# БИОЛОГИЈА ЧОВЕКА

## ГЕНЕТИКА

10. предавање

XXI XII MMXXII

Проф. др Данијела Петровић

Педагошки факултет – Сомбор
Универзитет у Новом Саду

# ХУМАНА И МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА

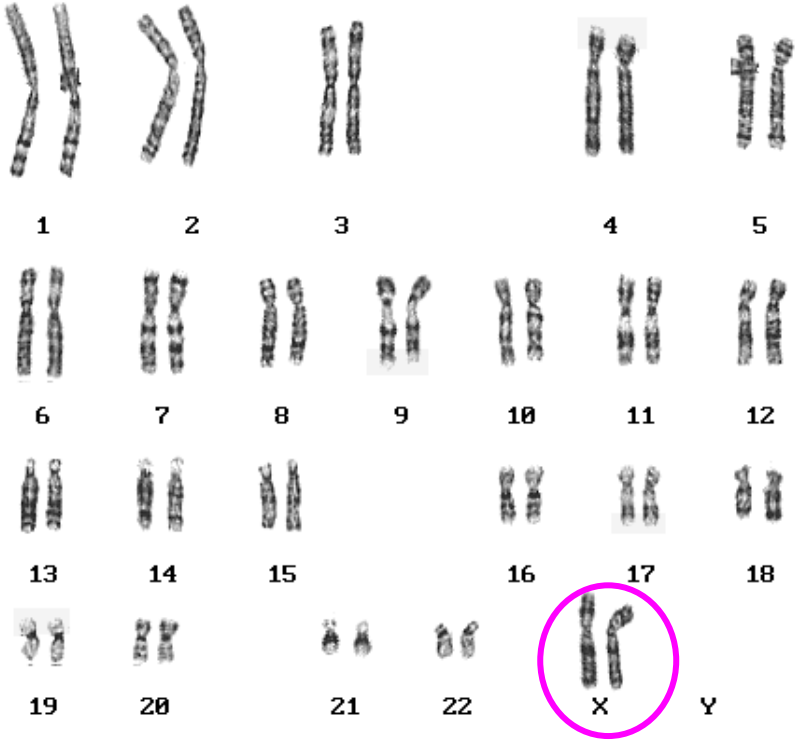
- Хумана генетика је наука која изучава процесе наслеђивања и варијабилности особина код људи. Наслеђивање подразумева преношење информација са једне генерације на другу, док се под варијабилношћу подразумева варирање истих особина између јединки исте врсте.

- За дефинисање механизама процеса преношења и варирања одређених својстава код људи, користе се знања многих научних дисциплина, као нпр. молекуларне биологије, цитогенетике, популационе генетике, имуногенетике као и различите методологије биолошког истраживања као нпр. метода близанаца или анализа родослова (генеалогија).

- 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. У генетици се фактички налази превентивна медицина будућности.

- Најстарији записи везани за генетику датирају око 6000 година уназад, када су у гравирама на камену из Халдеје приказана родословна стабла.
- Индиректно се хумана генетика први пут помиње пре више од 1500 година, када је у Талмуду описано преношење хемофилије.
- Тек у XVII веку научници почињу да се занимају за наследна обележја човека тако што проучавају полидактилију и албинизам.
- У XIX веку Адамс проучава родословна стабла и препоручује стварање генетичких регистара; Дарвин анализира бракове у сродству (сам је био ожењен својом рођаком); док Галтон проучава близанце и утицај средине на њихову генетичку конституцију.
- У XX веку, тачније 1956. године, Тијо и Леван су у култури ткива плућа хуманог ембриона установили да **човек има 46 хромозома**. Касније мапирање ових хромозома, почетком XXI века (2003/04), представља научну прекретницу за цело човечанство (Human Genome Project).

- Од 23 пара хромозома **22** пара су **аутозоми** а **1** пар су **полни** хромозоми
- Женски пол се одликује присуством два иста хромозома **XX**, док мушки пол карактеришу два различита хромозома **XY**. Стога је женски пол код људи **хомогаметски**, пошто образује само један тип гамета, док је код мушкараца **хетерогаметски** пошто има две врсте гамета: једне са X хромозомом а друге са Y.
- Полни хромозоми садрже гене за детерминацију и диференцијацију пола, али поред тога X хромозом садржи и велики број других гена који детерминишу различита соматска својства.




**46, XX женски кариотип**

www.yalescientific.org

**46, XY мушки кариотип**

http://faculty.ksu.edu.sa

- У сваком од 23 пара хромозома, један је наслеђен од оца, а други је пореклом од мајке. То значи да свака нормална хумана соматска ћелија има две гарнитуре хромозома (23 од оца и 23 од мајке) и кажемо да је ***диплоидна – 2n*** (2x23=46). Свака нормална хумана полна ћелија је ***хаплоидна – n***, пошто има само једну хромозомску гарнитуру.
- Геном представља наследни материјал, тј. сет хромозома који се налази у једној полној ћелији-гамету (22 различита аутозома и један полни хромозом).

