

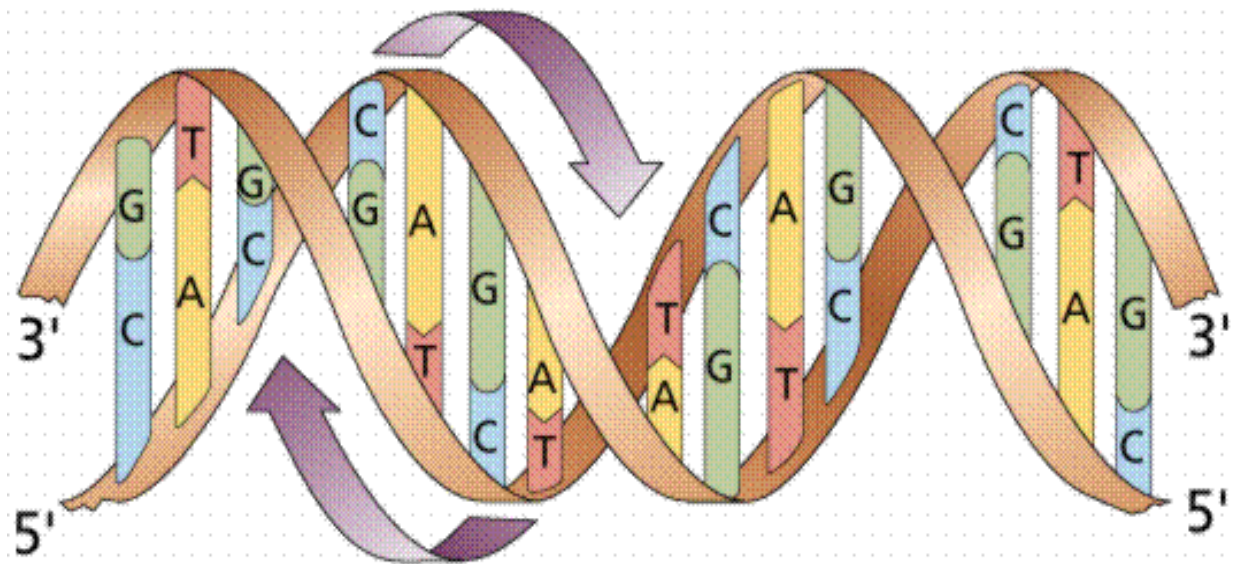
УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ -СКОПЈЕ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ИНСТИТУТ ЗА БИОЛОГИЈА

Гордана Љубомир Димеска

Г Е Н Е Т И К А

(ИНТЕРНА СКРИПТА ЗА БИОЛОЗИ)



С К О П Ј Е, 2011

ВОВЕД

Генетиката е наука која ги проучува општите закономерности во наследувањето и променливоста на својствата на живите организми. Раѓањето на потомци кои повеќе или помалку личат на своите родители во генетиката се означува како наследување додека пак разликите помеѓу родителите и потомството, како променливост и варијабилност. Наследноста и варијабилноста кај живите организми се две општи тенденции кои се поврзани и се следат и благодарение на нив и еволуира живиот свет. Познатиот генетичар Теодосиус Добжански изјавил: "Ништо во биологијата нема смисла освен во светлината на еволуцијата, и уште повеќе, ништо не би можело да се разбере освен во светлината на генетиката. Единствено таа може да го објасни континуитетот на животот милиони години наназад, затоа со право можеме да констатираме, дека генетиката зазема централно место во системот на биолошките науки". Од истите причини скоро и да нема друга дисциплина која се развива толку бргу и многустрано, новите откритија кои се случуваат секојдневно со својата егзактност и суптилност во сознанијата често имаат решавачко влијание врз останатите научни дисциплини.

Поимот наследност, односно наследување, генерално се подразбира како процес на пренесување на генетската информација, предавање на својствата во текот на индивидуалниот развој од родителите на потомството односно од генерација на генерација. Генетиката наследноста ја проучува во рамките на следните три прашања:

1. Што се наследува? Какви се хемиските и физичките својства на наследната материја која родителите ја пренесуваат на своето потомство?
2. Како се пренесува наследната материја од родителите на потомството и кои се механизмите со кои се премостува тој природен "јаз" помеѓу генерациите?
3. Како делува наследниот материјал?

Скоро сите содржини од областа на класичната генетиката се слеани како одговор на овие три прашања, но со нив исто така сè уште се занимава и современата генетика. Така, денес говориме за следните основни задачи во теоретската генетика:

- 2 **постоење и одржување на генетската информација**- во рамките на овие истражувања главна цел е да се дојде до точно сознание во кои молекулски структури е сместена генетската информација и на каков начин таа е кодирана, како и да се објаснат нејзините својства што го гарантираат конзервативниот карактер.
- 3 **трансмисија на генетската информација**- цел на истражувањата е да се утврдат закономерностите и механизмите на предавање на генетската информација од клетка на клетка во текот на двете кариокинези, кои практично го обезбедуваат степенот на сродност или сличност на новиот организам со родителскиот.
- 4 **експресија на генетската информација**- главен ацент на истражувањата кои ја покриваат оваа област е разјаснување на механизмите на реализирање на генетските информации во конкретен животен облик на организмот во текот на развојниот период. Тука спаѓаат проучувањата на процесите на непосредната експресија, репликација на ДНА, транскрипција и транслација, кои заемно делуваат.
- 5 **менливост на генетската информација**- цел на овие комплексни истражувања е да се констатираат причините и факторите кои условуваат промена на генетската информација, да се утврдат механизмите на реализирање на промените на генско и фенотипско ниво и да се овозможи соодветна превенција.

Од таму, сите задачи кои ги третира теоретската генетика се од огромно значење за нејзината примена, во биологијата, медицината, стопанството и т.н., независно за каков жив објект станува збор, од непроценливо значење се сознанијата за контролата на наследноста особено кај микроорганизмите, растенијата и животните.

Историски развој на генетиката

Науката за наследувањето е многу стара и потекнува од периодот кога земјоделците од пред повеќе илјади години, во Античките центри на цивилизацијата, практикувале припитомување на растенија и животни, форсирајќи одредени позитивни карактеристики кај нив. Парадоксално на

оваа констатација, модерната генетика е една од најмладите научни дисциплини која практично егзистира од почетокот на XX век, но свој посебен развој доживува и забележува по откривањето на "биохемискиот јазик" кој во бескрајно менливите комбинации на "четирите букви" А, Т, G, С, го испишува кодот на животот, ги забележува информациите на најрационалниот можен начин кој е карактеристичен само за совршенството-ПРИРОДА.

Ако се проследи историскиот развој на генетиката воопшто, паѓа во очи еден периодизам на значајни откритија кои ги насочувале истражувањата во нови насоки, поради што забележуваме и различни етапи во развитокот. Така, Прва етапа е **класичната генетика** која траела и најдолго, од самите почетоци па до 40^{тите} години од минатиот век. Научната мисла го имала следниот тек, од првата **теорија на преформација** и мислењата дека особините се мешаат како во чаша вода, Емпедокле смета дека половиот материјал потекнува од целото тело на жената и мажот, и во него се веќе предодредени сите органи од кои се формира телото; мислењето на Хипократ дека наследниот материјал gonos (семе) е состојка на сите делови од телото; пангенетската теорија на Дарвин (наследни фактори-гемули и пангени), која долго време имала силно влијание врз научната мисла, пред сè поради реномето на овој научник и неговите револуционерни откритија за потеклото на видовите. Но за основоположник на класичната генетика денес се смета **Грегор Мендел**, австриски калуѓер кој експериментира во периодот 1854-1865, во Брно (Република Чешка). Во чест на овој научник, и неговата генијална организација на генетички експеримент чии резултати се објавени на 55 страници во трудот "Опити со растителни хибриди" (1866), генетиката долго време се нарекувала Менделизам. Името генетика, доаѓа од грчкиот збор genesis, (раѓање), и според насловот, таа е наука за раѓањето. Името го добива на предлог на Бејтсон (Bateson) на III Интернационална конференција одржана во Лондон, 1906 година, а наследните фактори од страна на Johanssen (1909), се именувани како **гени**.

Првиот опис на хромозомите потекнува од I половина на XIX век и се опишани кај материјал од *Tradescantia sp.*, од страна на Wilhelm Hofmeister (1848), а именувани се како хромозоми 1888 година, од страна на Waldeyer. Во тој период не се знаело многу за значењето и улогата на овие јадрени структури во наследувањето на својствата кај организмите.

Следната етапа во развитокот на генетиката е по 1940 година кога започнуваат интензивно биохемиските проучувања на наследниот материјал и во овој период всушност се појавува и оформува како самостојна наука молекуларната генетика, бидејќи врз база на биохемиските проучувања на макромолекулите на нуклеинските киселини и протеините, се разјаснува хемиската природа на гените.



Грегор Мендел (1822-1884)

ВАЖНИ ДАТУМИ ВО РАЗВОЈОТ НА ГЕНЕТИКАТА

1866. Mendel, G.	Го востановил законот за наследувањето на особините и нивната варијабилност со вкрстување на различни линии на грашакот. Неговата работа била запоставена сè до 1900 година, кога овој закон истовремено го откриваат три истражувачи: De Vries во Холандија, Correns во Германија, Tschermak во Австрија. Врз основа на неговата работа прифатени се две правила на наследување: правило на раздвојување и правило на слободно комбинирање.
1869. Galton, F.	Прв ја разработил методата за проучување на Генетика на близнаци и ја утврдил еугениката, чија цел е проучување на социјални и други фактори кај човекот поради подобрување на

	генетската конституција
1901. Vries, H.	Прв ја формулирал мутационата теорија, иако всушност неговото теорија не се совпаѓа со денешната.
1901. Lendsteiner, K.	Го открива АВО системот на крвни групи (полиморфност).
1903. Farabee, W.C.	Го забележал првото доминантно заболување кај човекот во семејство со наследна брахидактилија, хипо- или аплазија на средната фаланга.
1903. Sutton, W. S. Boveri, T.	Формирана е хромозомската теорија за наследување (хромозомите ги носат гените).
1905. Koernicke, M.	Врз основа на Rontgen и радиум зрачење на растенија востановено е дека доаѓа до прекршување на хромозомите.
1908. Nilsson-Ehle, H.	Го пронаоѓа кај растенијата мултифакторијалното наследување помеѓу независните гени со кумулативните и квантитативните обележја.
1908. Ottenburg, C. Epstein, C.	Наследување на крвните групи на АВО системот.
1908. Hardy, G.H. Weinberg, W	Ја утврдило фреквенцијата на гените како најзначаен аспект на популационата генетика. Ги изработиле принципите врз основа на кои може да се анализираат факторите кои доведуваат до фреквенција на гените.
1909. Bateson, W.	Врз основа на Менделовите принципи на наследување ја воспоставил врската помеѓу гените и ензимите.
1909. Correns, C.	Ја докажува комплементноста на плазмидското наследување со проучување на наследувањето.
1909. Johannsen, W.	Ги создава термините: ген, генотип, фенотип во генетиката.
1911. Morgan, T.H.	Полово врзано наследување кај Drosophila.
1913. Bridges, C.B.	Нераздвојување на полните хромозоми кај Drosophila.
1913. Sturtevant, A.H.	Прва генетска мапа на X-хромозомите со пет гена кај Drosophila.
1921. Baur, E.; Fischer, E.; Lenz, F.	Прв учебник по хумана генетика.
1924. Siemens, H. W.	Методологија за утврдување на хомозиготност на близнаци.
1924. Bernstein, F.	Крвните групи А, В и О се генски алели.
1927. Muller, H. J.	Мутагени X-зраци (експериментални мутации предизвикани со рендген зраци кај Drosophila.
1928. Griffith, F.	Пренос на инфекција (трансформација на бактеријата на пневмококот).
1934. Folling, A.	Фенилкетонурија
1939. Landsteiner, K. Wiener, A.S.	Одредување на Rh фактори (аглутинарачки фактори) во хуманата крв со имун серум на резус крв.
1940. Caspersson, T.	Врска меѓу RNA и синтеза на протеини.
1941. Beadle, G. W. Tatum, E. L.	Генска контрола на биохемиската реакција на Neurospora.
1944. Avery, O.T. MacLeod, C.M. McCarty, M.	Хемиска индукција на трансформацијата на еден во друг сој на пневмококи преку промени на нивната DNA.
1945. Beadle, G. W. Tatum, E. L.	Природа на биохемиските мутанти (еден ген е база за еден ензим).
1947. McClintock, B.	Основни преносители на наследување.
1948. Nell, J.V.	Интермедијарен тип на наследување на анемијата на српест еритроцити.
1949. Barr, M.L. Bertram, E.A.	Полов хроматин кај мачка-Барово тело
1950. Chargaff, E.	Законитост во хемискиот состав на DNA (1:1, A:T и C:G)
1951. Sanger, F. Tuppy, H.	Открытие на аминокиселинските секвенци на инсулинот (27 киселини).
1951. Mohr, J.	Прво автосомно поврзано наследување помеѓу Lutheran и Lewis

	крвните групи.
1953. Moore, K. L. Graham, M. A. Barr, M. L.	Откривање на половиот хроматин кај човекот.
1953. Watson, J.D. Crick, F.H. C.	DNA структура (модел на DNA молекулата)-двоен ланец
1953. Bickel, H. Gerrard, J. Hickmans, E.M	Лечење на фенилкетонурија со диета.
1954. Polani, P.E. Hunter, W. F. Lennox, B.	Открытие дека полов хроматин недостасува кај Улрих-Тарнеров синдром
1955. Jervis, G. A.	Ензимски дефект кај фенилкетонурија
1955. Grunberg-Monago Ortiz, P.J	Синтеза на RNA
1955. Hoagland, M.B.	Синтеза на протеини во вонклеточната средина.
1955. Penrose, L. S.	Влијание на староста на родителите на некои генски мутации (ахондроплазија).
1956. Nell, J.V. Schull, W. J.	Биланс на гентското оштетување од атомската експозиција во Хиросима и Нагасаки
1956. Cornberg, A. Lehman, I. R.	Синтеза на DNA во протеините
1956. Tjio, J.H. Levan, A. Ford, C.E.	Утврдување дека човекот има 46 хромозоми. Изработуваат метода за третман на хумани хромозоми во мејоза
1958. Meselson, M. Stahl, F. W.	Ја разјаснуваат репликацијата на DNA кај <i>E. coli</i> (маркирани хромозоми со H ¹⁵)
1959. Jacobs, P.A. Strong, J.A.	XXY кариотип кај индивидуите со Клинефелтеров синдром
1959. Ford, C.E. Jones, K.W. Polani, P.E.	XO кариотип кај индивидуи со Тарнеров синдром
1959. Lejune J.	Хромозомска абнормалност- трисомија на 21 (монголизам)
1960. Moorehead, P. S. Nowell, P. C. Melman, W. J. Battips, D. M. Hungerford, D. A.	Метода на изолирање на хромозоми од култура на лимфоцити на периферна крв
1960. Nowell, P. S. Hungerford, D. A.	Филаделфија хромозом при леукемија, соматски хромозомски мутации
1961. Nirenberg, N. W. Matthaei, J. H.	Почеток на дешифрирање на генетскиот код (редослед на комбинации од по три нуклеотида во DNA и mRNA го условува редоследот на синтеза на соодветни аминокиселини)
1961. Jacob, F. Monod, J.	Генетски регулаторен механизам за синтеза на белковини во бактерии (ген регулатор, репресор, оператор и оперон)
1961. Lyon, M. F.	Функција на мозаик на X хромозомски активности кај глушец (инактивација на X хромозомот)
1961. Guthrie, R.	Биохемиски скрининг
1963. Marlin, R. G.	RNA содржи информации за голем број ензими
1964. Blanco, A. Kupchuk, L.	Повеќе гени контролираат синтеза на еден ензим
1965. Jarganjan, C.	Полигенетски тип на наследување на спонтаната шеќерна болест откриен на “кинески хрчак”
1966. Nerenberg, Khorana	За одредување на генетскиот код на <i>Sacharomices</i> (1968 Нобелова награда)
1968. Breg, T. Stell, C.	Прва пренатална хромозомска анализа
1970. Clark, M.	Превенција со Rhesus-имунизација
1970. Caspersson, T.	Хромозомски бендинг
1973. Terasaki, P.	Здружени HLA заболувања
1975. Southern, E. M.	Метода на рекомбинација на DNA, генетски инжињеринг
1977. Maxam Gilbert, Sanger,	DNA секвенционирачки методи
1978. Kan, Y. W.	Прва DNA дијагноза
1979. Edwards, R. D. Streptoe, P.	In vitro оплодување

1979. Goeddel, D. V.	Синтеза на хуман инсулин во <i>E. coli</i>
1979. Goodman, R. M Baxter, J.	Синтеза на хормонот за раст во <i>E. coli</i>
1983, Cech, Altman,	Го откриваат постоењето на каталитичка RNA
1986, Mullis	Развиена PSR техниката (полимеразна верижна реакција, за што добива Нобелова награда 1993)
1989, Tsui, Collins	Клонираат ген за цистична фиброза
1990, група автори	Развиваат различни протоколи за генска терапија
1993, група автори	Откриена молекуларната основа на Хантингтон-овата болест
1997, група автори	Родена првата клонирана овца, Доли
2000, група автори	Публициран геномот на <i>Drosophila melanogaster</i>
2000, Меѓународна истражувачка група	Публицирани гени на 21 хуман хромозом
2002, Меѓународна истражувачка група	Објавени резултатите од Human genom project за секвенцата на хуманиот геном

ПОДЕЛБА НА ГЕНЕТИКАТА

Молекуларна генетика - Претставува дисциплина која ја изучува молекуларната структура на гените и нивната функција зависно од таа структура. Испитувањата на функцијата на гените се ограничуваат на :

-утврдување на процесите со кои се образуваат примарните продукти односно транскрипција на една од РНА видовите и

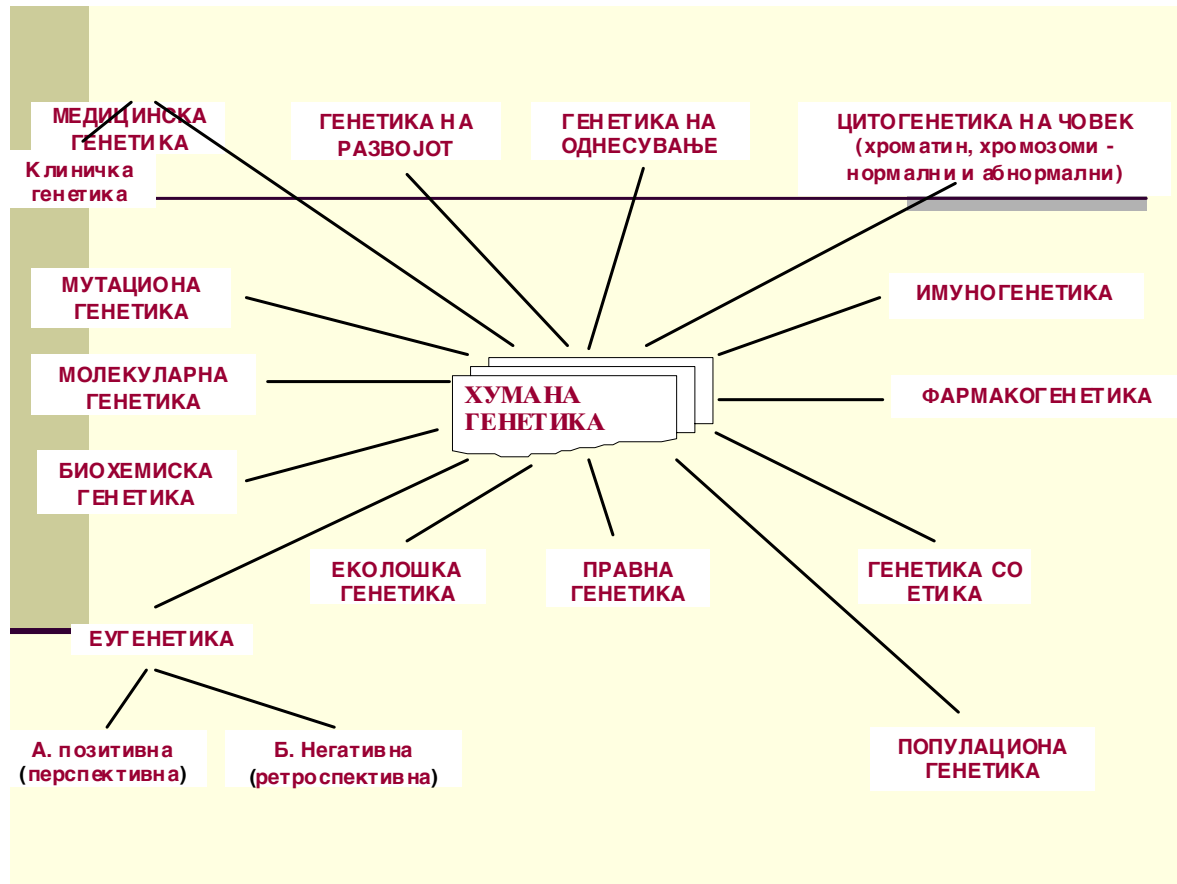
-утврдување на процесите на пренос на генетската информација преку примарните продукти за создавање на соодветна структура на протеинската молекула, која претставува основен продукт од активноста на секој ген.

Цитогенетика - ги изучува механизмите на наследувањето и промена на својствата преку анализа на микроскопската градба и функција на поедини клеточни структури. Посебно внимание се посветува во истражувањето на хромозомите кои се материјални носители на наследната информација.

Генетика на развитокот (или физиолошка генетика) - го проучува дејството на гените во одредени етапи (фази) од развитокот на организмот, објаснува на кој начин кај единките кои припаѓаат на одделен вид се остварува развиток на одредено својство, и како доаѓа до тоа да делови од телото со иста генетска конституција можат сосема различно да изгледаат односно во текот на развитокот да се диференцираат различно.

Популациона генетика - Популационата генетика ги проучува односите во генетичките структури на поедини групи организми, ги утврдува разлики и сличности помеѓу популациите на еден исти вид, како и причините и тешкотиите на еволутивната адаптација кај организмите.

-во молекуларната генетика постои *генетика на нуклеински киселини*; *генетика на йројсеини или генетика на рибозоми и др.*, Посебно место завзема *муџационатџа генетика*, која ги проучува промените што се случуваат во структурата на хромозомите иако овие промени се изучуваат и на молекуларно ниво. Се издвојуваат и *имуногенетика*; *генетика на сѳарење*; *генетика на однесување* и др., а во популационата генетика значајни се *еколошката генетика* и *еволуционата генетика*. -често поделбата на генетиката може да се врши и според објектот на истражувањето, генетика на растенија; генетика на животни; генетика на микроорганизми; генетика на човекот и др., подетално некои истражувачи се занимавале со генетика на циџачи, генетика на инсекти, генетика на бактерии, генетика на вируси или уште попрџизно генетика на дрозофила, генетика на пчели; генетика на житариџи; генетика на вируси предизвикувачи на рак и др.



РАЗВОЕН ПАТ НА ОРГАНИЗМОТ

Растот и развитокот се основни процеси неопходни за постанокот на живиот организам и во реализацијата на биопотенцијалот на единката. Генетскиот континуитет се објаснува со созанијата *omne vivum e vivo* (сè што е живо потекнува од живо) и *omnis cellula e cellula* (секоја клетка потекнува од клетка), со што се поставени и темелите на науката за животот. Клеточната теорија ни укажува дека секоја клетка потекнува од друга клетка, а теоријата за еволуцијата, дека видовите настануваат од друг вид и дека од генерација во генерација можна е трансмисија на варијациите и промените запишани во генетскиот материјал на клетката. Материјалната основа на наследувањето кај човекот е во герминативните клетки а генетското учество на женската-јајце клетка и машката-спермиум клетка, во суштина е еднакво. Човекот како бипарентален организам, настанува по спојувањето на овие гамети кои го содржат наследниот материјал-**геномот** од двата родители. Една единка во фаза на оплодување добива по половина од наследниот материјал на секој родител, односно по еден хромозомски сет од 23 хромозоми колку се содржат во една полова клетка, од кои 22 се автозомни и еден полов хромозом. Соматските (телесните) клетки, содржат диплоиден број на хромозоми $2n=46$, или два хаплоидни (n) сета (Тјо, Ј. Н., Леван, А., 1956). Соматските клетки се делат со митоза и како резултат на тоа се добиваат клетки ќерки со идентични геноми. Герминативните клетки пак се делат со мејоза, редукциона делба која резултира со формирање на полови клетки-гамети. Во текот на оваа клеточна делба не само што се обезбедува хаплоиден (половичен) број на хромозоми (n), што е од големо значење за одржување на природната рамнотежа во хуманиот геном, туку и се обезбедува генетско разнообразие што се постигнува преку рекомбинативните процеси на генетскиот материјал во текот на делбата преку crossing-over процесот. Во

пренаталниот и постнаталниот раст и развиток на единката се разликуваат 2 значајни периоди: прогенеза и киёматогенеза.

-прогенеза- е период кој му претходи на оплодувањето и го опфаќа развитокот на герминативниот епител до зрели полови клетки. Од недиференцираните клетки на герминативниот епител со делби, растење и созревање, се формираат половите клетки како високодиференцирани гамети кои го носат генетскиот потенцијал на идната единка. Овој период е од особено значење за организмот, затоа што доколку сите процеси се регуларни и нормални, се добиваат и нормални гамети, бидејќи во текот на мејотската делба се редуцира бројот на хромозомите, а со рекомбинациите се добиваат различни клетки по состав на гени. Но понекогаш, поради внатрешни или надворешни причини, доаѓа до неправилен развој на половите клетки, па ако наследниот материјал во нив е променет, прогенезата всушност резултира со абнормални гамети. Мутационите процеси може да го зафатат наследниот материјал на ниво на гени (на ниво на структурата на молекулот на ДНА), потоа, на ниво на хромозоми и геноми (генската маса на гаметите), што во секој случај доведува до промена и на фенотипот. Оплодувањето може да е блокирано и оневозможено, доколку се работи за позначајни промени на наследниот материјал во гаметите. Доколку се случи оплодување на таквите гамети, тогаш промените ќе се пренесат од родителските клетки на сите ќеркини клетки. Најмали промени се точкестите мутации на молекулот на ДНА, како последица на што се јавуваат одредени заболувања или **генопатии**.

Промените во структурата на хромозомите ќе резултира со соодветни **хромозомопатии**, а промени на геномот (зголемување или намалување на генетскиот материјал), резултира со **геномопатии**. Генопатии, хромозомопатии и геномопатии спаѓаат во **гаметопатии**.

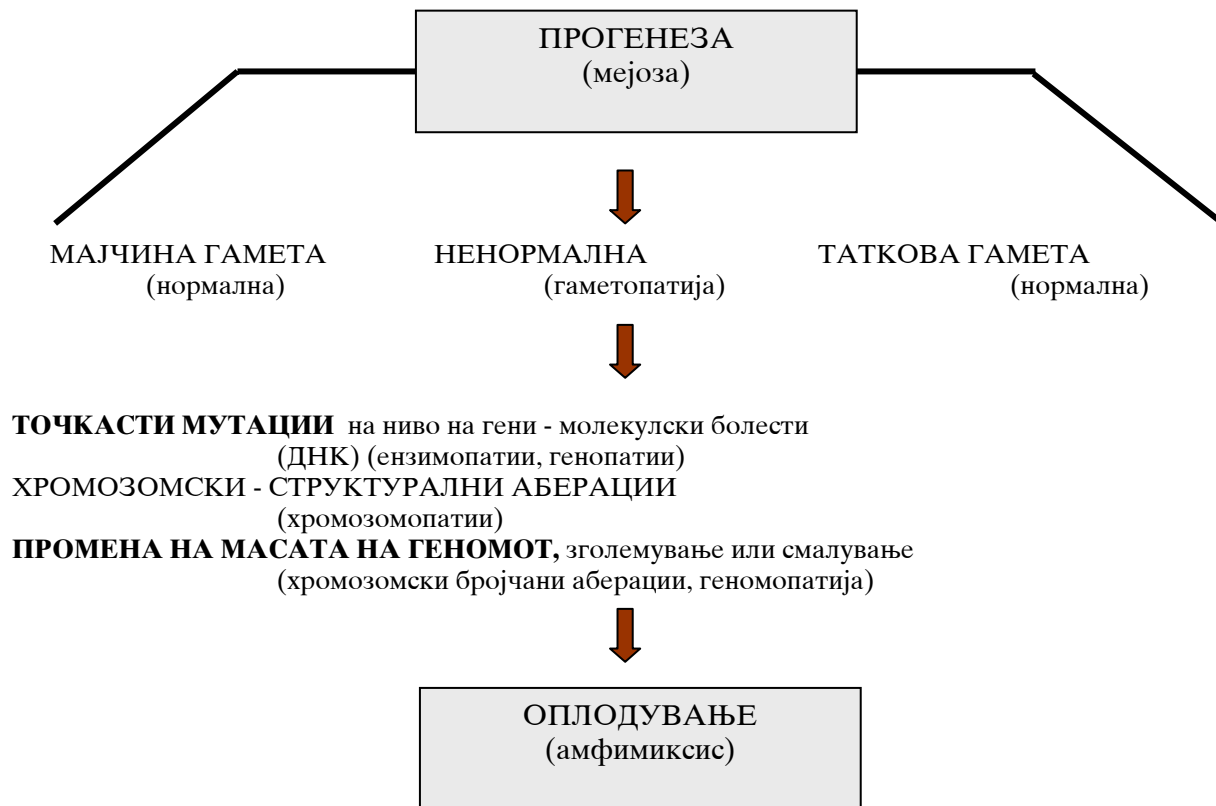
-киёматогенеза (киёма-зачеток, плод; џенезис-развој)-

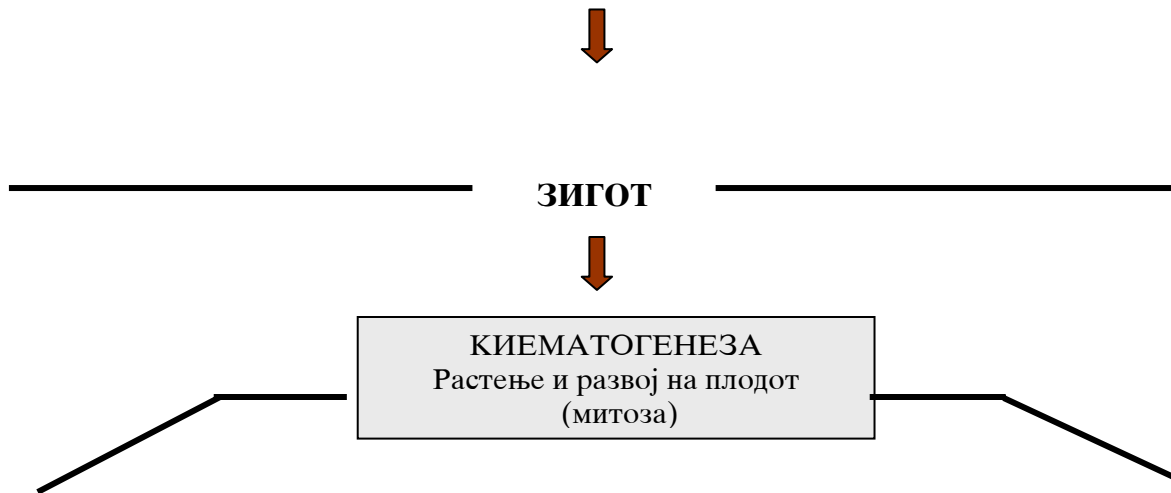
Во потесна смисла, тоа е периодот на пренаталниот раст и развиток, започнат со оплодувањето на гаметите и завршен со раѓањето. Нормално трае 10 лунарни месеци (280 +11дена од оплодувањето). Развојот тече континуирано низ три периоди:

-бластогенеза-предембрионален раст и развој до 15 дена

-ембриогенеза- до 8 недели

-фетогенеза- до раѓањето





НОРМАЛНА:

Бластогенеза
Ембриогенеза(нормогенеза-органогенеза)

Фетален развој

НЕНОРМАЛНА:

Бластопатија
Ембриопатија(тератогенеза-малформации)
аномалии

Фетопатии (малформации, инфективни
болести) деформаци

Периодот на киёматогенеза започнува со формирањето на зиготот, откако сперматозоидот ќе ја оплоди јајната клетка. Зиготот е потенцијален нов организам, ги содржи двата родителски генома што значи е диплоиден. Со митотски делби доаѓа до умножување на клетките и формирање на ембрион во кој сите клетки имаат иста содржина на гени. Понатака следи формирање на повеќеклеточни структури-морула, бластула и гастрнула, кај кои се забележуваат првите разлики во однесувањето на клетките по што следи диференцирање и ембрионална индукција. На пр., во текот на гаструлацијата клетките на идниот ектодерм се шират на површината на ембрионот а клетките на ендодермот продираат во внатрешноста, а помеѓу нив се клетките на идниот мезодерм. Со митотски делби се добиваат нови клетки, се диференцираат за строго определени функции во организмот, а по морфолошката диференцијација следи и функционалната-физиолошка диференцијација. Од особено значење е во овој период нормално да се одвиваат митотските делби, доколку се неправилни постзиготно се формираат клеточни линии кои носат промени во бројот и структурата на хромозомите и се формираат т.н. мозаични форми (мозаицизам, миксоплоидија), кога во организмот се присутни повеќе генотипови.

-диференцијација- е всушност усложнување на организмот во текот на развитокот при што, клетките се прилагодуваат кон одредени функции кои ќе ги извршуваат во новиот организам менувајќи го обликот, големината и положбата. Морфофункционалните карактеристики на клетките ќе зависат од типот на специфичните протеини чија синтеза е регулирана од функционалните гени. Во генотипот, кој што претставува збир на сите гени во организмот, запишан е развојниот програм на единката. За реализација на развојниот план, покрај

генетскиот фактор, голема е и улогата на срединскиот фактор, поради што за многу од својствата не може да се очекува полна експресија на гените кои ги детерминираат, без да се земат предвид влијанијата во самиот организам и од надворешната средина.

Во текот на ембриогенезата скоро да не се случуваат нови хромозомски абнормалности, но во органогенезата која е дел од ембриогенезата, може да се изразат генопатиите и хромозомопатиите. Нормалниот тек на органогенезата во развојниот период се нарекува **нормогенеза**. Доколку дојде до неправилен ембрионален развој зборуваме за **тератогенеза**, како последица на која се јавуваат единки со различни дефекти кои се компатибилни или инкомпатибилни со живот. Неправилниот развој во текот на ембриогенезата доведува до **малформации** во обликот и функцијата на поедни клетки, ткива и органи. Благ облик на малформации претставуваат **аномалии** (кога се работи за промени во обликот) и **абнормалности** (кога покрај изменетиот облик се јавуваат и промени во функцијата). Најтежок облик на малформации се монструми кои не преживуваат.

Фетогенезата е исто развоен период во кој може да дојде до малформации, најчесто како резултат на егзогени причинители или од претходни промени во наследниот материјал. Последиците од променетиот наследен материјал во текот на прогенеза и киёматогенеза најчесто се присутни веднаш по раѓањето, но има и исклучоци, особено меѓу генопатиите, кои своите први симптоми може да ги дадат многу подоцна, во средината или на крајот од животот. Промените кои се настанати исклучиво во феталното доба се нарекуваат **деформации**.

Цитолошки основи на наследувањето

Клетка, генетски аспекти

Клетката е основна биолошка, структурна и функционална единица на сите живи организми. Кај едноклеточните организми таа го претставува целиот организам. Некои од нив, како бактерии и модрозелени алги, немаат диференцирано јадро и се нарекуваат прокариоти. Сложените организми, вклучувајќи го и човекот, имаат посложена градба, и кај нив наследниот материјал во клетката е одвоен со мембрана од останатиот дел. Организмите со јасно диференцирани јадра во клетките се еукариоти.

Клеточната организација кај еукариотите е на повисок степен во споредба со прокариотите бидејќи нивните клетки имаат јадро кое е организирано како посебна клеточна структура и сложен, интрацелуларни мембрански систем од клеточни структури, кои имаат специфична функција во клетката.

Најсложена клеточна структура која е одвоена од цитоплазмата, секако претставува јадрото, кое во своите генофори (хромозоми) го содржи најголемиот дел од генетската информација. Цитоплазмата која го опкружува јадрото во својата основна маса содржи голем број на структури или т.н. цитоплазматични органели, кои со својата структура и функција помалку или повеќе се врзани за генетската активност на клетката а тоа се: ендоплазматичниот ретикулум; рибозоми; митохондрии и пластидите (кај растителните клетки).

Ендоплазматичен ретикулум (Е.Р). ЃВо цитоплазмата утврдено е присуство на систем од мембрански структури кои се меѓусебно поврзани и формираат мрежа, од каде потекнува името ендоплазматичен ретикулум.

Површината на мембраните од структурите на ендоплазматичниот ретикулум може да биде со рибозоми или без и согласно на тоа разликуваме грануларен (зрнест) или агрануларен (мазен) тип.

Ендоплазматичниот ретикулум претставува внатрешно клеточен циркулаторен систем, низ кој се транспортираат протеините, јаглехидратите и други материи. Тој учествува во синтезата на низа специфични соединенија- грануларниот (зрнестиот) ЕР претставува местото каде се синтетизираат протеините, додека агрануларниот ЕР учествува во синтезата на липидите и јаглехидратите.

Рибозоми - Рибозомите се универзални структури за сите живи (како прокариотски така и еукариотски) клетки. Главно рибозомите доаѓаат поврзани за мембраните на грануларниот ендоплазматичен ретикулум, а во јадрото и цитоплазмата како и во некои нејзини органели

(хлоропласти и митохондрии) тие можат да бидат слободни. Биохемиската анализа покажала дека рибозомите се состојат од протеини и р-РНА во однос 1:1. Секој рибозом е изграден од две морфолошки субединици кои се разликуваат по големина и тежина, уште познати како мала и голема субединица. Според седиментациона константа се разликуваат два типа на рибозоми: прокариотски (или бактеријски) тип со (70-S) и еукариотски тип со (80-S).

Рибозомите се клеточни центри во кои се остварува синтезата на протеините со учеството на нуклеинските киселини и-РНА и т-РНА. Нивната улога во синтезата на протеини се реализира само доколку се поврзани со и-РНА, и во тој случај настануваат функционални структури означени како полизоми или полирибозоми.

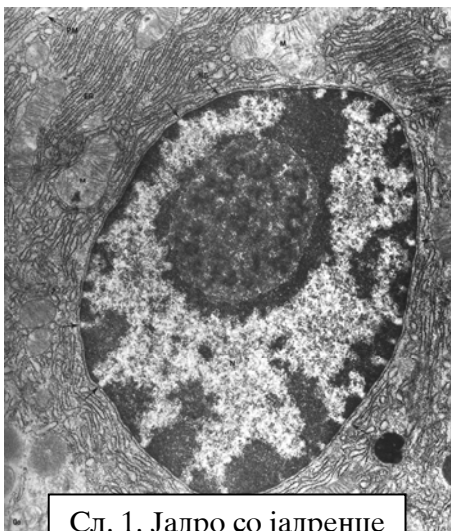
Митохондрии

Митохондриите се органели карактеристични пред сè за еукариотските клетки на организмите способни за аеробен метаболизам, бидејќи претставуваат места на одвивање на оксидативните катаболитички процеси. Од генетски аспект овие органели се занчајни бидејќи содржат своја сопствена ДНА молекула, односно сопствен митохондријален геном кој поради тоа што е надвор од јадрото се означува и како екстрануклеарен плазмон. Овие цитоплазматски органели се обвиткани со двојна мембрана, а во матриксот со електронска микроскопија е утврдено присуство на рибозоми. Составот и значењето на митохондријалниот геном поопширно ќе бидат опфатени во поглавјето-екстрануклеарно наследување.

Хлоропласти- Хлоропластите како фотосинтетски активни пластиди, се наоѓаат само во еукариотските растителни клетки.

Присуството на нуклеински киселини (ДНА и РНА) и рибозоми во хлоропластите, укажува дека тоа се цитоплазматични органели, кои во споредба со останатите органели метаболички и генетски во извесна мера се автономни или семиавтономни. Хлоропластите содржат доста мала количина на ДНА (0,5%). Со изолирањето на ДНА од листови се укажало дека покрај јадрена (нуклеарна) постои и органеларна односно хлоропластидна ДНА. Како и кај прокариотите хлоропластидната ДНА претставува **кружна и гола (без хистони) молекула**. Хлоропластидната ДНА се разликува од јадрената хемиски по нуклеотидниот состав. Се реплицира семиконзервативно (како и јадрената) во самиот хлоропласт. Во нешто поголема количина (2-4%) во хлоропластите се наоѓаат различни типови на РНА (р-РНА, т-РНА и и-РНА). Рибозомската (р-РНА) предмет на проучување постанува откако во хлоропластите се откриени рибозомите. Се покажало дека рибозомите што се во хлоропластите се помали и според седиментационата константа со 70-S спаѓаат во прокариотски тип. Дел од рибозомите во хлоропластите се наоѓаат како слободни а дел сврзани за хлоропластидните структури. Сврзаните рибозоми претставуваат полирибозоми т.е. здружени се со и-РНА, во кои се одвива процесот на синтезата на протеини.

Градба на јадрото- На секое јадро во интерфаза (неделбен период) се разликуваат следниве основни структури: *Јадрената мембрана (или кариоџека)*- која го обвиткува јадрениот материјал, претставува специјализирана структура со сложена ултраструктурна организација кај еукариотските клетки одвојува две клеточни фази: цитоплазма и нуклеоплазма (во која е сместен генетскиот материјал).



Сл. 1. Јадро со јадренце

Внатрешноста на секое јадро е исполнета со *јадрена џлазма (или нуклеоџлазма, кариоџлазма)* во која се сместени (вклопени) останатите јадрени структури (јадренцата, рибозомите и хроматинот). Таа претставува медиум кој обезбедува нормално одвивање и поврзување на активностите на другите компоненти на јадрото (хроматинот, јадренцето).

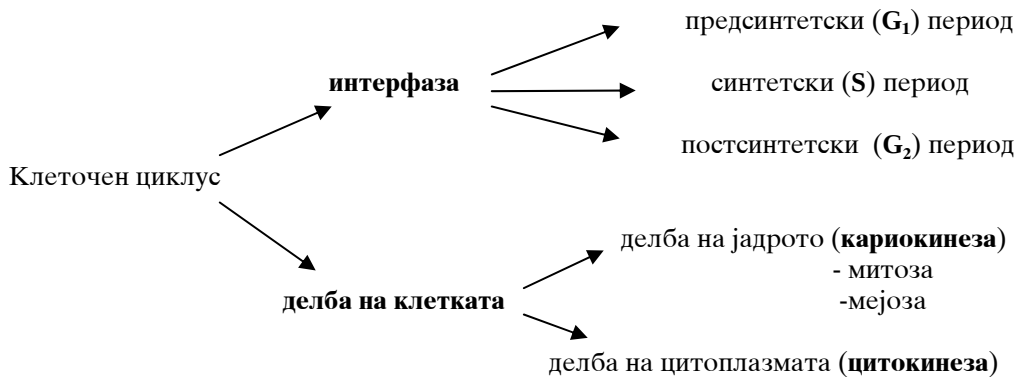
Јадренце (nucleolus)- Цитохемиските, биохемиските и ауторадиографските испитувања покажуваат дека во јадренцето има ДНА (која ја носи информацијата за синтеза на р-РНА), РНА (и тоа р-РНА и т-РНА), протеини, липиди, вода и др. Неговата функција е поврзана за синтеза на протеини (посебно хистони) и

рибозомската РНА (р-РНА) како и формирањето на рибозоми, кои подоцна преминуваат во цитоплазмата низ порите на јадрената мембрана. Проучувањата од понов датум укажуваат дека јадренцето не е одвоено од нуклеоплазмата со сопствена мембрана но поради разликите во составот и индексот на прекршување на светлосна микроскопија, се забележува како хомогена светлечка структура со округла или овална форма која варира по големина и број од вид до вид. Постоенето на јадренцето е од витално значење за јадрото и клетката и при негово отстранување доаѓа до изумирање на истата.

Хроматинскиите мајериси (или хроматин, од грчки chroma = боја) претставуваат најкарактеристична структура на јадрото.

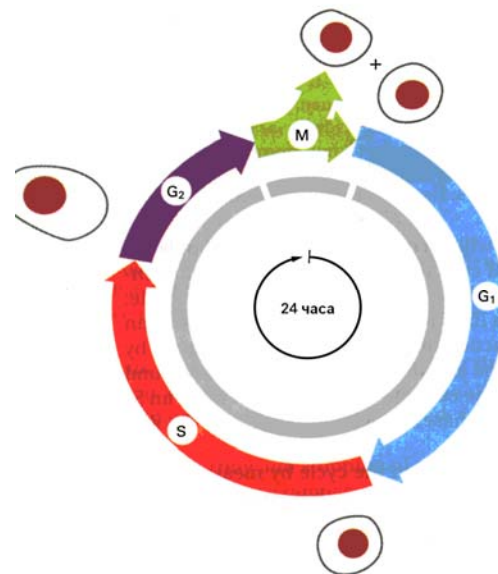
КЛЕТОЧЕН ЦИКЛУС

Комплексот од сите животни процеси во клетката, вклучувајќи го и нејзиното делење, се нарекува **клеточен циклус**.



Интерфаза.

Во оваа фаза се одвиваат процеси на молекуларно ниво. Тука се случува најзначајниот момент во делбата на клетката-**структурна репликацијата на наследниот материјал**, односно хромозомите од еднохроматидни преминуваат во двохроматидни структури. Интерфазата трае многу подолго од останатите фази од клеточниот циклус, бидејќи претставува подготвителна фаза за делба, односно тука се одвиваат важни процеси на синтеза на протеини, RNA, DNA итн. Се дели на три последователни периоди: **предсинтетски (G1), синтетски (S) и постсинтетски (G2) период**. Во првиот период се врши програмирана синтеза на RNA, ATP, протеини и други соединенија битни за растот на клетката. Затоа овој период се нарекува период на клеточно растење. Во синтетскиот период се врши структурното реплицирање на DNA, односно хромозомите како еднохроматидни структури преминуваат во двохроматидни. Во постсинтетскиот период синтезата на протеините е поинтензивна, а синтезата на RNA постепено се намалува.



Сл.2. Времетраење на поделните периоди во текот на клеточниот циклус

Делба на јадрото - КАРИОКЕНЕЗА

Се разликуваат два типа на делби на јадрото: Митоза и мејоза

Митотска делба претставува специфичен биолошки механизам кој овозможува одржување на идентичен хромозомскиот број со родителската клетка. Главно е карактеристична за јадрото на телесните (соматските) клетки и претставува делба која е проследена со сложени промени на јадрото. Точното делење на генетскиот материјал кој се распределува во двете новодобиени јадра, овозможува клетките носителите на наследната информација да се еднакви генотипски. Кај индивидуите кои се размножуваат бесполово на тој начин се формира клон. Митозата го обезбедува умножувањето на клетките а со тоа и нарастувањето и регенерацијата кај многуќлеточните организми.

Името митоза често се употребува како синоним за клеточната делба. Меѓутоа, митозата всушност означува само делба на јадрото. Името потекнува од грчкиот збор, *mitos* = конец, бидејќи во оваа делба јасно е видлива фибриларната структура на хромозомите. За подолго следење на промените кои се случуваат во текот на митозата, поделена е на четири фази: **профаза, метафаза, анафаза и телофаза.**

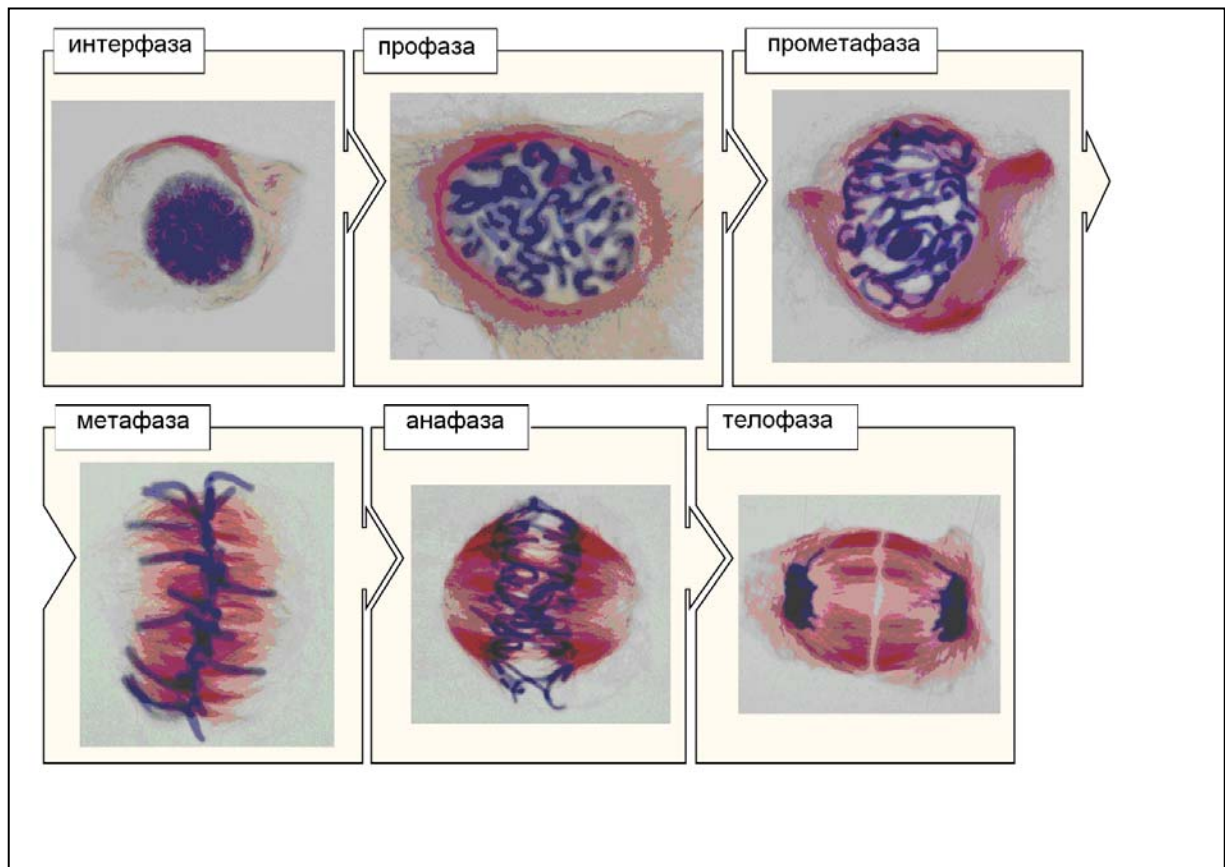
Профаза започнува со зголемување на обемот на јадрото, а потоа настануваат коренити промени во реструктурирањето на јадрото и клетката, поради што оваа фаза уште е позната како **период на реорганизација**. Во зависност од степенот на реорганизација разликуваме рана и касна профаза. Како резултат на спирализацијата настанува кондензација и скусување на хромозомите. Раната профаза се карактеризира по тоа што хромозомите кои се (2n) на број и со (4C) DNA вредност, имаат форма на тенки и издолжени, т.е. слабо спирализирани нишки, расфрлани низ целата внатрешност на јадрото. Во понатамошниот тек на профаза тие постепено се спирализираат, добивајќи форма на компактна структура, што им овозможува секој хромозом поединечно да се идентификува. Во касна профаза скоро истовремено со центрифугалното поместување на хромозомите доаѓа и до формирање на делбеното вретено (митотичен апарат) и појава на матрикс на хромозомите. Како краен степен на профазата претставува фрагментирањето на јадрената мембрана во ситни везикули, пропратено и со дисоцирање (изчезнување) на јадренцето. По фрагментирањето на јадрената мембрана следи **прометашафаза** (од периодот на движење и делба), кога хромозомите (како двехроматидни структури и во голема мера кондензирани), започнуваат да се движат кон централниот регион на јадрото и се поставуваат во т.н. екваторијална рамнина на делбеното вретено. Тиенможат да се движат кон екваторијалната рамнина само доколку се прикачени со кинетохорот од примарното стеснување за нишките од делбеното вретено. Со самото формирање на екваторијална плоча од хромозомите, завршува прометафазата (која претставува еден вид преодна фаза).

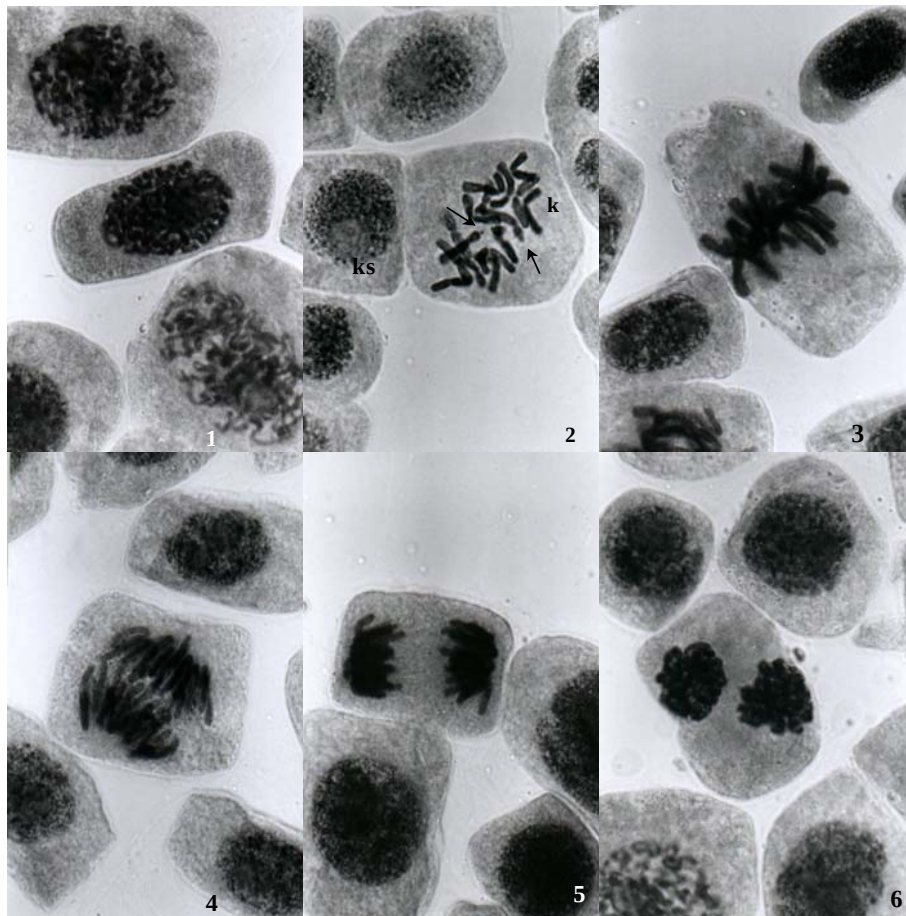
Меташафаза се препознава по тоа што хромозомите се максимално спирализирани и најскусени, поради што добро индивидуално морфолошки се разликуваат односно имаат метафазен климакс во структурната организација. Со ваков степен на организација во оваа фаза хромозомите се најпогодни за морфометриска анализа и кариотипирање. Во оваа фаза освен утврдување на бројот на хромозомите, може да се уочи дека секој хромозом е изграден од две хроматиди кои се споени во центромерниот регион на примарното стеснување. Распоредени во екваторијалната рамнина на делбеното вретено, образуваат метафазна плоча. Метафазата трае доста кратко односно до моментот кога центромерниот регион надолжно ќе се подели, со што се овозможува хроматидите да бидат една од друга независни структури и како такви се раздвојат.

Анафаза започнува со целосно одделување на двете хроматиди и нивно насочување и движење кон соодветните полови на делбеното вретено. Секоја хроматида како иден еднохроматиден хромозом има центромерен регион со кој се врзува за хромозомските (кинетохорните) нишки од делбеното вретено. Врзани за кинетохорните нишки хроматидите (односно еднохроматидните хромозоми) постепено се движат кон двата спротивни пола. Во една клетка сите хромозоми во анафаза се движат индивидуално, меѓутоа во голема мера синхронизирано. Секој хромозом се движи со напред насочен центромерен регион (центромерно стеснување) кој

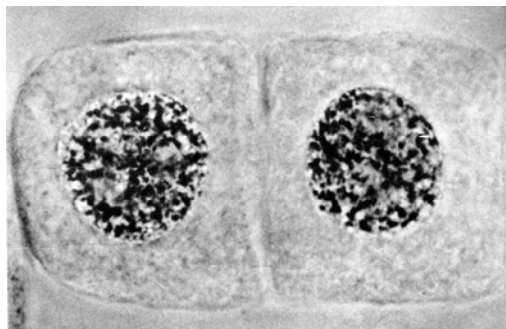
ги влече хромозомските краци. И во оваа фаза во зависност од оддалеченоста од екваторијалната рамнина или половите на делбеното вретено разликуваме неколку степени на рана и касна анафаза. Бидејќи молекуларниот механизам за движење на хромозомите во анафаза не е доволно разјаснет, постојат само претпоставки и хипотези, најприфатливо е толкувањето според кое во центромерното стеснување се наоѓа протеин сличен на актинот, кој се движи по микротубулите од нишките на делбеното вретено во облик на лизгачки механизам, слично на контракцијата кај мускулните влакна.

Телофаза е завршна фаза од митозата. Таа настанува кога хромозомите (како еднохроматидни структури) ги достигнуваат двата спротивни пола на делбеното вретено. Нивниот број на двата пола е еднаков, односно ист диплоиден број на хромозоми како во јадрото на мајчината клетка. Хромозомските групи на двата пола преку процес на декондензација се враќаат во состојба карактеристична за интерфазата. Паралелно со процесот на декондензација доаѓа до реконструирање на јадрените мембрани околу нивите јадра и на јадренцата. Со реконструкцијата на јадрената мембрана и јадренцата завршува телофазата при што на двата пола се добиваат две нови јадра со идентичен генетски материјал. Овој период на реконструкција по правило завршува и со делба на цитоплазмата (процес познат како цитокинеза) со што се добиваат две нови клетки. Митозата е во тесна условеност со циклусот на репликација и делење на хромозомите кој синхронно се одвива со циклусот на удвојување и делење на другите клеточни структури. Механизмот на наследување на потполната идентичност со родителските клетки зависи само од точната репликација на DNA во S-периодот од интерфазата и нејзиното правилно делење во митозата.





Сл. 3. Микроскопски фотографии на митоза во клетки од коренов врв на *Allium cepa*. Препарат обоен со орцеин, сликан под имерзија на 1000 пати зголемување. **1.** Три меристемски клетки со јадрата во профаза (двете горни клетки се во рана, а долната клетка во касна **профаза**. **2.** **Прометафаза**, видливи се поединечни хромозоми иако уште не се распоредени на екваторијалната рамнина. Со стрелката се потенцирани SAT- хромозоми. **3.** **Метафаза**, хромозомите се во екваторијалната рамнина. **4, 5.** Рана и касна **анафаза**, еднохроматидни хромозоми патуваат према спротивните полови на делбеното вретено. **6.** **Телофаза**, хромозомите се деспирализирани и обликуваат нови јадра.



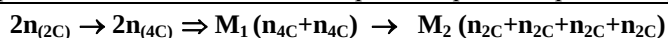
Сл.4. Завршната фаза од митозата кога настанува и цитокинеза

РЕДУКЦИОНА ДЕЛБА- МЕЈОЗА

Слично како митозата и мејозата се означува со најразлични имиња, меѓутоа, тоа се главно термини со значење кое е спротивно од суштинските промени во текот на мејозата. Според повеќе автори за најправилни се сметаат термините: мејоза или редукциона делба, бидејќи тие го истакнуваат најважното во овој процес, односно намалувањето или редукцијата на хромозомскиот број. Во еволуцијата на животот, главно место зазема половото размножување, бидејќи процесот на рекомбинација условува наследна менливост на генетскиот материјал. Кај половото размножување развитокот на новиот организам започнува од една клетка на зиготот која е добиена како резултат на оплодувањето (сингамија), кога освен плазмогамија (фузија на две цитоплазми) има и кариогамија (соединување на две јадра). Добиениот зигот, како продукт на кариогамијата, секогаш содржи диплоиден број на хромозоми ($n+n=2n$), што значи гаметите имаат хаплоиден број на хромозоми. Од ова произлегува дека и сите соматски (телесни) клетки на новиот организам, добиени со митотична делба на јадрото од зиготот, ќе содржат $2n$ хромозомски број. Ако гаметите на новиот организам би имале ист хромозомски број како и соматските клетки, тогаш по извесен број на генерации во соматските клетки би се нашол неверојатно голем број на хромозоми. Меѓутоа, од друга страна познато е дека единките на еден вид во сите генерации имаат константен хромозомски број, од што може да се констатира дека при формирањето на гаметите или порано, мора да доаѓа до редукција (намалување) во хромозомскиот број од $2n$ на n , за да при следната кариогамија се добие повторно нормален диплоиден број на хромозоми. Ваков процес на редукција се остварува преку мејотската или редукциона делба на јадрото во клетките, кои ќе ги дадат гаметите.

За мејозата карактеристични се два процеса кои битно се одразуваат врз морфологијата, структурата и однесувањето на мејотските хромозоми.

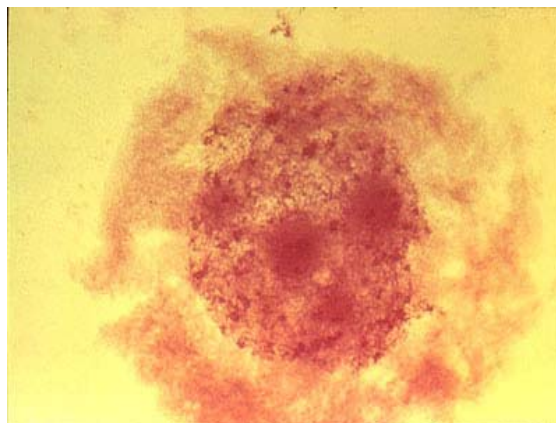
1. Редукцијата на хромозомскиот број е тесно поврзана и условена од двократното делење на хромозомите, каде DNA еднократно е реплицирана во предмејотската интерфаза.



Коњугацијата на хомологните хромозоми во профаза од првата делба, условува во првата анафаза да се одвојуваат и патуваат кон спротивните полови цели хромозоми како двохроматидни структури, со што всушност се врши редукција во хромозомскиот број, а при втората делба доаѓа до одвојување на сестринските хроматиди, што е идентично со митотичната делба на хромозомите.

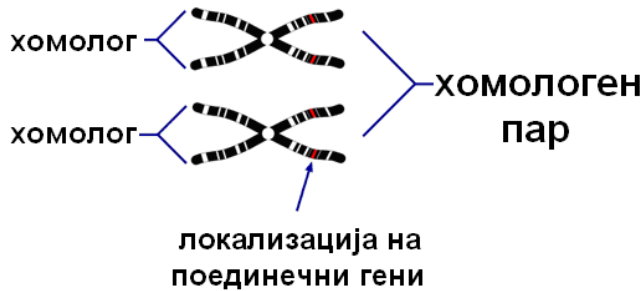
2. Процесот на рекомбинација на генетскиот материјал е условен како со размена на делови помеѓу хомологните несестрински хроматиди (уште познат како crossingover), така и со можните комбинации на нехомологните хромозоми при нивното одвојување во првата анафаза. Мејозата претставува посебна варијанта на кариокинеза во клеточниот циклус, бидејќи јадрото после еднократна синтеза на DNA во предмејотската интерфаза се подложува на две последователни делби. Инаку двете мејотски делби можат да бидат разгледувани како серија од фази слични на митотските, но со таа разлика што фазите од првата делба се означуваат со индекс еден-I, а од втората со два-II.

Една од позначајните разлики помеѓу митозата и мејозата, претставува **профаза-I**, бидејќи е подолготрајна и со многу посложени промени на хромозомите, кои се карактеристични за оваа фаза. Промените на хромозомите што се случуваат во **профаза-I** даваат можност да се подели во неколку стадиуми чии имиња се во согласност со состојбата на хромозомите, а тоа се: **лейшојен, зигшојен, пахијен, дијлојен и дијакинеза**. Во **лейшојен** бидејќи хромозомите се долги деспирализирани конци (нишки) тешко може да се зборува за



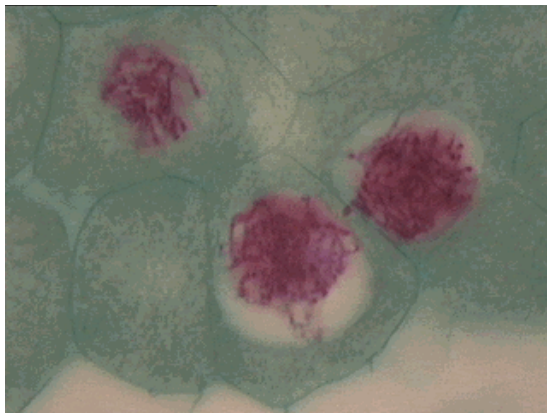
Сл. 5. Лептотен

идентитетот на хромозомите. Со биохемиски методи и со електронско микроскопски проучувања се утврдило дека хромозомите се со реплицирана структура, односно секој хромозом има DNA вредност од $4C$, а бројот на хромозомите е $2n$ односно еднаков на соматскиот хромозомски број. Поради високиот степен на декондензација во овој стадиум неможе да се види двехроматидната структура на хромозомите. Кај некои организми во лептотен, хромозомите можат да бидат со теломерните сегменти (краевите на краците) ориентирани кон дел од јадрената мембрана, при што доаѓа до образување на т.н. букетен стадиум.



Сл. 6. Маркирани поединечни гени

или **sinapsis**.

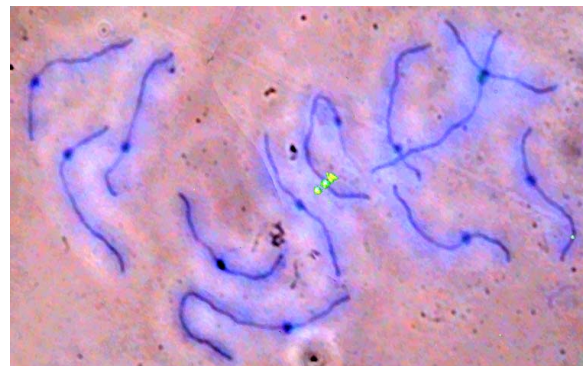


Сл. 7. Зиготен со едната хроматида на еден

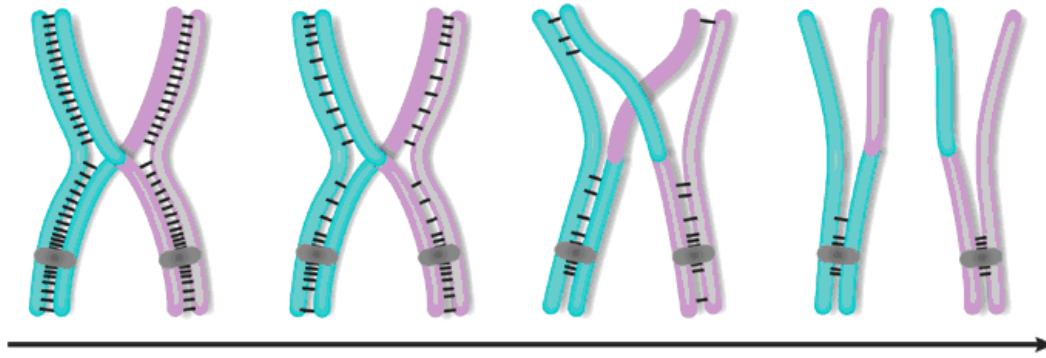
од хомологните хромозоми во рамките на бивалентот. Докажано е дека уште во зиготенскиот стадиум може да дојде до **crossing-over** (реципрочна размена на хомологни нуклеотидни секвенци помеѓу DNA од несетринските хомологни хроматиди). Молекуларниот механизам на Crossingover-от, укажува дека рекомбинацијата започнува уште во зиготен.

Во следниот стадиум **зигоџен** хомологните хромозоми од диплоидната гарнитура, постепено се зближуваат еден до друг, при што по целата должина странично се спојуваат. Спојувањето односно соединувањето на хомологните хромозоми во парови односно **биваленти**, најчесто започнува од теломерите, а може и од центромерниот регион, а потоа постепено продолжува по целата должина на хромозомите. Ваквото заемно привлекување и спојување на хомологните хромозоми во биваленти се нарекува **коњугација**

Кога коњугацијата е целосна, тогаш изгледа јадрото како да содржи хаплоиден број на хромозоми, меѓутоа, тоа е бројот на бивалентите. За одржување на коњугираните хромозоми како стабилни биваленти односно на растојание од околу 100 nm, голема важност има структурата позната како **синаптички (или синаптонемален) комплекс**, која е карактеристична за сите еукариоти кои имаат полов процес на размножување. Во основа оваа структура има протеинска природа. Поточно во синаптичкиот комплекс кој има изглед како трислојна лента, разликуваме две странични компоненти (со дебелина од 30-60 nm) и централен дел (со дебелина од 10-40 nm). Една странична компонента остварува контакт само



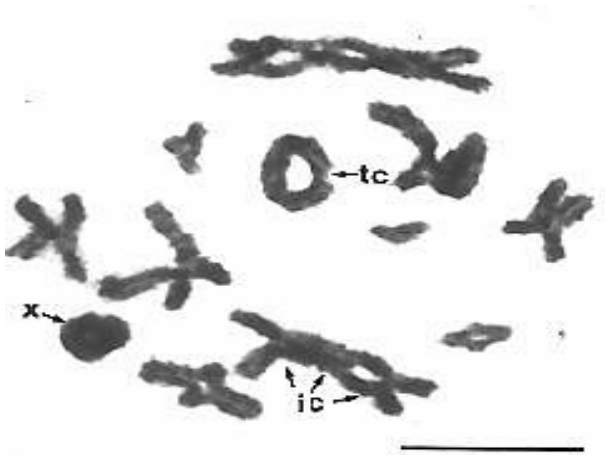
Сл. 8. Синептонемален комплекс кај домот детектиран со FISH



Сл. 9. Бивалент со една интерстициелна хијазма, механизам на рекомбинација и раздвојување на коњугираните хромозоми до крај на метафаза I

Кај некои објекти, пример како кај пченицата (*Triticum*), идентификувани се гени кои го детерминираат образувањето на синаптичкиот комплекс.

Резултатите од поновите проучувања укажуваат дека синаптичкиот комплекс освен како фактор на стабилноста на бивалентите, претставува структура која ги доведува во строга наспрамност нуклеотидните секвенци на DNA од хомологните хроматиди, со што се постигнува главниот предуслов за да може потоа да се изврши процес на crossing-over. Неспособноста за образување на синаптички комплекс условува појава на asynapsis (некоњугираност, неспарување на хромозомите), а со тоа и до скратување на времетраењето на профaza-1 потоа до намалување на фреквенцијата на Crossing-over и појава на хаотично движење на хромозомите во анафаза-I.

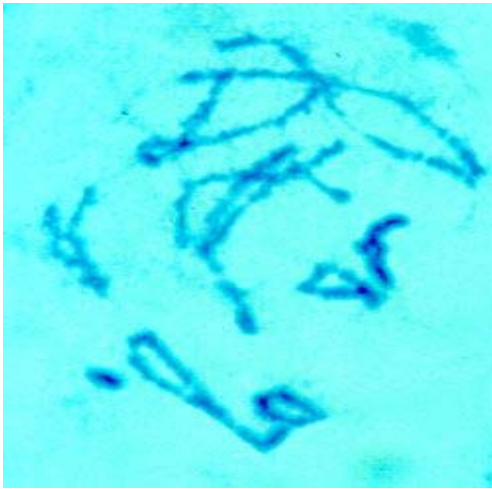


Пахиџенскиот стадиум се карактеризира со видливо зголемување на јадрото со јадренцето. Меѓутоа, негова посебна одлика е тоа што тука јасно се истакнува хромомерната структура на хромозомите, што дава можност да се направат цитолошки карти на хромозомите во пахитен. Со светлосен микроскоп се гледа дека во пахитен секој хромозом е составен од две сестрински хроматиди, а секој бивалент од четири хроматиди и често бивалентите се нарекуваат **тетради**. Тука треба да се напомене дека секој бивалент (тетрада) има две центромерни

Сл. 10. Дијакинеза, биваленти со различни типови на хијазми tc-терминални хијазми кај ринг тип на бивалент ic- 3 интестициелни хијазми во рамки на еден бивалент

бивалентот, односно процес на рекомбинација познат како crossing-over.

За време на **диџлоџен** започнува оддвојување и постепено оддалечување на хомологните хромозоми во бивалентот, меѓутоа до целосно оддвојување на двата хомолога во овој стадиум не доаѓа, бидејќи на поедини места остануваат и понатака спарени. Во диплотен можат да се видат многу појасно четирите хроматиди во бивалентот, бидејќи на одредени места се вкрстено



Сл. 12. Диплотен

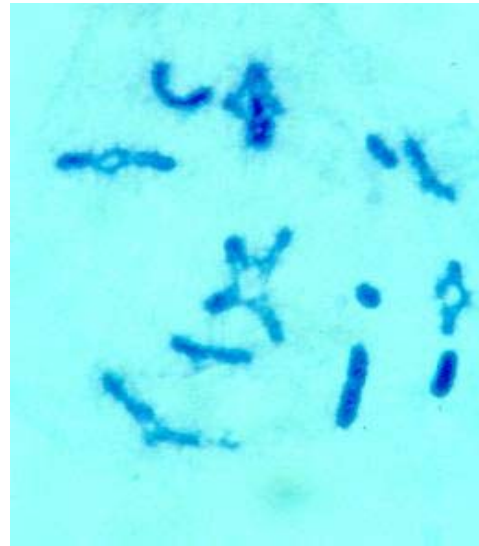
преплетени. Точките каде хомологните несестрински хроматиди се споени, претставуваат места каде се извршил кросинговерот и се познати како **хијазми**.

Раскинувањето и размената на хроматидни сегменти може да биде како помеѓу сестринските, така и помеѓу несестринските хроматиди, меѓутоа биолошко значење имаат рекомбинациите помеѓу несестринските хроматиди, бидејќи само тогаш се остварува рекомбинација на генетски материјал. Бројот на хијазмите по бивалент е различен и се смета дека е во корелација со должината на хромозомите. Во диплотен бројот на хијазмите постепено се намалува или уште тоа е познато како процес на **терминализација на хијазмите**. Се смета дека процесот на терминализација е во корелација со поизразениот процес на кондензација, кој условува скусување на бивалентите и намалување на јадренцето во крајот на диплотен.

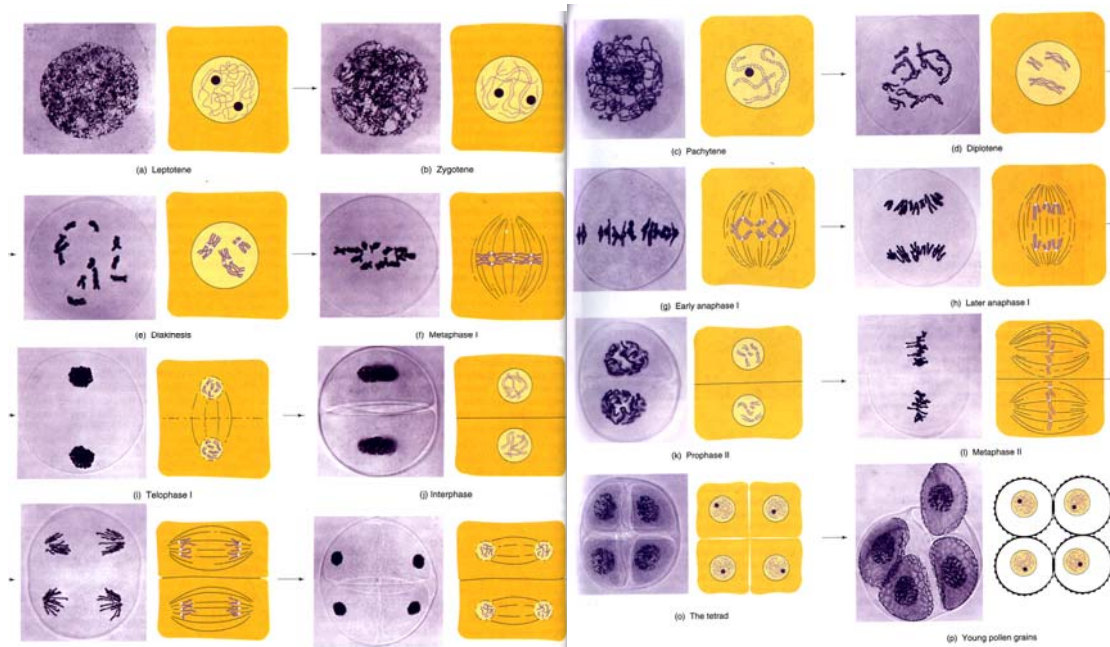
Во **дијакинеза** кондензацијата на хомологните хромозоми во бивалентите скоро е максимална, во резултат на што се добиваат скусени и задебелени биваленти и со скоро завршена терминализација на хијазмите, така што кај повеќето биваленти, хомологните хромозоми се поврзани само со терминални (на краевите) хијазми. Како резултат на процесот на терминализација на хијазмите, во дијакинеза бивалентите добиваат карактеристични морфолошки својства.

Освен овие промени за профaza-I, карактеристично е и фрагментирањето на јадрената мембрана и јадренцето и формирање на делбено вретено, со што и завршува профaza-I.

Потоа настапува **прометфаза-I**, во која и двата хомологни хромозоми од бивалентите со своите центромерни стеснувања се прифатени за нишките од делбеното вретено и како цели биваленти се движат кон екваторијалната рамнина каде ќе формираат екваторијална плоча.



Сл. 13. Дијакинеза



Сл. 14. Мејоза I и II

Во **мејтафаза-I** бивалентите во екваторијалната рамнина се поредени така што двата центромерни региона од хомологните хромозоми се ориентирани кон спротивните полови. Меѓутоа, бивалентите во екваторијалната плоча се ориентирани независно еден од друг, а таквата појава дава можност за најразлично комбинирање на родителските хромозоми во

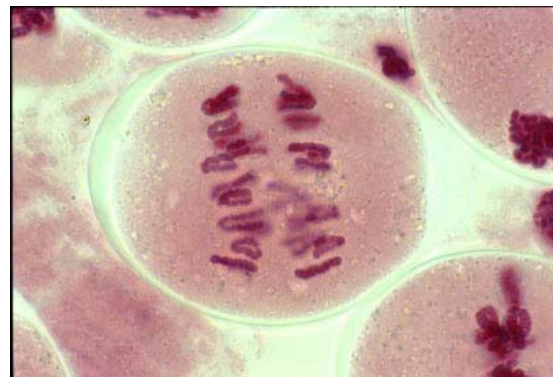


Сл. 15. Метафаза I

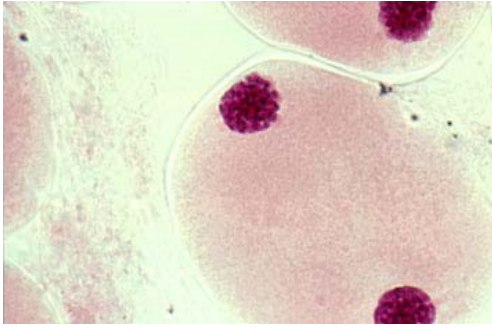
наредната анафаза-1. За оваа фаза карактеристично е тоа што хијазмите се максимално редуцирани во резултат на максималната кондензација на хромозомите.

Анафаза-I почнува кога се прекинуваат последните хијазми, со што настанува одвојување на цели хомологни хромозоми и како такви се движат кон спротивните полови на делбеното вретено. Во резултат на ваковото одвојување (сепарација) и движење на цели хромозоми, во анафаза-1, всушност се врши и редукција на хромозомскиот број. На тој начин на двата пола, односно во двете

новодобиени јадра, ќе има хаплоиден хромозомски број, меѓутоа, секој хромозом претставува двохроматидна структура (со $4C$ DNA вредност). **Телофаза-I**



Сл.16. Анафаза-I



Сл. 17. **Телофаза-I**

хромозомите, интерфазата најчесто целосно изостанува или сосема кратко трае што брзо двете јадра се подложуваат на втората делба.

Мејоза-II обично брзо се одвива. Ја карактеризираат процеси кои се потполно идентични на митотичната делба.

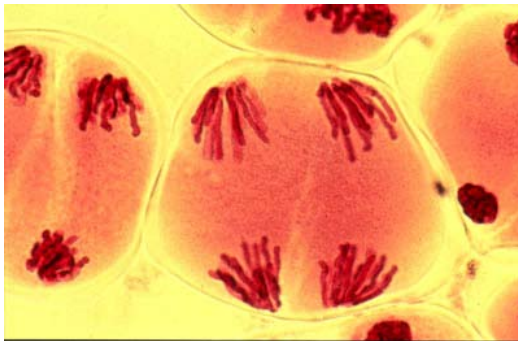
Во **профаза-II**, бидејќи хромозомите се двохроматидни и доста кондензирани, за кратко време се образуваат две делбени вретена, за чии нишки се прикачуваат хромозомите со централното стеснување. По формирањето на екваторијална плоча во **мејтафаза-II**, брзо доаѓа до нивно надолжно делење, прво централниот регион, потоа и одвојување на сестринските хроматиди со што постануваат независни една од друга.

Во **анафаза-II** доаѓа до потполно одвојување на хроматидите и нивно патување кон спротивните полови. Бидејќи ваквата делба се одвива синхронно во двете јадра, на крајот од **телофаза-II** се добиваат четири хаплоидни јадра. Со цитокинезата се добиваат четири хаплоидни клетки или уште познати како **тетрада**.

Во текот на мејозата можат да се случат и некои отклонувања, пример: кога во анафаза-I, хомологните хромозоми не се раздвоени и како цели биваленти се движат кон едниот пол. Во овој случај едни од гаметите носат зголемен хромозомски број, а другите гамети се со намален хромозомски број.



Сл. 19. **Мејтафаза-II**



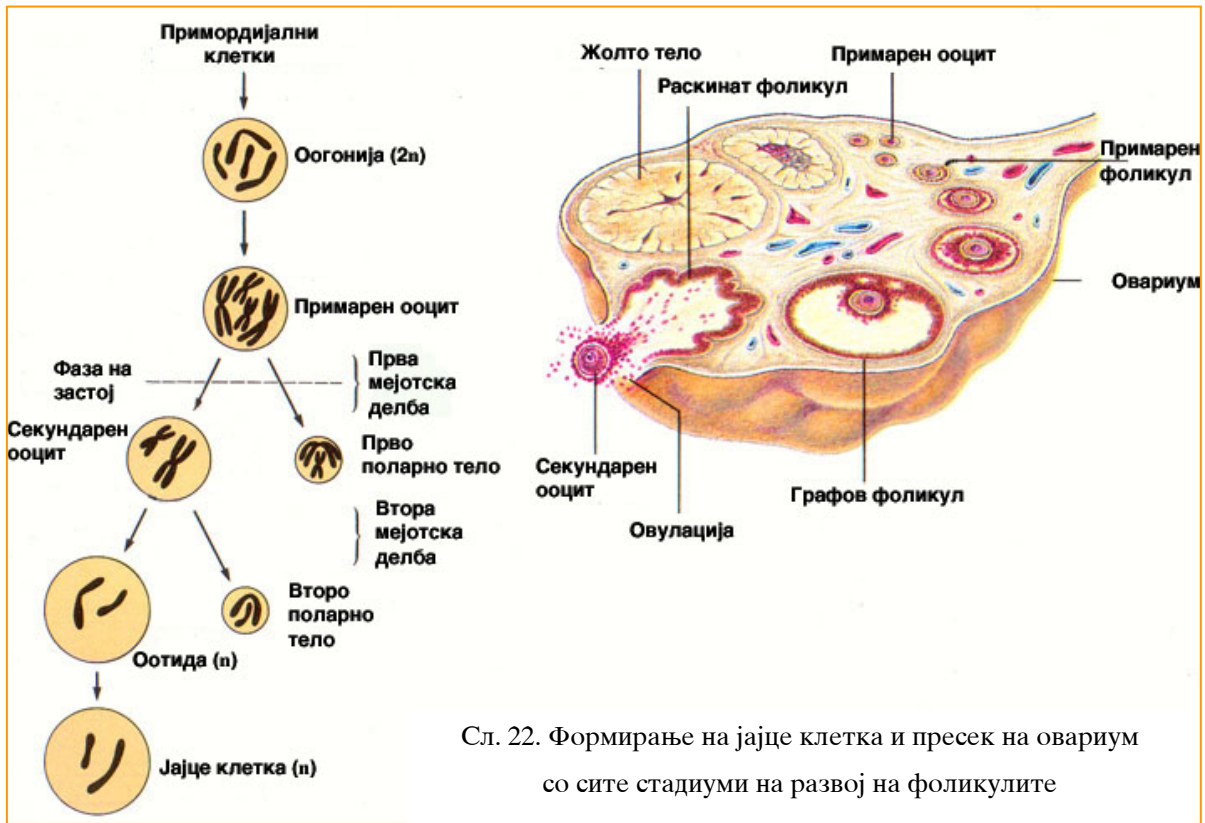
Сл. 20. **Анафаза-II**

ГАМЕТОГЕНЕЗА- ООГЕНЕЗА И СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Гаметогенезата е процес при кој се создаваат полови клетки или гамети, кои содржат половичен или хаплоиден број на хромозоми. Половичен број на хромозоми се добива со посебна редукциска делба- мејоза. Кај животните и кај човекот со спојувањето на машки и женски гамети се создава зигот од кој се развива диплоиден организам. Во посебни органи кај човекот и животните (овариуми и тестиси) со редукциона делба ќе настанат повторно хаплоидни гамети. Тој процес во женскиот организам се нарекува **оогенеза**, а во машкиот **сперматогенеза**.

Оогенеза

Се одвива во овариумите кај женските организми. Карактеристично за оогенезата е создавање само на една јајце клетка, а останатите три клетки настанати со редукциона делба (полоцити), најчесто пропаѓаат. Кај цицачите, па и кај човекот, јајце клетките се развиваат од примордијални клетки-оогонии од ембрионалниот развој. Во третиот месец од ембрионалниот развој на човекот, оогониите се делат (фаза на размножување) и некои од нив растат (фаза на раст) и стануваат примарни ооцити. Овие клетки се опкружуваат со мали фоликуларни клетки со што даваат примарен фоликул. После раѓањето нема веќе оогониуми, туку само ооцити (околу 2.000.000), но тие во постембрионалниот развој постепено пропаѓаат,

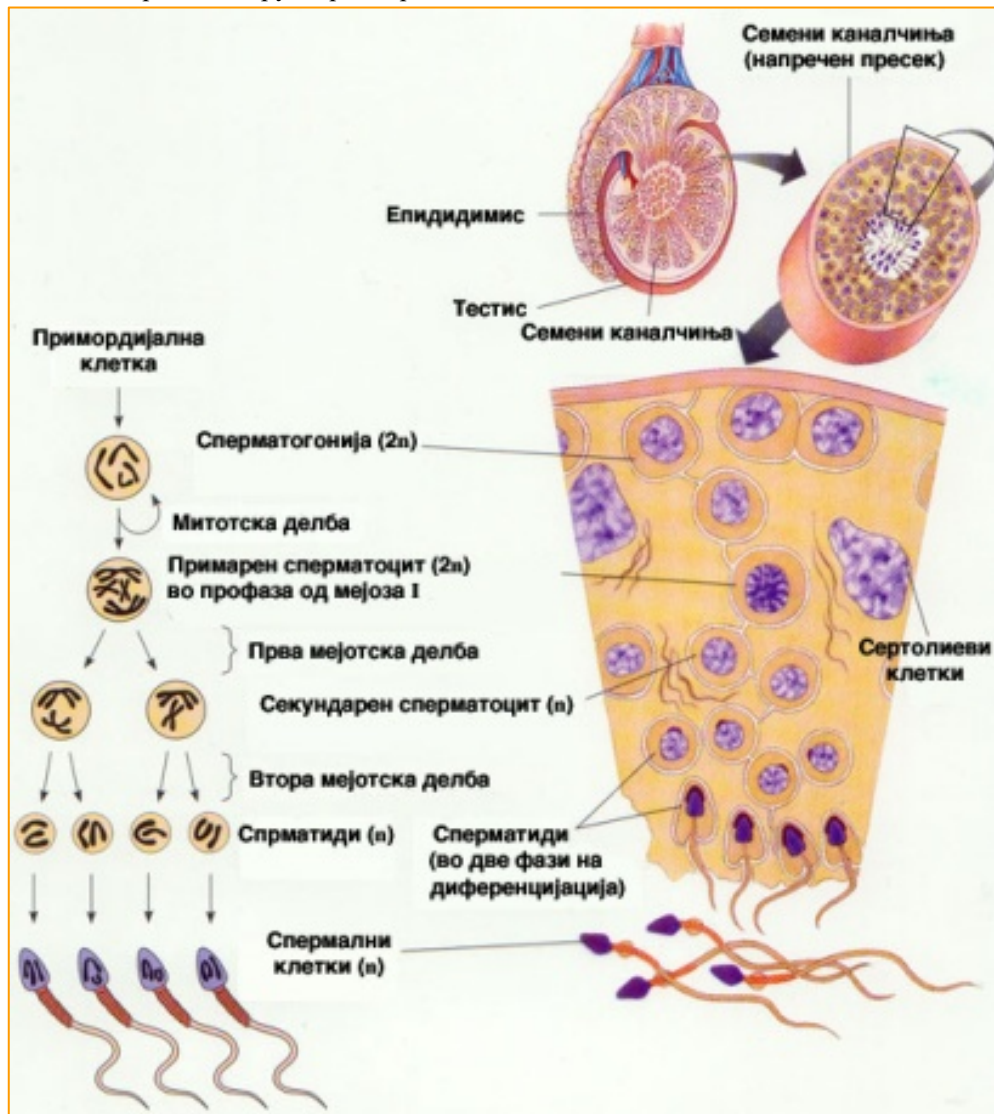


Сл. 22. Формирање на јајце клетка и пресек на овариум со сите стадиуми на развој на фоликулите

така што во пубертетот остануваат околу 400.000, а созреваат вкупно 400. Примарните ооцити ја започнуваат профaza I од мејотската делба и процесот во диплотен се стопира (фаза на застој), сè до пубертетот кога делбата продолжува. Но, од пубертетот до климактериумот кај жените обично секој месец созрева само по еден фоликул, односно само еден примарен ооцитит ја продолжува мејозата. Поради тоа некои примарни ооцити ја продолжуваат редукционата делба дури и до 50 години откако ја започнале. Затоа, кај жените, веројатноста да се јави некоја хромозомска аберација е поголема поради застојот во мејозата, а расте со староста на жената. Метафаза I се одигрува дури во зрелиот Графов фоликул. Потоа настанува секундарен ооцит и прво поларно тело кое се сместува меѓу клеточната мембрана и обвивката. Процесот продолжува со втората мејотска делба која повторно застанува во метафаза. Тогаш доаѓа до овулација при која секундарниот ооцит се отфрла во stomачната празнина, а потоа се прифаќа во јајцеводот каде и се оплодува. Со продирањето на сперматозоидот се предизвикува продолжеток на мејоза II од што се добива голема јајце клетка и второ поларно тело кое понатаму може да се подели на две поларни тела, кои обично брзо пропаѓаат. Ако не дојде до оплодување нема ни да заврши редукциската делба, па со тоа секундарните ооцити брзо, во рок од 24 часа, пропаѓаат.

Сперматогенеза

Создавањето на машките полови клетки (сперматогенеза) се разликува од оогенезата. Фазата на намножување во сперматогенезата трае од ембрионалниот стадиум до доцна старост од примордијалните клетки на сперматогониите. При раст на сперматогониите од тип В (тип А остануваат како резерва), настануваат примарни сперматоцити кои имаат диплоиден број на хромозоми. Редукционата делба, мејозата започнува во пубертетот и трае непрекинато до староста. Кога еден сперматоцит ќе влезе во делба, тој и ја завршува. Најпрво се создаваат два мали секундарни сперматоцита кои при мејоза II даваат вкупно четири хаплоидни сперматиди. Од сперматидите со посебен процес кој се нарекува спермиогенеза се формираат спермиуми при што значајна улога имаат посебни потпорни клетки наречени Сертолиевы клетки. За комплетно создавање на сперматозоиди кај човекот потребни се околу 64 дена. Мејозата при сперматогенезата, за разлика од оогенезата е континуиран процес и не застанува, а започнува како одговор на некои хормони и други фактори.

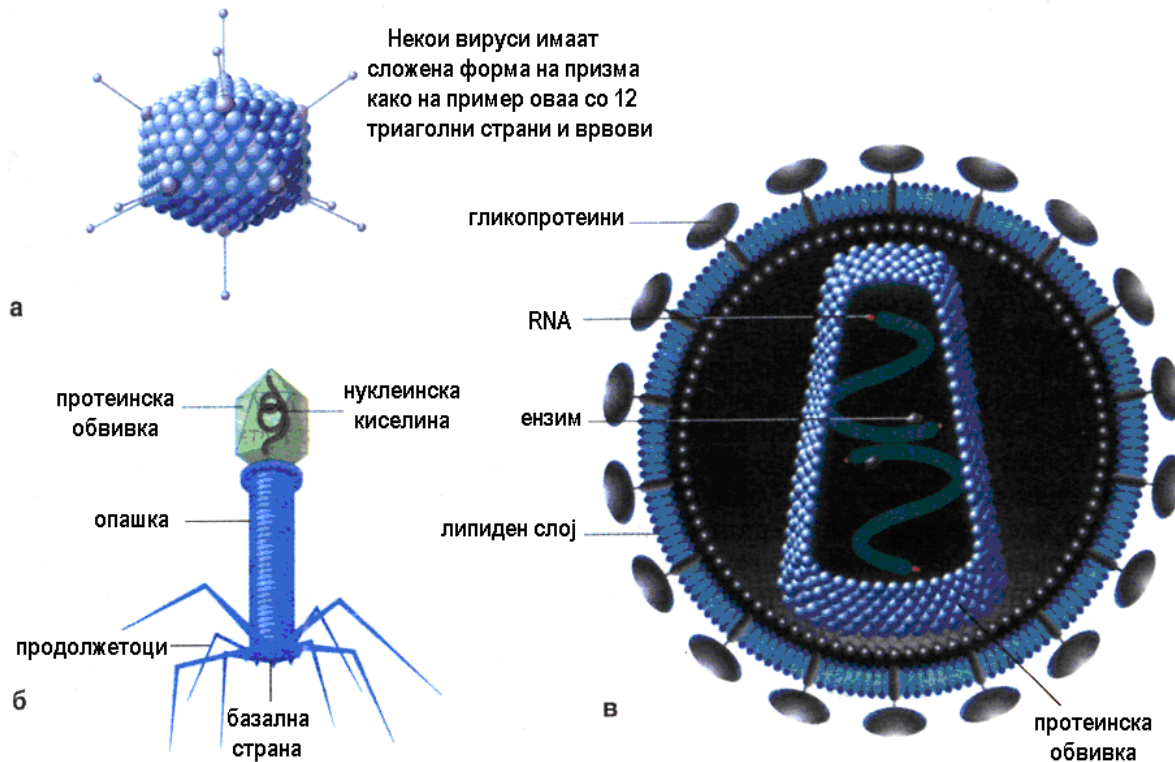


Сл. 23. Формирање на сперматозоиди и пресек низ тестис (семено каналче)

МОРФОЛОГИЈА НА ХРОМОЗОМИ

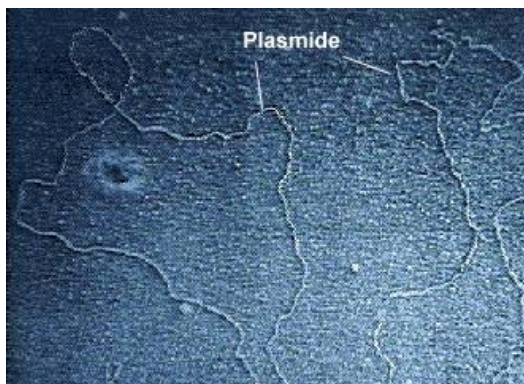
-генофори кај вируси и прокариоти

Вирусите како неклеточни форми имаат генетски материјал (генофор) кој е претставен од една гола молекула на **ДНА** или **РНА**, и тоа најчесто во циклична или спирална форма, заштитена со протеинска обвивка позната како **капсид**. Нуклеинска киселина ја носи целокупната генетска информација неопходна за синтеза на протеините за дадениот тип на вирус.



Сл. 24. Шематски прикази за некои вируси и бактериофаги

За интрацелуларните паразити карактеристично е тоа што молекулите на вирусната нуклеинска киселина (ДНА или РНА), надвор од живата клетка се неактивни, "молчат", а по навлегувањето во клетката домаќин стануваат функционално активни. Репродукцијата на вирусите е врзана за клетката домаќин бидејќи тие не ги содржат биохемиските и структурни механизми потребни за репликација на генетичкиот материјал и за синтезата на протеинската обвивка. Има голем број на различни видови на вируси кои се способни да ги инфицираат животинските, растителните и клетките на човекот. Во генетските истражувања најмногу се користат вирусите кои имаат способност да се размножуваат во бактериските клетки дури и да станат нејзин составен дел кој со генетскиот материјал на бактеријата се пренесува од



Сл. 25. Микрофотографија на плазмид со циклична форма (електронска микроскопија)

генерација на генерација. Тоа се така наречени бактериофаги (или често скратено фаги). Денес најдобро се проучени генофорите кај бактериофагите (Т-2, Т-4, Т-7 и др.) кои паразитираат кај *Esheria coli*, бактерија која е најдобро проучена.

Кај прокариотските клетки бидејќи нема диференцирано јадро со јадрена мембрана, генофорите се слободни во цитоплазмата. Обично се единечни и претставуваат **гола (без протеини) по форма кружна ДНА молекула**. Генофорот кај бактериите може да претставува и стабилен ДНА-протеински комплекс, меѓутоа место хистони содржи протеини со слабо кисел карактер. Се претпоставува дека хромозомот кај бактериите е поврзан со клеточната мембрана, и тие места на поврзување имаат улога во координацијата на растењето на клетката и репликацијата на хромозомот. Бактериските клетки во протоплазмата (покрај хромозомот) содржат еден или повеќе генетски елементи кои се познати како **плазмиди**. Тоа се генетски структури кои се реплицираат автономно, независно од бактерискиот хромозом, а се користат во генетскиот инженеринг.

Епизомите се исто така вонхромозомски генетски елементи карактеристични за одредени бактерии кои можат да се реплицираат независно од бактерискиот хромозом, меѓутоа имаат способност да се интегрираат односно вградат во бактерискиот хромозом како и да бидат дезинтегрирани од истиот.

-генофори кај еукариоти



Морфологијата на хромозомите најдобро може да се набљудува за време на делбата на јадрото, и тоа во метафаза кога имаме дефинитивно формирани односно морфолошки најдиференцирани хромозоми. Во текот на клеточниот циклус хромозомите имаат различен изглед, односно форма.

Во интерфаза хромозомите се долги и тенки конци во деспирализирана состојба, кога не можат поединечно да се разликуваат. Бидејќи биохемиско-

физиолошки се доста активни, за нив се вели дека се во *функционална форма*.

За време на делбата на јадрото (кариокинеза), хромозомите имаат форма на стапчести структури (кои интензивно се бојат со базични бои), уште позната како *транскрипторна форма*. Големината на хромозомите како и бројот, е специфична и константна за секој организам. Кај некои организми хромозомите се ситни гранули, меѓутоа почесто се сретнуваат како куси или долги стапчести по форма хромозоми. Како бројот, така и големината и формата на хромозомите е специфична и константна за секој организам и може да послужи како таксономска карактеристика.

Морфолошки диференцијации на хромозомите

Хромозомите во метафаза како дефинитивно формирани структури со одредена форма (најчесто стапчеста) се карактеризираат со одредени морфо-функционални диференцијации:

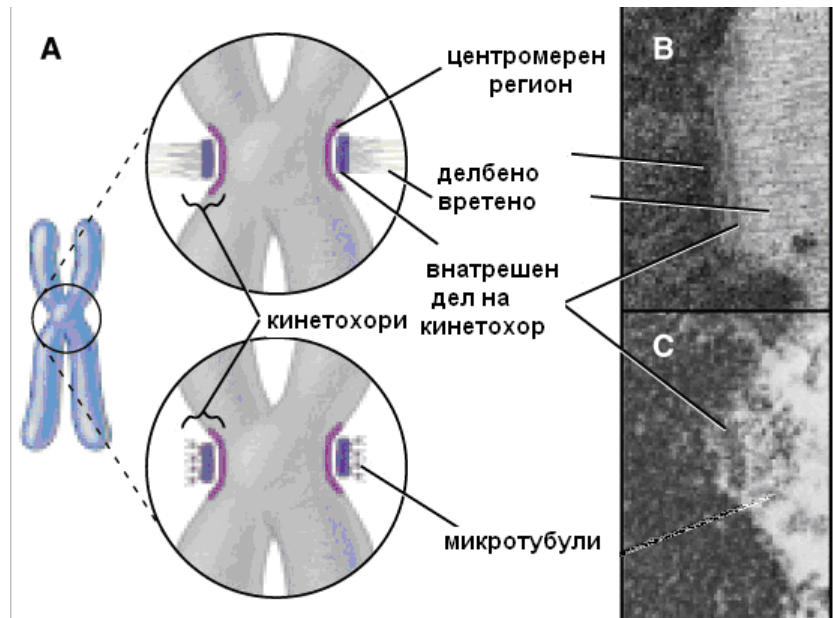
1. *Констрикции (или сисеснувања)*
2. *Хетерохроматински сегменти (региони)*
3. *Теломери*

1. Констрикции (или стеснувања)- Најважната морфолошка диференцијација на хромозомите претставуваат констрикциите, односно стеснувањата, кои можат да бидат диференцирани како примарни и секундарни.

а) *Примарна (центромерна, кинетичка) констрикција* - Примарното стеснување е карактеристично за сите хромозоми на кариотипот, со кое хромозомите се поделени на два исти или нееднакви крака.

Во примарното стеснување се наоѓаат важни структури: *центромерен регион (или центромер)* и *кинетохор*.

