

GENELE UMANE

A.Particularitati

B.Proprietati

C.Mutatii genice

D.Studiul genelor

E.Gena-Genotip-Fenotip

Conceptul contemporan despre genă:

Definiție:

- segment de ADN ce codifică un polipeptid sau ARN;
- segment cromosomal ce controlează un caracter (morfologic, biochimic sau fiziologic).

Organizare:

GENA - combinație de

(a) secvențe reglatoare :

enhanceri, silenceri.

promotorul;

terminatorul;

situsul de poliadenilare.

(b) secvența codificatoare:

exoni;

introni.

Localizarea genelor:

- în ADN cu o poziție fixă (**locus**);
- separate prin secvențe necodificatoare – spaceri.

Granițe între gene:

- granițe funcționale, ce se stabilesc în procesul transcripției.

Dimensiunile genelor:

în medie 3000p.n.

ex.: gena β globinei – 1, 5 kb

gena insulinei 1, 7 kb

gena catalazei 34 kb

gena distrofinei 2,5 mb

Număr de gene:

circa 30000 perechi gene, 2% din genom, 50% funcție cunoscută

Funcțiile genei

Nivelele expresiei fenotipice a genei:

I (primar)

– molecular → sinteza unui polipeptid

II (secundar)

– celular, tisular = formarea unei proteine

funcționale ce asigură:

→ formarea unei structuri celulare

→ unui lanț metabolic

→ unui lanț de semnalizare, etc.

III (tertiar)

- organismic → caracter morfologic, fiziologic, biochimic,...

Clasificarea genelor umane

1. În dependență de produsul genic:

- gene de cl.I pentru ARNr
- gene de cl. II pentru ARNm și proteine
- gene de cl.III pentru ARNt, ARNr, ARNsn

Consecințele mutațiilor !!!???

Clasificarea genelor umane

2. În dependență de locul activității:

- gene active în toate celulele = house keeping
- gene active în anumite celule, țesuturi

Consecințele mutațiilor !!!???

3. În dependență de perioada ontogenetică

- gene active pe tot parcursul vieții
- gene active numai prenatal
- gene active numai la pubertate
- gene active numai la adult

Consecințele mutațiilor !!!???

Clasificarea genelor umane

4. În dependență de interacțiunea cu factorii de mediu

- gene stabile
- gene plastice

Consecințele mutațiilor !!!???

Clasificarea genelor umane

5. În dependență de gradul de expresie:

- gene normomorfe
- gene izomorfe
- gene hipomorfe
- gene hipermorfe
- gene amorfe
- neomorfă

Consecințele mutațiilor !!!???

Clasificarea genelor umane

6. În dependență de numărul de copii în genom;

- gene unice
- gene repetate în tandem sau dispersate

Consecințele mutațiilor !!!???

Clasificarea genelor umane

7. În dependență de funcția produșilor genici:

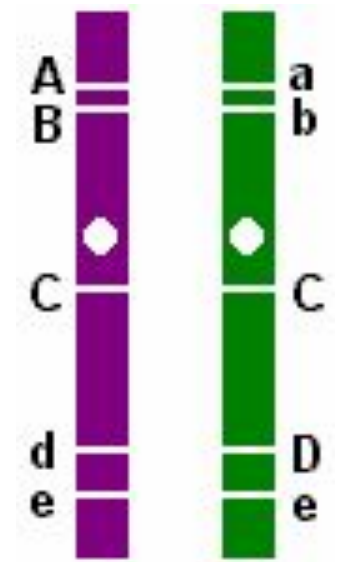
Consecințele mutațiilor !!!???

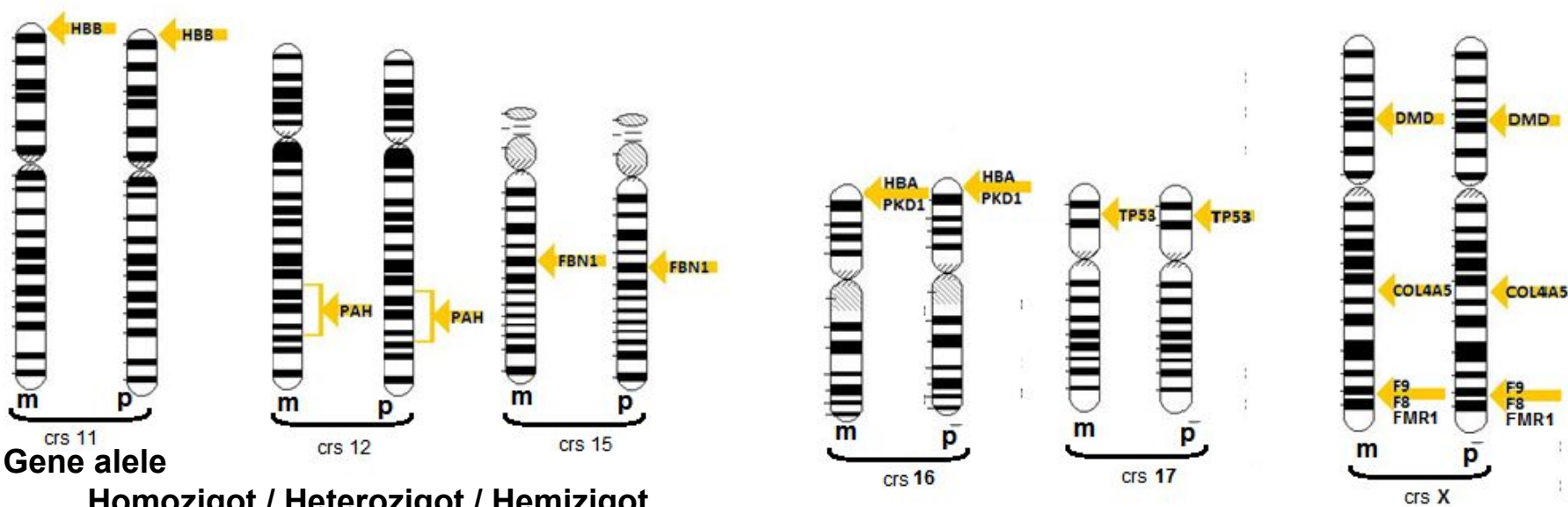
- - enzime - 31,2%;
- - modulatori ai proteinelor sintetizate - 13, 6 %
- - receptori;
- - factori de transcripție;
- - proteinele matricei intracelulare și matricei extracelulare;
- - transportori membranari și proteine – canal;
- - molecule de semnalizare celulară;
- - hormoni;
- - Ig.