# КОНГЕНИТАЛНЕ МАЛФОРМАЦИЈЕ

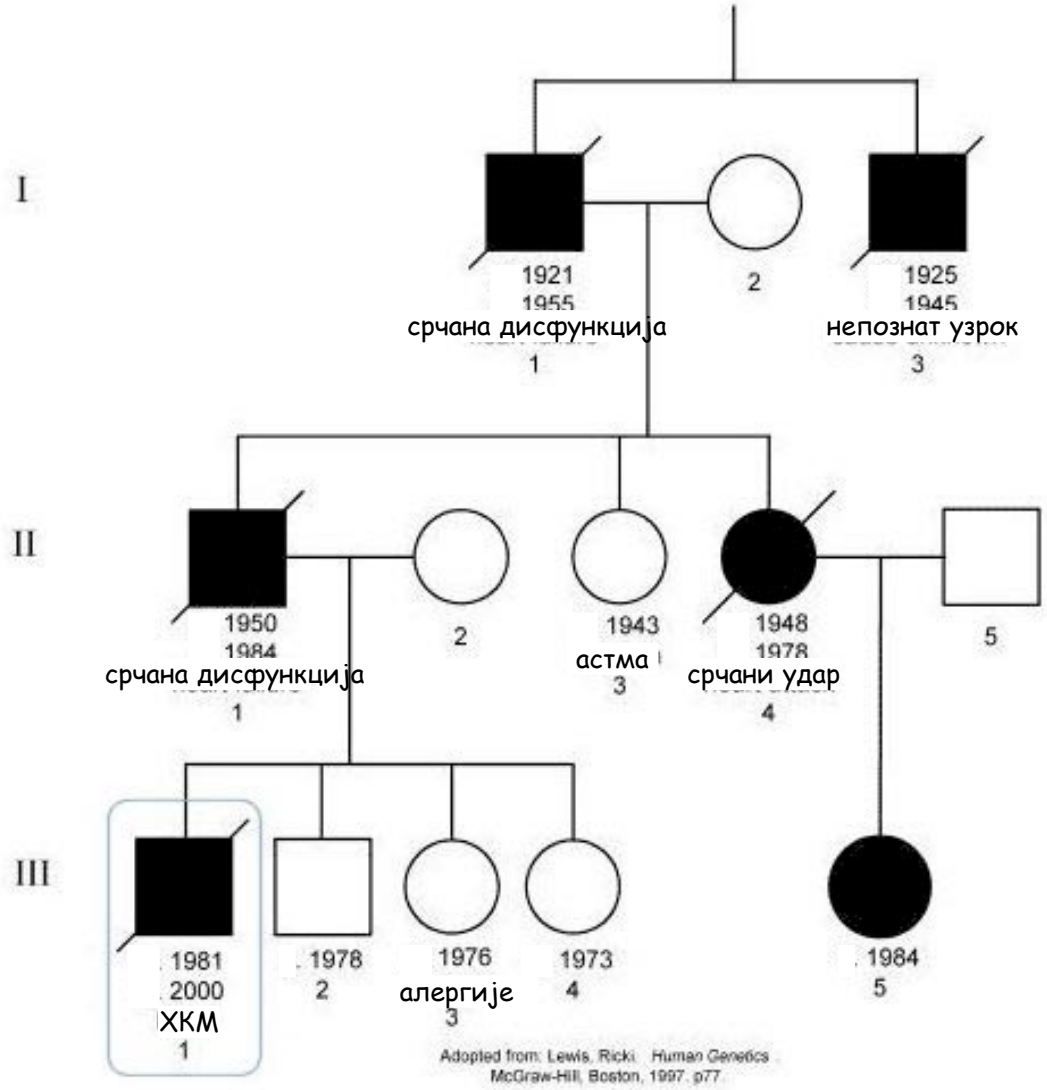
- Око 50% урођених (конгениталних) аномалија резултат је поремећаја у наследној основи, док је осталих 50% последица других фактора (биолошки, хемијски, физички).

- 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.

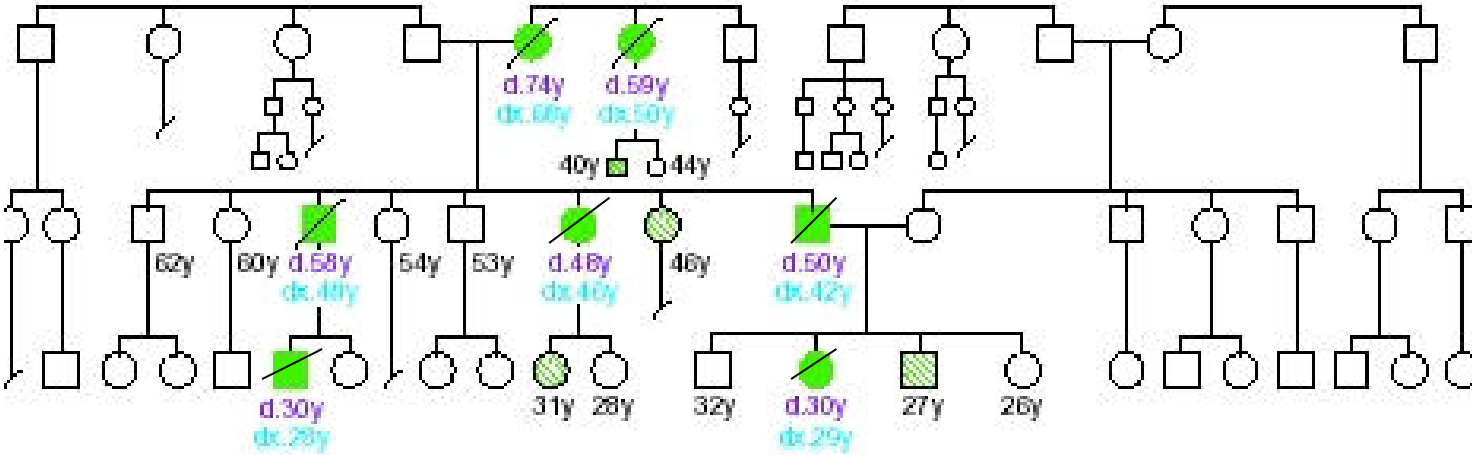
- Први корак је узимање анамнезе од пацијента и конструисање **породичног стабла** (**родослов**), где су у кратким цртама прикупљени подаци о породици пацијента са генетичким оптерећењем.

