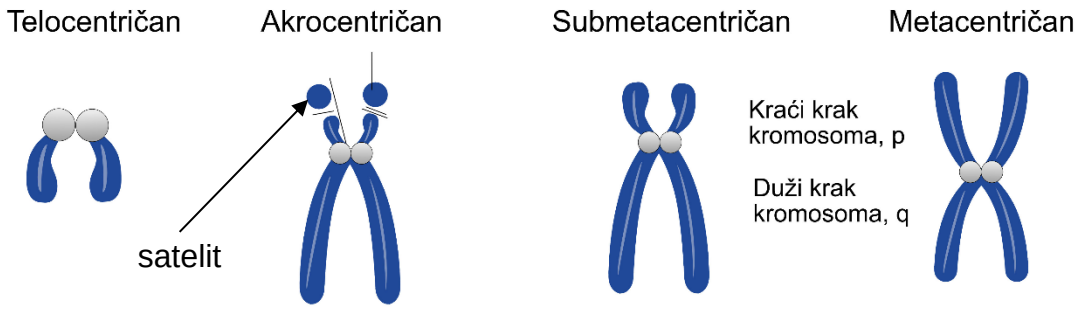
PROMJENE BROJA KROMOSOMA



CITOGENETIKA

- Grana genetike koja povezuje kromosomske promjene sa određenim osobinama organizma uključujući i različite bolesti.
- analiza broja i strukture kromosoma



Morfologija kromosoma na temelju položaja centromere (p – krak iznad centromere; q – krak ispod centromere: metacentričan (p=q), submetacentričan (p<q), akrocentričan (p<q; često ima satelit; npr. 13.,14.,15.,21.,22. u čovjeka) i telocentričan (samo q krak; nema u kromosomskom komplementu čovjeka).

KLASIFIKACIJA I IDENTIFIKACIJA KROMOSOMA

- Na temelju: smještaja centromere
  dužine kromosoma
  ispruganosti kromosoma – npr. G-pruganje kromosoma čovjeka
  (od 300 G-pruga/metafazni kromosom do 800 G-pruga/prometafazni kromosom)

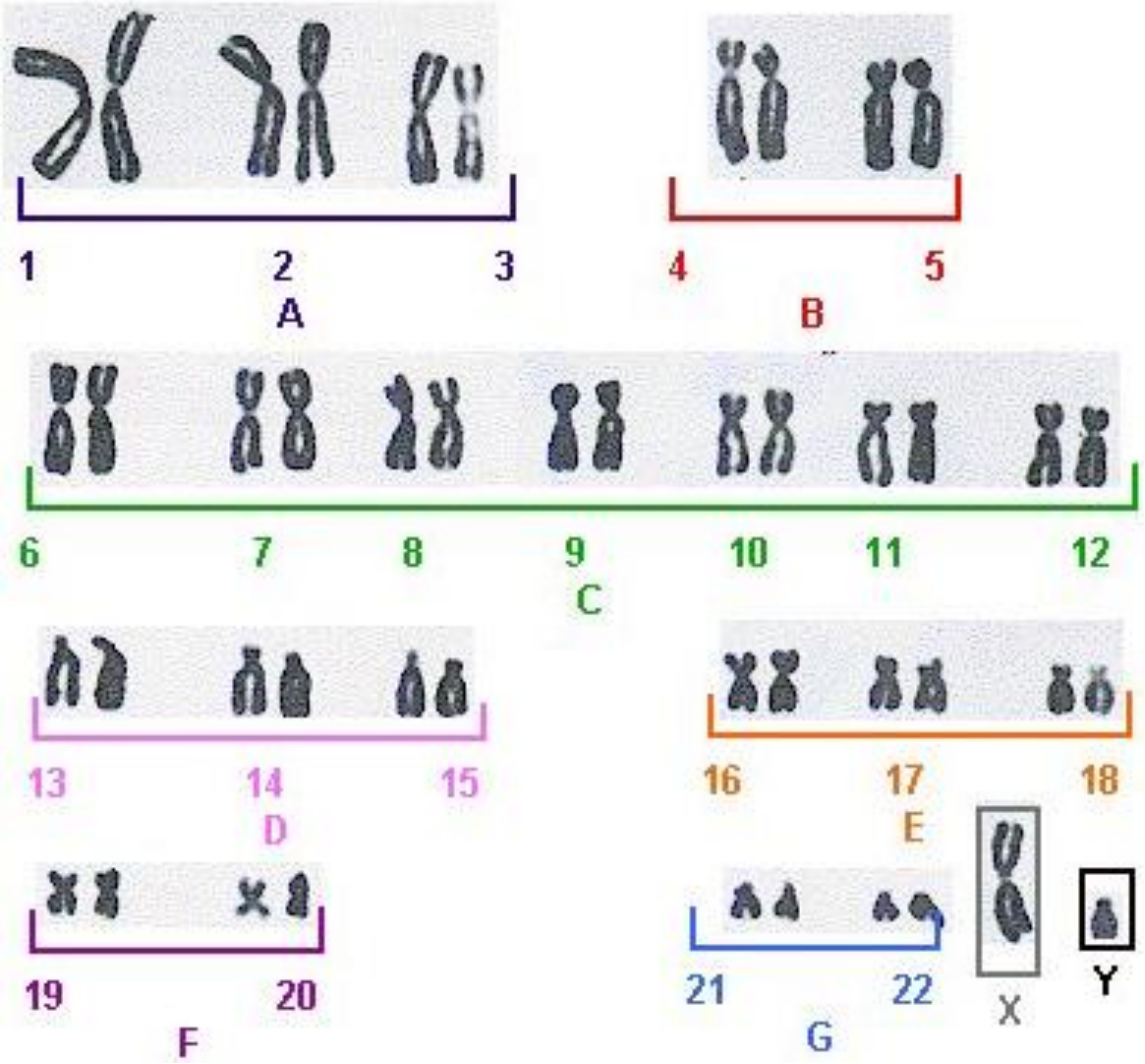


ženski kariotip



muški kariotip

Kariogram – slaganje kromosomskih parova u dijagram (22 para autosoma + 1 par spolnih kromosoma): 1 – najduži kromosomski par, 22 – najkraći kromosomski par, spolni kromosomi na kraju



KROMATIN

- DNA + histonski proteini

- **Eukromatin** je transkripcijski aktivan kromatin (koji čine unikatni strukturni geni).

- **Heterokromatin** čine kondenzirane regije kromatina koje najčešće nisu transkripcijski aktivne; građen od **ponavljajuće** ili **repetitivne DNA**.

KROMOSOMSKO PRUGANJE

- identifikacija ponavljajuće DNA:

- **KONSTITUTIVNI HETEROKROMATIN** – na svim autosomima

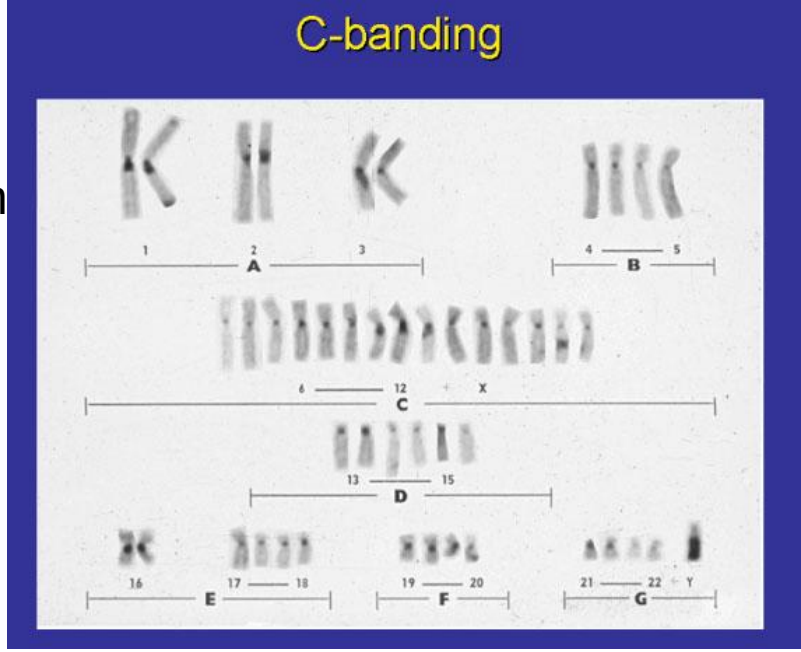
- **FAKULTATIVNI HETEROKROMATIN** – inaktivirani X-kromosom

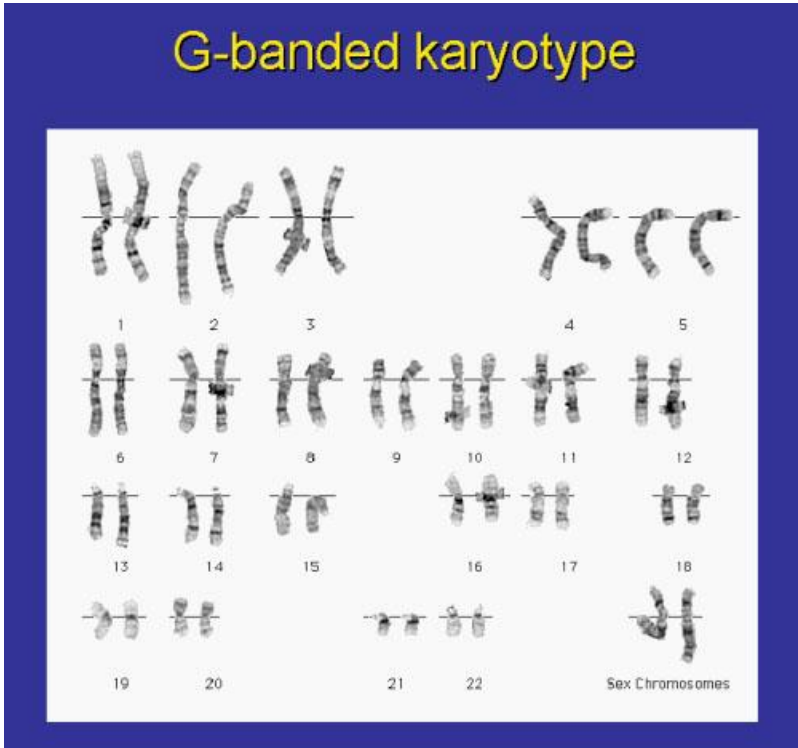
- **Giemsa C-pruganje:** bojanje Giemsa bojom nakon hidrolize s NaOH; C-pruge predstavljaju konstitutivni heterokromatin u području centromera (satelitna DNA); biljke

- **Giemsa G- pruganje:** bojanje kromosoma Giemsa bojom nakon tretmana tripsinom ili vrućom otopinom soli čime se denaturira eukromatin; identifikacija centromernih i interkalarnih pruga (kromosomi sisavaca)