Центромерниот регион е најчувствителниот дел на хромозомот. За време на митозата и втората мејотична делба, нормална појава е центромерниот регион да се дели надолжно, при што хроматидите стануваат независни и се движат спротивно кон половите на делбеното вретено.



Примарното стеснување зазема одредено место при што секој хромозом е поделен на два обично различни по должина делови- познати како краци на хромозомот.

Сл. 26. Шематски изглед на метафазен хромозом со примарна констрикција

Според класификацијата на **Levan и сор., (1964)**, која се базира на местоположбата на примарното стеснување (односно центромерот), хромозомите можат да бидат: **ателоцентрични и телоцентрични**.

Ателоцентричните хромозоми, примарното стеснување ги дели на два хромозомски крака. Од своја страна пак ателоцентричните хромозоми по положбата на примарното стеснување и односот од должината на краците можат да бидат од:

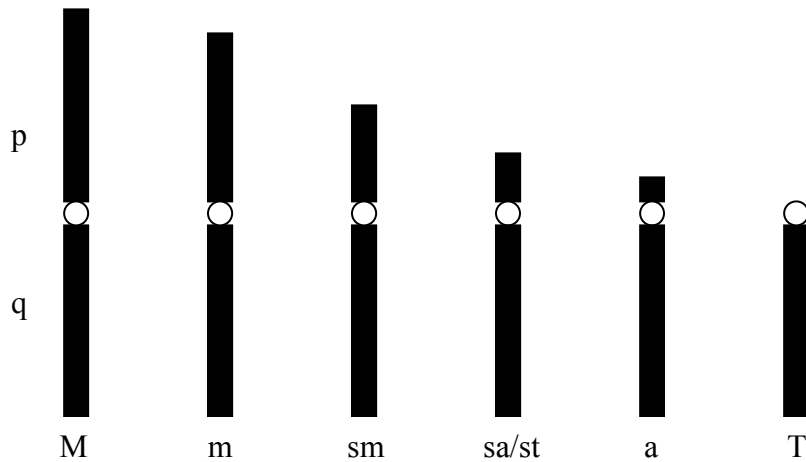
а. **Мејтацентричен тип** (*M* или *m* срединаџа или околу срединаџа (има медијална положба) и хромозомот го дели на два еднакви (со однос од 1,0) или приближно еднакви краци (со однос 1-1,7)

б. **Субмејтацентричен тип** (*sm*), кога центромерното стеснување е оддалечено од срединаџа т.е. има субмедијална положба и хромозомот го дели на два нееднакви крака (со однос 1,7 - 3,0).

в. **Субакроцентричен (или субтелоцентричен) тип** (*sa, st*), кога центромерното стеснување е субтерминално и едниот крак има изразито помали димензии од другиот крак (со однос 3,0 - 7,0)

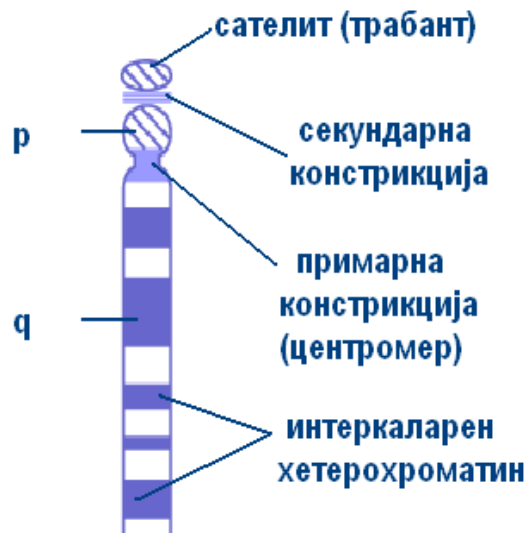
г. **Акроцентричен тип** (*ac*), кога центромерното стеснување е истовојнак субтерминално, при што едниот крак едвај се забележува, има мали димензии во однос на долгиот крак (односот е поголем од 7,0).

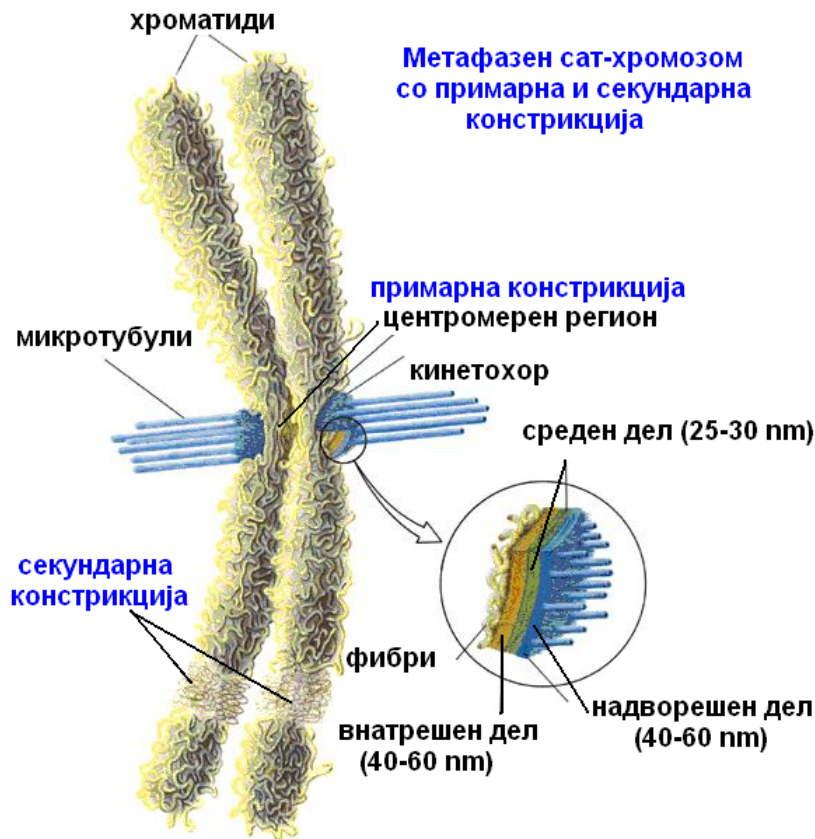
Телоцентричните хромозоми (Т или t) немаат два крака бидејќи центромерот е терминално, на самиот крај.



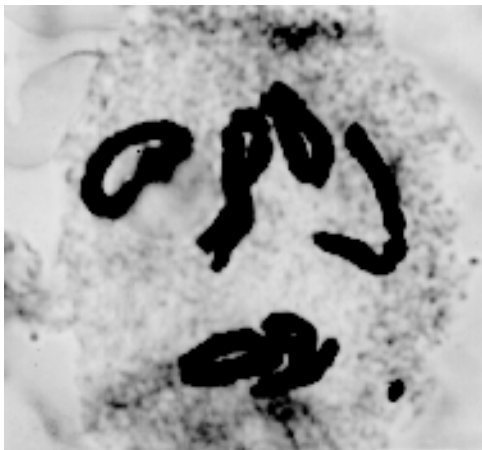
Сл. 28. Типови на хромозоми, според калсификацијата на Levan и сор., (1964)

б) *Секундарна констрикција*. -Покрај примарното стеснување поедини хромозоми поседуваат и секундарно стеснување (констрикција), кое нема способност да се врзува за делбеното вретено од проста причина што не е носител на структури (кинетохори) кои би се поврзале за микротубулите на истото. По ова стеснување најчесто следи мал топчест по форма додаток на хромозомот, означен како *сателит* или *трабант*, а хромозомите што го поседуваат се наречени сателитски хромозоми (SAT-хромозоми).





Сл. 29. Шема за морфолошки диференцијации на метафазен хромозом



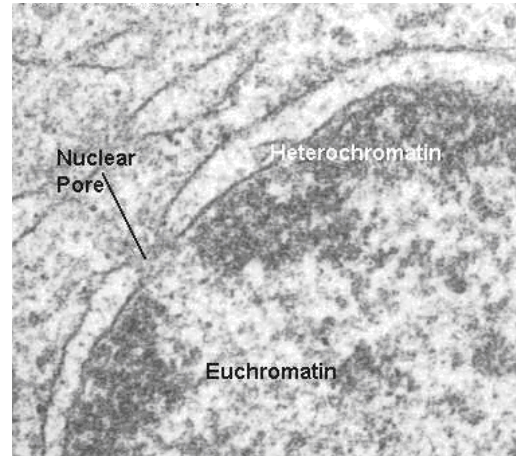
Сл. 30. Профаза I, дијакинеза, во непосредна близина на јадренцето се два бивалента со секундарни констрикции (нуклеоларни организатори)

Сателитите обично се наоѓаат на кусите (помалите) хромозомски краци, но не кај сите кариотипови. Најчесто на секундарното стеснување од SAT-хромозомите, се образува јадренцето (*nucleolus*), поради што оваа констрикција е позната уште како **нуклеоларен организатор**. Терминот се разбира е тесно поврзан со функцијата, односно, во пределот на секундарната констрикција на крајот од профазата, кај двете кариокинези, доаѓа до распределување на материјалот од јадренцето, кој во текот на фазите на движење и распределување на хромозомскиот материјал, патува заедно со хромозомите, а во телофаза кога се реконструира целото јадро, се формира и јадренцето. Секоја диплоидна хромозомска гарнитура има најмалку еден пар хомоложни нуклеарни организатори а многу често нивниот број е во корелација со бројот на нуклеолусите во јадрото. SAT-хромозомите може и не мора да се во исто време и нуклеарни организатори, поради што се прави разлика помеѓу морфолошката карактеристика-присуство на секундарна констрикција кај хромозомот и

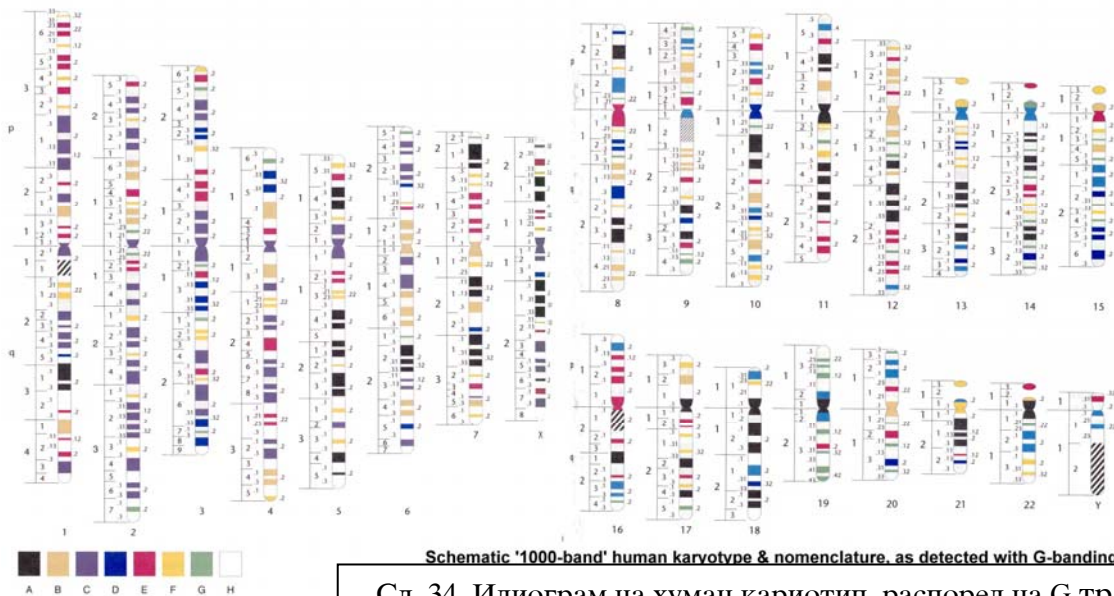
функцијата на хромозомот со секундарна констрикција -нуклеарен организатор. Дали еден хромозом со секундарна констрикција е нуклеоларен организатор или не се проверува дури откако ќе се проследи неговото однесување во текот на двете кариокинези. Во касна профазата тие се доближуваат до нуклеолусите и дури потоа доаѓа до исчезнување (се разбира само визуелно) на јадрецето. Ако во телофаза јадрецето се реконструира во непосредна близина на истиот хомологен пар хромозоми, тогаш со право таа функција му се препишува нему. Понекогаш ова функција ја вршат поголем број парови на нехомологни хромозоми, како што е примерот во хуманиот кариотип. Поновите испитувања покажаа дека секундарното стеснување претставува дел од DNA која ја носи информацијата за синтеза на r-RNA, подеднакво како и јадрецето во самото јадро.

2) Хетерохроматински региони (сеџменџи)-

Хетерохроматинот, иако не се разликува по состав од еухроматинот, сепак и во интерфаза останува силно кондензиран (спирализиран) односно генетски (транскрипциски) неактивен или слабо активен. За хетерохроматинската DNA (посебно DNA од конститутивниот хетерохроматин) карактеристично е тоа што касно се реплицира и претставува сателитска DNA, бидејќи се одликува со висока содржина на репетитивни (повторувачки) нуклеотидни секвенци. Благодарение на современите техники за диференцијално бојење првенствено со Giemsa, доста прецизно можат да се идентификуваат хетерохроматинските региони т.е. сегменти на хромозомите, а тоа пак дава можности за подолбо проучување на нивната структура.



Сл. 33. Распоред на хетерохроматин покрај внатрешната страна на јадрената мембрана



Сл. 34. Идиограм на хуман кариотип, распоред на G траки

При диференцијалното бојење со GIEMSA, хетерохроматинот во центромерниот регион дава т.н. C-бендови (траки), додека од интеркаларниот (средишен или вметнат т.е. по должината на краците) и терминалниот (на краевите од краците) се добиваат G -бендови.

3) **Теломери** - Терминалните делови на хромозомските краци иако не покажуваат видливи морфолошки диференцијации, по своето однесување се разликуваат од останатиот дел на краците. Овие делови се познати како теломери. Овие структури се наоѓаат исклучиво на краевите на хромозомите и во рамките на нормалните структурни промени на хромозомите никогаш не заземаат интеркаларна позиција. Тие се многу позначајни по

функцијата која им се препишува, одколку како морфолошка карактеристика на хромозомот.



Сл. 36. Хромозоми на чии краеве се наоѓаат теломери со флуоресцентна боја.

Според истражувањата на некои автори овие дистални региони на хромозомите во интерфаза секогаш се појавуваат како кондензирани хетерохроматински делови на хромозомите. Кај хуманите хромозоми е регистрирано присуство на повторувачки тандем на TTAGGG-секвенцата која се одржува со активноста на ензимот теломераза.

Теломерите како специфични делови

овозможуваат заштита на интегритетот и индивидуалноста на хромозомите во тек на делбениот циклус. Благодарение на теломерите отсутствува хаотично и неконтролирано спојување на хромозомите. Доколку не би имале таква функција, за време на клеточниот циклус би се појавиле најразлични хромозомски формации кои би условиле низа негативни појави.

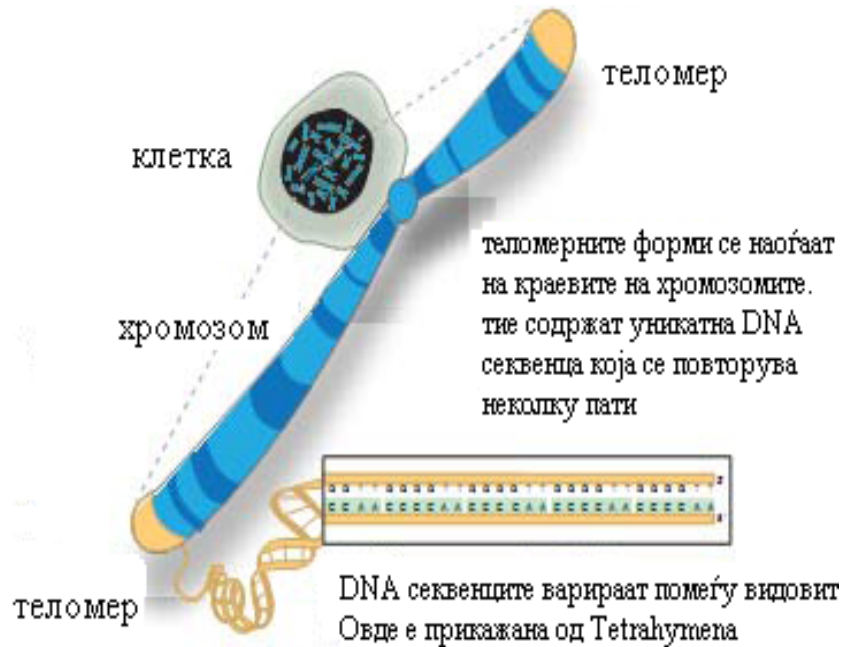
Посебно важно е тоа што во кариокинезата, поточно во анафазното движење двата теломерни делови на секој хромозом се ориентираат и движат кон едниот пол односно се униполарни.

<i>Arabidopsis</i>	TTTAGGG
Human	TTAGGG
<i>Oxytricha</i>	TTTTGGGG
Slime Mold	TAGGG
<i>Tetrahymena</i>	TTGGGG
Trypanosome	TAGGG
Yeast	(TG) ₁₋₃ TG ₂₋₃

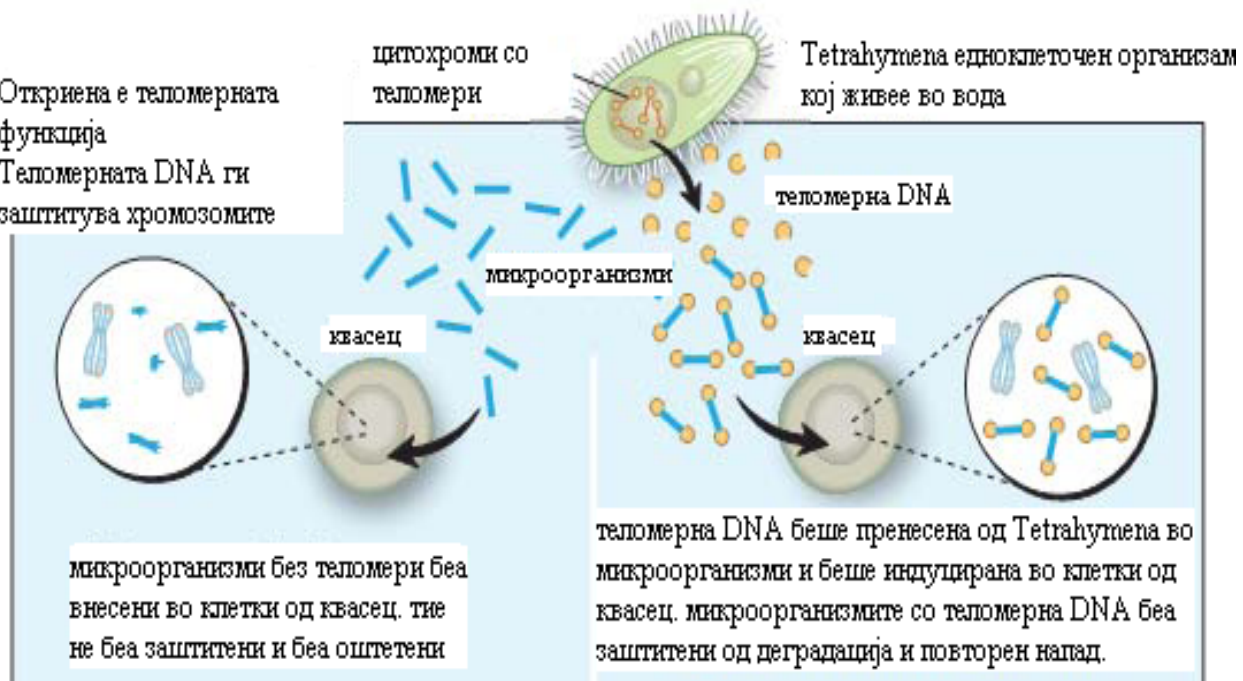
Преглед на досега утврден редослед на теломерни секвенци кај некои видови организми

Теломер -функција и синтеза

1. Мистериозни теломери
теломерите ги заштитуваат
хромозомите од оштетување. Но
како?

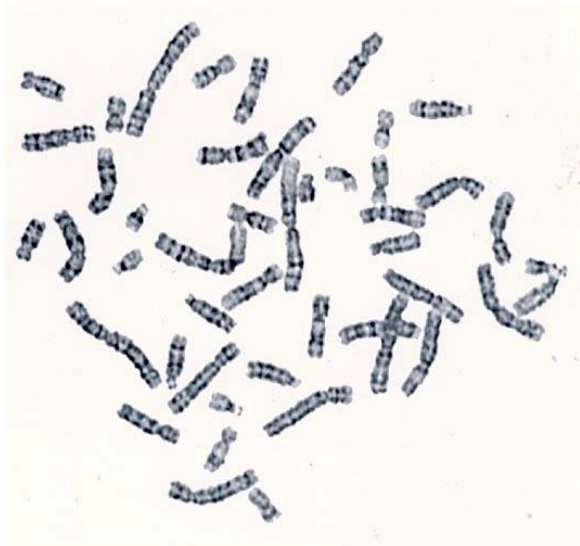


Откриена е теломерната
функција
Теломерната DNA ги
заштити хромозомите

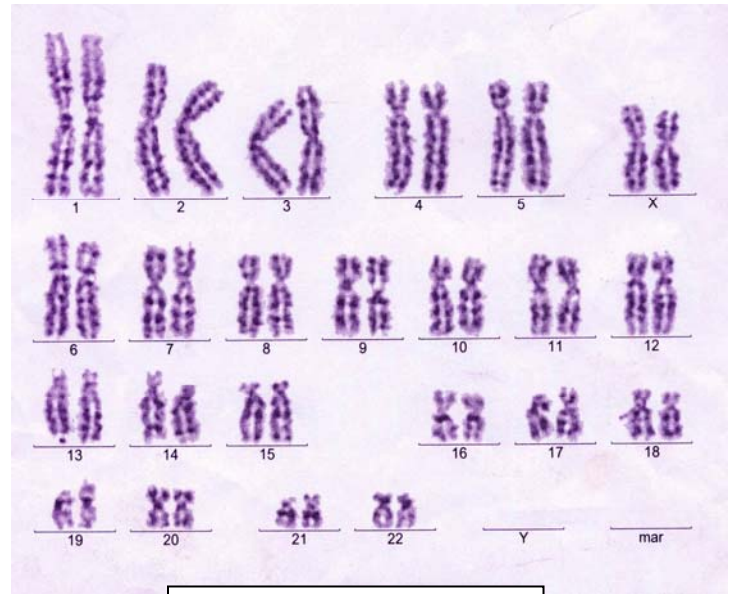


КАРИОТИП, КАРИОГРАМ И ИДИОГРАМ

Кај единките на ист вид, сите клетки во организмот во јадрото содржат одреден број на хромозоми, кои меѓусебно се разликуваат по својата форма и големина но се карактеристични за дадениот вид. *Levitski* (1924) со терминот **кариотип** го опфаќа вкупниот број (збирот) на сите метафазни хромозоми во јадрото на една клетка. Збирот на хромозомите кои по својот број и морфологија се карактеристични за соматските клетки на организмите од тој вид се означува како кариотип на дадениот вид. Според *Battaglia* (1952) кариотип претставува збир на сите хромозоми во една клетка на организмот, односно хромозомите во диплоиден број кои се разликуваат по својата морфологија.



Сл. 37. Хуман кариотип



Сл. 38. Хуман кариограм

За полесно идентификување на хомологните хромозоми во кариотипот се прави **кариограм**. Според *Навашин* (1922) кариограмот претставува систематско поредување на хромозомите од дадениот кариотип по хомологни парови т.е. групи. За таа цел од микрофотографии на добар кариотип каде хромозомите не се преклопуваат внимателно се сечат и се поредуваат во хомологни парови по големината и сличноста во соодветен низ.

Кога хромозомите се претставуваат шематски со цел што појасно да се прикажат морфометриските карактеристики на хромозомите зборуваме за **идиограм**. Всушност за конструирање на идиограмот се користат сите морфолошки одлики на хромозомите како што се: вкупната должина на двата крака, односот помеѓу големината на двата крака и место положбата на констрикциите посебно на примарната. Со идиограм всушност појасно можат да се истакнат карактеристиките и разликите помеѓу поедини хромозоми. Кариотипот е извор на информации за основните карактеристики на хромозомите односно за одредување на хромозомскиот број односно степенот на пloidноста а може да се користи и за детерминација на одредени отстапувања или хромозомски аберации. Графичкото претставување на хромозомите во идиограм, служи за детерминирање и идентификување на хомологните хромозоми и нивните структурни аберации, а тоа пак во голема мера се користи за студии со компаративни анализи на кариотипот кај видовите во даден род или фамилија.

Морфометриската анализа (одредување на бројот и морфологијата) на хромозомите претставува еден од методите за утврдување на нормалната генетска конституција (генотипот), а се користи во биологијата, медицината, земјоделието и ветерината. Познавањето на

хромозомите со своите карактеристични морфо-функционални диференцијации, во голема мера зависи од методата на боење и препарирање. Така главните морфолошки диференцијации на хромозомите воглавно се идентификуваат со стандардни методи на боење со: фолген, оцетен кармин, оцетен орцеин и др. Меѓутоа, примената на современите БЕНДИНГ техники а посебно боењето на хетерохроматинските региони со Giemza, овозможуваат прецизна идентификација на хомологните хромозомски парови, со што се овозможува и идентификација и проучување филогенијата на поедини геноми.

Кариотип на човек

Можноста наследниот материјал на човекот кој се наоѓа во хромозомите да се анализира во определена фаза од делбата на соматските клетки, предизвикала силен интерес кај истражувачите, 50^{тите} години од минатиот век, особено по претпоставките на Wardenburg (1932) и Fanconi (1936), дека во патологијата на човекот има состојби и болести поврзани не само со промената на поедини гени, туку и со хромозоми и цели геноми. Во овие истражувања голем придонес имаат Tjio и Levan кои го определуваат точниот број на хромозомите, по што започнуваат да пристигаат резултати за хромозомски наоди од голем број лаборатории во светот. Со цел да се постигне еднообразност и ред во писмените извештаи на различните цитогенетски лаборатории, се укажала потребата да се унифицираат одредени појмови во цитогенетиката. Така, 1960 година во Денвер, се состанува мала група хумани цитогенетичари кои ја даваат основата на номенклатурата и поредувањето на хромозомите во хуманиот кариотип, односно се изготвува хуманиот кариограм. Хуманите хромозоми се подредени во 22 пара автозомни и еден пар полови- гоносоми кои се означуваат како 23^{ти} пар (X и Y). Хромозомите се подредени според нивната големина но и според положбата на центромерот. На II состанок во Лондон (1963), хромозомите се подредени во повеќе групи, кои се означени со букви (A, B, C, D, F и G). На III состанок во Чикаго (Илиноис, 1966) утврдени се прецизните ознаки за нормални и абнормални хромозоми во хуманиот комплемент, кои се надополнети на IV состанок одржан во Париз (1971), а на V во 1974 во Леик Плесид, Њујорк, и VI (1975), во Единбург, се комплетно дополнети и утврдени сите ознаки во номенклатурата.

СИМБОЛИ И НОМЕНКЛАТУРА ВО МЕДИЦИНСКАЦИТОГЕНЕТИКА

(Денвер - Лондон)

A - G	- хромозомски групи
1 - 22	- броеви на автосомни хромозоми
X , Y	- полови хромозоми
дијагонална црта	- ги одвојува клеточните линии во мозаицизмот
знак ; минус (-)	
или плус (+)	- кога се става позади бројот на одреден автосомен хромозом или позади хромозомска група, означува дека некој хромозом е прекумерен или дека недостасува;
	- кога е сместен позади ознаката за кракот или структурата тоа значи дека тој крак или таа структура е поголема или помала од нормална.
прашалник (?)	- означува непознат хромозом или нејасна структура
звездичка (*)	- означува хромозом или хромозомска структура која се објаснува во текстот или во легендата
ace	- ацентричен
cen	- центромера
dic	- дицентричен
end	- ендоредупликација
h	- секундарна конструкција

i	- изохромозом
inv	- инверзија
mar	- маркер хромозом
mat	- мајчинско потекло
p	- краток крак на хромозом
pat	- татково потекло
q	- долг крак на хромозом
r	- прстенест (ринг) хромозом
s	- сателит
t	- транслокација
tri	- трицентричен

Хромозомите според својата морфологија и града во кариограмот се распоредени во 7 групи;

A групата- Во оваа група се наоѓаат првите три пара хромозоми кои се најголеми. Во хромозомите од првиот и од третиот пар центромерот е поставен медијално и тие се метацентрични, додека вториот пар е субметацентричен. Првиот хромозом содржи секундарно стеснување на долгиот крак, веднаш под центромерот. На овој хромозом се утврдени најголем број на генски локуси меѓу кои е и Rh locus или locus одговорен за Rh-системот. На вториот хромозом покрај останатите се наоѓа генот одговорен за MN системот на крвните групи, додека на третиот хромозом е утврдено присуство на 2 генски локуси одговорни за синтеза на одредени ензими.

B групата- Во оваа група влегуваат 4^{тиот} и 5^{тиот} хромозом, кај кои центромерите се поставени субмедијално и тие се субметацентрични. На четвртиот хромозом се наоѓаат генски локуси кои се одговорни за детерминација на синцитите за хемоглобинот.

C групата- Таа содржи 7 хромозоми со средна големина и тоа 6-тиот до 12-тиот хромозом. 6, 7, 8 и 11-тиот хромозом се метацентрични, додека 9, 10 и 12-тиот се субметацентрични. Во оваа група спаѓа и X хромозомот кој е метацентричен. На средината на краткиот (p) крак кај 6^{тиот} пар и на долгиот (q) крак кај 8^{иот} и 9^{тиот} пар се наоѓа секундарно стеснување близу до примарното.

D групата- Оваа група е составена од три пара на акроцентрични хромозоми 13, 14 и 15. Хромозомите се со средна големина но се најголемите акроцентрици во кариотипот на човекот, а поседуваат и сателити по што се лесно препознатливи. Нивна сигурна идентификација е можна со примена на *bending техника* или ауторадиографија.

E групата- Составена е од три пара на хромозоми -16, 17 и 18 кои имаат помали димензии од хромозомите на D групата. 16^{тиот} хромозом е метацентричен, 17^{тиот} е субметацентричен, додека 18-тиот е акроцентричен (но морфолошки многу поразличен од останатите акроцентрици). На q кракот од 16^{тиот} и 17^{тиот} пар се наоѓа секундарно стеснување во близина на примарното. 16^{тиот} хромозом е носител на ген кој ја контролира синтезата на ензимот холестерол, ацетил-трансфераза кој ја катализира естерификацијата на холестерол во крвна плазма. На 17^{тиот} хромозом се наоѓа специфично место кое го препознава аденовирусот 12.

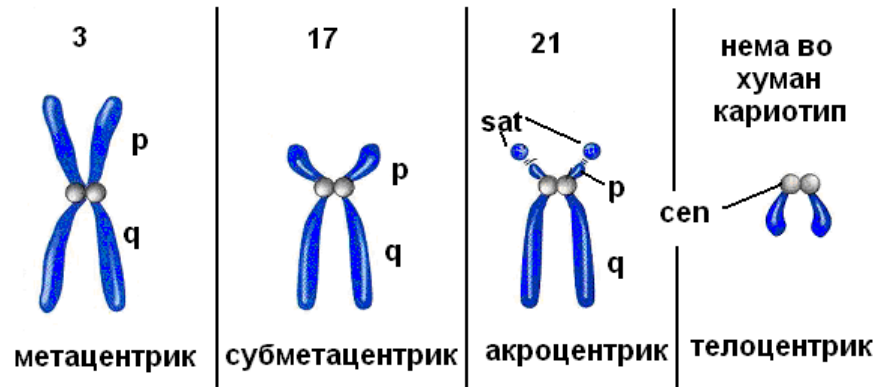
F групата ја сочинуваат два пара метацентрични хромозоми -19 и 20. Се мисли дека на 19^{тиот} хромозомски пар се наоѓаат генски локуси кои ја одредуваат чувствителноста на полиовирусот, а на 20^{тиот} е генот кој ја контролира конверзијата на холестеролот.

G група- во неа се наоѓаат најмалите два акроцентрични хромозоми; 21 и 22, како и Y хромозом. 21^{тиот} и 22^{тиот} хромозомски пар имаат сателити и секундарна констрикција на краткиот (p) крак.

X хромозомот кај човекот е со средна големина и според Денверската класификација на хромозомите припаѓа на C групата. Тој е втор најголем хромозом во оваа група со центромер поставен повеќе медијално во однос на центромерот на било кој друг C - хромозом. Во соматските клетки еден од двата X хромозоми формира полов хроматин, тој е хетерохроматичен и касно се реплицира.

Y хромозомот е акроцентричен хромозом кој припаѓа на G групата. Тој е најголем хромозом во оваа група и неговите долги краци имаат тенденција за приближување еден кон друг. Овој хромозом не поседува сателити. Истиот е одговорен за развојот на примитивната гонада во тестис. Y хромозомот ја реплицира ДНА покасно од сите акроцентрични хромозоми што зборува за неговата хетерохроматична природа.

Со употреба на специфични методи на бојење (бендинг техники) и автордиографија, може да се идентификува секој хромозом од наведените групи. Сателити и секундарни стеснувања можат да се најдат понекогаш и на други групи хромозоми, но тоа најчесто претставува аберација.



Сл.39. Различни типови на хумани хромозоми

Методи во хуманата цитогенетика

Препарати за набљудување на хромозомите на светлосен микроскоп може да се добијат само од клетки во делба, поради што може да се користат:

Култура на лимфоцити

1. Клетки во делба од коскената срцевина на градната коска (стернум).
2. Лимфоцити од периферната крв (овие клетки редовно не се делат и затоа прво треба да се добијат во култура).
3. Клетки од сврзно ткиво (од култура).
4. Клетки од базален слој на епидермисот, корен на влакната.
5. Клетки од амнионската течност кај бремени жени.
6. Туморозни клетки.
7. Клетки од гонади во делба.

Во најширока, рутинска употреба е методот за добивање на препарати од култура на лимфоцити од периферната крв. Лимфоцитите се диференцирани клетки и редовно не се делат, па затоа се применува предтретман кој ќе овозможи да се предизвика делба и добијат доволен број клетки во делба за кариолошка анализа. За таа цел се користи фитохемаглутинаин (супстанца која се екстрахира од *Phaseolus*, а има силно митогено дејство). За стопирање на делбата на клетките се употребува цитостатик colcemid кој го деполимеризира делбеното вретено, а со користење на хипотоничен раствор на KCL се предизвикува прскање на клетките и ослободување на хромозомите.

Во специјално шишенце за култура се става хранлив медиум, хуман АВ серум (или фетален

серум), фитохемаглутинин и хепаринизирана венска крв. Се затвара добро шишето и се инкубира на 37°C 72 часа. Потоа се додава колцемид и се инкубира уште 2 часа. Потоа содржината се претура во епрувата, се центрифугира на 3000 вртежи во времетраење од 10 минути, се додава хипотоничен раствор на KCL, повторно се центрифугира, а потоа се врши фиксација со раствор на метанол-оцетна киселина во однос 3:1.

Суспензија на клетки со малку фиксатив се нанесува во размаз на чисто стакло и се суши. Вака подготвениот препарат може да се бои со орцеин, Giemza или се применуваат различни методи за добивање бендови на хромозомите, за нивна полесна идентификација и анализа.

Боење на хромозоми

За идентификација на хромозомите се користат повеќе методи на боење:

1. G (Giemse) техника на боење

2. Метода за диференцијално боење по Seabright (1972) или G-техника

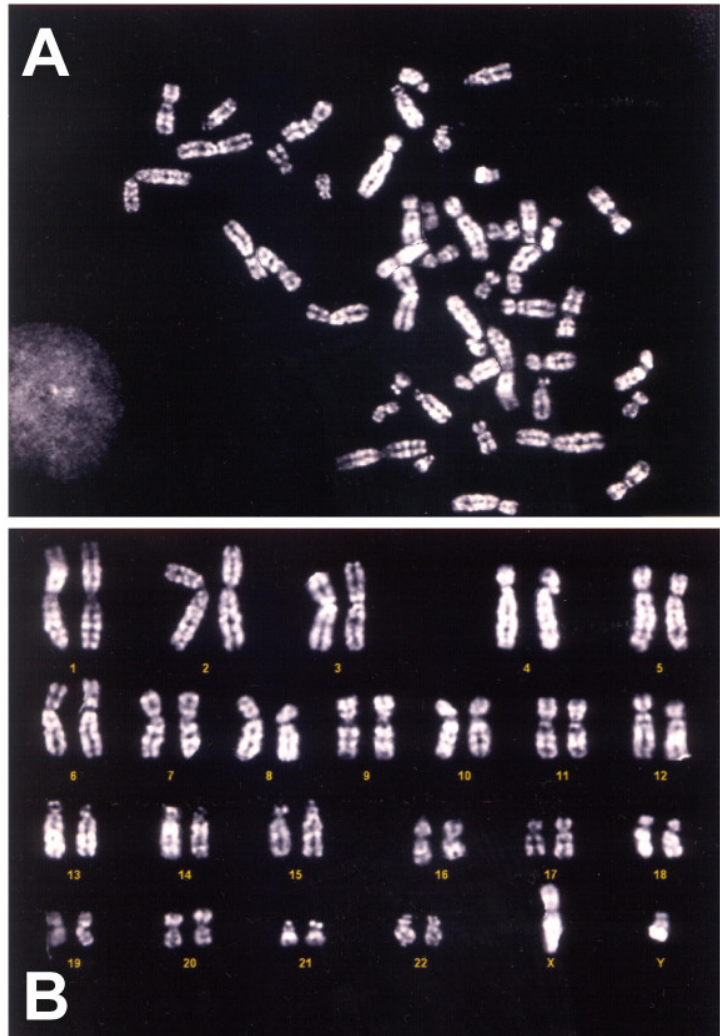
Како резултат на боењето со оваа метода се добиваат темни и светли ленти по должината на хромозомите, при што, темните ленти претставуваат конструктивни хетерохроматински региони распоредени по краците на хромозомите, а светлите ленти го претставуваат еухроматичниот регион. Техниката на бендови е основна за идентификација на секој хромозомски пар. Распоредот на светли и темни ленти е карактеристичен за секој вид.

Q (Quinacrin) техника: Во 1970 година било успеано да се прикаже хетерогеноста на хромозомската структура, односно постоењето на трансверзални ленти (т.н. Q ленти), по обработката на препаратите со деривати на квинакрин или атебрин, набљудувани на ултравиолетова светлина со флуоресцентен микроскоп. Со оваа техника, дисталните краеве на хромозомите не се бојат. Y хромозомот флуоресцира

најсилно на дисталниот дел од долгиот крак во вид на светли точки не само во метафазните туку и во интерфазните јадра. Затоа оваа техника се користи за идентификација на полот во целуларниот материјал.

R (Реверзна) техника- дава спротивни ефекти во споредба со техниката на G-траките и се користи за испитување на терминалните региони на хромозомите. Со оваа техника се истакнуваат теломерните региони кои често се зафатени со помали структурни промени (транслокации, инверзии, посебно перицентричните).

C (Центромерно хетерохроматска) техника на боење- го прикажува ефективното боење на центромерот и на секундарната констрикција (C - бенд), а посебно е значајна при



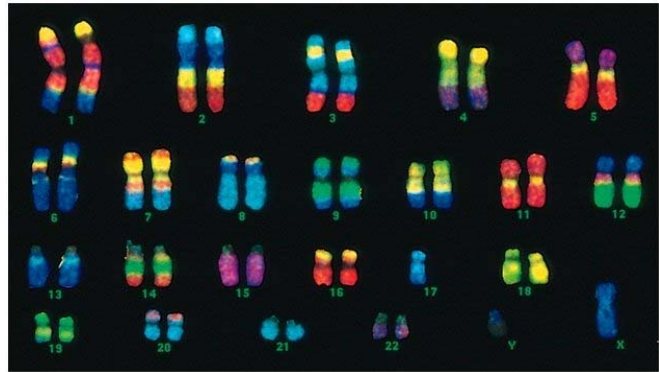
Сл. 40. Хуман кариотип и кариограм на флуоресцентен микроскоп

идентификација на перичентричните инверзии и при проучување на полиморфизмот на хромозомите.

3. Флуоресцентна *in situ* хибридизација (FISH)

Овој дијагностички метод претставува комбинација на современите молекуларни со конвенционалните цитогенетски методи за анализирање на хромозомите, а се базира на комплементарноста на DNA молекулата, односно на способноста на едноверижната молекула на DNA да коњугира со своите комплементарни секвенци кои се модифицирани, што по хибридизацијата овозможува визуелизација на регионот под ултравиолетово осветлување. DNA сондите можат да бидат:

- 1 **центромерни**- составени од репетитивни секвенци кои можат да се најдат и во центромерот, а се користат за брза пренатална детекција на анеуплоидии (трисомии на 13, 18 и 21). Предноста на овој метод е и во тоа што може да се искористат интерфазни клетки, кои не се во делба.
- 2 **единствени секвенци**- кои се специфични за хромозомот, за одреден локус или служат за идентификација на субмикроскопски мали делеции и дупликации.
- 3 **сонди за боја**- се состои од коктел на различни сонди за различни делови на хромозомот кој флуоресцира. Се употребува за детекција на суптилни транслокации или за утврдување на потеклото на вишок хромозомски материјал (забележливи парцијални трисомии и др.).
- 4 **повеќеслојно спектрално кариотипизирање**- користи група на сонди за цели хромозоми при што се добива разнобоен, шарен кариотип (сл. бр. 7), каде секој пар се идентифицира со посебна боја. На овој начин успешно се идентифицираат сите структурни промени.

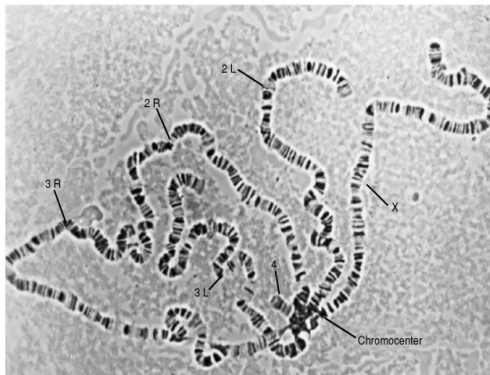


Сл. 41. Хромозомите се обоени со различни флуоресцентни сонди кои карактеристично ги бојат хромозомите со што се овозможува нивна полесна идентификација и детекција на нумерички и структурни хромозомски аберации

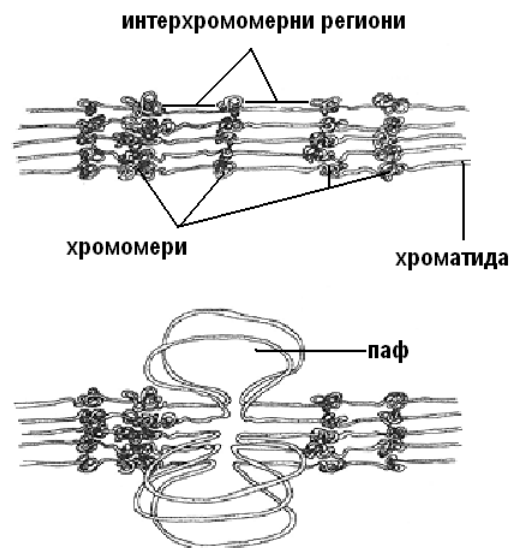
ПОСЕБНИ ТИПОВИ НА ХРОМОЗОМИ

Кај некои видови организми, односно во посебни ткива или случаеви откриени се специјални типови на хромозоми кои по градбата или однесувањето битно се разликуваат од нормалните митотски хромозоми. Во оваа група на необични или специјални хромозоми припаѓаат: политените хромозоми; четковидните хромозоми и В-хромозоми. Првите два типа не се карактеристични за човекот но се присутни во сите класични учебници по хумана генетика, како посебно значајни објекти во истражувањата од кои произлегоа сознанијата за делувањето на генот.

а) Политени хромозоми - по димензии се гигантски хромозоми, карактеристични за соматичните клетки на некои ткива во ларвите на двокрилни инсекти. Првпат се опишани од Balbiani (1881), во плунковите жлезди кај ларви во кои има доста крупни јадра и хромозоми со специфична градба и големина. Политените хромозоми се составени од голем број на надолжно споени хроматински нишки кои се формираат како резултат на повеќекратно ендореплицирање те. мултиплицирање на хромозомите во тек на синтетскиот период. Бројот на хроматидите реплицирани на овој начин во политените хромозоми може да изнесува од 1000 до 4000. Констатирано е дека степенот на политеност во еден организам може да варира од ткиво до ткиво.



Сл. 42. Политени хромозоми со хромоцентар



Сл. 43. Структура на политени хромозоми, хромомерни и интерхромомерни региони

Кај *Chironomus tentans* политените хромозоми во клетките на малпигиевите садови се 9 пати ендодуплирани, додека во клетките од плунковите жлезди ендодуплирани се за 13 пати. Овие хромозоми се одликуваат со наизменично повторување на темно обоени (хромомерни), и светло обоени (интерхромомерни) сегменти, така што на светлосен микроскоп уочливи се два вида различно обоени напречни ленти, чиј број големина и распоред се разликува меѓутоа е карактеристичен за секој политен хромозом, односно за секој таксон.

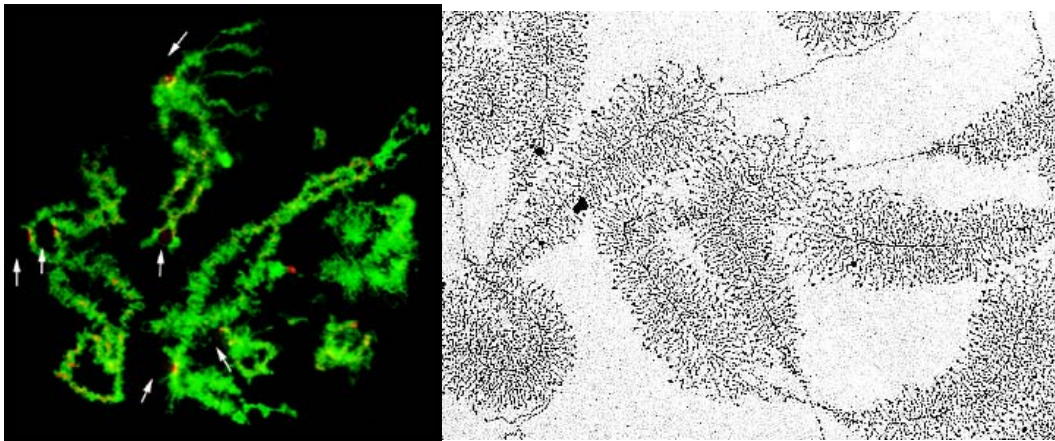
DNA од секоја хромонема (хроматинска нишка) на политените хромозоми, се протега по целата должина, а во хромомерните региони се наоѓа поголема количина на кондензирана DNA (можат да се најдат од 5000 до 100.000 нуклеотидни парови), во споредба со интерхромомерните светли ленти. Кај политените хромозоми на ларвите (*Chironomus* и *Drosophila*) можат да се забележат

задебелувања како набабрени мешести делови или формации означени како **пафови** (од **puff**), кои се појавуваат од одредени сегменти (ленти) или од просторот меѓу нив. Тие се образуваат во одредено време од растењето на ларвата но независно и не истовремено во различни хромозомски региони. Пафовите се места на активација на хромомерите кои се видливи како хромомерни ленти на политените хромозоми. Структурата на транскрипциски активните региони т.е. пафовите битно се разликува од структурата на неактивните региони со кондензирани хроматински нишки во хромомерите.

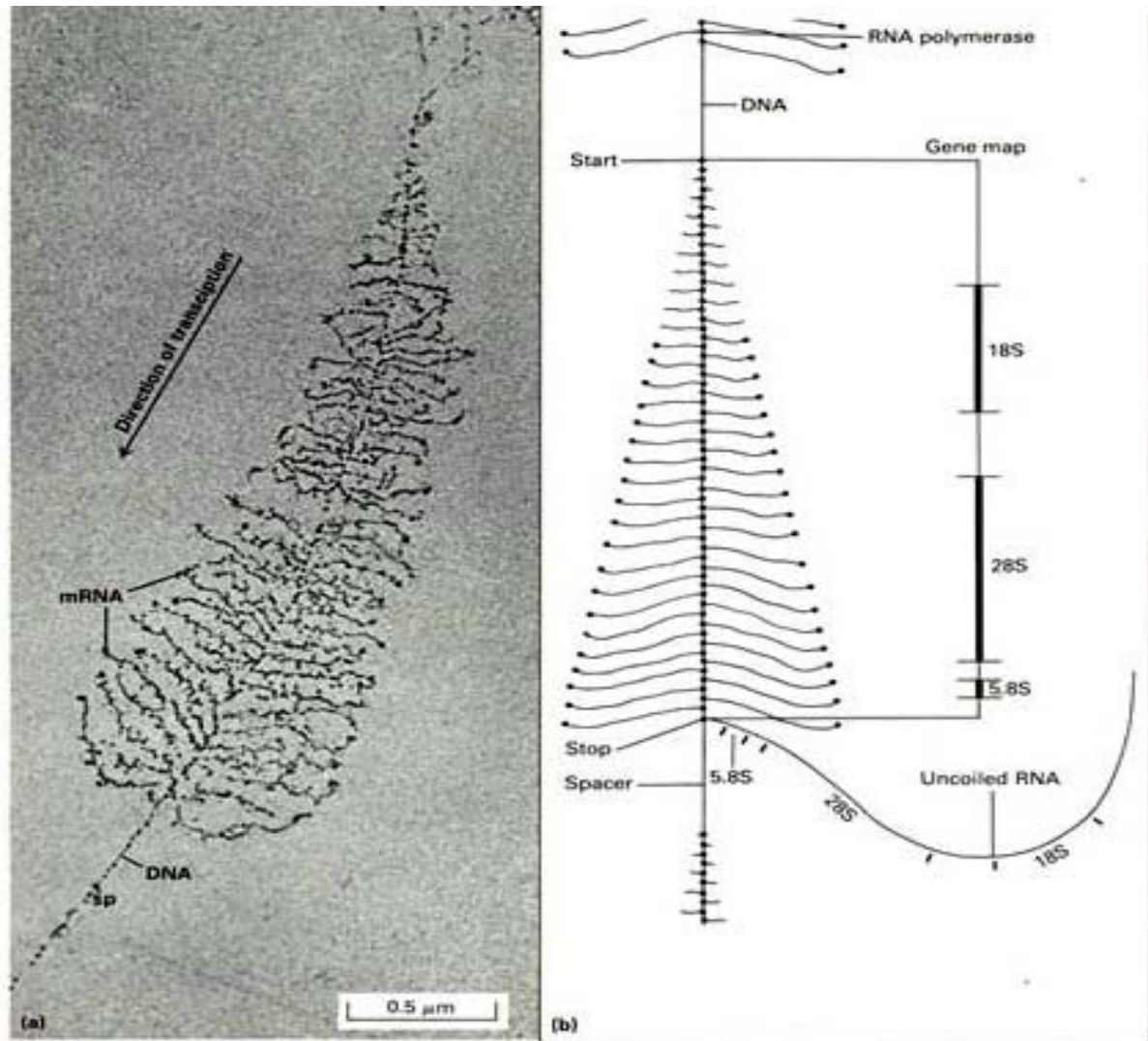
Големината на пафот претставува показател на синтетската активност на хромомерите. Најголемите пафови се наречени Балбианиеви прстени. На овие хромозоми прв пат е конструирана генетичка карта. Се смета дека најголемо значење на политените хромозоми е тоа што даваат можност за прецизно картирање на генските локуси, затоа *Drosophila* има и најкомплетна и најдобро проучена генска карта.

б) Четковидни (или Lamp-Brush) хромозоми

Lampbrush хромозоми се посебен пример за коњуиграни хомологни хромозоми или биваленти кои во текот на диплотен од профaza-1, од мејоза, достигнуваат должина од 800 - 1000 μm . Странично на бивалентите се издвојуваат многубројни симетрични структури во форма на јамки кои на хромозомите им даваат четковиден изглед и затоа се наречени **четковидни** или **Lampbrush** хромозоми. Се претпоставува дека јамките на четковидните хромозоми се составени од низа копии на еден ист ген, чија основна копија е сместена на почетокот на јамката, а на остатокот се наоѓаат реплики од основната копија или т.н. помошни копии кои се користат како матрица за синтеза на iRNA. На јамките кои се активни гени се врши транскрипција на разновидни хетерогени RNA (iRNA и tRNA).



Сл. 45. Четковидни (Lampbrush) хромозоми (лево), делови од јамки (десно)



Сл.46. Транскрипција на ниво на еден ген,електронска микрофотографија и соодветна шема

Јамките од регионот на нуклеоларниот организатор (секундарна констрикција), можат да се одделат од хромозомите како екстрахромозомски нуклеоларни гени за rRNA а процесот е наречен амплификација на гени.

Карактеристични се за примарните ооцити кај некои рбетници и инсекти кај кои во раниот развој се јавува потреба за голема количина на rRNA, како би можело да се акумулира во клетката и да ги задоволи сите потреби за покасна поинтензивна синтеза на протеини. Страничните јамки растат постепено за време на диплотен, така што во нормални услови во средината на диплотен постигнуваат максимална големина, а потоа постепено исчезнуваат, и повеќе неможат да се забележат во метафаза-1 од мејозата. Нивната градба детално ја опишал Callan (1952) при проучувањето на ооцити кај *Triturus cristatus* -тритон.

в) В - хромозоми

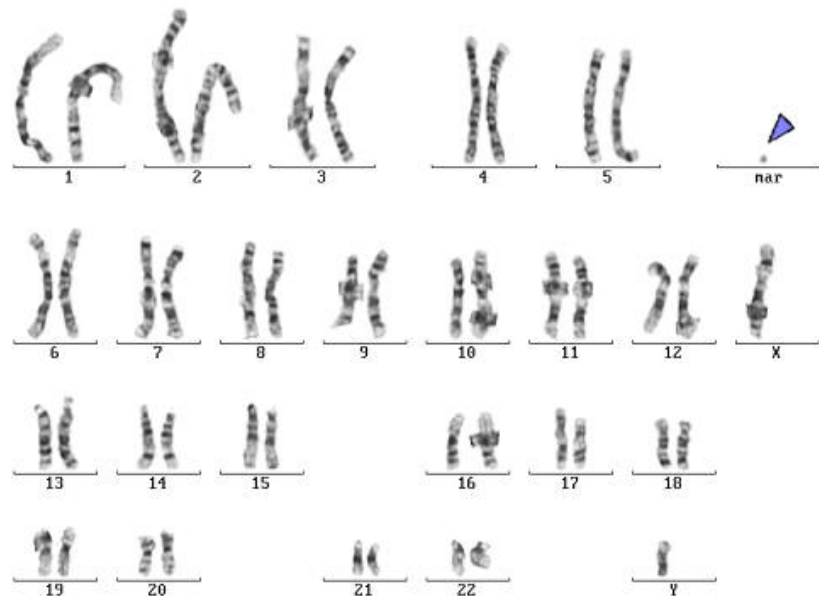
Во категоријата на посебни или необични хромозоми припаѓаат и хромозомите кои по градба и однесување се разликуваат од нормалните или А-хромозоми. Во литературата се познати под разни наслови, како В-хромозоми (терминот најчесто се користи за посебни хромозоми кои се среќаваат кај растителни организми), како прекубројни и екстра хромозоми (кога се работи за хуман материјал). Овие хромозоми почесто се јавуваат кај некои растенија а поретко ги има кај животните и човекот.

Постојат родови како *Allium*, *Crocus*, *Colchicum*, *Zea*, *Leucanthemum* и др., каде се регистрирани В-хромозоми кај диплоидните видови покрај мислењето на бројни истражувачи кои сметаат дека тие се карактеристични за полоплоидните форми а нивното присуство се поврзува со зголемувањето на плоидноста кај растенијата. Кај *Allium angulosum*, субтелоцентричен В-хромозом со мали димензии се среќава кај диплоидната форма ($2n=16+B$) како и кај тетраплоидниот цитотип со $4n=32+B$). Такви примери има и кај *A. nutans* кај диплоидни, триплоидни, тетраплоидни и пентаплоидни цитотипови а кај родот *Leucanthemum*, 10% од видовите поседуваат В-хромозоми, но само полиплоидните цитотипови.

По број, овој тип на хромозоми варираат во клетките на различни ткива а исто така и кај поедини групи организми што не е случај со А-хромозомите. Во хаплоидната хромозомска гарнитура или геномот најчесто се наоѓа по еден или 2В хромозома, а може и повеќе. Кај *Allium porrum* се среќаваат по 5, кај *A. carnuum* 6, а кај *A. stachys* и по 10 минутни В-хромозоми. Варијабилноста во бројот и морфологијата на В-хромозомите според некои автори се должи на двојната репродукција кај некои растителни родови, половата и вегетативната. Присуство на екстра хромозоми е констатирано и кај животните, кај безрбетниците и рбетниците, на пример, познати се податоците за бројни популации на скакулции во Голема Британија со Б хромозоми. Не се ретки и податоците за прекубројни (деривирани) хромозоми во хуманата популација кои може да се појават како единечни, цели хромозоми или пак како фрагменти, деривати познати под терминот sSMC. В-хромозомите се окарактеризирани како генетски неактивни т.е. инертни или многу малку активни што важи за хетерохроматинот воопшто. Морфолошки се разликуваат од нормалните А-хромозоми карактеристични за соодветниот кариотип по тоа што се помали по димензии и најчесто се телоцентрични и потемно обоени. Но ова констатација не е генерална така што постојат литературни податоци за регистрирани метацентрици, субметацентрици и изохромозоми како екстранумерарни хромозоми во хуманата популација (Шопова и сор., 1978)

За време на митотична и мејотска кариокинеза В-хромозомите не се однесуваат како останатите А-хромозоми, т.е. не покажуваат хомологија и не коњугираат со нормалните хромозоми и така сигурно се детектираат. Утврдено е дека најчесто нивната репликација настанува на крајот од синтетичкиот период, а ваквото задоцнување е карактеристично за хетерохроматинот. Истражувањата кои се однесуваат за утврдување на комплексноста на секвенцата на DNA во

В-хромозомите, укажале дека тие содржат потполно исти секвенци на DNA како и А-хромозомите. Се смета дека В-хромозомите најчесто настануваат како резултат на неправилна сегрегација при придвижувањето кон половите во анафаза од кариокинезата, а може да се формираат и како резултат на фрагментација на А-хромозомите. Во однос на ефектите што ги имаат во организмите каде се присутни, мислењата се поделени. Познатиот генетичар од Шведска, Muntzing, кој проучувал бројни



Сл. 47. Хуман кариограм со екстранумерарен хромозом

популации на рж од Виетнам до Европа, смета дека присуството на В-хромозомите кај растенијата има влијание на подобрувањето на способноста за прилагодување кон условите на средината (клима, земјиште и др.), значи ја зголемува способноста за успешно адаптирање на растенијата во различни климатски подрачја. Други автори пак не им даваат никаква важност, трети сметаат дека се значајни во зголемување фреквенцијата на хијазми (мостови на кросинговер), зголемување на бројот на рекомбинации. Според Шопова и сор. (1978), спематозоидите со В-хромозоми поседуваат намалена мобилност и се неуспешни при оплодување на јајце клетката, што условува трансмисијата да се одвива преку женскиот пол. Генетскиот ефект на хромозомот зависи од тоа дали хромозомот е исклучиво хетерохроматичен па е генетски инертен или пак содржи и еухроматин.

Во зависност од гените кои се повторуваат (тие би биле практично со парцијална трисомија), В-хромозомите може значајно да го изменат фенотипот на носителот. Ефектите од овие екстранумерарни хромозоми секако зависат и од тоа од кои хромозоми потекнуваат, што е евидентно од прикажаните резултати од претходната слика.

Аберантни форми на клеточна делба

Во природата често се сретнуваат клеточни делби со карактеристични отстапувања од нормалниот тек на кариокинезата или цитокинезата. Некои од нив претставуваат ретки појави, меѓутоа има и такви кои стекнале статус на нормална или редовна појава.

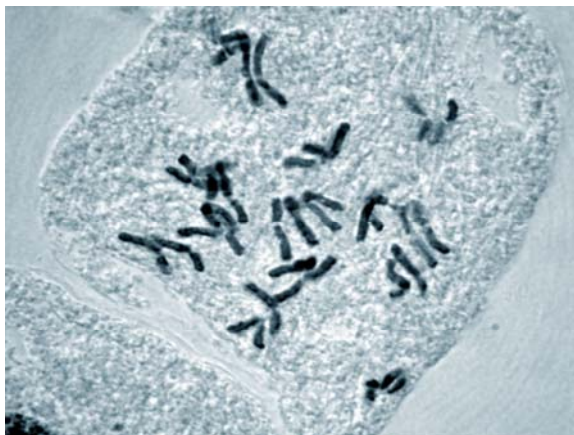
Како позначајни и почести ќе ги споменеме следните аберантни форми:

Асиметрична делба - оваа делба се карактеризира со правилно и рамномерно митотично делење на јадрениот материјал и со нерамномерно (асиметрично) делење на цитоплазмата. Како резултат на ваквата делба се добиваат асиметрични ќеркини клетки односно помала и поголема клетка, познати уште како бластомери кои покасно се диференцираат во различни клетки т.е. ткива.

Клеточна делба со успорена цитокинеза- при оваа делба има многукратна кариокинеза, без да се подели цитоплазмата. Со ваква делба се добиваат многујадрени (полинуклеарни) клетки или уште познати како **ценоцитни**, кои главно се од привремен карактер, бидејќи на крај со цитокинеза, ценоцитната (многујадрената) структура преминува во многуклеточна.

Ендорепродукција (или ендоредупликација) претставува процес на зголемување на генетичкиот материјал во јадрото на една клетка, при што јадрото станува поголемо. Ендорепродукцијата од своја страна може да биде: ендомитоза или полиплоидија и политенизација

1. **Ендомитоза**- Во многу ткива на нормални организми се јавуваат клетки со големи полиплоидни јадра, како резултат на блокирање на одредени фази на кариокинезата. За време на ендомитозата хромозомите поминуваат низ нормален циклус на репликација и кондензација како во нормалната митотична делба. Меѓутоа, и покрај тоа што целосно се одделуваат една од друга хроматиди, бидејќи не доаѓа до формирање на делбено вретено, отсуствува анафазното движење на хромозомите т.е. не се оддалечуваат поларно. Во резултат на ваквото делење на хромозомите односно одвојување на хроматидите, доаѓа само до мултиплицирање на хромозомскиот број т.е. бидејќи сите хромозоми остануваат во јадрото, тоа станува



Сл. 48.С-митоза во меристемска клетка на *Allium cepa*

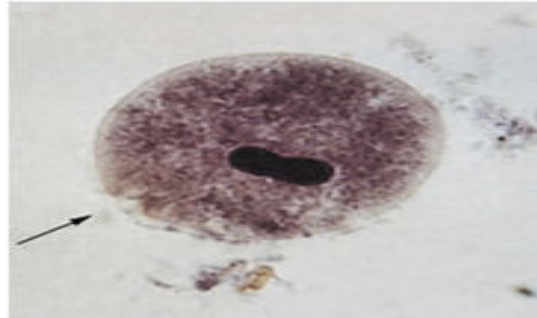
полиплоидно, а отсуствува цитокинезата. Соматичната ендомитоза може да биде предизвикана и експериментално, под дејство на разни хемиски и физички фактори, кои предизвикуваат

уништување на делбеното вретено, а во резултат на тоа хромозомите не се во состојба анафазно да се движат т.е. во мултиплициран број остануваат во истото јадро.

Најчесто соматична емдомитоза се индуцира под влијание на цитостатикот colchicin поради што оваа делба уште е позната како С-митоза.

2. Политенизација - Резултат на ендорепродукцијата се и т.н. политени хромозоми, бидејќи се образуваат како резултат на многукратна синтеза на DNA и редупликација на хромонемите а без да дојде до одделување на хроматидите.

Амитоза- претставува директна делба на клетката, која се одвива кога јадрото е во интерфаза, односно јадрото ја зачувува интерфазната морфологија. Што значи, јадрото не менувајќи ја својата структура (не образува делбено вретено, не е фрагментирана јадрената мембрана, присутно е јадренце) се дели на два или повеќе скоро еднакви делови.



НАСЛЕДУВАЊЕ НА СВОЈСТВАТА-Основни закони на наследувањето, Интеракција на гени, множествени алели, полигено наследување, плејотропно делување на гени, генотип и фенотип;

Основни поими

Гените како основни структурни и функционални единици на наследувањето во молекуларна смисла се секвенци на нуклеотидни бази кои кодираат синтеза на одредена функционална RNA молекула (iRNA, tRNA, rRNA). Имаат линеарен распоред по должината на хромозомите. Секој ген има определена положба во локусот на хромозомот па од таму **генски локус** е физичкото место на алелната форма на генот. Обично секој ген поседува два **алела** кои се всушност алтернативни, функционални форми на генот кои се наоѓаат во исти локуси. Диплоидните организми имаат два алела во два генски локуса на двата хомоложни хромозоми, со исклучок на алелите сместени на половите хромозоми кај машките единки. Комбинацијата на алелите ја дава генотипската основа за одредено својство.

Доколку двата алела на генот кој организмот ги наследил од двата родитела се идентични, тогаш организмот е **хомозигот** за тоа својство, а ако алелите се разликуваат, организмот е **хетерозигот**. При вкрстување на растенија кои се хомозиготни за доминантни или рецесивни гени се добиваат повторно хомозиготни единки при што се одржуваат **чисти линии** за даденото својство. **Хемизиготи** се организмите кои содржат само по еден од двата алтернативни алели (во нормална состојба тоа се одредени гени на половите хромозоми, X и Y, или пак во случаи на делеции организмите се хемизиготни бидејќи содржат единечни гени за сметка на делетираните).

Доминантен ген е немутирана (дива) алелна форма на генот, по дефиниција е неадитивна интраалелна интеракција, што значи се изразува во хомозиготна и хетерозиготна состојба на генотипот, и се обележува со голема буква.

Рецесивен ген е мутирана алелна форма, се изразува само во хомозиготни организми и се обележува со мала буква.

ГЕНИТЕ КАКО НОСИТЕЛИ НА НАСЛЕДНОСТА

Науката за наследувањето на особините одамна не се нарекува Менделизам, а принципите на наследноста- Менделова анализа, но денес може да се констатира дека тие го "издржаа тестот на времето" и како прототип на генетската анализа ја поставија основата на модерното генетско проучување, кое денес се темели на концепцијата на генот како основна единица на наследувањето. Одредени дисциплини во Генетиката сè уште се базираат на веќе поставените принципи и модели на наследување од страна на Мендел со цел да се предвидат резултатите во истражувањата или определи веројатноста одреден ген да се појави во потомството.

Основни модели на хибридизација

Проучувањата на генетиката на човекот и на други живи системи, вклучува различни модели во кои се опфатени одреден број на единки од популацијата, но при тоа и класичните и современите генетски техники се базираат на основните модели на наследувањето, познати како модели на хибридизација. При тоа, кога станува збор за хумана популација тие индиректно се користат во непосредното следење на трансмисијата на генот во потомството во генеолошките методи, во одредувањето на веројатноста да се појави повторно во наредните генерации и во дефинирањето на генетските совети кај семејствата со ризик.

Директен модел: подразбира вкрстување на два хомозиготни родители од кои женскиот пол (♀) за доминантни гени а машкиот пол (♂) е рецесивен хомозигот.

Реципрочен модел е обратен на директниот- машкиот пол, е доминантен хомозигот а единката од женскиот пол е рецесивен хомозигот. Се користи за детерминација на

P: ♀ AA x ♂ aa

G: (A) (a)

F₁ 100% Aa

P: ♀ aa x ♂ AA

G: (a) (A)

F₁ 100% Aa

Наследување на својствата

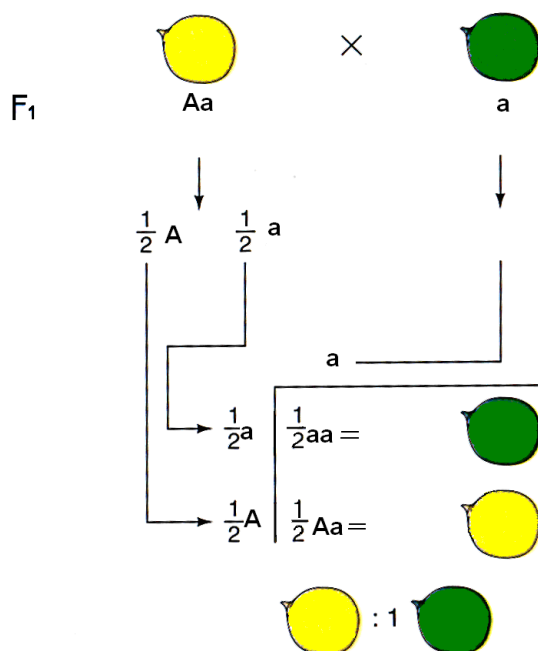
полово сврзано и екстрануклеарно (цитоплазматско) наследување.

Повратен модел е кога доминантниот хомозигот (♀), се вкрстува со хетерозигот (или ♂ единка од F₁ генерација во експерименти со растенија).

P:	♀	AA	x	♂	Aa
G:		(A)		(1/2A) (1/2a)	
F₁		1/2AA		1/2Aa	

Тест модел (модел на повратно, анализирачко, вкрстување) се користи за проверка на хомозиготноста на родителските генотипови и е вкрстување на хетерозиготен организам (♀ единка од F₁ генерација) со (♂) родител-рецесивен хомозигот (Сл. 1).

P:	♀	Aa	x	♂	aa
G:		(1/2A) (1/2a)			(a)
F₁		1/2Aa		1/2aa	



Сл. 1. Тест модел, проверка на хомозиготноста на носителот на доминантно фенотипско својство

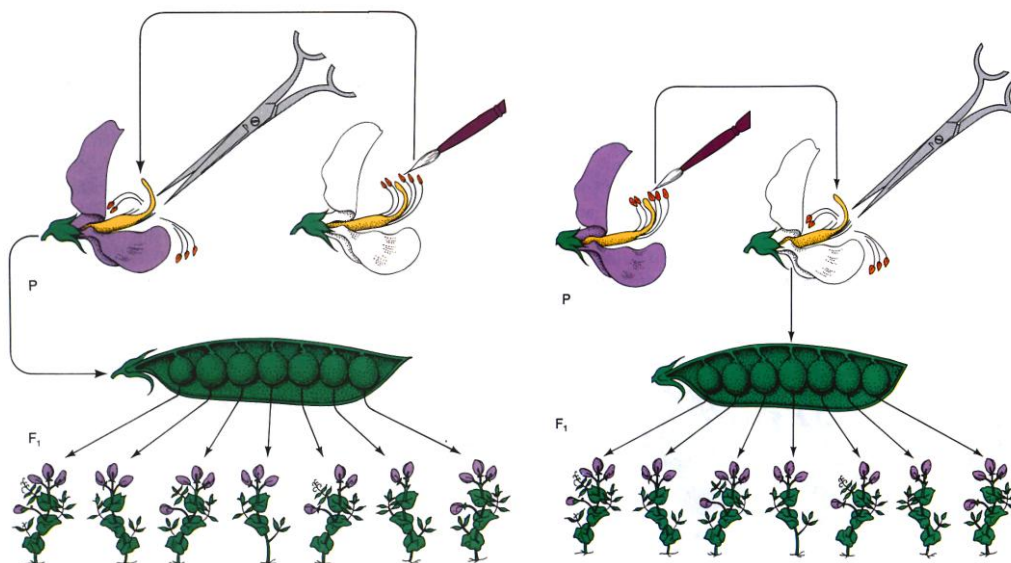
МОНОХИБРИДНО ВКРСТУВАЊЕ

I Принцип на одвојување или сегрегација (цепење) на наследните фактори

До 1866 година кога е објавено делото "Опити со растителни хибриди" од Греџор Мендел (*G. Mendel* 1822-1884), па и подоцна, сите сознанија на полето на Генетиката биле резултат на прости опсервации на живиот свет. Основните закони на наследувањето се откриени и поставени од овој научник, а неговите опити и публикации претставуваат примери на необична аналитичка способност во научните испитувања дури и според денешни стандарди. Мендел го проучувал наследувањето на некои морфолошки белези кај диплоидниот грашок кој како самооплодно растение се покажал како извонреден објект за експериментирање. Цветот на *грашкови* е така граден што овозможува самоопрашување односно самооплодување, но ваквата градба овозможувала лесно да се реализира и вкрстено опрашување и оплодување (Сл. 2). Така во еден од експериментите за формата на семето

Наследување на својствата

преку вкрстување на растенија кои даваат мазни семиња и растенија кои даваат збрчкани семиња, резултатите биле доста јасни бидејќи сите хибридни растенија од првата генерација (F_1) давале само мазни семиња, независно од тоа дали мајчиното или татковото растение било со такви семиња. Набрчканоста на семињата како да била потисната и прикриена од доминирањето на мазните зрна.



Сл.2. Подготовка на хермафродитните цветови за оплодување (отстранување на прашниците кај женски цветови и плодници кај машки)

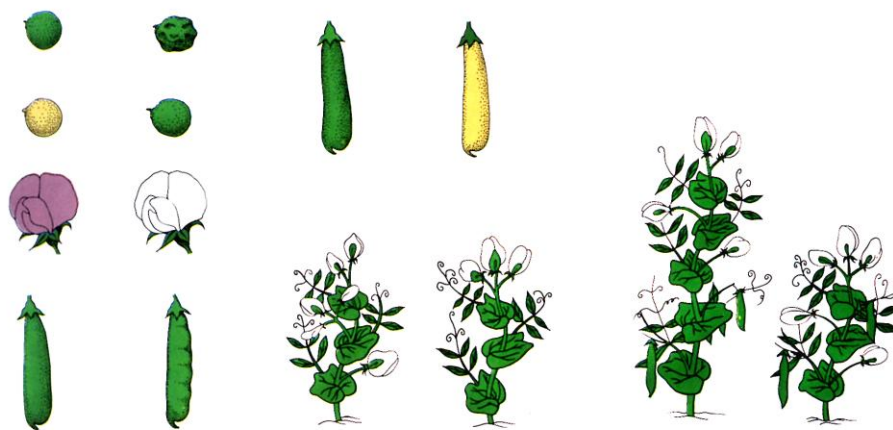
Мендел утврдил дека на ист начин се однесуваат сите седум белези (својства) кои ги одбрал за изучување (Сл. 3). Таквите својства (особини) ги нарекол **доминантни**, додека алтернативните на нив ги нарекува **рецесивни** особини.

За да ги објасни резултатите од своите експерименти Мендел ја дава следната хипотеза:

Доминантни сојства кај грашокот: мазно семе, жолто семе, виолетов цвет, подуен плод (мешунка) без прегради, зелена мешунка, распоред на цветови-аксиален (во основа на листовите), високо стебло

Рецесивни својства: набрано семе, зелено семе, бел цвет, мешунка со прегради (стеснувања), жолта мешунка, распоред на цветови-терминален (врвни), ниско стебло

Сл. 3. Алтернативни својства кај грашокот, условени од доминантни и рецесивни гени



Наследување на својствата

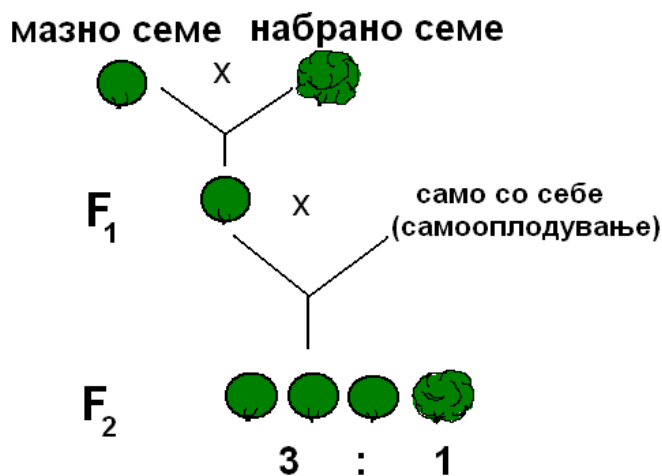
Алтернативните особини (својства) како што се мазноста и набраност на зрната (семињата), се одредуваат од фактори (сега наречени гени) кои се пренесуваат од родителите на потомството односно од родителската (паренталната) на филијалната генерација, преку гаметите. Секој фактор може да постои во две функционални и алтернативни форми (сега познати како алели), кои се одговорни за манифестирање на алтернативните состојби во кои може да се најде особината. Поточно, за секоја особина растението има два **алела** на **еден ген**, и тоа по еден алел наследен од двата родитела. На тој начин во секое растение на грашокот има два алела за детерминирање на формата на зрното (семето). Според тоа наследно стабилните растенија со мазни семиња се хомозиготни на алелот за мазност, или наследно стабилните растенија со набрани семиња се хомозиготни по однос на алелот за набрчаност, додека F₁ хибридите од врстувањето на растенијата со мазни и растенијата со набрани зрна, се хетерозиготни единки.

P	♀	AA (мазни)	×	♂	aa (набрани)
G:		(A)			(a)
F ₁		Aa (мазни)			
F ₂					

♀/♂	A	a	
A	AA	Aa	3 (мазни) : 1 (набрани)
a	Aa	aa	



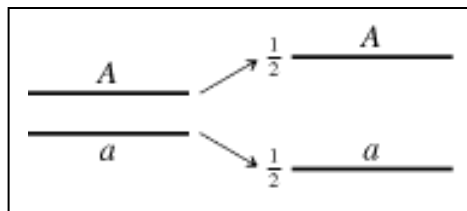
Сл.4. Фенотипско цепенје 3:1



Еднообразноста на хибридите од F₁ генерација го навело Мендел да заклучи дека кај хетерозиготните единки едниот е доминантен алел а другиот е рецесивен. Меѓутоа, од појавата на родителските особини повторно во хибридно хетерозиготно потомство, тој заклучил дека двата наследни фактора (генски алели) за секоја особина, никогаш не се фузираат еден со друг, туку егзистираат поодделно и се раздвојуваат при формирањето на гаметите во различни гамети, така 1/2 од гаметите носат еден генски алел а другата половина го носат другиот алел (Сл. 4).

Овој заклучок е познат како Прв Менделов принцип или **Менделов закон за распаѓање (сегрегирање или цепенје) на наследните фактори.**

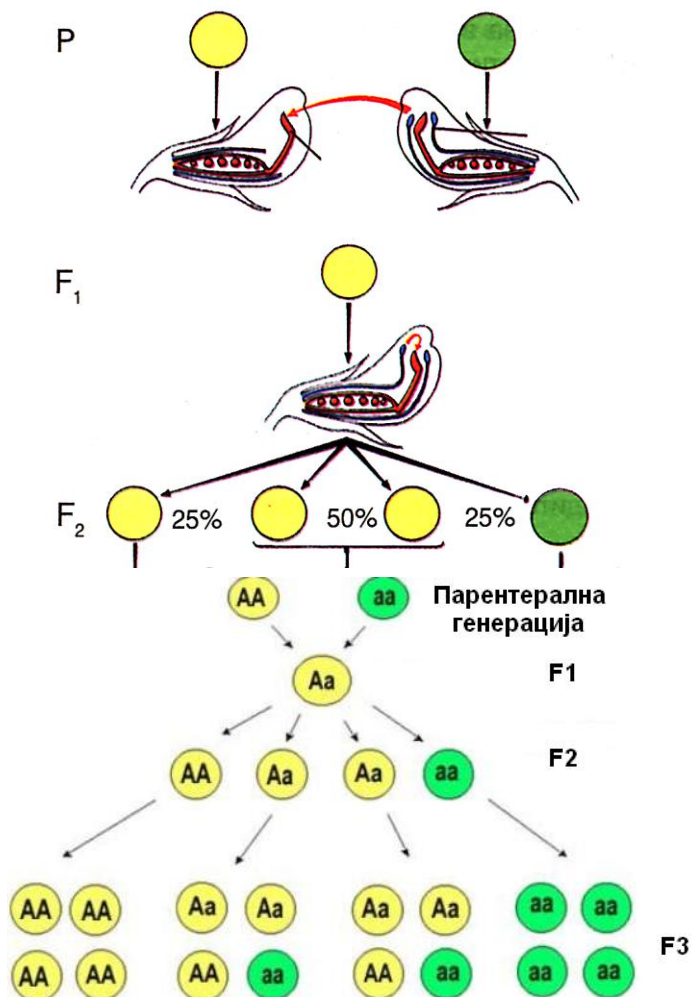
Генските алели се означуваат со азбучни симболи, поточно доминантниот алел секогаш се означува со голема латинска буква (AA), додека рецесивниот алел со иста, меѓутоа мала



Наследување на својствата

буква (**aa**). Пример, алелот за мазно зрно можеме да го означиме со **A** а алелот за збрканост со **a**, и во тој случај генетичкиот состав на растенијата е следниов: хомозиготните растенија со мазни зрна се **AA**, а хомозиготните растенија со набрани семиња се со **aa**, кои во F_1 даваат хибриди односно хетерозиготи (**Aa**). F_1 хибридите хетерозиготи продуцираат два типа на гамети во еднаков однос 1/2 со доминантен (**A**) и 1/2 со рецесивен (**a**) алел.

При самооплодување односно вкрстување на F_1 монохибридите (**Aa**), во F_2 генерација се добива потомство од три типа на растенија (генотипови) во квантитативен однос (**1:2:1**) или поконкретно 1/4 се хомозиготи по доминантниот алел (**AA**) кои даваат мазни семиња, 1/4 се хомозиготни по рецесивниот алел (**aa**) и даваат збркани семиња, овие две групи се наследно стабилни, додека 1/2 од F_2 потомството се хетерозиготни (**Aa**), со мазни зрна бидејќи се манифестира доминантниот алел. Со самооплодување овие хетерозиготи ќе дадат F_3 генерација каде се добиваат плодови со мазни и плодови со збркани семиња (Сл. 5). Од наредната шема јасно е дека со самооплодувањето доаѓа до намалување на % на хетерозиготите и зголемување на % на хомозиготите, со што всушност се објаснува штетноста на ова појава не само при вкрстување во блиско родство (имбридинг) кај животните, инцест во хуманата популација туку и кај растенијата. Хетерозисот или вкрстување на подалечни линии овозможува зголемување на хетерозиготноста што резултира со подобрување на голем број квантитативни карактеристики и зголемување на приносот



ДИХИБРИДНО ВКРСТУВАЊЕ

Дихибридното вкрстување претставува модел кога истовремено се разгледуваат и анализираат две различни алтернативни особини. Прв го применил Мендел во своите експерименти, кои резултирале како Втор Менделов Закон за независен избор **(II Принцип на независно**

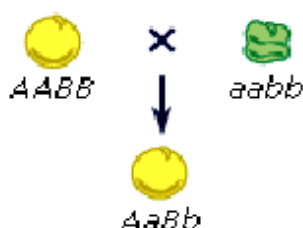
комбинирање на наследните фактори), според кој гените кои ги определуваат различните особини се наследуваат и комбинираат независно еден од друг. Покасно било докажано дека овој закон важи само за гени кои се наоѓаат на различни хромозоми.

Мендел најпрво одгледал чисти линии на грашок кои се разликувале само по две алтернативни својства- боја и форма на семе, а потоа направил вкрстување на два хомозигота и тоа, растение кое фенотипски е со мазно и жолто семе (доминантни особини), со друго растение кое фенотипски е со зелено и набрано семе.

P:	♀ AABB	x	♂ aabb
	мазно-жолто семе		набрано-зелено семе
G:	(AB)		(ab)
F ₁ :	AaBb (мазно-жолто семе)		
F ₂	(16 единици)		

Таб. 1. Panett -ова мрежа за F₂ генерација при дихибридно вкрстување

♀ \ ♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb



F₁

♀ \ ♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb

F₂

F₂ 9 : 3 : 3 : 1

мазни, жолти набрани, жолти
 мазни, зелени набрани, зелени

Сл.б.Фенотипови и генотипови во текот на F₂

родителски растенија каде мајчините единки даваат плодови со *мазни и жолти* семиња и се со *црвено обоени цветови*, односно генотип **AABBCC**, додека од таткото растенијата даваат плодови со *набрани и зелени* семиња и се со *бели цветови*, односно со генотип **aabbcc**. Сите мајчини гамети ќе имаат само доминантни адели односно генотип **ABC**, додека сите таткови гамети се со рецесивни адели, односно генотип **abc**. Како резултат на оваа состојба во F₁ се добиваат хибриди кои се трихетерозигитни (**AaBbCc**), а поради доминантните адели ќе имаат фенотип како мајката: растенија

Дихибридите од F₁ генерација (**AaBb**), според генотипот можат да продуцираат четири типови на гамети во еднаков однос (1:1:1:1).

Со случајно комбинирање на четирите типа на машки и женски гамети, при оплодувањето се добиваат растенија на втора филијална генерација (F₂), кои формираат плодови што носат семиња и припаѓаат на девет различни генетички класи (генотипови), а според фенотипот на семето припаѓаат на четири фенотипски форми и тоа во квантитативен однос, како што Мендел очекувал, 9:3:3:1 (Сл. 6).

Од овие резултати е изведен заклучокот дека гените кои ги детерминираат различните особини се пренесуваат независно. Од друга страна, овој експеримент го потврдува и законот за распаѓање, бидејќи односот 3:1 е добиен за секоја особина поодделно.

ТРИХИБРИДНО И ПОЛИХИБРИДНО ВКРСТУВАЊЕ

Законот за независно раздвојување Мендел го потврдува и во други експерименти или поточно при вкрстување кога родителите се разликуваат по три особини - **трихибридно вкрстување**. При вкрстување помеѓу две

Наследување на својствата

кои во плодот ќе имаат мазни и жолто обоени семиња и се со црвени цветови.

P: ♀ **AABBCC** х ♂ **aabbcc**
 мазни-жолти семиња набрани-зелени семиња
 црвени цветови бели цветови

G: (ABC) (abc)

F₁: AaBbCc (мазни-жолти семиња, црвен цвет)

F₂ (64 единки)

Понатака ако трите пара на алели се распределуваат независно трихибридните растенија од F₁, даваат осум типа на гамети во еднаков однос и тоа двата родителски типа и шест нови добиени со комбинација и рекомбинација во спорогенезата и гаметогенезата.

1. ABC	2. ABc	3. AbC	4. AbC
5. abc	6. abC	7. aBC	8. aBc

Со случајно комбинирање на осумте различни типови на гамети од двата родитела во F₂ генерација ќе се добијат 64 различни генотипски класи односно генотипови (Таб.2).

Таб. 2. Panett-ова мрежа за генетски конституции во F₂ генерација при трихибридно вкрстување

♀ \ ♂	ABC	ABc	AbC	Abc	aBC	abC	aBc	abc
ABC	AABBCC	AABBCc	AABbCC	AABbCc	AaBBCC	AaBbCC	AaBBCc	AaBbCc
ABc	AABBCc	AABbcc	AABbCc	AABbcc	AaBBCc	AaBbCc	AaBBcc	AaBbcc
AbC	AABbCC	AABbCc	AAbbCC	AAbbCc	AaBbCC	AabbCC	AaBbCc	AabbCc
Abc	AABbCc	AABbcc	AAbbCc	AAbbcc	AaBbCc	AabbCc	AaBbcc	Aabbcc
aBC	AaBBCC	AaBBCc	AaBbCC	AaBbCc	aaBBCC	aaBbCC	aaBBCc	aaBbCc
abC	AaBbCC	AaBbCc	AabbCC	AabbCc	aaBbCC	aabbCC	aaBbCc	aabbCc
aBc	AaBBCc	AaBBcc	AaBbCc	AaBbcc	aaBBCc	aaBbCc	aaBBcc	aaBbcc
abc	AaBbCc	AaBbcc	AabbCc	Aabbcc	aaBbCc	aabbCc	aaBbcc	aabbbc

Меѓутоа, овие генотипови според доминантните алели се припадници на 8 различни фенотипови во квантитативен однос (27:9:9:9:3:3:3:1), и тоа:

Добиените резултати покажуваат дека сите можни комбинации на трите пара генски алели се остварени. Меѓутоа, до ваква појава може да дојде само ако генските

27/64 - со мазни и жолти семиња и црвени цветови

9/64 - со мазни и жолти семиња и бели цветови

9/64 - со мазни и зелени семиња и црвени цветови

9/64 - со набрани и жолти семиња и црвени цветови

3/64 - со мазни и зелени семиња и бели цветови

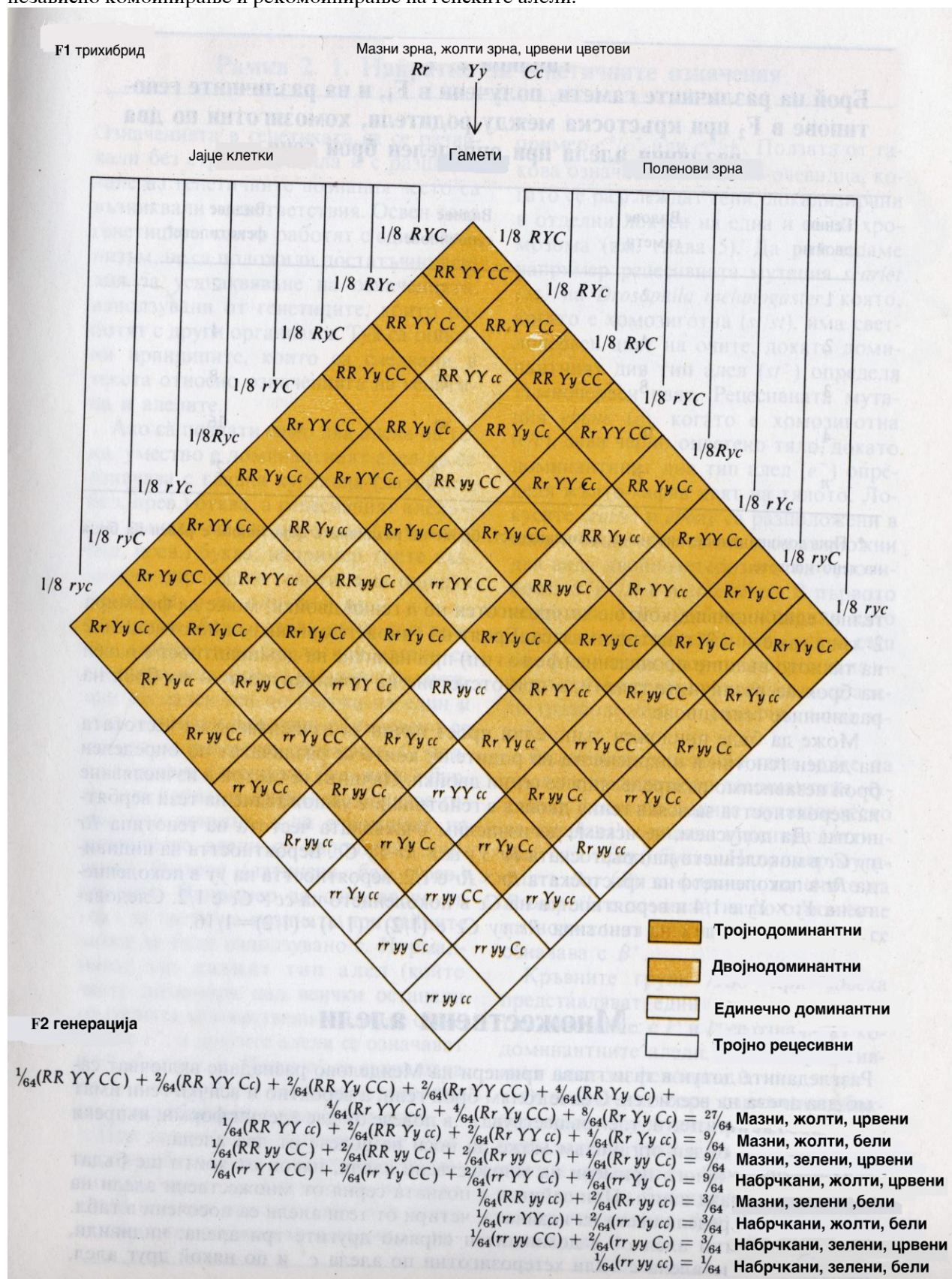
3/64 - со набрани и жолти семиња и бели цветови

3/64 - со набрани и зелени семиња и црвени цветови

1/64 - со набрани и зелени семиња со бели цветови

Наследување на својствата

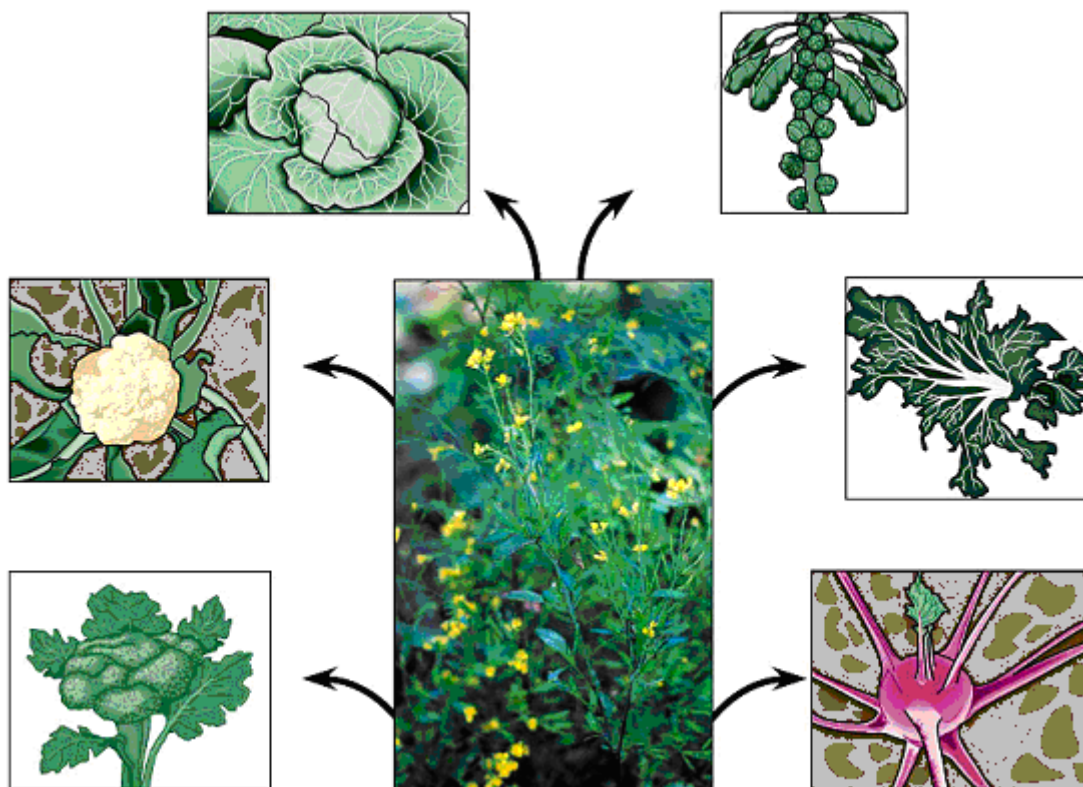
алели за секоја особина се наоѓаат на различни нехомологни хромозоми, што е важен предуслов за независно комбинирање и рекомбинирање на генските алели.



Врз база на изнесените податоци можеме да формулираме и некои општи правила кои ќе важат за потомството на хибридите од F_1 кои се добиени со вкрстување на родители што се разликуваат по одреден број на гени или парови на генски алели, кое може табеларно да се прикаже.

Таб. 3. Број на различни гамети добиени кај F₁ хибридите и на различни фенотипови и генотипови во F₂ генерација

Број на парови алели	Број на гамети	Фенотип однос	Генотип однос
1.	$2^1 = 2$	$2^1 = 2$	$3^1 = 3$
2.	$2^2 = 4$	$2^2 = 4$	$3^2 = 9$
3.	$2^3 = 8$	$2^3 = 8$	$3^3 = 27$
4.	$2^4 = 16$	$2^4 = 16$	$3^4 = 81$
(n)	$(2)^n$	$(3)^n$	$(1:2:1)^n$

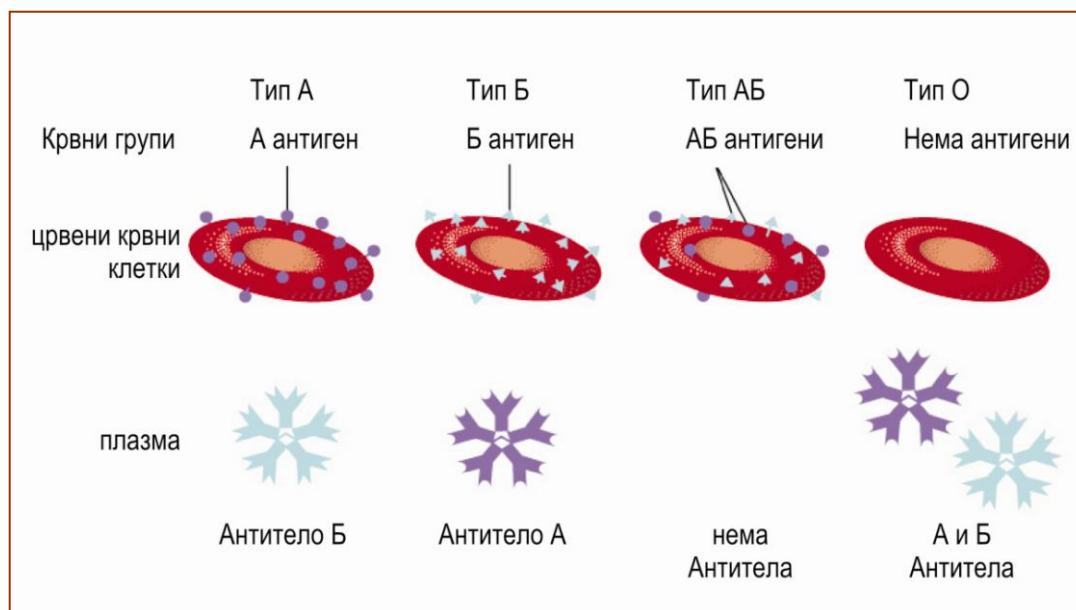


Голем број на современи растителни и животински видови се добиени по пат на хибридизација и селекција. Селекцијата е применувана врз база на фенотипските карактеристики но во текот на вековното одгледување се акумулирале бројни наследни варијабилности кои ги поседуваат современите форми. Тие се главно во позитивна насока но има и негативности како на пр. резистентност кон пестициди, хербициди, антибиотици итн.

МУЛТИПЛИ (ИЛИ МНОЖЕСТВЕНИ) АЛЕЛИ

Алелите се функционални форми на генот кои се наоѓаат во ист генски локус на хомологните хромозоми во комплементот. Значи тоа се алтернативни облици на еден ген и обично се по пар во еден организам, доколку едно својство го контролира еден ген. Во природата голем број на гени имаат по неколку алели односно постојат со повеќе од две алелни форми и покрај тоа што во диплоиден организам има само два алела за секој ген. Оваа појава е позната како мултипли алелизам (множество на алели). Кога едно својство е контролирано од повеќе алелни форми во принцип сите алели се обележуваат со една основна ознака што најчесто е голема или мала буква. Немутираниот алел се обележува со голема буква или иста мала со дополнителна ознака + во superskript. Останатите мутации се со соодветни ознаки со бројки или букви во superskript, а основната мутација врз која доминираат сите останати е обележана со мала буква без дополнителна ознака (како во следните примери за мултипли алели). За голем број гени има стандардизирано обележување кое се користи во литературата. Обележувањето е во директна врска со самата експресија на алелните форми. Експресијата на фенотипско ниво зависи од самата генетска конституција, а конкретно ќе биде објаснета на повеќе такви примери во природата.

За хуманата популација серија на мултипли алели откриена е од Ландштајнер (*Landsteiner* 1900), во АВО системот на крвните групи.



Сл. 7.

Антигени и антитела кај различните фенотипови на АВО системот

Има четири основни крвни групи или фенотипови (О, А, В, АВ) кои се детерминирани од генот (I), претставен во популацијата со три алели (I^A), (I^B), (i) (Tab. 4).

Таб. 4. Крвни групи од АВО системот

Наследување на крвните групи				
Мајка/Татко	О	А	В	АВ
О	О	О, А	О, В	А, В
А	О, А	О, А	О, А, В, АВ	А, В, АВ
В	О, В	О, А, В, АВ	О, В	А, В, АВ
АВ	А, В	А, В, АВ	А, В, АВ	А, В, АВ

Алелите I^A и I^B секогаш се доминантни спрема алелот i, а меѓусебе се кодоминантни. Овие три алели даваат шест можни генотипови меѓутоа заради рецесивноста на алелот i, тие даваат четири фенотипови односно крвни групи.



Во врска со ова уште можеме да кажеме дека бројот на можните генотипови во серија на мултипли алели зависи од бројот на алелите. Поконкретно, еден алел, пример $A1$ дава еден генотип $A1A1$, два алела $A1$ и $A2$ даваат три генотипови $A1A1$, $A1A2$, $A2A2$, од кои се два хомозиготни а еден хетерозиготни. Со три алели $A1A2A3$ се добиваат шест генотипови и тоа три хомозиготни $A1A1$, $A2A2$, $A3A3$ и три хетерозиготи $A1A2$, $A1A3$, $A2A3$. Додека при n алели се добиваат вкупно $n(n+1) / 2$ генотипови од кои n се секогаш хомозиготни а $n(n-1) / 2$ се хетерозиготни.

Сл. 8. Мултипли алелизам за боја на очи кај човек

Кај зајациите позната е серијата на мултипли алели кај генот С кој ја одредува бојата на крзното. Опишани се вкупно три мутации што значи генот е со 4 алелни форми. Дивиот тип на алел С секогаш е доминантен во однос на другите три алели, односно

Наследување на својствата

единки хомозиготни по CC или хетерозиготни на C со други алели C^{ch} , C^h , C^a , секогаш претставуваат единки со нормално див тип или агути (сиво) обојување на крзното. Единките кои се хомозиготни по алелот $C^{ch}C^{ch}$ имаат фенотип со т.н. чинчила обојување или по интензитет послабо сиво обојување. Додека хетерозиготите на C^{ch} со C^h и C^a кои се со генетски конституции $C^{ch}C^h$, $C^{ch}C^a$ манифестираат неполна доминантност т.е. интермедиерност во однос на C^h и C^a . Хомозиготите C^hC^h и хетерозиготите C^hC^a имаат т.н. хималајски фенотип, кој е близок на фенотипот од албино индивидуите, кои секогаш се хомозиготни по основната мутација и се со генотип C^aC^a , (Сл.9).

