

HROMOZOMSKE ABERACIJE

Promene u genetičkom materijalu koje uključuju pojedinačne gene, delove hromozoma, cele hromozome ili ukupan hromozomski set nazivaju se mutacijama. Ukoliko su mutacione promene dovoljno velike, da se vide svetlosnim mikroskopom, nazivamo ih HROMOZOMSKIM ABERACIJAMA.

Konstitucionalne hromozomske promene prisutne su u svim ćelijama organizma dok se somatske javljaju samo u malom broju ćelija ili tkiva.

U zavisnosti od toga da li se radi o poremećaju u broju ili građi hromozoma hromozomske aberacije se svrstavaju u kategorije **NUMERIČKIH** ili **STRUKTURNIH ABERACIJA**.

NUMERIČKE ABERACIJE HROMOZOMA

Numeričke hromozomske aberacije podrazumevaju bilo koje odstupanje od normalnog broja hromozoma u kariotipu (humane somatske ćelije $2n=46$ ili gameta $n=23$). Razlikuju se tri grupe numeričkih promena :

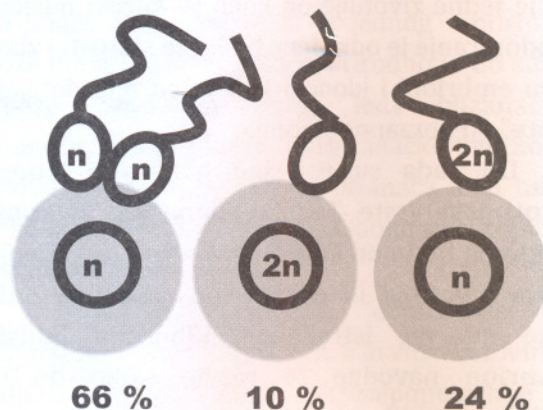
- **POLIPLOIDIJE** podrazumevaju uvećanje broja celokupnog haploidnog hromozomskog seta.
- **ANEUPLOIDIJE** označavaju pojavu višaka ili manjaka pojedinačnih hromozoma.
- **MIKSOPLOIDIJE** uključuju prisustvo dve ili više ćelijiskih linija, sa različitim brojem hromozoma, u okviru istog organizma. Ukoliko različite ćelijske linije potiču od jednog zigota organizam je mozaik, dok ako potiču od različitih zigota govorimo o himerama.

POLIPLOIDIJE

U konstitucionalnoj formi ove promene su veoma retke ali treba naglasiti da su kao somatske poliploidije karakteristične za neke ćelije pojedinih humanih tkiva. Tipični primeri su ćelije jetre koja je u regeneraciji i ćelije placente. Smatra se da je ova pojava rezultat ubrzanih mitotskih deoba pri čemu može doći do endoreduplikacije. Neke pak ćelije tokom diferencijacije (npr. humani eritrociti, površne ćelije epidermisa) gube nukleus pa postaju NULIPLOIDNE.

Najčešći tip poliploidnih promena su TRIPLOIDIJE ($3n$) koje su uglavnom rezultat dispermijske (oplođenja koje uključuje dva spermatozoida) ili pak oplođenja koje uključuje već aberantne (diploidne) gamete. Diploidni gameti mogu nastati kao rezultat poremećaja mitotskih deoba u gonijama (endoreduplikacija) ili poremećaja u mejozi I ili II.

Fenotipska ekspresija triploidnog kariotipa u mnogome zavisi od činjenice da li je set koji je u višku nasleđen od oca ili od majke. Ukoliko je on poreklom od oca obično se formira abnormalna placenta (nabujao je trofoblast) dok je embrion slabo razvijen. Ako je pak set koji je u višku poreklom od majke placenta je mala i vlaknasta dok je razvoj embriona jako usporen. Ipak zabeležena je triploidija kod nekoliko novorođenčadi čiji je život međutim bio veoma kratak.



Slika 1 Nastanak triploidija



Slika 2 Nastanak tetraploidija

TETRAPLOIDIJE ($4n$) su uglavnom rezultat izostanka prve deobe zigota. Tetraploidni embrioni imaju uvek kariotip 92,XXXX ili 92,XXYY, što upućuje na to da se replikacija molekula DNK normalno odigra dok izostaje formiranje rane deobne brazde pa se zigot konačno nikada ne podeli.

ANEUPLOIDIJE

Aneuploidne hromozomske promene uslovljene su ili nerazdvajanjem hromozoma ili anafaznim zaostajanjem hromozoma.

Nerazdvajanje hromozoma može biti posledica pogrešnog sparivanja hromozoma u prvoj mejotskoj deobi, što dovodi do poremećaja u njihovom odvajanju u anafazi I, ili nerazdvajanja sestrinskih hromatida u drugoj mejotičkoj deobi ili u mitozu. Hromozomi ili hromatide koje se nisu odvojile migriraju na jedan pol ćelije koji će tako imati višak genetičkog materijala dok će se na drugom polu ćelije javiti manjak genetičkog materijala.

Poremećaji u sparivanju homologih hromozoma se označavaju kao *asinapsis* ukoliko sinapsiranje izostaje odnosno kao *desinapsis* kada se sparivanje dogodi ali se sinaptički kompleks ili hijazme prerano odvajaju.

Anafazno zaostajanje hromozoma (ili hromatida) je obično rezultat poremećaja u funkcionisanju deobnog vretena ili centromera,

kada dolazi do anafaznog kašnjenja hromozoma (hromatida) pri kretanju ka određenom polu ćelije pa on zapravo ni ne ulazi u sastav novoformiranog jedra i tako biva zauvek izgubljen.

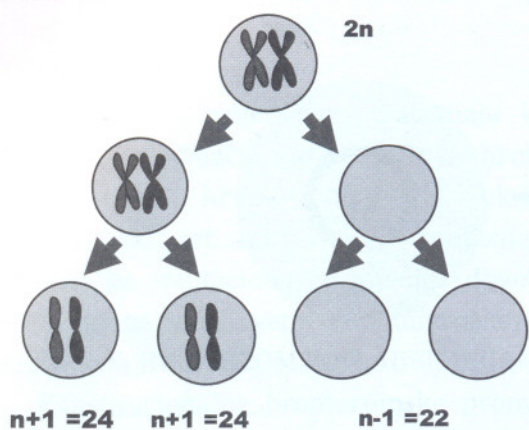
Hromozomsko nerazdvajanje može biti:

- PRIMARNO koje je rezultat nerazdvajanja u mejozi I, mejozi II ili obe pri čemu je ćelija koja ulazi u deobu sa normalnim kariotipom.
- SEKUNDARNO koje je najčešće rezultat nerazdvajanja u mejozi I (ali se može odigrati i u mejozi II ili obe) kod nosilaca aberantnog kariotipa (npr. 47,XXX, 47,XYY, 47,XX+21).
- POSTZIGOTNO koje je rezultat poremećaja u brazdanju zigota (mitotska nerazdvajanja) pri čemu nastaju mozaici.

	gamet	zigot
nulizomija	$n - 1$	$2n - 2$
monozomija		$2n - 1$
dizomija	$n + 1$	
trizomija	$n + 2$	$2n + 1$
tetrazomija	$n + 3$	$2n + 2$
pentazomija	$n + 4$	$2n + 3$

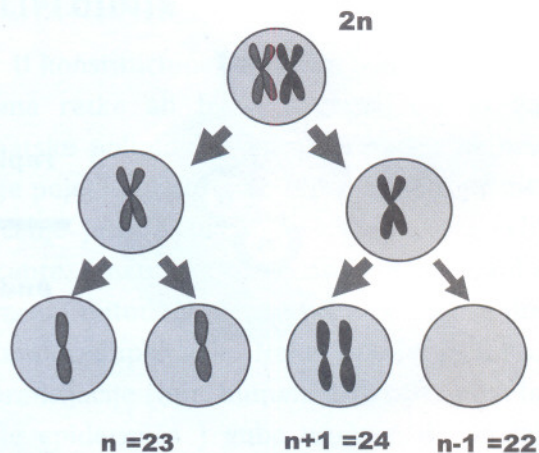
Tabela 1 Oznake za aneuploidne ćelije

Primarno nerazdvajanje hromozoma u mejozi I (Slika 5) dovodi u telofazi I do formiranja jedne **nulizomične ($n-1$)** ćelije sa manjkom genetičkog materijala i druge **dizomične ($n+1$)** ćelije sa viškom genetičkog



