

Tipovi nasleđivanja

Osnovni tipovi nasleđivanja na osnovu tipa hromozoma na kome se nalaze geni su:

Autozomno

1. Autozomno-dominantno nasleđivanje
2. Autozomno-recesivno nasleđivanje

Tipovi nasleđivanja

Polnim hromozomima

Nasleđivanje vezano za X
hromozom

Nasleđivanje vezano za Y
hromozom

Tipovi nasleđivanja

U zavisnosti od toga, u kakvim se interakcijama (međusobnim dejstvima) nalaze aleli jednog gena, razlikuju se tri osnovna tipa nasleđivanja:

- potpuno dominantno-recesivno nasleđivanje ili kompletno
- nepotpuno dominantno nasleđivanje ili intermedijarno i
- kodominantno nasleđivanje.

Intermedijarno nasleđivanje (nepotpuna dominansa) pokazuje dominantan alel koji se različito ispoljava u homozigotnom i heterozigotnom stanju.

U tom slučaju se ispoljavaju tri fenotipa pri čemu je fenotip koji je određen heterozigotnim genotipom (npr. Aa) intermedijaran (između dominantnog, AA, i recesivnog homozigota aa, odnosno međuprodukt).

Zbog toga je fenotipski odnos u F₂ generaciji **1 (AA) : 2 (Aa) : 1 (aa)**, a ne **3 : 1** kao kod potpune dominantnosti.



Primer za ovaj tip je nasleđivanje oblika kose čoveka.

Ravna kosa određena je parom dominantnih alela (dominantan homozigot), dok je kovrdžava parom recesivnih alela (recesivan homozigot).




Talasasta kosa je međuprodukt i određena je heterozigotnim genotipom.



Dominantno-recesivno nasleđivanje predstavlja tip nasleđivanja koje je rezultat interakcije genskih alela.

Potpuno dominantno nasleđivanje pokazuje dominantan alel koji se isto ispoljava i u homozigotnom (AA) i u heterozigotnom stanju (Aa).


Dominantan alel je funkcionalan i određuje sintezu nekog proteina koji dovodi do ispoljavanja određene osobine pa je dovoljno prisustvo samo jednog dominantnog alela da bi se ta osobina ispoljila u fenotipu.



Recesivan alel je nefunkcionalan pa se dati protein ne stvara što dovodi do ispoljavanja alternativne osobine.


PRIMER: Nasleđivanje Rh sistema krvnih grupa

- ▣ Rh sistem krvnih grupa određuje gen koji obrazuje dva alela : dominantan (D) i recesivan (d).
- ▣ Dominantan alel određuje sintezu antigena D, pa se osobe sa ovim antigenom označavaju kao Rh+.
- ▣ Recesivan alel je nefunkcionalan pa se antigen D ne stvara, a osobe su Rh-.



S obzirom da se dominantan alel isto ispoljava i u homozigotnom i u heterozigotnom stanju, osobe Rh+ krvne grupe mogu imati dva genotipa DD (homozigot) ili Dd (heterozigot).

Dovoljno je da osoba ima samo jedan dominantan alel da bi se stvorio D antigen i ispoljila Rh+ krvna grupa.



Osobe Rh- krvne grupe imaju samo jedan genotip tj. uvek su recesivni homozigoti (dd).

PRIMER: Nasleđivanje Rh sistema krvnih grupa

F1		RR	rr		
	Rr	Rr	rR	rR	100% Rr
		Rr	Rr		
F2	RR	Rr	rR	rr	25% RR
					50% Rr
					25%rr

AR se nasleđuju:

- ▣ Cistična fibroza
- ▣ Alfa-talasemija
- ▣ Beta-talasemija
- ▣ Fenilketonurija
- ▣ Sinalna mišićna atrofija

AD se nasleđuju:

- sindaktilija (srasli prsti)
- brahidaktilija
- polidaktilija (6. prst)
- astigmatizam
- ahondroplazija (skraćeni udovi, patuljast rast)
- adultni policistični bubrezi
- Hungtingtonova horrea
- miotonična distrofija



Nepotpuno dominantno se nasleđuju i neka oboljenja kao što su:

- ▣ anemija srpastih eritrocita,
 - ▣ talasemija,
 - ▣ familijarna hiperholesterolemija i dr.
- 

Kodominantno nasleđivanje

Kodominantno nasleđivanje se dešava kada dva alela jenog gena, koji se nalazi na paru homologih hromozoma, determinišu stvaranje dve različite varijante nekog proteina, što dovodi do izražajnosti obe karakteristike.

Kodominantno nasleđivanje je pojava kada se u heterozigotnom stanju potpuno izražavaju oba dominantna alela. Tako se nasleđuju krvne grupe:

- ▣ ABO sistema

Kodominantno nasleđivanje

ABO sistem krvnih grupa određuje gen koji ima tri alela :

- A,
- B i
- O alel.

Aleli A i B su funkcionalni i određuju sintezu određenih antigena (aglutinogena A B) koji se nalaze na eritrocitima. Alel A određuje sintezu antigena A, a alel B sintezu antigena B. Alel O je nefunkcionalan pa se ne stvara ni jedan od antigena.

Ova tri alela mogu da se iskombinuju na 6 mogućih načina obrazujući na taj način 6 različitih genotipova:

- ▣ AA, AO,
- ▣ BB, BO,
- ▣ AB i
- ▣ OO.

Kodominantno nasleđivanje

- Aleli A i B su međusobno kodominantni i istovremeno su oba alela dominantna u odnosu na O alel ($(A=B) > O$). Kada se aleli A i B nađu u paru na homologim hromozomima (genotip AB), ispoljiće se dejstvo oba ova alela, odnosno osoba će imati i antigen A i antigen B. Takva osoba ima krvnu grupu AB. Osoba genotipa AA ili AO ima krvnu grupu A jer se na njenim eritrocitima nalazi antigen A. Slično je i kod osoba B krvne grupe (genotipovi su BB i BO) samo što se kod njih stvara aglutinogen B. Krvnu grupu O određuje jedan genotip – recesivan homozigot (OO). Osobe O krvne grupe ne sadrže ni jedan od antigena.
- Svaka osoba pored antigena (na eritrocitima) ima i antitela u krvnoj plazmi. U krvi jedne osobe nikada se ne nalaze istorodni antigen i antitelo (npr. antigen A i antitelo anti-A). Sadržaj antigena i antitela, fenotipovi i genotipovi ABO sistema dati su tabeli. U čitavom svetu oko 45% ljudi ima O krvnu grupu, 35% je A krvne grupe, 25% B, a samo 5% ljudi ima AB krvnu grupu.

Kodominantno nasleđivanje

КРВНА ГРУПА (ФЕНОТИП)	ГЕНОТИП	НА ЕРИТРОЦИТИМА	У КРВНОЈ ПЛАЗМИ
		АНТИГЕНИ	АНТИТЕЛА
A	AA, AO	A	анти B
B	BB, BO	B	анти A
AB	AB	A + B	нема
O	OO	нема	анти A и анти B

Osobine dominantnih gena

Dominantni geni pokazuju dve veoma značajne osobine :

1. izražajnost (ekspresivnost) i

Određene osobine mogu se ispoljiti u različitom stepenu kod različitih jedinki koje imaju isti genotip. Tada se radi o različitoj izražajnosti dominantnih gena.

Osobine dominantnih gena

2. probojnost (penetrabilnost).

Ne »probijaju« se svi genotipovi u fenotipove. Dešava se da neki dominantni aleli, pod određenim uslovima životne sredine, ne dovode do ispoljavanja neke osobine kod jednog čoveka, dok kod drugog i istog genotipa ta osobina se ispoljava. Procenat genotipova koji imaju očekivani fenotip naziva se probojnost.

Osobine dominantnih gena

Probojnost se izražava procentom osoba kod kojih je osobina izražena u odnosu na ukupan broj osoba koje nose dominantan gen. Gen koji se uvek fenotipski izrazi ima potpunu probojnost tj. 100% (pr. geni za krvne grupe). Nepotpunu probojnost ima gen koji se npr. u čitavoj jednoj generaciji ne ispolji, da bi se ponovo ispoljio u narednoj generaciji.

Plejotropnost

Osobina nekog gena da određuje veći broj osobina naziva se plejotropnost.

Primera za ovako dejstvo gena ima mnogo, ali se izdvaja jedan najslikovitiji – promena u genu za hemoglobin dovodi do oboljenja nazvanog anemija srpastih eritrocita koje se ogleda u poremećaju rada mnogih organa (srca, pluća, mišića, creva, jetre, mozga itd.).

Autozomono-dominantno nasleđivanje

Autozomono-dominantno nasleđivanje je oblik monogenskog nasleđivanja pri kome jednu osobinu (oboljenje) određuje dominantan alel jednog gena.

Autozomono-dominantno se nasleđuju bolesti koje su određena dominantnim mutiranim alelom smeštenim na nekom od autozomnih hromozoma.

Dominantan mutirani alel ispoljava svoje dejstvo i u homozigotnom i u heterozigotnom stanju (ponaša se kao svaki dominantan alel).


Autozomono-dominantno nasleđivanje

Genotipovi obolelih i zdravih osoba


Obolele osobe mogu imati jedan od sledeća dva genotipa :

- mogu biti dominantni homozigoti (A^*A^* , gde je sa A^* obeležen dominantan mutirani alel) ili
- heterozigoti (A^*a , gde je sa a obeležen recesivan alel koji određuje normalno stanje).

Zdrave osobe su uvek recesivni homozigoti – aa .



Autozomno-recesivno nasleđivanje


- **Autozomno-recesivno** nasleđuju se normalne osobine ili bolesti koje determiniše recesivan gen (alel) smešten na nekom od autozomnih hromozoma
- 

Autozomno-recesivno nasleđivanje


- **Pravila autozomno-recesivnog nasleđivanja bolesti**
- Mutirani recesivni alel ispoljava se samo u homozigotnom stanju (a^*a^* , gde je sa a^* obeležen recesivan mutirani alel).
- Zdrave osobe mogu biti genotipa:
 - AA ili
 - Aa.

Autozomono-recesivno nasleđivanje

- Za razliku od autozomno-dominantnog nasleđivanja kod koga zdravi roditelji ne mogu imati bolesnu decu, kod ovog nasleđivanja je to moguće sa verovatnoćom od 25%. Da bi se to dogodilo oba roditelja moraju biti heterozigotni prenosioци recesivnog mutiranog alela.

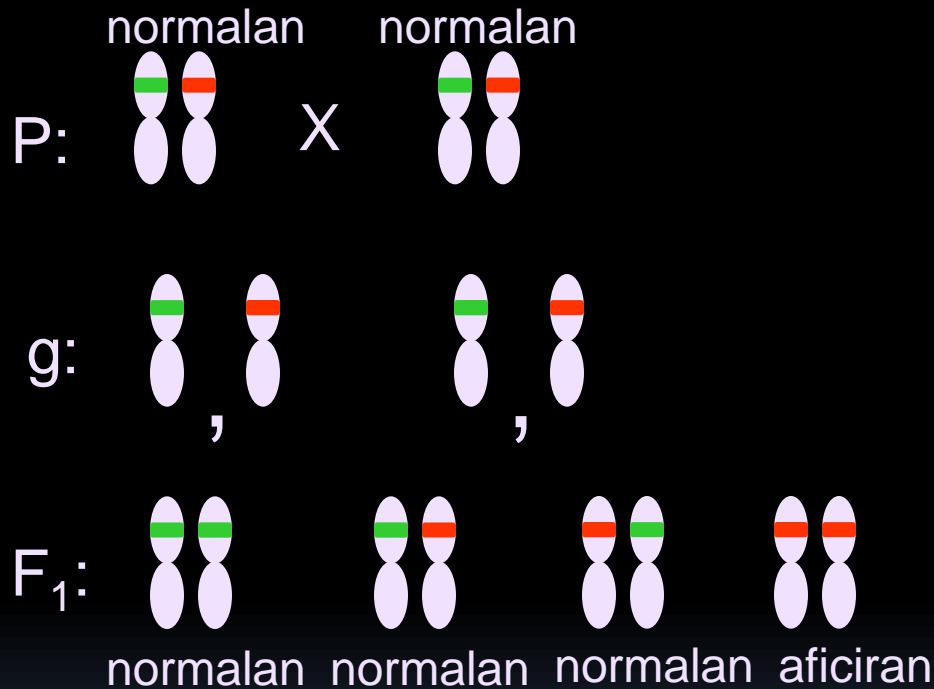


Autozomono-recesivno nasleđivanje

- ▣ Autozomno-recesivno nasleđuju se bolesti koje su posledica nedostatka nekog enzima pa se zajedno nazivaju enzimopatije ili enzimske bolesti. Nedostatak određenog enzima dovodi do poremećaja metabolizm
- 

AUTOZOMNO-RECESIVNO NASLEDJIVANJE

A- divlji alel a*- mutiran alel



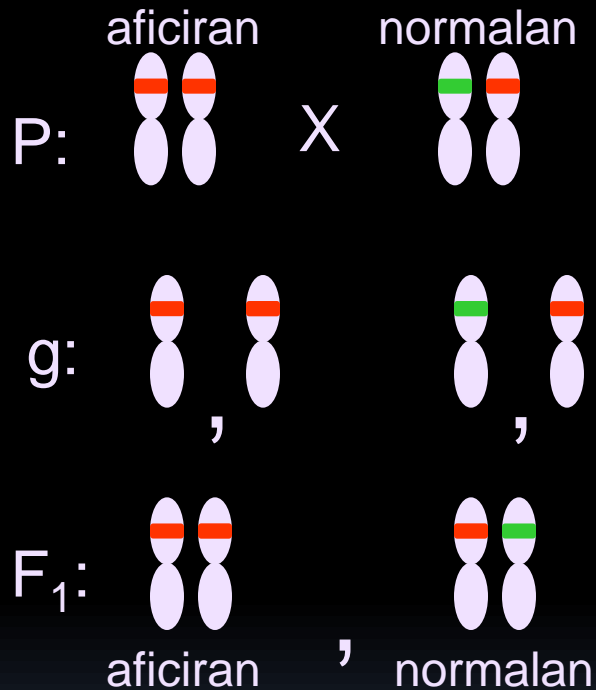
		Aa*	
		A	a
Aa*	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

