

ПРИРОДНЕ НАУКЕ III

ГЕНЕТИКА

5. предавање

MMXXIV

Проф. др Данијела Петровић

Педагошки факултет - Сомбор
Универзитет у Новом Саду

БИОЛОШКО НАСЛЕЂЕ

- Генетика (лат. *genesis* - порекло) је наука која проучава наслеђивање и променљивост особина код живих организама. Особина овде подразумева било коју анатомску, морфолошку, и физиолошку одлику.
- Механизам наслеђивања, тј. понављања родитељских особина код потомака, као и њихово варирање, је изузетно сложен и налази се под контролом наследних фактора. Особине које ће испољити новонастала јединка зависе од наследних чинилаца које је примила од својих родитеља, као и од фактора спољашње и унутрашње средине под којима се развиће одвија.
- Ови биолошки, **материјални чиниоци наслеђа**, тј. наследни фактори називају се **гени**.
- Сваки ген заузима одређено место - **генски локус** у специфичном хромозому, и суштински, представља распоред нуклеотида у молекулу ДНК. За сваки ген редослед нуклеотида је јединствен и карактеристичан.
- Функција гена се састоји у томе да он може да:
 - се саморепродукује
 - има способност варијабилности (мутације)
 - садржи шифру - код за стварање специфичног полипептидног ланца, који је део организма

- Скуп свих наследних чинилаца тј. гена који су садржани у једном организму назива се **генотип**.
- Стварни изглед организма, односно скуп свих његових особина насталих у интеракцији између наследних фактора и средине назива се **фенотип**.
- Појмове је увео Јохансен 1909.
- И фенотип и генотип се могу посматрати и у ужем смислу, када се под фенотипом подразумева одређена карактеристика (боја очију, облик зрна грашка, итд.) а под генотипом комбинација наследних фактора који детерминишу ту специфичну карактеристику.
- Скуп свих гена који се налазе у сваком појединачном гамету означен је као **геном**. То је у суштини скуп свих наследних фактора који је садржан у једној гарнитурџ хромозома.
- Исти гени могу постојати у различитим варијантама и то називамо **алелизам**. Пар гена који се налази на истом месту тј. **локусу** у хомологом пару хромозома, а детерминише једну исту особину називамо **алелима** тога гена. Ако су оба ова генска алела исте структуре на оба хомолога хромозома означени су као **хомозиготни** (АА, аа); а ако су различити означавамо их као **хетерозиготне** (Аа, аА).

ОСНОВНА ПРАВИЛА НАСЛЕЂИВАЊА

- Грегор Мендел се сматра зачетником класичне генетике.
- Менделовим експериментима на грашку (1856-1864) створене су прве представе о механизму наслеђивања појединих особина код живих бића.
- Мендел је својим радовима оповргао теорију да се наслеђивање врши "мешањем телесних течности" оба родитеља, као и то да је немогуће предвидети какве ће се особине испољити код потомака.
- Мендел је имао идеју да је наслеђивање партикуларно тј. да је оно под контролом одређених наследних партикула, чији интегритет доказује њиховим растављањем у првој генерацији потомака, као и чињеницом да се оне међусобно комбинују по принципу случајности. Одавде су потекла и два основна правила савремене теорије о наслеђивању:
 - 1) **правило сегрегације** (дисјункција карактеристика)
 - 2) **правило слободног комбиновања** (независност карактеристика)



