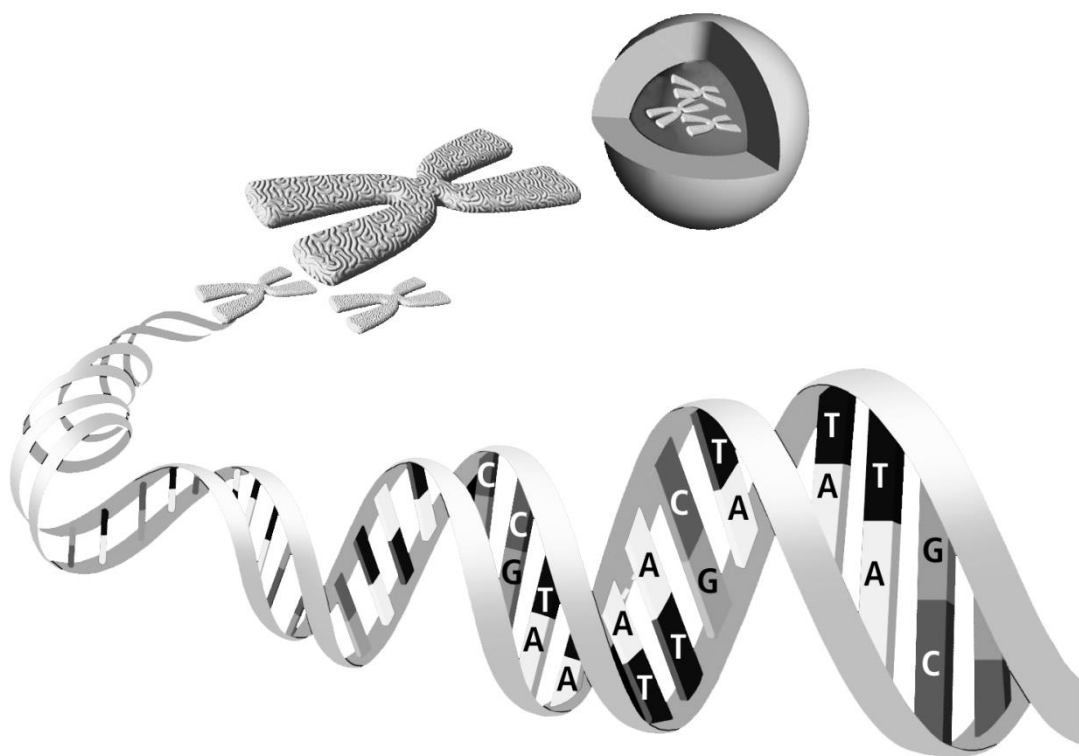


Ministerul Sănătății din Republica Moldova

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

GHID

Genetica umană



Chișinău, 2021

Aprobat de Consiliul Metodic Central al USMF „Nicolae Testemițanu”

Autori:

Svetlana Capcelea

Igor Cemortan

Consultant:

Natalia Cherdivarenco

S. Capcelea, I. Cemortan, 2021

Cuprins

1. APARATUL GENETIC AL CELULEI UMANE.....	4
2. CROMOZOMII UMANI.....	10
3. PARTICULARITĂȚILE CROMOZOMILOR SEXUALI	24
4. ANOMALIILE CROMOZOMIALE	31
5. ERORI DE SEGREGARE A CROMOZOMILOR	46
TOTALIZAREA 1	57
6. GENELE UMANE.....	58
7. MUTAȚII GENICE	80
8. TEHNICI DE ANALIZĂ A GENELOR	90
9. CARACTERE EREDITARE CU DETERMINISM MONOGENIC (Partea I).....	99
10. CARACTERE EREDITARE CU DETERMINISM MONOGENIC (Partea II).....	108
11. CARACTERE EREDITARE CU DETERMINISM POLIGENIC	112
TOTALIZAREA 2	115
12. STUDIUL CARACTERELOR EREDITARE.....	116
13. STUDIUL GENEALOGIC AL ANOMALIILOR MONOGENICE	124
14. 1 GENETICA DEZVOLTĂRII	137
14.2 GENETICA SEXULUI.....	140
14.3 IMUNOGENETICA	142
14.4 GENETICA CANCERULUI.....	145
TOTALIZAREA 3	148
15. SFATUL GENETIC.....	149
NUMĂRUL ȘI FRECVENȚA GRUPELOR PRINCIPALE DE BOLI GENETICE	155
LITERATURA RECOMANDATĂ PENTRU CURSUL GENETICA UMANĂ	158
ATESTAREA STUDENȚILOR LA SFÂRȘITUL CURSULUI	159
PREGĂTIREA ȘI SUSȚINEREA PREZENTĂRIILOR ^{pentru studenții de la Medicină.}	159
SUBIECTE PENTRU EXAMENUL LA GENETICA UMANĂ	160

1. APARATUL GENETIC AL CELULEI UMANE

SUPORTUL EREDITĂȚII ȘI VARIABILITĂȚII

Totalitatea componentelor celulare ce asigură păstrarea, transmiterea și realizarea materialului genetic reprezintă aparatul genetic al celulei.

Celula umană **conține informația genetică** sub formă de:

- 46 de molecule de ADN linear, compactizate sub formă de cromatină / cromozomi în nucleu;
 - o 50% de origine maternă și 50% de origine paternă;
 - o conțin circa 30 000 perechi de gene codificatoare de proteine dispersate pe cele 23 perechi de molecule de ADN (doar 25% din secvențele ADN-ului nuclear);
 - o 22 perechi de cromozomi sunt la fel la bărbați și la femei – cromozomi autosomi, o pereche diferă la cele două sexe – cromozomi sexuali (XY și XX);
 - o celulele somatice au material genetic nuclear identic;
- câteva molecule (de la 1 până la câteva zeci sau sute) de ADN inelar în mitocondriile celulei;
 - o 100% de origine maternă, moștenite odată cu citoplasma ovulului;
 - o conțin 13 gene codificatoare de proteine;
 - o celulele somatice pot avea material genetic diferit atât cantitativ (dependent de intensitatea metabolismului celular), cât și calitativ (dependent de procesul mutațional la nivel de ADNmt).

Materialul genetic nuclear poate fi vizualizat sub formă de cromatină în interfază sau sub formă de cromozomi în timpul mitozei; cromozomul poate fi monocromatidian până la replicare sau bicromatidian după replicare până în anafază; se poate transcrie în interfază și nu se transcrie în timpul mitozei.

Transmiterea IG se realizează în timpul mitozei după ce ADN-ul cromozomial s-a replicat. Aparatul de transmitere a IG de la celulă la celulă include cel puțin:

- replisoma – complexul proteic ce asigură replicarea;
- factorii proteici ce asigură reparația ADN-ului;
- centriolii – responsabili de formarea fusului de diviziune (cei doi poli ai celulei și firele fusului) care asigură segregarea egală și identică a cromozomilor în timpul mitozei.

Realizarea IG codificate în genele structurale are loc în mai multe etape cu participarea:

- aparatului de transcripție – factori proteici ce identifică gena țintă și asigură sinteza ARNm;
- aparatului de translație: ribozomii – sediul translației și sintezei polipeptidului, moleculele de ARNt – translatore ai codului genetic, factori proteici - reglatori ai translației și maturizării proteinei.

Realizarea informației genetice la nivel molecular se exprimă prin sinteza unei anumite proteine; la nivel celular – realizarea unei structuri celulare, unui lanț metabolic, unei căi de semnalizare; iar la nivel organismic – prin prezența unui anumit caracter fenotipic (structură anatomică, proprietate, funcție specifică a unui organ, etc.).

Ereditatea este proprietatea organismului de a păstra și a transmite caracterele morfologice, fiziologice, biochimice și de comportament generațiilor următoare. Ereditatea este asigurată de proprietatea moleculelor de ADN de a se replica cu mare exactitate și a determina transmiterea de-a lungul miilor și milioanele de generații a informației și, deci, a caracterelor. Astfel, în realitate, nu caracterele se păstrează și se transmit, ci informația genetică despre ele, codificată în ADN. Ereditatea face posibilă agregarea familială a caracterelor normale și patologice.

Variabilitatea este proprietatea organismelor de a obține caractere sau însușiri noi, diferite de cele ale părinților. Variabilitatea este un fenomen biologic complex și universal în lumea vie, determinat de factori ecologici sau ereditari și se manifestă prin diferențe genetice, biochimice, fiziologice și morfologice între indivizii unei populații, diferitor populații.

Variabilitatea are o importanță deosebită în viața organismului, populației și speciei, asigurând:

- polimorfismul genetic și fenotipic individual;
- susceptibilitatea diferită a indivizilor la anumiți factori ai mediului;
- manifestarea unor stări patologice genetice;
- anomalii de reproducere;
- baza materială a evoluției speciei umane.

Sursele principale ale variabilității sunt (1) mutațiile, (2) recombinările genetice în timpul formării gameților și fecundării, (3) migrațiile unor indivizi dintr-o populație în alta, (4) factorii de mediu modificatori și/sau distructivi. Factorii ecologici care determină apariția variațiilor pot fi clasificați în **factori externi** (fizici, chimici și biologici) și **factori interni** (produși intermediari ai metabolismului, diferite stări fiziologice).

Variabilitatea poate fi clasificată în două categorii:

- **neereditară**, numită și variabilitate **fenotipică** sau modifiacățiune, când nu este afectat materialul genetic:
 - o modifiacățiunile adaptive ale indivizilor în limitele normei de reacție (controlate de genotipul individului), modifiacățiuni ecologice;
 - o modifiacări ontogenetice dependente de vârstă, programate genetic;
 - o anomalii neereditare, apărute spontan sub acțiunea diferitor factori distructivi, factori teratogeni; una dintre variantele anomaliilor congenitale neereditare sunt fenocopiile.
- **ereditară** sau **genotipică**:
 - o **combinativă**, caracterizată prin recombinarea materialului genetic în timpul meiozei la formarea gameților (recombinări intra- și intercromozomiale) și în timpul combinării materialului genetic a doi părinți la fecundare (recombinări genomice);
 - o **mutațională**, caracterizată prin modifiacări calitative sau cantitative ale materialului genetic:
 - substituții, deleții, inserții nucleotidice la nivel de gene;
 - rearanjamente în structura cromozomilor;
 - anomalii cromozomiale de număr (aneuploidii, poliploidii).

Mutația este sursa principală a variabilității. Procesul prin care apare mutația se numește **mutageneză**. Factorii fizici, chimici și biologici care produc modifiacări ale materialului genetic se numesc **agenți mutageni**. În funcție de cantitatea materialului genetic interesat – genă, cromozom, genom – se pot descrie trei tipuri de mutații, corespunzătoare fiecărei unități genetice interesate:

- ⇒ **mutații genice**, ce se produc la nivelul moleculei de ADN, pot interesa întreaga genă, mai multe nucleotide sau unul singur (mutațiile care vizează substituția unui singur nucleotid se numesc **mutații punctiforme**);
- ⇒ **mutații cromozomice (aberații cromozomiale)** sunt modifiacări structurale ale cromozomilor ce constau în pierderea, câștigul sau rearanjarea unor segmente din cromozom;
- ⇒ **mutații genomice** sunt modifiacări ale setului diploid de cromozomi, afectând fie 1-2 perechi cromozomi (**aneuploidie**), fie toți cromozomii, prin adăugarea a 1-2-3 seturi haploide (**poliploidie**). Deseori mutațiile cromozomice și cele genomice sunt reunite într-un singur grup intitulat anomalii cromozomice.

O altă clasificare a mutațiilor se bazează pe tipul de celulă afectată: somatică sau germinală. În primul caz – **mutații somatice** – descendenții celulei mutante vor forma o clonă celulară anormală; în al doilea caz – **mutații germinale** – se produc gameți anormali, care după fecundare transmit mutația la generația următoare, rezultând un individ în care toate celulele vor fi mutante. Mutațiile somatice,

prin clonele anormale pe care le produc și, secundar, prin modificările morfo-funcționale ale organelor, sunt implicate în geneza cancerului și accelerarea senescentei organismului.

Mutațiile genice pot fi **spontane** sau **induse**. Primul tip este determinat de factori necunoscuți, imposibil de definit sau obiectivat; al doilea tip de mutații sunt produse prin acțiunea unor factori cunoscuți: fizici (radiații ionizante), chimici (analogi ai bazelor azotate, agenți alchilanți) sau biologici (virusuri). Mutațiile spontane – ar putea fi determinate de radioactivitatea naturală (reprezentată de razele cosmice, radioactivitatea terestră permanentă și iradierea internă).

Modificările materialului genetic se pot răsfrânge asupra proprietăților vitale ale organismului mutant și pot fi: **mutații evaluante**, pozitive, care asigură apariția unor caractere noi care-l fac pe individ mai rezistent la factorii de mediu; **mutații defavorabile**, negative, letale sau subletale ce determină apariția unor anomalii incompatibile cu viața sau stări patologice; **mutații neutre** care nu afectează vitalitatea producând polimorfisme fenotipice.

Subiecte pentru discuție:

1. Obiectul de studiu al Geneticii Umane.
2. Rolul biologic și practic al eredității și variabilității.
3. Caracteristica substratul molecular, morfologic și celular al eredității și variabilității.
4. Sursele variabilității genetice și rolul ei biologic.
5. Variabilitatea mutațională, clasificare și semnificație medicală.
6. Dinamica materialului genetic nuclear.
7. Rolul secvențelor obligatorii și celor facultative ale genomului uman.

1. Definiți noțiunile:

✓ Genetică:

✓ Ereditate:

✓ Variabilitate:

✓ Aparat genetic:

✓ Cod genetic:

✓ Mutații:

✓ Polimorfism ADN:

✓ Polimorfism fenotipic:

✓ Mutații favorabile:

✓ Mutații letale:

✓ Mutații semiletale:

✓ Mutații *de novo*:

✓ Fenocopii:

✓ Genocopii:

2. Caracterizați ereditatea și variabilitatea:

	Ereditatea	Variabilitatea
Definiție		
Substrat molecular		
Substrat morfologic		
Fenomene pe care se bazează		
Rol medical		

3. Caracterizați noțiunile genetice:

Noțiune	Definiție	Caracteristică scurtă
Genom		
Genotip		
Haplotip		
Plasmotip		
Fenotip		
Genofond		

4. Completați tabelul "Caracteristica comparativă a genomului nuclear și mitocondrial":

Caracteristici	Genomul nuclear	Genomul mitocondrial
Mărime		
Nr. total de molecule ADN în celulă		
Numărul de gene		
% de ADN codant		
Densitatea genelor		
Prezența intronilor		
% de ADN repetitiv		
Particularitățile transmiterii la descendenți		

5. Completați tabelul “Dinamica materialului genetic în funcție de perioadele ciclului celular”:

Perioada ciclului celular	Numărul de cromozomi în celulă	Nr mol.de ADN în celulă	Nivelul de compactizare a ADN	Activitatea genetică
Perioada G1				
Perioada S				
Perioada G2				
Profaza				
Metafaza				
Anafaza				
Telofaza				
Motivați variațiile				

6. Caracterizați următoarele noțiuni și faceți o asociere între fenomenul descris și manifestarea fenotipică:

	Surse
Variabilitatea genotipică	
Variabilitatea fenotipică	
Fenocopii	
Genocopii	
Boli monogenice	
Sindroame monogenice	
Sindroame cromozomiale	
Polimorfism ADN	
Polimorfism fenotipic	

7. Completați tabelul „Clasificarea mutațiilor”:

Criterii de clasificare	Tipuri de mutații
Cantitatea de material genetic modificat	
Genomul implicat	
Nr. de celule mutante	
Cauze	
Consecințe asupra fenotipului	

Care sunt particularitățile mutațiilor genomice?

Care sunt particularitățile mutațiilor la nivel de genom mitocondrial?

Cum se vor transmite mutațiile somatice?

Care sunt consecințele mutațiilor semiletale?

Finalități:

Studentul – medic trebuie să știe:

- particularitățile organizării genomului uman;
- rolul secvențelor obligatorii și facultative ale genomului;
- mecanismele generale ce asigură păstrarea, transmiterea și realizarea IG la nivel molecular, celular și organismic;
- rolul genelor și cromozomilor în ereditate și variabilitate.

Studentul trebuie să înțeleagă:

- bazele moleculare și celulare ale eredității și variabilității;
- rolul geneticii umane în medicină;
- valoarea cunoștințelor teoretice în inițierea unor cercetări științifice a particularităților genomului populației R. Moldova.

Studentul trebuie să poată:

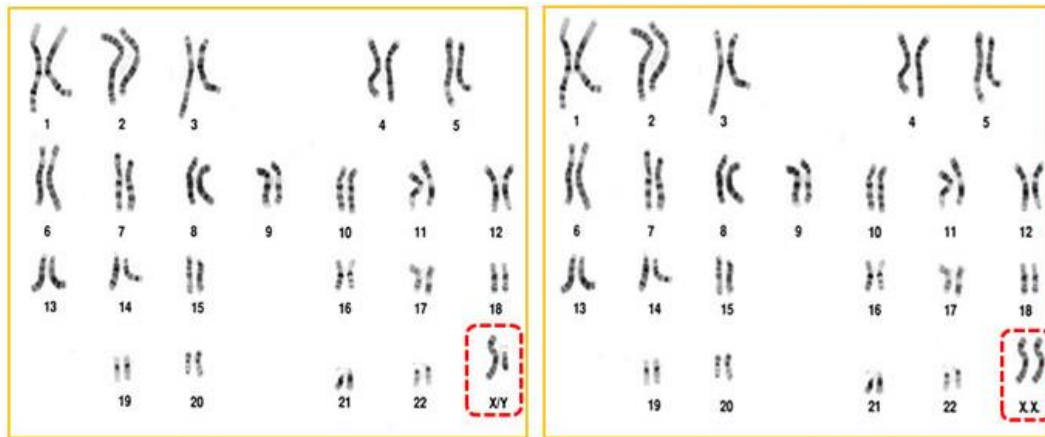
- explica colegilor, familiei rolul teoretic și practic al realizărilor „Proiectului Genomul Uman”;
- diferenția într-un preparat citologic, perioadele ciclului celular în dependență de aspectul materialului genetic;
- explica variațiile în cantitatea, forma și activitatea materialului genetic la aceeași persoană în diferite țesuturi, perioade.

2. CROMOZOMII UMANI

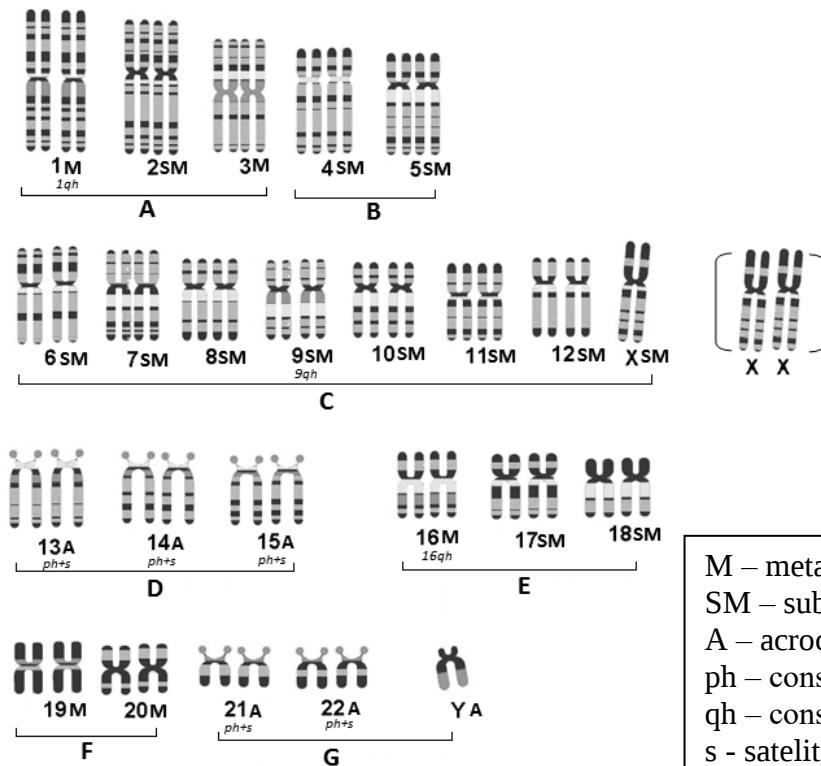
Celulele somatice ale unui organism sunt genetic identice și conțin un set diploid de cromozomi. Orice celulă conține:

- 22 de perechi de cromozomi autosomi, identici la cele două sexe;
- o pereche de cromozomi sexuali (gonozomi) ce diferă la bărbați și femei – XY sau XX.

Organismele masculine se caracterizează printr-un set 46,XY și cele feminine – 46, XX.



Asociația internațională a citogeneticienilor a propus o **standardizare a nomenclurii cromozomilor** și a anomaliilor cromozomiale. Cromozomii umani sunt clasificați în 7 grupe (A, B, C, D, E, F, G) conform lungimii, formei și indicelui centromeric.



Cromozomii sunt clasificați după marime:

- mari (grupele A și B)
- medii (grupele C, D și E₁₆)
- mici (grupele E₁₇₋₁₈, F și G)

Cromozomii pot **prezenta polimorfisme individuale** ce implică structura unor regiuni necodificatoare, de heterocromatină constitutivă:

- variații în mărimea centromerilor(c);
- variații în mărimea telomerilor (t);
- variații în mărimea sau prezența sateliților (s);
- variații în mărimea constricțiilor secundare (h).

Din diverse motive, cariotipul celulei sau organismului poate prezenta anomalii de număr (**poliploidii, aneuploidii**) sau de structură (**deleții, duplicații, translocații, inversii**, etc.).

Consecințele fenotipice ale anomaliilor cromozomiale depind de tipul cromozomului implicat, de tipul dezechilibrului genetic, de momentul ontogenetic în care apar și se manifestă frecvent prin tulburări de reproducere:

- sterilitate feminină sau masculină;
- avorturi spontane precoce;
- nou-născuți morți;
- nou-născuți vii plurimalformați;

Anomaliile cromozomiale deseori se manifestă cu retard mintal, neoplazii.

Petru a putea studia cromozomii și pentru depistarea anomaliilor cromozomiale există diverse metode de analiză a cariotipului:

- studiul cromozomilor metafazici prin colorare omogenă sau marcarea în benzi;
- studiul cromozomilor profazici prin marcarea în benzi;
- studiul cromozomilor în interfază prin hibridare cu sonde fluorescente (tehnica FISH).

Subiecte pentru discuție:

1. Organizarea moleculară a cromozomilor.
2. Dinamica cromozomilor în diferite perioade ale ciclului celular.
3. Clasificarea cromozomilor umani.
4. Cariotipul uman normal și patologic.
5. Nomenclatura cromozomilor.
6. Tehnici de studiu a cromozomilor.

1. Definiți noțiunile:

✓ Cariotip:

✓ Cromozom bicromatidian:

✓ Repere cromozomiale:

✓ Nomenclatura cromozomilor:

✓ Bandă cromozomială:

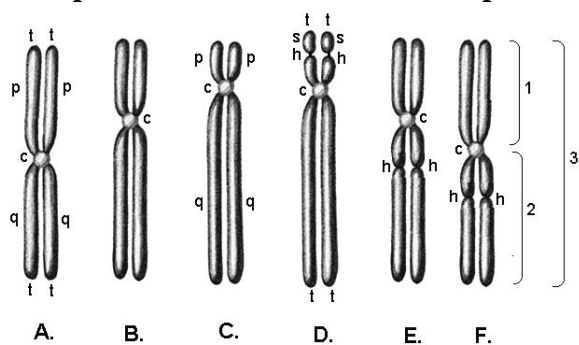
✓ Polimorfism cromozomial:

✓ Situs FRA:

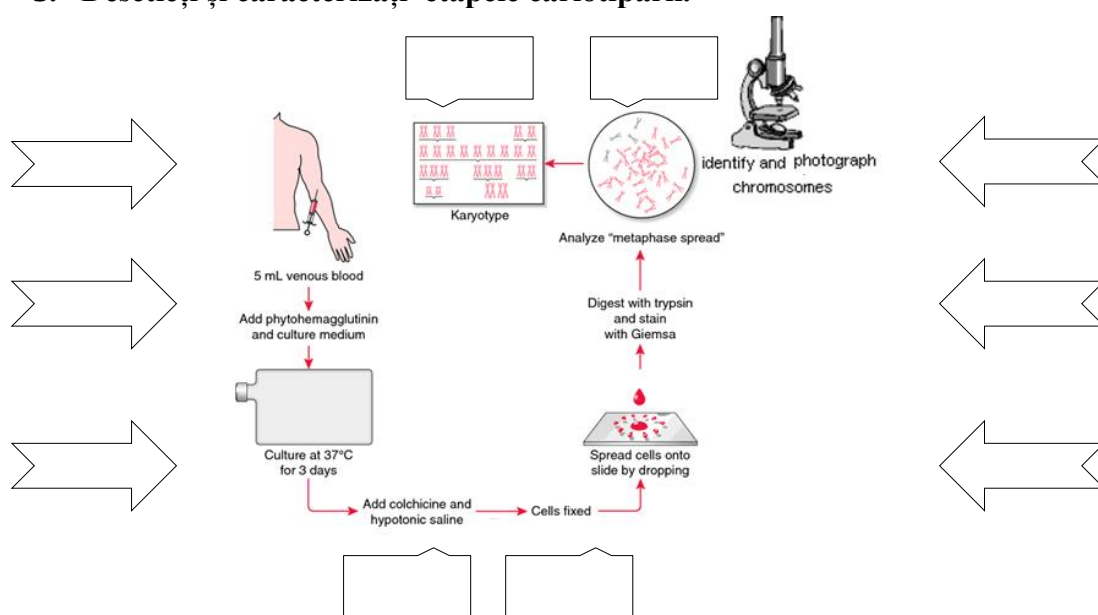
✓ Poliploidie

✓ Aneuploidie:

2. Analizați schema „Morfologia cromozomilor metafazici” și descifrați legenda. Dați exemple de cromozomi de fiecare tip.



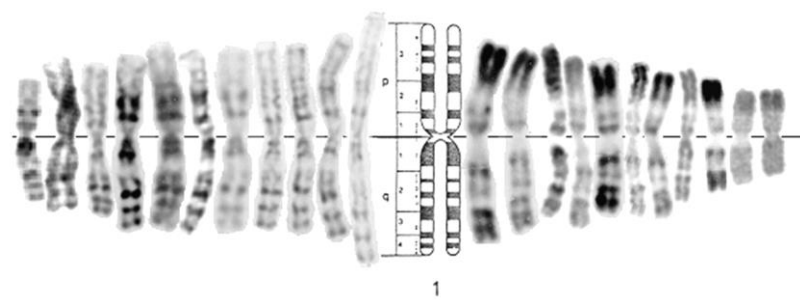
3. Desciteți și caracterizați etapele cariotipării:



Etapele cariotipării	Condiții	Scop
Obținerea celulelor în diviziune:		
a) direct		
b) cultură		
Blocarea metafazei		
Hipotonizarea		
Colorarea		
Microscopia plăcilor metafazice		
Întocmirea cariogramei		

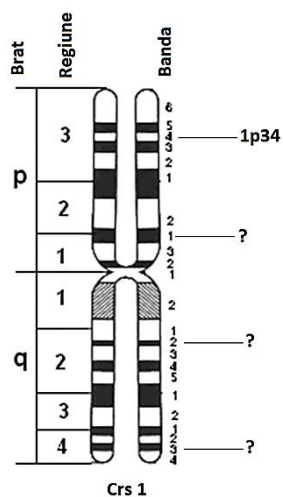
4. Completați tabelul „Particularități în colorarea diferențiată a cromozomilor”:

	Tipul benzilor	Originea benzilor
Benzi G	Pozitive	
	Negative	
Benzi Q	Pozitive	
	Negative	
Benzi R	Pozitive	
	Negative	
Benzi C	Pozitive	
	Negative	
Benzi T	Pozitive	
	Negative	

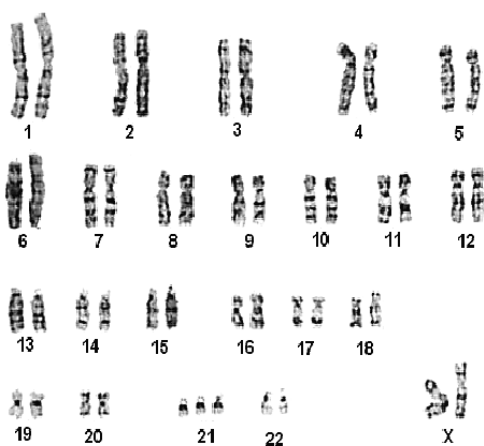


!!! Analizați aspectul crs 1 vizualizat prin diferite tehnici de studiu

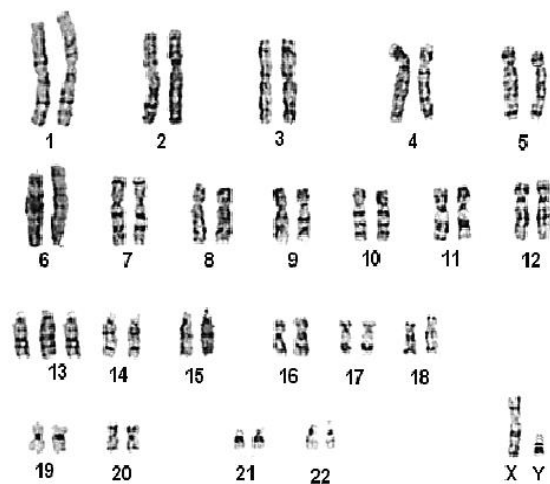
5. Analizați schema și identificați braț, regiune și bandă



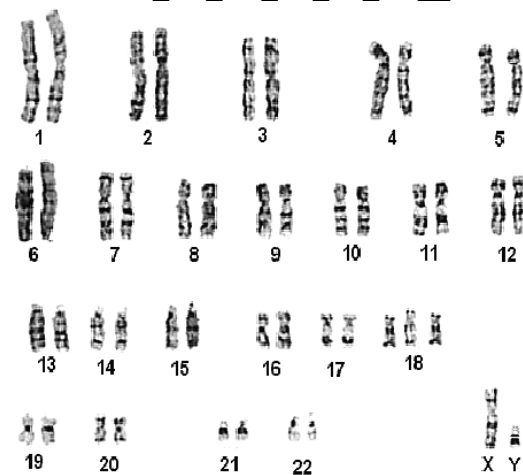
6. Analizați cariogramele de mai jos și identificați anomalia cromozomială:



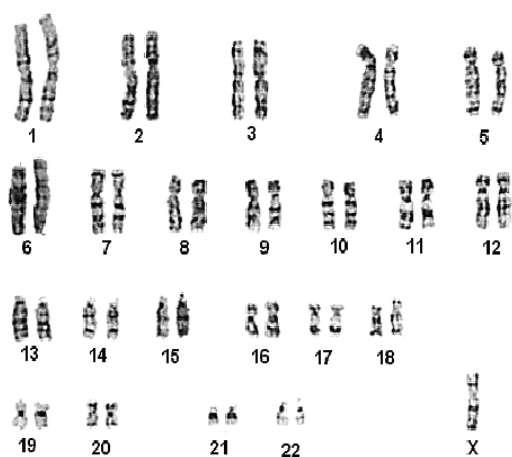
1. Cariotip:
Anomalia crs.:
Fenotip:
Gr:A _ B _ C _ D _ E _ F _ G _



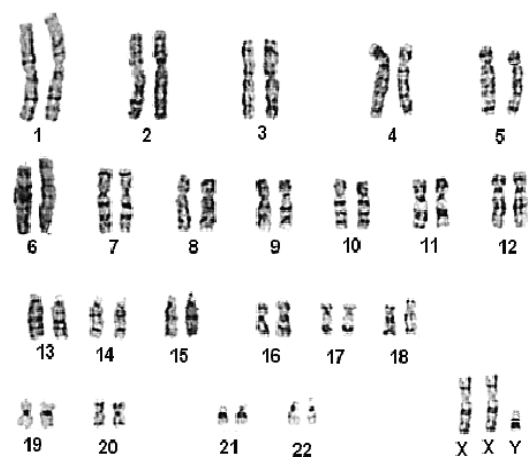
3. Cariotip:
Anomalia crs.:
Fenotip:
Gr:A _ B _ C _ D _ E _ F _ G _



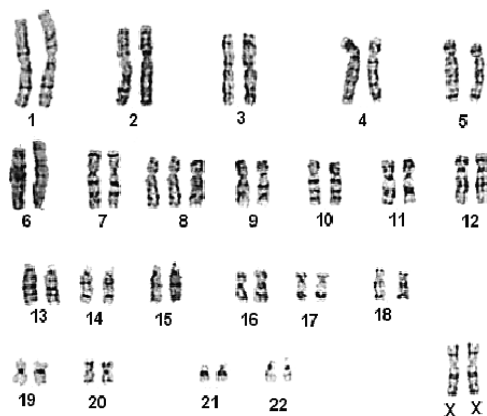
5. Cariotip:
Anomalia crs.:
Fenotip:
Gr:A _ B _ C _ D _ E _ F _ G _



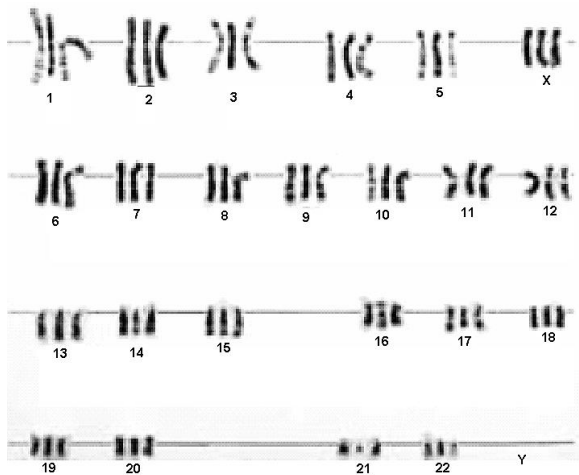
2. Cariotip:
Anomalia crs.:
Fenotip:
Gr:A _ B _ C _ D _ E _ F _ G _



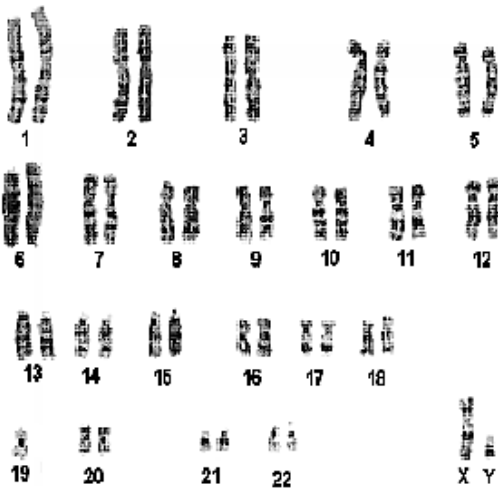
4. Cariotip:
Anomalia crs.:
Fenotip:
Gr:A _ B _ C _ D _ E _ F _ G _



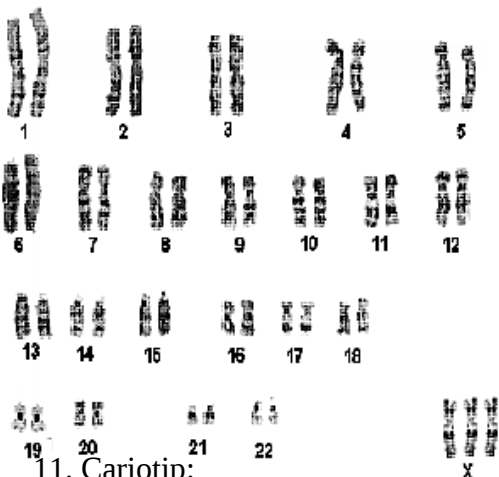
6. Cariotip:
Anomalia crs.:
Fenotip:
Gr:A _ B _ C _ D _ E _ F _ G _



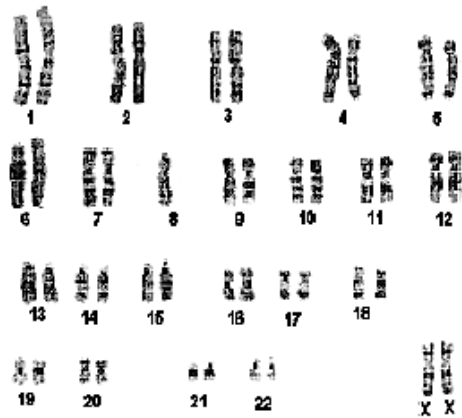
7. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:



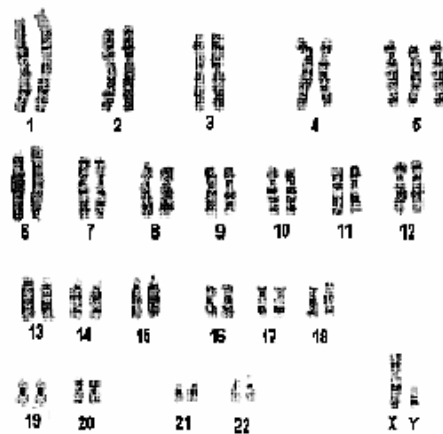
9. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:



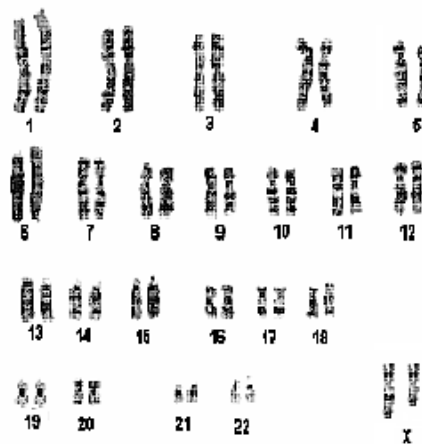
11. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:



8. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:

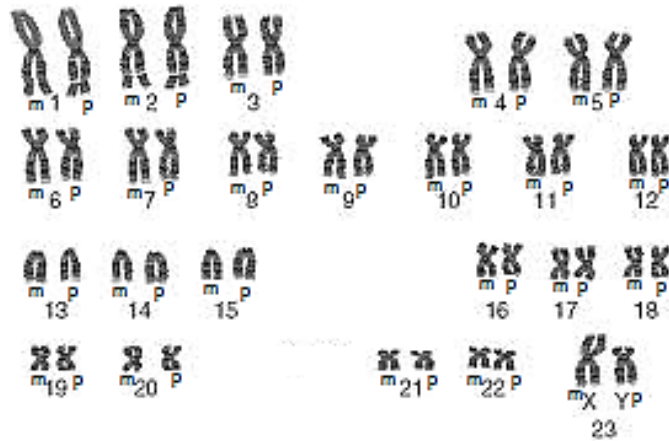


10. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:

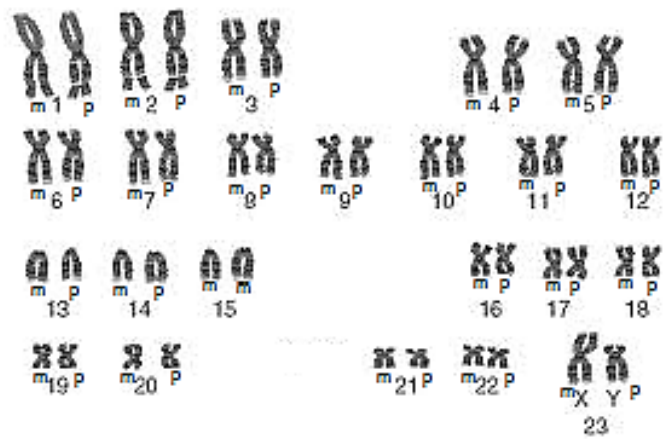


12. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:

7. Analizați atent cariotipurile de mai jos și faceți concluzii referitor la originea cromozomilor unui individ (m – crs materni, p – crs. paterni)



A. Cariotip:
Originea crs:
Fenotip



B. Cariotip:
Originea crs:
Fenotip



C. Cariotip:
Originea crs:
Fenotip

D. Concluzii:

8.Descifrați formula cromozomială:

	Descrierea	Fenotip (normal sau patologic)
45,XY,-19		
47,XX,+13		
46,XX,dup(16p)		
46,XY, 14q+		
46,XY, 13q-		
46, XY, 13p-		
46,XY,del(4)(q22.1::q34.3)		
45,X		
46,XY,16qh-		
46,XX,9qh+		
46,XX,9ph+		
46,XY,inv(7)(q32.2::q34.1)		
45,XX,-3		
47,XX,+18		
46,X,r(X)		
46,XY/47,XY,+8		
46,XY, i(14q)		
46,XY, i(13p)		
46, XY, 13qh+		
46,X,i(Yp)		
45,X/46,XX		
46,XY,15ph-		
46,XX,22s++		

9. Citiți atent descrierea cariotipului și scrieți formula cromozomială:

Cariotip normal feminin	
Cariotip normal masculin	
Cariotip feminin cu trisomie, fenotip normal	
Cariotip masculin cu disomie, fenotip normal	
Cariotip feminin cu trisomie 21 (Sindrom Down)	
Cariotip masculin cu trisomie 13 (Sindrom Patau)	
Cariotip feminin cu trisomie 18 (Sindrom Edwards)	
Cariotip cu disomie X (Sindrom Klinefelter)	
Cariotip cu trisomie X (Sindrom Klinefelter)	
Cariotip cu monosomie X (Sindrom Turner)	
Cariotip feminin cu deleția brațului proximal al crs.5 (Sindromul „cri-du-chat”)	
Cariotip feminin cu deleția brațului distal al crs. 6, de la regiunea 2, banda 1, subbanda 1 până la banda 3, subbanda 2.	
Cariotip masculin cu inversie pe brațul proximal al crs. 3, cu punctele de ruptură pe regiunea 1, banda 2, subbanda 1 și regiunea 2, banda 4, subbanda 3.	