25%AA:50%Aa : 25% aa

75% ■ : 25% ■

AUTOZOMNO-RECESIVNO NASLEDJIVANJE

A- divlji alel a*- mutiran alel



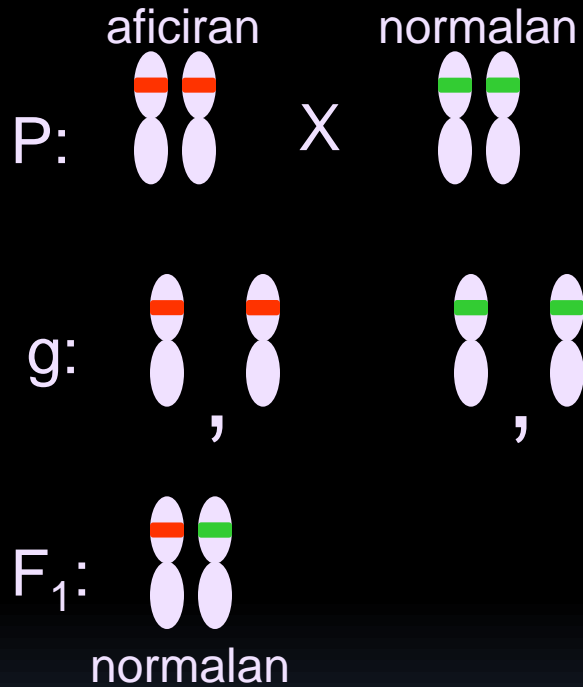
		Aa*	
		A	a
a*a*	a	Aa	aa
	a	Aa	aa

50%Aa : 50% aa

50% ■ : 50% ■

AUTOZOMNO-RECESIVNO NASLEDJIVANJE

A- divlji alel a*- mutiran alel

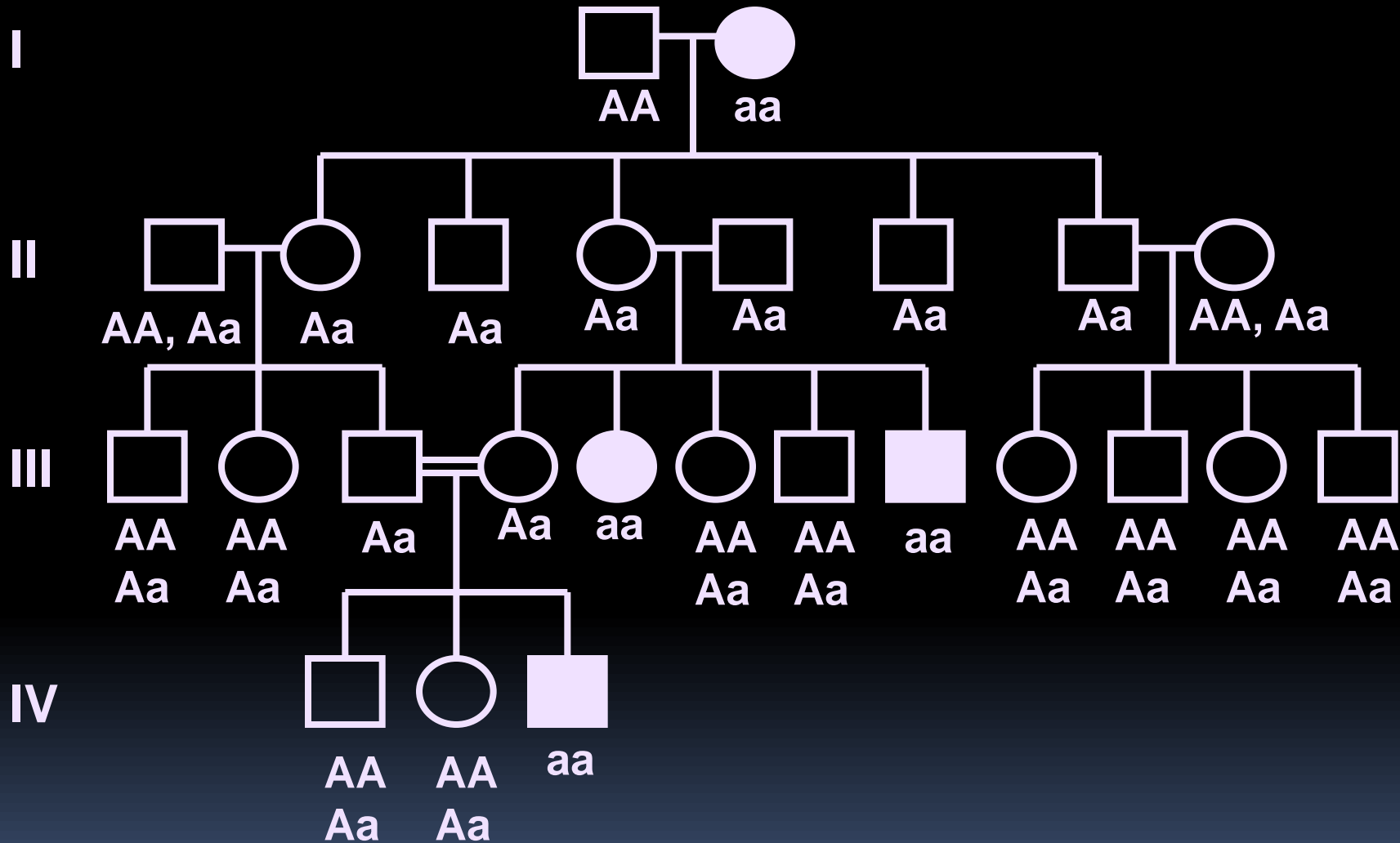


		AA	
		A	A
a*a*	a	Aa	Aa
	a	Aa	Aa

100%Aa

100% 

AUTOZOMNO RECESIVNO



PoInim hromozomima, vezano za X

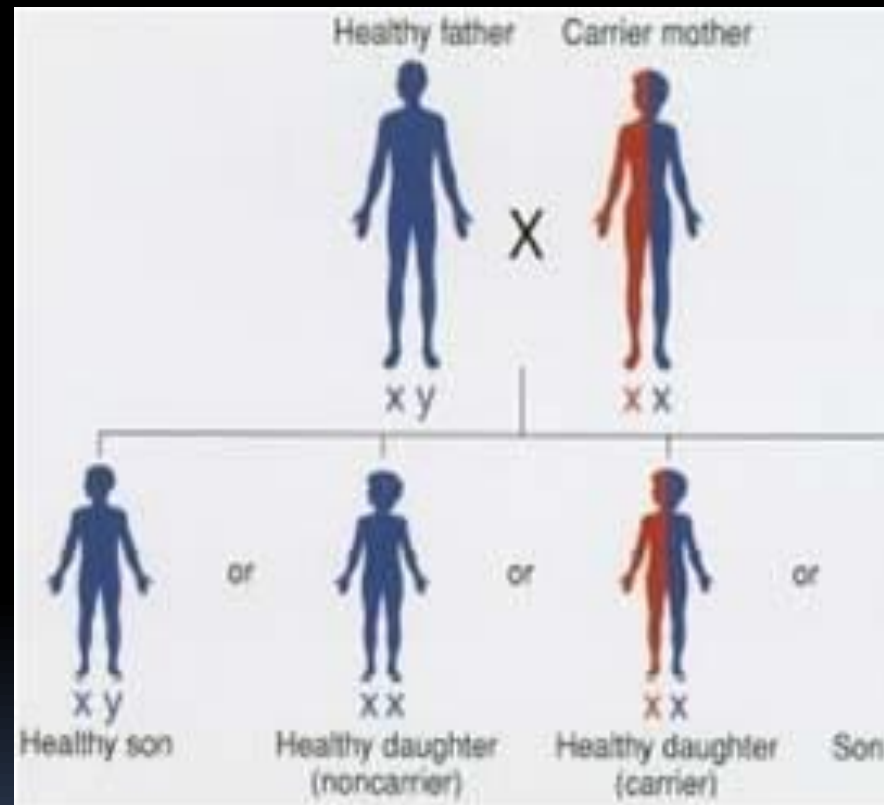
- Osobine/bolesti koje determiniše gen smešten na H hromozomu se **nasleđuju vezano za taj hromozom**.
- U zavisnosti od toga da li je mutirani gen, koji determiniše oboljenje, recesivan ili dominantan razlikuju se:
 - recesivno i
 - dominantno nasleđivanje vezano za X hromozom.

X vezano nasleđivanje

- ▣ Geni povezani sa bolestima se nalaze na X (polnom hromozomu)
- ▣ Najčešće se ispoljava bolest ako je mutirana varijanta gena prisutna na oba X hromozoma

X vezano nasleđivanje

- Žena sa jednim aficiranim hromozomom je prenosilac, ali bez kliničke slike bolesti
- Muškarac je oboleo ukoliko je nosilac mutiranog gena na X-hromozomu.




X vezano nasleđivanje

- Ovako se nasleđuju :
- Duchenne-ova mišićna distrofija
- Hemofilija A
- Hemofilija B


Y vezano nasleđivanje

- Osobine određene genima koji su smešteni na Y hromozomu nasleđuju se vezano za taj hromozom. Ovaj tip nasleđivanja naziva se još i **holandrično nasleđivanje**. Te osobine su mnogo ređe i prenose se samo sa očeva na sinove. Primer je nasleđivanje dlakavosti ušiju.



U osnovi monogenetskih bolesti nalazi se poremećaj u sintezi proteina koji nastaje usled genske mutacije

Prea funkciji proteina koji je izmenjen bolesti se klasifikuju u nekoliko velikih grupa:

- Enzimski defekti
 - Defekti u membranskim receptorima
 - Defekti u transportnim sistemima
 - Defekti strukturnih proteina
- 



Enzimski defekti:

FENILKETONURIJA

Fenilketonurija -nedostatak enzima fenilalanin hidrosilaze, koji je neophodan pri metaboliziranju amino kiseline fenilalanina u tirozin.

Ovaj poremećaj vodi do moždanog oštećenja i progresivne mentalne retardacije, kao rezultat akumulacije fenilalanina.


poremećaj se javlja kod jedne osobe u 15.000 rođenja, ali ovaj odnos varira od regiona do regiona.

- 
- 
- Fenilketonurija- gen na Hr12 , koji kodira defektni enzim fenilalanin hidroksilazu.
 - Gen za defektni protein se nasleđuje autozomalno recesivno.




Enzim fenilalanin hidroksilaza prebacuje amino-kiselinu fenilalanin u tirozin.


Ako je enzim defektan ili nepostojeći, onda ova reakcija ne može da se realizuje, što dovodi do nagomilavanja fenilalanina u organizmu, i dovodi do smanjenja nivoa tirozina.



Prevelika količina fenilalanina u krvotoku dovodi do oštećenja mozga kod dece, što je uzrok mentalne retardacije i zaostalosti.



Nedovoljna količina tirozina u krvotoku vodi do smanjenja produkcije pigmenta melanin, tako da deca da ovim poremećajem su pretežno bleđa, imaju nežno belu boju kože, i plave oči, ili jednostavno su svetlije puti od članova porodice.



Usled nedostatka enzima, fenilalanin se prebacuje u oblik fenilketona, koji se izbacuje u mokraću, tj. urin.

Usled ovih ketona, znoj i urin obolelih imaju jači miris od zdravih osoba.

Poremećaj se vrlo lako detektuje već u prvim danima nakon rođenja, putem malog uzorka krvi - Gutrijev test.

Ovo je omogućilo da se u svim razvijenim zemljama ovaj test vrši rutinski odmah nakon rođenja, obično zajedno sa testovima koji proveravaju funkcionisanje tiroidne žlezde kao i drugih genetičkih poremećaja.

U nekim regionima, dve nedelje nakon rođenja potrebno je vršiti test po drugi put, da bi rezultat bio zadovoljavajući ako postoji porodična istorija poremećaja.

Familijarna hiperholesterolemija

AD poremećaj metabolizma lipida, uzrokovan mutacijom gena za receptor LDL na Hr 19, što dovodi do povišenih LDL u krvi.

Poznato je preko 150 mutacija ovog gena.

Bolesnik može biti heterozigot (oštećen jedan alel) ili homozigot (oba alela oštećena).

Heterozigoti sa ovom mutacijom su učestali u opštoj populaciji (1:500), dok su homozigoti retki (1:1 000 000).

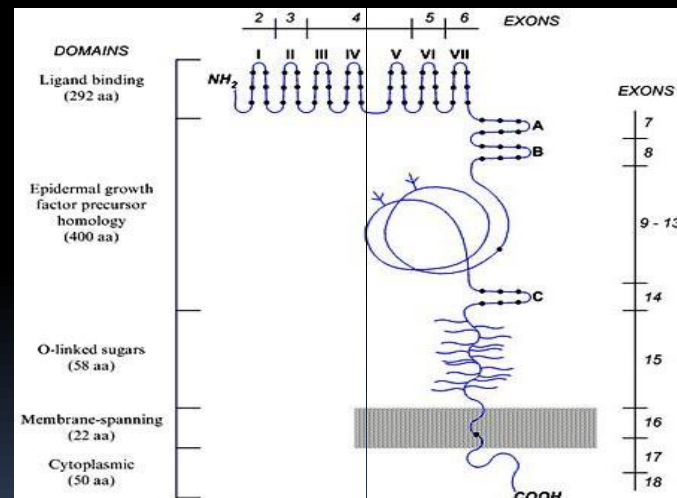
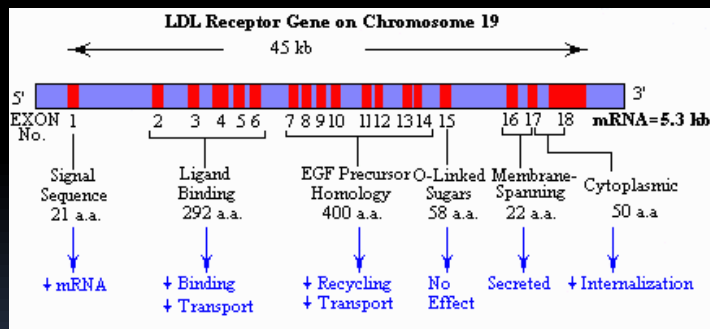
Heterozigoti razvijaju posledice povišenog LDL-a (najčešće ateroskleroza) u ranijoj životnoj dobi (oko 30 do 40 godine života), dok se kod homozigota komplikacije javljaju ranije.

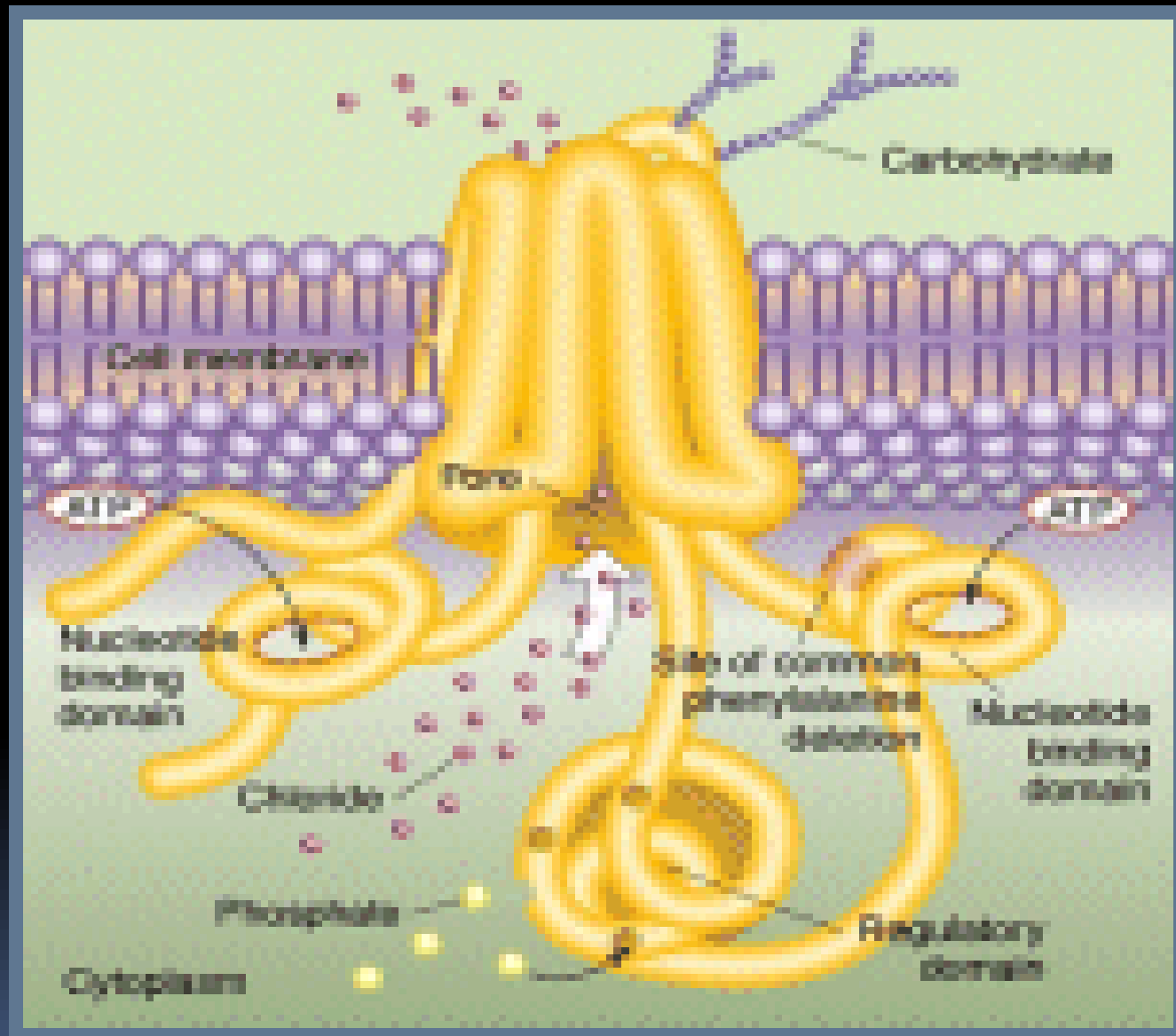
Holesterol se odlaže na različitim mestima, te kod obolelih nalazimo ksantelazme na očnim kapcima, naslage na holesterola na oku, na tetivama mišića ruku i nogu.

Procenjuje se da je učestalost heterozigota 1/500.

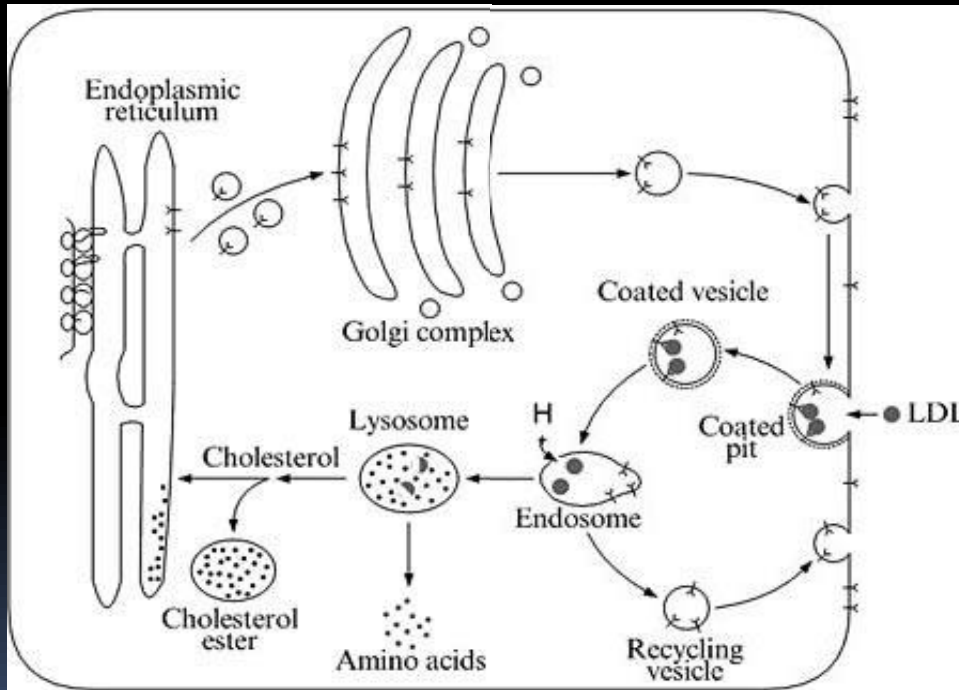
Familijarna hiperholesterolemija (FH)

- AD nasledjivanje
- oboleli: **AA, Aa**
- gen: za **LDL receptor**





FH: klase mutacija

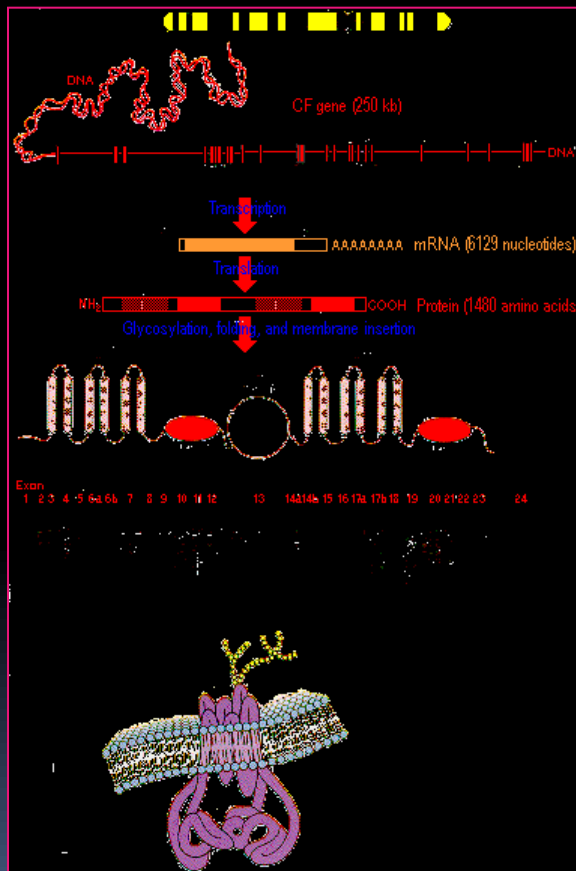


- **I** = prekid sinteze
 - **II** = defekt u obradi
 - **III** = defekt u ugradnji
 - **IV** = defekt u funkciji
 - **V** = defekt u recikliranju
-
- **korelacija sa fenotipom!**


Defekti transportnih proteina: CF i HB


- Raniji naziv mukoviscidoza
- AR: 1.2500
- Najčešće zahvata pluća, razvijaju se difuze bronhiektazije, a u hroničnoj fazi nastaju fibrozne promene koje uzrokuju insuficijenciju desnog srca ("plućna hipertenzija").
- Može zahvatiti pancreas, te smanjuje sekreciju enzima. Često se u kliničkoj slici sreću i polipi, ciroza jetre, diabetes mellitus, sterilitet u muškaraca.

