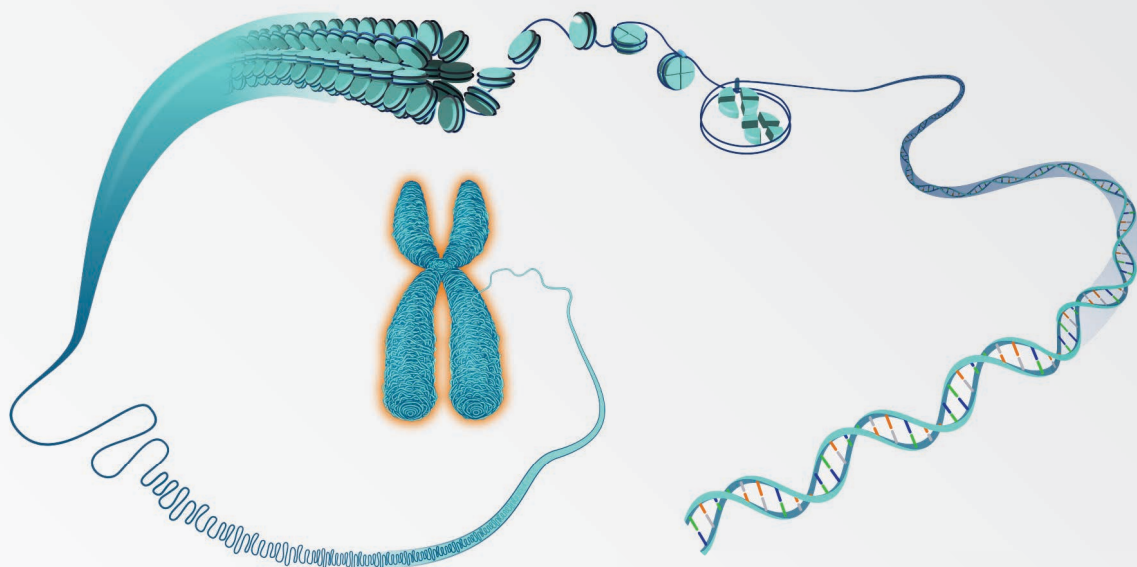


Humana genetika

Dragana Četojević-Simin



UNIVERZITET SINGIDUNUM

Dragana Četojević - Simin

HUMANA GENETIKA

Prvo izdanje

Beograd, 2022.

HUMANA GENETIKA

Autor:

Prof. dr Dragana Četojević Simin, redovni profesor Univerziteta Singidunum

Recenzenti:

Prof. dr Gordana Dražić, redovni profesor Univerziteta Singidunum

Dr Dragana Mitić-Čulafić, naučni savetnik Biološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Izdavač:

Univerzitet Singidunum

Danijelova 32

www.singidunum.ac.rs

Za izdavača:

Prof. dr Milovan Stanišić

Priprema za štampu:

Miloš Višnjić

Dizajn korica:

Aleksandar Mihajlović, MA

Izvor slike korica i poglavlja:

Ljubaznošću genome.gov

Godina izdanja:

2022.

Tiraž:

500

Štampa:

Caligraph, Beograd

ISBN: 978-86-7912-781-5

Copyright:

© 2022. Univerzitet Singidunum

Izdavač zadržava sva prava.

Reprodukcija pojedinih delova ili celine ove publikacije nije dozvoljena.

Sadržaj

Uvod	X
Genetika, nasleđivanje i promenljivost	X
Humana genetika	XI
Istorijat	XII

Poglavlje 1

Mendelovi eksperimenti – početak razumevanja nasleđivanja	13
Mendelov model sistem	14
Dominantne i recesivne osobine	17
Recipročno ukrštanje	17
Test (povratno) ukrštanje	17
Panetov kvadrat	18
Monohibridno ukrštanje	19
Dihibridno ukrštanje	20
Mendelov tip nasleđivanja	20
Osobine, svojstva i aleli	20
Fenotip i genotip	21
Dominantnost i recesivnost	22
Mendelovi postulati	22
Mendelovi zakoni	23

Poglavlje 2

Citogenetika	29
Hromozomi i deoba ćelije	29
Hromozomi čoveka - morfologija	29
Identifikacija hromozoma	32
Klasifikacija hromozoma	34
Somatske i germinativne ćelije	34
Polni hromozomi	35
Nomenklatura kariotipa	36

Poglavlje 3

Bliskost gena, rekombinacija i specifičnost polnih hromozoma	41
Vezani geni	41
Rekombinacija	41
Inaktivacija X hromozoma	43
Hemizigotnost	44
Sparivanje polnih hromozoma u mejozi	46
Diferencijacija i determinacija pola	46

Poglavlje 4

Metode analize hromozoma	51
Priprema hromozoma	51
Bojenje hromozoma	51
Analiza kariotipa	52
Molekularna citogenetika	52

Poglavlje 5

Hromozomske aberacije	59
Numeričke aberacije	59
Strukturne aberacije	65
Različite ćelijske linije (miksoploidija)	72

Poglavlje 6

Mutacije u humanoj populaciji	77
Tipovi mutacija	77
Zamena nukleotida	78
Gubitak nukleotida	79
Ekspanzija nukleotidnih ponovaka	79
Efekti mutacija na strukturu proteina	80
Sinonimne ili tihe mutacije	80
Nesinonimne mutacije	80
Missense - mutacije promijenjenog smisla	81
Nonsense - besmislene mutacije	82
Frameshift - mutacije koje pomeraju okvir čitanja	83
Mutacije u nekodirajućoj DNK i mutacije splajsovanja	83
Funkcionalni efekti mutacija na proteine	84
Mutacije koje dovode do gubitka funkcije	84
Haplo-insuficijencija	84
Mutacije koje dovode do sticanja funkcije	85
Dominantno negativne mutacije	58

Poglavlje 7

Rodoslov	89
Korelacija genotip - fenotip	89
Princip analize rodoslova	90
Tipovi nasljeđivanja u humanoj populaciji	91
Autozomno dominantno	92
Autozomno recesivno	95
Nasljeđivanje vezano za pol	98
Nasljeđivanje delimično vezano za pol	104
Uticaj pola	104
Nasljeđivanje ograničeno polom	104

Poglavlje 8

Tipovi nasleđivanja koji odstupaju od Mendelovih principa	109
Kod monogenskog tipa nasleđivanja	109
Kod digenskog, oligogenskog, poligenskog i složenog tipa nasleđivanja	113

Poglavlje 9

Najčešći tipovi hromozomskih aberacija u humanoj populaciji	123
Incidenca, prevalenca i penetrantnost	123
Incidenca hromozomskih aberacija	123
Down-ov sindrom	125
Kliničke karakteristike	125
Citogenetičke odlike	125
Patau i Edwards-ov sindrom	127
Triploidija	127
Klinefelter-ov sindrom	127
Kliničke karakteristike	127
Citogenetičke odlike	128
Turner-ov sindrom	128
Kliničke karakteristike	128
Citogenetičke odlike	129
XXX žene	129
XYY muškarci	129
Delecije hromozoma i mikrodelecioni sindromi	130
Mikrodelecije	130
Sindrom lomljivog (fragilnog) X	131
Kliničke karakteristike	131
Fragilni hromozom X	132
Molekularni defekt	132

Poglavlje 10

Nasleđivanje po Mendelovom tipu u humanoj populaciji	137
Genetička dijagnoza	137
Rizik oboljevanja	137
Normalne varijante	138
Oboljenja	138
Monogeniski poremećaji	140
Huntington-ova bolest	140
Duchenne-ova mišićna distrofija	142
Hemofilija	144

Literatura	146
-------------------	------------

Biografija	148
-------------------	------------

Uvod

Dvadeseti vek je bio obeležen izuzetnim dostignućima u oblasti molekularne biologije. U dvadeset prvom veku, kao posledica primene molekularno-genetičkih metoda ekspanzivan rast doživljava upravo *humana genetika*. Primena savremenih genetičkih metoda u medicinskoj dijagnostici omogućila je postavljenje dijagnoze i personalizovanu terapiju za neka od najtežih naslednih i stečenih oboljenja.

Pred studente se često postavlja dilema: da li je vredno izučavati osnovne nauke samo da bi se sticalo znanje ili naučna znanja imaju vrednost samo ukoliko su primenjena za rešenje nekog problema ili poboljšanje života? Neretko, primenjene nauke se čine kao *korisne* za razliku od osnovnih koje se često smatraju za manje korisne.

Osnovne (bazične, fundamentalne ili čiste nauke) proširuju trenutna znanja bez obzira na mogućnost njihove kratkoročne primene. One se ne usmeravaju na razvoj nekog proizvoda ili usluge koji mogu odmah imati javnu ili komercijalnu primenu. Neposredni cilj osnovnih nauka jeste *znanje samo po sebi*, ali to ne znači da poznavanje osnovnih nauka ne može dovesti do njihove značajne praktične primene.

Primenjene nauke ili *tehnologije* rešavaju probleme u realnom životu. U primenjenim naukama pred istraživače se uvek postavlja problem koji treba rešiti, ali to zahteva primenu poznatih znanja.

Oba pristupa rešavanju problema su podjednako važna jer osnovne nauke generišu široku bazu znanja koja je neophodna primenjenim naukama. Mnogi primeri iz istorije nauke pokazuju da su osnovna znanja dovela do brojnih primena, sa velikom vrednošću.

Humana genetika je akademska disciplina koja proučava sve elemente *naslednih varijacija* kod čoveka. Ona je i *osnovna* i *primenjena* nauka. Pored objašnjenja pojava u vezi sa nasleđivanjem, njen zadatak je i da unapredi zdravlje i život čoveka.

Genetika, nasleđivanje i promenljivost

Genetika je nauka o nasleđivanju i promenljivosti osobina živih organizama.

Nasleđivanje podrazumeva prenos osobina (genetičkih informacija) sa generacije na generaciju.

Osobina (odlika, svojstvo) predstavlja karakteristiku jedinke ili grupe jedinki, nekada i čitave vrste. Ona može određivati izgled (npr. boja oka, oblik nosa) ili funkciju organa ili organizma.

Promenljivost ili *varijabilnost* predstavljaju razlike u osobinama koje postoje između roditelja i potomaka ili između jedinki iste vrste.

Humana genetika

Humana genetika koristi saznanja *molekularne biologije, genetike mikroorganizama i genetike biljaka*. U okviru humane genetike najčešće se izdvajaju oblasti kao što su *medicinska, klinička i demografska (populaciona) genetika, citogenetika i eugenika (eugenetika)*, ali i usko specijalizovane oblasti kao što su *biohemijska genetika, fiziološka genetika, farmakogenetika, genetika razvića ili genetika tumora*.

Medicinska genetika se razvila kao posebna disciplina početkom XX veka nakon što je Garrod upozorio na *učestalo javljanje određenih bolesti* u pojedinim porodicama. Nekad deo humane genetike, medicinska genetika 70-tih godina prošlog veka postaje čak i šira i bogatija grana genetike od humane genetike. Prema McKusicku medicinska genetika je "sve u medicini što je genetičko i sve u genetici što je medicinsko".

Citogenetika se bavi promenama u *strukтури i broju hromozoma* i njihovim posledicama po ljudsko zdravlje.

Klinička genetika je deo medicinske genetika koja nastoji da utvrdi *dijagnozu, prognozu, terapiju i načine prevencije naslednih oboljenja* osoba i porodica.

Teratologija je deo medicinske genetike koja proučava *uzroke nastanka malformacija* (strukturnih poremećaja tokom embrionalnog razvića organa), nastoji da razdvoji *genetičke od negenetičkih faktora* i utvrdi njihove međusobne odnose.

Eugenika (Eugenetika) je nauka koja teži da uredi reprodukciju unutar humane populacije kako bi se pospešilo pojavljivanje naslednih osobina koje se smatraju *poželjnim*. Osnovno načelo eugenetike je *briga o zdravlju*. Razvijena je u najvećoj meri od strane Sir Fransisa Galtona kao metod za *poboljšanje ljudske rase*. Galton se kao student medicine bavio proučavanjem jednojajčanih i dvojajčanih blizanaca, smatrajući *činioc sredine* jedino odgovornim za njihove razlike.

Eugenika je tokom XX veka često bila diskreditovana kao nenaučna i rasno pristrasna, naročito nakon prisvajanja njenih doktrina od strane nacističkog pokreta (kako bi se opravdali zločini prema Jevrejima i drugim manjinskim grupama i osobama sa posebnim potrebama).

Rad na eugenici danas je prvenstveno *preventivan* i obuhvata npr. *prenatalnu detekciju hromozomskih poremećaja*. Još uvek je relativno mali broj genetičkih oboljenja koja se mogu adekvatno lečiti, a najveći napredak je postignut u *biohemijskoj genetici* kod poremećaja koji nastaju usled izmenjene funkcije određenih enzima.

Istorijat

Krajem XIX veka mikroskopska analiza različitih ćelija dovela je do opisa hromozoma i njihovog ponašanja tokom ćelijske deobe.

Početkom XX veka nezavisna istraživanja tri naučnika - de Vriesa (Amsterdam, Holandija), Corensa (Tübingen, Nemačka) i Tschermacka (Beč, Austrija) potvrđuju ranije rezultate rada Gregora Mendela, čime započinje ubrzan razvoj genetike kao nauke.

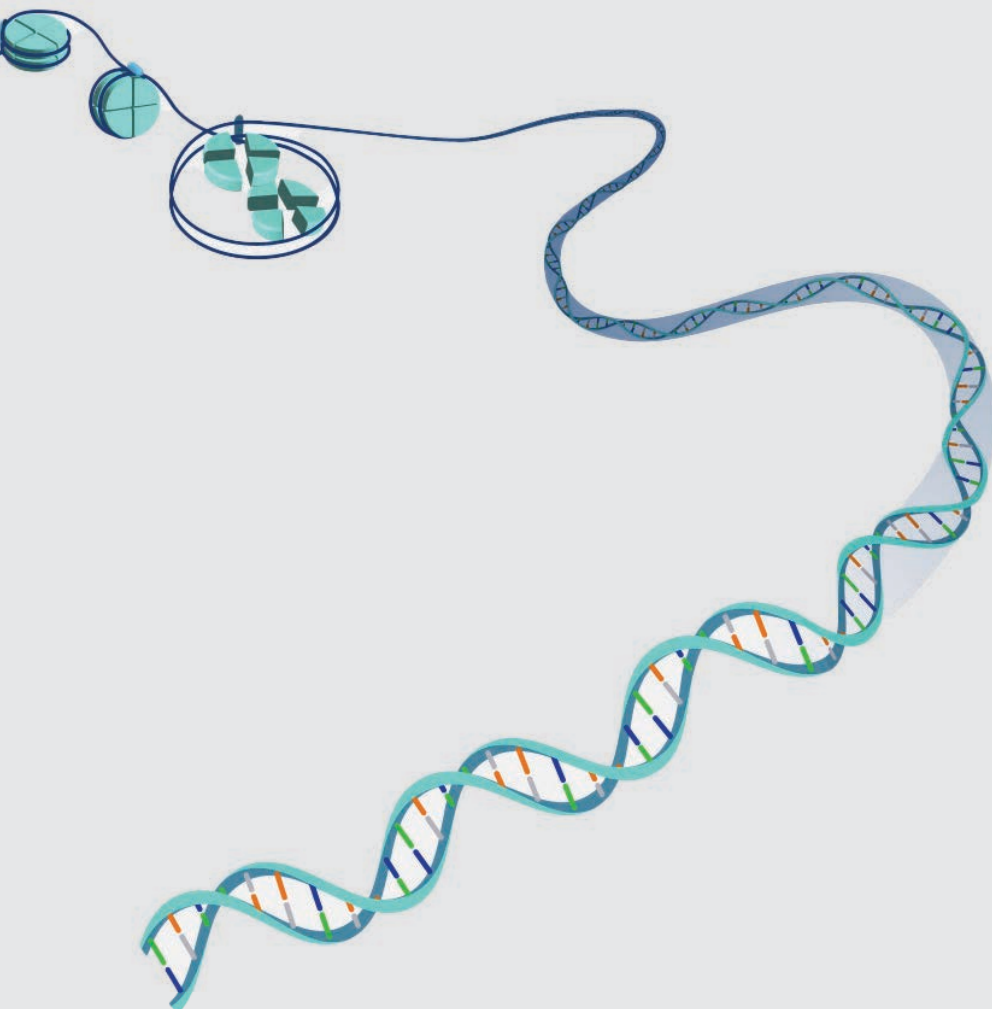
Hromozomi su delovali kao idealan *nosač* za prenos genetske informacije koju je opisao Mendel, pa je početkom XX veka ova veza (genetička informacija – hromozom) i uspostavljena. Walter Sutton i Theodor Boveri su nezavisno, 1902. godine dali obrise tzv. *hromozomskoj teoriji nasleđivanja* dajući osnovu razvoju citogenetike (*ćelijske genetike*). Theodor Boveri je zaključio da je za razvoj embriona kod morskih ježeva neophodno prisustvo hromozoma, a Walter Sutton je opisao razdvajanje hromozoma kod ćerki ćelija tokom mejoze. Na osnovu ova dva otkrića *hromozomi* su identifikovani kao nosioci jedinica nasleđivanja (koje je ranije opisao Mendel).

Bateson 1906. daje ime nauci o nasleđivanju *genetika*, Johannsen 1909. god. naziva Mendelove *faktore* (jedinice nasleđivanja) *genima*, dok Morgan 1911. god. utvrđuje da su geni *linearno raspoređeni na hromozomima*.

Mendelova genetika dopunjena je i tzv. *Galtonovom biometrijskom paradigmom* (1900. god.) koja je ukazala na neophodnost *preciznog merenja i upoređivanja pojedinih osobina* kod čoveka, analizu heredograma (*rodoslova*) i značaj *uticaja okoline*.

Razvoj molekularne biologije (1940. god.), uvid u tačan broj i oblik ljudskih hromozoma (1956. god.), mogućnost prenatalne dijagnostike nekih naslednih bolesti (1968. god.), kao i primena genetičkog inženjerstva (1973.god.) bili su preduslov za kasniji snažan razvoj humane genetike.





Poglavlje 1

MENDELOVI EKSPERIMENTI – POČETAK RAZUMEVANJA NASLEĐIVANJA

Johann Gregor Mendel je postavio osnove genetike mnogo pre identifikacije hromozoma i gena i to u vreme kada se malo znalo i o mejozi (Slika 1). Mendel je odabrao jednostavan biološki eksperimentalni sistem i sproveo *metodičnu, kvantitativnu* analizu sa *velikim brojem ponavljanja*.

Mendel je bio predavač, naučnik i čovek vere. Uz pomoć manastira u kome je veroslužio predavao je fiziku, botaniku i prirodne nauke učenicima i studentima. Svoja desetogodišnja istraživanja obrazaca nasleđivanja započeo je 1856. na pčelama i biljkama da bi na kraju, kao svoj osnovni model istraživanja, izdvojio biljku *graška*.

Mendel je 1865. rezultate svog rada, dobijene na 30.000 biljaka graška, prikazao u lokalnom naučnom udruženju (*National History Society*, Brno, Bohemia, današnja Češka). Zaključio je da se osobine prenose sa roditelja na potomstvo *nezavisno* u odnosu na druge osobine, prema dominantnom ili recesivnom obrascu. Svoj rad pod nazivom "*Eksperimenti hibridizacije biljaka*" objavio je 1866. god. u časopisu tog udruženja.



Slika 1. Gregor Mendel. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

Mendelov rad prošao je gotovo nezapaženo od strane naučne zajednice jer je u to vreme vladalo mišljenje da prilikom nasleđivanja dolazi do *mešanja (utapanja i gubljenja) roditeljskih osobina* tako da potomci poseduju *intermedijerni* fizički izgled. Teorija mešanja (utapanja i gubljenja roditeljskih) osobina prilikom nasleđivanja podrazumevala je da se originalne roditeljske osobine *gube* ili *apsorbuju mešanjem* kod potomstva. Danas znamo da to nije tačno.

Međutim, opis ovog hipotetičkog procesa (kada se čini da potomci poseduju mešavinu roditeljskih osobina) dobro se uklapa u savremeno tumačenje nasleđivanja osobina koje poseduju tzv. *neograničene varijacije*, koje nastaju ili a) delovanjem većeg broja gena, a utiču na jednu osobinu npr. *visinu kod čoveka* (ovo su odlike tzv. *poligenog nasleđivanja*) ili b) u slučaju tzv. *nepotpune dominacije*, kao što ćemo videti kasnije.

Mendel je izveo zaključke ispitujući osobine koje poseduju tzv. *ograničene varijacije* (npr. mogućnost samo ljubičaste ili bele boje cveta), odnosno one koje se mogu ispoljiti na tačno određen i ograničen broj načina (tzv. binarne; ili 1 ili 0). Mendelov izbor osobina sa ograničenim varijacijama omogućio mu je da u svojim eksperimentima uvidi da se one *ne mešaju, ne gube, niti se apsorbuju u potomstvu* već zadržavaju svoje karakteristike i mogu se dalje preneti na potomstvo.

Na osnovu rezultata Mendelovog rada otkriveni su osnovni principi nasleđivanja. Postulati koje je postavio Mendel danas služe kao osnova genetike kao nauke i čine tzv. *klasični deo genetike* (tzv. *Mendelovu genetiku*).

Međutim, prenos gena sa roditelja na potomstvo *ne odvija se u svim slučajevima* u skladu sa pravilima koja je formulisao Mendel. Postoje brojni, složeniji mehanizmi koji odstupaju od ovih pravila (kao što ćemo videti kasnije), ali Mendelovi eksperimenti predstavljaju *osnovu za objašnjenje svih, pa čak i najsloženijih procesa nasleđivanja*.

Mendel se 1868. potpuno posvetio veri i za života nije doživeo priznanje za svoj izuzetan naučni rad i nemerljiv doprinos razvoju genetike. Tek 1900. god., pred samo otkriće *hromozomske osnove nasleđivanja* uvidele su se razmere i značaj njegovog rada.

MENDELOV MODEL SISTEM

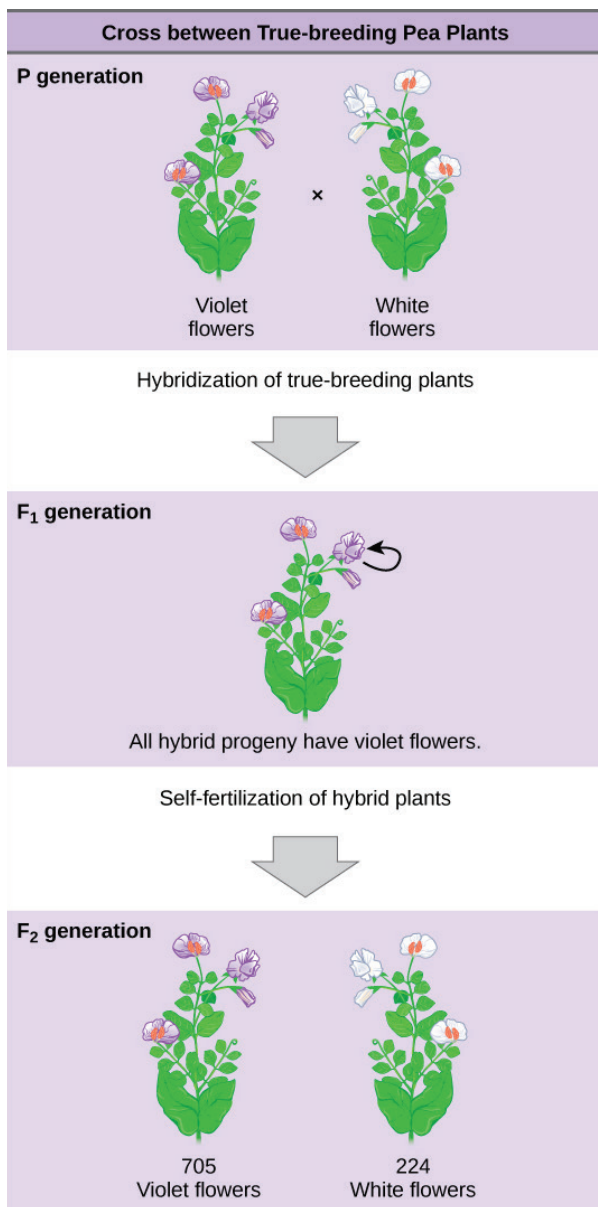
Grašak *Pisum sativum* je samooplodna biljka, što podrazumeva da polen jedne biljke može da oplodi tučak iste biljke. Nakon oprašivanja (oplođenja) krunični listići cveta ostaju čvrsto zatvoreni sprečavajući oprašivanje od strane drugih biljaka. Tako je u slučaju samooplođenja moguće dobiti tzv. *čiste linije* (engl. *highly inbred* ili *true-breeding plants*) koje imaju sledeće osobine: a) *daju samo jednu vrstu gameta* i b) njihovo *potomstvo ima iste osobine kao roditeljska biljka*.

Koristeći čiste linije kao polazište za svoje eksperimente (ali samo u početnoj, roditeljskoj generaciji kao što ćemo videti kasnije) Mendel je izbegao pojavu neočekivanih osobina u potomstvu, do kojih može doći ukoliko roditeljske biljke nisu *čiste linije*.

Grašak se pokazao kao pogodan model za istraživanja jer sazreva unutar jedne sezone, pa je za relativno kratko vreme moguće ispitati nekoliko generacija. Pored toga, velike količine graška je moguće uzgajati u isto vreme što omogućava izvođenje zaključaka iz velikog broja ponavljanja (tzv. *velikog uzorka*) čime se otklanja mogućnost da je dobijeni rezultat nastao *slučajno*.

Mendel je u drugim eksperimentima koje je nazvao *hibridizacija* oplodio dve *različite* čiste linije graška (sa različitim osobinama). U ovom postupku Mendel je polen jedne biljke prenosio na tučak druge biljke. Da bi u ovim eksperimentima *sprečio* samooplođenje, sa biljke na kojoj je vršena hibridizacija (čiji tučak je korišćen za oplođenje) je sistematično uklonio sve prašnike - pre njihovog sazrevanja.

Biljke koje je koristio u prvoj generaciji ukrštanja Mendel je označio kao *P0* (tzv. prva *parentalna* generacija; lat. *parens* = roditelj) i prikupio seme - koje je zasejao sledeće sezone. Ova nova generacija (seme) je nazvana prva *filijalna* generacija, *F1* (lat. *filius* = sin). Nakon zasejavanja biljaka *F1* generacije i ispitivanja njenih osobina, ostavio je ovu generaciju da se *prirodno samooplodi* i ponovo prikupio seme - druge filijalne generacije (*F2*) (Slika 2).



Slika 2. Ukrštanje čistih linija graška (P, F₁ i F₂ generacija). Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

U svom radu Mendel je prikazao rezultate ukrštanja za sedam različitih osobina (visina biljke, tekstura semena, boja semena, boja cveta, veličina mahune, boja mahune i pozicija cveta) (Tabela 1), koje su imale po dva različita svojstva. Svojstvo je definisano kao varijacija u fizičkom izgledu osobine - nasledne karakteristike (npr. visoka ili niska biljka; naborano ili glatko seme; žuto ili zeleno seme itd. su po dva različita svojstva za jednu osobinu).

The Results of Mendel's Garden Pea Hybridizations				
Characteristic	Contrasting P ₀ Traits	F ₁ Offspring Traits	F ₂ Offspring Traits	F ₂ Traits Ratios
Flower color	Violet vs. white	100 percent violet	705 violet 224 white	3.15:1
Flower position	Axial vs. terminal	100 percent axial	651 axial 207 terminal	3.14:1
Plant height	Tall vs. dwarf	100 percent tall	787 tall 277 dwarf	2.84:1
Seed texture	Round ws. wrinkled	100 percent round	5,474 round 1,850 wrinkled	2.96:1
Seed color	Yellow vs. green	100 percent yellow	6,022 yellow 2,001 green	3.01:1
Pea pod texture	Inflated vs. constricted	100 percent inflated	882 inflated 299 constricted	2.95:1
Pea pod color	Green vs. yellow	100 percent green	428 green 152 yellow	2.82:1

Tabela 1. Rezultati Mendelovih ukrštanja (hibridizacije) kod graška. Ispitane osobine P generacije i dobijeni odnosi u F₁ i F₂ generaciji. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

Mendel je nakon ponavljanja eksperimenata uočio matematičku (statističku) pravilnost. *Odnosi razdvajanja* (procenat zastupljenosti) različitih svojstava u F₁ i F₂ generaciji su se ponavljali i to tako da su u F₁ generaciji sve jedinke bile uniformne (100%), dok su se u F₂ generaciji osobine *razdvajale* u odnosu 3:1 (75% : 25%) (Tabela 1).

Mendel je dobio veliki broj biljaka F₁ i F₂ generacije (oko 20.000 biljaka F₂ generacije), a njegovi eksperimenti su se nastavili i nakon F₂ generacije. Međutim, rezultati dobijeni u P₀, F₁ i F₂ generaciji bili su najznačajniji i bili su osnova za izvođenje zaključaka koji su doveli do formulisanja tzv. Mendelovih postulata (*zakona*).

DOMINANTNE I RECESIVNE OSOBINE

Mendel je dalje izveo zaključak da se *svojstva* mogu biti: a) *izražena* ili b) *latentna*. On ih je nazvao *dominantnim* i *recesivnim*. Dominantna svojstva su ona koja se nakon hibridizacije nasleđuju *nepromenjena*, dok recesivna *svojstva* "postaju latentna i nestaju kod potomaka nakon hibridizacije, ali se pojavljuju u sledećoj generaciji".

Činjenica da se recesivno svojstvo ponovo pojavilo u F2 generaciji značilo je da oba svojstva ostaju razdvojena i *ne mešaju* se kod biljaka F1 generacije.

Mendel je zaključio da biljke poseduju dve kopije svojstava i da svaki roditelj daje jednu kopiju svom potomstvu. Organizam može da nosi a) dve dominantne, b) da ima jednu dominantnu i jednu recesivnu ili c) da u slučaju recesivnog svojstva organizam ne poseduje ni jednu dominantnu verziju svojstva (ima dve recesivne verzije).

RECIPROČNO UKRŠTANJE

(za utvrđivanje razlika vezanih za pol)

Mendel je dobio iste odnose razdvajanja u F1 i F2 generaciji čak i kada je primenio *recipročno ukrštanje*. Recipročno ukrštanje ponovljeno ukrštanje u kome roditeljski muške i ženske gamete zamenjuju svojstva za posmatranu karakteristiku i time dokazao da se rezultat ukrštanja ne menja (ne zavisi od "pola").

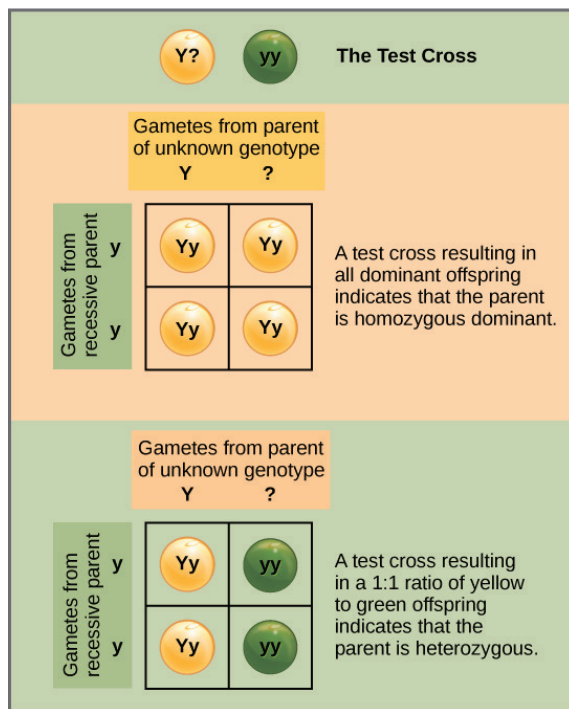
Npr. polen biljke sa ljubičastim cvetovima se prenosi na tučak biljke sa belim cvetovima (u prvom, osnovnom ukrštanju) i obrnuto - polen biljke sa belim cvetovima se prenosi na tučak biljke sa ljubičastim (u recipročnom ukrštanju). Za svih sedam ispitanih karakteristika Mendel je dokazao iste odnose razdvajanja u F1 i F2 generaciji, bez obzira koje svojstvo potiče od muških ili ženskih gameta - jedno od dva svojstva je potpuno nestajalo u F1 generaciji (100% biljaka je bilo uniformno, ali za drugo svojstvo), a pojavljivalo se u F2 generaciji u približnom odnosu 3:1 (ali u korist drugog svojstva).

TEST (POVRATNO) UKRŠTANJE

(za utvrđivanje homo- ili heterozigotnosti i za utvrđivanje vezanosti gena)

Mendel je razvio i metod za utvrđivanja da li je jedinka koja poseduje dominantnu osobinu *heterozigotna* ili *homozigotna*. U tzv. *test ukrštanju* jedinka koja fenotipski ispoljava dominantnu osobinu ukršta se sa homozigotnom recesivnom jedinkom (čista linija) za istu karakteristiku (Slika 3).

Ukoliko je ispitivana jedinka homozigotna za dominantno svojstvo (AA) svo potomstvo dobijeno nakon test ukrštanja će biti heterozigotno sa uniformnim svojstvima (Aa; 100%). Ukoliko je ispitivana jedinka heterozigotna (Aa) nakon test ukrštanja njeno potomstvo će biti različito, sa odnosom razdvajanja 1:1 (Aa i aa; 50% : 50%).



Slika 3. Test ili povratno ukrštanje. Panetov kvadrat. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

PANETOV KVADRAT

Britanski genetičar Reginald Punnett osmislio je metod koji primenjuje zakon verovatnoće i prikazuje: a) moguće genetičke ishode ukrštanja i b) njihove očekivane frekvencije (učestalost).

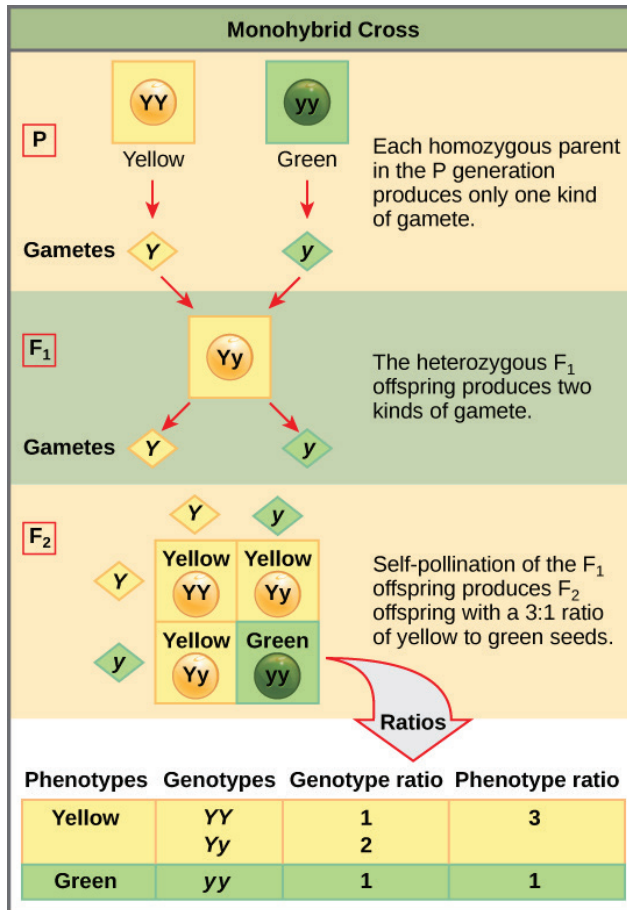
Aleli jednog roditelja navode se iznad Panet-ovog kvadrata, dok se sa leve strane kvadrata navode aleli drugog roditelja (predstavljaju njihove moguće haploidne gamete). U unutrašnjosti Panetovog kvadrata svako polje predstavlja genotip mogućih diploidnih zigota (potomstva) (Slika 3).

Pošto je svaka od kombinacija jednako verovatna, u Panet-ovom kvadratu je moguće odrediti *učestalost i odnose genotipova*, a ukoliko je poznat obrazac nasleđivanja za ispitivano svojstvo (dominantan ili recesivan) moguće je *izračunati verovatnoću za pojavu fenotipova* (fenotipskih osobina).

Primenu Panet-ovog kvadrata prikazaćemo u slučaju monohibridnog i dihibridnog ukrštanja.

MONOIBRIDNO UKRŠTANJE

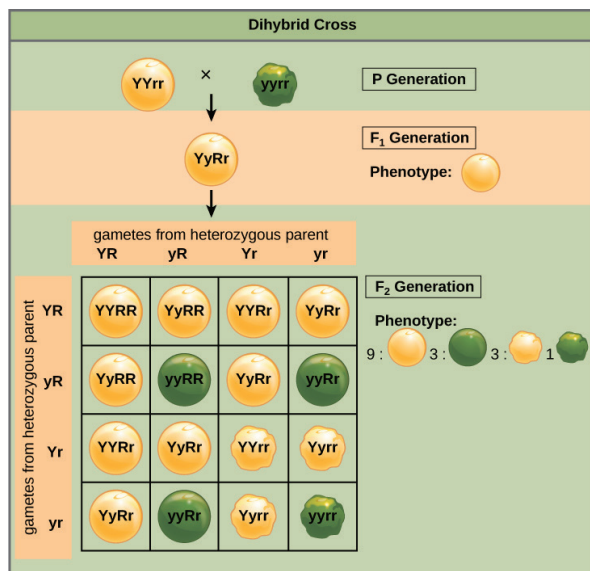
Monohibridno ukrštanja je tip ukrštanja u kome se posmatra *jedna osobina sa dva svojstva* (dva alela). U ovom tipu ukrštanja roditelji (P0) su čiste linije (AA i aa), a u potomstvu (F1) je moguć samo jedan genotip - svi potomci su po genotipu *monohibridi* (Aa) i imaju istu posmatranu osobinu (fenotip). Samooplođenjem biljaka F1 generacije u F2 generaciji dobija se odnos razdvajanja osobina 3:1 (Slika 4).



Slika 4. Monohibridno ukrštanje (P, F1 i F2 generacija), Panetov kvadrat i odnosi razdvajanja genotipova i fenotipova u F2 generaciji. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

DIHIBRIDNO UKRŠTANJE

Dihibridno ukrštanje je tip ukrštanja u kome se posmatraju **dve osobine, svaka sa po dva svojstva** (dva alela). U ovom tipu ukrštanja roditelji (P0) su čiste linije (AABB i aabb), a u potomstvu (F1) je moguć samo jedan genotip - svi potomci su po genotipu *dihibridi* (AaBb) i imaju iste posmatrane osobine (fenotip). Samooplođenjem biljaka F1 generacije u F2 generaciji dobijaju se odnosi razdvajanja osobina 9:3:3:1 (Slika 5).



Slika 5. Dihibridno ukrštanje (P, F1 i F2 generacija), Panetov kvadrat i odnosi razdvajanja genotipova i fenotipova u F2 generaciji. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

MENDELOV TIP NASLEĐIVANJA

Osobine, svojstva i aleli

Osobine se ispoljavaju preko gena koji su smešteni na hromozomima. Kod diploidnih organizama hromozimi se nalaze u parovima (homologi hromozomi), vode poreklo od oba roditelja i imaju isti linearni raspored gena. Diploidni organizmi proizvode haploidne gamete. Gamete sadrže po jedan homologi hromozom koji se nakon oplođenja sparuju i kreiraju diploidni zigot.

Grašak je diploidna biljka i poseduje po *dve kopije* svakog hromozoma (kao i većina biljaka i sve životinje). U slučajevima kada jedan gen kontroliše jednu osobinu, diploidni organizam ima dve kopije tog gena koje mogu, ali ne moraju da kodiraju nastanak iste verzije te osobine. Genske varijante koje nastaju mutacijom, a koje se nalaze na istoj relativnoj lokaciji (*lokusu*; lat. *locus*= mesto) na hromozomu zovu se *aleli* (Slika 6).

Mendel je ispitivao nasleđivanje gena za osobine koje su imale samo *dve alelske forme*, ali u prirodnim populacijama je moguće pronaći veći broj alela za svaki gen (kao što ćemo videti kasnije ovde se radi o *multiplim alelima*).