50%

Localizarea genelor:

- genele sunt localizate pe cromozom;
- fiecare genă are o poziție fixă – **locus**:
 - în loci identici ai cromozomilor omologi – **gene alele**;
 - în loci diferiți – **gene nealele**;
- genele unui cromozom formează **grupuri de înlănțuire**:
 - genele ce sunt localizare foarte aproape una de alta - **haplotipuri**, deseori au elemente reglatoare comune – efectul poziției;





Gene alele

Homozigot / Heterozigot / Hemizigot

AA sau aa

Aa

$X^A X^A$ sau $X^a X^a$

$X^A X^a$

$X^a Y$

Gene nealele

dintr-un grup de înlănțuire

dintr-un haplotip

moștenire

independentă

inlantuita

Exemple de gene umane

Gena PAX3

- Locus: 2q35
- Marime - **99110** p.b.
- Structura:
 - En / SI
 - Promotor
 - 10 exoni / 9 introni
 - Terminator cu situs PolyA
- Expresia
 - Prin splicing alternativ – 8 izoforme PAX3
- Variante alelice - > 1000
 - Alele normale (polimorfisme) – izomorfe
 - Alele patologice
 - amorfe
 - hipomorfe
 - heomorfe
 - hipermorfe

Rolul genei PAX3

- Rolul biologic
 - (I) Codifica un **factor de transcripție PAX3** activ în celulele crestei neuronale, prenatal;
 - (II) Activează transcripția unor gene necesare diferențierii celulelor nervoase, oaselor scheletului craniofacial, melanocitelor și celulelor musculare;
 - (III) Asigură dezvoltarea embrionară a țesuturilor/organelor s.m. și susținerea funcționării lor după naștere.
- Rolul medical:
 - Mutatiile **amorfice** generative (→ **cu lipsa** proteinei PAX3) – determină **sindromul Waardenburg**
 - Mutatiile **hipermorfice** somatice (→ **cu excesul** proteinei PAX3) – determină **rhabdomyosarcoma alveolară**

sdr. Waardenburg

(mutație generativă)

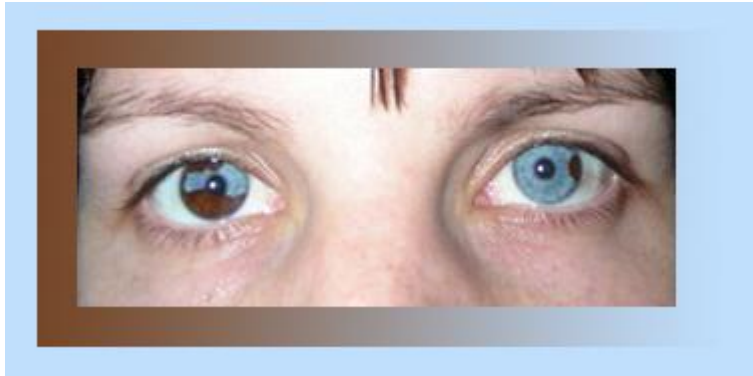
- Surditate congenitala senzoriala
- Suvita alba, hipopigmentarea parului
- Pigmentarea anormala a irisului
- Lecoderma congenitala
- Dismorfii craniofaciale

Rhabdomyosarcoma alveolara

(mutație somatică)

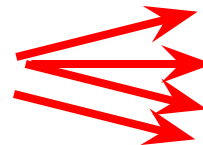
- Activarea genelor implicate in miogeneza
- Proliferare celulara necontrolata
- Cancer





Proprietatile genei PAX3:

1. Specificitate
 - codifică proteina PAX3
2. Discretie
 - conține secv.regl, codif, modulatoare
3. Integritate
 - toate elementele genei cooperează p/u sinteza proteinei
4. Ereditate autosomala
 - localizată pe crs.2, fiecareare o alelă materna + o alelă paternă
5. Variabilitate mutationala
 - se poate modifica secvența nucleotidică
6. Recombinare
 - poate participa la crossing-over
7. Polimorfism individual
 - fiecare persoana poate prezenta variante individuale ale secvenței nucleotidice a genei
8. Stabilitate
 - gena se expresează programat
 - Pleiotropie
 - gena se expresează in mai multe țesuturi
1. Interactiune cu alte gene
 - + *alti TF II*



