

UNIVERSITATEA TITU MAIORESCU
FACULTATEA DE PSIHOLOGIE

NOȚIUNI FUNDAMENTALE DE GENETICĂ PENTRU PSIHOLOGI

Curs pentru învățământ la distanță Conf. univ. dr. Adriana Stana



Modul 1 - Introducere in genetica

Unitatea de invatare nr. 1

Scopul cursului de genetica, raporturile geneticii cu psihologia

Cuprins:

- 1.1. Obiectul cursului de genetica
- 1.2. Determinismul caracterelor umane; relația ereditate - mediu
- 1.3. Raporturile geneticii cu psihologia
- 1.4. Raporturile geneticii cu etica științelor vieții - bioetica
- 1.5. Programul Genomul Uman

Obiective:

La sfârșitul acestei unități de invatare, studenții vor fi capabili sa:

- definească obiectul geneticii si relațiile ei cu psihologia
- folosească termenii: gena, genotip, fenotip, genom, proteom
- explice cum anume interacționează ereditatea si mediul in determinismul unor trasaturi normale si anormale
- sa utilizeze corect termenii: congenital, ereditar, genetic
- identifice contribuția cunoștințelor de genetica in psihologia contemporana
- evedențieze importanta pe care o are studierea diferentelor interindividuale ca direcție importanta a psihologiei de astăzi
- evedențieze raporturile geneticii cu etica sfintelor vieții
- sa cunoască realizările Programului Genomul Uman

Motto:

"Nici una din științele acestui secol nu a generat poate, discuții mai contradictorii, temeri mai profunde sau valuri de entuziasm mai mari decât genetica"

- Prof. Dr. Constantin Maximilian

1.1. Obiectul geneticii

Din cele mai vechi timpuri, oamenii si-au dat seama ca desi copiii seamănă cu părinții lor, adică le moștenesc unele trasaturi, exista diferente care-i deosebesc si care fac din fiecare flinta umana un unicat. Explicațiile au venit foarte târziu, odată cu descoperirea legilor eredității de către Mendel, in secolul XIX. Dar ce se intelegea prin noțiunea de ereditate? Noțiunea de ereditate a apărut in secolul XIX, aproape in același timp cu genetica. Este greu de spus daca noțiunea de ereditate a fost creata de genetica sau genetica a fost creata pentru a explica ereditatea. Folosita la inceput in sens econornico-juridic, ea a fost utilizata apoi pentru maladiile transmise de părinți copiilor. Termenul de ereditate a intrat in biologie prin intermediul unui psihiatru, Prosper Lucas si al lucrării sale "Tratat filozofic si fiziologic al eredității naturale" (1847). Cat despre legile lui Mendel, ele au fost denumite "ale eredității" abia după redescoperirea lor, căci Mendel le numise "legile hibridării".

Daca știința eredității sau genetica este de data recenta, problemele ereditare au interesat si intrigat

din toate timpurile. Mult timp, ereditatea a fost perceputa ca o forță misterioasă și capricioasă, fără legi clare, care dispersa la întâmplare asemănări și deosebiri. Expresii ca: "așchia nu sare departe de trunchi", "ce naște din pisica șoareci mananca", "sângele apa nu se face", își au originea în observarea atentă a modului în care se transmit caracterele parentale descendenților. Genetica, la fel cu toate științele a fost mai întâi empirică.

Cât de adânci erau în Renaștere convingerile despre puterea eredității ne-o demonstrează un "experiment" familial *sui generis*, relatat de un biograf modern al lui Leonardo da Vinci. Fratele vitreg al lui Leonardo, mai tânăr cu 45 de ani decât acesta, a încercat să-și "planifice" un urmaș după modelul lui Leonardo, pe care îl venera. Cunoșcând foarte bine toate detaliile legăturii nelegitime a tatălui lor cu Caterina, o țărăncă din Vinci, unde acesta era notar, fratele lui Leonardo se întoarce la Vinci și se însoară cu o țărăncă ce corespundea celor știute de el despre mama lui Leonardo. Fiul născut din această căsătorie, Pierino da Vinci, seamănă cu Leonardo și a devenit artist, sculptor de oarecare talent. A murit însă tânăr.

Cunoștințele de genetica s-au îmbogățit imens, azi știm care sunt legile eredității, care este substratul material al acesteia, genele și cromozomii au intrat în limbajul curent, dar dorința de a obține copii "la comandă", în ce privește sexul și poate mai târziu și infatisarea, este uneori la fel de puternică. Prin fertilizarea *in vitro* și selecția embrionilor, medicina terapeutică poate evolua astăzi spre medicina dorințelor, cu toate repercusiunile pe care le poate avea!

Ereditatea (lat. *hereditas* = moștenire): definește proprietatea organismelor de a transmite la urmași caracteristici morfologice, fiziologice, biochimice și comportamentale; altfel spus, de a da naștere unor indivizi asemănători lor. Caracterele personale și cele ale speciei cărora îi aparțin nu sunt transmise direct de la părinți la copii, ci prin intermediul informațiilor necesare pentru realizarea caracterelor, informații conținute în genele din gametii părinților. Ca funcție esențială pentru viață, ereditatea este deci un proces informațional de stocare, exprimare și transmitere a informației necesare realizării caracterelor unui individ. În practică, conceptul de ereditate are un sens mai restrâns și se referă la modul cum se transmite sau se manifestă o genă oarecare. Se poate vorbi, de exemplu, despre ereditate dominantă, recesivă, legată de sex etc. *

Genetica (gr. *gennetikos* = care naște): știința biologică având ca obiect de studiu legile eredității organismelor. Astăzi, știința eredității poate fi definită mai exact ca studiu al structurii și funcției genelor și al relației lor cu mediul, în accepțiunea largă a termenului (mediu intern și extern).

Gena (gr. *genos* = urmaș): unitatea de bază structurală și funcțională a materialului genetic, unitatea fundamentală de informație ereditară. Intuite încă de către Mendel ca "perechi de elemente ereditare", genele sunt definite azi ca segmente de ADN care codifică pentru un polipeptid (parte a proteinei). Informația ereditară conținută în gena (ADN) este păstrată ca o secvență de nucleotide și se exprimă prin sinteza unei proteine specifice, care stă la baza unui caracter particular. Substratul molecular al eredității, **acidul dezoxiribonucleic (ADN)**, este o macromoleculă alcătuită din două lanțuri de nucleotide, legate între ele complementar prin legături electrostatice slabe și dispuse sub forma unei duble spirale helicoidale. De forma unei scărițe răsucite, cunoscut în limbajul comun ca "spirală vieții", ADN-ul este găzduit de fiecare celulă a noastră în cele 23 de perechi de cromozomi. După ce s-a stabilit că genele sunt alcătuite din ADN, iar substratul molecular al oricărui caracter este o proteină structurală sau o enzimă, conceptul clasic "o genă → un caracter" a devenit "**o genă → o proteină**". Cu alte cuvinte, o secvență particulară a nucleotidelor din ADN

specifica secvența particulară a aminoacizilor din proteina.

Lucrurile nu mai sunt astăzi atât de simple cum postulează această "dogma centrală a geneticii" care descrie un proces liniar de transfer al informației de la ADN la proteine. Primele breșe în acest proces liniar, breșe care au modificat însuși conceptul de genă, au apărut odată cu următoarele descoperiri: - genele reglatoare, care nu sunt traduse în proteine pe care să le putem urmări și care au rolul de a activa sau suprima acțiunea genelor codificatoare, sunt mai numeroase decât se credea; - genele codificatoare sunt întrerupte de segmente necodante, intruse (introni), care se elimină în procesul transmiterii mesajului; - decuparea și citirea segmentelor codante (exoni) depinde de tipul de celulă sau de starea ei; - există gene în interiorul altei gene (după modelul matrisilor) și deci una și aceeași genă poate fi "citită" în mod diferit, codificând proteine diferite. Dintr-un segment de ADN static, gena a devenit o entitate funcțională labilă.

Prin modificarea bruscă, uneori punctiformă, a unei gene, proteina sintetizată conform noii informații genice va fi la rândul ei modificată. Modificarea structurii moleculare a unei gene poartă denumirea de **mutație** și are ca rezultat producerea unei variante genice numite alela (gr. *allelon* = dintr-una în alta), varianta care poate fi normală sau anormală. Odată apărută, mutația se poate transmite urmașilor. Mutațiile sunt fenomene naturale și trebuie acceptate ca atare. Ele vor exista atât timp cât va fi viața și constituie o sursă de variabilitate. Genetica umană studiază ereditatea și variabilitatea la om.

Variabilitatea genetică reprezintă ansamblul fenomenelor care produc diferențele genetice dintre indivizii unei populații, precum și între populații diferite. Principalele surse de variabilitate sunt, pe de o parte, **mutațiile** și, pe de altă parte, **recombinările genetice** care au loc în timpul formării gârneților. Datorită proceselor de variabilitate, fiecare om este o experiență unică, irepetabilă, decisă în clipa unică a fecundăției. Virtual, doi părinți pot furniza combinații genetice diferite (copii diferiți) în număr de 10 la puterea 270.

Constituția genetică a unui individ, care se stabilește în momentul fecundăției și rămâne constantă tot timpul vieții, se numește **genotip** (gr. *gennaein* = a naște; *typos* = model) și reprezintă **individualitatea genetică**. O dovadă indirectă a **unicității** individualității noastre genetice o constituie xenofobia noastră organică: respingerea oricărui țesut străin, rezistența noastră imunologică la grefe.

Pe de altă parte, suntem unici nu numai prin structura noastră genetică, ci și prin mediul în care ne-am dezvoltat în timp. Variabilității genetice i se adaugă variabilitatea nongenetică datorată influențelor exogene.

Fenotipul (gr. *phaino* = apariție; *typos* = model) sau **individualitatea biologică** definește totalitatea caracterelor vizibile, măsurabile, aspectul pe care un individ îi prezintă observatorilor. Potențial variabil, fenotipul se găsește la confluența eredității și a mediului și este starea care caracterizează organismul la un moment dat. Dacă la variabilitatea potențială a genotipurilor umane (70 trilioane) adăugăm variațiile infinite de mediu, ajungem la concluzia că nu există doi indivizi identici, nici chiar gemenii monozigoti, numiți și "identici". Acum patru secole J. von Armin spunea: "fiecare om începe istoria lumii, fiecare o încheie", subliniind astfel că fiecare dintre noi reprezintă o experiență evolutivă irepetabilă. Niciodată nu va apărea ceva identic nou. Istoria vieții este istoria unicatelor.

Observație: este foarte important de subliniat faptul că genotipul unui individ nu poate fi dedus cu precizie din structura morfologică sau fiziologică pe care o prezintă.

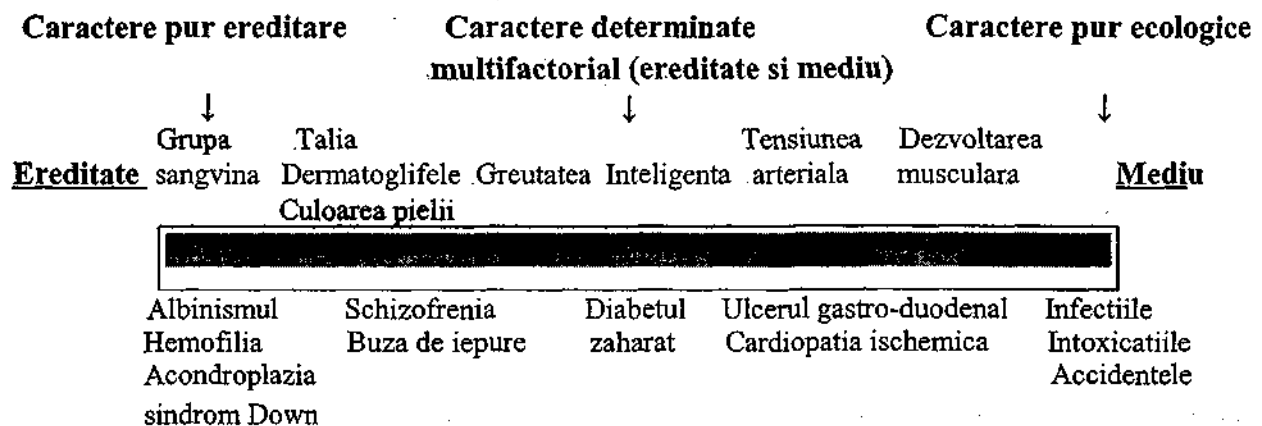
Altfel spus, nu trebuie sa confundam starea finala a caracterelor ereditare pe care genele o controlează, si pe care o numim fenotip, cu genotipul. "Genotipul este «partitura» iar fenotipul este «simfonia» pe care noi o auzim, marcata de personalitatea dirijorului, minunata sau fara strălucire, in funcție de calitățile executanților"(A. Jaquard). Genotipul nu ne este totuși accesibil decât prin intermediul fenotipului. Analiza generala a eredității comporta deci, in primul rând, distingerea elementelor genotipice sau constituționale de particularitățile fenotipice, rezultate din interacțiunea cu factorii exteriori.

Factorii de mediu socio-economici si psiho-culturali au o pondere importanta in formarea **individualității bio-psiho-sociale**. Din punctul de vedere al geneticii comportamentale, comportamentul este un fenotip, adică o caracteristica observabila pe care o putem măsura.

1.2. Determinismul caracterelor umane

Daca plasam ansamblul caracterelor fenotipice umane pe o diagrama cu doi poli, ponderea eredității si a factorilor de mediu in determinismul acestora poate fi urmărita intre cei doi poli (Fig. 1).

Fig. 1: Ponderea ereditatii si a factorilor de mediu in determinismul unor trasaturi normale si anormale:



Determinismul caracterelor, normale si anormale, se realizează:

1) exclusiv genetic, cum sunt, de exemplu, caracterele fenotipice de specie, caracterele care determina individualitatea biologica (grupe sanguine, grupe tisulare, proteine serice, enzime), unele caractere anormale (de ex. hemofilia, sindromul Down etc). In aceasta categorie se inscriu caracterele ereditare normale sau patologice cu determinism **monogenic** (o gena = un caracter) si **transmitere mendeliana** (conform legilor lui Mendel).

Studiul caracterelor ereditare normale are atât o importanta teoretica, pentru localizarea genelor pe cromozomi, cat si, mai ales, o valoare practica deosebita in identificarea persoanelor, expertiza paternității si filiației, transfuzii si transplanturi, diagnosticarea diferentia la a gemenilor monozigoti (identici) si dizigoti (neidentici sau fraternali), identificarea persoanelor vulnerabile la diferite imbolnaviri etc.

Datorita faptului ca marea majoritate a acestor caractere sunt

polimorfice, gasindu-se in populatie in mai multe variante (de ex. grupele A, B, AB si O pentru sistemul sanguin ABO), precum si a numarului mare de variante dintr-un sistem (de ex. antigenele de histocompatibilitate HLA), fiecare individ poseda o combinatie specifica de variante si este un **unicat biologic**. Caracterile ereditare anormale, prezente numai la unii indivizi, sunt consecinta unor mutatii apărute la nivelul unei gene (boli monogenice) sau al unui cromozom (boli cromozomiale). Cu toate ca sunt exclusiv genetice, manifestarea unora dintre acestea poate fi influentata prin terapie, deci de anumite conditii de mediu, ceea ce contrazice prejudecata ca nici o boala genetica nu poate fi tratata. De exemplu, **fenilcetonuria**, o boala ereditara care evolueaza spre retard mental sever, poate fi prevenita prin depistarea bolnavilor la nastere si printr-un regim dietetic din care sunt excluse alimentele care contin fenilalanina. Ereditar nu inseamna deci si inevitabil. De asemenea, hipotiroidismul beneficiaza de terapie hormonala de substitutie. 2) **eco-genetic**, cu preponderenta componentei genetice sau a celei ecologice.

Numeroase caractere umane, normale sau anormale, sunt produse de interactiunea, in proportii diferite, dintre ereditate, reprezentata, de obicei, de mai multe gene si mediu, de asemenea reprezentat de factori multipli. De aceea, aceste caractere sunt numite **caractere multifactoriale**.

In cazul caracterelor multifactoriale normale, ereditatea conditioneaza numai **un potential genetic**, care se va realiza sau nu, in functie de conditiile pe care le gaseste. O **norma de reactie** a individului la mediu, care ne permite sa ne adaptam la cele mai variate conditii de mediu, dar, fireste, fara a depasi anumite limite. Nu se cunoaste insa decat o infima parte din potentialul genetic al omului si se stie inca foarte putin despre felul in care se realizeaza un caracter multifactorial. Caracterile umane cantitative -inaltimea, greutatea, inteligenta - sunt exemple de caractere multifactoriale.

De exemplu, inaltimea este o caracteristica familiala, fiind determinata de talia parintilor si de conditiile de crestere a copilului. Conditiionata genetic in proportie de 67%, atingerea limitei superioare sau realizarea potentialului genetic depinde de mediul de viata al individului. Chiar gemenii identici, cu o ereditate identica, crescuti in medii diferite, vor avea inaltime diferite. Inaltimea populatiilor umane a crescut in ultimul secol pretutindeni unde conditiile socio-economice s-au ameliorat. In mod similar, coeficientul de inteligenta este conditiionat atat genetic, cat si mezologic: nu mostenim un IQ, ci abilitatea de a dezvolta un IQ inalt in anumite conditii de mediu. Așadar testele de inteligenta nu măsoară factorul ereditar. Chiar daca tot ce alcătuiește ansamblul psihicului are o baza ereditara, ereditatea nu inseamna fatalitate. Caracterile multifactoriale anormale sunt reprezentate de bolile comune ale adultului (hipertensiunea arteriala esentiala, diabetul zaharat, boala coronariana, unele cancere, ulcerul gastro-duodenal, schizofrenia, psihoza maniaco-depresiva, epilepsia etc.) si de anomaliiile congenitale izolate (malformatiile congenitale de cord, luxatia congenitala de sold, picior stramb congenital, buza de iepure etc). Factorii genetici realizeaza doar o vulnerabilitate individuala la imbolnavire, o **predispozitie genetica**, dar aceasta se transforma in boala numai prin interactiunea obligatorie cu factorii de mediu. Ceea ce inseamna ca nu toti indivizii predispusi se si imbolnavesc. Fara sa se transmita mendelian (conform legilor lui Mendel), o astfel de boala are totusi o concentratie familiala, deoarece genele de susceptibilitate (in numar, de obicei, necunoscut) se transmit in familie. Faptul este important pentru practica medicala, caci extinde obligatoriu atributiile

medicului de la bolnav la familia acestuia. Pentru profilaxia bolilor comune ale adultului este importanta atât identificarea persoanelor genetic predispușe, cât și descoperirea și evitarea factorilor de mediu care transformă predispoziția în boala.

Factorii genetici sunt importanți dar nu suficienți pentru producerea bolii. 3) exclusiv ecologic: accidente, intoxicații, traumatisme, avitaminoze etc.

Boli aparent negenetice, produse de diferiți agenți fizici, chimici sau biologici, sunt totuși influențate de structura genetică specifică a fiecărui individ care determină un răspuns specific la agresiuni.

De exemplu, din cele mai vechi timpuri s-a constatat că atunci când sunt epidemii, nu se îmbolnăvesc toți cei care vin în contact cu agenții patogeni, iar gravitatea bolii variază de la un individ la altul. Așa cum afirma Claude Bernard încă la sfârșitul secolului XIX: "microbul nu-i nimic, terenul este totul".

Datorită acestei influențe genetice, aproape că nu există caractere exclusiv ecologice.

De obicei, prin mediu se înțelege numai complexul de factori naturali în care se dezvoltă un individ. Dar o asemenea concepție este unilaterală. Mediul înseamnă și condiții social-economice, cultura, iar cultura înseamnă acel complex care înseamnă cunoștințele, credințele, arta, morala, legile, obiceiurile și tot ce este câștigat de om ca membru al societății. Deci câștigat, nu moștenit genetic. Mediul cuprinde, așadar, totalitatea factorilor ecologici și mai ales psihologici și socio-culturali. De remarcat că majoritatea caracterelor normale și anormale sunt expresia eredității și a mediului; foarte rar, ele sunt exclusiv expresia eredității sau exclusiv efectul mediului. Chiar și infecțiile, intoxicațiile și accidentele determinate de factori de mediu au o importantă componentă genetică legată de particularitățile de răspuns, genetic determinate, ale fiecărui individ. Rezistența sau predispoziția la anumite infecții, ca de ex. tuberculoza, este determinată de genele noastre de susceptibilitate, sau de ceea ce medicina a denumit ca fiind "terenul". Prin sintagma: "nu există boli, există bolnavi", chirurgul francez Ambroise Paré recunoaște amprenta unicității. Dar pentru că genele de susceptibilitate se transmit în familie, dictonul poate fi extins, devenind: "nu există boli, există familii de bolnavi". Întreaga patologie umană este condiționată genetic și, mai mult decât atât, întreaga noastră existență este . condiționată genetic. **Relația ereditate -mediu**

A devenit deja o certitudine faptul că fiecare organism este în egală măsură un produs al eredității și al mediului în care se dezvoltă, o rezultantă a permanentei interacțiuni dintre ereditate și mediu.