Можни генотипови	CC , Cc^{ch} $C^{ch}C^{ch}$, Cc^a	$c^{ch}c^{ch}$	$c^{ch}c^h$, c^hc^a	c^hc^h , c^hc^a	c^ac^a
Фенотип	Темно сив (див)	Чинчила	Светла чинчила	Хималајско албино	Албино



Сл. 9. Мултипли алели за крзно на зајаци, можни генетски конституции и нивен фенотип

Во литературата особено е застапена е серијата на мултипли алели за боја на очите кај винската мушичка (*Drosophila melanogaster*). Дивиот тип во однос на оваа својство е со црвена боја а мутираната форма е бели очи (Сл. 10). Покрај ова основна мутација генот мутирал повеќе пати така што денес се опишани голем број мутации (околу 16), и уште поголем број фенотипски комбинации кои што произлегуваат од генетската конституција на индивидуата. Така постојат комбинации кои условуваат корална боја, еозин црвена, боја на мед, кајсија, и т.н. Алелот за црвена боја е доминантен над сите други алели, а како што е карактеристично за мултипли алели потемните бои доминираат врз посветлите, поточно, постои градиција према количината на пигментот. Така, ако графички се прикаже ефектот на гените во однос на бојата на очите се добива една типична крива за ензимските процеси што укажува на фактот дека овие алели произведуваат продукти кои се разликуваат по количината на произведениот пигмент. Хомозиготните организми имаат два мутирани ww алела и не покажуваат никаква ензимска активност за создавање на пигменти поради што се јавува белата боја. Кога во генетската конституција има алел w , се намалува експресијата на генот со ензимска активност, така што фенотипот секогаш е со посветла боја од индивидуите каде истиот е во хомозиготна состојба. Пример, генотипот w^aw^a е кајсија а генотипот w^aw е светла кајсија.



Сл. 10. Дел од фенотиповите за боја на очи кај *Drosophila melanogaster*

ХРОМОЗОМСКИ ОСНОВИ НА НАСЛЕДУВАЊЕТО

Голем напредок во генетиката е постигнат одкако се покажало дека Менделовата генетика и процесите на мејозата и митозата се тесно поврзани.

Во 1902 година **Sutton** и **Boveri**, независно еден од друг претпоставиле дека гените се наоѓаат во хромозомите, а покасно оваа идеја прераснува во **хромозомска теорија за наследувањето**. Поточно, овие автори првенствено се базирале на однесувањето на хромозомите и гените за време на мејозата во процесот на гаметогенеза и оплодувањето. Постоенето на два алела за една особина по еден наследен од двата родители одговара на постоењето на два хомоложни хромозома исто така добиени по еден од секој родител. Двата алела кои детерминираат дадена особина се распределуваат односно раздвојуваат во процесот на формирање на гамети кога двата хомоложни хромозома од секој пар преку мејозата одат во различни гамети.

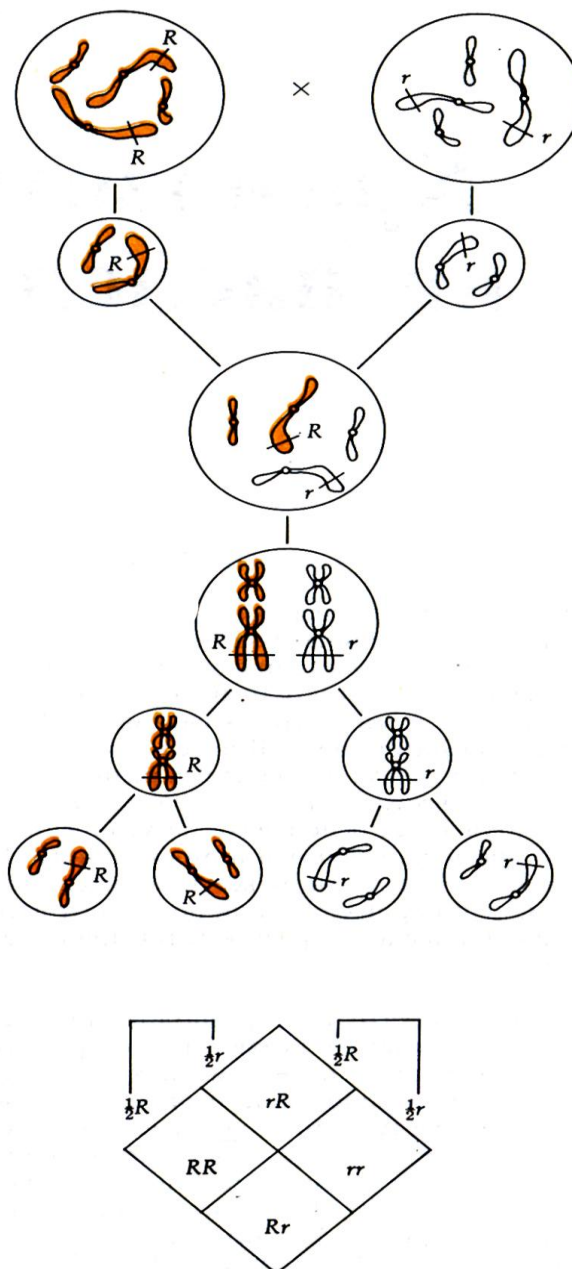
Хромозомската основа на Менделовиот закон за распаѓање ќе биде објаснета преку примерот за вкрстувањето на растенија со мазни и растенија со набрани семиња.

Процесот е прикажан само преку два пара на хомоложни хромозоми, така што на едниот пар се наоѓаат двата алела за мазни зрна **RR** или двата алела за набрани зрна **rr**. Во резултат на мејоза,

Наследување на својствата

гаметите на сите растенија со мазни зрна ќе носат алел за мазни зрна **R**, а гаметите на сите растенија со набрани зрна ќе имаат рецесивен алел за набрани зрна **r**. Хибридите од F1 генерација ќе имаат хетерозиготен пар **Rr**, бидејќи еден хромозом носи **R** алел за мазно, кој е доминантен, а другиот хромозом го носи рецесивниот алел **r** за набрано зрно.

Растенијата од F1 преку мејозата ќе продуцираат во еднаква количина со **R** и **r** алели. Како резултат на случајното комбинирање на овие гамети при самооплодувањето на F1 хибридите во F2 се добива очекуваниот фенотипски однос од 3:1 или генотипски однос од 1:2:1 (Сл.11).

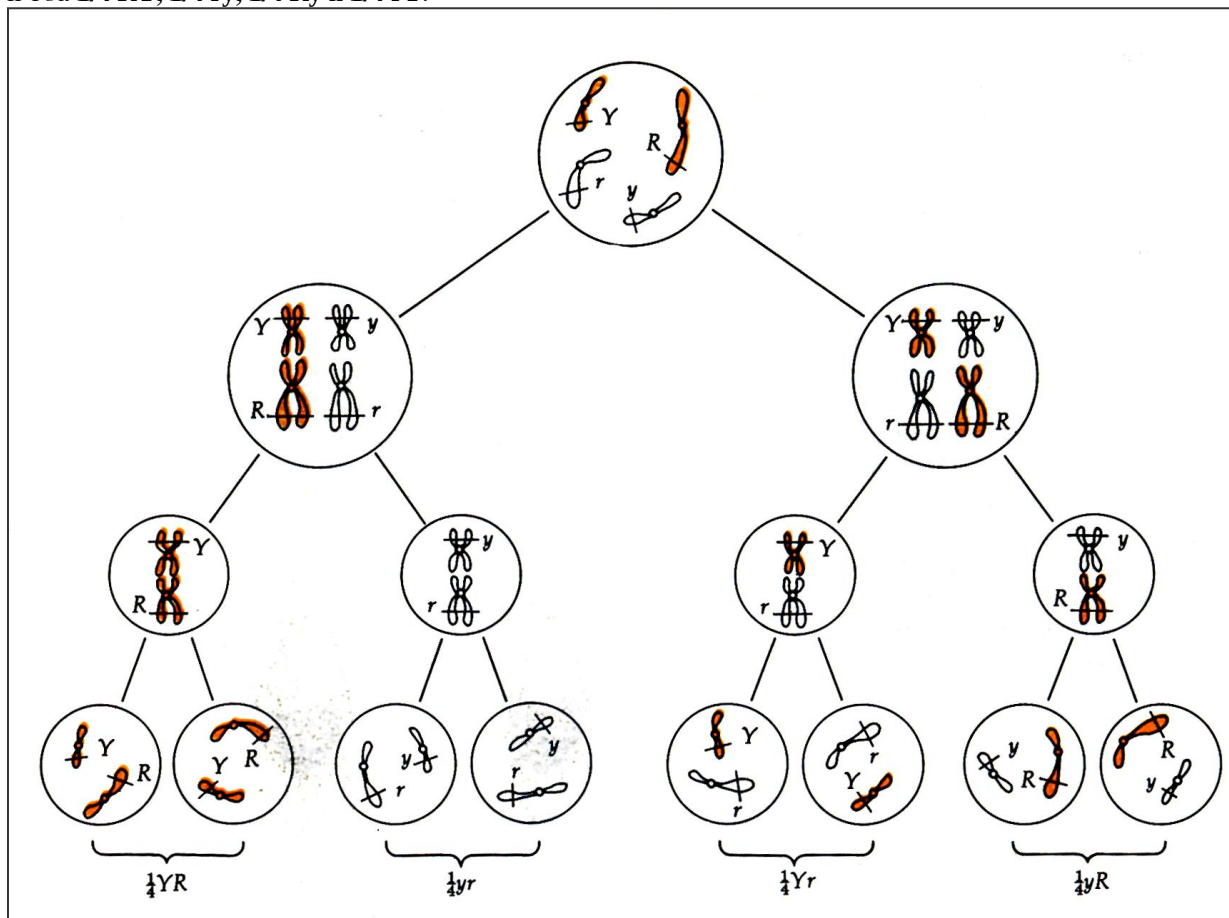


Сл. 11. Шематски приказ за распределувањето на гените во текот на кариокинезата

Некои гени за различни особини ќе можат да се распределуваат независно само ако тие се распоредени на нехомологни хромозоми и во тој случај тие во гаметите ќе се распоредат независно од родителите од кои потекнуваат. Со оваа констатација само се потврдува дека законот за независно распределување е резултат на независното комбинирање на нехомологните хромозоми за време на мејозата при гаметогенезата.

При дихибридно вкрстување во F1 се добиваат дихибриди **RrYy** кои носат **R** или **r** на едниот

хомологни пар и Y или y на другиот хомологни хромозомски пар (Сл.12). Меѓутоа во метафаза-1 од мејозата, хромозомите од едниот родител со еднаква веројатност можат да се поредат од едната страна или да се на различни страни. Во првиот случај се добиваат гамети кои се еднакви на родителските а во вториот случај се добиваат гамети со алтернативни комбинации на алелите Ry и rY. Односно крајниот резултат секогаш е формирање на четири типа на гамети со иста фреквенција и тоа $\frac{1}{4}RY$, $\frac{1}{4}ry$, $\frac{1}{4}Ry$ и $\frac{1}{4}rY$.



Сл. 12. Шема за независното распределување на гените преку распределувањето на нехомологните хромозоми во текот на мејоза

Случајната комбинација на овие четири типа на гамети доведува до појава на F2 генерација со четири фенотипски класи во однос 9:3:3:1, како што добил и Мендел.

Паралелното следење на хромозомите и гените во процесот на формирање на гамети и оплодувањето, во голема мера придонело да се претпостави дека гените се локализирани на хромозомите. Првите докази за поткрепа на хромозомската теорија за наследноста доаѓаат од резултатите на Morgan, (1910) и Bridges, (1916) добиени во експерименти со *Drosophila melanogaster*.

СВОЈСТВА НА ГЕНИТЕ

Некои гени по однос на својата фенотипска појава се доста стабилни односно непроменливи, додека пак други гени покажуваат висок степен на променливост. Меѓутоа, може да има промена и во двата случаи, бидејќи не сите единки со определен генотип, ќе го добијат очекуваниот фенотип, односно фенотипот може да се јави во различни степени кај различни единки на еден ист вид.

Сите гени не се експресираат (пројавуваат) фенотипски или постојат гени кои се манифестираат само во одредени услови. Доколку тие услови не се исполнети, гените спонтано нема да се манифестираат, но може како такви да се пренесат на потомството. Типичен пример за ваквата појава е хемолитичката анемија која се манифестира кај луѓето само во случај на ингестија на токсични материи или медикаменти. Фавизам е појава која доведува до хемолитичка анемија а е предизвикана со внесување на проеини од *Vicia faba* L., при консумирање на плод, семе или внесување на полен кај индивидуи со дефицит на G6PD (гликозо 6-фосфат дехидрогеназа, ензим кодиран од ген сместен на X- хромозомот). Индивидуи кои нема да бидат во контакт со тие протеини нема да заболат иако ја носат мутацијата.

Во текот на развитокот и созревањето на клетките, различни гени се активираат на ниво на

Наследување на својствата

определен степен или стадиум од развитокот. Таков е случајот со имунокомпетентните клетки (имуноглобулини), слично е и со фаталниот и адултниот хемоглобин и др.

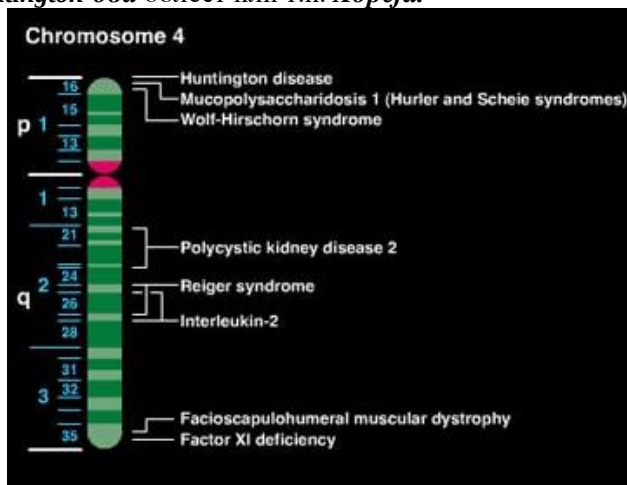
Една особеност во степените на експресија на гените е постепеноста односно активирање на гените еден по друг во каскада. Таков е случајот со каскадната синтеза на факторите на коагулацијата.

Пенетрабилноста на генот ја означува фреквенцијата на единките што го имаат очекуваниот фенотип. Додека пак, под *експресивноста* подразбираме степен на фенотипска изразеност на пенетрабилниот ген.

Обично многу гени имаат *полна пенетрабилност* и *полна експресивност*.

Пенетрабилноста на еден ген зависи од неговата интеракција со останатите гени но и од влијанието на одредени фактори во средината.

Меѓутоа, постои и пример за *неполна пенетрабилност* и *променлива експресивност*, како што е доминантниот ген за **Huntington-ова** болест или т.н. **Хореја**.



Сл. 13. Мапа на 4^{тиот} хуман хромозом, генот за **Huntington-ова** болест е на p кракот

Лицата што се носители на овој ген можат да заболат на различна старосна возраст. Генот има неполна пенетрабилност бидејќи кај некои негови носители болеста може и да не се појави, додека тоа што болеста се јавува во различна старосна возраст и дава различна клиничка слика, зборува дека генот има променлива експресивност.

Некомплетна пенетрабилност покажува и аномалијата расцепена уста (*Cleft lip*), која е забележана само кај едниот од еднојајчните близнаци, што укажува на разлики во степенот на пенетрабилноста на генот кој ја условува ова особина. Разликите во експресивноста на генот се согледани во различниот вид на расцеп кој варира по големина и изглед кај идвидуите носители на ова аномалија. Пример за променлива експресивност претставува и полидактилијата. Постојат повеќе форми на полидактилија, една од нив е појава на шести, дополнителен прст до палецот, кај други до малиот прст, а се должи на доминантен ген кој го контролира бројот на зрачните коски во ембрионалните зачетоци на рацете и нозете. Изменети внатрешни и надворешни услови во средината може да ја инхибираат експресијата и доминантниот ген да не се манифестира фенотипски. Според тоа, причините поради кои еден ген може да биде пенетрантен кај едни единки а кај други не, и поради кои може да има променлива експресивност, можат да бидат надворешни или генетички.

Пенетрабилноста и експресивноста на генот можат да зависат и од други гени, пример од модифицирачки, инхибиторни и супресорни (епистатични) гени.

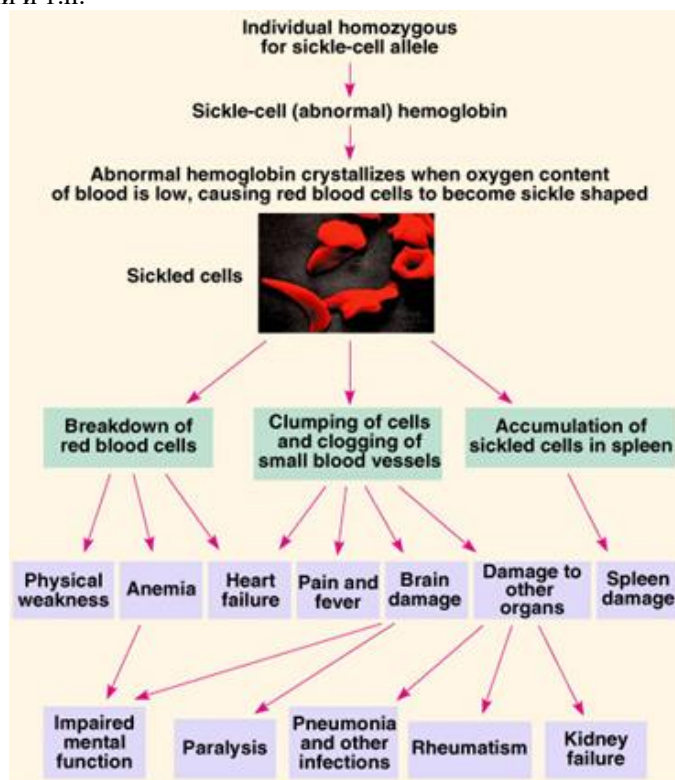
Модифицирачки ген е оној ген кој ја засега фенотипската експресија на ген што се наоѓа во друг генски локус. Додека *епистатичен ген* е оној ген кој ја прикрива или потиснува фенотипската експресија на ген од друг локус (поопширно за епистаза подолу во текстот).

Семилеталниот ефект кај растенијата произлегува од фактот дека тие се автотрофни организми кои доколку немаат сопствен хлорофил не можат да опстанат (Сл.15). Се развиваат првите листови додека се исцрпат готовите резерви на органски материи во семето или пак ако се поврзани со нормални растенија како на примерот на сл. 15, каде има вегетативно размножување.

ПЛЕОТРОПНОСТ НА ГЕНИ

Плеотропен ефект на гени, *генска плеотропија* или *полифенија* е појава кога еден ген со својата активност кодира или контролира детерминација на повеќе фенотипски својства. Голем број на гени имаат таков ефект а најдобро е проучена плеотропијата на квалитативните карактеристики. Уште Мендел забележал дека еден од изучуваните гени истовремено го засегнува обојувањето на цветовите и семето, иако тие се наследуваат независно.

Типичен пример за плеотропизам е појавата на српестата анемија која се јавува кај некои Африкански племиња. При промена на база, GAA во GUA или GAG во GUG како грешка при транскрипција, новиот кодон наместо глутаминска киселина на позиција 6 во β -ланецот на хемоглобинот, врзува валин а резултатот е променет хемоглобин што условува хемоглобинопатија. Нобеловецот Pauling (1949) забележал дека српест облик имаат еритроцитите кај хомозоготите за мутирани гени (ss), здравите особи се SS, а хетерозиготите се Ss-здрави но со абнормален хемоглобин. Плеотропниот ефект се изразува низ цел низ на телесни пореметувања во коскена срцевина, јетра, слезена, срце, мускули, слаб физички развој, лоша циркулација, аноксија која делува на менталните функции и т.н.



Сл. 16. Плеотропен ефект при српеста анемија

Кај **Марфан** синдромот, како последица на плеотропниот ефект на мутиран ген кој влијае на формирањето на сврзното ткиво, освен долги екстремитети доаѓа и до оштетување на очните леќи, срцеви и зглобни аномалии. Исто така, пример за плеотропија кај човекот е рецесивниот ген одговорен за фенилкетонурија (Feling-ово заболување кое спаѓа во познатите ензимопатии во хуманата популација). Нормалниот, доминантен ген го контролира метаболизмот на аминокиселината фенил-аланин есенцијална компонента која човекот ја внесува преку храната и ја вградува во протеините. Вишокот се трансформира во тирозин и понатака во меланин и некои хормони. Мутираниот ген нема информации за одреден ензим кој го контролира овој пат на фенил аланинот па вишокот се складира во нервното ткиво како последица на што доколку не се лекува, се јавува силно ментално ограничување (IQ до 30). Хомозиготни единки се разликуваат од нормалните по количината на фенилаланин во крвта, потоа по коефициент на интелигенција, по големина на главата, боја на коса и очи.

Кај каракулската овца, како резултат на плеотропен ефект на немутираниот ген кој условува сиво крзно, хомозиготите изумираат во текот на ембрионалниот развој или веднаш по раѓањето штом преминат кон самостоен начин на исхрана. Доминантниот ген, покрај бојата на крзното контролира и развој на предстомакот, поради што хомозиготите за доминантни гени се со дефекти на хранопроводот кои не им дозволуваат самостојно да се хранат и преживуваат само додека цицаат млеко од мајката.

ИНТЕРАКЦИЈА НА ГЕНИ

Голем дел од карактеристиките како височина, маса, плодноста, должина на животот (староста) и др., се силно варијабилни кај организмите и покажуваат повеќе или помалку непрекината менливост. Варијабилноста се должи пред сè на интеракцијата (заемното дејство) помеѓу различните гени и интеракцијата помеѓу гените (генотипот) и околната животна средина. Кога зборуваме за интеракција на гените треба да се има предвид дека таа се остварува помеѓу продуктите синтетизирани по генетската информација, а не претставува физичка интеракција помеѓу самите гени односно генски алели.

Се разликува **интраалелна** (интеракција помеѓу два алелни гена) и **интералелна** (интеракција помеѓу два неалелни гена).

Интраалелна (интралокусна) интеракција

Алелите на еден ист ген во генотипот (кариотипот) се наоѓаат во одредени взаемни односи, кои се манифестираат преку различни форми на нивни интеракции:

-доминантност и рецесивност

-интермедиерост

- кодоминантност

Доминантност и рецесивност

Сите доминантно рецесивни интеракции кај живите организми се остваруваат по исти принцип, а тоа е кога преку мутација едниот или двата генски алела од доминантни ја губат способноста за детерминирање на синтеза на оделни протеини и преминуваат во рецесивни. Доминантноста се изразува преку соодветни функции на еден ген, а рецесивноста преку отсуство на активност на тој ген (генски алел) и отсуство на негова експресија во хетерозиготна состојба, односно во тој случај само еден ген (генски алел) ја врши својата основна функција, додека другиот останува нефункционален и не доаѓа до израз. Затоа и во калсичните дефиниции за доминантност и рецесивност се посочува дека доминантен ген се изразува во хомозиготна и хетерозиготна состојба на организмот а рецесивниот само во хомозиготна. Во хуманата популација голем број на фенотипски карактеристики се моногенетски, определени од активноста на еден ген, во рамките на кој има интраалелна интеракција-доминантност рецесивност. Во Таб. се дадени дел од нив:

Таб. 5. Примери за доминантно рецесивно наследување на некои фенотипски карактеристики во хуманата популација, начин на наследување

Доминантно	Рецесивно
Пигментирана (темна) кожа	Светла кожа
Црна коса	Црвена коса
Пигментирани очи	Светли очи
Нормална уста	Зајачка уста
полидактилија	Нормален број на прсти
Кратки прсти (брахидактилија)	Нормално долги прсти
Деформирани нокти	Нормални нокти
Отсуство на пеги	Пегавост на лицето
Нормална коагулација на крв	хемофилија
Слободна ушна ресичка	Врзана ушна ресичка
Рамна коса	Кадрова коса
Нос -тесен и долг	Нос-краток и широк

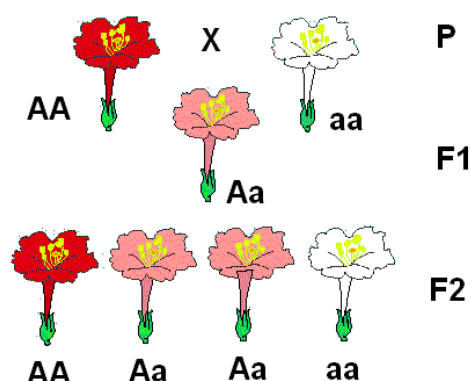
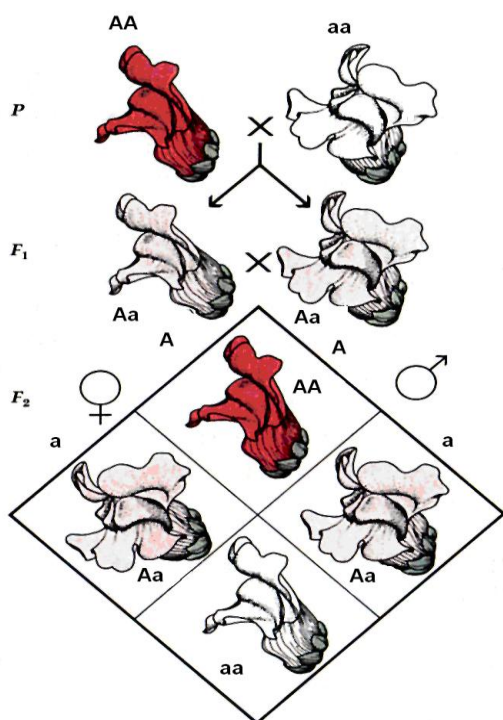
Интермедиерност

Интермедиерно наследување има при парцијална доминантност односно рецесивност на гените во детерминирањето на својството. Во вакви случаи, целосната експресија на генот се реализира само кај хомозиготните организми, додека хетерозиготите фенотипски отстапуваат и се помеѓу двете алтернативни карактеристики. Кај растенијата има доста примери (*Antirynum majus*-чавкина уста; *Mirabilis jalapa* и др., Сл.17), кога во F₁-генерација се добиваат хибриди со розеви цветови од хомозиготни родители со црвени и бели цветови.

P: ♀ AA (црвени цветови) × ♂ aa (бели цветови)

G: A a

F₁ 100% Aa (розеви цветови)



Сл. 17. Фенотипови и генотипови во F₁ и F₂ генерација при интермедиерна интеракција (лево кај *Antirynum majus*, десно кај *Mirabilis jalapa*)

Поретки се примери за интермедиерност во наследувањето на карактеристики во хуманата популација. Пр. Кај Cooley-евата анемија (*Talasemia major*) клинички бета-таласемијата доаѓа во два облика или степени на тежина на заболувањето што зависи од генотипот на организмот. *T. major* е тешко заболување со хемолизирачка анемија која се појавува кога организмот е хомозигот за рецесивните, мутирани гени. Болеста може да се појави и кај хетерозиготни организми во тиног односно многу поблага форма на асимптоматски пореметувања и сосема блага анемија, кога еден од алелите е мутиран, рецесивен ген а промената настанува во β-глобулинскиот синџир. Поради ваквата појава која често се среќава кај црната раса но и во други популации (во Португалија на пр.), формата се нарекува *beta-talasemija intermedija* (Сл.18).

♀/♂	T	T
t	Tt	Tt
t	Tt	Tt

Сл. 18. Punnett-ова мрежа за наследување на Cooley-ева анемија (здрава мајка и заболел татко, сите деца се со *beta-talasemija intermedija, minor forma*)

Наследување на својствата

Кодоминантност

Оваа форма на интраалелна интеракција значајно се разликува од интермедиерноста по тоа што во хетерозиготна состојба и двата доминантни алела имаат доминантна, односно полна експресија. Алелите на еден ген се кодоминантни доколку се подеднакво фенотипски изразени и ниеден од нив не влијае врз експресивноста на другиот алел. Класичен пример за кодоминантност е наследувањето на (AB) крвната група во ABO крвниот систем во хуманата популација. Индивидите со A-крвна група се хомозиготни за I^A генот со конституција- $I^A I^A$, со B-крвна група се хомозиготни за I^B генот со конституција- $I^B I^B$, но во комбинација како родителска двојка ќе дадат потомство кое секогаш има хетерозиготна AB ($I^A I^B$) крвна група, односно овој тип на интеракција е условен од ензимите и антигените по кои се детерминираат крвните групи.

Генотипови	Фенотипови		A				A			
	присутни антигени	ABO крвна група	I^A		I^A		I^A		i	
$I^A I^A$	A	тип A	B	$I^A I^B$	AB	AB	B	$I^A I^B$	$I^B i$	B
$I^A i$	A			$I^A I^B$	AB	AB		$I^A I^B$	$I^B i$	B
$I^B I^B$	B	тип B	B	$I^A I^B$	AB	AB	B	$I^A I^B$	$I^B i$	B
$I^B i$	B			$I^A I^B$	AB	AB		$I^A I^B$	$I^B i$	B
$I^A I^B$	AB	тип AB	B	$I^A I^B$	AB	AB	B	$I^A I^B$	$I^B i$	B
ii	нема	тип O		$I^A i$	A	A		$I^A i$	ii	O

MN серија на крвни групи во хуманата популација е исто така добар пример за овој тип на алелна интеракција. Откриена е од страна на Landsteiner и Levine (1928), кога убризгувајќи им на зајаците човечка крв го откриле присуството на антителата M и N. Со тоа е проширена листата на крвни системи или MN крвни групи. Антигените од MN системот се наследуваат независно од ABO системот и тоа на следниот начин:

Таб. 6. Генетски конституции и фенотип кај MN системот

Генотип	Фенотип
MM	M
NN	N
MN	MN

Според шемата јасно е дека кај хетерозиготните индивиди е застапена кодоминантната алелна интеракција. Антителата на овие антигени не се регистрирани во човечката крв туку само кај имунизирани зајаци поради што истите не се значајни при трансфузијата на крв кај луѓето. Меѓутоа од аспект на алеломорфноста направени се бројни популационски студии кои се однесуваат токму на овој крвен систем (Таб.7).

Таб. 7. Застапеност на MN алелите во различни популации

Population	Place	Number Tested	M	MN	N	m	n
Poles	Poland	600	28.2	49.0	22.8	0.527	0.473
Egyptians	Assiut	419	26.2	53.1	20.7	0.527	0.472
Indonesians	Java, etc.	296	30.4	45.6	24.0	0.532	0.468
Irish	Dublin	399	30.0	46.7	23.3	0.533	0.466
Danes	Copenhagen	2023	29.1	49.5	21.4	0.538	0.461
Belgians	Liège	3100	28.9	50.3	20.8	0.540	0.460
Germans	Berlin	8144	29.7	50.7	19.6	0.550	0.449
Japanese	Kyoto	430	32.0	46.1	21.9	0.551	0.449
Russians	Leningrad	701	32.0	46.7	21.3	0.553	0.446
Yugoslavs	Moravska	256	30.5	50.0	19.5	0.555	0.445
Germans	Danzig	2018	30.6	50.4	19.0	0.558	0.442
French	Paris	400	33.0	45.8	21.2	0.559	0.441
Italians	Sicily	300	32.0	48.0	20.0	0.560	0.440
Japanese	Tokyo	1100	32.4	47.2	20.4	0.560	0.440
Syrians	Meshghara	306	30.7	52.0	17.3	0.567	0.433
Armenians	fr. Turkey	339	34.2	45.4	20.4	0.569	0.431
Hungarians	Budapest	624	33.5	47.9	18.6	0.574	0.425
Chinese	Hong Kong	1029	33.2	48.6	18.2	0.575	0.425
Ukrainians	Kharkov	310	36.1	44.3	19.6	0.583	0.417
Welsh	N. towns	192	30.7	55.3	14.0	0.583	0.416
Scots	Glasgow	456	35.0	47.9	17.1	0.589	0.410
Swedes	Sweden	1200	36.1	47.0	16.9	0.596	0.404
Estonians	Estonia	310	34.8	49.7	15.5	0.596	0.403
Iraqis	Baghdad	387	37.0	47.0	16.0	0.605	0.395
Finns	Uusimaa	1050	37.1	47.2	15.7	0.607	0.393
Arabs, Bedouin (Jabour)	n. Mosul	206	36.9	49.5	13.6	0.616	0.383
Russians	n. Moscow	489	39.9	44.0	16.1	0.619	0.381
E. Caucasians	Tiflis	134	38.8	47.8	13.4	0.627	0.373
W. Caucasians	Tiflis	245	40.0	46.5	13.5	0.632	0.367
Finns	Karjala	398	45.7	43.2	11.1	0.673	0.327

Интералелна интеракција

Претставува интеракција помеѓу два генски алела кои се наоѓаат во два различни генски локуси односно се неалелни гени. Од своја страна оваа интеракција може да биде: комплементарна, епистатична, полимерна и др.

Комплементарна интеракција

Под комплементарно наследување подразбираме таква интеракција на доминантни генски алели, која условува формирање на ново својство. Односно кога за формирање на новото својство е неопходна интеракција на продукти кои се кодирани од два или повеќе пара неалелни гени, зборуваме за комплементарност во нивната активност.

Се разликуваат неколку карактеристични примери за неалелна генска комплементарна интеракција:

- Кога појавувањето на комплементарното својство е условено од генотип во кој двата доминантни гена можат да бидат во хомозиготна или хетерозиготна состојба.
- Кога еден од комплементарните доминантни алели се одликува со самостојно дејство.
- Кога секој комплементарен ген има своја фенотипска експресија и детерминира одредено

Наследување на својствата

фенотипско својство.

I тип на комплементарност-

Lathirus odoratus

P (AAbb)-со бели X (aaBB)-со бели

F1 (AaBb) -со виолетови

F2 (9/16) со виолетови (A-B-)

(7/16) со бели:

(3/16: A-~~bb~~)

(3/16: ~~aa~~B-) и (1/16: ~~aa~~~~bb~~)



Еден од најпрезентативните примери за комплементарно делување на гените во хуманата популација е наследувањето на една форма на конгенитална глувонемост определена од помал број на гени. За нормален слух и говор неопходно е во генотипот да се присутни барем по еден немутиран алел од гените кои ја определуваат оваа фенотипска особина. При претпоставка дека оваа својство го определуваат два гена (A и B), нормалните фенотипови би биле само тие со генетска конституција A_B_.

1. P: ♀ AaBb X ♂ AaBb				
	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	<u>Aabb</u>	AaBb	<u>Aabb</u>
aB	AaBB	AaBb	<u>aaBB</u>	<u>aaBb</u>
ab	AaBb	<u>Aabb</u>	<u>aaBb</u>	<u>aabb</u>

Поради ова интералелна интеракција, сосема е извесно дека во брак помеѓу два родители со нормален слух и говор, но хетерозиготи за двата гена, според Менделовите закони за независно комбинирање, постои висок степен на веројатност (9/7), во потомството да се роди глувонемо дете. (пр. мајка AaBb, татко AaBb, дете, aaB_). Обратно, спојувањето на специфични генотипови во кои се содржат различни немутирани (доминантни гени), висока е веројатноста да се родат здрави деца, со нормален слух и говор. Така, во случај да мајката е со генотип AaBb и таткото со генотип aaBb, сите деца би биле нормални.

Наследување на својствата

II тип на комплементарност-

Наследување на боја на крзно кај диви глодари

P (AAbb-црно крзно) X (aaBB-бело крзно)

F1 (AaBb - сиво крзно)

F2 (9/16) - сиво крзно (A-B-);
(4/16) - бело крзно (aa--);
(3/16) - црно крзно (A-bb)

AaBb X AaBb

	AB	Ab	aB	ab	
AB	 AABB	 AABb	 AaBB	 AaBb	9 сиви (агути)
Ab	 AABb	 Aabb	 AaBb	 Aabb	
aB	 AaBB	 AaBb	 aaBB	 aaBb	
ab	 AaBb	 Aabb	 aaBb	 aabb	

3 црни

4 бели (албино)

III тип на комплементарност-

Секој комплементарен ген е со свое дејство

(AAbb)-розетест X (aaBB)-грашест

F1 (AaBb)-оревовиден

F2 (9/16)-оревовиден (A-B)

(3/16)-розетест (A-bb)

(3/16)-грашест (aaB-)

(1/16)-обичен (aabb)



Еписстаза

Со терминот еписстаза се означува потиснувањето на продуктите од синтезата која е кодирана од еден ген, од продуктите кои се кодирани од друг не алелен ген. Генот кој ја потиснува или неутрализира експресијата на другиот ген познат е како *супресор* или *инхибиџор*.

Бидејќи генот супресор може да биде доминантен или рецесивен, разликуваме доминантна и рецесивна еписстаза или епистатичко и хипостатичко делување на гени.

Доминантна еписстаза

При доминантната еписстаза во F₂ генерацијата се можни два типа на фенотипско цепенје, и тоа: (12:3:1) и (13:3). За првиот тип на фенотипско цепенје (12:3:1), како пример се зема дихибридно вкрстување кога станува збор за растителни организми.

Наследување боја на крзно кај коњи

P (CCBB)-сиви X (ccbb)-темноцрвени
(риѓи)

F1 (CcBb) сиви

F2 (12/16)-сиви; (C-B-)

(3/16) - црни; (ccB-)

(1/16) - темноцрвени (риѓи). (ccbb)

Рецесивна еписстаза

При рецесивната еписстаза, рецесивниот алел на даден ген во хомозиготна состојба го инхибира ефектот на доминантните или рецесивните алели на другиот ген.

Како пример за епистатичко и хипостатичко делување на гените во хуманата популација, ќе го разгледаме наследувањето на еден облик на конгенитално слепило (*Retinitis pigmentosa*).

Наследување на својствата



Хомозиготната (BB) и хетерозиготната состојба на генот В (Bv), или хомозиготната состојба на рецесивниот ген а (aa), условува појава на слепило, додека генотипот A_vv условува нормален вид. Имајќи ја предвид ова интералелна интеракција може да се пресмета веројатноста да во брак помеѓу нормални родители со генотип: мајка- AaBv и татко- AaBv, се родат деца со нормален вид (3/4 генотипови се A_vv), и деца со слепило (1/4 се со генотип aavv).

Во брак помеѓу два слепи родители со следните генотипови: мајка- aavv и татко- AaBv, 1/4 е веројатноста да се роди нормално дете со генотип AaBv наспроти 3/4 веројатност тоа да биде слепо.

Криптомерија при наследување боја на луковици кај *Allium sp.*

P (aabb) бело обоени X жолто обоени (AABB)

F1 (AaBb) црвено обоени

F2 (9/16)-црвени (A-B-)
(4/16)-бели (aaB-; aabb)
(3/16)-жолти (A-bb)

Таб. 8. Типови на генски интеракции, и сооднос на добиени генетски конституции

тип на интеракција	9 A- B-	3 A- vv	3 aa B-	1 aa vv	сооднос
А и В целосно доминантни					9:3:3:1
рецесивна епистаза (aa врз В и в)					9:3:4
доминантна епистаза (А врз В и в)					12:3:1
доминантна и рецесивна епистаза (А врз В и в, vv врз А и а)					13:3
двојна рецесивна епистаза (aa врз В и в, vv врз А и а)					9:7
двојна доминантна епистаза (А врз В и в, В врз А и а)					15:1
двојна интеракција					9:6:1

Кога станува збор за наследување на одредени квантитативни карактеристики за кои се одговорни поголем број на неалелни гени, често доаѓа до комбинирани интеракции поради што резултатите отстапуваат од очекувањата. Карактеристичен пример за ваквата појава е наследувањето на бојата кај пиперката за кое својство се одговорни поголем број на фактори. Регистрирани се вкупно 16 комбинации кои што зависат од генетската конституција но во исто време и од експресијата на гените и ефектот на фенотипот. Генот Y го отстранува хлорофилот кај плодовите кои во рана фаза

Наследување на својствата

на развитокот се природно зелени. Со зреењето тие фенотипски се менуваат но само доколку го имаат доминантниот алел Y. Ако сите алелни форми, вклучувајќи го и генот y се мутирани и се во рецесивна состојба, плодовите остануваат зелени и кога ќе созреат. Во присуство на R доминантен ген за црвено обојување и рецесивен y ген се експресираат во исто време зелената боја (поради присуство на хлоропластите во паренхимските ткива) и црвената боја (антоцијани во вакуоларниот сок), и плодовите се кафеави и т.н. Генетските конституции на соодветните фенотипови би биле:

rrc1c1c2c2yy- зелени

RRC1C1C2C2YY-црвени

rrC1C1C2C2YY- жолти

RRC1C1C2C2yy- кафеави

RRC1C1c2c2YY- портокалови

rrc1c1c2c2YY- бела

Y-го отстранува хлорофилот кај плодот

C1 и C2 гените ја регулираат синтезата на каротеноидите и имаат кумулативен ефект

R- црвена

r- жолта

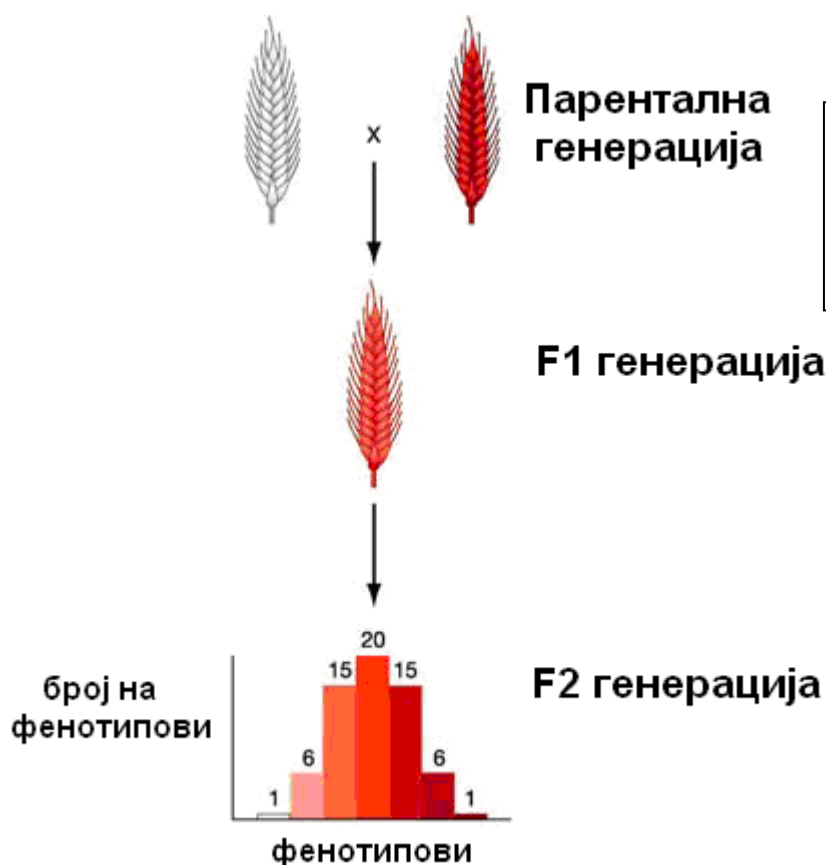
Комбинирани интеракции



Полигено наследување (ПОЛИМЕРИЈА)

Голем број фенотипски карактеристики кај човекот се појавуваат како резултат на делувањето на поголем број гени, кои се сместени на различни хромозоми. Гените кои учествуваат при детерминирањето на овие особини се означуваат како **полигени**. Тие се обично со слабо изразен ефект, поради што се означуваат и како **минор гени**. Надворешната средина има големо влијание врз експресијата на минор гените, одредени фактори може значајно да го модифицираат нивното делување во организмот и да го "маскираат" генетското влијание. Фенотипските белези и карактеристики кои се појавуваат при делувањето на полигените се нарекуваат **полигени особини** или **квантитативни особини** а наследувањето - **полигено**. Такви особини се на пример: наследувањето на висината, тежината, боја на косата и кожата, односно количина на пигменти, и др.

Посебна важност има сознанието дека квантитативните својства т.е. карактеристики се подчинети на основните (т.е. Менделовите) закономерности на наследувањето. Во (1908 година) шведскиот научник **Нилсон -Еле (Nilson-Ehle)** го воведува поимот **полимерија**, под кој се подразбира интеракција на различни гени кои имаат еднозначно дејство во организмот. Секој од нив учествува во формирање и експресија на одделните својства, а се означуваат со иста буква или ознака, кон која се додаваат само бројчани индекси (пример: **A₁A₂A₃** и т.н.).



Сл. 19. Дистрибуција на фенотипови во F2 генерација со вкупно 64 генотипови

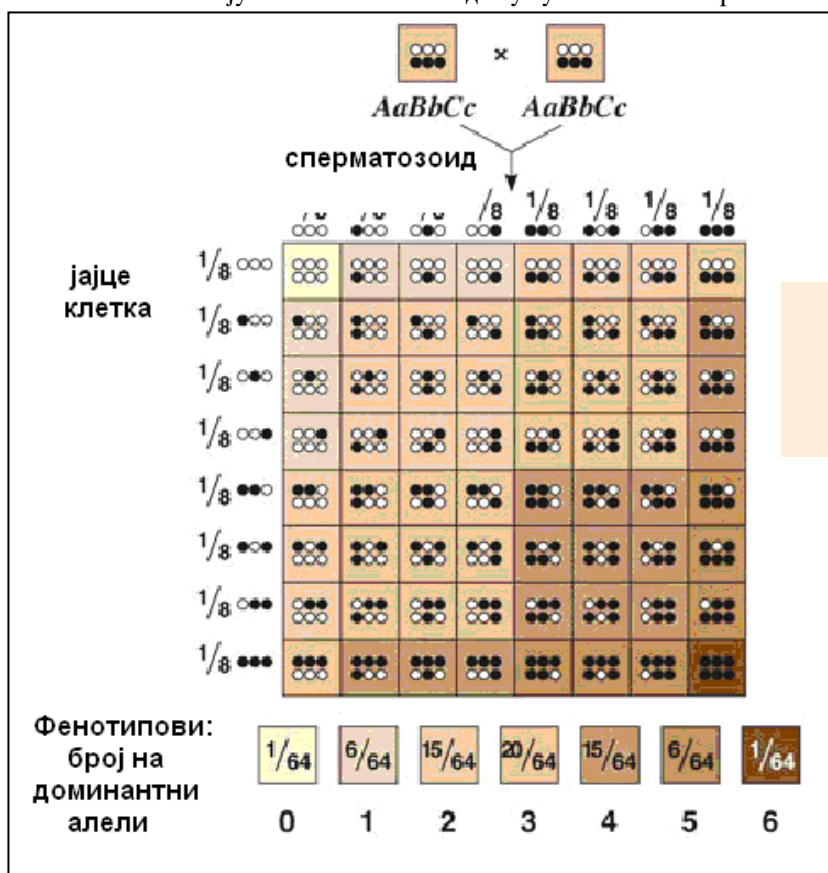
Пример за полимерна интеракција на гени во хуманата популација е наследувањето на бојата на кожата кое е детерминирано од 3-4 пара генски алели. Доминантна боја е црната односно немутираниот ген дава информации за синтеза на пигменти, а рецесивниот е мутиран ген кој што условува безпигментност кај организмите. Ако е поголем бројот на рецесивните гени кои ја определите белата боја на кожата, истата е помалку пигментирана и обратно.

Хетерозиготите се мелези (мулати) кои имаат подеднаков број на доминантни и рецесивни гени во генотипот.

Многу побројни се примерите за полимерија кај останатите живи организми. Кај растенијата каде што лесно може да се следат повеќе генерации и цепање на својствата, констатирани се специфични квантитативни соодноси во потомството (1: 4: 6: 4: 1 во F₂) што е условено од сумарниот ефект на доминантните полимерни генски алели. Поради тоа, се разликува:

- **адитивна или кумулативна полимерија** - како при примерот на наследување на боја на кожа, интензитетот на обојувањето зависи од кумулативниот ефект на доминантните гени; така се

наследува и височина, тежина, боја на семе кај растенијата и др.



Сл. 20. Кумулативен ефект, наследување на боја на кожа во хумана популација

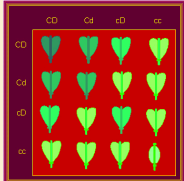
-неадитивна или неакумулативна полимерија- каде карактерот на својството не зависи од бројот на доминантните генски алели во генотипот на единките, односно доволен е еден доминантен алел на полимерен ген за да се појави соодветното фенотипско својство. Таков е примерот со наследувањето на формата на плодот кај овчарската торбичка (*Capsela bursa-pastoris*).

2. Неадитивна полимерија
(неакумулативна)

P (A1A1A2A2) x (a1a1a2a2)
триаголни округли

F1. (A1a1A2a2)-триаголни

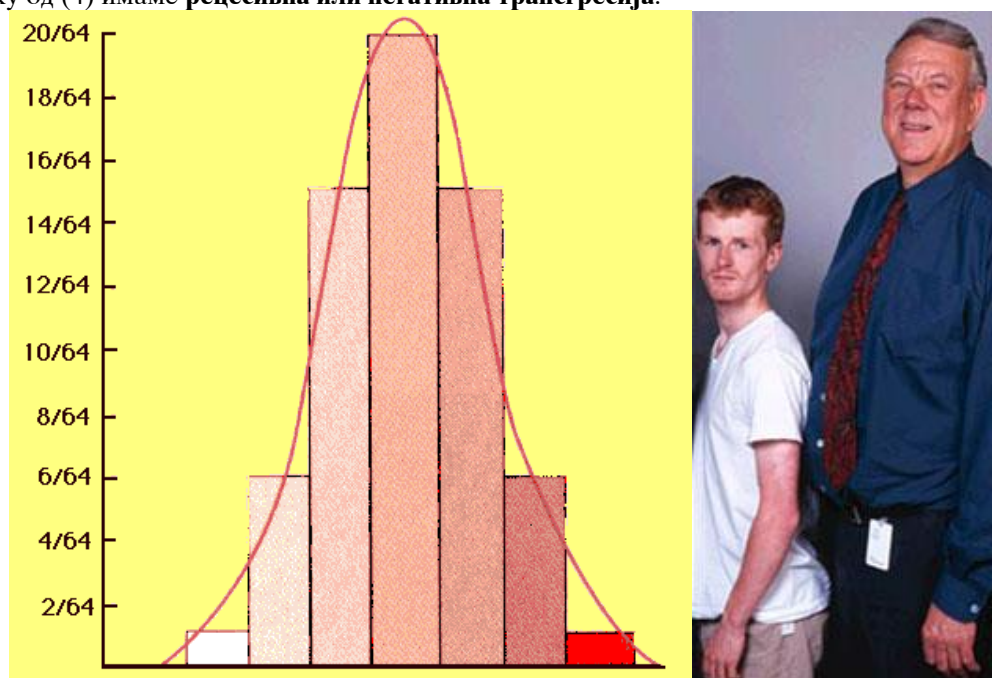
F2. (15/16) -триаголни (A1A1A2A2;
a1a1a2A2)
(1/16) - округли (a1a1a2a2)





При вкрстување на една форма која има триаголни плодови и друга форма со округли -елиптични плодови, се добиваат F₁ хибриди со триаголни плодови, а во F₂ се добиваат само двете родителски фенотипски класи (триаголни и округли), во однос 15:1. Генотипската анализа укажува дека за појава на плодови со триаголна форма доволно е присуство на само еден доминантен генски алел, поради што генотипот (A1A1A2A2) ќе даде исти фенотип како и генотипот a1a1A2a2. Кога станува збор за типот на полимеријата

можеме да констатираме дека сложеноста во цепенето на квантитативните својства расте со зголемување на бројот на полимерните генски алели кои учествуваат во вкрстувањето. При тоа познат е ефектот на т.н. **трансгресивно наследување или раздвојување**. Во многу случаи на полимерно наследување било покажано дека во F₂ се добиваат единки кои се разликуваат од родителските форми, како резултат на тоа што секој од родителите дава дел од полимерните гени кои детерминираат одделни квантитативни својства. Ако претпоставиме дека едно квантитативно својство го детерминираат четири гени во кои родителите се разликуваат генотипски, во F₂ според тетрахибридната шема од 256 генотипски конституции, ќе се добијат различни генотипови меѓу кои ќе има единки со AABBBCCDD и со aabbccddd генотипови, меѓутоа, ќе се сретнат и генотипови во кои A,B,C,D, се застапени во различен број, кои согласно на тоа имаат различна фенотипска експресија. Единките каде бројот на доминантните полимерни генски алели е од (4 - 8) имаат **доминантна или позитивна трансгресија**, додека кога во споредба со родителските истото својство е детерминирано со помалку од (4) имаме **рецесивна или негативна трансгресија**.



Крајните доминантни односно позитивни и рецесивните односно негативните трансгресивни форми се хомозиготни, кои доколку можат да се размножуваат во чиста форма, се јавуваат како нови сорти во кои соодветните својства се посилено или послабо застапени отколку кај родителите. На ова

Наследување на својствата

всушност се базира т.н. трансгресивна селекција во живиот свет, а на тој начин се објаснува и дилемата- како е можно родителите да се со средна, просечна висина, а децата многу повисоки или многу пониски од нив.

Генотип и фенотип

Поимите генотип и фенотип се воведени од *Johansen* (1909). Под **генотип** се подразбира збир на сите наследни фактори кои се содржат во клетката, односно генетската конституција која организмот ја наследил од родителите, под чија контрола се појавува одредена карактеристика. Генотипот под влијание на условите во надворешната средина оформува **фенотип** кој претставува комплекс на морфолошки, анатомски, физиолошки и други карактеристики на еден организам. Во потесна смисла, фенотип претставува и едно единствено својство како на пр. боја на очи, коса, однесување на индивидуата и т.н.

Во текот на животниот циклус фенотипот на индивидуата може да се измени додека генотипот останува постојан т.е. непроменет. Треба да се нагласи дека фенотипот претставува резултат на сложена мрежа од взаемни дејства на различни гени и интеракцијата на гените со условите во надворешната средина.

Општо земено две единки немаат идентични фенотипови и покрај тоа што фенотиповите можат да бидат слични кога особините би се разгледувале поединечно. Освен тоа, единките кои се со слични фенотипови по однос на дадена особина, немаат и еднаков генотип. Ако одреден фенотип настанал исклучиво како последица на надворешни фактори (температура, исхрана, хемиски средства и др.), и со својата манифестација упатува на одреден генотип, таа појава се нарекува **фенокопија**. Типичен пример за фенокопии кај растенијата се морфози на листови, настанати како резултат на зголемени дози на јонизирачки зрачења во средината во која се развивале истите. Промените се идентични со некои генски условени морфологии на листови но за разлика од нив не се наследни.

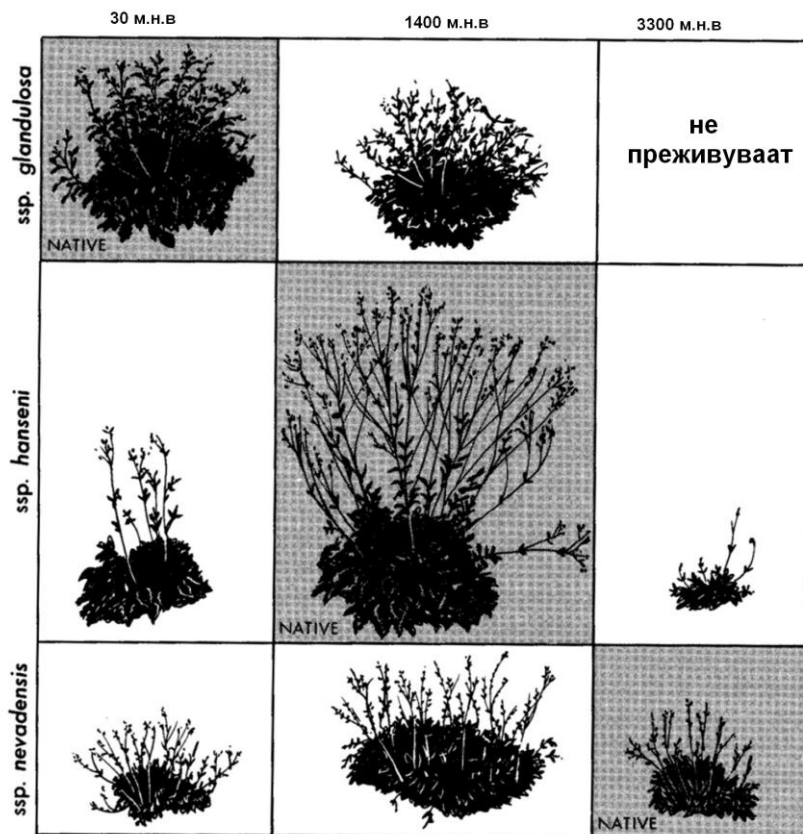


Тие може да се појават во одреден период од животот, а понатака ако прекине делувањето на средината, во потомството да исчезнат. Тоа се стекнати карактеристики или **модификации**. Катаракт и глувонемост може да се појават како резултат на фактори од средината, кретенизмот се јавува под влијание на средината (намален внес на јод во организмот), но е и генски условено поради гешка во метаболизмот на хормонот на штитната жлезда, (ензимопатија).

Кога различни гени условуваат еднаков фенотип тогаш се зборува за **генокопија**. Тие се јавуваат кога генот со својот ефект копира експресија на друг мутиран ген. Примери за ова појава има при наследувањето на глувонемоста и албинизмот. Постојат случаи кога два албино родители (рецесивни хомозиготи), имаат фенотипски нормални деца, затоа што родителите биле носители на различни мутации со ист фенотипски ефект, а децата се хетерозиготи за двете мутации.

Во природата генетското разнообразие е широко распространето, со исклучок на случаевите на монозиготните близнаци, кои се развиваат од една оплодена јајце клетка, не постојат два организма

кои се размножуваат полово да имаат потполно еднакви генотипови, иако можат да бидат еднакви само по однос на одредени гени. Од друга страна, како резултат на бесполовото размножување на даден организам настануваат организми кои се генетски еднакви меѓу себе и со своите родители. Меѓутоа, и единки со еднакви генотипови можат да имаат различен фенотип, кое обично е резултат на различни заемни дејства со надворешните услови. Пример: монозиготните близнаци можат да се разликуваат по раст, тежина, должина (век) на живеење, пред сè поради разлики во начинот на живеење.



Сл. 21. Фенотип на различни субспециеси на *Potentilla glandulosa*

одгледувани во различни климатски услови

туку и на други карактеристики како: плодност, брзина на растење и др. Со споредување на растенијата во хоризонтални колони се покажало дека при фиксни надворешни услови генетските разлики доведуваат и до фенотипски разлики. Од таму и заклучокот дека не постои ниту еден генотип кој е најдобар за одгледување во сите услови. Пример: растенијата од 30 м во морското крајбрежје умираат на станиште на 3300 м. н. в., или растенијата од 3300 м се сушат на 30 м.н.в.

Заемното дејство меѓу генотипот и средината може да се прикаже и со резултатите од следниот експеримент: анализирани биле две линии на глумци (стаорци), едната група биле брзи единки, брзо излегувале од лавиринт, додека другата група биле бавни заради бавното излегување од лавиринт. Во секоја генерација се одбирале најснаодливи (во брзите) и најнеснаодливи (во бавните). После повеќе генерации брзите во лавиринтот правеле по 120 грешки, додека бавните правеле по 165. Ваквата разлика во грешките се добивала кога глумците биле одгледувани во нормални услови, додека при одгледување во неповолни услови разлика во грешките скоро непостоела. Како и во претходниот случај со растението и во овој пример може да се констатира дека: дадениот генотип во различни надворешни услови доведува до појава на различни фенотипови и дека фенотипските разлики помеѓу двата генотипа се менуваат во зависност од условите.

Генотипот всушност го одредува опсегот (или границите) во кој можат да се развијат фенотиповите, а тоа пак уште се означува како **норма (или оисед) на реакција на генотипот**.

Добра илустрација за влијанието на условите во надворешната средина врз фенотипот претставува експериментот со растението *Potentilla glandulosa*, направен во Калифорнија (Сл.21). Биле собирани единки на истото растение од три станишта на различна надморска височина и тоа на 30 м, 1400 м и 3300 м. Потоа од секое станиште бусенот бил делен на три дела кои биле засадувани одвоено во три експериментални градини на различни надморски височини. Со споредување на растенијата од секоја вертикална колона, се покажало дека еден исти генотип во различни средини детерминира различни фенотипови. Тие разлики не се однесуваат само на надворешниот морфолошки карактер

ВОНХРОМОЗОМСКО (екстрануклеарно, цитоплазматско) НАСЛЕДУВАЊЕ

Испитувањата на процесите зависни од DNA, пример како синтезата на протеинските молекули, покажаа дека генетската информација се пренесува преку биохемиски процеси кои се одвиваат во цитоплазмата со што се потврдува дека клетката претставува сложен интегрален биолошки систем во кој јадрото и цитоплазмата не можат да егзистираат поодделно. Тоа што во некои цитоплазматски органели се наоѓаат DNA молекули, укажува дека цитоплазмата не се јавува само како средина за функционирање на гените, туку и содржи материјални носители на одредени делови од генетската информација во клетката.

Екстрануклеарниот материјал на клетката кој содржи DNA и при тоа се јавува како носител на цитоплазматското наследување наречен е **плазмон**. Додека гените што се наоѓаат во плазмонот познати се како **плазматени** или **екстрануклеарни гени**. Елементи на плазмонот се наоѓаат во разни саморепродукциски цитоплазматски структури како што се: пластиди; митохондрии; плазмиди; епизоми; интрацелуларни паразити и симбионти.

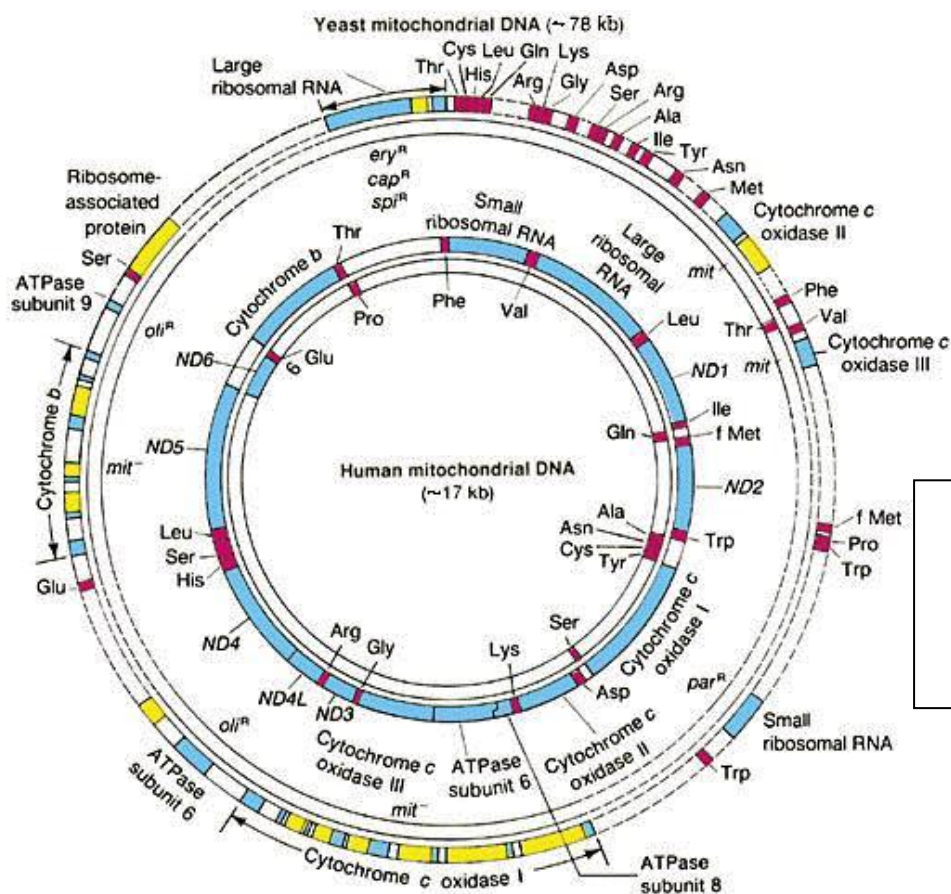
При наследувањето на цитоплазматските структури што носат за себе специфична вонхромозомска DNA, нема строго менделовско наследување, како што е наследувањето на нуклеарните гени.

DNA во вонхромозомските структури во текот на еден клеточен циклус може многукратно да се реплицира што доведува до многукратно размножување на овие структури во клетката односно до **амплификација**. Распределбата на амплифицираните структури помеѓу ќерчините клетки не е строго еквивалентна бидејќи се делат на два приближно еднакви дела.

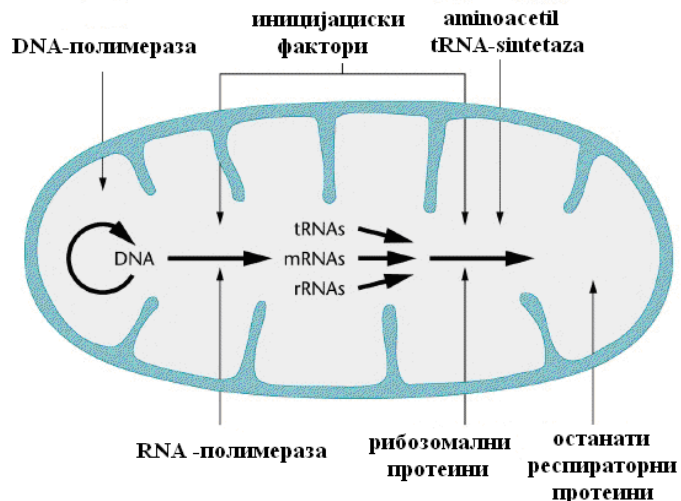
Митохондријални гени - еукариотските клетки покрај нуклеарна содржат и екстрануклеарна (вонхромозомска) DNA, која се наоѓа во митохондриите. Во 60^{тите} години од минатиот век е опишан автономниот генетски апарат на митохондриите кој на овие органели им овозможува синтеза на посебни протеини поврзани со нивната функција во клетката. Секоја од стотиците митохондрии во една клетка содржи своја сопствена DNA молекула која е кружна, двоверижна, гола (не е поврзана со хистони) и содржи помал број нуклеотиди во споредба со нуклеарната DNA. Тоа се единечни или повеќе молекули кои се сместени слободни во матриксот или се поврзани со внатрешната мембрана на органелата. Разлики има и во содржината на азотните бази, митохондријалната содржи повеќе С-

G во однос на A-T парови. На високи температури брзо денатурира но исто така и ренатурира.

Митохондријалното наследување кај човекот е условено од гените кои ги содржи т.н. 25^{ти} хромозом.



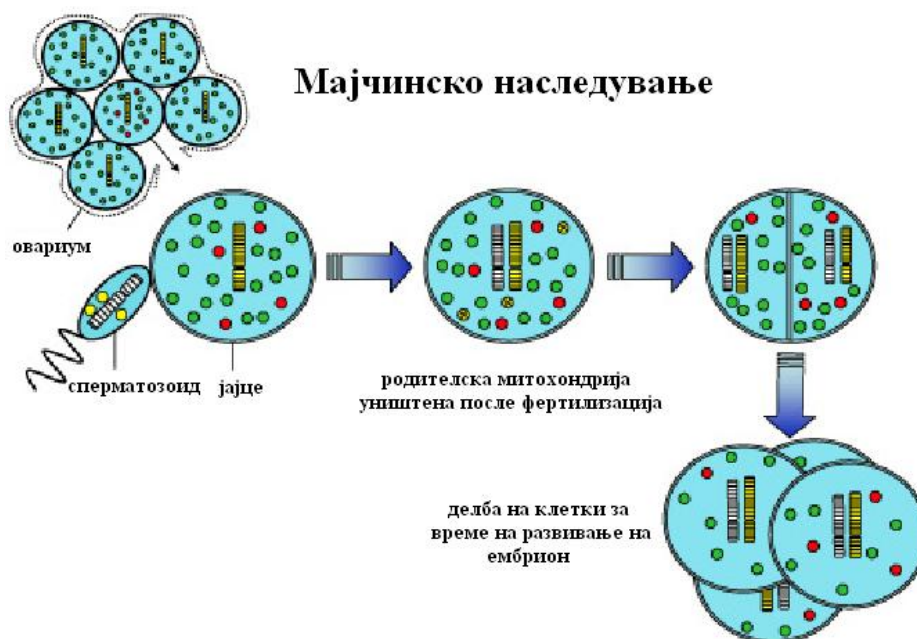
**Сл. 1. Мапа на хумана
митохондријална DNA
(внатрешен круг)**



Сл.2. Репликација, транскрипција и транслација во митохондрии

Испитувањата поврзани со детекцијата на митохондријалниот геном завршија 1981 година. Утврдени се 16569 нуклеотидни парови и дешифрирани 37 гени од кои два гена се за rRNA (12 s rRNA и 16 s rRNA), 22 гена се за 22 вида на транспортна tRNA, на 13 гени се препишува iRNA за протеини кои се синтетизираат во митохондриите.

Се работи за протеински молекули кои се поединици на некои ензими како-цитохром оксидаза, цитохром б, АТР-аза, и др., кои учествуваат во процесите на оксидативната фосфорилација. Митохондриите учествуваат во процесите кои ја одредуваат резистентноста кон одредени лекаства, антибиотици и слично. Денес се познати повеќе болести кои се условени од митохондријалната DNA и се назовени како митохондријални заболувања.

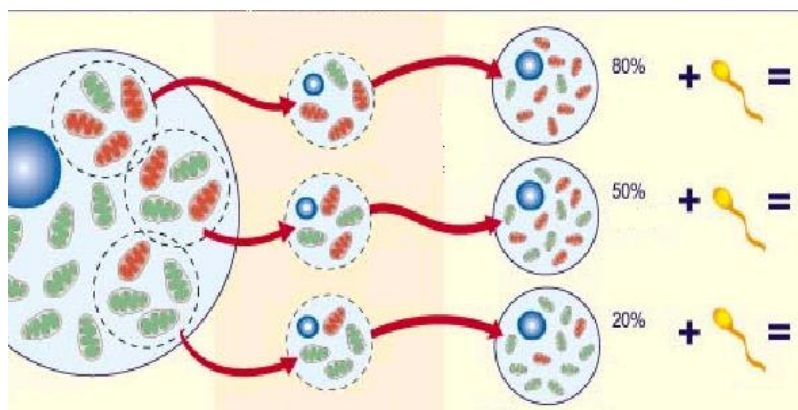


Мајчинско наследување

Сл. 3. Дистрибуција на митохондриите преку гаметите

Идентификувани -59 митохондријални заболувања, од кои најпознати се:

- Leber-ова оптичка атрофија
- MELAS синдром
- NARP синдром
- Leigh-ов синдром
- Alchajmer-ова болест (и мултифакторијално)
- Стрептомицинска ототоксичност
- Глувост предизвикана со аминокислотини
- Дијабетес-синдром на глувост
- Parkinson-ова болест (настанува и на други начини)

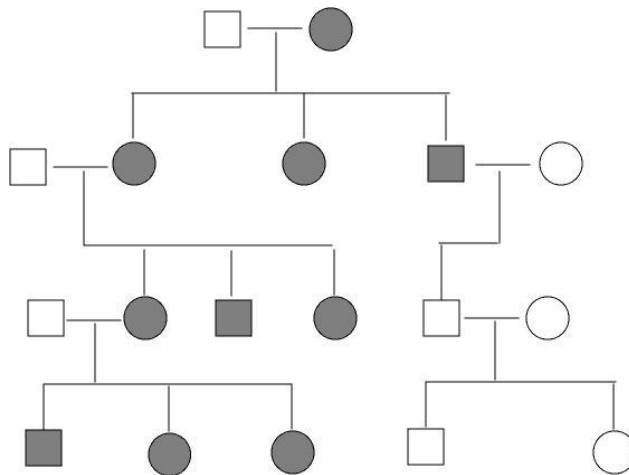


ХЕТЕРОПЛАЗМИ

Мутациите на митохондријалната ДНА доведуваат до т.н. хетероплазми во кои се застапени повеќе типови на геноми во овие органели. Со терминот хомоплазми се опфатени клетки со еднаква митохондријална ДНА.

На сликата е претставена нормална митохондриа со нормална ДНА-зелена боја и митохондриа со мутантна ДНА-црвена боја. Фенотипо на носителите на мутацијата ќе зависи од процентот со кој е застапена во потомството.

Митохондријалните гени во хуманата популација во принцип се пренесуваат преку јајце клетката (Сл.3), поради што велíme дека станува збор за мајчинско наследување. Доколку следиме трансмисија на гени во текот на повеќе генерации како примерот на хередограмот на Сл. 4. ако мајката е носител на ген кој условува заболување, (митохондријално), тогаш тоа ќе се појави кај сите деца независно од полот (кај ќерки и синови), но истото заболување може да се наследи кај внуците преку ќерките а не кај внуците по синовите. Причините за ваквата појава се објаснети преку учеството на цитоплазмата и цитоплазматското наследување на гаметите. Сперматозоидите во зиготот главно партиципираат со јадрениот материјал, односно нуклеарниот геном, а јајце клетките со нуклеарниот и со митохондријалниот геном, односно со целата клетка вклучувајќи ја и цитоплазмата.



Еден од најуспешните експерименти со кои е докажано екстрануклеарното наследување е примерот на геномот кај лебниот квасец *Sacharomyces cerevisiae*. Всушност, генетиката на митохондриите најдетално и најдобро е проучувана кај квасците од родот *Sacharomyces. Ephrussi* и сор. (1940), при половиот процес кај овој квасец опишале два типа на клетки **a** и **d** од различни хаплоидни линии, кои даваат диплоидни зигот, кој после мејозата ќе даде четири хаплоидни клетки и тоа **2a** и **2d**. Меѓутоа, во хаплоидните клонови се пронајдени колонии каде сите клетки се со помали димензии во споредба со нормалните, и кои растат побавно. Покасно се

Сл. 4. Хередограм за трансмисија на митохондријални гени во текот на 4 генерации

утврдило дека овие цудести "petite" клетки се мутантни квасни клетки, кај кои се пореметени механизмите за аеробното дишење. Како причина за оваа појава на мутантни клетки се смета недостатокот на одредени респираторни ферменти кои се карактеристични за нормалните митохондрии. Поточно, било покажано дека во митохондриите на мутантните квасни клетки се наоѓа мутантна DNA, поради што кај овие клетки имаме блокирани биосинтетски процеси. При размножувањето на мутантните мали клетки, тие стабилно ги пренесуваат своите својства на потомството. Тоа значи дека мутантните клетки на квасецот можат да дадат само колонии со мутантни petite клетки. Ако таквите мутантни petite клетки се вкрстуваат со нормални клетки, целото потомство што се добива во F1 е нормално. При повратно вкрстување на клетки од F1 генерација со мутантните мали клетки, секогаш се добиваат нормални клетки.

Слично наследување е направено од страна на Mary Mitchell (1952), која го изолирала мутантот "pory" кај *Neurospora*. Кај овој мутант се констатирани нарушени процеси на аеробното дишење поради дефицитарност за **цитохром а и в** и вишок на **цитохром с**, поради што растот бил пореметен и успорен. И кај митохондриите во многу случаи промените на гените во митохондријалната DNA, можат да имаат тесна врска со јадрените гени, поточно докажано е дека одредени мутации на нуклеарните гени предизвикуваат зголемена фреквенција на мутации во геномот на митохондриите и обратно.

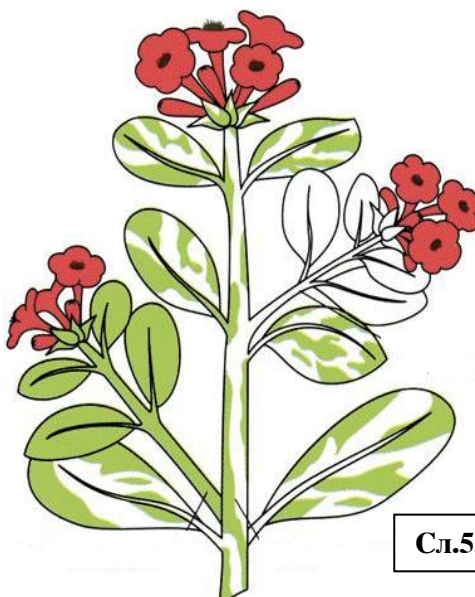
Пластидијални (пластидни) гени

Постоењето на гени што се наоѓаат во цитоплазмата било откриено уште во почетокот на овој век при проучување на наследувањето на зелените и безбојните пластиди кај некои форми на цветни растенија. Од пластидите на *Acetabularia* прв пат е издвоена пластидната DNA. Молекулата на пластидната DNA е од две полинуклеотидни низи, а по димензии блиска на димензиите од DNA на бактерискиот хромозом. По нуклеотидниот состав пластидната DNA битно се разликува од нуклеотидниот состав на DNA во хромозомите на истата клетка. Бидејќи пластидите содржат и ензим DNA -полимераза, пластидната DNA може да се саморепродуцира, меѓутоа репликацијата на пластидната DNA е асинхрона во споредба со репликацијата на DNA од хромозомите. Од голема важност е тоа што пластидите или поконкретно хлоропластите содржат и RNA и рибозоми од прокариотски тип (70 S).

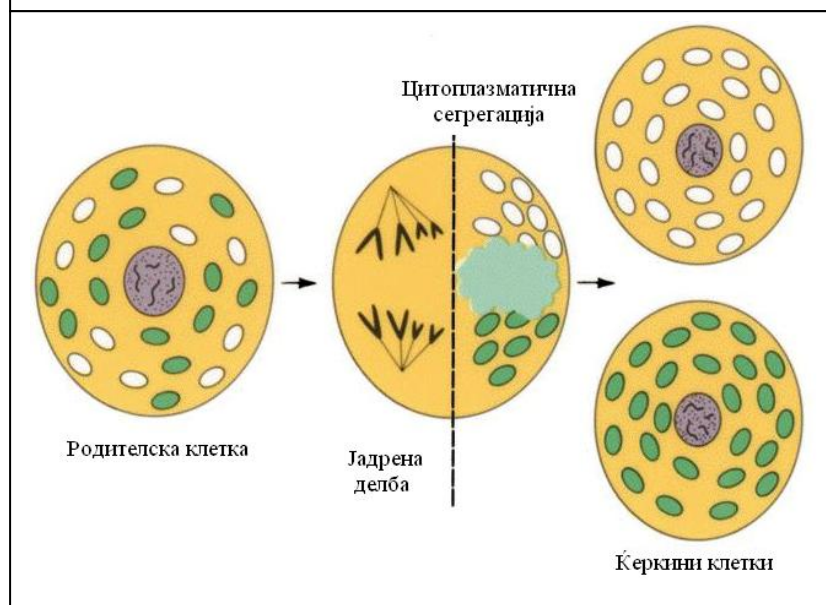
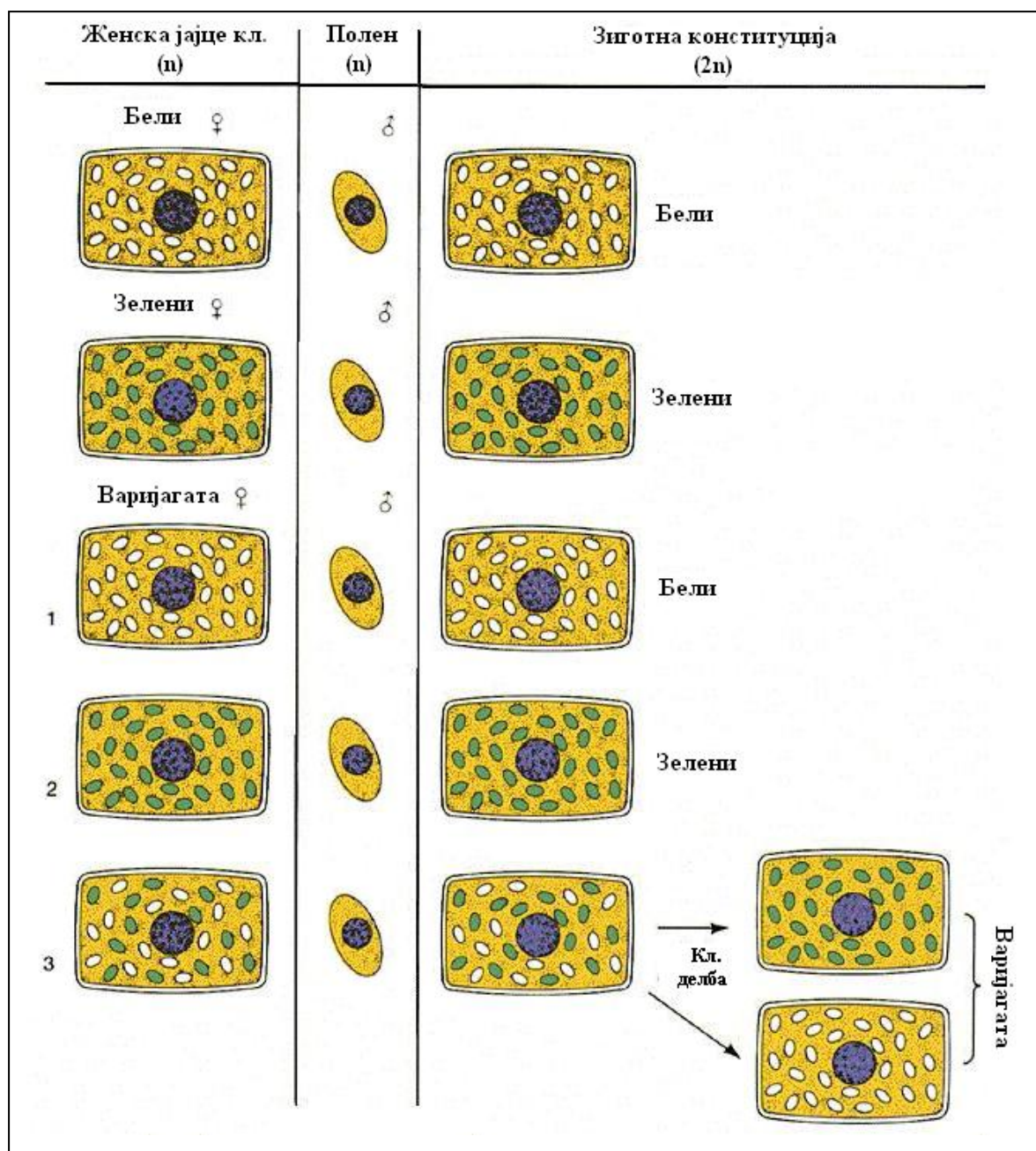
Првата појава на менделовско наследување на својства сврзани со пластидите била објаснета од **Коренс (Correns, 1909)** во опитите со растението *Mirabilis jalapa*. Поточно, од ова растение се познати три форми: а) растение со нормално зелени листови; б) растение со мозаични листови и в) растение со бели листови, кои разлики се во зависност од разликите во пластидите.

Во цветот на растенијата со бели листови се образува женски гаметофит со јајце клетка која има безхлорофилни пластиди од која по оплодувањето ќе се добие растение со бели листови или албино растение, додека кај растенијата со зелени листови, јајце клетката во гаметофитот има пластиди со хлорофилни пигменти поради што по оплодувањето ќе даде растение со зелени листови. Кај растенијата со мозаични листови јајце клетката е мозаична, бидејќи има пластиди со и без

хлорофилни пигменти, па од нив се добива растение со мозаични листови.



Сл.5. Фенотип, *Mirabilis jalapa*



Кај растенијата како *Mirabilis jalapa*, наследувањето на пластидите оди само по мајчинска линија, бидејќи пропластиди во зиготот не се внесуваат преку машките гамети.

За разлика од ова наследување има и друг тип на пластидно наследување, така кај родот *Epilobium*, во 0,1% или кај *Pelargonium zonale*, 70% од потомството, пластиди добиваат од таткото. Меѓутоа, има примери кога во зиготот се внесуваат и задржуваат пластиди од двата родитела и таквите хетерозиготи се познати како **ЦИТОГЕТИ**.

Гени кај паразити и симбионти (или наследување на особини пренесени по пат на инфекција)

Екстрануклеарните гени или цели геноми може да бидат пренесени во клетките домаќини во форма на плазмиди, вируси, бактериска ДНА и др. Има случаи кои покажуваат дека некои саморепродукциски честички прво се внесуваат во клетка а потоа се предаваат во потомството. Со проучување се покажало дека тоа се должи на навлегување на паразити, симбионти или вируси. Тие можат да влијаат врз фенотипот на домаќинот иако не се составен дел од неговиот генотип.

Интересен пример за ова појава се среќава кај винската мушичка (*Drosophila*). За повеќето соеви на винската мушичка е карактеристична слабата чувствителност на CO₂, меѓутоа се опишуваат и вински мушички кои во присуство на CO₂ угинуваат за неколку секунди. Кај овие дрозофили идентификуван е фактор на чувствителност кон CO₂ и е означен како **СИГМА ФАКТОР**, а се утврдило дека се пренесува преку цитоплазмата. Независноста на сигма факторот од хромозомот била докажана на тој начин кога преку вкрстосување сите хромозоми од дрозофила што е чувствителна на CO₂ се заменети со хромозоми од нормални дрозофили. Дрозофилите добиени како "хбриди" со нормални хромозоми а со цитоплазма чувствителна на CO₂ имаат сигма фактор. Овој фактор во јајце клетката може да биде внесен без вкрстување, а потоа да биде пренесуван во потомството. Поновите сознанијата укажуваат дека сигма факторот всушност претставува **рабдовирус сигма со RNA**, кој егзистира како **симбиотски плазмид**. При развивање на дрозофилата во средина до 30°C, вирусот исчезнува а со тоа се губи и чувствителноста кон CO₂.

При проучување на природните популации на некои дрозофили, како *Drosophila willistoni*, издвоени се женски индивидуи кои во потомството даваат исклучиво само женски единки. Утврдено е дека сите машки единки угинуваат уште за време на ембрионалниот развиток. Експериментално се потврдило дека факторот за појава на женски популации се предава само преку цитоплазмата на јајце клетката, а како фактор се јавува **инфективна спирохета**, која се пренесува преку цитоплазмата на јајце клетката во многу нови генерации на дрозофила. Засега, сè уште останува неразјаснето како спирохетата ги разликува, односно препознава и убива само зиготите од кои би се развиле машки единки. Спирохетата под дејство на висока температура може да се уништи, а тоа пак ќе услови нормално развивање на машките зиготи. Имајќи ја предвид ова појава, преку внесување на спирохети може да се индуцираат и одржуваат само женски популации.

Особен придонес во сознанијата за екстрануклеарното наследување има Sonneborn (1943), кој при проучувањето на парамециумот (*Paramecium aurella*), забележува цитоплазматски структури кои содржат DNA, RNA и протеини, уште наречени како **КАПА фактор** или честича. Важна одлика на единките кои имаат ваков фактор е тоа што продуцираат токсична супстанца позната како **парамецин**, која ослободена во средината ги убива единките што се чувствителни на оваа супстанца. Поради ваквата појава, единките кои имаат капа фактор се наречени **убијци** или **killer**, а согласно на тоа и факторот е наречен **killer фактор**. Познато е и тоа дека при ниски температури и во недостаток на храна, килер парамециумот престанува да биде убиец. Се претпоставува дека за појава на killer својството, во еден парамециум треба да има околу 400 капа фактори. Со детални цитохемиски испитувања констатирано е дека капа факторите се честички со големина од 0,5 микро метри, кои содржат сопствена DNA и дека претставуваат некој вид на паразити или симбионти, слично на вирусите. Од друга страна е утврдено дека опстанокот на капа факторот во цитоплазмата на клетката од killer парамециумот, а и отпорноста на клетката од killer парамециумот кон парамецинот, зависи од присуството на три доминантни гени (K, S1 и S2). Во случај на хомозиготност на било кој од нивните рецесивни алели, кк, s1 s1, s2 s2, парамецинот ја убива инфузорната клетка, односно нема продукција на парамецин. Додека во клетките што се хетерозиготни по овие гени во цитоплазмата се наоѓа една половина на капа фактори во споредба со бројот на капа честичките во клетките кои се хомозиготни по доминантните алели на овие гени.

Машка стерилност (цитоплазматска наследност од непозната природа)

Кај многу видови на цветни растенија констатирана е цитоплазматска машка стерилност односно појава на деформирање на поленови зрна како специфичен пример за цитоплазматското наследување. Таа појава најдобро е проучена кај пченката (*Zea mays*), пченица (*Triticum*), шеќерна репа (*Beta*), *Allium*, *Nicotiana* и др. Кај пченката прв пат цитоплазматската машка стерилност е опишана од страна на Rhoades (1933), а подоцна Jones утврдил дека таа е резултат на рецесивни гени во јадрото и посебен тип на цитоплазма (S).

Цитоплазматската природа на машката стерилност обично се докажува при вкрстување, посебно на растенија кои имаат нормални јајце клетки а непродуцираат поленови зрна, со други растенија кои имаат нормална фертилност. Меѓутоа, и растенијата од F₁ генерација повторно имаат машка стерилност. Дури и при целосно заменување на хромозомите преку повеќекратно повратно вкрстување, растенијата од стерилната линија и покрај тоа што ќе содржат хромозоми од фертилни растенија, ќе бидат со машка стерилност. Ваквите резултати зборуваат дека факторите за машката

стерилност фактички се наоѓаат во цитоплазмата. Цитоплазматската машка стерилност е штетна за својот носител, меѓутоа од друга страна пак при вкрстување на овие растенија со нормални растенија кои продуцираат полен, можат да се добијат хетеротични (хетерозисни) комбинации во потомството што се користат во земјоделската пракса затоа што го подобруваат приносот. Линиите со цитоплазматската машка стерилност имаат особено значење при производството на хибриди бидејќи не се кастрираат женските растенија, процес за кој е потребно време и работна рака.

Според поновите сознанија, се смета дека постојат гени во хромозомите познати како гени регенератори или обновители, кои можат да го потиснат влијанието на цитоплазматските фактори на стерилноста и да ја повратат фертилноста на растението. Хромозомските гени регенератори со супресорното дејство врз факторите на цитоплазматската машка стерилност овозможуваат посебна плодност на хибридите. Се смета дека цитоплазматската машка стерилност се предизвикува со дејство на посебни линеарни плазмиди.

Мајчинско наследување (мајчински ефект)

Цитоплазмата на јајце клетката може на различни начини да влијае во детерминирањето на својствата кај потомството, преку добивање на нејзините авторепродукциски цитоплазматски структури кои имаат DNA и преку дејство на морфогенетски материи акумулирани во неа, а се резултат на синтези чија програма е запишана во нуклеарните гени на мајчинскиот организам. Од проучувањата на ваквите примери во природата очигледно е дека се работи за привремен карактер односно карактеристиките се присутни до тој момент додека не се искористат насобраните цитоплазматски материи. Ваквото привремено влијание на цитоплазмата врз својствата на потомството од страна на мајчиниот организам наречено е **мајчински ефект**. Тоа се разбира се разликува од мајчинското наследување кое е условено од природата на гените во цитоплазматските структури и органели кои се наследуваат од мајката, а не се од привремен карактер. Во тоа се состои суштинската разлика помеѓу мајчинско наследување и мајчински ефект.

Наследувањето на бојата односно пигментацијата кај брашнестият молец *Ephestia khuniella*, претставува доста карактеристичен пример за објаснување на мајчинскиот ефект. Утврдено е дека пигментацијата на телото е под контрола на нуклеарниот ген **A**. Во присуство на доминантен алел (**A**) се продуцира супстанцата **кинуренин**, која учествува во синтезата на пигментот и таквите ларви имаат темна боја на очите и хитинот. Додека рецесивно хомозиготните единки (aa) не продуцираат (синтезираат) супстанца кинуренин, поради што ларвите не се пигментирани туку се бели и имаат црвенкасти очи, односно имаат рецесивна мутација. При повратно вкрстосување на хетерозиготни (Aa) машки единки со хомозиготни мутантни (aa) женки, во F₁ потомството се добиваат 50% пигментирани ларви (Aa) со темна боја на хитинот и очите и 50% непигментирани ларви (aa), со светло обојување и црвени очи.



Сл. 7. Пигментирани и непигментирани возрасни единки од *Ephestia khuniella*

Меѓутоа, ако повратно се врстат хетерозиготни (Aa) женки со рецесивни (aa) машки единки, сите единки од F₁ се пигментирани како мајката, независно од генотипот.

Мајчинско наследување (или *мајчински ефект*)

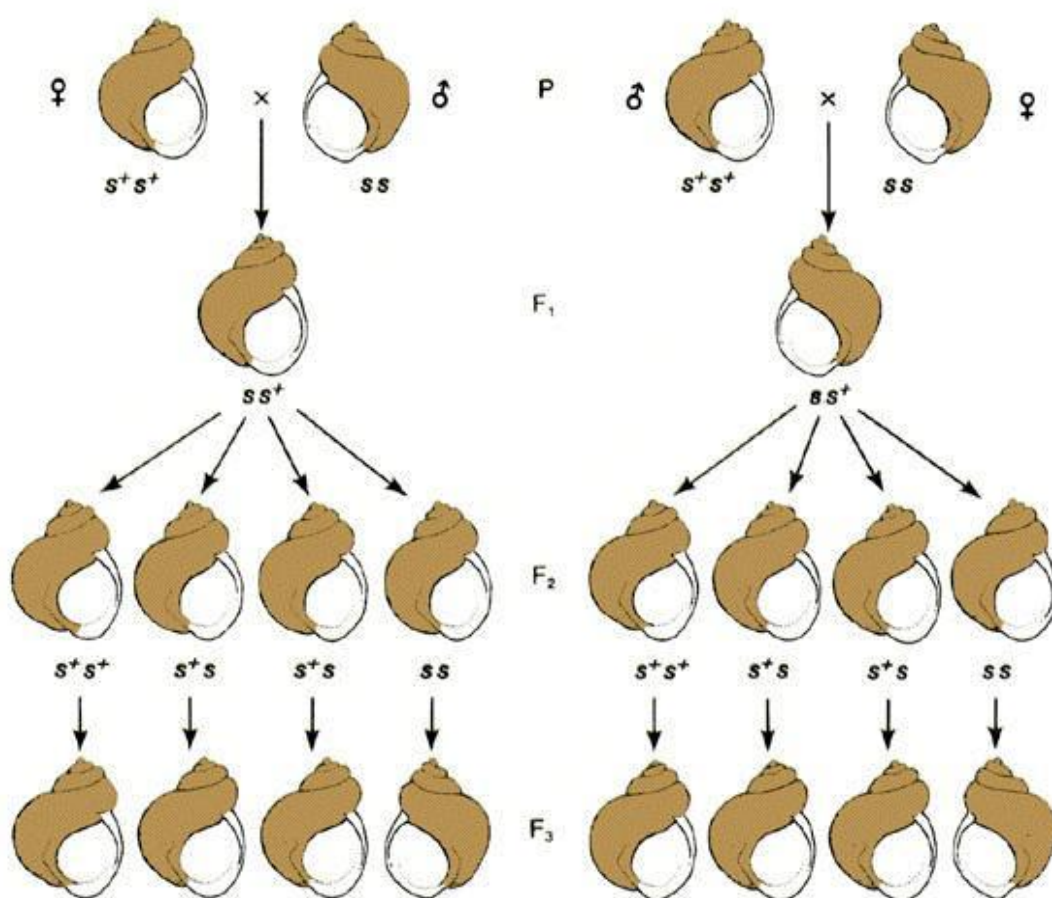
Ephestia khuniella

P: ♂ (Aa) пигментирани X ♀ (aa) непигментирани

G: (A) (a) (a)
F1 50% (Aa) пигментирани 50% (aa) непигментирани

P: ♀ (Aa) пигментирани X ♂ (aa) непигментирани

G: (A) (a) (a)
F1 (Aa) пигментирани 100% (aa) пигментирани



Сл. 8. Мајчински ефект кај *Limnaea peregra*

Причината за ваквата појава претставува тоа што кинуренинот во текот на оогенезата се акумулира во доволна количина во цитоплазмата на сите јајце клетки, така што кај сите зиготи настанува пигментирање.

Посебен пример за мајчински ефект е наследувањето на обликот односно завиеноста на черупката кај полжавот *Limnaea peregra*. Кај овој полжав познати се единки кои се разликуваат по правецот на завртување на черупката на лево (синистрална завиеност) или десно (декстрална завиеност). При директен модел на вкрстување кога женскиот родител е хомозигот за немутирани гени а машкиот хомозигот за мутација односно рецесивен ген, потомството во F1 генерација се хетерозиготи со мајчин фенотип исто како и во F2 генерација во која генотипскиот распад е 1:2:1 и според Менделовите закони се очекува фенотипскиот однос да е 3:1. Овој фенотипски сооднос се постигнува дури во F3 генерација (Сл. 8).

При реципрочни вкрстосувања сите единки од F1 генерација имаат фенотип на черупката кој ќе одговара на фенотипот од мајката, што значи правецот на завиеноста секогаш ќе зависи од дејството на мајчините гени. На реципрочниот модел на сл. Кога женскиот родител е хомозигот за рецесивни гени а машкиот хомозигот за немутирани гени, сите хетерозиготни единки од F1 генерација имаат синистрална завиеност на черупката што е спротивно на очекуваниот фенотип. Во F2 генерација генотипското цепенје е 1:2:1 а фенотипот е 100% декстрални черупки, за да дури во F3 генерација се добие фенотипски сооднос 3:1 кој што теоретски се очекува уште во F2 генерација. Објаснувањето за ваквата појава е следното: правецот на завиеноста на черупката е под контрола на еден пар доминантно наследни нуклеарни гени, поточно доминантниот алел на генот S^+ условува декстрална завиеност, додека рецесивниот генски алел s , дава синистрална завиеност. Доколку овие гени се внесат во зиготот преку спермиумите тие не влијаат на одредување на ориентацијата на делбеното вретено кај првите бластомери од која ориентација зависи и правецот на завивање на черупката. Од тие причини ориентацијата на черупката и фенотипот кои се доживотни ќе зависат практично од формираната јајце клетка која учествува во оплодувањето, односно од нејзиното делбено вретено. Ако мајката е со генотип $S^+ S^+$ целото потомство во F1 генерација е со декстрална черупка а ако мајката е ss целото потомство е со синистрална черупка независно од генотипот на таткото.

ГЕНЕТИКА НА ПОЛОТ

Диференцирањето на единките од еден вид на машки и женски односно на два пола, претставува исклучително важна појава во еволуцијата на живиот свет. Проблемот на детерминација на полот е доста сложен и долго проучуван, а ова тема е една од поретките на кои во минатото е посветено огромно внимание. Одредувањето на полот кај различни видови на биполарните (или бипарентални) организми зависи од низа фактори и се врши со најразлични механизми, а меѓу нив секако најважно место имаат генетските фактори. Главно разликуваме генетски, гонаден и фенотипски пол.

Постојат три основни типови на одредување (диференцирање) на полот според времето на оплодување.

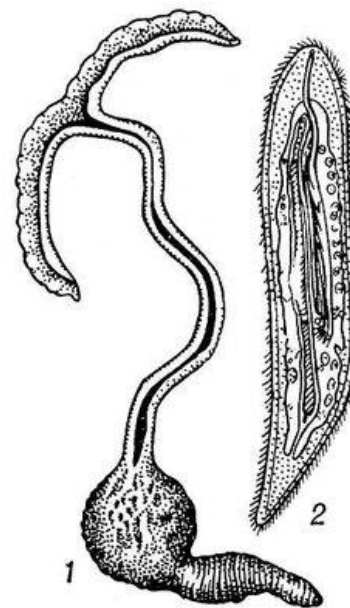
- **Прогамен тип** или диференцирање на полот пред оплодување. -Овој тип на одредување на полот е карактеристичен за видови кај кои пред спојувањето на гаметите во зигот, може да се предвиди од каков пол ќе биде новоформираната единка. Кај прогамниот тип полот обично е детерминиран од генотипот на јајце клетката, на пример, женките на морскиот црв *Dinophylus*, продуцираат два типа на јајца, поголеми со повеќе цитоплазма од кои по оплодувањето се образуваат женски единки и помали, со помалку цитоплазма од кои по оплодувањето се добиваат машки единки. Се претпоставува дека големината на јајцата и количината на цитоплазма ги контролираат генетичките фактори.



Сл. 1. Морски црв, *Dinophylus*

- **Сингамен тип** или диференцирање на полот во моментот на оплодувањето. Сингамното одредување на полот е карактеристично за најголем број на организми и за човекот, а според хромозомската теорија се случува во моментот на оплодувањето, бидејќи зависи од типот на гаметите односно од геномот на гаметите кои учествуваат во оплодувањето и го формираат зиготот.

- **Епигамен тип** или диференцирање на полот после оплодувањето е тип при кој полот се диференцира во текот на развитокот на зиготот и најчесто зависи од определени фактори во надворешната средина. Типичен пример претставува морскиот црв *Bonellia viridis*, која се одликува со изразен полов диморфизам. На сл. Се дадени шаматскиот изглед на *Bonellia* со тоа што реалните димензии на женката се стотина пати поголеми од мажјакот. Младата ларва на овој црв нема одреден пол, ако се одвои од мајката и фиксира за дното ќе се развие во женска единка, доколку пак ларвите кои ќе останат во мајката ќе се развијат во помали машки единки кои имаат функција да ги оплодат новоформираните јајца. Тие ларви се прицврстуваат на сурличката од женскиот организам во која се излучуваат хормони кои предизвикуваат метаморфоза на ларвите во машки единки. По овој процес метаморфозираниите единки мигрираат во половите органи на женката домаќин, каде што живеат паразитски поради што природно имаат рудиментирани органи и се со многу мали димензии. експериментално е утврдено дека ларвите може да се развијат во женски и во машки единки во зависност од околните фактори. Ако ларви се стават во сад со морска вода и во неа се додаде екстракт од сурличката на возрасна женка во која има хормони, ларвите ќе се оформат како машки единки што докажува дека ларвите имаат еднаква потенција во однос на полот.