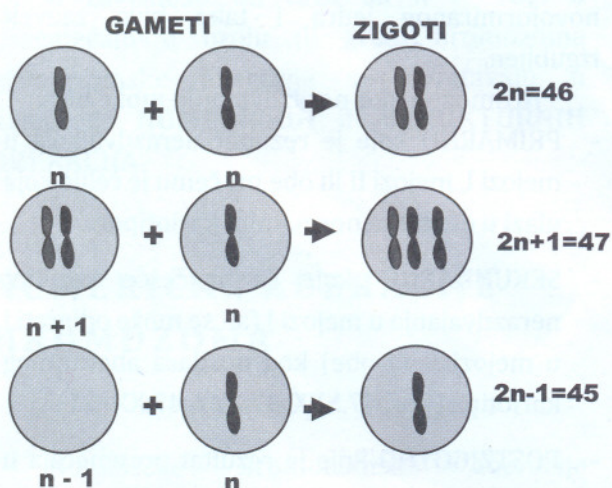
Slika 3

Primarno nerazdvajanje hromozoma u mejozi I



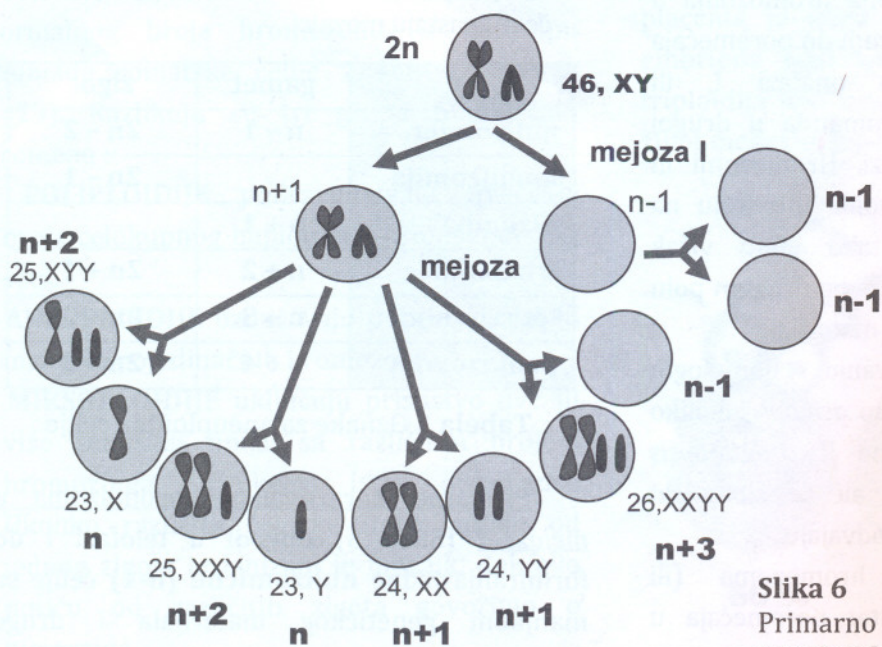
Slika 4

Primarno nerazdvajanje hromozoma u mejozi II



Slika 5

Ukrštanje dobijenih gameta sa normalnim gametima

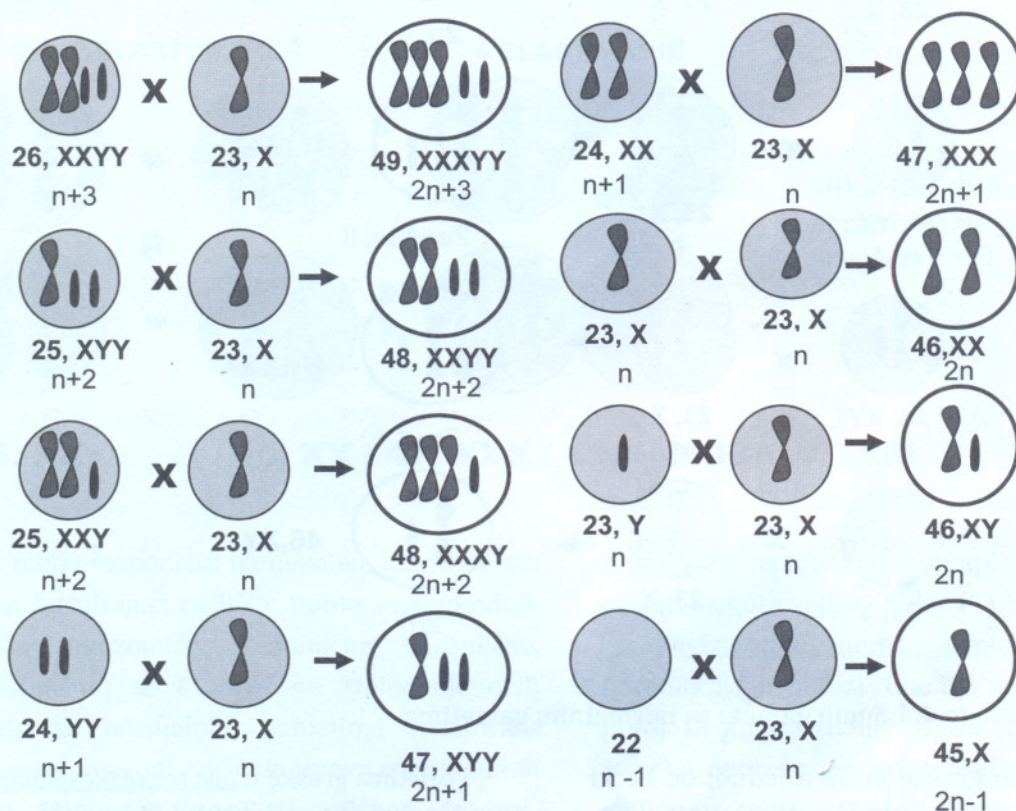


Slika 6

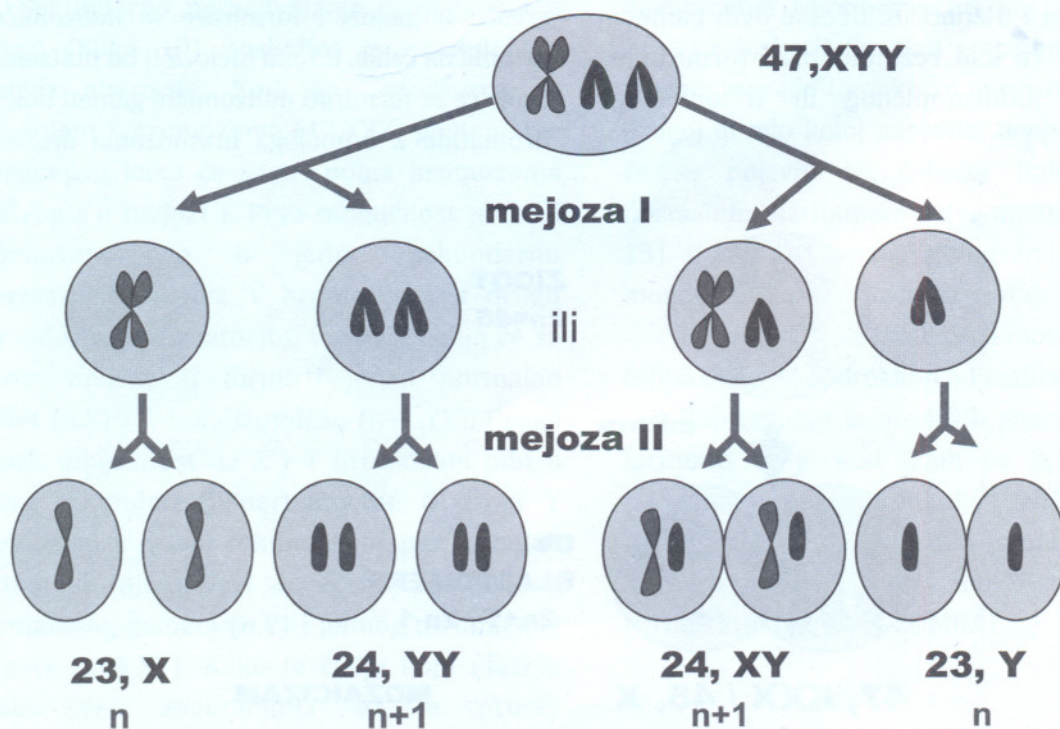
Primarno nerazdvajanje hromozoma u mejozi I i II spermatogeneze

aberrantni nulizomični i dizomični gameti koji će u slučaju oplodjenja sa normalnim diploidnim gametima formirati dva tipa

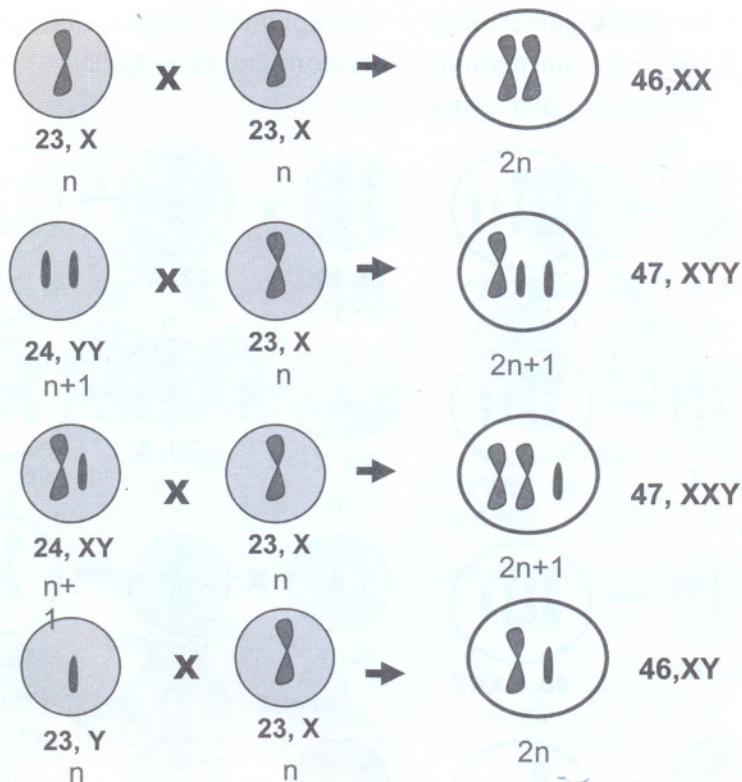
aneuploidnih zigota **monozomičan** ($2n-1$) i **trizomičan** ($2n+1$) (Slika 7).



Slika 7 Ukrštanje dobijenih gameta sa normalnim gametima



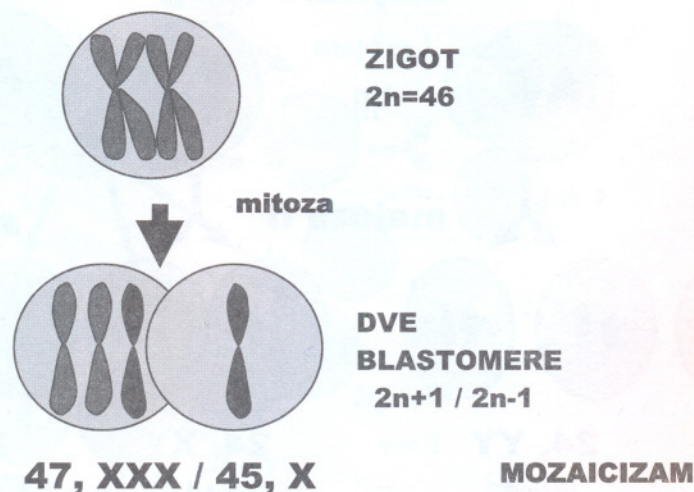
Slika 8 Sekundarno nerazdvajanje hromozoma



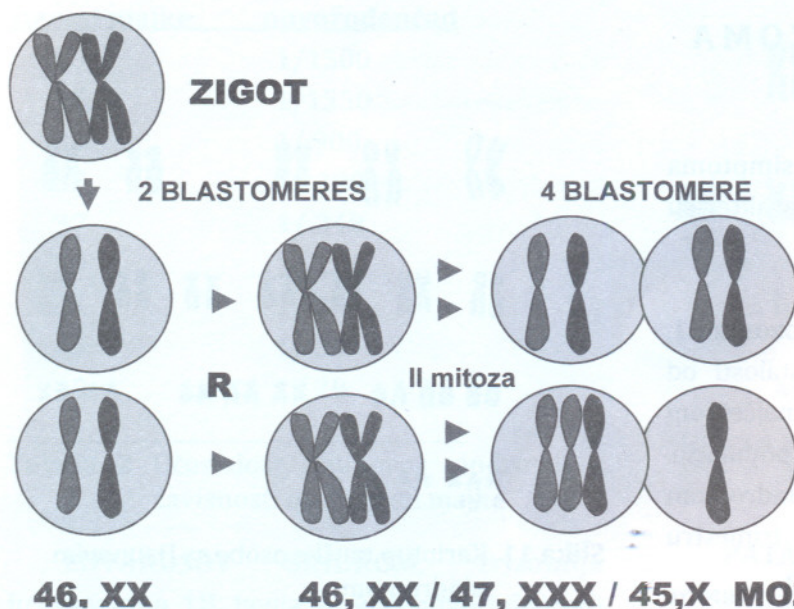
Slika 9 Ukrštanje dobijenih gameta sa normalnim gametima

Ukoliko do greške dođe u jednoj od ćerki ćelija u drugoj mejotičkoj deobi (Slika 6) formiraće se tri tipa gameta: normalni, monozomični i dizomični. Učešće ovih gameta u oplodjenju će kao rezultat imati formiranje normalnog, monozomičnog ili trizomičnog zigota (Slika 7).

Posledica greške u obe mejotske deobe (Slika 8) je formiranje različitih tipova aberantnih gameta ali i normalnih. Naime kao posledica greške u mejozi I formiraće se nulizomična i dizomična ćelija. U toku mejoze II od nulizomične ćelije će se formirati nulizomični gameti dok se 4 hromatide 2 homologa hromozoma dizomične



Slika 10 Postzigotno nerazdvajanje (greška u prvoj mitozu)



Slika 10a Postzigotno nerazdvajanje (greška u drugoj mitozu)

ćelije mogu raspodeliti na nekoliko alternativnih načina formirajući različite tipove aneuploidnih gameta (nulizomične, dizomične, trizomične, tetrazomične) ali i normalne. Oplođenje ovih gameta sa normalnim gametima rezultiraće mogućom pojavom različitih tipova aneuploidnih zigota (monozomičnog, trizomičnog, tetrazomičnog, pentazomičnog) ali i normalnih.

Sekundarno nerazdvajanje hromozoma u mejozi (Slika 10) posledica je aneuploidije nosioca aberacije. Kod npr. muškarca sa dizomijom Y hromozoma (47, XYY) postoje dve mogućnosti kako će se tri polna hromozoma razdvojiti u mejozi I. Prva mogućnost je da X hromozom ode u jednu sekundarnu spermazocitu a dva Y hromozoma u drugu sekundarnu spermatocitu. Od ovih ćelija će se tokom mejoze II formirati jedan normalan gamet (n,X) i jedan dizomičan (n+1,YY). Druga je pak mogućnost da X i Y hromozom odu u jednu sekundarnu spermatocitu, a drugi Y hromozom u drugu sekundarnu spermatocitu. U tom slučaju dolazi do formiranja jednog normalanog gameta (n,Y) i jednog dizomičnog gameta (n+1,XY). Kako je ćelija koja ulazi u deobu već aneuploidna to je proces hromozomskog nerazdvajanja neminovan a

mogućnost za nastanak aneuploidnih gameta a potom i zigota velika (Slika 11).

Postzigotno nerazdvajanje posledica je poremećaja u mitozu. Ukoliko se greška desi u prvoj deobi brazdanja zigota (Slika 12), kao rezultat nerazdvajanja dve sestrinske hromatide jednog hromozoma, doći će do formiranja dve aberantne ćelije koje će u narednim deobama dati aneuploidne (monozomičnu $2n-1$ i trizomičnu $2n+1$) ćelijske linije. Dati embrion na taj način postaje mozaik. Ukoliko se nerazdvajanje desi u drugoj ili bilo kojoj narednoj deobi kao rezultat će se pojaviti tri ćelijske linije, jedna sa normalnim kariotipom i dve aneuploidne (Slika 13). U toku razvoja ovakvog embriona obično monozomična ćelijska linija nestaje.

Kod himera, za razliku od mozaika, prisutne ćelijske linije su poreklom od različitih zigota.

Kao rezultat numeričkih aberacija mogu se formirati ćelije kod kojih su svi hromozomi poreklom od jednog roditelja (UNIPARENTALNA DIPLOIDIJA) ili su pak dva prisutna homologa hromozoma poreklom od istog roditelja (UNIPARENTALNA DIZOMIJA).

ANEUPLOIDIJE AUTOZOMA

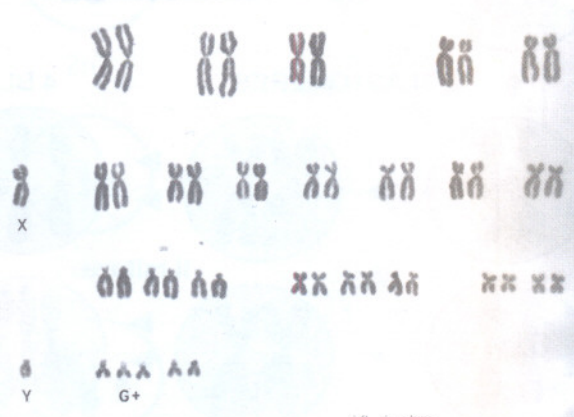
Sindromi predstavljaju grupe simptoma koje se pojavljuju zajedno i karakterišu određenu bolest.