- **R-pruganje:** reverzno pruganje, položaj eukromatinskih pruga

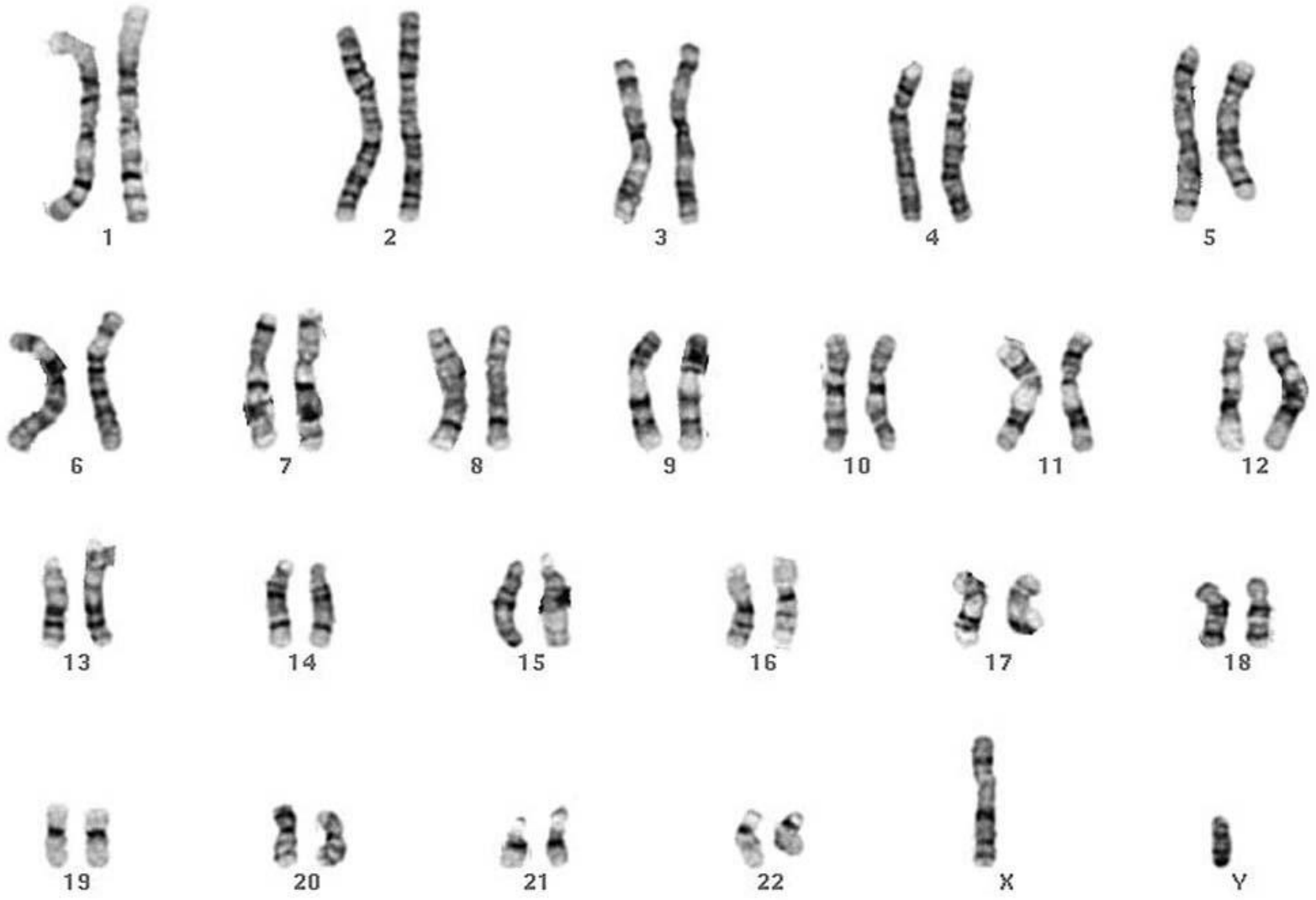
1956. Tijo & Levan – čovjek 46 kromosoma







Ženski kariotip nakon G-pruganja



Muški kariotip nakon G-pruganja

- Kromosomske mutacije*/anomalije predstavljaju veliku promjenu u genomu: promjena broja kromosoma i promjena strukture kromosoma.

PROMJENE BROJA KROMOSOMA

- EUPLODIJA – prisutni kompletni setovi kromosoma (n; 2n; 3n; 4n itd.)

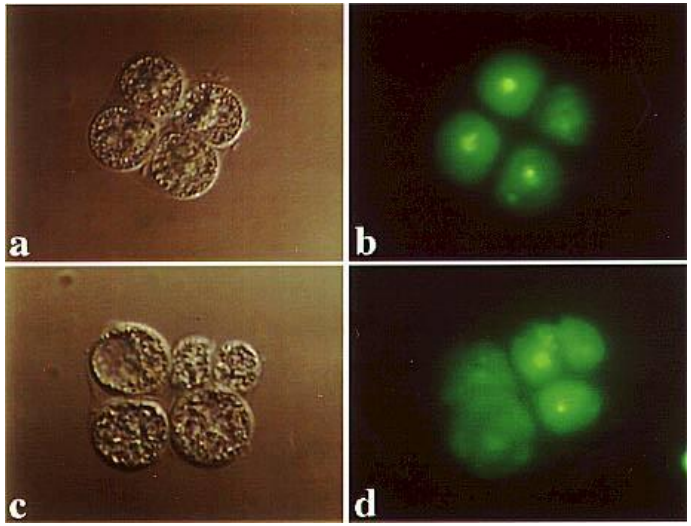
- ANEUPLOIDIJA – promjena broja kromosoma koja zahvaća pojedine kromosome u setu

*pojam mutacija najčešće se odnosi na genske ili točkaste mutacije.

EUPLOIDIJA – prisutni kompletni setovi kromosoma

- MONOPLOIDI – organizmi koji imaju jedan set kromosoma (n)
- nastaju iz neoplođene jajne stanice (trutovi) ili iz peluda (kultura antera, kultura peluda u laboratoriju – razvijaju se haploidne biljke)





POLIPLOIDIJA

Poliploidi imaju tri ili više setova kromosoma

- najčešće u biljaka
- relativno rijetko kod životinja: gušteri, vodozemci, ribe, rakovi

Nekoliko problema:

- genska neravnoteža
- u organizama u kojih je prisutan spolno-determinirajući kromosomski mehanizam bit će narušen poliploidijom
- mejozom poliploida nastaju nebalansirane gamete

n = broj kromosoma u gameti

2n = broj kromosoma u zigoti diploidnog organizma

Poliploidni niz ako je n = 7:

3n = 21 TRIPLOID

4n = 28 TETRAPLOID

5n = 35 PENTAPLOID

6n = 42 HEKSAPLOID .....

- poliploidija je uglavnom ograničena na biljno carstvo
- 30-35 % mahovina i cvjetnica su poliploidne
- kod gljiva i golosjemenjača poliploidija je rijetka



Kultivirani krumpir, 4n = 48

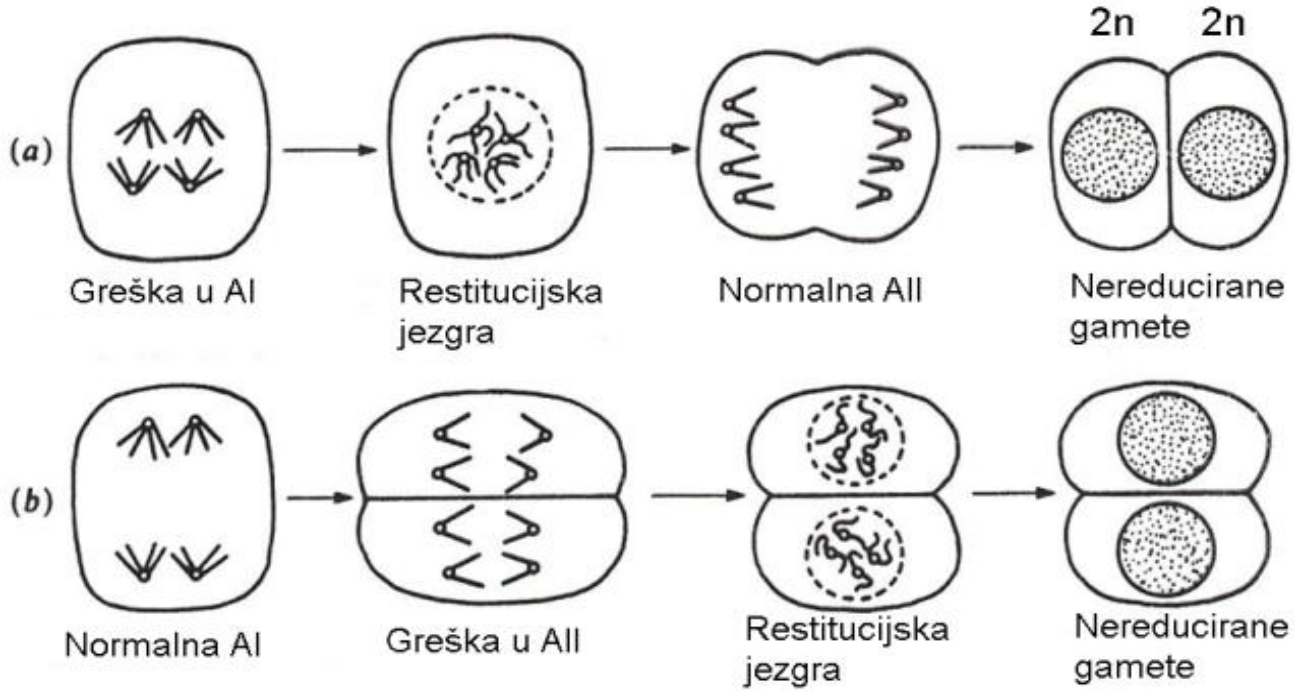
POLIPLOIDI S OBZIROM NA PORIJEKLO:

- AUTOPOLIPLOIDI – poliploidi sa više od dva seta kromosoma koji se javljaju unutar iste vrste

- ALOPOLIPLOIDI - poliploidi porijeklom od različitih vrsta

AUTOPOLIPLOIDI

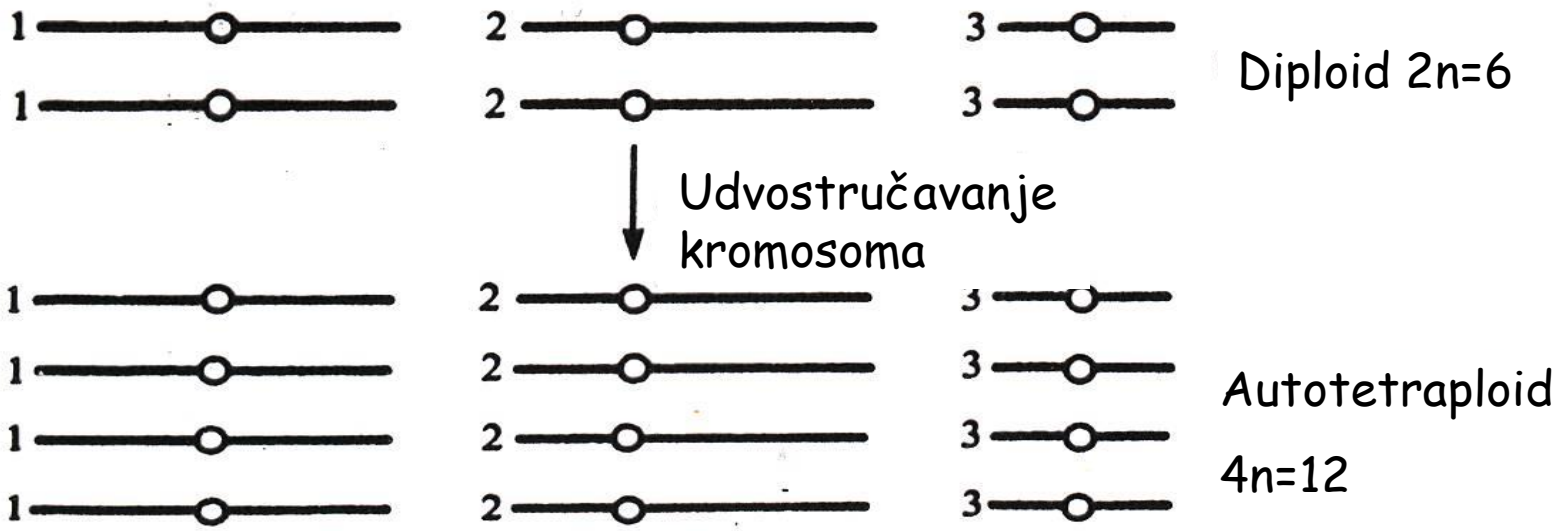
Nastaju spontanim udvostručavanjem kromosoma u mejozi, najčešće zbog nefunkcije diobenog vretena zbog čega nastaju nereducirane gamete.