Cistična fibroza: od gena do proteina

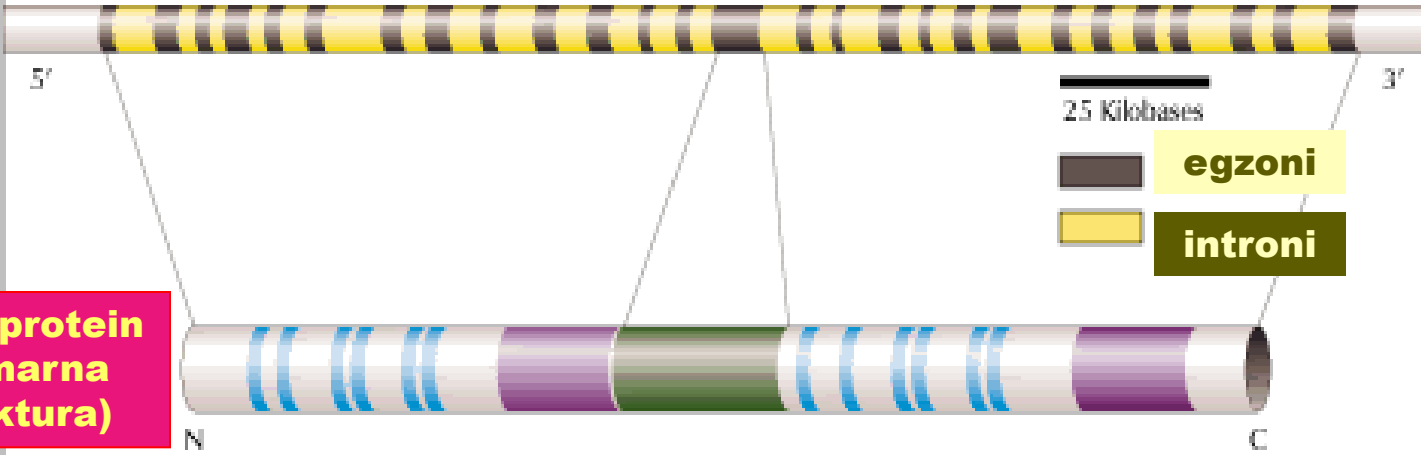


- preko 900 različitih mutacija
 - **ALELSKA HETEROGENOST**
- oboleli:
 - homozigoti
 - kompleksni heterozigoti
 - dve različite mutacije
- **>70% = delta F508**

- 
- Genski osnov bolesti –mutacije na CFTR genu (deltaF508) na Hr 7q31, koje utiču na funkcionisanje hloridnih jonskih kanala u tim ćelijskim membranama, što dovodi do cistične fibroze.
 - Kod ljudi sa mutacijama koje dovode do cistične fibroze, do blokade jonskog transport dolazi u epitelijalnim ćelijama koje opasuju prolaze pluća, pankreasa, i drugih organa. To dovodi do hronične disfunkcije, invaliditeta, i skraćenog životnog veka

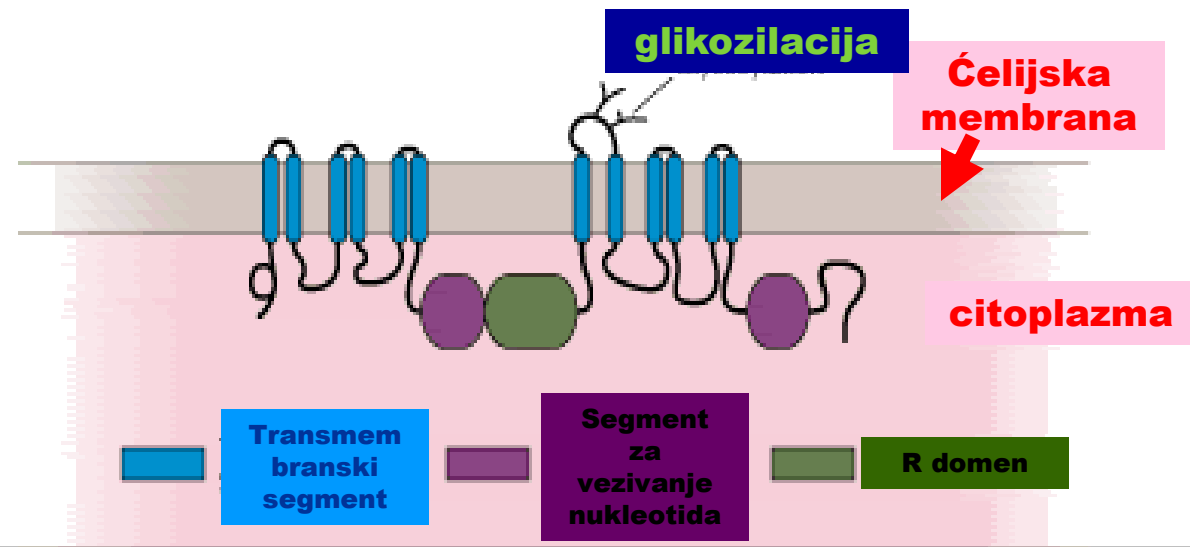
- 
- Najčešća mutacija, $\Delta F508$ je rezultat brisanja tri nukleotida što dovodi do gubitka aminokiseline fenilalanina (F) u 508toj poziciji proteina. Posledica toga je da se protein ne sklapa normalno i biva brže degradiran. Velika većina mutacija je veoma retka. Distribucija i frekvencija mutacija varira među različitim populacijama, što ima implikacije za genetičko testiranje i savetovanje.

CFTR gen

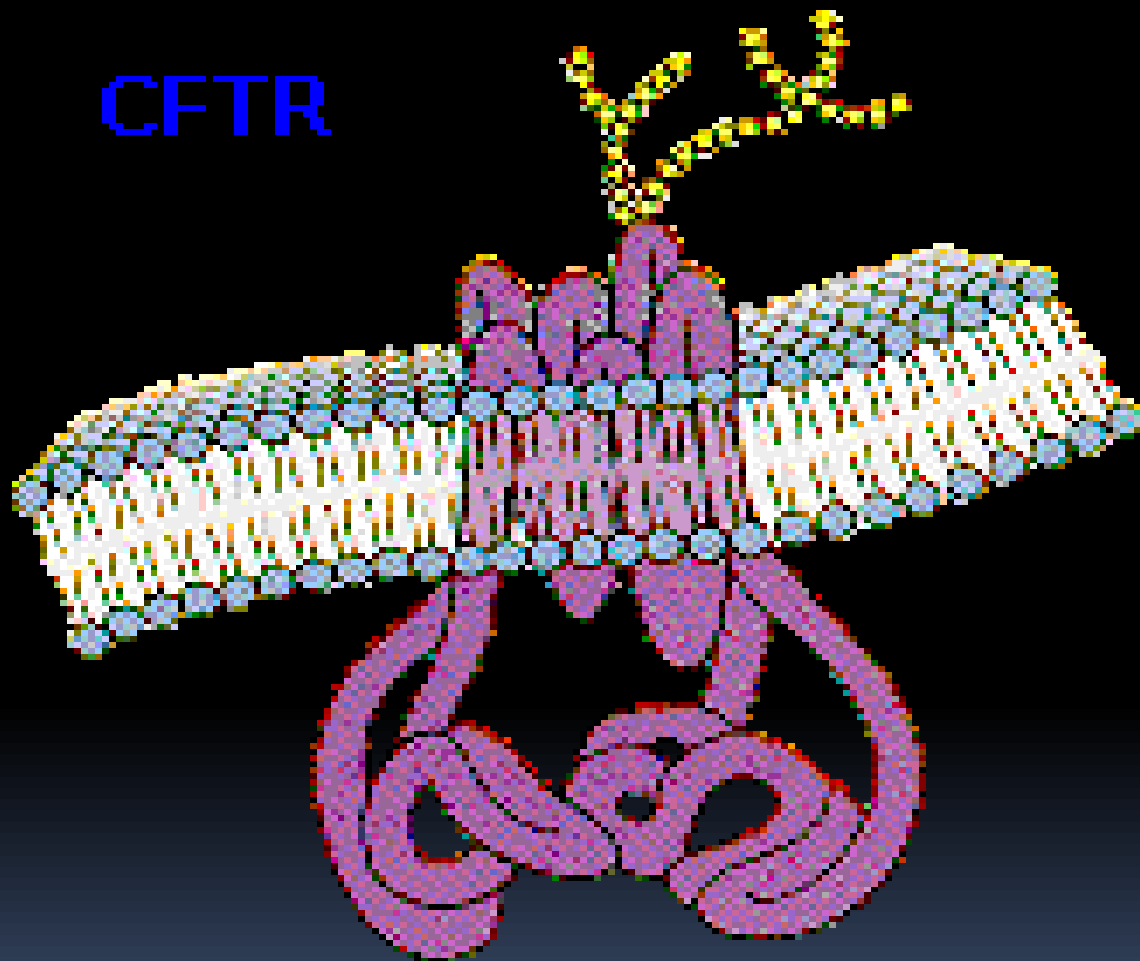


CFTR protein (primarna struktura)

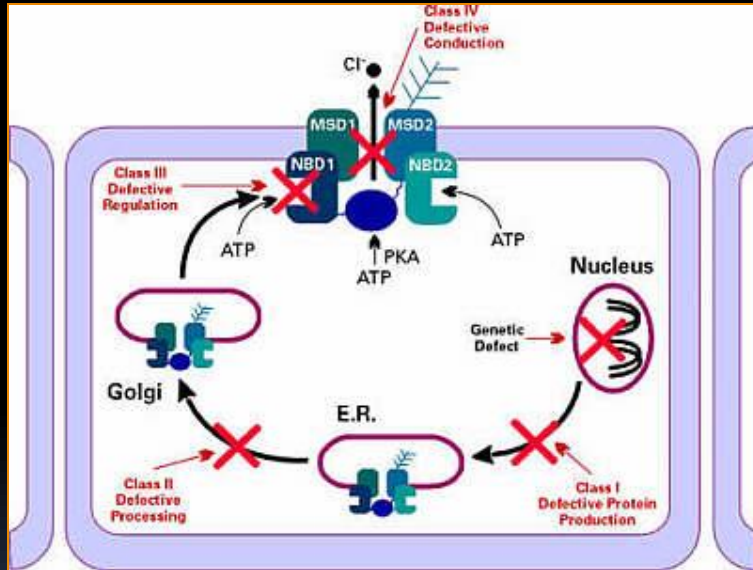
CFTR protein (u membrani ćelije)



CFTR



Cistična fibroza: klase mutacija



- **I** = prekid sinteze
 - **II** = defekt u obradi
 - **III** = defekt u regulaciji
 - **IV** = defekt u sprovođenju
-
- korelacija sa fenotipom?

DELECIJA

NORMALNO

Ile – Ile – Phe – Gly – Val

T ATC ATC TTT GGT GTT

T ATC AT- - - T GGT GTT

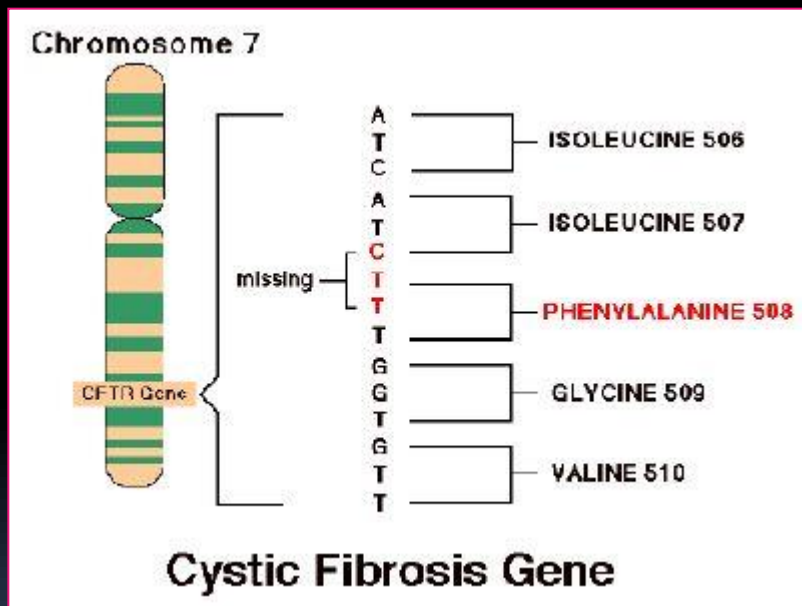
Ile – Ile – - - - Gly – Val

**CISTIČNA
FIBROZA**

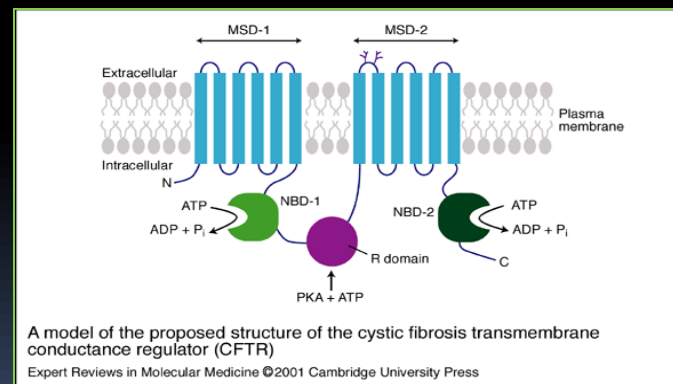
Δ F508

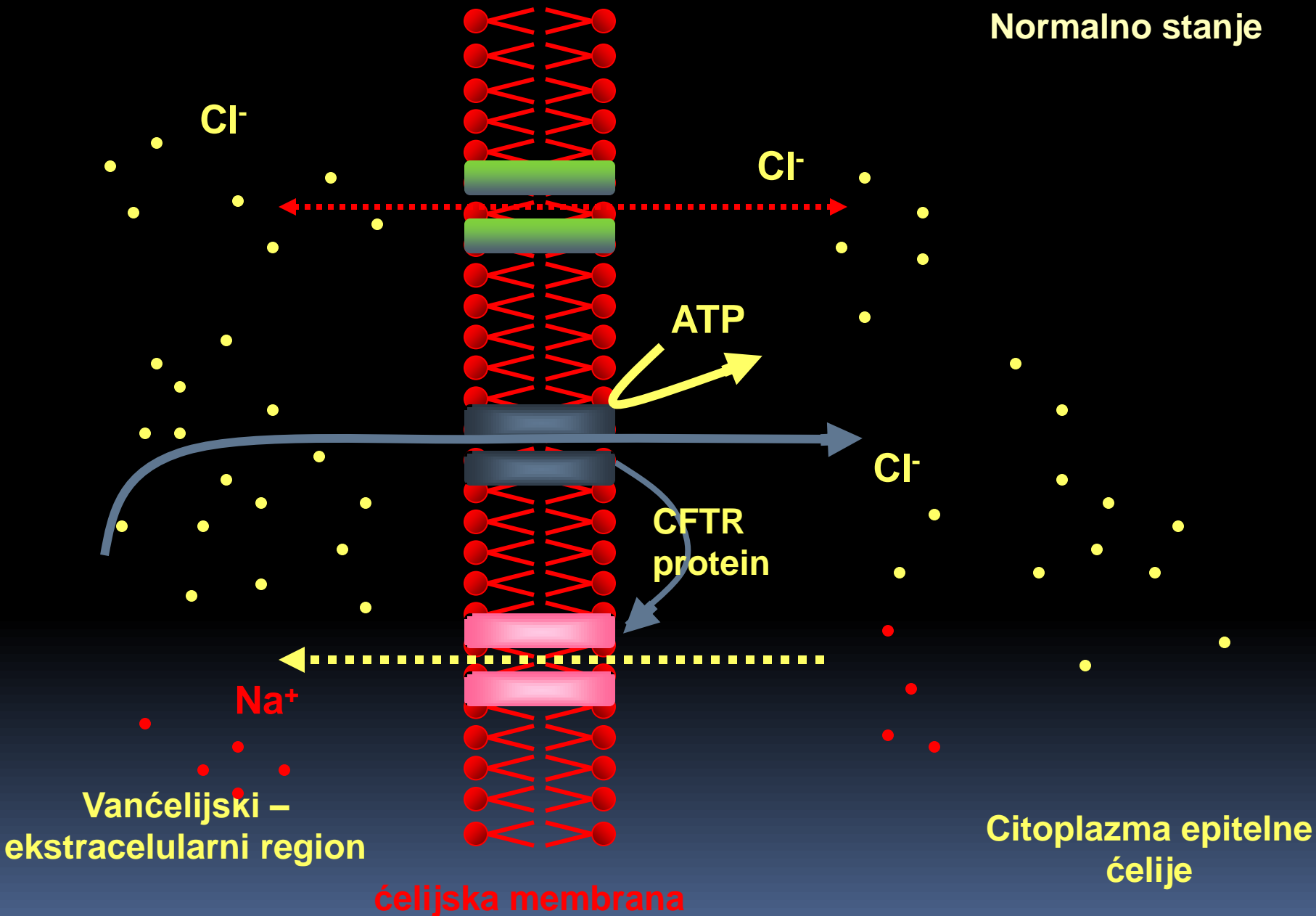
izgubljena
amino
kiselina
fenilalanin
na položaju
508