Gena PAX3 – 2q36.1
Gena HD* – 4p16.3
Gena CFTR – 7q31.2
Gena ABL – 9q34.12
Gena IGF2 ♂ – 11p15.5
Gena HBB – 11p15.4
Gena PAH - 12q24.1
Gena FBN1 -15q21.1
Gena PKD1- 16p13.3
Gena HBA – 16p13.3
Gena TP53 – 17p13.1
Gena COL1A1 – 17q21.33
Gena LDLR – 19p13.2
Gena DMD – Xp21.1
Gena COL4A5 – Xq22
Gena F9 – Xq27
Gena FMR1 * – Xq27.3
Gena F8 – Xq28

Proprietăți

☐ Autozomale vs X- lincate

☐ Pleiotropie primara vs secundară

☐ Interacțiuni cu alte gene

☐ Epistazie vs complementară

☐ Consecințele mutațiilor

☐ AD sau AR sau XD sau XR

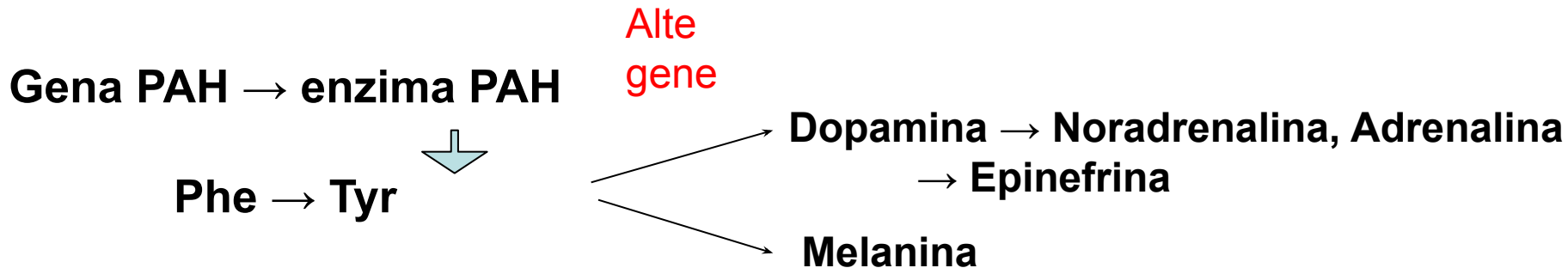
☐ ♂ Expresia monoalelică (Amprentare parentala)

☐ *Instabilitate în șirul generațiilor

- **Gena PAH**
- Variante alelice >200
 - Normale – normomorfe și izomorfe
 - Patologice – neomorfe, amorfe, hipomorfe
- **Locus** – 12q.23.2 = autozomala
- **R.Biol.** – codifică o enzimă **fenilalanin-hidroxilaza** responsabilă de transformarea
Fen → Tyr
- **R.Med.** - mutația patologică determină fenilcetonuria – boală autosomal recesivă **AR**, cu retard somatic și mintal
!!! AR =
aa – bolnavi vs NN și Na – sănătoși
- **Nivele de expresie a genei PAH:**
 - I – sinteza fenilalanin-hidroxilazei
 - II –metabolizarea Fen în Tyr → sinteza melaninei, sinteza neurotransmițătorilor
 - III –pigmentare N, funcție normală a SNC

Fenilcetonuria

- Mutatie amorfa in gena PAH
- I – lipsa enzimei PAH sau enzima inactivă
- II – blocarea transformarii Phe în Tyr, ↑Phe și ↓Tyr
 - Acumularea toxică a Phe
 - Blocarea sintezei hormonilor, neurotransmițătorilor, melaninei
- III Fenilcetonuria:
 - Retard mintal
 - Dereglari neurologice serioase
 - Albinism




