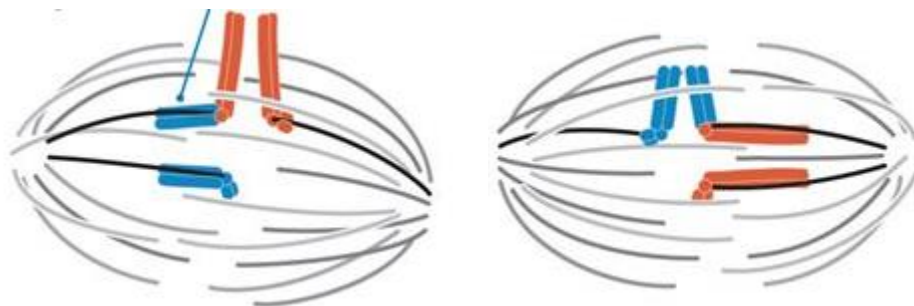
Translokace jako příčina tvorby abnormálních gamet



Robertsonovská translokace



narušené párování chromozomů při meióze



→ nesprávné rozdělení chromozomů do gamet

Více o gametách u pacientů s aneuploidiemi a translokacemi
ve cvičení č. 10 – Lidský karyotyp

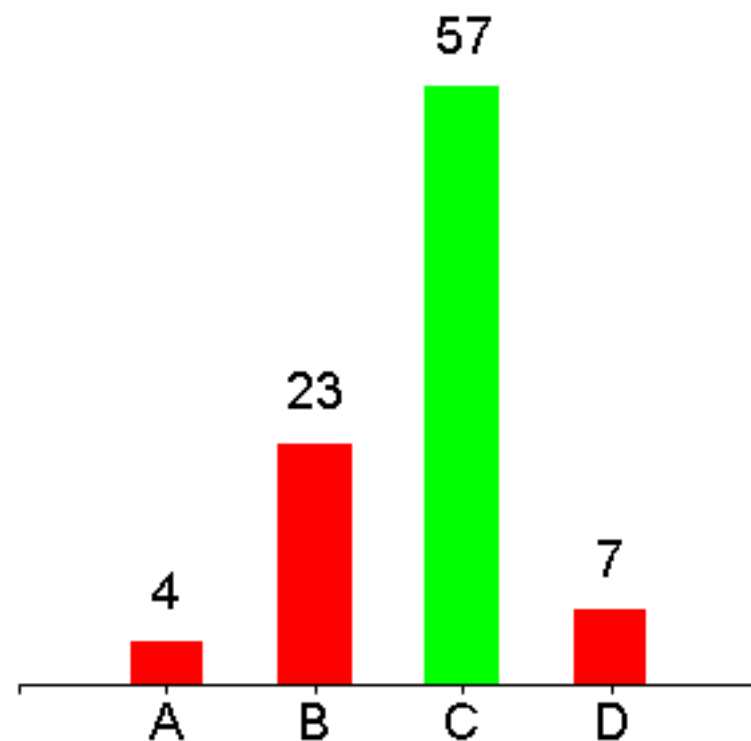
Tvorba aberantních gamet může vést
k **vývojovým vadám** u potomků,
opakovaným spontánním **potratům**, nebo **neplodnosti**

Vyberte správná tvrzení týkající se meiózy:

- A. Celý proces meiózy trvá u žen 1 měsíc
- B. Produkce gamet trvá u mužů 2-3 dny
- C. Ženské gamety jsou náchylnější k non-disjunkcím ve srovnání s mužskými
- D. Většina pacientů s Downovým syndromem zdědí tuto aneuploidii po svých rodičích, kteří mají také aneuploidii v somatických buňkách

Vyberte správná tvrzení týkající se meiózy:

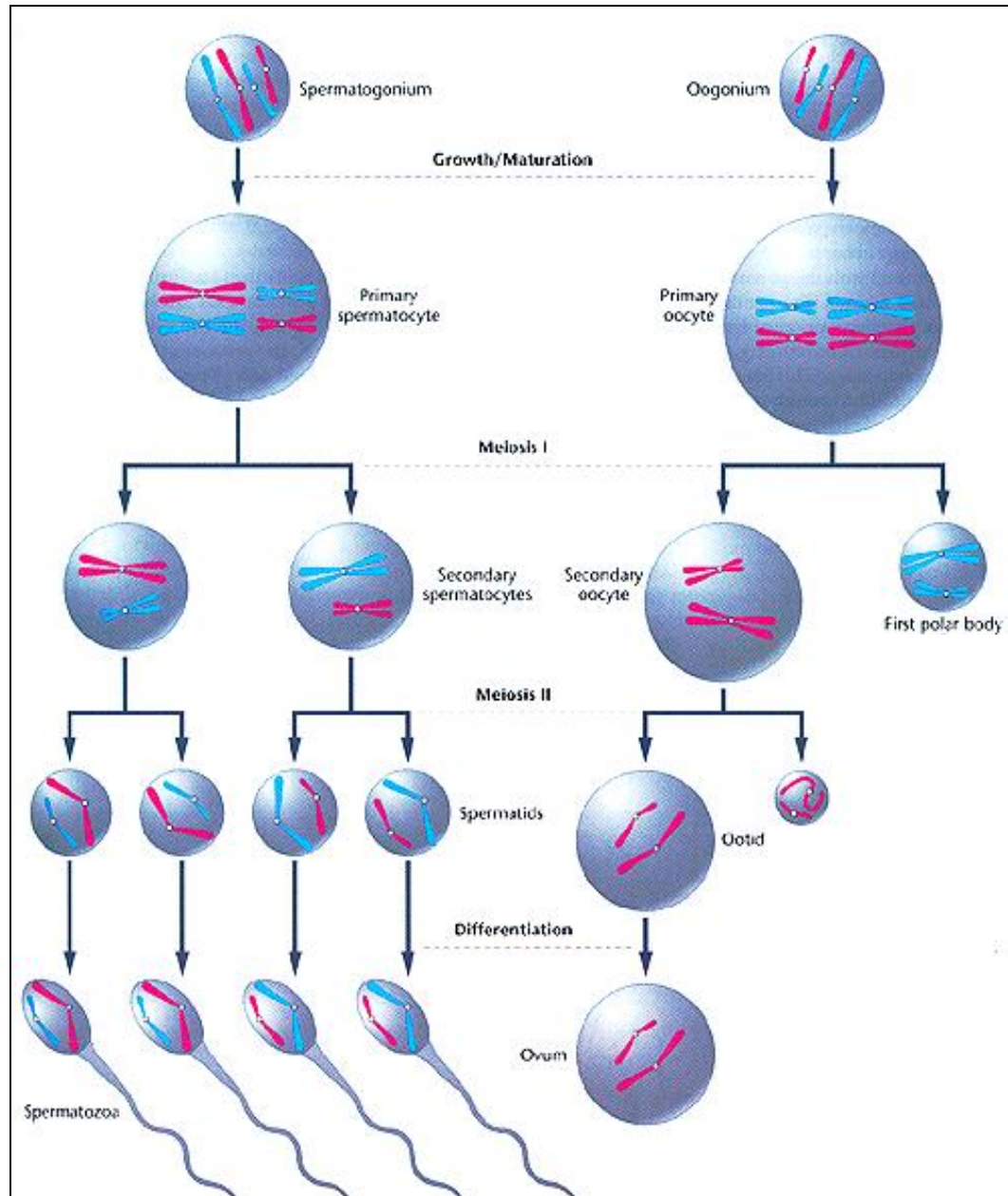
- A. Celý proces meiózy trvá u žen 1 měsíc
- B. Produkce gamet trvá u mužů 2-3 dny
- ✓ C. Ženské gamety jsou náchylnější k non-disjunkcím ve srovnání s mužskými
- D. Většina pacientů s Downovým syndromem zdědí tuto aneuploidii po svých rodičích, kteří mají také aneuploidii v somatických buňkách