Teoriile clasice făceau o deosebire netă între înnașcut și dobândit. Cercetările din ultimii ani, mai ales din SUA, au arătat că cele două elemente interacționează, fiecare

depinzând de celalt: Ereditate <-> Mediu

Legătura interactivă între înnașcut și dobândit este deosebit de evidentă în special în ceea ce privește dezvoltarea creierului și a inteligenței. "Omul este o parte a mediului său", așa cum spunea geneticianul american Dobzhansky. Dacă vrem să descifram omul, va trebui să-l analizăm ca un rezultat al evoluției, *sub specie evolutionis*. Omul și cultura au evoluat sincron.

Congenital, ereditar, genetic

Observație: Ne naștem cu o zestre genetică, dar nu orice trăsătură genetică determinată se manifestă încă de la naștere și nu orice trăsătură prezentă la naștere este de origine genetică. Termenii **congenital** (lat. *congenitus* = născut cu), **ereditar** și **genetic** nu sunt sinonimi. Termenul "congenital" se folosește pentru orice caracter normal sau patologic prezent la naștere și nu are nici o conotație etiologică (poate fi înnașcut sau dobândit pe parcursul vieții intrauterine). De exemplu, malformațiile congenitale pot fi condiționate la fel de bine de o mutație genică sau de factori de mediu care acționează în perioada intrauterină: radiații, substanțe chimice (de ex. medicamente), virusuri etc. Confuzia a aparținut lumii medicale de la începutul secolului trecut, care numea sifilisul congenital, consecința a contaminării fetomaterne, ereditabil. Iar o boală ereditară nu este o boală congenitală dacă anomalia prezentă în genom nu se exprimă de la naștere, ci mult mai târziu (de ex. coreea Huntington). Nu sunt sinonimi nici termenii **genetic și ereditar**, întrucât se face o distincție între o boală genetică apărută accidental și o boală genetică moștenită, deci ereditară. Dacă orice boală ereditară este prin definiție o boală genetică, invers, nu se poate spune că orice boală genetică este și ereditară. O boală genetică poate să nu fie și ereditară dacă se dezvoltă după o mutație apărută la embrion, sau chiar la gameti, și nici unul dintre părinți nu este purtător. De exemplu, sindromul Down (mongolism) este în marea majoritate a cazurilor o boală genetică care are la origine un **accident** genetic cromozomial.

1.3. Raporturile geneticii cu psihologia; direcții de cercetare

Genetica actuală este atât de complexă, încât trebuie să distingem mai multe domenii specializate. Astfel, **genetica formală** tratează legile transmiterii caracterelor ereditare, **genetica moleculară** studiază ereditatea la nivel molecular, **genetica umană** se ocupă de om și se interesează de medicina, psihologia, etologia în domenii ca: **genetica medicală, psihogenetica, genetica comportamentală**. Interesul psihologiei pentru genetica derivă din faptul că aceasta dădea de descifrat destinele noastre individuale, de a desluși legătura între ereditate și personalitate.

Cunoștințele despre personalitate au evoluat ca și termenul "*persona* (lat. = *masca*), care desemna inițial exteriorul, masca, ajungând, prin metonimie, să însemne rolul, personajul și în sfârșit, personalitatea, ideea de personalitate. Ce face ca o ființă să fie ea însăși? Suntem doar produsele mediului social, cum au susținut behavioriștii, care au și reușit să excludă pentru o vreme genetica din psihologie și cum susțin încă unii psihologi contemporani (americanul Skinner: "nu am văzut încă ce poate face omul din om!"). Doctrina uniformității esențiale a copiilor la naștere a marcat politica în domeniul educației și guvernării. Or, toate dovezile de care dispunem tind către concluzia că ereditatea, cu tot ce înseamnă ea, inclusiv înzestrarea psihică nu este mai puțin importantă decât cultura. Copii ai hazardului, suntem niște unicate încă din momentul concepției.

Psihogenetica, o nouă ramură a geneticii, pe care și-o revendică și psihologii, are ca obiect evidențierea rolului factorilor ereditari în viața psihică. Servește pedagogiei în procesul de instruire și educație. Nu există nici o contradicție între recunoașterea

a influenței genetice asupra personalității și importanța acordată educației. Care este rolul bagajului genetic în itinerariul nostru biografic și care este rolul mediului? Este adevărat că uneori o singură genă răvășește o viață! Dar tot atât de adevărat este că definirea individualității reclamează un mediu adecvat. Ne naștem cu un **potențial genetic** care se va realiza sau nu în funcție de existența unui mediu sociocultural și educațional adecvat. Câți tineri supradotați nu au intrat în anonimat fiindcă nu au găsit microclimatul fertil? Și invers, câți tineri mai puțin "bogați" genetic nu au ajuns somități pentru că au avut șansa de a evolua într-un mediu stimulant? Drept concluzie, am putea cita cuvintele lui Voltaire: "O educație aleasă pune în valoare calitățile omului, dar nu poate să le creeze".

Fiecare individ are nevoie de o atenție aparte într-un mediu anume construit. Pentru psihologie, studierea diferențelor interindividuale are consecințe importante în ceea ce privește:

- politica educațională: învățământul ar trebui diferențiat în funcție de posibilitățile, calitățile și aptitudinile elevilor. De la selecția viitorilor elevi până la volumul informațiilor pe care le poate înmagazina creierul uman, de la bioritmurile școlare până la verificarea performanțelor individuale, componenta genetică nu poate fi ignorată;
- orientarea profesională: selecția, formarea și promovarea valorilor, a calităților utile societății ar trebui să se facă potrivit sintagmei "omul potrivit la locul potrivit". În numeroase cazuri ar fi posibilă evitarea risipei de inteligență și aptitudini;
- psihoterapie: înțelegerea aspectelor innascute ale personalității va duce la identificarea datelor ce nu pot fi schimbate și orientarea spre cai mai eficiente de rezolvare.

Genetica comportamentală, recunoscută recent ca disciplină distinctă (odată cu prima carte publicată de Fuller și Thompson în 1960), cunoaște o creștere exponențială după anii 70, când științele comportamentale au început să accepte teoria și metodologia geneticii. Deși preocupările legate de genetica comportamentală sunt vechi, istoria geneticii comportamentale începe cu adevărat cu Darwin ("Expresia emoțiilor la om și animale") și cu Galton, care a studiat *avant la lettre* ereditatea caracteristicilor mentale și a sugerat folosirea gemenilor și a copiilor adoptați în studiul corelației ereditate-mediu.

La începutul secolului trecut se admitea că întregul comportament uman este puternic modelat ereditar - atât trăsăturile normale, cât și psihozele, alcoolismul, incapacitatea mentală și crima. Sub influența darwinismului social, s-a încercat explicarea comportamentelor "deviante" prin absența selecției naturale și s-a propus compensarea acesteia cu eugenismul. Teoriile biologizante au avut consecințe grave: sterilizarea bolnavilor, adoptată în 30 de state din SUA și în câteva țări din Europa. Exagerând rolul eredității, Charles Davenport/ unul dintre inițiatorii eugenismului nord-american, credea că și comportamentul normal este controlat genetic. De exemplu, afirma că ofițerii de marină au o genă specifică - gena pentru dragostea de mare sau *thalassophilia*, care s-ar găsi pe cromozomul X și s-ar transmite astfel de predilecție bărbaților. Apoi, cu timpul, în genetica au pătruns tot mai mult teoriile ambientaliste, conform cărora comportamentul este modelat decisiv de mediu, de sărăcie, de carența educațională, de contextul familial nestimulativ. Programele de asistență socială concepute de societate au însă costuri prohibitive și au fost în cele mai multe cazuri abandonate.

Deși dezbaterea ereditate - mediu este mai veche decât psihologia însăși, ea este, totuși, mai vie ca niciodată. Pana acum, nici un comportament uman nu a fost relationat exclusiv de markeri genetici. Așadar, comportamentul nostru nu este moștenit *per se*, ci este rezultatul experienței și al învățării. Zestrea ereditară specifică poate însă facilita sau frâna învățarea sau elaborarea unui pattern comportamental. Complexitatea interacțiunii ereditate - mediu deriva din existența unui număr imens de genotipuri potențiale, de peste 70 de trilioane, precum și a unui număr infinit de medii diferite. O analogie utilizată în psihologie este cea cu suprafața unui dreptunghi. Acesta nu poate exista în lipsa ambelor lățimi și lungimi, iar suprafața sa se modifică dacă se modifică una dintre ele. În același fel, și comportamentul este determinat atât de ereditate, cât și de mediu. Între acești termeni există o interacțiune și o interconditionare totală. În ce fel determină schimbările unuia dintre acești doi termeni modificările celuilalt? Aceasta întrebare rezează una dintre preocupările actuale ale psihologilor.

Punctul de vedere al geneticii contemporane a fost expus de Lewontin(1985): "Pentru determinismul biologic noi nu suntem liberi, deoarece viața este limitată de un număr relativ mic de cauze interne, și anume genele care generează comportamente specifice sau predispoziții pentru comportamente specifice. Dar această teorie pune pe plan secundar chiar esența diferențelor dintre biologia umană și biologia celorlalte organisme. Creierul nostru, mâinile noastre, limba noastră ne-au făcut independenți de numeroase caracteristici ale lumii exterioare. Biologia noastră a făcut din noi creatori care creează constant mediul psihic și material și a căror viață individuală rezultă dintr-o multiplicitate extraordinară de traiectorii cauzale care se intersectează. În acest sens tocmai biologia noastră ne face liberi". În ceea ce privește ereditatea, disputa dintre determinism și libertate este bazată pe eroare întrucât opusul libertății nu este determinismul, ci coerciția. Ironia sortii face ca oamenii să se revolteze atât de tare împotriva determinismului genetic, care este doar o parte din construcția lor, dar în același timp să îi îmbratiseze de bună voie pentru a se elibera de responsabilități. Criminalii se folosesc de scuza nebuniei, magnații de boala Alzheimer pentru a motiva neplata impozitelor, pacienții din psihoterapie își învinuiesc părinții pentru nefericirile personale, nenumărați oameni își consultă horoscopul.

În genetica comportamentală, dezbaterea ereditate - mediu urmărește rolul pe care îi au bagajul genetic și factorii mezologici în multe domenii de cercetare:

- originea limbajului
- personalitatea
- boala mentală
- agresiunea
- diferențele de gen
- inteligența

La interferența cu psihologia și psihiatria s-au conturat în ultimul timp noi direcții de cercetare în genetica:

- epidemiologia genetică a bolilor psihice și a trăsăturilor psihice ale personalității normale,
- scanarea genomului uman pentru localizarea genelor multiple implicate în cauzalitatea bolii maniaco-depresive, a schizofreniei, a bolii atacurilor de panică, a bolii Alzheimer, a alcoolismului, a tulburărilor cu debut în copilărie cum sunt autismul, sindromul hiperkinetic și tulburările de comportament. Va veni probabil momentul ca esanțioanele de AND să înlocuiască geamurile de unic sens utilizate în psihiatrie,

- problemele etice, în special problema riscului discriminării sociale a individului pe baza informației genetice. A devenit evident faptul că localizarea genelor de predispoziție pentru unele tulburări psihice, sau a celor de susceptibilitate pentru unele comportamente va deschide noi perspective terapiei. Lumea va deveni mai simplă sau mai complicată pentru părinți și pedagogi când pediatrii le va prezenta lista multiplelor lor susceptibilități genetice?

1.3. Raporturile geneticii cu etica științelor vieții

Genetica nu mai este astăzi o preocupare rezervată numai specialiștilor, căci a ajuns să facă parte din viața noastră cotidiană, fie că suntem sau nu confrunțați direct cu probleme de genetica. Zilnic suntem literalmente bombardată prin mass media cu știri mai mult sau mai puțin inteligibile, digerate și corect interpretate. Teme cum ar fi: testele genetice și aplicarea lor, stabilirea unui așa numit profil genetic, introducerea în alimentația noastră a organismelor modificate genetic (OMG) sau mult discutată donare umană - o formă de reproducere artificială asexuată, sunt teme care provoacă neliniști greu de ascuns și reacții mai mult emoționale decât raționale. În contextul noilor puteri ale geneticii, nu ne putem mulțumi doar să salutăm aceste formidabile realizări fără să sesizăm și noile amenințări pe care le reprezintă. Raporturile între știință, tehnologie și societate reprezintă unul dintre subiectele cele mai importante ale noului secol. Nu este, așadar, întâmplătoare conexiunea geneticii cu **bioetica** (*bios + ethos*) sau **etica științelor vieții**, disciplina care se ocupă de consecințele în plan etic ale marilor performanțe biomedicale, mai ales genetice. Bioetica are menirea de a realiza consensul dintre științific și etic. Este știut faptul că știința și, în special, știința geneticii progresează mai repede decât omul, iar reglementările în vigoare la un moment dat devin caduce, necesitând reexaminări periodice. Dezbaterile pe teme de bioetica sunt dezbateri care trebuie să se bazeze pe o cunoaștere veritabilă a legilor care guvernează ereditatea, dezbateri care ne privesc pe noi toți și, în egală măsură, pe urmașii noștri. Jonas Salk, creatorul vaccinului antipolio avertiza: "Responsabilitatea noastră este să fim buni strămoși!". Din nevoia de a supraveghea știința s-au născut bioetica, ca și reglementări și documente de valoare universală cum ar fi **Declarația Universală asupra Genomului Uman** și drepturile persoanei. Conform acestui document, lansat de Comitetul Internațional de Bioetica UNESCO în 1997, cu prilejul aniversării a 50 de ani de la elaborarea **Cartei Drepturilor Omului**, genomul uman este considerat patrimoniu comun al umanității și nimeni nu va face obiectul unei discriminări bazate pe caracteristicile sale genetice. Și nimeni nu va încerca să îl transforme, acum, când și specia umană poate fi modificată pe cale genetică! Această declarație, la care au participat 186 de state, a fixat limitele intervențiilor asupra patrimoniului genetic al unei persoane, a introdus obligativitatea de a apăra demnitatea individului, indiferent de caracteristicile sale genetice, și respingerea oricărui determinism genetic. Dar, ce sunt genomul uman și programul care i-a fost dedicat? **1.5. Programul Genomul Uman**

Prin **genom** înțelegem totalitatea informației genetice cuprinse în ADN și prezente în toate celulele unui organism, ansamblul genelor sale. Spre deosebire de **proteom**, prin care se înțelege setul de proteine codificate de genom. Celulele au același genom dar nu au același proteom, întrucât activitatea genelor este diferențiată în funcție de

tipul de celula, de țesut, de etapa a vieții. Proteomica studiază setul de proteine iar genomica este ramura biotehnologiei care se ocupa cu cartografierea, secventierea si analiza genomului uman. Cu alte cuvinte, cu descifrarea ordinii exacte in care se succed cele 4 tipuri de componente (baze chimice) ale ADN: adenina, timina, guanina, citozina. Cu alte cuvinte, cele patru litere ale alfabetului genetic: A, T, G, C. Acest "text" alcătuit din 3 miliarde de litere influențează totul, de la culoarea parului, a ochilor, inaltime, la imbatranire si boala. Descifrarea textului echivalează cu analiza a 2000 de volume a 500 de pagini si constituie marea realizare a acestui inceput de mileniu.

Istoria acestui megaproiect a inceput in SUA in anul 1989, a implicat un efort de colaborare internaționala si interdisciplinara, fiind coordonat de *The Human Genome Organization* (HUGO) si comparabil din punct de vedere financiar cu programul Apollo. Demarat in 1990 si planificat inițial sa dureze 15 ani, finalizarea lui a fost devansata si anunțata in aprilie 2003, datorita progreselor automatizării si informaticii sofisticate (pentru care fizicienii F. Sânger si W. Gilbert au primit premiul Nobel in 1980) precum si datorita intrării in scena, alături de consorțiul public internațional, a unei instituții private americane: Celera Genomics. Disecția intregului nostru univers genetic a adus unele constatări surprinzătoare:

- numărul total de gene umane este estimat la numai 35000, un număr mult mai restrâns decât se credea, de numai doua ori mai mare decât al musculitei de oțet¹ Cum se corelează aceasta "sărăcie" de gene cu complexitatea umana ? Explicația tine de funcționarea extrem de eficienta a genelor noastre, care au mai multe funcții si produc in medie trei proteine per gena si nu doar una, ca in cazul altor specii. De unde si precauțiile legate de manipulările genetice in cazul omului! Se •continua acum procesul de cartare a acestor aproximativ 35000 de gene, din care numai o parte (peste 10000) au fost atribuite unui cromozom particular si localizate. Si dintre acestea, o si mai mica parte (aproximativ 5000) au funcții cunoscute cu precizie;
- distribuția genelor pe cromozomi este neuniforma, ca si la alte mamifere: exista zone aglomerate, cu numeroase gene grupate si zone "desertice", ce conțin doar ADN necodant;
- numai o parte din genomul nostru este alcătuit din ADN codant si exista un mare "surplus" de secvențe care nu codifica nici o gena, secvențe ce alcătuiesc 90 % din ADN-ul uman. Rostul acestui ADN necodant este inca necunoscut;
- ADN-ul "nefolositor " este caracterizat prin regiuni intinse de secvențe repetitive care reprezintă un document fosil si oferă indicii asupra trecutului nostru evolutiv. Genomul uman poate fi considerat o autobiografie a omului, inceputa cu patru miliarde de ani in urma: in zonele necodante se acumulează variantele (apărute prin mutație) care nu au efecte vizibile, asa numitele polimorfisme ADN. Probabil ca acestea sunt răspunzătoare de susceptibilitatea la boli comune, cancer, diabet zaharat, maladia Alzheimer si de răspunsul diferențiat la medicamente;
- 99,9% din secvențele genomului uman sunt identice la toți indivizii si numai 0,1% este procentul de ADN care ne diferențiază. Acestui procent, care insemna 3 milioane de nucleotide, variabile la rândul lor, i se atribuie individualitatea si unicitatea ființelor umane.

"Cartea omului", scrisa in limbajul ADN-ului, este deocamdată un text asupra căruia oamenii de știința mai au mult de lucru: lipsesc semnele de punctuație, lipsesc pauzele între cuvinte, nu se cunoaște semnificația multor pasaje (gene), rostul unor repetiții aparent inutile (ADN repetitiv) ... De asemenea, elucidarea funcțiilor genomului, a partiturii flecarei gene in aceasta atât de complexa și fascinantă simfonie a vieții... Sau căutarea genelor susceptibilității la boli comune (diabetul, ateroscleroza, infarctul miocardic, bolile psihice, diferite tumori), cu alte cuvinte, medicina predictivă...

In genetica, întrebările par a se multiplica pe măsura aprofundării cunoașterii. Ca și tentațiile: tentația clonării, a terapiei genice și, de ce nu, a manipulării speciei! Chiar oamenii de știința care au obținut succese in experiențele de inginerie genetica își exprima rezervele: avem deocamdată informația, dar cum o folosim, cine gestionează informațiile genetice? In viitor, cea mai mare amenințare la adresa intimității noastre s-ar putea afla chiar in interiorul nostru: ADN-ul este cartea noastră de identitate, biologică, pe care flecare dintre noi o primește la naștere, pe care nimeni nu o uita acasă, iar mostre de ADN lăsam peste tot in urma noastră. Odată cu banalizarea tehnicii amprentelor genetice, folosirea acestor mostre de ADN devine incontrollabilă. Noile performanțe ale geneticii au apărut in absența legilor, ceea ce amplifică dilemele etice. Noile reglementări din domeniul bioeticii, așa cum este Declarația Universală asupra Genomului Uman, sunt menite să acopere tocmai aceste lacune legislative.

Studiul geneticii ne obliga să reflectăm asupra condiției umane, asupra faptului că suntem unici și că avem dreptul de a fi diferiți. O meditație asupra propriilor noastre destine prinse între hazard și necesitatea socială, între aspirațiile noastre și cele ale comunității. O lecție de toleranță care: aduce argumente in sprijinul educației pentru libertate...

O înnoire a vechiului îndemn "cunoaște-te pe tine însuți" transformat in "cunoaște-te genomul"!

