



Citogenetika I

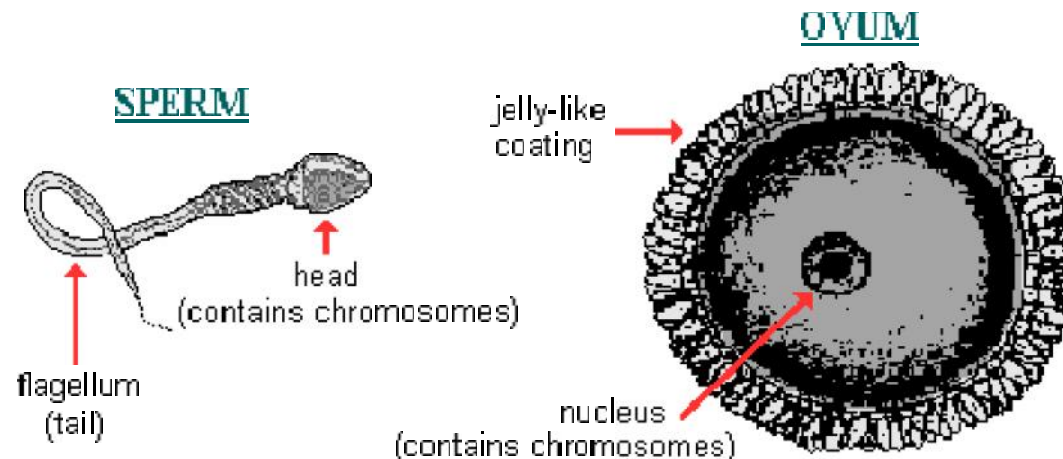
Eukarióta sejt- és kromoszóma ciklusok. Kromoszómaszerkezet

Darwin és Mendel magyarázata az öröklődésre

- Darwin pánogenezis elmélete: a jellegeket bizonyos egységek, a gemmulák örökítik tovább, amelyek minden egyes testrészünkből az ivarszerveinkbe szállítódnak, és ott tárolódnak.
- 1865 Mendel publikálja növényi hibridizációs kísérleteit
- Mendel: a sejtek tartalmaznak valamiféle faktort, amelyek a jellegeket generációról generációra örökítik.
- Mivel egyik elméletet sem támasztotta alá közvetlen bizonyíték, évtizedekbe tellett mire a tudományos közösség felismerte jelentőségüket.
- Ennek ellenére Mendel és Darwin munkája alapozta meg az öröklődés tesztelhető, formulákba öntött elméletét.

Milyen fizikai szerkezetek hordozhatják a Mendel által feltételezett géneket?

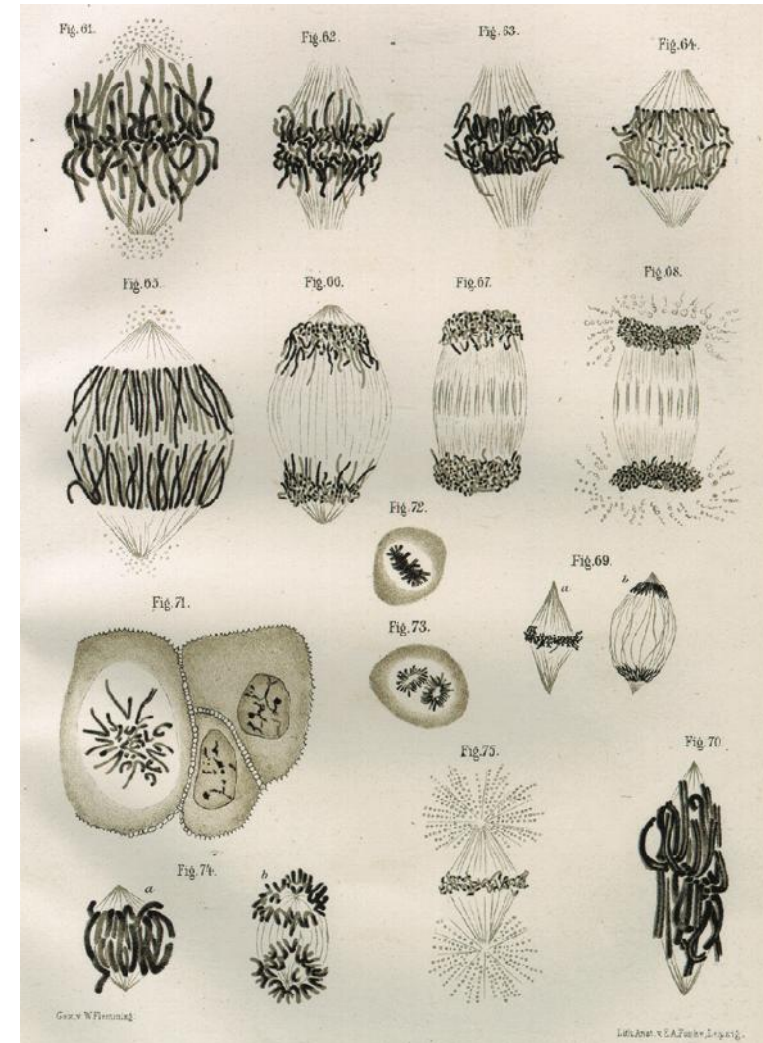
- A mendeli géneket az ivarsejtek közvetítik nemzedékről nemzedékre.
- Az ellentétes nemű ivarsejtek méretében nagy különbségek vannak. Ami hasonló méretű és szerkezetű két különböző nemű ivarsejt között, az a sejtmag.
- Mivel a szülők hozzájárulása az utódok tulajdonságaihoz egyenértékűnek tűnik, a gének a sejtmagban lehetnek.



A kromoszómák felfedezése

Walter Flemming, 1882

- innovatív mikroszkópos technikák és a német alaposság: Walter Flemming a sejttagon belül felfedezi a jól festődő kromoszómát (Heinrich Waldeyer) és leírja viselkedésüket a mitózis során.
- Flemming fontos megfigyelést tesz: a kromoszómák a mitózis során elválnak egymástól és a mitózis végére az elvált kromoszómák az utódsejtekbe kerülnek.
- 1887-ben Eduard van Beneden felfedezi, hogy minden fajnak állandó kromoszóma száma van, és az ivarsejtek rendhagyó - szám felező - osztódást mutatnak.

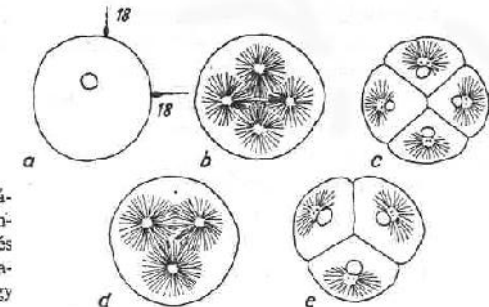


Theodore Boveri

- Egy 36 diploid kromoszómaszámú tengerisün fajjal végezte kísérleteit.
- Ha egy petét egyszerre két spermiummal termékenyített meg akkor az 54 (3x18) kromoszómát hordozó zigóták abnormálisan fejlődtek.
- Csak akkor kapott normális egyedeket, ha az 54 kromoszóma 3 utódsejt közt oszlott meg és mindegyik sejtben a normális állapotra jellemző összetételű 36-36-36 kromoszóma volt.

Megállapította, hogy az embrió normális fejlődéséhez minden kromoszómára szükség van.

Ezzel bizonyította, hogy minden kromoszóma egymástól eltérő, egyedi tulajdonságokat hordoz.

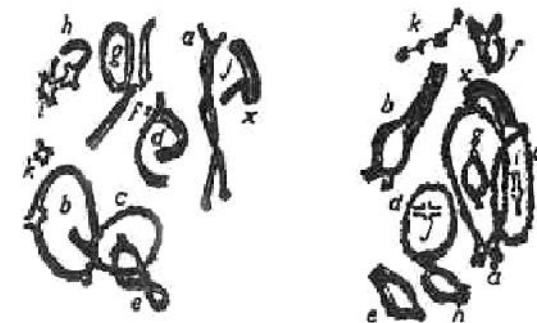


22. ábra A kettős megtermékenyítés utáni rendellenes sejtosztódások a tengeri süni-
ben. Helyenkör vagy négy sejt alakul ki (b és
c), vagy három (d és e). A kromoszóma-
szám ennek megfelelően három vagy négy
részre különül el (Boveri eredeti rajzai)

Walter Sutton (1902)

- képes volt egyenként követni a kromoszómák mozgását a meiózis során a *Brachystola magna* szöcske heréjében.
- az éretlen ivarsejtekben 23 vagy 24
- az érett ivarsejtekben 11 + 1 járulékos kromoszóma (szex kromoszóma)
- felismeri azt is, hogy az ivarsejtekben illetve a zigótában az anyai és apai eredetű kromoszómák véletlenszerűen kombinálódnak

Walter Sutton



Szöcske kromoszómák
W. Sutton rajzán

Walter Sutton

- 1) Minden sejt *két példányban* tartalmazza az összes kromoszómát.
- 2) A kromoszómák, mint Mendel jellegei, *változatlanul* megmaradnak, *továbbadónak* a szülőkből az utódokba.
- 3) Meiózis alatt a homológ kromoszómák *párba állnak*, majd *szétválnak a gamétákba*, ahogy azt a mendeli jellegek is teszik.
- 4) Az apai és anyai *homológ kromoszómák szétválása* a többi kromoszómától független, *véletlenszerű*.
- 5) Megtermékenyítésnél *a gaméták kromoszómái bekerülnek a zigótába*.
- 6) A megtermékenyített sejtől származó minden sejt fele kromoszóma- és génkészlete az egyik, míg a másik fele a másik szülőből származik.

A mendeli gének a kromoszómák részei lehetnek

- 1900-ban DeVries, Correns és Tschermak újra felfedezik a Mendel törvényeket
- 1902-ben Walter Sutton és Theodor Boveri egymástól függetlenül leírják, hogy az ivarsejt képződés során a meiózisban a kromoszómák ugyanúgy viselkednek, mint azt a mendeli faktoroktól elvárnánk.

„Az apai és az anyai eredet kromoszómák párokba rendezése, majd azt követő szétválása a redukciós osztódás folyamán alkotja az örökítő és mendeli törvényeinek fizikai alapját”

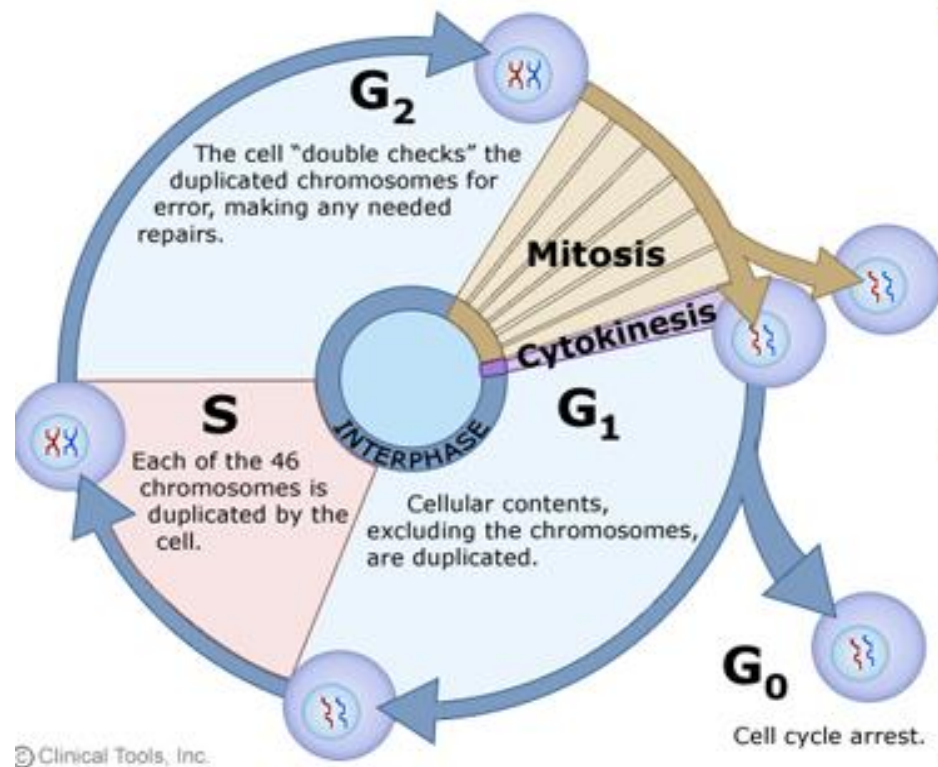
Walter Sutton 1902

**Az öröklődés kromoszóma elmélete azt állítja,
hogy a mendeli gének a kromoszómák
részei.**

A kromoszómák tehát genetikai szempontból a legfontosabb sejtalkotó részek.

A kromoszómaszám állandóságát a mitózis és meiózis biztosítja.

A sejtciklus



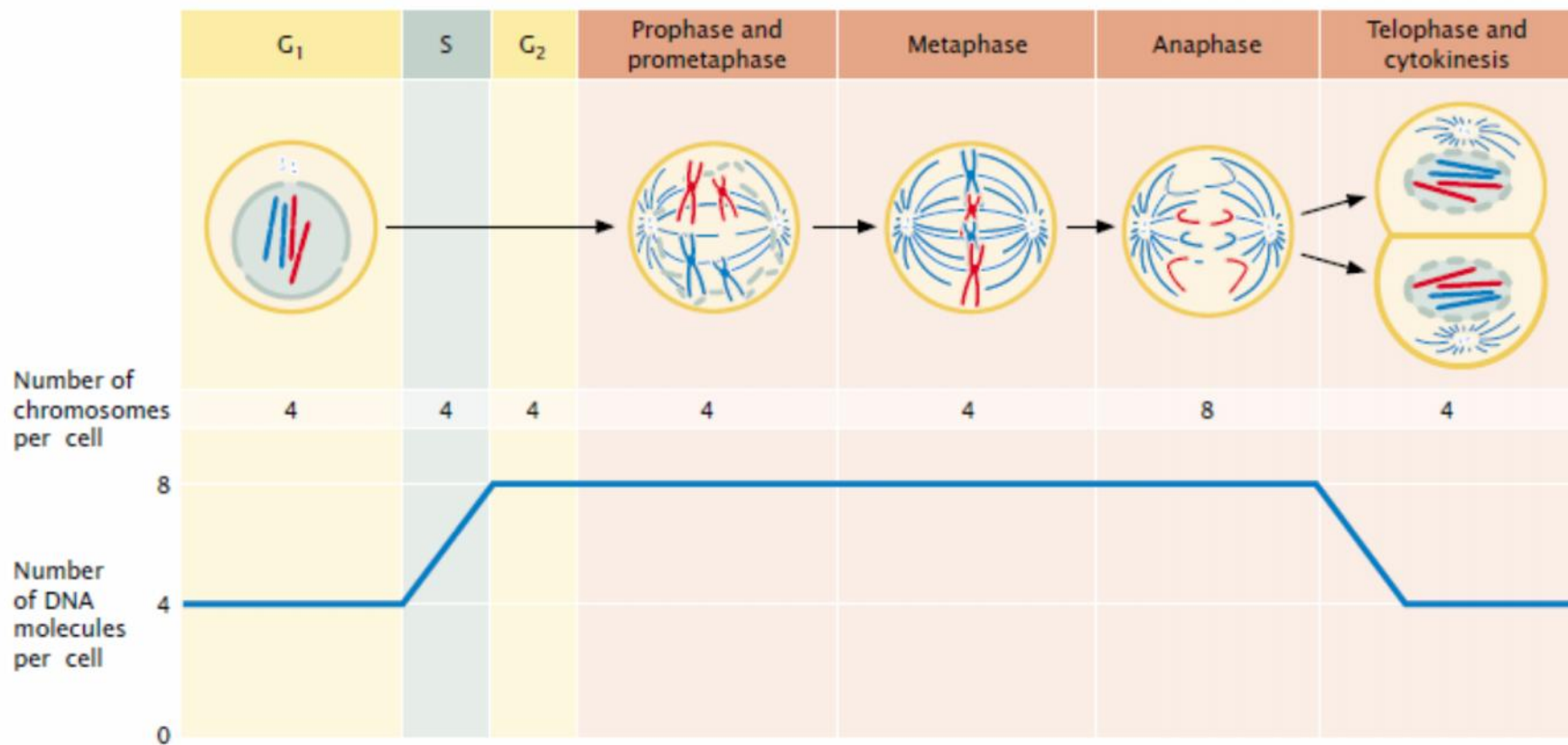
- **Interfázis(I):** $G_1 + S + G_2$ a működő sejtek alapállapota.

S = szintézis fázis, a teljes DNS tartalom (ezáltal minden kromoszóma) megkettőződése.