Gametogeneze

MUŽI

74 dní



ŽENY

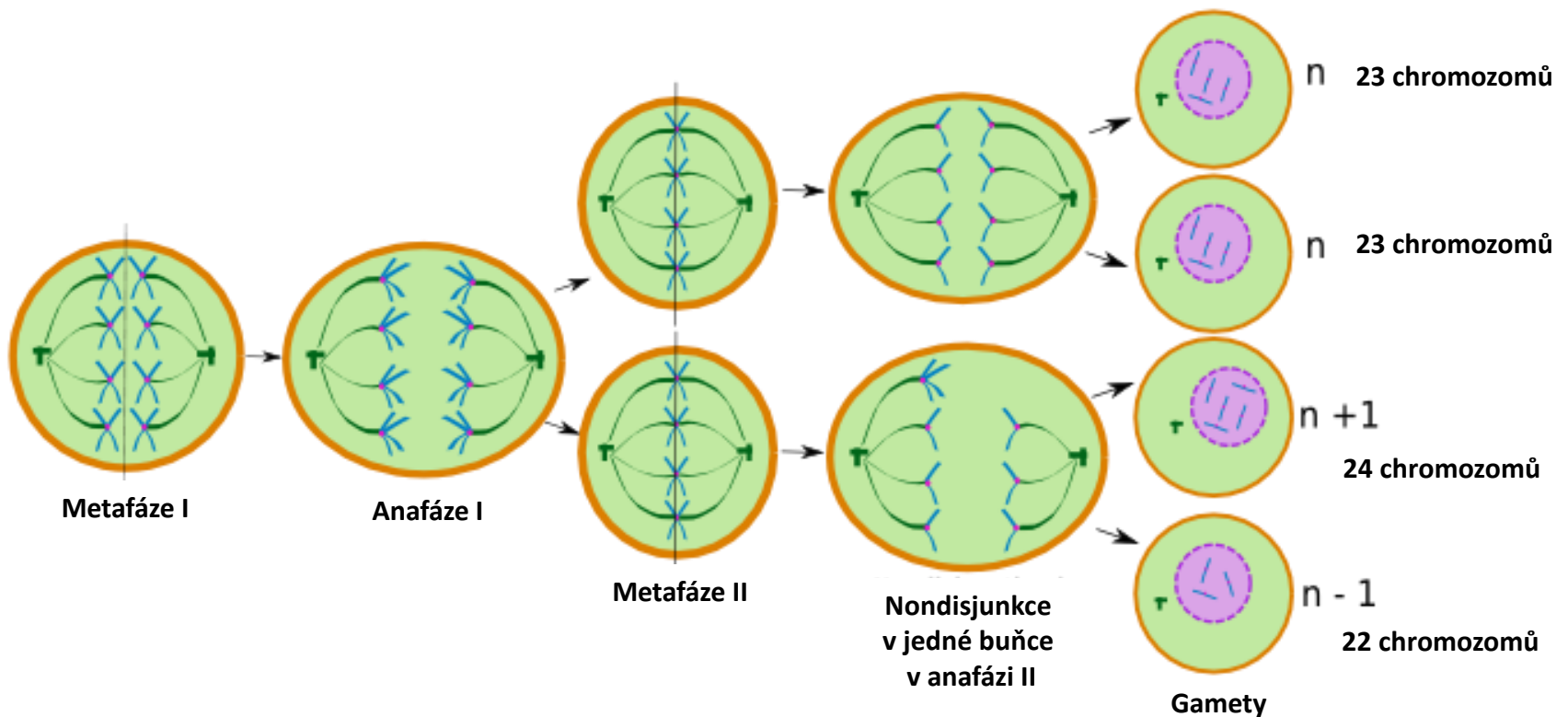
...začíná u embrya a je zastavena v **diplotene profáze I** až do puberty

...od puberty každý měsíc jedno vajíčko pokračuje do **metafáze II** (ovulace)

...celý proces je dokončen pouze v případě oplození vajíčka

Meiotické non-disjunkce

- **nerovnoměrné rozdělení chromozomů** nebo **chromatid** do nově vznikajících buněk v průběhu meiózy
- obvykle v důsledku **selhání kontrolního bodu** metafáze/anafáze v meióze



Numerické chromozomové aberace



Normální lidský karyotyp (muž)

Nejčastější numerické chromozomové aberace u člověka:

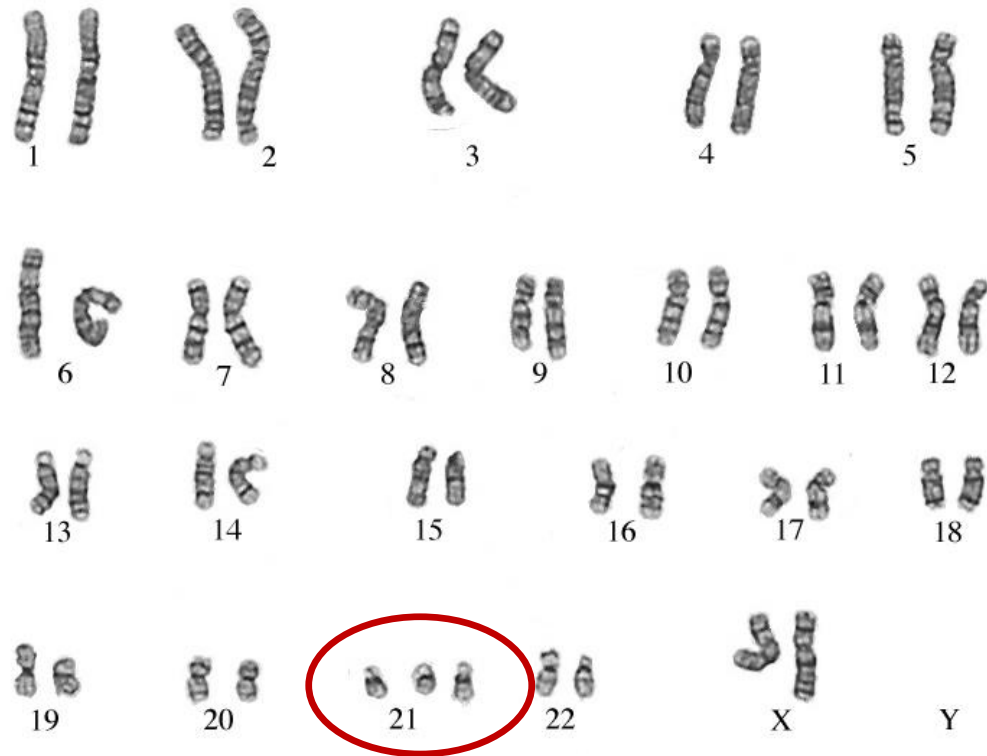
Trizomie – přebývající chromozom jednoho chromozomového páru (celkem 47 chromozomů v buňce)

Monozomie – chybějící chromozom jednoho chromozomového páru (celkem 45 chromozomů v buňce)

Triploidie – přebývající celá sada chromozomů (každý chromozom je v buňce třikrát místo v páru – celkem 69 chromozomů v buňce)

Meióza a numerické aberace chromozomů

Monozomie a trizomie způsobují vážné vývojové vady

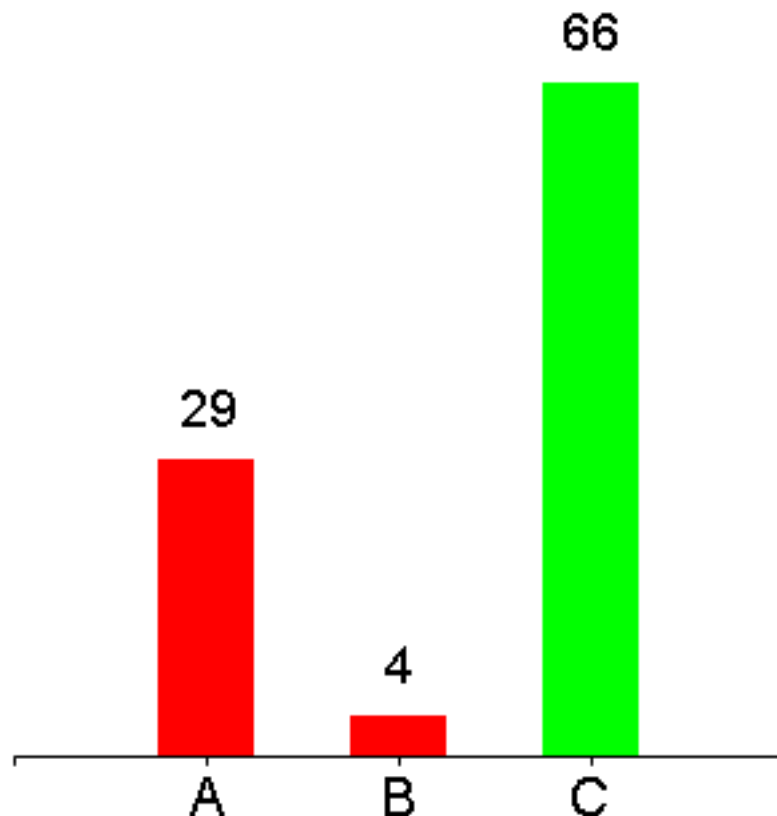


Proč chybějící nebo přebývající chromozomy způsobují vývojové vady?