DAUNOV SINDROM, trizomija hromozoma 21, javlja se kod novorođenčadi u učestalosti od 1/800 što čini ovaj poremećaj najčešćom hromozomopatijom u humanoj populaciji. Međutim oko 75% embriona sa ovim sindromom se spontano odbacuje u prvom trimestru trudnoće, dok je oko 20% mrtvorodeno.

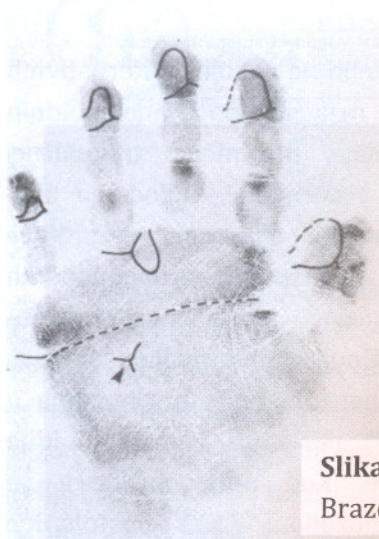


Kod 95% nosilaca ovog sindroma on je rezultat proste trizomije (47,XX+21 ili 47,XY+21) koja je u 80% slučajeva posledica nerazdvajanja hromozoma u mejozi majke (Tabela 2). Naime rizik da novorođenče bude nosilac Daunovog sindroma veoma raste sa starošću majke, naročito nakon tridesete godine. Oko 1% pacijenata sa ovim sindromom su mozaici (npr. 46,XX/47,XX+21) i oni mogu pokazivati blažu kljiničku sliku sa brojnim fenotipskim varijacijama koje zavise od količine prisutnih ćelija sa aberantnim kariotipom. U oko 4% slučajeva Daunov sindrom je posledica strukturnih aberacija hromozoma (translokacioni oblik ovog sindroma nije u vezi sa starošću majke).

Dijagnostikovanje ovog sindroma je često moguće već nakon samog rođenja. Novorođenčad se karakterišu okruglim i pljosnatim licem, mongoloidnim očima, nisko postavljenim ušima, usta su otvorena i često se



Slika 11 Kariotup muške osobe sa Daunovim sindromom



Slika 12
Brazda četiri prsta

vidi istureni i izbrazdan jezik. Šake su kratke i široke sa često izraženom brazdom četiri prsta, a prsti su zakrivljeni (klinodaktilija). Osobe sa ovim sindrom su niske i sa mentalnom retardacijom ($IQ < 50$). Oko 30% pacijenata ima izražene srčane mane, a većinu karakteriše i nizak pritisak (hipotenzija). Pacijenti sa ovim sindromom pokazuju sklonost ka oboljevanju od leukemija.

Oko polovine pacijenata doživi starost veću od 50 godina. Ženske osobe sa Daunovim sindromom mogu biti fertile i imati kako decu sa ovim sindromom tako i normalnu. Većina nosilaca Daunovog sindroma život provedu kao srećne osobe uprkos ograničenjima.

starost majke	novorođenčad
20	1/1500
25	1/1350
30	1/ 900
35	1/ 380
37	1/ 240
39	1/ 150
41	1/ 86
43	1/ 50
45	1/ 28

Tabela 2 Učestalost Daunovog sindroma u zavisnosti od starosti majke

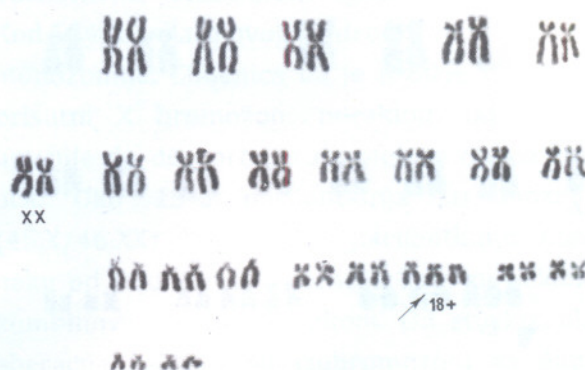
EDVARDSOV SINDROM, trizomija hromozoma 18, javlja se kod novorođenčadi sa učestalošću od 1/8000. Međutim, spontano se odbacuje čak 95% embriona sa ovim poremećajem. Životni vek nosilaca je veoma kratak. Iako većina nosilaca umire tokom prvih nekoliko meseci života do godine dana bilo je i slučajeva dece koja su živela 15 i više godina.

Kod većine pacijenata prisutna je prosta trizomija (47,XX+18 ili 47,XY+18) koja je u 95% slučajeva rezultat hromozomskog nerazdvajanja u mejozi I majke. Mozaični i strukturni oblici poremećaja su veoma retki.

Novorođenčad se karakterišu malom telesnom težinom, hipotonijom i brojnim poremećajima srca i bubrega. Jedna od osnovnih karakteristika nosilaca je i izrazita mentalna retardacija.



Slika 13
Izgled novorođenčeta sa Edvardsovim sindromom (A); (B) specifičan položaj prstiju;



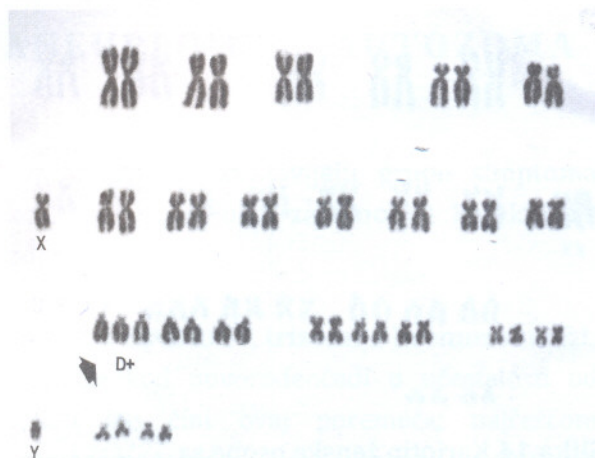
Slika 14 Kariotip ženske osobe sa Edvardsovim sindromom

PATAU SINDROM, trizomija hromozoma 13, javlja se kod novorođenčadi u učestalosti od 1/12000. Životni vek je veoma kratak i traje od jednog do šest meseci, retko duže. Kod 75% pacijenata ovaj poremećaj je rezultat proste trizomije koja je uslovljena starošću majke tj. nerazdvajanjem hromozoma u mejozi I oogeneze. Oko 5% nosilaca pokazuje mozaični oblik, a 20% translokacioni.

Pacijenti sa ovim sindromom imaju brojne anomalije nervnog sistema, srčane mane, urogenitalne poremećaje, zaostaju u rastu i razvoju. Često je prisutan rascep nepca i usne kao i polidaktilija. Kod većine se slabo ili uopšte ne razvijaju očne jabučice (mikroftalmija).



Slika 15 Karakterističan izgled novorođenčeta



Slika 16 Kariotip muške osobe sa Patau sindromom

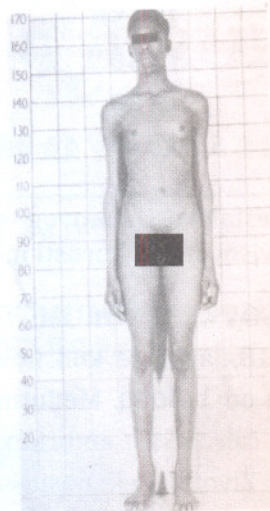
ANEUPLOIDIJE POLNIH HROMOZOMA

KLINEFELTEROV SINDROM, 47,XXY, javlja se sa učestalošću od 1/1000 novorođenih dečaka i 1/300 spontano odbačenih plodova. Hromozom X, koji je u višku, je u 47% slučajeva poreklom od majke kod koje dolazi do nerazdvajanja hromozoma u mejozi I ili II, odnosno u 53% pacijenata poreklom od oca kod koga se desilo hromozomsko nerazdvajanje u mejozi I. Posto u kariotipu poseduju dva X hromozoma jedan se inaktiviše (kao i kod normalnih ženskih osoba) i vidljiv je kao Barovo telo u jedrima telesnih ćelija.

Mozaični oblik Klinefelterovog sindroma se javlja u 15% slučajeva (npr. 46,XY/47,XXY) i kod ovih osoba fenotipska ekspresija sindroma je blaža pa neki čak mogu imati normalan razvoj testisa.

Nosioci ovog sindroma su visoki, mršavi, sa dugim nogama i do perioda puberteta obično se ni ne utvrdi poremećaj. Tada hipogonadizam (nerazvijenost gonada/mali testisi) postaje očigledan, a sekundarne seksualne karakteristike se ne razvijaju. Kod ovih pacijenata je često prisutna ginekomastija (razvijene grudi) i gotovo uvek su sterilni. Koeficijent inteligencije je blago snižen.

Fenotipske karakteristike Klinefelterovog sindroma pokazuju i nosioci kariotipova 48,XXYY, 48,XXXYY i 49, XXXXY. Uglavnom povećanje broja X hromozoma u kariotipu uslovljava izraženija mentalna oštećenja i poremećaje u seksualnom razvoju.



Slika 17 Karakterističan izgled



Slika 18 Kariotip muške osobe sa Klinefelter sindromom 47,XXY

47,XXY, javlja se sa učestalošću od 1/1000 novorođenih dečaka i posledica je nerazdvajanja hromatida u mejozi II oca. Nosioci ovog kariotipa su nešto viši od proseka i njihov fenotip ne upućuje na aneuploidni kariotip. Ove osobe su normalne inteligencije sa nešto većom sklonošću ka problemima u ponašanju. Nosioci YY sindroma su fertilni i u toku gametogeneze (sekundarno nerazdvajanje hromozoma) mogu da formiraju aneuploidne ali i normalne gamete.



Slika 19 Kariotip muškarca 47,XY

TRIZOMIJA X HROMOZOMA, 47,XXX, javlja se sa učestalošću od 1/1000 novorođenih devojčica i posledica je nerazdvajanja X hromozoma kod majke u mejozi I ili II, kod oca u mejozi II ili postzigotnog nerazdvajanja. S' obzirom na postojanje tri X hromozoma u kariotipu, dva se inaktiviraju i vidljiva su kao dva Barova tela unutar nukleusa telesnih ćelija ovih osoba.

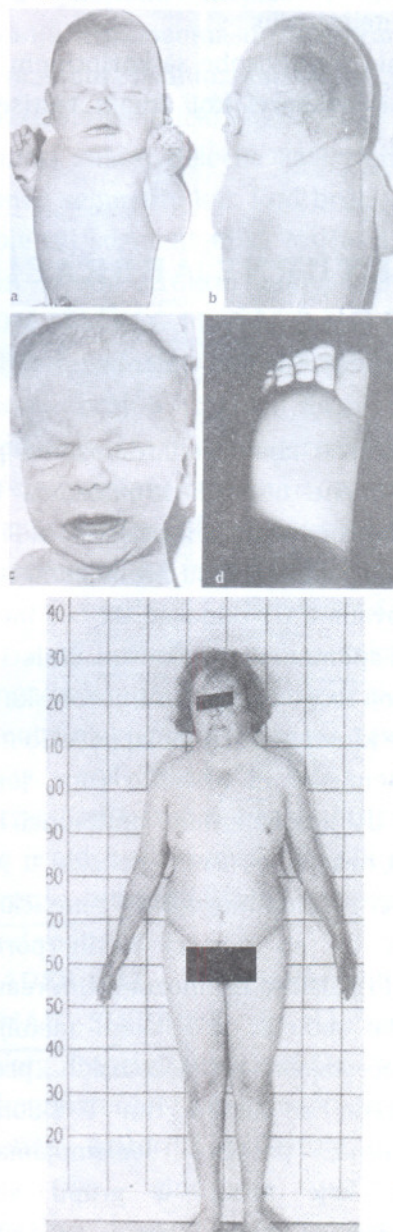
Ženske osobe sa ovim sindromom su fenotipski normalne, nešto više od proseka, fertile su i mogu formirati normalne ali i aneuploidne gamete. Koeficijent inteligencije je snižen i 70% pacijentkinja ima ozbiljne probleme sa učenjem.

Tetrazomija i pentazomija X hromozoma u kariotipu (48,XXXX, 49,XXXXX) uslovljavaju značajnija mentalna i fizička oštećenja.

Veoma su zanimljivi podaci koji upućuju na to da je fenotip pacijenata sa kariotipom 49,XXXXY i 49,XXXXX u mnogim aspektima sličan fenotipu osoba sa Daunovim sindromom. Ove činjenice upućuju na zaključak da fenotipska ekspresija Daunovog sindroma nije isključivo u vezi trostrukom dozom gena hromozoma 21 već se pre radi o poremećenoj hromozomskoj ravnoteži.