Сл. 2. 1-Женска и 2-машка
единка од морскиот црв
Bonellia viridis

Во врска со прашањето за диференцирањето на полот, особено внимание заслужуваат испитувањата кои покажуваат дека под влијание на индуцирано дејство на соодветни хормонски препарати може да се промени текот на диференцирањето и да се постигне зиготите со генотип за машки пол да дадат женски единки и обратно. Такви резултати постигнати се кај: тритон, риби, жаби, птици и др. животни. Во литературата се споменува примерот кога кокошката се развила во петел. Објаснувањето како се случила ова промена е во следното: кокошката има само еден овариум а до него има рудиментиран орган-тестис. Кај таа кокошка како последица на болест овариумот бил уништен а рудиментот се развил во машки полов орган, што условило развој и на други секундарни карактеристики (Crew, 1956). Кај рибите *Labroides dimidiatus*, кои живеат во јата покрај коралите, групите се составени од едно машко и неколку женки. Ако уине машката риба, најсилната од

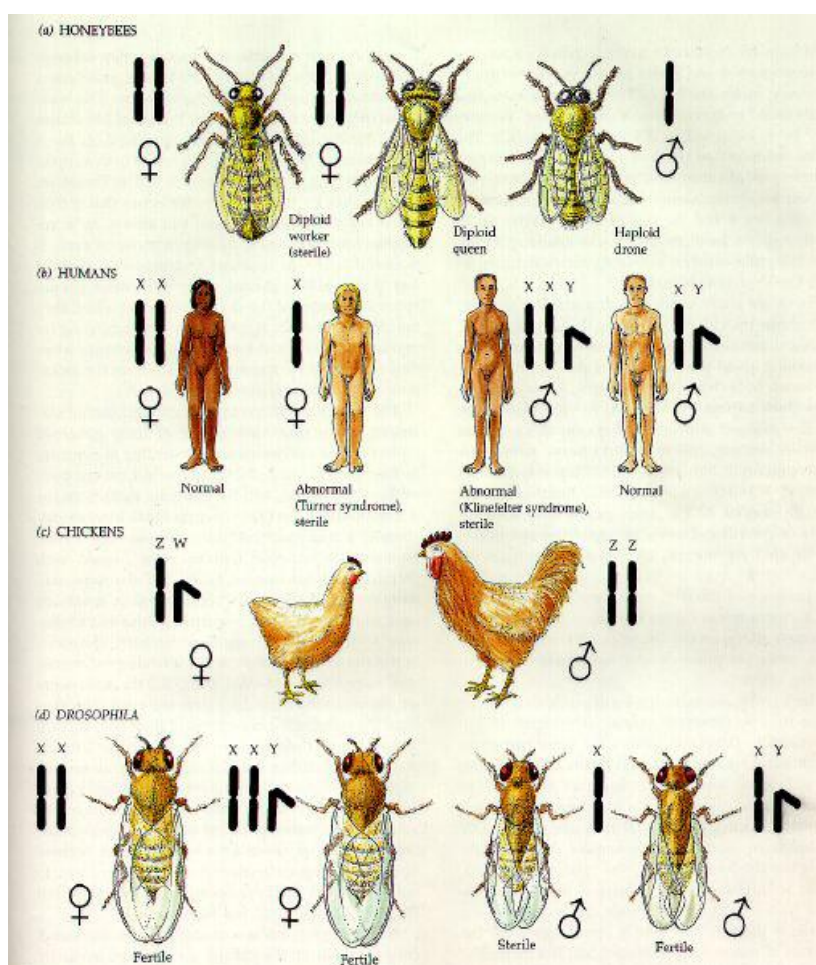
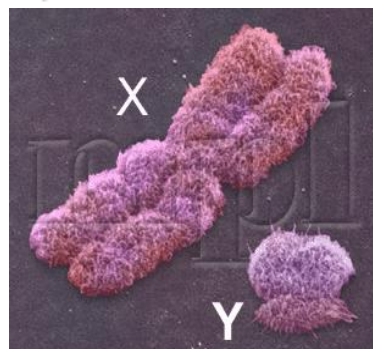
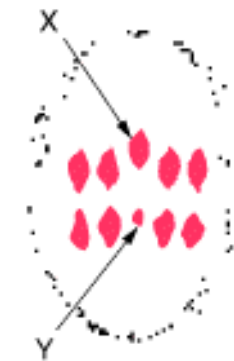
женките ја игра улогата на машко во нејзината група а по две недели е способна да се преобрази во машка единка и да продуцира фертилни сперматозоиди.

Епигамен тип на детерминација на полот се среќава и кај мекотелите од родот *Crepidula*, кои поголем дел од раниот период од развојот го поминуваат како машки единки, а потоа преминуваат во женски форми. Кај пеперутките *Talae paria tubulosa* повеќе машки единки ќе се добијат доколку јајцата се изложат на температура од 40°C, а ќе доминираат женски единки во популацијата ако температурата во текот на развојот е околу 6 °C. Примери за влијание на различни фактори при развојот и детерминацијата на полот има и кај растенијата. Во посеви со коноп посеан во почетокот на мај, се развиваат околу 50% машки и исто толку женски растенија. Ако подоцна се посее конопот кога се повисоки температурите и поголема сончевата инсолација, се зголемува процентот на женски растенија за сметка на машките, а при сеидба во ноември се развиваат исклучиво женски растенија. Кај *Equissetum* (коњска опашка), во детерминацијата на полот исклучително влијание имаат условите во средината, ако се поволни се развиваат женски растенија а ако се неповолни, машки.

Механизми за генетичко детерминирање на полот

Несомнено е важна улогата на половите хромозоми во одредувањето на полот во нормални услови. Детерминирање на полот може да е според гоносомната конституција што организмот ја наследил.

Отривањето на половите хромозоми е тесно поврзано со името на **Henking (1891)** кој при проучување на сперматогенезата кај инсекти од **Hemiptera** забележал еден хромозом без хомолог и го означил како непознат (X).



Сл. 3. Детерминација на пол според гоносомна конституција

Покасно **McClung (1902)** кај скакулците утврдил дека овој хромозом има улога на детерминатор на полот. Една половина од сперматозоидите на скакулците со кои работел имаат еден хромозом помалку и затоа вишокот го нарекол акцесорен (дополнителен) хромозом. Додека **Wilson** и **Stevens (1905)** училе дека кај многу женски индивидуи присутни се 2X хромозома, а дугите хромозоми се

Генетика на полои

исти за двата пола и дека кај некои видови машката индивидуа освен еден X има и друг хромозом, кој е помал од X и наречен е како Y-хромозом. Според нив двата пола се разликуваат по овие хромозоми и затоа се наречени **полови** или **секс** хромозоми, а другите хромозоми кои се исти за двата пола познати се како **автозомни** хромозоми.

Од ваквите хромозомски броеви очигледно е дека гаметите кај женските единки во својот геном ќе содржат по еден X хромозом, односно бидејќи женските единки продуцираат еден тип на гамети тие се хомогаметни. Додека кај машките единки 50% од машките гамети во својот геном ќе содржат X хромозом, а другите 50% ќе бидат без полов хромозом.

Детерминација на полои кај животињите

Постојат три основни типови на детерминација на полот според половите хромозоми и тоа :

а) ♀ XX x ♂ XO тип или *Protenor* тип

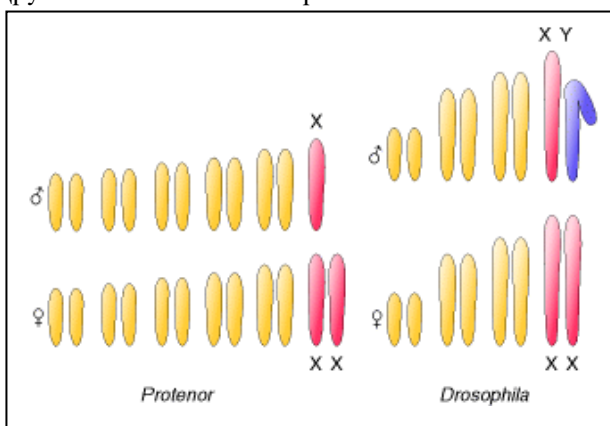
б) ♀ XX x ♂ XY тип или *Ligaeus* (*Drosophila*)

в) ♀ ZW x ♂ ZZ тип или *Abraxas* тип

Кариолошката анализа на женските индивидуи од видовите на родот **Protenor**, укажала дека во диплоидниот хромозомски број $2n = 14$, идентификувани се 2X, односно пар на хомоложни X хромозоми ($2n = 12 + XX$), додека кај машките индивидуи имало $2n = 13$, ($2n = 12 + XO$), бидејќи кај нив е идентификуван само еден X хромозом, кој се разликува по морфологија и димензии од автозомните хромозоми.

Од ваквите хромозомски броеви очигледно е дека гаметите кај женските единки во својот геном ќе содржат по еден X хромозом, односно бидејќи женските единки продуцираат еден тип на гамети тие се хомогаметни. Додека кај машките единки 50% од машките гамети во својот геном ќе содржат X хромозом, а другите 50% ќе бидат без полов хромозом. Ваквиот податок укажува дека машкиот пол е хетерогаметен. Со оплодување се добива F1 генерација во која 50% се машки и 50% женски зиготи. Овој тип на полова детерминација е познат како Протенор или XX и XO тип.

Друг состав на полов хромозомски комплекс бил проучуван кај инсектот **Ligaeus turcicus**, каде



женските единки во кариотипот имаат два исти полови 2X хромозоми ($2n = 12 + XX$), а во кариотипот на машките единки има два различни полови хромозоми (X и Y; $2n = 12 + XY$). Од кариотиповите на двата пола, може да се констатира дека и во овој случај женските единки се хомогаметни бидејќи сите гамети носат само по еден X хромозом, додека машките и во овој случај се хетерогаметни, и продуцираат два типа на гамети и тоа 50% од гаметите содржат X, а 50% од гаметите ќе содржат Y хромозом. И кај овој инсект со оплодување во F1 двата пола се добиваат во еднаков однос (50% : 50%). Ваков тип на

а) ♀ XX x ♂ XO тип или Протенор тип

P:	♀ ($2n = 12 + XX$)	x	♂ ($2n = 12 + XO$)
G:	(X) 100%		(X) 50% (O) 50%
F1	♂ (XO) 50%		♀ (XX) 50%

б) ♀ XX x ♂ XY тип или Ligaeus (Drosophila)

P:	♂ ($2n = 12 + XY$)	x	♀ ($2n = 12 + XX$)
G:	(X) 50% (Y) 50%		(X) 100%
F1	♀ (XX) 50%		♂ (XY) 50%

в) ♀ ZW x ♂ ZZ тип или Abraxas тип

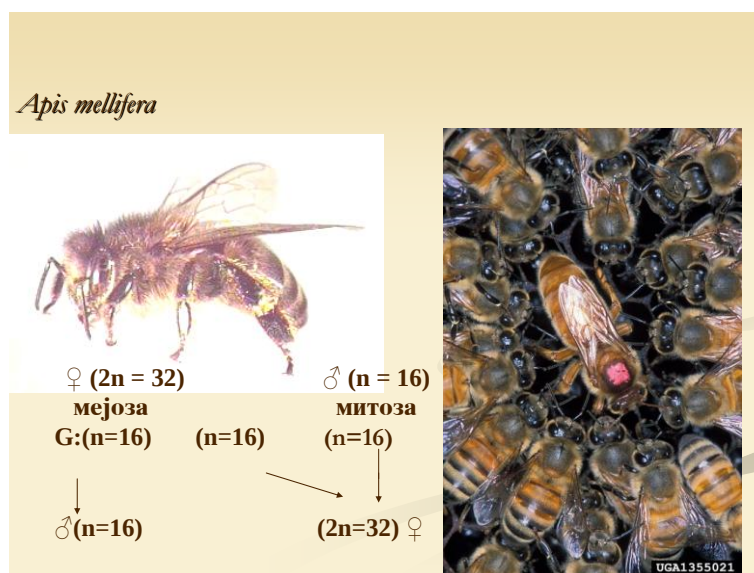
P:	♀ (ZW или ZO)	x	♂ (ZZ)
G:	(Z) 50% (W или O) 50%		(Z) 100%
F1	♂ (ZZ) 50%		♀ (ZW или ZO) 50%

Генетика на ѝолоѝ

детерминирање на полот познат е како *Ligeus* или XX и XY тип. Во двата случаи машкиот пол продуцира два типа на гамети (X и O или X и Y) и тоа во еднаков однос (50% : 50%), поради што е хетерогаметен пол, додека женскиот пол е хомогаметен. Хетерогаметноста на машкиот пол е карактеристична за многу инсекти и цицачи вклучувајќи го и човекот како и за некои дводомни растенија. Кај некои групи на животни и растенија хетерогаметноста е карактеристична за женските индивидуи, бидејќи продуцираат два типа на јајце клетки (гамети), а машките како хомогаметни продуцираат еден тип на гамети. Овој тип на полова детерминација карактеристичен е за пеперутки, риби, водоземци, влечуги, птици и некои растенија. За разлика од хетерогаметноста на машките, хетерогаметен женски пол се означува со други симболи поточно место X се користи буквата Z, а место Y се зема W.

Детерминација на ѝолоѝ со хайлоидиѝлоидија

Кај поедини животински видови одредувањето на полот има специфично генетско потекло. Пример, сосема е поинаков механизмот за одредување на полот наречен хайлодиплоидија широко распространета кај пчели, оси, мравки и други видови од редот на *Hymenoptera*. Кај овие инсекти еволуцијата течела во насока на намалување на бројот на хромозомите кај машкиот пол, поради што машките единки се хайлоидни а женските се диплоидни. Кај овие организми нема полови хромозоми.



Пример, кај пчели има два типа на женки. Од оплодена јајце клетка се развива матица која претставува крупна единка способна за оплодување или стерилна работничка женка. Меѓу овие женки нема разлика во хромозомскиот број, поточно соматскиот број на хромозоми кај женките изнесува $2n = 32$, а нивните јајце клетки се со $n = 16$ хромозоми. Матицата е подобро развиена и способна за оплодување поради што работничките добро ја хранат. Машките единки или трутовите се хайлоидни со $n = 16$ соматски број на хромозоми бидејќи се образуваат партеногенетски од неоплодена јајце клетка, а подоцна доаѓа до

зголемување на бројот на хромозомите во некои соматски ткива на $2n=32$. Бидејќи тоа се случува во текот на нерегуларна митоза станува збор за дихаплоиди, а самите организми се мозаици кои на ниво на половите ткива остануваат хайлоидни. Во текот на сперматогенезата кај трутовите не доаѓа до редукциона делба на јадрото туку се дели со митоза, и затоа го задржуваат истиот хайлоиден број на хромозоми, при оплодување се добива зигот со диплоиден број на хромозоми од кој се добива женска единка.

Детерминација на ѝолоѝ кај вишиѝе расѝенија

Познато е дека повеќето скриеносемени растенија имаат хермафродитни цветови или се еднодомни, чии гамети се генетски идентични. Анализа на причините за половата детерминација можна е доколку во еден род егзистираат хермафродитни и еднополови видови кои се способни да се



вкрстосуваат. Таков пример имаме во родот *Brionia* (*Cucurbitaceae*) има *Brionia dioica* (ZZAA, ♀-еднополна, дводомна) и *Brionia alba* (zzAA, хермафродитна и еднодомна), каде генот Z во доминантна состојба ја условува дводомноста, а во рецесивна состојба условува еднодомност, додека генот A го одредува полот, така хомозиготна доминантана состојба дава женски пол, а хетерозиготната состојба дава машки пол.

При вкрстување на двата вида кога *Br. dioica* еднаш се зема како женска а во вториот случај како машка единка:

Сл. 4. Фенотип, *Brionia alba*

Z-двoдoмнoст z-еднoдoмнoст AA- ♀; Aa- ♂		
1)	P: <i>Brionia dioica</i> ♀ (ZZAA) x <i>Brionia alba</i> херм.(zzAA) (двoдoмнa) (еднoдoмнa) G: (ZA) (zA) F1 (ZzAA) ♀ 100% (двoдoмнa)	
2)	P: <i>Brionia dioica</i> ♂ (ZZAa) x <i>Brionia alba</i> херм.(zzAA) (двoдoмнa) (еднoдoмнa) G: (ZA) (Za) (zA) F1 (ZzAA) ♀ 50% (ZzAa) ♂ 50% (двoдoмнa) (двoдoмни)	

Galan, F., констатира дека кај растението *Ecballium elaterium* (луда краставичка), од фамилијата на тикви, определувањето на полот се должи на серија од три алели: a^D , a^+ , и a^d , каде што a^D доминира над другите два алела, a^+ , доминира над a^d . Алелната форма a^D го определува машкиот пол, a^+ , условува хермафродитизам, a^d , рецесивниот алел е за женски пол. Поради тоа фенотипот на полот зависи од пет можни генетски конституции и тоа:

1. $a^D a^+$,
2. $a^D a^d$, машки растенија,
3. $a^+ a^+$
4. $a^+ a^d$, хермафродитни растенија
5. $a^d a^d$, женско растение



Сл. 5. Фенотип на *Ecballium elaterium*, хермафродитно растение

Постоењето на хомозиготите со $a^D a^D$ генетска конституција е невозможно, бидејќи во природата не доаѓа до вкрстување помеѓу две машки единки.

Цитогенетските испитувања кај многу растенија со еднополови цветови, утврдија присуство на хромозомски полов комплекс од типот XX-XY слично на опишаните случаи кај животните и човекот. Такви растенија се одредни претставители на родовите: *Humulus*, *Canabis*, *Rumex*, *Melandrium*, *Salix*, *Populus*, *Urtica*, *Fragaria* и др. Кај некои од нив не е со сигурност утврдено да ли се работи за XX-XO или XX-XY тип, меѓутоа секогаш како хетерогаметен се јавува машкиот пол.

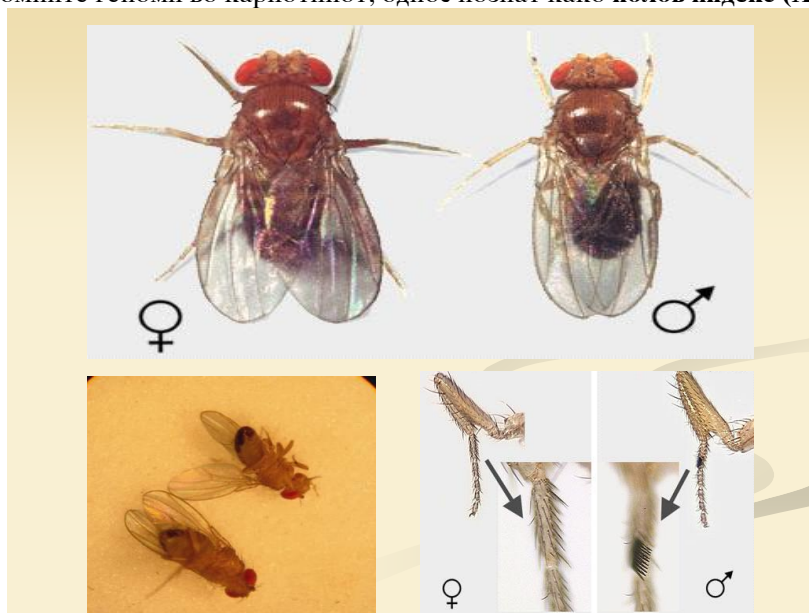
Балансна теорија за детерминирање на полот

Генетика на полот

Проучувањата за детерминацијата и наследувањето на полот кај винската мушичка (*Drosophila melanogaster*) која има XX-XY полов комплекс, укажаа дека Y-хромозомот иако во основа претставува регулатор во наследувањето на половите хромозомски парови (XX-XY), не влијае на половата диференцијација. Меѓутоа генетичката детерминација на полот кај винската мушичка не е условена само од гените што се локализирани на X хромозомот, бидејќи во процесот на одредување на полот учествуваат и автозомните гени. Ваквата констатација била потврдена со хибридолошки експеримент, кога се добиле единки од двата пола во однос од 75:25, место очекуваниот однос 50:50. Како причина за ова се потенцира супресорното дејство на мутацијата на т.н. трансформер (*tra*), автозомен ген, кој во хомозиготна состојба предизвикува трансформација на женските единки со XX, во единки со машки фенотип. Поточно, при вкрстосување на хетерозиготни женки XX (*Tra*, *tra*) и хомозиготни машки XY (*tra*, *tra*), во F1 генерација се добива 25% женски единки и 75% машки единки.

P:	♀XX (Tra , tra)	X	♂XY (tra , tra)
G:	X- Tra X- tra		X- tra Y- tra
F1.	XX (Tra , tra) (25% женски)		XX (tra , tra) XY (Tra , tra) XY (tra , tra) (74% машки)

Ваквите податоци од друга страна ја истакнуваат генетичката бипотенцијална природа на винската мушичка во однос на половата детерминација, односно гените детерминатори на женскиот пол се локализирани на X-хромозомот, додека гените детерминатори на машкиот пол се во автозомите, од што произлегува дека карактерот на полот се одредува од балансот помеѓу бројот на X-хромозомите и бројот на автозомните геноми во кариотипот, однос познат како **полов индекс (X/A)**.



Сл. 6. Полови карактеристики кај *Drosophila melanogaster*

Врз база на ваквите сознанија во периодот (1919 - 1938) **Бриџис (Bridges)** ја создава т.н. **Балансна теорија** или **Теорија на рамнотежа за детерминирање на полот** кај винската мушичка, според која присуството на 2X во зиготот сами по себе не се доволни за детерминирање на женскиот пол, туку ќе зависи и од половиот индекс.

Број на (X)	Број на авто. геноми (X/A)	Фенотип на полот
3X	2A	1,5 суперженки
2X	2A	1,0 нормална женска
2X	3A	0,67 интерсекси
1X	2A	0,5 нормална машка
1X	3A	0,33 супермашки

Вкрстувајќи нормални диплоидни женски индивидуи ($2A + XX$), со триплоидни машки единки ($3A + XY$), **Бриџис** во F1 генерација добива повеќе (околу осум) категории на потомство.

Од ова се гледа дека ако половиот индекс $X/A=1$ секогаш се диференцира нормална женска индивидуа, а доколку половиот индекс е $0,5 = X/2A$, доаѓа до диференцирање на нормална машка индивидуа. Поточно разликата во хромозомскиот број на зиготите претставува важна појава за разлика во балансот на гените кои учествуваат во детерминацијата на полот. Оние промени во хромозомскиот број кои доведуваат до меѓувредности во генскиот баланс, условуваат детерминирање на интерсекси. Додека промените кои предизвикуваат отстапување на генскиот баланс над границите на нормалата, над 1 или под 0,5, условуваат детерминирање на суперсекси (мета единки).

$(1,0)$ суперженки
$\wedge$
нормални машки $(0,5) = X : A = (1)$ нормални женски
$\wedge$
$(0,5)$ супер машки

Интерсекси и гинандроморфи

Кај одредени организми при константен број на полови хромозоми зголемувањето на бројот на автозомните хромозоми доведува до пореметување во диференцирањето на полот. Најкарактеристичен пример е кај *винската мушичка* каде се јавуваат интерсекси со полов индекс $2X : 3A = 0,67$, односно тоа се триплоидни организми (по број на автозомни хромозоми) со $2X$ нормален број на полови хромозоми, поради што нема развивање ни на еден ни на друг пол и фенотипски некои особини се од еден, а други особини од други пол. Најкарактеристично за интерсексите е тоа што се стерилни организми.

Посебна категорија на организми претставуваат гинандроморфите. Тоа се индивидуи кои имаат фенотипски мозаицизам бидејќи едната половина на телото е со фенотип на женка а другата половина на телото со машки фенотип, од каде доаѓа и името **гин-андро-морфи**. Оваа појава е карактеристична за некои инсекти меѓу кои и винската мушичка. Потеклото на овој мозаицизам се објаснува на следниот начин: при соматската делба на клетките на ембрионот, лесно може да се случи во раните стадиуми еден од двата X во некоја бластомерна клетка да се изгуби, при што сите новодобиени клетки од таквата клетка ќе имаат XO . Додека другите ќе имаат нормални XX број на полови хромозоми. Во зависност од ова кај адулtnата единка клетките со XX ќе го дадат женскиот дел а клетките со XO , го даваат машкиот дел.

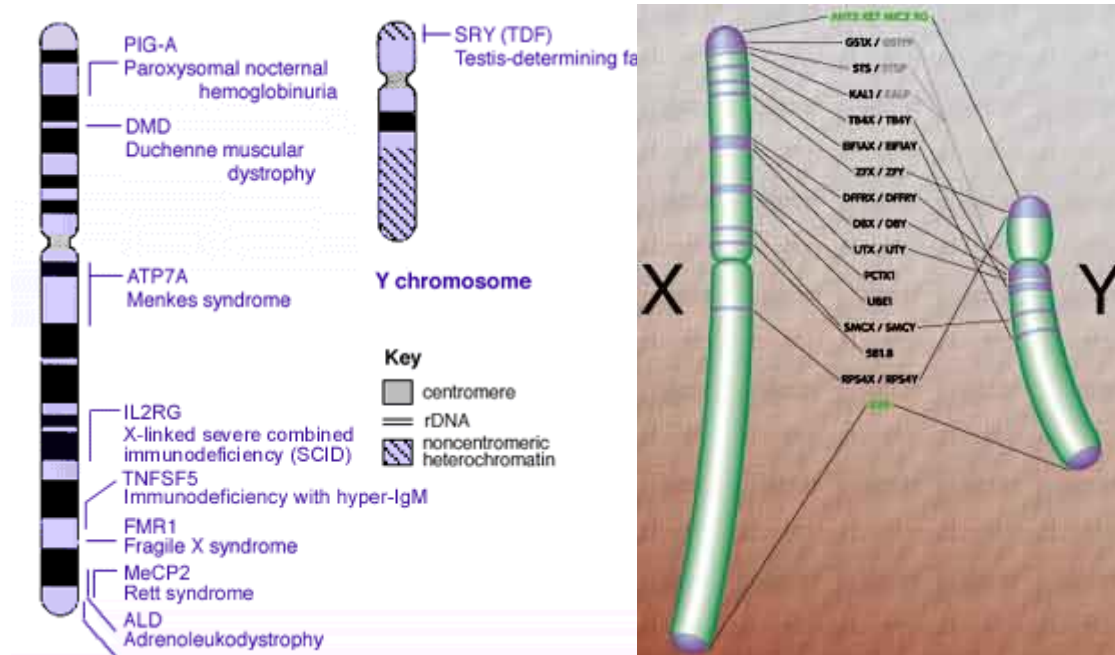
Појавата на гинандроморфи посебно е карактеристична ако се случи кај хибридни организми, при што женската половина може да има црвено око додека машката половина да е со бело око.

Гинандроморфизмот не евозможен кај човекот бидејќи полот не зависи од генотипот на една клетка и од гоносомите туку на половоста влијаат и хормоните кои се постојано присутни во крвта.

Улога на половите хромозоми во одредувањето на полот

При оплодувањето на јајце клетка со сперматозоид кој содржи X -хромозом се добива зигот од кој се развива индивидуа со женски пол (генетска конституција $46, XX$), а при оплодување на јајце клетката со сперматозоид носител на Y хромозом, се добива $46, XY$ генетска конституција и индивидуата се развива во машки пол. Кога станува збор за Y хромозом од хумано потекло, неопходен е за развојот на машките полови карактеристики што не е така кај сите организми кои го содржат овој хромозом. Во природата постојат организми кои се полово различни, а тоа се должи на присуството на различен број X хромозоми (Протенор тип). Кај човекот, при полисомии на гоносомите ($47, XXX$; $48, XXXX$; $49, XXXXX$), секогаш се развива женски фенотип, а доволен е само еден Y хромозом за да се развие нормално машко. Машки фенотип развиваат и единките со поголем број на X хромозоми во присуство на Y хромозом, пр. $47, XXY$; $48, XXXY$; $49, XXXXY$.

Кај човекот улогата на Y -хромозомот во определувањето на машкиот пол, се манифестира во текот на ембрионалниот развој во директната контрола на развојот на примарните гонади во тестиси. Во отсуство на Y -хромозомот, се развива кортекс на примитивна гонада од која настанува јајник, па затоа единки што поседуваат само еден X хромозом се карактеризираат со женски фенотип и повеќето од нив се стерилни (Turner-ов синдром). Локусот кој е одговорен за развојот на тестисите се наоѓа на краткиот крак на Y хромозомот и е наречен **TDF (testis determining factor)**.

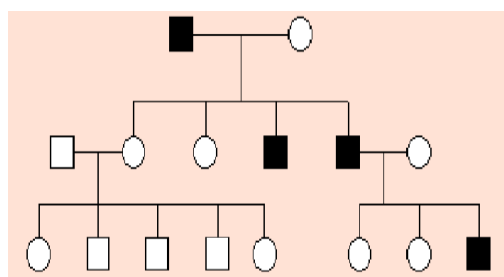


Сл. 7. Мапа и распоред на хомологни и нехомологни региони на гоносомите кај човек

Неговата улога е потврдена во случаи на реверзија на полот, кај мажи со 46,XX и жени со 46,XY генетска конституција. Со молекуларни анализи е утврдено дека женските индивидуи со XY гоносоми имаат микроделеција на TDF локусот, а мажите со XX гоносоми, имаат нерцепрочна транлокација која го опфаќа истиот локус. По клонирањето и определувањето на секвенцата на гените за TDF локусот, утврдено е дека истиот кодира синтеза на продукти кои регулираат експресија на други гени, така што се смета дека TDF локусот всушност учествува во регулацијата на поголем број гени одговорни за развивање на машкиот фенотип.

Y-хромозом

Y-хромозомот иако е еден од помалите хромозоми во комплементот (59 милиони бази), и има најмал број гени (231), не е целосно лишен од генетски информации. Истите може да се разграничат на два вида - информации содржани во гени кои се наоѓаат само во Y-хромозомот и генетска информација во т.н. заеднички региони, односно на гени кои ги има како во Y-така и во X-хромозомот.



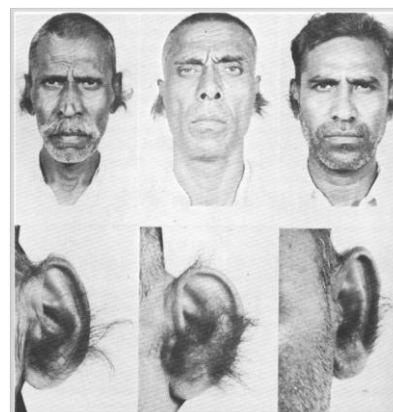
Сл. 8. Хередограм за начин на трансмисија на холандрични гени

Пример, кај луѓето има еден специфичен тип на влакнатост на уши во вид на издолжен сноп на влакна што се јавува само кај машките единки, *хипертрихиоза* (Сл. 9). Се смета дека таа особина е резултат на мутација на генот што се наоѓа на Y-хромозомот. Кај човекот Y-хромозомот покрај гени за диференцирање на семеници, содржи и гени за манифестирање на специфичен машки антиген за хистокompatibilност, ген кој покажува влијание врз големината на забите, и др.

Y-хроматинот познат како **F-телце**, всушност го претставува дисталниот дел од q кракот, односно q12 регијата на овој гоносом и е со големина од 0,3-1,0µm. Може да се детектира во

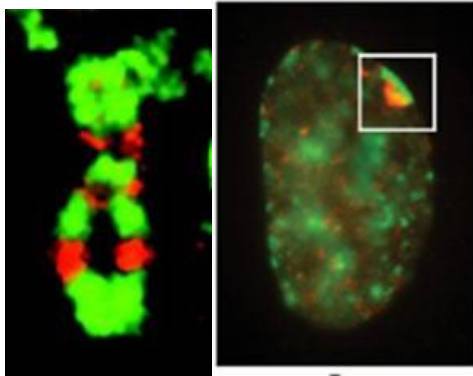
За гените кои се сместени само на едниот полов хромозом (X или Y), индивидуите се хемизиготни бидејќи немаат соодветен алел на другиот гоносом и се експресираат дури и ако се во рецесивна состојба. За таквите гени велиме дека се псевдоминантни и како мутирани гени.

Во хуманата популација машките единки се од хетерогаметни, Y-хромозомот се предава од таткото на синовите па од таму гените кои се само во Y-хромозомот ќе покажат холандрично наследување. Тие се предаваат само на машките потомци и лесно можат да се следат низ генерациите.

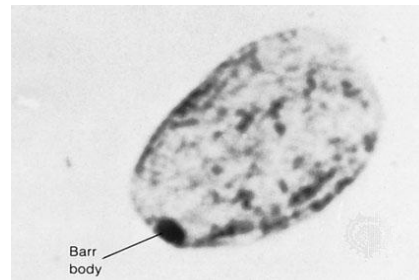


Сл. 9. Хипертрихиоза кај мажи

интерфазните јадра кај машките индивидуи како F-телце доколку се обои со флуоресцентни бои (квинакрин мустрад или дихидрохлорид) и се набљудува со флуоресцентен микроскоп.



Сл. 10. Детекција на Y-хроматинот и F-телце, со флуоресцентни бои



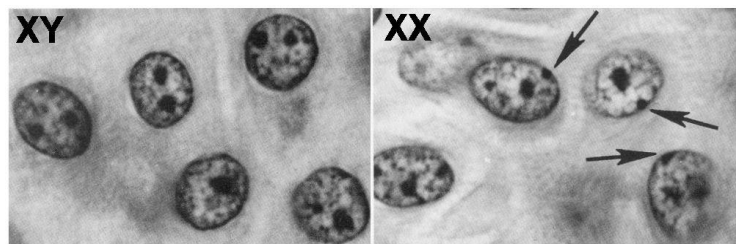
Сл. 11. Barr-ово тело во соматска клетка на жена

Нормален маж, со еден X и Y гоносом, има едно F тело а нормална жена нема. Бројот на F-телата може да е директен показател за хромозомски абнормалности на гоносомите, па така кај индивидуи со Јасов-ов синдром (47, XYY), ќе се детектираат 2, а кај жени со 46, XY едно F-телце.

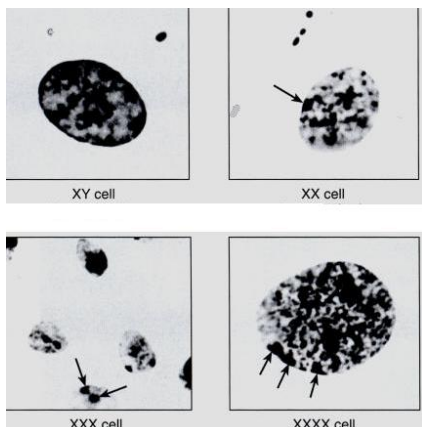
Полов хроматин (BARR-ово тело)

Barr u Bertrame (1949) до самата јадрена мембрана во јадрото на нервните клетки од женска мачка, откриваат базофилно телце со големина од околу 1 μm , кое кај машките единки не е присутно.

Постоењето на ова тело брзо е доведено во врска со половите хромозоми и затоа е наречено полов хроматин или Barr-ово тело. Испитувајќи ја активноста на гените од X хромозомот кај глушецот **Pacel (Russell 1961)** констатирал дека кај цицачите женките имаат само еден (од двата) активен X-хромозом, додека другиот е генетски неактивен. Ова хипотеза е потврдена и од други научници, при што е констатирано дека кај цицачите во соматските клетки и кај двата пола има само по еден генетски активен (X) хромозом.

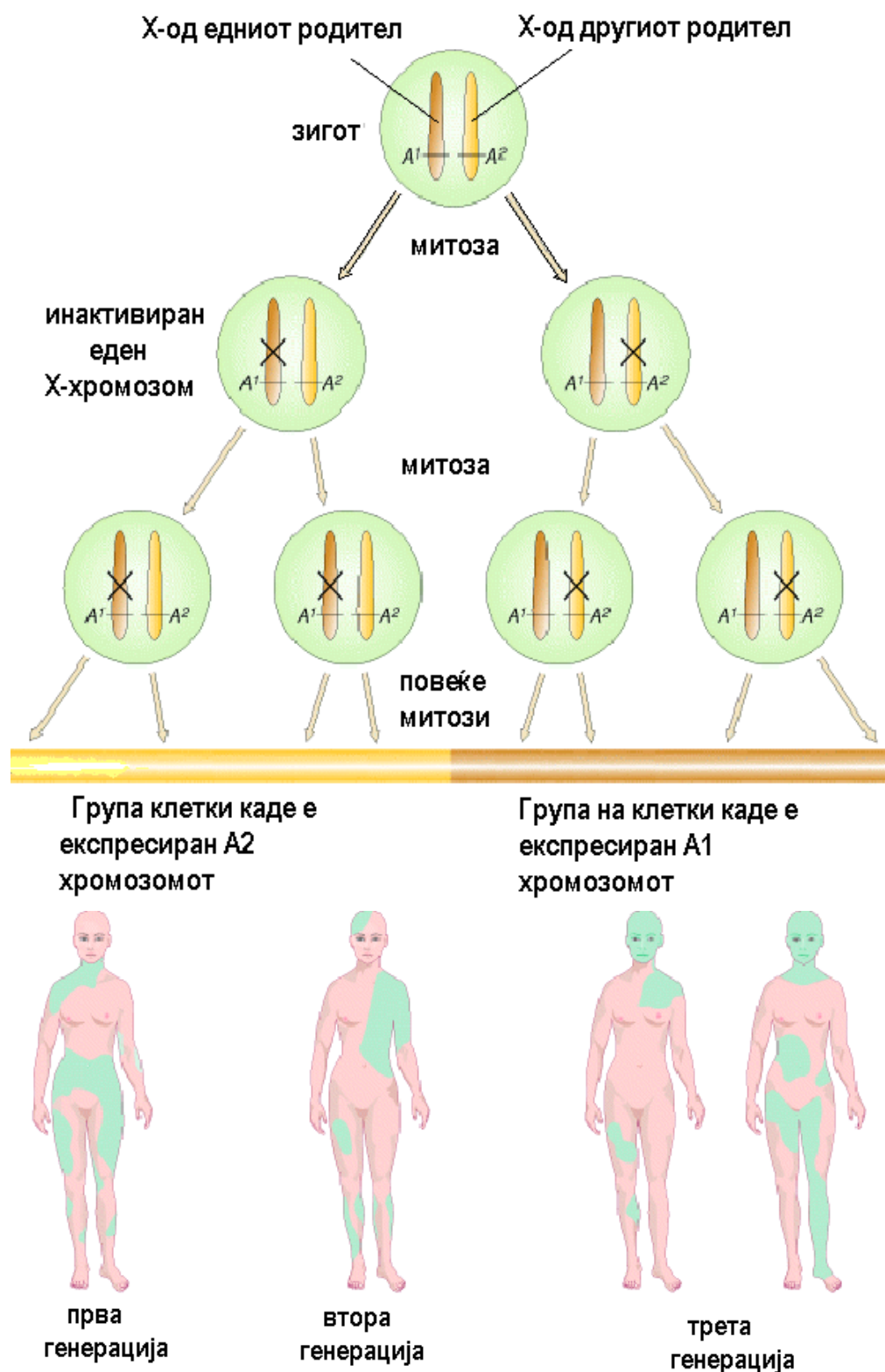


Сл.12. Полов хетерохроматин во соматски клетки од маж и жена



Инактивацијата на едниот (X) хромозом кај женките се врши уште во раните стадиуми на ембриогенезата. Важно е да се истакне дека соматските клетки кај цицачите независно од бројот на X-хромозомите, имаат само по еден активен X-хромозом, при што изборот на активниот хромозом е случаен и независен од тоа дали води потекло од таткото или мајката.

Сл. 13. Број на Barr-ови тела во зависност од гоносомната конституција



Сл. 14. Шематски приказ за експресијата на активниот и инактивираниот X хромозом

Ваквата диференцијација на активен и неактивен X-хромозом се пренесува и на потомството. Базирајќи се на бројните научни сознанија може да се заклучи дека Ваг-ово тело претставува инактивиран X-хромозом, но неговата инактивација не е апсолутна и тој не е потполно генетски инертен. Важно отстапување во инактивацијата прави дисталниот врв на краткиот крак (X_p), кој има свој хомолог на Y хромозомот. Овој *псевдоавтисомален регион* содржи приближно 2500 бази, не се инактивира, а може да учествува и во рекомбинативните процеси. Одреден број гени на X хромозомот никогаш не се инактивираат и се јавуваат во две функционални форми во клетката. Ова е потврдено од фактот што фенотиповите на нормална жена со инактивиран еден X и Turner

синдром, женско што има само еден X-хромозом, значајно се разликуваат. Доколку инактивацијата е потполна, тероретски би се очекувале нормални фенотипови и кај женските индивидуи со Turner синдром (45,XO). За нормален развој на женските репродуктивни клетки потребни се два активни хромозоми поради што се смета дека инактивираниот X хромозом во прекурсорите на репродуктивните клетки се реактивира во текот на овогенезата. Кај женки кои имаат поголем број на X-хромозоми бројот на Barr-овите тела е секогаш еднаков на $nX-1$, каде n - е вкупен број на X-хромозомите. Одредувањето на бројот на Barr-овите тела може да се користи во дијагностицирање на хромозомските аберации на половите хромозоми, посебно на X-хромозомите. Така, кај мажи со Klinefelter-ов синдром (47,XXY) е присутно едно Barr-ово тело, кај екстремни форми со 48,XXXXY, две Barr-ови тела, кај трипле X синдромот (47,XXX), две Barr-ови тела.

Во медицинската цитогенетика за испитување на Barr-ово тело се користат: директна метода со земање на клетки од букална слузокожа или вагинален секрет и корен на влакно од веѓи, брада, мустаќи и др., и индиректна метода со земање клетки од други ткива. Овој хетерохроматинизиран хромозом одлично се бои со повеќе базични бои така што со едноставни и брзи методи може да се детектира на обичен светлосен микроскоп.

НАСЛЕДУВАЊЕ СВРЗАНО СО ПОЛОТ

Сознанијата за наследувањето на полово сврзани карактеристики датираат од одамна и се резултат на отстапувањата од очекуваните резултати во истражувањата на Thomas Hunt Morgan (1910) и Bridges (1916), на *Drosophila melanogaster*.

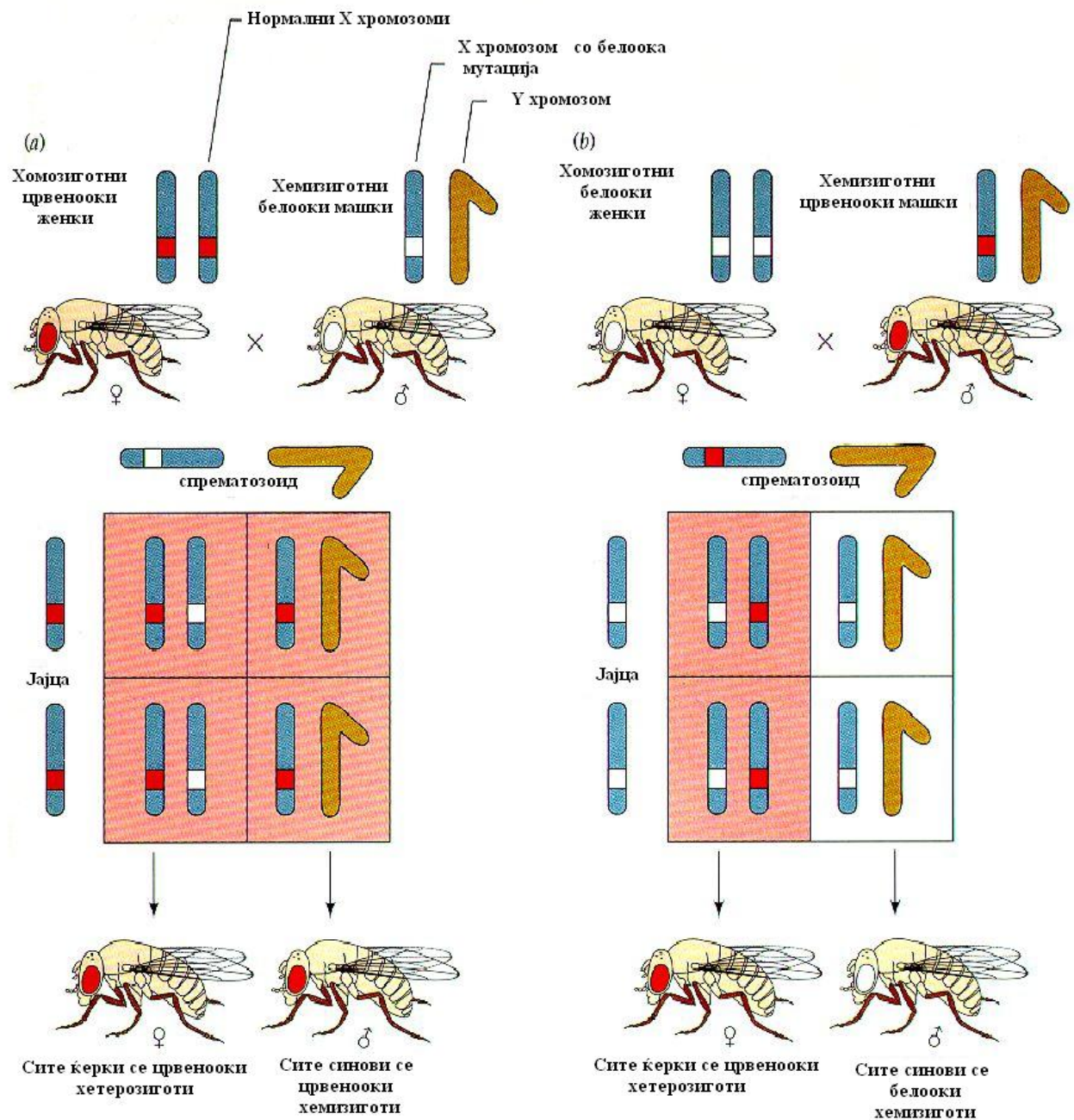
1. Наследување на полово сврзани својства кај *Drosophila melanogaster*

Како резултат на повеќегодишни истражувања поврзани со трансмисијата на некои наследно стабилни карактеристики кај *Drosophila melanogaster*, регистрирани се отстапувања од Менделовите закони за наследување при наследувањето на бојата на очите. Во директен модел на вкрстување на мушички кога родителите се женка со црвени очи односно див тип на боја на очи условена од немутиран ген и машко со бели очи, сите единки во F1 генерација, независно од полот се со црвени очи. Резултатите се согласно очекувањата бидејќи црвените очи се доминантни над белите. Во текот на F2 генерацијата, (3/4) од потомството биле со црвени очи а (1/4) со бели очи, или согласно Менделовите принципи распаѓањето е 3:1. При тоа сите женски единки од F2 биле црвенооки, додека половината или 50% од машките биле со црвени очи а другата половина со бели очи, што според принципите на Менделовото наследување не се очекува.

Неочекувани резултати се добиени и при вкрстосување на дрозофили од F2 генерација. Сите машки дрозофили биле наследно стабилни, така што црвенооките ги носат само алелите за црвената боја на очите а белооките ги носат само алелите за белата боја на очите. Додека женките од F2 генерација биле од два типа и тоа 50% со $X^{cr}X^{cr}$ давале само црвенооко потомство а другите 50% како хетерозиготни $X^{cr}X^{be}$ давале машко потомство во однос 1:1, црвенооки : белооки.

При реципрочното вкрстосување на белооки женки со црвенооки машки мушички се добиваат други резултати (Сл.). Сите потомци од F1 генерација немале црвени очи како би требало да се очекува согласно Менделовите закони на наследување при доминантност на црвената боја, туку 1/2 од F1 се со црвени очи а другата половина со бели очи. Или уште попрецизно сите црвенооки во F1 биле женски, а сите белооки биле машки единки. Кога од F1 единките се добие F2 генерација во услови на заедничко одгледување, 50% (наместо 25%) од потомците биле белооки а 50% биле црвенооки и тоа во еднаков однос 1:1 кај двата пола.

Морган сметал дека овие резултати можат да се објаснат ако се прифати претпоставката дека генот односно алелот кој ја условува бојата на очите се наоѓа на X половиот хромозом како прво и како второ, дека машкиот (Y) полов хромозом не содржи никакви гени за бојата на очите. Машките и женските единки на дрозофила обично се разликуваат по еден пар пар на хромозоми кој е сврзан со одредувањето на полот. Женските дрозофили имаат два идентични X хромозома, додека машките дрозофили имаат два различни хромозома X и Y. Женските единки секогаш добиваат по еден X хромозом од двата родитела, а тие пак од своја страна ги предаваат по еден на женските единки и на машките. Машките дрозофили во тој случај својот X хромозом го добиваат само од мајката а го предаваат само на ќerkите (како на предходните примери).



Полово-сврзано наследување

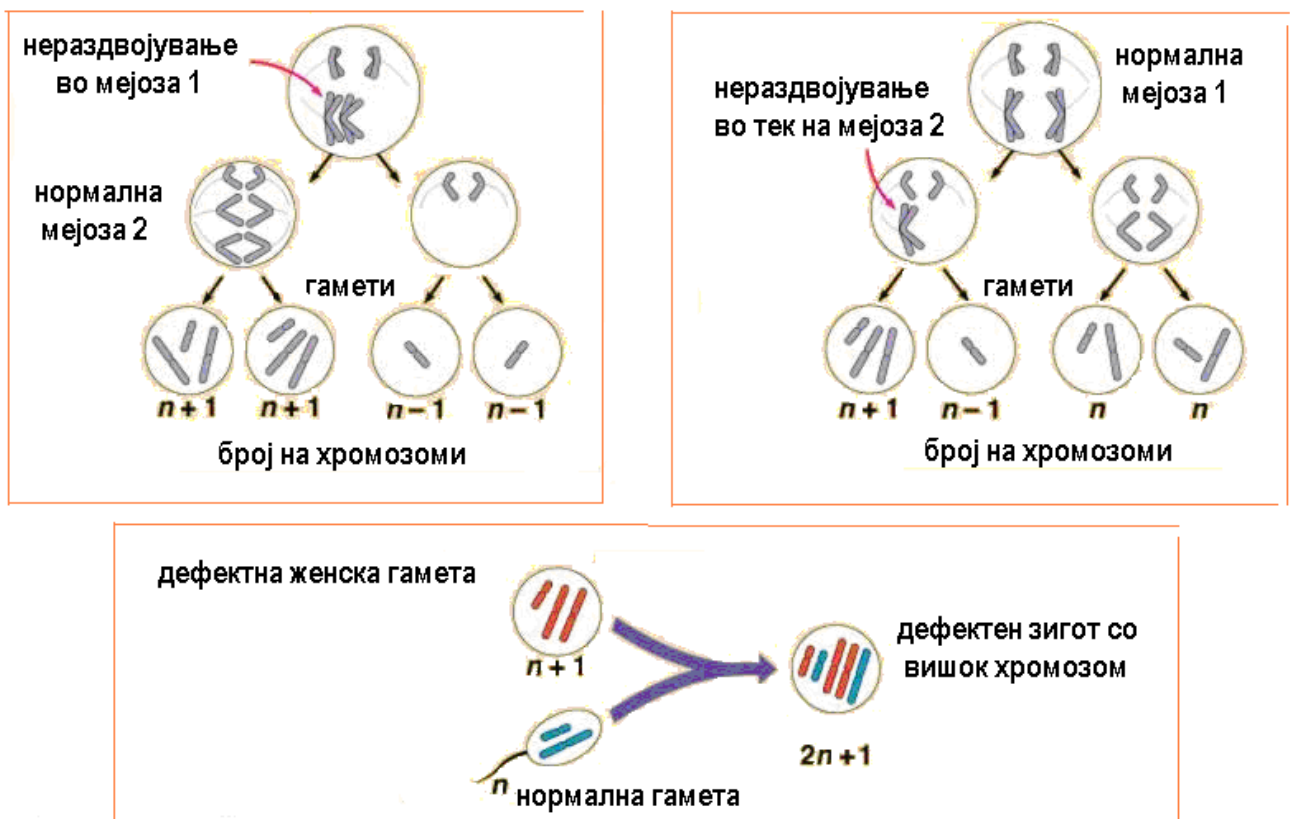
Сл. 15. Директен и реципрочен модел на вкрстување кај *Drosophila melanogaster*

Согласно ова особините што се детерминирани од ген кој се наоѓа на X-хромозомот ќе се предаваат во потомството само вкрстено, поточно машките дрозофили таквите особини на своите внуци ги предаваат само преку женските единки а никогаш не на машките дрозофили и преку нив.

Поради ваквите резултати **Морган**, констатирал дека генот што ја детерминира бојата на очите кај дрозофила се наоѓа на X-хромозомот односно се наследува сврзано со полот. А тоа што одреден ген влијае на однесувањето на еден определен хромозом, всушност е најсигурен доказ во полза на хромозомската теорија за наследувањето. Конечното потврдување на оваа теорија било направено шест години подоцна од Bridges, (1916).

2. Нераздвојување (или неопделување) на X-хромозомите

Како резултат на децениските истражувања од страна на Morgan и Bridges, и спецификите во добиените резултати во експериментите со *D. melanogaster*, пласирана е **теоријата за нераздвојување на хромозомите (nondisjunction)**. Досега е објаснето дека при вкрстување на белооки женки со црвенооки машки дрозофили во F1 се добиваат црвенооки женки и белооки машки. Меѓутоа, понекогаш се сретнувале и отстапувања од ова правило, бидејќи во F1 генерација некаде една на 200 мушички имале неочекувана боја на очите, поточно се јавиле женски со бели очи или машки дрозофили со црвени очи. Бриџис претпоставил дека ваквите дрозофили се добиваат во резултат на нераздвојување на двата X-хромозома во мејозата при гаметогенезата, при што и двата X-хромозома одат на еден пол и на таков начин се добиваат гамети, поточно јајце клетки со два X-хромозома или без X-хромозом, односно неизбалансиран гамети.



Кога од белоока женка се добие јајце клетка со 2X и таа се оплоди со сперматозоид што носи Y хромозом, добиениот зигот ќе има XX Y, меѓутоа и двата X хромозома во овој случај носат ген само за бела боја на очите. Всушност **Бриџис** сметал дека неочекуваните белооки женски дрозофили се добиваат од такви зиготи, додека кога јајце клетка која е без X-хромозом се оплоди со сперматозоид на црвенооки што носи X^{cr} хромозом, ќе се добие зигот X^{cr}O, кој поради алелот за црвена боја за очите што се наоѓа на X хромозомот ќе даде црвеноока машка единка, што е исто така неочекувана дрозофила.

$$\frac{w}{w} \times \frac{w^+}{Y}$$

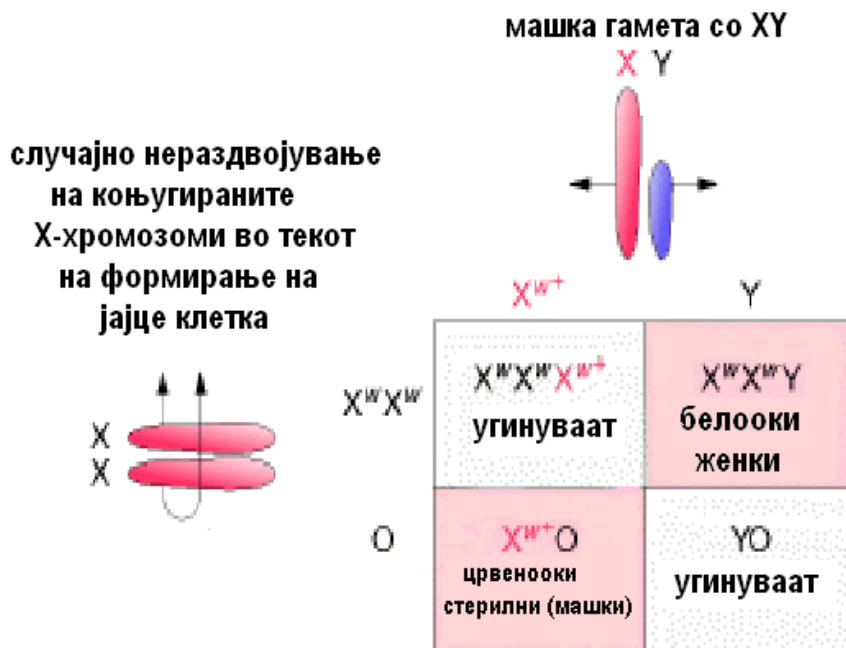
	w^+	Y
w	w^+w (диви женки)	wY (белооки машки)
ww	w^+ww не преживуваат	wwY (белооки женки)
O	w^+O (диви машки)	OY не преживуваат

Сл. 16. Наследување на боја на очи во случај на нераздвојување на хромозоми кај женката

Со други зборови хипотезата на Бридис укажува дека неочекуваните белооки женки двата X-хромозома ги наследуваат од мајката, а Y-хромозомот од таткото, додека неочекуваните црвенооки машки дрозофили кои немаат Y-хромозом, едниот X-хромозом го наследуваат од таткото.

Машките дрозофили (XcY) без Y-хромозом, фенотипски изгледаат нормално меѓутоа се стерилни, додека женските единки (X^+X^+Y) се нормални и фертилни (Сл.17).

Бридис потоа вкрстувал белооки женки (X^+X^+Y) со нормални црвенооки машки (XcY) и добил резултати каде 4% од женките се белооки исто 4% од машките се црвенооки, а останатите 96% се црвенооки женки или белооки машки.



Сл. 17. Неразделување на X хромозоми во тек на овогенеза и исход од вкрстување со нормално машко со црвени очи

И во овој случај Бридис сметал дека неочекуваните машки и женски дрозофили се резултат на повторното мејотско нераздвојување на X-хромозомите кај женките, која појава ја нарекува секундарно или второстепено нераздвојување, зошто тоа станува во потомството на женски дрозофили кои се добиени при првото нераздвојување на X-хромозомите.

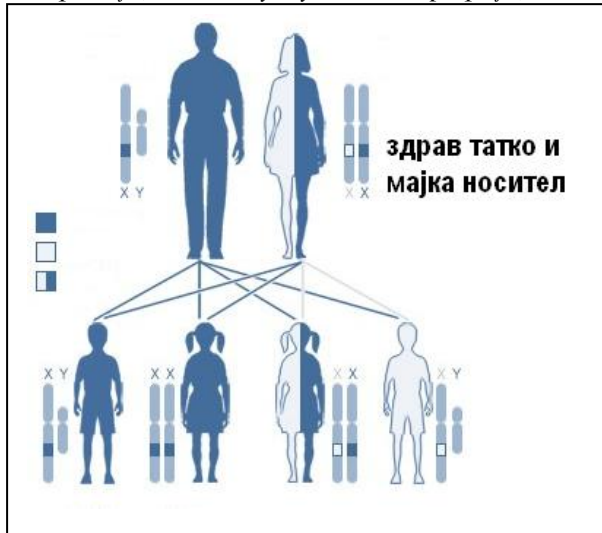
Нераздвојувањето може да биде и како резултат на физичко прикрепување или слепување на двата X-хромозома што условува 100% нераздвојување.

Освен кај дрозофила нераздвојување на хромозомите се сретнува и кај други организми. Кај човекот со нераздвојување на половите хромозом може да предизвика појава на различни синдроми, како **Клинефелтер** синдромот (XXY), **Turner-ов** синдром (XO) и др., додека нераздвојувањето на 21

хромозом условува добивање на единки со **Down-ов** синдром, трисомија на 21 хромозом, состојби кои детално се опишани во поглавјето за менливост на генетскиот материјал- анеуплоидии.

3. Наследување на полово сврзани карактеристики во хуманата популација

Полово сврзаните својства се карактеристични и за човекот, но постои разлика која произлегува пред сè од гоносомната конституција на жената и мажот. X-хромозомот содржи 5% од геномот и околу 2000 гени а некои се со мутирани алели. Меѓу нив позначајни се генот за *далтонизам*, ген за *хемофилија*, ген за *мускулна дистрофија*, ген за *Ihtiosis* и др. Машките по однос на гените во X-хромозомот се хемизиготни.

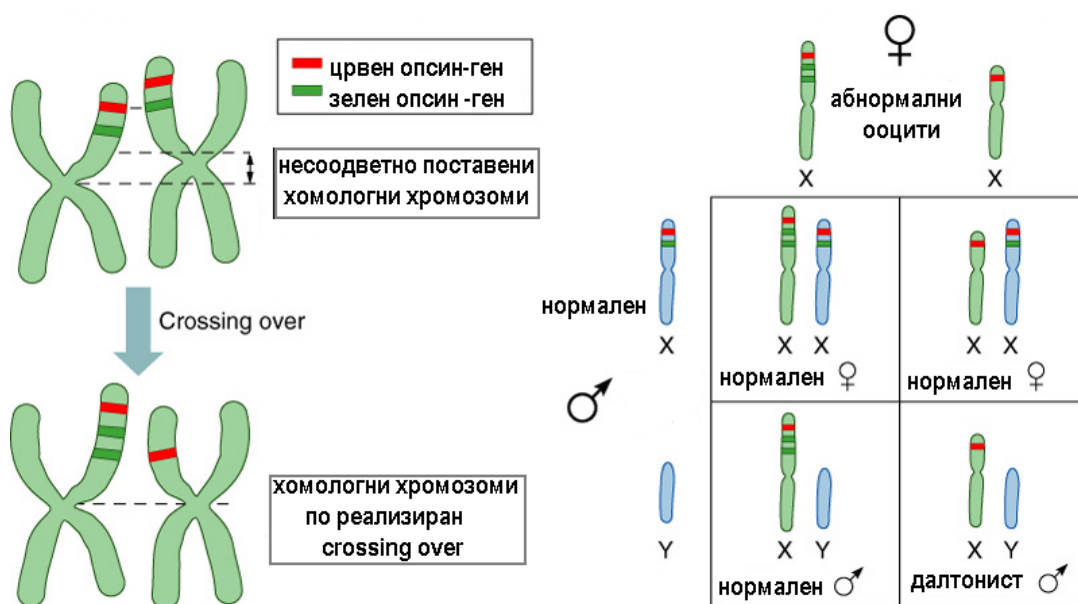


Начинот на наследување на слепило за црвена и зелена боја кај човекот познат е уште пред стотина години. **Wilson (1911)** истакнува дека наследувањето на **слепило за црвена и зелена боја** или уште познато како **Далтонизам**, може да се објасни само ако се прифати дека алелот кој е одговорен за оваа појава е полово сврзан и е рецесивен, а машкиот пол е хетерогаметен и хемизигот за гените сместени на гоносомите.

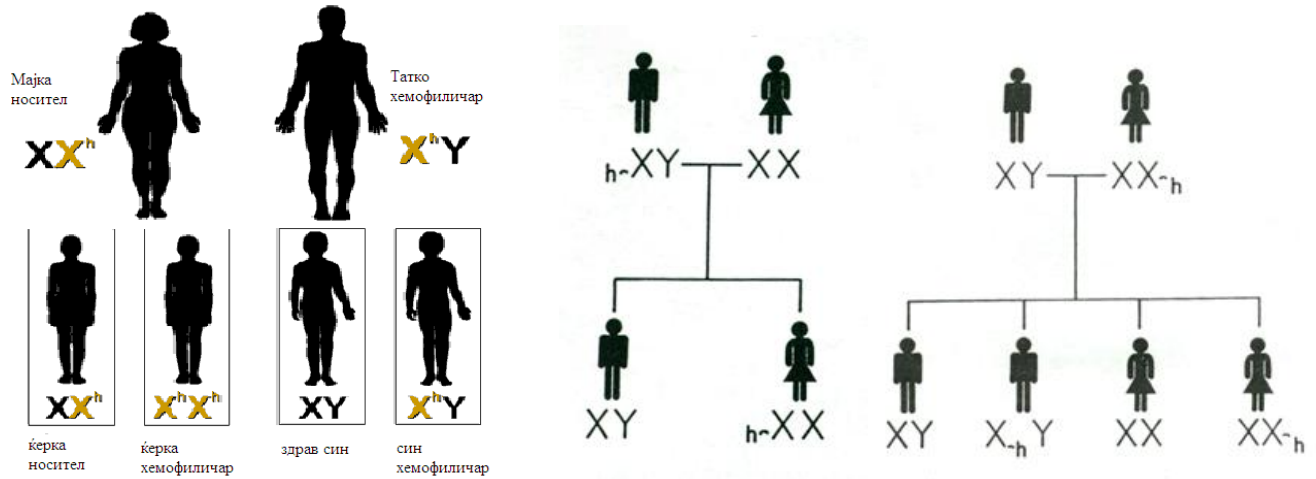
Во брак на жена далтонист со здрав маж ќе се добијат синови далтонисти и ќерки како хетерозиготни преносители.

Сл. 18. Наследување на слепило за бои кога двата родители се здрави но мајката е носител на мутиран ген

Додека маж со слепило за црвена и зелена боја во брак со здрава жена, алелот за оваа болест го предава на сите свои ќерки и преку нив како хетерозиготни пренесувачи на половината од своите внуци, а синовите од (F₁) бидејќи го добиваат алелот од мајчиниот X- хромозом ќе бидат здрави.

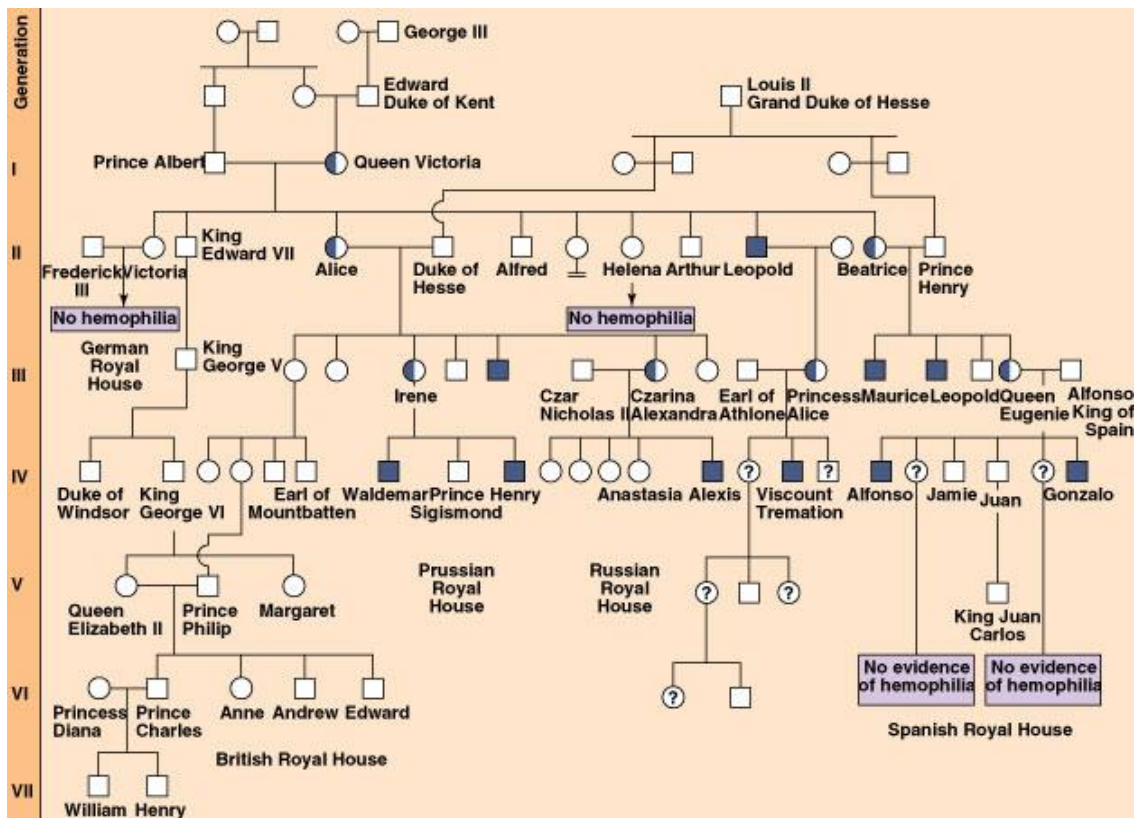


Друг пример за наследување што е сврзано со полот кај човекот е хемофилијата, болест која се карактеризира со неспособноста на крвта да коагулира поради отсуство на еден есенцијален протеин, односно настаната мутација во генот за коагулацискиот фактор VIII. Постојат најмалку три вида на хемофилија, при што двата типа се резултат на рецесивни гени сврзани со полот додека третиот тип кој е многу редок е сврзан со автозомен рецесивен ген. Секој од овие гени всушност засегнува еден од различните фактори што се неопходни за коагулација на крвта. Хемофилија А е најчеста, така што е застапена кај 80% од хемофиличарите, хемофилија В се јавува кај 20%, а хемофилија С кај 1%.



Сл. 19. Наследување на хемофилија

Досегашните сознанија за оваа заболување произлегуваат од бројни примери меѓу кои класичен е тој на Британското кралско семејство во кое трансмисијата на рецесивниот ген се анализира во текот на IX генерации, од кралицата Викторија до денес



Сл. 20. Хередограм за наследување на хемофилија во Британското кралско семејство

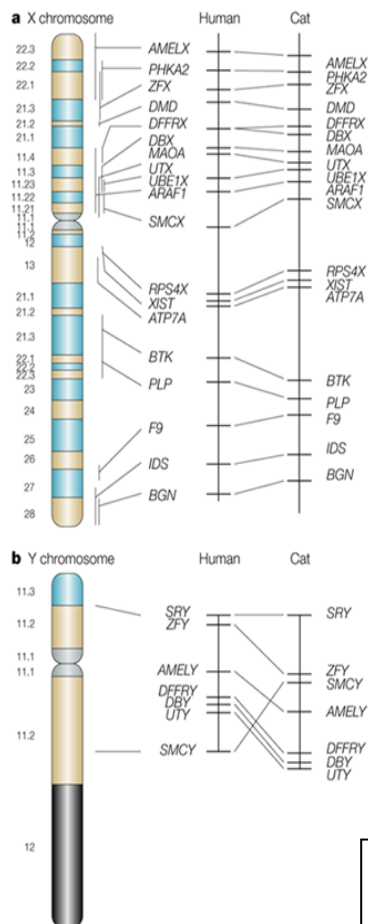
Од хемофилија боледуваат само машки единки, додека женските единки можат многу ретко да се јават како оболени, бидејќи се хетерозиготни пренесувачи. Во брак на маж хемофиличар со здрава жена во (F_1) ќе се добијат здрави деца (синови и ќерки). Ќерките ќе бидат здрави бидејќи X-хромозомот од мајката го носи алелот кој е доминантен над алелот за хемофилија што се наоѓа на X-хромозомот од таткото. Меѓутоа, овие хетерозиготни пренесувачи во брак со здрав маж во (F_2) даваат по ($1/2$) здрави и болни синови и по ($1/2$) здрави и хетерозиготни ќерки.

На X хромозомот се наоѓа и генот за **Ichthiosis**, кој што почесто се среќава кај мажите поради што во постарите литературни податоци се опишува како холандричен ген кој се предава од татко на син. Негова друга специфика е што има променлива експресивности пенетрабилност, причина поради која не секогаш правилно се детектира во текот на повеќе генерации во едно поголемо семејно стебло.



4. Полово сврзани карактеристики со двата полови хромозоми

Кај голем број организми со јасно определени полови хромозоми, покрај карактеристичните гени кои се сместени само на еден тип полов хромозом, постојат и хомоложни региони кои носат заеднички гени, поради што се сметаат за парцијални хомолози. Наследувањето на својствата кај овие организми зависи од гените на двата полови хромозоми и понекогаш, се добиваат неочекувани резултати. На пр. кај **Drosophila** познат е т.н. **bobbed** (вв) фенотип, кој е детерминиран од алели кои се наоѓаат како на Y така и на X-хромозомот. Носителите на рецесивната мутација (вв) во хомозиготна состојба се карактеризираат со покуси и тенки четинки во споредба со единките од нормален (немутиран или див) тип (**в⁺**) со нормални четинки.



При вкрстување на женки хомозиготни (**X^{вв} X^{вв}**) по рецесивниот алел со хетерозиготни машки (**X^{вв⁺} Y^{вв}**) се добиваат нетипични резултати. Сите женски единки се со нормален фенотип а сите машки се со **bobbed** фенотип. Ваков е исходот од вкрстувањето кога немутираниот алел е на X хромозомот. Во вториот случај кога вкрстувањето е помеѓу женки хомозиготни (**X^{вв} X^{вв}**) по рецесивниот алел со хетерозиготни машки (**X^{вв} Y^{в⁺}**) немутираниот алел се наоѓа на Y хромозомот, во првата филијална генерација се добиваат женски со **bobbed** фенотип и машки единки со нормален фенотип.

Сл. 21. Хомоложни региони на половите хромозоми кај човек

BOBBED (bb) фенотип кај *Drosophila*



P: ♀ (X^{BB} X^{BB}) x ♂ (X^{BB}+Y^{BB})

F1 (X^{BB}X^{BB}+) (X^{BB}Y^{BB})

P: ♀ (X^{BB} X^{BB}) X ♂ (X^{BB}Y^{BB}+)

F1 (X^{BB}X^{BB}) (X^{BB}Y^{BB}+)

Сл. 22. Наследување на мутацијата bobbed кај *Drosophila melanogaster*

5. Наследување на карактеристики кои зависат од половата припадност

Постојат примери во природата каде некои карактеристики и експресија на одредени гени кои се сместени на телесни хромозоми се директно зависни од полот. Кај рогатата стока, млечноста е поголема доколку гените се лоцирани кај женска единка. Според бојата на влакното исто така може да се знае полот кај младите единки што сè уште на развиле полови карактеристики. Пример за ова е наследување на бојата кај расата Ayrshire каде генотипот **AA** (хомозиготи за немутиран ген) е со махагони боја, генотипот **aa** (хомозиготи за мутиран ген) е со црвена боја, а генотипот **Aa** (хетерозиготи) е со махагони боја кај машките форми, додека кај женските форми е со црвена боја. Рогатоста кај овците и овните е директно зависна од полот а е одредена од намутиран, доминантен ген. Машките се рогати во хомозиготна и хетерозиготна состојба а женските единки само ако се хомозиготни.

Во хуманата популација ќелавоста е одредена од ген лоциран на автосомите а својството се наследува во зависност од полот. Кај мажите се експресира кога се во хомозиготна и хетерозиготна состојба додека кај жените е ретка појава и тие се само хомозиготни. При тоа не е исклучено влијанието на хормоните (ниво на андрогени), врз експресивноста на една иста алелна форма, како и постоење на повеќе различни фактори или полигени кои делувајќи истовремено го контролираат оваа својство кај половите.

ПРИРОДА НА ГЕНЕТИЧКИОТ МАТЕРИЈАЛ М ЛЕКУЛАР И С ВИ А АСЛЕДУВАЊЕТ

Врската на Менделовите гени со хромозомите во клетката беше утврдена во работата на **Бриџис** (**Bridges** 1916), преку неколку основни одлики на гените:

- 1) Гените можат да се самореплицираат односно да даваат копии на хромозомите за време во предмејотската фаза на клеточниот циклус.
- 2) Гените можат да се репродуцираат во различни форми кои исто така имаат способност за самореплицирање. Појава на мутациите покажува дека гените во природата не се самоидентични, туку се различуваат по точно реплицирање односно удвојување.
- 3) Гените можат да се наследуваат на организмите на специфичен начин за секој ген.

Како што беше уочено за прв пат од Мендел, појавата на алтернативните својства (пример мазни и збрчкани зрна) е карактеристична при идентификувањето на гените преку анализата на распаѓањето односно раздвојувањето на алелите при процесот на вкрстување. А стабилното предавање на својствата од генерација на генерација, кое може да биде променето само од мутациите, условува поставување на следните прашања: 1) Како се детерминираат тие својства и 2) Каква е материјата што влегува во генот а е способна да се самореплицира, да мутира и да има фенотипска експресија. Одговорите на овие прашања изгледаат доста сложени посебно кога се однесува за растењето, развивањето и размножувањето на вишите организми.

Во овој поглед може да се истакне дека првите сознанија за физичката и хемиската основа на наследувањето се добиени од проучувањата на микроорганизмите.

Бактериите кои на почетокот биле проучувани како предизвикувачи на болести се покажале доста погодни моделни организми за проучување на наследноста и природата на генот. Додека вирусите кои како биолошки објекти се попусти од бактериите, во тој поглед се покажале уште по погодни. Познато е дека вирусите можат да се размножуваат само интрацелуларно при инфекција на клетки.

Денес е познато дека DNA го претставува наследниот материјал кај сите организми (про и еукариоти). Меѓутоа, за прв пат тоа било покажано со бактерии, поточно преку проучување на различни соеви од бактеријата *Pneumococcus*, од кои некои предизвикуваат смртоносна пневмонија. Патогените соеви имаат способност да синтетизираат капсуларен полисахарид кој формира слузеста обвивка, која ги заштитува бактериските клетки од фагоцитите на имунолошкиот систем на заразениот организам. Од ова може да се заклучи дека соевите на *Pneumococcus* можат да се разликуваат еден од друг по различните типови на антитела индуцирани во заразениот организам. Антителата кои се синтетизираат во присусво на капсуларните полисахариди кај различните соеви служат за разграничување на еден од друг патоген сој, а најчесто се означуваат како **Тип-1, Тип-2, Тип-3** итн.

Патогените соеви што се одгледуваат лабораториски на агарна хранлива подлога продуцираат или формираат мазни (гладки) колонии во резултат на слузестата обвивка што ја синтетизираат бактериите. Меѓутоа, понекогаш се појавуваат мутантни клетки кои ја имаат загубено ензимската активност која е неопходна за синтеза на слузестата обвивка и таквите мутанти даваат колонии кои имаат збрчкана (рапава) површина. За разлика од исходните **S** (мазни) соеви, мутантните се означуваат како **R** (збрчкани-рапави) соеви. Рапавите (**R**) соеви се размножуваат како и мазните (**S**) соеви, меѓутоа некои од (**R**) соевите преку обратна мутација даваат клетки кои ја повратуваат способноста за синтеза на слузеста обвивка. Според тоа типот на капсуларниот полисахарид што е синтетизиран од таквите ревертни соеви секогаш е таков како што е образуван од исходните (**S**) соеви, односно тоа можеме да го прикажеме на следниот начин

Тип-2 (**S**) $\Leftrightarrow$ Тип-2 (**R**); Тип-3 (**S**) $\Leftrightarrow$ Тип-3 (**R**)

Од ова уште може да се истакне дека (**R**) соевите не се сите еднакви т.е. секој е специфичен за (**S**) сојот од кој произлегол, и второ **R**-соевите не се патогени.

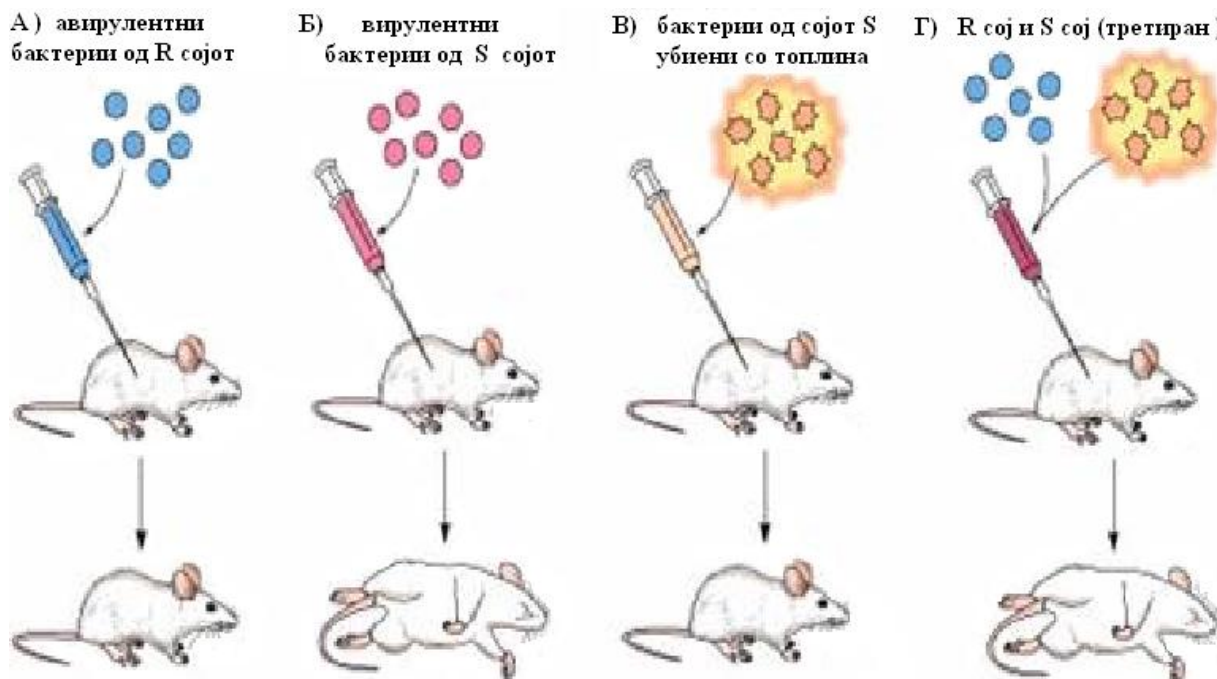
Во експеримент кога со такви (**R**) бактериски клетки се инфицира жив организам, пример заморче, организмот обично ја преживува инфекцијата, бидејќи продуцира антитела кои предизвикуваат фагоцитоза и смрт на бактериските клетки. Меѓутоа кога се изврши инфекција со (**S**) соевите организмот умира од пневмонија, како резултат на формирање на заштитна слузеста обвивка.

Грифиџ (**Griffith**, 1928) покажа дека ако клетки на **Тип-2 (R)** сој од *Pneumococcus* се внесат во заморче заедно со убиени патогени клетки од **Тип-3 (S)** сојот, замочето ќе умре од инфекцијата предизвикана од **Тип-3 (S)** клетките.

Податокот дека клетките кои ја предизвикале инфекцијата синтетизираат слузеста обвивка што е карактеристична за сој од **Тип-3**, а не за сој од Тип-2, покажува дека патогените клетки не се појавуваат како резултат на реверзна т.е. обратна мутација на живите Тип-2 (**R**) клетки т.е. **Тип-2**

(R) ⇔ Тип-2 (S). Поточно *Griffith* укажува дека непатогените **Тип-2 (R)** клетки можат да бидат трансформирани во патогени од топлинско убиените **Тип-3 (S)** клетки.

Еври (Avery) и соработниците (1944) докажуваат дека трансформиращки фактор всушност претставува DNA, т.е. додавањето на пречистената DNA од **Тип-3 (S)** на култура од **Тип-2 (R)**



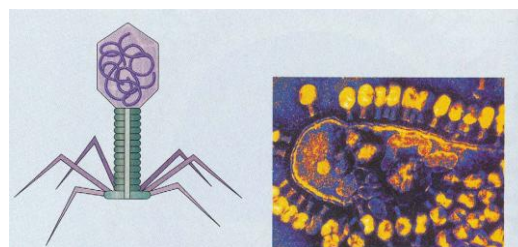
клетки, аглутинирани со антисерум било доволно за да можат некои **Тип-2 (R)** клетки да придобијат способност да синтетизираат капсуларни полисахарид карактеристичен за **Тип-3 (S)** клетките. Овие експериментални резултати покажале дека клетка на **Тип-2 (R)** трансформирана со DNA од **Тип-3 (S)**, добива способност да го предава новиот квалитет на потомството. Така таа нова функција добиена преку DNA од друг сој станува дел на наследноста на трансформираната клетка и тоа точно така како што таа функција била дел од наследноста на **Тип-3 (S)** од кој е добиена DNA.

Покасните проучувања на механизмот за трансформацијата покажале дека фрагменти на DNA се ослободуваат од топлинско убиените клетки и влегуваат во **(R)** клетките каде преку рекомбинација се вклучуваат во DNA на **(R)** клетките, што може да се види од претходната шема.

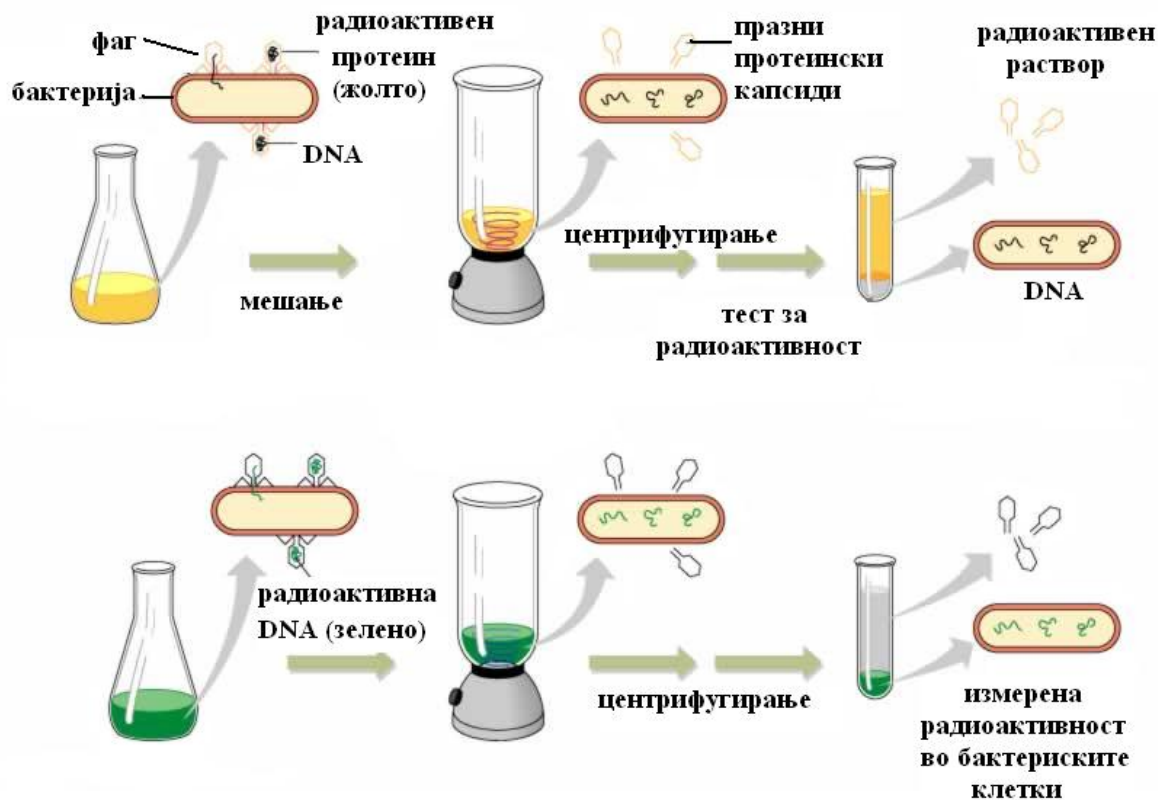
НУКЛЕИНСКИТЕ КИСЕЛИНИ КАКО ГЕНЕТСКИ МАТЕРИЈАЛ КАЈ ВИРУСИТЕ

Бактериофагите претставуваат важни и доста погодни објекти за генетичките испитувања. Бактериофагот T-2 кој е способен да ја инфицира *E. coli*, претставува еден од најдобро проучуваните фаги т.е. вируси. Овој фаг изграден е од капсида и DNA. *Херши (Hershey)* и *Чеус (Chase)* 1952 година успеале да ги одредат функциите на двете вирусни компоненти при процесот на добивање фагово потомство. Поточно ги искористиле радиоактивните (^{35}S) и (^{32}P) како маркери за протеините со (^{35}S) и DNA со (^{32}P) за време на фагната инфекција.

Херши и *Чеус* констатирале дека откако започнала инфекцијата поголемиот дел на маркираните протеини (со ^{35}S) може да биде одвоен од бактериските клетки, додека поголемиот дел на маркираната DNA (со ^{32}P) останува сврзана, внатре во клетката. Одстранувањето на празните протеински капсиди наречени "сенки" не го променува текот на инфекцијата, односно бактериите се лизираат и ослободуваат фагово потомство. Всушност од тоа овие автори заклучиле дека само DNA на родителскиот фаг има посебно значење за добивање во инфицираните бактерии, фагно потомство, што ги има двете исти компоненти: DNA и протеинска капсида. Како што е познато



протеинската капсида на фагот му служи само да осигура заштита на DNA од хидролитичките ензими и за да овозможи ефективно навлегување на DNA во бактериската клетка.



Експериментот на *Херши* и *Чеис* всушност овозможи широко да се прифати основната генетска функција на DNA. Поточно има две причини овој експеримент да биде веднаш прифатен како доказ за генетската функција на DNA за разлика од трансформациониот експеримент на *Еври* (*Avery*) и соработниците.

Прво, тој бил изведувач на бактериофаг кој за разлика од *Pneumococcus*, бил признат како објект што има јасни наследни својства, кои се слични на својствата што се откриени кај вишите организми, поточно во T-2, биле откриени спонтани мутации и набљудувани рекомбинации на мутантни гени како и кај вишите организми.

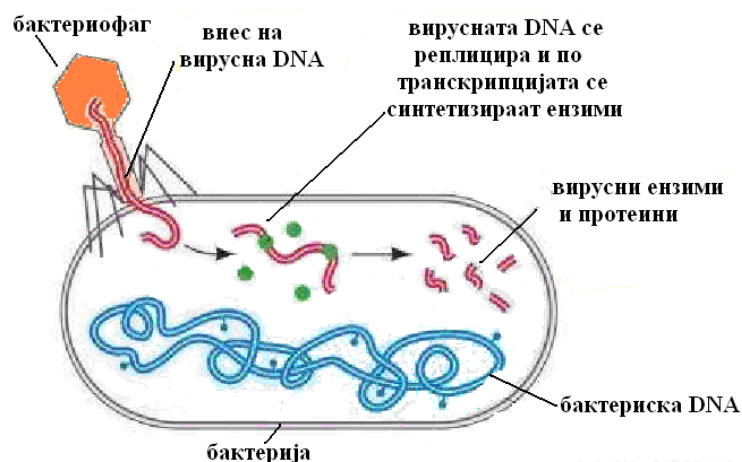
Второ, хемиските испитувања за составот на DNA кај различни организми направени во периодот од 1944-1952 го отфрлија широко прифатеното мислење дека DNA претставува прост полимер што е изграден од еден тетра nukлеотид а е многукратно повторен во сите DNA молекули.

Тие испитувања покажаа дека нуклеинските киселини навистина ја имаат хемиската сложеност која е неопходна за еден генетски материјал.

Потврдување на податоците дека нуклеинските киселини а не протеините се носители на генетската информација доаѓа од директните докази дека вирусните протеини на вирусот кој ја предизвикува мозаичната болест кај тутунот, немаат генетска улога во инфекцијата. Како повеќето растителни вируси и вирусот на мозаичната болест кај тутунот, е составен од протеинска капсида и RNA, поточно секоја вирусна честица е составена од една молекула на RNA, која има околу 6400 нуклеотиди, опфатена со една протеинска капсида која е составена од околу 2130 еднакви субединици односно капсомери.

Со помош на хемиски методи RNA и протеините од интактниот вирус можат да бидат раздвоени и пречистени. Во посебни услови во смеса на пречистени RNA и протеините можат да дадат жив активен вирус, поточно протеинските субединици агрегираат една со друга и со RNA и повторно образуваат интактен вирус кој има нормална инфективност. Познати се одредени разлики кај VTM (вирус на мозаична болест кај тутун), по што се издвојуваат повеќе соеви на вирусот. Така на пример стандардниот сој на VTM во капсидата не содржи хистидин и метионин, за разлика од т.н. сој HR, кој ги има овие аминокиселини во капсидата. Направени се експерименти за добивање на хибридни инфективни вируси на VTM, со користење на пречистени протеини од HR сојот и RNA од стандардниот сој. Кога овие хибридни вируси се користени за инфекција на растение, кај добиеното

вирусно потомство аминокиселинскиот состав на капсомерите одговара на составот од сојот чија RNA е користена за добивање на хибрид, што значи природата на протеинската обвивка на родителскиот вирусен хибрид не се предава на вирусното потомство, односно само RNA има наследна функција која е неопходна за одредувањето на карактерот на протеинската компонента



како и на RNA во вирусното потомство.

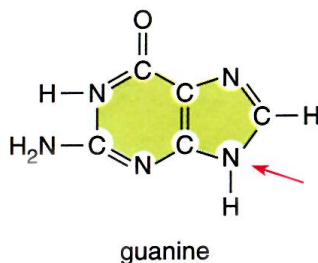
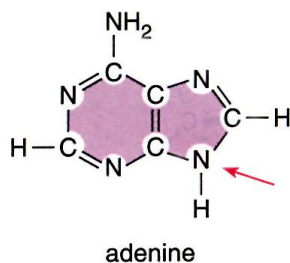
Од сите досега споменати испитувања може да се констатира дека нуклеинските киселини го претставуваат наследниот материјал кај сите живи организми. Во сите прокариоти и еукариоти генетска функција имаат два вида на нуклеински киселини DNA и RNA.

НУКЛЕИНСКИ КИСЕЛИНИ

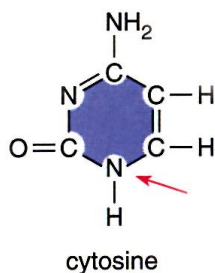
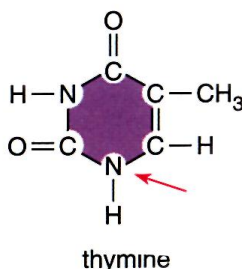
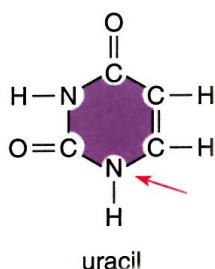
Основната структурна единица на нуклеинските киселини претставува нуклеотидот, кој е составен од три хемиски соединенија кои се ковалентно сврзани.

Првото соединение претставува **пентозен шеќер** по кој се разликуваат DNA и RNA, поточно **деоксирибоза** која влегува во состав на DNA или **рибоза** која влегува во состав на RNA.

purines



pyrimidines

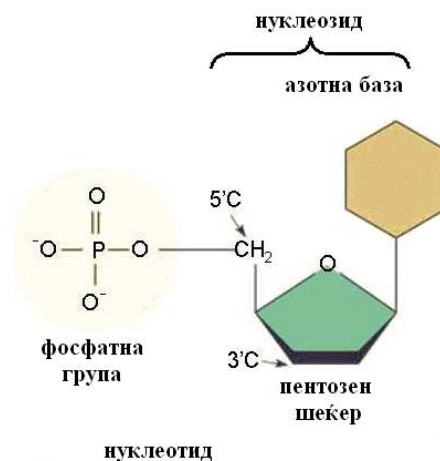


Сл. Пурински и пиримидински бази

Второто соединение претставува **азотна база** на **йуриној** или **йиримидиној** која е ковалентно врзана за првиот јаглороденатом на пентозата, при што се формира **нуклеозид**.

Во молекулата на DNA од **йуринскије бази** доаѓаат : **аденин** (A) и **гванин** (G), додека од **йиримидинскије бази** се **цитозиној** (C) и **тиминој** (T) или соодветните нуклеозиди се: **деоксиаденозин**; **деоксигуанозин**; **деокситимидин**.

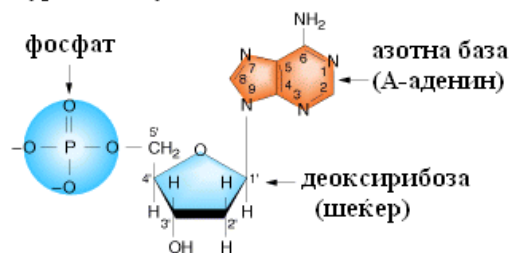
Во RNA молекулата се содржат истите пурински бази како кај DNA, и **цитозинот** од пиримидинските бази меѓутоа место **тиминот** доаѓа **урацилој** (U). Соодветните нуклеозиди се **аденозин**; **гванозин**; **цитидин** и **уридин**.



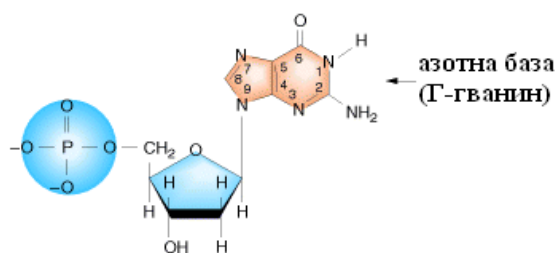
Третото соединение во нуклеотидот претставува фосфорна група односно фосфорна киселина.

(a) 4 различни нуклеотиди во градбата на DNA

Пурински нуклеотиди

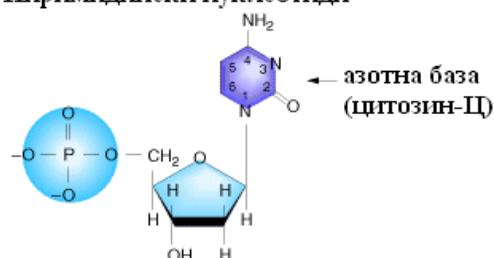


деоксиаденозин фосфат -dAMP

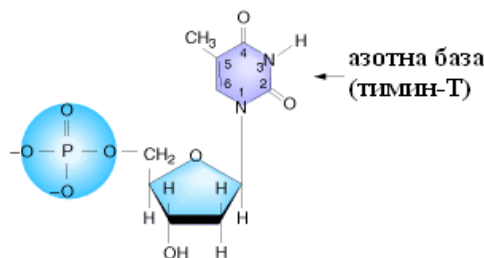


деоксигуанозин фосфат -dGMP

Пиримидински нуклеотиди



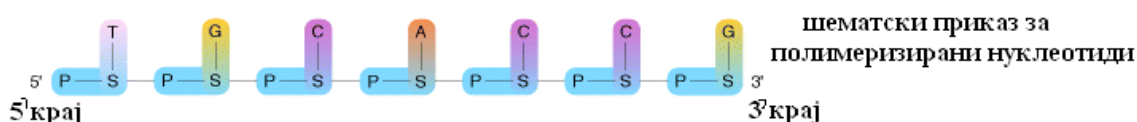
деоксцитидин -dCMP
фосфат



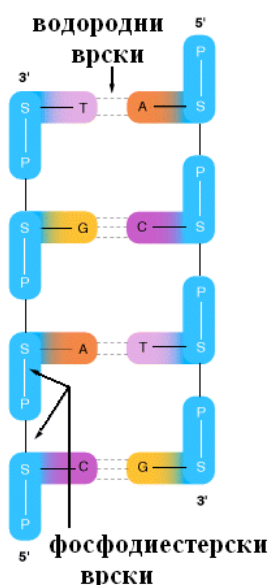
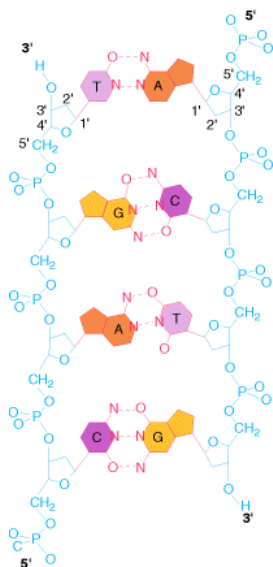
деокситимидин фосфат -dTMP



шематски дијаграм за
четири нуклеотиди



шематски приказ за
полимеризирани нуклеотиди



Во полимерот на нуклеинската киселина оваа група поврзува два нуклеотида преку фосфодиестерска врска помеѓу (5'C) атомот на едната пентоза и (3'C) на другата пентоза.

Нуклеотидите всушност претставуваат мономери за синтеза на нуклеинските киселини а исто така се и продукти на хемиската и ензимската хидролиза на нуклеинските киселини.

Треба да се истакне дека молекулите на нуклеинските киселини претставуваат доста големи полимери односно полинуклеотиди. Инакните природни молекули на RNA по големина варираат од 100 - 100000 и повеќе нуклеотиди, додека интактните природни DNA молекули варираат од неколку илјади до милиони нуклеотиди во зависност од видот на организмот.

Од ова произлегува дека структурно и функционално разликуваме два типа на нуклеински киселини и тоа: **деоксирибонуклеинска киселина (DNA)** и **рибонуклеинска киселина (RNA)**.

Структурна организација и функција на деоксирибонуклеинската киселина (DNA)

DNA кај сите еукариоти воглавно доаѓа како јадрена и тоа како главна компонента на хромозомите во форма на DNA-хистонски комплекс, меѓутоа ја има и во други клеточни структури пред сè во хлоропластите и митохондриите позната како екстрануклеарна или органеларна DNA.

Во времето на **Еври (Avery)** и соработниците кога се експериментирало со DNA од **Pneumococcus**, сите верувале дека структурата на нуклеинските киселини е доста едноставна односно нуклеинските киселини имаат тетрануклеотидна последователност односно тоа се полимери на многукратно повторени тетрануклеотиди. Ваквите DNA молекули не изгледале доволно сложени за да бидат и наследен материјал.

Подоцнежните проучувања за составот на DNA од различни организми од страна на **Чарџаф (Chargaff 1950)** го убедија научниот свет дека DNA поседува хемиска сложеност која е неопходна за да биде генетски материјал. Проучувањата на **Чарџаф** покажаа дека базниот состав на DNA е различен за различни организми, што ја отфрла можноста дека DNA кај сите организми има еднаков тетрануклеотиден состав. Испитувањата на **Чарџаф** исто така ги покажаа и постојаните својства на сите DNA, дека моларното количество на тиминот секогаш е еднакво на количеството на аденинот или на гванинот и цитозинот ($A=T$ или $A/T=1$) и ($G=C$ или $G/C=1$) Овие равенства уште се познати како **Правила на Чарџаф**. Според **Чарџаф** моларниот однос од збирот на базите е различит и променлив односно помал или поголем од единица ($A+T / G+C \neq 1$) за различни видови организми, што може да се види и од следнава табела.

Таб. 1. **Базен состав на DNA од различни организми**

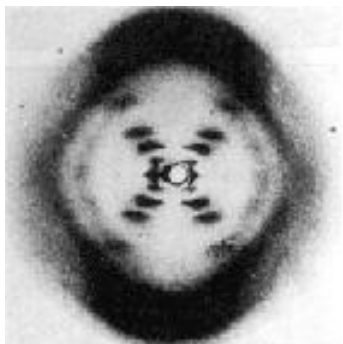
организам	A	T	G	C	A/T	G/C	(A+T/C+G)
човек	30,9	29,4	19,9	19,8	1,05	1,00	1,52
овца	29,3	28,3	21,4	21,0	1,03	1,02	1,36
квасци	31,3	32,9	18,7	17,1	0,95	1,01	1,79
<i>E. coli</i>	24,7	23,6	26,0	25,7	1,04	1,01	0,93
Фаџ λ	21,3	22,9	28,6	27,2	0,92	1,05	0,79

Сознанијата на **Чарџаф** укажаа дека молекулите на DNA можат да бидат многу посложени одколку што се сметало порано, бидејќи во DNA можно е да постојат многу различни секвенци на бази. **Војсон (Watson) и Крук (Crick) 1953**, покажаа дека правилата на **Чарџаф** не го ограничуваат бројот на можните различни секвенци на бази кои можат да се најдат во DNA.