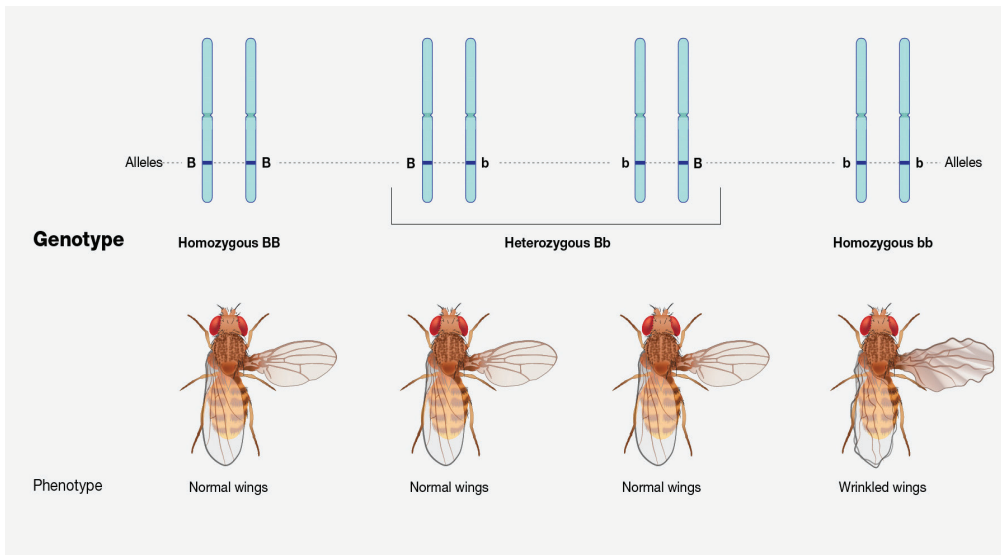
Fenotip i genotip

U diploidnom organizmu oba alela jednog gena uzajamno deluju (jedan na drugi) i dovode do finalnog fizičkog izgleda ili funkcije.

Vidljive osobine organizma nazivaju se *fenotip*.

Genetički sastav organizma (koji može sadržati alele čiji efekat je vidljiv, ali i alele čiji efekat nije vidljiv) naziva se *genotip*.

Mendelovi eksperimenti hibridizacije pokazali su razliku između fenotipa i genotipa. Homozigotni, diploidni organizmi imaju *dva identična alela* za jedan gen (AA ili aa), dok heterozigoti imaju *različite alele* za jedan gen (Aa) na svojim homologim hromozomima (Slika 6).



Slika 6. Genotip, heterozigotnost, homozigotnost i fenotip. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Dominantnost i recesivnost

Kod gena koji pokazuje dominantano-recesivan obrazac dominantan homozigotni (YY) i heterozigotni (Yy) organizam će izgledati isto (imaju različite genotipove, ali isti fenotip), dok će fenotipski efekat recesivnog alela biti vidljiv samo u slučaju kada je organizam recesivan homozigot (yy) (Tabela 2).

Genotip	Odnos genotipova (homozigot ili heterozigot)	Odnos fenotipova	Fenotip
YY	1	3	žuta
Yy	2		
yy	1	1	zelena

Tabela 2. Primer potpune dominacije i odnosi razdvajanja genotipova i fenotipova u F2 generaciji (U F1 generaciji celokupno potomstvo je uniformne boje - žute). Y – alel za žutu boju semena, y – alel za zelenu boju semena. Tri genotipa daju dva fenotipa.

Mendelovi postulati

Mendel je, na osnovu rezultata svojih eksperimenata, izveo *četiri postulata* i tri tzv. *Mendelova zakona*.

Parovi faktora

(jedinica nasleđivanja - gena)

Mendel je zaključio da se parovi faktora nasleđivanja prenose sa generacije na generaciju rasparivanjem tokom gametogeneze i njihovim ponovnim sparivanjem tokom oplođenja. Nakon dobijenih rezultata u svojim eksperimentima, kada je u F2 generaciji došlo do ponovnog pojavljivanja recesivnih svojstava, Mendel je zaključio da se ovi nasledni faktori prenose kao diskretne (tačno definisane, razdvojene) jedinice što je bilo u suprotnosti sa dotadašnjim stavom da se roditeljska svojstva mešaju i gube u potomstvu.

Aleli mogu biti dominantni ili recesivni

Mendelov zakon dominacije glasi da u heterozigotnom stanju jedno svojstvo *prikriva* prisustvo drugog svojstva za istu osobinu. U ovom slučaju, oba alela ne doprinose fenotipu i samo dominantni alel će biti izražen. Recesivni alel će ostati *latentan*, ali će se preneti na potomstvo *isto kao i dominantni alel*.

Recesivni alel će doprineti fenotipu samo u slučaju kada su prisutne dve kopije recesivnog alela kod potomstva. Ovakvo potomstvo je čista linija i u slučaju samooplođenja (npr. kod graška) njihovo celokupno potomstvo će imati istu karakteristiku kao roditeljska biljka od koje potiču.

Kasnije se pokazalo da ovaj postulat iako tačan za određene slučajeve (kod dominantno-recesivnog nasleđivanja) on ne može da se primeni na sve slučajeve nasleđivanja jer postoje i mnogi drugi oblici i mehanizmi nasleđivanja pored dominantno-recesivnog (kao što ćemo videti kasnije).

Jednako (uniformno) razdvajanje alela

Prema ovom Mendelovom zakonu sparene *jedinice faktora* (aleli) se razvajaju (segregiraju) u gamete tako da potomstvo ima *jednaku verovatnoću* da nasledi bilo koju od te dve jedinice faktora.

Fizička osnova ovog Mendelovog zakona je prva mejotička deoba u kojoj se homologni hromozomi, sa različitim verzijama roditeljskih gena (različitim alelima), razdvajaju u ćerke ćelije (uloga mejotskog razdvajanja nije bila poznata u Mendelovo vreme!).

Nezavisno sparivanje

Mendelov zakon nezavisnog sparivanja glasi da aleli ne deluju međusobno prilikom njihovog sparivanja u gametama, odnosno - sve kombinacije alela za svaki gen su jednako verovatne.

Iako su Mendelovi odnosi razdvajanja (npr. kod dihibridnog ukrštanja u F2 generaciji: 9:3:3:1) bili osporavani kao „suviše precizni“, pokazalo se da je njegova interpretacija bila potpuno tačna i posledica: a) njegove sistematičnosti i b) prikaza samo najboljih rezultata.

Mendelovi zakoni

Zakon uniformnosti - ukrštanjem dva različita homozigota (sa različitim osobinama - AA i aa) dobija se potomstvo (F1) koje je heterozigotno (Aa) i *uniformno* (sa istim osobinama). Različite osobine se ne mešaju (ne gube) i mogu se ponovo pojaviti u narednim generacijama (F2).

Zakon razdvajanja - svaka jedinka poseduje dve kopije gena (dva alela) za određeno svojstvo, a samo jedan može preneti na potomstvo.

Zakon nezavisnog kombinovanja - aleli genskih parova razdvajaju se i kombinuju u potomstvu nezavisno jedan od drugog.

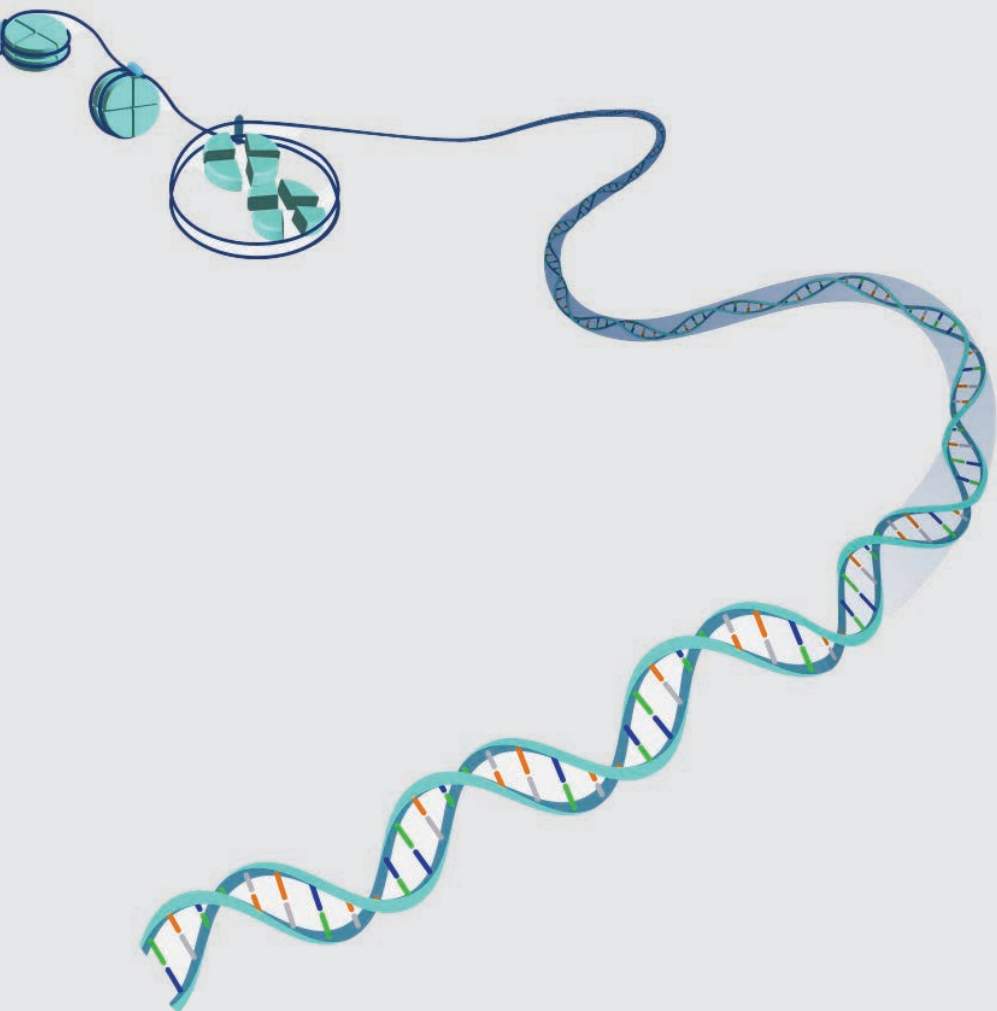
Postoje brojni primeri odstupanja od Mendelovih zakona (npr. kod specifičnih načina nasleđivanja, kod oboljenja kao što su dijabetes i hipertenzija ili u slučaju vezanih gena), ali oni ipak ostaju polazna osnova za razumevanje genetičkih procesa. Naime, više od 16.000 osobina ili poremećaja čoveka zaista jesu posledica *monogenskog* (jednofaktorskog) nasleđivanja po tzv. *Mendelovom tipu*, a Mendelova pravila se mogu primeniti u slučajevima nasleđivanja svojstava i poremećaja koje kontroliše *jedan gen* (za koje je dokazano da su *posledica defekta u jednom genu*).

Definicija – *Mendelovo nasleđivanje*: Nasleđivanje koje se povinuje zakonima segregacije (razdvajanja) i nezavisnog sparivanja koje je predložio Mendel.

Definicija – *Monogensko*: Genetički izazvano stanje ili osobina koji nastaju kao rezultat promena na jednom genu.

Definicija – *Jednofaktorsko nasleđivanje (po Mendelovom tipu)*: Nasleđivanje kontrolisano jednim genom (lokusom).





Poglavlje 2

CITOGENETIKA

U prvoj polovini dvadesetog veka citogenetska analiza biljaka i životinja bila je aktivno polje istraživanja, ali su citogenetičke metode kod ljudi primenjene tek sredinom 1950-tih godina i tek tada potvrđen tačan broj hromozoma kod ljudi ($2n=46$).

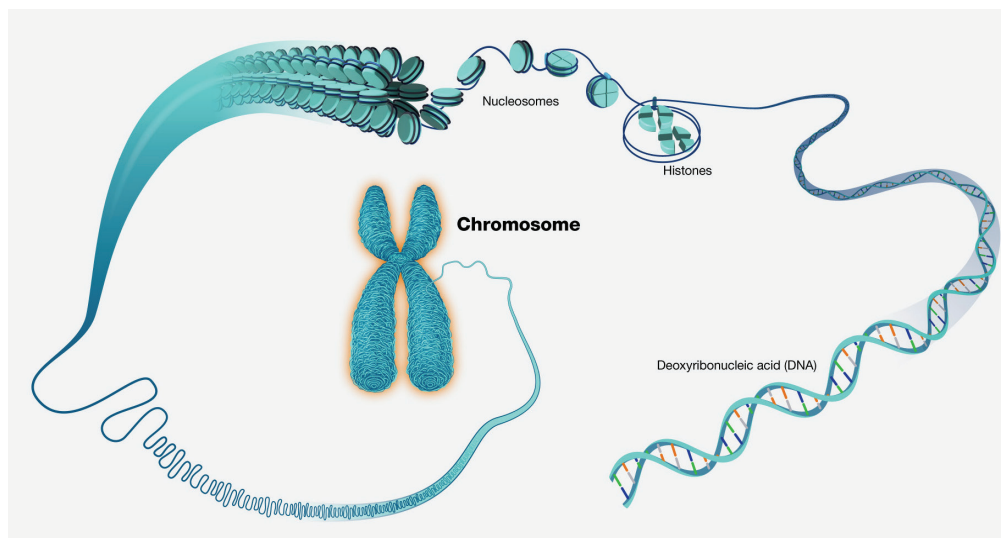
HROMOZOMI I DEOBA ĆELIJE

Hromozomi su strukture po kojima se razlikuju vrste i koje imaju sposobnost da prenesu genetičku informaciju sa jedne generacije na sledeću. Ponašanje hromozoma u somatskim ćelijama (koje su diploidne, $2n$) za vreme mitoze omogućava da svaka ćerka ćelija zadrži kompletan genetički materijal. Prilikom formiranja gameta u mejozi svaka zrela jajna ćelija i svaki spermatozoid dobijaju po jedan jedinstven (haploidni, n) set roditeljskih hromozoma i gena. Tako su hromozomi strukturne formacije i *prevozna sredstva* kojima se omogućava reprodukcija i održanje vrste.

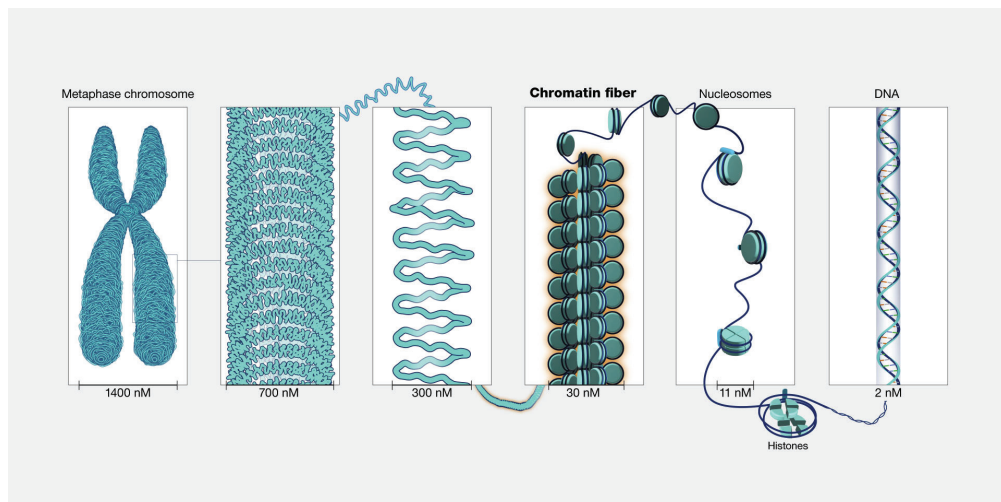
Za razliku od DNK, hromozomi se mogu videti za vreme ćelijske deobe kao končaste strukture ili *obojena tela*. Reč hromozom potiče od grčkih reči chroma (boja) i soma (telo).

HROMOZOMI ČOVEKA - MORFOLOGIJA

Hromozomi predstavljaju složen kompleks visokospiralizovane DNK povezane u čvrstu mrežu koja ima solenoidnu strukturu (Slike 7 i 8).



Slika 7. Šematski prikaz strukture hromozoma. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

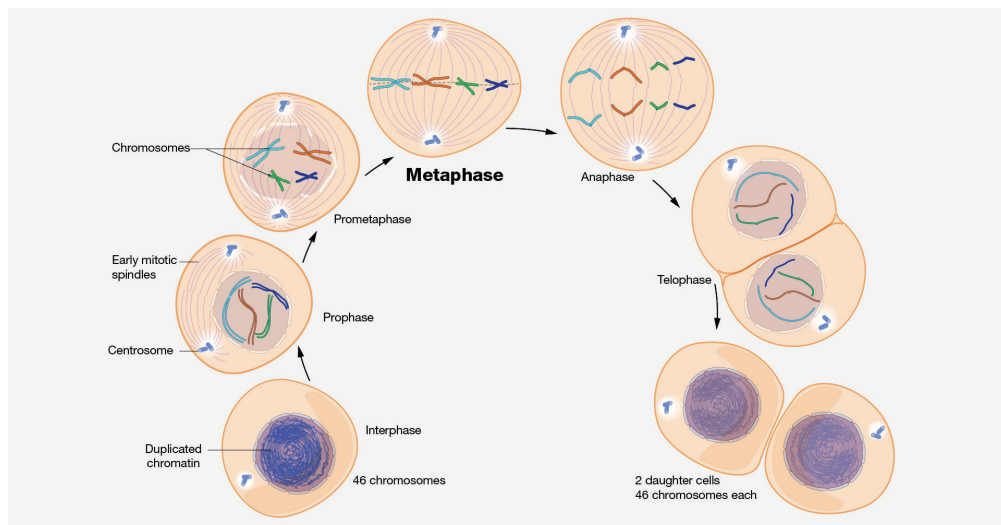


Slika 8. Šematski prikaz strukture hromozoma. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Pod elektronskim mikroskopom hromozomi su okruglog ili nepravilnog izgleda.

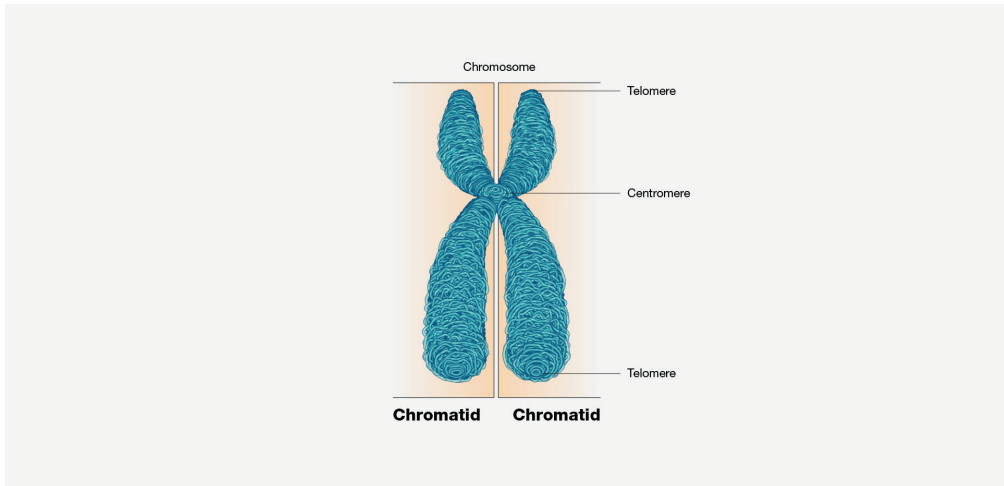
Međutim, najveći broj informacija o hromozomima dobijen je upotrebom svetlosnog mikroskopa. Upotreba specifičnih boja koje se selektivno vezuju za DNK je omogućila identifikaciju pojedinačnih hromozoma.

Optimalno vreme za identifikaciju hromozoma je za vreme ćelijske deobe kada su hromozomi *maksimalno kontrahovani* (u metafazi; Slika 9) i kada je transkripcija gena *onemogućena*.



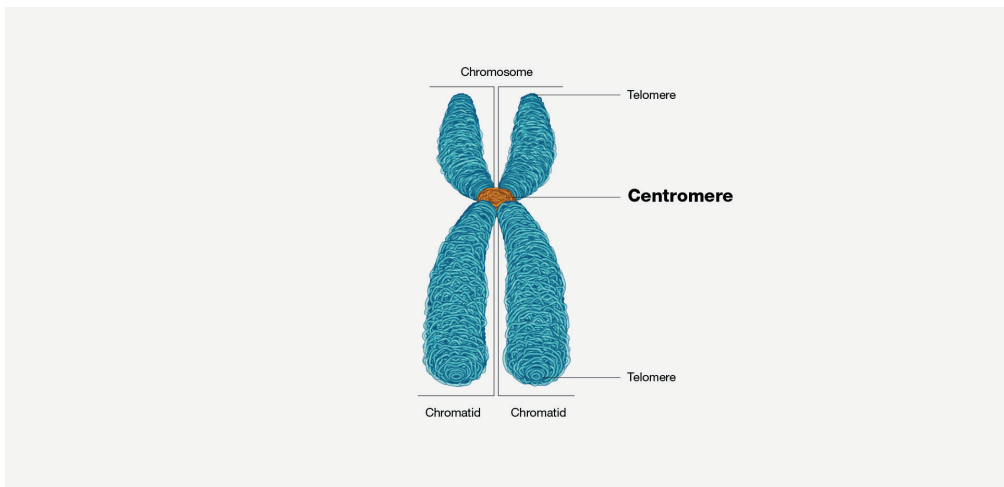
Slika 9. Metafaza mitoze. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Za vreme ćelijske deobe svaki hromozom je sastavljen od dva identična dela koji se zovu *hromatide* ili *sestrinske hromatide*, a koje nastaju nakon DNK replikacije u S fazi ćelijskog ciklusa (Slika 10).



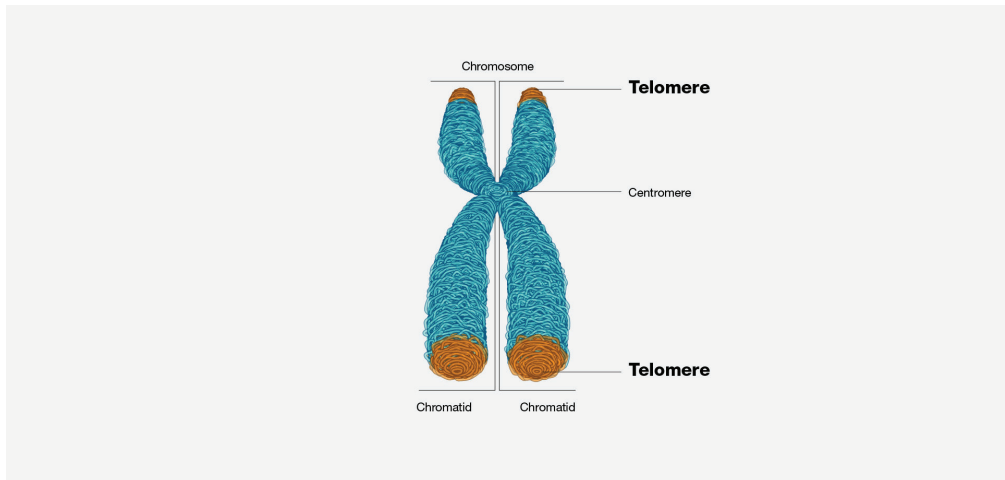
Slika 10. Hromatide. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Hromatide su spojene u tzv. *primarnom suženju* koje se naziva *centromere* (Slika 11). Centromere sadrže nekoliko stotina kilobaza (Kb) *repetitivne* (ponovljene) DNK i odgovorne su za kretanje hromozoma tokom ćelijske deobe. Svaka centromera deli hromozom na kratki i dugi krak koji su označeni kao *p* (fr. petite - kratki krak) i *q* (sledeće slovo abecede, posle p - dugi krak).



Slika 11. Centromera. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Vrhovi (tzv. distalni delovi) svakog kraka hromozoma nazivaju se *telomere* i one imaju ulogu u zaštiti hromozoma i održavanju njihovog strukturnog integriteta (Slika 12). Kod ljudi telomere su građene od mnogostruko ponovljenih (tzv. tandemskih) TTAGGG sekvenci. Za vreme replikacije pod uticajem enzima *telomeraza* sprečava se skraćivanje 5' kraja lanca DNK i omogućava normalan broj deoba ćelije.



Slika 12. Telomere. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Većina ćelija sposobna je da se podeli 50-60 puta pre starenja i propadanja. Smatra se da se ovaj proces produžava abnormalnim delovanjem enzima *telomeraza* u nekim tumorima.

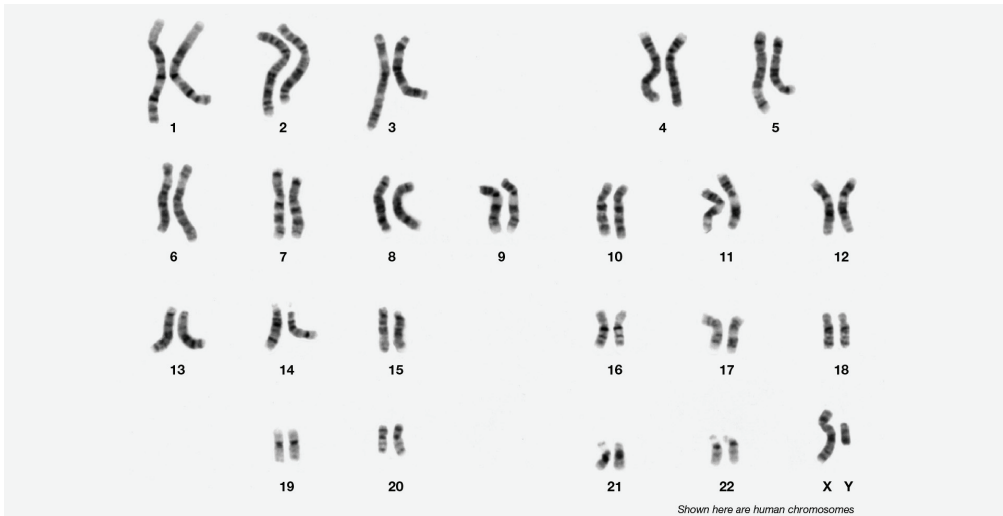
IDENTIFIKACIJA HROMOZOMA

Izolacija hromozoma i njihovo posmatranje pod mikroskopom je osnova *citogenetike*, koja je primarni metod kojim se otkrivaju poremećaji na hromozomima kod ljudi.

Hromozomi se mogu identifikovati prema broju, veličini, položaju centromere i obrascu bojenja. Broj i izgled hromozoma, njihova dužina, obrazac bojenja i položaj centromere, mogu da ukažu na genetičke poremećaje.

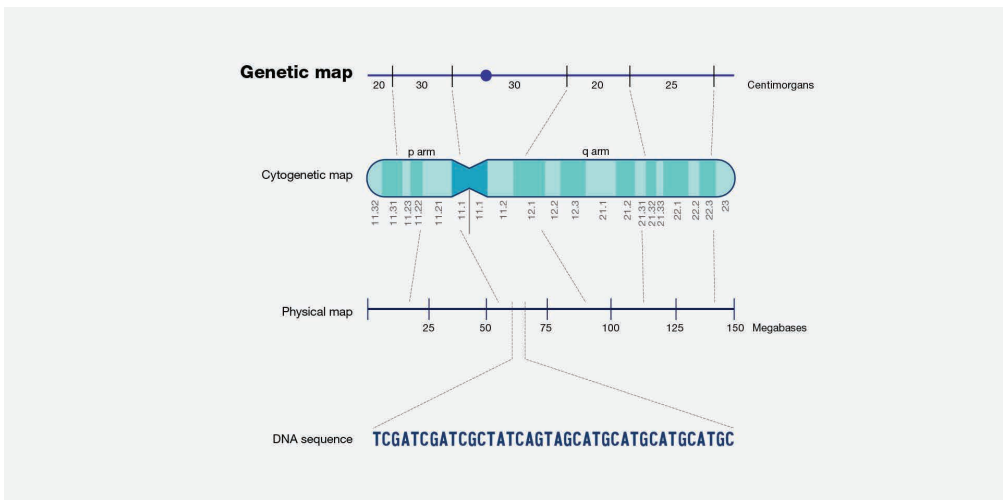
Kariotip je skup svih hromozoma jedne osobe. Kariotip osobe se prikazuju u formi kariograma u formi slike, fotografije (Slika 13) ili *ideograma* (kao šema).

Definicija – *Ideogram*: idealizovan prikaz nekog objekta.



Slika 13. Kariotip muškarca. Vide se svetlije obojeni euhromatinski i tamnije obojeni heterohromatinski regioni hromozoma. Ljubaznošću National Genome Research Institute (genome.gov)

U ljudskom kariotipu *autozomi*, *somatski* ili *telesni hromozomi* se označavaju po veličini od najvećeg (hromozom 1) do najmanjeg (hromozom 22). X i Y hromozomi su polni hromozomi (Slika 13). Kraci hromozoma posmatrano od centromere mogu biti kratki i dugi. Kratki kraci se označavaju sa *p*, dok se dugi označavaju sa *q*. Svaki krak je dalje podeljen brojevima, u odnosu na centromeru i obojenost - na regione i trake, kako bi se lokacija na hromozomu precizno označila (Slika 14).



Slika 14. Genetička, citogenetička, fizička mapa i deo DNK sekvence hromozoma. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

KLASIFIKACIJA HROMOZOMA

Hromozomi su klasifikovani na osnovu položaja centromere. Hromozom je *meta-centričan* ukoliko je centomera postavljena centralno, *submetacentričan* ukoliko se ona nalazi više prema jednom kraju hromozoma, a *akrocentričan* ukoliko se centromera nalazi skoro na samom kraju hromozoma.

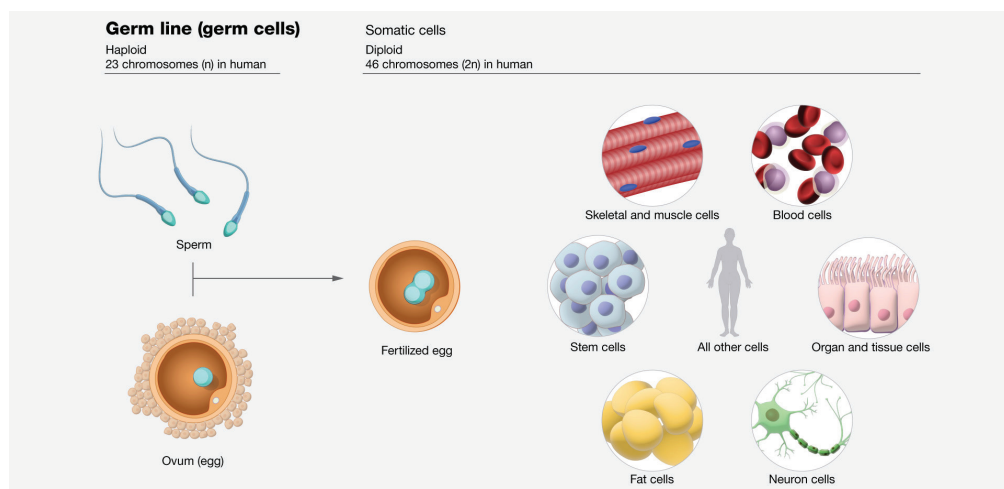
Akrocentrični hromozomi mogu imati nastavke – tzv. satelite na samom kraju hromozoma koji su sa hromozomom povezani tzv. *sekundarnim suženjem* ili *peteljkom*. Ovo suženje ima ulogu u formiranju jedarca u interfazi ćelijskog ciklusa i sadrži brojne kopije gena za RNK.

Razvoj *tehnike traka* omogućio je preciznu klasifikaciju hromozoma i otkrivanje jedva primetnih promena na hromozomima. Na taj način je otkriveno i da *hromatin* koji izgrađuje hromosome (a čine ga DNK i histonski proteini) postoji u dve osnovne forme: *euromatin*, koji se boji svetlije i čine ga *genetički aktivni* regioni hromozoma i *heterohromatin* koji se boji tamnije i sadrži, u najvećoj meri, ponovljene nizove DNK sekvenci koji su *genetički inertni, neaktivni regioni* hromozoma.

Pored položaja centromere hromozomi se klasifikuju i na osnovu dužine i prisustva tzv. satelita, a podeljeni su po grupama od A do G (A: 1-3, B: 4-5, C: 6-12+X, D: 13-15, E: 16-18, F: 19-20 i G: 21-22+Y).

SOMATSKE I GERMINATIVNE ĆELIJE

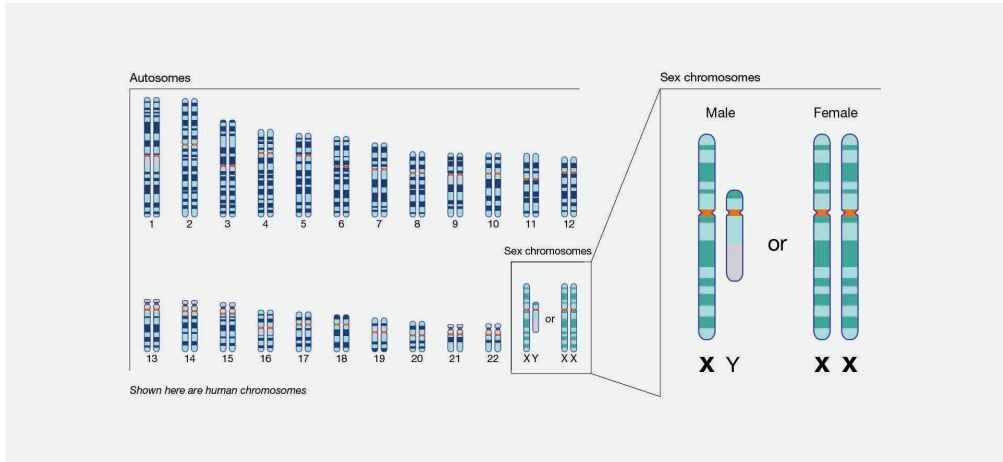
Ukupan broj hromozoma se razlikuje u različitim organizmima, ali je konstantan za vrstu. Članovi jednog hromozomskog para nazivaju se homologni hromozomi. Jedan hromozom svakog homologog (i ne-homologog) para potiče od jednog roditelja. Somatske ćelije imaju diploidan broj hromozoma ($2n=46$), dok gamete imaju haploidan ($n=23$) (Slika 15).



Slika 15. Haploidne (n) germinativne ćelije (gamete) i diploidne (2n) somatske ćelije. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

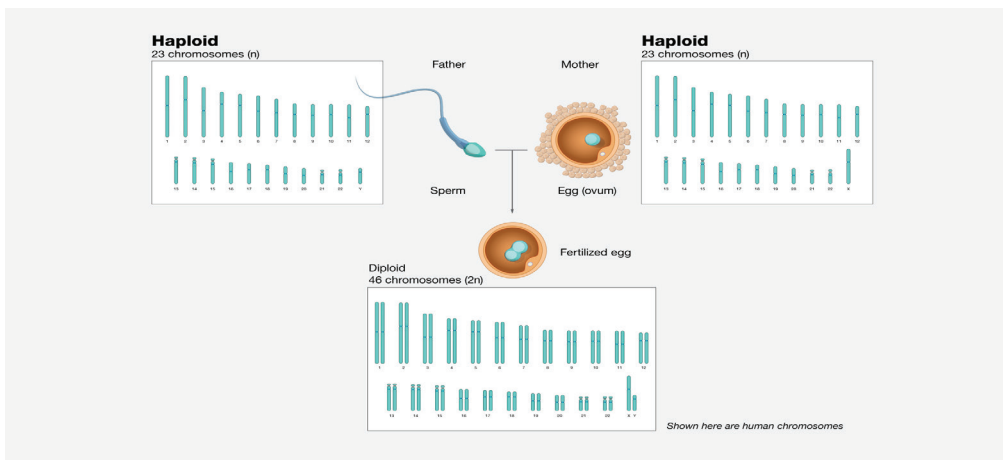
POLNI HROMOZOMI

Kod čoveka, mnogih životinja i nekih biljaka pol je određen polnim hromozomima i oni čine par ne-homologih hromozoma. Čovek i većina sisara imaju dva polna hromozoma – XX (ženke) i XY (mužjaci) (Slika 16).



Slika 16. Ideogram kariotipa. Prikaz somatskih i polnih hromozoma kod oba pola. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Kod čoveka, pored 22 para homologih hromozoma (autozoma, somatskih hromozoma) žene imaju i par XX, dok muškarci imaju par XY polnih hromozoma. Kod žena jajna ćelija nosi hromozom X, dok kod muškaraca spermatozoid može da nosi ili X ili Y hromozom (Slika 17).



Slika 17. Haploidne gamete formiraju diploidni zigot. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

NOMENKLATURA KARIOTIPA

(skraćeni prikaz kariotipa)

Osoba muškog pola sa Down-ovim sindromom, koji nastaje kao posledica trizomije hromozoma 21 označava se kao 47, XY,+21 (ukupan broj hromozoma, ima različite polne hromosome X i Y, ima jedan hromozom u višku i to broj 21). Takođe, žena sa delecijom na kratkom kraku jednog od hromozoma 5 označava kao 46, XX, del(5p). Kariotip sa oznakom 46, XY, t(2;4)(p23;q25) ukazuje na muškarca sa recipročnom translokacijom koja uključuje kratki krak hromozoma 2, region 2 i traku 3 i dugački krak hromozoma 4, region 2 traku 5 (u prvoj zagradi su navedeni *brojevi hromozoma*, dok su u drugoj zagradi, bez zareza označeni *regioni* i *trake* pomenutih hromozoma koji su zahvaćeni translokacijom).

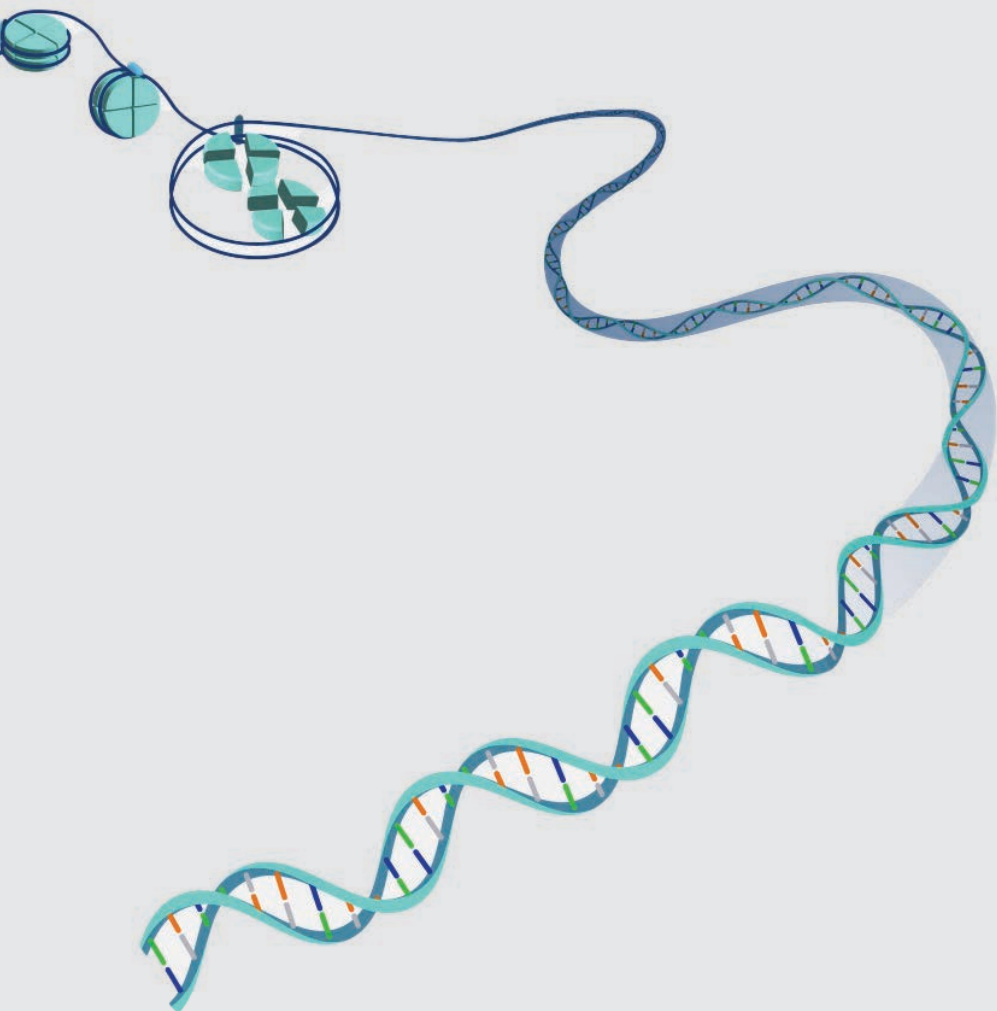
Definicija – Sindrom: Skup simptoma i znaka koji se javljaju zajedno, kod određenog oboljenja.