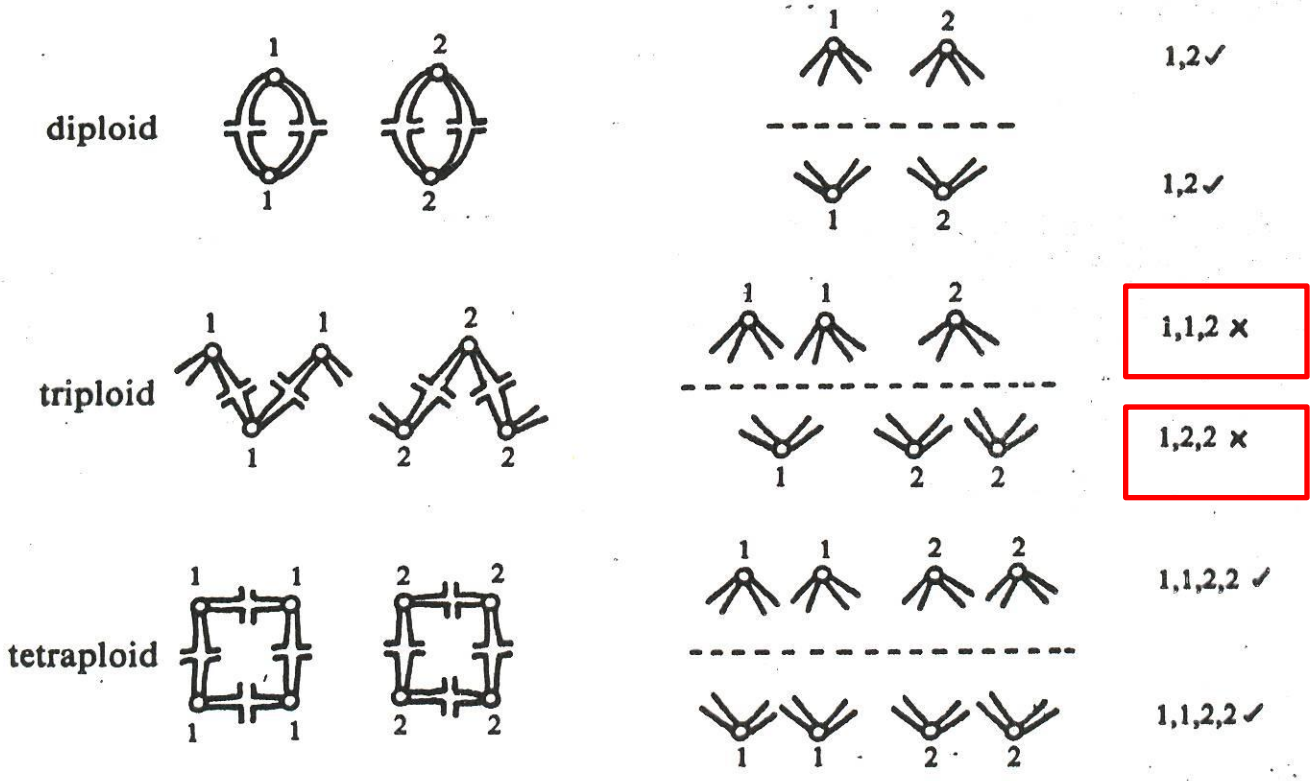
Nereducirane gamete nastaju kao rezultat greške u mejozi I (a) ili mejozi II (b)

Autopoliploidi

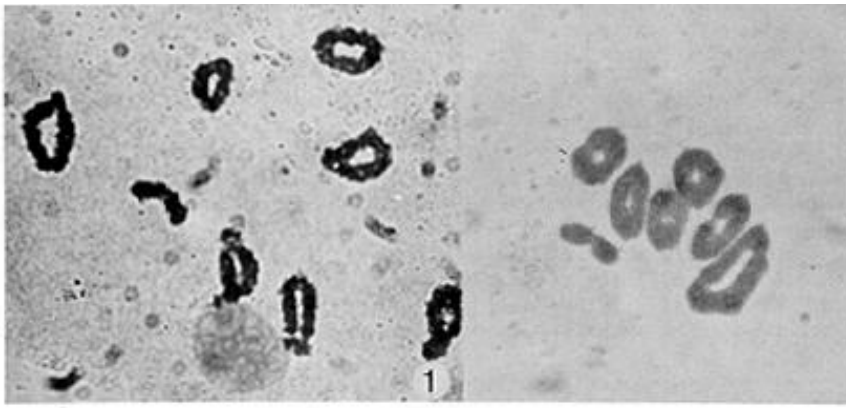
Mogu nastati i somatskim udvostručavanjem kromosoma nakon oplodnje; to se događa spontano ili može biti inducirano temperaturnim ili fizičkim šokom, raznim kemikalijama (kolhicin!).

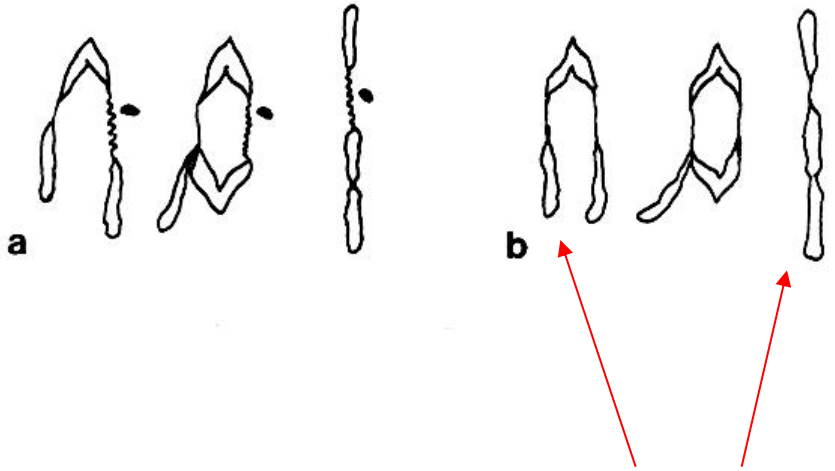


Somatsko udvostručavanje kromosoma – događa se nakon oplodnje



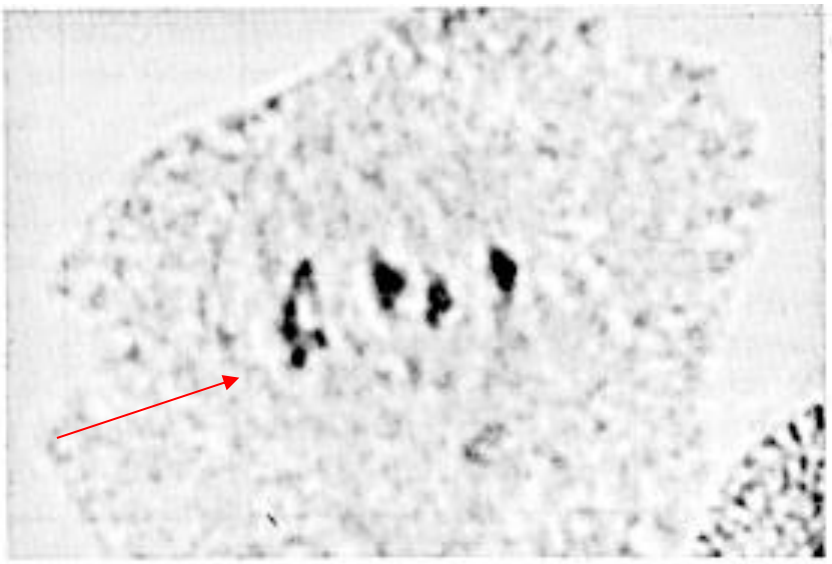
Parenje kromosoma u mejozi autopoliploida