Întrebări de autoevaluare:

1. Cum este păstrată informația ereditară in celulele noastre?
2. Definiți ereditatea și variabilitatea genetică.
3. Care sunt sursele de variabilitate genetică?
4. Explicați in ce constă corelația genotip-fenotip și interacțiunea ereditate-mediu
5. Dați exemple de caractere determinate exclusiv genetic, exclusiv ereditar și multifactorial
6. Relatați și explicați prejudecățile genetice cu care v-ați întâlnit sau v-ați confruntat
7. Ce influență poate avea studiul geneticii asupra unor domenii cum ar fi politica educațională, orientarea profesională sau psihoterapia?
8. Cu ce se ocupa bioetica? Dați exemplul unui document pentru protecția drepturilor omului, izvorât din realizarea Programului Genomul Uman
9. In ce constă Programul Genomul Uman?

Cuvinte cheie:

- gena
- . mutație
- genotip
- . fenotip
- genom
- proteom
- bioetica

Rezumat:

Unitatea de invatare nr.1: Scopul cursului de genetica; raporturile geneticii cu psihologia si cu etica științelor vieții

Cuprinde informații cu privire la: 1.Obiectul cursului de genetica; 2. Determinismul caracterelor umane si relația ereditate-mediu; 3. Raporturile geneticii cu psihologia; 4. Raporturile geneticii cu bioetica; 5. Programul Genomul Uman

In rezumat:

1. ereditatea este un proces informațional de stocare, exprimare si transmitere a informației necesare realizării caracterelor unui individ
2. genetica studiază legile după care acest proces se desfășoară, legile eredității si variabilitatii (genetice si nongenetice)
3. Unicitatea individualității noastre are la origine factori genetici si negenetici si poate fi descrisa ca: individualitate genetica (genotipul), individualitate biologica (fenotipul) si individualitate bio-psiho-sociala. Genotipul nu poate fi observat decât prin intermediul fenotipului
4. Fiecare organism este produsul permanentei interacțiuni dintre ereditate si mediu, ereditatea condiționând o norma de reacție, intre anumite limite, a individului la mediu
5. Ponderea eredității si a factorilor de mediu in determinismul trasaturilor umane variaza de la 0% la 100%. Anumite caractere care determina individualitatea biologica sunt determinate exclusiv genetic: grupa de sânge, antigenele de histocompatibilitate etc. Caracterele multifactoriale, ca de exemplu inteligenta, tulburările psihice, diferite comportamente normale sau patologice sunt produse de factori multipli, genetici si negenetici in proporții variabile, care interactioneaza. Aproape nu exista caractere determinate exclusiv de mediu, in fata căruia fiecare individ răspunde specific in funcție de structura sa genetica specifica. Prin mediu intelegem un complex de factori ecologici (fizici, chimici, biologici), psihologici si socio-culturali.
6. Ramurile geneticii cu aplicații in psihologie - psihogenetica si genetica comportamentala, au variate domenii de cercetare de perspectiva.
7. Una dintre cele mai importante realizări ale geneticii actuale este descifrarea secvența cu secvența a informației cuprinse in genomul uman. A fost posibila datorita unei conlucrări internaționale in cadrul Programului Genomul Uman.
8. Impactul etic al acestor realizări, ca si a celor de viitor, constituie obiectul de studiu al unei discipline conexe, care este bioetica. Ca urmare a preocupărilor de bioetica a fost elaborata Declarația Universala asupra Genomului Uman, cu scopul

declarat de a ne apară unicitatea și a ne proteja împotriva utilizării nejudicioase a datelor furnizate de genetica.

Bibliografie

1. Maximilian C, Bembea M., Belengeanu V.: "Genetica - mceput fara sfarsit ". Ed. Marineasa, Timișoara, 2001.
2. Mircea Covic, Dragos Stefanescu, Ionel Sandovici: "Genetica medicala". Ed. Polirom, Iași, 2004
3. Maximilian C., L. Poenaru, M. Bembea: "Genetica clinica". Ed. Pan-Publishing House, București 1996.
4. Maximilian C., D. Măria Ioan: " Dicționar enciclopedic de genetica ". Ed. St. Enciclopedica, București, 1984.
5. Raicu Petre: "Genetica generala si umana ". Ed.Humanitas 1997.
6. MonodJ.: " Hazard si necesitate ". Ed.Humanitas 1991.
7. Jacob F. : " Logica viului. Eseu despre ereditate ". Ed. Humanitas 1990.
8. Dawkins R. : " Un rau pornit din Eden. Codul genetic, computerul si evoluția speciilor "\ Ed.Humanitas, 1995.
9. Dawkins R. : " Gena egoista ". Ed. Tehnica, București, 2001.
10. Ribot Theodule: " Ereditatea psihologica ". Ed. IRL București, 2002.
11. R.Plomin, I.C deFries, C. E. McClearn: "Behavioral Genetics". Aprhner. Freeman & Comp.,New York, 1990
12. Matt Ridley : "Genome. The autobiography of a species in 23 chapters." Ed. Fourth Estate, London, 1999

Adrese Internet: • Date genetice generale: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>;
<http://www.ebi.ac.uk/services/>

Modul 2 - Ereditatea Mendeliana

Unitatea de invatare nr. 1

Legile lui Mendel

Cuprins:

- 1.1. Conceptele cheie ale teoriei Mendeliene
- 1.2. Monohibridarea si legea a I-a
- 1.3. Tipuri de relatii intre gene alele
- 1.4. Polialelia sau alelismul multiplu
- 1.5. Dihibridarea si legea a II-a
- 1.6. Testarea ipotezei genei unice in genetica comportamentala
- 1.7. Aplicatiile teoriei Mendeliene si exercitii

Obiective:

La sfârșitul acestei unități de invatare, studenții vor fi capabili sa:

1. definească si sa folosească termenii: generația parentală (P), prima generație filială (Fi), a doua generație filială (F2), dominant, recesiv, alele, homozigot, heterozigot, monohibridare, dihibridare, segregare, dominanta incompleta, codominanta
2. definească si sa compare termenii fenotip si genotip si relația lor cu termenii dominant si recesiv
3. ilustreze intr-un careu incrucisarile de monohibridare si dihibridare si sa folosească ratele genotipice si fenotipice de segregare
4. explice ce este o retroincrucisare si sa foloseasca testul de retroincrucisare pentru a determina genotipul unui organism cu un fenotip dominant
5. enunțe cu propriile cuvinte legile eredității mendeliene
6. coreleze modelul eredității caracterelor genetice din experimentele de încrucișare cu comportarea cromozomilor in meioza si fecundatie
7. inteleaga cum se aplica legile Mendeliene in experiente de genetica comportamentala
8. facă diagnostice simple de paternitate pe baza eredității grupelor sanguine

1.1. Conceptele cheie ale teoriei Mendeliene

In ciuda diversității tulburătoare a mai multor miliarde de specii, biologia dispune de teorii unificatoare: teoria evoluției si teoriile genetice. Dintre teoriile geneticii, teoria Mendeliana ramane una din cele mai mari realizări intelectuale din istoria științei, teorie care a suportat cu brio testul timpului, fiind confirmata ulterior atât de teoria cromozomiala a eredității cat si de genetica moleculara. Mecanismul transmiterii ereditare a fost elucidat pentru prima data de Gregor Mendel (anul 1865) care a arătat modul in care caracterele parentale se regăsesc in generațiile filiale, in proporții numerice fixe. Este de ajuns ca o trăsătura umana sa urmeze tiparele mendeliene de transmitere ereditara, pentru a putea fi siguri de baza ei genetica. Călugăr si

matematician din Brno, Mendel a avut ideea de a cuantifica rezultatele experiențelor sale de **hibridare** (lat. *hibrida* =de sânge amestecat; *hibridare* = încrucișare între indivizi genetic diferiți) cu soiuri diferite de mazăre. Pentru prima oară în istoria cercetării despre ereditate se ivește posibilitatea de a face previziuni de ordin statistic. Cu toate că procesul separării trăsăturilor alternative (de ex. culoarea galben- verde a bobului de mazăre) fusese observat cu un secol mai înainte de fermierii care practicau hibridarea în scopul ameliorării plantelor și animalelor, aceștia nu s-au gândit să facă numărători. Știința era încă tânără și nu era evident cât de importante sunt numerele. Intuiția genială l-a dus pe Mendel la descoperirea esenței eredității, căci a recunoscut "factorii ereditari" (**genele** de azi) ca particule distincte care nu se amestecă, lucru mai puțin evident pentru multe alte caractere ereditare, ca de ex. înălțimea, greutatea, culoarea pielii, care păreau să se amestece la urmași. De altfel teoria amestecului era la modă în epocă. Înainte de Mendel se credea că patrimoniul ereditar ar fi format dintr-un singur bloc și s-ar transmite în întregime, amestecându-se caracterele materne și paterne.

Caracterele numite Mendeliene sunt cele mai simple caractere genetice a căror prezență sau absență depinde de **genotipul** (constituția genetică) de pe un singur locus (poziția specifică a genei pe cromozom), de unde și numele de ereditate **monogenică**. Spre deosebire de genotip, **fenotipul** reprezintă totalitatea caracteristicilor vizibile, aspectul pe care un individ îi prezintă observatorilor. Potențial variabil, fenotipul se găsește la confluența eredității și a mediului și este starea care caracterizează individul la un moment dat. A. Jaquard compară genotipul cu partitura și genotipul cu simfonia. Conceptele cheie ale teoriei Mendeliene:

- fiecare individ are o singură pereche de gene pentru fiecare trăsătură, una moștenită de la mama, cealaltă de la tata. Variantele în care poate exista o genă pe un locus dat și care controlează aceeași însușire se numesc **alele** și se notează convențional cu aceeași literă din alfabet. Ex.: A și a pentru culoarea închisă și deschisă a parului.
- fiecare din descendenții unui individ primește la întâmplare una din cele două gene alele pentru fiecare trăsătură, cu o probabilitate de Y_2 .
- alelele (factorii ereditari) rămân distincte, "necontaminate", nu se amestecă una cu alta în procesul transmiterii din generație în generație. Reapar nemodificate la urmași. Cu alte cuvinte alelele unei perechi de gene se separă complet, fără nici un efect rezidual: o alela A transmisă de la un părinte AA nu diferă de una transmisă de la un părinte Aa.

Deși nu folosește termenul, ideea de genă este implicată în lucrările lui Mendel.

Ulterior s-a demonstrat că modelul de transmitere a "factorilor ereditari" din generație în generație reflectă comportarea cromozomilor și deci a genelor în meioză și în fecundație.

Cercetările lui Mendel includ două feluri de experimente: de monohibridare și de dihibridare.

1.2. Monohibridarea și legea a I-a Mendeliană

Experiențele de monohibridare urmăresc ereditatea unui singur caracter în timp, pe

parcursul mai multor generații. Prin monohibridare se înțelege încrucișarea între părinți care diferă printr-o singură pereche de caractere. Simplificând se pot lua ca exemplu stările alternative ale unei trăsături, cum ar fi culoarea parului, a ochilor, abilitatea de a simți diferite gusturi sau mirosuri etc. Ușor de testat este abilitatea de a simți gustul amar al substanței numite tiocarbamida (PTC), circa 70% din populația de albi fiind alcătuită din "gustatori" și 30% din "negustatori". Observație: de fapt testarea nu este chiar atât de simplă întrucât depinde de concentrația substanței. Etapele experienței Mendeliene de monohibridare:

. Stabilirea generației parentale (P): uniunea între părinți **homozigoti** (homozigot = individ care are pe un locus dat două gene alele identice) care diferă printr-o singură pereche de caractere, de ex. un părinte gustator (GG) cu un părinte negustator (gg). Rezultă în prima generație filială numai descendenți gustatori, dar **heterozigoti** (= indivizi care au pe un locus dat două alele diferite, în exemplul nostru Gg). Dispare deci caracterul negustator. Acest rezultat sugerează dominanța completă a trăsăturii "gustator". . încrucișarea hibridilor heterozigoti (Gg) obținuți în prima generație filială (F1). Descendenții obținuți vor fi de data aceasta atât gustatori cât și negustatori. Reapare deci caracterul negustator al unuia dintre bunici. • Urmărirea segregării stărilor alternative ale trăsăturii alese și a proporției în care se produce separarea, adică a **raportului de segregare** din cea de a doua generație filială (F2):

Fig. 1: Rezultatul încrucișării monohibride în 3 generații

P = generația parentală	GG x gg	homozigoti și homogametic
	↙ ↘ ↙ ↘	(produc același tip de gameti)
gametii	G G g g	
F1 = prima generație filială:	Gg	
	Gg x Gg	heterozigoti și heterogametic:
gametii:	↙ ↘	produc 2 tipuri de gameti (atât G, cât și g)
	G g	
F2 = a doua generație filială	GG Gg Gg gg	
probabilitate	<u>25%</u> <u>50%</u> <u>25%</u>	
raport de segregare după genotip:	<u>1</u> : <u>2</u> : <u>1</u>	
(constituția genetică)		
raport de segregare după fenotip:	3 Dominant / 1 recesiv	

Se remarcă:

. uniformitatea hibridilor din F1 și **dominanța** caracterului "gustator". Cunoscut ca principiul uniformității hibridilor din F1.

Atenție la prejudecățile potrivit cărora părinții transmit direct caracterele lor copiilor sau că existența genei asigură prezența caracterului! După cum se poate observa expresia genei g depinde de perechea ei și nu este manifestă la organisme heterozigote Gg. Gena **dominantă** este gena a cărei acțiune se manifestă la organisme

heterozigote, având rolul preponderent în perechea de alele. Se notează

convențional cu majuscula sau cu semnul +. Gena **recesiva** este gena a cărei acțiune nu este decelabilă la organisme heterozigote, fiind mascată de prezenta alelei dominante. . sensul încrucișării nu are importanță: indiferent care dintre părinți este cel care arată caracterul dominant, rezultatul este același. Cunoscut ca principiul reciprocității, acesta postulează ca acțiunea genei este independentă de originea sa maternă sau paternă. Când se formează zigotii, genele par "a uita" originea lor. Atenție la prejudecata eredității încrucișate, potrivit căreia ereditatea operează de la un sex la altul: mama transmite fiului și tatăl fiicei (excepție fac unele trăsături numite X-lincate, adică legate de cromozomul X).

- disjuncția caracterelor în generația a doua (F₂), în care se regăsesc fenotipurile bunicii alături de cele ale părinților. Așadar forma cea mai puțin frecventă (negustător), dispărută la hibridi, reapare nemodificată în F₂ cu o probabilitate de 25%. Cunoașterea ratelor de segregare echivalează cu capacitatea de a anticipa. Predicțiile specifice sunt utile în acordarea **sfatului genetic**.

Cheia în interpretarea rezultatelor:

- gametii nu conțin decât una din alele, fiind puri din punct de vedere genetic.
- indivizii heterozigoti formează două tipuri diferite de gameti. Așadar, când hibridii se maturizează și produc propriile celule sexuale, proces numit **gametogeneza**, alelele (*materna și paternă*) rămân intacte și se separă din nou, fiecare având o șansă egală de a fi transmisă în gameti. Aceasta separare are loc în timpul gametogenezei hibridilor din F₁, în procesul de diviziune celulară numit **meioza** (tip de diviziune celulară prin care se înjumătățește numărul de cromozomi și deci de gene) și reflectă separarea **cromozomilor omologi** și deci a genelor alele în celulele fiice. Sau cum spunea Jean Rostand : "părinții divorțează în celulele sexuale ale copiilor".
- unirea gârnelor în procesul fecundării se face pe baza de probabilitate, obținându-se următoarele tipuri de combinații:

Fig. 2: Careul combinării probabilistice a gameților din F₁ într-o monohibridare

	1/2G	1/2g
1/2G	1/4 Gg	1/4 Gg
1/2g	1/4Gg	1/4gg

Fiecare dintre noi avem deci un program genetic propriu realizat pe baze probabilistice din combinarea informațiilor genetice ale ascendenților. Presupunând formarea a două tipuri de celule germinale la heterozigoti, Mendel a ajuns la **principiul segregării și purității gameților**, cunoscut sub numele de **legea a I-a a lui Mendel**. Enunțul legii este: gametii sunt întotdeauna puri din punct de vedere genetic, conținând o singură genă din perechea de alele. Prin unirea pe baza de probabilitate a acestor gameti puri se obține în generația a doua fenomenul

segregării descendentei după fenotip în proporție de 3 dominant la 1 recesiv. Se remarca următoarele:

- legile probabilității acționează la fiecare fecundatie, deci la fiecare sarcina
- ratele de segregare nu pot fi verificate într-o singură familie umană mică, ci prin însumarea datelor a suficient de multe familii pentru a putea fi prelucrate statistic ratele de segregare nu sunt imuabile, ele depind de tipul încrucișării și starea de hetero sau homo-zigotie a părinților. Există 5 tipuri de încrucișări: AA x AA; Aa x aa; AA x aa; aa x aa; Aa x Aa. De exemplu într-o încrucișare de tip back-cross între un părinte "gustator" heterozigot (din F1 sau F2) cu un "negustator" se obține un raport de segregare de 1/1. Negustatorul fiind asimilat tipului parental, încrucișarea Fix parental recesiv sau F2 x parental recesiv se numește **retroîncrucișare**, fiind des folosită în genetica experimentală pentru elucidarea modelului de ereditate al unei anumite trăsături.

Exemplu: Părinți: Gg x gg
 Copii: Gg(50%) și gg(50%) Explicația: prin combinarea probabilistică a gârnelor se obțin următoarele genotipuri (fig. 3)

Fig. 3: Careul combinării probabilistice a gameților într-o retroîncrucișare:

	G	g
g	Gg	gg
g	Gg	gg

Concluzia: retroîncrucișarea este modalitatea de a diferenția purtătorii genei dominante în stare heterozigotă de cei homozigoti (a se compara rezultatul încrucișărilor GG x gg cu cel al încrucișărilor Gg x gg).

Un test mai recent efectuat la șoareci demonstrează că și abilitatea lor de a gusta o substanță amară numită sucroză octoacetat sau alte substanțe, cum ar fi chinina și stricnina au același tip de determinism.

1.3. Alte tipuri de relații inter-alelice

În afara tipului descris deja, al dominantei complete, în care heterozigotii pentru o gena dominantă (AA) manifestă același fenotip ca și homozigotii pentru aceeași gena (aa), mai există:

- **dominantă incompletă** în care heterozigotii au un fenotip intermediar, iar tipul de segregare devine 1AA: 2Aa: laa
- **codominantă**, fenomenul prin care ambele gene alele se manifestă în fenotipul organismelor heterozigote fără să se domine una pe alta. Alele codominante = cuplu de alele echipotente care se manifestă concomitent în fenotipul heterozigotilor. Ambele gene se notează convențional cu majuscule, folosindu-se litere vecine în alfabet. Ex.: grupa sanguină AB (condiționată de genele

codominante L(A) și L(B) sau grupa sanguină MN (condiționată de prezenta

genelor M si N) . Tipurile de segregare determinate de codominanta:

Ex.: Sistemul de grup sanguin MN este determinat de prezenta antigenelor M si N pe suprafata hematiilor. Cele doua gene alele M si N determina trei fenotipuri de grup sanguin: M(genotip MM), N(genotip NN) si MN(genotip MN). Daca unul din parinti are grup sanguin M iar celalalt N, toti copiii lor vor avea grupa sanguina MN, conform principiului uniformitatii hibridilor din prima generatie. Din casatoria indivizilor MN intre ei, vor rezulta urmatoarele fenotipuri: M, MN si N in proportie de 1 : 2 : 1. Concluzie: in acest tip de segregare proportia fenotipurilor coincide cu cea a genotipurilor.

1.4. Polialelia sau alelismul multiplu

Pe langa tipul de gene alele sau pereche exista in unele cazuri mai mult de doua gene plasate in același locus pe cromozomi si care determina variatii ale aceluiași caracter. Fenomenul se numeste polialelie si este provocat de mutatii consecutive ale unei gene dintr-un anumit locus. Seria de mutatii consecutive se noteaza: a₁, a₂, . . . a_n. Un exemplu caracteristic ii constituie grupele sanguine din sistemul ABO. De la primele transfuzii sanguine (1667) s-a observat producerea accidentelor mortale provocate de aglutinarea globulelor rosii ale receptorilor. Fenomenul este determinat de o reactie antigen-anticorp, anticorpii fiind plasati in ser iar antigenii pe suprafata eritrocitelor. Cele trei alele ale locusului ABO, locus situat pe bratele lungi ale cromozomului 9 sunt: doua alele codominante A si B implicate in formarea antigenilor A si B, plus o alela recesiva O care impiedeca formarea antigenilor in hematii.