10. Completați tabelul analizând indicațiile și limitele fiecărei tehnici de analiză a cromozomilor; determinați ce particularități ale cariotipului pot fi identificate (anomaliile de număr, anomaliile de structură, microdelețiile, etc.).

Tehnici de analiză a cromozomilor	Aplicații practice
<i>Tehnici de generația I (1956)</i>	
Prin colorarea uniformă a crs. metafazici	
<i>Tehnici de generația II (1970)</i>	
Prin marcaj în benzi al crs. metafazici	
<i>Tehnici de generația III (1977)</i>	
Prin marcaj în benzi al crs. profazici	
<i>Tehnici de generația IV (1991)</i>	
FISH (Hibridizarea fluorescentă <i>in situ</i>)	
mFISH (Multiplex FISH)	
SKY (cariotiparea spectrală)	
CGH (Hibridarea genomică comparativă)	

Finalități:

Studentul – medic trebuie să știe:

- particularitățile structurii și organizării moleculare a cromozomilor umani;
- reperele calitative și cantitative ale cromozomilor umani;
- clasificarea și nomenclatura cromozomilor umani;
- metodele de studiu ale cariotipului uman.

Studentul trebuie să înțeleagă:

- rolul cromozomilor în ereditate și variabilitate;
- dinamica cromozomilor pe parcursul ciclului celular;
- principiile, indicațiile și limitele diferitor metode citogenetice.

Studentul trebuie să poată:

- analiza preparatele citologice cromozomiale;
- identifica cromozomii umani;
- descifra formula cromozomială;
- alege și utiliza metodele citogenetice în dependență de scopul studiului.

Activitate WEB

http://www.biology.arizona.edu/human_bio/activities/karyotyping/karyotyping.html

Cariotipare Istoriile pacienților

Pacientul A

Pacientul A este fătul unei femei de patruzeci de ani. Cromozomii au fost obținuți din celulele epiteliale fetale dobândite prin amniocenteză. **Completați cariotipul pacientului A.**

Pacientul B

Pacientul B este un bărbat de 28 de ani care încearcă să identifice o cauză pentru infertilitatea sa. Cromozomii au fost obținuți din celulele nucleate din sângele pacientului. **Completați cariotipul pacientului B.**

Pacientul C

Pacientul C a murit la scurt timp după naștere, cu o multitudine de anomalii, inclusiv polidactilie și o buză clivată. Cromozomii au fost obținuți dintr-o probă de țesut. **Completați cariotipul pacientului C.**

NOTĂ: Prima pagină pentru fiecare pacient vor dura câteva minute pentru a se încărca. Fii răbdător. Restul de pagini se vor încărca rapid.

Concluzii:

ANEXA 1

CARIOTIPUL studentului

*** *desenați cromozomii corespunzător nomenclaturii*

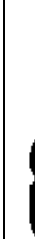
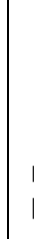
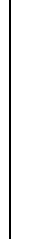
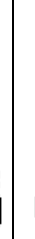
<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>		<u>4</u>	<u>5</u>		
<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>X</u>
<u>13</u>	<u>14</u>	<u>15</u>		<u>16</u>	<u>17</u>	<u>18</u>	
<u>19</u>	<u>20</u>		<u>21</u>	<u>22</u>	<u>Y</u>		

Formula cromozomială

Câți crs metacentrici ai? care sunt ei?.....
 Câți crs submetacentrici ai? care sunt ei?.....
 Câți crs acrocentrici ai? care sunt ei?.....
 Câți crs mari ai? care sunt ei?.....
 Câți crs medii ai? care sunt ei?.....
 Câți crs mici ai? care sunt ei?.....
 Câți crs cu h ai? care sunt ei?.....
 Câți crs cu ph ai? care sunt ei?.....
 Câți crs cu qh ai? care sunt ei?.....
 Câți crs cu sateliți ai? care sunt ei?.....
 Câți crs în grupa A ai? care sunt ei?.....
 Câți crs în grupa B ai? care sunt ei?.....
 Câți crs în grupa C ai? care sunt ei?.....
 Câți crs în grupa D ai? care sunt ei?.....
 Câți crs în grupa E ai? care sunt ei?.....
 Câți crs în grupa F ai? care sunt ei?.....
 Câți crs în grupa G ai? care sunt ei?.....
 Câți gonosomi ai? care sunt ei?.....
 Prin ce se aseamănă cariotipul tău de cariotipul colegilor?

Prin ce se deosebește (se poate deosebi) cariotipul tău de cariotipul colegilor?

Anexa 2

																									
Cromozom		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Y
Tip crs																									
Forma crs																									
Dimensiuni relative																									
Nr de gene																									
Nr de crs	cel. somatică																								
	ovul																								
	spermatozoid																								
Consecințele anomaliilor crs	Trisomie																								
	Monosomie																								
	del p (p-)																								
	dup p (p+)																								
	del q (q-)																								
	dup q (q+)																								
	ph+																								
	qh+																								
	i(p)																								
	i(q)																								
	r																								
	inv																								
	t																								

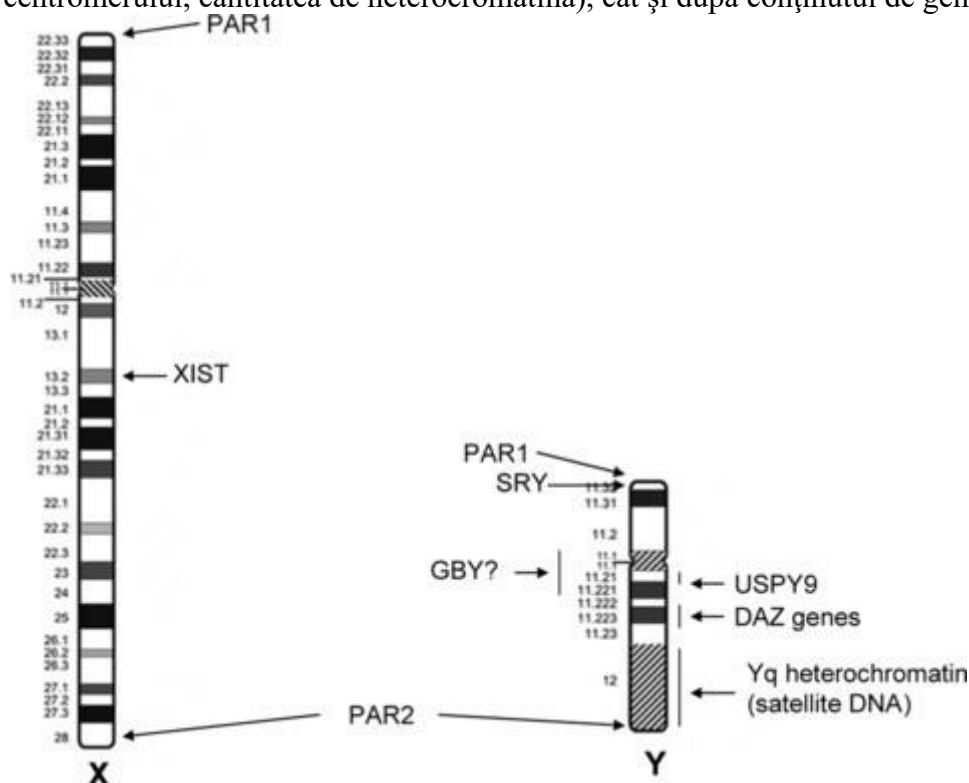
Utilizați abrevieri: N (normal); ACM (anomalii congenitale multiple); L (ACM letal); SPM (sindrom plurimalformativ : sD – sindrom Down; sP – sindrom Patau, sE – sindrom Edwards); p (polimorfism cromozomial); FRA (situs fragil)

ANEXA 3
Analizați datele din tabel și completați

Cariotip	Tipul anomaliei	Fenotip asociat	Sex genetic	Identificați numărul de cromozomi pentru fiecare grupă conform cariotipului analizat						
				Gr A	Gr B	Gr C	Gr D	Gr E	Gr F	Gr G
	Disomia X		♂							
	Disomia Y									
	Trisomia 21					15 crs				
	Trisomia 8					16 crs				
	Trisomia 13					15 crs				
	Trisomia 18		♀							
	Trisomia 13		♀							
	Monosomia X									
	Trisomia 21									6 crs
	Trisomia X		♀							
	Trisomia 8					17 crs				
	Deleția brațului proximal al crs 5					15 crs				
	Deleția brațului proximal al crs 7									5 crs
	Crs 14 inelar									5 crs
	Inversia brațului distal al crs 13					16 crs				

3. PARTICULARITĂȚILE CROMOZOMILOR SEXUALI

Cromozomii sexuali (gonozomi, heterozomi) se deosebesc atât după structură (dimensiuni, poziția centromerului, cantitatea de heterocromatină), cât și după conținutul de gene.



	X	Y
Lungimea (bp)	155,270,560	59,373,566
Gene structurale cu funcție cunoscută	825	47
Novel protein-coding genes	27	12
Pseudogene	762	318
Gene microARN	128	15
Gene ARNr	22	7
Gene ARNsn	85	17
Gene ARNsno	64	3
Miscellaneous RNA genes	52	2
Total gene	2158	577
SNP (Single-nucleotide polymorphisms)	1,342,023	273,615

Data from Human Genome Build 19, UCSC, Ensembl release 61—Feb 2011. Nr total actualizat 2018

Cromozomul X este un cromozom submetacentric mediu (Grupa C). Este prezent în celulele somatice la indivizii de ambele sexe: în dublu exemplar la femeile cu cariotip 46,XX și într-un singur exemplar la bărbații cu cariotip 46,XY; este prezent într-un singur exemplar în ovule și în 50% din spermatozoizi. Cromozomul X este bogat în eucromatină și conține 2158 gene: gene somatice, gene reglatoare feminizante, gene structurale feminizante, gene structurale masculinizante. Cromozomul X este indispensabil celulei somatice feminine și masculine.

Cromozomul Y este un cromozom acrocentric mic (Grupa G), 2/3 din brațul q este inactiv genetic, fiind heterocromatinizat. Este prezent într-un singur exemplar în celulele somatice ale indivizilor de sex masculin cu cariotip 46,XY și în 50% din spermatozoizi. Cromozomul Y conține 577 gene: gene reglatoare masculinizante (SRY = Tdf), gene care asigură fertilitatea (AZF1, AZF2), câteva gene structurale somatice, pseudogene. Cromozomul Y este obligator numai pentru organismul de sex masculin.

Cromozomii X și Y conțin segmente omoloage pseudoautozomale (*pseudoautosomal regions* - PAR). Regiunea PAR1 la capetele Xp/Yp de 2.64 Mb și 24 de gene, și la capetele Xq/Yq - regiunea PAR2 din 330 kb cu 8 gene.

Diferențele morfologice și genetice dintre X și Y a produs o inegalitate genetică între organismul cu XX (și două „doze” de gene somatice) și organismul XY (cu o singură „doză”). Totuși această inegalitate nu se manifestă deoarece intervine un mecanism de compensare, care determină să rămână în stare funcțional-activă doar un singur cromozom X în fiecare celulă diploidă atât la femei, cât și la bărbați:

- în cel 46,XX – este activ numai un X;
- în cel 46,XY – este activ și X și Y;
- în cel 47,XXX - este activ numai un X;
- în cel 47, XXY- este activ numai un X și un Y;
- în cel 48, XXXY- este activ numai un X și un Y.

Prin heterocromatinizarea (lyonizarea) unui cromozom X, din cei doi, la persoanele de sex feminin apare cromatina sexuală X. Procesul de inactivare a unui crs X este reglată de gena *XIST* - inactive X (Xi)-specific transcript (localizată Xq13.2). !!! Genele regiunilor PAR1 și PAR2, unele gene somatice ale crs X scapă de lyonizare.

Cromatina sexuală X:

- reprezintă cromozomul X inactiv, sub formă de heterocromatină facultativă, în celulele somatice 46,XX;
- inactivarea aleatorie a crs X patern sau X matern;
- se prezintă sub forma unui corpuscul Barr de 1μm în nucleeele interfazice ale celulelor somatice;

Testul Barr este util în identificarea numărului de crs. X în celulele somatice în aneuploidiile gonozomale;

- NR crs X = NR corpusculilor Barr + 1 (un crs. X activ):

46,XX – 1 corpuscul Barr;
 46,XY – 0 corpusculi Barr;
 47,XXX – 2 corpusculi Barr;
 47,XXY - 1 corpuscul Barr;
 45,X – 0 corpusculi Barr;
 46,X,i(Xp) – 0 corpusculi Barr (lipsa genei *XIST*);
 46,X,i(Xq) – 1 corpuscul Barr, >1μm;
 48,XXXX – 3 corpusculi Barr.

Cromatina sexuală Y:

- reprezintă brațul q al crs. Y, sub formă de heterocromatină constitutivă (2/3q), în celulele somatice 46,XY sau în spermatozoizii 23,Y;
- se prezintă sub forma unui corpuscul F (fluorescent) de 0,25μm în nucleeele interfazice;
- testul F este util în identificarea crs. Y (determinarea prenatală a sexului);
- NR crs. Y = NR corpusculilor F:
 - 46,XX – 0 corpusculi F;
 - 46,XY – 1 corpuscul F;
 - 47,XYY – 2 corpusculi F;
 - 47,XXY - 1 corpuscul F;
 - 48,XXYY – 2 corpusculi F;
 - 46,X,i(Yp) – 0 corpusculi F (lipsa brațului q);
 - 46,X,i(Yq) – 1 corpuscul F (0,5μm).

Subiecte pentru discuții:

1. Caracteristica generală a cromozomilor sexuali.
2. Sexul genetic și dimorfismul sexual.
3. Reglarea dozajului genelor X-lincate.
4. Ipoteza Mary Lyon.
5. Cromatina sexuală X și testul Barr.
6. Cromatina sexuală Y și testul F.
7. Indicațiile și limitele testului cromatinei sexuale.

1. Definiți noțiunile:

✓ Cromozom:

✓ Heterocromatină:

✓ Eucromatină:

✓ Heterocromatină autosomală:

✓ Heterocromatină gonozomală:

✓ Test Barr:

✓ Test F:

✓ Sex genetic:

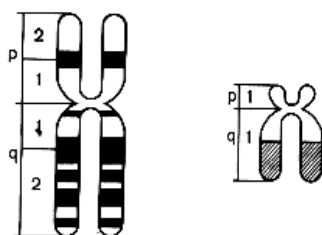
✓ Dimorfism sexual:

✓ Test prenatal:

✓ Ambiguitate sexuală:

✓ Aneuploidie gonozomală:

2. Analizați morfologia cromozomilor X și Y și completați tabelul:



„Caracteristica comparativă a cromozomilor sexuali”.

	Cromozomul X	Cromozomul Y
Grupa din care face parte		
Dimensiuni relative		
Formă		
Originea		
Nr. de copii la ♀		
Nr. de copii la ♂		
Nr. de gene		
Gene somatice		
Gene feminizante		
Gene masculinizante		
Pseudogene		
Gene pseudoautosomale		
Regiuni de heterocromatină constitutivă		
Regiune de control al heterocromatinizării		
Consecințele inactivării la ♀		
Consecințele inactivării la ♂		
Crs. supranumerari la ♀		
Crs. supranumerari la ♂		

3. Completați tabelul „Caracteristica cromatinei sexuale”.

	Cromatina X	Cromatina Y
Definiție		
Origine		
Metoda de vizualizare		
Celulele analizate		
Dimensiunile corpusculului		
Interpretarea rezultatelor testului		
Indicațiile testului		
Limitele testului		

4. Completați tabelul „Testul cromatinei sexuale”

Cariotip	Anomalia cromozomială	Fenotip	Test Barr		Test F	
			Numărul corp. Barr	Dimensiunea corp. Barr	Numărul corp. F	Dimensiunea corp. F
46, XX						
46, XY						
45, X						
47, XXY						
47, XXX						
47, XYY						
46, X, i(Xp)						
46, X, i(Xq)						
46, X, del(Xp)						
46, X, i(Yp)						
46, X, i(Yq)						
46, X, (Yq+)						
46, X, del(Yp)						

5. **Studiu de caz:** la Consultația genetică s-au realizat teste Barr la 10 pacienți. În tabel sunt înscrise rezultatele. Analizați datele obținute și scrieți care ar putea fi cariotipurile pacienților. Pentru confirmarea diagnosticului ce recomandări aveți.

Descrierea testului Barr	Cariotipuri posibile
Test Barr negativ, fenotip normal	
Test Barr negativ, fenotip Turner	
Test Barr pozitiv, fenotip Turner	
Test Barr pozitiv, fenotip Klinefelter	
Test Barr pozitiv, fenotip normal	
Test Barr pozitiv numai în 10% din celulele mucoasei, fenotip Turner	
Test Barr pozitiv, fenotip Patau	
Test Barr pozitiv, fenotip Edwards	
Test Barr negativ, fenotip Down	
Test Barr negativ, fenotip Patau	

6. **Activitate WEB:** Identificati funcțiile unor gene localizate pe cromozomul X

Gena SHOX

- Funcție normală
- Consecințele mutației

Gena CSF2RA

- Funcție normală
- Consecințele mutației

Gena IL3RA

- Funcție normală
- Consecințele mutației

Gena IL9R

- Funcție normală
- Consecințele mutației

Gena SIBL1

- Funcție normală
- Consecințele mutației

Gena KAL1

- Funcție normală
- Consecințele mutației

Gena DAX1

- Rol medical Funcție normală
- Consecințele mutației

Gena AR

- Funcție normală
- Consecințele mutației

Gena FRA-X

- Funcție normală
- Consecințele mutației

7. **Activitate WEB:** Analizați particularitățile crs X și caracterizați comparativ monosomia X la femei vs disomia X la bărbați:

	45.X	47,XXY
Fenotip (sindrom)		
Dezechilibrul genic (gene majore)		
Anomalii somatice		
Anomalii de sexualizare		
Alte anomalii crs		

Finalități:

Studentul – medic trebuie să știe:

- diferențele genetice între sexe;
- originea și organizarea moleculară a cromozomilor sexuali;
- caracteristica corpusculilor Barr și F.

Studentul trebuie să înțeleagă:

- controlul genetic în controlul dozelor genelor X-lincate;
- semnificația practică a ipotezei Mary Lyon;
- indicațiile și limitele testului Barr; rolul testului F în stabilirea prenatală a sexului.

Studentul trebuie să poată:

- realiza testul Barr;
- interpreta testul Barr și testul F;
- asocia diferite cariotipuri cu rezultatele testului cromatinei sexuale.

4. ANOMALIILE CROMOZOMIALE

Anomaliile cromozomice reprezintă modificări ale numărului cromozomilor caracteristic speciei sau modificări structurale ale acestora.

Anomalii cromozomiale de număr sau mutațiile genomice pot fi:

- **poliploidii** (69,XXX; 69,XXY; 92,XXXX; 92,XXYY);
- **aneuploidii:**
 - trisomii (47,XXY; 47,XX,+21; 47,XY,+13 etc.)
 - tetrasomii (48,XXXX; 48,XXYY)
 - monosomii (45,X; 45,XY,-8; 45,XX,-13., etc).
 - nulisomii (44,0; 44,XX,-8; 44,XY,-21 etc).

Anomaliile cromozomiale **de structură** sau **aberații** cromozomiale pot fi:

- **echilibrate:**
 - translocatii [46,XY,t(9;22)];
 - translocatii robertsoniene [!!! 45,XX,rob (21/14); 45,XX,rob (13/15)];
 - inversii [46,XX,inv(3)(p12::q31)];
- **neechilibrate:**
 - deleții [46,XX,del(5p)];
 - duplicații [46,XY,dup(21q)];
 - izocromozomi [46,X,i(Xp)];
 - cromozomi inelari [46,XY,r(11)].

Factori posibili ce produc anomalii cromozomice ar putea fi:

- factori care dereglează mitoza sau pot produce rupturi ale ADN-ului:
 - factori chimici: citostatice, antimetaboliți, radicali liberi, agenții alkilanți;
 - factori fizici: radiațiile ionizante;
 - factori biologici: virusuri;
- vârsta maternă avansată, care sporește riscul erorilor în segregarea cromozomilor în meioză și a aneuploidiiilor la descendenți;
- unul dintre părinți este purtător de anomalie cromozomială echilibrată (translocatie, inversie);
- rearanjările intercromozomice prin *crossing-over* inegal sau erori de recombinare.

Efectele fenotipice ale anomaliilor cromozomice depind de:

- **tipul de anomalie și mărimea dezechilibrului genetic:**
 - cu cât defectul cantitativ este mai mare, cu atât consecințele sunt mai grave (eșecuri de reproducere, copii plurimalformați);
 - deficitul materialului genetic are consecințe mai grave decât excesul;
- **conținutul genic și activitatea cromozomului implicat** – de ex., trisomia 1 nu este viabilă, trisomia 21 – este viabilă.
- **tipul și numărul de celule afectate:**
 - afectarea celulelor somatice duce la modificarea fenotipului individului;
 - afectarea celulelor sexuale duce la apariția tulburărilor de reproducere.

Subiecte pentru discuție:

1. Tipurile de mutații și consecințele lor fenotipice.
2. Anomaliile cromozomiale de număr.
3. Anomaliile cromozomilor de structură.
4. Consecințele fenotipice ale anomaliilor autosomale.
5. Consecințele fenotipice ale anomaliilor gonozomale.
6. Anomaliile cromozomiale echilibrate și gametogeneza.
7. Fenotipul Down, Turner și Klinefelter.

1. Definiți noțiunile:

✓ Mutație:

✓ Anomalie cromozomială echilibrată:

✓ Anomalie cromozomială neechilibrată:

✓ Poliploidie:

✓ Aneuploidie:

✓ Trisomie liberă:

✓ Trisomie parțială:

✓ Monosomie omogenă:

✓ Monosomie parțială:

✓ Sindrom cromozomial:

✓ Sindrom plurimalformativ:

✓ Diagnostic citogenetic:

✓ Diagnostic prenatal:

✓ Dezechilibru genetic:

✓ Efectul poziției:

✓ $r(X)$:

✓ $t(9;22)$:

2. Caracterizați următoarele noțiuni:

	Mecanism de producere	Consecințe fenotipice	Exemple
Poliploidie			
Aneuploidie			
Trisomie omogenă			
Monosomie în mozaic			
Trisomie liberă			

Monosomie parțială			
Aneuploidie gonozomială			
Anomalie crs. echilibrată			
Anomalie crs. neechilibrată			
Translocatie robertsoniană			
Cromozom inelar			
Disomie uniparentală			

3. Clasificați cariotipurile:

46,XX ; 46,XY ; 69,XXX ; 45,X ; 45,XY,-22 ; 47,XX,+8; 47,XXX ; 48,XXYY; 47,XXY ; 45,XX,-13 ; 47,XX,+18 ; 69,XXY; 46,XX,1ph+; 92,XXYY; 46,XX,del(13p); 49,XXXXY; 46,XX,5p- ; 46,XY,i(21q) ; 46,X,i(Yp) ; 46,X,r(X) ; 45,XX,rob21/22 ; 46,XY,rob13/14 ; 46,XX,4 p+ ; 46,XY,inv(7) ; 46,XY,i(18q) ; 45,X / 46,XX ; 46,XY/47,XY,+21 ; 46,XX/47,XY,+8; 47,XXY/46,XY; 46,XX,rob(14/14); 46, XY,r(17); 46,XX/47,XXX ; 46,XY,22p-; 46,XY,t(14;16); 45,Y; 47,XX,+13; 46,XY, dup(21q); 46,XY,21p+; 46,XX,i(18q); 46,XX,1qh+

Euploidii

Aneuploidii

Poliploidii

Trisomii

Monosomii

Situs FRA

Anomalii crs echilibrate

Anomalii crs neechilibrate

Polimorfisme crs

Fenotip normal

Fenotip patologic

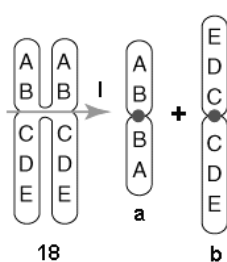
Letale

4. Completați tabelul „Caracteristica comparativă a anomaliilor cromozomiale echilibrate și neechilibrate”:

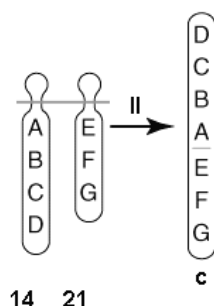
	Anomalii cromozomiale echilibrate	Anomalii cromozomiale neechilibrate
Tipuri		
Consecințe asupra fenotipului purtătorului de anomalie		
Consecințe asupra gametogenezei		
Consecințe asupra descendenților		

5. Analizați figurile și descifrați legenda:

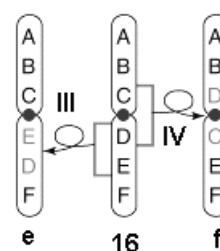
Izocromosomi



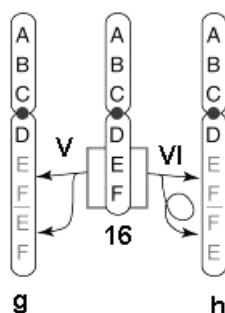
Translocatii robertsoniene



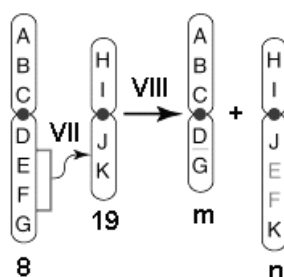
Inversii



Duplicații



Inserte / Deleție



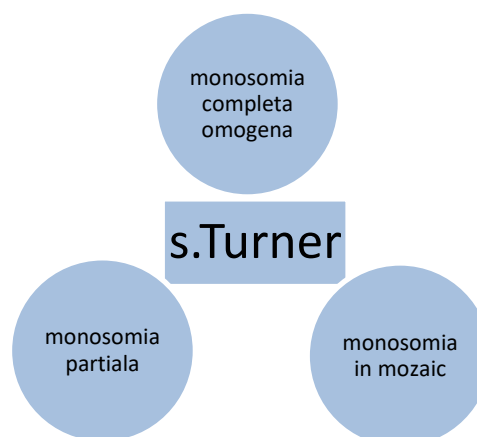
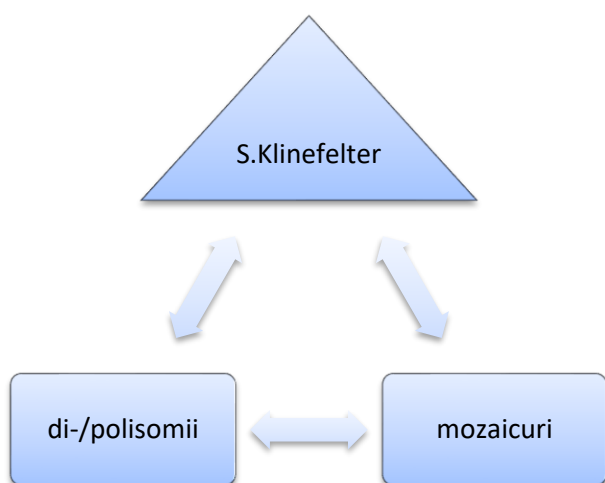
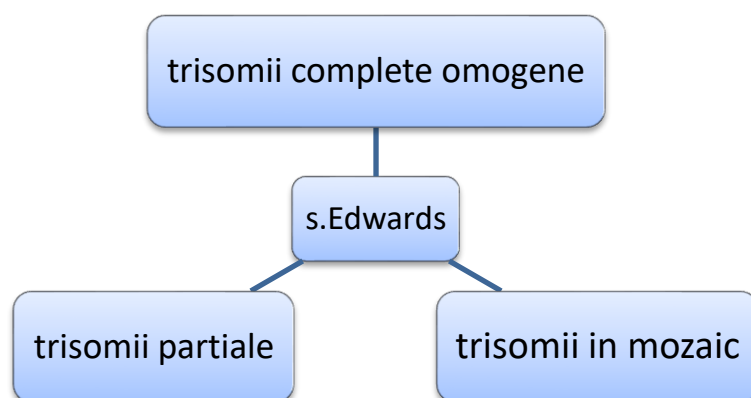
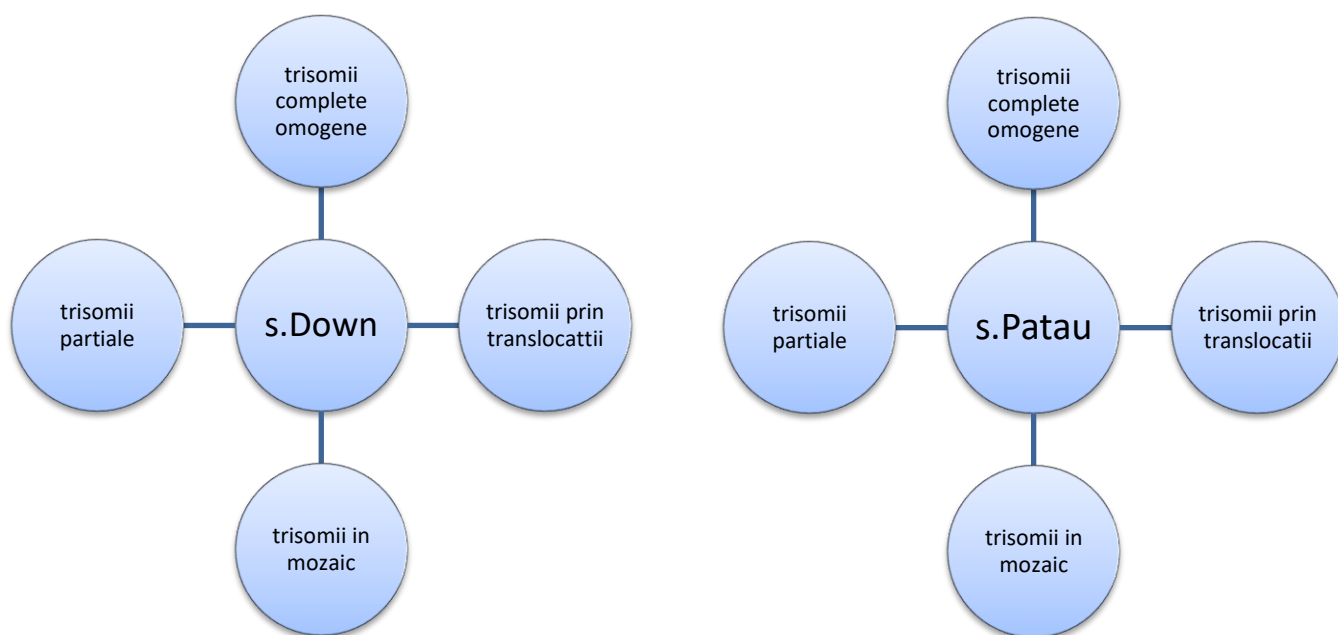
Descifrați mecanismele de producere a diferitor aberații cromozomiale:

- I
- II
- III
- IV
- V
- VI
- VII
- VIII

Indicați cromozomii rezultați din diferite aberații:

- a –
- b –
- c –
- e –
- f –
- g –
- h –
- m –
- n –

6.Completați schemele cu cariotipuri posibile în sindroamele cromozomiale:



7. Caracterizați sindroamele cromozomiale evidențiind principalele elemente care le caracterizează:

Sindrom	Etiologie	Fenotip	Prognostic	Diagnostic	Profilaxie
s. Down					
s. Turner					
s. Klinefelter					
s. Patau					
s. Edwards					
s. Warkany					
s. „cri-du-chat”					

8. Calculați riscul aneuploidiei la descendenți în următoarele situații:

Cariotipul soției	Cariotipul soțului	Riscul anomaliei crs la descendenți
46,XX	45,XY, rob 21/21	
45,XX, rob 21/14	46,XY	
45,X	46,XY	
46,XX	47,XXY	
47,XX,+21	46,XY	
46,XX	46,XY	
46,XX,t(8;14)	46,XY	
46,XX	46,XY,inv(3q)	

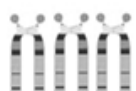
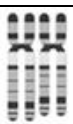
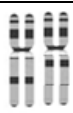
9. Analiza cromozomilor este decisivă în diagnosticul sindroamelor cromozomiale; poate fi realizată prenatal sau postnatal. Alegerea tehnicilor citogenetice depinde de tipul de anomalie și scopurile testării. Evaluați-vă cunoștințele și completați tabelul.

	Particularitățile tehnicii	Indicații	Limite
Analiza cromozomilor metafazici prin colorare omogenă Giemsa			
Analiza cromozomilor prometafazici prin tehnica de bandare G,Q,R			
Analiza cromozomilor prometafazici prin tehnica de bandare G			
Analiza cromozomilor prometafazici prin tehnica de bandare C			
FISH			
mFISH			
Testul Barr			
Testul F			

* * * Centrul Național de Genetică medicală (dislocat pe teritoriul Centrului de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului) oferă posibilitatea testării cariotipului prenatal și postnatal prin:

- studiul cromozomilor prin colorare omogenă Giemsa;
- studiul cromozomilor prin tehnica de bandare G;
- testul Barr.

10. Studiu de caz: La consultația medico-genetică au fost realizate 7 cariotipuri. În tabel sunt schițați numai cromozomii implicați într-o anomalie numerică sau structurală. Analizați atent cariotipul normal, comparați cu cele date în tabel. Completați tabelul.

Cazul clinic	Anomalia cromozomială	Tipul anomaliei	Formula cariotipului
Nou-nascut mort, plurimalformat.	 (crs ?)		
Nou-nascut plurimalformat (defecte cardiace, anomalii ale creierului și măduvei spinării, microftalmie, despicatoră labio-palatină, polidactilie, microcefalie, micrognatie, criptorchidism, hipotonie musculară).	 (crs?)		
Nou-nascut plurimalformat (dolicocefalia, fisurile palpebrale scurte, micrognatia, anomalii externe ale urechilor și pielea redundantă în partea din spate a gâtului, pumnul încheștat cu degetele suprapuse, unghiile mici, degetele subdezvoltate, sternul scurt, defecte cardiace, omphalocel, atresia esofagului, stenoză pilorică, rinichi in potcoavă).	 (crs ?)		
F.V. de 4 ani, febră, slăbiciune, amețeli, intoleranță la exerciții, bronhopneumonie cronică, ecimoze, sângerarea gingiilor (date de laborator: anemie macrocitică, adesea trombocitoză moderată, eritroblastopenie, hiperplazie megacariocitară cu hipolobatie nucleară)	 (crs ?)		
Nou-nascut plurimalformat (născut la termen, 2800g, 48 cm, aspect facial caracteristic cu nasul mic și o înclinare ascendentă la ochi, tonus muscular scăzut, defecte cardiace, anomalii digestive cu reflux gastroesofagian, precum și pliu palmar unic).	 (crs ?)		
Femeie de 30 ani, aparent sanatoasă, în anamneză trei avorturi-spontane.	 (crs ?)		
Tînăr de 27 de ani cu infertilitate (statură înaltă, picioare lungi cu un trunchi scurt, testicule mici, micropenis, ginecomastie, păr foarte puțin pe față, în axile și în jurul zonei pubiene, probleme de citire, scriere și comunicare)	 (crs?)		

