

## Analize pedigreea i mendelijanske bolesti

## Analize pedigreea

Genetičari koriste dijagrame - pedigree da prikažu porodične odnose i da prate koji rođaci imaju specifične fenotipe, ponekad i genotipe

- pedigree pomaže da se vodi evidencija o porodičnim relacijama i osobinama
- pedigree pokazuju Mendelova pravila

### Simboli

		zdrava ženska, zdrava muška osoba
		ženska, muška osoba koja izražava crtu
		ženski odnosno muški nosilac – nosi gen, ali ne izražava crtu
		umrla ženska, umrla muška osoba
		osoba nespecifikovanog pola
		mrtвороđeno žensko, odnosno muško dete
		trudnoća
		spontani pobačaj
		prekinuta trudnoća (osjećena ako je abnormalna)

### Linije

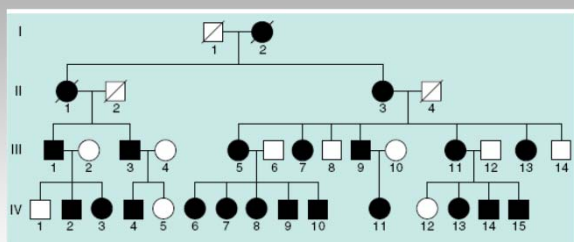
	generacija
	roditelji
	usvojenje (adopcija)
	siblinzi
	identični (monozigotni) blizanci
	fraternalni (dizigotni) blizanci
	roditelji u bliskom srodstvu
	bivša veza
	osoba zbog koje je pokrenuta analiza pedigreea (proband)

### Brojevi

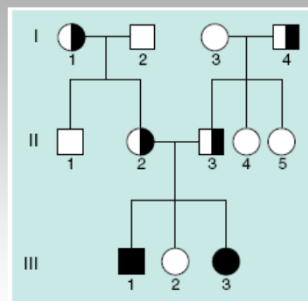
Rimski brojevi = generacije

Arapski brojevi = individue u generaciji

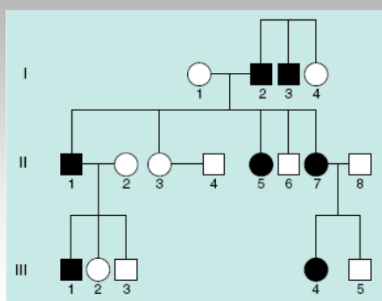
### Primer pedigreea



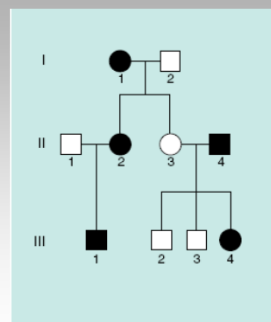
### Pedigre za autozomno recesivnu crtu



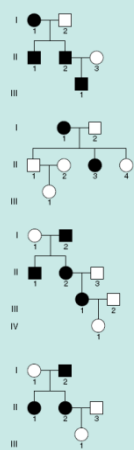
### Pedigre za autozomno dominantnu crtu



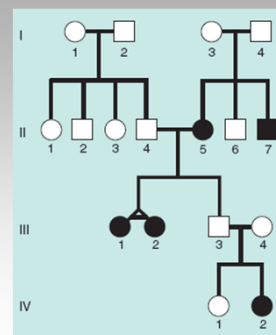
### Nejasni (nekonkluzivni) pedigree



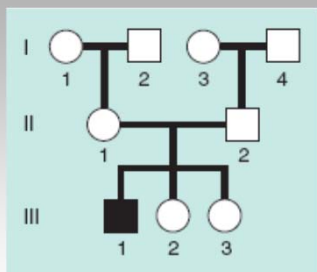
- koji obrazac nasleđivanja je prikazan na ova četiri pedigreea za isti poremećaj?



- pedigree za autozomno recesivno oboljenje
- koje osobe moraju biti nosioci?



- koje osobe moraju biti nosioci recesivne crte, a koje bi mogle biti?