TARNER SINDROM, 45,X, javlja se sa učestalošću od 1/5000 novorođenih devojčica. Interesantno je da se 99% embriona sa

Tarnerovim sindromom spontano odbacuje. Kod 53% nosilaca ovog sindroma on je rezultat monozomije. Činjenica da je u 80% slučajeva prisutni X hromozom poreklom od majke upućuje da do poremećaja mejoze dolazi kod oca. Oko 15% pacijentkinja su mozaici (45,X/46,XX) dok ostale pacijentkinje nose neku od strukturnih aberacija koje su nekada kombinovane i sa mozaikom. Od strukturnih aberacija najčešći su izohromozom za duge krake (izo Xq) i ring X, a sreću se i različite delecije dugog ili kratkog kraka.



Slika 20 Izgled novorođenčeta i osobe sa Tarnerovim sindromom

Ženske osobe sa ovim sindromom su niskog rasta (oko 145cm), karakterističnim izgledom lica, imaju širok vrat sa nisko postavljenom linijom kose i često veliki broj mladeža. Kod većine su prisutni bubrežni i kardiovaskularni poremećaji. Pacijentkinje se zbog vrlo brze atrezije folikula, kada i ovarijumi postaju trakasti (gonadalna digeneza), karakterišu izostankom menstruacije (primarna amenoreja) i sterilitetom (mada je prijavljen i mali broj slučajeva pacijentkinja koje su imale menstruaciju i bile fertile). Ove osobe imaju prosečnu ili blago sniženu inteligenciju.

Veoma retko osobe sa kariotipom 45,X su fenotipski muškarci koji imaju testise ali su sterilni.

STRUKTURNE ABERACIJE HROMOZOMA

Strukturne aberacije hromozoma predstavljaju promene u građi hromozoma koje su uslovljene hromozomskim prekidima. Ti prekidi se dešavaju onda kada su hromozomi najmanje kondenzovani, u G1 odnosno G2 fazi interfaze, i mogu biti spontani ili indukovani. Činioci spoljne sredine koji mogu usloviti hromozomske prekide nazivju se **klastogeni** i njihovo poreklo može biti fizičko, hemijsko ili biološko (npr. jonizujuće zračenje, UV zračenje, neki antibiotici i azotna jedinjenja, neke od virusnih infekcija).

Uzroci prekida mogu biti i genetički činioci, u smislu da su nosioci nekih poremećaja podložniji različitim hromozomskim rearanžmanima. Tako obolelih od Fankoni anemije imaju visoku učestalost hromozomskih prekida i prerasporeda a samim tim i sklonost ka malignitetima, naročito leukemijama. Ovo oboljenje, koje spada u grupu sindroma hromozomske nestabilnosti, se nasleđuje autozomno recesivno i predstavlja poremećaj sistema opravke DNK (reparacije).

Ukoliko se prekidi dese na nerepliciranim hromozomima (G1 faza interfaze) oni su *hromozomski*. Ako se pak prekid desi na jednoj od hromatida repliciranog hromozoma (G2 faza interfaze) nazivamo ga *hromatidni* a ako obuhvati obe sestrinske hromatide on je *izohromatidni*.

Na nekim humanim hromozomima (2, 10,11,12, 16,17,20, X) uočeni su specifični regioni koji su veoma podložni prekidima i nazivaju se fragilna mesta. Za mnoga je pouzdano utvrđeno da se nasleđuju. Jedino fragilno mesto koje ima klinički značaj nalazi se na kraju dugog kraka X hromozoma (Xq27.3) i uslovljava pojavu "Fragilnog X sindroma", jedne od najčešćih naslednih formi mentalne retardacije. I pored nesumnjivog X vezanog tipa nasleđivanja ipak nije jasno da li je dominantno ili recesivno pošto žene nosioci mogu, a ne moraju imati mentalne poremećaje. Ovo gensko mesto pokazuje najvišu mutacionu stopu od svih humanih gena i uključuje višestruke promene u CGG ponovljivim sekvencama.

Nakon prekida hromozomi teže da se rearanžiraju i tako strukturno promenjen hromozom može biti **balansiran** (ukoliko je kompletan genetički materijal prisutan a samo je redosled gena promenjen) ili **nebalansiran** (kada je prisutan višak odnosno manjak genetičkog materijala). Strukturmo rearanžiran hromozom je **stabilan** ukoliko je sposoban da naredne ćelijske deobe prođe neoštećen, odnosno **nestabilan** ukoliko teži naknadnom cepanju i ponovnom rearanžiranju.

Ukoliko se strukturne promene dešavaju u okviru jedanog hromozoma one su **intrahromozomske**, dok one koje uključuju dva ili više hromozoma predstavljaju **interhromozomske**.

Srukturne promene hromozoma se mogu svrstati u jednu od četiri kategorije: DELECIJE, DUPLIKACIJE, INVERZIJE i TRANSLOKACIJE.

DELECije predstavljaju gubitak određenog dela genetičkog materijala do koga dolazi nakon spontanij ili indukovanij hromozomskih prekida. Ove strukturne promene mogu nastati i kao rezultat nepravilnog krosing-overa kada dolazi do poremećaja u sinapsiraju homologij hromozoma tako da se rekombinovanjem razmenjuju nehomologij segmenti homologij hromozoma. Nakon rekombinacije jedan od homologij hromozoma je deletiran dok će drugi nositi duplikaciju određenij genskih regiona. Gubitak određenog dela genetičkog materijala može biti uslovljen i nepravilnim odvajanjima hromozoma u mejozi nosilaca inverzija i translokacija.

Delecije koje imaju raspon od bar 2000 do 3000 kb mogu se utvrditi citogenetički. Ukoliko je njihova veličina manja detekcija je moguća primenom određenij tehnika molekularne genetike.

U zavisnosti od broja prekida i njihovog položaj, ovu grupu strukturnij promena delimo na : TERMINALNE i INTERSTICIJALNE delecije. Terminalne delecije podrazumevaju jedan hromozomski prekid u okviru terminusa p ili q kraka. Nakon toga deo hromozoma ispod prekida kao acentrični fragment se gubi, dok ostatak hromozoma nastavlja da funkcioniše kao *stabilan* ali *nebalansiran* strukturno izmenjen hromozom. Intersticijelne delecije nastaju kao rezultat dva hromozomska prekida unutar p odnosno q kraka hromozoma. Nakon toga deo unutar dva prekida se kao acentrični fragment gubi, dok se telomerni region ispod prekida ujedinjuje sa ostatkom hromozoma (koji je tako promenjen stabilan ali nebalansiran).

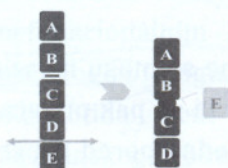
Delecije obično uzrokuju veoma štetne posledice kod nosilaca, a često je ishod i letalan, naročito kada su delecijom obuhvaćena oba homologa hromozoma (homozigotne). Ako je delecija heterozigotna osoba nosilac je *parcijalni monozomik* za odgovarajuće genske segmente, prisutne samo na normalnom homologom hromozomu. Tako kod nosilaca delecije može doći do pojave *pseudodominacije* tj. ekspresije recesivnog gena kada je on prisutan u pojedinačnoj dozi. Kod hemizigotnih osoba u pahitenu mejoze I dolazi pri sinapsiranju hromozoma do formiranja petlje na normalnom hromozomu koja se može detektovati citogenetički.

Klinički značaj delecija zavisi od veličine deletiranog segmenta kao i od broja i funkcije gena koje taj segment nosi. Najčešći sindrom uslovljen ovom strukturnom promenom je **SINDROM MAČIJEG PLAČA** (Cri du chat) koji je rezultat terminalne delecije kratkog kraka hromozoma broj 5 (5p15). Naziv sindroma potiče od toga što plač novorođene dece sa ovim sindromom veoma potseća na mnjaukanje mačke. Oko 1% institucionalizovanih pacijenata sa mentalnom retardacijom imaju ovaj sindrom. Osnovne fenotipske karakteristike nosilaca su mikrocefalija, antimongoloidan položaj očiju koje su i široko razmaknute, nisko postavljene uši, muskularna hipotonija, mali rast i teška mentalna retardacija. Kod izvesnog broja pacijenata ovaj sindrom je posledica mozaicizma ili prisustva translokacije, inverzije ili ring hromozoma kod jednog od roditelja.

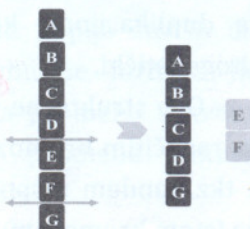
PRADER-VILI (Prader-Willi) i **ANGELMAN SINDROM** su tipičan primer genomskog imprintinga (različita ekspresija genetičkog materijala u zavisnosti od toga da li se genetički materijal nasleđuje od oca ili majke). Oba sindroma su rezultat intersticijelne delecije hromozoma broj 15 (15q11-q13) s' tim da je prisutni hromozom 15 kod nosilaca Prader-Vili sindroma poreklom od

DELECije

TERMINALNA



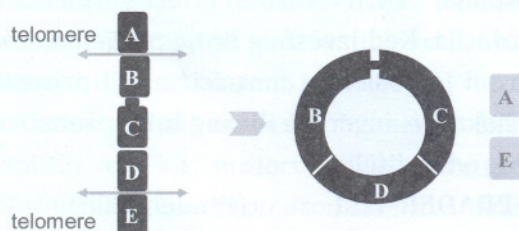
INTERSTICIJELNA



oca dok je kod nosilaca Angelman sindroma poreklom od majke. Pacijenti sa Prader-Vili sindromom su gojazni, imaju kratko telo, male ruke i stopala, hipogonadizam i mentalnu retardaciju. Nosioци Angelman sindroma imaju specifičan "srećan" izraz lica, usporen razvoj, nerazvijenu moć govora kao i poremećaje moždanih talasa.

RING HROMOZOM nastaje kao rezultat dve terminalne delecije nakon kojih se deletirani segmenti kao acentrični fragmenti gube dok se ostatak hromozoma rearanžira u prstenastu (ring) strukturu. Ova hromozomska forma je retka ali je primećena kod svih humanih hromozoma. Prstenasti hromozomi su nebalansirane i nestabilne strukturne aberacije. Zbog specifičnog oblika ring tokom deobe (uglavnom u anafazi) teži naknadnom cepanju i ponovnom rearanžiranju. Kod većine nosilaca ring hromozoma primećeni su poremećaji u rastu dok je kod nekih pacijenata prisutna blaga mentalna retardacija. Mnogi nosioci pak ne pokazuju bilo kakve fenotipske anomalije što je verovatno uslovljeno mikro delecijama koje su prethodile formiranju ringa kao i njegovom stabilnošću.

RING HROMOZOM

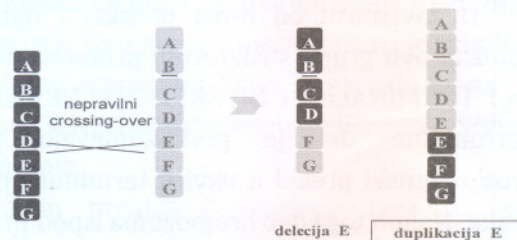


Neke studije pokazuju da prstenasti hromozom može nastati i prostim fuzijom telomernih regiona hromozoma bez prethodnih delecija. Ovaj tip prstenastog hromozoma je naročito nestabilan i tokom deoba može usloviti aneuploidije koje mogu

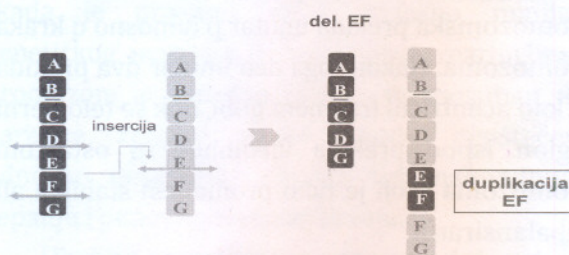
dovesti do smrti ćelija, a tako i poremećaj rasta. Fenotip nosisoca se označava kao "ring-sindrom".

DUPLIKACIJE predstavljaju višak genetičkog materijala u kariotipu. Nosioci duplikacija su parcijelni trizomici za određene genske segmente. Slično delecijama, duplikacije nastaju nakon spontanih ili indukovanih hromozomskih prekida, kao rezultat nepravilnog krosing-overa ili nepravilne segregacije hromozoma kod nosilaca inverzija ili translokacija. Duplikacije su stabilne i nebalansitrane strukturne promene i njihovo prisustvo je uglavnom manje štetno po fenotip nosioca od delecija.

DUPLIKACIJE rezultat nepravilnog krosing-overa



DUPLIKACIJE rezultat INSERCIJE



Kod heterozigotnih nosilaca u pahitenu mejoze I, prilikom sinapsiranja homologih hromozoma, formira se petlja (na hromozomu sa duplikacijom) koja se može detektovati citogenetički.

Ove strukturne promene se mogu nalaziti na različitim hromozomima ili su pak prisutne u tkz. tandem rasporedu (jedna pored druge) na istom hromozomu.