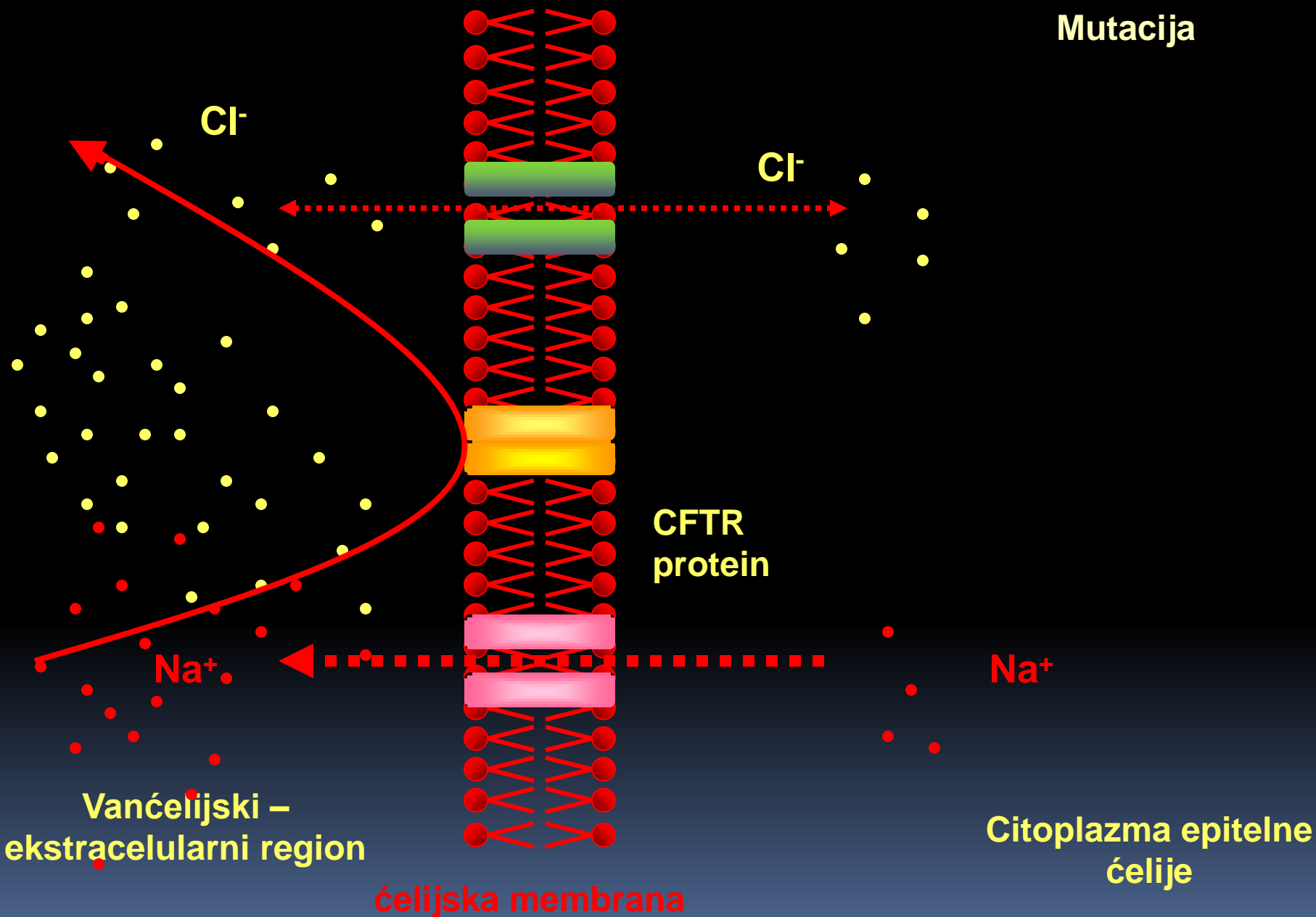
Cistična fibroza – delta F508 mutacija



- > 70% svih mutiranih alela
- pogadja NBD-1 domen
- detekcija: PCR

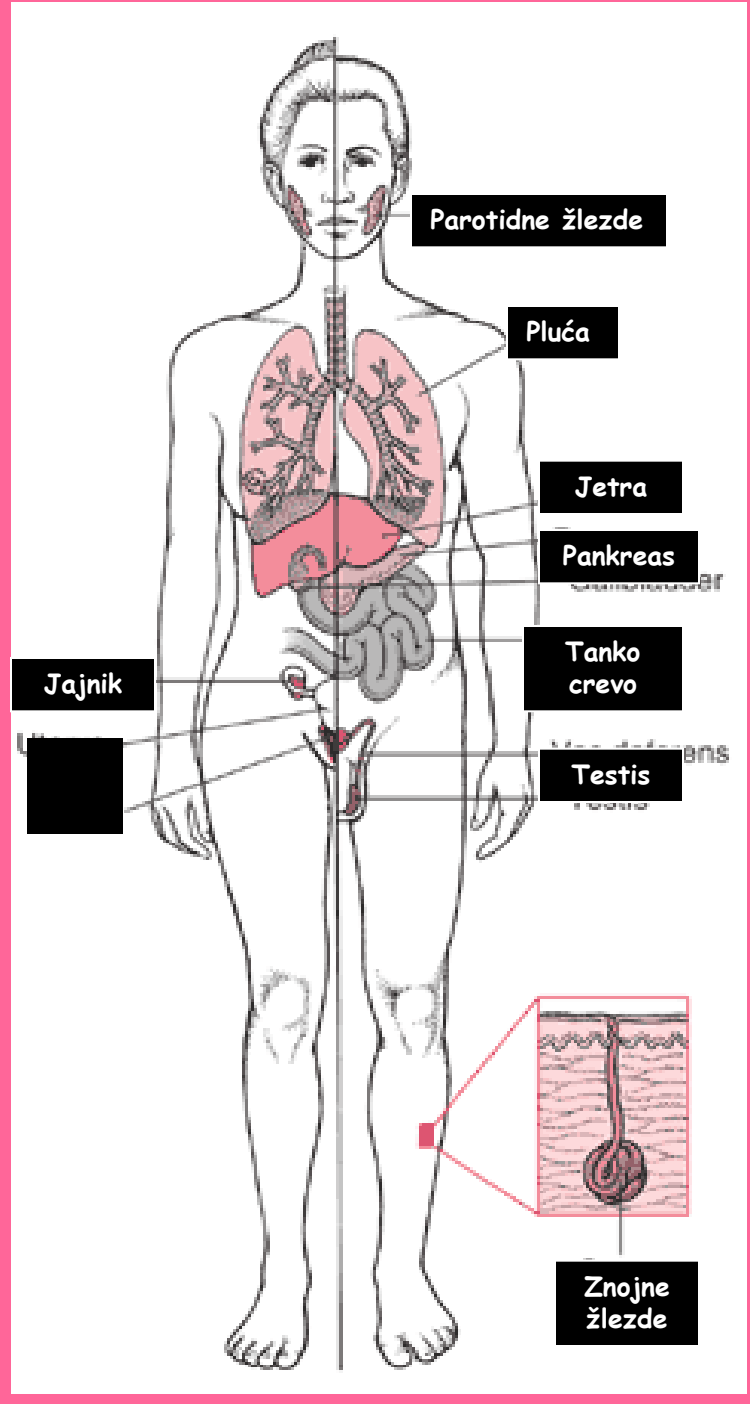




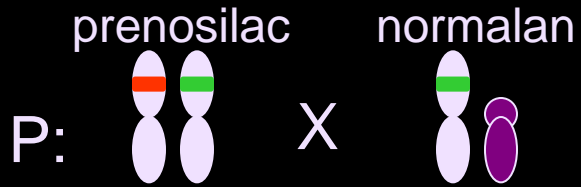


CISTIČNA FIBROZA

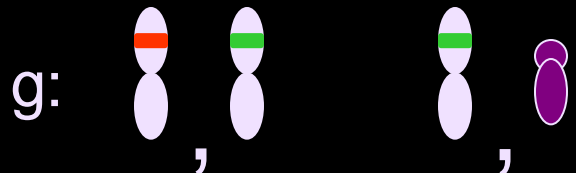




X-VEZANO RECESIVNO NASLEDJIVANJE



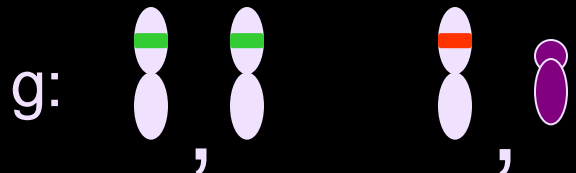
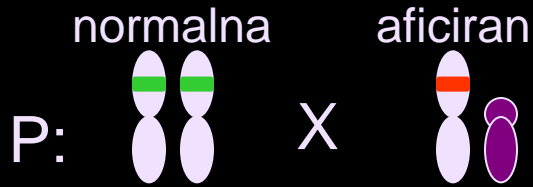
X- divlji alel X*- mutiran recesivni alel



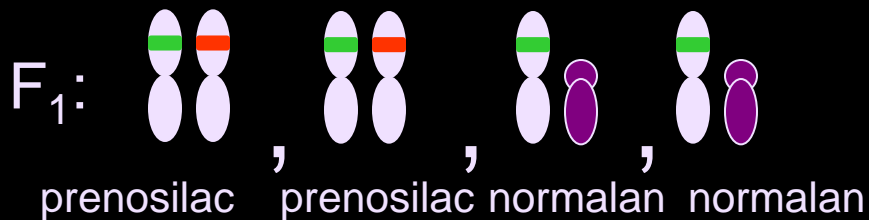
		XY	
		X	Y
X*X	X*	X*X	X*Y
	X	XX	XY

50% X*X : 50% XX / 50% X*Y : 50% XY
 50% : 50% / 50% : 50%

X-VEZANO RECESIVNO NASLEDJIVANJE



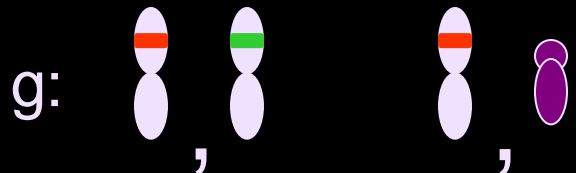
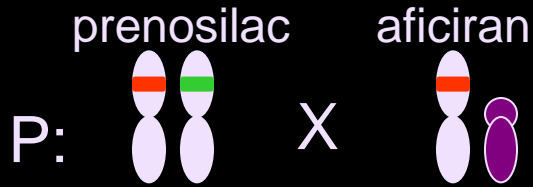
X- divlji alel X*- mutiran recesivni alel



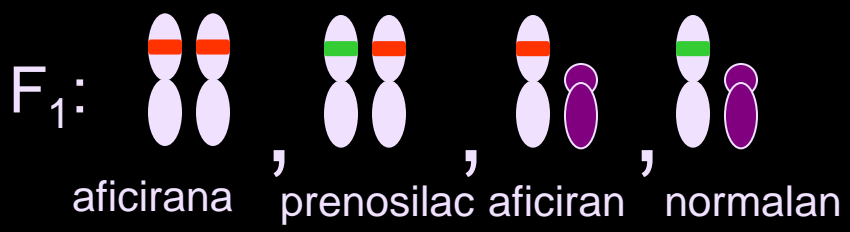
		X*Y
		X* Y
XX	X	X*X
	X	X*X

100% X*X / 100% XY
 100% / 100%

X-VEZANO RECESIVNO NASLEDJIVANJE



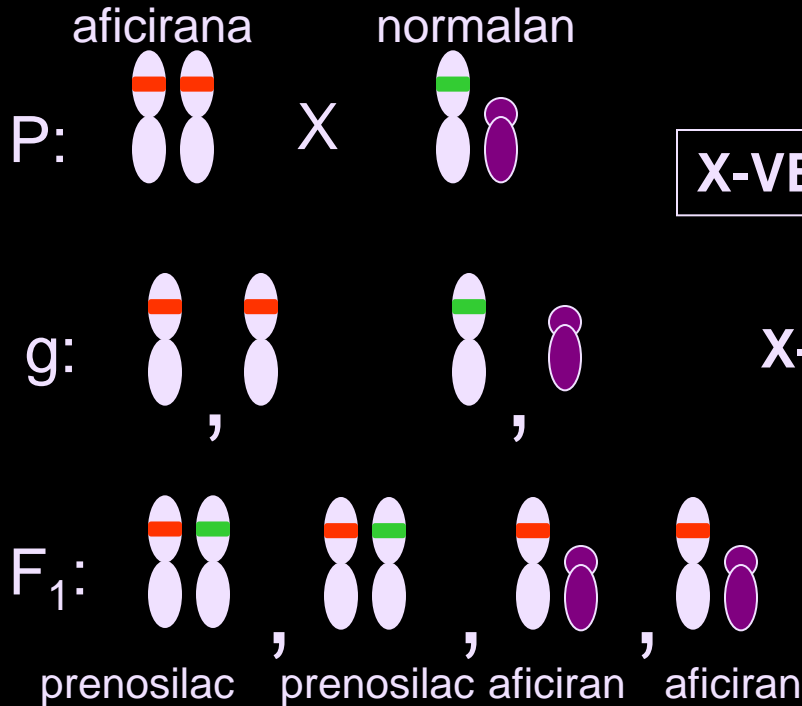
X- divlji alel X*- mutiran recesivni alel