❖ Доминантно-рецесивно наслеђивање

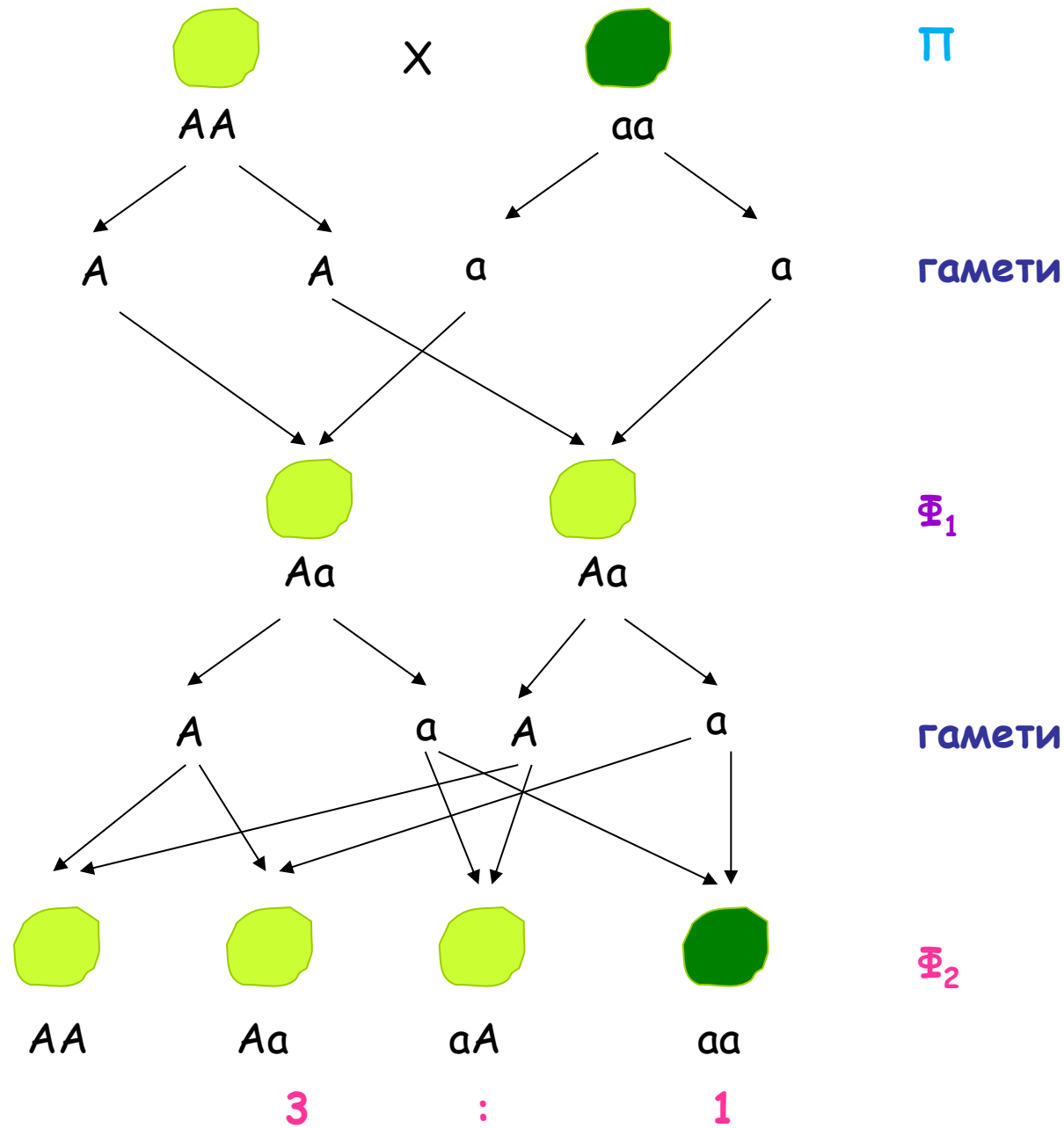
• Монохибридно укрштање

- Мендел је вршио експерименте на баштенском грашку, и при томе је пратио само она својства која се алтернативно испољавају, тј. имају један од само два постојећа вида.
- Анализирао је 34 својства, 22 је међусобно укрштао а 7 (8) је детаљно приказао у својим експериментима. То су: облик семена (округао или наборан), боја котиледона семена (жута или зелена), боја семењаче (сиво-смеђа или бела), облик зреле махуне (набубрела или са изразитим сужењима), боја незреле махуне (зелена или светло жута), боја цвета (бела или љубичаста), положај цвета (аксијалан или терминалан) и висина стабљике (нормалног раста или патуљаста).
- Мендел је укрстио биљку са жутим котиледоном семена са биљком са зеленим котиледоном и означио их као **родитељску** (паренталну) генерацију (**П**). Добијено семе, које је означио као прву **филијалну** (Φ_1) генерацију, је увек имало **жуће** котиледоне. Када је посејао ово семе и касније добио биљке код којих је дозволио самооплодњу, развила се друга Φ_2 генерација, код које је већим делом семе имало жуту боју котиледона, али је било и оних са зеленом бојом. **Жутих** је било око три пута више него зелених (5474 : 1850).

- Седам карактеристика биљке грашка које је Мендел детаљно пратио у својим експериментима.

	Flower Colour	Plant Height	Seed Color	Seed Shape	Pod Colour	Pod Shape	Flower Position
Dominant Trait	 Purple	 Tall	 Yellow	 Round	 Green	 Inflated (full)	 Axial
Recessive Trait	 White	 Short	 Green	 Wrinkled	 Yellow	 Constricted (flat)	 Terminal

Монохбридно укрштање

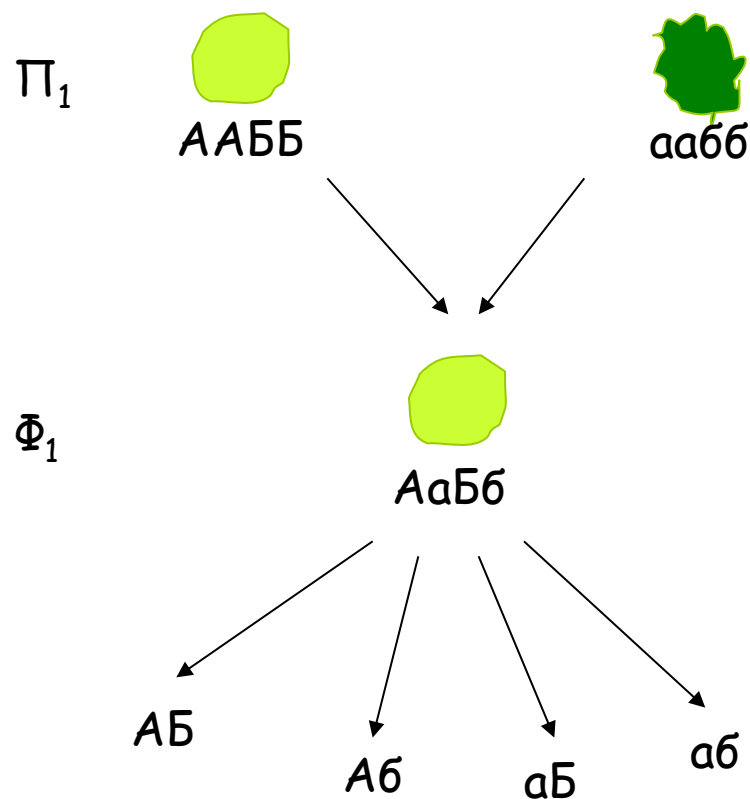


- Мендел је претпоставио да сваку од испитиваних особина контролише одређени наследни фактор, и обележио их са "A" – жуту боју котиледона и са "a" – зелену боју.
- Претпоставио је да се у свакој биљци Φ_1 генерације ови фактори налазе заједно као "Aa" али се само "A" испољава, те га је он назвао **доминантним**. Други фактор "a" није дошао до изражаја у Φ_1 већ је остао скривен, и назвао га је **рецесиван**.
- Даље је поставио хипотезу да ови фактори не губе своју целовитост и да се током формирања Φ_2 они растављају један од другог, а потом слободно комбинују са одговарајућим факторима друге јединке са којом се врши укрштање.

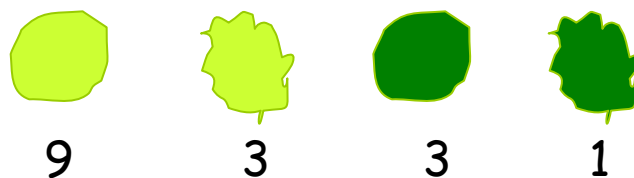
- **Дихибрино укрштање**

- Мендел је истовремено пратио и наслеђивање два (или више) својстава, и у тим случајевима нашао још уверљивије доказе да се наследни фактори растављају и међусобно комбинују по принципу случајности .
- Пратио је облик и боју зрна грашка и укрштао јединке чији су преци увек давали округло семе жуте боје са биљкама насталим из набораног семена зелене боје.
- Из оплођених цветова развила су се семена Φ_1 генерације сва жута и округла али су се у Φ_2 генерацији добила четири различита фенотипа, укључујући и нове комбинације особина .
- Мендел није могао да објасни ове правилности, али данас знамо да је слободно комбиновање наследних фактора резултат комбиновања хромозома при настанку гамета, као и комбиновање самих гамета при стварању зигота.

