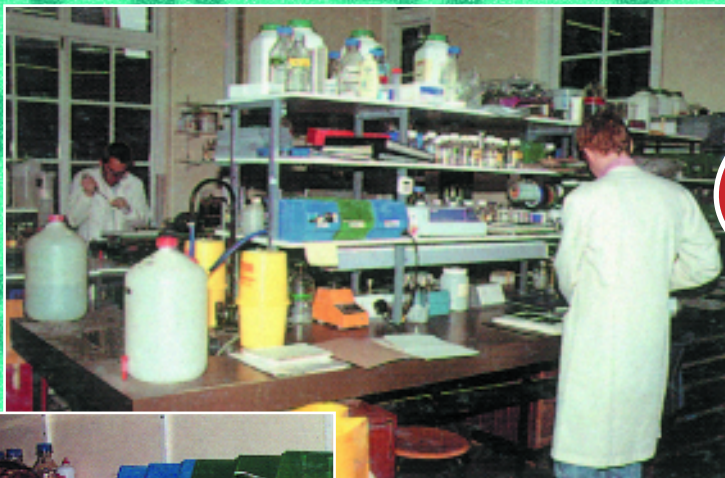


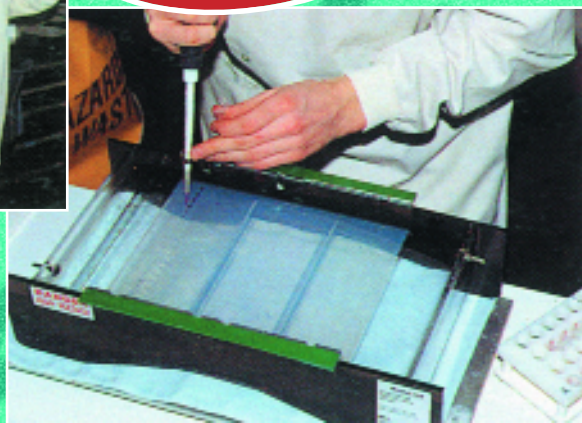
GENETICĂ UMANĂ

Concepte și aplicații practice

**Sub redacția:
EMILIA SEVERIN**



Cuprinde teste
și referințe
Internet



EMILIA SEVERIN

CRENGUȚA ALBU

ILEANA IOACHIM

GENETICĂ UMANĂ

Concepte și aplicații practice

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

SEVERIN, EMILIA MARIA

Genetică umană: concepte și aplicații practice / Emilia Maria Severin,
Crenguța Albu, Ileana Ioachim. - București: Scripta, 2002

p. ; cm.

ISBN 973 - 8238 - 07 - 2

I. Albu, Crenguța

II. Ioachim, Ileana

575



GENETICĂ UMANĂ

Concepte și aplicații practice



EMILIA SEVERIN

Profesor universitar

CRENGUȚA ALBU

Asistent universitar

ILEANA IOACHIM

Preparator universitar

Catedra de Genetică Umană
Facultatea de Stomatologie
UMF „Carol Davila“ București

Editor coordonator: **Nicolae Rauș**
Tehnoredactare: **Mariana Radu**

Reproducerea, transmiterea sau difuzarea, sub orice formă sau prin orice mijloace cunoscute sau viitoare, a textelor cuprinse în volumul de față sunt permise numai cu acordul scris al Editurii „SCRIPTA“, care are toate drepturile rezervate.

© Editura „SCRIPTA“, 2002
Calea Victoriei nr. 39A
București

ISBN 973 - 8238 - 07 - 2



CUVÂNT ÎNAINTE

Genetica umană este una dintre disciplinele fundamentale ale învățământului medical din întreaga lume. O disciplină de studiu care furnizează date pentru înțelegerea biologiei speciei umane, atât sub aspect normal, cât și patologic. Acumularea rapidă a informațiilor din domeniul geneticii aduce beneficii importante umanității prin numeroasele aplicații practice ale conceptelor și principiilor genetice, cu precădere în medicina preventivă. Ar fi suficient să ne gândim la ambițiosul Proiect al Genomului uman, care și-a propus să descifreze secvența completă a ADN-ului uman și a adăugat, în scurt timp, noi gene pe lista celor implicate în apariția unor boli umane. Un singur exemplu: descifrarea structurii și funcțiilor genelor care condiționează sinteza hemoglobinelor umane a clarificat etiologia și a facilitat diagnosticarea, terapia și profilaxia multor hemoglobinopatii letale.

Studiul geneticii este complex, iar înțelegerea conceptelor, principiilor, legilor și mecanismelor sale este, uneori, dificilă din cauza multor date încă neclare sau controversate. Apariția acestei cărți facilitează înțelegerea, asimilarea și învățarea rapidă a conceptelor și principiilor esențiale ale geneticii umane. Cartea realizează o sinteză între datele geneticii clasice și ultimele informații din domeniu, într-o formă accesibilă cititorului. Structura generală a cărții și succesiunea capitolelor inițiază, treptat, cititorul și îl ajută să descopere utilitatea informațiilor transmise în practica medicală. Nu s-a omis nimic important din ceea ce înseamnă primul nivel de învățare a geneticii umane în învățământul medical universitar. Volumul de cunoștințe este perfect adaptat pentru studierea geneticii umane timp de un semestru, după cum este prevăzut în planul de învățământ, atât în Facultatea de Stomatologie, cât și în Facultatea de Medicină. Fiecare capitol al cărții are incluse întrebări recapitulative, teste și răspunsuri, necesare fixării informațiilor și verificării modului cum au fost reținute. În același timp, testele oferă posibilitatea cititorului să se autoevalueze.

Cartea se adresează în primul rând studenților de la Facultatea de Stomatologie pentru că în exemplificarea conceptelor, principiilor și legilor eredității s-au folosit preferențial caractere umane patologice care interesează viitorul medic stomatolog. Cartea se adresează, în egală măsură, celor care doresc să se inițieze în acest domeniu sau să-și reînnoiască noțiunile fundamentale de genetică umană.

Prof. dr. Augustin MIHAI
Decanul Facultății de Stomatologie
UMF „Carol Davila“ – București

aprilie 2002

CUPRINS

Cuvânt înainte 7

CAPITOLUL 1

Citogenetică umană 9

Cromozomii și cariotipul uman normal

(Emilia Severin)	9
Morfologia cromozomilor umani	9
Numărul cromozomilor umani	10
Cariotipul uman normal	11
Identificarea cromozomilor umani	13
Simboluri folosite în nomenclatura citogenetică	15
Cariotipul uman standardizat	16
Indicații pentru analiza cariotipului	16
Lucrare practică individuală	18
Bibliografie	19

Meioza și cromozomii meiotici umani

(Emilia Severin)	20
Meioza primară – diviziunea reduțională	20
Meioza secundară – diviziunea ecvatională	21
Protocolul de evidențiere a fazelor meiozei la mamifere	23
Gametogeneza la om	23
Semnificația meiozei	26
Bibliografie	27

Cromozomii sexului și cromatina sexuală

la om (Crenguța Albu)

Corpusculul sexual X	28
Protocolul de evidențiere a apendicilor perinucleari în sângele periferic	30
Protocolul de evidențiere a corpusculilor Barr în celulele mucoasei bucale	31
Corpusculul sexual Y	32
Protocolul de evidențiere a corpusculilor F în celulele mucoasei bucale	32
Importanța studiului corpusculilor sexuali X și Y	33
Bibliografie	33

Studiul anomaliilor cromozomiale la om

(Emilia Severin)	34
Anomalii cromozomiale numerice	34
Poliploidia	34
Aneuploidia	36
Mozaicul cromozomial	38
Anomalii cromozomiale de structură	38

Deleția	38
Duplicația	38
Inversia	40
Translocația	40
Cromozomi inclari	41
Izocromozomul	41
Cromozomi dicentrici	41
Mecanismul producerii aberațiilor structurale ale cromozomilor	41
Efectele fenotipice ale aberațiilor cromozomiale	42
Bibliografie	50
Întrebări recapitulative	50
Topic Test	50
Răspunsuri	54

CAPITOLUL 2

Ereditatea caracterelor umane 55

Legile mendeliene ale eredității

(Ileana Ioachim)	56
Relația genotip-fenotip	56
Legea 1	59
Legea 2	61
Bibliografie	64

Modele de transmitere a caracterelor

umane (Crenguța Albu)	65
Ereditatea monogenică	65
Ereditatea autozomal dominantă	66
Ereditatea autozomal recesivă	68
Ereditatea monogenică legată de sex	70
Ereditatea monogenică legată de cromozumul X	71
Ereditatea monogenică legată de cromozumul Y	75
Bibliografie	76

Metoda arborelui genealogic

(Crenguța Albu)	77
Material și metodă	77
Ancheta medico-biologică familială	77
Întocmirea arborelui genealogic	78
Analiza arborelui genealogic	79
Transmiterea genetică autozomal dominantă	79
Transmiterea genetică autozomal recesivă	81
Transmiterea genetică recesivă legată de cromozumul X	82
Transmiterea genetică dominantă legată de cromozumul X	83

Transmiterea genetică legată de cromozomul Y . . .	83
Importanța studiului	84
Bibliografie	84
Fișă pentru boli genetice	84

Caractere umane simple (mendeliene)

(Emilia Severin)	87
Caracterul de gustător PTC	87
Testarea stării de gustător PTC	87
Caracterul de gustător PTC în populațiile umane	88
Caracterul de gustător PTC ca marker genetic	89
Factorul secretor (Se)	89
Metode de determinare a fenotipului secretor sau nesecretor	89
Factorul secretor în populațiile umane	90
Grupe sangvine	91
Sistemul ABO	91
Metoda de determinare a grupei sangvine	91
Importanța cunoașterii grupei sangvine în sistemul ABO	92
Sistemul Rh	92
Metoda de determinare a factorului Rh	93
Importanța cunoașterii sistemului Rh	93
Sistemul de grup sangvin MNS	94
Metoda de determinare a grupei sangvine în sistemul MN	95
Importanța cunoașterii sistemului MNS	95
Sistemul hemoglobinelor	95
Sistemul haptoglobinelor	96
Bibliografie	97

Caractere cefalometrice (Emilia Severin) . . .100

Investigarea biometrică	100
Tipul constituțional	100
Cefalometrie	101
Diametre cefalice utilizate mai frecvent în practică	102
Calcularea indicilor cefalometrici	103
Clasificarea tipurilor de cap și față	103
Stabilirea simetriei feței și a tipului de profil facial	106
Alcătuirea morfogramei	108
Bibliografie	109

Studiul dermatoglifelor (Crenguța Albu) . . .110

Ereditatea dermatoglifelor	110
Tehnica analizei dermatoglifelor	110
Analiza și interpretarea dermatoglifelor digito-palmare	111
Anomalii ale dermatoglifelor digito-palmare	113
Importanța studiului dermatoglifelor	114
Bibliografie	114
Întrebări recapitulative	115
Topic Test	115
Răspunsuri	120

CAPITOLUL 3

Integrarea cunoștințelor genetice în practica medicală 121

Consultația genetică (Crenguța Albu)	121
Circumstanțele în care se solicită consultația genetică și sfatul genetic	122
Etapele și metodele consultației genetice	122
Implicațiile bioetice	127
Bibliografie	128
Întrebări recapitulative	128

CAPITOLUL 4

Genetica și evoluția populațiilor umane 129

Genetica populațiilor (Emilia Severin) . . .	129
Frecvența alelelor și a genotipurilor	130
Echilibrul Hardy-Weinberg în cazul unei gene autozomale	131
Echilibrul Hardy-Weinberg în cazul alelelor codominante	132
Echilibrul Hardy-Weinberg în cazul genelor plasate pe gonozomi	133
Echilibrul Hardy-Weinberg în cazul aleliei multiple (polialelia)	134
Factorii care modifică echilibrul Hardy-Weinberg	135
Aplicațiile echilibrului Hardy-Weinberg	136
Bibliografie	136

Evoluția populațiilor umane

(Emilia Severin)	137
Caracteristicile evoluției	137
Dovezi ale evoluției furnizate de paleoantropologie	137
Evoluția aparatului dento-maxilar	141
Dovezi ale evoluției furnizate de genetică	144
Diversitatea genetică umană	145
Bibliografie	146
Întrebări recapitulative	147
Topic Test	147
Răspunsuri	148
Glosar	149
Index alfabetic	154
Anexe	157

1

CITOGENETICĂ UMANĂ

Citogenetica este o ramură a geneticii care studiază cromozomii, combinând metode citologice și genetice. Prin studiul cromozomilor se înțelege analiza numărului, structurii și comportamentului cromozomilor în timpul mitozei și meiozei, precum și a anomaliilor cromozomiale și a efectelor lor fenotipice.

TEME-CHEIE:

Cromozomii și cariotipul uman normal;

Meioza și cromozomii meiotici umani;

Cromozomii sexului și cromatina sexuală la om;

Anomalii cromozomiale și efectele lor fenotipice;

Întrebări recapitulative;

Topic Test.

LUCRAREA PRACTICĂ 1: Cromozomii și cariotipul uman normal

Obiectivele lucrării:

- Însușirea metodei de evidențiere a cromozomilor umani;
- Recunoașterea cromozomilor după morfologie și model de bandare;
- Alcătuirea cariotipului uman.

Morfologia cromozomilor umani

- Cromozomii sau „corpusele colorate” (din gr. *chroma=culoare; soma=corp*):
 - sunt prezenți în toate celulele nucleate;
 - sunt purtători de informație genetică (conțin ADN);
 - asigură continuitatea genetică între generații (se transmit ca o unitate în timpul meiozei și transportă informația genetică);

- pot fi vizualizați microscopic, prin tehnici speciale de colorare, numai în perioada în care nucleul se divide, pentru că în acest moment cromozomii sunt contractați, îngroșați și mult mai evidenți decât în interfaza nucleară;
- de regulă, cromozomii sunt analizați în metafaza mitotică, moment în care ating gradul maxim de condensare și colorare.
- Cromozomul metafazic este format din două **cromatide** atașate una de cealaltă la nivelul centromerului. **Centromerul** este vizibil ca o constricție primară care împarte fiecare cromatidă în două brațe: p – brațul scurt, deasupra centromerului, și q – brațul lung, sub centromer. Centromerul are o poziție constantă pe cromozom și în funcție de aceasta cromozomii pot fi descriși ca: metacentrici – centromerul este situat median; submetacentrici – centromerul este situat mai aproape de unul dintre capetele cromozomului; acrocentrici – centromerul este situat foarte aproape de unul dintre capetele cromozomului și telocentrici – centromerul este situat chiar la capătul cromozomului. Centromerul are un rol important în mișcarea cromozomilor în timpul diviziunii celulare.

La extremitățile cromatidelor se găsesc structuri terminale care le mențin integritatea, numite **telomere** (din gr. *telos*=capăt; *meros*=parte).

Cromozomii diferă între ei nu numai prin poziția centromerului, ci și prin prezența sau absența sateliților. **Satelitul** cromozomial reprezintă un segment cromozomial distal separat de brațul cromozomului (de regulă, brațul p al cromozomilor acrocentrici) printr-un filament de cromatină numit **constricție secundară** (Fig. nr. 1.1.).

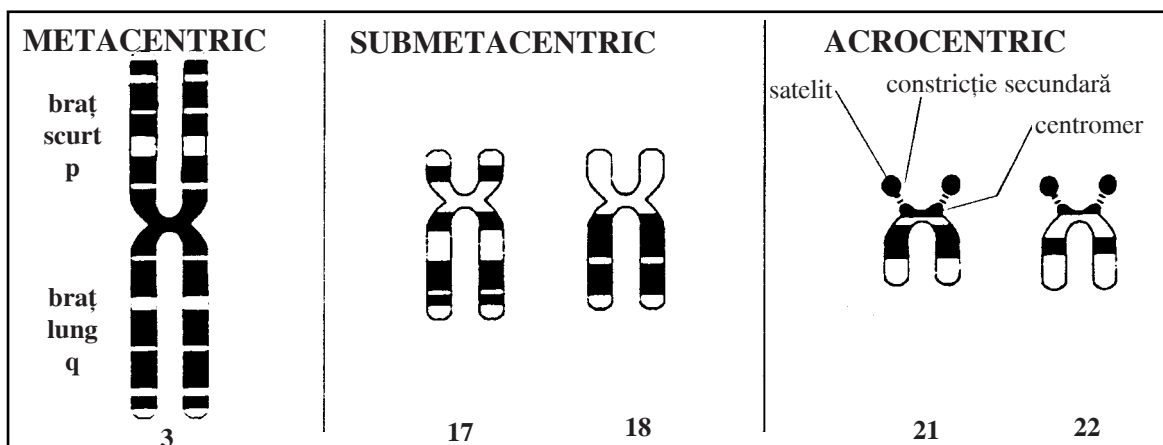


Fig. nr. 1.1. Forma cromozomilor umani în funcție de poziția centromerului

Numărul cromozomilor umani

Numărul de cromozomi variază de la o specie la alta, dar este constant în toate celulele unui organism și în toate celulele organismelor care aparțin aceleiași specii. Până în urmă cu aproape o jumătate de veac se credea că omul are 48 de cromozomi în nucleul celulelor somatice. Perfecționarea tehnicilor de laborator de către Tjio și Levan a permis stabilirea cu exactitate a numărului de cromozomi abia în 1956:

- în nucleul celulei somatice se găsesc 46 de cromozomi;
- în nucleul celulei gametice există doar 23 de cromozomi.

Astfel, fiecare nucleu al unei celule somatice conține două seturi de cromozomi: unul de origine maternă și unul de origine paternă, motiv pentru care celula somatică este numită **celulă diploidă**. Nucleul celulei gametice are un singur set de cromozomi, celula gametică fiind numită **celulă haploidă**.

22 de perechi de cromozomi sunt prezente la ambele sexe, fiind formate din cromozomi **autozomi** sau **somatici**, în timp ce o pereche se prezintă în combinație diferită la bărbați și la femei, fiind numiți **gonozomi**, **heterozomi** sau **cromozomii sexului**.

Cariotipul uman normal

Cariotipul (din gr. *karyon*=nucleu; *typos*=model) este complementul cromozomial sau numărul normal de cromozomi ai unei celule, ai unui individ sau ai unei specii. De regulă, se referă la aranjarea cromozomilor după criterii precise: mărime, poziția centromerului, constricții secundare, sateliți, model de bandare. Fiecare specie are un cariotip caracteristic.

Pentru studiul cromozomilor umani s-a folosit o diversitate de țesuturi, dar mai frecvent se utilizează limfocitele din sângele periferic, celule din măduva osoasă, fibroblaste din piele sau celule din lichidul amniotic.

Sunt dificil de descris în detaliu fiecare material și metodă folosite în laboratoarele de citogenetică, din cauza numărului limitat de pagini al unui manual de lucrări practice destinat studenților. De aceea, vom descrie doar modul de efectuare a preparatelor cromozomiale cu care vor lucra studenții.

● Protocolul de obținere a cromozomilor din limfocite umane:

Materiale:

- 5-10 ml sânge venos uman heparinizat;
- mediu de cultură, antibiotice, ser de vițel;
- fitohemaglutinină (PHA);
- colcemid (derivat al colchicinei);
- soluție hipotonă (KCl 0,075M);
- coloranți: Giemsa (cel mai folosit colorant pentru analiza cromozomilor);
- fixator: 3 părți alcool metilic: 1 parte acid acetic glacial;
- flacoane de plastic pentru cultura celulară, eprubete, lame;
- termostat, centrifugă, frigider.

Mod de lucru:

1. se recoltează 5-10 ml de sânge venos pe heparină (previne coagularea, care ar putea îngreuna separarea ulterioară a limfocitelor);
2. efectuarea culturii pe un mediu de cultură complet – îmbogățit cu ser de vițel și antibiotice – în care se adaugă fitohemaglutinină (substanță mitogenă care stimulează limfocitele T să se transforme blastice și să se dividă);
3. incubare la 37°C, în condiții sterile, timp de 72 de ore;
4. tratamentul cu colcemid – după 3 zile de proliferare celulară activă se adaugă în mediu de cultură colchicina (împiedică formarea fusului de diviziune și oprește mitozele în metafază); durata tratamentului este de 2 ore;
5. tratamentul hipotonic – după tratamentul cu colcemid, celulele centrifugate sunt transferate într-o soluție hipotonă timp de 10 min.; în acest mod se provoacă șocul hipotonic care servește la umflarea celulei, ruperea nucleilor și dispersarea cromozomilor metafazici (se evită suprapunerea cromozomilor);
6. fixarea se face cu scopul de a omorî celulele și de a conserva componentele celulare;
7. efectuarea preparatelor cromozomiale pe lame degresate prin picurarea unei cantități mici de suspensie celulară cu ajutorul unei pipete Pasteur. Frotiurile se usucă la aer;

8. Colorarea – se poate face o colorare convențională (preparatele cromozomiale se țin 7 min. într-un vas cu colorant Giemsa 5%) sau o colorare diferențiată în funcție de scopul propus;
9. Examinarea la microscop cu obiectivul cu imersie (100x);
10. Fotografierea metafazelor selectate;
11. Decuparea cromozomilor;
12. Aranjarea cromozomilor în cariotip se poate face manual, dar, recent, un computer atașat microscopului ordonează automat, în funcție de mărime și model de bandare, perechile de cromozomi (Fig. nr. 1.2.).

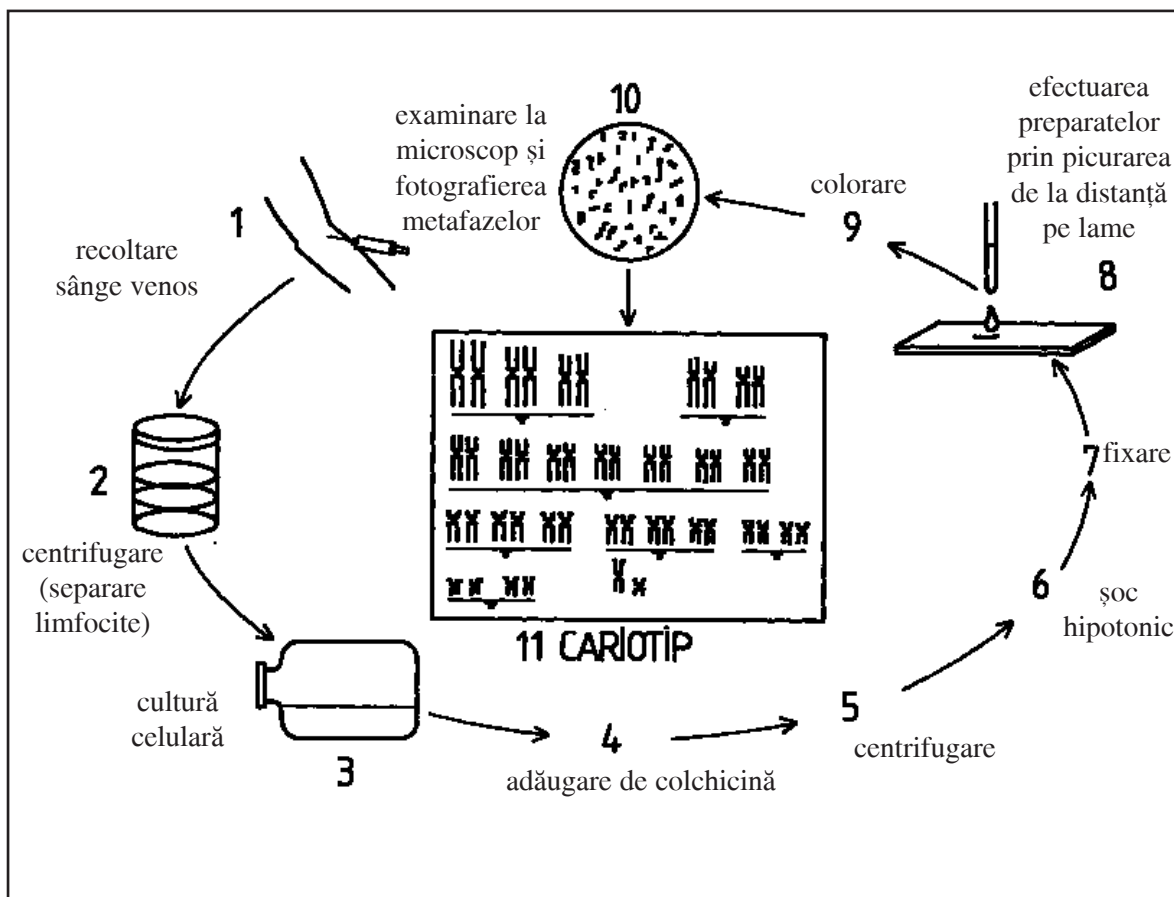


Fig. nr. 1. 2. Tehnica de alcătuire a cariotipului

Într-o analiză citogenetică de rutină se examinează 15-20 de plăci metafazice. În practică, se fotografiază cele mai bune metafaze (cromozomii nu sunt suprapuși) și se decupează fiecare cromozom în parte.

Cromozomii decupați se ordonează în perechi în funcție de anumite criterii și se aranjează apoi în cariotip, de la cei mai mari către cei mai mici.

Până în 1971, anul Conferinței de citogenetică de la Paris, când s-a stabilit un sistem standardizat de identificare a fiecărui cromozom, era dificil de recunoscut un anumit cromozom numai după lungime, poziția centromerului sau raportul brațelor. Se utilizează:

$$\text{Indicele centromeric} = p \times 100 / p + q;$$

$$\text{Raportul brațelor} = q / p.$$

Identificarea cromozomilor umani – bandarea cromozomilor

Tehnicile inițiale de colorare a cromozomilor au folosit colorantul Giemsa, care produce o colorare uniformă a întregului cromozom uman. În consecință, erau deseori, greu de identificat cromozomii cu forme și dimensiuni similare.

Din 1970 s-au introdus noi metode de colorare diferențiată a cromozomilor. S-a observat că regiunile cromozomiale fixează selectiv coloranții și că apare un model de benzi transversale, alternante, ± colorate, unic pentru fiecare cromozom. Benzile intens colorate reprezintă zone cromozomiale puternic condensate – numite **heterocromatină**, iar benzile palid colorate reprezintă zone cromozomiale mai slab condensate – numite **eucromatină**. Numărul, mărimea, succesiunea și tipul de bandă sunt particulare pentru un cromozom și sunt identice pentru cromozomii omologi. Astfel, fiecare cromozom uman poate fi identificat și individualizat într-un mod sigur, nearbitrar.

Benzile Q – prima metodă de bandare a cromozomilor a utilizat quinacrina, un colorant cu proprietăți fluorescente. Preparatele cromozomiale colorate cu quinacrină sunt examinate la microscopul prevăzut cu un dispozitiv special pentru fluorescență și vizualizare în lumină ultravioletă. Cromozomii apar diferențiați longitudinal, având un model constant și caracteristic de benzi alternante mai mult sau mai puțin fluorescente. În analizele citogenetice de rutină nu se folosește această metodă pentru că preparatele nu pot fi conservate, fluorescența pierzându-se după scurt timp.

Benzile G – se obțin prin deshidratare, tratarea preparatelor cromozomiale cu enzime proteolitice (tripsină) și colorare cu Giemsa. Apar benzi alternante, colorate și necolorate, ordonate într-un model similar bandării Q: regiunile cromozomiale care apar fluorescente în bandarea Q sunt puternic colorate în bandarea G, iar regiunile întunecate din bandarea Q apar necolorate în bandarea G. Folosirea acestei metode de bandare facilitează identificarea anomaliilor structurale ale cromozomilor. Un cariotip uman tipic pentru bandarea G este reprezentat în Fig. nr. 1.8. Acest sistem de bandare este cel mai utilizat în laboratoarele de citogenetică pentru că este ușor de realizat, iar preparatele cromozomiale obținute astfel se pot păstra stabile mai mult timp.

Benzile R – se obțin prin denaturarea termică a cromozomilor și colorarea cu Giemsa. Apare un model de benzi invers (Reverse Banding) modelelor Q și G. Bandarea permite evaluarea benzilor terminale care apar necolorate în bandarea G.

Metodele de bandare care vor fi descrise în continuare au aplicații mai limitate pentru că facilitează studierea în detaliu numai a anumitor regiuni cromozomiale, cum ar fi: centromere, telomere, sateliți. Se numesc metode de **bandare regională**.

Benzile C – sunt utilizate pentru localizarea centromerilor și nu pentru identificarea cromozomilor. Benzile C se evidențiază prin tratarea preparatelor cromozomiale cu acizi și baze, incubare în soluție salină și colorare cu Giemsa. Cromozomii apar slab colorați, cu excepția regiunilor centromerice, care sunt intens colorate. Se mai observă benzi C în regiunile paracentromerice ale cromozomilor 1, 9 și 16, pe brațele p ale acrocentricilor și în porțiunea distală a brațului q al cromozomului Y.

Benzile T – sunt utilizate pentru observarea extremităților cromozomilor (telomerele). Se produc în condiții similare celor care determină benzile R.

Benzile NOR – (Nucleolar Organizer Regions) – evidențiază organizatorii nucleolari, adică regiunile satelitice ale cromozomilor acrocentrici (perechile 13, 14, 15, 21 și 22). Se evidențiază prin tratarea preparatelor cromozomiale cu soluție de nitrat de argint.

Tehnicile de bandare sunt utile nu numai pentru recunoașterea cromozomilor, ci și pentru identificarea unor regiuni cromozomiale care diferă prin mărimea și intensitatea colorației de la un individ la altul. Acest **polimorfism structural**, cunoscut sub numele de heteromorfism cromozomial, este ereditar și respectă un model simplu de transmitere, motiv pentru care este folosit ca marker genetic în studierea moștenirii unui cromozom particular de la părinte la copil. Aceste variante citogenetice sunt normale și implică secvențe de ADN noncodificatoare asociate heterocromatinei.

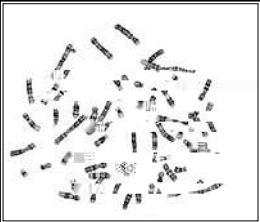
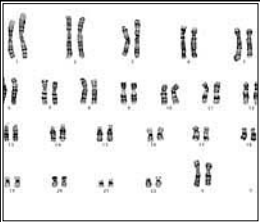


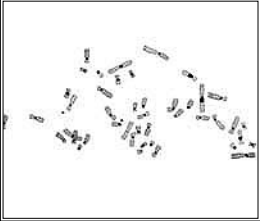
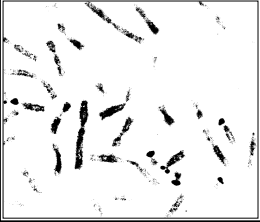
Tip de bandare	Placă metafazică sau cariotip
Bandare G	
Bandare G	
Bandare R	
Bandare Q	
Bandare C	
Bandare NOR	

Fig. nr. 1.3. Modele de bandare a cromozomilor umani

Mai recent, cunoștințele din domeniul geneticii moleculare au facilitat introducerea în citogenetică a unor tehnici mult mai performante prin care este posibil să localizăm secvențe specifice de ADN pe cromozomi dispersați. De exemplu, FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) este o tehnică utilizată pentru a analiza o regiune cromozomială de interes. Sonde ADN marcate hibridizează cu cromozomi metafazici, prometafazici sau interfazici. Sonda ADN este specifică unei regiuni cromozomiale datorită secvenței sale de nucleotide. În mod normal, analiza microscopică și vizualizarea în ultraviolete arată două semnale fluorescente, câte unul pentru fiecare cromozom omolog al unei perechi din nucleul unei celule somatice. Dacă pacientul prezintă doar un singur semnal fluorescent înseamnă că-i lipsește un cromozom din pereche sau dacă apare un al treilea semnal înseamnă că prezintă un cromozom supranumerar în pereche (Fig. nr. 1.4.). Această tehnică este folosită mai mult pentru identificarea anomaliilor structurale care nu pot fi văzute prin bandarea G.

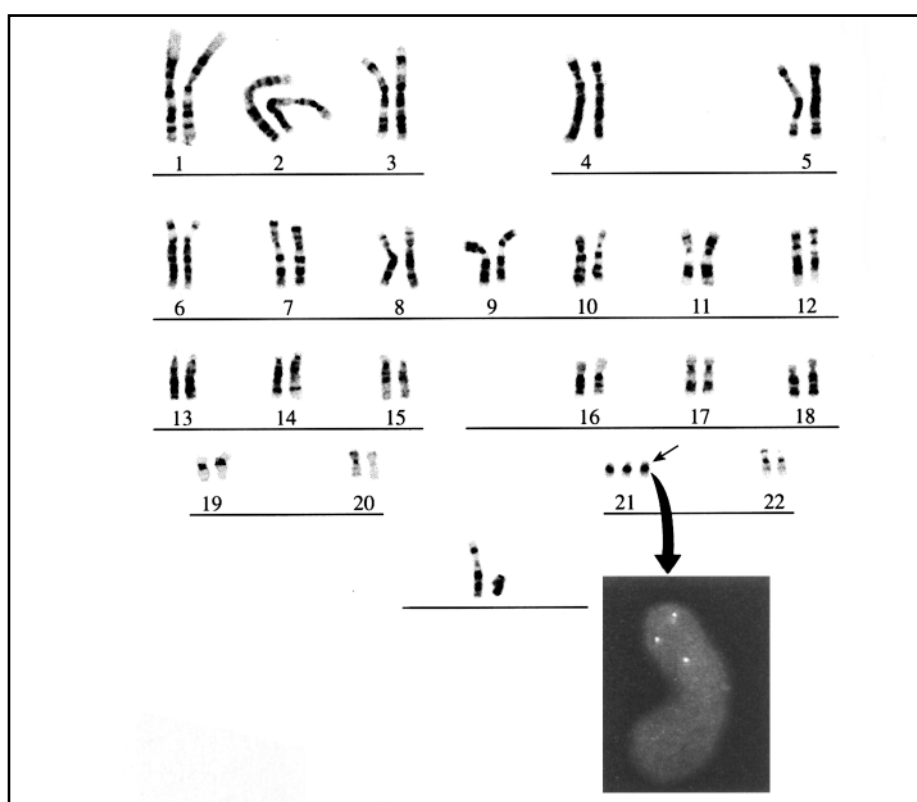


Fig. nr. 1. 4. Analiza citogenetică utilizând FISH;
diagnostic citogenetic: trisomie 21

Simboluri folosite în nomenclatura citogenetică

Apariția și dezvoltarea citogeneticii au impus introducerea unei nomenclaturi standardizate pentru caracterizarea cariotipului uman normal și patologic. Informațiile acumulate la numeroasele conferințe internaționale dedicate cromozomilor umani au fost sintetizate de un Comitet permanent, care a stabilit și a publicat un sistem internațional de notare a termenilor citogenetici (International System of Human Chromosome Nomenclature), care oferă cercetătorilor termeni și simboluri standardizate de descriere a cariotipului. Diagnosticul citogenetic stabilit într-un laborator din România pentru un pacient poate fi citit și interpretat oriunde în lume pentru că se folosește un sistem comun de descriere a cariotipului. În Tabelul nr.1.1. sunt selectate câteva simboluri utilizate în citogenetica umană.

Tabelul nr.1.1. – Simboluri utilizate în nomenclatura citogenetică

Simboluri	Semnificație
p	brațul scurt al cromozomului
q	brațul lung al cromozomului
pter	sfârșitul brațului scurt
qter	sfârșitul brațului lung
ter	terminal sau sfârșit
cen	centromer
mat	origine maternă
pat	origine paternă
h	constricție secundară
s	satelit
A-G	grupe cromozomiale
1-22	numărul perechilor de autozomi umani
X,Y	cromozomii sexului la om (heterozomi)

Cariotipul uman standardizat

Fig nr. 1.6. prezintă diagrama celor 22 de autozomi umani și a cromozomilor sexului X și Y bandați G, diagramă utilizată ca model pentru alcătuirea cariotipului. Fiecare cromozom este format din două cromatide, iar fiecare cromatidă are un braț p și unul q. Fiecare braț este divizat în regiuni și benzi.

Regiunile și benzile fiecărui braț cromozomial sunt numerotate de la centromer către telomer. Regiunea adiacentă centromerului este numerotată cu 1 pentru fiecare dintre brațe și avansând către telomer urmează regiunea 2, 3 etc. (Fig. nr. 1.5.). Prin acest sistem de numerotare se poate indica o anumită localizare pe cromozom. De exemplu: 2p16 semnifică o anumită localizare pe cromozomul 2, brațul scurt, regiunea 1, banda 6.

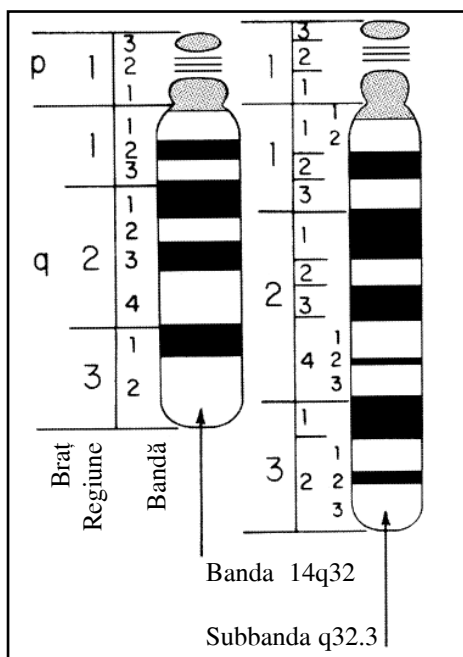


Fig. nr. 1.5. Cromozom metafazic uman. Fiecare braț este subdivizat în regiuni și benzi.

Cromozomii autozomi sunt aranjați în ordinea descrescătoare a mărimii, iar cromozomii sexului sunt așezați separat, la sfârșitul diagramei. Autozomii numerotați de la 1 la 22 în ordinea descrescătoare a mărimii sunt ordonați în 7 grupe: grupa A – perechile de cromozomi 1, 2 și 3; grupa B – perechile 4 și 5; grupa C – perechile 6, 7, 8, 9, 10, 11 și 12; grupa D – perechile 13, 14 și 15; grupa E – 16, 17 și 18; grupa F – perechile 19 și 20; grupa G – perechile 21 și 22; iar gonozomii sunt așezați separat, la sfârșitul cariotipului.

Indicații pentru analiza cariotipului

Studiul cromozomilor umani poate fi util în mai multe situații:

Prenatal

- sarcină în cazul unei femei cu o vârstă care depășește 40 de ani;
- sexul fătului în cazul unor boli genetice legate de cromozomul X.

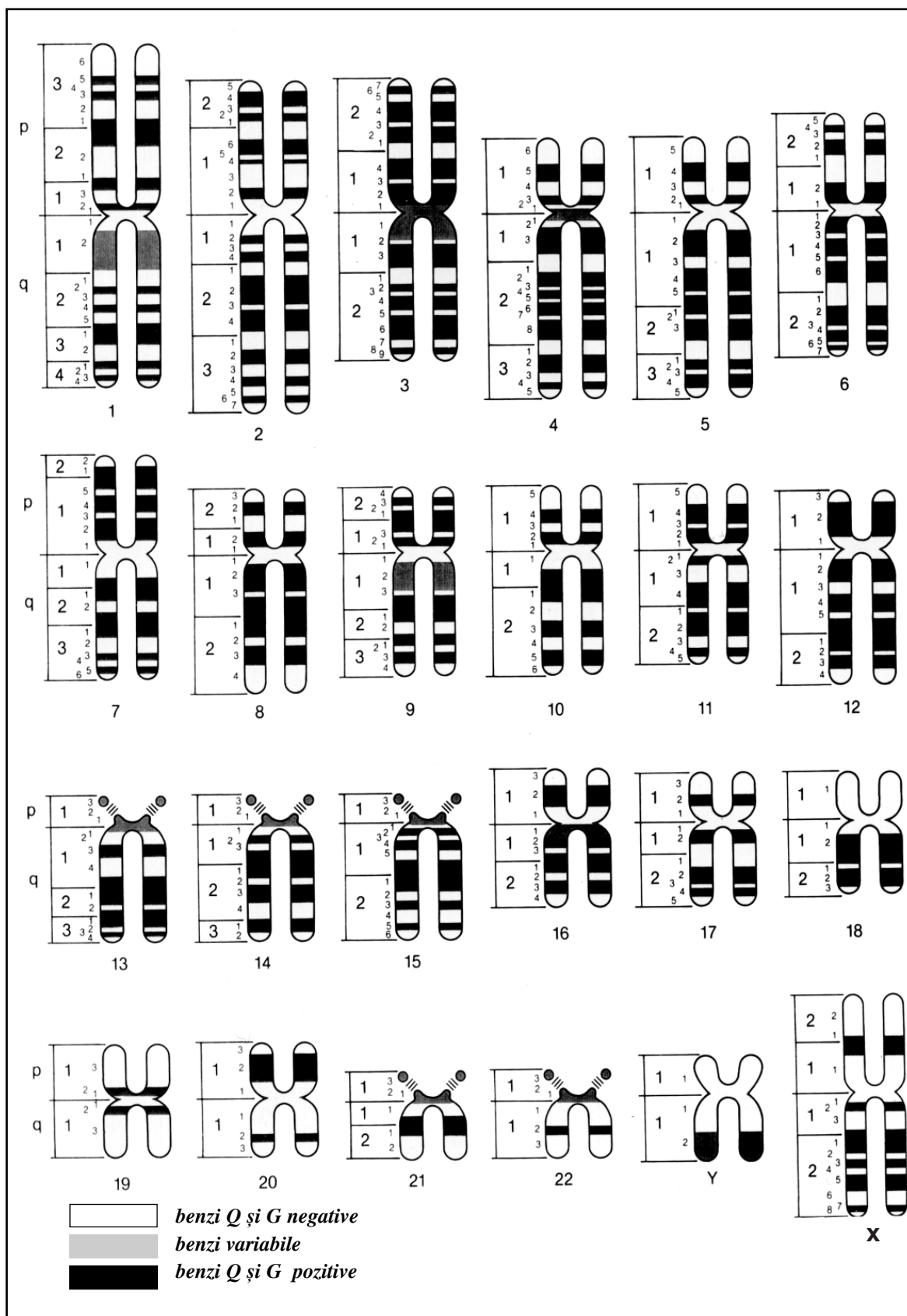


Fig. nr. 1.6. Distribuția benzilor cromozomiale Q și G

Neonatal

- moarte neonatală;
- malformații congenitale;
- organe genitale ambigue;
- suspiciune de sindrom cromozomial.

Adolescență

- amenoree primară, pubertate întârziată;
- retard al creșterii, statură mică.

Adult

- infertilitate, avorturi spontane recurente;
- handicap mintal;
- anumite tulburări maligne (leucemie);
- screening în cazul persoanelor care au rude cu tulburări cromozomiale cunoscute.

Lucrare practică individuală

Fiecare student primește o placă metafazică cu cromozomi bandați în tehnica G. După decuparea cromozomilor se vor recunoaște perechile de cromozomi ca omologi după dimensiune, poziția centromerului, constricții secundare, sateliți și modelul de benzi. Apoi se vor aranja în ordinea descrescătoare a mărimii, pe grupe, conform modelului standardizat. Cromozomii sexului se vor aranja separat pentru că diferă la cele două sexe și se vor lipi pe o foaie de hârtie notată ca în Fig. nr. 1.8.

În final, rezultatul analizei cariotipului va indica în cifre numărul total de cromozomi și, după o virgulă, cei doi cromozomi ai sexului. Diagnosticul citogenetic poate fi:

- 46,xx - cariotip normal la femeie;
- 46,xy - cariotip normal la bărbat.

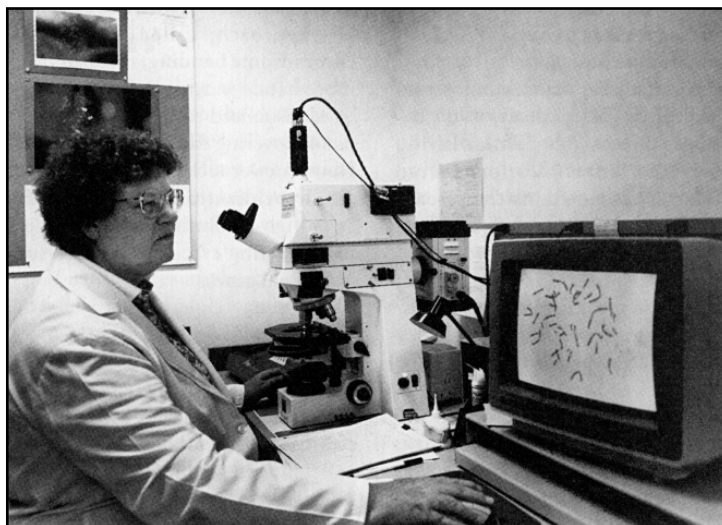
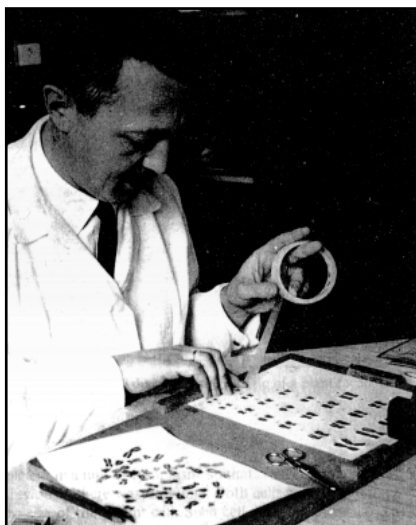


Fig. nr. 1. 7. Clasic și modern în alcătuirea cariotipului

Fișă citogenetică

Nume: Alexandru Dobre

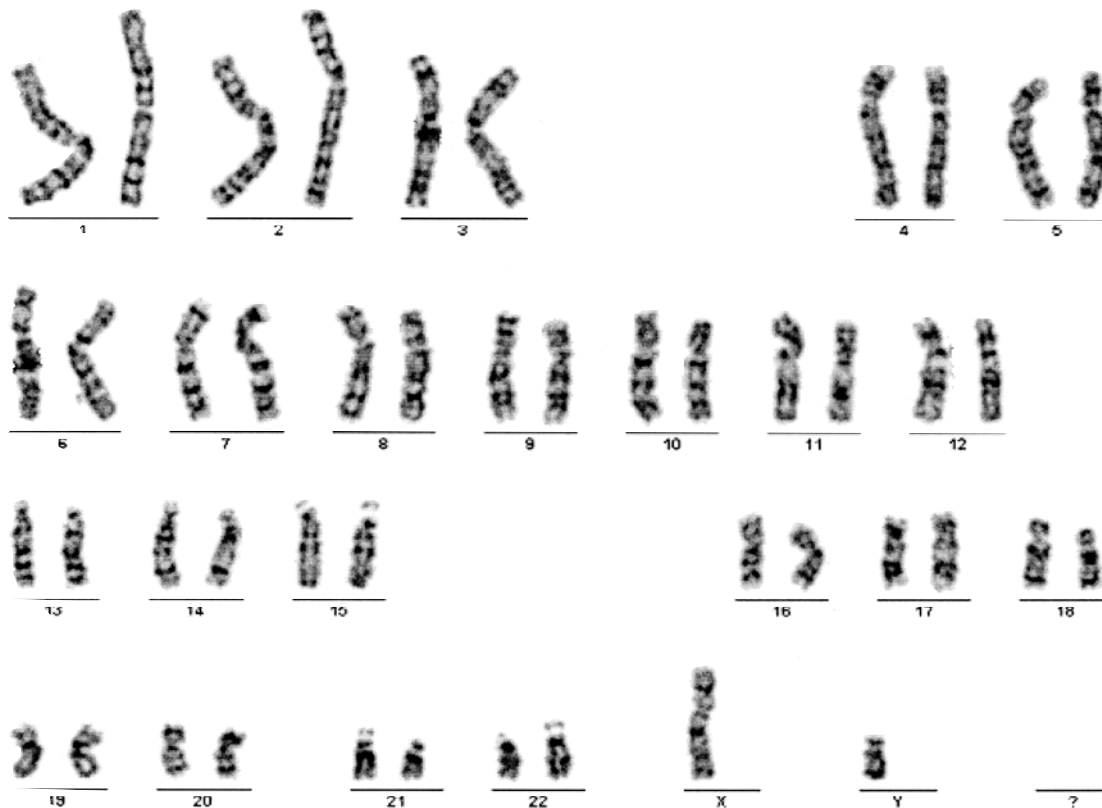
Data nașterii: 13 mai 1988

Adresa: București, strada Ceahlău, nr. 15, Bloc 74, Ap. 17

Diagnostic: Examinare preventivă

Material: sânge periferic

Lama nr. B 32 / a



Cariotip: 46, xy

Diagnostic citogenetic: normal

Data: 16.03.2001

Fig. nr. 1.8. Cariotip uman tipic pentru bandarea G

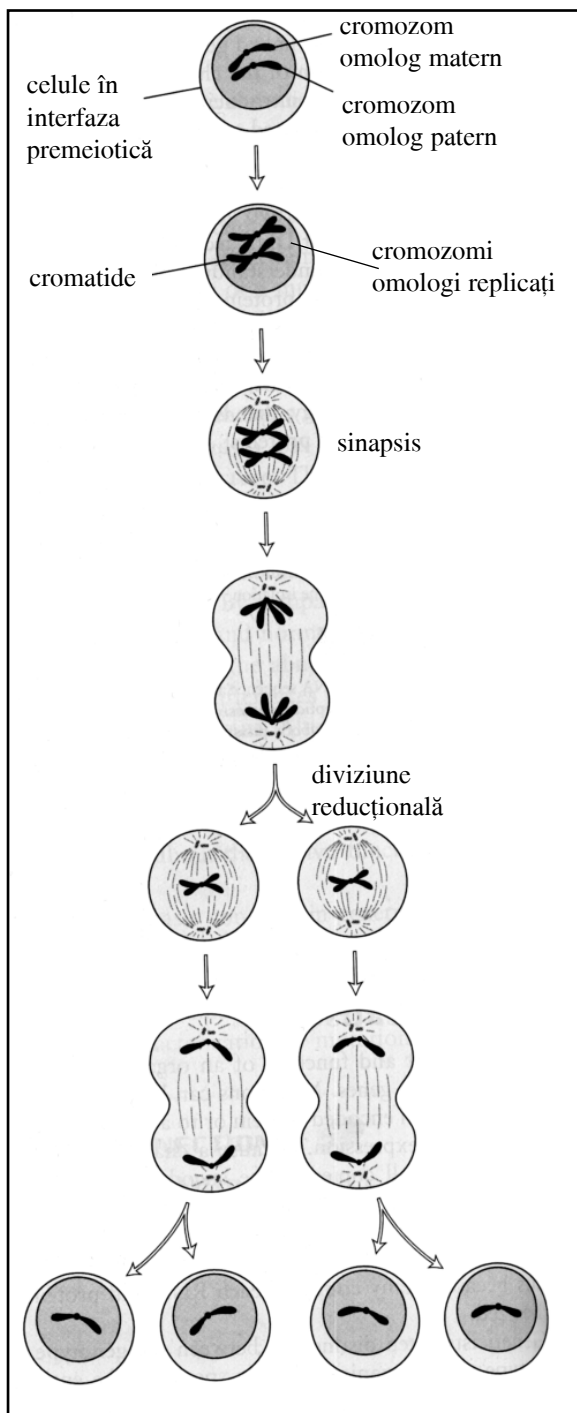
Bibliografie

1. (2001) – Human Cytogenetics: A Practical Approach 3rd. ed., vol. I, pg. 9-30.
 2. Bickmore W. (1999) – Chromosome Structural Analysis – A practical Approach, Oxford, University Press, pg. 37-51.
 3. Maroni G. (2001) – Molecular and Genetic Analysis of Human Traits, Blackwell, pg. 125-131.
 4. Mader S.S. (1991) – Human Biology Laboratory Manual, 3 rd. ed., WCB, pg. 180-183.
- Web site: <http://www.selu.com/bio/cyto/human/>

LUCRAREA PRACTICĂ 2: Meioza și cromozomii meiotici umani

Obiectivele lucrării:

- identificarea și descrierea fazelor meiozei umane;
- caracterizarea gametogenezei la bărbat și la femeie;
- explicarea rolului meiozei în menținerea constantă a numărului de cromozomi în succesiunea generațiilor și în crearea diversității genetice la organismele care se reproduc sexual.



reproduc sexual.

Meioza este un tip particular de diviziune celulară, care are drept rezultat formarea de celule haploide din celule diploide (Fig. nr. 1.9.).

Meioza interesează exclusiv organismele care se reproduc sexual și care produc celule sexuale sau gameți. Gameții au un număr haploid de cromozomi (n), astfel că, prin fecundare, se restabilește numărul diploid de cromozomi ($2n$) caracteristic speciei. Dacă meioza nu ar avea loc, prin fecundație, s-ar dubla numărul de cromozomi la fiecare generație.

Meioza se realizează prin două diviziuni nucleare succesive care preced formarea gameților: prima diviziune meiotică (diviziunea reduțională) și cea de-a doua diviziune meiotică (diviziunea ecuațională, similară mitozei). Meioza primară este precedată de interfază, când în faza S ADN-ul se replică doar o dată, formându-se cromatida soră a fiecărui cromozom și rezultând cromozomi bicromatidici. La sfârșitul interfazei celula este pregătită să intre în diviziune celulară.

● Meioza primară – diviziunea reduțională

Prima diviziune meiotică, numită și diviziunea reduțională, reduce numărul de cromozomi ai unei celule diploide ($2n$) la jumătate, rezultând două celule fiice haploide (n). Reducerea numărului de cromozomi se realizează prin separarea cromozomilor omologi și se desfășoară în faze succesive (Fig. nr. 1.10.).

– **profaza I** este complexă, de lungă durată și este subdivizată în 5 stadii consecutive:

1. **leptoten** (gr. *leptos*=subțire; *tainia*=panglică) – stadiul în care cromatina nucleară începe să se condenseze, devine vizibilă sub forma cromozomilor cu filamente subțiri și lungi, cu aspect de rețea.

2. *zigoten* (gr. *zygotos*=împreunat) – stadiul în care cromozomii omologi se asociază ca bivalenți. Asocierea se realizează pe toată lungimea lor, de la telomer către centromer, într-o aliniere perfectă, prin complexul sinaptonemal.
 3. *pahiten* (gr. *pachys*=gros) – stadiul în care cromozomii devin mai scurți și mai groși; fiecare cromozom este vizibil format din două cromatide surori; fiecare bivalent fiind format din doi cromozomi bicromatidici omologi, apare o structură alcătuită din patru cromatide, numită tetradă. Între cromatidele non-surori ale bivalentului apar schimburi fizice reciproce de segmente cromatidice prin care se formează noi combinații de gene în gameți. Procesul a fost numit *crossing-over* și reprezintă una dintre sursele variabilității umane.
 4. *diploten* (gr. *diploos*=dublu) – stadiul în care cromozomii continuă să se contracte; între omologi apar forțe de respingere; complexul sinaptonemal dispare, iar cromozomii unui bivalent încep să se separe unul de altul, rămânând încă uniți la nivelul unor puncte de contact numite *chiasmata* (pluralul de la *chiasma*). Citologic, se observă că fiecare bivalent are patru cromatide.
 5. *diakinesis* (gr. *dia*=divergent; *kinesis*=mișcare) – stadiul în care cromozomii omologi continuă să se separe, iar punctele de contact (*chiasmata*) sunt împinse către extremitățile bivalentilor (Fig. nr. 1.11.).
- **prometafaza** este o scurtă fază, caracterizată prin dispariția membranei nucleare și a nucleolului și definitivarea formării fusului de diviziune.
 - **metafaza I** este faza următoare; în care bivalenții migrează în zona ecuatorială a fusului de diviziune; cei doi centromeri ai unui bivalent sunt orientați spre polii opuși ai fusului de diviziune.
 - **anafaza I** se caracterizează prin dispariția chiasmatei și migrarea cromozomilor omologi spre polii opuși ai celulei. **Atenție!** – centromerii nu se divid, deci spre polii opuși ai fusului migrează doar jumătate din numărul inițial de cromozomi. Cromozomii omologi segregă independent, adică, se separă și se repartizează întâmplător la polii opuși ai celulei, indiferent de originea lor maternă sau paternă; în final, la fiecare pol al celulei există câte un set haploid de cromozomi bicromatidici într-o combinație variată de cromozomi materni și paterni.
 - **telofaza I** începe în momentul în care cromozomii au ajuns la polii celulei. Cromozomii încep să se despiralizeze și o nouă membrană nucleară se formează. Celulele fiice au un set haploid de cromozomi bicromatidici (cromatidele-surori diferă una de cealaltă ca rezultat al *crossing-over*-ului). După diviziunea nucleară urmează citokineza, care are ca rezultat divizarea citoplasmei.

● Meioza secundară – diviziunea ecvațională

Meioza secundară începe după finalizarea meiozei primare și este similară unei mitoze obișnuite: centromerii se divid, iar cromatidele-surori migrează spre polii opuși ai celulei. În mitoză obișnuită, dintr-o celulă-mamă diploidă rezultă celulele-fiice diploide. În meioza secundară, regula se respectă, celulele fiice au același număr de cromozomi ca și celula-mamă (diviziune ecvațională), dar în acest caz celula-mamă este haploidă (Fig. nr.1.10.). Meioza secundară se desfășoară în faze succesive:

- **interfaza II** este foarte scurtă și se deosebește de interfaza I prin faptul că nu are loc replicarea ADN-ului.
- **profaza II** începe prin condensarea filamentelor de cromatină și se încheie cu dispariția membranei nucleare și formarea fusului de diviziune.

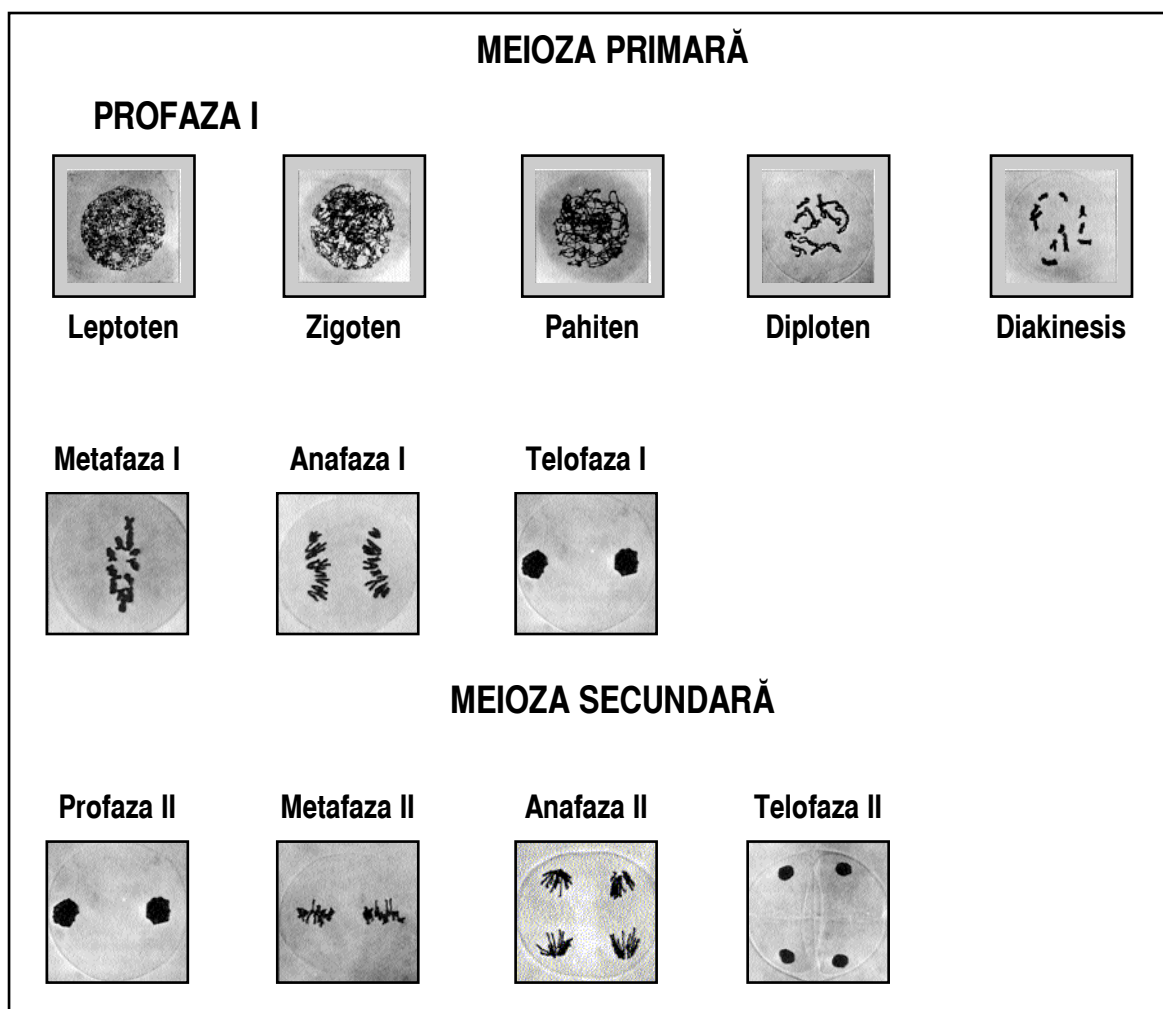


Fig. nr. 1.10. Meioza – aspect celular

– **metafaza II** se caracterizează prin dispunerea în planul ecuatorial al fusului de diviziune a cromozomilor.