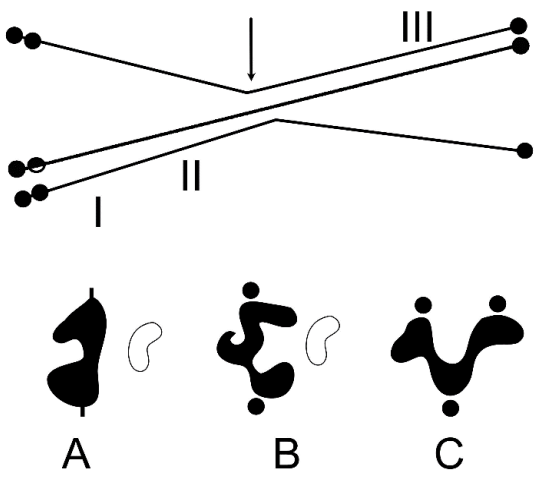


Trivalenti

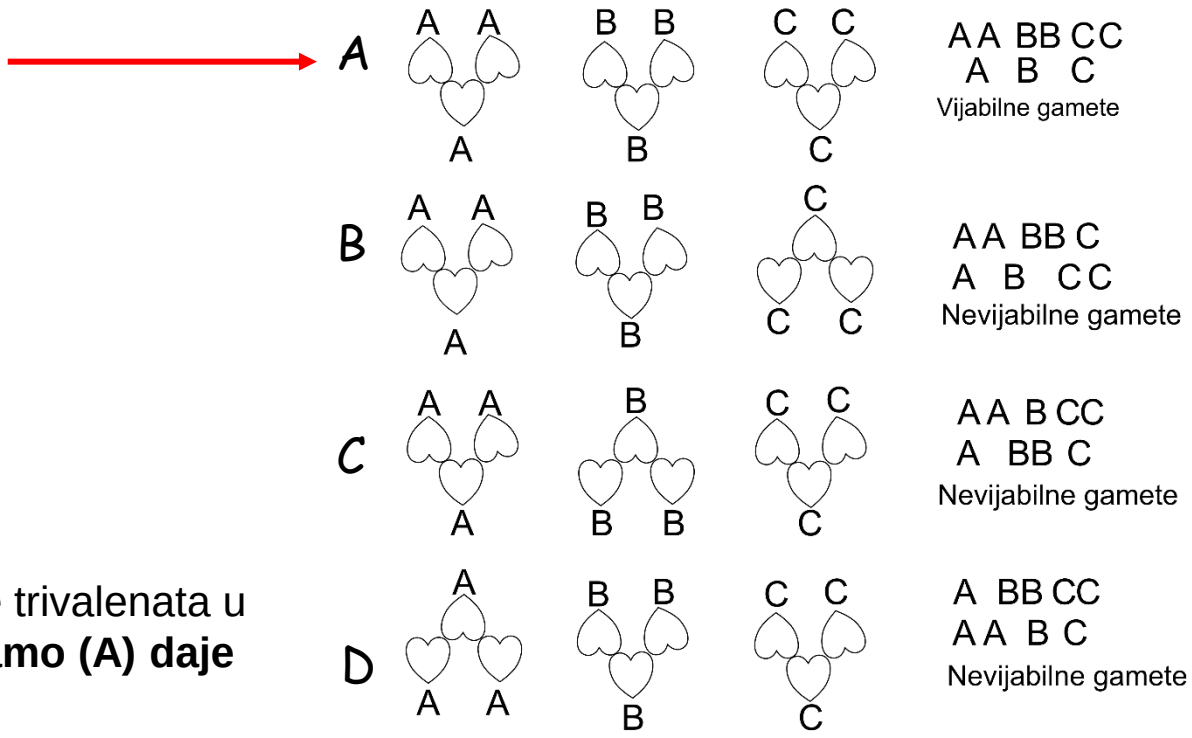
Kvadrivalent



Bivalenti, trivalenti i kvadrivalenti u mejozi autopoliploida



Pahitensko parenje kod triploida. Parenjem mogu nastati bivalent i univalent (A i B) ili trivalent (C) što ovisi o položaju hijazmi tj. o mjestu kromatidne izmjene (*crossing-over*).



Četiri moguća tipa orjentacije trivalenata u metafazi I triploda (3n=9). **Samo (A) daje vijabilne gamete**.

ALOPOLIPLOIDI – poliploidi porijeklom iz različitih vrsta

- Najčešće nastaju **hibridizacijom**, križanjem srodnih diploidnih ili poliploidnih vrsta
  - duhan, *Nicotiana tabacum*, 4n = 48 nastao je križanjem *N. sylvestris* i *N. tomentosiformis*
  - vrsta *Primula kewensis*, 4n = 36 nastala je križanjem *P. floribunda* i *P. verticillata*
  - pšenica, *Triticum aestivum*, 6n = 42 nastala je križanjem triju vrsta
  - Triticale – hibrid pšenice i raži
  - kultivirani pamuk - amfidiploid



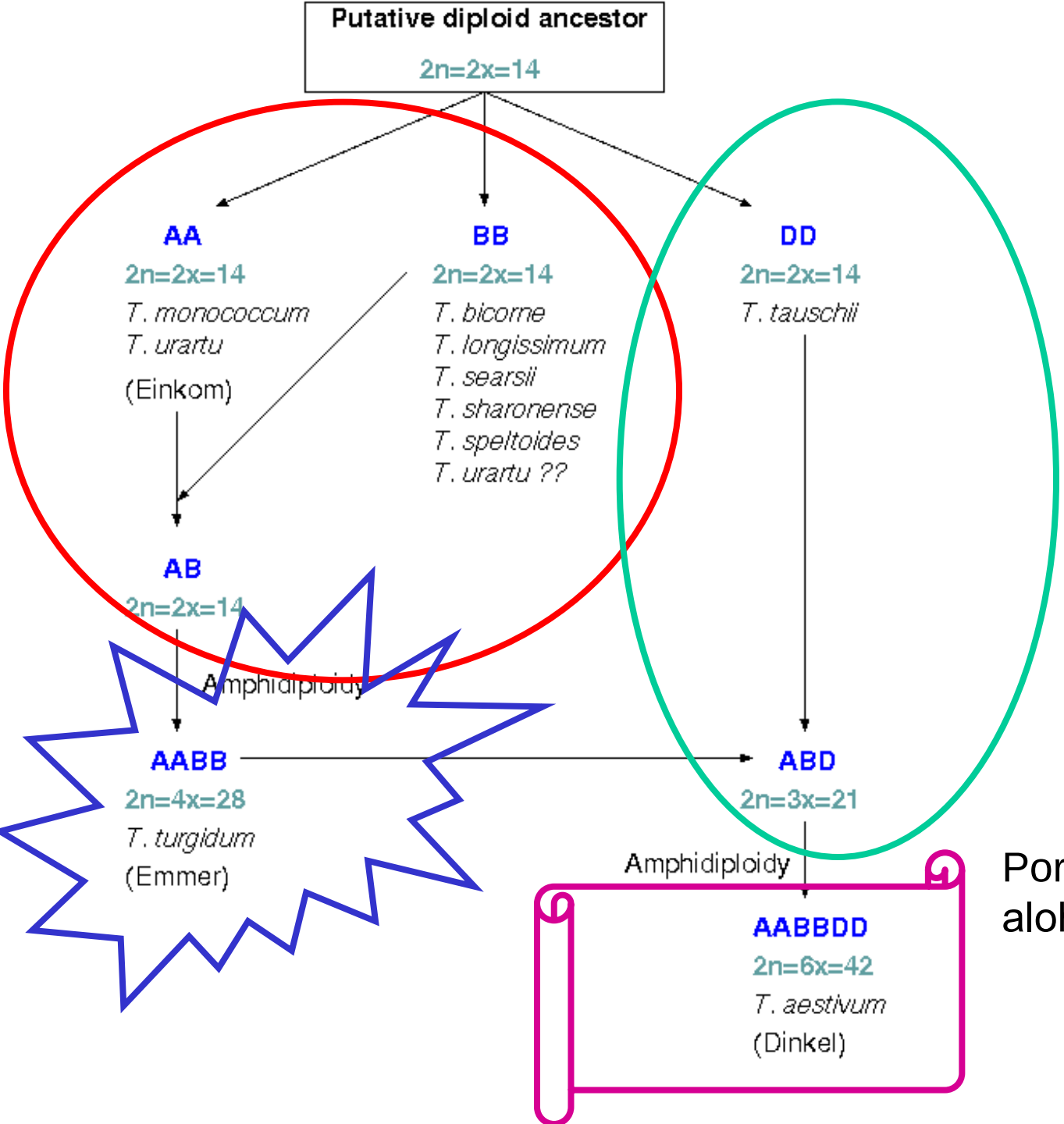
N. tabacum



P. kewensis



T. aestivum



Porijeklo kultivirane aloheksaploidne pšenice

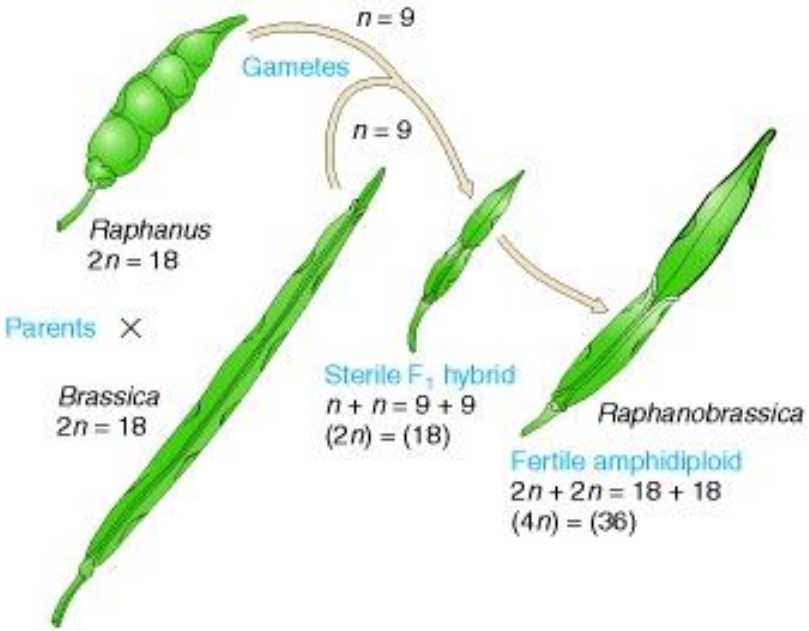
ZNAČENJE POLIPLOIDIJE

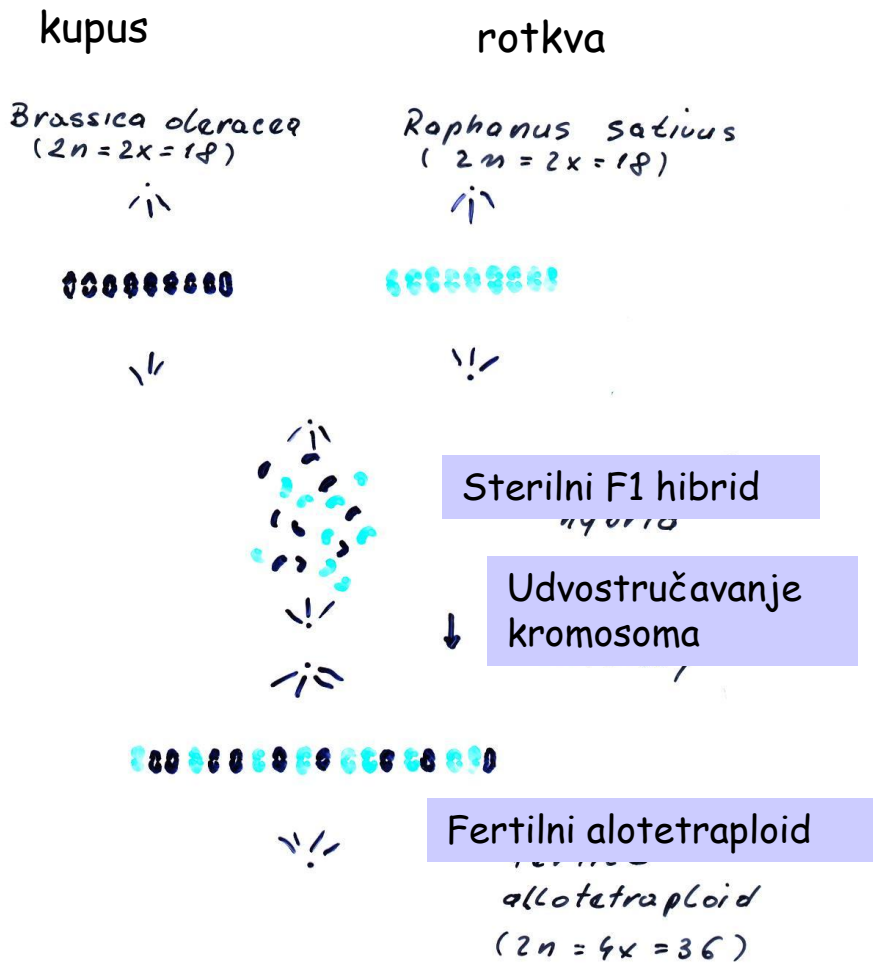
- poliploidni organizmi vrlo su važni u prirodi jer utječu na fenotip, fiziologiju i razvoj, genetičku varijabilnost, mejozu i razmnožavanje

- evolucijski značaj: u mogućnosti su naseljavati nova i različita staništa; bolja i brža prilagodba na nove uvjete okoliša