Дихибридно укрштање



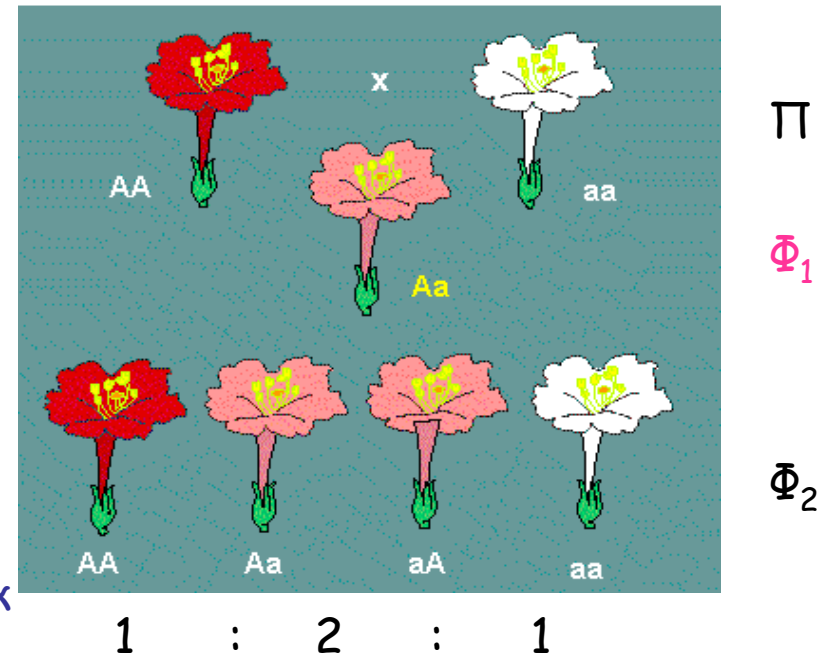
$\begin{matrix} \text{♂} \\ \diagdown \\ \text{♀} \end{matrix}$	AB	Ab	aB	ab
AB	$ABAB$	$ABAb$	$ABaB$	$ABab$
Ab	$AbAB$	$AbAb$	$Ab aB$	$Ab ab$
aB	$aBAB$	$aBAb$	$aBaB$	$aBab$
ab	$abAB$	$abAb$	$abaB$	$abab$



Φ_2

❖ Интермедијарно наслеђивање

- Код овог типа наслеђивања доминантан алел се различито испољава у хомозиготном и хетерозиготном стању.
- Нпр. ако укрстимо биљку ноћурак са црвеним и белим цветовима, у Φ_1 ћемо добити биљку са роза цветовима (пола бела - пола црвена, интермедијарно), док ће у Φ_2 однос боја цветова бити 1:2:1.

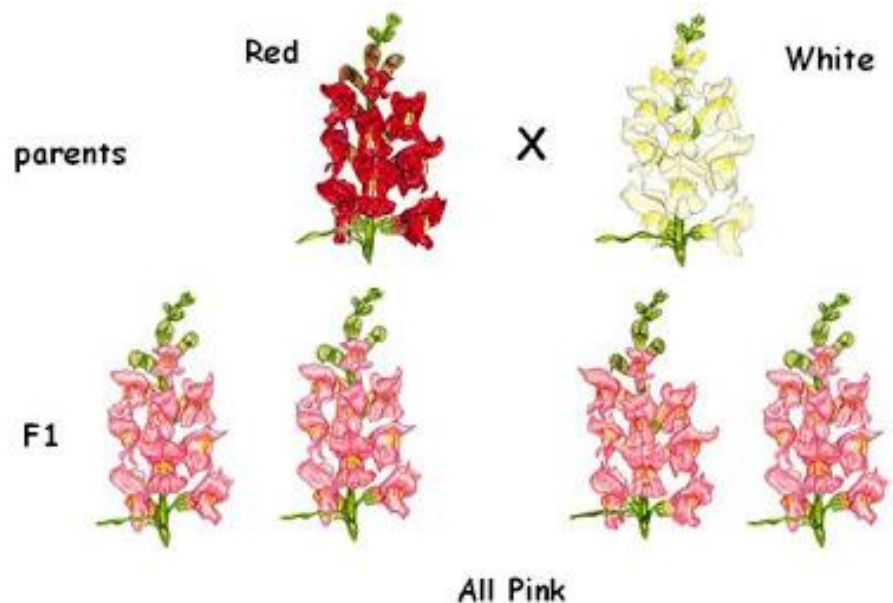
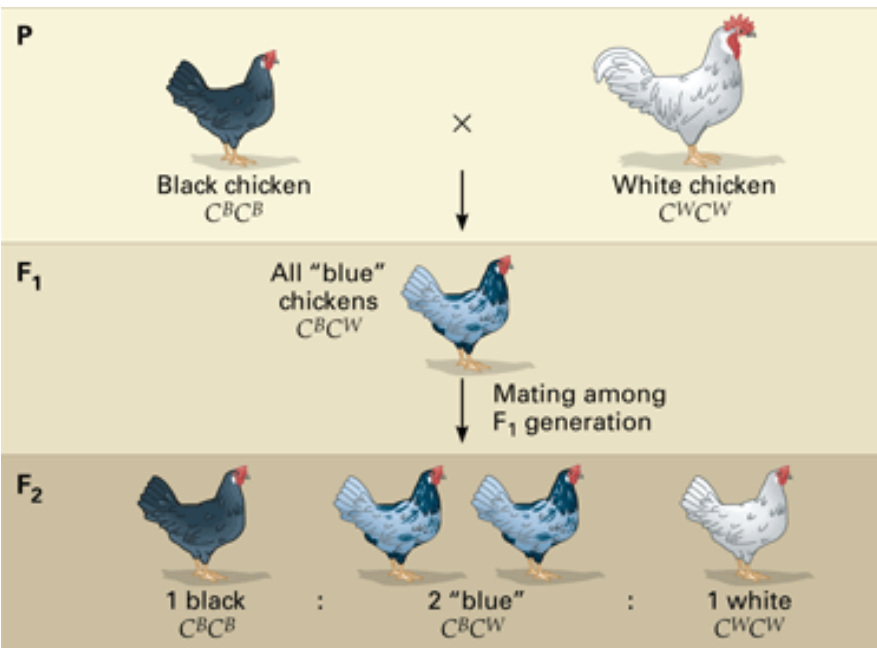


