

**Otázka:** Molekulární základy dědičnosti

**Předmět:** Biologie

**Přidal(a):** Mulek

## **NUKLEOVÉ KYSELINY**

-nositelkami genetické informace jsou molekuly nukleových kyselin tvořené řetězci vzájemně spojených nukleotidů, jsou složkou prakticky všech buněk

- **DNA =kyselina deoxyribonukleová**- je obsažena v jádrech všech eukaryotických buněk (u prokaryotických buněk je uložena volně v cytoplazmě), je základním genetickým materiálem většiny organismů, slouží k uchování genetické informace
- **RNA=kyselina ribonukleová**- zajišťuje přenos genetické informace z DNA do struktury bílkovin, v organismech je přítomna v několika typech:
- mRNA (mediátorová RNA) - obsahuje přepis informací z DNA o primární struktuře bílkovinné molekuly, je matricí pro syntézu bílkovin
- rRNA (ribosomová RNA) - je součástí ribozomů, v nichž probíhá proteosyntéza
- tRNA (transferová RNA) - přenáší aminokyseliny z cytoplazmy na místo syntézy bílkovin (ribozomy), kde jsou spojovány do polypeptidických řetězců, pro každou aminokyselinu existuje alespoň jedna tRNA

-nukleové kyseliny jsou makromolekulární látky, jejichž základní stavební jednotkou je **nukleotid** - každý nukleotid vzniká spojením:

- cukerné složky - pentózy (monosacharid s pěti uhlíky), DNA obsahuje 2-deoxy-D-ribózu, RNA obsahuje D-ribózu
- dusíkaté báze - je navázána na cukernou složku, existují 4 typy (podle nich rozlišujeme 4 typy různých nukleotidů): adenin (A), guanin (G), cytosin (C), thymin (T) - obsažený pouze v DNA a uracil (U) - obsažený pouze v RNA

-adenin a guanin jsou báze purinové odvozené od purinu

-cytosin, thymin a uracil jsou báze pyrimidinové odvozené od pyrimidinu

-mezi adeninem a thyminem se tvoří 2 vodíkové vazby, cytosin a guanin jsou spojeny 3 vodíkovými vazbami

- fosfátu - jeho prostřednictvím jsou navázány jednotlivé nukleotidy

-pořadí jednotlivých nukleotidů spojených v polynukleotidový řetězec, tzv. primární struktura nukleových kyselin, určuje genetickou informaci organismu

-sekundární struktura nukleových kyselin je dána prostorovým uspořádáním polynukleotidového řetězce - molekula DNA je tvořena dvěma polynukleotidovými řetězci (je dvouvláknová) stočenými do dvoušroubovice x molekula RNA je obvykle tvořena jedním polynukleotidovým řetězcem (je jednovláknová)

-spojení mezi vlákny dvoušroubovice DNA je realizováno vodíkovými vazbami mezi

bázemi obou řetězců

-k vazbě mezi určitou dvojicí bází dochází na základě tzv. komplementarity

-báze, mezi kterými vzniká vazba, označujeme jako komplementární:

- cytosin je komplementární s guaninem a naopak
- adenin je komplementární s thyminem (u DNA) nebo uracilem (u RNA) a naopak
- pořadí nukleotidů v jednom řetězci tak přímo určuje primární strukturu druhého řetězce (= je jeho matricí)

## GENETICKÝ KÓD

-ze stavby DNA vyplývá, že genetická informace je zapsána v její struktuře jako sled 4 typů nukleotidů (A, U, G, C)

-každá z 20 aminokyselin, ze kterých se v buňkách syntetizují bílkoviny (tzv. proteinogenních aminokyselin), je kódována kombinací 3 po sobě následujících bází (nukleotidů)

-začlenění každé aminokyseliny do vznikajícího polypeptidu je tedy určeno vždy trojicí, tzv. tripletem nukleotidů, které nazýváme kodóny

-genetický kód je soustava biologicky podmíněných pravidel, podle kterých jsou k jednotlivým kodónům přiřazovány určité proteinogenní aminokyseliny (pořadí nukleotidů v nukleových kyselinách tak řídí pořadí aminokyselin v molekule bílkoviny)

-v molekule nukleových kyselin jsou čtyři typy nukleotidů, jejichž vzájemnými kombinacemi může vzniknout 64 (4<sup>3</sup>) různých kodónů, pro něž platí:

- každý triplet kóduje jen jednu aminokyselinu
- genetický kód je degenerovaný, tzn. stejná aminokyselina může být kódována i několika různými triplety (existuje 64 různých tripletů, ale proteinogenních aminokyselin je jen 20)
- genetický kód je univerzální, tzn. u všech organismů mají jednotlivé kodóny tentýž kódovací smysl (ODCHYLKA: u mitochondriální DNA je pět tripletů čteno jinak!)
- kodóny **UAA a UAG a UGA** nekódují žádnou aminokyselinu, ale signalizují ukončení řetězce polypeptidu, jde o tzv. kodóny terminační
- kodón **AUG** kóduje nejen aminokyselinu methionin (Met), ale signalizuje také začátek řetězce polypeptidu, jde o tzv. kodón iniciační

## PŘENOS GENETICKÉ INFORMACE

-přenos genetické informace z jedné buněčné generace do druhé (z mateřské buňky do dceřiných) je umožněn schopností DNA se replikovat (zdvojovat) a tvořit dceřiné molekuly, které jsou předávány do dceřiných buněk při mitotickém dělení

- exprese genu = vyjádření genetické informace proteosyntézou (syntézou bílkovin), tzn. vyjádření v primární struktuře bílkovin

-její regulace: důležitá hlavně u mnohobuněčných organismů - z 1 buňky se diferencuje mnoho různých buněčných typů (např. buňky svalové, nervové, krevní,...) - příčinou diferenciací je akumulace různých druhů proteinů, a primárně tedy i RNA

všechny zdravé somatické buňky obsahují shodné množství stejných genů a liší se tím, že tyto stejné geny různě využívají

### KONTROLA SYNTÉZY PROTEINŮ

-regulační body:

- genová doze - kolik identických genů má organismus pro 1 protein
- frekvence transkripce - kdy a jak často je gen přepisován - tato úroveň kontroly převažuje (buňka nesyntetizuje nepotřebné intermediáty)
- sestřih + další úpravy primárního transkriptu (= pre-mRNA = hnRNA, viz \*\*\*RNA)
- stabilita mRNA - pokud nestabilní, častá transkripce
- frekvence translace - výběr mRNA, která bude překládána
- regulace aktivity (stability) vzniklých proteinů

-proteosyntéza probíhá ve dvou stupních:

-nejdříve nastává transkripce - informace z DNA se přepíše

do m-RNA, probíhá především v buněčném jádře, ale i v

organelách, které obsahují DNA (např. mitochondrie)

-následuje translace - podle informace v mRNA se syntetizují

bílkoviny, probíhá na ribozomech, pořadí aminokyselin v

polypeptidovém řetězci je určeno pořadím nukleotidů v

molekule mRNA

replikace

-při replikaci vznikají z jedné molekuly DNA dvě strukturně **shodné molekuly dceřiné (shodné s mitózou-také vznikají dvě naprosto shodné somatické buňky)**

-dochází k rozvinutí a uvolnění jednotlivých řetězců dvoušroubovice DNA (zanikají vodíkové vazby mezi bázemi nukleotidových párů)

-polynukleotidové řetězce slouží jako vzory (matrice), ke kterým se na základě komplementarity přiřazují volné nukleotidy (např. k nukleotidu, který obsahuje adenin se přiřazuje nukleotid s thyminem apod.)

-jednotlivé nukleotidy se mezi sebou spojují vazbami a vytvoří nový polynukleotidový řetězec, jehož pořadí nukleotidů je komplementárně určeno pořadím nukleotidů v matricovém řetězci

z původní molekuly DNA vznikají dvě dvouřetězcové dceřiné molekuly, ve kterých jeden řetězec pochází z původní mateřské molekuly DNA a druhý je nově vytvořený

-u prokaryotických organismů dochází k rozvolňování dvoušroubovice DNA a replikaci od jednoho konce ke druhému (tzv. zipový způsob replikace) × u eukaryotických organismů dochází k replikaci DNA na mnoha místech najednou (tzv. bublinový způsob replikace - replikace DNA u eukaryot tedy probíhá mnohem rychleji

-základním enzymem nutným pro replikaci DNA je DNA-polymeráza (katalyzuje tvorbu vazeb mezi nukleotidy) Introny, exony a sestřih