### Autozomno dominantno nasledne bolesti

- **Hantingtonova bolest** (Hantingtonova horea) - nasledna progresivna neurološka bolest
- progresivna ćelijska smrt u ćelijama centralnog nervnog sistema
- bolest se pojavljuje u srednjem životnom dobu, retko u mladosti
- primer potpune dominacije



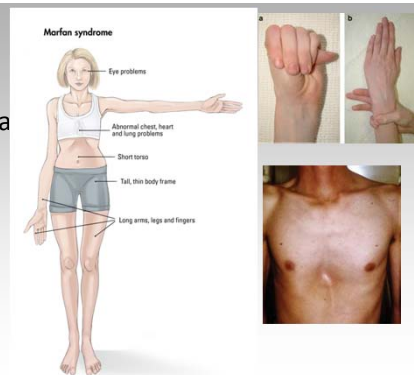
## Autozomno dominantno nasledne bolesti

- **Miotonična distrofija tip 1**
- miotonija (produžena kontrakcija tj. odloženo opuštanje skeletnih mišića), mišićna distrofija, katarakta, frontalna čelavost i promene u radu srca



## Autozomno dominantno nasledne bolesti

- **Marfanov sindrom:** problemi sa skeletom, očima i srcem
- karakterističan izgled
- degenerativne promene na krvnim sudovima



## Autozomno dominantno nasledne bolesti

- **Ahondroplazija** uključuje patuljast rast zbog skraćenih ekstremiteta, veliku glavu s izbočenim čelom, kratke prste na šakama i stopalima
- Kod homozigota postoji letalni efekat gena
- tzv. genetička sposobnost je snižena



Elinor Simonds, plivačica

## Efekat očevih godina kod AD bolesti

- očevi stariji od 45 godina imaju 4-5 puta veći rizik da dobiju dete s Marfanovim sindromom i ahondroplazijom nego oni sa 25 godina
- Efekat očevih godina pripisuje se akumulaciji mutacija tokom velikog broja mitotičkih deoba kroz koje prođe muška polna ćelija
- Mnoge mutacije posledica su grešaka u DNK kopiranju za vreme mitoze

## Autozomno recesivne nasledne bolesti

- **cistična fibroza (CF):**  
nagomilavanje gustog sekreta koji zatvara disajne puteve i na čiju podlogu se nadovezuje infekcija
- zahvaćeni su pluća i pankreas, sekundarno oštećenje srca
- multipli lokusi za CF i visoka stopa mutacija



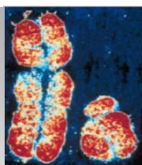
## Autozomno recesivne nasledne bolesti

- **Fenilketonurija (PKU)** je urođena mana metabolizma aminokiseline fenilalanina
- mogućnost dijetnog lečenja
- skrining za celokupnu novorođenačku populaciju
- mentalna zaostalost, neurološki defeciti, psihomotorni nemir, svetla koža, kosa i oči, miris



## Crte koje se nasleđuju preko gena na polnim hromozomima

- Y-vezane osobine su retke, zato što se na ovom hromozomu nalazi malo gena i mnogi među njima imaju svoje parnjake na X hromozomu
- Većina gena na X hromozomu nije povezana sa određivanjem pola i neophodna je za normalni razvoj ili fiziologiju kod oba pola.



## X-vezano nasleđivanje

- Kod žena, X-vezane osobine se prenose kao i autozomne osobine
- Kod muške osobe jedna kopija X-vezanog alela rezultuje u ekspresiji crte ili bolesti
- Muškarac nasleđuje X-vezanu osobinu od majke, on je **hemizigot** za X-vezane osobine
- X-vezane crte se uvek prenose s majke na sina ili s bilo kojeg roditelja na ćerku, ali nema direktnog prenosa s oca na sina

## X-vezano recesivno nasleđivanje

**kod muške osobe  
koja je nasledila kopiju pojavljuje se uvek**

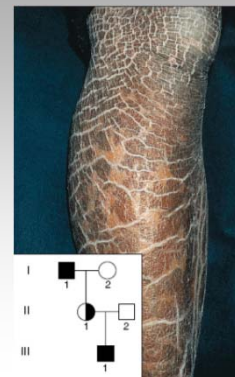
**pojavljuje se kod ženskih homozigota  
ali ne i heterozigota**

**prenosi se sa heterozigotne ili homozigotne majke  
na sina**

**aficirana ženska osoba ima aficiranog oca, i  
majku koja je ili aficirana ili heterozigot**

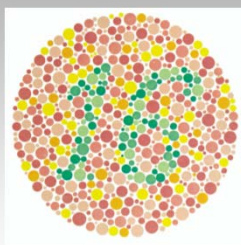
## X-vezano recesivno nasleđivanje: Ihtioza

- nedostatak enzima blokira normalan metabolizam ćelija kože
- gornji sloj kože se ne može normalno oljuštiti, zbog čega je koža smeđa i nalik na krljušt