Proprietatile genei PAH: S, D, I, E, V, R, P, S, ps, IG

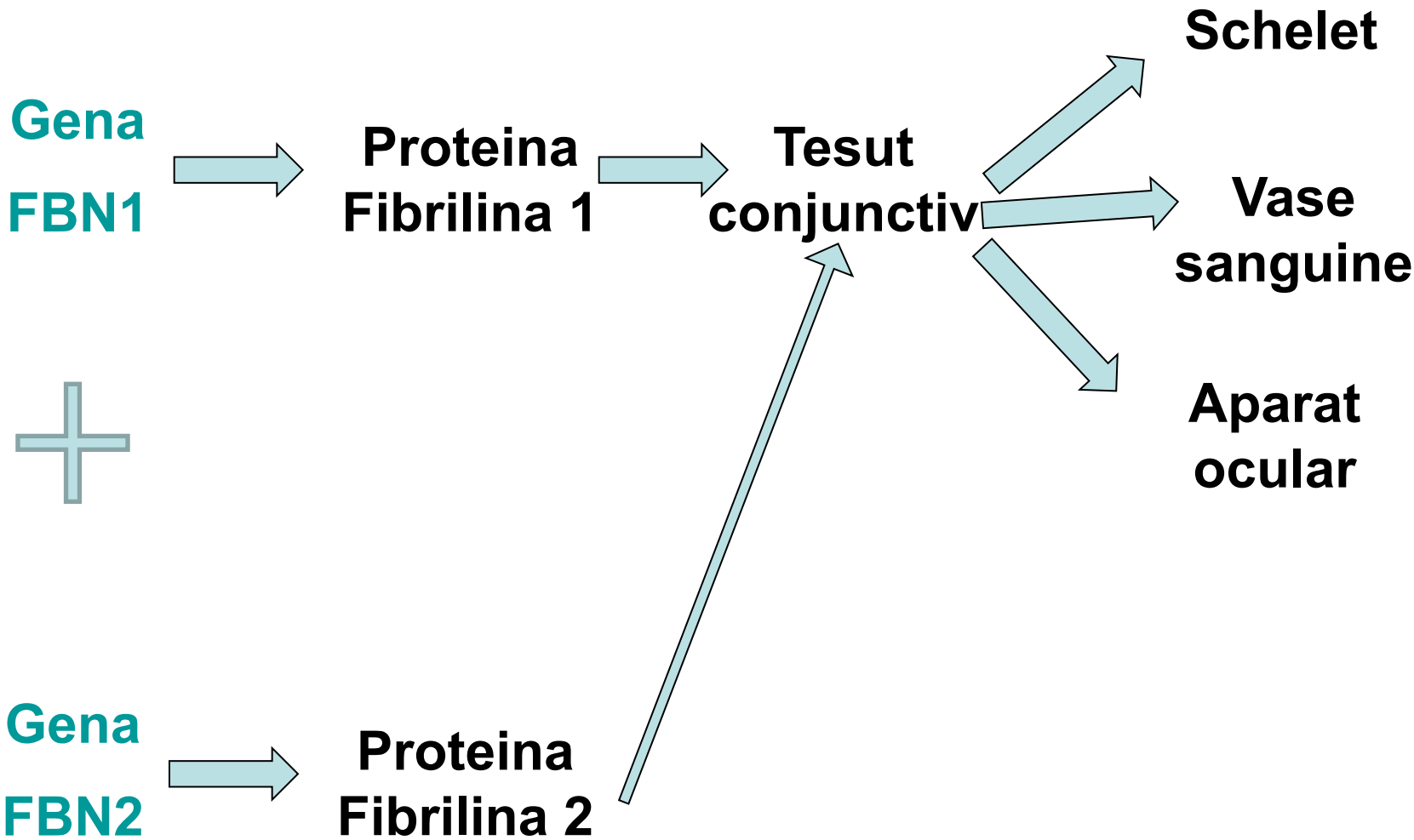
Proprietățile genei PAH:

- Specificitate
- Discreție
- Integritate
- **Ereditate autosomala (!!!!! Unele gene ereditate X lincata)**
- Variabilitate mutațională
- Recombinare
- Polimorfism individual
- **Stabilitate (!!!! unele gene sunt plastice)**
- **Pleiotropie secundară**
- **Interacțiuni cu alte gene**
 - **Gena PAH activează gena Tyr = epistazie**

- Gena FBN1
- Variante alelice >400
 - **Normale – normomorfe și izomorfe**
 - **Patologice – neomorfe, amorfe, hipomorfe**
- Locus - 15q21.1 =
- R.B. – codifică sinteza fibrilinei 1 pentru țesutul conj. al oaselor, vaselor, ligamentelor, aparatului de susținere a globului ocular
- R.M. - mutațiile neomorfe ale genei determină **sindrom Marfan**, AD
 - AD =
 - » AA **sau An** – bolnavi vs **nn** – **sănătoși**
- **Nivele de expresie a genei FBN 1:**
 - I – molecular – sinteza fibrilinei 1
 - II – celular – formarea matricei extracelulare
 - III – organism – rezistența țesutului conjunctiv
- **Consecințele mutațiilor neomorfe ale genei FBN 1:**
 - I – molecular – sinteza fibrilinei 1 defecte
 - II – celular – defectul matricei extracelulare
 - III – organism – s. Marfan cu triada
 - **Anomalii scheletice**
 - **Anomalii cardiovasculare**
 - **Anomalii oculare**

Proprietățile genei FBN1:

- Specificitate
- Discreție
- Integritate
- **Ereditate autosomala**
- Variabilitate mutațională
- Recombinare
- Polimorfism individual
- **Stabilitate**
- **Pleiotropie primară** 
- **Interacțiuni cu alte gene**
 - **FBN1 + FBN2 - complementaritate**





Sindromul Marfan

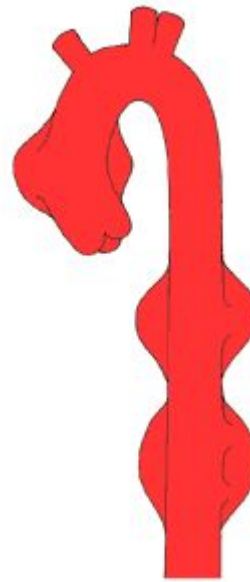
Pectus excavatum



arachnodactyly



Dilation of aorta



ADAM.



Arahnodactilia



Anevrism aortic

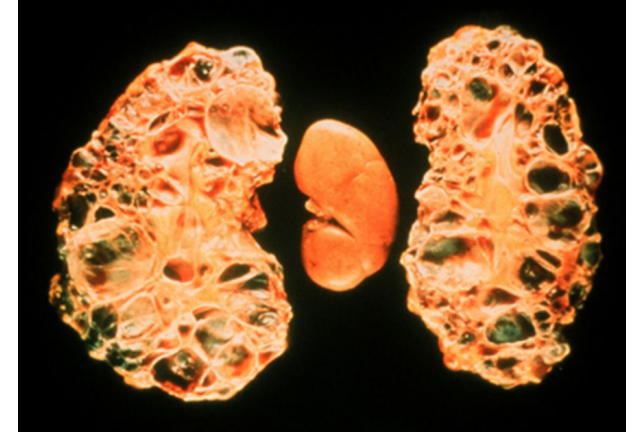
Genă PKD1

- Variante alelice >1000
 - n
 - p

Locus – 16p.13.3 =

R.B. – codifică proteina policistina 1 - receptor membranar-reglează creșterea și proliferarea cel. epiteliale renale și alte

