**Seminarski Rad Iz Biologije**

Normalni I Patolški Kariotip Analiza Humanog Genoma

Www.Maturski.Org

**Kariotip**

U Jedru Svake Somatske Ćelije Čovjeka Nalazi Se Hromozomski Komplement Od 46 Hromozoma, Ili 23 Para Homologih Hromozoma (Jedan Set Hromozoma Je Porijeklom Od Oca , Drugi Od Majke). Pored 22 Para Autozoma, U Svakoj Ćeliji Se Nalazi I Par Polnih Hromozoma , Koji Su U Ženskom Polu Isti Xx, A U Muškom Različiti Xy. Svaki Metafazni Hromozom Se Sastoji Od Dvije Istovjetne Hromatide, A Svaka Hromatida Sadrži Jedan Linearni Molekul Dnk Povezan Sa Histonima I Nehistonskim Proteinima. Kao I Kod Ostalih Eukariota , Dnk Hromozoma Se Sastoji Od 50% Jedinstvenih I 50% Repetitivnih Sekvenca. Ukupan Diploidni Set Hromozoma Sadrži Oko 7,1x10(Na9) Parova Nukleotida. Jedinstvene Sekvence Obuhvataju Strukturne Gene Za Različite Proteine I Naizmjenično Su Raspoređene Najčešće Sa Srednje Repetitivnim Sekvencama. Srednje Repetitivne Sekvence Se Prepisuju U Rrna, Trna I Irna Za Histone. Ove Sekvence Za Histone Se Nalaze Na Hromozomu 7 Kod Čovjeka. Visoko Repetitivne Sekvence Su Raspoređene U Pericentromernim I Telomernim Regionima Hromozoma. Ove Sekvence Bi Mogle Biti Uključene U Spiralizaciji Hromozoma U Mitozi I Mejozi, U Konjugaciji, A Kasnije I U Separaciji Homologih Hromozoma U Mejozi.Svaki Hromozom Ima Centromeru, A Prema Položaju Centromere , Koja Dijeli Hromozom Na Dva Dijela (P I Q), Ustanovljene Su Tri Grupe Hromozoma Čovjeka: Metacentrični Hromozomi (Sa Medijalnim Položajem Centromere), Submetacentrični (Sa Centromerom Pomjerenom Ka Jednom Kraju Hromozoma) I Akrocentrični(Sa Terminalnim Položajem Centromere). Metacentrični Hromozomi Su 1,3,6,19 I 20, Akrocentrični Su 13,14,15,21, 22 I Y, A Svi Ostali Hromozomi Su Metacentrični. Centromera Je Dio Hromozoma Koji U Interakciji Sa Diobnim Vretenom Obezbjeđuje Pravilnu Segregaciju Hromozoma. U Samoj Centromeri Ili U Njenoj Blizini Nalazi Se Familija Sekvenci Dna Koje Se Periodično Ponavljaju.



Telomere Hromozoma Predstavljaju Prirodne Krajeve Linearnog Molekula Dna I Imaju Višestruke Funkcije.Jedna Od Najznačajnih Je Očuvanje Linearnog Integriteta Hromozoma I Zaštita Od Degradacije Ili Fuzije Slobodnih Krajeva Dna Hromozoma.

**Normalni Kariotip**

Euploidija

Euploidna Ćelija Sadrži Normalan Broj Hromosoma Za Određenu Vrstu.Tako Su Humane Somatske Ćelije (2 Haploidna Seta 2n) I Humane Gamete (1n) Euploidne.