		X*Y
		X* Y
X*X	X*	X*X* X*Y
	X	X*X XY



50% X*X* : 50% X*X / 50% X*Y : 50% XY
 50% ● : 50% ● / 50% ■ : 50% ■

X-VEZANO RECESIVNO NASLEDJIVANJE

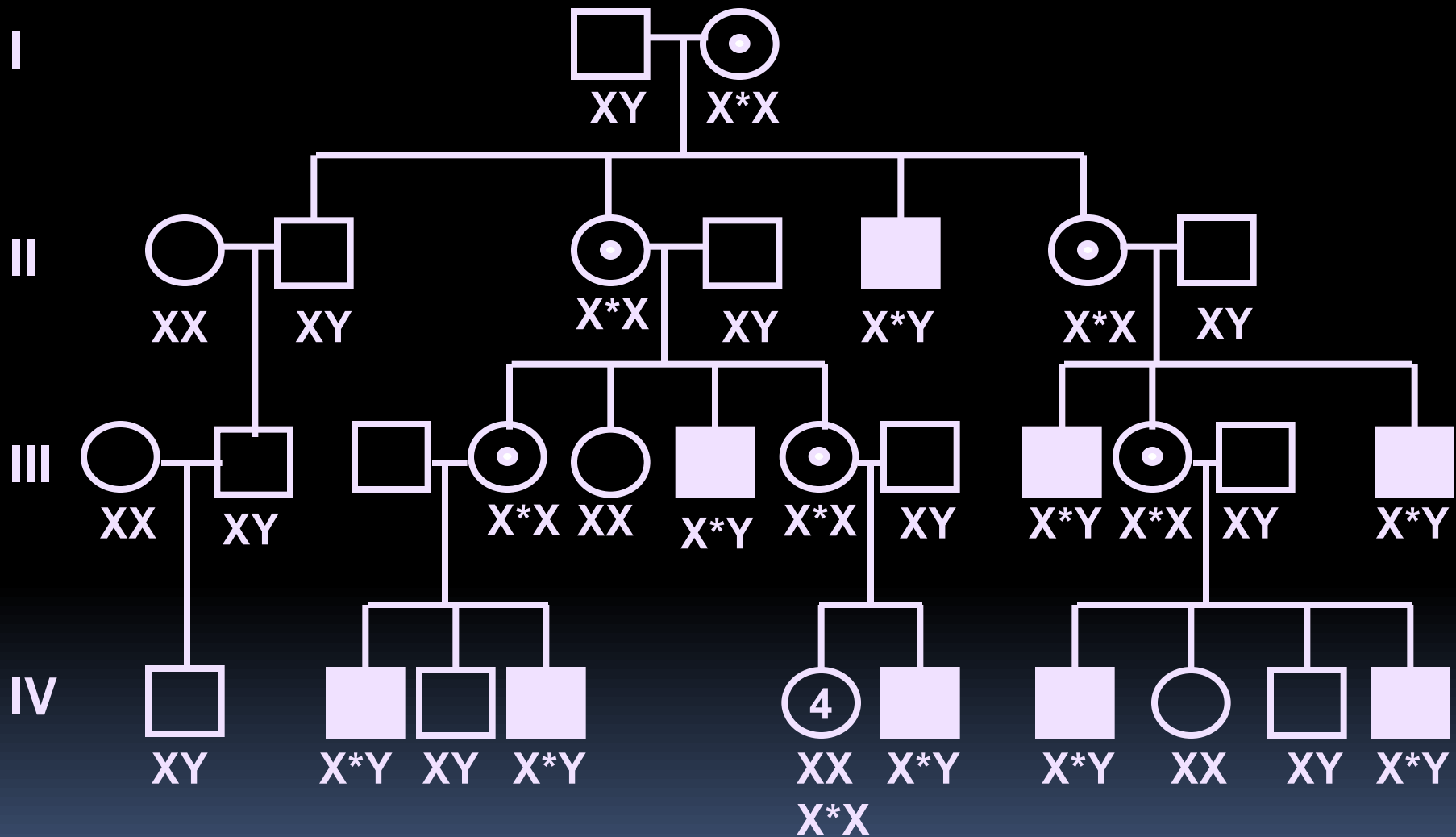


X- divlji alel X*- mutiran recesivni alel

	XY	
	X	Y
X*	X*X	X*Y
X*	X*X	X*Y


100% X*X / 100% X*Y
 100%  / 100% 

X-VEZANO RECESIVNO



Hemoglobinopatije

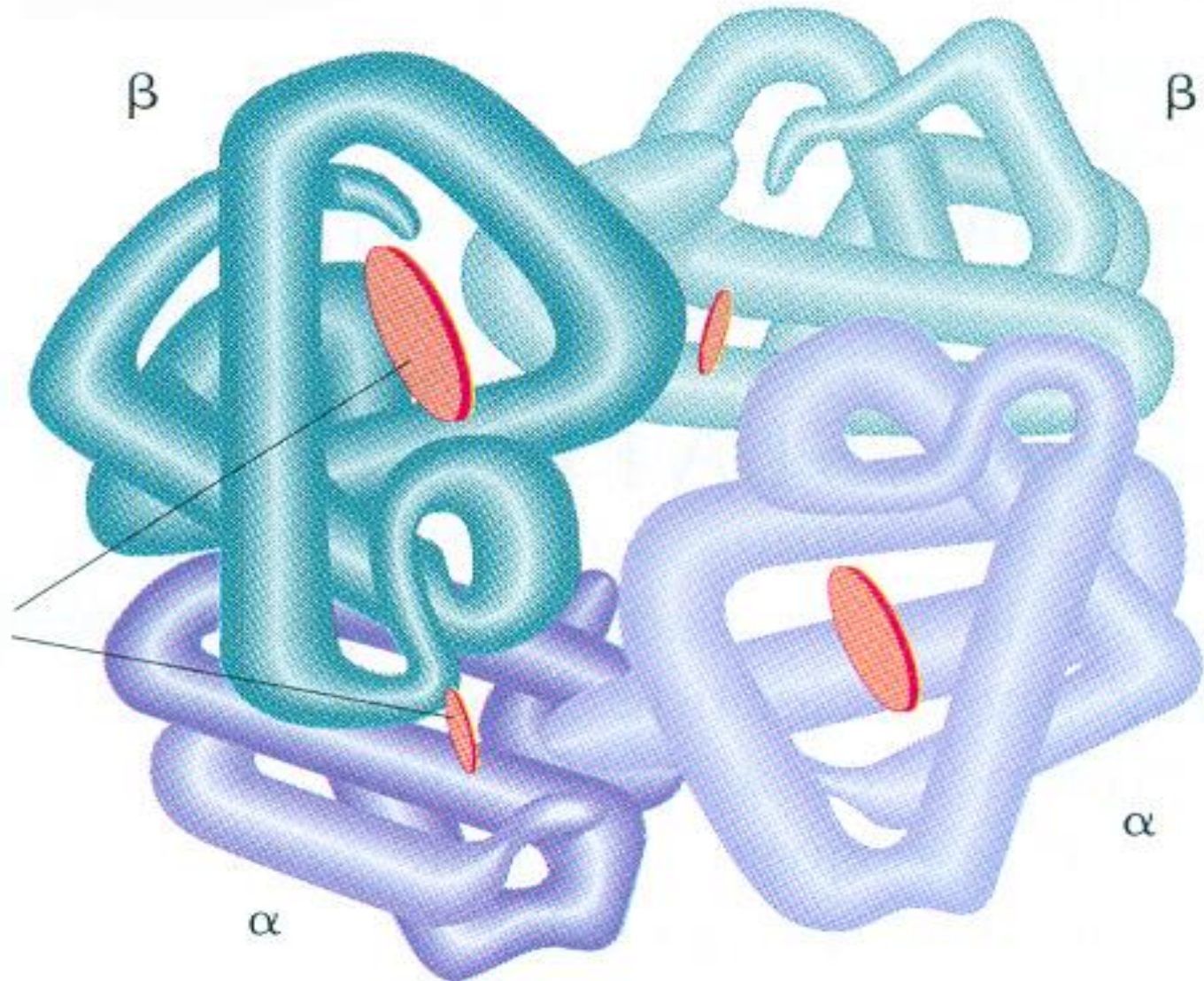
- Hemoglobinopatije-grupa monogenских bolesti uzrokovanih poremećajima u sintezi i funkciji Hb.
- Izazvane su mutacijama u genima za globinske lance.
- Dele se na dva grupe: strukturni poremećaji kao što je hemoglobinopatija srpastih ćelija ili HbS i poremećaji sinteze kao što je slučaj sa talasemijom.
- Strukturni poremećaji se dele na podgrupe zavisno od toga kako interferiraju sa normalnom funkcijom hemoglobina i/ili s crvenim krvnim zrnima.
- Druga grupa podeljnjna je na podgrupe prema globinskim lancima koji se abnormalno sintetišu tj. alfa talasemija, beta talasemija ili delta talasemija.



Hemoglobin je složeni protein, kvaternarne strukture. Hemoglobin je osnovni protein eritrocita i njegova osnovna fiziološka funkcija jeste vezivanje i transport kiseonika (O_2), od pluća do tkiva i transport CO_2 od tkiva do pluća.

- Molekul hemoglobina se sastoji od:
- 1. Proteinske komponente-Globina (globinski lanci)
- 2. Nepokretne komponente HEM-a.

HEMOGLOBIN



GLOBINSKI GENI

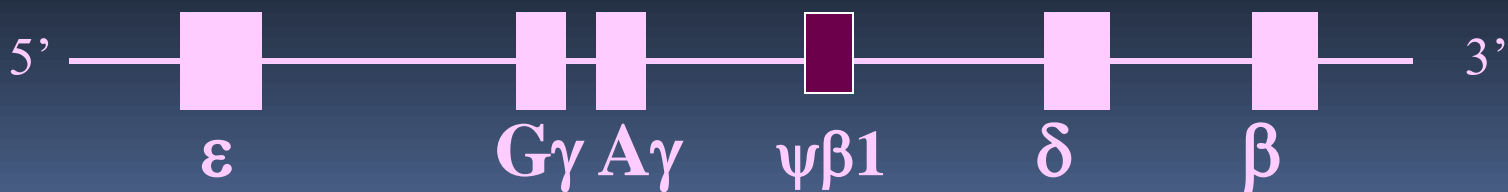
familija α -globina

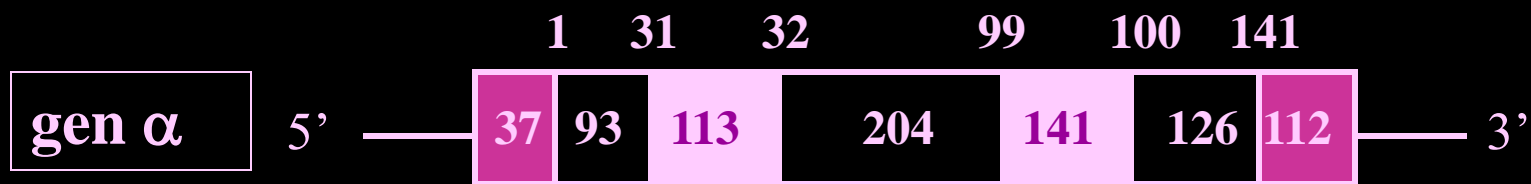
hromozom 16 p



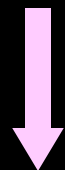
familija β -globina

hromozom 11 p

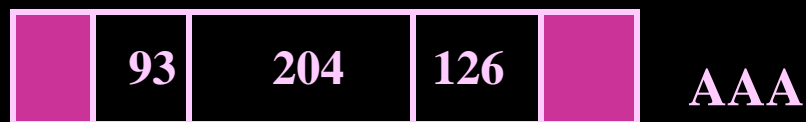




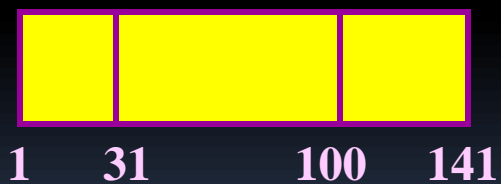
IVS.1 IVS.2



iRNK



protein



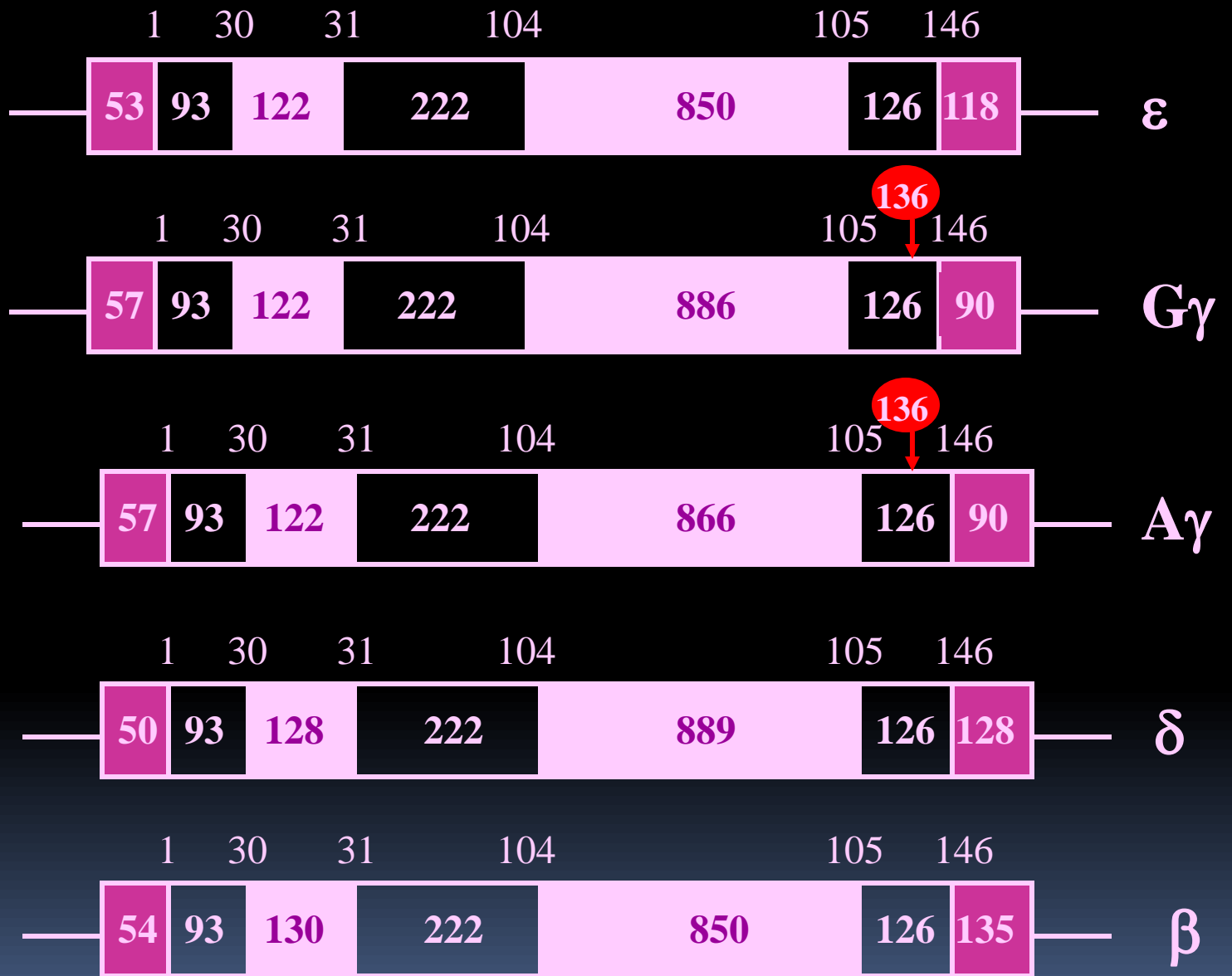
egzoni koji se ne prevode



egzoni koji se prevode



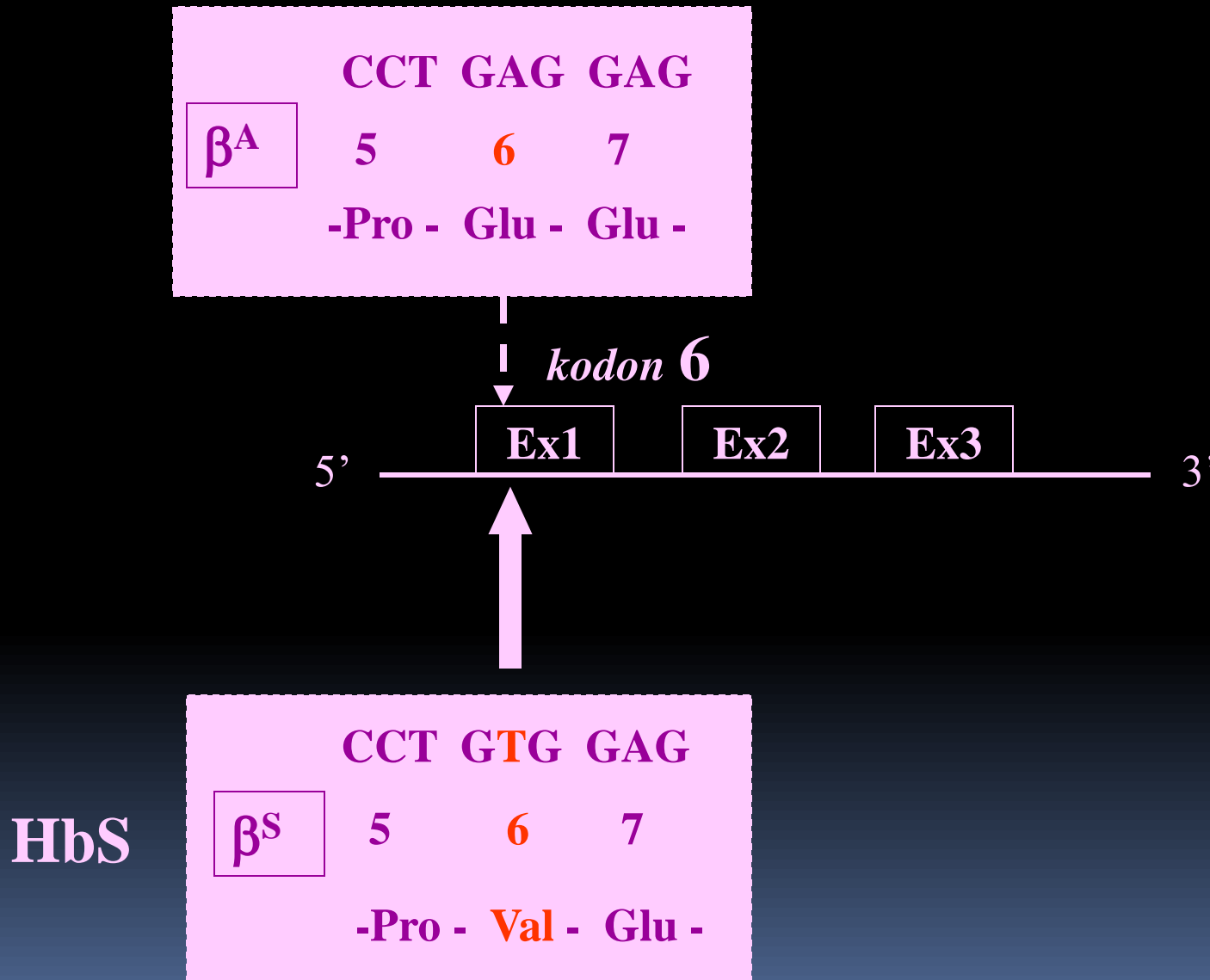
introni



SPECIFIČNOSTI EKSPRESIJE GLOBINSKIH GENA

- ✦ *Ekspresija je specifična za određena tkiva*
- ✦ *Postoji mehanizam koja obezbedjuje podjednaku ekspresiju gena α i β familije*
- ✦ *Ekspresija gena ovih familija je vremenski koordinirana*

PATOLOŠKI OBLICI HEMOGLOBINA



- Hem je neproteinski sastojak hemoglobina u čijem sastavu se nalaze heterociklično jedinjenje PORFIRIN i atom Fe.
- Hem je ona komponenta hemoglobina za koju se vezuje O₂ i CO₂.
- Hemoglobin odraslog zdravog čoveka sadrži 4 proteinska lanca, tačnije 2 tipa GLOBINA od kojih svaki ima dva lanca: 2 alfa globinska lanca i 2 beta globinska lanca. Svaki globinski lanac vezuje za sebe jedan HEM (sa jednim atomom Fe) osim alfa i beta lanaca postoji i gama, delta, epsilon i zeta lanac.
- Geni za ove proteinske lance nalaze se na 16 i 11 hromozomu. Sinteza globina počinje oko 3 gestacijske nedelje u žumančanoj kesi.
- Tokom razvika menja se i mesto sinteze hemoglobina: žumančana kesa, jetra, slezina, slezina (sinteza traje u prvim mesecima nakon rođenja), koštana srž (aktivira se u poslednjim mesecima trudnoće tj. u poslednjem trimestru).
- Tokom razvika čoveka sastav hemoglobina se menja tj. postoji embrionalni i fetalni hemoglobin adulta.