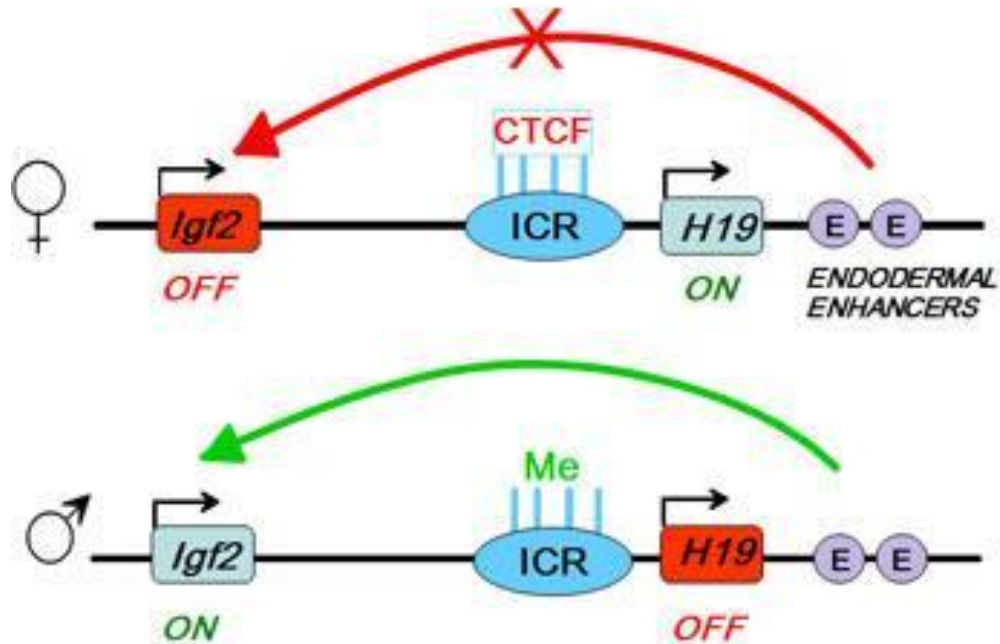
R.M. - mutația neomorfă determină –ADPKD1 (boala polichistică renală cu transmitere AD – autozomal dominantă)



Nivele de expresie a genei PKD1:

- I – sinteza policistinei 1
- II – reglarea creșterii și diferențierii cel. epiteliale renale
- III – dezvoltare normală a tubilor renali + canalelor hepatice + peretele vasului sanguin + alte organe

Gena IGF2 11p15.5

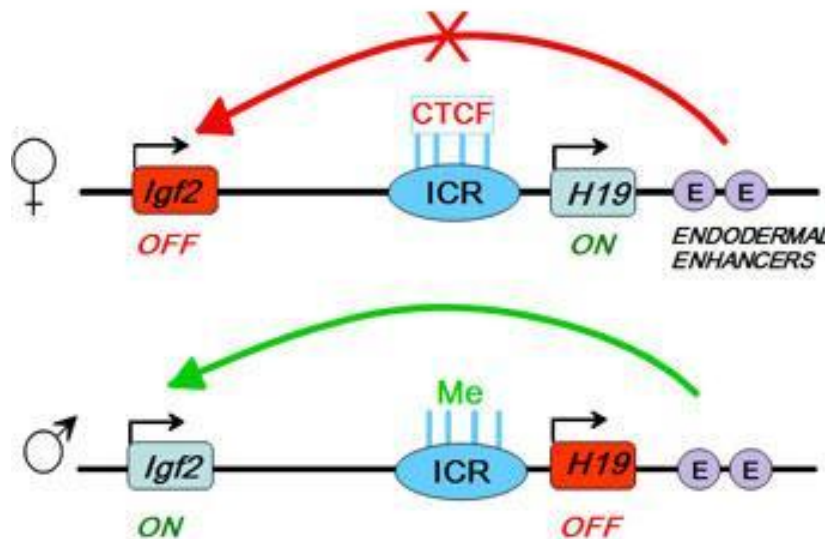


Insulin-like growth factor 2

- Locus : 11p15.5
- Alela maternă amprentata
- Alela paternă se transcrie
- Codifica hormon proteic - factor de crestere (fat)

Gena H19

- Locus : 11p15.5
- Alela maternă codifica un ARN necodant
 - Inhibă gena IGF2 maternă
- Limiteaza proliferarea celulara si greutatea corpului



Proprietatile genei IGF2:

1. Specificitate
2. Discretie
3. Integritate
4. Ereditate autosomala
5. Variabilitate mutationala
6. Recombinare
7. Polimorfism individual
8. Stabilitate
9. Pleiotropie
10. Interactiune cu alte gene
 - + *H19* epistatica



