

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 laboratorijev
- 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 nastane 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 **prapolne celice**, delijo na posebn način, ki zagotavlja reprodukcijo kromosomov
- ta poseben način je **mejotska** 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 prekrizajo 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, ..
2. 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
3. Kromosomske nepravilnosti (aberracije)
- 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
4. 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 nehomoloških 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
- občajno podedovani vrsti sta zmanjšano razlikovanje zelenih in rdečih delov vidnega spektra
- 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 oglušlosti, odpovedi srca, tudi sladkorne bolezni

DEDOVANJE KRVNIH SKUPIN

- nekateri geni se pojavljajo v več kot dveh alternativah (alelih) – **multipli aleli**
- v telesu posameznika sta od multiplih alelov hkrati prisotna samo dva alela
- krvna skupina ABO – 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 ABO

- 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, O
- 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 protitelesa proti anti B, ljudje z antigenom B pa anti A
- aleli ki določajo prisotnost antigenov, so 3: I^A, I^B, i
- krvna skupina je določena s kombinacijo 2 alelov
- alela I^A in I^B 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 – nezdržljivost 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