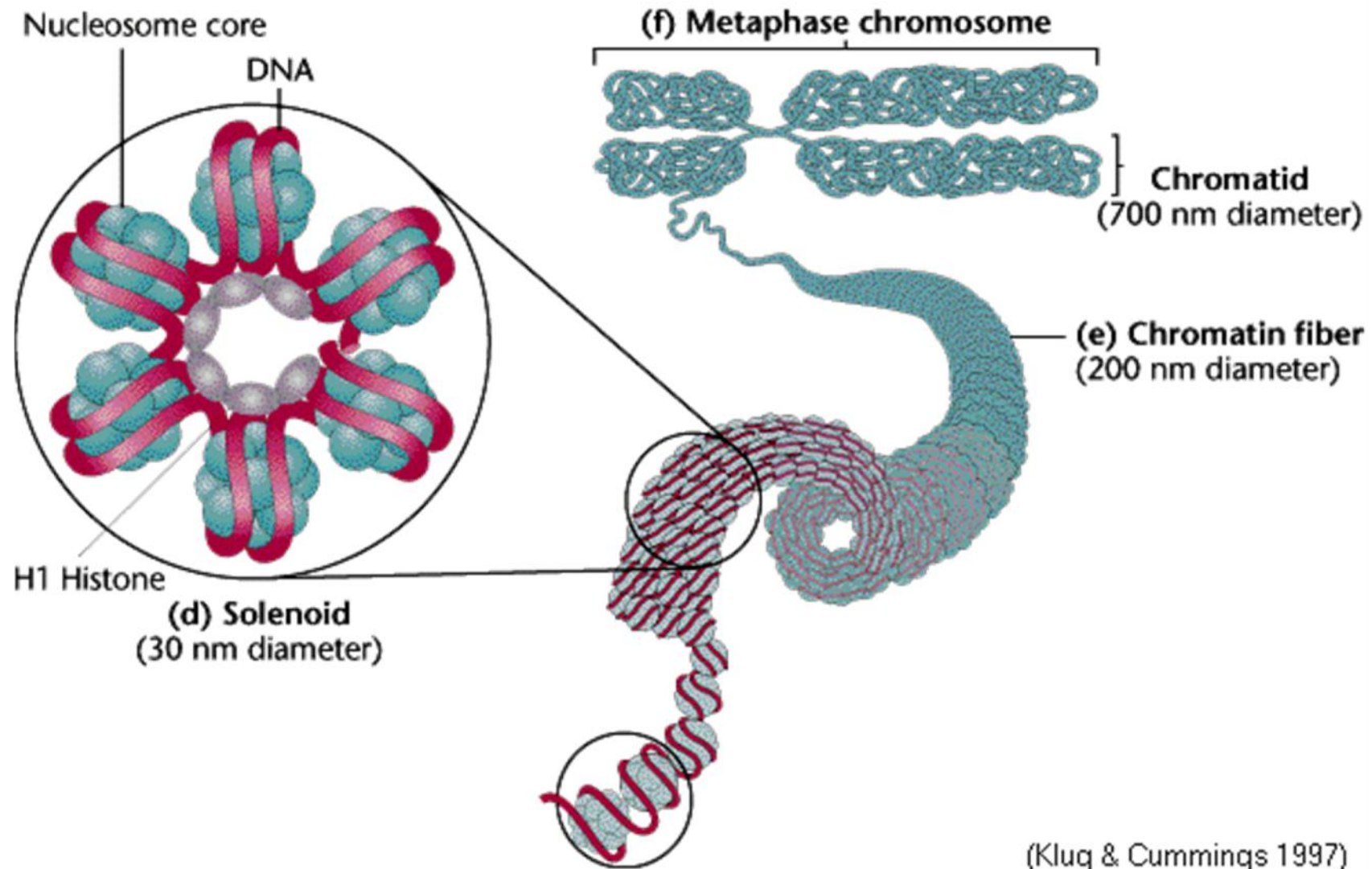
G₁ és **G₂** = nyugalmi (működő) állapot, a kromoszómák nem láthatók fénymikroszkóppal.

Mitózis(M): sejtosztódás miközben a megkettőződött kromatidák szétválnak.

A sejtciklus során változik a kromoszómaszám és a DNS molekulák száma

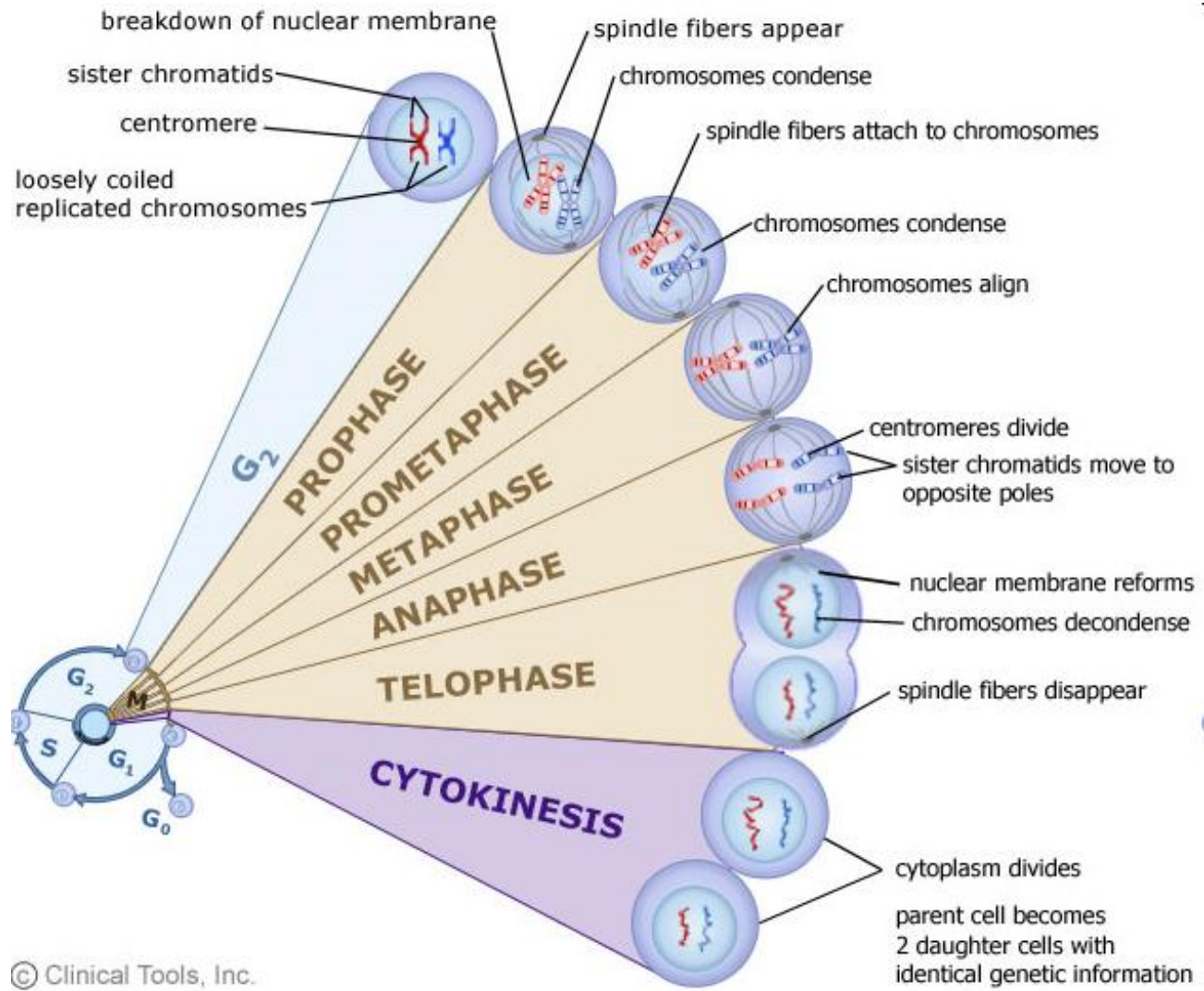


A sejtciklus során a kromatinszerkezet is megváltozik



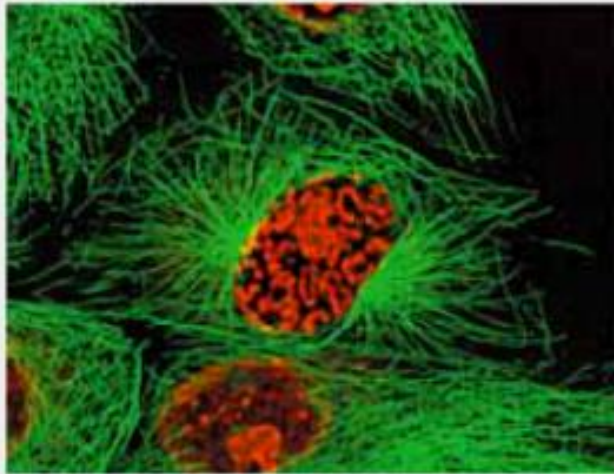
(Klug & Cummings 1997)

A mitózis

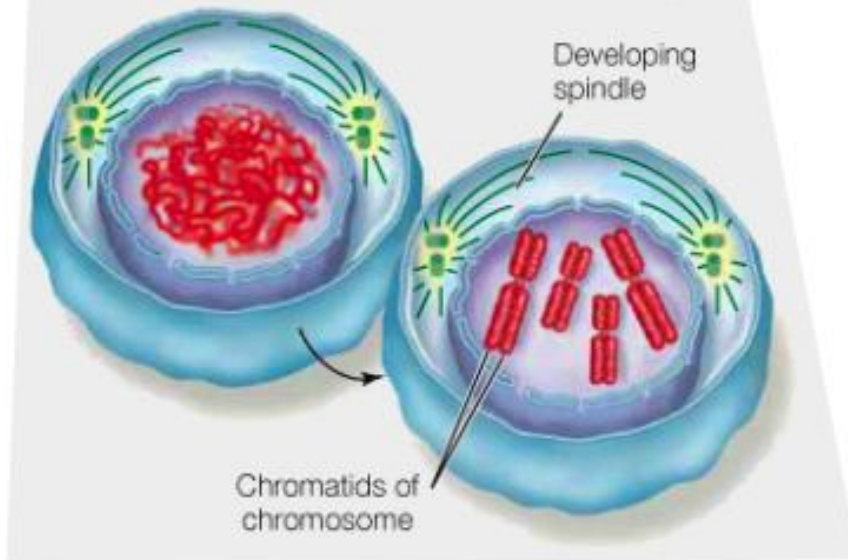


Mitózis profázis

Prophase

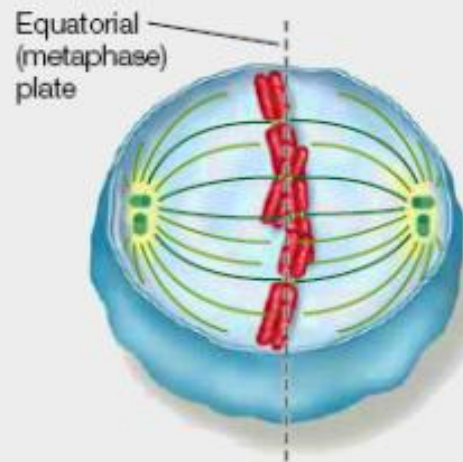
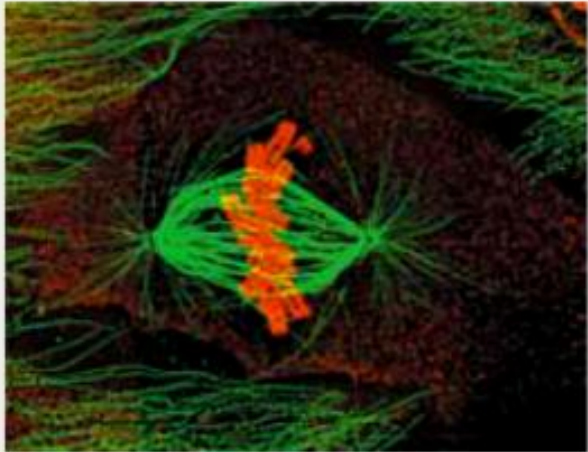


- A kromoszómák láthatóvá válnak.
- A kromoszómák két kromatidából állnak.
- A testvér kromatidákat a centromerek tartják össze.
- A magmembrán lebomlik.



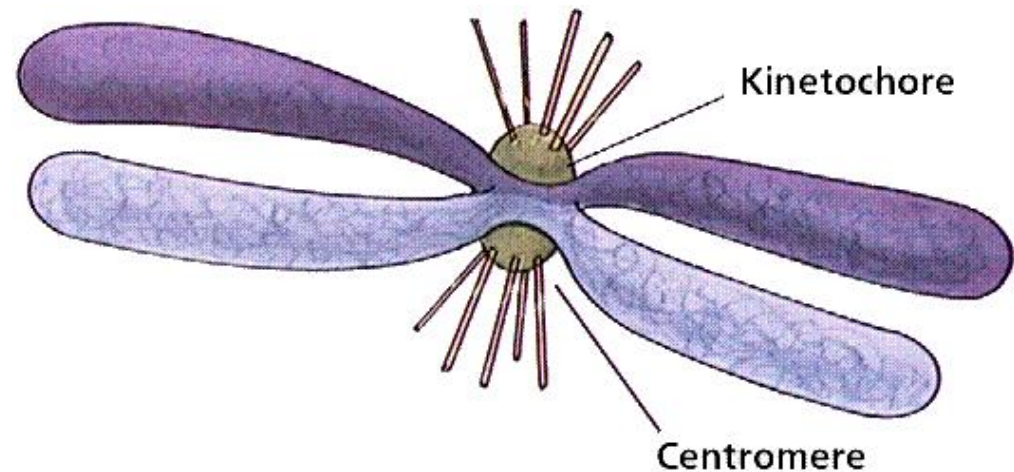
Mitózis metafázis

Metaphase



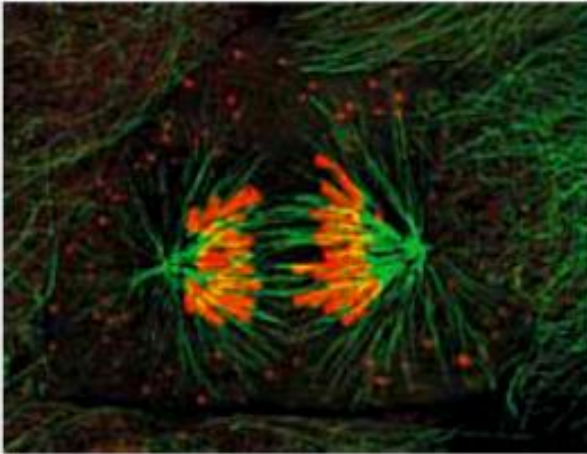
4 The centromeres become aligned in a plane at the cell's equator.

- Kialakul az osztódási orsó
- A kromoszómák az egyenlítői síkba rendeződnek.
- Az orsó húzófonalai a kromoszómákhoz tapadnak .

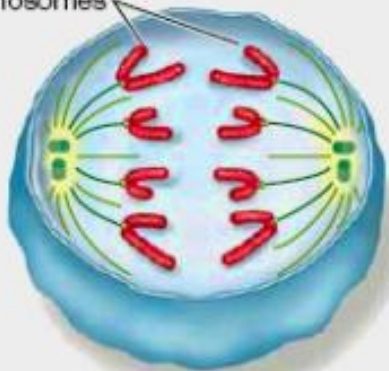


Mitózis anafázis

Anaphase



Daughter chromosomes

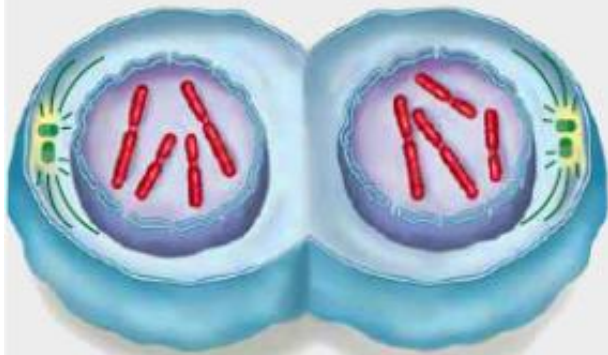
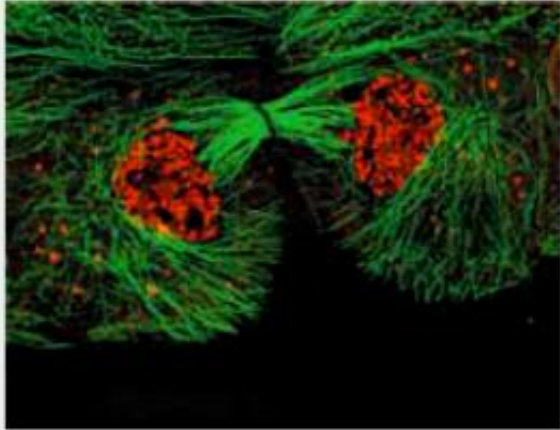


5 The paired sister chromatids separate, and the new daughter chromosomes begin to move toward the poles.

- A testvérkromatidák elválnak egymástól.
- A testvérkromatidák a centromerüknél fogva a pólusok felé vándorolnak.

