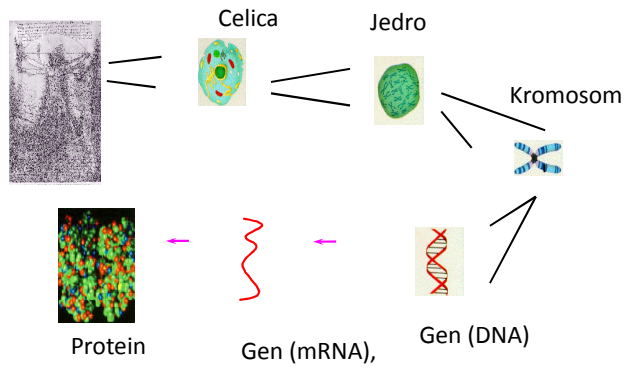
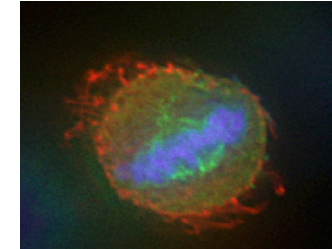


OSNOVE KLASIČNE GENETIKE



DNA

- I. Genomska DNA kromosopatije genopatije
- II. Mitohondrijsk DNA, mtDNA mitohondrijske bolezni

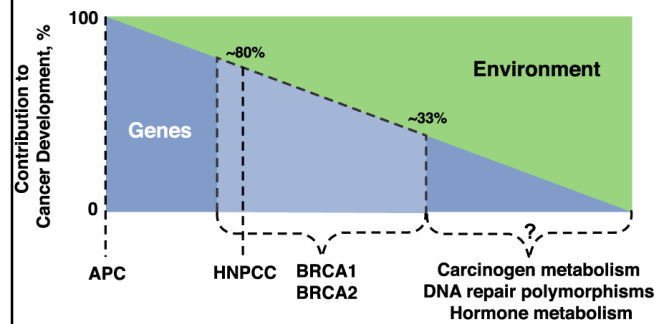


Dedovanje lastnosti

Vezano na en gen: monogenško

Vezano na več genov: poligenško ali multifaktorialno

Vpliv genetike in okolja

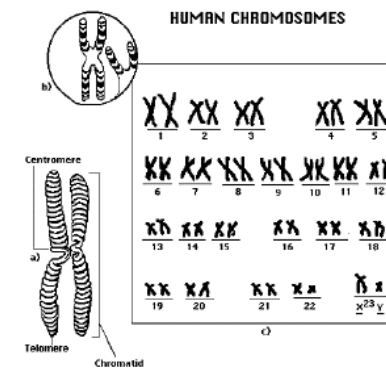


Kromosom in človeški kariotip

Humani genom je razporejen preko 24 parov kromosomov

. 23 parov avtosomnih kromosomov

. Par spolnih kromosomov : XX, XY



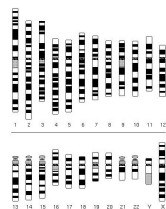
Kariotip-specifični set kromosomov
posameznika, vrste



Kariogram - G progastih kromosomov
po velikosti



Idiogram- uniformna nomenklatura
-standardne značilnosti



Kromosomi

V S fazi nastaneta dve identični molekuli DNA, povezani v centromerni regiji

Podvojijo se tudi proteini, ki skupaj z DNA tvorijo KROMATIN
Kondenzacija kromatina-izoblikovanje kromosomov.