- -U eukaryotické DNA jsou geny tvořeny ze dvou navzájem se střídajících úseků - exonů a intronů. Exony obsahují informaci o pořadí aminokyselin v polypeptidickém řetězci. Introny neobsahují informaci o pořadí aminokyselin v polypeptidickém řetězci (nemají kódovací smysl). Transkripce se do struktury mRNA nejprve přepíše celý gen (exony i introny). Následně dochází u pre-mRNA k tzv. sestřihu (splicing). Introny jsou z molekuly odstraněny (zůstávají v jádře) a funkční mRNA je tvořena spojenými exony.

transkripce

-transkripce je „přepis“ genetické informace z DNA do mRNA

-nejprve dochází k rozvolnění dvoušroubovice DNA

-jeden řetězec DNA slouží jako matrice, k jednotlivým nukleotidům DNA (deoxyribonukleotidům) se na základě komplementarity přiřazují volné nukleotidy RNA (ribonukleotidy)

-ribonukleotidy jsou spojeny vazbami a vytvoří souvislý polyribonukleotidový řetězec, který se prodlužuje a postupně se od molekuly DNA odděluje, opouští jádro a napojuje se na ribozomy

pro průběh transkripce je nezbytné katalytické působení enzymu **RNA-polymeráza**

### translace

-translace je „překlad“ genetické informace z pořadí nukleotidů v mRNA do pořadí aminokyselin v polypeptidickém řetězci prostřednictvím genetického kódu (proces syntézy bílkovin podle informace obsažené v molekulách mRNA)

-aminokyseliny jsou na místo syntézy (do ribozomů) transportovány pomocí tRNA

-druh aminokyseliny určuje kodón (triplet) = tři za sebou následující báze v mRNA → ke každému kodónu je komplementární antikodón - tři za sebou následující báze tRNA komplementární ke kodónu (každá tRNA je specifická pro určitou aminokyselinu)

-translace probíhá v několika fázích:

-na malou podjednotku ribozomu se připojuje mRNA, ribozom se po molekule mRNA posunuje, přičemž volný konec molekuly mRNA se může napojovat na další ribozomy, vzniká tak polyribozom (komplex molekuly mRNA, po které se za sebou posouvají další ribozomy)

-při posouvání se mRNA dostává na každém ribozomu do kontaktu s jeho dvěma vazebnými místy, která odpovídají svou velikostí trojicím ribonukleotidů v mRNA (kodónům), v těchto místech dochází k připojování aminokyselin a k jejich spojování do polypeptidového řetězce: a) na aminoacylové vazebné místo (A-místo) se váže tRNA nesoucí aminokyselinu, b) na peptidylové vazebné místo (P-místo) se váže tRNA nesoucí polypeptid prodloužený o jednu aminokyselinu

-aminokyseliny k ribozomům přináší tRNA, každá tRNA je specifická pro určitou aminokyselinu a obsahuje trojici nukleotidů (antikodón), která je komplementární k příslušnému kodónu v mRNA, připojením aminokyseliny k tRNA vzniká komplex aminoacyl-tRNA

-translace je zahájena, jakmile se posunem dostane na peptidylové vazebné místo iniciační kodón molekuly mRNA (obvykle kodón AUG), na který se připojí iniciační tRNA s navázanou iniciační aminokyselinou (Met)

-do aminoacylového místa se dostane následující kodón molekuly mRNA a na něj se připojí příslušný komplex aminoacyl-t-RNA, mezi oběma aminokyselinami vzniká peptidová vazba

-ribozom se posune o jeden kodón a tRNA z aminoacylového místa s navázaným dipeptidem se přesune do peptidylového místa, odkud vytěsňuje předchozí tRNA

-do aminoacylového místa se dostane nový kodón, k němuž se připojí další aminoacyl-tRNA s odpovídajícím antikodónem, mezi aminokyselinami se vytvoří peptidová vazba (vznikne tripeptid) a tRNA z peptidylového místa se uvolní

-celý proces probíhá tak dlouho, až se do aminoacylového místa dostane terminační kodón (UGA, UAA, UAG), pro který neexistuje žádný odpovídající antikodón, nemůže se tedy napojit další aminokyselina a nově vytvořený polypeptidový řetězec je uvolněn z ribozomu

Postranslační úpravy - bílkoviny chaperony kontrolují konformaci vzniklých bílkovin

Zajímavost - v našem těle jsou prionové proteiny, které mohou změnit konformaci po infekci špatným chaperonem.

Urychlení proteosyntézy - prostřednictvím **polyzomů (polyribozom)** - více ribozomů současně syntetizuje 1 bílkovinu.