- poliploidi imaju veći habitus (fenotip): veće jezgre, stanice; sporije rastu (dulje generacijsko vrijeme)

- problemi u parenju i segregaciji kromosoma tijekom mejoze
- gamete su često nebalansirane (nevijabilne) pa se te vrste razmnožavaju nespolno
- F_1 generacija alopoliploida uvijek sterilna; tek nakon udvostručavanja kromosoma moguće je normalno parenje i segregacija kromosoma
- 1928. ruski genetičar Karpechenko je prvi pokazao da se iz sterilnog hibrida može dobiti fertilni alopoliploid



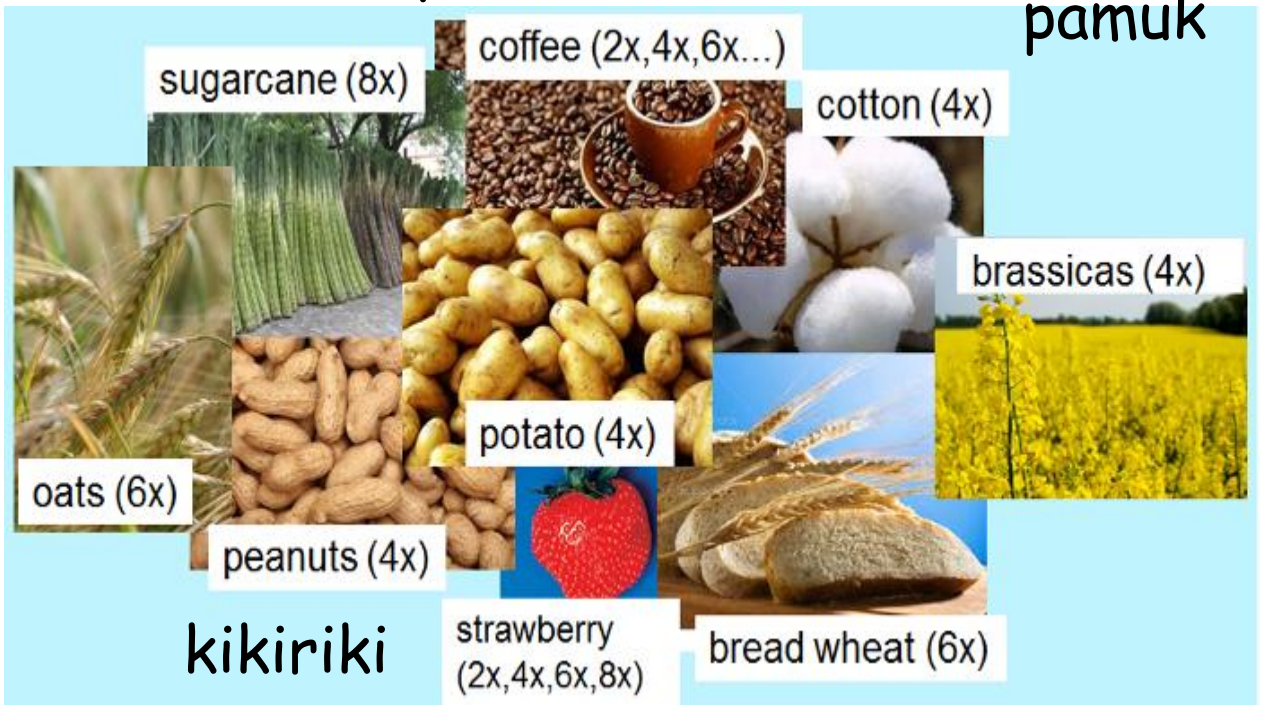


Karpechenkov pokus: križanjem dviju vrsta dva roda (*Brassica* i *Raphanus*) nastaje sterilni hibrid koji nakon udvostručavanja kromosoma (tretman s kolhicinom) postaje fertilan alotetraploid – nova vrsta

PRIMJENA

- Poliploidija se koristi u poljoprivredi za proizvodnju varijeteta bez sjemenki (npr. triploidne lubenice), varijeteta s jumbo plodovima (npr. jumbo Mcintosh jabuke su tetraploide), varijeteta s boljom nutritivnom vrijednošću (krumpir, pšenica …) itd. – vrste od ekonomske važnosti

šećerna repa kava pamuk



zob kikiriki jagode pšenica

- biljke se mogu razmnožavati i vegetativno što im ostavlja dovoljno vremena za spontano udvostručavanje kromosoma u tjelesnim stanicama, te tako nastaju fertilni amfidiploidi (*lat. amphi* – sa obje strane) ili alotetraploid

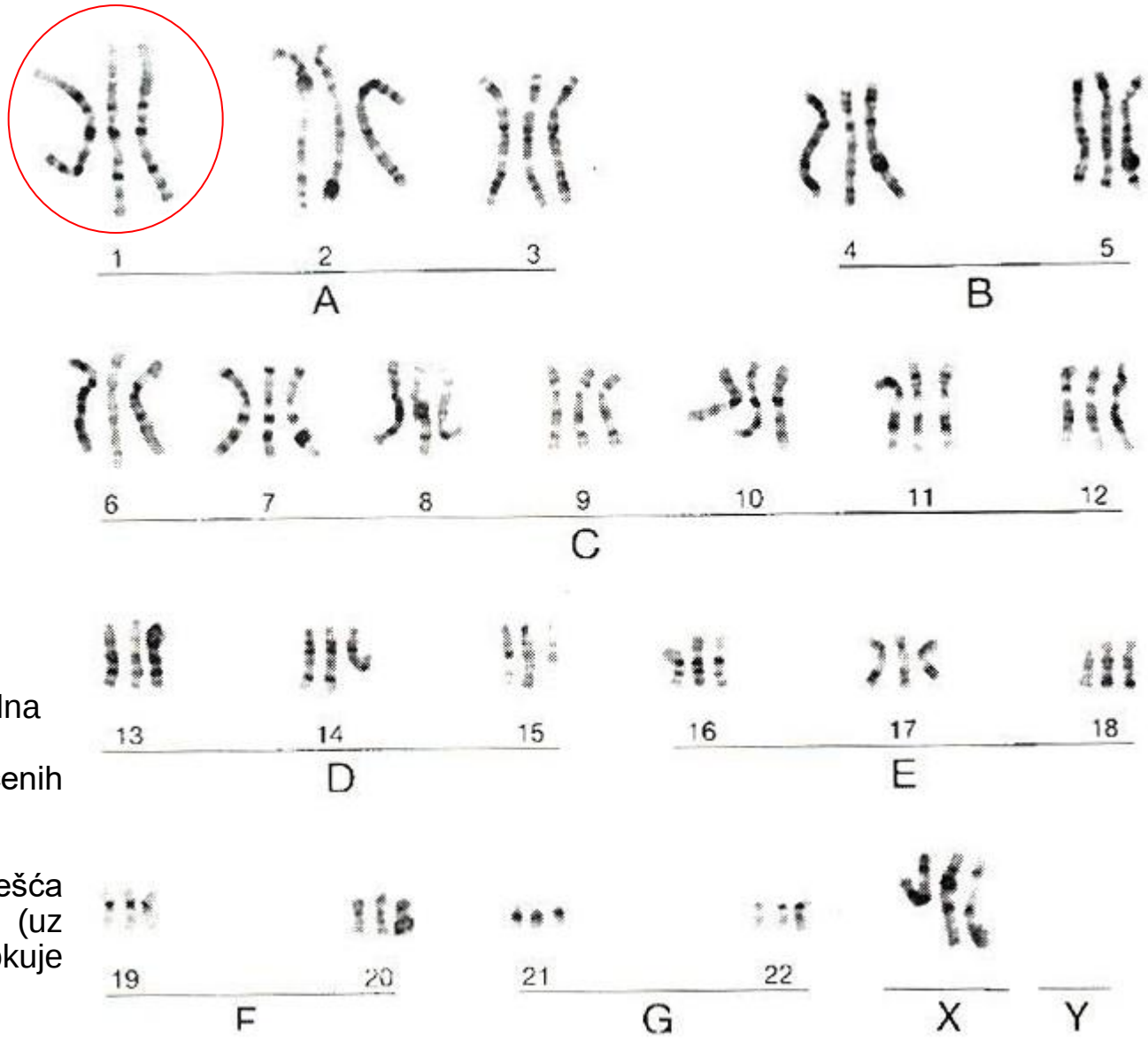
- mnoge biljke oprašuju kukci ili vjetar, pa stoga imaju veću šansu za hibridizaciju što je kod životinja ograničeno zbog različitih mehanizama

POLIPLOIDIJA U ŽIVOTINJA

- iako se javlja u nekih vrsta guštera, vodozemaca, riba pa i nekih beskralješnjaka (npr. rakovi), ipak je poliploidija uspješna evolucijska strategija samo u biljnom carstvu

- većina životinja ima spolno determinirajuće kromosomske mehanizme koje poliploidija jako remeti

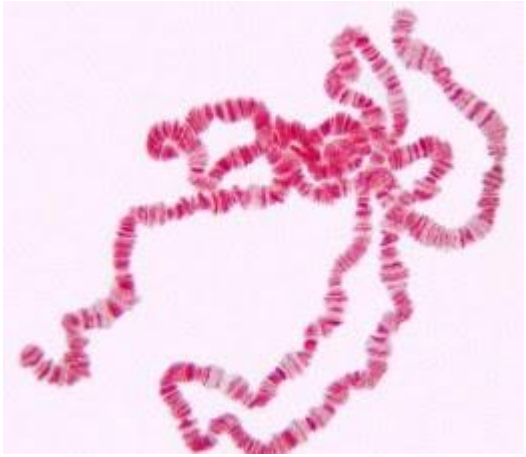
- kod ljudi je poliploidija letalna
- oko 4 % spontano pobačenih plodova su triploidni
- triploidija - najčešća kromosomska anomalija (uz trisomiju) koja uzrokuje pobačaj



Triploidni kariotip

ENDOPOLIPLOIDIJA

- poliploidno tkivo ili stanice diploidnog organizma
- značenje? – potreba za povećanom količinom specifičnih genskih produkata
- na pr. stanice jetre čovjeka mogu biti tetraploidne, oktaploidne i 16 n
- u vinske mušice u žljezdana slinovnicama nalaze se politeni (divovski) kromosomi koji nastaju nakon puno ciklusa sparivanja homolognih kromosoma i replikacije (10), bez odvajanja



ANEUPLOIDIJA

- promjena koja zahvaća pojedine kromosome u setu: stanica može imati višak ili manjak jednog i više kromosoma