Mitózis telofázis

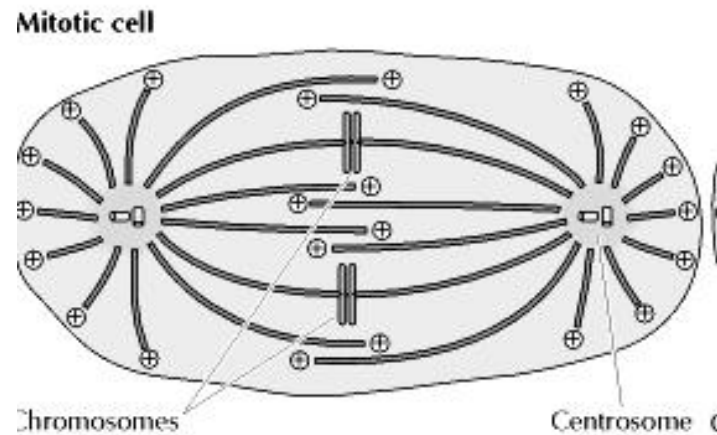
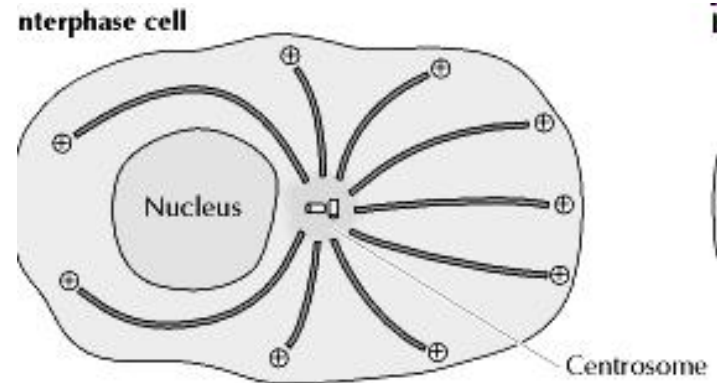
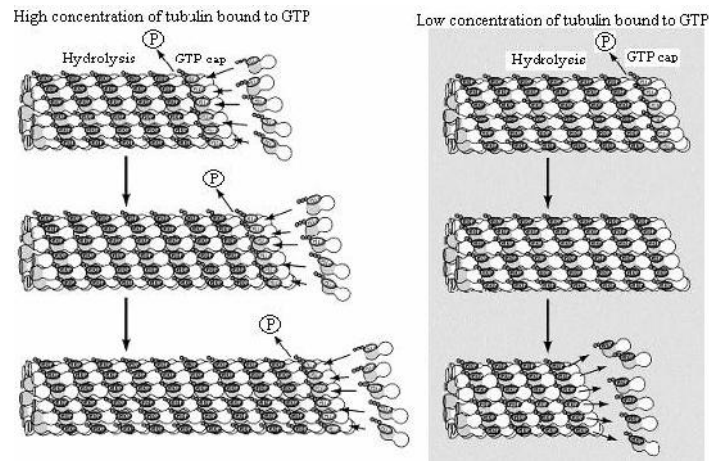
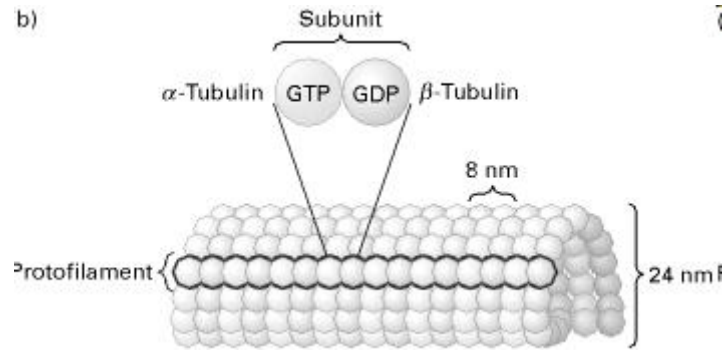
Telophase



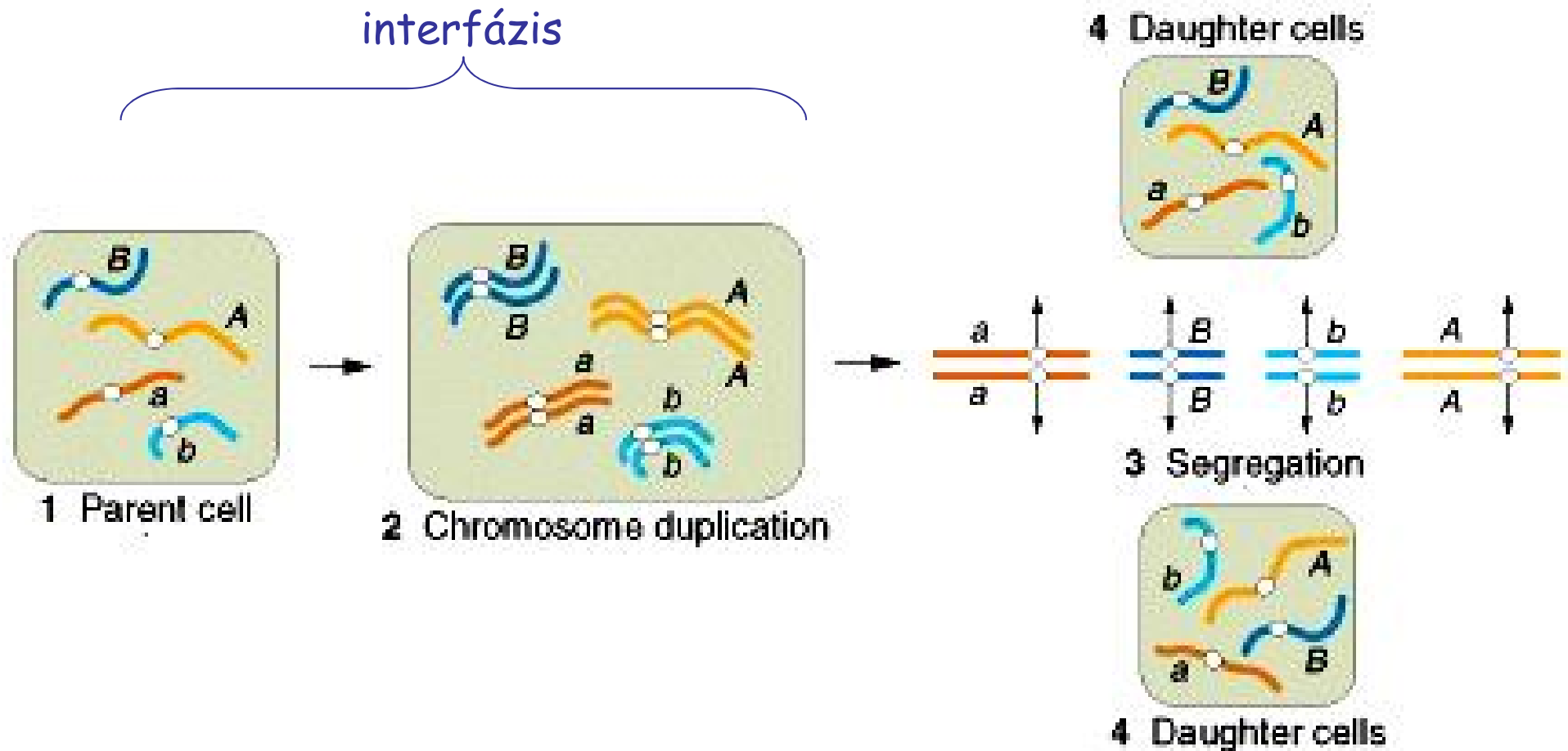
6 Daughter chromosomes reach the poles. As telophase concludes, the nuclear envelopes and nucleoli re-form, chromatin becomes diffuse, and the cell again enters interphase.

- A kromoszómák szerkezete fellazul.
- Az osztódási orsó eltűnik.
- Újraalakul a sejtmag hártyája
- A sejt citoplazmája is kettéosztódik.

Az osztódási orsót a centriólumok és a belőlük kiinduló húzófonalak alkotják



Egy AaBb kettős heterozigóta mitózisának eseményei genetikai szempontból



A két leánysejt kromoszóma összetétele és genetikai összetétele egyenértékű egymással és az anyasejttel.

A mitózis - összefoglalás

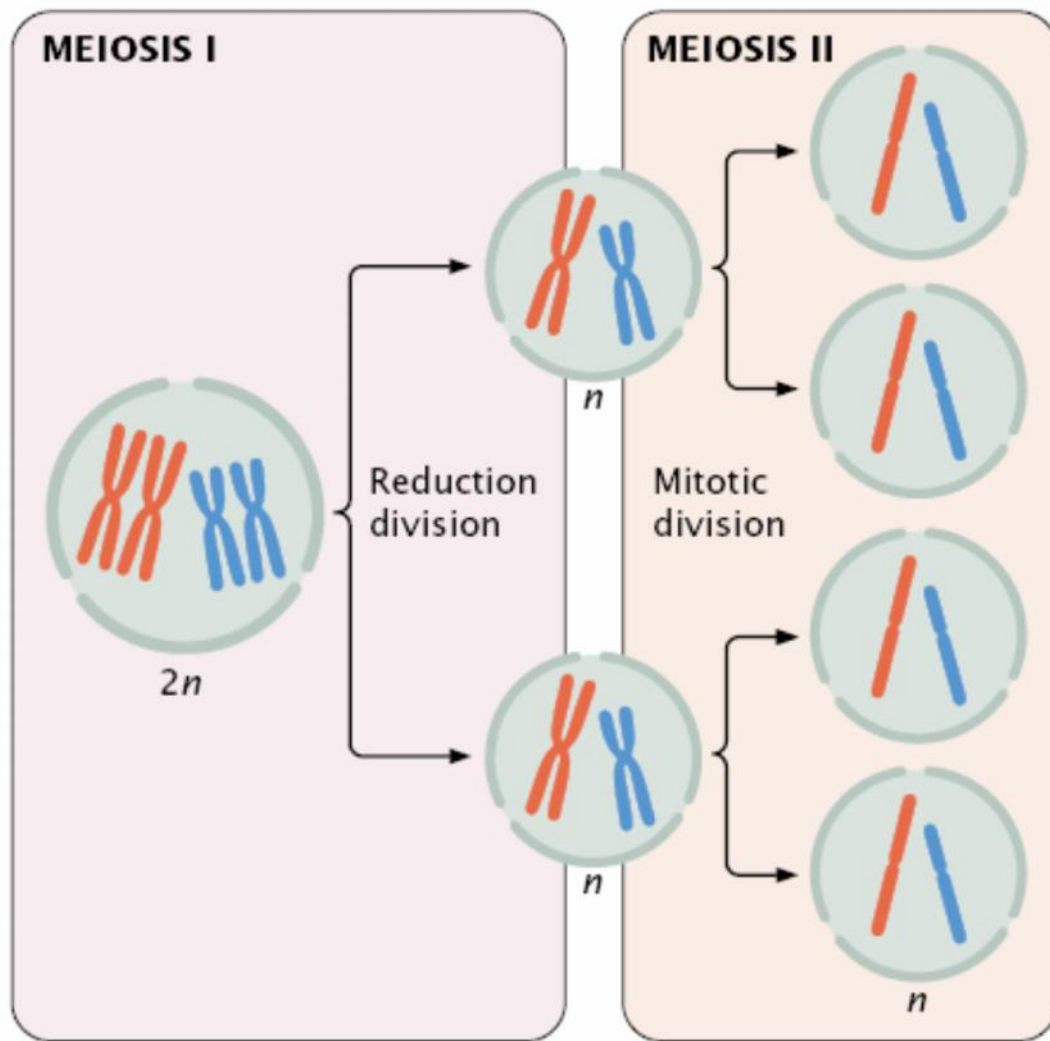
A mitózis a szomatikus sejtek osztódási módja.

Genetikailag azonos sejtek populációját eredményezi.

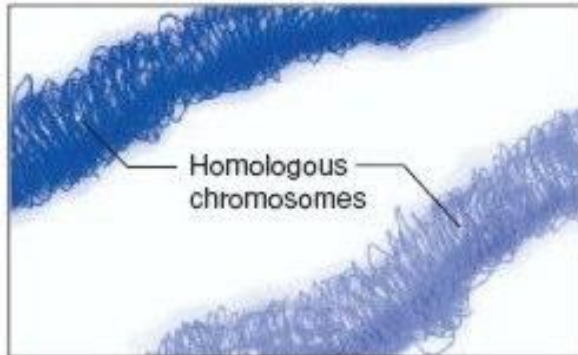
Minden mitózis után két leánysejt keletkezik, amik genetikailag azonosak egymással és az anyasejttel.

Genetikai szempontból legfontosabb eseménye az, hogy a két **kromatidából** álló megkettőződött kromoszómák az osztódás során szétválnak és a leánysejtekbe kerülnek. Az utódsejtekben tehát ismét egy kromatidából (egy DNS szálból) álló de változatlan kromoszóma számú kromoszóma készlet található.

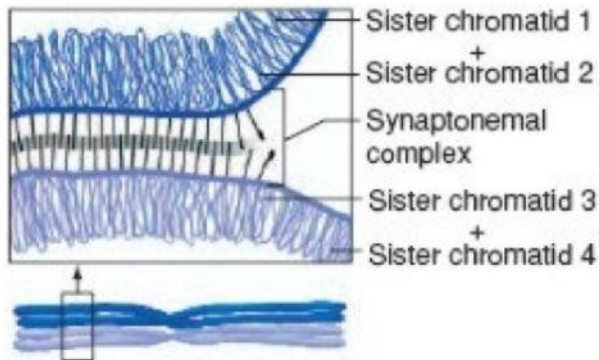
A meiózís



Profázis I:



(a) **Leptotene:** Threadlike chromosomes begin to condense and thicken, becoming visible as discrete structures. Although the chromosomes have duplicated, the sister chromatids of each chromosome are not yet visible in the microscope.



(b) **Zygotene:** Chromosomes are clearly visible and begin active pairing with homologous chromosomes along the synaptonemal complex to form a bivalent, or tetrad.

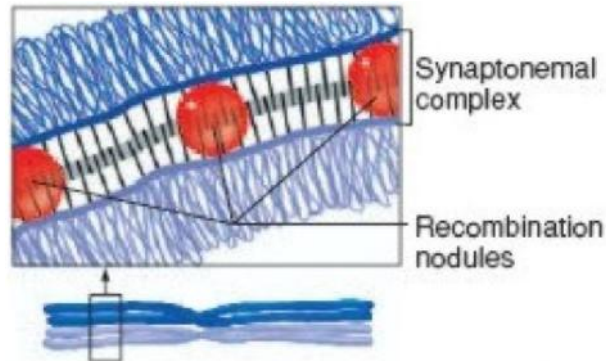
Leptotén (vékony fonalas)

- a kromoszómák hosszú vékony fonalként láthatóvá válnak.

Zigotén (párosodó fonalas)

- homológ kromoszómák hosszuk mentén párosodnak, kialakul a bivalens kromoszóma, amit 4db. kromatida alkot és minden sejtben n számú bivalens van.

Profázis I:



(c) Pachytene: Full synopsis of homologues. Recombination nodules appear along the synaptonemal complex.



Pahitén (vastag fonalas)

– a kromoszómák szálai megvastagodnak, megrövidülnek. Végbemegy a crossing over.

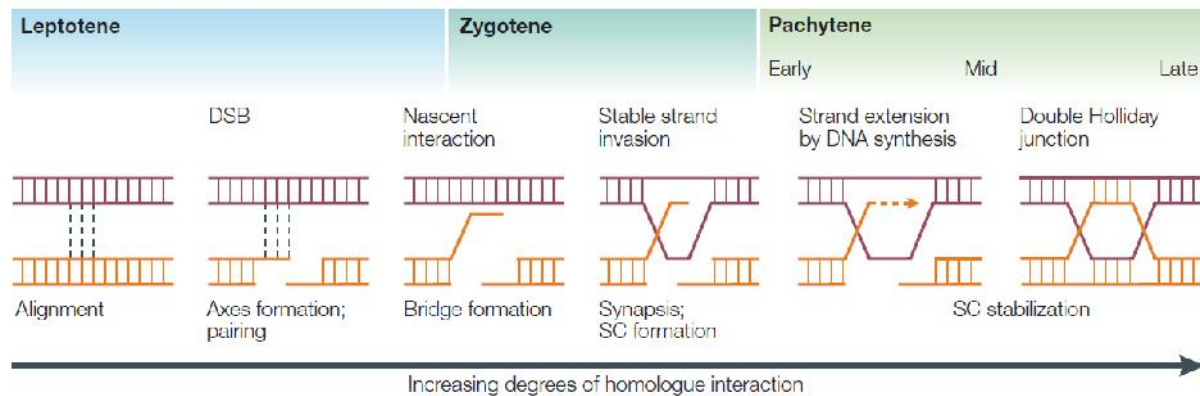
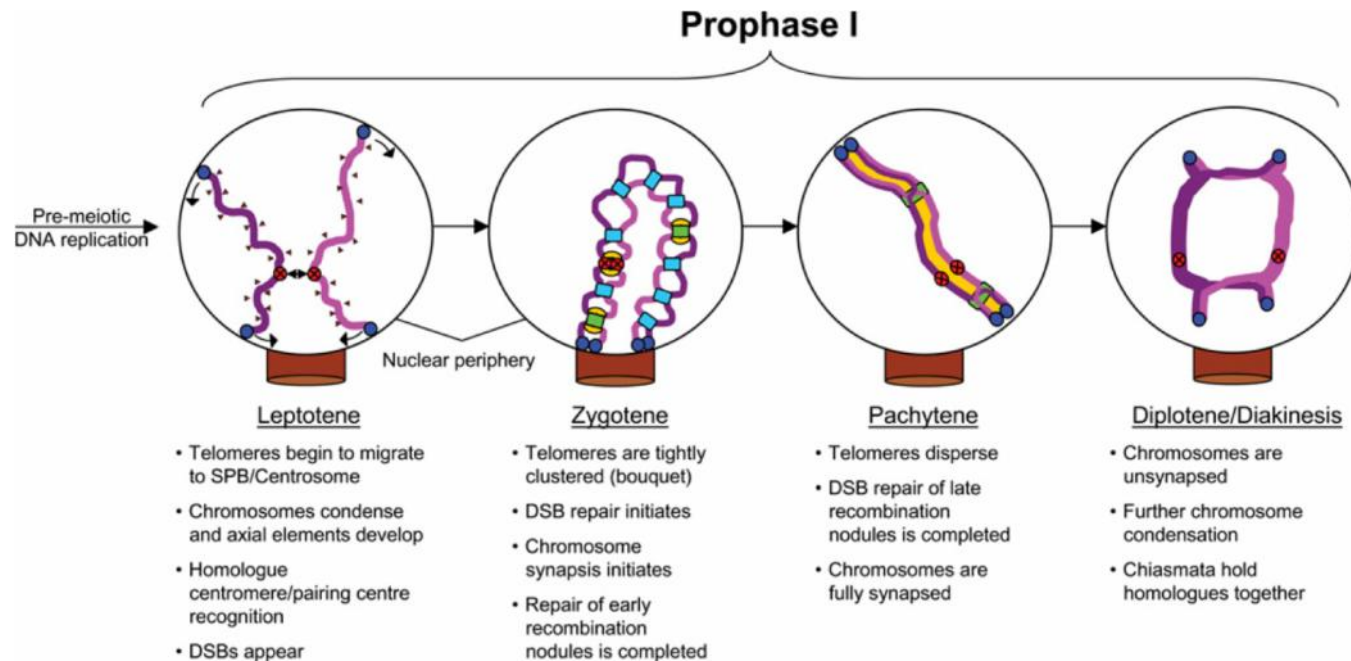
Diplotén (dupla fonalas)

– a négy kromatid (tetrád, bivalens) egymáshoz tapadása lazul, **kiazmák** (átkereszteződések) jelennek meg. A kiazma a **crossing over** citológiai megjelenése.