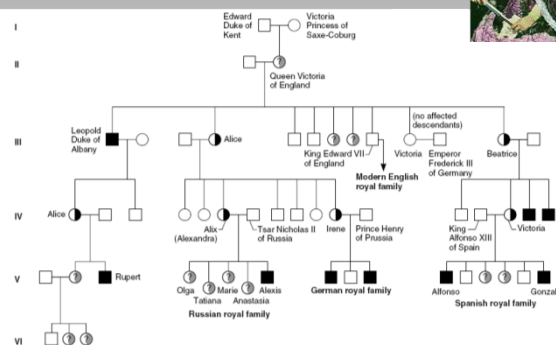


## X-vezano recesivno nasleđivanje: slepilo za boje

- Mutacije u opsinskim genima uzrokuju tri tipa slepila za boje
- retka „plava“ forma – gen koji kontroliše kratkotalasne opsine (autozomni)
- Deuteranopija (zeleno), i protanopija (crveno) su X-vezane



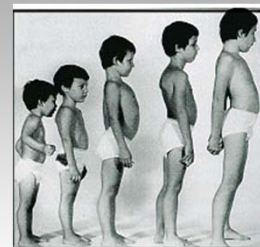
## X-vezano recesivno nasleđivanje: Hemofilija A



- Hemofilija A je uslovljena je deficitom faktora VIII, proteina neophodnog za stvaranje fibrinskog ugruška.
- epizode krvarenja u velike zglobove
- hematomi, krvarenja nakon minornih povreda, gastrointestinalna krvarenja i krv u mokraći
- Hemofilija B je nasledni nedostatak faktora IX i nasleđuje se na isti način
- obe hemofilije uspešno se tretiraju derivatima faktora VIII i IX dobijenih iz plazme.

### X-vezano recesivno nasleđivanje: Dišenova mišićna distrofija

- teška i progresivna mišićna distrofija – slabljenje mišića
- kratak vek
- bolest se prenosi preko zdravih ženskih nosilaca



### X-vezano dominantno nasleđivanje

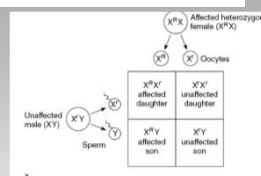
**crtu se izražava kod ženskih osoba u jednoj kopiji**

**izražava se mnogo teže kod muških osoba**

**visoka stopa pobačaja kod aficiranih majki zbog letalnog efekta gena na muške embrione**

### X-vezano dominantno nasleđivanje: Incontinentia pigmenti

- lezije na koži
- mestimično gubljenje kose, vizuelni problemi, nedovoljno razvijeni zubi, napadi
- letalna za muški plod
- većini aficiranih osoba nedostaje glavni deo gena – esencijalnog modulatora, što utiče na diferencijaciju tkiva koja proizilaze iz ektoderma

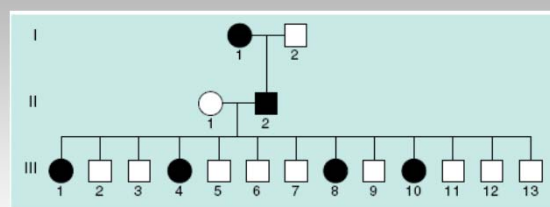


### X-vezano dominantno nasleđivanje: kongenitalna generalizovana hipertrihoza (CGH)

- osoba ima mnogo suvišnih folikula dlake
- preterana prekrivenost lica i gornjeg dela tela dlakom
- blaže kod ženskih osoba
- mutirani gen je atavistički, kontroliše crtu koja je prisutna u predačkim vrstama.



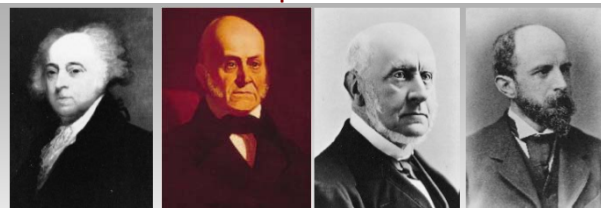
### CGH: deo pedigreea velike meksičke porodice



### Efekti pola na fenotip: polno ograničene crte

- Polno-ograničene crte zahvataju telesnu strukturu ili funkciju koja je prisutna samo kod muškaraca ili samo kod žena
- Gen može biti X-vezan ili autozoman
- Preeklampsija može biti jedna takva crta, ali su potrebna dalja istraživanja

### Efekti pola na fenotip: crte pod uticajem pola



Porodica Adams: John Adams (1735–1826) je bio drugi predsednik SAD, John Quincy Adams (1767–1848) šesti predsednik, Charles Francis Adams (1807–1886) diplomata, a Henry Adams (1838–1918) istoričar