Concluzii:

11. Vă prezentăm câteva sindroame cromozomiale produse prin microdeleții. Aceste anomalii sunt dificil de diagnosticat prin metode de analiză a cromozomilor în metafază sau prometafază. Găsiți soluții pentru diagnostic:

Sindroame cromozomiale	Anomalia cromozomială	Manifestări clinice	Diagnostic genetic
Velocardiofacial DiGeorge	del 22(q11.2) sau del 10(p13)	Despicătură palatină, malformații cardiace, dismorfie facială caracteristică, hipoplazia paratiroidelor și timusului.	
Williams	del (7) (q11.23)	Dismorfie facială caracteristică, stenoza aortică, laxitate articulară, hipostatură, retard mental, dereglări psihice	
Angelman	del (15)(q11-q13), crs. matern	Microcefalie, retard mental sever, tulburări de mers și echilibru, absența vorbirii, tulburări de comportament	
Prader – Willi	del (15)(q11-q13) crs. patern	Hipotonie neonatală, dismorfie cranio-facială caracteristică, obezitate, hipogonadism, retard mintal moderat, tulburări de comportament.	
Wolf - Hirschhorn	4p-	Sindrom plurimalformativ congenital: microcefalie, hipotrofie staturo-ponderală, dismorfie facială caracteristică, malformații cardiace grave, retard mintal sever.	
Cri-du-chat	5p-	Sindrom plurimalformativ congenital: microcefalie, deficiență mintală, hipertelorism, epicanț, fante palpebrale de tip antimongoloidian, țipăt specific datorat malformațiilor laringelui, malformații viscerale și scheletice.	

12. Repartizați cariotipurile în coloanele corespunzătoare și motivați alegerea:

46,XY,rob21/21; 45,XY,rob 21/21; 46,X,r(X); 46,XX,5p-; 46,XY/47,XXY; 46,XY,18p+;
46,XY,i(21q); 46,XX,rob 13/14; 45,X; 46,XX,t (9;22); 46,XY/ 47,XY,+21; 46,XX,21q+;
47,XY,+18; 46,XY,rob21/15; 46,X,i(Yq); 45,XY,rob 21/22; 46,X,i (Xp); 46,XY,15p-; 47,XXY;
46,XY, i(13q); 46,XX,rob 13/13; 46,XY/ 47,XY,+13; 46,XX,21p-; 47,XY,+18; 47,XXY;
46,XX,inv(18)(p12-q22); 46,XY,i(18p); 46,XX,18p+; 46,XY, 13p+; 47,XX, +8; 45,Y: 45,XX,-13.

Fenotip normal

Sdr.Down

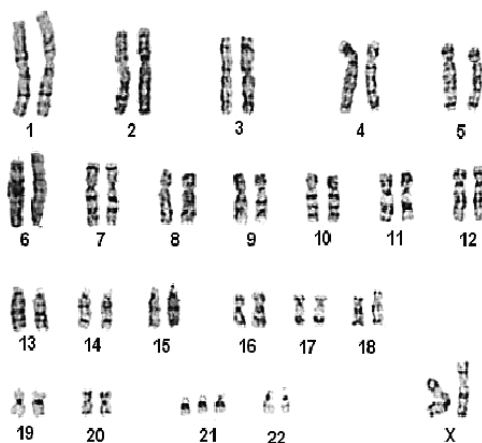
Sdr.Patau

s. Turner

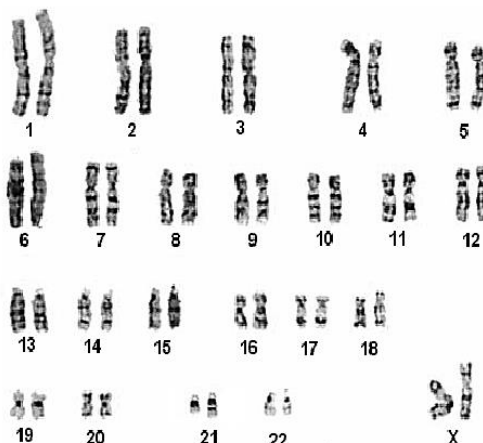
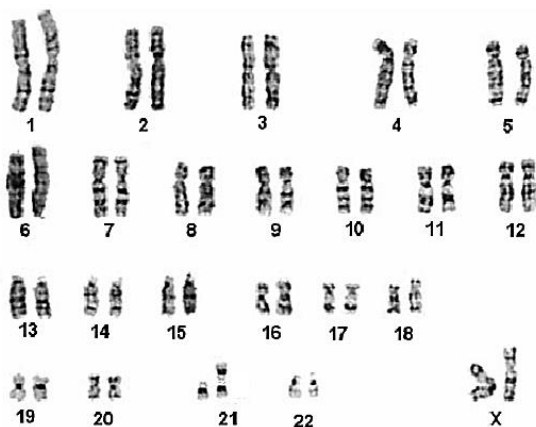
S.Klinefelter

Sdr.Edwards

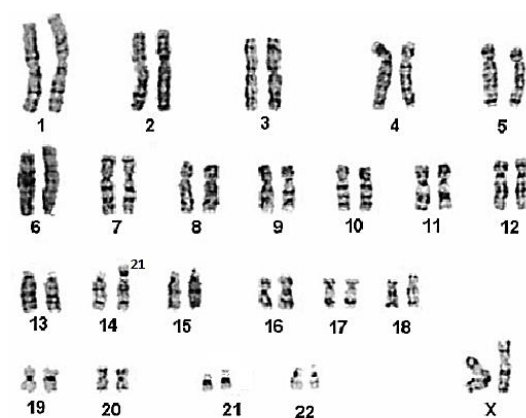
13. Analizati cariotipurile:



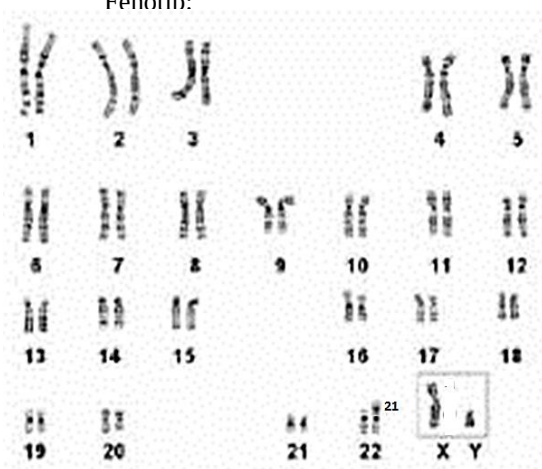
1. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:



2. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:

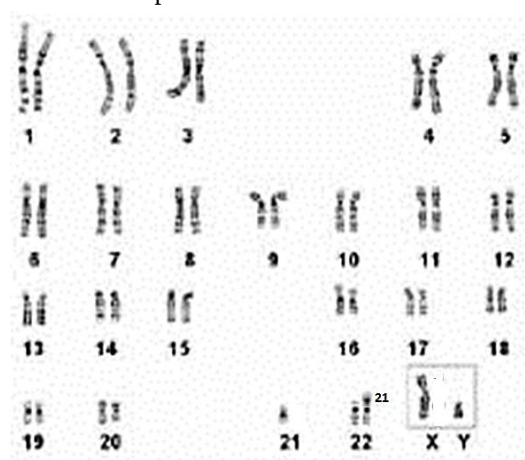


3. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:

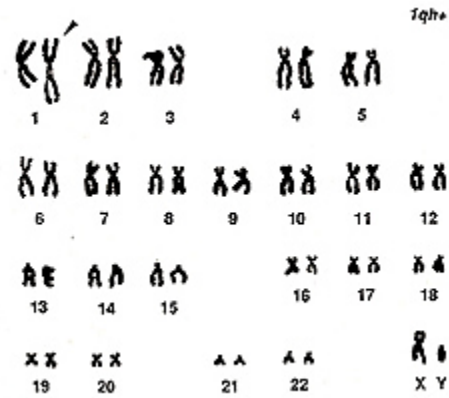
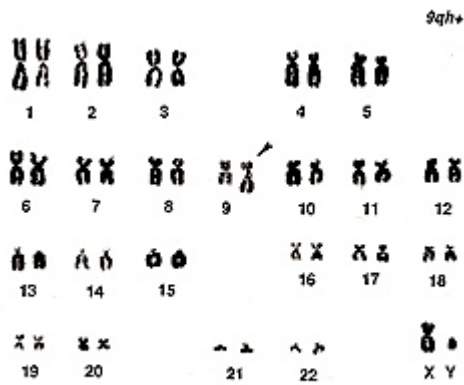


5. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:

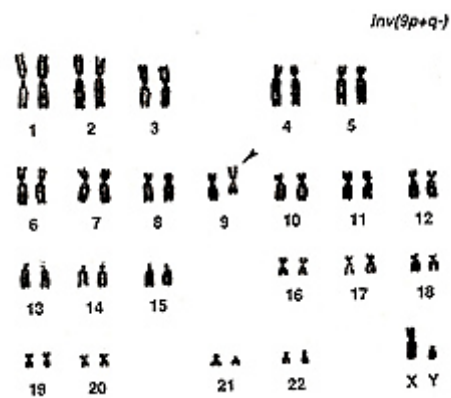
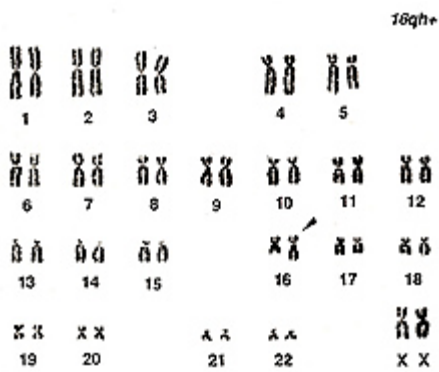
4. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:



6. Cariotip:
Anomalia crs.:
Dezechilibrul genic:
Fenotip:



Fenotip:

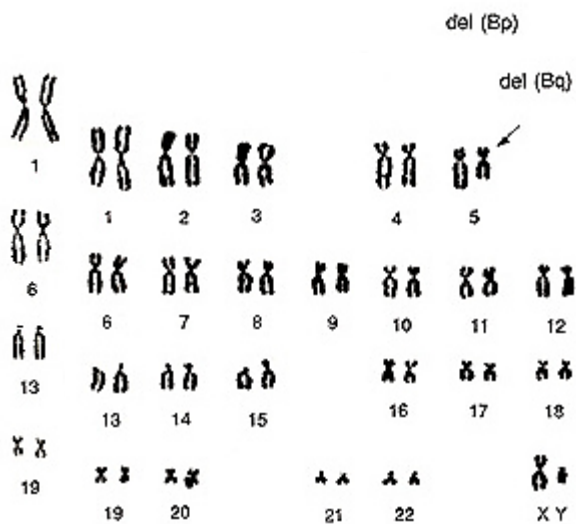


10. Cariotip:

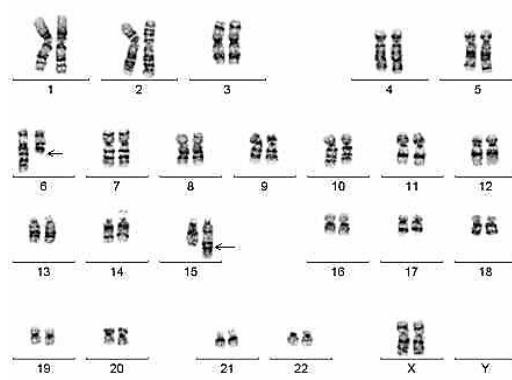
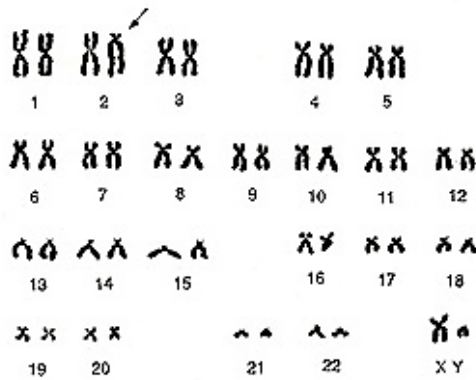
Anomalia crs.:

Dezechilibrul genic:

Fenotip:



inv (2p-q+)

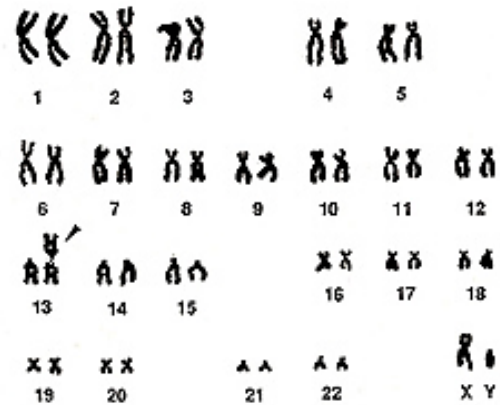
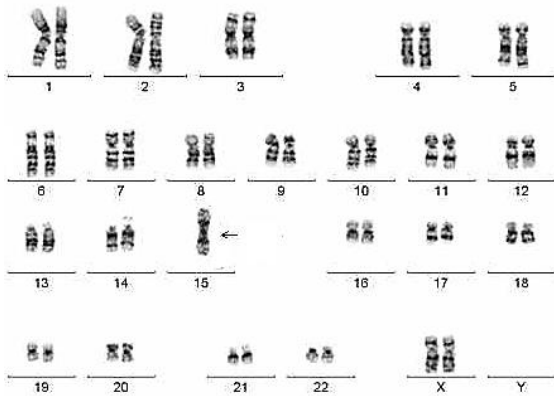


14. Cariotip:

Anomalia crs.:

Dezechilibrul genic:

Fenotip:

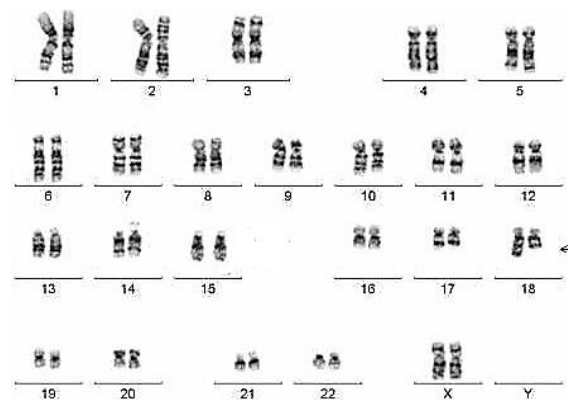
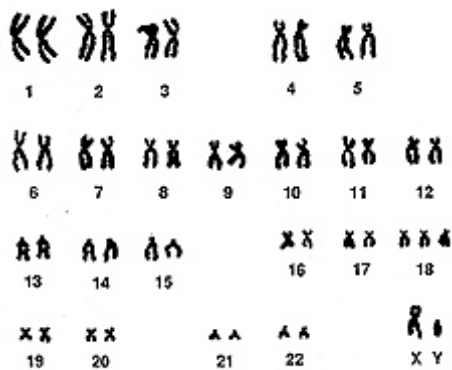


16. Cariotip:

Anomalia crs.:

Dezechilibrul genic:

Fenotip:



18. Cariotip:

Anomalia crs.:

Dezechilibrul genic:

Fenotip:

Activitate WEB

Crs 21

Nr gene

Caracteristica genelor

- APP
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- CRYA1
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- CSB
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- ETS2
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- SOD1
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației

Sindromul trisomiei 21 (manifestări)

Activitate WEB

Crs 13

Nr gene

Caracteristica genelor

- ATP7B
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- BRCA2
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- GPC5
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- RB1
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- SACS
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației

Sindromul trisomiei 13 (manifestări)

Sindromul 13q- (manifestări)

Activitate WEB

Crs 18

Nr gene

Caracteristica genelor

- DCC
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- ELAC1
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- FECH
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- NPC1
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- NAPG
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației

Sindromul trisomiei 18 (manifestări)

Sindromul 18q- (manifestări)

Sindromul tetrasomiei parțiale 18 (manifestări)

Activitate WEB

Crs 5

Nr gene

Caracteristica genelor

- CTNND2
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- SEMAF
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- TERT
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- SLC6A3
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației
- CEP72
 - o Funcție normală
 - o Consecințele mutației

Sindromul 5p- (manifestări)

Sindromul 5q- (manifestări)

Finalități:

Studentul – medic trebuie să știe:

- tipurile de anomalii cromozomiale;
- consecințele anomaliilor cromozomiale asupra reproducerii și fenotipului purtătorului;
- cauzele și mecanismele producerii anomaliilor cromozomiale;
- fenotipul Down, Turner și Klinefelter.

Studentul trebuie să înțeleagă:

- corelația dintre tipul de anomalie cromozomială și fenotipul purtătorului de anomalie cromozomială;
- necesitatea cunoașterii anomaliilor cromozomiale echilibrate;
- indicațiile și limitele analizei cariotipului;
- indicațiile și limitele testului Barr.

Studentul trebuie să poată:

- să recunoască anomalia într-o formulă cromozomială;
- evalua consecințele fenotipice ale diferitor anomalii cromozomiale;
- explica mecanismul de producere a diferitor anomalii;
- evalua rezultatele unei analize citogenetice;
- calcula riscul anomaliilor într-o familie cu antecedente.

Formulați trei concluzii referitor la cauzele sindromului Down.

1.

2.

3.

5. ERORI DE SEGREGARE A CROMOZOMILOR ÎN TIMPUL MITOZEI ȘI MEIOZEI

A. La organismele cu reproducere sexuată legătura materială dintre generații, **transmiterea** și conservarea **informației genetice de la o generație la alta** este asigurată de două procese genetice distincte:

- gametogeneza - producerea celulelor sexuale mature cu set haploid de cromozomi ($n=23$),
- fecundarea gameților și formarea zigotului cu set diploid de cromozomi ($2n=46$) cu o configurație genetică nouă, unică și constantă.

Gametogeneza – ovogeneza și spermatogeneza – se caracterizează prin:

- se desfășoară în gonade (glande sexuale – ovare și testicule);
- începe încă în viața intrauterină și postnatal după maturizarea sexuală, după pubertate;
- se realizează în mai multe etape:
 - o înmulțirea mitotică a **gametogoniilor** – celule precursorale ale gametogenezei, ce apar prin diferențierea unei populații de celule somatice;
 - o creșterea **gametocitelor** prin replicarea ADN-ului cromozomial și acumularea factorilor meiotici;
 - o maturizarea celulelor sexuate prin meioză, care se realizează prin două diviziuni succesive – reduțională și ecvațională, asigurând reducerea numărului de cromozomi și recombinarea materialului genetic; formarea gameților capabili pentru fecundare;
- **gameții** rezultați au un set haploid de cromozomi și o constituție genetică unică, irepetabilă – sursă importantă a variabilității intrafamiliale, intra și inter populaționale.

Contopirea gameților haploizi de origine parentală diferită poartă denumirea de **fecundare**, iar celula rezultată ce conține materialul genetic al ambilor gameți - **zigot**. Participarea ovulelor și spermatozoizilor la fecundație este aleatorie, asigurând formarea diferitor variante genetice de zigoti, ceea ce reprezintă **recombinarea genomică**.

Fuziunea celor doi gameți haploizi reface setul diploid de cromozomi, caracteristic speciei. Mitozele succesive ale zigotului duc la creșterea și dezvoltarea organismului pluricelular. Începând cu zigotul, toate celulele somatice vor avea cromozomii în perechi, omologi - asemănători ca morfologie și structură genică, dar diferiți ca origine.

În timpul meiozei din diverse cauze se pot produce erori de segregare a materialului genetic și, în consecință, gameți cu conținut genetic anormal (gameți disomici, gameți nulisomici, gameți cu deleții crs. sau cu duplicații crs.). În caz când gameții aneuploizi participă la fecundare – rezultă zigoti aneuploizi ce pot fi cauza diferitor eșecuri de reproducere: moartea produsului de concepție și avort spontan în primul trimestru de sarcină; nou – născut mort sau plurimalformat.

B. **Transmiterea informației genetice de la celulă la celulă** se realizează în două etape majore:

- dublarea ADN cromozomial;
- repartizarea egală și identică a cromozomilor celulelor fiice.

Acuratețea dublării materialului genetic și distribuției cromozomilor în timpul diviziunii celulare sunt asigurate de succesiunea evenimentelor ciclului celular (ciclului mitotic) programate genetic. Fiecare ciclu celular cuprinde două perioade dinamic și calitativ distincte: interfaza și mitoză.

Interfaza reprezintă perioada dintre diviziuni, pe parcursul căreia materialul genetic este decondensat și se prezintă sub formă de cromatină; informația genetică este realizată prin expresia unor anumite seturi de gene și sinteza diferitor proteine care asigură vitalitatea celulei, creșterea, specializarea celulară și integrarea ei într-un țesut.

Mitoza reprezintă mecanismul de distribuție a materialului genetic replicat la doi poli ai celulei, asigurat de fusul acromatic, și de separarea masei citoplasmatică cu formarea a două celule identice genetic între ele și cu celula mamă. Mitoza reprezintă o diviziune ecvatională în rezultatul căreia dintr-o celulă se formează două celule noi, identice între ele și cu celula mamă. Materialul genetic, cei 46 de cromozomi ai celulei somatice replicați, prin mitoză se transmite de la o celulă la două celule fiice. Celulele rezultate moștenesc câte 46 de cromozomi – material genetic identic, set de gene identic. Mitoza, în așa mod, reprezintă mecanismul ce asigură ereditatea – proprietatea celulelor sau organismelor de a transmite în succesiunea generațiilor caractere și proprietăți asemănătoare.

Distribuția materialului ereditar are loc în anafază prin clivarea longitudinală a centromerului, segregarea cromatidelor și migrarea lor simultană spre polii celulei, iar prin separarea citoplasmei cele două celule-fiice moștenesc un număr identic de cromozomi. Din diverse motive (defecte genetice, defecte metabolice, acțiunea factorilor de mediu) aceste procese celulare pot fi dereglate și se produc erori ale mitozei – anomalii de distribuție a materialului genetic.

Principalele erori ce conduc la o distribuție anormală a materialului genetic sunt:

- **clivarea transversală a centromerului** cu producerea izocromozomilor;
- **nedisjunctia cromatidiană** cu producerea celulelor aneuploide (trisomii, monosomii);
- **întârzierea anafazică** cu producerea celulelor aneuploide (monosomii).

Erorile de distribuție a materialului genetic în mitoză determină apariția celulelor cu seturi diferite de cromozomi în același organism - **mozaicuri celulare cromozomice** ce pot genera două sau mai multe linii sau clone celulare, care diferă prin numărul de cromozomi.

Consecințele fenotipice ale clonelor anormale depind de momentul ontogenetic al apariției lor. Dacă se produc în timpul embriogenezei - este perturbată formarea normală a țesuturilor și organelor producând **anomalii congenitale** (fenotip anormal la naștere); în caz dacă apar postnatal se produce perturbarea structurii sau funcției unui anumit țesut sau organ și apare o degenerare neoplazică (**cancer**).

C. SALVAREA ANEUPLOIDIILOR

Organismul are tendința de a corecta dezechilibrul genetic, încercând să elimine cromozomul supranumerar în cazul trisomiilor sau să câștige un cromozom în plus în cazul monosomiilor.

Corecția unei trisomii în disomie se poate realiza prin următoarele mecanisme:

- nedisjunctie mitotică;
- întârziere anafazică;
- pulverizarea cromosomului supranumerar.

Corecția monosomiei în disomie poate fi realizată prin:

- nondisjunctie mitotică;
- endoreplicare selectivă a cromosomului monosomic;
- clivare transversală a centromerului ce rezultă iso q.- în cazul acrosomilor.

Consecința unui mecanism de "salvare" a unei aneuploidii este **disomia uniparentală**. Trisomiile ce sunt corectate prin pierderea unuia din cei trei cromozomi, 1/3 **cazuri - rezultă o disomie uniparentală (DUP)**. Monosomiile sunt corectate prin duplicarea cromosomului monosomic, rezultând **întotdeauna DUP**.

În cazul în care corecția se produce doar în anumite celule, rezultă mozaicuri cromosomice:

- corecția unei trisomii prin pierderea cromosomului suplimentar determină producerea unui mozaic 47/46;
- corecția unei monosomii prin duplicarea cromosomului fără omolog determină producerea unui mozaic 46/45.

Mozaicurile cromosomice pot fi împărțite în trei categorii:

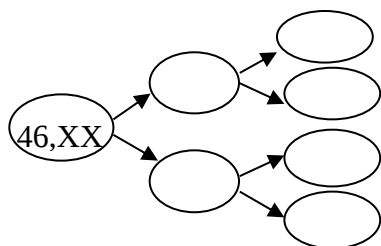
- I. mozaicuri generalizate, prezente în toate țesuturile organismului;
- II. mozaicuri limitate la anumite țesuturi embrionare;
- III. mozaicuri limitate la placentă.

Subiecte pentru discuții:

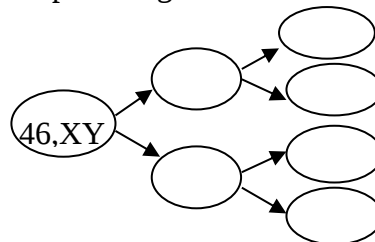
1. Etapele principale ale transmiterii IG de la părinți la copii.
2. Caracteristica comparativă a ovogenezei și spermatogenezei.
3. Dinamica cromozomilor în meioză.
4. Erorile de distribuție a materialului genetic în meioză și consecințele lor.
5. Mecanismele ce asigură exactitatea transmiterii IG prin mitoza.
6. Principalele tipuri de erori ale mitozei și cauza lor.
7. Mozaicurile cromozomiale și rolul lor în patologia umană.

1. Completați schemele:

A. Ovogeneza normală:

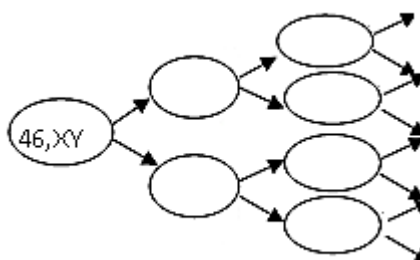
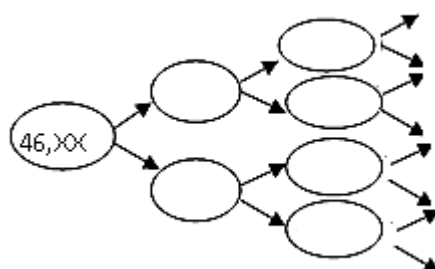


Spermatogeneza normală:



B. Fecundarea normală:

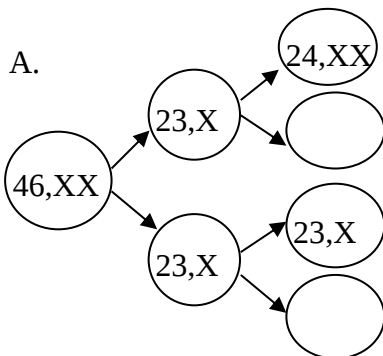
C. Mitoza normală:



2. Completați tabelul și evidențiați perioadele de risc pentru producerea anomaliilor cromozomiale în mitoză și meioză:

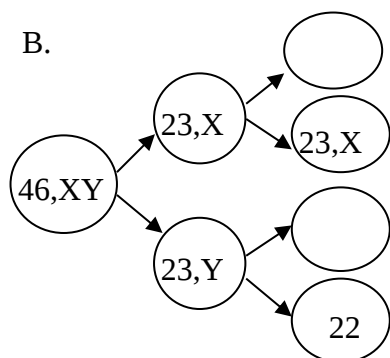
	Erori posibile	Consecințe
Profaza		
Metafaza		
Anafaza		
Telofaza		
Profaza I		
Metafaza I		
Anafaza I		
Telofaza I		
Profaza II		
Metafaza II		
Anafaza II		
Telofaza II		
Fecundarea		

3. Analizați și completați schemele:



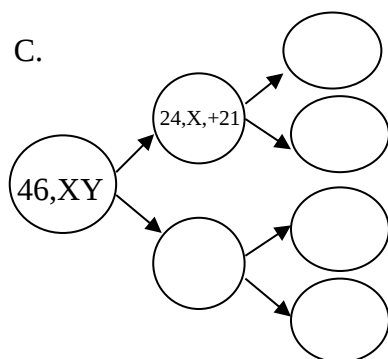
- **Completați schema A**
- Identificați eroarea
- Identificați crs. implicat
- Numiți tipurile de gameți

- Indicați:
 - % gameților monosomici
 - %gameților nulisomici
 - %gameților disomici



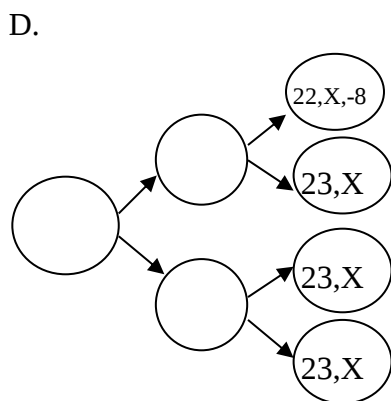
- **Completați schema B**
- Identificați eroarea
- Identificați crs. implicat
- Numiți tipurile de gameți

- Indicați:
 - % gameților monosomici
 - %gameților nulisomici
 - %gameților disomici



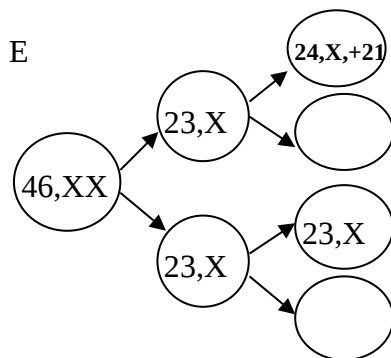
- **Completați schema C**
- Identificați eroarea
- Identificați crs. implicat
- Numiți tipurile de gameți

- Indicați:
 - % gameților monosomici
 - %gameților nulisomici
 - %gameților disomici



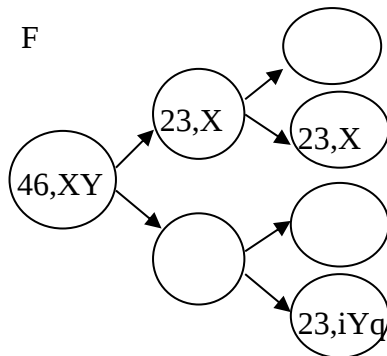
- **Completați schema D**
- Identificați eroarea
- Identificați crs. implicat
- Numiți tipurile de gameți

- Indicați:
 - % gameților monosomici
 - %gameților nulisomici
 - %gameților disomici



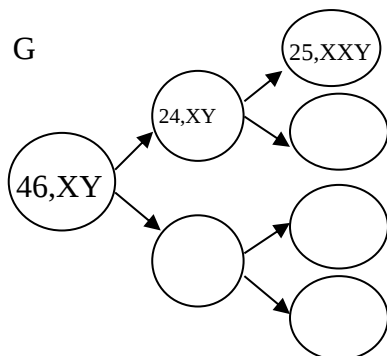
- **Completați schema E**
- Identificați eroarea
- Identificați crs. implicat
- Numiți tipurile de gameți

- Indicați:
 - % gameților monosomici
 - %gameților nulisomici
 - %gameților disomici



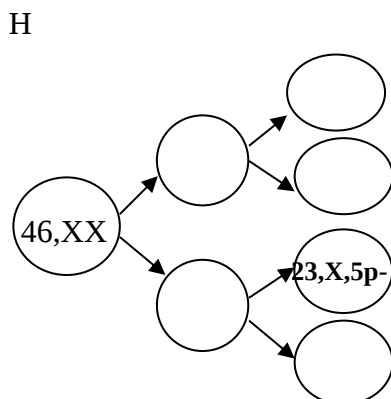
- **Completați schema F**
- Identificați eroarea
- Identificați crs. implicat
- Numiți tipurile de gameți

- Indicați:
 - % gameților normali
 - %gameților cu i?p
 - %gameților cu i?q



- **Completați schema G**
- Identificați eroarea
- Identificați crs. implicat
- Numiți tipurile de gameți

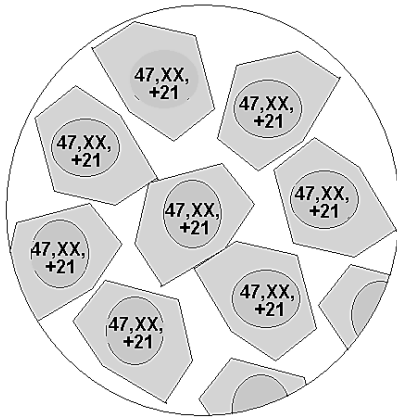
- Indicați:
 - % gameților monosomici
 - %gameților nulisomici
 - %gameților disomici



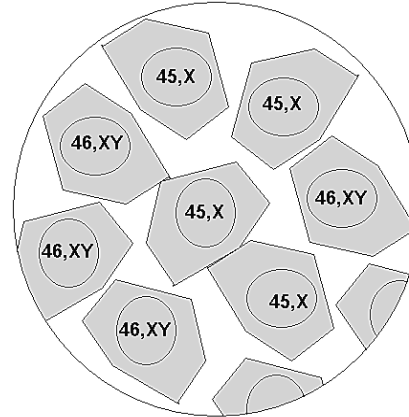
- **Completați schema H**
- Identificați eroarea
- Identificați crs. implicat
- Numiți tipurile de gameți

- Indicați:
 - % gameților normali
 - %gameților cu del
 - %gameților cu dup

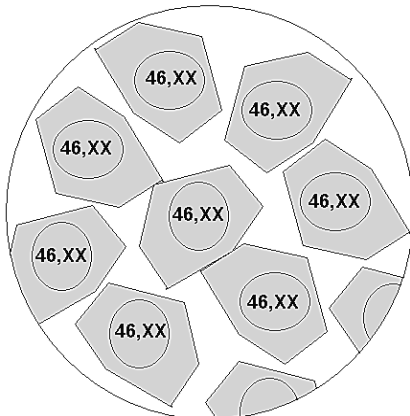
4. Analizați rezultatele microscopiei și stabiliți originea anomaliilor cromozomiale:



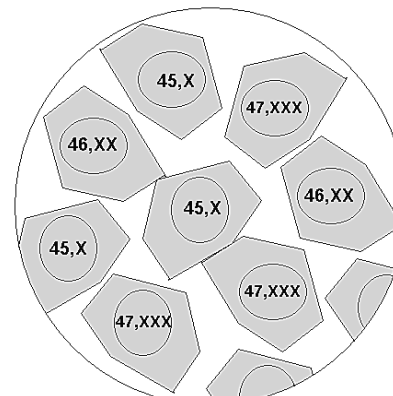
1. Pacientul: P.N., 2 ani
Cariotip:
Fenotip:
Origine:



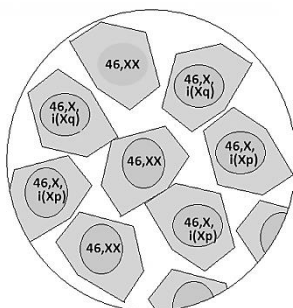
2. Pacientul: L.F, 12 ani
Cariotip:
Fenotip:
Origine:



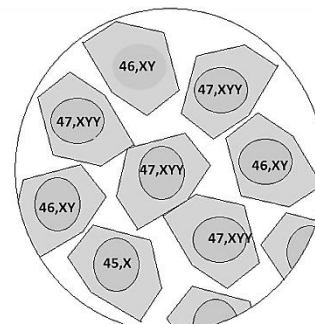
3. Pacientul: R.P. 5 ani
Cariotip:
Fenotip:
Origine:



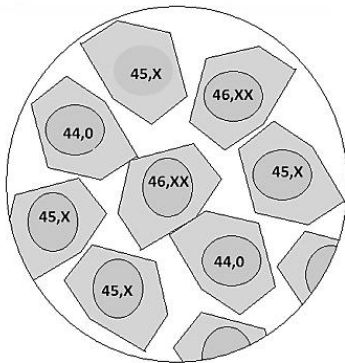
4. Pacientul: T.S., 24 ani
Cariotip:
Fenotip:
Origine:



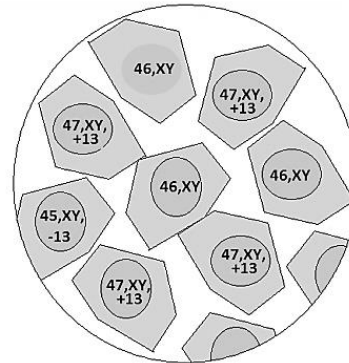
5. Pacientul: E.Z., 17ani
Cariotip:
Fenotip:
Origine:



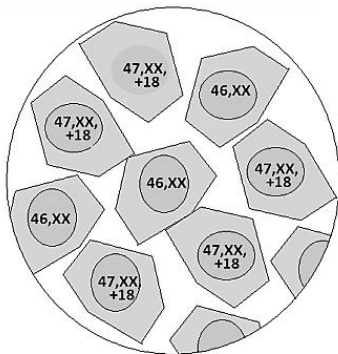
6. Preparat *in vitro*
Cariotip:
Origine:



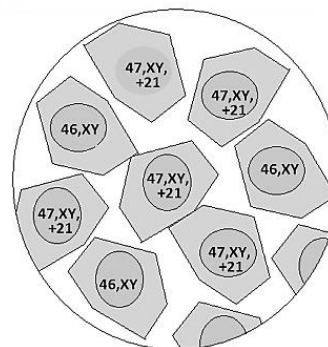
7. Produsul avortului 073
Cariotip:
Origine:



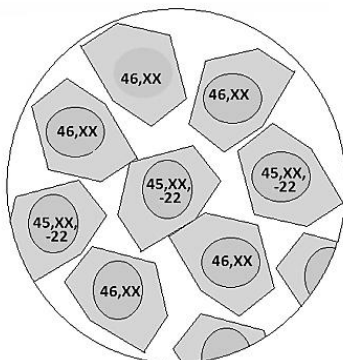
8. Preparat *in vitro*
Cariotip:
Origine:



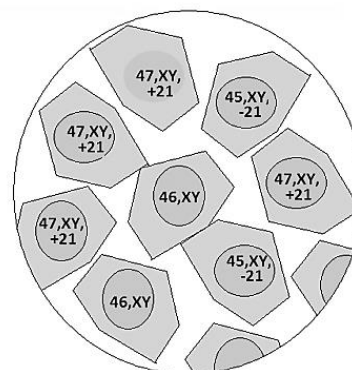
9. Pacientul: S.D., 0,5 ani
Cariotip:
Fenotip:
Origine:



10. Pacientul: N.C., 27 ani
Cariotip:
Fenotip:
Origine:

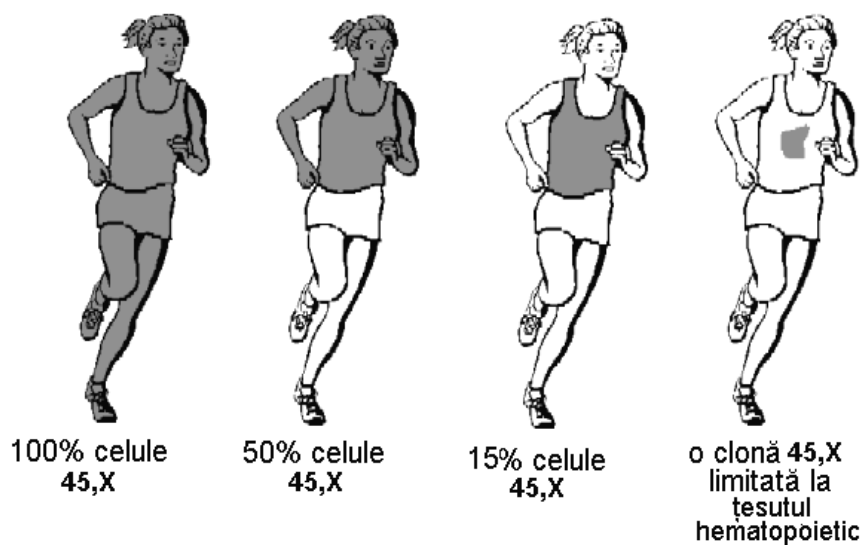


11. Preparat *in vitro*
Cariotip:
Origine:



12. Preparat *in vitro*
Cariotip:
Origine:

5. Sunt patru paciente cu monosomia X, dar proporția de celule afectate este diferită.



Explicați:

Caz 1:

Mecanism:

Prognostic:

Caz 2:

Mecanism:

Prognostic:

Caz 3:

Mecanism:

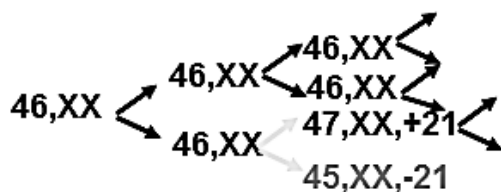
Prognostic:

Caz 4:

Mecanism:

Prognostic:

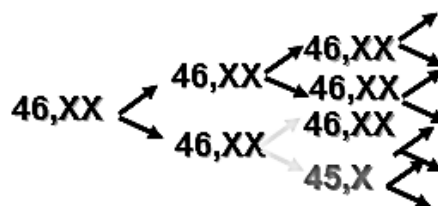
6. Analizați schemele de mai jos:



1. Eroare:

Consecințe citogenetice:

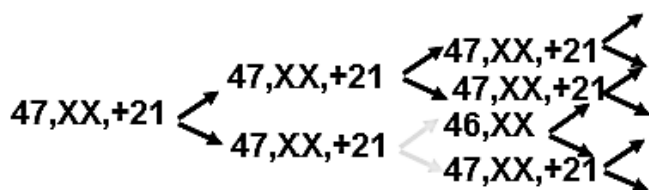
Consecințe fenotipice:



1. Eroare:

Consecințe citogenetice:

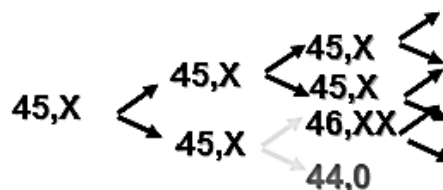
Consecințe fenotipice:



2. Eroare:

Consecințe citogenetice:

Consecințe fenotipice:



2. Eroare:

Consecințe citogenetice:

Consecințe fenotipice:

3. Eroare: ÎA a crs 21 la div.zigotului 47,XX,+21

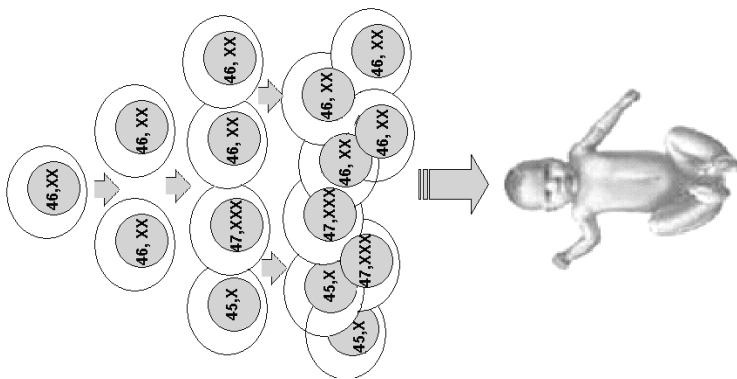
Consecințe citogenetice: 46,XX/47,XX,+21

Consecințe fenotipice: s.Down

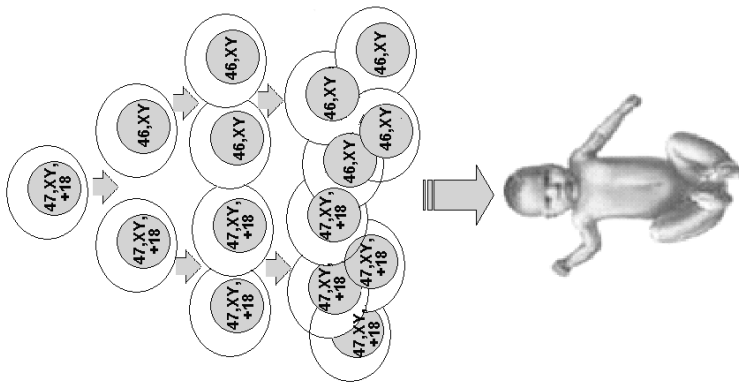
3. Eroare: ÎA a crs X la div.zigotului 46,XX

Consecințe citogenetice: 46,XX/45,X

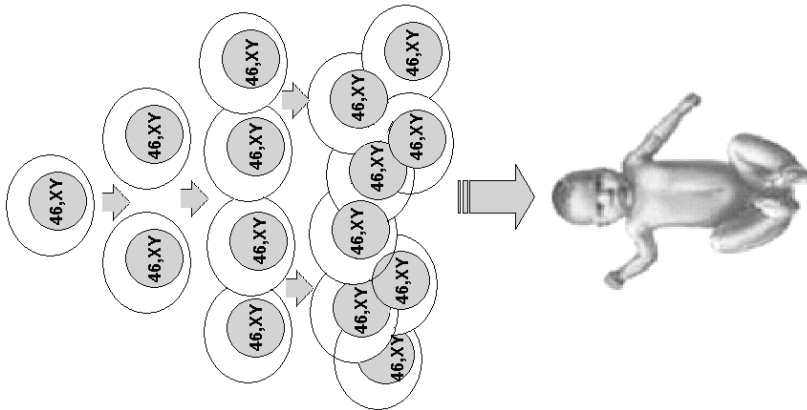
Consecințe fenotipice: s.Turner



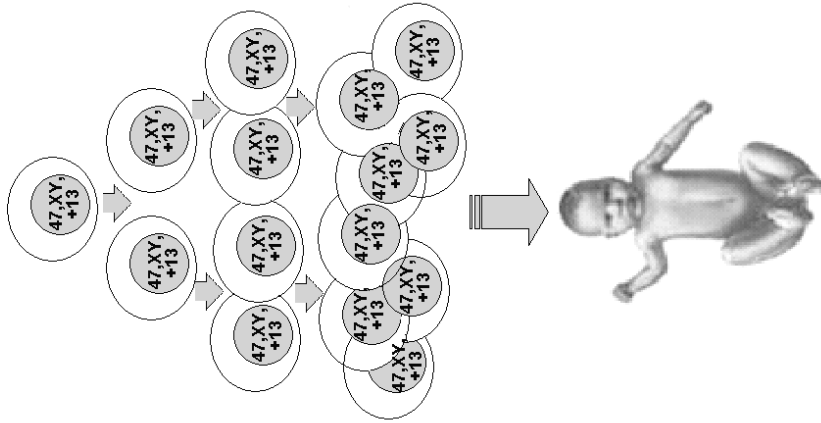
Cariotipul nou-născutului:
 Originea:
 Prognostic:



Cariotipul nou-născutului:
 Originea:
 Prognostic:



Cariotipul nou-născutului:
 Originea:
 Prognostic:



Cariotipul nou-născutului:
 Originea:
 Prognostic:

7. Completați tabelul identificând originea anomaliei cromozomiale (eroare de meioză sau mitoză)

Cariotip	Anomalia crs	Originea aneuploidiei	Fenotip
45,X			
47,XXX			
47,XXY			
47,XYY			
45,X/46,XX			
45,X/47,XXX			
46,X,i(Xq)			
46,X,i(13q)			
46,XX,21q+			
47,XY,+21			
46,XX/47,XX,+18			
46,XY/46,XX			
47,XX,+13			
46,XY,5p-			
46,XX/47,XX,+21			
46,XY,18p+			

Finalități:

Studentul – medic trebuie să știe:

- dinamica cromozomilor în meioză și mitoză;
- particularitățile gametogenezei la om;
- mecanismele ce asigură repartizarea exactă a materialului genetic celulelor fiice;
- rolul meiozei și mitozei în transmiterea materialului genetic;
- tipuri, mecanisme și consecințele erorilor de distribuție a materialului genetic în meioză și mitoză.

Studentul trebuie să înțeleagă:

- bazele moleculare și celulare ale transmiterii IG de la celulă la celulă și de la părinți la copii;
- rolul erorilor de meioză și mitoză în patologia umană;
- rolul cunoștințelor teoretice pentru studiul bolilor cromozomiale în populația R. Moldova.
- mecanismele de producere a himerelor și rolul în patologia umană;
- perioadele critice ale spermatogenezei și ovogenezei din punct de vedere genetic.

Studentul trebuie să poată:

- explica consecințele erorilor meiotice și mitotice pentru om;
- clasifica erorile de distribuție a materialului genetic;
- determina cariotipurile posibile a zigotilor după datele constituției genetice ale gameților;
- prognoza dezvoltarea organismului din zigotii rezultații ai diferitor erori de distribuție a IG în meioză.
- interpreta rezultatele analizei leucocitelor sângelui periferic în normă și în caz de erori mitotice;
- completa formula cromozomială a persoanelor cu mozaicuri pe baza analizelor citologice;
- prognoza dezvoltarea organismului cu un mozaic cromozomial în dependență de tipul și momentul producerii erorii de distribuție a materialului genetic.

Formulați trei întrebări la tema dată:

1.

2.

3.

TOTALIZAREA 1

1. Aparatul genetic al celulei umane – componente, funcții.
2. Ereditatea și variabilitatea – definiție, surse, rol biologic, rol medical.
3. Mutațiile – surse, mecanism de producere, consecințe. Mutații genice, cromozomiale și genomice; spontane și induse; generative și somatice; omogene și în mozaic; neutre, pozitive și patologice.
4. Caracteristica genomului nuclear și mitocondrial. Secvențe codante și necodante, obligatoare și facultative, unice și repetitive, stabile și variabile, active și inactive.
5. Cromozomii umani. Structura. Nomenclatura. Cariotipul normal. Polimorfisme cromozomiale.
6. Particularitățile cromozomilor sexuali. Regiunile PA. Controlul dozelor genice la indivizii XX vs XY. Lyonizarea. Cromatina sexuală X și Y. Testul Barr și testul F - – indicații și limite.
7. Tehnici de studiu a cromozomilor umani: colorarea omogenă a cromozomilor; colorarea în benzi G, Q, R, C, T; FISH, mFISH, SKY – indicații și limite.
8. Anomaliile cromozomiale de număr și de structură. Poliploidii, aneuploidii, del, dup, i, r, t, inv, rob echilibrate, rob neechilibrate – mecanisme de producere, consecințe fenotipice.
9. Dinamica cromozomilor în mitoză. Erorile mitozei și consecințele lor. Mozaicurile cromozomiale.
10. Dinamica cromozomilor în meioză. Transmiterea materialului genetic de la părinți la urmași. Erorile meiozei și consecințele lor.
11. Salvarea aneuploidiilor și consecințele lor.

6. GENELE UMANE (structura, localizarea și funcția)

Genele **dețin și păstrează informația genetică** codificată despre sinteza anumitor proteine specifice și formarea anumitor caractere fenotipice (biochimice, morfologice, fiziologice, psihice și comportamentale). Genele sunt localizate în lungul moleculei de ADN cu o poziție fixă (**locus**) și sunt separate una de alta prin secvențe necodificatoare – *spaceri*. Ele nu au granițe morfologice, au numai granițe funcționale, ce se stabilesc în procesul transcripției. În genomul uman se descriu circa 30000 perechi gene structurale ce constituie circa 25% din genom (la 50% din ele funcția este cunoscută).

Genele **transmit informația genetică** datorită replicării ADN-ului și reprezintă legătura materială dintre generații, asigurând transmiterea genealogică a caracterelor de specie și de familie.

Genele **realizează informația genetică** prin transcrierea ADN-ului pe molecule informaționale de ARN și translația codului genetic în timpul sintezei proteinelor – substratul material al diferitor caractere la nivel de celulă, țesut și organism. **Expresia genelor** reprezintă realizarea informației codificate de gene prin formarea caracterelor - **fenotipului**.

La nivel molecular, aceasta constituie procesul prin care informația din ADN este transformată în molecule polipeptidice, ARNt, ARNr. Expresia genelor ce codifică polipeptide reprezintă un proces complicat, ce decurge în câteva etape:

transcripția – copierea informației genetice din ADN și sinteza moleculelor precursorale ale ARNm;

- ➔ **processingul** – maturizarea moleculelor ARNm: căparea, poliadenilarea, *splicingul*;
- ➔ **transferul** ARNm în citoplasmă, pe ribozomi;
- ➔ **translația** – procesul prin care secvența nucleotidelor din ARN este tradusă într-o secvență de aminoacizi ai lanțului polipeptidic.
- ➔ **maturizarea** moleculei proteice prin conformație +/- modificări chimice.

La nivel celular expresia genei reprezintă rezultatul integrării proteinei sintetizate într-o structură celulară, într-un lanț metabolic sau într-o rețea de semnalizare celulară. Fenotipul celular – morfologia și funcția – este controlată de genomul celulei, dar realizată de setul specific de proteine sintetizate – **proteinomul**.

La nivel organismic expresia genelor se manifestă prin caractere morfologice și însușiri complexe, datorită cooperării tuturor componentelor moleculare și supramoleculare în morfogeneza și fiziogeneza organismului uman.

Astfel, în concept actual, expresia genică este studiată **la diferite nivele**:

- molecular – polipeptidul sintetizat, care constituie efectul primar al expresiei genice;
- celular – molecula proteică și funcția ei în celulă – efectul secundar;
- organismic – manifestarea fenotipică a genei – efectul terțiar.

Subiecte pentru discuții:

1. Definirea și organizarea generală a genelor structurale.
2. Localizarea și numărul genelor umane.
3. Funcția genelor umane și nivelele de expresie.
4. Clasificarea genelor umane.
5. Genele alele și nealele.
6. Teoria cromozomială a eredității.

1. Definiți noțiunile.

	Definiție	Exemple
Genă		
Genă <i>house keeping</i>		
Genă structurală		
Genă unică		
Genă plastică		
Grup de înlănțuire		
Haplotip		
Heterozigot		
Homozigot		
Locus		
Caracter autosomal		
Caracter holandric		
Caracter X-lincat		
Efect primar al genei		
Efect secundar al genei		
Efect terțiar al genei		
Familie de gene repetitive		
Familie de gene non-repetitive		

2. Completați tabelul și analizați proprietățile genelor structurale:

Caracteristici ale genelor structurale	Proprietatea genei
Codifică structura unui anumit polipeptid, pentru formarea unui caracter	
Conține secvențe nucleotidice reglatoare, codificatoare și necodificatoare	
Toate elementele genei cooperează pentru sinteza unei proteine funcționale în cantități necesare activității celulei, formării unui caracter	
Contribuie la transmiterea caracterelor din generație în generație	
În timpul <i>crossing-over</i> ului poate face schimb de secvențe omoloage cu alela sa	
Poate suferi schimbări structurale și funcționale	
Activitatea genei este programată dependent de necesitățile celulei, organismului	
Activitatea genei poate fi influențată de factorii de mediu	
Poate controla sinteza mai multor variante de polipeptide și/sau formarea mai multor caractere	
Prezintă diferențe individuale	
Poate coopera cu alte gene în formarea unei proteine complexe, unui caracter	

3. Completați tabelul „Clasificarea genelor umane”. Identificați rolul practic al cunoașterii diferitor categorii de gene.

Criteriul de clasificare	Tipuri de gene	Consecințele mutațiilor
După particularitățile transcripției		
După numărul de copii în genom		
După tipul de celulă în care sunt active		
După perioada ontogenetică de activitate		
După gradul de activitate		
În dependență de relația cu factorii de mediu		
După tipul produsului genic		
După tipul de moștenire		

4. Completați tabelul, găsiți relația dintre funcția și consecințele mutațiilor la nivel de sinteză a proteinelor a diferitor secvențe ale genei:

	Structura	Funcția	Consecințele mutației
Promotor			
Secv.lider			
Exoni			
Introni			
Terminator			
Enhancer			
Silencer			

5. Completați și discutați dosarele genelor propuse.

Finalități:

Studentul – medic trebuie să știe:

- particularitățile organizării genelor umane;
- localizarea și funcția genelor umane;
- nivele de expresie ale genelor;
- clasificarea genelor.

Studentul trebuie să înțeleagă:

- rolul biologic și medical al genelor;
- proprietățile genelor umane;
- rolul practic al cunoașterii clasificării genelor umane;
- originea genelor dominante și recesive.

Studentul trebuie să poată:

- explica funcția genei la diferite nivele de expresie;
- argumenta necesitatea cunoașterii regiunilor reglatoare și codificatoare ale genelor structurale;
- prognoza efectele genei la nivel organismic, cunoscând efectele ei la nivel molecular, celular;
- evalua tipul de transmitere dominant sau recesiv a unui caracter, fenotip.

Formulați trei concluzii despre funcția genelor structurale.

1.

2.

3.

DOSARUL genei PAH

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor amorfe sau hipomorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu fenilcetonurie:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- a) pentru diagnosticul prenatal
- b) pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei FBN1

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor neomorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu sindrom Marfan:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- a) pentru diagnosticul prenatal
- b) pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei PKD1

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor neomorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu ADPKD1:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- a) pentru diagnosticul prenatal
- b) pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei COL4A5

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor neomorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu sindrom Alport:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- a) pentru diagnosticul prenatal
- b) pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei DMD

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor neomorfe :

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu distrofie musculară Duchenne:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- a) pentru diagnosticul prenatal
- b) pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei F8

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor amorfe sau hipomorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu hemofilie A:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- pentru diagnosticul prenatal
- pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei F9

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor amorfe sau hipomorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu hemofilie B:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- pentru diagnosticul prenatal
- pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei HBA

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor amorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu α - talasemie:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- a) pentru diagnosticul prenatal
- b) pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei HBB

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutației E6V:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu anemia S (drepanocitoză):

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- pentru diagnosticul prenatal
- pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei TP53

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor amorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

DOSARUL genei CFTR

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor neomorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu mucoviscidoza:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- a) pentru diagnosticul prenatal
- b) pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei LDLR

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor neomorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu hipercolesterolemie familială:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- a) pentru diagnosticul prenatal
- b) pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei HD

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor neomorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu corea Huntington:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- a) pentru diagnosticul prenatal
- b) pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei COL1A1

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor amorfe, hipomorfe sau neomorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu Osteogeneza imperfecta:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- a) pentru diagnosticul prenatal
- b) pentru diagnosticul postnatal

DOSARUL genei ABL

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor hipermorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

DOSARUL genei PAX3

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor amorfe:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor hipermorfe somatice:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu sdr. Waardenburg:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

DOSARUL genei FMR1

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor amorfe.

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Genotipul bolnavilor cu Sdr X-FRA:

Metode genetice de depistare a purtătorilor de mutații:

- pentru diagnosticul prenatal

DOSARUL genei IGF2

Denumire:

Locus:

Variante alelice:

Proprietățile genei:

Rol biologic:

Rol medical:

Funcțiile:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor hipermorfe, defectelor de amprentare sau DUP11:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

Consecințele mutațiilor amorfe sau DUM11:

- la nivel molecular –
- la nivel celular –
- la nivel de organism –

7. MUTAȚII GENICE

Gena este unitatea elementară structural-funcțională a eredității și variabilității. Genele reprezintă secvențe specifice din molecula de ADN, o combinație specifică de nucleotide care codifică și reglează sinteza unei molecule de ARN sau a unui polipeptid. Genele structurale, codificatoare de proteine, pot fi active în toate celulele sau pot avea activitate specifică de țesut, pot fi active la ambele sexe sau pot avea specificitate de sex, pot fi active toată viața sau sunt dependente de o anumită perioadă ontogenetică.

Cunoaștem că genele structurale conțin secvențe reglatoare, modificatoare, codificatoare – exoni și secvențe necodificatoare – introni.

Expresia genelor, calitatea și cantitatea produsului final – ARN și proteina, sunt determinate, în primul rând, de particularitățile transcripției genelor și varianta de procesare ARN-ului.

Genomul uman conține circa 30 000 perechi de gene structurale, mutațiile cărora pot provoca numeroase stări patologice:

- sunt descrise peste 10 000 de boli monogenice cu implicarea diferitelor țesuturi și organe;
- sunt cunoscute peste 100 de boli multifactoriale, condiționate de mutații în diferite gene care, în combinație cu factorii de mediu defavorabili, provoacă majoritatea patologiilor adultului;
- sunt cunoscute gene, mutațiile cărora determină proliferarea anormală a celulelor și apariția bolii canceroase.

Mutațiile genice afectează secvența nucleotidelor unei gene; ele pot interesa întreaga genă sau o parte a ei sau numai o pereche de nucleotide, formînd o variantă alelică a genei normale. Frecvența mutațiilor genice se apreciază la 10^{-5} – 10^{-6} per locus, per generație. Dacă modificarea afectează secvențele reglatoare sau codificatoare ale genei, poate produce modificări în sinteza proteinei și fenotipului (dar acest lucru nu este obligatoriu). În funcție de modificarea produsă în secvența de nucleotide a ADN se pot deosebi trei categorii mari de mutații:

- **substituții** nucleotidice sau mutații **punctiforme** – înlocuirea unei singure perechi de baze;
- **deleții** – pierderea unuia sau mai multor nucleotide din secvența genei;
- **inserții** – adăugarea unuia sau mai multor nucleotide în structura genei cu decalarea frazei de lectură; inserții largi prin transpoziție;
- expansiunea unor secvențe repetitive trinucleotidice – **mutații dinamice**;
- **duplicarea genei**.

Introducerea metodelor de analiză a ADN-ului a permis realizarea unor progrese remarcabile în identificarea și studiul mutațiilor responsabile de producerea unor boli monogenice. S-a putut defini spectrul mutațiilor pentru un șir de boli (tipurile și pozițiile mutațiilor, efectul lor asupra funcției genei, analiza frecvenței mutațiilor în diferite populații). Acestea au permis înțelegerea:

- mecanismelor mutaționale la om;
- mecanismelor patogenetice ale unor boli;
- posibilităților de ameliorare a calității și eficienței diagnosticului în numeroase boli monogenice, precum și a sfatului genetic și diagnosticului prenatal.

Nomenclatura mutațiilor genice a fost stabilită de către *Genome Database Nomenclature Committee* și poate fi accesată la adresa <http://www.hgmd.cf.uk/ac/index.php/>.

Nomenclatura pentru descrierea mutației la om precizează tipul de mutație (în ADN) sau modificările aminoacizilor din proteina.

Subiecte pentru discuție:

1. Variabilitatea mutațională, clasificare și semnificație medicală.
2. Mutații genice, tipuri, mecanisme de producere și consecințele fenotipice.
3. Nivelele de expresie fenotipică ale mutațiilor.

1. Definiți noțiunile:

✓ Mutații:

✓ Polimorfism ADN:

✓ Polimorfism fenotipic:

✓ Mutații favorabile:

✓ Mutații letale:

✓ Mutații semiletale:

✓ Mutații *de novo*:

✓ Tranziții:

✓ Transversii:

✓ Mutații *same-sens*.

✓ Mutații *nonsens*:

✓ Mutații *missens*:

✓ Mutații amorfe:

✓ Mutații neomorfe:

✓ Mutații hiperomorfe:

✓ Boli monogenice:

✓ Boli poligenice:

✓ Sindroame monogenice:

✓ Genocpii:

✓ Mutații dominante:

✓ Mutații recesive:

2. Completați tabelul „Mutațiile genice”, analizați corelația dintre mecanismul de producere a mutațiilor la nivel de secvență de ADN și consecințele fenotipice:

Tipul mutațiilor	Caracteristica	Consecințe
Mutații punctiforme		
Mutații prin decalarea fazei de lectură = <i>frame shift</i>		
Mutații dinamice		

Care mutații produc modificări minore în structura proteinelor?

Care mutații produc modificări majore în structura proteinelor?

Care mutații determină inactivarea genei și absența proteinei codificate?

Care mutații nu afectează sinteza proteinelor?

Care mutații determină polimorfisme ale proteinelor?

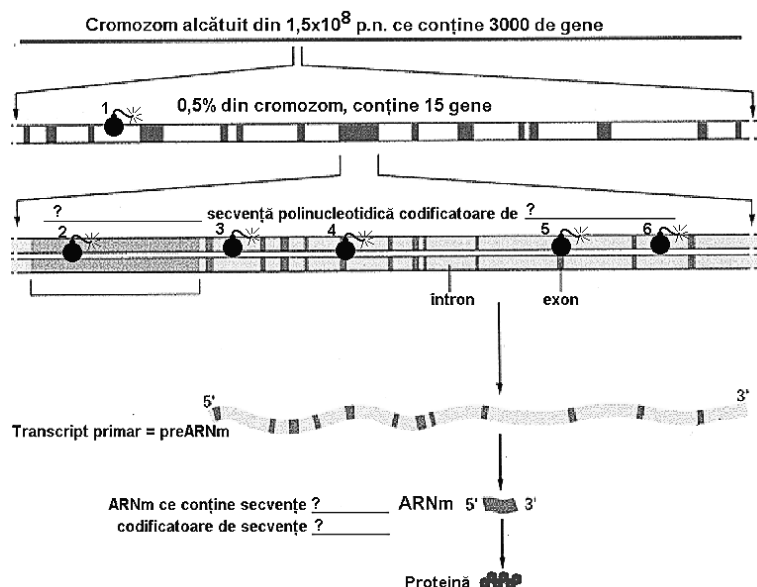
Care mutații determină sinteza unor proteine defecte dar cu funcție păstrată?

Care mutații determină sinteza unor proteine defecte și cu funcție patologică

3. Completați tabelul „Caracteristica mutațiilor punctiforme”:

Tipul de mutații punctiforme	Caracteristica	Consecințe
Substituții nucleotidice exonice		
Substituții nucleotidice intronice		
Substituții nucleotidice în regiunile reglatoare ale genei		

4. Examinați figura, identificați regiunea mutantă (●*- mutație) și completați frazele de mai jos.



Mutația 1 a nivel de _____ se va manifesta prin _____.

Mutația 2 la nivel de _____ se va manifesta prin _____.

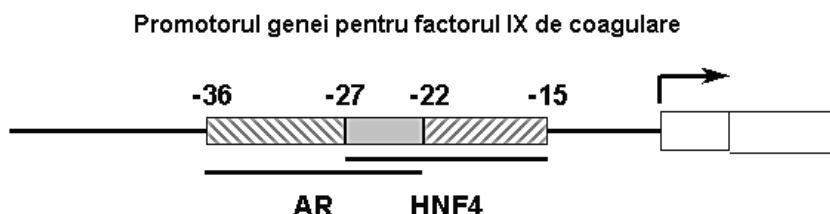
Mutația 3 la nivel de _____ se va manifesta prin _____.

Mutația 4 la nivel de _____ se va manifesta prin _____.

Mutația 5 la nivel de _____ se va manifesta prin _____.

Mutația 6 la nivel de _____ se va manifesta prin _____.

5. Analizați schema prezentată și încercați să evaluați consecințele mutațiilor la nivelul promotorului genei pentru factorul IX de coagulare:



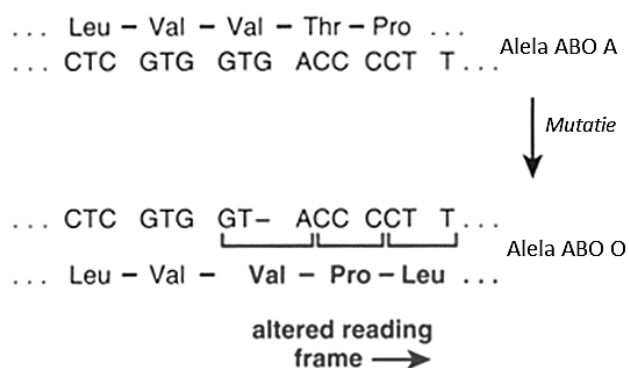
Gena este localizată pe cromozomul X
Regiunea transcrisă conține 32 700 p.n., conține 8 exoni
Transcripția genei este mediată de doi receptori majori
pentru factorii de inițiere a transcripției AR și HNF4
AR - androgen receptor pentru factorii de transcripție,
activat la pubertate
HNF4 - hepatocyt nuclear factor - 4, receptor pentru factorii
de transcripție, activat în timpul dezvoltării prenatale
Mutațiile genei pentru factorul IX determină hemofilia B.

a) mutația în poziția -20

b) mutația în poziția -30

6. Descrieți mutațiile de mai jos:

A. Mutația în gena ABO:



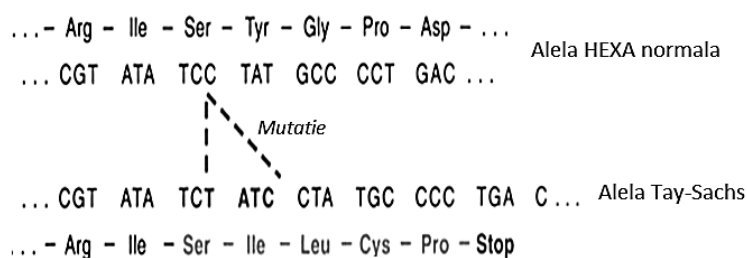
Tip mutație:

Modificarea ADN:

Modificarea proteinei:

Consecințe fenotipice:

B. Mutația în gena HEXA:



Tip mutație:

Modificarea ADN:

Modificarea proteinei:

Consecințe fenotipice:

C. Mutația în gena β-globinei:



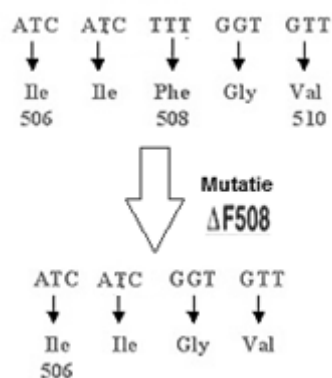
Tip mutație:

Modificarea ADN:

Modificarea proteinei:

Consecințe fenotipice:

D. Mutații în gena CFTR:



Tip mutație:

Modificarea ADN:

Modificarea proteinei:

Consecințe fenotipice:

7. Nomenclatura mutațiilor genice:

Mutația	Descifrare
c.4129A>G	
539delG	
1277-1278insTATC	
(GGA) ₄₆	
Gln188Arg	
W1282X	
247-251delGAAAC	
18-19insTG	
ΔF508	
A214T	
IVS4+1G>T	
IVS7-2A>C	
-37C>A	
19G>A; 215C>T	
19G>A + 215C>T	
	Deleția Timinei din poziția 405
	Substituția A cu C din situsul acceptor al intronului 6
	Substituția Citozinei din poziția 938
	Deleția ARG din poziția 7
	Insertia GCA între nucleotidele 485 și 486
	Substituția G cu T din situsul donor al intronului 2
	Codonul 97 pentru Serina înlocuit cu codon STOP

Clasificați mutațiile:

4129A>G; 539delG; 1277-1278insTATC; (GGA)₄₆; Gln188Arg; W1282X;
 247-251delGAAAC; 18-19insTG; 361g>u; ΔF508; (CAG)₂₄₀; E214V; 3107delA; r74-
 75delAC; IVS4+1G>T; 29-31delACG; 127-128insCGG; IVS7-2A>C; IVS3+2T>C; 953(GT)₆₋₂₂; -
 37C>A; ΔV193; 19G>A; 215C>T; A578G; 578A>G; 76a>c; ARG83fs;
 -137A>G; IVS20-1G>A; Q125X; T382Sfs; 326G>T; G326T; 354a>t.

ADN

ARN

Proteina

Promotor

Exoni

Introni

Punctiforme

Dinamice

in frame

Missense

nonsense

frame shift

8. Completați tabelul și găsiți corelații între locul mutației și consecințele fenotipice.

Gena mutantă	Regiunea afectată	Consecințele mutației la nivel molecular	Consecințele mutației la nivel celular	Consecințele mutației la nivel organismic	Tipul transmiterii genealogice a patologiei
PAH	Exon				
FBN1	Exon/intron				
FMR1	Promotor				
HBA	Promotor				
HBB	Exon				
HD	Exon				
F8	Promotor				
F9	Promotor/exon				
CFTR	Exon				
LDLR	Exon				
PAX3	Promotor				
TP53	Promotor/exon				
COL1A1	Promotor/exon				
COL4A5	Exon				
PKD1	Exon/intron				
IGF2	ICR-regiunea de control al imprintingului				
ABL	Activarea neautorizată a transcripției genei				
DMD	exon				

Concluzii referitor la consecințele mutațiilor la nivel de organism:

- a) dacă este afectată o genă structurală _____;
- b) dacă este afectată o genă de clasa I sau III _____;
- c) dacă este afectat promotorul genei structurale _____;
- d) dacă este afectat exonul genei structurale _____;
- e) dacă este afectat intronul genei structurale _____;
- f) dacă gena este unică _____;
- g) dacă gena are mai multe copii _____;

Finalități:

Studentul – medic trebuie să știe:

- sursele variabilității;
- rolul biologic al variabilității;
- tipurile de mutații și rolul lor în etiologia numeroaselor boli genetice;
- factorii mutageni și mecanismele de antimutageneză.

Studentul trebuie să înțeleagă:

- diferențele dintre variabilitatea fenotipică și genotipică;
- diferențele dintre recombinările intra-, intercromozomiale și genomice;
- diferențele dintre diferite categorii de mutații;
- transmiterea ereditară a mutațiilor și legitățile de manifestare a mutațiilor la descendenți.

Studentul trebuie să poată:

- să recunoască tipul de mutație;
- să evalueze consecințele fenotipice ale mutației;
- să aprecieze severitatea modificărilor fenotipice în dependență de tipul de mutație.

ANEXA

Vă prezentăm caracteristica scurtă a unor boli monogenice.

Date despre unele patologii genetice frecvente	Locusul genei responsabile	Caracteristica mutației	Consecințele mutației I – nivel molecular II – nivel celular III – nivel de organism	Genotipul persoanelor afectate
S. Marfan este cauzat de mutații în gena FBN1 (15q21.1), care determină sinteza fibrilinei 1 defecte cu alterarea structurii țesutului conjunctiv și, în consecință, anomalii scheletice, oculare și cardiovasculare. Se transmite dominant.				
Fenilcetonuria este rezultatul mutațiilor în gena PAH (12q24.1), care determină defectul sau absența enzimei Fenilalanin-hidroxilaza și incapacitatea de transformare a fenilalaninei în tirozină; acumularea în organism a fenilalaninei determină leziuni ale sistemului nervos central în primii ani de copilărie; se transmite recesiv.				
Hipercolesterolemia familială este cauzată de mutații în gena LDLR (19q13.2) care determină defecte ale receptorului membranar pentru LDL (<i>low density lipoprotein</i>), responsabil de transportul colesterolului plasmatic; creșterea nivelului de LDL-colesterol plasmatic generează ateroscleroza; se transmite dominant.				
Fibroza chistică (mucoviscidoza) se produce ca rezultat al mutațiilor în gena CFTR (7q31) și sintezei unui canal de Cl ⁻ defect, localizat la polul apical al celulelor epiteliale ale glandelor exocrine; în consecință secrețiile vâscoase ale glandelor exocrine obturează structurile canaliculare și se manifestă prin afecțiuni grave ale plămânilor și pancreasului exocrin; se transmite autosomal-recesiv.				
Distrofia musculară Duchenne este determinată de mutații în gena DMD (Xp21.2) care se manifestă prin defectul proteinei distrofina și defecte în citoscheletul celulelor mușchilor scheletici, miocardului, creierului; în consecință patologia se manifestă prin hipotrofie (distrofie) și hipotonie musculară; se transmite recesiv.				
Boala polichistică renală cu transmitere autosomal-dominantă (ADPKD) este rezultatul mutațiilor în trei gene diferite: PKD1 (16p13.3) care determină defectul proteinei policistinei 1 cu funcție de receptor membranar, PKD2 (4q21-22) – defectul proteinei membranare policistina 2 cu funcție de canal de Ca ²⁺ și gena PKD3 cu localizare și funcție încă neelucidate; proteinele defecte pot determina formarea chisturilor renale și extrarenale manifestându-se prin progresie spre insuficiență renală, hipertensiune arterială, prolaps de valvă mitrală, anevrisme intracraniene.				
Hemofilia A este cauzată de mutații în gena F8C (Xq28) care determină absența sau defectul factorului VIII de coagulare; tulburarea coagulării se manifestă prin hemoragii la traumatisme minime; se transmite recesiv.				