**Patološki Kariotip**

Hromosomske Aberacije Mogu Biti : Strukturne I Numeričke

Strukturne : Intrahromosomske I Interhromosomske

Numeričke: Polipoidije I Aneuploidije

**Poliploidija Je Numerička Hromosomska Aberacija Karakterizirana Povećanjem Broja Haploidne Hromosomske Garniture (3n, 4n, 5n Itd.). Tipovi Poliploidije Su Triploidija (3n = 69), Tetraploidija(4n = 92), Pentaploidija (5n = 115), Itd.**

**Aneuploidija Je Numerička Hromosomska Promjena Kod Koje Postoji Višak Ili Manjak Hromosoma Unutar Jednog Hromosomskog Para.Aneuploidije Mogu Biti: Polisomije (Trisomije I Tetrasomije) I Monosomije.**

**Strukturne Aberacije Hromosoma Su Mutacije Uzrokovane Lomovima I Spajanjem Odlomljenih Krajeva.**

**Delecije (Del) Predstavljaju Gubitak Hromosomskog Segmenta. Izgubiti Se Može Terminalni Ili Središnji Dio Kraka Hromosoma (Terminalna I Intersticijska Delecija). Uzrokuju Parcijalnu Monosomiju Deletiranih Lokusa. U Slučaju Terminalne Delecije Obadva Kraka Spajaju Se Slomljeni Krajevi I Oblikuje Se Prstenasti Ili Ring (R) Hromosom, Koji Ima Centromeru. Različite Terminalne Delecije Opisane Su U Čovjeka I Predstavljaju Klinički Prepoznatljive Sindrome. Primjer Kariotipa: 46,Xy,Del(4)(P15) - Wolfov Sindrom.**

Terminalna Delecija

.

**Inverzije (Inv) Su Vrsta Balansiranih Strukturnih Aberacija, Uzrokovanih Dvostrukim Lomom. Fragment Između Tačaka Loma Okrene Se Za 180° I Ponovno Ugradi U Hromosom. Inverziju Obično Ne Prate Fenotipske Promjene, No Ukoliko Se Radi O Mutacijama De Novo, Može Doći Do Promjene Fenotipa. Nositelje Inverzija Najčešće Otkrivamo Kariotipizacijom Zbog Poremećaja Reprodukcije: Spontanih Pobačaja Ili Rođenja Abnormalnog Djeteta. Ako Invertirani Dio Hromosoma Obuhvaća Centromeru, Inverzija Je Pericentrična, A Ako Zahvaća Dio Samo Jednog Kraka Hromosoma, Inverzija Je Paracentrična. Pericentrična Inverzija Mijenja Oblik Hromosoma, Dok U Paracentričnoj Inverziji Oblik Hromosoma Ostaje Nepromijenjen. Inverzija Ometa Normalnu Konjugaciju Homolognih Hromosoma Tijekom Gametogeneze Te Uzrokuje Stvaranje Inverzijske Petlje**

.



**Izohromosom (I) Je Tip Strukturne Aberacije Koja Nastaje Poprečnom Diobom Centromere. Time Nastaje Metacentrični Hromosom S Genetičkim Materijalom Dva P Kraka Ili Češće Dva Q Kraka. Posljedica Izohromosoma Su Parcijalna Monosomija I Parcijalna Trisomija Jednog Hromosomskog Kraka. Izohromosom Je Često Opisan Na Hromosomu X, A Osoba S Izohromosomom I(Xq) Predstavlja Prepoznatljiv Turnerov Sindrom.Primjer Kariotipa: 46,X,I(Xq)**

**Interhromosomske Strukturne Aberacije**

Najčešći Tip Interhromosomskih Aberacija Su Translokacije Koje Nastaju Kao Posljedica Prebačaja Genetičkog Materijala Jednog Homolognog Hromosoma Na Drugi Ili Izmjene Hromosomskih Fragmenata Između Dva I Više Heterologa. Razlikujemo Recipročne I Robertsonove Translokacije. Robertsonova Translokacija Ili Centrična Fuzija Događa Se Samo Između Akrocentričnih Hromosoma, I to Između Homologa Ili Heterologa. Nakon Lomova Koji Nastaju U Centromeri Ili Blizu Centromere Dolazi Do Spajanja Q Krakova Akrocentričnih Hromosoma, Dok Se P Kraci Gube. Gubitak P Krakova Kompenzira Se Genima S Drugih P Krakova Akrocentričnih Hromosoma Te Je Stoga Ova Vrsta Translokacija Balansirana Aberacija I Uglavnom Nema Fenotipskih Posljedica Za Nositelja. Ukoliko Ova Aberacija Nastane Kao Svježa, U 3% Slučajeva Može Se Javiti Neka Veća Kongenitalna Promjena.

