# HUMANA GENETIKA

## ČLOVEŠKI GENOM

-genom določa t.i. reakcijsko normo, do kakšne mere se bo razvila, pa je odvisno od okolja

-projekt človeški genom, največji projekt v zgodovini človeštva. V njem sodeluje več kot 200 laobratorijev

-glavni cilj projekta je bilo ugotoviti, kako so geni razporejeni na kromosomih, določiti zaporedje nukleotidov v vseh genih, spoznati, kakšno beljakovino zapisuje posamezen gen in ugotoviti vlogo te beljakovine v našem telesu

-ugotovili so, kje na kromosomih ležijo posamezni geni, in jih sekvencirali

-ugotovili so, da leži gen, ki kodira beljakovino aktin v srčni mišici, na 15. kromosomu, gen za aktin skeletnih mišic pa na kromosomu 1

-vse celice imajo enak dedni material, razen če ni prošlo do mutacij

-večina DNK je v jedru, nekaj v mitohondrijih

-če bi DNK ene celice raztegnili bi merila približno 2 metra

-v jedru je DNK organizirana v **46 kromosomov**, vsak mitohondrij pa ima **en majhen kromosom**

-homologna kromosoma, ki tvorita par sta enaka na izgled, tako po dolžini kot po legi centromerov in genih, ki ležijo vzdolž kromosoma

-gena, ki ležita na istem lokusu obeh homolognih kromosomov, imenujemo alela

-en kromosom iz para izvira od matere, drugi od očeta

-alel je ena od dveh ali več različic gena in se lahko izrazi v različnem fenotipu

-vse celice so diploidne (2n), kar pomeni, da so vsi kromosomi v parih (**23 parov**)

-22 kromosomov ima svoj homologni par – **avtosomi**, 23. Kromosomski par pa ni nujno povsem homologen

-en kromosom je lahko večji od drugega, večjega označimo z X, manjšega pa z Y

-kromosoma X in Y sta **spolna kromosoma**

-en del spolnega kromosoma ima svoj homologni del na drugem kromosomu, drugi del pa ne

-avtosome ločimo glede na velikost (1 do 22, 1 je največji kromosom, 22 najmanjši), glede na lego centromera in glede na vzorec prog, ki nastanejo ob barvanju kromosomov

-pri metacentričnih kromosomih je centromera v sredini, pri akrocentričnih pa proti koncu – terminalno

-geni v mitohondriju povzročajo sintezo 13 beljakovin, ki sodelujejo pri celičnem dihanju

-geni so različno veliki

## HAPLOIDNO (n) IN DIPLOIDNO (2n) ŠTEVILO KROMOSOMOV

-vse celice v našem telesu so **diploidne (2n)**, imajo dvojno število kromosomov

-spolne celice pa so **haploidne (n)**, imajo enojno število kromosomov

-telesne celice nastajajo z mitotsko delitvijo, spolne pa z mejotsko

-vse telesne celice imajo enak genom kot ga je imela oplojena jajčna celica, če tekom razvoja ni prišlo do mutacij

-pri ljudeh je 1 garnitura sestavljena iz 23 različnih kromosomov

-ko se 2 spolni celici združita nastane diploidno št. kromosomov

-v celici sta prisotna po dva enaka kromosoma, ki tvorita par homolognih kromosomov

-take kot zigota so vse telesne celice

### Mitoza

=celična delitev, pri kateri iz 1 materinske celice nastaneta 2 hčerinski, ki sta genetsko enaki materinski celici tako po kombinaciji genov kot po številu kromosomov

-pred začetkom delitve se kromosomi podvojijo, postanejo dvokromatidni

-z delitvijo se razporedijo v dve novo nastali celici, tako da se iz vsakega podvojenega kromosoma ena kromatida razporedi v eno, druga pa v drugo celico

### Mejoza

-ko se pri oploditvi združita jajčna celica in semenčica, nastane spojek (zigota), ki ima dvojno št. kromosomov

-če bi bile spolne celice 2n, bi bili spojki 4n

-v spolnih žlezah se nekatere telesne celice, imenovane **praspolne celice**, delijo na posebn način, ki zagotavlja reprodukcijo kromosomov

-ta poseben način je **mejtoska** delitev

-potomke, ki pri tem nastanejo, so haploidne spolne celice

-mejoza je celična delitev, kjer iz ene materinske celice nastanejo 4 hčerinske, ki imajo za polovico zmanjšano število kromosomov v primerjavi z materinsko celico in nove kombinacije genov na svojih kromosomih

-pred začetkom delitve se mora dedni material podvojiti

-nato sledita dve zaporedni delitvi, ki jo skupaj imenujemo mejoza

-pri prvi redukcijski delitvi pride v profazi do parjenja

-nastanejo **tetrade** ali **bivalenti**

-med njimi se lahko posamezne kromatide prekrižajo ali prelomijo (**crossing – over**)