<http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/e08/08a.htm>

❖ Кодоминантно наслеђивање

- Код овог типа наслеђивања оба се доминантна алела потпуно изражавају.
 - Нпр. АБО крвне групе код људи
 - AA, AO; BB, BO; OO; AB
 - A** **B** **O** **AB**
- генски алели
крвна група

Интермедијарно наслеђивање



<https://sites.google.com/site/kmattingly1st2013/home/part-2-continuity-of-life-dna-evolution/incompletdominance>



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

<http://biology-apbiology.blogspot.rs/2009/08/incomplete-dominance.html>

БИОЛОШКА ВАРИЈАБИЛНОСТ

- Све јединке исте врсте, поред особина које детерминишу припадност датој врсти, имају и своје особене црте, тј. међусобно се разликују. Те специфичне разлике називамо индивидуална варијабилност.
- Ова променљивост је условљена узроцима који се деле у две групе:

1) фенотипске модификације

2) генотипске варијације

- Фенотипске модификације су ненаследне промене у фенотипу (организму) које су условљене променама спољашње средине.
- Генотипске варијације су наследне промене фенотипа које су узроковане променама у наследној основи, и могу се сврстати у:
 - генске мутације (лат. mutare – промена) – промене у хемијској структури гена, тј. промене у редоследу нуклеотида у ДНК
 - хромозомске аберације – нумеричке (анеуплоидија, полиплоидија) и структурне (дупликације, делеције, транслокације, инверзије, итд.)

- Утицај физичких, хемијских и биолошких фактора на изазивање наследних промена
- Мутације које се у неким ћелијама дешавају у току процеса репликације ДНК молекула, називају се **спонтане** (депуринација, деаминација, таутомерија) .
- Мутације изазване неким познатим фактором спољашње средине означене су као **индуковане** мутације, а фактор који их изазива као **мутаген**.
- Разликујемо: 1) **физичке факторе** (температура, јонизујуће зрачење, укључујући икс и космичко, и УВ зрачење)
2) **хемијске факторе** (алкилирајући агенси, аналози база, акридинске боје, нитритна киселина, ДНК интеркалирајући агенси; односно мноштво органских и неорганских једињења која спадају у пестициде, адитиве храни и пићу, лекове, козметичке препарате, итд.)
3) **биолошке факторе** (вируси - херпес, рубеола, хепатитис б/ц, хумани папилома в.; транспозони - мобилни генетички елементи)

- Многи мутагени изазивају **малигна обољења (канцере)**, или повећавају њихову инциденцу, те су стога означени као **канцерогени** (зрачење, хемијски агенси, вируси).
- Неки пак мутагени током трудноће узрокују, или повећавају учесталост **урођених малформација** код новорођенчади и називају се **тератогени** (гр. terato – наказа). Ови агенси изазивају абнормалности у ембриону који се развија у утерусу (материци) (поједини вируси, неке бактерије, одређени паразити, неки лекови, зрачење, алкохол и др.).

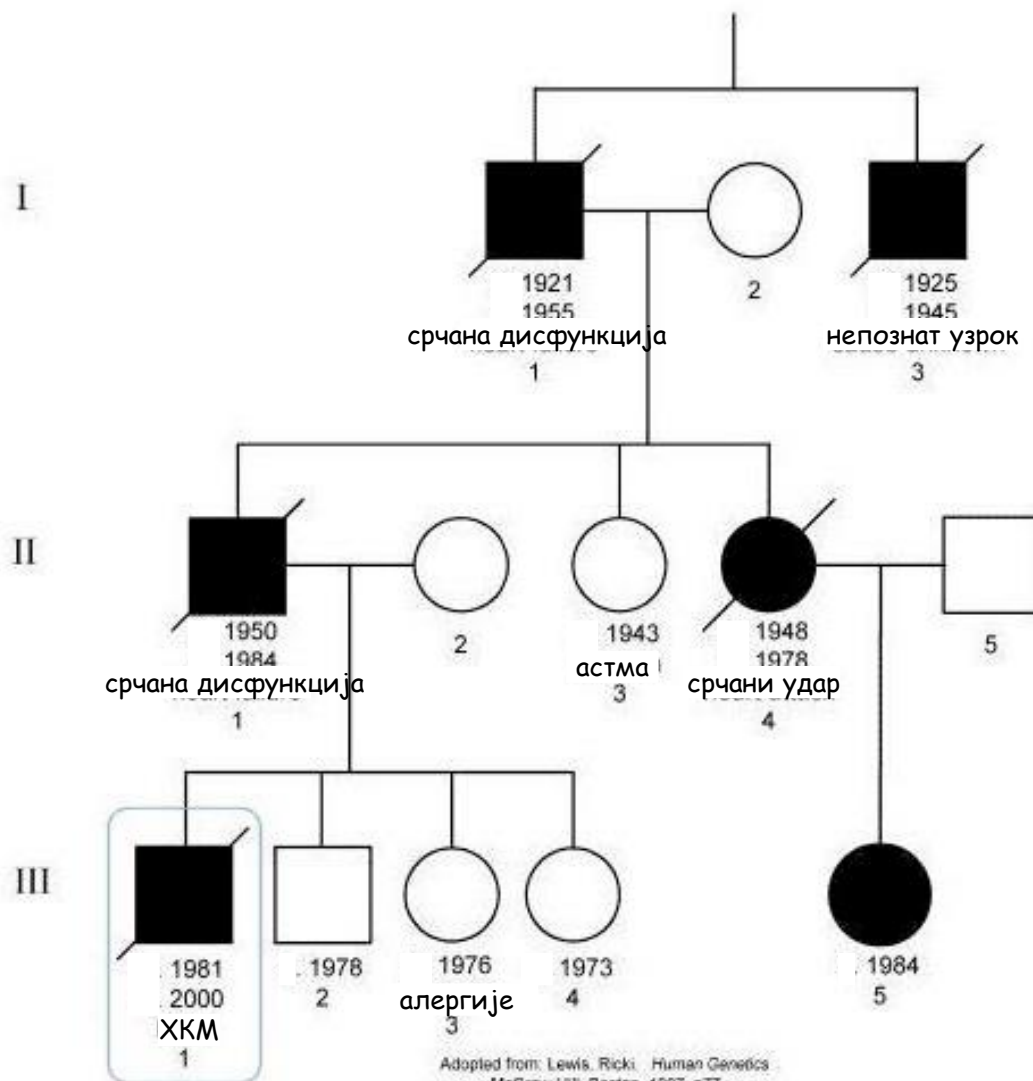
ХУМАНА И МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА

- Хумана генетика изучава процесе наслеђивања и варијабилности код људи.
- За дефинисање механизма процеса преношења и варирања одређених својстава код људи, користе се знања многих научних дисциплина, као нпр. молекуларне биологије, цитогенетике, популационе генетике, као и различите методологије биолошког истраживања као нпр. метода близанаца или анализа родослова (генеалогичка).
- Хумана и медицинска генетика остварила је драматичан развој у последњих пар декада када је објашњено много наследне патологије и наследних болести. Пун замах ова област је достигла развојем **генетског инжењеринга**, познате као технологије манипулације генима, као и комплетирањем дешифровања хуманог генома. Будућност се огледа у развоју и примени **генске терапије**, као и примени најкурентнијих истраживања везаних за **"стем"** ћелије.

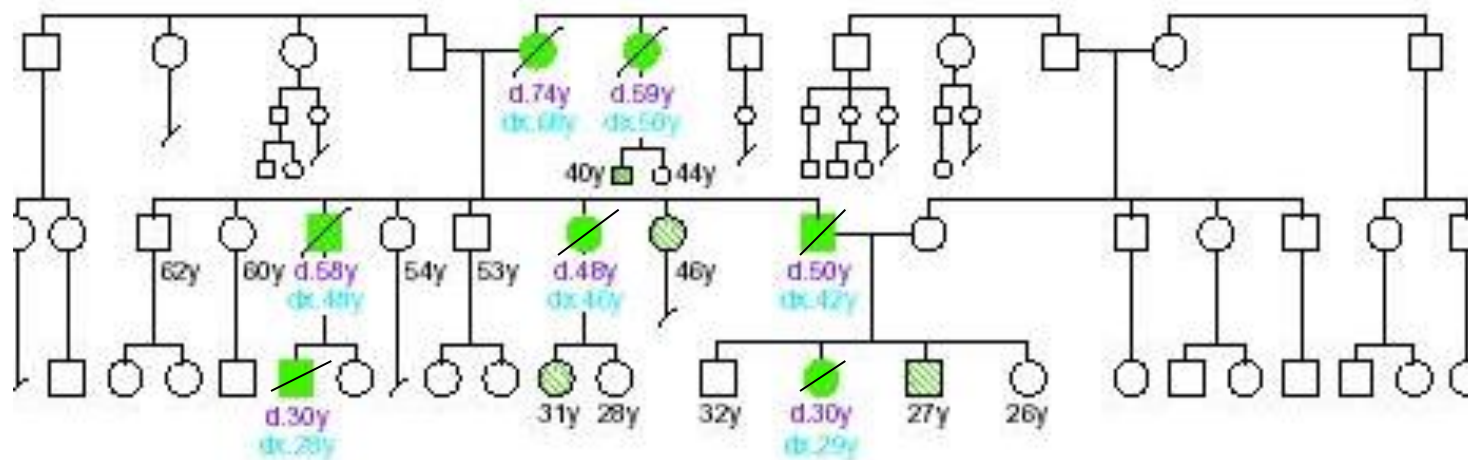
КОНГЕНИТАЛНЕ МАЛФОРМАЦИЈЕ

- Око 50% урођених (конгениталних) аномалија резултат је поремећаја у наследној основи, док је осталих 50% последица других фактора (биолошки, хемијски, физички фактори).
- Промене наследне основе могу бити на нивоу:
 - 1) гена - **моногенска обољења** (на нивоу једног гена) - 15%
 - **полигенска обољења** (на нивоу више гена) - 10%
 - 2) хромозома - **хромозомске аберације** (хромозомопатије) - 25%
- Познавање наслеђивања болести или аномалија предуслов је адекватног генетичког савета. Генетички савет подразумева објашњење дијагнозе и ризика кроз интерперсоналну комуникацију.
- Први корак је узимање анамнезе од пацијента и конструисање **породичног стабла (родослов)**, где су у кратким цртама прикупљени подаци о породици пацијента са генетичким оптерећењем.

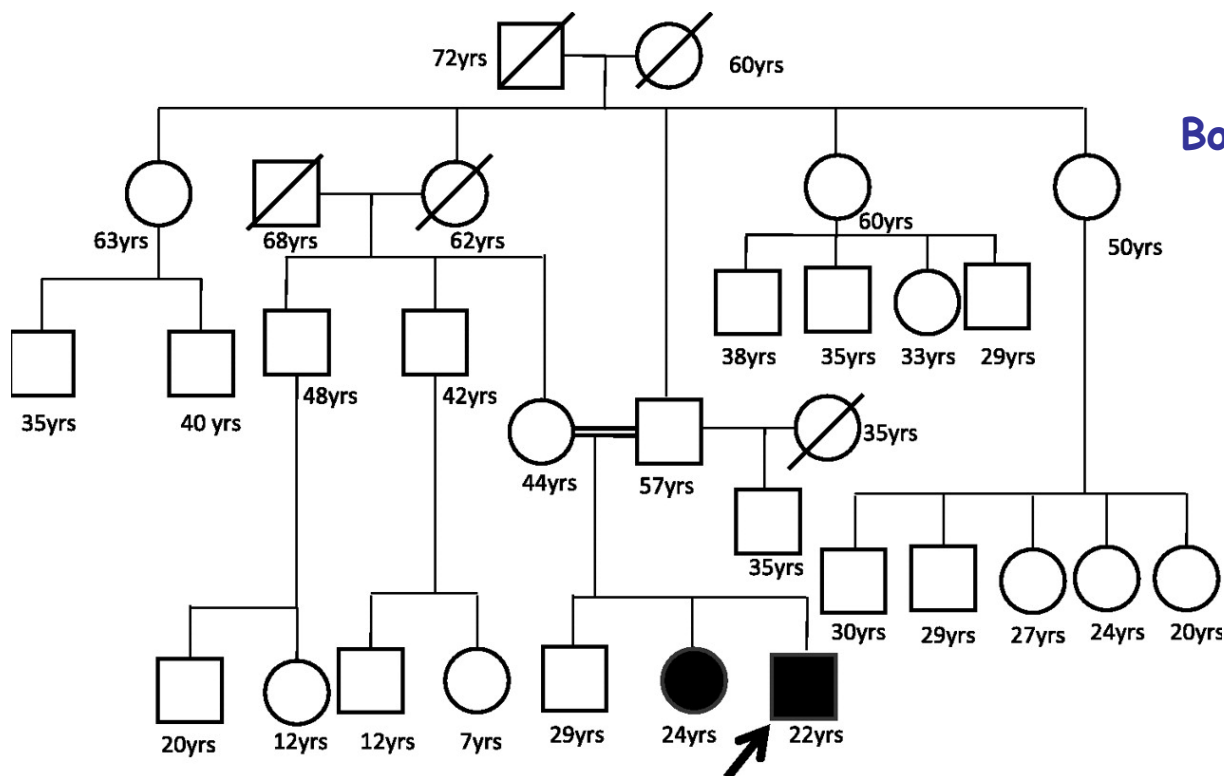
Хипертрофична кардиомиопатија (ХКМ)