- Centromera (primarna zožitev), razdeli kromatido na dva kraka: p, q
- proteinski kompleks KINTETOHOR, na katere se pritrdijo mikrotubuli delitvenega vretena (kinetohorni mikrotubuli), ki omogočijo razdelitev kromosomov

Oblika kromosomov:

- Metacentrični
- Submetacentrični
- Akrocentrični

Progavost kromosomov, oštevilčenje kromosomov

Pomembna strukturna značilnost kromosomov je specifična progavost

proge G : barvanje po Giemsi:

Temne lise= odstotek AT je velik –regije brez genov

Progavost metafaznih kromosomov, kot posledica barvanja omogoče kartiranje

1971, Pariška konferenca Oštevilčenje prog: od centromere k telomeri

Ostali načini

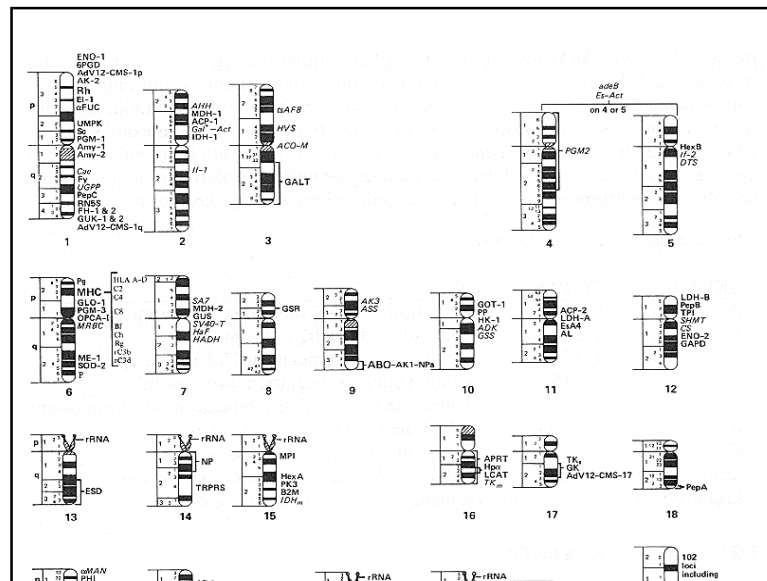
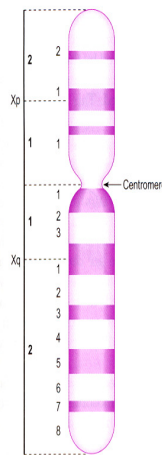
proge R : toplotna obdelava: reverzneG: odstotek GC

proge Q : barvanje s kinakrinom fluorescentno barvilo (UV žarki)

proge T : denaturacija s toploto, pojavijo se na terminalnem delu kromosomov.

proge C : dokazujemo konst heterokromatin

-v predelu centromera /kratkih krakih avtosomov



Primeri kromosomskih nepravilnosti

1. Numerične oz številčne nepravilnosti

poliploidije	(24)n
Triploidija	69, XXX
aneuploidije	46 (+/-1)
Trisomija	47, XX+21
Monosomija	45, X0
miksploidije : mozaicizem, himerizem	
Mozaicizem	47, XXX/46,XX
uniparentalna diploidnost oz disomija	

2. Strukturne:

- Translokacije
 - Recipročna 46, XX, t(2;4)(q35; p21.3)
- Delecije 46, XY, del (4)(p16.3)
- Insercije 46, XX, ins (2)(p13q21q31)
- Inverzije 46, XY, inv (11)(p11p15)
- Duplikacija 46, XX, dup (1)(q22q25)

KROMOSOMSKE NEPRAVILNOSTI

ZAPISOVANJE KROMOSOMSKIH NEPRAVILNOSTI

Citogenetski zapis kariotipa neke osebe obsega število kromosomov in spol (46,XY). V primeru kromosomske nepravilnosti zapišemo še tip mutacije in položaj na kromosomu, kjer je do mutacije prišlo (46,XY,del (7q33:)). Posamezne oznake v zapisu so ločene z vejico. Dodatni (+) ali manjkajoči (-) kromosom zapišemo kot 47,XX,+21 (downov sindrom) ali 45,XX,-21 (monosomija 21). Tri- ali monosomijo spolnih kromosomov zapišemo neposredno kot 47,XXY (klinefelterjev sindrom). S poševno črto (/) ločimo kariotipa celic pri osebah z mozaicizmom. Seznam simbolov, ki jih uporabljamo v zapisu kariotipa, je podan v tabeli.