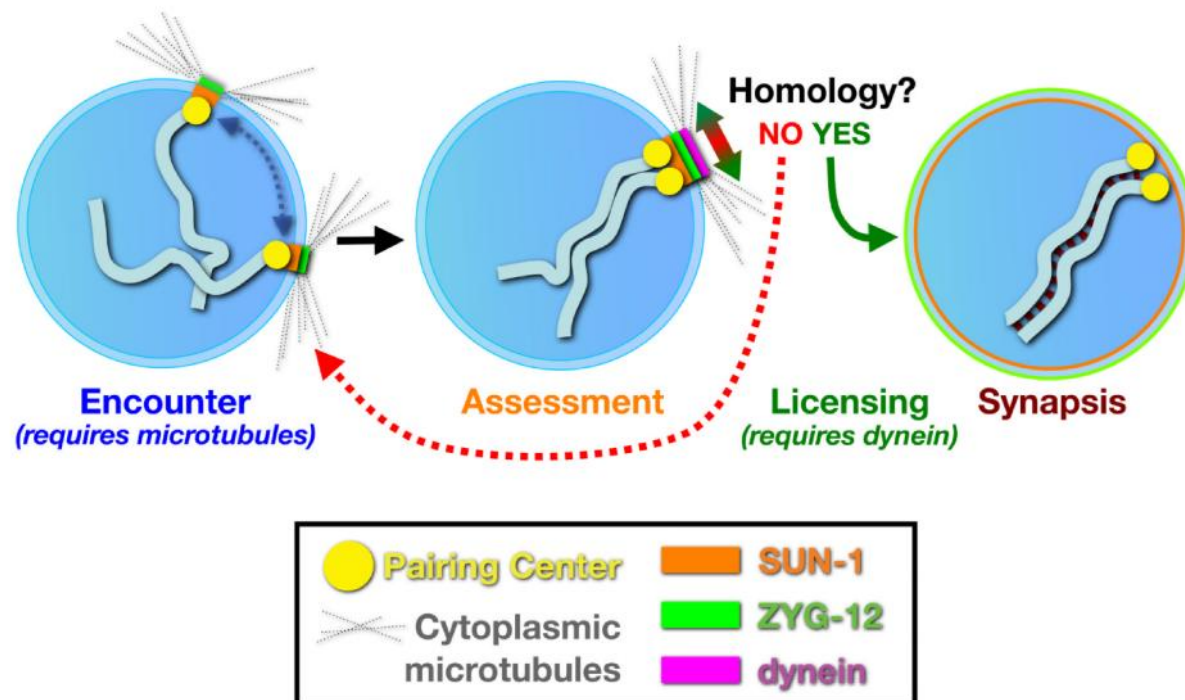
Diakinézis –

a kromoszómák tovább rövidek, a maghártya eltűnik.

Homológok párosodása



A homológok párosodása *C. elegans*-ban



kinetic proofreading model:

A kromoszómákon párosodási központok vannak.

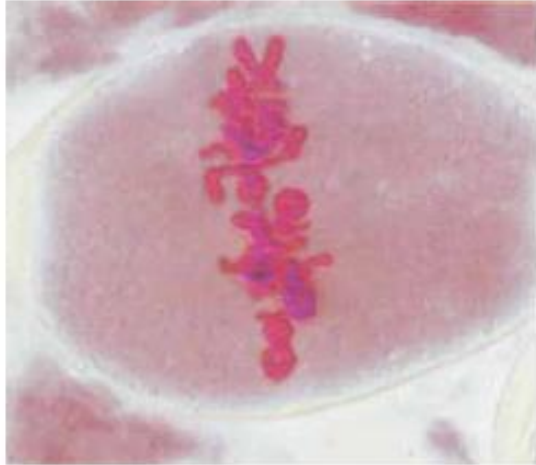
Ezekhez fehérjék kötődnek (SUN-1, ZYG-12,)

Ezek kapcsolatot teremtenek a kromoszómák és a sejtíváz közt:

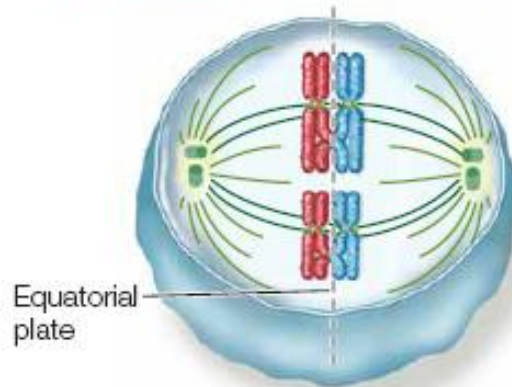
- a párt csak 2D-ban kell megtalálni
- a mikrotubulusok „rángatják” a párba állt kromoszómákat
- a helyes homológ párt nem tudják „szétrántani”

Metafázis I:

Metaphase I



- a homológok az egyenlítői síkban rendeződnek, a testvér kromatidák NEM válnak el, a homológok centromerei ellenkező pólushoz tartozó húzó fonalakhoz tapadnak



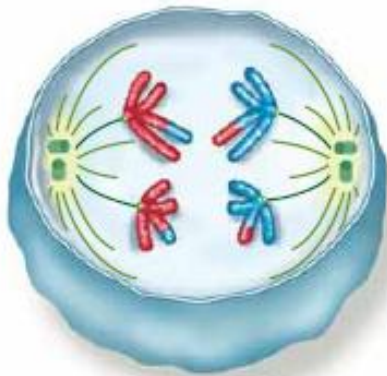
4 The homologous pairs line up on the equatorial (metaphase) plate.

Anafázis I

Anaphase I



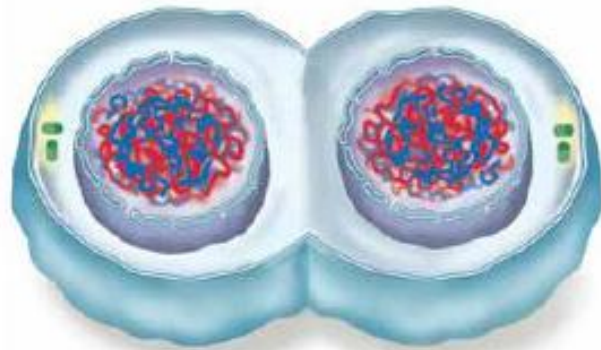
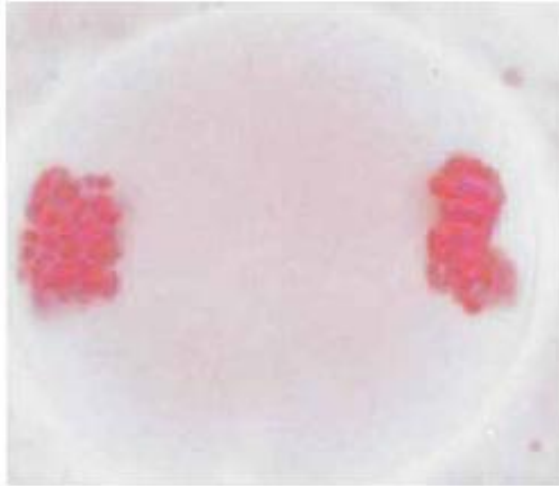
- a homológ párok tagjai az ellenkező pólusra jutnak



5 The homologous chromosomes (each with two chromatids) move to opposite poles of the cell.

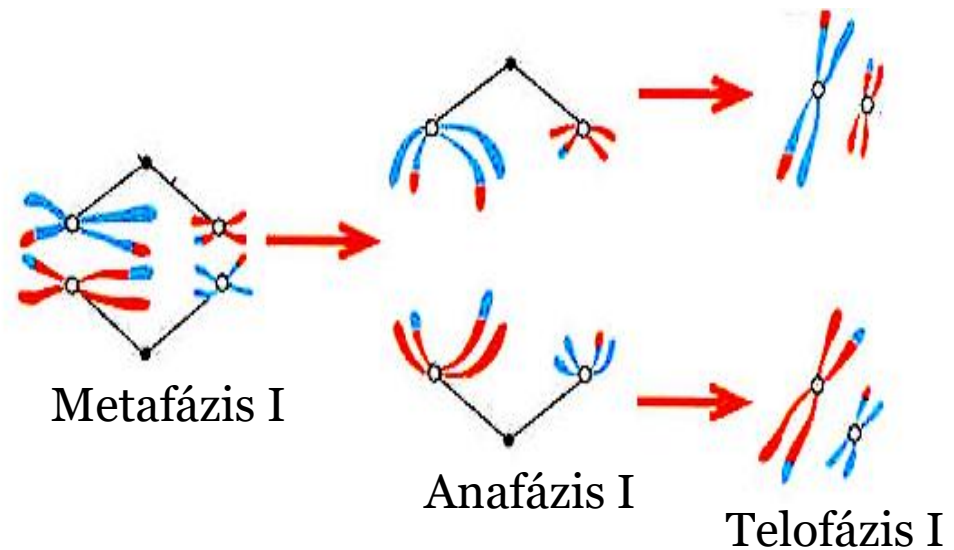
Telofázis I

Telophase I



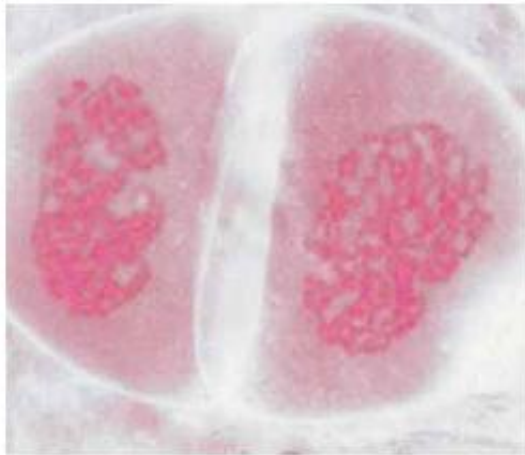
6 The chromosomes gather into nuclei, and the original cell divides.

- fajoként változó: vagy rögtön folytatódik a 2. osztódás, vagy kialakulhat a magmembrán, sőt a sejtmembrán is, de soha nincs DNS szintézis!

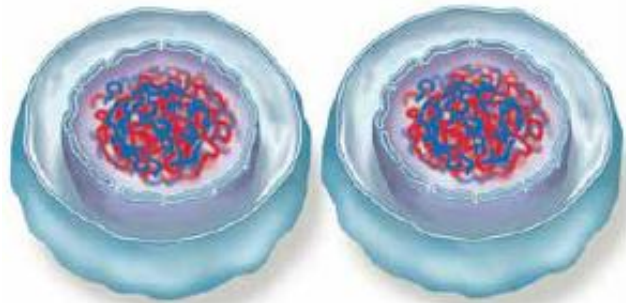


Profázis II

Prophase II



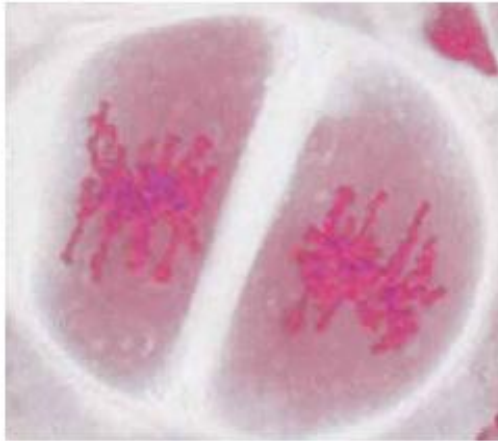
- megrövidült, haploid kromoszómaszámot mutató két kromatidás kromoszómák látszanak



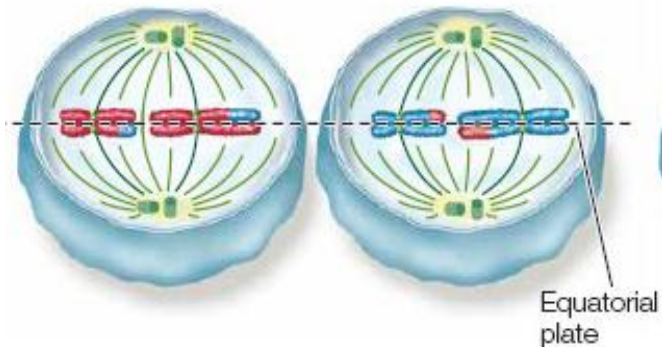
7 The chromosomes condense again, following a brief interphase (interkinesis) in which DNA does not replicate.

Metafázis II

Metaphase II



- a kromoszómák az egyenlítői síkba rendeződnek



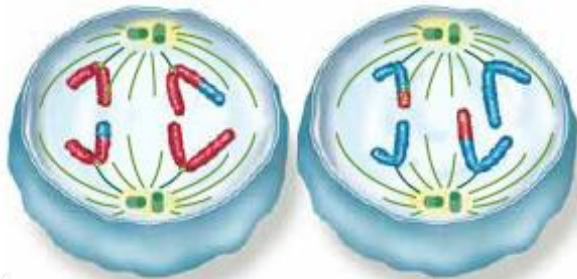
3 The centrosomes of the paired chromatids line up at the equatorial plates of each cell.

Anafázis II

Anaphase II



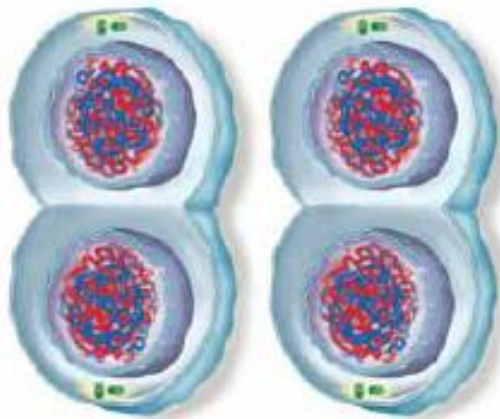
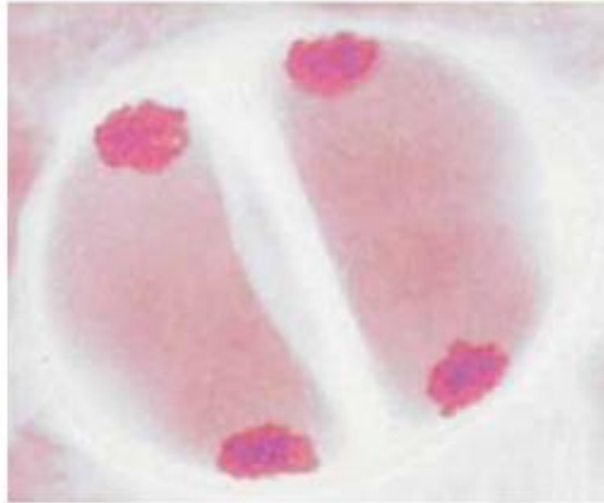
- A centromerek elhasadnak, a húzófonalak az ellentétes pólusokra viszik a testvérkromatidákat.



9 The chromatids finally separate, becoming chromosomes in their own right, and are pulled to opposite poles. Because of crossing over in prophase I, each new cell will have a different genetic makeup.