Хантингтонова хореа



www.healthline.com/images



Boucher-Neuhauser синдром

<http://jnnp.bmj.com>

■ Аутозомно-доминантно наслеђивање

- Особа је носилац и мутираног и нормалног генског алела (**хетерозигот**) и тај се мутирани генски алел испољава.
- Ризик да се обољење пренесе је **50%**.
- Синдактилија - срасли прсти 1:2000-1:3000 (а)
- Брахидактилија (Тип А1) - краткопрстост (б)
- Полидактилија - (вишепрстост) - шестопрстост 1:500 (ц)
- Ахондроплазија - врста патуљастог раста 1:25000 (д)
- Холт-Орамов синдром - кардио-скелетни синдром 1:100000 (е)
- Хантингтонова хореа - врста неуролошког обољења, учесталост веома варира 4-8:100000 САД, 2-10:100000 Европа, 7:1000 Маракаибо регион у Венецуели.



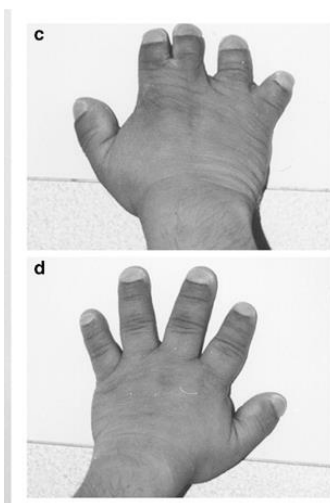
www.eatonhand.com/img/img00041

а



<http://rpmedia.ask.com>

ц



б

http://www.nature.com/ejhg/journal/v15/n7/fig_tab/5201833f1.html



д

<http://upload.wikimedia.org/wikipedia>



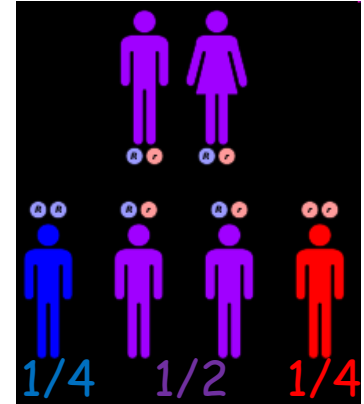
е

www.superhands.us/pages/evan.html

- Више од половине својстава код човека је детерминисано доминантним геном на неком од аутозома. Неке од њих су:
 - Способност увртања језика у тубу
 - Способност попречног савијања језика
 - Слободна ушна ресица
 - Ушна ресица без длачица
 - Спојене обрве
 - Изражена пегавост
 - Маљавост на дисталним фалангама
 - Нормално разликовање боја
 - Рупица на бради
 - Бели прамен косе код мушкарца
 - Смеђе или зелене очи
 - Тамна коса
 - Равна коса
 - Леви палац преко десног (код склапања шака)
 - Закривљеност малог прста (ка домалом)
 - Кажипрст краћи од домалог прста код мушкарца
 - Осећај горког укуса
 - Извијена ивица косе на средини чела
 - Ћелавост код мушкарца

■ Аутозомно-рецесивно наслеђивање

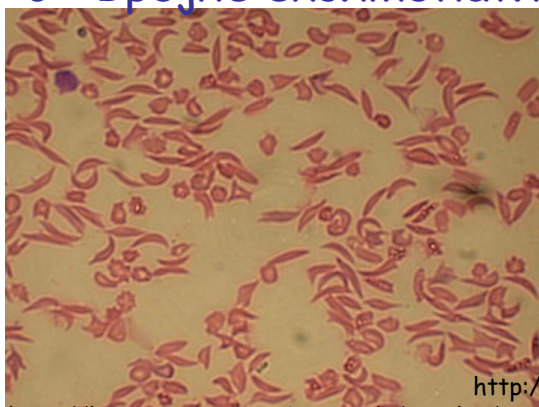
- Испољава се једино ако је мутација присутна у оба генска алела, тј. ако се налази у **ХОМОЗИГОТНОМ** стању.
- Јавља се код оба пола са једнаком учесталосту; кад оба родитеља имају дати поремећај сва су деца оболела.



http://en.wikipedia.org/wiki/Cystic_fibrosis

- Цистична фиброза - дисфункција екзокриних жлезда делеција $\Delta 508$ на хромозому 7 код 2/3 пацијената, учесталост 1:2500, учесталост носиоца 1:25.
- Српаста анемија - присуство измењеног хемоглобина, који кристалише и мења облик еритроцита од округлог ка српастом (а), учесталост је 1:5000 општа популација, 1:500 Афро-американци, 1:4 Западна Африка
- Таласемија - синтетисани глобински ланаци нормалне структуре али у неадекватним количинама 1:200000 (б)