-popravljalni mehanizmi odlomljene delčke kromatid sicer prilepijo nazaj, vendar ne vedno na isto mesto, od koder so se odlomili

-odlomljeni del materine kromatide se lahko prilepi na očetovo odlomljeno kromatido in obratno

-k raznolikosti celic ob koncu mejoze pripomore še naključno razporejanje podvojenih kromosomov v anafazi prve mejotske delitve in neodvisno razporejanje v anafazi druge mejotske delitve

### Kariogram

-normalen ženski kariotip označimo kot 46,xx

-normalen moški kariogram označimo s 46,XY

-zapis nam pove, da sta spolna kromosoma različna

## DOLOČANJE SPOLA

### Spolna kromosoma

-določata spol posameznika

-na njima so geni za določanje spola in nekateri drugi geni (npr. gen za hemofilijo), ki se dedujejo spolno vezano

-ženske imajo 2 kromosoma X, od katerih praviloma en ni dejaven

-moški imajo en kromosom X in en (manjši) kromosom Y

-z dejavnostjo svojih genov vplivata na izgled in delovanje telesa

-Y usmerjajo razvoj spola zarodka (njihova prisotnost – moški spol, odsotnost ženski)

-X sestavljajo geni, ki so pomembni za razvoj in delovanje organizma

-za razvoj ženskih spolnih znakov sta pomembna 2 X

-za razvoj moških pa en X in en Y

-odsotnost kromosoma X je nezdružljiva z življenjem

### NEPRAVILNOSTI SPOLNIH KROMOSOMOV

-turnerjev sindrom: en kromosom X in 22 parov avtosomnih kromosomov, njegov genom 45 X0

-oseba se razvije v žensko, ki ima slabo razvite sekundarne spolne znake (manjše postave, brez menstruacije, neplodna)

-pojavi se pri 1 od 3000 živorojenih deklic

-klinefelterjev sindrom: oseba ima en Y in več X kromosomov

-osebe so moški, ki imajo slabo razvita moda in povečane dojke, neplodni, pogosto se pojavi duševna zaostalost, imajo žensko obliko telesa

-1 od 500 živorojenih dečkov

-čim večje je število spolnih kromosomov, tem večja je duševna prizadetost in fizične nepravilnosti

-kombinacija Y0 je smrtna

### Dedovanje spola

-spol določa semenčica

- če se bo semenčica, ki nosi kromosom Y, združila z jajčecem, bo nastal moški potomec (XY)

-če pa se bo z jajčecem združila, semenčica, ki nosi X, bo nastala ženska potomka (XX)

-pri vseh živalih se spol ne deduje enako kot pri ljudeh

-pri nekaterih pticah in plazilcih opazimo nasprotno razporeditev kromosomo

-samice imajo kromosom Z in W, moški pa dva W

-spol ni vedno določen s spolnimi kromosomi, pri čebelah nastajajo troti iz neoplojenih jajčec, so haploidni, delavke in matice se razvijejo iz oplojenih jajčec in so diploidne

-spol ni vedno določen genetsko, lahko ga določa okolje. Pri listnih ušeh se pri višjih temperaturah pojavijo v populaciji samice, pri nižjih pa tudi samci

### Rodovnik

-pri ugotavljanju načina prenosa posamezne lastnosti na potomce si pomagamo z rodovniki

-začetki humane genetike so temeljili izključno na preučevanju rodovnikov

-pri genskem svetovanju ga uporabljamo tudi danes

-z njim prikažemo kakšna so razmerja med posameznimi družinskimi člani in kateri člani so zboleli za genetsko boleznijo

-iz teh podatkov sklepamo njihov genotip

-danes dobimo podatke o genotipu s kromosomsko analizo DNK

## GENETSKE BOLEZNI

### Vrste genetskih bolezni

Ločimo 4 skupine genetskih bolezni:

1. Enogenske (monogenske) bolezni

-so posledica mutacije v 1 genu,zaradi česar se spremeni ena mRNK in zaradi nje pogosto ena beljakovina

-anemija srpastih eritrocitov,cistična fibroza,hemofilija,..