Tabela simbolov

ZAPIS	POMEN	ZAPIS	POMEN
cen	centromera	ter	terminalna regija kromosoma
del	delecija	(/)	različna kariotipa celic pri mozaicizmu
dup	duplikacija	(-)	manjkajoči kromosom
ins	insercija	(+)	dodatni kromosom
inv	inverzija	(:)	ločitev kromosomskih regij
mat	materin kromosom	der	kromosom s preostankom (derivatom)
pat	očetov kromosom	:	manjka del kromosoma od proge naprej
r	krožni kromosom		
s	satelitna regija		
t	translokacija		

Table 1 - Cytogenetic results for 98 mental retardation patients from the Hospital Universitário Pedro Ernesto and other adjacent hospitals, showing the frequency of abnormalities and the numbers of each sex involved.

Chromosomal abnormality	Karyotype	Number of cases	Percentage (%)	Sex
Down's syndrome	47,XX,+21 or 47,XY,+21	9	12.2%	1 M/11 F
	46,XX/47,XX,+21q-	1		
	46,XX,-14,+t(14q21q)	1		
	46,XX,-21,+t(21q21q)	1		
Edward's syndrome	47,XX,+18	1	2%	1 M/1 F
	46,XX/47,XX,+18	1		
Patau's syndrome	46,XX/47,XX,+13	1	1%	1 F
Turner's syndrome	45,X	1	5.1%	5 F
	45,X/46,XX	4		
Klinefelter's syndrome	47,XXY	2	2%	2 M
"Cri-du-chat" syndrome	46,XY,5p-	1	1%	1 M
Balanced translocation	45,XY,-13,-14,+t(13;14)	1	1%	1 M
Somatic mosaicism with 3 cell lines	45,X/46,XX/47,XXX	1	2%	1 M/1 F
	45,X/46,XY/47,XXY	1		
Derivative chromosome	46,XX/47,XX,+der(D)	1	1%	1 F
Marker chromosome	46,XY/47,XY,+mar(21)	1	1%	1 M
Normal	46,XX or 46,XY	57	58.2%	32 M/25 F
Cases with unsatisfactory cell growth	-	13	13.3%	5 M/7 F

M = male; F = female

GEN, LOKUS, HAPLOTIP

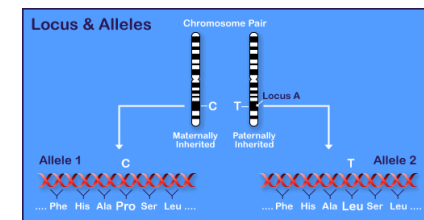
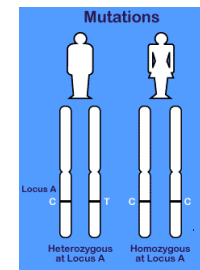
GEN- fragment DNA, ki nosi zapis; kodirajoči in nekodirajoči geni

Geni za iste lastnosti ležijo na homolognih kromosomih na istem mestu –LOKUS

Enaka gena: homozigotni organizem

Različna gena: heterozigotni organizem

Alternativne oblike genov imenujemo ALELI. Več/ populacijo

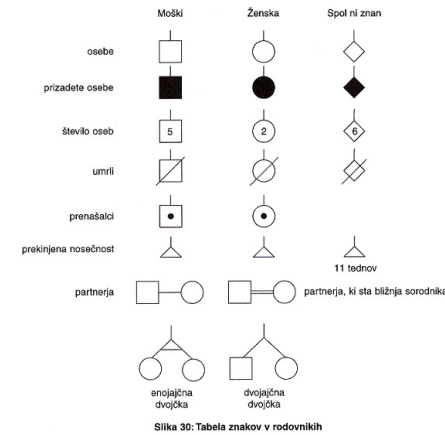


Mendlovi zakoni , osnovni zakoni klasične genetike

Mendlovi zakoni:

- 1. Zakon o enoti dedovanja:** Aleli iz starševske generacije se v potomcu ne pomešajo med seboj, pač pa se ohranjajo in dedujejo kot enota.
- 2. Zakon o ločevanju alelov:** Alela iz alelnega para na homolognih kromosomih se pri nastanku gamet vedno ločeno razporedita v različni gameti.
- 3. Zakon o naključni izbiri alelov, ki ležijo na nehomolognih kromosomih:** Aleli različnih genov, ki imajo lokuse na nehomolognih kromosomih, se v gamete razporejajo neodvisno in se ne mešajo. Pri nastanku gamet se aleli, ki izvirajo od različnih staršev, lahko različno kombinirajo.

RODOVNIKI – ponazoritev dedovanja



VZORCI DEDOVANJA

DOMINANTNOST ALELOV

Alel oz lastnost, ki jo ta alel kodira je

RECESIVEN - lastnost se izraža samo pri homozigotih

DOMINANTEN - lastnost se izraža že v prisotnosti enega alela

KODOMINANTEN – enakovredno se izrazita lastnosti obeh prisotnih alelov

Geni ležijo na

avtosomnih

avtosomno dedovanje

in spolnih kromosomih

spolno vezano dedovanje

Za tipične primere avtosomnega in spolno vezanega dedovanja veljajo naslednje značilnosti:

1. Avtosomno dominantno dedovanje:

- lastnost se pogosto pojavlja v vsaki generaciji,
- verjetnost, da se bo lastnost pojavila pri potomcih osebe, pri kateri je ta lastnost tudi izražena, je najmanj 50-% (ker je vsak otrok v družini statistično neodvisen dogodek, prihaja do velikih odklonov od pričakovane verjetnosti),
- če starši niso nosilci neke lastnosti, ne morejo imeti otrok, pri katerih bi se ta lastnost izrazila,
- izražanje in dedovanje lastnosti nista odvisna od spola.

2. Avtosomno recesivno dedovanje:

- heterozigotni starši, pri katerih se lastnost ne izraža, imajo lahko tudi otroke, pri katerih se lastnost izrazi (recesivni homozigoti),
- če se lastnost izraža pri obeh starših, se bo izrazila tudi pri vseh otrocih,
- starši potomcev, pri katerih se izrazi neka redka lastnost ali anomalija, so pogosto med seboj v sorodu,
- izražanje in dedovanje lastnosti nista odvisna od spola.

3. Spolno vezano dominantno dedovanje na kromosomu X:

- verjetnost, da se lastnost pojavi, je pri ženskah večja kot pri moških,
- moški prenašajo lastnosti na svoje hčere, ne pa na sinove,
- heterozigotne ženske prenašajo lastnost na 1/2 svojih otrok,

4. Spolno vezano recesivno dedovanje na kromosomu X:

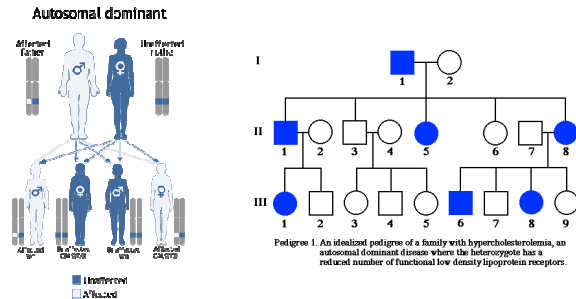
- verjetnost, da se lastnost pojavi, je pri moških večja kot pri ženskah,
- lastnost se od moškega prenaša preko hčera na 1/2 vnukov,
- lastnost se nikoli direktno ne prenese z očeta na sina.

5. Spolno vezano dedovanje na kromosomu Y:

- lastnost se pojavlja izključno pri moških,
- vsi sinovi prizadetega očeta bodo prizadeti.