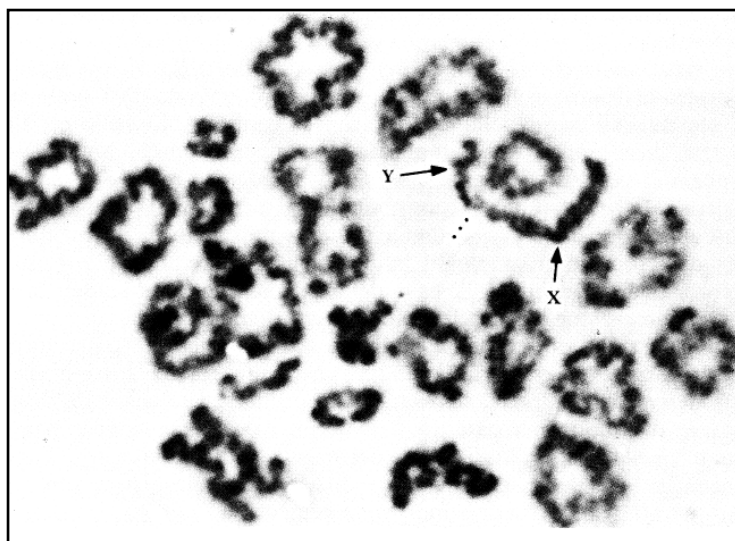


Fig. nr. 1.11. Diakineza la bărbat

- **anafaza II** se caracterizează prin divizarea centromerilor, ceea ce permite separarea cromatidelor surori, care migrează spre polii opuși ai celulei.
- **telofaza II** este inițiată în momentul în care cromozomii au ajuns la polii opuși ai celulei. Începe decondensarea cromozomilor și formarea noii membrane nucleare, care va separa fiecare set haploid de cromozomi. Urmează citokineza. În final, apar patru celule-fiice, haploide, cu cromozomi monocromatidici recombițați.

Diviziunea meiotică la mamifere are loc numai în gonade. De regulă, studiul diferitelor faze ale meiozei se face pe preparate din țesut gonadal matur obținut prin biopsie testiculară. Testiculele sunt mai accesibile pentru biopsie comparativ cu ovarele, iar profaza primei diviziuni meiotice la sexul feminin începe în perioada embrionară.

● **Protocolul de evidențiere a fazelor meiozei la mamifere**

Materiale:

- masculi de șoareci sau șobolani albi;
- foarfeci, pense, ace, vase Petri, eprubete, lame de sticlă, centrifugă;
- eter etilic, alcool metilic, acid acetic glacial, soluție hipotonă de citrat de Na 2,2%, soluție Giemsa 10%.

Mod de lucru (se folosește o variantă rapidă a metodei Evans și colab., 1964):

1. animalele se injectează intraperitoneal cu o soluție de colchicină 0,05%;
2. după 90 de min., animalele se anesteziază cu eter etilic, se sacrifică și se recoltează testiculele;
3. testiculele recoltate se introduc 10 min. în apă distilată într-un vas Petri și se fragmentează în bucăți mici;
4. se înlătură apa distilată, se adaugă soluția hipotonă de citrat de sodiu și se lasă în contact 20-30 de min.;
5. conținutul vasului Petri este transferat într-o eprubetă de centrifugă și se centrifughează 5 min. la 500 rotații/min.;
6. se îndepărtează supernatantul, iar sedimentul se resuspendă în 5 ml de citrat de Na;
7. se centrifughează 12 min. la 800 rotații/min.;
8. se aruncă supernatantul și peste sedimentul celular se adaugă încet, picurând ușor pe marginea eprubetei, fixatorul (alcool metilic și acid acetic glacial, 3:1);
9. se lasă la fixat 5 min.;
10. se centrifughează 10 min. la 1 000 rotații/min.;
11. se aruncă supernatantul și se resuspendă sedimentul în 5 ml fixator proaspăt, lăsându-se la temperatura camerei 30 de min.;
12. se centrifughează din nou 10 min. la 1 000 rotații/min., iar sedimentul se resuspendă în 1 ml de fixator;
13. din suspensia celulară se efectuează preparate punând câteva picături cu pipeta Pasteur pe o lamă curată și degresată;
14. preparatele se usucă la aer și se colorează cu soluție Giemsa 10% timp de 20 de min.;
15. se examinează la microscop cu ob.100X cu imersie.

Gametogeneza la om

Celulele epiteliului germinal al gonadelor masculine și feminine suferă o succesiune de diviziuni – mitotice și meiotice – în scopul producerii de gameți maturi. Gametogeneza se produce în următoarele stadii:

1. stadiul de multiplicare celulară – celulele germinale primitive ($2n$) suferă mitoze succesive care produc la bărbat, spermatogoniile ($2n$) și la femeie, ovogoniile ($2n$);
2. stadiul de creștere care pregătește goniile pentru meioză formând spermatocitele ($2n$) și ovocitele ($2n$) primare;
3. stadiul de maturare, în care spermatocitele și ovocitele primare suferă două diviziuni succesive – una reduțională și una ecvațională – urmate de diferențierea celulei haploide și formarea gameților maturi.

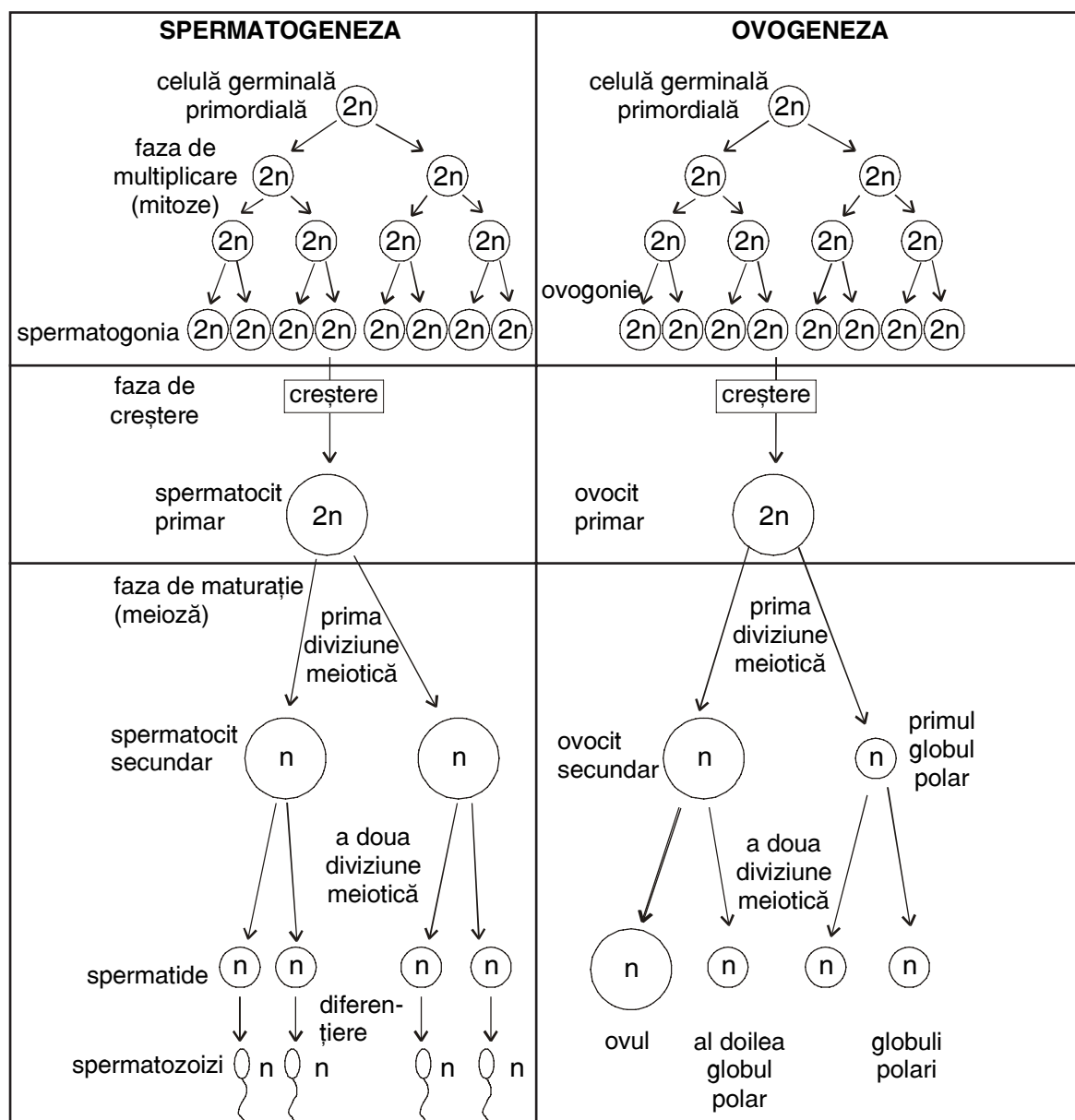


Fig. nr. 1.12. Gametogeneza umană

● Spermatozeneza

- spermatozeneza este procesul de formare a gameților masculini;
- la pubertate, testiculele încep să secrete cantități mari de testosteron. Testosteronul stimulează dezvoltarea unor caractere sexuale secundare, maturarea tubilor seminiferi și inițierea spermatozenezei. În tubii seminiferi, celulele germinale primordiale se divid mitotic și apoi se diferențiază în spermatogonii. După mai multe mitoze, spermatogonia produce spermatocitul primar. Spermatocitul primar ($46,XY$) suferă prima diviziune de maturare (meioza primară) și produce două celule haploide numite spermatocite secundare (una $23,X$ și cealaltă $23,Y$), care suferă cea de-a doua diviziune de maturare (meioza secundară) și formează patru celule haploide numite spermatide. Spermatidele suferă o serie de transformări complexe, devenind spermatozoizi. Procesul se numește spermioeneză. În Fig. nr. 1.12. este prezentată gametogeneza la bărbat.

- spermatogeneza se desfășoară continuu, de la pubertate până la moarte, dar rata producției de gameți scade o dată cu înaintarea în vârstă;
- fiecare ciclu al spermatogenezei durează aproximativ 64 de zile: 16 zile mitozele spermatogoniilor, 8 zile meioza primară a spermatocitului primar, 16 zile meioza secundară a spermatocitului secundar și circa 24 de zile spermiogeneza;
- numărul mare de replicări care preced mitozele succesive ale celulei germinale primordiale crește riscul de apariție a mutațiilor în gameți.

● Ovogeneza

- ovogeneza este procesul de formare și dezvoltare a ovulului, care include meioza ovocitelor, vitelogeneza și formarea membranelor ovulului;
- începe în perioada intrauterină, când ovarul nu este încă diferențiat; celulele germinale primitive se divid mitotic de mai multe ori, formând ovogoniile; după a 12-a săptămână de viață intrauterină, ovogoniile se divid mitotic și formează ovocitele primare; o parte dintre acestea încep diviziunea de maturare, dar se opresc în profaza primei diviziuni meiotice pentru o lungă perioadă, care durează până la ovulație (poate avea loc oricând, de la pubertate și până la menopauză); stadiul în care rămân se numește **dictioten** (între diploten și diakinesis), fiind caracterizat prin prezența bivalentilor ai căror cromozomi sunt parțial condensati; ovocitul primar este acoperit de un strat de celule foliculare, constituind foliculul primordial; majoritatea foliculilor primordiali degenerază și numai puțini se vor matura; la pubertate, lunar, o parte din ovocitele primare inițiază procesul de diferențiere, dar, de regulă, numai una va deveni ovul matur; puțin înainte de ovulație este definitivată prima diviziune meiotică, rezultând celule-fiice, diferite prin cantitatea citoplasmatică pe care o conțin – ovocitul secundar (23,X) și primul globul polar (23,X); în momentul expulziei, ovocitul secundar se găsește în metafaza II; a doua diviziune meiotică este finalizată în trompa lui Fallopio numai dacă are loc fecundația; rezultă ovulul matur și cel de al doilea globul polar (Fig. nr. 1.12.);
- ovogeneza este discontinuă, începe în viața fetală, urmează un stadiu de latență până la ovulațiile din perioada fertilă a femeii;
- durata mare a stadiului de latență poate crește riscul de nondisjunție a cromozomilor omologi la femeile cu o vârstă mai înaintată.

● Comportamentul cromozomilor sexuali în timpul meiozei

- la femeie, cei doi cromozomi X fiind omologi, formează un bivalent, care se comportă similar oricărui bivalent alcătuit din autozomi;
- la bărbat, cromozomii sexului, X și Y, se comportă diferit față de autozomi. În spermatocitul primar aflat în profaza I cromozomul X și cromozomul Y, formează **vezicula sexuală**. Ei nu sunt omologi, exceptând regiuni scurte de la capetele brațelor p, numite regiuni pseudoautozomale. Vezicula sexuală este reprezentată de un corpuscul dens, vizibil de la sfârșitul leptotenuului până în diakinesis. Este formată prin condensarea precoce a celor doi cromozomi, uneori, înveliți de o peliculă de ARN. Studiile citologice arată că cromozomii X și Y sunt asociați prin capetele lor, formându-se o sinapsă terminală. La începutul diakinezei vezicula sexuală dispare, dar cromozomii sexului pot fi observați ca un bivalent, asociați cap la cap (Fig. nr. 1.11.), păstrând această configurație și în metafaza I. În anafaza I cromozomii X și Y se separă și migrează fiecare la unul dintre polii opuși ai fusului de diviziune.

Semnificația meiozei

1. meioza menține constant numărul de cromozomi de la o generație la alta prin formarea gameților haploizi, care, prin fecundație, refac numărul diploid de cromozomi caracteristic speciei (Fig. nr. 1.13.);

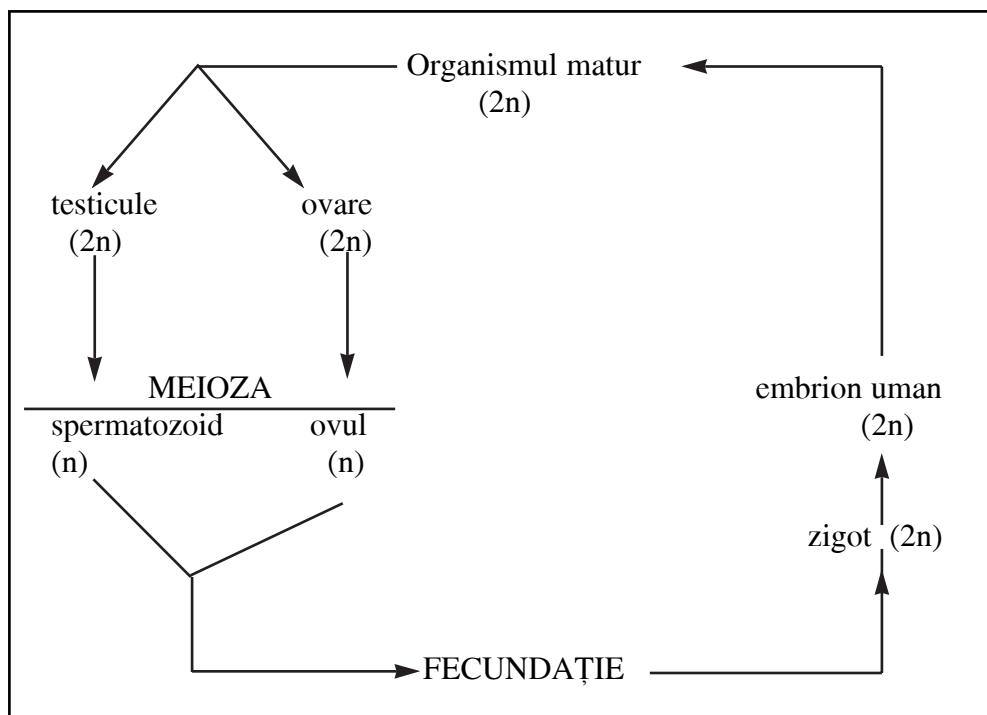


Fig. nr. 1.13. Schema reproducerii sexuate la om

2. meioza produce gameți cu combinații variate de gene datorită crossing-over-ului din profaza I și asortării independente a cromozomilor în anafaza I (Fig. nr. 1.14.). Astfel, descendenții care rezultă din reproducerea sexuală sunt diferiți genetic de părinții lor;
3. multe aberații cromozomiale sunt rezultatul erorilor care apar în meioză (nondisjuncțiile cromozomilor și procesele de crossing-over inegal).

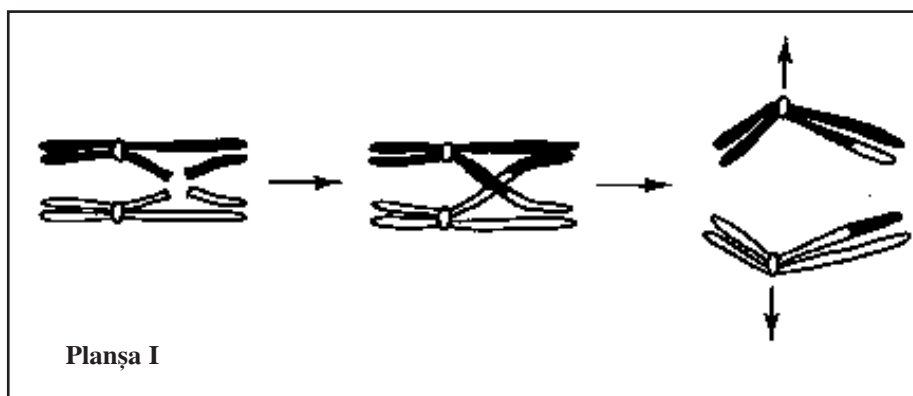


Fig. nr. 1.14. Recombinarea genetică din timpul meiozei (planșa I):
crossing-over

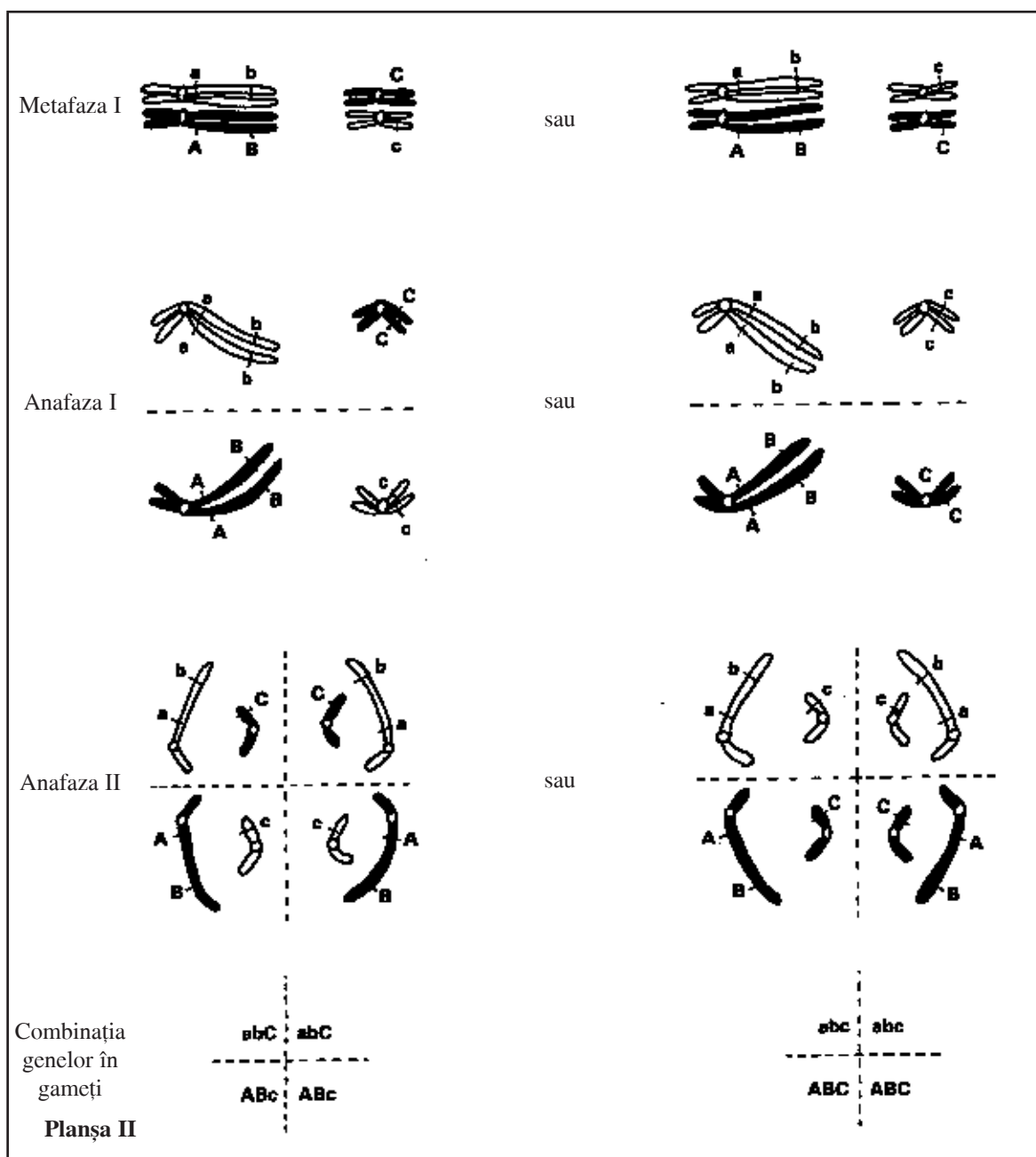


Fig. nr. 1.14. Recombinarea genetică din timpul meiozei (planșa II):
asortarea independentă

Bibliografie

1. Ford E.H.R (1973) – Human Chromosomes, Academic Press, pg. 54-77.
 2. Jorde L.B. (2000) – Medical Genetics, 2nd ed., Mosby, pg. 25-28.
 3. Therman E. (1992) – Human Chromosomes: Structure, Behavior and Effects, 3rd ed., Springer.
- Web site <http://www.accessexcellence.org/AB/GG/meiosis.html>

LUCRAREA PRACTICĂ 3: Cromozomii sexului și cromatina sexuală la om

Obiectivele lucrării:

- evidențierea corpusculului Barr în nucleii somatici, la persoanele de sex feminin;
- evidențierea apendicilor perinucleari, la nivelul nucleilor celulelor polimorfonucleare neutrofile din sângele periferic, la persoanele de sex feminin;
- evidențierea corpusculului F, la nivelul nucleilor celulelor somatice provenite de la persoane de sex masculin.

Analiza cromozomilor sexuali se poate efectua pe: frotiuri din mucoasa bucală, frotiuri din sângele periferic, biopsii de piele, celule recoltate din lichidul amniotic.

În interfaza ciclului celular, pe aceste categorii de preparate, se evidențiază:

- la persoanele normale de sex feminin (cariotip: 46,XX) – **corpusculul sexual X**;
- la persoanele normale de sex masculin (cariotip: 46,XY) – **corpusculul sexual Y**.

Corpusculul sexual X

● Definiție:

Corpusculul sexual X reprezintă unul dintre cei doi cromozomi X la femeie, care este mult condensat și inactiv genetic, în interfaza ciclului celular.

Procesul de inactivare a unuia dintre cei doi cromozomi X la femeie, în nucleii interfazici ai celulelor somatice, poartă denumirea de **lyonizare**.

● Particularitățile lyonizării:

- **debutează precoce** (stadiul de blastocist tardiv, aproximativ ziua a 16-a de viață intrauterină);
- **este aleatorie** (în egală măsură se poate inactiva atât cromozomul X de origine maternă, cât și cromozomul X de origine paternă);
- **are rol adaptativ**, de menținere a echilibrului genetic funcțional între sexe, pentru genele poziționate pe cromozomul X, care codifică și caractere somatice (compensatie de doză).

● Nomenclatură:

- Corpusculul sexual X, evidențiat la nivelul nucleului celulelor epiteliale, poartă denumirea de cromatină sexuală sau corpusculul Barr;
- Corpusculul sexual X, evidențiat la nivelul nucleului celulelor polimorfonucleare neutrofile (PMN), din sângele periferic, îmbracă aspectul apendicilor perinucleari.

● Poziție:

- Corpusculul Barr este atașat de fața internă a membranei nucleare.
- Apendici perinucleari sunt atașați de fața externă a membranei nucleare.

● Formă:

- Corpusculul Barr are forma hemisferică sau triunghiulară, cu baza orientată către periferie și cu vârful la centru.

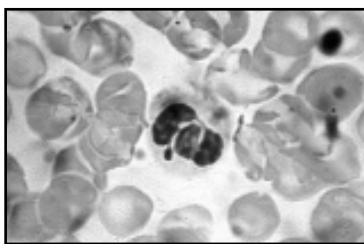


Fig. nr. 1.15. Apendice perinuclear de tip A

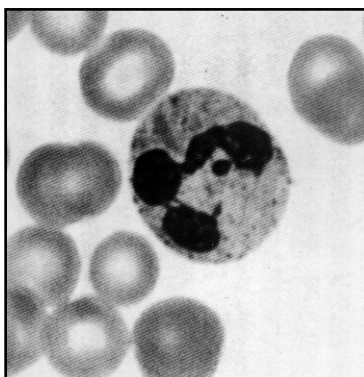


Fig. nr. 1.17. Apendici perinucleari de tip C și A

– Apendici perinucleari îmbracă forme variate:

Tipul A („băt de tobă” sau „corpusul pediculat”) – se prezintă ca o formațiune rotund-ovalară, intens și uniform colorată, atașată de fața externă a membranei nucleare printr-un pedicul fin de cromatină (Fig. nr.1.15.).

Tipul B („corpusul sesil”) – se prezintă ca o formațiune rotund-ovalară, intens și uniform colorată, atașată direct de fața externă a membranei nucleare (Fig. nr. 1.16.).

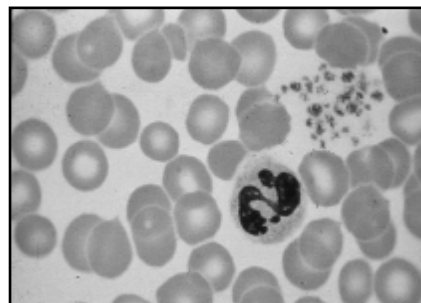


Fig. nr. 1.16. Apendice perinuclear de tip B

Tipul C – are forme variate: „băt de tobă” (dar cu corpusul mai mic și pedicul mai lung), baston sau cârlig (Fig. nr. 1.17.).

Tipul D („rachetă de tenis”) – se prezintă ca o formațiune rotund-ovalară, intens colorată în periferie și decolorată în centru, atașată de fața externă a membranei nucleare printr-un pedicul fin de cromatină.

● **Dimensiune:**

Corpusulul Barr: 1-2 micrometri

Apendicii perinucleari:

- tipul A: 1,4-1,6 micrometri;
- tipul B: 1,2-1,4 micrometri;
- tipul C: 1,2-1,4 micrometri;
- tipul D: 2 micrometri.

● **Număr:**

Numărul de corpusculi sexuali X din celulă se calculează după formula:

$$B = (X-1) \times P/2$$

unde:

B = numărul de corpusculi sexuali X din celulă;

X = numărul de cromozomi X din celulă;

P = gradul de ploidie al celulei.

Pentru celulele somatice, diploide, P = 2. Drept urmare, relația de mai sus devine:

$$B = (X-1)$$

În cazul apendicilor perinucleari, se consideră că doar tipurile A și B reprezintă corpusulul sexual X. Tipurile C și D au origine și semnificație necunoscute.

În această situație, indicele corpusculilor sexuali se calculează după relația Kosenow:

$$I.C. = A + B$$

sau

$$I.C. = A + B/C,$$

dacă luăm în calcul și apendicii perinucleari de tip C.

● **Frecvența:**

Frecvența celulelor purtătoare de corpuscul sexual X vizibil la examenul microscopic este influențată de o serie de factori:

- activitatea mitotică a celulei;
- activitatea metabolică a celulei;
- vârsta celulei;
- vârsta individului;
- tipul de țesut examinat;
- tehnica folosită;
- acțiunea diferitelor substanțe medicamentoase.

● **Protocolul de evidențiere a apendicilor perinucleari în leucocitele polimorfonucleare neutrofile din sângele periferic: Metoda Davidson - Smith**

Materiale necesare:

Instrumentar: ace de seringă sterile;

Sticlărie de laborator: lame de sticlă sterile cu margini șlefuite; pipete Pasteur;

Materiale moi: vată, tifon;

Soluții, reactivi, coloranți: alcool medicinal; soluție May-Grünwald; soluție Giemsa 10%; apă neutră; trusă de colorat;

Aparatură de laborator: microscop optic (dotat cu obiectiv cu imersie de 90x sau 100x).

Mod de lucru: Metoda Davidson - Smith

1. Recoltarea și realizarea frotiului de sânge
 - se dezinfectează pulpa degetului cu alcool etilic;
 - se înțeapă pulpa degetului cu un ac steril de seringă;
 - prima picătură de sânge se îndepărtează cu un tampon de vată uscată;
 - următoarea picătură de sânge se ia cu ajutorul unei lame de sticlă cu marginile șlefuite;
 - se așază lama cu picătura de sânge pe o altă lamă de sticlă, către extremitatea acesteia, în unghi de 45°, și se împinge ușor către cealaltă extremitate, obținându-se frotiul de sânge.
2. Colorarea frotiului – procedeul May-Grünwald Giemsa:
 - se lasă frotiurile la uscat câteva minute;
 - se acoperă cu 2 ml. de soluție May-Grünwald, timp de 2-4 minute;
 - se adaugă 2 ml. de apă fără a vărsa colorantul și se lasă 2 min.;
 - se varsă amestecul fără a spăla;
 - se acoperă cu soluție Giemsa 10%, preparată extemporaneu, timp de 20-30 de min.;
 - se spală frotiul cu jet de apă;
 - se usucă la aer;
 - se examinează la microscopul optic cu obiectivul de imersie 90x.
3. Aprecierea și interpretarea rezultatelor.

Prin această metodă, la examenul microscopic al polimorfonuclearelor neutrofile se evidențiază apendicii perinucleari de tip: A, B, C, D.

Pentru determinarea sexului genetic celular, la persoana analizată se examinează cel puțin 500 de neutrofile cu nucleii polilobați.

Cu ajutorul relației Kosenow se calculează indicele corpusculilor sexuali.

La o persoană normală de sex feminin, valoarea indicelui corpusculilor perinucleari din celulele polimorfonucleare neutrofile se calculează după formula:

$$I.C. = A+B, \text{ este } > \text{ de } 6$$

sau

$$I.C. = A+B/C, \text{ este } > \text{ de } 0,4.$$

● **Protocolul de evidențiere a corpusculilor Barr în celulele mucoasei bucale:
Metoda Sanderson - Stewart**

Materiale necesare:

Instrumentar: spatulă sterilă;

Sticlărie de laborator: lame de sticlă sterile cu margini șlefuite; lamele de sticlă sterile; pipete Pasteur;

Materiale moi: vată, tifon, hârtie de filtru;

Soluții, reactivi, coloranți: alcool medicinal; soluție de alcool etilic absolut; soluție de eter etilic; soluție orceină acetică 1%; apă neutră; trusă de colorat;

Aparatură de laborator: microscop optic (dotat cu obiectiv cu imersie de 90x sau 100x).

Mod de lucru: Metoda Sanderson - Stewart

1. Recoltarea celulelor din mucoasa bucală și realizarea frotiului:
 - se raclează regiunea posterioară a mucoasei cavității bucale, cu ajutorul unei spatule sterile;
 - primul raclat de mucoasă bucală extras se îndepărtează;
 - următorul raclat se trece pe o lamă de sticlă și se prepară frotiul.
2. Fixarea celulelor:
 - se realizează cu o soluție de alcool etilic absolut și eter etilic (1 :1), timp de 30 de minute.
3. Colorarea frotiului – procedeul cu orceina acetică:
 - se acoperă frotiul cu soluție de orceină acetică 1%;
 - se acoperă frotiul cu o lamelă de sticlă;
 - se îndepărtează excesul de colorant cu ajutorul hârtiei de filtru;
 - se spală frotiul cu jet de apă;
 - se usucă;
 - se examinează la microscopul optic cu obiectivul de imersie 90x.
4. Aprecierea și interpretarea rezultatelor.

În celulele mucoasei bucale, corpusculul Barr apare intranuclear, aderent de fața internă a membranei nucleare, având formă triunghiulară și dimensiune de aproximativ 1 micron (Fig. nr. 1.18.).

La o persoană normală de sex feminin, frecvența corpusculilor Barr din nucleii celulelor epiteliale poate oscila între 20 și 80% din totalul celulelor examinate.

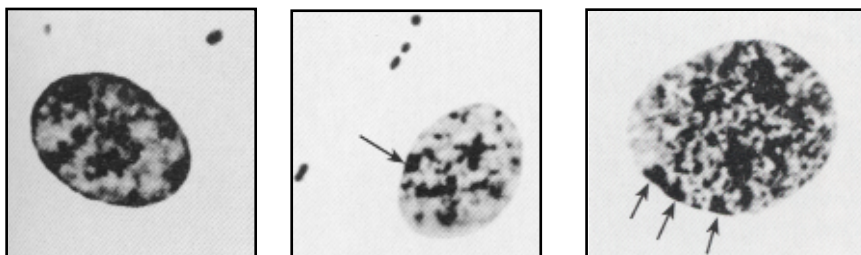


Fig. nr. 1. 18.
Corpusculul Barr
în celulele mucoasei
bucale la bărbat (46,xy),
la femeie (46,xx)
și la femeia cu
tetrasomie x (48,xxxx)

Corpusculul sexual Y

● Definiție:

Corpusculul sexual Y reprezintă cromozomul Y la bărbat, evidențiat în interfaza ciclului celular. Analiza corpusculului sexual Y se poate efectua pe: frotiuri din mucoasa bucală, frotiuri din sângele periferic, biopsii de piele, celule recoltate din lichidul amniotic, spermatozoizi.

● Nomenclatură:

Corpusculul sexual Y mai este denumit și corpuscul F (fluorescent), datorită coloranților specifici utilizați (quinacrină sau atebrină), care conferă cromozomului Y un aspect fluorescent.

● **Poziție:** se evidențiază la nivelul periferiei nucleului celular sau pericentral.

● **Formă:** corpusculară, rotund-ovalară.

● **Dimensiune:** 0,25 – 1 microni

● **Număr:** egal cu numărul cromozomilor Y din celulă.

● Protocolul de evidențiere a corpusculilor F în celulele mucoasei bucale: Metoda fluorescentă

Materiale necesare:

Instrumentar: spatulă sterilă;

Sticlărie de laborator: lame de sticlă sterile cu margini șlefuite; lamele de sticlă sterile; pipete Pasteur;

Materiale moi: vată, tifon, hârtie de filtru;

Soluții, reactivi, coloranți: alcool medicinal; soluție de alcool etilic absolut; soluție de eter etilic; soluție de atebrină 1%; apă neutră; trusă de colorat;

Aparatură de laborator: microscop de fluorescență (dotat cu obiectiv cu imersie de 90x sau 100x).

Mod de lucru: Metoda fluorescentă

1. Recoltarea celulelor din mucoasa bucală și realizarea frotiului:
 - se raclează regiunea posterioară a mucoasei cavității bucale, cu ajutorul unei spatule sterile;
 - primul raclat de mucoasă bucală extras se îndepărtează;
 - următorul raclat se trece pe o lamă de sticlă și se prepară frotiul.
2. Fixarea celulelor:
 - se realizează cu soluție de alcool etilic absolut și eter etilic (1:1), timp de 30 de minute;
 - se usucă.
3. Colorarea frotiului :
 - se acoperă frotiul cu soluție de atebrină 1%, timp de 30 de minute;
 - se acoperă frotiul cu o lamelă de sticlă;
 - se îndepărtează excesul de colorant cu ajutorul hârtiei de filtru;
 - se spală frotiul cu jet de apă;
 - se usucă;
 - se examinează la microscopul de fluorescență cu imersie 90x.
4. Aprecierea și interpretarea rezultatelor.

La persoanele normale de sex masculin frecvența corpusculului sexual Y poate oscila între 25 și 30% din totalul celulelor examinate.

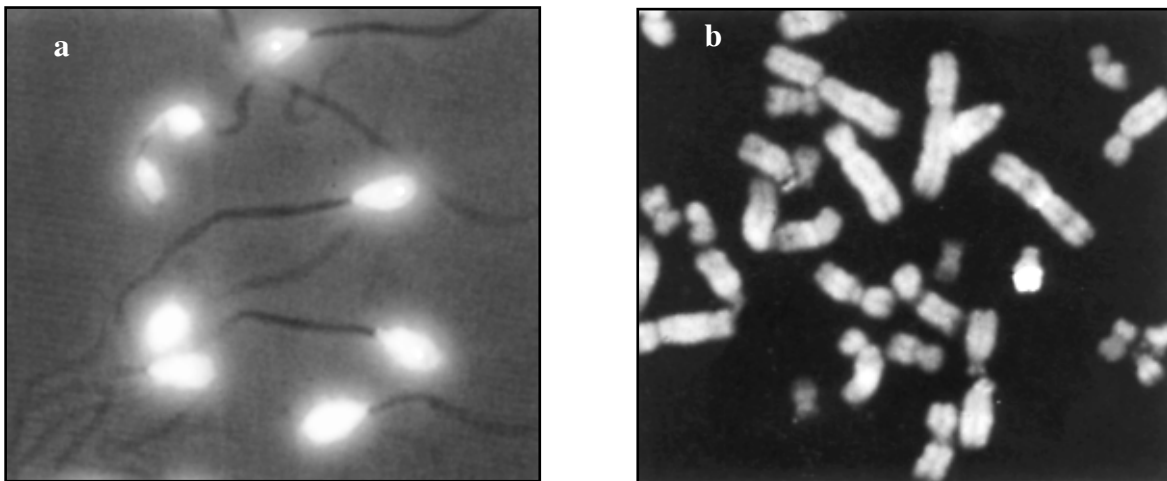


Fig. nr. 1.19. *Corpusculul F în spermatozoid (a) și cromozomul Y marcat fluorescent în placa metafazică la bărbat (b)*

Importanța studiului corpusculilor sexuali X și Y

1. Biologică:

- permite stabilirea sexului genetic al individului analizat.

2. Medicală:

- permite diagnosticarea sindroamelor genetice determinate de existența unor anomalii de număr ale cromozomilor sexuali (sindrom Turner, Klinefelter, Triplo X, super-mascul);
- permite diagnosticarea stărilor de intersexualitate (hermafroditism adevărat, pseudohermafroditism);
- permite diagnosticarea prenatală a sexului produsului de concepție;
- permite stabilirea etiologiei unor disfuncții gonadice;
- permite determinarea sexului genetic la sportivii de performanță, în medicina sportivă;
- permite stabilirea sexului genetic al victimei, în medicina legală;
- se utilizează ca „marker”, în transplantologie și oncologie.

Bibliografie:

1. Isvoranu M. (1989) – Biologie și genetică lucrări practice, București, pg. 29-36.
 2. Dacie Ju., Lewis Sm (1991) – Practical Haematology, Churchill Livingstone, pg. 421-422.
- Web site: http://www.mcmaster.ca/inabis_98/medicine/chavez_0626/two.html
 - Web site: <http://www.grad.ttuhs.edu/courses/histo/blood>
 - Web site: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jtoc?ID=33129>.

LUCRAREA PRACTICĂ 4: Studiul anomaliilor cromozomiale la om

Obiectivele lucrării:

- identificarea anomaliilor cromozomiale din analiza cariotipului;
- asocierea anomaliilor cromozomiale cu un anumit fenotip caracteristic.

În patologia cromozomială umană analiza cariotipului este o investigație citogenetică utilă pentru că permite evidențierea eventualelor modificări cromozomiale numite anomalii sau aberații cromozomiale care pot avea efecte fenotipice severe.

Anomaliile cromozomiale

- reprezintă modificări ale numărului și structurii normale ale cromozomilor, clasificându-se în anomalii numerice și anomalii structurale;
- pot fi evidențiate prenatal (celule fetale) sau postnatal (limfocite);
- afectează 7,5% din totalul produșilor de concepție umani;
- au o frecvență de 1/150 printre nou-născuții vii;
- sunt o cauză importantă a morbidității și mortalității (50% dintre avorturile spontane în primul trimestru de sarcină);
- afectează atât autozomii (perechile 1 – 22), cât și gonozomii (X și Y);
- pot fi constituționale sau dobândite.

Anomalii cromozomiale numerice

- Numărul caracteristic de cromozomi al speciei umane este:
 - $2n = 46$ de cromozomi în nucleul celulei somatice (celulă diploidă);
 - $n = 23$ de cromozomi în gameți – ovule sau spermatozoizi (celule haploide).

De regulă, orice abatere de la numărul corect de cromozomi ai unei celule se numește anomalie cromozomială de număr.

- Tipuri de anomalii numerice:
 - poliploidia;
 - aneuploidia;
 - mozaicuri cromozomiale.

Poliploidia

Prezența supranumerară a unor seturi complete de cromozomi într-o celulă se numește poliploidie. Exemple de poliploidie sunt:

- Triploidia

Un set haploid de cromozomi (n) în plus într-o celulă somatică umană ($2n$) determină apariția triploidiei, adică $3n = 69$ de cromozomi. Celulele triploide pot fi $69,XXX$, $69,XXY$ sau $69,XYY$, în funcție de originea maternă sau paternă a setului extracromozomial. Triploidia are o frecvență de 1/10 000 printre nou-născuții vii și 15% printre produșii de concepție avortați spontan. Surplusul de material genetic produce multiple anomalii, cum ar fi defecte ale cordului și sistemului nervos central. Din acest motiv, feții triploizi sunt avortați (Fig. nr.1.20.) și în mod excepțional ajung să supraviețuiască până la termen, având o viabilitate redusă.

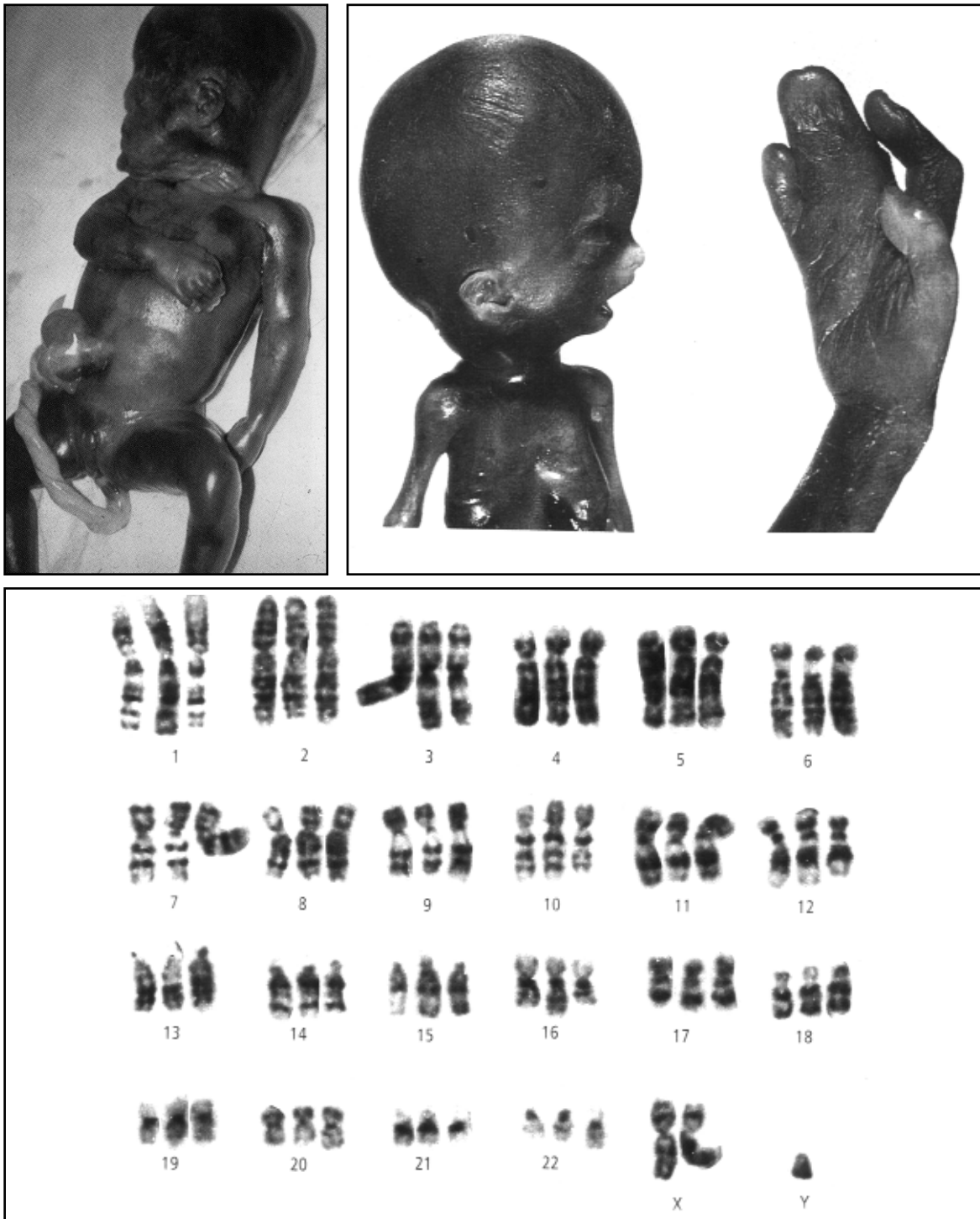


Fig. nr. 1. 20. Făt triploid avortat.
Disproporția dintre extremitatea cefalică și trunchi; mână malformată,
sindactilia degetelor III și IV; cariotip 69, xxy

Cauzele triploidiei sunt: dispermia – fertilizarea ovulului de către doi spermatozoizi, fuziunea ovulului cu un globul polar și fertilizarea de către un spermatozoid sau defecte ale meiozei – formarea unui gamet diploid (patern sau matern), care împreună cu gametul normal va genera un zigot triploid.

- **Tetraploidia**

Prezența a 4 seturi haploide de cromozomi într-o celulă somatică se numește tetraploidie și se caracterizează prin $4n = 92$ de cromozomi. Celulele tetraploide pot fi 92,XXXX, 92,XXYY, 92,XXXXY sau 92,XYYY. La om este mult mai rar observată decât triploidia. De regulă, este incompatibilă cu viața postnatală, doar indivizii cu mozaicuri $2n/4n$ sunt viabili. Cauzele tetraploidiei sunt: defectele primei diviziuni mitotice a zigotului sau fuziunea a doi zigoți diploizi.

Aneuploidia

Un cromozom dintr-o pereche poate fi absent sau prezent în exces, ceea ce înseamnă că numărul de cromozomi ai celulei se modifică. Multiplicarea înexactă a numărului de cromozomi din nucleul unei celule se numește aneuploidie. Într-o celulă somatică normală există 23 de perechi de cromozomi, fiecare pereche având un cromozom de origine maternă și unul de origine paternă, condiție numită disomie biparentală ($2n$).

- **Nulisomia**

Absența ambilor cromozomi dintr-o pereche se numește **nulisomie** ($2n-2$), iar la om este o condiție incompatibilă cu dezvoltarea normală.

- **Monosomia**

Absența unui singur cromozom din pereche se numește **monosomie** ($2n-1$). Aproape toate monosomiile umane, cu excepția celor care implică cromozomii sexului, sunt letale.

- **Trisomia**

Prezența unui cromozom în plus într-o pereche se numește **trisomie** ($2n+1$). Trisomia este una dintre cauzele avortului spontan, totuși, există trisomii care sunt compatibile cu supraviețuirea postnatală. S-au observat și trisomii multiple de tipul $2n+1+1+1$. Cele mai frecvente trisomii autozomale și gonozomale sunt prezentate în planșele de la pag. 42. Efectele fenotipice ale anomaliilor numerice autozomale sunt mai severe comparativ cu cele ale gonozomilor.

- Tetrasomia ($2n+2$) și pentasomia ($2n+3$) sunt extrem de rare și implică, de obicei, cromozomii sexului.

Aneuploidia poate fi:

- completă, caz în care un întreg cromozom lipsește sau este supranumerar în cariotip;
- parțială, caz în care numai anumite segmente cromozomiale variabile ca mărime lipsesc sau sunt în exces într-o pereche;
- omogenă, caz în care toate celulele organismului au același tip de aneuploidie;
- în mozaic, caz în care coexistă la același organism linii celulare normale și linii celulare aneuploide.

ISCN în cazul anomaliilor numerice

Simbolul	Semnificația
69,XXX	triploidie
92,XXYY	tetraploidie
45,X	monosomie X (sindrom Turner)
47,XX,+21	trisomie 21 (sindrom Down)
47,XY,+18	trisomie 18 (sindrom Edward)
48,XXXX	tetrasomie X
49,XXXXY	pentasomia XXXXY
46,XY,5p-	monosomia parțială 5p-
46,XX,2q+	trisomia parțială 2q+
47,XX,+21/46,XX	mozaic celular pentru cromozomul 21 (sindrom Down în mozaic)

Cea mai frecventă cauză a aneuploidiei o reprezintă nondisjuncția meiotică sau mitotică, adică nesepararea cromozomilor omologi sau nesepararea cromatidelor surori în timpul anafazei. Fig. nr. 1.21. prezintă nondisjuncția meiotică și mitotică.

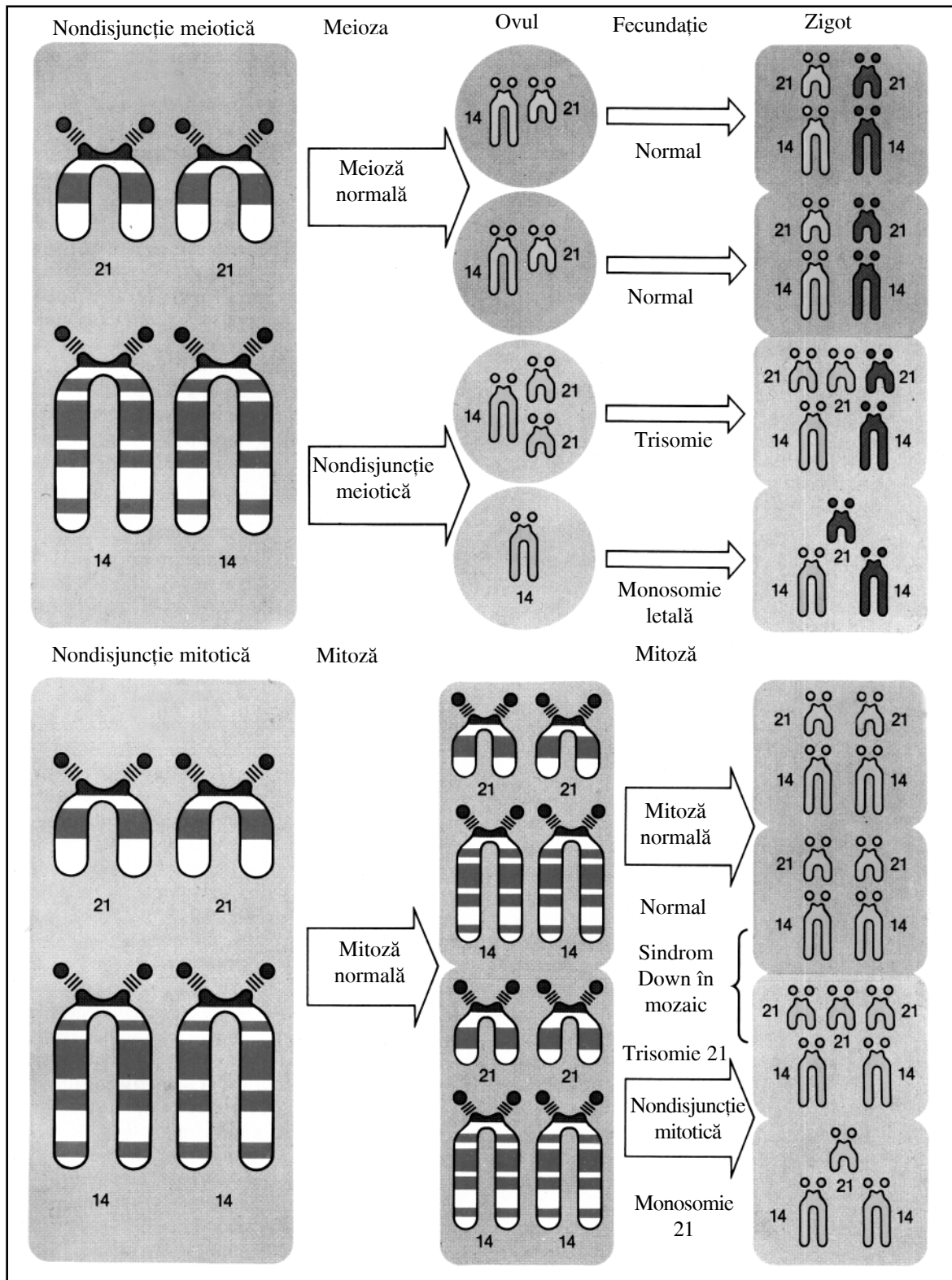


Fig. nr. 1. 21. Consecințele nondisjuncției meiotice și mitotice

Mozaicul cromozomial

Prezența a două sau mai multor linii celulare diferite cromozomial la un individ se numește mozaic cromozomial. Liniile celulare sunt complementare și derivă din același zigot. De exemplu: 47,XX,+21/46,XX – sindrom Down în mozaic (Fig. nr. 1.21.). Cauza mozaicului cromozomial este nondisjunția cromatidelor surori în diviziunile mitotice postzigotice, astfel că, în funcție de momentul în care a avut loc aberația de diviziune, un procent variabil de celule pot fi anormale citogenetic, iar consecințele clinice variate.

Anomaliile cromozomiale de structură

- apar cu o frecvență de 1/500 de nașteri;
- cromozomii se pot rupe spontan, dar rata rupturilor poate fi mărită de acțiunea agenților clastogeni (radiații ionizante, infecții virale, substanțe chimice) în interfază sau în timpul meiozei sau mitozei;
- pot fi balansate – succesiunea benzilor cromozomiale se schimbă, dar nu se pierde și nu se câștigă material genetic, sau nebalansate – se pierde sau se câștigă material genetic;
- pot interesa unul sau mai mulți cromozomi;
- pot fi observate folosind tehnici de bandare standard sau FISH;
- tipuri: deleția, duplicația, inversia, translocația, cromozomi inelari, izocromozomi, cromozomi dicentrici.

Orice schimbare a structurii fizice a cromozomului reprezintă o anomalie structurală. Toate anomaliile cromozomiale de structură se datorează uneia sau mai multor rupturi care alterează morfologia cromozomului, iar segmentele cromozomiale rezultate se pot pierde sau rearanja într-o combinație nouă, anormală.

● Deleția (del)

Pierderea unui fragment dintr-un cromozom ca urmare a ruperii brațului cromozomial se numește deleție. Delețiile pot fi terminale sau intercalare (Fig. nr. 1.22.). Deleția terminală se observă în cazul în care se pierde material genetic localizat la extremitățile cromozomului pter sau qter. Dacă apare o dublă ruptură la nivelul aceluiași braț cromozomial, segmentul cuprins între rupturi se pierde, iar porțiunile de cromozom rămase au capete lipicioase care se reunesc. Delețiile sunt vizibile microscopic cu ajutorul tehnicilor de bandare. Mărimea fragmentului deletat determină viabilitatea și fenotipul individului care prezintă anomalia structurală. Uneori, apar deleții mici, numite microdeleții, care sunt detectate doar prin tehnici moleculare. La om au fost observate deleții pentru toți cromozomii, fie pe brațele p, fie pe brațele q. Cele mai frecvente sunt 4p- (sindromul Wolf) și 5p- (sindromul cri du chat) (vezi planșele de la pag. 48 și 49).

● Duplicația (dup)

Prezența în exces a unui fragment cromozomial se numește duplicație. Fragmentul suplimentar se poate atașa cromozomului omolog sau unui cromozom neomolog păstrând ordinea originală a genelor – duplicație directă sau în tandem, sau inversând ordinea normală a genelor – duplicație inversă sau în tandem invers. Consecințele fenotipice ale duplicației sunt sindroamele de trisomie parțială.

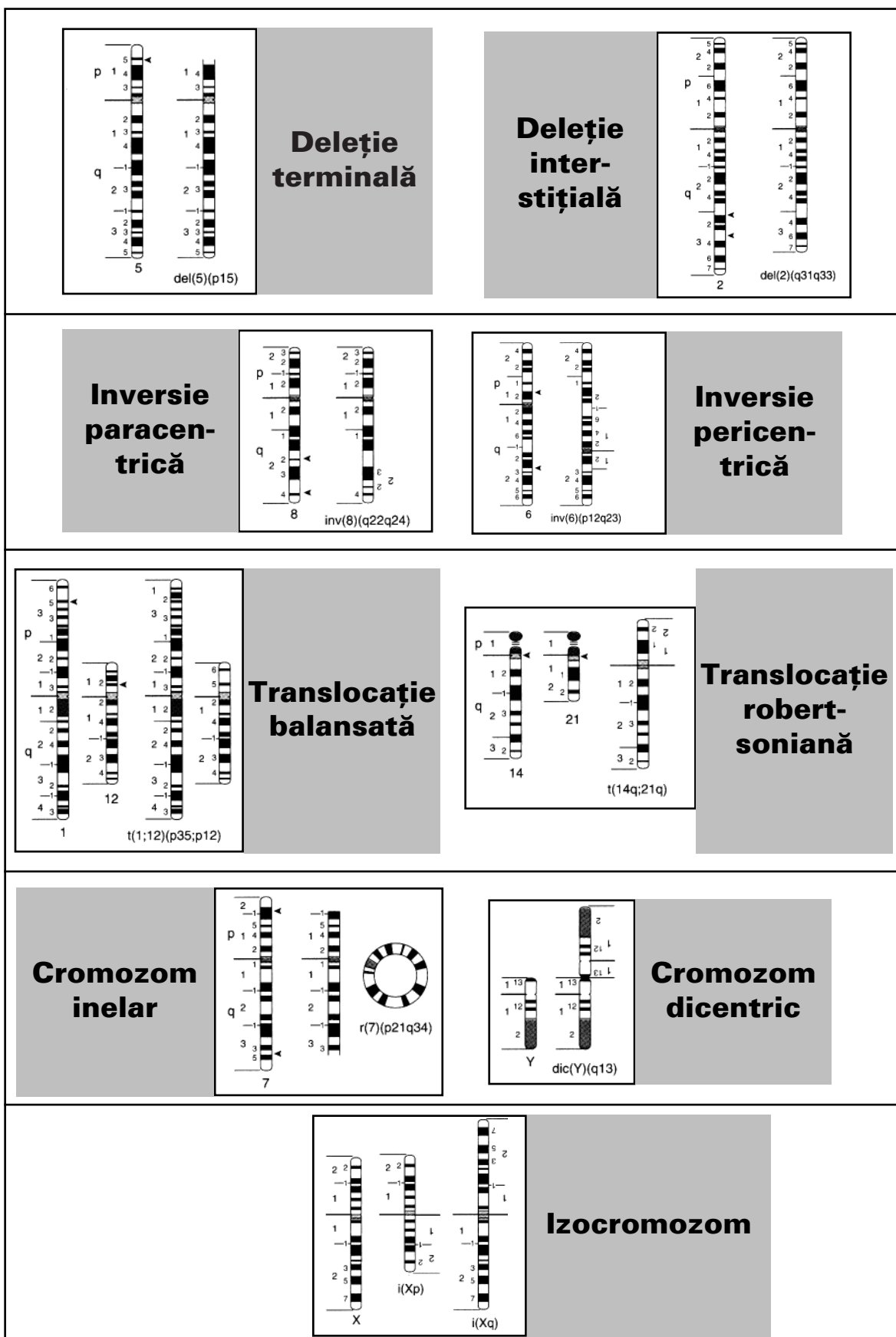


Fig. nr. 1.22. Anomalii cromozomiale de structură

● Inversia (inv)

Inversia se produce în urma apariției unei duble rupturi pe același braț cromozomial sau a câte unei rupturi pe fiecare braț cromozomial, rotirea cu 180° a fragmentului cuprins între cele două puncte de ruptură și alipirea lui aceluiași cromozom. Inversia poate fi: paracentrică – fragmentul inversat nu include centromerul și pericentrică – fragmentul inversat include centromerul (Fig. nr. 1.22). Detectarea acestui defect de structură se face prin folosirea tehnicii bandării, care evidențiază aspectul inversat al ordinii benzilor cromozomiale. Segmentul cromozomial inversat determină schimbarea secvenței ADN, care nu este obligatoriu să aibă consecințe fenotipice evidente la purtătorul de inversie. Dar inversarea secvenței ADN pe unul dintre omologi poate afecta împerecherea cromozomilor omologi în profaza I a meiozei. Unirea defectuoasă a cromozomilor omologi poate avea ca rezultat deleții sau duplicații ale materialului genetic, care, ulterior, vor fi exprimate la descendentul purtătorului de inversie.

● Translocația (t)

Translocația este un rearanjament structural care apare în urma transferului de segmente cromozomiale între cromozomi neomologi. Ambii cromozomi implicați trebuie să sufere cel puțin o ruptură pe unul dintre brațe pentru ca schimbul de material genetic să aibă loc. De obicei, prin schimbul de segmente cromozomiale nu se pierde material genetic, deci purtătorul este clinic normal, iar translocația este echilibrată sau balansată. Purtătorii unei astfel de translocații echilibrate pot produce gameți neechilibrați genetic, iar prin fecundarea acestora cu gameți normali rezultă zigoți aberanți citogenetic. Așadar, pot apărea consecințe severe pentru descendenții lor.

Translocația poate fi:

- reciprocă balansată sau nebalansată;
- robertsoniană;
- inserțională.

Translocația reciprocă balansată – implică doi cromozomi neomologi care suferă câte o ruptură pe unul dintre brațe, iar segmentele cromozomiale se schimbă între ele (Fig. nr. 1.22.). Dacă punctul de ruptură nu afectează o genă specifică, ci o regiune intergenică, atunci nu apar efecte fenotipice pentru purtător.

Translocația reciprocă nebalansată – prin schimbul de segmente cromozomiale se poate pierde sau câștiga material genetic, existând consecințe fenotipice pentru individ.

Translocația robertsoniană sau fuziunea centrică – implică numai cromozomii acrocentrici din grupele D și G ale cariotipului uman. Rupturile cromozomiale apar în regiunea centromerului la ambii cromozomi acrocentrici. Fragmentele cromozomiale care corespund brațelor scurte sunt lipsite de centromer (acentrice) și se vor pierde în diviziunea celulară următoare fără să apară efecte fenotipice. Brațele lungi ale celor doi cromozomi acrocentrici fuzionează în regiunea centromerică (fuziune centrică), rezultând un singur cromozom, numit cromozom derivat. Fuziunea centrică a cromozomilor 13 și 14 este cel mai frecvent întâlnită la om, fiind urmată ca frecvență de fuziunea centrică a cromozomilor 14 și 21 (Fig. nr. 1.22.). Individul purtător de translocație robertsoniană este clinic sănătos, dar în gametogeneză apar probleme cu consecințe pentru descendenți.