- A. Lichý počet chromozomů v jádře každé buňky narušuje průběh mitózy, buňky se nemohou dělit a dochází tak k narušení vývoje orgánů
- B. Lichý počet chromozomů v jádře zárodečných buněk narušuje průběh meiózy a vznikají aberantní gamety – člověk s monozomií či trizomií je zdravý, ale má postižené potomky
- C. Vývojové vady jsou způsobeny nedostatečnou nebo nadbytečnou produkcí proteinů v buňkách

Proč chybějící nebo přebývající chromozomy způsobují vývojové vady?

- A. Lichý počet chromozomů v jádře každé buňky narušuje průběh mitózy, buňky se nemohou dělit a dochází tak k narušení vývoje orgánů
- B. Lichý počet chromozomů v jádře zárodečných buněk narušuje průběh meiózy a vznikají aberantní gamety – člověk s monozomií či trizomií je zdravý, ale má postižené potomky
- ✓ C. Vývojové vady jsou způsobeny nedostatečnou nebo nadbytečnou produkcí proteinů v buňkách



Downův syndrom

- trizomie chromozomu 21
 - 1 ze 700 až 800 živě narozených dětí
- poruchy **vývoje srdce**
- pomalejší **růst**, pomalejší **mentální vývoj**
- pomalejší motorický vývoj
 - slabší svalový tonus, potřeba fyzioterapie
- zvýšené riziko **leukemie**
- průměrná délka života s moderní léčbou je 60 let



<http://www.youtube.com/watch?v=bEVkbuooXo4>

Edwardsův syndrom

- trizomie chromozomu 18
 - 1 ze 6000 až 7000 živě narozených dětí (přes 50 % těhotenství končí spontánním potratem)
- **těžké vývojové poruchy**
 - vrozené malformace srdce, plic, trávicího a urogenitálního traktu
 - časté rozštěpy rtu nebo patra
- průměrná délka života v řádu měsíců (jen 5% dětí se dožívá 1 roku)

v češtině dokument Zachraňte Edwardse:

<https://www.youtube.com/watch?v=lwvwwRDQ56w>



Patauův syndrom

- trizomie chromozomu 13
 - 1 ze 10 000 a více živě narozených dětí
- velmi **těžké vývojové poruchy**
 - vrozené malformace srdce, centrální nervové soustavy, plic, urogenitálního traktu, polycystické ledviny
 - časté obličejové rozštěpy a polydaktylie
 - hluchota, poškození vývoje očí
- průměrná délka života v řádu týdnů (jen 5-10% dětí se dožívá 1 roku)



Proč se symptomy Downova, Edwardsova a Patauova syndromu liší?

Symptomy se odvíjí od toho, které **geny** (a tedy které **proteiny**) jsou v buňkách vyvíjejícího se embrya přítomné v nadměrném množství

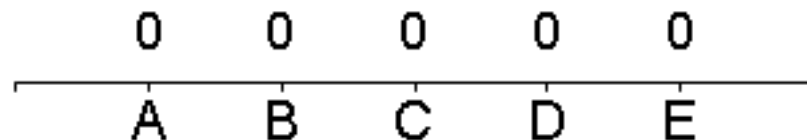
Vývojové vady obecně jsou obvykle spojené s narušením buněčné **signalizace**, v důsledku čehož dochází k narušení mnoha buněčných procesů – například **diferenciace** buněk nebo, buněčného **dělení**, atd.