1. Autosomno dominantno dedovanje:

- lastnost se pogosto pojavlja v vsaki generaciji,
- verjetnost, da se bo lastnost pojavila pri potomcih osebe, pri kateri je ta lastnost tudi izražena, je najmanj 50-% (ker je vsak otrok v družini statistično neodvisen dogodek, prihaja do velikih odklonov od pričakovane verjetnosti),
- če starši niso nosilci neke lastnosti, ne morejo imeti otrok, pri katerih bi se ta lastnost izrazila,
- izražanje in dedovanje lastnosti nista odvisna od spola.



Primeri bolezni:

Avtosomno dominantno se dedujejo:

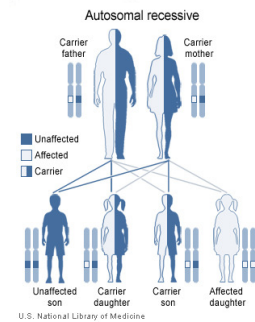
Ahondroplazija: FGF3, pritlikavost

Marfanov sindrom: fibrili

Družinska hiperholesterolemia: LDLR

2. Autosomno recesivno dedovanje:

- heterozigotni starši, pri katerih se lastnost ne izraža, imajo lahko tudi otroke, pri katerih se lastnost izrazi (recesivni homozigoti),
- če se lastnost izraža pri obeh starših, se bo izrazila tudi pri vseh otrocih,
- starši potomcev, pri katerih se izrazi neka redka lastnost ali anomalija, so pogosto med seboj v sorodu,
- izražanje in dedovanje lastnosti nista odvisna od spola.

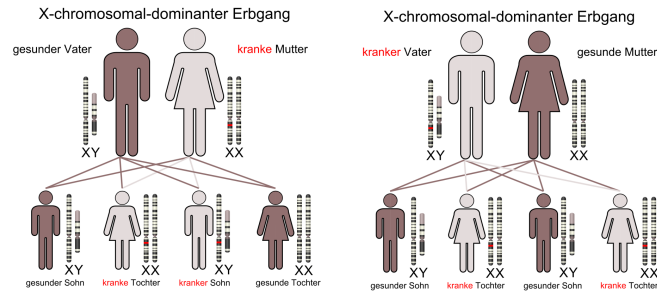


Primeri bolezni:

BOLEZEN (VZOREC DEDOVANJA)	OPIS BOLEZNI
anemija srpastih krvničk (R)	Najobičajnejša genska bolezen pri ljudeh afriškega porekla. Hemoglobin v srpastih eritrocitih tvori trdne kristale, ki spajo rdeče krvničke pretežno v srpasto obliko; sposobnost prenašanja kisika je zelo zmanjšana.
cistična fibroza (R)	Najobičajnejša genska bolezen pri ljudeh evropskega porekla. Tvorba debelih sluzastih oblog v sapničnem drevesu in vodih trebušne slinavke. Najresnejši učinki so neprestana vnetja dihal in slabo delovanje pljuč.
Tay-Sachsova bolezen (R)	Najobičajnejša genska bolezen pri ljudeh židovskega porekla. Propadanje živčnih celic in živčnega sistema, kar ima za posledico smrt pri 2 letih.
fenilketonurija (R)	Nezmožnost tvorbe encima, ki pretvarja aminokislino fenilalanin v drugo aminokislino, posledice pa so duševna in telesna zaostalost. Te učinke se da preprečiti z dietno hrano, v kateri ni fenilalanina.

3. Spolno vezano dominantno dedovanje na kromosomu X:

- verjetnost, da se lastnost pojavi, je pri ženskah večja kot pri moških,
- moški prenašajo lastnosti na svoje hčere, ne pa na sinove,
- heterozigotne ženske prenašajo lastnost na 1/2 svojih otrok,



Primeri bolezni:

- X-dominantno se dedujejo: 1. X-vezana hipofosfatemija (rahitis)
- 2. Fragilni X-sindrom