Boala Huntington apare ca rezultat al expansiunilor trinucleotidice în gena HD (4p16.3) și defectul proteinei huntingtina și, prin urmare, acumularea unor agregate proteice în citoplasma neuronilor; în consecință apoptoza neuronilor și degenerarea progresivă a creierului, însoțită de tulburări psihice și demență; transmiterea este autosomal-dominantă.				
Sindromul Beckwith-Wiedemann se poate produce prin supraexpresia alelei paternale a genei IGF2 (11p15.5) determinată de defecte de amprentare sau disomia uniparentală a crs 11. Sindromul se caracterizează prin exces de creștere prenatală (macrosomie), omfalocel, macroglosie, visceromegalie, hipoglicemie și risc crescut pentru diverse tumori în copilărie (tumoarea Wilms renală, hepatoblastoma s.a.) 10-15% din cazuri se transmit dominant.				
S.Alport este o patologie ce poate fi determinată de mutații în gena COL4A5 (Xq22.3). Defectele collagenului produc anomalii ale membranei bazale și în consecință anomalii ale aparatului auditiv, anomalii renale (hematurie și progresie spre insuficiență renală), anomalii oculare. Se transmite dominant.				
S.Li-Fraumeni apare ca rezultat al mutațiilor ce inactivează gena supresoare de tumori TP53 (17p13.1) și ca consecință celulele se divid necontrolat, acumulează mutații, determinând riscul de apariție a cancerului la copii sau tineri. Predispoziția la diverse forme de cancer (osteosarcoame, leucemie, tumori ale creierului, cancer de sân) de transmite dominant.				
Osteogeneza imperfecta este o stare patologică dominantă caracterizată prin fragilitate crescută a oaselor. Defectul oaselor este determinat de mutații în una din genele codificatoare de collagen – COL1A1 (17q.21.33). Mutațiile responsabile determină cantități reduse de collagen sau collagen prea scurt, afectează calitatea țesutului conjunctiv și determină atât anomalii scheletice, cât și defecte ale cartilagiilor, oaselor, tegumentelor, sclerelor (frecvent nuanța sclerelor este albastră).				
S.Waardenburg se poate produce prin mutații ale genei PAX3 (2q36.1) ce codifică un factor de transcripție implicat în controlul dezvoltării melanocitelor, scheletului cranio-facial și țesutului muscular. Pacienții cu SW prezintă hipoacuzie, defecte de pigmentare a părului, pielii, ochilor, anomalii scheletice, constipații severe ale intestinului (Boala Hirschprung). SW se transmite dominant.				
S. X-FRA se produce la persoanele ce posedă mai mult de 200 de repetiții CGG în gena FMR1 (Xq27.3) și absența proteinei FMRP implicate în controlul transferului ARNm necesar pentru sinteza unor factori implicați în transmiterea semnalelor nervoase, funcționarea testiculelor și ovarelor. Disrupția funcționării genei FMR1 se manifestă cu probleme de învățare, retard intelectual, aspect facial specific, macroorhidism după pubertate. S.X-FRA sau Martin-Bell se transmite dominant.				

8. TEHNICI DE ANALIZĂ A GENELOR

Tehnicile de analiză a genelor includ o serie de proceduri, bazate pe particularitățile fizico-chimice ale moleculelor de ADN, ARN sau proteinelor, care au ca scop elucidarea directă sau indirectă a structurii sau funcției unei gene / unei secvențe specifice de ADN. ADN-ul se caracterizează printr-un polimorfism extrem de variat interspecific, interpopulațional și intrapopulațional, deține particularități genetice individuale. Polimorfismul ADN-ului este determinat de modificări nucleotidice în secvențele genice sau extragenice, codificatoare și necodificatoare și poate fi calitativ sau cantitativ, normal sau patologic. În ultimul caz schimbările secvenței nucleotidice produc stări patologice – boli genetice sau predispoziție la boli. În dependență de scopul studiului genelor – cercetare sau testare, în dependență de cunoștințele despre gena evaluată și altele, se utilizează diferite tehnici de analiză:

- tehnici de studiu a ADN-ului, obținut din orice celulă a organismului;
- tehnici de studiu a ARNm – produs al unei gene, extras din citoplasma celulelor unde se exprimă gena cercetată;
- tehnici de analiză a proteinei – produs primar al genei studiate.

Structura primară a genei se analizează prin diferite tehnici de secvențiere (pe cale chimică, enzimatică sau automatizată). Prezența sau absența unei secvențe nucleotidice specifice ce caracterizează o genă se stabilește pe baza tehnicilor de hibridizare (blotting-hibridizare, hibridizare *in situ*). Foarte răspândită este tehnica PCR și variantele sale, care utilizând primeri specifici permite amplificarea secvențelor din gene normale sau mutante facilitând determinarea rapidă și precisă a purtătorilor de gene mutante în scop de diagnostic prenatal sau postnatal presimptomatic al bolilor genetice.

Una din aplicațiile tehnicilor de analiză a genelor este dactiloscopia genomică, analiza polimorfismului individual în scopul identificării persoanelor, utilizată în medicina legală și criminalistică.

Ținând cont de polimorfismul interspecific al ADN-ului s-au elaborat și teste de identificare a ADN-ului străin în organismul uman – diagnosticul precis al infecțiilor, cum ar fi hepatitele virale, SIDA, hlamidiozele, etc. Aceste teste permit identificarea nu numai a ADN-ului străin în organismul uman dar și gradul de infectare, efectul tratamentului.

Subiecte pentru discuție :

1. Aplicațiile practice ale tehnicilor de analiză a genelor.
2. Tehnici de analiză a ADN-ului..
3. Tehnici de analiză a ARNm.
4. Izolarea ADN-ului genomic și ARNm din celulele umane.
5. Obținerea fragmentelor de ADN de cercetat.
6. Metodele de vizualizare a ADN-ului.
7. Caracteristica sondelor moleculare.
8. Principiile, etapele și aplicațiile practice ale tehnicilor PCR, Southern-blot și secvențiere enzimatică.

1. Definiți noțiunile :

Polimorfism ADN

Heterogenitate ADN

ADN genomic

Testarea genelor

Analiza directă a genelor

Analiza indirectă a genelor

Secvențierea ADN

Hibridizare ADN

Amplificare ADN

Sondă moleculară marcată

FISH

Dactiloscopie genomică

2. Identificați particularitățile diferitor tehnici de analiză a genelor:

Tehnici de analiză a genei	Ținta analizei	Scopul analizei	Aplicații practice
PCR			
RT-PCR			
Secvențierea ADN			
Secvențierea polipeptidului			
Southern - blot			
Northern - blot			
Western - blot			
FISH			

Care dintre tehnicile de mai sus sunt metode de analiză directă a genei?

Care dintre tehnicile de mai sus sunt metode de analiză indirectă a genei?

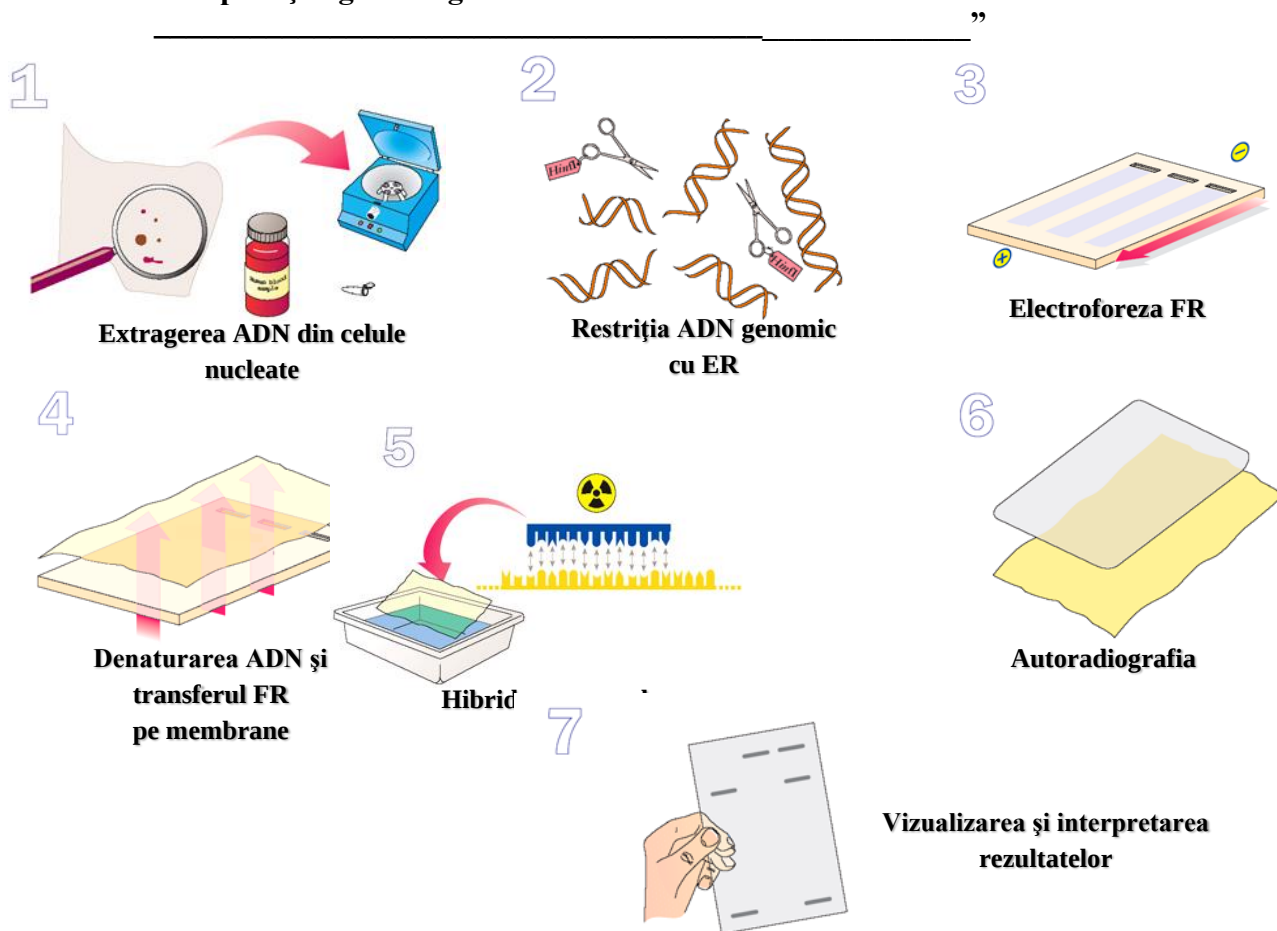
Care dintre tehnicile de mai sus pot evalua structura genei și eventualele mutații?

Care dintre tehnicile de mai sus pot evalua funcția genei și modificările în expresia lor?

3. Metodele de analiză a genelor se bazează pe o serie de proceduri precise prezentate în tabelul de mai jos:

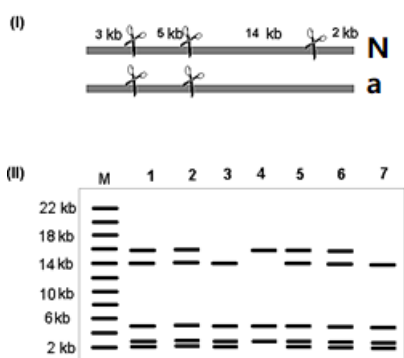
Proceduri de laborator	Principii generale	Pentru care din tehnici este necesară procedura
Izolarea ADN genomic pentru analiza unei gene umane		
Izolarea ARNm specific unei gene umane		
Separarea fragmentelor de ADN dintr-un amestec de fragmente		
Analiza comparativă a ADN la diferite persoane		
Vizualizarea fragmentelor de restricție		
Vizualizarea produșilor PCR		
Vizualizarea unei secvențe de ADN <i>in situ</i>		
Depistarea ADN-ului străin		

4. Completați legenda figurii



- Care este originea ADN de cercetat?
- Cum se obțin fragmentele de restricție?
- Care-i rolul electroforezei în această tehnică?
- Cum are loc *blotting*-ul fragmentelor de ADN pe filtru?
- Care-i rolul *blotting*-ului?
- Care-i principiul de identificare a secvențelor de interes în această tehnică?

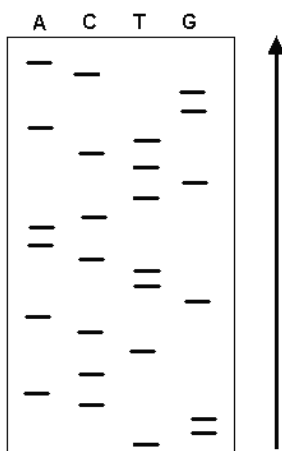
5. În figura (I) sunt prezentate _____ a două alele responsabile de sinteza fenilalanil hidroxilazei: alela „N” este normală, alela „a” este mutantă. În figura (II) sunt prezentate rezultatele testării RFLPs prin tehnica _____ a 7 persoane dintr-o familie cu risc pentru fenilketonurie (patologie autosomal-recesivă). Ce mutație a modificat harta de restricție a genei PAH. Analizați figurile și descrieți rezultatele:



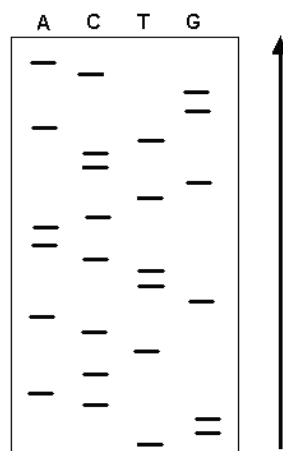
Nr probei	Testații	Genotip	Fenotip
1	Mama		
2	Tata		
3	Fiică		
4	Băiat		
5	Băiat		
6	Fiică		
7	Făt		

Care-i rezultatul testului prenatal? _____

6. Determinați secvența nucleotidică după rezultatele electroforezei (săgeata indică direcția electroforezei). Indicați capetele secvenței obținute 5' și 3'. Tehnica utilizată este..... Mutația identificată este

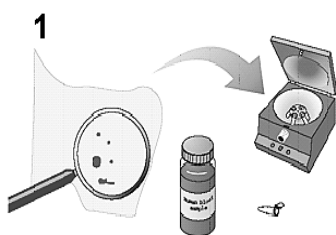


a) secvența genei normale

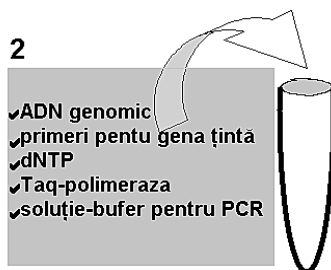


b) secvența genei mutante

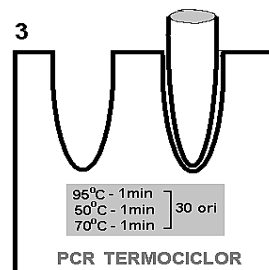
7. Analizați schema „_____”



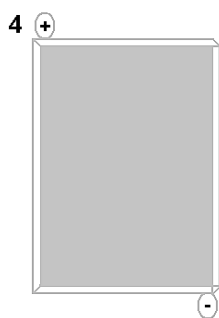
Extragerea ADN



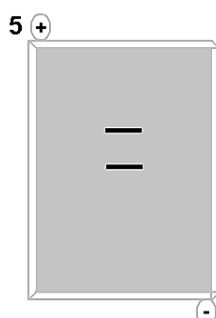
Pregătirea componentelor pentru PCR



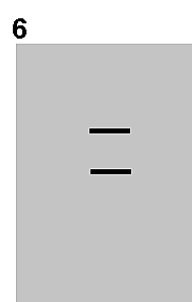
Amplificarea ADN-țintă



Colorarea și electroforeza produșilor PCR



Vizualizarea produșilor PCR



Interpretarea rezultatelor

a) Care este sursa de ADN genomic pentru analiza PCR?

b) Pentru ce sunt necesari primerii?

c) Câți primeri se utilizează pentru identificarea genei țintă?

d) Cum sunt selectați primerii?

e) Care sunt proprietățile Taq – polimerazei?

f) Ce reprezintă produșii PCR?

g) Cum se vizualizează produșii PCR?

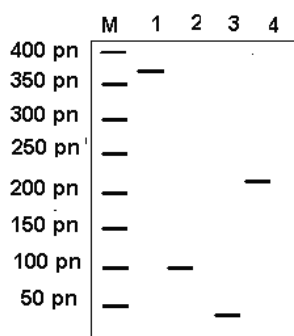
h) Ce semnifică obținerea unui singur tip de clone?

i) Ce semnifică obținerea a două tipuri de clone?

j) Ce semnifică obținerea mai multor tipuri de clone?

8. Analizați rezultatele PCR prezentate mai jos. Determinați numărul de repetări (CCG) la cele patru persoane testate. Comentați rezultatele electroforezei dacă se știe că acest microsatelit asociază cu gena FMR1 și poate prezenta:

- polimorfisme normale – (CCG) <60 repetări;
- premutații – (CCG) 60-230 repetări;
- mutație completă - (CCG) >230 repetări, cu blocarea expresiei genei FMR1 și manifestarea sindromului X-fragil (retard mental, macroorhidie, displazia țesutului conjunctiv).

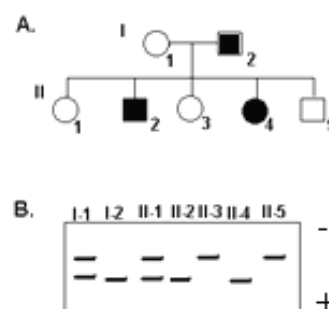


Nr	Repetări trinucleotidice	Fenotip
1		
2		
3		
4		

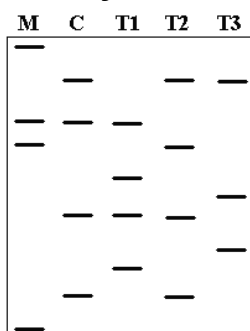
9.

În fig. A este reprezentat arborele genealogic al unei familii cu 3 persoane cu Fenilcetonurie. După rezultatele electroforezei produșilor PCR stabiliți genotipul tuturor membrilor familiei date:

I-1
I-2
II-1
II-2
II-3
II-4
II-5



10. În figura de mai jos sunt prezentate rezultatele testării paternității cu ajutorul a 4 perechi de primeri pentru 4 loci polimorfi.



M – mama copilului

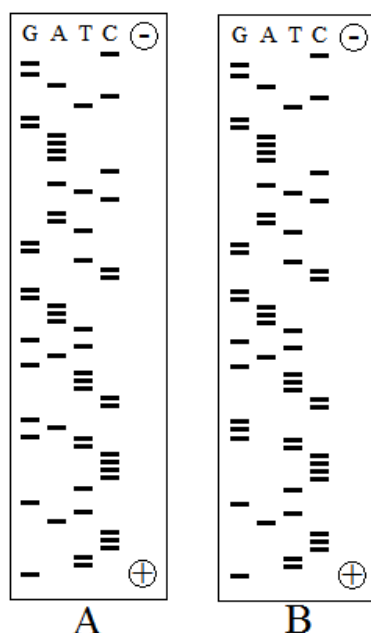
C – copilul

T1, T2 și T3 – bărbații testați.

Care dintre acești bărbați este tatăl copilului?

Cum a-ți confirmat paternitatea?

11. În imagine A este prezentat rezultatul secvențierii unui fragment din regiunea codificatoare a unei gene, iar în fig. B – rezultatul secvențierii variantei mutante a acesteia.



Stabiliți secvența nucleotidelor în alela normală și alela mutantă a genei. Stabiliți secvența de aminoacizi în polipeptidul normal și cel mutant

Identificați și notați mutația
La nivel de ADN:

La nivel de proteină:

Alela normală (A):

5'-
3'-

NH₃-

Alela mutantă (a):

5'-
3'-

NH₃-

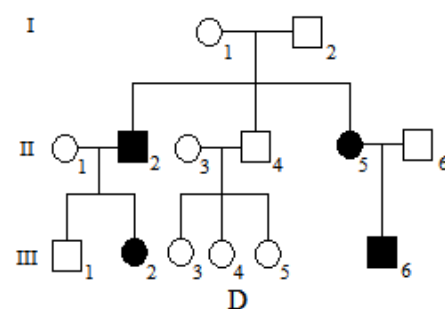
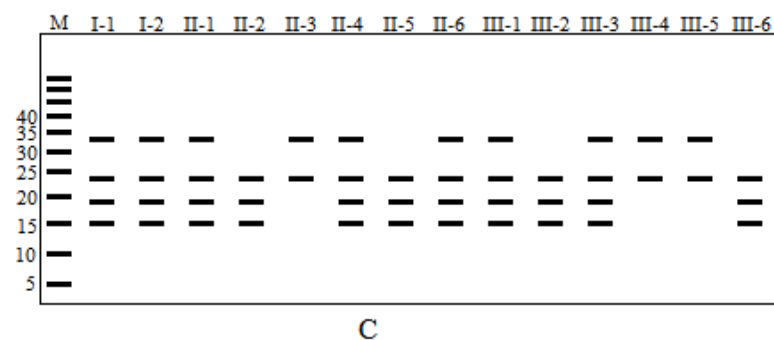
Identificați, care dintre enzimele de mai jos se potrivește pentru analiza RFLP a genei studiate:

Sma I	Hae III	Alu I	EcoR V
5'CCCGGG3'	5'GGCC3'	5'AGCT3'	5'GATATC3'
3'GGGCCC5'	3'CCGG5'	3'TCGA5'	3'CTATAG5'

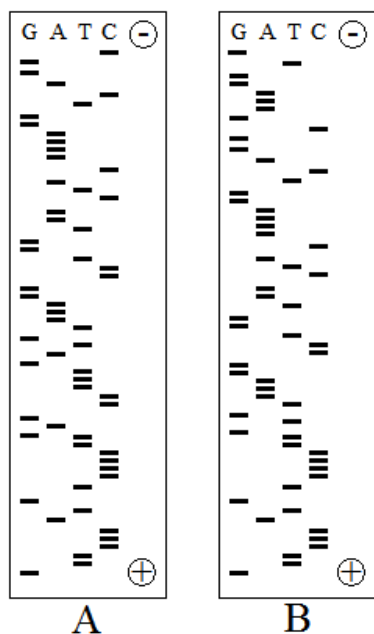
În baza rezultatelor analizei electroforetice a fragmentelor RFLP (C) și a arborelui genealogic (D) (M - marker al lungimii)

Identificați genotipurile tuturor membrilor familiei date

Stabiliți tipul de moștenire a patologiei



12. În imagine A este prezentat rezultatul secvențierii unui fragment din regiunea codificatoare a unei gene, iar în fig. B – rezultatul secvențierii variantei mutante a acesteia.



Stabiliți secvența nucleotidelor în alela normală și alela mutantă a genei. Stabiliți secvența de aminoacizi în polipeptidul normal și cel mutant

Identificați și notați mutația
La nivel de ADN:

La nivel de proteină:

Alela normală (A):

5'-

3'-

NH₃-

Alela mutantă (a):

5'-

3'-

NH₃-

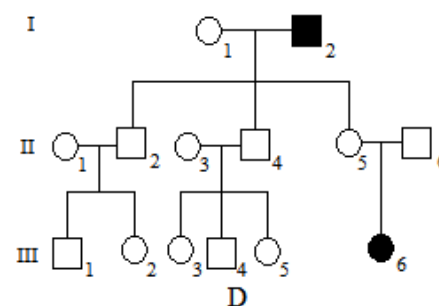
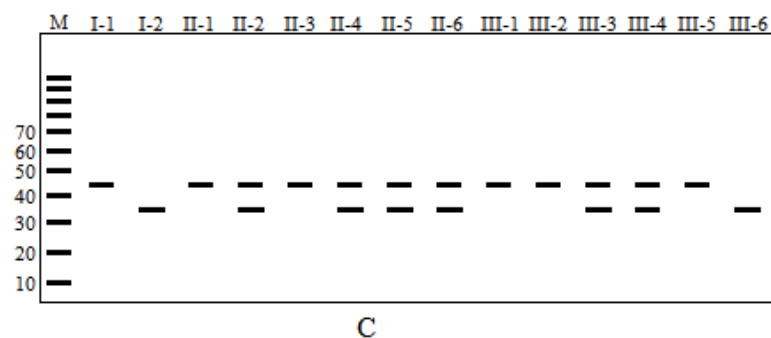
Identificați, care dintre perechile de primeri se potrivește pentru identificarea mutației cu ajutorul PCR. Observați că primerii au aceeași lungime și raport asemănător Pu/Py.

Perechea 1	Perechea 2
5'-TTCCCATGTCCCC-3'	5'-GGCCTGGTAACTA-3'
5'-TAGTTACCAGGCC-3'	5'-GGGGACATGGGAA-3'

În baza rezultatelor analizei electroforetice a fragmentelor PCR (C) și a arborelui genealogic (D) (M - marker al lungimii)

Identificați genotipurile tuturor membrilor familiei date

Stabiliți tipul de moștenire a patologiei



13. Completați tabelul:

Aplicațiile tehnicilor de studiu a genelor	Material testat	Metode utilizate
Determinarea structurii primare a ADN-ului genic		
Depistarea prenatală a mutațiilor genice		
Depistarea postnatală a mutațiilor genice		
Determinarea genotipului persoanei		
Identificarea markerilor mini-și microsatelitici		
Analiza expresiei genei		
Depistarea ADN-ului viral		
Dactiloscopia genomică		

a) Care este tehnica recomandată de tine pentru diagnosticul prenatal sau postnatal al bolilor genetice?

b) Care este tehnica recomandată de tine pentru depistarea heterozigoților, - purtători de gene recesive patologice?

c) Care este tehnica recomandată de tine pentru diagnosticul bolilor infecțioase (virale și bacteriene)?

d) Care este tehnica recomandată de tine criminaliștilor pentru „dactiloscopia genomică” în identificarea persoanelor?

d) Care este tehnica recomandată de tine medicilor legiști pentru „dactiloscopia genomică” în identificarea filiației?

Finalități:

Studentul – medic trebuie să știe:

- particularitățile manipulării acizilor nucleici;
- principiile și etapele PCR;
- indicațiile și limitele PCR.

Studentul trebuie să înțeleagă:

- bazele metodelor de studiu a genelor umane;
- particularitățile diferitor tehnici de studiu a genelor;
- aplicațiile și limitele diferitor metode.

Studentul trebuie să poată:

- selecta metoda de studiu în dependență de scopul cercetării;
- interpreta rezultatele electroforezei ADN-ului;
- diferenția tehnicile utile pentru diagnostic de cele utilizate în cercetare.

Formulați trei concluzii referitor la tehnica PCR:

1.

2.

3.

9. CARACTERE EREDITARE CU DETERMINISM MONOGENIC (Partea I)

Caracterele monogenice reprezintă produsul interacțiunii a două alele, se transmit mendelian și respectă legile monohibridării.

Caracterele monogenice pot fi atât normale (de ex., grupele sanguine, grupele serice, antigenii tisulari, etc.), cât și patologice (de ex., polidactilia, albinismul, fenilcetonuria, hemofilia, daltonismul, unele forme ale displaziei smalțului dentar, etc.).

Unele gene au acțiune unică (o genă – un caracter), altele – au acțiune multiplă, **pleiotropă** (o genă - mai multor caractere).

În dependență de capacitatea de manifestare fenotipică caracterele pot fi: **dominante**, **intermediare** și **recesive**. Gena ce se manifestă atât la homoziгоți cât și la heterozigoți se numește **alelă dominantă (A)**, iar cea care se manifestă doar în stare homozigotă – **alelă recesivă (a)**. Fiecare individ este heterozigot pentru unii loci și este homozigot pentru alții. Între genele alele pot exista mai multe tipuri de relații – **interacțiuni alelice**:

- **dominare completă**;
- **dominare incompletă**;
- **codominare**.

Manifestarea fenotipică a caracterelor monogenice poate fi influențată și de gene nealele din același grup de înlănțuire sau din grupuri diferite – **interacțiuni nealelice**:

- **epistazia**;
- **acțiunea complementară a genelor**;
- **efectul poziției**.

Majoritatea caracterelor monogenice normale sau anormale se transmit după regulile lui Mendel având o manifestare distinctă în dependență de genotipul persoanei, prezentând și unele excepții determinate de interacțiuni cu alte gene sau cu factorii de mediu – **penetranța incompletă** sau **expresivitatea variabilă**. Dar există caractere ce prezintă abateri de la regulile mendeliene care sunt determinate de fenomene genetice neobișnuite:

- instabilitatea genelor;
- amprentarea genomică;
- disomia uniparentală;
- mozaicismul,
- ereditatea mitocondrială.

Subiecte pentru discuții:

1. Determinismul caracterelor ereditare.
2. Relația genotip-fenotip.
3. Genele alele și interacțiunile alelice.
4. Genele nealele și interacțiunile nealelice.
5. Legitățile eredității caracterelor monogenice.
6. Genetica grupelor sanguine și serice.
7. Boala hemolitică a nou-născutului și riscul genetic.

1. Definiți noțiunile și completați-le cu câte un exemplu:

✓ Genă

✓ Genotip

✓ Fenotip

✓ Gene alele

✓ Gene nealele

✓ Caracter dominant

✓ Caracter recesiv

✓ Caracter intermediar

✓ Caracter monofactorial

✓ Caracter multifactorial

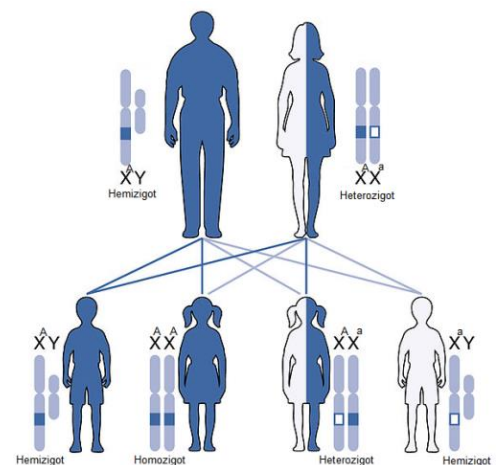
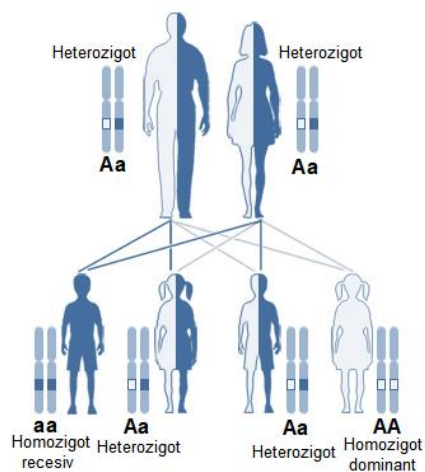
✓ Homozigot

✓ Heterozigot

✓ Hemizigot

✓ Gene autosomale

✓ Gene X-lincate



2. Completați tabelul: „Caracteristica caracterelor ereditare”

	Caractere monogenice	Caractere poligenice
Definiție		
Determinism		
Mostenire		
Distribuție populațională		
Tipuri (găsiți mai multe criterii de clasificare)		
Exemple de caractere normale		
Exemple de caractere patologice		

3. Completați tabelul: “Caracteristica genelor alele și genelor nealele”:

	Gene alele	Gene nealele
Localizare		
Funcție		
Variante		
Origine		
Segregare meiotică		
Interacțiuni		
Exemple		

4. Completați tabelul și încercați să evaluați rolul practic al cunoașterii mecanismului diferitor fenomene întâlnite în transmiterea caracterelor monogenice:

Tip de interacțiuni genice	Mecanismul interacțiunii	Exemple
Dominare completă		
Dominare incompletă		
Codominare		
Acțiune complementară a alelelor = compaundul heterozigoților		
Epistazia		
Complementaritatea genelor		
Efectul poziției		
Poligenia cumulativă		

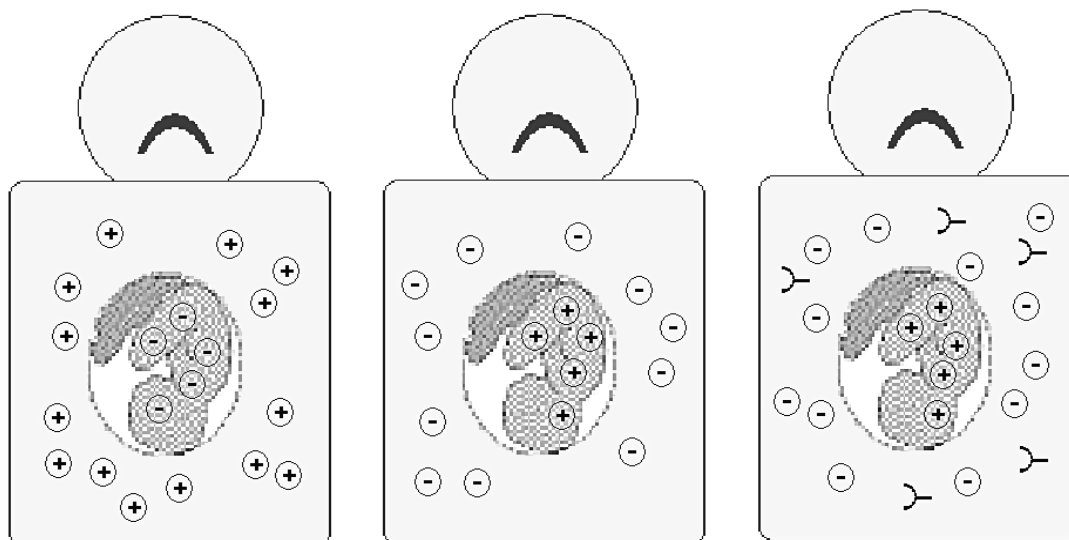
5. Analizați cunoștințele voastre și găsiți valoarea practică:

	Caracteristica	Rol practic
Grupul sanguin ABO		
Grupul sanguin Rh		
Grupul sanguin MN		
Grupul sanguin Xg		
Statusul secretor		
Statusul gustător		
Haptoglobinele		
HLA		
Caractere monogenice normale		
Caractere monogenice patologice		
Legile lui G. Mendel		
Teoria lui Th. Morgan		

!!! Domenii medicale în care va trebui să cunoașteți legitățile determinismului și transmiterii caracterelor monogenice normale și patologice:

Pediatrie
 Medicină de familie
 Medicină internă
 Imunologie
 Chirurgie
 Obstetrică și ginecologie aa + aa
 Endocrinologie
 Cardiologie
 Dermatologie
 Neurologie
 Oncologie
 Reanimare
 Psihiatrie
 Medicină legală

6. Analizați situațiile următoare și argumentați răspunsurile.



A. Femeia însărcinată cu Rh+;
Fătul Rh-;
Care este riscul BHNN?
De ce?

B. Femeia însărcinată cu Rh-;
Fătul Rh+;
Care este riscul BHNN?
De ce?

C. Femeia însărcinată cu Rh-
și Ac anti D;
Fătul Rh+;
Care este riscul BHNN?
De ce?

7. Completați tabelul: “Rh și riscul pentru boala hemolitică a nou-născutului - BHNN”

Părinți		Istoric familial	Fenotipuri copii (%)	Risc BHNN (%)
♀	♂			
Rh+	Rh+	Tata a suferit de BHNN în copilărie		
Rh+	Rh -	Mama are o soră care a suferit de BHNN în copilărie		
Rh -	Rh+	Unul din părinții lui tata este Rh-		
Rh -	Rh -	Mama are un frate care a suferit de BHNN în copilărie		
Rh -	Rh+	Primul copil este Rh+, la naștere nu a prezentat BHNN		
BHNN	BHNN			
Rh-	BHNN			
BHNN	Rh+			

Formulați trei concluzii referitor la BHNN.

1.

2.

3.

8. Completați tabelul identificând variantele posibile în fiecare caz:

Genotip	Fenotip
A1A2dd	
BOMN	
SeseHp1Hp1	
HhA1OSese	
HHOOSese	
hhBOSeSe	
HHA1Bsese	
hhA2A2Sese	
HhOOsese	
A2B Hh dd Sese	
BB Dd MN Hp1Hp1	
A1O Dd NN Sese Xg(a+)Y	
hh BB Sese	
A1A2 Dd Gg Xg(a+)Xg(a-)	
OO dd MN Sese gg	
BO dd NN sese Xg(a-)Y	
A2O Dd MMGgHp1-Hp2 Xg(a-)Xg(a-)	
A1B dd Sese gg Hp2 Hp2 Xg(a+)Y	
H_A1_ D_	A1, Rh+
H_B_ Se_	B, secretor
	M, Hp1-2
	A2, BHNN
	♂, A2B, Rh+, negustător, M, Xg(a+)
	♀, A2, Rh-, secretor, MN, Xg(a+)
hh __ __ (ABO, Se)	Fenotip Bombay
	A2B, MN, nesecretor, Hp 2-2
	♀, A1, Rh-, N, gustător, Xg(a-)
	♂, B, Rh-, gustător, MN, Xg(a-)

9. Faceți o caracteristică comparativă a trei persoane:

	Corelație genotip / fenotip	Ce Ag sunt pe eritrocite?	Ce se poate identifica în ser?	Simte gustul PTC?
G.P	Genotip	Ag A1 Ag D Ag M Ag N Ag Xg	Ag A1 Hp1-1	-
	Fenotip A1; Rh+;Se; MN, g, Hp1-1; Xg(a+), ♀			
M.V.	Genotip			
	H_ B_ dd sese NN gg Hp1Hp2 Xg-Y			
T.F.	Fenotip			
	Genotip			
	Fenotip A2B; Rh+;Se; M, G, Hp2-2; Xg(a-), ♀			

10. Rezolvați situațiile următoare:

a. Ce grupe sanguine în sistemul ABO și Rh au descendenții următorului cuplu:

MAMA: O , a avut boala hemolitică a nou-născutului

TATĂL: A1B, are ambii părinți cu Rh-

COPII: A. A1B, A1, B, atât Rh+ cât și Rh-; D. B, A1, numai Rh+;
B. A1, B, O, atât Rh+ cât și Rh-; E. O, A1, B, numai Rh+.
C. B, A1, atât Rh+ cât și Rh-;

b. Ce grupe sanguine în sistemul ABO și Rh au descendenții următorului cuplu:

MAMA: B, a avut boala hemolitică a nou-născutului

TATĂL: A1B, Rh-

COPII: A. A1B, A1, A2, atât Rh+ cât și Rh-;
B. A1B, B, A1, atât Rh+ cât și Rh-;
C. B, O, A1, numai Rh-;
D. B, O, A1, numai Rh+;
E. Nici unul din răspunsuri nu este corect.

c. O femeie al cărei tată și frate mai mare au avut în copilărie boala hemolitică a nou-născutului, dar care nu a avut această boală, se căsătorește cu un bărbat Rh-. Care este riscul de a avea un copil cu boală hemolitică?