# Хипертрофична кардиомиопатија (ХКМ)



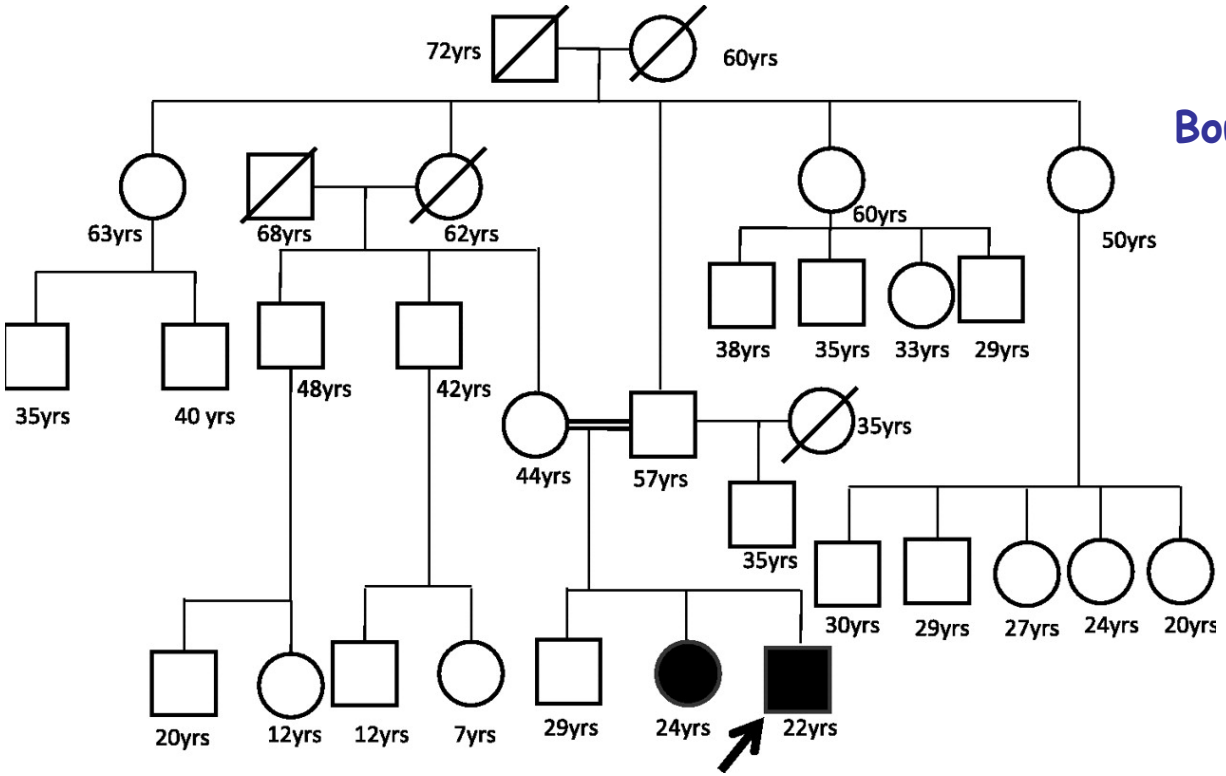

www.ngsgenealogy.org/galleries

## Хантингтонова хореа




www.healthline.com/images

## Boucher-Neuhauser синдром




http://jnnp.bmj.com

## ❖ **Аутозомно-доминантно наслеђивање** (моногенско)

- Особа је носилац и мутираног и нормалног генског алела (**хетерозигот**) и тај се мутирани генски алел испољава
- Ризик да се обољење пренесе је **50%.**
- Оболели мушкарци и жене се јављају у истој пропорцији, болест се преноси са генерације на генерацију.
- Неки пацијенти са аутозомно-доминантним наследним обољењем нису мутирани ген наследили ни од једног од родитеља, него је болест последица **свеже** (**de novo**) **мутације** у герминативним ћелијама генетски здравих родитеља.