Duplikacije, evolutivno posmatrano, mogu imati i pozitivan efekat. Naime smatra se da su duplikacije jedan od mehanizama koji je tokom evolucije doveo do usložnjavanja genetičkog materijala. U genomu eukariota se često sreću multiple kopije gena koji imaju identične ili slične sekvence. Grupe ovih gena se nazivaju multigenske familije i čine ih vezani, srodnički geni koji su se razvili od zajedničkog predačkog gena kroz proces duplikacije. Jedan od primera je familija globinskih gena koji kodiraju polipeptidne molekula hemoglobina. Humana familija hemoglobinskih gena sastoji se od 7 α -globinskih gena lociranih na hromozomu broj 16 (16 p13) i 6 β -globinskih gena na hromozomu 11 (11 p15).

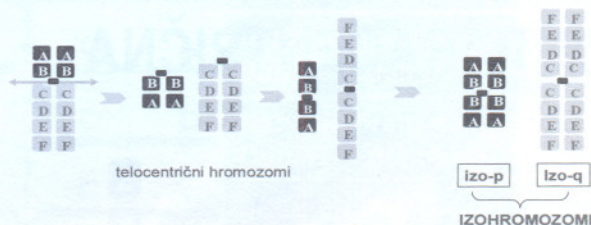
Uglavnom globinski geni svih životinjskih vrsta imaju istu strukturu koja podrazumeva 3 egzona koje razdvajaju 2 introna. Međutim, broj globinskih gena i njihov raspored varira kod različitih vrsta. Činjenica da globinski geni pokazuju sličnost u strukturi i sekvencama upućuje na to da su oni poreklom od zajedničkog predačkog gena koji je kroz proces duplikacije i divergencije dao predačke α -globinske i β -globinske gene. Ovi geni su zatim tokom dalje evolucije prošli naknadnu duplikaciju dajući različite varijante α i β globinskih gena danas prisutnih kod vertebrata.

Broj globinskih gena varira u različitim humanim populacijama. Većina ljudi ima 2 α -globinska gena na hromozomu broj 16, međutim neki pojedinci imaju samo jedan dok drugi imaju 3 ili čak 4 kopije α -globinska gena. Ove činjenice upućuju na to da su duplikacije i delecije ovih gena stalan i tekući proces u humanim populacijama.

Nakon duplikacije može doći do promene u sekvenci nekih genskih kopija što ih čini nefunkcionalnim pri čemu se formira tkz. pseudogen. Moguće je da promena sekvence nukleotida vodi i do promene funkcije proteinskog produkta gena.

IZOHROMOZOM nastaje kao posledica nepravilne podele centromera što rezultira pojavom dva telocentrika koji poseduju samo p odnosno q krak prvobitnog hromozoma. Nakon replikacije ovi telocentrični će postati metacentrični izo p odnosno izo q hromozomi koji su deletirani za gene jednog kraku dok je drugi krak dupliciran. Tako je osoba koja u kariotipu ($2n=46$) ima izohromozom i odgovarajući homologni hromozom zapravo parcijerni monozomik za jedan krak i parcijerni trizomik za drugi krak datog hromozoma.

IZOHROMOZOM



Najčešći je izohromozom dugog kraka X hromozoma, $i(Xq)$. Kako se centar inaktivacije X hromozoma nalazi na dugom kraku, prisustvo izohromozoma kratkog kraka X hromozoma je letalno pošto se u tom slučaju inaktivira normalan X hromozom. Kod nekih pacijentkinja sa Turner sindromom prisutan je izo Xq hromozom kada je kariotip $45,X i(Xq)$ ili je pak ta osoba mozaik $45,X/46,X i(Xq)$.

Opisani su i izohromozomi autozoma, pre svega izohromozom kratkih kraka hromozoma 18 i 12.

DICENTRIK je strukturno aberantan hromozom sa dve centromere koji je rezultat prekida na dva hromozoma nakon čega se oni fuzionišu dok se acentrični fragmenti koji su rezultat delecije gube. Dicentrični hromozomi su nebalansirane i nestabilne strukturne promene. Zbog prisustva dve centromere ova hromozomska forma teži naknadnom cepanju u anafazi, mada ukoliko su centromere veoma blizu jedna drugoj ili ako se jedna inaktivira dicentrik može

biti stabilan. Ovi dicentrični se nazivaju "pseudodicentrični" i najčešće uključuju polne hromosome.

INVERZIJE nastaju kao rezultat dva prekida na hromozomu nakon čega se deo unutar prekida rotira za 180° . Ukoliko su se prekidi odigrali na oba hromozomska kraka, pa je centromera u okviru segmenta koji rotira, inverzija je **PERICENTRIČNA**. Ako su se prekidi desili u nivou jednog od kraka, pa je centromera izvan segmenta koji rotira, inverzija je **PARACENTRIČNA**. Kako pericentrične inverzije menjaju proporciju

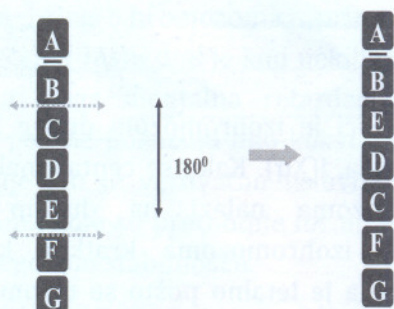
hromozomskih kraka one su i jednostavnije za citogenetsko detektovanje. Inverzije su *balansirane* i *stabilne* strukturne promene.

Osobe nosioci inverzije imaju balansirani kariotip i uglavnom su fenotipski potpuno normalne pošto je ukupan genetički materijal prisutan dok je raspored gena promenjen. Međutim, ukoliko dođe do promene ekspresije gena usled promene položaja gena (tkz. pozicioni efekat), do prekida gena ili pak mikro duplikacija i delecija, ove promene se mogu odraziti na fenotip nosioca.

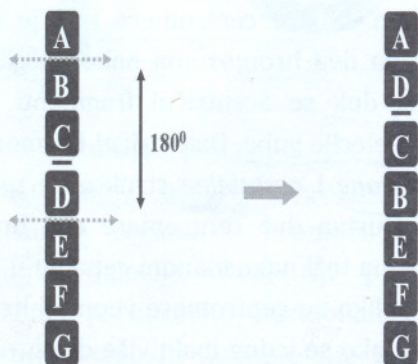
Ukoliko je inverzija prisutna na oba homologa hromozoma (*homozigotna*) mejoza nosioca će biti normalna pa je i rizik za formiranje nebalansiranih gameta veoma mali. Ako je pak inverzija prisutna samo na jednom od homologih hromozoma (*heterozigotna*), u mejozi I normalan i invertovan hromozom teže sinapsiranju i formiraju inverzionu petlju kako bi homologni genski lokusi bili postavljeni jedan naspram drugog. Ukoliko ne dođe do krosing-overa u okviru inverzione petlje nosioci oba tipa inverzije formiraju normalne i balansirane gamete što daje dobru prognozu za potomstvo. Naime, ovi gameti sa normalnim gametima formiraju zigote sa normalnim fenotipom.

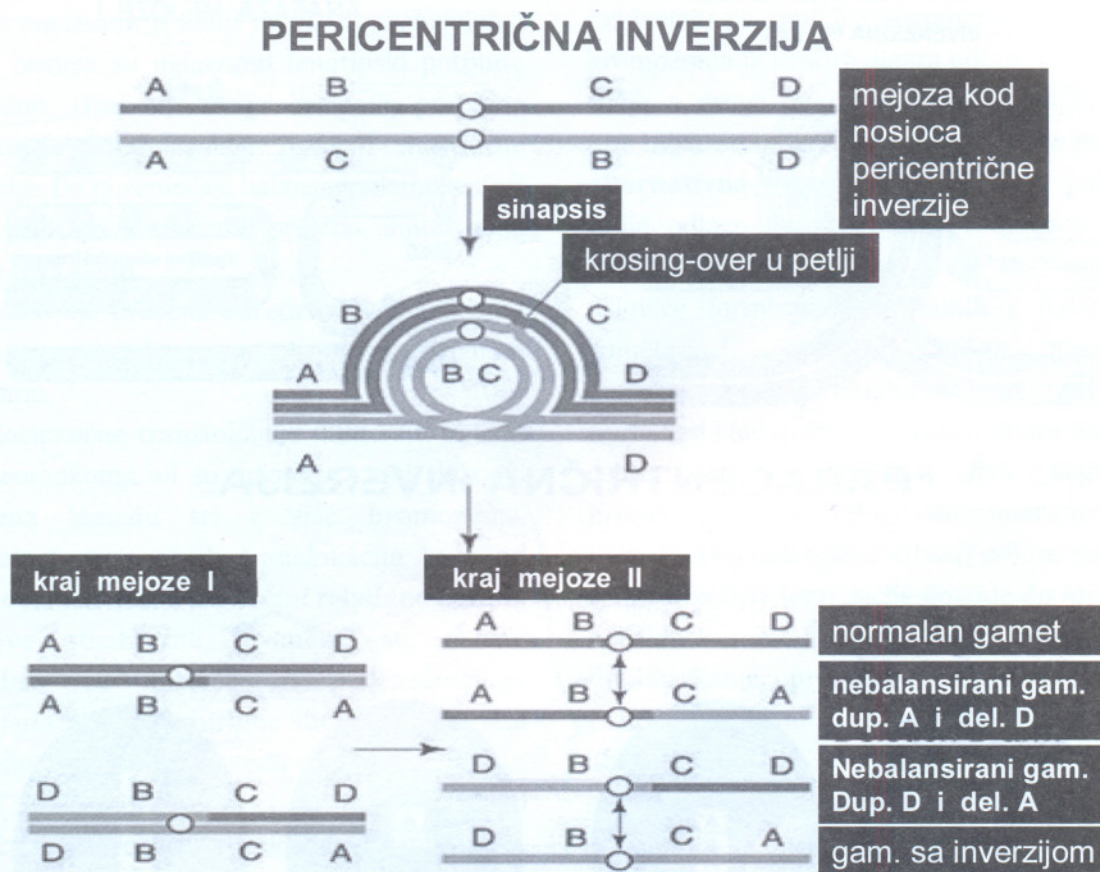
Ako pak kod nosioca pericentrične inverzije, u inverzionoj petlji dođe do krosing-overa na kraju mejoze I formiraju se dve ćerke ćelije. U jednoj će biti prisutan hromozom sa jednom normalnom hromatidom i drugom koja će zbog rekombinacije posedovati delecije i duplikacije. U drugoj ćeliji je hromozom koji ima jednu invertovanu hromatidu i drugu koja će kao rezultat krosing-overa posedovati duplikacije i delecije. U toku mejoze II formiraju se četiri moguća tipa gameta: normalan, balansirani (sa invertovanom hromatidom) i dva tipa nebalansiranih gameta (sa delecijama i duplikacijama). Mogući rizik da osoba nosilac pericentrične inverzije dobije dete sa nebalansiranim kariotipom se kreće od 1 do 10%. Kada su pericentrične inverzije veće

INVERZIJA PARACENTRIČNA



INVERZIJA PERCENTRIČNA





onda su nebalansirani segmenti koji su rezultat rekombinacije manji, a time je i prognoza za potomstvo bolja.

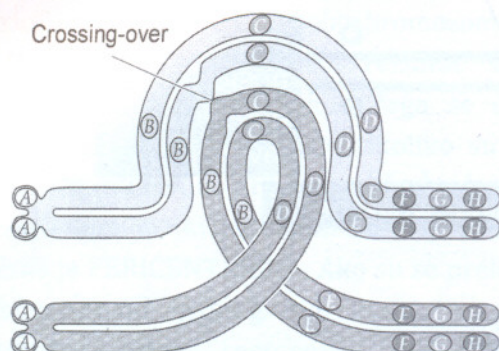
Kao rezultat rekombinacije u inverzionoj petlji nosioca paracentrične inverzije, formiraće se dicentrični hromozom i jedan acentrični fragment koji će se u daljem toku deobe izgubiti. Dicentrični hromozom je nestabilan i u anafazi I mejoze neminovno dolazi do prekida dela dicentrika koji se naziva anafazni most. Tokom telofaze I formiraće se dve ćelije: prva koja nosi hromozom sa jednom normalnom hromatidom i drugom koja je zbog delecije nebalansirana i druga koja nosi hromozom sa jednom invertovanom hromatidom i drugom koja je zbog delecije nebalansirana. Na kraju druge mejoze formiraće se četiri moguća tipa gameta: normalan, balansiran (sa invertovanom hromatidom) i dva tipa nebalansiranih gameta (sa delecijama). Poremećaji izazvani delecijama u aberantnim gametima su znatni i ukoliko oni učestvuju u formiranju embriona ti embrioni

uglavnom neće uspeti da kompletiraju intrauterin razvoj. Zato je rizik da će dete nosioca paracentrične inverzije biti živorođeno a imati aberantni kariotip veoma mali.