Primjer Kariotipa:45,Xx,Der(13;21)(Q10;Q10) - Mirni Nositelj Robertsonove Translokacije

Recipročne Translokacije Predstavljaju Prebačaj Odlomljenih Hromosomskih Fragmenata Između Dva Ili Više Hromosoma. Ova Vrsta Translokacije Može Biti Intersticijska Ili Terminalna.

Primjer Kariotipa:46,Xx,T(2;5)(Q21;Q31) - Mirni Nositelj Recipročne Translokacije

Osobe Koje Su Nositelji Robertsonove Ili Recipročne Translokacija Mogu Pored Nebalansiranih Gameta Stvarati I Balansirane Gamete Te Tako Imati I Zdravu Djecu. Stoga Se Tim Osobama Preporučuje Prenatalna Dijagnostika (Npr. Amniocenteza). Nažalost, Nositelji Translokacija Otkrivaju Se Tek Nakon Više Spontanih Pobačaja Ili Rođenja Malformiranog Djeteta.

**Aneuploidije**

•sindrom Down - Trisomija 21 (47,Xx,+21 Ili 47,Xy,+21)

•sindrom Patau - Trisomija 13 (47,Xx,+13 Ili 47,Xy,+13)

•sindrom Edwards - Trisomija 18 (47,Xx,+18 Ili 47,Xy,+18)

•sindrom Klinefelter (47,Xxy Ili 48,Xxxy)

•dvostruki "Y" Sindrom

•( 47,Xyy)

•triplo "X" Sindrom

• ( 47,Xxx)

•tetra "X" Sindrom (48,Xxxx)

•sindrom Turner - Monosomija X ( 45,X)

•triploidija ( 69,Xxx Ili 69,Xxy Ili 69,Xyy)

•tetraploidija ( 92,Xxyy)

•uniparentna Disomija

**Downov Sindrom Je Najčešća Aneuplodija I Javlja Se S Učestalošću Od 1 : 770 Novorođenčadi, Nešto Češće U Dječaka Negoli U Djevojčica (3 : 2). Karakterizira Ga Mentalna Zaostalost, A Pritom Stupanj Zaostalosti Može Varirati. Postoji Znatno Intrauterino I Postnatalno Zaostajanje U Tjelesnom Razvoju I Rastu. Glava Je Smanjena Opsega, A Zatiljak Pljosnat. Oči Su Koso, "Mongoloidno" Postavljene, Široko Razmaknute (Hipertelorizam), Na Medijalnom Očnom Kutu Postoji Nabor Kože (Epikantus), A Uz Obod Šarenice Bijele, Brushfildove Pjege. Nos Je Malen, Široka Korijena. Usta Su Malena, Pa Normalno Velik Jezik Često Viri Iz Usne Šupljine. U Dobi Od 5 Do 6 Godina Jezik Postaje Naglašeno Izbrazdan (Lingua Scrotalis). Uške Su Gotovo Uvijek Loše Formirane, Malene I Nisko Postavljene. Zubi Su Nepravilna Oblika I Broja, Te Kasno Izbijaju. Šake Su Široke I Kratke S Kratkim Prstima, A Česta Je Klinodaktilija (Nagnutost 5. Prsta U Radijalnom Smjeru). Na Dlanovima Može Postojati Brazda Četiriju Prstiju (Majmunska Brazda) Uz Izmijenjene Dermatoglife. Muskulatura Je Upadljivo Hipotonična, A Zglobovi Hiperfleksibilni. Otprilike 40% Djece S Downovim Sindromom Ima Prirođenu Srčanu Manu, Najčešće Defekte Septuma. Česte Su Stenoze I Atrezije Probavnog Trakta, Te Smanjena Otpornost Prema Infekcijama. Život Je, U Prosjeku, Smanjen Na Polovicu U Odnosu Prema Zdravoj Populaciji, A U Velikoj Mjeri Ovisi O Postojanju Malformacija Vitalnih Organa I Životnih Uvjeta. U Pretpenicilinskoj Eri Trajanje Života Osoba S Downovim Sindromom Bilo Je Znatno Kraće Zbog Sklonosti Prema Infekcijama. Djeca Nikad Ne Dosegnu Mentalne Sposobnosti Zdrave Djece (Kvocijent Inteligencije U 15. Godini Iznosi Samo 40 - 50), A Osobito I'm Nedostaje Sposobnost Apstraktnog Mišljenja. Većina Djece Nije Sposobna Za Školovanje I Ostaje Socijalno Ovisna Čitavog Života.**