- Примери:

- Синдактилија – срасли прсти 1:2000-1:3000 (а)
- Полидактилија - (вишепрстост) – шестопрстост 1:500 (б)
- Ахондроплазија – врста патуљастог раста 1:25000 (в)
- Холт-Орамов синдром – кардио-скелетни синдром 1:100000 (г)
- 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 б

http://upload.wikimedia.org/wikipedia в

www.superhands.us/pages/evan.html г

- **Више од половине својстава код човека је детерминисано доминантним геном на неком од аутозома.** Неке од њих су:

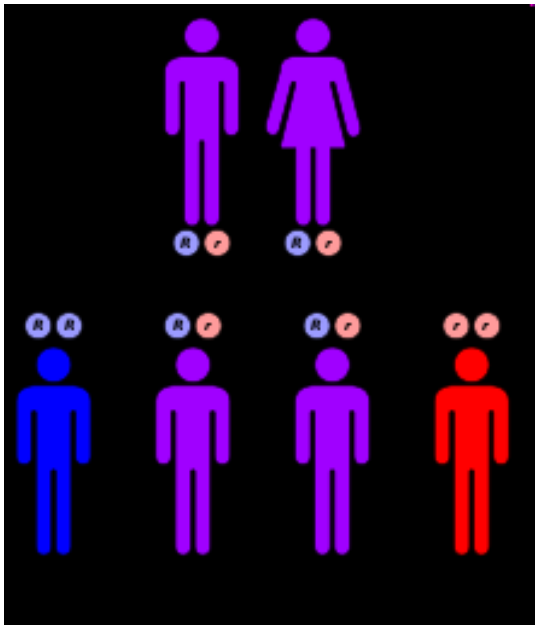
- Способност увртања језика у тубу
- Способност попречног савијања језика
- Слободна ушна ресица
- Ушна ресица без длачица
- Спојене обрве
- Изражена пегавост
- Маљавост на дисталним фалангама
- Нормално разликовање боја
- Рупица на бради
- Бели прамен косе код мушкарца
- Смеђе или зелене очи
- Тамна 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 (моногенско)

- Рецесивно обољење се испољава једино ако је мутација присутна у оба генска алела, тј. ако се налази се у **хомозиготном** стању.
- Особе које су хетерозиготи за рецесиван мутирани алел су здрави носиоци. Вероватноћа да ће они дати фенотипски **здравог носиоца је 50%**, **потпуно здравог хомозигота 25%** и **оболелог хомозигота 25%.**
- Јавља се код оба пола са једнаком учесталошћу; кад оба родитеља имају испољен дати поремећај сва су деца оболела.

- Примери:

- **Цистична фиброза** - дисфункција егзокриних жлезда делеција Ф508 на хромозому 7 код 2/3 пацијената
- У општој популацији учесталост је око 1:2500, а носиоца 1:25

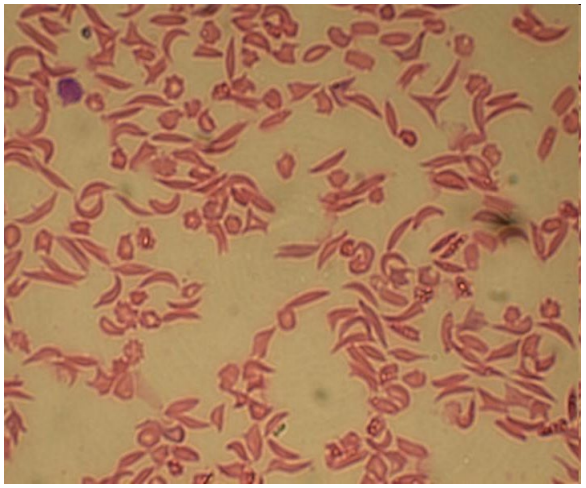


http://en.wikipedia.org/wiki/Cystic_fibrosis

- **Српаста анемија** – присуство измењеног хемоглобина, који кристалише и мења облик еритроцита од округлог ка српастом (а).
  Учесталост: 1:5000 општа популација, 1:500 Афро-американци, 1:4 Западна Африка.

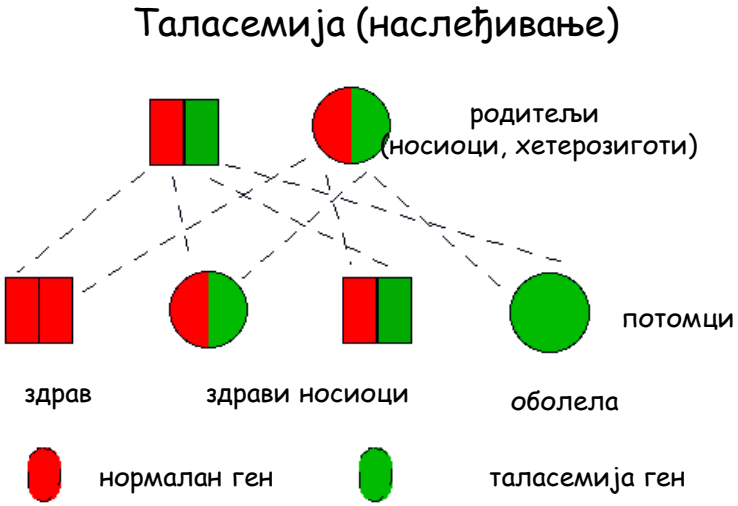
- **Таласемија** – синтетисани глобински ланаци нормалне структуре али у неадекватним, тј. смањеним количинама 1:200000 (б).