Zajímavost: ribozim je RNA s enzymatickou funkcí (RNA byla dřív než DNA)

## GENY

-gen je základní jednotkou genetické informace, jde o úsek molekuly DNA, který svým pořadím nukleotidů určuje pořadí aminokyselin v molekule určité bílkoviny nebo pořadí nukleotidů v

některém typu RNA

-rozlišujeme geny:

strukturní – obsahují informace o primární struktuře polypeptidových řetězců

regulátorové – regulují aktivitu strukturních genů (tzv. signální sekvence DNA)

geny pro tRNA a rRNA – určují pořadí nukleotidů v molekulách tRNA nebo rRNA, tzn.

těch typů RNA, které nejsou určeny pro translaci (tRNA vzniká v jádře, rRNA vzniká v jadérku)

-u eukaryot jsou geny organizovány do intronů a exonů (viz výše)

-u prokaryot jsou geny uspořádány do souvislých úseků, které nazýváme operony, které tvoří:

- promotor – oblast, v níž je zahájena transkripce (syntéza mRNA)
- operační gen (operátor) – oblast, na kterou se váží regulační proteiny ovlivňující průběh transkripce
- strukturní geny

-transkripce celého operonu je řízena pomocí tzv. regulačního genu (není součástí operonu), který ovlivňuje produkci represoru – regulačního proteinu, po jehož navázání na operační gen se zastavuje transkripce strukturních genů operonu

-induktor je látka, která navázáním na represor znemožňuje jeho vazbu na operační gen, a tím pozitivně reguluje transkripce

X introny – úseky, které nejsou potřeba mimo jádro a jsou vystřiženy před tím než RNA opustí jádro

X exony – zbytky RNA po vystřižení a ty se spojí a jdou ven z jádra

## **GENETIKA PROKARYOTICKÉ BUŇKY**



- nedělí se mitózou
- každý gen je tvořen pouze 1 alelou (forma genu pro stejnou „věc“)

X v diploidní buňce je zastoupen každý gen více alelami

#### plazmidy

- desítky až stovky genů nesou
- mohou se z nich vyčlenit či do nich geny přidávat
- v buňce jich je hodně, podléhají semoreplikaci
- mohou přecházet do jiných buněk → způsobují pak **rezistenci (u bakterií)**
- **rozhodují o patogenitě**

#### chromozóm

- obsahuje operony
  - úsek DNA
  - části
- promotor - nasedá sem rRNA-polymeráza - transkripce
- operační geny - naváže se represor → zablokování transkripce X induktor nasedne na represor → transkripce probíhá
- strukturní geny
- terminátor
- laktózový operón například
- u bakterie Escherichia coli

X je 4500 genů a u většiny z nich víme co dělají

## GENETIKA EUKARYOTICKÉ BUŇKY

- jedený genom eukaryoty je rozdělen do určitého počtu chromozómů

chromozóm

útvár z DNA a histonů → nukleohistonové vlákno

pozorovatelný v metafázy dělení buňky

1 či 2 chromatidy - před rozdělením jádra

počet a tvar je typický pro každý organismus

soubor všech chromozómů v jádře = **karyotyp**

- v somatických buňkách diploidní - stejné, ale obsahují různé alely
- pohlavní buňky - haploidní

**lokus** - umístění genu na chromozómu

chromozómové mapy

### **segregace**

- rozchod chromozómů při meióze (náhodný rozchod)
- v gametě se pak sejdou náhodné/různé kombinace chromozómů

### **rekombinace**

- vazba vloh
- geny v jednom chromozómu se dědí celé/společně
- crossing over - překřížení

- profáze I. - chromatidové tetrády si prohodí koncové teloméry

### **kominace**

segregace, rekombinace, kombinace → základ vnitřní různorodosti organismů

## GENOVÉ IŽENÝRSTVÍ

### =cílená změna GI (genomu)

- genetické inženýrství pracuje hlavně s bakteriemi a kvasinkami, a to dvěma hlavními experimentálními přístupy – genovým a buněčným inženýrstvím

- záměrné vytvoření nových genotypů

- metodou molekulární biochemie – studium bílkovin a NK

- základ = přenos genů mezi organismy

- gen, který je přenášen = transgen → transgenoze

### - **techniky**

X využití plazmidů – u bakterií

Plazmidy jsou ve vědě velmi často používané jako tzv. vektory genetické informace – je možné do nich začlenit nějaký zájmový fragment DNA a následně tento plazmid určitým způsobem vložit do nějaké bakterie (či dokonce do kvasinky). Takový plazmid se – za určitých okolností – bude v hostitelském organismu udržovat a kopírovat.