○ Бројне ензимопатије

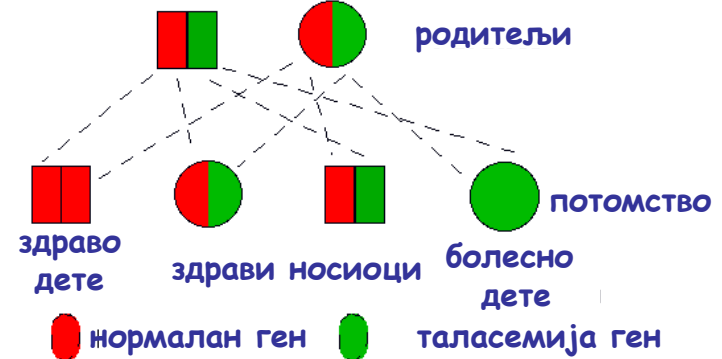


а

http://www.medicinenet.com/sickle_cell/article.htm

<http://legacy.owensboro.kctcs.edu/gcaplan/anat2/histology/histo%20h%20blood%20cells.htm>

наслеђивање таласемије два носиоца



http://sickle.bwh.harvard.edu/thal_inheritance.html

○ Ензимопатије

- Фенилкетонурија - фенил аланин хидроксилаза 1:10000 (а)
- Алкаптонурија - хомогентизинска оксидаза 1:100000-200000
- Галактоземија - галактозо-1-фосфат уридил трансферазе 1:50000
- Мукополисахаридоза (I,II,III,IV,V,VI,VII, IX) - различни ензимски дефицити 1:50000-1:250000 (б)
- Тај-Саксова болест - хексозаминидаза А (ц) учесталост 1:4000, носиоци 1:30 Ашкенази Јевреји
- Ниeman-Тикова болест - сфингомијелиназа (д) 1:40000, носиоци 1:90 Ашкенази
- Албинизам - тирозиназа 1:20000 (е)



<http://www.glogster.com/squigs9588/pku-biology-project>

а



<https://runkle-science.wikispaces.com/Mucopolysaccharidosis>

б



ц

www.soulumination.org/index.php/site/person/jordan



д



http://the-medical-dictionary.com/oculocutaneous_albinism_tyrosinase_positive_article_2.htm

е



<http://store.albinism.org>

■ Наслеђивање везано за X – хромозом

- 1) Рецесивно наслеђивање везано за X-хромозом – болест се испољава код свих мушкараца који носе мутирани ген, а код женских особа само ако су хомозиготи.
 - хемофилија А (поремећај коагулације крви – недостатак фактора VIII) 1:5000-1:10000 ♂
 - Дишенова мишићна дистрофија 1:4000 ♂
 - далтонизам (слепило за боје) 5:100 ♂
- 2) Доминантно наслеђивање везано за X-хромозом – врло је мали број ових обољења, а оболели мушкарци преносе болест на сву своју женску децу, а на ниједног мушког потомка.
 - витамин Д резистентни рахитис
- 3) Синдром фрагилног X – сматра се да је после Дауновог синдрома најчешћи узрок менталне ретардације; измењено понашање, поремећај говора, специфичан изглед лица (а)
Фреквенција 1:4000 ♂ и 1:8000 ♀
Носиоци 1:250-1: 800 ♂ и 1:130-1:250 ♀

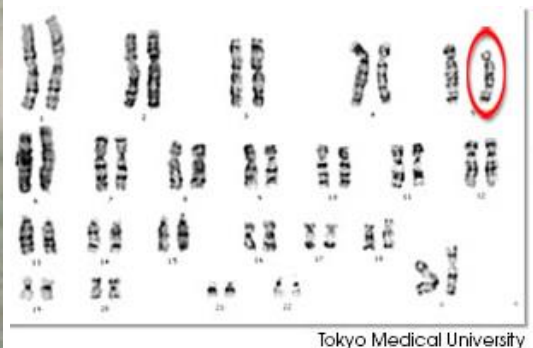


ХРОМОЗОМСКЕ АБЕРАЦИЈЕ

- Хромозомске аберације или хромозомопатије подразумевају промене у наследној основи на нивоу хромозома.
 - Деле се на структурне и нумеричке.
- 1) У **структурне** промене спадају: **делеције** – што подразумева губитак дела хромозома, **транслокације** – подразумева трансфер генетичког материјала са једног хромозома на други, **дупликације** – удвостручење одређеног сегмента хромозома, итд.
 - 2) У **нумеричке** аберације спадају: **анеуплоидија** – представља присуство или одсуство једног или више хромозома и **полиплоидија** – подразумева више целих хаплоидних комплемената.
- Најчешће **анеуплоидије** су **монозомије**, када недостаје један хромозом, и **тризомије**, када постоји хромозом у вишку; док су најчешће **полиплоидије** **триплоидија** ($3n$ – 3 хаплоидне гарнитуре хромозома) и **тетраплоидија** ($4n$).

Структурне аберације хромозома

- Синдром мачијег плача – Cri du chat синдром 1:25000-1:50000 4♀:3♂ (а)
 - Делеција кратког крака хромозома 5.
 - Поред карактеристичног плача, код свих пацијената постоји тешка психомоторна ретардација, застој у расту, микроцефалија, итд.
- Синдром 4p- или Wolf-Hirschhorn синдром 1:50000 2♀:1♂ (б)
 - Делеција кратког крака хромозома 4.
 - Карактеристичан краниофацијални фенотип, ментална ретардација, застој у расту, срчане мане, хипотонија мишића, итд.



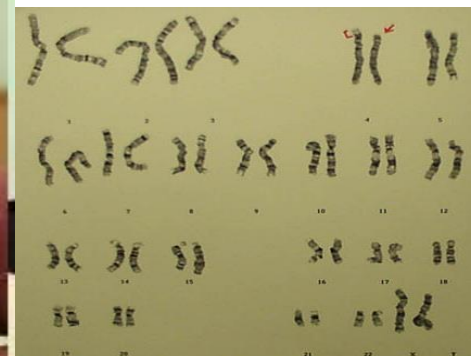
Tokyo Medical University

а

46,XX; del 5(p)

<http://www.cridchat.u-net.com/>

<http://learn.genetics.utah.edu>



б

46,XX; del 4(p)

www.themedsearch.com

www.theboltonnews.co.uk/resources/images

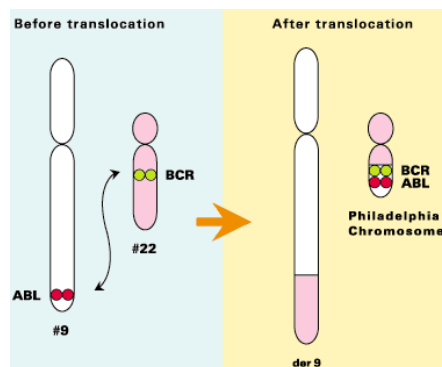
- Наследна моторно-сензорна неуропатија или Charcot-Marie-Tooth (1A) болест учесталост $\approx 1:2500$ (а)
- У већини случајева (70-80%) **дупликација** великог региона на кратком краку хромозома 17.
- Дуплициран је ген за протеин који улази у састав мијелинског омотача.
- Ово је обољење нерава које доводи до мишићне атрофије и губитка осећаја за додир, првенствено у ногама, а касније и рукама.
- Филаделфија хромозом 95%Ph+ CML (б)
- Балансирана **транслокација** између хромозома 9 и 22.
- Узрокује хроничну мијелоидну леукемију (CML).