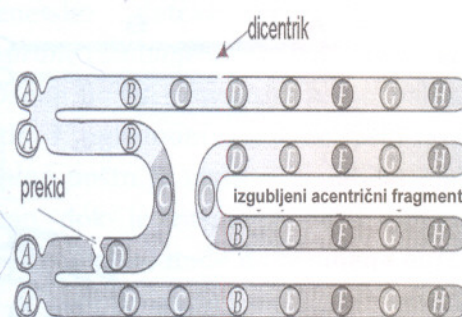
Oko 1% pojedinaca koji se testiraju u citogenetičkim laboratorijama ima malu pericentričnu inverziju hromozoma broj 9 (inv9 p11q12) što je čini najčešćom inverzijom kod čoveka. Ova strukturna promena se smatra normalnom hromozomskom varijabilnošću pošto nisu utvrđeni nikakvi štetni efekti kod nosilaca niti postoji značajan rizik od spontanog odbacivanja ploda ili pojave bilo kakvih anomalija kod potomstva.

Pericentrična inverzija hromozoma broj 3 (inv 3 p25q21) je jedna od malobrojnih za koju postoji dovoljno podataka koji ovu strukturnu promenu povezuju sa eventualnim aberacijama koje se mogu javiti kod potomaka. Ova inverzija je prvobitno utvrđena kod srodnika u više generacija starosedelaca Njufaundlenda. Od skora pojava ove strukturna promena je primećena kod izvesnog

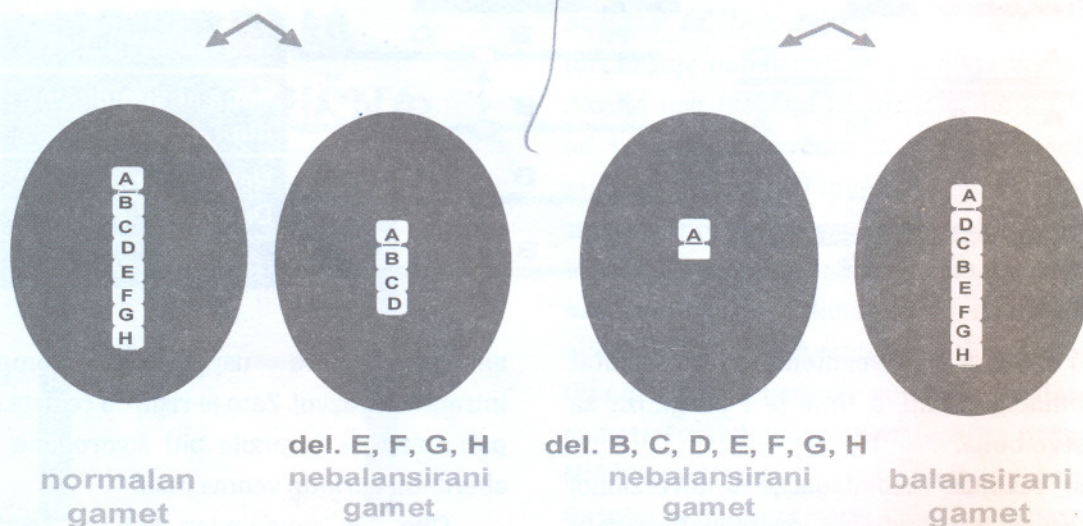
PARACENTRIČNA INVERZIJA INVERZIONA PETLJA



ANAFaza MEJOZE I



PARACENTRIČNA INVERZIJA



broja pacijenata severne Amerike čiji su preci doseljeni sa Njufaundlanda. Nosioci ove pericentrične inverzije su fenotipski normalni dok nekih potomci imaju specifičan aberantni fenotip koji je uslovljen delecijom genskih segmenata ispod 3p25 regiona i duplikacijom genskih segmenata iznad 3q21 regiona.

Veći hromozomski disbalansi koji su prouzrokovani prisustvom malih i srednjih inverzija povećavaju rizik od spontanijih pobačaja. Primećeno je i da inverzije velikih hromozoma kod heterozigotnih nosilaca muškog pola mogu smanjiti fertilitet. Novorođenčad sa genskim disbalansom obično se karakteriše mentalnom retardacijom i teškim urođenim maformacijama.

Za sve opisane inverzije jasno je utvrđeno porodično nasleđivanje. Međutim inverzije se mogu javiti i kao nove mutacije hromozoma kada nosioci pokazuju kliničke simptome koji ih ne mogu svrstati u bilo koji opisani sindrom.

Inverzije su međutim veoma značajna strukturna promena hromozoma sa stanovišta evolucije pošto je njihova uloga u specijaciji čovekolikih majmuna i čoveka velika.

TRANSLOKACIJE podrazumevaju razmenu hromozomskih segmenata između nehomologih i homologih hromozoma. Sve translokacije možemo svrstati u jednu od tri grupe: RECIPROČNE, ROBERTSONOVE i INSERCIJE.

RECIPROČNE TRANSLOKACIJE predstavljaju međusobnu razmenu segmenata nehomologih hromozoma. Kako je razmena recipročna

broj hromozoma u ćeliji ostaje nepromenjen i osobe nosioci su uglavnom fenotipski potpuno normalne. Ovaj tip translokacionih promena predstavlja *balansirane* i *stabilne* strukturne aberacije. Do poremećaja balansa ipak može doći usled pozicionog efekta ili prekida unutar gena nakon čega slede

oštećenja praćena određenim anomalijama koje nisu svojstvene ni jednom opisanom sindromu.

Recipročne translokacije uključuju obično dva hromozoma ali su opisani i retki sličajevi razmena između tri i više hromozoma. Učestalost recipročnih translokacija je 1 od 500 novorođenčadi, što ih čini relativno čestim.

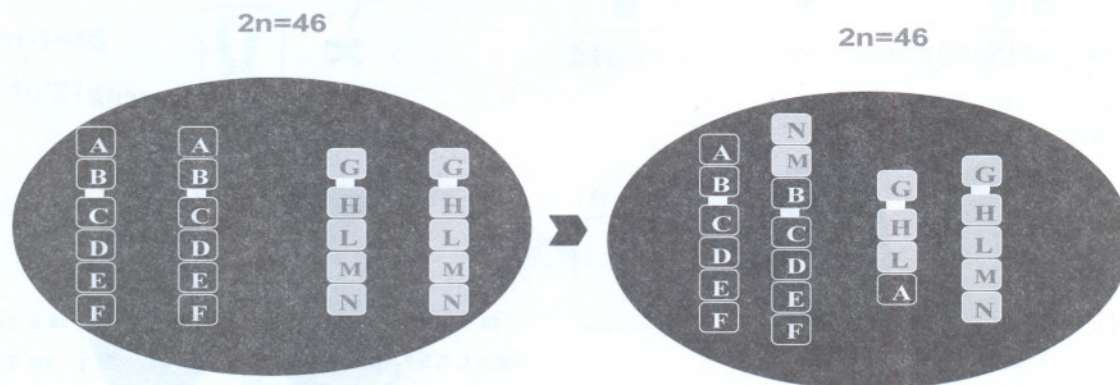
Ove strukturne promene su obično bezazlene za nosioca ali podrazumevaju značajan rizik za formiranje aberantnih gameta a samim tim i štetne posledice za potomstvo.

U pahitenu majoze I, kada hromozomi nosioca recipročne translokacije sinapsiraju, formira se *pahitenski kvadrivalent*. Ovu specifičnu hromozomsku strukturu grade dva translocirana i dva odgovarajuća homologa hromozoma u težnji da homologe genski lokusi budu postavljeni jedan naspram drugog. Obično se u anafazi I mejoze ova četiri hromozoma

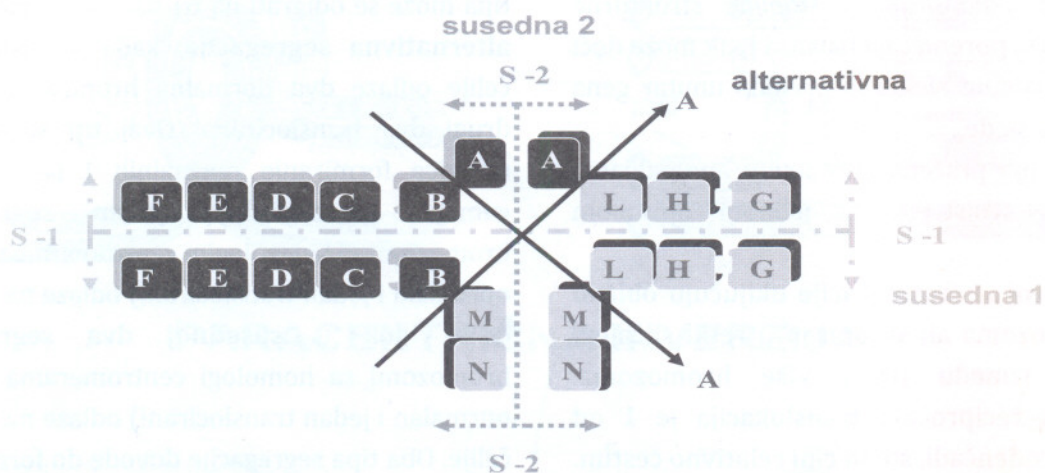
razdvajaju po tipu 2:2 segregacije, tako da dva hromozoma iz kvadrivalenta odlaze na jedan pol ćelije, a druga dva na drugi. Razdvajanje ovog tipa može se odigrati na tri načina. To može biti **alternativna segregacija**, kada na jedan pol ćelije odlaze dva normalna hromozoma a na drugi dva translocirana. Ovaj tip segregacije usloviće formiranje normalnih i balansiranih gameta. U **susednoj jedan segregaciji** hromozomi sa heterologim centromerama (jedan normalan i jedan translocirani) odlaze na isti pol ćelije, dok u **susednoj dva segregaciji** hromozomi sa homologi centromerama (jedan normalan i jedan translocirani) odlaze na isti pol ćelije. Oba tipa segregacije dovode do formiranja nebalansiranih gameta, sa delecijama i duplikacijama, pri čemu su gameti koji su rezultat susedne II segregacije sa krupnijim aberacijama.

Moguće su, mada veoma retko, i segregacije tipa 3:1 ili čak 4:0. Gameti koji se formiraju kao rezultat ovakvog hromozomskog razdvajanja nosiće pored strukturnih i značajne numeričke promene (broj hromozoma u njima će biti $n-1$ i $n+1$, tj. $n-2$ i $n+2$).

RECIPROČNE TRANSLOKACIJE

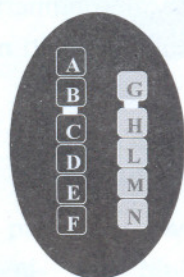


SEGREGACIJE HROMOZOMA TIPA 2:2 ANAFaza MEJOZE I

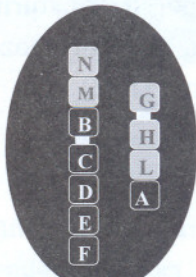


ALTERNATIVNA SEGREGACIJA

normalan gamet



balansirani gamet

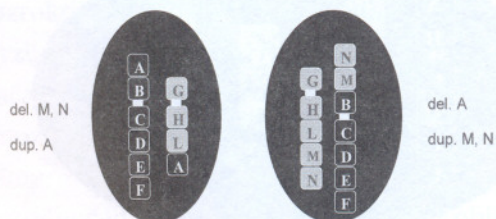


Za fenotipski normalanog muškog nosioca recipročne translokacije rizik za dobijanje malformisanog potomstva je 3% dok je za žene ovaj rizik 7%. Prisustvo balansirano kariotipa kod nosioca oba pola može uticati na fertilitet, pri čemu kod žena samo ukoliko se translokacija odigrala između X hromozoma i autozoma.

Primećeno je u nekim slučajevima da recipročne translokacije mogu aktivirati proto-onkogene. Tako recipročna translokacija između hromozoma 8 i 14 uslovljava pojavu Burkittovog limfoma, dok je translokacija između hromozoma 9 i 22 (kada nastaje tkz. Filadelfija hromozom) uočena kod pacijenata sa hroničnom mijeloidnom leukemijom.

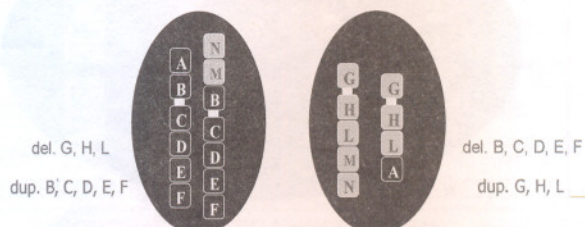
SUSEDNA 1 SEGREGACIJA

nebalansirani gameti



SUSEDANA 2 SEGREGACIJA

nebalansirani gameti



ROBERTSONOVE TRANSLOKACIJE su rezultat prekida obično u nivou centromera (mada do prekida može doći i iznad i ispod centromera) akrocentričnih autozoma nakon čega se fuzijonišu dugi kraci hromozoma i tako se formira novi metacentričan ili submetacentričan hromozom. Kao rezultat translokacije doći će i do fuzije kratkih kraka pri čemu će nastati minutni hromozom koji će se u narednim deobama izgubiti. Kako se na kratkim kracima svih akrocentričnih autozoma nalaze geni za rRNK (NOR regioni) gubitak kratkih kraka dva akrocentrika se neće odraziti na fenotip nosioca. Tako osoba nosilac Robertsonove translokacije ima balansirani kariotip sa 45 hromozoma i normalan fenotip.