- Бројне **ензимопатије**



www.sac.edu

а




http://sickle.bwh.harvard.edu/beta_tha

б

## - 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) – различити ензимски дефицити 1:50000-1:250000 (б)
- **Тај-Саксова болест** – хексозаминидаза А (в) 1:4000, носиоци 1:30 Ашкенази Јевреји
- **Ниеман-Пикова болест** – сфингомијелиназа (г) 1:40000, носиоци 1:90 Ашкенази
- **Албинизам** – тирозиназа 1:20000 (д)

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

а

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

б

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

в

г

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

д

http://store.albinism.org

## ❖ Наслеђивање везано за Х хромозом (моногенско)

### 1) Рецесивно наслеђивање везано за Х хромозом

- Болест се испољава код свих мушкараца који носе мутирани ген, а код женских особа само ако су хомозиготи.
- Болест се преноси преко женских, здравих, хетерозиготних носиоца, које дају болесне мушке потомке и ћерке здраве носиоце.

- Примери:

  - **Хемофилија А** - поремећај коагулације крви – недостатак фактора VIII. Учесталост је 1:5000-1:10000 ♂

  - **Дишенова мишићна дистрофија** – одликује је прогресивна слабост, атрофија и дегенерација мишића (екстремитета, трупа), што води леталном исходу. Фреквенција је 1:4000 ♂ а 1/3 случајева представља нову генску мутацију

  - **Далтонизам** - слепило за боје, тј. смањена способност разликовања боја (појединих или свих). Поред мутације на Х хромозому, мутације на још 18 других хромозома могу изазвати неки од облика овог поремећаја. Учесталост везана за Х хромозом је око 1:20♂

## 2) Доминантно наслеђивање везано за Х хромозом

- Врло је мали број ових обољења и она се испољавају код оба пола.
- Оболели мушкарци преносе болест на сву своју женску децу, а на ниједног мушког потомка.
- Пример:

  **Витамин Д резистентни рахитис** – постепено долази до деформитета костију и смањеног раста услед немогућности бубрежних тубула да реасорбују фосфате.

## 3) Синдром фрагилног Х

- Сматра се да је после Дауновог синдрома најчешћи узрок менталне ретардације.
- Карактерише га измењено понашање, поремећај говора, специфичан изглед лица са великим, лоше моделираним ушним шкољкама и избоченим челом.
- Фреквенција 1:1000-1:4000♂ и 1:8000 ♀
- Носиоци 1:250-1: 800♂ и 1:130-1:250 ♀

http://period8sts1112.blogspot.com/2011_12_01_archive.html

- **Полигенско наслеђивање**

- Овај вид наслеђивања односи се на својства и болести детерминисане **већим бројем гена.**
- Овај већи број гена на различитим локусима је и под утицајем спољашње средине (мултифакторијално наслеђивање), те се у овим случајевима може говорити о **генетичкој предиспозицији** индивидуе али и о утицају **чиниоца околине.**
- Својства која се овако наслеђују су: интелигенција, таленат за музику, сликарство, способност за оријентацију у простору, тен – боја коже, боја косе, боја очију, крвни притисак, телесна грађа, висина, телесна маса итд.
- Болести које се овако наслеђују: расцеп усне или непца, схизофренија, епилепсија, манично-депресивна психоза, дијабетес, реуматоидни артритис, коронарна болест, канцер, хипертензија, дефекти неуралне тубе, аутизам итд.

# 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.

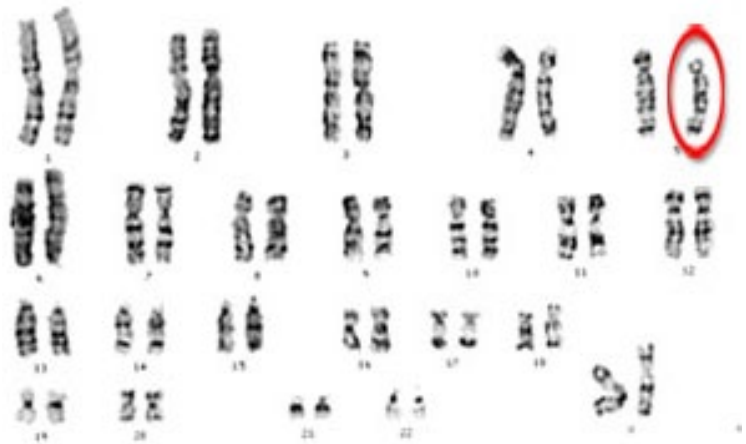
2) У **нумеричке** аберације спадају: **анеуплоидија** – представља присуство или одсуство једног или више хромозома и **полиплоидија** – подразумева више целих хаплоидних комплемената.

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**
- Фреквенција 1:25000-1:50000 4♀:3♂
- **Делеција** кратког крака хромозома 5
- Деца имају таква задебљања на ларинксу да испуштају звуке сличне мјауку мачке. Поред карактеристичног плача, код свих пацијената постоји тешка психомоторна ретардација, застој у расту, микроцефалија. Мишићна хипотонија јавља се у 50-90% ових пацијената, док урођену срчану ману срећемо код 1/3 деце са овим синдромом.
- Око 90% случајева су спорадичне, свеже (de novo) мутације.