Nomenklatura kariotopa dodatno je proširena nakon uvođenja *FISH tehnike* pa se kariotip 46 XX,ish del (15)(q112q11.2)(D15S10-) odnosi se na ženu sa delecijom (del) na 15q11.2 koja je identifikovana analizom *in situ* hibridizacija (ish), za koju je korišćena proba za hromozom 15 i lokus 10 i ukazuje na *Prader-Willey* ili *Angelman* sindrom (Tabela 3).

Oznaka	Objašnjenje	Primer
p	Kratki krak	46, XX, t(2;4)(p23;q25)
q	Dugi krak	46, XX, t(2;4)(p23;q25)
cen	Centromera	-
del	Delecija	46, XX,del(1)(q21)
dup	Duplikacija	46, XY,dup(13)(q14)
fra	Fragilno mesto	-
i	Izohromozom	45, X,i(Xq)
inv	Inverzija	46,XY,inv(9)(p12q12)
ish	<i>In situ</i> hibridizacija	46 XX,ish del (15)(q112q11.2)(D15S10-)
r	Ring (prstenasti)	46,XY,r(21)
t	Translokacija	46,XX,t(2;4)(q21;q21)
ter	Terminalni (na kraju)	pter ili qter
/	Mozaicizam	46, XY/47,XXY
+ ili -	Dodatak ili gubitak dela ili celog hromozoma	46,XX, 5p-

Tabela 3. Simboli pri skraćenom prikazu kariotipa





Poglavlje 3

BLISKOST GENA, REKOMBINACIJA I SPECIFIČNOST POLNIH HROMOZOMA

Vezani geni

Na homologim hromozomima geni su poređani po istom linearnom rasporedu. Na istom lokusu (mestu) na homologim hromozomima nalazi se isti gen, ali se aleli mogu razlikovati.

Svaki hromozom sadrži stotine ili hiljade gena (koji su poređani linearno na hromozomu), a fizička *blizina dva gena na istom hromozomu* može imati uticaj na razdvajanje alela u gamete. Geni koji se nalaze na različitim ne-homologim hromozomima će se tokom deobe uvek razdvajati *nezavisno*. Sa druge strane, različiti geni koji su locirani na istom hromozomu jedan blizu drugog imaju veću šansu da se nađu u istoj gameti i da se prenesu na potomstvo kao par tzv. *vezanih gena*.

T.H. Morgan sa kolegama je ispitivao nasleđivanje osobina kod voćne mušice *Drosophila melanogaster* i utvrdio da geni nisu potpuno *nezavisni* kako je tvrdio Mendel nego da *imaju tendenciju da se prenose u grupama*. Geni koji se nalaze na istom hromozomu često se prenose zajedno, kao grupa i mogu da se *razdvoje samo ukoliko dođe do pojave krosing-overa* između homologih hromozoma. Zato danas znamo da se neke alelske kombinacije *ne nasleđuju nezavisno* jedne od drugih, osim ukoliko ne dođe do krosing-overa koji dovodi do njihovog fizičkog razdvajanja na različite hromozome.

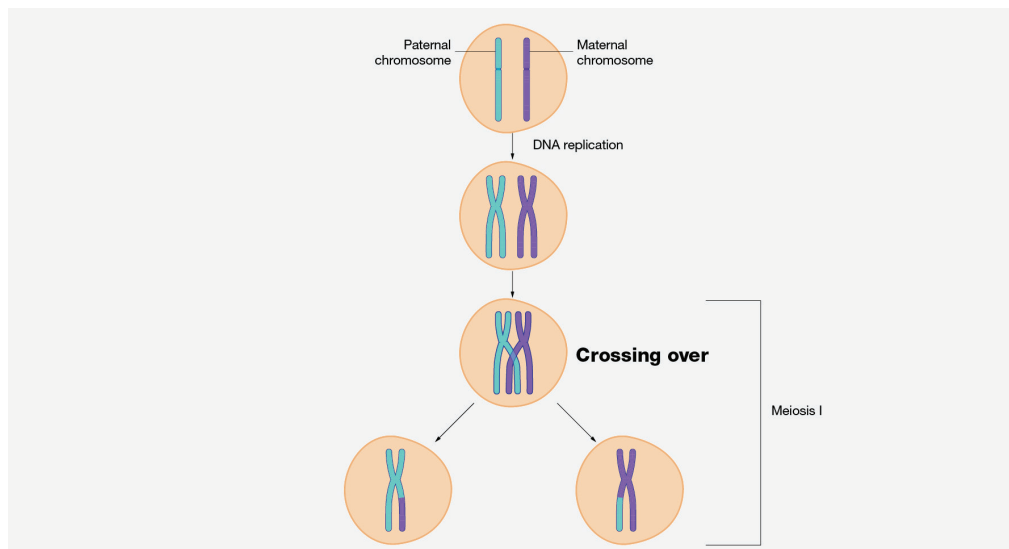
Definicija – *Vežanost: Aleli dva različita lokusa koja se nalaze u neposrednoj blizini, na istom hromozomu najčešće se prenose zajedno u mejozi - prilikom formiranja gameta.*

Rekombinacija

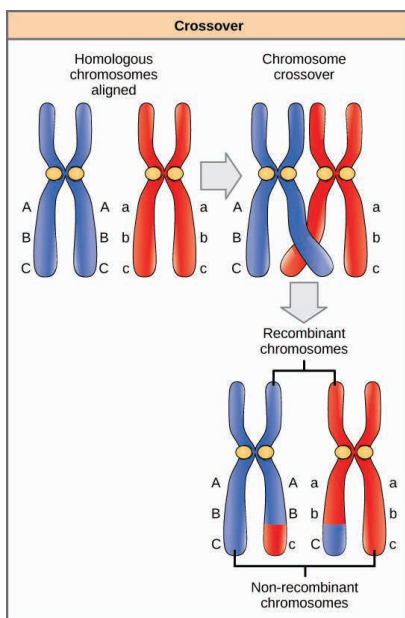
(engl. *crossing-over* ili *crossover*)

Tokom pripreme za prvu deobu u mejozi homologni hromozomi se sparuju i formiraju *sinapse*. Tada se isti geni na homologim hromozomima nalaze poravnati jedan pored drugog, a segmenti genetičkog materijala homologih hromozoma mogu biti razmenjeni. Ovaj genetički proces koji ne dovodi do promene *redosleda gena*, već do *razmene različitih alela istog gena* između homologih hromozoma naziva se *rekombinacija* ili engl. *crossing-over* ili *crossover*. Na ovaj način *majčin* i *očev* alel, za isti gen zamenjuju mesta - sa majčinog na očev homologni hromozom i obrnuto (Slike 18 i 19).

Nekoliko ovakvih rekombinacija može da se dogodi na istom hromozomu u isto vreme čime se ostvaruje značajna razmena i izmena tipova većeg broja alela u odnosu na originalne roditeljske genotipove i nastaju tzv. *rekombinantni hromozomi*.



Slika 18. Rekombinacija (krosing-over). Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)



Slika 19. Rekombinacija (krosing-over). Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

Kada se dva gena nalaze jedan blizu drugog, na istom hromozomu oni se smatraju *vezanim* jer njihovi aleli pokazuju tendenciju da se tokom mejoze prenose zajedno u istu gametu. Ovakvi *genotipovi* se nazivaju *roditeljski* (jer se ne razlikuju od roditeljskih) i za ove gene kao što smo već rekli *ne važi* Mendelovo pravilo razdvajanja.

Kako se udaljenost između dva gena povećava, tako se smanjuje mogućnost da, usled rekombinacije, budu preneti zajedno na drugi hromozom i oni se sve više ponašaju kao da se nalaze na različitim hromozomima.

Na osnovu proporcije rekombinantnih gameta (koji se razlikuju od roditeljskih gameta) izračunata je udaljenost gena na hromozomima i konstruisane su mape gena za brojne organizme, uključujući i čoveka.

Inaktivacija X hromozoma

Tokom ranog embrionalnog razvoja ženskih embriona sisara (između 15. i 16. dana gestacije), kada embrion sadrži nekoliko hiljada ćelija jedan od X hromozoma u svakoj ćeliji se *inaktivira snažnom kondenzacijom* i prelazi u neaktivnu formu. Inaktivirani X hromozom se nalazi u kondenzovanoj formi tokom interfaze i može se uočiti kao tamno obojena masa hromatina koja se naziva *polni hromatin* ili *Barovo telo*. Na ovaj način dolazi do tzv. *kompensacije (smanjenja) dvostruke genetičke doze X hromozoma* kod ženki sisara. Ovaj inaktivirani X hromozom se poslednji replikuje u interfazi.

Definicija – *Gestacioni: Koji se dešavaju tokom trudnoće.*

Odabir X hromozoma koji će biti inaktivisan u svakoj ćeliji (poreklom od oca ili od majke) je slučajna i postoji jednaka šansa da bilo koji od dva X hromozoma bude inaktiviran u svakoj ćeliji. U otprilike polovini svih ćelija aktivan je majčin X hromozom, dok je u drugoj polovini aktivan očev X hromozom, a nakon mitotske deobe ovih ćelija sve ćerke ćelije imaju inaktivisan isti X hromozom.

Ispitujući X hromosome kod ženki miševa dr Mary Lyon je još 1961. godine otkrila da se jedan od njih razlikuje (tzv. *heteropiknotičan hromozom*) po načinu kondenzacije i da je on inaktiviran. Mary Lyon je ispitivala miševe koji su heterozigoti za X-vezana svojstva za boju krzna i utvrdila postojanje mozaicizma (u odnosu na boju krzna). U čast naučnice koja ga je prva opisala proces inaktivacije X hromozoma (*engl. X chromosome inactivation, XCI*) naziva se *lajonizacija*.

Interesantno je da se, za razliku od ljudi, npr. kod torbara uvek inaktivira X hromozom koji je poreklom od oca.

Ovu pojavu opisaćemo na primeru lako uočljive X-vezane osobine kao što je boja krzna kod mačke (gen za boju krzna se nalazi na X hromozomu). Ukoliko je ženka heterozigot (nosi različite allele za boju krzna na različitim X hromozomima) njeno krzno će biti šareno - u zavisnosti koji alel na majčinom ili očevom X hromozomu je inaktivisan u njenim embrionalnim ćelijama i ispoljiće se boja sa X hromozoma koji nije inaktivisan. Sve ćelije koje su nastale mitotskom deobom nakon X-inaktivacije imaju istu boju krzna (Slika 20).

Pošto mužjaci mačke imaju samo jedan X hromozom (i drugi polni Y hromozom), kod njih pojava različite obojenosti krzna nije moguća (imaju samo jedan alel za boju krzna).



Slika 20. Karakteristična obojenost krzna mačke koja se javlja samo kod ženki, heterozigota za X-vezano svojstvo (boja krzna) usled nasumične inaktivacije X hromozoma. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

Hemizigotnost

(za X-vezane gene hemizigoti imaju samo jedan alel i manji broj mogućih genotipova)

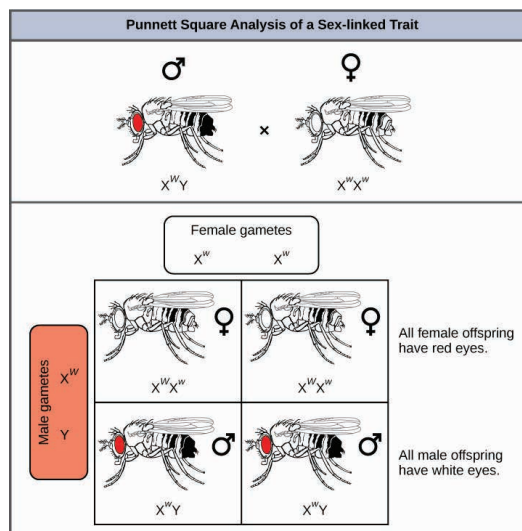
Za mužjake (i muškarce u humanoј populaciji) koji imaju XY par polnih hromozoma kaže se da su *hemizigotni* jer sadrže *samo jedan alel* za X-vezana svojstva i za ova svojstva se ne mogu primeniti pravila o dominantnosti i recesivnosti.

U slučaju X-vezanih osobina kod voćne mušice *Drosophila melanogaster*, koja ima XX i XY polne hromozome, primećeno je da se prilikom recipročnog ukrštanje (kada se različita svojstva zamene kod muške i ženske individue prilikom ukrštanja) *ne dobijaju isti odnosi* kod potomstva jer za X - vezana svojstva hemizigotne, muške individue imaju *manji broj mogućih genotipova*.

Kod voćne mušice, za X- vezanu boju oka mužjaci mogu imati dva genotipa X^WY (za crvenu boju) i X^wY (za belu), dok ženke mogu imati tri genotipa X^WX^W , X^WX^w (oba za crvenu boju) i $XwXw$ (za belu) (Slike 21 i 22).



Slika 21. Različita boja oka kod *Drosophyla melanogaster*. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>



Slika 22. Panetov kvadrat i odnosi razdvajanja za X-vezano svojstvo (boja oka) kod voćne mušice. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

U humanoj populaciji X-vezana svojstva (i oboljenja) se češće javljaju kod muškaraca (kod hemizigota).

Kod drugih životinja koji imaju polne hromosome (npr. kod ptica) hemizigotnost se češće javlja u ženskom polu (ne-homologi polni hromozomi se nalaze kod ženskog pola). X-vezana svojstva u ovom slučaju se češće javljaju kod ženki nego kod mužjaka (ženke su hemizigotne).

Sparivanje polnih hromozoma u mejozi (i tipovi nasleđivanja vezani za polne hromosome)

Tokom mejoze sparuju se samo distalni delovi (vrhovi) kraka hromozoma X i Y, a ti regioni koji se nalaze na oba polna hromozoma nazivaju se *pseudoautozomni region*.

Kada se gen koji se ispituje nalazi na X hromozomu, a ne nalazi na Y hromozomu, taj gen se naziva *X-vezan* i on *podleže X-inaktivaciji*.

Nasleđivanje delimično vezano za pol se odnosi na nasleđivanje u regionu X hromozoma (tzv. pseudoautozomnom regionu) koji je homolog sa Y hromozomom i koji *ne podleže X-inaktivaciji (izbegava inaktivaciju!)*.

Iako Y hromozom sadrži mali region koji je sličan regionu na X hromozomu, on je mnogo manji od X hromozoma i sadrži samo nekoliko gena od kojih je najznačajniji tzv. *faktor diferencijacije testisa* poznat kao *TDF*. Ostali geni na Y hromozomu važni su za proces *spermatogeneze*.

Diferencijacija i determinacija pola

Pol osobe određen je hromozomima X i Y.

Postojanje intaktnog (očuvanog) hromozoma Y dovodi do razvoja muškog pola bez obzira na broj postojećih X hromozoma. Ukoliko nema Y hromozoma, razvija se ženski pol.

Iako su polni hromozomi prisutni od začeća, diferencijacija u muški ili ženski fenotip ne započinje pre šeste nedelje trudnoće. Do tog vremena već su prisutni *Milerov i Wolfov sistem kanala*, kao i još *nediferentovane embrionalne gonade* u kojima se razlikuju *kora* (lat. *cortex*) i *srž* (lat. *medula*).

Nakon ovog perioda (od šeste nedelje trudnoće, pa nadalje) ukoliko faktor determinacije testisa *TDF* (engl. *testis determining factor*) ne inicira niz događaja kojima se nediferentovane gonade razvijaju u testise, embrion će biti ženskog pola.

Ekspresija *SRY* izaziva seriju događaja u koje su uključeni i drugi geni koji dovode do razvitka *testisa* iz medule do tada nediferentovane gonade u kome *Leydigove ćelije* počinju da luče *testosteron*.

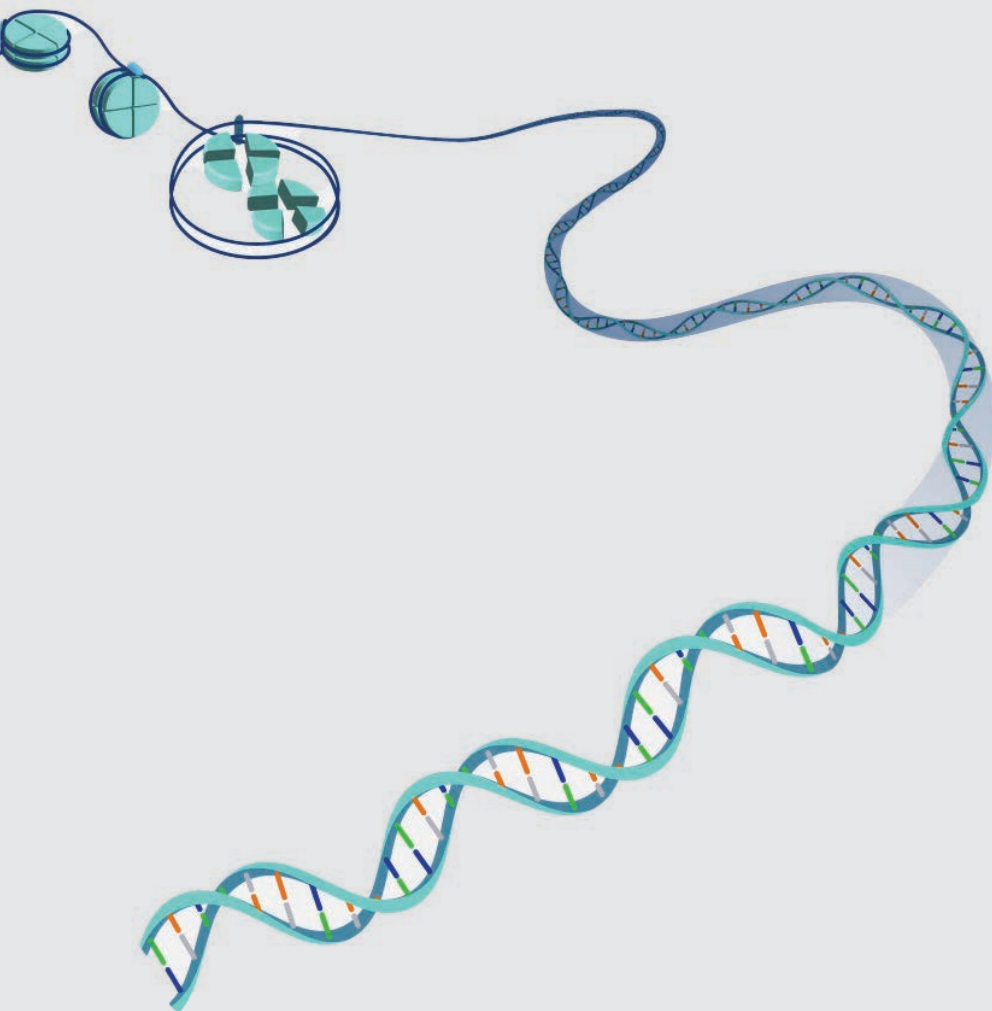
Ovo dovodi do stimulacije Wolfovih kanala koji formiraju *unutrašnje muške genitalije* i do *maskulinizacije spoljašnjih genitalija*. Na maskulinizaciju utiče i *dihidrotestosteron* koji nastaje iz *testosterone* pod dejstvom *5-alfa reduktaze*.

Sertolijeve ćelije u testisima proizvode *hormon* poznat kao *Milerov inhibicioni faktor* koji utiče na *regresiju* (nestajanje) Milerovih kanala.

Kada nema ekspresije *SRY* *kora* nediferencirane gonade razvija se u *ovarijum*. Tada Milerovi kanali formiraju *unutrašnje ženske genitalije*, a razvijaju se i *spoljašnje ženske genitalije*. Bez stimulišućeg delovanja *testosterona* Wolfov system kanala regredira (nestaje).

Seksualna diferencijacija se završava između 12. i 14. nedelje gestacije embriona, a migracija testisa fetusa u skrotum dešava se tek u kasnoj trudnoći.





Poglavlje 4

METODE ANALIZE HROMOZOMA

Priprema hromozoma

Svako tkivo koje sadrži žive ćelije može se koristiti za izučavanje hromozoma.

Najčešće se koriste humani cirkulišući limfociti iz periferne krvi, iako se za potrebe citogenetičke analize relativno lako mogu pripremiti uzorci (ćelije) uzeti iz kože, kičmene moždine, horionskih resica ili amnionske tečnosti.

Uzorak periferne venske krvi se dodaje u hranljivu podlogu koja sadrži *fitohemaglutinin*, čija uloga je da stimuliše T- limfocite da se dele. Ćelije se zatim gaje (kultivisu) u sterilnim uslovima na 37°C oko tri dana, tokom kojih se dele. Nakon toga se u kulturu ćelija dodaje *kolhicin* koji sprečava formiranje deobnog vretena i zaustavlja deobu ćelija u metafazi. To je period deobe ćelije u kome su hromozomi maksimalno kondenzovani i najbolje vidljivi. Zatim se dodaje *hipotoničan rastvor* koji izaziva liziranje ćelija (pucanja ćelijske membrane) što dovodi do raspršivanja hromozoma. Hromozomi se zatim boje, fiksiraju i analiziraju.

Bojenje hromozoma

Postoji veliki broj metoda koje se koriste za identifikaciju hromozoma.

Tehnika G traka (G - Giemsa)

Ova metoda se najčešće koristi. Hromozomi se tretiraju *tripsinom* (koji denaturišu protein), a zatim se boje *Giemsa bojom*. Boja se vezuje za DNK i omogućava da se svaki hromozom oboji tako da se dobije karakterističan i ponovljiv (reproducibilan) raspored tamnih i svetlih traka.

Klasično bojenje *Giemsom* omogućava visok kvalitet hromozomskih preparata i hromozomske analize i ovim bojenjem se dobija 400-500 traka po haploidnom setu. Svakoj traci odgovara 6-8 Mb (megabaza) DNK.

Tehnika R traka (R - Reverzna)

Kod ove tehnike pre bojenja *Giemsom* hromozomi se *denaturišu visokom temperaturom* pa se dobijaju tamne i svetle trake koje obrnuto boje euhomatin i heterohromatin.

Tehnika C traka (C - Centromere)

Ukoliko se hromozomi tretiraju prvo *kiselinom*, a zatim *bazom*, pre bojenja *Giemsom*, centromere i drugi regioni hromozoma sa visokorepetitivnim (heterohromatinskim) regionima DNK biće tamnije obojeni od ostatka hromozoma.

Tehnika visoke rezolucije

Tehnika visoke rezolucije se izvodi u ranim stadijumima mitoze kao što su profaza ili prometafaza što omogućava dobijanje do 800 traka po haploidnom setu (dobija se mnogo detaljniji raspored traka i preciznija analiza).

Ali, ovaj metod je tehnički zahtevniji. Kao agensi za inhibiciju ćelijske deobe koriste se *metotreksat* ili *timidin*, a da bi ćelije ušle u mitozu dodaju se *folna kiselina* ili *deoksicitidin*. Na kraju se dodaje *kolhicin*, ali u određenim vremenskim razmacima kako bi što veći broj ćelija ušao u prometafazu.

Analiza kariotipa

Hromozomi se prvo broje u određenom broju ćelija (tzv. metafaznim garniturama), a zatim se detaljno analizira raspored traka svakog hromozoma u odabranim ćelijama.

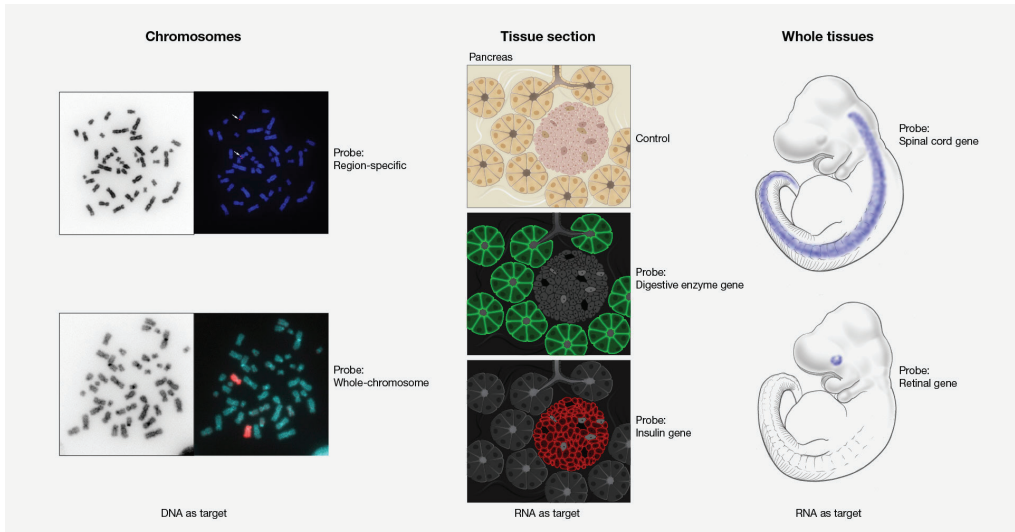
Ukupan broj hromozoma se obično određuje u 10-15 ćelija, ali ukoliko se sumnja na mozaicizam analiza se vrši na više od 30 ćelija.

Analiza može da se vrši pod mikroskopom, upotrebom ekrana (monitora) ili uz pomoć fotomikrografije. Detaljna analiza rasporeda traka vrši se na svakom članu homologog para.

Raspored traka svakog hromozoma je specifičan i može se prikazati kao stilizovan kariotip (šema) koji se naziva ideogram. U kariotipu ili kariogamu hromozomski parovi su precizno složeni po veličini, od većih do manjih.

Molekularna citogenetika

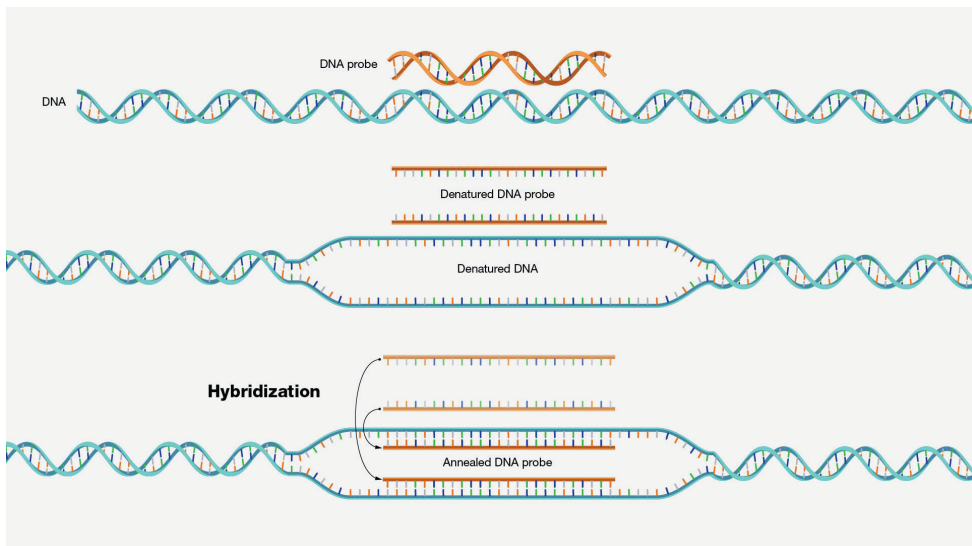
Danas se u svim savremenim laboratorijama za detekciju promena na hromozomima koristi i veliki broj molekularno-genetičkih metoda kao što su tehnike *in situ* hibridizacije (Slika 23).



Slika 23. *In situ* hibridizacija. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

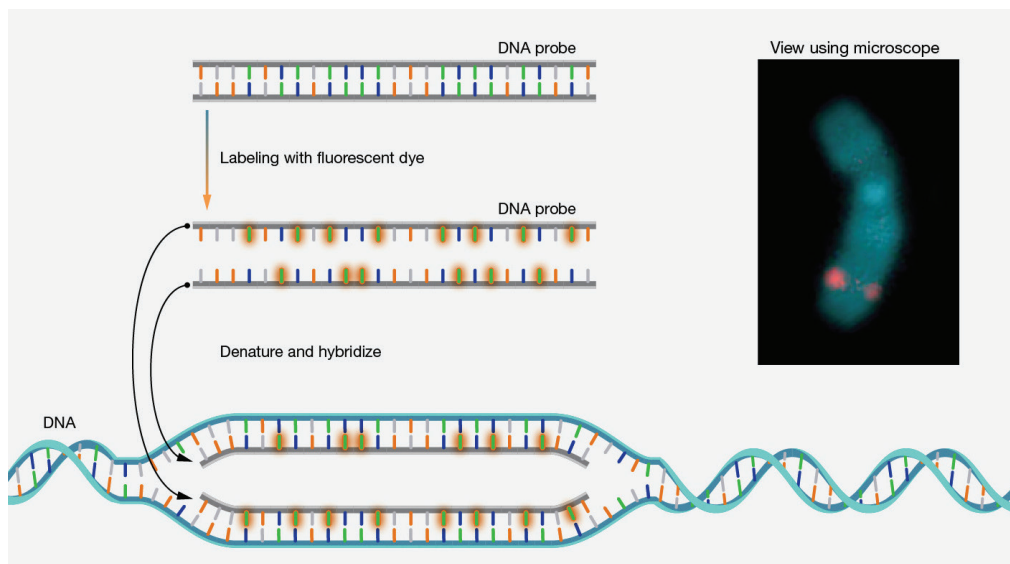
Fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH)

Ova dijagnostička metoda kombinuje konvencionalnu citogenetiku i molekularno-genetičku tehnologiju. Bazirana je na jedinstvenoj sposobnosti segmenta jednolančane DNK (tzv. probe) da se veže sa komplementarnom, ciljnom sekvencom na metafaznom hromozomu, jedru u interfazi ili izduženim hromatinskim nitima (Slika 24).



Slika 24. Hibridizacija. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

U fluorescentnoj *in situ* hibridizaciji (FISH), proba se obeležava *fluorohromom* (bojom) što omogućava da se posle vezivanja (hibridizacije) za DNK uzorka dobijenog od pacijenta region od interesa posmatra pod fluorescentnim mikroskopom (Slika 25).



Slika 25. Fluorescentna *in situ* hibridizacija. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

FISH metoda se često upotrebljava u kliničkoj praksi i postoji veliki broj različitih proba koje se koriste za detekciju različitih poremećaja:

Centromerne probe

Centromerne probe se sastoje od repetitivnih sekvenci DNK koje se nalaze u centromeri i oko nje. Ovo su bile prve probe koje su korišćene za brzu dijagnostiku čestih aneuploidnih sindroma (Down-ov sindrom i trizomije 13 i 18), a korišćene su ćelije koje se ne dele (u interfazi) dobijene u prenatalnoj dijagnostici iz uzorka horionskih resica.

Probe za jedinstvene sekvence

Probe za jedinstvene sekvence su specifične za određeni lokus npr. za kritični region za Down-ov sindrom na hromozomu 21 (21q22.13-21q22.2). Ove probe mogu se koristiti zajedno sa centromernim probama za hromosome 18, X i Y da bi se omogućila brza prenatalna dijagnostika za neke od najčešćih numeričkih hromozomskih aberacija.

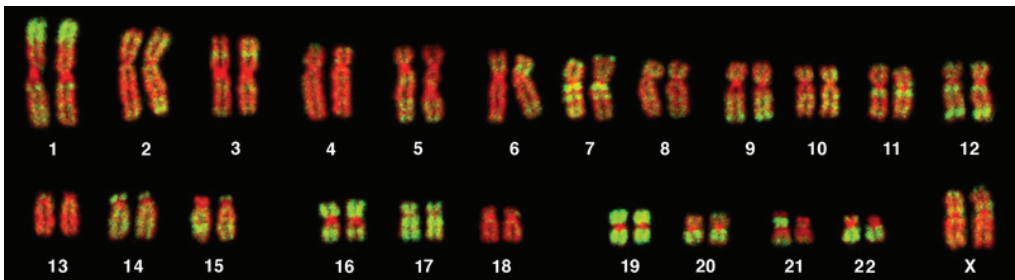
Telomerne probe

Postoji kompletan set proba za sva 24 hromozoma (1-22 autozoma, X i Y). Korišćenjem ovog seta omogućena je istovremena analiza subtelomernih regiona svih hromozoma na samo jednoj mikroskopskoj pločici po pacijentu.

Probe za bojenje celih hromozoma

Za bojenje celih hromozoma koristi se koktel proba dobijenih za različite delove hromozoma. Kada se smeša proba koristi zajedno, rezultat dovodi do obojenosti i fluorescencija kompletnih hromozoma.

Bojenje celih hromozoma je izuzetno korisno kod utvrđivanja kompleksnih preraspodela i npr. za identifikaciju porekla dodatnog hromozomskog materijala (Slika 26).

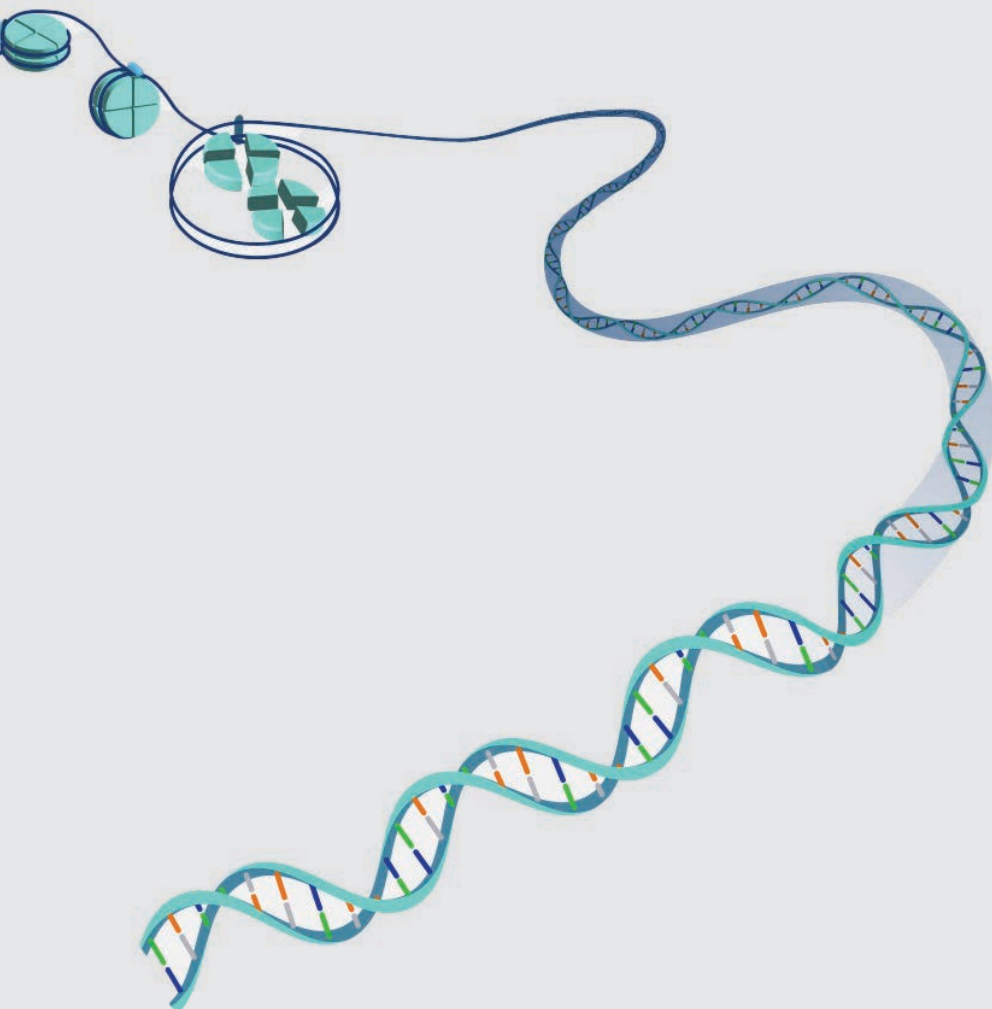


Slika 26. Probe za bojenje celih hromozoma. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

Multiplex FISH (SKY)

Ovo je najkompleksnija *FISH* tehnika. U *M-FISH* tehnici (multiplex *FISH*; spektralna kariotipizacija, SKY) koristi se smeša obojenih proba, za sve hromozome. Na taj način se dobija višebojni kariotip koji se proučava upotrebom softvera za analizu slike.





Poglavlje 5

HROMOZOMSKE ABERACIJE

Hromozomske aberacije mogu dovesti do promena u broju (tzv. numeričke aberacije) i strukturi hromozoma (strukturne aberacije) ili nastanka više različitih ćelijskih tipova i linija (tzv. mozaicizam i himerizam) (Tabela 4).

Numeričke
Aneuploidija
Monozomija
Trizomija
Poliploidija
Triploidija
Strukturne
Translokacije
Reciprične translokacije
Robertsonova translokacija
Delecije
Insercije
Inverzije
Paracentrične inverzije
Pericentrične inverzije
Prstenasti hromozom
Izohromozom
Različite ćelijske linije (miksoploidija)
Mozaicizam
Himerizam

Tabela 4. Tipovi hromozomskih aberacija

Numeričke aberacije (Poremećaji u broju hromozoma)

Normalan broj hromozoma označava se kao *euploidan*. Kod ljudi euploidija podrazumeva 22 para autozoma i jedan par polnih hromozoma.

Gubljenje ili sticanje jednog ili više pojedinačnog hromozoma obuhvaćeno je terminom *an-euploidija*, dok se sticanje jednog kompletnog *haploidnog komplementa* (n) ili više njih naziva *poliploidija*.

Monozomija predstavlja gubitak samo jednog hromozoma. Višak jednog ili dva *homologna hromozoma* označava se kao *trizomija* (višak jednog hromozoma) ili *tetrazomija* (višak dva hromozoma).

Posledice aneuploidije kod čoveka

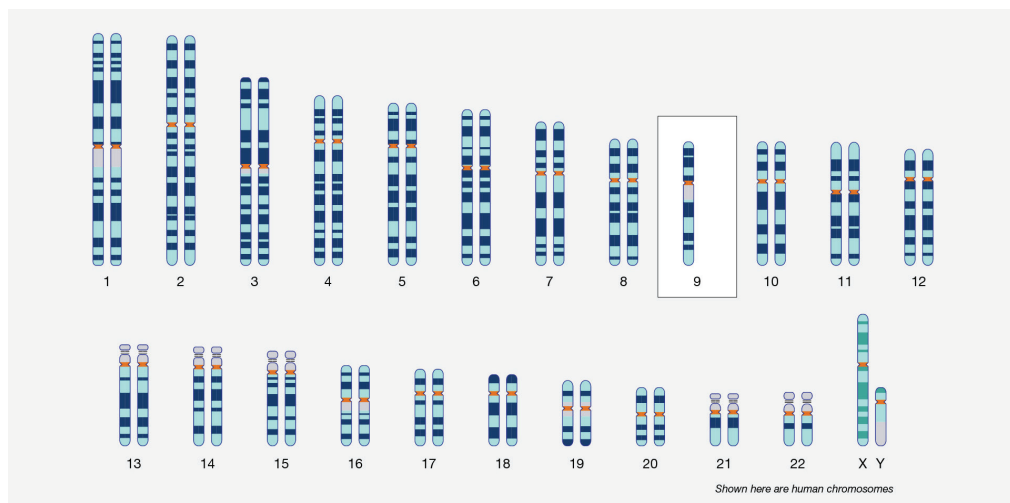
Kod čoveka trizomije i monozomije *autozoma* dovode do dramatičnih posledica.

Sa druge strane muškarci i žene koji nose različit broj X hromozoma mogu da funkcionišu normalno. Varijacije u broju *polnih hromozoma*, npr. *postojanje dodatnog polnog hromozoma X ili Y* (za razliku od varijacija u broju autozoma) daju relativno blage fenotipske efekte. Do ovoga dolazi, delimično, zbog molekularnog procesa inaktivacije X hromozoma.

Ukoliko individua nosi abnormalan, povećan broj X hromozoma svi X hromozomi osim jednog biće inaktivirani u svim ćelijama. Međutim, čak i inaktivirani X hromozomi nastavljaju ekspresiju nekolicine gena, a svi X hromozomi se moraju re-aktivirati za pravilno sazrevanje ovarijuma u pubertetu. Kao rezultat, abnormalan broj X hromozoma najčešće dovodi do blagih mentalnih i fizičkih defekata, ali i do steriliteta.

Monozomija

Odsustvo jednog hromozoma naziva se monozomija (Slika 27). Monozomija autozoma je skoro uvek nespojiva sa preživljavanjem do porođaja.