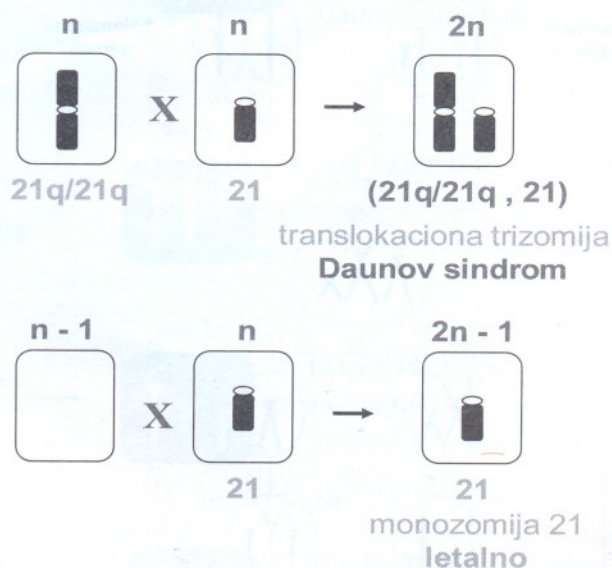
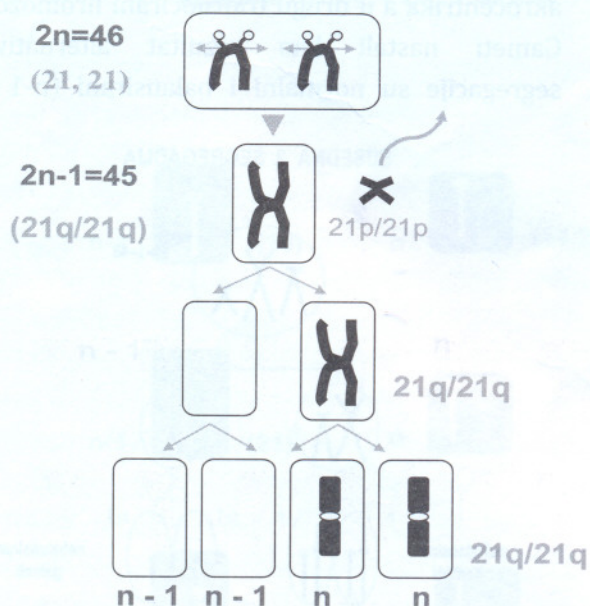
Učestalost ovih translokacija je 1/500 novorođenčadi.

Ukoliko su u ovaj tip translokacionih promena uključena dva hromozoma iz istog para (npr. 13/13, 21/21) radi se o **homologoj** Robertsonovoj translokaciji i tada je novoformirani hromozom metacentričan.

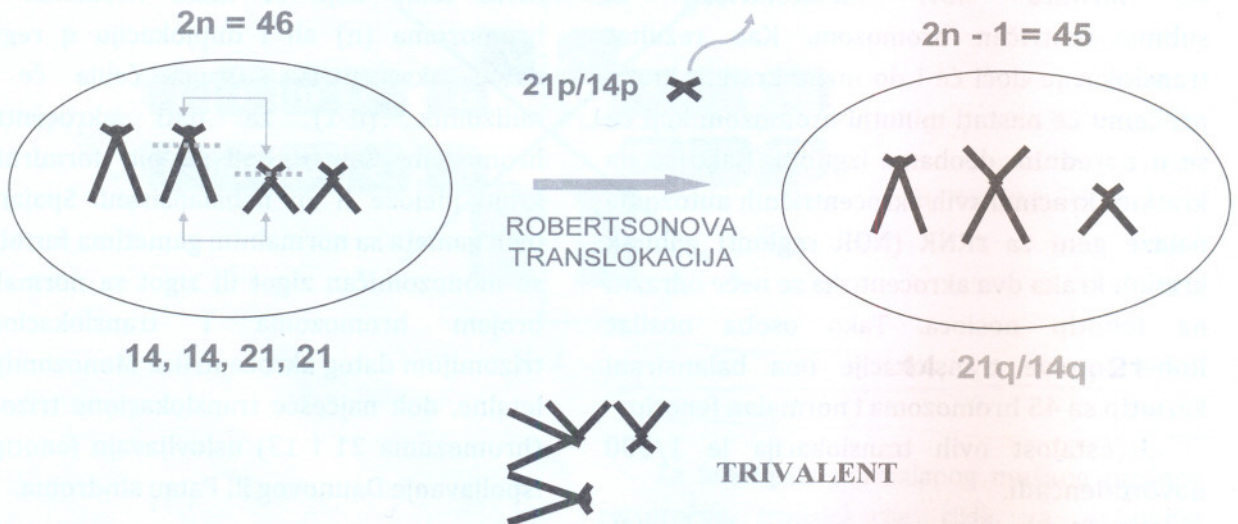
Nosioci homologe Robertsonove translokacije su fenotipski normalni, uglavnom fertilni ali ne mogu imati normalno potomstvo. U toku anafaze mejoze I novonastali translocirani hromozom odlazi u jednu od ćerki ćelija koja će imati normalan broj hromozoma (n) ali i duplokaciju q regiona datog akrocentrika. Druga ćelija će biti nulizomik ($n-1$) za dati akrocentrični hromozom. Gameti koji će biti formirni na kraju mejoze II su nebalansirani. Spajanjem ovih gameta sa normalnim gametima formiraće se monozomičan zigot ili zigot sa normalnim brojem hromozoma i translokacionom trizomijom datog akrocentrika. Monozomije su letalne, dok najčešće translokacione trizomije (hromozoma 21 i 13) uslovljavaju fenotipsko ispoljavanje Daunovog ili Patau sindroma.

Hetrologa Robertsonova translokacija uključuje akrocentrične autozome različitih homologih paraova (iz iste grupe npr. D 13/15, G 21/22 ili iz različitih grupa npr. 14/21).

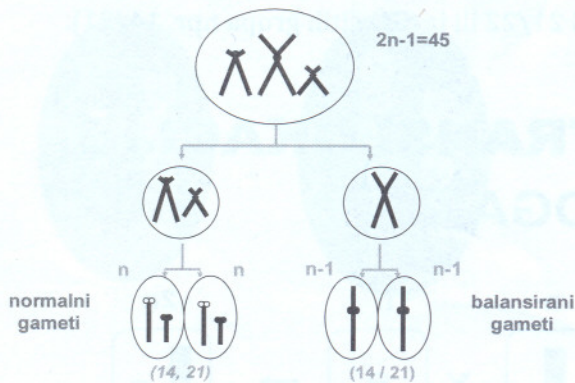
ROBERTSONOVE TRANSLOKACIJE HOMOLOGA



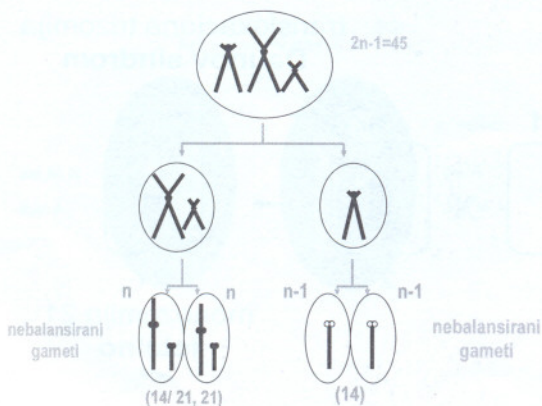
ROBERTSONOVE TRANSLOKACIJE HETEROLOGA



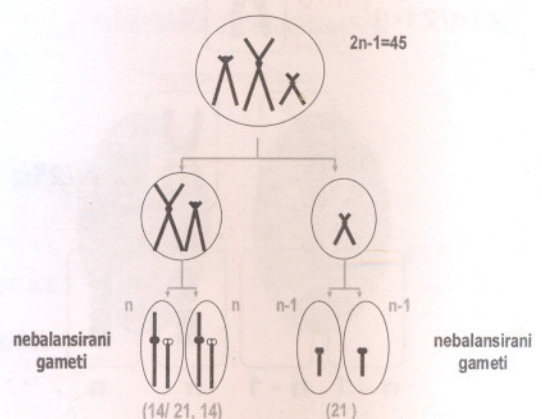
ALTERNATIVNA SEGREGACIJA



SUSEDNA 1 SEGREGACIJA



SUSEDNA 2 SEGREGACIJA



Osobe nosioci su fenotipski normalne, uglavnom fertile i mogu imati normalne ali i malformisane potomke. U profazi mejoze I, kada homologni hromozomi sinapsiraju, kod nosioca ove translokacije se formira pahitenski trivalent koga čine translocirani hromozom i dva normalna akrocentrika. Razdvajanje ovih hromozoma u anafazi mejoze I može biti *alternativno*, kada u jednu ćerku ćeliju odlaze dva normalna akrocentrika a u drugu translocirani hromozom. Gameti nastali kao rezultat alternativne segregacije su normalni i balansirani ($n-1$ ali

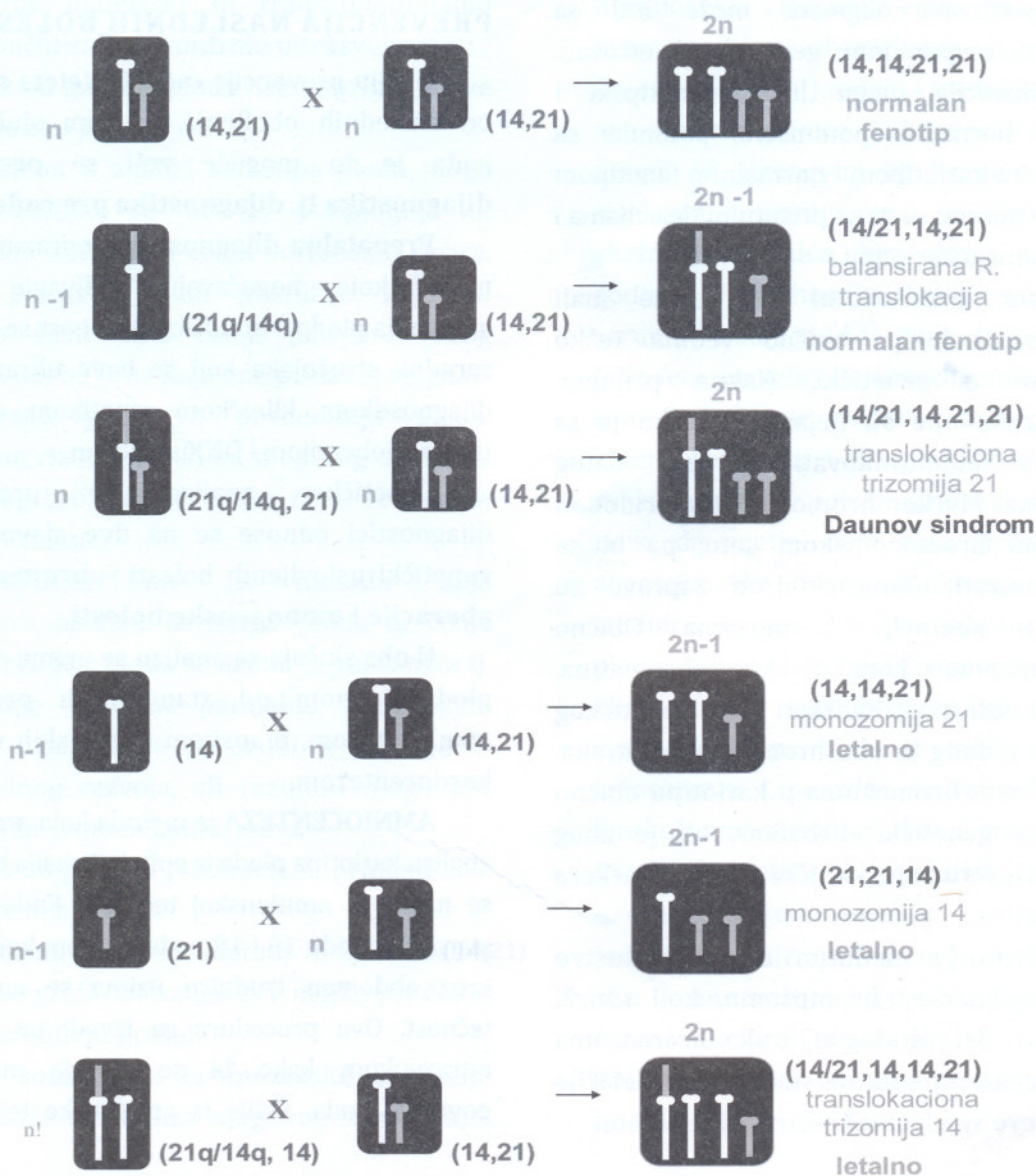
balansirani kariotip). Ukoliko je *segregacija susedna jedan* ili *susedna dva* u jednu ćeliju odlazi jedan normalan akrocentrik (i ta ćelija je $n-1$) a u drugu translocirani hromozom sa drugim akrocentrikom iz trivalenta (ta ćelija je n ali sa duplikacijom q regiona određenog akrocentrika). Gameti nastali ovim tipom segregacija su nebalansirani i to nulizomični ili parcijalni dizomici za q krake datog akrocentrika koji je učestvovao u translokaciji.