In cinstea descoperitorului grupelor sanguine, Landsteiner, c ele trei gene care formeaza o serie polialelica se noteaza: I^A, I^B si I^O. Primele sunt transmise ereditar ca trasaturi codominante (A si B), fiind in același timp dominante fata de O. In ser se gasesc anticorpii specifici impotriva grupei sanguine absente: la persoanele cu grup sanguin A se gasesc anticorpi anti-B si la cele cu grup sanguin B anticorpi anti-A, iar cele din grup sanguin O nu au antigeni inasa au anticorpi anti-A si anti-B. In sfarsit cele din grupul AB au numai antigeni si nu anticorpi. Relatia dintre genotip, fenotip, grupa de sange si anticorpii serici sunt redate in tabelul urmator:

Tabel nr.1: Relatia genotip - fenotip in cadrul sistemului de grup sanguin ABO

Grup sanguin (Fenotip)	Antigen	Anticorpi serici	Genotip
O(I)	absent	Anti-A, Anti-B	I ^O I ^O
A(II)	A	Anti-B	I ^A I ^A sau I ^A I ^O
B(III)	B	Anti-A	I ^B I ^B sau I ^B I ^O
AB(IV)	A si B	absent	I ^A I ^B

Grupele de sange, ca de altfel si alte trasaturi umane, diferă ca procent de la o populatie la alta, avand probabil un rol in adaptarea unei populatii particulare la mediul sau. Astfel, pot fi asociate cu

imunitatea la boli caracteristice unui anumit areal geografic. Frecvența grupelor sanguine ABO în câteva populații umane:

Tabel nr.2: Distribuția grupelor de sânge ABO în câteva populații umane

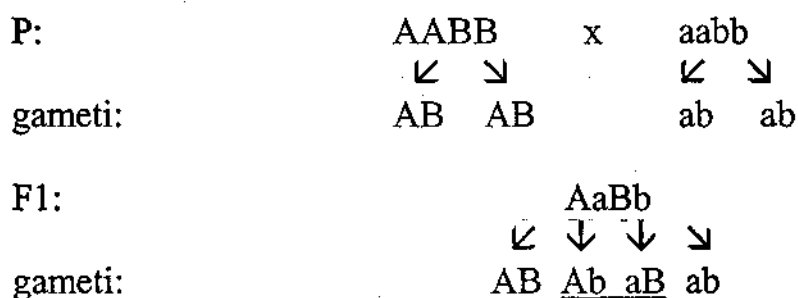
Populația	Frecvența fenotipurilor (%)			
	A	B	AB	O
albi SUA	39,7	10,6	3,4	46,3
negri SUA	26,5	20,1	4,3	49,1
africani (Bantu)	25,0	19,7	3,7	51,7
Amerindieni (Navaho)	30,6	0,2	0,0	69,1
Amerindieni (Ecuador)	30,6	0,2	0,0	69,1
Japonezi	38,4	21,9	9,7	30,1
Ruși	34,6	24,2	7,2	34,0
Francezi	45,6	8,3	3,3	42,7
Romani	41	16	7	36

Studiind modelul de distribuție al alelelor sistemului ABO pe întreg globul, se poate trasa deseori urma marilor migrații. Se crede astfel că alela B s-ar fi răspândit din Asia centrală, unde înregistrează cea mai mare frecvență.

1.5. Legea a II-a : legea segregării independente a caracterelor sau legea liberei combinații a factorilor ereditari (genelor)

Pasul următor în experiențele lui Mendel a fost investigarea simultană a două trăsături în cadrul unor experiențe de **dihibridare**, adică încrucișare între organisme care diferă prin două perechi de caractere. Întrebarea era dacă legea descoperită în monohibridare se aplică fiecărei perechi de caractere atunci când diverse perechi diferite de caractere sunt unite prin încrucișare la hibridi. Pentru a facilita studiul datelor din acest experiment, cele două caractere diferite vor fi indicate prin A și B. Cea mai importantă problemă privește populația din F₂: vor fi transmise împreună AB la pachet, sau vor fi transmise independent?

Fig. 4: Rezultatul încrucișării de dihibridare în 3 generații



În procesul de formare al gârneților, prin segregarea și asortarea independentă a genelor din cele 2 perechi de alele (Aa și Bb) se obțin 4 categorii de gameti:

- două categorii de tip parental (AB și ab)

- doua categorii de tip recombinat, având un caracter de la un genitor si celalalt caracter de la celalalt genitor(Ab si aB). Prin combinarea probabilistica a celor 4 tipuri de gameti (prin fecundarea intamplatoare a celor 4 tipuri de gameti) se obțin 16 combinații (de 9 feluri):

Fig. 5: Careul combinării probabilistice a gârneților si genotipurile obținute in F2, in dihibridare

	$\frac{1}{4}$ AB	$\frac{1}{4}$ Ab	$\frac{1}{4}$ aB	$\frac{1}{4}$ ab
$\frac{1}{4}$ AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
$\frac{1}{4}$ Ab	AABb	AAbb	AABb	AAbb
$\frac{1}{4}$ aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
$\frac{1}{4}$ ab	AaBb	Aabb	aaBb	<i>aabb</i>

Fenotipic se obțin 4 tipuri de descendenți in proporție de 9:3:3:1, cu următoarele fenotipuri:

13. cu 2 caractere dominante asemănători părinților (AB)=9/16

- cu un caracter dominant si celalalt recesiv(Ab)=3/16
- combinația inversa: caracter recesiv si celalalt dominant(aB)=3/16
- 2 caractere recesive asemănători parintilor(ab)=1/16

Presupunând ca cele doua caractere urmărite sunt: Gustator-negustator si culoarea inchisa-culoarea deschisa a parului, cele patru fenotipuri vor fi:

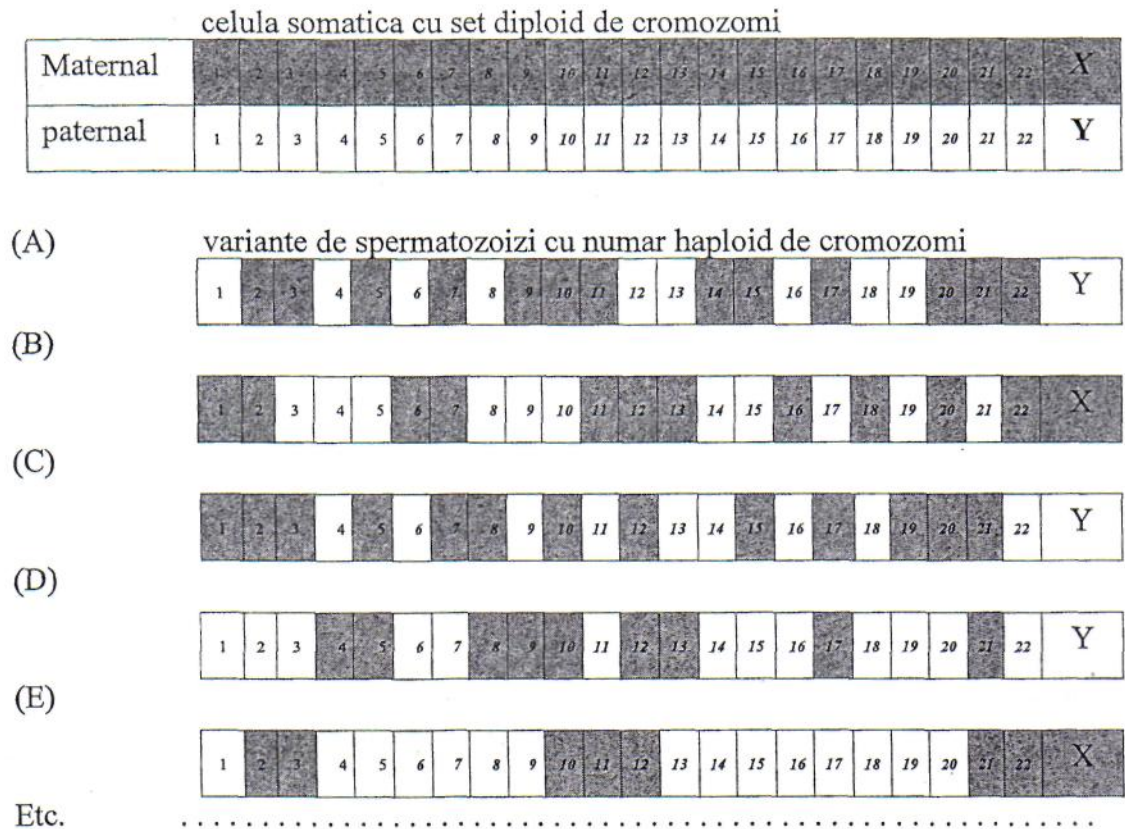
- gustatori, bruneți
- gustatori, blonzi
- negustatori, bruneți
- negustatori, blonzi

Se remarca:

- in F2 alături de fenotipurile parentale (gustator brunet si negustator blond) apar 2 fenotipuri noi care rezulta prin recombinarea caracterelor din generația parentală.
- fiecare caracter luat separat segrega independent de celalalt, realizând raportul specific pentru monohibridare, de 3:1(12 gustatori/4negustatori si 12 bruneti/4 blonzi).

Explicația: genele care determina aceste caractere sânt independente una de alta, situate pe cromozomi din perechi diferite. Ele se pot combina liber intre ele, dand genotipuri si fenotipuri noi. Legea a II-a a lui Mendel afirma faptul ca genele ce alcătuiesc diferite perechi de alele(A/a, B/b, etc.) se asortează (se combina) independent una de alta, atunci când se formează celulele germinale. La baza acestei legi sta fenomenul de asortare independenta a cromozomilor din perechi diferite(recombinare cromozomiala) care are loc in cursul meiozei (vezi figura) si produce primul nivel de diversitate genetica:

Fig. 6: Asortarea independenta a cromozomilor materni si paterni in spermatogeneza



Exista 2 la puterea 23 (8.388.608) de variante de gameti diferiti din punctul de vedere al asortarii cromozomilor din fiecare din cele 23 de perechi de cromozomi. Gametii A-E reprezintă doar cinci din combinațiile posibile dintre cromozomii materni si paterni. Prin fecundatie pot apare 2 la puterea 46 indivizi complet diferiti (peste 70.000 miliarde!), ceea ce explica, in parte, marea variabilitate umana. Aceasta diagrama ignora recombinările produse prin crossing-over (schimb de segmente cromozomiale materne si paterne intre cromozomii omologi). Probabilitatea sa existe cineva cu setul nostru de gene in trecut sau viitor devine infinitezimala. Datorita meiozei si crossing-over-ului, numărul de combinații genetice posibile intre gameti este virtual nelimitat. Meioza este un enorm avantaj in abilitatea organismelor de a genera variabilitate genetica. In decursul evoluției sale natura s-a străduit mereu sa facă in asa fel inca fiecare individ sa difere de ceilalți. Apariția inmultirii sexuate si deci a mecanismelor prin care se formează gametii a insemnat un progres imens.

Legea a I-a a lui Mendel sta la baza intelegerii diversității lumii vii, a fenomenului **variabilitatii biologice**. Sistemul nostru genetic nu numai ca tolerează diferentele genetice, dar le si generează si depinde de ele. Marea diversitate si unicitatea noastră deriva din capacitatea acestor "fragmente de viata" pe care le numim gene, de a da combinații incrucisate de gene de la ascendenti. Faptul ca noi ne reproducem specia prin aducerea genelor tatălui in contact cu ale mamei face posibila apariția de forme noi din tipare vechi. Variabilitatea genetica este *sine qua non-ul* evoluției, chintesenta vietii.

1.6. Testarea ipotezei genei unice prin analiza segregării în genetica comportamentală

Principiile de bază ale eredității sunt aceleași independent de fenotipuri alese pentru studiu, iar comportamentul este din punctul de vedere al geneticii comportamentale un fenotip, adică o caracteristică observabilă pe care o putem măsura, deși cu dificultate. Deseori aceste comportamente sunt colecții heterogene de comportamente diverse și complicate și este puțin probabil ca cele mai complexe comportamente umane să fie determinate monogenic.

Studiile comportamentale de genetica experimentală pot fi totuși conduse într-un mod similar studiilor lui Mendel iar subiectul favorit al acestora este șoarecele. Una dintre primele condiții studiate a fost aceea a șoarecilor numiți "waltzing" (care valsează). În ciuda denumirii, animalele care manifestă acest comportament sunt destul de dizgrațioase: își scutura capul, se rotesc rapid și sunt foarte iritabile. Prețuși de crescătorii de animale, șoarecii waltzing au fost importați în America de Nord și Europa din Asia. Cercetătorii s-au întrebat dacă acest comportament este determinat monogenic.

Încrucișări între ei, toți descendenții obținuți erau în *fel*, sugerând că aparțineau unei populații omogene consangvinizate. Cu alte cuvinte sunt homozigoti pentru acest caracter, urmând să se determine dacă este vorba de un caracter dominant sau recesiv. Încrucișări cu o populație normală, nici unul din cei 254 descendenți nu "valsa". Aceasta sugerează că dacă operează o singură genă atunci alela "waltzing" este recesivă față de alela normală. În continuare ratele de segregare obținute în F2 au fost ratele tipice Mendeliene:

P	WW x ww
F1	Ww
F2	$\frac{WW}{3}$ $\frac{Ww}{2}$ $\frac{Ww}{2}$ $\frac{ww}{1}$
raport de segregare:	3 Dominant : 1 recesiv

Proporțiile obținute în F2 și în back-cross sunt conforme modelului mendelian monogenic, cu gena dominantă pentru caracterul "nevalsator".

Există peste 300 de alte exemple de defecte neurologice la șoarece care sunt determinate în cea mai mare parte de mutații recesive.

Observație: desigur gena nu produce direct un comportament particular ci operează prin controlul producției de proteine.

1.7. Aplicații practice ale teoriei Mendeliene și exerciții:

Practic, modul în care se moștenesc grupele sanguine la copii are importanța în stabilirea paternității. Fenotipurile și genotipurile posibile ale părinților și copiilor sunt prezentate mai jos:

Tabel nr. 3: Grupele de sânge ale copiilor in funcție de grupele sangvine ale părinților

PĂRINȚI		GRUPELE DE SÂNGE ALE COPIILOR	
Fenotipuri	Genotipuri	Posibile	Imposibile
AxA	LA LA x LA LA LAI x LAI	A A,0	B, AB, 0 ABșiB
BxB	LB LB x LB LB LB 1 x LB 1	B B,0	A, AB, 0 A,AB
ABxAB	LA LB x LA LB	A,ABB	0
OxO	11	0	A,ABB
AxB	LA LA x LB LB LA LA x LB 1 LA 1 x LB LB LA 1 x LB 1	AB A,AB B,AB A, B, AB, 0	A,B, 0 B,0 A,0 A,0
AxAB	LA LA x LA LB LA 1 x LA LB	A,AB A, B, AB	B, 0 0
AxO	LA LA x 11 LAI x 11	A A,0	AB,B, 0 B,AB A,0
BxAB	LB LB x LA LB LI x LA LB	B,AB A, B, AB	0,A 0
BxO	LB LB x 11 LB 1 x 11	B B,0	A, AB, 0 A,AB
ABxO	LALB x 11	A,B	AB, 0

Atenție ia prejudecata potrivit căreia părinții transmit direct caracterele lor copiilor. După cu se poate observa, in situația in care părinții au grupa AB si O, copiii nu le vor moșteni, ci vor avea fie grupa A, fie grupa B.

Cunoașterea mecanismelor prin care materialul genetic se moștenește in succesiunea generațiilor face posibila determinarea relațiilor de inrudire biologica. Astfel de ex. testarea serologica a grupelor de sânge este utilizata in mod curent pentru investigarea paternității.

Observație: testarea grupelor de sânge (din sistemul ABO, MN, Rh, etc.) se constituie doar intr-un test de excludere a paternității, iar confirmarea paternității este astăzi posibila prin aplicarea testului ADN, cunoscut sub numele de amprența genetica, cea mai performanta metoda de investigare pentru stabilirea identității.

Exerciții:

Exercițiul nr. 1: Un bărbat a căru grupă sanguină este de tip O se căsătorește cu o femeie a carei grupă sanguină este A. Tatăl acestei femei aparține grupei O. Care este probabilitatea pentru copiii lor de a avea grupă O ? Răspuns: 50%

Exercițiul nr.2: Faceți un diagnostic de paternitate (determinați tatăl probabil al copilului) în următoarele cazuri: a)- mama aparține grupei A, fiul grupei O. Tatăl este cel care are grupă A sau O? b)- mama aparține grupei B, fiul grupei O. Tatăl are grupă A sau AB? c)- mama aparține grupei B, fiul AB. Tatăl este grupă A sau B ? Răspuns:
a) Tatăl posibil poate fi A heterozigot (LA 1) sau O (11). Mama este heterozigota (LAI). Deci nici unul din tatii presupuși nu poate fi exclus
b) Tatăl posibil este A heterozigot(LAI). Mama este în mod cert heterozigota (LB 1). Este exclus tatăl AB.
c) Tatăl este A. Este exclus tatăl cu grupă sanguină B.

Exercițiul nr.3:

Sa se determine genotipurile părinților din familia următoare: un părinte din grupă A, celălalt din grupă B au în descendența copii aparținând tuturor grupelor sanguine.
Răspuns: Genotipurile părinților este: LAI X LB 1

Exercițiul nr.4: Sa se facă un diagnostic de paternitate în cazul în care mama aparține grupelor sanguine A și M, fiul aparține grupelor O și M, iar tatii posibili au:

- .. - unul grupele A și M
- .. - celălalt grupele O și N

Răspuns:

Se examinează genotipurile posibile ale mamei (AO și MM), ale copilului (OO și MM) și ale tatilor (1: AA și MM sau AO și MM; 2: OO și NN). Deci tatăl cu grupele sanguine O și N este exclus de la paternitate neavând gena M. Observație: a se compara cu rezultatul obținut prin testarea unei singure grupe sanguine - ABO (exercițiul nr.2 a)

Probleme:

1. Dacă ignorăm efectele crossing-overului, care este probabilitatea ca gametii noștri, ovule sau spermatozoizi, să conțină toți cromozomii pe care i-am primit de la unul din părinți, de exemplu de la mama?
2. Care este principalul factor care a făcut posibilă evoluția organismelor superioare?
3. O femeie este la a 2-a căsătorie. Primul ei sot are grupă sanguină A, iar copilul din acest mariaj este O. Actualul sot are grupă sanguină de tip B, iar copilul lor este AB. Care este grupă de sânge și genotipurile mamei?
4. În 1986, revista National Geographic a condus o cercetare cu scopul de a decela abilitățile cititorilor de a detecta mirosurile. Aproximativ 7% dintre albi din SUA n-au putut detecta mirosul de mosc. Dacă ambii părinți sunt de acest tip, atunci nici copiii lor nu vor simți mirosul de mosc. Pe de altă parte, "lioi părinți care au abilitatea de a mirosi moscul au în general copii cu aceeași abilitate; totuși, mai rar cativa copii din aceste familii sunt incapabili să simtă mirosul de mosc. Presupunând că această trăsătură este guvernată de o singură pereche de alele (monogenica), care este tipul de ereditate pentru abilitatea de a simți mirosul de mosc: dominantă sau recesivă?

Cuvinte cheie:

- **alela** (gr. *allelon* =dintr-una in alta): una din cele doua stări alternative ale unei gene; versiuni alternative ale aceluiași "paragraf" genetic apărute prin mutație si controlând același caracter. Se notează cu aceeași litera din alfabet
- **alela dominantă** alela care dictează exprimarea trăsăturii la heterozigoti. Se notează cu semnul plus (ex. Rh+) sau cu majuscula (A la indivizii heterozigoti Aa)
- **alela recesivă** alela al cărei efect fenotipic este mascat la heterozigoti de prezenta alelei dominante. Se notează cu semnul minus (Ex. Rh-) sau cu litera mica. Se manifesta fenotipic numai in stare homozigota **aa**)
- **locus** poziția particulara a unei gene pe un cromozom particular
- **cromozomi omologi** (gr. *homologos*= acord,sinonim) o pereche de cromozomi cu aceeași morfologie si același conținut de gene
- **homozigot** (gr. *homos*=acelasi, *zygotos* =ingemanat) un individ care are doua copii ale aceleiași alele pe un locus dat; un individ care are alele identice pe cei doi cromozomi omologi
- **heterozigot** un individ care are doua alele diferite ale unei gene pe cei doi cromozomi omologi
- **genotip** (*gennaein* = a naște, *typos* = model) setul total de gene prezente in celulele organismului. Termenul este deseori folosit cu referire la setul de alele de pe un singur locus.
- **fenotip** (*gr.phaino* = apariție; *typos* = model) - totalitatea caracterelor vizibile, măsurabile, aspectul pe care un individ ii prezintă observatorilor. Cu referire la un locus dat, este expresia observabila a trăsăturii (afectând structura, morfologia sau comportamentul). Din punctul de vedere al geneticii comportamentale, comportamentul este un fenotip, adică o caracteristica observabila pe care o putem măsura. Potențial variabil, fenotipul se găsește la confluenta eredității si a mediului si este starea care caracterizează organismul la un moment dat
- **meioza** (*meios* = redus, pe jumătate) tip de diviziune celulara care are drept rezultat formarea unor celule specializate (gameti), caracterizate printr-un număr haploid (injumatatit) de cromozomi

Rezumat

Unitatea de invatare 1: Legile lui Mendel

Cuprinde informații cu privire la: 1. conceptele cheie ale teoriei Mendeliene; 2. legea I-a ilustrata prin experiențe de monohibridare; 3. tipuri de relații între gene alele; 4. polialelia sau alelismul multiplu exemplificata cu determinismul genetic al grupelor sanguine; 5. legea a II-a ilustrata prin experiențe de dihibridare; 6. testarea ipotezei genei unice in genetica comportamentala; 7. aplicații ale teoriei mendeliene si exerciții.