- **Srpasta anemija** spada u grupu hemolitičkih anemija, odnosno hemoglobinopatija.
- Javlja se kod 0,3 do 1% zapadnoafričkih i američkih crnaca, a odlikuje se prisustvom abnormalnog tipa hemoglobina – HbS (nastalog usled poremećaja sastava beta-lanaca) u eritrocitima.
- Nasleđivanje anemije srpastih ćelija je autozomno recesivno. Genetička osnova je mutacija u genu za beta-globulinski lanac. Zamena glutaminske kiseline valinom na šestoj poziciji beta-globulinskog lanca uslovljena je promenama tripleta GAG u GTG.
- Valin u tom delu proteina ulazi u stvaranje unutarmolekulskih interakcija što dovodi do taloženja globulinskih lanaca hemoglobina.
- Ova pojava dovodi do pojave promene oblika eritrocita, eritrociti dobijaju srpast oblik.
- Zmenjeni hemoglobin u srpatoj anemiji zove se HgS.

β^S HEMOGLOBIN

Brzo propadanje
srpastih ćelija

Taloženje srpastih
ćelija ometa
cirkulaciju

Nakupljanje
srpastih ćelija u
slezini

ANEMIJA

**NEDOVOLJAN
DOTOK KRVI**

**POJAČANA
AKTIVNOST
KOŠTANE
SRŽI**

**SLABOST,
ZAMOR**

**SLAB
FIZIČKI
RAZVOJ**

**SRČANE
SMETNJE**

OŠTEĆENJA

SRCA
MIŠIĆA reumatizam
PLUĆA zapaljenje
MOZGA paraliza

**UVEĆANJE
I FIBROZA
SLEZINE**

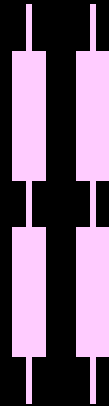
- Bolesnici sa srpastom anemijom ulaze u začarani krug gde nizak parcijalni pritisak kiseonika izaziva pojavu srpastih eritrocita (što dovodi do njihove lize – prskanja), a to izaziva još veći pad koncentracije kiseonika u krvi i pojavu anemije. T
- o dovodi do trombozai infarkta u raznim organima , poremećaja u nervnom sistemu, uvećavanja jetre, hipoksije, kardiogenog šoka.
- Bol est se ne ispoljava odmah po rođenju, zbog prisustva hemoglobina F u eritrocitima.
- HbF ima zaštitnu ulogu jer sprečava taloženje HbS. Stoga, novorođenčad ne pokazuju znakove bolesti, sve dok se hemoglobin F ne zameni sa hemoglobinom S, kada se počinju javljati prvi simptomi srpaste anemije.
- Bol est ima hroničnu evoluciju, isprekidanu krizama bolova i hemolize, a životni vek je skraćen.

- **Talasemije i talasemijski sindromi** su nasledne bolesti koje se karakterišu poremećajem u sintezi jednog ili više polipeptidnih lanaca globina.
- Anemije sa poremećajem u sintezi globinskih lanaca kvantitativne prirode, gde su sintetisani lanci hemoglobina normalne strukture, ali se stvaraju u neadekvatnoj količini.
- Talasemija su heterogena grupa poremećaja i klasifikovane su prema određenom globinskom lancu ili lancima koji sintetišu u manjoj količini npr. Alfa talasemija, beta talasemija i delta-beta talasemija.
- Talasemija se nasleđuje autozomno recesivno.
- Talasemija u genu za alfa lanac-alfa talasemija nastaje kao posledica smanjenja proizvodnje globinskih lanaca. Tom vrstom najčešće su zahvaćene osobe sa područja jugoistočne Azije. Najčešće su izazvane delecijom u genu za alfa lanac.
- Beta-talasemije nastaju zbog nedovoljne proizvodnje beta-globinskog lanca hemoglobina. Izazvane su mutacijom u genima za beta globinski lanac.
- Delta- talasemija nastaje zbog nedovoljne proizvodnje kao delta tako i beta globinskih lanaca.

α - talasemije

- *postoje dva α gena na svakom hromozomu 16*
- *lezija može biti na jednom ili na oba α gena*
- *potpuno odsustvo sinteze α lanaca nije kompatibilno sa životom*
- *delecije su češće nego mutacije*

GENOTIPOVI KOD α -TALASEMIJE



normalno



α^+ thal



α^0 thal



hemoglobin H



hidrops
fetalis

MUTACIJE KOD α - TALASEMIJA

- *mutacije koje uzrokuju nefunkcionalnu iRNK*
- *mutacije koje uzrokuju nepravilan splicing (obradu)*
- *mutacije koje uzrokuju stvaranje nestabilnog produkta*
- *mutacije koje modifikuju mesto poliadenilacije*
- *mutacije terminalnog kodona*

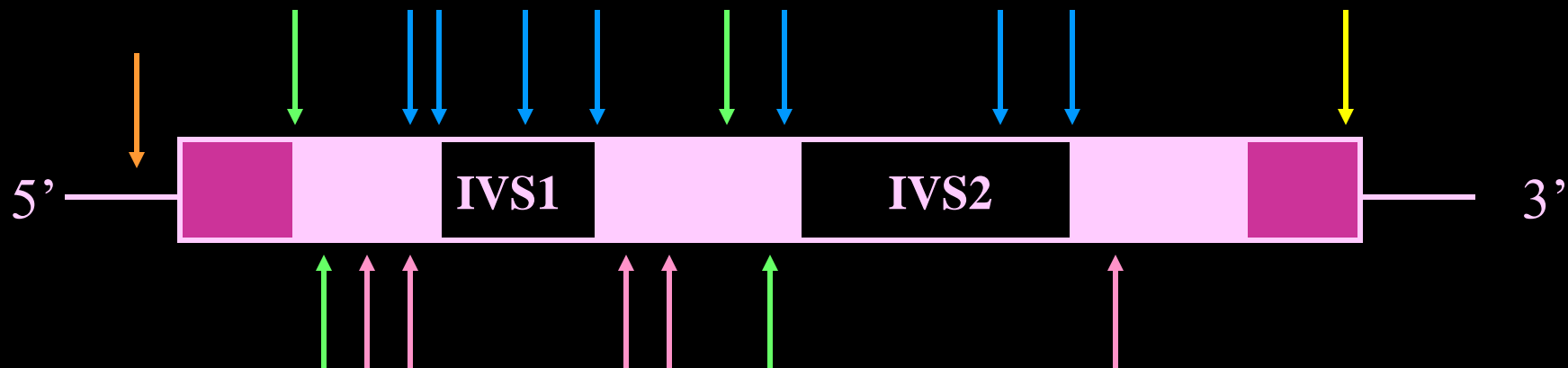
β - talasemije

β^0 - talasemije

β^+ - talasemije

- postoji samo jedan gen za β -lance
- dva γ gena proizvode lance koji bi mogli u potpunosti da zamene β lance ali su oni eksprimirani samo tokom fetalnog života
- mutacije su češće nego delecije

MUTACIJE KOD β -TALASEMIJE



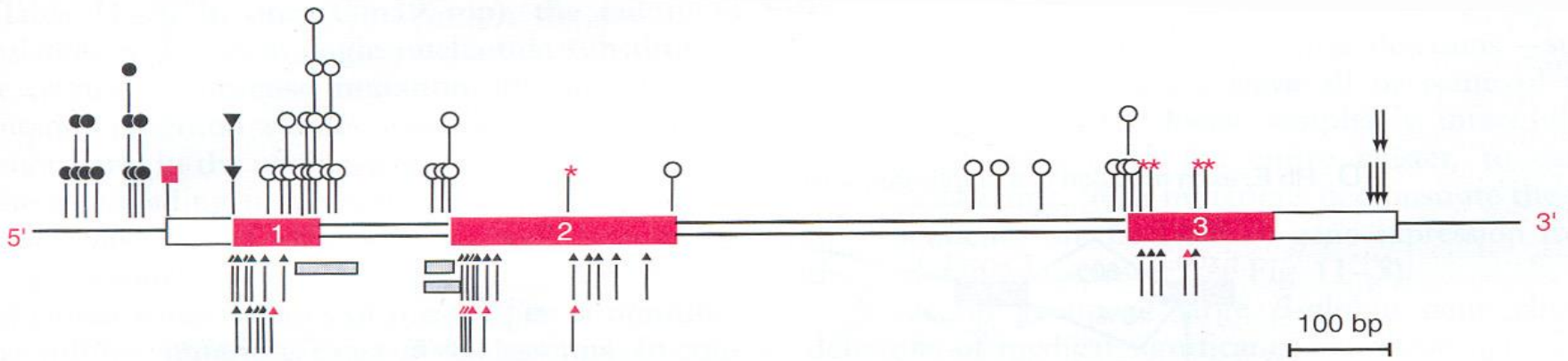
*mutacije promotora
ili inicijalnog
kodona*

*frame shift
mutacije*

*non- sens
mutacije*

*mutacije
koje utiču
na splicing*

*mutacije mesta za
poliadenilaciju*



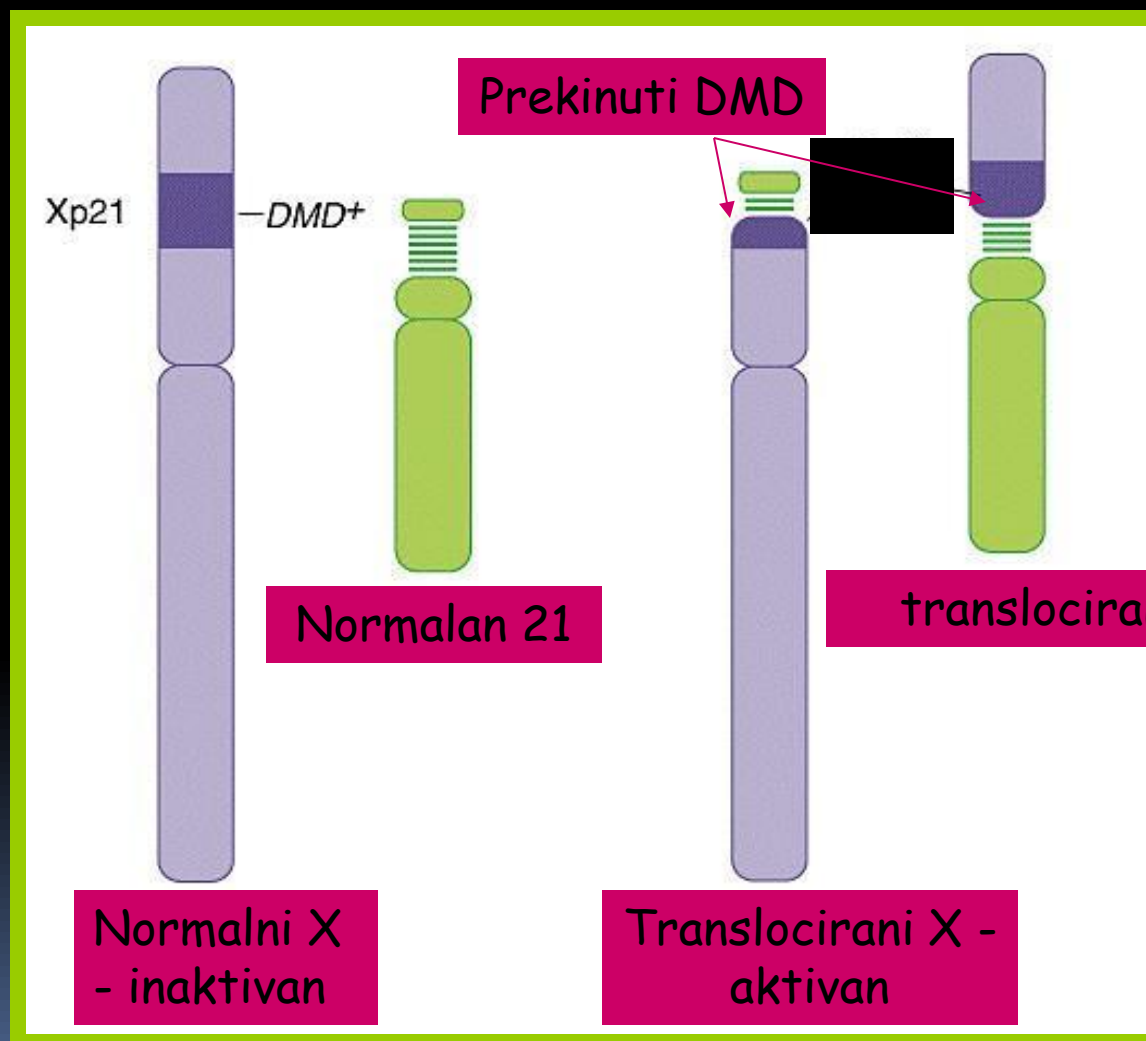
- transkripciju
- obradu RNK
- ★ nestabilni globin
- ▼ startni kodon
- ▲ frameshift
- cap mesto
- male delecije

Defekt strukturnih proteina

- DMD i BMD-AR vezano za X Hr.
- DMD: 1:3000, a BMD 10 x redja
- Osnov: mutacija u genu za protein citoskeleta-distrofin
- Uloga: povezuje aktin sa ćel. Memb. Štiteći je od oštećenja prilikom kontrakcija. Nedostatak distrofina oštećuje mm vlakna->distrofija
- Gen za distrofina. Xp21, veličina: 2,4Mb
- Opisane različite mutacije u ovom najvećem genu (delecije, frame-shift)

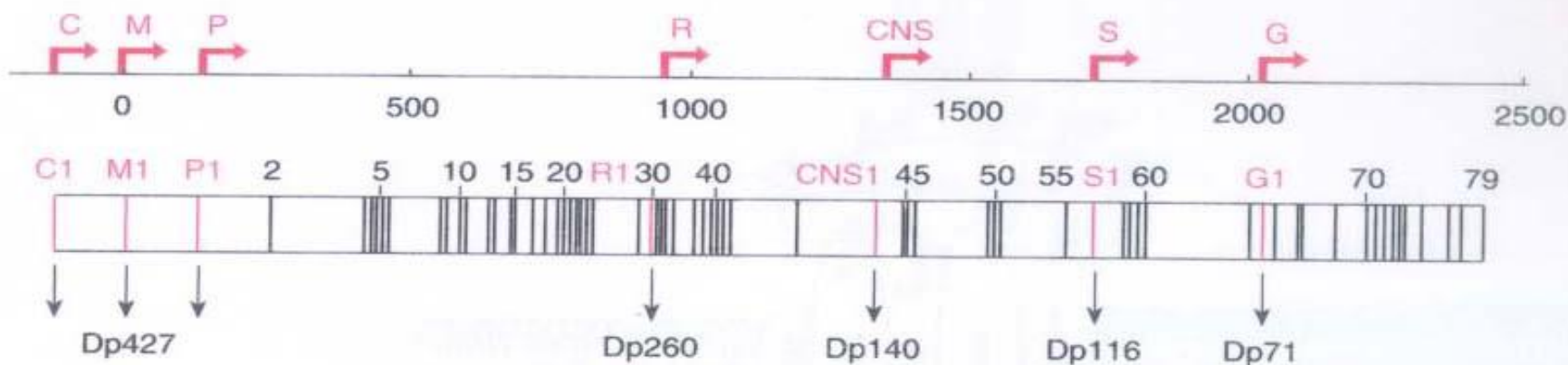
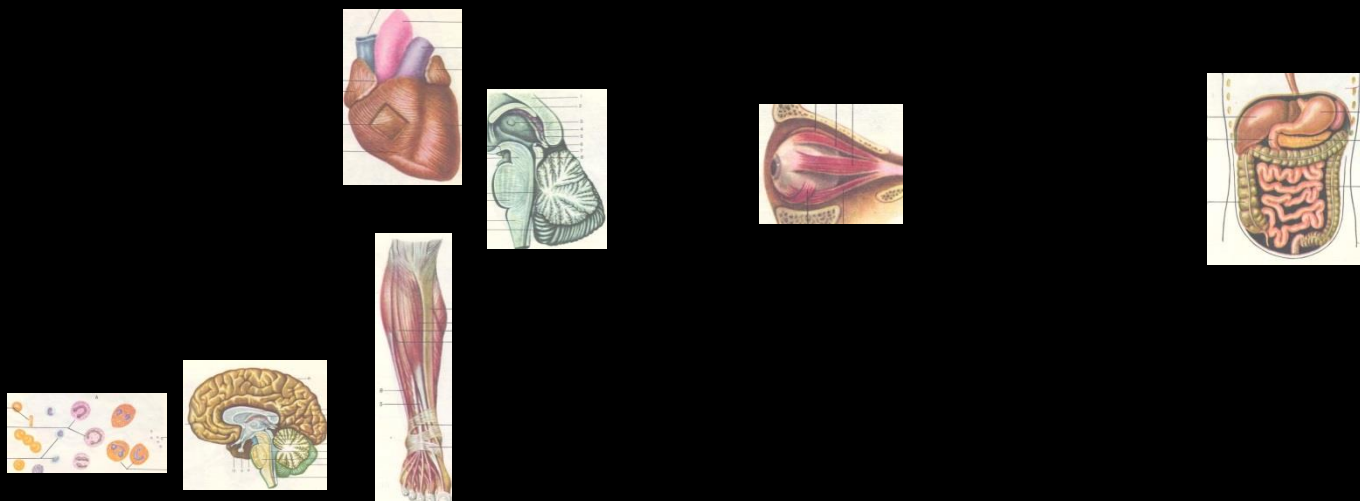
Gen za distrofin: Xp21