WATSON-CRICK-ов модел за структурата на ДНА

Во 1953 година **Војсон (Watson) и Крук (Crick)** го предлагаат моделот за структурата на DNA молекулата, базирајќи се на следните четири факти:

- 1) Полимерот на DNA претставува полинуклеотид каде нуклеотидите се сврзани со 3' - 5' фосфодиестерски врски.
- 2) Базниот состав на DNA се потчинува на правилата на **Чарџаф**.
- 3) Рентгендифракционите профили на полинуклеотидните низи од DNA што се добиени за прв пат од **Вилкинс (Wilkins) и Френклин (Franklin)** покажуваат дека DNA молекулата има спирална структура и може да содржи повеќе од една полинуклеотидна низа.



- 4) Киселинско-базното третирање на вискозна нативна DNA, покажува дека нејзината структура се стабилизира од водородните врски. Титрирањето или загревањето на нативната (природна) DNA предизвикува значајни промени на физичките својства па се добива денатурирана DNA без да дојде до кинење на ковалентните врски.

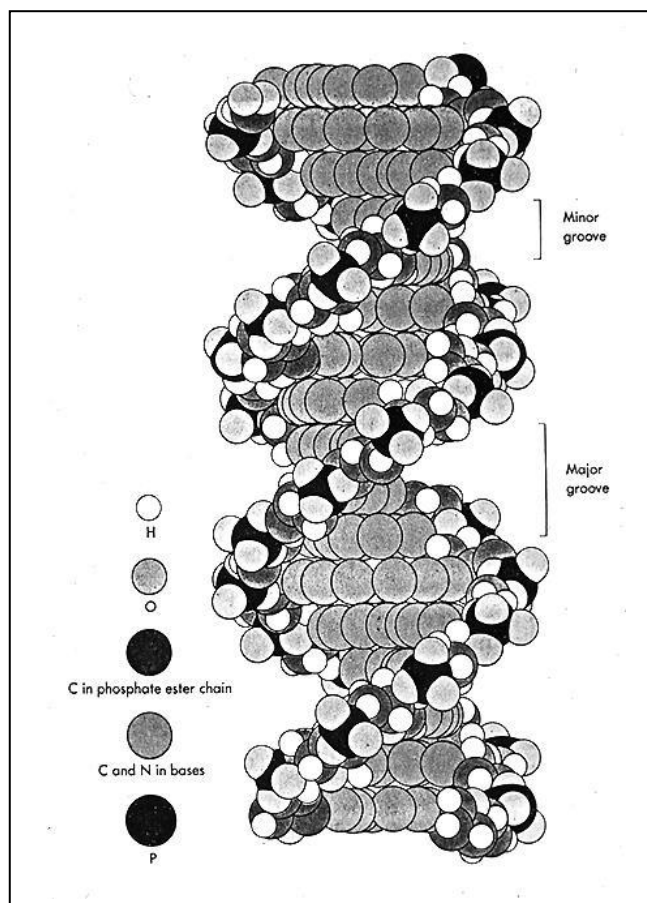
За да ги објаснат овие сознанија **Војсон и Крук** претпоставија дека нативната DNA молекула е составена од две полинуклеотидни низи поврзани во двојна спирала. Поврзувањето на двете полинуклеотидни низи се остварува комплементарно преку специфични водородни врски поточно помеѓу (A) од едната

и (Т) од другата низа или помеѓу (С) од едната и (G) од другата низа и обратно има водородни врски. Овие сврзувачки својства кои (А) го прикажуваат како дополнење на (Т) односно (G) како дополнење на (С) се изведени преку конструирање на молекуларен модел во кој точно е прикажан просторниот распоред на атомите во базите. Конструирањето на молекуларен модел за предложената спирална структура на двете полинуклеотидни низи бара ориентацијата на двете низи да биде антипаралелна.

Предложената специфичност на водородните врски помеѓу (А и Т) или (G и С) ја објаснуваат постојаноста на базниот состав што е набљудувано од **Чаргаф** и комплементарноста на двете полинуклеотидни низи во двојната спирала. Точниот ред на базните парови ($A=T$) и ($G\equiv C$) може да биде видово специфичен белег и кој нема влијание врз двојно спиралната природа на DNA молекулата. Можниот број на различни секвенци односно последователности на базни парови во DNA фактички е безконечен и е во состојба да кодира огромна количина на информација. Ваквото сознание фактички ја прави многу попривлечна хипотезата дека DNA може да биде генетскиот материјал кај сите организми. Исто така од моделот може да се види дека физичката структура на нативната молекула може да биде лесно променета без да се нарушуваат ковалентните врски, пример при загревање или титрирање со бази водородните врски се кинат со што се предизвикува раздвојување на двете полинуклеотидни низи.

Моделот на **Вотсон и Крик** покажува како нативната молекула на DNA би можела да се реплицира и да даде две еднакви ќеркини молекули. Ако двете низи се раздвојат, поради нивната комплементарност секоја би можела да послужи како матрица за синтеза на нова комплементарна полинуклеотидна низа. Така генетската информација која е кодирана во последователноста на пазните парови во родителската молекула може да биде точно предадена на двете ќеркини молекули.

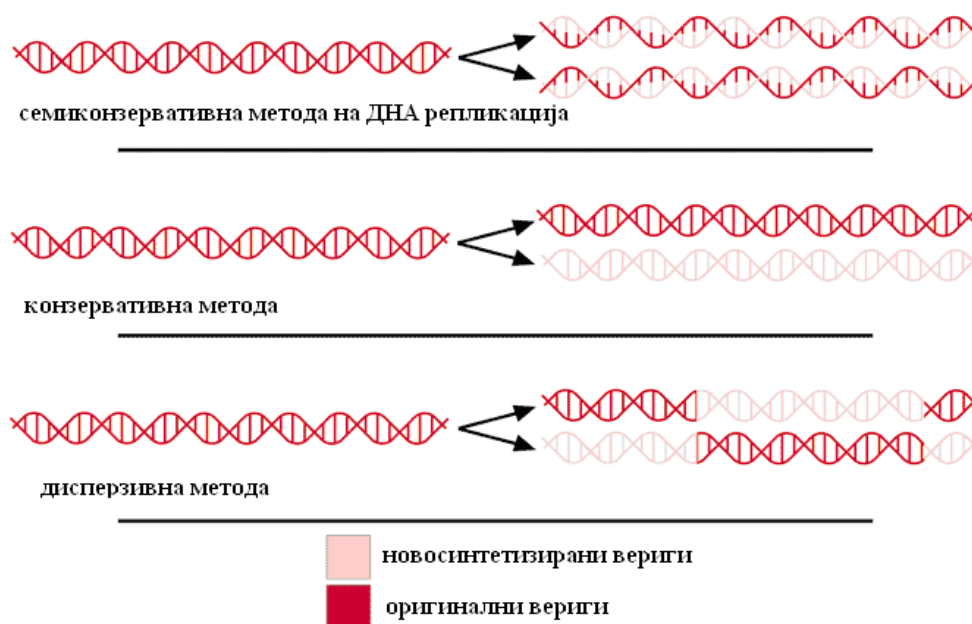
Проверка на Вотсон (Watson)-Крик (Crick)-овиот модел



Пет години подоцна **Мезелсон (Meselson) и Стајл (Stahl)** 1958 година, експериментално го потврдуваат моделот на **Вотсон (Watson) и Крик (Crick)**. Двојно спиралниот модел го потврдуваат со тоа што укажале дека репликацијата на DNA е полуконзервативна, односно секоја нова DNA молекула содржи една полинуклеотидна низа од родителската молекула и една новосинтетизирана комплементарна полинуклеотидна низа. Теоретски се наведуваат и други начини на репликација и тоа конзервативен и неконзервативен (или дисперзен), меѓутоа тие се во противречност со двојно спиралниот модел.

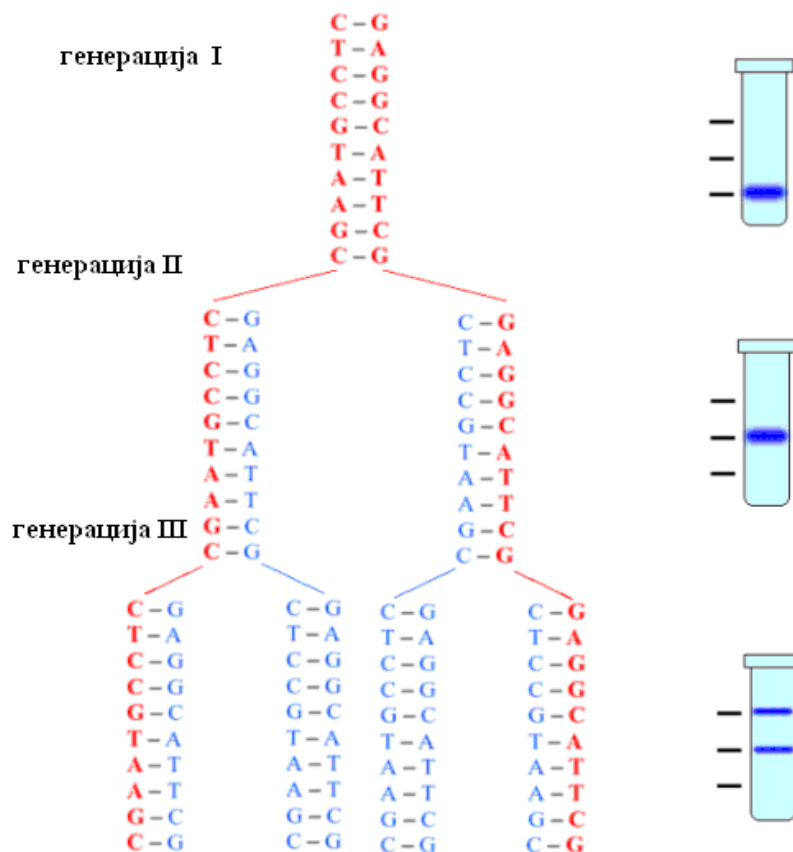
-**Конзервативен начин** е кога родителската DNA молекула се запазува целосно а ќеркините DNA молекули се целосно новосинтетизирани.

- **еконзервативен (или дисперзен) начин** е кога родителската DNA молекула се разградува до нуклеотиди кои можат да учествуваат во образувањето на синтетизираните ќеркини DNA молекули.



Сл. 1. Шематски приказ за различни начини на репликација

Докажувањето начинот на репликацијата на ДНА во тесна врска е со умешноста да се распознаваат или разграничуваат родителските од ќеркините ДНА молекули. За таа цел овие автори го користеле тешкиот изотоп на азотот (^{15}N) за маркирање на ДНА кај *E. coli*, која се одгледувала во средина со ($^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$). Преку повеќе генерации бактериската ДНА равномерно се маркира со (^{15}N). ДНА молекулите кои содржат (^{15}N) можат да бидат разграничени од ДНА молекулите кои имаат лесен (^{14}N) само врз база на нивните густини, односно ДНА со (^{15}N) има поголема маса на нуклеотидот од ДНА со (^{14}N). А врз основа на тоа ДНА молекулите со различни густини можат да бидат раздвоени една од друга преку центрифугирање во раствор од цезиев хлорид (CsCl).



Сл.2. Докажувањето начинот на репликацијата на ДНА (*Meselson u Stahl*)

Мезелсон (Meselson) и Стил (Stahl) всушност прават експеримент со промена на густината односно клетки кои се одгледувани во средина со (^{15}N) се пренесуваат во средина со (^{14}N). Резултатите се прикажани на следната шема. Поточно во првото поколение целата култура на DNA има густина што е помеѓу густината на DNA со (^{15}N) и DNA со (^{14}N), додека во второто поколение 1/2 од DNA има меѓу густина и 1/2 со нормална густина. По третото поколение 3/4 од DNA има густина на DNA со (^{14}N), а 1/4 од DNA е со меѓугустина.

Ваквата врска помеѓу бројот на поколенията во нова средина и распределувањето на густините на DNA е очекувана бидејќи е карактеристично за полуконзервативниот начин на репликација на Вотсон-Криковиот модел.

Овој модел претскажува дека DNA со меѓу густина би требало да е составена од една цела тешка со (^{15}N) и од една цела комплементарна лесна со (^{14}N) полинуклеотидна низа. Всушност овие автори утврдиле дека DNA со меѓугустина која е образувана по првото поколение претставува хибридна молекула која се состои од тешка родителска полинуклеотидна низа и од новосинтезирана керкина низа точно како што е предскажано од Вотсон-Криковиот модел.

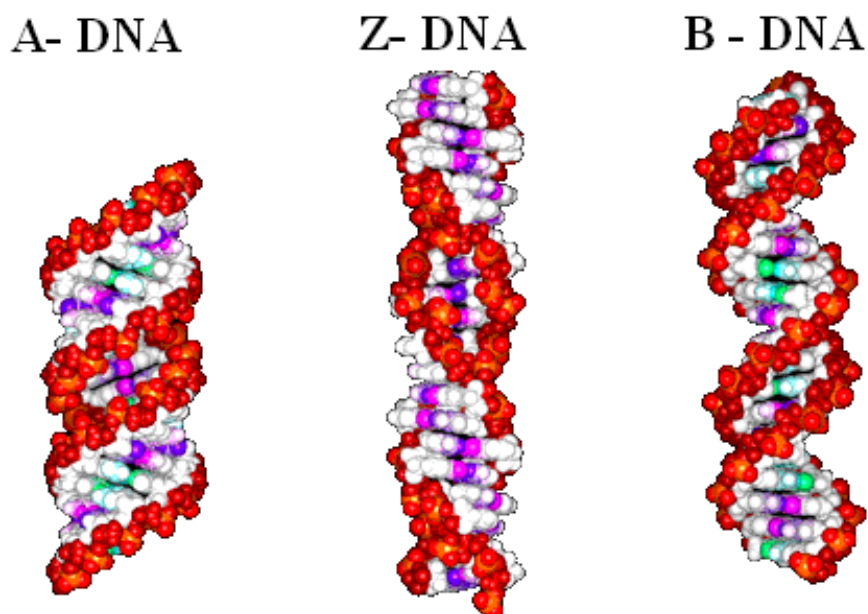
Експериментите на **Мезелсон (Meselson) и Стил (Stahl)** претставуваат првиот и до скоро најсилниот доказ на Вотсон-Криковиот модел. Од тогаш па до денес направени се многу други експерименти, меѓутоа сите го подржуваат двојноспиралниот модел, односно полуконзервативниот начин на репликација.

Денес општите црти на овој модел се така прифатени што двојноспиралната структура на DNA претставува основа на современата генетика.

Различни форми на DNA

Пионерската работа на **Вилкинс (Wilkins) и Франклин (Franklin)** покажа дека молекулите на DNA во нишковидна форма можат да покажат различни дифракциони својства. Моделот предложен од Вотсон и Крик одговара на структурните параметри кои се изведени од рентгендифракциониот лик на DNA во т.н. B-форма. Ваквата форма на DNA се карактеризира со тоа што базните парови во двојната спирала кои се перпендикуларни (нормални) на главната оската еден од друг се оддалечени на (3,4 Å) или (0,34 нм). Додека дијаметарот на спиралата изнесува (20,0 Å) или (2,0 нм), а базните парови спрема оската на спиралата се завртуваат за (36°), така да во едно завиткување т.е. еден завој на спиралата има точно (10) парови на бази. Денес со сигурност се знае дека можат да постојат двојно спирални форми со завртување на десно или лево и дека типот на спиралата се одредува од условите на растварување и од нуклеотидната последователност.

Поради т.н. цик-цак формата на фосфодиестерскиот скелет, само комплементарниот DNA тетрамер (CGCG) кој кристализира како лева двојноспирална структура означена е како Z-DNA. Додека подолгиот самокомплементарен DNA додекамер (12) (CGCGAATTCGCG) кристализира како десна спирала по целата должина.



Сл.3. Модели за различни форми на DNA молекули

Испитувањата покажале дека доминантна форма во природните DNA молекули е десната В-форма, и второ дека двете форми (В и Z) во одредени услови можат да преминуваат една во друга. Од друга страна пак таквата трансформација укажува дека двете полинуклеотидни низи на двојната спирала се во динамичка состојба и можат да се расплетуваат една од друга кога преминуваат од десна во лева спирала. Тоа всушност укажува дека DNA молекулите имаат голема конформациска способност. Меѓутоа биолошките последици од таквата промена во структурата на DNA се уште не се познати.

Организација на DNA во хромозомите

Ситруктурна и ултраситруктурна организација на хромозомите

Сложената структурна и ултраситруктурна организација на еукариотските хромозоми условена е од големината на DNA молекулата. Така во хромозомите од *Drosophila* влегуваат DNA молекули кои се долги до 1,2 см, и се смета дека секој хромозом (пред S-периодот) по целата должина содржи една непрекината DNA молекула.

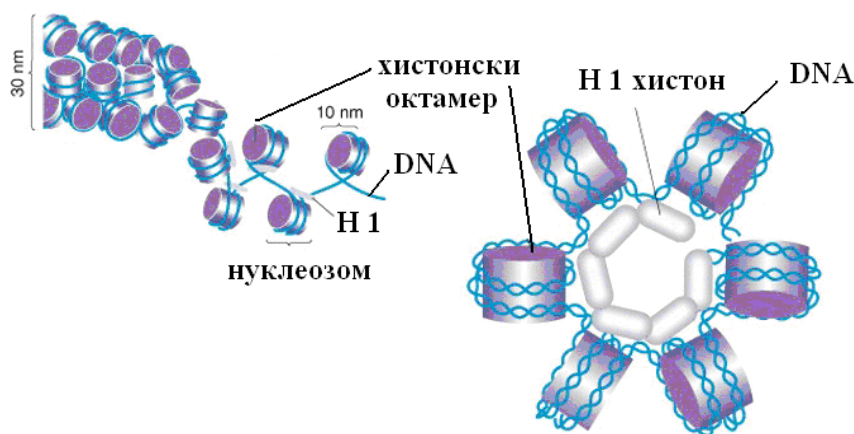
Според тоа од посебно значење е прашањето: како настанува пакувањето на така големи DNA молекули, при што се добиваат метафазни и анафазни максимално кондензирани, а со тоа доста скусени и компактни хромозомски структури.

Од многубројните проучувања, денес со сигурност може да се каже дека хромозомите во основа се изградени од елементарна хромозомска (или **DNP** - деоксирибонуклеопротеидна) фибрила која за прв пат **VEJDovsky (1912)** во микроспорозитите на *Tradescantia* ја идентификува како спирално извиткана аксијална врвц и ја нарекува **хромонема**. Проучувањата со светлосен микроскоп покажаа дека хромозомите после S (синтетскиот) период се изградени од две хроматиди, а тоа најдобро може да се види во метафазата. Додека секоја хроматида или иден анафазен хромозом, е изградена од спирално извиткана хромонема (или DNP фибрила) и матрикс.

Дали хромозомскиот матрикс постои или не претставува прашање за кое се зборува уште од неговото откривање. Многу испитувачи сметаат дека матриксот претставува артефакт настанат од фиксирањето. Меѓутоа во последно време се повеќе се зборува за реално постоење на матриксот како компонента на хромозомите, што е потврдено со индуцирана декондензација. Слична појава на ослободување на хромонемалната нишка од матриксот имаме и во природни услови, поточно за време на декондензацијата во телофаза дисоцира а се јавува во крајот на профaza паралелно со дисоцирањето (фрагментирањето) на јадрената мембрана и јадренцето.

Хромонемата има способност да се спирализира и деспирализира, со што се менува должината на хромозомите во кариокинезата. По должината на хромонемата се забележуваат јазловидни задебелувања познати како **хромери**, чијшто број и распоред се постојани за секој хромозом.

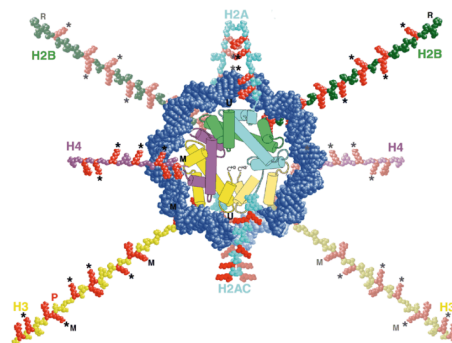
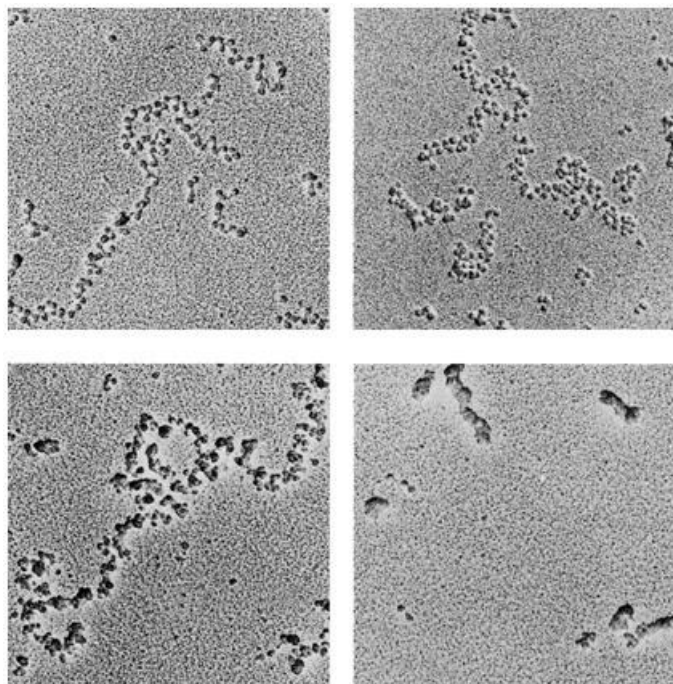
Молекулската организација на хромозомите укажува дека хромонемите (т.е. DNP фибрилите) се изградени од структурни поединици познати како **нуклеозоми** (или DNP-глобули).



Сл. 4. Шематски приказ за структурата на нуклеозом

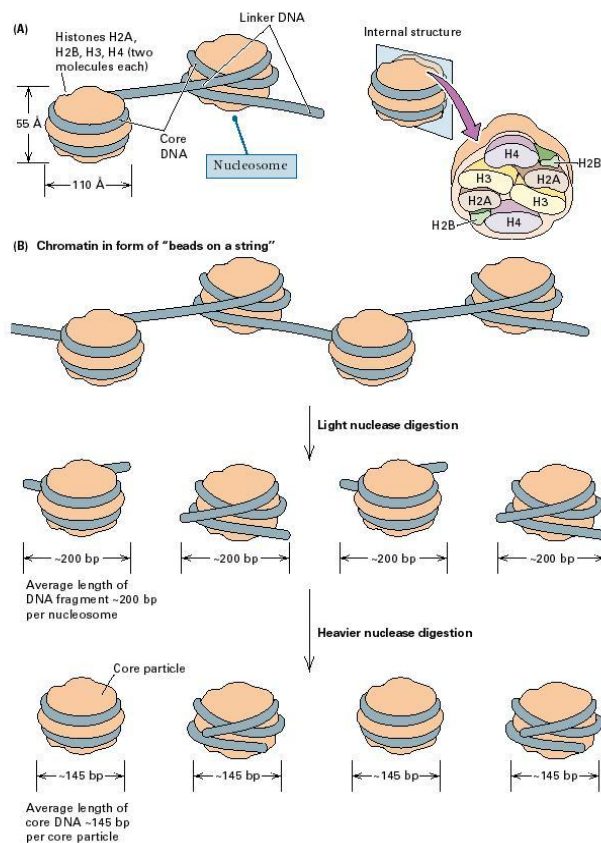
Според општо прифатениот модел во структурата на нуклеозомот влегува фрагмент од DNA со должина од околу 200 нуклеотидни парови кој прави два завоја околу хистонски октамер - глобула од осум молекули на хистоните (**2H₂A, 2H₂B, 2H₃ и 2H₄**) кои ја даваат срцевината на нуклеозомот. Нуклеозомот претставува структура со пречник од (10 nm или 100 Å). За распаѓање или за одржување на нуклеозомите во линеарна фибрила посебно важни се интеракциските врски хистон -

хистон и електростатската врска хистон со DNA. Нуклеозомите меѓусебно се поврзани со слободна т.н. интернуклеозомална DNA (или уште позната како ЛИНКЕР), за која може да се врзуваат молекулите на хистонот еден (H_1) и на нехистонски протеини.



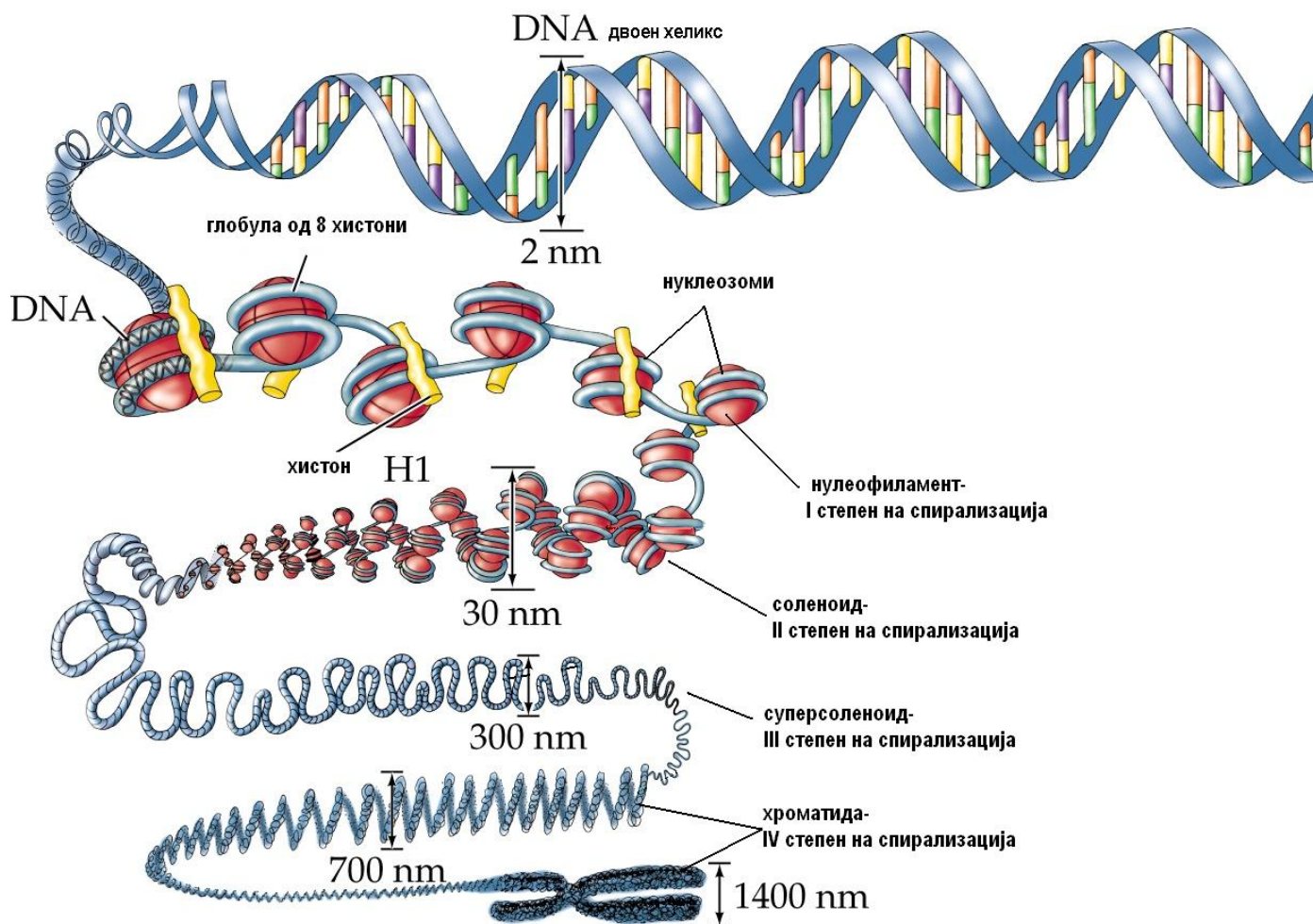
Сл.5.Нуклеозоми на електронска микрофотографија

Сл.6. Модел на нуклеозом



Тоа што и интернуклеозомната DNA формира рамномерни спирални завои, овозможува нуклеозомите во DNP фибрилите да не бидат одвоени и оддалечени туку да се доближани еден до друг. Во резултат на ваквата компактност од рамномерно пакувани нуклеозоми доаѓа до образување на нуклеофиламент (или нуклеозомна фибрила), со пречник од (10 нм). Ваквото организирање на хроматинот т.е хромонемата во облик на нуклеофиламент, претставува прв степен на кондензација на DNA кај еукариотите.

Сл. 7.Начин на поврзување на хистони со DNA



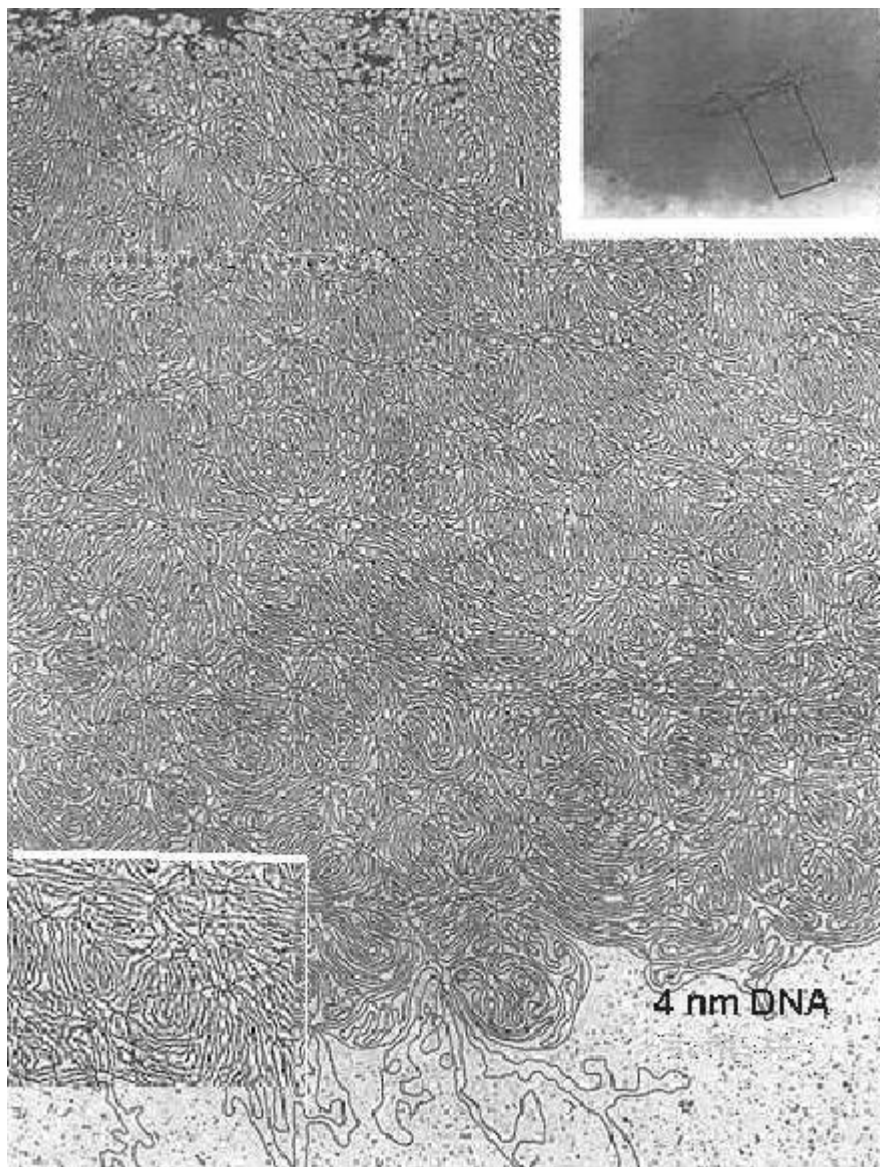
Сл. 8.Различни степени на кондензација

Резултатите од поновите испитувања укажуваат дека нуклеофиламентите подлежат и на втор степен на кондензација, при што се добиваат подебели фибрили односно структури наречени соленоиди. Соленоидот всушност претставува цевчеста структура (микроцевка) со пречник од (25-30 nm) и дебелина на ѕидот од (10 nm). Додека во еден завој на соленоидот влегуваат (6-10) нуклеозоми.

Следниот степен на кондензација претставува спирализација на соленоидот, при што се добива **супер соленоид** (или единица на хромозомското влакно). Всушност супер соленоидот преставува долга правилна цевчеста структура со дебелина од (~400 nm), а ѕидот на цевката има дебелина која одговара на дебелината на соленоидот (25-30 nm).

Се опишува спирализација и на суперсоленоидот, како четврти степен на кондензација, а структурите кои се добиваат се дефинитивно формирани (обликувани) метафазни хроматиди односно идни хромозоми.

Познато е дека во хроматинот постои т.н. оскова (осовинска) структура за која може да се прикрепи DNA молекулата. Осковата структура бидејќи главно е изградена од нехистонски протеини, го дава скелетот на метафазните хроматиди, кој уште може да се поистовети со матрикс на хроматидата односно хромозомот.



Сл. 9. Лаемли структура на хуман хромозом

Во текот на клеточниот циклус кондензацијата (односно спирализацијата) на хромозомите има цикличен карактер, бидејќи во интерфаза се декондензирани и имаат максимална должина, додека во кариокинезата дефинитивно обликуваните метафазни хромозоми (со т.н. метафазни климакс во организација на хромозомите) поради максимална кондензација имаат најмала должина.

Во врска со кондензацијата на DNA во хромозомите од скоро се јавува дилемата дали хромозомите во основната структура се од една DNA молекула односно хромонема (унинемални) или од поголем број на DNA молекули (полинемални).

Според теоријата за *унинемална структура*, во секој хромозом се наоѓа само една DNA молекула, која не отстапува од WATSON - CRICK-овиот модел за двојни хеликс, што се протега по целата должина на хромозомот. Додека според алтернативната *полинемална теорија* во основната хромозомска фибрила доаѓаат повеќе паралелно поредени DNA молекули. Меѓутоа, денес е општо прифатено мислењето дека хромозомите имаат унинемална структура, кое може да се искаже и со следното: **една хроматида - една DNA молекула**.

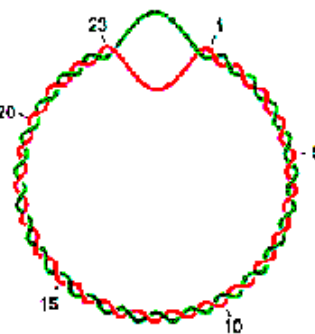
Ваквата структура всушност преку семиконзервативна репликација на DNA, овозможува структурно удвојување на хромозомите односно од еднохроматидни преминуваат во двохроматидни структури. Репликацијата или структурното удвојување на хромозомите настанува во интерфаза од клеточниот циклус. Хромозоми со повеќе DNA молекули познати се како политени хромозоми, бидејќи тоа се хромозоми со повеќе паралелно поредени хромонеми односно DNP фибрили. За овие хромозоми односно кај полинемалната организација на хромозомите постојат одредени тешкотии во објаснувањето на механизмот на пренесување на генетската информација. Хромозомите во

прокариотските клетки претставуваат кружни (циклични) по форма DNA молекули. Бидејќи прокариотските клетки немаат хистонски протеини, тука со DNA коњугираат највероватно други протеини. Кај *E. coli* во одредени услови на електронски микроскоп DNA може да се види кондензирана во зрна, кои по големина се слични на нуклеозомите од еукариотските хромозоми. Овие зрнести (грануларни) структури се доста лабилни, што покажува дека взаемното дејство помеѓу DNA и протеините е многу послабо за разлика од заемното дејство помеѓу DNA и хистоните. Механизмот за понатамошна кондензација на хромозомот кај *E. coli* не е целосно разјаснет, меѓутоа, целиот хромозом може да биде изолиран како компактна структура која уште е наречена **нуклеоид**. Вакви нуклеоиди можат да се образуваат и во еукариотски клетки поточно од митохондриските и пластидните циклични DNA молекули, кои не се сврзани со хистонски протеини. Овие DNA молекули воглавно се мали и кодираат ограничена количина информации карактеристични за некои специфични функции на органелите.

РЕПЛИКАЦИЈА И СИНТЕЗА НА DNA

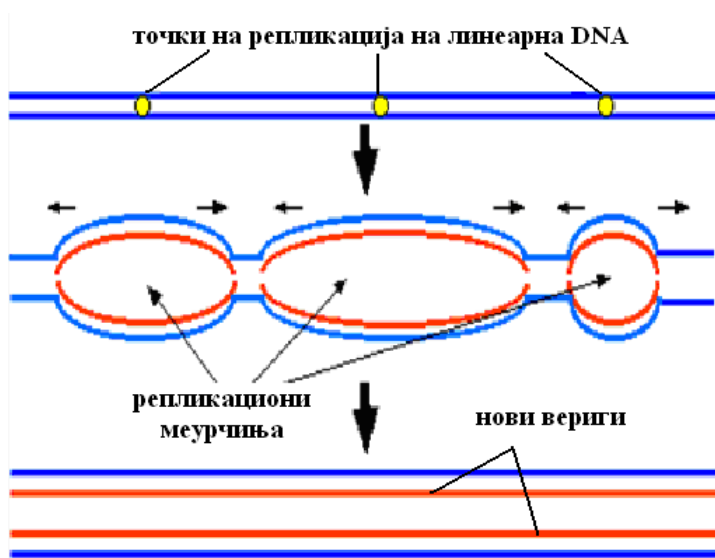
Бидејќи нативните DNA молекули се големи при нивно издвојување од организмот лесно ензимски и физички се оштетуваат или раскинуваат. Во тој смисол DNA од *E. coli*, што ја проучувале **Меселсон и Стил**, била во голема мера нагризана (раскината) што значи во нивниот експеримент информациите се однесуваат само за состојбата на DNA пред и после репликацијата.

За молекулите на DNA денес се познати три основни структури и начини на репликација. Со ауторадиографија било откриено дека хромозомот на *E. coli* има кружна (циклична) форма, односно дека цикличната форма е карактеристична за DNA молекулите во прокариотските клетки и за DNA од некои органели во еукариотската клетка. Репликацијата на кружните (цикличните) DNA молекули започнува од една специфична точка, која условува формирање на т.н. репликационо меурче кое расте бидејќи репликацијата се одвива истовремено во двете спротивни насоки по должината на хромозомот. Овој начин на репликација на DNA е познат како **Тета (θ) тип**, бидејќи се добиваат структури кои се слични на грчката буква тета (θ). Со ваков начин на репликација кружниот родителски хромозом дава два кружни хромозома каде едната полинуклеотидна низа е од родителската DNA а комплементарната низа е новосинтетизирана. Во животниот циклус на некои организми доаѓа до преминување на кружниот хромозом во линеарни. Ваквото преминување се остварува преку **Сигма (σ) (или круг кој се тркала)** начин на репликација на DNA. Сигма репликацијата започнува со кинење на фосфодиестерската врска во родителската кружна молекула и се добиваат 3' OH и 5' PO₄ краеве на едната полинуклеотидна низа. Комплементарната кружна низа служи како матрица за синтеза на нова полинуклеотидна низа која е ковалентно врзана за 3' OH крајот на раскинатата родителска низа. Меѓутоа како оваа низа расте со 3' OH крајот, другиот 5' PO₄ крај се издолжува и образува опашка. А потоа започнува синтезата на комплементарната низа т.е. на низата која ја образува опашката. Со завршувањето на репликацијата родителската кружна молекула се претвара во две ќеркини молекули и тоа една со кружна а другата со линеарна форма. Сигма репликацијата е неопходна во животниот циклус на некои бактериофаги, а исто така се набљудува и при коњугација на бактериите.



Сл. 10. Тета (θ) тип на репликација

Некои вируси и хромозомите на сите еукариотски организми имаат линеарна DNA молекула. Репликацијата на линеарните молекули започнува во специјални точки преку образување на репликациони меурчиња. Треба да истакнеме дека малите вирусни ДНА молекули имаат една точка на репликација, додека големите DNA молекули во еукариотските хромозоми имаат голем број на точки на репликација. По формирањето на репликационото меурче репликацијата тече во двете насоки на почетната точка. Со продолжувањето на репликацијата доаѓа до сливање односно фузирање на помалите меурчиња и образување на големи меури од кои се добиваат репликациони



витушки. А кога репликацијата ќе заврши од една линеарна родителска молекула се добиваат две двојноспирални ќеркини молекули, каде покрај матричната родителска низа има и новосинтезирана комплементарна низа.

Процесот на репликација на DNA молекулата има животна улога во предавањето на наследната информација која е содржана во редоследот на базните парови, од родителски на ќеркини DNA молекули или од родителска на ќеркина соматска клетка односно од родители на потомство.

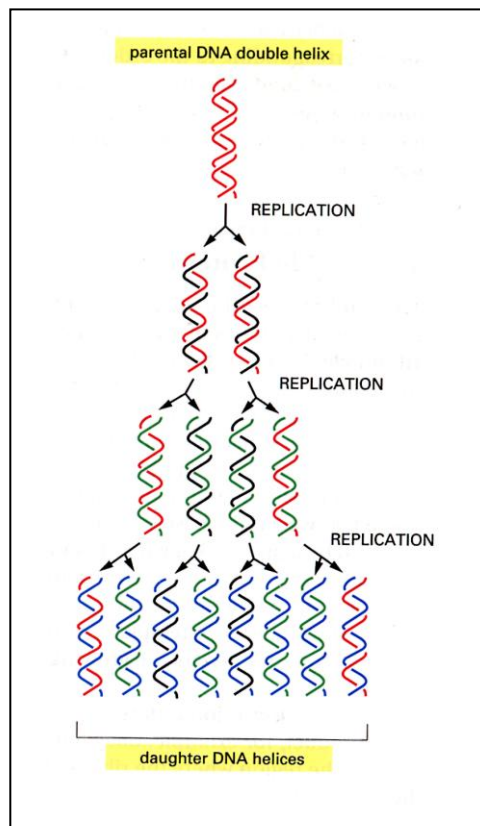
Сл. 11. Репликацијата на линеарните молекули, образување на репликациони меурчиња

Генетичка контрола на синтезата на DNA

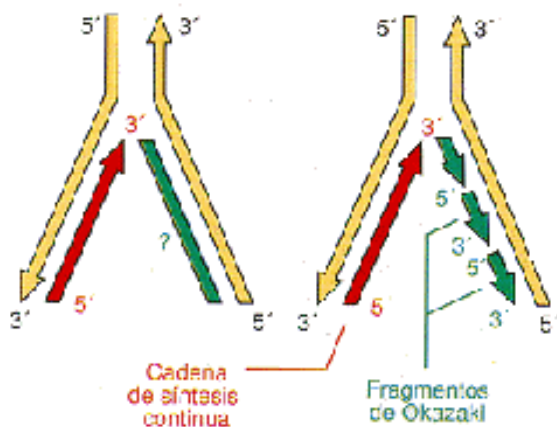
Привидната едноставност на полуконзервативниот начин на репликација на DNA, прикрива еден сложен биохемиски механизам. Сосема е сигурно дека сложениот репликационен апарат се развил за да ја осигура точноста во преносот на информациите помеѓу родителската и ќеркините DNA молекули.

Пресметано е дека кај прокариотите DNA полинуклеотидните низи на репликационата вилушка се синтезираат со брзина од околу 1000 нуклеотиди во секунда. Додека кај еукариотите DNA низите се синтезираат побавно само околу 100 нуклеотиди во секунда, меѓутоа грешките не се помалку одколку кај прокариотската DNA. Побавната синтеза на еукариотската DNA на репликационата вилушка се должи веројатно на тесната врска на самата DNA со хистоните во нуклеозомите односно на DNA-хистонскиот комплекс, кој треба да биде дисоциран за да може репликационата вилушка да напредува по должината на DNA молекулата.

Ензимите и другите протеини кои земаат учество во полуконзервативната репликација преставуваат само еден дел од сите протеини што се вклучени во репликацијата на DNA молекулите. А постојат и други ензимски системи кои учествуваат во поправката на погрешни или оштетени нуклеотиди што се наоѓаат далеку од репликационата вилушка.



Сл. 12. Шематски приказ на семиконзервативниот модел на репликација на DNA



Сл. 13. Репликациона вилушка

Во врска со ова можеме да констатираме дека еволуцијата на органскиот свет создала различни механизми за остварување на функциите што се неопходни за репликацијата на DNA и за одржувањето на наследната информација која е кодирана во DNA.

Полимеризација на DNA во репликационата вилушка

Родителските полинуклеотидни низи од двојната спирала на Watson-Kriev-иот модел кога ќе се расплетат и се одделат претставуваат матрици врз кои се

синтетизираат растечките комплементарни ќеркини полинуклеотидни низи. Реакцијата се катализира од **DNA-полимераза**, а како субстрати се користат деоксирибонуклеозид трифосфатите (dATP; dGTP; dTTP и dCTP). За да се полимеризираат овие субстрати потребно е секој нуклеотид да има (3' OH) крај на кој се поврзува следниот нуклеотид во растечката низа. Тоа што DNA-полимеразите бараат (3' OH) крај односно почеток, зборува дека само една од двете растечки низи и тоа т.н. водечка низа може да се синтетизира непрекинато, додека другата или неводечка низа се синтетизира по испрекинат начин односно дисконтинуирано.

Експериментите со маркирање на DNA со (3H) односно тимидин, го потврдуваат сознанието дека една од двете растечки низи на репликационата вилушка се синтетизира испрекинато, преку фрагменти познати како **Оказаки** фрагменти.

За разлика од DNA полимеразите кои во одсуство на (3' OH) почеток се неактивни, RNA полимеразите можат да започнат синтеза на RNA врз единечна полинуклеотидна матрична низа без специфичен почеток.

Поновите сознанија дека Оказаки фрагментите содржат RNA на 5'-крајот, укажуваат на тоа дека зачетокот на DNA се синтетизира од една RNA-полимераза, уште позната како примаза. Низите на RNA зачетоците не се задржуваат во завршните полинуклеотидни низи на DNA, односно одкако послужила како зачеток за синтеза на една DNA низа, со 5'-3' егзонуклеазна активност, RNA се отстранува. Со вакво отстранување на RNA секвенците на неводечката низа се формираат прекини помеѓу секои два новосинтетизирани DNA фрагменти. Со учеството на DNA-лигаза, доаѓа до формирање на ковалентни фосфодиестерски врски со што се затвараат прекините.

Синтезата на водечката и неводечката низа тече така што репликационата вилушка напредува по должината на родителската DNA двојна спирала. Расплетувањето на родителската двојна спирала и образувањето на две матрични полинуклеотидни низи е последица на учество на три вида протеини и од губење на значителна хемиска енергија.

Првиот протеин претставува **хеликазата** која ги расплетува родителските низи за да создаде матрични низи.

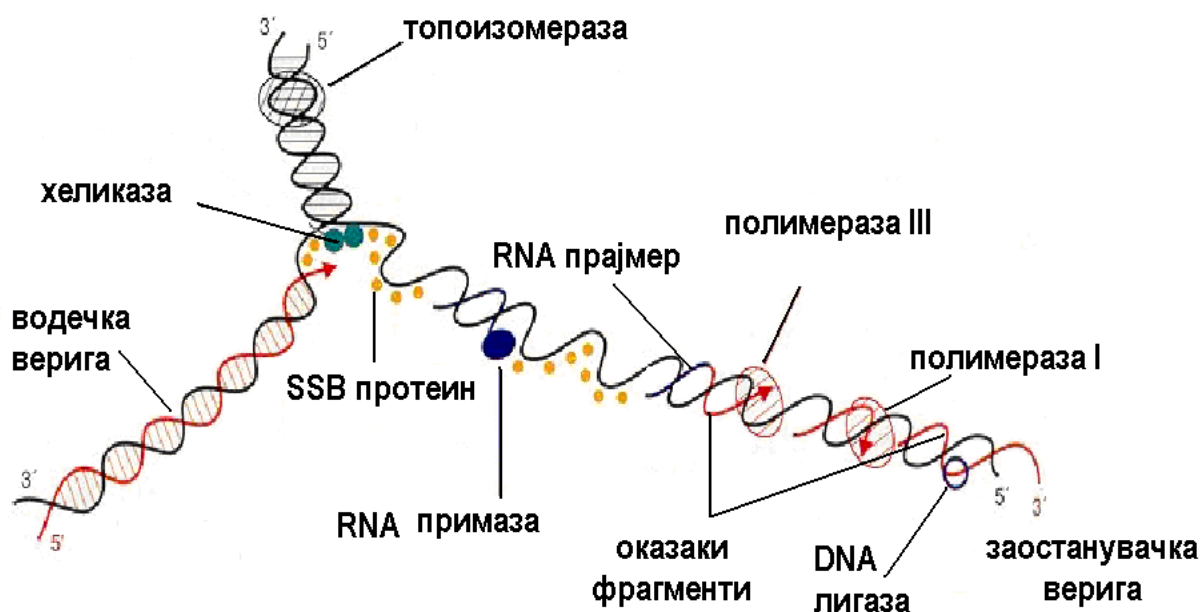
Вториот протеин е **SSB или EVB**, протеин кој се сврзува со раздвоените низи односно со матричните низи и го спречува нивното спирализирање.

Третиот протеин претставува **топоизомеразата** која го спречува напрегањето на спиралните извивања преку кинење на фосфодиестерските врски во матричните низи проследено со завртување на родителската двојна спирала во однос на репликационата вилушка. Кога напрегањето односно торзијата е отстрането од родителската спирала топоизомеразата ги обновува фосфодиестерските врски и ја враќа целината на родителската спирала.

Степенот или фреквенцијата на вградување на погрешни нуклеотиди во новосинтетизирани полинуклеотидни низи од DNA и со тоа појава на спонтани мутации е изразито мала. Физичко хемиските специфичности во формирањето на водородните врски за време на репликацијата обично дозволуваат (10^{-2}) степен на погрешно вклучување на нуклеотиди.

Освен простите водородни врски помеѓу базите на матричната DNA низа и полимерисирачките деоксирибонуклеотид трифосфатите, постојат и други фактори кои исто треба да имаат важна улога за остварување на точна DNA репликација, и кои најчесто се изолирани со DNA-полимеразите. И покрај тоа што DNA полимеразите и другите фактори вршат корекција на грешките, сепак може да дојде до погрешно вклучување на нуклеотиди во новосинтетизирани

DNA, а нивното присуство од друга страна дава можност за појава на спонтанa мутација посебно ако тоа погрешно сврзување не се поправи пред следниот циклус на репликација.



Сл. 14. Шематски приказ за учеството на протеините, хеликаза, SSB, топоизомераза

Од друга страна треба да се истакне дека постојат докази за постоење на механизми за корекција на погрешно поврзани нуклеотиди или уште познати како системи за репарација. Меѓутоа, важно е и тоа што за корекција на погрешното сврзување во новосинтетизираната DNA мора да постои и механизам за распознавање на новосинтетизираната низа од матричната родителска низа.

Механизмот за корекција на погрешно сврзаните нуклеотиди опфаќа неколку ензимски активности. Поточно, корекцијата започнува со сечење или изрежување на делот од новосинтетизираната низа што ги носи погрешно поврзаните нуклеотиди, потоа следува репаративна синтеза на DNA која ја пополнува настанатата празнина а за матрица се користи точната нуклеотидна секвенца во родителската низа.

Освен на грешки што се јавуваат при репликацијата DNA подложна е и на повреди или оштетувања во нуклеотидите кои можат да бидат спонтани или индуцирани од средината. Можеме да истакнеме дека постојат главно два типа на системи за поправка, кои започнуваат со одстранување на повредените нуклеотиди од DNA низата. После одстранувањето, репаративната DNA синтеза со користење на комплементарна DNA низа како матрица ги пополнува празнините во DNA низата.

Во првиот тип на систем за поправка на DNA се користи една **репаративна ендонуклеаза** која ги препознава оштетувањата во двојната спирала. Тие оштетувања можат да бидат предизвикани од димеризацијата на две соседни пиримидински бази во едната полинуклеотидна низа, која е предизвикана од ултравиолетова светлина. Потоа од оздавањето на напречни врски помеѓу двете DNA низи индуцирани од алкилирачки агенси. Всушност оваа ендонуклеаза прави едно (3' OH - 5' PO₄) сечење прекинување на примарната повреда, а потоа со дејство на 5'-3' егзонуклеазна активност се отстранува областа на примарната повреда додека празнината се пополнува со **полимеразна активност** и на крај се затвара со **DNA лигазна активност**.

Во вториот тип на систем за поправка на DNA вклучени се ензими наречени **DNA-N-гликозилази**, кои ја препознаваат оштетената база и ја кинат нејзината N-гликозидна врска со деоксирибозата во DNA низата. Прекилот всушност создава едно безпуринско или безпиримидинско место или уште означено како AP-место, кое се препознава од една **AP-ендонуклеаза**, која ја сече фосфодиестерската врска во AP-местото. Потоа деоксирибозниот остаток на 5' крајот од прекинатата низа се отстранува со **егзонуклеаза**, а настанатата празнина се исполнува преку **репаративна DNA синтеза**.

НАСЛЕДУВАЊЕ И РЕКОМБИНАЦИЈА НА СВРЗАНИ ГЕНИ (Сврзано наследување и CROSSINGOVER)

Генот претставува функционална единица која опфаќа дел од DNA молекулата. Точниот опис на структурата и функцијата на гените во еден организам бара и одредување на нуклеотидниот редослед во DNA молекулата односно молекулите во дадениот организам. Меѓутоа, одредувањето на нуклеотидниот редослед дури и за најмала вирусна DNA молекула, претставува огромна работа и фактички е невозможно да се одреди нуклеотидниот редослед на вкупната DNA кај еден виш организам.

Геномот на *E. coli*, е составен од приближно (4×10^6) нуклеотидни парови. Меѓутоа, очигледно е дека дури и за така мал геном, постои огромен број на комбинации за различни нуклеотидни секвенци. А бидејќи за секој нуклеотидни пар постојат четири можности бројот на различните можни комбинации би бил огромен.

Од изнесеното лесно може да се констатира зошто повеќето од сегашните претстави за генетската организација на DNA се базираат на генетската анализа а не на хемиското одредување на нуклеотидниот редослед во DNA молекулите. Всушност генетската анализа овозможува правење на детални модели или карти кои ја прикажуваат генетската организација на хромозомите. За многу организми било можно да се направат многу точни генетски карти за физичката организација на самата DNA. Генетска анализа правел и Мендел, кој претпоставил дека кај независното распределување на сегрегирани адели, одделните гени можат да се наоѓаат на различни хромозоми а согласно на тоа и на различни DNA молекули.

Бидејќи секој организам има многу повеќе гени отколку хромозоми, произлегува дека секој хромозом мора да носи голем број на гени. Од досегашното излагање видовме ако гените се наоѓаат на различни хромозоми, нивните адели ќе се раздвојат независно еден од друг како што се раздвојуваат хомологните хромозоми. Додека гените на еден хромозом најчесто не се раздвојуваат еден од друг односно не се распределуваат независно, што претставува отстапување од Менделовите закони.

Ваквите гени кои според начинот на наследувањето отстапуваат од независното распределување познати се како **сврзани** гени. Од ова пак произлегува дека секој хромозом претставува една група на сврзани гени или уште познати како **сврзани групи**. Бројот на сврзаните групи одговара на бројот на хомологните хромозомски парови односно на хаплоидниот број, бидејќи хомологните хромозоми содржат идентичен генски број; пример кај винската мушичка (*Drosophila*) $2n = 8$ или 4 сврзани групи, пченка (*Zea mays*) $2n = 20$ или 10 групи, човек $2n = 46$ или 23 групи и др.

Како што видовме уште Мендел за дихибридно вкрстосување на наследно стабилна линија со мазни и жолти семиња (**RRYY**) и рецесивна линија со збрчкани и зелени семиња (**rryy**) предвидува два можни резултата. Поточно дихетерозиготните (**RrYy**) единки од Ф1 при независно распределување, бидејќи продуцираат четири различни типови на гамети во еднаков однос (**RY:Ry:rY:ry**), во Ф2 ќе дадат четири фенотипски форми во однос (9:3:3:1). А доколку при формирањето на гаметите кај Ф1 хибридите се запазат родителските форми т.е. комбинации, би се добиле само два типа на гамети (**RY** и **ry**), односно тоа за да се случи споменатите гени (за формата и бојата на зрното) треба да се на еден хромозом односно сврзани гени. Во тој случај во Ф2 генерација треба да се добијат само две фенотипски форми во однос (3:1). Сврзаноста на гените би условило својствата мазно - жолто и збрчкано - зелено семе, при наследувањето да изгледаат како единечни својства кои во мејозата секогаш се раздвојуваат едно од друго.

За проучување природата на сврзаните гени најчесто се користени вкрстосувања кај винската мушичка (*Drosophila*) каде е анализирано наследувањето на два пара адели што се наоѓаат на X-хромозомот.

P.	$\frac{a \ b^+}{a \ b^+}$	x	$\frac{a^+ \ b}{a^+ \ b}$
G.	(a b ⁺)		(a ⁺ b)
F1	$\frac{a \ b^+}{a^+ \ b}$		

G	</>	a b+	a+ b	a+ b+	a b
F2.	a b+	a b+	a+ b	a+ b+	a b
		a b+	a b+	a b+	a b+
	a+ b	a b+	a+ b	a+ b+	a b
		a+ b	a+ b	a+ b	a+ b
	a+ b+	a b+	a+ b	a+ b+	a b
		a+ b+	a+ b+	a+ b+	a+ b+
	a b	a b+	a+ b	a+ b+	a b
		a b	a b	a b	a b

Во генетиката обично се практикува сврзаните гени да се проучуваат преку повратно вкрстосување, кога едниот родител е хомозиготен по проучуваните рецесивни алели. Меѓутоа, да се најдат двојнохомозиготни по рецесивните алели, малку е необично тка да тие најчесто се добиваат во Ф2 генерација, како резултат на оплодувањето односно фузијата на двете рекомбинантни двојно рецесивни гамети, како што е прикажано на шемата.

При повратното вкрстосување фенотипот на потомството и во случај на независно распределување и при целосна сврзаност е директно одреден односно зависен од типот на гаметите кои ги формира хетерозиготниот родител како што е прикажано во следниот пример. При вкрстосување на женки од див тип < (**a⁺b⁺**/a⁺b⁺) со мутантна машка (двојнохомозиготна по рецесивните алели) > (ab/ab), се добиваат хетерозиготни Ф1 единки (**a⁺b⁺**/a b). Меѓутоа, при повратното вкрстосување може да имаме два случаи.

P.	<	a⁺b⁺	x	>	a b
		a⁺b⁺			a b
G.		(a⁺b⁺)			(a b)
F1	<	a⁺b⁺	x	>	a b
		a b			a b
G	</>	a b			очекуван број
1) независно	a+ b+	a+ b+	25%	родителска форма	
		a b	a b		
	a b	a b		25% родителски форми	
	a+ b	a+ b		25% рекомбинантни форми	
	a b+	a b+		25% рекомбинантни форми	
2) сврзано	a+ b+	a+ b+	50%	родителски форми	
	a b	a b		50% родителски форми	
	a+ b			0% рекомбинантни форми	
	a b+			0% рекомбинантни форми	

1. Во првиот случај како резултат на независното распределување на алелите од двата гена ќе се добијат четири генотипски класи во еднаков однос (25: 25: 25: 25). Поточно две класи имаат родителски комбинации на алелите а две класи се нови рекомбинантни форми. Тоа што во потомството родителските и рекомбинантните форми би се добиле со иста фреквенција, зборува дека гените (a и b) во мејозата на хетерозиготниот родител се раздвојуваат независно и можат да бидат наречени несврзани гени. Рекомбинантната фреквенција помеѓу двата гена се одредува како количник од бројот на рекомбинантните форми и бројот на вкупното потомство, во конкретниот пример имаме $50 / 100 = 0,50$ или 50%. Во врска со ова треба да истакнеме дека независното

раздвојување на гените се карактеризира со фреквенција на рекомбинациите од 50% а тоа всушност кажува дека двата гена се наоѓаат на различни хромозоми.

2. Во вториот случај од друга страна при целосна сврзаност на алелите од двата гена во потомството на повратното вкрстосување треба да се очекува дека ќе се појават само двете родителски форми, што значи ќе отсутствуваат рекомбинантните форми.

Потврда на оваа констатација наоѓаме во експериментите на **Бриџис (Bridges)** кој го анализираше наследувањето на алелите за два пара белези кај винската мушичка (**Drosophila**) и тоа генот (P) за бојата на очи (**p⁺** див тип) и неговата мутација (**p⁻** пурпурни очи) како и генот **V** (долги крила див тип - **V⁺** и куси крила како мутација **V⁻**).

P.	<	$\frac{\mathbf{p^+ v^+}}{\mathbf{p^+ v^+}}$	x	>	$\frac{\mathbf{p^- v^-}}{\mathbf{p^- v^-}}$
G.		(p⁺ v⁺)			(p⁻ v⁻)
F1	>	$\frac{\mathbf{p^+ v^+}}{\mathbf{p^- v^-}}$	x	<	$\frac{\mathbf{p^- v^-}}{\mathbf{p^- v^-}}$
G	> / <	$\mathbf{p^- v^-}$	фрек.	форма	добиели очекувани
	$\mathbf{p^+ v^+}$	$\frac{\mathbf{p^+ v^+}}{\mathbf{p^- v^-}}$	50%	родителски форми	374 193
	$\mathbf{p^- v^-}$	$\frac{\mathbf{p^- v^-}}{\mathbf{p^- v^-}}$	50%	родителски форми	398 193
	$\mathbf{p^+ v^-}$	/	0%	рекомбинантни форми	0 193
	$\mathbf{p^- v^+}$	/	0%	рекомбинантни форми	0 193

При вкрстосување на хомозиготни женки од див тип по дадените алели со машки единки мутантни односно хомозиготни по рецесивните алели, ќе се добијат Ф1 дихетерозиготни единки од див тип.

Меѓутоа, при повратно вкрстосување на машки двојнохетерозиготни добиени во Ф1, со женки двојнохомозиготни по рецесивните алели, бидејќи се продуцираат сперматозоиди само со родителски комбинации на алелите, во потомството се добиваат само двете родителски фенотипски форми во еднаков однос а рекомбинантни форми не се добиваат.

Добиените резултати всушност кажуваат дека двата анализирани гена се наоѓаат на еден ист хромозом и се сврзани поради што во мејоза секогаш се одвојуваат заедно, или со други зборови помеѓу овие родителски сврзани гени не настанала рекомбинација што би условила појава на нови комбинации на анализираниите својства односно појава на рекомбинантни форми.

Меѓутоа ако ги разгледаме резултатите од повратно вкрстосување кога двојнохетерозиготен е женскиот родител (мајката) освен очекуваните родителски форми се добиваат и две рекомбинантни форми. Всушност се добиваат четири типа на потомство, како што би се очекувало ако гените за бојата на очите и за должината на крилата сегрегираат независно.

	<	$\frac{\mathbf{p^+ v^+}}{\mathbf{p^- v^-}}$	x	>	$\frac{\mathbf{p^- v^-}}{\mathbf{p^- v^-}}$
G	< / >	$\mathbf{p^- v^-}$	фрек.	форма	добиели очекувани
	$\mathbf{p^+ v^+}$	$\frac{\mathbf{p^+ v^+}}{\mathbf{p^- v^-}}$	43,75%	родителски форми	210 120
	$\mathbf{p^- v^-}$	$\frac{\mathbf{p^- v^-}}{\mathbf{p^- v^-}}$	43,75%	родителски форми	240 120
	$\mathbf{p^+ v^-}$	$\frac{\mathbf{p^+ v^-}}{\mathbf{p^- v^-}}$	6,25%	рекомбинантни форми	14 120
	$\mathbf{p^- v^+}$	$\frac{\mathbf{p^- v^+}}{\mathbf{p^- v^-}}$	6,25%	рекомбинантни форми	16 120

Меѓутоа, овие резултати се одликуваат со тоа што односот помеѓу родителските и рекомбинантните форми (450 : 30) е доста различит од тој кој би рекле теоретски се очекува при независно сегрегирање (240 : 240). Ваквото отстапување на односот што се очекува при независното раздвојување претставува доказ за сврзаност на гените.

Во генетиката степенот на сврзност на гените се одредва по фреквенцијата на рекомбинантните форми во потомството, во конкретниов случај рекомбинантната фреквенција изнесува $30 : 480 = 0,0625$ или $6,25\%$.

Рекомбинантните форми што се добиени во ова вкрстосување се резултат од формирањето на рекомбинантни типови на гамети кај хетерозиготниот женски родител преку процесот crossingover во мејозата. Односно, генотипот на новите рекомбинантни форми не е ништо друго освем комбинации на рекомбинирани родителски генски алели, кои се јавуваат во резултат на реципрочна размена на хомоложни сегменти од хроматидите, процес како што знаеме познат како crossingover. Од изнесеното можеме да истакнеме дека crossingoverот може да се открие само при хетерозиготна состојба на гените. Crossingover обично се одвива кај сите организми во мејоза и помеѓу сите хомоложни хромозоми, меѓутоа, кај машките единки на многу видови инсекти вклучувајќи ја и дрозофилата нема кросинговер и не се добиваат рекомбинантни гамети. Затоа во претходното вкрстосување алелите што се наоѓаат на еден ист хромозом секогаш сегрегираат заедно и претставува редок класичен пример на целосно сврзување.

Рекомбинантната фреквенција или процентот на кросинговер најдобро ја изразува силата на сврзувањето помеѓу одделните гени. А бидејќи овој процент претставува и процент на рекомбинантни форми од вкупниот број на потомството, точно и лесно се одредува по следната формула

$$X\% = \frac{n1}{n} \cdot 100$$

каде $n1$ = е бројот на рекомбинантни форми

n = е вкупниот број на единките од потомството на повратното вкрстосување.

ГЕНЕТИЧКА КАРТА

Со анализа на фреквенцијата на рекомбинациите може да се даде одговор на следните две прашања:

1) Дали два гена се наоѓаат на еден ист хромозом, а одговорот може да биде потврден ако помеѓу алелите на двата гена има рекомбинациона фреквенција пониска од (50%). Кај гените кои на хромозомот се наоѓаат многу блиску еден до друг, обично се добиваат доста ниски фреквенции. Односно со зголемување на растојанието помеѓу гените во хромозомот и фреквенцијата се зголемува. Додека помеѓу два гена во хромозомот кои се многу оддалечени, кросинговер може да има многу често односно со фреквенција блиску до 50% како што е кај независното сегрегирање. Во други случаи хромозомите можат да бидат толку долги така што гените кои се на краевите секогаш сегрегираат независно. Таквите случаи можат да бидат идентификувани само преку второто прашање.

2) Каква е просторната взаемна врска на сврзаните гени во хромозомот.

Одговор на ова прашање дава **Стјартевант (Sturtevant 1911)** при работа со мутации на гени кои се наоѓаат на (X) хромозомот од винската мушичка (*Drosophila*).

При вкрстосувања на различни мутантни линии се утврдило дека рекомбинантната фреквенција за различни генски парови зависи точно од тоа кои генски парови се испитувани, бидејќи била проучувана фреквенцијата за неколку генски парови. Овој научник прв укажува дека такви податоци можат да бидат искористени за правење на физички модел или карта на X-хромозомот, каде би биле прикажани во соодветно растојание различните гени на хромозомот. Всушност тој од добиените податоци докажал дека картата би требало да биде линеарна по форма односно точно како нишковидните хромозоми. **Стјартевант** претпоставил дека ако гените се распоредени линеарно по должината на хромозомот, тогаш колку се подалеку еден од друг во толку е поголема вероватноста да дојде до рекомбинација односно кросинговер помеѓу нив. Односно фреквенцијата на рекомбинациите помеѓу пооддалечените гени би требало да биде поголема одколку помеѓу блиските гени.

Рекомбинација од (1%) е определена односно се зема, како единица на картата или (**1sM = еден санти Морган**) наречена во чест на **Морган**.

Доказите за линеарниот карактер на генетичката карта Стартевант ги базирал врз анализата на податоците од т.н. трифакторни вкрстосувања, кога имаме сегрегација на алели од тр или повеќе различни гени што се на X-хромозомот, при што се добива многу сложена слика.

P:	A	B	C	x	a	b	c
	A	B	C		a	b	c

F1:

A **B** **C**
a **b** **c**

A **b** **C**
a **B** **c**

На пример, ако гените на еден трихбрид или тројнохетерозиготна единка (**ABC / abc**) се сврзани, тогаш до кросинговер може да дојде како помеѓу А и В, исто така и помеѓу В и С. Тоа значи освем единечен кросинговер во дадениов случај можен е и двојни кросинговер, бидејќи доаѓа до размена на хомоложни сегменти на две места истовремено.

Во врска со ова подетално ќе го разгледаме следниот пример: Пр вкрстосување на хомозиготни мутантни женки со хомозиготни машки од див тип, сите единки во F1 се трихетерозиготни со фенотип од див тип.

P	<	<i>y- d- m-</i> <i>y- d- m-</i>	x	>	y+ d+ m+ y+ d+ m+
F1	<	y+ d+ m+ <i>y- d- m-</i>		>	<i>y- d- m-</i> <i>x</i> <i>y- d- m-</i>
Тип на гамети Фенотип Р е к о м б и н а ц и и					
кај <			број	y - d	d - m y - m
1. y+ d+ m+	родителски	261	--	--	--
2. <i>y- d- m-</i>	родителски	277	--	--	--
3. y+ d- m-	Y-рекомб.	173	173	--	173
4. <i>y- d+ m+</i>	Y-рекомб.	182	182	--	182
5. y+ d+ m-	m-рекомб.	44	--	44	44
6. <i>y- d- m+</i>	m-рекомб.	51	--	51	51
7. y+ d- m+	d-рекомб.	5	5	5	--
8. <i>y- d+ m-</i>	d-рекомб.	7	7	7	--
ВКУПНО		1000	367	107	450

Кај трихетерозиготните женки од F1 при формирањето на гаметите освем родителските комбинации на алелите се очекуваат уште шест други комбинации, односно општиот број на можните комбинации е $2 \times 2 \times 2 = 8$, бидејќи во еден хромозом можат да се најдат и двата односно едниот или другиот алел на секој ген. А тоа што овие гени се сврзани различните комбинации т.е. типови на јајце клетки не се застапени со еднаква фреквенција што е во зависност од комбинирањето на алелите и од фреквенцијата на кросинговерот помеѓу секои два гена.

Добиените резултати од повратното вкрстосување (шема) на трихетерозиготните женки од F1 со хомозиготни рецесивни машки единки се во корелација со типовите на гаметите, бидејќи освем родителските форми кои како што се гледа најбројни се добиваат и уште шест други фенотипски класи (од 3-8) со различна фреквенција кои се рекомбинантни форми што се добиваат во резултат на рекомбинација на родителските генски алели преку кросинговер. Очигледно е дека реципрочните рекомбинантни форми или фенотипските класи (7 и 8) дека не можат да се добијат преку единечен кросинговер како што е со рекомбинантните форми (3,4,5,6) бидејќи овие две форми сигурно се јавуваат во резултат на двојниот кросинговер.

Во врска со овие резултати можеме да истакнеме, ако трите гени се линеарно поредени, сите рекомбинантни форми неможат да бидат добиени независно еден од друг. Од друга страна констатирано е дека трифакторното вкрстосување дава податоци кои овозможуваат да се одреди редоследот на трите гена во хромозомот и да се одреди фреквенцијата на рекомбинациите помеѓу нив.

Овој тип на анализа што за прв пат е предложен од **Сјареваниј** всушност ги дава основите на генетичкото картирање.

При анализата на добиените резултати поточно за одредување фреквенцијата на рекомбинациите обично се разгледуваат истовремено само два гена, пример: како резултат на кросинговер помеѓу (y и d) се добиени (367) единки од вкупно (1000) и во овој случај според формулата фреквенцијата

изнесува:

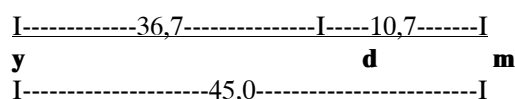
$$\mathbf{X \% = 367 \times 100 / 1000 = 36,7 \%}$$

А кога се знае дека (1%) рекомбинации е еднаков на 1 SM (санти морган) тогаш растојанието помеѓу (y и d) е еднакво на 36,7 SM. Додека како резултат на рекомбинацијата помеѓу (d и m) се добиени (107) единки односно $X\% = 107 \times 100 / 1000 = 10,7 \%$ или растојанието помеѓу овие два гена е 10,7 SM (санти моргани). На исти начин се пресметува фреквенцијата на рекомбинации и растојанието помеѓу (s и m) односно $X\% = 450 \times 100 / 1000 = 45,0 \%$ или 45,0 SM.

Врз база на вака пресметаните фреквенции на рекомбинациите и растојанијата помеѓу одделните гени може да се изврши картирање, односно овие резултати можат да послужат за составување на генетичка карта, која всушност ја претставува положбата и односот на сврзаните гени и растојанието помеѓу нив изразено во рекомбинациони единици.

Се поставува прашање како фактички се картира хромозом или дел од хромозомот.

За да се картира дел од хромозомот неопходно е да се анализираат најмалку три сврзани гени, за пример ќе ги земеме гените (**y**, **d**, **m**). Треба да се истакне дека картата секогаш се претставува како права линија врз која пресметаните растојанија се нанесуваат како отсечки. Прифатено е прво да се нанесуваат гените помеѓу кои е пресметана најниска вредност на рекомбинационата фреквенција а во конкретниов пример тоа е растојанието од (10,7 санти моргани) помеѓу гените (**d** и **m**). Потоа се нанесува следната по големина вредност, поточно (36,7 санти моргани) помеѓу (**y** и **d**). Меѓутоа се прашуваме од која страна од генот (**d**) ќе биде впишано растојанието (36,7). Во овој случај највисоката вредност од (45,0 санти моргани) покажува дека отсечката (**y-d**) треба да биде од лева страна на генот (**d**) бидејќи растојанието од (45,0) помеѓу (**y - m**) е блиско до вредноста од збирот на двете отсечки и тоа: $(10,7) + (36,7) = 47,4$ или $(d-m) + (y-d) = (y-m)$



На вака направената генетичка карта обично се забележува едно несовпаѓање, а тоа е што збитот на двете растојанија помеѓу гените (**y-d**) = 36,7 и (**d-m**) = 10,7, не е еднакво на растојанието помеѓу (**y-m**) = 45,0. Ова несовпаѓање не е случајно бидејќи се должи на појавата на двојни кросинговер помеѓу гените (**y-m**). Двојниот кросинговер всушност го зафаќа само средниот дел на хромозомот при што само алелите (d+ и d-) си ги променуваат местата додека крајните (**y** и **m**) остануваат непроменети. Па според тоа само со одчитување на двојните кросинговери може да се избегне добиеното несовпаѓање на растојанијата. Во нашиов пример единки добиени со двојни кросинговер се (5 + 7 = 12 или 1,2%) од вкупниот број на потомци. А тоа што секој двоен кросинговер се јавува врз основа на две наизменични единечни раскинувања, потребно е вредноста (1,2) да се удвои и да се додаде на вредноста за растојанието помеѓу крајните (**y-m**) при што ќе се добие точното растојание помеѓу овие два гена, поконкретно тоа би било на овој начин: (1,2 x 2 = 2,4 + 45,0 = 47,4%).

Многубројните експерименти покажуваат дека во повеќето случаи процентот на двојните кросингови е помал од процентот на теоретски очекуваните. Една од причините за тоа е појавата позната како **генетичка интерференција** или кросинговер што се одвива во едно место на хромозомот а спречува кросинговер во најблиските хромозомски сегменти.

Во конкретниов пример ако не постоело генетичка интерференција, процентот на двојните кросингови би бил еднаков на производот од веројатностите на поединечните кросингови односно $(10,7 \times 36,7) : 100 = 3,9\%$. А бидејќи имаме (1,2) двојни кросингови се потврдува постоење на генетичка интерференција. Инаку генетичка интерференција е различна за различни делови на еден исти хромозом како и кај различни хромозоми. Согласно на ова јачината на интерференцијата може да се измери преку односот од фреквенцијата на експерименталните двојни кросингови и фреквенцијата на теоретски очекуваните двојни кросингови. Овој однос во генетиката е познат како **коэффициент на совпаѓање** или **на коинциденција**.

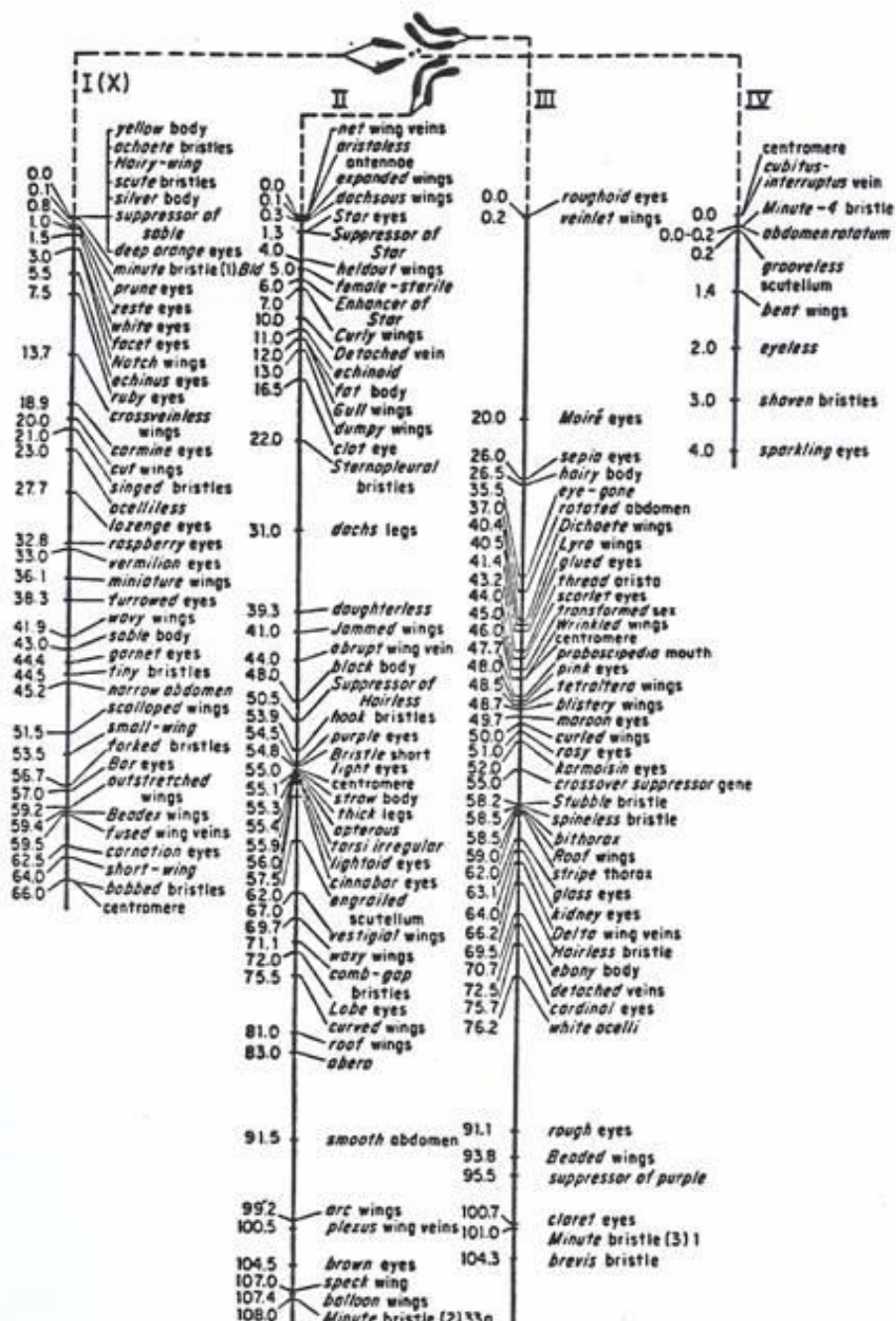
$$C = \frac{\% \text{ на експериментални двојни кросингови}}{\% \text{ на теоретски очекувани двојни кросингови}}$$

или $1.2\% : 3.9\% = 0.307$ или 30.7%

Во конкретниов пример вредноста на коефициентот на совпаѓање изнесува 30,7% што значи само 30,7 % од очекуваните двојни кросингови се остварени.

За мали растојанија каде едно раскинување влијае врз другото, коефициентот на интерференцијата се намалува со зголемување на растојанието од местото на првото раскинување, во кој случај коефициентот на совпаѓање може да се доближи до (100%). Оваа констатација практично покажува дека еден кросинговер во тетрадата спречува појава на други кросинговер во негова близина или дека ова ограничување ослабува со оддалечување од местото на првиот кросинговер.

Пример кај *Drosophila*, коефициентот на совпаѓање е нула за растојание од 10 - 15 санти морганиди, бидејќи на такво растојание не се одвива двоен кросинговер, меѓутоа со зголемување за десетина (SM) коефициентот на коинциденција се зголемува и се приближува кон вредност единица.



Сл. 15. Генска карта на *Drosophila melanogaster*

Врз база на сето досега изнесено можеме да резимираме дека одредувањето на рекомбинационата фреквенција и растојанието помеѓу гените што спаѓаат во една сврзана група, дава можности за утврдување на нивното место и редоследот по должината на хромозомот а со тоа и составување на т.н. генетичка карта. Денес се направени генетички карти за хромозомите на: пченката, патлицанот, дрозофилата и за одредени хромозоми од хуманиот кариотип.

МЕХАНИЗАМ НА CROSSINGOVER-ОТ (ГЕНЕТИЧКАТА РЕКОМБИНАЦИЈА)

Досега без дилема се прифаќаше сознанието дека рекомбинантните промени вклучуваат физичка размена или crossingover, на реципрочни сегменти од раскинатите хроматиди на хомологните хромозоми. Докази дека тоа е навистина така наоѓаме во цитолошките испитувања на **Крејџтон** (*Creighton* 1931) и **МакКлинџонк** (*Mc Clintock* 1931) кои ја проучувале пченката (*Zea mays*) и на **Сјерн** (*Stern* 1931) кој ја проучувал *Drosophila*, бидејќи на микроскопско ниво констатираат размена на хроматидни сегменти помеѓу хомологните хромозоми во пахитенскиот стадиум на мејозата. Односно доказите за физичката реципрочна размена и кај двата организма се гледаат во корелацијата помеѓу генетичката размена и размената на цитолошки видливи хромозомски сегменти. Поточно резултатите што покажуваат корелација помеѓу генетичкиот кросингвер и размената на цитолошки маркери, покажуваат дека генетската размена на алелите е пропратена т.е. условена со физичка размена на хромозомски сегменти. Според тоа денес слободно може да се истакне дека кросингверот претставува важен генетски процес кој се одвива за време на мејозата на ниво на тетрадни стадиум кога секој хромозом е составен од две сестрински хроматиди, што е главен предуслов за да дојде до физичка реципрочна размена на хромозомски сегменти помеѓу две несестрински хроматиди, што значи кросингвер се одвива во период на коњугација на хомологните хромозоми.

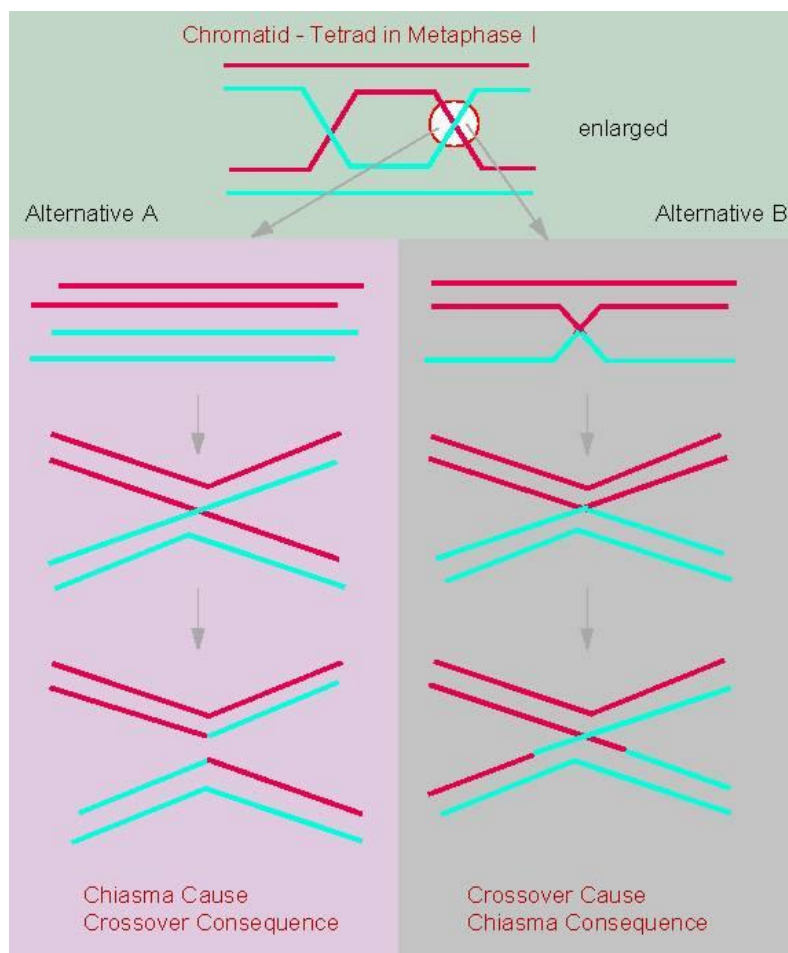
Генетските, биохемиските и електронско микроскопските проучувања од понов датум потврдуваат дека реципрочната размена на сегменти односно crossingoverот претставува процес на рекомбинација помеѓу две DNA молекули од несестринските хроматиди на хомологните хромозоми.

Рекомбинацијата што се одвива помеѓу хомологни DNA молекули е позната како општа рекомбинација, а бидејќи се одвива во мејозата, лежи во основата на генетичкото картирање. Оваа рекомбинација помеѓу хомологните DNA молекули од несестринските хроматиди се одвива со голема точност. Точноста всушност се остварува преку создавање на водородни врски помеѓу комплементарните нуклеотидни секвенци на двете DNA молекули од несестринските хроматиди во процесот на рекомбинацијата. Резултатот на општата рекомбинација претставува образување на рекомбинантни DNA молекули од двете родителски DNA молекули.

Основна карактеристика на овој процес е тоа што рекомбинантните DNA молекули се образуваат преку прекини во облик на пресеци и повторно соединување на родителските DNA молекули, преку процес кој е независен од полуконзервативната репликација на DNA.

Според досегашните сознанија хипотетичниот механизам за образувањето на рекомбинантни DNA молекули од двете родителски DNA молекули можеме да го прикажеме шематски на следниот начин.

За да дојде до размена во или помеѓу несестринските полинуклеотидните низи од хомологните родителски DNA молекули треба да се случат следните промени. Прво на двете несестрински полинуклеотидни низи од родителските DNA молекули, во хомологни места со помошта



на ензимот ендонуклаза се прават пресеци (прекини) и притоа во овие делови се јавуваат слободни краеви на полинуклеотидните низи. Тука треба да истакнеме дека овие краеви од двете полинуклеотидни низи бидејќи имаат комплементарни базни секвенци се кохезиони односно лепливи. Покасно ваквите краеви формираат двоверижен мост помеѓу хомологните DNA молекули. Додека како резултат на нарушената конфигурација на двете молекули ендонуклазата ги сече деловите на полинуклеотидните низи што се странично од мостот на двете DNA молекули. На ваков начин од деловите на двете родителски DNA молекули кои меѓусебно се поврзани со мост се добива **хетеродуплекс** или **рекомбинантни дуплекс**, кој уште има пресеци и празнини. Потоа со помошта на мали DNA секвенци се пополнуваат празнините на дуплексот, додека со DNA лигаза се спојуваат краевите на прекинатите полинуклеотидни низи со што се добива една рекомбинантна DNA молекула. Меѓутоа и од другите два дела на DNA молекулите кои се добиваат како фрагменти откако ќе се спојат со своите комплементарни и кохезиони краеви ќе се формира односно добие втора рекомбинантна DNA молекула.

Врз база на досега изнесеното можеме да констатираме дека молекуларниот механизам на кросинговерот односно на генетичката рекомбинација преку формирање на мостови од двете полинуклеотидни низи во зоната на пресеците предизвикани со ендонуклаза и формирање на хетеродуплекси, условува формирање на рекомбинантни DNA молекули. Ваквиот механизам овозможува размена на сегменти од DNA одкако ќе се створат услови за нивна рекомбинација. А според *Moses* (1969) формирањето на синаптонемалниот (синаптичкиот) комплекс, кој преку страничните структури ги соединува несестринските хроматиди а со тоа хомологните гени од двете хроматиди ќе се најдат строго едни наспроти други, претставува неопходна структура, која овозможува размена на генетски материјал помеѓу хомологните хроматиди.

Освен општа рекомбинација, познати се и **местоспецифична рекомбинација**, која настанува помеѓу DNA молекули кои се многу малку сродни во нуклеотидниот редослед, и "**незаконска**" **рекомбинација**, што се одвива помеѓу DNA молекули кои се без сродност во нуклеотидниот редослед. Меѓутоа, рекомбинацијата помеѓу DNA молекули со мала или безсродност во нуклеотидниот редослед настанува по механизми кои се разликуваат од тие што се опишани за општата рекомбинација.

РЕКОМБИНАЦИЈА КАЈ МИКРООРГАНИЗМИТЕ

Вирусен геном

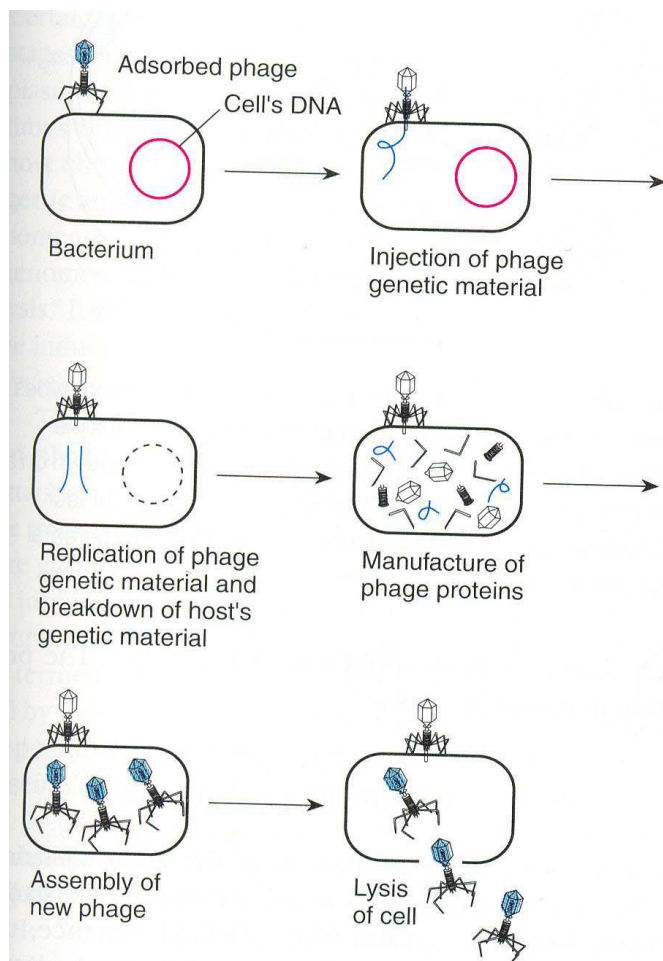
Вирусите како интрацелуларни паразити, според домаќинот во кој егзистираат поделени се главно во две големи групи: 1) **Бактериофаги** тоа се вируси кои паразитираат во бактериските клетки, од кои денес посебно добро се проучени бактериофагите кои паразитираат кај *E. coli*; и 2) **Вируси** во потесен смисол на зборот, кои паразитираат во животински и растителни клетки.

Животниот циклус или уште познат како инфективен циклус на бактериофагот (Т-4) се зема како класичен пример за објаснување на онтогенезата кај вирусите. Во рамките на бактериофагите според овој циклус разликуваме: *вирулентни и умерени фаги* и *е. бактериофаги*.

Вирулентните фаги се одликуваат по тоа што во инфективниот циклус го убиваат домаќинот односно ги уништуваат инфицираните клетки. Животниот циклус на овие фаги започнува од моментот на прилепување односно адсорпција на фагот врз обвивката на бактериската клетка, потоа преку лизираниот обвивка доаѓа до навлегување на двојноспиралната DNA молекула во бактериската клетка, притоа капсидата на фагот останува надвор. Во текот на репликацијата на навлезената DNA, со активност на една генска група се спречува синтезата на бактериската DNA, додека со друга група на гени се создаваат продукти кои го овозможуваат метаболизмот на фагната DNA, при што се продуцираат нуклеази кои ја овозможуваат синтезата на слободни нуклеотиди од бактериската односно DNA на *E. coli* (потребни за репликација на фагната DNA), а како последна делува трета група на гени познати како задоцнувачки гени, кои ја обезбедуваат дефинитивната структура на секој фагни партикул односно честичка. После 20-30 минути со реплицирани фагни партикули инфицираната бактериска клетка се лизира и распрснува, при што се ослободуваат околу 100 и повеќе нови (Т-4) бактериофаги, секој способен да навлезе во нов домаќин.

Од генетски аспект мошне значаен е фактот што една бактериска клетка може да биде инфицирана од два или повеќе фага и да имаме т.н. мешовита инфекција, при што лесно може да дојде до кросинговер или до рекомбинација на нивните гени.

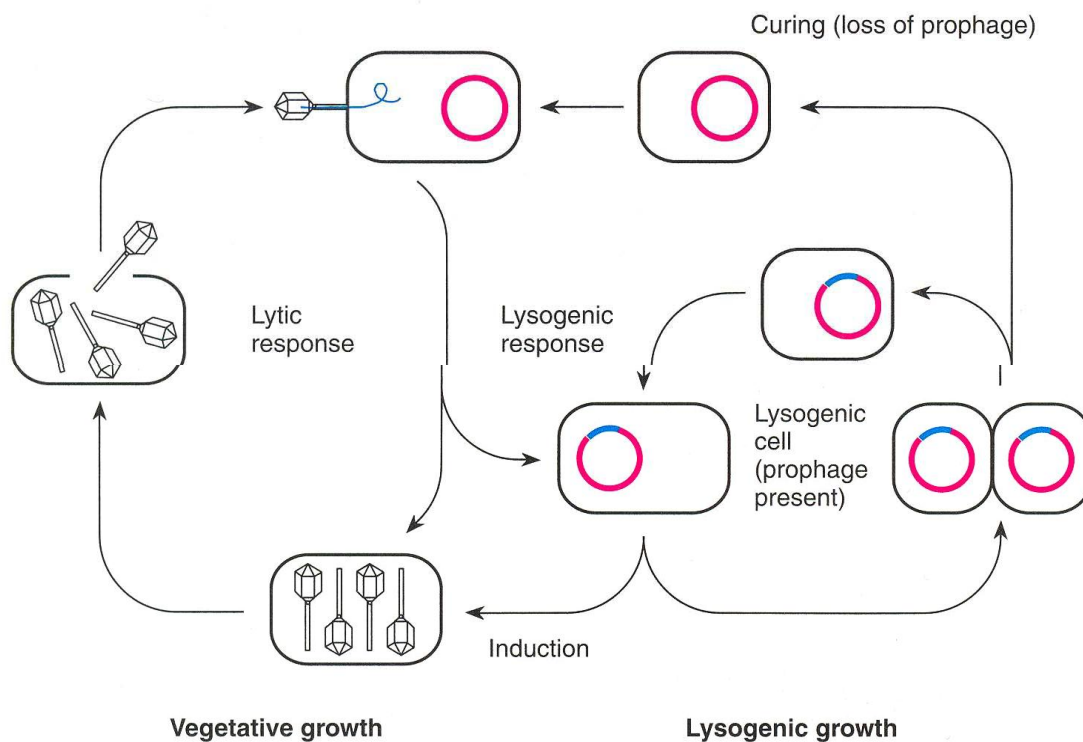
Постојат бактериофаги пример *Ламда* (λ) бактериофаг и др., чии животен циклус се разликува од циклусот на вирулентните фаги, бидејќи може да се одвива на два начина: 1) Едниот е литички што



значи исто како кај вирулентните фаги, а 2) вториот е познат како Лизоген циклус, при што фагот не го убива домаќинот туку неговата DNA се инкорпорира во DNA на бактеријата домаќин и се реплицира заедно со нејзе во текот на повеќе генерации.

Сл. 16. Литички циклус

Инкорпорираната (вградената) фагна DNA во DNA од хромозомот на домаќинот се нарекува профаг, а бактеријата која е носител на еден таков профаг се вели дека е лизогена. Лизогените бактерии не се разликуваат од обичните по однос на размножувањето, освен тоа што многу ретко може да се случи спонтано профагот односно фагната DNA да се дезинтегрира или ослободи од бактерискиот хромозом и да почне со самостојна репликација а со тоа да влезе во литички циклус и да предизвика бактериолиза. Сите бактериофаги или пошироко вируси кои имаат алтернативна можност да влезат во лизоген или литичен циклус се нарекуваат умерени бактериофаги односно вируси.



Денес е познато дека умерените фаги се вградуваат (интегрираат) или одвојуваат (деинтегрираат) од DNA на бактерискиот хромозом односно на домакилот, преку посебен тип на рекомбинација позната како позиционно специфична рекомбинација.

Од изнесеното се гледа дека кај бактериофагите носител на генетската информација е DNA молекулата. Меѓутоа, има докази дека во вирусите кои содржат RNA, улога на генетски материјал има молекулата на RNA. Првите сознанија од тој аспект се проучувањата со ВМБ (вирус на мозаична болест) кај тутунот. Деинтегрираната RNA од капсидата (по хемиски пат) внесена во клетки од лист на тутун нормално се размножува при што предизвикува оболување на инфицираните листови, што е доказ дека генетските својства ги одредува само специфичната молекула на RNA.

БАКТЕРИЈАЛЕН ГЕНОМ

Слично на вирусите бактериите во генетските експерименти даваат можност да се работи со огромен број на популации за релативно кратко време.

Објект кој е најдобро проучен и сè уште најчесто се користи во генетските испитувања претставува бактеријата *E. coli*. Генетските својства на *E. coli*, не се специфични само за неа, што овозможува генетската методологија за овој вид да претставува и основа во испитувањата и на други бактериски видови.

Современата претстава за генетската организација на бактериите се базира на откритието дека бактериите содржат одреден број на генетски елементи кои помалку или повеќе се независни еден од друг.

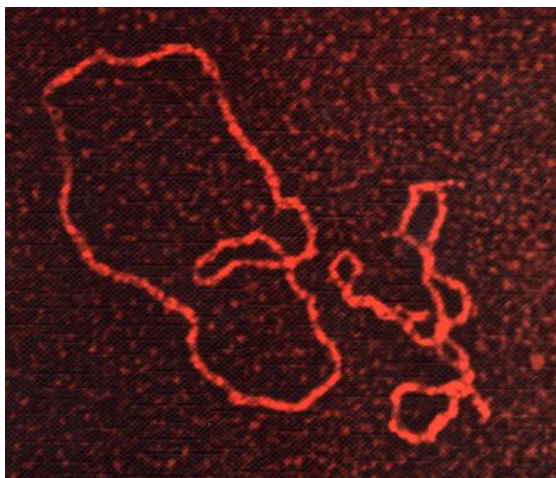
Дивиот сој на *E. coli*, а и пошироко дивите форми на другите микроорганизми во лабораториски услови растат на многу едноставна хранлива подлога која содржи една органска компонента, а тоа е најчесто глукозата, која служи како извор на јаглеродот. Дивите соеви се всушност **прототрофни**, бидејќи ги имаат генетските функции кои се потребни за синтеза на целиот комплекс од органски молекули што се неопходни за метаболизмот и растењето. Додека мутантните форми поради нарушената експресија на одредена биосинтеза, способни се да живеат само во средина каде е додадено соединението од блокираниот биосинтетски процес, таквите мутанти се познати како **ауксотрофни**.

Температурно осетливите летални мутанти се исто така важни објекти во генетиката на бактериите. Гени што имаат животни важни функции а неможат да бидат идентификувани преку ауксотрофна мутација, обично можат да се идентификуваат преку мутација. Бактериите исто така можат да мутираат и во резистентноста кон бактериофаги или антибиотици.

Клетките на *E. coli* или пошироко бактериските клетки, можат да содржат неколку одделни генетски елементи, при што секој од нив може самостојно да се реплицира.

Хромозомот кај бактериите поточно кај *E. coli*, претставува голема кружна т.е. циклична DNA молекула со околу $(3,2 \times 10^6)$ нуклеотиди. Овој хромозом име едно место или точка на иницијација од кое започнува репликацијата на DNA која е од *Theta* тип.

Споменавме дека во клетката на *E. coli*, можат да се сретнат и други репликони, кои се способни да егзистираат независно, одделени од бактерискиот хромозом. Такви се **епизомите** и **плазмидите** кои всушност претставуваат кружни DNA молекули само со различна големина.



Сл.17. Плазмиди на електронска микроскопија

Епизомите се генетички елементи кои можат да егзистираат или како репликон одделно од бактерискиот хромозом или интегрирани во бактерискиот хромозом. Еден од најдобро проучените и најинтересните епизоми претставува F - факторот или фактор на фертилноста (полов фактор) кој ја одредува половата припадност на *E. coli*, а со тоа овозможува полов процес на размножување кај *E. coli*.

За разлика од епизомите, плазмидите не се интегрираат во други репликони и секогаш остануваат како слободни односно автономни репликони. Повеќето плазмиди обично немаат екстрацелуларна форма.

Рекомбинација кај бактериите

Мутациите кај бактериите па и кај вирусите во голема мера се користени за проучување на процесот на рекомбинација кај микроорганизмите.