A. 0%; D. 75%;
B. 25%; E. 100%.
C. 50%;

d. Ce grupe sanguine în sistemul ABO și Rh au descendenții următorului cuplu:

MAMA: A2, a avut din altă căsătorie un copil cu boala hemolitică a nou-născutului;

TATĂL: A1 (A1O, A1A2), are ambii părinți Rh-;

COPII: A. A1, A2, O, numai Rh+; D. A1, A2, Rh+ și Rh-;
B. A1, A2, O, numai Rh-; E. Nici un răspuns nu este corect.
C. A1, A2, O, Rh+;

e. O femeie Rh – (dd) este căsătorită cu un bărbat Rh-dd care nu a prezentat în copilărie boala hemolitică a nou-născutului, deși mama sa era Rh-, iar fratele său mai mare a avut boala hemolitică. Care este riscul cuplului de a avea un copil cu boala hemolitică a nou-născutului?

A. 0%; B. 25%; C. 50%; D. 75%; E. 100% .

11. Identificați originea aneuploidiei gonozomale la descendenți (tipul de eroare meiotică, originea parentală a erorii) utilizând ca marker al cromozomului X testul Xg

Copil	Mama	Tata	Originea aneuploidiei
47,XXY – Xg(a+)	46,XX – Xg(a-)	46,XY - Xg(a+)	
47,XXY – Xg(a+)	46,XX – Xg(a+)	46,XY - Xg(a-)	
45,X – Xg(a+)	46,XX – Xg(a+)	46,XY - Xg(a-)	
47,XXY – Xg(a-)	46,XX – Xg(a-)	46,XY - Xg(a+)	
45,X – Xg(a+)	46,XX – Xg(a-)	46,XY - Xg(a+)	
45,X – Xg(a-)	46,XX – Xg(a+)	46,XY - Xg(a-)	

10. CARACTERE EREDITARE CU DETERMINISM MONOGENIC (Partea II)

12. Cum explicați următoarele situații:

- (1.) Copilul Rh-, ambii părinți Rh+ -

- (2.) Mama prezintă grupul sanguin A(II), tata – B (III), copilul O (I) –

- (3.) Mama prezintă grupul sanguin O (I), Tata B (III), copilul AB (IV) –

- (4.) Mama - păr creț, tata – păr drept, copilul – păr ondulat –

- (5.) Copilul cu fenilcetonurie, iar ambii părinți sunt sănătoși –

- (6.) Copilul cu sindrom Marfan, iar ambii părinți sunt sănătoși -

- (7.) Doi copii din aceeași familie sunt diagnosticați cu fenilcetonurie, unul prezintă retard mintal sever, complicații neurologice, celălalt retard mintal moderat –

- (8.) Tata și băiatul sunt diagnosticați cu s.Marfan, tata prezintă anomalii scheletice, cardiovasculare, oculare; băiatul prezintă doar anomalii scheletice –

- (9.) La un tânăr cu anomalii oculare, hipoacuzie și hematurie a fost depistată mutația genei COL4A5 și stabilit diagnosticul de s. Alport –

- (10.) O tânără de 30 de ani a fost diagnosticată cu choree Huntington, în schimb ce tata său a manifestat semnele bolii la 50 de ani –

- (11.) Complicațiile ADPKD (HTA, insuficiența renală) apar , de regula, după vîrsta de 30-40 de ani -

- (12.) Mutațiile în gena F8C sau mutațiile în gena F9C determină deficiențe de coagulare a sîngelui -

- (13.) Diferite mutații în gena F9C determină forme congenitale sau postpubertare ale Hemofiliei B

- (14.) DUM 15 determină sdr. Prader – Willi, care se manifestă fenotipic prin retard mintal moderat, obezitate și hipostatură –

- (15.) DUP 15 determină sdr. Angelman, manifestându-se fenotipic prin retard mintal sever și ataxie –

- (16.) Mutațiile genei IGF2 se pot manifesta prin sdr. Beckwith-Wiedemann și exces de creștere prenatală a viscerelor sau sdr. Russell-Silver cu retard de dezvoltare prenatală –

- (17.) Copil sănătos, ambii părinți cu alfa-talasemie –

13. Completați tabelul:

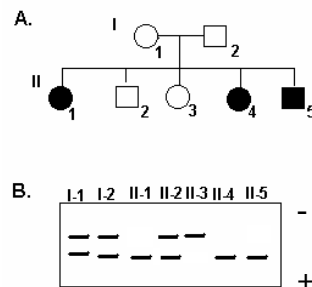
Fenomene genetice	Mecanismul producerii	Exemple
Polialelismul		
Excepția alelică = excluderea alelică		
Pleiotropia primară		
Pleiotropia secundară		
<i>Imprinting-ul genic</i> Amprentarea		
Penetranța completă		
Penetranța incompletă		
Expresivitatea variabilă a genelor		
Anticipația		
DUM		
DUP		
Heterogenitate alelică		
Heterogenitate nealelică (de locus)		
Ereditatea mitocondrială		

14. Analizați atent informația și răspundeți la întrebări :

Mutațiile în una din genele ACE, AGT, AGTR1, sau REN pot cauza disgenezii tubulare renale. La persoanele cu disgenezii tubulare renale au fost depistate cel puțin 33 de mutații a genei ACE. Gena ACE (17q23.3) conține informații pentru sinteza enzimei de conversie a angiotensinei ce face parte din sistemul renină-angiotensină, care reglează tensiunea arterială, echilibrul apei și a sărurilor din organism. În plus, angiotensina II poate juca un rol direct în dezvoltarea rinichilor, probabil prin afectarea factorilor de creștere implicați în dezvoltarea structurilor rinichilor. Disgenezia tubulară renală se caracterizează prin dezvoltarea anormală a rinichilor până la naștere, incapacitatea de a produce urină (anurie), și hipotensiune arterială severă. Toate acestea duc la micșorarea volumului lichidului amniotic (oligohidramnios). Mutațiile genei ACE, ce cauzează această maladie, împiedică producerea enzimei funcționale de conversie a angiotensinei, ce afectează formarea angiotensinei II și rezultă într-un sistem renină-angiotensină nefuncțional. Disgenezia renală tubulară este o patologie genetică cu o incidență de 1:160000.

a) În fig. A este reprezentat arborele genealogic al unei familii cu 3 persoane cu disgenezie tubulară renală. După rezultatele electroforezei produșilor PCR stabiliți:

- genotipul tuturor membrilor familiei date -
- tipul de mutație ce a determinat *dischinezia renală tubulară* în acest caz -



- b) Enumerați componentele necesare analizei PCR a genei ACE, motivați necesitatea fiecăruia.
- c) Identificați alte metodele de depistare a purtătorilor de mutație pot fi utilizate.
- d) Care-i cauza disgenezii tubulare renale?
- e) Care-i locusul genei ACE?
- f) Care sunt funcțiile normale ale genei ACE:
 - la nivel molecular?
 - la nivel celular, tisular?
 - la nivel organismic?
- g) Care sunt consecințele mutațiilor genei ACE:
 - la nivel molecular?
 - la nivel celular, tisular?
 - la nivel organismic?
- h) Prin ce se manifestă pleiotropia genei ACE?
- k) În ce constă heterogenitatea genetică în disgeneziile tubulare renale?
- l) Prin ce se manifestă expresivitatea în disgeneziile tubulare renale?
- m) Caracterizați mutațiile genei ACE ce determină sinteza unei enzime de conversie a angiotensinei nefuncționale
- n) Care-i genotipul persoanelor cu disgenezii tubulare renale?
- o) Ce fenotip vor avea heterozigoții?
- p) Evaluați penetranta genei mutante ACE
- r) În ce constă anticipația disgenezii tubulare renale?

15. Analizați atent informația și răspundeți la întrebări:

Cel puțin 20 de mutații ale genei CTSA (20q13.1) pot cauza galactosialidoza. Majoritatea mutațiilor genei CTSA afectează structura proteinei cathepsina A, afectând capacitatea ei de a forma complexe cu neuraminidază 1, beta-galactozidază și proteina de legare a elastinei. Ca urmare, aceste enzime nu sunt funcționale sau se descompun prematur. În populația japoneză cea mai frecventă mutație în gena CTSA este IVS7-2A> G. În galactosialidoză, afectarea funcționării cathepsinei A cauzează acumularea anumitor glicoproteide sau glicolipide în lizozomii. Manifestările clinice ale acestei maladii sunt polimorfe. Vârsta debutului, expresia fenotipică, severitatea și prognosticul sunt extrem de variate. Incidența este mare în rândul populației japoneze (1:17000), iar majoritatea pacienților japonezi prezintă manifestări neurosomatice în adolescența sau mai târziu. De asemenea, a fost raportat un număr mic de cazuri severe în copilărie timpurie, cu edem, ascită, displazia scheletului și pete tegumentare vișinii.

a) În fig. A este reprezentat arborele genealogic al unei familii japoneze cu 4 bolnavi cu galactosialidoza.

În figura B sunt reprezentate hartile de restricție ale alelelor normale și mutante. După rezultatele

electroforezei (figura C) stabiliți: alela normală N – 3 fr, mutanta a – 2 fr ____-Na

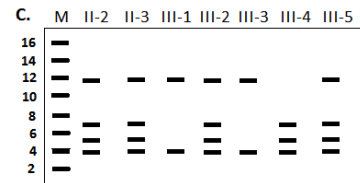
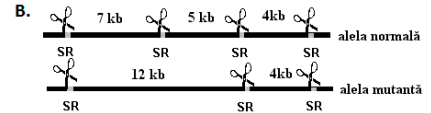
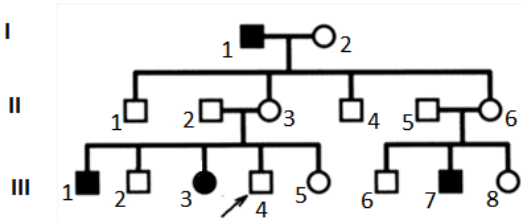
- genotipul familiei probandului -

- tipul de mutație ce a determinat galactosialidoza în acest caz -

NN - 3 fr aa - 2 fr Na - 4 fr

II-2 (săn) Na, Na aa Na aa NN Na

A. I



b) Numiți componentele necesare analizei RFLPs a genei CTSA, motivați necesitatea fiecăruia.

c) Numiți alte metodele de depistare a purtătorilor de mutație

d) Care-i cauza galactosialidozei?

e) Care-i locusul genei CTSA?

f) Care sunt funcțiile normale ale genei CTSA:

- la nivel molecular?
- la nivel celular, tisular?
- la nivel organismic?

g) Care sunt consecințele mutațiilor genei CTSA:

- la nivel molecular?
- la nivel celular, tisular?
- la nivel organismic?

h) Caracterizați mutația IVS7-2A>G în gena CTSA?

i) Prin ce se manifestă heterogenitatea genetică în galactosialidoza?

k) În ce constă acțiunea pleiotropă a genei CTSA?

l) Prin ce se manifestă expresivitatea în galactosialidoza?

m) Evaluați penetranta genei mutante CTSA

n) În ce constă anticipația galactosialidozei?

o) Ce fenotip vor avea heterozigoții?

p) Care-i genotipul persoanelor cu galactosialidoza?

11. CARACTERE EREDITARE CU DETERMINISM POLIGENIC

Numeroase caractere normale: talia, masa corpului, proporțiile organismului, mimica și trăsăturile feței, culoarea pielii, tensiunea arterială, intelectul, dermatoglifele ș.a. sunt determinate de intervenția mai multor gene - **ereditate poligenică**, asociată cu acțiunea unor factori din mediu.

Caracterele poligenice au următoarele particularități:

- caracterul normal este determinat de mai multe gene nealele;
- genele acționează independent unele de altele (nu există relații de dominanță/recesivitate sau epistazie);
- genele au efecte cantitative mici și aditive;
- caracterul prezintă o distribuție continuă în populație (distribuție gaussiană), nu există clase fenotipice distincte ca în transmiterea monogenică;
- expresia fenotipică este influențată de mediu - **caractere multifactoriale**.

Implicarea poligenică este caracteristică unui șir de boli umane. Mutațiile în mai multe gene, de regulă cu aceeași funcție, determină predispoziția către o anumită stare patologică, iar anumite condiții de mediu intern sau extern favorizează manifestarea bolii. Patologia multifactorială include câteva categorii:

- boli multifactoriale cantitative condiționate de mutații genice cu efect aditiv și de acțiunea patologică a unor factori de mediu (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, retardul mental, schizofrenia, boala ulceroasă a duodenului, etc.);
- boli multifactoriale cu efect de prag – există o predispoziție determinată de mai multe gene și de factorii de mediu, iar manifestarea bolii depinde de numărul genelor mutante (anomalii congenitale, boli comune ale adultului);
- boli oligogenice – una sau mai multe gene cu efect major determină apariția bolii, iar alte gene și factori de mediu cu efect minor determină gradul de expresivitate a afecțiunii (ex: cancer de colon, cancer mamar).

Caracterele poligenice, multifactoriale au o transmitere genealogică non-mendeliană, prezintă în populația generală o distribuție de tip continuu, gaussian. Riscul de recurență în cazul afecțiunilor multifactoriale este influențat de severitatea bolii, gradul de rudenie cu bolnavul, numărul rudelor afectate și, în unele cazuri, de sexul persoanei afectate. Aprecierea componentei ereditare în determinismul unui caracter multifactorial se realizează prin studii comparative pe perechi de gemeni MZ și DZ. Identificarea genelor care determină predispoziția pentru afecțiunile multifactoriale se realizează prin:

- analize de înlănțuire clasice;
- analize de înlănțuire pe perechi de descendenți afectați;
- analize de înlănțuire pe modele animale.

DERMATOGLIFELE - EXEMPLU DE CARACTER NORMAL CU DETERMINISM MULTIFACTORIAL

Dermatoglifele reprezintă configurația creștelor papilare și a pliurilor de flexie de la nivelul degetelor, palmelor și plantelor:

- se formează prenatal, în viața intrauterină - săptămânile 17-19;
- rămân neschimbate pe tot parcursul vieții;
- sunt diverse și prezintă detalii de structură extrem de variate;
- pot fi încadrate în tipuri de model (deși sunt variate, se pot grupa ușurând studiul și clasificarea), formând o combinație unică, irepetabilă - fenomen important în identificarea persoanelor;
- determinismul genetic - caracter poligenic;
- gemenii monoziгоți au o concordanță de 95%.

Date despre unele patologii genetice frecvente	Pleiotropia	Heterogenitatea genetică	Expresivitatea	Anticipația	Penetranța
S. Marfan este cauzat de mutații în gena FBN1 (15q21.1), care determină sinteza fibrinei 1 defecte cu alterarea structurii țesutului conjunctiv și, în consecință, anomalii scheletice, oculare și cardiovasculare. Se transmite dominant.					
Fenilketonuria este rezultatul mutațiilor în gena PAH (12q24.1), care determină defectul sau absența enzimei Fenilalanin-hidroxilaza și incapacitatea de transformare a fenilalaninei în tirozină; acumularea în organism a fenilalaninei determină leziuni ale sistemului nervos central în primii ani de copilărie; se transmite recesiv.					
Hipercolesterolemia familială este cauzată de mutații în gena LDLR (19q13.2) care determină defecte ale receptorului membranar pentru LDL (<i>low density lipoprotein</i>), responsabil de transportul colesterolului plasmatic; creșterea nivelului de LDL-colesterol plasmatic generează ateroscleroza; se transmite dominant.					
Fibroza chistică (mucoviscidoza) se produce ca rezultat al mutațiilor în gena CFTR (7q31) și sintezei unui canal de Cl ⁻ defect, localizat la polul apical al celulelor epiteliale ale glandelor exocrine; în consecință secrețiile vâscoase ale glandelor exocrine obturează structurile canaliculare și se manifestă prin afecțiuni grave ale plămânilor și pancreasului exocrin; se transmite autosomal-recesiv.					
Distrofia musculară Duchenne este determinată de mutații în gena DMD (Xp21.2) care se manifestă prin defectul proteinei distrofina și defecte în citoscheletul celulelor mușchilor scheletici, miocardului, creierului; în consecință patologia se manifestă prin hipotrofie (distrofie) și hipotonie musculară; se transmite recesiv.					
Boala polichistică renală cu transmitere autosomal-dominantă (ADPKD) este rezultatul mutațiilor în trei gene diferite: PKD1 (16p13.3) care determină defectul proteinei policistinei 1 cu funcție de receptor membranar, PKD2 (4q21-22) – defectul proteinei membranare policistina 2 cu funcție de canal de Ca ²⁺ și gena PKD3 cu localizare și funcție încă neelucidate; proteinele defecte pot determina formarea chisturilor renale și extrarenale manifestându-se prin progresie spre insuficiență renală, hipertensiune arterială, prolaps de valvă mitrală, anevrisme intracraniene.					
Hemofilia A este cauzată de mutații în gena F8C (Xq28) care determină absența sau defectul factorului VIII de coagulare; tulburarea coagulării se manifestă prin hemoragii la traumatisme minime; se transmite recesiv.					

Boala Huntington apare ca rezultat al expansiunilor trinucleotidice în gena HD (4p16.3) și defectul proteinei huntingtina și, prin urmare, acumularea unor agregate proteice în citoplasma neuronilor; în consecință apoptoza neuronilor și degenerarea progresivă a creierului, însoțită de tulburări psihice și demență; transmiterea este autosomal-dominantă.					
Sindromul Beckwith-Wiedemann se poate produce prin supraexpresia alelei paterne a genei IGF2 (11p15.5) determinată de defecte de amprentare sau disomia uniparentală a crs 11. Sindromul se caracterizează prin exces de creștere prenatală (macrosomie), omfalocel, macroglosie, visceromegalie, hipoglicemie și risc crescut pentru diverse tumori în copilărie (tumoarea Wilms renală, hepatoblastoma s.a. 10-15% din cazuri se transmit dominant).					
S.Alport este o patologie ce poate fi determinată de mutații în gena COL4A5(Xq22.3). Defectele collagenului produc anomalii ale membranei bazale și în consecință anomalii ale aparatului auditiv, anomalii renale (hematurie și progresie spre insuficiență renală), anomalii oculare. Se transmite dominant.					
S.Li-Fraumeni apare ca rezultat al mutațiilor ce inactivează gena supresoare de tumori TP53 (17p13.1) și ca consecință celulele se divid necontrolat, acumulează mutații, determinând riscul de apariție a cancerului la copii sau tineri. Predispoziția la diverse forme de cancer (osteosarcoame, leucemie, tumori ale creierului, cancer de sân) de transmite dominant.					
Osteogeneza imperfecta este o stare patologică dominantă caracterizată prin fragilitate crescută a oaselor. Defectul oaselor este determinat de mutații în una din genele codificatoare de collagen – COL1A1 (17q.21.33). Mutațiile responsabile determină cantități reduse de collagen sau collagen prea scurt, afectează calitatea țesutului conjunctiv și determină atât anomalii scheletice, cât și defecte ale cartilagiilor, oaselor, pielii, sclerelor (frecvent nuanța sclerelor este albastră).					
S.Waardenburg se poate produce prin mutații ale genei PAX3 (2q36.1) și defectul unui factor de transcripție implicat în controlul dezvoltării melanocitelor, scheletului craniofacial și țesutului muscular. Pacienții cu SW prezintă hipoacuzie, defecte de pigmentare a părului, pielii, ochilor, anomalii scheletice, constipații severe ale intestinului (Boala Hirschprung). SW se transmite dominant.					
S. X-FRA se produce la persoanele ce posedă mai mult de 200 de repetiții CGG în gena FMR1 (Xq27.3) și absența proteinei FMRP implicate în controlul transferului ARNm necesar pentru sinteza unor factori implicați în transmiterea semnalelor nervoase, funcționarea testiculelor și ovarelor. Disrupția funcționării genei FMR1 se manifestă probleme de învățare, retard intelectual, aspect facial specific, macroorhidism după pubertate. S.X-FRA sau Martin-Bell se transmite dominant.					

TOTALIZAREA 2

1. Genele umane – localizare, particularități de organizare, funcții, proprietăți, diversitate.
2. Exemple de gene autosomale – PAH, FBN1, PKD1, PAX3, TP53, ABL, IGF2, COL1A1, LDLR, CFTR, HD, HBA și HBB + Rh, ABO, MN, Se, Hp, – proprietăți, consecințe ale mutațiilor.
3. Exemple de gene X-lincate – F8, F9, COL4A5, DMD, FMR1, Xg – proprietăți, consecințe ale mutațiilor.
4. Gene alele vs nealele; gene dominante vs recesive vs codominante; homozigot vs heterozigot vs hemizigot; grup de înlanțuire vs haplotip; interacțiuni alelice vs nealelice.
5. Mutații genice: cauze, mecanisme de producere, consecințe. Nomenclatura mutațiilor genice.
6. Mutații punctiforme – reglatoare vs exonice vs intronice; tranziții vs transversii; *samesens* vs *missense* vs *nonsense* vs *sens*; patologice vs polimorfisme.
7. Del/ins nucleotidice – reglatoare vs exonice vs intronice; *frame shift* vs *inframe*;
8. Mutații dinamice - reglatoare vs exonice vs intronice; benigne vs premutații vs mutații complete.
9. Mutații amorfe hipomorfe, hiperomorfe, neomorfe, polimorfisme – mecanism de producere, consecințe.
10. Metode de studiu a genelor și de depistare a mutațiilor genice; metode directe și indirecte.
11. Tehnica PCR – principiile metodei, componente necesare, etape de realizare, interpretarea rezultatelor, indicații și limite.
12. Tehnica Southern-blot – principiile metodei, componente necesare, etape de realizare, interpretarea rezultatelor, indicații și limite.
13. Tehnica de secvențiere dideoxi Sanger – principiile metodei, componente necesare, etape de realizare, interpretarea rezultatelor, indicații și limite.
14. Relația genă - genotip – fenotip. Ereditatea caracterelor monogenice normale – grupe eritrocitare și serice (Rh, ABO, MN, Xg, Se, Hp, etc)
15. Fenomene genetice implicate în manifestarea variabilă a unor gene: interacțiuni alelice – dominarea completă, incompletă și codominarea; interacțiuni nealelice epistatice, complementare sau efectul poziției; pleiotropia primară și secundară; penetranța completă și incompletă; expresivitatea variabilă și anticipația; heterogenitatea alelică și non-alelică.
16. Caractere monogenice vs poligenice; monofactoriale vs multifactoriale; cu distribuție bimodală vs cu distribuție gaussiană; normale vs patologice.

12. STUDIUL CARACTERELOR EREDITARE

Caracterele ereditare normale sau anormale (bolile genetice) se caracterizează prin determinism monogenic, poligenic sau multifactorial. De regulă, **determinismul genetic** al caracterelor se stabilește odată cu formarea genotipului individului la fecundare. Astfel, caracterele ereditare au un șir de particularități prin care se deosebesc de cele neereditare:

- sunt produse **prenatal**;
- au manifestare **congenitală**;
- **se transmit genealogic**;
- sunt **familiale**;
- sunt **concordante la gemenii monoziгоți**;
- se asociază cu **marcheri genetici**;
- au o **distribuție populațională specifică**.

De fapt aceste particularități luate fiecare în parte, nu au o valoare absolută deoarece unele dintre ele se pot întâlni și la caracterele sau bolile neereditare dar, atunci când ele se asociază mai multe deodată la un caracter, semnifică, de obicei, natura ereditară.

În genetica umană, pentru a stabili natura ereditară a unui caracter se utilizează mai multe metode ce au ca țință următoarele:

- analiza materialului genetic cu depistarea directă sau indirectă a mutațiilor, analiza markerilor genetici (**metode molecular-genetice, metode citogenetice**);
- analiza produsului genic primar (proteina), depistarea defectelor de metabolism (**metode biochimice**);
- studiul transmiterii ereditare a caracterelor normale și patologice în familie (**metoda genealogică**);
- stabilirea ponderii factorilor genetici și factorilor de mediu în geneza unui caracter normal sau patologic (**metoda gemenilor**);
- stabilirea structurii genetice a populației (**metoda populațional-statistică**).

Subiecte pentru discuții:

1. Principalele tipuri de caractere ereditare.
2. Particularitățile generale ale caracterelor ereditare normale și patologice.
3. Metode de studiu în genetica umană.
4. Metoda gemenilor și aplicațiile ei practice.
5. Metoda populațional statistică și aplicațiile practice.
6. Marcherii genetici.

1. Definiți noțiunile:

	Definiție	Exemple
Caracter ereditar		
Caracter neereditar		
Boală genetică		
Boală negenetică		
Determinism genetic		
Determinism ecologic		
Determinism prenatal		
Manifestare congenitală		
Caracter familial		
Concordanța caracterului		
Discordanța caracterului		
Coeficient ereditar		
Coeficient ecologic		
Populație panmictică		
Genofond		
Transmitere genealogică		
Marker genetic		

2. Completați tabelul „Caracteristica comparativă a caracterelor ereditare și neereditare”:

	Boală genetică	Boală negenetică
Cauza producerii bolii		
Determinism		
Momentul ontogenetic de producere		
Momentul ontogenetic de manifestare		
Transmitere genealogică		
Agregare familială		
Concordanță la GMZ		
Marcherii specifici		
Particularitățile frecvenței populaționale		

3. Metodele de studiu în Genetica umană:

	Scopul	Obiectul de studiu
Metoda genealogică		
Metodele citogenetice		
Metodele molecular–genetice		
Metodele biochimice		
Metoda gemenilor		
Metoda populațional-statistică		

Care sunt metode indicate pentru studiul bolilor monogenice?

Care sunt mai metode indicate pentru studiul bolilor multifactoriale?

Care sunt metode indicate pentru studiul sindroamelor cromozomiale?

4. Completați tabelul „Estimarea coeficientului de ereditate”:

	%C GMZ	%C GDZ	H	E	Tipul caracterului
IQ	76	51			
Alcoolism	60	30			
Fenilcetonuria	100	56			
Schizofrenia	47	12			
Diabetul zaharat	63	18			
Boala polichistică renală	85	37			
Astmul bronșic	40	3			
Psoriazis	72	15			
Hipertensiunea arterială	25	7			
Epilepsia	70	6			

Coeficientul de ereditate (H)

$$H = \frac{\text{ConcordanțaGMZ} - \text{ConcordanțaGDZ}}{100 - \text{ConcordanțaGDZ}} \times 100\%$$

- H = 100-70% - caracter ereditar
- H = 70-40% caracter multifactorial, cu predispoziție genetică
- H < 40% - caracter ecologic

Coeficientul ecologic (E)

$$E = 100 - H$$

5. Stabilirea structurii genetice a populației pentru anumite boli genetice:

	Frecvența bolii	p	q	p²	2pq	q²
PKU	q ² =1/10000 (AR)					
FH	p ² +2pq=1/500 (AD)					
ADPKD	1/1000 (AD)					
Alcaptonuria	1/100000 (AR)					
<i>Osteogenesis imperfecta</i>	1/10000 (AD)					

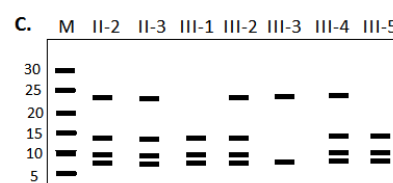
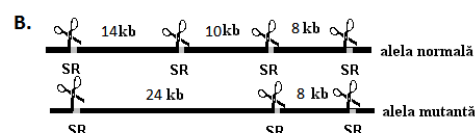
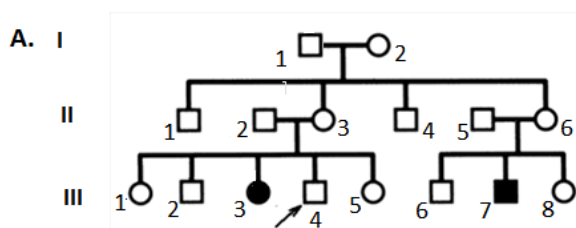
6. Analizați atent informația și răspundeți la întrebări:

Mutațiile în una din cele trei gene: CUL7 sau OBSL1 sau CCDC8 cauzează sindromul 3-M. Gena CUL7 (6p21.1) codifică pentru sinteza proteinei culina-7 care ajută la asamblarea unui complex cunoscut ca ubiquitin-ligaza E3. Acest complex marchează proteinele deteriorate și în exces cu ubiquitină - semnal pentru proteozomi, care le descompun. Sistemul ubiquitin-proteozoma acționează ca un sistem de control al calității al celulei prin eliminarea proteinelor deteriorate și în exces. Acest sistem reglează, de asemenea, nivelul de proteine implicate în mai multe activități celulare importante, cum ar fi diviziunea și creșterea celulară. Au fost identificate cel puțin 25 mutații ale genei CUL7 la persoanele cu sindrom 3-M. Una dintre mutații este Gln1553Ter sau Q1553X. Sindromul 3-M este caracterizat prin retard sever pre- și postnatal de creștere (înălțimea finală de 120-130 cm), facies caracteristic și inteligență normală. Semne suplimentare ale sindromului 3-M includ gâtul scurt și lat, mușchii trapezi proeminenți, stern deformat, torace scurt, umerii pătrați, scapula în formă de aripi, hiperlordoză, degetul cinci scurt, călcâiele proeminente și articulațiile slabe. Bărbații cu sindromul 3-M au hipogonadism și, ocazional, hipospadiu. În populație se întâlnește cu o frecvență de 1:150000.

a) În fig. A este reprezentat arborele genealogic al unei familii portugheze cu 2 bolnavi cu sindromul 3-M. În figura B sunt reprezentate hartile de restricție ale alelelor normale și mutante. După rezultatele electroforezei (figura C) stabiliți:

- genotipul familiei probandului -

- tipul de mutație ce a determinat sindromul 3-M în acest caz -



o) Care-i genotipul persoanelor cu sdr 3-M?

n) Ce fenotip vor avea heterozigoții?

p) Calculați frecvența genei patologice în populație.

r) Enumerați 5 argumente ce demonstrează natura genetică a acestei patologii.

d) Enumerați metode ce confirmă natura genetică a acestei patologii

7. Analizați atent informația și răspundeți la întrebări:

Boala Charcot-Marie-Tooth reprezintă o tulburare progresivă care afectează nervii periferici, care pot duce la pierderea sensibilității și atrofia mușchilor membrelor inferioare și superioare. Frecvența populațională este estimată în medie 1:30000. Simptomele bolii Charcot-Marie-Tooth apar, de obicei, în adolescență sau maturitate timpurie, dar debutul poate apărea în orice moment din copilărie până târziu la adulți. Simptomele bolii Charcot-Marie-Tooth variază în severitate, chiar și printre membrii aceleiași familii. Una din formele bolii Charcot-Marie-Tooth este cauzată de mutații ale genei DNM2 (19p13.2). Cercetătorii au identificat câteva mutații ale genei DNM2, cea mai frecventă fiind Lys558Gln. În plus, cel puțin 3 mutații ale genei DNM2 duc la deleția unui singur aminoacid în dinamina 2 ce afectează activitatea proteinei dinamina 2. Aceste mutații pot perturba endocitoză, afectează amplasarea microtubulilor în citoschelet și organizarea celulară. Cercetătorii consideră că mutațiile pot provoca, de asemenea, disfuncții ale celulelor Schwann care înconjoară nervii.

a) În fig. A este reprezentat arborele genealogic al unei familii cu un bolnav cu Charcot-Marie-Tooth. După rezultatele electroforezei produsilor PCR stabiliți:

- genotipul tuturor membrilor familiei date –

- tipul de mutație ce a determinat Charcot-Marie-Tooth în acest caz -

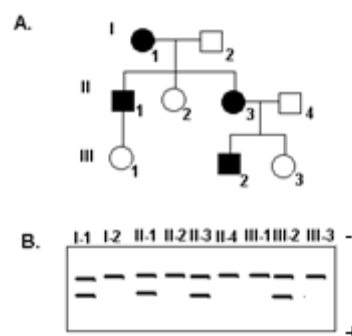
n) Ce fenotip vor avea heterozigoții?

oj) Care-i genotipul persoanelor cu Charcot-Marie-Tooth?

p) Calculați frecvența genei patologice în populație.

r) Enumerați 5 argumente ce demonstrează natura genetică a acestei patologii.

d) Enumerați metode ce confirmă natura genetică a acestei patologii



Finalități:

Studentul – medic trebuie să știe:

- determinismul caracterelor ereditare;
- cauzele bolilor genetice;
- particularitățile caracterelor ereditare.

Studentul trebuie să înțeleagă:

- particularitățile caracterelor ereditare și neereditare;
- valoarea relativă a fiecărei particularități;
- rolul practic al cunoașterii particularităților caracterelor ereditare și neereditare.

Studentul trebuie să poată:

- argumenta natura genetică a unui caracter;
- alege metodele de demonstrare a naturii genetice a unui caracter;
- aprecia ponderea factorilor genetici în formarea unui caracter utilizând metoda gemenilor;
- calcula structura genetică a populației utilizând legea Hardy-Weinberg.

Formulați trei concluzii ce se referă la particularitățile caracterelor ereditare.

1.

2.

3.

13. STUDIUL GENEALOGIC AL ANOMALIILOR MONOGENICE

Mutațiile sunt modificări ale materialului genetic, care pot determina apariția unor caractere anormale (boli monogenice sau poligenice, sindroame cromozomiale). **Bolile monogenice** (monofactoriale), sunt pur ereditare și reprezintă o parte importantă a patologiei genetice, numeroase entități clinice (sunt descrise circa 9000 de boli monogenice). **Localizarea** genelor patologice poate fi pe: **autosomi** sau **gonozomi** (pe cromozomul X).

Recunoașterea modului de transmitere (dominant / recesiv și respectiv autosomal / gonozomal) se face pe baza analizei **arborelui genealogic** și servește la calcularea **riscului genetic de recurență** a afecțiunii în familie.

(A) TRANSMITEREA DOMINANTĂ AUTOSOMALĂ ȘI GONOSOMALĂ

1. Relația genotip-fenotip

	transmiterea dominantă autosomală		transmiterea dominantă gonosomală	
GENOTIPURI	AA An	nn	$X^A X^A$ $X^A X^n$ $X^A Y$	$X^n X^n$ $X^n Y$
FENOTIPURI	Bolnav	Sănătos	Bolnav	Sănătos

Notații: gene anormale: "A" - dominante, genele normale respective: "n",

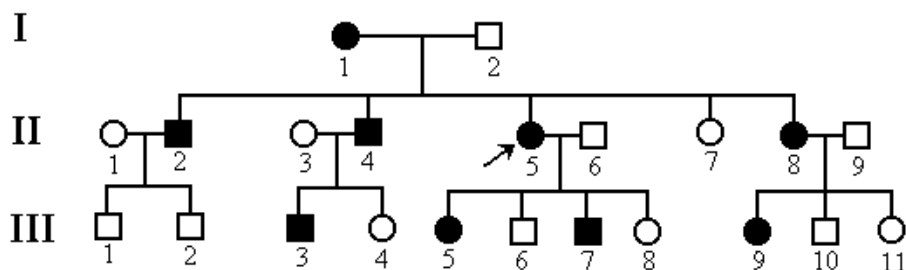
2. Criterii de recunoaștere a transmiterii dominante

- Frecvența mare în familie:** se datorește faptului că toți indivizii purtători ai genelor anormale (AA, An, $X^A X^A$, $X^A X^n$, $X^A Y$) manifestă boala.
- Continuitatea transmiterii de la o generație la alta** (de la părinți la copii, de la aceștia la nepoți, etc): se datorește faptului că toți indivizii bolnavi pot transmite genele anormale copiilor lor, aceștia la rândul lor manifestând boala.
- Consanguinitatea absentă sau redusă:** indivizii bolnavi transmit genele anormale copiilor lor, indiferent dacă se produce o căsătorie consanguină sau nu. Bolile dominante se întâlnesc și în familiile neconsanguine, cu o frecvență la fel de mare.
- Doi părinți sănătoși au întotdeauna copii sănătoși** (nu pot avea copii bolnavi), deoarece genotipul acestora (nn, $X^n X^n$, $X^n Y$) nu conține gene anormale. Regula este valabilă numai pentru transmiterea dominantă regulată.
- Doi părinți bolnavi pot avea copii sănătoși:** persoanele heterozigote (An, $X^A X^n$) pot transmite unor copii genele normale, deci pot avea și copii sănătoși.

Bolile dominante sunt afecțiuni "**prin exces**" (ex. polidactilia, hiperkeratoza etc). De regulă, gravitatea lor este mai redusă la persoanele An sau $X^A X^n$. Acestea sunt viabile și se pot reproduce, transmitând boala mai departe în familie. Indivizii homozigoți (AA, $X^A X^A$) prezintă o boală gravă, deseori letală înainte de vârsta reproducerii; de aceea, în arborii genealogici, majoritatea persoanelor afectate de boli dominante sunt heterozigote.

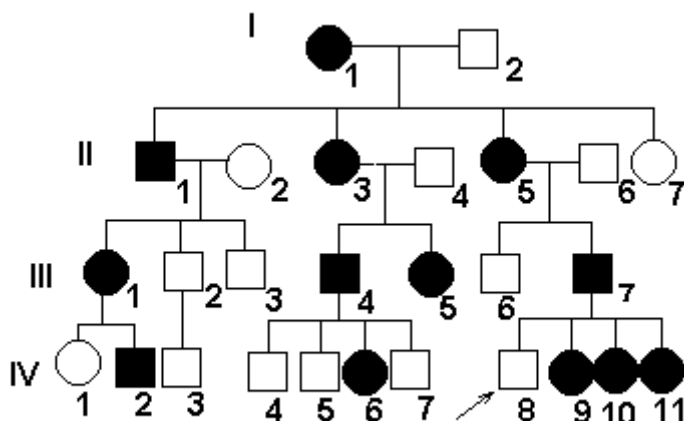
3. Criterii de recunoaștere a transmiterii dominante autosomale

- Doi părinți bolnavi pot avea copii sănătoși atât fete, cât și băieți:** dacă părinții bolnavi sunt heterozigoți (Aa), ei pot transmite genele " a " la copii, aceștia fiind deci sănătoși.
- Dacă mama e sănătoasă, iar tatăl e bolnav, transmiterea bolii de la tată la fiu este posibilă.**
- Mama sănătoasă poate avea băieți bolnavi și băieți sănătoși** (vezi planșa).
- Tatăl bolnav poate avea și fete sănătoase și fete bolnave.**



4. Criterii de recunoaștere a transmiterii dominante gonosomale

- Doi părinți bolnavi pot avea copii sănătoși, dar numai băieți:** dacă mama este heterozigotă ($X^A X^n$), ea va transmite băieților cromozomul X , iar tatăl, cromozomul Y . Niciodată în transmiterea gonosomală doi părinți bolnavi nu vor putea avea fete sănătoase, deoarece acestea vor moșteni cromozomul X (cu gena anormală) de la tată.
- Dacă mama este sănătoasă și tatăl bolnav, transmiterea bolii de la tată la fiu este imposibilă.** Din această încrucișare vor rezulta numai fete bolnave și băieți sănătoși, deoarece tatăl bolnav va da fetelor cromozomul X^A , iar băieților cromozomul Y .
- Tatăl bolnav are întotdeauna fetele bolnave, deoarece le va transmite cromozomul X^A .**
- Mama sănătoasă are întotdeauna băieți sănătoși, deoarece le va transmite cromozomul X^n , iar tatăl le va transmite cromozomul Y .**



(B) TRANSMITEREA RECESIVĂ AUTOSOMALĂ ȘI GONOSOMALĂ

1. Relația genotip-fenotip

	transmiterea recesivă autosomală		transmiterea recesivă gonosomală	
GENOTIPURI	aa	NN Na	X^aX^a X^aY	X^NX^N X^NX^a X^NY
FENOTIPURI	Bolnav	Sănătos	Bolnav	Sănătos

Notații: gene anormale: "a" - recesive

genele normale respective: "N".