Slika 27. Ideogram monozomije hromozoma 9 muškarca (Cri du Chat sindrom; 45, XY, -9). Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Monozomija (kao i trizomija) može nastati usled nerazdvajanja u mejozi. Ako jedna gameta primi obe kopije homolognih hromozoma (tzv. *dizomična gameta*), druga gameta će ostati bez tog hromozoma (tzv. *nulizomična gameta*).

Uzrok monozomije može biti i gubljenje hromozoma u toku njegovog kretanja ka polu ćelije za vreme anafaze, što se naziva *anafazno zaostajanje*.

Nedostatak hromozoma X ili Y dovodi do nastanka kariotipa 45, X koji izaziva *Turner-ov sindrom*.

Trizomija

Najveći broj slučajeva *Down-ovog sindroma* javlja se kao posledica prisustva dodatnog hromozoma 21 i taj sindrom se označava kao trizomija hromozoma 21.

Trizomija 21 je obično izazvana greškom pri razdvajanju homologog hromozomskog para majke za vreme *anafaze u toku mejoze I* (tzv. *nerazdvajanje bivalenata*). Ređe, trizomija može biti posledica nerazdvajanja koje se javlja u toku *anafaze mejoze II* kada se ne razdvaja par sestrinskih hromatida. U oba ova slučaja gameta dobija dva homologa hromozoma (tzv. dizomična gameta) i ako dođe do oplođenja nastaje *trizomičan zametak* (zigot).

Druge trizomije kompatibilne sa preživljavanjem su trizomija hromozoma 13 (*Patau sindrom*) i trizomija hromozoma 18 (*Edwards-ov sindrom*).

Većina ostalih trizomija izaziva rane pobačaje. Naročito je česta trizomija hromozoma 16 koja dovodi do pobačaja u prvom trimestru (prva tri meseca) trudnoće.

Poliploidija

Individue koje poseduju *uvećan broj haploidnih setova (n) hromozoma* u odnosu na normalan broj ($2n$, kod diploidnih organizama) su poliploidne ($3n$, $4n$, $5n$). Poliploidne životinje su izuzetno retke i mogu se javiti kod npr. pljosnatih crva, rakova, vodozemaca, riba ili guštera. Ove, poliploidne životinje su sterilne zbog nemogućnosti normalnog odvijanje mejoze jer najčešće nastaju *abnormalne aneuploidne gamete* koje ne mogu da dovedu do stvaranja zigota sposobnih za život (*vijabilnih zigota*).

Poliploidija u humanoj populaciji

Poliploidne humane ćelije sadrže višestruku umnožak celih haploidnih setova ($n=23$) hromozoma npr. $3n=69$ (triploidija) ili $4n=92$ (tetraploidija). Kod čoveka se triploidija može potvrditi (i to relativno često) samo nakon spontanog pobačaja, jer preživljavanje poliploidnih humanih individua nije spojivo sa životom.

Uzrok triploidije može biti greška tokom mejoze, prilikom nastanka jajne ćelije ili spermatozoida npr. usled *zadržavanje polarnog tela* ili *formiranje diploidnog spermatozoida*.

U humanoj populaciji do poliploidije može doći npr. oplođenjem abnormalne, *diploidne* jajne ćelije normalnim, *haploidnim* spermatozoidom kada nastaje *triploidni* zigot. Uzrok triploidije može biti i oplođenje jajne ćelije sa dva spermatozoida (dispermija).

Primećeno je da kada triploidija potiče od oca placenta je obično natečena, sa tzv. *hidatiformnim* promenama. Suprotno, ukoliko triploidija potiče od majke placenta je obično mala. Ove razlike u morfologiji (izgledu) placente ukazuju na značajan: a) *epigenetički efekat* i b) *efekat koji potiče od roditelja* na genom čoveka.

Poliploidija kod biljaka

Za razliku od životinja poliploidija kod biljaka je veoma česta – poliploidne biljke su veće i robusnije od euploidnih biljaka iste vrste (Slika 28). Ova pojava se intenzivno koristi u cvečarstvu i selekciji kod različitih biljnih vrsta npr. onih koje se koriste u ishrani.



Slika 28. Triploidni ($3n$) ljiljan *Hemerocallis fulva* je krupniji i ima tri puta više kruničnih listića od biljke sa dva ista haploidna seta ($2n$). Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

Numeričke aberacije - uzroci

Poremećaji u broju hromozoma su lako vidljivi u kariogramu i mogu obuhvatiti povećan broj pojedinačnih hromozoma, gubitak pojedinačnih hromozoma ili promene u broju čitavih setova hromozoma.

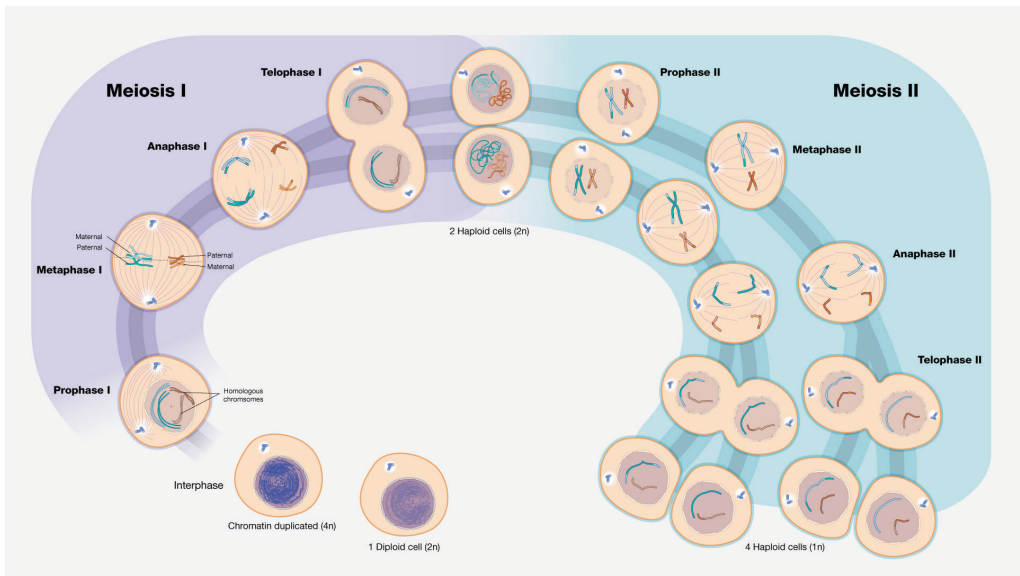
Poremećaji u broju hromozoma se dešavaju usled:

- a) nerazdvajanja, kada se *par homologih hromozoma* (u mejozi I) ili *sestrinske hromatide* (u mejozi II) ne razdvoje tokom mejoze
- b) pogrešnog poravnanja, nepotpunih sinapsi ili nefunkcionisanja deobnog vretena (koje olakšava kretanje hromozoma).

Rizik od nerazdvajanja hromozoma se povećava sa povećanjem godina života roditelja.

Nerazdvajanje hromozoma

Nerazdvajanje se može dogoditi tokom mejoze I ili tokom mejoze II, sa različitim posledicama (Slika 29).

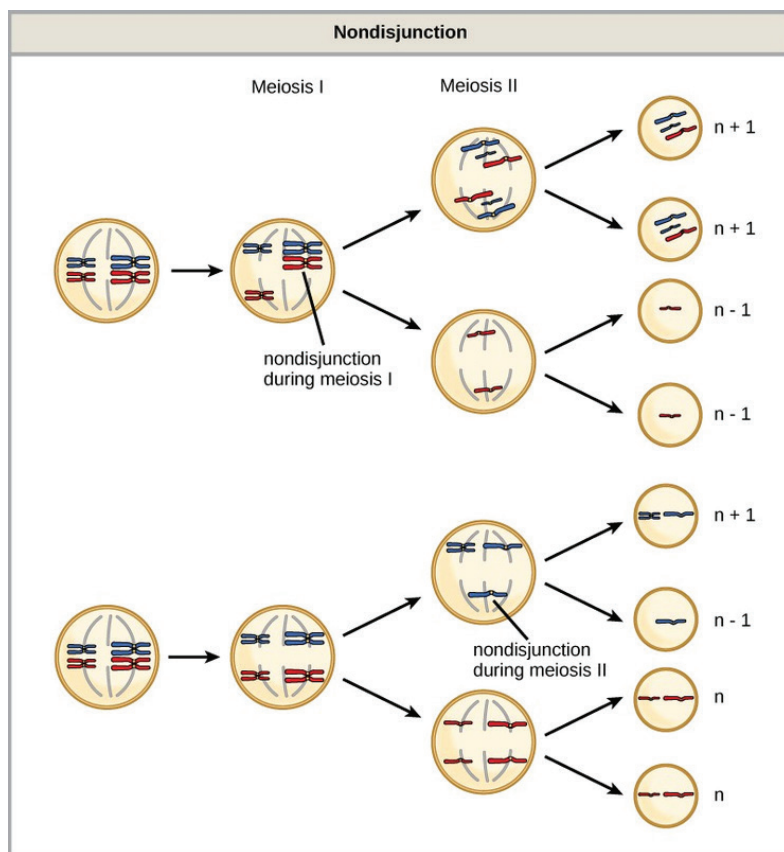


Slika 29. Mejoza. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Zbog greške u mejozi I gameta će sadržati oba homologa hromozoma jednog hromozomskog para. Tokom nerazdvajanja *homologih hromozoma* u mejozi I dolazi do formiranja dve gamete kojima nedostaje jedan hromozom i dve gamete koje imaju dve kopije ovog hromozoma (gamete: 2+2) (Slika 30).

Ukoliko do nerazdvajanja dođe tokom mejoze II u gameti će se naći dve kopije jednog homologog hromozoma. Tokom nerazdvajanja *sestrinskih hromatida* u mejozi II dolazi do formiranja jedne gamete kojoj nedostaje jedan hromozom, dve normalne gamete i jedna gameta koja ima dve kopije ovog hromozoma (gamete: 1+2+1) (Slika 30).

Nerazdvajanje se može javiti i u mitozu tokom ranih faza u razviću zigota i dovesti do nastanka dve ili više *različitih ćelijskih linija* i pojave koja se naziva *mozaicizam*.



Slika 30. Nerazdvajanje tokom mejoze. Ukoliko se homologi hromozomi (u mejozi I) ili sestrinske hromatide (u mejozi II) ne razdvoje dolazi do formiranja gameta sa abnormalnim brojem hromozoma. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

Poreklo i uzrok nerazdvajanja

Upotrebom DNK markera dokazano je da većina trizomija autozoma nastaje kao rezultat nerazdvajanja u mejozi I ili II kod majke (Tabela 5).

Smatra se da je proces starenja *primarne oocyte* koja ostaje u periodu privremene neaktivnosti i do 50 godina, jedno od mogućih objašnjenja. Ovaj zaključak baziran je na visokoj korelaciji odmaklih godina majke i incidence dece sa Down-ovim sindromom (trizomija 21) i trizomijama 13 i 18.

Definicija - Incidenca je statistički pojam kojim se izražava broj novorođenih, novozaraženih ili novoobolelih osoba na određeni broj stanovnika. Izražava se u vidu broja ili procenta.

Hromozomski poremećaj	Poreklom od oca (%)	Poreklom od majke (%)
Trizomija 13	15	85
Trizomija 18	10	90
Trizomija 21	5	95
45,X	80	20
47,XXX	5	95
47,XXY	45	55
47,XYY	100	0

Tabela 5. Poreklo grešaka u mejozi koje dovode do hromozomskih poremećaja (aneuploidije)

Takođe, *odsustvo rekombinacija* (krosing-overa) u profazi mejoze I utiče na pojavu nerazdvajanja. *Hijazme* su odgovorne za povezanost parova homologih hromozoma sve dok se oni ne razdvoje u dijakinezi anafaze I. Greška u formiranju hijazmi dovodi do preranog razdvajanja homologog para i njihovom nasumičnom odlasku u ćerke ćelije.

Kod žena se krosing over dešava pre rođenja, a proces nerazdvajanja 15-50 godina kasnije. To ukazuje na najmanje dva faktora koji izazivaju nerazdvajanje: *odsustvo krosing-overa* između homologih hromozoma u ovarijumu za vreme fetalnog života i *poremećaji prilikom formiranja deobnog vretena*, mnogo godina kasnije (Tabela 6).

Gametogeneza	Muškarci	Žene
Početak	U pubertetu	Tokom ranog embrionalnog života
Trajanje	60-65 dana	10-50 godina
Broj mitozu prilikom formiranja gameta	20-500	20-30
Nastale gamete nakon mejoze	4 spermatide	1 jajna ćelija i 3 polarna tela
Broj nastalih gameta	100-200 miliona po ejakulatu	1 jajna ćelija po menstrualnom ciklusu

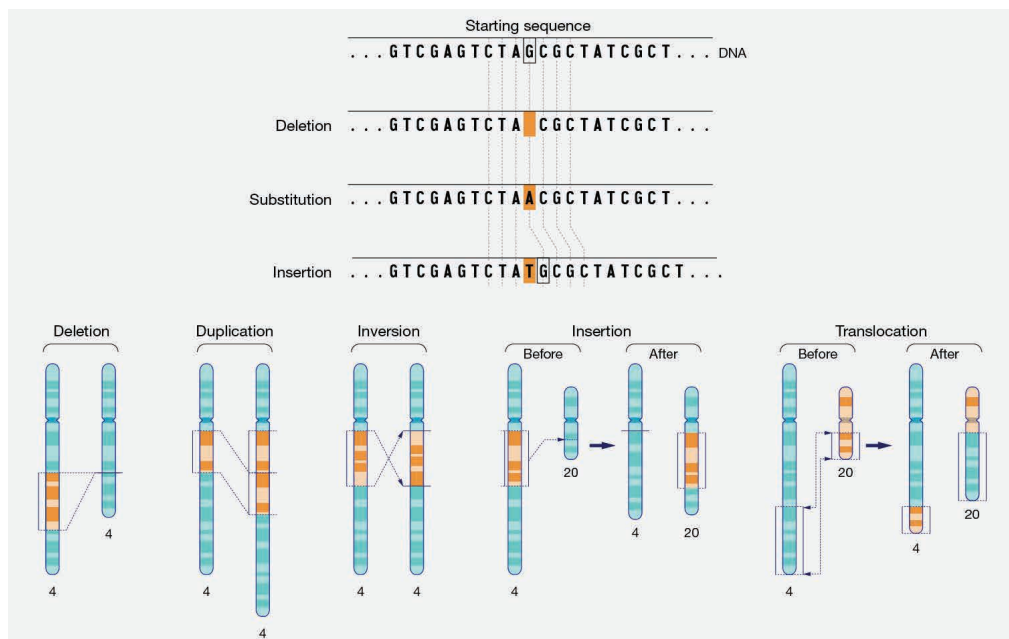
Tabela 6. Razlike u ciklusu gametogeneze kod muškaraca i žena

Strukturne aberacije

Aberacije (izmene) u strukturi hromozoma se javljaju kao posledica prekida hromozoma, posle čega se oni ponekad i ponovo spajaju, ali na pogrešan način (Slika 31).

Strukturne aberacije mogu biti *balansirane* ili *nebalansirane*. U slučaju *nebalansiranih* hromozomskih aberacija tzv. *hromozomski komplement* (ukupan „zbir“ svih „delova“ svih hromozoma) sadrži izmenjenu - *povećanu* ili *smanjenu* količinu hromozomskog materijala, a klinički efekti (posledice) su u najvećem broju slučajeva veoma ozbiljni.

Ukoliko nema ni gubitka ni viška naslednog materijala radi se o tzv. *balansiranim* hromozomskim aberacijama i hromozomski komplement je kompletan. Balansirane aberacije su generalno manje štetne po nosioca, ali samo ukoliko se prilikom prekida ne oštećuje funkcionalno značajan gen. Takođe, nosioci balansirane aberacije su pod značajnim rizikom da dobiju *potomstvo sa nebalansiranim hromozomskim komplementom*.



Slika 31. Strukturne aberacije hromozoma: delecije, duplikacije, inverzije, insercije i translokacije. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

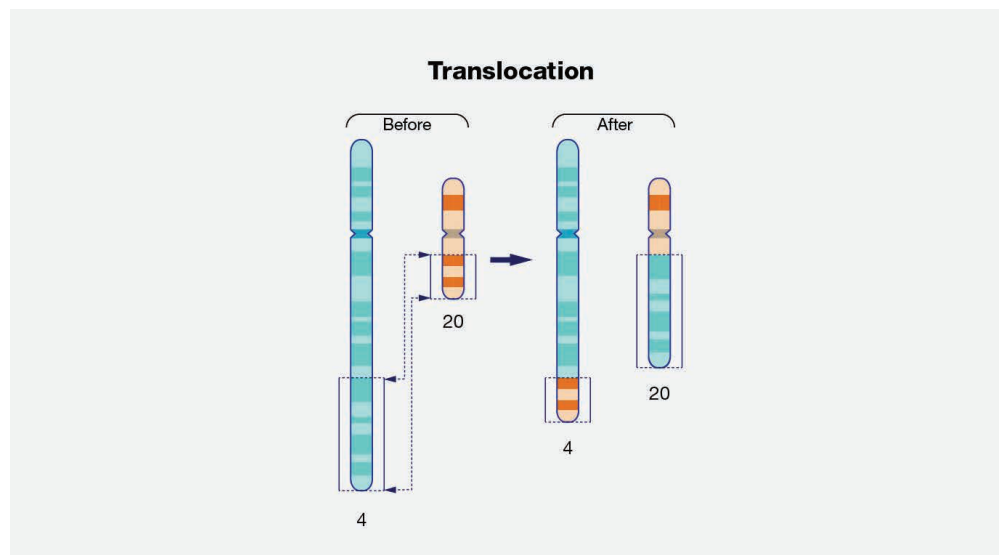
Translokacije

Translokacije predstavljaju prenos genetičkog materijala sa jednog hromozoma na drugi. U slučaju kada postoji razmena između dva hromozoma (svaki hromozom daje svoj deo drugom hromozomu) radi se o *recipročnoj translokaciji*, segmenti se razmenjuju i formiraju se dva nova hromozoma.

Recipročne translokacije

Kod recipročnih translokacija dolazi do prekida na najmanje dva hromozoma, a zatim do razmene njihovih fragmenata (Slika 32). Obično broj hromozoma ostaje 46 i ukoliko su razmenjeni fragmenti otprilike iste veličine translokacija se može otkriti samo detaljnim ispitivanjem hromozomskih traka ili *FISH metodom* (ne može se lako uočiti klasičnim citogenetičkim metodama i upotrebom svetlosnog mikroskopa).

Recipročne translokacije mogu biti specifične za određene porodice. Relativno često se javlja balansirana recipročna translokacija koja zahvata dugačke krake hromozoma 11 i 22. Incidenca recipročnih translokacija je 1:500.



Slika 32. Recipročna translokacija između hromozoma 4 i 20. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Razdvajanje u mejozi kod balansiranih recipročnih translokacija

U slučaju balansiranih recipročnih translokacija tokom mejoze, prilikom razdvajanja homologih hromozoma može doći do značajnih poremećaja na hromozomima koji mogu dovesti do prekida trudnoće ili rađanja deteta sa anomalijama.

Tokom mejoze translocirani hromozomi ne mogu normalno da se sparuju i formiraju normalne bivalente. Umesto toga oni formiraju strukturu poznatu pod imenom *pahitenski kvadrivalent* u kome se sparuju dva normalna i dva translocirana hromozoma (sparuju se 4 hromozoma) i to tako da se sparuju homologni regioni sva četiri hromozoma.

Razdvajanje pahitenskog kvadrivalenta može da se desi na jedan od dva načina (tzv. 2:2 ili 3:1).

Razdvajanje 2:2

Ukoliko se alternativni, nesusedni hromozomi razdvoje u gamete svaka gameta će imati normalan ili balansiran haploidni komplement. Posle oplodjenja embrion će imati ili normalne hromozome ili će imati balansiranu translokaciju.

Ukoliko susedni hromozomi pređu zajedno u gametu oni će nositi nebalansiran hromozomski komplement. U tom slučaju gameta nasleđuje npr. normalan hromozom 11 i novonastali (derivat) hromozoma 22. Posle oplođenja embrion će imati monozomiju na distalnom delu dugog kraka hromozoma 22 i trizomiju na distalnom delu dugog kraka hromozoma 11.

Razdvajanje 3:1

Druga mogućnost je da tri hromozoma pređu u jednu gametu, a samo jedan hromozom u drugu gametu. Ukoliko npr. hromozomi 11, 22 i derivat hromozoma 22 pređu u jednu gametu nakon oplođenja ovaj embrion će biti trizomičan. Ova pojava se naziva *tercijarna trizomija*. Iz medicinske prakse je poznato da je kod nekih recipročnih translokacija *tercijarna trizomija sa derivatom hromozoma 22* jedini održivi nebalansirani proizvod jer svi drugi tipovi segregacija (razdvajanja) vode do ranog prekida trudnoće i gubitka ploda (embriona). Nažalost, jedina vijabilna tercijarna trizomija sa derivatom hromozoma 22 daje ozbiljnu kliničku sliku sa brojnim kongenitalnim abnormalnostima.

Rizik za prenosioca balansirane recipročne translokacije da dobije dete sa ozbiljnim kliničkim posledicama iznosi 1-10%, dok je za prenosioca balansirane recipročne translokacije 11:22 rizik 5%.

Definicija - Kongenitalno: Prisutno na rođenju.

Robertsonova translokacija („centrična fuzija“)

Robertsonova translokacija je specifičan tip recipročne translokacije između dva akrocentrična hromozoma kod kojih su mesta razmene (prekida) *na centromeri ili blizu nje*.

Razdvajanje u mejozi kod Robertsonove translokacije

Slično kao i kod recipročnih translokacija u slučaju Robertsonove translokacije tokom mejoze može nastati više tipova aberantnih gameta. Kod nosioca Robertsonove translokacije 14q21q mogu nastati sledeće gamete:

1. *Normalni hromozomi 14 i 21 (normalan komplement)*
2. *Balansiran komplement (14q21q translociran hromozom)*
3. *Nebalansiran komplement koji sadrži normalan i translociran hromozom 21. Nakon oplodnje ovakve gamete normalnom gametom nastaje embrion sa Down-ovim sindromom*
4. *Nebalansiran komplement sa normalnim hromozomom 14 i nedostajućim hromozomom 21. Zigot će imati monozomiju 21 koja nije kompatibilna sa preživljavanjem već u ranoj trudnoći*

5. Nebalansiran komplement sa normalnim hromozomom 21 i nedostajućim hromozomom 14. Zigot će imati monozomiju 14 koja nije kompatibilna sa preživljavanjem
6. Nebalansiran komplement koji sadrži normalan i translociran hromozom 14. Zigot će imati trizomiju 14 koja nije kompatibilna sa preživljavanjem

Translokacije i Down-ov sindrom

Analiziranje hromozoma kod dece sa Down-ovim sindromom je značajno zbog potvrđivanja dijagnoze ali i zbog otkrivanja mogućih prenosilaca translokacija u porodici („lov na translokaciju“).

Kod $\frac{1}{3}$ slučajeva dece sa translokacijom koja dovodi do Down-ovog sindroma oni su posledica *balansirane translokacije kod jednog od roditelja*, dok je u preostale $\frac{2}{3}$ slučajeva ona nastala *de novo* (kao nova mutacija).

Rizici kod Robertsonove translokacije

Žena nosilac 13q21q ili 14q21q Robertsonove translokacije nosi rizik od 10% da će dobiti dete sa Down-ovim sindromom, dok je rizik niži (1-3%) ukoliko je nosilac muškarac.

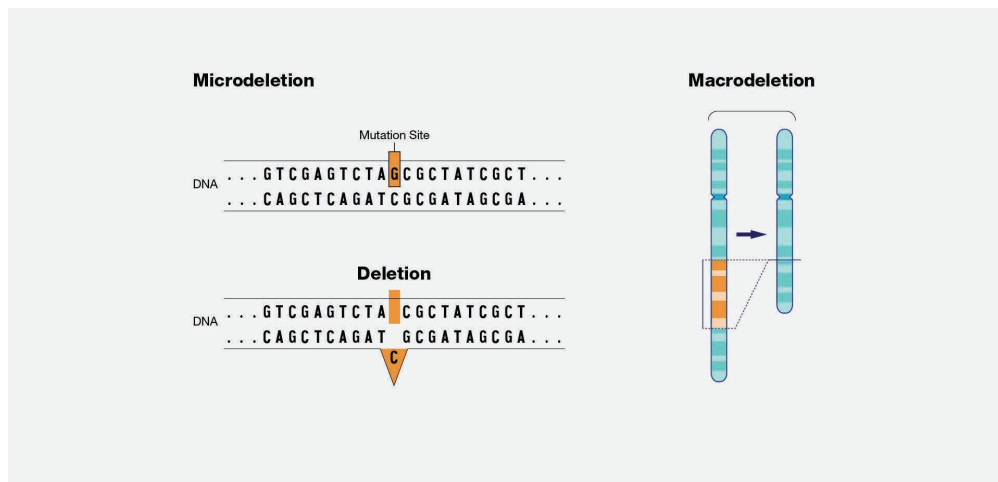
U slučaju retke 21q21q Robertsonove translokacije, sve gamete ove osobe će biti nulizomične ili dizomične za hromozom 21. Samim tim će sve trudnoće ove osobe završiti ili spontanom pobačajem ili rođenjem deteta sa Down-ovim sindromom. Ovo je veoma redak slučaj sa rizikom od poremećaja u potomstvu koji je veći od 50%. Drugi slučajevi sa ovako visokim rizikom obuhvataju još samo decu iz brakova heterozigotnih osoba za dominantne ili recesivne autozomalne poremećaje).

Delecije hromozoma

Gubljenje dela hromozoma koje dovodi do monozomije *za taj segment* hromozoma naziva se delecija (Slika 34). Veoma velike delecije nisu spojive sa preživljavanjem ploda (embriona) do porođaja. Opšte pravilo je da se svaka delecija koja dovede do gubitka *više od 2% haploidnog genoma* završava letalno.

Velike delecije hromozoma moguće je videti svetlosnim mikroskopom. Nekoliko delecionih sindroma je otkriveno i opisano na taj način – npr. *Cri du chat* (fr. mjaukanje) sindrom (sindrom mačjeg plača) ili Wolf-Hirschorn-ov sindrom kod kojih se gube kratki kraci hromozoma 5 ili 4.

Primenom citogenetičkih metoda visoke rezolucije i FISH danas je moguće otkriti i sub-mikroskopske tzv. *mikro-delecije* (Slika 33) koje daju objašnjenje za teška stanja koja ranije nisu mogla biti detektovana – kao što su Prader-Willy i Angenman sindrom.

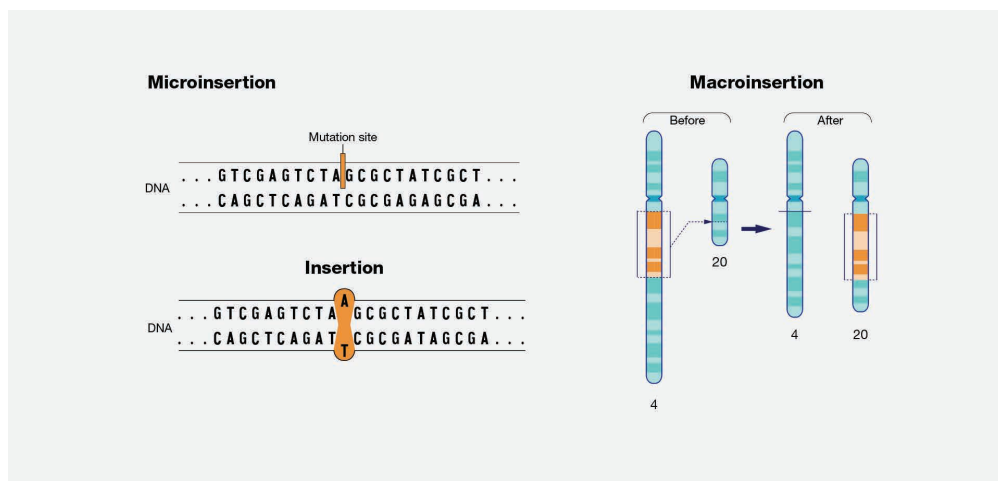


Slika 33. Mikro- i makrodelecije. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Insercije hromozoma

Kada se deo jednog hromozoma umetne u drugi nastaje *insercija* (Slika 34). Insercija može dovesti do balansirane ili nebalansirane promene u ukupnom hromozomskom materijalu (hromozomskom komplementu).

Prenosioci *balansirane insercije* nose rizik od 50% da će svom potomstvu preneti *nebalansiranu gametu* (razdvajanje hromozoma u toku mejoze dovodi do rizika od 50% da će gameta sadržati ili deleciju ili inserciju, ali ne i obe).

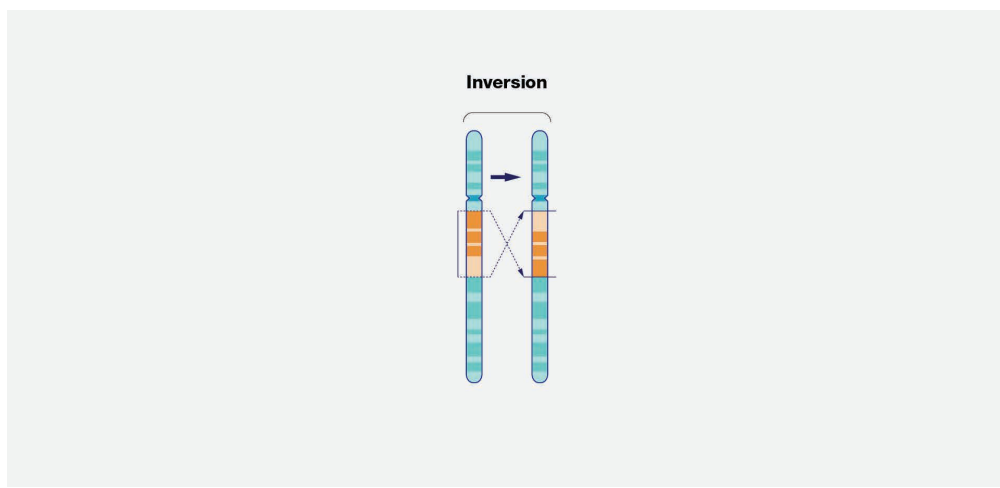


Slika 34. Mikro- i makroinsercije. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Inverzije hromozoma

Inverzija predstavlja poremećaj na jednom hromozomu kada dolazi do prekida na dva mesta i ponovnog spajanja, ali na pogrešnim (suprotnim) mestima (Slika 35). Kao posledica dolazi do izmene redosleda baza u invertovanom segmentu. Ukoliko inverzija uključuje centromeru naziva se *pericentrična*, a ukoliko se javi na kraku hromozoma naziva se *paracentrična*.

Inverzije su balansirani poremećaji koji retko izazivaju probleme kod nosilaca, osim u slučajevima kada zahvate značajan gen.



Slika 35. Inverzije. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Pericentrična inverzija (koja zahvata centromeru) *hromozoma 9* česta je *strukturna varijanta* ili *polimorfizam*. Smatra se da nije klinički značajna i naziva se *heteromorfizam*. Druge inverzije koje kod balansiranih prenosilaca ne izazivaju kliničke probleme daju rizik za pojavu *nebalansiranih promena* kod potomstva, sa značajnim posledicama.

Razdvajanje u mejozi kod pericentrične inverzije hromozoma

Nosioci *pericentričnih inverzija* mogu dati nebalansirane gamete ukoliko se pojavi *krosing-over u invertovanom segmentu u toku mejoze I*. Tada se obrazuju *inverzione petlje* usled sparivanja homologih hromozoma.

Ukoliko dođe do *krosing-overa* unutar invertovanog dela nastaću dva komplementarna rekombinovana hromozoma i to tako da će na jednom doći do *duplikacije* na distalnom neinvertovanom segmentu i *delecije* na drugom kraju hromozoma. Drugi hromozom će imati suprotan linearni raspored (A).

Ukoliko pericentrična inverzija uključuje *mali segment* efekti nakon krosing overa u petlji daće *velike regione duplikacija i delecija* koji će rezultirati *pobačajem*.

Ukoliko pericentrična inverzija uključuje *veliki segment* efekti nakon krosing overa u petlji daće *male regione duplikacija i delecija* koji će rezultirati *rađanjem deteta sa poremećajem*.

Što su segmenti pericentrične inverzije veći veće su šanse da će biti rođeno potomstvo (ali sa nebalansiranom promenom!).

Razdvajanje u mejozi kod paracentrične inverzije hromozoma

Ukoliko se *krosing-over* desi u *invertovanom segmentu paracentrične inverzije* posledica će biti *rekombinovani hromozomi* koji mogu biti *acentrični* ili *dicentrični*.

Acentrični hromozomi *ne mogu ući u mitozu*, a preživljavanje embiona sa ovakvim poremećajem je veoma nisko. Dicentrični hromozomi su *nestabilni za vreme deobe* ćelije, što takođe dovodi do smrti embriona.

Verovatnoća za dobijanje potomstva kod roditelja sa balansiranom paracentričnom inverzijom je veoma mala.

Prstenasti hromozom

Prstenasti hromozom (engl. *ring*) nastaje kada dođe do prekida na oba kraka jednog hromozoma nakon čega se njegovi lepljivi krajevi spajaju i formiraju prsten. Delovi van prekida se gube i ukoliko se ovo dogodi na autozomu posledice su najčešće veoma ozbiljne.

U toku mitoze prstenasti hromozomi su nestabilni i mogu naći samo u malom broju ćelija, dok je većina ćelija u kojima je on nastao najčešće nulizomične usled njegovog brzog gubitka.

Izo - hromozom

Izohromozomi nastaju kao posledica gubitka jednog kraka hromozoma i udvajanja drugog. Smatra se da je ovo posledica pogrešne deobe centromere koja se podeli *poprečno* umesto *uzdužno*. Na ovaj način najčešće nastaje *izohromozom X*, sa dva duga kraka, a smatra se da na ovaj način nastaje oko 15% svih slučajeva Turner-ovog sindroma.

Različite ćelijske linije (miksoploidija)

Mozaicizam

Mozaicizam je prisustvo dve ili više *ćelijskih linija* koje potiču od jednog zigota (imaju isto genetičko poreklo), ali se razlikuju po svojoj genetičkoj konstituciji i prisutne su kod iste osobe ili u istom tkivu.

Hromozomski mozaicizam obično nastaje zbog nerazdvajanja hromozoma u ranoj mitotskoj deobi embriona. Ako se npr. dve hromatide hromozoma 21 ne razdvoje u toku druge po redosledu mitotičke deobe zigota nastaje zigot od četiri ćelije sa različitim brojem hromozoma – dve ćelije će imati 46 hromozoma, jedna će imati 47 hromozoma (trizomija 21), a jedna ćelija će imati 45 hromozoma (monozomija 21).

Tokom sledeće mitotske deobe ćelija sa monozomijom neće preživeti, pa se očekuje da će embrion imati 33% ćelija sa trizomijom 21 i 66% normalnih ćelija (mozaicizam). Smatra se da se ovo dešava kod 1-2% svih slučajeva Down-ovog sindroma.

Himerizam

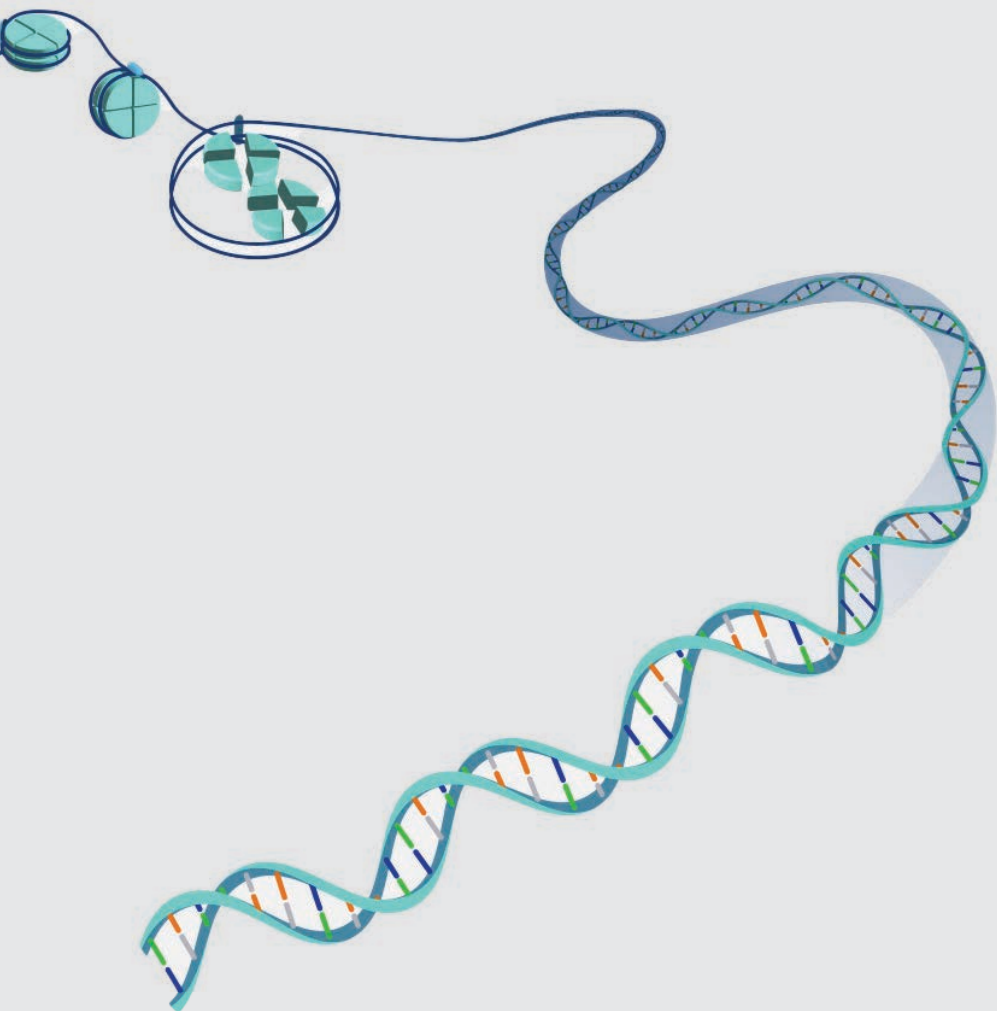
Himerizam se definiše kao postojanje dve ili više *ćelijskih linija* koje potiču od dva ili više zigota (imaju različito genetičko poreklo) koje se razlikuju po svojoj genetičkoj konstituciji, a prisutne su kod jedne osobe.

Dispermične himere nastaju kao posledica dvostruke oplodnje kada dva genetički različita spermatozoida oplode dve jajne ćelije i nastanu dva zigota koji se spajaju u jedan embrion. Ukoliko su zigoti različitog pola himerični embrion može da se razvije u osobu sa pravim hermafroditizmom i sa XX/XY kariotipom.

Krvne himere nastaju kao posledica razmene ćelija kroz placentu majke između dizigotnih blizanaca u uterus. Npr. 90% ćelija jednog blizanca može imati kariotip XY dok eritrociti pokazuju predominantno grupu B. Drugi bliznac će imati 90% ćelija sa kariotipom XX i krvnu grupu A. Preostalih 10% ćelija biće poreklom od brata ili sestre.

Definicija - Krvne himere: Prisustvo ćelija različitog genetičkog porekla kod oba dizigotna blizanca, a koje nastaje kao rezultat razmene ćelija preko placentе majke.





Poglavlje 6

MUTACIJE U HUMANOJ POPULACIJI

Mutacije su nasledne promene ili promene u genetskom materijalu. One podstiču evoluciju, ali mogu biti uzrok oboljenja. Mogu nastati nakon izlaganja mutagenim agensima, ali velika većina nastaje spontano zbog grešaka prilikom replikacije ili grešaka u sistemima za popravku DNK.

Varijacija u nizu (sekvenci) nukleotida bez očiglednog uticaja na fenotip označava se kao polimorfizam.

Mutacije u somatskim ćelijama mogu izazvati oboljenja kod čoveka, ali se ne mogu preneti na potomstvo. Mutacije koje nastaju u tkivu gonada ili gametama mogu se preneti na potomstvo, ali samo ako nemaju uticaj na plodnost ili preživljavanje inividue/roditelja do zrelog doba.

Procenjuje se da svaka osoba nosi oko 6 letalnih ili semiletalnih recesivnih mutacija (mutantnih alela) koji bi mogli biti ispoljeni u homozigotnom stanju i izazvati ozbiljne posledice.

Sve štetne mutacije u jednoj populaciji (štetni aleli) čine tzv. *genetičko opterećenje populacije*.