www.cridchat.u-net.com

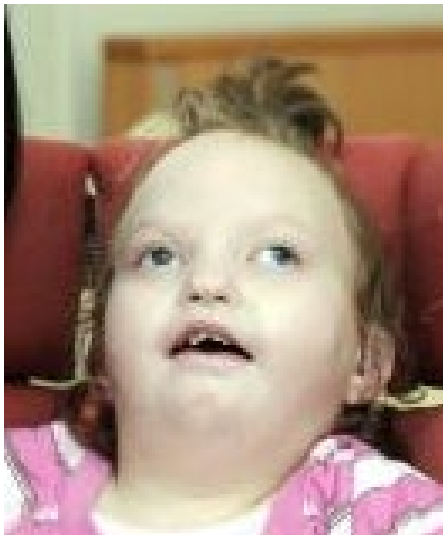


http://learn.genetics.utah.edu

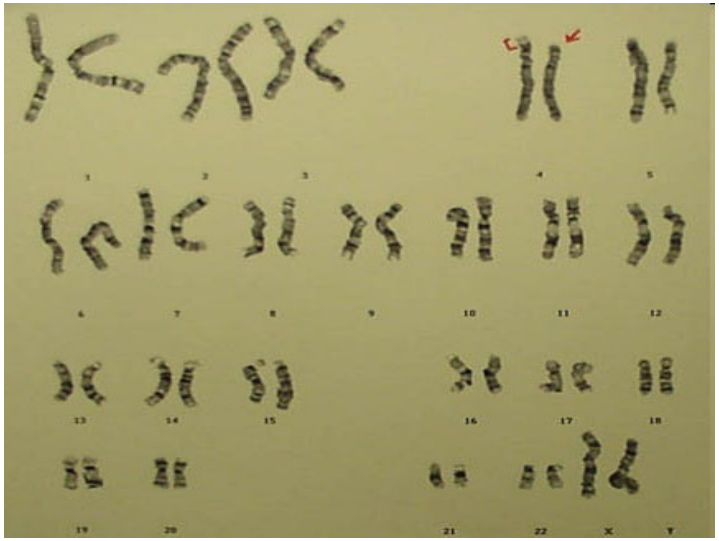
**46, XX del(5)(p15.2)**

- **Синдром 4p–** или **Wolf-Hirschhorn синдром**

- Учесталост је 1:50000 **2♀:1♂**
- **Делеција** кратког крака хромозома 4
- Карактеристичан краниофацијални фенотип са размакнутим очима, непропорционално великим челом и малом брадом ("грчка маска"). Постоје још и оштећења на непцу, ушима, очима мозгу, чести епи напади у детињству, ментална ретардација, застој у расту, срчане мане, хипотонија мишића, итд.
- Скоро 85-90% свих случајева овог синдрома су настали de novo мутацијом.



www.theboltonnews.co.uk/resources/images

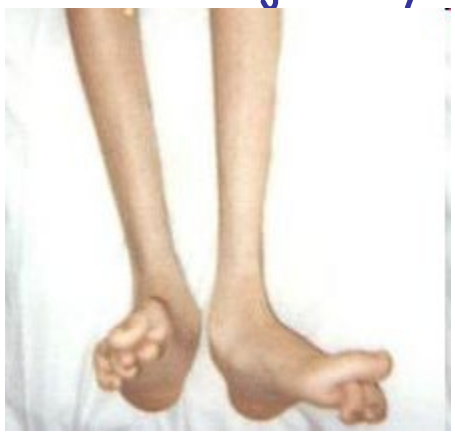


**46, XX del(4)(p16.3)**

www.themedsearch.com

- **Наследна моторно-сензорна неуропатија или Charcot-Marie-Tooth (1A) болест**

- Учесталост ≈ 1:2500
- У већини случајева (70-80%) **дупликација** великог региона на кратком краку хромозома 17.
- Дуплициран је ген за протеин који улази у састав мијелинског омотача. Осим овог, промене у још 13 других гена могу довести до ове болести.
- Ово је обољење нерава које доводи до мишићне атрофије и губитка осећаја за додир, првенствено у ногама, а касније и рукама. Ове особе имају велике потешкоће у извођењу моторних радњи (мишићи екстремитета, језик), али им је животни век уобичајен као и осталој популацији

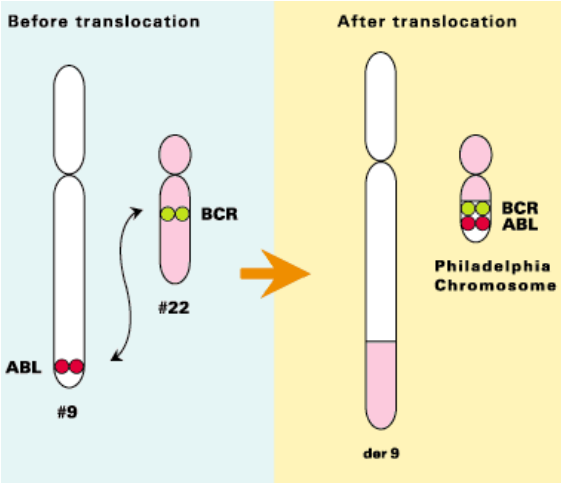


http://findmeacure.com

http://drugster.info/ail/pathography

- **Филаделфија хромозом** 95%Ph+ CML

- Балансирана **транслокација** између хромозома 9 и 22
- Узрокује хроничну мијелоидну леукемију (CML), која се обично јавља у средњем добу, и ретко код деце.
- Транслокација доводи до фузионисања два гена, који кодира нов протеин, који потом стимулише и убрзава ћелијску деобу. Пошто ово није нормално, физиолошко стање ћелије, као последица долази до појаве патологије тј. леукемије.