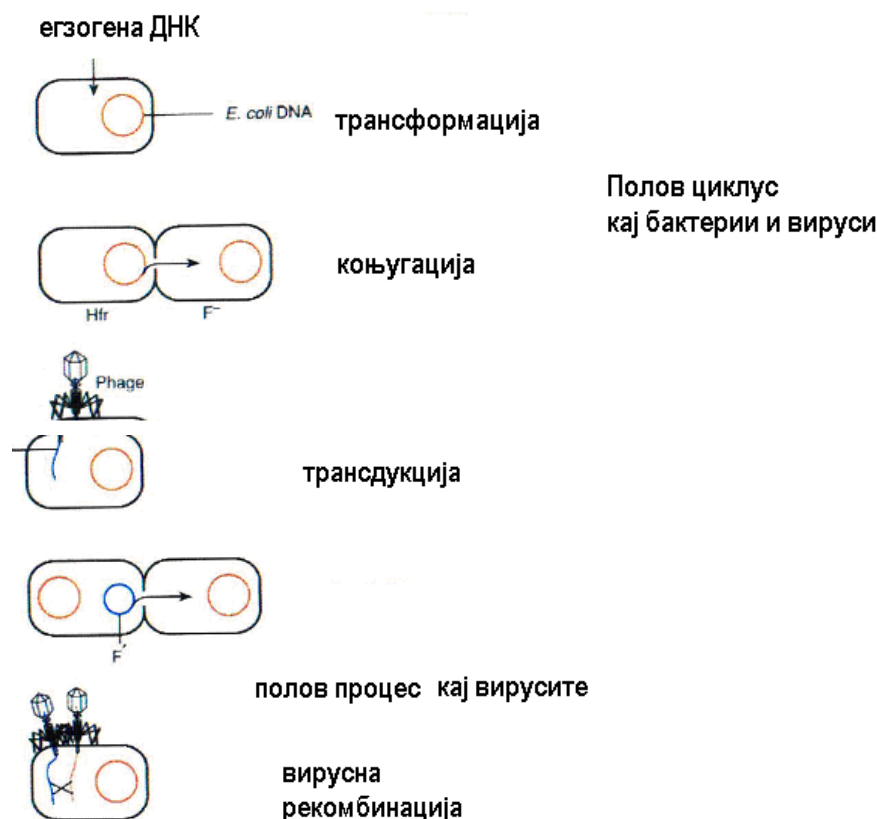
Односно за рекомбинационото картирање неопходни се клетки (рецептори) примачи кои имаат кружни хромозомски DNA молекули и DNA од донаторни (даватели) клетки. Овде треба да се каже дека DNA од донаторската клетка може да биде внесена:

а) преку **коњугација** со пренос на дел од (**Hfr**) хромозомот;

б) преку директно асимилирање на DNA односно **трансформација** и

в) преку фаг вектор кој ја вклучил DNA на рецепторот место фагната DNA односно **трансдукција**

На ваков начин добиената парцијално диплоидна клетка позната е како мерозигот. Мерозиготите обично се нестабилни бидејќи донаторската DNA е само еден фрагмент од целиот репликон. За да се реплицираат, генетичките маркери што се носени од донаторската DNA и да се задржат во потомството тие треба да бидат вклучени во репликонот на рецепторот преку рекомбинација.



Коњугација

Долго време се сметало дека кај бактериите нема полов процес на размножување, меѓутоа генетските испитувања на бактериите покажаа дека можно е да се добијат рекомбинанти помеѓу две ауксотрофни односно мутантни форми на *E. coli*. А добивањето на рекомбинанти меѓу мутантните соеви се сметаше како доказ за постоењето на полов процес, односно при коњугација на бактериски клетки настанува кросинговер помеѓу нивните хромозоми.

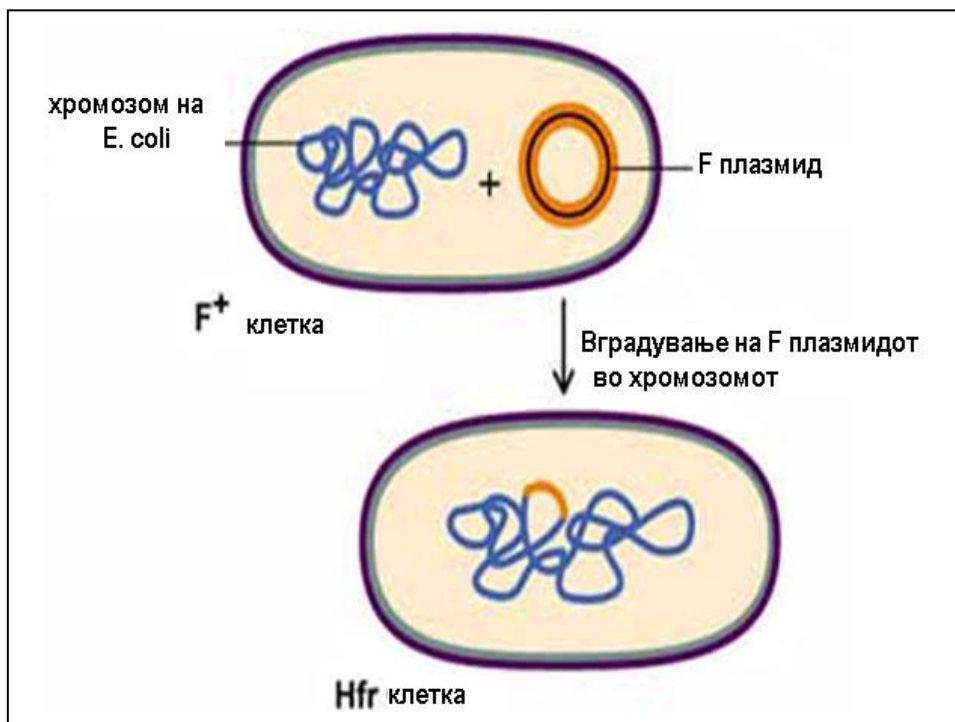
Жакоб и Волман (Jacob u Wollman 1955) се меѓу првите автори кои кај бактериите или поточно кај *E. coli* идентификуваат два типа на полови клетки означени како (F +) и (F -) во зависност од тоа дали клетката содржи фактор на фертилноста т.е. епизом (F +) или не содржи (F -). Поконкретно (F +) се машки клетки и бидејќи имаат (F) фактор служат како даватели или донатори на генетски материјал додека (F -) се женски клетки кои немаат (F) фактор поради што се јавуваат како примачи или рецептори.

Врз база на ова можеме да констатираме дека коњугацијата фактички е тесно поврзана и условена со преминувањето на (F) факторот од машките во женските бактериски клетки. Односно кога помеѓу (F +) и (F -) бактериски клетки ќе се формира цитоплазматичен мост, (F) факторот

започнува да се реплицира по сигма тип и како единечна полинуклеотидна низа навлегува во (F⁻) клетката, каде ќе се синтетизира комплементарната полинуклеотидна низа.

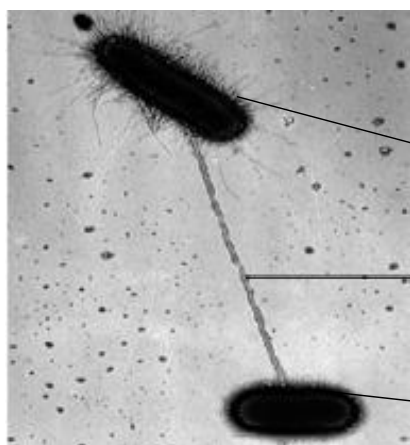
Ваквата репликација на DNA од (F) факторот (епизомот) фактички овозможува пренесување на неговакопија во (F⁻) клетката а со тоа таа клетка преминува во (F⁺) клетка.

Како веќе предходно споменавме дека (F) факторот е епизом кој може да егзистира или независно од бактеријскиот



хромозом или да се интегрира во него. Кога е интегриран може да се случи при коњугацијата во (F⁻) клетката да се пренесе и бактеријалниот хромозом. Фреквенцијата со која се јавува див тип рекомбинанти за гените од бактеријскиот хромозом при коњугација (вкрстосување) помеѓу (F⁺) и (F⁻) соеви е многу ниска, бидејќи само неколку клетки во една (F⁺) култура учествуваат во образувањето на рекомбинанти. Од една (F⁺) култура можно е да се изолираат соеви кои даваат многу повисока фреквенција на рекомбинација одкако ќе се помешаат со (F⁻) соеви. Таквите соеви се означуваат како (**Hfr**) или високофреквентни клетки кои се карактеризираат со тоа што (F) факторот престанува да биде автономен епизом бидејќи се интегрира во бактеријалниот хромозом (Сл..)

Кога една (**Hfr**) клетка ќе коњугира со (F⁻) клетка, помеѓу нив ќе се формира цитоплазматичен мост познат како коњугациона туба или цевка, додека интегрираниот (F) фактор, започнува да се реплицира заедно со бактеријскиот хромозом според сигма репликација. Со репликацијата фактички се овозможува пренесување на бактеријскиот хромозом на (**Hfr**) во (F⁻) клетката (Сл..)

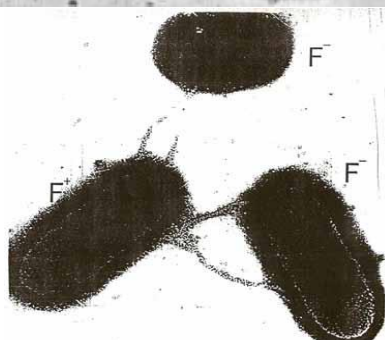


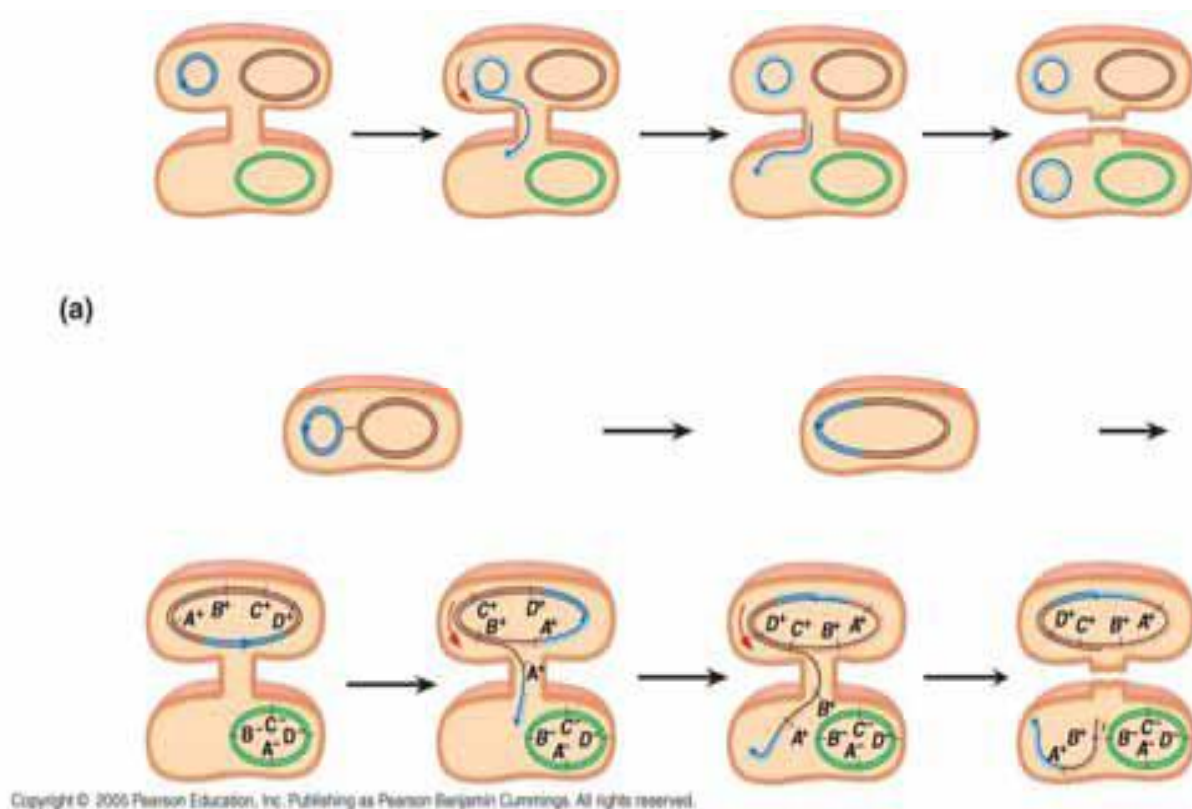
- Коњугација меѓу клетките (F⁺) и (F⁻)

- Клетката со фенотип (F⁺) содржи плазмид (F)

- Полов "пилус" го (создава фенотип F⁺)

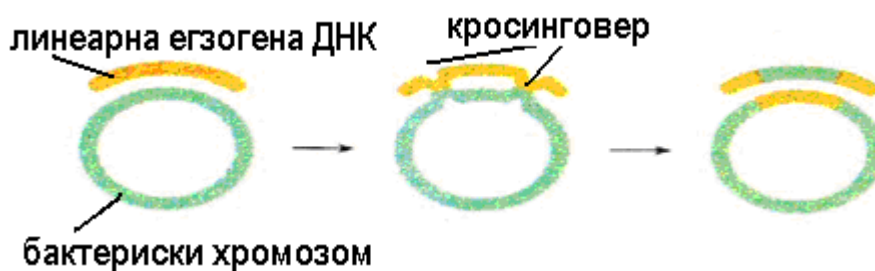
- Клетка со фенотип (F⁻) не содржи плазмид (F)



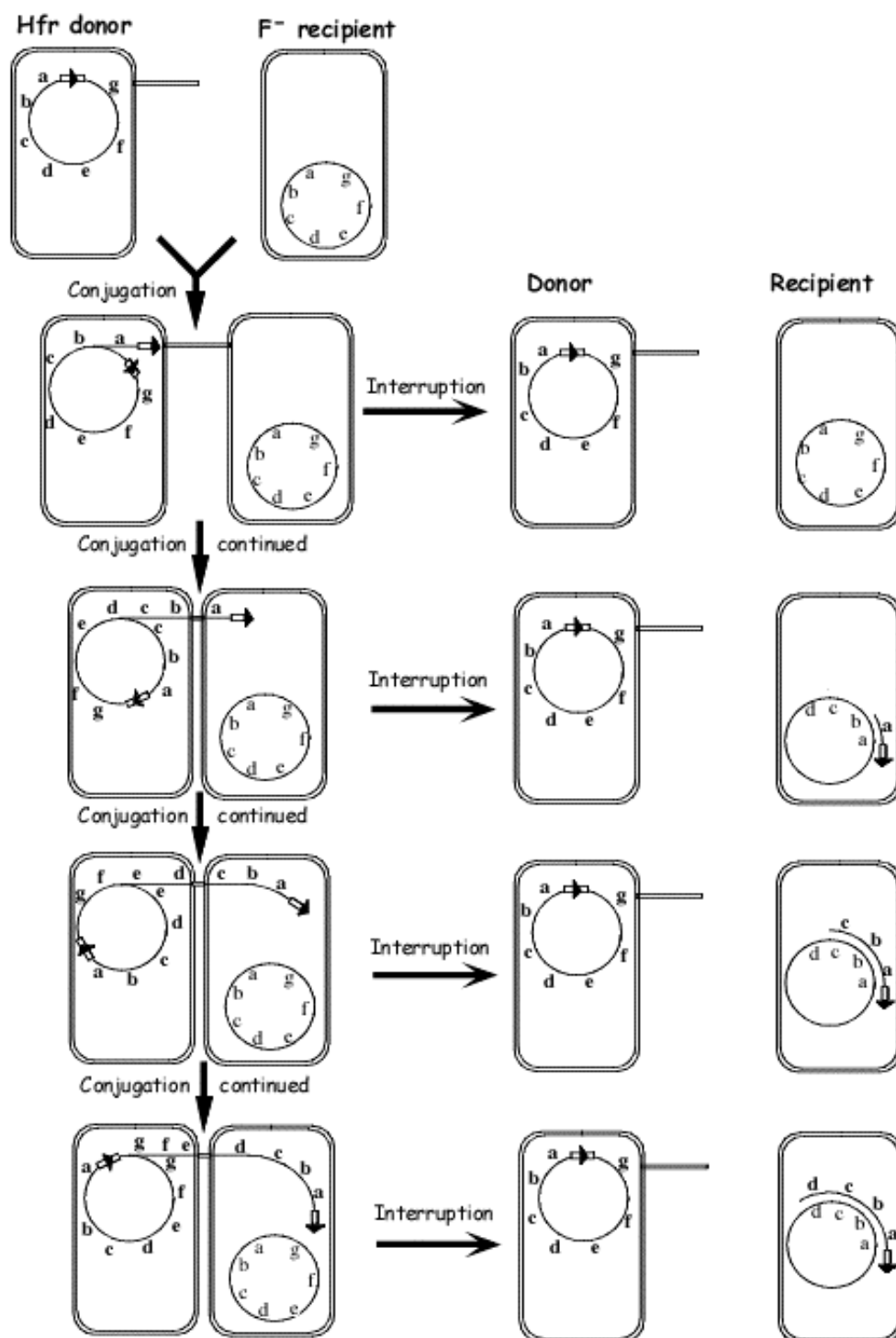


Од како копијата од бактерискиот хромозом на (**Hfr**) клетката ќе се најде во (F-) клетката може да дојде до рекомбинација помеѓу генетичките маркери што ги носат хромозомот на (**Hfr**) и бактерискиот хромозом на (F -) клетката.

Многу често при ваква коњугација на (**Hfr**) и (F -) доаѓа до спонтано разрушување на коњугационата туба а со тоа и до прекинување на (**Hfr**) хромозомот. Во резултат на овие промени многу ретко се случува целиот хромозом од (**Hfr**) да се пренесе во (F -) клетката. Односно во овој случај (F -) клетката добива од (**Hfr**) само фрагменти на ДНА со најразлични големини т.е. должини. Овие фрагменти во (F -) клетката се познати како **егзогеноти** чие присуство условува појава на т.н. парцијална (делумна) диплоидија, која има посебна генетска важност.



Сл.18. Механизам на вградување на линеарна егзогена DNA во кружен бактериски хромозом по двоен кросингвер



Од друга страна тоа што пренесувањето на гени од една (**Hfr**) во (F⁻) клетка е последователен процес, дава можности за картирање на гените (во зависност од нивниот ред и време на влегување во (F⁻) клетката) во бактерискиот хромозом. Поточно, гените можат да се поредат по должината на (**Hfr**) хромозомот спрема точката од која започнува интеграцијата на (F) факторот.

По влегувањето на еден или повеќе фрагменти односно егзогени во (F) клетка, гените од овие фрагменти можат да бидат инкорпорирани во бактерискиот хромозом преку кросинговер, а како резултат на тоа се добиваат рекомбинантни бактериски хромозоми.

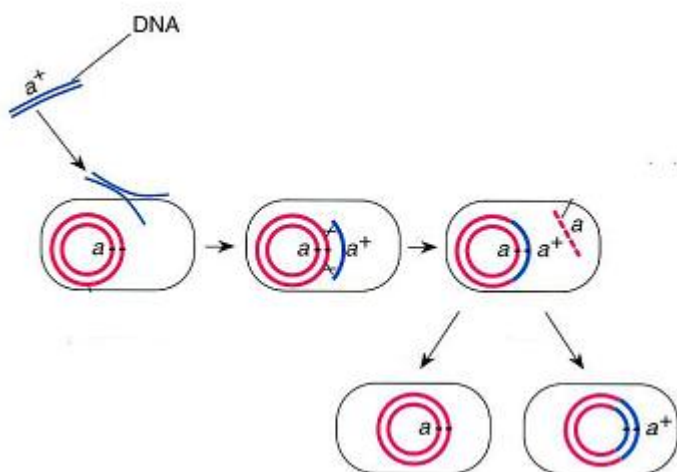
Парцијална диплоидија може да се јави и при формирањето на (F[']-прим) елементот, односно во (**Hfr**) клетката интегрираниот (F) фактор, често спонтано може да се дезинтегрира, одкине, и во тој случај (**Hfr**) клетката повторно преминува во (F⁺) клетка. Меѓутоа, иако ретко, се случува со (F) факторот да се одсече и дел од бактерискиот хромозом, а да загуби дел од (F) специфичната DNA. Во тој случај кружниот (F) фактор со вклучените гени од бактерискиот хромозом претставува автономен репликон кој уште се нарекува (F[']-прим елемент). Обично (F[']-прим елементот) е инфективни (како и самиот F-фактор) така да при коњугација со (F⁻) клетки лесно можат неговите

копии да се пренесуваат во (F⁻) клетката. Бидејќи (F⁻) клетката има примено само дел од бактерискиот хромозом со (F[']- прим елементот) тие се фактички парцијално диплоидни. Што значи со постоењето на (F[']-прим елементи) се овозможува создавање на парцијално диплоидни (F⁻) клетки.

Во една парцијално диплоидна (F⁻) клетка добиена на ваков начин може да дојде до рекомбинација помеѓу гените од бактерискиот хромозом што се носени од (F[']) прим елементот и хомологните гени од бактерискиот хромозом на (F⁻) клетката. Рекомбинацијата во зависност од тоа дали има единечен кросинговер односно со единечен кросинговер се овозможува вклучување на (F[']) прим елементот во бактерискиот хромозом и образување на клетки од типот на (**Hfr**) само со дупликација на гените што ги содржи (F[']) прим елементот. Додека двојниот кросинговер доведува до формирање на (F[']) клетки во кои настанала размена на генетски маркери помеѓу бактерискиот хромозом и (F[']) прим елементот.

Трансформација

Појавата на трансформација опишана е кај повеќе пнеумококи (*Diplococcus pneumoniae*) која претставува права асимилација на DNA од давателот бидејќи преку рекомбинација се вградува во DNA на клетката примател односно рецептор.



Процесот на трансформација започнува од моментот на прилепување на донаторската DNA врз клеточниот сид на клетката реципиент. Покасно преку одредени рецепторни делови на сидот од бактериската клетка, DNA која се трансформира пенетрира (навлегува) во бактериската клетка. Тука мораме да нагласиме дека суштината на трансформацијата е тоа што трансформацијата не се сведува на просто внесување на донаторски генетски материјал во клетката туку тоа е процес на инкорпорација преку замена на

сегмент во рецепторската DNA со сегмент од донаторската DNA. Меѓутоа за да се оствари овој процес неопходно е да се задоволат одредени услови:

- 1) минималната маса на фрагментот од DNA која пенетрира во бактериската клетка треба да биде (5×10^5) односно да биде фрагмент со околу 750 нуклеотиди
- 2) додека средната должина на трансформиращкиот фрагмент од рецепторската DNA треба да изнесува (6000) нуклеотиди и
- 3) трансформиращката активност се одвива помеѓу фрагменти кои се во состојба на единечни полинуклеотидни низи.

Механизмот на трансформацијата изгледа вака: Кога од донаторската DNA во бактериската клетка со егзонуклеаза се добие фрагмент од единечна полинуклеотидна низа, кој ќе се постави наспроти хомологниот дел од едната полинуклеотидна низа на рецепторската DNA, преку рекомбинација односно кросинговер, ќе се образува трансформациони хетеродуплекс. Меѓутоа после првата синтеза односно репликација DNA хетеродуплексот дава една молекула од трансформирана DNA и една нормална DNA молекула.

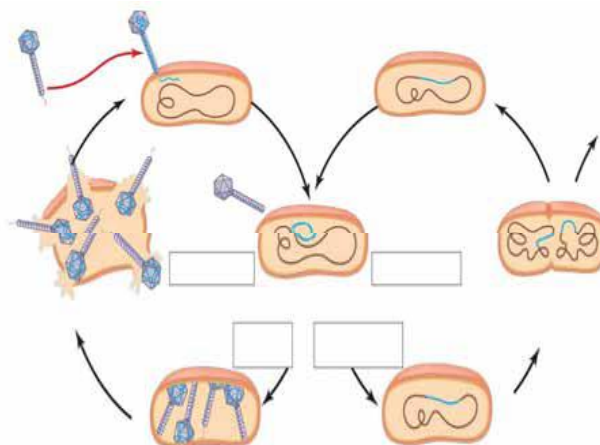
Инаку трансформацијата се врши само кај одредени типови на бактериски клетки кои се познати како компетентни клетки. Компетентноста на бактериската клетка зависи од степенот на клеточниот циклус во кој се наоѓа бактеријата. Треба да се истакне доколку фрагментот на донаторската DNA не се интегрира со хромозомот истиот се лизира во цитоплазмата, меѓутоа има случаи кога неинтегрираната DNA не се подложува на брза дезинтеграција, во кој случај таа се задржува па дури и се пренесува во потомството каде може да предизвика т.н. абортивна трансформација. Сето ова пак укажува дека помеѓу фрагментите на DNA кои учествуваат во трансформацијата им и рекомбинација преку кросинговер.

Трансдукција

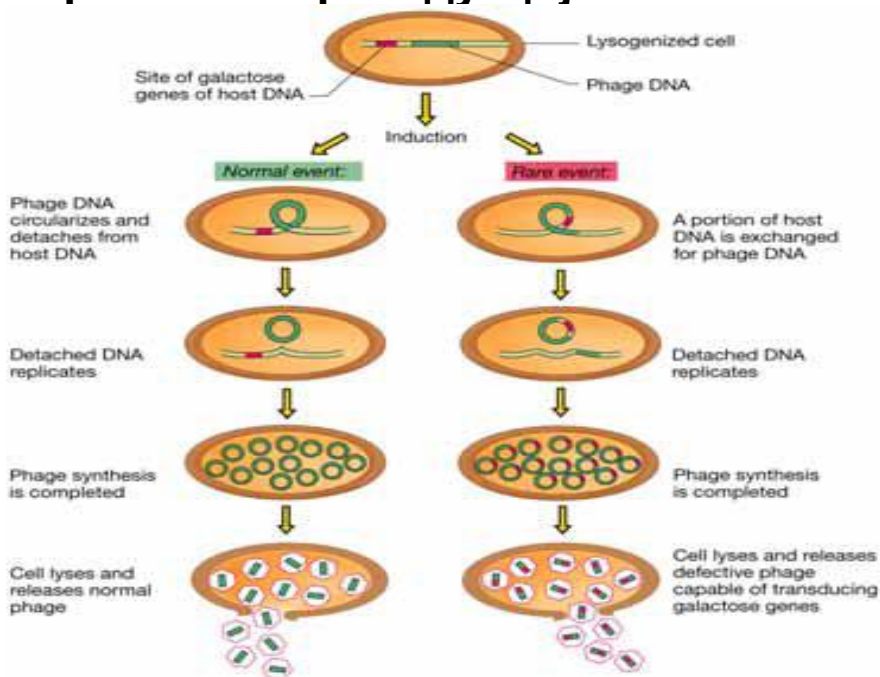
При размножувањето на фагите во бактеријата во DNA од фагите може да се инкорпорира фрагмент на бактерискиот хромозом, обично овие фрагменти се мали или изнесуваат (1-2%) од DNA на бактеријата. Бактериофагот кој го носи DNA фрагментот од бактерискиот хромозом, при инфекција на нова бактериска клетка во нејзе внесува дополнителни генетски материјал. Во овој случај DNA од фрагментот преку двојни кросинговер се вградува во бактерискиот хромозом. На ваков начин преку трансдукција се овозможува пренос на генетски материјал од една бактерија во друга со помошта на бактериофагот како пренесувач.

При трансдукција бактериофагот обично е во состојба да пренесе еден или неколку блиски гени од хромозомот на бактеријата донатор во бактеријата рецептор. Бактерија не се интегрираат во бактеријата разградуваат со нуклеазна активност. Меѓутоа, одделни фрагменти исто така кои не се вградуваат во хромозомот на рецепторот одат во една од ќерките клетки при делбата на бактеријата. Ваков случај кога трансдуцираниот фрагмент не се вградува во хромозомот на рецепторот, меѓутоа може да има рекомбинација помеѓу самиот фрагмент и бактерискиот хромозом, претставува абортивна трансдукција. Додека во случаевите кога фагот при навлегување во бактеријата рецептор внесува фрагмент од било кое место на донаторскиот хромозом имаме неспецифична или општа трансдукција. Во случај пак кога фагот во хромозомот на донаторот се вградува т.е. инкорпорира на строго определено место, што условува при трансдукција да внесува определен фрагмент во хромозомот на рецепторот зборуваме за специфична или ограничена трансдукција.

Литички и лизоген циклус на бактериофагот



Ограничена трансдукција



Подвижни генетички елементи

За стабилноста на генетичката организација на бактериите големо значење имаат т.н. подвижни генетички елементи.

Првите подвижни генетички елементи идентификувани т.е. што се откриени кај бактериите се познати како **вклучени секвенци (IS)** од *insertion sequences*, кои кај *E. coli* биле откриени како причина за одреден тип на спонтани мутации.

Вклучените секвенци (**IS**) подвижните елементи кои се утврдени како причина за мутација на многу гени се разликуваат по големина, меѓутоа имаат и општи структурни карактеристики, односно секоја вклучена секвенца (**IS**) има крајни нуклеотидни последователности кои се еднакви или блиски само со против положна ориентација.

За вклучените секвенци (**IS**) карактеристични се следните својства:

1) Прво и најважно својство претставува способноста за преместување. Преместувањето всушност станува преку репликација на (**IS**) при што едното копие останува на оригиналното место додека второто се вклучува во т.н. сврзувачко место.

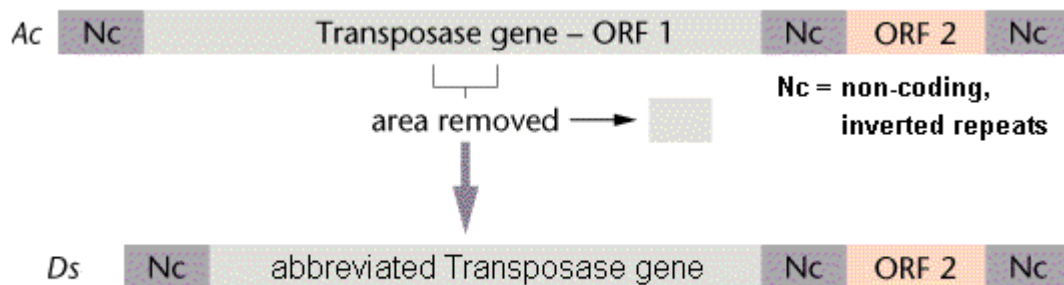
2) Способноста за точно сечење, кое пак условува ревертирање на индуцираната (**IS**) мутација кон див тип.

3) Образување на делеции во бактериските гени кои се соседни на местото на вклучување.

4) Создавање на инверзии во редот на бактериските гени што се соседни на местото на вклучување.

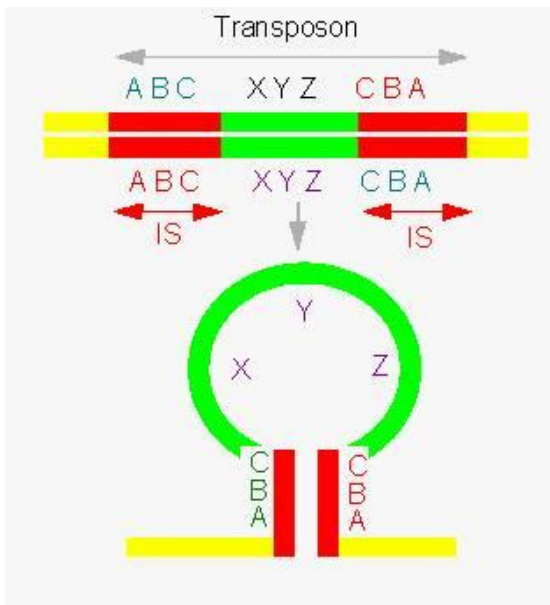
5) Взаемно дејство (интеракција) помеѓу генетички елементи, пример како помеѓу (F) факторот и бактерискиот хромозом.

За појаснување да споменеме дека во DNA од (F'-прим) елементот, DNA на бактерискиот хромозом што е вклучена во F факторот е оделена на двата краја од DNA на (F) факторот преку идентични вклучени секвенци (**IS**). Односно способноста на (F) факторот да се вклучува на многу места по хромозомот на *E. coli*, може да се должи или на кросинговерот помеѓу вклучените секвенци кои се општи (заеднички) за F факторот и за бактерискиот хромозом или на преместување на (**IS**) од (F) факторот до сврзувачкото место во бактерискиот хромозом по начин кој доведува до сливање на два кружни реплика на во еден.



(Klug & Cummings 1997)

Вклучените секвенци (**IS**) се релативно мали и кодираат само функции што се неопходни за нивното преместување.



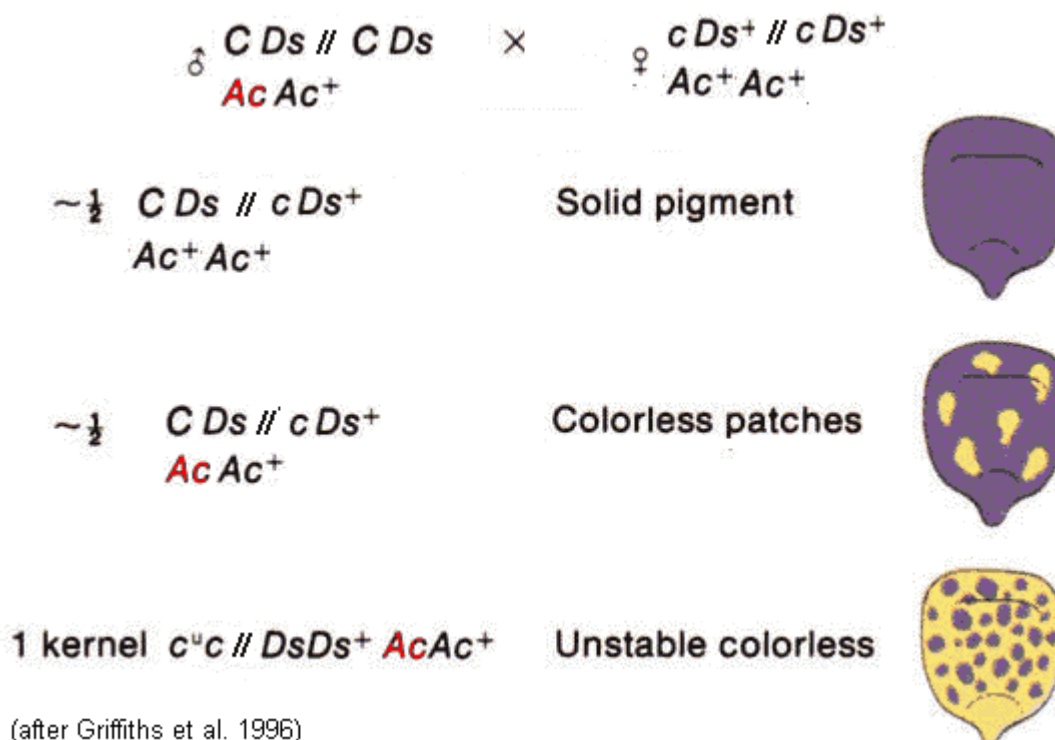
Транспозоните (Tn) се втор тип на подвижни генетички елементи во бактериската клетка. Овие елементи носат дополнителни гени кои не се сврзани со транспозицијата туку можат да определат важни својства на бактеријата домаќин.

Транспозоните (пример како кај **Tn-5**) на двата краја завршуваат со една вклучена секвенца (**IS**) додека двете вклучени секвенци (**IS**) можат да имаат иста или обратна ориентација.

Транспозоните биле откриени пред сè благодарение на тоа што некои од нив носат гени кои ја одредуваат резистентноста кон антибиотиците и кои се сврзани со инфективни пренесувачки резистентни фактори.

Општата структура на пренесувачките резистентни

фактори е следната: тука може да се види дека во областа на хомологност со (F) факторот се наоѓа или е вклучен еден транспозон заграден со (IS-3), DNA секвенцата на овој транспозон ја кодира резистентноста кон тетрациклинот, додека во нехомологната област се транспозонските гени кои ја кодираат резистентноста кон ампицилин, сулфонамиди, стрептомицин, канамицин и др. Овие гени се опкружени со единични или групи од (IS) елементи.



Сл. 19. Скокачки гени кај пченката

Констатирано е дека индивидуалните гени, пример за тетрациклин или ампицилин, се пренесуваат од време на време до други епизоми или плазмиди до фагни или бактериски хромозоми поради што и се нарекуваат транспозони.

Првите подвижни генетички елементи се откриени кај пченката (*Zea mays*) од **Барбара МакКлинток** (**Barbara McClintock, 1951**) и се опишани како контролни елементи, пример кога се до гените што го одредуваат обојувањето на зрното тие го променуваат обојувањето при развојот на зрното.

ВНАТРЕШНА СТРУКТУРА НА ГЕНОТ

Со прифаќањето на хромозомската теорија за наследувањето, гените почнаа да се прикажуваат како нанижани бисери односно зрнести структури во хромозомските нишки. Во тој поглед мутантните аели на еден ген се прикажуваат како различно обоени бисери, само што на хомологните нишки има по еден бисер од соодветната боја. Додека рекомбинациите настанувале преку сечење и сврзување на нишката помеѓу два бисера а внатре во генот не се случува рекомбинација, што значи генот се сметал за неделива единица. Односно генот го дефинирале како основна единица за функција, рекомбинација и мутација. Меѓутоа, ваквата теорија за генот во отсуство на методи за проучување на внатрешната градба на генот постоеше до 1940-тите години.

Во тој период во два случаја кај винската мушичка биле добиени див тип на рекомбинантни форми помеѓу мутации за кои се сметало дека се алелни само врз основа на фенотипски критериуми. За одредувањето на такви мутации прифатен бил терминот псеудоалели, фенотипски изгледаат како алели меѓутоа, помеѓу себе можат да рекомбинираат. Прашањата за можната субструктура на гените не беа целосно одговорени се до проучувањето на генетските системи кај микроорганизмите. Така да врз база на проучувањата за тие системи се даде можност точно да се одредат основните единици за мутација, рекомбинација и генетичка функција. Генетичките испитувања кои го поделија генот на неговите субединици фактички започнаа во исто време кога беше предложен моделот на **Watson** и **Crick** за структурата на DNA. Откривањето и опишувањето на внатрешната структура на генот всушност ја пополни празнината помеѓу генетичката карта и физичката структура на генетичкиот материјал. Овие проучувања ја отфрлија теоријата за неделивоста на генот и условија да се прифати мислењето дека **генот ирејисставува секвенца од нуклеотидни**

Парови во DNA молекулата.

Класичната анализа за внатрешната структура на генот била направена со (**r-II**) мутанти на **фагот (T-4)** од **Бенцер (Benzer 1950)**.

Моделот за **DNA** на **Watson и Crick**, укажува дека промената на еден нуклеотидни пар во нормалната нуклеотидна секвенца на еден ген може да даде мутантен фенотип, односно таа промена ќе се манифестира во следното: 1) Мутацијата може да ревертира до нормален фенотип и тоа со фреквенција блиска до фреквенцијата со која се појавила оригиналната мутација; 2) Мутацијата ќе има едно единствено место во генетичката карта и 3) Мутацијата ќе рекомбинира со сите други генски мутации, со исклучок на оние кои се во резултат на независна промена на истиот нуклеотиден пар.

Некои од Бенцеровите (**r-II**) мутанти ги имаат тие квалитети а други ги немаат, односно некои од тие мутации се стабилни и не ревертираат, други пак ревертираат кон див тип во мерливи и специфични за нив фреквенции.

Заемните односи кои се остваруваат помеѓу мутантите, експериментално се проучуваат преку генетичката анализа односно преку **рекомбинациониот и комплементарниот тест** се одредува природата на тие взаемни односи. Како порано видовме со рекомбинациониот тест се одредува просторниот взаемен однос на мутациите под форма на генетичка карта. Меѓутоа, комплементарната анализа го одредува функционалниот взаемен однос на мутациите.

Тргувајќи од податокот дека сите (**r-II**) мутанти имаат еден и ист фенотип, се прашуваме дали сите мутации влијаат на една и иста генетичка функција.

За да се одговори на ова прашање ќе го разгледаме следниот пример кога **E. coli K (λ)** била инфицирана со различни (**r-II**) мутанти во комбинација по парови (**AB⁺ - A⁺B**) и (**BC⁺ - B⁺C**). Ако двојно заразените бактериски клетки дадат фагово потомство, секој мутантен фаг треба да го направи она што другиот неможе, во тој случај викаме дека двата мутанта се комплементарни еден на друг.

Од друга страна ако двојно заразените бактериски клетки не дадат фагово потомство двата мутантни фага треба да се оштетени во една иста функција.

Ваквите резултати на комплементарната анализа покажуваат дека (**r-II**) мутациите со исклучок на некои делециски мутации спаѓаат т.е. се наоѓаат во една од двете групи што се означени со А и В, односно фенотипот може да се должи на загубата на едно од двете функции на А или на В.

Комплементарниот тест на **Бенцер**, всушност ја проучува функционалната заемна врска помеѓу мутациите во т.н. транс конфигурација. Така ако двете проучувани мутации се во една и иста комплементарна група и во транс конфигурација, тие нема да комплементираат и фагово потомство нема да се добие. Меѓутоа доколку двете мутации се во цис конфигурација ќе се добие фагово потомство, или обратно доколку двете мутации се од различни комплементарни групи како цис така и транс конфигурациите ќе имаат еднаков фенотип односно и двете ќе дадат фагово потомство.

Мутации во 1 компл. група		Мутации во различ. компл. групи	
ТРАНС	--I---x---I-----I-- сој-1 --I---x---I-----I-- сој-2 _____ резултат: мутан. фенотип	сој-1 --I---x---I-----I-- сој-3 --I-----I---x---I-- _____ резултат: див фенотип	ТРАНС
ЦИС	--I--x-x-I-----I-- сој-1-2 --I-----I-----I-- див _____ резултат: див фенотип	сој-1-3 --I---x---I---x---I-- див --I-----I-----I-- _____ резултат: див фенотип	ЦИС

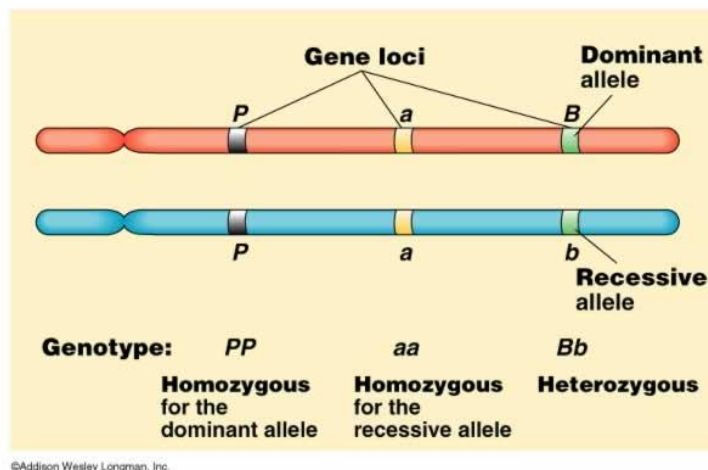
За да ја истакне користа на ЦИС-ТРАНС тестот за дефинирање на функционалните генетски единици **Бенцер (Benzer)**, за комплементарните групи во кои се најдени (**r-II**) мутациите користи термин **Цистрон**. Од тогаш терминот цистрон како синоним за комплементарна група или ген, е широко прифатен.

Внатрешноструктурната анализа на (**r-II**) областа, овозможи да се дадат точни дефиниции на различни генетски појави, кои пред тоа се однесуваа кон општиот термин ген.

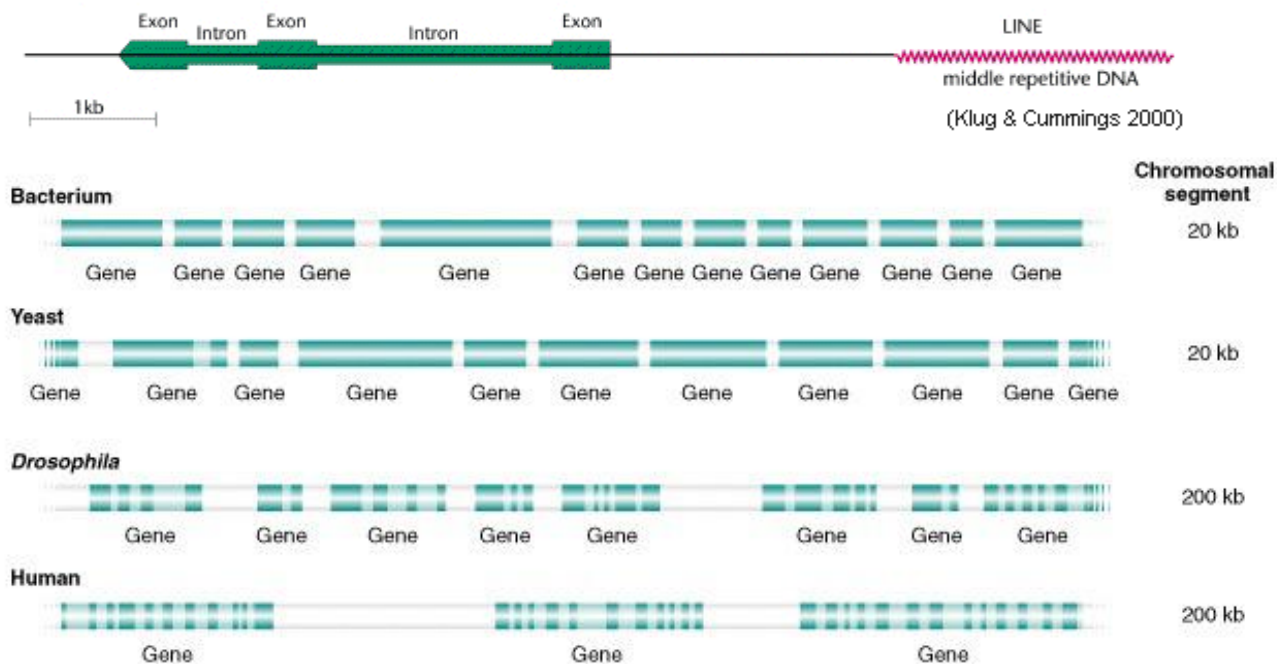
Единицата за генетската функција што Бенцер ја одредува преку цис-транс тест и ја нарекува **цистрон** е синоним за **ген**.

Единицата за генетска мутација означена како **мутон**, претставува најмалата единица на цистронот која може да мутира, односно еден мутон сигурно е еквивалентен на еден нуклеотиден пар на **DNA**. Единицата за генетичка рекомбинација Бенцер ја означува како **рекон**, исто така претставува еден индивидуални нуклеотиден пар во **DNA**.

Со ваквите сознанија и терминот алел може да биде дефиниран поточно, на секое место во **DNA** на даден ген можни се четири вистински алели на генот: **AT**, **TA**, **GC** и **CG**. Овие алели никогаш неможат да рекомбинираат еден со друг односно еден од нив може да се означи како див тип. Ако различни нуклеотидни парови во еден ген се променат преку мутација, двете форми на генот се нарекуваат **хетероалели** или **псеудоалели**.



Хетероалелите пак можат да рекомбинираат при што се добиваат нови рекомбинантни алели, кои можат да бидат идентификувани односно препознаени, преку рекомбинациона анализа. Додека комплементарната анализа со која се анализираат само функционалните единици не може да ги раздвојува хетероалелите од правите алели. Општиот број на алелите кој е можен за било кој ген е функција од големината на генот и изнесува (4^n) каде (**n**) е бројот на нуклеотидните парови што влегуваат во генот.



ВНАТРЕШНО СТРУКТУРНА АНАЛИЗА НА ГЕНОТ КАЈ ВИШИТЕ ЕУКАРИОТИ

Внатрешното структурно картирање на хетероалелите кај вишите еукариотски организми е скоро ограничено на винската мушчица (*Drosophila*), пред се поради кусото време потребно за репродукција.

Генот **White (W)** кој ја детерминира белата боја на очите познат е како ген со голем број на мутантни алели, околу (20) така што секој од нив дава различна боја на очите, која се разликува од дивата црвена боја, кога е во хомозиготна или хетерозиготна состојба со друг мутантен алел.

Рекомбинационата анализа на мутациите (околу 20) овозможи правење на подетална структурна карта на генот **White (W)**, која може да се прикаже на следниот начин: картирани се алели во осум различни места, кои се одредени преку рекомбинација. Од друга страна се констатирало дека сите алели само со исклучок на два алела (**W^{bwx}** и **W^{dzl}**) се рецесивни. Додека со комплементарниот тест се покажало дека тие имаат влијание на една функција која е неопходна за одредување на нормалната боја на очите. И преку рекомбинантни **DNA** методи во последно време е анализирана подеталната внатрешна структура на генот **White (W)** и неговите мутации. Со рестриktivno картирање на **DNA** во повеќето од мутациите се откриени делеции и инсерции од околу (50) нуклеотида. При што повеќето инсерции претставуваат спонтани мутации а повеќето делеции се индуцирани со рентгенски зраци.

Инсерциите и делециите кои се (можат да се) картираат во **DNA** на **White (W)** областа, фактички одредуваат две функционални области во **DNA**. Во левата област (лево од **W^{al}**) се наоѓаат многу мутации кои ја менуваат пигментацијата на очите, односно прифатено е дека во оваа област се кодира полипептид што е одговорен за пигментацијата на очите. Додека во десната област сите мутации се придружени со големи промени во нормалната **DNA** последователност, а нивниот ефект врз фенотипот може да се објасни најдобро со променливата експресија на левата област од **White** генот. Врз база на сето претходно изнесено можеме да констатираме дека деталната внатрешна структурна анализа на генот која денес поради доброто познавање на **DNA** е можна, го претскажува блиското време кога на кој и да е ген преку брзи современи методи ќе може да се одреди неговата внатрешна структура.

ФУНКЦИЈА НА ГЕНИТЕ

Како што видовме порано генетскиот материјал е способен да се самореплицира и дека **DNA** во организмите ја содржи информацијата која го управува или контролира нивното развивање и функционирање.

Поточно генетската информација е запишана, во редоследот односно последователноста на базите во нуклеинските киселини, слично на информацијата која се содржи во последователноста на буквите во дадена книга. Во тој смисол гените можат да се прифатат како молекуларни реченици

		Second letter							
		U		C		A		G	
First letter	U	UUU Phenylalanine	UUC	UCU Serine	UCC	UAU Tyrosine	UAC	UGU Cysteine	UGC
		UUA Leucine	UUG	UCA Serine	UCG	UAA Stop codon	UAG Stop codon	UGA Stop codon	UGG Tryptophan
	C	CUU Leucine	CUC	CCU Proline	CCC	CAU Histidine	CAC	CGU Arginine	CGC
		CUA Leucine	CUG	CCA Proline	CCG	CAA Glutamine	CAG	CGA Arginine	CGG
First letter	A	AUU Isoleucine	AUC	ACU Threonine	ACC	AAU Asparagine	AAC	AGU Serine	AGC
		AUA Isoleucine	AUG Methionine; initiation codon	ACA Threonine	ACG	AAA Lysine	AAG	AGA Arginine	AGG
	G	GUU Valine	GUC	GCU Alanine	GCC	GAU Aspartic acid	GAC	GGU Glycine	GGC
		GUA Valine	GUG	GCA Alanine	GCG	GAA Glutamic acid	GAG	GGA Glycine	GGG

каде зборовите се нуклеотидни "букви". А согласно на ова генетскиот материјал на еден зигот може да се разгледа како "книга" што е составена од молекуларни реченици.

Тоа што има четири видови на бази во **DNA**, кажува дека бројот на различните можни последователности во даден ген со (**n**) нуклеотиди е (**4ⁿ**). Информационите единици кои го одредуваат аминокиселинскиот редослед во протеинските молекули, не се одделни бази туку тоа се групи од три последователни бази познати уште како **триплети**. Бидејќи има четири различни бази бројот на можните триплети изнесува (**4³ = 64**). Една полинуклеотидна низа со (**n = 600**) нуклеотиди ќе има (**n : 3 = 600 : 3 = 200**) триплети, кои ќе можат да кодираат (**20^{n/3} = 20²⁰⁰**) аминокиселини. Ова всушност кажува дека нема ограничување во бројот на различните информации кои можат да бидат закодирани (запишани) во долгите полинуклеотидни низи на нуклеинските киселини.

Денес веќе се знае како гените го насочуваат развитокот и функционирањето на организмите, односно гените ја контролираат клеточната биохемија преку одредување структурата на ензимите и на другите протеини, а како што знаеме ензимите пак се катализатори кои ја модулираат целата хемиска (животна) активност во живите организми.

Гард (Garrod 1902) бил првиот учен кој претпоставил дека постои специфична врска помеѓу гените и ензимите. Поточно 1902 год., кога ја опишал болеста **Алкантонирија**, претпоставил дека таа се јавува како резултат на блокирање во некој биохемиски процес. Бидејќи кај лицата со алкантонирија отсутствува ензимот кој овозможува хомогентизиновата киселина да се распадне до крајните продукти овие биохемиски наследни заболувања **Гард** ги нарекол вродени грешки во размената.

За врската помеѓу гените и ензимите покасно **Бидл и Тејџум (Beadle u Tatum 1941)** ја формулираат хипотезата "**еден ген - еден ензим**" (за што 1958 год добиваат Нобелова награда). Оваа хипотеза во својата изменета формулација "**еден ген - една полипептидна низа**" била многукратно потврдена. Испитувањата на овие автори покажаа дека секој ген одредува постоење на еден ензим. За прв пат природата на врската помеѓу гените и протеините била прикажана при изучувањето на болеста српеста анемија.

Нил и Бил (Neel u Beet 1949) независно еден од друг укажале дека срповидната форма на еритроцитите е предизвикана од еден мутантен ген кој е хомозиготен кај единки со српеста анемија и хетерозиготен кај единки со умерени српести црти на крвните клетки, или поконкретно хомозиготните единки имаат само мутантни односно хемоглобински молекули со променета хемиска структура, додека хетерозиготните имаат и нормални и мутантни хемоглобински молекули. Познато е дека кај возрасните најзастапен е хемоглобинот (A) кој е составен од две (α) и две (β) полипептидни низи. **Инграм (Ingram 1957)** покажал дека нормалните и српестите хемоглобини имаат еднакви (α) а различни (β) полипептидни низи. Поточно шестата аминокиселина во (β) кај нормалниот е **глутаминска киселина** а кај српестиот хемоглобин таа во (β) е заменета со **валин**.

Алфа и бета полипептидните низи се детерминираат од различни гени, како многу други протеини кои се составени од повеќе полипептидни низи што се кодирани од различни гени. Врз база на ова сознание Инграм предложил хипотезата "**еден ген - еден ензим**" да се промени во "**еден ген - еден полипептид**".

Пренесување на информацијата во клетките

Откритието дека примарната структура на секој протеин во организмот се определува од одделни гени има епохално значење. протеините како што знаеме содржат (20) различни аминокиселини додека **DNA** содржи само четири различни нуклеотиди, па затоа неопходно е да постои систем за кодирање. Концепцијата за генетскиот код е важна бидејќи таа претставува и постоење на систем за пренесување на информација. Наследната информација за синтеза на протеините во клетката е закодирана во редоследот на нуклеотидите во **DNA** преку азбука од четири букви. Додека информацијата што се содржи во примарната структура на протеините е закодирана преку азбука од (20) букви. Или поточно генетскиот код претставува клуч кој според изразот на **Срик**, ги сврзува двата големи јазици на полимерите односно јазикот на нуклеинските киселини и јазикот на протеините.

Според централната **Срик**-ова догма во молекуларната биологија, преносот на информациите во биолошките системи може да биде како: 1) Општ пренос- кој се остварува во сите клетки; 2) Делумен пренос- кој може да се оствари во клетките само при одредени услови и 3) Забранет пренос- кој никогаш не е теоретски претскажан или експериментално набљудуван.

Овие преноси на генетската информација помеѓу биолошките макромолекули според централната догма на молекуларната биологија можеме шематски да ги прикажеме на следниот начин



Општ пренос на информацијата

Во општиот пренос кој е карактеристичен за сите клетки, разликуваме три типа на пренесување на информацијата

Репликација на DNA

Како прв тип претставува пренесувањето на информацијата од **DNA** на **DNA** кое се остварува при полуконзервативната репликација на **DNA**, а се условува од комплементарноста на базите во двојната **DNA** спирала. Како што видовме сложени ензимски системи овозможуваат пренесување на генетската информација од родителската на ќеркината **DNA**, со запазување на комплементарноста меѓу базите.

Синтеза на RNA (или Транскрипција)

Вториот тип на општ пренос на информацијата е од **DNA** на **RNA**. Преносот на информацијата од двојноспиралната **DNA** на **RNA** молекула како единечна полинуклеотидна низа, познат е како **препишување** или **транскрипција**, кој се катализира од ензимите **RNA**-полимерази.

Треба да се каже дека РНА молекулите се препишуваат од транскрипциски единици кои зафаќаат дел од ДНА молекулата во хромозомот. Инаку во синтезата на RNA се користат *рибонуклеозид 5' трифосфати* како субстрати, а тече од (5') кон (3') крајот (Сл..)

RNA на (5') крајот има (5') трифосфорна група (5'-PPP), додека (3'-OH) крајот на растечката полинуклеотидна низа служи за формирање на фосфодиестерска врска катализирана со RNA-полимераза. Некаде околу (16 - 18) нуклеотиди, скоро два завоја од DNA спиралата се расплетени во делот каде се одвива синтезата на RNA, а како матрица претставува (3'--5') низата од DNA. Во некои транскрипциски единици како матрица за синтеза на RNA може да се користи едната DNA полинуклеотидна низа, а во други и комплементарната полинуклеотидна низа. Транскрипциската единица е ограничена со *почетен дел* наречен **промотор** и *завршен дел* - **терминатор**, чии нуклеотидни секвенци се препознаваат од одделни протеини кои можат да го контролираат однесувањето на RNA-полимеразите.

RNA-полимеразата на *E. coli*, е најдобро проучена, односно таа претставува ензим кој содржи четири (2α , β , β') полипептидни субединици. Овој ензим го катализира растењето на **RNA** полинуклеотидните низи, преку сврзување на рибонуклеозид-5'-трифосфати за 3'-OH крајот. Додека сврзан со друг протеин познат како **сигма** (σ), образува холоензим на **RNA**-полимеразата. Се смета дека сигма протеинот е одговорен за точно препознавање на промоторниот дел и за избор на матричната низа од **DNA**, при започнувањето на транскрипцијата. Откако синтезата на **RNA** ќе започне сигма протеинот се оделува од ензимот и се заменува со друг протеин.

RNA-полимеразата на *E. coli*, препишува **DNA** секвенци кои носат информација за **r-RNA**, **t-RNA** и **i-RNA**. Меѓутоа, еукариотските клетки содржат три различни видови на **RNA**-полимерази, чии молекули ги препознаваат промоторите кои го контролираат транскрибирањето на споменатите три вида на **RNA** молекули. Поконкретно **RNA**-полимераза-(1), се наоѓа во јадренцето и е одговорна за синтезата на главните видови од **r-RNA**. **RNA**-полимераза-(3) учествува во транскрипцијата на **t-RNA** и **5S (r-RNA)**, додека **RNA**-полимераза-(2) ги препишува сите останати видови на **RNA**, вклучувајќи ја и **i-RNA**. **RNA**-полимеразите-(2 и 3), се наоѓаат во нуклеоплазмата.

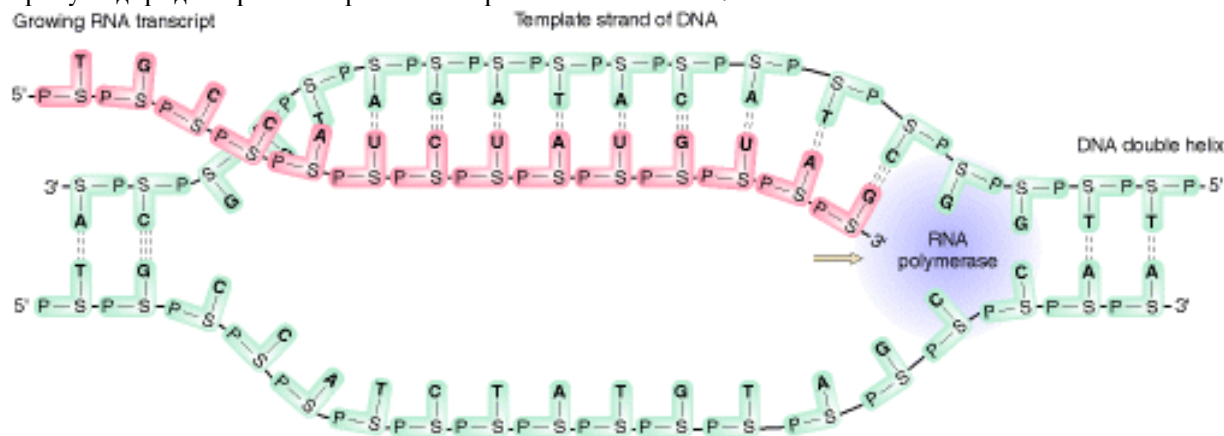
Со сигурност се знае дека постојат разлики во начинот на образување на **i-RNA** во прокариотските и еукариотските клетки. Треба да се истакне дека во еукариотските клетки одма после започнувањето на транскрипцијата 5'-трифосфатот на растечката РНА низа се променува со додавање на "**капа**" од *метилиран гванозин*, а кај повеќето **i-RNA**, 3'-краевите се променуваат после преписот преку додавање на **поли А-опашка**, која е образувана од низа на аденозин нуклеотиди. Споменатите три вида на **RNA** молекули (**r-RNA**, **t-RNA** и **i-RNA**) учествуваат во третиот тип на општ пренос на информација - од **RNA** на протеини.

Места во DNA кои ја регулираат транскрипцијата

Како што знаеме **RNA** се синтетизира од **RNA**-полимеразата, одкако ќе се сврзе со **DNA** секвенцата на промоторот, а завршува во терминаторот. Од што произлегува дека контролата врз синтезата на **i-RNA** се отвара во промоторот, меѓутоа може да се оствари и во терминаторот, ако таков постои помеѓу промоторот и генот кој е објект на регулација.

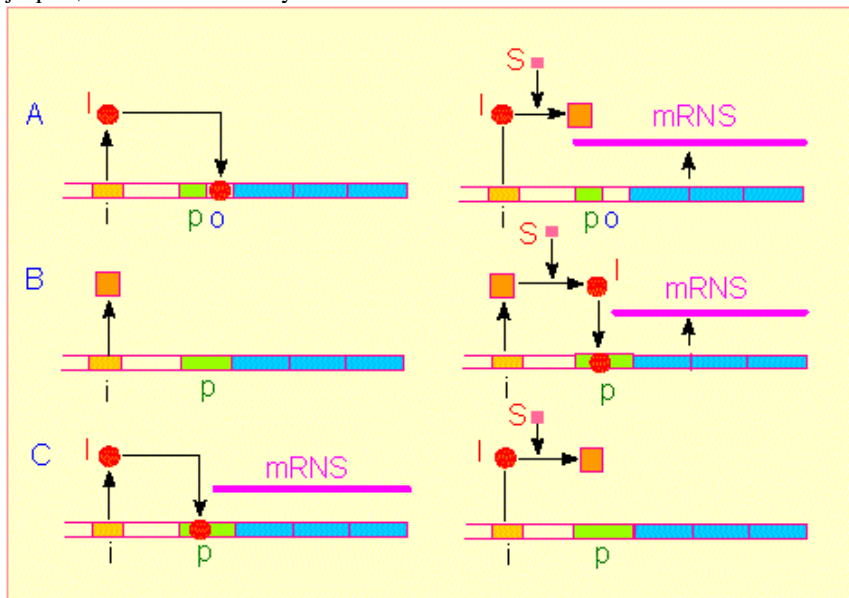
Нуклеотидните секвенци кои се препознаваат од холоензимот на **RNA**-полимеразата а се неопходни

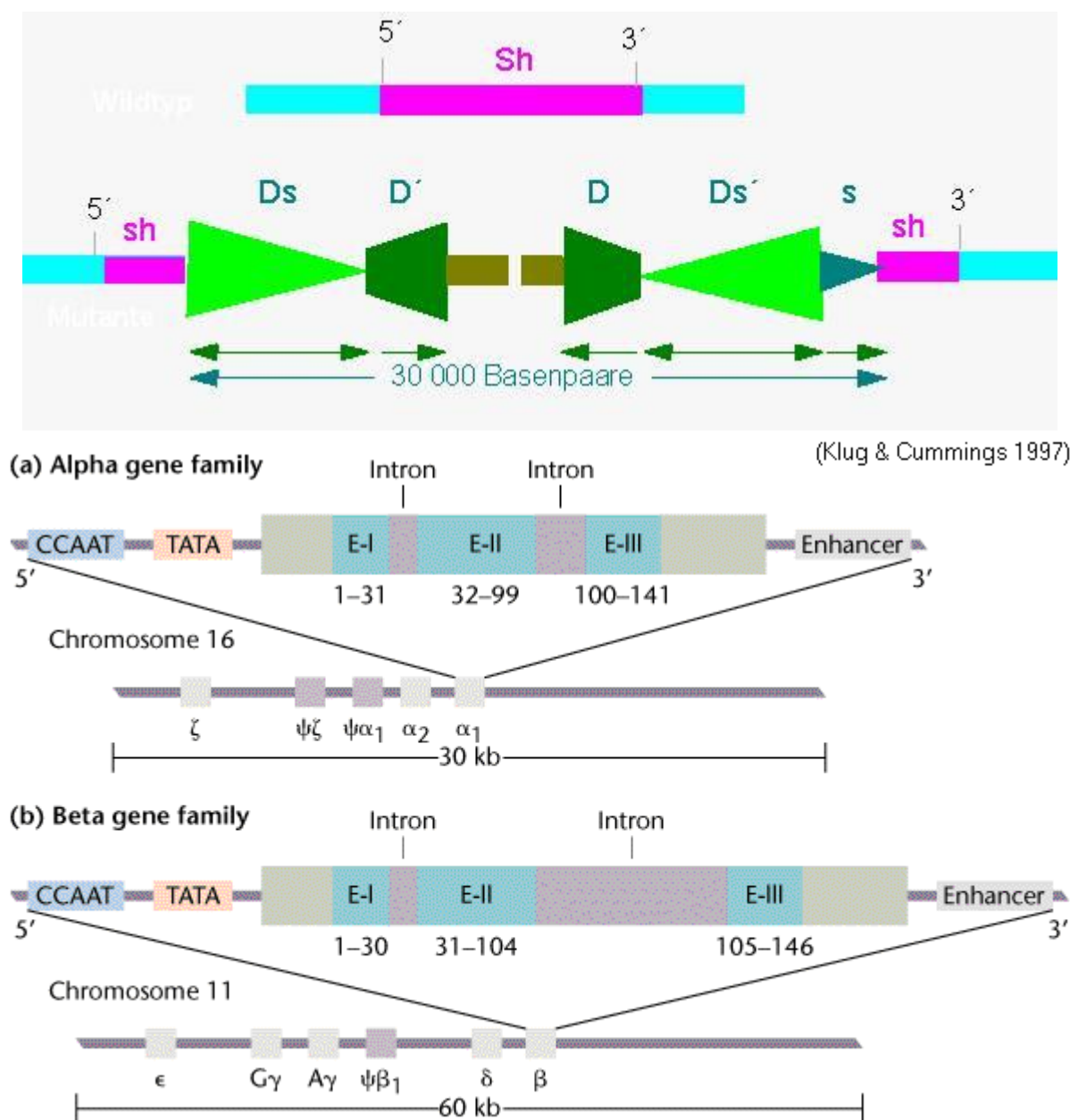
за започнување на синтеза на **RNA**, биле откриени со одредување на **DNA** секвенци кои се заштитени од нуклеазно разградување. Споредувањето на голем број такви **DNA**-секвенци, покажа дека нема односно не постои една и униформна промоторна секвенца. А бидејќи различните промоторни секвенци се препознаваат од **RNA** полимеразата со различен степен на ефикасност, повеќето промотори имаат некои општи структурни својства кои се важни за взаемното дејствување со **RNA**-полимеразата. Од друга страна секвенциската анализа на (3'OH) крајот од **i-RNA** го истакнува постоењето на општи структури, како доказ дека терминаторите препишуваат од **RNA**-полимеразата пред да ги препознае. За време на транскрипцијата при движењето по **DNA**, **RNA**-полимеразата со себе носи еден т.н. меур од растопена **DNA**, во која (3') крајот на **NA** молекулата преку водородни врски е сврзан со матричната низа на **DNA**.



Сл. 20. Модел за транскрипција (синтеза на mRNA)

При транскрипцијата на терминаторот оваа област (на водородни врски помеѓу **DNA** и **RNA**) со образување на нови водородни врски може да се промени, така да новодобиената т.н. фуркетна структурна промена може предизвика завршување на транскрипцијата. Треба да истакнеме дека деталите на овој процес со точност сè уште не се познати.





Синтеза на протеини

Пренесувањето на информацијата која е закодирана во нуклеотидниот редослед на една **i-RNA**, до одреден аминокиселински редослед во соодветните протеини претставува сложен процес познат како преведување или транслација. Во транслацијата покрај **i-RNA** вклучени се и **t-RNA** и **r-RNA**. Поточно информацијата за аминокиселините во дадена протеинска молекула се содржи во редоследот на кодоните во соодветната **i-RNA**.

Современите познавања за генетичкиот код се базираат на деталните изучувања за процесите на транскрипција и мутагенеза. А како што видовме генетичкиот код се состои од нуклеотидни триплетни т.е. кодони, што се читаат во непрепокривачки редослед од (5') кон (3') крајот на **i-RNA** молекулата. Транслацијата започнува од специјален почетен кодон (**AUG**), кој ја одредува рамката во која се читаат по својот редослед кодоните се до завршниот кодон. Можни се неколку типови на триплетни кодони. Кодонот може да биде препокривачки, поточно препокривачките кодони се одликуваат со тоа што генските мутации кои променуваат единечни нуклеотидни парови можат да заменат две или три соседни аминокиселини во мутантниот протеин. Одредувањето на примарната структура на мутантните протеини покажа дека практички сите тие се одликуваат со замена на една аминокиселина одделно за секоја мутација. Од друга страна одредувањето на примарната структура на протеините исто покажува дека секоја аминокиселина може да биде во соседство со која и да е друга аминокиселина. Таквото сознание пак ги исклучува

препокривачките кодони и докажуваат дека генетичкиот код е непрепокривачки. Еден непрепокривачки триплетен код може да биде од два типа:

а) Прво кога само (20) кодони се потребни за (20)-те аминокиселини, а останатите (44) кодони можат да бидат безсмислени и да не кодираат никаква аминокиселина, и таквиот код се нарекува **неизроден** (бидејќи секоја аминокиселина се кодира од одделен единечен кодон).

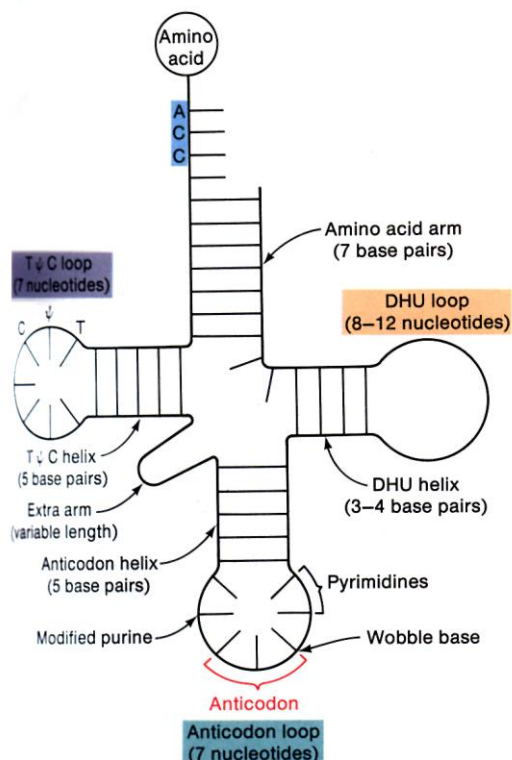
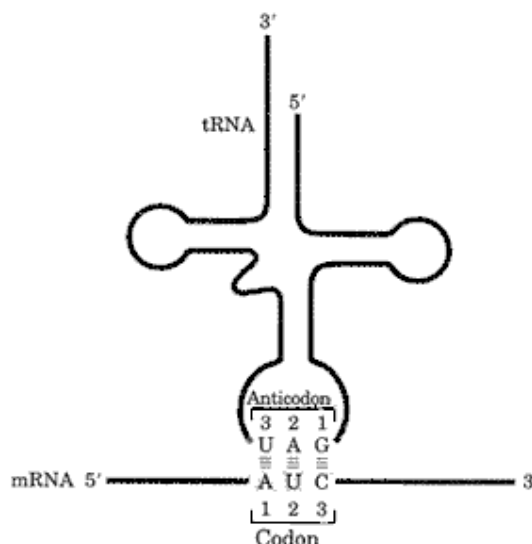
б) Од друга страна кога повеќето или сите (64) различни кодони можат да кодираат аминокиселини или кога секоја аминокиселина може да се одреди од еден или повеќе кодони зборуваме за **изроден** код.

Отривањето и разјаснувањето на генетичкиот код (кое е завршено 1966 год.), ја потврди хипотезата за значењето на нуклеотидниот редослед и претставува основа на централната догма. Во табелата за генетскиот код доста брзо може да се уочи одредена закономерност за изроденоста на кодот. Поточно во многу случаи првите два нуклеотида во кодонот се смисловно поважни од третиот нуклеотид, поради што разликуваме или постојат осум групи на кодони кај кои третиот нуклеотид е безначаен, пример серинот има 6 кодони и т.н.

Завршните кодони и мутациите кои даваат завршни кодони не кодираат ниту една аминокиселина, па затоа често се нарекуваат безсмислени кодони и мутации, така на пример **UAG** кодонот создаден при мутацијата **amber** предизвикува предвременно завршување на протеинската синтеза.

Помеѓу кодонот во **i-RNA** и аминокиселината на која тој одговара не постои директно взаемно дејство, туку нивното сврзување се остварува преку молекулите на **t-PHA**. Постојат најмалку по еден вид на **t-RNA**, за секоја од (20) аминокиселини, кои се разликуваат меѓусебно по нуклеотидниот редослед и по содржината на некои ретки, необични нуклеотиди. Овие ретки нуклеотиди се карактеристични само за **t-RNA**, и се добиваат преку ензимски промени на стандардните бази. Сите прокариотски и еукариотски t-PHA молекули се од околу (80) нуклеотиди и имаат доста слична структура, која може да биде претставена во т.н. конформација на детелинов лист.

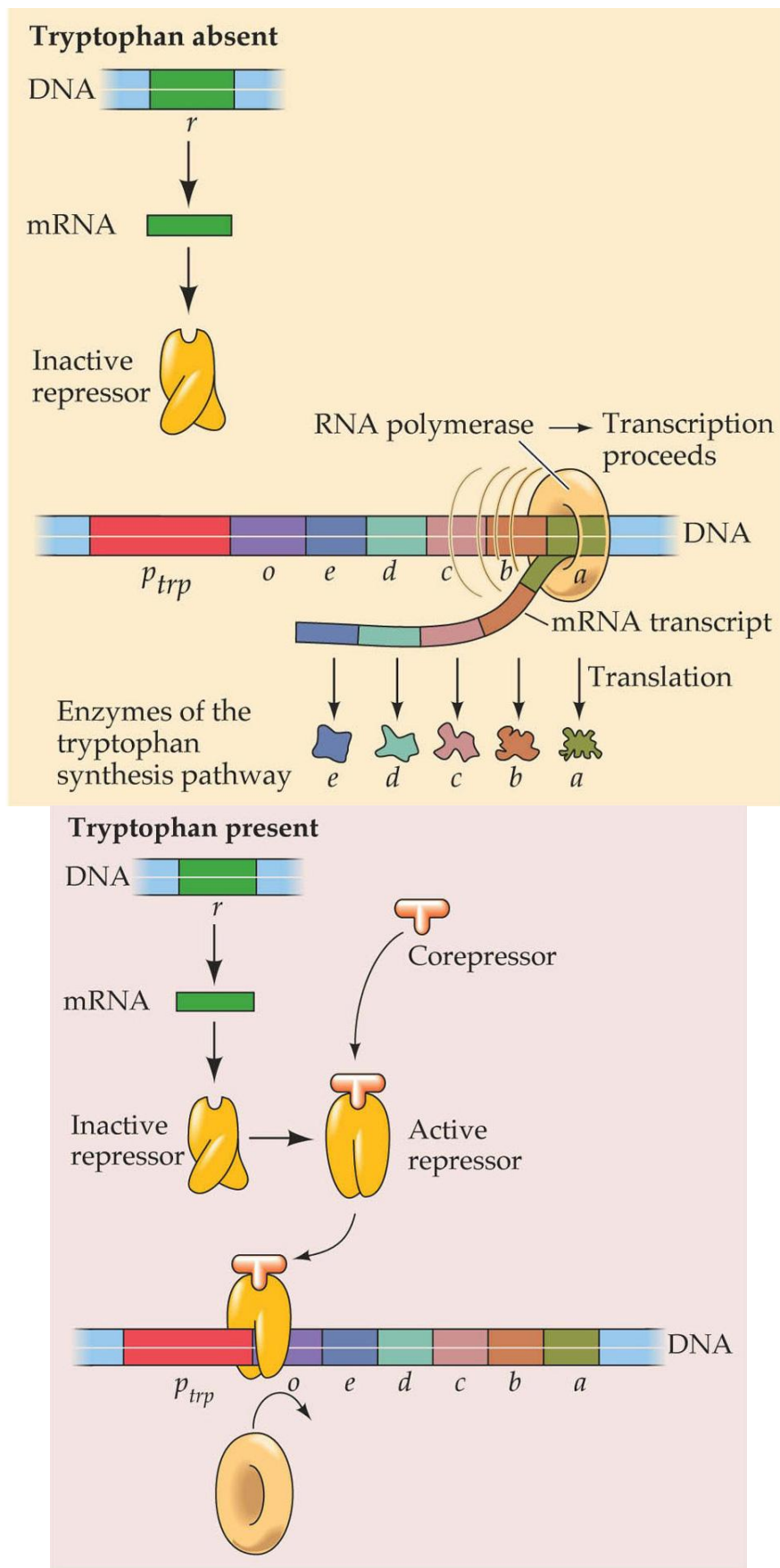
За сите **t-RNA** молекули е карактеристично што имаат: 1) 3'-ACC, крај со триплет од неспарени бази, кој служи како место за ковалентно врзување на дадената аминокиселина и 2) триплет од нуклеотиди кој бидејќи е комплементарен на одреден кодон се нарекува **антикодон**.



Функцијата на **t-RNA** е да носи сигнал преку антикодонот, за распознавање на кодонот и аминокиселината што му одговара, со што се осигурува точноста на транслацијата, а се остварува во две етапи. Истакнуваме дека и двете етапи се важни за точната транслација на **i-RNA** во протеин, каде редоследот на аминокиселините е одраз на редоследот на нуклеотидите во **DNA**.

Активација, транслација и елонгација

Ковалентното поврзување на една аминокиселина со соодветната **t-RNA** се катализира од специфична **аминоацил -t-RNA синтетаза** или **лигаза**, а постојат (20) односно тоа се сложени ензими кои истовремено ги препознаваат аминокиселината и соодветната **t-RNA**, и ја катализираат ковалентната врска што се образува помеѓу карбоксилниот крај на аминокиселината и 3'-ОН групата на аденозинот во триплетот **CCA-(OH)** крајот на **t-RNA**.



Овој процес како во примерот со аминокиселината серин се остварува во две етапи:

1) Првата етапа претставува активирањето на аминокиселината, според шемата:

серин + АТФ + Серил-t-RNA Синтеза $\leftrightarrow$ [серил ацил-AMP (серил ацил аденозин монофосфат)] +

Серил-*t*-RNA Синтетаза + P-P (пирофосфат)

Всушност тука се добива **серил ацил-AMP**, (што содржи макроенергетска врска) кој е поврзан со синтетазата.

2) Во втората етапа настанува пренесување на активираната аминокиселина на (3'-ОН) од соодветната *t*-RNA.

[серил ацил-AMP] x Серил-*t*-RNA Синтетаза + *t*-RNA^(Серин) ⇌ серил-*t*-RNA^(Серин) + AMP + серил-*t*-RNA-синтетаза (или Аминоацил-*t*-RNA Синтетаза)

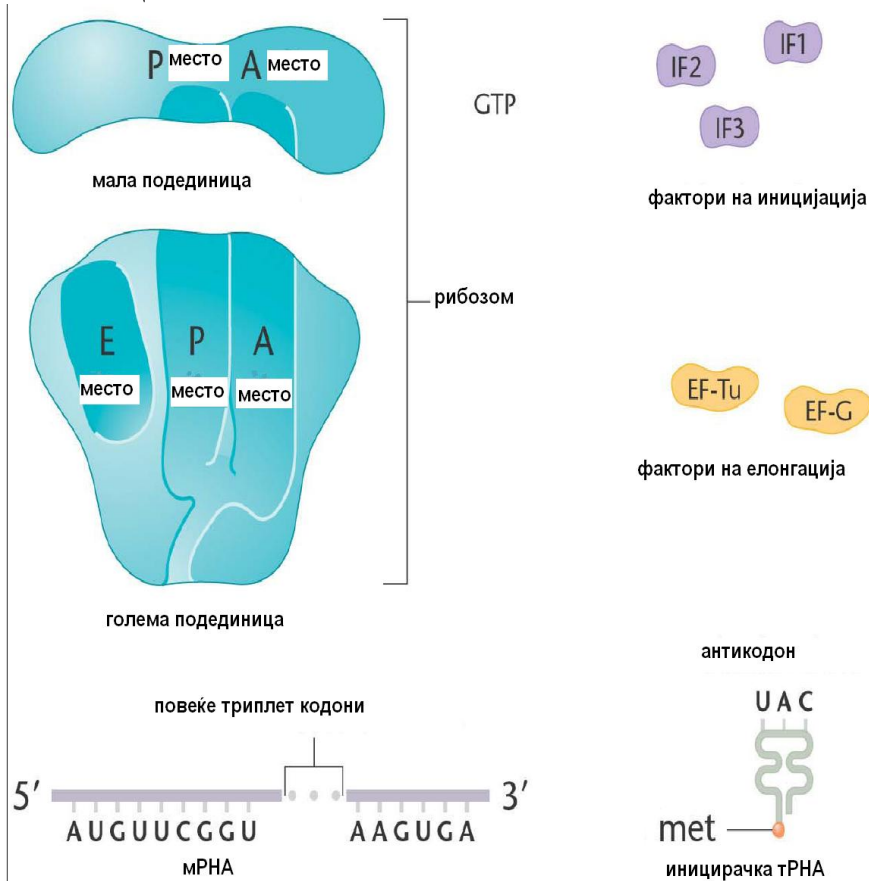
Амино ацил *t*-RNA синтетазите претставуваат соединенија со специфична функција кои во транслацијата го осигуруваат со точност преносот на наследната информација и тоа од генерација на генерација. Меѓутоа, точноста на транслацијата зависи и од точното препознавање на аминокиселините од соодветните ензими **амино ацил *t*-RNA синтетазите**.

После образувањето на **амино ацил *t*-RNA синтетаза** односно по поврзувањето на аминокиселината за ***t*-RNA**, следува нивно правилно подредување и формирање на пептидни врски. Овој процес се одвива во рибозомите според редоследот на кодоните од ***i*-RNA**, со која се комплексно врзани.

Синтезата на сите полипептиди започнува од **NH₂** - крајот и тече кон **COOH** крајот и тоа со **метионин** како почетна аминокиселина. Кај бактериите (**NH₂**) групата на метионинот секогаш е блокирана со формилев остаток така да доаѓа до образување на **N-Формил Метионил - *t*-RNA^{met}**. Додека кај еукариотите почетната **Метионил - *t*-RNA^{met}** обично не е формирана.

Полипептидната синтеза започнува со сврзувањето на малата рибозомска субединица со сврзувачкото место на ***i*-RNA**, кое всушност претставува кодонот (**AUG**) за почетниот метионин. Потоа следува поврзување на **N-Формил Метионил - *t*-RNA^{met}** преку антикодонот (**UAC**) за кодонот (**AUG**) на ***i*-RNA**. Во овој процес учествуваат и три иницијални протеински фактори означени како (**IF₁, IF₂, IF₃**) кои заедно со **GTP** образуваат иницијални комплекс.

Големата рибозомска субединица со поврзувањето за комплексот ги поместува иницијалните фактори и предизвикува хидролиза на **GTP → GDP + P**. Инаку големата субединица содржи две *t*-RNA места поточно познати како **P (Пептидил *t*-RNA)** место и **A (Амино ацил *t*-RNA)** место. Секогаш почетната **N-Формил Метионил - *t*-RNA^{met}** се наоѓа во (P) местото, додека вториот кодон (кодонот после **AUG**) се наоѓа наспроти (A) местото, за да може да дојде до поврзување со антикодонот на аминокиселин ***t*-RNA**.

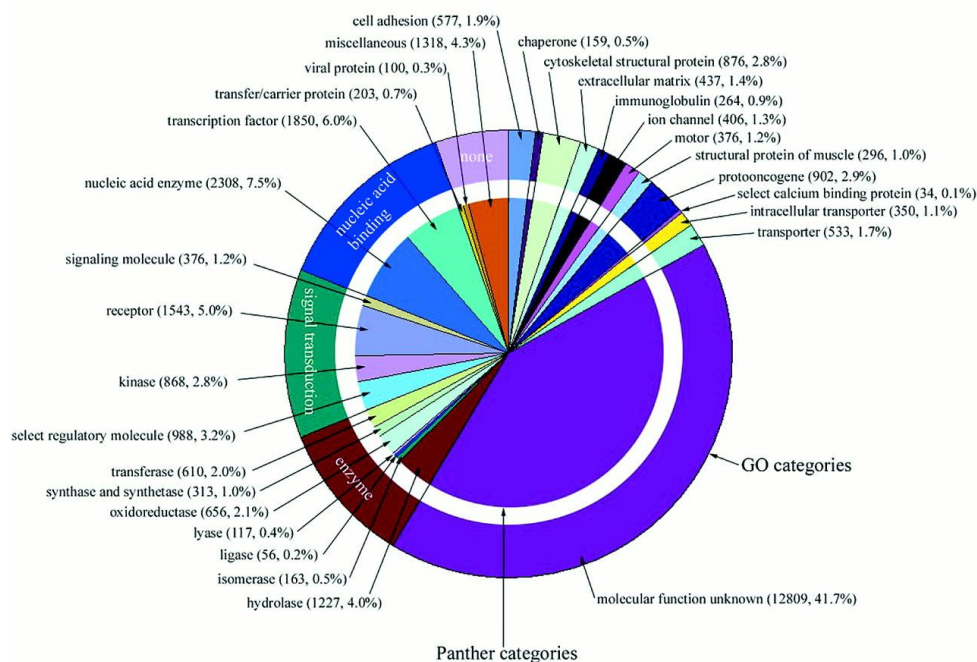


Следната етапа во полипептидната синтеза претставува еден цикличен процес наречен

елонгација, бидејќи настанува растење на полипептидот со додавање на нови аминокиселини. Во елонгацијата и кај прокариотите и кај еукариотите учествуваат по два елонгациони фактори (кај прокариоти- **EF-T4**, **EF-G**, а кај еукариоти **EF1**, **EF2**) кои го сврзуваат **GTP** како кофактор и во таква состојба се способни да остварат взаемно дејство со секоја аминокиселина ацил-**t-RNA**. Вака добиениот комплекс од **Амино ацил t-RNA-EF1-GTP** се сврзува за А-местото во рибозомот, а кодонот на **i-RNA** што се наоѓа наспроти ова место одредува која аминокиселина ацил **t-RNA**, преку поврзување со водородни врски помеѓу кодонот и антикодонот ќе се најде во ова место. После вакво взаемно дејство елонгациониот фактор пропратено со хидролиза на **GTP---> GDP +P**, се одделува од рибозомот. Образувањето на пептидната врска е катализирано од ензимот пептидил трансфераза, кој е составен дел на големата рибозомска субединица. Поточно Н-формил метионил остатокот од **t-RNA^{met}** се пренесува на **NH2** групата од аминокиселинскиот остаток што е поврзан со аминокиселина ацил **t-RNA** и се наоѓа во А-местото, на тој начин доаѓа до образување на **пептидил t-RNA**. Рибозомот се придвижува по должината на **i-RNA** за еден кодон при што пептидил-**t-RNA** ќе дојде на **P** местото, додека А-местото се ослободува. Цикличното дејство на пептидил трансферазата проследено со придвижување на рибозомот за по еден кодон по должината на **i-RNA** овозможува прогресивна полипептидна синтеза каде редоследот на аминокиселините е одреден од кодоните во **i-RNA**.

Полипептидната синтеза продолжува се додека во А-местото не дојде еден од завршните кодони од **i-RNA**. Редоследот на нуклеотидите во трите завршни кодони (**UAA**, **UAG** **UGA**) кај еукариотите се препознава од еден единствен протеин (а кај прокариотите има два протеина **RF1**, **RF2**). Овој протеин кога ќе се најде во А-местото преку пептидил трансферазата овозможува ослободување и оделување на рибозомот на завршениот полипептид како слободна молекула. Ова е проследено и со оделување на **i-RNA** од рибозомските субединици.

Точноста на протеинската синтеза зависи од точноста во сврзувањето преку водородни врски на кодонот со антикодонот.



Специјални преноси на информација

Можат да настанат во клетки само при одредени услови, а познати се три вида на специјални преноси на информација.

а) **Репликација на RNA** - Првиот вид на пренос е од **RNA** на **RNA**, и се остварува само во клетки кои се заразени со **RNA** вируси, пример со ВТМ (вирус на тутинскиот мозаик) и други растителни вируси, **RNA**-бактериофаги и животински **RNA**-вируси.

Овие вирусни **RNA** кодираат специфични ензими (**RNA** репликази) кои вирусната **RNA** ја користат како матрица за синтеза на комплементарна **RNA** молекули. Преносот на наследната информација од **RNA** на **RNA** се одредува од комплементароста на базите во матричната **RNA** и новосинтезираните **RNA** низи.

б) **Образно претставување (или транскрипција)** - Вториот вид на специјален пренос на информација претставува од **RNA** на **DNA**, колку е до денес познато се остварува само во животински клетки што се инфицирани со одредени вируси.

RNA вирусите од групата ретровируси способни се да пренесуваат информација од **RNA** на **DNA**. Ретровирусите имаат **RNA** од единечна полинуклеотидна низа и секоја вирусна честичка носи по две копии од **RNA** геномот а тие се познати како диплоидни вируси.

Овие вируси се откриени бидејќи предвидуваат тумори кај животните. Ретровирусите го содржат ензимот обратна транскриптаза кој ја користи полинуклеотидната низа на вирусната **RNA** како матрица за синтеза на комплементарна **DNA**, односно оваа **DNA** носи информација од вирусната **RNA**.

в) **Преведување на DNA** - Третиот вид на специјални пренос на информација од **DNA** на протеини, остварен е само "ин витро" во лабораториски услови. Поточно рибозомите се поврзуваат со единечната полинуклеотидна низа на **DNA** место **i-RNA**, така да единечната **DNA** го одредува редоследот на аминокиселините во полипептидите. Треба да истакнеме овој пренос на информација не се јавува како нормален процес во клетката.

Забранети (или непознати) преноси на информација

Пренесувањето на информација од протеин кон **DNA** или кон **RNA**, би бил одредување на примарната структура на **RNA** или на **DNA** преку аминокиселинскиот редослед на даден протеин. А очигледно е дека таков превод опфаќа толку сложени механизми колку што се механизмите кои учествуваат во преносот од **i-RNA** до протеин.

Следниот забранет пренос на информација претставува преносот од протеин на протеин кој исто така е непознат. Односно не постојат податоци кои кажуваат дека протеините можат да се реплицираат. Изгледа репликацијата единствено е ограничена до нуклеинските киселини.

Колинеарност на генот и полипептидите кај еукариотите

Треба да истакнеме дека кај прокариотите наследната информација е закодирана во линеарниот распоред односно секвенца на нуклеотидните парови во **DNA** и во соодветниот редослед на аминокиселините во полипептидите.

Меѓутоа, со методите на рекомбинатната DNA технологија (1977) се дојде до изненадувачко откритие дека некои гени содржат непреведувачки односно некодирачки нуклеотидни секвенци и тоа во кодирачкиот дел на генот. Постоенето на некодирачки секвенци било прифатено како општо, меѓутоа, не и како универзално својство на еукариотските гени. Со картирање на кодирачките и некодирачките секвенци на овоалбуминовиот ген се покажа дека седум големи некодирачки секвенци **i-RNA** ја делат на осум одделни секвенци.

Во тој поглед пред да бидат откриени овие секвенци, процесот за добивање на цитоплазматската **i-RNA** кај еукариотите беше доста несигрно објаснуван.

Биохемиските испитувања покажаа дека јадрената **RNA** има многу поголеми молекули од **i-RNA** молекулите во цитоплазмата. Ова **RNA** е означена како хетеронуклеарна (**hn-RNA**) а денес уште се нарекува и претходник на **i-RNA**. Утврдено било дека поголемиот дел од **hn-RNA** никогаш не доаѓа во цитоплазмата. Меѓутоа, со овие испитувања не можело да се утврди дали **i-RNA** се синтетизира како таква во јадрото, каде може да биде маскирана, односно прикриена од големата количина на **hn-RNA**, која сигурно се синтетизира во јадрото. Од друга страна **i-RNA** би можела да се синтетизира откако дел од **hn-RNA** молекулите под дејство на нуклеази ќе се трансформираат во **i-RNA** и како такви ќе преминат во цитоплазмата.

Со откривањето на некодирачките или вметнатите секвенци во структурните гени се разрешува ова прашање.

Секвенците во структурните гени кои кодираат дел од полипептидната низа биле наречени егзони, а вметнатите односно некодирачките секвенци во структурните гени како и во нивните **hn-RNA** како примарни транскрипти познати се како интрони.

РЕГУЛАЦИЈА НА ГЕНСКАТА ЕКСПРЕСИЈА КАЈ ПРОКАРИОТИ

LAC - оперон

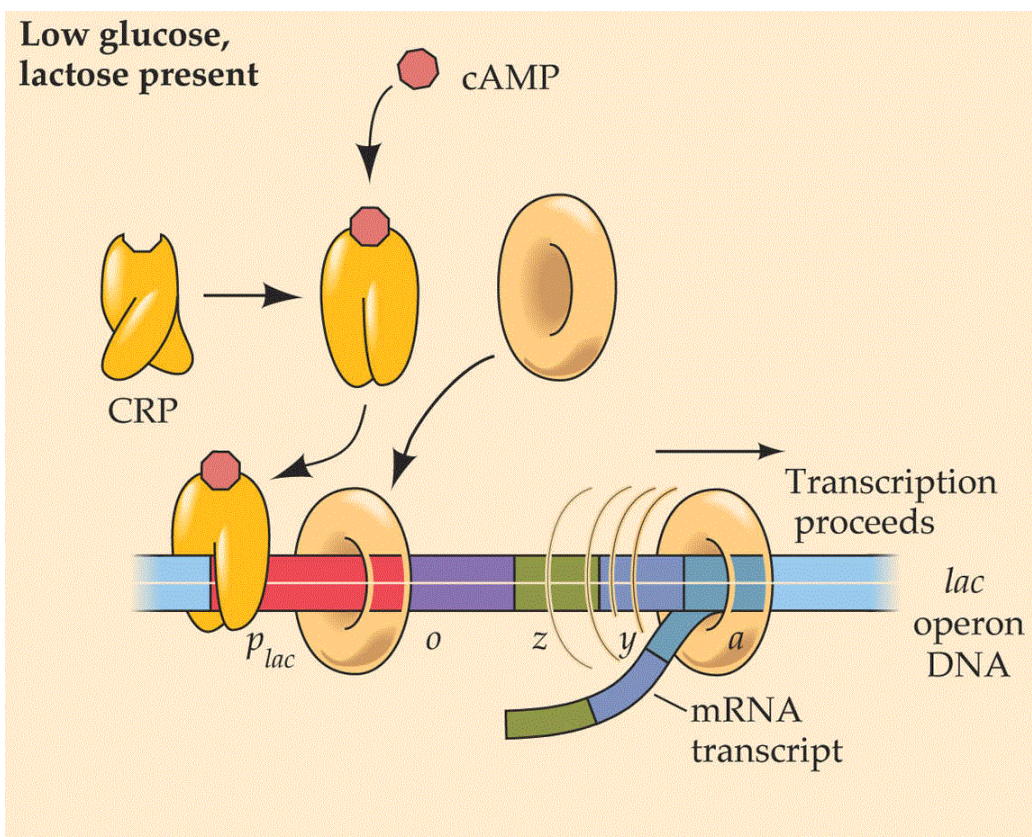
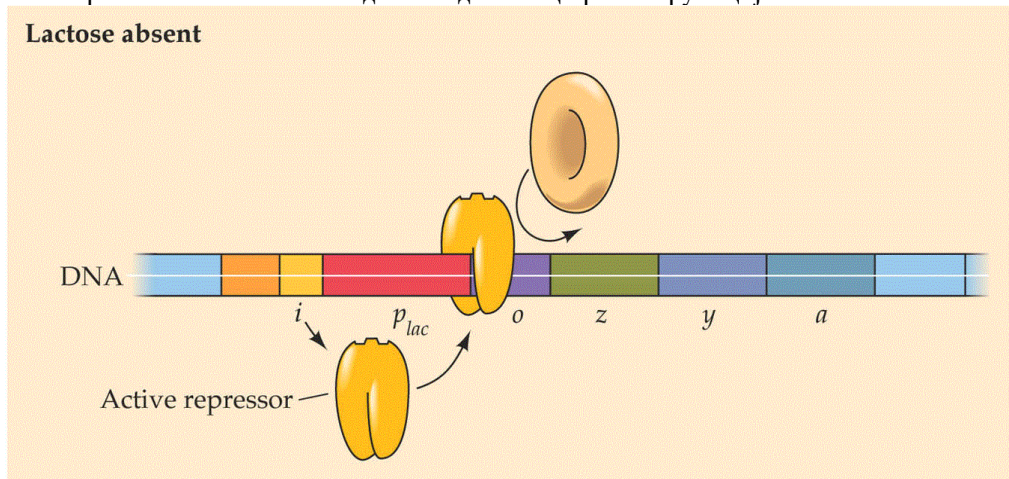
Регулацијата на генската експресија создава извесна еластичност во искористувањето на ресурсите при промените во околната средина со што организмите успеваат да преживеаат. Пример, бактериите кои живеат во средина која содржи глюкоза (како извор на јаглерод) и сите (20) аминокиселини се делат побрзо бидејќи не треба да ги синтетизираат, што не би бил случај со бактериите кои се наоѓаат во средина каде ги нема овие неопходни материи.

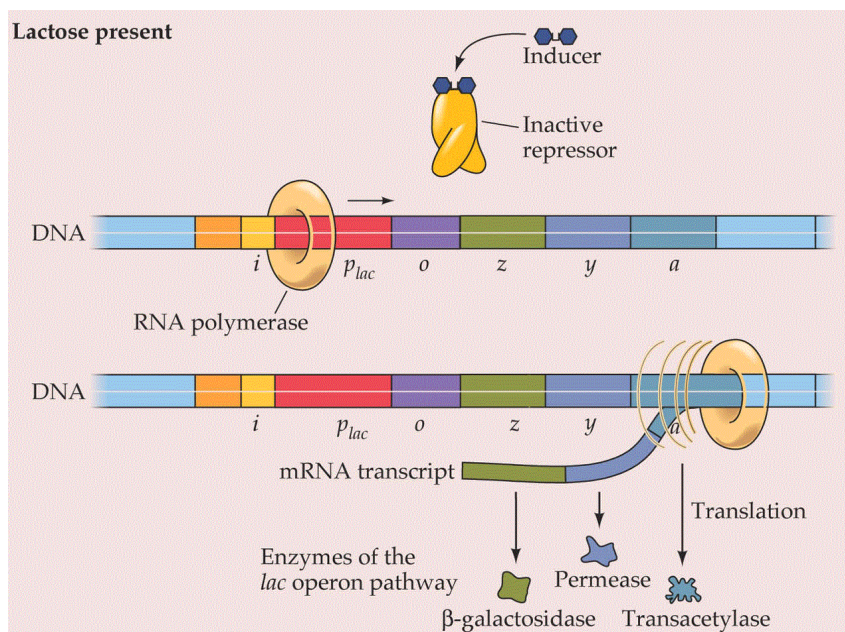
Регулацијата на генската активност најдобро се контролира на ниво на генската транскрипција, примери за таква регулација се опишани кај *E. coli*, други бактерии па и вируси.

Поточно докази за контрола на генската активност на транскрипциско ниво ни даваат испитувањата врз генот кој го кодира ензимот **бети** (β) **галактозидаза** (ензим кој го разградува дисахаридот лактоза до галактоза и глюкоза). Имено синтезата на овој ензим се индуцира кога во

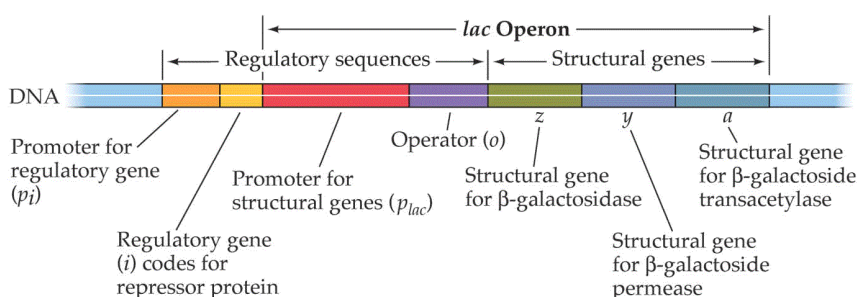
хранливата подлога има лактоза, а глюкозата отсуствува. При индукција на бета (β) галактозидниот ген во клетките се појавува **i-RNA** која е препишана од генот (**Lac Z⁺**) пред појавата на ензимската активност. После индукцијата брзината на синтезата на бета (β) галактозидазата се зголемува за 1000 пати во споредба со количината пред индукцијата и се задржува на тоа ниво се додека присуствува индуцираната материја. Меѓутоа кога индуцираната супстанца се отстрани од културата количината на **i-RNA**, брзо за само неколку минути се разградува од рибонуклеазите до нуклеотиди. Од ова произлегува дека подржувањето на индукцијата бара непрекината синтеза на **i-RNA**, за балансирање на нејзиното разградување. Фактички сите прокариотски **i-RNA** се метаболитички нестабилни. А оваа нестабилност на **i-RNA** заедно со регулацијата на транскрипцијата ја осигурува синтезата само на оние протеини кои се неопходни за клетката.