Translocația inserțională – implică doi cromozomi pe brațele cărora apar trei rupturi: două rupturi pe brațul unui cromozom și una pe brațul celuilalt. Un cromozom pierde un segment intercalar (deleție interstițială), segment care este transferat și inserat pe celălalt cromozom la locul de ruptură. Purtătorul de translocație este fenotipic normal, dar poate produce gameți care prezintă fie o duplicație, fie o deleție.

● Cromozomi inelari (r)

Cromozomul inelar (ring chromosome) apare prin ruperea segmentelor terminale ale ambelor brațe ale unui cromozom care se pierd, iar porțiunile cromozomiale rămase se unesc, formând un inel (Fig. nr 1.22). Dacă inelarul prezintă centromer, atunci se va putea menține în celulă, dacă este lipsit de centromer se va pierde pe parcursul diviziunii celulare, neputându-se orienta pe filamentele fusului de diviziune. Cromozomul inelar este instabil și creează probleme disjuncției mitotice a cromatidelor, caz în care apar o linie celulară monosomică și o linie celulară cu cromozom inelar. La om, cromozomi inelari au fost observați pentru aproape toate perechile de cromozomi. Manifestările fenotipice depind de mărimea segmentelor terminale deletate; cu cât acestea sunt mai mari cu atât și fenotipul clinic este mai sever.

● Izocromozomul (i)

În timpul diviziunii celulare clivarea centromerului se poate face greșit, după o axă transversală, rezultând un cromozom anormal, care prezintă unul dintre brațe duplicat, iar celălalt lipsă (Fig. nr.1.22.). De regulă, embrionii care au un izocromozom în cariotip sunt avortați spontan în primele stadii ale dezvoltării. Fac excepție: izocromozomul pentru brațele q ale cromozomului X, izocromozomul pentru brațele q ale cromozomului 21 și izocromozomul pentru brațele q ale cromozomului Y.

● Cromozomii dicentrici (dic)

Orice cromozom care prezintă doi centromeri este un cromozom dicentric. De regulă, unul dintre cei doi centromeri se inactivează, devenind nefuncțional, iar dicentricul migrează normal în timpul diviziunii. Dacă ambii centromeri sunt activi, atunci, în timpul diviziunii, aceștia pot migra la polii opuși ai celulei, fiind legați între ei printr-o punte de cromatină.

ISCN în cazul anomaliilor de structură

Simbolul	Semnificație
46,XY,del(5)(p15)	deleție terminală a brațului p al cr.5
46,XX,del(2)(q31q33)	deleție intercalară
46,XY,dup(2)(q14-q21)	duplicație
46,XY,inv(7)(p15q22)	inversie pericentrică
46,XX,inv(8)(q22q24)	inversie paracentrică
46,XY,t(3;7)(q21;q11)	translocație reciprocă balansată
45,XY,-14,-21,+t(14q21q)	translocație robertsoniană
46,XX,-5,+der(5)t(5;14)(p13q32)	translocație nebalansată
46,XY,ins(12;1)(q22;q21q32)	translocație inserțională
46,XX,r(7)(p21q34)	cromozom inelar
46,X,i(Xq)	izocromozom
46,X,dic(Y)(q13)	cromozom dicentric

Mecanismul producerii aberațiilor structurale ale cromozomilor

Producerea aberațiilor de structură ale cromozomilor se datorează rupturilor cromozomiale. Când brațul cromozomial se rupe, capetele libere ale rupturii devin lipicioase. Rupturile apar spontan, iar frecvența lor poate să crească în prezența agenților clastogeni (radiatii ionizante, substanțe chimice, unele virusuri). De regulă, într-o astfel de situație mecanismele de reparare a rupturii refac rapid defectul și se restabilește integritatea inițială a cromozomului. Totuși, mecanismele de reparare nu disting întotdeauna ruptura și există

posibilitatea ca fragmentele cromozomiale rupte să se reunească într-o variantă eronată, alterând structura cromozomului. Dacă rearanjamentul cromozomial nu alterează expresia materialului genetic, atunci nu vor fi observate consecințe fenotipice; indivizii purtători de rearanjamente echilibrate produc gameți modificați genetic pentru că în timpul gametogenezei alinierea cromozomilor omologi se face incorect și apare un crossing-over inegal, crescând riscul pentru descendenți (au dezvoltare întârziată, retard mintal, trăsături faciale caracteristice, variate tipuri de malformații congenitale).

Efectele fenotipice ale aberațiilor cromozomiale

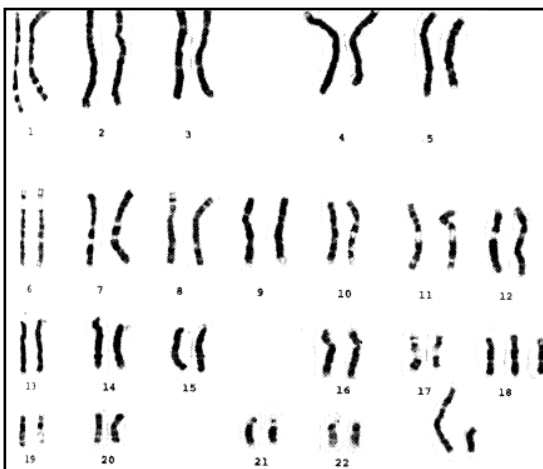
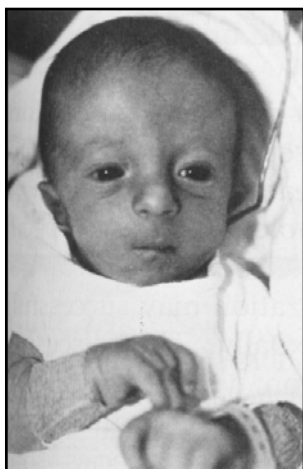
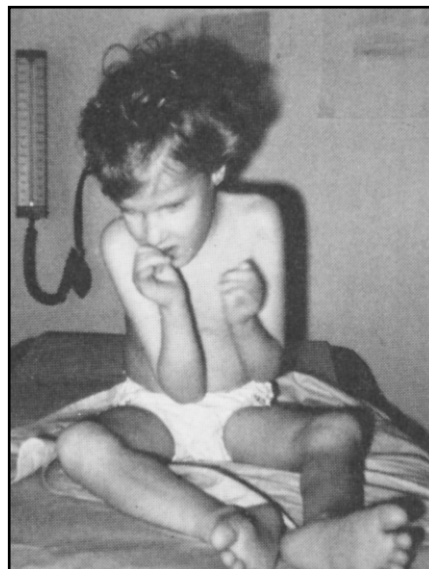
Anomaliile cromozomiale pot determina apariția avorturilor spontane, a defectelor din naștere, a tulburărilor sexuale și a bolii canceroase.

În citogenetica umană clinică, defectele cromozomiale majore sunt asociate deseori cu modificări fenotipice caracteristice cunoscute ca sindroame cromozomiale. În funcție de tipul și dimensiunea cromozomului afectat sau de tipul de aberație produs, modificările fenotipice pot fi severe sau mai puțin severe. Anomaliile autozomale produc efecte fenotipice mai grave decât cele gonozomale, monosomiile sunt mai severe decât trisomiile, delețiile mai severe decât duplicațiile. De regulă, anomaliile autozomale sunt asociate cu înapoiere mintală, multiple malformații congenitale, trăsături dismorfice și retard al creșterii pre și postnatal, în timp ce anomaliile gonozomale sunt asociate cu tulburări ale diferențierii sexuale.

SINDROM PATAU - trisomie 13

		<p>Cariotip:47,XY,+13</p>
		<p>Incidența: 1/4000-10 000 de nou-născuți vii</p> <p>Sex ratio: M=F (alte statistici arată că sexul F ar fi ușor favorizat)</p>
<p>Fenotip clinic:</p> <ul style="list-style-type: none"> - microcefalie, frunte teșită, leziuni ale scalpului; - microftalmie/anoftalmie, coloboma iridiană; - nas scurt și lat; urechi malformate, jos inserate; - despicătură labială și/sau palatină, micrognație, limbă despicăță; - gât scurt și gros, cu hemangioame pe ceafă; 		<ul style="list-style-type: none"> - malformații viscerale severe, defecte de sept atrial sau ventricular, rinichi polichistic; - criptorhidism la băieți și uter bicorn la fete; - hiperlaxitatea policelui, hexadactilie, degete flectate în palmă; - calcaneu proeminent, hexadactilie plantară; - dermatoglife modificate; - retard psihomotor, hipotonie sau hipertonie musculară; - durată de viață redusă.

SINDROM EDWARD - trisomie 18



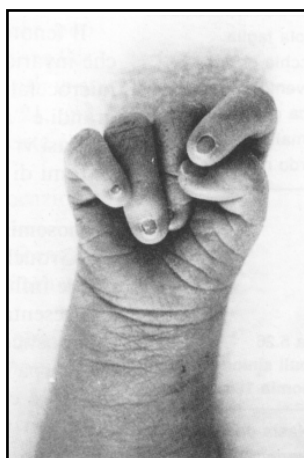
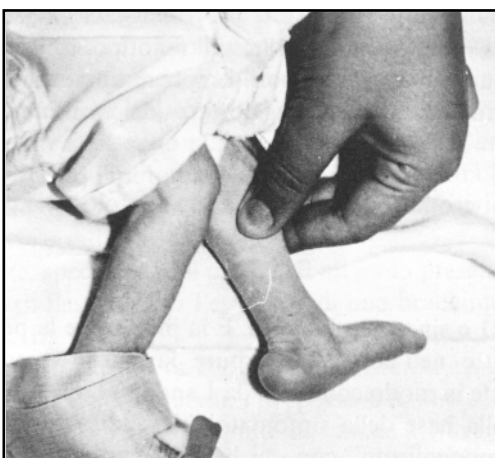
Cariotip:

- 47,XX,+18 sau
- 47,XY,+18

Incidența:

- 1/5 000-8 000 de nou-născuți vii

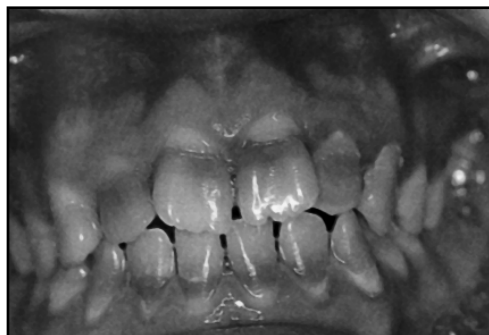
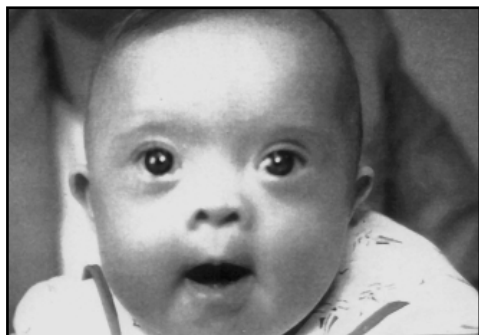
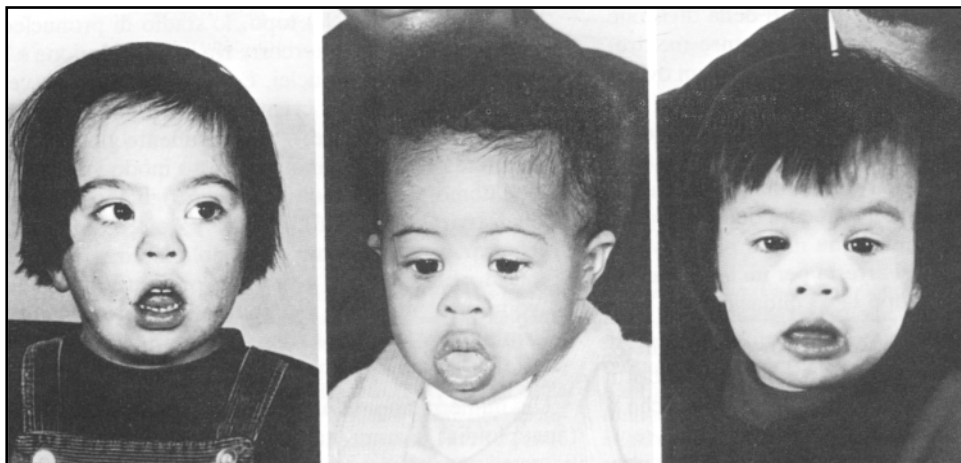
Sex ratio: F>M



Fenotip clinic:

- craniu lung și îngust, cu occiput proeminent;
- hipertelorism, epicantus;
- nas scurt, cu rădăcina largă;
- urechi malformate, jos inserate;
- micrognație, hipoplazie mandibulară;
- microstomie;
- gât scurt, cu piele laxă;
- malformații scheletice;

SINDROM DOWN - trisomie 21

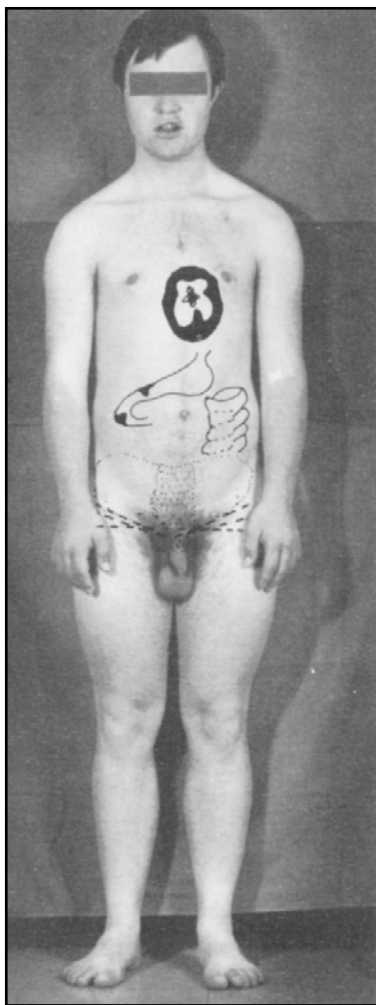
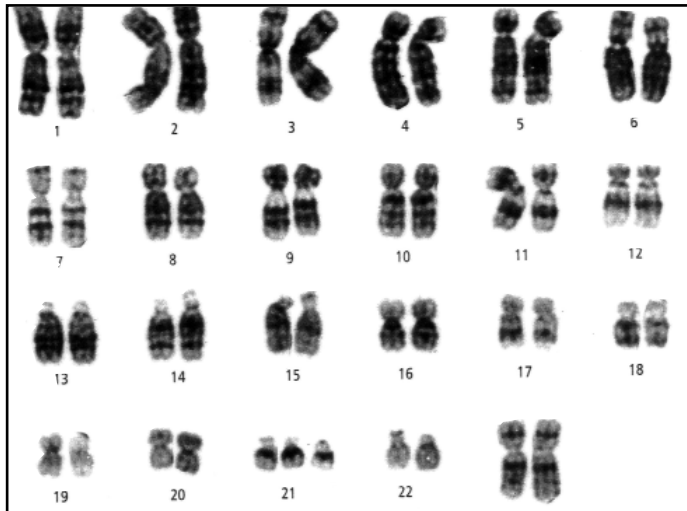
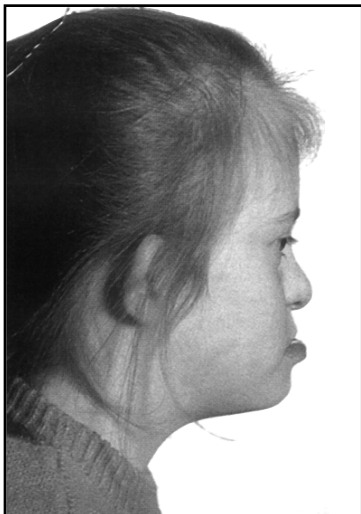


Fenotip clinic

- facies caracteristic mongoloid;
- brahicefalie; occiput aplatizat; microcefalie;
- față mică și rotundă; profil aplatizat;
- fante palpebrale oblice, orientate în sus și în afară; epicanthus; strabism;
- nas mic, având rădăcina aplatizată;
- urechi mici, jos situate;
- gură mică, buza superioară eversată, limba protuberantă,

- cu aspect scrotal, microdonție și hipodonție, erupție întârziată, palat ogival și îngust, hipoplazie maxilară;
- gât scurt cu cute în exces;
- torace în pânză;
- mâini late, cu degete scurte, picioare scurte și plate, spațiul interdigital dintre haluce și degetul II este mult mărit; dermatoglife modificate (pliu palmar transvers unic);
- malformații cardiace, gastroenterale, osteoarticulare;
- retard mental (IQ deseori sub 50).

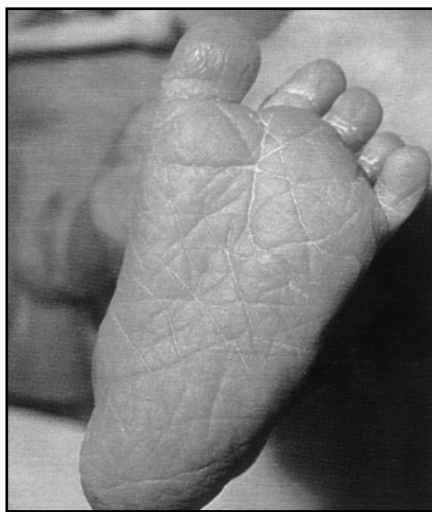
SINDROM DOWN - trisomie 21



Cariotip: 47,XX,+21
sau 47,XY,+21

Incidența:
1/700 de nou-născuți vii

Sex ratio:
1M:1F

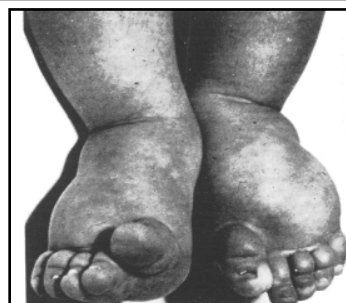
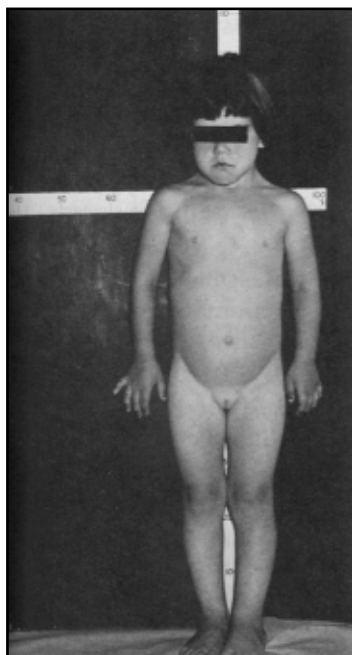


SINDROM TURNER - monosomie X



Cariotip: 45,X

Incidența: 1/2 500-5 000 de nașteri de sex F

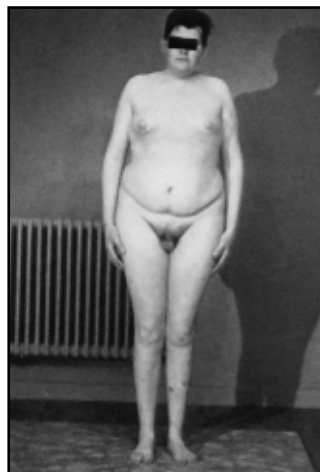


Fenotip clinic:

- talie mică;
- față triunghiulară;
- fante palpebrale antimongoloide, epicantus, ptoză palpebrală, hipertelorism;
- urechi jos inserate;
- maxilar îngust, palat ogival, erupție întârziată, dinți supranumerari și dinți gemenți;
- gât palmat (pterigium coli), implantarea joasă a firelor de păr pe ceafă;

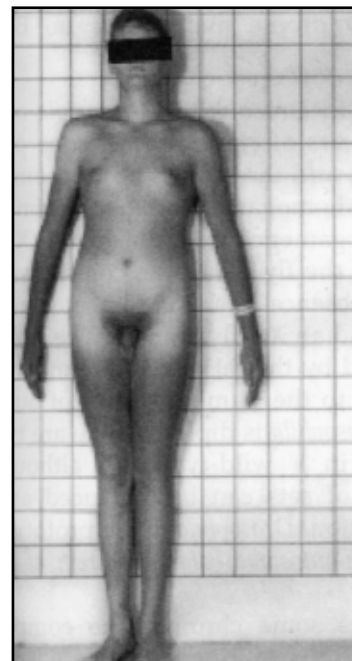
- torace în scut;
- limfedeme congenitale la mâini și picioare, unghii hipoplazice și convexe;
- nevi pigmentari;
- infantilismul organelor genitale externe și interne (disgenezie ovariană, uterul și vaginul au dimensiuni reduse), amenoree primară, sterilitate;
- IQ în limite normale;
- durata de viață depinde de severitatea malformațiilor organelor interne.

SINDROM KLINEFELTER- trisomie XXY



Cariotip:
47,XXY

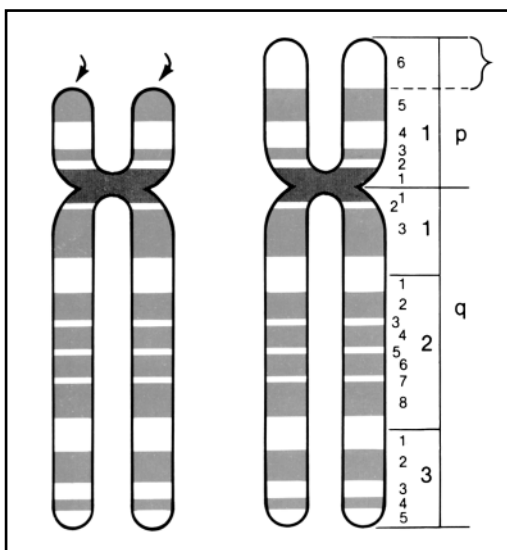
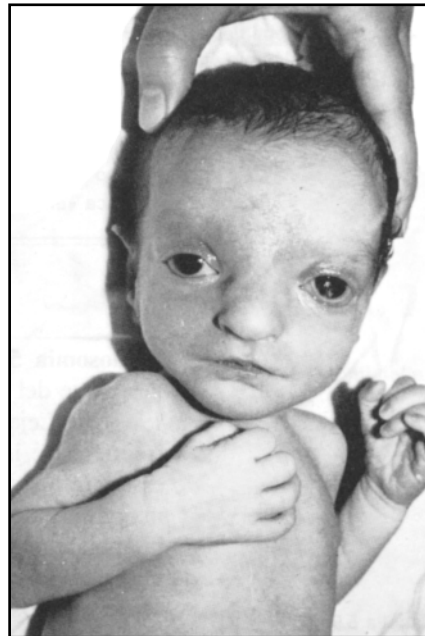
Incidența:
1/1 000 de nașteri de sex masculin



Fenotip clinic:

- semnele clinice se observă la pubertate și sunt evidente la adult;
- atrofie testiculară;
- ginecomastie;
- pilozitate redusă;
- talie înaltă și uneori aspect ginoid;
- sterilitate;
- dezvoltare intelectuală normală;
- anomalii dentare: taurodontism;
- durată de viață normală.

SINDROM WOLF - monosomie parțială 4p



Defect genetic: monosomie parțială 4p
(deleție 4p16)

Cariotip: 46,XX,4p- sau 46,XY,4p-

Incidența: sindrom rar, 1/250 000 de nou-născuți vii

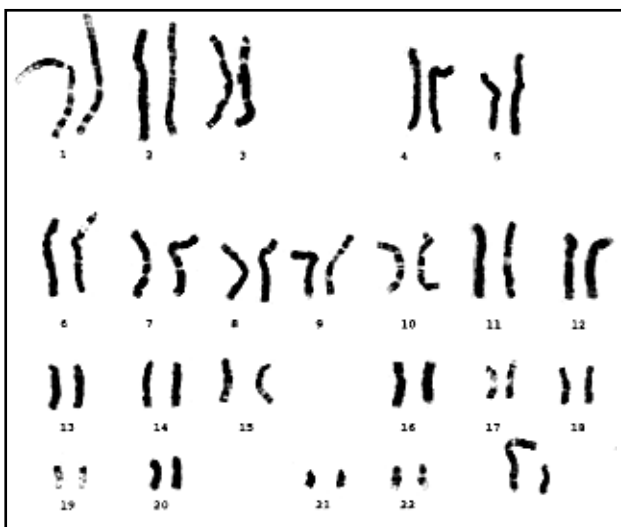
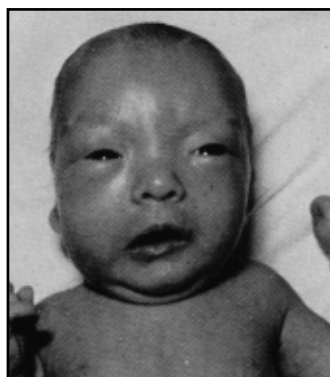
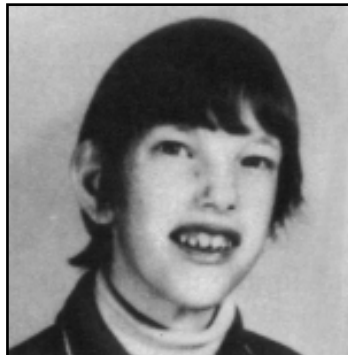
Sex ratio: F>M

Fenotip clinic:

- microcefalie;
- glabelă proeminentă;
- coloboma, epicanthus;
- nas diform;
- urechi jos inserate;
- palat ogival, micrognație, despicătura buzei și/sau a palatului, aspect de gură de crap;
- malformații cardiace;
- anomalii genitale;
- retard mintal;
- întârziere psihomotorie și hipotonie musculară;
- greutate mică la naștere (în medie 2,015 kg);
- durată de viață redusă.



SINDROM CRI DU CHAT– monosomie parțială 5p



Defect citogenetic: monosomia parțială 5p

Cariotip: 46,XX,5p- sau 46,XY,5p-

Incidența: 1/50 000 de nou-născuți

Sex ratio: F>M

Fenotip clinic:

- plânsul caracteristic, asemănător micunatului de pisică (cri du chat) datorat hipoplaziei laringiene;
- microcefalie;
- față rotundă sau lunară;
- hipertelorism marcat;
- palat înalt și luetă bifidă;
- mandibulă mică, menton retras;
- malocluzii dentare;
- hipotonie musculară ;
- retard mintal;
- durata de viață destul de lungă pentru că malformațiile cardiace și renale nu sunt foarte grave.



Bibliografie

1. Human Cytogenetics (2001) – A Practical Approach, 3 rd. ed., vol.I.
 2. Connor & Ferguson - Smith (1997) – Essential Medical Genetics, Blackwell Science, pg. 116-129.
 3. Hoffe A.P. (1999) – Genetics, Fence Creek Publishing, pg. 117-126.
- Web site: <http://www.kumc.edu/gcc/gencinfo.html>

Intrebări recapitulative

1. Un embrion uman testat citogenetic prezintă două treimi celule normale 46,XY și o treime celule tetraploide 92,XXYY. Cum explicați?
2. Cum se comportă în timpul meiozei un izocromozom 21 (21q21q) apărut prin fuziune centrică și cum vor fi descendenții unui purtător i(21q)?
3. Ce diferențe există între meioza masculină și meioza feminină?
4. De ce o persoană care are aceeași inversie pe cromozomii omologi nu produce gameți neechilibrați genetic?
5. Ce anomalie cromozomială vă așteptați să găsiți mai frecvent printre jucătorii de baschet decât în populația generală?
6. Enumerați trei metode de bandare a cromozomilor și precizați ce avantaje conferă fiecare analizei citogenetice.
7. Cum puteți afla sexul genetic al unei persoane?

TOPIC TEST

- Întrebări la care litera de răspuns corect desemnează propoziții:

A – adevărate; B – false.

1. Telomerele sunt situate totdeauna în zona pericentromerică a cromozomului.
2. Meioza produce celule fiice identice genetic cu celula-mamă.
3. Monosomia este o formă de poliploidie.
4. Centromerii sunt necesari pentru segregarea cromozomilor în timpul diviziunii nucleare.
5. Inversia schimbă ordinea genelor pe harta genetică.
6. Cariotipul uman are 44 de autozomi și 2 gonozomi.
7. Translocația crește numărul de cromozomi în celule.
8. Mărimea segmentului cromozomial deletat nu are nici o legătură cu fenotipul.
9. Trisomia și triploidia au mecanisme identice de apariție.
10. Aneuploidia cromozomilor de sex cauzează fenotipuri anormale, dar viabile.

- Întrebări cu un singur răspuns corect: A, B, C sau D.

11. Diakinesis este:
 - A. O tulburare a musculaturii scheletice
 - B. O fază a profazei mitotice
 - C. O fază a meiozei primare
 - D. Una dintre catenele ADN-ului mitocondrial

-
12. O femeie de 19 ani, cu statură mică, gât scurt, mameloane hipoplazice, îndepărtate, amenoree primară, este diagnosticată citogenetic:
- A. 47,XX,+18
 - B. 46,XY
 - C. 47,XXY
 - D. 45,X
13. Care dintre următoarele sindroame este caracterizat citogenetic 47,xxy?
- A. Mola hidatiformă
 - B. Sindromul Prader Willi
 - C. Sindromul Klinefelter
 - D. Sindromul Angelman
14. Cromozomii 1,3,19 și 20 sunt:
- A. Metacentrici
 - B. Submetacentrici
 - C. Acrocentrici
 - D. Telocentrici
15. O persoană cu două sau mai multe linii celulare rezultate dintr-un singur zigot este numită citogenetic:
- A. Sindrom
 - B. Heterozigotă
 - C. Secvență
 - D. Mozaic celular
16. Dacă o non-disjuncție afectează perechea de cromozomi 21 și are loc în prima diviziune meiotică a celulelor gonadale bărbătești, se așteaptă ca:
- A. Numărul de gameți normali și aneuploizi să fie egal
 - B. Numărul de gameți nulisomici și disomici să fie egal
 - C. Numărul de gameți disomici să fie mai mare decât gameții nulisomici
 - D. Raportul dintre gameții normali, disomici și nulisomici să fie 1:2:1
17. Care dintre următoarele afirmații nu este corectă pentru meioză?
- A. ADN-ul se replică după fiecare diviziune celulară
 - B. Fiecare cromozom se asociază ca bivalent cu perechea sa în meioza primară
 - C. Citokineza are loc după migrarea cromozomilor la poli opuși ai celulei
 - D. Cromozomii omologi pot face schimburi de segmente cromatidice între ei
18. Ce evidențiază benzile C ale cromozomilor?
- A. Regiuni cromozomiale formate din heterocromatină constitutivă
 - B. Regiuni ale cromozomilor active genetic
 - C. Cariokineza
 - D. Regiunile cromozomiale cuprinse între centromer și telomere
19. Benzile G sunt benzi cromozomiale:
- A. Obținute prin FISH
 - B. Obținute prin colorare cu Giemsa
 - C. Caracteristice cromozomilor din grupa G a cariotipului uman
 - D. Obținute prin colorare cu quinacrină
20. Cum se poate vizualiza un defect citogenetic structural?
- A. Prin analiza directă a genomului
 - B. Prin tehnici de bandare a cromozomilor
 - C. Prin inactivarea genomului
 - D. Prin replicarea ARN-ului ribozomal

21. Ipoteza Lyon se referă la:
 - A. Inactivarea cromozomului 21
 - B. Inactivarea unui cromozom X
 - C. Inactivarea centromerilor
 - D. Nondisjuncția cromozomilor omologi
 22. Fuziunea centrică afectează numai cromozomii:
 - A. Acrocentrici
 - B. X și Y
 - C. Metacentrici
 - D. X de la femeie
 23. Pseudohermafroditismul feminin este caracterizat prin:
 - A. 46,XX și fenotip masculin
 - B. 46,XY și fenotip feminin
 - C. 47,XXX
 - D. 46,X,i(Xq)
 24. Care dintre următoarele defecte nu cauzează triploidia?
 - A. Dispermia
 - B. Non-disjuncțiile meiotice care produc gameți diploizi
 - C. Fuziunea ovulului cu un globul polar și apoi fecundarea cu un spermatozoid
 - D. Translocația cromozomială
 25. Riscul de recurență pentru trisomia 13 crește dacă:
 - A. Unul dintre genitori are translocație 13/15
 - B. Se inactivează unul dintre cromozomii 13
 - C. Unul dintre genitori are monosomie 13
 - D. Unul dintre genitori este triploid
- Întrebări la care litera de răspuns corect grupează cifrele după cum urmează: A-1,2,3; B-1,3; C-2,4; D-4; și E-1,2,3,4.
26. Aneuploidia determină fenotipuri anormale pentru că:
 1. indivizii sunt sterili
 2. afectează numai cromozomii sexului
 3. individul are trei seturi de cromozomi în celulă
 4. dozajul genic este neechilibrat
 27. Care dintre următoarele afirmații privitoare la aberațiile cromozomiale este corectă?
 1. aberațiile structurale sunt influențate de vârsta paternă înaintată
 2. aberațiile structurale nu apar la bărbat
 3. aberațiile numerice sunt influențate de vârsta maternă înaintată
 4. nici una dintre afirmații nu este corectă
 28. Care dintre următoarele aberații cromozomiale structurale ar putea produce o modificare nebalansată a materialului genetic al purtătorului?
 1. translocația robertsoniană
 2. inversia paracentrică
 3. inversia pericentrică
 4. izocromozomul
 29. Care dintre următoarele trăsături fenotipice nu se regăsesc în tabloul clinic al sindromului Down?
 1. brahicefalia
 2. furca simiană

3. risc crescut pentru leucemie
4. despicătură labio-palatină
30. Un bărbat care are trei gonozomi, XXY, este fertil. Ce combinații ale gonozomilor vom găsi în gameții acestui bărbat?
 1. X
 2. YY
 3. XY
 4. Y
31. Citogenetica studiază:
 1. variante cromozomiale
 2. aberații cromozomiale numerice
 3. rearanjamente cromozomiale
 4. efectele fenotipice ale variantelor cromozomiale
32. Într-o familie s-au născut doi băieți cu sindrom Klinefelter. Ce aberații cromozomiale ar putea avea părinții?
 1. tatăl ar putea avea XYY
 2. mama ar putea fi 45,X
 3. mama ar putea fi 47,XXX
 4. nici una dintre aceste variante
33. Câți corpusculi Barr ne așteptăm să găsim în celulele :
 1. unei femei normale – 1
 2. unei femei cu sindrom Turner – 0
 3. unei pseudohermafrodite feminine – 1
 4. unui pseudohermafrodit masculin – 1
34. Cromozomii umani ai sexului, X și Y, se deosebesc citogenetic prin:
 1. formă
 2. mărime
 3. model de bandare
 4. număr de cromatide în timpul meiozei
35. Care dintre următoarele evenimente au loc în timpul meioză?
 1. numărul diploid de cromozomi se reduce la un număr haploid
 2. între cromozomii omologi are loc un crossing-over
 3. cromozomii omologi sunt asociați ca bivalenți
 4. celulele-fiice sunt identice genetic cu celula-mamă
36. Câte cromatide există într-o celulă diploidă cu 46 de cromozomi aflată în meioza primară în momentul în care dispare membrana nucleară?
 1. 46
 2. 23
 3. 69
 4. 92
37. Variabilitatea genetică asociată meiozei normale se datorează evenimentelor de recombinare genetică:
 1. între cromatidele surori
 2. între cromozomii omologi (crossing-over)
 3. de tipul translocației robertsoniene
 4. de tipul asortării independente a perechilor de cromozomi

38. Ce sunt autozomii?
1. cele două seturi haploide ale unei celule gametice
 2. toți cromozomii unei celule diploide sau haploide, exceptând gonozomii
 3. cromozomii mitocondriali
 4. cromozomii care se asociază pe toată lungimea lor în meioza masculină
39. În ce condiții este indicată analiza cromozomilor?
1. suspiciune de sindrom Down
 2. avorturi spontane repetate
 3. amenoree primară
 4. ambiguitate genitală
40. Translocația are ca rezultat:
1. scurtarea unui cromozom
 2. pierderea unui cromozom
 3. alungirea altui cromozom
 4. apariția unui cromozom excedentar într-o pereche de cromozomi

TOPIC TEST – RĂSPUNSURI

Adevărat / Fals									
1.B	2.B	3.B	4.A	5.A	6.A	7.B	8.B	9.B	10.A
Alegere unică									
11.C	12.D	13.C	14.A	15.D	16.B	17.A	18.A	19.B	20.B
21.B	22.A	23.A	24.D	25.A					
Alegere multiplă									
26.D	27.B	28.D	29.D	30.E	31.E	32.B	33.A	34.A	35.A
36.D	37.C	38.C	39.E	40.B					

2

EREDITATEA CARACTERELOR UMANE

Ereditatea este transmiterea caracterelor biologice în succesiunea generațiilor. Părinții transmit copiilor lor, prin gameți, genele responsabile de apariția caracterelor fenotipice. Genele interacționează între ele, dar și cu factorii ambientali, și exprimă un anumit caracter fenotipic. Așadar, copiii tind să aibă în comun cu părinții și rudele apropiate mai multe gene decât cu indivizii neînruțiți din populație.

Caracterul biologic reprezintă orice trăsătură fenotipică detectabilă a unui organism.

Modul de transmitere a unui caracter biologic depinde de condiționarea sa genetică. Caracterele biologice normale sau patologice pot fi:

- simple (condiționate monogenic);
- cantitative (condiționate poligenic, influențate de mediu și au o distribuție continuă);
- complexe (condiționate de una sau mai multe gene, dar și de factori ambientali).

TEME-CHEIE:

Ereditatea caracterelor simple (mendeliene)

- legile mendeliene ale eredității
- modele de transmitere a caracterelor simple
- arborele genealogic
- caractere umane simple (mendeliene)
- modificări ale raportului fenotipic mendelian (caractere multiple: linkajul și assortarea independentă)

Ereditatea caracterelor non-mendeliene

- caractere cantitative (caractere metrice)
- caractere complexe

Întrebări recapitulative

Topic Test

LUCRAREA PRACTICĂ 1: Legile mendeliene ale eredității

Obiectivele lucrării:

- demonstrarea legilor mendeliene;
- caracterizarea legilor mendeliene;
- valabilitatea legilor mendeliene la om.

Relația genotip-fenotip

În cadrul unei populații umane se pot observa diferențe evidente între indivizi, deși toți aparțin aceleiași specii. Ele pot fi date de culoarea ochilor, forma și culoarea părului, forma nasului, profilul facial, forma, structura și numărul dinților, aspectul și mărimea urechilor, talia, etc.

Toate aceste caractere se transmit de la o generație la alta (spunem de la ascendenta la descendență în succesiunea generațiilor) și se numesc **caractere ereditare**.

Caracterul observat este denumit **caracter fenotipic**. Formele alternative ale unui caracter (ochi albaștri, verzi, căprui) sunt condiționate de **alelele** unei gene.

Unitatea de informație genetică ce determină **caracterul fenotipic** este **gena**. Ea reprezintă un fragment din molecula de ADN și controlează, deci, apariția unui caracter ereditar. Constituția genetică a unui individ se numește **genotip**, iar exprimarea ei fizică, **fenotip**. Fenotipul reprezintă, așadar, totalitatea caracterelor morfologice, fiziologice, biochimice, psihice și comportamentale, normale sau patologice, ale unui individ determinate de constituția sa genetică și/sau modulate de factori ambientali (Fig. nr. 2.1.).

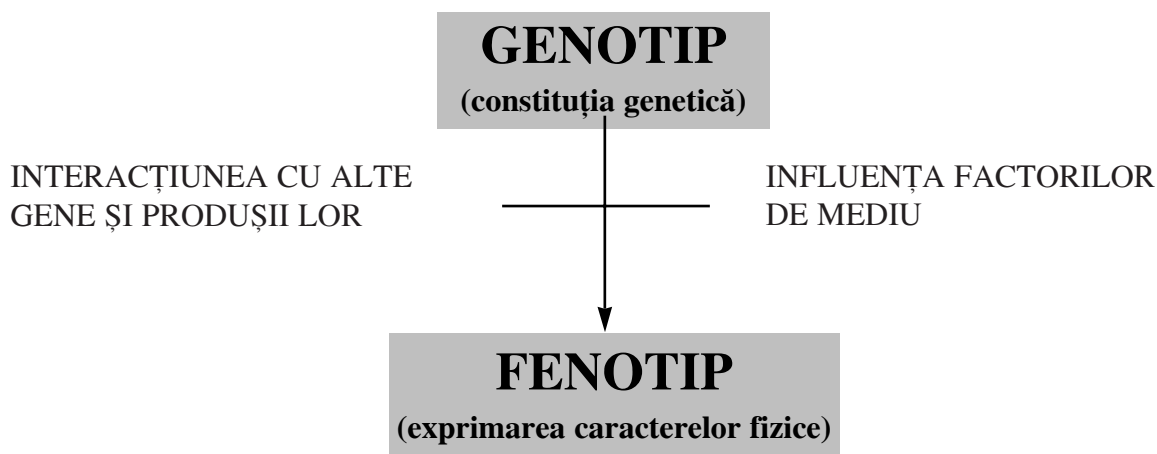


Fig. nr. 2.1. Relația genotip-fenotip

În nucleii celulelor somatice umane – celule diploide ($2n$) – se află cromozomii (46). Ei sunt dispuși în 23 de perechi. Fiecare pereche are 2 cromozomi, unul de origine maternă, celălalt paternă (vezi meioza pag. 20).

Genele sunt situate pe cromozomi, fiecare genă ocupând o poziție precisă, numită **locus**. Vor exista, astfel, loci omologi (în aceeași poziție pe cromozomi omologi). Genele care ocupă loci omologi vor influența același caracter și se numesc **gene alele**. Un cromozom are numai o alelă pentru un locus dat. Întrucât cromozomii sunt perechi, alelele vor fi dublu reprezentate: una de origine maternă, cealaltă, paternă și vor alcătui un cuplu alelic. Acesta va controla astfel din punct de vedere genetic același caracter. Caracterul condiționat de o pereche de gene sau, altfel spus, de un cuplu alelic se numește caracter monogenic.

Cele două alele pot fi:

- identice (poartă aceeași informație genetică) și, în acest caz, genotipul este denumit **homozigot**. Individul care prezintă un cuplu alelic identic (CC sau cc) este homogametic, formând prin meioză un singur tip de gameți (C,C respectiv c,c). El va exprima fenotipic caracterul C (în cazul genotipului CC), respectiv c (în cazul cc);
- diferite (Cc), persoana este **heterozigotă** și heterogametică (formează în urma meiozei două tipuri de gameți diferiți: C și c), iar exprimarea fenotipică a caracterului este dată de relația dintre gene.

Această relație poate fi de dominanță-recesivitate sau de codominanță. **Gena dominantă** se notează convențional cu majusculă – C, în cazul dat – și se exprimă întotdeauna fenotipic (atât în caz de homozigoție CC, cât și de heterozigoție Cc).

Gena recesivă se notează convențional cu literă mică (c) și se va exprima numai în stare de homozigoție (cc) (Fig. nr. 2.2.).

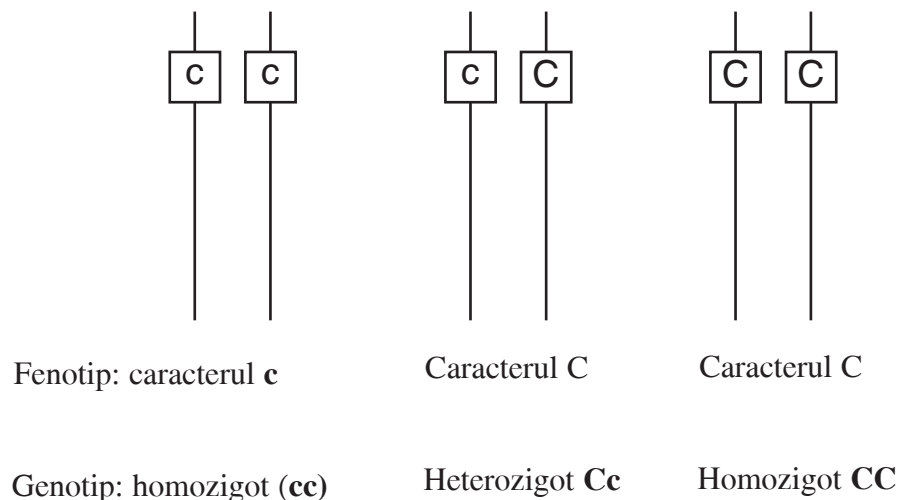


Fig. nr. 2.2. Gene alele C,c care controlează caracterele C și c aflate în relație de dominanță-recesivitate

Pentru a înțelege relațiile dintre alele, precum și posibilitatea acestora de a se exprima fenotipic, vom exemplifica, în continuare, printr-un caracter monogenic foarte complex, grupul sangvin în sistemul genetic ABO. El este controlat de trei alele situate pe brațul lung al cromozomului 9 uman (9q34).

Existența mai multor tipuri de alele cu potențial de ocupare a aceluiași locus este un fenomen numit **polialelie (alelie multiplă)**. În cazul dat, alelele sunt A, B, O.

Relația dintre ele este de:

- **dominanță-recesivitate**, între genele A sau B, și O;
- **codominanță (dominanță reciprocă)**, între genele A și B.

Alelele A și B sunt dominante în raport cu alela O, recesivă.

Reamintim că, fiind monogenic, la un individ, acest caracter este condiționat de un cuplu alelic – două alele identice sau diferite, plasate pe cromozomi omologi în loci omologi : (AA, BB, OO), respectiv (AB, OA, OB).

Caracterul de grup sangvin A este dat fie de genotipul homozigot AA, fie de cel heterozigot AO.

În cazul prezenței simultane a alelelor dominante A și B, ambele se vor exprima fenotipic, iar individul va fi din punct de vedere genotipic, heterozigot, iar fenotipic va avea caracterul de grup sangvin AB (Fig. nr. 2.3).

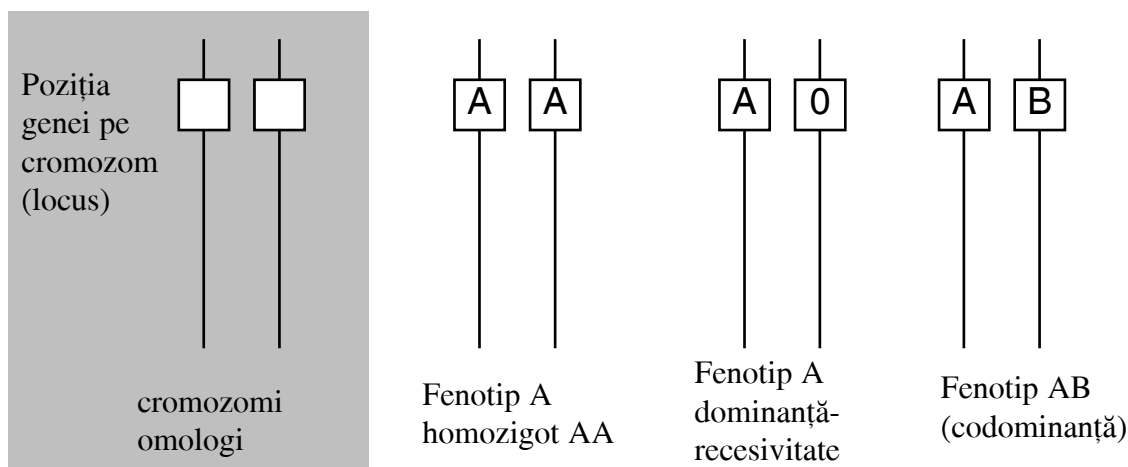


Fig . nr. 2.3. *Relațiile de dominanță-recesivitate și codominanță între gene alele și exprimarea lor fenotipică*

Orice individ poate fi homozigot pentru un număr de gene și heterozigot pentru altele. Acesta este un concept fundamental în genetică, prin care se explică legile mendeliene la nivel individual și populațional.

Populația mendeliană se caracterizează prin reproducere sexuată. Indivizii care o alcătuiesc provin din câte 2 genitori diferiți genetic, unirea partenerilor din cuplu făcându-se întâmplător. Pentru această populație importanța biologică și genetică este dată de panmixie (genitori îndepărtați din punct de vedere genetic, între care, prin încrucișare liberă, se realizează un amestec nestingherit de gene). Astfel, se asigură descendenților o rată crescută de genotipuri individuale, caracteristică populațiilor mari.

Pentru a înțelege cum se transmit genele de la părinte la copil de-a lungul generațiilor, vom studia legile lui Mendel*.

Mendel a realizat o serie de experiențe de hibridare (încrucișare între indivizi care se deosebesc prin unul sau mai multe caractere) pe mazărea de grădină (*Pisum sativum*), cu scopul de a observa mecanismele eredității.

Rezultatele încrucișării între plante cu caracteristici fenotipice diferite, ca înălțime, formă, culoarea bobului și a florii, i-au permis să explice transmiterea caracterelor de la o generație la alta.

Rezultatele studiilor sale au fost publicate în Buletinul Societății de Istorie Naturală din Brünn și au fost intitulate „**Experiențele hibridării la vegetale**“.

* **Gregor Johann Mendel** (1822-1884) – călugăr austriac, considerat părintele geneticii, cel care a descoperit principiile de bază ale eredității caracterelor.

Legilor lui Mendel li s-a acordat puțină atenție la vremea respectivă. După redescoperirea lor la animale și în urma cercetărilor asupra mitozei și meiozei, geneticienii au arătat că la toate eucariotele care se reproduc sexuat, transmiterea caracterelor normale sau patologice de la o generație la alta se supune aceluiași legi.

În limbaj genetic actual, premisele lui Mendel sunt următoarele:

1. Fiecare caracter al unui organism este controlat de o pereche de gene, numite alele.
2. Pentru un caracter dat, organismul are două alele, una de origine maternă și cealaltă de origine paternă;
3. Când alelele pentru un anumit caracter al organismului nu sunt identice, una se poate exprima fenotipic (alela dominantă), iar cealaltă rămâne în stare ascunsă (alela recesivă);
4. În timpul meiozei, perechea de gene alele segregă (se separă) și fiecare gamet primește câte o genă din perechea inițială (principiul segregării sau legea purității gametilor);
5. În timpul meiozei, fiecare gamet poate primi câte o genă din fiecare pereche de gene alele, formându-se în gameți combinații aleatorii de gene (principiul segregării și asortării independente);
6. Fiecare alelă se transmite de la o generație la alta ca o unitate discretă.

Concluziile experimentelor lui Mendel au fost traduse de-a lungul timpului de către specialiștii geneticieni în mai multe legi mendeliene. Azi, în lume, două sunt unanim recunoscute ca fiind legile mendeliene ale eredității, toate celelalte principii și ipoteze fiind însă pe deplin acceptate.

LEGEA 1

Legea segregării unui cuplu de caractere, dominant și recesiv, la hibridii celei de-a doua generații, în raport fenotipic de 3:1.

Legea se referă la indivizii ce se deosebesc printr-un singur caracter, monogenic, controlat de o pereche de alele între care există o relație de dominantă - recesivitate.

Pentru exemplificare vom alege caracterul de grup sangvin în sistem ABO, descris anterior. Reamintim că genele A și O se află într-o relație de dominantă-recesivitate.

Considerăm doi genitori homozigoți, unul de grup sangvin A (genotipic: AA), și celălalt de grup O (genotipic: OO). Ei aparțin generației parentale (P).

Descendenții lor vor aparține primei generații – F1. Ei vor fi uniformi atât fenotipic – grup sangvin A, cât și genotipic – heterozigoți, AO. Astfel este demonstrat principiul mendelian al uniformității hibridilor în generația F1, când părinții sunt homozigoți (AA, respectiv OO) pentru acel caracter – unul având caracterul dominant, celălalt, recesiv.

Prin încrucișarea indivizilor din generația F1, va reapărea în generația F2, fenotipul recesiv O în proporție de 1:4, gena O neexprimându-se decât în stare homozigotă OO. În generația F1 gena O nu s-a exprimat fenotipic, fiind în stare heterozigotă AO.

În generația F2 apar, astfel, indivizi similari generației parentale: AA și OO, dar și generației F1: AO.

Se poate afirma, deci, că în generația F2 caracterele segregă – prima lege mendeliană. Raportul de segregare fenotipică este specific 3:1, caracteristic relației dominantă-recesivitate între genele alele (Fig. nr. 2.4.).

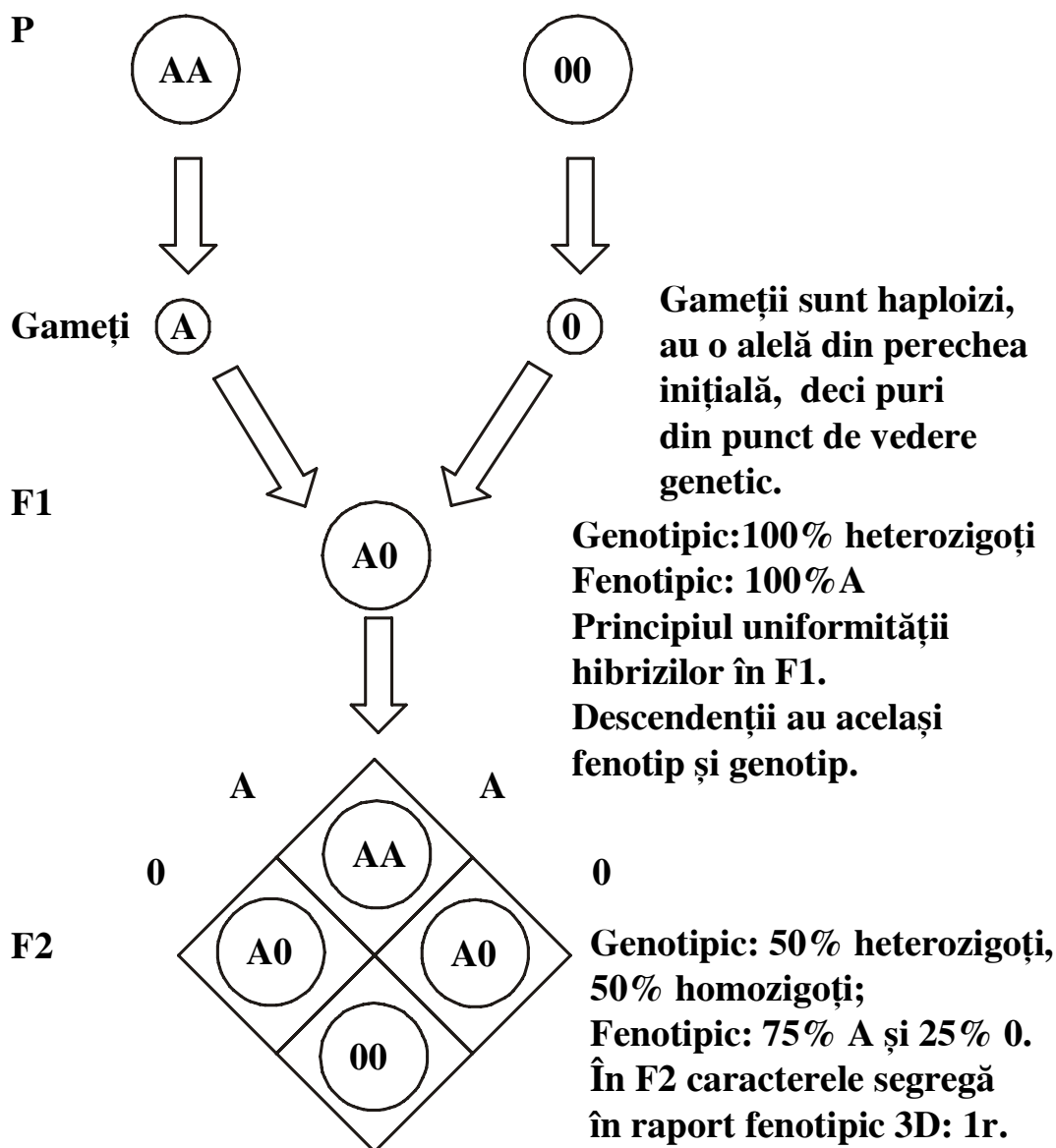


Fig. nr. 2.4. Relația de dominanță-recesivitate între alele și segregarea caracterelor în F2

În cazul în care alelele ce controlează caracterul monogenic se află în relație de codominanță, raportul de segregare se schimbă.

Pentru exemplificare, vom folosi caracterul ales mai sus.

Considerăm doi indivizi homozigoți, unul de grup sangvin A, iar celălalt de grup B, care aparțin generației parentale. Descendenții acestora, aparținând generației F1, vor fi uniformi atât fenotipic – grup sangvin AB, cât și genotipic – heterozigoți, AB.

Descendenții generației F1 – generația F2 – vor prezenta trei fenotipuri diferite: grup sangvin A, AB și B, cu un raport de segregare 1:2:1, caracteristic relației de codominanță a genelor alele (Fig. nr. 2. 5.).

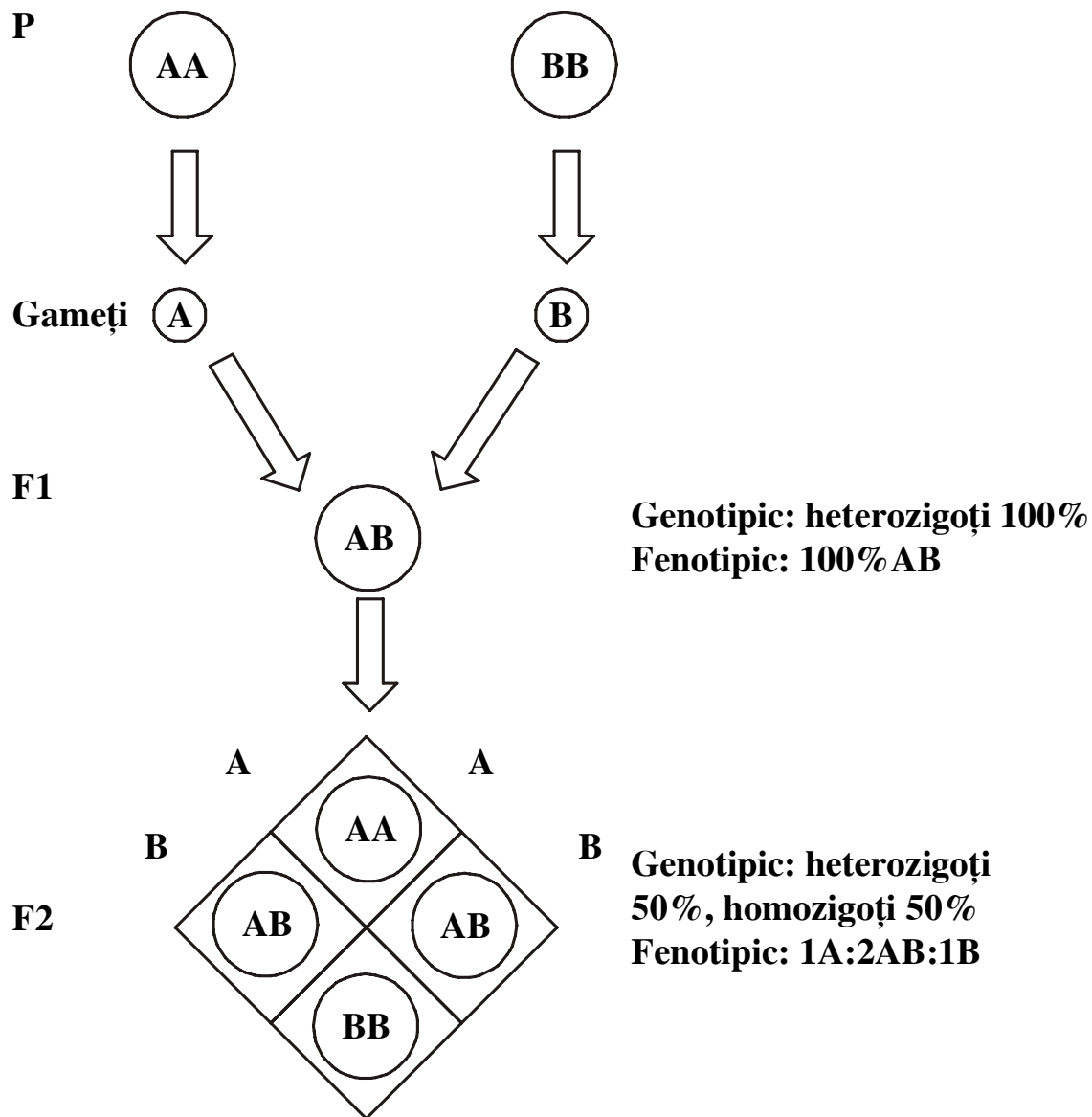


Fig. nr. 2.5. Relația de codominanță și segregarea caracterelor în F2

LEGEA 2

Legea asortării independente a caracterelor (pentru două caractere mendeliene genele se moștesc independent).

Această lege poate fi demonstrată prin încrucișarea indivizilor care se deosebesc între ei prin două caractere fenotipice, încrucișare denumită dihibridare. Caracterele se transmit independent unul de altul, ereditatea primului caracter nu influențează ereditatea celui de-al doilea.

Condiția necesară și suficientă pentru verificarea segregării și asortării independente a cromozomilor este ca perechile de caractere să fie controlate de cupluri alelice situate pe cromozomi diferiți.

Mendel a observat că, în a doua generație F2, fiecare cuplu de caractere este prezent în aceeași proporție de 3:1, dată de Legea 1 mendeliană.

Pentru exemplificare, vom alege două caractere monogenice: grup sangvin în sistem ABO, controlat de un cuplu alelic situat pe cromozomul 9 uman, și caracterul de gustător, dat de abilitatea de a simți gustul amar la PTC (fenil-tio-carbamida) și controlat de un cuplu alelic (G, g) situat pe cromozomul 5 uman. Genele G și g se află în relație de dominanță-recesivitate. Indivizii care posedă în genotip alela G sunt considerați gustători (simt gustul amar al PTC-ului), în timp ce homozigotii gg sunt negustători. Considerăm doi genitorii dublu homozigoți, unul de grup sangvin A și gustător (AA; GG), și celălalt de grup O și negustător, (OO, gg). Ei aparțin generației parentale (P).