**Downov Sindrom (Neke Od Karakteristika)**

Hipotonija Muskulature Tipiĉan Izgled Lica

Loše Formirane Uške Jezik Viri Iz Usne Šupljine

**Sindrom Patau - Trisomija 13 (47,Xx,+13 Ili 47,Xy,+13)**

Patauov Sindrom (Patau Sa Suradnicima 1960.God.) Je Poslije Downova Sindroma Jedna Od Češćih Trisomija Autosoma (1 : 5000 Novorođenčadi) Klinički Karakteriziran Vrlo Teškim Malformacijama Mozga (Arinencefalija), Očiju (Mikroftalmija Ili Anoftalmija), Rascjepima Usne, Čeljusti I Nepca (Heliognatopalatoshiza), Polidaktilijom Te Anomalijama Srca (Defekti Septuma), Bubrega (Cistični Bubrezi, Potkovasti Bubrezi) I Probavnog Trakta (Malrotacije Crijeva). Životna Prognoza Je Loša I Većina Djece Umire U Prvim Mjesecima Života.



**Sindrom Edwards - Trisomija 18 (47,Xx,+18 Ili 47,Xy,+18)**

Prvog Bolesnika S Trisomijom 18 Opisao Je Edwards Godine 1960. Učestalost Edwardsova Sindroma Iznosi 1 : 5000-8000 Novorođenčadi, A U Djevojčica Je Taj Sindrom Češći Negoli U Dječaka (4:1). Glavna Su Obilježja: Intrauterina Distrofija (Hidramnion, Mala Posteljica, Mala Porođajna Težina), Kraniofacijalna Dismorfija (Mikrocefalija Ili Hidrocefalija, Izrazita Dolihocefalija, Mikroftalmija, Loše Formirane Uške, Malen I Uzak Nos, Malena Mandibula, Visoko Nepce), Kratak Sternum, Anomalije Srca, Bubrega I Probavnog Trakta. Postoje I Karakteristične Fleksijske Kontrakture Prstiju (2. Prst Preko 3., A 5. Preko 4.), Što Je Vrlo Izraženo U Prvim Tjednima Života. Prognoza Je Također Loša, I Većina Djece Umire Tijekom Prve Godine Života. Djeca Koja Žive Duže Obično Imaju Manje Izražene Anomalije Organa, Ali Imaju Naglašenu Mentalnu Zaostalost.



**Sindrom Klinefelter (47,Xxy Ili 48,Xxxy)**

Klinefelterov Sindrom Je Bio Klinički Prepoznat I Prije Otkrića Njegova Genetičkog Uzroka (Klinefelter Sa Suradnicima, Godine 1942.). Glavni Su Simptomi: Relativno Visok Rast, Atrofija Testisa S Oskudnom Ili Odsutnom Spermatogenezom Uz Očuvane Lydigove Stanice, Sterilitet, Ginekomastija I Katkad Mentalna Zaostalost. Budući Da U Pravilu Nije Klinički Prepoznatljiv Prije Puberteta, Sindrom Se Najčešće Otkriva U Muškaraca Koji Se Liječe Od Neplodnosti, A U Većini Slučajeva Vode Normalan Život. Učestalost Klinefelterova Sindroma Iznosi 1 : 1000 Muške Novorođenčadi.