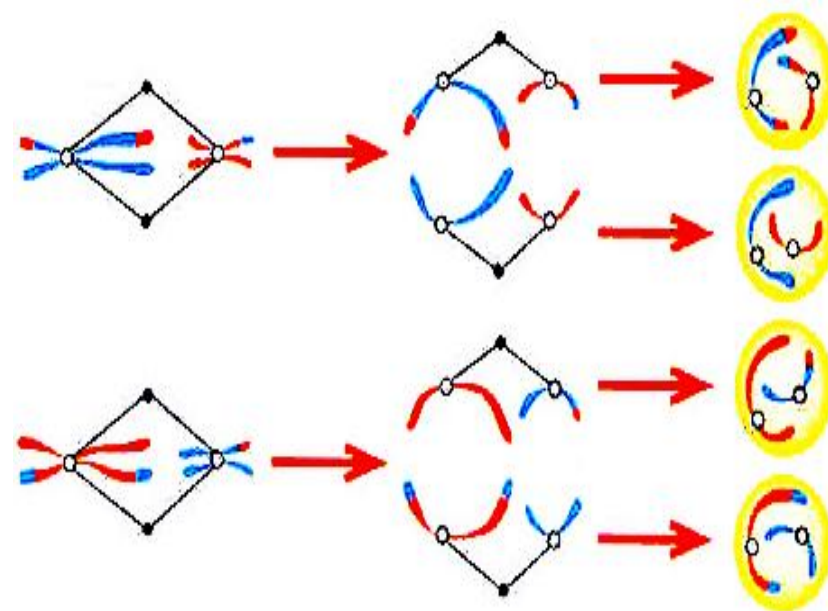
Telofázis II

Telophase II



10 The chromosomes gather into nuclei, and the cells divide.

- Kialakul a magmembrán.
- Létrejön a négy haploid **MEIÓTIKUS TERMÉK** vagy tetrád.



Metafázis II

Anafázis II

Telofázis II

A meiózis -összefoglalás

A meiózis a gaméták termelésére specializálódott sejtek osztódás típusa.

A meiózis lényegében két sejtosztódásból áll.

A meiózis során egyetlen meiocita anyasejtből 4 utódsejt (tetrád) másnéven meiótikus termék keletkezik.

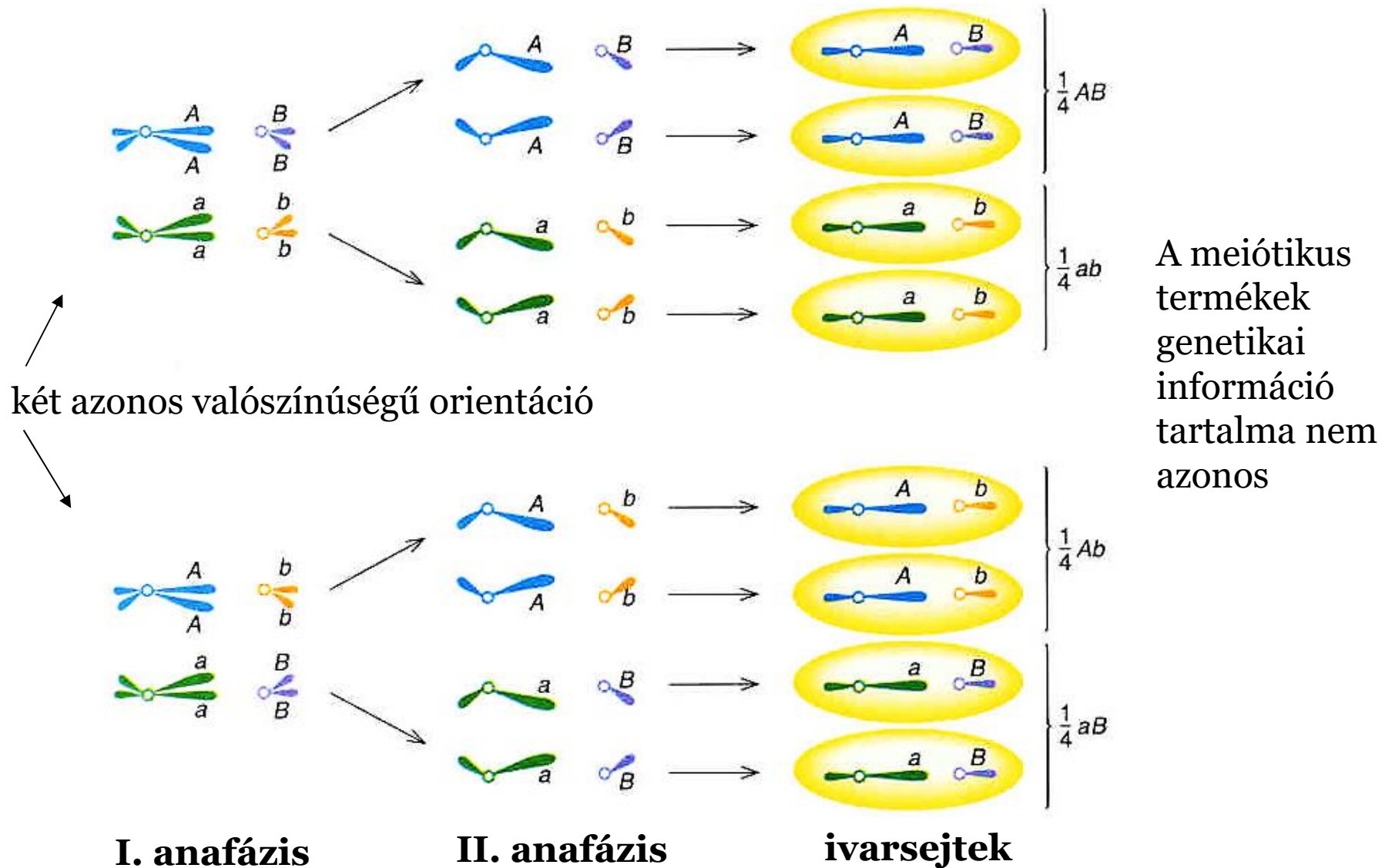
Egyetlen meiótikus termék kromoszóma száma - ezáltal genetikai információ tartalma - pontosan fele az anyasejtének.

A négy meiótikus termék információ tartalma egymástól különböző.

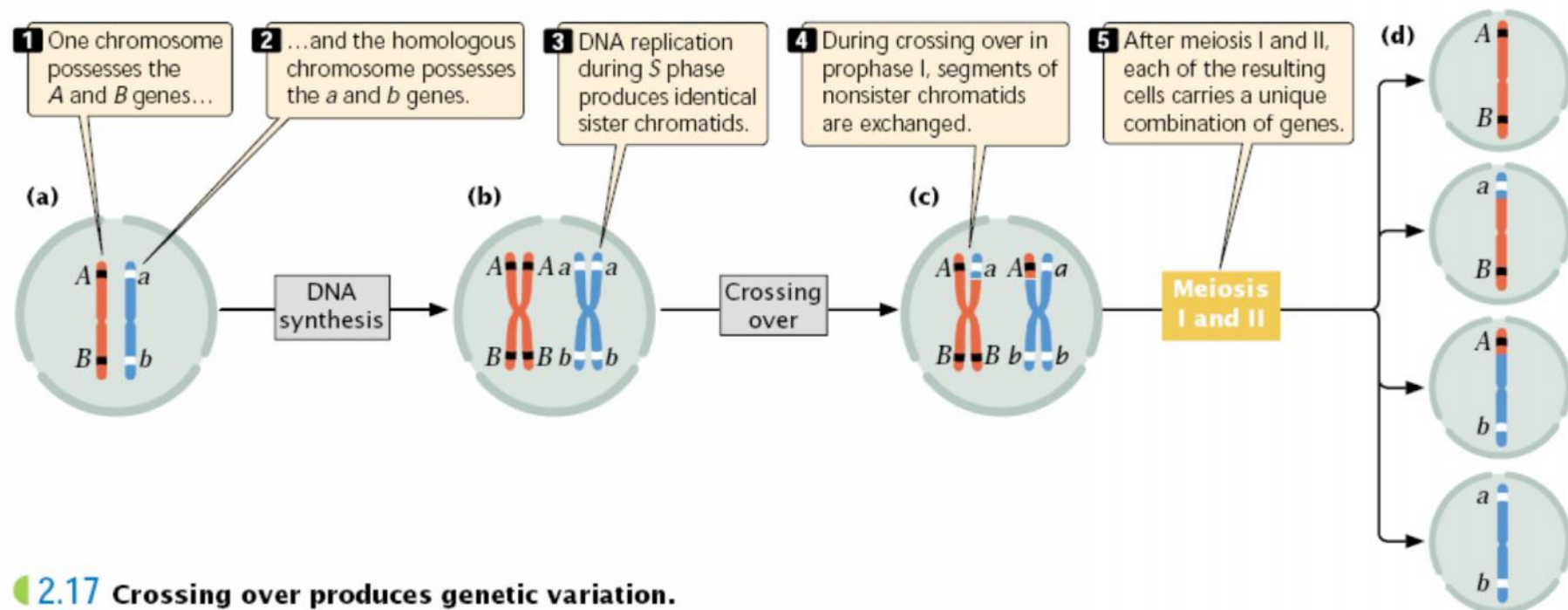
A meiózis legfontosabb genetikai vonatkozása az, hogy az első osztódási szakaszban a homológ kromoszómák - Mendel első törvényének megfelelően - szétválnak egymástól és külön utódsejtbe kerülnek, mialatt a testvér kromatidák együtt maradnak.

A második osztódási szakaszban a testvér kromatidák válnak szét egymástól, így az utódsejtek egy DNS szálból álló de az anyasejthez képest fele kromoszóma számú kromoszóma készlettel rendelkeznek.

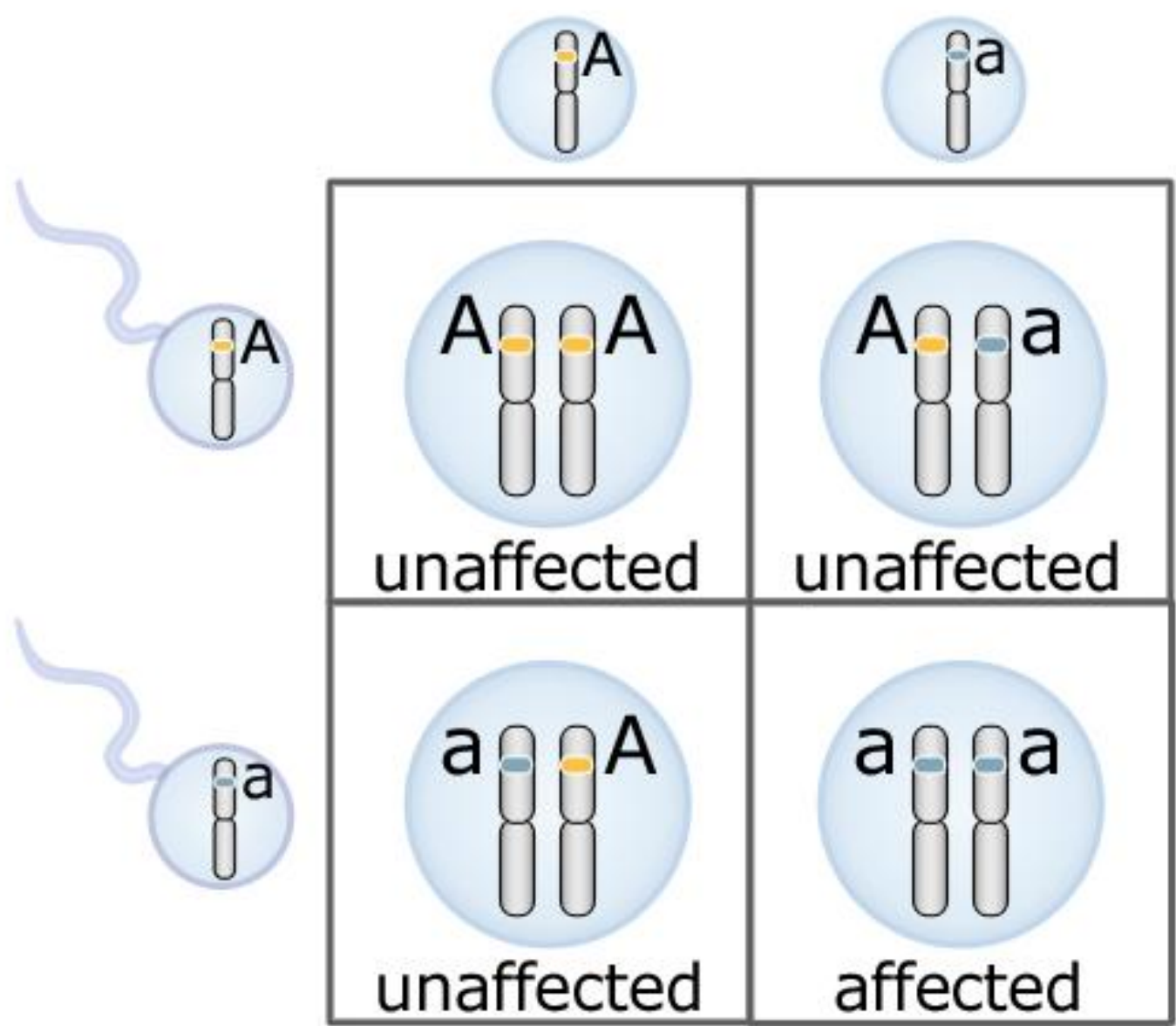
AaBb genotípus meiózisének eseményei genetikai szempontból



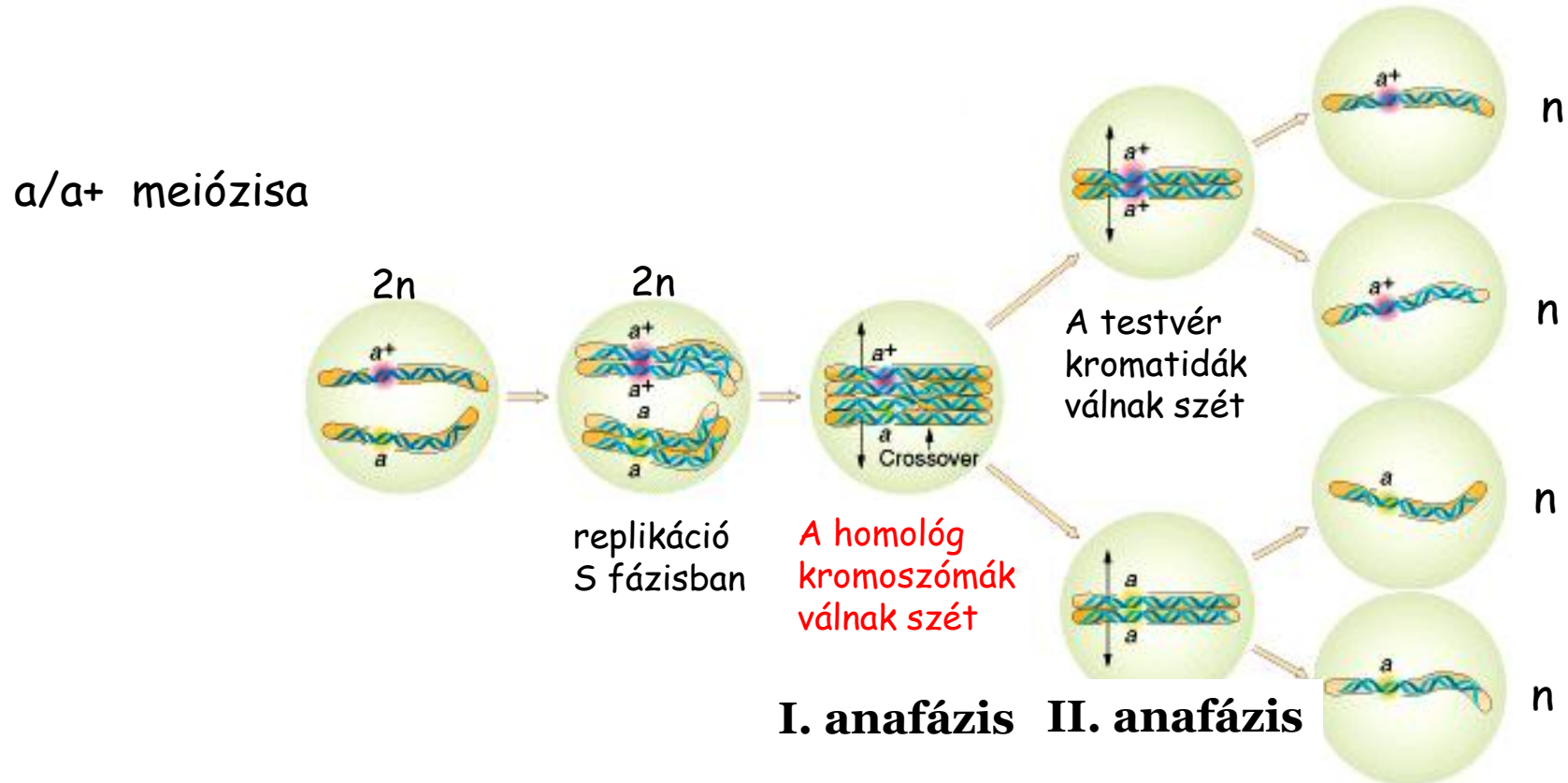
A crossing-over tovább növeli a genetikai változatosságot



2.17 Crossing over produces genetic variation.



Diploid sejtek mitózisának és a meiózisének összehasonlítása



Mitosis

In somatic cells

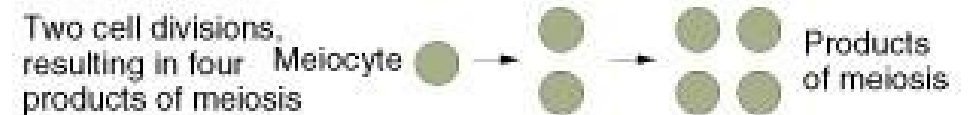
One cell division,
resulting in
two daughter cells