- buňky například diferencují **předčasně nebo pozdě**, a proto diferencované (specializované) buňky určitého typu nevznikají ve správném množství
- nebo nedochází k jejich dělení ve správný čas
- mechanismus dělení může být narušený v důsledku nadbytku některého důležitého **regulačního proteinu**, může docházet k nesprávně orientovanému dělení (viz minulý seminář), atd.
- a další mechanismy narušení vývoje orgánů

Obecné **symptomy** syndromů způsobených numerickými chromozomovými aberacemi závisí na tom, které typy proteinů jsou ve zvýšené dávce – které **geny** jsou umístěny **na daném chromozomu** (chromozomovém páru)

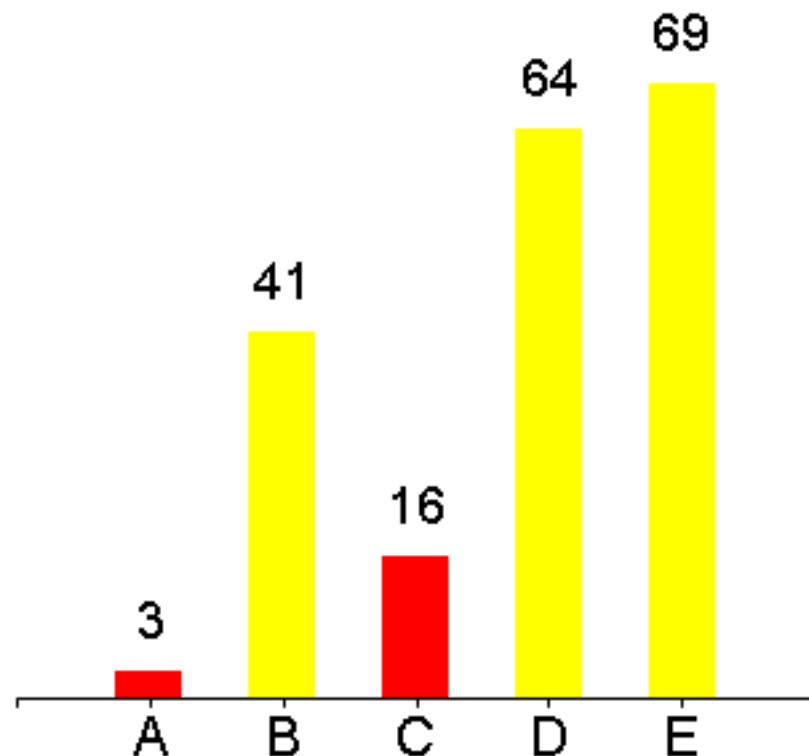
U kterých chromozomových párů trizomie **nezpůsobují** potraty?

- A. Trizomie chromozomu 1
- B. Trizomie chromozomu 13
- C. Trizomie chromozomu 15
- D. Trizomie chromozomu 21
- E. Trizomie chromozomu X