Putem rezuma concluziile lui Mendel in termeni moderni:

Trasaturile genetice sunt determinate de unități distincte, numite gene, care trec de la părinți la descendenți in cursul reproducerii

Orice organism superior (planta, animal) conține cate o pereche de gene pentru fiecare trăsătura

Genele pentru o trăsătură pot exista în forme alelice diferite. Una dintre alele, numită dominantă (A) poate masca prezenta celeilalte alele, numită recesivă (a), cu care, la indivizii heterozigoti (Aa), face pereche

În timpul formării gârnelor, prin diviziunea celulară meiotică, cei doi membri ai fiecărei perechi de gene se separă unul de altul și trec în celule diferite (legea segregării)

În cursul fecundăției fiecare descendent primește o pereche de gene pentru fiecare trăsătură, câte un membru al fiecărei perechi din gârnelor fiecărui părinte.

Genele fiecărui părinte rămân distincte la urmași și chiar dacă sunt mascate de fenomenul dominantei la unii indivizi din generațiile intermediare, pot reapărea în fenotipul generațiilor ulterioare.

În timpul meiozei genele unei perechi se sortează independent de genele celorlalte perechi, cu condiția să fie localizate pe cromozomi diferiți (legea asortării independente)

Unele tulburări neurologice pot fi determinate de mutații unice care se transmit în descendență conform legilor Mendeliene, așa cum o demonstrează experiențele de încrucișare și retroîncrucișare efectuate la șoareci.

Bibliografie

1. Maximilian C, Bembea M., Belengeanu V.: "Genetica - început fără sfârșit". Ed. Marineasa, Timișoara, 2001.
2. Maximilian C, L. Poenaru, M. Bembea: "Genetica clinică". Ed. Pan-Publishing House, București 1996.
- 3; Maximilian C., D. Măria Ioan: "Dicționar enciclopedic de genetica". Ed. St. Enciclopedică, București, 1984. 4. Raicu Petre: "Genetica generală și umană". Ed. Humanitas 1997.

Adrese Internet:

- Acces la literatura biomedicală: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>
- Informații asupra oricărui fenotip mendelian: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
- Date genetice generale: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>: <http://www.ebi.ac.uk/services/>

Modul 3 - Bazele cromozomiale ale eredității

Unitatea de învățare nr. 1

Cromozomii umani: morfologie, structura, funcție

Cuprins:

- 1.1. Definierea domeniului citogeneticii
- 1.2. Teoria cromozomială a eredității
- 1.3. Ciclul celular
- 1.4. Morfologia cromozomilor umani
- 1.5. Structura spațială a cromozomului
- 1.6. Cariotipul uman normal
- 1.7. Cromatina de sex X și mecanismul compensației de doză

Obiective:

La sfârșitul acestei unități de învățare, studenții vor fi capabili să:

definiască și folosească în context următorii termeni:

- cromozomi omologi, linkage, crossing-over, centromer, cromatide, meioza, cariotip
- definească și descrie stadiile ciclului celular
- descrie modul de împachetare a fibrei ADN în cromozom și modificările de spiralizare suferite pe parcursul unui ciclu celular
- numească factorii care interferează cu diviziunea celulară și modul lor de acțiune
- explice rolul mitozei și meiozei în viața unui organism
- cunoască formula cromozomială normală pentru bărbat și femeie și explice egalizarea funcțională a celor două sexe prin inactivarea cromozomului X la femeie

1.1. Definierea domeniului:

Citogenetica este ramura geneticii care studiază structura și comportamentul cromozomilor, precum și consecințele medicale și evolutive ale anomaliilor cromozomiale.

Cromozomii (*chroma* + *soma* = corpusculi colorați) sunt depozitari și vehicule ale genelor. Cu ajutorul lor genele sunt transmise de la o celulă la alta și de la părinți la descendenți.

- morfologia cromozomilor are particularități de specie și este constantă
- sunt prezenți în toate celulele nucleate și se evidențiază numai în timpul diviziunii celulei sunt similari la toate rasele umane

1.2. Teoria cromozomială a eredității, teorie conform căreia cromozomii constituie baza materială a eredității, a fost formulată de Thomas Morgan, fondatorul citogeneticii și al radiogeneticii, care a și primit premiul Nobel pentru această realizare (1901). Morgan confirmă și completează legile lui Mendel pe care inițial intenționase să le combată! Principalele teze ale teoriei cromozomiale sunt:

9. plasarea liniară a genelor pe cromozomi

- transmiterea înlantuită, în bloc, a genelor plasate în același cromozom, fenomen denumit **linkage**. În procesul diviziunii celulare cromozomii se comportă ca o unitate
- În cursul diviziunii meiotice care caracterizează gametogeneza, cromozomii omologi, aranjați în pereche, pot schimba între ei fragmente cromozomiale, proces numit **crossing-over**
- segregarea cromozomilor în timpul diviziunilor celulare explică segregarea caracterelor mendeliene (genelor)

Totuși, teoria lui Morgan nu era în întregime nouă. El ajunge însă să aducă dovezi clare a faptului că genele sunt situate în cromozomi, după îndelungi experiențe de inducere a mutațiilor, prin iradierea cu raze X a musculitelor de oțet. Prin **mutație** se înțelege orice modificare ereditară a informației genetice, iar prin mutagenеза - procesul de generare a mutațiilor.

Morgan alege pentru experimentele sale această specie (*Drosophila melanogaster*) cu numai patru perechi de cromozomi, specie prolifică și ușor de crescut în laborator. Norocul face ca larvele musculitelor să prezinte în glandele lor salivare cromozomi uriași, de 150 de ori mai lungi, formați dintr-o succesiune de benzi mai intense sau mai slab colorate. Practic, în acești cromozomi giganti Morgan reușește să vizualizeze modificările mutațiilor prin modificările modelului de benzi, reușind astfel prima localizare a unor gene. Dar în specia noastră nu există astfel de cromozomi giganti bandați în mod natural, astfel că genetica a trebuit să imagineze alte drumuri spre gena. Și a reușit, prin tratamente și colorații speciale cu coloranți normali sau fluorescenți, să evidențieze un model de benzi longitudinale proprii fiecărui cromozom în parte (fig.5). Benzile reflectă structura intimă a cromozomilor, făcând posibilă identificarea exactă a acestora, precum și a oricăror modificări patologice survenite în structura lor. Cunoștințele despre cromozomi au evoluat pornind de la observarea de către Flemming în 1877 a unor misterioase hieroglife cu semnificație necunoscută, până azi când putem spune că au o "personalitate" proprie, fiindu-le cunoscută morfologia, modelul de benzi și în mare parte conținutul de gene și patologia de care sunt răspunzători.

1.3. Ciclul celular sau totalitatea etapelor prin care trece o celulă.

Celulele sunt unitățile reproductive ale vieții: noile celule se produc prin diviziunea celulelor existente, afirmație cunoscută ca "axioma lui Virchow: *"omnis cellula e cellula"*. Apariția cromozomilor, sub forma unor filamente, este legată de acest moment particular din viața celulei și anume diviziunea celulară. Diviziunile celulare sunt de două feluri:

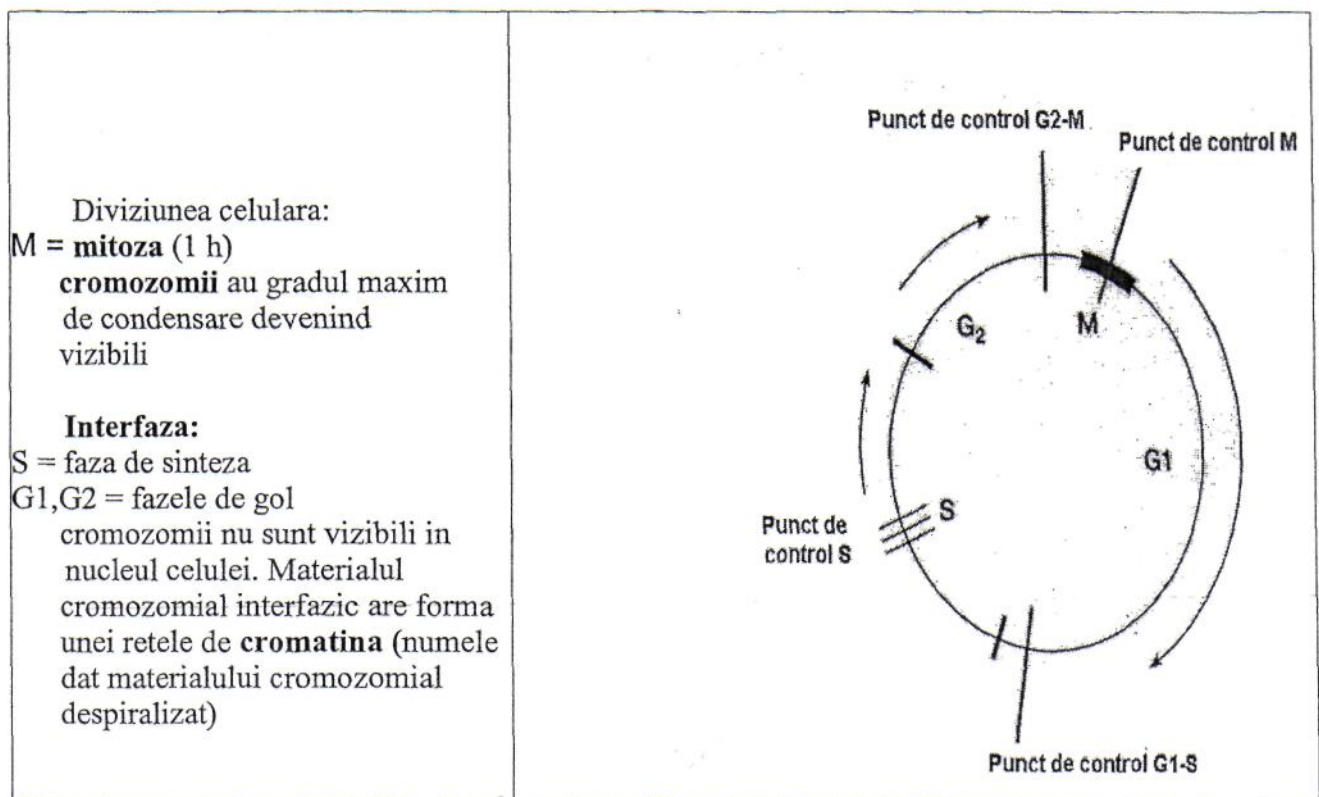
10. diviziunea meiotică sau **meioza** (gr. *meios* - redus, pe jumătate): tip de diviziune celulară care are drept rezultat formarea unor celule specializate (gameti), caracterizate printr-un număr de cromozomi redus la jumătate, adică număr

haploid (*haploos* — simplu). Se notează: $n=23$ cromozomi. In meioza, cromozomii omologi formează perechi iar injumatatirea numărului de cromozomi dintr-o celula se face astfel incat fiecare nou nucleu primește un singur membru al flecarei perechi de cromozomi omologi. Meioza are drept rezultat si recombinaarea genetica, atât prin crossing-over, proces prin care cromozmii omologi fac schimb de gene, cat si prin formarea unor noi combinații cromozomiale intre setul matern si patern (vezi asortarea independenta a cromozomilor materni si paterni din meioza). La aceasta se adaugă si variabilitatea genetica realizata prin combinarea intamplatoare a gârneților in fecundatie.

- diviziunea mitotica sau **mitoza** (gr. *mitos* = filament): diviziune a celulelor somatice din care rezulta doua celule fiice cu același număr de cromozomi ca al celulei mama. Numărul de cromozomi caracteristic speciei, constând in doua seturi complete de cromozomi, adică numărul **diploid** (gr. *diploos* =dublu) se notează: $2n = 46$

Seria de evenimente care au loc de la formarea unei celule pana când se divide din nou definește un **ciclu celular**. Duplicarea ADN-ului este evenimentul cheie care determina celula sa se divida pentru a-l distribui apoi in cantități egale celor doua celule fiice, care sunt identice cu cea originala. Principalele faze ale ciclului celular sunt: **interfaza**, etapa dintre diviziuni, faza in care cromozomii nu sunt vizibili deoarece structura lor este decondensata iar nucleul pare ca doarme si **mitoza** sau diviziunea celulara, faza in care cromozomii pot fi vazuti si recunoscuți.

Fig.1: Ciclul celular cu punctele de control



Interfaza reprezintă de fapt perioada de activitate a celulei, perioada in care are loc sinteza ADN-

ului și proteinelor, compartimentul replicativ al ciclului celular. Se subimparte în fazele: S, perioada din mijlocul interfazei, în care are loc duplicarea ADN-ului, precedată și urmată de fazele G1 și G2 (gap=gol), fazele de gol metabolic. Divizarea nucleului și a citoplasmei se desfășoară în timpul mitozei, care reprezintă compartimentul distributiv al ciclului celular și are o durată de numai o oră din totalul de aprox. 24 de ore ale unui ciclu celular. Multe din celulele organismelor multicelulare își limitează unele altora diviziunile printr-un mecanism încă puțin cunoscut, numit inhibiție de contact (numit așa deoarece contactul cu celulele vecine stopează diviziunea). În contrast cu celulele normale celulele canceroase se divid și cresc fără restricții.

Factori de mediu variați (radiații, chimicale, viruși) pot împiedica progresia celulei prin toate fazele ciclului ei vital, provocându-i leziuni mai mult sau mai puțin grave.

De ex. radiațiile pot provoca, în funcție de doză, următoarele efecte: fie omoară celula, fie produc rupturi grave în moleculele ADN, împiedecând replicarea ADN și deci diviziunea celulei, fie produc mutații ce pot fi replicate și transmise în continuare celulelor fiice. Unele mutații de acest tip pot provoca în celulele somatice cancere caracterizate prin proliferări celulare nelimitate. Proprietatea radiațiilor ionizante de a bloca, în anumite doze, diviziunile este folosită în tratamentul cancerelor. Perioada de sensibilitate maximă a celulelor la radiații este chiar înainte de mitoză iar bombardarea unui organ cu radiații va ucide sau va bloca în special celulele canceroase care se divid mult mai rapid decât celulele normale din vecinătate.

Celulele au sisteme enzimatică care recunosc, și pe cât posibil repară leziunile care apar (spontan sau indus) în cromozomi. Mecanismele de verificare ale ciclului celular (Fig. 1) împiedică în mod normal o celulă cu rupturi cromozomiale nereparate să intre în mitoză; dacă leziunea nu poate fi reparată, celula comite suicid (apoptoză = moartea programată celular) Categoriile de celule în funcție de modul de parcurgere a ciclului celular:

- celule care și-au pierdut capacitatea de a se divide după naștere și sunt oprite în G1: neuronii, celulele musculare
- celule cu capacitate redusă de diviziune, care în anumite condiții se pot divide: hepatocitele, celulele glandelor endocrine
- celule care se divid rapid: măduva osoasă, epiderm, epiteliul mucoasei intestinale, celulele liniei spermatogoniale

1.4. Morfologia cromozomilor umani. Cum arată cromozomii la microscopul optic? Fiecare cromozom, la debutul diviziunii celulare este o structură dedublată, alcătuită din două sub-unități longitudinale, identice ca mărime, formă și informație genetică, numite **cromatide**. Cromatidele sunt libere pe toată lungimea lor, cu excepția unui singur punct=centromerul, sau constricția primară. Este zona de fixare a cromozomului pe fibrele fusului nuclear care prin divizare în cursul mitozei repartizează celulelor fiice câte o singură cromatidă, păstrând astfel neschimbat numărul cromozomilor și informația genetică. Centromerul poate uni cromatidele în orice punct de pe lungimea lor: central, sau către capete. Fiecare cromatidă se termină cu o **telomera**= capătul cromatidei care conferă stabilitate cromozomilor și împiedică asocierea lor.

Centromerul, împarte cromozomul în două brațe denumite p (petit=mic) și q (următoarea literă din alfabet). Convențional, brațul p este considerat cel de deasupra centromerului. În funcție de poziția centromerului deci de raportul brațelor, rezultă tipul morfologic al cromozomului: metacentric (cu centromerul median), submetacentric (cu centromerul plasat către unul din capete), subtelocentric (cu centromerul plasat și mai excentric), acrocentric (cu centromerul plasat aproape terminal), telocentric (cu centromerul absolut terminal). Acest ultim tip

morfologic de cromozom nu exista in specia umana).

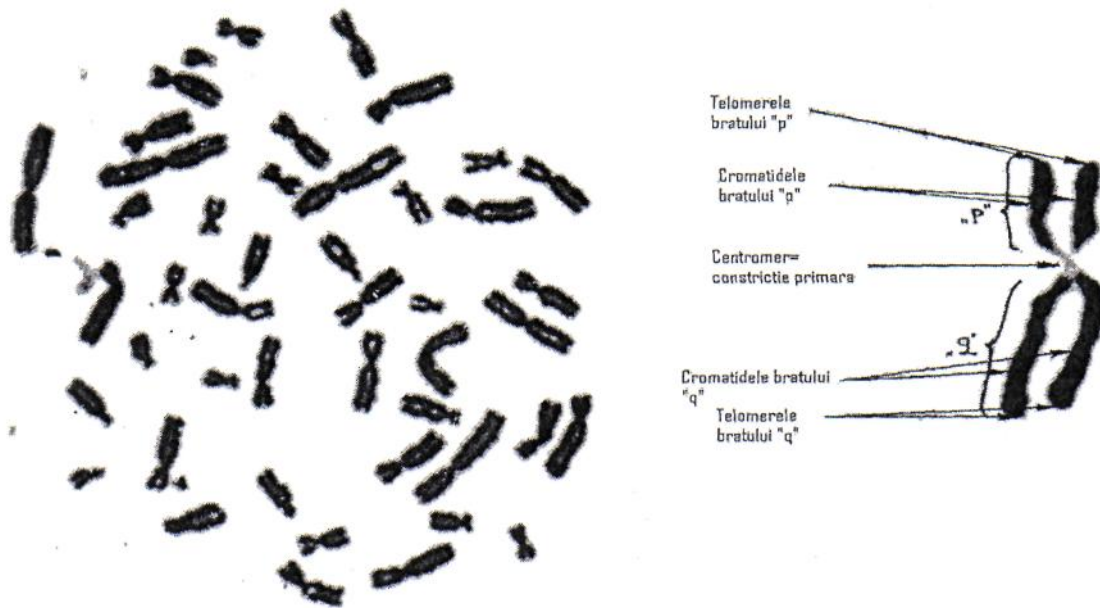


Fig. 2. Cromozomi metafazici (stg) si părțile componente ale cromozomului metafazic (dr.).