-Plazmid používaný jako vektor by měl obsahovat několik důležitých částí:

- ori místo – replikační počátek
- geny podílející se na regulaci množství kopií plazmidu v buňce
- někdy i geny nutné pro replikaci plazmidu
- obvykle i selekční a detekční geny
- vhodná klonovací restrikční místa umožňující vkládání našich zájmových fragmentů DNA

X přenos genů pomocí vektorů (nosičů)

- DNA virů – např bakteriofágů – bakteriofág to pořeší pak sám

- musí se vyřadit geny pro lýzu buňky

- gen bakterie lze přenést do živočicha

## **cíle**

X stejné jako u šlechtitelství - výnosy odolnost....- **Zemědělství**

X šlechtění mikroorganismů- takové kmeny, které čistí znečištěné prostředí (odpadní vody, únik ropy)

X příprava léčiv- **Medicína** (hormony, vakcíny); **Genová terapie**

- 1. byl inzulin - 1982 - pomocí bakterií

- růstový hormon - 1985 - pomocí bakterií

- vakcína na hepatitidu typu B - 1986

- enzym na zpomalení cystické fibrózy

- antibiotika, vitamíny

X Výzkum (studium funkce genů)

X Průmysl (exprese enzymů)

## **obavy**

X vytlačení přirozených rostlin z přírody

X biologické zbraně hromadného ničení

**GMO**=Geneticky modifikovaný organismus (GM organismus, GMO) je organismus, jehož genetický materiál (tedy DNA, příp. RNA u RNA virů) byl úmyslně změněn, a to způsobem, kterého se nedosáhne přirozenou rekombinací. V současnosti jsou genetické modifikace předmětem mnoha diskuzí.

## Spory ohledně genetických modifikací

### **Čínská GM rýže**

Evropská unie požádala Čínu o zavedení opatření k zamezení nelegálního exportu této GM plodiny do EU, neboť bezpečnost tohoto GMO nebyla prověřena a GM rýže nebyla schválena pro použití v potravinách. Stálý evropský výbor proto potraviny a krmiva vyžaduje na čínskou rýži a produkty z ní vyrobené certifikát, že neobsahuje ilegální GM plodinu

### **Americká GM rýže**

na český trh proniklo asi 38 tisíc balení rýže obsahující neschválenou geneticky modifikovanou rýži.

EU ji nepovolila ani pro lidskou výživu ani pro zvířecí krmiva.

- Dopady

Geneticky modifikované plodiny mají oproti nemodifikovaným plodinám postřikovaným insekticidy méně hmyzích škůdců i predátorů -narušení ekosystému

### **Mutace-přibrání a odebrání nukleotidů-co se stane?**

- **Delece**-Je dalším typem genové mutace. Delece je ztráta nukleotidů (párů bází). Může postihnout jediný nukleotid ale i stovky či tisíce po sobě jdoucích nukleotidů. Důsledky mohou být katastrofální - záleží na poloze a velikosti (velké delece mohou zahrnout celé geny i skupiny genů). Většinou nastane posunová mutace (tu mohou způsobit i malé delece) = hranice kodónů (tripletů), posune delecí čtení celé genetické informace od postiženého místa až do konce. Poté se většinou zařazují úplně jiné aminokyseliny = bílkovina často ztrácí vývoj svoji normální funkci (jediná výjimka nastává pokud se jedná o delecii tří či násobku tří nukleotidů. Změna pak postihne nanejvýš dva triplety a poté se správné čtení obnoví = menší důsledky). Delece může za mnoho dědičných chorob u člověka.

- **Adice (inzerce)**-Adice je posledním typem genových mutací. Není tolik častá jako předchozí typy. Jejím základním principem je přidání nukleotidů (opět vyjma násobku tří). Dojde k posunu čtecího rámce (frameshift mutation) => způsobuje posunové mutace stejně jako delece.

Projev: změna vlastností proteinu - absence funkce

Recesivní mutace - metabolické poruchy

**Změna promotoru** Projev: změna aktivace transkripce/translace

**Změna terminátoru** -Odlišný produkt

Probíhají na úrovni molekuly DNA. Výsledkem je poškozená nukleotidová sekvence, díky tomu se mění triplety (kodony) a dojde k chybě v proteosyntéze (syntetizují se úplně jiné aminokyseliny). Pokud je poškozen gen regulující množení a diferenciaci buňky, může to vést až k nekontrolovatelnému bujení (nádorová onemocnění).