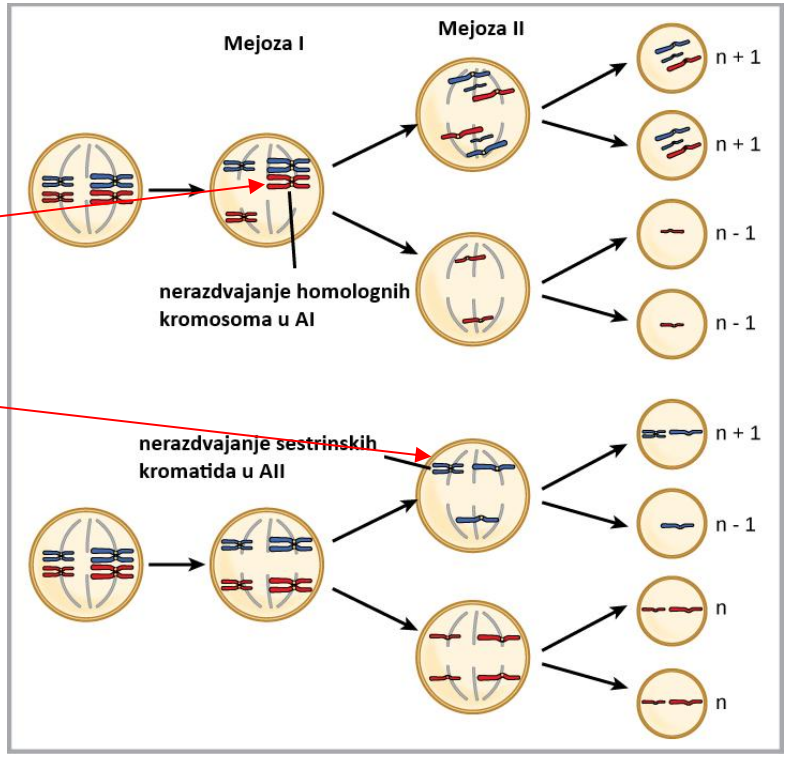
FORMULE:

		n	n	+/-
2n **+** 1	TRISOMIK ili TRISOMIJA	1234	1234	1
2n **+** 2	TETRASOMIK	1234	1234	1 1
2n **–** 1	MONOSOMIK	234	1234	
2n **–** 2	NULISOMIK	234	234	

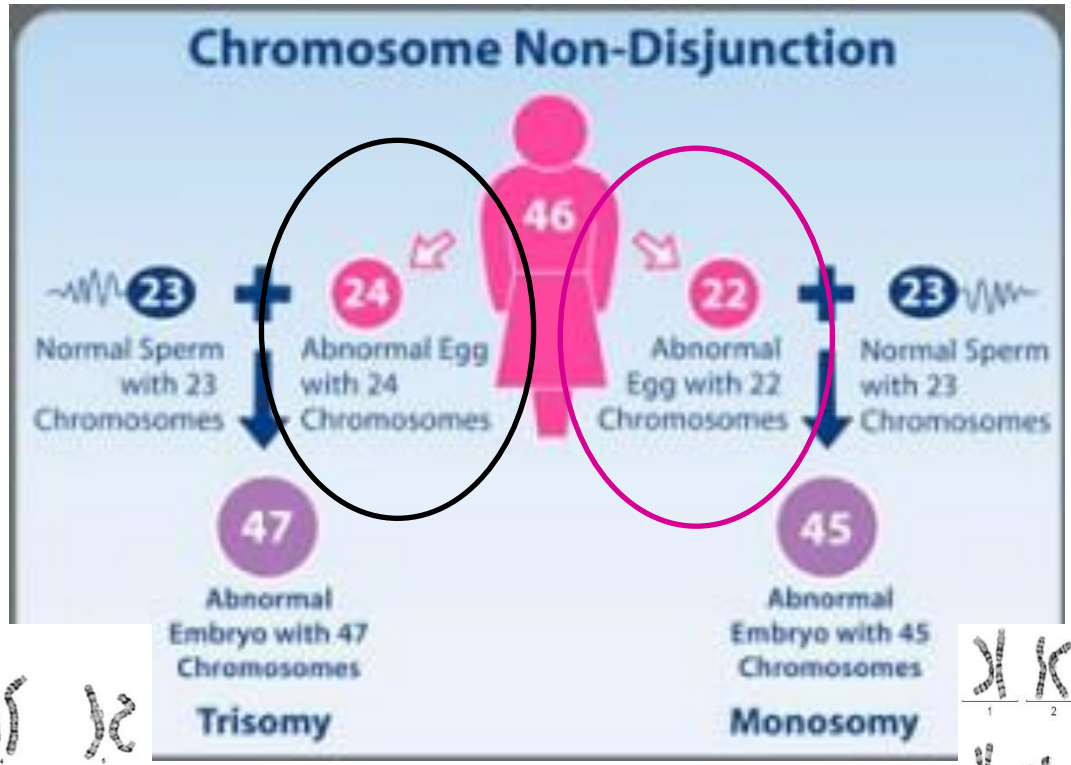
PORIJEKLO ANEUPLOIDIJE

- aneuploidija nastaje NERAZDVAJANJEM (engl. *nondisjunction*) homolognih kromosoma (AI) ili sestrinskih kromatida (AII ili anafaza mitoze) zbog greške u funkciji diobenog vretena

- nerazdvajanjem najčešće nastaje aneuploidija u ljudi



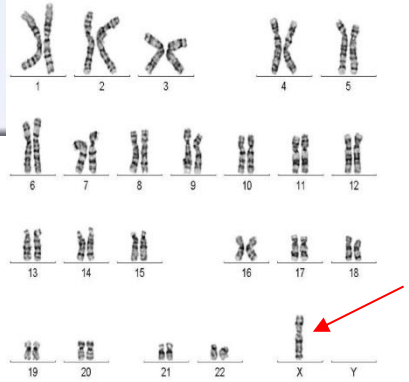
NERAZDVAJANJEM u oogenezi nastaju jajne stanice s viškom ili manjkom kromosoma





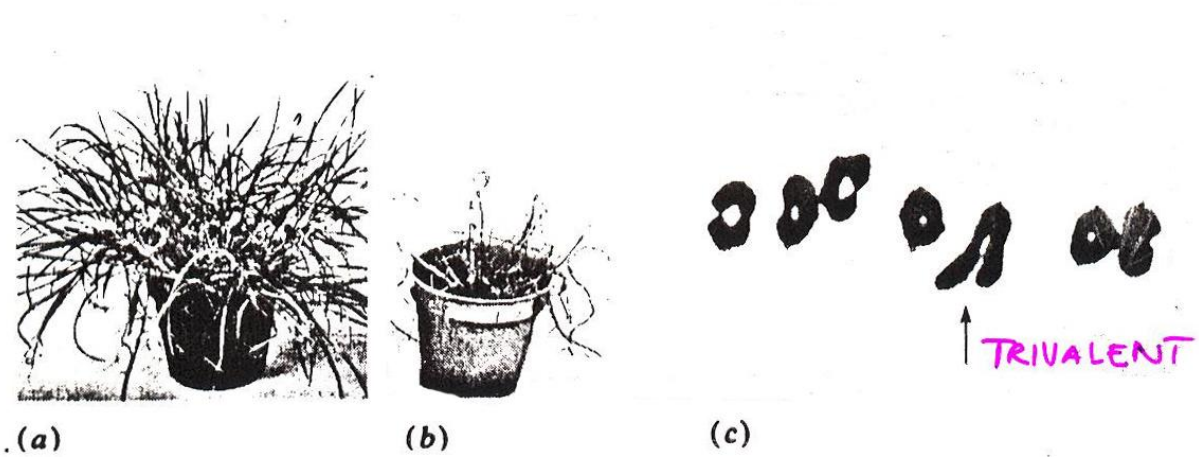
2n+1

2n-1

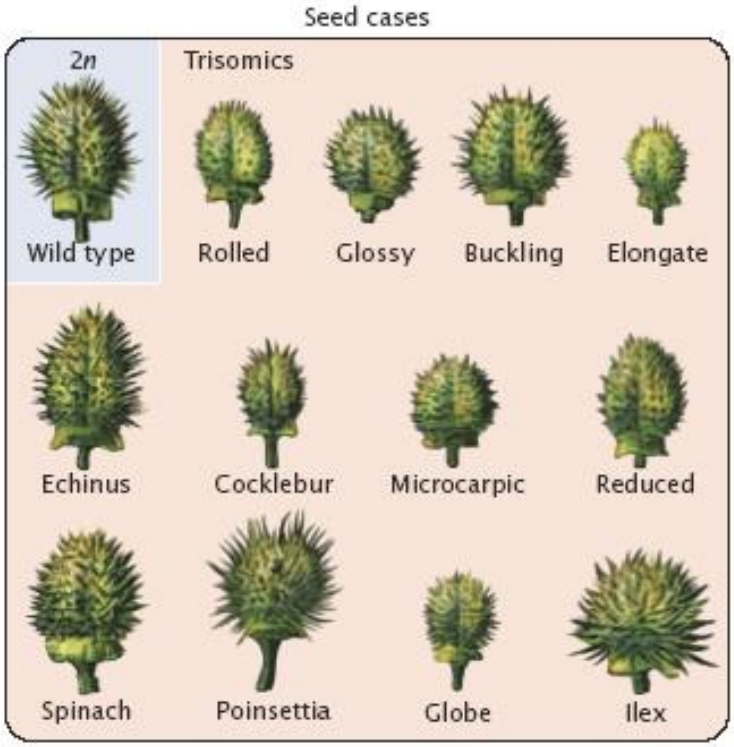


POSLJEDICE ANEUPLOIDIJE

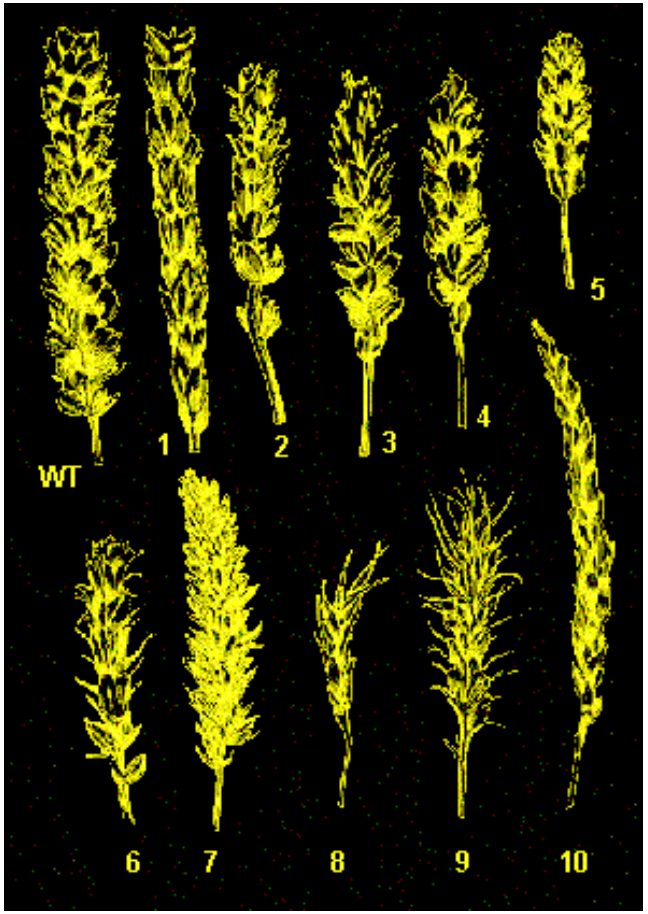
- aneuploidija uzrokuje neravnotežu u kromosomskom komplementu što najčešće rezultira abnormalnim fenotipom
- stupanj abnormalnosti ovisi o tome koji je kromosom u višku ili u manjku
- manjak kromosoma je štetniji od viška



Aneuploidija u vrste *Lolium perenne* (ljulj): a) diplodna biljka, b) trisomik, c) trivalent u metafazi I