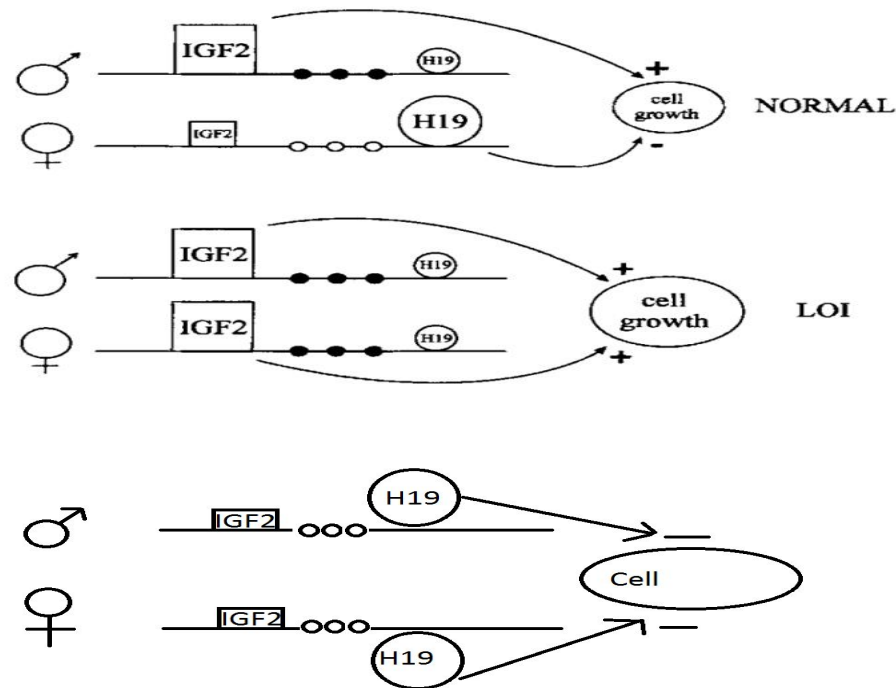
11. Expresie monoalelică, amprentarea alelei materne

Cauzele s. Beckwith-Wiedemann

- DUP 11 =>
- **2 gene IGF2 active** (0 gene H19 active)
=> proliferare excesiva
- Mostenirea genei materne metilate, sau
inducerea metilarii prin mutatii

Cauzele s. Russell-Silver

- DUM 11 => doza dubla de H19 = **0 IGF2 active**
- ADN patern nemetilata, mutatii care
produc demetilarea



S. Russell-Silver

S. Beckwith-Wiedemann



Beckwith-Wiedemann syndrome



Microcephaly



Macroglossia



Umbilical hernia

Gena Rh:

Locus – 1p34.3-36.1

Variante alelice - D (Rh+) și d (Rh-)

Rol biologic

Determină sistemul de grup sanguin Rh

Rol medical

compatibilitatea donor – recipient la transfuzii de sânge

compatibilitatea mamă-făt

Nivele de expresie a genei Rh+:

I – molecular – sinteza acilproteinei Rh

II – celular – prezența Ag D (Rh) pe suprafața eritrocitelor

III – organism – grup sanguin Rh-pozitiv

Nivele de expresie a genei Rh-:

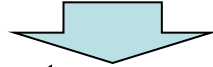
I – molecular – nu se sintetizează acilproteina Rh

II – celular – lipsa Ag D (Rh) pe suprafața eritrocitelor

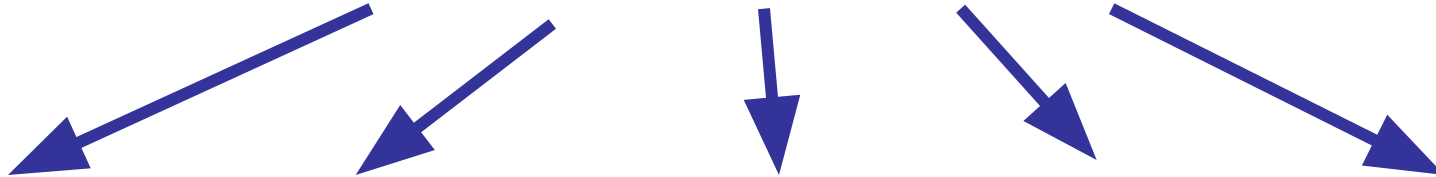
III – organism – grup sanguin Rh-negativ

Gena RGH

Receptorul Hormonului de Creștere



Variante alelice



Normomorfă

Izomorfă

Neomorfă

Hipomorfă

Amorfă

Expresie:

- I. Sinteza RHC
- II. Recepționare HC
- III. Creșterea și dezvoltarea org.

Expresie:

- I. Sinteza RHC modificat
- II. Recepționarea HC
- III. Creșterea și dezvoltarea org.

Expresie:

- I. Sinteza RHC **defect**
- II. Non-recepționarea HC
- III. Nanism
- s. Laron

Expresie:

- I. Sinteza **cant. reduce** RHC
- II. Recepționarea deficitară HC
- III. Hipostatură
- s. Laron

Expresie:

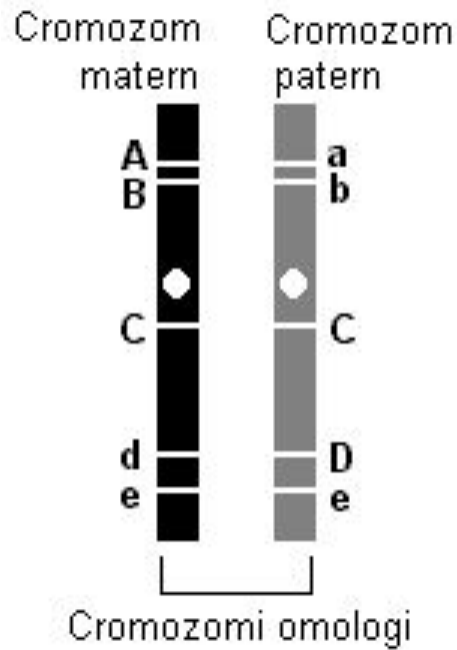
- I. **Lipsa** RHC
- II. Non-recepționarea HC
- III. Nanism
- s. Laron