Descendenții lor vor aparține primei generații – F1. Ei vor fi uniformi atât fenotipic – grup sangvin A și gustători, cât și genotipic-dublu heterozigoți (AO; Gg). Astfel este demonstrat principiul mendelian al uniformității hibridilor în generația F1, când părinții sunt homozigoți pentru un caracter – unul având caracterul dominant, celălalt, recesiv. (Tabelul nr. 2.1.)

În urma anafazei meiozei primare, cromozomii omologi segregă și se asortează independent (vezi meioza pag. 20). Astfel, putem distinge 4 tipuri de gameți: AG, OG, Ag, Og, produse de indivizii generației F1.

Prin combinarea aleatorie a gameților vor rezulta în generația următoare, F2, patru fenotipuri diferite:

- grup sangvin A și gustător;
- grup sanguin A și negustător;
- grup sangvin O și gustător;
- grup sangvin O și negustător.

Celor patru fenotipuri amintite le vor corespunde din punct de vedere genotipic mai multe combinații între perechile de alele (Fig. nr. 2.6.).

Fenotip	Genotip
Grup sangvin A, gustător	AO Gg AA Gg AO GG AA GG
Grup sangvin A, negustător	AO gg AA gg
Grup sangvin O, gustător	OO GG OO Gg
Grup sangvin O, negustător	OO gg

Fig. nr. 2.6. Fenotipuri și genotipuri posibile la descendenții unui cuplu AAGG X OOgg

Din Fig. nr. 2.7. se poate observa cum cromozomii purtători ai genelor studiate au segregat și s-au asortat independent în generația F2.

Se poate calcula și matematic șansa de apariție a unui fenotip, știind deja că cele două caractere segregă independent (Legea 2), cunoscând raportul dintre alelele care controlează caracterele (dominanță-recesivitate, codominanță) și, de asemenea raportul de segregare (Legea 1).

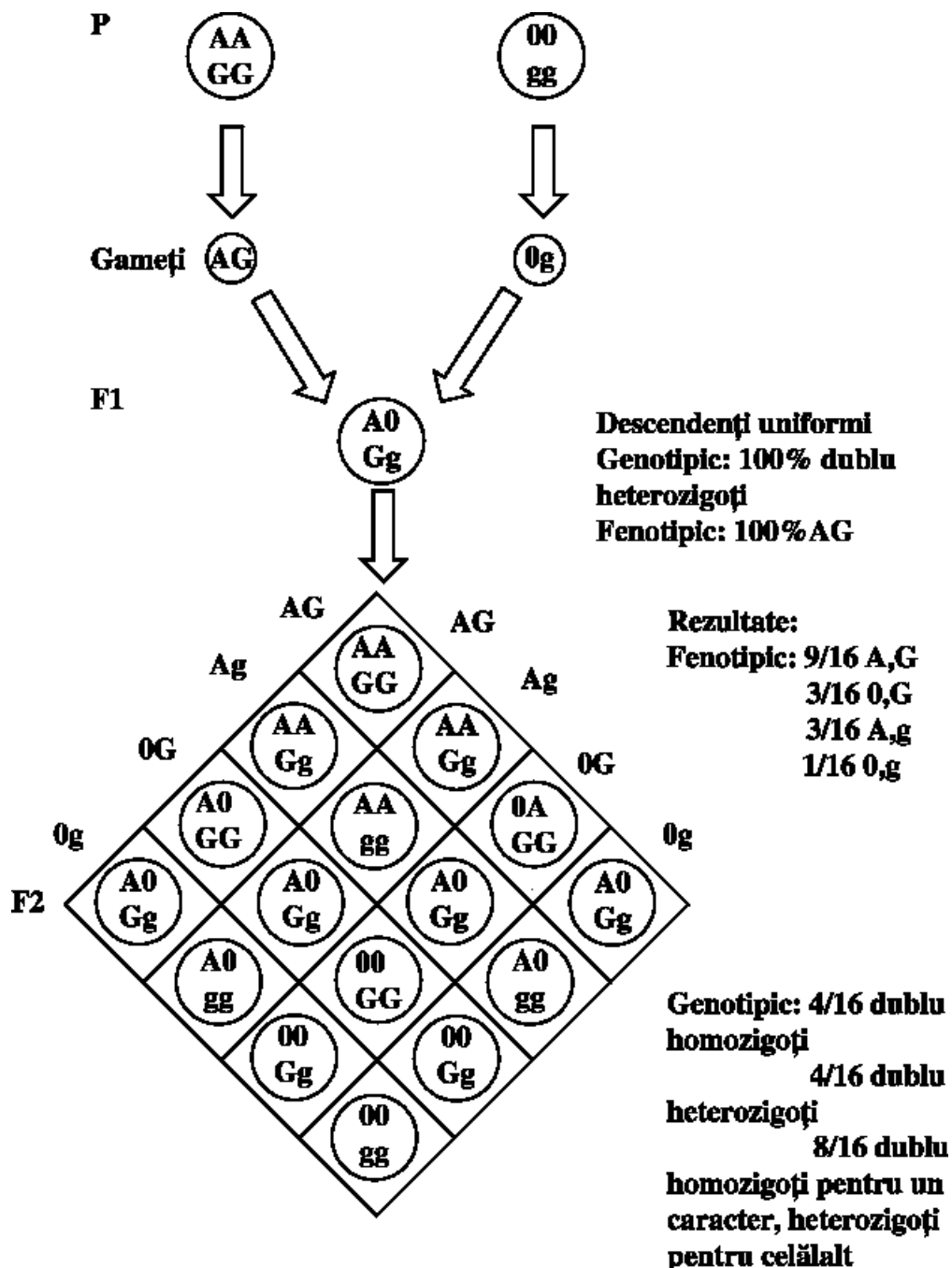


Fig. nr. 2.7. Dihibridarea: segregarea și asortarea independentă a caracterelor în F2

Exemplu: calculul matematic al șansei de apariție a fenotipului: grup A și negustător în generația F2.

Dacă se iau în considerare ambele caractere (grup sangvin A și negustător), rezultatele vor fi conforme modelului matematic prin care două fenomene independente acționează împreună. Pe baza calculului probabilităților, șansa apariției simultane a două fenomene independente care acționează împreună este egală cu produsul probabilităților lor separate. După cum am văzut, caracterele segregă independent, deci ne putem ocupa pe rând de fiecare: 3/4 șansa de apariție a fenotipului A; 1/4 șansa de apariție a fenotipului negustător. Per total, șansa de apariție a unui individ de grup sangvin A și negustător va fi 3/4x1/4 negustător.

Aplicații practice :

- excluderea paternității în medicina legală
- determinarea șansei de apariție a unui descendent cu un anumit caracter, cunoscându-i ascendența
- riscul de apariție a unei boli cu ereditate monogenică în descendența unui cuplu afectat
- în probleme legate de adopție, în medicina legală

Bibliografie

1. Corcos, A.F. & Monaghan, F.V. (1993) – Gregor Mendel's experiments on plant hybrids. Rutgers Univ. Press, New Brunswick.
 2. Severin Emilia (1996) – Ereditatea caracterelor. Elemente de curs, Editura Scripta, pg. 15-25.
- Web site: <http://www.purrrchon.com/biology/mendel.htm>

LUCRAREA PRACTICĂ 2: Modele de transmitere a caracterelor mendeliene

Obiectivele lucrării

- identificarea diferitelor tipuri de transmitere a caracterelor mendeliene;
- caracterizarea modelelor de transmitere;
- particularitățile riscului de recurență.

Ereditatea monogenică

Un caracter uman normal sau patologic, condiționat monogenic, poate fi determinat fie de o singură genă mutantă (anormală), fie de o pereche de gene mutante (alele).

Caracterele conditionate monogenic sunt ereditare și se transmit în succesiunea generațiilor, în conformitate cu legile lui Mendel (ereditate monogenică).

Ereditatea monogenică autozomală

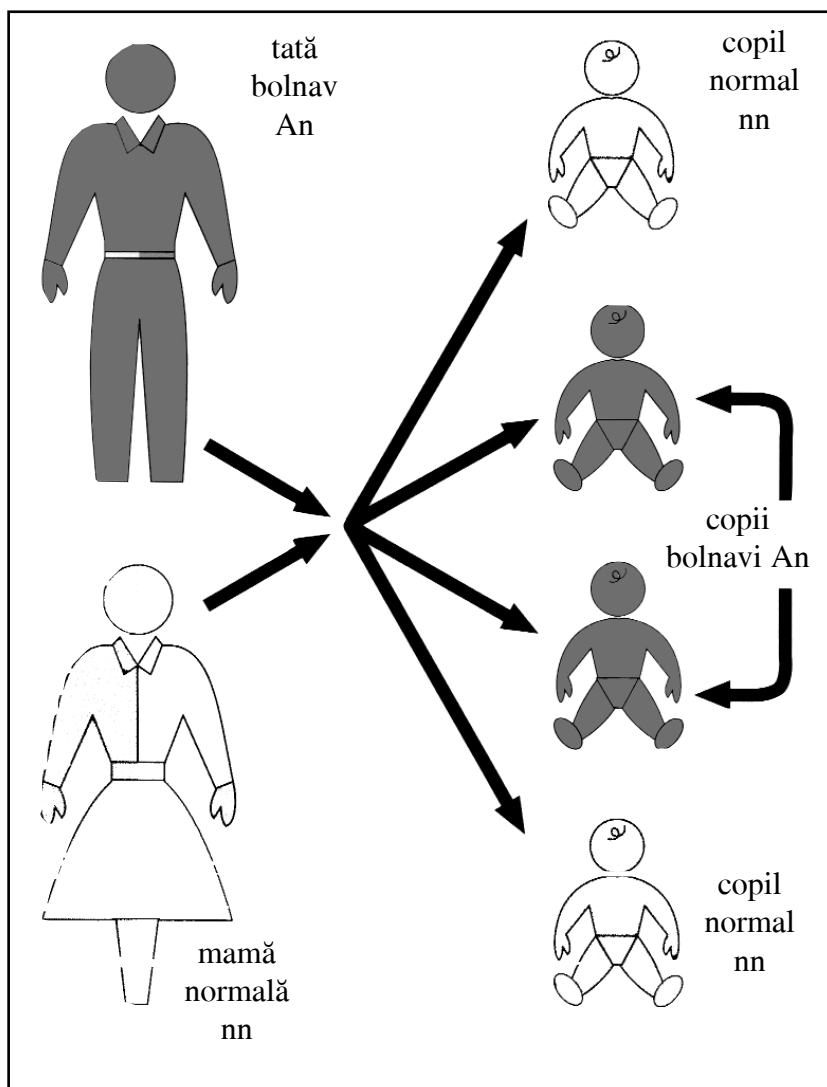


Fig. nr. 2.8. Segregarea unei gene autozomal dominante în cazul căsătoriei dintre o persoană sănătoasă (homozigot normal: nn) și o persoană bolnavă (heterozigot bolnav: An)

Caracterele genetice cu determinism monogenic autozomal sunt controlate de o genă mutantă (anormală) poziționată pe un cromozom autozom (perechile de cromozomi 1-22). Caracterele ereditare autozomale pot fi dominante sau recesive. Dominanța și recesivitatea sunt un concept arbitrar, care se referă numai la manifestarea fenotipică a genei, nu și la activitatea ei primară.

● Ereditatea autozomal dominantă

Caracterele genetice, normale sau patologice, cu determinism monogenic autozomal dominant sunt controlate de o singură genă mutantă (anormală) dominantă, poziționată pe un cromozom autozom (perechile de cromozomi 1-22).

Aceste caractere se manifestă în mod egal la ambele sexe (Fig. nr. 2. 8.).

Ereditatea autozomal dominantă este expresia unei singure gene autozomale în formă heterozigotă sau homozigotă.

Dacă este vorba de o genă mutantă, aceasta se va exprima doar în forma heterozigotă, deoarece genele mutante dominante sunt foarte rare. În plus, expresia lor fenotipică în stare homozigotă este foarte severă, chiar uneori letală, ceea ce explică frecvența extrem de rară a indivizilor homozigoți.

În concluzie, pentru caracterele autozomal dominante rare, persoanele afectate, indiferent de sex, sunt totdeauna heterozigote .

Ereditatea autozomal dominantă prezintă următoarele particularități:

- este determinată de o alelă dominantă, situată pe una dintre perechile de cromozomi autozomi;
- caracterul respectiv, normal sau patologic, se manifestă în mod egal la ambele sexe;
- caracterul se evidențiază în mod constant, fiind prezent în toate generațiile;
- indivizii care prezintă caracterul respectiv, normal sau patologic, au cel puțin un părinte cu același caracter;
- individul heterozigot va transmite gena la jumătate dintre descendenții săi, indiferent de sex;
- individul sănătos nu transmite afecțiunea la descendenți;
- mutațiile autozomal dominante în stare heterozigotă, au consecințe mai puțin severe decât cele autozomal recesive sau cele recesive legate de sex;
- riscul de recurență este mare: 50% când unul dintre părinți este heterozigot și 75% când ambii părinți sunt heterozigoți;
- riscul de recurență depinde de: homozigoția sau heterozigoția părintelui afectat și de numărul părinților afectați (Tabelul nr. 2.1.);
- caracterele respective se pot manifesta oricând în timpul vieții (dar cele mai multe sunt decelabile la naștere);
- în aceeași familie severitatea manifestărilor clinice poate varia de la individ la individ;
- prevalența este de 1% din nou-născuți.

Anomaliile dentare și oro-maxilo-faciale cu transmitere autozomal dominantă

- Dentinogenesis imperfecta tipurile I-III
- Amelogenesis imperfecta tipul hipocalcificat
- Dinții supranumerari
- Diastema vera
- Hipoplazia rădăcinilor dentare
- Displazia dentinară tipurile I-III
- Despicătura labială ±palatină
- Despicătura palatului moale
- Despicătura palatină
- Anchiloglosia
- Lueta bifidă
- Nasul bifid

Tabelul nr. 2.1. Combinațiile gametice, teoretic posibile, pentru o alelă dominantă

EREDITATEA AUTOZOMAL DOMINANTĂ	
<p>Notatii:</p> <p>A = alela A normală (dominantă)</p> <p>n = alela normală (recesivă)</p> <p>p = generația parentală</p> <p>F1 = prima generație de descendenți</p>	
Genotipuri	Fenotipuri
nn	normal (sănătos)
An	bolnav
AA	bolnav
Posibilități de încrucișare:	
<p>1. p: nn x An</p> <p> gameți: n n A n</p> <p> F1: nA nA nn nn (50% bolnavi) (50% sănătoși)</p>	
<p>2. p: An x An</p> <p> gameți: A n A n</p> <p> F1: AA An nA nn (75% bolnavi) (25% sănătoși)</p>	
<p>3. p: nn x AA</p> <p> gameți: n n A A</p> <p> F1: nA nA nA nA (100% bolnavi)</p>	
<p>4. p: nA x AA</p> <p> gameți: n A A A</p> <p> F1: nA nA AA AA (100% bolnavi)</p>	
<p>5. p: AA x AA</p> <p> gameți: A A A A</p> <p> F1: AA AA AA AA (100% bolnavi)</p>	

Ereditatea autozomal recesivă

Caracterele genetice, normale sau patologice, cu determinism monogenic autozomal recesiv sunt controlate de o singură genă mutantă (anormală) recesivă, poziționată pe un cromozom autozom (perechile de cromozomi 1-22). Aceste caractere se manifestă în mod egal la ambele sexe. Ereditatea autozomal recesivă este expresia unei singure gene autozomale numai în formă homozigotă.

Subiecții heterozigoți pentru gena mutantă recesivă sunt clinic sănătoși, iar genetic sunt purtători. Pentru ca gena mutantă autozomal recesivă să se exprime fenotipic este necesar ca individul să moștenească aceeași genă mutantă de la fiecare dintre părinții săi, obligatoriu heterozigoți. Caractere umane, normale sau patologice, cu determinism monogenic autozomal recesiv apar destul de frecvent.

Genele mutante (anormale) recesive sunt asociate cu anomalii grave, deoarece ele se exprimă fenotipic numai în stare homozigotă (Fig. nr. 2.9.).

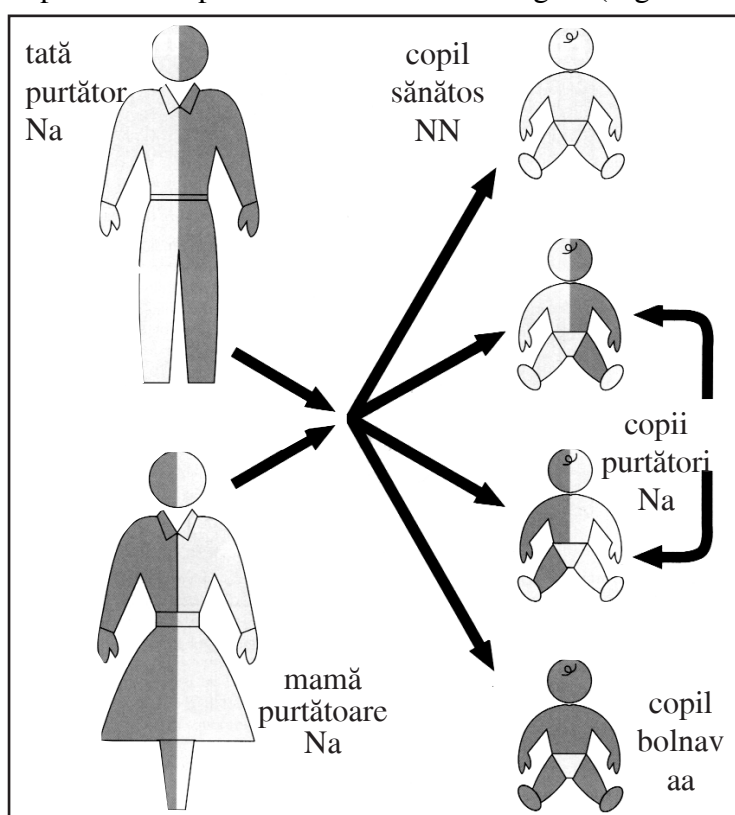


Fig. nr. 2.9. Segregarea unei gene autozomal recesive în cazul căsătoriei dintre două persoane „purtătoare sănătoase” (heterozigote: aN)

Ereditatea autozomal recesivă prezintă următoarele particularități:

- este determinată de o alelă anormală, recesivă, situată pe una dintre perechile de cromozomi autozomi;
- caracterul respectiv, normal sau patologic, se manifestă în mod egal la ambele sexe;
- de obicei, apare într-o singură generație, în care sunt afectați mai mulți frați;
- în general, părinții sunt indemni;
- pentru ca un individ să fie afectat, trebuie ca, din punct de vedere genotipic, să fie obligatoriu homozigot pentru alela respectivă;
- indivizii heterozigoți sunt denumiți „purtători sănătoși”;
- „purtătorii sănătoși” nu prezintă caracterul respectiv, dar transmit alela anormală la descendenți;

- cu cât mutația este mai rară, cu atât este mai importantă consangvinitatea părinților (fenomenul este denumit consangvinitate prin descendență);
- șansa ca doi indivizi consangvini să aibă aceeași genă este direct proporțională cu gradul de rudenie. Această probabilitate se numește coeficient de consangvinitate;
- pentru ca un individ să fie afectat trebuie ca cel puțin ambii părinți să fie „purtători sănătoși”; în acest caz, riscul de recurență pentru fiecare produs de concepție este de 25%;
- expresivitatea intrafamilială este mult mai puțin importantă decât în tulburările autozomal dominante; penetranța este, de obicei, completă;
- prevalența este de 2–3,5‰;
- riscul de recurență depinde de structura genetică a părinților (Tabelul nr. 2.2.).

Tabelul nr. 2.2. *Combinările gametice, teoretic posibile, pentru o alelă recesivă*

EREDITATEA AUTOZOMAL RECESIVĂ	
Notatii:	
N = alela normală (dominantă)	p = generația parentală, genitorii
a = alela anormală (recesivă)	F1 = prima generație de descendenți
Genotipuri	Fenotipuri
NN	normal (sănătos)
Na	“purător”, sănătos
aa	bolnav
Posibilități de încrucișare:	
1. p: NN x Na	
gameți: N N N a	
F1: NN NN Na Na (100% sănătoși, dar “purători” ai alelei anormale)	
2. p: Na x Na	
gameți: N a N a	
F1: NN Na Na aa (25% bolnavi) (50% “purători”)	
3. p: NN x aa	
gameți: N N a a	
F1: Na Na Na Na (100% “purători”)	
4. p: Na x aa	
gameți: N a a a	
F1: Na Na aa aa (50% “purători”) (50% bolnavi)	
5. p: aa x aa	
gameți: a a a a	
F1: aa aa aa aa (100% bolnavi)	

Anomaliile dentare și oro-maxilo-faciale cu transmitere autozomal recesivă

- Anodonția dinților permanenți;
- Amelogenesis imperfecta tipul local hipoplazic și tipul hipomatur; hipopigmentat;
- Dinți digeminați;
- Taurodonția.

Ereditatea monogenică legată de sex

Caracterele genetice, normale sau patologice, cu determinism monogenic legat de sex sunt controlate de o genă mutantă (anormală) poziționată pe un cromozom sexual (X sau Y). Aceste boli se clasifică în două categorii: boli cu transmitere monogenică legată de cromozomul X (dominante și recesive) și boli cu transmitere monogenică legată de cromozomul Y (ereditate holandrică).

Genele de pe cromozomii sexuali sunt distribuite inegal la bărbați și la femei în cadrul unei familii: bărbații au un cromozom X și un cromozom Y, iar femeile au doi cromozomi X. Pe cromozomul Y singurele gene cunoscute ca fiind active sunt cele implicate în sexualizare.

Această inegalitate produce modele de transmitere caracteristice, cu diferențe mari în ceea ce privește fenotipul anormal la bărbați și la femei.

Modelul de transmitere depinde de cromozomul sexual care poartă gena mutantă (X sau Y) și de modul de exprimare a genelor, dominant sau recesiv.

Ereditatea monogenică legată de cromozomul X

Pe cromozomul X se găsesc atât gene normale, cât și gene mutante. Transmiterea genelor situate pe cromozomul X în descendență se numește ereditate legată de cromozomul X. Genele plasate pe X controlează caractere dominante sau recesive.

Din totalul caracterelor umane mendeliene, 6,5 % sunt legate de cromozomul X.

Ereditatea recesivă legată de cromozomul X

Un caracter, normal sau patologic, cu transmitere recesivă legată de cromozomul X este determinat de o genă localizată pe cromozomul X, care se exprimă fenotipic la sexul feminin numai în formă homozigotă, deci în doză dublă.

La sexul masculin, simpla prezență a genei respective pe unicul cromozom X face ca aceasta să se exprime fenotipic, deoarece pe cromozomul Y nu există alela ei care să-i contracareze acțiunea.

Dacă unicul cromozom X poartă gena normală pentru un caracter, atunci fenotipul individului de sex masculin este normal; dacă pe unicul cromozom X se găsește gena pentru un caracter anormal, atunci fenotipul individului este anormal, iar din punct de vedere genotipic este hemizigot (Fig. nr. 2.10.)

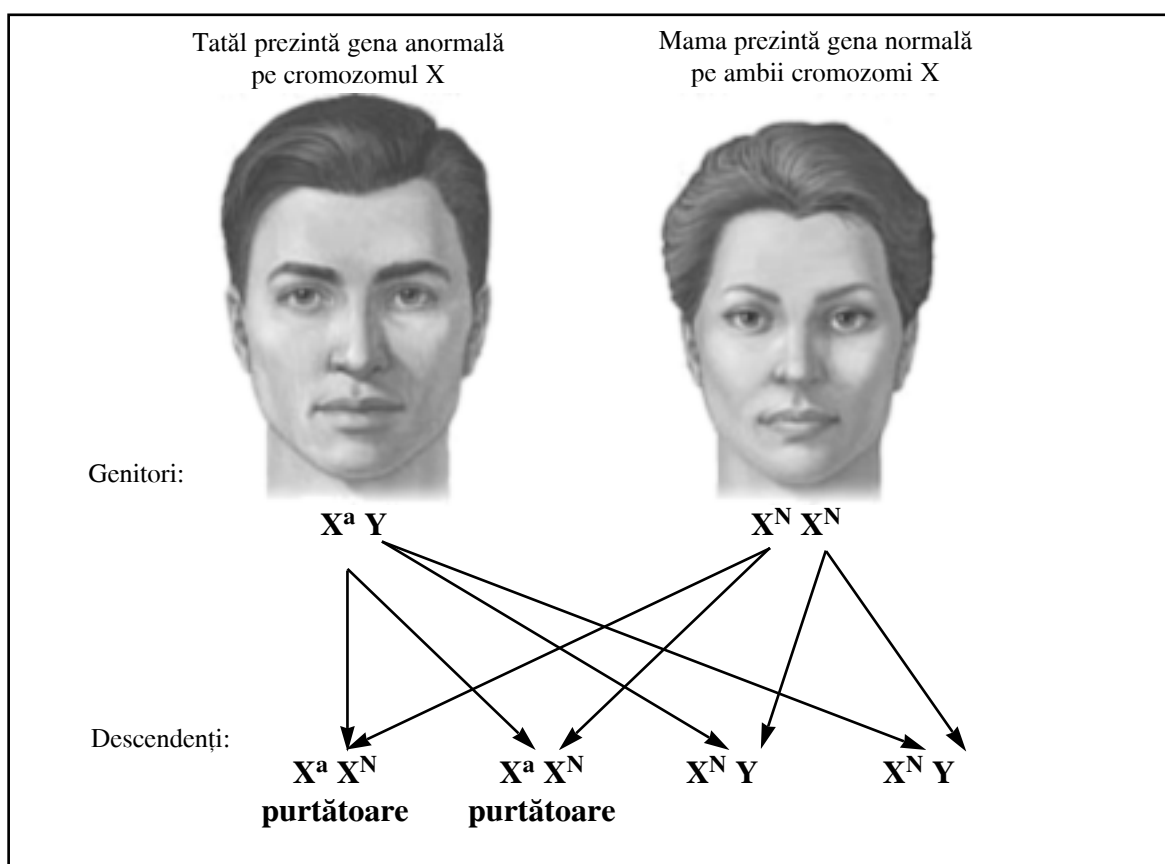


Fig. nr. 2 .10. Segregarea unei gene recesive X-linkate în cazul căsătoriei dintre un bărbat afectat ($X^a Y$) și o femeie sănătoasă ($X^N X^N$)

Ereditatea recesivă legată de cromozomul X prezintă următoarele particularități:

- este determinată de o alelă anormală, recesivă, situată pe cromozomul X;
- afectează, cu predilecție, indivizii de sex masculin;
- bărbații care prezintă alela mutantă anormală pe unicul lor cromozom X sunt bolnavi;
- pentru ca o persoană de sex feminin să fie bolnavă, ea trebuie să fie obligatoriu homozigotă pentru alela mutantă anormală;
- femeile heterozigote sunt „purtătoare sănătoase”, clinic normale; prezintă alela anormală, dar nu o exprimă fenotipic;
- niciodată afecțiunea nu se transmite de la tată la fiu;
- pentru ca un băiat să fie bolnav, trebuie ca cel puțin mama să fie „purtătoare sănătoasă”;
- dacă mama este „purtătoare sănătoasă”, fetele vor fi fenotipic sănătoase, iar băieții vor fi 50% bolnavi și 50% sănătoși;
- dacă tatăl este bolnav, toți copiii lui vor fi fenotipic sănătoși, dar fetele vor fi heterozigote, „purtătoare sănătoase”;
- consecințele clinice sunt extrem de polimorfe;
- în câteva tulburări, femeile sunt constant „purtătoare sănătoase” (este cazul hemofiliei);
- expresivitatea intrafamiliară a bărbaților afectați este redusă;
- expresivitatea la femeile „purtătoare sănătoase” este relativ mare;
- prevalența este de 0,5–2% (cu excepția daltonismului);
- riscul de recurență depinde de structura genetică a părinților (Tabelul nr. 2.3.).

Tabelul nr. 2.3. Combinațiile gametice, teoretic posibile, pentru o alelă recesivă X-linkată

EREDITATEA RECESIVĂ LEGATĂ DE CROMOZOMUL X	
Notatii: X^N = alela normală (dominantă); X^a = alela anormală (recesivă).	
Genotipuri	Fenotipuri
$X^N X^N$	femei sănătoase
$X^N X^a$	femei "purtătoare", sănătoase
$X^a X^a$	femei bolnave
$X^N Y$	bărbați sănătoși
$X^a Y$	bărbați bolnavi
Posibilități de încrucișare:	
1. p: $X^a X^N$ x $X^N Y$ gameți: X^a X^N X^N Y F1: $X^a X^N$ $X^N X^N$ $X^a Y$ $X^N Y$ (50% femei purtătoare) (50% bărbați bolnavi)	
2. p: $X^N X^N$ x $X^a Y$ gameți: X^N X^N X^a Y F1: $X^N X^a$ $X^N X^a$ $X^N Y$ $X^N Y$ (100% femei sănătoase "purtătoare")	
3. p: $X^N X^a$ x $X^a Y$ gameți: X^N X^a X^a Y F1: $X^N X^a$ $X^a X^a$ $X^N Y$ $X^a Y$ (50% femei bolnave) (50% bărbați bolnavi)	
4. p: $X^a X^a$ x $X^N Y$ gameți: X^a X^a X^N Y F1: $X^a X^N$ $X^a X^N$ $X^a Y$ $X^a Y$ (100% femei purtătoare) (100% bărbați bolnavi)	
5. p: $X^a X^a$ x $X^a Y$ gameți: X^a X^a X^a Y F1: $X^a X^a$ $X^a X^a$ $X^a Y$ $X^a Y$ (100% femei și bărbați bolnavi)	

Anomaliile dento-maxilare cu transmitere recesivă legată de cromozomul X

- izolate: Amelogenesis imperfecta tipul hipomatur cu „dinți acoperiți de zăpadă”
Despicătura palatină
- asociate unor sindroame ereditare: Displazia ectodermală hipohidrotică
Sindromul Ehler-Danlos tipul V
Sindromul Lujan
Sindromul Prieto

Ereditatea dominantă legată de cromozomul X

Un caracter, normal sau patologic, cu transmitere dominantă legată de cromozomul X este determinat de o genă localizată pe cromozomul X, care se exprimă fenotipic la sexul feminin atât în forma homozigotă, cât și în forma heterozigotă.

La sexul masculin, prezența genei respective pe unicul cromozom X face ca aceasta să se exprime fenotipic (Fig. nr. 2.11.).

La nivelul cromozomului X s-au identificat puține gene mutante dominante.

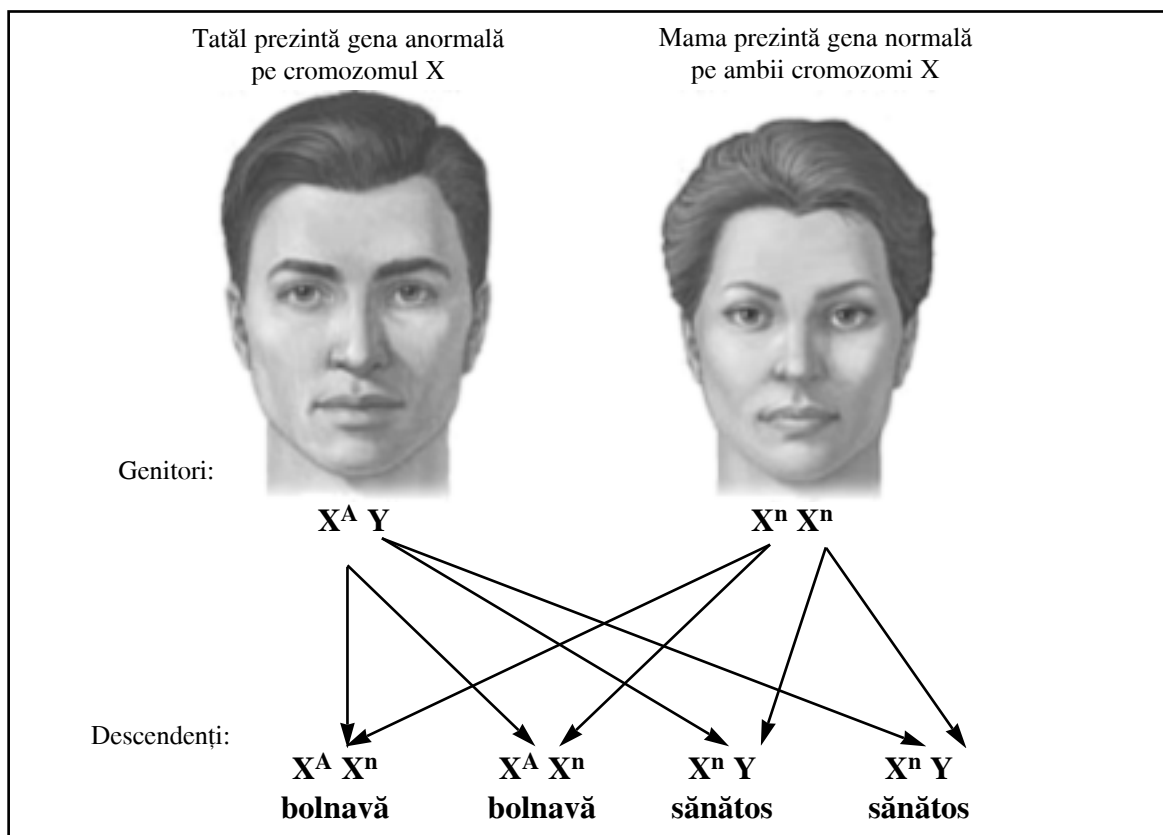


Fig. nr. 2.11. Segregarea unei gene dominante X – linkate în cazul căsătoriei dintre un bărbat afectat ($X^A Y$) și o femeie sănătoasă ($X^n X^n$)

Ereditatea dominantă legată de cromozomul X prezintă următoarele particularități:

- este determinată de o alelă anormală, dominantă, situată pe cromozomul X;
- afectează cu predilecție, persoanele de sex feminin;
- dacă mama este bolnavă, ea va avea atât băieți, cât și fete afectate; raportul dintre copiii afectați și cei normali este de 1:1, la fel ca în ereditatea autozomal dominantă;
- femeile homozigote pentru un caracter dominant sunt rar întâlnite, de aceea femeile afectate sunt considerate heterozigote;
- bărbații bolnavi (hemizigoți) prezintă un fenotip clinic mult mai sever decât al femeilor afectate, heterozigote;
- dacă tatăl este bolnav, va transmite afecțiunea tuturor fiicelor lui, care vor fi bolnave;
- niciodată afecțiunea nu se transmite de la tată la fiu;
- în fratrie apar numeroase avorturi spontane;
- riscul de recurență depinde de structura genetică a părinților (Tabelul nr. 2.4.).

Tabelul nr. 2.4. Combinațiile gametice, teoretic posibile, pentru o alelă dominantă X-linkată

EREDITATEA DOMINANTĂ LEGATĂ DE CROMOZOMUL X		
Notații: X^A = alela anormală (dominantă); X^n = alela normală (recesivă)		
Genotipuri	Fenotipuri	
X^nX^n	femeie sănătoasă	
X^AX^n	femeie bolnavă	
X^AX^A	femeie bolnavă	
X^nY	bărbat sănătos	
X^AY	bărbat bolnav	
Posibilități de încrucișare:		
1. p:	X^AX^n x X^nY	
gameți:	X^A X^n X^n Y	
F1:	X^AX^n X^nX^n X^AY X^nY	(50% femei bolnave) (50% bărbați bolnavi)
2. p:	X^nX^n x X^AY	
gameți:	X^n X^n X^A Y	
F1:	X^nX^A X^nX^A X^nY X^nY	(100% femei bolnave)
3. p:	X^AX^A x X^nY	
gameți:	X^A X^A X^n Y	
F1:	X^AX^n X^AX^n X^AY X^AY	(100% femei și bărbați bolnavi)
4. p:	X^AX^n x X^AY	
gameți:	X^A X^n X^A Y	
F1:	X^AX^A X^nX^A X^AY X^nY	(100% femei bolnave) (50% bărbați bolnavi)
5. p:	X^AX^A x X^AY	
gameți:	X^A X^A X^A Y	
F1:	X^AX^A X^AX^A X^AY X^AY	(100% femei și bărbați bolnavi)

Anomaliile dento-maxilare cu transmitere dominantă legată de cromozomul X

- izolate: Amelogenesis imperfecta X linkat dominantă
- asociate unor sindroame ereditare: Incontinentia pigmenti
Sindromul oro-facio-digital tip I

Ereditatea monogenică legată de cromozomul Y (ereditatea holandrică)

Un caracter, normal sau patologic, cu transmitere legată de cromozomul Y este determinat de o genă localizată pe acest cromozom.

Această genă se exprimă fenotipic doar la persoanele de sex masculin, deoarece ea se află în doză unică în genotip, pe cromozomul Y neexistând un alt locus omolog (Fig. nr. 2.12.).

Un caracterul condiționat de o genă localizată pe cromozomul Y este numit caracter legat de cromozomul Y sau caracter holandric (strict bărbătesc).

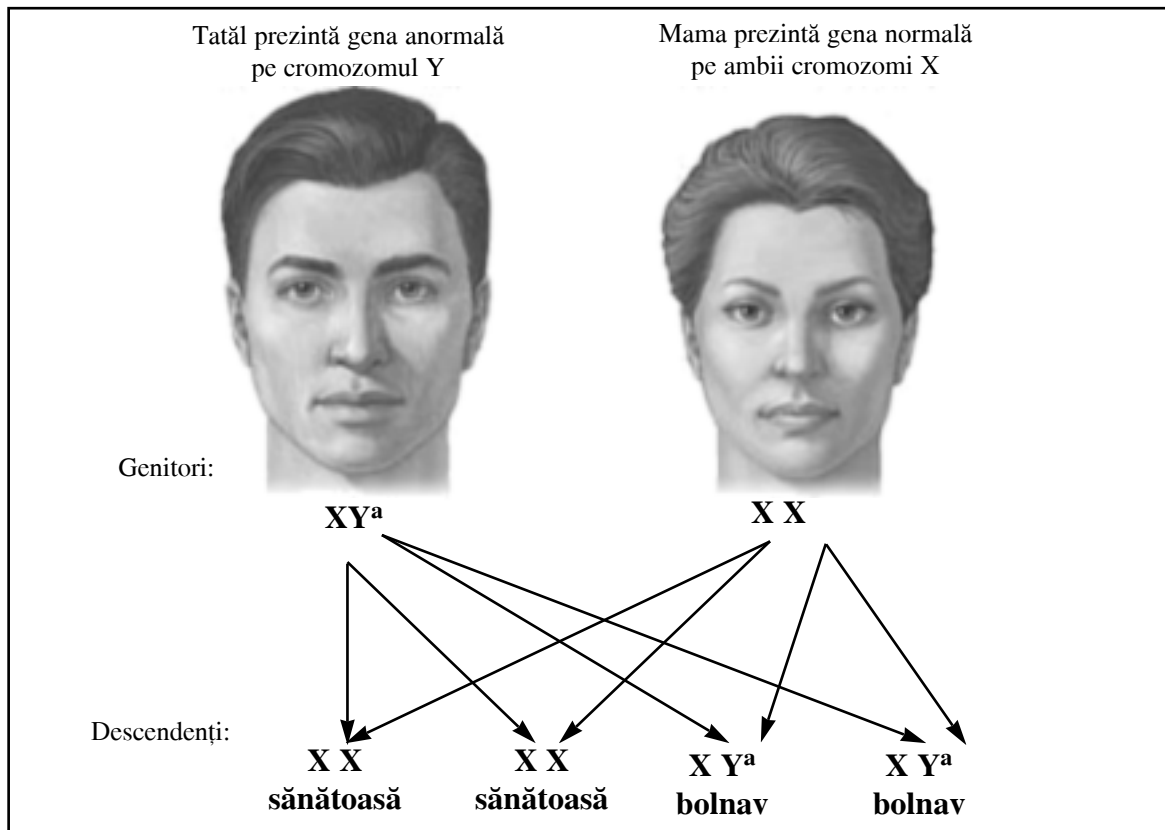


Fig. nr. 2.12. Segregarea unei gene Y- linkate în cazul căsătoriei dintre un bărbat afectat (XY^a) și o femeie sănătoasă (XX)

Ereditatea legată de cromozomul Y prezintă următoarele particularități:

- este determinată de o alelă anormală, situată pe cromozomul Y;
- afectează numai bărbații;
- bărbații bolnavi transmit alela anormală numai fiilor lor, care vor fi și ei bolnavi (transmitere „din tată în fiu”) (Tabelul nr. 2.5.).

LUCRAREA PRACTICĂ 3: Metoda arborelui genealogic

Obiectivele lucrării:

- culegerea de date despre istoria individuală și familială a probandului;
- construirea de arbori genealogici;
- utilizarea metodei arborelui genealogic cu scopul de a prevedea fenotipurile și genotipurile posibile ale descendenților unei căsătorii.

Definiție:

Metoda arborelui genealogic presupune realizarea unei diagrame familiale care cuprinde date legate de istoria și însușirile ascendenților, descendenților și colateralilor familiei studiate.

Material și metodă:

Metoda arborelui genealogic presupune parcurgerea a trei etape:

1. ancheta medico-biologică familială;
2. întocmirea arborelui genealogic;
3. analiza arborelui genealogic.

Ancheta medico-biologică familială – constă în completarea unei fișe tip pentru malformații congenitale sau boli ereditare (Planșă pag. 84).

Totdeauna ancheta familială pornește de la un caz inițial, denumit **proband** sau caz primar. Acesta, de regulă, prezintă un caracter particular, normal sau patologic, pentru care dorim să stabilim incidența familială și, eventual, caracterul său ereditar.

Completarea fișei tip pentru malformații congenitale sau boli ereditare pentru proband se face pe baza datelor anamnestice, a examenului clinic general pe aparate și sisteme, precum și pe baza investigațiilor de laborator, paraclinice și genetice specifice, adaptate fiecărui caz în parte (analiza cariotipului, examenul cromatinei sexuale, analiza dermatoglifelor, determinări cefalometrice).

După completarea datelor referitoare la proband, se trece la investigarea celorlalți membri ai familiei, care constituie:

- filiația directă – ascendența (părinții probandului, bunicii probandului pe linie maternă și pe linie paternă, străbunicii etc.)
- filiația directă – descendența (copiii probandului);
- filiația colaterală (frații și surorile probandului, frații și surorile părinților probandului, bunicii pe linie maternă și pe linie paternă, străbunicii etc.).

Pentru toți acești membri ai familiei, direcți și colaterali, se fac aceleași investigații complete, ca și pentru proband, urmând ca rezultatele lor să fie consemnate în fișa pentru malformații congenitale sau boli ereditare.

Datele anamnestice furnizate de proband sau de ceilalți membri ai familiei referitoare la antecedentele heredo-colaterale uneori pot comporta o serie de incertitudini sau neconcordanțe.

În scopul realizării unei anchete familiale corecte, se aplică „**metoda echilibrului de informație**”, care diferențiază indivizii cunoscuți de persoana interogată, de cei mai puțin sau deloc cunoscuți. Acești indivizi au fost împărțiți în 3 clase, fiecare clasă fiind însoțită de un anumit indice de informație, care exprimă valoarea informațiilor anamnestice obținute:

- clasa 0 – indivizi necunoscuți de subiectul interogat
indice 0 = absența afecțiunii
- clasa 1 – indivizi foarte puțin cunoscuți de subiectul interogat
indice 1 = afecțiune îndoielnică
- clasa 2 – indivizi bine cunoscuți de subiectul interogat
indice 2 = afecțiune afirmată de subiectul interogat
- clasa 3 – subiect examinat de genetician
indice 3 = afecțiune constatată

Este esențial ca informațiile culese să fie cât mai exacte și complete. De asemenea, nu trebuie omise indiciile importante, precum: avorturile spontane, născuții morți, născuții nelegitimi, cazurile de consangvinitate, informații care nu totdeauna se dau de bunăvoie.

Toate aceste date se consemnează în fișa pentru malformații congenitale sau boli ereditare.

Întocmirea arborelui genealogic – constă în reprezentarea grafică a datelor consemnate în fișa pentru malformații congenitale sau boli ereditare, pe baza semnelor convenționale internaționale (Fig. nr. 2.13.).

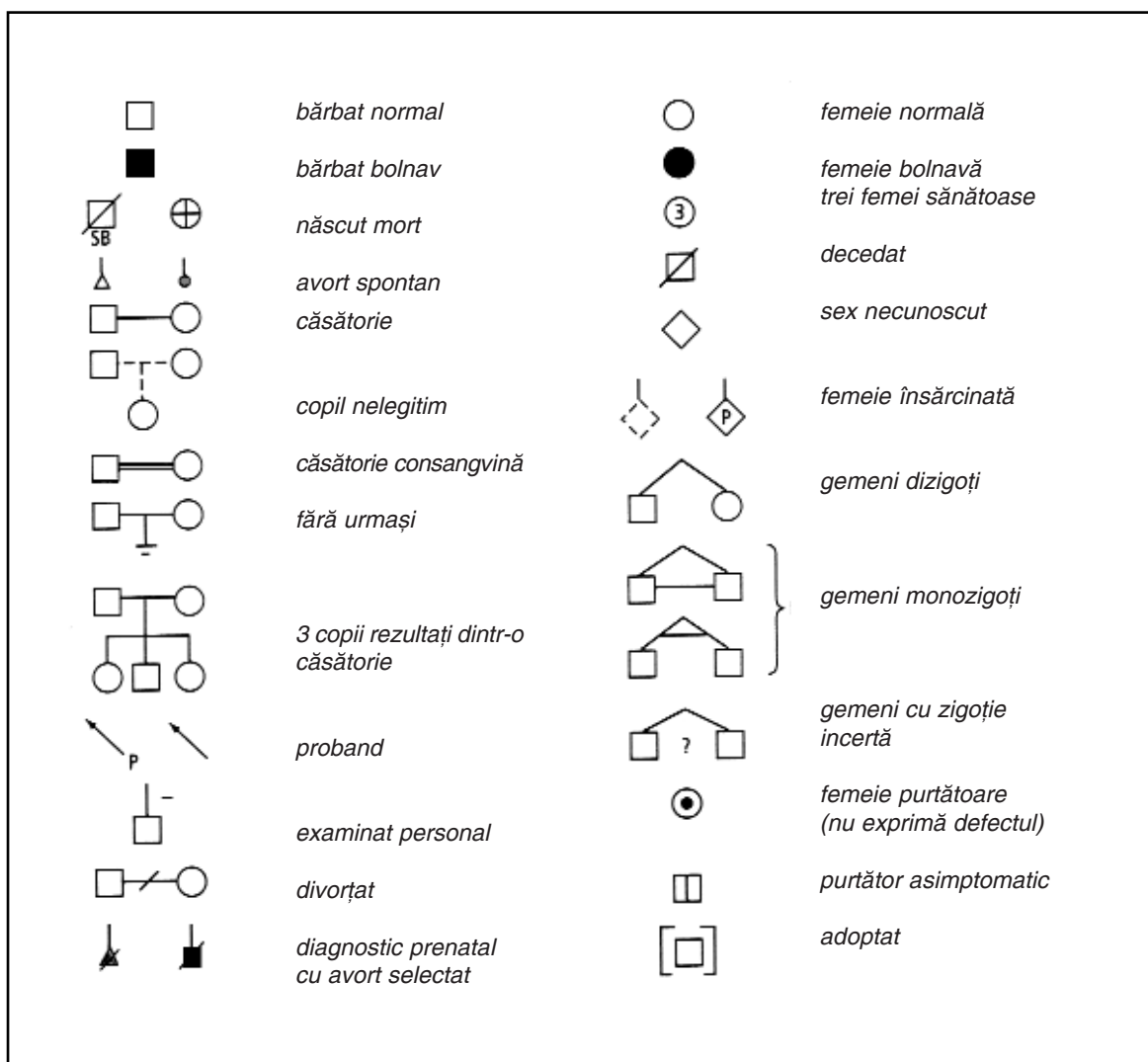


Fig. nr. 2.13. Semne convenționale utilizate în construirea arborilor genealogici

Reprezentarea grafică a arborelui genealogic parcurge următoarele etape:

- se începe totdeauna cu poziționarea probandului;
- se reprezintă membrii filiației directe ascendente;
- se reprezintă membrii filiației directe descendente;
- se reprezintă membrii filiației colaterale.

Analiza arborelui genealogic presupune:

1. diagnosticarea tulburărilor genetice neereditare (a malformațiilor congenitale);
 2. diagnosticarea bolilor genetice ereditare și stabilirea modului lor de transmitere genetică, în familia studiată.
1. În cazul bolilor genetice neereditare (malformații congenitale), pe arborele genealogic se observă că, singurul individ afectat este probandul (caz sporadic) (Fig. nr. 2.14.).

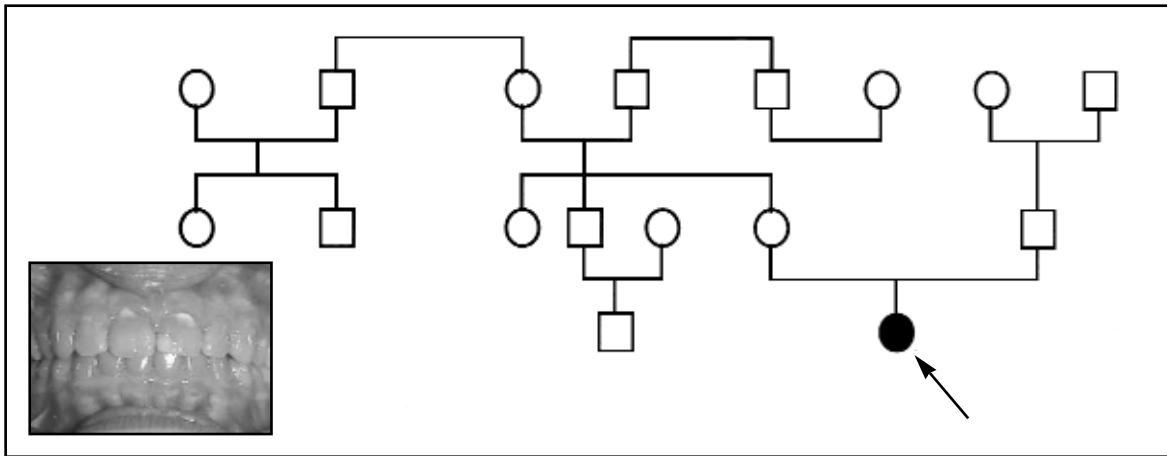


Fig. nr. 2.14. Colorația intrinsecă secundară tratamentului cu tetraciclină

2. În aceste cazuri, pe arborele genealogic se observă că există mai mulți indivizi care prezintă aceeași afecțiune cu cea a probandului.

În raport cu modul de distribuție a indivizilor afectați, în succesiunea generațiilor se descriu următoarele **modele de transmitere genetică a bolilor ereditare**:

- Transmiterea genetică autozomal dominantă;
- Transmiterea genetică autozomal recesivă;
- Transmiterea genetică recesivă legată de cromozomul X;
- Transmiterea genetică dominantă legată de cromozomul X;
- Transmiterea genetică legată de cromozomul Y (ereditatea holandrică).

● **Transmiterea genetică autozomal dominantă**

Bolile cu transmitere genetică autozomal dominantă prezintă următoarele particularități:

- sunt determinate de o alelă anormală, dominantă, situată pe una dintre perechile de cromozomi autozomi;
- afectează în mod egal ambele sexe;

- pe arborele genealogic se transmite „pe verticală” sau „în cascadă” (în generații succesive);
- pentru ca un individ să fie afectat, trebuie ca unul dintre părinți să prezinte aceeași afecțiune;
- individul sănătos nu transmite afecțiunea la descendenți;
- riscul de recurență este mare: 50% când unul dintre părinți este heterozigot și 75% când ambii părinți sunt heterozigoți;
- expresivitatea este variabilă în cadrul aceleiași familii;
- nu sunt consemnate căsătorii consangvine.

Dintre anomaliile dento-maxilare cu transmitere autozomal dominantă, prezentăm câteva cazuri ilustrative ale unor familii cu:

- Dentinogenesis imperfecta, tip II (Fig. nr. 2.15.);
- Dinți supranumerari (Fig. nr. 2.16.);
- Diastema vera (Fig. nr. 2.17.).

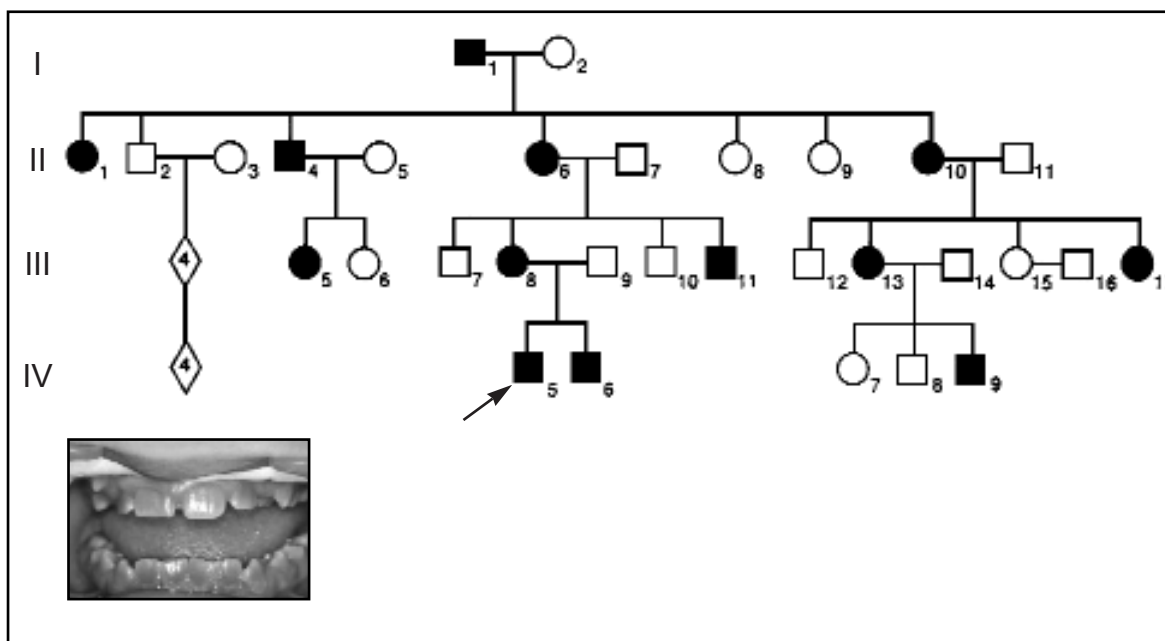


Fig. nr. 2.15. Arborele genealogic al unei familii cu *Dentinogenesis imperfecta*, tipul II, dinții apar opoalescenți, de culoare albastruie sau maronie (transmitere autozomal dominantă)

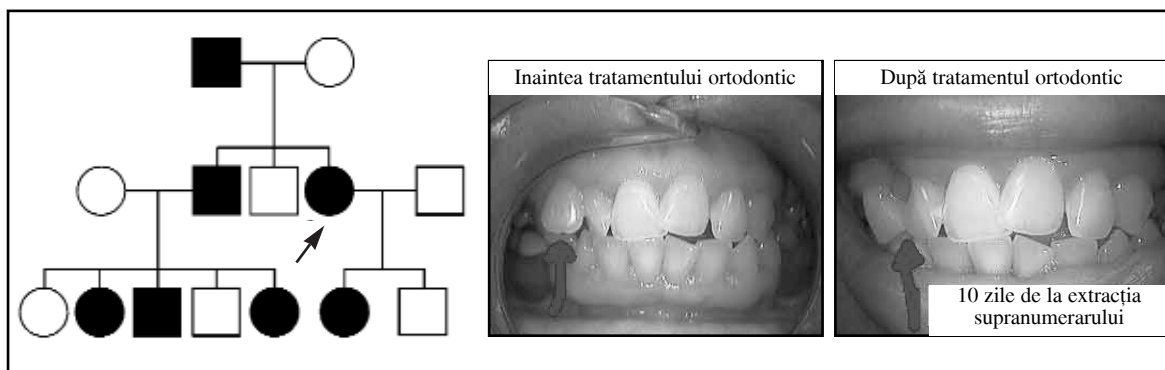


Fig. nr. 2.16. Arborele genealogic al unei familii cu dinți supranumerari (transmitere autozomal dominantă)

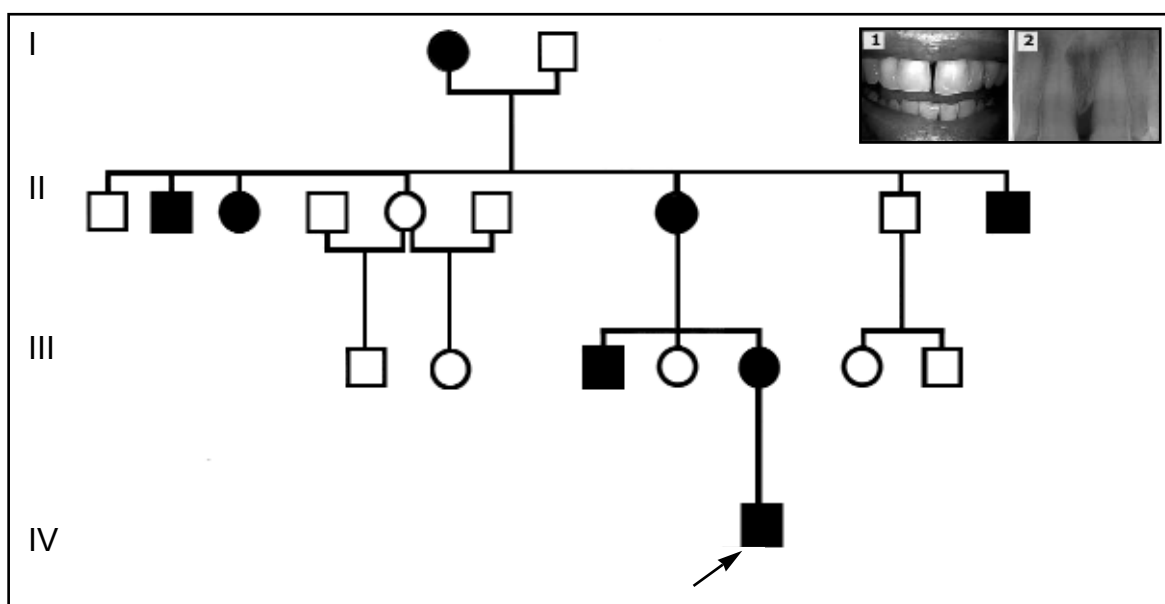


Fig. nr. 2.17. Arborele genealogic al unei familii cu diastema vera (transmitere autozomal dominantă)

• Transmiterea genetică autozomal recesivă

Bolile cu transmitere genetică autozomal recesivă prezintă următoarele particularități:

- sunt determinate de o alelă anormală, recesivă, situată pe una dintre perechile de cromozomi autozomi;
- afectează în mod egal ambele sexe;
- nu afectează generațiile în succesiunea lor (transmitere „saltatorie”), ci mai mult în fratrie (transmitere „orizontală”);
- pentru ca un individ să fie fenotipic bolnav, trebuie ca, din punct de vedere genotipic, să fie obligatoriu homozigot pentru alela anormală (recesivă);
- indivizii heterozigoți pentru alela anormală sunt denumiți „purători sănătoși”;
- „purătorii sănătoși” nu manifestă clinic boala, dar transmit alela anormală la descendenți;
- pentru ca un individ să fie bolnav, trebuie ca ambii părinți să fie „purători sănătoși”; în acest caz, riscul de recurență pentru fiecare produs de concepție este de 25%;
- sunt consemnate căsătorii consangvine;
- expresivitatea este constantă în cadrul aceleiași familii.

Dintre anomaliile dento-maxilare cu transmitere autozomal recesivă, prezentăm cazul unei familii cu: Anodonția dinților permanenți (Fig. nr. 2.18.).

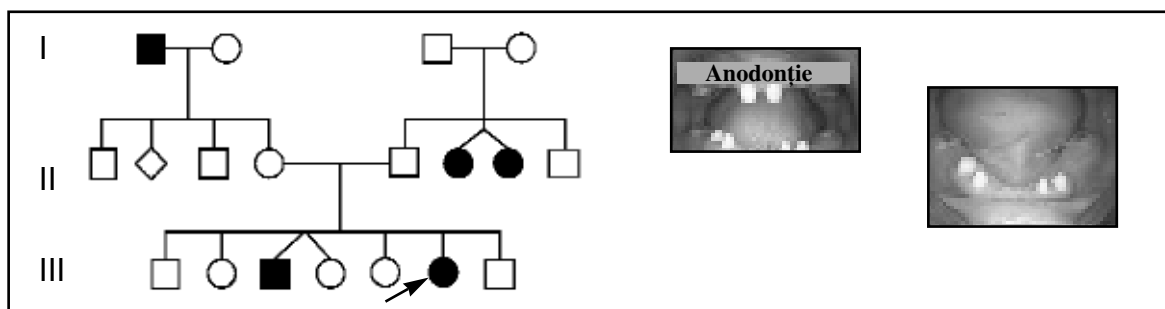


Fig. nr. 2.18. Arborele genealogic al unei familii cu anodonție (transmitere autozomal recesivă)

• **Transmiterea genetică recesivă legată de cromozomul X**

Bolile cu transmitere recesivă legată de cromozomul X prezintă următoarele particularități:

- sunt determinate de o alelă anormală, recesivă, situată pe cromozomul X;
- afectează cu predilecție indivizii de sex masculin;
- bărbații care prezintă alela mutantă anormală pe unicul lor cromozom X sunt bolnavi;
- pentru ca o persoană de sex feminin să fie bolnavă, ea trebuie să fie obligatoriu homozigotă pentru alela mutantă anormală;
- femeile heterozigote sunt „purtoare sănătoase”, clinic normale; prezintă alela anormală, dar nu o exprimă fenotipic;
- niciodată afecțiunea nu se transmite de la tată la fiu;
- pentru ca un băiat să fie bolnav, trebuie ca mama sa să fie „purtoare sănătoasă”;
- dacă mama este „purtoare sănătoasă”, fetele vor fi fenotipic sănătoase, iar băieții vor fi 50% bolnavi și 50% sănătoși;
- dacă tatăl este bolnav, toți copiii lui vor fi fenotipic sănătoși, dar fetele vor fi heterozigote, „purtoare sănătoase”.