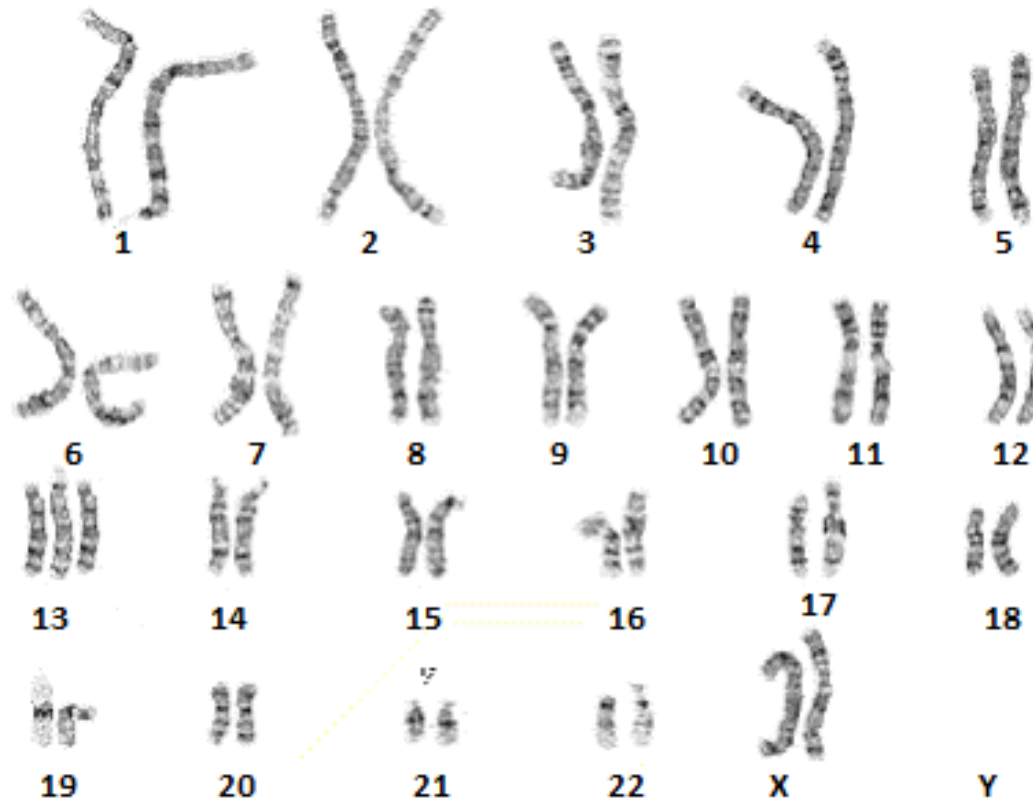


U kterých chromozomových párů trizomie **nezpůsobují** potraty?

- A. Trizomie chromozomu 1
- B. Trizomie chromozomu 13
- C. Trizomie chromozomu 15
- D. Trizomie chromozomu 21
- E. Trizomie chromozomu X



Trizomie



- čím **větší chromozom** přebývá, tím **více genů** je přítomných ve zvýšené dávce
 - příslušné funkce v organismu tím mohou být narušeny
 - ne všechny typy proteinů ale způsobí poruchy funkcí, když jsou ve 150% dávce

Klinický případ

Šestnáctiletá pacientka má výrazně podprůměrnou výšku, chlapeckou postavu a ještě u ní nenastoupila menstruace. Jaká vyšetření navrhuje?

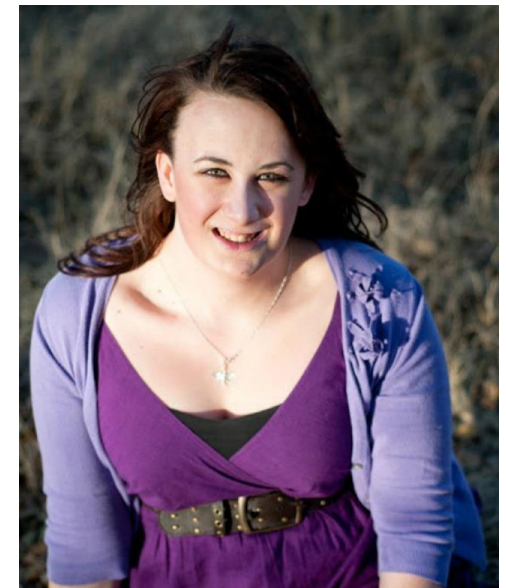
Šestnáctiletá pacientka má výrazně podprůměrnou výšku, chlapeckou postavu a ještě u ní nenastoupila menstruace. Jaká vyšetření navrhujete?



- jeden chybějící **gonozom**
- snížená hladina **estrogenu** v krvi
- **srdeční** šelest, dvojcípá **aortální** chlopeň (dva cípy místo tří)

Turnerův syndrom

- dvě kopie chromozomu X jsou nezbytné během embryonálního vývoje k započatí vývoje ženských reprodukčních orgánů
- vaječníky se nevyvíjí správně → **neploďnost** (možnost porodit dítě za použití darovaného vajíčka a *in vitro* fertilizace)
- bez **estrogenové terapie** nedochází k vývoji sekundárních pohlavních znaků
 - estrogen také jako prevence osteoporózy
- snížená citlivost na růstový hormon **somatotropin**
 - bez léčby somatotropinem vzrůst jen okolo 140-160 cm
- častější **kardiovaskulární problémy** (dvojčipá aortální chlopeč, zúžená aorta, obecně hypoplastické levé srdce)



Mají obecně vážnější dopad na vývoj organismu monozomie nebo trizomie?

- obecně monozomie – nedostatečné množství několika stovek až tisíc typů proteinů obvykle vede ke spontánnímu **potratu** vyvíjejícího se embrya
- ale mnoho typů trizomií také vede k **potratům**