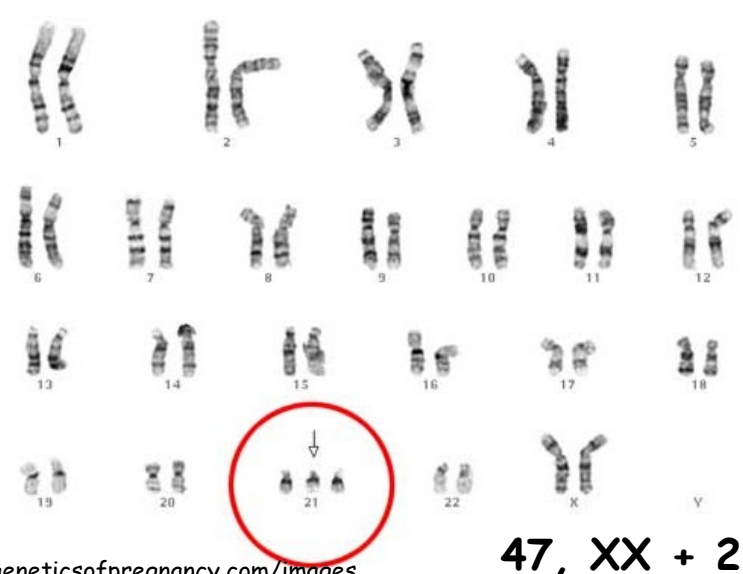

http://posterous.com/getfile/files.posterous.com

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

www.lhsc.on.ca/lab/cytogen

# Нумеричке аберације аутозома

- **Даунов синдром** фреквенција 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, кратке, здепасте шаке са браздом четири прста у око 60% пацијената. Такође је уочљива мишићна хипотонија, хиперфлексибилност зглобова, ментална ретардација, срчане аномалије итд.



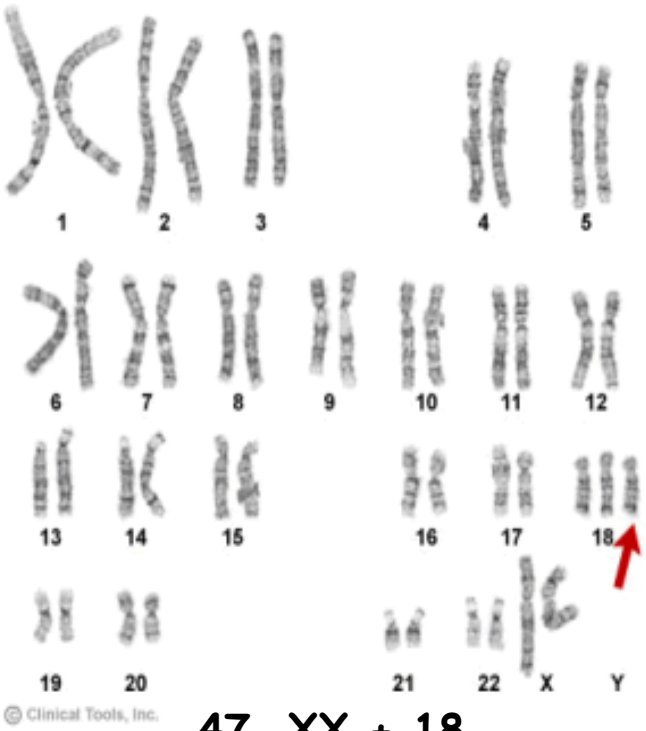
www.geneticsofpregnancy.com/images

**47, XX + 21**

www.myfootballshares.com http://blog.al.com/living-news/2009/06/large_Downs

- **Едвардсов синдром** фреквенција 1:3000, 80%♀

- **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, изражену хипертонију, тешку менталну ретардацију, срчане мане, малформације бубрега итд.
- Услед тешких аномалија, свега 5-10% деце са овим синдромом преживи прву годину живота.



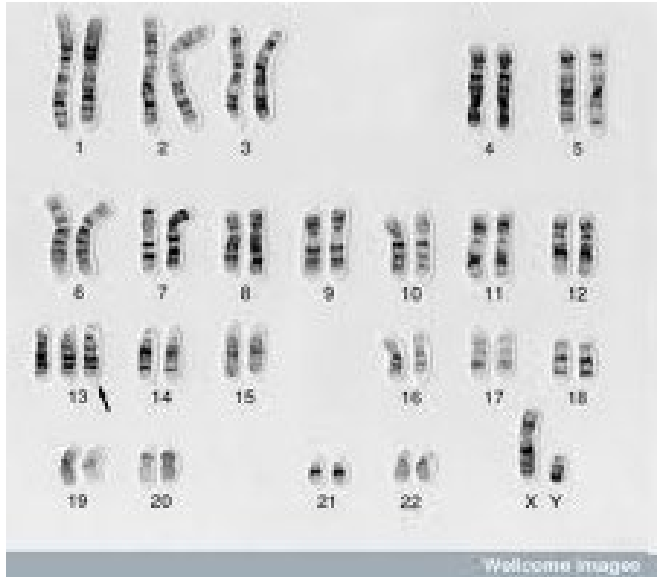

**47, XX + 18**

http://shsgdp.wikispaces.com/+edward+syndrome+pd.+11

http://miluvia.blogspot.com/2008/12/edward-syndrome

- **Патау синдром** фреквенција 1:5000-1:10000

- **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. Веома чести су расцепи непца и уста, одсуство очију, тешке срчане мане, полидактилија.