Poznati su, ali su doduše veoma retki, primeri *povratnih* ili *reverznih mutacija* kod osoba kod kojih je u porodici potvrđen recesivni poremećaj. Posledice koje nose ove tzv. *de novo mutacije* zavise od mesta gde se pojavljuju (u polnim ili somatskim ćelijama), vremena u kome se pojavljuju (tokom začeća ili kasnije) i od tipa oboljenja.

TIPOVI MUTACIJA

Podela mutacija vrši se prvenstveno na osnovu *veliĉine* nastale promene u naslednom materijalu – i moţe obuhvatiti zamenu, deleciju ili inserciju jedne ili više *baza*, ili dovesti do gubitka ili dodavanja celog *hromozoma*.

Nomenklatura mutacija je standardizovana. Najĉešći poremećaj je zamena nukleotidnih baza, gde mutacije promene smisla (*engl.* missense) ĉine polovinu svih mutacija (Tabela 7).

Tip mutacije	Uĉestalost (%)
Missense ili nonsense	56
Male indels (l delecije i insercije)	24
Splajsovanja	10
Velike delecije ili insercije	7
Regulatorne	2
Kompleksne preraspodele ili varijacije ponovaka	<1

Tabela 7. Uĉestalost razliĉitih tipova mutacija

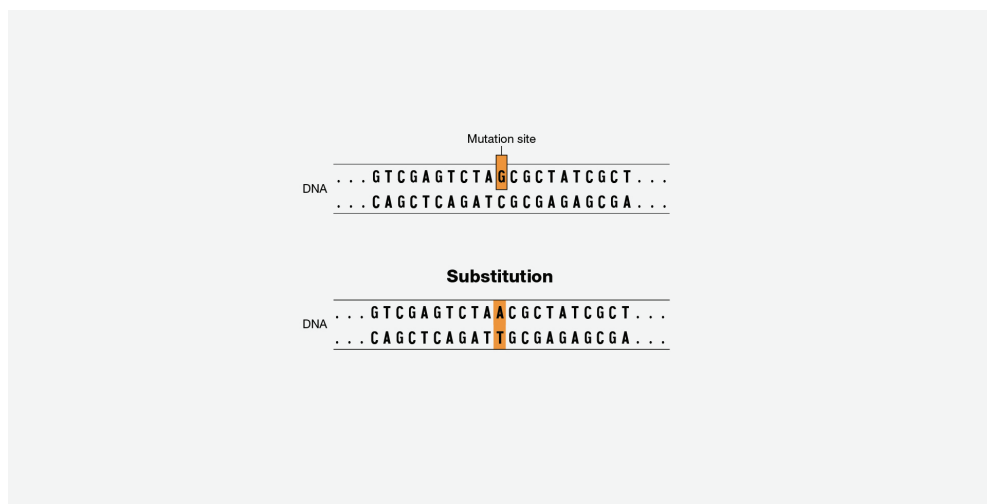
ZAMENA NUKLEOTIDA

Supstitucija (zamena) nukleotida je najčešći tip mutacije i dešava se kada se jedan nukleotid zamenjuje drugim (Slika 36). Ukoliko zamena obuhvata isti tip nukleotida (pirimidinski pirimidinskim npr. zamena C i T ili purinski purinskim npr. zamena A i G) ovaj process se naziva *tranzicija*.

Supstitucija različitim tipom nukleotida (zamena purinskih pirimidinskim i obrnuto) naziva se *transverzija*.

Tranzicija je mnogo češća od transverzije, najviše zbog *visoke prirodne stope mutacije C u T*.

Ova supstitucija se često dešava u CpG dinukleotidu (p=fosfat) u kome je C metilovan. Dezaminacijom metilovanog C nastaje T, a CpG dinukleotidi su označeni kao vruće tačke (engl. *hot spots*) mutacija.



Slika 36. Supstitucija nukleotida. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

GUBITAK NUKLEOTIDA

Pod delecijom nukleotida se podrazumeva gubitak jednog ili više nukleotida. Ukoliko se delecija dogodi u kodirajućoj sekvenci i ako je zahvaćen niz nukleotida koji nije deljiv sa tri okvir čitanja će biti narušen.

Veće delecije nukleotida mogu rezultirati u delimičnoj ili kompletnoj deleciji gena i mogu se javiti tokom nejednakog krosing-overa između ponovljenih sekvenci DNK.

Ekspanzija nukleotidnih ponovaka

Mehanizam nastanka ekspanzije tri-nukleotidnih ponovaka i bolesti koje su njima izazvane nije potpuno jasan.

Tri-nukleotidni ponovci do određene dužine su stabilni i ostaju nepromenjeni tokom mitoze i mejoze. Iznad određenog kritičnog broja ovi ponovci postaju nestabilni, tako da se njihov broj *nakon svake deobe ili smanjuje ili povećava*. Granične vrednosti broja ponovaka pri kojima dolazi do pojave patoloških stanja karakteristične su za oboljenje.

Nestabilni tri-nukleotidni ponovci mogu se javiti u kodirajućim ili nekodirajućim regionima gena od čega zavisi njihovo patološko delovanje. Ekspanzija tripleta nukleotida koja se prenosi kroz generacije u određenim porodicama čini osnovu za objašnjenje nekih neobičnih obrazaca nasleđivanja, kao i fenomena koji se naziva anticipacija (Tabela 8).

Postoji nekoliko objašnjenja za povećanje broja tri-nukleotidnih ponovaka. Prema jednom uzrok je *nejednak krosing-over* ili *nejednaka razmena nereplikovane DNK* između sestrinskih hromatida. Kao drugi, navodi se *pogrešno sparivanje DNK lanaca usled njihovog proklizavanja* ili zbog *proklizavanja polimeraze* prilikom DNK replikacije.

Oboljenje (gen)	Ponovak	Normalan broj	Patološki broj	Lokacija
Huntington-ova bolest	CAG	9-35	36-100	Kodirajući region
Miotonična distrofija tip 1	CTG	5-35	50-4000	3' UTR*
Miotonična distrofija tip 2	CCTG	11-26	75->11000	Intron 1
Fragilno X mesto A	CGG	10-50	200-2000	5' UTR*
Fragilno X mesto E	CCG	6-25	>200	Promotorski region
Spino-cerebelarna ataksija 1	CAG	6-36	39-80	Kodirajući region
Spino-cerebelarna ataksija 2	CAG	13-31	32-79	Kodirajući region

Tabela 8. Oboljenja koja nastaju zbog ekspanzije ponovaka i njihove karakteristike

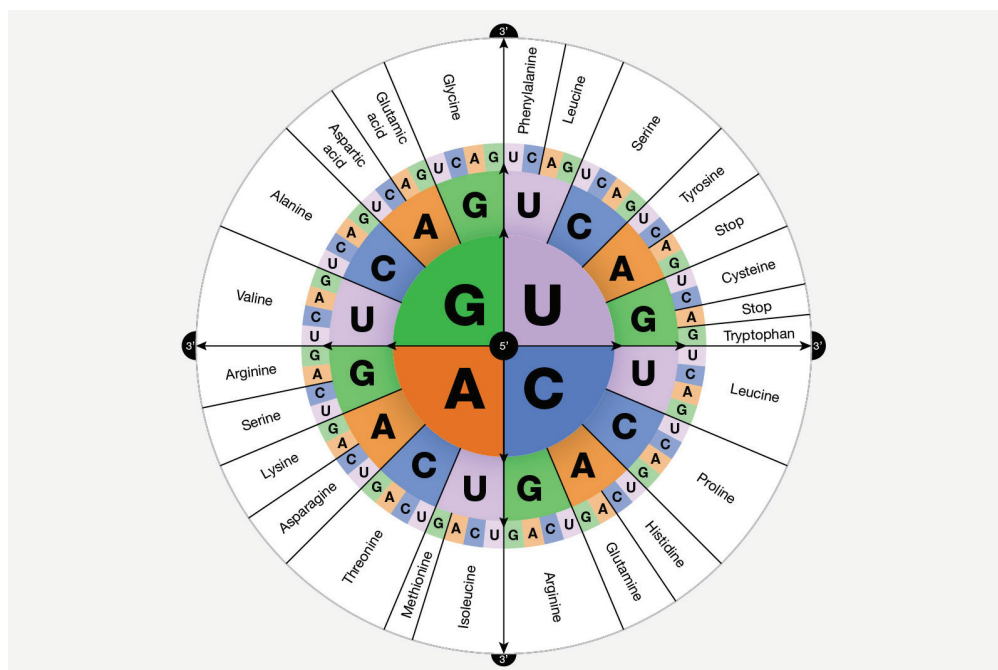
*region koji ne podleže translaciji

EFEKTI MUTACIJA NA STRUKTURU PROTEINA

Prema efektima do kojih dovode na finalnim polipeptidnim sekvencama proteina mogu kodiraju, mutacije mogu biti sinonimne i nesinonimne.

Sinonimne ili tihe mutacije

Ukoliko mutacija ne menja finalni polipeptidni produkt gena ona se naziva *sinonimna* ili *tiha* (engl. silent). Supstitucijom (zamenom) baznog para, naročito ukoliko se to dešava na trećoj poziciji kodona, zbog degeneracije genetičkog koda, često nastaje novi triplet ali koji kodira istu aminokiselinu i ne menja osobine dobijenog proteina (Slika 37). Ovakve mutacije su selektivno neutralne - jedinke sa ovakvim mutacijama se ne uklanjaju iz populacije selekcijom.



Slika 37. Genetički kod. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

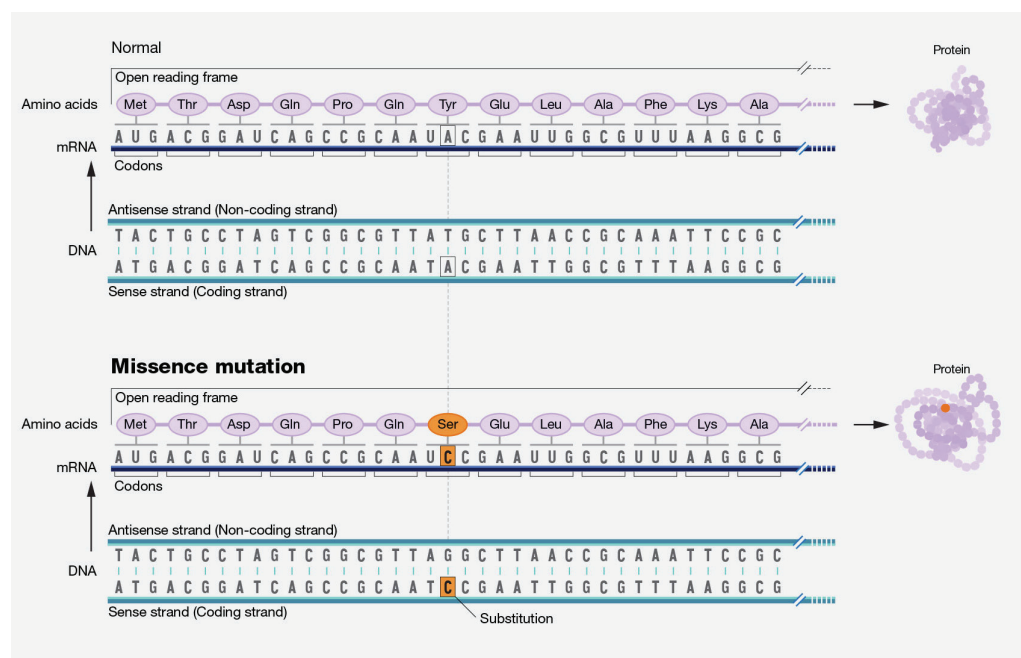
Nesinonimne mutacije

U ređim slučajevima dešava se da mutacija izaziva promenu u polipeptidu i ovakve mutacije se označavaju kao *nesinonimne*. Promena aminokiselinske sekvence (niza) proteinskih produkata gena izaziva poremećaj funkcije koji je često povezan sa bolešću ili letalnim ishodom i jedinke sa ovakvim mutacijama se uklanjaju iz populacije selekcijom.

Nesinonimne mutacije se javljaju u tri različita oblika: missense (izmenjenog smisla), non-sense (besmislene) i frameshift (koje pomeraju okvir čitanja).

Missense - mutacije promenjenog smisla

Zamena baznog para može dovesti do ugrađivanja druge aminokiseline i sinteze promenjenog proteina – ovde se radi o mutaciji promenjenog smisla (Slika 38). Ukoliko nakon zamene baznog para dođe do zamene dugom, ali hemijski sličnom aminokiselinom koja ne dovodi do izmene u funkciji proteina, radi se o *konzervativnoj supstituciji*.



Slika 38. Missense mutacije. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Ukoliko mutacija dovodi do kodiranja amino kiseline koja se razlikuje hemijski npr. ima suprotno naelektrisanje, struktura i funkcija proteina biće izmenjene. U ovom slučaju radi se o *nekonzervativnoj supstituciji* koja može dovesti do *značajnog smanjenja* ili *potpunog gubitka* biološke aktivnosti proteina.

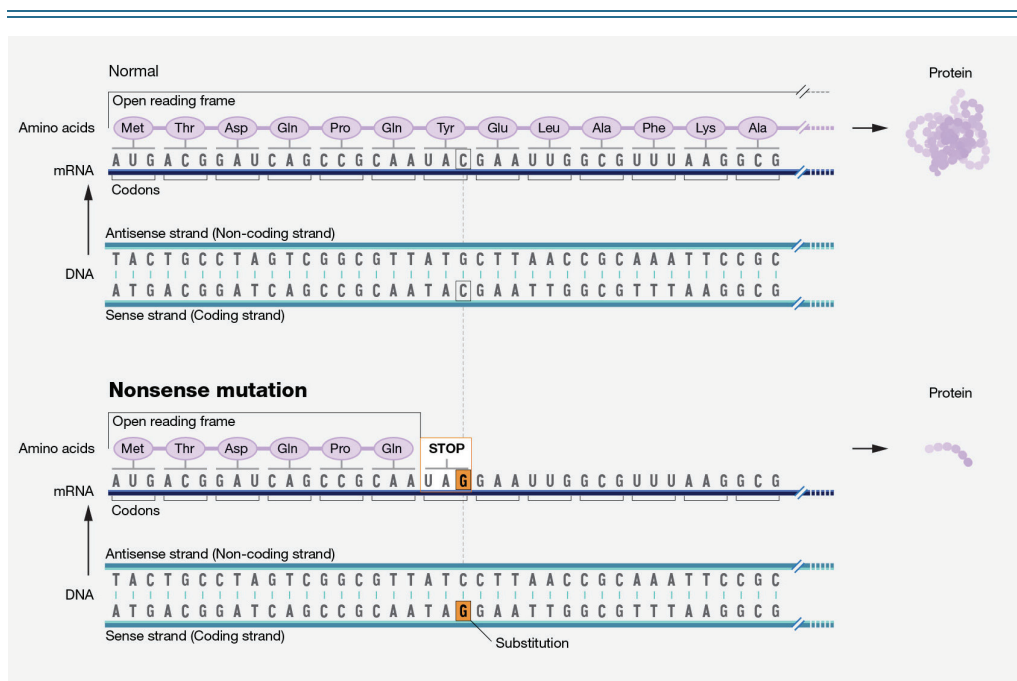
Mutacija baznog para češće dovodi do *izmene kvalitativnih* nego *kvantitativnih* odlika proteina, tako da on zadržava npr. enzimsku aktivnost, ali dolazi do izmena u njegovom *pH optimumu* ili *stabilnosti*.

Mnogi abnormalni hemoglobini nastaju kao rezultat mutacija promenjenog smisla (missense).

Nonsense - besmislene mutacije

Zamena baze koja dovodi do nastanka jednog od stop kodona i izaziva prevremeni završetak translacije peptidnog lanca označava se kao *bесmislena mutacija* (Slika 39). U većini slučajeva skraćivanje lanca dovodi do gubitka normalne biološke aktivnosti proteina, naročito ukoliko se izgubi važan funkcionalni domen proteina.

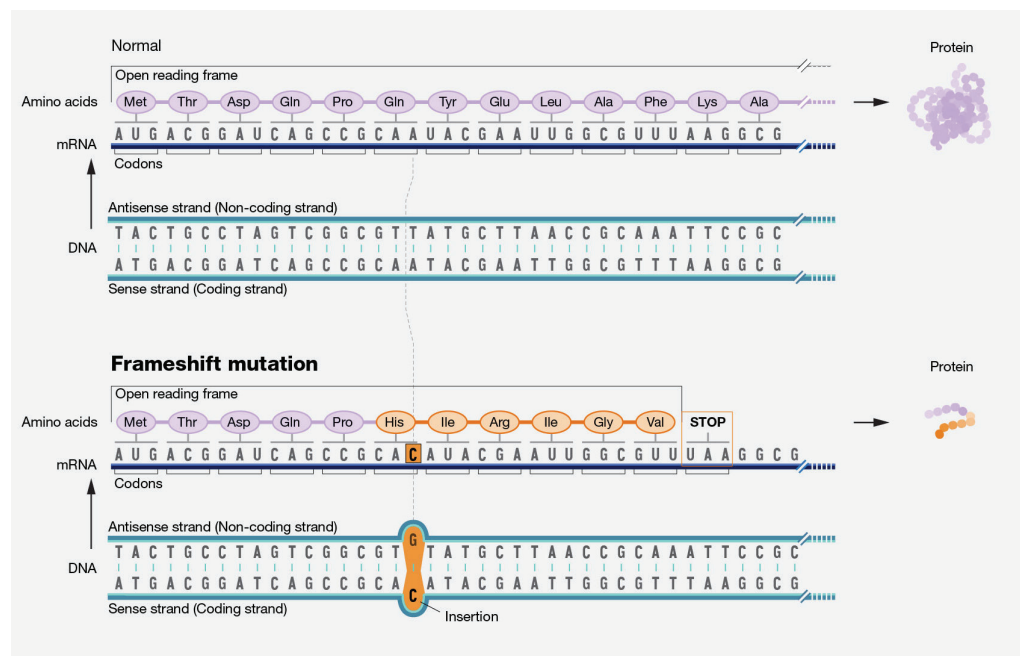
iRNA transkripti koji sadrže mutirane, prevremene stop kodone degradiraju se u procesu koji se naziva *degradacija izazvana бесmislenim kodonima* za koji se smatra da je nastao kako bi se organizam zaštitio od oštećenih proteina koji mogu da ometaju njegovo normalno funkcionisanje.



Slika 39. Nonsense mutacije. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Frameshift - mutacije koje pomeraju okvir čitanja

Ukoliko prilikom mutacije dođe do insercije ili delecije nukleotida čiji broj *nije deljiv sa tri* okvir čitanja će biti pomeren i doći će do *mutacije koja pomera okvir čitanja* (Slika 40).



Slika 40. Frameshift mutacije. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Aminokiselinska sekvenca koja nastaje nakon takve mutacije značajno se razlikuje od normalne što ima nepovoljne efekte na funkciju proteina.

Većina ovih mutacija dovodi do stvaranja prevremenog stop kodona, nizvodno od mesta mutacije i može dovesti do ekspresije oštećenog proteina ukoliko iRNK nije prethodno podlegla degradaciji izazvanoj besmislenim kodonima.

Mutacije u nekodirajućoj DNK i mutacije splajsovanja

Generalno gledajući, mutacije u nekodirajućoj DNK imaju manje šanse da izazovu fenotipski efekat. Izuzeci su *mutacije u promotorskim sekvencama* i *drugim regulatornim regionima* koji utiču na nivo ekspresije gena. Nakon saznanja o ulozi malih RNK u regulaciji ekspresije gena uočeno je da mutacije *na mestima vezivanja miRNK i siRNK*, u okviru *regiona koji se ne prevode* (engl. UTR = untranslated region), takođe dovode do nekih bolesti.

Mutacije na dobro očuvanim *donorskim (GT) ili akceptorskim (AG) mestima splajsovanja* obično dovode do poremećaja splajsovanja. To može dovesti do *gubljenja kodirajuće sekvence* (preskakanje egzona) ili *zadržavanja sekvence introna* što za posledicu ima *pomeranje okvira čitanja*.

Mutacije u autentičnim mestima splajsovanja u genu mogu dovesti do aktivacije kriptičnih regiona sa istom sekvencom.

FUNKCIONALNI EFEKTI MUTACIJA NA PROTEINE

Fenotipski efekat mutacija može biti *gubljenje* ili *sticanje* funkcije.

Mutacije koje dovode do gubitka funkcije

Ove mutacije mogu izazvati smanjenu aktivnost ili potpuni gubitak funkcije genskog produkta. Smanjena ili izmenjena funkcija gena može dovesti do smanjene produkcije genskog *proizvoda ili do njegove smanjene stabilnosti*. Ovakvi aleli nazivaju se *hipomorfni*. Kompletan gubitak genskog proizvoda dobija se delovanjem tzv. *nultog ili amorfnog alela*.

Mutacije koje dovode do gubljenja funkcije u heterozigotnom stanju u najgorem slučaju mogu biti posledica proizvodnje upola manje količine proteina od normalne. Mutacije koje dovode do gubitka funkcije enzima obično se nasleđuju autozomno-recesivno ili X-vezano recesivno. U ovom slučaju katalitička aktivnost proteina koji proizvodi normalan alel je najčešće sasvim dovoljna da omogući reakcije u većini zahtevanih metaboličkih puteva.

Haplo-insuficijencija

Mutacije koje dovode do gubitka funkcije u heterozigotnom stanju, kod kojih polovina normalne količine genskog *produkta nije dovoljna za normalno funkcionisanje* i rezultuje fenotipskim efektima koji dovode do poremećaja nazivaju se *haplo-insuficijentne*.

Ovakve fenotipske manifestacije koje zavise od doze gena rezultat su *mutacija u genima za receptore*, ređe u *genima za enzime*. Ovo je slučaj u brojnim *autozomno-dominantnim* poremećajima.

U ovim slučajevima *homozigotne mutacije* izazivaju mnogo teže fenotipske efekte.

Mutacije koje dovode do sticanja funkcije

Mutacije koje dovode do sticanja funkcija nasleđuju se *dominantno*. Retko se mogu javiti u homozigotno stanju, kada su povezane sa veoma ozbiljnim fenotipskim efektima čak i sa prenatalnom smrću (npr. u slučaju homozigotne ahondroplazije).

Ove mutacije dovode do povećanja genske ekspresije ili do razvoja nove funkcije/funkcija genskog proizvoda. Povećanje nivoa ekspresije može nastati zbog aktivacije tačkastih mutacija ili povećanja doze gena.

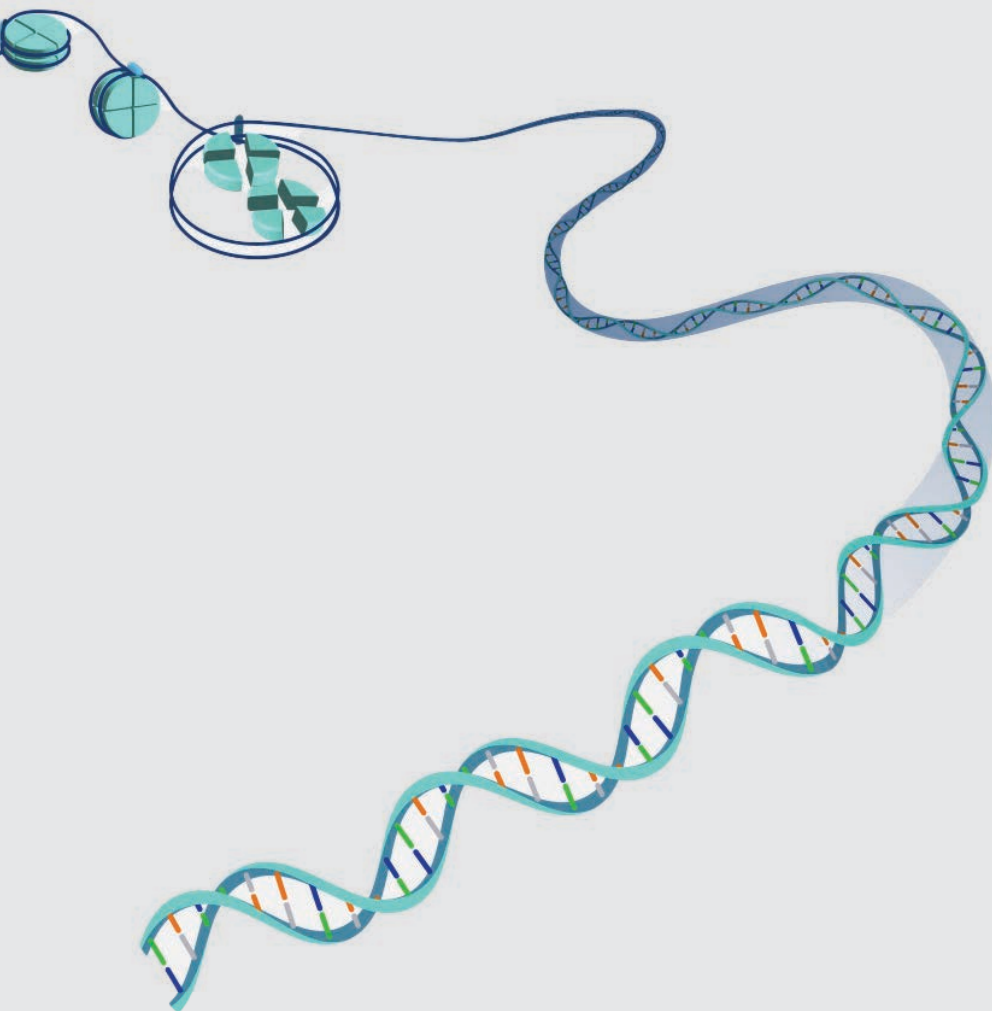
Mutacije tipa povećanja broja trinukleotidnih ponovaka u genu za Huntingtonovu bolest izazivaju kvalitativne promene kodiranog proteina i njegove agregacije u centralnom nervnom sistemu karakterističnom za kliničku sliku ove bolesti.

Preraspodela hromozoma koja rezultuje kombinovanjem sekvenci dva različita gena u nekim tumorima dovodi do himernog gena i razvitka neoplastičnog procesa (razvoja tumora).

Dominantno negativne mutacije

Ove mutacije dovode do gubitka proteinske aktivnosti u heterozigotnom stanju zato što mutirani genski produkt dominantnog alela ometa funkciju normalnog genskog proizvoda drugog alela. Dominantno negativne mutacije su česte kod *proteina koji funkcionišu kao dimeri ili multimeri* kao što su strukturni proteini npr. *kolageni* čije mutacije dovode do brojnih poremećaja i oboljenja.





Poglavlje 7

RODOSLOV

(Heredogram ili analiza pedigreea i tipovi nasleđivanja po Mendelovim principima)

Prva primena Mendelovih ideja na nasleđivanje kod ljudi pripisuje se Britanskom lekaru Archibaldu Garrodu koji je 1902. god objavio svoja zapažanja o *alkaptonuriji* (retko nasledno oboljenje). On je povezao Mendelov rad sa ovim specifičnim medicinskim oboljenjem i zaključio da se u porodicama koje je izučavao alkaptonurija nasleđuje *recesivno*.

Gerrod se smatra „ocem“ humane biohemijske genetike, a njegove ideje o urođenim greškama metabolizma i genetičkim uzrocima poznatih oboljenja osnova su današnje, savremene medicine.

E.B. Wilson je 1911. utvrdio da se gen slepila za boje nalazi na X hromozomu. Tokom narednih 40 godina otkriveno je 36 *X-vezanih osobina* i oboljenja. Do 1966. godine identifikovano je 1500 poremećaja ili osobina kontrolisanih jednim genom, a pokrenuto je i izdavanje kataloga ovih oboljenja za koji je najzaslužniji američki lekar Victor McKusick.

Do 1998. godine katalog je sadržao 8500 odrednica, a 2006. godine imao je već 17000 odrednica. Ovaj katalog dostupan je i danas pod nazivom Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM.

Pre primene Mendelovih principa u medicini mora se naglasiti da samo mali broj svojstava i oboljenja kod ljudi pokazuje jasne obrasce nasleđivanja prema Mendelovim principima. Takođe, kod ljudi nije moguće sprovesti eksperimente ukrštanja (kao kod biljaka i životinja).

Korelacija genotip - fenotip

Većina genetičkih oboljenja se odlikuje *varijacijama u težini poremećaja* ili određenim *karakteristikama*. U osnovi tih specifičnih odlika tj. u *specifičnosti fenotipa* su *različite mutacije*. Otkrivanje korelacije genotip-fenotip pokazalo se značajno za tretman i praćenje pacijenta. Dobar primer za ovu pojavu su npr. *mutacije u RET genu*, za receptor tirozin kinaze gde se zavisno od lokalizacije mutacije mogu javiti četiri različita *sindroma* koji se razlikuju po *mehanizmu nastanka* i *kliničkoj slici* (fenotipu).

Prilikom genetičke analize kod ljudi polazi se od pretpostavki koje mogu biti zasnovane na nepotpunim, pa čak i pogrešnim informacijama. Poteškoće u analizi naslednih bolesti kod ljudi predstavljaju i razlike u stepenu ispoljavanja oboljenja (tzv. penetrantnost) i osobina među članovima iste porodice ali i brojna, potencijalno osetljiva etička, kulturna i socijalna pitanja.

Definicija – Penetrantnost: *Ispoljavanje osobine dominantnog gena ili alela u populaciji kada se nalazi u heterozigotnom stanju, makar i u blažoj formi.*

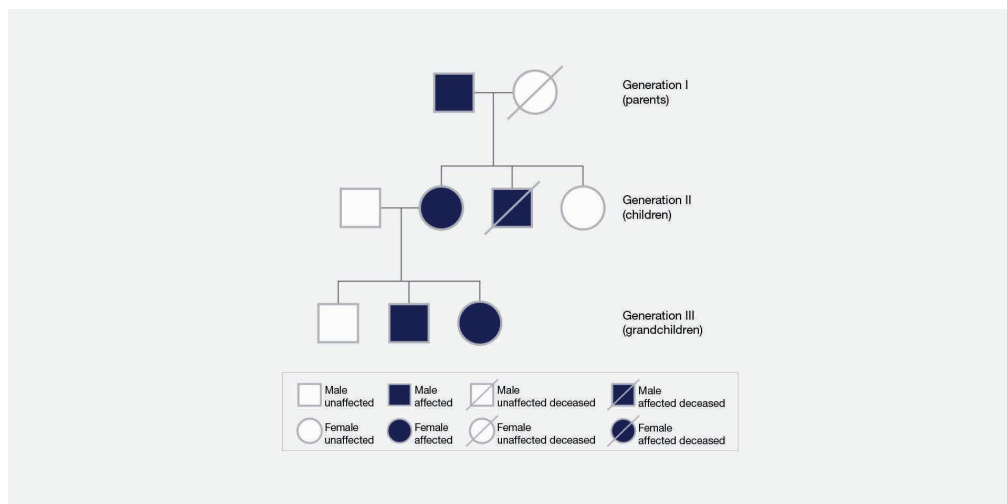
Definicija – *Smanjena penetrantnost: Ispoljavanje osobine dominantnog gena ili alela u populaciji kada se nalazi u heterozigotnom stanju ispoljava se u manjem procentu od očekivanog procenta prema analizi rodoslova (pedigree).*

Princip analize rodoslova

Kompleksnost i širok spektar genetičkih oboljenja doveli su do razvoja medicinske genetike kao specijalizovane grane medicine čiji cilj je prevencija i izbegavanje bolesti.

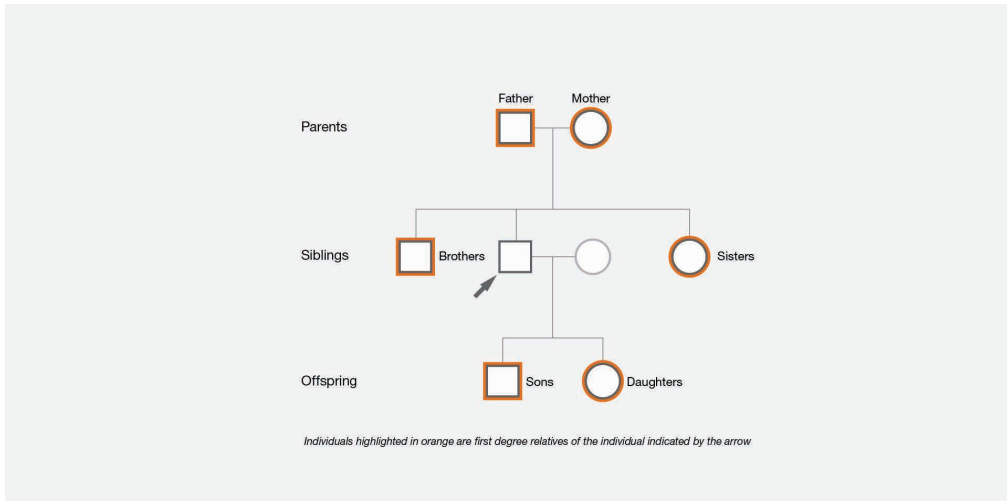
Precizno kliničko ispitivanje i detaljan opis simptoma zahvaćenih članova porodice su od vitalne važnosti prilikom otkrivanja oboljenja genetičkog porekla. Do identifikacije gena za mnoga oboljenja koja se nasleđuju po Mendelovim principima došlo se tek nakon reverzne genetičke analize i formiranja izuzetno obimnih i informativnih rodoslova koji su obuhvatili zahvaćene i nezahvaćene članove porodica u nekoliko generacija. Što je veći broj podataka u analiziranom rodoslovu, lakše će se uočiti Mendelov tip nasleđivanja, ukoliko postoji.

Najbolji način unosa porodičnih podataka je konstrukcija porodičnog stabla upotrebom standardnog seta simbola koji opisuju kliničke stadijume pojedinaca i njihove međusobne odnose (Slika 41).



Slika 41. Rodoslov. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Proband ili *indeks slučaj* je osoba kod koje je u porodici prvi put uočeno oboljenje ili stanje. Ukoliko je u pitanju muškarac označava se i kao (lat.) *propositus*, a ukoliko je u pitanju žena - *proposita*. U rodoslovu, *proband* se obeležava strelicom (Slika 42).



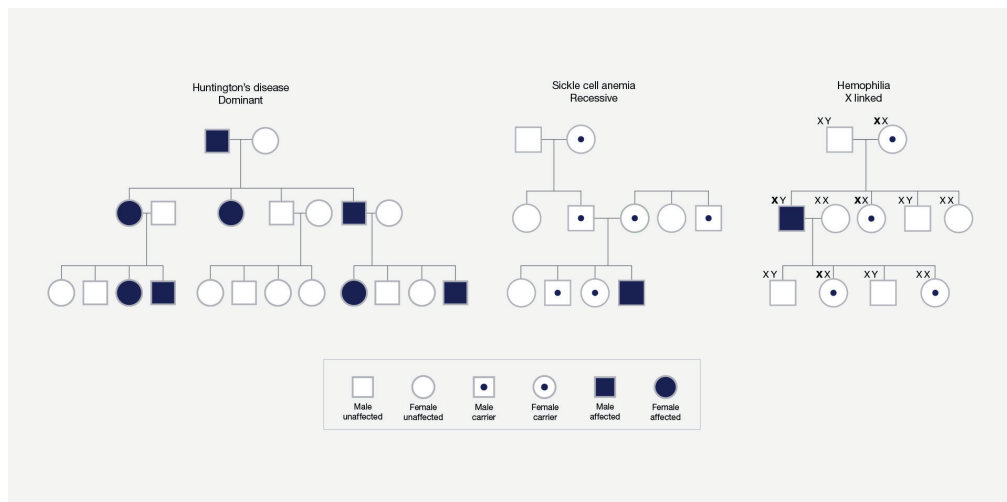
Slika 42. Proband (obeležen strelicom). Označeni su i srodnici koji su u prvom redu srodstva sa probandom (podebljano). Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

TIPOVI NASLEĐIVANJA U HUMANOJ POPULACIJI (Po Mendelovim principima)

Prisustvo oboljenja u porodici može pokazivati nekoliko osnovnih obrazaca ili tipova koji se javljaju kada je svojstvo vezano za pol (najčešće X-vezano) ili ne (kada je vezano za autozome).

Za osobinu (ili poremećaj) koja je određena genom na autozomnom hromozomu kaže se da se nasleđuje *autozomalno*, dok se za osobinu (ili poremećaj) koja je određena genom na polnom hromozomu kaže da se nasleđuje *vezano za pol*.

Opisaćemo: autozomno dominantno, autozomno recesivno i nasleđivanje vezano za pol (Slika 43).

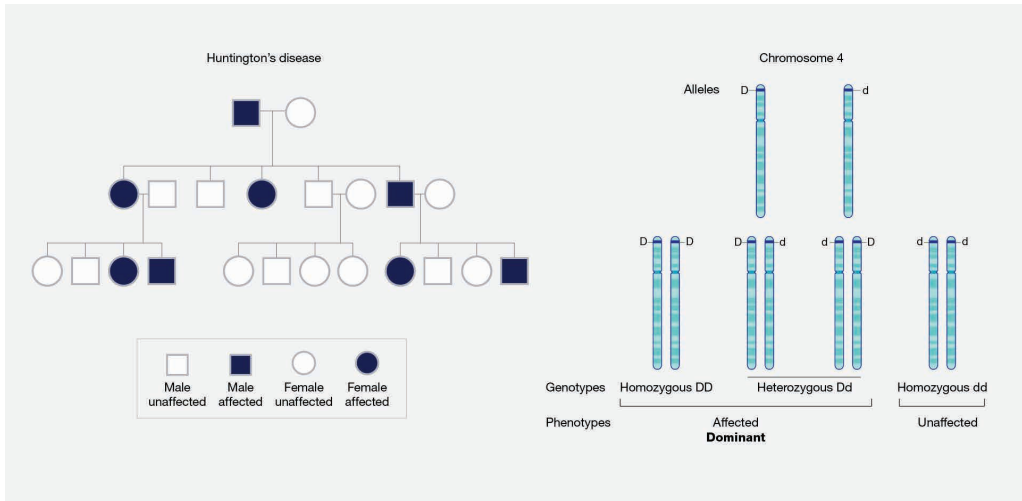


Slika 43. Autozomno - dominantno, autozomno - recesivno i X-vezano nasleđivanje. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Autozomno dominantno (AD)

Autozomno dominantna oboljenja pogađaju i muškarce i žene i često su prisutna kod velikog broja članova iste porodice. *Autozomno dominantna* osobina je ona koja se ispoljava u heterozigotnom stanju, što znači da se ispoljava kod osoba koje imaju jedan abnormalan (mutiran) alel i jedan normalan alel (tzv. „divlji“ od *engl. wild*). Nasleđivanje jedne kopije ovakvog gena je dovoljno da dovede do bolesti.

Praćenjem nekoliko generacija u porodici često je moguće ući u trag dominantno nasleđenim osobinama ili poremećajima. Autozomno dominantan način nasleđivanja naziva se još i *vertikalna transmisija* i potvrđuje se kada se u rodoslovu uoči *transmisija sa muškarcana muškarca* (sa oca na sina) (Slika 44).



Slika 44. Autozomno- dominantno nasleđivanje (Huntington-ova bolest). Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

U Južnoj Africi većina slučajeva oboljenja *porfria variegata* može se pratiti unazad do jednog para iz XVII veka. Za ovaj metabolički poremećaj su karakteristični plikovi po koži (kao posledica povećane osetljivosti na sunčevo zračenje) i urin tamnocrvene boje (usled prisustva porfirina).

AD - Panetov kvadrat

Gameta heterozigotne osobe sa dominantnom osobinom može sadržati ili normalan ili mutirani alel. Ukoliko se dominantan mutirani alel označi sa A, a recesivni normalan alel sa a, u Panetovom kvadratu mogu se jednostavno prikazati različite kombinacije gameta.

Rizik od prenošenja ovakvog oboljenja na potomstvo je 50% (ukoliko je drugi roditelj zdrav). Svako dete osobe sa dominantnom osobinom ili poremećajem ima 50% šanse da nasledi taj poremećaj (jedno od dva deteta biće zahvaćeno poremećajem). Ovo je najčešći obrazac nasleđivanja po Mendelovom tipu.

AD - Česte pojave i termin

Pleiotropija

Autozomno dominantni poremećaj može zahvatiti samo jedan organ ili deo tela npr. kod urođene katarakte. Međutim, češće se dešava da se autozomno dominantni poremećaji ispoljavaju na različite načine u različitim organskim sistemima.

Pleiotropijom se naziva pojava kada jedan gen dovodi do dva ili više efekata koji se ne mogu lako dovesti u vezu. Npr. kod oboljenja *tuberezna skleroza* pored osipa po licu (*adenoma sebaceum*) dokazano aficirane/zahvaćene osobe mogu imati epilepsiju i teškoće u učenju, ali mogu biti i bez simptoma.