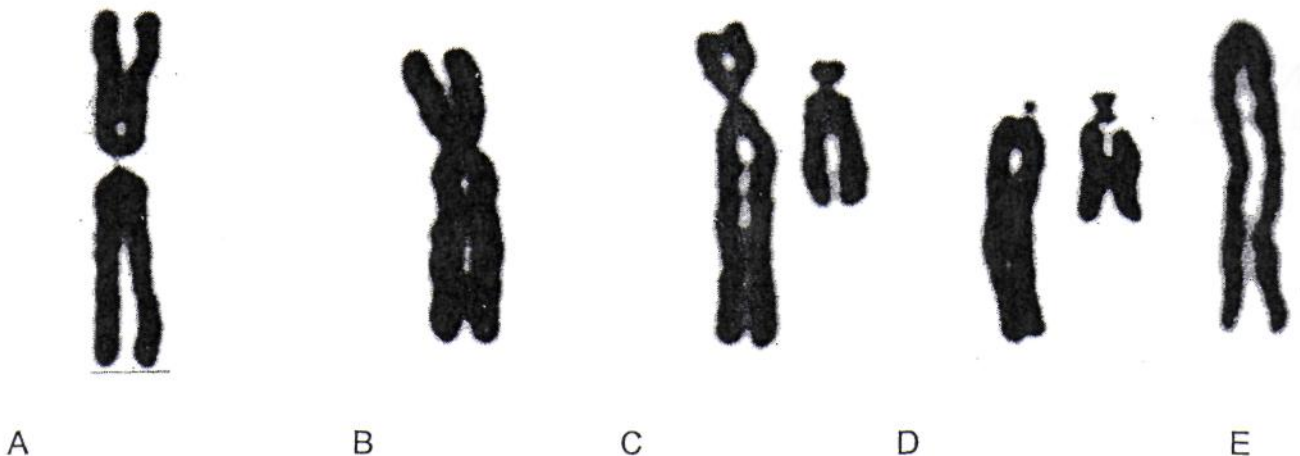


Fig.3. Tipuri morfologice de cromozomi: A= metacentric; B= submetacentric; C= doi subtelo-centrici de dimensiuni diferite; D= doi acrocentrici de dimensiuni diferite ; E= telocentric

1.5. Structura spațială a cromozomului

Privit din perspectiva moleculară, cromozomul este o structură imensă. Materialul genetic al cromozomilor constă din molecule lineare de ADN - o moleculă per cromozom. Fiecare din aceste molecule conține câteva milioane de nucleotide; secvențele combinate ale tuturor acestor molecule, aparținând celor 46 de cromozomi umani, determină informația genetică a fiecărui organism. Structura aceluiași cromozom este variabilă atât de-a-lungul sau, cât și de la un moment la altul al

ciclului celular. Astfel, în interfaza materialul cromozomial despiralizat și înfășurat ca un ghem poartă numele de **cromatina** și este alcătuit dintr-un complex de ADN, ARN și proteine, în principal histone.

Genomul unei celule haploide are aproximativ 1 m ADN (2 m pentru setul diploid), iar un cromozom de lungime medie are aproximativ 5 cm de ADN. În timp ce o cromatidă medie din celula umană este de aproximativ 5 μm în lungime. Cum se realizează această formidabilă miniaturizare a unei molecule ADN cu lungimea de 5 cm într-o cromatidă de numai 5 μm în lungime? - prin împachetări și condensări succesive ale fibrei ADN pe mai multe nivele (Fig.4):

- plierea ADN-ului (2 ture) în jurul unor structuri proteice numite nucleosom (unitatea fundamentală de împachetare) formând o structură asemănătoare unui

șirag de mărgele. Așa se vede cromatina în interfaza (rata de împachetare de 1:6 pentru nucleosom și 1:36 pentru fibra de cromatina).

- contractia fibrei de ADN și apropierea nucleosomilor între ei
- spiralizarea într-o structură solenoidă helicoidală
- o nouă compactare prin spiralizare în cromozom (rata de împachetare de 1:10.000 pentru cromozomul metafazic)

Observații asupra complexității structurii genetice umane:

- genomul uman conține aproximativ 3 miliarde de baze chimice (A, C, T și G) în fiecare celulă
- pentru a scrie întreaga secvență a genomului uman, o persoană ar trebui să tasteze 60 de cuvinte pe oră, opt ore pe zi, timp de aproximativ 50 de ani
- există aproximativ 100 de trilioane de celule în organismul nostru (100.000.000.000.000)
- dacă fâșiile de ADN din toate celulele organismului nostru ar fi puse cap la cap, s-ar obține de peste 600 de ori distanța dintre Pământ și Soare.

1.6. Cariotipul uman normal Nucleul unei celule normale conține 46 de **cromozomi (23 perechi)**. Un cromozom al fiecărei perechi este de origine maternă, iar celălalt, de origine paternă:

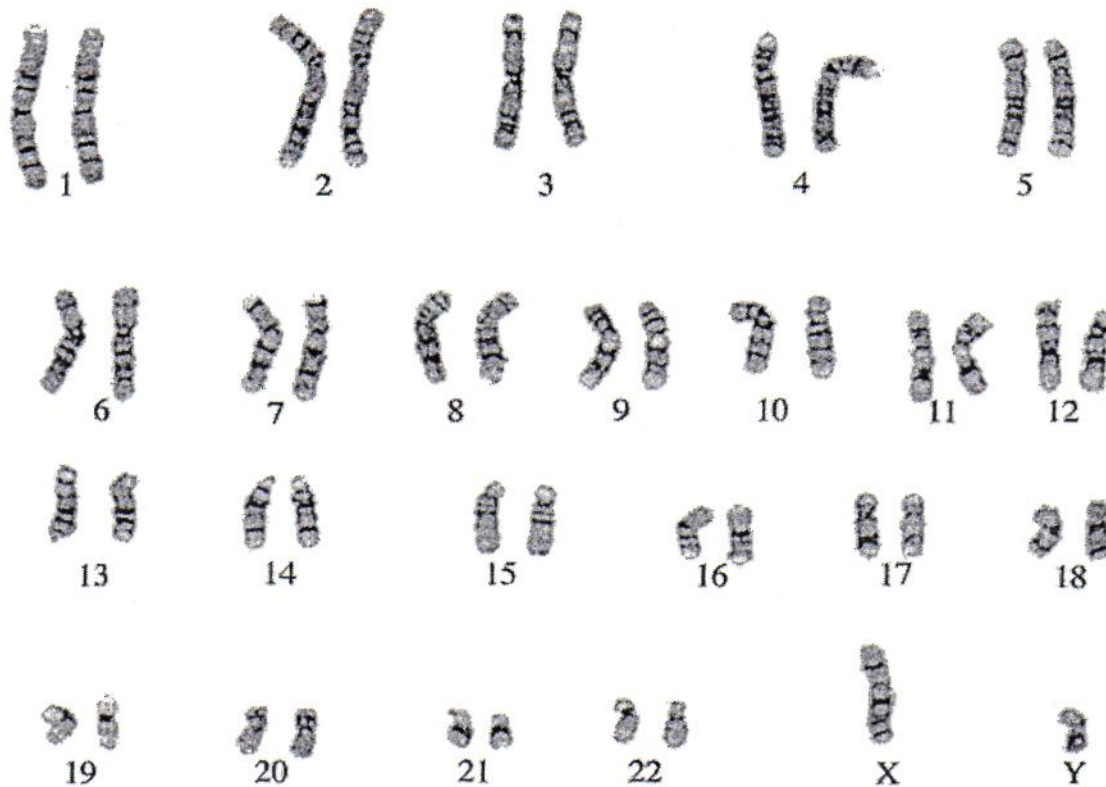
- 22 de perechi sunt la fel la femei și bărbați, neavând nici un rol în determinarea sexuală = **autozomi**
 - cea de a 23-a pereche formează perechea cromozomilor de sex, numiți și **gonozomi**: XX la femeie și XY la bărbat
- În mod surprinzător, într-un moment important pentru genetică, acela în care Watson și Crick primeau deja premiul Nobel pentru modelul structurii moleculare a ADN (1953), încă se mai credea că omul are, la fel cu alte primare, 48 de cromozomi. Dificultățile tehnice de obținere a unor imagini microscopice fiabile explică de ce de abia în anul 1956 este stabilită formula cromozomială exactă a omului. Citogenetica se dovedește astfel a fi cel mai tânăr domeniu al geneticii umane. **Cariotipul** (gr. *karyon*=nucleu, *typos*=model) desemnează totalitatea cromozomilor unui individ, respectiv unei celule, ordonați în perechi de omologi după criterii precise, cum ar fi: lungimea, poziția centromerului și alte aspecte morfologice. Este un parametru specific invariabil. Ordonarea cromozomilor în cariotip se face conform unui sistem de standardizare și nominalizare internațional. Conform standardului internațional de nomenclatură, cariotipul uman este redat prin formulele

cromozomiale:

46,XX - cariotip normal de femeie

46,XY - cariotip normal de bărbat

Fig.5 Cariotip normal de bărbat: 46,XY. Se observa identitatea modelului de benzi pe cromozomii omologi



1.7.Cromatina de sex X si mecanismul compensației de doza

Cromozomii X ocupa o poziție particulara in universul genetic uman si nu numai, deoarece de-a lungul evoluției mamiferelor s-au conservat ca atare. Cromozomul X, un cromozom mare conținând 5% din intreg genomul, conține pe langa cele câteva gene sexualizante, numeroase gene nesexualizante iar o mutație situata pe cromozomul X la șoarece va ramane tot acolo si la câine si la om. De ex. mutația care determina hemofilia sau mutația care determina distrofia musculara Duchenne. Inegalitatea dintre cele doua sexe privind.numărul cromozomilor X, caro se găsesc in dublu exemplar la femeii (XX) si intr-un singur exemplar la barbati(XY), face ca si genele nesexualizante de pe cromozomul X sa fie distribuite inegal la femeii si la bărbați.

- O prima consecința este aceea ca orice mutație recesiva situata pe acest cromozom se manifesta fenotipic la bărbați, care au o singura copie a genei de pe unicul lor cromozom X, situație denumita **hemizigotie**, dar nu se manifesta si la femeile cu o singura copie a mutației, deci heterozigote pentru mutație, la care actiunea genei va

fi mascata de perechea ei dominanta. Aceste femei se numesc **purtătoare** sau **conductoare**. Cele doua sexe fiind inegal afectate, transmiterea ereditara produce modele caracteristice si ușor de recunoscut in care bărbații sunt victimele mutațiilor recesive plasate pe X.

- O alta consecința ar fi aceea ca proteinele produse conform genelor X- **linkate** ar trebui sa se găsească in cantitate dubla la femei fata de bărbați. Realitatea ne contrazice inasa pentru ca dozările enzimatiche arata contrariul: femeile funcționează din acest punct de vedere la fel cu bărbații. Explicația logica ar fi ca trebuie sa existe un mecanism compensator care sa asigure egalizarea sintezei enzimatiche indiferent de numărul cromozomilor X. Fenomenul a fost denumit "compensarea dozajului genic". Cercetările ulterioare intreprinse de Mary Lyon confirma faptul ca femeia are nevoie de un singur cromozom X activ, celalt sau ceilalți, daca sunt mai mulți, fiind inactivați prin condensare inca la inceputul vieții embrionare. Procesul a fost denumit *lyonizare* iar rezultatul acestei condensări este vizualizat in nucleul interfazic sub forma **corpusulului Barr** (după numele celui ce l-a descris pentru prima oara) sau **cromatinei** de sex X. Testul Barr de identificare a sexului genetic se bazează pe acest dimorfism sexual evidențiat la nivel celular, sub forma unui corpuscul mai intens colorat pe fata interna a membranei nucleare, prezent numai in celulele XX.

Caracteristicile inactivarii cromozomului X:

- se realizează printr-un mecanism de reglaj genetic : genele exista dar nu funcționează
- are loc incepand din stadiul de 3000-4000 de celule, ceea ce corespunde zilelor 16-18 de viata embrionara.
- procesul este intamplator: este inactivat fie X-ul patern, fie X-ul matern

O data realizat, modelul inactivarii se păstrează pentru toți descendenții celulari ai respectivelor celule, astfel ca femeile pot fi privite ca fiind **mozaicuri** de celule funcțional diferite. Blocarea unuia sau a celuilalt cromozom X nu are nici o importanta daca aceștia nu conțin gene mutante.

Daca inasa femeia este heterozigota pentru gene recesive ca de ex. hemofilia, ea poate fi parțial afectata.

Explicația: inactivarea absolut intamplatoare a unuia din cei doi cromozomi X poate lasă activ in multe din celulele de interes tocmai X-ul purtător al mutației.

Frecventa si distribuția celor doua populații celulare - una mutanta, una normala - poarta din nou amprenta intamplarii.

Observații:

- natura a găsit soluția sa egalizeze funcțional cele doua sexe, dar sa le păstreze deosebirile.
- acțiunea sau expresia genelor depinde de mecanismele de reglaj genetic: genele unuia din cei doi cromozomi X exista dar nu funcționează. Devine clar faptul ca nu genele ele inese determina "simfonia vieții", ci aceasta depinde de dirijarea "orchestrei genetice" prin reglajul activității genelor.

1.8. Probleme:

1. Cat de lung ar fi genomul uman tipic, daca ar putea fi intins ca o molecula liniara?
2. Fiecare dintre noi avem 23 de perechi de cromozomi, 22 perechi fara nici un rol in determinarea sexuala si perechea cromozomilor de sex XX de la femeie sau XY de la bărbat. Daca ignoram efectele crossing-overului (schimb de material cromozomial), care este proporția din gametii noștri, ovule sau spermatozoizi, care ar conține toți cromozomii pe care i-am primit de la mama?
3. Exista posibilitatea sa nu moștenim nici unul din cromozomii unuia dintre bunicii noștri?
4. Bărbații au un singur cromozom X si, deci, cate o singura copie a genelor de pe X. Fiecare gena este exprimata direct, bărbații fiind hemizigoti. Femeile au doi cromozomi X, unul fiind intotdeauna inactivat. Daca atât la femeie, cat si la bărbat, exista numai o copie funcționala a lui X (a tuturor genelor de pe X), atunci de ce femeile nu pot fi considerate hemizigote si de ce nu sunt afectate de gene recesive X-linkate tot atât de frecvent ca si bărbații?

Chestionar:

1. In specia Homo sapiens, numărul diploid de cromozomi este:
A - 23 C - 92
B - 46 D - variabil
2. In specia Homo sapiens, gametii au următorul număr de cromozomi:
A - 23 C - 92
B - 46 D - variabil
3. Un individ cu cariotipul 46,XY are următorul număr de corpusculi Barr (cromatina de sex X):
A - 0 D - 3
B - 1 E - 4
C - 2

Cuvinte cheie:

- autozom: oricare dintre cromozomi, cu excepția cromozomilor de sex: 22 perechi de autozomi . gonozom: cromozom din perechea de cromozomi care determina sexul: perechea XX pentru sexul feminin si XY pentru cel masculin; sin. heterozom . linkage (engl. *linkage* = legătura): transmiterea inlantuita a genelor situate pe același cromozom. Genele situate pe același cromozom formează o grupa de linkage.

- **crossing-over** (engl. *crossing-over* = încrucisare): schimb de segmente cromozomiale între cromozomii omologi. Face posibilă trecerea genelor pe cromozomul opus și formarea de gameti recombinanți
- **haploid** (gr. *haploos* = simplu): care are un singur set cromozomial ($n = 23$), așa cum sunt gametii
- **diploid** (gr. *diploos* = dublu): care are două seturi de cromozomi ($2n = 46$), așa cum sunt celulele somatice
- **mitoza** (gr. *mitos* - filament; *osis* = condiție): diviziune a celulelor somatice din care rezultă două celule fiice cu același număr de cromozomi ca al celei mamă.
- **meioza** (gr. *meios* = pe jumătate): tip de diviziune celulară care are drept rezultat formarea celulelor sexuale (gameti) caracterizate printr-un număr haploid de cromozomi
- **interfaza** : intervalul dintre două diviziuni celulare
- **cariotip** : totalitatea cromozomilor unui individ, respectiv unei celule, ordonați după criterii precise
- **corpusul Barr (cromatina de sex X)** : structura formată când unul din cei doi cromozomi X ai fiecărei celule a femelelor de mamifere se condensează și devine inactiv.

Rezumat

Unitatea de învățare 1: Cromozomii umani, morfologie, structură, funcție.

Cuprinde informații cu privire la: 1. definiția domeniului citogenetic; 2. teoria cromozomială a eredității; 3. ciclul celular; 4. morfologia cromozomilor umani; 5. structura spațială a cromozomului; 6. cariotipul uman normal; 7. cromatina de sex X și mecanismul compensației de doză; 8. probleme și scurt chestionar.

Se pot rezuma următoarele

- T. Morgan furnizează prima dovadă clară a faptului că genele sunt situate în cromozomi și a faptului că segregarea cromozomilor explică segregarea caracterelor mendeliene (genelor). Împerecherea cromozomilor omologi, crossing-overul și mecanica separării acestora în **meioza** asigură segregarea și variabilitatea genetică în cursul transmiterii materialului genetic din generație în generație prin intermediul gârnelor. Aceștia conțin un singur set cromozomial complet, care pentru om este de 23 cromozomi (numărul haploid).
- spre deosebire de meioza, rolul **mitozei** este acela de a asigura păstrarea intactă a numărului și conținutului cromozomial în cursul transmiterii în celulele somatice.
- celulele somatice parcurg un proces repetabil, numit **ciclu vital** iar singura fază a ciclului celular în care cromozomii pot fi vizualizați este diviziunea celulară. Acestea conțin două seturi cromozomiale, adică un număr diploid de 46 cromozomi.
- cromozomii de sex pot fi similari, așa cum sunt la femeie, desemnați prin XX. Conțin atât gene sexualizante, cât și gene nesexualizante. Cromozomul Y, mult mai mic, este specific sexului masculin deoarece conține numai gene care inițiază dezvoltarea caracteristicilor masculine. Nu conține gene nesexualizante.
- egalizarea funcțională a celor două sexe în privința genelor X-linkate nesexualizante este realizată prin inactivarea a unui cromozom X de la femeie. Cunoscută ca mecanism de compensare a dozajului genic, inactivarea se realizează prin

condensarea in **interfaza** a acestui cromozom, ceea ce ii face vizibil sub forma unui mic corpuscul, denumit **corpusculul Barr** sau **cromatina de sex X**.

Modul nr.3 - Bazele cromozomiale ale eredității

Unitatea de invatare nr.2

Anomaliile cromozomiale si consecințele lor

Cuprins:

- 2.1. Definiție, frecvența, tipuri de anomalii cromozomiale
- 2.2. Anomaliile cromozomiale numerice, originea si consecințele lor clinice
- 2.3. Anomaliile cromozomiale structurale originea si consecințele lor clinice
- 2.4. Sindromul intarzierii mentale cu X fragil
- 2.5. Anomaliile cromozomiale si comportamentul
- 2.6. Originea si evoluția cariotipului uman

Obiective: La sfârșitul acestei unități de invatare, studenții vor fi capabili sa:

- caracterizeze tipurile de anomalii cromozomiale
- inteleaga mecanismele cromozomiale prin care se formează anomaliile si care este efectul vârstei materne asupra frecvenței de apariție a acestora
- sa cunoască efectele clinice ale anomaliilor cromozomiale, care se intind de la letalitatea precoce (avort spontan) pana la viabilitate, cu sau fara manifestări clinice
- sa utilizeze termeni ca: trisomie, monosomie, mozaic, himera
- sa descrie modificările comportamentale asociate celor mai frecvente anomalii cromozomiale
- sa inteleaga care este rolul anomaliilor cromozomiale in evoluție si in geneza umana.

2.1. Definiție, frecvența, tipuri de anomalii cromozomiale

Deși se presupunea de mai mult timp ca unele maladii genetice sunt produse de modificări la nivelul cromozomilor, de abia in 1958 Lejeune descoperă ca una din stările genetice cele mai frecvente si mai misterioase, numite pe atunci mongolism, azi sindrom Down, se caracterizează printr-un cromozom suplimentar 21. Citogenetica a transformat mari. capitale- ale patologiei- umane,- -demonstrând ca accidentele de diviziune celulara sunt relativ frecvente, explicând mare parte din avorturile spontane, o parte din sindroamele malformative, numeroase forme de sterilitate, de intersexualitati. Astăzi, indicațiile de analiza cromozomiale se extind si asupra cuplurilor care apelează la procreatia asistata medical sub diferitele ei forme. Anomaliile cromozomiale pot fi definite ca modificări care produc alterarea vizibila a cromozomilor. Măsura in care aceste modificări devin observabile depinde de tehnica

folosita. Astfel, prin metodele tradiționale pe preparate citogenetice standard, pierderea sau câștigul de material genetic devine vizibil începând cu 4 Mb (megabaze) de ADN. Totuși, tehnici moderne (colorare fluorescență și hibridizare ADN in situ pe preparatele cromozomiale) permit vizualizarea unor modificări mult mai mici; dezvoltarea **citogeneticii moleculare** a anulat linia de demarcație între modificările discrete descrise ca anomalii cromozomiale și modificările moleculare sau defectele ADN. Cu alte cuvinte între mutațiile cromozomiale și cele genice. Mecanismele care produc modificări vizibile ale cromozomilor tin de o defectuoasă mecanică cromozomială:

- segregarea greșită a cromozomilor în timpul mitozei sau meiozei
- recombinări improprii
- repararea greșită a rupturilor cromozomiale

Anomaliile cromozomiale pot fi clasificate în două tipuri în funcție de gradul de extindere în celulele corpului. O **anomalie constituțională** este prezentă în toate celulele corpului. Indiferent unde se produce, anomalia trebuie să fie prezentă foarte devreme în timpul dezvoltării: cel mai probabil ca rezultat al unei constituții anormale a gârnetilor, a unei fertilizări anormale sau a unui eveniment petrecut foarte timpuriu în timpul dezvoltării embrionare. O **anomalie somatică** (sau **câștigată**) este prezentă numai în anumite celule sau țesuturi ale unui individ. Ca rezultat, un individ cu o anomalie somatică este un **mozaic**, conținând celule cu două constituții cromozomiale diferite, cu ambele tipuri de celule derivând din același zigot. Anomaliile cromozomiale, fie ele constituționale sau somatice, se împart la rândul lor în două categorii: **numerice** și **structurale**.