Meiosis

In cells in the sexual cycle

Two cell divisions,
resulting in four
products of meiosis



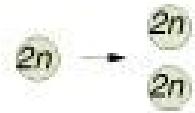
Mitosis

In somatic cells

One cell division, resulting in two daughter cells



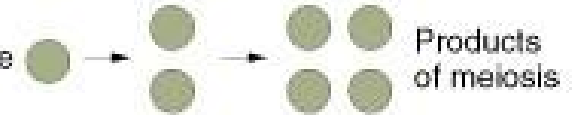
Chromosome number per nucleus maintained (e.g., for a diploid cell)



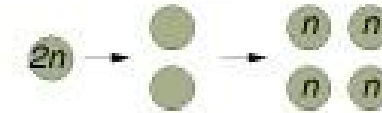
Meiosis

In cells in the sexual cycle

Two cell divisions, resulting in four products of meiosis





Chromosome number halved in the products of meiosis



Mitosis

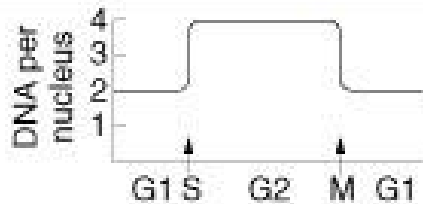
In somatic cells

One cell division, resulting in two daughter cells
 Parental cell  →  Daughter cells

Chromosome number per nucleus maintained (e.g., for a diploid cell)


$2n$ → $2n$
 $2n$

One premeiotic S phase per cell division (e.g., for a diploid cell)



Meiosis

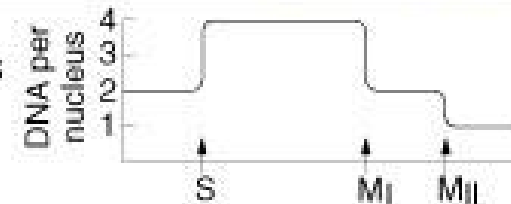
In cells in the sexual cycle

Two cell divisions, resulting in four products of meiosis
 Meocyte  →  →  Products of meiosis

Chromosome number halved in the products of meiosis

$2n$ → n n
 n n

One premeiotic S phase for both cell divisions



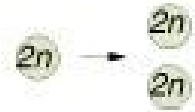
Mitosis

In somatic cells

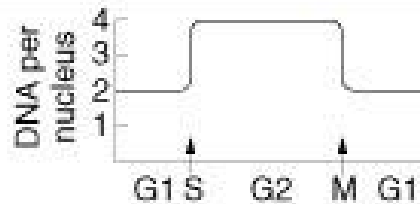
One cell division, resulting in two daughter cells



Chromosome number per nucleus maintained (e.g., for a diploid cell)



One premeiotic S phase per cell division (e.g., for a diploid cell)



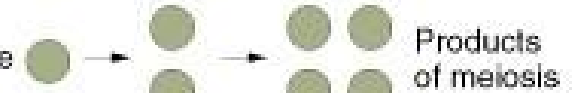
Normally, no pairing of homologs



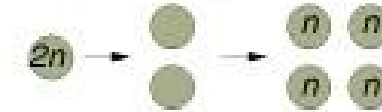
Meiosis

In cells in the sexual cycle

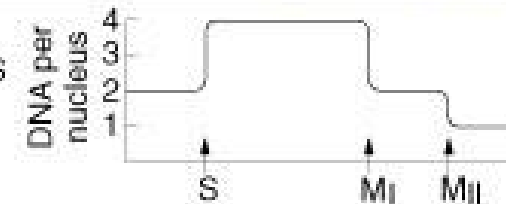
Two cell divisions, resulting in four products of meiosis



Chromosome number halved in the products of meiosis



One premeiotic S phase for both cell divisions



Full synapsis of homologs at prophase I



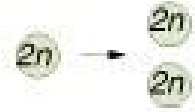
Mitosis

In somatic cells

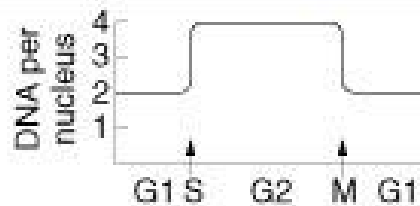
One cell division, resulting in two daughter cells



Chromosome number per nucleus maintained (e.g., for a diploid cell)



One premeiotic S phase per cell division (e.g., for a diploid cell)



Normally, no pairing of homologs

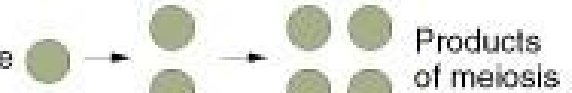


Normally, no crossovers

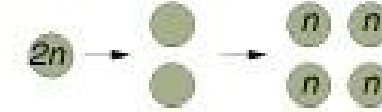
Meiosis

In cells in the sexual cycle

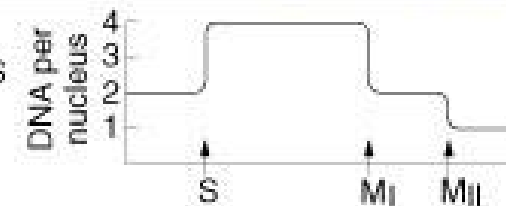
Two cell divisions, resulting in four products of meiosis



Chromosome number halved in the products of meiosis



One premeiotic S phase for both cell divisions



Full synapsis of homologs at prophase I



At least one crossover per homologous pair



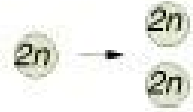
Mitosis

In somatic cells

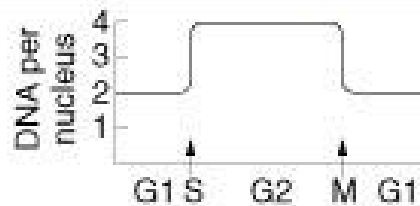
One cell division, resulting in two daughter cells



Chromosome number per nucleus maintained (e.g., for a diploid cell)



One premeiotic S phase per cell division (e.g., for a diploid cell)



Normally, no pairing of homologs



Normally, no crossovers

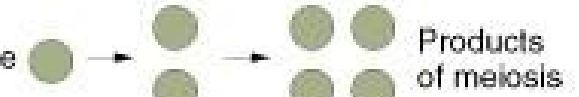
Centromeres divide at anaphase



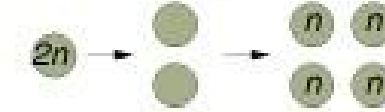
Meiosis

In cells in the sexual cycle

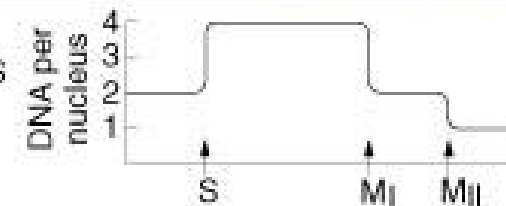
Two cell divisions, resulting in four products of meiosis



Chromosome number halved in the products of meiosis



One premeiotic S phase for both cell divisions



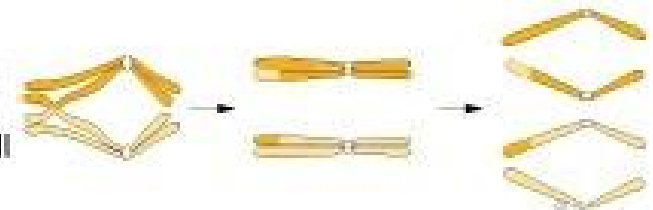
Full synapsis of homologs at prophase I



At least one crossover per homologous pair



Centromeres do not divide at anaphase I but do at anaphase II



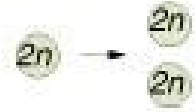
Mitosis

In somatic cells

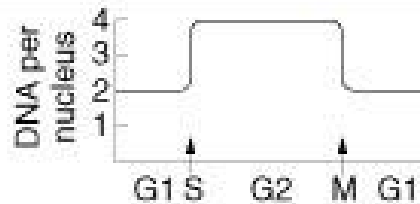
One cell division, resulting in two daughter cells



Chromosome number per nucleus maintained (e.g., for a diploid cell)



One premeiotic S phase per cell division (e.g., for a diploid cell)



Normally, no pairing of homologs



Normally, no crossovers

Centromeres divide at anaphase

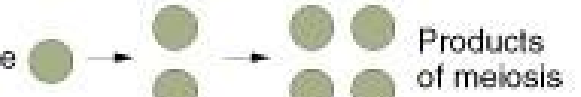


Conservative process:
daughter cells' genotypes identical with parental genotype

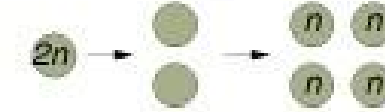
Meiosis

In cells in the sexual cycle

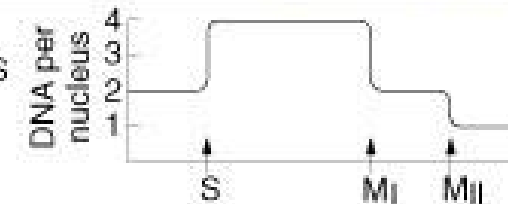
Two cell divisions, resulting in four products of meiosis



Chromosome number halved in the products of meiosis



One premeiotic S phase for both cell divisions



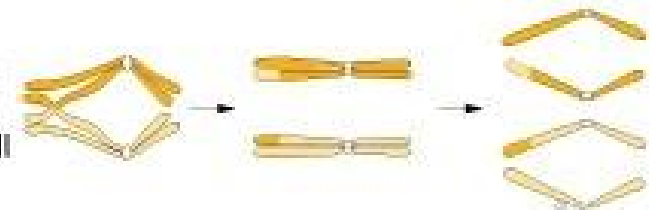
Full synapsis of homologs at prophase I



At least one crossover per homologous pair



Centromeres do not divide at anaphase I but do at anaphase II



Promotes variation among the products of meiosis

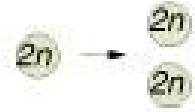
Mitosis

In somatic cells

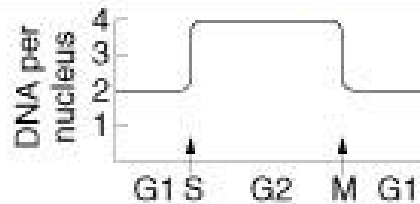
One cell division, resulting in two daughter cells



Chromosome number per nucleus maintained (e.g., for a diploid cell)



One premeiotic S phase per cell division (e.g., for a diploid cell)



Normally, no pairing of homologs



Normally, no crossovers

Centromeres divide at anaphase



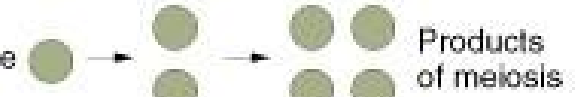
Conservative process:
daughter cells' genotypes identical with parental genotype

Cell undergoing mitosis can be diploid or haploid

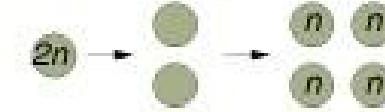
Meiosis

In cells in the sexual cycle

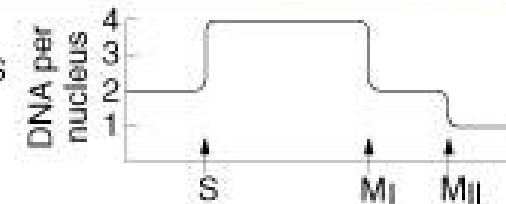
Two cell divisions, resulting in four products of meiosis



Chromosome number halved in the products of meiosis



One premeiotic S phase for both cell divisions



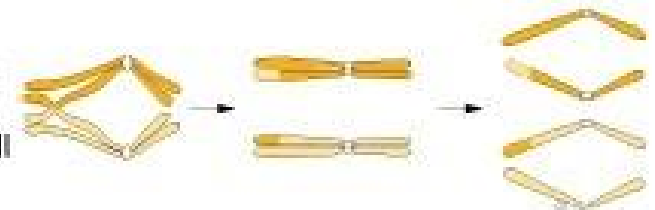
Full synapsis of homologs at prophase I



At least one crossover per homologous pair



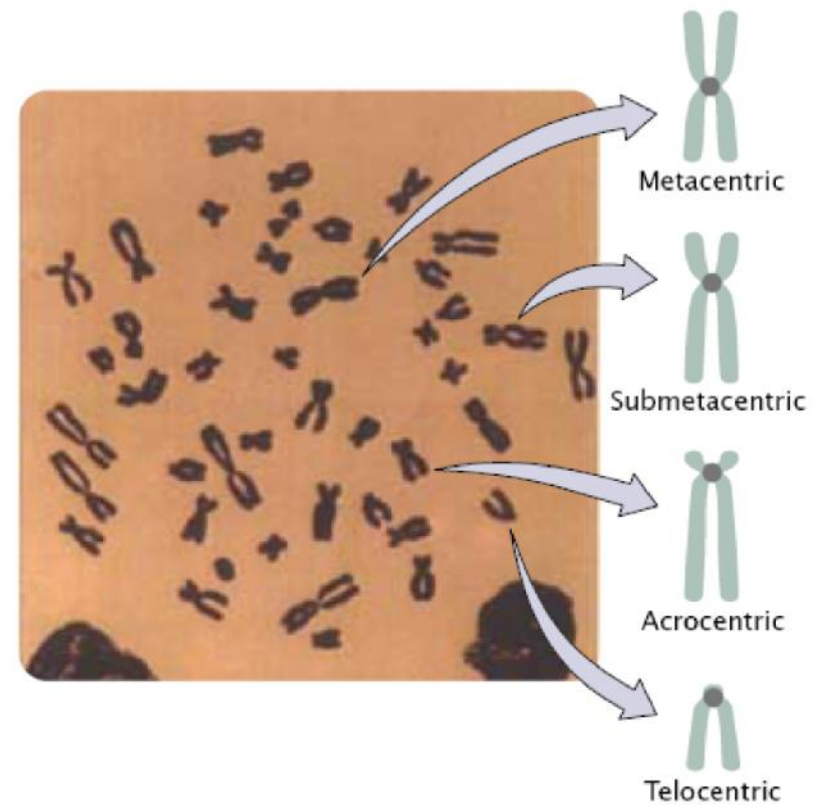
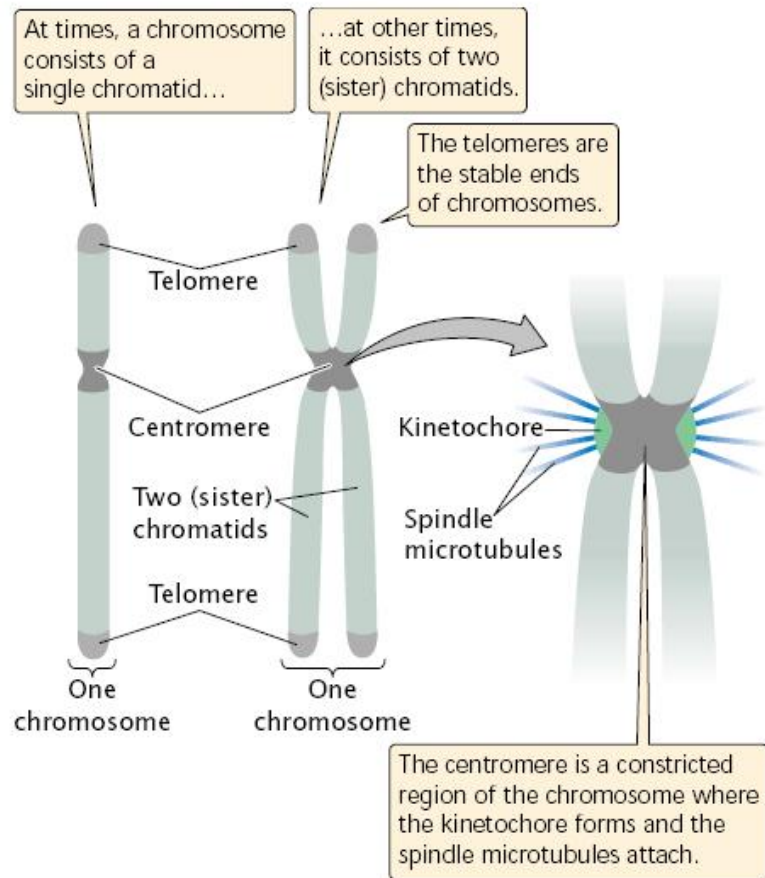
Centromeres do not divide at anaphase I but do at anaphase II



Promotes variation among the products of meiosis

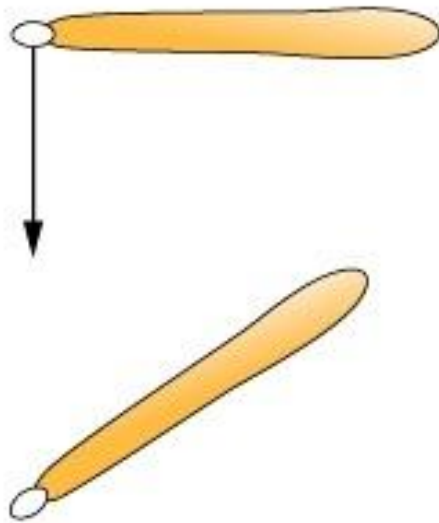
Cell undergoing meiosis is diploid

A kromoszómák szerkezete

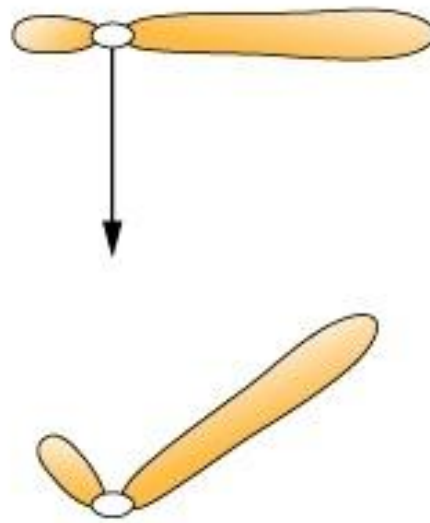


A centroméra helyzete meghatározza a kromoszóma alakját.