**Dvostruki "Y" Sindrom ( 47,Xyy)**

Dvostruki-Y Sindrom Nije Fenotipski Jasno Definiran Pa Predstavlja Uglavnom Citogenetički Pojam. Javlja Se U 1 : 1000 Muške Novorođenčadi, Koja Se Većinom Ne Razlikuju Od Djece S Normalnim Muškim Kariotipom. Uz Pojačani Rast Tijekom Puberteta Zapažaju Se Psihičke Smetnje U Društvenom Prilagođavanju I Sklonost Agresivnom Ponašanju Te Mogući Infertilitet. Još Je Nerazjašnjeno Jesu Li Takve Osobe Genetski Sklone Prijestupništvu. Odgovor Na to Osjetljivo Pitanje Može Imati Značajne Društvene, Moralne I Etičke Posljedice.



**Triplo "X" Sindrom ( 47,Xxx)**

Žene S Triplo-X Sindromom Se Fenotipski Ne Razlikuju Od Žena S Normalnim Kariotipom, Klinički Su Zdrave I Uglavnom Fertilne. Manji Broj Takvih Žena Ima Primarnu Ili Sekundarnu Amenoreju, A Neke Imaju Emotivne Teškoće U Društvenom Prilagođavanju I Blažu Mentalnu Zaostalost. Njihova Djeca Imaju Najčešće Normalan Kariotip. Taj Se Sindrom Otkriva Najčešće Slučajno, S Učestalošću Od 0,8 - 1 : 1000 Ženske Novorođenčadi.

**Tetra "X" Sindrom (48,Xxxx)**

Tetra-X Sindrom Je Polisomija Koju Karakterizira Jaka Mentalna Zaostalost, S Koeficijentom Inteligencije Ispod 50% Od Uobičajene Za Odgovarajuću Dob. Trajanje Života Nije Poremećeno. Postoji Mikrocefalija, Ovalno Lice, Hipertelorizam, Epikantus, Strabizam I Kratki Prsti S Klinodaktilijom 5. Prsta. Pubertet S Menarhama Ne Razlikuje Se Od Onoga U Normalnih Osoba.

**Sindrom Turner - Monosomija X ( 45,X)**

Turnerov Sindrom Je Također Klinički Prepoznat Znatno Ranije Od Otkrića Njegova Genetskog Uzroka (Turner, 1932.God.), A Predstavlja Gotovo Jedini Primjer Monosomije Spojive S Gotovo Normalnim Trajanjem Života. Učestalost Iznosi 1: 2500 Ženske Novorođenčadi, A Pretpostavlja Se Da Se Tek 1 : 40 Djece S Turnerovim Sindromom Rađa, Dok Preostali Bivaju Spontano Pobačeni U Prvim Mjesecima Trudnoće. Prepoznatljivi Simptomi Su Malena Težina I Dužina Pri Porođaju, A Na Licu Postoji Mikrognatija, Epikantus, Ptoza Jednog Ili Oba Gornja Očna Kapka, Uz Loše Formirane I Nisko Postavljene Uške. Vrat Je Kratak Uz Kožne Nabore Na Lateralnoj Strani, Koji Se Protežu Od Uha Do Ramena (Pterigij). Kosa Završava Na Vratu Nisko S Ravnom Linijom, Koža Je Često Bogata Pigmentiranim Nevusima. Na Šakama I Stopalima Novorođenčadi Vide Se Pseudolimfatički Edemi, Zglobovi Su Hiperelastični, A Postoji Izraziti Cubitus Valgus. Mogu Postojati Anomalije Srca (20%) I Anomalije Bubrega (40-60%). Odrasle Osobe Dosegnu Visinu Od Približno 150 Cm, Uz Primarnu Amenoreju, Sterilnost I Izostanak Sekundarnih Spolnih Oznaka. Umjesto Ovarija Postoje Samo Fibrozni Tračci, A Stanica Zametnog Epitela Nema. Psihički Je Razvoj Normalan U Većine, A U Manje Od 20% Djece Javlja Se Mentalna Zaostalost. Životna Prognoza Djeteta S Turnerovim Sindromom Ovisi O Postojanju I Težini Anomalija Srca I Bubrega, A Rast U Visinu I Fertilitet Ne Mogu Se Popraviti. Nasuprot Tome, Supstitucijskom Cikličkom Terapijom Estrogenima I Progesteronom U Doba Inače Očekivanog Puberteta, Može Se Izazvati Pojava Sekundarnih Spolnih Oznaka, Te Izbjeći Pojava Psihičkih Smetnji I Rana Osteoporoza.