Dintre anomaliile dento-maxilare cu transmitere recesivă legată de cromozomul X, prezentăm câteva cazuri ilustrative ale unor familii cu:

- Amelogenesis imperfecta tipul hipomatur cu „dinți acoperiți de zăpadă” (Fig. nr. 2.19.);

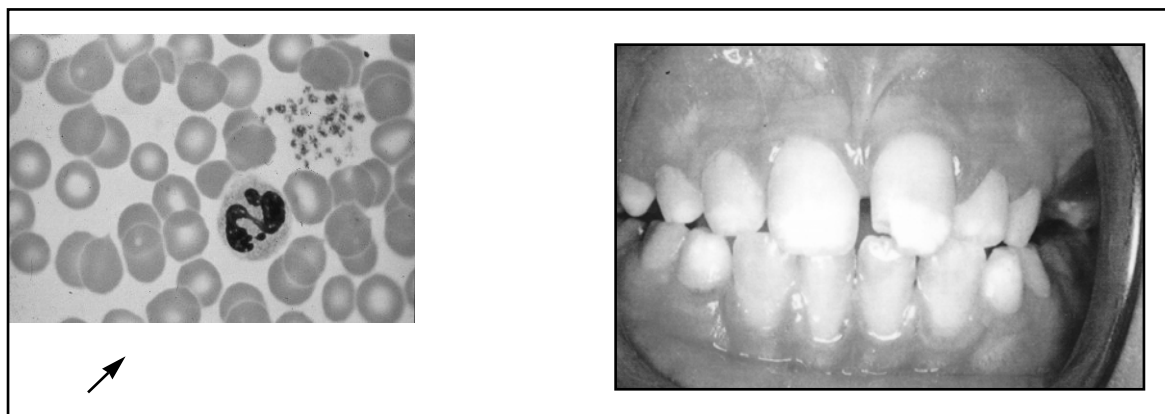


Fig. nr. 2.19. Arborele genealogic al unei familii cu Amelogenesis imperfecta tipul III C, smalțul este alb și opac cu aspect de „dinți acoperiți de zăpadă” (transmitere recesivă legată de cromozomul X)

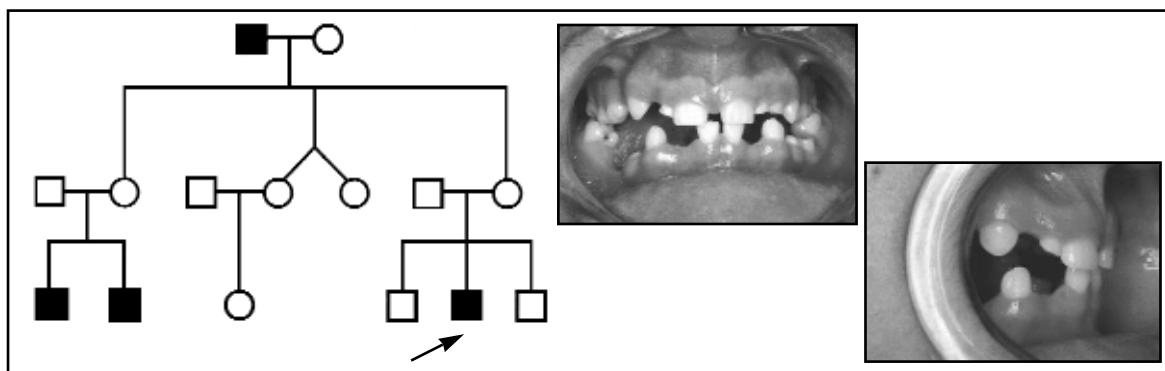


Fig. nr. 2.20. Arborele genealogic al unei familii cu displazie ectodermală hipohidrotică (transmitere recesivă legată de cromozomul X)

– Displazia ectodermală hipohidrotică – se caracterizează printr-o multitudine de anomalii, care interesează: tegumentul, părul, glandele sebacee și sudoripare, globii oculari, masivul osos facial, dezvoltarea neuro-psiho-motorie și nu în ultimul rând dinții.

Anomaliile dentare multiple sunt reprezentate, în principal, de hipodontia până la anodontia dinților temporari și a celor permanenți, anomalii de formă ale dinților existenți, malpoziție și malocluzie, diasteme, microdonție, taurodonție, protruzia incisivilor, atrofie gingivală (Fig.nr. 2.20.).

● **Transmiterea genetică dominantă legată de cromozomul X**

Bolile cu transmitere dominantă legată de cromozomul X prezintă următoarele particularități:

- sunt determinate de o alelă anormală, dominantă, situată pe cromozomul X;
- afectează, cu predilecție, persoanele de sex feminin;
- dacă mama este bolnavă, ea va avea atât băieți, cât și fete afectate; raportul dintre copiii afectați și cei normali este de 1:1, la fel ca în ereditatea autozomal dominantă;
- femeile homozigote pentru un caracter dominant sunt rar întâlnite, de aceea femeile afectate sunt considerate heterozigote;
- bărbații bolnavi prezintă un fenotip clinic mult mai sever decât al femeilor afectate, heterozigote;
- dacă tatăl este bolnav, va transmite afecțiunea tuturor fiicelor lui, care vor fi bolnave;
- niciodată afecțiunea nu se transmite de la tată la fiu.

Dintre anomaliile dento-maxilare cu transmitere dominantă legată de cromozomul X, prezentăm cazul unei familii cu: Amelogenesis imperfecta tipul IF. Bărbații afectați au un strat subțire de smalț, neted, aproape omogen ca aspect, dar care se fracturează ușor. Femeile afectate prezintă un smalț în benzi verticale, benzi de smalț sănătos care alternează cu benzi de smalț afectat de distrofie. Ambele dentiții sunt afectate. (Fig. nr. 2.21.)

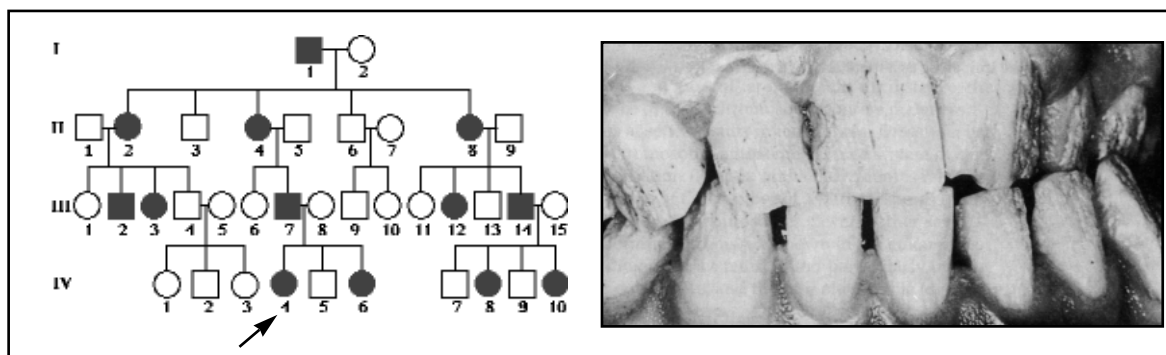


Fig. nr. 2.21. Arborele genealogic al unei familii cu Amelogenesis imperfecta tipul IF (transmitere dominantă legată de cromozomul X)

● **Transmiterea genetică legată de cromozomul Y (ereditatea holandrică)**

Bolile cu transmitere legată de cromozomul Y prezintă următoarele particularități:

- sunt determinate de o alelă anormală, situată pe cromozomul Y;
- afectează numai bărbații;
- bărbații bolnavi transmit alela anormală numai fiilor lor, care vor fi și ei bolnavi (transmitere „din tată în fiu”) (Fig. nr. 2.22.).

Importanța studiului:

- diferențiază o boală genetică neereditară (malformație congenitală) de o boală genetică cu transmitere ereditară;
- în cazul unei boli genetice cu transmitere ereditară, se stabilește modul de transmitere genetică a respectivei boli în familia studiată: autozomal dominantă, autozomal recesivă, sau legată de sex.

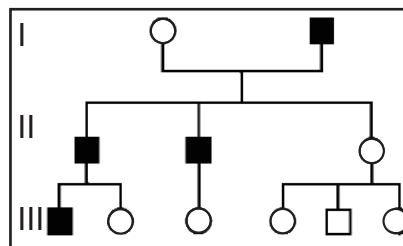


Fig. nr. 2. 22.

*Ereditatea holandrică***Bibliografie:**

1. Severin Emilia (1998) – Genetica anomaliilor dentomaxilare la om , Editura Scripta, pg. 57-76.
2. Albu Cristina Crenguta, Albu Dinu Florin (2001) – Displazia congenitală ectodermală, Revista Medica, nr.8, pg. 34-35

Facultatea de Stomatologie
București

Județul
Localitatea
Unitatea sanitară
Tipul malformației

FIȘĂ PENTRU BOLI GENETICE

(anchetă genealogică)

1. PROBANDUL

Numele prenumele sexul

Naționalitatea..... cetățenia

Data și locul nașterii: anul luna ziua, localitatea

Adresa actuală

Profesia actuală

Grupă sanguină Rh

Date asupra primelor consultații sau spitalizări

.....

.....

.....

Diagnosticul (descrierea bolii):

Existența în familia probandului:

- căsătorii consangvine da/nu
- gemeni da/nu

2. PĂRINȚII PROBANDULUI**MAMA**

Numele prenumele

Data și locul nașterii

Naționalitatea cetățenia

Domiciliul stabil
 Profesia
 Grupă sangvină Rh
 Vârsta la nașterea probandului
 Tară identică cu a probandului, alte afecțiuni

Sarcina: (embriopatii și fetopatii)

Luna de sarcină

- rubeolă- radiații
- alte boli- carențe alimentare
- intoxicații- sifilis
- nefropatii- încercări de avort
- tratamente- manevre avortive
- traumatisme- intervenții chirurgicale, alte accidente
- medicamente: antibiotice, tranchilizante, hipnotice, hormoni, antiparazitare, sulfamide, diverse.
- radioscopie pulmonară . . . - radiografie abdomino-pelvină
- radioterapie lombară sau pelviană

Nașterea propriu-zisă

- locul
- la termen: da/nu
 prematuro
 postmatur
- spontan provocat
- forceps cezariană
- manevre de reanimare a nou-născutului oxigen
- greutatea și înălțimea la naștere

Tatăl mamei și fratria sa (bunicul pe linie maternă)

Rang	Sex	Prenume	Anul nașterii	Anul decesului	Numele de familie și adresa	Verii primari ai mamei	Boli

Mama mamei și fratria sa (bunica pe linie maternă)

Rang	Sex	Prenume	Anul nașterii	Anul decesului	Numele de familie și adresa	Verii primari ai mamei	Boli

Frații și surorile mamei (unchii și mătușile probandului)

Rang	Sex	Prenume	Anul nașterii	Anul decesului	Numele de familie și adresa	Verii primari ai probandului	Boli

N.B. a se pune în evidență malformațiile, afecțiunile familiale, născuții morți, moartea prematură.

TATĂL

Numele prenumele

Data și locul nașterii

Naționalitatea cetățenia

Domiciliul stabil

Profesia

Grupă sanguină Rh

Vârsta la nașterea probandului

Tară identică cu a probandului alte afecțiuni

Tatăl tatălui și fratria sa (bunicul pe linie paternă)

Rang	Sex	Prenume	Anul nașterii	Anul decesului	Numele de familie și adresa	Verii primari ai tatălui	Boli

Mama tatălui și fratria sa (bunica pe linie paternă)

Rang	Sex	Prenume	Anul nașterii	Anul decesului	Numele de familie și adresa	Verii primari ai tatălui	Boli

Frații și surorile tatălui (unchii și mătușile probandului)

Rang	Sex	Numele și prenumele	Anul nașterii	Anul decesului	Numele de familie și adresa	Verii primari și adresa	Boli ai probandului

3. FRATRIA PROBANDULUI:

(a se indica avorturile, prematuritatea, născuții morți, cazurile cu tare identice cu ale probandului)

Rang	Sex	Prenume	Anul și locul nașterii	Anul și locul decesului	Adresa	Boli sau malformații spitalizări

LUCRAREA PRACTICĂ 4: Caractere umane simple (mendeliene)

Obiectivele lucrării:

- examinarea fenotipului și sugerarea genotipului posibil în cazul unui caracter condiționat monogenic;
- observarea variației unui caracter monogenic prin compararea fenotipului și genotipului individual cu ale colegilor de grupă.

Multe caractere umane normale sau patologice par a fi condiționate genetic pentru că în cadrul unor familii se transmit constant în succesiunea generațiilor. Doar o parte dintre caracterele condiționate genetic se supun legilor eredității mendeliene și au fost numite caractere simple. Un caracter simplu, condiționat de un singur locus genetic, este rezultatul acțiunii unei singure gene. Se crede că expresia genei respective nu este afectată de mediul extern.

Caracterul de gustător PTC

Variația abilității de a sesiza gustul amar al feniltiocarbamidei (PTC) a fost descoperită de chimistul A.L. Fox, în 1931. El a observat că anumiți indivizi sesizează gustul amar al PTC, alții nu. A testat și alți compuși înrudiți ai PTC și observațiile sale au fost similare: indivizii umani sunt gustători PTC sau negustători. PTC și compușii chimici înrudiți (6-n-propiltiouracil, izotiocianații, pheniltiourea) prezintă gruparea N - C = S, responsabilă de gustul lor amar.

S-a arătat că abilitatea de a sesiza gustul amar al PTC indică un caracter biochimic polimorfic, caracterul fiind prezent în populație în mai multe variante (gustător – negustător). Caracterul este controlat de un singur locus situat pe cromozomul 5p15, ocupat de alela G sau alela g. Alela G se exprimă dominant controlând caracterul de gustător, alela g se exprimă recesiv controlând caracterul de negustător.

Genotipuri	Fenotipuri
GG (homozigot dominant)	gustător PTC
Gg (heterozigot)	gustător PTC
gg (homozigot recesiv)	negustător

Caracterul de gustător PTC este catalogat în OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) la poziția*171200.

Testarea stării de gustător PTC

Metodele de identificare a persoanelor sensibile la gustul amar al PTC sunt:

- metoda soluțiilor cu concentrații cunoscute (Harris&Kalmus, 1949);
- metoda eșantioanelor de hârtie îmbibate cu PTC.

Ambele metode au în vedere faptul că PTC este o substanță cu prag gustativ.

Metoda soluțiilor cu concentrații cunoscute

Principiu: identificarea pragului sensibilității gustative a unui subiect.

Materiale: eprubete, pipete Pasteur, pahare, cilindru gradat, apă distilată, cristale PTC, bec Bunsen.

Mod de lucru:

1. se prepară o soluție saturată, stoc, de PTC în apă distilată;
2. din soluția saturată se prepară alte 14 soluții cu concentrații progresiv descrescătoare;
3. se iau 50 ml din soluția stoc și se amestecă cu 50 ml apă distilată (de la 1,3 g PTC / litru, la 0,650 g PTC / l și, succesiv, se ajunge la 0,00016 g PTC/ litru de apă distilată). Toate soluțiile trebuie să aibă temperatura camerei în momentul testării;
4. testarea subiectului începe cu soluția cea mai slabă, picurând cu pipeta 1-2 picături la baza limbii subiectului;
5. subiectului îi sunt prezentate, progresiv, variatele diluții, până când acesta acuză gustul amărui;
6. două pahare cu diluția critică și două cu apă distilată sunt prezentate subiectului pentru a fi degustate, cerându-i se să le recunoască corect și să le așeze separat;
7. interpretare:
 - ✓ dacă răspunsul subiectului este corect, atunci diluția respectivă reprezintă pragul sensibilității gustative a subiectului testat;
 - ✓ dacă răspunsul este incorect, procedeul este repetat, continuând cu soluția imediat următoare;
 - ✓ subiecții care percep gustul amar al unei soluții foarte diluate sunt gustători, cei care percep gustul amar al unei soluții foarte concentrate sau nu-l percep deloc sunt considerați negustători.

Metoda eșantioanelor de hârtie îmbibate în soluție PTC

Materiale necesare: eprubete, hârtie de filtru, PTC, apă distilată.

Mod de lucru:

1. se prepară o soluție saturată PTC în apă distilată;
2. fragmente de hârtie de filtru sunt îmbibate cu această soluție și lăsate apoi să se usuce;
3. un fragment de hârtie de filtru se aplică la baza limbii subiectului testat;
4. subiectul umezește hârtia de filtru cu salivă, o înlătură și apoi înghite;
5. interpretare:
 - ✓ dacă subiectul simte gustul amărui de la prima încercare, atunci este considerat gustător;
 - ✓ dacă pentru subiectul testat PTC nu are nici un gust la o a doua încercare, înseamnă că este negustător.

Ambele metode descrise sunt ușor de realizat în practică și nu pun probleme subiecților testați. În condiții de laborator, este preferată metoda soluțiilor cu concentrații cunoscute, iar în depistarea fenotipurilor pe teren, metoda eșantioanelor de hârtie. Testul se realizează pe un lot suficient de mare de persoane (100), de vârste (între 20 și 40 de ani) și sexe diferite. Separarea pe vârste și sexe a rezultatelor are la bază faptul că la femei pragul sensibilității este ceva mai ridicat, iar o dată cu înaintarea în vârstă pragul sensibilității scade. Rezultatele întregului lot sunt aranjate sub forma unei histograme, observându-se distribuția bimodală a caracterului în acel grup. Se determină concentrația prag, care împarte grupul în gustători și negustători.

- **Caracterul de gustător PTC în populațiile umane**

Studiile statistice populaționale arată că există o distribuție geografică diferită a frecvențelor gustătorilor și negustătorilor. În Europa și Asia, frecvența gustătorilor este de circa 70%, restul fiind negustători. În Africa, doar 3% dintre negri au inabilitatea de a simți gustul amar al PTC, restul fiind gustători. Situația este asemănătoare și printre amerindieni.

• Caracterul de gustător PTC ca marker genetic

Markerul genetic reprezintă o particularitate morfologică, biochimică, fiziologică a cărei condiționare genetică este cunoscută și care permite identificarea naturii genetice a altor caractere comune.

Compuși naturali similari chimic cu PTC, cu gust amarui, se găsesc în varză, varză de Bruxelles, napi sau brocoli și au o acțiune antitiroidiană. Când aceste legume se consumă în cantități excesive, apare o tulburare a metabolismului iodului, care produce o mărire a tiroidei și simptome asemănătoare gușii adenomatoase. S-au observat incidența scăzută a disfuncțiilor tiroidiene printre gustători și predispoziția negustătorilor de a dezvolta gușa toxică difuză și cretinismul atireotic.

O altă asociere a fost observată între incidența scăzută a cariilor în dentiția deciduală și gustătorii PTC. Se crede că gustătorii PTC au în saliva lor o substanță care inhibă distrugerea bacteriană a dinților.

Factorul secretor (Se)

S-a observat că unele persoane elimină în salivă, mucus, sudoare, plasmă și spermă, antigeni care corespund antigenilor lor de grup sanguin ABO. O persoană poate fi fenotipic secretor sau neselector în funcție de prezența sau absența antigenilor ABH în salivă, în secreții sau alte umori. Caracterul de secretor este un caracter fiziologic, mendelian, care se comportă dominant față de neselector. Gena secretor a fost notată cu **Se** și prezintă o singură alelă, notată cu **se**. Locusul ocupat de **Se** și **se** este pe cromozomul 19q13.

Genotipuri	Fenotipuri
SeSe (homozigot dominant)	secretor
Sese (heterozigot)	secretor
sese (homozigot recesiv)	neselector

Factorul secretor este catalogat în OMIM la poziția*182100.

Antigenii din umori sunt identici imunologic cu antigenii eritrocitari, dar din punct de vedere fizico-chimic se deosebesc. Antigenii din salivă și umori sunt hidrosolubili, iar antigenii eritrocitari sunt alcool-solubili.

Gena Se este o genă structurală, care determină sinteza fucoziltransferazei 2, enzimă implicată în formarea antigenilor ABH prezenți în saliva și umorile secretorilor (vezi pg. 157).

Metodele de determinare a fenotipului secretor sau neselector sunt:

- metoda epuizării serului;
- metoda fitoaglutinării.

Metoda epuizării serului

Materiale: eprubete, baie de apă, ser fiziologic, ser anti-A, ser anti-B

Mod de lucru:

1. se recoltează într-o eprubetă de centrifugă saliva subiectului care va fi testat;
2. saliva se pune rapid la fiert (cel mult o oră de la recoltare) în baie de abur timp de 10 min. pentru a inactiva enzimele salivare care distrug antigenii eritrocitari;
3. se centrifughează și se reține supernatantul, din care se vor face diluții 1: 10 în ser fiziologic – se introduc câte 0,1 ml din diluția respectivă în trei eprubete;

4. în primele două eprubete se introduce ser anti-A și, respectiv, ser anti-B, eprubeta a treia fiind martorul;
5. se lasă 15 min. la temperatura camerei pentru a se produce absorbția serului;
6. se introduce câte o picătură suspensie hematii 2% în ser fiziologic, hematii de grup omolog, se lasă 1 oră la temperatura camerei și se urmărește aglutinarea
7. interpretare:
 - ✓ dacă saliva subiectului testat conține antigenul A sau B, înseamnă că aglutinarea nu se produce pentru că antigenul prezent în salivă a epuizat serul, iar subiectul este secretor;
 - ✓ dacă se produce aglutinarea, înseamnă că saliva subiectului testat nu conține antigeni, deci subiectul este nesecretor.

Metoda fitoaglutinării

Materiale: eprubete de centrifugă, lame cu godeu, ser fiziologic, fitoaglutinină, baie de abur

Mod de lucru:

1. recoltarea și prelucrarea salivei au fost descrise în metoda precedentă;
2. pe o lamă cu godeu se pune o picătură de salivă și o picătură de fitoaglutinină*;
3. se lasă la temperatura camerei 10-15 min., timp necesar inhibării fitoaglutininei;
4. se adaugă hematii de grup O, se lasă 5 min. și se face citirea lamei;
5. interpretare:
 - ✓ dacă nu se produce aglutinarea, înseamnă că substanța anti-H a fost epuizată de antigenul H prezent în saliva subiectului testat, deci acesta este secretor;
 - ✓ dacă se produce aglutinarea, înseamnă că antigenul H lipsește din salivă, substanța H rămâne liberă și aglutinează cu hematiile de grup O, deci subiectul este nesecretor.

Factorul secretor este independent de caracterul de grup sangvin în sistemul ABO, astfel că pot exista indivizi de grup sangvin A – secretori sau indivizi de grup sangvin A – nesecretori, B – secretori sau B – nesecretori etc. Nu este obligatoriu ca un individ să prezinte antigenul A și la suprafața eritrocitelor, și în umori. De exemplu, un individ de grup sangvin A (AA sau AO) poate fi secretor (SeSe sau Sese) sau nesecretor (sese).

• Factorul secretor în populațiile umane

Frecvența secretorilor este de circa 80% în Europa continentală și 76% în Anglia. În SUA frecvența secretorilor este de 80% printre albi și aproape 100% printre amerindieni. Eschimoșii, australienii aborigeni și unele triburi din Noua Guinee au o frecvență a secretorilor de aproape 100%.

Studiile populaționale au arătat că nesecretorii par a avea o susceptibilitate mai mare la îmbolnăvire comparativ cu secretorii care, având antigenii ABH în umori, mucus etc., sunt mai protejați împotriva factorilor ambientali, în special microorganisme și lectine. Nesecretorii sunt mai puțin rezistenți la infecțiile cu *Helicobacter pylori* (bacterie asociată cu ulcerul). Peste 48% dintre pacienții cu afecțiuni orale (displazii) și carii dentare sunt nesecretori. Statistic, secretorii de grup A au cel mai mic număr de carii dentare.

* Fitoaglutinina este o substanță anti-H extrasă din planta *Ulex europaeus*.

Grupe sangvine

Există numeroase sisteme de grup sangvin care au fost definite pe baza antigenilor (aglutinogenilor) localizați pe suprafața eritrocitelor. Indivizii umani se deosebesc prin fenotipul grupelor sangvine, ceea ce implică existența unei importante variabilități genetice.

Fiecare sistem de grup sangvin este determinat de o altă genă sau de seturi diferite de gene. Antigenii diferiți care pot fi exprimați în cadrul unui sistem, sunt rezultatul diverselor secvențe de ADN ale genelor respective.

O parte dintre sistemele de grup sangvin au o semnificație medicală specială: în compatibilitatea de grup sangvin între donor-receptor în transfuziile de sânge sau compatibilitatea mamă-făt (sistemul ABO, Rh). O altă parte sunt indispensabile transplantelor de organe (sistemul HLA).

● Sistemul ABO

La om, transfuziile de sânge au fost inițiate încă din 1818. Uneori, după transfuzie primitivul avea o reacție hemolitică fatală. Misterul atâtor transfuzii de sânge nereușite a fost explicat de medicul austriac Karl Landsteiner, în 1900, prin descoperirea antigenilor nativi ABO localizați pe suprafața eritrocitelor.

Sistemul de grup sangvin este condiționat de un singur locus distinct poziționat pe 9q34, locus care poate fi ocupat de una dintre cele trei alele notate I^A , I^B și I^O . Fiecare individ uman poate avea doar două dintre cele trei alele, câte una în fiecare locus de pe cromozomii omologi. Din acest motiv alelele sistemului ABO nu pot fi studiate decât în populație. Tabelul nr. 2.6. indică posibilele fenotipuri și genotipuri într-o populație.

Tabelul nr. 2.6. Relația genotip-fenotip în cazul sistemului de grup sangvin ABO

Genotip	Fenotip	Anticorpi plasmatici
$I^A I^A$	A	anti-B
$I^A I^O$	A	anti-B
$I^B I^B$	B	anti-A
$I^B I^O$	B	anti-A
$I^A I^B$	AB	nici unul
$I^O I^O$	O	anti-A și anti-B

Sistemul de grup sanguin ABO este catalogat în OMIM la poziția *110300.

Alele I^A și I^B sunt dominante față de I^O și codominante între ele. Codominanța modifică raportul fenotipic de segregare al lui Mendel: un heterozigot are ambele alele, I^A și I^B , în genotip, alele care interacționează între ele, exprimând un fenotip nou, AB.

Prin examene serologice se determină grupa sangvină, adică prezența sau absența antigenilor ABO pe suprafața eritrocitelor.

Metoda de determinare a grupei sangvine

Principiu: eritrocitele puse în contact cu un ser care are anticorpi corespunzători aglutinează; aglutinarea celulelor arată prezența antigenelor și, deci, grupul sangvin căruia aparțin.

Materiale necesare:

- sângele de analizat
- ser de grup A și B
- hematii de grup A și B
- lame de sticlă

Mod de lucru:

1. pe o lamă se pune o picătură de ser de grup A (conține anticorpi anti-B) și o altă picătură de ser de grup B (conține anticorpi anti-A);
2. hematii ale sângelui de analizat se pun în picături (de 10x sau 20x mai mici decât cele de ser) peste serul existent pe lamă;
3. interpretarea rezultatelor:
 - ✓ lipsa aglutinării în ambele cazuri stabilește grup O pentru că sângele analizat nu are nici un aglutinogen A, și nici B;
 - ✓ aglutinarea în picătura din dreapta stabilește grup A pentru sângele analizat (Fig.nr.2.23);
 - ✓ aglutinarea în picătura din stânga arată că sângele analizat este de grup B;
 - ✓ aglutinarea observată în ambele picături arată că sângele analizat este de grup AB.

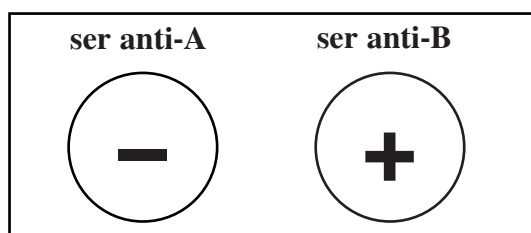


Fig. nr.2.23. Determinarea grupei sanguine prin metoda lamei; rezultatele indică un pacient de grup A.

Importanța cunoașterii grupei sanguine în sistemul ABO

- compatibilitatea transfuziei de sânge;
- incompatibilitatea grupei sanguine mamă-făt (mama grup – O și fătul – grup A sau B);
- testele de determinare a zigoției;
- testele de diagnosticare a paternității;
- studii populaționale (vezi capitolul 4, Genetica și evoluția populațiilor umane).

● Sistemul Rh

Ca și sistemul ABO, sistemul Rh este definit pe baza antigenilor prezenți pe suprafața eritrocitelor. A fost numit Rh de către Landsteiner și Wiener, după numele maimuței Rhesus, pe care au folosit-o ca animal de experiență*.

Persoanele care prezintă acest antigen sunt Rh+, iar persoanele la care antigenul lipsește se numesc Rh-. În Europa și în America de Nord aproximativ 85% din populație este Rh+, iar restul de 15% prezintă Rh-.

Sistemul Rh este condiționat de doi loci foarte apropiați așezați în tandem și plasați pe cromozomul 1p36 –p34. Unul dintre loci a fost numit D și este ocupat de o genă structurală RHD, care intervine în formarea antigenului Rh (antigenul D). Gena RHD nu prezintă o alelă recesivă RHd, dar genetic se comportă ca și când ar exista. Celălalt locus a fost numit C și E și este ocupat de o altă genă structurală RHCE**, implicată în formarea antigenilor C/c și E/e, antigeni slabi din punct de vedere imunologic.

*Sângele maimuței Rhesus a fost injectat la iepuri, care au produs anticorpi față de sângele maimuței. Eritrocite din sângele maimuței au fost amestecate cu serul iepurilor, observându-se aglutinarea. Eritrocitele umane au fost puse în contact cu serul iepurilor, iar rezultatul a fost aglutinarea. Astfel s-a izolat un antigen prezent și pe suprafața eritrocitelor maimuței Rhesus și la om, antigen denumit factor Rh.

** Mecanismul prin care apar polipeptide diferite codificate de o singură genă se numește prelucrare alternativă a transcriptului primar.

Caracterul de Rh+ este dat de prezența genei RHD în genotip și, implicit, prezența antigenului D pe suprafața eritrocitelor.

Genotip	Fenotip
RHD/RHD	Rh+
RHD/RHd	Rh+
RHd/RHd	Rh-

Sistemul Rh este catalogat în OMIM la poziția *11680.

Metoda de determinare a factorului Rh

Materiale necesare: ser standard (anti-D); sânge de analizat; lame de sticlă șlefuite

Mod de lucru:

1. pe o lamă se pune o picătură de ser standard;
2. se adaugă o picătură din sângele de analizat;
3. se lasă la termostat la 37°C, timp de 30 de min.;
4. citirea și interpretarea rezultatelor:
 - ✓prezența aglutinării indică sânge Rh+;
 - ✓absența aglutinării indică sânge Rh -.

(Uneori, se adaugă și o picătură de albumină bovină 20% pentru a facilita aglutinarea)

Importanța cunoașterii sistemului Rh

– incompatibilitatea mamă-făt (Fig. nr.2.24);

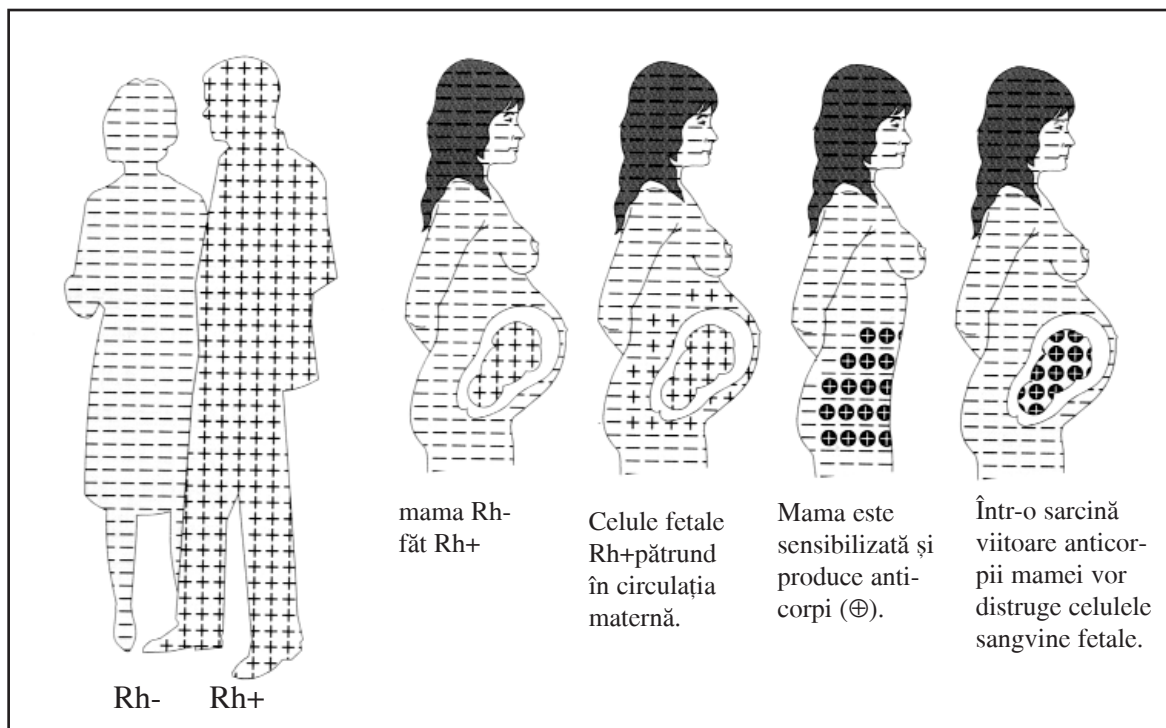


Fig. nr. 2. 24. Dacă un bărbat Rh+ și o femeie Rh- concep un copil al cărui Rh este pozitiv atunci organismul femeii va produce anticorpi anti Rh, care vor ataca celulele fătului într-o sarcină viitoare.

– studii populaționale arată că frecvența genelor diferă de la o populație la alta și indică existența polimorfismului genetic (Tabelul nr. 2.7. Frecvența combinațiilor genotipice în sistemul Rh).

Genotip	Frecvența (%) printre caucazieni	Fenotip
cde/cde	15	Rh-
CDe/cde	32	Rh+
CDe/CDe	17	Rh+
cDE/cde	13	Rh+
Cde/cDE	14	Rh+
cDE/cDE	4	Rh+
Alte genotipuri	5	Rh+ sau Rh-

● Sistemul de grup sanguin MNS

Sistemul MN a fost descoperit în 1927 de către Landsteiner și Levine. Ei au detectat pe suprafața eritrocitelor umane prezența a doi antigeni M și N, fie unul, fie celălalt, fie împreună MN.

În 1947 a fost descoperit de către Walsh și Montgomery un nou antigen eritrocitar de suprafață, numit S, antigen asociat sistemului MN. Studiile familiale au sugerat un linkaj genetic între genele sistemului MN și genele sistemului Ss. Genele MN și Ss sunt poziționate în loci foarte apropiați, dar separați, pe cromozomul 4 (4q28-q31). Genele sistemului MN se găsesc în relație de codominanță, în timp ce genele sistemului Ss sunt în relație de dominanță-recesivitate. Particularitatea acestor sisteme este că genele lor fiind linkate se transmit împreună în descendență. Acest mod de transmitere nu se supune legilor lui Mendel și modifică raportul fenotipic mendelian. De exemplu:

	Soțul	Soția
fenotip	MNS	Ns
genotip	MS/Ns	Ns/Ns
configurația alelelor	M N S s	N N s s
gameți	MS; Ns	Ns; Ns
genotipul descendenților	MS/Ns MS/Ns	Ns/Ns Ns/Ns
fenotipul descendenților	MNS MNS	Ns Ns

Se observă că raportul fenotipic de segregare al lui Mendel este modificat pentru că în descendență nu apar fenotipurile recombinante MNs și NS (genele nu segregă independent pentru că sunt linkate).

Așadar, într-o populație genotipurile și fenotipurile sistemului de grup sangvin MNS sunt:

Genotip	Fenotip
MS/NS sau MS/Ns sau Ms/NS	MNS
Ms/Ns	MNs
MS/MS sau MS/Ms	MS
Ms/Ms	Ms
NS/NS sau NS/Ns	NS
Ns/Ns	Ns

Sistemul MN este catalogat în OMIM la poziția *111300, iar sistemul Ss la poziția *111740.

Metoda de determinare a grupei sangvine în sistemul MN

Materiale necesare: ser anti-M, ser anti-N; sânge de analizat; lame de sticlă șlefuite

Mod de lucru:

1. pe o lamă se pune o picătură de ser anti-M diluat și o picătură de ser anti-N diluat;
2. eritrocitele din sângele pacientului se picură peste serul anti-M și anti-N;
3. se așteaptă 5-7 min. la temperatura camerei;
4. se citesc și se interpretează rezultatele:
 - ✓ aglutinarea în picătura de anti-M sau anti-N înseamnă că sângele de cercetat este de grup M, respectiv N, iar aglutinarea în ambele picături indică o persoană de grup MN.

Pentru determinarea grupei sangvine în sistemul Ss se procedează similar folosind ser anti-S și o suspensie de eritrocite (33 de picături de ser fiziologic, la care se adaugă o picătură de eritrocite din sângele pacientului).

● **Importanța cunoașterii sistemului MNS**

- studiul genetic al linkajului;
- studii populaționale;
- diagnosticul de paternitate.

Sistemul hemoglobinelor

Hemoglobina este o proteină globulară cu două perechi de lanțuri polipeptidice și patru grupări hem, câte unul atașat fiecărui lanț. Tipul de hemoglobină este determinat de secvența de aminoacizi a lanțului polipeptidic. Diferitele tipuri de hemoglobine umane (Fig. nr.2.25. A- metoda de lucru; B - heterozigoți cu două benzi distincte pentru HbA și HbS) diferă prin mobilitate electroforetică, solubilitate și rezistență la denaturarea alcalină, proprietăți cromatografice. Aceste trăsături ajută la identificarea fiecărui tip.

Din Fig. nr.2.26 se observă că tipurile normale de hemoglobine diferă în funcție de perioada ontogenetică, dar și prin secvența de aminoacizi a lanțurilor polipeptidice. Sinteza

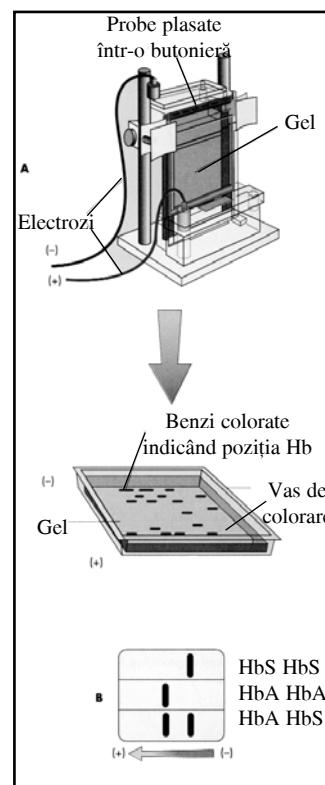


Fig. nr. 2.25. Migrarea electroforetică a hemoglobinelor

diferitelor lanțuri polipeptidice este sub controlul unor gene structurale plasate pe cromozomii 11p (genele ϵ , G γ , A γ , δ și β) și 16p (ζ , α_1 și α_2). În timpul ontogenezei genele globinei umane suferă un proces secvențial de represie și activare genică (Fig. nr.2.27.).

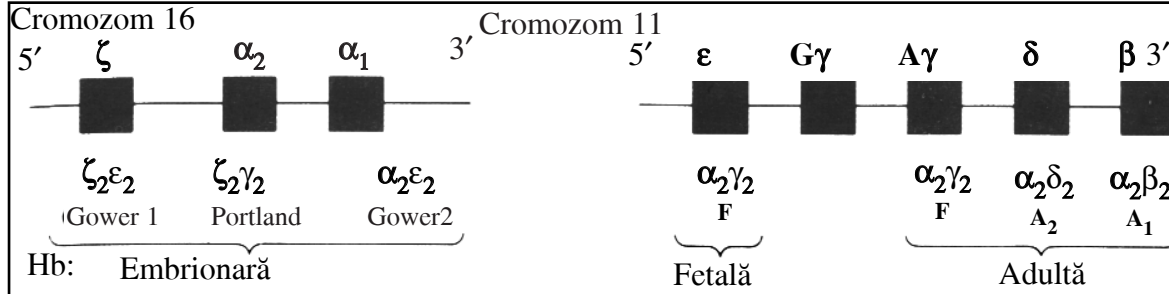


Fig. nr. 2.26. Grupurile de gene implicate în sinteza globinei umane și localizarea lor pe cromozomi

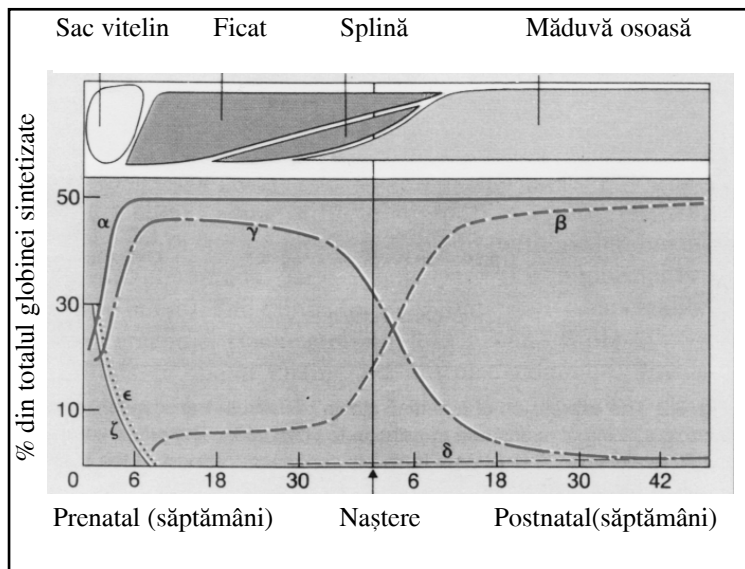


Fig. nr. 2.27. Sinteza lanțurilor globinei umane în funcție de perioada ontogenetică

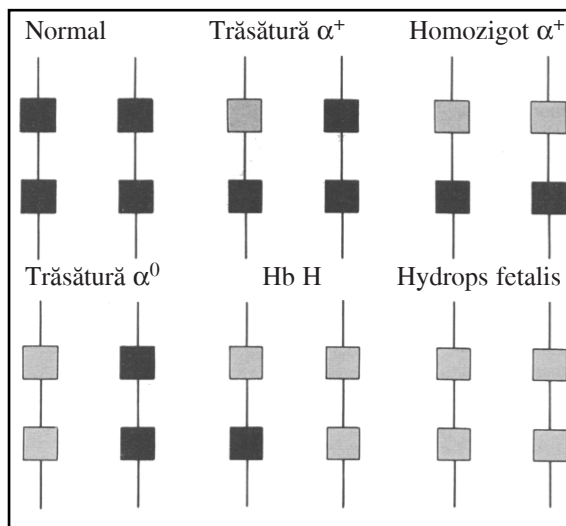


Fig. nr. 2.28. Genetica α -talasemiilor

Mutații ale genelor implicate în sinteza lanțurilor globinice au ca efect apariția hemoglobinopatiilor. Hemoglobinopatiile sunt un grup de anomalii structurale sau cantitative ale sintezei catenelor globinice, deseori responsabile de apariția unor anemii grave.

Hemoglobina patologică HbS este cel mai cunoscut exemplu de anomalie structurală a sintezei lanțurilor globinice. Planșa intitulată **Anemia falciformă** (pg. 98) redă cauza și consecințele apariției HbS.

Absența sau diminuarea cantitativă a sintezei unor lanțuri

globinice are ca efect apariția sindroamelor de talasemie. În funcție de tipul de lanț globinic afectat pot fi talasemii de lanț α , β , γ , sau δ , ultimele două fără semnificație clinică. În Fig. nr.2.28. (pătratul negru = genă normală, pătratul gri = genă disfuncțională), sunt prezentate cauzele talasemiei de lanț α .

Planșa intitulată **Talasemia majoră** (pg. 99) prezintă consecințele modificărilor cantitative ale lanțurilor β .

Sistemul haptoglobinelor

Haptoglobinele (HP) sunt alfa-2-globuline plasmatiche sintetizate în ficat, al cărui nume vine de la abilitatea lor de a se atașa pro-

teinelor. HP se combină cu hemoglobina liberă rezultată în urma hemolizei fiziologice. Se formează complexe HP-Hb eliminate din ser și degradate în țesuturi (în special în ficat).

Sistemul haptoglobinelor este condiționat de un singur locus poziționat pe cromozomul 16q22, ocupat de una dintre genele Hp1 sau Hp2. Gena Hp1 are mai multe alele Hp1F și Hp1S. Există și o mutantă Hp0 care condiționează ahaptoglobinemia. Gena Hp2 s-a format recent, fiind observată doar la om. Genele sistemului HP controlează sinteza lanțurilor polipeptidice $\alpha 1$ (cu două subtipuri, unul cu migrare rapidă sub controlul alelei Hp1F și unul cu migrare lentă sub controlul alelei Hp1S) și $\alpha 2$.

Genotip	Fenotip
Hp1/ Hp1	Hp1-1
Hp2/Hp2	Hp2-2
Hp2/Hp1	Hp2-1

Sistemul haptoglobinelor este catalogat în OMIM la poziția *140100.

Relația dintre genele Hp1 (oricare dintre alele Hp1F sau Hp1S) și Hp2 este de codominanță, modificând raportul fenotipic mendelian.

Fenotipurile haptoglobinice se evidențiază prin electroforeză în gel de amidon, fiecare tip sau subtip având o bandă distinctă (Fig. nr. 2.29.).

Importanța cunoașterii sistemului haptoglobinelor;

- studii populaționale (gena Hp2 tinde să înlocuiască gena Hp1);
- diagnosticul paternității;
- asocierea cu diferite afecțiuni (pacienții cu Hp2-2 au o evoluție mai severă a infarctului miocardic, cei cu Hp1-1 sunt mai predispuși la leucemii).

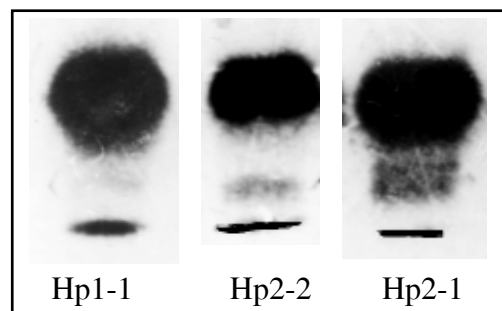


Fig. nr. 2.29. Tipuri de haptoglobine

★
★★

În genetica umană se cunosc peste 5 000 de caractere care se supun legilor lui Mendel. Dar caracterele simple nu sunt singurul tip de caractere întâlnit în genetica umană. Studiul caracterelor complexe care nu se supun legilor mendeliene și care sunt condiționate multifactorial (variate interacțiuni între factorii genetici și ambientali) impune o metodologie de investigație complexă (analiza agregării familiale a caracterului, studiul gemenilor, asocierea cu un marker genetic cunoscut, studiul indivizilor adoptați etc.). În acest grup de caractere se înscriu infarctul miocardic, diabetul insulino-dependent, schizofrenia, caria dentară, parodontita juvenilă.

Bibliografie

1. Jorde L. (2000) – Medical Genetics, 2nd Ed., Mosby, pg.41-42.
 2. Lewis R. (1997) – Human Genetics, 2nd Ed., McGrawHill, pg.278-279.
 3. Stoica Alexandrina (1989) – Biologie și Genetică, litografie, pg.101-105.
- Web site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

ANEMIA FALCIFORMĂ (SICKLEMIA)

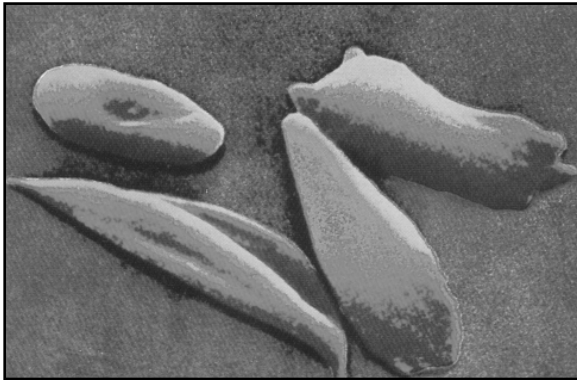


Fig. nr.2.30. Aspect electronmicroscopic al hematiei în formă de seceră

Cauza:

- mutația punctiformă a genei β prin care se înlocuiește un nucleotid al unui codon cu un altul, GAG devine GTG, iar alela mutantă este β^S ;
- în lanțul β al globinei umane în poziția a șasea acidul glutamic este înlocuit cu valina, iar efectul este apariția unui lanț β anormal.

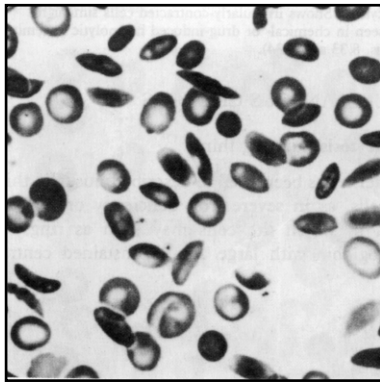


Fig. nr.2.31. Frotiu de sânge periferic

Epidemiologie

Incidență: 1/600 de nou-născuți; în zonele Africii ecuatoriale, 45% din populație este purtătoare de genă mutantă, fenomen explicat prin rezistența relativă la efectul letal al malariei falciparum în perioada copilăriei (avantaj selectiv conferit în zonele endemice pentru malarie).

Sex ratio: 1M : 1F

Distribuție geografică: focarul principal este în zonele centrale ale Africii, Caraibe; se întâlnește în SUA și Marea Britanie în populația de origine afro-caraibiană.

Genetică: transmitere autozomal-recesivă; heterozigoții ($\beta^S\beta$) prezintă trăsătura sickle-cell, homozigoții ($\beta^S\beta^S$) au HbS și anemie falciformă.

Investigații

Hematologice

- Hb: este de 6 – 8 g/dl;
- reticulocitoză crescută;
- frotiul de sânge: evidențiază eritrocite în formă de seceră și în formă de „semn de tras la țintă”;
- electroforeza hemoglobinei: absolut necesară

pentru confirmarea diagnosticului, evidențiază o bandă caracteristică HbS poziționată între benzile HbA1 și HbA2;

- screening-test: detectarea prezenței HbS bazată pe relativa insolubilitate a HbS deoxigenate într-o soluție cu molaritate mare.

Diagnostic prenatal

- analiza ADN din trofoblast în săptămânile 6 – 9 de sarcină.

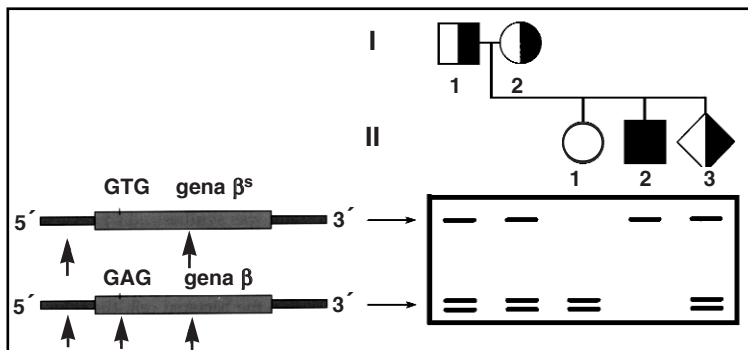


Fig. nr.2.32. Diagnosticarea sicklemiei

Fenotip clinic

- icter conjunctival discret;
- dureri osoase, articulare și abdominale;
- tromboze vasculare, ulcere ale gambelor;
- crize aplastice, „status” anemic sever;
- susceptibilitate la infecții;
- cardiomegalie;
- hemiplegii;
- insuficiență renală.

β TALASEMIA MAJORĂ (ANEMIA COOLEY)

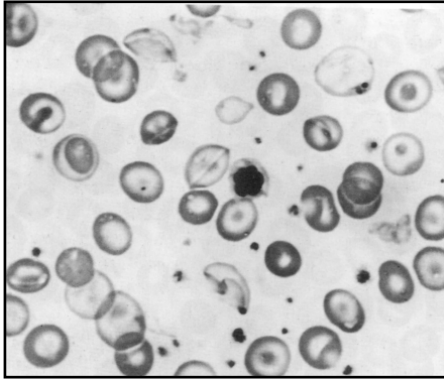


Fig.nr.2.33. Frotiu de sânge periferic: microciteză, anizociteză, poikilociteză, eritrocite „în formă de semn de tras la țintă”

Cauza:

– mutații ale genii β duc la blocarea totală (β⁰) sau parțială (β⁺) a sintezei lanțurilor β ale Hb.

Genetică

- transmitere autozomal recesivă; heterogenitate genetică (fiecare grup etnic are alele mutante specifice);
- heterozigoții (β⁰β) sau (β⁺β) sunt clinic asimptomatici; frecvența purtătorilor variază între 2 și 30%;
- homozigoții (β⁰β⁰) sau (β⁺β⁺) prezintă talasemie majoră.

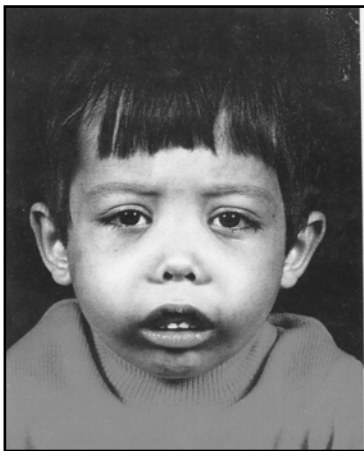


Fig.nr.2.34. Faciesul unui copil cu anemie Cooley; radiografie craniană laterală: aspectul de craniu „în perie”.

Epidemiologie

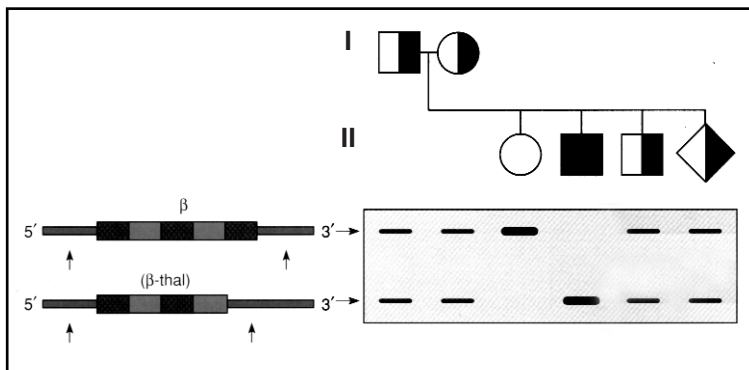
- incidență: 1/3 600 de nou-născuți;
- debut: la șase luni de la naștere;
- sex ratio 1M : 1F;
- distribuția geografică: frecvent în bazinul mediteranean și regiunile ecuatoriale ale Africii și Asiei.

Investigații

- hematologice: nivelul Hb scade la 2 – 3 g/dl; frotiul de sânge periferic relevă anemie hipocromă microcitară;
- electroforetice: HbA1 este absentă, iar HbF și HbA2 au niveluri crescute;
- radiografice: baze frontale și parietale mărite, craniu „în perie” datorită periostitei spiculare a oaselor craniului.

Diagnostic prenatal:

– biopsia vilozităților coriale permite analiza directă a ADN.



LUCRAREA PRACTICĂ 5: Caractere cefalometrice

Obiectivele lucrării:

- stabilirea reperelor osoase în vederea realizării măsurătorilor cefalice;
- calcularea și interpretarea indicilor cefalometrici;
- stabilirea tipului de profil folosind metoda fotostatică.

Caracterele cantitative sunt caractere metrice care se cuantifică. În cadrul populației umane se poate observa că indivizii nu sunt identici, ci se deosebesc prin anumite particularități metrice (înălțime, greutate, culoarea pielii, dermatoglife etc.). Diferențele individuale (variații individuale) cantitative se măsoară, se cântăresc, se numără, deci se exprimă numeric. Valorile pe care le poate lua un caracter cantitativ într-o populație se distribuie pe o scară numerică neîntreruptă, continuă (Fig. nr. 2.36.).

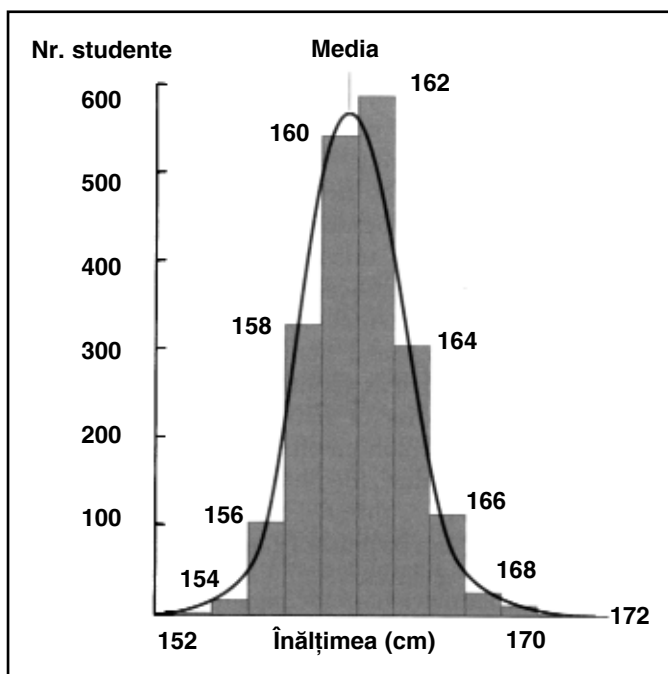


Fig. 2.36. Distribuția înălțimii printre studenții Facultății de Medicină, promoția 1988

De regulă, caracterele cantitative sunt condiționate de mai multe gene și sunt influențate de mediu. Acțiunea combinată a genelor produce o expresie variabilă a caracterului cantitativ.

Biometria reprezintă aplicarea metodelor statistice la valorile obținute din măsurători efectuate pe un organism. Prelucrarea și interpretarea rezultatelor au drept scop precizarea caracteristicilor morfo-funcționale ale aceluși organism, aprecierea dezvoltării sale somatice, determinarea limitelor variabilității umane normale sau patologice, corelarea caracterelor variabile cu anumiți factori care le condiționează.

Investigarea biometrică presupune:

- măsurarea de diametre, circumferințe, lungimi;
- calcularea indicilor cefalometrici și somatometrici;
- stabilirea, pe baza valorii indicilor, a particularităților individuale;
- compararea valorilor individuale cu valorile standard (valori medii obținute prin centralizarea și prelucrarea statistică a valorilor individuale dintr-un lot populațional martor) stabilite de antropologi în vederea precizării tipului morfologic.

Tipul constituțional

Totalitatea caracterelor morfologice, fiziologice și comportamentale care definesc un anumit individ uman poartă numele de tip constituțional. Tipul constituțional se formează

în timpul procesului de creștere și dezvoltare ca rezultat al interacțiunii dintre structura genetică a individului și factorii de mediu. Există variate criterii de clasificare a tipurilor constituționale: morfologice, endocrine, de depunere a adipozității, de diferențiere sexuală somatică etc.

Măsurătorile corporale pe baza cărora se stabilește tipul somatic, respectiv proporțiile segmentelor corporale (cap, gât, trunchi și membre) și interrelațiile dintre ele, sunt elemente de bază în definirea tipului morfologic (longilin, mediolin, brevilin).

Cefalometrie

Măsurătorile extremității cefalice se pot executa asupra capului organismului viu (cefalometrie) sau asupra craniului osos (craniometrie).

Măsurarea precisă a diametrelor capului organismului viu și determinarea ulterioară a indicilor cefalici, faciali, nazali și auriculari fac obiectul de studiu al cefalometriei.

Măsurarea diametrelor presupune stabilirea unor repere osoase și tegumentare precise și folosirea unui instrumentar adecvat.

Reperle osoase și tegumentare mai frecvent folosite în cefalometrie

v	– vertex , punctul cel mai înalt al calotei craniene
tr	– trichion , punctul de inserție a părului pe frunte
g	– glabelă , punctul anterior cel mai prominent, situat deasupra suturii nazofrontale, între cele două arcade sprâncenoase
op	– opistocranion , punctul posterior cel mai îndepărtat, situat în planul sagital al capului
eu	– eurion , punctul cel mai lateral al peretelui extern al capului
t	– tragion , punctul situat deasupra tragusului și tuberculului supertragic
sa	– superauricular
sba	– subauricular
tu	– tuberculul lui Darwin , pe marginea helixului, în parte superioară a pavilionului urechii
pa	– postauricular
pra	– preauricular
n	– nasion , punctul de întâlnire a suturii nazofrontale cu linia medio-sagitală
sn	– subnazal , punctul situat în unghiul dintre marginea inferioară a septului nazal și buza superioară
al	– alaria , punctul cel mai lateral al aripiei nasului
zy	– zygion , punctul cel mai lateral al arcadei zigomatice
pg	– pogonion , punctul anterior al simfizei mentoniere
gn	– gnathion , punctul situat pe linia mediană a marginii interioare a mandibulei

Instrumentul cel mai des utilizat pentru măsurarea dimensiunilor capului este **compasul antropometric**.

Compasul antropometric – este alcătuit din două brațe metalice îndoite în partea superioară și unite între ele printr-o articulație. Unul dintre brațe, cel drept, este mobil și alunecă pe o scală metalică divizată în centimetri. Brațul mobil este prevăzut cu un șurub care îl poate fixa pe scală, facilitând citirea corectă a dimensiunilor măsurate. Instrumentul este folosit pentru măsurători la nivelul capului, din cauza distanțelor liniare curbe.