http://medgen.genetics.utah.edu/photographs

**47, XY + 13**

# Нумеричке аберације полних хромозома

- **Тарнеров синдром** (45, XO) учесталост 1:2000 – 1:5000
- **Монозомија** хромозома X
- Специфичну клиничку слику чине мали раст, изражен птеригијум врата, инфантилне спољне гениталије. По рођењу су веома често присутни едеми на дорзалној страни стопала. Оваријуми су често у виду трака од везивног ткива, присутна је примарна аменореја, а аксиларна и пубична маљавост је слабо изражена.
- Овај синдром обично не доводи до менталне ометености, иако се могу приметити потешкоће у решавању невербалних или математичких проблема.

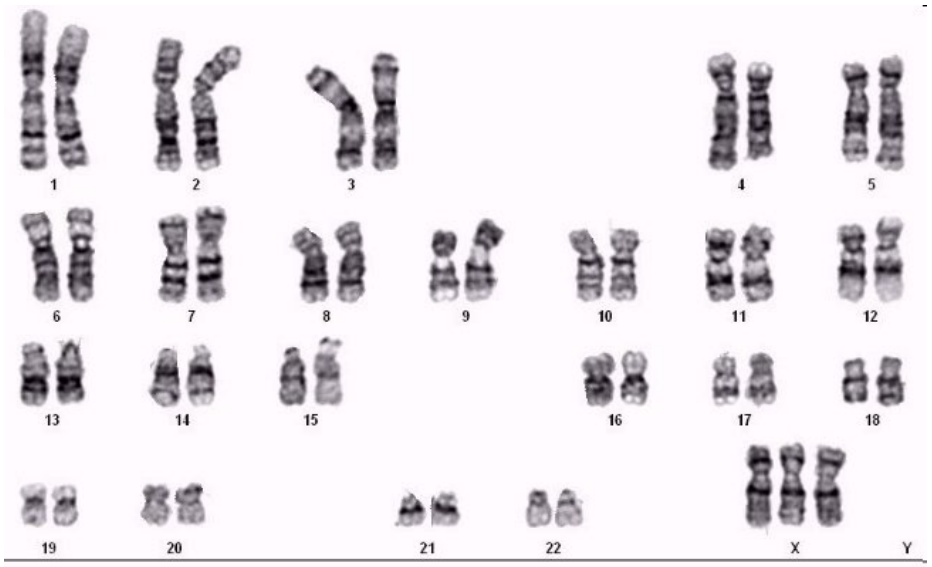
45, XO

http://medicmesiralex2010.blogspot.com/2010/12/chromosomal-disorders.html

http://www.subtelomeres.com/ChromosomeAbnormalities

- **Синдром XXX** (Трипл X синдром) (47, XXX)

- **Тризомија** хромозома X
- Сматра се да 1 у 1000 жена има овакав кариотип.
- Овај синдром се углавном открива сасвим случајно, пошто већина ових жена нема никакву фенотипску експресију. Обично дају нормално потомство.
- Отприлике 2/3 имају незнатно мањи ниво интелигенције од просечног (вербални IQ), док је остатак нормалних когнитивних способности.

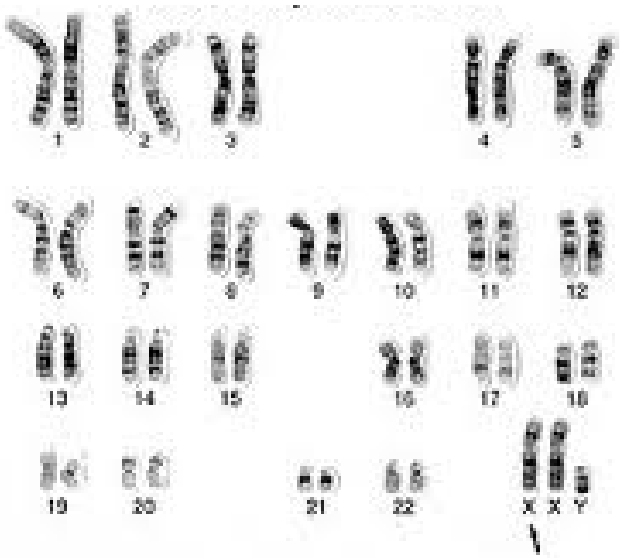



http://ccr.coriell.org/images/karyotype

**47,XXX**

- **Клинефелтеров синдром** (47, XXY)

- Учесталост је 1:1000
- Поремећај у којем мушкарци имају **X хромозом у вишку.**
- Клиничка слика овог синдрома није посебно специфична, па се неретко открива тек у зрело доба током испитивања узорака стерилитета.
- Касни пубертет, са неразвијеним секундарним сексуалним карактеристикама мушкарца су први знаци синдрома.
- Карактеристике ових пацијената су: високи, издужени фенотип са честом диспропорцијом (дуге ноге, кратак труп), инфантилне спољне гениталије, смањена маљавост, гинекомастија, стерилитет, итд.




**47, XXY**

www.psd202.org/PEHS/departments/science

www.malehealth.co.uk