2. Criterii de recunoaștere a transmiterii recesive

a. Frecvență mică în familie: se datorește faptului că boala se manifesta numai la homozigoți (aa, X^aX^a) sau hemizigoți (X^aY). În familiile persoanelor bolnave exista numeroase persoane purtătoare sănătoase (Na, X^NX^a).

b. Discontinuitate în succesiunea generațiilor: părinți bolnavi (aa, X^aY) pot avea copii sănătoși, dacă se căsătoresc cu persoane sănătoase (NN, X^NX^N). Persoane sănătoase (Na, X^NX^a) pot avea copii bolnavi.

c. Consanguinitate prezentă: în familiile cu boli recesive, căsătoria consanguină poate *crește riscul* întâlnirii a două persoane heterozigote și, deci, al nașterii unor copii bolnavi.

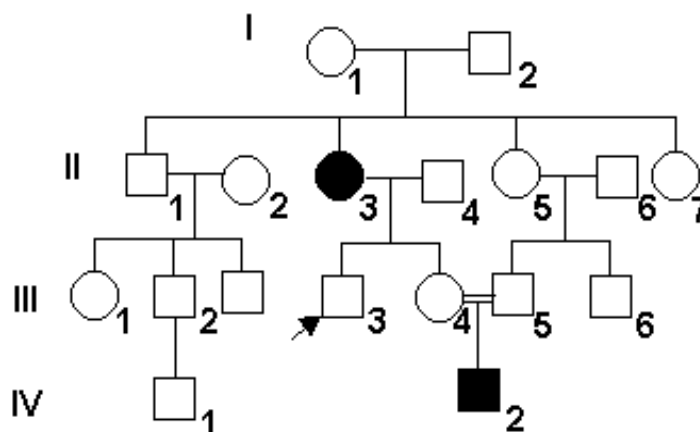
d. Doi părinți bolnavi au numai copii bolnavi: persoanele bolnave vor transmite la copii numai gene anormale.

e. Doi părinți sănătoși pot avea copii bolnavi: dacă părinții sunt heterozigoți (Na x Na; X^NX^a x X^NY), ei pot transmite la unii copii genele anormale.

Bolile recesive sunt afecțiuni "**prin lipsa**" (ex. deficiența în factori de coagulare = hemofilie, deficite enzimatice, etc). Sunt în general boli de gravitate mare.

3. Criterii de recunoaștere a transmiterii recesive autosomale

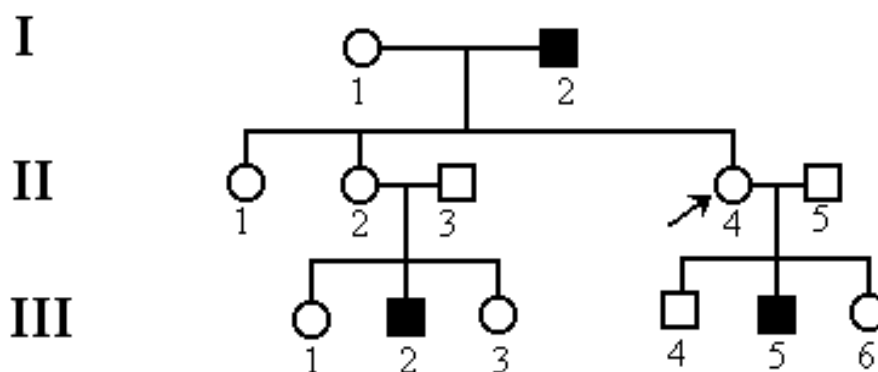
- a. **Doi părinți sănătoși pot avea copii bolnavi atât fete cât și băieți:** dacă părinții sănătoși sunt heterozigoți (Nn), ei pot transmite genele anormale unora din copii indiferent de sexul acestora.
- b. **Dacă tatăl e sănătos și mama bolnavă, transmiterea bolii de la mamă la fiică este posibilă** (vezi planșa).
- c. **Tatăl sănătos poate avea și fete sănătoase și fete bolnave** (vezi planșa).
- d. **Mama bolnavă poate avea și băieți bolnavi și băieți sănătoși.**



4. Criterii de recunoaștere a transmiterii recesive gonosomale

- a. **Doi părinți sănătoși pot avea copii bolnavi, dar numai băieți:** dacă mama e heterozigotă ($X^N X^a$), ea poate transmite băiatului cromozomul X^a , tatăl dându-i cromozomul Y .
- b. **Dacă tatăl e sănătos și mama bolnavă, transmiterea bolii de la mamă la fiică este imposibilă:** tatăl sănătos va transmite obligatoriu fiicei cromozomul X^N .
- c. **Tatăl sănătos are întotdeauna fete sănătoase.**
- d. **Mama bolnavă are toți băieții bolnavi:** mama bolnavă ($X^a X^a$) va transmite obligatoriu băieților unul din cei doi cromosomi X^a .

În transmiterea recesivă gonosomală, numai femeia poate fi sănătoasă și heterozigotă, purtătoare de genă anormală. În unele afecțiuni recesive gonosomale grave (hemofilie, miopatie Duchenne), **femeile bolnave practic nu există**, deoarece starea homozigotă determină letalitate în timpul dezvoltării embrionare. **Aceste boli se manifestă numai la bărbați și se transmit prin femei sănătoase, dar purtătoare de genă anormală ($X^N X^a$).**



MANIFESTARI VARIABLE ALE GENELOR DOMINANTE

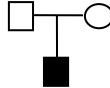
Spre deosebire de genele recesive anormale (a) care se manifestă totdeauna la fel în formă homozigotă (aa = bolnav) și nu se manifestă la purtători heterozigoți (aN = sănătos), genele dominante prezintă manifestări variabile, deși ele ar trebui să se manifeste identic la toate persoanele purtătoare. Astfel, în cazul bolilor dominante, homozigoții AA prezintă de regulă o boală foarte gravă deseori letală, în timp ce heterozigoții An fac o formă ușoară. Mai mult, la numeroase boli dominante, heterozigoții An, prezintă în aceeași familie sau în familii diferite, forme de boală de gravitate diferită. În general aceste manifestări variabile se explică prin complexitatea interacțiunilor dintre diferitele gene sau dintre acestea și factorii de mediu. Variațiile în expresia genelor dominante se pot descrie explicând cele **trei moduri de manifestare**:

1. PENETRANTA: este o noțiune **cantitativă** care se definește prin frecvența manifestării genei mutante (A) la numărul total de purtători An. Cu alte cuvinte unii An prezintă boala, iar alții sunt aparent sănătoși, gena A comportându-se ca o genă recesivă.

Penetranța poate avea grade diferite:

- **puternică (completă):** toți heterozigoții An sunt afectați, în această situație se realizează **transmiterea dominantă regulată**;
- **medie, slabă (incompletă):** numai o parte din heterozigoții An sunt afectați, o altă parte sunt aparent sănătoși dar pot avea copii heterozigoți bolnavi.

Exemplu: An (aparent sănătos) x nn (sănătos) → An (bolnav)



Deci, în cazul bolilor cu penetranță incompletă, "doi părinți sănătoși pot avea copii bolnavi"; se realizează astfel o discontinuitate în transmiterea bolii din generație în generație. Acest tip de transmitere dominantă se numește **"transmitere dominantă neregulată"**.

2. EXPRESIVITATEA: este o noțiune **cantitativă** care se referă la manifestarea cu diferite grade de intensitate (gravitate) a bolii dominante la mai mulți indivizi în aceeași familie sau în familii diferite. Expresivitatea se poate manifesta diferit:

- **gravitate diferită a bolii la diferiți indivizi.** Ex: polidactilia se poate manifesta diferit la diferite persoane - la mâini sau/și la picioare, unilateral sau bilateral;
- **prezența formelor complete/ incomplete (fruste) de boală** în cazul bolilor dominante cu efect multiplu (pleiotrop). Ex: sindromul Marfan complet - talie înaltă, arahnodactilie, subluxație de cristalin (tulburări de vedere) și dilatații valvulare și vasculare; în aceeași familie pot exista și cazuri incomplete (fruste, oligosimptomatice) ale sindromului Marfan care să prezinte numai talie înaltă sau numai subluxație de cristalin;
- **vârsta diferită a manifestării bolii:** există boli cu manifestare mai tardivă, la diferite vârste. Ex: coreea Huntington, miopatia etc.
- **predominanța unui caracter autosomal la un sex.** Ex: boli predominante la **bărbați**: guta, calviția; boli dominante la **femei**: aplazia emailului dentar, căderea precoce a dinților. Se explică prin condiții diferite de mediu intern (hormonal) care influențează activitatea genelor autosomale;
- **limitarea unui caracter la un sex;** Ex: boli limitate la sexul **masculin**: hipospadiasul; boli limitate la sexul **feminin**: fibromatoza uterină, invaginarea mamelonului. Se explică prin existența unor condiții anatomice care permit manifestarea genei anormale exclusiv la un sex.

3. SPECIFICITATEA: este o noțiune **calitativă** care se referă la modul și localizarea acțiunii genei anormale. În unele boli dominante afecțiunea poate îmbrăca forme diferite de manifestare. Ex: boala Rendu-Osler (angiomatoza hemoragică ereditară) se poate manifesta diferit în funcție de localizarea angioamelor cu aceeași familie sau în familii diferite cu: epistaxis, hematurie, metroragie etc.

APARIȚIA UNOR COPII BOLNAVI DIN PARINȚI SANATOSI

Apariția unor copii bolnavi din părinți sănătoși determină adesea o adevărată dramă familială fiind o situație frecventă ce implică sfat genetic în practica obișnuită a geneticii medicale. Cauzele acestui eveniment nedorit pot fi foarte diverse și explică riscul diferit de recurență în diferite familii.

1. **Boli recesive autosomale sau gonosomale** cu părinți sănătoși, dar purtători (risc 25 % sau 50 %). Se întâlnește întâmplător, dar mai frecvent în legăturile consanguine.

2. **Boli dominante cu penetranță incompletă** (dominanță neregulată) în care unul din părinți este heterozigot nemanifest (risc variabil 20 - 30 %).

3. **Boli recesive cu heterogenitate genetică** (gene diferite, determină același aspect fenotipic). Ex: surditatea congenitală (surdomutitatea), retinită pigmentară etc.

4. **Anomalii poligenice** în care părinții sunt sănătoși, dar copilul moștenește un număr de gene de risc ce depășește pragul. Riscul variabil este de 4 - 10 %.

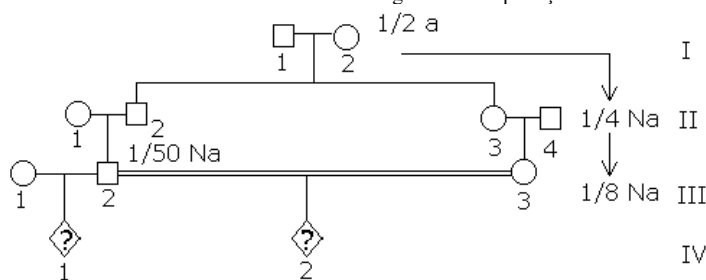
5. **Mutație nouă.** Riscul este variabil de la neglijabil până la foarte mare în funcție de existența acțiunii factorului mutagen.

6. **Factorii de mediu teratogeni** (medicamente, substanțe chimice, infecții) pot determina anomalii (malformații) neereditare dar cu manifestare congenitală. Riscul poate fi neglijabil în cazul în care se elimină agenții teratogeni.

ROLUL CONSANGUINITATII ÎN TRANSMITEREA RECESIVA

Consanguinitatea (căsătorie între rude de sânge) crește riscul întâlnirii a doi părinți sănătoși dar purtători ai unei gene recesive anormale și duce la apariția unor copii bolnavi de boli recesive. Acest lucru se explică deoarece într-o familie în care există o persoană cu o anomalie recesivă, frecvența heterozigoților pentru această genă anormală este mult mai mare decât în populația generală datorită fondului genetic comun al persoanelor înrudite.

De obicei cu cât o boală recesivă este mai rară cu atât consanguinitatea la părinți este mai frecventă.



1. În familie toți sunt sănătoși dar individul III2 realizează o căsătorie consanguină cu III3, verișoara sa primară.
2. Din căsătoria consanguină III2 x III3 ar putea ieși un copil bolnav cu o boală recesivă numai dacă ambii părinți ar fi purtători ai unei gene anormale (ex: fenilcetonurie). Același lucru s-ar întâmpla și în cazul în care III2 s-ar căsători neconsanguin cu persoana III1. Să comparăm:
 - Risc III2 (aN) = 1/50 - frecvența heterozigoților în populația generală = probabilitatea ca o persoană la întâmplare din populație să fie heterozigotă pentru fenilcetonurie.
 - Risc III3 (aN) = 1/8 - persoană înrudită cu III2.
 - Risc III1 (aN) = 1/50 - persoană din populația generală neînrudită cu III2.
 - Risc IV2 (aa) = Risc III2 (aN) x Risc III3 (aN) x 1/4 = 1/50 x 1/8 x 1/4 = 1/1600
 - Risc IV1 (aa) = Risc III2 (aN) x Risc III1 (aN) x 1/4 = 1/50 x 1/50 x 1/4 = 1/10000
3. În această familie în care nu se citează bolnavi dar se realizează o căsătorie consanguină între veri primari (III2 x III3) riscul nașterii unui copil cu fenilcetonurie este de peste 6 ori mai mare decât în cazul unei căsătorii întâmplătoare (III2 x III1).
4. În realitate mulți indivizi sănătoși sunt purtători de gene recesive anormale, dar boala nu se manifestă până când partenerul nu posedă aceeași genă anormală. Acest lucru se realizează mult mai ușor în căsătoria consanguină decât în căsătoria întâmplătoare.

Subiecte pentru discuții:

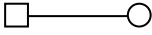
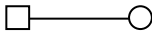
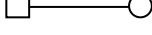
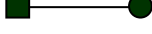
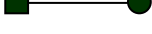
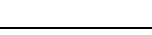
1. Mutațiile genice și consecințele lor fenotipice.
2. Particularitățile caracterelor monogenice normale și patologice.
3. Transmiterea genealogică a anomaliilor monogenice.
4. Criteriile de recunoaștere a transmiterii dominante și recesive.
5. Criteriile de recunoaștere a transmiterii autosomale și gonozomale.
6. Caractere monogenice nonmendeliene.
7. Consanguinitatea și rolul ei în transmiterea bolilor genetice.

1. Alcătuiți arborele genealogic al familiei Dv. pe trei / patru generații analizând un caracter monogenic.

2. Confruntă particularitățile transmiterii AD/AR/XD/XR, concluziile tale și completează tabelul.

Criteriu de recunoaștere	Confirmă transmiterea	Exclude transmiterea
Anomalia este prezentă în toate generațiile		
Tata transmite anomalia și băieților și fetelor		
Tata transmite anomalia numai fetelor		
Tata bolnav are și fete sănătoase		
Părinți sănătoși – copil bolnav		
Părinți sănătoși – fată cu anomalie		
Părinți sănătoși – numai băieți bolnavi, toate fetele sănătoase		

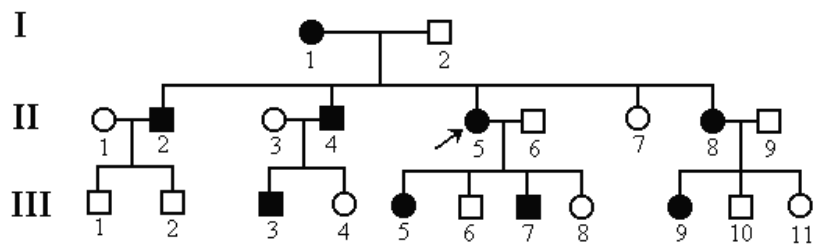
3. Completați tabelul:

Fenotip părinți	Riscul anomaliei la copii	Tip de transmitere
	0% pentru ♀ și ♂	
	25% pentru ♀ și ♂	
	50% numai pentru ♂	
	100 % pentru ♀ și 50% pentru ♂	
	75% pentru ♀ și ♂	
	100% pentru ♀ și ♂	
	50% pentru ♀ și ♂	
	100% pentru ♀ și ♂	
	100% numai pentru ♀	

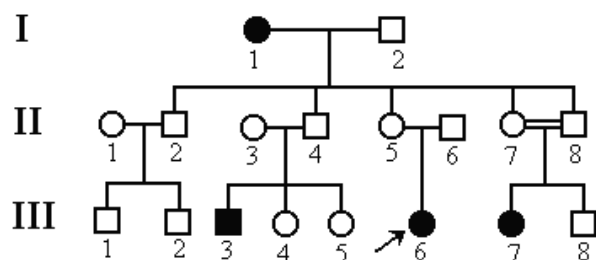
4. Completați tabelul:

Boli monogenice	Exemple	Riscul transmiterii în cazul când un părinte este purtător (heterozigot) al genei patologice
Autosomal – dominante		
X-dominante		
Autosomal recesive		
X-recesive		

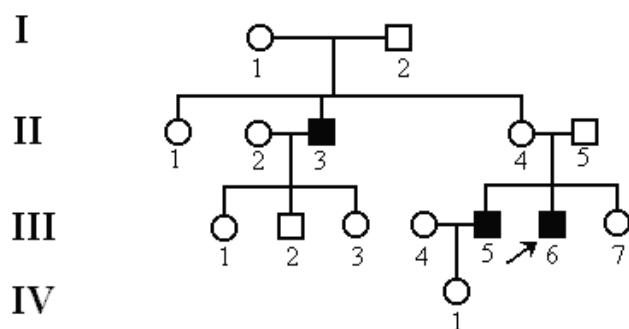
5. Analizați arborele genealogic.



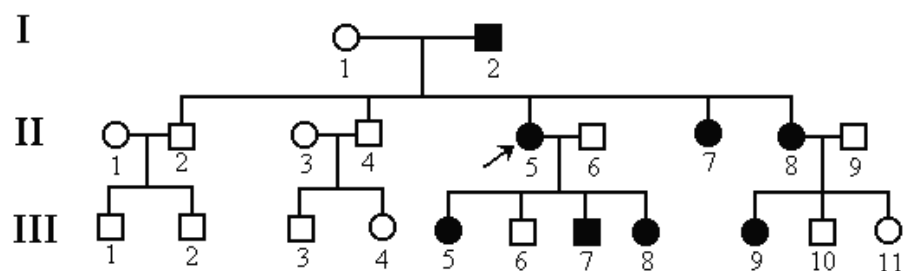
- tipul de transmitere -
- criteriile de recunoaștere -
- genotipurile persoanelor din generația probandului -
- heterozigoți sunt -
- riscul de recurență în familia probandului -



- tipul de transmitere -
- criteriile de recunoaștere -
- genotipurile persoanelor din generația probandului -
- heterozigoți sunt -
- riscul de recurență în familia probandului -



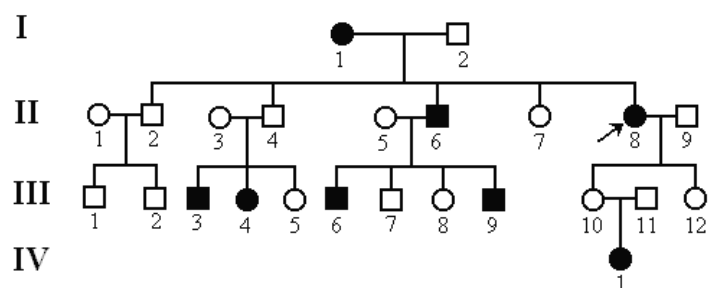
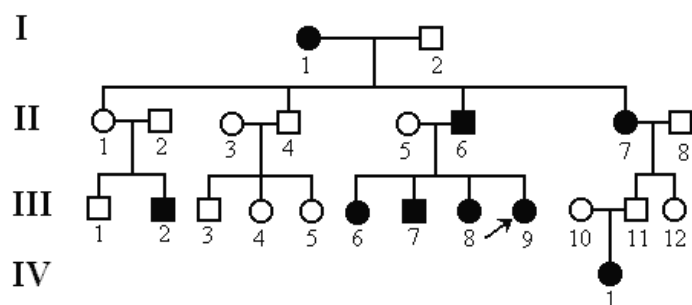
- tipul de transmitere -
- criteriile de recunoaștere -
- genotipurile persoanelor din generația probandului -
- heterozigoți sunt -
- riscul de recurență în familia probandului -



tipul de transmitere -

- criteriile de recunoaștere -
- genotipurile persoanelor din generația probandului -
- heterozigoți sunt -
- riscul de recurență în familia probandului -

6. Calculați penetranța genei patologice în două familii cu s. Marfan:



* Penetranța se estimează prin raportul numărului de persoane ce manifestă gena dominantă la numărul total de purtători ai genei dominante (manifeste și nemanifeste).

7. Ancheta familială

Cuplul A.Cornel și A.Cecilia solicită consult genetic fiindcă Cecilia este bolnavă, iar în familia ei mai există și alte cazuri de boală. Istoricul reproductiv al acestui cuplu este următorul: un băiat sănătos, o fată bolnavă, o fată sănătoasă, un băiat bolnav, iar acum Cecilia este însărcinată (sarcină 10 săptămâni, făt de sex necunoscut).

Părinții Cecilei – Vasile și Maria sunt sănătoși și mai au un alt copil, mai mare decât Cecilia-băiat, sănătos, necăsătorit. Bunicii materni ai Cecilei-Gheorghe și Clara sunt sănătoși. Înafara Mariei, Gheorghe și Clara mai au un băiat bolnav-Dumitru.

Părinții lui Gheorghe sunt sănătoși. Gheorghe este cel mai mare dintr-o fratrie de 3 persoane. A doua în fratrie – Violeta - este sănătoasă și măritată cu un bărbat sănătos-cuplu steril. Al treilea în fratrie este un bărbat sănătos-Grigore-casatorit cu o femeie sănătoasă-Dorina. Acest cuplu are o singură fată bolnavă-Valentina. Valentina este măritată cu vărul său primar Dumitru. Acest cuplu prezintă următorul istoric reproductiv: un avort spontan cu făt afectat, o întrerupere de sarcină cu făt afectat, un băiat bolnav, o fată bolnavă, un băiat sănătos, adoptat.

Frecvența bolii în populație este de 1/8100 persoane.

Răspundeți la următoarele întrebări:

1. Desenați arborele genealogic, folosind simbolurile standardizate internațional
2. Stabiliți tipul de transmitere al bolii și explicați opțiunea voastră
3. Care este riscul cuplului Cecilia și Cornel de a avea un alt copil bolnav?
4. Care este riscul cuplului Valentina și Dumitru de a avea un alt copil bolnav?
5. Care este riscul fratelui sănătos al Cecilei de a avea un copil bolnav, dacă s-ar căsători cu o femeie sănătoasă ce provine din populația generală

8. Ancheta familială

Cuplul Ion (sănătos, 30 ani) și Maria (sănătoasă, 34 ani) se prezintă la sfat genetic deoarece sunt rude. Anamneza familială relevă:

Ion și Maria sunt veri primari (mama lui Ion și tatăl Mariei sunt frați). Ion și Maria au 2 băieți bolnavi (gemeni monoziгоți, în vârstă de 14 ani), apoi au înfiat un băiat bolnav (în vârstă de 10 ani), după care au avut un avort la cerere (făt neafectat) și în prezent Maria este însărcinată (sarcină de sex feminin, vârsta gestațională 27 săptămâni);

Maria este cea mai mică dintr-o fratrie de 3 persoane; ea mai are 2 frați gemeni sănătoși (o fată Florica și un băiat, în vârstă de 36 ani); Florica este însărcinată (sarcină 30 săptămâni, făt de sex masculin), soțul ei fiind un bărbat sănătos; părinții Mariei (Nora și Paul) sunt sănătoși; Paul a mai fost căsătorit cu o femeie sănătoasă de care a divorțat (cuplu steril).

Paul este al treilea copil dintr-o fratrie; în această fratrie, în ordinea vârstei sunt următorii copii: 2 gemene (sănătoase, zigozitate necunoscută), apoi părinții lui au avut un avort spontan (la 2 luni de sarcină, făt neafectat), urmează Paul, după el a existat un băiat afectat (născut mort) și o fată sănătoasă (Diana, mama lui Ion); părinții lui Paul au decedat din cauza unor boli multifactoriale (la 88 ani mama, la 90 ani tatăl);

Dana s-a căsătorit cu un bărbat sănătos și au avut un singur copil (pe Ion); tatăl lui Paul a avut un frate mai mic (Anton, neafectat de boală genetică); acesta s-a căsătorit cu Gina (bolnavă) și împreună au avut în ordine: un băiat bolnav (Matei), au înfiat o fată sănătoasă, apoi au avut un avort spontan (făt afectat, vârsta gestațională 3 luni), un avort la cerere (făt afectat), și 2 surori sănătoase (gemene identice, Laura și Ana). Gina și Anton au decedat.

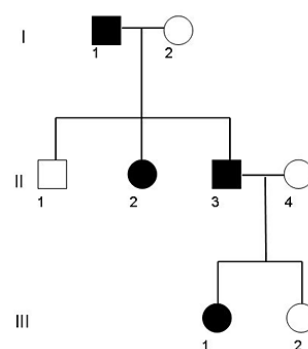
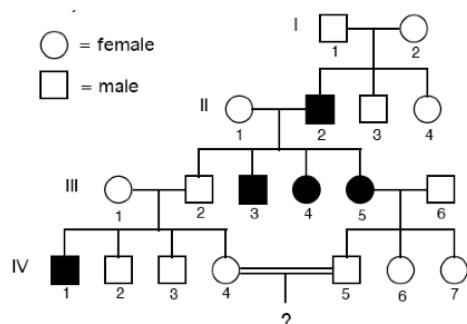
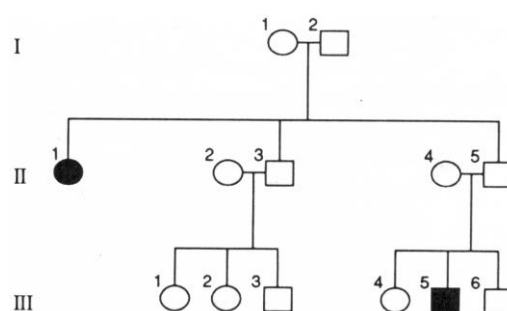
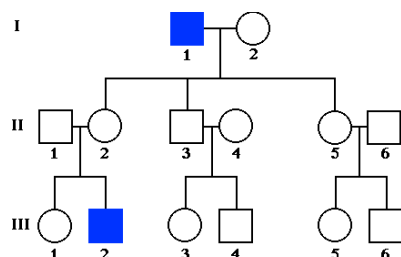
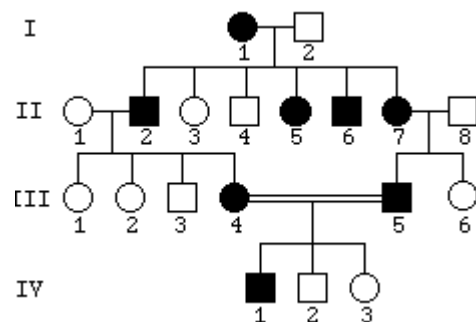
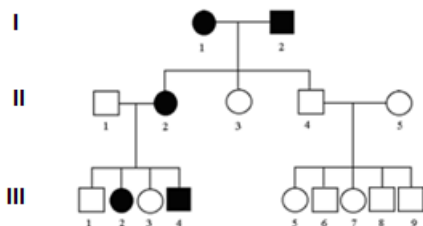
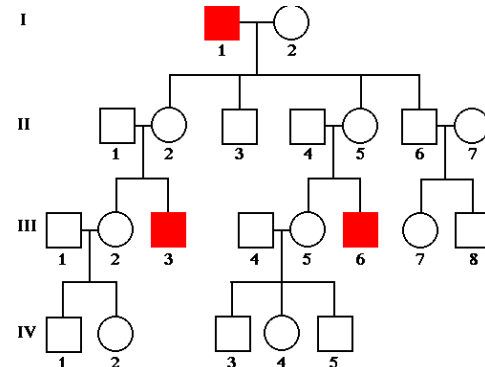
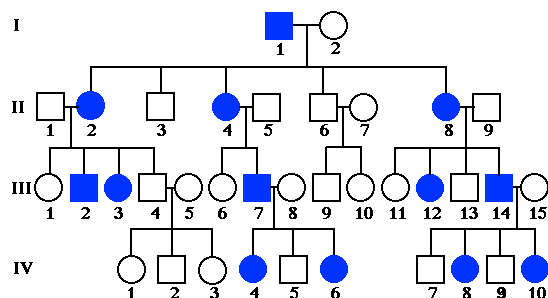
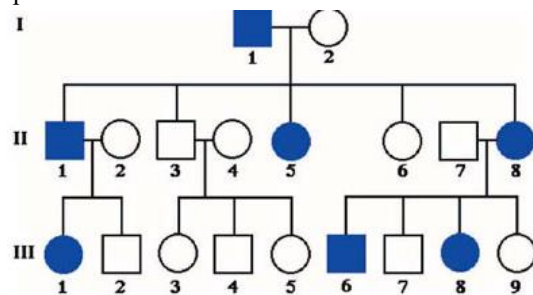
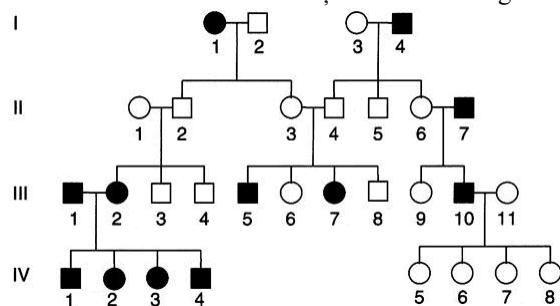
Matei este căsătorit cu o femeie sănătoasă (Alina) cu care are un băiat sănătos; în prezent Alina este însărcinată (sarcină 12 săptămâni, făt de sex necunoscut);

Ana are o legătură nelegitimă cu un bărbat sănătos (Luca), cuplu ce are 3 băieți sănătoși și 2 fete sănătoase.

1. Desenați arborele genealogic, folosind simbolurile standardizate internațional
2. Stabiliți tipul de transmitere al bolii și explicați opțiunea voastră

Anexa

Analizați fiecare arbore genealogic, stabiliți tipul de transmitere.



Finalități:

Studentul – medic trebuie să știe:

- metodele de studiu a bolilor genetice;
- rolul metodei genealogice în evaluarea pacienților;
- criteriile de recunoaștere a transmiterii dominante și recesive, autosomale și X-lincate.

Studentul trebuie să înțeleagă:

- transmiterea mendeliană a bolilor genetice;
- abaterile de la regula mendeliană;
- riscul de recurență în diferite situații;
- rolul consangvinității în transmiterea bolilor recesive autosomale;
- manifestarea dependentă și limitată de sex a unor boli genetice;
- expresivitatea variabilă a unei gene la persoane diferite.

Studentul trebuie să poată:

- construi un arbore genealogic după datele obținute de la pacient;
- analiza transmiterea genealogică a unui caracter normal sau patologic;
- evalua transmiterea mendeliană;
- stabili genotipurile persoanelor într-un arbore genealogic;
- calcula riscul de recurență pentru anomaliile cu transmitere autosomal dominantă, autosomal recesivă, X-dominantă, X-recesivă.

Formulați trei concluzii referitor la riscul de recurență a bolilor monogenice.

1.

2.

3.

14. 1 GENETICA DEZVOLTĂRII

1. Definiți noțiunile:

- Determinism genetic

- Dozaj genic

- Amprentare genomică

- Disomie uniparentală

- Gene HOX

- Anomalie congenitală

- Malformație

- Disrupție

- Deformație

- Displazie

- Teratogen

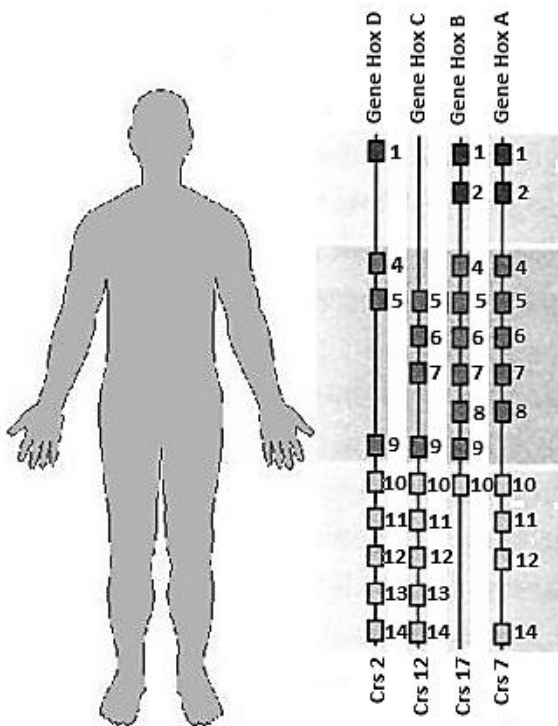
2. Etape și procese moleculare implicate în dezvoltare:

Etape	Procese moleculare/celulare caracteristice + rol biologic
Fecundarea	
Organogeneza	
Fiziogeneza	
Adaptarea la factorii de mediu externi	
Dezvoltarea pubertară	
Îmbătrânirea	

3. Caracterizați factorii majori implicați în dezvoltare:

	Caracteristica	Rol în dezvoltare
Genomul matern		
Genomul patern		
Factorii materni		
Factorii de mediu		

4. Genele HOX și rolul lor în dezvoltarea embrionului uman:



Identificați genele ce coordonează dezvoltarea regiunii anterioare a organismului uman:

Identificați genele ce coordonează dezvoltarea regiunii mediane a organismului uman:

Identificați genele ce coordonează dezvoltarea regiunii posterioare a organismului uman:

5. Definiți fenomenele implicate în dezvoltare:

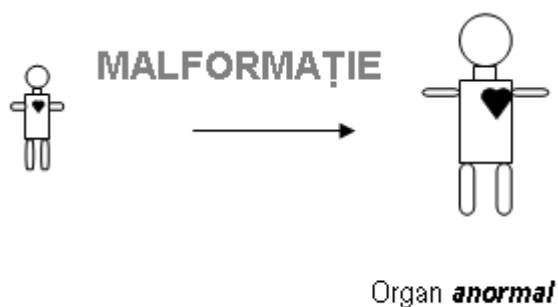
	Caracteristica
Amprentarea	
Lyonizarea	
DU	
Mozaicism crs generalizat	
Mozaicism limitat la placentă	

6. Analizați mecanismele principale ale anomaliilor congenitale:

A.



B.

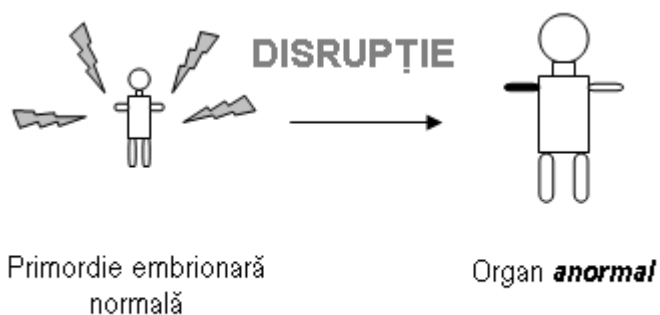


Definiție:

Cauze:

Risc de recurență:

Exemple

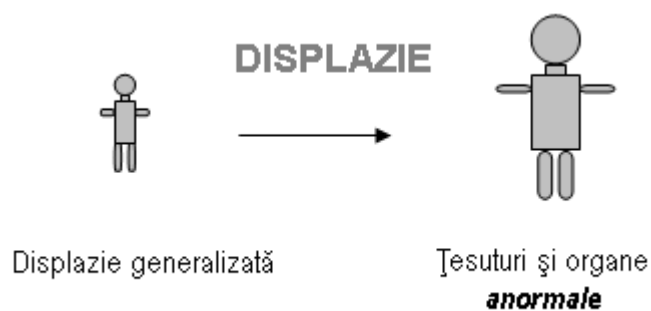


Definiție:

Cauze:

Risc de recurență:

Exemple



Definiție:

Cauze:

Risc de recurență:

Exemple

14.2 GENETICA SEXULUI

1. Definiți noțiunile:

- Sex genetic

- Feminizare

- Masculinizare

- Caractere sexuale primare

- Caractere sexuale secundare

- Caractere înlanțuite cu sexul

- Determinism sexual

- Diferențiere sexuală

- Inversie sexuală

- Hermafroditism

- Ambiguitate sexuală

- Psedohermafroditism feminin

- Psedohermafroditism masculin

2. Sexualizarea se realizează în mai multe etape succesive determinate genetic în anumite condiții de mediu. Identificați factorii majori implicați în sexualizarea normală la om.

Etapele sexualizării	Factori majori feminizanți	Factori majori masculinizanți	Eșecuri
Sex genetic			
Sex celular			
Sex gonadic			
OGI			
OGE			
CSS			
Sexul SNC			

3. În tabelul de mai jos sunt prezentate câteva gene implicate în sexualizare la om. Analizați funcțiile normale ale genelor și evaluați consecințele posibile ale mutațiilor acestora.