Localizarea genelor:

- genele sunt localizate pe cromozom;
- fiecare genă are o poziție fixă – **locus**:
 - în loci identici ai cromozomilor omologi – gene alele;
 - în loci diferiți – gene nealele;
- genele unui cromozom formează **grupuri de înlănțuire**;
- genele de pe un crs, ce sunt localizate foarte aproape una de alta formează **haplotipuri**, care deseori au elemente reglatoare comune – **efectul poziției**;
- repartizarea genelor pe cromozomi este neomogenă:
 - sunt crs bogați în gene și cromozomi săraci în gene;
 - sunt fragmente de crs cu o densitate mare de gene și cu densitate redusă;
- unele gene formează familii repetitive (în tandem sau pe diverși cromozomi) sau nerepetitive;

- genele localizate pe autosomi, determină **caractere autosomale**, se transmit de la părinți indiferent de sex;
- genele localizate pe gonosomi, determină **caractere sex-lincate** ce se transmit dependent de sex:
 - gene și **caractere X-lincate**;
 - gene și **caractere Y-lincate (holandrice)**.

Caracteristica genelor alele și nealele



Genele alele:

- localizate în loci identici pe cromozomi omologi;

- controlează același caracter sau forme alternative ale aceluiași caracter;

- se pot prezenta în mai multe forme moleculare diferite – **polialelism**;

în genotip, la o persoană, sunt prezente numai 2 alele – o pereche sau 1 alelă - genele localizate pe X și pe Y la bărbați;

Genele alele:

În cazul heterozigoției (gene alele diferite) se manifestă alela cu o activitate mai mare:

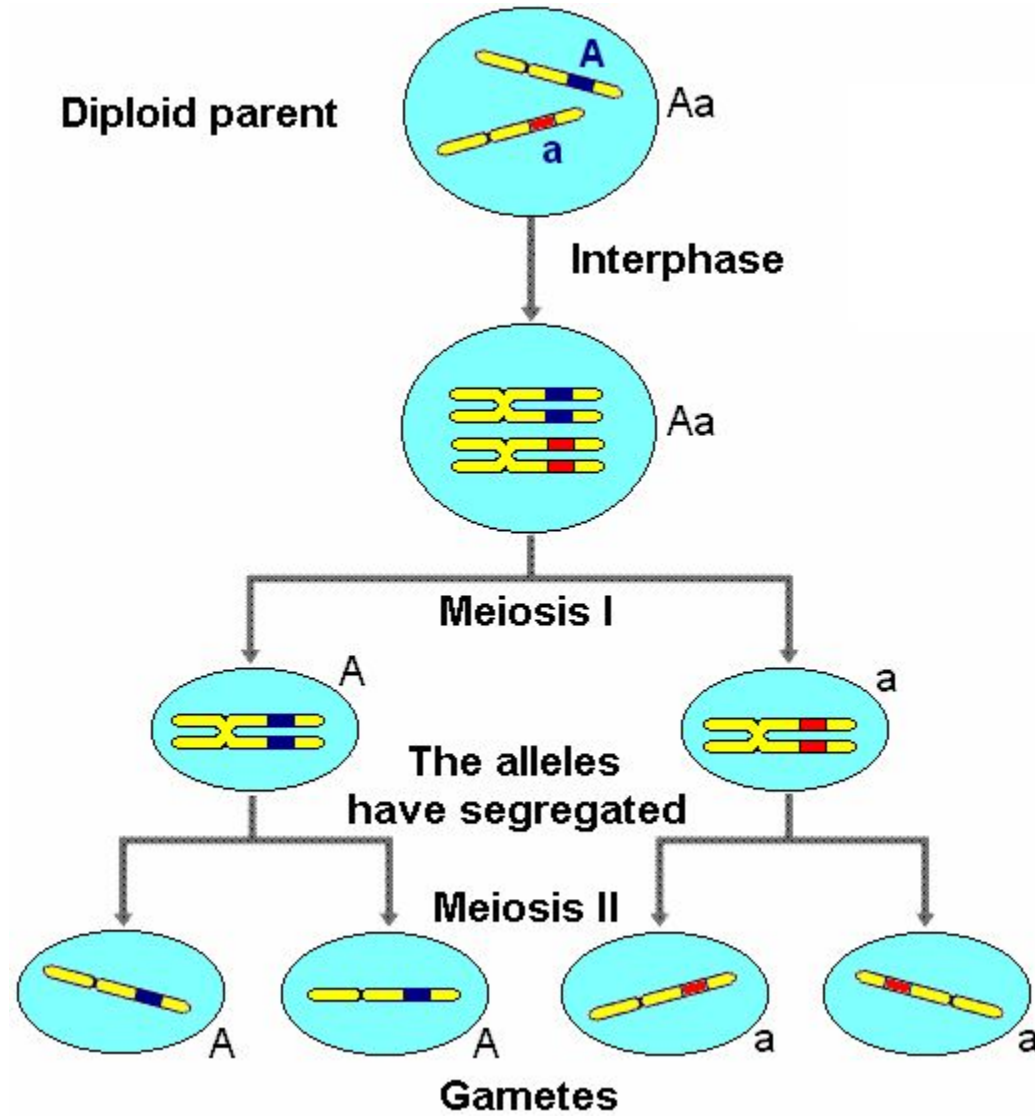
- alele cu activitate moderată – **normomorfe**;
- alele ce codifică proteine modificate cu funcție N- **izomorfe**;
- alele cu activitate mărită – **hipermorfe**;
- alele cu activitate mică – **hipomorfe**;
- alele neactive – **amorfe**;
- alele cu funcție nouă, ? patologică – **neomorfe**.