Važno je napomenuti da se ovaj pojam, zbog svoje nepreciznosti, sve ređe koristi u savremenoj medicinskoj genetici.

Definicija – *Pleiotropija: Višestruko delovanje gena.*

Ekspresivnost (izražajnost)

Kliničke odlike autozomalno dominantnih poremećaja imaju veliki dijapazon čak i među članovima iste porodice. Npr. policistično oboljenje bubrega koje se nasleđuje autozomno dominantno i manifestuje u ranom zreloom dobu može izazvati ozbiljne probleme sa bubrežima ili sa druge strane dovesti samo do pojava cisti koje ne ometaju rad bubrega.

Stepen ispoljavanja neke osobine kod različitih osoba sa istim genotipom naziva se *ekspresivnost* ili *izražajnost*.

Smanjena penetrantnost i *nepenetrantnost* su termini koji se koriste u slučaju kada osoba heterozigotna za autozomalno dominantno oboljenje ne ispoljava kliničke simptome bolesti. Smatra se da je ovo posledica uticaja drugih gena i interakcije sa faktorima spoljašnje sredine. Ova pojava se može dogoditi samo na nivou jedne generacije i pojaviti se u narednim generacijama (kao posledica smanjene penetrantnosti, različite ekspresivnosti ili pleiotropnog efekta mutiranih alela).

Nove mutacije (mutacije *de novo*)

U slučaju autozomno dominantnih poremećaja aficirana osoba obično ima jednog aficiranog roditelja. Ali, postoje slučajevi, koji nisu retki gde nema poremećaja u porodičnoj istoriji. Npr. u slučaju osobe sa ahondroplazijom (patuljast rast, kratki udovi), a čiji roditelji su normalne visine. Ova pojava se naziva nova mutacija ili mutacija *de novo*.

Dominantan način transmisije ahondroplazije može biti potvrđen samo ukoliko se utvrdi da potomci aficirane osobe imaju 50% šanse da dobije ovaj poremećaj. U ovakvim slučajevima moguće je da je jedan od roditelja heterozigotan za ahondroplaziju, ali je veoma blago aficiran (nepotpuna penetrantnost) pa bolest nije uočena.

Takođe u ovakvim slučajevima moraju se uzeti razlike u ekspresiji kao i porodični odnosi – npr. u slučaju isključivanja očinstva (biološki otac namerno ili slučajno nije bio poznat) ili čak isključivanje materinstva (u ređim slučajevima - biološka majka nije bila poznata).

Prave *de novo* mutacije se u nekim slučajevima povezuju sa odmaklim godinama oca – kao posledica velikog broja mitozu kroz koje prolaze matične ćelije muških gameta tokom reproduktivnog veka muškarca.

Kodominantnost

Kodominantnost je termin koji se koristi kada oba alela ispoljavaju aktivnost u heterozigotnom stanju. Osobe sa AB krvnom grupom imaju proteinske strukture i A i B krvne grupe u crvenim krvnim zrnima, pa su aleli za ove krvne grupe kodominantni.

Homozigotnost za autozomno dominantne osobine

U većini slučajeva autozomno dominantni poremećaji i bolesti su veoma retki što ukazuje da se javljaju samo u *heterozigotnom* stanju.

Heterozigot sa inermedijernim fenotipom (između homozigota za normalne i mutantne alele) odgovara haploinsuficijentnoj mutaciji gubitka funkcije. Međutim, deca čija su oba roditelja *heterozigoti* za dominantno nasleđeni poremećaj mogu biti *homozigotna*. U nekim slučajevima *homozigoti* za *autozomno dominantni* poremećaj mogu imati vrlo teške i ozbiljne poremećaje kao kod *ahondroplazije* ili *familijalne hiperholesterolemije* - kada se simptomi pojavljuju u ranoj mladosti.

U drugim slučajevima homozigoti za autozomno dominantne poremećaje nisu ozbiljnije pogođeni od heterozigota, npr. kod *Hantingtonove bolesti* i *miotonične distrofije*.

AD – kratak pregled

Tri specifične karakteristike izdvajaju AD nasleđivanje:

1. Osobina mora biti uočena podjednako i kod muških i kod ženskih osoba
2. Osobina mora da se prenosi sa jedne generacije na sledeću
3. Moraju da postoje sve forme transmisije: sa muškarca na muškarca, sa žene na ženu, sa muškarca na ženu i sa žene na muškarca (transmisija sa muškarca na muškarca isključuje mogućnost da se gen nalazi na X hromozomu)

Ako se poremećaj javlja sporadično, starost oca može ukazati na *de novo* (novu) autozomno dominantnu mutaciju

Autozomno recesivno

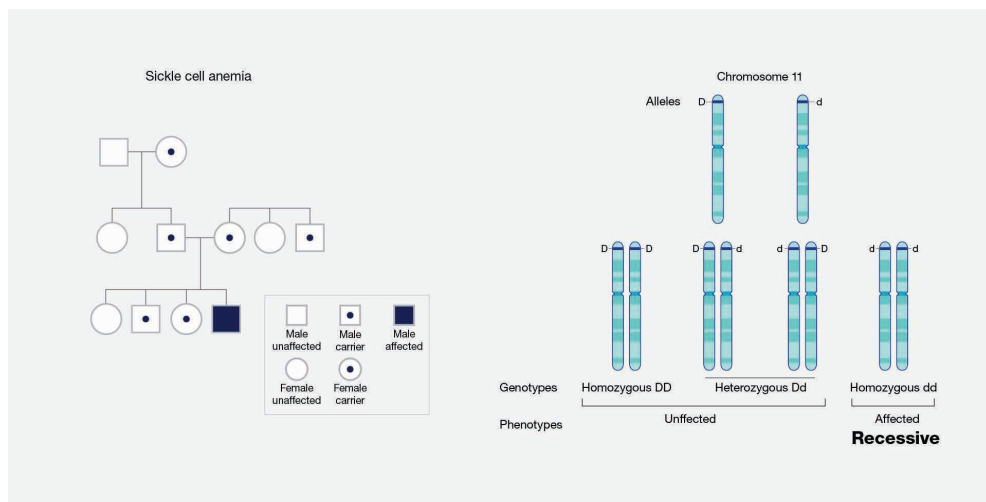
(AR)

Drugi, veoma čest obrazac nasleđivanja je autozomno recesivan do koga dolazi kada su dve (fenotipski) zdrave individue nosioci za isti recesivni gen.

Većina autozomalnih recesivnih gena su retki, a njihovi nosioci najčešće nemaju porodičnu istoriju bolesti. Oboljenje se u porodicama najčešće javlja samo kod većeg broja dece istih roditelja.

Recesivne osobine i poremećaji ispoljavaju se samo kada je mutantni alel prisutan u *dvostruko* dozi, tj. u homozigotnom stanju. Heterozigotne osobe za te mutantne alele ne ispoljavaju karakteristike poremećaja i označavaju se kao prenosici.

U rodoslovu recesivna osobina ne može se pratiti kroz generacije pošto se aficirane osobe nalaze samo kod braće i sestara u jednoj generaciji (*engl. sibship*). Ovaj tip nasleđivanja se ponekad (pogrešno) naziva i „horizontalna transmisija“ (Slika 45).



Slika 45. Autozomno - recesivno nasleđivanje (Anemija srpastih ćelija). Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Definicija – *Sibship (engl.): Grupa potomaka koja ima zajedničke roditelje.*

AR – Česte pojave i termin

Konsangvinitet

Istraživanje porodične istorije osobe sa retkom recesivnom osobinom može da otkrije da su njeni roditelji u srodstvu, tj. u konsangvinitetu. Što je ređa recesivna osobina ili poremećaj, to je veća učestalost konsangviniteta među roditeljima aficirane osobe.

Kod *cistične fibroze* koja je *najčešći*, teški autozomni recesivni poremećaj u zapadnoj Evropi učestalost konsangviniteta roditelja je neznatno viša nego u opštoj populaciji. Suprotno tome, kod *alkaptonurije* koja je veoma *redak* recesivni poremećaj uočeno je da je četvrtina roditelja aficiranih osoba u srodstvu (prvi rođaci).

Definicija - *Konsangvinitet: Brak ili zajednica dvoje ljudi koji potiču od zajedničkog pretka. U genetici se odnosi na osobe koji su drugom ili nižem stepenu srodstva.*

Genetički rizici

Ukoliko normalni dominantni alel obeležimo sa „A“, a recesivni mutantni alel sa „a“ svaka roditeljska gameta prenosi ili mutantni ili normalni alel.

Moguće su različite kombinacije gameta, a potomstvo dva heterozigota za posmatranu recesivnu osobinu nosi rizik od: 1:4 (25%) da bude homozigotno aficirano (aa), 1:2 (50%) da bude heterozigotno neaficirano (Aa) i 1:4 (25%) da bude homozigotno neaficirano (AA). Rizik od prenošenja oboljenja je 25%, a polovina nezahvaćenih potomaka će biti prenosioci ovog gena.

Konsangvinitet (srodstvo među roditeljima) je faktor rizika za autosomalno recesivna oboljenja jer je *velika verovatnoća* da su oba roditelja nasledila isti recesivni gen od zajedničkog pretka.

Važno je naglasiti da svaka individua nosi veliki broj retkih recesivnih alela kao rezultat prirodnog genetičkog diverziteta koji je prisutan u humanoj populaciji.

Pseudodominantnost

Ukoliko osoba koja je homozigotna za autozomno recesivan poremećaj (aa) dobije decu sa osobom koja je *prenosilac* (Aa) istog poremećaja 1:2 (50%) njihovih potomaka poseduje rizik da bude zahvaćeno bolešću (aficirano).

Ovaj tip nasleđivanja se ponekad označava kao *pseudodominantan* (jer je verovatnoća zahvaćenosti kod potomaka ista kao kod dominantnog nasleđivanja).

Heterogenost lokusa

Poremećaj sluha (gluvoća) najčešće se nasleđuje *autozomno recesivno*. Međutim, u nekim slučajevima deca čija oba roditelja imaju poremećaj sluha imaju normalan sluh. Objašnjenje je u činjenici da su roditelji homozigoti za mutirane alele, ali na različitim lokusima – jer više različitih gena može izazvati autozomno recesivu gluvoću. U ovakvim slučajevima deca su tzv. *dvostruki heterozigoti* za oba roditeljska lokusa. U proteklih nekoliko decenija otkriveno je da je *20 gena na 15 lokusa* odgovorno za poremećaj sluha.

Vrlo slična pojava je sa oboljenjem *retinitis pigmentosa* (oboljenje oka sa oštećenjem retine) ili sa *mikrocefalijom* – oba oboljenja nasleđuju se autozomno recesivno i poznato je više lokusa koji su odgovorni za ove poremećaje.

Isti ili slični poremećaji fenotipa koji nastaju usled mutacija na različitim genskim lokusima nazivaju se *genokopije*.

Isti ili slični poremećaji fenotipa koji nastaju delovanjem različitih faktora spoljašnje sredine nazivaju se *fenokopije*.

Heterogenost mutacija

Za većinu poremećaja pojedinačnih gena utvrđen je veliki broj različitih mutacija (odgovornih za taj poremećaj npr. za *beta talasemiju*).

Većina osoba aficiranih autozomalno recesivnim poremećajem pre će biti složeni heterozigoti nego pravi homozigoti, osim u slučaju kada su njihovi roditelji u srodstvu i kada se ista mutacija nasleđuje od zajedničkog pretka.

Osobe sa dve različite mutacije na istom lokusu su složeni heterozigoti, a ova pojava se naziva *heterogenost alela* ili *heterogenost mutacije*.

AR – kratak pregled

Tri karakteristike se izdvajaju kod autozomno recesivnog nasleđivanja:

1. Poremećaj podjednako zahvata i muške i ženske individue
2. Uglavnom su zahvaćene osobe u jednoj generaciji – braće i sestre (*engl. sibship*) i nema poremećaja u prethodnoj i narednoj generaciji
3. Konsangvinitet (srodstvo) roditelja dodatno potvrđuje autozomno recesivni tip nasleđivanja

Nasleđivanje vezano za pol

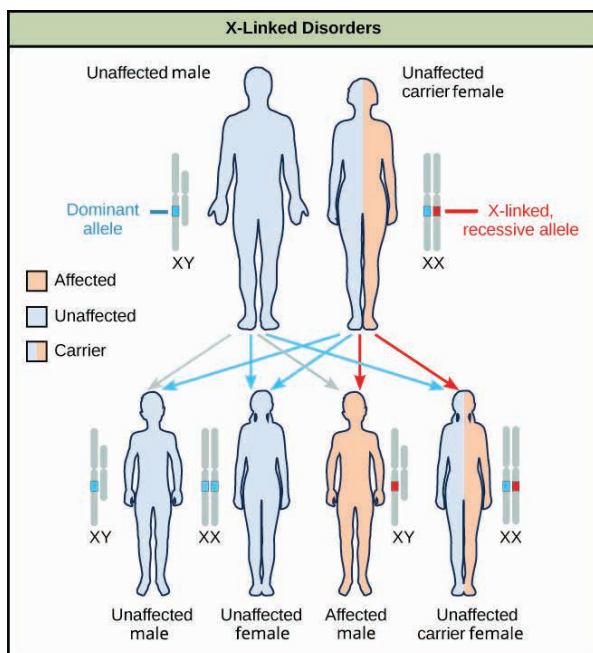
Geni koji se nalaze na X hromozomu nazivaju se X-vezani, a oni koji se nalaze na Y hromozomu Y-vezani. Nasleđivanje vezano za Y hromozom naziva se holandrično.

X-vezano recesivno nasleđivanje

Istraživanja na polnim hromozomima u laboratoriji Morgan-a sredinom XX veka, dovela su do razumevanja X-vezanih recesivnih oboljenja kod ljudi koja uključuju slepilo za crvenu i zelenu boju (tzv. daltonizam) i hemofiliju (tipove A i B).

U humanoj populaciji aleli za određena oboljenja kao što su neke forme slepila za boju, hemofilija i mišićna distrofija su X-vezana. Da bi se X-vezano oboljenje ispoljilo kod muškaraca dovoljno je da oni naslede samo jedan mutantni recesivni alel i zato su X-vezana oboljenja mnogo češća kod muškaraca. Muškarac sa mutiranim recesivnim alelom na svom jedinom X hromozomu je hemizigotan za taj alel.

Da bi žena obolela ona mora naslediti recesivni alel od oba roditelja. Ukoliko nasledi jedan normalan, dominantan X- vezan alel (divljeg tipa), ona je prenosilac i najčešće ne oboljeva. Međutim, i žene prenosioци mogu ispoljiti blaže oblike oboljenja ukoliko se dominantni alel divljeg tipa nalazi na inaktivisnom X hromozomu. Žene prenosioци prenose recesivan alel svojim sinovima (koji oboljevaju) i svojim ćerkama (koje su prenosioци) (Slika 46).



Slika 46. X- vezano nasleđivanje. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

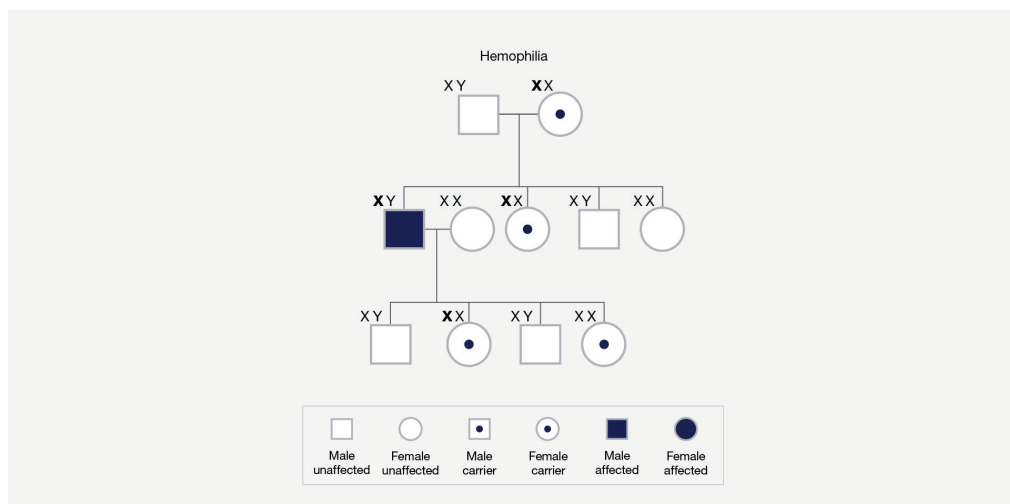
Oboljenja koja se nasleđuju X-vezano recesivno prenose: a) zdravi ženski prenosioci, heterozigoti - muškim potomcima i b) zahvaćene muške osobe svojim ćerkama koje su obavezni prenosioci i mogu preneti bolest svojim sinovima (unucima zahvaćenog dede).

U slučaju kada je žena homozigotna za recesivno X-vezano svojstvo ona će preneti različite forme bolesti svom celokupnom potomstvu - svi njeni sinovi će oboleti, a sve njene ćerke će biti prenosioci.

Žene koje su heterozigoti za ova oboljenja (prenosioci) ne moraju da imaju nikakve fenotipske posledice. One prenose bolest polovini svojih sinova i prenose status prenosioca polovini svojih ćerki. X-vezana svojstva pojavljuju se češće kod muškaraca nego kod žena.

Ovaj tip nasleđivanja poznat je više hiljada godina. Engleska kraljica Viktorija bila je prenosilac hemofilije, a njene ćerke (prenosioci) koje su bile odličnog zdravlja prenele su ovaj gen Ruskim i Španskim kraljevskim porodicama. Sin kraljice Viktorije Edvard VII nije nasledio ovaj gen i nije ga preneo svojim naslednicima.

Za ovaj tip rodoslova se kaže da pokazuje *dijagonalan način transmisije* ili da je kao potez konja u šahu (Slika 47).



Slika 47. X-vezano nasleđivanje (Hemofilija). Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Definicija - *Obavezni prenosilac*: Osoba koja prema analizi rodoslova (pedigreea) obavezno nosi određeni gen.

Genetički rizici

Muškarac prenosi svoj X hromozom ćerkama, a Y hromozom sinovima. Ukoliko muškarac aficiran hemofilijom dobije decu sa zdravom ženskom osobom sve njegove ćerke će biti prenosioici, a nijedan njegov sin neće biti aficiran (jer X hromozom nasleđuju od majke). Muškarac ne može preneti X-vezanu osobinu svom sinu osim u izuzetno retkim slučajevima *uniparentalne heterodizomije* (greške prilikom mejoze).

U braku žene prenosioica za X-vezano recesivno oboljenje sa zdravom muškom osobom 50% muških potomaka je u riziku da bude aficirano, a 50% ženskih potomaka da postane prenosilac.

Neki X-vezani poremećaji nisu kompatibilni sa preživljavanjem do reproduktivnog doba, pa ih aficirani muškarci ne prenose. Npr. Duchenne-ova mišićna distrofija dovodi do teške slabosti mišića, a aficirane muške individue umiru najčešće u kasnom pubertetu. Aficirani dečaci ne dožive doba reprodukcije, a bolest u najvećem broju slučajeva održavaju u populaciji i prenose *zdravi ženski prenosioici*.

Varijabilna ekspresija kod heterozigotnih žena

Za neke X-vezane poremećaje poznato je da heterozigotne ženske osobe imaju mozaični fenotip tj. Imaju karakteristike i normalnih i mutantnih alela. Npr. kod *okularnog albinizma* muške osobe nemaju pigment u dužici oka i očnom dnu, dok je kod ženskih osoba moguća pigmentacija u vidu mozaika.

Ova pojava može se objasniti procesom nasumične X-inaktivacije gde je u regionima sa pigmentom aktivan X hromozom sa normalnim alelom, dok je na mestima bez pigmentacije aktivan X hromozom sa mutiranim alelom.

X-vezano recesivno nasleđivanje – kratak pregled

1. Osobina ili poremećaj zahvata samo muške individue
2. Prenosi ih neaficirani ženski prenosilac na sinove.
3. Aficirani muškarci ne prenose poremećaj sinovima. Ukoliko dožive doba reprodukcije aficirani muškarci mogu imati aficirane muške potomke (unuke) preko svojih ćerki koje su prenosioi

Žene zahvaćene – vezanim recesivnim poremećajem

U nekim slučajevima ženska osoba može ispoljiti X-vezane recesivne osobine i to u slučaju: homozigotnosti za X-vezane recesivne poremećaje, izbegnute inaktivacije X hromozoma, numeričke aberacije X hromozoma ili translokacije između X hromozoma i autozoma.

Homozigotnost za X-vezane recesivne poremećaje

Frekvencija alela za daltonizam (nemogućnost da se razlikuje crvena i zelena boja) u populaciji je izuzetno visoka. Oko 8% muškaraca ima ovaj poremećaj, a jedna od 150 žena je daltonista.

Ukoliko oba roditelja imaju recesivan alel za daltonizam na X hromozomu ženska osoba može biti aficirana kao posledica homozigotnosti za X-vezano recesivno svojstvo.

Međutim pojava X-vezanih recesivnih svojstava u homozigotnom obliku (kod žena) je izuzetno retka npr. u izuzetno retkim slučajevima kada je: a) otac aficiran, a majka (koja je zdrava) stekne *de novo* mutaciju ili b) ukoliko je majka prenosilac a otac (koji je zdrav) stekne *de novo* mutaciju za daltonizam na X hromozomu.

Izbegnuta inaktivacija hromozoma X

Odabir X hromozoma za inaktivaciju (kod osoba ženskog pola) je slučajan i postoji jednaka šansa da bilo koji od dva X hromozoma bude inaktiviran u svakoj ćeliji. Ova inaktivacija se dešava tokom embriogeneze i u otprilike polovini ćelija aktivan je jedan X hromozom, dok je u drugoj polovini aktivan drugi X hromozom.

Međutim u nekim slučajevima kada je izbegnuta inaktivacija X hromozoma, osoba ispoljava simptome i znake bolesti i označava se kao *manifestni heterozigot* ili *manifestni prenosilac*. Ovakvi slučajevi su zabeleženi za mnoge X-vezane poremećaje uključujući i Duchenne-ovu mišićnu distrofiju i hemofiliju. Takođe, postoje i podaci o različitim X-vezanim bolestima u istoj porodici gde postoji nekoliko manifestnih prenosilaca – što ukazuje na *nasledni poremećaj inaktivacije X hromozoma* u porodici.

Definicija – Manifestni heterozigot ili manifestni prenosilac: Pojava kada žena prenosilac za X-vezano svojstvo ima simptome ili znake oboljenja usled ne-slučajne inaktivacije X hromozoma.

Numeričke aberacije X hromozoma

Ukoliko ženska osoba ima samo jedan X hromozom kod nje se takođe može ispoljiti X-vezani recesivni poremećaj. Zabeležen je slučaj ženske osobe sa Turner-ovim sindromom, hemofilijom A i Duchenne-ovom mišićnom distrofijom.

Translokacija X hromozom - autozom

Ženske osobe sa translokacijom koja uključuje jedan X hromozom i jedan autozom mogu biti zahvaćene X-vezanim recesivnim poremećajem, ukoliko mesto prekida translokacije izazove poremećaj gena na X hromozomu.

U ovim slučajevima hromozom X koji učestvuje u translokaciji često ostaje preferencijelno aktivan (npr. kod Duchenne-ove distrofije) kako bi se održala funkcionalna dizomija autozomnih gena (normalno funkcionisanje hromozomskog komplementa). Jer, u slučaju inaktivacije translociranog X hromozoma dolazi do smrti ćelije usled inaktivacije translociranog autozomnog segmenta i gubitka integriteta hromozomskog komplementa.

X-vezano dominantno nasleđivanje

Izuzetno retko može se desiti da se poremećaj manifestuje kod heterozigotnih ženskih osoba kao i kod muških osoba sa mutantnim alelom na X hromozomu. Ovo je X-vezano dominantno nasleđivanje. U ovakvim slučajevima i ćerke i sinovi zahvaćene ženske osobe imaju 1:2 (50%) verovatnoću da i sami budu aficirani.

Zahvaćeni muškarac sa X-vezanim dominantnim poremećajem prenosi poremećaj svim ćerkama ali ne i sinovima. Tako u porodicama sa X-vezanim dominantnim poremećajem postoji povećan broj aficiranih ženskih osoba i nema direktnog prenosa sa muške na mušku osobu.

Npr. kod *rahitisa rezistentnog na D vitamin* aficirane su i muške i ženske osobe, iako su kod ženskih individua promene na skeletu manje ozbiljne.

U nekim X-vezanim dominantnim poremećajima javlja se mozaicizam kod ženskih heterozigota. npr. kod poremećaja *inkontinencije pigmenta* (abnormalna pigmentacija kože), dok je ovaj poremećaj za muške embrione koji naslede mutirani alel letalan (jer muškarci nemaju drugi X hromozom, sa normalnim genom koji ublažava delovanje mutantnog alela na X hromozomu zahvaćenim dominantnim poremećajem).

X-vezano dominantno nasleđivanje – kratak pregled

1. Aficirani su i muškarci i žene, ali žene češće
2. Žene imaju manje ozbiljne poremećaje od muškaraca
3. Aficirane žene prenose poremećaj celokupnom potomstvu (i muškom i ženskom), dok aficirani muškarci prenose poremećaj svim ćerkama
4. U slučaju X-vezanih dominantnih poremećaja koji su letalni za muške embrione biće aficirane samo ženske individue, a u porodici se može pojaviti veći broj žena i veći broj spontanih pobačaja (zahvaćenih) muških plodova

Y-vezano nasleđivanje

Y-vezano ili holandrično nasleđivanje je ono u kome su zahvaćene samo muške individue. Aficirani muškarac prenosi Y-vezane osobine svim sinovima, ali ne i ćerkama.

Dlakavost ušiju, H-Y histokompatibilni antigen i geni na Y hromozomu koji učestvuju u spermatogenezi se nasleđuju holandrično.

Y-vezana recesivna oboljenja su najčešće vezana za sterilitet muškarca i upravo zbog toga se ne prenose na narednu generaciju.

Ukoliko dođe do delecije na hromozomu Y (muške) osobe će biti neplodne usled azospermije. Muška deca rođena nakon *inracitoplazmatskog injektovanja sperme* (asistirana reprodukcija) očeva sa ovim poremećajem će takođe, neizostavno biti neplodna (usled nasleđivanja ove delecije).

Faktor determinacije testisa (TDF)

Još 1990. godine je dokazano da se gen za *faktor determinacije testisa* TDF (engl. testis determining factor) nalazi na kratkom kraku hromozoma Y, u blizini pseudoautozomalnog regiona. Danas je poznato da je taj gen lociran u *regionu za određivanje pola* hromozoma Y, SRY (engl. sex-determining region Y).

Sa stanovišta biologije održanja vrste, mogućnost rekombinaciju SRY gena i hromozoma X tokom mejoze I je potpuno nepoželjno. Zbog toga je izuzetno važno da je SRY gen smešten izvan pseudoautozomalnog regiona.

Sa druge strane, hromozomi X i Y moraju se spariti, jer bi u suprotnom oba hromozoma segregirala zajedno u istu gametu (u oko 50% mejoza). Zato se tokom mejoze I sparuju samo mali delovi hromozoma X i Y (koji su homologi).

Međutim, velika blizina SRY gena i pseudoautozomalnog regiona znači da on ponekad *može biti zahvaćen rekombinacijom*. Ovo je slučaj u većini slučajeva XX muškaraca kod kojih nalaz fluorescentne in situ hibridizacije (FISH) pokazuje prisustvo *sekvenci Y hromozoma* na distalnom kraju kratkog kraka jednog od X hromozoma.

Y-vezano nasleđivanje – kratak pregled

1. Zahvaćene su samo muške individue
2. Zahvaćeni muškarac prenosi poremećaj (svim) sinovima

Nasleđivanje delimično vezano za pol

(za gene koji se nalaze u pseudoautozomnom regionu)

Nasleđivanje delimično vezano za pol se odnosi na nasleđivanje u regionu X hromozoma koji je homolog sa Y hromozomom i koji na taj način *izbegava X-inaktivaciju*.

Tokom mejoze sparuju se distalni delovi kratkih i dugih kraka hromozoma X i Y koji se nazivaju pseudoautozomni region. Kao posledica rekombinacije, gen se može preneti sa hromozoma X na hromozom Y ili obrnuto, omogućavajući transmisiju sa muškarca na muškarca (što odgovara autozomno dominantnom nasleđivanju).

Ranije se smatralo da se *poremećaji u nekim porodicama* koji nastaju usled ovakvih razmena gena ispoljavaju kao dominantni, a u drugim kao X-vezani. Npr. retka *skeletna displazija* pokazuje karakteristike i autozomno dominantnog i X-vezanog nasleđivanja.

Danas je poznato da je ovaj poremećaj izazvan delecijama ili mutacijama na genu SHOX (*engl. short stature homeobox*) koji se nalazi u pseudoautozomnom regionu.

Uticaj pola

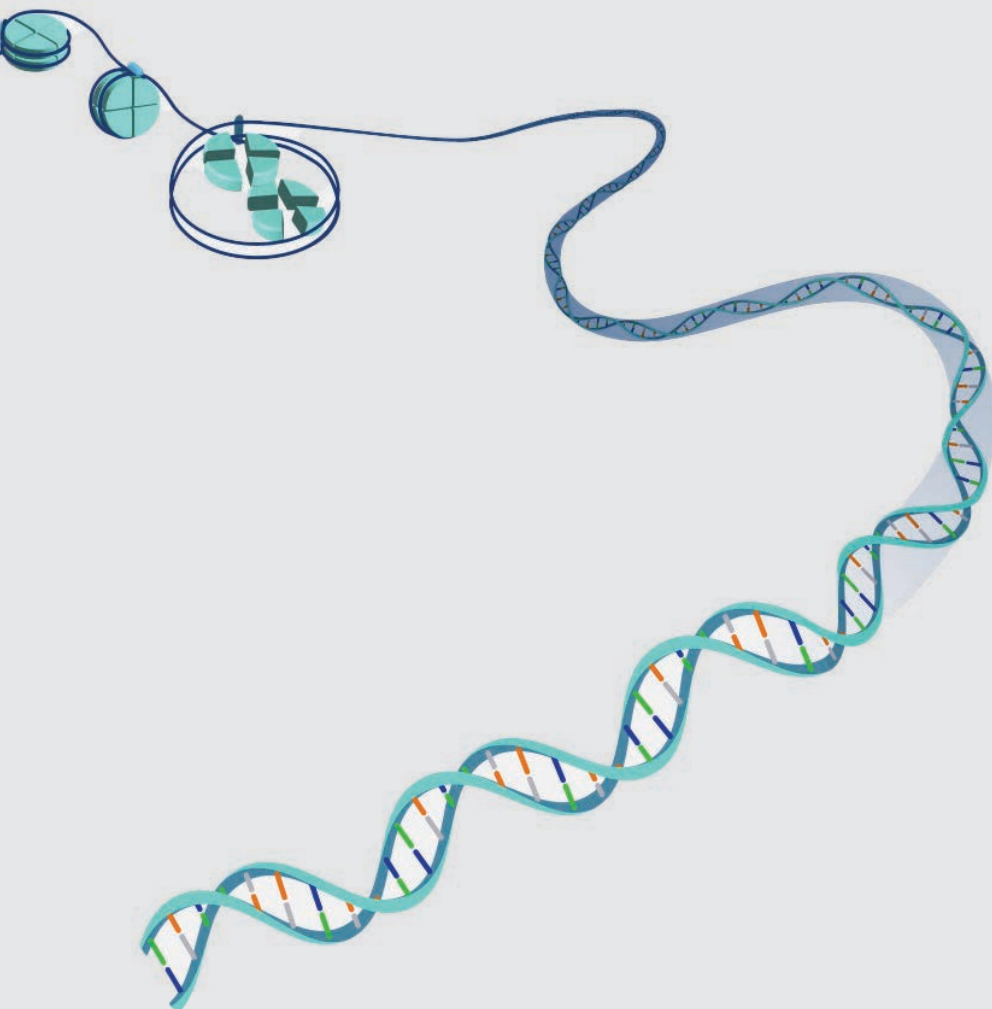
Neke autozomne osobine se ispoljavaju češće kod jednog pola i objašnjavaju se uticajem pola. Npr. *giht i ćelavost* su autozomno dominantne osobine *na koje utiče pol* jer su pretežno aficirane muške osobe, a objašnjava se verovatnim *uticajem muških hormona* (npr. kod kastriranih muškaraca nije zabeležena ćelavost).

Kod *hemohromatoze* koja je najčešći autozomno recesivni poremećaj u zapadnom društvu homozigotne ženske osobe će mnogo ređe od muškaraca imati višak gvožđa (i simptome koji ga prate), najverovatnije zbog gubitka gvožđa redovnim menstruacijama.

Nasleđivanje ograničeno polom

Odnosi se na pojavu određene osobine isključivo kod osoba određenog pola npr. autozomno recesivni endokrini poremećaj *kongentalna adrenalna hiperplazija* koji zahvata samo žensku decu.





Poglavlje 8

TIPOVI NASLEĐIVANJA KOJI ODSTUPAJU OD MENDELOVIH PRINCIPA (kod monogenetskog, oligogenetskog, poligenetskog i složenog tipa nasleđivanja)

Tip nasleđivanja je u direktnoj vezi sa *tipom mutacije alela* i načinom uzajamnog delovanja alela, koji se kod monogenetskog tipa nasleđivanja nalaze na istom *lokusu* homologih hromozoma.

Interakcije alela na istom ili različitim lokusima, na istom ili različitim hromozomima mogu biti posledica oligogenetskog, poligenetskog ili složenog tipa nasleđivanja.

Kod monogenetskog tipa nasleđivanja

Nepotpuna dominacija

Kao što smo već pomenuli rezultati Mendelovih eksperimenata (da se osobine nasleđuju kao dominantne ili recesivne) bili su u suprotnosti sa tadašnjim verovanjem da potomstvo nasleđuje mešavinu roditeljskih osobina. Međutim, kod nekih osobina koje su određene *jednim parom alela* na istom lokusu (tzv. monogenских) dešava se da heterozigot pokazuje *intermedijerni fenotip* u odnosu na roditeljske osobine.

Npr. ukrštanjem homozigotnih biljaka sa belim (C^WC^W ; alel C^W daje belu boju cveta) i crvenim cvetovima (C^RC^R ; alel C^R daje crvenu boju cveta) biljke *Antirrhinum majus* dobijaju se potomci sa roze cvetovima (C^WC^R) (Slika 48).



Slika 48. Nepotpuna dominacija. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

Ovaj obrazac nasleđivanja naziva se *nepotpuna dominacija* i ukazuje da su oba alela aktivna, što rezultira intermedijernim fenotipom. U ovom slučaju alel za crvenu boju cveta (C^R) je *nepotpuno dominantan* u odnosu na alel za belu boju cveta (C^W).

Ukoliko se npr. ovakva heterozigotna biljka, sa intermedijernim fenotipom samooplodi u potomstvu će odnos genotipova biti isti kao kod dominantno-recesivnog ukrštanja (3:1), ali će odnos fenotipova će biti 1:2:1 (svaki genotip ima svoj fenotip) (Tabela 9).

Genotip	Odnos genotipova (homozigot ili heterozigot)	Odnos fenotipova	Fenotip
C ^W C ^W	1	1	bela
C ^W C ^R	2	2	roze
C ^R C ^R	1	1	crvena

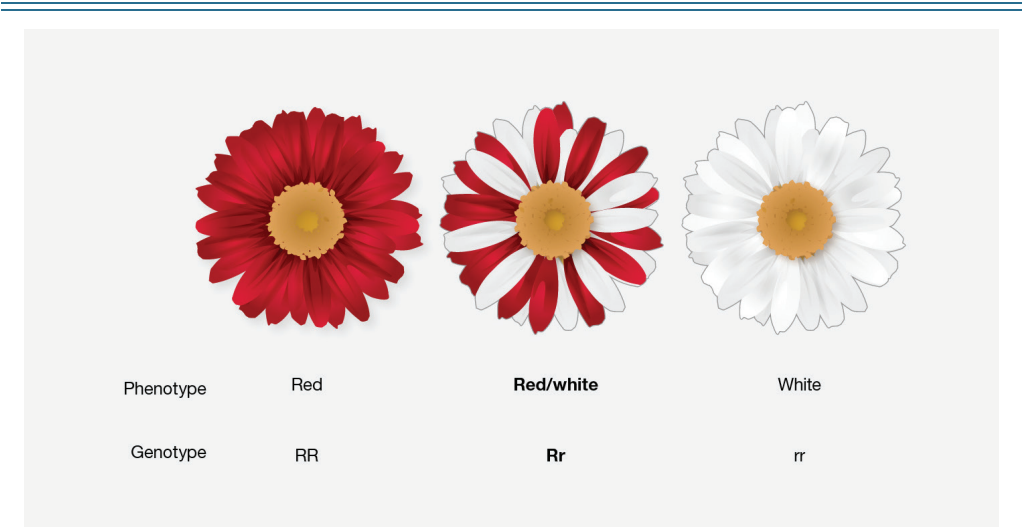
Tabela 9. Primer nepotpune dominacije i odnosi razdvajanja genotipova i fenotipova u F2 generaciji (U F1 generaciji celokupno potomstvo je uniformne boje- roze). C^W – alel za belu boju cveta, C^R – alel za crvenu boju cveta. Tri genotipa daju tri fenotipa.

Kodominantnost

Kodominantnost predstavlja varijaciju nepotpune dominacije i javlja se u slučajevima kada su kod heterozigota *potpuno izražena* oba alela za isto svojstvo.

U slučaju MN krvnih grupa kod čoveka, svaki od alela kodira antigen na površini eritrocita. Homozigoti LMLM i LNLN imaju po jedan antigen, dok heterozigoti (LMLN) poseduju oba antigena na površini eritrocita (u istoj meri).

Ukrštanjem dva heterozigota (ili samooplođenjem kod biljaka) sa kodominantnim svojstvima mogu se dobiti tri različita genotipa i tri različita fenotipa u odnosima 1:2:1 (svaki genotip ima svoj fenotip) (Slika 49).



Slika 49. Kodominantnost. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Multipli aleli

Prema Mendelu za jedan gen mogu postojati samo jedan dominantan i jedan recesivan alel. Danas znamo da ovo nije tačno.

Iako sve diploidne individue mogu imati ukupno dva alela za određeni gen, na nivou populacije može postojati veći broj različitih varijanti alela (koji nastaju mutacijom) i mogu dovesti do brojnih kombinacija i kao rezultat toga do različitih osobina.

U ovakvim slučajevima *najčešći* fenotip ili genotip se naziva *divlji* (engl. wild type; "+"). Svi ostali fenotipovi ili genotipovi se smatraju za *varijante* ovog *standarda* (divljeg tipa) što znači da su različiti od divljeg tipa, a *varijanta* (koja nastaje mutacijom) može biti dominantna ili recesivna *u odnosu na divlji tip*.

Na primer, postoje četiri različita alela za C gen koji određuje boju krzna kod zeca. Divlji tip ($C+ C+$) daje smeđu boju krzna, činčila fenotip ($c^{ch} c^{ch}$) daje belo krzno sa crnim vrhovima, himalajski fenotip ($c^h c^h$) daje belo krzno i crnu boju na ekstremitetima, dok albino ($c c$) fenotip daje potpuno belu boju krzna (nema produkcije boje).

Hijerarhija dominantnosti ove alelske serije je takva da je divlji tip dominantan u odnosu na sve ostale. Himalajski tip je dominantan u odnosu na albino, dok je činčila tip nepotpuno dominantan u odnosu na himalajski i albino (Slika 50).

Allele			
C	c^{ch}	c^h	c
Genotype			
CC	$c^{ch}c^{ch}$	$c^h c^h$	cc
Phenotype			
WILD TYPE: Brown fur	CHINCHILLA: Black-tipped white fur	HIMALAYAN: White fur with black paws, nose, ears, tail	ALBINO: White fur
			

Slika 50. Multipli aleli. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

Potpuna dominacija fenotipa divljeg tipa nad svim ostalim varijantama alela je često posledica doze specifičnog genskog produkta u smislu da divlji tip proizvodi normalu količinu genskog produkta za razliku od ostalih mutiranih alela. U primeru boje krzna zeca mutirani aleli produkuju smanjenu količinu pigmenta krzna ili ga uopšte ne produkuju. Dodatno, himalajski fenotip je posledica delovanja alela koji produkuje genski produkt osetljiv na temperaturu pa se pigment u krznu proizvodi samo na isturenim delovima tela - sa nižom telesnom temperaturom.