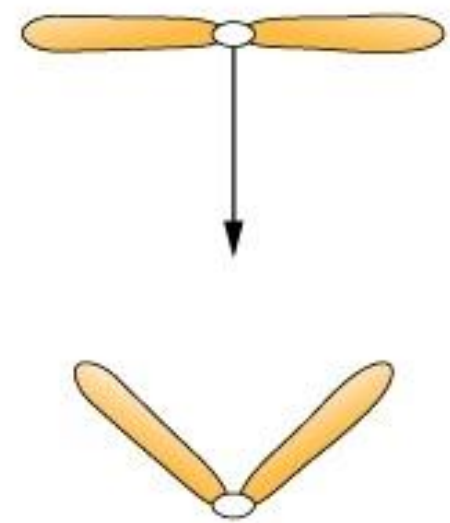
(a) Telocentric



(b) Acrocentric



(c) Metacentric



A kromoszóma szám fajra jellemző tulajdonság.

























Table 3-2 Numbers of Pairs of Chromosomes in Different Species of Plants and Animals

Common name	Scientific name	Number of chromosome pairs	Common name	Scientific name	Number of chromosome pairs
Mosquito	<i>Culex pipiens</i>	3	Wheat	<i>Triticum aestivum</i>	21
Housefly	<i>Musca domestica</i>	6	Human	<i>Homo sapiens</i>	23
Garden onion	<i>Allium cepa</i>	8	Potato	<i>Solanum tuberosum</i>	24
Toad	<i>Bufo americanus</i>	11	Cattle	<i>Bos taurus</i>	30
Rice	<i>Oryza sativa</i>	12	Donkey	<i>Equus asinus</i>	31
Frog	<i>Rana pipiens</i>	13	Horse	<i>Equus caballus</i>	32
Alligator	<i>Alligator mississippiensis</i>	16	Dog	<i>Canis familiaris</i>	39
Cat	<i>Felis domesticus</i>	19	Chicken	<i>Gallus domesticus</i>	39
House mouse	<i>Mus musculus</i>	20	Carp	<i>Cyprinus carpio</i>	52
Rhesus monkey	<i>Macaca mulatta</i>	21			

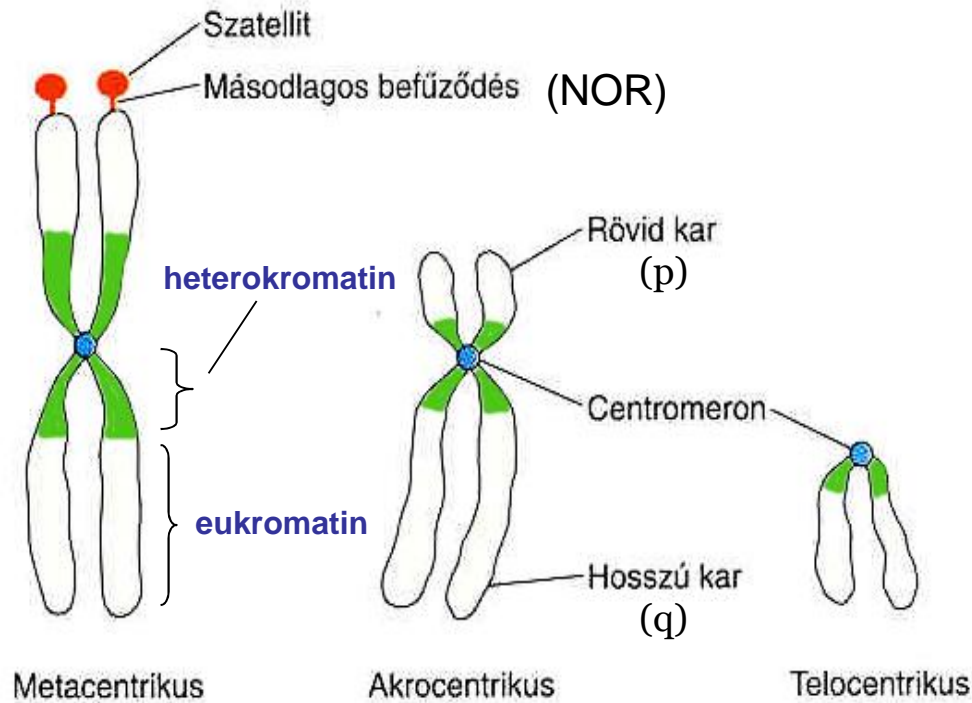


Figure 1 | **The picture that established 46 as the chromosome number in man.** Reproduced with permission from REF. 1 © (1956) Mendelian Society of Lund for the Scandinavian Association of Genetics.

A kromoszómák méret szerint csoportosíthatók

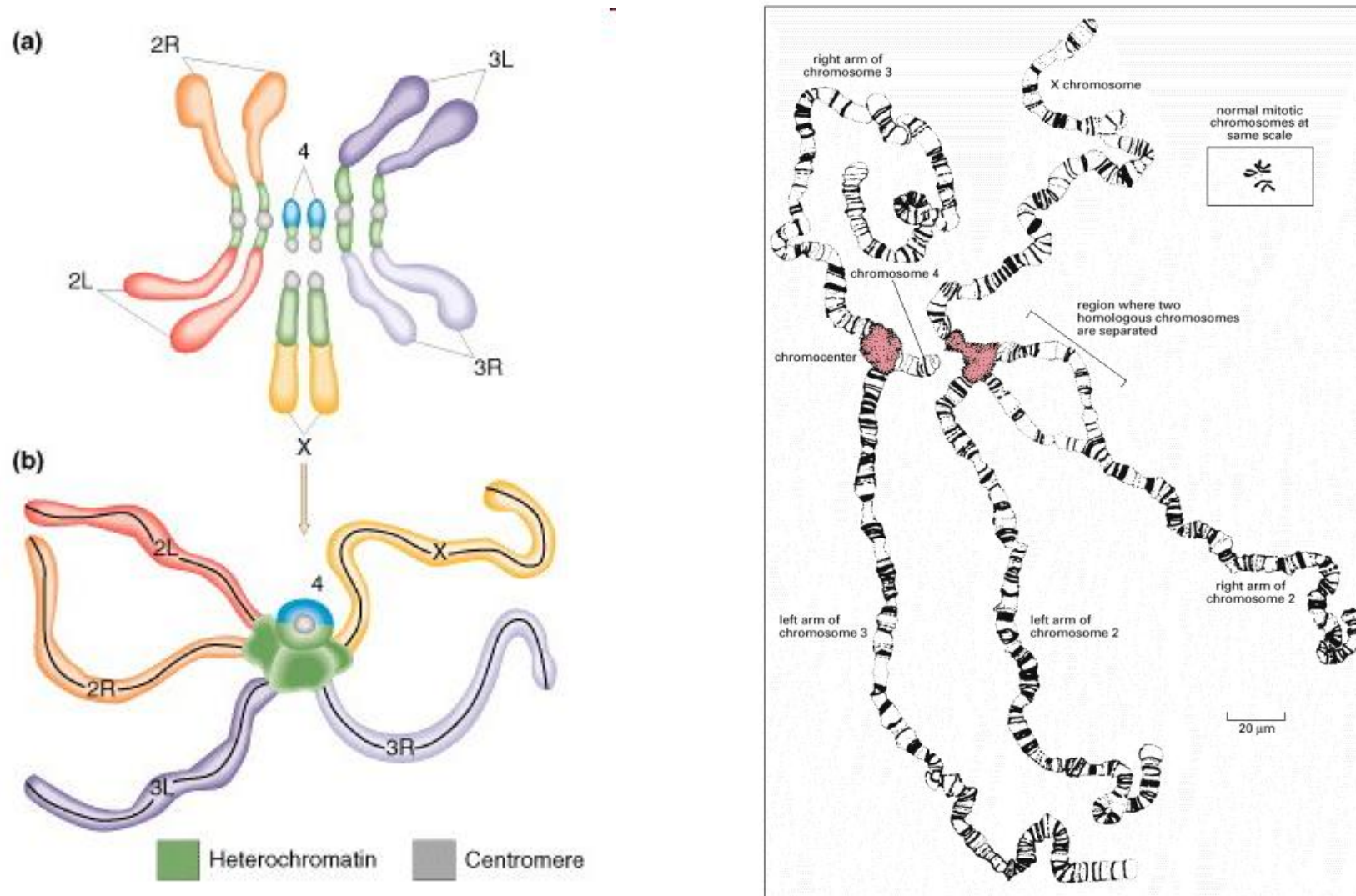
Group	Number	Diagrammatic representation	Relative length*	Centromeric index†
<i>Large chromosomes</i>				
A	1		8.4	48 (M)
	2		8.0	39
	3		6.8	47 (M)
B	4		6.3	29
	5		6.1	29
<i>Medium chromosomes</i>				
C	6		5.9	39
	7		5.4	39
	8		4.9	34
	9		4.8	35
	10		4.6	34
	11		4.6	40
D	12		4.7	30
	13		3.7	17 (A)
	14		3.6	19 (A)
	15		3.5	20 (A)
<i>Small chromosomes</i>				
E	16		3.4	41
	17		3.3	34
	18		2.9	31
F	19		2.7	47 (M)
	20		2.6	45 (M)
G	21		1.9	31
	22		2.0	30
<i>Sex chromosomes</i>				
	X		5.1 (group C)	40
	Y		2.2 (group G)	27 (A)

Kromoszóma morfológia összefoglalása

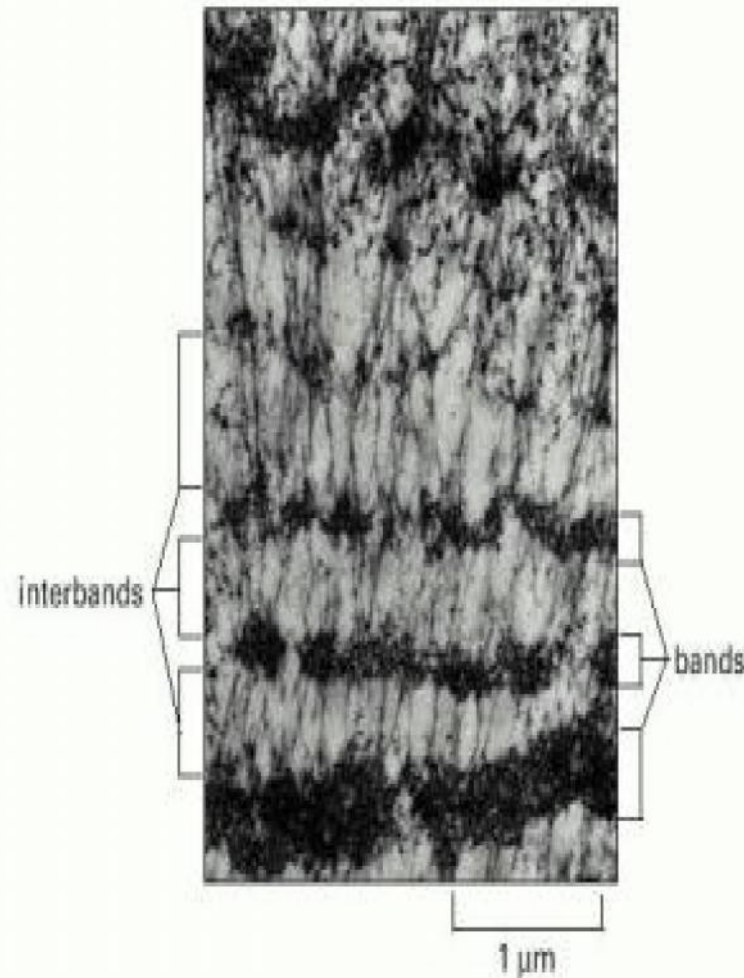


- méret
- centromer helyzete
- másodlagos befűződés helye
- NOR: tandem rRNS gének
- heterokromatin eloszlása

A *Drosophila* óriás kromoszómák egyszerű festéssel is sávozottságot mutatnak

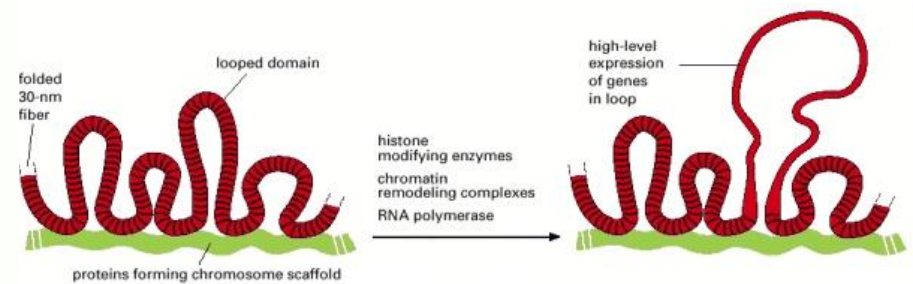
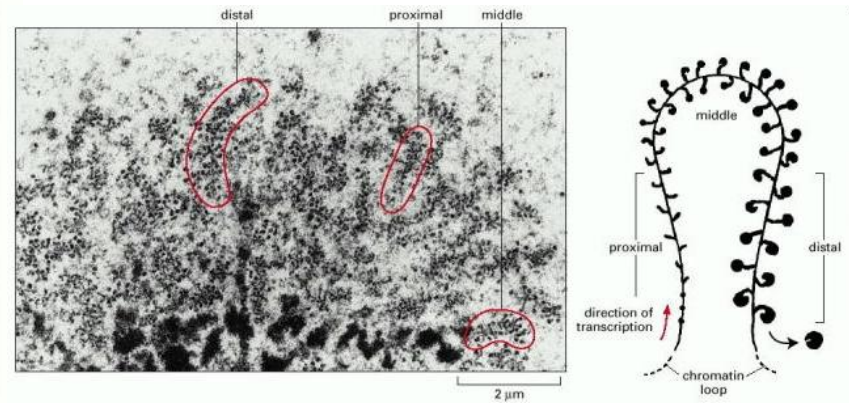
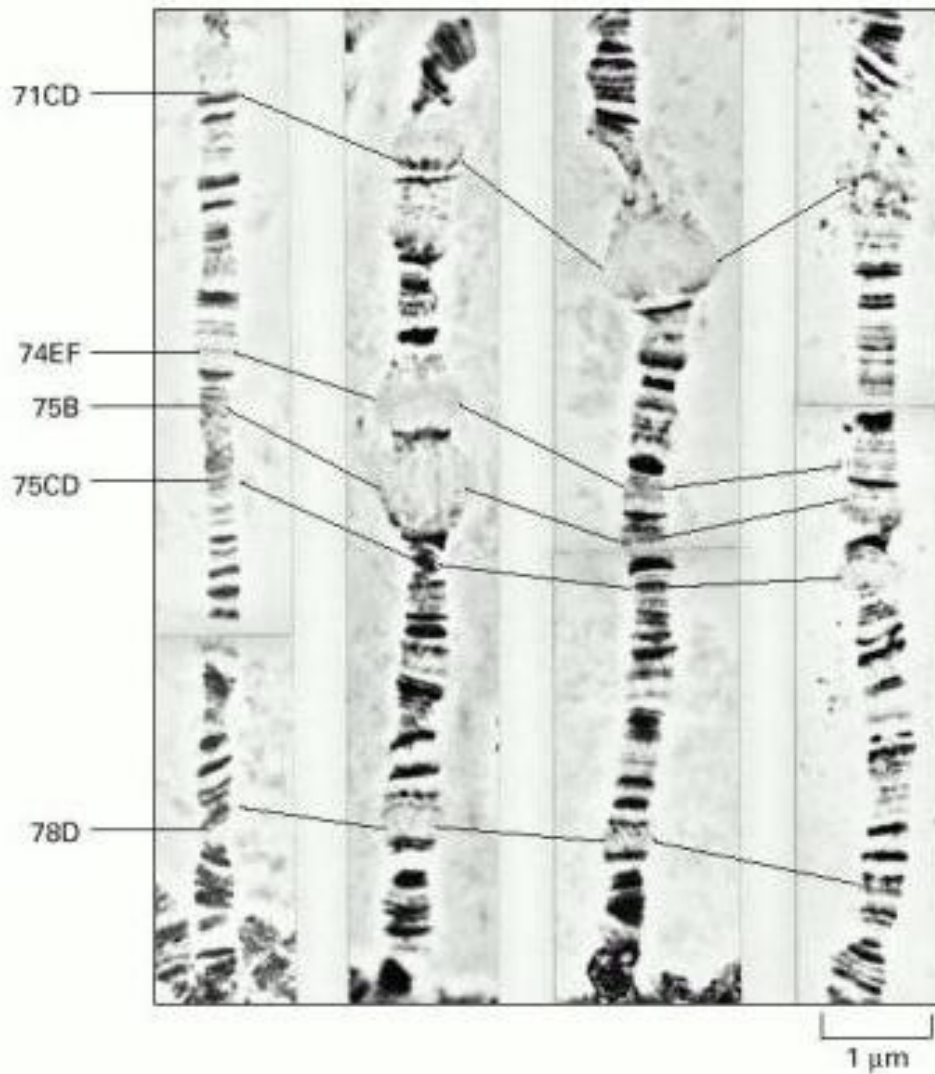