1. Večgenske (poligenske) in večfaktorske (polifaktorske) bolezni

-posledica sprememb v večih genih in njihovega medsebojnega vpliva

-na obliko in potek bolezni pogosto vplivajo tudi dejavniki iz okolja

-bolezni srca in ožilja, sladkorna bolezen, povišan krvni tlak, peptični ulkus, shizofrenija, alkoholizem,rak, alzhajmerjeva bolezen

1. Kromosomske nepravilnosti (aberacije)

-spremembe v št. kromosomov in/ali v njihovi strukturi

-najbolj poznana je trisomija 21. kromosomskega para Downov sindrom

-najbolj pogoste strukturne kromosomske mutacije so delecije, duplikacije, inverzije, translokacije

-zaradi nekaterih translokacij pride do spontane prekinitve nosečnosti

-kromosomske nepravilnosti ugotavljamo z metodo FISH

-otroci s sindromom mačjega joka se oglašajo z glasovi, ki spominjajo na mačje mjavkanje

-do prizadetosti pride zaradi odloma katkega kraka kromosoma št. 5

-za sindrom wolf – Hirschhorn je značilno preklano nebo, zajčja ustnica, epilepsija in duševna zaostalost

-nastane zaradi odloma kraka kromosoma št. 4

1. Somatske motnje

-za časa življenja v telesnih celicah pridobljene mutacije

-številne oblike raka izvirajo iz v življenju pridobljenih poškodb genetskega materiala

-odgovorne so mutacije v številnih vitalnih organih

-bolezen izbruhne hitreje če nekaj mutiranih genov podedujemo, nekaj pa se nam jih okvari tekom življenja

## DEDOVANJE GENETSKIH BOLEZNI

-glede na to kje leži gen, ki je odgovoren za nastanek bolezni, ločimo 3 osnovne načine dedovanja:

1. Avtosomno dedovanje
2. Spolno vezano dedovanje
3. Mitohondrijsko dedovanje

### Avtosomno dedovanje

-prenašajo se geni, ki ležijo na avtosomih

-če bolezen povzročajo dominantni aleli = **avtosomno dominantno dedovanje**

-če recesivni aleli = **avtosomno recesivno**

#### Avtosomno dominantno dedovanje

-sproži mutacija na enem od obeh alelov homolognega genskega para, ki se izraža dominantno

-bolniki so heterozigori ali dominantni homozigoti

-posledica je pomanjkanje beljakovinskega produkta za normalno delovanje organizma kljub navzočnosti nemutiranega gena

-lahko je produkt mutiranega gena škodljiv

-problem pri nekaterih tovrstnih boleznih je, da se pojavijo šele kasneje v življenju, ko ima prizadeta oseba že otroke

-tako se na otroke prenesejo mutirani aleli, ne da bi starši sploh vedeli, da jih imajo

-policistična bolezen ledvic, Huntingonova horeja, več oblik gluhonemosti in slepote, polidaktilija, brahikardija, zgodnja plešavost...

#### Avtosomno recesivno dedovanje

-bolezen izzove recesivni alel

-bolezen se pojavi samo v recesivno homozigotnem stanju (aa)

-heterozigoti, ki imajo recesiven samo en alel iz homolognega genskega para, so prenašalci bolezni, fenotipsko zdravi

-zbolijo lahko otroci heterozigotnih staršev, tedaj kadar podedujejo recesivni alel od obeh staršev

-anemija srpastih eritrocitov, cistična fibroza, talasemija albinizem

### Spolno vezano dedovanje

= dedovanje genov, ki so na spolnih kromosomih

-na kromosomu x je na stotine genov, ki nimajo odgovarjajočega alela na manjšem kromosomu Y

-večina teh genov nima nič opraviti z določanjem spola, vendar je njihov vpliv na fenotip odvisen od spola

-tudi na kromosomu Y je nekaj genov, ki nimajo odgovarjajočega alelnega para na kromosomu X

-ker spolna kromosoma nista v celoti homologna, obstajajo geni, ki jih ima samo kromosom X in geni ki jih ima samo Y

-pri tem dedovanju opazujemo predvsem prenašanje genov, ki povzročajo bolezni oz. nepravilnosti in ki ležijo na nehomolognih delih spolnih kromosomov

Ločimo:

* **Na kromosom X vezano dedovanje**
* **Na kromosom Y vezano dedovanje**

-alel, ki povzroča nenormalnost, je lahko dominanten ali recesiven

Tako ločimo:

* Na kromosom X vezano dominantno dedovanje
* Na kromosom X vezano recesivno dedovanje
* Na kromosom Y vezano dominantno dedovanje
* Na kromosom Y vezano recesivno dedovanje

### Na kromosom X vezano dedovanje

-do sedaj so odkrili okrog 200 na kromosom X vezanih genov

-najbolj raziskane so bolezni, ki se prenašajo kot recesivni aleli na kromosomu X

-primeri takih bolezni so: hemofilija, barvna slepota in Duchennova mišična disrofija

-moški imajo samo en kromosom X, zato se pri njih bolezen izrazi vedno, kadar imajo mutiran alel na tistem delu kromosoma, ki nima homolognih genov na kromosomu Y

-svoj X kromosom prenesejo vedno le na hčere, drugi X kromosom dobijo hčere od matere

-hči bo zbolela le če bo dobila od matere kromosom X z mutiranim alelom

-če bo od očeta dobila mutiranega od matere pa zdravega bo fenotipsko zdrava, vendar prenašalka