Șublerul (rigla) antropometric – este utilizat la măsurarea distanțelor liniare drepte ale capului.

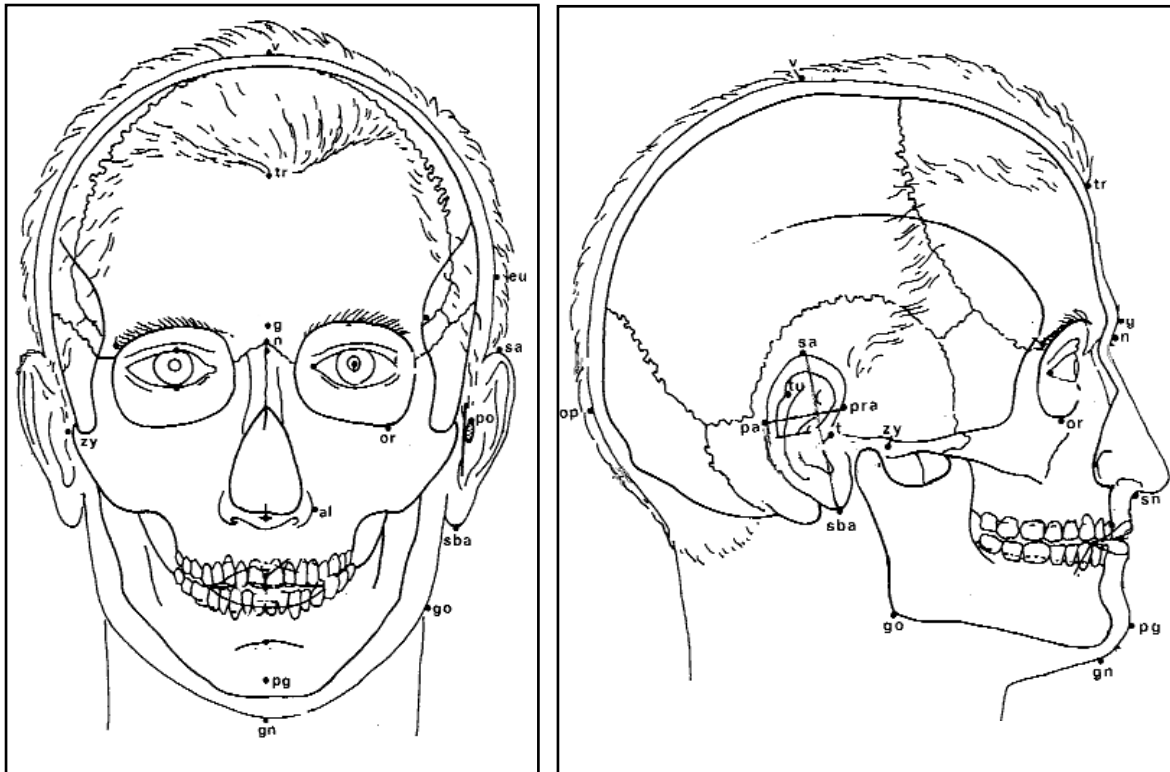


Fig. nr. 2.37. Reperе osoase și tegumentare (simbolurile sunt prezentate în text)

● **Diametre cefalice utilizate mai frecvent în practică**

- diametrul anteroposterior cefalic maxim cuprins între glabelă și opistocranion
(g – op)
- diametrul transvers cefalic maxim măsurat între cele două eurioane
(eu – eu)
- diametrul vertical auricular este distanța dintre vertex și tragion
(v – t)
- înălțimea morfologică a feței este distanța dintre nasion și gnathion
(n – gn)
- diametrul bizigomatic este distanța dintre cele două zygioane
(zy – zy)
- înălțimea nasului măsurată între nasion și subnazal
(n – sn)
- lățimea nasului, distanța dintre cele două alarii
(al – al)
- lungimea urechii reprezintă cea mai mare distanță verticală a urechii
(sa – sba)
- lățimea urechii este reprezentată de cea mai mare distanță transversală a urechii
(pa – pra)

● **Calcularea indicilor cefalometrici**

Valorile diametrelor măsurate pe capul organismului viu pot fi utilizate pentru calcularea următorilor indici cefalometrici:

Indicele cefalic – este raportul centezimal al diametrului transvers cefalic maxim și diametrul anteroposterior cefalic maxim. Formula de calcul este:

$$I.C.= \text{diametrul transvers cefalic maxim} \times 100 / \text{diametrul anteroposterior cefalic maxim.}$$

Indicele vertico–longitudinal – este raportul centezimal dintre diametrul vertical auricular și diametrul anteroposterior cefalic maxim. Formula de calcul este:

$$I.V-L.= \text{diametrul vertical auricular} \times 100 / \text{diametrul anteroposterior cefalic maxim.}$$

Indicele vertico–transversal – este raportul centezimal dintre diametrul vertical–auricular cefalic și diametrul transvers cefalic maxim. Formula de calcul este:

$$I.V-T.= \text{diametrul vertical auricular cefalic} \times 100 / \text{diametrul transvers cefalic maxim.}$$

Indicele facial – este raportul centezimal dintre înălțimea morfologică a feței și diametrul bizigomatic. Formula de calcul este:

$$I.F.= \text{înălțimea morfologică a feței} \times 100 / \text{diametrul bizigomatic.}$$

Indicele nazal – este raportul centezimal dintre lățimea nasului și înălțimea nasului. Formula de calcul este:

$$I.N.= \text{lățimea nasului} \times 100 / \text{înălțimea nasului.}$$

Indicele auricular – este raportul centezimal dintre lățimea urechii și lungimea urechii. Formula de calcul este:

$$I.A.= \text{lățimea urechii} \times 100 / \text{lungimea urechii.}$$

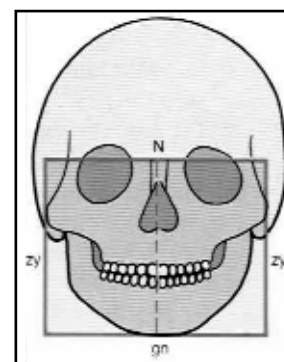


Fig. nr.2.38.
Distanțele n-gn și zy-zy

● **Clasificarea tipurilor de cap și față**

Indicele cefalic caracterizează forma generală a capului văzut din norma verticală (de sus). Conform indicelui cefalic, capetele pot fi:

- dolicocefale (alungite și înguste);
- mezocefale (mijlocii);
- brahicefale (scurte și late).

Indicele cefalic încadrează valoric tipul de cap astfel:

	Bărbați	Femei
Dolicocefal	x – 75,9	72,0 – 76,9
Mezocefal	76,0 – 80,9	77,0 – 81,9
Brahicefal	81,0 – 85,4	82,0 – 86,4
Hiperbrahicefal	85,5 – x	86,5 – x



Fig. nr.2.39.
Cap brahicefal

Indicele vertico–longitudinal oferă relații asupra înălțimii capului văzut din norma laterală (din profil). Conform acestui indice, capetele se clasifică în:

- chamecefale (joase);
- ortocefale (mijlocii);
- hipsicefale (înalte).

Indicele vertico-longitudinal încadrează valoric tipul de cap astfel:

Chamecefal	x	– 57,9
Ortocefal	58,0	– 62,9
Hipsicefal	63,0	– x

Indicele vertico-transversal oferă relații asupra înălțimii capului văzut din norma occipitală (din spate). Conform acestui indice, capetele se clasifică în:

- tapeinocefale (joase);
- metriocefale (mijlocii);
- acrocefale (înalte).

Indicele vertico-transversal încadrează valoric tipul de cap astfel:

Tapeinocefal	x	– 78,9
Metriocefal	79,0	– 84,9
Acrocefal	85,0	– x

Indicele facial caracterizează tipurile de față astfel:

- euriprosop (fețe late și joase);
- mezoprosop (mijlocii);
- leptoprosop (fețe alungite și înalte).

Indicele facial încadrează valoric tipul de față astfel:

	Bărbat	Femeie
Hipereuriprosop	x – 78,9	x – 76,9
Euriprosop	79,0 – 83,9	77,0 – 80,9
Mezoprosop	84,0 – 87,9	81,0 – 84,9
Leptoprosop	88,0 – 92,9	85,0 – 89,9
Hiperleptoprosop	93,0 – x	90,0 – x

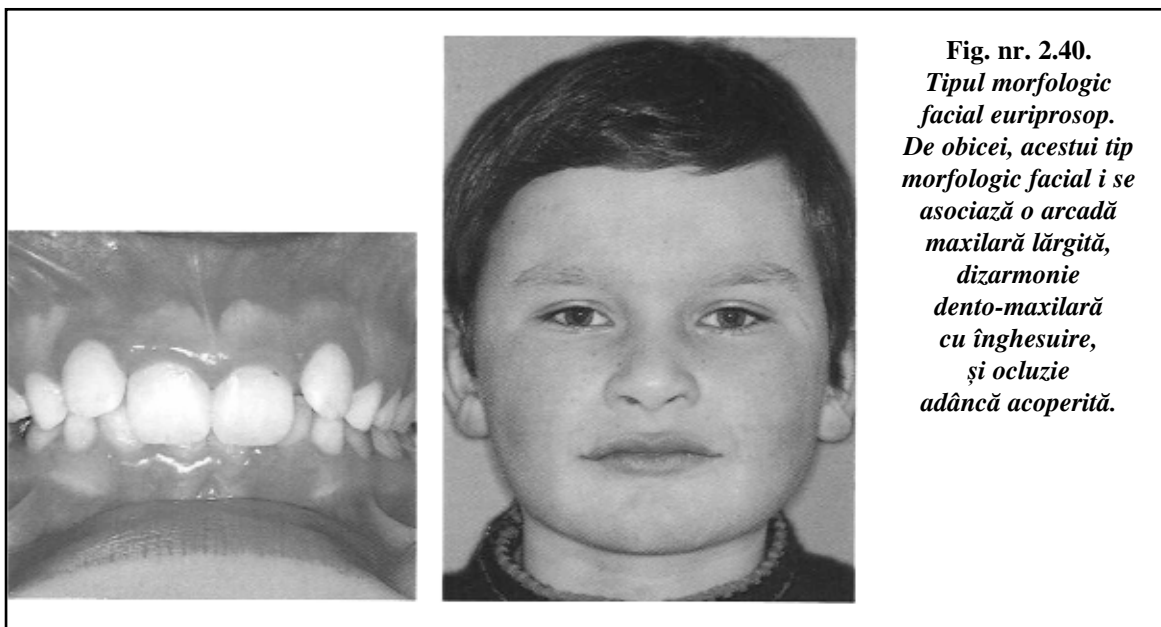


Fig. nr. 2.40.
Tipul morfologic facial euriprosop. De obicei, acestui tip morfologic facial i se asociază o arcadă maxilară lărgită, dizarmonie dento-maxilară cu înghesuire, și ocluzie adâncă acoperită.

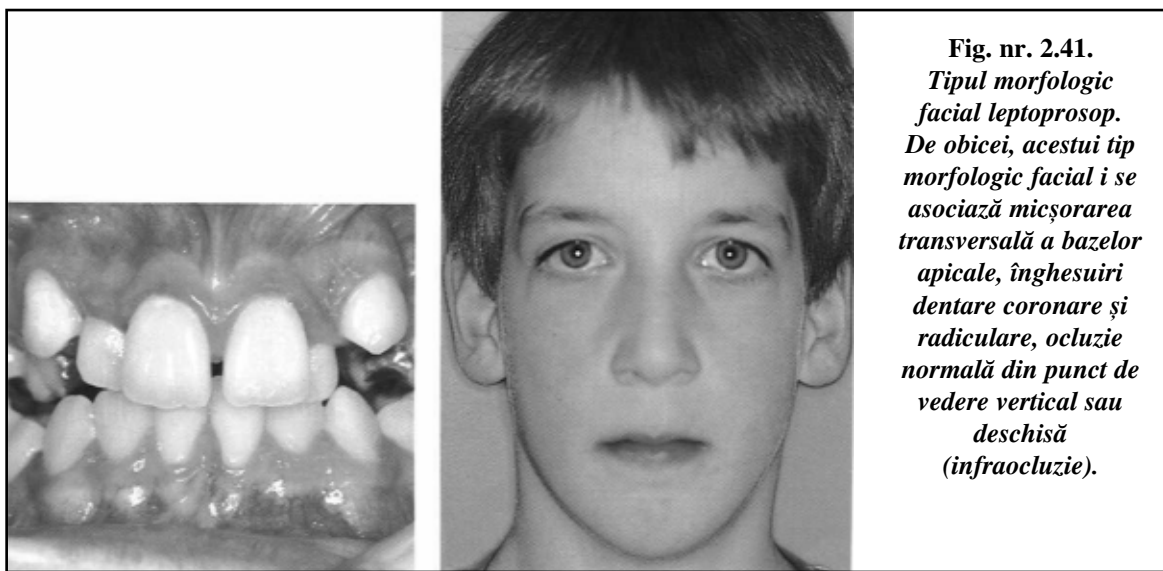


Fig. nr. 2.41.
Tipul morfologic facial leptoprosop. De obicei, acestui tip morfologic facial i se asociază micșorarea transversală a bazelor apicale, înghesuiri dentare coronare și radiculare, ocluzie normală din punct de vedere vertical sau deschisă (infraocluzie).

Indicele nazal grupează tipurile de nas în:

- leptorhine (nasuri alungite și înguste);
- mezorhine (mijlocii);
- chamerhine (nasuri scurte și late).

Indicele nazal încadrează tipul de nas astfel:

Hiperleptorhin	x – 54,9
Leptorhin	55,0 – 69,9
Mezorhin	70,0 – 84,9
Chamerhin	85,0 – 99,9
Hiperchamerhin	100,0 – x

Acești indici li se pot adăuga și alte observații care rezultă din examenul direct al capului. Examenul capului din norma laterală (de profil) analizează și înălțimea, direcția și profilul frunții (Fig. nr. 2.42.), profilul nasului (convex, drept, concav) (Fig. nr.2.43.), mărimea și forma buzei dermice superioare și inferioare, conturul bărbiei și direcția marginii inferioare a mandibulei.



Fig. nr. 2.42. *Tipuri de profil al frunții: plat, bombat și teșit*

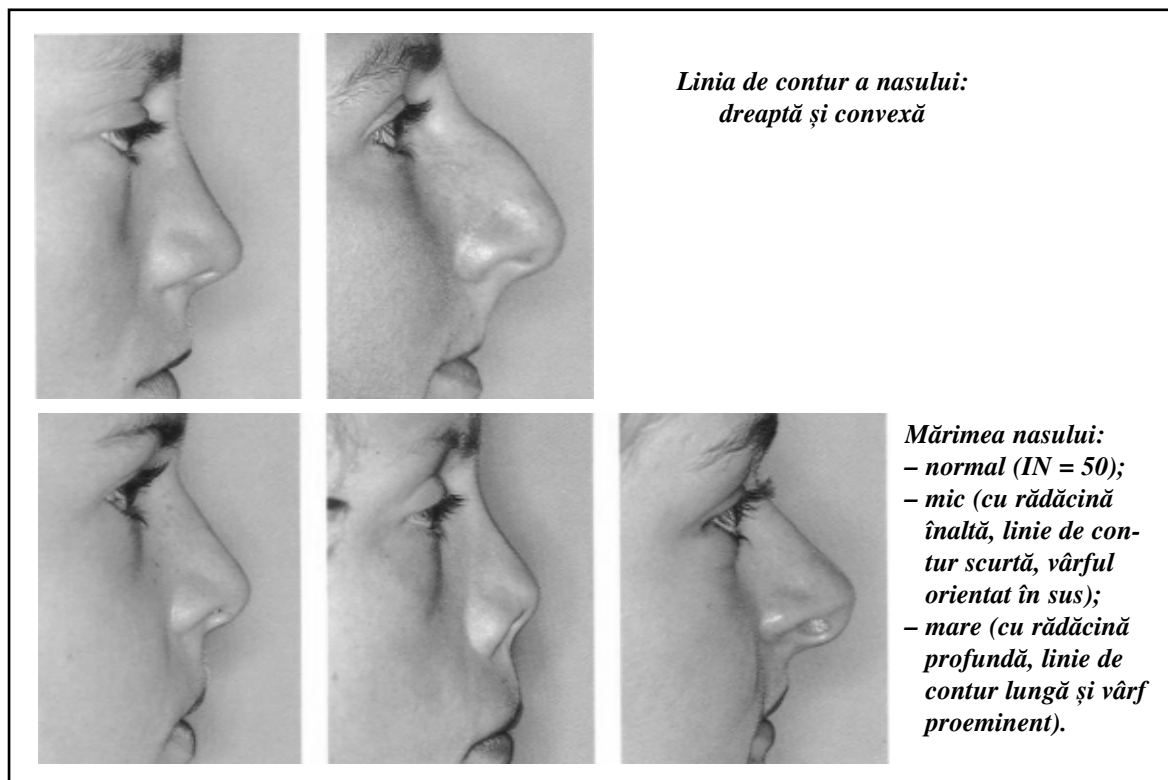


Fig. nr. 2.43. Tipuri de profil al nasului

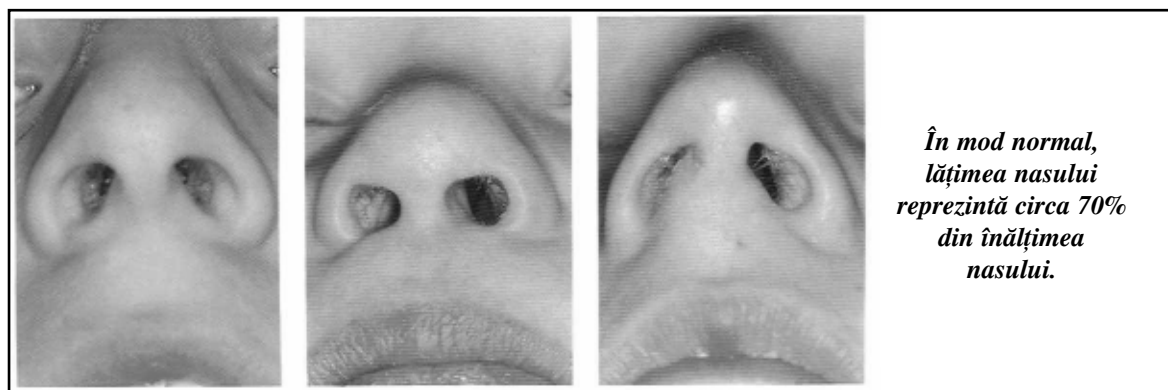


Fig. nr. 2.44. Baza nasului

● Stabilirea simetriei feței și a tipului de profil facial

Utilizând examinarea din norma frontală și laterală, se pot stabili cu precizie simetria feței și tipul de profil facial. Metoda folosește examenul indirect, pe fotografiile – față și profil – ale individului investigat.

Examinarea în **norma frontală** a feței stabilește simetria între cele trei etaje ale feței (frontal, nazal, mandibular) sau simetria dreapta-stânga (de regulă, există simetrie față de linia mediană, dar forme variate de asimetrie pot fi observate dacă se analizează detaliile structurale ale feței).

Analiza din norma frontală a feței pe o fotografie se realizează prin trasarea unor linii orizontale, paralele prin punctele: trihion, nasion, nazo-spinalis (situat pe spina nazală anterioară) și gnation. Fața apare împărțită în trei etaje: superior sau frontal, mijlociu sau nazal și inferior sau mandibular (Fig. nr.2.45.).

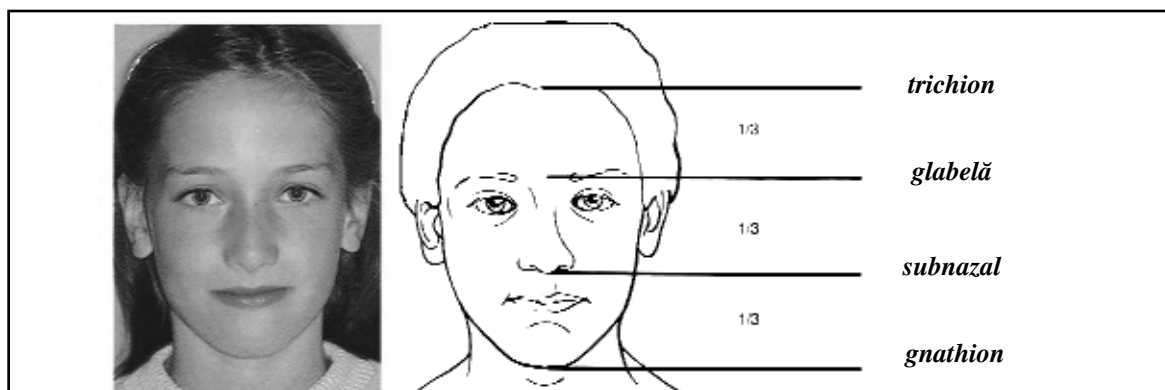


Fig. nr. 2.45. Etajele feței observate din norma frontală pe fotografie

În cazul unei dezvoltări normale, simetrice a feței, cele trei etaje faciale sunt proporționale. La adult, în cazul unei măriti sau micșorări a unuia dintre etaje, apare asimetria feței.

Examinarea fotografiei în **norma laterală** evidențiază linia de înscriere a profilului facial între punctele nasion și gnathion, făcând abstracție de linia nasului.

Prelucrarea fotografiei de profil se face folosind relațiile Simon, Dreyfus și Schwarz.

Simon – trasează pe fotografia de profil două drepte perpendiculare:

1. planul orizontal de la Frankfurt între porion (p – punctul cel mai înalt situat pe marginea superioară a conductului auditiv extern) și orbital (or – punctul inferior al orbitei);
2. perpendiculara pe planul orizontal de la Frankfurt dusă din orbital (planul orbito-frontal).

Interpretare: la adultul cu profil normal, perpendiculara dusă din orbital pe planul orizontal de la Frankfurt trece prin craniu, comisura labială și gnathion; conturul bărbiei este situat înaintea acestei perpendiculare.

Dreyfus – introduce o verticală care trece prin nasion și este paralelă cu perpendiculara dusă prin orbital (planul nazo-frontal). Între cele două planuri apare câmpul facial de profil (KPF).

Interpretare: în mod normal, în acest câmp sunt situate subnazalul și marginea anterioară a buzei superioare (în mod normal tuberculul buzei superioare se găsește cu 2-3 mm anterior celui al buzei inferioare).

Schwarz – introduce o nouă linie, numită tangenta buzelor, care merge de la subnazal la pogonion. Această dreaptă prelungită înainte intersectează planul nazo-frontal, formând cu acesta un unghi cu valoare medie de 10°. Fig. nr. 2.47. prezintă profilul labial.

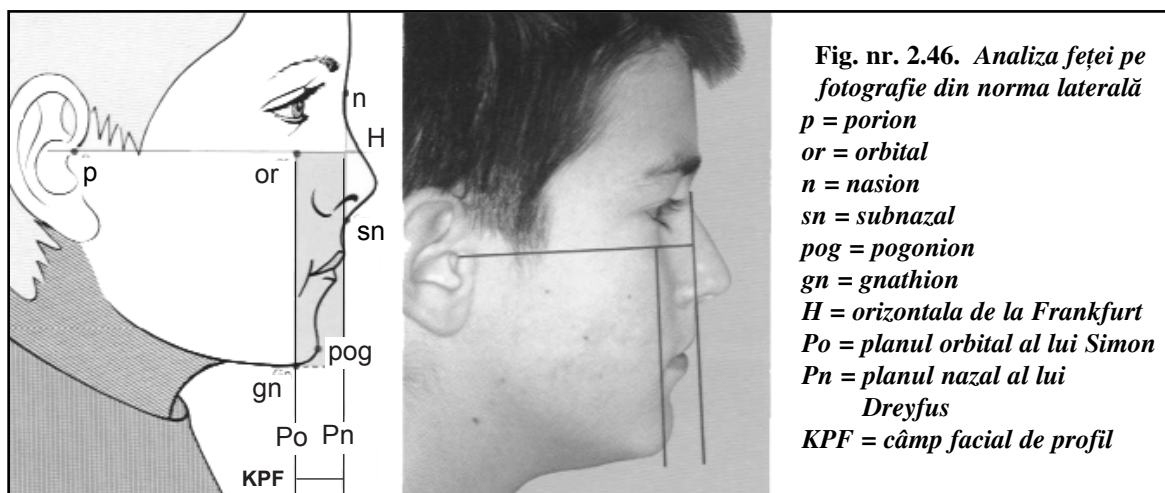
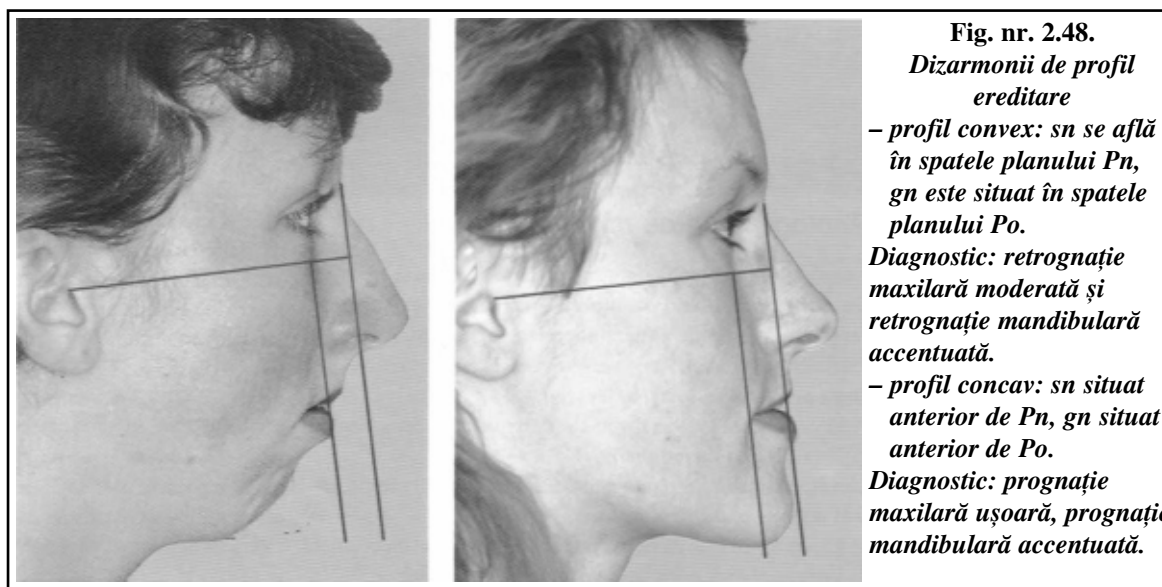
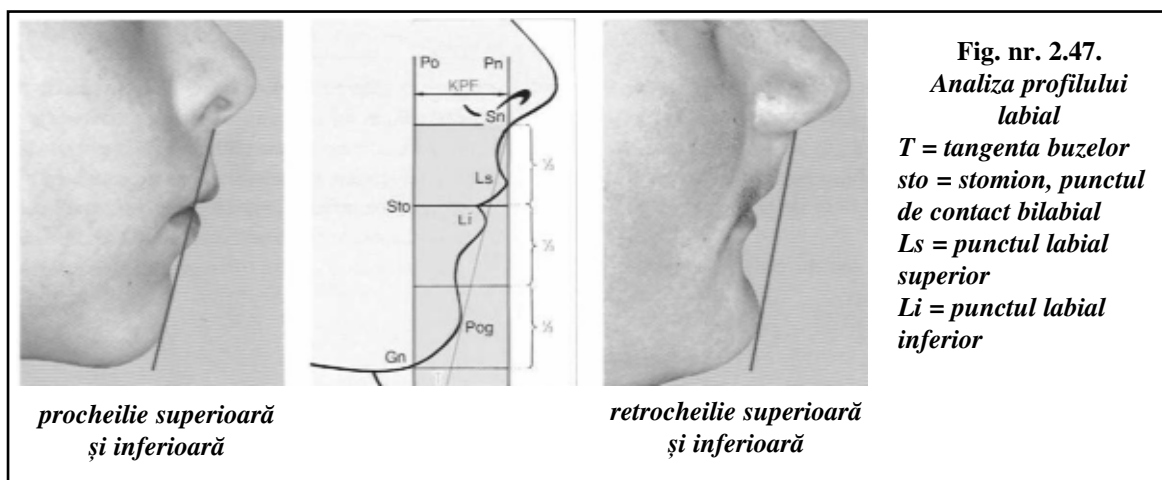


Fig. nr. 2.46. Analiza feței pe fotografie din norma laterală
p = porion
or = orbital
n = nasion
sn = subnazal
pog = pogonion
gn = gnathion
H = orizontala de la Frankfurt
Po = planul orbital al lui Simon
Pn = planul nazal al lui Dreyfus
KPF = câmp facial de profil



De la profilul normal pot fi observate abateri care determină dizarmonia de profil. Cauzele acestor abateri sunt variate, în marea lor majoritate fiind condiționate genetic (de exemplu, prognatismul mandibular este condiționat autozomal dominant) (Fig. nr.2.48.).

Alcătuirea morfogramei

Individul este o realitate unică pe care conceptul de tip constituțional trebuie să o abordeze și să o încadreze cât mai clar, cu precizie.

În acest sens, reprezentările grafice, morfogramele, dau imaginea imediată a măsurătorilor absolute și relative ale individului în raport cu mediile corespunzătoare din populația căreia îi aparține. Morfograma permite aprecierea gradului de creștere și dezvoltare cranio-facială și somatică a individului investigat, precum și modificările de vârstă ale formei corporale. Devierile fiecărui individ față de normalitatea medie sunt admise pentru anumite valori, care se înscriu în limitele variabilității umane normale.

Alcătuirea morfogramei necesită hârtie milimetrică, pe care se trasează pe orizontală valorile indicilor calculați, iar pe verticală valoarea + sau – posibilă față de valoarea medie reprezentată pe linia 0 (Fig. nr.2.49.).

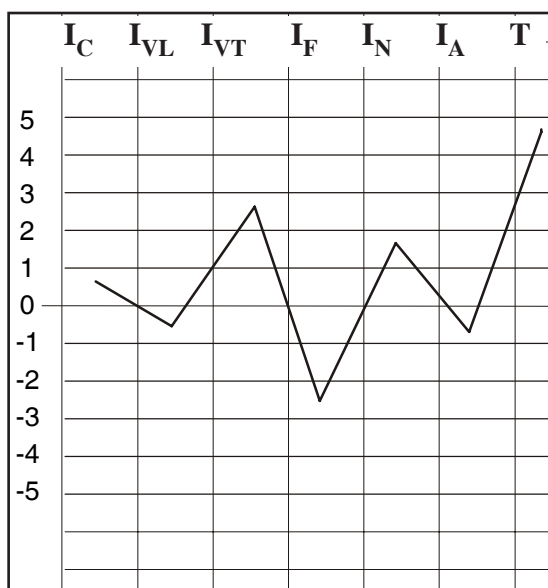


Fig.nr. 2.49. Morfograma unui student în vârstă de 20 de ani (T reprezintă talia exprimată în cm).

În concluzie, morfograma poate fi definită drept o reprezentare grafică a măsurătorilor și indicilor cefalometrici și somatometrici ai unui individ, având aspectul unei linii frânte, oscilând de o parte sau alta a grilei standard (valorile medii din populație). Valoriile medii de referință aparțin unui lot populațional cu aceeași vârstă și același sex cu subiectul investigat.

Devierile mai mici sau mai mari față de medie ale morfogramei descriu subiectul investigat drept armonic sau dizarmonic.

Dezvoltarea anormală a extremității cefalice este observată în multe sindroame condiționate genetic (sindromul Pierre-Robin, sindromul Treacher-Collin, sindromul Crouzon etc.).

Cefalometria este utilizată pentru:

- aprecierea creșterii și dezvoltării cranio-faciale în funcție de vârstă și sex, utilă în tratamentul ortodontic;
- testarea paternității în medicina legală, știut fiind că unele caractere somatice se moștănesc;
- reconstituirea formelor vechi în antropologie pe baza resturilor osoase descoperite;
- reconstituirea unor părți ale corpului distruse accidental în tratamentele chirurgicale plastico-reparatorii.

Aplicații practice

- se va examina fizic extremitatea cefalică a unui coleg și se vor realiza măsurători ținând cont de reperle osoase și tegumentare descrise în lucrare;
- fiecare student își va calcula indicii cefalometrici și din tabele își va găsi particularitățile tipului constituțional;
- valorile individuale obținute vor fi reprezentate grafic în morfogramă.

Bibliografie

1. Weiner JS, Lourie JA (1981) – Practical Human Biology, Academic Press, pg.110-115.
 2. Foster TD (1990) – A Textbook of Orthodontics, 3rd.Ed. Blackwell Science Publication, pg.4-23.
 3. Hull D, Johnston DI (1993) – Essential Paediatrics, 3rd.Ed., Churchill Livingstone, pg.70 -73.
 4. Rakosi T. , Jonas I. (1992) – Atlas de Medicine dentaire. Orthopedie dentofaciale. Diagnostic, Medicine-Sciences Flammarion.
- Web site: <http://www.bioanth.org/biomed/anthropometry.htm>

LUCRAREA PRACTICĂ 6: Studiul dermatoglifelor

Obiectivul lucrării:

- evidențierea, analiza și interpretarea configurației dermatoglifelor digito-palmare.

Definiție:

Dermatoglifele sunt creste epidermice prezente pe suprafața degetelor, palmelor și plantelor. Configurația dermatoglifică se constituie în viața intrauterină și se menține aceeași în tot cursul vieții.

Dermatoglifologia este știința care se ocupă cu studiul configurațiilor creștelor dermice și ale pliurilor de flexie digito-palmo-plantare. (gr.: *dermatos* = piele; *gliphein* = a grava, a săpa)

Ereditatea dermatoglifelor:

Dermatoglifele sunt caractere somatice, măsurabile (metrice), cu determinism poligenic, influențate de mediu.

Ele se transmit pe compartimente topografice, respectându-se legea alternanțelor obligatorii (anexe pag. 159).

Tehnica analizei dermatoglifelor:

Material necesar:

- lupă de mână, cu o putere de mărire de 3 - 5 ori;
- tuș tipografic sau cerneală hidrosolubilă;
- rulou de cauciuc, placă de sticlă, hârtie;
- riglă, raportor.

Metode de lucru:

Metoda directă de examinare a dermatoglifelor palmare presupune observarea directă a configurației creștelor dermice și a pliurilor de flexie, cu ajutorul lupei de mână.

Metoda indirectă de examinare a dermatoglifelor palmare se realizează prin înregistrarea amprentelor palmare, pe hârtie.

Mod de lucru

1. Pe o placă de sticlă (groasă de aproximativ 5 mm, cu o suprafață de aproximativ 50 cm²), se aplică tuș tipografic (cerneală hidrosolubilă), care se întinde cu ajutorul ruloului de cauciuc într-o peliculă fină și uniformă;
2. Peste această peliculă de tuș, se aplică palmele pacienților, presându-se pe toată suprafața lor, pentru a se impregna bine și uniform cu tuș;
3. După impregnare, palmele se aplică pe foaia de hârtie;
4. Pentru evitarea erorilor se recoltează mai multe serii de amprente, de la același subiect;
5. Ampretele astfel recoltate se analizează din punct de vedere calitativ și cantitativ cu ajutorul lupei de mână.

● **Analiza și interpretarea dermatoglifelor digito-palmare:**

1. Analiza calitativă a configurațiilor creștelor dermice și a pliurilor de flexie presupune parcurgerea următoarelor etape:

☞ **La nivel digital** se stabilesc:

– prezența, poziția și numărul de triradii.

Triradiul reprezintă locul de intersecție a trei direcții diferite de orientare a creștelor dermice (Fig. nr. 2.50.);

– configurația creștelor dermice digitale (*arc, buclă, verticil*).

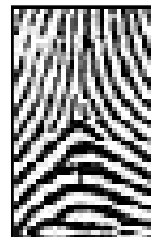


Fig. nr. 2.50.
Triradiu

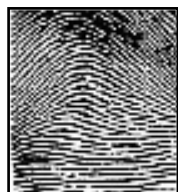


Fig. nr. 2.51.
Arc (A)

Arcul (A) (engl. *arch*) = nu are triradii; creștele dermice pornesc dintr-o parte a degetului și se termină la nivelul celeilalte părți a degetului respectiv (Fig. nr. 2.51.).

Bucla (L) (engl. *loop*) = are un singur triradiu prezent pe partea opusă a deschiderii buclei; creștele dermice pornesc și se reîntorc pe aceeași parte a degetului (Fig. nr. 2.52.).

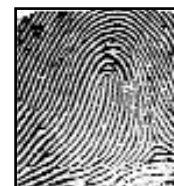


Fig. nr. 2.52.
Buclă (L)

Verticilul (W) (engl. *whorl*) = prezintă două triradii între care creștele dermice descriu un traseu circular, concentric sau spiralat (Fig. nr. 2.53.)

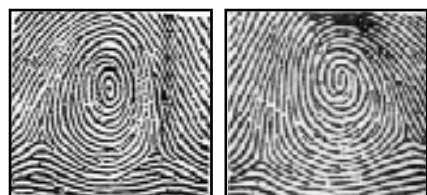


Fig. nr. 2.53.
Verticil (W) concentric și spiral

– formula digitală individuală.

Formula digitală individuală se exprimă sub forma unei fracții, la care, la numărător, se indică, prin simboluri, configurațiile creștelor dermice digitale de la mâna dreaptă, iar la numitor configurațiile creștelor dermice digitale de la mâna stângă, începând de la police către auricular;

Ex. : F.D. = AALLWW / ALWWAL

– tipul constituțional digital individual (T.C.D.): *monomorf, dimorf, trimorf*.

Tipul constituțional monomorf prezintă aceeași configurație a creștelor dermice digitale, la nivelul tuturor celor zece degete (arcuri, bucle, verticile)

Ex. F.D. = LLLLL / LLLLL = T.C.D. monomorf

Tipul constituțional dimorf prezintă, asociate, câte două configurații diferite ale creștelor dermice digitale (A+L; L+W; A+W)

Ex. F.D. = LLALL / LLLLLA = T.C.D. dimorf

Tipul constituțional trimorf prezintă, asociate, în proporții variabile, la nivelul celor 10 falange, toate tipurile de configurații ale creștelor dermice (A+L+W)

Ex. F.D. = LWLAL / LAWLL = T.C.D. trimorf.

☞ **La nivel palmar** se stabilește:

– poziția celor 13 compartimente (sau sectoare) ale regiunii palmare propriu-zise.

Compartimentele 1,6,8,10 și 12 sunt poziționate la nivelul bazei degetelor: police (1), auricular (6), inelar (8), medius (10) și, respectiv, index(12).

Compartimentul 2 este situat la nivelul regiunii cuprinse între șantul longitudinal și baza metacarpului 5.

La nivelul marginii ulnare a palmei, în regiunea hipotentară, dinspre proximal spre distal, se găsesc compartimentele 3,4 și 5, poziționate astfel:

- compartimentele 3 și 4, în regiunea hipotentară, proximal de punctul de intersecție dintre pliul palmar transvers distal și marginea ulnară a palmei, compartimentul 3 fiind poziționat în jumătatea proximală a acestei regiuni, iar compartimentul 4 în jumătatea distală a acesteia;
- compartimentul 5 este situat în regiunea hipotentară, distal de punctul de intersecție dintre pliul palmar transvers distal și marginea ulnară a palmei.

Compartimentele 7, 9, 11 și 13 corespund spațiilor interdigitale: auricular-inelar (7), inelar-medius (9), medius-index (11) și, respectiv, index-police (13).

- *prezența și poziția triradiilor subdigitale (a, b, c, d).*

Triradiile subdigitale, în număr de patru, poziționate la nivelul regiunii subdigitale, se evidențiază astfel: triradiul a – la baza indexului; triradiul b – la baza mediusului; triradiul c – la baza inelarului; triradiul d – la baza auricularului.

- *poziția triradiului axial palmar (t).*

Triradiul axial palmar este localizat, în axul longitudinal al palmei, între eminența tenară și hipotentară.

- *poziția pliurilor palmare principale.*

Pliurile palmare principale sunt în număr de trei:

- pliul longitudinal (PL) – care are originea între police și index, delimitează eminența tenară și se orientează către articulația mâinii;
- pliul palmar transvers distal (PPTD) – are aceeași origine cu PL, se pierde în eminența hipotentară, fără a atinge marginea ulnară a palmei;
- pliul palmar transvers proximal (PPTP) – pornește de sub baza indexului și se termină la nivelul marginii laterale ulnare a palmei.

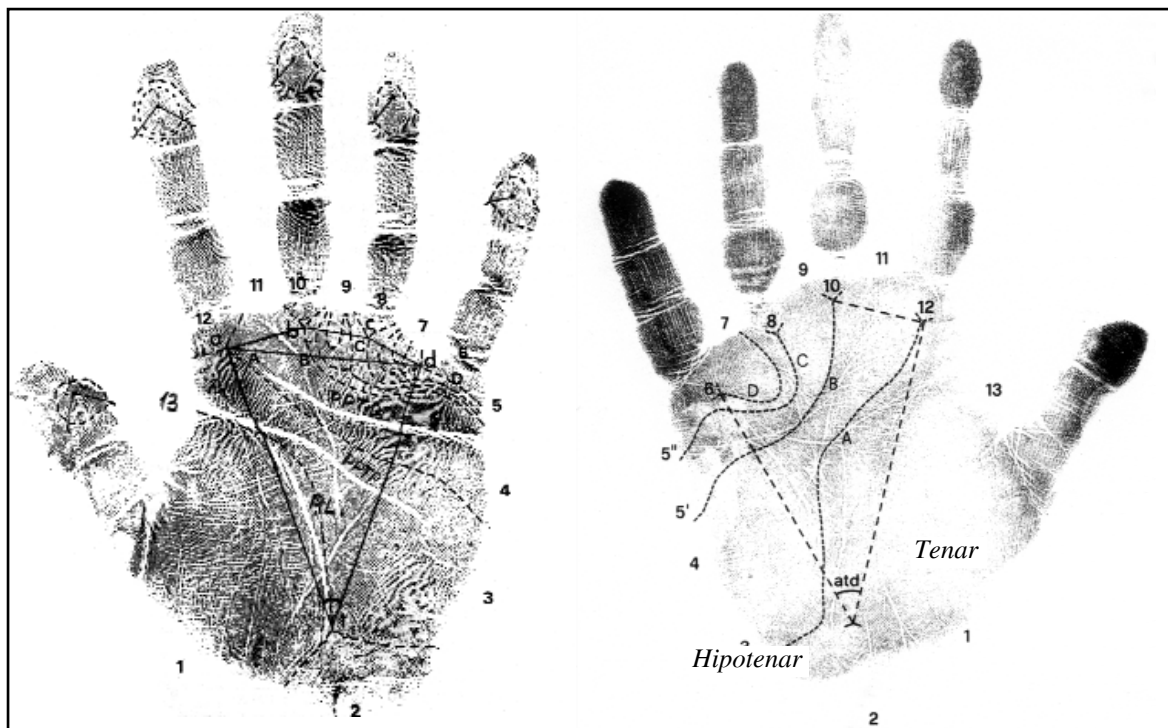


Fig. nr. 2.54. Arii palmare: hipotentară și tenară; triradii subdigitale a, b, c, d
Pliul longitudinal PL, pliul palmar transvers proximal (PPTP), pliul palmar distal (PPTD)

2. Analiza cantitativă a dermatoglifelor digito-palmare presupune parcurgerea următoarelor etape:

☞ **La nivel digital:**

– se trasează liniile centro-deltice;

Linia centro-deltică (l.c.d.) = linia care unește centrul triradiului cu centrul configurației creștelor dermice digitale, la nivelul degetului studiat;

– se determină numărul de crește dermice intersectate de liniile centro-deltice, la nivelul tuturor degetelor;

– se calculează numărul total de crește dermice digitale pentru cele zece degete (prin însumarea valorilor absolute, determinate anterior), precum și numărul mediu de crește dermice per deget (prin împărțirea sumei obținute la 10);

– se compară valorile obținute cu valorile standard.

Valorile normale ale numărului total de crește dermice digitale sunt:

– la femei: 127-130;

– la bărbați: 135-150.

☞ **La nivel palmar:**

– se trasează segmentele *ab*, *bc*, *cd* și *ad* (corespunzătoare centrelor triradiilor sub-digitale *abcd*);

– se determină numărul de crește dermice intersectate de fiecare segment;

– se determină numărul total și numărul mediu de crește dermice din regiunea palmară superioară (prin însumarea valorilor absolute obținute anterior, pentru cele două palme);

– se calculează valoarea Indicelui Cummins;

Indicele Cummins (I.C.), denumit și indice de transversabilitate, reprezintă suma ariilor în care se termină liniile palmare principale.

Valoarea indicelui Cummins se calculează după formula:

$$\text{Ex: I.C.} = A3+B5+C9+D9 = 26$$

Valorile normale ale I.C. sunt cuprinse între 27 și 29.

Valorile mai mari de 29 indică orizontalitatea creștelor dermice palmare, iar cele mai mici de 27 indică verticalitatea acestora.

– se calculează valoarea unghiului Penrose.

Unghiul Penrose reprezintă unghiul format între centrele triradiilor *a*, *t* și *d* (∠ *atd*)

Valoarea normală a unghiului *atd* este mai mică de 45°. Dacă valoarea unghiului *atd* este cuprinsă între 45 și 56°, se consideră poziția triradiului axial palmar în *t'*, iar dacă este mai mare de 56°, se consideră poziția triradiului axial palmar în *t''*.

Rezultatele obținute în urma efectuării analizei complete a dermatoglifelor digito-palmare se compară cu valorile standard determinate pentru zona noastră geografică.

Anomalii ale dermatoglifelor digito-palmare

Deviațiile de la aspectul normal al dermatoglifelor includ:

– pliuri de flexie neobișnuite (șanțul simian sau pliul palmar transvers unic) (Fig.nr. 2.55.);



Fig. nr. 2.55. Șanțul simian în cazul sindromului Down

Trebuie precizat că nu există o anomalie dermatoglifică particulară care să nu fie observată și în populația normală, de aceea este necesar să se compare frecvența anomaliilor respective la pacienții investigați cu cea din populația generală.

Importanța studiului dermatoglifelor:

– examinarea dermatoglifelor constituie o metodă de explorare paraclinică în practica medicală (medicină legală, criminalistică, expertiză heredo-biologică pentru stabilirea filiației genetice) și în investigația socio-antropologică.

Bibliografie:

1. Severin Emilia (1998) – Genetica anomaliilor dento-maxilare la om, Editura Scripta, pag. 25-27.
 2. Țurari C., Ioan L.C. (1979) – Ampretele papilare, Editura Medicală, pag. 30-31, 40-42.
- Web site: <http://users.breathemail.net/chiro/chiro/dermatoglyphics.htm>.

– figuri atipice ale creștelor dermice digitale (Fig. nr. 2.56.);

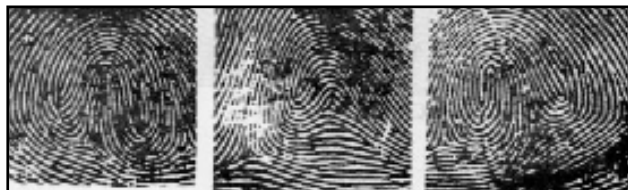


Fig. nr. 2.56.
Figuri atipice ale creștelor dermice digitale



- variații ale numărului de crește dermice;
- figuri ale creștelor dermice în arii palmare în care puține persoane le prezintă;
- absența sau dislocația de triradii subdigitale (Fig. nr. 2.57.)
- triradii axiale palmare distale

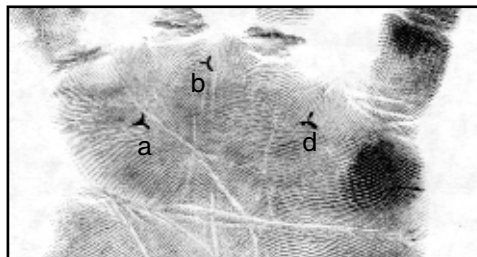


Fig. nr. 2.57. Absența triradiului subdigital c

Intrebări recapitulative

1. Cum explică meioza cele două legi ale lui Mendel: segregarea și assortarea independentă?
2. De ce rezultatele lui Mendel în cazul dihibridării sunt diferite dacă genele care determină caracterele sunt localizate pe același cromozom?
3. De ce caracterele autozomale recesive extrem de rare sunt observate mai frecvent în familiile consangvine?
4. Ce deosebire există între:
 - a. autozomal dominant și autozomal recesiv
 - b. homozigot și heterozigot
 - c. genotip și fenotip
5. Ce este raportul fenotipic 1 : 2 : 1 ? Dar raportul 3 : 1 ?
6. Cum poate fi determinat genotipul unui individ ?
7. Ce sunt alelele?
8. Ce este hibridarea?
9. Câte tipuri de gameți diferite pot fi formate de indivizi cu următoarele genotipuri?
 - a. AaBB
 - b. AaBbcc
 - c. AaBbCcDdEe
10. Ce diferențe există între caracterele umane simple și cele complexe?

TOPIC TEST

- Întrebări la care litera de răspuns corect desemnează propoziții:
- A – adevărate B – false
1. Genotipul este rezultatul vizibil al interacțiunii ereditate-mediului.
 2. Alelele sunt formele sub care poate exista o genă de pe un locus dat.
 3. Caracterul dominant este caracterul pe care îl exprimă heterozigoții.
 4. Un același fenotip poate fi condiționat de mai multe genotipuri.
 5. În cazul unui caracter simplu, descendenții unui cuplu heterozigot pot avea doar două fenotipuri în proporții egale.
 6. Purtătorul este membrul unei familii care are alela mutantă în genotip, dar nu o exprimă fenotipic.
 7. Segregarea reprezintă separarea și migrarea alelelor în gameți diferiți în timpul meiozei.
 8. Dermatoglifele reprezintă un caracter mendelian.
 9. Probandul este primul membru al unei familii pentru care se alcătuiește un arbore genealogic, fiind suspectat că ar avea un defect genetic.
 10. Caracterele cu distribuție continuă variază de la un fenotip extrem la altul fără întrerupere.
- Întrebări cu un singur răspuns corect:
1. La ce se referă raportul de 9 : 3 : 3 : 1 în cazul dihibridării ?
 - A. genotip
 - B. fenotip
 - C. gameții produși de un organism dihibrid
 - D. numărul de generații necesare pentru apariția unui heterozigot

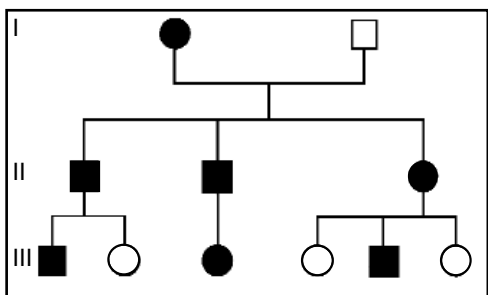
2. Genetica se ocupă cu studiul eredității:
- caracterelor interesante
 - tuturor caracterelor
 - bolilor umane
 - caracterelor biologice
3. Fiul unui cuplu crede că a fost adoptat. El compară grupa sa sangvină cu a părinților săi (mama are grupă A, tatăl are grupă AB). Ce grupă de sânge ar trebui să aibă băiatul ca să-i confirme suspiciunea ?
- grupă A
 - grupă AB
 - grupă O
 - grupă B
4. Dudu nu simte gustul amărui al PTC, dar mama și tatăl lui sunt gustători PTC. Ce genotipuri au părinții ?
- GG x Gg
 - GG x GG
 - GG x gg
 - Gg x Gg
5. Un bărbat și o femeie își doresc să aibă împreună un copil, dar amândoi sunt purtători ai genei β^s . Ce probabilitate există ca în descendența lor să apară copii bolnavi ?
- 50%
 - 100%
 - 25%
 - 0
6. În 1944 Charlie Chaplin a fost chemat în fața instanței de o tânără actriță, Joan Berry care-l acuza că nu recunoaște paternitatea copilului ei. Copilul era de grup sangvin B, mama copilului era de grup sangvin A, iar Chaplin era de grup O. Din ceea ce știți despre ereditatea grupelor sangvine, ar fi putut Chaplin să fie tatăl acestui copil? (la vremea respectivă, în California nu era admis ca probă testul grupei sangvine. Chaplin a fost obligat să întrețină copilul)
- da, grupa sa sangvină nu-i exclude paternitatea copilului
 - nu, grupa sa sangvină exclude paternitatea copilului
 - posibil, testul grupei sangvine în sistemul ABO nu este concludent
 - în acest caz sunt necesare și alte teste
7. În populațiile de albi din Europa și America s-a observat că din căsătoriile între doi genitori, unul cu firul de păr drept și celălalt cu firul de păr creț, apar copii cu firul de păr ondulat. Dacă doi indivizi cu părul ondulat se căsătoresc, ce raport fenotipic s-ar putea prevedea printre descendenții lor ?
- 3 ondulat : 1 drept
 - 3 creț: 1 ondulat
 - 1 creț: 1 ondulat
 - 1 creț: 2 ondulat : 1 drept
8. Dacă o femeie cu daltonism se căsătorește cu un bărbat normal, ce fenotipuri ar putea avea copiii lor, știut fiind că daltonismul este condiționat de o alelă mutantă recesivă plasată pe cromozomul X ($Xq28$) ?
- toți copiii lor vor fi daltoniști
 - toate fetele vor fi daltoniste și toți băieții normali

- C. toate fetele vor fi purtătoare și toți băieții vor fi daltoniști
 D. jumătate dintre fete vor fi purtătoare, jumătate homozigote normale, toți băieții vor fi normali

9. Hemofilia este o tulburare genetică observată în familiile regale din Europa încă din timpul reginei Victoria a Angliei, care era purtătoare. Nepoata ei, Alexandra, s-a măritat cu Nicolae al II-lea, ultimul împărat al Rusiei. Alexandra era purtătoare a genei pentru hemofilie; Nicolae era sănătos. Fiul lor, țareviciul Alexis, avea hemofilie. Alexis și toate cele patru surori ale sale au fost împușcați în anul 1918 (hemofilia este condiționată recesiv legată de cromozomul X, Xq28). Ce fenotip și genotip posibil avea Anastasia, sora lui Alexis, despre care se crede că a supraviețuit ?

- A. era normală, dar purtătoare
 B. era bolnavă, homozigotă
 C. era bolnavă, heterozigotă
 D. nu se poate preciza

10. Analizați arborele genealogic următor și identificați tipul de transmitere al defectului genetic în familia respectivă.



- A. autozomal dominant
 B. X linkat recesiv
 C. autozomal recesiv
 D. X linkat dominant

11. Care dintre următoarele sisteme genetice este cel mai important în determinarea compatibilității mamă-făt ?

- A. ABO
 B. Rh
 C. MNS
 D. sistemul haptoglobinelor

12. O femeie de grup sangvin A, MN și Rh+ are un copil cu grup sangvin O, N, și Rh-. Un tată posibil are grup sangvin A, N și Rh+. Rezultatele testelor exclud paternitatea ?

- A. nu, bărbatul poate fi: AO, NN și RHD/RHd
 B. da, bărbatul nu poate fi decât AA, NN și RHD/RHD
 C. da, un bărbat cu Rh+ este exclus să aibă un copil cu Rh-
 D. da, un bărbat cu grup sangvin A nu poate avea copil cu grup sangvin O

13. Unul dintre următorii termeni nu se referă la dermatoglife:

- A. buclă
 B. arc
 C. triradiu
 D. leptoprosop

14. Anemia moderată alfa-thal minor ($-- / \alpha\alpha$) este întâlnită frecvent printre asiaticii din sud-estul continentului. Care dintre descendenții possibili ai unor genitori asiatici heterozigoți vor avea cea mai gravă formă de anemie alfa-thal ?

- A. $-- / --$
 B. $-- / \alpha\alpha$

- C. $\alpha\alpha / --$
 D. $\alpha\alpha / \alpha\alpha$

15. Hb Bart are afinitate mare pentru O_2 dar nu-l cedează în țesuturi, consecința fiind apariția edemului generalizat și moartea intrauterină sau curând după naștere (Hydrops fetalis). Care dintre următoarele combinații de lanțuri polipeptidice formează această hemoglobină patologică?

- A. $\alpha_2\beta_2$
 B. γ_4
 C. $\alpha_2\delta_2$
 D. $\alpha_2\gamma_2$

16. Eritroblastoza fetală apare în cazul:

- A. incompatibilității Rh dintre mamă-făt
 B. incompatibilitatea donor-receptor în transfuziile de sânge
 C. transcripția PAX – factor mutagen
 D. factor de creștere fibroblastic – factor de recepție

17. O mutație specifică a genei beta a globinei umane este observată în:

- A. obezitate
 B. polipoza intestinală familială
 C. anemia falciformă
 D. deficiența α -1 antitripsinei

18. Unele afecțiuni autozomal recesive au o prevalență mare în populație, chiar dacă uneori sunt fatale (sickleemia la africani, fibroza chistică la europeni). Care dintre următoarele explicații ale acestui fenomen este cea mai plauzibilă ?

- A. consangvinitatea
 B. o rată mare a mutației într-o populație specifică
 C. avantajul selectiv conferit de starea de heterozigoție
 D. avantajul selectiv al indivizilor homozigoți normali

19. Care dintre următoarele caracteristici nu ajută la diferențierea unui caracter autozomal dominant de unul autozomal recesiv?

- A. prezența consangvinității
 B. proporția de descendenți afectați în fiecare generație
 C. distribuția pe sexe a indivizilor afectați
 D. expresia fenotipului clinic în generațiile succesive ale unei familii

20. Care dintre următoarele caracteristici nu aparține talasemiei majore ?

- A. transmitere autozomal dominantă
 B. heterogenitate genetică
 C. hiperdezvoltare a maxilarelor
 D. splenomegalie

□ Întrebări la care litera de răspuns corect grupează cifrele după cum urmează:

A – 1,2,3; B – 1,3; C – 2,4; D – 4; E – 1,2,3,4.

1. Dintr-o căsătorie se naște un copil cu o formă de anemie hemolitică severă HbS β -thal. Ce genitori poate avea acest copil ?

1. heterozigot cu HbSA
 2. homozigot cu HbSS
 3. heterozigot β -thal / β -A
 4. homozigot β -thal / β -thal

2. Pe ce cromozomi se găsesc genele implicate în sinteza lanțurilor globinice umane?
 1. 9
 2. 11
 3. 21
 4. 16
3. Care dintre următoarele mecanisme este implicat cel mai probabil în producerea unui arbore genealogic în care există un singur individ afectat fără vreo istorie familială a unei tulburări genetice anterioare?
 1. o afecțiune autozomal dominantă cu penetranță 80%
 2. o afecțiune autozomal recesivă
 3. o afecțiune recesivă legată de cromozomul X
 4. noi mutații pentru o afecțiune autozomal dominantă
4. Ereditatea multifactorială se deosebește de ereditatea mendeliană prin:
 1. condiționare poligenică
 2. condiționare monogenică
 3. influențată de mediu
 4. neinfluențată de mediu
5. Un bărbat cu urechi roșietice a venit la un consult genetic. Geneticianul a construit un arbore genealogic pe care l-a analizat și a tras următoarele concluzii: în familia bărbatului, urechile roșietice sunt un caracter ereditar condiționat monogenic. Mama bărbatului respectiv și una dintre surorile sale au urechi roșietice, dar tatăl, fratele și alte două surori au urechi normale. Bărbatul și soția sa (are urechi normale) au șapte copii, dintre care patru băieți și trei fete. Doi băieți și două fete au urechi roșietice. Ce tip de caracter reprezintă urechile roșietice?
 1. tipic autozomal recesiv
 2. dominant legat de cromozomul X
 3. recesiv legat de cromozomul Y
 4. tipic autozomal dominant
6. Un bărbat care are o alelă pentru un caracter legat de cromozomul X este:
 1. homozigot
 2. heterozigot
 3. holozigot
 4. hemizigot
7. Hemofilia umană se datorează unei gene mutante de pe cromozomul X. Care vor fi rezultatele unei căsătorii între o femeie normală (nepurtătoare) și un bărbat hemofilic?
 1. 50% dintre fiice sănătoase și 50% dintre fii hemofilici
 2. 100% fii sănătoși și 50% fiice hemofilice
 3. 100% fiice sănătoase și 100% fii purtători
 4. 100% fiice purtătoare și 100% fii sănătoși
8. Femeile au ca gonozomi XX, iar bărbații au ca gonozomi XY. Care dintre bunicii unui bărbat nu i-au transmis genele de pe cromozomul Y?
 1. mama tatălui
 2. tatăl mamei
 3. mama mamei
 4. tatăl tatălui

9. Să considerăm trei gene independente: B= brahidactilie (degete scurte) și b= alela sa recesivă, normală; P= polidactilie (degete supranumerare) și p= alela sa recesivă, normală; S= sindactilie (degete fuzionate) și s= alela sa recesivă, normală. Care este probabilitatea ca un descendent al cuplului BPS / bps x BPS / bps să aibă degetele normale?

1. 3/4
2. 3/16
3. 27/64
4. 1/64

10. Prognatismul mandibular adevărat se transmite autozomal dominant. Ce fenotipuri vor avea descendenții unui cuplu în care genitorii au prognatism mandibular?