**Triploidija ( 69,Xxx Ili 69,Xxy Ili 69,Xyy)**

Triploidija Se U Humanoj Genetici Susreće Uglavnom Prilikom Citogenetičke Analize Spontano Pobačenih Plodova. U 80% Triploidija Dodatna Haploidna Garnitura Hromosoma Očeva Je Porijekla I Dovodi Do Razvoja Parcijalne Mole Hidatidoze, Vrste Patološke Trudnoće Gdje Su Prisutne Hidatidiformne Promjene Placente. Interesantno Je Spomenuti Da U Slučaju Viška Majčine Haploidne Garniture Hromosoma Ne Dolazi Do Takve Promjene Placente. Ovaj Fenomen Razlike U Ekspresiji Gena, Odnosno Hromosoma S Obzirom Na Njegovo Roditeljsko Porijeklo Naziva Se Genomic Imprinting. Iznimno Rijetko Dolazi Do Rađanja Djece S Triploidnim Kariotipom. No, Budući Da Su Simptomi Dosad Opisanih Slučajeva Prilično Karakteristični, Može Se Govoriti O Sindromu Triploidije. Karakterističan Izgled Lica Udružen Je S Arinencefalijom, Heliognatopalatoshizom, Očnim Kolobomima, Sindaktilijom 3. I 4. Prsta Te Mnogobrojnim Anomalijama Unutarnjih Organa, A Često Je Promijenjena I Placenta. Vitalnost Je Vrlo Slaba, Tako Da Uglavnom Umiru Na Porođaju Ili Nakon Nekoliko Dana.

**Tetraploidija ( 92,Xxyy)**

Tetraploidija Je Među Živorođenom Djecom Opisana U Samo Nekoliko Slučajeva, Od Kojih Su Sva Djeca Umrla Odmah Nakon Rođenja. Karakteristična Je Mikrocefalija, Dismorfija Lica, Malformacije Ekstremiteta, Te Anomalije Urinarnog Trakta I Mozga.

**Uniparentna Disomija**

Uniparentna Disomija Je Posebna Vrsta Mutacije Koju Karakterizira Prisutnost Homolognih Romosoma Istog Roditeljskog Podrijetla U Diploidnom Kariotipu. Uniparentna Disomija Može Nastati Kao Posljedica Oplodnje Dviju Aneuploidnih Gameta (Jedna Disomična I Druga Nulisomična S Obzirom Na Isti Hromosom) Ili, Što Je Češće Slučaj, Kao Posljedica Gubitka (Anafazno Zaostajanje) Hromosoma Vrlo Rano U Embrionalno Doba U Slučaju Trisomične Zigote. Nerazdvajanje Hromosoma U I. Mejotičkoj Diobi Dovodi Do Heterodisomije, Dok Nerazdvajanje U II. Mejotičkoj Diobi Stvara Izodisomiju.

Www.Maturski.Org