- identifikovan 1986.
- translokacije X(p21)/autozom

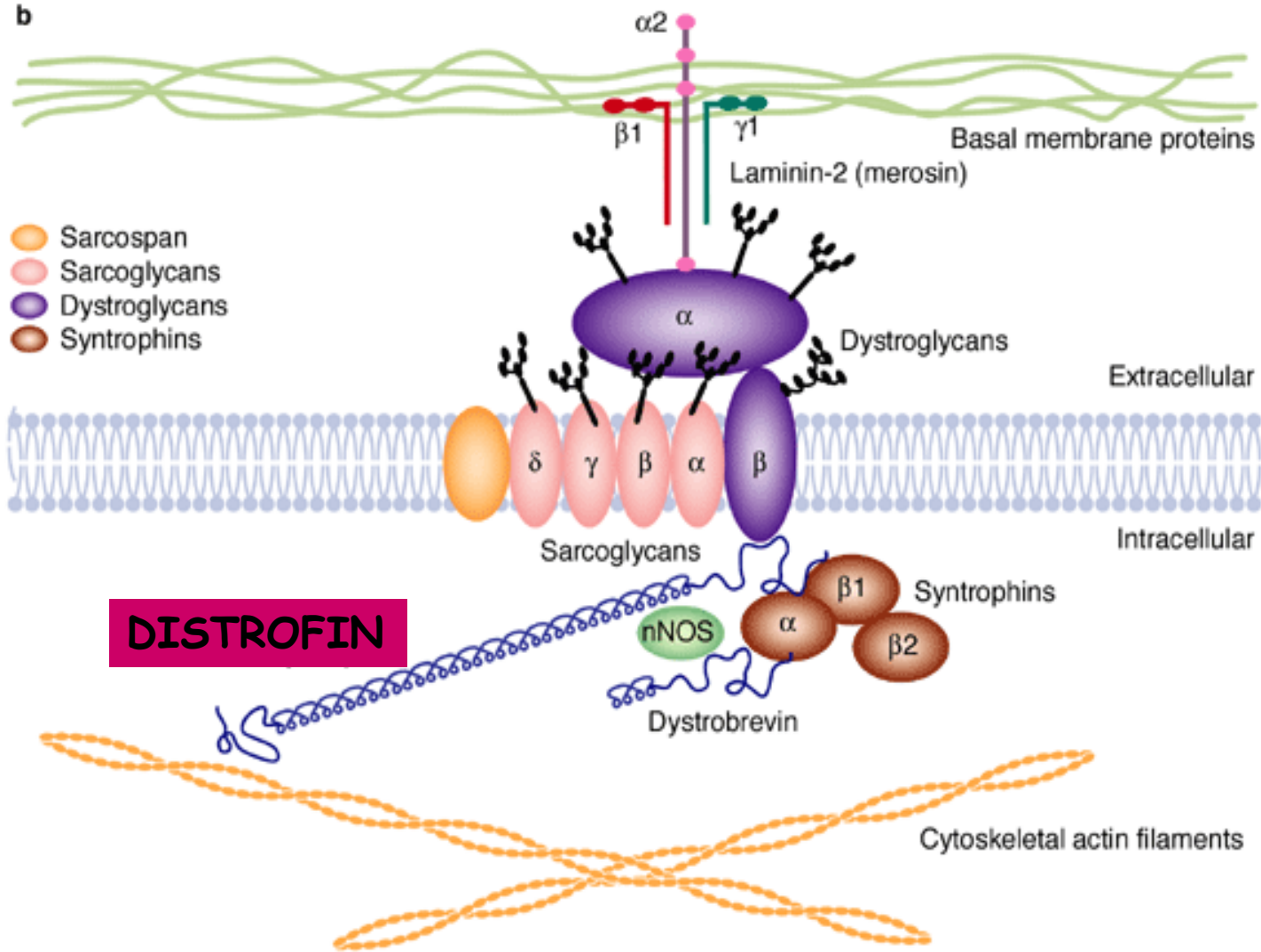


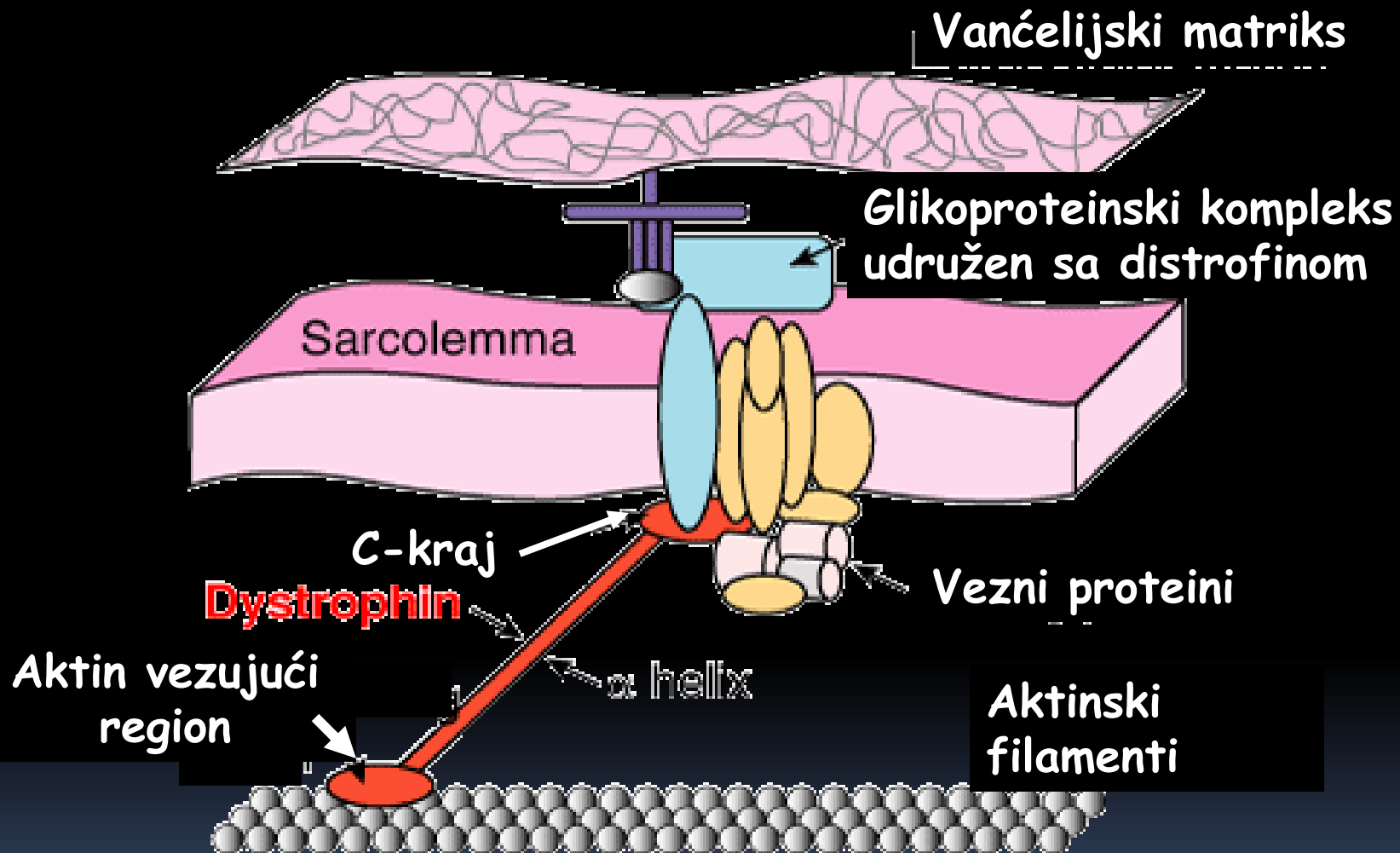
(Verellen i sar. 1978)

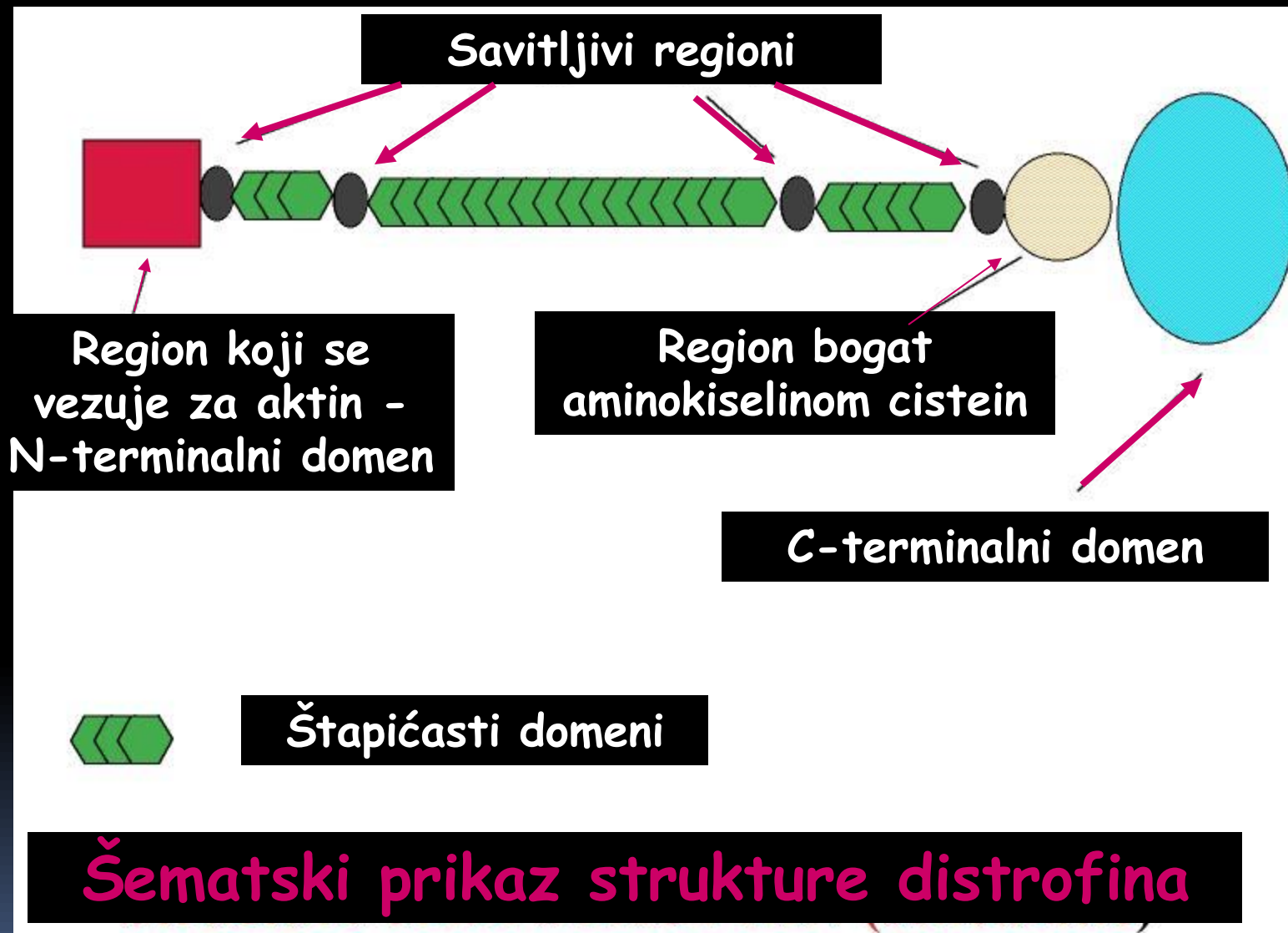
Gen za distrofin: organizacija i ekspresija