Kod čoveka, u slučaju ABO krvnih grupa postoje najmanje četiri alela (A_1 , A_2 , B i O), a moguće su sve kombinacije ovih alela u alelskom paru individue (Tabela 10).

Genotip	Fenotip	Gamete
A_1A_1	A_1	A_1
A_2A_2	A_2	A_2
BB	B	B
OO	O	O
A_1A_2	A_1	A_1 i A_2
A_1B	A_1B	A_1 i B
A_1O	A_1	A_1 i O
A_2B	A_2B	A_2 i B
A_2O	A_2	A_2 i O
BO	B	B i O

Tabela 10. Mogući genotipovi, fenotipovi i gamete koje formiraju četiri alela A_1 , A_2 , B i O u ABO lokusu

Letalnost

Recesivno letalno nasleđivanje

Većina gena u genomu je neophodna za preživljavanje. U slučaju kada mutacijom nastane ne-funkcionalan alel za esencijalni gen on se može prenesti unutar populacije dokle god individua koja ga nosi ima drugu, funkcionalnu kopiju (alel divljeg tipa). Taj funkcionalni alel ima sposobnost da održi organizam u životu i smatra se da je dominantan u odnosu na nefunkcionalni, mutirani alel.

Međutim ukoliko su oba roditelja heterozigoti (Aa) za taj esencijalni gen, jedna četvrtina (3:1) njihovog potomstva je u riziku da bude recesivna homozigotna (aa) za taj nefunkcionalni alel. Zbog esencijalne prirode ovog gena, ovim individuama razvije može biti prekinuto odmah nakon oplođenja, mogu umreti *in utero* (tokom embrionalnog razvika) ili kasnije nakon porođaja - zavisno od toga na kom stepenu razvoja je taj gen neophodan.

Tip nasleđivanja gde je heterozogot spojiv sa životom i može biti normalan ili sa ne-lethalnim fenotipom, a letalnost se ispoljava samo u *homozigotnom stanju* naziva se *recesivno letalno*.

U slučaju kada recesivno letalan alel izaziva smrt *pre rođenja (in utero)* odnos razdvajanja kod potomstva će biti 2:1 („divlji“ homozigot AA : heterozigot Aa) jer recesivni homozigot aa ne preživljava. Ovo je važno npr. kod izračunavanja rizika. U nekim slučajevima recesivno letalan alel u heterozigotnom stanju Aa može ispoljiti dominantan, ali ne-lethalni fenotip. Npr. letalni recesivni alel kod voćne mušice *Drosophila melanogaster* u heterozigotnom stanju (Aa) utiče na oblik krila, dok je u homozigotnom stanju (aa) letalan.

Dominantno letalno nasleđivanje

Međutim, jedna kopija alela divljeg tipa (sa normalnom funkcijom) nije uvek dovoljna za normalno funkcionisanje ili čak za preživljavanje. Dominantno letalan obrazac nasleđivanja se javlja kada je jedan alel letalan i u *formi heterozigota (Aa)* i u *formi homozigota (AA)*.

Individue sa mutacijama koje dovode do dominantnih letalnih alela ne uspevaju da prežive (ni) u heterozigotnoj Aa formi. Ovi aleli su veoma retki i imaju rok trajanja od samo jedne generacije (ne prenose se na potomstvo).

Međutim, ovaj alel može ispoljiti svoje delovanje tek u zreloj dobi (isto kao i recesivni) i dovesti do smrti u svim zahvaćenim generacijama - u kasnijem dobu. Ovakav tip alela može se preneti na sledeću generaciju samo ukoliko se letalni fenotip javlja *nakon perioda reprodukcije*.

Primer za ovakav tip nasleđivanja je Huntington-ova bolest kod ljudi u kojoj dolazi do degeneracije tkiva nervnog sistema. Heterozigoti za ovo dominantno oboljenje neizbežno oboljevaju, ali početak bolesti ne mora da se desi pre 40. godine života kada osoba već može imati potomstvo i preneti bolest (50% potomstva ima rizik da oboli).

Kod digenskog, oligogenskog, poligenskog i složenog tipa nasleđivanja

Monogenske, oligogenske i poligenske osobine su određene alelskim parovima jednog ili više gena.

Ukoliko manji broj genskih lokusa utiče na neku osobinu (ili poremećaj) ovaj tip nasleđivanja se naziva *oligogenski*. Poligenske i složene osobine (i bolesti) nastaju interakcijom većeg broja gena i mnogo su češće od monogenskih. Efekti udruženog delovanja više gena mogu biti *aditivni, ograničavajući, pojačavajući ili višestruko duplirajući*.

Obradićemo digensko i trialelsko nasleđivanje, anticipaju, somatski i gonadni mozaicizam, uniparentalnu dizomiju, genomski imprinting i mitohondrijalno nasleđivanje.

Digenski tip nasleđivanja

Ovaj tip nasleđivanja se odnosi na aditivni efekat dve heterozigotne mutacije koje se nalaze na dva različita genska lokusa. Na primer, miševi koji su homozigoti za *rv* ili *Dll1* gene ispoljavaju abnormalne fenotipove dok heterozigoti za pojedinačne gene daju normalne fenotipove. Međutim, *dvostruki heterozigoti* za ova dva gena imaju deformacije kičmenog stuba.

Kod čoveka progresivni poremećaj vida *retinitis pigmentosa* izazvan je dvostrukom heterozigotnošću za mutacije na dva nevezana gena *ROM1* i *periferin* koji kodiraju proteine prisutne u fotoreceptorima. Osobe sa po jednom od mutacija nisu aficirane.

Epistaza (digensko ili oligogensko)

Definicija – Epistaza: Interakcija između nealelnih gena.

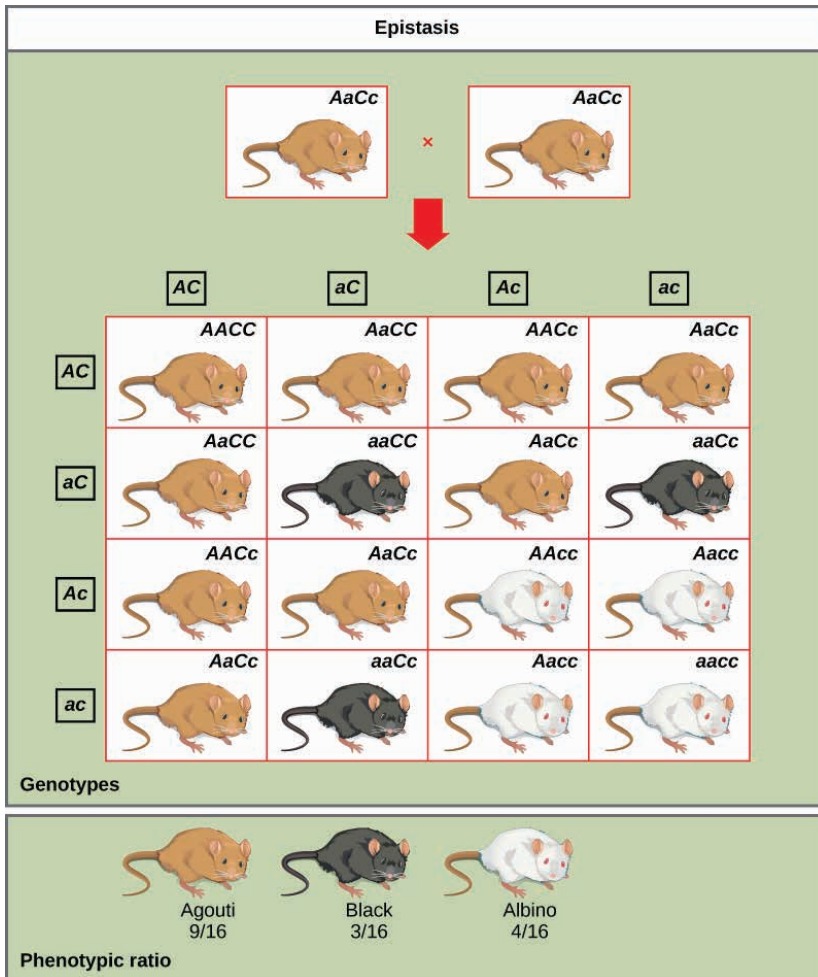
Kod epistaze interakcija između gena je antagonistička, jedan gen maskira ili utiče na ekspresiju drugog gena (epistasis, gr. = stajati iznad).

Aleli koji se maskiraju ili *utišavaju* nazivaju se *hipostatični*, za razliku od *epistatičnih* gena, koji izazivaju ovu pojavu. Biohemijska baza ove pojave koja se naziva *epistaza* je zavisnost ekspresije jednog gena od funkcije gena koji prethodi ili sledi isti genski put.

Danas je poznato da su sva svojstva gotovo uvek pod uticajem većeg broja gena (svaki sa dva ili više alela) koji deluju udruženo. Npr. najmanje osam gena doprinosi boji dužice oka kod čoveka.

Kao primer epistaze navešćemo boju krzna kod miša. Divlji tip boje krzna tzv. agouti (AA) je dominantan u odnosu na jednobožno krzno (aa). Međutim, za produkciju pigmenta neophodan je i poseban dominantan gen C, pa je miš bez ovog gena albino (nema sposobnost produkcije pigmenta), bez obzira na alele gena A! U ovoj epistazi C gen je epistatičan u odnosu na hipostatičan A gen.

Tako će genotipovi AAcc, Aacc i aacc dati albino fenotipove. Ova složena interakcija dovodi do izmenjenih odnosa razdvajanja u F2 generaciji - ukrštanjem dva heterozigota sa genotipom AaCc nastaje potomstvo sa odnosima razdvajanja 9:3:4 (agouti;jednobožno:albino) (Slika 51).



Slika 51. Epistaza. Slobodno dostupno na <https://openstax.org>

Trialelsko nasleđivanje

Bardet-Biedlov sindrom je retko *dismorfno stanje* (koje dovodi do izmena normalnog izgleda), ali relativno često u zajednicama sa konsangviteto i praćeno gojaznošću, polidaktilijom, bubrežnim poremećajima, pigmentacijom retine i problemima u učenju.

Otkiveno je sedam različitih genskih lokusa za ovo oboljenje, za koje se dugo verovalo da se nasleđuje autozomno recesivno (što se ispostavilo kao netačno).

Jedan oblik ove bolesti nasleđuje se samo kada je osoba homozigotna (ima dva mutirana alela) na jednom lokusu, a heterozigotna (ima jedan mutiran alel) na drugom lokusu. Ovakvo nasleđivanje se naziva *trialelsko*.

U slučaju anticipacije

Kod nekih autozomno dominantnih osobina ili poremećaja kao što je *miotonična distrofija* ili *Huntington-ova bolest* primećeno je da se one ispoljavaju *mnogo ranije kod potomaka u odnosu na roditelje* ili se manifestuju *u mnogo težoj formi, u svakoj narednoj generaciji*. Ovaj fenomen se naziva *anticipacija*.

Anticipacija nastaje kao rezultat ekspanzije nestabilnih nizova ponovaka (tripleta). Ekspanzija CTG tripleta na 3' UTR kraju gena za miotoničnu distrofiju javlja se najčešće *tokom mejoze kod majke*, čime se objašnjava teška neonatalna forma tog poremećaja (dešava se samo kada gen potiče od majke). Slična ekspanzija CAG tripleta na 5' kraju gena za Huntington-ovu bolest dešava se *tokom mejoze kod oca*.

Ukoliko otac prenosi ovaj gen povećan je rizik za mladalačku Huntington-ovu bolest. Na sličan način se *nasleđuje sindrom fragilnog X i nasledna spinocerebelarna ataksija*.

Kod mozaicizma

Osoba ili određeno tkivo u organizmu mogu sadržati više od jednog tipa ćelija ili ćelijskih linija, nastalih kao posledica grešaka u mitozu u bilo kojoj fazi nakon začeća. Ova pojava se naziva mozaicizam i može biti uzrok nekih neuobičajenih modela nasleđivanja i fenotipskih karakteristika

Somatski mozaicizam

Pojava somatskog mozaicizma za monogeniski poremećaj ograničena je na određeni deo tela i odlikuje se manje ozbiljnim simptomima (npr. kod *neurofibromatoze tipa I*). Zavisno od perioda razvoja ploda u kome se dogodila mutacija ona može ali i ne mora da bude prenesena na sledeću generaciju u punoj ekspresiji (zavisno od toga da li je mutacija prisutna *u svim germinativnim ćelijama ili samo u nekim*).

Gonadni mozaicizam (mozaicizam germinativnih ćelija)

Otkrivene su brojne porodice sa autozomno dominantnim poremećajima (kao što su *ahonroplazija* ili *oseogenesis imperfecta*), sa X-vezanim recesivnim poremećajima (kao *Duchenne-ova distrofija* i *hemofilija*) gde su roditelji fenotipski potpuno normalni, sa genetički normalnim nalazima, ali imaju jedno ili više aficirane dece.

Najprihvatljivije objašnjenje u ovim slučajevima je prisustvo *gonadnog ili germinativnog mozaicizma* kod jednog od roditelja kada mutacija postoji u delu gonadnih ćelija.

Primer je dokazano postojanje mutacija u genu za kolagen koji je odgovoran za oboljenje *ostegenesis imperfecta* u *nekim spermatozoidima klinički normalnog oca* koji je dobio dva aficirana deteta, sa dve različite supruge. *Mozaicizam germinativnih ćelija* ima poseban značaj zbog mogućnosti ponovnog rizika (da svako dete ovog roditelja bude zahvaćeno).

U slučaju uniparentalne dizomije

Osoba normalno nasleđuje po jedan homologni hromozom od svakog roditelja. Međutim, dokazano je da neke osobe imaju nasleđena oba hromozoma homolognog para od jednog roditelja. Ova pojava se naziva uniparentalna dizomija.

Ukoliko osoba nasledi dve kopije istog homolognog hromozoma (zbog greške u mejozi II), radi se o *uniparentalnoj izodizomiji*, a ukoliko se greška dogodi u mejozi I, radi se o *uniparentalnoj heterodizomiji*.

Pretpostavlja se da ova pojava nastaje kao posledica prvobitne trizomije, nakon čega se gubi jedan od hromozoma (zbog tendencije da se održi dizomično stanje). U trećini ovakvih slučajeva dolazi do uniparentalne dizomije.

Takođe, u slučaju kada jedna od roditeljskih gameta nema određeni homologni hromozom (nulizomičan je) moguće je da se fertilizacijom gametom sa uniparentalnom dizomijom zigot dovede u dizomično stanje.

Dokazan je prenos hemofilije *sa oca na sina*, kao posledica uniparentalne dizomije. Uniparentalna dizomija *poreklom od oca* (za hromozom 15) vezuje se za Prader-Willy-jev ili Angelman-ov sindrom, a *poreklom od majke* (za hromozom 11) za Beckwith-Wiedemann-ov sindrom.

U slučaju genomskog otiska (imprintinga)

Epigenetika

Koncept *epigeneze* je prvi put pomenut 1942. godine od strane Conrada Waddingtona, pri opisu procesa u nediferentovanom zigotu koji su esencijalni za razvoj embriona.

Današnji termin *epigenetika* odnosi se na nasledne *promene u ekspresiji gena koje nisu posledica razlika u genetskom kodu*. Smatra se da se različiti obrasci genske ekspresije prenose stabilno tokom deobe ćelija, tokom mitoze a verovatno i tokom mejoze. Kao posledica ovoga *jedan genotip može dati više od jednog fenotipa*, zavisno od epigenetičkog stanja jednog ili više lokusa.

Najčešći oblik epigenetske modifikacije DNK je *direktna kovalentna metilacija nukleotida*, koja u seriji procesa menja hromatinsku strukturu.

U genetici čoveka najznačajniji epigenetički fenomen je *inaktivacija hromozoma X*, kao i specifična genska ekspresija koja potiče od različitih roditelja tzv. *imprinting* koji se javlja kod nekih poznatih sindroma/oboljenja kod ljudi.

Danas se, takođe, u velikoj meri uvažava mogućnost da na epigenetska stanja mogu uticati faktori sredine. Na primer, ishrana i uticaj životne sredine mogu uticati na pojavu epialela. Epidemiološka istraživanja su potvrdila korelaciju nutritivnog statusa majke (u nekim slučajevima čak i babe i dede) sa pojavom kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti potomaka.

Imprinting

Genomski imprinting je epigenetički fenomen. Iako se prvobitno verovalo da su geni na homolognim hromozomima podjednako izraženi, danas je poznato da se mogu pojaviti razlike u kliničkim manifestacijama određenih oboljenja u zavisnosti od toga da li je gen nasleđen od majke ili od oca.

Efekat roditeljskog porekla odnosi se na genomski otisak, a *metilacija DNK* smatra se glavnim mehanizmom kojim se modifikuje ekspresija gena. Metilacijom se *tokom gametogeneze* hemijski modifikuje mali deo genoma oca ili majke što dovodi do različite ekspresije gena u svim somatskim ćelijama/ili u specifičnim tkivima/ ili na različitim nivoima razvoja.

Poznato je više od 80 gena čoveka koji su podložni imprinting-u, a regioni koji su uključeni u taj proces poznati su kao DMRs (*engl. differentially methylated regions*). Oni sadrže regione za kontrolu imprinting-a, ICRs (*engl. imprinting control regions*) koji deluju duž regiona podložnih imprinting-u.

Ovaj fenomen zaslužen je za pojavu dva para dismorfnih sindroma *Prader-Willy* i *Angelman* (vezano za hromozom 15q), kao i Beckwith-Wiedemann i Russel-Silver (vezano za hromozom 11p).

Kod mitohondrijalnog nasleđivanja

Postoji veći broj naslednih oboljenja ne-Mendelovog tipa koja su posledica mutacija u *mitohondrijalnoj DNK* i koja se nasleđuju tzv. *maternalno* ili *matroklino* jer humana *jajna ćelija*, a ne spermatozoid *prenose mitohondrije zigotu* prilikom oplodjenja.

Svaka ćelija sadrži hiljade kopija mitohondrijske DNK, a ćelije koje zahtevaju više energije (npr. mozga i mišića) i više od tog broja.

Mitohondrije i *njihova DNK* nasleđuju se gotovo potpuno od majke, preko oocite. Dodatno, mitohondrijska DNK ima *višu stopu spontanih mutacija* od jedarne DNK, a akumulacija mutacija u mitohondrijskoj DNK odgovorna je za neke somatske efekte primećene kod starenja.

Pretpostavlja se da se kod čoveka *citoplazmatskim* ili *mitohondrijalnim nasleđivanjem* može objasniti pojava nekih retkih poremećaja koji zahvataju i muškarce i žene, ali se prenose samo preko ženskih osoba tzv. *maternalnim* ili *matroklanim nasleđivanjem*.

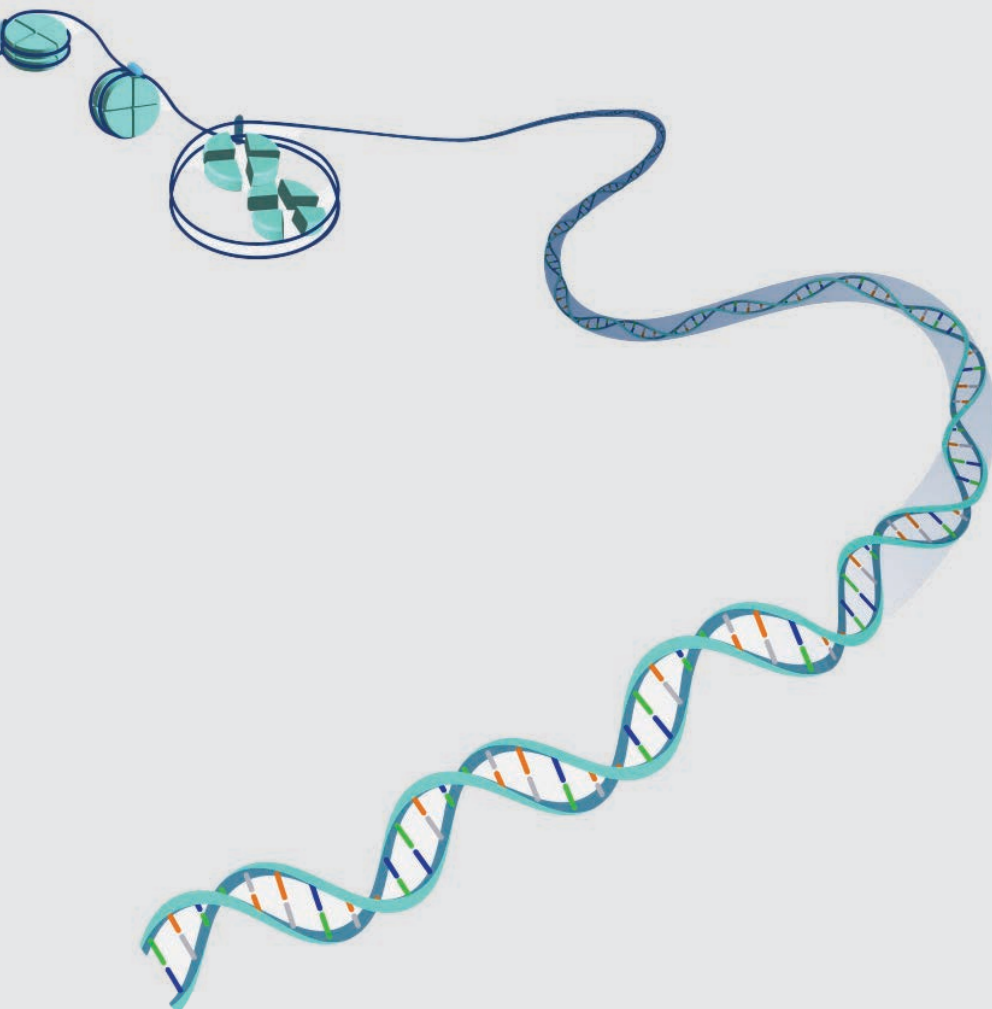
Kod većine osoba mitohondrijska DNK je identična u svim mitohondrijama, tj. pokazuje *homoplazmiju*. Ukoliko se kod neke osobe pojavi mutacija u jednoj od mitohondrija, nastaje dve populacije mitohondrijske DNK (tzv. *heteroplazmija*).

Broj mitohondrija je različit u različitim ćelijama i tkivima, pa ukoliko je došlo do mutacije (uz heterogenost mutacija) ovo može biti objašnjenje za razlike u fenotipovima i u ozbiljnosti kliničke slike kod osoba aficiranih bolestima koje se nasleđuju mitohondrijalno.

Takođe je važno primetiti da su mitohondrijski proteini *kodirani uglavnom genima jedra*. Mutacije u tim genima mogu imati razoran uticaj na *funkciju respiratornog lanca* u mitohondrijama npr. gena koji kodiraju proteine u *sistemu citohroma c* (COX) gde se mutacije nasleđuju *autozomno recesivno*.

U slučaju *mitohondrijalne miopatije* koja se nasleđuje *autozomno dominantno* uočene su *višestruke delecije DNK* koja kodira mitohondrijalne proteine.





Poglavlje 9

NAJČEŠĆI TIPOVI HROMOZOMSKIH ABERACIJA U HUMANOJ POPULACIJI

Pedesetih godina prošlog veka razvijene su pouzdane tehnike za analizu hromozoma što je ubrzo dovelo do otkrića da su osnova nekih poznatih patoloških stanja - promene u broju hromozoma. Otkriveni su uzroci Down-ovog sindroma (47, XX/XY, +21), Klinefelter-ovog sindroma (47, XXY), Turner-ovog sindroma (46, X), kao i drugih sindroma sa trizomijama autozoma i opisano je više multiplih malformacionih sindroma u kojima postoji višak ili manjak hromozomskog materijala.

Do danas je registrovano preko 20.000 hromozomskih aberacija. Većina tih poremećaja je *izuzetno retka*, ali uzeti zajedno *imaju značajan udeo u morbiditetu i mortalitetu čoveka*.

Hromozomske aberacije su uzrok velikog broja *spontanih pobačaja i invaliditeta kod dece*. Takođe, u nastanku većeg broja maligniteta kako u dečijem tako i u odraslom dobu učestvuju stečene somatske aberacije hromozoma (mutacije).

Incidenca, prevalenca i penetrantnost

Incidenca ili učestalost (frekvencija) je statistički pojam kojim se izražava broj *novorođenih, novozažarenih ili novoobolelih osoba na određeni broj stanovnika*. Izražava se u vidu broja ili procenta.

Prevalenca je statistički pojam kojim se izražava *ukupan broj obolelih osoba u odnosu na celu populaciju*. Izražava se u procentima ili promilima.

Penetrantnost je fenotipsko ispoljavanje osobine dominantnog gena ili alela u populaciji kada se oni nalaze u *heterozigotnom stanju*, makar i u blažoj formi.

Ukoliko se fenotipsko ispoljavanje osobine dominantnog gena ili alela u populaciji kada se oni nalazi u *heterozigotnom stanju* dešava u manjem procentu od očekivanog (prema analizi rodoslova, pedigrea) tada kažemo da gen ili alel imaju *smanjenu penetrantnost*.

Incidenca hromozomskih aberacija

Hromozomske aberacije su prisutne u najmanje 10% spermatozoida i 25% zrelih oocita. Između 15 - 25% svih potvrđenih trudnoća završava se spontanim pobačajem, a još veći broj zigota i embriona završava svoj razvoj samo nekoliko dana nakon oplođenja, zbog aberacija koje nisu spojive sa životom.

Hromozomske aberacije su prisutne kod približno 50% spontanih pobačaja (hromozomske aberacije su uzrok prekida velikog broja trudnoća), dok incidence hromozomskih aberacija kod morfološki normalnih embriona iznosi 20%.

Od oplođenja do rođenja incidenca hromozomskih aberacija brzo opada. Kod živo-rođene dece incidence iznosi 0,5-1% (Tabela 11), dok je mnogo veća kod mrtvorodjene dece i iznosi 5%.

Hromozomske aberacije Autozoma	Incidenca na 10.000 rođenja
Trizomija 13	2
Trizomija 18	3
Trizomija 21	15
Polnih hromozoma	
Kod devojčica	
45,X	1
47,XXX	10
Kod dečaka	
47,XXY	10
47, XYY	10
Druge nebalansirane preraspodele	10
Balansirane preraspodele	30
Ukupno	91

Tabela 11. Incidenca hromozomskih aberacija kod novorođenčadi

Incidenca spontanih pobačaja kao posledica poznatih aneuploidnih sindroma (npr. Down-ovog sindroma) je velika (Tabela 12).

Homozomska aberacija	Procenat spontanih pobačaja (%)
Monozomija X	98
Trizomija 13	95
Trizomija 18	95
Trizomija 21	80

Tabela 12. Procenat spontanih pobačaja kod poznatih aneuploidnih sindroma

DOWN-OV SINDROM

(Trizomija 21)(47, XX ili XY, +21)

Ovaj sindrom je nazvan po Langdonu Down-u koji ga je prvi opisao još 1866. god. Hromozomska osnova Down-ovog sindroma je potvrđena 1959. god. u Parizu od strane Lejeune i saradnika.

Ukupna incidence na rođenju, koja je korigovana usled značajnog uspeha prenatalnog skrininga u Ujedinjenom Kraljevstvu iznosi 1:1000, dok je u SAD značajno viša i iznosi 1:800. U Ujedinjenom Kraljevstvu oko 60% slučajeva Down-ovog sindroma se otkrije prenatalno.

Kliničke karakteristike

Najčešći nalaz kod novorođenčeta je *teška hipotonija*. Izraz lica je karakterističan, sa podignutim spoljašnjim uglom oka, malim ušnim školjkama i protruzijom jezika. Kod 50% dece vidi se samo jedna poprečna brazda na dlanu, dok je taj procenat u opštoj populaciji 2-3%.

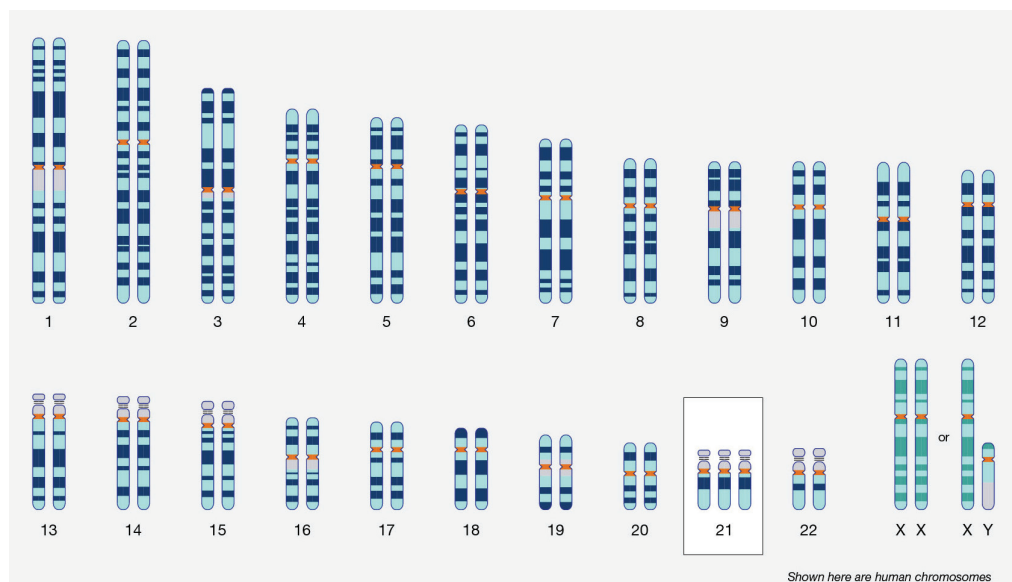
Razvoj bolesti

Intelektualni sposobnosti obolele dece variraju, dok se IQ kreće od 25-75 (kod mladih 40-45). Socijalno ponašanje je relativno dobro razvijeno i većina dece sa Down-ovim sindromom je srećna i veoma osećajna.

Visina odraslih osoba je oko 150 cm. Ukoliko ne postoje srčane anomalije koje u 15-20% dovode do ranog smrtnog ishoda može se očekivati prosečna dužina života od 50-60 godina. U kasnijem periodu života kod većine obolelih se razvije Alzheimer-ova bolest, verovatno zbog *doznog efekta gena* jer se genski lokus za *prekursor amiloida* nalazi na hromozomu 21. Za ovaj gen je poznato da učestvuje u nekim *porodičnim slučajevima Alzheimer-ove bolesti*.

Citogenetičke odlike

U slučajevima klasične trizomije hromozoma 21, dodatni hromozom je u više od 90% slučajeva *poreklom od majke* (Slika 52). DNK ispitivanjima je dokazano da je najčešći *uzrok nerazdvajanje u mejozi I oogeneze*.



Slika 52. Ideogram kariotipa Down-ovog sindroma za oba pola (47, XX, +21 ili 47, XY, +21). Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Robertson-ova translokacija je odgovorna za približno 4% slučajeva, gde je kod jedne trećine slučajeva *nosilac translokacije jedan od roditelja*. Kod dece sa mozaicizmom, klinička slika je obično blaža nego u slučaju klasične trizomije (Tabela 13).

Hromozomska aberacija	Frekvencija (%)
Trizomija	95
Translokacija	4
Mozaicizam	1

Tabela 13. Hromozomske aberacije u Down-ovom sindromu

Današnja saznanja dobijena ispitivanjem dece sa *parcijalnim trizomijama specifičnih regiona* na hromozomu 21, ukazuju da na *distalnom delu dugog kraka (21q22)* najverovatnije postoji *kritični region* za *Down-ov sindrom* jer ova deca imaju karakteristično lice, tipično za Down-ov sindrom.

Hromozom 21 je siromašan genima i ima veoma *visok odnos AT prema CG* nizovima. Jedina korelacija genotipa i fenotipa koja je vezana za trizomiju ovog hromozoma odnosi se na pojavu i visoku incidencu Alzheimer-ove bolesti, usled *doznog efekta gena za prekursor amiloida*.

PATAU I EDWARDS-OV SINDROM

(Trizomija 13)(47, XX ili XY, +13) i (Trizomija 18)(47, XX ili XY +18)

Ova dva, vrlo ozbiljna stanja prvi put su opisana 1960. godine i ona dele više zajedničkih osobina. Njihova incidenca je 1:5000, a prognoza je veoma loša jer većina ove dece umire u prvim danima ili nedeljama života. U retkim slučajevima dužeg preživljavanja ova deca u velikom procentu imaju srčane mane i poteškoće u učenju.

Analizom hromozoma najčešće se otkriva klasična trizomija. Kod oba poremećaja postoji veza između visine incidence i *starosti majke*, a prekobrojni hromozom je najčešće *poreklom od majke*. U oko 10% slučajeva ova stanja su izazvana *mozaicizmom* ili *nebalansiranom preraspodelom*, dok je kod Patau sindroma najčešći uzrok *Robertsonova translokacija*.

TRIPLOIDIJA

(69, XXX ili XXY ili XYY)

Triploidija (69, XXX; 69, XXY ili 69, XYY) je relativno čest nalaz kod spontanijh pobačaja i retko se viđa kod živorođene dece. U slučajevima triploidije sa dva seta očevih hromozoma dolazi do spontanog pobačaja u ranoj ili srednjoj fazi trudnoće. U slučaju triploidije sa dva seta majčinih hromozoma preživljavanje je nešto duže, ali takva deca retko prežive rani neonatalni period.

KLINFELTER-OV SINDROM

(47, XXY)

Ovo relativno često stanje, sa incidencom 1:1000 živorođene muške dece prvi put je klinički opisano 1942. godine, a postojanje dodatnog hromozoma X kao uzrok ovog sindroma utvrđeno je 1959. godine.

Kliničke karakteristike

Dečaci sa ovim sindromom su nespretni i imaju teškoće pri učenju i verbalnom izražavanju. IQ im je niži za 10-20 bodova.

Odrasle osobe su nešto više od proseka i imaju dugačke donje ekstremitete. Ovi muškarci imaju male testise i uglavnom su neplodni usled nepostojanja spermatozoida (azospermija). Oko 30% osoba ima umerenu ginekomastiju (uvećane dojke). U retkim slučajevima moguće je izvršiti asistirano oplođenje nakon aspiracije spermatozoida iz testisa.

Citogenetičke odlike

Molekularno-genetičkim ispitivanjima je utvrđeno da poreklo dodatnog X hromozoma može biti *i od oca i od majke*, gde se nasleđivanje od majke uglavnom povezuje sa njenim starijim godinama. U malom broju slučajeva prisutan je mozaicizam (46, XY/47, XXY).

Veoma je redak nalaz muškarca sa više od dva X hromozoma (48, XXXY ili 49, XXXXY). Ove osobe ispoljavaju mentalnu retardaciju u većem stepenu i više izražene fizičke karakteristike sindroma.

TURNER-OV SINDROM

(45, X)

Ovo stanje prvi put je opisano 1938. godine, a 1954. je utvrđeno da žene sa ovim sindromom nemaju Barovo telo (jer imaju samo jedan X hromozom). Ovo je i citogenetički potvrđeno 1959. god. Ovakav nalaz je čest kod spontanih pobačaja, a incidenca Turner-ovog sindroma kod živorođene ženske dece je *niska* i kreće se od 1:5000 do 1:10000.

Kliničke karakteristike

Turner-ov sindrom se najčešće otkriva tokom drugog trimestra trudnoće, usled generalizovanog ili lokalizovanog edema (naticanja) vrata ploda (tzv. nuhalni ili generalizovani otok).

Na rođenju mnoga deca sa ovim sindromom deluju potpuno normalno, dok je kod drugih prisutan *otok ekstremiteta* i *pterigijum* vrata (višak kože na vratu).

Kod ovog sindroma inteligencija je normalna. Najznačajniji medicinske karakteristike su *nizak rast* i insuficijencija jajnika.

Bez terapije hormonom rasta visina odraslih osoba iznosi 145 cm. Nizak rast je, bar delimično, izazvan haploinsuficijencijom za SHOX gen koji je lociran u pseudoautosomalnom regionu.

Insuficijencija jajnika započinje u drugoj polovini intrauterinog razvoja i najčešće dovodi do primarne amenoreje i infertiliteta. Terapiju estrogenima treba započeti u adolescentnom periodu zbog razvoja sekundarnih polnih karakteristika i prevencije osteoporoze. Ovim osobama je moguće iznošenje trudnoće, nakon oplodjenja jajne ćelije donora i asistiranog začeća.

Citogenetičke odlike

Najčešći citogenetički nalaz je 45, X (Tabela 14). Utvrđeno je da Turner-ov sindrom u 80% slučajeva nastaje nakon gubitka polnog hromozoma (X ili Y) tokom *mejoze kod oca*. U značajnom broju slučajeva prisutan je mozaicizam, pa osobe sa normalnom ćelijskom linijom (46, XX) mogu biti plodne. U slučaju kada je u drugoj ćelijskoj liniji, kod mozaicizma, prisutan materijal Y hromozoma gonade mogu biti sklone malignitetu i moraju se odstraniti hirurški.

Kariotip	Frekvencija (%)
Monozomija X (45,X)	50
Mozaicizam (45,X/46,XX)	20
Izohromozom 46,X,i(Xq)	15
Ring 46,X,r(X)	5
Delecija 46,X,del(Xp)	5
Ostalo	5

Tabela 14. Frekvencije homozomskih nalaza kod Turner-ovog sindroma

XXX ŽENE

Približno 0,1% svih žena ima kariotip 47, XXX. Ove žene obično nemaju nikakve fizičke anomalije, ali im intelektualne sposobnosti mogu biti snižene za 10-20 poena (IQ).

Ovaj prekobrojni X hromozom je *najčešće majčinog porekla* i da do ovoga dolazi usled greške u *mejozi I*. Fertilitet im je najčešće normalan i njihovi potomci imaju normalan kariotip.

Kao i kod muškaraca koji imaju više od dva X hromozoma, kod žena sa više od tri X hromozoma javljaju se poremećaji u učenju koji se povećavaju sa brojem X hromozoma u višku.

XYY MUŠKARCI

Incidenca je 1:1000 živorođene muške dece. Uočena je emocionalna nezrelost i impulsivno ponašanje. Fertilitet je normalan, kao i fizički izgled, a visina je iznad prosečne. Inteligencija je najčešće blago snižena (IQ je 10-20 poena niži od proseka).

Dodatni Y hromozom može da se javi ili usled *nerazdvajanja u mejozi II (kod oca)* ili usled *postzigotnog nerazdvajanja*.

Delecije hromozoma i mikrodelecioni sindromi

Mikroskopski vidljive delecije terminalnih delova kratkih kraka hromozoma 4 i 5 izazivaju Wolf-Hirschhorn-ov sindrom (4p-), odnosno Cri-du-chat sindrom (5p-). Oba stanja su veoma retka, sa incidencom 1:50.000 rođenja.

Deca slabo napreduju i imaju poteškoće u učenju. Klinička slika je varijabilna. Cri-du-chat sindrom je dobio ime po karakterističnom plaču dece sa ovim sindromom koji podseća na mjaukanje mačke (usled slabo razvijenog larinksa).

Kod dece sa kliničkim odlikama ovih sindroma, kod kojih su hromozomi naizgled normalni tehnikom fluorescentne *in situ* hibridizacije, korišćenjem lokus-specifičnih proba za 4p ili 5p, mogu da se otkriju *veoma male delecije*.

Mikrodelecije

Kombinovanjem tehnika traka visoke rezolucije u prometafazi i fluorescentne *in situ* hibridizacije FISH za više do tada nerazjašnjenih sindroma je potvrđeno je da su njihov uzrok *submikroskopske* ili tzv. *mikrodelecije*.

Neke od tih mikrodelecija predstavljaju gubitak od samo nekoliko gena koji se nalaze na susednim lokusima što za posledicu ima *sindrom susednih gena*.

Npr. opisano je nekoliko dečaka sa Duschene-ovom mišićnom distrofijom koji su imali i druge poremećaje vezane za X hromozom, kao što je *pigmentna retinopatija* i *deficit glicerol kinaze*.

Poznato je da se lokusi za ove gene nalaze na Xp21, veoma blizu gena za Duschenne-ovu distrofiju.

Kod drugih mikrodelecionih sindroma zahvaćen je veći broj lokusa. Iako su ova stanja retka, razvojem *mikromatrične komparativne genomske hibridizacije* (CGH) otkriva se sve veći broj mikrodelecionih, ali i mikroduplikacionih sindroma što ukazuje da su oni mnogo češći nego što se mislilo i u vezi su sa mentalnom retardacijom.