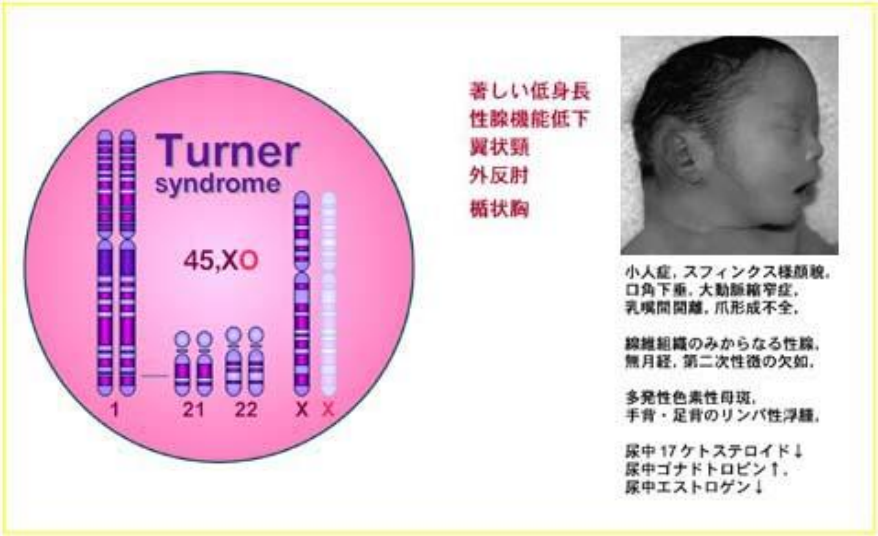
Datura stramonium (anđeoska truba; *jimson weed*) diploid; mutante trisomici za različite kromosome o čemu ovisi izgled ploda



Triticum aestivum, pšenica: wt – divlji tip; 1-10 mutante nulisomici – fenotip klasa

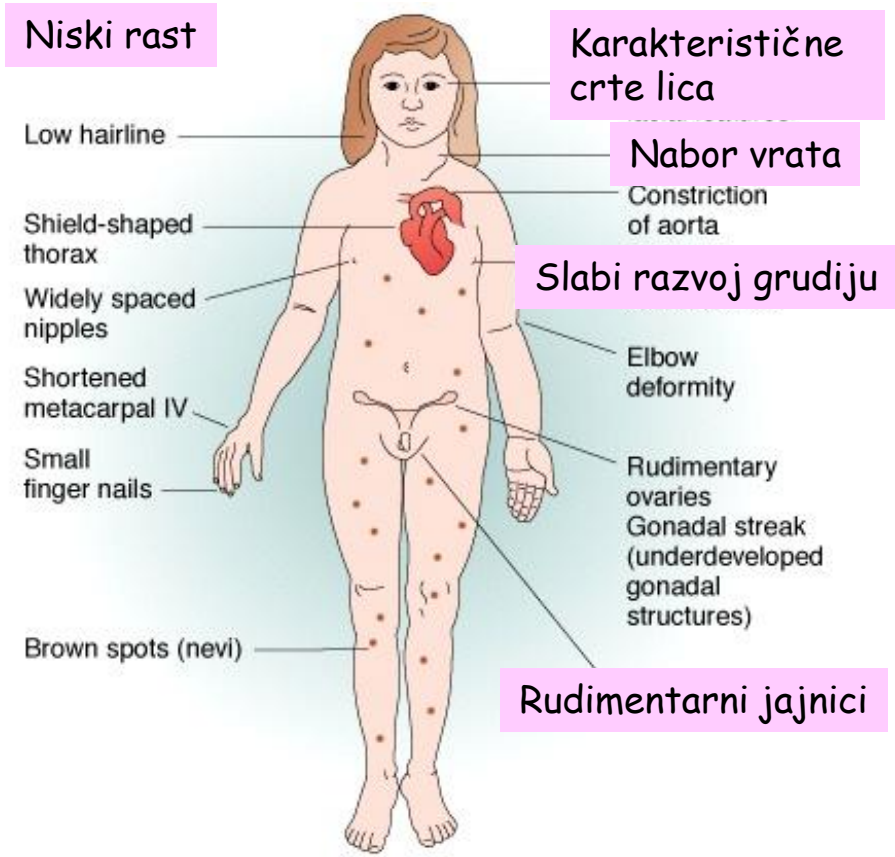
ANEUPLOIDIJA SPOLNIH KROMOSOMA

- aneuploidija spolnih kromosoma rezultira različitim abnormalnostima u razvoju koje najčešće nisu letalne
- **Turnerov sindrom**, 45, XO – jedina monosomija koja u čovjeka preživljava razvitak; spolno nezrele i sterilne ženske osobe, normalne inteligencije, nerazvijenih jajnika, niskog rasta.
- simptomi su pripisani jednostrukoj dozi gena koji su u zdravih žena zastupljeni dvostruko
- prenatalni mortalitet Turnerovog sindroma – 99 %



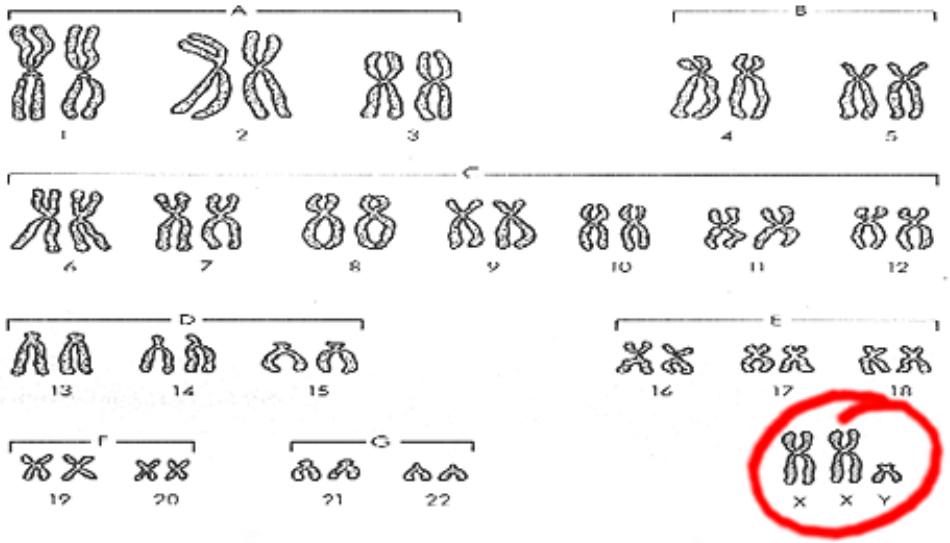
1938. endokrinolog Henry Turner

- jedini aneuploidni sindrom koji nije povezan sa starošću majke



- **Klinefelterov sindrom:**
  - **47, XXY**
  - **48, XXXY** – trisomija X kromosoma
  - **49, XXXXY** – tetrasomija X kromosoma – oba kariotipa imaju iste abnormalnosti kao i Klinefelterov sindrom; mogućnost toleriranja viška X kromosoma vjerojatno je posljedica inaktivacije X kromosoma

- Sindrom dvostrukog Y-kromosoma; **47, XYY** (1965. **Jacobsov sindrom** – otkrila Patricia Jacobs) – fertilni muškarci normalnog fenotipa koji u nekim slučajevima pokazuju devijantnost u ponašanju i asocijalni su



Klinefelterov sindrom

ANEUPLOIDIJA AUTOSOMA

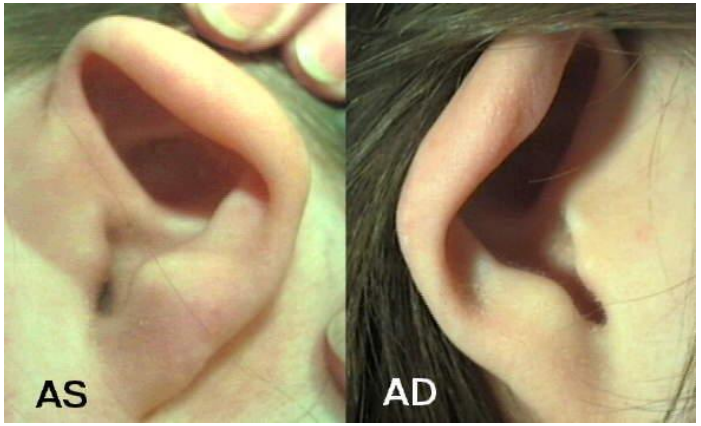
- najčešća je **trisomija 21. kromosoma** ili **Downov sindrom** (1/700 živih poroda)
- 1866. Dr. John Langdon Down – prvi opisao taj sindrom
- prvi ljudski sindrom povezan s kromosomskim poremećajem (dr. Jerome Lejeunne, 1959., Pariz)
- specifičan fenotip
- ekstra kopija gena *DSCR1* za protein koji suprimira faktor rasta krvnih žila odnosno proces angiogeneze – smanjen rizik od razvitka solidnih tumora