Fragilni X

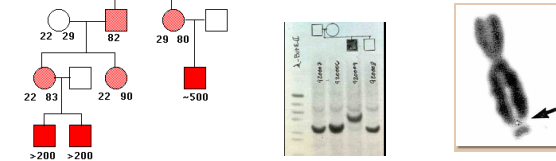
Sindrom fragilnega X: drugi najpogostejši vzrok dedne mentalne retardacije (trisomija 21)

Incidenca: 1/1500

Fragilno mesto na kromosomu Xq27.3kromatin se ne kondenzira

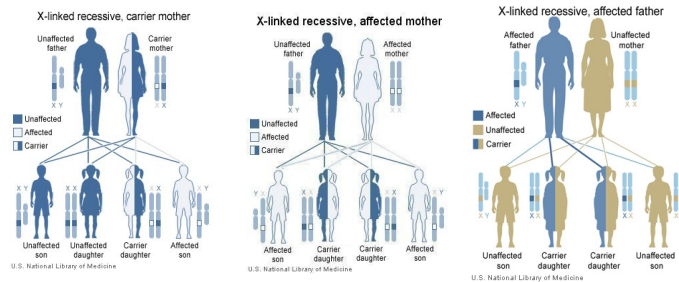
Molekularna osnova : pomnožitev tripleta

Normalno (CGG)54-59>>>> Permutacija (CGG)>60 >>> mutacijo (CGG)>200



4. Spolno vezano recesivno dedovanje na kromosomu X:

- verjetnost, da se lastnost pojavi, je pri moških večja kot pri ženskah,
- lastnost se od moškega prenaša preko hčera na 1/2 vnukov,
- lastnost se nikoli direktno ne prenese z očeta na sina.



Fenotip je tista lastnost oseba, ki jo omogočajo izraženi aleli prisotni v genotipu

Kombinacijski (Punnettov) pravokotnik

Dominantni alel - velike črke
Recesivni aleli - majhne črke

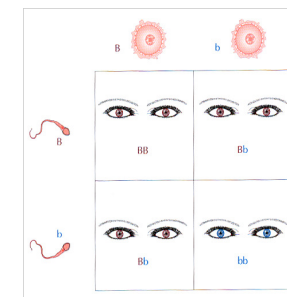
Oba starša sta heterozigota

Izraža se le dominanten alel

Vsak izmed staršev ima

50% možnosti za modrookega otroka

Oba skupaj 25%



Barvo oči določa veliko parov genov:

Alela za rjave oči sta dominantna nad aleli za modre

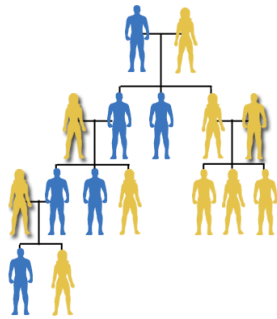
BB – genotip: homozigoten za rjave oči (2 dominantna gena); fenotip: rjave oči.

Bb – genotip: heterozigoten (1 dominanten in 1 recesivni gen; fenotip rjave oči (ker je rjava dominantna).

bb – genotip: homozigoten za modre oči (2 recesivna gena); fenotip: modre oči

5. Spolno vezano dedovanje na kromosomu Y:

- lastnost se pojavlja izključno pri moških,
- vsi sinovi prizadetega očeta bodo prizadeti.

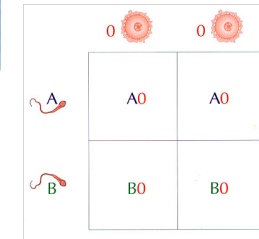


Kodominantno izražanje: primer genov ABO skupine

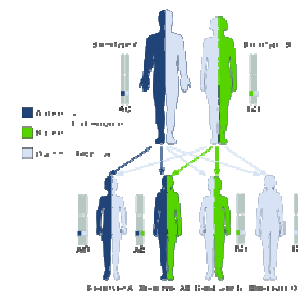
Na nekem lokusu se pojavlja več kot dva alela .
 Primer: Dedovanje krvnih skupin.
 Dedovanje določajo trije možni aleli: A, B, O
 Vsak človek ima le dva od teh alelov
 Alel O je recesiven
 Alela A, B sta kodominantna

KRVNA SKUPINA (FENOTIP)	MOŽNI GENOTIPI
0	00
AB	AB
A	AA ali OA
B	BB ali OB

Dedovanje krvnih skupin.
 0 – alel, ki ne kodira niti A niti B antigenov.
 A – alel, ki kodira A antigen.
 B – alel, ki kodira B antigen.