1. toate fiicele vor fi prognate și toți fiii normali
2. fiice și fii normali
3. toate fiicele normale și toți fiii proagnați
4. fiice și fii proagnați

TOPIC TEST – RĂSPUNSURI

Adevărat / Fals

1.B 2.A 3.A 4.A 5.B 6.B 7.A 8.B 9.A 10.A

Alegere unică

1.B 2.D 3.C 4.D 5.C 6.B 7.D 8.C 9.A 10.A
 11.B 12.A 13.D 14.A 15.B 16.A 17.C 18.C 19.C
 20.A

Alegere multiplă

1.B 2.C 3.D 4.B 5.D 6.D 7.D 8.A 9.D 10.C

3

INTEGRAREA CUNOȘTIȚELOR GENETICE ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Dezvoltarea explozivă a posibilităților diagnostice și de tratament din ultimele decenii a permis elucidarea etiologiei și mecanismelor patologice din majoritatea afecțiunilor. Totodată, a determinat noi clasificări patogenice și a reconsiderat posibilitățile terapeutice, dintre care unele nu erau nici măcar imaginate în urmă cu două-trei decenii. Toate aceste noi premise nu au putut ocoli patologia genetică. Dacă genetica medicală, în urmă cu trei decenii, era mai mult un deziderat, privită ca o posibilitate a medicinei viitorului, astăzi, grație noilor tehnologii, genetica și-a impus locul și rolul determinant în practica medicală. S-au pus la punct metodele de diagnostic, noile tehnologii, de mare acuratețe (analiza moleculară ADN), a fost cartografiat genomul uman (Human Genom Project), s-au imaginat și creat metode terapeutice genetice. O serie întreagă de afecțiuni s-au dovedit a fi de natură genetică și, de asemenea, s-a relevat predispoziția genetică a unor clase întregi de afecțiuni (boli vasculare, cancer etc.). Dar unul dintre obiectivele majore ale geneticii medicale îl constituie și îl va constitui diagnosticul precoce și modalitățile de prevenție a bolilor genetice.

LUCRAREA PRACTICĂ 1: Consultația genetică

Obiectivele lucrării:

- descrierea principalelor momente ale consultației genetice;
- evidențierea utilității consultației genetice în profilaxia medicală.

Definiție:

Consultația genetică și sfatul genetic sunt reprezentate de totalitatea măsurilor care se iau în scopul limitării răspândirii bolilor genetice în populațiile umane.

Scopurile consultației genetice:

- diagnosticarea genopatiilor;
- diagnosticarea heterozigoților, a „purătorilor sănătoși” de alelă anormală recesivă;
- diagnosticarea cromozomopatiilor;
- diagnosticarea fenocopiilor;
- limitarea incidenței nou-născuților cu „handicap genetic”.

Circumstanțele în care se solicită consultația genetică și sfatul genetic:

- unul dintre membrii cuplului prezintă o afecțiune genetică;
- cei doi membri ai cuplului sunt sănătoși, dar în familia lor există unul sau mai mulți membri care prezintă o afecțiune genetică;
- ambii membri ai cuplului prezintă aceeași afecțiune genetică sau afecțiuni asemănătoare (este cazul cuplurilor de surzi, surdo-muți sau nevăzători);
- cei doi membri ai cuplului sunt consangvini;
- în caz de sterilitate a cuplului;
- în caz de avorturi spontane repetate de etiologie neprecizată.

Etapele și metodele consultației genetice:

1. consultația genetică propriu-zisă;
2. elaborarea prognosticului genetic;
3. sfatul genetic.

1. Consultația genetică propriu-zisă parcurge următoarele etape:

- anamneza;
- examenul clinic general pe aparate și sisteme;
- investigații de laborator, paraclinice și genetice specifice, adaptate fiecărui caz, la care se adaugă *metodele de diagnostic prenatal*;
- completarea fișei pentru malformații congenitale sau boli ereditare;
- reprezentarea grafică a arborelui genealogic al familiei investigate, cu ajutorul semnelor convenționale internaționale;
- analiza arborelui genealogic:
 - stabilirea tipului de afecțiune genetică (ereditară sau neereditară);
 - stabilirea modului de transmitere genetică, în cazul unei boli ereditare.

2. Elaborarea prognosticului genetic presupune:

- calculul riscului genetic în familia studiată;
- calculul frecvenței genei patologice în populație (prin aplicarea legii Hardy-Weinberg).

3. Sfatul genetic este reprezentat de totalitatea recomandărilor pe care geneticianul le oferă pacientului sau cuplului, în legătură cu preîntâmpinarea apariției unei afecțiuni genetice ereditare la descendenți.

● **Metodele de diagnostic prenatal** se clasifică în două categorii:

- **invazive:** amniocenteza, biopsia de vilozități coriale, testul α -fetoproteinei, examenul sângelui fetal, fetoscopia, diagnosticul preimplantatoriu;
- **neinvazive:** ultrasonografia sau ecografia.

→ **Amniocenteza:**

- este o metodă de diagnostic prenatal invazivă;
- se efectuează la femeia gravidă, în săptămânile 13-16 de sarcină.



Fig. nr. 3.1. Realizarea puncției transabdominale sub ghidaj echografic cu scopul recoltării prin aspirație a 2-10 ml de lichid amniotic.

Indicații:

- vârsta maternă înaintată (peste 35 de ani);
- avorturi spontane repetate, de etiologie neprecizată;
- după nașterea unui copil cu diferite anomalii cromozomiale de număr (sindrom Down sau trisomie 21) sau de structură (translocații cromozomiale), vor fi investigați citogenetic obligatoriu ambii părinți;
- după nașterea unui copil cu malformații congenitale deschise de tub neural (anencefalie, spina bifida);
- după nașterea unui copil cu diferite dismetabolii ereditare.

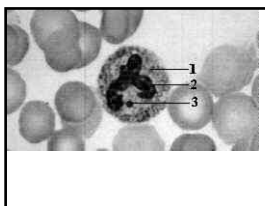
Tehnica:

Fig. nr. 3.2.
Amniocenteză

După anestezia loco-regională abdomino-pelvină, sub ghidaj echografic, se efectuează o puncție transabdominală, cu ajutorul unui ac de puncție, care se introduce până în cavitatea amniotică (Fig. nr. 3.1. și 3.2.)

De la acest nivel se recoltează, prin aspirație, 2-10 ml de lichid amniotic. O dată cu lichidul amniotic, sunt aspirate și celule descumate de pe suprafața embrionului. Lichidul de aspirație (lichid amniotic+celule embrionare) se centrifughează.

Utilitatea metodei:

- din supernatant (lichidul amniotic), se fac analize biochimice, în scopul decelării unor produși anormali de metabolism; astfel se dozează concentrația de proteine, enzime, glucide și lipide;
- din sediment (celulele amniotice), se fac culturi celulare, în scopul efectuării analizelor citogenetice (cariotip, test Barr, corpuscul F) și biochimice;
- având în vedere că obținerea unei culturi celulare din celulele amniotice durează aproximativ 2-3 săptămâni și rezultatul analizei întârzie, azi se recomandă analiza cromozomilor în nucleii interfazici prin tehnica FISH; această tehnică, mult mai rapidă, permite diagnosticarea cu succes a anomaliilor cromozomiale;
- precizarea prenatală a sexului produsului de concepție este utilă în cazul bolilor cu transmitere recesivă legată de cromozomul X (hemofilie).

Dezavantaje:

- este o metodă invazivă, traumatizantă, atât pentru mamă, cât și pentru produsul de concepție;
- riscul de avort al metodei este de 1%.

→ Biopsia de vilozități coriale

- este o metodă de diagnostic prenatal invazivă;
- se efectuează la femeia gravidă, în săptămânile 8-10 de sarcină.

Tehnica:

După anestezia loco-regională abdomino-pelvină, sub control echografic, cu ajutorul unui cateter introdus transabdominal sau transcervical, se recoltează prin aspirație fragmente de citotrofoblast, care din punct de vedere genetic sunt identice cu celulele embrionare (Fig. nr. 3.3.).

Din fragmentele recoltate se fac culturi celulare, care se utilizează în continuare, în scopul efectuării unor analize citogenetice și biochimice.

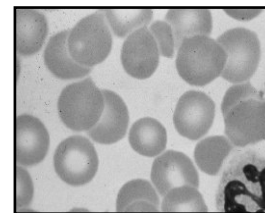


Fig. nr. 3.3.
Recoltare de vilozități

Avantaje:

- metoda este mai puțin traumatizantă, atât pentru mamă, cât și pentru embrion;
- se poate efectua mai devreme.

→ Testul α -fetoproteinei

- este o metodă de diagnostic prenatal invazivă;
- α -fetoproteina este o glicoproteină sintetizată de ficat, în prima lună de dezvoltare embrionară, și eliminată prin urină.

Tehnica:

Determinarea nivelului α -fetoproteinei se face la femeia gravidă în săptămâna a 20-a de sarcină, prin două metode:

- metoda directă - presupune dozarea nivelului α -fetoproteinei direct în lichidul amniotic, recoltat prin amniocenteză;
- metoda indirectă - presupune dozarea nivelului α -fetoproteinei în sângele matern, recoltat prin puncție venoasă.

Interpretarea rezultatelor:

- în mod normal, nivelul α -fetoproteinei este scăzut;
- creșterea nivelului α -fetoproteinei indică existența unor malformații congenitale deschise de tub neural: anencefalie, spina bifida;
- nivelul α -fetoproteinei crește și în alte malformații congenitale: sarcini multiple, moartea sau resorbția unuia dintre gemeni, moartea intrauterină a fătului unic, amenințare de avort, aplazii esofagiene, gastroschizis, rinichi polichistici, nefroză congenitală, sindrom Turner, atrezie intestinală, omfalocel, hepatită maternă;
- nivelul α -fetoproteinei scade în: mola hidatiformă, diabet zaharat decompensat, sindrom Down, sindrom Edwards.

Avantaje:

- prin determinarea nivelului α -fetoproteinei, se decelează peste 98% dintre cazurile de anencefalie și peste 97% dintre cazurile de spina bifida.

→ Examenul sângelui fetal

- este o metodă de diagnostic prenatal invazivă.

Tehnica:

Fig. nr. 3.4.
*Recoltare de sânge fetal
sub ghidaj echografic*

- sângele fetal se recoltează din vena ombilicală, sub control echografic, cu ajutorul unui ac de puncție (Fig. nr. 3.4.);
- sângele aspirat este un amestec de sânge fetal și sânge matern;
- originea fetală a sângelui poate fi confirmată rapid, prin determinarea volumului eritrocitelor, eritrocitele fetale fiind mai mari decât cele materne.

Utilitatea examenului:

- din mostra de sânge fetal se fac culturi celulare care se utilizează pentru efectuarea de examene citogenetice;
- în cazul toxoplasmozei materne, în sângele fetal se pot pune în evidență anticorpii specifici IgM;
- se poate determina incompatibilitatea de Rh.

→ Fetoscopia

– este o metoda de diagnostic prenatal invazivă.

Indicații:

– se efectuează în cel de-al 2-lea trimestru de sarcină, în situația în care fătul investigat ultrasonografic prezintă aspect dismorfic.

Tehnica:

– presupune vizualizarea directă a fătului cu ajutorul unui endoscop, care se introduce, sub control echografic, până în cavitatea uterină.

Utilitatea metodei:

- din vena ombilicală, pe cale endoscopică, se pot preleva mici cantități de sânge; analiza acestora permite diagnosticarea unor afecțiuni hematologice (hemoglobinopatii cantitative și calitative, hemofilii), imunologice sau infecțioase (infecția cu virus citomegalic sau rubeolic);
- tot pe cale endoscopică se pot preleva fragmente de piele; biopsiile de piele reprezintă singura metodă de diagnostic prenatal în cazul dermatozelor familiale (epidermoliza buloasă).

Dezavantaje:

- metoda este invazivă, traumatizantă, atât pentru mamă, cât și pentru făt;
- riscul de avort este crescut, de aceea tehnica este puțin utilizată.

→ Diagnosticul preimplantatoriu

- este o metodă de diagnostic prenatal invazivă;
- presupune diagnosticul genetic în ziua a III-a după inseminarea artificială;
- această metodă este folosită în cazul fertilizării in vitro.

Tehnica:

– presupune recoltarea a 2-3 celule embrionare, în stadiul de 8-16 celule.

Utilitatea metodei:

- stabilește sexul produsului de concepție;
- permite detectarea prenatală a unor mutații, prin analiza ADN.

→ Ultrasonografia sau echografia

– este o metodă neinvazivă de diagnostic prenatal.

Utilitatea examenului:

- identifică numărul de feți;
- stabilește poziția placentei;
- apreciază cantitatea de lichid amniotic: polihidramniosul (prezent în spina bifida, anencefalie, atrezie esofagiană, atrezie intestinală) și oligohidramniosul (prezent în disgeneziile renale);
- determină valorile unor parametri care reflectă dezvoltarea fătului: diametrul biparietal, distanța vertex-coccis, lungimea femurului;

- identifică o serie de malformații congenitale izolate: despicăturile palatine, polidactilia, sindactilia, hipertelorismul, hipotelorismul, malformațiile cardiace, malformațiile de tub neural, hidrocefalia, microcefalia, rinichiul polichistic etc. (Fig. nr. 3. 5. și 3. 6.);
- identifică o serie de sindroame genetice ereditare: condrodisplaziile, disostozele membrelor, sindroamele însoțite de agenezii ale membrelor etc.

Marea majoritate a malformațiilor congenitale se vizualizează după săptămâna a 16-a de sarcină. Excepție fac despicăturile labio-palatine și malformațiile cardiace, care se vizualizează după săptămâna a 18-a de sarcină.

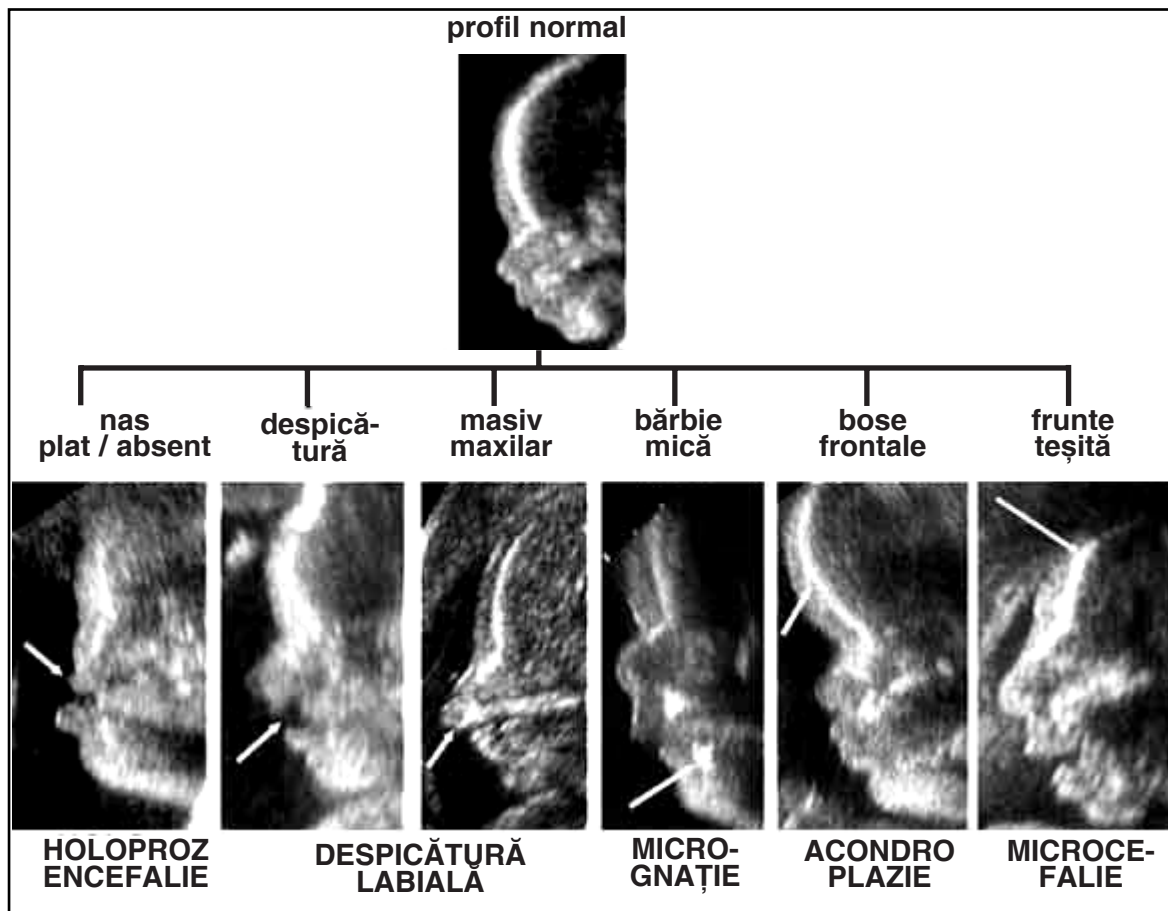


Fig. nr. 3. 5. Vizualizarea echografică a unor malformații congenitale

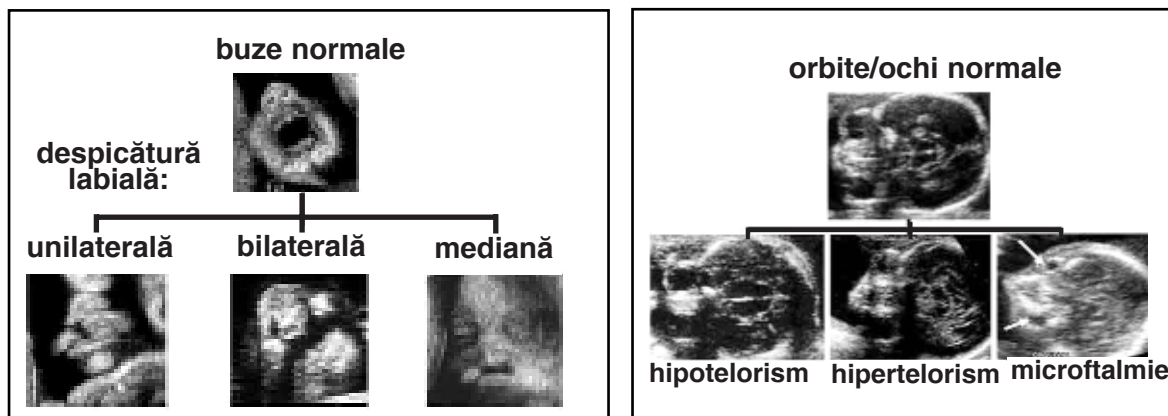


Fig. nr. 3. 6. Vizualizarea echografică a despicăturilor labiale și a unor anomalii oculare

Implicațiile bioetice ale consultației genetice și ale sfatului genetic

În condițiile unui diagnostic prenatal care precizează cert existența unei tulburări genetice majore, se pun o serie de probleme etice, legate de strategia sfatului genetic.

→ Întreruperea cursului sarcinii: indicații genetice

- când unul dintre părinți este purtătorul unei translocății echilibrate, riscul ca embrionul să fie afectat este de 100%;
- când există riscul de 100% ca viitorul copil să fie handicapat genetic – un copil rezultat din unirea a doi homozigoți pentru aceeași mutație;
- când fătul este purtătorul unei mutații dominante autozomale (coreea Huntington);
- când fătul are un risc de 50% de a fi purtătorul unei mutații recesive legate de sex iar mutația nu poate fi detectată prenatal;
- contactul cu virus rubeolic sau virus citomegalic, în primele două luni de sarcină, în lipsa unui diagnostic prenatal concludent;
- când se diagnostichează prenatal echografic o malformație congenitală severă (anencefalie, spina bifida) sau un sindrom genetic grav (acondroplazie, acondrogezia).

→ Riscul de recurență în avorturile spontane:

- 25-30% dacă un cuplul are deja un copil viabil;
- 40-45% dacă nu există nici un copil viabil;
- dacă primul avort a fost citogenetic anormal, riscul ca și al doilea să fie citogenetic anormal este de 80% (trisomie, mai rar monosomie sau poliploidie);
- în general, după un eșec reproductiv (avort spontan, născut mort sau moarte neonatală), riscul unui nou eșec reproductiv este de 47%, dacă cuplul nu are nici un copil viabil.

Descoperirea unei erori genetice nu implică obligatoriu întreruperea sarcinii. În această situație, medicul are rolul de a informa părinții că au un făt afectat, de a le descrie consecințele anomaliei genetice, de la evoluția fenotipică la speranța de viață și posibilitățile terapeutice. Ei vor crește copilul dar, nu trebuie să uite că, acesta poate constitui o povară socială, fiind evident că, nici o societate nu poate ocroti prea mulți copii handicapați. Un rol important în adoptarea deciziei îl are geneticianul. Deosebit de complexă este situația feților cu sindrom Down, Turner sau Klinefelter. Vor accepta părinții un astfel de copil?

Raportul cost-beneficiu a fost analizat în S.U.A. Într-una din aceste cercetări, s-a pornit de la prețul amniocentezei și s-a calculat costul diagnosticării unui copil cu sindrom Down. El era în 1986 de 400.000 de dolari. Și totuși mult mai puțin decât ar costa tratamentul și educația unui copil cu sindrom Down, care a fost estimată la peste un milion de dolari, depinzând de durata de viață a acestuia și de tulburările pe care le dezvoltă de-a lungul vieții.

Părinții se întreabă cine este vinovat de nașterea unui copil malformat, tinzând să se culpabilizeze reciproc. Nu există „vinovați” în patologia genetică, dovada fiind riscul general al populației. Orice viitoare mamă, are un risc de a avea un copil cu handicap mai mare sau mai mic. În aceste condiții, etic, se pune problema: ce trebuie spus părinților? tot adevărul? ... se pare că, deseori, nu, accetându-se asupra faptului că există un risc de a avea un copil anormal iar mama va naște obligatoriu, numai după un diagnostic prenatal. În ipoteza în care copilul prezintă o mutație de novo, se va accentua asupra inevitabilelor erori ale naturii și li se va preciza că riscul recurenței este practic absent. Nimeni nu poate preciza, dacă mutația a survenit în timpul spermatogenezei sau a ovogenezei.

În concluzie, medicul nu trebuie să ascundă niciodată amploarea reală a riscului de recurență a unei boli genetice. Un risc de 25 % poate fi inacceptabil pentru unii și acceptabil pentru alții.

Opțiunea părinților este condiționată de numeroși factori: nivel educațional, mediu social, principii etice, religie. Destul de puțini părinți înțeleg foarte bine ce înseamnă un risc de 3% sau de 25%. De aceea, se recomandă ca discuțiile să fie reluate până când avem certitudinea că aceștia au descifrat sensul explicațiilor noastre. Foarte curând va apare o altă medicină, o medicină care va utiliza concepțiile geneticii și mai ales tehnologiile ei, o medicină cu o profundă încărcătură etică. Purtătorii de mutații vor constitui o categorie socială aparte, și anume aceea a “bolnavilor sănătoși”, pentru care se poate pune problema: vor fi izolați sau se vor izola singuri? Care este prețul social pe care îl vor plăti?

Problema centrală actuală a bioeticii este găsirea unui echilibru între tehnologie și medicina clasică, scopul fiind confortul interuman caracteristic actului medical. Un deziderat al bioeticii este armonizarea cercetării medicale actuale, fundamentale sau nu, cu legislația existentă, spunându-și cuvântul în relația juridic - medicină prin actualizarea legislației. Prin activitatea sa, bioetica reprezintă o garanție a priorității interesului individului în raport cu societatea.

Bibliografie:

1. Jan M. Friedman, Fred J. Dill, Michael R. Hayden, Barbara C. McGillivray, (1992) – Genetics-Harwal Publishing Company, Malvern, Pennsylvania
 2. Kipros H. Nicolaidis, Neil J. Sebire, Rosalinde J.M. Snijders, (1999) – The 11-14-week scan – The Parthenon Publishing Group, New York, London
 3. D. Bonthorn, D. FitzPatrick, M. Porteous, A. Trainer, (1998) – Clinical Genetics- WB Saunders Company Limited, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio
 4. Maximilian C., Poenaru L., Bembea M. (1996) – Genetică clinică, Ed. Pan-Publishing House, București
- Web site: <http://www.hslib.washington.edu/helix>
 - Web site: http://www.fetal.com/gen_diagnostic_chronic.htm

Intrebări recapitulative

1. Care dintre tehnologiile reproductive asistate poate ajuta următoarele cupluri?
 - a. un bărbat și o femeie sunt purtători ai genei mutante bS. Ei nu doresc să aibă un copil bolnav de sicklemie, dar, în același timp, vor să evite un avort în cazul în care produsul de concepție se dovedește a fi afectat;
 - b. o femeie își face un test ADN care arată că prezintă în genotip gena pentru boala Huntington; ea își dorește să aibă un copil, dar nu dorește să-i transmită gena mutantă.
2. Arătați asemănările și deosebirile dintre diagnosticul preimplantatoriu, biopsia vilozităților coriale și amniocenteză.
3. De ce diagnosticul de sindrom Down al fătului stabilit prin amniocenteză este mai precis decât un diagnostic similar stabilit prin analiza biochimică a serului matern?
4. Ce avantaje și dezavantaje ridică screening-ul pentru tulburări genetice în:
 - a. perioada neonatală; b. perioada școlară; c. clinicile de planning familial;
 - d. perioada antenatală.
5. O femeie în vârstă de 26 de ani dorește să-și facă un test genetic pentru cancerul de sân și cancerul de colon. Femeia are o istorie familială negativă pentru formele de cancer respective, iar longevitatea membrilor familiei sale este notabilă. Ce o sfătuiți în privința screening-ului?
6. O femeie în vârstă de 35 de ani este internată în clinica de obstetrică. Este însărcinată în luna a cincea și testele arată că nivelul α -fetoproteinei din sângele său este de trei ori mai mare decât normalul. Ce-i recomandați?

4

GENETICA ȘI EVOLUȚIA POPULAȚIILOR UMANE

Genele pot acționa independent sau în legătură cu factorii de mediu, exprimând caractere fenotipice noi și producând variație genetică în cadrul populațiilor. Evoluția se realizează prin adaptările progresive ale populațiilor la mediul lor de viață și are la bază variabilitatea genetică a populației și selecția naturală. Fenotipurile adaptate la condițiile de mediu sunt „selectate” și menținute în populație, în timp ce fenotipurile neadaptate vor fi eliminate. Selecția acționează asupra fenotipului organismului și decide soarta genotipului ce-l determină, deci, care dintre gene vor fi transmise de la o generație la alta.

TEME-CHEIE:

Genetica populațiilor;

Evoluția populațiilor umane;

Întrebări recapitulative;

Topic Test.

LUCRAREA PRACTICĂ 1: Genetica populațiilor

Obiectivele lucrării:

- caracterizarea unei populații umane din punct de vedere genetic;
- înțelegerea legii Hardy-Weinberg ca o extindere a legilor mendeliene la nivel populațional;
- utilitatea estimărilor legii Hardy-Weinberg pentru genetica medicală și evoluția biologică a speciei umane.

Populația reprezintă o grupare de indivizi care aparțin aceleiași specii, ocupă același teritoriu geografic la un moment dat și se pot încrucișa liber între ei. Între indivizii populației există diferențe fenotipice condiționate de genotipuri diferite.

Structura genetică a unei populații se referă la totalitatea genelor prezente în acea populație, la frecvența lor și la modul cum sunt distribuite aceste gene în genotipurile indivizilor. Totalitatea genelor dintr-o populație a fost numită **genofond** (gene pool). Genofondul reprezintă rezervorul genetic al unei populații. Dacă factorii de mediu sunt constanți, atunci genofondul nu se schimbă. Dacă factorii de mediu sunt instabili, atunci genofondul se va schimba – apar gene noi, unele gene vor fi mai frecvente, altele vor fi eliminate. O populație

al cărei genofond diferă de la o generație la alta este o populație dinamică, supusă schimbărilor evolutive.

Studiile genetice populaționale utilizează analize statistice pentru:

- a estima frecvența alelelor și a genotipurilor în cadrul unei populații;
- a evalua factorii care modifică aceste frecvențe în timp.

Frecvența alelelor și a genotipurilor

Apariția unui caracter fenotipic este condiționată de una sau mai multe gene. Formele alternative ale aceleiași gene se numesc alele. Un individ poate avea numai două alele diferite ale unei gene date, dar o populație poate avea un număr mult mai mare de alele diferite. Într-o populație, fiecare alelă are o frecvență diferită. Frecvența alelică se referă la procentul pe care îl reprezintă o anumită alelă din totalul alelelor unei gene într-o populație. Frecvența alelelor unei gene poate fi calculată dacă se cunoaște modul de transmitere a genei și numărul de alele diferite prezent într-o populație.

Frecvențele particulare ale alelelor sunt importante pentru calcularea frecvenței genotipurilor. Genotipul unui individ este un factor major în determinarea fenotipului, astfel că, prin calcularea frecvențelor genotipice, se pot estima rezultatele unei încrucișări particulare. Frecvența genotipurilor într-o populație se referă la procentul de indivizi care au un genotip particular. Diversitatea genotipurilor determină **polimorfismul genetic** într-o populație. Polimorfismul genetic se referă la existența a două sau mai multor fenotipuri condiționate genetic.

Relația matematică dintre frecvențele alelelor și frecvențele genotipurilor dintr-o populație a fost enunțată de matematicianul englez G.H.Hardy și de medicul german W.Weinberg, independent unul de celălalt, în aceeași perioadă a anului 1908. Relația este cunoscută sub numele de „**echilibrul Hardy-Weinberg**”, la baza căruia stă următorul principiu: **în anumite condiții, frecvența alelelor într-o populație va rămâne constantă de la o generație la alta**. Condițiile impuse sunt:

1. efectivul numeric al populației trebuie să fie suficient de mare ca să nu apară schimbări întâmplătoare de la o generație la alta;
2. încrucișările sunt întâmplătoare (panmixie);
3. nu apar mutații;
4. toate fenotipurile au aceeași viabilitate și fertilitate, astfel că nu apare selecția naturală;
5. nu există emigrări sau imigrări ale indivizilor din populație, deci nu există flux genic între populații.

O populație sexuată care respectă aceste condiții se află în echilibru genetic (frecvența alelelor nu se schimbă în succesiunea generațiilor).

Echilibrul Hardy-Weinberg este un model matematic simplu, care este utilizat în genetica populațiilor pentru calcularea frecvenței alelelor. Modelul se adaptează modului de transmitere și expresie al:

- genelor autozomale aflate în relație de dominantă-recesivitate;
- genelor codominante;
- genelor plasate pe cromozomii sexului;
- polialeliei.

● **Echilibrul Hardy-Weinberg în cazul unei gene autozomale** cu două alele aflate în relație de dominanță-recesivitate.

Să considerăm o genă cu două alele: A și a. Într-o populație genotipurile parentale posibile, conform legilor lui Mendel, sunt AA, Aa și aa. Gameții produși de indivizii acestei populații vor fi de două tipuri: gameți care au alela A și gameți care au alela a. Prin combinarea întâmplătoare a acestor gameți se vor forma zigotii care au genotipurile generației următoare.

Dacă notăm:

p – frecvența alelei A în populație

q – frecvența alelei a,

atunci, relația dintre frecvența alelelor și a genotipurilor este următoarea:

		Ovule	
		A(p)	a(q)
Spermatozoizi	A(p)	AA(p ²)	Aa(pq)
	A(q)	Aa(pq)	aa(q ²)

– frecvența genotipurilor în generația următoare va fi:

$$AA+2Aa+aa = 100\%$$

sau

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1 \text{ (ecuația Hardy-Weinberg)}$$

Fenotip	Genotip	Frecvența genotipurilor	Frecvența fenotipurilor
A	AA	p ²	p ² + 2pq
	Aa	2pq	
a	aa	q ²	q ²

unde:

$$(p + q)^2 = 1$$

$$p + q = 1 \text{ sau } q = 1 - p.$$

În majoritatea populațiilor este posibil să estimăm frecvența celor două alele din frecvența homozigoților recesivi, acesta fiind singurul genotip care poate fi identificat direct din fenotipul pe care îl exprimă. Homozigoții dominanți și heterozigoții nu se deosebesc fenotipic.

De exemplu:

– **amelogenesis imperfecta tipul hipomatur** (defect de formare a smalțului dentar, care se exprimă prin apariția unui smalț de grosime normală, dar friabil și cenușiu) este condiționată autozomal recesiv. Într-o populație din nordul Suediei, o persoană din 7 189 are amelogenesis imperfecta. Persoana cu defectul dentar este homozigotă recesivă, ceea ce în termenii ecuației Hardy-Weinberg ar fi $q^2 = 1/7189 = 0,00013$.

- Cunoscând $q^2 = 0,00013$, frecvența alelei recesive va fi sau 1,1%, iar frecvența alelei dominante va fi:
 $p = 1 - q = 0,989$ sau 98,9%.
- Frecvența genotipului homozigot dominant în populație va fi:
 $p^2 = 0,989^2 = 0,978$ sau 97,8%.
- Frecvența genotipului heterozigot în populație va fi: $2pq = 2 \times 0,989 \times 0,011 = 0,0217$ sau 2,17%. Aceste persoane sunt purtătoare ale alelei mutante, dar fenotipic au smalțul normal.

O populație în care frecvența alelelor rămâne constantă de la o generație la alta este o populație aflată în echilibru genetic pentru acea genă. În concluzie, în populația suedeză investigată, frecvențele alelei dominante (p) și ale alelei recesive (q) au rămas constante în noua generație. Frecvențele genotipice estimate prin ecuația Hardy-Weinberg pentru noua generație sunt identice cu cele observate în populație.

● Echilibrul Hardy-Weinberg în cazul alelelor codominante

Să considerăm o genă cu două alele A și B. Într-o populație genotipurile parentale posibile, conform legilor lui Mendel, sunt AA, AB și BB. Gameții produși de membrii acelei populații vor fi gameți cu alela A și gameți cu alela B. Prin combinarea întâmplătoare a acestor gameți vor apărea zigoti care vor forma generația descendentă. Dacă notăm:

p – frecvența alelei A, atât în ovule, cât și în spermatozoizi;

q – frecvența alelei B, atât în ovule, cât și în spermatozoizi,

atunci, frecvența genotipurilor poate fi calculată utilizând modelul matematic al lui Hardy-Weinberg.

		Ovule	
		A(p)	B(q)
Spermatozoizi	A(p)	AA(p^2)	AB(pq)
	B(q)	AB(pq)	BB(q^2)

Fenotip	Genotip	Frecvența genotipurilor	Frecvența fenotipurilor
A	AA	p^2	p^2
AB	AB	$2pq$	$2pq$
B	BB	q^2	q^2

- frecvența genotipurilor va fi:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1;$$

- frecvența alelelor va fi simplu de calculat pentru că alelele fiind codominante, fiecare genotip este distinct fenotipic. Se va însuma numărul de alele al fiecărui fenotip și se va împărți la numărul total de alele.

De exemplu,

– într-o populație formată din 100 de eschimoși, 36 au grupă M, 48 au grupă MN și 16 au grupă N.

36 de indivizi M (MM) au 72 alele M

48 de indivizi MN (MN) au 48 alele M + 48 alele N

16 indivizi N (NN) au 32 alele N

Total 120 alele M+80 alele N

frecvența alelei M (p) = $120 / 200 = 0,6$

frecvența alelei N (q) = $80 / 200 = 0,4$

● **Echilibrul Hardy-Weinberg în cazul genelor plasate pe gonozomi**

Femeile au doi cromozomi X în cariotip, deci vor avea două alele ale unei gene aflate pe cromozomul X. Bărbații au doar un singur cromozom X în cariotip, deci o singură alelă a unei gene localizate pe cromozomul X. Se observă că alelele unei gene de pe cromozomul X sunt distribuite diferit într-o populație.

Să considerăm o genă aflată pe cromozomul X cu două alele X^A și X^a .

p – frecvența alelei X^A

q – frecvența alelei X^a

frecvența genotipurilor pentru femei:

		Ovule	
		$X^A(p)$	$X^a(q)$
Spermatozoizi	$X^A(p)$	$X^AX^A(p^2)$	$X^AX^a(pq)$
	$X^a(q)$	$X^AX^a(pq)$	$X^aX^a(q^2)$

frecvența genotipurilor pentru bărbați:

		Ovule	
		$X^A(p)$	$X^a(q)$
Spermatozoizi	Y	$X^AY(p)$	$X^aY(q)$

La bărbați, frecvența alelei unei gene localizate pe cromozomul X este egală cu frecvența genotipică și fenotipică.

De exemplu,

– hemofilia A (deficiența factorului VIII de coagulare a sângelui) este condiționată de o genă recesivă aflată pe cromozomul Xq28. Frecvența bolii printre bărbați este $1/10\ 000$ ($q = 0,0001$). Frecvența femeilor bolnave va fi q^2 , a femeilor purtătoare $2pq$ și a femeilor sănătoase p^2 . Raportul bărbați bolnavi / femei bolnave va fi q / q^2 .

● **Echilibrul Hardy-Weinberg în cazul alelei multiple (polialelia)**

Uneori, o genă poate avea mai mult de două alele diferite, formându-se o serie de alele multiple. La om, caracterul de grup sangvin în sistemul ABO este controlat de o serie alelică A, B și O.

Considerăm p frecvența alelei A, q frecvența alelei B și r frecvența alelei O. Frecvența genotipurilor și fenotipurilor grupelor sangvine în populație va fi:

Fenotipuri	Genotipuri	Frecvența genotipurilor	Frecvența fenotipurilor
A	AA	p^2	$p^2 + 2pr$
	AO	$2pr$	
B	BB	q^2	$q^2 + 2qr$
	BO	$2qr$	
AB	AB	$2pq$	$2pq$
O	OO	r^2	r^2

N.B. Alelele A și B sunt dominante față de O și codominante între ele.

$$p^2 + 2pr + q^2 + 2qr + 2pq + r^2 = 1$$

$$p + q + r = 1$$

$$r = \sqrt{r^2}$$

prin calcul matematic se deduce:

$$p = 1 - \sqrt{\text{proporția de indivizi cu fenotip B + O}}$$

$$q = 1 - \sqrt{\text{proporția de indivizi cu fenotip A + O}}$$

De exemplu,

într-o populație formată din 3 977 de indivizi au fost găsite următoarele frecvențe alelice: $p = 0,27$, $q = 0,06$ și $r = 0,67$. Aplicând calculul pentru alelia multiplă, se estimează că frecvențele genotipice care apar în urma căsătoriilor întâmplătoare vor fi:

$$p^2 (AA) = 0,27^2 = 0,0729$$

$$2pr(AO) = 2(0,27)(0,67) = 0,3618$$

$$q^2 (BB) = 0,06^2 = 0,0036$$

$$2qr(BO) = 2(0,06)(0,67) = 0,0804$$

$$2pq(AB) = 2(0,27)(0,06) = 0,0324$$

$$r^2 (OO) = 0,67^2 = 0,4489.$$

În populația respectivă vor fi:

$$- \text{indivizi cu grupă A } (0,0729+0,3618)(3977) = 1729$$

$$- \text{indivizi cu grupă B } (0,0036+0,0804)(3977) = 334$$

$$- \text{indivizi cu grupă AB } (0,0324)(3977) = 129$$

$$- \text{indivizi cu grupă O } (0,4489)(3977) = 1785$$

Factorii care modifică echilibrul Hardy-Weinberg

- **Echilibrul Hardy-Weinberg** este un model ideal pentru că este adevărat numai în anumite condiții specifice. Orice abatere de la condițiile impuse de echilibrul Hardy-Weinberg are ca rezultat alterarea frecvenței alelelor în populație, ceea ce conduce la o creștere sau descreștere a frecvenței alelelor de la o generație la alta.

Pe termen lung, estimările legii Hardy-Weinberg nu sunt realiste (populațiile naturale sunt dinamice, evoluează), dar pe termen scurt se pot face previziuni corecte ale frecvențelor actuale ale fenotipurilor și genotipurilor într-o anumită populație. Echilibrul Hardy-Weinberg este util și pentru că permite studiul acelor factori care introduc și mențin diversitatea genetică în populație.

- **Mutația** – este o modificare spontană și ereditară a materialului genetic, fiind o sursă continuă de noi alele. Mutația produce cele mai multe schimbări evolutive pentru că determină introducerea noilor alele în populație, mărinđ variația genetică. Mutația nu produce o evoluție rapidă a populației pentru că frecvența cu care apare este mică. O mutație dominantă va fi observată imediat în populație pentru că se exprimă fenotipic, dar o mutație recesivă nu va putea fi observată decât după mai multe generații, când se va homozigota și va produce un fenotip distinct. Din acest motiv, s-au dezvoltat metode indirecte de analiză a mutațiilor recesive într-o populație, programe de screening genetic pentru heterozigoți, purtători de genă mutantă.

- **Migrația** – este deplasarea unui grup de indivizi dintr-o populație în altă populație. Amestecul noilor indivizi cu populația autohtonă poate altera frecvența alelelor dacă numărul migratorilor este mare și dacă frecvența lor alelică este diferită de cea a populației în care au intrat. De regulă, efectul migrației constă în creșterea numărului de indivizi ai populației receptoare și creșterea variației genetice a acelei populații prin pătrunderea de alele care nu existau anterior. Prin migrație, echilibrul Hardy-Weinberg se modifică pentru generația în care au intrat noi indivizi, dar se poate reface în generațiile următoare dacă există condiții. Migrația poate fi definită și ca un flux genic, care asigură mișcarea alelelor între două populații prin deplasarea indivizilor.

- **Căsătoriile neîntâmplătoare** – se referă la căsătoriile între indivizi înrudiți genetic (consangvini) și la căsătoriile între indivizi similari fenotipic. Căsătoriile consangvine sunt mai frecvente în izolatele populaționale (geografice, etnice, religioase, economice) și au ca efect homozigotarea alelelor în cadrul populației. Căsătoriile între indivizi similari fenotipic apar mult mai frecvent în populație decât se așteaptă teoretic. Ele au în vedere indivizii care își aleg un partener cu aceeași culoare a pielii, cu aceeași înălțime, inteligență etc. Acest tip de căsătorii nu modifică frecvența alelelor, dar frecvența genotipică este alterată.

- **Selecția naturală** – este cel mai important factor perturbator al frecvenței alelice. Indivizii unei populații se deosebesc între ei prin viabilitate și potențial reproductiv. Selecția naturală va fixa în populație fenotipul care asigură individului o supraviețuire mai îndelungată și un număr mai mare de descendenți. În timp, alelele care condiționează acest fenotip se vor extinde în populație, înlocuind alelele avantajoase cândva. Rezultatul selecției naturale este o adaptare mai bună a populației la condițiile de mediu în care trăiește.

• **Deriva genetică** – definește fixarea sau eliminarea accidentală, întâmplătoare, a unor alele în cadrul unei populații. Deriva genetică este observată în populațiile mici, izolate, care în succesiunea generațiilor nu fac schimb de alele cu alte populații.

Aplicațiile echilibrului Hardy-Weinberg

1. calcularea frecvenței heterozigoților, purtători de genă mutantă recesivă. Cunoscând frecvența bolii în populație (frecvența fenotipului recesiv), se pot afla frecvența alelei recesive (q) și frecvența heterozigoților ($2pq$) asimptomatici. S-a observat că atunci când alela recesivă este rară (q este foarte mic), există un număr mare de purtători în populație. Cu cât numărul de purtători este mai mare, cu atât crește riscul de a se întâlni cu un alt purtător cu care nu este înrudit. De exemplu:
 - fibroza chistică are o frecvență de 1: 2 500 în populațiile caucaziene. Purtătorii sunt 1:25, ceea ce înseamnă că există 100 de purtători pentru fiecare bolnav. Probabilitatea ca doi purtători neînrușiți genetic să se întâlnească este $1/25 \times 1/25$. Dacă amândoi genitorii sunt purtători, atunci riscul de a avea un copil bolnav este de $1/4$ conform legii mendeliene a segregării caracterelor. Așadar, riscul ca acest cuplu să aibă un copil bolnav va fi: $1/4 \times 1/25 \times 1/25$;
 - fenilcetonuria are o frecvență de 1:12 000 în populația europeană. Purtătorii sunt circa 1:55, ceea ce înseamnă că există 220 de purtători sănătoși pentru fiecare bolnav. Aceste calcule sunt utile pentru programele de screening genetic în populațiile unde se estimează că frecvența purtătorilor este mare (talasemia în țările mediteraneene, boala Tay–Sachs în populațiile de evrei).
2. populațiile umane pot fi caracterizate prin frecvențele lor alelice. De exemplu, repartiția frecvențelor alelelor A,B și O ale sistemului de grup sangvin ABO:

Continentul	Frecvențe alelice		
	O	A	B
Africa	0,653	0,189	0,158
America	0,721	0,204	0,075
Asia	0,595	0,204	0,201
Europa	0,632	0,277	0,090
Oceania	0,685	0,243	0,007

Analiza acestor frecvențe poate indica gradul de înrudire genetică între populații geografice diferite.

3. populațiile umane evoluează pentru că în cadrul lor apar schimbări ale frecvenței alelelor. Dacă frecvențele alelice observate în populație diferă semnificativ față de frecvențele așteptate teoretic prin legea Hardy-Weinberg, atunci în populația respectivă s-a produs o modificare evolutivă și trebuie identificat factorul care a produs această schimbare (mutația, selecția, deriva genetică, migrația).

Bibliografie

1. Lewis Ricki (1997) – Human Genetics, 2nd ed, McGraw–Hill, pg. 223–253.
 2. Pennington Sandra (2000) – Introduction to Genetics, Blackwell Science, pg. 185–200.
- Web sites: <http://www.utexas.edu/courses/gene/L33.htm>
<http://www.anthro.palomar.edn/synthetic/synth2.htm>

LUCRAREA PRACTICĂ 2: Evoluția populațiilor umane

Obiectivele lucrării:

- caracterizarea generală a etapelor evoluției umane;
- compararea scheletului omului modern cu al formelor umane fosile și evidențierea diferențelor morfologice;
- evidențierea unor schimbări morfologice în populațiile umane actuale.

Evoluția este procesul prin care populațiile își schimbă constituția genetică de-a lungul timpului.

Într-o populație dată, evoluția este studiată la două niveluri:

- **microevoluția** descrie micile schimbări ale frecvențelor alelelor care apar în câteva generații succesive;
- **macroevoluția** descrie schimbările profunde ale constituției genetice care apar în succesiunea a mii de generații și care duc la formarea de specii noi (grup de populații naturale izolate reproductiv de alte asemenea grupări).

Evoluția este caracteristică populațiilor și speciilor pentru că au un timp de existență nedefinit comparativ cu indivizii unei populații care au o longevitate limitată.

Evoluția este rezultatul a doi factori:

- apariția variațiilor ereditare întâmplătoare;
- selecția naturală.

Condițiile de mediu în care trăiesc indivizii unei populații nu sunt constante. Astfel, schimbările factorilor de mediu produc modificări ale structurii genetice a indivizilor, numite **variații individuale**. Transmiterea în descendență a acestor variații transformă fenomenul individual al variabilității în procesul evoluției populațiilor. În cadrul populațiilor acționează selecția naturală, care adaptează organismele la mediul lor de viață. Selecția „păstrează” variațiile individuale care se dovedesc a fi utile pentru supraviețuirea populației în noile condiții și „elimină” variațiile dezavantajoase. Selecția acționează asupra fenotipului și prin fenotip asupra genotipului.

Rata cu care se schimbă caracteristicile genetice ale unei populații se numește **rata evoluției**. Rata evoluției la om este rapidă, fiind influențată de factori genetici și culturali. Așadar, evoluția biologică la om s-a făcut în paralel cu evoluția culturală.

Evoluția umană poate fi subdivizată în trei etape:

- locomoția bipedă;
- reducerea mărimii maxilarelor;
- encefalizarea.

Datele actuale despre originea și evoluția omului sunt incomplete și controversate. Pentru a dovedi procesul de evoluție a omului s-au adus argumente din domeniul paleoantropologiei și geneticii.

Dovezi ale evoluției furnizate de paleoantropologie

Paleoantropologii încearcă să reconstituie etapele procesului de evoluție a omului pe baza studiului fosilelor. Datarea fosilelor, distribuția lor geografică și analiza comparativă a caracterelor lor anatomice au permis clasificarea lor și alcătuirea unui „arbore evolutiv”

(încă incomplet și provizoriu!) al omului modern (Fig. nr. 4.1.). Orice fosilă nou descoperită creează posibilitatea unor reinterpretări ale datelor existente și modificarea poziției formelor ancestrale în seria evolutivă.

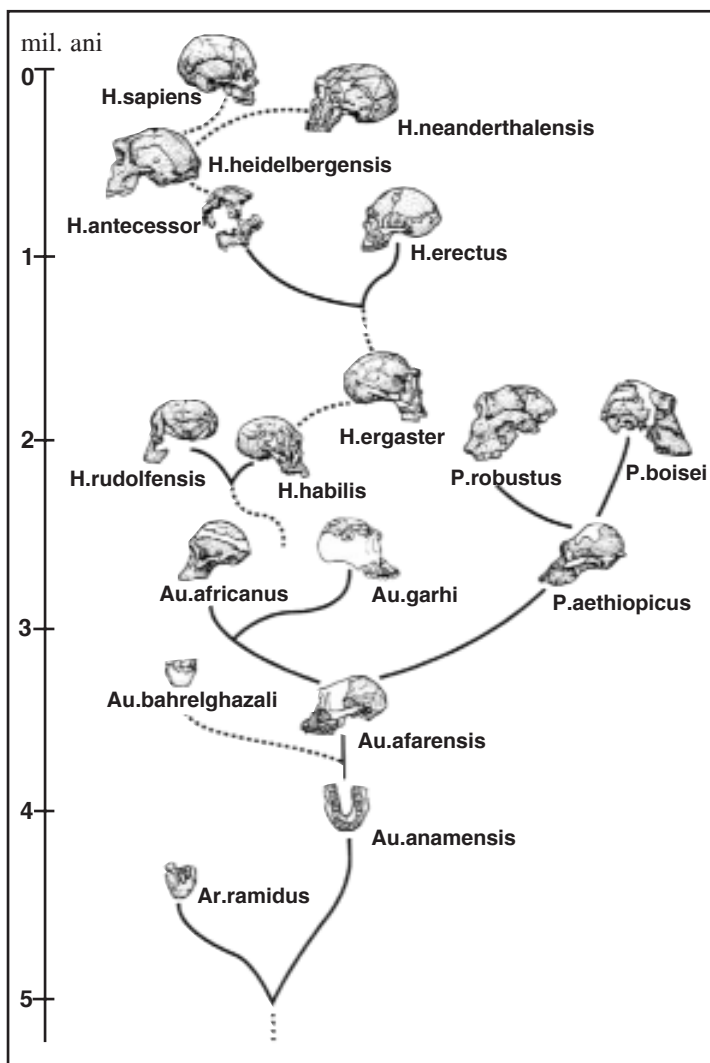


Fig. nr. 4.1. Arborele evolutiv al omului modern

pe maxilar – incisiv central mare și robust, canin mare, molar mic cu smalțul gros – și de pe mandibulă – premolarul 4 asemănător maimuțelor antropomorfe, oase ale membrilor superioare și o falangă. A fost datată ca având o vechime de 5,6–6,2 milioane ani. Primele investigații au stabilit că este vorba de un hominid* de mărimea unui cimpanzeu, agil, arboreal, dar cu deplasare bipedă pe sol.

● **Ardipithecus ramidus** – descoperit în 1994, la care se adaugă și alte fosile fragmentare descoperite între 1997 și 2001, în Etiopia. S-a stabilit că are o vechime de 5,2 – 5,8 milioane ani. Unii paleoantropologi îl consideră strămoșul cimpanzeului, alții îl consideră strămoșul omului modern. Dentiția (morfologia premolarilor și a molarilor) se aseamănă mai mult cu a maimuțelor, având și un smalț mult mai subțire decât al hominidelor. Caninii sunt asemănători hominidelor. Avea o talie de 122 cm (indicată indirect de un humerus fosil) și posibil un mers biped. Investigațiile continuă pentru a se stabili cu exactitate dacă este sau nu o formă evolutivă înscrisă pe linia umanizării.

Compararea caracterelor biochimice, anatomice, fiziologice, comportamentale și genetice ale omului modern cu caracterele maimuțelor antropomorfe actuale arată că specia umană nu descinde din nici una dintre speciile acestui grup, deși există multe similitudini. Omul și antropomorfele actuale descind dintr-un strămoș comun, care a trăit în urmă cu 8–10 milioane de ani. Identificarea momentului în care s-a produs scindarea ramurii care a condus către forma umană modernă de cea care a evoluat către maimuțele antropoide actuale este încă incertă. Teoriile recente susțin că acum 6 milioane de ani s-a produs separarea celor două linii evolutive divergente: una a condus către omul modern și alta către maimuțele antropomorfe actuale (cimpanzeul și gorila).

Pe linia umanizării s-au înscris următoarele forme:

● **Orrorin tugenensis** – fosilă descoperită la sfârșitul anului 2000 în Tugen Hills, Kenya. Resturile găsite au fost femurul stâng, fragmente de maxilar, dinți izolați de

* Hominid – membru al familiei care cuprinde populațiile fosile și actuale ale omului.

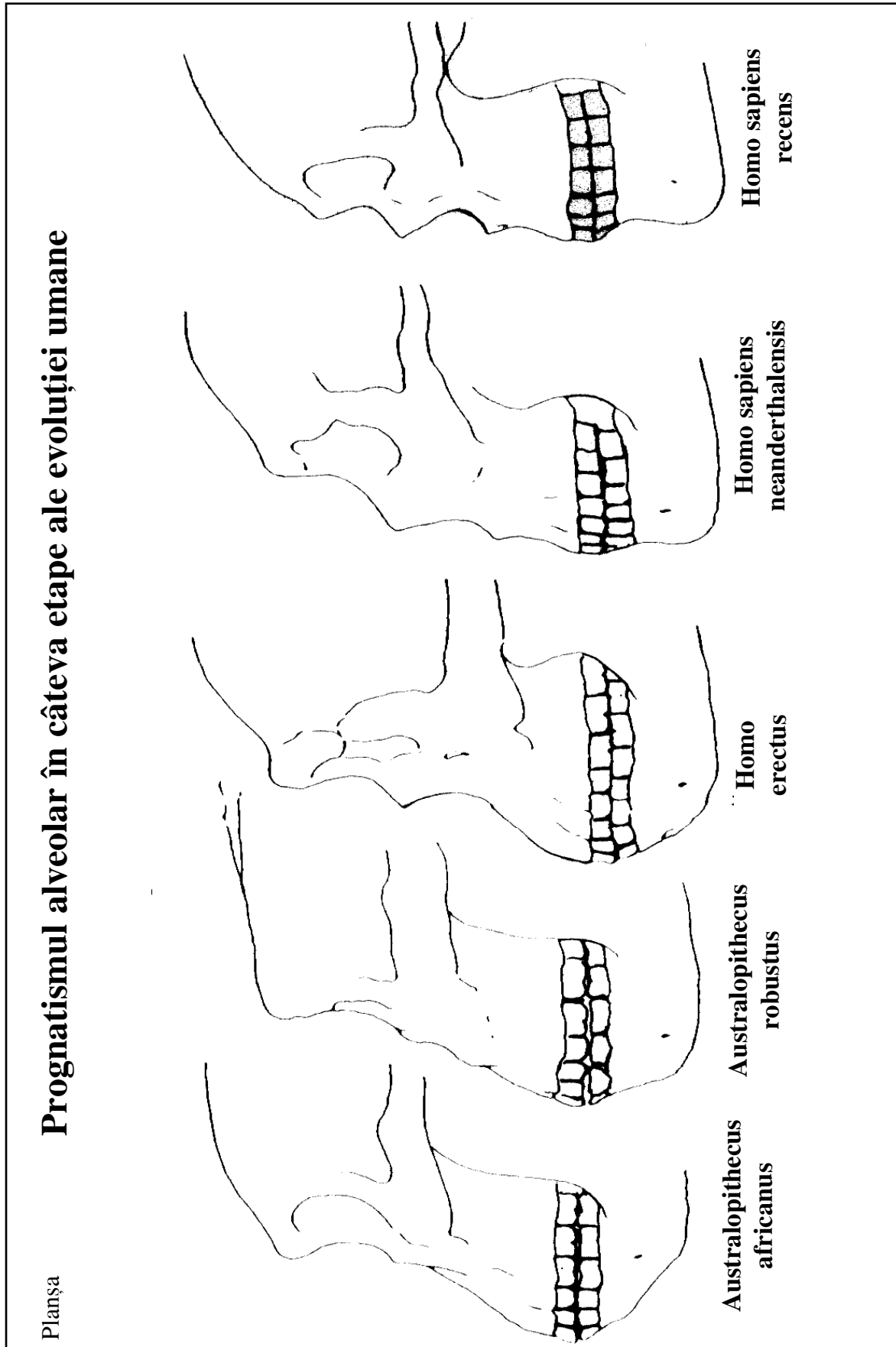
● **Australopitecii** – reprezintă un grup de specii care au trăit în Africa între 4 și 1 milion de ani în urmă. Aveau mers biped, dar analiza oaselor plantei și a altor oase ale scheletului arată că unele forme aveau o viață arboricolă. Pe baza morfologiei craniodentare s-a dedus că aveau un regim alimentar vegetarian, cu excepția unor forme care consumau hrană animală (A. grahi – descoperit în 1999, cu trăsături intermediare între A. afarensis și H. habilis, consuma carne și folosea unelte de piatră). Capacitatea cutiei craniene era între 400 și 500 cm³ comparabilă cu a cimpanzeului actual. Cel mai faimos australopitec este A. afarensis reprezentat de „Lucy”, o fosilă descoperită în 1974 la Afar, în Etiopia, și datată cu o vechime de 2,9–3,2 milioane de ani. Este unul dintre scheletele fosile cele mai complete descoperite de antropologi. Reconstituirea detaliată realizată pe baza fragmentelor osoase și dentare a permis unele precizări: este vorba despre o femeie care a murit la 20 de ani, cu o înălțime de 120 cm și o greutate de circa 30 kg, membre superioare lungi, cele inferioare scurte, mers biped, facies de maimuță, frunte joasă, capacitate craniană 415 cm³, maxilare prognate, lipsa mentonului, arcada dentară îngustată anterior în formă de V, dentiția prezenta un amestec de trăsături umane și antropoide, molari mari adaptați la sfărâmarea rădăcinilor și fructelor, canini mai scurți ca ai antropoidelor actuale, dar mai mari decât cei umani, diastemă prezentă, primul premolar mandibular unicuspid.

Deși au existat multe specii de australopiteci, deși au prosperat timp de câteva milioane de ani, encefalul lor nu reflectă tendințe evolutive, ceea ce înseamnă că nu australopitecii au condus evoluția către Homo habilis (omul îndemânat). Tranziția de la australopiteci la Homo habilis a fost făcută de forme care duceau viața în grup, vâneau animale mai puternice decât ei folosind unelte primitive, care își „preparau” hrana vegetală din tuberculii savanei, care aveau o psihologie sexuală asemănătoare omului, trăiau în cuplu (fără promiscuitate sexuală) și la care relațiile dintre generații se exprimă prin grija față de urmași (descendenții unui cuplu erau îngrijiți de părinți și bunici). Acest mod de viață a impus adaptări morfologice și comportamentale, printre care și dezvoltarea encefalului.

● **Homo habilis** – a trăit acum 2 – 1,5 milioane ani, descoperit în Africa de Sud, gracil (127cm și 45 kg), biped, similar australopitecilor în multe privințe, dar cu o față mai puțin prognată, cu o capacitate craniană între 500 și 800 cm³, posibil să fi avut o vorbire rudimentară. S-au descoperit, alături de fosilele lui H. habilis, și unelte primitive din piatră, considerându-se că H. habilis este primul producător de unelte.

● **Homo erectus** – denumire sub care sunt cunoscute numeroase fosile care au trăit acum 1,8 milioane – 300 000 de ani în urmă, descoperite în Java, China și Africa, fiind contemporane cu formele târzii de australopiteci și cu H. habilis. H. erectus avea o talie similară omului modern, biped, schelet robust, craniu lung și îngust, frunte teșită, torus supraorbital dezvoltat, față prognată, mandibulă fără menton, dentiția asemănătoare omului modern (dar cu unele diferențe: incisivii centrali superiori în formă de șurubelniță, arcada dentară parabolică, canini mai robusți, molarii 2 și 3 inferiori au cinci cuspid, taurodontism), capacitate craniană între 780 și 1 225 cm³, folosea graiul articulat. Trăia în colectivități, avea organizare socială, producea și utiliza unelte de piatră și folosea focul. Prin migrații s-a răspândit geografic în Africa, Asia și Europa, evoluția sa având un caracter local (diferențieri locale care au condus la populații regionale distincte).

H. erectus nu este predecesorul direct al lui H. sapiens, dar formele fosile de legătură care ar trebui să prezinte schimbări evolutive, caractere vechi și noi, nu au fost identificate încă.



● **Homo sapiens arhaic (Homo heidelbergensis)** – a apărut cu 500 000 de ani în urmă. Prezenta asemănări, dar și deosebiri față de *H. erectus*: schelet mai puțin robust, craniu mai rotunjit, capacitate craniană de circa 1 300 cm³, mărimea dinților diminuată.

● **Homo sapiens neanderthalensis** – a apărut în urmă cu 230 000 de ani și a dispărut în urmă cu 30 000 de ani. Prima fosilă a fost descoperită în 1856, în Europa, pe valea Neander, în Germania. A trăit în zone cu climat rece și aspru. Avea o constituție robustă, masivă, circa 168 cm înălțime, un schelet cu oase groase și grele, care arată că musculatura atașată oaselor era puternică, craniul avea un occiput proeminent, capacitate craniană de circa 1 450 cm³, torus supraorbital dezvoltat, frunte teșită, prezenta o față prognată – în special etajul mijlociu, menton schițat, molari de tip taurodont, dinții anteriori mari. Trăiau în colectivități, în peșteri, produceau unelte, utilizau focul și foloseau ca îmbrăcăminte piei de animale, își îngropau morții. Studii recente arată că ultimele forme de neandertalieni au conviețuit un timp cu primele forme ale lui *Homo sapiens modern*, dar indivizii acestor forme nu s-au încrucișat între ei. S-au găsit fosile în toată Europa și în Orientul Mijlociu. Poziția filogenetică este controversată. Unii îl consideră ram stins din evoluția spre omul modern, alții îl consideră candidat înscris pe linia umanizării și predecesorul direct al lui *Homo sapiens modern*.