а

<http://emedicine.medscape.com/article/1232386-overview>

<http://charcotmarietoothdisease.org/charcot-marie-tooth-disease-information/>



<http://butterflycancercare.org/chronic-myeloid-leukemia>



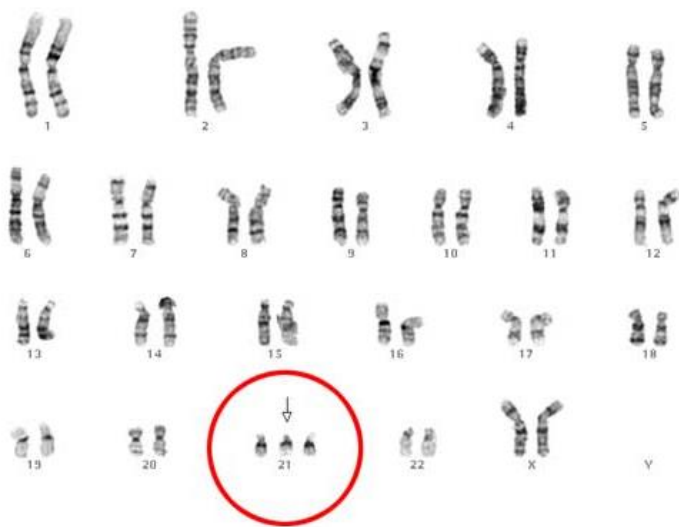
б

46, XX; t(9;22)(q34;q11)

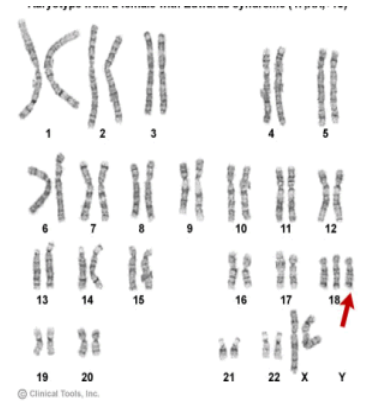
www.lhsc.on.ca/lab/cytogen

Нумеричке аберације хромозома

- Даунов синдром учесталост 1:733
- **Тризомија** хромозома 21.
- Ово је прва описана тризомија и најчешћа аберација хромозома у хуманом кариотипу.
- Специфичан и лако препознатљив фенотип, округло лице, косе очи, лоше модификоване уши ниско постављене, мала, стално отворена уста са језиком који проминира, уочљива мишићна хипотонија, хиперфлексбилност зглобова, ментална ретардација, срчане аномалије, итд.



- **Едвардсов синдром** учесталост 1:3000, 80%♀ (a)
 - **Тризомија** хромозома 18.
 - Сматра се да се око 95% случајева ове тризомије спонтано абортира.
 - Пацијенти са овим синдромом имају тешке, мултипле аномалије, са карактеристичним положајем прстију шаке, тешку менталну ретардацију, срчане мане итд.
-
- **Патау синдром** учесталост 1:5000-1:10000 (б)
 - **Тризомија** хромозома 13.
 - Изражене су тешке мултипле аномалије због чега око 50% ових пацијената умире у првих месец дана живота, а само мали број од њих доживи првих годину дана.
 - Синдром карактерише тешко оштећење нервног система, праћено менталном ретардацијом и застојем у расту.



47, XX + 18

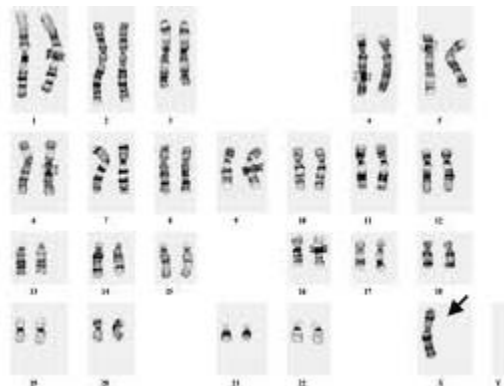


6

47, XY + 13

- **Тарнеров синдром (ХО)** учесталост 1:2000 - 1:5000 (а)
- **Монозомија** хромозома Х.
- Специфична клиничка слика ових жена подразумева мали раст, изражен птеригијум врата, спољне гениталије инфантилне, примарна аменореја, итд.

- **Клинефелтеров синдром (XXY)** учесталост 1:1000 (б)
- Поремећај у којем мушкарци имају Х хромозом у вишку.
- Клиничка слика овог синдрома није посебно специфична, па се неретко открива тек у зрело доба током испитивања могућих узрока стерилитета.
- Карактеристике ових пацијената су: високи, издужени фенотип са честом диспропорцијом (дуге ноге, кратак труп), инфантилне спољне гениталије, смањена маљавост, гинекомастија, инфертилитет, итд.



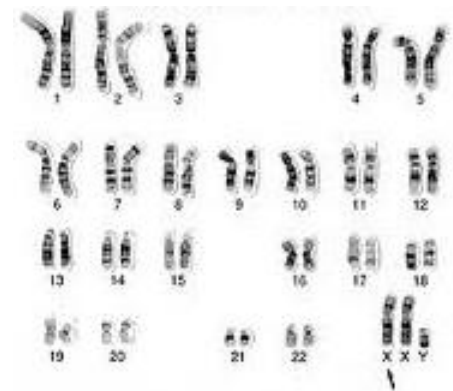
а

45, XO

<http://nidhi-ravishankar.wikispaces.com/Turner+Syndrome>

Turner+Syndrome

<http://www.subtelomeres.com/ChromosomeAbnormalities>



б

47, XXY

www.psd202.org/PEHS/departments/science

http://en.wikipedia.org/wiki/Klinefelter_syndrome