Gena	Rol biologic	Rol medical
Gena SRY Yp11.3	Controlul expresiei genelor masculinizante	
Gena SF1 (NR5A1) 9q33	Reglează diferențierea sexuală la nivel endocrin	
Gena Lim1 17q12	Asigură dezvoltarea timpurie a gonadelor în componența sistemului urogenital	
Gena WT1 (11p13)	Se implică în dezvoltarea timpurie a gonadelor și rinichilor	
Gena Dax1 (Xp21.3)	Genă antitesticulară, promovează dezvoltarea ovarelor	
Gena AMH 19p13.3	Controlul regresiei ducturilor Mulleriene	
Gena Dhh (12q13.1)	Codifică un factor de creștere și diferențiere a celulelor Sertoli	
Gena Wnt4 (1p36)	Controlul dezvoltării rinichilor, menține identitatea gonadelor feminine	
Gena Pax 2 10q24	Asigură dezvoltarea ochilor, urechilor, SNC, rinichilor și tractului genital	

4. Analizați constituția genetică a 7 pacienți cu anomalii de sexualizare și evaluați cauzele posibile:

Cariotip	Fenotip	Cauza anomaliilor de sexualizare
45,X	♀, s.Turner	
47,XXY	♂, s.Klinefelter	
46,XY	♂, sterilitate	
46,XY	♀, disgenezie ovariană	
46,XX	♀, OGE ambigui	
46,XX	♂, sterilitate	
46,XX/46,XY	♀/♂, hermafroditism	

14.3 IMUNOGENETICA

1. Responsabili de răspunsul imun

	Rol în răspunsul imun	Biogeneza
Organe		
Oase		
Timus		
Splina		
Noduli limfatici		
Celule		
B-limfocite		
T-limfocite		
Macrofagi		
Molecule		
Ig		
TcR		
In		

2. Caracteristica comparativă a răspunsului imun umoral vs celular:

Raspuns imun umoral	Caracteristici	Raspuns imun celular
	Celule responsabile	
	Molecule responsabile de recunoasterea Ag	
	Ag	
	Moleculele responsabile de distrugerea Ag	
	Etapele majore	

3. Numărul și localizarea genelor pentru Ig

Familia de gene IG	Locus	Particularitățile secvențelor de recombinare			
		V(variable)	J(de joncțiune)	D(de diversificare)	C(constantă)
k(Kappa)	2p12	300	5	-	1
(Lambda)	22q11	300	6	-	6
H(Heavy)	14q32	300	6	20	9

a. Funcția genelor din familia k –

b. Funcția genelor din familia λ –

c. Funcția genelor din familia H –

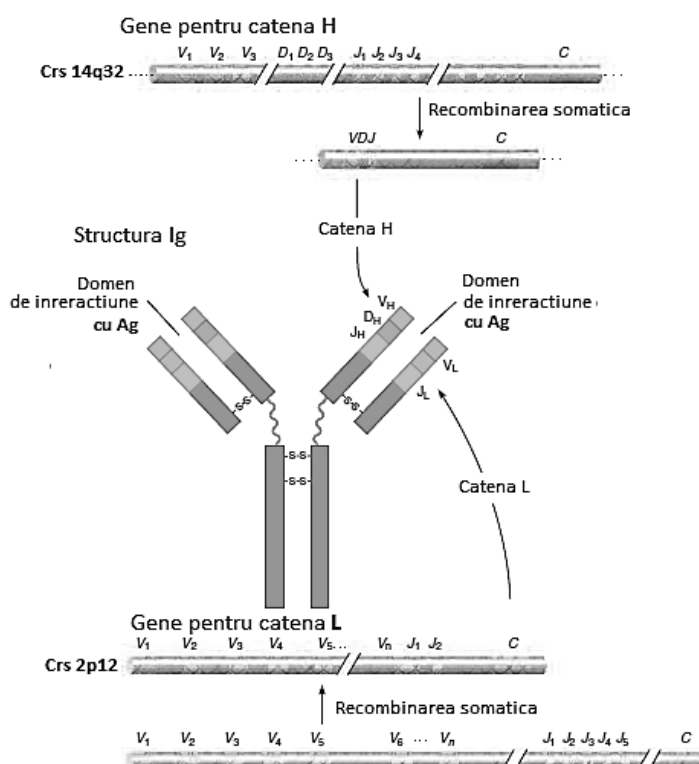
d. Rolul secvențelor V -

e. Rolul secvențelor J -

f. Rolul secvențelor D -

g. Rolul secvențelor C -

4. Corelația dintre particularitățile organizării genelor Ig și structura Ac:



Structura Ig:
Catena H:

Catena L:

Etapele expresiei genelor Ig:

5. Organismul uman poate conține $10^6 - 10^8$ variante de Ac (Ig). În tabel sunt prezentate mecanismele ce asigură diversitatea Ig.

Mecanisme	Caracteristica
Tezaur de gene imune	
Recombinarea somatică	
<i>Splicing</i> -ul alternativ	
Alelismul multiplu	
Excluderea alelică	
Erori în recombinare	
Mutații somatice	

6. Caracterizați gena ADA:

Denumire:

Locus:

Rol biologic:

Rol medical:

7. Caracterizați gena CD40L:

Denumire:

Locus:

Rol biologic:

Rol medical:

14.4 GENETICA CANCERULUI

1. Definiți noțiunile:

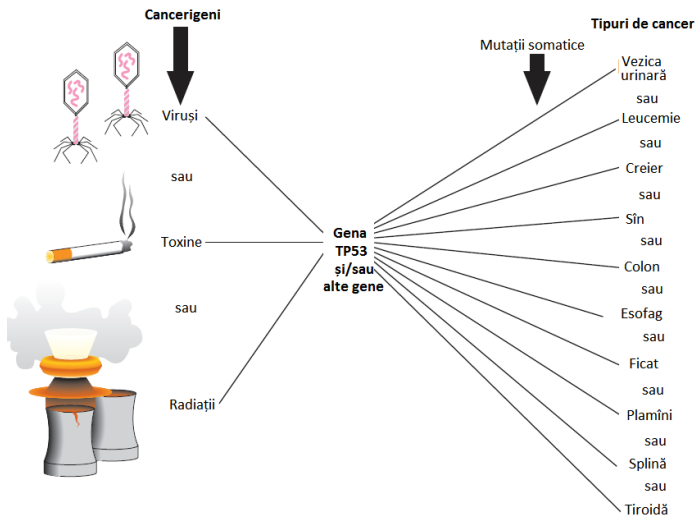
- Cancerigeneză
- Boală genetică a celulelor somatice
- Clonă celulară mutantă
- Cancerigen
- Protooncogenă
- Genă supresoare de tumori
- Oncogenă
- Cancer ereditar
- Cancer familial
- Cancer sporadic

2. Sunt descrise mai mult de 50 de sindroame cu cancere ereditare. Majoritatea sunt cauzate de mutații cu transmitere dominantă. Analizați și completați tabelul.

Sindromul	Gene responsabile	Cancere asociate	Tipul de transmitere	Risc mutații generative	Risc mutații somatice
Sdr cancerului de sân și ovarian	BRCA1, BRCA2	Sîn, ovare, prostata, pancreas	AD		
Sdr Li-Fraumeni	TP53	Sîn, sarcoma țesuturilor moi, osteosarcoma, leucemie, creier, carcinoma adrenocortical, etc	AD		
Sdr Cowden	PTEN	Polipi intestinali, cr endometrial, gastrointestinal, renal, prostată	AD		
Sdr Lynch	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM	Cr endometrial, cr gastrointestinal, cr renal, cr hepato-biliar, cr creier	AD		
Polipoza adenomatoasă familială (FAP)	APC	Cr colon, cr duoden, cr gastric, cr pancreas	AD		
Retinoblastoma	RB1	Cr retină, osteosarcoame, fibrosarcoame	AD		
Sdr Wermer	MEN1	Adenoame tiroidiene și paratiroidiene, adenoame, pituitare, tumori ale căilor respiratorii	AD		
Neoplazia endocrină multiplă tip 2	RET	Cr tiroidian, feocromocitoma, hiperplazia paratiroidelor, hemartroame ale mucoasei bucale și linguale	AD		

3. Gena TP53 – “gardianul ciclului celular” codifică un factor proteic ce blochează evoluția ciclului celular interacționând cu diverse proteine nucleare: activează factorii de reparație când sunt semnalizate mutații; induce apoptoza când repararea nu a fost eficientă.

Mutații somatice în gena TP53 sunt întâlnite în majoritatea cancerelor, iar mutațiile generative determină sindromul Li-Fraumeni cu transmitere AD:



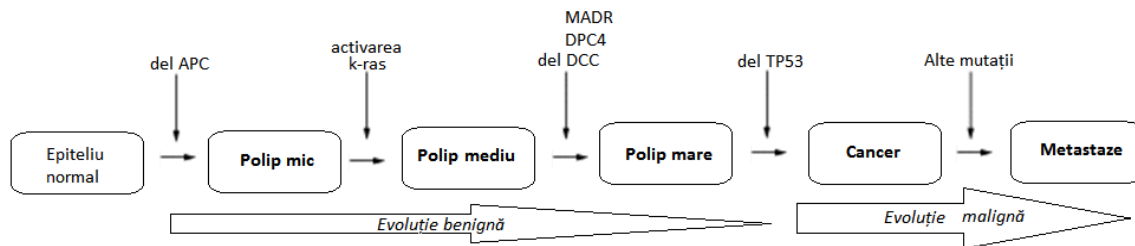
Reevaluați funcțiile genei TP53:

a) la nivel molecular –

b) la nivel celular –

c) la nivel de organism –

4. Analizați schema evoluției cancerigenezei polipozei de colon.



- A. Selectați etapele majore ale cancerigenezei:

- Imortalizarea
- Transformarea
- Metastazarea
- Progresia
- Apoptoza

- B. Selectați caracteristicile celulelor epiteliale normale:

- Proliferare intensă
- Diferențiere
- Apoptoză
- Metastazare

- C. Selectați caracteristicile celulelor tumorii benigne:

- Proliferare intensă
- Diferențiere
- Apoptoză
- Metastazare

- D. Selectați caracteristicile celulelor tumorii maligne:

- Proliferare intensă
- Diferențiere
- Apoptoză
- Metastazare

- E. Numiți evenimentele ce determină evoluția tumorilor:

- Acumularea mutațiilor somatice
- Activarea patologică a protooncogenelor
- Inactivarea genelor supresoare de tumori
- Inserții virale în genele controlului ciclului celular
- Inactivarea genelor apoptozei

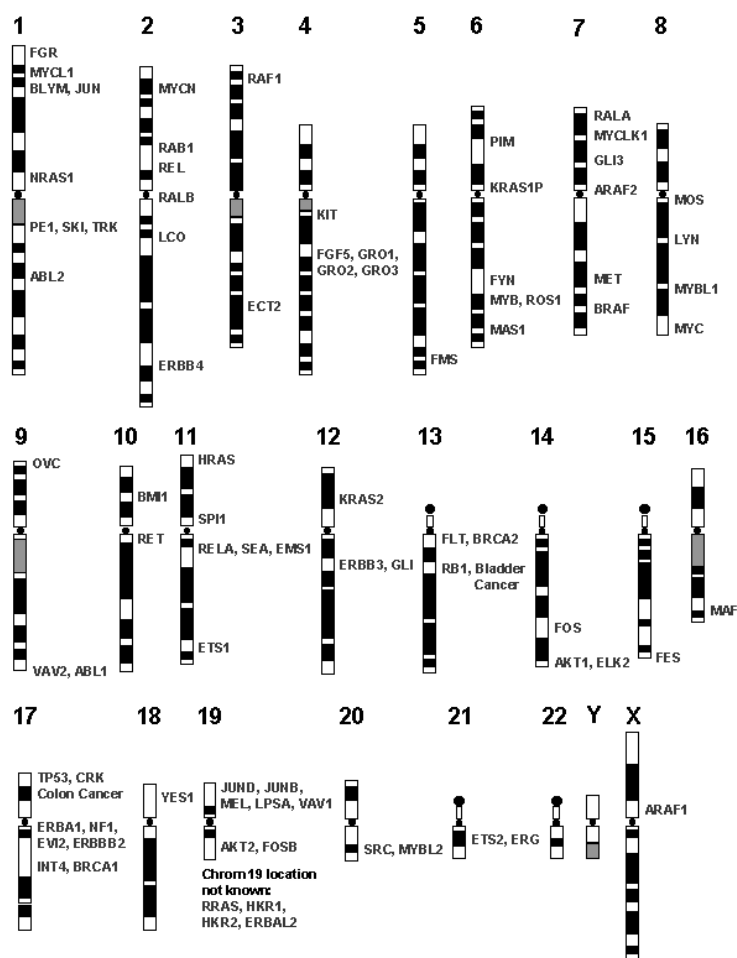
- F. Selectați GST:

- Gena APC
- Gena DCC
- Gena k-ras
- Gena TP53
- Gena DCP4
- Gena MADR

- G. Selectați protooncogene:

- Gena APC
- Gena DCC
- Gena k-ras
- Gena TP53
- Gena DCP4
- Gena MADR

5. Mai jos este prezentată harta locilor a 98 de gene implicate în cancerigeneză. Identificați funcțiile genelor și încercați să le clasificați în tabelul de mai jos: Aceste date sunt colectate din Online Mendelian Inheritance of Man (OMIM).



Categorii de gene	Gene	Efectul mutagen	
		Mutații amorfe	Mutații hiperomorfe
Protooncogene			
GST			
Gene implicate în reparația ADN			
Genele ciclului celular			
Genele controlului punctelor de restricție			
Genele apoptozei			
Cenele semnalizării celulare			
Genele diferențierii celulare			
Genele de metastazare			

TOTALIZAREA 3

1. Studiul caracterelor ereditare. Metodele de confirmare ale naturii genetice a unui caracter normal sau patologic. Argumente în favoarea naturii genetice a unui caracter.
2. Populațiile umane și echilibrul Hardy-Weinberg. Caracteristica unei populații ideale. Factorii ce modifică echilibrul genetic. Aplicarea legii Hardy-Weinberg în calcularea frecvenței genelor normale vs patologice, dominante vs recesive; calcularea frecvenței populaționale a purtătorilor heterozigoți în cazul bolilor AR.
3. Gemenii monoziigoți vs dizigoți, concordanța / discordanța caracterelor la GMZ vs GDZ; calcularea și evaluarea coeficientului de ereditate H și celui de mediu E.
4. Aplicațiile practice ale metodelor populațional-statistică și gemenologică.
5. Transmiterea caracterelor monogenice anormale. Criteriile de recunoaștere a transmiterii dominante și recesive, autozomale și X-lincate.
6. Analiza arborilor genealogici – stabilirea tipului de transmitere, evaluarea genotipului indivizilor sănătoși și bolnavi, calcularea riscului de recurență.
7. Transmiterea caracterelor monogenice anormale cu penetranță incompletă, expresivitate variabilă, heterogenitate genetică.

+ pentru studenții de la Medicină

8. Fenomene genetice implicate în dezvoltare – amprentarea genomică, lyonizarea, mozaicismul, disomia uniparentală.
9. Genele HOX și rolul lor în dezvoltarea prenatală.
10. Ponderea factorilor materni vs factori paterni vs factori de mediu în dezvoltare.
11. Amomaliile congenitale: cauze, mecanism de producere, tipuri.
12. Genetica sexului.
13. Mecanisme genetice ale diversității Ig, TcR.
14. Mutațiile în aparatul genetic ale celulelor somatice. Cancerogeneza. Dovezile originii genetice a cancerului
15. Oncogenele – variantele mutante ale protooncogenelor și GST.
16. Evoluția celulelor tumorale.

15. SFATUL GENETIC

Bolile genetice reprezintă stări patologice determinate sau condiționate de modificări specifice ale materialului genetic (mutații). Bolile genetice sunt numeroase și variate atât după cauza apariției, momentul manifestării, cât și tabloul clinic.

Cauzele producerii bolilor genetice pot fi clasificate în trei grupe:

- **anomalii cromozomice de număr sau de structură**, ce determină un deficit sau surplus al materialului genetic și ca consecință, în dependență de dezechilibrul genic – sindroame plurimalformative viabile sau letale;
- **mutații genice** cu efect patologic major, ce determină anomalii calitative sau cantitative în sinteza unei proteine (enzimă, receptor, canal, etc.) și producerea unei boli monogenice sau unui sindrom monogenic;
- **mutații poligenice** cu efect patologic minor, dar aditiv, ce reprezintă predispoziția la boală, iar acțiunea unor factori de mediu determină apariția unor boli multifactoriale.

Mutațiile pot afecta atât materialul genetic nuclear, cât și ADN-ul mitocondrial; pot afecta materialul genetic al celulelor generative și se pot transmite genealogic, sau pot afecta materialul genetic al celulelor somatice realizându-se o clonă celulară mutantă cu consecințe patologice doar asupra fenotipului purtătorului, fără transmitere genealogică.

Mutațiile pot fi ereditare (moștenite), manifeste sau nu la alte generații, sau pot fi *de novo* - spontane sau produse sub acțiunea unor factori de mediu mutageni (radiații, virusuri, noxe profesionale, diverse substanțe chimice toxice).

În dependență de cota de participare a factorilor genetici bolile genetice se clasifică în:

- boli cromozomiale determinate de anomalii de număr sau structură a cromozomilor;
- boli monogenice sau monofactoriale, determinate de mutații dominante sau recesive, manifestarea cărora nu depinde de anumite condiții de mediu;
- boli poligenice sau multifactoriale care sunt condiționate de mutații în mai multe gene cu efect minor sau aditiv și determinate de acțiunea patologică a factorilor de mediu.

În dependență de perioada ontogenetică de manifestare, bolile genetice pot fi clasificate în:

- anomalii sau malformații congenitale;
- boli și sindroame congenitale;
- boli și sindroame ale adultului.

Bolile genetice sunt rezultatul modificării materialului ereditar, dar pot fi:

- ereditare, cu transmitere genealogică mendeliană sau nonmendeliană;
- neereditare, produse prin mutații spontane, dar care se pot transmite la generațiile următoare;
- anomalii de reproducere, ca rezultat al mutațiilor letale sau mutațiilor sterile;
- boli genetice ale celulelor somatice, ca rezultat a apariției postnatale a unei clone celulare mutante.

Specialiștii din domeniul geneticii medicale insistă asupra clasificării etio-patogenetice a bolilor genetice:

- I. **boli cromosomiale** sau sindroame cromozomiale plurimalformative;
- II. **boli monogenice** sau moleculare;
- III. **boli poligenice** sau multifactoriale, boli cu predispoziție genetică;
- IV. **boli mitocondriale**;
- V. **boli genetice ale celulelor somatice** (boala canceroasă);
- VI. **boli de incompatibilitate materno-fetală**.

În prezent sunt cunoscute peste 1000 sindroame cromozomiale. După datele Dr. McKusick au fost descrise și înregistrate peste 9000 de boli și sindroame monogenice. Luate fiecare în parte, au o frecvență populațională mică, dar în ansamblu reprezintă o categorie de patologie umană importantă, în special luând în considerație impactul lor medico-social:

- 50% din toate avorturile spontane cunoscute în primul trimestru de sarcină prezintă o anomalie cromozomială;
- 2-3% dintre nou-născuți au o anomalie congenitală majoră;
- 0,6% din toți nou-născuții au o anomalie cromozomială;
- 50% din toți copii cu retard mintal sever, cecitate sau surditate prezintă o cauză genetică;
- 30% din toți copii spitalizați prezintă o maladie genetică;
- 40-50% din mortalitatea infantilă au cauză genetică;
- 1% din toate cazurile de malignitate sunt direct determinate de factorii genetici;
- 10% din cazurile comune de cancer (CR de sân, CR de colon sau CR ovarian) au o componentă importantă genetică;
- 5% din populația cu vârste < 25 ani va manifesta o maladie genetică;
- 10% din adulți prezintă fie o maladie pur genetică, fie o maladie cu predispoziție genetică.

Ținând cont de natura bolilor genetice este foarte greu, în majoritatea cazurilor, de găsit un tratament adecvat, etio-patogenetic. Terapia genică este speranța noastră, dar se află încă într-o etapă incipientă. Profilaxia bolilor genetice este realizabilă și include măsuri ce urmăresc cunoașterea și evitarea cauzelor bolilor genetice, depistarea persoanelor și familiilor cu risc genetic crescut și diagnosticul precoce, prenatal al persoanelor afectate.

Sfatul genetic este actul medical specializat și complex prin care se determină probabilitatea (riscul) ca o boală ereditară sau parțial ereditară să se manifeste sau să reapară într-o familie. Sfatul genetic este atribuția medicului genetician, cu implicarea tuturor specialiștilor-medici și se acordă la solicitarea persoanelor interesate. Prin calcularea riscului și stabilirea conduitei ulterioare, sfatul genetic are rol important în profilaxia bolilor genetice. După calcularea riscului de recurență și comunicarea acestuia, trebuie avută în vedere posibilitatea efectuării diagnosticului prenatal.

Subiecte pentru discuții:

1. Definiția, etiologia și clasificarea bolilor genetice.
2. Particularitățile bolilor cromozomiale.
3. Caracteristica bolilor moleculare.
4. Bolile genetice ale celulelor somatice.
5. Predispoziția genetică și bolile comune ale adultului.
6. Profilaxia bolilor genetice.
7. Sfatul genetic. Indicații și limite.

1. Definiții noțiunile:

	Caracteristică	Exemple
Boli genetice		
Boli determinate genetic		
Boli condiționate genetic		
Boli cromozomiale		

Boli moleculare		
Boli mendeliene		
Boli monofactoriale		
Boli multifactoriale		
Boli cu predispoziție genetică		
Boli mitocondriale		
Boli genetice ale celulelor somatice		
Anomalii congenitale		
Anomalii dobândite		
Anomalii ereditare		
Anomalii familiale		
Anomalii neereditare		
Anomalii sporadice		
Factor mutagen		
Factor cancerigen		
Factor teratogen		

2. Găsiți corelația dintre categoria de patologie, etiologie și metode de diagnostic genetic.

	Etiologie	Diagnostic genetic	Prevenire
Boli cromozomiale			
Boli monogenice			
Boli multifactoriale			
Boli mitocondriale			
Boli genetice ale celulelor somatice			

3. Completați tabelul: „Diagnosticul prenatal”:

	Obiectul de studiu	Indicații
Studiul cariotipului		
Testul Barr		
Testarea ADN		
Tehnica FISH		

4. Completați tabelul: „Profilaxia bolilor genetice”:

Măsuri de prevenire	Scopul
Micșorarea procesului mutațional	
Limitarea concepției	
Întreruperea sarcinii după diagnosticul prenatal	
Diagnosticul preimplantativ	
Terapie genică cu revenire la genotip normal	
Diagnosticul precoce al purtătorilor de mutații: prenatal sau postnatal presimptomatic	
Măsuri terapeutice perinatale și în timpul sarcinii	
Evitarea factorilor de mediu de risc	
Diagnosticul preclinic și prevenirea complicațiilor: dietoterapie, terapie de substituție, transplant de țesut, corecție chirurgicală, etc.	

Care măsuri se referă la profilaxia primară?

- prevenirea apariției mutațiilor și bolilor genetice: _____;
- prevenirea nașteri persoanelor cu boli genetice: _____;

Care măsuri se referă la profilaxia secundară?

- prevenirea manifestării bolilor genetice: _____;
- prevenirea complicațiilor bolilor genetice: _____.

5. Completați tabelul „Sfatul genetic”:

Indicațiile SG	
Limitele SG	
Cine se adresează pentru SG	
Scopul adresării	
Cine realizează SG	
Unde se realizează SG	
Metodele utilizate	

Finalități:

Studentul – medic trebuie să știe:

- tipurile de boli genetice;
- etiologia bolilor genetice;
- metodele genetice de diagnostic;
- rolul sfatului genetic în evaluarea pacientului.

Studentul trebuie să înțeleagă:

- criteriile de clasificare etio-patogenetică a bolilor genetice;
- particularitățile fiecărei categorii de patologie genetică;
- transmiterea sau netransmiterea genealogică a bolilor genetice.
- rolul medicului genetician în relația medic – pacient;
- măsurile de prevenire a bolilor genetice.

Studentul trebuie să poată:

- evalua indicațiile și limitele sfatului genetic;
- comenta rezultatele testelor genetice prenatale și postnatale;
- realiza un program de profilaxie a patologiei genetice.

Formulați trei concluzii referitor la impactul medico-social al patologiei genetice.

1.

2.

3.

NUMĂRUL ȘI FRECVENȚA GRUPELOR PRINCIPALE DE BOLI GENETICE

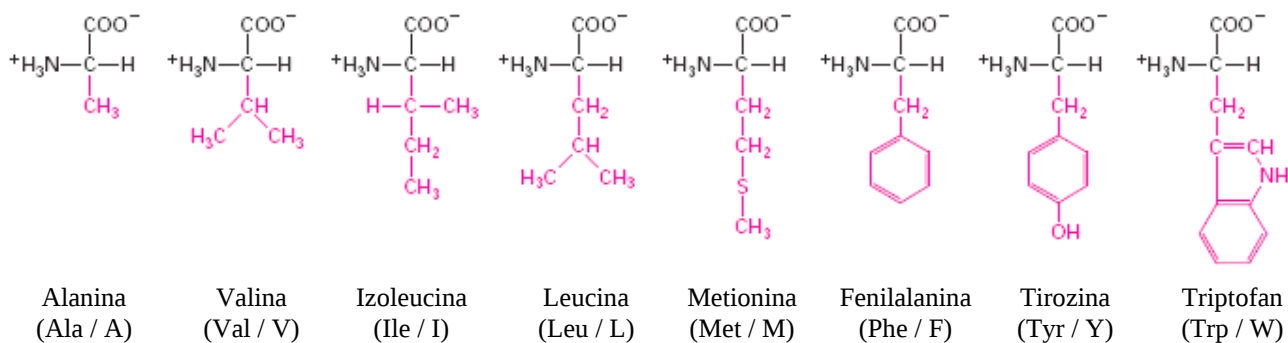
Boli genetice	Frecvența	Număr	Tipuri	Exemple
Sindroame cromozomice	0,6-0,7%	~ 1000	Determinate de aneuploidii	47, XX(XY), +21 (sdr.Down); 47, XX(XY), +13 (sdr.Patau); 47, XX(XY), +18 (sdr.Edwards); 47, XXY (sdr.Klinefelter); 45,X (sdr. Turner), etc.
			Determinare de aberații cromozomiale (del, dup, izo, r)	Sdr. 5p- „cri-du-chat”; sdr.4p- Wolf Hirschorn; sdr. DiGeorge; sdr. Langer-Giedion (triho-rino-falangian); sdr. Prader-Willi, sdr. Angelman etc.
Boli monogenice	1-2%	>9000	Autosomal dominante	Hipercolesterolemia familială, Boala polichistică renală, Sdr. Marfan etc.
			Autosomal recesive	Fenilcetonuria, mucoviscidoza, diverse enzimopatii etc.
			X-linkate	Hemofilia, daltonismul, distrofia musculară Duchenne și Becker etc.
			Mitocondriale	Neuropatia optică Leber; oftalmoplegia expernă cronică progresivă; epilepsia mioclonică cu fibre musculare roșii în lambouri; neuropatia optică ereditară, etc.
Boli poligenice	5-10%	>100	Cu predispoziție genetică	Boala ischemică a cordului, Hipertensiunea arterială esențială, Diabetul zaharat, Schizofrenia, Astmul bronșic, boala ulceroasă a duodenului etc.
			Cu efect de prag	Anomalii congenitale izolate

Cromozomii umani (21.01.2021). Asamblarea GRCh38.p13

								
Cromozom	1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. gene	5091	3879	2988	2443	2603	3020	2782	2172
Lungimea, Mb	249	242	198	190	182	171	159	145
								
Cromozom	9	10	11	12	13	14	15	16
Nr. gene	2275	2181	2920	2540	1384	2060	1827	1955
Lungimea, Mb	138	134	135	133	114	107	102	90
								
Cromozom	17	18	19	20	21	22	X	Y
Nr. gene	2461	985	2494	1359	778	1186	2220	583
Lungimea, Mb	83	80	59	64	47	51	156	57

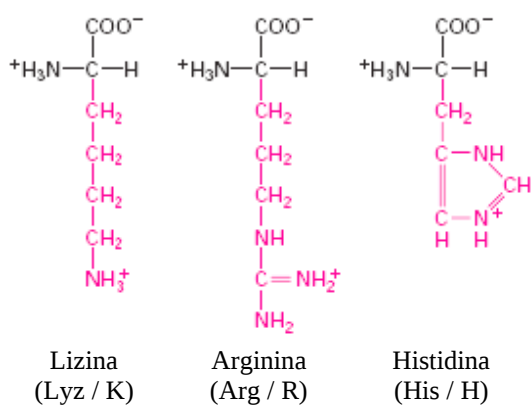
Aminoacizii – monomeri ai proteinelor

Aminoacizi hidrofobi

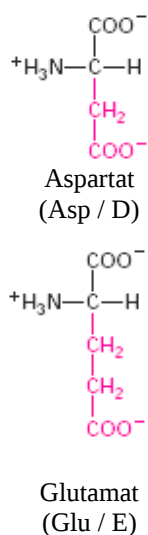


Aminoacizi hidrofilii

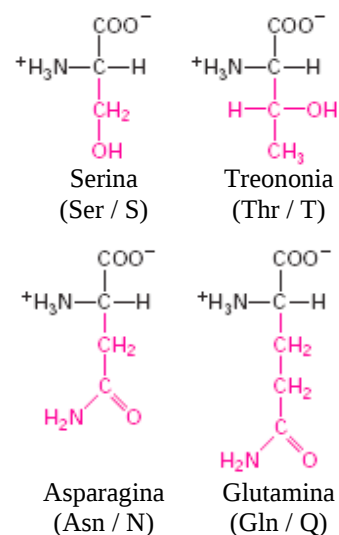
Aminoacizi bazici



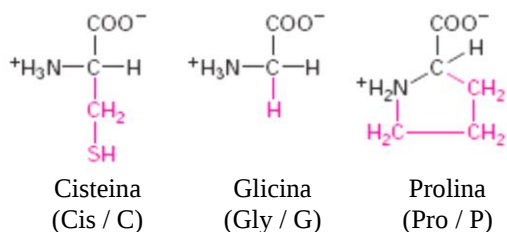
Aminoacizi acizi



Aminoacizi cu grupe R nepolare



Aminoacizi speciali



	T(U)	C	A	G	
T (U)	(Phe)	(Ser)	(Tyr)	(Cys)	T(U)
	(Phe)	(Ser)	(Tyr)	(Cys)	C
	(Leu)	(Ser)	STOP	STOP	A
	(Leu)	(Ser)	STOP	(Trp)	G
C	(Leu)	(Pro)	(His)	(Arg)	T(U)
	(Leu)	(Pro)	(His)	(Arg)	C
	(Leu)	(Pro)	(Gln)	(Arg)	A
	(Leu)	(Pro)	(Gln)	(Arg)	G
A	(Ile)	(Thr)	(Asn)	(Ser)	T(U)
	(Ile)	(Thr)	(Asn)	(Ser)	C
	(Ile)	(Thr)	(Lys)	(Arg)	A
	(Met)	(Thr)	(Lys)	(Arg)	G
G	(Val)	(Ala)	(Asp)	(Gly)	T(U)
	(Val)	(Ala)	(Asp)	(Gly)	C
	(Val)	(Ala)	(Glu)	(Gly)	A
	(Val)	(Ala)	(Glu)	(Gly)	G

LITERATURA RECOMANDATĂ PENTRU CURSUL GENETICA UMANĂ

Obligatorie:

1. Materialele prelegerilor publicate pe site-ul www.biologiemoleculara.usmf.md
2. Suport de curs la genetica umana publicat pe site-ul www.biologiemoleculara.usmf.md
3. Genetica umană. Elaborări metodice Capcea S., Perciuleac L., Cemortan I. 2019
4. Culegere de teste la Biologia moleculară și Genetică umană Țaranov L. Cherdivarenco N. Capcea S. Perciuleac L. Terehov V. Rotaru L. Platon E. Cemortan I. 2003
5. Genetica medicală Covic M., Ștefanescu D., Sandovici I. 2004, 2011
6. <https://ghr.nlm.nih.gov>

Suplimentară:

1. Curs de biologie moleculară Cemortan I., Capcea S., 2000 Țaranov L., Amoașii D.
2. www.ornl.gov
3. www.freebooks4doctors.com
4. www.pubmed.com
5. www.genome.org
6. <http://www.genecards.org/>
7. Biologie moleculaire en biologie clinique V.2. M. Bogart 2005

ATESTAREA STUDENȚILOR LA SFÂRȘITUL CURSULUI GENETICA UMANĂ

1. Rezultatele totalizărilor
 - I Cariotipul normal și patologic, cariotiparea.
 - II Gene umane, mutații geneice, consecințe și metode de testare a genelor.
 - III Metode de studiu în genetică. Rolul geneticii în medicină.
2. Completarea caietului pentru lucrări practice cu verificarea competențelor practice (rezolvarea problemelor de situație, lucrărilor de simulare, activități web, formularea concluziilor, teste de autoevaluare)
3. Realizarea proiectului științific “Boli monogeneice” (doar studenții de la Medicină)
4. Realizarea numărului de ore prevăzut în programul de studii
5. Recuperarea absențelor conform modului stabilit:
 - ✓ Permisiv de la Decanat
 - ✓ Referat la tema absentată
 - ✓ Îndeplinirea activităților practice planificate la LP absentată

PREGĂTIREA ȘI SUSTINEREA PREZENTĂRILOR pentru studenții de la Medicină.

Proiect (10 slide-uri)

Tema cercetării, autor, coordonator

- 1) Descriere generală a bolii monogenice cercetate
 - a. Cauza
 - b. Frecvența
 - c. Manifestări majore
- 2) Gena responsabilă
 - a. Locus
 - b. Structură
 - c. Funcții
 - d. Proprietăți
- 3) Proteina responsabilă
 - a. Structura
 - b. Localizare
 - c. Funcții
- 4) Mutații (tipuri, corelație mutație-fenotip)
- 5) Consecințele mutațiilor
 - a. Niv.molecular
 - b. Niv.celular
 - c. Niv.organism
- 6) Fenotip
 - a. Manifestări primare
 - b. Manifestări secundare
 - c. Evoluție
- 7) Fenomene genetice (penetranța, expresivitatea, heterogenitatea, anticipația...)
- 8) Tip transmitere + sfat genetic
- 9) Metode de
 - a. diagnostic genetic
 - b. prevenire
 - c. terapie etiologică
- 10) Concluzii. Bibliografie

SUBIECTE PENTRU EXAMENUL LA GENETICA UMANĂ

1. Aparatul genetic al celulei umane, componenții și funcțiile lor.
2. Genomul nuclear, caracteristica. Genomul mitocondrial, particularități.
3. Transmiterea materialului genetic de la celulă la celulă în timpul mitozei.
4. Transmiterea materialului genetic de la părinți la copii.
5. Erorile distribuției cromozomilor în mitoză, consecințe.
6. Erorile distribuției cromozomilor în meioză, consecințe.
7. Cariotipul uman, clasificarea cromozomilor umani. Polimorfismul cromozomial, nomenclatura cromozomilor.
8. Metodele de analiză a cromozomilor. Colorarea diferențiată. Benzile cromozomiale și originea lor.
9. Indicații pentru analiza cariotipului.
10. Anomalii cromozomice de număr, cauze, mecanisme de producere.
11. Anomalii cromozomice de structură: echilibrate și neechilibrate.
12. Ipoteza M. Lyon. Testul Barr și aplicațiile practice.
13. Sindroame cromozomice, particularități, exemple. Fenotipul Down, Turner, Klinefelter.
14. Structura, proprietățile și funcția genei în conceptul clasic și actual. Clasificarea genelor umane.
15. Analiza secvențelor genelor de interes. Analiza Southern, Northern și Western-blot. Tehnica PCR. Aplicații practice.
16. Alelismul multiplu, pleiotropia, poligenia, definiții, exemple.
17. Grup de înlănțuire, recombinare genetică, haplotip. Exemple.
18. Caractere ereditare normale, importanța practică a cunoașterii lor.
19. Genetica grupelor sanguine (ABO; MNS; Rh; Xg). Boala hemolitică a nou-născutului.
20. Caractere poligenice. Legitățile eredității lor.
21. Dermatoglifele, aplicații practice ale studiului lor.
22. Caractere mendeliene și non-mendeliene, definiții, exemple. Interacțiunea genelor alele și nealele.
23. Metode de studiu a caracterelor ereditare. Particularitățile caracterelor ereditare normale și patologice.
24. Metoda clinico-genealogică și aplicațiile ei practice.
25. Metoda gemenilor și aplicațiile ei practice.
26. Echilibrul Hardy-Weinberg, structura genetică a populațiilor.
27. Transmiterea monogenică a caracterelor ereditare anormale, tipuri, criterii de recunoaștere.
28. Expresivitate variabilă a genelor, penetranță completă și incompletă - definiții, exemple.
29. Heterogenitate alelică și nonalelică, disomie uniparentală, *imprinting* (amprentare genomică) - definiții, exemple.
30. Consangvinitatea și rolul ei.
31. Transmiterea poligenică a caracterelor ereditare anormale, particularități.
32. Variabilitatea ereditară, tipuri.
33. Mutageneza și factorii mutageni. Clasificarea mutațiilor și consecințele. Caracteristica mutațiilor spontane.
34. Boli generice, definiție, particularități, clasificare. Metode genetice de studiu.
+ pentru studenții de la Medicină
35. Mutațiile în aparatul genetic ale celulelor somatice. Cancerogeneza. Dovezile originii genetice a cancerului.
36. Protooncogene și gene supresoare de tumori, rolul lor biologic.
37. Genetica dezvoltării. Mecanisme moleculare implicate în diferite procese ale ontogenezei..
38. Anomalii congenitale, definiție, cauze, clasificare.
39. Genetica sexului. Reglarea genetică a sexualizării. Rolul cromozomilor sexuali. Stări intersexuale.
40. Imunogenetica. Mecanismele genetice ale diversității anticorpilor. Genele Ig.
41. Consultul și sfatul genetic, definiții, obiective, etape. Diagnosticul prenatal.