

## Nasleđivanje monogenских karakteristika kod ljudi

- Nasleđivanje karakteristika koje se prenose jednim genom naziva se **Mendelijanskim, monofaktorijskim ili monogenским**
- Poremećaji su retki (1 od 10000 ili manje)
- Nasleđivanje monogenских karakteristika je složeno
- Fenotipi asocirani s pojedinačnim genima su pod uticajem i drugih gena, kao i sredinskih faktora

### Boja očiju

- Boja dužice potiče od pigmenta melanina
- Gen na hromozomu 15, **OCA2, određuje boju očiju kontrolišući sinezu melanina** - recesivni alel određuje plave oči a dominantni smeđe.
- Gen **HERC2 kontroliše ekspresiju OCA2 gena** - izvesne varijacije poništavaju kontrolu nad OCA2 i rezultat su plave oči.



### dominantne crte

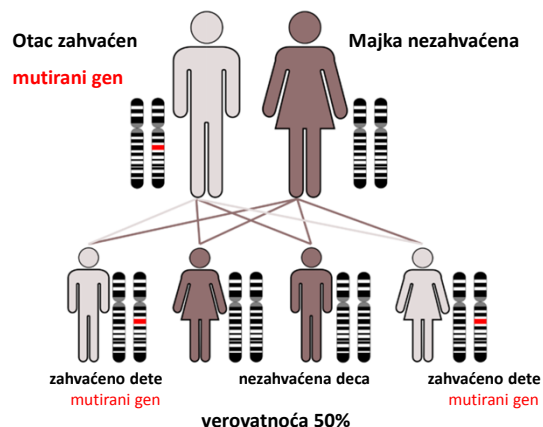
### recesivne crte



## Obrasci nasleđivanja

- **pravila koja objašnjavaju uobičajene obrasce monogenske transmisije** - izvedeni iz Mendelovih zakona
- Znanje omogućuje da se **izračuna verovatnoća** da će određeni par imati dete koje nasleđuje određenu bolest ili karakteristiku
- Način nasleđivanja zavisi od toga
  - da li je gen koji determiniše osobinu **na autozomnom ili polnom hromozomu**
  - i da li je određeni alel **recesivan ili dominantan**

### Autozomno dominantno nasleđivanje



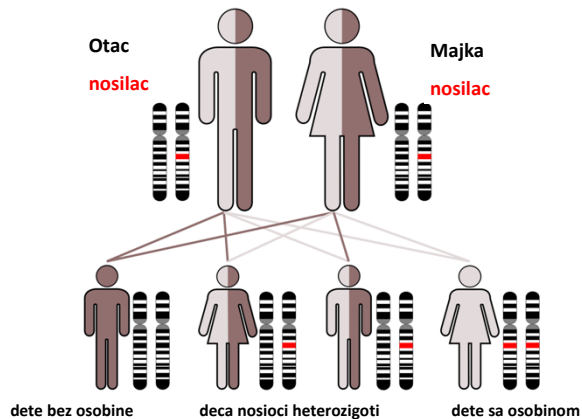
### Autozomno dominantno nasleđivanje

- ako dete ima osobinu, bar jedan od njegovih roditelja je takođe ima.
- mnoge autozomno dominantne bolesti ne uzrokuju simptome do odraslog doba

Pravila:

1. I muškarci i žene mogu biti zahvaćeni i može se pojaviti transmisija s muške osobe na mušku osobu.
2. Muškarci i žene prenose bolest s jednakom učestalošću.
3. Sukcesivne generacije su zahvaćene.
4. Transmisija prestaje nakon generacije u kojoj niko nije zahvaćen.

### Autozomno recesivne karakteristike



### Autozomno recesivno nasleđivanje

- Zahvaćene osobe imaju homozigotni recesivni genotip, dok kod heterozigota (nosilaca) uobičajeni tip alela maskira ekspresiju mutiranog alela
- pojavljuju se neočekivano u porodicama.