Групирањето на функционално сврзани гени чија транскрипција започнува од еден промотор или транскрипција на една полицистронска **i-RNA** од група гени, осигурува истовремена појава на сите протеини кои се неопходни за една специфична функција.





Генетичките анализи на **Жакоб (Jacob)** и **Моно (Monod) (1961)** за искористувањето на лактозата од *E. coli*, доведоа до првото вистинско навлегување во регулацијата на бактерискиот геном и до создавање на моделот за **оперон**.



LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Seventh Edition, Figure 13.16 The lac Operon of *E. coli*
© 2004 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

Поточно за користењето на лактозата се неопходни продуктите на два непосредно сврзани (цистрони) гени. Првиот ген (**Lac Z⁺**) ја кодира **бетиа (β) галактиозидазата**, а вториот ген означен како (**Lac. Y⁺**) го кодира ензимот **пермеаза**, кој служи за активно пренесување на лактозата во клетката. Меѓутоа трет ген (**Lac. A⁺**) го кодира ензимот **β-галактиозид транс ацетилаза**, кој координира со регулацијата на првите два ензима. Овие гени се картираат обично по следниот редослед **Z - Y - A**.

Споменатите три ензима (протеини) се индуцираат кординирано бидејќи се синтетизираат од една полицистронска **i-RNA**.

Обично во отсуство на индуктор (Лас) гените се транскрибираат во многу низок степен и клетките тогаш имаат малку **бетиа (β) галактиозидаза** и **пермеаза**.

Жакоб (Jacob) и **Моно (Monod) (1961)** претпоставија дека транскрипцијата на гените **Z - Y - A**, е под контрола на регулаторно место наречено **оператор** или Ген (**O⁺**). Исто така тие сметаат дека регулацијата на транскрипцијата во операторот се контролира од **репресор** кој е продукт на **генот (J⁺)** и кој може да има две функции.

Едната функција е да се сврзува со операторот и притоа ја спречува транскрипцијата.

Втората функција е да се сврзува со индукторот, а сврзувањето на репресорот со една

молекула на индукторот условува одделување на репресорот од операторот со што се овозможува транскрипција.

Lac гените **Z - Y - A** заедно со контролните места за нивната транскрипција, со промоторот и со операторот образуваат оперон. Односно оперонот се состои од група соседни гени што се под контрола на репресорот чија функција е објект на регулација од индуктор или од ефекторска молекула. Хипотезата за оперонот била детално проверена и потврдена. За репресорот било докажано дека претставува протеин чиј аминокиселински редослед одговара на нуклеотидниот редослед на Генот (**J**). Исто така се докажало дека пречистениот репресор се сврзува со пречистен оператор во отсуство на индуктор, а кога ќе се врзе репресорот со индукторот, предизвикува сопствено одделување од **DNA** на операторот.

Можеме да констатираме дека **Lac** -репресорот претставува моделен систем за изучување на заемните дејства помеѓу регулаторските протеини и регулаторните делови на **DNA**. Заемното дејство на регулаторните протеини со специфични **DNA** секвенци претставува најфундаменталното во контролата на генската експресија.

РЕГУЛАЦИЈА НА ГЕНСКАТА ЕКСПРЕСИЈА КАЈ ЕУКАРИОТИТЕ

Во еукариотскиот организам клетките синтетизираат еднакви групи на протеини, меѓутоа се разликуваат една од друга по синтезата на клеточно специфични протеини. И второ, количината на секој протеин варира во зависност од типот на клетката и од стадиумот на развиток. Според тоа кај еукариотите треба да се разликуваат два аспекта на генската експресија: прво во подржувањето на општите клеточни или домаќински функции и второ експресија на специјализирани клеточни или диференцирани функции.

Количината на протеините во еден организам што се кодирани од **DNA**, во доволна мера зборува колкав е бројот на генетските функции што се неопходни за развитокот и репродукцијата на организмот.

Комплексноста во редоследите на **DNA** во даден организам ја одредува горната граница на бројот на протеините што можат да бидат кодирани.

Многу секвенци препишани во **hn-RNA** никогаш не се пренесуваат во цитоплазмата за да образуваат **i-RNA**, бидејќи интроните се отстрануваат од **hn-RNA** за време на т.н. зреење на **RNA**. Всушност само (10%) од транскрибираните редоследи образуваат **i-RNA**.

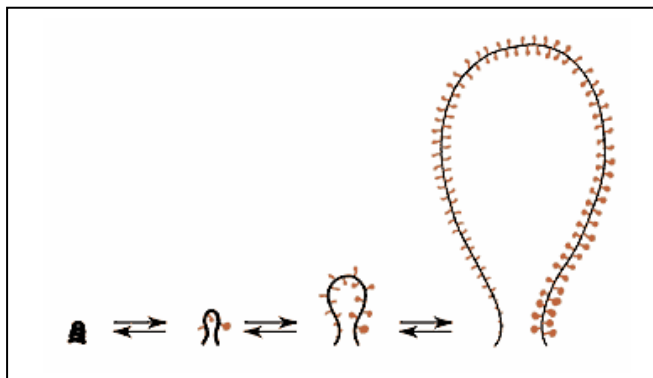
Испитувањето на механизмите на генетската регулација кај еукариотите претставува една од најактивните проблематики на современата генетика.

Сегашното толкување или објаснување на молекуларниот промени при генската експресија кај еукариотите претставува резултат на сознанијата на рекомбинантната **DNA** технологија. Или уште би рекле современото познавање за генската структура и регулација кај еукариотите сè уште е нецелосно.

Техниките на рекомбинантна **DNA** во голема мера придонесоа да се добијат подетални познавања за структурата на кодирачките и некодирачките делови на еукариотските гени исто и на нивните **RNA** транскрипти.

Контролата врз продукцијата на **i-RNA** во јадрото може да биде на неколку нивоа.

Како што видовме многу еукариотски гени се составени од егзони и интрони а за да се добие **i-RNA**, интроните од примарниот транскрипт (препис) на генот се исекуваат, што значи контролата на генската експресија може да биде за време на транскрипцијата. Од друга страна тоа што **DNA** во еукариотските клетки е организирана во нуклеозоми, кои од своја страна се организирани во повисок степен на хроматинска структура. Истата може да врши контрола врз транскрипцијата, бидејќи прави **DNA** достапна за **RNA** полимеразата.



Сл. 21. Транскрипција кај политени хромозоми

Како резиме може да се истакне дека во сите контролни механизми сигурно е дека учествуваат специфични протеини (највероватно и **RNA** молекули), кои дејствуваат врз регулаторните делови во **DNA** или **RNA**, меѓутоа познавањата за таквите регулаторни молекули засега се нецелосни.

МЕНЛИВОСТ НА ГЕНЕТСКИОТ МАТЕРИЈАЛ- Ненаследна (фенотипска) менливост Комбинаторна или рекомбинантна, Мутации- Индуцирани мутации, Хемиски и физички мутагени агенси.Промени во бројот и структурата на хромозомите,

Менливоста е еден од најважните фактори на еволуцијата, која се јавува како причина за големото разнообразие во живата природа. Успесите на современата молекуларна биологија и генетичкото инженерство, на човекот му дозволуваат кај одредени организми да го измени наследниот апарат и со тоа оптимално да ја реализира наследната информација.

Кај живите организми можат да се појават: **наследна или генотипска и ненаследна или модифицирачка менливост.**

Ненаследна менливост во поширока смисла на зборот ги опфаќа промените во фенотипот кои **не се** од наследен карактер, а настануваат под влијание на факторите на животната средина. Сите овие промени спаѓаат во групата на *модификации* - измени во рамките на нормата на реакцијата на наследниот потенцијал, а во зависност од измените во надворешната средина. Оваа менливост е реверзибилен карактер, масовно се застапени кај сите живи системи и се од огромно значење за феноменот на приспособувањето и преживувањето на единките.

Генотипска (или наследна) менливост

Оваа менливост се карактеризира со следниве карактеристики на наследна менливост:

- измени во наследниот материјал, во генотипот на организмот
- при полово размножување **се** пренесуваат на потомството (се наследуваат повеќе генерации)
- измените се генотипски

Генотипската менливост се должи на промени во наследниот материјал, односно во генотипот на организмот, кои можат да се пренесуваат и наследуваат во повеќе генерации.

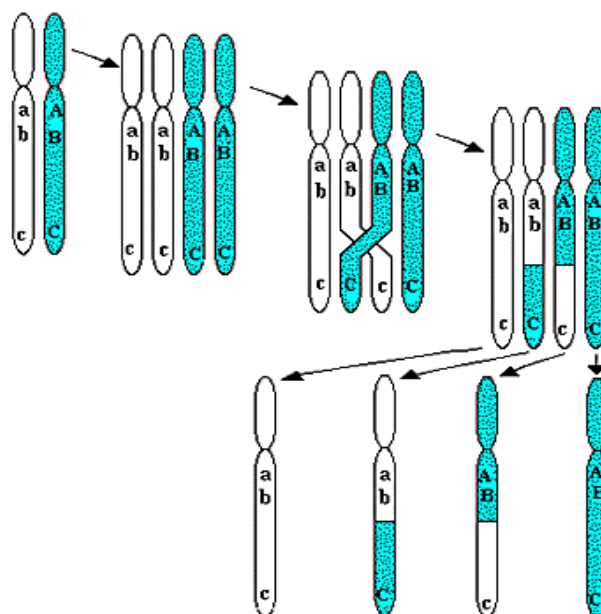
Во зависност од тоа кои се механизмите што доведуваат до вакви промени, генотипската менливост од своја страна може да биде: *комбинаторна или рекомбинантна и мутациона менливост.*

КОМБИНАТОРНА ИЛИ РЕКОМБИНАНТНА МЕНЛИВОСТ

Во основата на оваа менливост стојат новите комбинации на хромозомите и гените, што се добиваат при хибридизацијата и тоа во резултат на независното распределување на хромозомите во мејозата при формирањето на половите клетки, потоа од нивното случајно комбинирање при оплодувањето и од рекомбинацијата на гените при процесот на crossing-over. Од таму разликуваме всушност 3 природни различни методи на генетска рекомбинација:

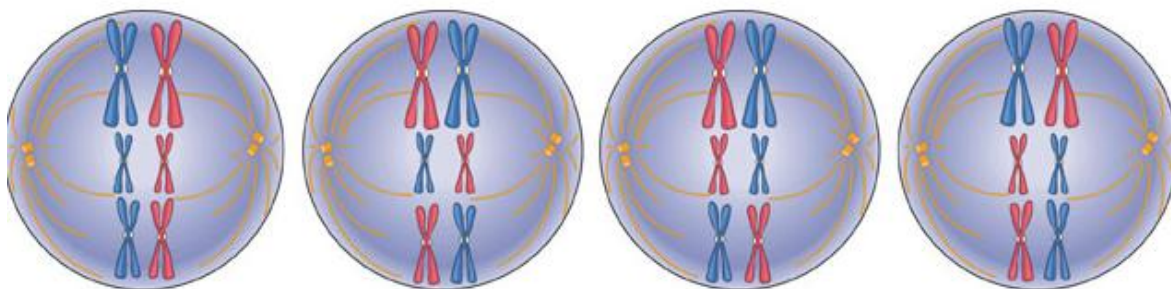
I Метод на генетска рекомбинација Crossing over

Оваа менливост всушност претставува секундарна појава во еволутивниот процес, бидејќи е резултат на промена во постоечката наследна информација. Поточно, јасно е дека кај овој тип на менливост не се менуваат гените туку само нивните комбинации, а како резултат на тоа се менува нивната интеракција во целиот систем на генотипот. Оваа менливост првенствено наоѓа примена во селекцијата на организмите пред сè во правец за добивање на саканите квалитативни и квантитативни својства кај селектираните единки.



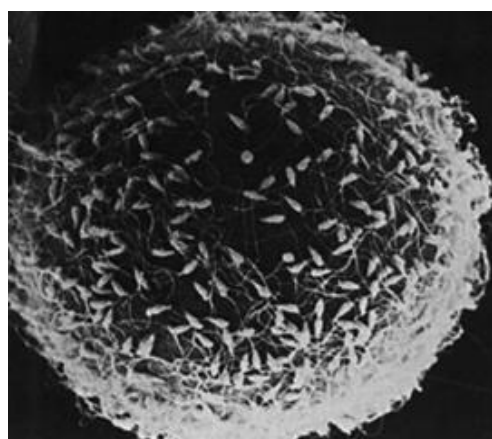
II Метод на генетска рекомбинација

Независно распределување на хомологните родителски хромозоми



III Метод на генетска рекомбинација

Фертилизација, фузија на две гамети и формирање на зигот



МУТАЦИОНА МЕНЛИВОСТ (МУТАЦИИ)

Примарна форма на наследната односно генотипската менливост претставува мутационата менливост или мутацијата. Тоа всушност претставува промена предизвикана во генетскиот материјал што се случува под влијание на факторите во животната средина, но тие за разлика од претходните се трајни измени со кои е засегнат наследниот материјал и преку половите клетки во репродуктивните процеси на единките се трансмитираат во потомството.

Видови мутации

Во зависност од причината за појава на промени во генетскиот материјал разликуваме:

- **спонтани мутации** - се јавуваат неочекувано, во природни услови, без видливи причини или од непознати фактори 20% од супституциските и вонфазните мутации се спонтани транзиции при репликација, настануваат и како резултат на спонтани хемиски лезии на DNA молекулата
- **индуцирани мутации** - кои се предизвикани од насочено дејство на мутагени фактори во различни експерименти.

Во зависност пак од тоа на кое ниво во генотипот се случуваат промените, мутационата менливост односно мутациите можат да бидат: **генски; хромозомски и плазмонски** мутации.

Спонтани мутации

Таутомерија- кога поедини атоми на водород од позиција 6 ќе преминат во позиција 1 (од amino во imino група) или обратно од 1 во 6 позиција во пуринскиот или пиримидинскиот прстен доаѓа до промени во поврзувањето па **A** се однесува како **G** или обратно

Депуринација- подразбира прекин на гликозидна врска помеѓу пуринска база и дезоксирибоза со последователно губење на аденинскиот или гванинскиот остаток од DNA молекулот

Дезаминација- при овој процес цитозин преминува во урацил кој е комплементарен со аденин и настанува транзиција во тек на репликација

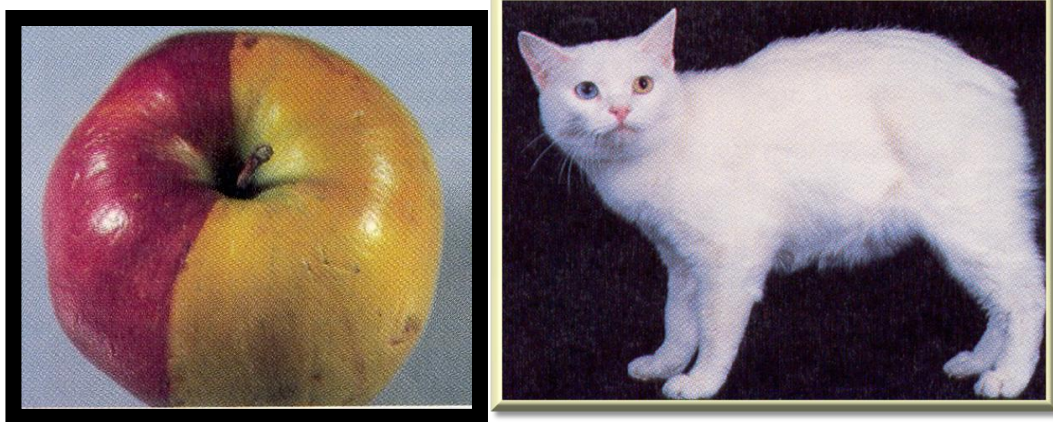
Оксидативно оштетување на нуклеотидните бази како облик на спонтан лезија при што поради активни молекули (радикали) настанува трансверзија

ГЕНСКИ МУТАЦИИ

Познато е дека наследната информација е закодирана во редоследот (секвенцата) на нуклеотидите во полинуклеотидните низи на DNA молекулата, и дека се зачувува преку сложени биохемиски-молекуларни процеси, кои освен репликативна имаат и репаративна функција. Од ова пак произлегува дека мутациите можат да бидат во резултат на одредени промени или грешки на сите можни нивоа при овие процеси. Мутагените агенси (фактори) можат да имаат одредено влијание на нормалната функција на генетскиот материјал, преку предизвикување промена во структурата на самата DNA молекула или пак преку промени на ензимите кои учествуваат во нејзината биохемија. До неодамна, повеќето проучувања за молекуларните основи на генските мутации се базирани на промените во редоследот на аминокиселините, утврдени кај протеински молекули што се кодирани од мутирани гени.

Класификација на мутациите

Наследни-херeditарни кои се пренесуваат преку половите клетки па се нарекуваат и **герминативни мутации**



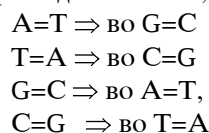
Сл.1. Примери за соматски мутации

Соматски мутации-се јавуваат во телесните клетки кај организмите (пр. канцерогено ткиво). Генските мутации според карактерот на промената можат да бидат диференцирани на два типа, и тоа:

- **субституциски** - предизвикани со замена на базни парови
- **вонфазни** - поврзани со изместување на рамката
- **Субституциски генски мутации**

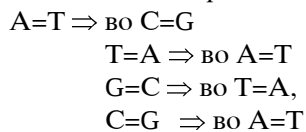
Се смета дека околу 20% од спонтаните мутации се во резултат на субституција на базни парови. Постојат два типа на субституција на базните парови и тоа: *транзиција* и *трансверзија*.

Појава на *транзиција* имаме кога доаѓа до замена на една пуринска со друга пуринска база или пак на една пиримидинска со друга пиримидинска база, пример:

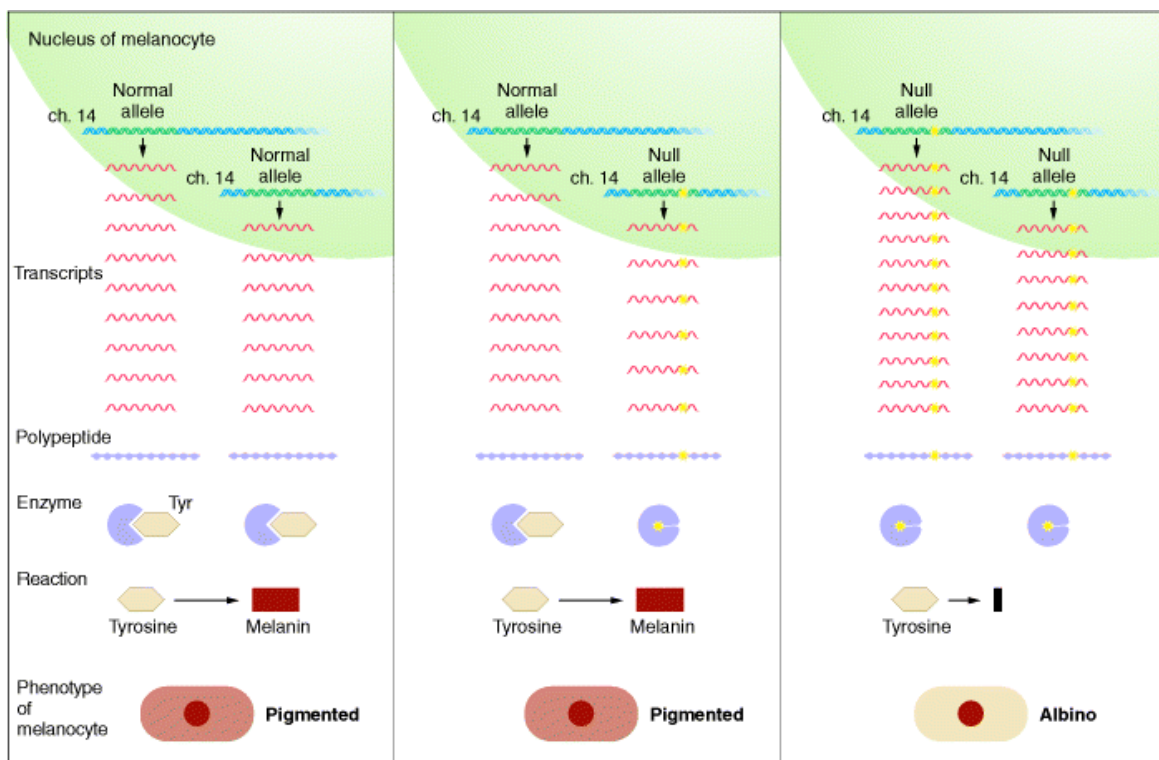


Кога во нуклеотидниот пар $A=T$, пуринската база (A) ќе се замени со пуринска база (G), додека пиримидинската база (T) ќе се замени со пиримидинска база (C), имаме транзиција на $A=T \Rightarrow \text{во } G=C$ или обратно $G=C$ транзицира во $A=T$, потоа $T=A \Rightarrow \text{во } C=G$ и обратно.

Додека за *трансверзија* зборуваме кога има промена на пуринска во пиримидинска база или обратно, пример:

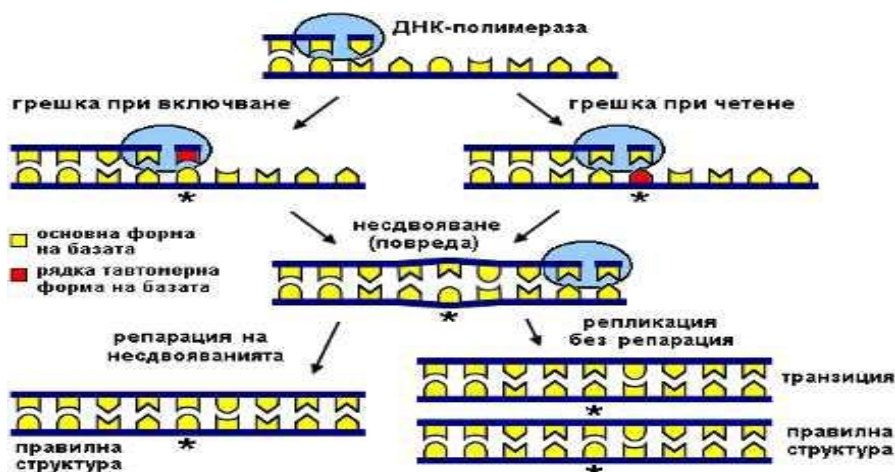


Поточно кога пуринската база (A) се промени во пуринска база (C), а пиримидинската база (T) во пуринска база (G) се добива следната трансверзија $A=T \Rightarrow \text{во } C=G$ и т.н.



Сл.2. Како резултат на метаболитичка генопатија настанува албинизам кај хомозиготите со рецесивна мутација

Замените (субституциите) на базите можат да настанат на најразлични начини. Така на пример за време на репликацијата (синтезата) на DNA можат да се случат спонтани транзиции поради промената позната како **таутомерија**, со што се менуваат хемиските својства на молекулата на DNA. Таутомерните промени на базите им ги менуваат својствата (односно способноста) за образување на водородни врски, така на пример аденинот (A) при ваквите промени придобива способност за образување на водородни врски како гванин (G) односно се однесува како (G), потоа (G) како (A), а (C) како (T) и (T) како (C).



Мутагенеза чрез тавтомерни форми
Сл. 3. Шематски приказ за таутомерија

Субституциските генски мутации, а посебно транзициите што преставуваат матрични односно грешки при копирање, се јавуваат и како индуцирани со хемиски мутагени агенси, (како азотестата киселин, 2-аминопирин (2-AP), 5-бромуратил (5-BU) и др.) кои предизвикуваат грешки при вклучување. Додека пак механизмите преку кои се индуцираат трансверзии се послабо проучени и сеуште во целост неразјаснети. Се смета дека многу генски мутации предизвикани од ултравиолетово зрачење претставуваат трансверзии.

Видови на субституциски мутации

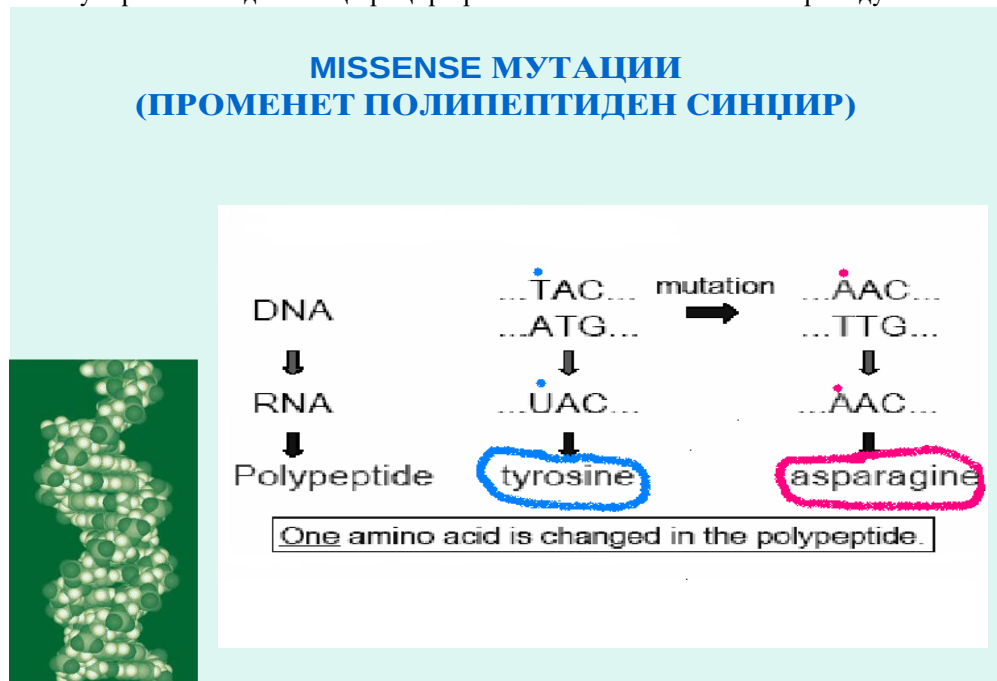
Синонимни тивки (силени) мутации- промена на триплетот не резултира со промена на аминокиселината во протеинскиот продукт на генот (CGC-аргинин- ако премине во CGT,CGG,AGA,AGG,CGA повторно кодира аргинин)



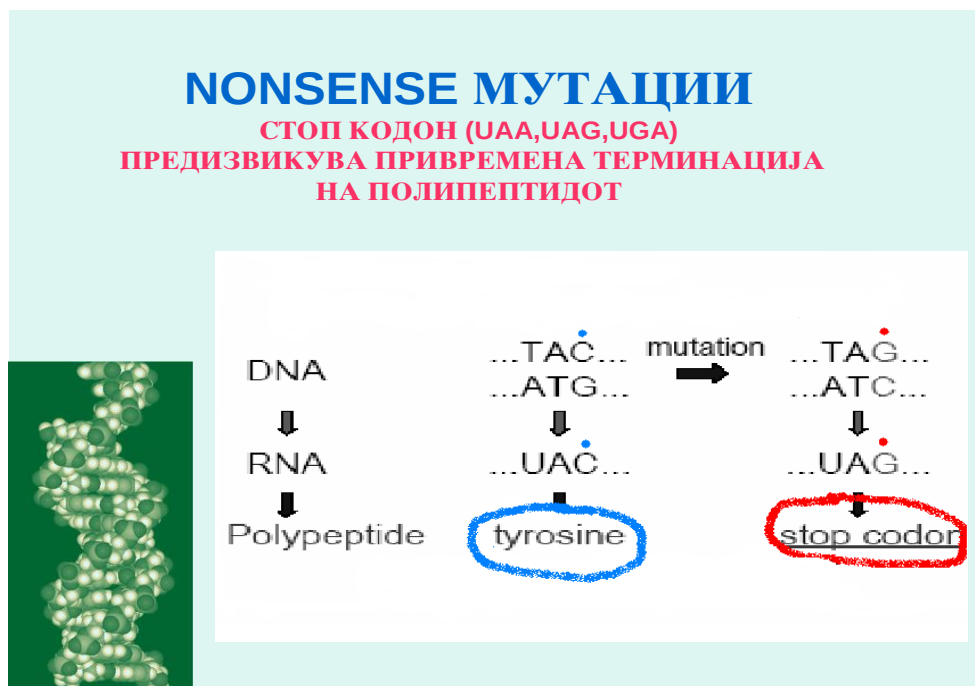
Неутрални- мутираниот кодон резултира со различна но функционално еквивалентна аминокиселина

(пр. AAA(лизин)-AGA (аргинин), двете се базни киселини)

Смислени- мутираниот кодон специфицира различна аминокиселинска резидуа



Безсмислени (нонсенс) мутации - предизвикуваат прекинување т.е. завршување на синтезата на полипептидната низа (ако наместо UACGAGGGTTCATAGG се препише UAGCUCCCAAGUAUCC)



Се смета дека 23% од субституциските генски мутации се синонимни (кои не предизвикуваат промена во структурата на протеинските молекули).

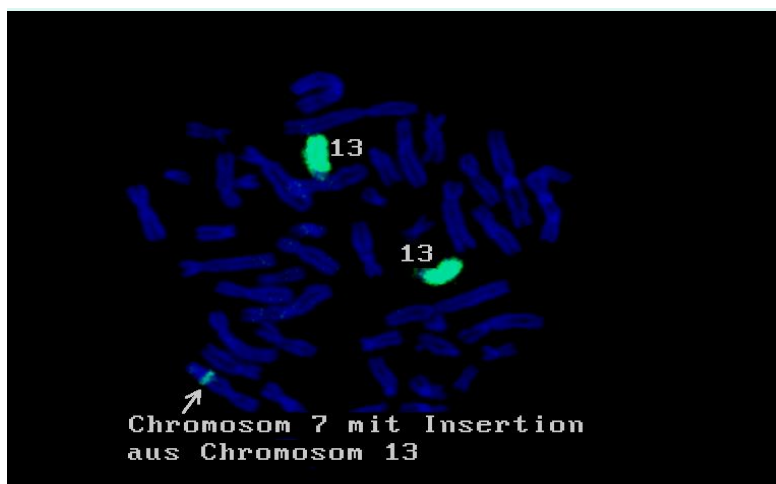
МУТАЦИИ НА ГЕНОТ ЗА Hb

Normal beta chain
ATG GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG AAG TCT GCC GTT ACT GCC CTG TGG GGC AAG GTG AAC CTG GAT GAA GTT GGT GGT GAG GGC CTG GGC Val His Leu Thr Pro Gln Gln Lys Ser Ala Val Thr Ala Leu Trp Gly Lys Val Asn Val Asp Gln Val Gly Gly Gln Ala Leu Gly
HbS Sickle cell (missense)
ATG GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG AAG TCT GCC GTT ACT GCC CTG TGG GGC AAG GTG AAC CTG GAT GAA GTT GGT GGT GAG GGC CTG GGC Val His Leu Thr Pro Val Gln Lys Ser Ala Val Thr Ala Leu Trp Gly Lys Val Asn Val Asp Gln Val Gly Gly Gln Ala Leu Gly
HbC (missense)
ATG GTG CAC CTG ACT CCT AAG GAG AAG TCT GCC GTT ACT GCC CTG TGG GGC AAG GTG AAC CTG GAT GAA GTT GGT GGT GAG GGC CTG GGC Val His Leu Thr Pro Lys Gln Lys Ser Ala Val Thr Ala Leu Trp Gly Lys Val Asn Val Asp Gln Val Gly Gly Gln Ala Leu Gly
HbThalassemia (nonsense)
ATG GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG AAG TCT GCC GTT ACT GCC CTG TGG GGC TAG GTG AAC CTG GAT GAA GTT GGT GGT GAG GGC CTG GGC Val His Leu Thr Pro Gln Gln Lys Ser Ala Val Thr Ala Leu Trp Gly Stop
HbThalassemia (frameshift) -AA
ATG GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG GTC TGC CGT TAC TGC CCT GTG GGG CAA GGT GAA CCT GGA TGA AGT TGG TGG TGA GGC CCT GGG C Val His Leu Thr Pro Gln Gln Val Cys Arg Tyr Cys Pro Val Gly Gln Gly Gln Arg Ala Stop

Разликите помеѓу човекот од една страна и кучето и глушецот како модели за компаративни молекуларни истражувања покажуваат дека транспосоната инсерциона стапка е најниска кај кучето, стапката на делеции е најголема кај глушецот, а нуклеотидната супституциона стапка е најмала кај човекот (Kerstin Lindblad-Toh et al. 2005)

-Вонфазни муџации

Сrick и сор., (1961) при испитувањата на некои г-II мутации на фагот Т-4, претпоставиле дека профлавиног предизвикува *инсерција* односно *вмешнување* или *делеција* *и.е. оџија ање*, на еден или повеќе нуклеотидни парови во или од соодветната DNA молекула на Т-4. Ваквите промени познати се како **вонфазни муџации**. Тие предизвикуваат промена во структурата на генетичкиот код почнувајќи од местото на промената па сѐ до крајот на генот.



Сл. 4. Детекција на инсерција 7/13 во хуман кариотип со FISH техника

Утврдено е дека повеќето мутации што се поврзани со изместување на рамката се сртенуваат во секвенци или последователности кои имаат т.н. монотони редови од еден или два пара на азотни бази (како што е прикажано на следната шема).

- а) 5'.....AC - - AAAAG TC CA....
3'..... TG - - TT T TCAGG T....
- б) 5'.....AC - - AAAAG TC CA....
3'..... TG - - TT T TCAGG T....
↑ пресек на едната низа
- в) 5'.....AC - - AAAAG TC CA....
3'..... TG TT CA GG T....
 TT ↑ погрешно сврзување на бази
- г) 5'.....AC - - AAAAG TC CA....
3'..... TG - TTT CACAGG T....
 ← репаративна синтеза

Вонфазните мутации најчесто се спонтани мутации кои се јавуваат за време на репликацијата на DNA.

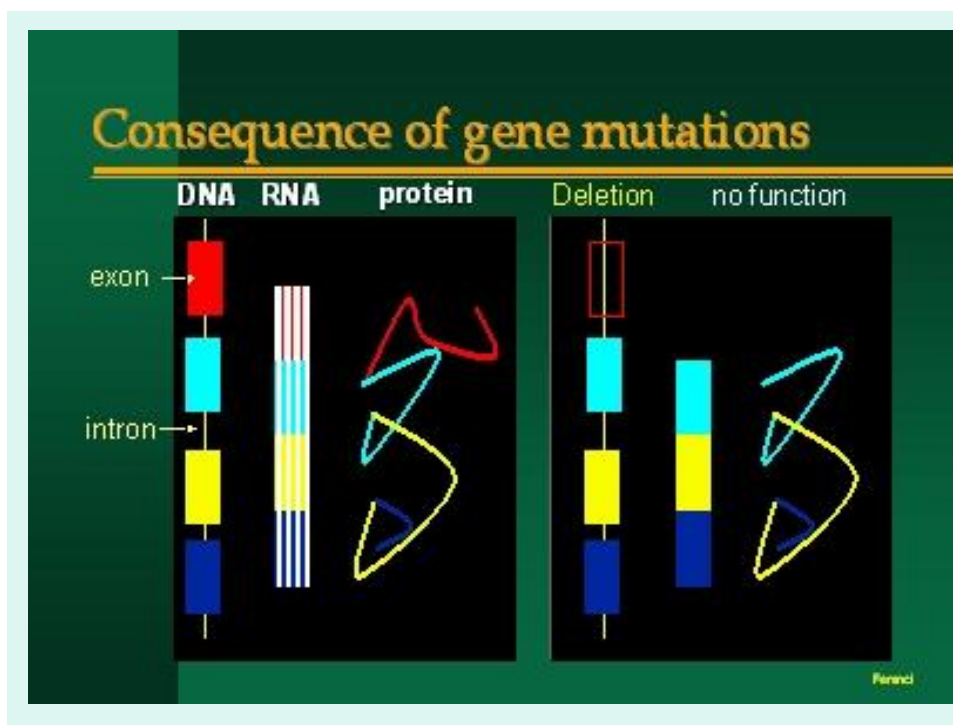


Сл.5. Детекција на микроделеција (парцијална моносомија на 22 хромозом) во хуман кариотип со FISH техника

Од предходно изнесеното може да се констатира дека природата на генските мутации е сврзана со промената на примарната структура на DNA. Во резултат на тоа еден ген се јавува во различни состојби односно функционални форми или **алели**. Познато е дека нормалните својства на видот во еволутивниот процес по правило се детерминираат од доминантните алели кои уште се нарекуваат нормални алели. Меѓутоа, најчесто со мутација доминантните алели поминуваат во мутантни или рецесивни алели. Ваквите промени кои условуваат мутација на нормалните (диви, немутирани или доминантни) алели во мутантни (рецесивни) алели (**A→a**) познати се како *прави мутации*. Можен е и процес на *обратна мутација*, кога рецесивните, мутантни алели поминуваат во нормални, доминантни алели (**a→A**). Различни алели на еден исти ген, можат да се добијат во голем број бидејќи и секој алел од своја страна преку прави и обратни мутации може да даде други алели, (**A→a→a1→a2→a3** и т.н.). На ваков начин се јавува мноштво на функционални форми (алели) на еден исти ген кои образуваат серија од алели, појава позната како *множесиво на алели или мултипли алели*. Алелите од множествените серии имаат различно дејство во споредба со дејството на исходниот ген и согласно на тоа имаат соодветна фенотипска експресија.

Мултиплиот алелизам како еден од главните феномени на наследната менливост, покажа дека секој ген може да мутира во повеќе алели и на тој начин да има влијание врз развојот на својствата. Инаку мултиплиот алелизам претставува честа и широко распространета појава во природата.

Како констатација од сето досега изнесено може да се подвлече дека секоја повреда во примарната структура на молекулата на DNA се јавува како потенцијална промена која може да предизвика мутација, која потоа може да биде елиминирана само со смртта на клетката или организмот, или пак преку процес на репаративна активност да се воспостави нормална структура на DNA молекулата.

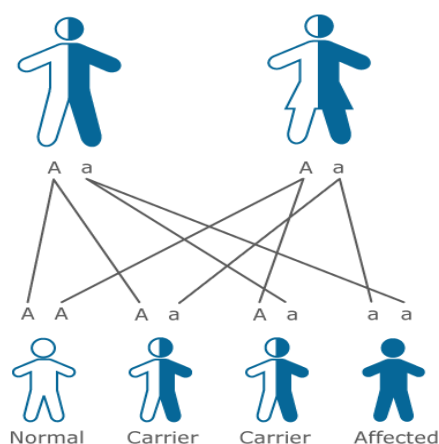


Сл. 6. Шематски приказ за последиците од генска мутација

Експанзија на тринуклеотидни секвенци кои се повторуваат

Еден посебен облик на мутирање во хуманиот геном е предизвикано од нестабилноста на одредени тринуклеотидни секвенци. Се работи за репетитивни триплети на бази кои имаат специфична експанзија само за одредени гени и хромозоми. Најчесто зафатени тринуклеотиди се **CAG** и **CGG**. Во оваа група на патологии условени од мутации се Фрагилниот X-A синдром, Хантингтон-ова болест и др.

Фрагилизации на X хромозомот како маркери на ретардацијата



Фрагилниот X-синдром е највообичаена форма на наследена ментална ретардација со приближно 1 заболени на 1000 машки новороденчиња и на 1 носител на 800 женски, околу 80% од машките со фрагилзации на X хромозомот и 30% на женските носители се ментално ретардирани. Општо прифатено е правилото дека секое ментално ретардирано лице, машко или женско, со непозната етиологија на ретардацијата, треба да се подвргне на тест за фрагилзација на X хромозомот. современите постапки на молекуларната технологија овозможуваат соодветна детекција на фрагилзациите на X хромозомот како и да се резбере атипичниот начин на X-врсана трансмисија фрагилниот X хромозом. Пред новогенетичките можности и постапки за соодветно дијагностицирање на фрагилниот

X хромозом неопходно било да се утврди фрагилно место во Xq 27.3. Денес се знае дека фрагилно мутираниот X хромозом мора да мине низ женската герминална линија пред да се манифестира клинички. Лабораториските методи за дијагностицирање на фрагилниот X синдром воглавно се цито-генетски со користење на посебни култури со цел да се максимизира процесот на клетки што содржат фрагилан X хромозом. Овие техники се користени во комбинација со врзаните ДНК маркерни системи за интраутерино дијагностицирање на X фрагилниот синдром, според Робинсон (Robinson) со 97% точност. Одговорниот ген **FMR-1** веќе е клониран и постои надеж дека ќе потпомогне во објаснувањето на уникатниот начин на трансмисија на овој синдром. Мутацијата е карактеристична по зголемувањето на големината на нестабилниот дел на специфичен ДНК отсечок на X хромозомот што условува ненормален облик на ДНК метилацијата. Бројот на повторувања на тринуклеотидите од **CGG** типот во овој регион е во директен однос со големината на мутираниот дел и клиничката манифестација. Кај нормалните единки **CGG** триплетот е со ниска повторливост - од 6 до 51. Кај лицата пак со мутација повторливоста на **CGG** триплетот во отсечокот расте сообразно со клиничката изразеност на синдромот. Ниската повторливост на **CGG** триплетот, од 50 до 200 пати, е наречена **премутација** при што ваквите лица клинички се неафицирани. Прераснувањето на премутација во мутација, **повеќе од 200 CGG** повторувања, се пренесува преку мајката. Премутацијата е прекурсор на целосна мутација. Фрагилниот X ген се пренесува како X-врсано рецесивно својство на атипичен начин што е изразено со некои од следниве невообичаени карактеристики: само 80% од машките се афицирани. Останатите 20% се неафицирани- непенетрантни машки трансмитери што го пренесуваат генот на сите свои ќерки. Ќерките што го примиле генот од своите татковци се носители и го пренесуваат на половина од своите синови кои ќе бидат заболени. Околу 30% од женските носители се афицирани имаат потешкотии во учењето со нормални IQ вредности, 30% се интелектуално нормални. Меѓу тоа, менталната ретардација е поретка кај ќерките на машките преносители. За разлика од повеќето изразени X-рецесивни заболувања, кај X-фрагилниот синдром не се утврдени нови мутации. Сите мајки на заболени деца се носители или на премутација или на целосна мутација. Цитогенетското дијагностицирање претпоставува култивација на лимфоцитите во медиум дефицитарен за фолична киселина или тимидин. Доколку за време на примеркувањето на крвта пациентот орално зема фолична киселина, бројот на фрагилно X-позитивните клетки може значително да се редуира и резултатот да биде негативен. Кај заболени машки околу 0 до 50% од клетките ќе го покажат овој дефицит. Потребно е кај сите роднини на афицираното машко да се спроведе молекуларна анализа за фрагилзацијата. Степенот на позитивноста за фрагилзацијата кај женските корелира со нивото на когнитивни потешкотии. Приближно 80% од афицираните машки манифестираат симптоми на ментална ретардација, макроорхидизам и големи уши, долгнавесто лице, широко раздвоени прсти на екстремитетите и др. Симптомите се помалку забележливи кај машките на предпубертетската возраст, често се јавува хиперактивност и зголемена инциденција на аутизам, женските што ја носат фрагилната X-мутација обично имаат полесна клиничка манифестација. Кај нив најчесто се јавуваат потешкотии во учењето, особено во математиката, доцнењето на развојот во говорот, проблеми со вниманието и концентрацијата и т.н. Некои женски со оваа мутација манифестираат ментална ретардација. Доколку фрагилниот X-синдром е дијагностициран кај синот на мајката треба да и се каже дека е носител и дека треба да се подвргне на молекуларни анализи. Постои 50% веројатност секој од нејзините наредни

синови да го носи фрагилниот X-ген. Кај 80% од синовите што ќе го наследат мутираниот ген постои веројатност клинички да го манифестираат својството. Останатите 20% ќе бидат фенотипски нормални машки трансмитери на фрагилизацијата. До колку мајката носител и самата е ментално ретардирана прогнозата за потомството е особено лоша. Женските индивидуи што го наследиле мутантниот X-хромозом од нивните татковци не пројавуваат конгнитивен дефицит но постои ризик (околу 40%) синдромот комплетно да го пренесат на нивните синови.

Индуктирани мутации

Ерата на индуцираните мутации односно развојот на мутационата генетика како нова дисциплина започнува по откритијата на Нобеловецот Muller, (1927), кој во експерименти на *Drosophila melanogaster* со високи дози X-зраци ќе предизвика мутации кои се наследни промени. Овие истражувања се од огромно значење за сознанијата за природата на гените и суштината на трансмисијата на наследните својства кај генерациите.

Развојот на мутационата генетика и сознанијата од мутагенезата придонесоа за откривање на голем број мутагени агенси кои предизвикуваат промени во структурата на гените или хромозомите, кои иако експериментално не се применуваат врз човекот, сепак делуваат и на него. Од таму и мислењето на некои истражувачи дека под индуцирани мутации може да се сметаат промените предизвикани од физички, хемиски или биолошки агенси во текот на промената кои се пренесуваат на потомството (Kazazian, 1985).

Хемиски мутагени агенси

Муштагени агенси кои дејствуваат при репликацијата на ДНА.

а) *Базни аналози* - се вградуваат за време на репликацијата во молекулата на ДНА. *5-бромурацилои*, *5-БУ-аналог* на Т може да премине во таутомерна-енолна форма, која се врзува со гванин (G), и доведува до транзиција на А=Т во G=C. ; *2-аминопирини*, *2-АП*, се врзува како со Т така и со С предизвикува транзиција на А=Т во G=C и G=C во А=Т).

б) *Акридински бои* - профлавин - предизвикува генски мутации преку делеции и инсерции.

Муштагени агенси кои предизвикуваат директна промена на ДНА молекулата

а) *Модификаторите на базите во ДНА* не предизвикуваат отстранување на нуклеотидите и формирање на попречни врски во ДНА полинуклеотидните низи.

Азотистата киселина преку дезаминација аденинот (А) го претвара во хипоксантин, додека цитозинот (С) го претвора во урацил (U), со што предизвикува транзиција G=C во A=T.

Хидроксиламинои има посепифично дејство при што доведува до таутомерна промена на цитозин (C) во тимин (T) додека мутацијата во овој случај се состои во замена на G=C со A=T парот.

б) *алкалните агенси*- радиомиметички субстанции- *етил метил сулфонат (EMS)*; *етил етан сулфонат (EES)*; *диметил сулфонат (DMS)*; *диетил сулфонат (DES)*; *метил метан сулфонат (MMS)*; *нигерин*, *нигрозогванидин (NG)* и др. -ефектот е "frameshift" мутации и транзиции

Муштагени агенси кои индиректно дејствуваат на синтезата и репарацијата на ДНА молекулата

-*уретан*; *5-аминоурацил*; *6-меркаптоурин* и др. -имаат слична хемиска структура со обичните бази или со нивните прекурсори. Уретанот предизвикува големи промени во ДНА од категорија на делеции.

-*кофеин*, *теобромин*, *акрифлавин* и др. - го инхибираат процесот на репарација, се смета дека дејството на оваа категорија мутагени агенси се остварува преку модификација на ензимот ДНА -полимеразата.

Физички мутагени агенси

1. Висока температура (и до пет пати побројни промени)
2. Нејонизирачко електромагнетно зрачење (UV зрачење, примена на ласери во експерименти)
3. Радијација - **јонизирачко електромагнетно зрачење** (космичко, со X или γ зраци)
-корпускуларно зрачење (α, β зраци, неутрони)

-температура- на висока температура молекулите и атомите се многу помобилни, што може да доведе до меѓумолеркуларни замени, а со тоа пак да се добие мутација. Повеќето хемиски реакции се одвиваат на зголемени температури, состојба која може да влијае на зголемување на фреквенцијата на мутациите, така разликите понекогаш можат да бидат и до пет пати повеќе во однос на ниските температури. Утврдено е дека топлината има влијание врз дезаминацијата на цитозинот (C) при што се формира урацил (U), слично како мутагеното дејство на азотестата киселина, а на тој начин условува појава на транзиција (C) во (T) и на транзверзија (G) во (C).

-зрачење- нејонизирачко и јонизирачко

Радиоактивното зрачење спаѓа во најстарите и најсигурни мутагени агенси кои се користат за добивање на индуцирани мутации по експериментален пат. Сите видови на радијација претставени како **електромагнетски** и како **корпускуларни** зрачења, во различна мера способни се да ја изменат структурата на ДНА и при тоа да предизвикаат одредена мутација, односно степенот на мутагеноста на радијацијата е во тесна врска со физичките својства на зраците.

Според физичките својства на зраците електромагнетското зрачење може да биде: **јонизирачко** (предизвикано од X и γ зраци) и **нејонизирачко** (од ултравиолетови зраци).

Ултравиолетовите зраци (UV) предизвикуваат нејонизирачко електромагнетско зрачење. Тоа се зраци со голема бранова должина и со мала енергија, поради што продорната моќ е многу помала во споредба со X и γ зраците. Нивниот мутагени ефект се чувствува само на поединечни клетки, како бактериски, полен и др., или на слични култури каде клетките се поредени во еден слој, кога зраците не мораат да поминуваат низ подлабоките слоеви на ткивото. Во соединенијата кои не апсорбираат UV-зраци не доаѓа до молекуларна екситација, па ни до хемиски промени кои покасно би можеле да предизвикаат генетски промени. Фотоните на UV-зраците најдобро се апсорбираат од нуклеинските киселини, нешто послабо од протеините, додека од останатите компоненти на клетката уште послабо.

X-зраците предизвикуваат јонизирачко електромагнетско зрачење кое има кратка бранова должина. Кога сноп од брзи електрони во рентгенска цевка удира во метален блок ќе се појават високо енергетски електромагнетски зраци, кои благодарение на голема продорна моќ навлегуваат длабоко во живата материја поради што имаат посебно биолошко значење. Нивното дејство пак може да биде директно или индиректно. При директното дејство фотоните на X-зракот удираат директно во атомот на органската молекула, додека индиректното дејство се состои во тоа што при проаѓањето низ живата материја, овие зраци создаваат доста реактивни радикали (како H и OH), кои стапуваат во реакција со други молекули, и условуваат разни прекини. Што значи и при индиректното дејствување се добива истиот ефект како и при директното јонизирање на молекулите.

Гама (γ) зраците исто така предизвикуваат електромагнетско јонизирачко зрачење кое се добива при радиоактивно распаѓање. Денес воглавно се добиваат од радиоактивен кобалт (Co^{60}), кој се става во т.н. кобалтна бомба. Познато е дека освен кобалт и други радиоактивни изотопи можат да имаат мутагено дејство, таков е радиоактивниот фосфор (P^{32}). Меѓутоа и изотопи кои се наоѓаат во организмот можат да предизвикаат мутации.

Како **корпускуларно зрачење** се користат:

Алфа зраци или честиици кои претставуваат хелиумови јадра што се емитираат од радиоактивни супстанции а се користат само за површинско зрачење.

Бета зраци или честиици претставуваат електрони кои се емитираат со голема брзина од атомското јадро на некои радиоактивни супстанции. Бета честичите исто се користат за површински зрачења, бидејќи дометот им е доста мал.

еутрони-те пак се честиици без електричен полнеж, а со маса како протон, и бидејќи немаат електричен полнеж не се апсорбираат лесно и имаат голема продорна моќ, односно минувајќи неутроните низ живата материја произведуваат протони кои имаат јака пенетрациска моќ. Неутронот се губи кога ќе дојде во контакт со атом во чие јадро ќе се инкорпорира со што ќе се добие нов изотоп кој ќе ослободува протони и енергија. Ако се случи неутронот да се инкорпорира во азотот на нуклеинската киселина или на протеинската молекула, азотот може да премине во јаглерод и со тоа да се добие лабилна ситуација која е потенцирана со ослободување на енергија. Меѓутоа, ако азотот се наоѓа во молекула која го изградува хромозомот тогаш на ниво на хромозомот се јавуваат драстични промени кои најчесто доведуваат до хромозомски прекини, па затоа за неутроните важно е местото каде се случува реакцијата.

Според тоа, врз база на претходно изнесените податоци можеме да констатираме дека најчувствителна клеточна структура на зрачење е јадрото со хромозомите односно DNA. Од друга страна познато е дека мутацијата на генот или хромозомската абериација, може да предизвика десет пати помала доза одколку што е потребна дозата која треба да инактивира одреден ензим кој ќе доведе до оштетување на клеточната мембрана. Врз база на ова пак може да се заклучи дека оштетувањето на DNA претставува примарно и најважно оштетување на клетката предизвикано со зрачење, односно докажано е дека зрачењето доведува до успорена синтеза на DNA која пак има влијание на синтезата на RNA, а со тоа и на синтезата на протеини, што како краен резултат има последица на успорен митотски процес и раст на клетката во текот на клеточниот циклус. Бидејќи делбата на клетката е тесно поврзана со синтезата на DNA од голема важност е да се знае во кој стадиум од делбата се одвива зрачењето. Во G-1, клетките се многу помалку чувствителни на зрачење во споредба со G-2, додека чувствителноста во S периодот, зависи од тоа во која мера се извршила репликацијата на DNA. Познато е и тоа дека клетките во фаза на мејотска кариокинеза се многу почувствителни на зрачење во споредба со соматските кога се одвива митотската кариокинеза. Од друга страна по правило растителните организми се поотпорни на зрачење во споредба со животинските, додека во растителниот свет голосемените во споредба со скриеносемените растенија се почувствителни на зрачење. Одредени автори чувствителноста на зрачење ја доведуваат во корелација со просечниот волумен на хромозомите во интерфаза. Колку е поголем волуменот на хромозомите поголема е количината на DNA по хромозом, што значи клетките кои имаат помал број на хромозоми меѓутоа со поголем просечен хромозомски волумен, се почувствителни на зрачење во споредба со клетките кои имаат многу на број хромозоми но со мал волумен на DNA по хромозом. Од ова произлегува констатацијата дека чувствителноста на зрачењето квантитативно е поврзана со количината на енергијата што може да ја апсорбира еден хромозом или поконкретно, диплоидните генотипови се почувствителни на зрачење од полиплоидните генотипови. Организмите кои се на пониско ниво на еволутивен развој се порезистентни на радијација во споредба со посовремените видови што е разбирливо ако се има предвид претходно споменатата теорија. Така на пример, леталната доза за една амеба е многу поголема во споредба со летална доза на инсект, животно или човек.

Таб. Физички, хемиски и биолошки мутагени агенси

Физички агенси	X-зрачење
	Јонизирачко зрачење
	Механички фактори
Хемиски агенси	Алкохол
	Медикаменти
	Амфетамински лекови Калиум јодид
	Аминиптерин и други антагонисти Пропилтиоурацил
	Фолни киселини Радиоактивен јод
	Андрогени хормони 17-алфа-етинил тестостерон
	Антиконвулзивни лекови .
	(Hydantoin, Phenobarbiton...) Силбестрол
	Диезепам Талидомид, Тестостерон
	Дикумарол Тетрациклински антибиотици
	Хлортиазит Тридион
Биолошки агенси	Вируси
	Arbo вирус Бактерии
	Citomegalo вирус Treponema pallidum
	Coxsackie virus Listeria monocitogenes
	Epstein-Barrov вирус Паразити
	Herpes simplex Toxoplasma gondii
	Инфлуенца вирус
	Полио вирус
	Rubella
	Varicella-
	Zoster virus

ХРОМОЗОМСКА МЕНЛИВОСТ

Бројот, формата и димензиите на хромозомите се карактеристични и специфични за секој вид и од големо значење е во текот на делбените процеси тие нормално да се поделат и распределат во новите клетки. Правилната кариокинеза (при митоза и мејоза) ја осигурува постојаноста на хромозомскиот број кај единките во различни генерации на даден вид.

Поради нерегуларен клеточен циклус и неправилна кариокинеза се случуваат промени на ниво на бројот и структурата на хромозомите. Промените во бројот на хромозомите се познати и како **нумерички аберации** или **геномски мутации**.

Основна единица на *кариотиопот* од диплоидните форми претставува *хаплоидниот хромозомски број*, односно тоа е број каде секој хомологен (парни, родителски) хромозом е претставен единечно. Хаплоидниот хромозомски број уште е познат како *основен или базичен хромозомски број*, а гените што се содржат во основниот број опфатени се со поимот *геном*.

Кај многуклеточните растителни и животински организми по правило во јадрата на клетките од различни ткива се набљудува одредена варијабилност во хромозомскиот број. Најчесто тоа се ткива во чии клетки има засилена или поизразена размена на материите или секреторна активност, така на пример кај растенијата клетките на тапетниот слој и ендоспермот редовно се триплоидни или полиплоидни, додека кај животните и човекот слична појава има во хепарот, во туморски клетки, во одредени жлезди со внатрешно лачење кај животните. Се претпоставува дека постои зависност помеѓу степенот на клеточната диференцијација и степенот на плоидноста на клетката, но во секој случај станува збор за поврзаноста со функцијата на самите ткива и органи. Кај организмите со понизок степен на еволутивен развој потребите од поголеми количини на протеини во одреден период од растот и развојот на организмот се обезбедуваат преку генетските информации што ги овозможуваат големиот број на хромозоми или посебните типови, на пр. политени и четкасти хромозоми. Кај животински форми со висок степен на еволутивен развој и човекот полиплоидијата е задржана само на ниво на одредени ткива поради нивните специфични функции додека генералната полиплоидија не е компатибилна со живот.

Промената или мутацијата на хромозомскиот број во текот на индивидуалниот развој на организмите може да се каже дека претставува честа појава. Меѓутоа, промената (мутирањето) на нормалниот (исходен) диплоиден хромозомски број во рамките на еден вид е ретка појава. При компарација на хромозомскиот број на различни видови од еден род може да се констатира следното:

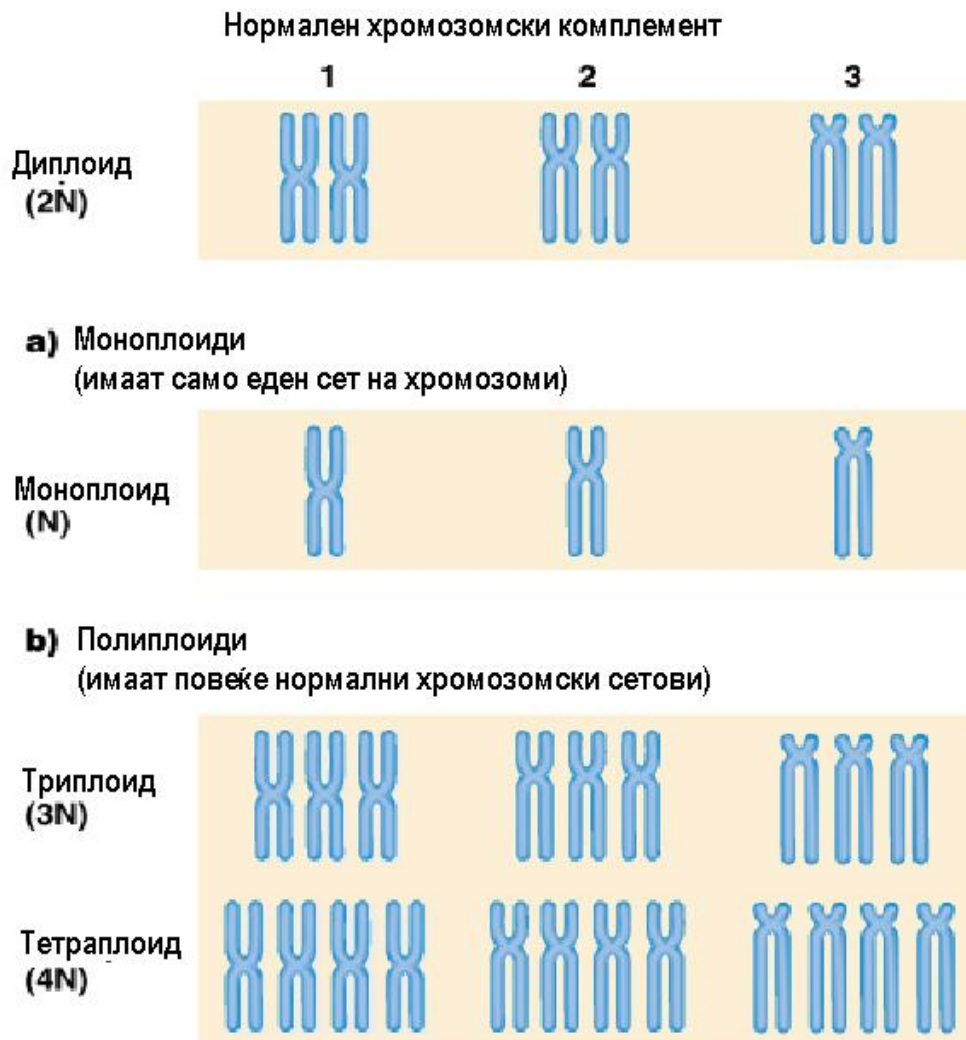
- а) сите видови на еден род можат да имаат еднаков или различен хромозомски број;
- б) во кариотипот на различните видови од еден род, се изведува исходен, основен хромозомски број.

Промените (или мутациите) во хромозомскиот број познати се уште како *плоидни или геномски мутации*. Овие промени можат да се предизвикаат со зголемување или намалување во хромозомскиот број за цели хаплоидни хромозомски гарнитури или геноми. Сите тие се насловени како **еуплоидии**.

Со зголемување или намалување на бројот на одделни хомоложни хромозоми, настануваат промени познати како **анеуплоидија**. Причините за промените во хромозомскиот број воопшто, можат да бидат најчесто како резултат на нарушување на мејотската кариокинеза при што се добиваат диплоидни (нередуцирани), или анеуплоидни гамети, потоа нарушувања во митозата кога репликацијата на хромозомите и одделувањето на хроматидите не е проследено со цитокинеза.

Полиплоидија

Полиплоидијата претставува геномска промена (мутација) која се карактеризира со зголемување на хромозомскиот број за еден или повеќе хаплоидни (основни или базични) хромозомски броеви ($2n > 3n > 4n > 5n > 6n > 7n$ и т.н.).



Сл. Шематски претставени кариограми со различен степен на пloidност, нормален диплоид, а) моноплоид, б) полиплоиди со $3n$ и $4n$

Според потеклото на геномите, полиплоидите можат да се поделат на: **автополиплоиди** (кои се добиваат со умножување на геномот од истиот вид) и **алополиплоиди** (кога умножените геноми водат потекло од различни видови).

АВТОПОЛИПЛОИДИЈА- *Tr. monococcum* ($2n=2x=14$) > *Tr. durum* ($4n=28$) > *Tr. aestivum* ($6n=42$)

АЛОПОЛИПЛОИДИЈА- *Triticale* ($2n=56$: *T. aestivum*, $2n=6x=42$ x *S. cereale*, $2n=2x=14$) или со *-Raphanobrassica* со $2n=36$ (амфидиплоид помеѓу *Rh. sativus*, $2n=2x=18$ x *B. oleraceae*, $2n=2h=18$) и др.

Полиплоидијата бидејќи предизвикува промени во својствата на организмот претставува важен фактор во еволуцијата и селекцијата, посебно кај растенијата.

Утврдено е дека во растителниот свет полиплоидни видови се сретнуваат скоро во сите групи на растенија односно повеќе од (1/3) од вишите растенија се полиплоидни, или пак околу (47%) од сите скриеносемени растенија се полиплоидни. Познато е дека кај папратите имаме видови со $2n = 500$ и повеќе хромозоми.

Таб. Најчести растителни авто и алополиплоиди

АВТО И АЛОПОЛИПЛОИДИ		
Вид	Базичен број (n)	(2n)
АВТОПОЛИПЛОИДИИ		
копир (<i>Solanum tuberosum</i>)	12	48
кафе (<i>Coffea arabica</i>)	11	22, 44, 66, 88
банана (<i>Musa sapientum</i>)	11	22, 33
луцерка (<i>Medicago sativa</i>)	8	32
кикирики <i>Arachis hypogaea</i>	10	40
сладок компир <i>Ipomoea batates</i>	15	90
АЛОПОЛИПЛОИДИ		
тутун (<i>Nicotiana tabacum</i>)	12	48
памук (<i>Gossypium hirsutum</i>)	13	52
пченица (<i>Triticum aestivum</i>)	7	42
овес (<i>Avena sativa</i>)	7	42
шеќерна трска (<i>Saccharum officinarum</i>)	10	80
модра слива (<i>Prunus domestica</i>)	8	16, 24, 32, 48
јаготка (<i>Fragaria grandiflora</i>)	7	56
дива јаболка (<i>Malus sylvestris</i>)	17	34, 51
круша (<i>Pyrus communis</i>)	17	34, 51

Полиплоидијата кај животните е доста ретка појава во споредба кај растенијата, а кај човекот не е компатибилна со живот. Се наведуваат неколку причини поради што полиплоидијата како феномен поретко се среќава кај животните во споредба со растенијата:

- 1) Кај полиплоидијата се нарушува балансот меѓу половите и автозомните хромозоми кои се неопходни за детерминирање на полот.
- 2) Многу животни се размножуваат со вкрстено оплодување, така што добиен полиплоид на таков начин не може да се саморепродуцира.
- 3) Кај животните имаме многу посложен пат на развивање, кој може да биде засегнат од појави и промени предизвикани со полиплоидијата.
- 4) Полиплоидните растенија најчесто преку удвојување на хромозомскиот број преминуваат во хибриди, додека полиплоидните хибриди кај животните обично се неспособни за живот или се стерилни.
Ако еден хомологен пар е хетерозиготен по некој ген, пример (Dd), во мејоза хромозомите и алелите ќе се раздвојат во две различни гамети (1D : 1d). Меѓутоа, генетичкото распаѓање на полиплоидите се разликува од распаѓањето кај диплоидите и

Хромозомска менливост

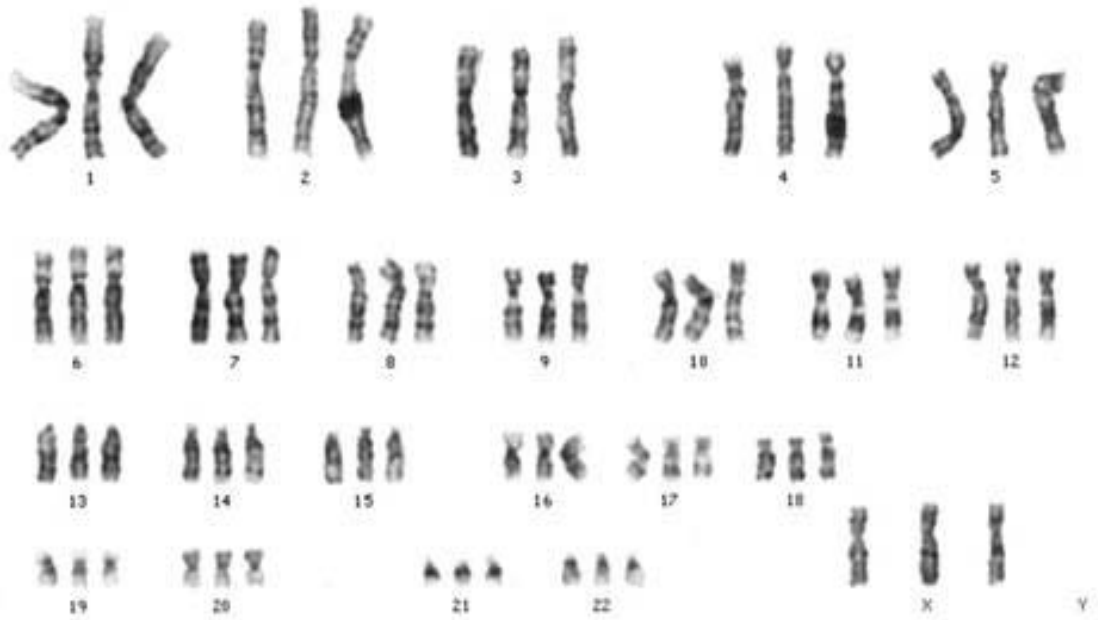
тоа во следното:

- 1) Зголемувањето односно умножувањето на хромозомскиот број предизвикува и умножување на бројот на алелите од дадениот ген.
- 2) Раздвојувањето на алелите во мејозата кај полиплоидите често е поврзано со формирање на дефектни гамети.
- 3) Раздвојувањето кај полиплоидите во мејозата за разлика од диплоидите зависи од фреквенцијата на образување на мултивалентни комплекси (структури).

Во природата полиплоидните форми можат да се јават спонтано пред сè како резултат на неправилна мејотска делба при што можат да се добијат гамети со нередуциран хромозомски број односно гамети со соматски број на хромозоми. Во овој случај ако една гамета со нередуциран хромозомски број ($2n$) се фузира со нормална гамета (n) добиениот зигот ќе биде триплоиден ($3n$), или пак при фузија на две нередуцирани гамети (со нередуциран број) ќе се добие тетраплоиден зигот ($2n + 2n = 4n$).

Полиплоидни организми можат да се добијат и преку спонтано удвојување на хромозомите во соматските клетки односно во резултат на отсуство на структурна репликација на хромозомите и без да се изврши клеточна делба. Вака добиените тетраплоидни единки продуцираат диплоидни гамети, кои потоа при самооплодување кај растенијата ќе дадат тетраплоидни зиготи.

Кај човекот полиплоидијата може да се јави како резултат на **полиспермија** кога јајце клетката е оплодена во исто време со два или повеќе сперматозоиди. Полиплоидијата може да се индуцира и со различни мутагени агенси кои пред сè оневозможуваат формирање на делбено вретено, а со тоа не доаѓа до анафазно движење на хромозомите.



Сл. Триплоидија, 69,XXX

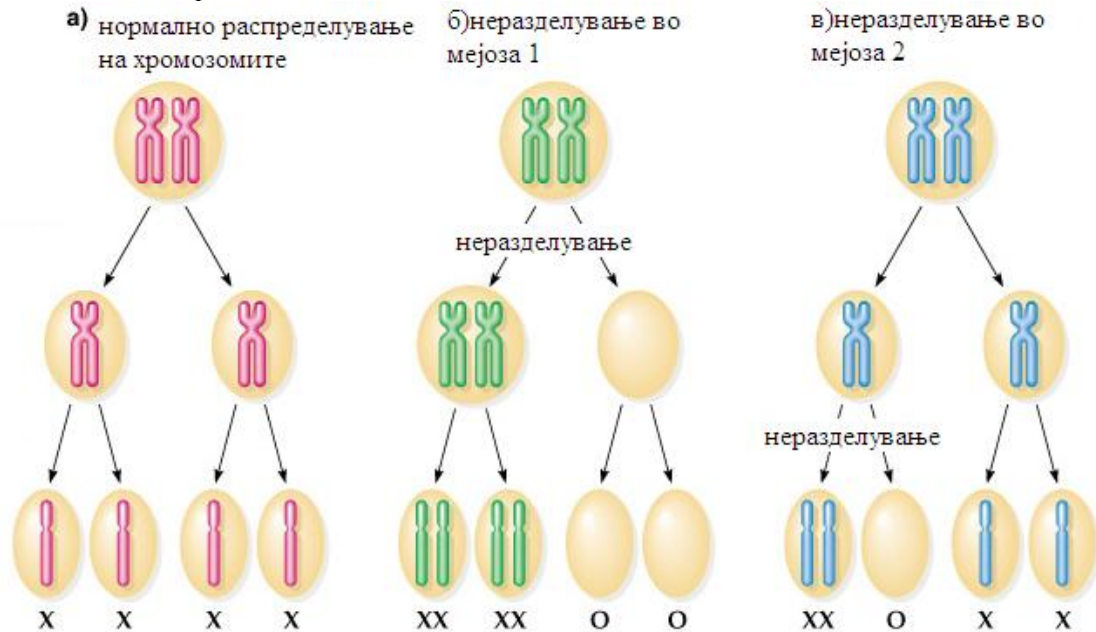
Засега најдобри резултати се постигнати при третман со колхицинот или неговиот синтетички аналог колцемид, бидејќи предизвикуваат ендомитотична појава или уште позната како С-митоза.

Анеуплоидија (хејероїлоидија)

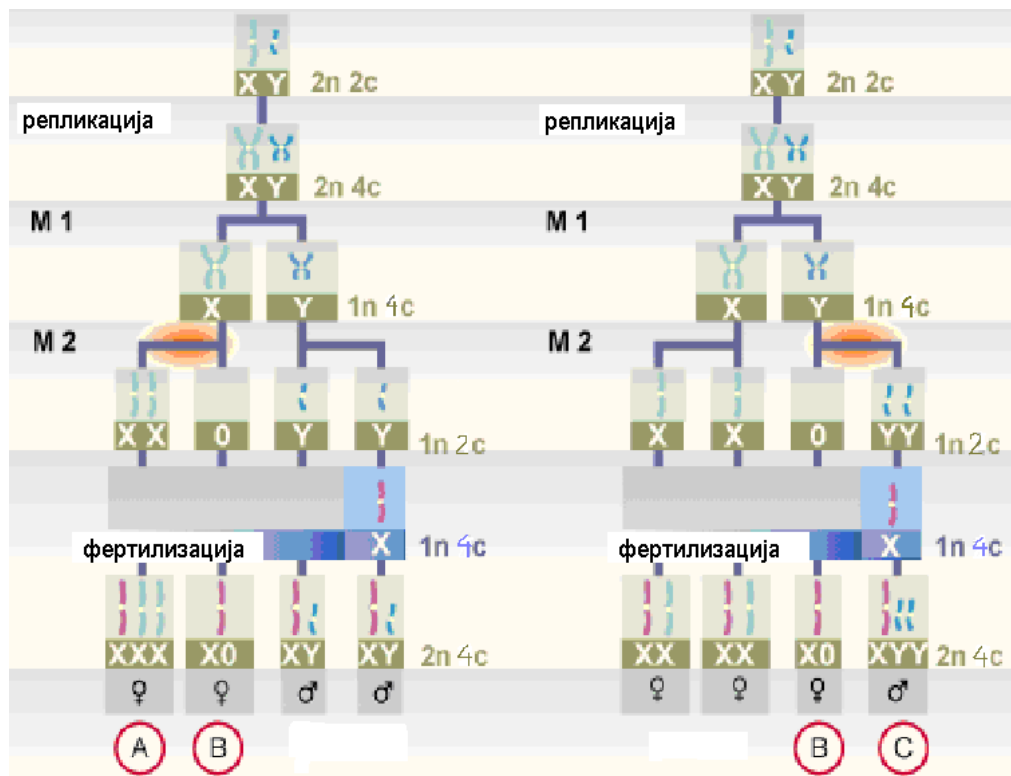
Анеуплоидијата претставува геномска мутација (промена) која се јавува како резултат на зголемување или намалување бројот на одделни хромозоми во хомологните хромозомски парови (групи).

Првите анеуплоиди се откриени кај *Datura stramonium* (1915 Avery и сор.) потоа кај *Drosophila* (1920 Bridges), а кај човекот од страна на Lejeune и соработниците (1959).

Причина за појава на анеуплоидна мутација (промена) претставува тоа што во митоза или мејоза има појава на нераздвојување (nondisjunction) на коњугираните хомологни хромозоми во анафаза.



Сл. Теорија за нераздвојување на гоносоми во текот на оогенеза



Сл. Теорија за нераздвојување на гоносоми во текот на сперматогенеза

Неразделувањето на хромозомите може да настане во текот на првата или втората или во двете мејотски делби. Тоа значи сестринските хроматиди во текот на мејозата или хромозомите на еден пар во текот на првата мејоза и митоза не се разделуваат туку заедно одат во една ќеркина клетка со што настануваат трисомии, односно моносомии. Споредувајќи ја мејозата кај маж и кај жена, односно оогенезата и сперматогенезата се истакнува следното: оогенезата завршува со добивање на 4 клетки, нееднакво вредни гамети од кои една е зрела јајна клетка и три се поларни телца, кои најчесто пропаѓаат. Епилогот на сперматогенезата е 4 клетки- спермиуми сите еднакво функционални. Ако нераздвојувањето се случи во мејоза1 ќе се добијат дисомични и нулисомични спермиуми, а ако нераздвојувањето се случи во текот на мејоза2, тогаш постои можност за развој и на нормални спермиуми. Меѓутоа, нераздвојувањето во било кој дел од оогенезата дава дисомични и нулисомични јајни клетки и без било каква селекција, можноста да абнормална гамета од оогенезата биде оплодена е поголема од таа да абнормален спермиум ја оплоди јајната клетка. Објаснувањата за ова појава се должат на фактот што вијабилноста кај спермиумите пред сè е условена и од генетскиот материјал во јадрото, така што дефектните геноми ги прават некомпетативни (поспори), во споредба со нормалните сперматозоиди кои се побрзи во движењето и први стигнуваат до јајце клетката за да ја оплодат. Нарушувањето во раздвојувањата на хомологните хромозоми во анафаза 1 на мејоза настанува како резултат на **асинапсис** и **десинапсис**. Тоа е појава кога два хомологни хромозоми не коњутираат и не формираат хијазми - асинапсис, додека десинапсис настанува кога синаптичкиот комплекс или хијазмите се раздвојуваат пред време. Така, двата хомологни хромозоми и со двата овие процеси во метафазната плоча влегуваат како унивалентни и нивните центромери можат да се ориентират према истиот пол на сегментационото вретено и се добиваат анеуплоидни гамети.

Нераздвојувањето на хромозомите може да е резултат и на неправилното функционирање на сегментационото вретено, предизвикано од физиолошки фактори, кои влијаат на полимеризацијата и организацијата на микротубулите.

Понатаму, заостанувањето на хромозомите во текот на движењето во анафаза, исто така, може да е причина за анеуплоидија. Дури се претпоставува дека нераздвојувањето на хромозомите може да настане и заради разлики во големината на хетерохроматинските региони.

Кја женските индивидуи нераздвојувањето се должи на спецификите на самата мејоза во гонадиите која прави стоп пауза од диплотен до крајот на кариокинезата. Паузата е со различно времетраење, од 12 години па се до крајот на репродуктивниот период на жената кој може да е и по пеесетата година од животот. Значи одредени клетки во диплотен поминуваат над пеесет години за го довршат процесот на делење и формираат нормална гамета од која ќе созрее јајце клетка. За време на тој долг период различни фактори може да придонесат да дојде до нераздвојување на хромозомите. Со анеуплоидија се подеднакво опфатени и автосомите и гоносомите.

Постојат голем број најразлични анеуплоидни форми со плус и минус хромозоми, кои се детерминирани во следните типови на анеуплоидија или хетероплоидија:

Хиподиплоидија

Нулисомија ($2n - 2$) или нулисомик- кога отсуствуваат двата хомологни хромозома од еден пар.

Моносомија ($2n - 1$) или моносомик -ако отсуствува само еден хомологен хромозом во еден пар.

Двојна моносомија ($2n -1 -1$) или двоен моносомик

Хипердиплоидија

Трисомија ($2n + 1$) или трисомик -ако има еден хомологен хромозом повеќе во парот

Тетрасомија ($2n + 2$) или тетрасомик -ако има повеќе два хомологни хромозома во парот.

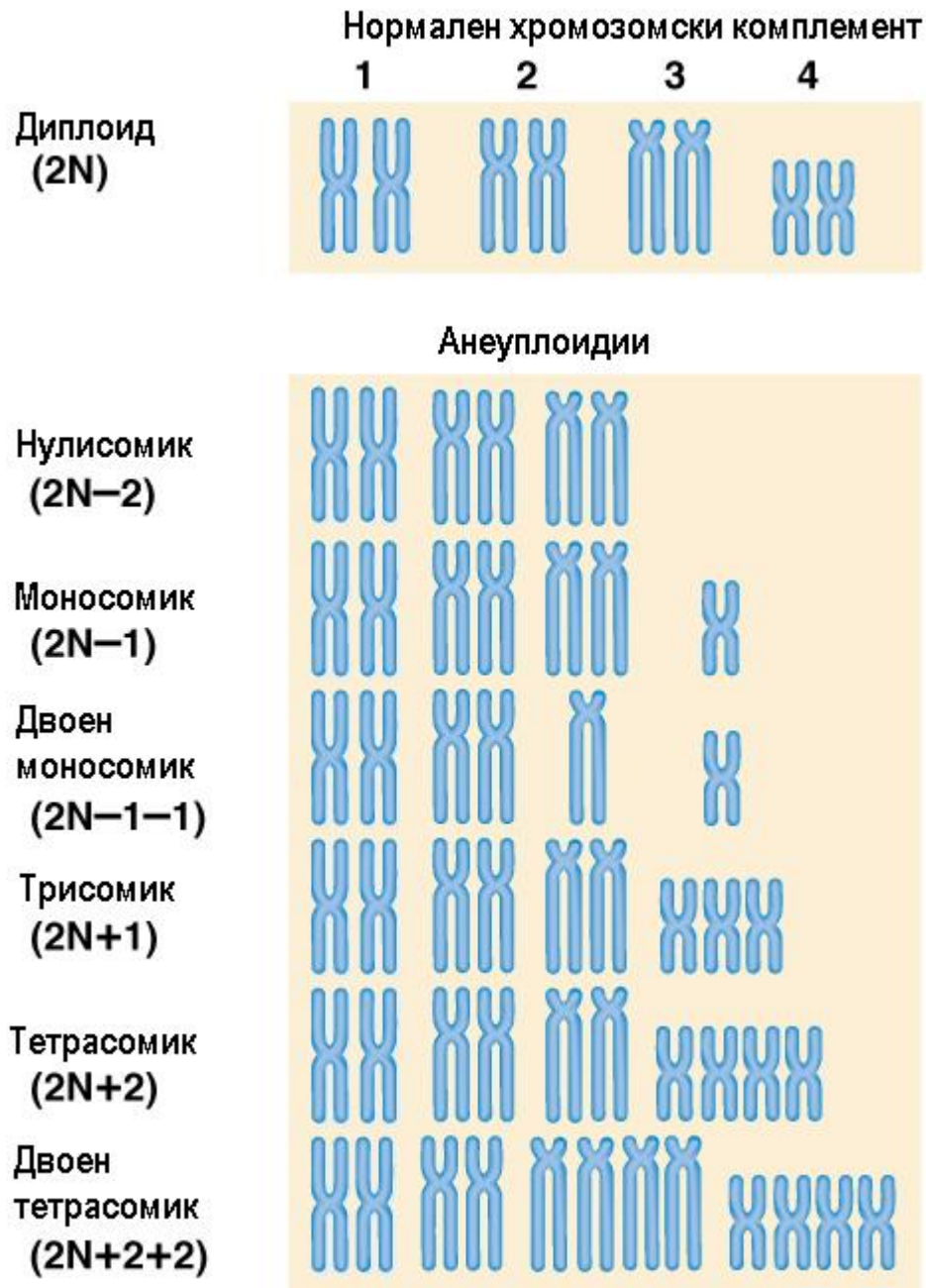
Пентасомија ($2n + 3$) ако се присутни три исти хромозоми повеќе во парот

Хексасомија ($2n + 4$) ако се повеќе четири исти хромозоми во парот.

Двојна трисомија ($2n +1 +1$) или двоен трисомик

Двојна тетрасомија ($2n +2 +12$) или двоен тетрасомик

Моно-трисомија ($2n -1 +1$) или моно-трисомик



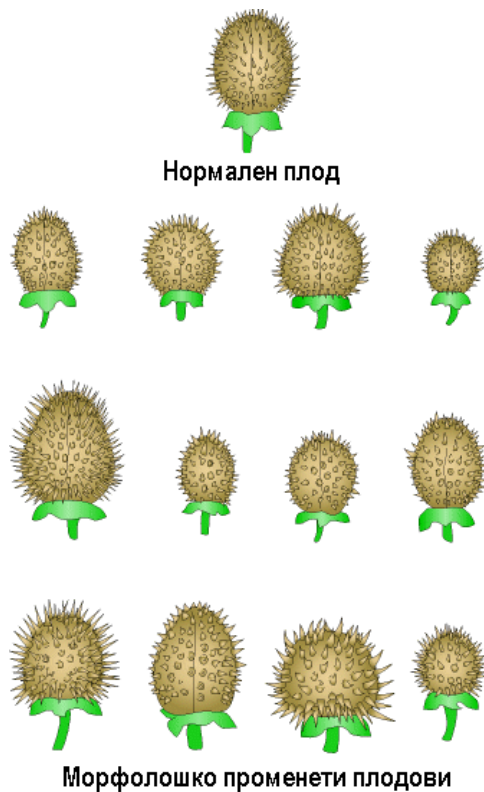
Сл. Кариограмски претставени анеуплоидии

Има и такви анеуплоидии кои не доведуваат до промени во бројот на хромозомите што не значи дека не се менува значајно генотипот. На пр. ;

Нули-тетрасомија ($2n - 2 + 2$) или нули-тетрасомик во однос на вкупниот број хромозоми не се разликува од нормален диплоид затоа што недостасува еден цел хомологен пар (два хромозома) но пак во друг хомолог има вишок на два хромозома (наместо два присутни се четири).

Кај анеуплоидните форми при гаметогенезата има продукција односно образување на нормални гамети (n), но исто така и на анеуплоидни ($n+1$ или $n-1$) гамети. За разлика од еуплоидите анеуплоидите се понеспособни за живот. Тоа што анеуплоидите продуцираат повеќе набалансирани гамети условува тие да се одликуваат со помали приноси кога станува збор за растенијата.

Трисомија - Трисомик претставува организам кој има еден хомологен хромозом повеќе во парот ($2n + 1$). Првиот трисомик е откриен кај *Datura stramonium*, а покасно се пронајдени трисомици за сите 12 хомологни хромозомски парови ($n=12$). Спонтаните трисомици се добиваат како резултат на тоа што се фузираат анеуплоидни гамети со



($n+1$) и нормални гамети со (n) хромозоми. Меѓутоа, најсигурни начини за добивање на трисомици се триплоидите, така се добиени трисомиците кај многу растителни родови.

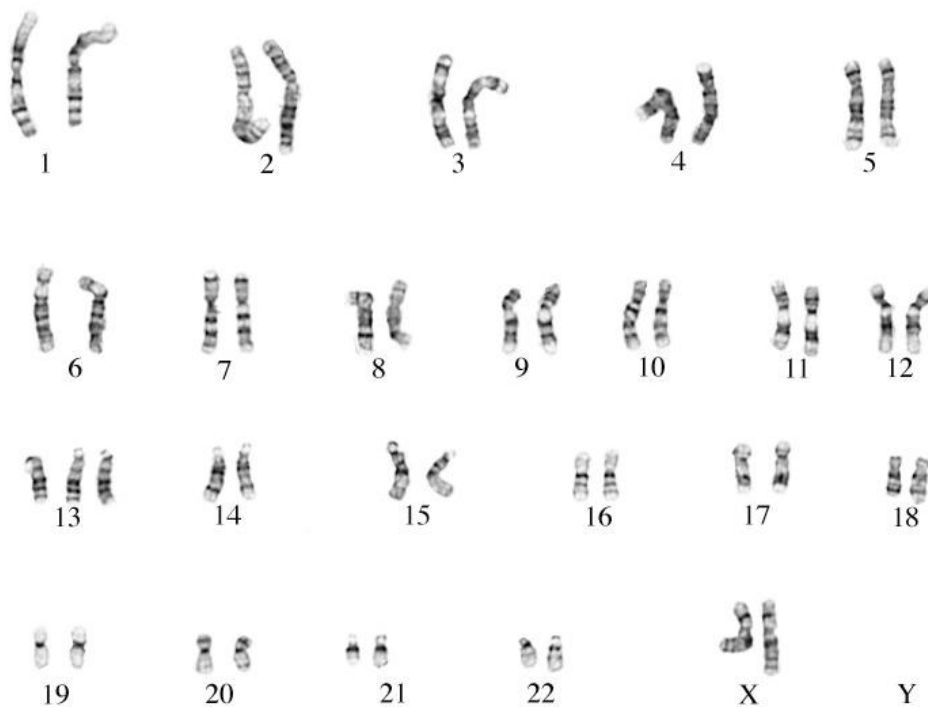
Еден од најдобро проучените примери за ефектите на хетероплоидите врз фенотипот во зависност од промената на хромозомскиот број е *Datura stramonium*, што е евидентно и од морфолошките разлики на ниво на плодот прикажани на сл. .

Одсуството и вишокот на хромозоми може да резултира со значајни пореметувања на метаболизмот кај носителите предизвикано со пореметената генска рамнотежа, што кај *Drosophila melanogaster* на пр., доведува и до смртност.

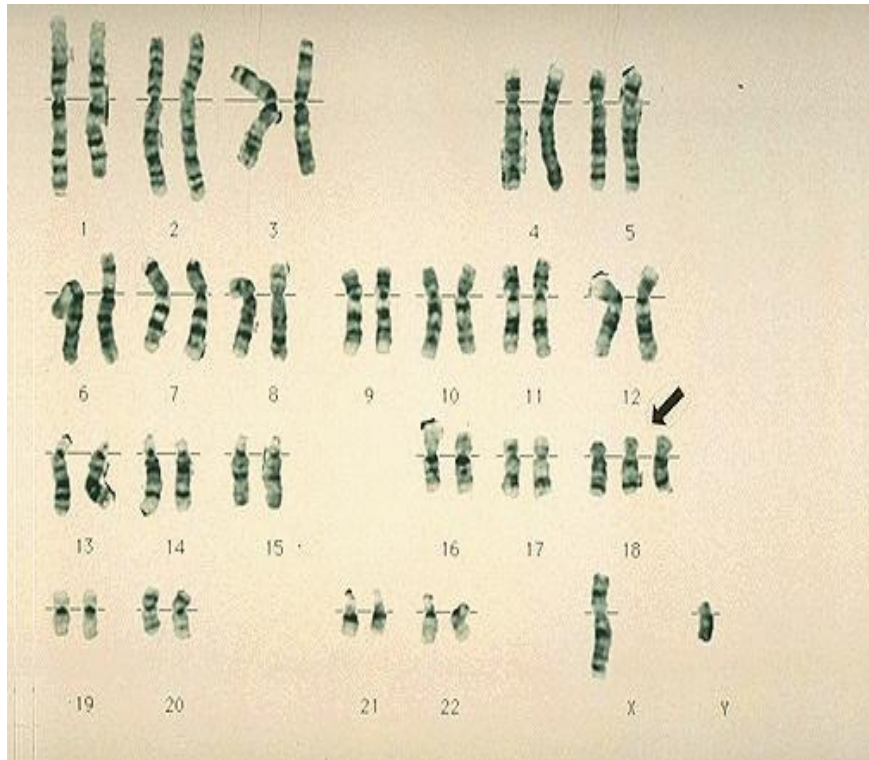
Првата анеуплоидија пронајдена и опишана кај човекот позната е како **Down**-ов синдром, која всушност претставува трисомија на (21) автозомни хромозом. Познати се уште трисомија на (13) хромозом или **Patau** синдром и трисомија на (18) хромозом или **Edwards**-ов синдром.

Сл. Морфолошки карактеристики на плодот кај

Datura во зависност од хромозомскиот број



Сл. Кариограм на Patau синдром - трисомија на 13 хромозом (47,XX+13)



Сл. Кариограм на Edwardsov синдром - трисомија на 18 хромозом (47,+18)

Постојат и анеуплоиди на половите (sex) хромозоми. Како резултат на нераздвојувањето на X-хромозомите кај жената има продукција на гамети без (X) и гамети со (XX). При оплодување на гаметите без (X) се добива зигот кој ќе има (XO) полови хромозоми односно тоа се организми со т.н. Turner-ов синдром, додека од гаметите со два (XX) по оплодувањето се добиваат зиготи со трисомија на X или (XXX). Кај женскиот пол познати се уште и тетрасомици (XXXX) и пентасомици (XXXXX). Во случај гаметата со (XX) да се оплоди со (Y) сперматозоид ќе се добие зигот со (XXY) или Klinefelter-ов синдром, кој всушност е хипергоносомија на (X).

Кај човекот анеуплоидија претставува и мозаицизмот (XO/XX); (XX/XU); (XO/XU); (XXU/XX); (XXX/XX); (XXX/XO); (XXXX/XXX), кој се јавува како резултат на нераздвојување на хомологните хроматиди во митоза при делба на соматските клетки.

Тетрасомија -Тетрасомик е оној организам кој има повеќе два хомологни хромозома во парот или еден хомологни хромозомски пар повеќе т.е со формула ($2n + 2$).

Моносомија и нулисомија -Моносомик претставува организам во чии кариотип недостасува само еден хомологни хромозом ($2n-1$), додека кај нулисомикот недостасуваат двата хомологни хромозома од еден пар ($2n-2$). Моносомиците спонтано се добиваат од диплоидните како резултат на нераздвојување на поедини коњуиграни хомологни хромозоми, во резултат на што се добиваат гамети со (n) и (n-1) хромозоми.

Кај човекот нема компатибилни со живот моносомии на автозоми и нулисомии, освен моносомијата на гоносомните хромозоми 45, XO, позната како Turner-ов синдром.

Мозаицизми или миксоплоидија

Претходно опишаните геномски промени се јавуваат како резултат на нерегуларни кариокинези или дефекти пред и за време на оплодувањето. Иако поретко слични грешки се јавуваат и по оплодувањето, поради што од големо значење за нормалниот раст и развиток на организмот се и регуларниот тек на постзиготната кариокинеза. Доколку во постзиготниот стадиум во текот на митозата се јават грешки при распределување на генетскиот материјал, истовремено се развиваат повеќе различни клеточни линии кои во себе носат различни генотипови. Појавата кога во организмот се среќаваат две или повеќе различни клеточни линии со разлики во хромозомскиот комплемент (нумерички или структурни), а се со потекло од нормален ист зигот се нарекува **миксоплоидија или мозаицизам** а организмите мозаични форми или **мозаици**. Мозаицизмот, како почесто се именува во литературата, настанува како резултат на

Хромозомска менливост

нерегуларна постзиготна митоза при повеќе дефектни состојби:

1. Заостанување на хромозомите во анафаза поради проблеми во придвижувањето на истите
2. Заостанување на хромозомите во анафаза поради инактивирање на цетромерен регион и неповрзување со делбеното вретено
3. Неразделување на хроматидите во метафаза (при проблеми во пакувањето на ДНА и формирањето на хромозомското тело)
4. Несинхронизирано патување на хроматидите во анафаза поради пролонгирано надолжно делење на хромозомот на две хроматиди и др.

Постои **развојна и пролиферативна** миксоплоидија. Развојната настанува рано во постзиготниот стадиум и најчесто е опишана како мозаицизам. Доколку грешките се појават во текот на првите делби мозаичните линии ќе го опфатат бластомерот и подоцна ќе се појават на ниво на поголем број ткива и органи. Но ако нерегуларната митоза се случи подоцна во текот на органогенезата, различните клеточни линии може да останат "скриени" на ниво на еден орган, или доколку е во време на феталниот развој, да остане на ниво на едно ткиво и да не се открие. Ефектите од мозаицизмот кај фенотипот на организмот зависи од застапеноста и распоредот на нормалните и аберантните клеточни линии. Ако абнормалните клетки се застапени во мал процент не секогаш фенотипски се изразуваат и откриваат, но клеточна линија со моносомија на автосомите главно завршува летално како и класичната моносомија. Најчесто при кариотипизација кај индивидуи со проблеми во растот и развојот се детектираат нормални клеточни линии и една со разлики во генотипот (пр.: 46, XX/47, XX+21). Поретки се и многу посложени мозаици кои главно се карактеристични за гоносомите, пр.: редок мозаичен тип на Turner-ов синдром со 5 линии: 45, XO(35%), 46, XO(35%) /46, XX(30%) /46, Xp(20%) /46, XO+met (10%) /47, XX + met (5%).

Пролиферативната миксоплоидија настанува по ембрионалниот или постанаталниот развојот и најчесто е последица на нарушувања во текот на митозата при процесите на стареење или пак при појавата на неоплазмите.

Познати хромозомопатии во хумана популација

Веќе споменавме дека постојаноста на хромозомската гарнитура е од големо значење за нормалниот раст и развојот но и за психофизичкото формирање на личноста. Зголемен или намален број на хромозоми предизвикува промени во генотипот што доведува и до промени на фенотипско ниво (мултипли конгенитални малформации, ментална ретардација, дизморфични особености на лице и глава кои се покарактеристични за автосомните отколку за гоносомните аберации итн.). Пореметувања во растот и развојот, заболувања и синдроми настанати како последица на нумерички или структурни абнормалности на хромозомите се познати под терминот **хромозомопатии**.

Хромозомските абнормалности се геномски мутации кои се детектираат со кариотипизација. Досега се опишани голем број хромозомски аберации (над 600), кои се застапени со близу 1% кај живородените деца. Клиничката слика условена од аберациите зависи пред сè од типот на хромозомот кој е опфатен со аберацијата. Автозомите во принцип даваат посериозни нарушувања на фенотипот од гоносомите. Во табелабр. се прикажани најчестите автозомни и гоносомни хромозомопатии во хуманата популација.

Автозомни абнормалности

-**Down-ов синдром (ДС)**, е првата медицинска состојба која се манифестира како **хромозомска абнормалност**. Откриена е **1959** год. од страна на **Jerome Lejeune**, кој ја утврдил поврзаноста помеѓу клиничката слика на овој синдром и прекубројниот 21 хромозом. ДС името го добил според **Jonh Langdon Hayden Down**, кој во својот есеј (1866), прецизно ги опишал типичните карактеристики на ДС, кај група на деца кои биле со ментална ретардација (првиот опис на индивидуи со монголоидна идиотија е: косата не е црна како кај монголскиот народ, туку е ретка и права со кафеава боја. Лицето е рамно а образите се округли и се шират латерално. Очите се косо поставени и внатрешните агли на очите се премногу оддалечени еден од друг, усните се дебели со трансверзални

Хромозомска менливост

фисури, јазикот е дебел и долг а носот мал). Подоцна терминот монголоиди е сменет со **Syndroma Langdon Down**.

Таб. Автозомни и гоносомни хромозомопатии во хуманата популација

Трисомија 21 (Down синдром)	47,+21 (95%) мозаична транслока -ција (5%)	1:650 (кај мајки од 20 до 29 годишна старост изнесува 1:1000, додека кај мајки постари од 45 години е 1:30)	Плоснато и равно лице, закосен очен капак, широк корен на носот, бразда на дланката, кратки прсти, хипотонија, различен степен на ментална ретардација, конгенитални срцеви заболувања ~ 50%	Висока во првите години на животот. Само некои доживуваат постара доба
Трисомија 13 (Patau синдром)	47,+13	1:5000	Ниско всадени ушни школки, расцеп на усните и непцето, полидактилија, микроофталмија, ментална ретардација	Ретко преживување во првите недели од животот
Трисомија 18 (Edwards-ov синдром)	47,+18	1:8000	Ниско всадени ушни школки, нишачко стопало, ментална ретардација, мали вилици	Ретко преживување во првите недели од животот

Полови хромозомски абнормалности

ж е н и			
Turner-ов синдром	45,XO	1:2000	Инфантилност, примарна аменореја, низок раст, нормална интелигенција, краток врат (свинга)
Трисомија (triple-синдром)	47,XXX	1:1000	Нетипичен соматски изглед, ментална ретардација
Останато	48,XXXX 49,XXXXX	Ретко	Аменореја, стерилитет, ментална ретардација
м а ж и			
Klienfelter-ov синдром	47,XXY (или XXYY)	1:100 (повеќе кај синови од постари мајки)	Симфизна височина, евнухоидност, тестикуларна атрофија, инфертилност, гинекомастија, висок раст, ментална ретардација (20%, корелира со X-хромозомот)
Двоен Y синдром	47,XYY	1:800	Незначителни ментални и психички заболувања, висока појавност во криминални дејанија
Останато	48,XXXY 49,XXXXY		Ментална ретардација, тестикуларна атрофија

Децата со ДС се разликуваат меѓу себе во однос на различни физички клинички знаци. Одредени карактеристики кај овие деца се менуваат со текот на времето. Еликантусот и зголеменото масно ткиво се намалуваат како детето расте, додека деналните аномалии се нагласуваат со растот.



Сл. Мајмунска бразда и монголоидни очи кај дете со DS

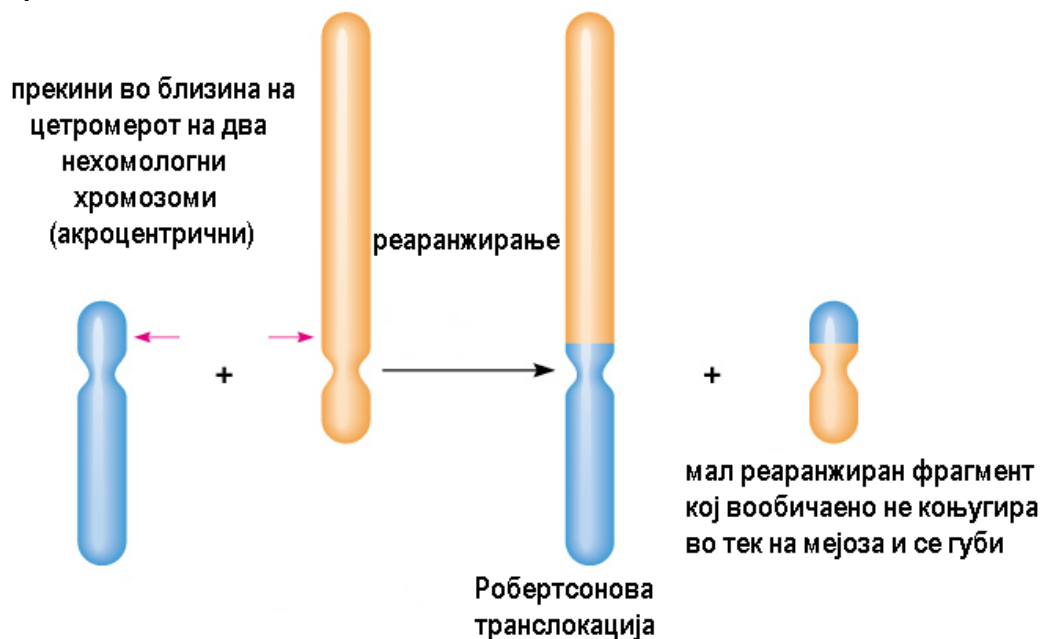
Кај единките со ДС менталната ретардација е еден од основните симптоми во дијагнозата на синдромот. Кај нив се издвојува една гранична група која е со IQ 70-85 и кај кои се јавуваат потешкотии во процесот на учење, а не се со ментална ретардација, но во повеќето случаи станува збор за индивидуи со IQ под 20.