● **Homo sapiens sapiens (modern)** – a apărut în urmă cu 120 000 ani. Fosilele lui *Homo sapiens modern* evidențiază caractere similare omului actual – talia între 160 și 180 cm, pilozitate redusă, schelet gracil, capacitate craniană în medie 1 600 cm³, frunte înaltă, arcade sprâncenoase slab dezvoltate, față ușor prognată, bărbie proeminentă, dinți încă mari. *Homo sapiens sapiens* era larg răspândit, pe teritorii cu condiții de viață diverse. Populațiile de *Homo sapiens sapiens* au trăit timp îndelungat în condiții de izolare relativă, ceea ce explică diversitatea trăsăturilor lor. Reconstituirea modului lor de viață arată că: produceau unelte și arme mult mai sofisticate folosind ca materie primă oase și coarne, își confecționau haine, gravau și sculptau, își decorau uneltele, produceau obiecte de podoabă și chiar instrumente muzicale (cu 20 000 de ani în urmă).

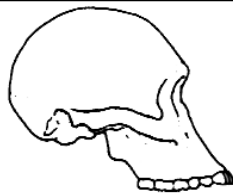
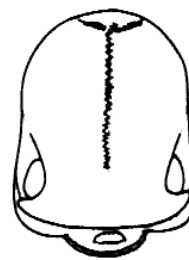
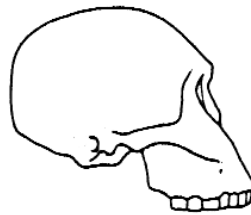
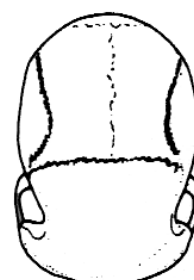
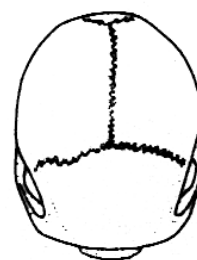
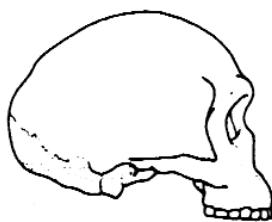
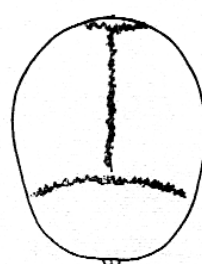
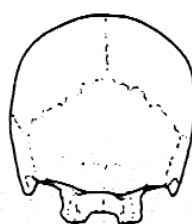
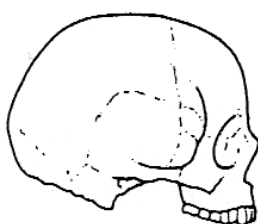
În același timp cu evoluția biologică, are loc și evoluția culturală, astfel că astăzi civilizația și cultura reprezintă cea mai importantă forță pentru viitorul biologic al speciei umane.

Evoluția aparatului dento-maxilar

- Mandibula și dinții sunt cele mai frecvente elemente fosile descoperite în săpăturile arheologice. Motivul pentru care s-au conservat în timp este simplu: sunt cele mai dure componente ale scheletului și nu au fost utilizate drept hrană de alte animale.
- În procesul umanizării, evoluția craniului a însemnat reducerea dimensională a craniului visceral (reducerea prognatismului, scurtarea mandibulei) și mărirea cutiei craniene.
- Aparatul dentar a evoluat fără schimbări spectaculoase, menținând modelul de bază hominoid*, în acord cu tipul de hrănire (frugivor, carnivor, omnivor). Morfologic, au apărut modificări dentare similare la specii cu caracteristici biologice diferite.

Formula dentară primitivă antropoidă include pe hemiarcadă 2 incisivi, 1 canin, 3 premolari și 3 molari, în total fiind 36 de dinți. Această formulă s-a păstrat la antropomorfele Lumii Noi (cebidlele din America), în timp ce maimuțele Lumii Vechi (gibonul și urangutanul din Asia, babuinul, cimpanzeul și gorila din Africa) și omul modern pierd un premolar de pe hemiarcadă, având formula dentară cu 32 de dinți (Fig. nr. 4.2.).

* Hominoid – membru al superfamiliei care cuprinde forme fosile și actuale ale maimuțelor și omului.

**Australopithecus africanus****Homo habilis****Homo erectus****Homo sapiens timpuriu**Late 'archaic' or early modern *Homo sapiens* (Irhoud)

Modern human

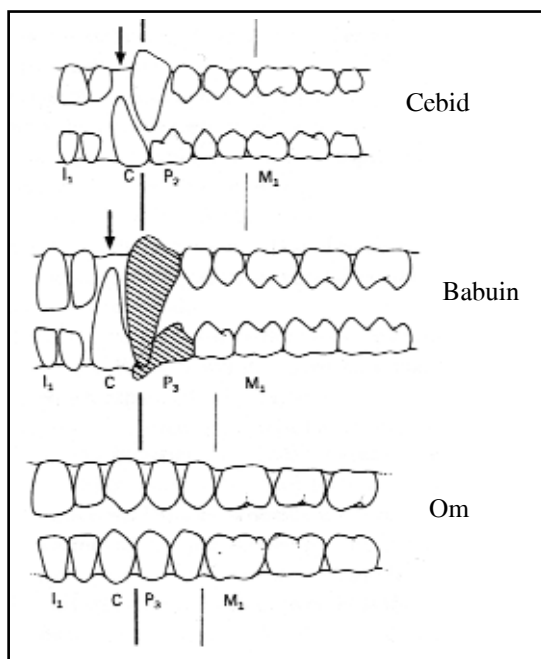


Fig. nr. 4.2. Formula dentară la cebid, babuin și om

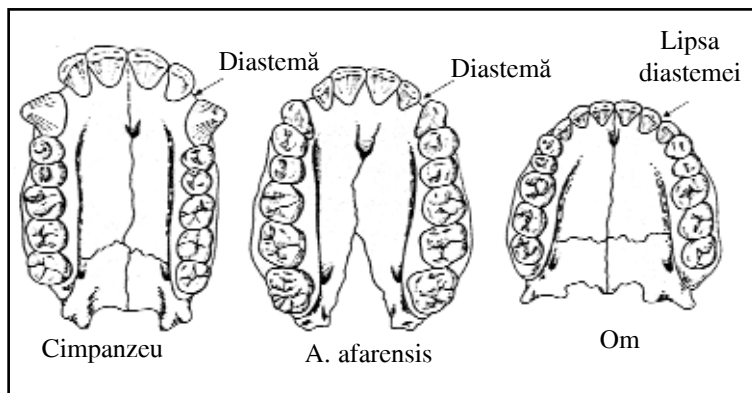


Fig. nr. 4.3. Arcada dentară superioară și diastema la cimpanzeu, A. afarensis, om

Una dintre diferențele care atrag atenția are în vedere caninul:

- antropomorfele au caninii conici, mari, proiectați în afară, depășind nivelul celorlalți dinți și prezentând dimorfism sexual (masculii au canini mai mari decât femelele). Când gura este închisă, caninul inferior pătrunde în spațiul dintre incisivul 2 și caninul superior, iar caninul superior pătrunde în spațiul dintre caninul inferior și primul premolar;
- omul modern are caninii reduși dimensional, mai puțin proeminenți, având aceeași mărime la ambele sexe (Fig. nr. 4. 3.).

Analiza comparativă a **modelului de erupție** a dinților permanenți a evidențiat deosebiri distincte între maimuțele actuale și om. Dinții permanenți ai antropomorfelor actuale erup în următoarea ordine: M1, I1, I2, M2, P3, P4, C și M3. La om, ordinea este modificată :

M1, I1, I2, P3, C, P4, M2 și M3. Se observă că premolarul secund erupe diferit. Ceea ce interesează mai mult este momentul erupției, care este strâns corelat cu perioada prelungită a copilăriei la om (grija față de urmași) și creșterea postnatală a encefalului. Astfel, la antropomorfele actuale cei trei molari erup cu aproximație la vârstele de 3,3 ani, 6,6 și 10,5 ani, iar la om la vârstele de 6, 12

și 18 ani. Momentul erupției dentare ajută la stabilirea vârstei pe care a avut-o fosila când a decedat. Resturile scheletice ale unui australopitec (*Australopitecus africanus*, numit și Taung child) prezintă pe mandibulă dinți deciduali, dar și primul molar erupt. Câți ani avea, puțin peste 3 sau 6 ani? Paleoantropologii susțin că vârsta copilului era puțin peste 3 ani pentru că modelul de dezvoltare al australopitecilor și al fosilelor genului *Homo* este asemănător celui al antropomorfelor. *Homo erectus* se crede că avea un model de erupție al dinților intermediar între antropomorfe și omul actual, modelul având tendințe evolutive la formele mai recente ale genului *Homo*.

Structura **smalțului dentar** poate da informații despre evoluția umană. Gorila și cimpanzeul au smalțul dentar mai subțire decât fosilele hominidelor și omul modern. Smalțul subțire reflectă o adaptare la tipul de hrănire cu fructe, în timp ce smalțul gros o adaptare la hrănirea cu plante cu o structură mai dură. Smalțul subțire indică un caracter primitiv, observat la strămoșul comun al hominoidelor și la formele preumane, iar smalțul gros a apărut mai târziu în procesul evolutiv.

Dovezi ale evoluției furnizate de genetică

Fosilele reflectă o imagine incompletă a trecutului pentru că s-au păstrat numai anumite părți ale corpului anumitor organisme. Informații suplimentare despre filogenia și evoluția omului sunt furnizate de genetica moleculară.

Evoluția moleculară are la bază analiza diferențelor dintre secvențele de nucleotide ale ADN și dintre secvențele de aminoacizi ale proteinelor. Evoluția este scrisă în materialul genetic al speciilor actuale. Evaluarea diferențelor dintre genele sau proteinele unor specii indică gradul lor de înrudire genetică și momentul în care s-a produs separarea lor dintr-un strămoș comun (cu cât secvențele ADN sunt mai asemănătoare, cu atât speciile s-au separat mai recent).

La speciile actuale s-au studiat comparativ: cromozomii, secvența ADN nuclear și mitocondrial, secvența proteică.

Studiul cromozomilor a urmărit două aspecte:

- modelul de bandare (benzile G, C sau NOR);
- ordinea genelor pe cromozom.

Analiza comparativă a modelului de bandare al cromozomilor la specii diferite nu este ideală pentru aprecierea gradului de înrudire genetică, dar oferă informații despre modificările numerice sau structurale care au apărut pe parcursul evoluției. De exemplu:

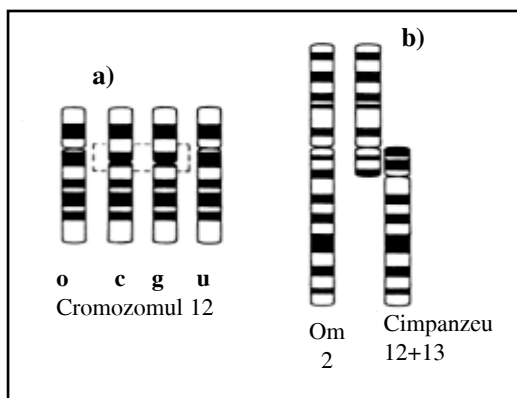


Fig. nr. 4.4.

a) Cromozomul 12 la om, cimpanzeu, gorilă și urangutan

b) Fuziunea centrică a cromozomilor 12 și 13 la cimpanzeu formează cromozomul 2 uman.

- cromozomul 2 uman a apărut prin fuziunea centrică a doi cromozomi acrocentrici de la cimpanzeu (Fig. nr. 4.4.). Astfel, cimpanzeul prezintă 48 de cromozomi în nucleul celulelor somatice, iar omul are un număr redus la 46;
- s-au identificat rearanjamente cromozomiale de tipul inversiilor și translocațiilor mult mai frecvent decât deleții sau duplicații;
- modelul de bandare al cromozomului X este identic la toate mamiferele, ceea ce dovedește originea lor comună;
- omul are în comun: cu cimpanzeul, gorila și urangutanul 99% dintre benzile cromozomiale, cu pisica domestică 35% dintre benzi și doar 7% cu șoarecele.

Așadar, toate speciile descind dintr-un trunchi comun, din care s-au desprins în momente diferite ale evoluției, dar într-o ultimă etapă s-au separat urangutanul, gorila, cimpanzeul și omul.

Analiza comparativă a ordinii genelor pe cromozom (genele sintenice) arată că același grup de câteva gene se poate găsi pe brațe și pe cromozomi diferiți la speciile investigate (11 gene linkate de pe cromozomul uman 21q se găsesc în aceeași ordine pe cromozomul 16 de la șoarece și cromozomul U10 de la vacă). Strămoșul comun al acestor specii avea grupul de gene pe un singur cromozom, grup care s-a dispersat pe cromozomi diferiți în timpul evoluției.

Compararea secvenței de nucleotide a ADN se realizează printr-o tehnică specială numită hibridare moleculară. Se pot compara secvența ADN a unei singure gene, secvența unor fragmente ADN sau chiar secvența întregului genom. Molecule ADN provenind de la specii diferite sunt denaturate, separate și apoi monocatenenele ADN de la specii diferite sunt

renaturate. Dacă speciile sunt înrudite genetic vor forma hibridi moleculari ADN/ADN rapid pentru că au secvențe comune. S-a arătat că secvența ADN uman diferă doar cu 1,8% față de cimpanzeu, cu 2,3% față de gorilă și 3,7% față de urangutan.

Compararea secvenței de aminoacizi din proteine are la bază faptul că toate speciile actuale (există unele excepții) utilizează același cod genetic pentru sinteza proteinelor, ceea ce susține ideea originii comune a vieții pe Terra. Studiul electroforetic și imunologic al proteinelor umane și ale cimpanzeului a arătat că majoritatea proteinelor au 99% dintre aminoacizi similari.

Analiza ADN-ului mitocondrial are ca scop identificarea mutațiilor, a secvențelor de nucleotide diferite la omul modern. ADNmt cu cele mai multe mutații se găsește la populațiile africane, ceea ce indică o origine mai veche a acestora pentru că acumularea de mutații într-o populație cere timp. S-a alcătuit un arbore filogenetic al ADNmt bazat pe compararea diferențelor dintre africani și non-africani.

Ținând cont de modul particular de transmitere al ADNmt uman, exclusiv pe linie maternă, s-a emis „Ipoteza Eva”. Eva (în sens figurativ) este mama ancestrală, al cărei ADNmt s-a transmis în descendență, acumulând mutații în timp și răspândindu-se în populațiile umane. Prin diverse metode s-a putut determina când și unde a trăit această femeie ancestrală ipotetică. S-au identificat diferențele dintre secvența ADNmt a diferitelor populații umane și diferențele față de cimpanzeu, calculându-se o rată a mutației de 4% la un milion de ani (presupunând că rata mutației a rămas constantă). Se știe că cimpanzeul s-a separat acum 5 milioane de ani și s-a dedus că Eva mitocondrială a trăit acum 200 000 de ani, în Africa.

Și analiza comparativă a secvenței ADN a cromozomului Y (se transmite exclusiv pe linie paternă) provenit de la bărbați africani, europeni, australieni, japonezi și masculi de cimpanzeu arată diferențe nesemnificative, ceea ce indică apariția cromozomului Y, cu circa 188 000 de ani în urmă.

Diversitatea genetică umană

Caracterizarea genetică a diferitelor populații umane actuale arată că există o variabilitate genetică în interiorul fiecărei populații, populațiile fiind polimorfe, cu un pronunțat grad de heterozigotie.

Variațiile genetice își au originea în fenomenul mutațional, iar prin recombinare genetică are loc redistribuirea mutațiilor într-un număr imens de genotipuri. Migrația, deriva genetică și selecția pot introduce, fixa sau elimina aceste noi mutații într-o populație, schimbându-i genofondul și măbind diversitatea genetică intrapopulațională.

Structura genetică a unei populații se exprimă prin apariția caracterelor fenotipice (biochimice, morfologice, fiziologice sau comportamentale). Caractere umane morfologice (culoarea pielii, talia, forma capului), vizibile, condiționate poligenic, au fost deseori utilizate de antropologie pentru clasificarea în rase a speciei actuale de *Homo sapiens* (Fig. nr. 4. 5.).

Rasa, din punct de vedere practic, este o grupare naturală de indivizi în cadrul speciei care au caractere fizice similare, dar diferite față de alte asemenea grupări. Din perspectivă genetică, rasa este un grup de indivizi în cadrul speciei care se distinge prin frecvențele alelice de alte asemenea grupări. Rasele umane sunt rezultatul unui proces evolutiv.

Studiul genetic al unor caractere umane (grupe sanguine în sistemul ABO, MNS, forma și mărimea capului, forma feței, forma nasului, forma și mărimea dinților) arată că există o diversitate considerabilă nu numai între rase, ci și în interiorul fiecărei rase.

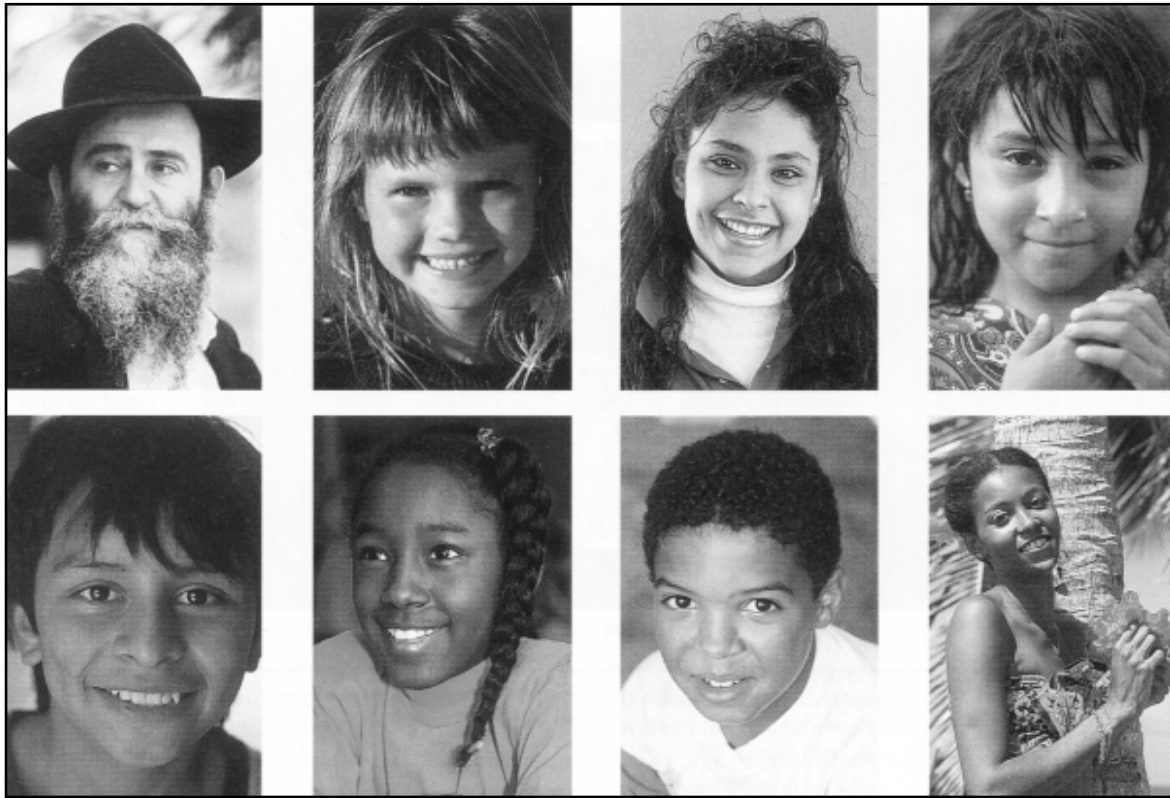
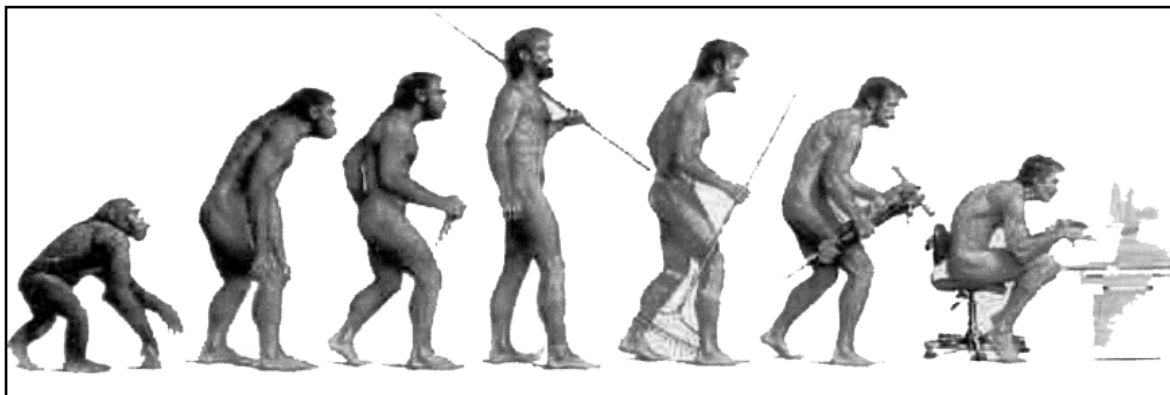


Fig. nr.4. 5. Pigmentația pielii nu este un criteriu util în clasificarea raselor umane pentru că doi indivizi care au aceeași culoare a pielii pot fi foarte diferiți genetic.

De regulă, variabilitatea individuală din cadrul unei rase depășește cu mult diferențele morfologice dintre rase, iar limitele dintre rase sunt greu de stabilit.



Bibliografie

1. Ridley M. (1997) – Evolution, Oxford University Press, pg. 327–329.
 2. Jones S., Martin R. (1992) – Human Evolution, Cambridge University Press, pg. 10–25.
 3. Berkovitz B.K. (1992) – A Color Atlas and Textbook of Anatomy, Histology and Embriology, pg.304–317.
 4. Gribbin J. (2001) – The First Chimpanzee, pg. 5–26.
- Web sites :
<http://www.talkorigins.org/faqs/homs/species.html>.
http://authoo.palomar.edu/primate/prim_3.htm

Intrebări recapitulative

1. Ce factori pot perturba polimorfismul echilibrat al unei populații?
2. Cum sunt determinate frecvențele alelice?
3. Cum poate crește homozigoția într-o populație?
4. Care este diferența dintre un hominoid și un hominid?
5. De ce compararea secvenței genelor oferă mai multe informații despre evoluția moleculară decât compararea secvenței proteinelor?
6. Forma, numărul și structura dinților au înregistrat tendințe evolutive în procesul umanizării?

TOPIC TEST

- Întrebări la care litera de răspuns corect desemnează propoziții:
A – adevărate; B – false.
1. Frecvența alelelor rămâne constantă în generațiile succesive ale unei populații naturale.
A – adevărat; B – fals.
 2. Structura genetică a unei populații este caracterizată prin frecvențele alelice și genotipice.
A – adevărat; B – fals.
 3. Evoluția moleculară studiază schimbările secvențelor ADN sau proteice de-a lungul timpului.
A – adevărat; B – fals.
 4. Prognatismul este un caracter care s-a menținut la omul modern.
A – adevărat; B – fals.
- Întrebări cu un singur răspuns corect A, B, C sau D.
5. O populație umană se caracterizează prin:
A. absența genofondului
B. lipsa structurii genetice
C. încrucișări libere între indivizi
D. monomorfism alelic
 6. Care dintre următoarele frecvențe genotipice ale organismelor AA, Aa și aa concordă cu condițiile legii Hardy-Weinberg?
A. 0,36; 0,55; 0,09
B. 0,29; 0,42; 0,29.
C. 0,64; 0,27; 0,09
D. 0,25; 0,50; 0,25.
 7. La caucazieni căderea părului se datorează unei alele autozomale care se exprimă dominant la bărbați și recesiv la femei. Dacă frecvența acestei alele este 0,3, câte femei cu alopecie vor fi într-o populație de 2 000 de indivizi?
A. 180
B. 9
C. 1020
D. 0

8. Ce tip de aberații cromozomiale au avut un rol mai important în evoluția umană?
- A. substituția de nucleotide
 - B. mutația mitocondrială
 - C. inversia și translocația
 - D. aneuploidia

□ Întrebări la care litera de răspuns corect grupează cifrele după cum urmează:

A – 1,2,3; B – 1,3; C – 2,4; D – 4; E – 1,2,3,4.

9. Ce reprezintă la om absența molarului 3?
- 1. o tendință evolutivă
 - 2. o anomalie dentară de număr
 - 3. consecința scurtării maxilarelor
 - 4. o fenocopie
10. Dacă q are o valoare mică, atunci alela recesivă există mai frecvent în :
- 1. genotipurile homozigote dominante
 - 2. genotipurile homozigote recesive
 - 3. populațiile izolate reproductiv
 - 4. genotipurile heterozigote

Răspunsuri

1.B; 2.A; 3.A; 4.B; 5.C; 6.D; 7.A; 8.C; 9.A; 10.D.

GLOSAR

Aberație (anomalie) cromozomială.

modificare (anomalie) a numărului de cromozomi caracteristic speciei sau a structurii cromozomilor.

Acentric

cromozom sau fragment cromozomial lipsit de centromer.

Acrocentric

cromozom cu centromerul situat subterminal; în cariotipul uman, grupa D cuprinde perechile de acrocentrice 13,14 și 15, iar grupa G, perechile 21, 22 și cromozomul Y.

Agent clastogen

induce rupturi cromozomiale. Poate fi fizic (radiații UV, șocuri termice), biologic (virusuri) sau chimic (antibiotice, pesticide, compuși antifolici).

Agregare familială

prezența în cadrul aceleiași familii a mai multor indivizi cu un același caracter patologic, în aceeași generație sau în generații succesive.

Alele

numite și alelomorfe; forme alternative ale unei gene care pot ocupa același locus pe un cromozom și influențează același caracter.

Alele multiplă (polialelie)

într-o populație pot exista mai mult de două gene alele diferite pentru un locus dat; apare prin mutații succesive ale genei inițiale.

Amniocenteză

procedură de diagnostic prenatal, efectuată în trimestrul al doilea de sarcină; de obicei, prin puncție transabdominală se extrage lichid amniotic care conține și celule fetale. Celulele fetale sunt investigate citogenetic și biochimic cu scopul de a evidenția structura genetică a produsului de concepție.

Anafază

fază a diviziunii celulare care urmează metafazei, când, centromerii se dedublează, iar cele două cromatide surori ale fiecărui cromozom se separă și migrează spre polii opuși ai fusului de diviziune; în anafaza primei diviziuni meiotice cei doi cromozomi omologi se separă și migrează spre polii opuși ai fusului.

Aneuploidie

variație a numărului de cromozomi caracterizată prin lipsa sau prezența în exces a unuia sau mai multor cromozomi din pereche (de exemplu: monosomia, trisomia, etc.).

Ansă dermatoglică

sau buclă, notată cu L (loop). Figură dermatoglică formată dintr-un sistem de creste paralele care se rotesc împrejur cu 180° și ies prin marginea ulnară sau radială a buricului degetului. Este delimitată de un singur triradiu (delta); figură monodeltică.

Arbore genealogic

reprezentare grafică a legăturilor de rudenie dintre membrii unei familii sau unui grup de familii înrudite.

Arc dermatoglic (A)

Figură dermatoglică constituită dintr-un sistem de creste care traversează de la o margine la alta buricului degetului, nefiind delimitat de nici un triradiu.

Asociație

termen utilizat pentru a arăta că o genă marker are o frecvență observată mai mare într-o anumită tulburare decât cea teoretică. Asociația nu dovedește că gena care condiționează tulburarea și gena marker sunt localizate pe același cromozom.

Asociație dismorfică

coexistența recurentă, deci neîntâmplătoare, a mai multor anomalii structurale din mai multe zone, independente una de cealaltă, în aparență fără o cauză comună, una neputând explica apariția celeilalte.

Asortare

consecința genetică a distribuției întâmplătoare a cromozomilor neomologi în celulele fiice, în prima anafază meiotică sau a cromatidelor surori în cea de a doua anafază meiotică.

Autozomi

cromozomii somatici sau nesexuali; la om sunt reprezentați de perechile 1-22.

Bandare

tehnici de colorare speciale, prin care fiecare cromozom apare cu un model caracteristic de benzi transversale, model care permite identificarea fiecărui cromozom, dar și descrierea precisă a aberațiilor cromozomice de structură.

Evidențiază diferențele structurale dintre specii apropiate pe scara evolutivă.

Bandă cromozomială

parte a cromozomului, distinctă de segmentele adiacente, având culoare mai închisă sau mai deschisă în funcție de tehnica folosită; fiecare tip de bandă reflectă o condensare diferențiată a cromatinei.

Biopsia vilozităților coriale

procedură de diagnostic prenatal efectuată în primul trimestru de sarcină; se recoltează cu un catter țesut extraembrionar, identic genetic cu celulele fetale care se examinează în vederea depistării defectelor citogenetice, enzimatică sau genice.

Bivalent

structură formată din alipirea cromozomilor omologi pe toată lungimea lor, în profaza primei diviziuni meiotice; fiecare omolog are câte două cromatide.

Caracter familial

caracter care apare cu o frecvență mai mare printre rudele individului cu acel caracter decât printre indivizii neînruțiți din aceeași populație.

Cariotip

formulă ce exprimă constituția cromozomică a unui individ; cromozomii unei celule somatice sunt ordonați după anumite criterii: mărime, poziția centromerului, constricții secundare, sateliți, model de bandare.

Centromer

segmentul de cromozom de la nivelul constricției primare vizibil ca parte morfologică distinctă în metafază; punctul de atașare al cromatidelor surori una de cealaltă; are rol în deplasarea cromatidelor spre polii opuși ai celulei, servind ca loc de prindere a cromozomilor la filamentele fusului de diviziune.

Citogenetică

ramură a geneticii care se ocupă cu studiul cromozomilor.

Codominant

două alele diferite care ocupă același locus pe cromozomii omologi și care se exprimă ambele în fenotip; de exemplu, grupul sangvin AB.

Compensație de doză

mecanism de reglaj genetic prin care se egalizează expresia fenotipică (la bărbați și la femeie) a genelor situate pe cromozomul X; fenomenul a fost explicat de Mary Lyon (ipoteza lionizării).

Congenital

prezent la naștere; nu se referă la cauză.

Consangvinitate

relație genetică care există între indivizi ce provin dintr-un ascendent comun.

Consangvinizare

uniunea dintre indivizi care sunt înruțiți genetic.

Corpuscul Barr

(cromatină X), formațiune condensată în nucleii interfazici ai celulelor somatice provenite de la sexul feminin. Reprezintă unul dintre cei doi cromozomi X, inactivat, de la sexul feminin. Femeile normale sunt cromatin-pozitive (au un corpuscul Barr), bărbații normali sunt cromatin-negativi.

Cromatidă

după replicarea cromozomului, la începutul mitozei sau meiozei, cromozomul apare format din două subunități identice între ele, numite cromatide surori. Cromatidele sunt atașate una de cealaltă la nivelul centromerului, iar fiecare cromatidă este subdivizată într-un braț scurt (p) și un braț lung (q).

Cromatide surori

cele două subunități ale cromozomului, identice între ele, pentru că au apărut prin replicarea cromozomului de origine în faza S a ciclului celular.

Cromatină

materialul genetic în nucleul interfazic; este alcătuită dintr-un complex nucleo-proteic format din ADN, histone și proteine nonhistonice. Apare sub două forme: condensată (heterocromatina) și extinsă (eucromatina).

Cromozom

corpuscul colorat, purtător de informație genetică, vizibil în timpul diviziunii celulare. Ca număr, formă, dimensiune și model de bandare este caracteristic pentru fiecare specie.

Cromozomi omologi

cromozomi pereche în celula somatică, cu aceeași mărime, aceeași formă, același model de bandare, aceeași secvență de loci, dar cu origini diferite: unul de origine maternă și unul de origine paternă. În timpul meiozei primare formează un bivalent facilitându-se schimbul fizic de segmente cromatidice între cromozomii omologi.

Crossing-over

schimbul fizic reciproc de segmente cromatidice între cromozomii omologi în timpul profazei primei diviziuni meiotice. Reprezintă unul dintre mecanismele variabilității umane.

Crossing-over inegal

schimb de segmente cromatidice între cromozomi omologi incorect aliniați, cu consecința că se formează două gene hibride, una puțin mai lungă și alta puțin mai scurtă, comparativ cu genele originale.

Deleție

anomalie structurală a genomului constând în pierderea unui segment de genă (deleție genică), sau a unui segment cromozomial (deleție cromozomică). Segmentul deletat poate fi terminal sau interstițial.

Dermatoglife

modelul desenelor formate de crestele epidermice pe degete, palme și plante. Crestele dermice sunt o succesiune a papilelor dermice. Sunt un caracter somatic cu determinism multifactorial. În unele sindroame genetice apar combinații neobișnuite a modelelor dermatoglife.

Diakinesis

ultimul stadiu al profazei primei diviziuni meiotice. În timpul diakinezei cromozomii omologi

devin scurți și contractați, continuând să se respingă între ei.

Dicentric

un cromozom anormal structural care prezintă doi centromeri.

Diferențiere

proces prin care abilitățile de dezvoltare și funcționare ale unei celule se limitează la o anumită structură și funcție.

Diploid

celulă sau organism cu două seturi de cromozomi (2n), adică, cu o pereche de cromozomi pentru fiecare autozom și cu doi cromozomi ai sexului. La om, în celulele somatice numărul diploid de cromozomi este 46, dublu față de gameti.

Disjuncție

separare a cromozomilor omologi (asociați ca bivalenti) în cursul anafazei meiozei primare sau a cromatidelor surori, fie în anafaza meiozei secundare, fie în anafaza mitozei.

Disomie

numărul normal de cromozomi ai unei perechi la organisme diploide.

Dispermie

fecundarea unui ovul normal de către doi spermatozoizi; are ca rezultat formarea embrionilor umani triploizi.

Displazie

indică o anomalie a histogenezei, adică, organizarea anormală a celulelor în țesuturi.

Distrofie

alterarea structurii normale a unui țesut, a unui organ, datorită tulburărilor de nutriție.

Dominant

caracter condiționat genetic care se manifestă și în stare heterozigotă. Se vorbește de dominanță completă în cazul în care fenotipul heterozigotului nu poate fi deosebit de cel al homozigotului.

Duplicație

anomalie cromozomică structurală care constă în apariția în doză dublă a unei gene sau a unui segment cromozomic în cadrul aceluiași cromozom.

Ereditate

informația genetică transmisă în succesiunea generațiilor.

Eucromatină

fracțiune a cromatinei nucleare care în interfază este decondensată și extinsă; se replică la începutul fazei S și este activă transcripțional.

Euploid

celulă sau organism cu un număr exact de seturi cromozomice haploide.

Expresivitate

gradul și tipul de manifestare fenotipică al unei gene. Dacă manifestările fenotipice sunt de inten-

sități și/sau tipuri diferite la diverși indivizi care prezintă gena, expresivitatea este variabilă, dacă aceste manifestări sunt identice, atunci, expresivitatea este constantă.

Fenocopie

caracter fenotipic produs de cauze ambientale care simulează același caracter condiționat genetic

Fenotip

caracteristicile biochimice, morfologice, fiziologice și comportamentale, normale sau patologice ale unui individ, determinate de constituția sa genetică și/sau modulate de factorii ambientali.

FISH (fluorescent in situ hybridization)

tehnica utilizată pentru localizarea genelor pe cromozom; în ultimul timp este utilizată în citogenetica clinică.

Fratric

toți descendenții unei perechi de genitori.

Fuziune centrică

vezi Translocație robertsoniană.

Genă

un segment din molecula de ADN implicat în producerea unui lanț polipeptidic

Genom

setul complet de gene al unui set haploid de cromozomi.

Genotip

constituția genetică a unui individ, cu referire fie la complementul complet de gene, fie la un locus particular.

Gonozom

cromozomii sexului, X și Y. Termen mai puțin utilizat la ora actuală.

Haploid

un singur set complet de cromozomi prezent într-o celulă (n), format dintr-o singură copie a fiecărui cromozom autozom și un cromozom al sexului. Setul haploid de cromozomi este tipic pentru gamet.

Hemizigot

individ diploid care are doar o singură alelă pentru un locus dat. Bărbații sunt hemizigoți dacă ne referim la cromozomul X: au un singur cromozom X, deci prezintă genele de pe acest cromozom în doză unică.

Heterocromatină constitutivă

fracțiune a cromatinei nucleare; este permanent condensată pe parcursul ciclului celular, prezentă în anumite regiuni cromozomiale: pericentromerice și adiacent constrictiilor secundare. Este formată din ADN cu secvențe repetate care se replică tardiv; transcripțional este inactivă.

Heterocromatină facultativă

condensare permanentă a unuia din cei doi cromozomi ai unei perechi, în anumite perioade ale ontogenezei. De exemplu, unul dintre cromo-

zomii X din nucleii interfazici ai celulelor somatice provenite de la sexul feminin care formează cromatina de sex X.

Heterogenitate genetică

situație în care caractere fenotipice asemănătoare sau identice sunt produse de gene diverse, alele sau nealele.

Heterozigot

purtător de două alele diferite ale unei gene date care ocupă același locus pe cromozomii omologi.

Hibridare

încrucișare între indivizi din populații naturale diferite genetic, care aparțin aceleiași specii.

Himeră

individ care prezintă un amestec de celule diferite genetic, celule derivate din zigoți diferiți.

Hipoplazie

subdezvoltare a unui țesut normal structurat și format.

Holandric

caracter care apare numai la bărbați, controlat de o genă plasată pe cromozomul Y.

Homozigot

organism diploid care prezintă două alele identice pentru un locus dat.

Instabilitate cromozomială

inabilitatea cromozomilor de a-și păstra integritatea. Apar numeroase rupturi și rearanjamente cromozomice spontane.

Inversie

anomalie cromozomică structurală constând din ruperea unui fragment cromozomic sau cromatidic, rotirea lui cu 180° și alinierea aceleiași cromozom. Ca urmare, se inversează secvența normală a genelor. Segmentul inversat poate include centromerul (inversie pericentrică) sau nu (inversie paracentrică).

Izocromozom

cromozom cu o structură anormală, alcătuit din două brațe identice morfologic și genetic. Apare prin clivajul anormal al unui cromozom în anafază.

Linkaj

situație în care doi loci sintenici, adică situați pe același cromozom, foarte apropiați fizic, tind să se transmită împreună în descendență. Genele care ocupă acești loci sunt rareori separate de crossing-over.

Locus

poziția ocupată de o genă pe cromozom.

Lyonizare

inactivarea întâmplătoare a unui dintre cei doi cromozomi X în nucleii interfazici ai celulelor somatice de la sexul feminin, realizată după a 16-a zi de viață intrauterină. În cazurile de anomalii numerice ale cromozomului X se inactivează toți

cromozomii X excedențari, unul singur rămânând funcțional.

Marker genetic

1. genă cu efecte fenotipice detectabile, a cărei localizare este cunoscută și care permite localizarea altor gene.
2. particularitate morfologică a unui cromozom care permite identificarea lui corectă.

Monogenic

caracter condiționat de un singur locus genetic. Respectă legile lui Mendel.

Monosomie

situație în care din numărul diploid de cromozomi al unei celule lipsește un întreg cromozom dintr-o pereche ($2n-1$). La om, monosomiile autozomale sunt letale.

Mozaic celular

coexistența la același individ a unor linii celulare diferite genotipic sau cromozomic, derivate din același zigot.

Multifactorial

caracter condiționat de factori multipli, genetici și non-genetici, fiecare având o contribuție mică la apariția fenotipului.

Mutagen

orice agent care crește rata mutației.

Mutație

schimbare permanentă a structurii fizice și/sau chimice a genomului (genă sau cromozom care se transmite în succesiunea generațiilor).

Nondisjuncție

anomalie de segregare a cromozomilor în timpul diviziunii celulare. În anafaza meiozei primare cromozomii rămân uniți, migrând la același pol, sau, în anafaza meiozei secundare și anafaza mitozei, cromatidele surori rămân împreună, migrând la același pol.

Nulisomie

lipsa ambilor cromozomi ai unei perechi dintr-o celulă diploidă ($2n-2$). La om, este incompatibilă cu viața postnatală.

Pahiten

stadiu al profazei primei diviziuni meiotice, în timpul căruia cromozomii omologi, perfect aliniați și asociați ca bivalenți, devin mai scurți și mai groși. În acest stadiu are loc crossing-over-ul urmat de apariția chiasmatorilor.

Penetranță

este un concept statistic și reprezintă procentul de heterozigoți care manifestă fenotipul corespunzător unei alele dominante. Se calculează raportând numărul de indivizi care exprimă alela dominantă la numărul total de indivizi purtători ai respectivei alele. Absența manifestării fenotipice se numește non-penetranță, manifestarea la un număr redus

de purtători se numește penetranță redusă, iar manifestarea fenotipică la toți purtătorii se numește penetranță completă.

Poligenic

caracter condiționat de factori genetici multipli.

Polimorfism

coexistența într-o populație a variantelor discontinue ale unui caracter condiționat monogenic.

Poliploidie

multiplicarea exactă a numărului de seturi cromozomice. La om, este incompatibilă cu viața post-natală.

Polisomie

anomalie de număr a cromozomilor de tipul aneuploidiei, în care un cromozom dintr-o pereche apare în copii multiple (trisomie, tetrasomie, pentasomie etc.) într-o celulă diploidă.

Proband (proposit, caz index)

membrii afectați ai unei familii care constituie punctul de plecare al unei cercetări familiale.

Purtător

individ heterozigot pentru o genă mutantă care poate să nu se manifeste fenotipic.

Recesiv

caracter controlat genetic care se manifestă fenotipic numai în stare homozigotă.

Recombinare

formarea de noi combinații de gene datorită crossing-over-ului dintre cromozomii omologi sau asortării independente a cromozomilor în timpul meiozei, fie schimbului de material genic între două fragmente ADN.

Risc de recurență

posibilitatea de reparație a unui caracter patologic la descendenții unei familii deja afectată de o tulburare genetică.

Screening

examinarea sistematică (clinică, genetică, biochimică, etc.) a tuturor indivizilor unei populații, cu scopul de a identifica subiecții care prezintă risc genetic și de a neutraliza acest risc (de exemplu, identificarea purtătorilor sănătoși în cazul talasemiei).

Segregare

separarea cromozomilor omologi și a genelor pe care le poartă și migrarea lor în gameți diferiți în timpul meiozei.

Sex-influențare

caractere condiționate de gene autozomale, dar care au grade diferite de exprimare la femei și la bărbați.

Sex-limitare

caractere condiționate de gene autozomale, dar care se exprimă fenotipic la un singur sex.

Sex-ratio

raportul dintre numărul de bărbați și femei într-o populație.

Sindrom dismorfic

coexistența recurentă și ca atare, neîntâmplătoare, a unor anomalii structurale în diferite zone de dezvoltare, aparent independente una de alta, dar cu o cauză unică.

Sintenție

localizarea a două sau mai multe gene pe același cromozom. Nu toate genele sintenice sunt linkate.

Sondă

fragment de ADN sau ARN monocatenar marcat radioactiv sau cu fluorocromi care recunoaște o secvență complementară de ADN sau ARN și formează cu aceasta un hibrid molecular. Se utilizează pentru evidențierea și localizarea anumitor secvențe.

Susceptibilitate

sensibilitate a organismului față de acțiunea negativă a factorilor de mediu, condiționată genetic sau parțial genetic.

Telomer

segmente terminale situate la extremitățile brațelor cromozomilor, care au rolul de a le menține integritatea.

Transcripție

proces prin care se sintetizează ARN-ul prin copierea informației genetice din ADN.

Translație

decodificarea informației genetice conținută de ARNm în secvențe specifice de aminoacizi la nivelul ribozomilor.

Translocație

transferul unui segment cromozomial de pe un cromozom pe altul.

Translocație robertsoniană

fuziunea brațelor lungi în zona centromerică și pierderea brațelor scurte ale celor doi cromozomi acrocentrici implicați în acest tip de translocație; rezultă un unic cromozom.

Triploid

celulă sau individ cu trei seturi cromozomice (3n). La om, este letală.

Triradiu

figură dermatoglică constituită din trei sisteme de creste divergente în trei direcții diferite, în unghiuri de circa 120°.

Variabilitate

diferențele dintre indivizii aceleiași specii care nu pot fi atribuite nici vârstei și nici sexului.

Verticil (vârtej)

Indicat prin W, reprezintă o figură dermatoglică în care crestele dermice formează un desen concentric constituit din două anse încrucișate, rotite în jurul unei structuri centrale. Este delimitat de două triradii, unul de fiecare parte.

INDEX ALFABETIC

A

aberații cromozomiale 34
acentric 40
acrocefal 104
acrocentric 10
ADNmt 148
agent clastogen 41
agregare familială 97
alaria 101
alele 56,130
alelie multiplă 57,134
alfa-fetoproteina 124
amelogenesis imperfecta 82,131
amniocenteză 122
anafază 21, 22
anchetă familială 97
aneuploidie 36
anodonție 81,83
anomaliile cromozomiale 34
– numerice 34
– de structură 38
ansă dermatoglică 111
apendice perinuclear 28
arbore genealogic 77
arc dermatoglică 111
Ardipithecus ramidus 138
arii palmare 112
asortare independentă 61
Australopithecus 139
autozom 11

B

bandare cromozomială 13
bandă 13
biometrie 100
biopsia vilozităților coriale 123
bivalent 21
brahicefal 103
braț lung (q) 10
braț scurt (p)10
bucă (L) 111

C

caracter
– autozomal 65
– cantitativ 100
– complex 97

– dominant 57
– mendelian 87
– metric 100
– recesiv 57
– simplu 87
cario dentară 89,90,97
cariotip 9, 11, 16
căsătorie consangvină 135
chamecefal 103
chamerhin 105
cefalometrie 101
celulă
– diploidă 20, 56
– haploidă 20, 56
centromer 10
citogenetică 9
codominanță 57, 60, 132
complex sinaptonemal 21
colchicină 11, 23
compensația de doză 28
consangvinitate 122, 135
constricție secundară 10
consultație genetică 121
Cri du chat, sindrom 49
cromatidă 10
cromatină sexuală
– X 28
– Y 32
cromozom 9
corpusul
– Barr 28
– F 32
– sexual 28
crossing-over 21, 26

D

deleție 38
dentinogenesis imperfecta 80
derivă genetică 136
dermatoglife 110
despicătura labială 127
diagnostic
– preimplantatoriu 125
– prenatal 122
diakinesis 21
diastema interincisivă 81
dicentric 38, 41
dictioten 25

dihibridare 61
 dinți supranumerari 80
 diploten 21
 discromiile dentare 79
 disomie biparentală 36
 dispermie 35
 displazia ectodermală hipohidrotică 82
 distribuție continuă 101
 diviziune
 – ecvațională 21
 – reduțională 20
 dolicocefal 103
 dominantă 57
 Down, sindrom 44,45
 duplicație 38

E

echilibru Hardy-Weinberg 130
 ecografie 125
 Edward, sindrom 43
 ereditate 56
 ereditate autozomală 65
 ereditate holandrică 75
 ereditate legată de sex 70
 ereditate monogenică 65
 eucromatină 13
 eurion 101
 euriprosop 104
 evoluție 137
 examen sânge fetal 124

F

factor Rh 92
 factor secretor 89
 fenilcetonuria 136
 fenotip 56
 fetoscopie 125
 fibroză chistică 136
 FISH 15, 38
 fuziune centrică 40

G

gamet 23
 gametogeneză 23
 genă
 – dominantă 57
 – recesivă 57
 genofond 129
 genotip 56
 glabelă 101
 gnathion 101
 gonozom 11, 133

grup sangvin
 – ABO 58,91
 – MNS 94
 gustător PTC 87

H

haploid 10
 haptoglobine 96
 hemizigot 71
 hemofilia A 133
 hemoglobina S 95,96
 hemoglobine 95
 heterocromatină 13
 heterogenitate genetică 99
 heterozigot 57
 hibridare 58
 hipsicefal 103
 Homo
 – erectus 139
 – habilis 139
 – sapiens 141
 hominid 138
 hominoid 141
 homozigot 57

I

indici cefalometrici 103
 inelar 41
 inversie 40
 izocromozom 41

K

Klinefelter, sindrom 47

L

lectine 90
 legi mendeliene 59, 61
 leptoprosop 104
 leptorhin 105
 leptoten 20
 linkaj 94
 lyonizare 28

M

marker genetic 89
 meioza 20
 metacentric 10
 metafază 21,22
 metriocefal 104
 mezocefal 103
 mezoprosop 101
 mezorhin 105
 migrație 135
 monosomie 33

morfogramă 108
mozaic celular 38
mutație 135

N

nasion 101
negustător 87
nesecretor 89
non-disjuncție
– meiotică 37
– mitotică 37

O

OMIM 87, 97
opistocranion 101
Orrorin tugenensis 138
ortocefal 103
ovogeneză 24, 25

P

pahiten 21
panmixie 58, 130
parodontita juvenilă 97
Patau, sindrom 42
pliuri palmare 112
PMN 28
pogonion 101
polialelie 130
poligenie 55
polimorfism
– genetic 130
– structural 14
poliploidie 34
populație 129
prag gustativ 87
proband 77
profază 20, 21
prognostic genetic 122
prometafază 21
PTC 62, 87
purtător 81, 121

R

recesivitate 57
recombinare genetică 145
Rh 92

S

satelit 10
sânge fetal 124
screening genetic 135
secretor salivar 89
selecție naturală 135

sfat genetic 122
sicklemie 98
system
– ABO 91, 134
– MNS 94
– Rh 92
smalț dentar 143
spermatogeneză 24
spermiogeneză 24
spina bifida 124, 126
submetacentric 10
subnazal 101

T

talasemie 96, 99
tapeinocefal 104
telocentric 10
telofază 21, 22
telomere 10
tetraploidie 36
tip constituțional 100
tragion 101
translocație
– neresiprocă 40
– reciprocă 40
– robertsoniană 39
trichion 101
triploidie 34
triradiu 111
trisomie 36
Turner, sindrom 33, 46

U

ultrasonografie 115

V

variații individuale 137
vertex 101
verticil 111
vilozități coriale 123

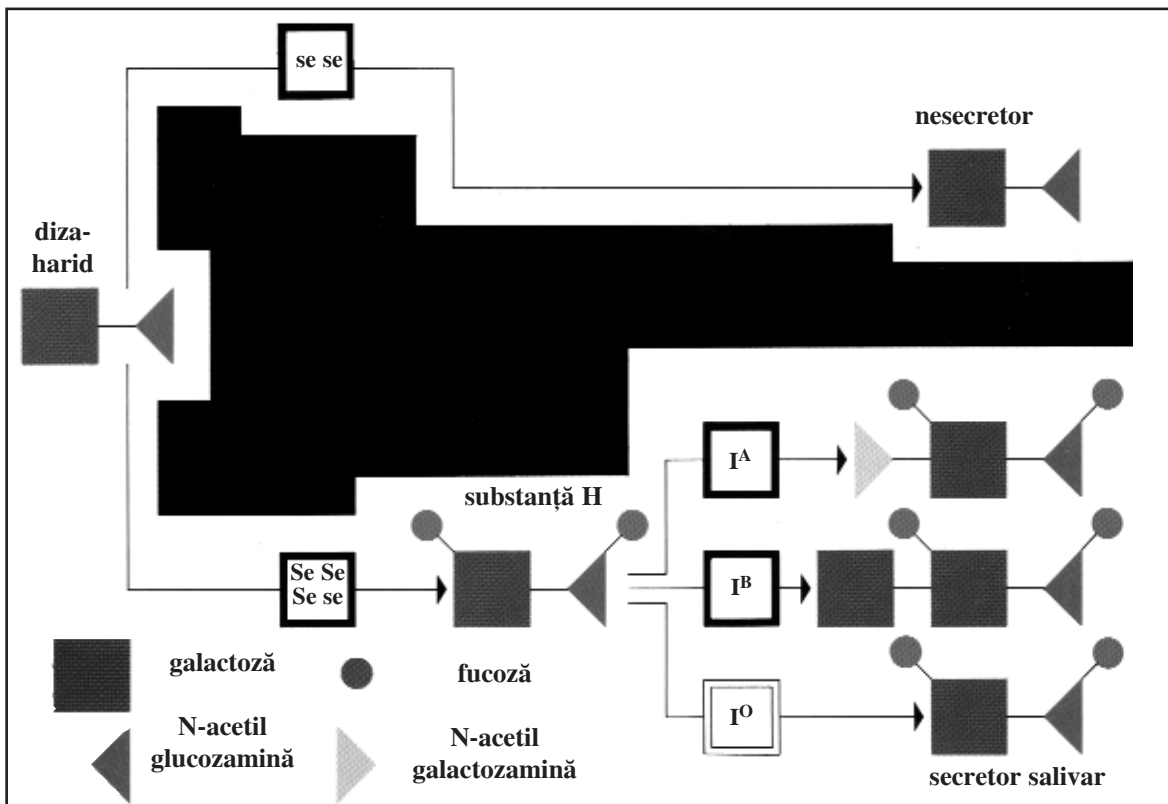
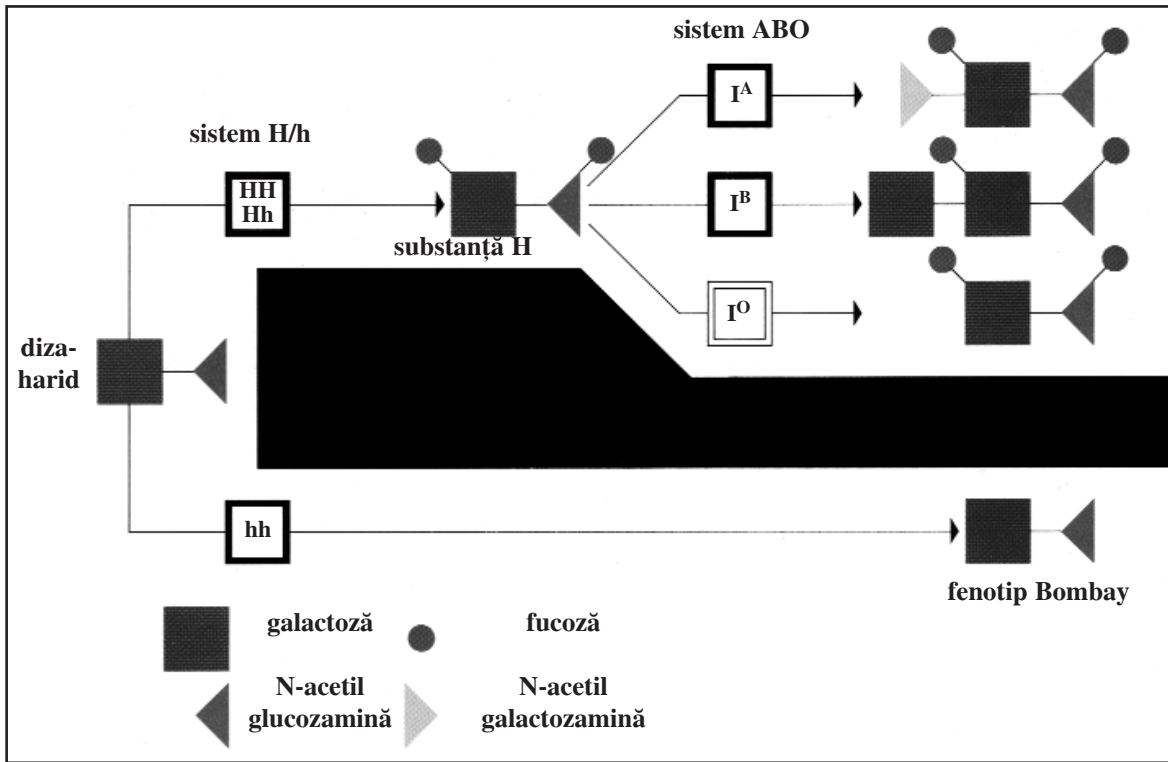
W

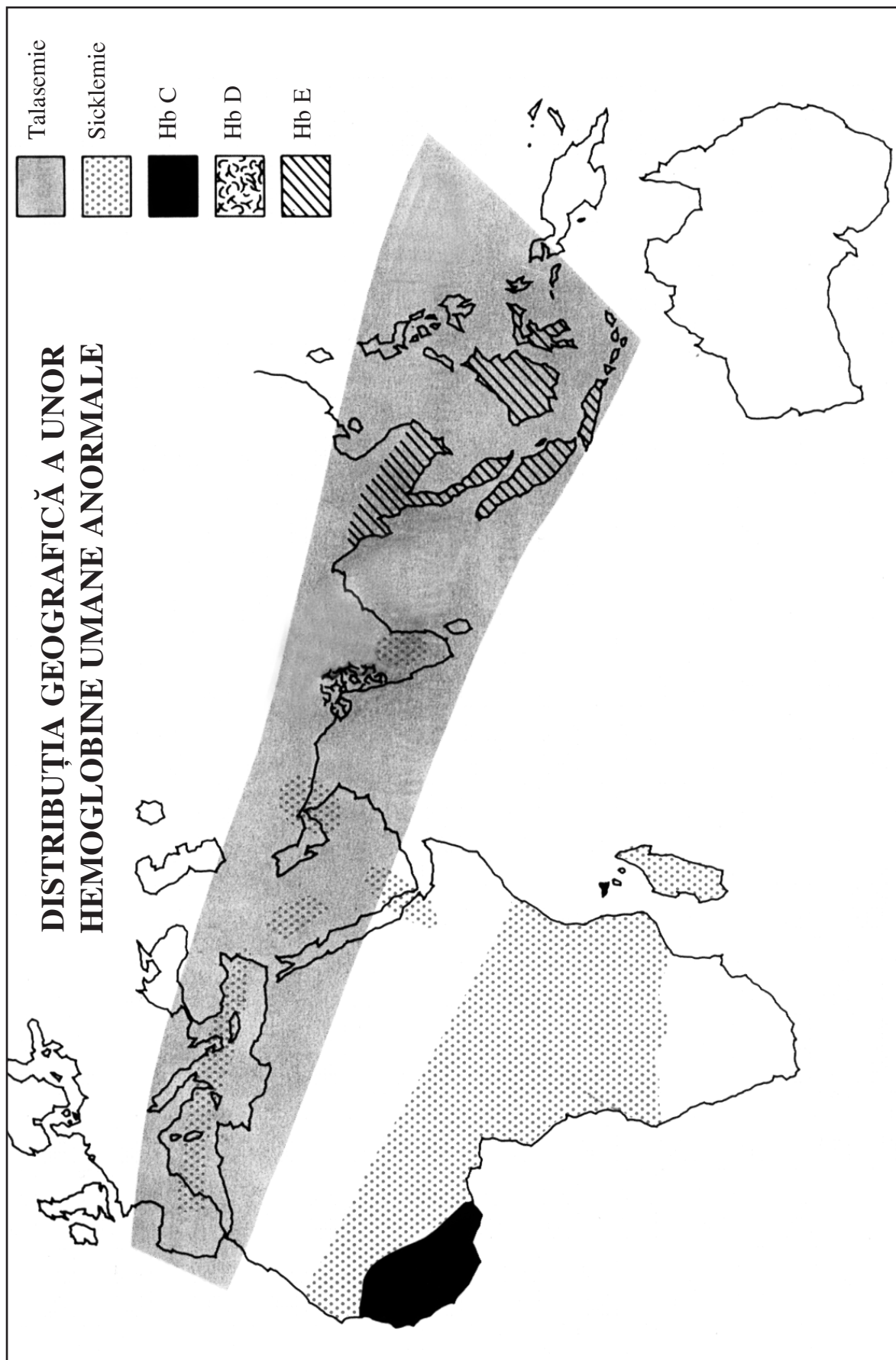
Wolf, sindrom 48

Z

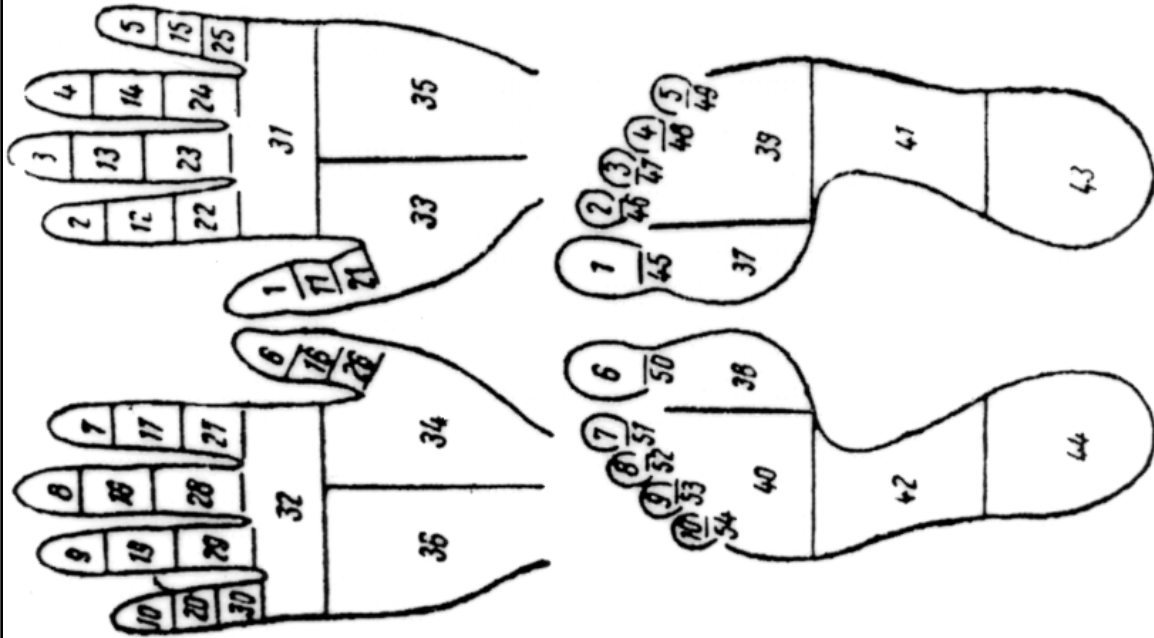
zigoten 21
zygion

GENE IMPLICATE ÎN SINTEZA ANTIGENILOR ERITROCITARI ȘI SALIVARI ABO





Cele 54 de compartimente ale constituției dermatoglice globale



Transmiterea pe compartimente a structurilor dermatoglice de la mamă (M) și tată (T) la copil (C).