efectul fenotipic al genei depinde de genotip, de interacțiunile alelice, interacțiunile nealelice și factorii de mediu;

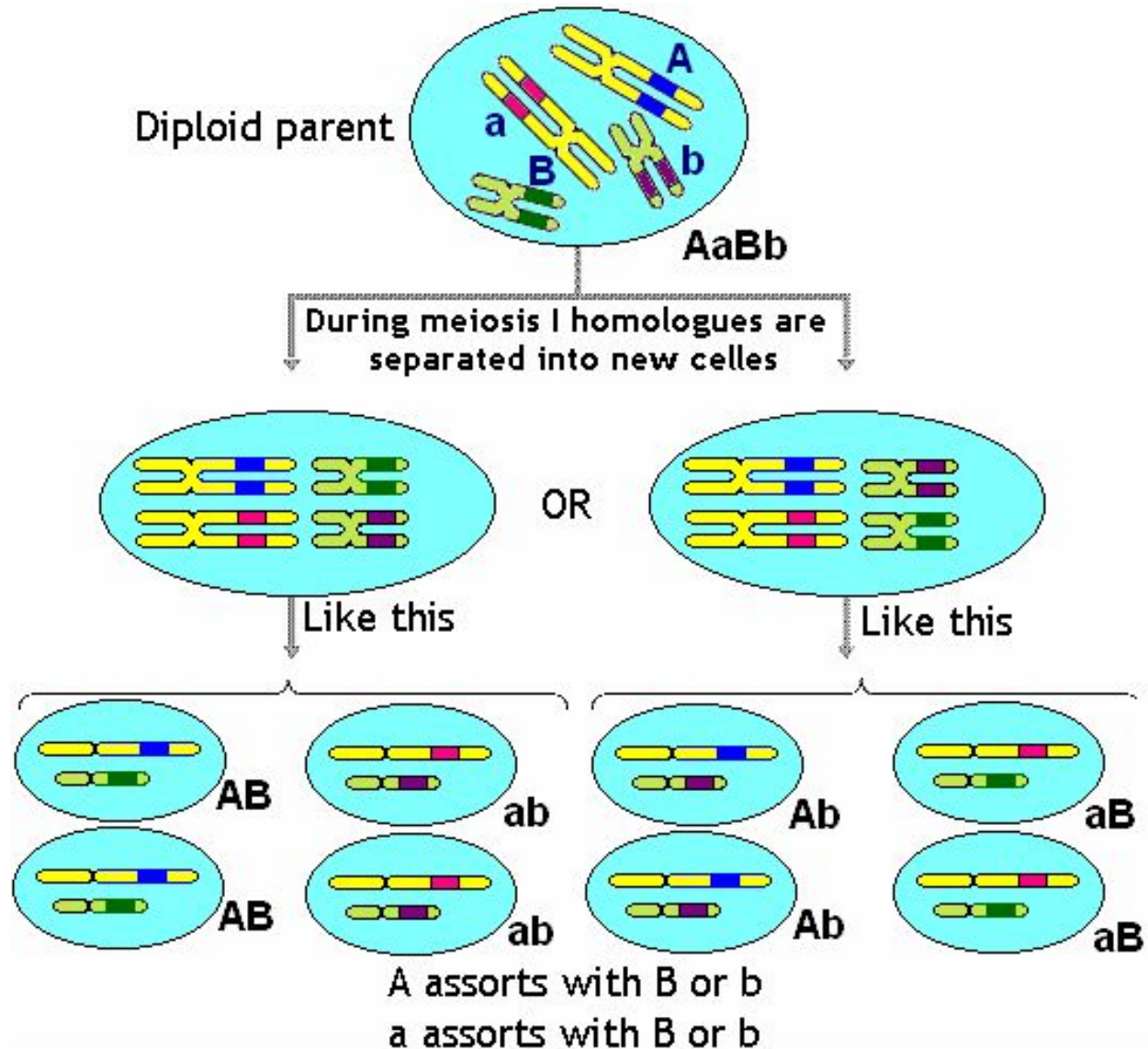
Gene nealele:

- localizate în loci diferiți ai cromozomilor;
- controlează caractere diferite;
- se transmit:
 - în bloc – înlănțuit dacă se află pe același cromozom (grup de înlănțuire sau haplotip);
 - independent – dacă se află pe cromozomi diferiți;
- se manifestă fenotipic:
 - independent una față de alta;
 - se poate manifesta efectul poziției;
 - pot fi interacțiuni nealelice;
 - epistazie
 - complementaritate
 - pot coopera în formarea unui caracter complex.

Genele alele – segregă în timpul gametogenezei



Genele nealele, de pe cromozomi neomologi – se combină independent în timpul gametogenezei



Genele nealele, de pe același cromozom, din același grup de înlănțuire – se transmit în bloc, înlănțuit în timpul gametogenezei