A sávok és a sávok közti tér egyaránt géneket tartalmaznak



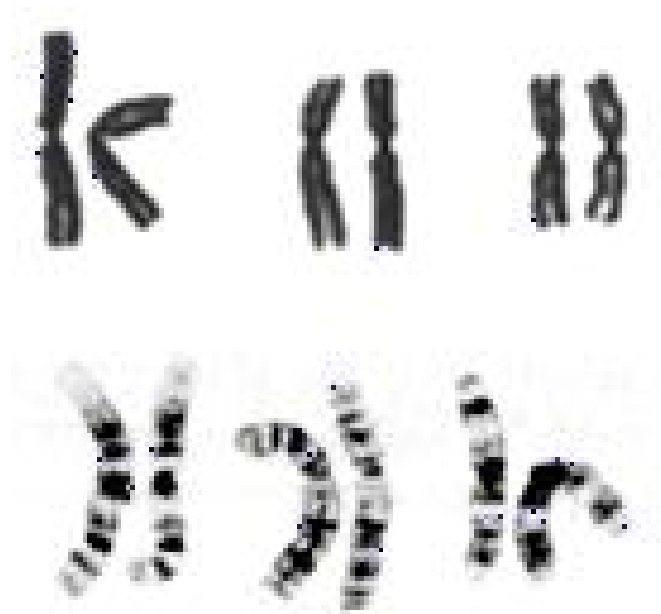
- 3 ezer -300 ezer bp hosszú sávok
- A sávok azonosíthatóak (kromoszóma térkép)
- Kb. 5000 sáv
- Kb. 14000 gén

A sávozottság kromatin szerkezeti mintázatot tükröz



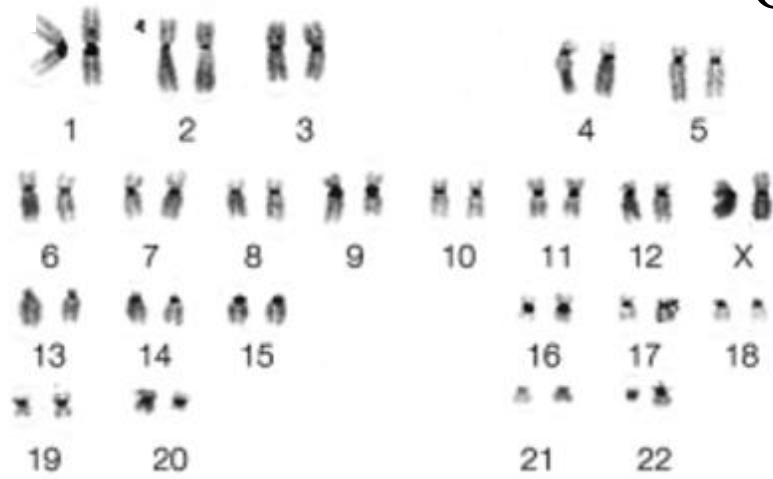
Kromoszóma sávozási eljárások

- A centromeron helyzete és a karok hosszának aránya segítheti a kromoszómák azonosítását, de legtöbbször ez nem elégséges a kromoszómák egyértelmű azonosításához.
- **Q sávozás** (Torbjorn Caspersson.1970): a kromoszómát fluoreszcens festékekkel festik (pl. quinacrine).
- **G sávozás:** a kromoszómákat tripszinnel emésztik, majd Giemsa festékekkel festik.
- **C sávozás:** a kromoszómákat savval vagy bázissal kezelik, majd Giemsa festékekkel festik.
- Ezek a sávozási eljárások sötét és világos sávokat tesznek láthatóvá a kromoszómán.
- Minden kromoszómának egyedi mintázata van és ez lehetővé teszi az egyes kromoszómák azonosítását illetve a kromoszóma rendellenességek kimutását.

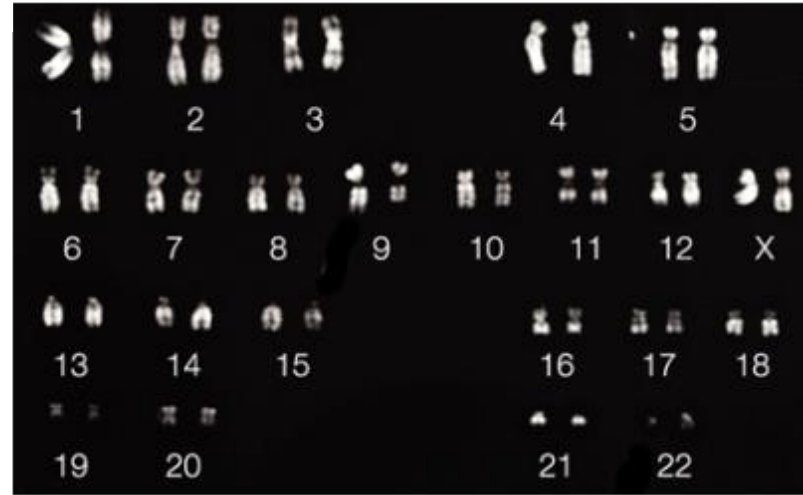


Sávozási technikák

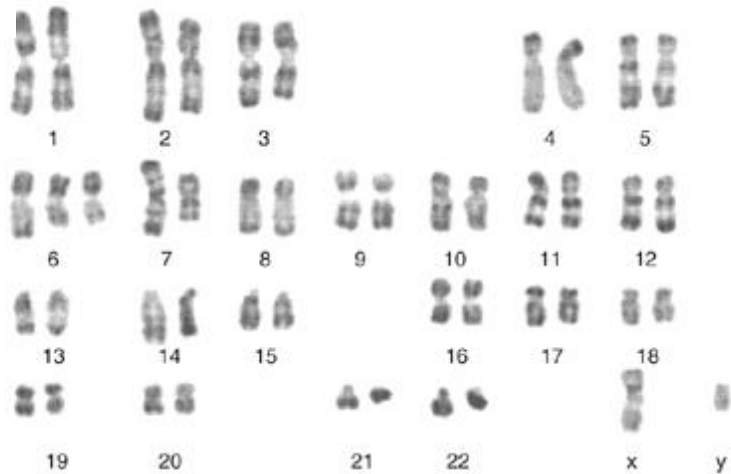
G



Q



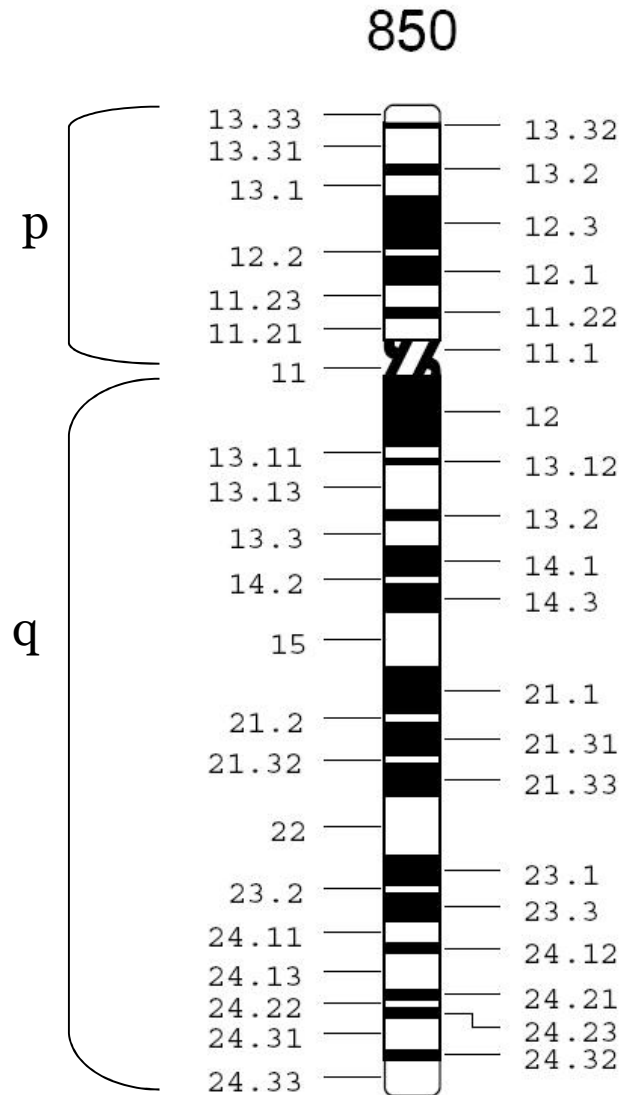
R



C

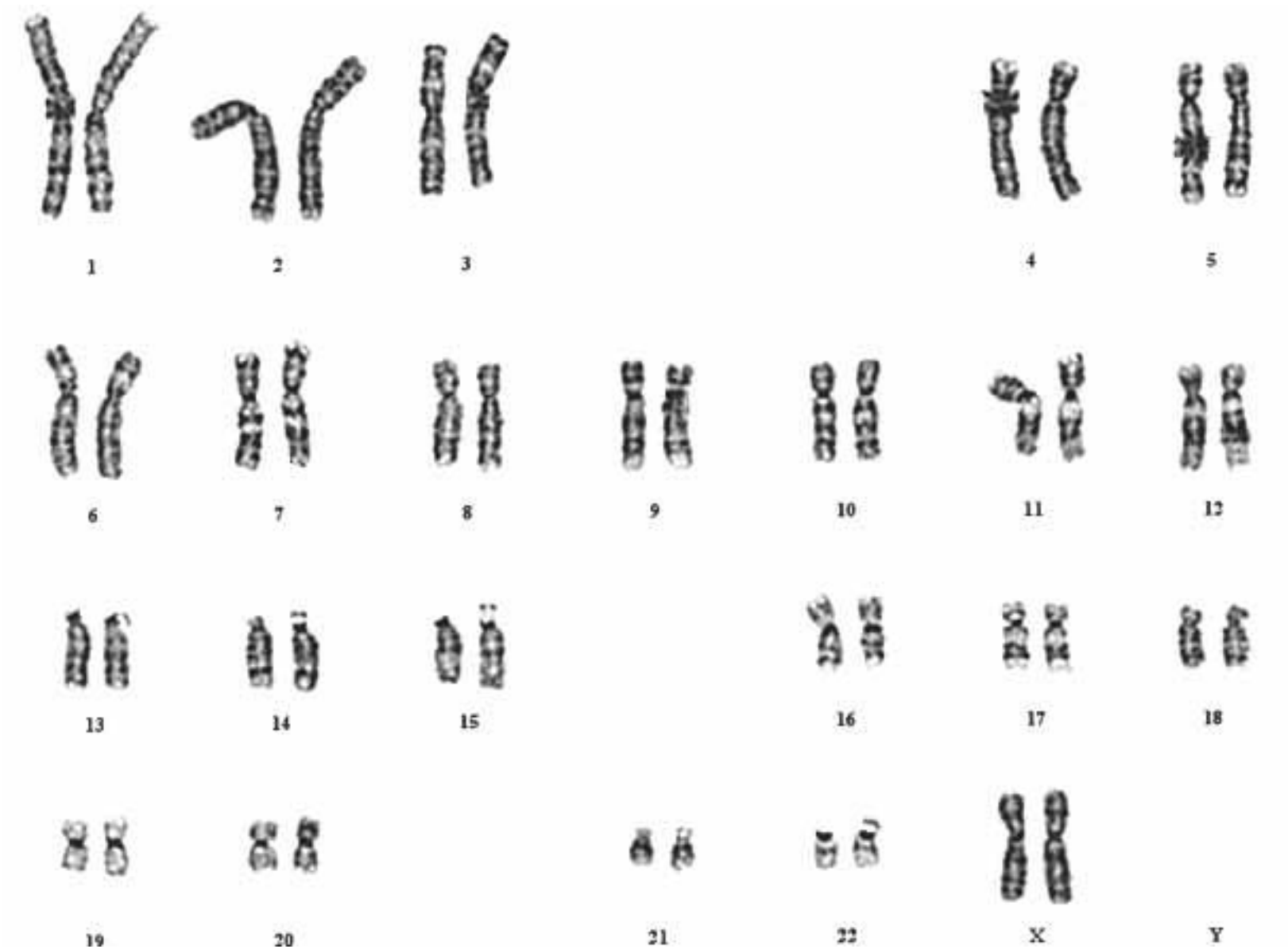


Idiogram



- Rövid kar: p (petite) kicsi
- Hosszú kar q (queue) sor
- p: 1 nagy régió: 12p1
- 12p1: - 12p11
 - 12p12
 - 12p13: - 12p13.1
 - 12p13.2
 - 12p13.3: - 12p13.31
 - 12p13.32
 - 12p13.33

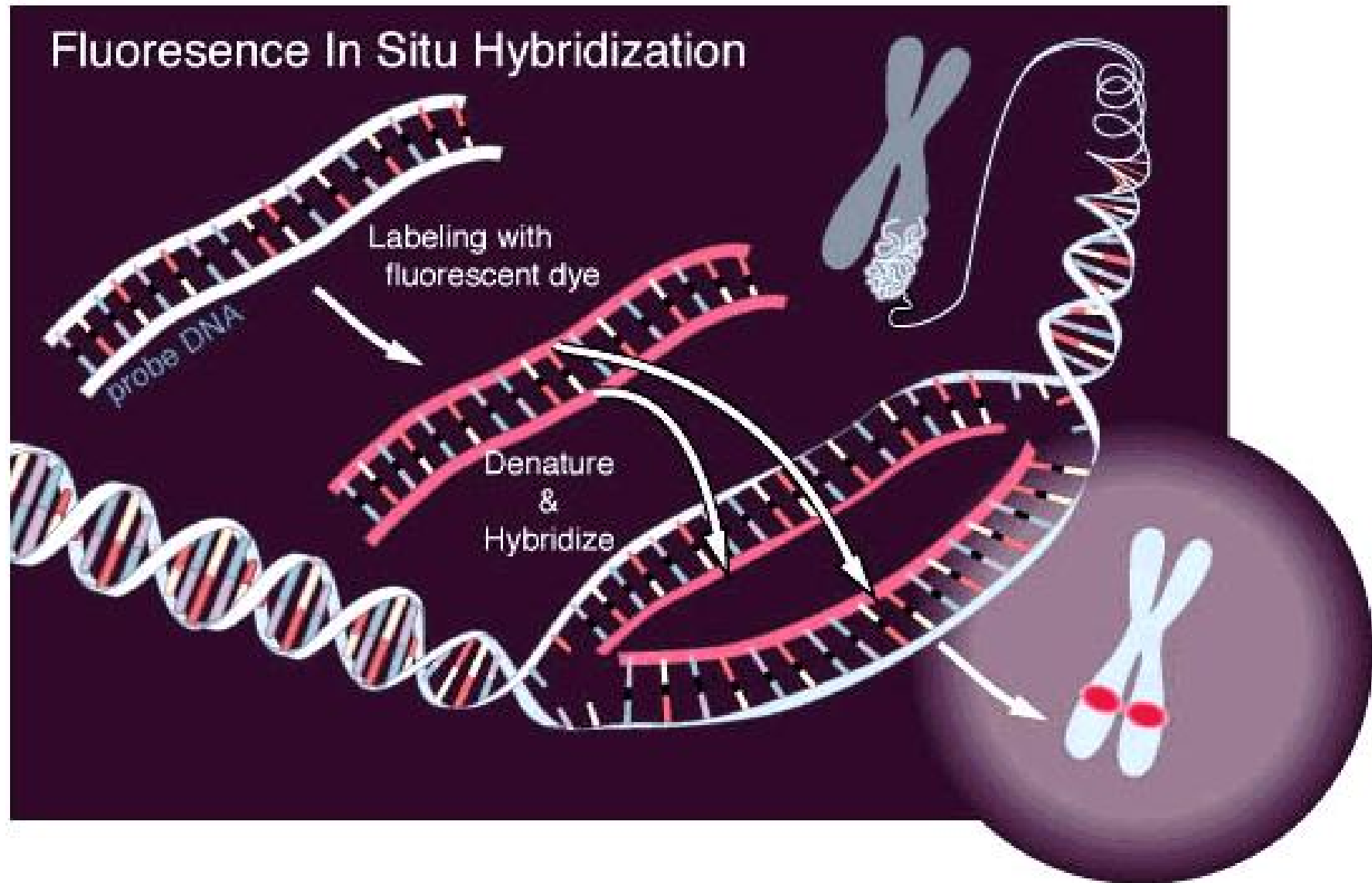
Minden egyes kromoszóma egyedi sávozottságot mutat.



A FISH



A FISH



Multicolor FISH