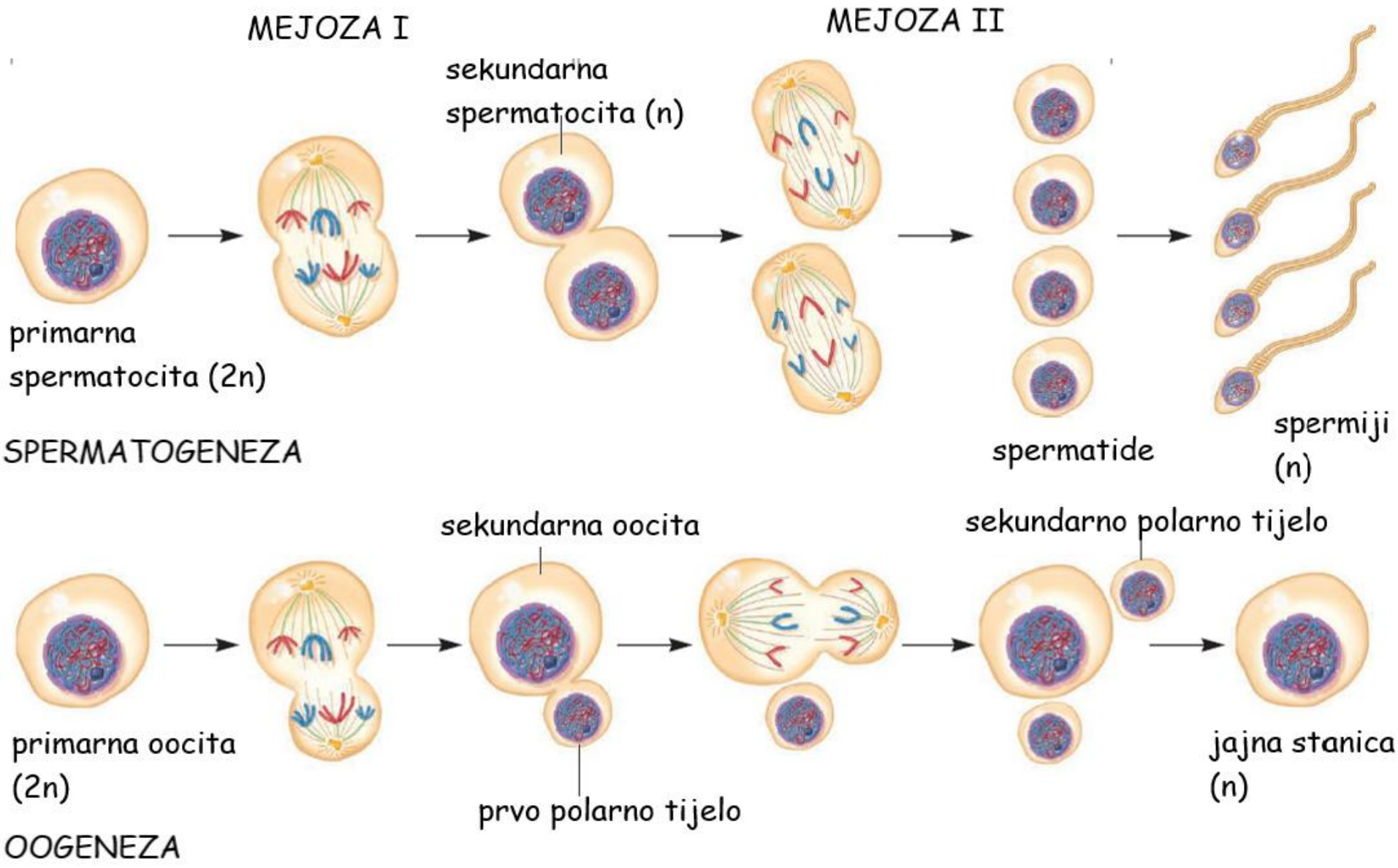


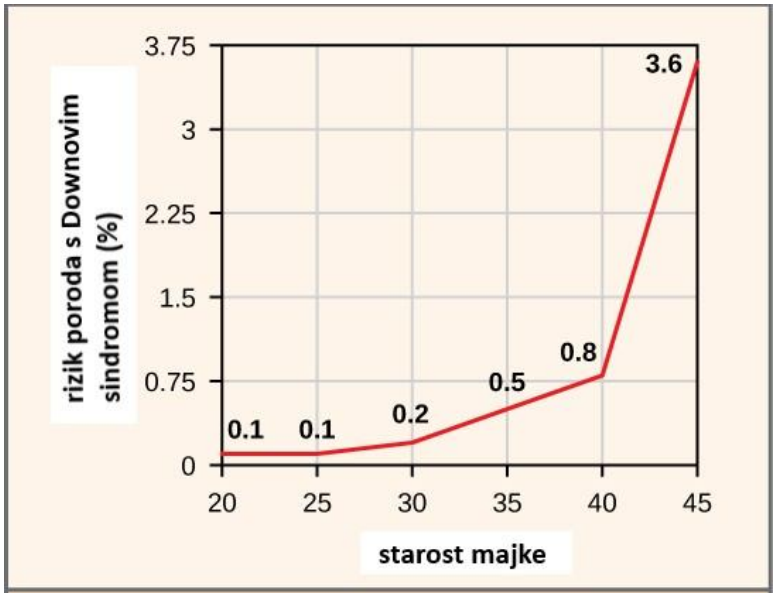




Fenotipske značajke lica i glave djece s Downovim sindromom

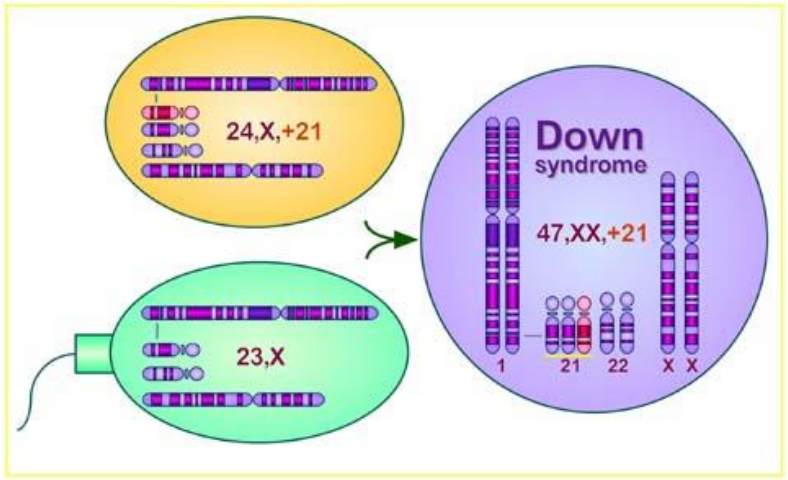
- 93 % Downovog sindroma nastaje zbog nerazdvajanja u mejozi
- kromosom 21 zapravo je najmanji kromosom čovjeka (1,5 % ukupnog genetičkog materijala ljudskog kromosomskog komplementa) što objašnjava zašto je upravo trisomija tog kromosoma najčešća
- najčešće nastaje zbog nerazdvajanja u oogenezi – starost majke!
- oocite ženskog novorođenčeta su po porodu u profazi I; što su oocite duže u profazi I podložnije su kromosomskom nerazdvajanju
- novija istraživanja pokazuju da do nerazdvajanja može doći i tijekom spermatogeneze


MEJOZA I
MEJOZA II
sekundarna spermatocita (n)
primarna spermatocita (2n)
SPERMATOGENEZA
spermatide
spermiji (n)
sekundarna oocita
sekundarno polarno tijelo
primarna oocita (2n)
prvo polarno tijelo
jajna stanica (n)
OOGENEZA





Starost majke i učestalost poroda s D.s. (gore); Kariogram Downovog sindroma (desno); gamete koje daju zigotu 47, XX, + 21 (dolje)



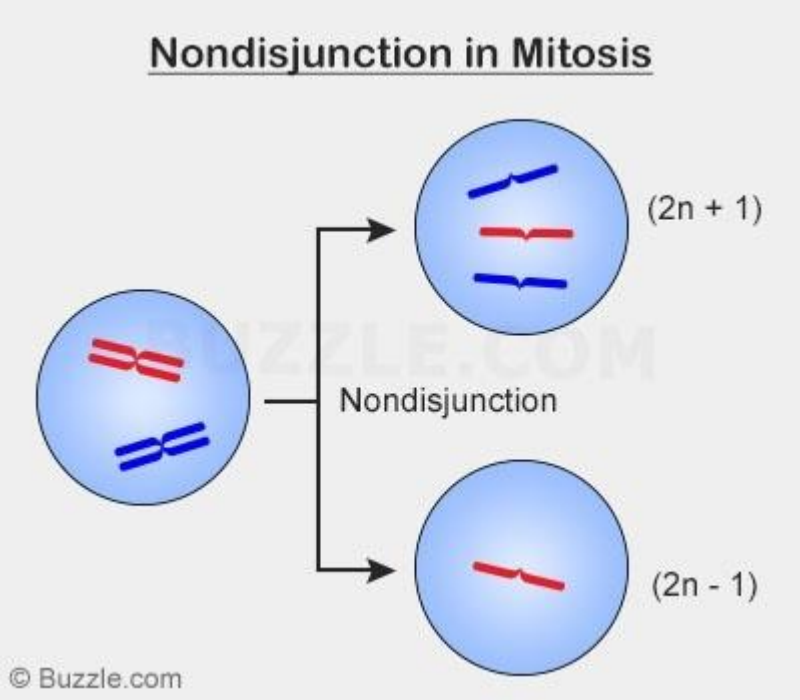
- **nerazdvajanje 21. kromosoma može se dogoditi i u mitozi (postzigotno)**

- ako se nerazdvajanje dogodi tijekom prve mitotske diobe zigote nastat će dvije aneuploidne stanice: jedna će biti trisomik, a druga monosomik za 21. kromosom; budući da stanica bez jednog kromosoma ne može preživjeti, sve se stanice i organizam razvijaju iz stanice koja je trisomik pa nastaje Downov sindrom

- ako do nerazdvajanja dođe kasnije, u organizmu će biti i diploidnih stanica i trisomičnih stanica što daje mozaik

- **oko 2-3% Downovog sindroma su mozaici** kod kojih jačina simptoma ovisi o tome kada je tijekom razvoja došlo do nerazdvajanja, te koje je tkivo zahvaćeno

Nerazdvajanje u mitozi; postzigotno



- **Trisomija 22.** - uzrokuje mentalnu retardaciju, zastoj u rastu, rascijepljeno nepce; stupanj preživljavanja je relativno visok

- **Trisomija 18.** ili **Edwardov sindrom** (učestalost javljanja 1/1.000) – većinom zahvaća ženski spol, mortalitet 80-90 % do druge godine života, specifičan fenotip, zastoj u rastu i razvitku, mentalna retardacija

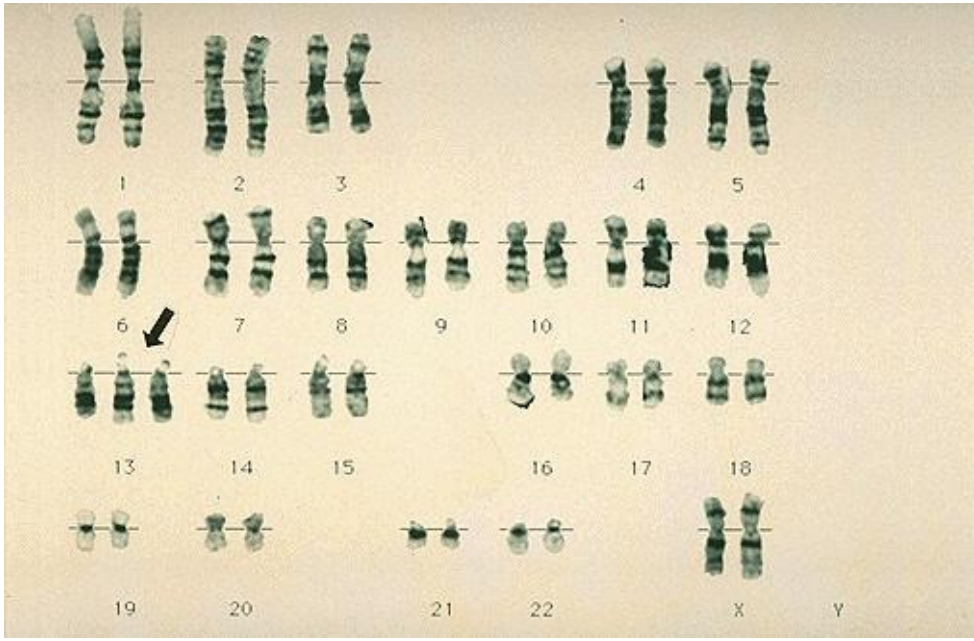
- **Trisomija 13.** ili **Patauov sindrom** (učestalost javljanja 1/20.000) – visoki mortalitet u prvoj godini života, rascjep usne i nepca, kongenitalna bolest srca, polidaktilija i jaka mentalna retardacija





Patauov sindrom – trisomija 13. kromosoma





SAŽETAK

- Kromosomske anomalije obuhvaćaju promjene broja i strukture kromosoma
- Promjene broja kromosoma zahvaćaju sve kromosome u setu (POLIPLOIDIJA) ili pojedine kromosome u setu (ANEUPLOIDIJA)
- Poliploidija je vrlo česta u biljnom carstvu, a letalna je za životinje
- Poliploidi su ovisno o porijeklu auto- ili alopoliploidi
- Aneuploidija je česta u ljudi, naročito trisomija