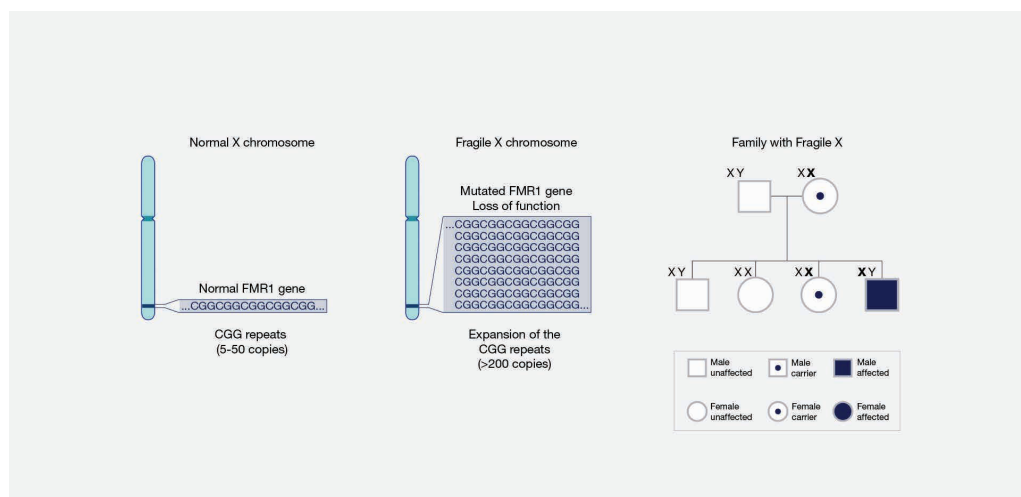
Do sada je opisan veliki broj malformacionih sindroma za koje još uvek nije poznat uzrok. Sigurno je da će se za neke od njih ispostaviti da su posledica mikrodelecija i mikroduplikacija.

SINDROM LOMLJIVOG (FRAGILNOG) X (Martin-Bellov sindrom)

Ovo stanje, koje se osim hromozomske anomalije može smatrati i poremećajem jednog gena je prvi poremećaj u kome je uočena *dinamička mutacija*.

Martin i Bell su još 1940. god klinički opisali ovo stanje, ali je tek 1991. god otkriven molekularni defekt koji se nalazi u osnovi ovog stanja (Slika 53).

Ovaj sindrom pogađa 1:5000 živorođenih muškaraca.



Slika 53. Normalan i fragilni X hromozom. Ljubaznošću: National Genome Research Institute (genome.gov)

Kliničke karakteristike

Stariji dečaci i odrasli muškarci imaju prepoznatljiv izgled lica sa visokim čelom, velikim ušima, izduženim licem i izraženom vilicom. Teškoće u učenju su umerene do teške, a kod mnogih se uočavaju autistične osobine i/ili hiperaktivno ponašanje. Dok govore često zastajkuju i ponavljaju se.

Kod žena nosilaca ovog poremećaja na licu mogu da se uoče neke od karakterističnih odlika sindroma, dok kod 50% žena sa potpunom mutacijom postoje blage do umerene teškoće u učenju.

Fragilni hromozom X

Ovaj sindrom dobio je ime zbog izgleda hromozoma X na kome se vidi „fragilno“ mesto blizu telomere na dugom kraku, u regionu Xq27.3. Takozvano *fragilno mesto* ne prima boju i obično zahvata obe hromatide u tački u kojoj je hromozom sklon prekidu.

Za detekciju fragilnih mesta kod ovog stanja potrebno je koristiti posebne tehnike za kultivaciju hromozoma kada se isključuju folat i timidin što dovodi do vidljivosti fragilnog mesta u oko 50% ćelija ispitanika.

Dokazivanje fragilnog mesta kod žena nosilaca je mnogo teže i Citogenetičke metode nisu dovoljno precizne u ovom slučaju jer negativan citogenetički nalaz ne isključuje nosioca – za njihovu detekciju potrebna je osetljivija metoda.

Molekularni defekt

Pri genskom mapiranju je utvrđeno da se na lokusu fragilnog X, mesto A poznat kao FRAXA ova mutacija sastoji u povećanju dužine regiona u 5' UTR regionu FMR-1 (engl. Untranslated region = regionu koji se ne prevodi)(Tabela 8). Ovaj region sadrži dugačak niz trinukleotidnih ponovaka CGG. DNK normalne osobe sadrži između 10 i 50 kopija ovog tripleta, koje se nasleđuju na stabilan način.

Međutim, već malo povećanje broja ponovaka na 59-200 dovodi do nestabilnosti repetitivne sekvence. Ovo stanje se naziva *premutacija*, a aleli od 51-58 ponovaka se nazivaju *intermedijerni aleli*.

Muškarac koji nosi premutaciju naziva se *normalni muški prenosilac* iako je otkriveno da premutacija nosi povišen rizik od nastanka neurološkog poremećaja sa kasnim početkom bolesti, poznatog pod nazivom *Fragilno X tremor/ataksijski sindrom*.

Sve ćerke ovog oca će naslediti premutaciju i inteligencija će im biti normalna. Međutim, postoji veliki rizik da će se kod njih, *tokom mejoze* povećati dužina ponovaka. Ukoliko se u tom procesu dostigne kritična dužina ponovaka *iznad 200 CGG tripleta* doći će do razvoja pune mutacije, a sinovi koji je naslede će oboleti (ovaj proces se naziva *ekspanzija trinukleotidnih ponovaka*).

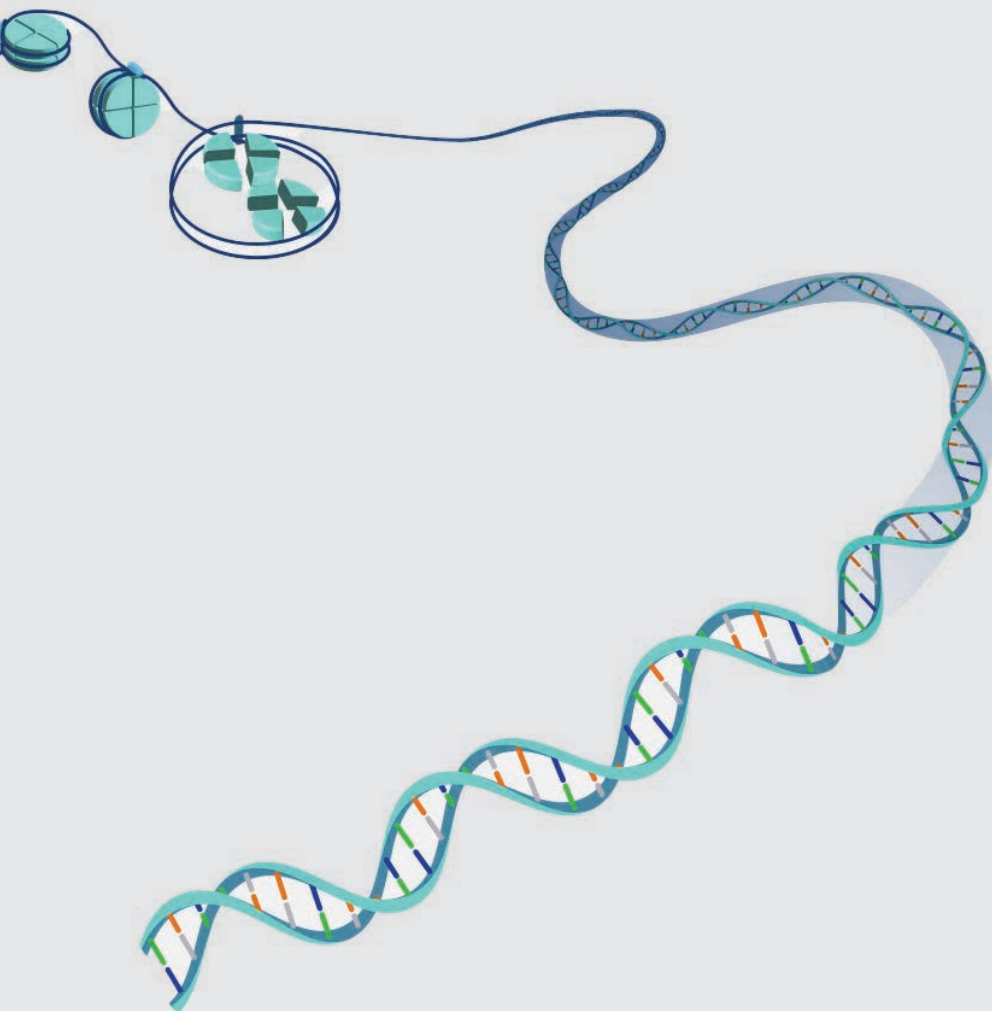
Puna mutacija je nestabilna ne samo tokom mejoze kod žene, već i pri mitotskoj deobi somatskih ćelija. Na molekularnom nivou puna mutacija dovodi do supresije transkripcije hipermetilacijom FMR-1 gena što dovodi do karakteristične kliničke slike.

Gen FMR-1 sastoji se od 17 egzona i kodira citoplazmatski protein koji je ključan za razvoj i funkcionisanje cerebralnih neurona.

Drugo fragilno mesto (mesto E), koje se nalazi u neposrednoj blizini FRAXA, na Xq28 naziva se FRAXE. Mutacija u FRAXE lokusu takođe podrazumeva povećanja broja CGG ponovaka, ali njihova učestalost iznosi manje od četvrtine učestalosti FRAXA (Tabela 8). Muškarci sa ovakvim nalazom pokazuju iste ili blaže simptome (teškoće u učenju) u poređenju sa FRAXA.

Poznato je i FRAXF fragilno mesto (mesto F) za koje za sada nema podataka da izaziva kliničke efekte.





Poglavlje 10

NASLEĐIVANJE PO MENDELOVOM TIPU U HUMANOJ POPULACIJI

Do sada je utvrđeno više od 10.000 monogenских naslednih karakteristika i poremećaja. Većina patoloških stanja iz ove grupe viđa se veoma retko, jer oboljenja izazvana poremećajem jednog gena zahvataju 1-2% populacije. Utvrđivanje mutacija koje su njihova osnova, kao i izolacija proteinskih produkata u ovim poremećajima predstavlja najznačajnije naučno dostignuće u poslednjih nekoliko decenija.

Genetička dijagnoza

Nekoliko faktora utiče na otežano uspostavljanje genetičke dijagnoze. Mnoga oboljenja Mendelovog tipa su heterogena, a mogu imati i slične manifestacije usled potpuno različitih genetičkih uzroka. Čak i ako se uspostavi precizna dijagnoza na osnovu porodičnog rodoslova, mehanizam delovanja ne mora biti odmah poznat.

Dodatnu poteškoću predstavlja *varijabilna ekspresivnost* (ozbiljnost bolesti) i *nepotpuna penetrantnost* (nesposobnost mutiranog gena da izazove mutantni fenotip).

Deo naslednih oboljenja se ne manifestuje pre određenog doba, a vreme kada se bolest ispoljava je takođe varijabilno i zavisi od tipa oboljenja. Sve ovo značajno ometa otkrivanje obrasca nasleđivanja.

Takođe, moguć je nastanak i *de novo* mutacija koje mogu biti prisutne u porodici sporadično i nestati ili biti prenete dalje na potomstvo.

Rizik oboljevanja

Kod AD oboljenja rizik za svako dete zahvaćenog roditelja iznosi 1:2 (50%), ukoliko je poremećaj *visoko penetrantan*. Međutim, mnoga AD oboljenja imaju *varijabilnu penetrantnost* i *doba pojavljivanja bolesti* što utiče na izračunavanje rizika (npr. kod Huntigtonove bolesti). Ovakve uslovne informacije o bolesti mogu se kombinovati sa podacima iz rodoslova da bi se preciznije izračunao rizik.

Kod AR oboljenja verovatnoća za dobijanje homozigotnog deteta kada su oba roditelja nosioci iznosi 25%. Zdrava deca roditelja nosilaca imaju 67% rizik da budu nosioci (a ne 75%, jer se isključuje prisustvo homozigotnosti kod zdravih prenosilaca).

Verovatnoća da zdrav prenosilac dobije dete sa AR oboljenjem zavisi od frekvencije datog gena u opštoj populaciji.

Normalne varijante

(osobine ili karakteristike koje ne dovode do bolesti)

Po definiciji mutacije su varijante koje su u populaciji zastupljene sa frekvencijom <1%, dok su polimorfizmi varijante koje se u populaciji javljaju pri frekvenciji >1%

Razlika između mutantnog alela gena koji izaziva bolest i tzv. *normalne varijante* nije uvek jasna, a način ispoljavanja simptoma bolesti kod pojedinca je rezultat kombinovanog uticaja drugih genetičkih faktora ili faktora sredine.

Mnoge osobine koje ne dovode do bolesti nasleđuju se po Mendelovom tipu. To su tzv. normalne varijante koje pokazuju obrazac nasleđivanja po Mendelu (Tabela 15). Često se dešava da tzv. normalne varijante postanu medicinski značajne – kao npr. sposobnost rezistencije na HIV infekciju.

Normalna varijanta	Tip nasleđivanja	Frekvencija alela u populaciji
ABO krvne grupe	A i B se nasleđuju kodominantno. O je recesivna u odnosu na ostale.	60% (O), 30% (A) i 10% (B)
Dizigotnost blizanaca (kod majke)	Autozomno dominantno sa niskom penetrantnošću	4-30%
Rezistencija na HIV infekciju	Autozomno recesivno	5-13% (kod belaca)
Hiperbilirubinemija (Gilbertov sindrom)	Autozomno dominantno	5%

Tabela 15. Poznate normalne varijante koje se nasleđuju po Mendelovom tipu

Oboljenja

(osobine ili karakteristike koje dovode do bolesti)

Spisak svih humanih oboljenja koja se nasleđuju po Mendelovom tipu može se pogledati u bazi OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) koja obuhvata preko 4000 oboljenja.

Neka od najčešćih oboljenja koja su karakteristična za određene etničke grupe prikazana su u Tabeli 16. Ostale prikazane frekvencije, za koje nije data etnička pripadnost, mogu značajno da variraju.

Oboljenje	Frekvencija na 100.000 rođenih	Genski produkt
Autozomno – dominantno		
Familijalna hiperholesterolemija	200	Lipoproteinski receptor niske gustine
Huntington-ova bolest	50	Hantington
Ahondroplazija	2	Receptor za faktor rasta fibroblasta
Autozomno – recesivno		
β - Talasemija	400 (u nekim oblastima Mediterana)	β - globin
Hemohromatoza	250	Glavni kompleks tkivne podudarnosti klase I, uključen u metabolizam gvožđa
Bolest srpastih ćelija	40 (u crnačkoj populaciji)	β - globin
Tay – Sachs bolest	30 (kod Ashkenazi Jevreja)	Heksozo-aminidaza A
X – vezano		
Sindrom fragilnog X	40*	Protein koji se vezuje za RNK
Duchenne-ova mišićna distrofija	30	Distrofin
Hemofilija A	10	Faktor koagulacije VIII

Tabela 16. Najčešća oboljenja koja se nasleđuju po Mendelovom tipu

* Na 100.000 rođene muške dece

Iako su ovde prikazane tzv. *frekvencije po rođenju* važno je napomenuti da su u nekim slučajevima ove vrednosti značajno smanjene usled dobrih državnih programa, naprednih prenatalnih skrininga i napredne prenatalne dijagnostike.

Primeri uspešnog smanjenja frekvencija genetičkih bolesti su Tay-Sachs-ova bolest u Jevrejskoj populaciji u Izraelu i β -talasemija u nekim regionima Mediterana.

MONOGENSKI POREMEĆAJI

Opisaćemo Huntington-ovu bolest, Duchenne-ovu mišićnu distrofiju i Hemofiliju A i B.

Huntington-ova bolest

(Slika 44)

Ova bolest dobila je naziv po dr George Huntington-u koji je 1872. god. opisao veliki broj ovih slučajeva u Severnoj Americi čime je skrenuta pažnja na ovu bolest kao na jednu od najtežih naslednih bolesti.

Bolest karakteriše sporo, progresivno i selektivno izumiranje ćelija centralnog nervnog sistema i do danas ne postoji ni jedan efikasan medicinski postupak ili lek za ovo stanje.

Prevalenca je 1:10000, ali može biti i niža (sa više zahvaćenih osoba) u nekim regionima sveta (npr. Tasmanija i predeo oko jezera Makaibo u Venecueli).

Huntingtonova bolest se javlja u srednjem ili poznom životnom dobu, ali može započeti i u mladosti. Ovakvi juvenilni oblici su retki i imaju različite kliničke karakteristike.

Kliničke karakteristike

Poremećaj pokreta se razvija sporo i praćen je sporim, podmlim razvojem poremećaja intelektualnih funkcija, razvojem psihičkih poremećaja i demencije. Bolest najčešće počinje oko 40-te godine i traje oko 15 godina. *Horea* je najčešća od svih hereditarnih oblika poremećaja pokreta i manifestuje se diskretnim, nevoljnim pokretima grimasa lica, poigravanje mišića lica i udova, savijanjem ruku i prekrštanjem nogu. Kako bolest napreduje izraženija je nestabilnost pri hodu i nerazumljiv govor.

Juvenilna Huntington-ova bolest

U slučaju juvenilnog oblika ove bolesti, simptomi se javljaju pre 20-te godine. Ovi pacijenti čine oko 10% svih obolelih. Umesto horee prisutna je ukočenost mišića, usporenost i nespretnost. Bolest nakon otkrivanja traje 10-15 godina i praćena je teškom demencijom i epileptičnim napadima.

Genetika bolesti

Bolest se nasleđuje autozomalno dominantno (Slika 45), počinje u različitoj životnoj dobi, pokazuje gotovo potpunu penetrantnost i ima vrlo nisku stopu mutacija.

Pored toga primećeno je da bolest pokazuje fenomen anticipacije –u narednim generacijama počinje u sve ranijem životnom dobu što je naročito izraženo ukoliko je prenosilac muškarac.

Gen za ovu bolest otkriven je 1983. godine, na kratkom kraku hromozoma 4 (4p16.3). Otkriveno je da se bolest kod homozigota ne ispoljava u većoj meri nego kod heterozigota što je suprotno od većine ostalih autozomno dominantnih poremećaja. U 1993. otkriveno je da ovaj gen sadrži visokopolimorfni niz CAG poliglutaminskih ponovaka lociranih u 5' regionu. iRNK kodira protein veličine 350 KDa poznat kao *huntingtin* ili *IT15*. Ovaj protein ekspimiran je u velikom broju različitih ćelija centralnog nervnog sistema, kao i u drugim tkivima. Pretpostavlja se da između ostalog učestvuje i u apoptozi.

Mutacije kod Huntington-ove bolesti

Svi oboleli od ove bolesti imaju *ekspanziju CAG poliglutaminskih ponovaka* koji su locirani u 5' regionu *HD gena*. Na osnovu dužine ponovaka, od strane Američkog Koledža za medicinsku genetiku i Američkog udruženja za genetiku čoveka izvršena je podela alela za HD gen:

Normalni aleli

Aleli koji sadrže <26 CAG ponovaka nisu povezani sa bolešću i stabilni su u mejozi.

Mutabilni aleli

Aleli sa 27-35 ponovaka ne dovode do bolesti, ali u mejozi mogu biti nestabilni tako da se broj ponovaka povećava ili smanjuje. Ovi mutabilni aleli predstavljaju rezervoar novih mutacija. Kod pacijenata koji obole usled novonastale mutacije najčešće se utvrdi da je otac nosilac mutabilnog alela.

Aleli smanjene penetrantnosti

Kod nosilaca alela koji imaju 36-39 CAG ponovaka bolest počinje u poznom životnom dobu ili se uopšte ne ispolji tj. mutacija je nepenetrantna (!).

Aleli koji obavezno dovode do bolesti

Aleli *HD gena* koji sadrže >40 CAG ponovaka su bez izuzetka udruženi sa bolešću iako ponekad simptomi ne moraju da se jave sve do sedme ili osme decenije života.

Dužina ponovaka i vreme ispoljavanja bolesti su obrnuto proporcionalni. Tako kod 40 tripleta bolest obično započinje oko 57 godine života, kod 45 tripleta u 37. godini, a kod 50 tripleta u 26. godini.

Broj ponovaka kod većine obolelih kreće se od 36-50, dok je kod juvenilnog oblika taj broj >55.

Uticaj pola roditelja na prenošenje bolesti

Poznato je da se ova bolest nasleđuje autozomno dominantno i ukoliko je osoba heterozigot rizik po potomke iznosi 50% nezavisno od toga da li bolest prenosi otac ili majka. Međutim, nestabilnost u mejozi je mnogo veća *tokom spermatogeneze* nego tokom *oogeneze*, ali još uvek nije poznato zbog čega. Kao posledica ovoga bolest se iz generacije u generaciju pojavljuje sve ranije, ukoliko se mutantni alel nasleđuje od oca.

Mladi pacijenti sa teškim oblikom Huntingtonove bolesti gotovo uvek nasleđuju mutantni alel od oca, koji je imao blaži oblik bolesti. Jedno od mogućih objašnjenja je da ekspanzija ponovaka nastaje usled proklizavanja DNK polimeraze, jer se na taj način jednostavno održava korektan broj mitoza tokom gametogeneze.

U spermatogenezi se dešava mnogo veći broj mitotičkih deoba nego tokom oogeneze.

Drugo objašnjenje zasniva se na činjenici da je protein huntingtin eksprimiran u oocitama pa je moguće da se oocyte sa ekspanzijom eliminišu apoptozom (pre začeća).

Duchenne-ova mišićna distrofija

Duchenne-ova mišićna distrofija (DMD) je najčešći i najteži oblik mišićne distrofije. Ime je dobila po francuskom neurologu Guillaume Duchenne-u koji je 1861. god opisao ovo stanje.

Slično stanje, ali sa značajno blažim simptomima poznato kao Becker-ova mišićna distrofija (BMD) izazvano je mutacijom istog gena.

Incidenca DMD je 1:3.500 muškaraca, a BMD 1:20.000 muškaraca. Za oba poremećaja još uvek ne postoje efikasni tretmani.

Kliničke karakteristike

Muškarci sa DMD obično oboljevaju između treće i pete godine. Mišićna slabost sporo progredira i uzrok je motoričke nestabilnosti deteta. Dete ne može brzo da trči, a pri podizanju sa poda mora da se oslanja na potkolenice i butine (Gower-ov znak).

Većina obolelih dečaka mora da koristi invalidska kolica pre 11. godine zbog izrazite slabosti proksimalnih (prednjih) mišića nogu. Kasnije dolazi do lumbalne lordoze, skolioze (krivljenje kičme), problema sa zglobovima i kardiorespiratorne insuficijencije (otežanog rada srca i pluća) koje dovode do smrti pre punoletstva.

DMD se naziva još i *pseudohipertrofična mišićna distrofija* zbog uvećanih listova pacijenata, ali to je izazvano zamenom mišićnih vlakana fibroznom i masnim tkivom.

Manji broj pacijenata sa dokazanim mutacijama DMD/BMD gena ne pokazuje jasne simptome bolesti čak ni u petoj ili šestoj deceniji života.

Genetika

I DMD i BMD nasleđuju se recesivno, vezano za X hromozom. Muškarci sa DMD nikada nemaju potomstvo i genetičko prenošenje je jednako nuli. Učestalost mutacija za DMD iznosi 1:10.000 što predstavlja jednu od najviših stopa mutacije kod ljudi (*de novo* mutacije).

Izolacija gena za DMD

Inicijalni podatak koji je ukazao na poziciju DMD lokusa bili su slučajevi nekoliko žena koje su obolele od DMD, a kod kojih je nađena balansirana translokacija između hromozoma X i autozoma sa tačkom prekida na Xp21. Kod ovih žena selekcija eliminiše ćelije u kojima je inaktiviran derivat (izmenjeni) hromozom X zbog sprečavanja inaktivacije autozomnog segmenta, a preživljavaju ćelije u kojima je inaktivisan normalni hromozom X. Kao rezultat toga u najvećem broju ćelija aktivni su izmenjeni X hromozom i autozom (balansirana translokacija) i ukoliko je u tom prekidu došlo do oštećenja važnog gena (kao što je gen za distrofin) žena će oboleti od ove bolesti.

Utvrđeno je da DMD gen, koji je najveći gen detektovan kod ljudi, kodira protein distrofin. Ovaj gen sastoji se od 2,3 Mb genomske DNK, dok njegov prepis nakon obrade daje zrelu iRNK koja ima samo 14 Kb. Gen sadrži 79 egzona i transkribuje se ne samo u mišićima već i u mozgu (čime se objašnjavaju problemi u učenju pacijenata).

Izuzetna veličina ovog gena je najverovatniji uzrok visoke učestalosti njegovih mutacija, kao i velikog broja slučajeva translokacija između X hromozoma i autozoma kod žena.

Mutacija gena za distrofin

U dve trećine slučajeva DMD nastaje zbog delecije celog ili dela gena i oni se razlikuju po veličini delecija i mestu nastanka. Delecije nastaju *isključivo u mejozi kod majke*, najverovatnije usled *nejednakog krosing-overa* (koji može dovesti do delecija ili duplikacija). Kod manjeg broja pacijenata nađene su parcijalne duplikacije gena.

Veličina delecije nije u korelaciji sa težinom bolesti, ali delecija u DMD genu obično pomera translacioni okvir čitanja. Suprotno tome, delecije koje se viđaju kod muškaraca sa BMD obično ne menjaju okvir čitanja, pa je aminokiselinski niz u proteinskom produktu ovog gena nizvodno od mesta delecije normalan. To verovatno objašnjava zašto su promene kod BMD relativno blage.

Mutacije kod jedne trećine obolelih od DMD obuhvataju formiranje STOP kodona, izmenjene signale obrade (splajsovanja) i mutacije promotora. Većina tačkastih mutacija kod DMD uzrokuje rani prekid translacije što za posledicu ima stvaranje manje količine proteinskog produkta ili izostanak njegove sinteze. Nasuprot delecijama, tačkaste mutacije u genu za distrofin obično nastaju *u mejozi oca*, verovatno usled greške prilikom replikacije DNK.

Distrofin

DMD gen kodira protein *distrofin* koji je veličine 427 KDa. Ovaj protein se u telu nalazi ispod ćelijske membrane i povezuje intracelularni *aktin* sa ekstracelularnim *lamininom*.

Kod muškaraca sa DMD nedostatak distrofina dovodi do postepene degeneracije mišićne ćelije. Kod muškaraca sa BMD distrofin pokazuje više kvalitativne nego kvantitativne abnormalnosti.

Distrofin se preko svog C-terminalnog domena vezuje za glikoproteinski kompleks u membrane mišićnog vlakna. Taj glikoproteinski kompleks se sastoji od nekoliko subjedinica čije abnormalnosti izazivaju druge, ređe mišićne poremećaje uključujući i nekoliko različitih tipova *autozomno-recesivne urođene mišićne distrofije*.

Hemofilija

(Slika 47)

Postoje dva oblika hemofilije: hemofilija A i hemofilija B. Hemofilija A se još naziva i klasična hemofilija i sa incidencom od 1:5000 muškaraca predstavlja najčešći, težak, nasledni poremećaj koagulacije.

Izazvana je deficitom faktora koagulacije VIII, koji sa faktorom koagulacije IX učestvuje u prevođenju protrombina u trombin. Trombin zatim katalizuje nastanak fibrina (od fibrinogena), nakon čega se obrazuje strukturna mreža krvnog ugruška koja dovodi do normalnog zgrušavanja krvi.

Hemofilija se spominje još u Talmudu, a Jevreji su znali za ovo oboljenje pretežno muške dece još pre 2000 godina. U poznatim slučajevima hemofilije u porodici sinovi majki čija sestra je već imala obolelog sina bili su oslobođena obrezivanja (zbog teškog zaustavljanja krvarenja).

Kraljica Viktorija je bila prenosilac hemofilije i ovaj poremećaj je prenela na sina Leopolda Vojvodu od Albanija, a preko svoje dve ćerke (prenosilaca) i na većinu kraljevskih porodica u Evropi.

Hemofilija B zahvata približno 1:40.000 muškaraca, a izazvana je deficitom faktora koagulacije IX. Poznata je i pod imenom Christmas-ova bolest.

Kliničke karakteristike

Kliničke karakteristike slične su za oba oblika hemofilije i variraju od blagog krvarenja posle veće trauma ili hirurške intervencije do spontanog krvarenja u mišiće i zglobove. Jačina krvarenja odgovara nivou smanjenja aktivnosti faktora koagulacije VIII i IX.

Niska aktivnost ovih faktora na nivou od 1% obično je udružena sa teškim krvarenjem već na rođenju. Krvarenje u zglobove izaziva jak bol i otok, a ukoliko se ponavlja izaziva progresivnu artropatiju sa teškim invaliditetom. Bolest svih članova jedne porodice jednake je težine.

Genetika

Oba oblika hemofilije nasleđuju se *recesivno, vezano za X hromozom* (Slika 48). Lokusi su međusobno bliski i nalaze se na distalnom kraju dugog kraka X hromozoma (Xq).

Hemofilija A

Gen za faktor koagulacije VIII ima 186 Kb i 26 egzona i daje zrelu iRNK od 9 Kb. U oko 5% slučajeva delecije dovode do potpunog odsustva ekspresije faktora VIII. Pored delecija opisani su i slučajevi mutacija koje pomeraju okvir čitanja, besmislenih mutacija i mutacija pogrešnog smisla, insercije i tzv. flip inverzije.

Flip inverzije su prvi put opisane 1993. godine upravo kod hemofilije A i one su odgovorne za polovinu svih teških oblika hemofilije A tj. onih u kojima je aktivnost faktora koagulacije <1%. Flip inverzije su izazvane rekombinacijama malog A gena koji se nalazi u intronu 22 gena za faktor VIII i drugih gena koji se nalaze uzvodno, blizu telomere. Posledica je poremećaj gena za faktor VIII i vezano sa tim njegova veoma niska aktivnost.

Novija istraživanja su pokazala da kao i kod Duchenne-ove distrofije *tačkaste mutacije* obično nastaju u *muškim germinativnim ćelijama*, dok *delecije* nastaju prvenstveno kod žena verovatno kao posledica *nejednakog krosing-overa*.

Flip inverzne mutacije deset puta su učestalije u muškim nego u ženskim germinativnim ćelijama verovatno zato što dugi krak X hromozoma nema homologi par u mejozi kod muškaraca pa je mnogo veća verovatnoća nastanka intra-hromozomskih rekombinacija putem stvaranja petlje u distalnom delu (na kraju) njegovog dugog kraka.

Pošto kod žena prenosilaca hemofilije A prosečna koncentracija faktora koagualcije VIII iznosi polovinu normalne, značajan procenat ovih prenosilaca ima predispoziciju za sklonost ka krvarenju.

Porodice u kojima se javlja težak oblik hemofilije A zahtevaju prenatalnu dijagnostiku, za svako dete.

Hemofilija B

Gen koji kodira faktor koagulacije IX sadrži 39 Kb i 8 egzona. U ovom genu pronađeno je više od 800 tačkastih mutacija, delecija i insercija (koje su zavedene u internacionalnim bazama).

Analizom samo 2,2 Kb u genu moguće je otkriti mutacije kod 96% pacijenata sa hemofilijom B.

Redak oblik hemofilije poznat kao *hemofilija B Layden* nastaje usled *mutacija u promotorskom regionu* i pokazuje različit stepen ekspresije tokom života pacijenta. Bolest je u detinjstvu veoma teška - tada su vrednosti faktora IX niže od 1% u odnosu na normalan nivo. Nakon puberteta nivo faktora IX raste i dostiže 50%, kada bolest postaje asimptomatska.

Literatura

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., et al., 2014. *Molecular biology of the cell*, 6th ed. Garland, London.
- Allyse, M., et al., 2015. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health* 7, 113–126.
- Bates, G., Harper, P.S., Jones, L., 2002. *Huntington's disease*, third ed. Oxford University Press, Oxford.
- Bateson, W., Saunders, E.R., 1902. Experimental studies in the physiology of heredity, pp 132–134. Royal Society Reports to the Evolution Committee, 1902.
- Bennet, R.L., Steinhaus, K.A., Uhrich, S.B., et al., 1995. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. *Am. J. Hum. Genet.* 56, 745–752.
- Emery, A.E.H., 2002. The muscular dystrophies. *Lancet* 359, 687–695.
- Emery, A.E.H., Emery, M.L.H., 2011. *The History of a Genetic Disease: Duchenne Muscular Dystrophy or Meryon's Disease*, second ed. Oxford University Press, Oxford.
- Emery, A.E.H., Muntoni, F., 2003. *Duchenne muscular dystrophy*, third ed. Oxford University Press, Oxford.
- Evans, M., 2006. *Prenatal diagnosis*. McGraw-Hill Professional. Odibo, A., Krantz, D., 2010. Prenatal screening and diagnosis, an issue of clinics in laboratory medicine. Saunders.
- Gardner, R.J.M., Sutherland, G.R., 1996. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*, second ed. Oxford University Press, Oxford.
- Gardner, R.J.M., Sutherland, G.R., Shaffer, L.G., 2013. *Cytogenetic abnormalities and genetic counselling*, 4th ed. Oxford Medicine.
- Garrod, A.E., 1902. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* ii, 1916–1920.
- Gersen, S.L., Keagle, M.B. (Eds.), 2013. *The principles of clinical cytogenetics*, 3rd ed. Humana Press, Totowa, NJ.
- Hall, J.G., 1988. Somatic mosaicism: observations related to clinical genetics. *Am. J. Hum. Genet.* 43, 355–363.
- Hall, J.G., 1990. Genomic imprinting: review and relevance to human diseases. *Am. J. Hum. Genet.* 46, 857–873.
- Harper, P.S., 2009. *Myotonic Dystrophy (The Facts)*, second ed. Oxford University Press, Oxford.
- Heinig, R.M., 2000. *The monk in the garden: the lost and found genius of Gregor Mendel*. Houghton Mifflin, London.
- Helleday, T., Eshtad, S., Nik-Zainal, S., 2014. Mechanisms underlying mutational signatures in human cancers. *Nat. Rev. Genet.* 15, 585–598.
- Hughes, I.A., 2008. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 22, 119–134.

- Jacobs, P.A., Browne, C., Gregson, N., et al., 1992. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J. Med. Genet.* 29, 103–108.
- Kennedy, M.A., 2005 Mendelian genetic disorders. *Encyclopedia of Life Sciences*. John Wiley and Sons, Ltd. (www.els.net)
- Lewin, B., 2014. *Genes XI*, 11th ed. Oxford University Press, Oxford.
- Lyon, M.F., 1961. Gene action in the X chromosome of the mouse (*Mus musculus* L). *Nature* 190, 372–373.
- Orel, V., 1995. Gregor Mendel: the first geneticist. Oxford University Press, Oxford.
- Pereira, E., Soria, J. (Eds.), 2010. *Handbook of prenatal diagnosis. Methods, issues and health impacts*. Nova Science Publishers Inc.
- Ratcliffe, S., 1999. Long term outcome of children of sex chromosome abnormalities. *Arch. Dis. Child.* 80, 192–195.
- Reik, W., Surami, A. (Eds.), 1997. *Genomic imprinting (frontiers in molecular biology)*. IRL Press, London.
- Schäffer, A.A., 2013. Digenic inheritance in medical genetics. *J. Med. Genet.* 50, 641–652.
- Shaffer, L.G., McGowan-Jordan, J., Schmid, M. (Eds.), 2013. *An international system for human cytogenetic nomenclature*. Karger, Basel.
- Speicher, M.R., Carter, N.P., 2006. The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet* 6, 782–792.
- Strachan, T., Read, A.P., 2010. *Human molecular genetics*, 4th ed. Garland Science, London.
- Tickle, C., 2003. *Patterning in vertebrate development*. Oxford University Press, Oxford.
- Tjio, J.H., Levan, A., 1956. The chromosome number of man. *Hereditas* 42, 1–6.
- Turnpenny, P., Ellard, S., 2009. *Emerijevi osnovi medicinske genetike*, 13. izdanje, Data Status, Beograd.
- Turnpenny, P., Ellard, S., 2017. *Elements of Medical Genetics*, 15th Edition, Elsevier.
- Turnpenny, P., Ellard, S., 2007. *Elements of Medical Genetics*, 13th Edition, Churchill Livingstone, Elsevier.
- Watson, J.D., Crick, F.H.C., 1953. Molecular structure of nucleic acids—a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171, 737–738.
- Zergollern, Lj., 1987. *Medicinska genetika*. Školska knjiga, Zagreb.

Elektronski izvori:

- <https://openstax.org/details/books/biology-2e>
- <https://www.genome.gov>
- <http://www.hgmd.org>

Biografija



Dragana Četojević-Simin

Dragana Četojević-Simin je završila osnovne akademske studije biologije, posleđiplomske studije mikrobiologije, doktorat u oblasti ćelijske biologije (Prirodno-matematički fakultet) i trogodišnju specijalizaciju iz medicinske genetike (Medicinski fakultet) na Univerzitetu u Novom Sadu. Tokom studija više puta je nagrađivana za postignut uspeh i izuzetne rezultate. Posleđiplomske studije je upisala iz budžeta kao najbolje rangiran kandidat.

Radila je u Pasterovom zavodu u Novom Sadu u okviru nacionalnog programa Ministarstva obrazovanja za nadarene studente. Prema odluci Ministarstva zdravlja kao izuzetan student zaposlena je na neodređeno u Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Od 2021. zaposlena je na Univerzitetu Singidunum.

Dragana Četojević-Simin stekla je zvanje naučni savetnik (biotehničke nauke) u januaru 2016, a zvanje redovni profesor (biologija) u martu 2021. god. na Univerzitetu Singidunum. Objavila je 64 rada u međunarodnim naučnim časopisima, sa 1635 citata i Hirsh-ovim indeksom $h=21$. Oblast njenog istraživanja je bioaktivnost prirodnih proizvoda, sintetskih jedinjenja i ksenobiotika.

Dragana Četojević-Simin je urednik u vrhunskom međunarodnom časopisu *Frontiers in Pharmacology* (2021-danas, IF 5,81), bila je glavni urednik nacionalnog časopisa *Archive of Oncology* (2017-2022), koordinator evropskog projekta (iPAAC Joint Action, 3rd EU Health Programme, 2018-2021), rukovodilac i učesnik većeg broja međunarodnih i nacionalnih projekata (2004-2019), recenzent međunarodnih (COST, EU) i nacionalnih projekata (OTKA, Mađarska) i rezenzent u međunarodnim i nacionalnim naučnim časopisima. Bila je mentor i član komisija za ocenu i odbranu doktorskih disertacija većeg broja studenata Prirodno-matematičkog, Medicinskog i Tehnološkog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61:575(075.8)

ЧЕТОЈЕВИЋ-Симин, Драгана, 1970-

Humana genetika / Dragana Četojević - Simin. - 1. izd. - Beograd :
Univerzitet Singidunum, 2022 (Beograd : Caligraph). - 148 str. : ilustr. ;
24 cm

Autorkina slika. - Tiraž 500. - Biografija: str. 148. - Bibliografija: str.
146-147.

ISBN 978-86-7912-781-5

а) Хумана генетика

COBISS.SR-ID 73249545

© 2022

Sva prava zadržana. Nijedan deo ove publikacije ne može biti reprodukovан u bilo kom vidu i putem bilo kog medija, u delovima ili celini bez prethodne pismene saglasnosti izdavača.



Dragana Četojević-Simin

Humana genetika

Dvadeseti vek je bio obeležen izuzetnim dostignućima u oblasti molekularne biologije. U dvadeset prvom veku, kao posledica primene molekularno-genetičkih metoda ekspanzivan rast doživljava upravo humana genetika koja proučava sve elemente naslednih varijacija kod čoveka. Pored objašnjenja pojava u vezi sa nasleđivanjem, njen zadatak je i da unapredi život i zdravlje ljudi. Primena savremenih genetičkih metoda u medicinskoj dijagnostici omogućila je postavljenje dijagnoze i personalizovanu terapiju za neka od najtežih naslednih i stečenih oboljenja.

“Prvi put imamo udžbenik iz humane genetike urađen na način koji prati savremene tokove naučnog pristupa u ovoj oblasti. Autor jasnim jezikom, uz sistematično izloženu materiju i uspešnim isticanjem najbitnijih činjenica vodi čitaoca kroz obiman, složen i dinamičan sadržaj. Brzina kojom se napreduje u svim naučnim disciplinama neumitno dovodi do promena u tvrdnjama, pravilima ili mehanizmima koji određenu pojavu objašnjavaju, međutim ovaj rukopis je napisan tako da vešto izbegne te zamke, detaljno obradi suštinsko iz oblasti humane genetike i dugo ostane savremen.”