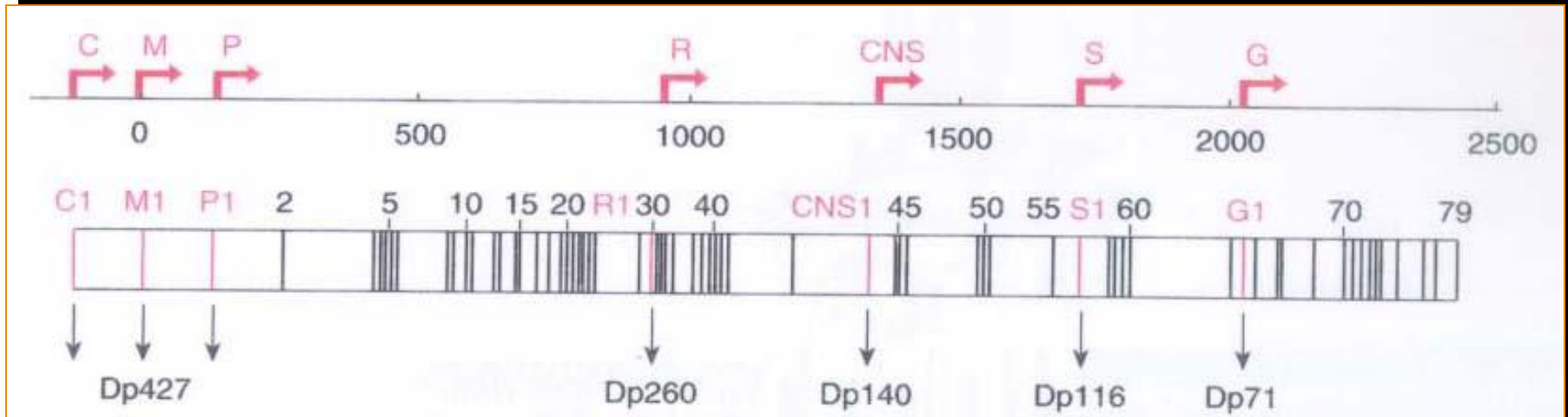
b







Genetička osnova distrofinopatija



**intragenske
delecije**

65%

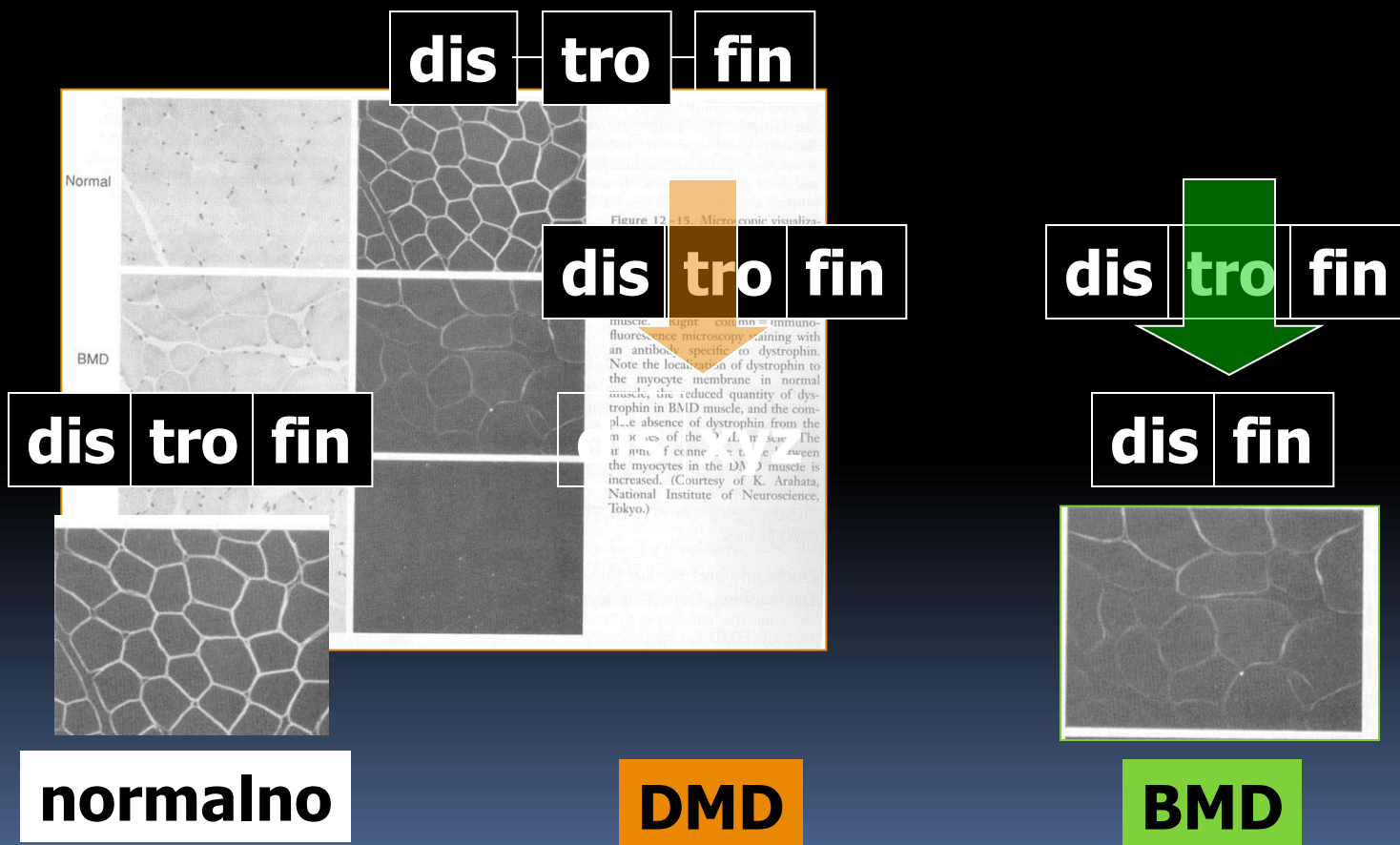
**point
mutacije**

30%

**dupli-
kacije**

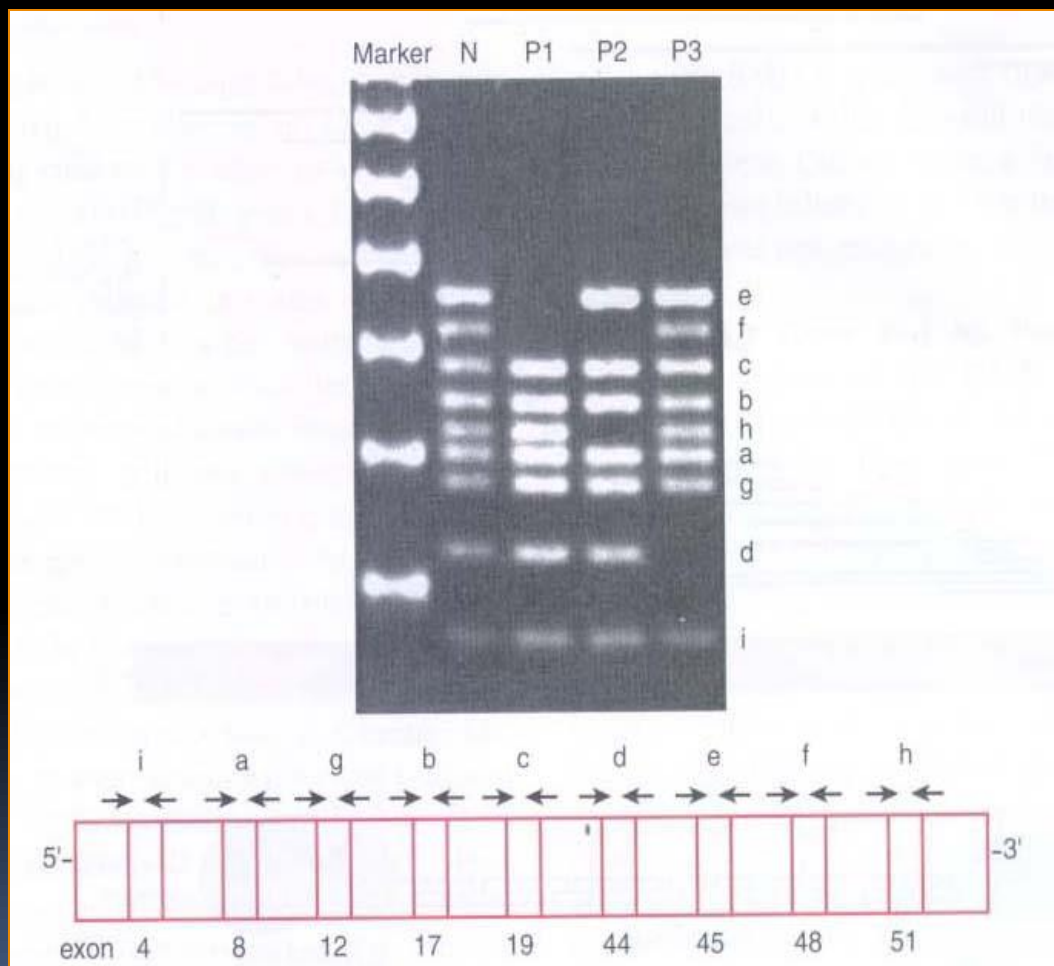
5%

Genotip / fenotip



Genske analize kod distrofinopatija

- delecije
 - multipli PCR
 - MLPA
- duplikacije
 - kvantitativni PCR,
 - Southern analiza
- tačkaste mutacije
 - ???



Neurodegenerativne bolesti:

Hungtingtonova horea

- Nevoljni pokreti, ukočenost, mentalna retardacija u 4-5 deceniji života
- Progresivan tok
- AD, Hr 4
- Osnov bolesti: povećanje broja trinukleotidnih ponovaka CAG u kodirajućem regionu gena (>50)
- Posledica: CAG je kod za glutamin- \rightarrow patološko povećanje glutaminskog regiona u proteinu.



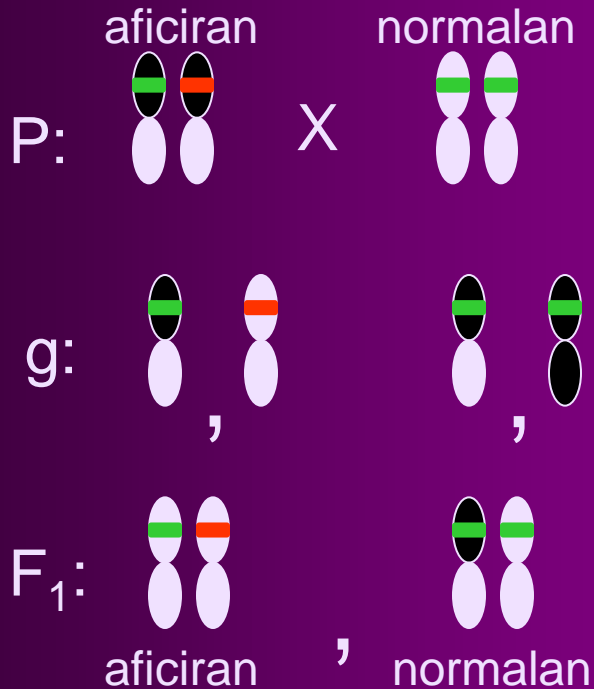
Monogenske bolesti – direktna detekcija

- **Cistična fibroza**
- **Hemoglobinopatije**
- **Fenilketonurija**
- **Hemohromatoza**
- **Dišenova/Bekerova mišićna distrofija**
- **Spinalna mišićna atrofija**
- **Bolesti ekspanzije trinukleotida:**
 - **Hantigtonova horea**
 - **Fridrajhova ataksija**
 - **Spinocerebelarna ataksija**
 - **Sindrom fragilnog X**
- **...**

TIPOVI NASLEDJIVANJA

AUTOZOMNO-DOMINANTNO NASLEDJIVANJE

a- divlji alel A*- mutiran alel



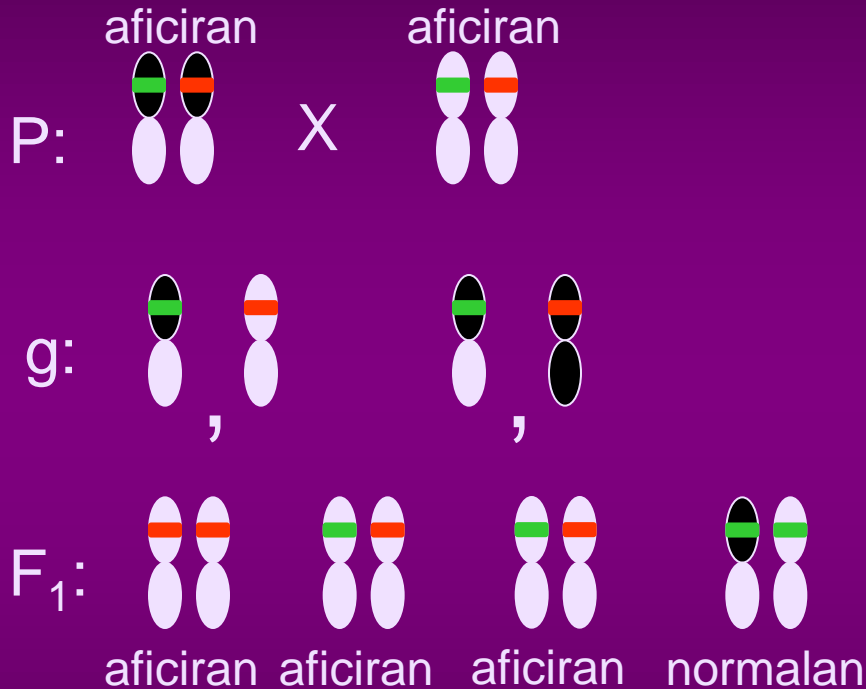
		A*a	
		A*	a
aa	a	A*a	aa
	a	A*a	aa

50%Aa : 50% aa

50% ■ : 50% □

AUTOZOMNO-DOMINANTNO NASLEDJIVANJE

a- divlji alel A*- mutiran alel



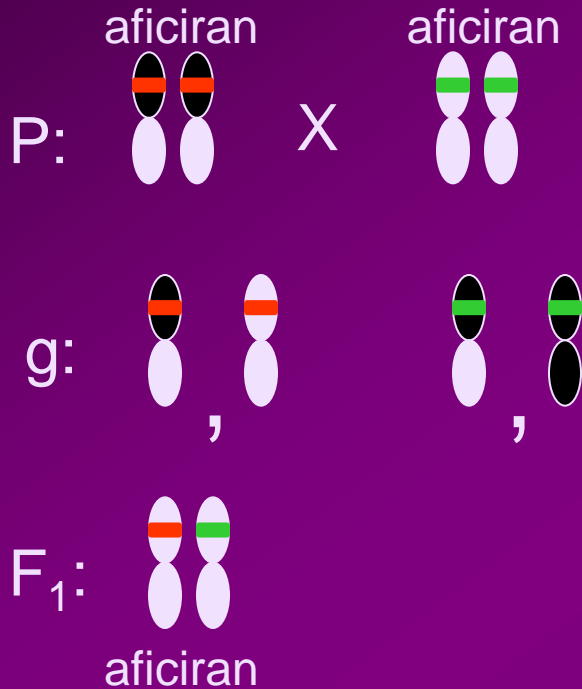
		A*a	
		A*	a
A*a	A*	A*A*	A*a
A*a	a	A*a	aa

25%AA:50%Aa : 25% aa

75% ■ : 25% □

AUTOZOMNO-DOMINANTNO NASLEDJIVANJE

a- divlji alel A*- mutiran alel



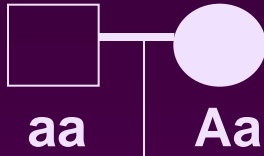
		A*A*	
		A*	A*
aa	a	A*a	A*a
	a	A*a	A*a

100%Aa

100% ■

AUTOZOMNO DOMINANTNO

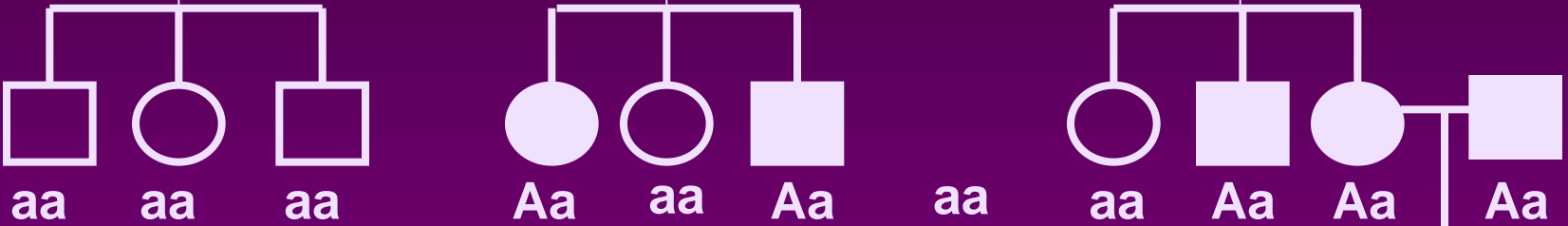
I



II



III



IV



HEMOFILIJJA

Hemofilija je bolest iz grupe koagulopatija (poremećaja u sistemu koagulacije krvi) koja se nasleđuje recesivno vezano za X hromozom.

Oboleli su uglavnom muškarci, dok su žene prenosiooci ove bolesti. Postoji hemofilija A, hemofilija B i hemofilija C. Kod hemofilije A je smanjena koncentracija faktora koagulacije VIII (antihemofilni globulin A), a kod hemofilije B koncentracija faktora koagulacije IX (antihemofilni globulin B).

Učestalost tipa A je oko 1:5000 muških novorođenjčadi, dok je hemofilija B ređa i sreće se u oko 1:15.000 novorođenčadi. Uzrok hemofilije C je manjak faktora koagulacije XI.

Gen koji kodira faktor koagulacije VIII:C je dosta veliki i zauzima oko 0,1 % hromozoma X, tako da je i verovatnoća da se pojavi mutacija dosta velika.

Mutacije se uglavnom nasleđuju od roditelja, ali u oko 30% slučajeva javljaju se nove mutacije, tako da u ovom slučaju nije bilo drugih obolelih u porodici.

Gen koji kodira faktor IX je manji, pa je i učestalost manja.

Inače faktor koagulacije VIII se sastoji iz dva dela: faktora VIII:C i Fon Vilenbradovog faktora.

Faktor VIII:C je aktivna komponenta, dok Fon Vilenbradov faktor "stabilizuje" ovaj faktor, ali obavlja i neke druge funkcije u koagulaciji npr. povezivanje krvnih pločica i zida krvnog suda...

Poremećaj ovog faktora izaziva Fon Vilebrandovom sindrom.

Hemofilija se nasleđuje recesivno vezano za X hromozom tako da oboljevaju u većini muškarci jer oni imaju samo jedan X hromozom.

Žene mogu oboleti samo ukoliko su geni za ovaj faktor koagulacije mutirali na oba hromozoma, što je dosta ređe.

Ukoliko je kod žena jedan hromozom mutirao, a drugi je normalan ne javljaju se simptomi hemofilije, ali se defektni X hromozom može preneti na potomstvo, što ih čini prenosiocima.

U zavisnosti od težine simptoma postoji: subhemofilija, lakši, srednje teški i teški oblik ove bolesti.

Kod subhemofilije aktivnost sistema koagulacije krvi postiže 15-50% od normalne aktivnosti koagulacije, kod lakšeg oblika 5-15%, srednje teškog 1-5% i teškog oblika ispod 1%.

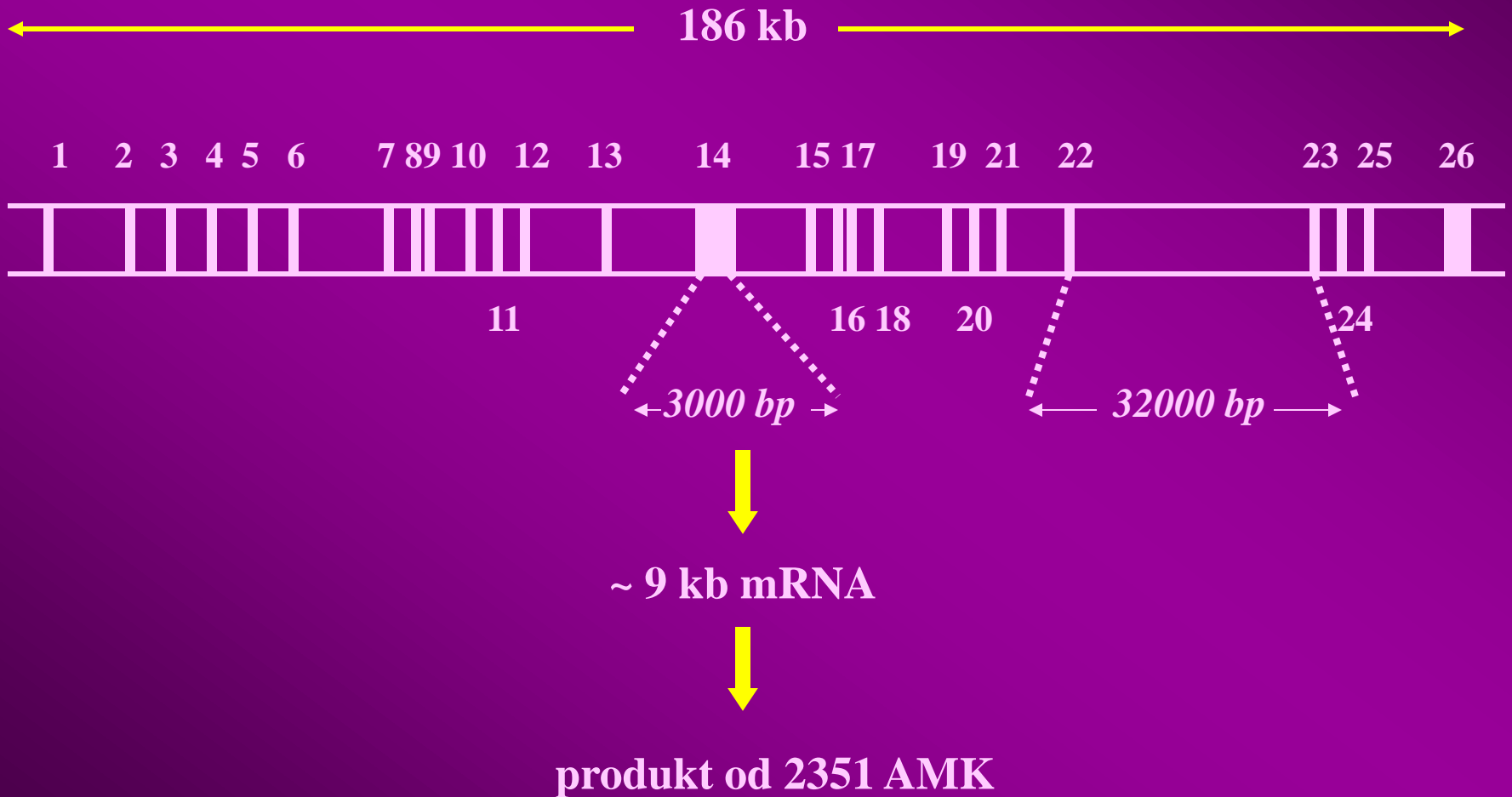
Usled poremećaja u zgrušavanju krvi, javljaju se obilna krvarenja izazvana čak i banalnim povredama.

Parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) je produženo, dok je protrombinsko vreme i vreme krvarenja normalno. To govori o poremećaju unutrašnje kaskade koagulacije krvi.

U terapiji se koriste koncentracije faktora VIII kao supstitucija. U okviru ove supstitucione terapije ponekad se može javiti reakcija organizma na ovaj "strani" faktor VIII u vidu stvaranja antitela, koja ga inaktiviraju.

GEN ZA FAKTOR VIII

X q 28



SINTEZA I AKTIVACIJA FAKTORA VIII



produkt translacije



aktivni faktor VIII



DEFEKTI GENA ZA FAKTOR VIII

- *80 point mutacija*
- *6 insercija*
- *60 velikih delecija*
- *7 malih delecija*