### Hemofilija

= bolezen, ki jo povzroči recesivni alel, vezan na X kromosom

-prizadeta oseba je zaradi okvare gena nesposobna izdelovati beljakovino – faktor, ki je potreben za strjevanje krvi

-kri se ne more normalno strjevati zato lahko oseba izkrvavi že zaradi manjših ran

-hemofiliki so v glavnem moški

-zdrave ženske, ki imajo en recesivni alel so prenašalke

-če deček od matere podeduje X kromosom z recesivnim alelom, bo zbolel

### Barvna slepota

= bolezen, ki jo povzroči recesivni alel, vezan na kromosom X

-prizadeta oseba ne loči posameznih barv v barvnem spektru

-večino primerov pomanjkljivega barvnega vida povzroči podedovana napaka za svetlobo občutljivega barvila v eni ali več vrstah čepnic v mrežnici in/ali nepravilnost ali zmanjšano število samih čepic

-občiajno podedovani vrsti sta zmanjšano razlikovanje zelenih in rdečih delov vidnega sprektra

-osebe s hudo stopnjo bolezni ne morejo opravljati nekaterih poklicev

### Na kromosom Y vezano dedovanje

-del kromosoma Y nima homolognega dela s kromosomom X – vsebuje samo »moške« gene

-prenašajo se le od očeta na sina

-lastnost se izrazi ne glede na to ali je zapisana z dominantnim ali recesivnim alelom

-kromosom Y nosi informacijo za razvoj mod

-če kromosoma Y ni se bo razvila deklica

-primer bolezni povečana dlakavost uhljev

### Mitohondrijsko dedovanje

-mitohondrij se na potomce prenese preko citoplazme jajčne celice, zato otrok podeduje mitohondrijski genom le od matere

-med številnimi molekulami mtDNK, ki so v celici je lahko pri nekaterih prisotna mutacija, pri drugih pa ne

-če ni dosežen prag za bolezen, oseba ne bo zbolela ali bodo bolezenski znaki blažji

-zaradi napredujoče mišične motnje lahko pride do nezmožnosti adaptacije očesne leče, kar privede do slepote ali oglušelosti, odpovedi srca, tudi sladkorne bolezni

## DEDOVANJE KRVNIH SKUPIN

-nekateri geni se pojavljajo v več kot dveh alternativah (alelih) – **multupli aleli**

-v telesu posameznika sta od multiplih alelov hkrati prisotna samo dva alela

-krvna skupina AB0 – sistema je lastnost kjer se pojavlja zapis z več aleli

-krvno skupino določajo značilne snovi na površini eritrocitov – **anitigeni**

-vplivajo na sposobnost eritrocitov, da izzovejo imunski odziv – tvorbo **protiteles**

-precej pomemben je Rh – sistem

### Sistem AB0

-dve vrsti antigenov:

* Antigen A
* Antigen B

-glede na to, ali kri vsebuje prvi ali drugi antigen, oba ali nobenega, so kri označili kot krvno skupino A, B, AB, 0

-v tekočem delu krvi so **protitelesa – anti A** in/ali **anti B,** ki reagirajo z antigeni

-protitelesa lahko eritrocite zlepijo ali pa razgradijo

-ljudje z antigenom A tvorijo prostitelesa proti anti B, ljudje z antigenom B pa anti A

-aleli ki določajo prisotnost antigenov, so 3: IA,IB,i

-krvna skupina je določena s kombinacijo 2 alelov

-alela IA in IB sta enakovredna in se zato dedujeta kodominantno, ta pa dominantna nad alelom i, ki je recesiven

-otrok podeduje en alel od vsakega starša

## Rh – faktor

-v krvi 85% ljudi so našli faktor D, kar pomeni da so Rh-pozitivni, 15% ljudi ga nima in so zato Rh-negativni

-Rh pozitivna oseba je lahko dominantni homozigot (DD) ali heterozigot (Dd), negativna oseba je recesivni homozigot (dd)

-Rh – nezdružljivost je posledica imunskega odziva Rh – negativne ženske na Rh – pozitivno kri, posledice se pojavijo v nosečnosti, če je mati negativna otrok pa pozitiven

-med prvo nosečnostjo ponavadi ni težav,ker se protitelesa v materini krvi pojavijo šele po rojstvu otroka, če je prišlo do stika med materino in otrokovo krvjo

-ob ponovni nosečnosti z Rh pozitivnim otrokom ima mati v krvi že prisotna protitelesa, ki zlepijo otrokove eritrocite, zato obstaja možnost da se bo rodil mrtev

-v 28. tednu dobijo injekcijo imunoglobulina anti-D, gre za protitelesa proti Rh-faktorju, uničijo otrokove eritrocite, ki so ob porodu prišli v materino kri, še preden pride do imunskega odziva matere