Фенотипските симптоми и знаци кои се опишани кај ДС се многу типични и лесо се препознаваат, но често има и примери кога тие тешко можат да се утврдат. Поради сето тоа во поставувањето на дијагнозата на синдромот, задолжителна е анализата на хромозомите.

Морфо-физиолошките карактеристики на ДС, настануваат како резултат на хромозомопатии во кои е инволвиран 21 хромозом, а тоа се:

-Слободната трисомија 21 е трисомија на 21 пар хромозоми, која настанува во текот на гаметогенезата како резултат на нераздвојувањето на хромозомите во првата или втората мејотска делба. Доколку дојде до нераздвојување (nondisjunction) на сестринските хроматиди во анафаза II, се добиваат гамети со 24 наместо со 23 хромозоми. Триплицираниот хромозом е од групата G и е акроцентричен. Клетките се со кариотип **47XX+21** кај женските, односно **47XY/21**, кај машките индивидуи.

-Робертсоновите транслокации 14/21 (tD/G), и 21/21 (tG/G), кои настануваат како резултат на реципрочната транслокација помеѓу две хромозомски групи. Транслоцираниот хромозом го носи здрава индивидуа и го пренесува на следните генерации. Робертсоновите транслокации се причина за појава ДС во **1%-3%** од случаевите.





Сл. Шематски приказ за комбинирањето на родителските хромозоми при наследувањето на ДС (една од трансмисиските форми на ова хромозомопатија)

-**Мозаицизам**, кај децата со ДС е со 2-4% застапеност. Присутни се различни клеточни линии како на пр. кариотип **46XX / 47XX/21** кај женските, или **46XY / 47XY/21** кај машките.

Со воведувањето на **Q** бендинг техниката (Caspersson, 1970), се покажало дека дополнителниот хромозом е со широка флуоресцентна и дистална бледа лента. Во 1977 година Hageimeier и Smith, објавуваат дека дисталниот сегмент q кракот на 21 хромозом е одговорен за фенотипот на ДС. Тој сегмент содржи гени кои во тројна доза го манифестираат карактеристичниот фенотип и е наречена **Критична Регија на Down синдромот**. Таа не претставува мала изолирана точка во хромозомот, туку тоа се неколку региони кои не се наоѓаат еден до друг во DNA молекулата. Хромозомот може да содржи 200-250 гени, од кои многу мал процент се инволвирани во настанување на ДС.

Гени кои што учествуваат во експресијата на карактеристиките на Down-синдром се:

-**SOD1**-(Superoxide Dismutaza)-Зголемената експресија може да предизвика зголемена функција на имуниот систем, Алцхајмерова болест.

-**COL6A**-Зголемената експресија може да биде причина за срцеви дефекти.

-**ETC2**-Зголемената експресија, може да биде причина за скелетни абнормалности.
-**CBS**-(Cistatione Beta Synthetasa)- Зголемената експресија може да го наруши метаболизмот на DNA и нејзината репарација.
-**DYRK**- Зголемената експресија може да биде причина за менталната ретардација.
-**CRYA1**- Зголемената експресија може да биде причина за катаракта.
-**GART**- Зголемената експресија може да го наруши метаболизмот на ДНА и нејзината репарација.
-**IFNAR**- Ген за експресија на интерфероните, при што зголемената експресија може да интерферира со имуниот систем, а исто така и со останатите органски системи.
-**ETS 2** - Зголемената експресија е причина за појава на леукемија.
Тука се мапирани и гените за миоклонична епилепсија и миотрофична лателарна склероза (Lehesjoni, 1991; Siddiqe, 1991).

Важно е да се забележи дека ни еден ген не е целосно поврзан за било кое својство што го карактеризира синдромот.

Веројатноста да се создаде репродуктивна клетка со еден прекуброен 21-ви хромозом, расте драматично со напредувањето на возраста на мајката. Тоа е потврдено со фактот дека повозрасните мајки учествуваат со 25% во раѓањето на деца со ДС, иако на нив им отпаѓаат само 9% од вкупната бременост. Инциденцата да мајка на 30 години роди дете со ДС е 1 на 1000, доколку кај мајка на 35 год., таа веројатност изнесува 1 на 400, додека пак на 49 год изнесува 1 на 12. Таа се зголемува пропорционално со возраста на мајката.

Таб. Поврзаност на возраста на мајката со инциденцата на Down синдромот

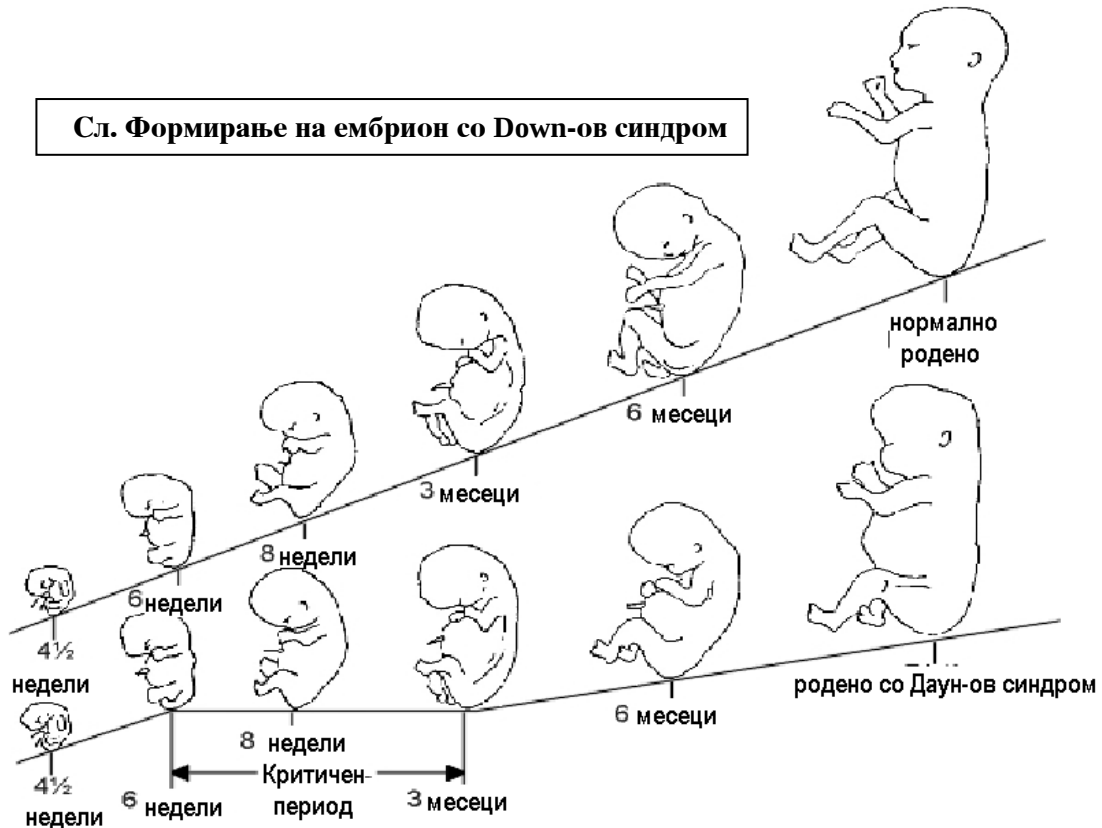
Возраси на мајка	Инциденца на Down синдром
Под 30	Помалку од 1 на 1000
30	1 на 900
35	1 на 400
36	1 на 300
37	1 на 230
38	1 на 180
39	1 на 135
42	1 на 60
44	1 на 35
46	1 на 20
48	1 на 16
49	1 на 12

патологија како најзначајна причина за менталната ретардација што претпоставува големи финансиски издатоци. Финансискиот аспект на згрижувањето на лицата со ДС од ден на ден станува сè посериозен општествен проблем земајќи го предвид фактот дека современата медицина го продолжува животниот век на ваквите лица. Но, финансиското чинење на згрижувањето на лицата со ДС е минорно во споредба со емоционалното чинење и грижа на родителите на децата со ДС. Повеќето жени се потешко се одлучуваат да раѓаат во подоцнежните години заради зголемената веројатност на хромозомални абнормалности од типот на ДС.

Зголемената инциденца на трисомија 21 кај повозрасните мајки се должи на нераздвојување на хромозомите во мејотичната делба, но предложена е и хипотезата - **Селекција на утерусот**, кој станува помалку селективен во напреднатата возраст на мајката и така фертилизираниот трисомичен јајце клетка не се исфрлува. Една од најновите теории е **теоријата за пореметената микроциркулација на оваријалниот фоликул**. Тоа настанува поради недостаток на кислород, а е зголемен јаглероден диоксид и млечна киселина, што доведува до оштетување на хромозомите. Со оваа хипотеза се објаснува причината, зошто мајки од сите возрасти можат да родат дете со ДС (Gaulden, 1992). ДС корелира со староста на мајката но, поновите истражувања укажуваат дека и староста на таткото има некои влијанија. Според Magenis и Chamberlin кај околу една четвртина од случаите со класична трисомија 21, вишокот на 21-от хромозом води потекло од таткото. Нераздвојувањето на хомозомите пак најверојатно е со мултипла етиологија, генетска предиспозиција, озрачување на мајката и разни болести.

ДС претставува еден од сериозните проблеми на општеството. Повеќе од 10% од институционализираните ментално ретардирани лица се со ДС, назначувајќи ја ова

Сл. Формирање на ембрион со Down-ов синдром



Patau-синдром

Втора по појавност хромозомопатија на автозоми е **Patau syndrom** или **слободна трисомија на 13 пар хромозоми**, опишана од **Patau и соп. (1960)**. Се работи за нумеричка аберација која настанува како резултат на нераздвојување на хромозомите во кариотипот на индивидуите се наоѓа вишок на хромозом од D групата, поради што е познат и како трисомија D₁. Таа се јавува во 80% но застапена е и мозаичната форма (46XY/47XY,13+; 46XX/47XX,13+), со околу 20%. Како de novo мутации се јавуваат и транслокациските форми (t13q,14q; t13q,13q)). Инциденцата варира од 1:4000-12000, а учено е дека важен фактор за појавноста е староста на мајката. Од родените деца со овој синдром преживуваат само 19% во првата година. Во поглед на фенотипските карактеристики најоочливи стигми се расцепот на устата (зајачка уста) и непцето, микрофталмија и полидактилија односно хексадактилија. Черепот често е помал со абнормален облик, поради што се јавува и дисморфија на лицето, со чести хемангиоми. Индивидуите се со ниско поставени уши, развоени очи, хипертелоризам, широк и рамен нос, и дефекти на ушите поради што се со вродена глувост. Имаат и аномалии на половите органи, срцеви малформации повеќе прсти (полидактилија), сраснати прсти (синдалтилија), и сериозни промени во ЦНС (централен нервен систем), поради што умираат рано.

Edwards-ов синдром

Edwards-ов синдром или **слободна (потполна трисомија на 18 пар хромозоми** прв пат е опишана од **Edwards, и соп. (1960)**, како трисомија 17. Инциденцата варира од 1:3000-8000, како и кај претходните хромозомопатии повторно значајна е староста на мајката. Синдромот е со карактеристичен фенотип и со бројни конгенитални малформации поради што ретко преживуваат детство и најчесто умираат веднаш по раѓањето. Позитивна животна прогноза имаат мозаичните форми (46XY/47XY,18+; 46XX/47XX,18+), чија застапеност е 10%. Се јавува заостанување во растот, дисморфија на лице, краток врат, карактеристичен граден кош со куса градна коска и карлица, абнормални гениталии, абдомен и бројни малформации на внатрешните органи. Индивидуите компатибилни со живот се со тешки ментални ограничувања. Меѓу живо родените деца преовладува женскиот пол, значи фетусите од машки пол почесто се елиминираат со спонтани абортуси.

Полови хромозомски абнормалности

Turner-ов синдром

Turner syndrome (TS) или хипогоносомија X, претставува гоносомална моносомија предизвикана од нумеричка аберација на полови хромозоми.

Фенотипските карактеристики прв ги опишал **Ullrich (1930)**, меѓутоа не го земал предвид одсуството на пубертет кај овие особи. Случаи кои имале низок раст со женски фенотип и бројни соматски малформации, примарна анемоореа и стерилитет за првпат ги опишува **Turner (1938)**, по што и го добиле името кое како термин и денес се користи.

Појавата на TS се објаснува со механизмот за нераздвојување на хромозомите во тек на оогенеза или сперматогенеза, со поголема веројатност дека се случува во оогенеза (Fraser, 1963). Според тоа недостаток на еден X хромозом постои уште во зиготот со чија делба сите новоформирани клетки носат иста аномалија.

Што се однесува до клиничката слика, болеста најчесто се утврдува по раѓањето кога се уочливи конгениталните аномалии: примарен билатерален pteridium coli и cubitus valgus, нешто помала породилна тежина 2500-2900 g со должина од 45-47,5 cm, или кај млади девојки кај кои има заостанување во растот и недостаток на пубертет. Фенотипските карактеристики се варијабилни и зависат од кариотипскиот наод, па поради тоа се разликува *женски* (кој е почест) и машки Turner syndrome (Nonnan syndrome).

Клинички белези: низок раст (140-150 cm, иако хормонот на раст се лачи нормално, клетките се нечувствителни на раст), инфантилен утерус со големина на лешник, недостасува жлездесто ткиво во дојките, карактеристични промени на кожа, растеглива кожа-cutis laxa, неразвиени полови органи- наместо на гонада се наоѓа сврзано ткиво, широк врат- крила на вратот - pteridium coli.



Сл. Широк врат и ниско поставен раб на косата кај возрасен и новороденче со Turner syndrome

Имаат псеудоедеми на рацете и нозете, дисморфија на лице (хипертелоризам, страбизам, егзофталмус, епикантус, спуштен капак, малформација на уши), лице - налик на срце, ниско поставен раб на косата, вродени срцеви мани, промени на бубрези, коски и стопала, проширен граден кош со одалечени мамили, бразда на четири прста, ментална ратардација (не кај сите), психички промени. Цитогенетски наод е варијабилен и се одразува фенотипски.

Се разликуваат следниве кариотипови:

- **хомоген кариотип** (моносомија 45, XO). На висината на растот влијае XO и секогаш е пропратен со мал раст, без присуство на барово тело во букална слузокожа (што е доказ дека индивидуата има еден X хромозом). Се јавува и хипогонадизам. Овој кариотип се јавува кај 80 % од сите случаи на заболени.

- **мозаицизмот** со присуство на едно или две барови тела (позитивен хроматински тест) се јавува кај 10 % од сите случаи. Најголема зачестеност на мозаицизмот е без структурни промени. Нивниот кариотип е 45, XO / 46, XX.

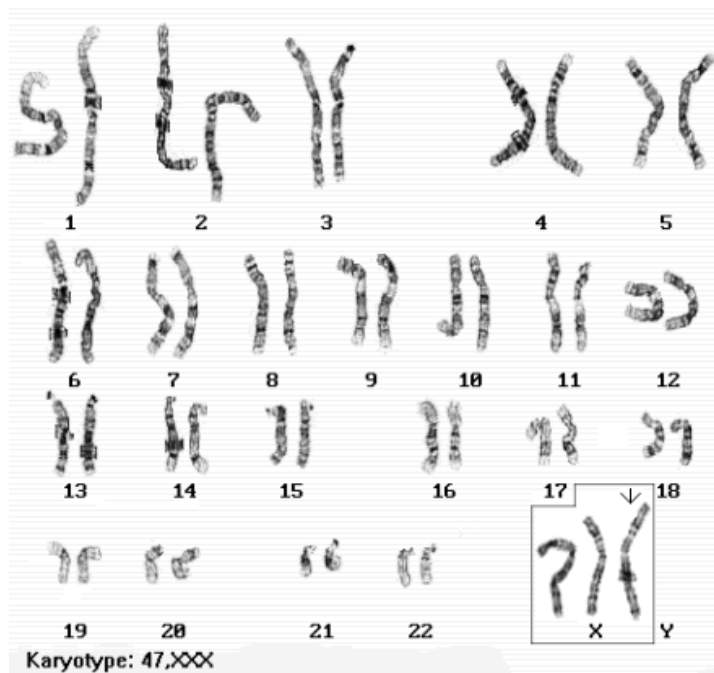
- понекогаш може да се јави и **мултипли мозаицизам** од 45, XO / 46, XX / 47, XXX / 48, XXXX со отсуство и присуство на Барови тела.

Во случајот на Тарнеровиот синдром, 98% од фетусите со формула 45, XO не го

преживуваат раѓањето. Околу 60% од жените со Тарнеров синдром имаат само 45 хромозоми, и во нивните клетки не може да се најде Барово телце. Тарнеровиот синдром на некој начин е исклучок од правилото дека хромозомалните абнормалности условуваат општа ретардација. Нивото на менталната афицираност кај лицата со ТС не е така изразено во споредба со останатите состојби поврзани со вишок на хромозоми, гоносоми, а особено автосоми. Повеќето фенотипски проблеми кај жените со овој синдром се со така наречен "козметички тип" изразени со кусиот раст, неможност да доживеат нормален сексуален развој (денес се решава со хормонална терапија) и проблемите врзани со стерилитетот. Експедицијата на Тарнеровиот синдром е изразено варијабилна, И повеќето единки на овој синдром се дијагностицираат само врз основа на нивниот инфертилитет. Околу 1/3 од единките со овој синдром се со примерна аменореа. Кај женските со Тарнеров синдром е поверојатно да се јават специфични когнитивни ефекти. Низ литературата особено се подвлекуваат проблемите врзани за ориентацијата во просторот, читање на географски карти или прецртување на геометриски шеми. Последниве години спроведувани се голем број истражувања од неуро- психолошки и "информациски" карактер со цел да се осознаат евентуалните дефицитни карактеристики на единките со Тарнеров синдром. Постојат индикации дека единките со овој синдром исто така пројавуваат некои X врзани рецесивни својства карактеристични за машките.

Трисомија на X хромозомот (triple X)

Оваа нумеричка хромозомска аберација со хромозомска формула: 47, XXX се среќава кај женскиот пол од хуманата популација. Појавата на XXX нема назив "синдром" поради тоа што женските индивидуи се без стигматични симптоми, фенотипски се сосема нормални и клинички здрави. Во поретки случаи можни се емотивни потешкотии од психолошка природа, затоа што **секое умножување на X хромозомот условува ментална субнормалност**. Тоа значи дека тие надворешно воопшто



не се разликуваат од нормалните индивидуи. Во однос на репродукцијата се фертилни, а нивната трисомиичност се докажува со цитогенетички методи. Кај жена со 1 суфицитарен X- хромозом (XXX), се јавуваат 2 Ваг-ови тела. Инциденцата на трисомијата - X е 1 на 1000 новороденчиња.

Сл. Кариограм на жена со triple X, со формула 47, XXX

Првичните студии на трисомија-X синдромот се однесуваат на институционализирани единки, па од таму, во нив постои тенденција на потенцирање на ментална ретардација. Следниве студии на Тенс и Горлин (Tennes и Gorlin) укажуваат дека околу 1/4 на X трисомиичните единки се ментално нормални, 1/4 пројавуваат средно изразени развојни проблеми, 1/4 пројавуваат некој вид на конгенитални оштетувања, а 1/4 пројавуваат когнитивни и емотивни пореметувања. Меѓутоа, според Пломин, постои определено ниво на ментална ретардација бидејќи во рамките на институционализираните единки зачестеноста на трисомијата-X синдром, е 4 на 1000 во споредба со 1 на 1000 во рамките на нормалната популација. Поновите студии на Струјард, Нитли и Парк (Stewart, Netle и Park, 1982), посочуваат на значителен ризик за

Хромозомска менливост

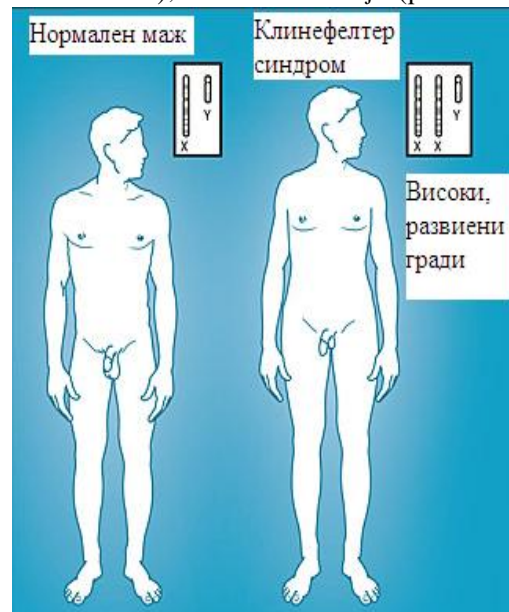
ментална ретардација - околу 3/4 од 47,XXX девојчињата, пројавуваат потешкотии во учењето. Наведените фенотипски карактеристики се дотолку поголеми доколку е поголем бројот на X хромозомите.

Полисонија на X- хромозомот кај женскиот пол

Кај женскиот пол познати се тетрасомици (XXXX) и пентасомици (XXXXX). Тоа значи дека бројот на суфицирните X- хромозоми во соматските клетки може да биде и поголем, но тоа се многу ретки хромозомски абнормалности, а нивното зголемување предизвикува намалување на менталната способност на фенотиповите. И покрај тоа што инактивацијата на вишокот на X хромозоми значително ја намалува неизбалансираноста, настаната поради вишокот на генетски материјал, сепак како последица на вишокот на X хромозоми се јавуваат низа фенотипски проблеми. Повеќето од женските единки со вишок X хромозоми имаат кариотип 47 XXX. Меѓутоа, иако поретко, во популацијата се среќаваат и единки со 48 XXXX, и доста редок случај на пентасомија X (49,XXXXX). Кај ваквите единки вообичаени се голем број проблеми: ментална ретардација, некоординирано движење на очите, неразвивање на утерусот и дојките и множество дефекти во скелетот. Кај повеќето единки со најмалку четири X хромозоми менталната ретардација исто така е вообичаена карактеристика иако во голема мера зависи и од други фактори.

Klinefelter-ов синдром

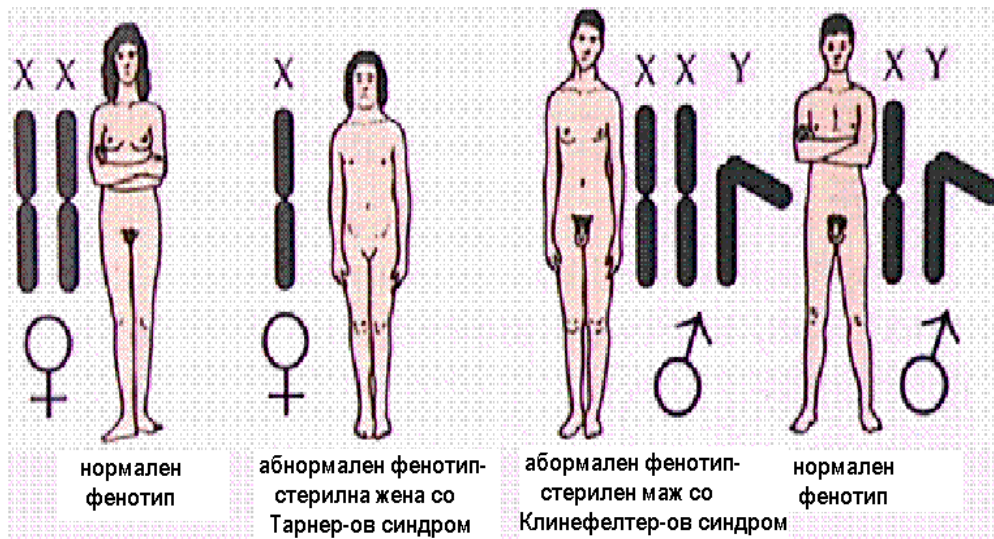
Klinefelter-ов синдром познат уште како машка хипергоносонија X, е хромозомопатија од групата на гоносони, предизвикана од нумеричка аберација на половите хромозоми. Прв пат е опишана од **Klinefelter и соp. (1942)**, кај пациенти кај кои се забележани тестикуларна атрофија (неразвиени тестиси), и гинекомастија (развиени гради кај машко). Зачестеноста е 1:500 -1000 живородени деца. Типичната клиничка слика на индивидуа со овој синдром е висок раст (поради зголемената секреција на хормони за раст), неизразени машки карактеристики за соодветната возраст, оскудна влакнатост во андрогената сфера (лице, нозе, под пазуви, околу гениталии), долги раце, гинекомастија, изразени мали тестиси во пубертет, стерилност, лесна психичка ретардација, склоност кон девијантно однесување и проблеми во сексуалната ориентација. Симптомите се појавуваат во пубертетот поради што на порана возраст и по раѓањето тешко се дијагностицираат. Повеќето од проблемите врзани за овој синдром се од секундарен карактер како последица на ниското ниво на соодветни хормони неопходни за нормален развој на единката во пубертетот. Од таму, неопходно е дијагностицирањето да се направи што порано како би можела да се воведат хормонална терапија со која би се супресирале повеќето од симптомите, а инфертилноста сепак останува и не може да се надмине.



Некои од овие единки се ментално ретардирани и покрај тоа што околу 3/4 имаат IQ во рамките на просечните вредности. Околу 1/2 од момчињата со 47, XXY генетска конституција пројавуваат доцнење во развојот на говорот, снижена активност, преосетливост на стрес. Во адултната доба, 47 XXY мажите се анксиозни, асоцијални, асексуални. Кариотипот со формула 47,XXY, прв пат е откриен од Yacob и Strong., 1959, а во најголем број случаи тој се совпаѓа со клиничката слика на Klinefelter-ов синдром. Кај 20% застапена е мозаична форма од типот 47,XXY/46,XY/46,XX, кај кои нормалната диплоидна клеточна линија им овозможува нормална сперматогенеза и фертилност. Хипергоносони со **48,XXXY**, или **49,XXXXY**, кои се позитивни на тестовите за Барово телце познати се како **екстреман Klinefelter-ов синдром**. Кај околу 90 % од случаите со

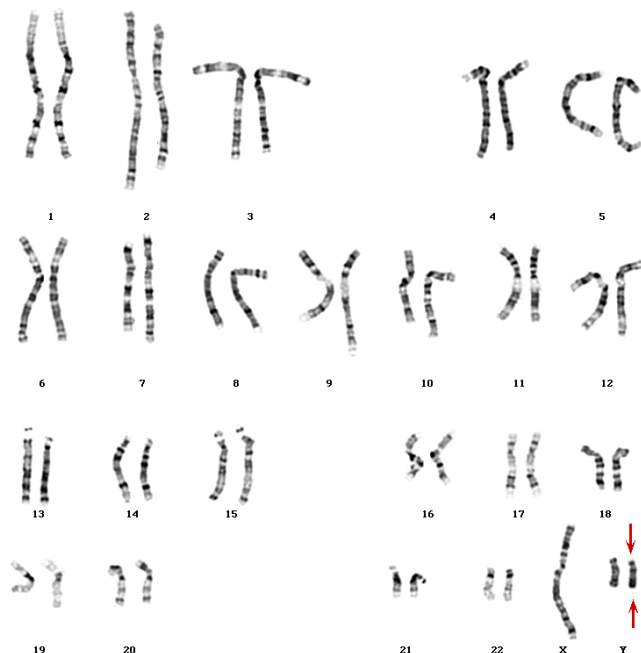
Хромозомска менливост

49,XXXXY конституција се јавува тешка ретардација, изразени се сексуални деформитети и други анатомски проблеми. Како и кај сите хромозомални абнормалности, освен кај Тарнеровиот синдром, ризикот за пројавност се зголемува со староста на мајката, и покрај асоцијативноста од овој тип, таа е помалку маркантна во однос на Дауновиот синдром.



Двоен Y-синдром (Jacob syndrome)

Хипрегеносомијата Y спаѓа во трисомични, дизгоносомални синдроми. Опишана е прв пат од **Sanberg и сор. (1961)**, како **двоен Y** или **YY** конституција. Инциденцата е 1:500-1000 живородени машки деца. Хромозомската абнормалност се случува како резултат на нераздвојување на Y хромозомот или негово заостанување во анафаза во текот на втората мејотска делба од сперматогенезата.



Клинички синдромот се карактеризира по извонредно висок раст на индивидуите, генитални аномалии, агресивност и асоцијално однесување, намален коефициент на интелигенција. Јасов и сор. 1965, објавуваат дека агресивното однесување корелира со вишокот на Y хромозомот, поради што во постарата литература ова хромозомопатија беше позната како-"синдром на криминалец". Покрај кариотипот **47,XY** има и такви со **48,XXYY**. Умножувањето на Y хромозомот условува повисок степен на ретардација и агресивност.

СТРУКТУРНИ ХРОМОЗОМСКИ АБЕРАЦИИ

Хромозомите претставуваат структури кои во клеточниот циклус подлежат на циклични промени. Меѓутоа, нивната структура може да се промени и под влијание на различни хемиски и физички мутагени агенси спонтано во природни услови или во тек на експеримент. Овие промени во историскиот развој на видот и во индивидуалниот развој на единката, во одредени случаи можат да бидат летални со што предизвикуваат угинување и на самите промени, меѓутоа во други случаи промените на хромозомската структура можат да имаат т.н. благопријатен биолошки ефект, со што се задржуваат во генотипот (кариотипот) како негова постојана карактеристика.

Структурните промени на хромозомите познати се како хромозомски абериации. Хромозомските структурни абериации бидејќи се јавуваат како резултат на раскинување на хроматидно или хромозомско ниво од своја страна можат да бидат: **хромозомски; хроматидни и изохроматидни.**

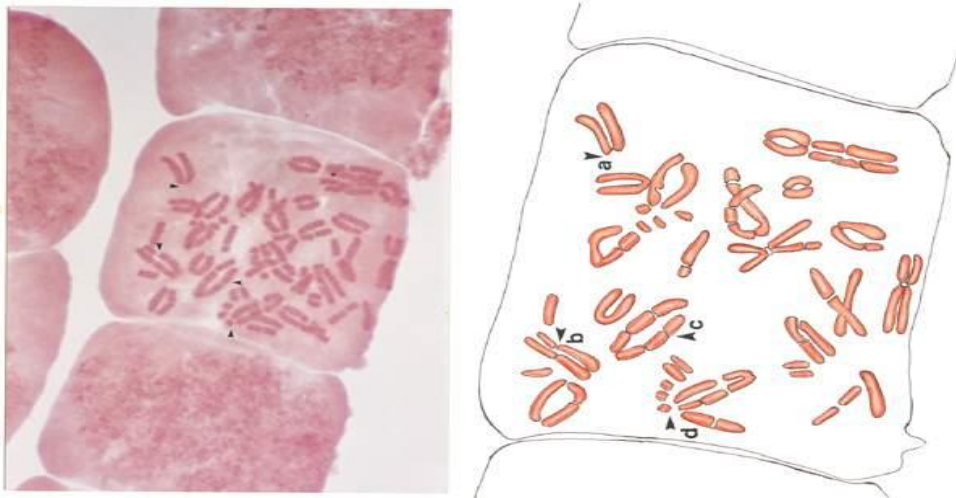
Ако раскинувањето се случи во анафаза, телофаза или претсинтетски период (G-1) од интерфаза, настанува **хромозомско ѓрејсрукџуирање**, бидејќи после репликацијата во (S) периодот, промените се пренесени и на новата хроматида, што значи абериацијата (промената) го зафаќа целиот хромозом како двохроматидна структура.

Хроматидни ѓресџрукџуирања се случуваат кога репликацијата на хромозомите е завршена, односно хромозомите се двохроматидни структури а промената има зафатено само една сестринска хроматида.

Изохроматидни ѓрејсрукџуирања се јавуваат кога хромозомот е двохроматидна структура, после S периодот, а промената ги зафати симетрично двете хроматиди.

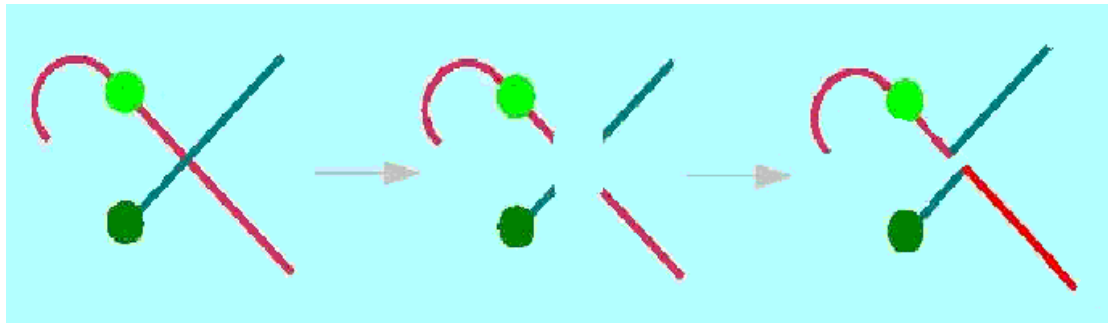
За да се разјаснат механизмите на хромозомските абериации треба да се знае дека тука се важни два основни процеса или моменти, и тоа: прекинување (сечење) на хромозомот (или хроматидата) и спојување (лепење) на деловите (фрагментите) во нова хромозомска структура.

Во основа на сите структурни промени и реаранжирања со кои може да биде опфатено хромозомското тело, а кое резултира со одредена абериација, е **хромозомскиот прекин**.



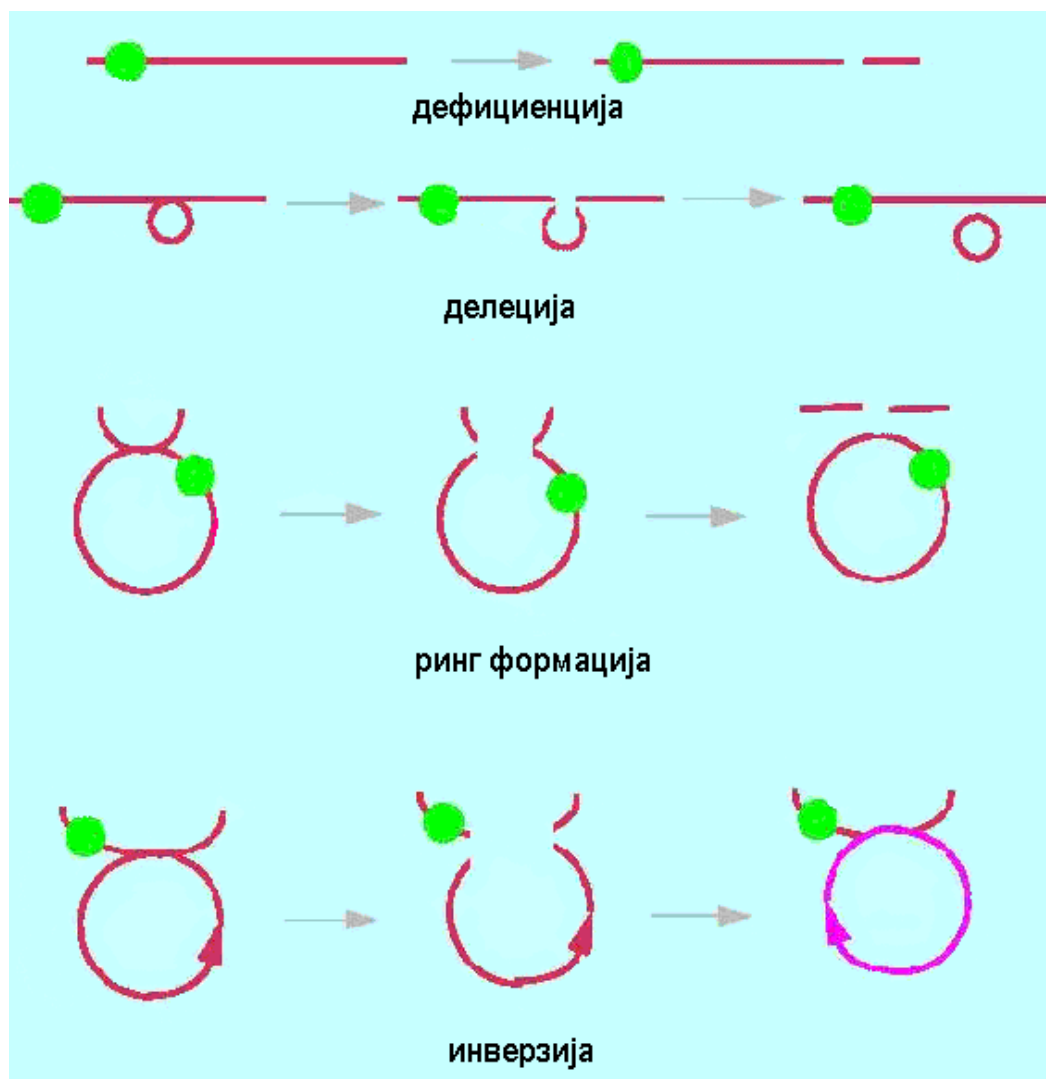
Сл. Повеќекратни прекини на хромозоми кај *Allium cepa*, $2n=16$

Хромозомските или хроматидните фрагменти (што се добиваат со сечењето), можат да се спојат (поврзат) на таков начин при што повторно се добива првобитната структура на хромозомот (хроматидата), ваквата појава е позната како **обновувачко спојување**. Меѓутоа, кога фрагментите (хромозомски или хроматидни) се спојат на таков начин при што се добива нов распоред на гените во хромозомот или дури и нови групи на сврзани гени, зборуваме за спојување со размена или **необновувачко спојување**. Необновувачкото спојување резултира со т.н. реаранжирање на хромозомите.



**Сл. Механизам на реаранжирање на нехомологни хромозоми,
како пример за необновувачко спојување**

Од овие причини јасно е големото значење на прекините во формирањето на аберацијата но од друга страна пак поради различниот исход тие не влегуваат секогаш во интрахромозомски аберации туку се разгледуваат како одредени оштетувања на ДНА или ДНП фибрилот кои преминуваат во аберација. Велиме оштетувања на ДНА или ДНП фибрилот затоа што прекините главно се случуваат во интерфазниот период или на почетокот од кариокинезата. Каков ќе биде исходот од прекилот, дали спојувањето ќе е од типот на обновувачко или необновувачко спојување зависи од местоположбата на прекилот на ДНА молекулата.



Сл. Исход од различни прекини на хромозоми

Успешна е репарацијата кога прекилот е на едната верига и ако двете вериги се прекинати во различни нуклеотидни парови (тоа се случува кога аголот на прекилот е косо поставен на главната оска на молекулата), а кога прекилот е под прав агол и опфаќа два нуклеотида кои се со базите комплементарно поврзани, не секогаш репарацијата е успешна и често резултира со прекин.

Важна е и местоположбата на оштетувањето имајќи ја предвид структурата на еден хромозом. Најголем број од истражувањата покажале дека центромерниот регион е најчувствителниот дел од хромозомот (*lokus minoris resistentiae*), кој што и поради положбата во јадрото за време на интерфаза е поизложен на надворешните влијанија од цитоплазмата во споредба со останатите делови на хромозомот. Последиците од прекилот во предел на центромерот се различни а зависат од спецификите на овој регион на даден вид (неговата градба), од местото на прекилот и секундарните процеси. Може да резултира со реаранжирање кое ќе биде во рамките на еден или повеќе хомоложни хромозоми.

Во зависност пак од тоа дали промените се пренесуваат или не се разликуваат *стабилни* и *нестабилни* хромозомски аберации. Постои уште и *балансирана* и *небалансирана* хромозомска промена, врзана за структурата на хромозомите. Балансираната ја задржува главно масата на геномот непроменета, додека кај небалансираната промена постои дефицит или вишок наследен материјал што доведува и до промени на фенотипот.

Носителите на аберациите носат одредена опасност за своето потомство, бидејќи во текот на редукционата делба со рекомбинација и сегрегација може да се добијат и балансирани и небалансирани гамети.

Оштетувања со вирусни инфекции, со X-зраци и некои лекови (LDS, citostatici) можат да доведат до преодни, многу ретко и до трајни хромозомски аберации. Према статистички податоци 0,5-1 % лица носат големи хромозомски мутации. Процентот на аберации особено е голем кај спонтано абортирани плодови, дури 20-60 % од спонтано абортирани зародиши носат хромозомски аберации. Иако секоја хромозомска промена не води и до фенотипски промени, сепак голем е бројот на патолошките состојби во клиничката медицина кој етиолошки може да се објасни со хромозомски аберации. Значи, промените во бројот или во формата на хромозомите не се само мирна генотипска мутација, туку тие се најчесто со последици на фенотипот. Тие особи, кои носат хромозомски аберации, односно патолошки генотип, а без последица по својот фенотип се нарекуваат *мирни носители на хромозомски мутации*.

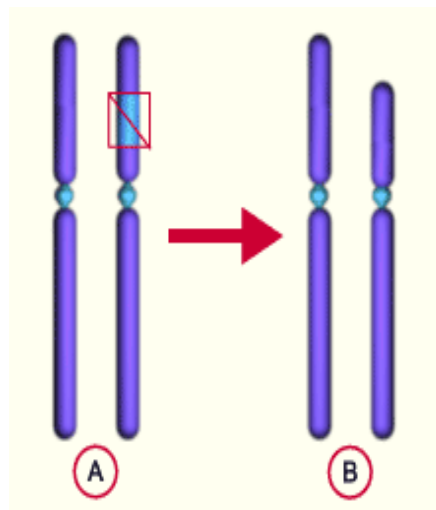
Промените (аберациите) во структурата на хромозомите можат да се детектираат (откриваат) и проучуваат со цитолошки и генетички методи. Во поново време цитолошките методи кои се користат за детекција на хромозомските аберации збогатени се со воведување на методи за диференцијално обојување на хромозомите, кои даваат можности за директна детекција на структурните преструктурирања на хромозомите.

Хромозомските аберации можат да бидат: **интрахромозомски** и **интерхромозомски**.

ИНТРАХРОМОЗОМСКИ ПРОМЕНИ

Кога структурните преструктурирања или реаранжирања се однесуваат само на одделен хромозомски пар или еден хромозом, зборуваме за интрахромозомски аберации, во кои спаѓаат: делеции, дупликации инверзии, изохромозоми, ринг хромозоми, дицентрици, ацентрици и гапови.

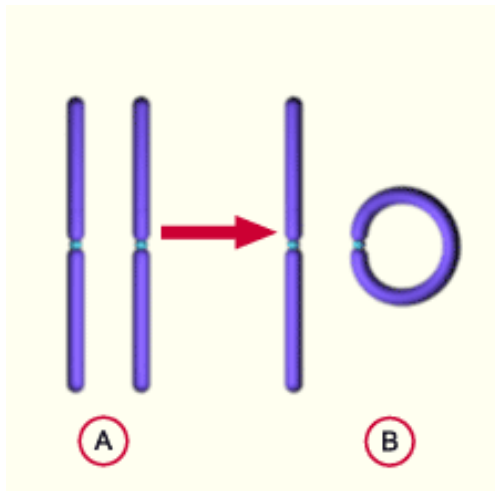
Делеции - претставуваат промени кога доаѓа до отпаѓање односно губење на одредени сегменти од хромозомот. Обично се јавуваат како резултат на две прекинувања проследени со сврзување на краевите од фрагментите и со елиминирање на делецираниот сегмент. Шематски може да се прикаже на следниов начин: во исходниот хромозом со сегмент (A-B-C-D-E) доаѓа до формирање на јамка во која се јавува двојното раскинување, после што ќе се добие делециран хромозом (A-B-E) и фрагмент (C-D) кој е без центромерно стеснување и како таков најчесто се елиминира во наредните клеточни делби.



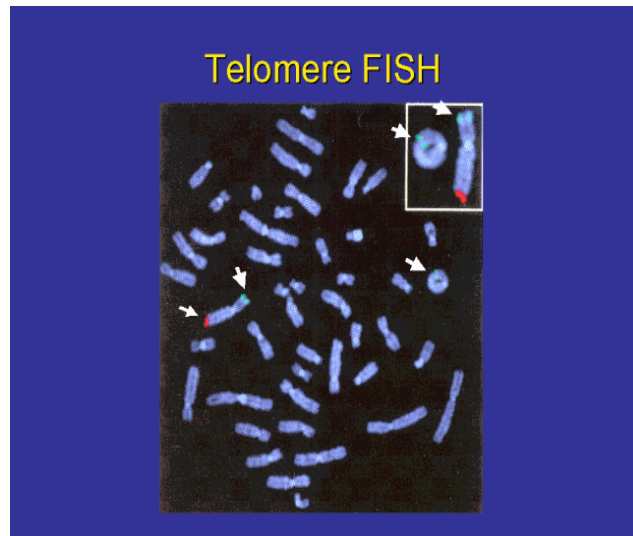
Сл. Интерстициелна делеција

Хромозомска менливоси

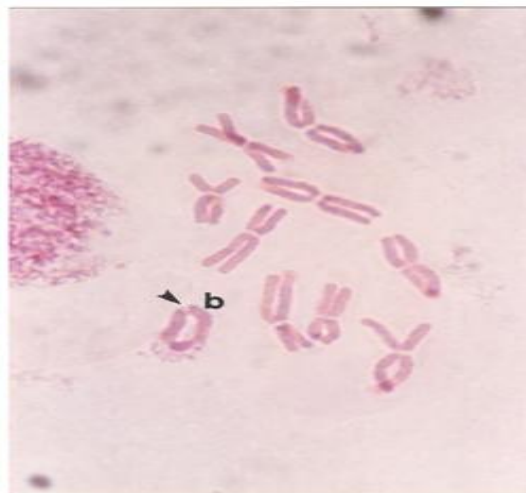
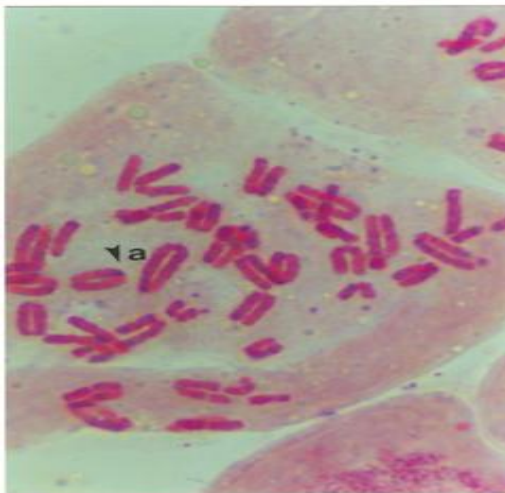
Во случаите кога се делецираат и отпаѓаат крајните, теломерни сегменти на хромозомот се добиваат терминални делеции, кои може да се и двојни. Овие хромозоми се нестабилни и често доаѓа до слепување на лепливите делецирани краеве кај нив при што се добива прстенест, ринг хромозом.



Сл. Механизам на формирање на ринг хромозом



Истите може да се формираат и без делеција со губење на теломерите и поврзување на краевите на хроматидите.



Сл. Дефектни метафазни клетки кај *Allium cepa* (хромозомски прекини и ринг хромозоми)

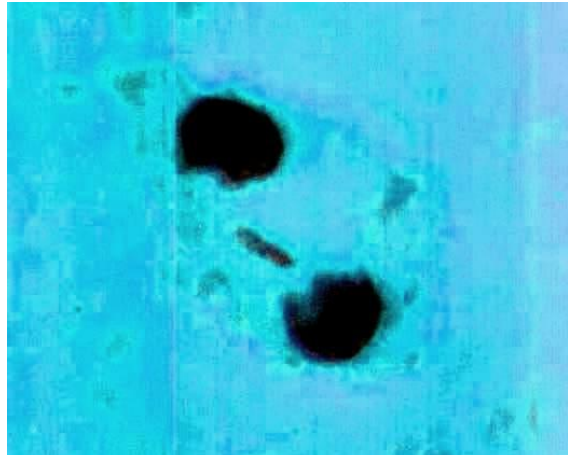
Хромозомска менливост

Терминалните делеции всушност се резултат на едно раскинување на хромозомите кога се добиваат еден хромозомски дел со центромерно стеснување кој во кариокинезата нормално се однесува, и друг хромозомски дел, фрагмент кој е без центромерно стеснување (**ацентричен хромозом**), и бидејќи како таков во анафаза не може да се врзува за структурите на делбеното вретено, заостанува во анафаза. Тој најчесто има интерна позиција во цитоплазмата помеѓу новоформираните јадра (Сл.), а во текот на наредната клеточна делба се елиминира бидејќи е акинетичен.

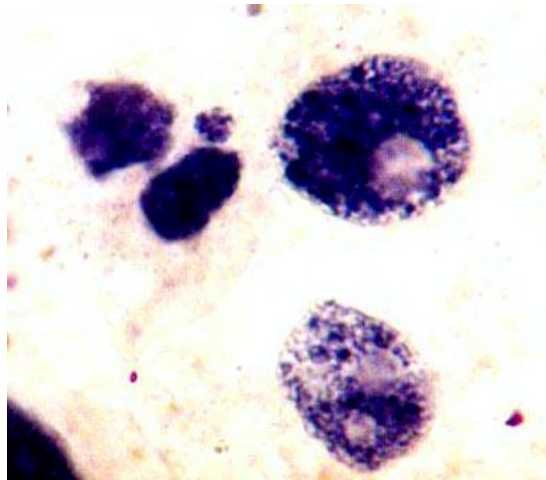
Ретко може да се појави во некои од ќеркините клетки и да формира **микронуклеус**.

Ако пак терминални делеции се јават на двата хомологни хромозома, покасно може да дојде до спојување на двата центрични дела и на тој начин обично се добиваат **дицентрични** хромозомски структури.

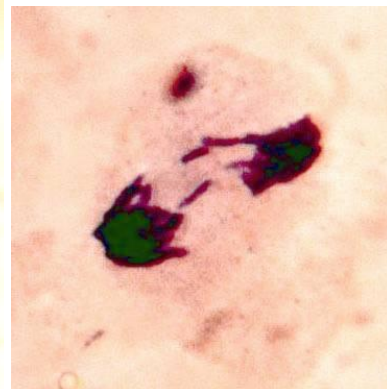
Ваквите хромозоми во анафаза-1, често образуваат т.н. анафазни мостови, кои обично се раскинуваат така да двете ќеркини клетки добијат различни по големина хромозоми, односно едната клетка добива хромозом со дуплиран хромозомски сегмент а во хромозомот на другата клетка тој дел отсутствува.



Сл. Ацентричен хромозом во телофаза

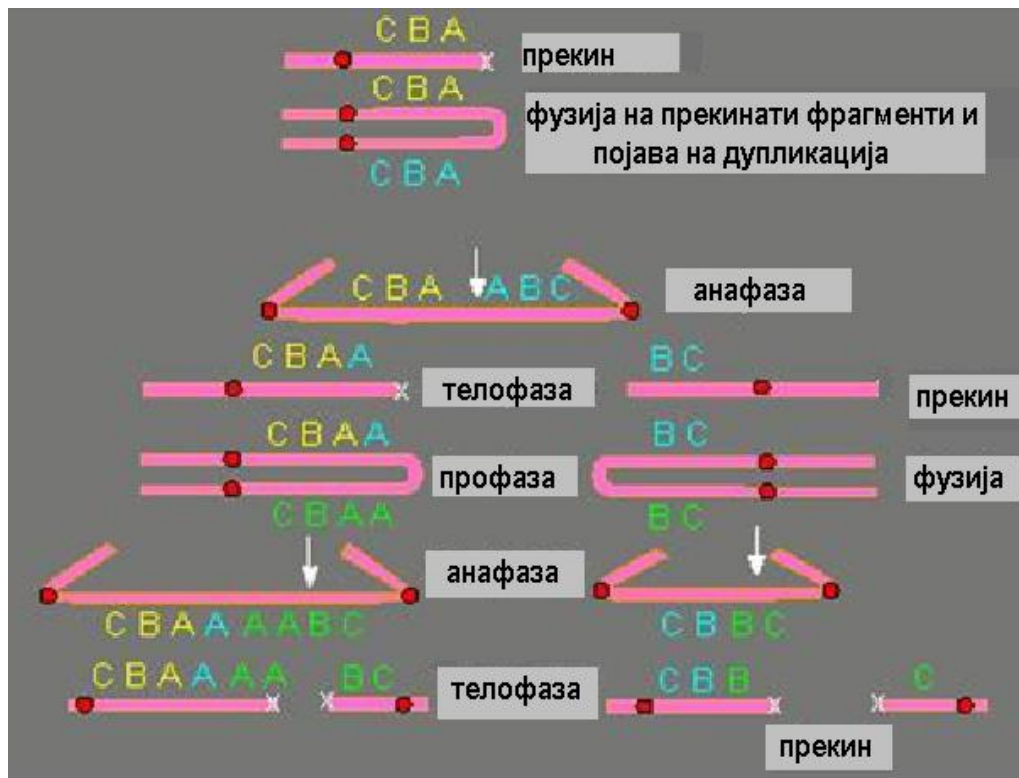


Сл. Микронуклеус во дефектна клетка



Сл. Дефектни клетки, лево-анафазен мост формиран од дицентрич;
десно-ацентрични фрагменти настанати по раскинување на мост

Слични мостови се набљудувани и во митотичната анафаза кога терминални делеции настанале на двете хроматиди.



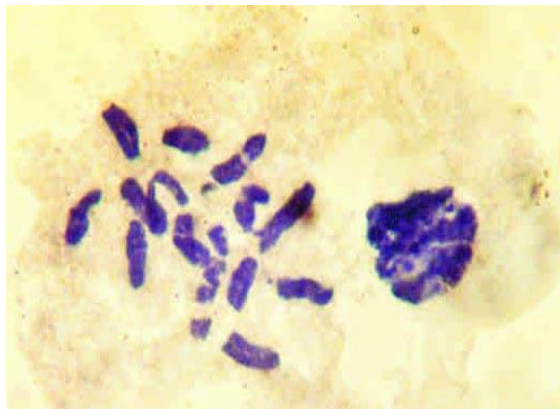
**Сл. Позициски ефекти од различни прекини на
дицентриците во анафаза и телофаза**

Кога настанала делеција само на едниот хомологен хромозом, таквата единка во однос на дадената делеција е хетерозиготна, додека пак кај хомозиготните единки, и на двата хомологни хромозома се јавува делеција. Делециите во хомозиготна состојба најчесто имаат летален ефект. Фенотипскиот ефект на делециите пред сè е условен од недостатокот на функцијата на делецираните гени, потоа од квантитативните промени на наследниот материјал и од нарушувањето на генскиот баланс.

Делециите се карактеризираат со два ефекта: генетички и цитолошки.

Генетичкиот ефект е познат како псевдодоминирање. Хетерозиготните единки по дадена делеција се хемизиготни за алелите на делецираните гени. Тоа всушност укажува дека рецесивните алели од недефицираниот (нормален) хромозом што се во сегментот кој е хомолог на делецијата, можат фенотипски да се манифестираат и покрај тоа што се во единечна доза.

Поретки се случаевите со Ependymoma тумор (заболуваат деца и возрасни) предизвикан со делеција: 46, XX, del(22)(q11), и делеција на 15 хромозом која е со различен импринтинг поради што и ефектот е различен. Ако импринтинг е преку таткото (преку геномот на спермиумот), доведува до Prader-willі синдром а ако импринтингот е преку

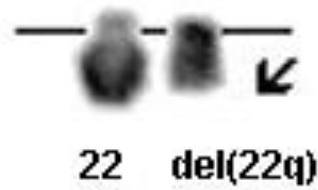


**Сл. Дефектна клетка со поголем број
хроматидни и хромозомски прекини,
(делеции и ацентрици)**

Хромозомска менливост

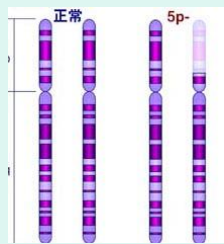
мајката (геномот во јајце клетката), се манифестира Angelman синдром.

Цитолошкиот ефект на делециите најдобро се гледа кај политените хромозоми. Бидејќи овие хромозоми се во постојана соматска коњугација, на местата каде имаме делеција од хомологниот сегмент на другиот хромозом секогаш се формира јамка.

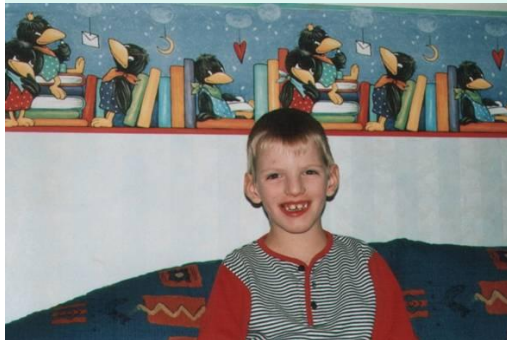


Сл. 46, XX, del(22q)

Cri du chat синдром-делеција 46,XY, 5p-

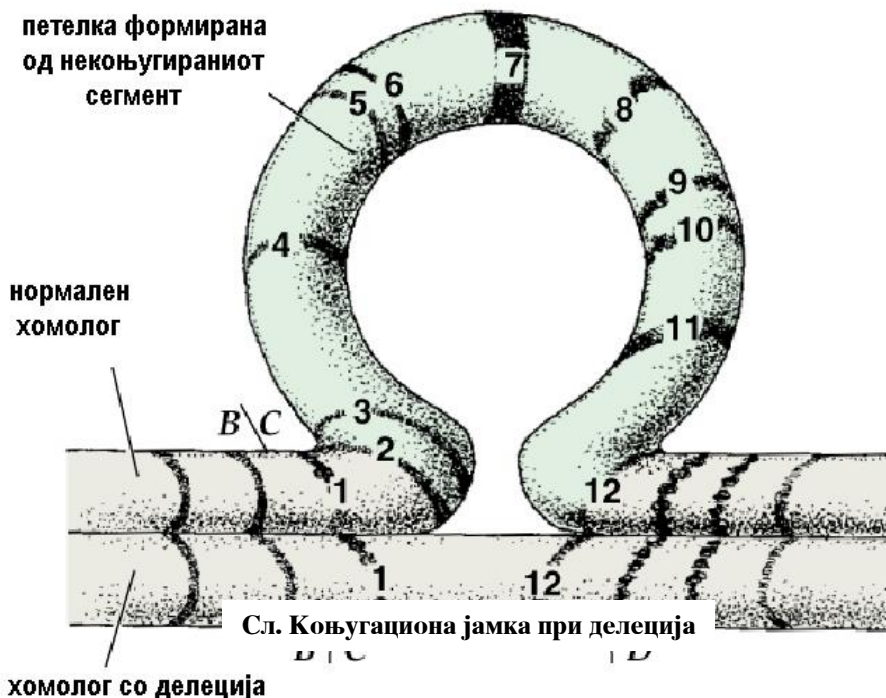


Инфантилен синдром кој се карактеризира со мачјо плачење, микроцефалија, ментална ретардација. Предизвикан е од делеција на дел од краткиот крак на 5 хромозом



Сл. Генетски ефект на една од попознатите делеции на автозоми во

коњугирани политени хромозоми



Хромозомска менливост

Псеудодоминирањето кое е сврзано со формирање на карактеристични јамки во политените хромозоми дава можност за одредување местото на даден ген а со тоа и да се направат т.н. цитолошки карти. Цитолошките карти обично даваат поточна претстава за локализацијата на гените во споредба со генетичките карти кои се прават врз база на фреквенција на кросингови.

Дуликации за прв пат се откриени и опишани од **Бриџис (Bridges 1919)** кај **Drosophila**. Постоенето на даден хромозомски сегмент повеќе од еднаш во еден ист хромозом, претставува појава на дупликација или повторување. Дуплицираните сегменти можат да бидат соседни еден до друг при што имаме т.н. **тандемна дуликација** или доколку редот на гените во дуплицираниот сегмент е обратен имаме **обратно тандемна дуликација**. Ако пак дуплицираниот сегмент се наоѓа на крајот т.е. терминално на хромозомот имаме **терминална дуликација**.

Генетичката анализа на дупликациите добива и цитолошка потврда и тоа како на метафазни така и на политени хромозоми.

Дупликација на даден ген може да се добие при т.н. **нерамномерен кросинговер** и тоа кога несестринските

хроматиди на хомологните хромозоми си разменат нееднакви, различни по должина сегменти.

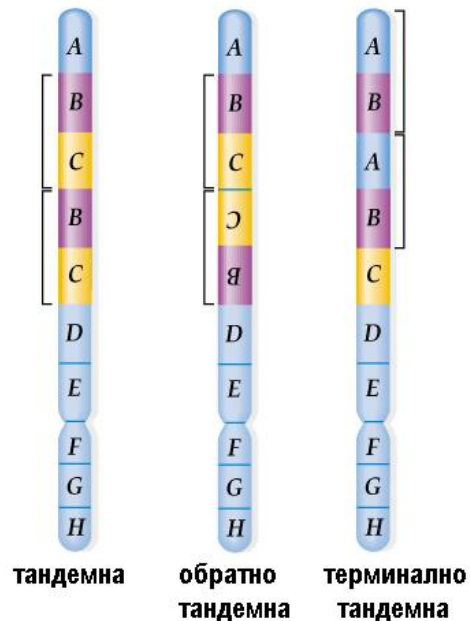
Класичен пример претставува доминантната мутација на т.н. **BAR** или **тесни очи** кај дрозофилата, која е резултат на дупликација на мал сегмент во **X-хромозомот**, односно во **X-хромозомите** на

единките со **BAR-мутација** овој дел е повторен два пати односно е дуплиран.

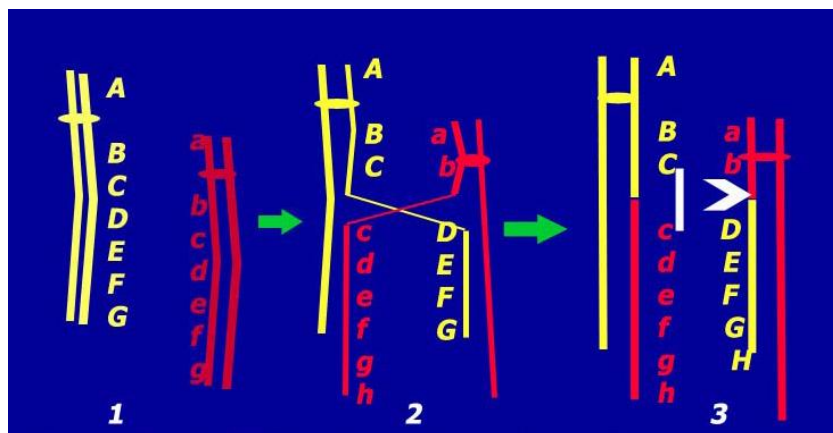
нормален хромозом



дупликации

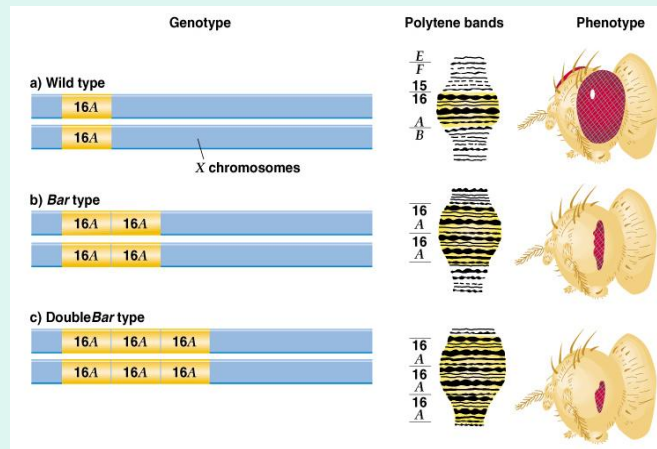


Сл. Видови на дупликации

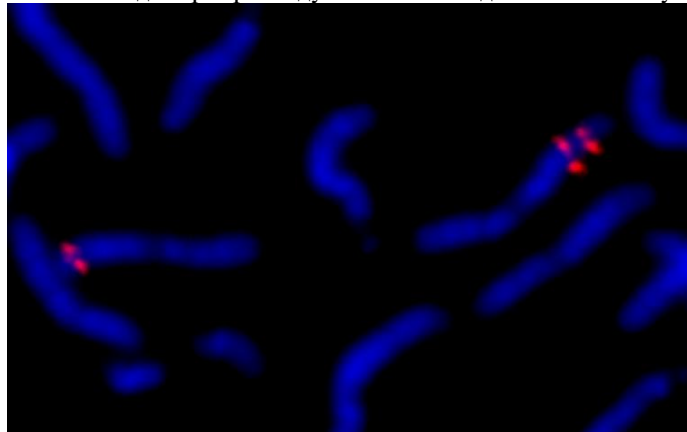


Сл. Механизам на формирање на дупликација при неправилен кросинговер

Дупликација при неправилен crossing-over кај *Drosophila melanogaster*- бар очи



Дупликациите можат да бидат во соседни сегменти на хромозомите или можат да бидат распоредени по целиот хромозом. Во еволуцијата на хромозомите големо значење имаат т.н. микроповторувања (микродупликации), кои условуваат појава на сложени гени што се составени од блокови на дивергирани дупликати на еден генски локус.



Сл. Детекција на дупликација 11q+ со FISH

Дупликациите претставуваат најважни извори за еволуцијата на нови гени односно преку нив и нивните промени се зголемува обемот и разнообразието на генетичката информација. Многу од дупликациите како и делециите се јавуваат во резултат на хромозомски прекинувања кои ги предизвикуваат најразлични мутагени агенси (физички или хемиски).

Инверзии се такви структурни промени кај кои даден сегмент во хромозомот се наоѓа во инвертирана односно обратна позиција. Овој тип на хромозомски аберации се остваруваат во резултат на две раскинувања на хромозомите при што се јавуваат два странични и еден средишен сегмент. Спојувањето на овие три фрагмента настанува така да средниот фрагмент пред да се поврзе со страничните задолжително инвертира (ротира) за 180° . Во овој случај се запазува општиот генски биланс, меѓутоа со променето место (редослед) на гените кои се наоѓаат во инвертираниот сегмент, а оваа промена пак е поврзана со промената во нивната експресија или уште позната како позициони ефект. Единките по дадената инверзија можат да бидат хомо и хетерозиготни. Додека во зависност од тоа кој сегмент инвертира, инверзиите можат да бидат: *парацентрични* и *перцентрични*.

**Хомозиготи $\Rightarrow$ ADCBEFGH $\Rightarrow$
ADCBEFGH**

инверзијата
води потекло
пред мејоза

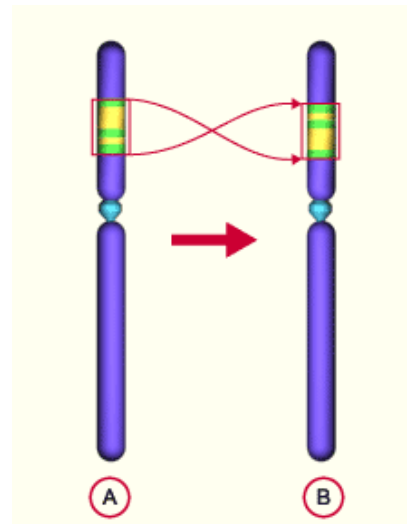
**Хетерозиготи $\Rightarrow$ ABCDEFGH $\Rightarrow$
ADCBEFGH**

нерегуларен
Crossing-over

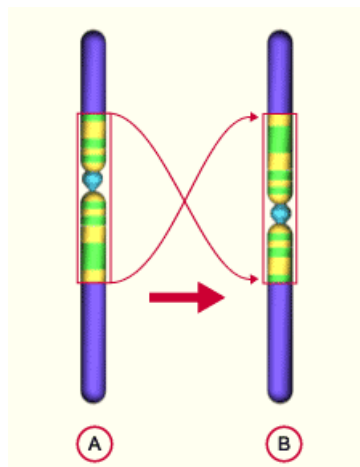
Кај парацентричните инверзии обично инвертира сегмент од едниот хромозомски крак во кој не е вклучено центромерното стеснување.

При перицентричните инверзии во инвертирчкиот сегмент вклучено е и центромерното стеснување. По правило перицентричните инверзии поврзани се со промени во морфологијата на хромозомите. Обично разликите во морфологијата на хромозомите во кариограмите при еднаков хромозомски број се интерпретираат како резултат на перицентрични инверзии.

Еден хромозом може да има два или повеќе од два инвертирани сегменти. Од друга страна пак инверзиите можат да бидат или независни или една инверзија да вклучува друга инверзија. И инверзиите се детектираат и докажуваат цитолошки и генетички.

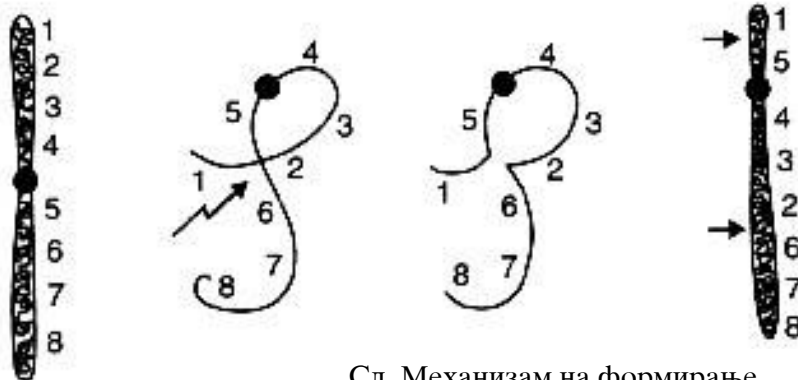


Сл. Парацентрична инверзија



Цитолошкото докажување на инверзиите најлесно е кај политените хромозоми по формирањето на карактеристичните јамки, а исто така и со примена на методите за диференцијално обојување на метафазните хромозоми

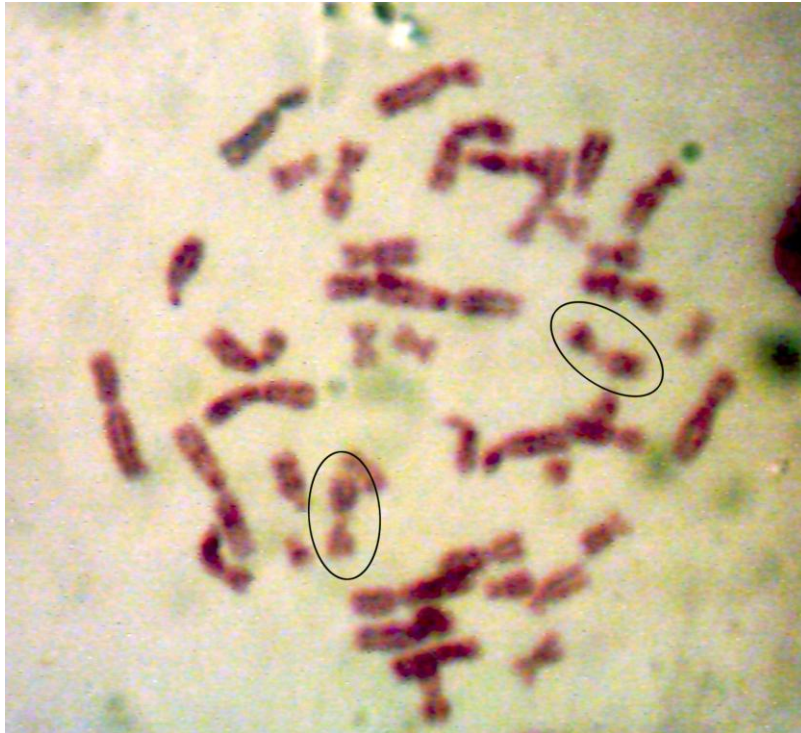
Сл. Перицентрична инверзија



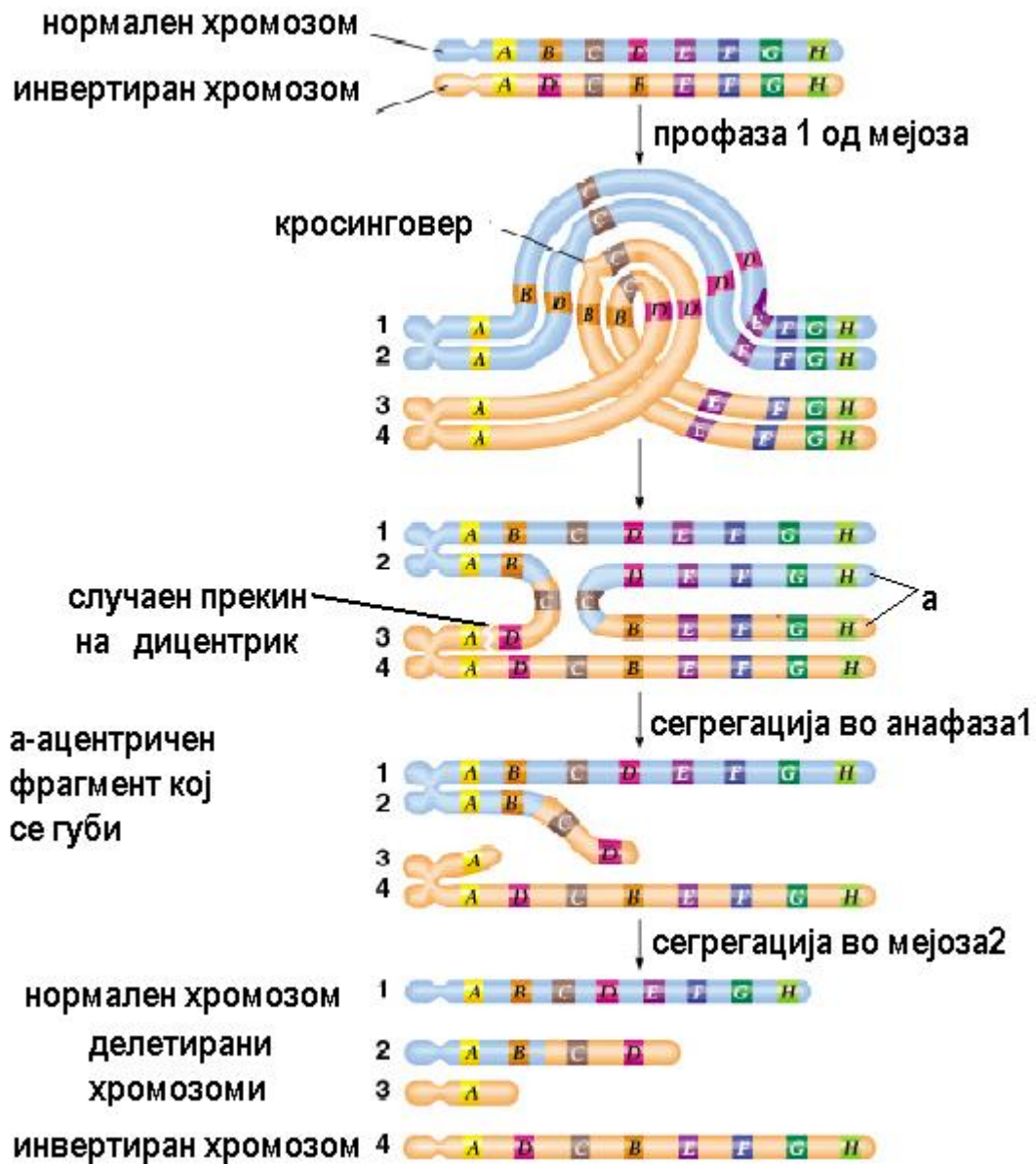
**Сл. Механизам на формирање
перицентрична инверзија**

Хромозомска менливоси

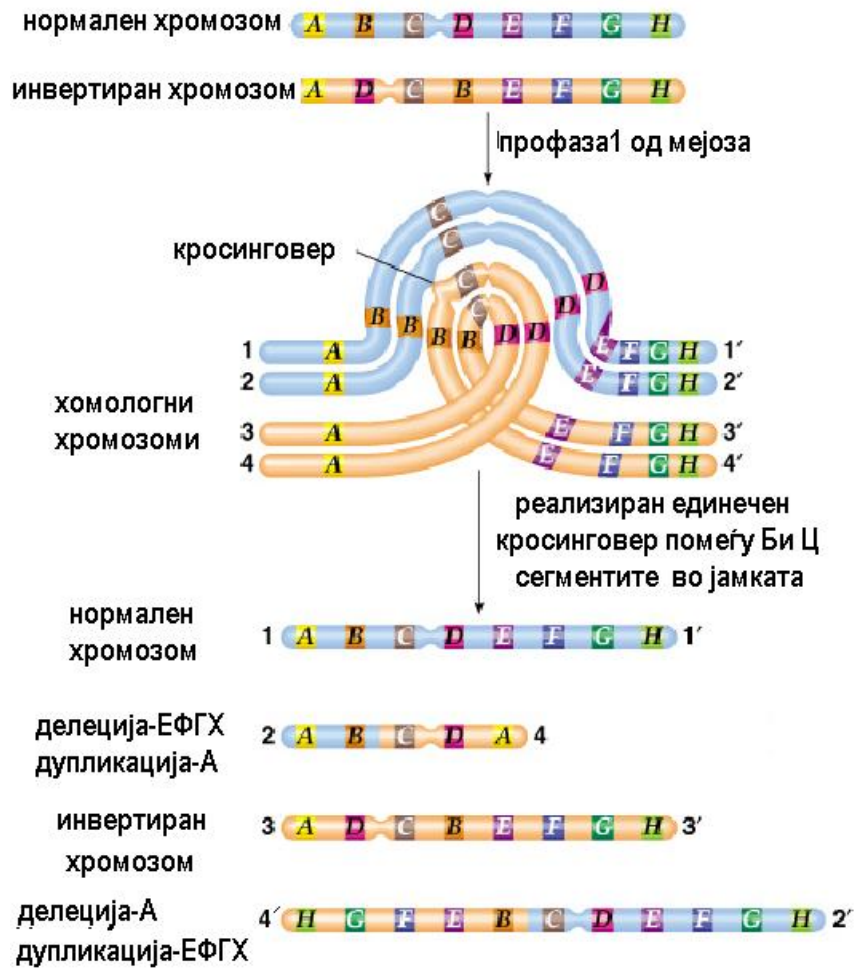
Пахитенскиот стадиум на профаза-1, исто така е погоден за докажување и проучување на инверзиите, а посебно на хетерозиготните инверзии. Постоенето на мост и ацентричен фрагмент во анафаза-1, од друга страна укажува дека во една парацентрична хетерозиготна инверзија дошло до кросинговер помеѓу нормалната (интактната) несестринска хроматида и инвертирачкиот сегмент во соодветниот хомологен хромозом. При хомозиготна инверзија коњугацијата на хромозомите се одвива нормално. Додека при хетерозиготната инверзија ако се случи единечен кросинговер помеѓу хроматидите на инвертираниот хромозом и на нормалниот хромозом, ќе се добијат хроматидни промени. Поточно секоја рекомбинирана хроматида има дупликација и делеција, така што појавата на делеција во едната хроматида која е поврзана со загуба на центромерно стеснување условува формирање на ацентричен фрагмент, додека дупликацијата во другата хроматида се гледа во појавата на дицентрична хроматида. Дицентричната хроматида во анафаза-1, формира хроматиден т.н. анафазен мост, а ацентричниот фрагмент отпаѓа во понатамошната делба на јадрото. Во резултат на ваквите промени по завршувањето на мејозата при гаметогенезата се добиваат гамети кои имаат хромозоми со делеција во еден регион и дупликација во друг регион. Позициониот ефект и супресијата т.е. инхибицијата на кросинговерот се основните генетички докази за инверзиите.



Сл. Маркиран 9^{тиот} пар хромозоми во кариотипот на човек (еден нормален субметацентрик, горе десно, и еден со перицентрична инверзија, доле лево, метацентричен)

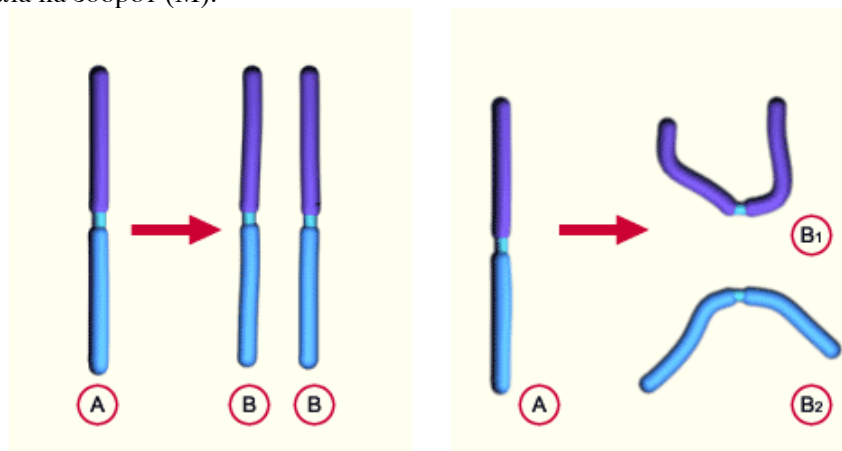


Сл. Инверзiona петелка во тек на мејоза и продукти од нормален хромозом и хомолог со парацентрична инверзија



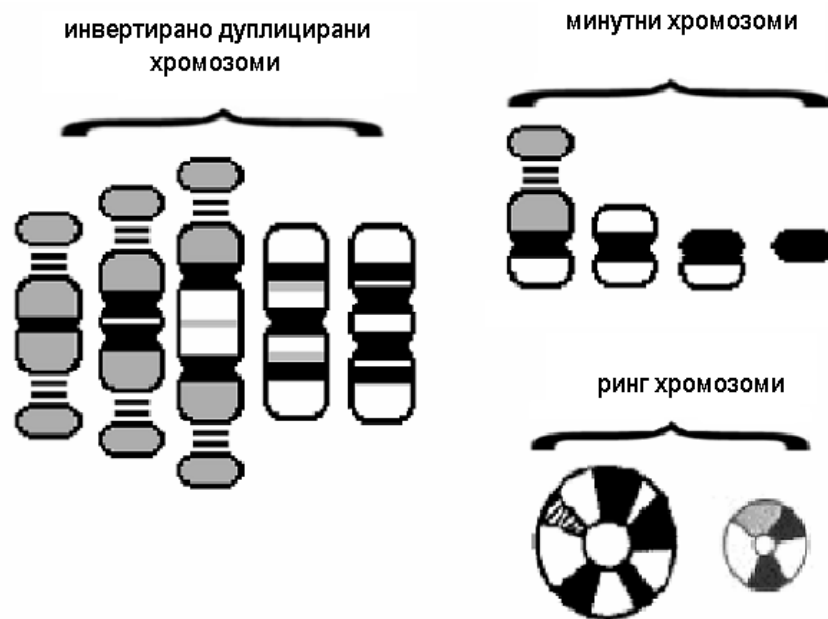
Сл. Инверзиона петелка и продукти од нормален хромозом и хомолог со перичентрична инверзија

Изохромозоми се формираат во текот на нерегуларни кариокинези кога наместо надолжно делење на хромозомите на крајот од метафаза, по грешка ќе се случи напречна поделба во предел на центромерот. Од вака поделениот хромозом се формираат изохромозоми кои имаат идентични краци и по морфологија секогаш се метацентрици во тесна смисла на зборот (M).



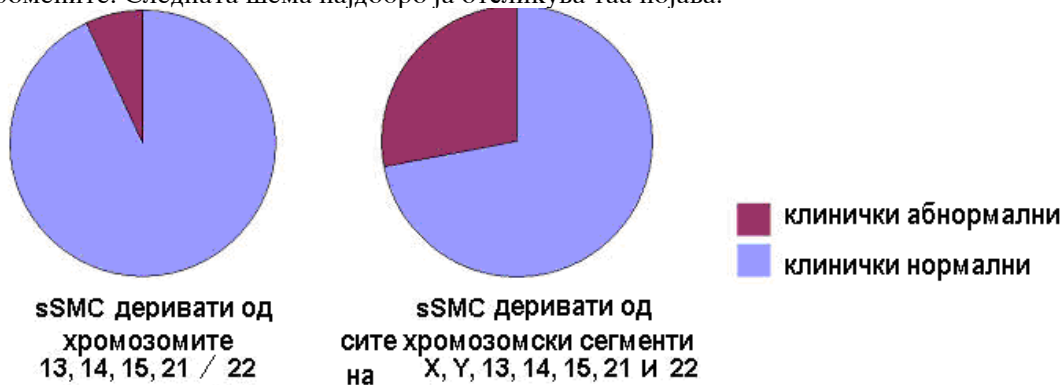
Сл. Нормална надолжна поделба на хромозомот и абнормално напречно делење и формирање на изохромозом

Секој изохромозом во исто време носи и делеција и дупликација, па доколку се формира во текот на втората мејотска делба, резултира со дефектни гамети во кои е присутен изразен дисбаланс на гените. Од тие причини понекогаш изохромозомите се означуваат и како инвертирано дуплицирани хромозоми (Сл.)



Сл. Најчести облици на деривирани (екстранумерарни) хромозоми во хумана популација во кои спаѓаат изохромозоми, минутни и ринг хромозоми

Најчести изохромозоми формираат хромозомите од D групата и X хромозомот. Ефектот од вака реаранжираните хромозоми врз фенотипот зависи од тоа кои хромозоми учествуваат во структурните промени како и тоа кои сегменти од нив се опфатени со промените. Следната шема најдобро ја отсликува таа појава.



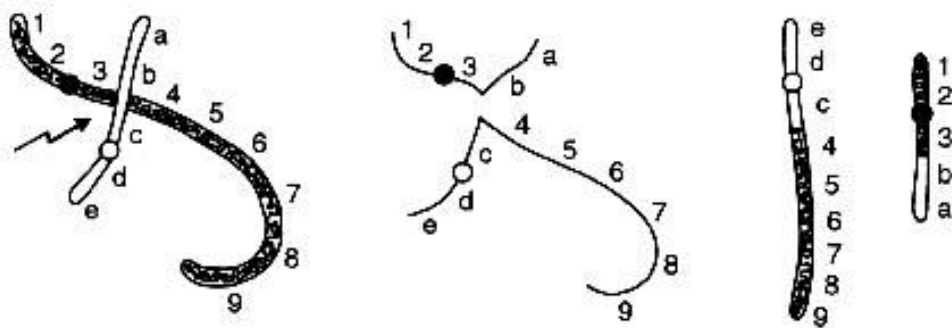
Гап (gap) е посебен тип на интрахромозомска структурна промена во која не доаѓа до калсична делеција или прекин во континуитетот, но се случува редуцирање на наследниот материјал во определен регион од хромозомот. На светлосна микроскопија се уочува како посветол регион по должината на хромозомот што при обично обојување лесно се детектира. Гаповите се опишани и најдобро проучени на хумани хромозоми а се среќаваат кај некои генски условени патологии (Bloom-ов синдром и Fanconi-ева анемија).

ИНТЕРХРОМОЗОМСКИ ПРОМЕНИ

Сите промени во структурата на хромозомите кои опфаќаат два и повеќе нехомоложни хромозоми или хромозомски парови спаѓаат во групата на интерхромозомски структурни промени.

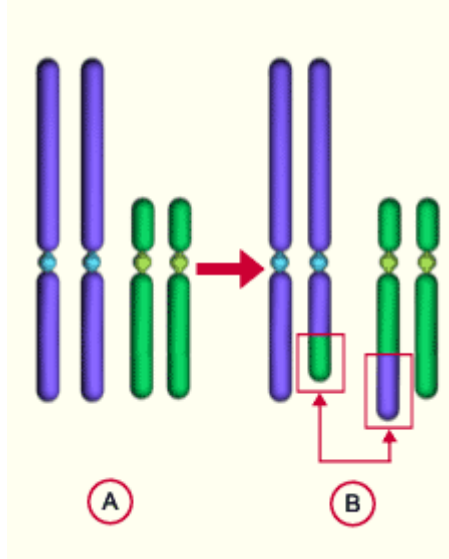
Транслокација претставува хромозомска аберација која се јавува како резултат на размена на сегменти помеѓу два нехомоложни хромозома. Во зависност од начинот на распределбата се разликуваат повеќе видови на транслокации:

1. Реципрочна транслокација има кога по настанати прекини на два различни хромозоми реципрочно се изменуваат прекинатите делови и се поврзуваат.
2. Нереципрочна транслокација е пренесување на еден фрагмент од хромозомот на друг нехомоложен хромозом
3. Robertson-иева транслокација - во потесна смисла подразбира замена на хромозомски сегменти помеѓу два акроцентрични хромозоми

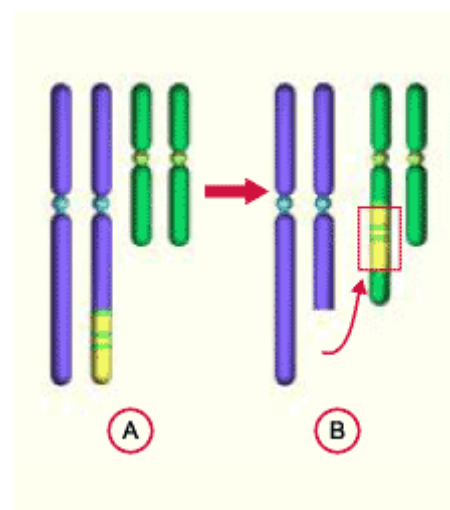


Сл. Механизам на формирање на транслокација

Транслокациите можат да бидат уште и симетрични (еуцентрични), кога секој хромозом после транслокацијата има центромерно стеснување или асиметрични (анецентрични), кога се добиваат дицентрични хромозоми и ацентрични фрагменти и да се јавува во хомозиготна или хетерозиготна состојба.



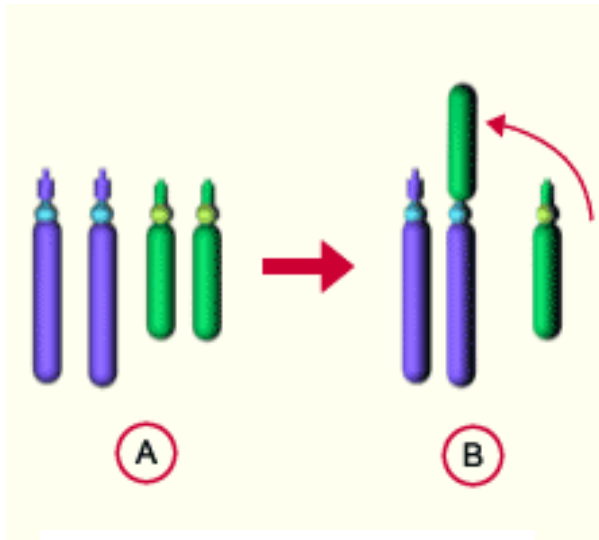
Сл. Реципрочна транслокација



Сл. Нереципрочна транслокација (инсерција)

Фузија на хромозомите - Резултатите од поновите испитувања укажуваат дека постојат три типа на хромозомски фузии и тоа: *центрични*(=*центримерни*); *теломерно-центрични* и *теломерни*.

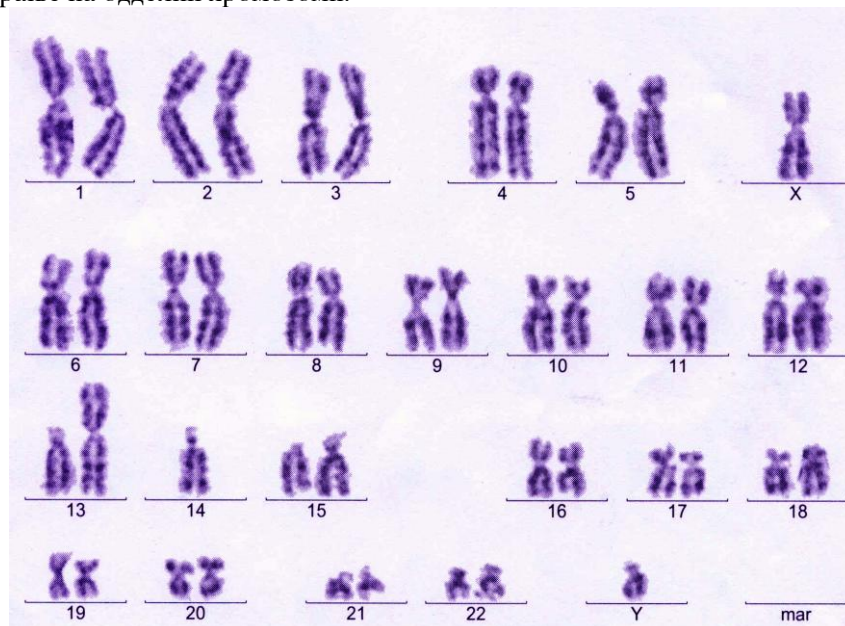
При центричната фузија од два акроцентрични хромозоми се добива еден двокрак и тоа најчесто метацентричен или субметацентричен хромозом. За прв пат овој тип на хромозомска абериација е опишан од Robertson кај скакулците и затоа е позната како Robertson-иева транслокација а подоцна е потврдена со многубројни примери кај други животински и растителни организми. Се наведуваат три можни механизми кои условуваат појава на Robertson-иева транслокација и тоа:



Сл. Robertson-иева транслокација

- 1) Реципрочна транслокација со елиминација на еден од центромерните стеснувања со мала количина на перичентромерен хроматин.
- 2) Со раскинување на центромерот и фузија на центромерите
- 3) Со раскинување на кусите краци од акроцентричните хромозоми и фузија на центромерите.

Спојувањето на два хомоложни хромозома во еден, претставува посебен вид на транслокација, која се означува и како структурно реаранжирање во рамките на еден хомоложен пар. Меѓутоа, независно од механизмот крајниот резултат е добивање на еден хромозом место два, што условува намалување т.е. редукција на хромозомскиот број, а со задржување на целокупниот хроматински материјал. На овој начин имаме структурно реаранжирање на одделни хромозоми.

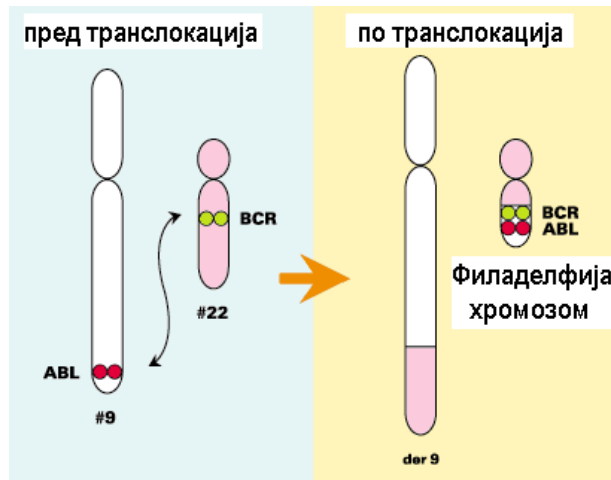


Сл. Парцијална моносомија, како последица на структурна абериација, транслокација 45, XY,-13,-14, t(13q 14q)

Во текот на интерхромозомските структурни абериации всушност одредени гени се транслоцираат односно префрлуваат на сосема друг нехомоложен хромозом и при тоа се вклопуваат во друга сврзана група. Од тие причини главниот генетски ефект на транслокациите е во менувањето на сврзаните групи. Единките хетерозиготни по дадени транслокации ги задржуваат новите генски комбинации и ги пренесуваат во потомството. Опишани се повеќе од 40 транслокации при кои доаѓа до активација на онкогени и тоа најмногу кај леукемии, лимфоми, тумори и др.

Хромозомска менливост

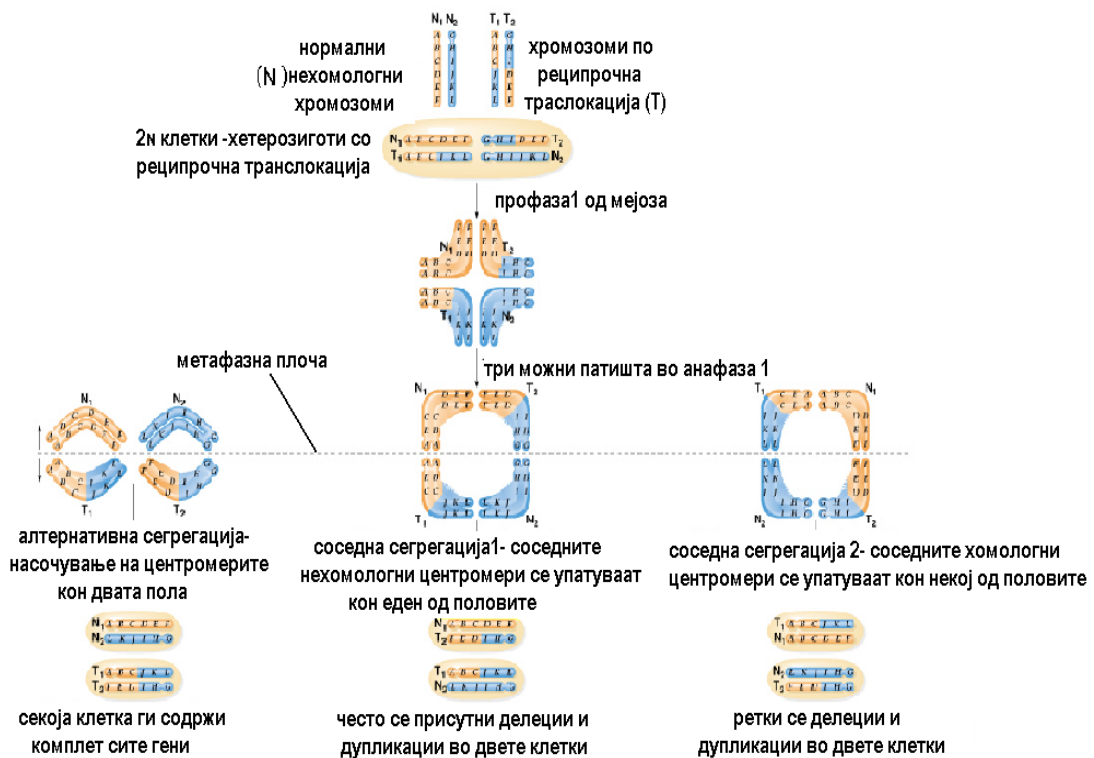
Транслокацијата t(9;22) се поврзува со CML (хронична миелоидна леукемија) а t(15;17) со премиелоцитна леукемија тип M3. При структурната промена доаѓа до формирање на хибридна ДНА (ABL/BCR ген), која пак условува појава на химерен протеин со изменета функција, кој се јавува како причина за малигна трансформација на клетките.



Сл. Шематски приказ за формирање на Philadelphia хромозомот

Во други случаи транслокацијата го преместува прото-онкогенот од силен промотор кој припаѓа на друг ген при што неговата зголемена активност го претвора во онкоген и тој влијае на зголемената пролиферација на клетките. На пример

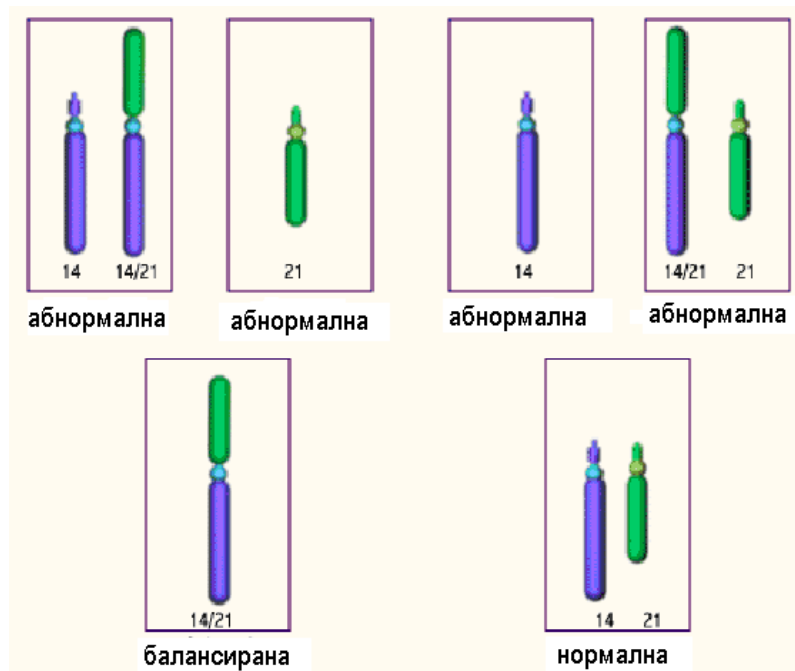
транслокацијата t(8;14) кај Burkitt lymphoma и t(14;18) во B-cell lymphoma. Онкогенот има доминантен ефект врз клетките, а тоа значи кога е активиран доволан е мутација само во едниот ален на генот за да го промени фенотипот на клетката од нормален во малигнен. (Thompson&Thompson) Транслокациите се докажуваат со генетички методи преку отчитување на промените во сврзаните групи и нарушувањето на генскиот баланс во зиготот. Цитолошки транслокациите се докажуваат преку мејозата бидејќи транслираните хромозоми меѓу себе не конјугираат како биваленти туку како тетраваленти. Хетерозиготни по дадена транслокација хромозоми, во профазата I образуваат т.н. крстовидни структури, бидејќи хомологните локуси се наоѓаат во нехомологни хромозоми (Сл.).



Сл. Конјугирање на нормални хромозоми и нивни хомолози со реципрочна транслокација во текот на мејоза . Продукти од истиот мејотски циклус

Хромозомска менливост

Со процесот на терминализацијата на хијазмите од овие структури се добиваат карактеристични прстеновидни структури (Сл.). Формирањето на прстенеста структура од четири хромозоми во дијакинеза претставува главен аргумент (цитолошки доказ) за постоење на хетерозиготна транслокација. Како резултат на хетерозиготната транслокација со карактеристичните мејотски структури, 3/4 од продуцираните гамети се стерилни.



Сл. Типови на гамети кои се добиваат при хетерологна транслокација 14/21

Од ова се заклучува дека генетичката карактеристика на транслокациите претставува промена на сврзаните групи, која пак условува појава на позиционен ефект и намалена фертилност односно зголемена стерилност.

Постоењето на овие аберации има голема улога во еволуцијата на кариотипот. Усовршувањето на методите за диференцијално обојување на хромозомите во последниве години дава можности да се откријат и теломерно-центричните (=центромерните) и теломерните фузии.

Пример: Теломерно-центромерните фузии се откриени и проучени кај некои мајмуни, гризачи (глодари) и др. Додека со компаративно проучување на кариотипот од човекот и шимпанзото откриени се теломерни фузии, односно вториот хромозомски пар од кариотипот на човекот е добиен со теломерна фузија на субтелоцентрични хромозоми, кои преставуваат (13) и (17) пар од кариотипот на шимпанзото. Теломерни фузии откриени се и кај некои гризачи (глодари) и др.

Сл. Компаративен распоред на бендови кај хумани хромозоми и шимпанзо