Sparivanjem ovih 6 tipova gameta sa normalnim gametima mogu se formirati genotipski i fenotipski normalan zigot, zigot sa

balansiranim kariotipom i normalnim fenotipom, monozomični zigoti i zigoti sa translokacionom trizomijom. Monozomije i neke translokacione trizomije su letalne, dok živorođeni potomci sa translokacionom trizomijom 21 i 13 ispoljavaju karakteristike Daunovog odnosno Patau sindroma.

Rizik za dobijanje malformisanog potomstva kod nosilaca heterologe Robertsonove translokacije bitno zavisi od hromozoma koji su uključeni u ovu strukturnu promenu. Tako nosioci česte translokacije 13/14 imaju mali rizik za dobijanje potomstva sa translokacionom

UKRŠTANJE



trizomijom pošto se većina ovih fetusa izgubi spontanim pobačajima. Ukoliko je pak u translokaciju uključen hromozom 21 i to kod majki rizik je čak 13%, dok ukoliko je nosilac otac taj rizik je 3%.

Prisustvo Robertsonovih translokacija može bitno remetiti mejozu kod muškaraca dovodeći do infertiliteta.

INSERCIJE su nerekipročne translokacione promene kojima prethodi tri hromozomska prekida, dva na jednom hromozomu i jedan na drugom. Nakon toga segment unutar dva prekida sa prvog hromozoma se ubacuje na mesto prekida na drugom hromozomu što rezultira pojavom delecija odnosno duplikacija određenih gena. Insertovani segment može biti sa prvobitnim rasporedom gena ili invertovan. Nosioци insercija mogu imati genotipski i fenotipski normalno potomstvo, potomke sa balansiranim kariotipom i normalnim fenotipom ali i malformisanu decu sa prisutnim delecijama i duplikacijama u kariotipu.

Marker hromozomi su veoma mali hromozomi koje je obično veoma teško detektovati citogenetički. Nakon primene tehnike traka one su nejasne i teško je sa sigurnošću indentifikovati poreklo datog hromozoma. Marker hromozomi su pridodati normalnom hromozomskom setu, pa bi se mogli smatrati numeričkim, a zapravo su strukturne aberacije hromozoma. Obično sadrže centromeru i mali deo heterohromatina, dok nešto veći mogu sadržeti i deo genetičkog materijala jednog ili oba hromozomska kraka. Prisustvo ovih hromozoma u kariotipu obično uslovljava genetički disbalans, ali je zbog teškoća u otkrivanju klinički značaj markera teško odrediti.

Utvrđeno je međutim da je prisustvo specifičnog marker hromozoma, koji sadrži duplicirane delove dugog kraka hromozoma 22, povezano sa retkim sindromom "Mačije oči" (Cat-eye syndrome).

KLINIČKE INDIKACIJE ZA ANALIZU KARIOTIPA

- **Poremećaji rasta i razvoja** (zaustavljen ili usporen rast i razvoj, multiple urođene anomalije, dizmorfično lice, kratko telo, mentalna retardacija, neodređene spoljne genitalije).
- **Spontani pobačaji, mrtvorodena deca, smrt novorođenčadi u neonatalnom periodu**
- **Infertilitet, primarna amenorea, hipogonadizam, poremećaji diferencijacije pola**
- **Porodična istorija** (prisustvo hromozomskih aberacija kod bliskih srodnika)

PREVENCIJA NASLEDNIH BOLESTI

U cilju prevencije rađanja deteta sa nekim od naslednih oboljenja, u svim slučajevima kada je to moguće vrši se **prenatalna dijagnostika tj. dijagnostika pre rođenja**.

Prenatalna dijagnostika podrazumeva niz metoda koje omogućavaju utvrđivanje mogućih anomalija ploda. Multidisciplinarnost se ogleda u saradnji stručnjaka koji se bave ultrazvučnom dijagnostikom, kliničkom genetikom, citogenetikom, biohemijom i DNK analizom.

Genetičke analize u prenatalnoj dijagnostici odnose se na dve glavne grupe genetički uslovljenih bolesti – **hromozomske aberacije i monogenske bolesti**.

U oba slučaja za analizu se uzima materijal ploda, jednom od standardnih procedura: amnicentezom, biopsijom horionskih resica ili kordocentezom.

AMNIOCENTEZA je metoda koja omogućava analizu kariotipa ploda iz epitelnih ćelija bebe koje se nalaze u amnionskoj tečnosti. Kada je fetus starosti između 16 i 18 nedelja iglom koja prolazi kroz abdomen trudnice uzima se amnionska tečnost. Ova procedura se izvodi uz kontrolu ultrazvukom kako bi se izbegle mehaničke povrede ploda. Ćelije iz amnionske tečnosti se

zatim kultivišu i rezultati su dostupni za dve do tri nedelje. Uzete ćelije se mogu koristiti kako za utvrđivanje numeričkih i većih strukturnih aberacija kroz analizu kariotipa tako i za enzimska ispitivanja i fetalnu DNK dijagnostiku.

Rizik od spontanog pobačaja, koji nosi primena ove analize je relativno mali i iznosi 0.5%, dok je infekcija trudnice izuzetno retka.

BIOPSIJA HORIONSKIH RESICA je metoda prenatalne dijagnostike koja omogućava analizu kariotipa ploda iz ćelija horionskih resica koje čine embrionalni deo placente. Analza se može sprovesti veoma rano u toku embrionalnog razvoja (od 9 nedelje) što je izuzetna prednost ove metode. Biopsija ćelija horionskih resica izvodi se transcervikalno (kroz grlić materice) ili transabdominalno (kroz trbučni zid) uz kontrolu ultrazvukom.

Rizik od gubitka ploda nakon primene ove metode je oko 1%.

Problemi u analizi kariotipa ploda mogu nastati ukoliko se utvrde poliploidije ili mozaicizmi kod nekih ćelija horionskih resica. Naime, prisustvo ovih aberacije koje su relativno česte kod ćelija placente (zbog ubrzanih deoba kroz koje one prolaze) ne znači i obavezno prisustvo poremećaja ploda. Minimalan rizik postoji i od mogućeg uzimanja određenog broja ćelija majke čime se takođe remete rezultati.

KORDOCENTEZA je metoda koja omogućava analizu kariotipa ploda iz ćelija fetalne krvi. Krv ploda se uzima iz pupčanika tj. umbilikalne vene uz paralelno ultrazvučno praćenje. Analiza se sprovodi u 18 nedelji intrauterinog razvoja, ali rezultati mogu biti dostupni za samo nekoliko dana.

Rizik od gubitka ploda nakon primene ove metode je oko 1%.

Problemi u ovoj metodi mogu nastati ukoliko se greškom uzime krv majke pri čemu bi rezultati bili pogrešni.

Kod **sumnje na hromozmske aberacije ploda** radiće se **analiza njegovog kariotipa**, a

kod **sumnje na monogensku bolest** dobijeni materijal će se upotrebiti za **DNK analizu**. U svakom slučaju, treba znati koje su to situacije kada se pristupa jednom ili drugom načinu prenatalne dijagnostike, odnosno koje su **indikacije za prenatalnu dijagnostiku** u oba slučaja.

Indikacije (razlozi) za prenatalno određivanje kariotipa ploda su:

- **Starost majke** Kako je utvrđena korelacija između pojave hromozomskih anomalija (kod embriona i novorođenčadi) i starosti majke, kod trudnica starijih od 35 godina savetuje se primena neke od metoda prenatalne dijagnostike. Napominjemo da decu sa hromozomskim aberacijama (pre svega Daunov sindrom!) rađaju i trudnice mlađe od ove starosne granice. Da bi se rizik za rađanje deteta sa Daunovim sindromom sveo na minimum, primenjuje se **biohemijski skrininga trudnica**, bez obzira na njihove godine. U biohemijskoim skriningu se u serumu trudnice određuju tri parametra (alfa-feto protein, horionski gonadotropin i estriol). Dobijene vrednosti se koreliraju sa godinama života i drugim faktorima, i za svaku trudnicu pojedinačno se izračunava rizik da njeno dete ima hromozomsku aberaciju. Ako je rezultat skrininga pozitivan, trudnica se upućuje na analizu kariotipa ploda. Cilj ove skrining metode je da se obuhvati što veći broj trudnica iz svih starosnih grupa, i da se među njima na jednostavan i pouzdan način indentifikuju one koje možda nose plod sa aberacijom.
- **Prethodno dete u porodici ima neku hromozomsku anomaliju**
- **Jedan od roditelja ima neku hromozomsku anomaliju (npr. balansirane translokacije ili inverzije)**
- **Prisustvo neke hromozomske aberacije kod bliskih srodnika**

- **Prisustvo X vezane recesivne monogenske bolesti u porodici:** U ovom slučaju analiza kariotipa se radi da bi se utvrdio **pol ploda**. Ako je majka prenosilac bolesti a otac zdrav (što je i najčešća situacija), rizik za oboljevanje postoji samo kod muške dece, i iznosi 50%. Ukoliko se anlaizom kariotipa utvrdi da je dete muškog pola, u svim slučajevima gde je to moguće dijagnostika se nastavlja **DNK analizom**, da bi se dokazalo da li je dete nosilac mutacije ili ne.

DNK ANALIZA

Ako u porodici postoji neko **monogeno oboljenje**, pristupa se DNK analizi ploda. Cilj analize je da se utvrdi da li je plod nosilac mutacije ili nije. Iz materijala dobijenog jednim od navedenih postupaka (horionske resice, ćelije plodove vode, krv iz pupčanika) najpre se **izoluje DNK**, a zatim se primenjuje jedna od **molekularno-genetičkih metoda** o kojima je bilo reči u odgovarajućem poglavlju. Na raspolaganju nam stoje direktni (što je svakako bolje!) i indirektni načini detekcije mutacija.

GENETIČKA KONTROLA SINTEZE PROTEINA

Pored sposobnosti da reprodukuje samu sebe (replikacija) DNK ostvaruje svoju sposobnost u kontrolisanju sinteze proteina. Genska informacija za sintezu specifičnih polipeptida "zapisana" je u redosledu nukleotida DNK, dok se mesta sinteze polipeptida nalaze na ribozomima, koji su smešteni u citoplazmi. Ovo upućuje na postavku da DNK ostvaruje kontrolu sinteze proteina prenošenjem genetičke informacije preko svog primarnog produkta – RNK. O tome i govori centralna dogma molekularne biologije.

Istraživanja su pokazala da postoji zakoniti put prenosa genetičke informacije od gena do proteina, u okviru koga treba izdvojiti dve kompleksne faze. U prvoj fazi DNK prenosi informaciju na informacionu – iRNK i druge tipove RNK, što je ostvareno u procesu **transkripcije**. U drugoj fazi dolazi do "prevođenja" šifre smeštene u iRNK, u odgovarajuću strukturu polipeptida. Redosled aminokiselina u polipeptidu uslovljen je redosledom nukleotida u iRNK, odnosno informacijom koju je ovaj molekul prethodno primio od odgovarajućeg gena. Ovaj proces je označen kao **translacija**. Da bismo što bolje razumeli procese transkripcije i translacije neophodno je pre svega definisati osnovnu šifru – jezik sporazumevanja na osnovu koga se ostvaruje genska kontrola sinteze proteina. Dakle, neophodno je upoznati sadržaj i suštinu genetičkog koda i njegove funkcije u ćelijskim procesima.

GENETIČKI KOD

Od saznanja da geni kontrolišu strukturu polipeptida, pažnja istraživača bila je usmerena na pitanje kako nizovi od četiri različita nukleotida u DNK kontrolišu strukturu i funkciju proteina građenih od 20 različitih aminokiselina; kako im time određuju ulogu, čineći ih najvažnijim gradivnim i funkcionalnim komponentama ćelije.

Otkrićem iRNK kao posrednika ovo pitanje je samo preformulisano. Nametnuo se novi problem: kako sada redosled baza u iRNK može da odredi aminokiselinsku sekvencu polipeptida. Trebalo je objasniti prirodu genetičkog koda – genetičke šifre koja povezuje redosled baza u DNK i iRNK sa redosledom aminokiselina u polipeptidu.

Kao i u ostalim ključnim procesima, priroda se i ovde poslužila najkaraćim i najtačnijim rešenjima kao pravilom. Poslužila se bazama kao simbolima tj. svojom azbukom i svojim slovima u genetičkoj šifri. Polazeći od