Din punct de vedere al riscului de transmitere și deci al riscului reproductiv este importantă diferențierea în: anomalii **accidentale** și **moștenite**. Frecvența globală a anomaliilor cromozomiale, în marea lor parte accidente genetice, este:

- printre nou născuți: 0,5-0,7%
- în avorturile spontane din trimestrul III: 10%
- în avorturile spontane din trimestrul II: 40%
- în avorturile spontane din trimestrul I: 50-60%

Cifrele demonstrează existența unei selecții intrauterine. Majoritatea produsilor de concepție cu anomalii cromozomiale sunt eliminați sub forma avorturilor spontane, astfel încât putinele anomalii viabile reprezintă doar vârful aisbergului, accidente cromozomiale justifică în mare măsură frecvența crescută a eșecurilor reproductive constatate în cursul procedurilor de fertilizare *in vitro*.

2.2. Anomaliile cromozomiale numerice, originea și consecințele lor clinice

Anomaliile cromozomiale numerice implică pierderea sau câștigul unor cromozomi compleți și pot fi distinse: poliploklia, aneuploidia și mixoploidia. **Poliploidia** este condiția unei celule sau organism care are mai mult decât două seturi de cromozomi. Unul până la 3 procente din sarcinile recunoscute clinic sunt **triploide**, având trei seturi complete cromozomiale ($3n=69$ cromozomi). Cea mai obișnuită cauză a triploidiei este accidentul de fecundație: dubla fertilizare a unui singur ovul (**dispermia**) sau fertilizarea unui gamet diploid (Fig.1). Triploizii rareori ajung la termen și sunt incompatibili cu viața postnatală.

Tetraploidia ($4n=92$ cromozomi) este mult mai rara și întotdeauna letală, fiind întâlnită numai în avorturi spontane. În mod obișnuit este rezultatul unei erori în prima diviziune a zigotului, numite reduplicare endomitotică: ADN-ul s-a replicat, dar diviziunea celulei nu s-a produs. Deși poliploidia constituțională este rară și letală, toți oamenii normali au unele celule poliploide: megacariocitele din măduva osoasă ($16n$ până la $64n$), hepatocitele ($2n-8n$), cardiomiocitele ($4n-8n$).

Aneuploidia. Dacă prezenta unor seturi complete de cromozomi (n , $2n$, $3n$ etc.) se numește **euploidie**, starea opusă este definită ca aneuploidie: unul sau mai mulți cromozomi individuali dintr-un set euploid sunt absenți sau prezenți în extra copii.

Trisomia ($2n+1$) definește prezenta a trei copii ale unui cromozom particular într-o celulă diploidă, de exemplu trisomia 21 ($47,XX+21$ sau $47,XY+21$) în sindromul Down.

Monosomia ($2n-1$) sau absența unui cromozom dintr-o pereche de omologi este exemplificată de monosomia X în sindromul Turner. Cu excepția sindromului Turner organismele monosomice nu sunt viabile.

Celulele canceroase etalează deseori aneuploidii extreme, cu multiple anomalii cromozomiale.

Celulele aneuploide iau naștere prin două mecanisme: non-disjuncția cromozomială și întârzierea mișcărilor cromozomiale (lagging) din timpul diviziunii celulare.

Cromozomii care nu intra în nucleul unei celule fiice și rămân în citoplasmă, sunt pierduți.

- **non-disjuncția** este eșecul separării cromozomilor în cursul diviziunii meiotice sau mitotice. Nondisjuncția în meioză produce gameți cu 22 sau 24 cromozomi care după fertilizarea cu un gamet normal formează un zigot monosomic cu 45 de cromozomi sau trisomic cu 47 de cromozomi. Non-disjuncția în **mitoza** produce un **mozaic cromozomial**.
- **efectul vârstei materne asupra non-disjuncției.** Se știe de câteva decenii că există o corelație între vârsta mamei și riscul nașterii unui copil cu trisomie 21 (tab. nr. 1). Ample cercetări privind originea extracromozomului în trisomia 21 au dus la concluzia că în 95% din cazuri nondisjuncția a avut loc în ovogeneza și este corelată cu vârsta mamei. Cauza posibilă a acestei corelații derivă dintr-o particularitate a gametogenezei la femeie: începe încă în perioada intrauterină în ovarul fetal, ovulele rămânând blocate perioade de timp foarte lungi într-o etapă a diviziunii meiotice (numită dictioten), pentru a fi apoi continuată de abia odată cu ovulația și fecundarea. Blocarea diviziunii cromozomilor pe parcursul a mai multor ani, ar putea facilita producerea de erori cu o frecvență mai mare. Relația cu vârsta maternă este aceeași pentru toate anomaliile cromozomiale numerice.

Tabel 1: Riscul nașterii unui copil cu sindrom Down, în funcție de vârsta mamei

Vârsta mamei	Frecvența trisomiei 21
20	1 la 1450
25	1 la 1500

Vârsta mamei	Frecvența trisomiei 21
30	1 la 1250
31	1 la 950
32	1 la 800
33	1 la 600
34	1 la 550
35	1 la 410
36	1 la 325
37	1 la 250
38	1 la 220
39	1 la 150
40	1 la 90
44	1 la 55

Acesta este riscul observat în populația generală. În sarcinile monitorizate prin diagnostic prenatal valorile sunt semnificativ mai mari. Dar foarte mulți dintre fetele citogenetic anormale vor fi eliminați: 90% dintre fetele cu trisomie 21 sunt pierduți între cea de a 12-a și cea de a 16-a săptămână de viață. În fața faptelor statistice, numeroase țări recomandă monitorizarea sarcinilor femeilor trecute de 35 sau 38 de ani, ceea ce ar trebui să stea în atenția femeilor, tot mai numeroase, care și întârzie reproducerea. Metodele de diagnostic prenatal includ metode neinvazive, cum sunt ecografia și testele serologice materne care pot sugera un risc genetic crescut și metode invazive, cum sunt biopsia de trofoblast (vilozități coriale) și amniocenteza, singurele care pot preciza un diagnostic de anomalie cromozomială. **Amniocenteza** (*gr. amnion + cenîes = puncție*) - procedura care permite diagnosticul prenatal al multor boli genetice, utilizând ca material biologic un eșantion de lichid amniotic, în care sunt prezente celule fetale. Din celulele fetale se obțin în laborator culturi celulare care permit examinarea cariotipului ca și a unor funcții metabolice celulare. Procedura este deseori practică pentru femeile însărcinate care au peste 35 de ani pentru că examinarea cromozomilor fetalii evidențiază cu certitudine sindromul Down dacă este prezent, permițând alegerea unui avort terapeutic. Prelevarea lichidului amniotic prin puncție este practicabilă din săptămâna a 16-a de sarcină iar

informațiile se obțin după o cultivare a celulelor timp de 2 - 3 săptămâni

Mixoploidia (mosaicism și himerism)

În mod normal cele aproximativ 60 de miliarde de celule pe care le posedăm sunt identice din punct de vedere cromozomial și al bagajului genetic. Situația anormală este definită ca mixoploidie, adică existența a două sau mai multe linii celulare genetice diferite la același individ, cu alte cuvinte "mai mulți în unul singur". Populațiile celulare diferite genetic pot lua naștere din același zigot (**mozaicism**) sau

mai rar pot rezulta din doi zigoti distincți (**himerism**). Mozaicurile trebuie diferențiate de himere (Fig.2).

- . Accidentele de non-disjuncție pot surveni după fecundație (post-zigotic), caz în care rezulta un **mozaic cromozomial**. Dintr-un singur ou se formează deci două linii celulare - una trisomică și una monosomică, sau una normală și una monosomică în ipoteza că unul din cromozomi s-a pierdut. Cele mai multe dintre mozaicurile cunoscute implică cromozomii de sex și trisomia 21. Ca un principiu general, celulele cu monosomii autozomale sunt eliminate, nefiind viabile, ca și celulele care au un singur cromozom de sex și acesta este Y. Distribuția și frecvența liniilor anormale în diferite țesuturi și organe explică variabilitatea clinică a multor mozaicuri. De obicei prezenta unei linii celulare normale atenuează gravitatea manifestărilor clinice. Anomaliile care ar fi letale în formă omogenă pot supraviețui dacă sunt sub formă de mozaic.
- O **himera** se formează frecvent ca urmare a unei duble fecundații, urmate de fuziunea timpurie a doi gemeni dizigoti. Ca atare există două linii celulare distincte genetic. Unirea celor două destine diferite poate conduce fie la dezvoltarea unui organism care nu se deosebește prin nimic de celelalte, fiind descoperit doar din întâmplare în urma unor analize de rutină, fie la dezvoltarea unui hermafrodit adevărat în cazul constituției XX/XY.

Erorile numerice cromozomiale au consecințe grave, de cele mai multe ori letale (Tab.2)

Tabel 2: consecințele anomaliilor cromozomiale numerice

Poliploidia

Triploidia (69,XXX, 69XXY, 69,XYY)

Aneuploidii autozomale

Nulisomia (absența unei perechi de omologi)

Monosomia (absența unui cromozom) Trisomia (un extra cromozom)

Aneuploidii gonozomale

Cromozomi de sex adiționali

1-3% din toate concepțiile; incompatibile cu supraviețuirea

letală în stadiul de preimplantare letală în stadiul embrionar în mod obișnuit letală în stadiu embrionar sau fetal, dar trisomia 13 (sindrom Patau) și trisomia 18 (sindrom Edwards) pot supraviețui până la termen iar trisomia 21 (sindrom Down) poate supraviețui până la 40 de ani sau mai mult, cu gravă întârziere mentală

prezintă probleme relativ minore (47,XXX; 47,XXY= sindrom Klinefelter; 47,XYY) durată medie de viață normală; variantele cu patru și cinci copii

ale cromozomului X antrenează
intarziere mentala
Absenta unui cromozom de sex

aprox. 99% din cazuri sunt
avortate spontan
cele care supraviețuiesc (45,X=
sindrom Turner) au o inteligenta
normala dar sunt sterile si manifesta
semne fizice minore; 45, Y =
neviabil

Monosomiile autosomale au consecințe mult mai grave decât trisomiile, probabil **ca** urmare a dezechilibrelor la nivelul produsilor genici codificați de diferiți cromozomi. Dezvoltarea și funcționarea normala depind de nenumăratele interacțiuni dintre produsii genelor localizate pe cromozomi diferiți iar modificarea numărului relativ al cromozomilor va afecta aceste interacțiuni. Extracromozomul 21 la indivizii cu sindrom Down este un cromozom perfect normal, moștenit de la unul din părinți, dar prezenta sa produce multiple anomalii congenitale prin modificarea dozajului genelor pe care le conține.

Erorile numerice ale cromozomilor de sex au mult mai puține efecte patologice **decât** erorile autozomale. Indivizii 47,XXX și 47,XYY sunt în limite normale, pot fi fertili, iar bărbații 47,XXY au doar probleme relativ minore (sterilitate) comparativ **cu** indivizii cu trisomii autozomale. Chiar monosomia la femeile 45,X are, în afara sterilității care este constanta, remarcabil de puține consecințe clinice. Explicația este legata de mecanismul de **inactivare a cromozomului X**, specific tuturor mamiferelor, care controlează nivelul produsilor genici indiferent de numărul cromozomilor X prezenți în celulă. Întotdeauna ramane activ un singur cromozom X. Inactivarea cromozomilor X respecta regula: numărul corpusculilor Barr = numărul cromozomilor X minus 1. Astfel indivizii cu anomalii cromozomiale pot fi ușor identificați prin testul Barr, după numărul corpusculilor evidențiați: 0 pentru femeile 45,X (sindrom Turner), 1 pentru bărbații XXY, 2 pentru bărbații XXXY și pentru femeile XXX, 3 pentru bărbații XXXXY și femeile XXXXX. La om și animale cromozomul X este esențial atât pentru viabilitatea femelelor cât și a masculilor. Absenta totală a cromozomului X este letală, incompatibilă cu dezvoltarea, astfel de celule nesupraviețuind nici în culturi celulare. În cazul cromozomului Y adițional, consecințele clinice reduse sunt explicabile prin faptul că acesta conține foarte puține gene a căror singură funcție importantă este determinarea sexului masculin (prin gena SRY=sex region Y). Fertilitatea bărbaților XYY nu este nici ea afectată.

Monosomiile-autozomilor sunt invariabil letale în stadiile cele mai timpurii ale dezvoltării embrionare. Pe fiecare cromozom există probabil câteva gene pentru care reducerea nivelului de produși genici la 50% este incompatibilă cu dezvoltarea. Chiar dacă pentru multe gene o astfel de reducere nu este patogenă, ea poate avea efecte minore, iar combinarea a sute și mii de astfel de efecte minore poate fi suficientă pentru a întrerupe dezvoltarea normală a embrionului. Trisomiile autozomale produc modificări mai puțin importante asupra nivelurilor

relative a produsilor genici si astfel efectele lor sunt mai reduse. Embrionii trisomici supraviețuiesc mai mult decât cei monosomici, iar trisomiile 13, 18, si 21 sunt compatibile cu supraviețuirea pana la naștere. Primele doua, cu prețul unor grave malformații, permit o supraviețuire limitata iar trisomia 21 permite supraviețuirea pana la 40 de ani si mai mult.

Nu este prea clara explicația letalității triploizilor la om si alte animale. Cu trei copii din fiecare autozom, dozajul genelor autozomale este balansat si nu ar trebui sa producă probleme. Triploizii vegetali sunt intotdeauna sterili pentru ca tripletii cromozomali nu se pot imperechea si segrega corect, dar din toate celelalte privințe sănătoși si vigurosi. Letalitatea la animale se explica probabil prin dezechilibrul dintre produsii codificați de cromozomul X si de autozomi, care nu poate fi compensat de inactivarea cromozomului X.

2.3. Anomaliile cromozomiale structurale, originea si consecințele lor clinice.

Anomaliile structurale sunt modificări vizibile microscopic ale morfologiei si structurii cromozomilor. Sunt caracterizate prin:

. restructurarea materialului genetic intr-o ordine diferita de cea normala
 14. cu sau fara modificări cantitative (pierdere sau castig) ale materialului genetic
 15. mecanismul de formare: rupturile cromozomiale si deci ale moleculei de ADN urmate de repararea si reunirea capetelor rupte prin intervenția proceselor reparatorii celulare. Repararea acestor leziuni poate fi perfecta, restaurând cromozomul in forma lui inițiala, sau imperfecta, aranjând segmentele cromozomiale intr-o alta ordine, noua, cu sau fara modificări cantitative. Rezulta rearanjamente sau remanieri cromozomiale detectate ca anomalii structurale. Ruperea cromozomilor este un fenomen spontan care poate atinge frecvente crescute (1/1000 gameti), dar poate fi indus de diverși agenți **clastogeni** (*gr. klastos = rupt*), cum ar fi radițiile ionizante, infecțiile virale si numeroase chimicale, care măresc mult aceasta frecventa. Astfel de ex., in urma radio sau chimioterapie se observa o gama larga de anomalii cromozomiale tranzitorii. . după consecințele lor clinice pot fi:

- **neechilibrate** sau nebalansate: implica pierdere (**deletie**) sau aditie (**duplicatie, inserție**) de segmente cromozomiale si ca atare determina modificări fenotipice «comune» tuturor anomaliilor cromozomiale: tulburări de creștere pre si postnatala, intarziere in dezvoltarea psihomotorie, malformații mai mult sau mai puțin importante, in special ale capului si extremităților si bineînțeles intarziere mintala. Un exemplu mai bine cunoscut este sindromul «țipatului de pisica», denumit asa după sunetele caracteristice ale nou născutului in primele zile după nastere sindrom determinat de o pierdere a unui segment al cromozomului 5 (deletie) si deci o monosomie parțiala pentru acest segment si genele conținute.

- **echilibrate** sau balansate: implica doar o alta distribuție a materialului cromozomial, fara modificări cantitative si deci nu au consecințe fenotipice. Exemple sunt inversiile (inversarea cu 180 de grade a unui segment cromozomial) si translocatiile (transfer de segmente cromozomiale intre cromozomi diferiți). Desi asimptomatici si chiar fertili, acești indivizi sunt la originea unor gameti neechilibrați

cromozomial intrucat acest tip de anomalii afectează procesul de diviziune celulara meiotica. Ca atare consecințele reproductive vor fi eșecurile repetate de reproducere, mergând de la avorturi spontane si sterilitate, pana la nașterea unor copii malformati. Un exemplu ii constituie sindromul Down prin translocatie, mult mai puțin frecvent in sa (5% din totalul cazurilor) decât forma clasica a sindromului Down prin trisomie 21 libera. Are la origine o fuziune centrica intre doi cromozomi acrocentrici, fuziune echilibrata la părinte, dar care poate fi moștenită într-o forma neechilibrata in gameti si deci in produsul de concepție. Daca forma accidentală are un risc de recurență scăzut, de numai 1% pentru părinți tineri cu cariotip normal, forma ereditara de sindrom Down prezintă un risc genetic major. Prevenirea se poate face numai printr-un diagnostic cromozomial prenatal care consta in stabilirea cariotipului fetal într-un moment când sarcina mai poate fi intrerupta.

Observație: unele remanieri cromozomiale care pot apare numai in unele celule somatice sub influența unor factori de mediu ca de ex. virusuri au consecințe grave. De ex. translocatia cunoscuta sub numele de cromozom « Philadelphia », care apare in limfocite si este specifica unor tipuri de leucemii, deși echilibrata, are acțiune patogena prin activarea unei oncogene.

Fragilitatile cromozomiale se caracterizează prin evidențierea unor discontinuități sau rapturi cromozomiale ca urmare a unor deficiente ale proceselor reparatorii celulare. Pot fi intamplatoare având ca rezultat sindroame de instabilitate cromozomiala, in special in boli cu predispoziție la dezvoltarea unor cancere ale pielii, sau specifice, localizate pe cromozomi particulari, cum sunt siturile fragile. Cu o singura excepție importanta, siturile fragile nu au consecințe clinice. Excepția este situl fragil de pe cromozomul X.

2.4. Sindromul de întârziere mentala cu X fragil

Sindromul de inapoiere mentala cu sit fragil ocupa un loc cu totul aparte, fiind cea mai frecventa cauza a intarzierilor mentale familiale -1/1300 baieti si 1/2500 fete. Este caracterizat citogenetic printr-un sit fragil situat in regiunea q27-q28 a cromozomului X. Sub raport clinic sindromul se distinge printr-o inapoiere mentala variabila - uneori foarte severa - cu un IQ de 30-65 si printr-o dismorfie craniofaciala sugestiva: fata lunga cu frunte bombata, mandibula puternica, eversarea buzei inferioare, urechi mari, insuficient rulate si macroorhitie. Mamele cu asemenea copii sunt de cele mai multe ori heterozigote, 30% din ele având o inapoiere mentala ușoara sau moderata si deseori tulburări de comportament. Riscul de transmitere de la o mama purtătoare este, la fel cu acela al genelor recesive X-linkate: 50% din baieti vor moșteni X-ul fragil. Recent a fost identificata gena de pe cromozomul X care condiționează dezvoltarea sindromului, gena FRM 1, astfel incat diagnosticul cromozomial este completat, acum, de un diagnostic molecular. A devenit posibil astfel un diagnostic prenatal si in funcție de dimensiunile modificării la nivel molecular se poate stabili riscul de a dezvolta tulburarea si chiar gravitatea ei.

2.5. Anomaliile cromozomiale si comportamentul uman

Anomaliile cromozomiale au efecte largi si generale, studiate si la alte specii, dar mai ales la om. Nu vom găsi nici o anomalie biochimica sau morfologica specifica pentru

a caracteriza o anomalie cromozomiala particulara. Comportamental, aceasta afectare generala se traduce prin faptul ca aproape toate anomalile cromozomiale influențează abilitățile cognitive, ceea ce este de așteptat fiind cunoscut determinismul lor poligenic. Greu de definit, inteligenta, ca performanta suprema a "orchestrei genetice" este condiționata poligenic, prin interacțiunea mai multor gene intre ele si cu factori de mediu. Participarea fiecărui cromozom, cu genele conținute, la simfonia orchestrei genetice poate fi comparata cu participarea fiecărui muzicant intr-un *tutti* al unei orchestre. Daca intr-un *solo*, muzicantul poate doar sa deformeze o singura trăsătura cum este ritmul, un instrumentist care accelerează sau incetinesc ritmul in raport cu ceilalți intr-o orchestra produce o grava cacofonie. Indiferent daca reduc sau nu speranța de viata, alterează calitatea ei, capacitatea de integrare sociala. In general nu se transmit pentru ca antrenează sterilitate. La nivel de specie, reducerea potențialului reproductiv al purtătorilor de anomalii, reprezintă o forma de apărare impotriva modificărilor drastice ale cariotipului.