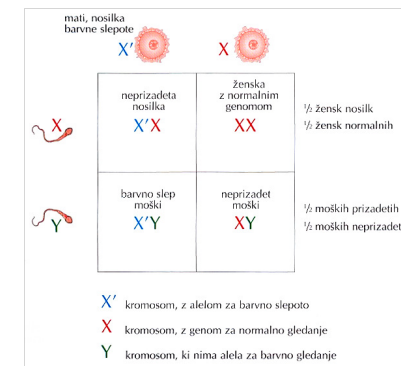


Kodominantno izražanje: primer genov ABO skupine

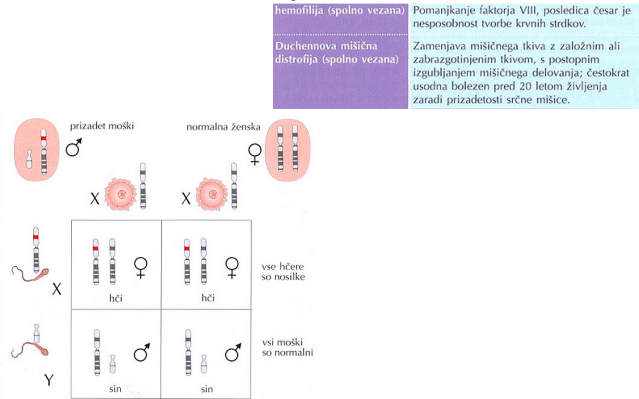


X- vezano recesivno dedovanje

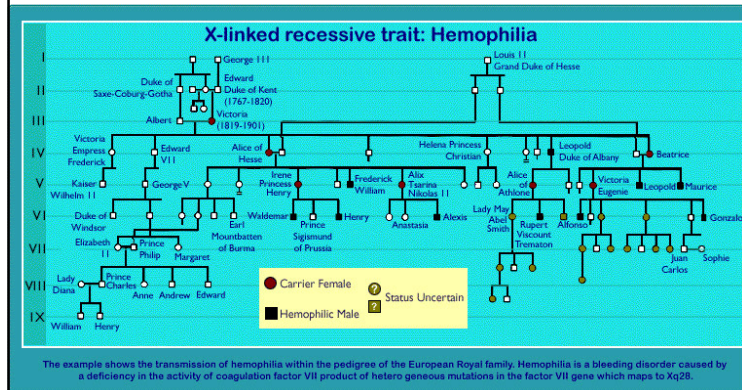
Dedovanje barvne slepote za rdeče-zelena barvo.
 Geni za sintezo vidnih pigmentov so na X kromosomu



X-vezano recesivno dedovanje

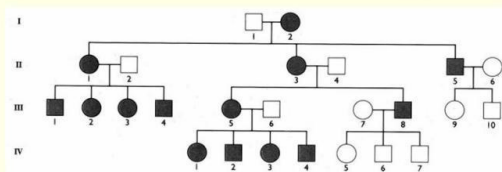


Rodovniki, družinsko drevo



Mitochondrijsk DNA, mtDNA mitochondrijske bolezni:

Mitochondrial Inheritance Pedigree



- ◆ Inheritance only through maternal lines
- ◆ Affected males do not pass on the genes

106
(c) 2007, Michael A. Kahn, DDS

Mitochondrijsk DNA, mtDNA mitochondrijske bolezni:

Celica vsebuje številne mitochondrije: mutirane in WT!

Mitochondrialne miopatije
Diabetes melitus
Gluhost