Pravila:

1. I muškarci i žene mogu biti zahvaćeni
2. Zahvaćeni muškarci i žene mogu prenositi gen, osim ako on uzrokuje smrt pre reproduktivnog uzrasta
3. Osobina može preskočiti generacije.
4. Roditelji zahvaćene osobe su heterozigoti ili i sami imaju osobinu.

### Kako odrediti verovatnoću pojave osobine kod potomstva?

- Navesti **sve moguće genotipe i fenotipe** za osobinu.
- Odrediti **genotipe osoba u prvoj generaciji**. Koristiti informacije o roditeljima osoba.
- Nakon **dedukovanja genotipova, izvesti moguće alele u gametima** koje svaka individua produkuje.
- **Spojiti gamete u svim kombinacijama** da bi se otkrili svi mogući genotipovi. Izračunati racio za F1 generaciju.

### Primer: kovrdžava kosa

- C dominantan alel, koji određuje kovrdžavost, a c je recesivan alel
- Marija ima kovrdžavu, a njen muž Petar ravnu kosu.
- Marijin otac je imao kovrdžavu kosu, a njena majka ima ravnu kosu.
- Koja je verovatnoća da će Marijino i Petrovo dete imati ravnu kosu?

### Punetov kvadrat

#	0	°	140°	#
#	&	#	"	#
"	#	&	"	"
"	#	&	"	"

### Značenje dominantnosti i recesivnosti

- molekularno objašnjenje (recimo urođene greške metabolizma uzrokovane odsustvom enzima – tipično recesivni poremećaji)
- Recesivni poremećaj osobina - „**gubitak funkcije**“ - recesivni alel uzrokuje gubitak normalne produkcije proteina
- Neki dominantni poremećaji - „**dobijanje funkcije**“ - abnormalni protein ometa funkciju normalnog proteina
- Recesivne bolesti su obično teže i produkuju simptome ranije nego dominantne bolesti

### Proširenje i izuzeci od Mendelovih pravila

- Varijacije u ekspresiji gena i u interakciji alela i gena mogu izmeniti očekivani odnos fenotipova.
- U nekim situacijama Mendelovi zakoni nisu primenljivi, kao kad su u pitanju geni u mitohondriji ili vezani geni na istom hromozomu.

### Letalne kombinacije alela

U populacionom i evolucionom smislu, letalni genotip **uzrokuje smrt pre nego što individua može da se reprodukuje**

- uklanja jednu kategoriju potomstva
- letalni aleli koji rano deluju uzrokuju mnogo spontanih pobačaja
- udvostručena doza dominantnog alela može biti letalna
- letalni aleli su skoro uvek recesivni



$$\begin{array}{c} \# \quad + \# \quad a \# \\ + \# \quad + + \# \quad + a \# \\ a \# \quad + a \# \quad a a \# \end{array}$$

	H	h
h	Hh	hh
h	Hh	hh

## Multipli aleli

Gen može egzistirati **u više od dve alelne forme** u populaciji

Različite alelne kombinacije mogu proizvoditi **varijacije u fenotipu**

- Korelacije između genotipova i fenotipova osposobljavaju lekare da predvide tok određene bolesti (primeri metaboličkih poremećaja – veliki broj alela koji prenose, vrsta alela ima veze s težinom simptoma)

## Različiti odnosi dominantnosti

**Nepotpuna dominacija:**  
heterozigotni fenotip je sredina  
između dva homozigotna fenotipa

- da li je dominacija potpuna ili nepotpuna zavisi i od toga kako se evaluira fenotip (ukupni telesni nivo odnosno nivo enzima)
- primer nepotpune dominacije: porodična hiperholesterolemija