Trisomia 21 sau sindromul Down, este atât de comun in toate rasele si clasele sociale - 1/700 nașteri - incat caracteristicile sale sunt probabil familiare fiecăruia:

- triada de semne caracteristice: ochi oblici, pliu palmar unic, numit simian, retard mental important cu un IQ mediu sub 50. Vechea denumire de "mongolism", implicând o eticheta rasiala nedorita, este inlocuita astăzi cu denumirea etiologica exacta de trisomie 21. Se pare ca literatura mai veche subestimează capacitățile mentale ale indivizilor cu sindrom Down, focalizandu-se pe indivizi institutionalizati. In realitate numai unii sunt sever intarziati, mulți fiind in rândul "mediei".
- copiii afectați sunt deseori liniștiți si nu plâng in primele săptămâni de viata
- in ceea ce privește personalitatea si comportamentul social sunt mai degrabă similari copiilor normali decât diferiți; sunt afectuosi, le place muzica
- evoluție: hipotrofie staturo-ponderala, uneori obezitate, inapoierea mentala se deteriorează cu vârsta, imbatranire precoce; foarte mulți dintre bolnavii care care ajung la 40 de ani dezvoltă dementa senila Alzheimer, dar numai 8% depășesc vârsta de 40 de ani.

Sindromul Klinefelter (47,XXY) semnalat cu o incidența de 1/1000 de baieti, este caracterizat prin:

11. sterilitate cu azoospermie, fara a fi asociat cu modificări somatice care sa-l trădeze. Deși morfotipul (longilini, facies palid, inexpresiv, mâini flasce, degete moi) este neconcludent, nu lipsesc unele note ginoide (adipozitate inferioara, proporții ginoide, lipsa pilozității pe fata si trunchi).
10. dezvoltarea intelectuala de obicei normala, cu excepția variantelor cu patru si cinci cromozomi X (48,XXXY si 49,XXXXXY), la care IQ -ui scade direct proporțional cu numărul cromozomilor X suplimentari
11. tulburările comportamentale sunt obișnuite, incepand din copilărie: o anume intarziere in achiziția limbajului si dislexie; copii mai puțin activi, mai susceptibili la stress, mai supuși. Ca adulți sunt mai anxiosi, evita contactele sociale si sexuale, dependenți de mama, triști si placizi, cu accese de furie, retrași.
12. in general raman nedetectati pana la pubertate, când unele efecte sunt ireversibile. Identificarea lor si instituirea unei terapii hormonale le-ar putea imbunatati

condiția, fara inasa a le remedia sterilitatea 13.comunicarea diagnosticului se face cu mult tact si niciodată copiilor. Nu se

recomanda teste de paternitate.

Sindromul XYY a fost descoperit târziu pentru ca era greu de presupus ca exista anomalii cromozomiale care sa perturbe exclusiv comportamentul. In 1965 Patricia Jacobs si colaboratorii ei au inceput sa studieze criminalii inchisi in inchisori de maxima securitate. Descoperirea unui număr de bărbați YY (7 din 196 studiați) a făcut senzație si a devenit obiectul uneia dintre cele mai violente discuții in biologie deoarece s-a avansat ipoteza ca un cromozom Y suplimentar favorizează comportamentul criminal. Faptul ca alți cativa criminali "celebri" aveau aceeași constituție cromozomiala au intarit ideea unui Y - factor criminogen. Acești bărbați au si o ialtime mai mare. Fanteziile au fost stimulate de noțiunea de "supermasculi" - imprumutata prin analogie cu musculitele de oțet XYY. Ulterior o echipa daneza studiind o serie de bărbați neinstitutionalizati, selectați exclusiv pe baza inaltimei peste 1,80 m, constata ca o mare parte (50%) din bărbații descoperiți a avea YY au compărut in fata tribunalelor dar pentru infracțiuni minore. Concluzia ar fi ca rata mai mare a criminalității bărbaților YY nu este legata de agresivitate ci de o lipsa de discernământ.

După numeroși ani de cercetare s-a conchis: marea majoritate a bărbaților YY este integrata social

in seriile de criminali frecventa bărbaților YY este semnificativ mai mare decât in populația generala, dar valorile diferă de la o cercetare la alta. In populația generala sindromul este la fel de frecvent ca si sindromul Klinefelter sau sindromul 47,XXX pot fi fertili

nu exista un tablou clar al tulburărilor de comportament, cu excepția dificultăților școlare si a intarzierii in dezvoltarea limbajului. De cele mai multe ori este descoperit intamplator. Băieții au un aspect normal - si somatic si genital. Doar inaltimea mare sugerează existenta unui gonozom suplimentar - daca se asociază cu un comportament antisocial sau cu probleme școlare. Se pare ca au o impulsivitate crescută după o stimulare emoționala, neavand un control al emoțiilor. Nu au un mecanism de apărare contra anxietății, au un comportament infantil. De altfel mulți sociopati au un sindrom de disconfort care se manifesta printr-o furie necontrolata. Coeficientul de inteligenta este variabil.

aceste constatări nu sunt suficiente pentru a avertiza părinții ca au un copil YY. Din acest motiv sreeningul postnatal pentru decelarea băieților YY este supus la ora actuala unui moratoriu. Desigur daca diagnosticul este evidentiat printr-un diagnostic prenatal si medicul este obligat sa-l comunice părinților, important este modul de vehiculare a informației. De reținut ca un băiat YY are suficient de multe șanse de a fi normal iar părinții vor decide daca păstrează sau nu sarcina.

Sindromul XXX

- femeile XX sunt descoperite intamplator in cursul investigațiilor endocrinologice de rutina. Fenotipic normale, dar cu o sexualitate somatica deficitara, cu sâni mici si organe genitale externe hipoplazice. In jurul vârstei de 30 de ani se instalează menopauza.
- sunt uneori fertile. In asemenea circumstanțe riscul teoretic de a avea un copil

XXX sau XXY este de 50%.

- exista probleme emoționale si cognitive. Înapoierea mentala este cu atât mai severa
cu cat se multiplica numărul cromozomilor X: 48,XXXX sau rareori 49,XXXXX

Sindromul Turner (45,X)

- cea mai rara anomalie cromozomiala viabila: 0,4%. Marea majoritate a feților 45,X este eliminata spontan. De altfel este singura monosomie viabila si se pare ca doar in stare de mozaic cromozomial 45,X/46,XX.
- diagnosticul la nou născuți este sugerat de hipotrofia staturala si limfedeme ale extremităților, dar la copii dismorfia devine evidenta: fata triunghiulara, hipertelorism, gat palmat (surplus de piele a cefli), hipertelorism, etc. Nanismul este caracteristic, înaltimea nedepasind 1,50 m.
- amenoreea primara este corelata cu ovare rudimentare reduse la benzi fibroase. Multe femei cu sindrom Turner accepta ușor sterilitatea si amenoreea dar nu si hipotrofia staturala sau malformațiile minore dar vizibile. Tratamentul hormonal de substituție asigura apariția ciclurilor menstruale si dezvoltarea satisfăcătoare a caracterelor sexuale secundare fara a putea remedia desigur sterilitatea. In 1991, in " Anglia o femeie cu acest sindrom a născut in urma procedurilor de fertilizare *in vitro*. Experimentul a stârnit violente reacții.
- dezvoltarea intelectuala este extrem de diversa iar o inapoierea mentala moderata este rareori prezenta. Cercetările psihologice au reliefat deficiente cognitive specifice in ceea ce privește abilitatea spațiala si simțul de orientare. Copierea unor desene geometrice sau urmărirea unei harți rutiere este dificila. Aceasta caracteristica a născut ipoteza, neconfirmata totuși, ca abilitatea spațiala ar fi determinata de o gena majora recesiva plasata pe X.
- adaptabilitatea sociala a femeilor cu un singur cromozom X este scăzuta, ceea ce din nou a născut o ipoteza legata de plasarea pe cromozomul X a unei "gene a adaptabilității sociale". Totuși, adaptarea sociala deficitara este mai curând consecința complexelor legate de hipotrofia staturala si aspectul somatic si nu a eventualelor gene de pe X-ul absent.

Obsevatie: expresia diverselor deficiente variază mult printre copiii cu același cariotip, ceea ce demonstrează interacțiunea genotip-mediul. De ex. in familiile stabile copiii cu anomalii ale cromozomilor de sex diferă mai puțin de frații si surorile lor cu cariotip normal, in timp ce familiile mai puțin stabile par sa inducă probleme de dezvoltare.

2.6. Originea si evoluția cariotipului uman.

Este evident ca de-a lungul zecilor de milioane de ani au apărut și dispărut numeroase erori cromozomiale numerice sau structurale. Geneza umana, in ciuda discuțiilor si controverselor, ramane inca un mister. Deși este cert faptul ca Homo sapiens sapiens are un punct de plecare comun cu al celorlalte primat, itinerariul evoluției omului este marcat de incertitudini majore: când, unde si cate specii au marcat drumul maimuței spre om? Ce ne face atât de diferiți de rudele noastre cele mai apropiate, marile maimuțe? Cu aproape un secol si jumătate in urma, Thomas Huxley a

identificat corect cimpanzeul și gorila ca fiind rudele noastre cele mai apropiate. Încă de atunci, geneticienii evolutioniști s-au confruntat cu problema tricotomiei: care dintre cele două specii de maimuță este mai aproape de om sau nu cumva a existat simultan o divergență a liniilor de descendență a omului, cimpanzeului și gorilei? Cele mai multe date moleculare privind secvența nucleotidelor din ADN sprijină ideea strânsei înrudiri dintre om și cimpanzeu. Una dintre metodele de studiu privesc originea și evoluția cariotipului uman comparativ cu cel al primatelor. Studiile comparative subliniază conservarea modelelor de bandare a cromozomilor de la om și marile primare, propunându-se chiar un cariotip ancestral pentru *hominoizi*. Dacă la nivel molecular ne diferențiază de cimpanzeu doar 1-2% din proteinele (și deci genele) noastre, la nivelul cariotipului apar diferențe structurale: un număr de inversii și fuziunea recentă a doi cromozomi pentru a forma cromozomul 2 uman. Avem deci un cromozom rezultat din fuziunea a doi cromozomi de maimuță, un tip special de translocatie prin fuziune centrică, denumită și translocatie Robertsoniană. S-a pornit deci de la această evidență: cromozomul nr.2 uman are morfologia structură și modelul de benzi caracteristice pentru doi cromozomi acrocentrici de maimuță, prin fuziunea cărora ar fi rezultat. Acest tip de accident nu implică o modificare a materialului genetic, ci doar o remaniere a acestuia: 2 cromozomi acrocentrici se unesc pentru a da un singur cromozom submetacentric, iar numărul total al cromozomilor maimuței se micșorează de la 48 la 47. O astfel de maimuță produce, prin diviziunea cu 2, două feluri de gameti: atât cu un număr normal de 24 de cromozomi cât și purtători de translocatie, cu 23 de cromozomi. Dar un simplu accident cromozomial nu ar fi fost de ajuns. Pentru fixarea lui era nevoie de întâlnirea a 2 gameti, ambii cu setul de 23 de cromozomi, purtători ai cromozomului remaniat. Cum este mai greu de presupus, ca exact același accident cromozomial să se fi produs simultan la doi indivizi care să se împerecheze, s-a conturat o altă ipoteză: încrucisarea incestuasă a doi frați, progeni ai primei maimuțe mutante. Fiecare dintre aceștia furnizează pentru fecundare, în procent de 50%, gameti cu 23 cromozomi, împerecherea consolidează accidentul și aduce în forma homozigotă cromozomul « recompus ». Teoria a dat desigur naștere unor controverse și ironii răutăcioase: să fie ultimul venit pe scena evoluției ca rod al unui incest, un cimpanzeu degenerat? Ipoteza inevitabilului incest rămâne o ipoteză plauzibilă.

Probleme

1. Care este originea trisomiei la om?
2. Majoritatea non-disjuncțiilor care conduc la sindrom Down sunt de origine maternă. Care este cauza posibilă pentru contribuția mai frecventă a gârnelor aneuploizi femeii decât a celor masculini la apariția sindromului Down?
3. Dacă sindromul Down are loc cu o frecvență de 1/700 în populația generală, sindromul Turner - de 1/5000, iar fiecare separat se distribuie intamplator, care este riscul ca un copil să se nască cu ambele sindroame?
4. Mozaicurile sexuale la om sunt binecunoscute. Care este originea indivizilor XX/X0, adică cu două tipuri celulare, XX și X0.

Test grila de verificare a cunoștințelor:

- Frecvența anomaliilor cromozomiale printre embrionii avortați spontan în primele luni de sarcină este:
 - A - 5%
 - B - 10%
 - C - 20%
 - D - 60%
 - E - peste 60%
- 2. Cea mai frecventă anomalie cromozomială observată printre nou-născuți este:
 - A - 45,X
 - B - 47,XXY
 - C - 47,XYY
 - D - 47,XXX
 - E - trisomia 21
- 3. Care este procentul copiilor născuți vii, cu o anomalie cromozomială?
 - A - 5-10%
 - B - 3-5%
 - C - 2-3%
 - D - 1-2%
 - E - 0,5%
- 4. În ipoteza în care unul dintre gemenii monozigoti are o anomalie cromozomială, riscul ca și celălalt să aibă aceeași anomalie este de :
 - A - 100%
 - B - 75%
 - C - 25%
 - D - 25%
 - E - 0%
- 5. Printre femeile care nasc la 25 de ani sau mai puțin, frecvența sindromului Down este de:
 - A - 1/100
 - B - 1/300
 - C - 1/500
 - D - 1/100
 - E - 1/55
- 6. Printre femeile care nasc la 44 de ani, procentul copiilor cu sindrom Down este de:
 - A - 1/600
 - B - 1/400
 - C - 1/200
 - D - 1/100
 - E - 1/55
- 7. Care este în medie procentul nou-născuților cu trisomie 21?
 - A - 0,10
 - B - 0,15
 - C - 0,30
 - D - 0,50
 - E - 1

Cuvinte cheie:

- **poliploidie** = existența unui multiplu exact al setului cromozomial de bază: 3n (triploidie), 4n (tetraploidie), etc.
- **aneuploidie** = starea unui organism sau celulă care are un număr de cromozomi

modificat prin absenta unui cromozom ($2n-1$) sau prezenta unui cromozom supranumerar ($2n+1$)

- **trisomie 21** = prezenta unui cromozom suplimentar 21 la indivizii cu sindrom Down si formula cromozomiala $47,XX,+21$ sau $47,XY,+21$
- monosomie X = absenta unui cromozom X la femeile cu formula cromozomiala $45,X$ (sindrom Turner)
- **translocatie** = transfer de regiuni cromozomiale intre cromozomi neomologi
- **mozaic** = un individ care are doua sau mai multe linii celulare diferite genetic, derivate dintr-un singur zigot.
- **himera** = un individ care are doua linii celulare diferite genetic, derivate din doi zigoti distincti
- **amniocenteza** - procedura de prelevare a unui eșantion de lichid amniotic (prin punctie amniotica) pentru diagnosticarea mai multor boli genetice, in special cele cromozomiale.

Rezumat

Unitatea de invatare 2 : Anomaliile cromozomiale si consecințele lor

Cuprinde informații cu privire la: 1. definiția, frecvența și clasificarea anomaliilor cromozomiale; 2. anomaliile cromozomiale numerice, originea și consecințele lor clinice; 3. anomaliile cromozomiale structurale, originea și consecințele lor clinice; 4. sindromul întârzierii mentale cu X fragil; 5. anomaliile cromozomiale și comportamentul; 6. originea și evoluția cariotipului uman.

Putem rezuma:

- anomaliile cromozomiale sunt erori permanentizate care nu mai pot fi corectate
- fie ca sunt numerice sau structurale, anomaliile cromozomiale sunt în marea lor majoritate accidente genetice. Într-o mică proporție pot fi ereditare.
- deși frecvente, sunt în cea mai mare parte neviabile și eliminate sub forma avorturilor spontane.
- mecanismul de formare diferă în funcție de tipul anomaliei: non-disjuncția pentru anomaliile numerice, definite ca aneuploidii, dubla fecundatie pentru triploidii și rupturile cromozomiale pentru cele structurale
- creșterea vârstei materne favorizează nondisjuncția și deci accidentele cromozomiale numerice
- fiind accidentale, prevenția lor este dificilă și se face prin diagnosticul prenatal al sarcinilor cu risc într-un moment în care sarcina mai poate fi întreruptă. Nu se pot preveni la nivel de concepție, însă prin diagnostic prenatal se încearcă acoperirea într-un fel a hiatusului dintre previziune și prevenire
- majoritatea anomaliilor cromozomiale viabile implică gonozomii și au efecte

minore asupra comportamentului. In afara sterilității, acești indivizi pot fi in limite normale

- anomalile viabile ale autozomilor, dintre care trisomia 21 este cea mai frecventa, au efecte majore asupra inteligentei si comportamentului
- cariotipul uman este comparabil cu cel de cimpanzeu (48 cromozomi), de care se diferențiază prin câteva modificări cromozomiale, una dintre acestea fiind de tipul translocatiei prin fuziune intre doi cromozomi acrocentrici. Este un exemplu de accident genetic la nivel cromozomial care s-a fixat in cursul evoluției.

Bibliografie:

- Maximilian C, L. Poenaru, M. Bembea: "Genetica clinica". Ed. Pan-Publishing House, București 1996.
 - Maximilian C, D. Măria Ioan: " Dicționar enciclopedic de genetica ". Ed. St. Enciclopedica, București, 1984.
 - Raicu Petre: "Genetica generala si umana ". Ed.Humanitas 1997.
 - Richard Leakey : " Originea omului". Ed. Humanitas 1995.
 - Stefanescu D., Calin G.A., Stefanescu F.: " Genetica medicala. Progrese recente ". Ed. Tehnica, seria "Medicina ", Buc. 1998.
 - R. Dawkins : " Un rau pornit din Eden. Codul genetic, computerul si evoluția - speciilor". Ed.Humanitas, 1995.
 - R. Plomin, I.C de Fries, C. E. McClearn: "Behavioral Genetics. A primer". Freeman & Comp., New York, 1990
 - Matt Ridley: "Genome. The autobiography of a species in 23 chapters." Fourth Estate. London, 1999
 - Veronica Stoian, Andreea Cunita: Culegere de probleme si teste de genetica. Ed. "Ars Docendi", București, 1999
- Adrese Internet:
5. Acces la literatura biomedicala: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>
 6. Date genetice generale: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>;
<http://www.ebi.ac.uk/services/>

CUPRINS

1. Modul 1 - Introducere in genetica	1
1.1. Obiectul cursului de genetica	1
1.2. Determinismul caracterelor umane	4
1.3. Raporturile geneticii cu psihologia	7
1.4. Raporturile geneticii cu etica științelor vieții	10
1.5. Programul Genomul Uman	10
Rezumat	13
2. Modul 2 - Ereditatea Mendeliana	15
2.1. Conceptele cheie ale teoriei Mendeliene	15
2.2. Monohibridarea si legea a I-a	16
2.3. Tipuri de relații între gene alele	19
2.4. Polialelia sau alelismul multiplu.....	20
2.5. Dihibridarea si legea a II-a.....	21
2.6. Testarea ipotezei genei unice in genetica comportamentala	24
2.7. Aplicațiile teoriei Mendeliene si exerciții.....	24
Rezumat	27
3. Modul 3 - Bazele cromozomiale ale eredității	29
Unitatea de invatare nr. 1: Cromozomii umani	29
3.1.1. Definirea domeniului	29
3.1.2. Teoria cromozomiala a eredității	30
3.1.3. Ciclul celular	30
3.1.4. Morfologia cromozomilor umani	40
3.1.5. Structura spațiala a cromozomului	33
3.1.6. Cariotipul uman normal	34
3.1.7. Cromatina de sex X si mecanismul compensației de doza.....	35
Rezumat	38
Unitatea de invatare nr. 2: Anomaliile cromozomiale si consecințele lor	39
3.2.1. Definiție, frecvența, tipuri de anomalii cromozomiale.....	39
3.2.2. Anomaliile cromozomiale numerice, originea si consecințele lor clinice	40
3.2.3. Anomaliile cromozomiale structurale, originea si consecințele lor clinice	45
3.2.4. Sindromul intarzierii mentale cu X fragil.....	46
3.2.5. Anomaliile cromozomiale si comportamentul uman	46
3.2.6. Originea si evoluția cariotipului uman	49
Rezumat	52