**Različiti aleli koji su, oba, izraženi kod heterozigota nazivaju se kodominantni**

## Epistaza – kad jedan gen utiče na ekspresiju drugog

**Epistaza je pojava da jedan gen maskira ili na drugi način utiče na ekspresiju nekog drugog gena**

- primer tzv. Bombaj fenotipa - rezultat dva gena u interakciji:  $I$  i  $H$  gena - osoba homozigot  $hh$  ima O krvnu grupu bazirano na fenotipu (testu krvi), iako može imati bilo koji ABO genotip

### Penetrantnost i ekspresivnost: stepeni ekspresije gena

- Ista kombinacija alela može proizvoditi različite stepene fenotipa kod različitih osoba - jedan gen ne deluje sam
- Genotip je **nepotpuno penetrantan ako neke individue ne izražavaju fenotip** ili nemaju simptome (polidaktilija)
- Genotip je **varijabilno ekspresivan ako simptomi variraju po intenzitetu kod različitih ljudi** (polidaktilija, porodična hiperholesterolemija)

### Pleiotropija – jedan gen, mnogo efekata

**Mendelijanski poremećaji s mnogo simptoma, ili gen koji kontroliše nekoliko funkcija ili ima više od jednog efekta, nazivaju se pleiotropni**



Kralj Džordž III imao je porfiriju variegatu, autozomno dominantnu, pleiotropnu, urođenu grešku metabolizma

- izgleda kao da su u pitanju različiti poremećaji
- Pleiotropija se pojavljuje kada **jedan protein deluje na različite delove tela ili učestvuje u više od jedne biohemijske reakcije**

### Fenokopije – kad nije stvar u genima

**Sredinski uzrokovane crte koje izgledaju kao da su nasleđene nazivaju se fenokopije**

- na primer, defekt ekstremiteta uzrokovan lekom talidomidom je fenokopija nasledne bolesti fokomelije
- Infekcija ili povreda mogu uzrokovati fenokopiju
- prave fenokopije su retke, ali uobičajeni simptomi mogu izgledati slični simptomima nasleđenih stanja sve dok se testovima ne isključi hereditet

### Genetska heterogenost – više načina da se nasledi osobina

**Različiti geni mogu proizvesti isti fenotip, i taj fenomen se naziva genetska heterogenost**

- 132 oblika gluvoće se prenose kao autozomno recesivne osobine
- Genetska heterogenost može da se pojavi kada geni enkodiraju različite enzime koji učestvuju u istom biohemijskom procesu (primer: poremećaj zgrušavanja)

### Kada Mendelovi zakoni zaista ne važe

- Gregor Mendel je izveo zakone nasleđivanja radeći s osobinama koje su uzrokovane genima lociranim na različitim hromozomima u jedru.
- Kada geni ne zadovoljavaju ove uslove, osobine se ne pojavljuju u Mendelijanskom odnosu.
- Postoje dva tipa transmisije gena koja ne ispunjavaju zahteve Mendelijanskog nasleđivanja: mitohondrijsko nasleđivanje i vezani geni

### Nasleđivanje od majke i mitohondrijski geni

- Mitohondrije u ljudskoj ćeliji sadrže nekoliko kopija "mini-hromozoma" koji nosi 37 gena
- Mitohondrijski geni se **nasleđuju od majke**
- mitohondrijalna DNK ne pravi krosing-over, mutira brže...
- nasleđivanje mitohondrijskih gena razlikuje se od nasleđivanja gena iz jedra zato što **svaka mitohondrija čuva nekoliko kopija svog hromozoma**

### Veza gena

- geni locirani blizu jedan drugom na istom hromozomu se obično ne odvajaju tokom mejoze, već se smeštaju u iste gamete.

**Vezani geni se ne svrstavaju nezavisno i ne rezultuju u predviđenim Mendelijanskim odnosima.**

- analiza veze gena - određivanje koliko često se događa krosing over
- ako krosing over razdvoji dva lokusa više od 50% puta, geni na istom hromozomu izgledaju kao da su na različitim genima i svrstavaju se nezavisno